

# 基础性研究与人才培养

## 简 报

(第 383 期)

上海市科委基础研究处  
上海科学技术情报研究所

主 办

2017 年 1 月 30 日

---

### 本期内容向导

---

---

#### 亮点突破

上海主持 5 项成果获 2016 年度国家自然科学基金  
同济口腔医院国际合作研究成果登上《细胞》封面  
华东师大谷电子学领域重要突破登上《自然·通讯》  
复旦首次揭示少层黑磷的红外光学特性并实现能带调控

#### 进展采撷

基于硫化氢生理与病理的机制研究开创新药研发潜能  
相变存储器研究显著提升我国非易失性存储器创新能力

#### 前沿瞭望

《自然·医学》: 2016 年生命科学八大突破性进展

#### 它山之石

中科院启动“前沿科学重点研究计划”

## 亮点突破

### 上海主持 5 项成果获 2016 年度国家自然科学奖

2016 年度国家科技奖于 1 月 8 日在北京召开,全国共有 42 项成果获国家自然科学奖,132 项成果获通用项目类国家科技进步奖(其中包括 3 个创新团队),47 项成果获通用项目类国家技术发明奖。

上海地区有 5 项成果获国家自然科学奖,均由上海地区科研机构牵头完成,占全国的 12%。有 27 项成果获国家科技进步奖,其中主持 11 项,占该奖通用项目类全国总数的 20.5%;在全国 8 项科技进步一等奖中牵头完成 1 项、参与完成 3 项,并参与了特等奖项目的研究。有 5 项成果获国家技术发明奖,其中主持 3 项,占通用项目类全国总数的 10.6%。

此次上海地区获国家自然科学奖项目的科学家大多为市科委长期关注和支持的专家学者。在上海科学家牵头完成的 5 项获奖成果的主要完成人中,有 9 人得到过上海市科技人才计划支持,在 15 位在沪单位的主要完成人中占 60%。其中,6 人曾入选上海市青年科技启明星计划,1 人入选上海市浦江人才计划,5 人曾入选上海市优秀学术带头人计划。领衔科学家在前期曾获培养、支持的比例更高,5 位获奖项目第一完成人中有 4 位即 80%得到上海市科技人才计划的支持。

本次上海获得的 5 项自然科学奖成果主要集中在物理、化学、材料和工程技术领域。对上海地区近年来获得国家自然科学奖项目的跟踪分析可见,上海在保持了生命科学优势的同时,物质科学也呈现显著增强,材料和工程技术科学成果稳中有升。自 2000 年以来,上海累计有 69 项成果获国家自然科学奖(以独立完成或主持完成计),占全国总数的 15.6%,其中 41.9%为生命科学成果,25.7%为物质科学成果,20.3%为材料与工程技术科学成果,8.1%为信息科学成果,4.0%为环境与气候科学及其他领域成果。

表一、上海地区获 2016 年度国家自然科学奖项目一览

序号	项目名称	主要完成人	完成单位
1	重离子碰撞中的反物质探测与夸克物质的强子谱学与集体性质研究	马余刚 陈宏芳 程建平 陈金辉 刘 峰	中科院上海应用物理研究所 中国科学技术大学 清华大学 华中师范大学
2	生物分子界面作用过程的机制、调控及生物分析应用研究	樊春海 李根喜 宋世平 王丽华 李 迪	中科院上海应用物理研究所 南京大学

3	高效不对称碳-碳键构筑若干新方法的研究	林国强 徐明华 钟羽武 冯陈国 孙兴文	中科院上海有机化学研究所 中科院上海药物研究所
4	工程结构抗灾可靠性设计的概率密度演化理论	李 杰 陈建兵 陈 隽 吴建莹	同济大学 华南理工大学
5	求解力学中强非线性问题的同伦分析方法及其应用	廖世俊	上海交通大学

注：表中的斜体字人名和单位名称均为外省市。

表二、2016 年国家自然科学奖项目完成人获本市科技人才计划资助情况

姓 名	所属单位	启明星/跟踪	浦江人才	优秀学术带头人
马余刚	中科院上海应用物理研究所	1997 年		2005 年
陈金辉	中科院上海应用物理研究所	2011 年		
樊春海	中科院上海应用物理研究所	2005 年/2008 年		2011 年
王丽华	中科院上海应用物理研究所	2008 年		
李 迪	中科院上海应用物理研究所	2010 年/2013 年		
徐明华	中国科学院上海药物研究所	2005 年/2008 年		2014 年
李 杰	同济大学			2013 年
陈 隽	同济大学		2006 年	
廖世俊	上海交通大学			2005 年

## 上海地区获 2016 年度国家自然科学奖项目介绍——

**1、重离子碰撞中的反物质探测和夸克物质的强子谱学与集体性质研究** 该项目由中科院上海应用物理研究所马余刚等完成。项目在极端相对论能区的重离子碰撞中探测到两个反物质原子核，并研究了夸克物质的强子谱学特征与集体运动性质。主要成就包括：发现了首个反物质超核-反超氦核，该发现打开了三维核素图的大门；发现反氦 4 核，这是迄今人类所能探测到的最重的反物质；通过强子谱学和集体性质研究给出夸克胶子等离子体的信号；研制成功了 RHIC-STAR 的大型飞行时间探测器，并首次运用在高能重离子对撞机实验上。以上成果发表在《自然》《科学》《物理评论快报》等刊物上，受到国内外广泛关注，20 篇主要论文被 SCI 他引 1437 次，国际报告 100 余次。项目成果受到国际广泛关注，对人们认识自然界的物质形态和理解宇宙早期物质形态的演化等具有十分重要的意义。

**2、生物分子界面作用过程的机制、调控及生物分析应用研究** 该项目由中科院上海应用物理研究所樊春海等完成。项目以生物传感“界面”为核心，针对生物分子在传感界面上的吸附、组装和识别过程这一关键科学问题开展了系统研究。提出并发展了一种基于生物分子构象变化的“动态”生物传感检测新策略，通过构建一系列基于界面调控的生物传感器，实现了若干与重大疾病相关的生物分子的高灵敏、高选择性生物分析检测。项目团队已在《自然·实验手册》《美国化学会志》《德国应用化学》《先进材料》等领域顶尖学术刊物发表了系列研究论文，其中8篇代表性论文被SCI他引2000余次，20篇核心论文被SCI他引4000余次。团队成员还多次应《化学研究述评》《英国化学会评论》等著名杂志邀请撰写相关综述。

**3、高效不对称碳-碳键构筑若干新方法的研究** 该项目由中科院上海有机化学研究所林国强等完成。围绕碳-碳键的高选择性不对称构筑这一挑战性问题，针对手性胺、双烯和硫烯的不对称合成及催化反应，系统地研究了三大类碳-碳键不对称合成方法，取得了国际领先成果：运用二碘化钪单电子供体性能，一步实现了手性亚胺的自偶联及与硝酮、醛的不对称交叉偶联；发展了立体构型可调的手性高烯丙胺的多样性合成及首例水相反应。发展了一系列具有特色和知识产权的手性双烯配体，解决了一些重要并高难度反应的高效和高选择性问题，为多种结构重要化合物的合成提供了新方法。突破手性配体的传统刚性结构设计理念，设计了一类全新的线性分子骨架的手性硫烯配体，结构简单，催化性能卓越。20篇主要论文他引1127次，单篇他引最高165次，8篇代表性论文他引590次，撰写中文（2部）、英文（1部）著作。申请中国发明专利10项，获授权6项，实施转让1项。培养博士17名，博士后5名，其中1人获上海市优秀毕业生，2人入选中科院百人计划，1人获国家杰出青年基金，8人在科学院或高校任教授/副教授。项目第一完成人在国际学术会议上作大会或邀请报告18次，获2014年陈嘉庚化学科学奖。项目研究成果对手性有机化学及药物研发等领域具有重要意义，极大地推动了不对称反应的研究与发展。

**4、工程结构抗灾可靠性设计的概率密度演化理论** 该项目由同济大学李杰等完成。项目研究发现了工程系统中的随机性传播规律，完整建立了工程随机系统的概率密度演化理论，为理解与研究随机系统的物理本质与演化规律提供了科学基础。基于这一理论，建立了结构抗灾可靠度的统一分析方法，并在动力作用与随机源识别、混凝土随机损伤本构模型等方面取得了重要科学发现和系列研究进展，为重大工程结构的动

力灾变分析和抗灾可靠性设计提供了关键理论基础。理论成果不仅直接支撑重大土木工程建设，还被国内外研究机构在机械工程、航空航天工程、海洋工程和船舶工程等多个其他领域实质性加以应用，充分展现了基础理论研究的魅力和广泛价值。研究成果获得国内外著名学者的高度评价，现代结构可靠性理论的奠基人之一、美国工程院院士洪华生教授称概率密度演化理论是“突破性进展”，美国工程院院士、欧洲科学院院士 Spanos 教授认为概率密度演化理论“展现了广阔的前景”，广义概率密度演化方程被丹麦爵士勋章获得者 Nielsen 教授命名为 Li-Chen 方程等。李杰教授“由于提出概率密度演化理论和对大型基础设施系统基于可靠度的抗震设计的贡献”，获得美国土木工程师协会颁发的 Freudenthal 奖章，成为该奖设立 40 年来首位获奖的亚洲学者。

**5、求解力学中强非线性问题的同伦分析方法及其应用** 该项目由上海交通大学廖世俊教授独立完成。项目提出有效性强、适用范围广、能求解强非线性问题的解析近似方法具有重大理论意义和应用价值。传统解析近似方法通常仅适用于弱非线性问题。项目完成人独辟蹊径，原创性地提出了求解强非线性方程解析近似解的一般性方法-同伦分析方法，并历经 20 余年不断完善，逐步形成一个较为完整的理论体系。率先提出“广义同伦”概念，引入“收敛控制参数”，提出了一个确保级数解收敛的有效途径，使同伦分析方法适用于强非线性方程；并应用同伦分析方法成功求解了力学中的许多非线性问题，不仅能更好地求解某些经典力学问题，而且获得一些全新的、被其他方法遗漏的解。该方法已得到国际学术界的普遍认同和广泛应用，项目完成人是 20 篇代表性论著的唯一作者，被 SCI 检索他引 4498 次，连续 3 年入列全球高被引科学家，多次受邀在国际学术大会上作相关特邀报告。Sardanyes 等欧洲学者指出，同伦分析方法是“一个重要的里程碑”，而“收敛控制参数”使得该方法本质上不同于所有其他解析近似方法。同伦分析方法从根本上克服了传统解析近似方法的局限性，为力学中强非线性问题的求解开辟了一个全新的途径，对非线性力学的发展具有较大的推动性和引领性。

## 同济口腔医院国际合作研究成果登上《细胞》封面

1 月 12 日，同济大学附属口腔医院韩雯斐与耶鲁大学 Ivan de Araujo 教授共同在国际顶尖期刊《细胞》杂志新年第一期上发表封面文章，清晰阐释了前脑对脑干以及头颈颅面运动的调控，开创了口腔颌面部感受环路研究领域的先河。该文一经上线，即被《科学》《自然》等顶尖学

术杂志网站转载并发表专业社评，同时受到美国全国广播公司、美国国家公共电台、华盛顿邮报等主流新闻媒体的关注和报道。美国麻省理工学院 Kay Tye 教授评述道：这是一个令人激动并且有突破性的研究，该文提出了一个全新的视角。韩雯斐为该论文第一作者。

“猎食”作为生物体重要的本能行为，一直没有得到深入的研究，特别是关于动物如何在自然环境中摄取食物的研究极少。一次偶然的机会，韩雯斐发现有文章提及中央杏仁核可能与主动“猎食”有关，而简单摄入食物颗粒的“摄食”行为，并不会引发中央杏仁核的神经反应。为了进一步验证这一假说，课题组采用光遗传、药物遗传手段，直接激活小鼠的中央杏仁核，结果令人惊奇，小鼠对本来没有兴趣的小木棍、本来害怕的机器虫子产生攻击和啃咬的行为。在体脑电记录也显示，中央杏仁核直接诱发肌肉的收缩，积极参与了“猎食”行为，而非没有难度的“摄食”行为。

中央杏仁核原本是感觉信息和情绪调节的中心，一般认为与恐惧和焦虑有关，研究发现中央杏仁核竟然在猎食行为中起着重要调控作用，这一结果非常出人意料。研究者表示，中央杏仁核接受大量视觉、味觉、嗅觉、听觉的神经投射，同时广泛分布着各种调节激素的受体（包括肾上腺素、血清素、多巴胺等），因此这一研究提示，中央杏仁核很可能扮演了运动输出的“闸门”功能，将上游的感觉与情绪信息进行整合，并输出到中脑和脑干的运动中枢，这有助于深入了解情感环路与运动表现之间的精密联系。另外，该研究首次完整揭示了中央杏仁核对脑干头颈部运动中枢的精细调控环路，这一发现有助于了解头颈部运动失常（比如夜磨牙征）与情绪调节之间的联系。

**韩雯斐** 论文第一作者。现任同济大学附属口腔医院教师，美国耶鲁大学在站博士后。2010年7月于同济大学口腔医学院获硕士学位，2015年9月获博士学位。2012年10月，韩雯斐作为“国家建设高水平大学公派研究生项目奖学金”获得者，由同济大学口腔医学院选送至美国耶鲁大学进行博士联合培养。博士毕业后，继续在美国耶鲁大学开展博士后研究，期间通过比较研究发现了用高脂饲料喂养的小鼠的脑多巴胺（大脑中一种产生满足感的化学物质）神经只对摄取高浓度的脂肪乳有反应，研究成果发表于《科学》。

## 华东师大谷电子学领域重要突破登上《自然·通讯》

华东师范大学段纯刚课题组和南京大学教授万贤纲合作下引入铁性家族的又一成员——铁谷性，即除了铁电性、铁磁性、铁弹性和铁涡性

等，如今又出现了铁谷性。这项研究打通了谷电子学与多铁体这两大凝聚态热门研究领域，研究这些多重铁性之间的相互耦合，将极大推动两大领域的进一步发展，并可能揭示出固体材料中更为深刻的物理内涵。相关的研究成果 12 月 16 日在线发表于《自然·通讯》上。

众所周知，电子具有电荷和自旋两种自由度。传统的微电子学主要利用了电子的电荷自由度，并发展出今天的超大规模集成电路；而当代的自旋电子学则以电子的自旋自由度为研究对象，在进一步提高信息处理速度和存储密度方面发挥了引领作用。探索出新的电子自由度对下一代新型信息存储器件的制备乃至未来信息产业的发展具有重要意义。

基于铁谷体中的反常谷霍尔效应实现信息存储的器件模型。该器件利用磁场翻转谷极化的极性实现信息的写入，通过判断霍尔电压的正负进行信息读取。铁谷体中自发的谷极化特性，使得该器件断电后信息不会丢失，对推动下一代非易失性内存的发展具有重要的意义。

正是基于这样的背景，近年来以研究固体布洛赫电子的能谷为核心的“谷电子学”（valleytronics）引起了广泛的关注。原则上能谷可以作为新型的自由度用于实现信息编码和数据操作。将能谷作为量子自由度加以应用的关键在于打破能谷间的对称性，即实现谷的极化。力场、光场、电场、磁场等均逐步被证实可用于实现谷极化，但这些手段并不适合应用于实际的信息存储，因为一旦外场撤去，信息就会丢失，即所谓的易失性（volatile），这就大大限制了基于谷电子学的存储器件的应用。

基于对多铁材料体系的长期研究，段纯刚研究团队敏锐地意识到，在谷电子学材料中应该存在一类具有自发谷极化的材料，而类比于传统电子学中具有自发电偶极矩的铁电体和自旋电子学中具有自发自旋极化的铁磁体，它们可被称之为铁谷体。该团队通过引入新能量项，发现了可实现自发谷极化的关键所在，并以此为基础，研究发现了所要寻找的铁谷体  $VSe_2$ 。特别值得一提的是，理论预测其铁谷特性能够在室温下得以保持，这意味着  $VSe_2$  有机会被应用于实现室温的谷电子学器件。进一步的研究揭示铁谷体中存在着依赖圆偏振光旋性的光学带隙，这为利用非接触的 optical 手段表征谷极化提供了理论依据。此外还研究发现铁谷体中会存在一种新型的霍尔效应，并将其命名为反常谷霍尔效应，基于此可以实现对铁谷体中谷极化信息的电学读取。

**段纯刚** 论文通讯作者，1972 年生。现任华东师范大学教授，博导，极化材料与器件教育部重点实验室主任。万人计划科技创新领军人才，国家杰出青年科学基金获

得者，教育部创新团队学术带头人。主要从事固体材料结构和物性的理论研究和计算模拟，在国际上最早指出铁电性存在的临界尺寸和铁电/电极的界面结构有很大关系，界面的极化和弛豫对铁电超薄膜的电极化影响重大；预言了一种新型磁电效应机制，即铁电铁磁界面引起的磁电效应，并在此基础上提出了一种电场控制的磁极化反转方式。在国际著名学术刊物上发表学术论文 70 余篇，SCI 引用逾 1600 次。获上海市自然科学二等奖。曾入选上海市浦江人才计划、上海市曙光计划、教育部新世纪优秀人才支持计划、上海市领军人才培养计划、上海市优秀学术带头人计划。

## 复旦首次揭示少层黑磷的红外光学特性并实现能带调控

近日，复旦大学物理学系晏湖根课题组采用改进的机械剥离法制备出面积相对较大（400 - 10000 平方微米）的少层黑磷，并对其进行了红外光谱学表征，系统、深入地研究了 2 - 15 层（厚度 1 到 8 纳米）黑磷的能带结构随着层数的演化规律，并且成功实现能带的应力调控。这项工作是国际上首次对少层黑磷的红外光谱表征。相关论文 1 月 6 日在线发表于《自然·通讯》。

黑磷是近年来关注的新型二维材料，它的性质从三维体材料到二维薄层会有很大的量变。黑磷具有独特的晶体结构和优异的物理性能，比如带隙高度可调，面内各向异性和较高的载流子迁移率等。理论计算表明，不论多少层黑磷，都是直接带隙半导体，而且随着层数的变化，黑磷的带隙可以在很宽的范围内进行调节。当黑磷从体材料减薄至单层时，带隙覆盖了从可见光到中红外的光谱区域，正好填补了石墨烯（零带隙）和过渡金属硫化物（可见光/近红外带隙）之间的空白。尤其是三个原子层厚度的黑磷，带隙约为 0.8eV，恰好与光通讯波段（1550 nm）相匹配，这预示着在未来的红外光电子领域，黑磷是极具竞争力的候选材料。

由于层与层之间的相互作用及垂直于面内的量子束缚效应，在少层黑磷中，价带和导带发生劈裂，产生一系列子能带，光谱学表征结果可以很好地反映这一量子化的现象。随着层数的增加，吸收峰的位置向低能方向移动，而且子能级之间的间隔越来越小，在体材料中演化为准连续的能带。黑磷对光的吸收也表现出强烈的偏振依赖特性。研究结果表明，红外光谱可以通过非破坏的测量方式，准确、方便地确定黑磷的层数和晶体方向。此外，该课题组通过施加单轴应力来调控黑磷的能带结构。以 6 层黑磷为例，1% 的单轴应力可以使其带隙变化达 23%，这一结果预示着黑磷在应力传感领域有着广阔的应用前景。同时，这项研究还观测到了少层黑磷在理论上禁止的红外跃迁，这些跃迁虽然较弱，但仍



然能够提供很多关于能带结构的重要信息，比如导带和价带的非对称性和载流子的属性等。

这项工作为少层黑磷在红外探测器、调制器以及应力传感器方面的应用奠定了基础，揭示了黑磷在中、长波红外探测器产业的巨大潜力，可为红外夜视、卫星遥感等国防工业领域添砖加瓦。

**晏湖根** 论文通讯作者。1981年生。现任复旦大学物理系特聘教授，博导。2004年本科毕业于复旦大学物理系，2010年于美国哥伦比亚大学物理系获得理学博士学位，师从曾任美国光学学会主席的 TonyHeinz 教授，随后就职于 IBM 公司沃森研究院。担任《自然·纳米技术》《物理评论快报》等 30 多种国际学术期刊的特约审稿人。主要从事纳米光子学，光谱学和实验凝聚态物理领域的研究，擅长石墨烯光子学、拉曼散射、红外光谱学、等离基元和超快光学等，在石墨烯等离基元研究领域取得显著成就。在国际顶尖杂志发表论文 20 余篇，引用 2000 余次，H-因子超过 20。文章最高单篇引用超过 900 次。已取得美国专利 2 项，中国专利 2 项。曾获国家优秀自费留学生奖学金、IBM 杰出成就奖和 IBM 发明成就奖。入选中组部青年千人计划、上海市东方学者、上海市千人计划。

## 进展采撷

### 基于硫化氢生理与病理的机制研究开创新药研发潜能

以复旦大学药学院朱依淳教授为首席科学家的 973 计划项目《内源性代谢产物硫化氢与介导心脏生理与病理机制的蛋白靶分子的相互作用及其机制》，完成了任务书规定的研究内容，全面达到了预期目标和考核指标的要求。在结题验收评估中，专家组对项目取得的丰硕成果给予高度的评价，4 个子课题均被评为优秀。

在五年实施期间，项目围绕硫化氢 ( $H_2S$ ) 潜在的作用效应及分子机制，从  $H_2S$  在真核细胞中对蛋白表达的调控作用，到对生理调节及疾病治疗的效应能力，从新药研发和转化医学的角度，引领  $H_2S$  在心律失常、心衰、中风等心脑血管疾病、糖尿病等代谢疾病发病机理和防治等领域的研究，并通过建立内源 CSE 启动子控制的荧光素酶报告基因敲入小鼠模型，开展了  $H_2S$  缓释供体在心脑血管疾病保护作用研究。在理论研究过程中形成一系列自主创新药物知识产权，是一项聚焦于  $H_2S$  医学及生物学，从前沿新理论研究到重大疾病转化研究的深入而系统的工作。

**硫化氢的生理调节作用及作用靶点的确定** 综合运用了多种跨学科

技术，如分子动力学模拟技术、量子化学研究等，结合重组蛋白基因突变等分子生物学方法，在硫化氢促血管新生模型中首次发现 H<sub>2</sub>S 的“受体”——VEGFR2，并发现 H<sub>2</sub>S 是通过打开 VEGFR2 胞内激酶活性区 Cys1024-S-S-Cys1045 二硫键分子开关而调控 VEGFR2 的结构和功能。同时还进一步研究了 H<sub>2</sub>S 特异性识别其分子开关的机制。此工作的科学意义在于揭示了为何 H<sub>2</sub>S 在体内发挥多种重要生理调节功能的普遍原理，并且将目前硫化氢生物学研究从生物效应观察推动至揭示其共同原子生物学规律和原理的新台阶。

**硫化氢对裂殖酵母所有线粒体编码的基因的影响** 首次用裂殖酵母生物芯片的硫化氢影响下全基因组转录谱分析出 H<sub>2</sub>S 的细胞效应主要涉及应激蛋白，和膜转运有关蛋白，细胞周期/减数分裂蛋白，转录因子和线粒体呼吸有关蛋白，发现 H<sub>2</sub>S 的细胞效应和线粒体的转录直接相关。

项目所建立的用裂殖酵母作为新型的模式生物来研究线粒体转录机制的关键的第一步，既建立了一个崭新的线粒体转录模型又对现有的人类和其他模式生物的模式补充和完善，为进一步揭示 H<sub>2</sub>S 对蛋白、DNA 和 RNA 的相互作用的影响具有重要意义。

**以硫化氢为基础的药物的机制及应用研究** 项目通过外源性 H<sub>2</sub>S 供体 NaHS 和内源性 H<sub>2</sub>S 供体 SPRC 对 H<sub>2</sub>S 在心血管疾病中的作用分子机制进行研究。发现 H<sub>2</sub>S 参与调控动脉粥样硬化发展的各个过程，包括 H<sub>2</sub>S 在心血管炎症过程中的作用及信号网络为 NF- $\kappa$ B 信号抑制；发现 CSE/H<sub>2</sub>S 系统在缺血性心肌病中通过 miRNA-30 以及免疫调节调控机制起到对缺血心肌保护作用，且 CSE/H<sub>2</sub>S 在心肌重构中对线粒体、Nox4 等均有作用及信号网络的参与。

SPRC 作为具有治疗心脑血管疾病的巨大潜力的明星药物，成为项目的另一个研究重点。研究证实了 SPRC 通过抗氧化、抗炎发挥心血管保护作用，确定了 STAT3 是 SPRC 心血管保护机制中的关键因子，并进一步确定巯基化 CaMKII 上 cysteine 6 是 SPRC 作用的靶点。同时，还发现 H<sub>2</sub>S 还具有抗神经炎症的作用，发现 SPRC 除了具有心血管保护作用以外，还具有改善认知功能的作用，并且可通过调节内源性 H<sub>2</sub>S 改善缺血性中风。这些对 SPRC 作用机制的发现将有助于推动其进一步在临床试验中的应用，对其在适应证上的认知可扩大 SPRC 的应用领域，说明 SPRC 具有成为治疗心脑血管疾病的新药的巨大潜能。同时，SPRC 在治疗各种疾病中的机制研究也为今后设计和制备以 H<sub>2</sub>S 为基础的药物研究和开发提供了

重要的参考价值。这对提高人类的健康生活水平和提供更好的医疗急救措施都具有重要的价值与意义。

项目组共发表 SCI 论文 67 篇，其中发表在《细胞》《生物材料》《核酸研究》等影响因子在 5.0 以上的有 18 篇，部分成为高引用率和高点击率的研究论文，其中有关 H<sub>2</sub>S 可刺激缺血心肌细胞分泌血管内皮生长因子（VEGF）从而促使形成新生血管的发现，作为《抗氧化剂和氧化还原信号》的封面文章发表，被国际刊物引用 37 次，年均 9.3 次。该项目 2013 年发表在《细胞》上的有关氨基糖苷类抗生素的耐药性是通过新型核糖开关介导的报道，为进一步解析硫化氢的细胞效应和抗生素的抗药性的密切关系奠定了良好的基础。此外，项目共申请发明专利 12 项，获得专利授权 7 项（其中国内专利 6 项，国际专利 1 项）。同时，通过项目的实施，有力地促进了一批优秀中青年人才和创新群体的成长。在项目实施期间，成员中 1 人被聘为长江学者特聘教授；1 人入选国家百千万人才工程，并被授予“有突出贡献中青年专家”荣誉称号。培养了 11 名博士后、54 名博士、48 名硕士。

## 相变存储器研究显著提升我国非易失性存储器创新能力

以中科院上海微系统所刘波研究员为首席科学家的国家纳米重大科学研究计划项目《相变存储器规模制造技术关键基础问题研究》，完成和超额完成了计划任务书规定的研究内容，全面实现了预期目标和考核指标的要求。在结题验收评估中，专家组对项目取得的丰硕成果给予高度的评价，特别是把企业和研究所紧密结合起来共同探索研究直接面对市场的产品开发所涉及的基础科学问题，这本身就是一种很有特色的产学研用项目组织模式。

通过项目实施，针对实现相变存储器核心驱动二极管和可逆相变存储电阻的高密度和低功耗等重要科学问题以及相变存储器的规模制造技术难题，取得了一批具有重要价值的创新成果和进展，形成了我国相变存储器创新体系的基本框架。显著提高了自主非易失性半导体存储的创新能力，开始对我国半导体存储器研究发挥出推动和引领示范作用，并将对我国存储器产业走出完全依赖于国外进口的被动局面，开拓健康、可持续发展的新局面，产生重大而长远的影响。

高性能双沟道隔离外延驱动二极管研制方面 项目自主设计的双沟道隔离外延二极管器件结构已获中国和美国发明专利授权，二极管器件

性能指标达到甚至超过国际上三星、美光和海力士公司类似器件的性能，在国际上占有重要地位。利用项目研制的自主二极管器件作为 PCRAM 芯片的选通器件，已成功研制出 64Mb PCRAM 芯片和 20Mb 字库芯片。64Mb PCRAM 芯片的研制成功为加快我国新型存储器的研发进程起到了至关重要的作用，为逐步解决我国信息产业的“粮食”短缺问题作出了举足轻重的贡献。而 20Mb 字库芯片的研制成功为银行信用卡 U 盾等各类需要显示汉字的电子装置提供了一种更为安全可靠且低成本的技术选择。

**相变存储器新型相变存储材料研制及其工程化验证方面** 项目基于新型相变材料的筛选基本原则，开发出高数据保持力、高速、低功耗的 SiSbTe 等新型相变存储材料，揭示了相变材料的结构和相变机理，优化出最佳材料体系和组分，开发出基于中芯国际 40nm 工艺平台的纳米填充、刻蚀和抛光等工艺，最终研制出基于新材料的相变存储器器件单元，综合性能优于国际上普遍采用的主流相变材料 GeSbTe。

**64Mb 相变存储器芯片工艺开发方面** 项目依据相变存储器特殊的读写擦操作原理，基于中芯国际 40nm LL 工艺规则，提出并开发出用于芯片电路设计的 TCAD 和 SPICE 仿真模型，完成了串行接口和并行接口 64Mb PCRAM 芯片的关键操作模块和整体芯片的专利布局和电路设计；完成了 PCRAM 芯片的纳米填充、刻蚀、抛光等单项工艺开发，解决了工艺难题及其内在机理；实现了各单项工艺的功能集成，研制出我国第一款 64Mb PCRAM 芯片，成功实现了芯片器件单元的写擦可逆操作。

项目组共出版相变存储器专著 2 部，发表论文 93 篇，获授权发明专利 66 项（其中美国发明专利 3 项），申请发明专利 52 项（其中美国发明专利 5 项）。完成了 PCRAM 芯片在芯片设计、新材料研制、工艺开发和芯片测试等方面的专利布局。主办了 2 次国际学术会议，其中 2011 年度第十一届国际非易失性半导体存储器研讨会是第一次在美国之外举办，提高了我国在国际非易失性存储器领域的学术地位和影响力。

通过项目的实施，培养和建立了一支包含材料、设计、工艺、测试、理论模拟和芯片应用开发等领域人才的纳电子材料与器件的科研团队，有力促进了一批优秀中青年人才和创新群体的成长。成员入选百千万人才工程国家级人选、上海市领军人才、国家千人计划等。培养了 4 名博士后、24 名博士、2 名硕士，其中 5 名研究生获得中国科学院院长奖学金特别奖、优秀奖等荣誉。目前，项目承担单位已经成为我国非易失半导体存储器研究的中心，在我国相变存储器领域发挥着骨干和引领作用。

### 《自然·医学》：2016年生命科学八大突破性进展

近日，《自然·医学》盘点了2016年生命科学七大领域（基因治疗、免疫疗法、传染病、癌症、再生医学、自身免疫疾病、神经生物学）的8大突破性进展。

#### 1. 基因治疗领域：越来越精准（Keeping it precise）

精准的基因编辑使得人们对一系列难治性且容易产生抗性的疾病进行治疗，来自哈佛医学院研究人员的研究开发出一个新版本的Cas9酶或能够强有力地解决困扰CRISPR/Cas9系统的障碍，使脱靶效应降低到无法检测的水平，让人们离高度特异性的核酸酶更近了一步。他们合成了一种与非特异性序列结合力更弱的突变核酸酶（SpCas9-HF1），在人体细胞实验中发现这个核酸酶可以将超过85%的靶序列切割，而检测不到非特异性切割。

这种方法或使得基因编辑能够进行更安全的治疗，也为研究人员提供了一种优化核酸酶的策略。

#### 2. 免疫疗法领域：合乎常理的生物制品（Logical biologicals）

T细胞在一些临床试验中展现出了惊人的潜力，例如：通过基因工程编辑T细胞内源性受体或者添加外源性嵌合抗原受体（CAR），使之可以识别癌细胞表面的抗原，但由于这些抗原大多数也会在正常细胞中表达，因此这种疗法经常带来严重副作用。

Wendell Lim实验室报道了一种有可能改善CAR治疗的方法，这种方法依赖于一种进化上的传统信号通路，在这条信号通路中，Notch受体与细胞外信号一起控制基因转录，从而控制细胞行为。在荷瘤小鼠身上，SynNotch T细胞特异性地清除了同时表达两种抗原的细胞，而对只表达一种抗原的细胞无影响。同时，该课题组的另一研究表明，SynNotch T细胞可以分化为需要的各种效应细胞或者选择性产生细胞毒性分子、抗体、细胞因子及佐剂，同时这些反应仅仅需要通过合成的通路就可以控制，与内源性的T细胞信号通路无关。

事实上，SynNotch T细胞可以用于对抗病毒感染、过度活化或其他功能紊乱的细胞，这大大拓宽了它的应用领域，但是还需要优化进而将之转化为临床应用。

#### 3. 传染病领域：设计HIV抗体（Blueprints for HIV antibodies）

全球有超过3600万的HIV感染患者，2015年新发感染病例超过200万，因此开发可以预防HIV感染的疫苗是全球公共卫生的首要目标。但

由于 HIV 病毒可以很快躲过免疫系统的监视，因此传统的疫苗对之无效。

近年来，从部分感染患者身上找到可以中和一系列 HIV 病毒的广谱性中和抗体 (bNAbs) 促使研究人员尝试通过人工抗原去产生这种抗体。但是，由于这些 bNAbs 的前体蛋白并不与 HIV 结合，这个过程就变得异常复杂。采用一种工程化手段，Amelia Escolano 及其同事发现通过不断修饰针对 HIV 包膜蛋白 (Env) 的抗原，并逐步免疫小鼠，这些小鼠成功产生了针对难中和二级抗体的 HIV 特异性 bNAbs，而反复注射针对 Env 的单一抗原则不会产生 bNAbs。

尽管一些 HIV 阳性的感染者激发了 HIV bNAbs，但是这项研究是人类首次采用免疫的方法成功产生 HIV bNAbs。尽管这种方法太复杂以至于很难直接进行临床转化，但是它为合成 HIV 人工抗原并通过特殊方法激发 HIV 抗体带来了曙光。

#### **4. 癌症领域:**

##### **1) 致命的逃逸 (A deadly escape)**

在癌症转移的过程中，癌细胞必须先突破血管周围的内皮细胞障碍，从而进入循环系统并到达新的组织。

癌细胞可以通过诱导内皮细胞死亡而通过血管壁进入血管。来自马克斯-普朗克心肺研究所 (Max Planck Institute for Heart and Lung Research) 的研究人员首次发现：癌细胞与内皮细胞共培养时会通过癌细胞表面的淀粉样前体蛋白激活内皮细胞表面的死亡受体 6 (DR6)，从而诱导内皮细胞死亡。这个效应对小鼠体内肿瘤转移至关重要：抑制癌细胞诱导的内皮细胞死亡可以抑制血管中的癌细胞在肺部形成转移灶。

当然，该研究还需要进一步深入以阐明：内皮细胞死亡如何促进癌细胞穿过血管以及整个过程如何促进人体内肿瘤转移。

##### **2) 突变受体 (Going after receptor mutants)**

内皮生长因子受体 (EGFR) 突变的非小细胞肺癌病人往往因此受益，但是这些受体往往又会再次突变导致肿瘤产生抗药性。

抗表皮生长因子受体 (EGFR) 耐药性突变肺癌的新型异位抑制剂 EAI045 的研发成功，是国际上第一个可以克服 T790M/C797S 耐药突变的抑制剂，具有广谱的 EGFR 抑制效果。由美国科学家和工业界合作发现的变构 EGFR 抑制剂对一系列 EGFR 突变型都具有较强的抑制效果。通过对 250 万个化合物的筛选，研究人员发现了这个特别的抑制剂，可以结合突变受体的一个变构点，使受体保持一种失活的构象，同时不影响它结合 ATP 的功能，也不会影响正常 EGFR 受体的功能。与西妥昔单抗 (cetuximab) 联合使用时，这个抑制剂可以让耐受目前所有疗法的肿瘤缩小。

## 5. 再生医学领域：细胞介导修复晶状体 (A lens on cell-mediated repair)

使用内源性干细胞 (endogenous stem cells) 进行组织修复是再生医学的一个主要目标，这可有效避免免疫排斥及外源性干细胞引入导致的肿瘤形成。

眼部疾病修复就是再生医学的一个重要领域，由于此前已经发现了晶状体内皮前体细胞 (LECs)，而促进 LECs 的增生是治疗白内障的有效方法。一项由中美科学家合作完成的新研究找到了一种新的侵入程度低的手术方法，未来有可能用于治疗先天性白内障的婴儿，同时并发症发生概率极低。研究人员通过在晶状体边缘以远小于此前的创口在健康兔子和猕猴眼内进行了手术，这在最大程度上保留了 LEC，并保持了晶状体的自然恢复时间。这种方法如果成功转化到临床，将显著降低术后并发症及再次手术的概率。

目前通过在 12 例儿童白内障患者身上进行实验，他们发现这项技术可以和常规手术一样提高视力，但是并发症发生率由常规的 92% 降低到了 17%。不过由于年龄相关的白内障患者体内 LECs 数量降低，这个方法是否对老年白内障也有效还需要进一步验证。

## 6. 自身免疫疾病领域：迈向抗原特异性治疗 (Toward antigen-specific therapy)

尽管被批准的自身免疫疾病治疗药物非常少，但两项最新研究提供了一种概念性的自身免疫病治疗新方法：通过特殊手段特异性清除攻击病人自身组织的淋巴细胞而不影响免疫系统的其它部分。

慢性天疱疮是一种由于抗体结合皮肤蛋白桥粒芯蛋白 3 (Dsg3) 导致的罕见起疱疾病，受到肿瘤免疫治疗的启发，来自宾夕法尼亚大学的研究人员设计了一种工程化 T 淋巴细胞 (将嵌合抗原受体更换为了 Dsg3)，可特异性攻击产生自身抗体的 B 淋巴细胞，从而抑制了自身抗体的产生。

来自加拿大卡尔加里大学 (University of Calgary) 的研究人员采用了另一种方法，他们通过增强调节性 T 细胞的功能来治疗疾病，而非杀死 B 细胞。

据悉，一旦临床试验成功，这种 Navacims 纳米候选药物或有望帮助治疗类风湿性关节炎、多发性硬化症等一系列疾病。

## 7. 神经生物学领域：解析突触的剪切 (Parsing synaptic pruning)

经典的补体级联放大信号通路已经被证明会影响中枢神经系统中神经回路的发育和重塑，但是否补体系统也会促进神经疾病发生还不清楚。而 2016 年发表的 3 项研究则揭示了补体介导的突触清除对神经精神病学

疾病及神经退行性疾病的影响。

Broad 研究所的 Stanley 精神中心、哈佛医学院和波士顿儿童医院的研究人员根据近 6.5 万人的遗传分析，揭示了如果一个人继承了“突触修剪”相关的基因（消除神经元之间的连接），他们的精神分裂症的风险会增加。

第二项研究是由 Stanley Center 的研究人员发现：补体信号和吞噬性小神经胶质细胞与阿尔兹海默症早期的突触缺失相关，他们发现补体 C1q 的上调会激活吞噬性小神经胶质细胞，最终导致突触被清除。

第三项来自加尼福尼亚大学旧金山分校的研究表明在神经退行性疾病额颞叶痴呆小鼠模型中，C1qa 会促进小神经胶质细胞依赖的突触清除。

这些研究共同表明了补体介导的突触清除在一系列神经退行性疾病及精神紊乱中发挥重要作用。

## 它山之石

### 中科院启动“前沿科学重点研究计划”

以人才定项目、实行稳定支持——中科院打破长期以来单纯支持项目的惯常做法，首次将支持人与支持项目相结合，近日启动了总经费超过 10 亿元的前沿科学重点研究计划，以期通过稳定支持一批杰出科学家冲击国际一流甚至国际顶尖的基础前沿科学问题，产出一批国际领先水平的重大原创成果。首批支持 98 个研究单位 408 位拔尖科学家开展前沿研究工作。

该计划主要支持三类科学家开展的研究项目：工作在科研第一线的院士和国际公认的顶尖科学家；曾经获得过国家杰出青年科学基金资助、现已结题的中年拔尖科学家；具有突破性创新思想和优秀科研潜质的 40 岁以下的拔尖青年科学家。入选者每年将获得 10 万元到 100 万元不等的资助，支持周期是五年及以上。计划将为拔尖科学家们创造良好的科研环境与平台，鼓励和支持拔尖科学家在前沿科学上的自由探索，勇于挑战最前沿的科学问题，提出更多原创理论，形成更多原创发现，产出更多重大科研成果。

\*\*\*\*\*

编辑：王萍 杨延峰 张耘 姚恒美 汪逸丰 陈骞

地址：上海市永福路 265 号 5 楼（邮编：200031） 电话（传真）：64371374

网址：<http://talents.stcsm.gov.cn/> E-mail: [pwang@libnet.sh.cn](mailto:pwang@libnet.sh.cn)