



世界知识产权组织：中国生成式人工智能专利申请量世界第一

据新华社电 世界知识产权组织 7 月 3 日发布的报告显示,2014 年至 2023 年,中国生成式人工智能专利申请量超 3.8 万件,居世界第一,是第二名美国的 6 倍。

这份《世界知识产权组织生成式人工智能专利态势报告》显示,2014 年到 2023 年的 10 年间全球生成式人工智能相关专利申请量达 5.4 万件,其中逾 25% 的专利于去年公布。

报告说,自 2017 年大语言模型所基于的深度神经网络架构问世以来,生成式人工智能相关专利数量快速增长 7 倍,遍及生命科学、文档管理和出版、商业解决方案、工业和制造业、交通、安全和电信等多个领域。

从分类来看,图像和视频数据类在生成式人工智能相关专利中居首位,文本和语音/音乐类分居二、三位。排名前 10 的专利申请方分别是腾讯、中国平安、百度、中国科学院、IBM、阿里巴巴集团、三星电子、字母表、字节跳动和微软。除中国外,生成式人工智能相关专利申请的主要来源国还包括美国、韩国、日本和印度。

通过分析生成式人工智能专利的趋势和数据,世界知识产权组织表示,希望能让人们更好地理解这项快速进步技术的来龙去脉,帮助政策制定者规划其发展,以符合人类的共同利益。

(曾欣)

“围癌打援”，放化疗耐药性难题有解了

■本报记者 张双虎

放化疗是癌症治疗的重要手段,但随着治疗,肿瘤细胞会逐渐产生耐药性,给治疗带来巨大挑战。

中山大学附属第七医院(深圳)教授何裕隆、张常华团队和中山大学孙逸仙纪念医院、英国癌症研究院的研究人员合作,首次确认了一种 DNA 修复蛋白(NBS1)乳酸化修饰在肿瘤化疗耐药中的关键调控作用,并创新性地提出通过靶向抑制 NBS1 的乳酸化修饰或调控乳酸代谢通路,逆转化疗耐药的全新方案。相关研究 7 月 4 日发表于《自然》。

在动物实验中,研究团队首次证实司替戊醇可阻断 DNA 损伤修复,有效提高肿瘤放化疗敏感性,显著抑制肿瘤生长并延长小鼠生存期。目前,该团队已启动临床研究,招募常规治疗无效的腹膜转移癌患者进行前瞻性 II 期临床试验。

破解百年谜题

“肿瘤细胞非常‘狡猾’。”张常华告诉《中国科学报》,“临床上,放化疗、靶向药物初期疗效通常很好,但五六个疗程后就开始出现耐药性。此前虽然很多团队都在进行耐药机制研究,但一直缺少解决肿瘤耐药问题的有效措施。”中山大学附属第七医院有多个团队长期关注肿瘤耐药机制问题。令人头痛的是,尽管研究人员一直紧锣密鼓地进行基因突变、信号通路和代谢途径等多个方向的探索,但仍不能彻底扭转患者白细胞一天天降低、肝功能受损严重、神经细胞受到损伤的局面。

2019 年,一篇《自然》上的论文,吸引了张常华团队博士后陈恒星的注意。“当时看到美国芝加哥大学教授赵英明团队发表的论文,首次揭示了乳酸可以作为酰化修饰的供体,调控底物蛋白功能。”陈恒星说,“这立即引起我的兴趣——临床上,我们和乳酸打过很多‘交道’。”

在放化疗过程中,患者肿瘤组织出现乳酸脱氢酶和乳酸“高表达”情况是临床已知的现象。学界一直认为,乳酸是一种“代谢废物”,因此这种“高表达”并未引起研究人员太多关注。赵英明团队的论文指出乳酸并非代谢废物,这让陈恒星产生了好奇心。

“既然乳酸是能调节生理、病理过程的代谢分子,肿瘤细胞产生那么多乳酸做什么?”陈恒星猜测,“乳酸可能在肿瘤存活中发挥了一定作用。”



何裕隆(右)、张常华(中)在做手术。受访者供图

在不久后的组会上,陈恒星汇报了阅读文献的心得和疑问,这让张常华“眼前一亮”。

“过去乳酸的作用问题一直被忽视,蛋白乳酸化修饰调控功能是一个全新科研视角。”张常华说,“我高兴的是恒星不但提出一个非常有创新性的想法,而且在此基础上做了很多资料整理和样本分析,我们当时就判断这应该是个可行的研究方向。”

在肿瘤放化疗过程中,肿瘤细胞不断受到药物攻击,导致 DNA 双链发生断裂。如果攻击继续,肿瘤细胞会因此死掉。遗憾的是,此时肿瘤细胞会紧急召集自己的“急救团队”,迅速修复断裂的 DNA。

“乳酸相当于肿瘤细胞的‘医生’。肿瘤细胞产生大量乳酸,为的是在 DNA 断裂后,能迅速‘自救’。”陈恒星说。

100 多年前,科学家就发现肿瘤细胞和正常细胞的蛋白、脂肪等代谢模式相似,只有糖代谢情况不同。正常细胞在无氧情况下才产生乳酸,比如剧烈运动后身体酸痛,但肿瘤细胞无论是有氧还是无氧代谢,均会产生大量乳酸。肿瘤细胞这种糖酵解方式被称为有氧糖酵解。尽管人们早就发现肿瘤细胞倾向于通过糖酵解途径产生能量,但一直未弄清为什么肿瘤细胞会以这种方式进行糖代谢。

“100 年来,人们一直在讨论肿瘤有氧糖酵解的作用,却从未说清楚。这项研究回答了这个问题,即肿瘤细胞通过产生乳酸,使蛋白质进行乳酸化修饰,从而迅速修复肿瘤细胞 DNA 断裂的双链,促进自身修复和存活。”张常华说,“这解答了一个百年未解的谜题。”

痛击癌细胞“急救团队”

发现乳酸在肿瘤细胞 DNA 修复中的作用机制后,研究团队并未选择快速发表文章,而是决定搞清楚该机制并找到一种可以转化的药物,让科研成果真正造福肿瘤耐药患者。

“听到他们有这样的想法我很欣慰。”张常华说,“发现这个重要机制已经可以发表一篇非常有分量的文章了,但大家一致认为应该把研究做得更深入些,发一篇既有机制,又有临床转化价值的文章。这才是医者和科研工作者的使命。”

2020 年,联合团队在各方支持下正式启动相关研究。“如果将化疗药物比作警察手中的武器,肿瘤细胞就可以看作歹徒。”张常华说,“歹徒‘受伤’后,会立即召唤他的‘急救团队’修复伤口。”陈恒星解释说,肿瘤细胞为存活下来,会迅速启动修复机制,修复 DNA 断裂,使得肿瘤细胞“逃逸死亡”,从而产生耐药现象。

因此,阐明乳酸在肿瘤细胞 DNA 修复中的作用机制后,研究团队靶向抑制乳酸,研发提高放化疗敏感性的治疗方案。“就像警察一边攻击歹徒,一边攻击歹徒的急救团队,让歹徒受伤后无法自救,从而迅速制服歹徒。”陈恒星说,这就好比军事战术中常用的“围城打援”,在围攻肿瘤细胞的同时,打掉前来“增援”的乳酸,最终消灭肿瘤细胞。

老药新用“捡到宝”

后续研究中,研究团队发现乳酸脱氢酶抑制剂司替戊醇确实可以抑制肿瘤细胞乳酸的产生和乳酸化过程,从而破坏细胞 DNA 修复机制,使肿瘤细胞重新对放化疗药物敏感。

在动物实验中,研究人员发现在对照组肿瘤小鼠存活 30 多天的情况下,该药和顺铂联合用药后,实验小鼠经过 70 天(该实验只观察了 70 天)后依然活跃。

“我们发现司替戊醇可以作为放化疗增敏剂和其他药物配合使用,使原本产生耐药性的肿瘤细胞变得敏感。”张常华说,“它的意义还在于,原来的放化疗在药物不敏感后要不断加大剂量,导致毒副作用不断加大。司替戊醇增效后,不用增加放化疗剂量也能有良好的疗效,降低了放化疗对人体正常细胞的伤害。”

(下转第 2 版)

新型硫化物固态电解质 成本低且性能佳

本报讯(记者王敏)中国科学技术大学教授马骋开发出一种用于全固态电池的新型硫化物固态电解质。该材料在具有硫化物固态电解质固有利优势的同时,相较于其他硫化物固态电解质,成本更加低廉、更适合商业化。相关研究成果近日发表于《德国应用化学》。

全固态电池有望突破锂离子电池难以兼顾续航和安全性的瓶颈,从而打破目前电池技术的“天花板”。固态电解质是成功构筑全固态电池的关键。科学家认为,在氧化物、硫化物、卤化物这 3 类固态电解质中,性能优异的硫化物最有希望实现全固态电池的实际应用。但是,硫化物固态电解质的成本普遍超过每公斤 195 美元,远高于实现商业化所需要的每公斤 50 美元。

这一问题的根源在于硫化物固态电解质的合成需要使用大量昂贵的硫化锂,其价格不低于每公斤 650 美元。研究人员曾试图通过多种方法降低硫化锂成本,但长期探索表明实现这一目标相当困难。

为此,马骋不再致力于降低硫化锂成本,而是开发了一种不以硫化锂作为原料的硫化物固态电解质——氧硫化磷锂。这种固态电解质以成本低廉的水合氢氧化锂和硫化磷为原

材料合成,其成本仅为每公斤 14.42 美元,不到其他硫化物固态电解质原材料成本的 8%,远低于每公斤 50 美元这一商业化要求,具有很强的成本竞争力。

同时,氧硫化磷锂保留了硫化物固态电解质的独特优势,兼具极低的密度和良好的负极相容性,而这在氧化物和卤化物固态电解质中无法同时实现。氧硫化磷锂的密度仅 1.7 克每立方厘米,低于卤化物和氧化物固态电解质。此外,氧硫化磷锂与锂金属和硅都能良好相容;它和锂金属组成的对称电池能在室温下稳定循环超 4200 小时,而它和硅负极、高镍三元正极组成的全固态软包电池,在 60 度下循环 200 次后,仍具有 89.29% 的容量保持率。

马骋说:“我们的工作表明硫化物固态电解质的成本问题并非无解。氧硫化磷锂作为一种新材料,在性能上有望进一步提升,我们也在为此继续努力。”

审稿人认为由氧硫化磷锂组成的全固态电池具有“出色的循环性能”,其发现对全固态电池商业化具有重要意义。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/anie.202407892>

玉米生长发育至关重要的蛋白降解分支途径获揭示

本报讯(记者廖彦 通讯员车慧卿)近日,山东大学教授李坤明课题组在美国《国家科学院院刊》发表论文,揭示了内质网膜定位蛋白 Membralin 通过其他的相关作用,形成了一个内质网相关蛋白降解分支途径,对玉米植株生长发育至关重要。

内质网相关的蛋白降解在植物生长发育和环境适应中发挥重要作用。它主要通过清除错误折叠或未折叠蛋白,以及调控某些特定蛋白的数量,维持蛋白稳态。目前,至少两个经典的泛素连接酶 HRD1 和 Doa10 已被广泛研究。HRD1 复合体主要负责内质网腔蛋白以及错误折叠区伸向内质网腔或跨膜的膜蛋白的降解,而 Doa10 主要负责错误折叠区伸向细胞质的膜蛋白的降解。它们在酵母、哺乳动物和植物中发挥了类似功能,说明经典的内质网相关蛋白降解途径在真核生物中是高度保守的。

Membralin 是一种保守的内质网蛋白,优先在中枢神经系统中积累,其功能障碍与阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化等神经退行性疾病密切相关。Membralin 功能缺陷会降低内质网相关蛋白降解底物的能力,促进运动神经元坏死,导致小鼠出生后不久死亡。在哺乳动物

中,Membralin 与泛素连接酶 RNF185 等组成了一个独立于经典的内质网相关蛋白降解复合物的分支,参与内质网膜蛋白的质量控制。然而,Membralin 介导的内质网相关蛋白降解分支在植物中是否存在且发挥作用尚不清楚。

该研究以诱变获得的玉米窄叶和矮缩突变体 nd1 为材料,构建了定位群体。图位克隆了该突变体,等位测试和转基因互补明确了编码玉米 Membralin 蛋白。该突变体导致细胞数目减少,叶片和根系发育存在缺陷。值得注意的是,在该突变体中过表达拟南芥和小鼠 Membralin 基因,突变体的缺陷表现在很大程度上得到了恢复,说明 Membralin 在动植物中的功能高度保守。

研究表明,Membralin 作为内质网相关的蛋白降解复合体的关键组分,通过靶向底物,在维持内质网稳态中发挥了重要作用。Membralin 的缺乏或功能受损会导致持续的内质网胁迫和未折叠蛋白反应,从而诱发细胞的程序性死亡。Membralin 在内质网相关的蛋白降解途径的一个重要分支中发挥作用,而这一分支途径以前在植物中未被识别。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1073/pnas.2406090121>

“中国造”直径 18 米级回转支承下线

7 月 3 日,3500 吨起重机用直径 18 米级剖分式三排圆柱滚子回转支承在河南洛阳新安下线。该回转支承无论是尺寸,还是设计制造都是国内轴承行业的极限突破。其下线,标志着中国企业在海洋工程装备用转盘轴承领域实现了新突破,整体技术达到了国际先进水平。

起重机的回转机构是起重机的核心部件。在产品设计和制造过程中,研究团队攻克了减摩擦设计、并排滚子的单向对数曲线成形及定向装配、弧状零件中频淬火的精准控制、中频淬火过程的变形等相关难题,形成发明专利两项、实用新型专利 4 项。

图为下线仪式现场。

图片来源:视觉中国



7 月份全国自然灾害风险形势更为复杂严峻

据新华社电 记者 7 月 3 日从应急管理部获悉,多部门会商研判认为,7 月份我国将全面进入主汛期,全国自然灾害风险形势更为复杂严峻。

国家防灾减灾救灾委员会办公室、应急管理部日前会同自然资源部、水利部、农业农村部、中国气象局、国家林草局等部门召开会商会,对 7 月份全国自然灾害风险形势进行会商研判。

洪涝灾害风险方面,综合分析认为,预计 7 月份内蒙古中东部大部、东北大部、新疆北部、华北、华中、江南、西南地区东部、西北地区东

部、西藏东部等地降水较常年同期偏多,部分地区洪涝灾害风险高。长江干流及洞庭湖、鄱阳湖水系,淮河流域及沂沭河,海河流域漳卫河,松辽流域松花江,太湖及钱塘江等部分江河可能发生区域性暴雨洪水,暴雨区内部分河流可能超警。华北南部、黄淮、江淮北部、江汉等部分地区可能出现旱涝急转。

此外,东北、华东、华中等地风雹灾害风险较高,特别是 7 月为龙卷风高发月份,农村地区雷击致人伤亡情况突出。可能有 1 至 2 个台风登陆或影响我国,接近常年同期水平。华东、华中、西南、西北等局地地质灾害风险高。内蒙古

东北部、黑龙江西北部局地森林火险等级高。北方地区需防范阶段性强降水和强对流天气给农业生产带来的不利影响,南方需防范高温热害对农业的影响。

应急管理部有关负责人表示,7 月份是暑期旅游出行高峰,月底巴黎奥运会也将开幕,各地举办户外消夏、体育赛事等大型群众性活动增多,易造成人员聚集,需加强灾害性天气过程的滚动会商研判,确保活动安全。加强民航和铁路公路运输、山区景区和涉水旅游等行业领域灾害风险研判提醒,提前落实好相关防范应对措施。(周圆)

西班牙成立咨询机构 弥合科学与政策鸿沟



本报讯 据《科学》报道,西班牙成立了国家科学咨询办公室(ONAC)。ONAC 将在政府部门间搭建一个科学顾问网络,使政府在紧急情况下及时获得专家建议。此外,ONAC 将为科学家设计资助项目,并通过实验测试政策的潜在影响。研究人员希望,ONAC 作为科学家和政治家之间的新联系,可以确保科学在政治决策中有更加牢固的地位。

西班牙最大公共科学机构——西班牙高等科学理事会(CSIC)的生物医学科学家 Eduardo Oliver 表示,建立 ONAC“对西班牙来说是个好消息,这个国家终于开始拥有真正的科学建议咨询系统了”。

ONAC 的成立源于新冠疫情期间,西班牙政府面临咨询科学家寥寥无几的问题。“在西班牙,愿意提供建议的研究人员和愿意倾听建议的政策制定者之间存在一个‘死亡谷’,而新机构成立的目的是弥合这一鸿沟。”ONAC 首任主任、工程师和社会科学家 Joseph Lobera 说。

目前,ONAC 已经获得支持今年活动的 1000 万欧元初始资金,其首要任务是监管好分布于西班牙 22 个部委的科学顾问网络。该网络负责回应决策者的问题和需求,类似于加拿大和英国的现有系统。另外有 10 名具备生物医学、环境、数字化和其他关键领域专业知识的科学家,将在 CSIC 内成立一个政策部门,与其他科学家合作提供进一步的科学建议。ONAC 还一直忙于制订计划,以确保多学科专家团队能够在疾病暴发和自然灾害发生等国家紧急情况下,及时有效地提供建议。

“在经历了新冠疫情后,我们学会了未雨绸缪。”Lobera 说,科学顾问和危机处理方案都会在 11 月前到位。

此外,ONAC 启动了资助项目,通过随机试验测试政策干预措施。研究人员可以从每年 200 万欧元的基金中申请部分资金进行试点研究,测试新政策措施的接受程度和影响,或者深入研究政府数据,寻找改进现有措施的方法。

从明年开始,研究人员可以申请 6 至 8 个月的研究资金,对政府和公共机构的政策问题进行研究。(徐锐)