

# 冷冷：小众赛道科学家的成长之路

● 本报记者 陈祎琪

如果人生是一个随机分配的剧本,那么在事业线上,冷冷拿到的一定是更难的那一个。

没有出国深造过、没有清华北大的顶级学府教育背景、没有加入大团队……长达十余年,冷冷身处科研低谷,但35岁这一年,她亲手改写了自己的命运剧本。

短短5年,她从助理研究员晋升为研究员,获得北京协和医学院准长聘教职,以独立PI身份带领团队在皮肤类器官领域产出了一系列原创性成果,并当选2023年度青年长江学者。回望来时路,冷冷说,“很难,但最难的时候已经过去了”。

## 闯小众赛道——皮肤类器官

冷冷主要从事皮肤方向的干细胞与组织修复、类器官构建与应用。“为什么叫类器官,是因为它近似真实器官的组织结构和生理功能。比如皮肤类器官不仅有表皮,真皮里还有脂肪、神经系统、毛囊附属器等,非常接近人的真实皮肤。”冷冷介绍。

对于药物临床前评价而言,类器官开创了一种新的药物研发和评价模式。“动物和人不一样。相比动物模型,类器官能更好地模拟人体组织和细胞对外界的反应,帮助研究者更安全地了解药物毒性、有效性等要素,同时规避一些伦理风险。”冷冷表示,药物研发是一件长周期、高投入的事,但类器官能为药物研发降低成本、缩短周期,增强抗风险能力低的中小型企业药物研发的信心。

身为北京协和医院的一员,冷冷还提到类器官模型对罕见病研究的助益。由于80%以上的罕见病都是遗传突变导致的,因此通过采集患者的血液或者皮肤组织,将其重编程成人诱导性多能干细胞(iPSC),并将之分化成皮肤、脑、心脏、肝脏等类器官,就可能重现完整的罕见病发病过程,帮助研究者了解其致病机理,进而开发出具有底层原始创新价值的新药。

“类器官具有广阔的转化和应用前景,其中最重要的价值就是移植与修复。”冷冷说。传统的皮肤移植相当于用患者自己的皮肤“拆东墙补西

墙”,不仅容易发生感染,形成无法消除的瘢痕,而且无法应对烧伤面积过大的情况。虽然后续发展的自体表皮扩增技术弥补了“东墙”不足的缺陷,但研究发现,移植细胞在严重烧伤、迁延不愈、糖尿病足等患者中存活率极低,皮肤移植的效果始终面临瓶颈。

“类器官表现出了令人惊喜的实验结果。”冷冷介绍,皮肤类器官在移植时保持了良好的活性和功能,不仅未出现凝血、坏死的情况,而且伤口在24小时内愈合明显,有效地避免了患者后续感染。

“更重要的是,类器官让瘢痕几乎都消失了。这样就能引起一系列蝴蝶效应,包括促进汗腺、毛囊、血管和神经等皮肤附属器、微循环和神经系统再生,这对创伤修复具有重要意义。”冷冷表示,任何伤口都会有瘢痕,所有的瘢痕都是因肌成纤维细胞分泌大量的病理性细胞外基质(ECM)所致,但类器官可以减少成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变,进而减少病理性ECM的分泌,因而不易形成瘢痕。

今年10月,冷冷团队在 *Protein & Cell* 发表最新研究成果,强调了皮肤类器官在冻伤期间的细胞命运调控、ECM重塑和皮肤功能恢复方面的重要作用,展现了类器官在促进冻伤愈合和远期无瘢痕修复方面的巨大潜力,为严重冻伤导致的难愈性皮肤损伤患者提供了全新的治疗选择。

“皮肤是一个比较小众的领域,甚至有点边缘的学科,但是小赛道有大价值,我们现在做的皮肤类器官不仅用于普通伤、冻伤,还包括烧伤、糖尿病等慢性溃疡。”冷冷说。

## 科研理想的源头

冷冷毕业于中国人民解放军军事科学院军事医学研究院(原军事医学科学院),硕博连读期间师从贺福初院士。“我很幸运能考到贺老师门下。在每个季度的学术汇报中,我都能从老师和同门师兄师姐那里学习到生物化学与分子生物学、免疫学、蛋白质组和基因组学、生物信息学等多个学科的知识。”冷冷说,那是她萌生科研理想的

源头。

热血、大胆,是冷冷对自我的评价,而这种性格在遇到导师贺福初后更是有增无减。冷冷说,贺老师不仅教学严格,而且擅长“灌鸡汤”,“勇攀科学高峰,做从0到1的原始创新”是他最常鼓舞年轻人的语录。当时“初生牛犊”的冷冷对此非常受用,每次听及都心潮澎湃,心中的科研理想也在无形中不断生长。

“当然这和我的家庭教育环境有关,父亲总是鼓励

我天马行空地大胆想象。学做科研之初,我经常开玩笑问他:我以后会不会也得诺贝尔奖?他从来都是回答我:可以啊,为什么不能?久而久之,我自己也会想:对啊,为什么不能?”冷冷从不否认自己在科研方面的野心。对她而言,目标不够大,动力就不够强。远大的科研理想不是为了空想一场美梦,而是为了全力以赴走好脚下的每一步。

所以,她不会受到周遭声音的影响,她对未来总是满怀希望,对当下总是敢想敢做。一如硕士期间她就勇探科研“无人区”,开展了“类泛素化蛋白FAT10共价修饰底物的鉴定”的课题研究。“我知道做探索性课题有风险,我心里也打鼓。当然,我也可以选择做安全区的课题,但我还是想遵从自己的兴趣。”冷冷说。

科学研究不会因为参与者的热忱而对其多一点眷顾。不断试错、停滞不前、延迟毕业,甚至工作后晋职不顺,所有意料之中的糟糕后果都无一例外地降临在了冷冷头上。心情愁闷是难免的,不过她从未消沉。“尽管我的课题没有取得突破性的成果,但练就了我遇到问题就解决问题的能力,不回避不退缩,这是最重要的。”冷冷说,这让她后来在科研中遇到任何困难都不再害怕,因为她硕博期间就是这么过来的。

回头看,冷冷似乎走了一条更坎坷的路,但她觉得长远来看,这条路才



冷冷

受访者供图

是“科学研究者的成长之路”。

## 一路单打独斗

博士课题不顺引发的连锁反应一直延续到了工作后。很长一段时间里,冷冷没有科研经费,没有学术资源,也不是PI,这让一向爱“折腾”的她深感掣肘。直到2019年,冷冷的事业迎来了转机——她转业来到了北京协和医院。

“协和医院比较自由。在这里,每个科研人员都是独立的个体,都可以自己申请基金做研究,也可以自己聘请技术人员,与医生一同组建研究小组。”冷冷道出她选择北京协和医院的原因。

但“自由”是有代价的,首当其冲的就是人手不足。于是,冷冷只好拉来自己的闺蜜和师姐,一个是临床医生,一个是生信专业出身。为了加快实验进程,她还聘请了一个技术员。

对于科研人员而言,是“单打独斗”还是加入大团队?冷冷坦言,大多数人会选择后者,因为这意味着更快速的成长和更可见的坦途。但技术员选择了不是“大牛”的她,所以当时的冷冷非常感激。

就这样,冷冷组建起自己的简易团队,开启了组织修复和类器官构建的系列研究。其间,导师贺福初院士也给予了极大的支持。冷冷回忆:“在协和医院转化医学综合楼建成之前,我们的研究有一部分是在国家蛋白质科学中心(北京)的实验场地进行的。”

(下转第8版)