



听《中国科学报》《中国科学报》官微

科学网 App

科学网官微

他们提出“第一性原理”，设计合成原创新药

■本报见习记者 江庆岭

“这可能是我这辈子做的最重要的工作。”徐华强是中国科学院上海药物研究所(以下简称上海药物所)研究员,同时也是在 G 蛋白偶联受体(GPCR)研究领域颇有建树的科学家。什么样的工作让他给出了如此高的评价?

过去 10 年间,徐华强团队联合上海药物所研究员李佳团队,针对代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)等胆汁酸相关肝病的治疗,走出了一条从原始理论创新到临床研究的扎实路径。他们创新提出“药物设计第一性原理”,并据此设计合成原创候选新药 Linafexor(CS0159)。目前,CS0159 已获得美国食品药品监督管理局(FDA)孤儿药资格及突破性疗法认定,Ⅱ期临床研究已完成,Ⅲ期临床正在推进中。

相关成果近日发表于《自然》。审稿人评价:“这些发现支持了一种受时间药理学启发的第一性原理范式,即通过工程化设计给药时机,使治疗干预与人体天然代谢节律相匹配。”

从失败中追问源头

生物医药领域有个经典的“三十定律”——新药研发耗时约 10 年,投入达 10 亿美元,进入临床阶段的候选药物成功率不足 10%。胆汁酸类新药研发领域目前尚无一款药物成功上市。

胆汁酸是体内的“清洁剂”,负责消化脂类营养,也是一类代谢信号分子。FXR 则是一类重要的胆汁酸受体,像调控胆汁酸浓度的“总开关”,长期被视为治疗胆汁酸相关肝病的重要靶点。

然而,过去 20 多年间,这个看似明确的靶点却难以取得突破。结合多年工作经验,徐华强作出判断,“问题可能出在源头”。

长期以来,制药界追求“长半衰期”。业内普遍认为,半衰期长和成药性好相对应,且药物在体内停留时间长,可以减少服药次数,对患者来说更便利。但徐华强认为,传统的制药经验只适用于部分疾病和靶点,人体许多生理过程本质上是节律性、脉冲式的,胆汁酸就是典型例子。进食后,胆汁酸水平短暂升高,空腹时又迅速回落。在此过程中,FXR 这个“总开关”随之开一



原创候选药物 Linafexor(CS0159)。上海药物所供图

合,维持胆汁酸的合理浓度。

“正如久居兰室而不闻其香,如果药物长期停留在体内,相当于一直按住‘开关’不放,短期看影响可能不大,长期看则会导致受体逐渐失灵,甚至加重病情。”徐华强告诉《中国科学报》。

做出一款“短半衰期”新药

Linafexor 正是团队跳出传统思维框架设计得到的。

时间回溯至 2016 年,徐华强团队与李佳团队联合开展 FXR 靶向药物研发。双方发现多款候选药物分子药效优异、安全性良好,但体内半衰期仅为半小时,这一现象成为团队后续重点研究的方向。

他们通过优化已有结构母核,并引入新的基团,最终设计得到了非胆汁酸类小分子 FXR 激动剂 Linafexor。晶体结构解析显示,Linafexor 像一把精细打磨的钥匙,严丝合缝地嵌入 FXR 的“锁孔”中,并通过氢键和疏水作用稳定结合,把受体锁定在开启状态。

更重要的是,Linafexor 还具有及时“抽身”的能力。进入体内后,它能短暂、强效激活 FXR,随后迅速被代谢清除,从而实现与天然胆汁酸波动同步的脉冲式 FXR 激活,避免了因“长期疲劳”而失灵。这一结论在小鼠、大鼠、犬、猴等多个物种中均得到了验证。

然而在成果转化过程中,半衰期短却直接“劝退”了很多药企。徐华强考虑再三,决定自主创业。这是一套和基础研究完全不同的

逻辑体系。“没有完整走过从实验室到临床 I 期、II 期甚至 III 期,就不会真正理解新药研发的艰苦。”徐华强感叹。

对此,李佳深表赞同。他告诉记者:“很难说这项工作中最主要的‘卡点’是什么,因为每推进一步,都离不开科研人员经验、技术和平台支持等。”

支撑团队继续向前的是那些被反复验证的实验结果。

在 MASH、肝纤维化、PBC、PSC 等多种动物疾病模型中,Linafexor 均显著改善了肝损伤、炎症与纤维化指标。值得一提的是,团队将给药方式从脉冲式改为持续给药时,动物出现了严重的全身毒性。徐华强将之比作给干旱的菜地浇水,浇了适量水后把水龙头关上,作物恢复生长,但如果水龙头一直不关,菜地就会被淹死。

临床试验结果令人惊喜。

在美国完成的 I 期临床试验中,Linafexor 的人体数据与设计预期一致。口服后,药物被迅速吸收、清除,半衰期不到 1 小时。同时,血药浓度随剂量成比例增加,且几乎不受进食影响。对于 FXR 类药物历史上的“老大难”问题,Linafexor 组则未出现 1 例药物相关不良事件。

此外,Linafexor 已在 PBC 与 MASH 两项 II 期临床研究中取得积极结果。初步数据显示,该药在这两个适应症中均展现出明确的疗效,并具有突出的安全性表现。

“两项 II 期临床研究的详细结果将另行专文发表。”徐华强透露,目前 III 期临床研究正在开展。

用“第一性原理”重新理解新药研发

徐华强和李佳认为,这项工作更大的贡献是提出了一种新的药物设计理念。他们将之概括为“药物设计第一性原理”:健康是一种动态的生理稳态,疾病是这种稳态被打破,理想的药物应当恢复并强化正常的生理节律而非将其打破。

“也可以理解为道法自然,即让药物顺应身体节律发挥作用。”李佳告诉《中国科学报》。

换言之,无论是以往侧重追求长半

衰期的研发思路,还是团队此次采用的脉冲式给药方案,都能归于此框架下,关键在于疾病本身的特点。

比如,对于抗感染、抗病毒药物,治疗目标往往是尽可能压制病原体,肿瘤治疗也可能需要持续、强力地抑制癌细胞信号,此时长半衰期的思路是合理的。而在代谢、免疫、神经等许多调节性系统中,人体依赖动态平衡和周期性反馈维持健康,药物如果追求更久的效果则可能偏离治疗目标。

事实上,随着对生命系统认识的不断深入,药学领域一些曾被视为准则的经验也被不断修正。徐华强认为,这和生命科学的发展阶段直接相关。人类虽然已经完成基因组测序,知道人体有两万多个编码基因,但这些基因和蛋白如何相互作用,如何在不同空间和时间尺度上被调控等,仍然未知。

“目前生物医药仍处于石器时代。”徐华强指出,与高度可预测的 engineered system 相比,医药研发仍面对大量“黑箱”。

“生物医药领域充满无限潜力。”在李佳看来,正因为未知足够多,生物医药也蕴含着更多机会。

当前,中国创新药发展进入新阶段。国家药品监督管理局公开信息显示,2025 年我国创新药对外授权交易总金额超过 1300 亿美元,授权交易数量超过 150 笔;我国在研新药管线约占全球 30%,位列全球第二。

“这代表全球生物医药‘蛋糕’越做越大,中国创新药正深入全球产业链。”李佳补充说,“在切实解决民众用药需求、推动国内生物医药产业高质量发展的同时,为全球病患贡献更多中国方案,是科研攻关的重要方向。而实现这一切的根基是基础研究。只有从底层原理上取得突破,产出真正‘从 0 到 1’的原始创新成果,才能破解当前难以解决的难题。”

李佳进一步指出,新药研发的原始创新,主要涵盖原创理论、原创技术与原创新药三大维度。“我们希望‘第一性原理’作为原始创新的基础理论,为全世界医药行业从业者提供参考。”

“我们期待 Linafexor 成为首个落地的成功案例,也希望见证未来全球有更多成果问世。”徐华强表示。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10633-1>

坚守科研实干底色 深耕工业绿色创新

■朱火山

正确政绩观引领发展方向、决定干事导向,是研究所办所治的根本性问题。作为国家战略科技力量主力军,如何以“国之大者”的自觉树牢正确政绩观,创造出经得起实践、人民、历史检验的实绩?这要求我们的政绩观必须根植于三个维度的深刻统一:国家需求是根本方向,建强队伍是关键支撑,造福人民是最终归宿。唯有将三者贯通、一体推进,方能以扎实的科研实绩,书写无愧于时代的答卷。

对标国家需求,以实干实绩践行行政绩观

树立正确的政绩观,首先要回答“为谁创造政绩”这一根本问题。中国科学院过程工程研究所(以下简称过程工程所)立足国家过程工业绿色低碳发展的战略需求,始终将“对标国家需求”确立为政绩观的“第一标尺”,国家需要什么,我们的主攻方向就指向哪里。

面向人民生命健康,过程工程所聚焦疫苗创制、药物递送、抗病毒防控、再生修复等关键领域,突破高端微球载体、长效缓释给药、肿瘤精准治疗等核心技术。同时,打破国外技术垄断,推动医药耗材、创新疫苗、靶向药物国产化替代,有效降低就医用药成本、提升疾病防治和应急防控能力,切实守护群众生命安全与身心健康,以科技创新护航人民健康。

依托科技创新助力美丽中国建设,过程工程所攻关工业污染物处理、锂电固废循环利用等技术,有效减少工业废气与重金属污染;依托绿色提锂技术,减轻矿产开发区域生态压力;紧盯传统产业绿色转型难题,深耕资源清洁利用、固废资源化、污水深度治理、烟气超低排放等领域研发,突破高耗能高排放瓶颈,推动产业结构升级与生产方式绿色转型,实现生态保护、产业发展与民生改善协同发展。

我们深刻认识到,科研的价值在于应用,创新的意义在于惠民。要坚持把科研写在祖国大地上,把成果落到民生福祉中,以过程工程创新助力产业升级、改善生态环境、守护生命健康、提升生活品质。每一项面向民生的技术突破、每一项服务百姓的科技成果,都是对“为民造福是最大政绩”的最好诠释。

新征程上,过程工程所将持续树立和践行正确政绩观,不贪一时之功、不图一时之名,坚持以国家战略需求为导向、以人才建设为支撑、以人民幸福为目标,把“红色为公、为民造福、科学决策、真抓实干”的总要求,转化为攻坚克难、奋勇争先的实际行动,以服务国家之责、培育人才之任、造福人民之心,奋力书写高质量发展崭新篇章!

(作者系中国科学院过程工程研究所党委书记、副所长)

厚植人才沃土,要显绩也要潜绩

正确处理显绩与潜绩的关系,是树立正确政绩观的内在要求。显绩是看得见、摸得着的成果,而潜绩则是打基础、利长远的投入。我们深知,一流的科技创新要靠一流的人才来支撑。因此,过程工程所将“厚植人才沃土”视为战略性、基础性的潜绩,通过体制机制改革,努力构建一个让人才茁壮成长的生态系统。

过程工程所以改革破局,打破论资排辈,设立“破格”选拔与青年研究员岗位,让青年人才“挑大梁、当主角”,目前已选树 36 名青年骨干,其中 10 人获国家青年项目资助,多人跻身领军行列。过程工程所建立“科



记者从卡拉麦里国家公园候选区获悉,近日,卡拉麦里山有蹄类野生动物自然保护区管理中心正高级工程师张赫凡等人成功拍摄到虎崽。虎崽属于国家保护的“重要生态、科学、社会价值的陆生野生动物”,被列入世界自然保护联盟(IUCN)濒危物种红色名录。它们体长约 30 厘米,昼伏夜出,穿梭于荒漠沙地之间。图为虎崽。

本报记者杨扬报道 张赫凡/摄

全球首套 5 万吨级 PPC 装置投产

本报讯(记者田瑞颖)记者近日从中国科学院长春应用化学研究所(以下简称长春应化所)获悉,在该所自主研发的超临界聚合工业化技术支撑下,全球最大单套聚碳酸亚丙酯(PPC)产业化装置——联泓格润(山东)新材料有限公司 5 万吨/年项目成功投产。这标志着历时 20 余年攻关的二氧化碳基塑料研究成果实现了从小试、中试到 5 万吨级工业装置的全链条技术跨越。

据介绍,塑料应用广泛,但废弃后不易降解,“白色污染”日益严重。新一代 PPC 产品属于土壤自然环境融塑料(ePPC),可以破解现有塑料白色污染、农用地膜残留等顽疾,未来将大范围应用于农用地膜、食品保鲜膜、快递及一次性餐饮包装等领域。

为把二氧化碳“变废为宝”,长春应化所研究员王献红团队长期深耕二氧化碳固定与利用领域,在催化体

系、聚合机理、反应工程等方面取得一系列原创成果,开发的第四代多核锌系催化剂超临界聚合路线,反应效率更高、产品分子量更高、成本竞争力更强。在成果落地过程中,团队与联泓格润、中国石化广州工程有限公司紧密协作,破解了从实验室到万吨级装置稳定运行的行业共性难题。

2021 年,长春应化所与联泓格润签署合作协议,共同推进基于第四代多核锌系催化剂的 PPC 超临界聚合工业化技术开发。2022 年,双方启动工业化放大工作。4 年间,研发团队联合合作伙伴,全程主导小试和中试工作,深度参与万吨级工业装置的设计与工艺参数确认,尤其在开车阶段,面对反应体系复杂、多系统串联等挑战,攻克了催化剂活性控制、超临界反应体系控制、高黏度物料输送等关键环节难题,保障装置稳定运行。

LAMOST 揭秘“超级地球”与“迷你海王星”迥异身世

本报讯(记者甘晓)在中国科学院国家天文台负责运行的郭守敬望远镜(LAMOST)大样本观测数据的帮助下,南京大学教授谢基伟团队联合国内外科研人员,对两类相似行星——“超级地球”和“迷你海王星”的身世开展了深入研究,揭示这两类相近的行星族群经历了不同的演化路径。6 月 12 日,相关成果发表于《科学》。

“超级地球”和“迷你海王星”的尺寸均介于地球与海王星之间,在银河系其他恒星周围极为普遍。长期以来,研究者往往将它们视为一个单一群体进行统计,导致许多演化规律难以被揭示。

科研人员基于 LAMOST 的大样本数据,结合欧洲盖亚卫星及开普勒太空望远镜的观测数据,将这两类行星分别作为独立族群进行分析。LAMOST 为系外行星宿主恒星提供了高精度的质量、半径、年龄、金属丰度等信息,使得对各行星族群开展系统性研究成为可能。同时,研究团队创新性地采用统计样本的“凌星持续时间比”分布,反演

系外行星族群的平均偏心率,实现了对轨道偏心率的精准测量。

谢基伟介绍,该研究打破了以往将小尺寸行星“一锅端”的统计方法,首次从动力学角度证实了它们是两类演化上独立的群体。“‘超级地球’和‘迷你海王星’看似相似,实则‘性格’迥异。”

研究发现,二者有着截然不同的演化史。“超级地球”如同系外行星系统中的幸存者,可能经历过剧烈的行星散射、巨大撞击等暴力事件,导致轨道被随机激发至较高的偏心率,随后又被潮

汐作用快速圆化。“迷你海王星”则如同生活在宁静区的原住民,受温和的长期轨道演化主导,即在角动量赤字均分机制的作用下,偏心率由外向内缓慢传递,很少经历剧烈的动力学事件。

谢基伟指出:“这一发现揭示了行星命运预言者。它们的轨道演化史是我们理解行星系统形成与演化的关键拼图。”

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/science.adu3916>

最严苛数学能力测试结果出炉:AI 不如人类

这次测试首次同时满足三大核心标准:题目均为前沿科研级数学问题,所有题目从未出现在模型训练数据中,由专业数学家评阅。

测试的一大创新在于,所有题目从未出现在任何公开文献或互联网平台上,从根本上避免 AI 直接复述训练阶段学到的现有内容。10 名来自不同数学细分领域的研究人员,各自拿出一道本人研究过程中已解答但尚未公开发表的原创题目。

“首轮求证”项目曾在 2 月开展过一轮预测试,但测试结果并未得到项目组官方核校,也无法确认 AI 是否得到过人类协助。美国卡内基·梅隆大学的 Jeremy Avigad 评价道:“主办方显然经

过了周密考量,本次测试的管控更严格,流程也更系统化。”

测试还规定,参赛模型必须为对外公开版本。因此,未正式发布的美国谷歌公司专为解数学题打造的 Alpheia 无缘参赛,大型科技企业中仅有 OpenAI 携 GPT 5.5 专业版参赛。其余 3 支参赛队伍均来自高校,分别是美国加州大学洛杉矶分校、美国普林斯顿大学,以及瑞士苏黎世联邦理工学院。

其中,苏黎世联邦理工学院团队的模型表现最佳,10 题都对 6 题。第二名是加州大学洛杉矶分校团队,第三名是 OpenAI 团队,第四名是普林斯顿大学团队。此外,苏黎世联邦理工学院团队还初步分析了全员未解出的 4 道题目。团

队成员 Johannes Schmitt 表示,部分难题缘于 AI 始终想不到人类解题时用到的某个关键且巧妙的思路,无法补齐最后一环;针对部分题目,模型整体解题方向无误,但没能把所有细节推导完整。

“首轮求证”项目组成员、美国哈佛大学的 Lauren Williams 认为:“目前无法断定未解出的题目一定是难度更高的题目。我认为它们只是在研究方向、证明思路上和以往公开文献中的内容差距较大。”

这次测试中,各大推理模型依然频繁出现幻觉问题,这也是大语言模型的通病。而且,所有 AI 作答在文献引用方面都“严重缺失”,全程没有标注来源。(王方)



寰球眼

人工智能(AI)迎来了迄今最严苛的数学能力测试。测试结果于 6 月 10 日揭晓——参赛的 AI 模型的解题水平仍不及顶尖数学家。