
度过10余年科研低谷期，40岁“土博”迎来厚积薄发

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31847.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

度过10余年科研低谷期，40岁“土博”迎来厚积薄发。文 | 《中国科学报》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，当选2023年度青年长江学者，并以独立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。

2025年2月11日，冷冷被任命为疑难重症及罕见病全国重点实验室独立PI，且是该实验室为数不多的固定PI之一。接下来，她就能带领团队在自己的独立实验室中更好地开展科学研究。

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？因为它近似真实组织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。

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，将其重编成人类诱导性多能干细胞（hiPSC），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。

2024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，甚至是有边缘的学科，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，还包括烧创伤、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，是冷冷对自己的评价。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”，这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。

然而，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，这条路才是“科学研究者的成长之路”。



冷冷

?

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10月，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。”

一年后，冷冷团队在Biochemical and Biophysical Research Communications发表了他们的第一项成果——利用系统生物学方法研究伴有皮肤受累的特发性嗜酸性粒细胞增多综合征的分子病理特征。“这虽然是一篇不显眼的小文章，但却是我们这个小团队的星星之火、希望之源。”冷冷感慨。

2022年7月，冷冷团队首次创建空间基因组学研究体系，揭示了一种基底膜ECM蛋白TGFBI通过激活Wnt通路促进基底干细胞的生长和体外皮肤类器官的重建。该研究成果发表在Nature Communications，成为冷冷团队最具代表性的成果之一。F1000Prime数据库将其作为亮点文章进行推荐并给予好评，认为“该研究阐明了基底膜ECM作为干细胞龛的重要性”。

凭借在皮肤类器官领域不断产出的原创性特色成果，冷冷逐渐打造出了属于自己的学术“名片”。2023年，冷冷获得北京协和医学院准长聘教职和研究员职称。

目前，冷冷团队有超过20人，由专职科研人员和一线临床医生共同构成，已建立起包括多组学与生物信息学、干细胞与再生医学、临床与转化医学、药物研发与评价四大块的全链条“干”加“湿”的研究模式，涵盖类器官疾病模型、时空多维组学、多重组织细胞和分子成像手段，以及AI智能化类器官药物研发等多重技术梯队。

冷冷身后有了一群志同道合的“战友”，虽然他们不会讲漂亮话，但个个低调、“出活儿”。“我们都知道彼此经历了什么才走到今天，所以惺惺相惜。”

40岁厚积薄发

35岁之前，冷冷的科研生涯如她的名字一般，长期遇冷。硕博期间，因为挑战探索性课题无果，她郁郁不得志地过了6年。工作之后，因为缺少平台，缺少志同道合的“战友”，她壮志满怀却难以施展，因而又经历了5年的低潮期。

但35岁之后，她的科研事业逐渐破冰。

“在医院里做科研，很不一样。”冷冷说，科研院所注重基础研究，但转化能力不足，成果很少能落地、用在病人身上；医疗单位擅长转化，但缺乏从0到1的原始创新能力。因此，这两者之间需要一个桥梁，需要一群既懂基础研究又身处医疗环境中的科研人。

冷冷希望成为这样的桥梁、这样的科研人。“我的初衷就是做以临床需求为导向的科研。只要临床上遇到问题，医生马上就能反馈给我们，然后我们就将该临床问题转化为科学问题，开展研究。待我们得出研究结果后，临床医生又能即时调整诊疗方案，实实在在惠及患者。”

因此，冷冷长期致力于通过构建多能干细胞来源的复杂类器官，从细胞内外环境研究感染性疾病和罕见病在生理和病理发育过程中的细胞和蛋白层级的致病机制，推动类器官在疾病治疗和药物筛选中的应用。5年间，她以通讯作者身份在Nat Commun、Cell Rep、Protein Cell、Adv Sci、Signal Transduct Target Ther等杂志发表了多篇SCI研究性论著。

“像我们这样的‘土博’，没有出国深造过，就是几个寂寂无名的人一起做事情，我们的皮肤类器官研究能取得业内的认可，真的是靠前期一篇篇小论文积攒起来的口碑。”冷冷说。

现在，冷冷承担国家自然科学基金、科技部国家重点研发计划课题、北京市科委前沿创新项目等多个项目，在研经费累计超过千万元，研发的“空间基因组学技术”和“皮肤类器官模型”在国际上处于领先地位。40岁时，她的厚积薄发才刚开始。



冷冷和学生们在教师节的合影

?

冷冷还要继续“爬坡”，她对未来还有很多规划。

她谈到当前类器官还存在的一些问题，例如不能完全模拟人源器官，缺乏血管系统、免疫细胞化，影响毛囊、汗腺再生；缺乏统一的标准，高层次类器官较少；体积过小，皮肤类器官最大只有几毫米，难以实现大面积器官移植等。

“这些都是我们未来努力的方向。值得一提的是，我们已经解决了多能干细胞来源皮肤类器官血管化的问题，而且是国际首个解决该问题的团队。”冷冷说。

此外，基于科技部等9部门印发的《赋予科研人员职务科技成果所有权或长期使用权试点实施方案》，冷冷也将借助北京协和医院的试点平台推动皮肤类器官产品的转化落地。

“皮肤类器官转化大有可为，甚至可能是一个千亿级市场。”冷冷说，她要把产品真正用到病人身上，同时把收益回馈给医院和社会。“未来如果真有那么一天，我非常希望能成立一个科研基金，让和我有同样经历、真心想做事情年轻人都能够申请到这个基金，去做自己真正感兴趣的探索性研究。”

这是冷冷的理想，她还和从前一样敢想敢做。纵使知道困难重重，她也不怕，她只管往前走。

*文中图片均由受访者提供

作者：陈祎琪 来源：科学网微信公众号

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发