

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,在大连市松木岛上试基地的厂房里,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,就是让材料成料、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,最终变成对人类、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。

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转化,王瑞始终记得自己的导师、大连化物所研究员周光远的一句话——“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,这样团队才能长足发展。

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,其优异的环保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。

聚乙醇酸。”王瑞解释道,“但这种工艺步骤繁琐、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—产业化示范’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公里的长兴岛孵化工厂,开展进一步放大试验。

而在工业化过程中,他们马上遇到“管道栓塞”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,在松木岛上中试基地完成工业化放大装置的建设,短短

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。

“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技术股份有限公司(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小时不间断地进行手动调控。”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AIphaBio。

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密度,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,轻量化特性不仅能够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”。

在推理预测方面,李金金指出,轻量化特性不仅能够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最合理的准备下开启。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”能够对海量生产数据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内。

今年4月,ManuDrive正式上线,远程接



ManuDrive工业超脑形象。

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小时不间断地进行手动调控。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倒班,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。

为寻找中国风味的干白葡萄酒酵母,自2007年起,刘延琳团队在宁夏御马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、菌株发酵筛选、小容量酿酒试验复筛、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(记者陈彬 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“一种秋水仙碱凝胶微针及其制备方法”正式获得美国专利局授权,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,如用药不当还可能造成中毒等安全问题,只能通过洗胃、催吐等常规方法进行治疗,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,这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,实现秋水仙碱临床用药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