

近日，李文辉、杨学明、莫毅明等3位科学家分别被授予2022未来科学大奖生命科学奖、物质科学奖、数学与计算机科学奖。未来科学大奖旨在奖励原创性基础科学研究，至今已颁发给袁隆平等27位科学家。今天，我们为您介绍李文辉的事迹。

——编者



人物名片

李文辉：北京生命科学研究所资深研究员、清华大学生物医学交叉研究院教授；2001年，获中国协和医科大学博士学位，后赴美国哈佛大学医学院从事博士后研究；2007年，回国并开始致力于乙肝、丁肝等病毒感染研究和药物开发；2021年，获全球乙肝研究和治疗领域最高奖——“巴鲁克·布隆伯格奖”；2022年，获未来科学大奖生命科学奖。

创业资讯

山东烟台： 整合资源留人才 创业跑出“加速度”

本报济南电（记者王沛）两年前，孚德环保通过创业大赛落户山东烟台市留学生创业，如今，公司产值已突破3000万元。近年来，烟台整合资金、服务、平台等资源，构建全周期创业服务生态，助力人才创业。

目前，烟台共有19所驻烟高校，每年毕业生接近8万人，具备丰富的青年创业人才资源。如何留住本土人才？烟台市联合驻烟高校创办创新创业学院，开设创业先锋班，开辟20多个创新创业实训室、推出100多门实训课程。

“培训贯穿大学全程，内容涵盖项目孵化、股权架构、团队合作、资源共享等方面，让青年人才少走弯路。”创新创业学院副院长魏振波说，还有80多个创业成功团队担任“创业导师”，“一对一”提供免费指导。

方片新媒体创始人刘金虎是创新先锋班首批学员，他创立的电商公司已拥有3000多家企业客户，他本人荣获了“山东省大学生十大创业之星”。

目前，创新创业学院累计成功孵化创业团队800多个，带动创业就业2.8万人，创造社会价值50多亿元。今年，烟台还设立了定点创业培训机构81所，提供创业培训服务3万人次。

筑巢引凤来。烟台市以赛引才，面向海内外招募优质创业项目，并落户到创业园区进行精准管理孵化，孚德环保由此引进。

烟台先后举办了6届海内外精英创业大赛，建成各类创业园区、创业孵化基地、创客空间等创业载体73处，供优质项目落户，同时出台20余项政策扶持，安排71个市直部门与355家人才创业企业结对，精准服务企业需求，促进创业成果转化。

做难而有价值的研究

——记2022未来科学大奖生命科学奖获得者李文辉

本报记者 赵永新

“不好意思，让你久等了，最近确实有点忙，从早晨一睁眼就停不下来。”11月23日晚上9点多，李文辉终于回了记者的电话。他一边吃饭一边说：“几件事情进展还算顺利。”

从2011年冬天第一次采访起，记者就知道“忙”是他的日常。近年，他一直处于“几件事情”并行的状态——

关于乙肝病毒入侵人体的“路线图”日益清晰，相关结果正在验证；他和妻子、北京生命科学研究所生物制品中心主任隋建华开发的原创型乙肝、丁肝候选药物HH-003，临床研究迎来重要节点；李文辉夫妇等开发的全谱抗新冠病毒候选药物HH-120的临床研究，进入冲刺阶段……

知难而进：破解多年未解的世界科学难题

北京生命科学研究所（简称“北生所”）所长王晓东，至今记得2007年秋李文辉回国时和他的一次谈话：

“我想研究HBV（乙肝病毒）受体，这是该领域十分困难但亟须解决的问题。”

“我一贯支持科学家做最难、最有价值的研究。所里会全力支持你！”

“受体”是指宿主细胞表面的某个分子，病毒只有先和其结合，才能进入宿主细胞内。找到HBV受体，是深入研究病毒感染机制和开发治疗药物的关键一步。课题选定后，李文辉先带领学生搜集、研究国内外已发表的相关论文，寻找“蛛丝马迹”。2008年春，他们从云南购买了两只外形酷似松鼠的类灵长类小动物——树鼩，和何文辉、黄屹等博士生一起，尝试着饲养它们。由于HBV只感染人类和树鼩等，当时条件下，只能以树鼩为动物研究模型。

之后，他们不断摸索，建立并优化了研究乙肝病毒的体外感染模型，在北生所高通量测序中心蔡涛博士的帮助下，建立了树鼩肝细胞的基因表达图谱。

地基和研究体系逐步建立后，他们开始寻找树鼩肝细胞里可能与HBV结合的蛋白。何文辉、邵振超、徐广伟、冯晓峰等团队成员夜以继日，使用“化合物抑制”“定向筛选”“交叉捕获”等多个方法摸索前进，HBV感染的分子图像从黑暗中透出亮光。综合研判后，李文辉团队兵分两路：一路由博士生严欢带队，用“鱼钩”“钓”；另一路由博士后钟国才带队，用排除法“筛查”受体。

但是，几个月过去了，两路人马均告失败。这时，时间已过去了整整4年，学生们陷入怀疑：“是不是受体根本不存在？”李文辉的压力可想而知。但经验告诉他，他们已经到了黎明前最黑暗的时刻。他对大家说：“受体肯定存在，只是非常隐蔽。我们既然已经走了这么远，为什么不走得再远些？”

“如果最后找不到怎么办？”有学生问。“科学上的重大发现，都是经过一代甚至几代科学家探索才完成。如果我们竭尽全力，不成功，也不会后悔。”他话锋一转，“我们其实离目标不远了，如果放弃，之后

受体被别人发现了，大家会不会后悔？”大家听完，又鼓起干劲继续摸索……

这时，隋建华回国加盟北生所。她和严欢等又对“鱼钩”进行创造性改进，继续寻找“小金鱼”。

2012年1月7日午夜过后，在蛋白质组中心主任陈涉帮助下，通过质谱鉴定，团队成员景致毅在多条外形很相似的“鱼”中找出了可能的“小金鱼”。1月11日凌晨，初次验证结果表明：这条“小金鱼”——钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白（NTCP），很可能就是受体。此时已近春节，严欢、钟国才、徐广伟等放弃回家过年，与李文辉、隋建华继续攻关。2012年1月27日大年初五凌晨2点多，严欢得到了一个关键结果：把受体导入原来不能感染丁肝病毒（HDV，它是HBV的卫星病毒，两者共用一个受体）感染的肝癌细胞，结果实现了感染。

之后，他们又尝试多种方案，终于完成了HBV功能获得验证，以及NTCP在人类肝细胞上的功能丧失验证，充分证明NTCP就是HBV、HDV特异性感染人类肝细胞的受体。2012年11月，相关论文发表后，得到国际同行高度认可。

“我曾经以为，我们能够第一个发表这项研究成果，但事实是你们赢得了这场赛跑的胜利。我们都将受益于此，尤其是那些患者。”HBV感染研究领域的国际顶尖专家、德国海德堡大学史蒂芬·蒂夫教授在给李文辉的电子邮件中说，“这一突出成果对HBV研究领域的贡献不可低估，它将改变现有研究模式，可能帮助乙型肝炎治疗新药的发现而为乙型肝炎患者造福。”

研以致用：研发根治乙肝的原创药物

“你赶紧准备材料，送给国际同行做5年考核的评审。”文章发表后的一天中午，王晓东看到李文辉，笑着提醒他说，“只有过了国际评审，所里才能给你提级、涨工资、增加实验经费啊。”

“这个先放放吧，我还有更重要的事情要做。”李文辉说。找到HBV受体后，他一边带领学生继续深入研究乙肝慢性感染机制，一边与隋建华合作，根据已有研究成果，开发治疗乙肝、丁肝的创新药物。

“发现新知识当然重要，但更有意义

的是把新知识转化为能治病的药。”李文辉说，目前用于乙肝治疗的药物均无法根治乙肝，必须开发全新药物。

在北京市科委支持下，李文辉、隋建华作为科学创始人，于2015年成立了华辉安健（北京）生物科技有限公司（以下简称“华辉安健”），全力开发新药。

经过数年攻关，他们开发的原创（FIRST-IN-CLASS）抗体药物HH-003，于2016年完成了临床前各种实验。李文辉介绍，HH-003是全球首个靶向乙肝病毒表面大包膜蛋白前S1区的HBV中和抗体，可直接实现HBV与受体NTCP的阻断，打破HBV在肝脏中持续发生的感染和再感染过程，进而达到功能性治愈乙肝目标。

又经过几年努力，HH-003终于迎来研发里程碑：2018年6月14日，国家药品监督管理局药品审评中心受理了其临床研究申请。这时，距离他们发现HBV受体已过去了6年。

“进展确实有些慢。”李文辉解释说，“做药首先是科学问题，必须靠谱。HH-003是我们自主开发的全球原创药物，得不断摸索、完善、优化，一点也不能马虎。药是用来治病救人的，我们要对患者的健康负责，不能盲目抢时间、赶进度。”

“HH-003的安全性表现良好，所有入组的受试者都没有问题！”2019年1月的一天，李文辉给记者打来电话，语气少有的轻松。“由于是第一次用于人体，我前阵子都没睡好，直到看到北京协和医院做的I a期初步临床结果，心里的石头才落了地。”

2019年6月，HH-003先后在吉林大学附属第一医院和首都医科大学附属北京友谊医院启动I b期临床研究，测试药物的疗效及使用剂量。

“HH-003展现出良好的安全性和抗病毒活性。在免疫清除组受试者中，经HH-003每两周一次静脉注射，共3次给药后，明确观察到了HBV DNA及乙肝病毒表面抗原下降。”前不久，北京友谊医院教授贾继东在国际会议上报告了HH-003 I b期临床研究的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效数据。

“从目前结果看，HH-003潜力不错。”李文辉说，II期临床已于2021年9月在多所医院启动，进展都很顺利。“丁肝药物的临床结果也很不错，期待成为同类药里最好的。”

精益求精：开发高效全谱原创抗新冠病毒药物

近两年李文辉特别忙，因为他给自己加了一个临时任务——开发抗新冠病毒的新药。

早在2003年，在美国做博士后研究的李文辉在导师迈克·法赞和同事等的支持下，在世界上第一个找到了SARS的受体——血管紧张素转化酶2（ACE2，也是新冠病毒的受体）。同年6月，相关论文发表在《自然》杂志上。

新冠肺炎疫情发生后，李文辉意识到，新冠病毒突变在快速增加，感染后表现呈现多样化。他找到王晓东，向他表示：“我们应该抓紧开发一种全谱性药物，以防万一。”王晓东很快从所里调剂了一笔专门经费，全力支持。就这样，李文辉和隋建华迅速投入抗新冠病毒药物开发，在药物设计上精益求精：针对新冠病毒变异性强、以受体ACE2为靶点，设计特殊的药物分子结构，阻断它进入人体细胞的通道；充分考虑老年人、孕妇、哺乳期女性等人群用药安全，把直径40纳米的药物设计为雾状喷剂，通过雾化吸入或鼻喷雾剂形式，让药物均均匀覆盖在肺和上呼吸道表面……

一年多后，他们成功实现了设计目标。临床前研究表明，抗新冠病毒HH-120的安全性及疗效非常理想，能应对病毒变异。

科技部和北京市对这项研究分别拨出专款支持。不过，和其他新药一样，HH-120临床开发耗资不菲，财政经费只是杯水车薪。而且，新冠病毒变化莫测，大家对药物研发意见不一。李文辉对同事们说：“不能只考虑钱的事儿，我们有责任也有能力研制以防万一的有效药物。”他们先后在国外、国内开展临床研究。

“现在终于差不多了。”李文辉在电话里说，比雾化吸入型更方便、更高效的鼻喷雾型HH-120进展也很顺利，效果令人振奋。“有了这个防治利器，我们就不用慌了。”

“我这两年大量精力都花在抗新冠病毒药物研发上。”李文辉说，“有价值的事情肯定是难的，但作为一名科研人员，用自己的研究成果去解决实际问题，是责任，也是幸运。”

长沙“海归小镇” 首个项目全面封顶



本报电 近日，位于湖南省长沙市望城区的中交湘江总部中心项目主体结构全面封顶。这是长沙智能制造大泽湖“海归小镇”落户开工的第一个项目。

长沙是全国第4个正式获批“海归小镇”的城市。地处大泽湖片区的“海归小镇”在全国范围内第一批正式启动，着力为海归人才提供生态、智慧、宜居、宜业的创业乐土。作为小镇落户开工的首个项目，中交湘江总部中心建成后将助力聚集当地智能化核心产业优势，推动片区数字化、网络化、智能化产业发展。

同时，项目定位于大型企业总部的经济中心，围绕“建筑全产业链”与“智能化产业链”，发挥对配套企业和上下游产业的辐射聚合作用。据了解，中交湘江总部中心项目预计于明年底全面建成，届时将进一步提升望城区综合性高端商务配套，促进一流企业的集聚发展。同时，携手片区内由中交二航局承建的香炉洲大桥，共同为推动望城“两江两岸”建设、区域经济发展与湖南“强省会”贡献积极力量。

（李振豪）

培育“专精特新” 助力中小企业

天津市近年来为中小企业制定梯度培育政策和惠企政策体系，从财税、信贷、融资渠道等方面给予支持，并为“专精特新”企业配备服务专员，强化精准服务，优化发展环境，支持中小企业创新创业。

截至今年11月，天津市已累计认定市级“专精特新”中小企业1689家，国家级专精特新“小巨人”企业192家，涵盖装备制造、生物医药、航空航天、新能源、新材料、环保、汽车、信创和集成电路等行业。

图①：在天津市武清区的交控技术装备有限公司，工作人员操作智能货柜。

图②：近日拍摄的深之蓝海洋科技股份有限公司展厅内的水下机器人产品。

新华社记者 赵子硕摄

