

大家

## 中国工程院院士何继善：

# 探深地万米 做“中国创造”

□杨晨



何继善，1934年9月1日出生于湖南省浏阳县，应用地球物理学家，中国工程院院士。1960年，何继善从长春地质学院物探专业毕业。1994年当选为中国工程院院士。他长期致力于地球物理理论、方法与观测仪器系统的研究，几十年始终不渝，艰苦探索，研制、开发出一系列独具特色的地球物理勘探仪器，应用于生产，获得巨大成功。他的一系列开拓性研究成果，使中国在频率域电磁法领域独树一帜，远居世界领先地位。

住处的一间房改成模拟实验室，方便团队做研究。不过他说，真正的实验室在广袤的大地。

### 心怀大志 向往崇山峻岭

因日军侵略而颠沛流离的经历，让年少时期的何继善坚定了努力读书，改变国家积贫积弱面貌的决心，父母也十分重视他的教育问题。奈何逃难和恶性通货膨胀，迫使何继善多次辍学。

1949年中华人民共和国成立，何继善获得了人生第一个工作机会。几年后，国家实施第一个五年计划，何继善走到工业建设第一线，前往湘东的钨矿当化验员。

除了给矿场做化验，何继善还化验当地地质队送来的样品，因此有机会听地质队队员讲述于崇山峻岭间探索的精彩故事。这让何继善的心中充满了向往，“感觉他们很神秘，很了不起”。

尽管上岗前参加了培训，但何继善总觉得基础薄弱，很多文章看不懂，对操作规程不太理解，盼望着能有继续深造的机会。

机会很快就来了。1956年，党中央发出“向科学进军”的号召，同时号召具有条件的在职干部报考大学。组织部门本来联系何继善去中南矿冶学院（现中南大学）学习分析化学，但遗憾的是，这一年此专业并无招生计划。

突然，地质队员们口中神秘的地下世界出现在何继善脑海里，燃起了他更大的求知欲。于是，他报考了东北地质学院（现已并入吉林大学）的物探系金属物理勘探专业。毕业后，他被分配到中南矿冶学院地质系任教。

从那时起，何继善便开始醉

心于给地球“把脉”，翻山越岭，风餐露宿地做考察、搞实验。至今，他仍能细数为了做调查而闯入野外无人区的种种：悬崖边蜿蜒崎岖的山路、山脚穿背心上套毛衣的温差、只蘸一点辣椒和盐巴调味的伙食……

实践过程中，何继善有了新的感悟，“发现我们和其他国家，在科学技术方面有不小的差距。我们如何能够迎头赶上？自己又能做什么？”何继善不断思考着。

### 挑战“权威”设计符合国情的仪器

20世纪60年代后期，何继善因重编教材需收集资料，到广西、贵州、云南、四川、陕西等地开展矿产资源调查。

当时，虽然云南个旧锡矿资源十分丰富，但浅部已经开采殆尽，深部锡矿的探测工作也因地形陡峭崎岖对电场的畸变而举步维艰。当时地方冶金局利用的“坐标网转换法”这一地形改正方法，并不能降低地形因素对地电场分布的影响，因此探测误差很大。

“坐标网转换法”是从苏联引进发展的，是一项全国推广的成果。而在云南开始研究后，何继善发现，“坐标网转换法”的基本数学依据是“保角映射”，这是一种二维理论，但野外环境都是三维立体的。

在查阅资料并反复计算、实验后，何继善大胆提出了点源场电阻率地形改正方法，帮助当地很快找到了锡矿，其预测准确率高达85%。“可以说是奇迹了。”何继善为此感到骄傲。

这件事也让他意识到，电法



何继善(左一)实地考察重庆三峡库区两岸危岩滑坡地质灾害情况

探测仪器的设计和利用，不能盲目地实行“拿来主义”。“仪器本身凝聚了设计者的思考，它应该符合国情，体现我们国家的特点。”何继善认为，中国国土区域经历了多次大的地质构造运动，矿产资源受到改造或破坏的程度大，导致探测难度大大增加。相比之下，国外地质构造没那么复杂，所以他们提出的理论和技术在中国可能“水土不服”。

到了70年代，国外学者通过将电磁波曲面波方程简化为平面波方程，获得了“视电阻率”参数的近似解，创立了人工源电磁法测定地下电阻率的“可控源音频大地电磁法”(CSAMT法)，至今仍被推崇。

但何继善对此方法提出了质疑。“西方学者聪明反被聪明误，把曲面波看成近似平面波，方程简单多了，容易得出近似解，但探测深度和分辨率会受限。”何继善分析道。随着探测深度的加大，CSAMT法的公式误差迅速加大，其分辨率明显降低。

为了实现更精细准确的探

测，为国家找到更优质的资源，何继善开始了长达10余年的研究，并最终于2005年提出了精确求解地下电磁波方程的“广域电磁法”。他还基于该理论研究开发出电磁探测成套装备，为勘探工作提供科学支撑。

从应用效果看，与CSAMT法相比，广域电磁法将探测深度从1.5公里增加至8公里，而且在相同条件下，其收发距离和信号强度都远优于CSAMT法。在何继善看来，广域电磁法“更具生命力”。

### 不计得失 做对国家有用的事

何继善做研究有个习惯，在没有完全把握之前，不立项，也不申请国家经费。

“不管是双频激电法还是广域电磁法，我都是根据国家的需求去做的，但我没有一开始就向国家要钱。”他说，怕万一失败造成浪费。

广域电磁法提出后，何继善自筹经费，启动设备研发和相关实验。2007年，他找到大庆油田相关领导，请求帮忙提供一块深

对何继善来说，他的征途在广阔却神秘的深地世界中。

过去60余年里，他致力于地球物理理论、方法与观测仪器系统的研究，创立并发展了以“双频激电法”“伪随机信号电法”“拟合流场法”和“广域电磁法”为核心的地电场理论体系和相应的系列仪器，为国家油气勘探、深部找矿、地质灾害防治、城市物探等提供了全新的技术手段。

这些领先世界的“中国创造”，在为国家资源安全提供技术保障的同时，也让能源自主权紧紧握在我们自己手中。

但谈及过往工作，何继善谦虚地说“惭愧”。他认为，做这些事是本分，是为国家需求而做。

如今耄耋之年的何继善，仍然生活自律，关心国家大事，每天满负荷工作。他还经常吟诗作赋，挥毫泼墨。近期，他正在将

对疾病，保持健康，是人类生存的永恒主题。服用药物是治疗疾病的有效手段，也是生命科学研究与应用的最前沿。近年来，我国新药创制势头良好，国际竞争力不断增强，越来越多中国创新药在国内外上市，为万千患者点亮健康的希望。

制剂可以“发送”药物分子到病灶部位发挥更好的作用。随着药理学研究的快速发展，效果更好、尺度极其细微的创新药应运而生，这就是纳米制剂。简单来说，纳米制剂就是借助纳米技术，由原料药和辅料制成的具有纳米结构的药物制剂。

大家知道，当一种材料小到纳米尺度，就会产生许多奇妙特性。纳米制剂中，药物颗粒的粒径在1000纳米以下，与普通药物制剂相比，具有明显的尺度效应。药物分子制成

屏障，因而难以到达细胞内的靶点发挥作用。

纳米制剂可以突破这两大障碍。2018年，全球第一个小干扰RNA(siRNA)药物上市，在该药物中，核酸被封装在脂质纳米粒中。静脉注射后，这种纳米粒就像一艘运送药物的“诺亚方舟”，保护siRNA免受核酸酶破坏。随后，进入血液的纳米粒被识别为“异物”，由吞噬细胞摄取，并被转运到肝脏进行代谢。这种自然的靶向输送成就了首款siRNA药物，因为它正好要去肝脏发挥药效。近年来，一种新型mRNA(信使RNA)疫苗上市。相似地，该疫苗也是由脂质纳米粒封装和保护。不同的是，这次“诺亚方舟”走的“航线”不同：肌肉注射。当纳米粒进入肌肉组织时，可以自动向注射部位附近的淋巴系统转运。进入淋巴后，mRNA分

子释放到胞浆，刺激人体免疫系统产生抗体，铸成健康“盾牌”，成就了一款新型疫苗。多名科学家凭借siRNA和mRNA的新药研究，获得诺贝尔生理学或医学奖。如果没有纳米制剂这个得力助手，这些故事也许不会发生。上述成功案例还带动了纳米制剂蓬勃发展，成为当前创新药开发的前沿热点。

子释放到胞浆，刺激人体免疫系统产生抗体，铸成健康“盾牌”，成就了一款新型疫苗。多名科学家凭借siRNA和mRNA的新药研究，获得诺贝尔生理学或医学奖。如果没有纳米制剂这个得力助手，这些故事也许不会发生。上述成功案例还带动了纳米制剂蓬勃发展，成为当前创新药开发的前沿热点。

新药研发得一步一步来，要达到纳米制剂的水平，先要做到微米数量级。第一种上市的环孢素口服自乳化浓缩液，是将环孢素溶于玉米油、油酸聚乙二醇甘油酯与乙醇的混合溶剂中，临用前分散进牛奶、果汁等饮料，可自动乳化成乳剂，乳滴在微米数量级，口服吸收程度从0增加到30%左右，有助于人类器官移植的抗排斥反应。在研发过程中，科学家发现乳滴大小影响吸收，若把乳滴变小后喂给大鼠，其血药浓度就会明显提高。这为纳米制剂的开发开辟了方向。

于是，环孢素口服自微乳剂化浓缩液研制成功。虽然只多一个“微”字，但凭借具有强乳化作用的表面活性剂聚氧乙烯化蓖麻油，该制剂遇水或胃肠液后，可以快速自动乳化成平均粒径约30纳米的微小乳滴，变身成真正的纳米

制剂。本来难以口服吸收的环孢素，吸收度从0增加到不可思议的60%，成为临床应用主流药品，拯救了无数生命。与之相似，在环孢素纳米制剂问世之后，还出现了纳米晶等纳米制剂，使一批水中难溶性药物的口服吸收变成现实，展现出纳米制剂的神奇效果。为什么纳米制剂可以提高口服吸收效果？主要是粒子变小使表面积变大，增加了药物与吸收部位生物膜的接触面积，因此纳米制剂可以携带药物分子跨膜吸收。此外也有其他原因，正在等待科学家发现。

具备“隐身”功能，不良反应少，药物效果好

有句俗语叫“是药三分毒”。从新药创制角度来看，这句话道出了降低药物副作用的难度。比如常见的抗肿瘤药阿霉素，经过静脉注射，药物随血液流向全身，在这一过程中，阿霉素对肿瘤组织是良药，对于正常组织就成了

“毒药”，可能导致心脏毒性等严重不良反应。另外，由于这种流动性，血液中的药物分子容易很快被降解并排出体外，有效血药浓度保持时间短，不利于临床治疗。

纳米制剂可以让更多药物变成“良药”。以纳米载体脂质体为例，它是一种具有双层磷脂膜的囊泡，大小为几百纳米，类似于人体细胞膜，对机体很友好。脂质体如果装载上阿霉素，就成了一种有效的抗肿瘤纳米制剂。因为肿瘤部位血管壁不完整，出现了更多、更大的“窗口”，纳米制剂更容易在肿瘤组织中蓄积。而且，肿瘤部位淋巴系统不完整，清除功能下降，进入肿瘤的清液不容易被清除，阿霉素更容易发挥药效。

药效时间短的问题，则可通过激活纳米制剂的“隐身”功能来解决。为避免纳米制剂进入血液后被吞噬细胞吞下、转运到代谢器官肝脏，科学家在脂质体表面连接很多聚乙二醇长链分子，形成保护层。由于保护层的亲水、柔软变形特性，人体的吞噬细胞就难以吞下脂质体。这样，修饰后的脂质体可以随血液长时间循环，就像隐形战斗机躲过侦察打击一样，这类脂质体因而被称为隐形脂质体。既能集中进入肿瘤部位，又能“隐身”长时间循环，以阿霉素隐形脂质体为代表的隐形纳米制剂，将实现更多“高效低毒”功能。

纳米制剂的更多优异特性还有待发现。未来，更精准、更智能、更高效、更安全的纳米制剂，不仅可以用于疾病的治疗，还会拓展到包括预防、诊断以及康复在内的大健康领域。“诊疗一体化”纳米制剂、集多种治疗手段于一身的多功能纳米制剂、预防和治疗性纳米疫苗等都已研发中。前沿科学与交叉融合步伐加快，研究人员正在综合运用高分子材料、生物信息、人工智能等多种跨学科技术，创制“按时起效、按需起效、精确响应、方便可控”的智能纳米制剂。

科技发展越来越快，新药创制还得慢工出细活。每一种药物上市，都是一个跨越数十年、数十年甚至数十年的故事。面向人民生命健康，这样的坚持当然是值得的，也是必须的。相信随着基础研究水平和科技制高点能力的不断提升，纳米制剂领域的科技创新，将会书写新药创制新的篇章，为人类健康事业作出更大贡献。(据《人民日报》，有删节)



□徐廷华

南瓜为果类植物，原产于南美洲，哥伦布将其带回欧洲，后被葡萄牙引种到日本、印尼、菲律宾等地，明代开始进入中国。李时珍《本草纲目》中有：“南瓜种出南番，转入闽浙，今燕京诸处亦有之矣。二月下种，四月生苗，引蔓甚繁，一蔓可延十余丈……其子如冬瓜子，其肉色黄，不可生食，惟去皮瓤，味如山药，同猪肉煮食更良，亦可蜜煎。”

南瓜是一种极耐贮藏又甘甜的果实，它的优点非常明显，生命力旺盛，沙滩、山脚、地堑、墙根，随处种下，随性生长，且产量大、易成活、营养丰富，荒年可以代粮，故又称“饭瓜”“米瓜”。《北墅抱瓮录》中说：“南瓜愈老愈佳，宜用子瞻煮黄州猪肉之法，少水缓火，蒸令极熟，味甘腻，且极香。”所谓“子瞻煮黄州猪肉之法”，就是苏东坡制作东坡肉的方法，可见那时人们已将南瓜视为喜食之物。

光绪之前甚少见“南瓜”之说，多以“番瓜”“翻瓜”“房瓜”“窝瓜”称之，一方面是说它来自海外，另一方面是说它体量巨大，此外还有“金瓜”一说，因为它色泽金黄，且有药用价值。鸦片泛滥时，南瓜常被用作药物，以治疗烟瘾。

据记载，清代浙江海盐有个叫张艺堂的少年，聪明好学，但家境贫寒，无钱交学费。拜当时大学问家丁敬身为师，第一次上门时，张艺堂身后背着一个大布袋，里面装着送给老师的礼物。到了老师家，他放下沉重的布袋，从里面捧出两只大南瓜，每只重十余斤。旁人看了皆大笑，而丁先生却欣然受之，并当场烹瓜备饭，招待学生。这顿饭只有南瓜菜，但师生却吃得津津有味。从此“南瓜礼”在海盐一直传为美谈。

南瓜柔软无渣，味道醇厚香甜，可蒸可煮，南瓜汤更是鲜甜可口。当年在延安艰苦的革命岁月中，有一首歌十分流行：“红米饭，南瓜汤，挖野菜也当粮。毛委员和我们在一起，餐餐味道香……”反映了延安人民在艰苦的环境中依旧葆有乐观的革命精神，从另一个侧面说明，在那段艰苦卓绝的困难

部情况已知的场地，对广域电磁法进行验证。对方欣然应允。

那年冬天，何继善和团队一起租住在场地附近的小旅馆。低于零下20摄氏度的天气，旅馆却舍不得烧煤。大庆油田的同志们得知后，立刻送来了煤和棉大衣，这让何继善倍感温暖。

最终，勘探油气的试验取得成功，第一次证明了广域电磁法的探测深度、分辨率以及各项指标，为后续的推广应用工作打下了基础。

双频激电仪的研制更是花费了何继善不少心血。他专门跑到上海买了包括集成电路在内的5套器件，还请了来自黑龙江、甘肃、辽宁和云南搞维修的技术人员，专门制作仪器。

技术人员既不懂双频激电的原理，又不了解集成电路，何继善只得给他们集中授课，一边教一边做。其实何继善也是自学成才。大学期间，他只上了电子管相关课程，后来需要的晶体管和集成电路知识，都是自己翻书研读掌握的。

大概过了一年，大家弄清了原理，做成了仪器。何继善便让他们带着成果各自回到家乡，进行试用推广，最终达到了预期的效果。

“我的每一次设计发明，都是由相应的理论、仪器、技术组成的体系。”何继善说。只提理论、发文章是远远不够的，必须根据理论设计仪器，还要形成一套技术规程，使之在工程中发挥作用。

做对国家有用的研究，何继善向来不舍昼夜，不计成本。

“我国有3条储能丰富的地热带，资源丰富。地热开发相对来说更经济、稳定、环保且安全，对保障国家能源安全有重要意义。”何继善说。近几年，他指导团队在东南沿海、云南等地区，进行了地热分布的探测和研究。

万事开头难。他盼望着尽快推进地热带资源的开发，并早日实现大规模商用，惠及千家万户，为我国实现“双碳”目标添砖加瓦，为践行“为国分忧，为民造福”的理念而不懈奋斗。(据《中国科学报》，有删节)



## 科技大观

# 纳米制剂 让药物作用更精准更有效

□张强

纳米制剂后发挥作用的过和游离状态的药物分子不同，纳米聚集体的药物颗粒与生物膜的作用方式、作用强度以及体内转运过程均发生改变。与微米级的药物颗粒相比，药物分子从纳米颗粒中的释放会明显加快。这就可能带来不同于以往的药效，显著提高药物的溶解度、生物利用度和病灶靶向性。

为制剂“保驾护航”，把药物精准送达作用靶位

核酸，包括脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)，是生物体内携带和传递遗传信息的关键分子。在新药创制领域，通过对核酸碱基序列进行设计，可以制造出预防、诊断和治疗疾病的新型药物。然而，从核酸到药物的“华丽转身”面临两大障碍：一是核酸进入人体后，好比你面临“世界末日”，很容易比体内广泛存在的核酸酶快速降解、清除；二是核酸分子的亲水性和负电性，使其很难通过细胞膜

提高药物的口服吸收率，促进人体康复

我们知道了，减少排斥反应，对器官移植手术至关重要。科学家也一直在努力解决这个问题，环孢素纳米制剂就是新的尝试。环孢素是从土壤真菌中提取的代谢产物，可以用于器官移植后的抗排斥反应。因其在体内溶解度非常低，提高吸收率就成了这类新药临床应用的一道难关。后来，科学家将环孢素溶解在橄榄油中，用于动物的原位心脏移植，实验获得成功，开启了环孢素口服制剂的研发之路。