

科学前沿与未来

KEXUE QIANYAN YU WEILAI

香山科学会议 主编

第八集

THE
FRONTIER
AND
FUTURE OF
SCIENCE

中国环境科学出版社

科学前沿与未来

KEXUE QIANYAN YU WEILAI

香山科学会议 主编

第八集

THE
FRONTIER
AND
FUTURE OF
SCIENCE

中国环境科学出版社·北京

图书在版编目(CIP)数据

科学前沿与未来 第8集/香山科学会议主编 —北京: 中国环境科学出版社, 2005. 8
ISBN 7-80163-992-8

I. 科… II. 香… III. 科学技术—动态—世界—学术会议—文集 IV N11-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 096228 号

出版发行 中国环境科学出版社
(100062 北京崇文区广渠门内大街 16 号)
网 址: <http://www.cesp.cn>
联系电话: 010-67112765 (总编室)
发行热线: 010-67125803

印 刷 北京市联华印刷厂
经 销 各地新华书店
版 次 2005 年 12 月第一版
印 次 2005 年 12 月第一次印刷
印 数 1—3 000
开 本 880×1230 1/32
印 张 8.25
字 数 243 千字
定 价 20.00 元

【版权所有。未经许可，请勿翻印、转载，违者必究】

如有缺页、破损、倒装等印装质量问题，请寄回本社更换

序 一

现代科学正在突飞猛进地发展，不断扩展人类的视野，增长人类的知识，促进社会繁荣，推动经济发展，备受世人关注。

现在，科学技术正处于重大突破的前夕。新发现、新思想、新概念、新方法的不断涌现，新学科和新方向的不断产生，学科的交叉、渗透和综合趋势的日益增强，复杂性(复杂系统)和整体性研究的崛起，构成当代科学发展蔚为壮观的景象。这不仅对科学的许多原有概念提出了挑战，而且深刻影响到经济和社会生活的各个方面，包括人们的思维方式、生产方式、工作方式和生活方式。

“科学是无止境的前沿”。在科学自身的伟大创造力和经济社会不断出现的巨大需求的推动下，科学不断地推进自己的前沿和扩展研究的领域。现在，这一过程日益加速。学科前沿的错综交叉、变化多端、绚丽多彩、日新月异，令人振奋。

探讨科学前沿，了解其变化和走向，展望未来，对于促进科学发展、促进科技创新，具有战略性的意义。这种预测、研讨活动，本身就是科研工作的重要组成部分。

探明科学前沿、预测科学未来、认清萌生的生长点和蕴藏的新苗头，是非常困难的，需要雄厚的、长期系统的积累，需要扎实的、坚持不懈的努力研究。出版《科学前沿与未来》系列专著，无

疑给科技界提供了交流和讨论的机会，并将吸引大家把注意力和兴趣投向最主要、最有希望、发展最快的前沿，主要是交叉前沿，激励大家的研究兴趣，坚持下去。这将使我们的科研工作永远处于科学的最前沿，从而充满活力，富有创造性。

《科学前沿与未来》系列专著，以香山科学会议的综述报告和重点发言为基本内容，并欢迎在科学前沿研究工作的科学家投稿。我们希望科技界和全社会，都关心、爱护、支持这个系列专著，齐心协力，把它长期办下去，为科技发展、科技创新、培育人才作出贡献。

周光召

序 二

当今世界，科学技术的突飞猛进改变了人类社会的各个方面。科学技术走出实验室已作为一个国家综合国力的代名词。

蓬勃兴起的新科技革命，为我国的改革开放和经济发展提供了契机。在这难得的历史机遇面前，中国科技界任重道远，一方面要花大力气通过先进的科学技术，改造传统产业，发展新兴产业，不断提高科技进步在经济增长和社会发展中的作用，促进整个国民经济持续、快速、健康的发展；另一方面要稳定一批优秀队伍，在基础科学、高科技的前沿等方面作出世界一流的工作，要做到这一点，提供一个宽松的、自由阐述新思想、新概念、新发展的环境是很需要的。正是基于这种考虑，在 1992 年 7 月召开的“展望 21 世纪初的中国自然科学”座谈会上，产生了举办“香山科学会议”的想法。两年多来，在国家科委和中国科学院有关同志的努力下，会议办起来了，迄今已举办了 20 多次，在科技界产生了很好的影响。最近江泽民主席也对香山科学会议表示关注。这无疑是对我们工作的极大鼓励和鞭策。

《科学前沿与未来》是香山科学会议的评述报告和重要发言的汇编，集各家之言，洋洋洒洒，把这些宏论良策发表出来是希望能引起社会各界，尤其是广大科技工作者的争论和共鸣，从而对当今

前沿重大科学问题加深认识乃至对我国科研工作的今后布局产生影响，也希望由此能传播香山科学会议精神，在我国科技界倡导和培育自由、宽松、民主的学术风尚，引导和激励广大科技工作者特别是青年一代勇攀世界科技高峰，为我国的科学研究、技术创新和世界科技进步作出更大的贡献。

惠征

1995年1月6日

目 录

低氧与健康研究应受生物学和医学关注	周兆年	1
航天编队飞行及空间虚拟探测技术		
——21 世纪航天活动的重要前沿技术	姜景山	13
生物分子光子学与蛋白质功能研究	骆清铭 曾绍群	26
现代激光制造及其对发展国民经济的重要意义	左铁钊	34
凝固科学技术与材料发展	傅恒志 魏炳波 郭景杰	42
关于飞行和游动的生物力学研究	童秉纲 陆夕云	58
为中医药之发展架设高速公路	邓铁涛	70
活细胞内单个大分子的行为	陈宜张	85
细胞内实时检测的意义	林其谁	93
化学生物学与生命起源	赵玉芬	101
深部地下空间开发中的关键科学问题	钱七虎	117
深部地下空间开发及综合利用	冯夏庭	131
海洋极端环境基因资源的基础研究	杨卫军	150
我国海洋生态系统基础研究的发展		
——国际趋势和国内需求	苏纪兰 唐启升	159

重要海水养殖鱼类基因组和功能基因研究	林浩然	168
塑料电子学研究的新进展：高分子生物传感器	樊春海 帅志刚	174
富勒烯科学的一些研究发展	李玉良 刘辉彪 朱道本	184
人地耦合系统与三角洲人地耦合系统的结构与特征	王建 曹光杰 王国祥	199
自组装与分子纳米技术：金属基分子纳米体系	于澍燕 洪茂椿 白春礼等	208
国家空间天气计划的战略需求和科学基础	汪景琇	239
附录		250

低氧与健康研究应受生物学和医学关注

周兆年

氧是人类及许多生物赖以生存的重要条件。氧和低氧是生命活动最重要的关键因素，故一直是生命科学基本理论的重要课题。低氧是指机体生命活动所需的氧不能得到充足的供给。低氧可有三类：一类是外界环境氧含量降低，使正常生理活动过程不能摄取足够氧，如我国的青藏高原低氧和特殊密闭环境低氧（航空器、粮仓等）；另一类外界正常氧量不能充分到达机体内，造成心、脑和呼吸系统缺氧疾病的病理生理过程；再一类是机体活动所需氧消耗量，超过了生理动员能力，造成相对氧供不足，常见于剧烈运动和超限量劳动，严重低氧可危及人体生命。但目前已知，如能控制好低氧影响程度，将对人体产生有利的效应。

1 低氧与健康研究的重要性与迫切性

近年，国际上低氧生理学和高原医学发展较快，促进这一学科发展与世界高海拔地区人口数大量增加有关，据 WHO（1996）的统计报告，全世界居住在海拔 2 500m 以上人数为 1.4 亿，其中亚洲占有 56%。而且，每年约有 4 000 万人到高原，即总计有 1.8 亿人受到低氧环境的影响。低氧除了高原高山以外，还有临床和生活环境中涉及大量的低氧问题。当前开发大西北和建设青藏铁路，需大量低地人员去高原参加建设，这有利于打破我国目前人口密度东高

西低的局面,可以从战略上缓解东部地区面临资源,污染等有关问题。从根本上改变西部落后的情况,稳定边疆要地,使我国经济可持续不断地发展,综合国力的提高。这涉及如何提高人类对低氧耐受能力和有效地干预低氧对人体损害的措施,是我们科技工作者必须面临和解决的重大问题。这一问题的解决对促进我国经济发展有着重大战略意义。

我国死亡率前四名的心血管病、脑中风、肿瘤和呼吸系统疾病都直接或间接涉及机体低氧。其中列入心脏病发病率和死亡率首位的心肌梗塞、心绞痛、缺血性心律失常均与心肌低氧密切相关。据报道,心脑血管病、慢性肺部疾患和肿瘤,占美国每年死亡率的 2/3。人类大多数健康问题都是低氧对人类基因组和/或蛋白质组相互作用的结果。因此研究低氧与机体器官、组织和细胞的损伤及其发生机理具有重要的医学价值,与人类健康密切相关。

世界体育运动蓬勃发展,促进了我国体育运动水平的提高。我国运动健儿在 27 届奥运会上,取得了 28 金、16 银和 15 的铜牌的优异成绩,奖牌总数名列世界第三。要争取 2008 年北京奥运会上能有好成绩,应看到尚存在不足之处。我国不少运动项目与国际相比有明显差距(例如:田径、游泳和水上运动等),其中尤为突出的是在我国运动训练中容易发生的运动性贫血现象。血红蛋白的减少,血液带氧能力降低,可造成运动员全身组织和器官产生不同程度的低氧。由于红血球和血红蛋白含量直接决定机体氧运输能力,与运动员机能状态和运动水平密切相关。开展低氧与运动训练关系(如高原训练中运动生理)的研究,与提高我国体育运动水平,国家荣誉有着重大意义。

2 低氧与健康研究的国内外现状和趋势

2002 年是联合国“国际高山年”(International Year of the Mountains)。联合国大会对此的宗旨是:促进高山地区的资源保护和可持续发展,从而保证高山和平原人类良好的生存,为了实践这

一目的,很显然涉及到低氧与人类健康问题。今年,为了纪念国际高山年,国际上开展了若干活动,如西班牙:比利牛斯山的历史和文化,以高原人文科学为中心;法国:“Everest”(珠穆朗玛峰)以特高海拔生理为中心;意大利:“The Mountain, Environment for Health”,以高山环境与健康为中心。我国于2002年7月由中科院寒旱所与中国青藏高原研究会在兰州召开了“青藏高原环境,资源和发展会议”,会上认识到,由于高原资源开发是在特殊低氧环境中进行的生产,劳动者的低氧适应和高原保健问题至关重要。

2003年是攀登珠穆朗玛峰顶峰50周年,为纪念攀登世界第一高峰,称著世界第三极地区,全世界包括我国举行了轰轰烈烈,举世瞩目的攀登珠峰的纪念活动。据报道有60多个国家和地区的40支登山队伍,再一次举行攀登的庆祝活动。在今年5月份的几天时间内,从珠峰的南北两坡登上顶峰的人数达几百人(仅南坡统计有71名登山队员和89名夏尔巴协作人员),极大地显示了人类对极度低氧的挑战,展示了人类对低氧有强大的耐受能力。

从国际上低氧研究的发展趋势看,低氧遗传适应、氧感受的信号传导、间歇性低氧和高原病的防治等几个重要主题,一方面向生命科学前沿细胞生物学和分子生物学发展,另方面注意着整体的综合研究,为此有了多个学科互相渗透,互相交融的研究局面,要引起我们开展低氧研究时的注意。1996年由美国耶鲁大学医学院呼吸内科主任、细胞和分子生理学教授Gabriel G Haddad负责主编出版含有1085页的《组织氧丧失——从分子到整体功能》(Tissue Oxygen Deprivation—From Molecular to Integrated Function)一书,全面介绍近年来有关低氧研究的进展;2000年由美国宾夕法尼亚大学医学中心低氧生理学家Sukhamay Lahiri负责主编的《氧感受——分子到人》(Oxygen Sensing: Molecule to Man)839页一书,汇集了近年人和动物上的低氧研究,重点在氧感受器从基因到整体的研究论文和综述,这也充分说明低氧研究在生命科学领域中的重要地位;1997年由美国国立环境卫生研究所发起了投资6000万美元的科研计划促进环境基因组计划(EGP)的启动;环境基因组计

划是实现弄清人类面临的环境与健康的内在关系。这些增加了举行“低氧与健康”为主题香山会议的重要性。

近年,有关低氧为主题的国际学术会议和出版物继续不断的趋势,反映出低氧与健康的结合。2001年3月在加拿大Jasper召开的第十二届国际低氧学术讨论会的主题——低氧:从基因到床边(Hypoxia: from gene to the bedside),也显示低氧研究从分子生物学到临床医学人类健康的联系是如何的紧密。2001年9月在瑞士举行第四届低氧医学学术会议,主要在间歇性低氧、低氧与临床、运动两方面的学术报告,反映出“低氧与健康”的联系。2002年4月在西班牙巴塞罗那召开的第五届世界高原医学与生理学大会,以人类低氧适应和急性高原病为两大主题。生命早期的适应,如 Children at high altitude 备受关注。

国际《自然》期刊上发表有关“Hypoxia”(低氧)文章看,1992—2002年10年内,总共发表21篇,每年颁布情况,2002年和2001年每年达4篇,而1992—1997年每年仅1篇。世界知名的出版丛书“Advances in Experiment Medicine and Biology”(实验生物学和医学进展),近几年连续出版有关低氧的丛书多部(氧传递到组织,低氧进入新世纪,氧感受:分子到人,氧:从基因到临床等)。国内,有关低氧与健康的问题,已引起很多研究人员的兴趣,在研究机构和高等院校,从基础到临床也开展某些研究,并有论文在国内外期刊上发表。海峡两岸低氧学术研讨会,自1999年以来已举行了三届,推动了我国低氧与健康研究的发展。

3 低氧与健康研究的热点

3.1 低氧诱导因子(Hypoxia Inducible Factor HIF)

低氧诱导因子自1992年发现至今10多年以来,已广泛地开展了有关研究,其涉及生物、医学等很多分支学科领域。10年内已有上千篇论文的发表,说明它的重要性。

低氧诱导因子-1 (HIF-1) 是有低氧激活的一种异构二聚体蛋白, 参与低氧应答反应与介导一系列低氧相关基因转录激活的重要调控因子。在许多生理和病理现象过程, 涉及低氧适应性反应, 其发挥着关键的作用。

研究表明: HIF-1 已成为低氧应答时基因表达和细胞内氧环境稳定的调节中心。HIF-1 作为一种转录因子, 低氧时在肾、肝、脑、心、骨骼肌等组织细胞中广泛表达, 它和低氧反应有关基因中的低氧反应元件 (HRE) 的结合位点结合, 介导低氧反应。低氧条件下, 低氧应答的调控机制可能是多途径的, 但 HIF-1 的调控起着核心作用。HIF-1 是诱导低氧基因和修复细胞内氧环境稳定的一个核心调节因子。

迄今已知有 36 种基因受 HIF-1 的调控, 这些基因与机体组织细胞中的血管形成和张力变化, 葡萄糖和离子代谢、细胞的增殖和存活、凋亡等有关。

最近研究资料指出, HIF-1 在美国每年占有死亡人数 2/3 的心脑血管疾病、慢性肺部疾患、肿瘤等病理生理学上起着关键作用。在这些疾病条件下, HIF-1 展示了一种新的治疗靶点目标。HIF-1 基因治疗提示一种意味着在缺血组织上刺激血管生长; HIF-1 激活的小分子诱导剂可能提供保护缺血引起的细胞死亡; HIF-1 激活的小分子抑制剂可能在治疗肺动脉高压和肿瘤上一种有效的方法。从战略角度能设计将达到想往有治疗效果, 没有副作用, 是研究 HIF-1 的主要目的。这需通过广泛实验研究资料积累, 才能被解决。

3.2 细胞凋亡 (Apoptosis)

1972 年 Kerr 命名细胞凋亡以来, 在许多疾病的生理病理学上细胞凋亡的作用, 已引起了生物医学各个领域广泛兴趣和研究。2002 年诺贝尔生理学或医学奖授予了悉尼·布雷内 (Sydney Brenner), 约翰·苏尔斯頓 (John Sulston) 和罗伯特·霍維茨 (Robert Horvitz), 表彰他们认识细胞程序性死亡 (也称细胞凋亡) 的重大突破, 细胞凋亡是指细胞在自身基因调控下, 启动其内部机制而发生的一种主

动性死亡的过程,不引起炎症反应,凋亡细胞的特征表现为核固缩,染色质聚集、染色质 DNA 片段化、胞质浓缩、凋亡小体的形成等。

细胞凋亡可被许多生理和病理性刺激诱发,是细胞对所处环境中某些特定因素的一种应答反应。氧化应激就可导致细胞凋亡。近年来已证明细胞凋亡在多种心脏疾病中亦有着重要意义。无论是持续性心肌缺血或缺血后再灌注期均已观察到心肌细胞的凋亡现象。

关于缺血再灌注引起的心肌细胞凋亡最初见于 1994 年 Gottlieb 等的报道,在家兔离体心脏灌流模型中发现,缺血 30min 后再灌注 4h 出现心肌细胞凋亡,心肌细胞呈现 DNA 梯状现象及核染色质浓缩,提示心肌细胞凋亡是再灌注心肌损伤的主要特征之一,并可能与自由基诱发有关。随后在越来越多的动物实验和临床病理标本均证实细胞凋亡的产生。

低氧引起细胞凋亡的信号转导途径,有两个:一个是外部死亡受体通路,另一个是内部的线粒体通路。这两个途径不是孤立存在,而是交互作用,即 cross-talk,并在激活 Caspase 水平会进行会聚。

外部死亡受体通路:即由 Fas 和 TNFR-1 (肿瘤坏死因子-1)介导的通路。心肌细胞也表达 Fas 和 TNFR-1,并可被低氧、复氧、NO、过氧化物等多种氧化应激诱导。Tanaka M.等在培养的新生鼠心肌细胞发现,细胞凋亡在低氧 12h 即可出现,并随低氧时间的延长逐渐加重,同时 Fas mRNA 的表达也明显增加。

内部线粒体通路:目前已知细胞色素 C (Cyt.c)、AIF (apoptosis initiating factor)、Caspase 2, 3, 9 等凋亡诱导相关蛋白分布于线粒体,当这些蛋白释放入胞浆即可启动凋亡的产生。大多数观点认为,低氧对心肌细胞凋亡的影响主要是通过线粒体途径,线粒体功能和结构正常与否是决定细胞生存还是死亡以及通过细胞坏死还是细胞凋亡而死亡的关键因素。

参与低氧细胞凋亡的调控因素有 Bcl-2 家族蛋白、P53 和凋亡抑制因子。

Bcl-2 家族中 Bcl-2、Bcl-xL 和 Bcl-w 可抑制细胞凋亡,而 Bax、Bad、Bak 和 Bcl-Xs 则促进细胞凋亡。通常认为 Bcl-2 家族成员之

间的相互作用在凋亡的调控中发挥着重要的作用。最近的一项研究证实,高表达 Bcl-2 的转基因小鼠心脏,缺血再灌注后细胞凋亡的产生明显减少,同时缺血后心肌功能的恢复明显改善。上述这些结果表明低氧/缺血损伤可通过下调 Bcl-2 和/或上调 Bax 的表达而引起细胞凋亡。

BNIP₃ 是一个新近被人们认识到的 Bcl-2 家族蛋白,参与了低氧和细胞酸化引起的心肌细胞凋亡。

P53 是缺氧诱导凋亡发生的一个介导因子,其蛋白水平在有 DNA 损伤和缺氧的情况下上升。有报道在缺氧状态下培养的新生鼠心肌细胞中可以使 P53 的量明显增加,而在常氧下培养的心肌细胞如果出现 P53 的过分表达则可导致凋亡的发生。另外,低氧可增加低氧诱导因子(HIF-1 α)的水平,而后者可起到稳定 P53 的作用,P53 可激活 Bax 而诱导 Cyt.c 的释放。

心肌本身具有一些内源性凋亡抑制因子,如:cFLIP、IAP、ARC 和某些 HSP,它们可以通过结合 caspase 或者直接抑制 caspase 而抑制凋亡的产生。

细胞凋亡是心肌缺血缺氧损伤病变中主要死亡形式之一。明确该事实,对临床治疗和预防缺血缺氧损伤,寻求如何保护心肌的措施开拓了思路。除此以外,目前在肿瘤发病和治疗上,低氧和细胞凋亡研究也非常热烈。

细胞凋亡方面的研究包括癌症领域是今后的研究热点,许多疾病的治疗策略是基于刺激细胞的“自杀程序”,这是一项具有挑战性的任务。

3.3 间歇性低氧(intermittent hypoxia)

低氧可对机体造成损害,一定程度的低氧适应特别是间歇性低氧适应可以对机体产生有利的影响。目前成为低氧与健康研究一个受注目热点。已有资料表明间歇性低氧适应可预防应激、缺血、缺血再灌注及心律失常等对心肌的损伤。同时还能提高机体的免疫能力,增加氧的运输和肝脏的解毒作用,提高运动员的训练能力。

(1) 改善登山者的攀登能力

间歇性低氧习服是海拔登山不可分割的一个组成部分。登山者从低海拔营地攀登到高海拔处, 创建新的营地为攀登顶峰作准备, 他们通常会返回到营地休息或提取更多的物资。如此持续数天或数周后, 开始攀登海拔高于 8 000m 的山峰。这种模式即间歇性低氧, 且低氧程度逐渐增加。

最近认为间歇性低氧是有效加快或改善习服的一种途径。为了攀登珠峰, 1996 年 Antoli Boukreev 采用的就是这种习服方式。

已有多个研究组致力于研究并应用间歇性低氧作为改善攀登能力的“预习服”(preacclimatization)措施。Nagasaka 和 Satake 最早提出间歇性低氧可以比长期连续低氧更有效地产生习服效应。他们将 12 位受试者置于低压舱中模拟登山探险的攀登模式。每天模拟低氧 6 000 m 5h, 随后 8 000 m 1h, 连续 3d 后即可观察到低氧状态下通气量和氧分压的增加, 表明通气习服的开始。随后使静息受试者处于模拟海拔 5 000m 以上, 作为登山探险的习服前训练方式。其他学者则应用模拟 2 500m 至 5 000m 海拔的间歇性低氧刺激, 同时增加体力训练, 之后也测量间歇性低氧对低氧通气反应(HVR)的效应。这些研究显示低氧时 HVR、肺通气和动脉血氧饱和度的增加。

(2) 提高运动员的运动能力

运动员和教练曾认为在高原训练对氧运输系统具有益处, 进而改善海平时的运动能力。对此方法的关注始于备战 1968 年墨西哥奥林匹克运动会时, 但此种方法也有一定的局限。因为哪怕在相对低海拔的高度, 运动员的训练强度仍显著低于海平。解决这种困境的方法是应用低压氧舱进行间歇性低氧适应, 即“living high, training low”。Levine 等让运动员居住在海拔 2 500m, 在海拔 1 200m 每天训练数小时, 4 周后, 发现运动员 5 000m 跑的时间缩短, 运动能力提高。国内为提高运动员的运动能力, 也已经运用间歇性低氧方法训练运动员。

(3) 增强心肌抗缺血和缺氧损伤的能力