

精准递送 + 精确爆破

# 为耐药膀胱癌患者打开希望之窗

■本报记者 叶满山

诊室里,65岁的张先生紧紧攥着检查报告。报告上“膀胱癌晚期,化疗耐药”的字样像一把利刃,刺痛了他脆弱的神经。“医生,真的没有别的办法了吗?”他问。

这样的场景,兰州大学第二医院泌尿外科教授王志平见过太多。

“现有治疗手段有效率不足50%,许多患者不是死于疾病本身,而是死于化疗的毒性或耐药后的无药可用。”王志平说,“但这一次,我们可能真的找到了突破口。”

他口中的“突破口”,正是他领衔的团队与兰州大学药学院教授刘映前团队跨界合作数年取得的成果——一种靶向成纤维细胞生长因子受体3(FGFR3)的膀胱癌抗体偶联药物(ADC)“LZU-WZLYFG001”,这款候选药物不仅在临床前研究中展现出“高效低毒”的突出优势,更有望为耐药膀胱癌患者打开一扇希望之窗。

近日,相关论文发表于《先进科学》。

## “患者的绝望,是我们科研的起点”

从1982年开始,王志平的职业生涯就与膀胱癌诊治紧密相连。作为西北地区泌尿外科的知名专家,他见过太多患者从确诊到治疗、再到耐药或复发的全过程。

“膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,尤其是晚期患者,5年生存率不足20%。”这样的遗憾,成为王志平心中解不开的结。“患者的绝望,是我们科研的起点。”

与此同时,在兰州大学药学院的实验室里,刘映前也在为如何突破小分子药物的研发瓶颈而苦恼。

“传统化疗药物像‘炸弹’,不分敌我地攻击所有细胞,导致患者承受巨大的毒性反应。”他说,“我们曾筛选出上百种活性优异的先导化合物,但在动物实验中,它们因为毒性太强而无法推进,严重限制了其临床应用。”

在2017年的一次学术会议上,王志平和



受访者供图

刘映前聊起各自在科研上的瓶颈和困境,发现彼此的研究方向存在互补性——如果能开发一种药物,既能精准识别癌细胞,又能高效杀伤且毒性可控,那该多好!

这个念头像一颗火种,点燃了两支团队的科研热情。

## 科研不是单打独斗,而是接力赛

ADC的独特优势在于能够实现“精准递送”与“高效杀伤”的结合——通过将高活性细胞毒性化合物与特异性靶向系统有机结合,在充分发挥强效抗肿瘤作用的同时,显著降低系统毒性。

但将这一理念转化为临床可用的药物,跨越了抗体设计、连接子稳定性、活性毒素高效释放等多重技术鸿沟。

“最初,我们像两个独立的军团,各自为战。”刘映前回忆道,“药学院擅长分子设计,但缺乏对临床需求的深刻理解;泌尿外科掌握患者数据,却不懂如何将临床问题转化为科研问题。”

项目初期,团队在ADC分子构建中遇

到了瓶颈——候选药物的化学特性导致它难以与连接子稳定结合。“我们尝试了上百种组合,但大多数在体外实验中就失败了。”刘映前说,“这原本是一个令人沮丧的时刻,但团队没有抱怨、没有纠结,迅速启动了一场‘跨学科会诊’。”

会上,研究团队决定从化合物库中调取备份数据,寻找其他活性相当但更易于“装配”的候选者。就在那次关键的讨论中,双方共同作出了一个决策:为了项目整体进度,暂时搁置原来的路线,集中力量推进备选方案,即后来成为LZU-WZLYFG001核心的DXD毒素。

所谓DXD毒素,可以理解为“高能弹头”,它能抑制拓扑异构酶I,导致肿瘤细胞DNA严重损伤并最终凋亡。

同时,在靶点选择上,团队基于充分的临床证据与实验验证,最终锁定FGFR3这一关键靶点。王志平说:“约有18%的膀胱癌患者存在FGFR3基因的激活突变,这本身就是一种明确的致癌驱动因素。更为重要的是,即使在不存在突变的患者群体中,FGFR3蛋白也在很大比例的肿瘤组织中呈现显著的过表达状态。这种广泛的存在,使其成为一个能够覆盖大量患者群体的理想靶标。”

这两种方案的结合,让团队豁然开朗——FGFR3不仅是理想的靶点,其抗体还能通过阻断信号通路抑制肿瘤增殖,形成“靶向+抑制”的双重机制。

“就像给导弹装上了导航系统,既能精准定位,又能主动攻击。”王志平说,特异抗体精准导航,将药物“弹头”送达癌细胞;通过内吞作用,整个药物被“吞”进细胞;随后连接子在溶酶体内被切断,释放出DXD弹头,从内部精确爆破癌细胞。

得益于“精准递送、细胞毒增效”的先天优势,在动物实验中,ADC展现出了意想不到的疗效——不仅对化疗敏感肿瘤有效,还能显著缩小化疗耐药肿瘤的体积。

“这让我们看到了希望,证明我们的方向是对的。那个缩小的肿瘤,是我们对规律理解的一次验证。”刘映前说,“科研不是单打独斗,我们正在进行一场‘科学接力’。”

## “科学需要严谨,也需要温度”

尽管动物实验结果令人振奋,但双方始终保持谨慎。“我们正处在从原理验证到临床转化最关键、最艰难的阶段。实验室的成功只是第一步,真正的考验在临床。”刘映前强调,“我们当前最大的挑战,是完成系统性的、符合临床申报标准的药效与安全性验证。”

这意味着团队需要在更接近人类疾病的复杂模型、更长的观察周期和更严格的质控标准下,证明两件事:第一,药物在不同背景的膀胱癌模型中均能稳定地产生卓越疗效;第二,它的安全性特征足以支撑其进入人体试验。

如今,LZU-WZLYFG001的后续研究和转化流程正在紧锣密鼓进行中。团队已与国内行业龙头企业共同优化和完善临床前研究体系,确保数据的高质量与可靠性;同时,协同推进生产工艺的放大与优化,为未来的临床试验提供稳定、合规的药品供应。

“这是一个庞大而精密的系统工程,包括药理、毒理、药代动力学等全方位的深入评估。我们必须生成一套完整、坚实、经得起最严格审视的数据,才能将其进一步推向临床转化。”刘映前表示,这个过程不仅是对药物本身的考验,更是对团队科学严谨性和执行力的终极检验。

“科学需要严谨,也需要温度。”王志平说,“我们正全神贯注于这‘临门一脚’的准备工作。跨越这一步,我们就能将实验室里的希望真正转化为患者触手可及的治疗选项。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/advs.202509933>

## 2025年度研究前沿 热点词发布

本报讯(记者高雅丽)近日,全国科学技术名词审定委员会2025年度工作会议暨学术年会在京举办,会上发布了2025年度研究前沿热点词。

2025年度研究前沿热点词共68条,涵盖11个学科领域,包括空中丝绸之路、稳态医学、人类卫生健康共同体、博物馆热、强化学习、国家水网、深部固体资源流态化开采、沉浸式歌剧、耳朵经济、时空智能等代表性词汇。研究前沿热点词由学科名词审定委员会专家根据2025年最新研究动态和发展趋势综合评价,揭示了当前学科研究的热点和趋势,反映了一个时期内科学发展的重要和特点。

会上还发布了2025年度科技名词审定成果,包括《急救医学名词》《精细化工名词》《妇产科学名词》《内分泌代谢病学名词》《耳鼻咽喉头颈外科名词》《农学名词(第二版)》《风景园林学名词》《地质学名词(第二版)》《中国古代科学技术史名词》《整形外科学名词》10部著作,累计收录规范科技术名词33969条。



近日,“麋鹿保护与发展研讨会暨野生动物救护专业委员会技术交流”活动在湖北石首举行。

麋鹿是我国特有物种,后来由于自然变迁、气候变化、人为干扰等因素,在我国基本绝迹。1985年,我国重新从海外引进麋鹿。经过40年的保护,我国麋鹿数量由最初的77头扩展到1.5万头,其中野生麋鹿超6000头,形成了世界上规模最大的野生麋鹿种群。图为在石首天鹅湖湿地麋鹿国家级自然保护区内,麋鹿和小天鹅共享冬日暖阳。

图片来源:视觉中国

## 破译古人“营城密码”,为现代城市注入东方智慧

■本报记者 李媛

当现代城市被“千城一面”所困扰,来自西安的一支科研团队坚持回望历史,从历史建筑与古城图纸中寻找古人的“营城密码”。

“我们中国本土城市规划研究团队历时10余年,整理了全国6000余幅城市图、万余篇历代规划建设文献,旨在从每座城市独特的‘基因’中,挖掘提炼被遗忘的营建智慧,用古人的哲学理念指导今天的中国城市建设。”

不久前,在“全球化进程中的城市问题与城市哲学的中国式建构”学术研讨会上,西安建筑科技大学城市发展与现代交通学院执行院长李小龙的发言引起不少参会者关注。

古人有哪些超越时代的城市规划建设智慧?这些智慧如何与现代设计对接?学术成果又如何走出象牙塔?带着这些问题,《中国科学报》采访了李小龙。

## 寻根:构建中国城市规划“基因库”

在西安建筑科技大学城市发展与现代交通学院会议室,整整齐齐摆放着2015年出版的18(卷)本《中国城市人居历史图典》。李小龙介绍道:“这是我的导师王树声教授从2002年起,带领团队师生从历代典籍和各地遗产中搜集、整理中国城市规划经典文献和实证案例,最终形成成果。”

李小龙表示,中国城市规划的实践历史

悠久,几乎每座城市都积累了丰富的规划经验,这些经验蕴藏于城市的空间遗存及各类文献史料中,特别是中国有修志传统,地方志较完整地记载了当地城市的规划建设实践、人物和思想。此外,城市图、碑刻、建筑遗存等,共同构成了世界城市规划领域中独树一帜的“中国样本”。

“要弄清楚中国城市规划传统,就需要回归中国历代规划人物如何在共同的山川空间中谋划营建。”李小龙表示,团队的研究工作正是基于人居科学视角,以“人与环境关系”的重要理念和重大创造为线索,以中国城市规划实践中的现实问题为导向,在重视地方城市规划经验的前提下开展的。

研究之初,晦涩的文言文成了工科团队的“拦路虎”。“我们请教长者、自学钻研,大家渐渐都能较为精准地将古籍中的文言文识别出来,并‘翻译’成现代规划语言。”李小龙说。

历经10余年,团队的研究足迹覆盖了全国1400余座城市,从海量文献中凝练出3700余条经典规划设计经验,最终建成了体系完备的“中国城市规划历史经验数据库”。

## 传承:让古籍里的智慧“开口说话”

拥有了庞大的数据库,团队工作进入了更关键的环节——将静态史料转化成“古为

今用”的设计原理与方法。“这好比在浩瀚古籍中,打捞起古人智慧的碎片,再进行系统拼图,最终形成能指导当代实践的设计理念。”李小龙解释道。

他举例说,古人大将河流转弯处所形成的波涛壮阔的回旋水势称为“回澜”,并善于结合这种特殊水势形态进行文化建设,如建“回澜塔”“回澜阁”等,创造一方胜景。“这并非偶然,其中蕴含着深刻的水文观测技术与景观营造思想。”

更让团队震撼的是古人在空间叙事上的匠心独运。在调研陕西华阴西岳庙时,他们发现了一条精妙的“叙事轴线”:从建筑群层层递进、拾级而上,到达制高处凭栏远眺,华山主峰如一朵莲花,在预设的视野中豁然呈现,“山—城”轴线秩序宏阔、境界高远。返程途中,华山时而出现在桥头,时而镶嵌于门洞,时而露头在影壁上,仿佛一部精心编排的“空间小说”。

在理论指引下,团队得以更深刻地理解城市,并挖掘其潜藏的社会价值。同时他们也体会到,古城保护远不止于保存孤立的古建筑,更包括那些散布于城乡的结构性遗产,如历史轴线、标志性的风景视廊,以及一系列承载集体记忆的空间节点。

目前,李小龙与团队正配合住房城乡建设部,开展历史文化名城的保护规划、评估、督察检查工作。“这本质上是用先贤的经验智

慧指导当代实践,既挖掘古城背后的故事,也科学推进遗产保护。”他强调,运用这种整体性思维开展规划与保护,意味着不再简单以城墙为界“内外分割”,而是将整座城市视为一个有机的生命结构。

## 出新:研发可感用的应用程序

如今,团队的研究成果已成为许多规划院和高校的参考资料或教材。

值得一提的是,在王树声所开创的研究体系基础上,团队中的多位青年教师也展现出传承与创新能力。教授崔凯聚焦隋唐长安城规划建设的系统性研究,在古今空间结构分析与里坊考证再现方面取得重要突破;教授严少飞深耕中国古代文化遗产保护领域,对传统保护理念与技术进行了深入梳理与当代转译……

团队与媒体合作,向大众解读名城背后的人居智慧,并关注学科交叉领域的新兴技术发展,积极探索和研发“城乡山景资源智能识别”“山水环境中的登临览胜点、视域易察点发掘”等一系列规划传承技术。

“我们希望让古籍里晦涩的营城智慧文字活起来,转化为人们可感、可用的应用程序。这不仅是为专业规划人员,更是为了对脚下土地怀有好奇和热爱的每一位普通大众。”李小龙说。

## 发现·进展

电子科技大学等

## 揭示抑郁症为何容易“卷土重来”

本报讯(记者杨晨)电子科技大学教授游自立、陈华富联合四川大学华西医院教授张伟团队揭示了抑郁症复发的潜在机制:发现抑郁症的复发可能与大脑免疫细胞——小胶质细胞形成的“创伤记忆”有关。近日,相关研究成果发表于《分子精神病学》。

抑郁症为何容易反复发作,是困扰患者和医生的核心难题。传统观点认为,神经可塑性在抑郁症中起关键作用,然而作为大脑“监察者”的小胶质细胞,更能敏锐捕捉和记录脑内环境的细微变化,并对压力事件作出及时感知与反应,其在抑郁症复发中的作用不容忽视。

“训练免疫”是指机体的先天免疫细胞在经历过一次感染或刺激后会变得“更警觉”。这项研究发现,大脑中负责免疫的小胶质细胞同样具备这种“记忆”能力。研究人员让小鼠经历一段时间的慢性压力,使其出现类似人类抑郁症的行为表现。待小鼠从这次压力下恢复正常后,小鼠大脑海马区的小胶质细胞虽然看起来“平静”了,但其内部的基因“开关”却发生了持久变化。

这个“开关”是一种名为H3K4me3的表观遗传标记。它像一个书签,标记在促炎基因特别是一个名为NLRP3的关键基因上,使得这些基因的“阅读”权限始终保持开放状态。当这些被“训练”过的小鼠再次面对强度较低、正常情况下不会引发抑郁的压力时,由于NLRP3等基因的“开关”一直开着,小胶质细胞会迅速产生剧烈的炎症反应。这种过度的神经炎症会损害神经细胞的生成,最终导致抑郁行为的快速复发。

使用药物抑制H3K4me3的形成,或通过基因技术精准降低小胶质细胞中NLRP3的表达,都成功阻止了小鼠抑郁的复发。这证明,通过抹除小胶质细胞的“创伤记忆”进而阻止抑郁症复发是可行的。

这项研究首次清晰揭示了“训练免疫”在抑郁症复发中扮演的关键角色,也为临床治疗提供了全新思路。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41380-025-03344-y>

西安交通大学

## 研发新型 海水电解制氢催化剂

本报讯(记者李媛)西安交通大学电气工程学院教授石建稳团队成功研制出海水电解双功能电催化剂。该研究突破了海水电解催化剂活性与稳定性难以兼顾的瓶颈,阐明了界面键合的调控机制,为复杂电解质环境中高效双功能电催化剂的开发提供了新思路。近日,研究成果发表于《纳米能源》。

海水是地球上最丰富的水资源,直接利用海水进行电解制氢无需依赖宝贵的淡水资源,避免了能耗高昂的脱盐过程,具备显著的经济与资源优势,被视为未来大规模制氢的理想途径。

然而,海水电解催化剂在实际应用中仍面临多重瓶颈,海水复杂的离子组成易引起电极腐蚀、催化活性位点中毒及析氢反应的竞争,同时,碱性条件下的稳定性与双功能催化效率难以兼顾。设计开发兼具超高双功能活性、长效稳定性与抗腐蚀性能的电催化剂,对推动绿色氢能产业发展具有重要意义。

研究团队研发的新型催化剂以泡沫镍为基底,通过精准电沉积技术将超低负载量钉团簇锚定在氧化碳化钛纳米片表面,形成“活性位点—导电骨架”紧密结合的复合结构。该设计让催化剂兼具出色的催化活性与超强的结构稳定性,其优异性能源于独特的界面键合作用,两键协同引导界面电荷定向重分布,既优化了反应中间体吸附能力,又加快了析氢、析氧反应动力学。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2025.111582>

中国科学院华南植物园

## 发现热带森林土壤 碳磷循环走向“分道扬镳”

本报讯(记者朱汉斌)中国科学院华南植物园研究员刘占锋团队发现,长期磷添加导致土壤总磷含量激增超过3倍,却未显著提升土壤有机碳储量。研究为热带森林的可持续管理提供了全新的科学依据。近日,相关成果发表于《植物与土壤》。

热带森林土壤碳库在全球陆地土壤碳储量中占比超30%,其稳定性直接关乎气候调节功能。传统理论认为,热带土壤碳稳定性与磷的有效性紧密相关,磷缺乏会抑制土壤固碳过程。然而,长期氮磷输入失衡如何重塑土壤碳磷耦合关系,一直是学界亟待解决的关键问题。

研究系统剖析了热带森林土壤颗粒态有机质(POM)与矿物结合态有机质(MAOM)中碳、磷含量及其化学形态对养分输入的响应,发现土壤碳磷对养分输入的响应“分道扬镳”,养分添加对土壤有机碳浓度、碳库分配格局及其化学组成均未产生显著影响。这一结果与“磷添加促进热带土壤碳积累”的传统观点相悖,表明仅提高磷有效性并不能有效激发土壤碳汇功能。研究推测,这可能与微生物激发效应促进碳