

他让制取聚乙醇酸“两步变一步”

■本报记者 孙丹宁

2025 年 1 月 1 日，当千家万户沉浸在元旦佳节的温馨中时，在大连市松木岛中试基地的厂房里，十余名科研人员却围坐在三层楼高的工业装置旁。他们手里端着热腾腾的饺子，耳边响着窗外寒风的呼啸声。

在这处尚未配备供暖设备的临时厂房里，此起彼伏的讨论声中，中国科学院大连化学物理研究所(以下简称大连化物所)副研究员王瑞脸上露出了一丝担忧。作为这套中试装置技术负责人，他看着自己哈出的白气在寒风中瞬间消散，却浑然不觉周身寒意——此刻他全部的注意力都聚焦在设备上，因为一旦设备遭遇冷冻，就会影响实验进度。

经过团队的不懈努力，仅仅一个月后，国内首套一步法聚乙醇酸千吨级中试装置就在这里建成。

从实验室玻璃器皿到千吨级反应釜，这条路他们走了一年；而从王瑞初识聚乙醇酸到“驾驭”其分子密码，这段征程已跨越五载春秋。“‘材料人’的终极使命，就是让材成料、料成器、器有用。”王瑞说。

解决过剩产能的“秘籍”

聚乙醇酸是一种神奇的生物可降解高分子材料，具有良好的生物相容性、气体阻隔性及海水可降解性。与传统性能稳定的高分子材料，如塑料、橡胶等不同，聚乙醇酸在使用了一定时间后可逐渐降解，最终变成对人体、动植物和自然环境无害的水和二氧化碳，是当前少有的可降解工程塑料，常被用于医疗、食品、农业等领域。

“以我国煤化工产业为例，煤制乙二醇存在一定的产能过剩问题，而聚乙醇酸正是其下游衍生的高分子材料。”王瑞介绍道，“如果能将这部分‘过剩’产能转化为可降解且实用性强的聚乙醇酸，或许能成为当前产业困境的突破口。”

2020 年，王瑞就注意到我国煤化工产业亟待突破的关键领域——低成本制备聚乙醇酸技术领域。彼时团队正深耕于高分子材料的应用研究，对聚乙醇酸的制作方法十分了解。

“目前国内合成聚乙醇酸的主流工艺是两步法：先将乙醇酸单体脱水缩合生成中间体乙交酯，再通过乙交酯开环聚合最终得到



王瑞在中试现场。

受访者供图

聚乙醇酸。”王瑞解释道，“但这种工艺步骤烦琐、能耗高，表面上看是两个步骤，实际上需要五个工艺单元，这导致了生产成本居高不下，难以实现规模化生产。如果能将两步反应整合为一步直接聚合，就能大幅简化流程、降低成本，为产业化铺平道路。”

有了这个想法后，王瑞立马着手给流程“减负”。他首先想到的是用原料直接制备高分子量聚乙醇酸，省去中间体乙交酯的合成与提纯环节。这其中最重要的就是催化剂的反应工艺。

“基于团队在高分子材料领域的技术积淀，我们在研究中发现钛类催化剂可与现有工艺装备实现深度耦合，通过催化反应路径能直接合成目标产物聚乙醇酸，并顺利完成实验室级小试验证。”王瑞回忆道，“我们团队一直以来都十分注重工业化应用，在取得阶段性成果后，就立刻按照‘小试—中试—工业示范’的技术路径逐级放大。”

短短一年的“转变”

组建起工业化团队后，王瑞带领大家自 2024 年年初就驻扎到距离大连市区约 80 公里长兴岛孵化工厂，开展进一步放大试验。

而在工业化过程中，他们马上遇到“管道堵塞”这一难题。

“聚乙醇酸的特点是非常容易结晶，在生产过程中会堵塞设备的管道。我们在实验室阶段就发现了这个问题，常规处理方式是采取机械疏通等应急措施。然而当工艺向工业化生产体系扩展时，我们才意识到这看似是一件‘小事’，实际上却会导致整条产线停摆，最终成为制约规模化生产的重大工艺隐患。”

王瑞当即决定解决问题，而“破解之法”恰巧在于聚乙醇酸“规整”的结构。“我们从聚合物结构出发，通过加入助剂破坏聚乙醇酸内部的结构，使其分子排列得不再规整，导致材料的稳定性变差。这样既保持了聚乙醇酸整体的材料性能，又能避免其过度整齐引发的结晶。”

无论是 2024 年春节假期还是寻常周末，从实验室级别的 5 升微型反应釜，逐步升级至 20 升、50 升中型设备……团队累计完成上百轮工艺验证试验，并通过持续优化反应参数，改进设备结构设计，最终成功突破千吨级中试技术瓶颈。

随后，团队与设计院协同攻关，在松木岛中试基地完成工业化放大装置的建设，短短

“大脑”在上海，“神经末梢”在新疆

“AI 工程师”远距离调控发酵罐

■本报见习记者 江庆龄

“这里有 20 个不同的 500 吨级发酵罐，点击其中一个发酵罐就可以看到发酵罐当前被 AI(人工智能)监管的状态，以及下一次 AI 进行调控的时间。”在上海交通大学的一间会议室里，该校助理教授韩彦强正在向记者进行演示。

韩彦强所说的发酵罐被安置在 3000 多公里之外的新疆伊犁川宁生物科技股份有限公司(以下简称川宁生物)的车间里。几十个四层楼高的发酵罐正在有序工作着，当罐内微生物的生长状态出现一定变化时，位于上海交通大学的这套系统便会立即发出“指令”，指导生产车间进行自动调整和优化。

韩彦强操作的这套系统名为 ManuDrive，是团队研制出的第一个“AI 工程师”。ManuDrive 由上海交通大学人工智能与微结构实验室教授李金金团队打造而成，目前已落地转化。“AI 工程师”将时间维度引入工业发酵过程，能够在复杂的生物发酵过程中动态调控参数，实时生成未来每一个时刻的最优发酵方案，进而大幅度提升工业发酵产量。

上海交通大学副校长曾小勤表示：“ManuDrive 不仅是 AI 与工业制造等学科交叉的原始创新，也展现了产学研深度融合的力量。”

将复杂过程“白箱”化

“当前，我国制造业企业仍面临着产业升级的困境。”李金金表示，“在制造业不断发展的过程中，相关企业遭遇了诸多制约发展的瓶颈，其中部分难题与时间动态变化密切相关。”

李金金团队在前期调研中发现，与时间相关的工业制造中，生物发酵是最复杂的。原因是微生物细胞内部结构、代谢反应、生物反应器的环境都非常复杂，系统的实时状态也存在不确定性。

“在生物发酵领域，时间是一个很大的影响因素。微生物在各个生长阶段展现出显著的差异性，其生长状态的好坏直接决定了整个发酵过程的成功与否。为了保证发酵质量，人类工程师通常需要根据常年积累的经验，24 小时不间断进行手动调控。”李金金说。

与此同时，发酵技术是生物制造的核心手段，在食品、医药、能源以及化工等诸多领域都有着广泛应用。李金金认为，“掌握发酵领域的最新技术，对于我国在全球生物制造

领域占据领先地位至关重要。”

为此，团队直接把生物发酵作为验证技术可行性的切入点。“生物发酵状态随时间变化是一个纯‘黑箱’的模式，且按照以往生产模式能够达到的产率已经接近上限。如果我们把这一复杂过程‘白箱’化，就能够较为快速地把技术推广到其他工业场景中。”李金金说道。

从“AI 自控系统”到“AI 工业大脑”

2014 年，李金金组建上海交通大学人工智能与微结构实验室，团队成员有着计算机、物理、生物等不同学科背景。十余年间，团队聚焦 AI for Science(人工智能驱动科学创新)，开发了近百套算法，包括用于材料领域的大模型 AlphaMat、用于生物领域的 AI-phBio。

ManuDrive 是团队基于过去的研究基础，专门为生物发酵过程调控这一场景开发的 AI 算法。“发酵生产过程的时间依赖性很强，当前状态取决于历史输入，致使 AI 进行预测的时候难度极大。同时，发酵生产是长周期的，即使累积多年，完整生产批次的样本数量也难以满足普通 AI 模型的训练需求。”韩彦强表示，为了应对这些挑战，团队历经一年多时间，不断进行优化与迭代，并专门进驻发酵工厂，与资深发酵工程师共同调控实际生产，将发酵领域的专业知识融入模型构建过程中。

前期实验及实践落地结果显示，ManuDrive 主要具备三大优势。

首先是引入时间维度。通过在生成式 AI 技术中引入时间维度，团队建立了“AI 自控系统”，实现了工业生产过程的“AI 生产式”动态调控，持续性提升产量、降低生产波动。以抗生素发酵 7 天的周期为例，在发酵进行到第 20 小时的时候，ManuDrive 就能生成从第 21 小时、第 22 小时、第 23 小时，一直到第 150 小时的完整发酵操作方案，精准“预测”整个发酵过程，大幅提高了调控的效率与精准度，并进一步优化了原先以经验为主的生物发酵方案。

“AI 的调控具备持续迭代的优势，基于生产中积累的高质量数据，AI 能够持续进行反馈和迭代，形成一个不断输入新数据、提升产量，再输入新数据，进一步提升产量的良性循环，进一步推动产业转型升级。”李金金补

充道。

其次是物理可解释性的工业机理 AI。ManuDrive 将工业反应机理和物理守恒定律转化为模型可用特征，让模型不仅能给出最优工艺参数，还能解释参数间因果关系，实现持续实时预测和优化。换言之，ManuDrive 具备独特的“思考”模式，跳出了传统 AI 模型需要海量训练迭代的窠臼，训练效率提高了数十倍。操作人员不仅能直观理解模型的决策依据，还能依据因果逻辑灵活调整生产策略，从而提升生产决策的科学性和可靠性。

最后是轻量化。ManuDrive 凭借创新算法架构，仅需十几张 GPU 卡，并配合传统 AI 模型中 5% 的数据量，就能实现连续、精准的推理预测。李金金指出，轻量化特性不仅能大幅减少企业在算力资源上的投入，还能有效降低智能化改造的成本，使得中小型企业也能以较低成本部署高效的“AI 工业大脑”。

人类工程师和“AI 工程师”将协同工作

李金金介绍，ManuDrive 通过软硬件结合方式运行。

在软件层面，ManuDrive 具备强大且智能的“大脑”，从备料阶段起就能够深度挖掘并分析海量的历史生产数据，并精准规划出物料的配比方案，确保每一个环节都能在合理的准备下开启。进入生产环节后，软件系统则会向硬件设备下达指令，指挥整个生产流程有序自动化推进。

在硬件方面，密布于发酵罐等关键生产设备上的各类传感器，如同 ManuDrive 系统的“神经末梢”，实时捕捉微生物生长状态、酸碱度、溶氧量等多达数百项关键参数，并将这些数据源源不断地反馈给软件系统。

在具体发酵过程中，位于上海的“大脑”和位于新疆的“神经末梢”密切合作。软件系统接收到硬件传来的实时数据后，会以毫秒级的超快速度进行深度分析，迅速优化调控策略，让整个发酵过程始终维持在最佳状态；在产量预测环节，“AI 工程师”能够对其他生物发酵类场景中进行深度挖掘和分析，提前洞察产量波动趋势，将生产误差严格控制在极小的范围之内。

今年 4 月，ManuDrive 正式上线，远程接

一年时间就完成了一步法制聚乙醇酸千吨级中试。

“我们以煤基草酸二甲酯这种过剩产能为原料，合成出聚乙醇酸这类绿色可降解的材料，成功实现产业链向高值化延伸。”王瑞说。

“每一次探索都是一个新的收获”

这虽然不是王瑞让实验室技术成功走进工厂的第一次经历，但于他而言十分特殊。“这套装置是我做过最困难的一套，因为此前国内没有相关产业化经验，所以我们只能摸着石头过河，一点点找到窍门，最终只花了一年时间就成功转化，我还是很激动的。”

工业化过程中，也充满着大量看上去重复、枯燥的实验，但是王瑞乐在其中。“它并不是简单的重复，每一次实验结果都是有区别的，哪怕有一些过程失败了，但是对于工业化来说都是很好的积累。对于比较新的领域，每一次探索都是一个新的收获。”

在高分子材料领域深耕产业化，王瑞始终记得自己的导师、大连化物所研究员周长远的一句话——“做科学研究，每一分钱都要对得起纳税人”。在自己成为课题组负责人后，王瑞也承担起相关战略分析布局的责任。在他看来，一个以应用转化为核心的研究组，不能完全天马行空地想象，重点要放在推动产业化应用的技术研究上，但是对于新型材料、符合国家长远发展方向的研究也要给予重视，这样团队才能长远发展。

而面对人工智能的浪潮，王瑞正在积极探索新方向。他希望未来在高分子材料领域贴上自己的“标签”：“对于材料领域来讲，最终要走向应用，我们需要积极应对时代变革，多站在企业的角度考虑问题。”

在王瑞课题组里，学生都亲切地喊他“瑞哥”。他说：“我希望大家的氛围轻松一点，做实验开开心心的，一起把项目做好。”

现在，王瑞还在积极推进产业化进程，希望使“一步法制聚乙醇酸技术”真正落地。聚乙醇酸是一种不仅能在堆肥条件下降解，还能在海水环境中完全分解的高分子材料，其优异的环境特性可以推进其在日常生活中的大规模应用。“未来能替代目前生活中常用的塑料体系。”王瑞说。



ManuDrive 工业超脑形象。

受访者供图

管了川宁生物的发酵产线，运行一个月以来，在提升发酵罐发酵产量的同时，大幅度降低了生产过程中的波动，工厂的生产稳定性和效率均得到了显著提升。

“当前数据显示，抗生素的产量提高了 3%~5%。随着后续 AI 模型不断地反馈迭代，每个月都会有进一步提升，我们预计到今年年底产量能够提升 10%。”李金金说道，“按照 60 亿元产值估算，提升 10%就相当于给企业增加了 20%的利润。”

“在传统生物发酵过程中，人类工程师通常需要根据常年积累的经验，24 小时不间断进行手动调控。日夜两班倒的工作模式，难免会给工程师的身心造成一定影响，同时在深夜等比较疲惫的时刻，会产生一定程度的误操作率。”李金金表示，“这样的情况同样存在于机械制造等工业生产中。”

在李金金看来，未来人类工程师和“AI 工程师”将协同工作，共同推动制造业产业升级。

一方面，ManuDrive 接管产线后，人类工程师得以摆脱重复性调试和巡检，专注于更有价值的工作，同时大幅降低疲惫导致的误操作发生率；另一方面，人类工程师积累了丰富的经验，能够通过调整参数、优化训练，进一步提升 AI 的预测准确率，并不断拓展应用场景。

“ManuDrive 具备可复制性，可快速应用于食品、保健品、饲料等其他生物发酵类场景中。同时，结合场景需求进行相应改造后，能把它应用于与时间相关的合成生物学、芯片制造、环保产业等其他工业制造领域。”李金金说。

资讯

国内首株本土干白葡萄酒酵母量产成功

本报讯(见习记者李媛 通讯员付文婷)近日,由国家葡萄产业技术体系酿酒微生物岗位科学家、西北农林科技大学葡萄酒学院教授刘延琳团队历时 17 年培育的国内首株干白葡萄酒本土酿酒酵母 NX16 菌株实现产业化并成功量产。截至目前,该菌株已在东欧酿造了 500 余吨干白葡萄酒。

这是该团队继 2013 年率先实现两株干红葡萄酒本土酵母产业化应用后,选育并实现产业化的第三株本土酿酒酵母菌株。

2000 年以来,在国家相关项目支持下,刘延琳团队首次系统完成了我国葡萄酒主产区酵母种质资源的收集、整理与研究,建成保存有 2 万余株酵母的种质资源库,获得了 316 种基因型的酿酒酵母核心种质,为本土酵母的开发与应用奠定了坚实基础。

为寻找适合中国风味的干白葡萄酒酵母,自 2007 年起,刘延琳团队在宁夏贺兰酒庄葡萄园采集了上千株酵母资源,经过菌株抗逆性与酿酒特性研究、菌株发酵初筛、小容器酿酒试验复筛、中试验证到大生产试验,并在新疆、宁夏贺兰山东麓、环渤海湾等葡萄酒产区的多家企业开展了 8 年以上的中试和大生产示范应用,育成国内首株干白葡萄酒本土酿酒酵母 NX16 菌株。今年,安琪酵母股份有限公司对 NX16 酵母开展了市场化推广。

“目前,我们已经选育出 29 株酿酒功能细分的优良本土酵母菌株。后续将加强与企业的产学研合作,在提高中国葡萄酒整体质量的同时,展现本土酵母在多样化、个性化表达方面的‘微生物风土’,实现‘中国风土,世界品质’。”刘延琳说。

东南大学“新型环状 RNA 药物”项目转化金额上亿元

本报讯(记者陈彤 通讯员吴涵玉)日前,记者从东南大学获悉,该校成功完成“新型环状 RNA 药物”方向科技成果转化签约,以 1.6 亿元的转化金额,将前沿科研成果注入产业发展,开启基于环状 RNA 的脑卒中药物产业化新征程。

此次成果转化基于东南大学医学院教授姚红红团队在环状 RNA 领域的突破性研究。团队构建的全新核酸药物,通过 circSCMH1 的多靶点协同作用,结合新型靶向载体,兼具高靶向性、高安全性和高效性,直击缺血性卒中治疗难题。这一成果不仅有望破解临床缺血性卒中治疗药物匮乏的困局,更突破传统药物单一靶点局限,为患者带来首个针对缺血性卒中多靶点协同干预的核酸药物,显著提高神经功能恢复效率,降低致残率与死亡率。

未来,该成果有望助力我国在核酸药物研发新赛道实现领跑,打破国外在该领域的技术垄断,构建拥有自主知识产权的核酸药物研发体系,促进我国医药产业变革式发展。

据悉,该团队负责人姚红红为东南大学首席教授、药理学科带头人,深耕“神经炎症—非编码 RNA—神经精神疾病”研究领域。该项目是东南大学近期推动实现的又一重大标志性转化事例。

秋水仙碱新用法 破解痛风治疗难题

本报讯(记者王敏 通讯员李丽)秋水仙碱是治疗急性痛风发作的首选药物,但因安全性和副作用等问题,限制了其在痛风治疗中的广泛应用。日前,安徽中医药大学教授彭灿、副教授刘欢欢团队的研究成果“一种秋水仙碱水凝胶微针及其制备方法”正式获得美国专利商标局授权,将为全球痛风患者提供更安全的疗法,并为秋水仙碱新药研发提供技术支持。

作为治疗急性痛风发作的首选药物,秋水仙碱在用药过程中易产生呕吐、腹泻等胃肠道副作用,如用药不当还可造成中毒等安全问题,只能通过洗胃、催吐等常规方法进行处理,并无特效解药,因而增加了临床使用的难度。

据介绍,安徽中医药大学的这项专利技术通过构建微针透皮递送系统,成功解决了秋水仙碱传统口服用药痛点,可将急性痛风性关节炎患者的用药剂量降低至传统方案的 1/3。此举能显著提升药物生物利用度,有效缓解急性痛风性关节炎症状并减少副作用,实现药物透皮效率与稳定性双提升。据不完全统计,此项专利技术可为全球近 1 亿痛风患者提供更为安全的疗法,实现秋水仙碱临床应用有效性和安全性的高效融合。

“肿瘤心脏病人工智能联合体”签约转化

本报讯(见习记者江庆龄)近日,在上海举办的第四期“免疫检查点抑制剂相关心血管不良反应临床诊疗学习班”上,“肿瘤心脏病人工智能联合体”正式签约转化,5 家人工智能、医学检测以及医院管理企业共同受让了复旦大学附属中山医院(以下简称中山医院)的原创知识产权项目“免疫检查点抑制剂相关心血管不良反应发生风险预测软件 V1.0”。

“免疫检查点抑制剂相关心血管不良反应表现多样,除了颇受关注的免疫性心肌炎之外,还有可能促进全身动脉粥样硬化乃至冠心病、心肌梗死,导致‘生了肿瘤,栽在心脏’。”中山医院内科肿瘤心脏病亚专科主任程蕾蕾介绍,该联合体以中山医院为源头和核心,整合了多项心肌损伤标志物及团队研发的新指标,旨在帮助临床医师快速理解“抗肿瘤免疫治疗—生物标志物变化—心肌损伤”这一复杂因果链。

目前,联合体正在针对肿瘤心脏病的不同应用场景开展系列工作,如已上线“肿心评估”微信小程序,可对采用 PD1 类药物的患者进行心血管风险分层;即将上线的肿瘤心脏病医生“人工智能分身”,则可以同肿瘤患者直接进行智能问答。联合体后续将建立覆盖医院—居家的人工智能监测网络,实现对高危患者的全程管理。

近年来,程蕾蕾还带领团队瞄准免疫检查点抑制剂相关心血管不良反应开展研究,于 2023 年发布中英文版《免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床诊疗建议》,2024 年出版《免疫检查点抑制剂相关心肌炎》。在本次学习班上亮相的新书《肿瘤合并乏血管病变》则是该系列的另一部作品。