

· 科技评述 ·

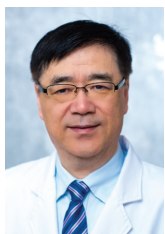
Science 2023 年十大科学突破解读

[编者按] *Science* 杂志每年会在年底评选出当年十大科学突破。2023 年 12 月 14 日, *Science* 杂志公布了其评选出的 2023 年十大科学突破。为了让广大读者更深入地了解十大科学突破的科学价值, 本刊特邀各领域著名科学家分别对其进行解读, 以激发科研人员的创新思维, 促进学术交流。

1 GLP-1 受体激动剂的瑕瑜互见

肥胖既是一场个人的战斗, 也是一场全民健康危机。如今, 一类新的疗法正在打破陈规, 人们对其“可能降低肥胖率”及“治疗相关慢性疾病”的临床作用抱有极大期望。这些药物模拟了一种名为胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的肠道激素, GLP-1 受体激动剂的出现不仅能重塑医学和流行文化, 甚至影响着全球股市。GLP-1 受体激动剂最初是为治疗糖尿病而开发的, 但在临床应用中发现它还可显著减轻体重, 且副作用大多可控; 在临床试验中还发现 GLP-1 受体激动剂能缓解心力衰竭的症状、降低心脏病发作和中风的风险。这些有力的证据说明了 GLP-1 受体激动剂除了能治疗糖尿病之外, 还有其他更多的健康益处。因此, GLP-1 受体激动剂被评选为 *Science* 2023 年度十大科学突破之首!

专家点评:



宁光 中国工程院院士, 上海交通大学医学院附属瑞金医院院长、上海市内分泌代谢病研究所所长。长期从事内分泌代谢病临床与科研工作, 在内分泌肿瘤与糖尿病诊治及研究领域成果丰硕。国家杰出青年科学基金获得者, 教育部长江学者特聘教授, 入选国家百千万人才工程, 先后四次获得国家科技进步奖二等奖。在

Science、*The Journal of the American Medical Association*、*Nature Cell Biology* 等学术期刊发表论文 600 余篇。

GLP-1 受体激动剂因其显著的减重效果, 目前受到广泛关注。在超重人群中, 低剂量组司美格鲁肽注射 6 个月的减重效果达到 9.2%, 高剂量组达到 12.1%^[1]。对于极端肥胖个体而言, 司美格鲁肽治疗在减轻体重的同时, 避免了减重手术带来的风险。司美格鲁肽治疗还可有效缓解肥胖个体的心力

衰竭、非酒精性脂肪肝及非酒精性脂肪性肝炎症状^[2-4]。此外, 动物实验支持司美格鲁肽还可有效抑制成瘾行为^[5, 6], 司美格鲁肽治疗酒精依赖人群的临床试验正在开展中^[7]。

司美格鲁肽主要是通过降低食欲和减慢胃排空来减少食物摄入量, 从而达到减重的目的^[8, 9]。在我国, 司美格鲁肽的适应症仅限于 2 型糖尿病。目前, 该类药物用于减重仍存在安全性证据不完善、不良反应、停药后反弹等问题。

司美格鲁肽最常见的不良反应是胃肠道反应, 包括恶心、呕吐、腹泻和便秘等, 其他不良反应包括头痛、疲劳、低血糖和心率增加等^[10, 11]; 另外, 使用司美格鲁肽可能增加急性胰腺炎、胆道疾病和甲状腺肿瘤发生的风险^[10]; 鉴于某些减重药物和减重手术具有增加精神不良事件发生的可能性^[8, 12], 而司美格鲁肽是否会导致此类不良反应有待进一步探索。

GLP-1 受体激动剂的给药剂量和注意事项需要不断完善, 在此之前, 药物滥用可能造成药物过量、严重不良反应或效果不显著等问题; 此外, 在停止每周一次司美格鲁肽 (2.4 mg) 治疗和生活方式干预一年后, 实验参与者的体重恢复了之前减重的三分之二, 心脏代谢变量也发生了类似的变化^[13] (图 1); 长期使用司美格鲁肽控制体重也带来沉重的经济负担。值得注意的是, GLP-1 受体激动剂的药物基因组学数据支持其功效因人而异^[14], 其不良反应是否存在人种和个体差异仍亟待探索。



图 1 司美格鲁肽带来的代谢获益和不良反应

GLP-1 受体表达分布较为广泛(图 2),GLP-1/GLP-1 受体信号通路在这些组织器官的功能图谱仍不完善。在未来的研究中,需要在人群、动物和类器官等水平,解析肥胖、代谢紊乱状态下 GLP-1/GLP-1 受体信号通路变化特征并建立与糖脂代谢的关联;继续阐明 GLP-1/GLP-1 受体信号通路调节能量稳态的作用靶点和机制;还需明确 GLP-1/GLP-1 受体整合环境因素信息,维持代谢稳态的作用。

新一代的减重药物会以前所未有的速度相继问世。中枢摄食相关神经核团功能的靶向药物研发具有重要的潜力。展望未来,减重药物需要从以下角度进行研发:探索新靶点、增加药物疗效、开发新的给药方式和减少副作用。能量稳态的维持需要精细的神经和体液调节。能量稳态有几个重要组成部分,包括能量摄入、能量吸收、能量消耗等。单一成分改变时,机体启动适应性调节并建立新的稳态,导致停药后反弹或严重的适应性副作用的产生。因此,在新药研发和适应症拓展的过程中,能量稳态成分评估需要贯穿始终。在此之前,合理膳食和适当的体育锻炼等生活方式的改变仍然是最安全的减重策略。

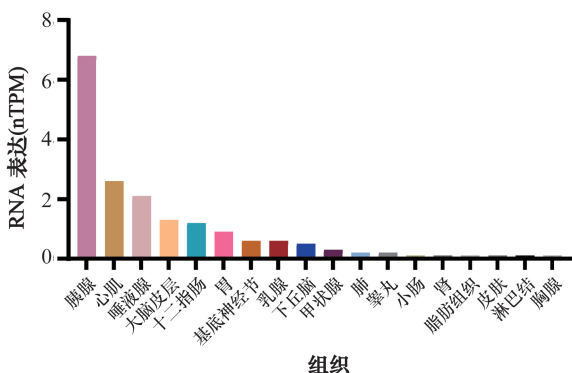


图 2 人 GLP-1 受体的 mRNA 表达分布^①



图 3 肥胖症遇到了对手 减肥新药有望带来更多健康益处 (图片来源: Science 官网)

2 地球的碳泵正在减速运行

如果说海洋拥有一颗心脏,那么它就位于南大洋。全球海洋翻转环流的过程捕获人类每年排放的三分之一的碳,南大洋深层环流是翻转环流的主要组成过程。当这个碳泵涌动或减速时,可能会进一步放大气候变化。2023 年,一些研究发现南极底部水温升高、体积缩小,这两个迹象表明洋流的流速减缓,且使得上方较温暖的水体能够侵入。随着全球变暖的持续,冰川融化和洋流减速将进一步加剧,曾被认为是遥不可及的威胁现在已经迫在眉睫。

专家点评:



吴立新 中国科学院院士、中国海洋大学副校长。致力于多尺度海洋动力过程、海—气相互作用、海洋地球系统观测、模拟与预测研究。担任国家自然科学基金西太平洋重大研究计划、科技部“十四五”海洋环境重点研发专项的专家组组长。美国地球物理学会 Ambassador 奖获得者,美国气象学会 Henry Stommel 研究奖章获得者。



陈显尧 中国海洋大学教授,国家杰出青年科学基金获得者。主要从事物理海洋与全球气候变化研究。以第一和通讯作者在 *Science*、*Nature* 等杂志发表多篇文章。先后主持国家自然科学基金重大项目、国家重点研发计划等项目。



于际民 崂山实验室研究员。主要从事海洋碳循环与气候变化研究。以第一和通讯作者在 *Science* 及 *Nature* 子刊发表多篇论文。先后主持多项国家自然科学基金面上项目和重点项目。



陈朝晖 中国海洋大学教授,国家杰出青年科学基金获得者。长期致力于海洋观测装备研发与科学应用、黑潮延伸体观测系统构建、西北太平洋多尺度海洋动力过程及其生态气候效应研究。目前担任中国深海 Argo 区域观测网建设首席科学家。

认识地球系统碳循环的物理机制与变化规律是实现“双碳”战略目标的重要科学基础。自工业革命以来,全球大洋吸收了约 1/3 人类排放的 CO₂,是地

^① 图片来自 Human Protein Atlas 数据库(<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000112164-GLP1R/tissue>),并作调整。

球系统的重要碳汇之一,被称之为“海洋碳泵”。大洋环流是调节海洋碳泵的关键物理过程。大洋环流变化可调制海洋吸收大气 CO₂ 的能力,改变大气 CO₂ 的浓度,进而影响全球气候变化。2023 年 12 月 14 日, *Science* 杂志发布了年度十大科学突破,其中的未来南大洋深层环流减缓降低全球大洋吸收大气 CO₂ 速度的研究成果进入榜单。研究认为,全球变暖导致大量南极冰盖消融,所产生的淡水注入降低了南极周边海水的密度,抑制了富含人类排放 CO₂ 的下沉流,从而削弱海洋对大气 CO₂ 的封存能力。

理解海洋碳泵变化的物理过程需要观测海洋中的下沉流。但因为其速度很小,我们目前的技术手段还无法直接测量海洋中的下沉流。其速度变化主要是利用一个关键性指示参数“深层海洋温度”推测获得。研究指出,在过去二十多年间,南大洋不同深度的水体明显变暖:世界海洋与气候实验计划(World Ocean Circulation Experiment, WOCE)发现 1950—1990 年间南大洋的 700~1 100 米层海洋变暖;Argo 浮标观测表明 2006 年以来南大洋 1 500 米以浅的海洋变暖;最新的深海 Argo 浮标观测显示西阿根廷海盆南部大约 5 300 米处水温从 1987 年的 -0.35 °C 上升到了 2021 年的 -0.17 °C (即 34 年间升温约 0.18 °C),在此期间该海盆的 0 °C 等温线下沉约 200 米;澳大利亚以南南极海盆区域的潜标观测也发现进入海盆的底层流水平流速在 1994—2017 年间以大约每十年 0.8 ± 0.5 Sv (1 Sv = 10^6 m³/s) 的速度下降,相应地该区域深层海洋的等密度面($\sigma = 28.30$ kg/m³)也在以大约每十年 40~60 米的速度下沉。这些观测结果显示南极底层水变暖、密度降低和体积缩小,表明南极底层水的形成及其相应的下沉流在减缓,同时也意味着南大洋向深海大洋输送大气 CO₂ 的能力在下降。

南极底层水的变化也会通过调制大洋热盐环流而影响全球气候变化。由于温度低、密度大,南极底层水在南极大陆周边形成后会下沉至底层海洋,并向北扩张至全球,其现今的体积约占全球海洋的 40%。在深海大洋,南极底层水与形成于北大西洋极地—亚极地海域的北大西洋深层水之间的“竞争”是调制大洋热盐环流的主要因素。两者的变化以及交互作用会影响全球气候和碳循环。值得指出的是,在全球变暖背景下,观测显示北大西洋深层水也呈现减缓趋势。作为大洋热盐环流的重要组成部分,两极中深层和底层水体形成的同时减缓究竟对

全球海洋造成怎样的影响,地球系统的碳循环过程将产生怎样的响应,全球气候(特别是地表过程)将如何反馈,仍然未知。目前唯一能够确定的是:未来我们将有一个更加“温暖”的海洋。

我们对大洋环流变化及其碳循环效应的理解主要受限于深层和底层海洋的观测匮乏。20 世纪 90 年代实施的 WOCE 计划改变了人类对海洋的基本认识;20 世纪末、21 世纪初开始的 Argo 计划(Array for Real-time Geostrophic Oceanography)为我们提供了丰富的、前所未有的 2 000 米以浅的海洋观测。这些数据极大地提升了我们对上层海洋变化及其气候效应的理解。但是,对于 2 000 米以深的海洋,观测数据非常稀缺。除了少量 WOCE 计划所获取的观测以外,近二十年来我们对深层海洋的观测数量和覆盖区域都显著下降。近年来,国际上推动了深海 Argo 观测计划,旨在发展对深层海洋的观测,弥补相关数据和认识不足。入选 *Science* 十大科学突破的研究工作主要是基于深海 Argo 计划在南大西洋的观测。不过,截至 2023 年 12 月,全球在位运行的深海 Argo 浮标只有 195 个(图 4)。我国科

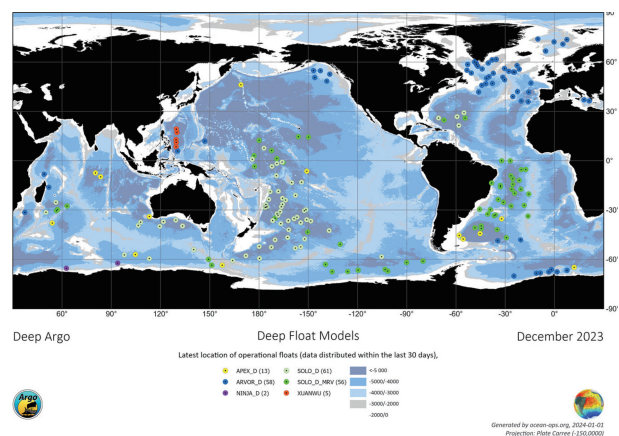


图 4 2023 年 12 月在位运行的深海 Argo 浮标位置图 (图片来源:Argo 官网)



图 5 来自威德尔海的浓盐水有助于推动南大洋的深层环流,而南极融水似乎正在减缓这一洋流 (图片来源:Science 官网)

学技术部和国家自然科学基金委员会等部门通过提前布局,支持我国海洋科学家自主研发了深海 Argo 浮标——“深海玄武”,并在菲律宾海盆成功布放 5 套。我国深海 Argo 区域观测网进入常态化建设阶段,成为推进我国“透明海洋”工程的一个重要组成部分。继续发展深海观测技术,形成全球深层海洋的观测系统,将对更全面了解海洋环流以及地球系统的碳泵变化提供关键依据。

3 寻找天然氢源的热潮

1859 年,Edwin Drake 将 20 米的铸铁管插入了美国宾夕法尼亚州泰特斯维尔城的地下,找到了石油。这口井开启了美国寻找石油的热潮并改变了世界。今年我们则见证了另一场能源热潮的开始——基于地球内部自然产生的氢气,勘探队在除南极洲以外的每个大陆都发现了大量氢气储备的迹象,美国地质调查局一项未发表的研究表明,地球上可能储存有 1 万亿吨氢气,足以满足未来数千年燃料和肥料不断增长的需求。

专家点评:



刘全有 教授,北京大学能源研究院博雅特聘教授,国家杰出青年科学基金获得者。入选国家百千万人才工程、国家中青年科技创新领军人才。在油气地球化学、有机-无机相互作用、氢气富集机理与资源评价等领域取得重要进展。获得黄汲清青年科技奖、孙越崎青年科技奖、侯德封青年科学家奖、首届腾讯探索奖。在

Science Bulletin、*Earth-Science Reviews*、*Renewable and Sustainable Energy Reviews*、*Geochimica et Cosmochimica Acta* 等期刊发表论文 200 余篇,获国家发明专利授权 41 项。

随着全球范围内对地球环境和能源重视程度越来越高,各个国家相继提出了碳达峰、碳中和的践行时间发展目标。氢气作为最环保的“绿色”能源得到的关注日益增多。以往根据制氢过程的不同可以将氢气分为灰氢、蓝氢、绿氢。由于从地质体中提取天然氢是成本最低的获取途径,因而天然氢被称为“金氢”。2012 年,工程师们发现西非马里 Bourakebougou 小镇一个钻孔喷出气体中 98% 为氢气,且经过十年的抽取后气体压力并没有下降,这表明地下天然氢供给稳定。由于氢气的燃烧产物为水,因而可能成为气候问题的“解药”,全球也掀起了寻找天然氢的热潮。

天然氢作为一种低成本、零排放、无污染的优

质能源,对于降低不可再生资源消耗、实现碳减排具有里程碑意义。近年来,全球能源界和科技界不断探寻天然氢的形成和富集资源潜力。“寻找天然氢源的热潮”入选 *Science* 杂志“2023 年度十大科学突破”,标志着天然氢的研究和探寻进入新阶段。

由于氢气能量丰富且化学性质活跃,以往认为地壳中大部分氢会被微生物吞噬或转化为其他化合物,近年天然氢在全球多处被证实引发了人们对其形成机理的猜测,有认为它是从地核渗漏出来的,也有学者提出放射性元素辐射水分解产生氢气,而水在高温高压下与富含铁的矿物反应也能产生氢气。前寒武纪大陆圈层每年形成约 4.54 亿吨氢气;美国地质调查局一项未发表的研究表明,地球上可能储存有 1 万亿吨氢气。一些勘探者表示,提取天然氢可能比用可再生电力制造“绿氢”更便宜。但探寻天然氢面临最大挑战是,地球上氢气是否集中且具有经济可采价值。

天然氢可以像石油和天然气用钻井开采,这种资源可能在地下过于分散,不具备商业开发条件,但在某些特定的地区和地质环境中,依然具有规模化开发的潜力。除南极洲以外,勘探家已在地球上每个大陆都发现了天然氢的迹象,如土耳其 Chimaera 山上的甲烷和氢气渗漏已经燃烧了几个世纪。由于天然氢绿色清洁且热值高,吸引了大量的风险投资者寻找天然氢。2023 年 9 月,美国地质调查局在雪佛龙和英国石油公司的资助下启动了一个研究联盟,美国能源高级研究署启动了一项价值 2000 万美元的天然氢研发计划。法国、西班牙、澳大利亚等也相继成立了天然氢勘探开发公司,兴起天然氢勘探热潮。

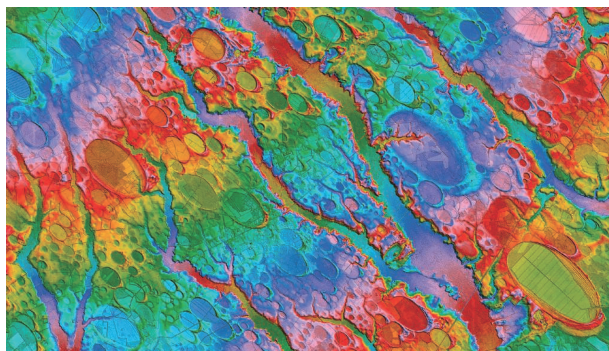


图 6 美国北卡罗来纳州沿海的激光雷达地图上有数公里的圆形凹陷,其中可能包含地底的氢气渗漏
(图片来源:Science 官网)

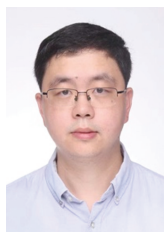
20 世纪 90 年代国内学者在一些温泉气、地幔岩包裹体中发现了天然氢,之后科学技术部和自然科学基金委在下设的基础性项目中涵盖了探索氢气形成机理与催化加氢生烃等内容,但支持力度有限,且地质样品中氢气含量甚微,未给予重视。近年来对氢气的关注度越来越高,特别是在松辽盆地松科 2 科探井中发现了富氢天然气,其含量最高可达 26.89%,有望为深部清洁能源勘探提供新的启示。由于以往对氢气研究重视不够,对地质体中氢气形成与分布规律认识十分薄弱,亟待开展针对性研究。同时,国内尚未针对天然氢进行专属性钻探,缺乏天然氢探寻实践。

虽然天然氢具备广阔的资源前景,令人兴奋,但仍面临各种亟待解决的探寻技术瓶颈和科学难题。尽管全球众多国家部署了天然氢研究和探测计划,但尚未形成规模开发,位于西非马里的深井仍然是目前唯一可持续产出金氢的地方。“寻找天然氢源的热潮”不仅点燃了研究天然氢的热潮,也为探寻天然氢打开一扇窗。期待我国能够在天然氢富集规律和探测方面持之以恒,开辟氢能探寻新领域。

4 AI 天气预报到来

在过去的一年里,人工智能开始改变“用大量的计算能力来求解控制大气的流体动力学方程,用以预测未来大气状态”基于传统物理模型的现状。包括谷歌、华为和英伟达在内的科技公司已经训练了人工智能大模型,可以提前 10 天预测天气,其准确性可与传统模型相媲美,甚至超过传统模型,而且计算开销要小得多。这些深度学习模型不是求解方程,而是基于来自欧洲中期天气预报中心的数值模型在 40 年间同化了观测数据的再分析资料。一旦经过训练,大模型可在台式电脑上仅用时一分钟以内的时间做出超过 10 天的天气预测,而无需在超级计算机上运行数小时。

专家点评:



张峰 复旦大学大气与海洋科学系教授,博士生导师。从事大气辐射与卫星遥感,人工智能在大气科学中的应用研究。现任国际辐射委员会委员兼任工作组组长,曾获德国洪堡学者,日本学术振兴会海外特别研究员,清华大学—浪潮集团计算地球科学青年人才奖、留日中国人优秀青年奖等荣誉。主持科技部重点研发课题和国家自然科学基金优秀青年科学基金项目。



张人禾 中国科学院院士、复旦大学特聘教授、中国科学院地学部副主任,国家杰出青年科学基金获得者。主要从气候动力学等方面研究。曾荣获国家科技进步奖二等奖、首批“新世纪百千万人才工程”国家级人选、中国青年科技奖等荣誉。先后主持国家 973 项目、国家自然科学基金创新群体项目、重大项目、基础科学中心项目等 20 余项。在国内外学术刊物发表论文 300 余篇。

过去一年多来,人工智能(Artificial Intelligence, AI)引领了天气预报领域的新变革,这一重大突破也以“AI 天气预报到来”为主题,列入 *Science* 杂志公布的 2023 年十大科学突破榜单。

大数据是 AI 大模型的一个先决基础。气象领域的空间分布广、时间尺度长、时空精度高,并且许多能够开放获取。海量气象数据满足 AI 大模型对大数据的需求,使得 AI 大模型在天气预报领域的应用成为国际上 AI 应用的一个集中体现。另外,过去 40 年间利用物理模型开展的数值天气预报精度不断提高,为 AI 大模型的预报效果检验提供了基准。因此,目前 AI 天气预报模型成为检验 AI 发展水平的一个重要度量,是国际上体现 AI 水平竞争的一个重要标志。

基于以上原因,近年来 AI 领域越来越多研究者开始探索以大数据、大模型为驱动的 AI 智能模式进行天气预报。2022 年 2 月,英伟达(NVIDIA)推出 FourCastNet 气象大模型^[15],首次将预报水平分辨率提升到了和物理数值预报相比拟的水平,且比欧洲中期天气预报中心(European Centre for Medium-Range Weather Forecasts, ECMWF)的综合预报系统(Integrated Forecasting System, IFS)快约 45 000 倍;同年 11 月,华为“盘古”成为首个预报准确率超过 ECMWF 高分辨率确定性预报(HRES-IFS)的 AI 大模型,研究成果登于 *Nature* 并获得高度评价。2023 年,基于 AI 驱动的天气预报模型发展更为迅速,取得了相当可观的成果。1 月,微软提出了首个天气—气候一体化的“ClimaX”气象大模型^[17];4 月,上海人工智能实验室发布了“风乌”全球中期天气预报大模型^[18];6 月,复旦大学发布“伏羲”气象大模型^[19],进一步将 AI 天气预报精度提升到和 ECMWF 集合预报(ENS-IFS)相当水平;11 月,Deepmind 和谷歌推出“GraphCast”气象大模型^[20],其 90% 的预报结果超过了 HRES-IFS,并能够提前预测像飓风、洪水等极端天气事件,相关成果刊登于 *Science*。气象大模型推断速

度快、计算资源消耗小,随着训练数据增多能持续提升效果。从多源观测资料的处理,再到资料同化算法的改进,最后是对非线性复杂问题的处理和极端事件的预报,AI 都显示出巨大的潜力。在全球气候变暖背景下,全球范围内极端天气气候事件增多、增强。准确的天气预报能够有效减轻气象灾害对人民生命财产安全的严重威胁,对于新型电力系统建设、保障农业粮食安全、赋能可再生能源发展、实现经济转型等具有重要贡献,可以帮助人类更好地应对气候变化带来的挑战,保障社会经济的可持续发展。

目前,我国与欧美发达国家在 AI 大模型相关的硬件研发和软件生态系统开发方面仍存在明显的差距。国内机构的计算硬件研发相对落后,尤其是先进的图形处理单元(Graphics Processing Unit, GPU)。国内能使用的英伟达芯片 A800 和 H800,从显存带宽上较 A100 和 H100 差了 30% 多,实际综合性能差距超过 50%。而国产华为昇腾 910 系列,作为目前国内业界算力最强的 AI 处理器,无论是在内存带宽等核心参数,还是在软件生态建设和实际应用场景上,和英伟达的 GPU 和通用并行计算架构(CUDA)仍有较大的差距。

除了如上所述我国在计算设备发展和深度学习理论创新亟待加强外,未来我国气象 AI 大模型仍然有很长的路要走。首先,当前的人工智能模型依赖于 ECMWF 同化系统每 6 小时产生的初始场,因此每天最多只能进行 4 次天气预测。其次,大多数当前模型的预报结果是确定性的,而在预测过程中存在客观不确定性。因此,一个更好的天气预测模型的预报结果应该是概率性的,并能提供不确定度。另外,人工智能模型在长时限的预测中可能输出不符合基本物理约束的结果。将物理知识如大气动力



图 7 经过 40 年气象数据和模型的训练,人工智能现在可以准确预测飓风的路径(图片来源:Science 官网)

学方程融入人工智能模型,是一个很有前景的研究方向,数值天气预报研究人员与人工智能研究人员的更多合作有助于推动这一领域的进一步发展。最后,天气和气候变异是气候系统五大圈层(大气圈、水圈、冰冻圈、生物圈、岩石圈)相互作用的结果,气候系统是典型的复杂物理系统,建立气候系统 AI 大模型是今后气象 AI 大模型的一个重要发展方向,也是构建数字地球的一个重要“基础设施”。

5 抗击疟疾的新希望

2023 年,在通过疫苗来抗击疟疾的道路上有两个振奋人心的消息。经过大规模的评估,全球第一种抗疟疾疫苗 Mosquirix 确能显著降低幼儿的死亡率。幼儿是面对该疾病最脆弱的群体之一,仅在撒哈拉以南的非洲地区每年就有近 47 万幼儿因疟疾而死。现在,随着世界卫生组织的批准,名为 R21(或 MatrixM)的第二种疫苗也加入了抗击疟疾的行列。它的设计与 Mosquirix 类似,但生产成本更低、产量更大。它有助于填补疟疾疫苗供需之间的巨大缺口,每年能防止数万名儿童的死亡。

专家点评:



江陆斌 博士,中国科学院上海免疫与感染研究所所长,上海科技大学特聘教授,中国动物学会寄生虫学专业委员会常务理事, *Decoding Infection & Transmission* 杂志主编,国家杰出青年科学基金项目获得者。主要从事疟原虫表观遗传学研究,先后主持中美生物医学合作研究项目、国家自然科学基金委员会重点项目,科学技术部重点研发计划、美国 NIH R01 项目等科研项目。作为通讯作者在 *Nature*、*PNAS* 等国际期刊发表论文 50 余篇,申请国家发明专利和 PCT 国际专利 6 项,其中一种小分子候选抗疟药物已进入临床前研究并递交临床批件预申请。

R21 疫苗(商品名 Matrix-M),也被称为 RTS,S 疫苗(商品名 Mosquirix™)的 2.0 版本,是由英国牛津大学研发、印度血清研究所生产并进入世界卫生组织资格预审清单的第二款疟疾疫苗。R21 和 RTS,S 疫苗都是基于疟原虫环孢子蛋白(Circumsporozoite Protein, CSP)的病毒样颗粒疫苗。不同的是,R21 仅由 CSP-HBsAg 融合颗粒以及融合的 CSP-乙型肝炎表面抗原组成,去除了未融合的 S 颗粒。同时,R21 中的 CSP 比例高于 RTS,S 中的比例,研究表明这些改变可以有效提高针对

CSP 的免疫反应。此外, R21 诱导针对 HBsAg 组分的免疫反应显著低于 RTS,S, 而且 R21 使用的佐剂比 RTS,S 更容易制造且制备成本更低。因此, 相比于 RTS,S, R21 生产成本低, 年生产总量大, 且针对 CSP 的免疫反应更强, 多方面的优势表明 R21 是比 RTS,S 更为优秀的新一代疟疾疫苗。

研究表明, RTS,S 疫苗可将重症疟疾的发病率降低 22%, 在接受了疫苗的地区, 符合接种疫苗年龄的儿童死亡率比未接种疫苗的地区低了 13%。虽然该疫苗可以在一定程度上挽救生命, 但其功效终究有限, 且其保护作用会随着时间很快减弱。并且该疫苗供应短缺, 预计到 2025 年也只能生产约 1 800 万剂, 这仅可以为每年受疟疾影响地区出生的 4 000 万儿童中的 450 万提供疫苗接种, 严重的供不应求。R21 疫苗的问世则可以帮助填补这一空白。印度血清研究所表示, 他们每年可以生产约 1 亿剂疫苗, 每剂价格在 2 至 4 美元之间, 不到 Mosquirix 价格的一半, 有望在 2024 年为疟疾感染地区的民众提供广泛接种。同时, R21 疫苗的 III 期临床试验数据表明, 在接种的前 18 个月内, R21 至少与 RTS,S 同等有效, 甚至可能更为有效。结合其易生产、低成本的优势, R21 将有望为在全球范围内消除疟疾做出重要的贡献。

由于疟疾研究在我国受重视程度不高, 恶性疟原虫感染致病和免疫逃逸机制又非常复杂, 从而限制了疟原虫感染与免疫相关研究的发展。因此, 我国疟疾疫苗研究的整体实力与国际一流科研机构还存在一定差距。目前, 我国的疟疾疫苗研发策略多集中在肝期阻断疫苗和抗红细胞感染疫苗这两类。过去 20 多年间, 我国研究人员采用 DNA 疫苗、重组



图 8 肯尼亚基利菲县医院的母婴病房收治了许多有疟疾症状的儿童, 该市正在进行新型 R21 疫苗的临床试验(图片来源: Science 官网)

蛋白疫苗、病毒载体亚单位疫苗等不同技术, 针对恶性疟原虫部分关键抗原(如 MSP1、AMA1 和 CSP 等)开展了疫苗研究。其中, 同时靶向 MSP1 和 AMA1 的抗红细胞感染疫苗 PfCP-2.9 是我国首个获批进入临床研究的疟疾疫苗。虽然该项目提前终止了临床试验, 但它为探索多价疟疾疫苗的研发策略提供了有益的借鉴。

近年来, 随着 B 细胞克隆等单克隆抗体筛选技术的完善, 国内研究人员(包括笔者所在实验室)先后筛选到多个靶向恶性疟原虫关键抗原 RH5 或其受体的广谱中和抗体, 部分已进入临床试验阶段。在此基础上, 利用 mRNA 疫苗技术设计的多时期多价疟疾疫苗也已初步完成概念验证, 正在准备临床前研究。同时, 研究人员也尝试采用代谢通路抑制剂、细胞免疫增强剂等作为疟疾疫苗佐剂, 为新型疟疾疫苗的研发提供了重要参考。

整体而言, 我国尚未建立起独立完整的疟疾疫苗研发平台, 缺乏恶性疟原虫蚊期和动物(夜猴)感染模型等重要的疟疾疫苗评价体系。但随着多种基因编辑新技术在国内被用于鉴定恶性疟原虫关键生物标志物的功能, 我国科研人员发现原创的疫苗候选抗原已成为可能。同时, 与传统疫苗策略和技术相比, 我国在疫苗制备技术、佐剂技术和抗原递送系统等研究方向的持续发力, 也将为疟疾疫苗设计提供更多的潜在方案, 并有望在未来 5~10 年内取得关键性突破。

RTS,S 与 R21 虽然是仅有的两款被世卫组织批准的疟疾疫苗, 它们也确实在针对儿童的临床试验中展现出了一定的保护效果, 但其实际效果与使用范围仍然十分有限, 疟疾疫苗的研发道路依旧任重道远。由于恶性疟原虫抗原蛋白存在重复序列多、重组表达难、制备周期长等技术瓶颈, 下一代疟疾疫苗的研发重点将是采用环状 mRNA 疫苗、痘病毒载体等新兴的疫苗快速制备技术, 结合特异性针对肝脏细胞免疫的新型佐剂产品, 开发同时靶向恶性疟原虫生活史不同阶段的多价疫苗。

6 抗体疗法在减缓阿尔茨海默病方面取得进展

目前, 对于全世界数千万阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)患者而言, 为数不多的临

床治疗方法也仅仅只能改善临床症状,无法治疗AD的根本病因。但在2023年7月,美国FDA批准的人源化单克隆抗体仑卡奈单抗(Lecanemab)以及多纳单抗(Donanemab)可高度靶向可溶性和不可溶性淀粉样蛋白(A β),明显减缓了患者认知能力的下降。虽然二者都不能彻底治愈该疾病,且都存在严重风险,但为AD患者带来更多的治疗选择和新的希望。

专家点评:



魏翠柏 首都医科大学宣武医院教授,首都医科大学宣武医院济南医院副院长,国家神经疾病医学中心重点项目部副主任。长期从事认知障碍疾病早期诊断和防治新技术研究。先后主持国家科技部科技创新2030重大项目、国家重点研发计划重点专项课题、国家自然科学基金项目等国家级及省部级科研课题6项,在国内外重要学术期刊发表论文90余篇。

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种毁灭性的中枢神经系统退行性疾病,其典型临床表现为记忆力、抽象思维、定向力等认知障碍及精神行为改变,同时可伴有日常生活能力和社会活动能力减退。据估计,到2050年全球AD患者人数将超过1.35亿,每年因痴呆导致的年度总社会经济成本约为9.12万亿美元。AD药物治疗方法有限,先前一线治疗药品以对症治疗为主,虽能一定程度改善认知功能障碍症状,但不能阻止或逆转疾病的进程。过去20年中,主导AD领域的“淀粉样蛋白级联假说”为大多数AD药物研发提供了理论依据。根据这一观点,AD的主要原因是A β 肽代谢异常,以及随后的tau蛋白异常磷酸化聚集,导致神经元、突触功能障碍、小胶质细胞活化丧失和神经元死亡。研究表明A β 的神经毒性作用是多种因素导致AD发病的共同通路,因此A β 被认为是治疗AD有效的靶分子,靶向A β 的疾病修饰疗法俨然成为极具前景的AD药物研发策略。

早在2021年6月8日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)根据“加速审评”政策批准了Biogen公司的抗A β 抗体阿杜那单抗(Aducanumab)用于治疗AD。然而,Aducanumab认知改善争议以及安全性隐患严重阻碍了首个获批的抗A β 单克隆抗体(mAb)的临床应用。幸运的是,Biogen公司的第二款AD新药Lecanemab与前者有着截然不同的命运。2023年7

月,Lecanemab被美国FDA决定由加速批准转为传统批准,成为历史上首个完全获批用于AD源性MCI和轻度AD治疗的A β 靶向药物。该抗A β mAb在AD结果方面表现出最大的改善,减少了A β 斑块负荷,并且是第一个显示减缓疾病进展和认知功能下降的疾病修饰疗法:在18个月的试验周期内,接受Lecanemab治疗的早期AD患者的认知功能下降减缓了27%,达到主要疗效终点和所有次要疗效终点。与之类似,针对A β 的抗体疗法多纳单抗(Donanemab)在中等tau蛋白水平的早期AD患者群体中与安慰剂相比将认知功能下降减缓了35%,该药预计将于2023年底获得FDA批准。迄今为止,以上两种抗A β 单克隆抗体的临床结果均得到了行业内高度肯定,引起巨大轰动,重振了靶向A β 疾病修饰药物研发领域的信心。

近期,Science杂志发布了2023年“十大科学突破”,抗体疗法因在减缓AD病理取得进展而入选。Lecanemab和Donanemab作为AD治疗的重大突破,逐步改变着传统AD药物治疗理念,为对抗AD提供了新的潜在策略和武器,同时也为研究人员带来一系列新的挑战 and 机遇,包括AD的早期精准诊断(使用遗传学手段和生物标志物精准诊断AD)、药物靶点选择(针对A β 不同形式和表位的作用机制)、药物递送(开发提高抗体穿过血脑屏障递送效率的方法)、不良反应(减少脑出血和水肿)等。

靶向A β 治疗策略扭转AD先前研发局面,在此背景下,国内研究进展迅速。2022年2月,我国先声药业公告,其在研口服小分子药物SIM0408的临床试验申请获药监局批准,用于治疗AD源性MCI和轻度AD。SIM0408可在通路上游抑制神经毒性淀粉样蛋白N3pE(pGlu-A β)的生成,比同靶点的Donanemab作用于更早的病程阶段。2023年3月,由我国恒瑞医药自主研发的抗A β 单克隆抗体SHR-1707注射液用于治疗早期AD的Ib期临床试验已完成了首例患者入组及给药。同年7月,阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)上,SHR-1707在两项壁报上分别展示了在中国与澳大利亚健康人中完成的单次剂量递增的I期研究结果,和目前正在中国AD患者中进行的多次剂量递增Ib期研究设计,整体表现令人鼓舞。虽然目前国内开展的临床实验速度晚于美国,但可以肯定的是,A β 靶向药物将不断更新临床数据,期待它们可以真正助力AD的精准化治疗。

尽管单抗类药物是痴呆药物业界几十年来研究

和无数失败候选药物的结晶,但临床试验中的不良反应同样被密切关注。淀粉样蛋白相关影像异常 (ARIA) 包括脑出血和脑水肿,是突出的不良反应。接受 Lecanemab 治疗的患者中 17.0% 存在淀粉样蛋白相关的脑出血 (ARIA-H) (安慰剂对照组为 8.7%), 12.5% 出现脑水肿 (ARIA-E) (安慰剂对照组为 1.7%)。此外, Donanemab 临床试验显示 Donanemab 治疗组中有 36.8% 的人出现了 ARIA, 并报道了 3 名患者的 ARIA 相关死亡。抗体治疗可能导致脑水肿、脑出血等副作用,也引发了业内对药物治疗获益是否能超过治疗风险和巨大经济成本的争议。

总体而言,尽管 AD 药物的研发历程曲折艰辛,但在众多研究者不懈努力,已见成效。随着 AD 领域治疗研究深入,权衡靶向 A β 药物的获益和治疗风险,其中一个问题是认知障碍的适度改善是否会随着治疗时间的延长而增长。同时,如果对疾病高风险人群尽早进行抗体治疗,是否可以推迟症状发生等,尚需更多的临床研究数据来解答。此外,接受抗体使用过程中除药品输注成本外,治疗前患者诊断以及治疗过程中的监测评估包括专家评估、神经影像成像、脑脊液分析等均使得 AD 抗体治疗成本极高。新疗法表明淀粉样蛋白是一个卓有成效的靶点,但这仅仅是个开始。在未来几年里,科学家们希望找出如何使该类药物益处最大化,以及开发出疗效更好的新方法。

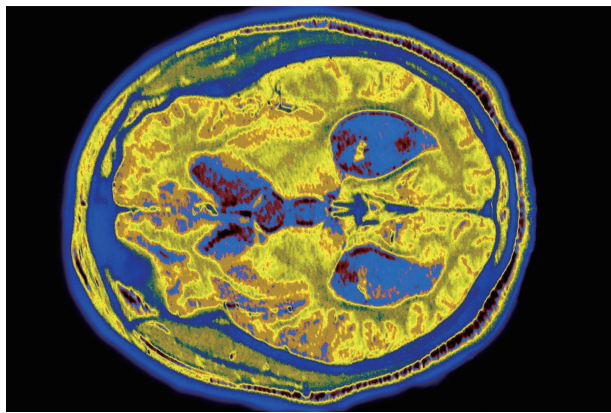


图 9 阿尔茨海默病患者的脑部扫描 (图片来源: Science 官网)

7 接近美洲远古人类定居的历史真相

人类何时最早到达美洲一直是学术界备受关注的问题。尽管有学者认为,古人类可能在末次盛冰期(距今 2.65~1.9 万年)的早期阶段已踏足美

洲,但缺乏直接的考古学证据支持。这一时间节点的争议,也使得学术界对人类最早向美洲扩散的路径和方式等问题有不同看法。2021 年,由英国和美国科学家主导的研究团队报道了一项最新相关研究,他们在美国新墨西哥州白沙国家公园干涸湖岸上进行发掘时,发现了 61 条人类行走足迹,足迹同层位出土的水生植物种子的碳-14 测年结果显示,人类足迹形成时间为距今 2.1 万~2.3 万年。然而,由于水生植物种子可能吸收了湖水中的老碳,其测年结果的可靠性受到了同行质疑。2023 年,这一团队报道了该遗址新的测年结果,足迹同层的陆生植物孢粉测年结果和足迹下层的沉积物光释光测年结果,与水生植物种子测年结果基本一致,验证了此前测年结果的可靠性,将古人类抵达美洲的时间推早了至少 5 000 年,指示现代智人在末次冰盛期就到达了美洲,刷新了现阶段学术界对美洲古人类占据历史的认识。

专家点评:



陈发虎 中国科学院青藏高原研究所古生态与人适应团队研究员、博士生导师,中国科学院院士。主要从事环境变化和史前人类—环境相互作用研究。在 *Nature*、*Science* 等重要学术期刊发表论文 500 多篇,出版专著 4 部,编辑英文专刊 5 本。以第一完成人获得国家自然科学奖二等奖 2 项。



张东菊 兰州大学资源与环境学院教授、博士生导师,国家杰出青年科学基金获得者。主要从事旧石器时代环境考古学研究。在 *Nature*、*Science* 等重要学术期刊发表论文 30 余篇。获得第十七届中国青年科技奖、第十七届中国青年女科学家奖等。



夏欢 兰州大学生态学博士后。主要从事旧石器时代环境考古和分子生物学研究。在 *Nature*、*Science* 等重要学术期刊发表论文 10 余篇。

2023 年 10 月, *Science* 期刊发表了北美洲最早人类足迹新年代结果的研究^[21], 该项研究以主题为“接近美洲远古人类定居的历史真相”而入选 *Science* 杂志评选的“2023 年度十大科学突破”。

在距今 10 多万年以来,现代智人的跨大陆扩散至全球这一过程是人类演化历史上的重大事件,也

是奠定现代人群分布的重要基础。此后,除了原有的非洲大陆和欧亚大陆有人类占据外,大洋洲和美洲等地也陆续出现了人类生存和发展的证据^[22, 23]。其中,古人类最早抵达美洲的时间、扩散路线等一直是国际学术界和社会公共广泛关注的热点科学问题。在21世纪之前,考古学家普遍认为克洛维斯(Clovis)文化人群是最早(距今约1.3万年)抵达美洲的先民^[24]。然而,随着多个更早的非克洛维斯文化遗址在美洲的发现,这一观点被推翻。学术界推测古人类最早抵达美洲的时间可能会早到距今2.65万~1.9万年前的末次冰盛期^[25],但有确切考古证据的遗址时代是在距今约1.6万年及以后^[26]。尽管,一些研究根据洞穴沉积物中发现的石器或者动物骨骼刻痕可将此时间节点推早至距今3万年^[27],甚至早到距今13万年^[28]。然而,由于这些测年结果远早于1.6万年的“考古”遗址因人类活动证据存在多解性和不确定性,因此其结果受到较多质疑,考古学界多不认可超过末次冰盛期的这些所谓的古人类活动证据。

2021年, *Science* 期刊报道了一项在美洲发现的属于人类足迹的人类活动可靠证据,这些足迹发现于美国新墨西哥州中南部白沙国家公园(图10A)的干涸湖岸上,它们与巨型动物和犬科动物的足迹共存(图10B)。形态学分析显示,这些足迹确实是人类留下的,与现代人足迹并无差别,且主要来自于青少年和儿童。研究人员对采自人类足迹同层位的水生植物种子进行了碳-14测年,结果为距今2.1万~2.3万年(图10C)^[29],显示人类足迹形成于末次冰盛期。人类足迹是人类行走活动的直接结果,这些足迹为人类踏足美洲提供了确凿证据,说明当时确实有人群在美洲生存。因此,这一年代结果将人类抵达美洲的时间从距今1.6万年扩展至2.3万年。然而,文章一经发表,便受到了多名学者的质疑,有学者认为水生植物受湖泊硬水效应的影响,其碳-14年代结果可能偏老几千年^[30];此外,水生植物种子可能来自于更老地层,再次沉积后保留在足迹所在地层^[21]。尽管原文作者于2022年在 *Science* 期刊发表的回应文章中表明,足迹所在地层位于湖岸区域,浅水区域的硬水效应并不会产生如此深的影响^[31]。实际上,湖泊水生生物碳库效应是普遍存在的^[32],这一回应并不能完全消除质疑,人类足迹年

代的独立验证工作亟需开展。

2023年, *Science* 期刊再次报道了该组人类足迹的最新年代学研究结果^[21]。在这项新的工作中,研究者采用了两种测年方法,一是从足迹同层的沉积物中提取不存在硬水效应的陆生植物孢粉进行碳-14测年;二是对足迹下面地层的沉积物进行光释光测年。两种方法所获得的年代结果均与早期的水生植物种子测年结果相近(图10C),说明早期根据水生生物种子获得距今2.1万~2.3万年^[29]是可信的。尽管新的测年结果仍无法排除可能的地层扰动的影响,但两种方法的独立验证极大地提高了人类足迹年代的可靠性,证明了早在末次冰盛期时,古人类已抵达美洲地区。这一时间节点也与遗传学研究所揭示的美洲原著民与西北利亚古人群分离时间相接近,均位于末次冰盛期^[33, 34]。

这一新时间节点的确,也引发了学术界关于人类最早向美洲扩散的路线的思考。末次冰期时,北极地区大陆冰盖发育,海平面下降,白令海峡地区的大陆架出露,形成了大约1800公里宽的陆桥—白令陆桥(约距今3万~1.2万年前)。此前,学者们普遍认为,古人类最早是在白令陆桥出现时,在末次冰消期追踪大型动物,通过陆桥抵达美洲阿拉斯加区域(陆桥通道),而向美洲其他区域的扩散可能主要有两条路线,一是沿着劳伦泰德冰盖与科迪勒拉冰盖之间的无冰走廊(图10A,路线1)向美洲南部迁徙,二是借助末次冰盛期时海面比现今低120多米的地理格局,古人类沿太平洋北部海岸线(图10A,路线2)向美洲南部扩散。距今2.3万~2.1万年的人类足迹在北美洲南部的发现,说明末次冰盛期时古人类已通过由劳伦泰德冰盖与科迪勒拉冰盖形成的地理屏障,而此时无冰走廊尚未形成^[35],因此,在此时期古人类最有可能是沿太平洋海岸由北向南扩散。诚然,人类足迹的形成年代只能代表古人类抵达美洲的最晚时间,将来也许会在美洲发现更早的人类活动痕迹。随着新的考古发现,我们对古人类占据美洲历史的认识必然会被不断刷新,而关于人类扩散路线的认识也必然会随之更新。因此,现阶段,我们的认识只能是“接近美洲远古人类定居的历史真相”而不是最后结论。期待将来更多的研究成果揭露更多的历史真相!

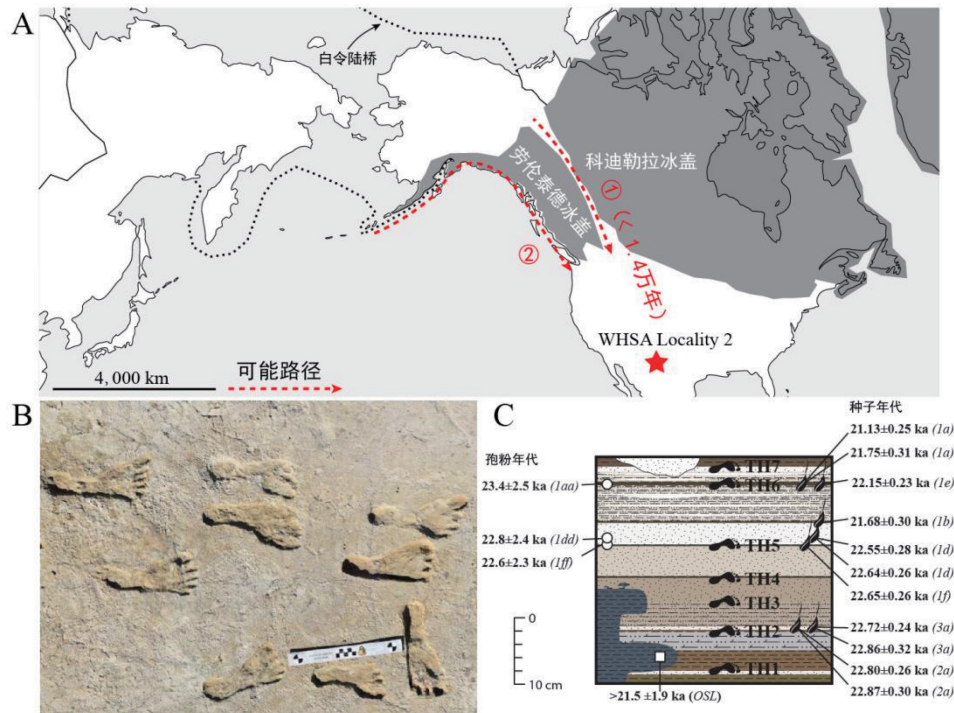


图 10 美洲最早古人类足迹及其所在遗址的地理位置和所在地层的年代结果：
 A. 遗址的空间位置^[25]；B. 手脚印照片^[21]；C. 足迹所在地层与年代^[29]



图 11 新墨西哥州一个古老湖泊沿岸留下的脚印可能比考古学家认为人类到达美洲的时间还要早 5000 年(图片来源:Science 官网)

专家点评:



王建民 中国科学院高能物理研究所研究员, 国家杰出青年科学基金获得者, 长期从事超大质量黑洞和活动星系核观测和理论研究。主持国家自然科学基金重大项目“超大质量黑洞反响映射观测和理论研究”, 发现超爱丁顿吸积是形成超大质量黑洞的重要通道, 提出光干涉测量宇宙学几何距离的 SARM 方法, 开拓了卫星黑洞研究领域。获得中国天文学会黄润乾天体物理奖。



宋盛雨央 中国科学院高能物理研究所特别研究助理。主要从事通过光干涉和反响映射测量活动星系核超大黑洞质量和搜寻邻近超大质量双黑洞等相关研究。以第一作者在 *Astrophysical Journal* 等国际知名期刊发表多篇学术论文。曾获中国科学院院长特别奖, 入选博士后创新人才支持计划。

8 巨型黑洞合并产生的星际信号在无声轰鸣

2023 年 6 月, 来自中国、美国、澳大利亚、欧洲、印度等多个国家的团队公布了宇宙中存在纳赫兹引力波背景辐射的证据。他们利用大型射电望远镜, 精确测量脉冲星的脉冲辐射到达地球的时间, 并发现其中的微弱抖动很有可能来自密近超大质量双黑洞在时空中激起的引力波涟漪。这一发现不仅打开了人类探索引力波的新窗口, 其中还有可能潜藏着来自宇宙相变、宇宙弦等新物理的信号, 也为深入研究星系合并与演化历史提供了新手段。

1916 年, 爱因斯坦在提出广义相对论的时候, 同时预言了引力波的存在, 但直到 2015 年, LIGO 团队才通过激光干涉探测到引力波导致的干涉臂长的微弱变化, 证实了这一预言^[36]。受到干涉臂长的限制, LIGO 只能探测频率 ~10² Hz 的引力波。它们大多来自恒星级的黑洞等致密天体的合并, 刷新了我们对恒星演化、致密物质状态以及引力理论本

身的理解。除了由恒星塌缩形成的恒星级黑洞,天文观测还表明在星系的中心往往存在着高达 $10^6 \sim 10^{10}$ 太阳质量的巨型黑洞。由于星系通过并合不断增长,因此一部分星系中心存在着引力束缚的超大质量双黑洞,它们相互绕转并逐渐并合,产生的引力波频率极低($\sim 10^{-8}$ Hz),远远超出现有的地基以及未来的空间引力波探测器。幸运的是,由毫秒脉冲星组成计时阵列构成了一台天然的星系级引力波探测器,能够捕捉到纳赫兹引力波的踪影,见证星系并合与演化的历史^[37]。

毫秒脉冲星是一类高速、稳定旋转的中子星。当它产生的辐射喷流以固定的周期扫过地球时,便产生了观测到的具有固定时间间隔的射电脉冲信号,如同灯塔一般。当我们以更高的精度测量脉冲到达时间时,会发现这些时间间隔仍存在微小的抖动。其中,纳赫兹引力波导致的脉冲星与地球之间的距离变化,便是到达时间涨落的来源之一,如图 12 所示。为了将引力波信号从中挖掘出来,天文学家建立了复杂的计时模型,将脉冲星系统动力学、地球及太阳的运动、星际介质色散等等已知因素包括进去,预言脉冲到达时间,而预言与观测之间的差别则被称为脉冲星计时残差,其中包括了纳赫兹引力波信号和其它未知的噪声。为了使同时影响所有脉冲星的引力波信号从其它噪声中“脱颖而出”,我们需要找到不同脉冲星计时残差之间的某种关联性。具体地说,由于引力波独一无二的四极特性,当两颗脉冲星与地球的夹角接近 0° 或 180° 时,随机引力波背景导致的计时残差呈正相关,而当两颗脉冲星与地球的夹角接近 90° 时,则呈反相关。事实上,计时残差相关系数随脉冲星对与地球夹角之间的关系可以通过广义相对论严格计算得到,即为 Hellings-Downs 曲线^[38],如图 13 所示。寻找纳赫兹引力波背景,也就变成了在脉冲星计时残差中寻找这种特殊关联。

尽管原理并不复杂,但想要在观测中找到纳赫兹引力波信号绝非易事。这需要足够数目的高质量毫秒脉冲星、高灵敏度的大型射电望远镜、精确的脉冲到达时间测量技术、完善的脉冲星计时模型以及长时间的数据积累等等,反映了一个团队乃至一个国家在射电天文领域中的综合实力。从本世纪初开始,美国的 NANOgrav 团队、欧洲的 EPTA 团队以及澳大利亚的 PPTA 团队便开始了长期的脉冲星计时观测,建立以一批数据分析和建模工具并定期发表探测结果。中国在 2016 年建成了世界最大

口径的射电望远镜 FAST 后,迅速加入到了这一前沿领域之中,成立了 CPTA 团队。尽管起步较晚,数据积累时间较短,但凭借 FAST 的高灵敏度,测量脉冲星计时残差的不确定度显著降低,使得脉冲星计时阵列的整体信噪比能够后来居上。最终在 2023 年 6 月,CPTA 团队与其它国际团队同时发布了证实纳赫兹随机引力波背景存在的观测证据^[39-42],入选 *Science* 杂志“2023 年度十大科学突破”之一。

历史表明,探测手段和探测频段的革新,往往会引发天文学的革命。目前,脉冲星计时阵列探测到纳赫兹随机引力波背景,已经可以对星系并合率、超大质量双黑洞轨道演化等传统天文学不易回答的问题给出可靠的限制。随着更多毫秒脉冲星发现以及数据积累时间增加,计时阵列的信噪比还将进一步提高,届时将能够探测到单

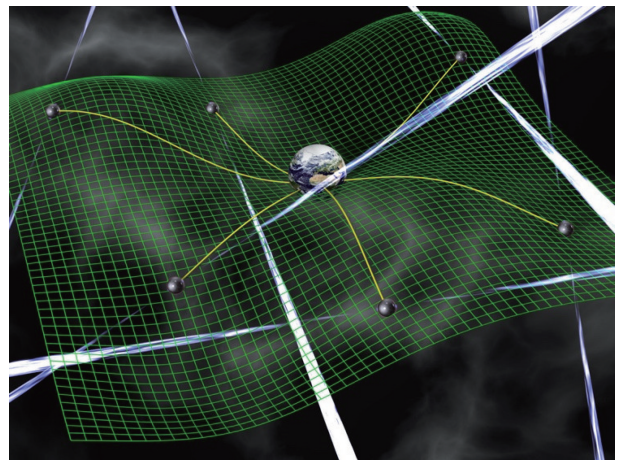


图 12 脉冲星计时阵列探测纳赫兹引力波示意图
(图片来源:David Champion/Max Planck
Institute for Radio Astronomy)

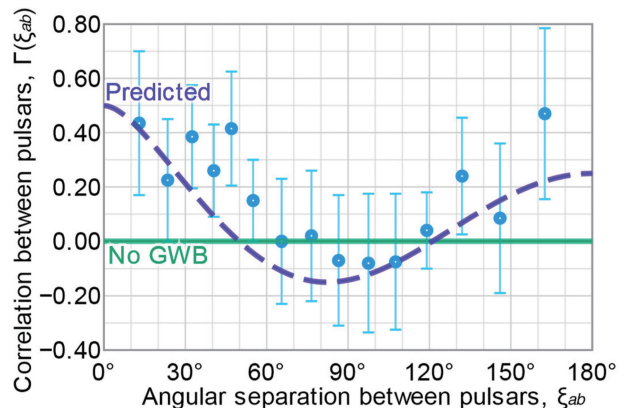


图 13 Hellings-Downs 曲线:紫色虚线为理论计算值,蓝色点为 NANOGrav 团队 2023 年发布的观测值及误差,绿色实线为无引力波背景时的理论值

个双黑洞系统产生的连续引力波,并测量其轨道参数。如果能够探测同时由双黑洞周围气体产生的电磁辐射,我们还能够实现多信使观测,对进一步提高轨道参数测量精度、检验广义相对论具有重要意义。除了巨型黑洞并合产生的引力波,宇宙中还可能由其它纳赫兹引力波源,如暴涨、宇宙一阶相变、宇宙弦等^[43]。随着探测精度的提高,我们将有可能扣除来自超大质量双黑洞的引力波信号,发现剩余信号中隐藏的新物理。

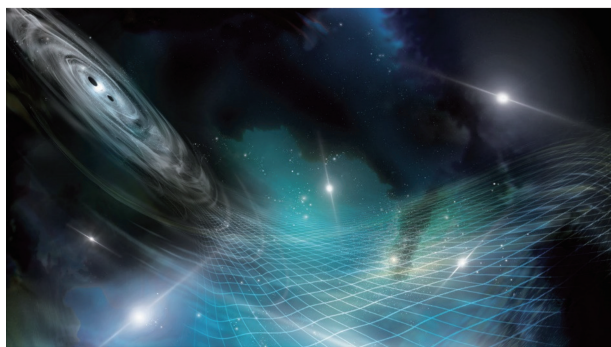


图 14 Aurore Simonnet/Nanograv 合作项目
(图片来源:Science 官网)

9 在全球机构中系统性改变职业早期科学家的待遇

几十年来,研究生和博士后一直抱怨工资低和工作条件不佳。而在过去的一年里,世界多地的职业早期科研人员联合起来要求改变现状,为其所在群体争取应得的利益与权利。2022 年冬天,加州大学系统的 48 000 名学术工作者举行了美国历史上最大的学术罢工,为研究生和博士后赢得了可观的加薪。在加拿大,数千名学术工作者于 2023 年 5 月举行了为期一天的大规模抗议活动,要求增加联邦对研究生和博士后的资助。在德国,职业早期科研人员为改革博士后合同而奔走。

专家点评:



赵曙明 南京大学人文社会科学资深教授、南京大学商学院名誉院长、行知书院院长,博士生导师。主要从事人力资源管理和企业跨国经营研究。企业管理国家重点学科学术带头人、享受政府特殊津贴人员,入选国家“百千万人才工程”、教育部“跨世纪优秀人才培养计划”。获得教育部人文社会科学研究优秀成果奖一等奖、教育部首届全国优秀教材奖一等奖等多项荣誉。



贺伟 南京大学商学院人力资源管理系教授、博士生导师,国家杰出青年科学基金获得者。获得国家自然科学基金优秀青年科学基金资助。主要研究领域包括人才管理、组织薪酬分配与员工激励、领导行为与领导力。相关研究成果发表在 *Academy of Management Journal*, *Journal of Applied Psychology*,《管理世界》和《心理学报》等国内外重要学术期刊。现任 *Human Resource Management* 副主编, *Management and Organization Review* 高级编辑。

管理学大师彼得·德鲁克早在 20 世纪就提出,人类社会正面临一场共同进入知识社会的变革。进入知识社会,知识将成为重要的生产要素,知识工作者也将成为经济社会发展变革的主导力量。在理想的经济社会状态下,组织借助知识工作者的产出来构建竞争优势,向社会提供产品与服务;知识工作者则借助组织提供的平台与资源获取生活生产资料,并实现个人价值^[44]。知识工作者、组织与社会在此过程中形成良性互动,互动进程一旦被打破,对个人、组织与社会三方均产生不利影响。科学家作为知识工作者的重要组成部分,为知识创造与人类经济社会发展做出了重要贡献,从社会生态的角度为科学家提供必要、合理的生存与发展空间,对于科技进步和经济社会发展都具有十分重要的意义,这也成为世界各国都十分关注的重要问题。

在 *Science* 公布的 2023 年“十大科学突破”中,“在全球机构中系统性改变职业早期科学家的待遇”引发了社会的广泛关注。在过去的一年里,世界多地的职业早期科研人员要求改变工资低和工作条件不佳的现状,为其所在群体争取应得的利益与权利。哥伦比亚大学的博士后和副研究员通过罢工和谈判,将他们的最低工资提高了 10 000 美元,此外,在过去的两年里,美国大学研究生学生会学生对组建工会的赞同比例从 67% 上升到 91%,试图维护研究生权益。这些现象迫使学术界去思考应该如何系统地改变职业早期科学家的待遇。因为研究者越来越意识到,工作环境与待遇问题可能会损害职业早期科学家的研究和发展,并使他们处于不利于成长的社会环境;成长环境的恶化将导致一系列不利的后果,包括一些科学家转入企业界以改善待遇,寻求更好的生活环境,这就会使一些研究机构面临科技人力资源短缺的问题。例如,在巴西,政府科研预算的削减导致许多科学家离开实验室^[45]。因

此,从长期来看,如果不对职业早期科学家面临的问题进行重视和干预,不仅会对科学发展进程产生不利影响,而且也会阻碍商业组织与社会经济的发展。

作为系统性问题,国外的一些研究与实践尝试从人力资源管理的角度改善科学家的处境。在研究方面,*Nature* 在 2021 年进行的薪酬与满意度调查中,科学工作者的工资差别很大,工业工作者的工资普遍较高,并且只有 52% 的科学家对他们的薪水感到满意,46% 的科学家对自己的未来态度较为乐观^[46]。因此改善职业早期科学家的待遇、满足其经济需求,有助于科技人才的成长。在实践方面,如美国围绕移民政策、科技人才认定、人才资助、人才管理等方面制定政策,期望在全球范围内吸引一些具有更好发展潜力的科学家,并帮助处于职业早期的科学家改善科研工作条件,以更好地发挥他们的创造力。此外,澳大利亚也开启了一项为期 10 年的资助计划,为每位入选的博士生提供长达四年的科研资助^[47]。我国对科学家的成长与发展也很重视,在人才管理、人才资助、人才发展、人才流动、人才评价等方面做出了大量努力,2023 年 1 月,一项发表在 *Science* 上的研究发现,我国的人才资助计划很好地促进了职业早期科学家的发展,并且能够更好地吸引人才^[48]。习近平总书记非常关心科学家的成长和发展,作出了一系列重要指示。2023 年 11 月,他在上海浦东新区张江科学城参观时,对在场的科技工作者特别是一批青年科技人才提出殷切希望。总书记指出:“要着力造就大批胸怀使命感的尖端人才,为他们发挥聪明才智创造良好条件。”正如 *Nature* 在其报道中所提到的那样“年轻的科学家渴望解释世界并解决问题,但他们的信心正在不断受挫”。尽管各国采取的政策在一些方面有所成效,但无论是源于其他科学家的竞争压力还是行政工作负担,亦或是源于经济上的压力,都会导致科学家在职业早期的流失^[49]。

“上工治未病之病,中工治欲病之病,下工治已病之病”。科技突破需要科学家的全力投入,更需要全社会的关怀。只有切实解决科学家在职业早期面临的基本问题,帮助他们解决职称、待遇、子女上学、住房、医疗保险等问题,让他们在生活与工作进入正轨,才能实现知识工作者、组织与社会的良性互动,在良性生态中实现科技的进步与经济社会的可

持续发展。



图 15 初出茅庐的科学家崛起(图片来源: *Science* 官网)

10 百亿亿次超级计算时代的来临

经过十多年的努力,2023 年终于迎来了百亿亿次级的计算科学时代。美国橡树岭国家实验室的 Frontier 计算机成为首台向科学用户开放的公认百亿亿次级计算机,它能以每秒一百亿亿次运算的速度解决从气候到材料等领域的挑战。

专家点评:



卢宇彤 中山大学计算机学院教授,国家超算广州/深圳中心主任,国家高层次人才,国家重点研发计划高性能计算专项专家组副组长。长期从事国产超算系统软件和应用研究,参加过五代银河、两代天河国产超算系统的研发,是银河天河工程副总师。近年来致力于超算与大数据、人工智能融合的系统与应用技术研究。

超级计算机因其对原始创新的促进作用、对下游产业的带动作用,成为国家创新体系不可或缺的组成部分,体现了国家科技和经济综合实力。

2022 年 5 月,美国橡树岭国家实验室的 Frontier(前沿)系统成为全球首台公开发表的计算速度达到每秒百亿亿次(10^{18})双精度浮点计算的 E 级超算系统^[50]。系统采用异构体系架构,每个计算节点包含 1 个第三代 AMD EPYC 处理器(128 核,64 位精度)和 4 个 AMD Instinct MI250X GPU 加速器(220 核,64/32/16/8 位精度),1TB 内存,计算访存比为 131Flops/Word,4TB NVMe 存储。全系统由 9 408 个计算节点通过全系统二分带宽高达 540 TB/s 高速互连网络连接而成,共 74 个机柜,共计 9 000 多个 CPU、37 000 多块 GPU 卡,峰值计算性能 64 位精度 2.013 EFlops、16 位精度 11.2 EFlops,计

算核心总数约 870 万, HPL 实测性能 1.194 EFlops(7 784 节点), 效率达到 71%, HPL-AI 实测性能 6.86 EFlops, 能耗为 22 MW, 能效比高达 52 GFLOPs/W。前沿系统实现了良好的计算能力与数据移动能力可扩展平衡设计, 既有效地支持高性能科学计算数值模拟, 又能很好地支持人工智能机器学习应用, 成功运行了包括能源材料、地球系统、生命健康等多领域的大规模应用, 入选 2023 年 *Science* 十大科学突破。

百亿亿次计算有望将各种科学技术应用提升到前所未有的水平, 激发人类尚未企及的未知潜力。密西根大学的研究团队^[51]在前沿系统上以量子多体计算的精度预测了材料中多达 60 万个电子的行为, 而以前的计算只能处理 1 000 个电子, 这一进展能够模拟镁合金中的缺陷, 有助于推动超轻材料的发展, 也体现出人工智能方法与超算结合的巨大潜力。美国国家实验室的研究人员也利用前沿系统实

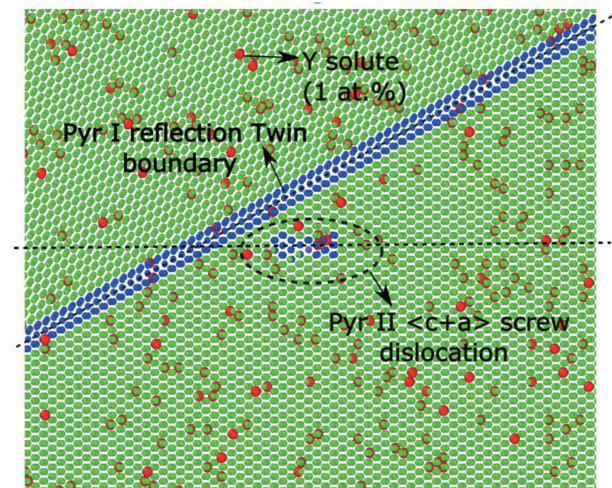


图 16 镁合金缺陷模拟, 含 619124 电子



图 17 橡树岭国家实验室的“前沿”(Frontier)等超大规模计算机正在为许多科学领域带来前所未有的计算能力(图片来源: *Science* 官网)

现了有史以来第一个能够融入整个地球范围内云形成的物理模型, 提高了全球气候模式的分辨率, 将极大提升气象预测准确度。

E 级计算是超算发展史上的重要里程碑, 欧盟和日本也在积极推进自主 E 级机研制。中国一直重视国产超算系统和应用的研究, 从世界“六连冠”P 级天河二号到神威太湖之光、以及 Gordon Bell 奖的超算应用, 再到 E 级国产超算系统的突破, 中国超算在过去二十年里取得了跨越式的发展。然而国产超算与发达国家仍旧有差距, 主要包括高端处理器芯片的通用性和适用性、计算访存比、互连可扩展性、应用软件实效性生态等方面。

人类对计算性能的追求是无止境的, 在摩尔定律趋于极限的当今, 未来超级计算面临着处理器设计、互连网络、能耗、编程模式、以及可扩展性和可用性等各方面的诸多挑战, 这也为多种软硬件颠覆性技术带来了新的机遇。我们将加快超智融合、光电融合、量超融合、多精度混合等超高性能新型计算体系结构方向的探索, 构建面向领域的可扩展超算应用软件平台, 发展国产超算应用生态, 通过更大范围、更多层次、更多类型的算力布局加速更高性能、更大规模的创新应用突破。

参 考 文 献

- [1] Ghusn W, De la Rosa A, Sacoto D, et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. *JAMA Network Open*, 2022, 5(9): e2231982.
- [2] Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New England Journal of Medicine*, 2023, 389: 1069—1084.
- [3] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(12): 1113—1124.
- [4] Volpe S, Lisco G, Fanelli M, et al. Once-weekly subcutaneous semaglutide improves fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a 52-week prospective real-life study. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4673.
- [5] Aranäs C, Edvardsson CE, Shevchouk OT, et al. Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats. *EBioMedicine*, 2023, 93: 104642.

- [6] Chuong V, Farokhnia M, Khom S, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight*, 2023, 8(12): e170671.
- [7] National Institutes of Health Clinical Center. Semaglutide Therapy for Alcohol Reduction (STAR). Identifier NCT06015893, (2023-08-29)/[2024-01-15]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06015893>.
- [8] Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2007, 370(9600): 1706–1713.
- [9] Dhillon S. Semaglutide: first global approval. *Drugs*, 2018, 78(2): 275–284.
- [10] Novo Nordisk. Common side effects. [2024-01-15]. <https://www.ozempic.com/how-to-take/side-effects.html>.
- [11] Seufert J, Nauck M, Rosenstock J, et al. P2857 Increase in pulse rate with semaglutide did not result in increased adverse cardiac events in subjects with type 2 diabetes in the SUSTAIN 6 cardiovascular outcomes trial. *European Heart Journal*, 2018, 39(suppl_1): ehy565. P2857.
- [12] Bhatti JA, Nathens AB, Thiruchelvam D, et al. Self-harm emergencies after bariatric surgery: a population-based cohort study. *JAMA Surgery*, 2016, 151(3): 226–232.
- [13] Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide; the STEP 1 trial extension. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2022, 24(8): 1553–1564.
- [14] Dawed AY, Mari A, Brown A, et al. Pharmacogenomics of GLP-1 receptor agonists: a genome-wide analysis of observational data and large randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2023, 11(1): 33–41.
- [15] Kurth T, Subramanian S, Harrington P, et al. FourCastNet: accelerating global high-resolution weather forecasting using adaptive Fourier neural operators. *Proceedings of the Platform for Advanced Scientific Computing Conference*. Davos, Switzerland. ACM, 2023: 1–11.
- [16] Bi KF, Xie LX, Zhang HH, et al. Accurate medium-range global weather forecasting with 3D neural networks. *Nature*, 2023, 619(7970): 533–538.
- [17] Nguyen T, Brandstetter J, Kapoor A, et al. ClimaX: a foundation model for weather and climate. 2023; arXiv: 2301.10343. <http://arxiv.org/abs/2301.10343.pdf>.
- [18] Chen K, Han T, Gong JC, et al. Feng Wu: Pushing the skillful global medium-range weather forecast beyond 10 days lead. (2023-04-06)/[2024-01-15]. <https://img.shlab.org.cn/pjlab/files/2023/04/638164012861340000.pdf#SnippetTab>.
- [19] Chen L, Zhong XH, Zhang F, et al. FuXi: a cascade machine learning forecasting system for 15-day global weather forecast. *NPJ Climate and Atmospheric Science*, 2023, 6: 190.
- [20] Lam R, Sanchez-Gonzalez A, Willson M, et al. Learning skillful medium-range global weather forecasting. *Science*, 2023, 382(6677): 1416–1421.
- [21] Pigati JS, Springer KB, Honke JS, et al. Independent age estimates resolve the controversy of ancient human footprints at White Sands. *Science*, 2023, 382(6666): 73–75.
- [22] Bergström A, Stringer C, Hajdinjak M, et al. Origins of modern human ancestry. *Nature*, 2021, 590(7845): 229–237.
- [23] Galway-Witham J, Stringer C. How did Homo sapiens evolve? Genetic and fossil evidence challenges current models of modern human evolution. *Science*, 2018, 360(6395): 1296–1298.
- [24] Waters MR, Jr Stafford TW. Redefining the age of Clovis: implications for the peopling of the Americas. *Science*, 2007, 315(5815): 1122–1126.
- [25] Becerra-Valdivia L, Higham T. The timing and effect of the earliest human arrivals in North America. *Nature*, 2020, 584(7819): 93–97.
- [26] Davis LG, Madsen DB, Sisson DA, et al. Dating of a large tool assemblage at the Cooper’s Ferry site (Idaho, USA) to ~15, 785 cal yr B.P. extends the age of stemmed points in the Americas. *Science Advances*, 2022, 8(51): eade1248.
- [27] Ardelean CF, Becerra-Valdivia L, Pedersen MW, et al. Evidence of human occupation in Mexico around the Last Glacial Maximum. *Nature*, 2020, 584(7819): 87–92.
- [28] Holen SR, Deméré TA, Fisher DC, et al. A 130, 000-year-old archaeological site in southern California, USA. *Nature*, 2017, 544: 479–483.
- [29] Bennett MR, Bustos D, Pigati JS, et al. Evidence of humans in North America during the Last Glacial Maximum. *Science*, 2021, 373(6562): 1528–1531.
- [30] Madsen DB, Davis LG, Rhode D, et al. Comment on “Evidence of humans in North America during the Last Glacial Maximum”. *Science*, 2022, 375(6577): eabm4678.

- [31] Pigati JS, Springer KB, Bennett MR, et al. Response to Comment on “Evidence of humans in North America during the Last Glacial Maximum”. *Science*, 2022, 375(6577): eabm6987.
- [32] 王宗礼, 何建华, 陈亚东. 湖泊碳库效应及校正方法. *中国沙漠*, 2014, 34(3): 683—688.
- [33] Raghavan M, Steinrücken M, Harris K, et al. POPULATION GENETICS. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science*, 2015, 349(6250): aab3884.
- [34] Llamas B, Fehren-Schmitz L, Valverde G, et al. Ancient mitochondrial DNA provides high-resolution time scale of the peopling of the Americas. *Science Advances*, 2016, 2(4): e1501385.
- [35] Pedersen MW, Ruter A, Schweger C, et al. Postglacial viability and colonization in North America’s ice-free corridor. *Nature*, 2016, 537(7618): 45—49.
- [36] Abbott BP, Abbott R, Abbott TD, et al. Observation of gravitational waves from a binary black hole merger. *Physical Review Letters*, 2016, 116(6): 061102.
- [37] Sazhin MV. Opportunities for detecting ultralong gravitational waves. *Soviet Astronomy*, 1978, 22: 36.
- [38] Hellings RW, Downs GS. Upper limits on the isotropic gravitational radiation background from pulsar timing analysis. *The Astrophysical Journal*, 1983, 265: L39.
- [39] Xu H, Chen SY, Guo YJ, et al. Searching for the nanohertz stochastic gravitational wave background with the Chinese pulsar timing array data release I. *Research in Astronomy and Astrophysics*, 2023, 23(7): 075024.
- [40] Agazie G, Anumalapudi A, Archibald AM, et al. The NANOGrav 15 yr data set: observations and timing of 68 millisecond pulsars. *The Astrophysical Journal Letters*, 2023, 951(1): L9.
- [41] Reardon DJ, Shannon RM, Bailes M, et al. Search for an isotropic gravitational-wave background with the Parkes pulsar timing array. *The Astrophysical Journal Letters*, 2023, 951(1): L6.
- [42] Antoniadis J, Epta, Fi, Arumugam P, et al. The second data release from the European Pulsar Timing Array. III. Search for gravitational wave signals. *Astronomy and Astrophysics*, 2023, 678, A50.
- [43] Afzal, A., G. Agazie, A. Anumalapudi, et al. The NANOGrav 15 yr Data Set: search for signals from new physics. *The Astrophysical Journal*, 2023, 951(1), L11.
- [44] 彼得·德鲁克. 21 世纪的管理挑战, 北京: 中国机械出版社, 2006.
- [45] de Andrade R. Brazil’s budget cuts threaten more than 80,000 science scholarships. *Nature*, 2019, 572(7771): 575—576.
- [46] Woolston C. Stagnating salaries present hurdles to career satisfaction. *Nature*, 2021, 599: 519—521.
- [47] Jones, N. Early-career researchers in Australia are miserable at work. *Nature*, 2023, Jan 23.
- [48] Shi DB, Liu WC, Wang YB. Has China’s Young Thousand Talents program been successful in recruiting and nurturing top-caliber scientists? *Science*, 2023, 379(6627): 62—65.
- [49] Nature. The plight of young scientists. *Nature*, 2016, 538(7626): 443.
- [50] Reed D, Gannon D, Dongarra J. Reinventing High Performance Computing: Challenges and Opportunities. (2022-03-04)/[2024-01-15]. <https://arxiv.org/abs/2203.02544>.
- [51] Das S, Kanungo B, Subramanian V, et al. Large-scale materials modeling at quantum accuracy: *ab initio* simulations of quasicrystals and interacting extended defects in metallic alloys. *Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*. Denver, CO, USA. ACM, 2023: 1—12.

A Commentary of 2023 *Science*’s Top 10 Scientific Breakthroughs of the Year

(责任编辑 刘敏 张强)