



壮丽70年·奋斗新时代

编者按

材料创新正在重塑人类生活。创造新材料并让其具备的性能为人类所用，不仅可以解决诸多前沿科学问题，也为保障国家重大需求提供了科学支撑，成为全球科学家的重要目标。而要实现这一目标，进入越来越小的微观世界至关重要。

近年来，中国科学家沉浸在材料科学的微观世界中，取得了多项突破性成果。

譬如，利用象差校正显微镜，可以从亚埃尺度看清物质中原子的排列，深入了解材料与性能之间的关联性。从纳米尺度制备抗癌药物，能够促进药物溶解、改善吸收、提高靶向性从而提高有效性，为癌症治疗带来福音。

本期自然科学基金版将总结国家自然科学基金重大项目研究进展，展示其取得的成绩。

走进材料科学“亚埃”世界

——记国家自然科学基金重大项目“材料界面的亚埃尺度结构和材料性能”

■本报记者 甘晓

埃是一个长度单位，比纳米还小一个数量级。顾名思义，亚埃，则是比埃更小的尺度。进入亚埃的“次元”，科学家就能看清宏观物质中原子的排列，这将极大促进材料科学的发展。

在国家自然科学基金重大项目“材料界面的亚埃尺度结构和材料性能”的资助下，由中国科学院院士、中国科学院金属研究所研究员叶恒强领衔的团队利用象差校正电子显微镜，对不同材料中精细原子构型和性能开展了研究。

“走进亚埃世界，我们不仅解决了诸多前沿科学问题，也为保障国家重大需求提供了科学支撑。”叶恒强告诉《中国科学报》。

来得正当其时

“材料科学的核心问题，是研究结构和性能的关系。”电话那头，叶恒强的普通话中隐约夹杂着粤港口音。尽管在沈阳生活了近半个世纪，成长在南粤大地的他仍乡音难改。

搞了大半辈子材料科学，叶恒强自然对材料科学的核心问题谙熟于心。“材料里面是什么样子的，原子怎么排列，原子种类是什么样子的，各个组织结构是什么样子的，这和宏观表现出来的性能有密切联系。”他强调。

材料科学家很清楚，要看清原子，必须借

助分辨率更高的显微镜。“比如，芯片需要在几个纳米的尺寸里做很复杂的晶体管，对材料要求很高。”叶恒强解释。

上世纪末，德国科学家研发的“象差校正显微镜”通过先进的技术手段，消除了电子显微镜物镜存在的“离域效应”，使电子显微镜的分辨率逼近“亚埃”尺度。

叶恒强用“正当其时”来形容“象差校正显微镜”的出现。他认为，检测设备的突破，与材料科学发展的需求，刚好走到了一起。

2008年，中国科学院院士、清华大学教授朱静研究组引进了国内首台“象差校正显微镜”，这令中国材料学家感到振奋。有了这杆“枪”，那么，如何利用好它命中目标，成为摆在材料学家面前的课题。

2013年8月，叶恒强带领的团队申请了国家自然科学基金重大项目“材料界面的亚埃尺度结构和材料性能”，并于2014年1月获批。

实现“三个推进”

2019年3月，该项目顺利结题。总结起来，科学家们在这一项目中实现了“三个推进”。

首先，推进了材料结构与性能之间的“关联性”。“不仅用象差校正显微镜获得了一些材料的图像，关键是把图像中的信息和

材料的性能联系在了一起，包括力学、电学、磁学性能。”叶恒强介绍。

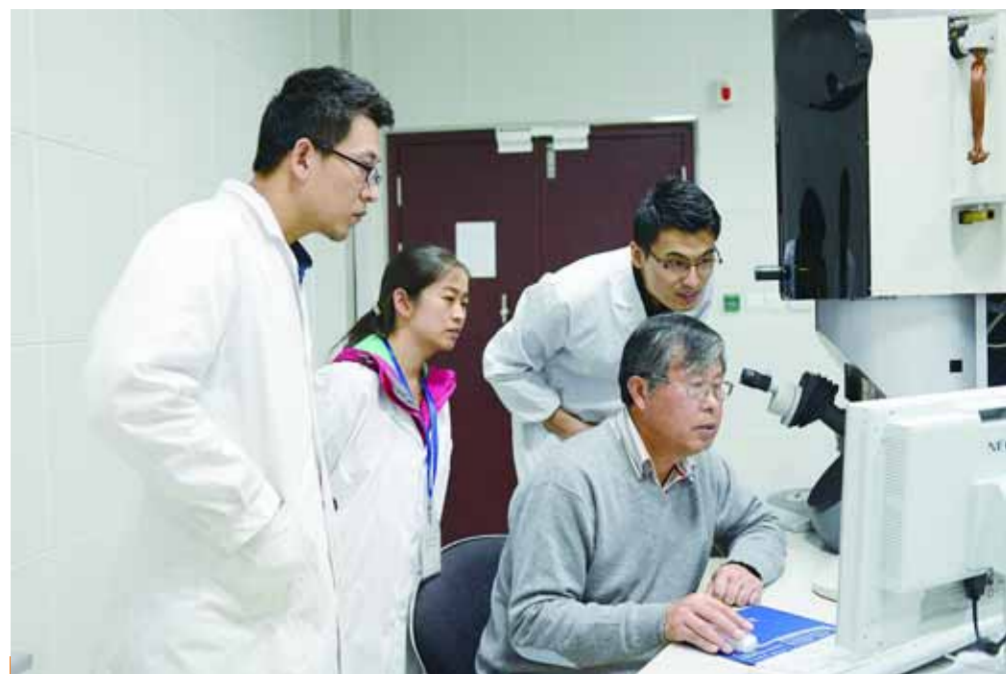
例如，叶恒强带领的团队在微小的尺度上对纳米孪晶铜的力学性能给出了科学解释。同时，对钛合金、镁合金的溶质原子和缺陷的相互作用对性能的影响开展了研究。

第二，推进了材料科学作为国家重大战略需求保障的作用。例如，朱静课题组围绕高温合金的“蠕变机制”开展了深入研究。多年来，研究人员观察到，单晶合金在高温和外力下会发生宏观上的形变，被称为“蠕变”。这一现象为航空发动机叶片制造带来极大挑战，成为一个“卡脖子”问题。

在该重大项目支持下，朱静研究组首先在原子尺度上解释了贵金属元素的加入改善蠕变性能的机理。研究人员发现，“蠕变”本质源自合金中微观结构的变化，而贵金属铌、钽的加入，则有助于通过阻碍微观结构变化而防止“蠕变”发生，起到强化合金的作用。

第三，推进了材料科学面向未来的科学支撑。执行项目期间，研究人员对铁电、铁磁材料表面重构等基本科学问题开展了深入研究。“这些研究成果还不能马上应用，而是对

未来材料发展的一种积累。”叶恒强指出。浙江大学教授王勇带领研究组，搭建了原位和环境气氛的电镜平台，在热电材料和纳米催化剂方面做出了国际水平的成果。



贾春林(右一)在指导研究人员开展实验

“布局开展基础研究，不仅要解决当前的前沿科学问题，也应同时面向国家重大需求，还应具有高瞻远瞩的眼光，为未来科学发展趋势作打算。”叶恒强强调。

三代人，一条心

5年来，来自不同地区和学校的科研人员凝聚成一个“大家庭”，齐心协力共攀科学高峰。

“我们这个团队有三代人。”叶恒强介绍。年过八旬的叶恒强和朱静是第一代人，花甲之年的西安交通大学教授贾春林是第二代人，“70后”的于荣和王勇则是正当年的第三代。

在该重大项目中，贾春林带领团队开展了一项有趣的工作。在一种被称为“铋铈铈酸盐烧绿石”的物质中，他们利用象差校正电子显微镜拍摄不同时间的图像，直接观察到了过去理论假设的原子跳跃现象。这项工作被认为是对象差校正电子显微镜应用方法的发展。

2014年，贾春林获国际显微学联合会“桥本奖”(Hashimoto)，是中国人首次获得这一奖项。

2018年，朱静因在电子显微学前沿和相关材料科学应用领域56年的辛勤工作，荣获中国电子显微学首届“中国电子显微学终身成就奖”。

于荣向《中国科学报》表示：“这个三代人的团队像一个大家庭一样温暖，老一辈科学家为我们树立起好榜样，不受功利思想的影响，坚持长远的目标，是我们精神上的灯塔。”

于荣的工作主要集中在绝缘体材料的表面。“由于不导电，绝缘体表面结构很难用电子显微镜去观察，所以这个领域在材料科学中很少有人涉足。但又因为催化剂设计往往都在绝缘体载体上，所以这一方向又显得格外重要。”于荣回忆。

在朱静的鼓励下，于荣看准了这个方向，沉下心来做科研。2012年，他带领的课题组在显微镜下得到了尖晶石的次表面图像，硬是一个像素一个像素抠，花了整整5年时间分析出表面结构。

结果让于荣感到惊奇：“真实的图像竟然和此前的理论计算结果都不一致。”很快，2018年，他们将这一结果发表在《科学通报》上。

该重大项目对国内采用象差校正电子显微镜开展材料科学研究发挥了引领和带动作用。

据叶恒强介绍，单从数量来看，象差校正电子显微镜从项目启动之初的10台左右，增加到2018年的约100台左右。“我们用实际工作告诉大家，应该用这样一种先进的技术去解决材料科学中的问题。”他强调。

一场“药神”与癌症的战斗

——记国家自然科学基金重大项目“抗肿瘤药物高分子纳米载体的多功能性和协同作用”

■本报见习记者 程唯珈

开发癌症药物，一直是中国科学院长春应用化学研究所研究员汤朝晖心中的目标。最近，望着正遭受癌症化疗煎熬的岳父，他更加坚定了实现这个目标的信念。

多年来，汤朝晖参与了由中国科学院长春应用化学研究所研究员陈学思领衔的国家自然科学基金重大项目“抗肿瘤药物高分子纳米载体的多功能性和协同作用”，同科学家们并肩与癌症作战。

如今，他们如愿设计出一种新型纳米抗癌药物，有望提高癌症的化疗效果，减轻患者治疗过程的痛苦。

改变命运的一大步

“岳父是个和蔼的人，化疗后脾气大变，而且喉咙痛，没有食欲导致消瘦得厉害，有时吃完东西就呕吐，行动也不便。”接受《中国科学报》采访时，汤朝晖谈起他的亲身经历，“化疗对患者来说副作用太大了”。

科学家们曾仔细分析过传统化疗药物引发这些反应的原因。他们发现，传统化疗药物在体内分布广泛，静脉给药后能够到达肿瘤组织的很少，而很多在肝、脾等健康器官和组织中分布，导致治疗肿瘤的同时对机体正常组织也产生严重的毒副作用，静脉给药到达肿瘤组织的概率甚至低于千分之一。

在改善患者生存质量方面，近年来出现的纳米药物具有传统化疗药物无法比拟的优势，引发全球科学家的高度关注。例如，美国强生公司的Doxil、韩国Samyang公司的Genexol PM等已经走向市场，聚乙二醇-聚天冬氨酸胶束负载紫杉醇正在开展临床试验。

然而，这些新药却由于载体材料的简单和功能单一，并未显著提高治疗癌症的效果。中国科学家认识到，想要在一种药物上同时获得减轻副作用、提高疗效两方面效果，需要从药物与机体相互作用的机理上开展深入研究。

2014年，国家自然科学基金委员会启动重大项目“抗肿瘤药物高分子纳米载体的多功能性和协同作用”，由中国科学院长春应用



陈学思在工作中

“新药研发是一个风险极高的产业，数亿元的投入，极有可能化为泡影，但正是这种勇气和担当，人类在抵御疾病的道路上，才会拥有更多的办法和希望。”

化学研究所研究员陈学思带领的团队承担该项目工作。

作为该项目科学家，汤朝晖表示：“我们希望获得具有临床前景的新一代高分子纳米药物载体，为患者缓解肿瘤引发的病痛，哪怕最后没有治愈，只要疗效有一小步改进，都将是改变他们命运的一大步。”

“五步协同”发挥药效

如何才能使纳米药物最大限度地发挥作

用？在项目负责人陈学思看来，设计思路从纳米药物治疗癌症的过程入手，关键在于“五步协同”。

“五步”指的是纳米药物到达细胞内作用靶点的五个步骤，即长循环-肿瘤富集-肿瘤渗透-细胞摄取-胞内释放。看似明晰的路线，却是药物难以大显身手的困境所在——每一步都降低了药效。

当纳米药物到达血液系统内，首先会在肿瘤部位富集，同时启动免疫系统，纳米载体被快速清除，药效不尽如人意。随后，纳米药

物仍然面临肿瘤组织渗透困难的挑战，这一挑战再次降低了药效。最后，药物在释放过程中存在对肿瘤细胞的选择性不足问题，导致药效进一步削弱。

更为复杂的是，五个步骤协同运作时往往顾此失彼。“传统长循环手段使其具有血液隐蔽性，但同时阻碍肿瘤细胞摄取。长循环过程中应保证载体的稳定，阻止药物泄漏，但同时却导致胞内药物释放阻滞。”陈学思告诉《中国科学报》。

简言之，载体的多种功能必须对立而统一，这需要对影响各步的关键因素进行突破。针对药物释放的问题，研究人员从血液环境、肿瘤微环境和肿瘤细胞内环境三个层面，构建血液环境稳定、长循环纳米载体，使其对肿瘤微环境响应，促进肿瘤渗透和肿瘤细胞摄取，并在肿瘤细胞内环境下快速释放药物。

陈学思介绍，利用纳米载体将药物“靶向”输送到肿瘤部位一直是抗肿瘤纳米药物研究者的梦想。通常的做法是在纳米载体的表面修饰一些能够与肿瘤细胞表面高表达的受体特异性结合的配体，从而增加纳米药物在肿瘤部位的聚积。

针对药物“靶向”性，陈学思和汤朝晖提出了一种新的基于凝血机制的肿瘤靶向输药策略。研究成果于2016年发表在《化学科学》上。

针对药物难以“到达”的问题，他们发展的血管阻断剂VDA和纳米药物CDDP-NPs协同治疗法开辟了“中心-边缘”的肿瘤治疗新理念。

“抗肿瘤纳米药物主要针对边缘区肿瘤细胞，血管阻断剂能够对纳米药物无法到达的肿瘤中心区实现最大化杀伤，从而实现对整个实体肿瘤的有效治疗。”陈学思介绍，他们以顺铂/聚谷氨酸接枝聚乙二醇胶束为模型纳米药物，和小分子血管阻断剂康普瑞丁磷酸二钠(CA4P)联用72小时，取得了良好效果。

令人欣慰的是，在小鼠结肠癌皮下肿瘤模型治疗中，CA4P和顺铂纳米药物联用组也观察到了良好而持续的肿瘤抑制效果。

我们与抗癌药的距离

有了好药之后，癌症患者最关切的莫过于，什么时候能用上这种药，费用能不能负担得起的问题。对此，科学家带来了好消息。

汤朝晖介绍，聚谷氨酸接枝聚乙二醇复合顺铂纳米药物的制备已进入临床前评价。中国科学院长春应用化学研究所和沈阳东星医药科技有限公司正在合作开展临床前研究，目前已实现了聚谷氨酸接枝聚乙二醇醇料的公斤级制备和注射级聚谷氨酸顺铂制剂的千瓶级量产。

“我们希望用这些技术促进第二代高分子纳米药物载体的发展。目前很多纳米药物已经进入临床试验，只是由于还在等待有效性的证据，所以尚未获得批准。如果它们能够得到转化，将会成为癌症患者的福音。”汤朝晖说。

不过他表示，五步协同治疗只能让药效的发挥较以往更加充分，彻底治愈还有很长的路要走。“毕竟肿瘤细胞会发生转移，有时甚至会转移到没法动手术的地方，像大脑、肺等器官。”

电影《我不是药神》反映了“天价”抗癌药问题。对此，汤朝晖表示这一状况正在逐步改善。在国家自然科学基金支持下，他们正在努力推进抗癌药“飞入寻常百姓家”。

“我们研发的非小细胞肺癌药物将来费用大概为1000元/月，患者可以较为轻松地负担。”汤朝晖说。

“只有真正提升国内药企的创新力，从研发发力，才能挤掉进口抗癌药的价格水分，从根本上降低药价。”陈学思表示，新药研发是一个风险极高的产业，数亿元的投入，极有可能化为泡影，但正是这种勇气和担当，人类在抵御疾病的道路上，才会拥有更多的办法和希望。

陈学思团队一刻也没有休息。如今，他们将目光转向血管阻断剂纳米药物，立志解决晚期肝癌缺少有效治疗药物的问题。人类和肿瘤之间的较量会一直持续，中国医药创新仍然任重道远，这需要更多研究团队共同战斗。