

在器官芯片千亿级“蓝海”探索新模式

■本报记者 陈彬

把人体器官“微缩”进几厘米的透明的芯片中,看着薄膜、导管在其中纵横掉阖……在“芯片”上造“器官”,这一此前在科幻片中才有的情节如今已在生物学领域变成现实。

近日从东南大学传来消息,国内医药企业恒瑞医药研发的一款新药“HRS-1893 片”获批开展临床试验。该新药拟用于治疗肥厚型心肌病以及心肌梗厚导致的心力衰竭。这是国内首款使用心脏器官芯片数据获批临床试验的新药。

什么是“器官芯片”? 这款新药的研发又与东南大学有何联系?

千亿级的“蓝海”

“简单说,人体器官芯片就是通过干细胞、生物材料、纳米加工等前沿技术的交叉集成,在人体外构建一套器官的微生理系统,用以模拟人体不同组织器官的主要结构功能特征和复杂的器官间联系,从而预测人体对药物或外界不同刺激产生的反应。”接受《中国科学报》采访时,东南大学生物科学与医学工程学院院长顾忠泽介绍说。

作为一项变革性生物医学技术,器官芯片的概念自 2010 年被提出后,便受到世界各国的广泛关注。美国哈佛大学、强生等诸多研究机构和企业竞相参与研发。

彼时,顾忠泽却正处于职业生涯的一个“瓶颈期”。

“当时,我正在和医疗机构合作,从事生物人工肝的研发。”顾忠泽说,一个偶然机会,他读到一篇关于器官芯片的文章。

顾忠泽眼前一亮。“从原理上看,生物人工肝和器官芯片的技术有很多相通性。”他解释说,前者要做一个很大的装置,而肝脏芯片只需要做一个小小的“生物人工肝”。器官芯片可用于评价相关药物是否有效以及是否对人体产生毒性,应用场景和产业价值巨大。

“以前生物人工肝只做短期的生命支持,而器官芯片不仅可以针对不同器官进行模型构建并用于药物研发,还可以针对环境中的有毒、有害物质进行评价。这是一个很大的产业。”

事实证明了顾忠泽的预测。近年来,器官芯片的应用领域变得越来越广,甚至涉及整个生命领域。生命领域中几乎所有研究都避不开动物实验



研发人员在器官芯片中构建器官模型。受访者供图

环节,这一环节会花费大量的人力和财力。如果使用器官芯片,便可以大大减少相关成本。

顾忠泽说,在医药研发领域,目前备受关注的人工智能+医药,更多是用于加快药物候选化合物的生成。但后续的实验流程依旧没有改变,仍需动物实验和临床试验,而后两者才是消耗时间和金钱最多的环节。

“如果可以应用器官芯片替代后两个环节,那么成本将大幅降低,效率将大幅提升。”顾忠泽意识到,器官芯片背后有广阔的应用前景,于是开始全力攻关相关技术难题。

2017 年初,苏州市高新区、东南大学和江苏省产业技术研究院三方共建的东南大学苏州医疗器械研究院正式成立。在成立之初,该研究院便瞄准了器官芯片这个千亿级的“蓝海”市场,并引入顾忠泽带领的器官芯片项目团队。

经过 4 年的前沿技术验证和产业化开发后,器官芯片项目顺利完成各项预期研发目标,在高精度跨尺度三维打印、功能性细胞外支架材料、人工智能算法等关键核心技术环节实现了自主可控,研发进展与美国、欧洲相关团队齐头并进,且部分领域居于国际领先水平。

新模式打造新企业

2021 年,东南大学苏州医疗器械研

究院跨出关键一步。在东南大学、江苏省产业技术研究院及苏州高新区的支持下,器官芯片项目采用“团队+技术”整体转移的模式开展成果转化,成立了江苏艾玮得生物科技有限公司(以下简称艾玮得生物)。

顾忠泽告诉《中国科学报》,研发进入一定阶段后,学校已很难提供合适的产业化环境,成立公司是顺理成章的事。

在他看来,人才培养、科学研究和社会服务是高校的三大职能。校内科研人员完成了原始创新并确立了核心技术,但核心技术如何转化成稳定、持续供给的优质产品,这一问题在高校内很难解决。

正如艾玮得生物总经理沙利烽所说:“产业化最根本的是要解决实际问题。器官芯片不仅要有很好的技术,还需要和医院、药企等深入合作。闭门造车很难做出真正让市场接受或满意的产品。”

值得一提的是,艾玮得生物是江苏省产业技术研究院和苏州高新区采用“拨投结合”模式成立的一家典型企业。江苏省产业技术研究院院长刘庆在接受媒体采访时介绍,所谓“拨投结合”,就是依托财政资金支持,先以科技项目立项拨发资金,帮助团队承担早期研发风险,在项目进展到可以进行市场融资时,再将前期的项目资金按市场价格调整为投资。

顾忠泽认为,该模式可以在高校科研成果转化的前期提供巨大支持,“推进引领性科技成果跨越‘死亡之谷’”。

正是在各方政策的支持下,尽管成立仅两年,艾玮得生物已经拥有了器官芯片设计/加工、细胞外支架材料制备、类器官自动化培养、多模态成像及人工智能数据分析等一系列关键核心技术,并成为目前国内唯一一家能够提供全套解决方案的类器官与器官芯片公司。而此次新药“HRS-1893 片”获批,正是其研发能力的具体体现。

专业的人做专业的事

从预见应用前景到投入研发,再到成功产业化,顾忠泽的成果转化之路似乎走得十分顺利。然而,当《中国科学报》记者请他介绍经验时,顾忠泽却说,他不太鼓励高校教师直接做产业化这件事。

“术有专攻,业有所长。”他说,绝大部分高校教师并不擅长和市场打交道,遑论进行商业运作。在这方面,更好的方式是让专业化的商业团队来做成果的产业

化。

也正因此,作为艾玮得生物首席科学家,顾忠泽并不负责企业的运营。“2014 年,东南大学和江苏省产业技术研究院联合成立了生物材料与医疗器械研究所。这个研究所的主要任务就是将大学的科技成果进行转化应用。”他说。

2017 年,研究所落户苏州高新区。从那时起,这支队伍先后孵化了 70 多家企业,艾玮得生物也是由这支专业队伍孵化成功的。

该公司是长三角国家技术创新中心体系中,首个由体系内研究所从头培育并达到国内领先的创新科技公司。

“江苏省产业技术研究院针对科技成果转化所建立的模式非常好。”顾忠泽告诉记者,正是因为有这类专门进行科研成果转化的团队和机构,高校科研成果才能更好地进行孵化。“这比高校教师‘单打独斗’强得多。”

“人体器官芯片崛起的动力是生命科学领域快速发展产生的强烈需求,从前期的积累到形成越来越多的应用,这是一个不断发展的过程。相信在不久的将来,越来越多的研究人员会借助器官芯片技术,在药物研发、精准医疗、环境评估、航天航空甚至美容等领域迎来新突破。”顾忠泽说。

视点

近期,广西壮族自治区审计厅披露的一份工作报告引发热议。报告称,广西审计厅对 9 所区管高校 2020—2022 年度财政补助高校专项资金管理使用情况开展审计后发现,其中一所高校累计获得财政投入科研经费 1.79 亿元,实施科研项目 702 个,仅有 5 个项目成果实现市场转化;而另一所高校的上述数据分别是 1.31 亿元、862 个、0 个。

直观上看,这些信息表明,一些高校的科研项目没能实现成果转化与产业化,投入很大、产出很少。但实际上,对这些表面现象进行解读时需要一分为二,不能“简单、粗暴”。

不能简单用数据对标科研产出效果

其实,这种现象在业内并不少见。中国科技评估与成果管理研究会等编著的《中国科技成果转化年度报告 2022 (高等院校与科研院所篇)》显示,2021 年,1478 所高校以技术转让、许可、作价投资方式转化科技成果近 1.9 万个,合同总金额约 129.8 亿元。计算下来,平均每所高校的合同数量近 13 项,合同金额约 878 万元。相较于每所高校成百上千的教师团队与每年上亿元的科研投入,成果转化数量及合同金额明显偏少。

然而,对这些现象的分析却不能简单化。一方面,不能直接用这些数据来对标科研产出效果。首先,高校有大量科研项目属于基础研究、人文社会科学研究,不适合产业化,但不代表这些研究成果没有意义;其次,很多应用研究、技术开发与产业化成果进行转化需要较长时间,短期内还统计不到真实的转化情况;再次,高校大部分技术合同是以技术开发、咨询、服务等方式实现,而不是将科技成果直接转让、授权许可。所以,用以上数据概括科研成果有效贡献的一面。

另一方面,目前我国高校科研成果转化水平不佳是不争的事实。相比国外,中国高校专利多,但实际应用价值小。即便是已经签订了专利转让合同的,往往真实目的不是转让专利技术,而是转让专利证书,仅用于受让企业申请优惠政策或其他非技术用途。

“五唯”现象严重是根本原因

高校拥有优质的科研设施和科研队伍,科技创新条件优越,然而产生的成果可供产业化的很少,真正转化成产品与商品的则更少。究其原因,在于我国高校人才评价制度中的“五唯”现象(唯论文、唯帽子、唯职称、唯学历、唯奖项)严重,工作导向出现问题,造成大量科研资源浪费。

推行代表性科技成果评价机制是破除“五唯”的有力举措。但是,真正实行代表性科技成果评价机制并将评价结论用于人才考核的高校却很少。

这有多方面原因。第一,代表性科技成果评价的标准与方法缺失,高校缺乏可参考的、系统的工作依据,无法高效开展人才代表性科技成果评价工作。第二,代表性科技成果评价中的关联评价指标及其权重较难确定与量化,难以保证其公平、公正与合理。第三,评价人员若未经大量的专业训练,即使行业知识与技术能力对口,也难以确保评价结论的专业性与准确性。第四,评价工作量大、成本高,增加了推行代表性科技成果评价机制的难度。

让“指挥棒”发挥作用 还需从实际出发

科技成果评价是高校成果转化中的“指挥棒”,要使其真正发挥作用,还需从实际出发。

首先,应建立统一标准,明确评价依据。今年 8 月,中国科技评估与成果管理研究会发布团体标准《高校人才代表性科技成果评价指南》。该标准将科技成果分为基础研究、应用研究、技术开发、软科学研究、技术转移与推广等 5 类。不同类型的研究成果,评分规则不同。

例如,基础研究成果评价指标主要是科学发现程度、代表作影响力、同行评议、贡献与作用等,加分项主要在于获得专利、突出贡献与作用。而对于技术开发成果,评价指标主要是技术水平、推广应用、经济价值等,加分项主要是技术转让与许可、作价投资,以及之后产业化产生经济收益的金额及到账情况,相关专利、论文、所获奖励等并不能直接得分。前者以科学价值、学术影响力作为衡量重点,后

1.31 亿元投入 为何成果转化为零

■夏文勇

者则以技术价值、经济价值、转化情况作为衡量重点。

其次,应利用信息化工具进行评价。传统的会议评价需要评价人员、咨询专家和被评人员来到现场,程序多、效率低、成本高;现场查阅外部文献及独立思考的时间少,给出的评价意见信息量相对有限,加上评价意见责任主体不清,造成评价结论质量往往不高。相较而言,利用评价信息系统可有效克服上述弊端,确保评价过程规范、快捷,评价结论准确、丰富。

在此,建议国内高校推行标准化代表性成果评价试点,在实践中不断完善评价标准与信息系系统。由于代表性科技成果转化涉及科研、成果转化、人事、信息化、财务等众多部门,领导的重视、推行组织的建立、相关配套制度的制定等十分重要,需要试点单位认真对待并践行。

欠缺有影响力的全国性技术市场平台

成果转化能力不足也是造成成果转化效率不高的重要原因。近年来,为促进成果转化,国内各高校纷纷设立专职机构。据调查统计,2021 年全国 3649 家高校院所中,自建技术转移机构数量为 871 家。总体上,技术转移体系逐步得到完善,但实际效果似乎并不理想。

除了高校内部可供转化的高价值科技成果不多外,造成成果转化不理想的原因有多方面:一是专职机构领导能力不太胜任,二是内部激励机制不强,三是高校并不擅长市场化工作,四是技术转移机构太多,反而分散了市场资源。

众所周知,一项技术转移活动可能涉及成果供给、技术需求、法规政策、小试中试、成果评价、知识产权、税收与财务、商务、合同、科技金融、检测认证等。高校作为科技成果供给方,并不适合供集整合上述所有专业人才的庞大队伍,更不适合自身组建与运营独立的技术转移市场。

在市场化、标准化、信息化、智能化越来越成熟的今天,如果仍寄希望于广大高校设立技术转移运营机构,或者依靠奖励广大教授专家下基层自行寻找需求并实现成果转化是不切实际的,会带来大量新的资源浪费,事倍功半。

高校应该做的是对科技成果科学、合理地分类分级,辅之必要的科技成果转化应用和团队等相关信息,寻找并链接到一个合适的全国性技术市场平台,以便技术需求方检索、了解、匹配与对接,在成果转化过程中找到所需的各种专业服务。

目前,我国还缺少这样一个专业、权威、成熟的成果转化大平台。这个大平台培育的前提是不能人为将现有的科技资源碎片化分割。唯有建立起这种既能链接全国又有一定独立性的转化体系,高校成果转化能力建设才能事半功倍,成果转化的种种问题方可迎刃而解。

(作者系北京大学南昌创新研究院院长助理)

“小齿轮”里写“大文章”

■本报记者 沈春蕾 通讯员 王一凡

炎炎夏日,扬州大学机械工程学院先进制造实验室里一派火热景象。该院机械工程专业大四学生蒋凯佳和他的科创团队成员们主动申请留校,利用暑假时间开展他们最新的科创成果——“新型螺旋齿线圆柱齿轮”的迭代升级研究。

“为推动科研成果落地转化,我们团队与扬州力创机床有限公司进行产学研合作,目前已完成初代产品的研发和市场应用。”蒋凯佳告诉《中国科学报》,产品的关键指标接近国际先进水平,填补了相关领域的空白。”

近日,这支科创团队又收到一则好消息,由团队成员共同完成的一篇论文已被《机械工程进展》录用。这是该团队在新型齿轮相关研究领域发表的第 2 篇 SCI 论文。在近一年的研究中,团队已申请发明专利 10 多项。

一个本科生科创团队何以有如此高的产出?他们成功的背后有怎样的故事?

在“小齿轮”里找科研课题

齿坯安装定位、启动数控程序、高速切齿……每天早上 8 点多,在扬州力创机床有限公司的生产车间里,蒋凯佳带着几名同学“工友”就开始了当天的新型螺旋齿线圆柱齿轮制造工作。

这种新型齿轮由蒋凯佳带领的科创团队在科创导师、扬州大学机械工程学院教授宋爱平和讲师朱林的指导下,历时两年自主研发而成,具有啮合性能好、重合度大、承载力强、安装精度要求低等优点,可广泛用于风电增速齿轮箱、高铁列车驱动装置等众多设备。

圆柱齿轮是众多齿轮中的一种,广泛应用于自动化、航空、汽车、机床等行业。

蒋凯佳告诉《中国科学报》,“我们团队在前期实践调研中发现,虽然目前市场上的圆柱齿轮加工技术已经相对成熟,但仍存在一些问题,例如直齿轮传动性能较差、斜齿轮传动存在轴向分力、人字齿轮加工复杂,而圆柱齿轮易产生啮

合偏载,导致应力集中,易造成断齿。”

“科学研究就是要发现真问题,真解决问题。”在实践中发现的问题激起了科创团队成员强烈的好奇心。2020 年以来,在宋爱平和朱林的指导下,蒋凯佳等 4 名本科生在传统圆柱齿轮的加工改良方向上进行科研攻关。

从“停滞不前”到“柳暗花明”

“圆柱齿轮的齿线能否是弧线?”“弧线圆柱齿轮该如何加工?”“如何将弧线圆柱齿轮的优势进一步放大?”……

在一次次“头脑风暴”和调研试验后,科创团队首次向导师提出了“新型弧齿圆柱齿轮”的研究方向。然而,他们提出的研究方向却遭遇质疑——导师告知他们“弧齿圆柱齿轮”的概念早有人提出,但因加工成本高、精度提升难等原因没有得到实际应用。

虽然遇到了困难,但是科创团队成员没有停下研究的脚步,反而以问题为导向对“弧齿圆柱齿轮加工难的机理研究”这一课题进行了探索。

通过对现有问题抽丝剥茧、分类梳理,科创团队发现,关键问题是传统的弧齿圆柱齿轮加工均采用逐齿加工的方法,不仅齿轮加工效率低,还增大了齿轮的误差积累,严重影响加工精度。

“关键问题的发现推动课题向前迈进了一大步,也让我们陷入了更大的困境中。”蒋凯佳告诉记者,“资料显示,逐齿加工是弧齿圆柱齿轮加工中无法跨越的一道鸿沟,这让我们的课题一度处于停滞状态。”

然而,与导师的一次深入交流,又让科创团队成员有了“柳暗花明”的感觉——与其停滞不前,不如通过“加工仿真”进行实践探索。于是,大家重振旗鼓,开始研究加工仿真软件的使用。

文献查阅、实验操作、小组讨论……科创团队成员攻坚克难,终于找到了解决问题的另一条路径——通过加工仿真



蒋凯佳(右一)与团队成员正在进行齿轮刀盘刚度试验测试。扬州大学供图

改变刀具的布置形式和加工工序,从而实现一种新型弧齿圆柱齿轮的连续高速加工。

“由于该齿轮齿线为阿基米德螺旋线的一段,我们便将其命名为平面螺旋齿线圆柱齿轮。”蒋凯佳说。

“前期我们对弧齿圆柱齿轮加工方法进行了电脑模拟仿真试验,发现将刀具按平面螺旋线布置时可实现连续加工。”蒋凯佳告诉记者,新型螺旋齿线圆柱齿轮的齿面分为凹齿面与凸齿面,看上去就是带有弧度的样子,这能有效降低断齿的可能性。

“后期我们对现有的机床进行了改造,不仅实现了新型螺旋齿线圆柱齿轮的加工,而且效率还比同等尺寸的传统齿轮高出 4 倍到 5 倍,齿面光洁度也高。”蒋凯佳说。

理论研究与生产实践结合

当记者问及本科生科创团队与企业合作是否顺利时,负责在团队与企业间牵线搭桥的宋爱平告诉《中国科学报》,“我们团队研发的方向属于机械制造工