



图为浙江省核酸适体与临床诊治重点实验室。曹海港/视觉中国

# 中国科学院院士谭蔚泓： 用核酸适体解锁精准医疗

## 院士访谈

◎洪恒飞 本报记者 江耘

“认识你自己”是古希腊人尊崇的一句名言。从生物医学角度看，人类对人体的认识，先后经历了组织、细胞、分子三种水平。可以说，人体好比一台分子机器，由各种生物分子组成。

不久前，中华预防医学会全球卫生分会2024年学术会议在浙江省杭州市召开。会上，中国科学院院士、中国科学院杭州医学研究所（以下简称“杭州医学所”）所长谭蔚泓围绕分子医学作了主旨报告。他长期致力于生物分析化学、生物化学和分子医学的前沿研究与临床应用。

“在人体中，多脑、核酸、抗体这些分子行使着不同的生物学功能。杭州医学所主攻的分子医学，就是从分子水平了解疾病的发生发展过程，并在分子水平上对疾病进行诊断和治疗。”谭蔚泓日前接受科技日报记者专访时，分享了他用分子眼光看待世界的所得所感。

## “科学家的抗体” 具有诸多优点

记者：在分子医学领域，您选择投身核酸适体研究的初衷是什么？

谭蔚泓：首先得从抗体讲起。抗体能起到识别和调节生物学效应的作用，被用于开发疾病诊断技术和治疗药物。在生物医药领域，与抗体相关的研究占比颇高。获取抗体涉及动物免疫、饲养、蛋白提取和纯化等过程。

核酸适体的概念在1990年被首次提出，其由科学家在实验室内筛选合成，是能够和小分子、离子、病毒、细胞等不同靶标特异性结合的寡核苷酸分子。它在生物学功能上和抗体类似，因此也被称为“科学家的抗体”，二者各有优缺点。

核酸适体的优点是更小、更稳定，易修饰且能人工合成。基于对催化化学、纳米生物、分子工程等学科的涉猎，我对核酸适体产生了研究兴趣。

记者：在分子医学领域，您尤其强调分子工具。在这方面，您和团队做了哪些努力？

谭蔚泓：工欲善其事必先利其器。分子医学的根本，是对生物分子进行识别和操作。创造和高效使用分子工具是推动分子医学发展的最佳途径。

获取目标核酸适体，首先要筛选出合适的蛋白用于合成。以往的筛选方法好比从细胞膜表面将某个蛋白放进烧杯进行筛选，这个过程也许会改变蛋白的外形。

为此，我们在国际上首次提出了核酸适体-细胞筛选方法。这一方法能在细胞处于生存状态下对其进行蛋白筛选，而且显著提升合成核酸适体的效率，具有革命性意义，为核酸适体的生物医学应用奠定了重要的科学和技术基础。

2020年9月，中国科学院杭州医学研究所核酸适体筛选中心成立。这是全球首个核酸适体筛选及新药研发技术平台，目标是推动核酸适体筛选技术的广泛普及，使其成为类似高通量测序技术的基础性研究技术。

记者：今年9月，第17届世界分子影像学会会议为纪念著名生物物理学家布里顿·钱斯(Britton Chance)设立的重要奖项颁发给您，是因为什么？

谭蔚泓：这是大会专门为表彰在基础成像研究方面取得显著进步的科学家而设立的奖项。我们团队开发了一系列核酸和蛋白的检测技术，利用核酸工程实现了对若干疾病标志物的微量临床检测。

肿瘤治疗方法有传统的化疗、放疗和手术治疗，也有新兴的抗体偶联药等。医生在

对患者开刀、用药、放射前，都得先确认肿瘤细胞的位置。我们团队开发了大量能够特异性识别肿瘤的分子探针，并将其用于临床诊断。我们将核酸适体和放射性核素相结合，构建出一种核酸适体探针，将其注射到患者体内后，结合PET影像成像技术，就可以有效识别体内的肿瘤细胞。

核酸适体还可以根据癌症的种类进行特异性合成，包括白血病、肺癌、乳腺癌、胰腺癌和肝癌等疾病的肿瘤细胞以及一些传染病的DNA核酸适体，从而让我们能够因人施策、对症下药。

10多年前，我们就提出“DNA纳米火车”的概念，并首次制备核酸适体-药物偶联物。我们让核酸适体当“火车头”来寻找肿瘤细胞。找到肿瘤细胞后，“火车”定点释放装载的放疗药物。这一思路为靶向药物研发开辟了新方向。现阶段，我国对核酸适体的研究，从基础研究、应用研究到临床应用，都处于国际领先地位，一批药物和诊断试剂正走向市场。

## 核酸适体抗癌药 正走向应用

记者：可否介绍一项您印象深刻的研究工作？

谭蔚泓：我们关于膀胱癌分级诊疗的新发现，让我印象深刻。去年3月开始，团队开始进行一项膀胱癌诊断临床试验，将核酸适体与放射性核素结合，构建出既能进行分子影像检测又能实现靶向放射治疗的探针。临床试验过程中，我们对膀胱癌患者的肿瘤组织切片进行检测，发现有30%的患者得的不是癌症，而是炎症。去年10月审计实验结果时，根据分子影像的不同，我们注意到探针有用于区分炎症和癌症的可能性，随即招募35位患者做了一组临床试验。试验发现，用探针区分炎症和癌症的准确率可达到70%以上。

在临床诊断中，某些部位的炎症区域和肿瘤区域由于在影像学上较为相似，很难明确区分。一些炎症的外表发生改变后，很容易被误认为是肿瘤。如何区分两者是一个世界性难题。

如果能通过核酸适体技术有效区分炎症和癌症，一部分患者就能避免接受不必要的手术和药物治疗。但目前这一技术的准确率还有待进一步提升，我们团队会继续开展相关研究。

记者：应用核酸适体技术开展肿瘤诊疗，有哪些棘手问题？

谭蔚泓：三阴性乳腺癌可以说是最恶劣、最难治的一种乳腺癌。它具有高度异质性，导致基于传统遗传变异、转录组学和代谢组学分型治疗的效果不尽理想。

尽管高通量核酸测序技术取得了巨大进步，如何在单细胞层面实现对蛋白质、代谢物、糖类等功能分子的高通量、高精度、定量表征，仍是亟待解决的难题。

基于此，我们首次提出了核酸适体配体组学的概念，旨在利用核酸适体的独特优势，将高通量测序的强大能力转化为对生命体内无法直接测序的功能分子的系统认知能力，促进医学和生物学的突破性发展，让核酸适体能够在单细胞水平对细胞膜表面蛋白组进行精细描绘，揭示不同肿瘤细胞间显著的异质性。

我们利用核酸适体技术，融合现有蛋白组学方法，构建了一种针对三阴性乳腺癌的新型分子分型方法和分型诊治策略，分型诊治的效果在回顾性临床队列中得到验证，并在浙江省肿瘤医院开展了临床试验。目前已入组10多例病人。全国多中心的临床试验也正在筹备中。

记者：核酸适体用于创新药物研发的前景如何？

谭蔚泓：核酸适体做药，有两种形式。一种是用核酸适体直接做药，就像小分子药物那样；另一种就是前面说的核酸适体-药物偶联物。后者也是杭州医学所的



谭蔚泓院士 田晶娟绘

主攻方向之一。

《“健康中国2030”规划纲要》明确提出，完善药品供应保障体系。尽管过去几十年，我国通过引进仿制药的方式，为保障人民生命健康提供了重要支撑。但是作为人口大国，我们不能完全依赖仿制药，需要通过自主创新，将生物医药的命脉掌握在自己手里。

从10多年前提出“DNA纳米火车”至今，我们团队始终致力于将其应用于临床治疗。近年来杭州医学所和浙江省肿瘤医院融合发展，在推动认识肿瘤的发生和发展机理、早期诊断、靶向治疗等领域，取得实质性进展。目前开发的几款核酸适体靶向抗肿瘤药物，均已完成动物实验，正在开展临床试验。我相信未来在这一领域会产生一批重大成果。

## 人工智能将加深 对疾病认识

记者：让核酸适体技术真正造福于民，应用于实际医疗，面临哪些挑战？

谭蔚泓：生物医药领域产生的科研成果要真正应用，绕不开临床试验。但是临床试验要消耗大量经费，并且成功率比较小。这又引出生物医药领域成果转化面临的瓶颈：投资时间长，成功率较低，耗资金额大。

即便如此，在一些发达国家，资本对生物医药的投资热情仍然很高。因为本质上生物医药是朝阳产业，虽然投资风险高，但投资回报同样可观。对于资本来说，投资生物医药具有广阔市场前景，投资10种创新药物的研发，如果能成功1种，就可以弥补其他9种的损失，仍能产生可观的利润。

我认为，我国在生物医药领域需要营造一种更好的投资文化。不能用投资房地产的心态来投资生物医药，要引导民间资本对生物医药创新规律多了解，从而敢于投资。

## 院士谈科普

科普对于在全社会培养科学精神非常重要。比如今年9月，我在湖南长沙、云南昆明等城市的几所中学作了几场科普讲座。我发现，科普讲座一方面能传播科学知识、科学思想，另一方面能让相当数量的青少年对科学产生热爱。我认为，比起简单地灌输“你要听话，你要做作业”，让青少年爱科学，甚至将来能够从事科学研究，是更好的培养方式。

通过科普工作，可以让更多的人对基础研究产生兴趣。现在年轻一代可能对一些基础学科兴趣有限。作为化学这门基础学科培养出来的人，我觉得自己有义务去做些事情，让更多人愿意从事相关研究，科普就是这样一种方式。

——谭蔚泓

## 热点追踪

# “十四五”以来 我国水利科技攻关成效显著

科技日报（记者付丽丽）记者12月16日获悉，水利科技工作会议日前召开，会议显示，“十四五”以来，我国水利科技攻关成效显著，共发布水利科技相关成果与技术1400余项，为推动水利高质量发展提供了坚实的科技支撑。

水利部国际合作与科技司相关负责人介绍，“十四五”以来，水利科技工作围绕推动水利高质量发展需求，在重大问题研究、水利标准化建设、水利科创平台建设等方面取得了明显成效。

重大问题研究方面，水利部加强关键技术与装备研发，在水循环过程精准模拟与动态预测技术、水旱灾害风险分析技术、智能化节水灌溉技术与装备等方面取得重要突破；加强新一代信息技术应用，北斗定位系统、卫星遥感、测雨雷达、激光雷达等高新技术在水利行业得到广泛应用；迭代研发降雨预报模型、洪水演进水动力学模型等水利专业模型，有效支撑了数字孪生水利建设。

同时，重大科技项目投入渠道不断拓宽。水利部立项实施“长江黄河等重点流域水资源与水环境综合治理”等105个重点专项，会同国家自然科学基金委、中国长江三峡集团、国家电力投资集团先后设立长江水科学研究联合基金和黄河水科学研究联合基金，资助项目158项。新设立水利部重大科技项目计划，立项支持重大科技项目243项，有效带动社会投入17亿元。

水利科技创新平台建设方面，“十四五”以来，水利部聚焦水灾害、水资源、水生态、水环境等领域，布局筹建20家部级重点实验室。截至目前，水利部已建和筹建部级重点实验室30家，野外科学观测研究站26家。

企业是科技创新的主力军。三峡集团副总经理王昕伟介绍，三峡集团开发建设的乌东德、白鹤滩、溪洛渡、向家坝4座世界级水利水电工程，组成横贯1800余公里的世界最大清洁能源走廊，总库容达919亿立方米，是国家重要的战略性淡水资源，年发电量3000亿千瓦时，有力确保了供水、航运和能源等的安全。此外，三峡集团还创新“城市智慧水管家”模式，攻克污泥资源化处置等技术难题，深化“厂网河湖岸一体”治水，已建设和投运管网长度累计超过2.3万公里，污水日处理能力达到442.3万吨。

上述相关负责人表示，根据本次水利科技工作会议部署，将继续加快发展水利新质生产力，构建先进、实用的水利科技支撑体系，推动水利高质量发展，提升我国水安全保障能力。



图为乌东德水电站一景。新华社记者 胡超摄

## 《未来医生白皮书(2024)》发布

科技日报（记者杨思晨）12月11日，科学信息分析公司爱思唯尔发布《未来医生白皮书(2024)》（以下简称《白皮书》）。《白皮书》发现，中国临床医护人员在AI技术应用方面展现出高于全球平均水平的积极性，为AI技术在医疗领域的广泛应用奠定了坚实基础。

《白皮书》通过深入探索全球医疗健康的最新发展趋势，展现AI在医疗领域的应用与影响，以及全球医护人员对这一新机会的看法与态度。

《白皮书》指出，我国临床医护人员在AI技术应用等方面已处于领先水平。超过三分之一的临床医护人员已在工作中采用AI工具，这一比例高于全球平均水平的26%。同时，我国临床医护人员所在的医疗机构通过推出系列措施，积极应对AI技术的发展，包括制定AI工具采购计划、提供AI伦理课程等。这些举措不仅提升了医护人员对AI技术的认识和应用能力，也为AI技术在医疗领域的广泛应用创造了良好条件。

在谈及AI对医疗领域的影响时，我国临床医护人员普遍认为，AI将在未来2—5年内深刻影响医疗领域。具体而言，《白皮书》显示，我国所有受访的临床医护人员均认为AI能够快速增加学术和医学研究的数量。同时，99%的医护人员认为AI将有助于提高他们的工作效率，节约机构和企业成本。尽管AI在医疗领域的应用为医护人员带来了诸多便利，但隐私保护与数据监管问题仍然是他们关注的焦点。我国受访的临床医护人员认为，尊重用户输入内容的隐私、考虑AI对现实世界的影响，以及对用于训练AI模型的数据和信息进行强有力的监管和治理，是建立临床医护人员对AI的信任的三个重要方面。

临床医护人员对爱思唯尔在AI领域的发展也给予了高度评价。《白皮书》显示，大多数受访临床医护人员表示信任爱思唯尔开发的生成式AI工具。尤其是爱思唯尔开发的ClinicalKey AI等AI工具，可以帮助医护人员提供可靠的、基于循证的内容，帮助临床医生解决复杂的临床问题。

“《白皮书》的发布，不仅为我们提供了洞悉全球医疗健康生态演化最新趋势的窗口，也为我们探索AI技术在医疗领域的应用前景提供了宝贵意见。”爱思唯尔全球高级副总裁、大中华区总裁李琳说。