中国科学报

CHINA SCIENCE DAILY

中国科学院主管　中国科学报社出版　国内统一连续出版物号 CN 11－0084　代号 1－82

扫二维码 看科学报　扫二维码 看科学网

主办：中国科学院　中国工程院　国家自然科学基金委员会　中国科学技术协会

总第 8348 期　2023 年 9 月 15 日　星期五　今日 4 版

新浪微博 http://weibo.com/kexuebao　科学网 www.sciencenet.cn

开发“完美药物”对抗抑郁

■本报记者 张双虎

9 月 14 日，《自然－神经科学》发表中国科学院上海有机化学研究所研究员陈椰林课题组关于抗抑郁症新药的研究成果。这项“课题做了 6 年、投稿用了两年多”的研究，发现了抗抑郁药物——艾司氯胺酮的作用机制。审稿人评价这是一项“特别彻底的研究”，根据相关靶点和作用机制，研究人员有望开发出快速抗抑郁且副作用更低的“完美药物”。

优缺点明显的艾司氯胺酮

据世界卫生组织统计，抑郁症影响全球 3 亿多人，但目前还缺乏有效的治疗药物。

目前，治疗抑郁症以百忧解为代表的精神类疾病药物为主。但此类药物见效缓慢，通常要持续服用 3 周以上才能判断是否起作用，如果不起作用，还要尝试增加剂量。

“有 1/3 的患者无论怎么增加剂量或尝试其他抗抑郁药物都不见效，试错成本很高。”陈椰林说，“治疗抑郁症通常要服用半年以上，患者如果贸然停药会产生戒断反应。更重要的是，此类药物不能缓解自杀倾向，有自杀倾向的患者反而不能服用。”

今年 4 月，国家药品监督管理局批准的一款快速抗抑郁药物 Spravato（艾司氯胺酮）鼻喷剂上市。这是我国首个获批具有全新作用机制的抗抑郁药物，可快速缓解有急性自杀意念或行为患者的症状。

“实际上，氯胺酮在医疗系统作为麻醉药和镇痛药已经用了几十年。”论文共同第一作者苏桐慧介绍说，氯胺酮由左旋和右旋两个手性对称分子以 1∶1 的比例混合而成，艾司氯胺酮是其中的一个组分——右旋氯胺酮。

2004 年，科学家偶然发现艾司氯胺酮有快速抗抑郁效果，可在两三个小时内缓解抑郁症状，并且对难治性抑郁症患者有效，还能缓解自杀倾向。

2019 年，艾司氯胺酮获准在美国上市。尽管该药具有优异的快速抗抑郁活性，但却有致幻作用，还有一定的成瘾性。这导致该药被列为管制药物，必须在指定诊所由医生监护使用。患者通常要在医院待两三个小时，等幻觉消失后才能离开，造成了极大的用药不便。

“艾司氯胺酮是一种新的药物作用机制，但人们并不清楚这个机制是什么。”论文共同第一作者卢毅说，“因为该药偶然被发现有抗抑郁效果，且人们不明确其作用机制，所以并未被优化过，副作用非常明显。”

走一条艰难的路

如何基于艾司氯胺酮的机制进一步开发副作用更小的快速抗抑郁药物，成为该领域关注的焦点。但有两个关键问题一直困扰着此类药物的开发：一是艾司氯胺酮作用靶点不明；二是艾司氯胺酮的副作用与抗抑郁活性机制是否相关，两者能否分开。

艾司氯胺酮在美国上市前，学术界就已经开始了关于其作用机制的研究。相关论文已在 2005 年正式发表，讨论了氯胺酮的快速抗抑郁活性。因为长期从事谷氨酸受体方面的研究，这些论文引起了陈椰林的注意。

2015 年，陈椰林到中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心建立自己的实验室时，学术界对氯胺酮抗抑郁活性机制的研究争议颇大。一般认为 NMDA 型谷氨酸受体是艾司氯胺酮抗抑郁作用的直接靶点。尤其是 GluN2B 亚型 NMDA 受体被广泛认为是直接作用靶点。然而，多个靶向 GluN2B 的选择性抑制剂在临床开发中均未获得理想结果。因此有报道认为，艾司氯胺酮的作用机制与 NMDA 受体根本没有关系，甚至有人认为真正起作用的活性成分并非艾司氯胺酮本身。

“靶点和药物作用机制是药物开发的评判标准，而药物开发领域的原创性发现主要来自对机制和靶点的确认。”陈椰林说，“各种理论众说纷纭的一个原因是此前的机制研究主要基于药理学方法，很难排除药物脱靶效应，对于靶点本身的研究也很有限。遗传学方法虽然研究周期长，但可以得出明确结论，不必担心药物可能带来的脱靶效应。”

基于这些想法，陈椰林团队开始用遗传学手段解析艾司氯胺酮，通过敲除实验小鼠潜在靶点的方式，探究药物的抗抑郁活性。这需要开展确定靶点、培育转基因小鼠、测试抗抑郁活性等一系列工作。显然，这是个费钱、耗时、需要倾注大量精力的“笨办法”。

选择不走捷径的研究方案，让陈椰林团队付出了巨大艰辛。团队在初期实验中屡屡碰壁，直到后来做完全部实验才发现，前期依据主流理论作出的预测几乎完全错误。

为此，陈椰林付出了 8 年多时间。这让陈椰林颇为感慨：“做研究时有很多细节必须‘抠’得很清楚，有时候光靠阅读文献远远不够，因为如果你的发现跟主流观点一致，说明你的研究没有取得突破。”

药物即将进入临床试验阶段

多年深耕让研究人员不仅明确阐释了艾司氯胺酮的抗抑郁靶点和作用机制、在神经科学领域顶刊发表了理论文章，还同步进行了新药研发。

2017 年，陈椰林在实验中敲除小鼠的一个潜在靶点后发现，氯胺酮的抗抑郁活性消失了，但致幻活性还在。

时隔六七年，陈椰林回忆起当时的情景仍难掩兴奋，他说：“因为如果抗抑郁活性和致幻活性不能分开，就意味着我们无法把副作用去除，也永远开发不出更好的药物。”

“这个发现让我们确信方向对了，剩下的都是细节问题，把它弄清楚就行。”论文共同第一作者付朝颖说。目前，陈椰林所在中心已获得有快速抗抑郁效果且没有副作用的“小分子”化合物，并在模式动物中证实了效果。

“相关药物研发有望明年进入临床试验阶段。”陈椰林说，“让我们一起期待一款造福数亿人的抗抑郁症新药正式面世。”

相关论文信息：*https://www.nature.com/articles/s41593-023-01436-y*

海洋生物“霸主”易位之谜获揭示

本报讯（记者温才妃 通讯员王俊芳）近日，中国地质大学（武汉）教授陈中强团队与英国布里斯托大学教授迈克·本顿团队合作，通过古生物大数据进行古生态模拟分析，结果表明腕足类与双壳类动物在宏演化尺度上不存在竞争关系，2.52 亿年前的大灭绝事件与环境因素才是导致二者统治角色转换的根本原因。相关成果近日发表于《自然－通讯》。

2.52 亿年前的二叠纪末期发生了最大的地球生命灭绝事件，即海洋中古生代类型的生物被现代型生物所取代。其中，海洋中两类贝壳动物腕足－双壳的取代关系是古生物学教科书上最典型的生物取代案例之一。在三叠纪以前的海洋里，腕足类动物是海洋中最常见的底栖生物，比双壳类繁盛得多；但在二叠纪－三叠纪之交生物大灭绝后，双壳类迎头赶上并超越腕足动物，遍布全球海洋的每个角落。近两个世纪前，古生物学家开始探讨导致本次生物取代的驱动力，但该问题一直悬而未决。

腕足类和双壳类动物具有相似的形态以及生态位置的重叠，自 19 世纪 60 年代起，人们假设两者是竞争关系，具有生理优势的双壳类逐步取代了古生代处于劣势的腕足类。也有不同观点认为两者不存在竞争关系，而是二叠纪－三叠纪之交大灭绝事件导致了这次转换。

为解决这一争论，研究团队对 5 亿年来近 33 万条关于腕足动物和双壳动物的化石记录进行了厘定和修正，用贝叶斯生态模拟的分析方法，计算出这两类生物长时间尺度的新生与灭绝速率。结果表明，两者在侏罗纪之前具有彼此相似的多样性速率演化趋势，证明两者均受到主要环境事件的影响。

研究团队利用多变量生灭模型，模拟不同生物与非生物因素对两者多样性演化速率的影响，发现大灭绝后整个海洋生物多样性的锐减促进了两者新生率上升，而双壳类与腕足类并不存在显著的竞争关系。值得注意的是，在转折的关键时期，即大灭绝后，急剧升高的海水温度限制了腕足动物的生存与复苏，但双壳类没有受此影响。

研究结果表明，2.52 亿年前的大灭绝事件对腕足类造成了灾难性打击，从而导致两类动物多样性的转换；双壳与腕足对外界环境耐受程度上的差异进一步加速了这一转变的发生。

“此项研究强调了环境因素对生物宏演化历史的塑造作用。面对如今全球快速变化的气候环境，如何进行生物保护，避免腕足类悲剧再度发生是需要考虑的问题。”陈中强说。

相关论文信息：*https://doi.org/10.1038/s41467-023-41358-8*

① 美国泥盆纪腕足类化石。**图片来源：Daderot**

② 西澳大利亚贝壳滩的现代双壳类。**陈中强／摄**

科研人员首次造出亚微米柔性压力传感器

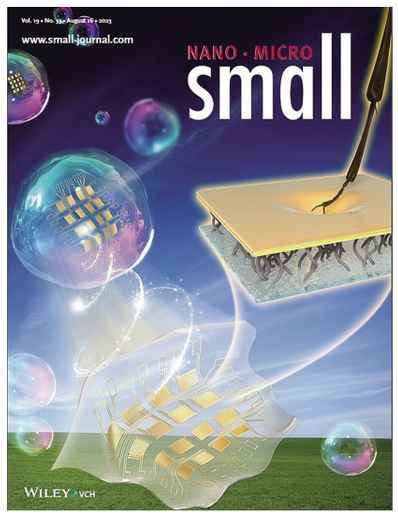
本报讯（见习记者孙丹宁）柔性压力传感器广泛应用于生物医学、脑机工程、智能制造等领域。近日，大连理工大学刘军山研究员团队与李明教授团队等合作，独辟蹊径地提出一种纳米工程策略，首次制造出亚微米厚度（0.85 μm）柔性压力传感器。相关成果以封面文章形式发表于 *Small*。

柔性压力传感器通常由上下两层柔性电极层和中间的功能软材料层组成，外界压力会导致功能软材料层压缩变形，从而引起传感器输出信号改变。而这种以功能软材料层压缩变形为主导的传感机理，要求电极层具有相对较大的抗弯刚度，且厚度一般要比功能软材料层大 1~2 个数量级。因此，现有的柔性压力传感器厚度只能是百微米甚至毫米量级，严重影响了传感器的轻质性、变形性和共形性。

团队通过纳米工程策略，将柔性压力传感器的传感机理，由功能软材料层的压缩变形为主导，转变为柔性电极层的弯曲变形为主导，从根本上解除了对于传感器厚度的限制。并且由于超薄的柔性电极层拥有极强的变形能力，使得传感器具有优异的检测性能。传感器的单位面积重量只有每平方米 2.8 克，相当于普通办公打印纸的 1/29，能够承受曲率半径小至 8.8 μm 的面外超大弯曲变形，能够与皮肤表面实现完全共性贴合。另外，传感器的灵敏度为 92.11 kPa^{-1}，检出限为 0.8 Pa，均为目前公开报道的最高水平。

纳米工程策略可以呈数量级地减少传感器厚度，从而突破性提升传感器的轻质性、变形性和共形性，同时还能使传感器具有超高的检测性能，为柔性压力传感器的设计和制造提供了一种全新思路。

相关论文信息：*https://doi.org/10.1002/smll.202208015*



Small 封面图片。**大连理工大学供图**

自然科学基金项目科普化，具体措施有哪些？

■本报记者 甘晓

近日，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）印发了《国家自然科学基金委员会关于新时代加强科学普及工作的意见》（以下简称《意见》），对全面加强新时代科学基金科普工作作出统筹部署。

《意见》出台的背景、意义是什么？有哪些切实可行的政策举措？为此，《中国科学报》采访了自然科学基金委相关负责人。

面向科技界的科普

《中国科学报》：《意见》出台的背景和重要意义是什么？

相关负责人：加强科普工作不仅是自然科学基金委践行“两翼理论”的政治责任，也是履行社会责任的职责所在，还是推动基础研究高质量发展的必然要求。

此次《意见》的出台就是要充分挖掘科学基金项目蕴含的宝贵科普资源，推动科普工作与科学基金资助工作深度融合，促进科技创新与科普协同发展。

同时，《意见》旨在进一步激发科技界开展科普工作的内生动力，广泛宣传科学基金项目实施中产生的前沿知识、创新思想、科学方法、科学精神和科学家精神。

此外，加强科普工作还是自然科学基金委扎实开展主题教育的实践成效。自然科学基金委党组专门组建调研组，坚持学思用贯通、知信行统一，深入科研一线广泛开展调查研究，广泛听取科研人员、依托单位和有关部门的意见建议形成《意见》，针对加大统筹力度、完善激励机制、强化内容建设、丰富传播手段、密切协作联动等提出了一系列政策措施。

《中国科学报》：作为基础研究资助主渠道，自然科学基金委的科普工作应如何定位？科普的对象和内容分别有什么特色？

相关负责人：《意见》强调，科学基金科普工作要“以让基础研究走进社会、让社会理解基础研究为主题，以科学基金资助创新项目资源科普化为主线”，阐释了科学基金科普工作的使命所在和目标导向。

从科普对象来看，面向青少年、面向社会是科普工作的根本要求，自然科学基金委必须要做好。同时，基础研究的发展也需要从整体上提升科技界的科学素养和创新品位，让科技界了解最新的科学前沿进展，提高凝练科学问题的水平，促进学科间交叉，所以与其他机构的要求有所不同，《意见》强调国家自然科学基金的科普工作也要面向科技界。

从科普内容来看，我们强调“知识、精神、思想、方法、政策”五位一体的大科普理念。其中，以基础研究前沿科学知识为载体、以科学精神和科学家精神为内核、以科学思想和科学方法为启迪、以科学基金政策为支撑，统筹推进科学基金科普工作。

“大必须、小鼓励”

《中国科学报》：《意见》对国家自然科学基金资助项目有何具体科普任务要求？

相关负责人：开展科普工作是每位科技工作者义不容辞的责任。从 2016 年起，国家自然科学基金项目在结题报告中增设“项目成果科普性介绍或展示网站”一栏，鼓励科研人员积极投身国家自然科学基金成果普及，取得了一定的成效。

本次出台的《意见》进一步提出采用“大必须、小鼓励”的分类实施科普引导政策。针对重大项目、重大研究计划、创新研究群体项目、国家重大科研仪器研制项目和基础科学中心项目等资助强度较大的项目类型，提出“应当围绕项目实施开展科普工作”，应全面及时地反映重大科学前沿、国家重大战略需求的研究进展。

针对面上项目、青年科学基金项目和地区科学基金项目等资助强度较小的项目类型，提出“鼓励科研人员在做好科研工作的同时积极开展科普工作，将科普成果列入项目成果中”。

上述两类要求将会在今后的相关项目管理办法中有所体现，引导科研人员树立科普意识，主动积累科普素材，积极做好科普工作。

《中国科学报》：《意见》在加强科普类项目的支持方面有何举措？

相关负责人：自然科学基金委目前已有多个科学部资助与学科发展相关的科学传播和科普类活动，以此引导科技界积极参与科普工作。

本次《意见》的出台，一方面加强科学部科普类项目集成展示和应用。我们鼓励各科学部在专项中设立科普类项目，定期发布项目申请指南，组织有学科领域特色的科普相关理论研究与实践活动，加强对国家自然科学基金优秀科普成果的宣传推介。

另一方面加大对国际合作与交流科普类项目的支持力度。我们将策划组织国际科普活动，支持科研人员积极加入或牵头创建国际性科普组织，推动国内外优质科普资源的交互与共享。

《中国科学报》：在激发依托单位和科研人员从事科普工作的积极性方面，《意见》提出了哪些举措？

相关负责人：一是搭建自然科学基金委和依托单位的交汇机制。我们将充分发挥依托单位的组织优势和主动作用，支持依托单位引导科研人员开展高质量科普工作。

二是科普工作需要专门的科普队伍来推动。《意见》提出，自然科学基金委要组建基础研究科普人才库，为科学基金科普工作提供高质量的科普人才资源，定期开展面向依托单位和科研人员的科普专业技能培训。

（下转第 2 版）

2023 年世界顶尖科学家协会奖揭晓

本报讯（记者张双虎）9 月 14 日，2023 年世界顶尖科学家协会奖（以下简称顶科协奖）在沪揭晓，“智能科学或数学奖”和“生命科学或医学奖”两个单项奖共产生 5 位获奖者。

“智能科学或数学奖”授予美国佐治亚理工学院工业与系统工程学院讲席教授 Arkadi Nemirovski 和比利时法语鲁汶大学运筹学与计量经济学中心、数学工程系名誉教授 Yurii Nesterov，表彰他们在凸优化理论方面的一系列开创性工作，包括自协调函数和内点法的理论、优化的复杂性理论、加速梯度算法设计以及在鲁棒优化方面的方法论进展等。

“生命科学或医学奖”授予英国剑桥 MRC 分子生物学实验室名誉课题组负责人 Daniela Rhodes，美国科罗拉多大学博尔德分校教授、生物化学讲席教授 Karolin Luger 和瑞士苏黎世联邦理工学院生物大分子晶体学名誉教授 Timothy J. Richmond，表彰他们阐明了核小体的原子结构，为揭示染色质、基因调控和表观遗传机制奠定了理论基础。

作为全球奖励金额最高的科学奖项之一，顶科协奖单项奖奖金为 1000 万元人民币。本届各单项奖奖金将由获奖者均分。

顶科协奖于 2021 年由世界顶尖科学家协会在上海发起创设，由上海世界顶尖科学家发展基金会承办，是面向全球科学家评选的科学大奖。

日本打造自己的“ChatGPT”

寰球眼

本报讯 日本正在打造自己的聊天机器人 ChatGPT。据《自然》消息，日本政府联合 NEC、富士通、软银等大型科技公司投入数亿美元，开发日语的大型语言模型（LLM）。

专门研究自然语言处理的日本东北大学研究员 Keisuke Sakaguchi 认为，目前的大型语言模型智能系统在英语方面表现出色，但在日语方面往往表现不佳。

ChatGPT 之前的模型 GPT-3 训练的绝大多数文本都是英语。由于日语的句子结构与英语完全不同，因此，ChatGPT 必须将日语翻译成英语才能找到答案，然后再将答案译回日语。

书面日语由两组 48 个基本字符和 2136 个常用汉字组成。由于日语的复杂性，ChatGPT 有时会生成大多数人从未见过的极其罕见的字符，以及奇怪的未知单词。

一个有用的 LLM 需要准确反映日本文化习俗。为了衡量 LLM 对日本文化的熟悉程度，研究人员推出了 Rakuda——一个衡量 LLM 回答有关日本主题的开放式问题能力的排名。结果发现，日本最好的 LLM 在 Rakuda 上排名第四，GPT-4 排名第一。

研究日语模型的东京大学物理学家 Pasaglia 表示，LLM 远远落后于 GPT-4，但将来未必不能达到或超过 GPT-4 的水平。“这不是技术上无法克服的问题，只是资源问题。”

创建 LLM 需要使用日本超级计算机 Fugaku，主要用于训练日语输入。与 GPT-4 和其他专有模式不同，它将与其他开源 LLM 一起向所有用户提供其代码。

日本超级计算机 Fugaku 已经开始消化日语文本，以开发日本版的 ChatGPT。**图片来源：Kyodo News via Getty**

日本文部科学省正在资助创建一个针对科学需求的人工智能项目，该 LLM 的开发成本至少为 300 亿日元，预计将于 2031 年公开发布。超级计算机制造商 NEC 在 5 月份开始使用基于日语的生成式人工智能，并声称它将创建内部报告所需时间缩短了 50%、将内部软件源代码缩短了 80%。

与此同时，软银投资约 200 亿日元开发基于日语文本的生成式人工智能，并计划明年推出自己的 LLM，其目标是帮助企业实现业务数字化、提高生产率。

日本研究人员希望开发出一个精确、有效的人工智能聊天机器人促进本国的科学发展，弥补日本与世界其他地区之间的差距。东京庆应义塾大学医学院医学技术研究员 Shotaro Kinoshita 表示，如果日文版的 ChatGPT 能够表述准确，有望为那些想学习日语或进行日本研究的人带来好处，从而产生积极影响。

（辛雨）