

国家科学技术奖特别报道

生长因子探索之旅，穿越关键“中继站”

□ 本报记者 崔芳
通讯员 叶晓丽

一个已多次斩获国家科技进步奖的生长因子研究团队——中国工程院院士、温州医科大学校长李校堃团队，日前凭借其科研成果“生长因子FGFs调控糖脂代谢新功能与新机制”再次进入2023年度国家科学技术奖励名单，摘得国家自然科学奖二等奖。

从研究蜥蜴断尾再生、人皮肤伤后自行愈合出发，到破解中国人体表难愈合创面防治难题，实现我国原创细胞生长因子类蛋白药物关键技术突破及产业化……如今，该团队的生长因子探索之旅，顺利通过“糖脂代谢调控研究”这一关键性“中继站”，为糖尿病、高脂血症、脂肪肝等系列糖脂代谢疾病带来创新性解决方案后，继续向前进发。

决定研究生涯的一次冒险

对生长因子的相关研究已走过30多个年头，该团队这场探索之旅的起点被认为是一次冒险。

那是1992年，李校堃刚刚成为一名微生物与生化药学博士研究生。一天夜里，他骑自行车时不慎摔倒，导致面颊严重挫伤。“那一晚，我疼得根本睡不着觉。”在辗转反侧中，他瞥见桌上放着几瓶原本要送去做动物实验的

成纤维细胞生长因子(FGF)喷雾剂。

“我突然想到，正在研究的成纤维细胞生长因子可以修复创面，是不是可以用在自己身上。”李校堃分析，但同时也存在风险。当时学界认为，成纤维细胞生长因子可能会导致细胞过度增生，存在成瘤风险。万一用了长出肿瘤呢？想来想去，大胆的他决定以身试药。令他惊奇的是，第二天伤口就开始结痂，3周后伤口痊愈，完全没有留下疤痕。

正是这次经历，让李校堃将研究锁定FGF。“FGF作为一种存在于机体多种组织中的多肽蛋白，在健康人群中体内，常是‘沉默’的，然而当机体组织受到创伤时，它又能‘活跃’起来，促进伤口愈合。因此，我们的研究早期集中于皮肤再生、战创伤、烧烫伤等的创面修复。”李校堃介绍，经过多年钻研，他带领的团队攻克了生长因子成药难题，研发出国际上首个成纤维细胞生长因子药物，全面提高了创面愈合质量。

随后，该团队不断扩展FGF的治疗范围。“2011年前后，我们在将FGF用于治疗糖尿病患者皮肤溃烂时发现，它不但能治疗溃疡和加速损伤组织再生，其血药浓度还与血糖水平有关。”李校堃说，团队成员当时都非常兴奋：FGF是不是也跟糖尿病有关联？它当中的某种物质可以影响人体糖脂代谢吗？这种物质是如何在糖脂代谢中发挥作用的？它能不能为肥胖、糖尿病、脂肪肝、高脂血症等重大代谢性疾病的治疗提供新靶点？带着好奇和期待，该团队开始了深入研究。

找到糖脂代谢调控新“钥匙”

李校堃介绍，在微观层面，FGF是一个庞大的家族(FGFs)，有18种不同的结构。它们以内(旁)分泌方式调控细胞命运，介导多种生命活动过程。10余年来，该团队通过临床前瞻性研究，分析追踪7000余名受试者，确定了内源性FGF21是机体糖脂代谢紊乱的高敏性响应因子，可预警糖尿病和非酒精性脂肪性肝病；平行开展的基础研究亦证实，FGF可显著改善糖尿病及其并发症(心肌病、肾病、动脉粥样硬化等)，遏制病情进展；而FGF基因缺失则会加重糖脂代谢紊乱。

上述发现建立了FGF与糖脂代谢的确切关联，但FGF调控代谢的具体作用机制是怎样的？为了知其所以然，该团队继续深入研究。随后的一系列研究揭示，脂肪组织是FGF21作用的核心靶器官，并通过调控脂肪活性因子脂联素的产生协调多器官对话，进而系统性维持机体代谢、心血管的稳态平衡。

李校堃解释，上述发现表明，在调节糖脂代谢的生命活动过程中，最终发挥作用的是一种名为脂联素的物质，它能降糖降脂。而在这一过程中，FGF就像一把“钥匙”，与脂肪、肝脏中的一种膜蛋白(Klotho)结合“组装”为一体，就能打开脂联素的“门”，促进脂联素产生，让其游走到身体各

细胞，从而调节糖脂代谢。

“这种调控是‘海陆空’全方位、系统性的调控，不但作用于外周系统，还可作用于中枢系统，实现对糖尿病、脂肪肝等疾病的综合性治疗和改善。”李校堃表示，在最新的进展中，该团队还发现，糖尿病模型采用FGF药物，通过中枢或鼻腔一次用药，机体的血糖稳定状态能保持4个月以上。该研究成果已于2023年发表于学术期刊《细胞代谢》。

对生长因子“金矿”挖掘不止

从现象观察到本质探索，李校堃团队的每一步都走得踏实，发论文、获奖也随之而来。“不能把科研成果锁在抽屉里。”李校堃表示，生物制药是高附加值的未来产业，必须让研究成果真正服务于国家、服务于社会。

李校堃介绍，现有的用于治疗代谢性疾病的临床药物，大多只能干预血糖或血脂单一事件。而该团队完成的FGF与糖脂代谢调控相关机制的研究，为系统性治疗代谢性疾病提供了新靶标和新思路，有望为系统性遏制代谢性疾病及全身多器官损伤的新药研发带来变革。

“由于跟此前代谢性疾病药物的研发思路完全不同，所以一开始也有不少质疑的声音。”李校堃坦言，该研究当时没有受到业界太多的关注，甚至不被看好。“人生是长跑，不是短跑，

盯牢一个目标，不受质疑、干扰，到最后才能分出赢家。”对此，李校堃并不在意。

“我在意的是，我们进入了一个全新的领域，此前没有人做过，我们要怎么摸着石头过河。”李校堃回忆，当时团队“两条腿”走路，一方面把研究做扎实、充分，从基础到临床，从细胞试验到小动物、大动物试验，一级一级、一遍一遍，务求证据足够；另一方面，多向相关专家学习、请教。“过程很煎熬，但有令人惊喜的结果。”李校堃说。

据悉，针对糖脂代谢问题，该团队目前已经开发出多种长效药物，并进入临床试验阶段。其中，针对非酒精性脂肪肝和高甘油三酯症，已有两项国家一类新药进入Ⅱ期临床试验，同期还获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准正在开展全球临床试验。

“生长因子是我一直关注的课题。对我而言，它是一座‘金矿’。我们现有的研究只涉及一小部分，我相信它一定还有许多未知领域等待我们去揭秘。”李校堃透露，目前，其团队还在开拓性研究生长因子与大脑血管、神经纤维、免疫调节等的关系，挖掘生长因子的更多应用空间，“比如，一些早期实验发现，FGF家族有些‘成员’可能具有神经修复、抗衰老功能。如果这些发现得到进一步确认，那么就有可能为阿尔茨海默病、抑郁症等疾病的研究带来新希望”。

在李校堃眼中，这趟生长因子探索之旅依旧漫长，少不了艰巨的挑战，但“上坡路都是越走越费劲，坚持再坚持，就能走出一道美丽的风景”。

在“高山之国”播撒光明

(上接第1版)

酷热的天气，手术室内的空调年久失修，使大家的刷手服、手术帽被汗水浸透。在这样的环境下，杨治坤每天8时进入手术室后，要一直忙到21时。

“许多患者从高原、山区远道而来，我们不能辜负他们的信任，要竭尽所能为他们服务。”连日来，70多岁的专家组成员、北京协和医院眼科董方田主任医师作为“健康快车塔吉克斯坦光明行”首席专家，始终坚守在门诊和手术室一线，日均诊疗近百名患者。

患者的信任源于专家组事无巨细地准备。出发前，语言障碍是摆在专家组面前最大的难题。为确保患者顺利完成各项检查，专家组专门购置录音装置，并提前录制塔吉克语的指示音频，通过语音提示协助患者就诊；邀请当地孔子学院师生志愿者来医院协助翻译，逐一击破诊疗环节中的难点、堵点。

“过关难过关过。尽管有语言差异，但心中的爱跨越了这些障碍。”专家组成员、北京协和医院眼科吴娟副主任医师说，在满负荷运转下，专家组在12.5个手术日中累计开展白内障复明手术543台，义诊服务患者近千人次。

塔吉克斯坦中央眼科医院院长玛尼扎·穆米诺娃表示，专家组是她见过最吃苦耐劳、技术精湛的团队。每天清晨，当专家组走进医院时，许多患者已在门口等候，他们面带笑容向中国医生说着“啦哈嘛特(塔吉克语，意思是感恩与感谢)”，友谊的种子在问候中播撒。

“授人以鱼不如授人以渔”

活动期间，专家组积极开展会诊及学术交流活动。“当地医生每天在专家组的疑难病例会诊中提升自我、总结经验，与中方专家共同探讨诊疗方案。”玛尼扎·穆米诺娃说，中国医生在角膜移植、青光眼及眼底病治疗等领域有着深入研究，期待双方在更多专业领域开展交流合作，让更多塔吉克斯坦患者从中受益。

在双方学术交流活动中，董方田等专家针对当地患者的特点，分享白内障复明手术、屈光手术和眼底影像等领域的诊疗经验和学术进展，邀请塔方医生到中国学习。“授人以鱼不如授人以渔。交流互鉴不仅有助于提升当地医务人员专业能力，也为成立中塔防盲合作中心奠定基础。”董方田说。

阿卜杜哈菲兹是与专家组合作的5位当地医生之一。不久后，阿卜杜哈菲兹将在专家组的引荐下来到中国的医院进修。“期待在中国学到更多先进的技术，回国后更好地为患者服务。”阿卜杜哈菲兹说。

此外，塔吉克斯坦中央眼科医院尚未建立患者病案信息系统，在手术排程、病历质控等环节存在短板。基于此，专家组通过自制病历、编号就诊卡等形式，协助其建立手术安全核查制度，并对当地医务人员进行培训带教。

截至目前，“健康快车国际光明行”活动已在乌兹别克斯坦、吉尔吉斯斯坦、塔吉克斯坦陆续开展，医务人员免费实施白内障复明手术1741例。

据介绍，国家卫生健康委将继续落实习近平主席2022年9月在上海合作组织成员国元首理事会第二十二次会议上宣布的“未来3年为本组织国家的民众免费实施2000例白内障手术”的重要行动。并在此基础上，以专科短期义诊和学术交流为抓手，着重开展医务人员交流互访，拓展更大范围的互信与合作，进一步提升各国民众对上海合作组织框架下卫生健康合作成果的获得感和认同感。

《五大核心处方助力心脏康复》丛书在京发布

本报讯 近日，《五大核心处方助力心脏康复》丛书发布会在北京举行。该丛书由我国心脏康复领域领军人物、北京中医药大学附属医院血管病研究所所长胡大一教授担任名誉主编，长春中医药大学附属医院心血管内科、心脏康复中心主任孟晓萍担任第一主编。新书发布会由中国康复医学学会心血管疾病预防与康复专业委员会、人民卫生出版社共同主办。

该丛书共分为五册，是心脏康复领域的权威之作，从药物处方、运动处方、营养处方、心理处方和戒烟处方等方面深化心脏康复理念，推广“五大处方”在临床实践中的应用，旨在提升心脏康复医务工作者的专业水平，为患者提供更科学、更全面的康复服务。

据孟晓萍介绍，该丛书的编写团队由国内心脏康复领域的顶尖专家组成，确保了内容的权威性与前沿性。该丛书的每个分册专注于“五大处方”中的一个方面，深入探讨理论与实践，从临床应用的角度出发，提供详尽的指导方案和案例分析，给出了具体、操作性强的建议。该丛书内容既吸收了国际先进的心脏康复理念，又紧密结合了我国的国情和医疗实践，确保了国际化与本土化的有机结合，无论是三甲医院的医生还是基层的心脏康复医生，都可从中获得宝贵的知识和技能。(王爽)

卵巢癌免疫治疗新靶点被发现

据新华社武汉7月6日电 (记者闫睿)记者从华中科技大学同济医学院附属同济医院获悉，该院教授、中国工程院院士马丁·高庆雷教授、方勇教授联合美国MD安德森癌症中心梁晗教授团队的一项最新研究，发现了卵巢癌免疫治疗新靶点eTreg。研究揭示了以清除eTreg细胞为目标的同源重组修复缺陷(HRD)肿瘤免疫治疗方案，为高浆卵巢癌的精准治疗开辟了新路径。相关研究成果在线刊登于国际期刊《细胞》。

卵巢癌长期位列女性恶性肿瘤前十位，早期发病隐匿，被称为“沉默杀手”。其中，高浆卵巢癌占比近70%。与多种恶性实体肿瘤受益于新型靶向或免疫疗法不同，临床难以手术切净的高浆卵巢癌的标准治疗策略，依旧是铂类新辅助化疗。这种方式早期响应率较高，但后期容易耐药，患者五年生存率长期停滞在30%。

如何解决新辅助化疗导致的耐药问题？团队基于逆转化医学理念，发起了一项新辅助PARP抑制剂尼拉帕利治疗HRD晚期高浆卵巢癌的临床试验，解析高浆卵巢癌肿瘤微环境的独特免疫特征，发现HRD卵巢癌全新免疫靶点eTreg，提出通过清除eTreg细胞并释放免疫细胞，可攻克HRD这类肿瘤的免疫治疗方案。

据高庆雷介绍，该研究历时4年，利用单细胞转录组测序、T细胞受体测序等方法，通过对数以万计的可能靶点进行筛选后，发现了全新靶点eTreg。马丁说，这一研究成果意味着卵巢癌新的靶向免疫治疗方案确定，为未来卵巢癌的精准治疗开辟了新方向。

“非独居”对糖尿病患者控制血糖血压有好处

据新华社东京7月7日电 (记者钱铮)日本京都大学等机构的研究人员日前在《美国心脏协会杂志》上发表论文说，他们发现糖尿病患者居住形态有可能影响其血糖和血压管理对心血管疾病发病的控制效果，相比独居的糖尿病患者，非独居患者严格控制血糖和血压的效果更好。

京都大学日前发布新闻公报说，研究人员以4700多名糖尿病患者为对象进行跟踪研究和分析。在平均4.7年的跟踪期内，与他人共居的糖尿病患者在严格控制血糖和血压的情况下，他们的心血管疾病发病风险降低。公报说，这背后的原因可能是患者对待药物、饮食和运动方法的态度和方法不同以及周围人对其产生的影响。

糖尿病患者心血管疾病的发病风险较高。为防止糖尿病患者并发心血管疾病，对发病风险因素血糖和血压的控制非常重要。



医务人员献热血

近日，陕西省安康市中医医院组织开展夏季无偿献血活动，156名医务人员共献血4.8万余毫升。图为该院医务人员献血点献血。

特约记者魏剑
通讯员刘润安 梁婷
摄影报道

肺炎链球菌疫苗接种该从何处着力

□ 首席记者 张磊

近年来，我国儿童呼吸道疾病呈现新的趋势，在冬春季节，部分医院的门诊持续超负荷运行。那么，目前我国儿童呼吸道病原流行及疾病负担情况如何？疾病监测和疫苗接种应从何处发力？近日，在海南博鳌召开的“儿童疫苗可预防呼吸道疾病与疫苗效果评估”主题学术研讨会上，多名公共卫生学者和临床专家围绕儿童最常见致病病菌之一——肺炎链球菌展开探讨。

接种率地区差异显著

肺炎是导致5岁以下儿童死亡的主要原因，儿童鼻咽部普遍携带肺炎的首要病原菌——肺炎链球菌。肺炎链球菌疾病可以通过疫苗预防。目前，世界上大多数国家已将肺炎链球菌结合疫苗(PCV)纳入其免疫规划中，美洲、欧洲和非洲国家的PCV接种率可达60%~80%。

我国目前已有3种PCV-13(13价肺炎链球菌结合疫苗)上市，包括1款进口疫苗和2款国产疫苗，但整体接种率仍然较低。一项研究显示，2019年我国PCV3剂次接种率约为7.3%，远低于全球47.9%的水平。海南省疾病预防控制中心副主任殷大鹏介绍，在对该省2014至2022年出生队列的儿童PCV接种情况进行分析后发现，海南省PCV1剂次覆盖率及3剂次覆盖率分别为10%和5.96%，远低于上海、浙江宁波等经济较发达地区的水平。

国家传染病研究中心主治医师艾静文表示，我国患肺炎链球菌疾病的死亡率和疫苗覆盖率存在显著的地区差异。在经济发达地区，肺炎链球菌的疫苗接种率较高；但在西部地区，该疫苗接种率较低。研究显示，2017年我国49%的肺炎链球菌导致的儿童死亡病例发生在西部地区。

价格被认为是影响PCV接种率的重要因素。目前国内上市的3款疫苗单剂次价格为400~1300元，完成接种共需3+1剂次。中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院执行副院长冯录召介绍，根据调

研结果，家长们愿意支付4剂次疫苗价格的中位数为884元，远低于市场价格。

2021年，山东省潍坊市开展了针对6个月至2岁儿童免费接种1剂次PCV-13(采购价格为630元/剂)的民生工程项目。该项目将当地全程疫苗接种率从0.67%提高到6.59%，但接种率提升依旧任重道远。“我们调研发现，即使有政府免费提供1剂次的项目，仍有29.7%的家长不愿意或尚不确定是否要给儿童接种PCV。影响接种意愿的因素既有个人认识，如对肺炎链球菌疾病认识不足，也有周围环境的影响，对疫苗安全性和有效性的担忧等。”冯录召说。

疾病监测工作需加强

要进一步提升儿童PCV接种率，建立肺炎链球菌群体免疫屏障，需要清楚认识我国肺炎链球菌疾病的负担情况。但目前肺炎链球菌疾病并非国家法定报告传染病，因此缺乏相关数据

和研究。多名与会专家均指出，需要加强肺炎链球菌疾病监测工作。

据介绍，艾静文所在的复旦大学附属华山医院感染科、国家传染病医学中心、团队，联合海南省妇女儿童医学中心、海南省疾控中心、海南省公共卫生学院等机构的团队在海南省启动了HAPEC(PCV-13接种在儿童中保护效果)研究。该研究设计分为两个阶段：第一阶段旨在明确海南省肺炎链球菌疾病的负担及PCV接种现状，包括健康儿童中肺炎链球菌携带率研究、儿童肺炎链球菌疾病及病原学调研；第二阶段是开展海南省PCV真实世界研究。

根据该研究的初期结果，万宁市、海口市、白沙黎族自治县小于2岁的健康儿童中肺炎链球菌携带率分别超过55%、30%和50%，并且检出的肺炎链球菌对复方新诺明、红霉素、四环素、青霉素呈现较高的耐药性。在进一步针对肺炎患儿群体的监测中，肺炎链球菌也是检出率最高的病原菌。接下来，该研究将作进一步分析，为后续儿童临床肺炎诊断、建立群体免疫屏障的循证决策提供数据参考。