

降脂之外，动脉粥样硬化如何破局

■本报记者 甘晓

血脂正常也可能发生心梗、中风，甚至反复放支架。

长期以来，降脂一直是治疗动脉粥样硬化的核心策略。但数据显示，现有降脂治疗只能减少约 40% 的不良心血管事件。

北京大学基础医学院教授孔炜常听医生们提及，一些患者血脂正常，却照样隔几年就放一次支架，多的甚至放了十几个。她印象最深的一位患者没有其他基础疾病，饮食和体型都健康，血脂控制得非常好，却依然每隔几年就放一个支架。

正是这些困惑促使她开始思考：为何胆固醇达标仍然心梗？除了降脂，动脉粥样硬化还有没有别的破局思路？

在国家自然科学基金创新研究群体项目“血管微环境与动脉粥样硬化相关血管病变”（以下简称创新研究群体项目）支持下，孔炜联手北京大学基础医学院教授崔庆华、姜长涛、周菁和北京大学第一医院教授杜军保、北京大学药学院教授叶敏等学者，把研究目光从“降脂”转向“血管微环境”，探寻降脂以外的抗动脉粥样硬化新策略。

作为创新研究群体项目的学术带头人，孔炜对临床痛点的敏感与她的学术经历密不可分。临床医学的训练背景，让她始终习惯从患者需求出发思考科学问题。孔炜告诉《中国科学报》：“基础研究必须由临床问题驱动，做真正能解决问题的应用基础研究，始终面向人民生命健康。”

新理念开辟新赛道

《中国心血管健康与疾病报告 2024》显示，城市居民 47.35% 死于心血管疾病，这意味着每两个逝者中，就有一个与心血管疾病相关。冠心病、心梗、中风……这些致命的心脑血管疾病大多有一个共同的病理基础——动脉粥样硬化。血管内壁长出的粥样斑块一旦增大或破裂，就会堵塞血管，发生在心脏便是冠心病、心梗，发生在脑部便是缺血性脑卒中。

可以说，动脉粥样硬化是埋在血管里的一颗“定时炸弹”。

1913 年，俄国病理学家阿尼茨科夫（Anichkov）用富含胆固醇的葵花油喂食兔子，成功在血管壁诱导出现块，证实了高胆固醇血症与动脉粥样硬化之间的直接因果关系。

一系列降脂药物由此出炉。抑制胆固醇合成的他汀、抑制胆固醇吸收的依折麦布及促进

胆固醇清除的 PCSK9 单抗三大降脂路径，显著降低了心脑血管疾病死亡率。

孔炜在记者采访中提到，尽管降脂治疗取得了显著成效，但数据显示仍有约 60% 的患者难以从中获益。她观察到一种常见的临床困境：“有些患者血脂控制得挺好，可没过多久，心梗又犯了或者又中风了。”

更让人揪心的是，这类患者往往已经严格服药、定期复查，血脂指标也一直保持在理想范围，却依然逃不过心脑血管事件的反复发作。这说明，现有的治疗方案可能漏掉了其他的关键环节。

为了解决这部分患者的治疗难题，科学界也在不断拓宽研究视野，将目光投向降脂以外的危险因素。例如，脂蛋白（a）和炎症水平都被证实是动脉粥样硬化的独立危险因素。然而，针对这些新靶点的临床尝试未能带来预期的临床获益。

过去，研究更多盯着血液里的胆固醇，像在清理管道中的污渍。然而，血管这截管道本身是否也在变硬、发炎、老化？

孔炜介绍，近年来肿瘤治疗的快速推进，很大程度上得益于对肿瘤微环境的深入研究。这启发团队思考：血管微环境在动脉粥样硬化中扮演什么角色？当时，这一研究领域尚属空白。

血管细胞处于一个由细胞外基质、力学特征、炎症及内源性活性物质构成的动态、立体调控网络中。这些要素相互交织、彼此影响，共同决定了血管是维持稳态还是走向病变。

基于此，研究团队于 2019 年前后提出了“血管微环境”这一全新理念，并获批创新研究群体项目。

“这是一个全新的赛道。”孔炜表示，“改善微环境就像改良土壤。我们希望通过改善土壤，让血管更能抵抗致病因素，延缓疾病进展，从而减少心血管事件。”

降脂之外的新靶点

沿着这条新思路，团队锁定了一系列降脂之外的新靶点。

细胞外基质便是一个切入点。这一领域一直相对冷门，直到 2015 年，在孔炜的推动下，中国生理学会成立了基质生物学专委会，中国学者在这个方向上方迈出坚实一步。

孔炜团队发现了金属蛋白酶 ADAMTS-7。它可以通过改变血管壁基质，以不影响血脂的



科研团队在进行学术讨论，左三为孔炜。

受访者供图

方式促进动脉粥样硬化。具体而言，它一方面降解保护血管的基质蛋白 COMP，另一方面降解血小板反应蛋白-1（TSP-1），削弱内皮修复能力，从两个方向推动病变。

这一发现获多个国内外实验室的研究验证，并被一项纳入 4 万冠心病人群的研究证实。相关研究获得 2020 年度教育部高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术）一等奖。

科研团队据此成功设计合成了降脂非依赖的抗动脉粥样硬化疫苗，相关论文被《循环》（Circulation）评为 2023 年度唯一最佳基础 / 转化研究论文，获得约瑟夫·洛斯卡尔佐奖（Joseph Loscalzo Award）。主办方认为，这一发现有望改变当前单一降脂治疗冠心病和脑卒中的方案。

ADAMTS-7 之外，团队还在寻找其他独立于胆固醇的致病因素，长链神经酰胺逐渐进入团队视野。血液中的长链神经酰胺是否独立于胆固醇促进动脉粥样硬化？它有没有血管受体，会不会通过受体促进动脉粥样硬化？

带着这些问题，孔炜、姜长涛与山东大学教授孙金鹏团队联手攻关，最终证实循环中的长链神经酰胺是独立于胆固醇的致病因素，并成功找到其受体，解析了其结构。此外，

他们还发现肠道菌群代谢物对长链神经酰胺的负向调控作用，是心血管与代谢性疾病的全新靶点与策略。这项研究于 2025 年发表在《自然》和《科学》上，并入选 2025 年度“中国科学十大进展”。

业内专家认为，神经酰胺有望成为“第二个胆固醇”，在降脂之外提供了新的干预方向。

姜长涛团队还进一步揭示胆汁酸 GUD-CA 通过抑制肠 FXR-SMPD3 轴降低神经酰胺，进而改善动脉粥样硬化的新机制。这一发现揭示了肠道与血管之间的对话机制，为“心病肠治”提供了实验依据。

周菁聚焦血管壁细胞对力学信号的感知、转导和响应机制及利用“力-响应”关系防治动脉粥样硬化。研究揭示了新型力学信号初级传感器——跨膜受体 DDR1，为理解血管如何“感知”力学变化提供了分子入口。研究发现，血管变硬本身就是扣动炎症的扳机，从而启动病变。

此外，团队合作筛选并鉴定出具有抗动脉硬化活性的黄酮类化合物——牡荆素和刺甘草查尔酮，为从天然药物中寻找抗动脉粥样硬化新药提供了候选分子。

捕捉临床“反常”，破解大脑可塑性的“外周密码”

■本报记者 张帆

“一条大河波浪宽，风吹稻花香两岸……”在复旦大学附属华山医院的病房里，曾出现过令人震撼的一幕：一位 67 岁的女歌唱家，因脑卒中失语，偏瘫长达 4 年，在接受左右颈神经交叉移位手术（CC7）后短短几天，在主刀医生面前，这位女歌唱家重新清晰地唱起了《我的祖国》。

这听上去近乎奇迹的临床现象，不仅重启了患者沉寂四年的语言功能，更揭示出一条颠覆传统脑科学认知的全新路径——重建外周神经，可诱导大脑功能重塑，从而治疗脑疾病。

取得这一突破性成果的正是复旦大学附属华山医院副院长徐文东教授领衔的国家自然科学基金创新研究群体项目“神经重建与功能可塑”（以下简称创新研究群体项目）。

面对脑卒中中等枢神经损伤带来的世界性医学难题，他们用扎实的中国原创成果，重新定义了人类大脑功能可塑性的边界。

从“反常”到突破：让“一侧大脑管双手”

这项轰动国际医学界的研究要追溯到 30 年前。

徐文东的导师顾玉东院士于 1986 年创立健侧颈 7 通过带蒂尺神经移植移位侧正中神经手术，用于恢复全臂从神经根性撕脱伤患者的屈指运动和拇示指感觉。在大量临床随访中，徐文东注意到一个“反常”现象：一些接受过这种手术的患者，在患手示指（医学上“食指”的名称）被触摸时，健侧示指竟然同时产生了触觉感知。这一细微的临床反馈让他意识到，外周神经的改变可能正在深刻诱导大脑功能重塑。

进一步的实验证实，经外周神经通路重建后，一侧大脑半球可以同时接收来自双手的感觉输入。这一发现已突破了传统神经生理学的框架。徐文东由此提出一个更大胆的问题：当一侧大脑半球因脑卒中或外伤发生不可逆损伤时，能否借助健康一侧的大脑半球，同时支配瘫痪侧与健康侧双上肢的运动？

为了回答“一侧大脑能否管双手”这个问题，团队没有沿用外周神经桥接修复的传统思路，而是另辟蹊径，原创设计了 CC7——将患侧颈 7 神经交叉移位，与健侧颈 7 神经连接吻合，让瘫痪肢体改由健侧大脑半球“接管”。2008 年，团队完成首例手术，2010 年团队开展首期临床研究，均取得令人瞩目的疗效。



徐文东（右一）正在做手术。

受访者供图

有趣的是，团队独立走出的这条道路，与一个跨越百年的医学猜想不谋而合。

早在 1872 年，现代神经病学奠基人之一布朗-塞卡尔曾提出一个超越时代的科学假说——成年人的左侧大脑半球具备控制双侧肢体、感知双侧感觉的能力，人类可以尝试激活健康侧半球，使其替代受损半球来控制偏瘫肢体。然而，成年人大脑两半球之间存在明确分工，并遵循对侧控制原则。在此后百余年间，这一假说始终未能实现，成为“布朗-塞卡尔之梦”。

读到这段医学史时，团队发现，从临床“反常”出发独立开辟的道路，其实已初步触及“布朗-塞卡尔之梦”。但要让这一中国原创术式真正服务全球更多患者，还需要更强有力的循证医学证据。

2013 年，团队开展了循证级别高、实施难度极大的外科随机对照试验。经过多年锲而不舍的攻关，2018 年，相关研究成果发表于《新英

格兰医学杂志》（NEJM）。研究证实，相较于传统康复，CC7 可以大幅度提高偏瘫上肢的功能评分。研究还借助功能磁共振（fMRI）与经颅磁刺激（TMS），在人体内首次精准证实，经外周神经重构后成年人健康一侧的大脑半球，确实能够实现对双侧上肢的独立支配——百余年前布朗-塞卡尔的科学梦想，首次在临床上成为现实。

这一由中国学者独立完成的原始创新，被 NEJM 列为 2018 年度“最具影响力研究”榜首。正是这一颠覆性突破，为 2020 年创新研究群体项目立项提供了关键学术支撑。立项后，团队开启了探索大脑可塑性未知边界的新征程。

再捉“反常”：解锁右脑备用的“语言开关”

随着创新研究群体项目的推进，团队并未止步于运动与感觉功能的重建。下一个突破口，依旧来自病床边的“反常”。

在对千余例 CC7 患者的持续观察中，徐文东敏锐地捕捉到另一个极易被忽视的临床“反常”现象：部分合并失语症的脑卒中患者，在接受外周神经手术后仅几天，语言表达能力就出现明显改善，甚至可以迅速叫出物品名称。更令人震撼的是，团队在与他们开展 CC7 诊疗的医学中心交流时发现，那里的患者同样出现了这种“意外的歌声”。一项旨在恢复肢体运动功能的手术，为何能同时唤醒语言功能？

按照周围神经解剖与再生规律，神经轴突的再生速度十分缓慢，数天时间根本不足以完成神经结构的物理生长与功能修复。这种“超出神经再生时间窗”的即时语言改善，提示背后存在某种更深层的中枢神经调控机制。

人类的语言中枢通常主要定位于左大脑半球（优势半球）。1981 年诺贝尔生理学或医学奖得主斯佩里曾提出，即使左半球受损，其对右半球的语言抑制依然存在；要释放右脑的语言功能，似乎只能将两半球离断。此后 40 多年，有关开发右半球语言功能的研究始终未能取得实质进展。学界普遍认为，想要长期、稳定地激活右脑的备用语言区，几乎是一项“不可能完成的任务”。

面对这一世界性难题，徐文东基于对“改变外周、重塑中枢”规律的深刻理解，提出了全

新的科学假设：偏瘫侧（右侧）C7 神经在近椎间孔处被切断后，右侧上肢投射到左半球的部分感觉输入相应减少，这种微妙的变化重新平衡了左右大脑半球之间的功能连接，从而“释放”右半球潜在的语言功能。

徐文东打了一个比方，这就像暂时关闭了左脑的主导开关，让右脑镜像区原本被压制的备用语言通路获得了工作机会。它不是新建一条路，而是像用一把钥匙打开一扇锁住的门，唤醒本就存在的备用网络。换言之，研究无需离断两半球，仅通过精准的外周神经调控，便有望部分解除左半球对右半球的功能抑制。这直接回应并修正了斯佩里的经典判断。

根据这一假设，团队创立了“右侧近椎间孔颈 7 神经离断术（NC7）”的新术式，并开展了严谨的前瞻性多中心随机对照试验。研究成果于 2025 年发表于《英国医学杂志》，成为国际上首次报道以外科手术成功治疗失语症的里程碑式工作，为慢性脑卒中失语症患者带来了“一线希望”。

从“动”到“言”，人类探索大脑的版图再次向前推进了一步。

从机制到辅具：使“脑机协同”落地临床

“创新研究群体项目的特征就是做转化医学，从临床发现问题，在实验室研究机制、证实科学假设，然后回馈临床，造福患者。”徐文东在接受《中国科学报》采访时强调。

在“一侧大脑管双手”与大脑网络重塑理论的指导下，团队将研究触角延伸至当下科技前沿——脑机接口与医工交叉领域。

长期以来，非侵入式脑机接口在脑卒中偏瘫患者中的应用面临瓶颈：由于患侧大脑受损，脑电信号紊乱，且易与健侧手部信号混淆，难以精准提取运动意图。而徐文东团队提出的脑重塑理论，精准揭示了大脑功能区的分离与重新定位规律，为破解这一信号提取难题提供了重要理论支撑。

基于这一理论突破，团队与智能医疗企业开展深度医工交叉合作，成功研发出“神经接口驱动的手功能辅助系统”。该设备无需开颅，通过佩戴于患者前臂的表面肌电采集模块，精准捕捉屈肌与伸肌部位极其微弱的运动意图信号。当偏瘫患者产生“伸指”或“抓握”的意念

六个人，一张拼图

理念有了，成果也有了，这一系列发现来自一支跨学科的“梦之队”。血管微环境涉及基质、力学、代谢、气体信号等多个要素，血管疾病防治涉及机制、队列、药物、数据等多个维度，单靠一人难以覆盖。于是，孔炜构建起覆盖基础生物学、脂质代谢、药理学、生物信息、天然药物、临床医学等多学科交叉的研究团队，形成从靶点发现到临床转化的全链条创新体系。

孔炜围绕细胞外基质展开研究，周菁主攻血管力学，姜长涛关注肠道微生物与脂质代谢，杜军保从临床出发探索含硫气体与血管病变，叶敏从天然药物中寻找活性成分，崔庆华则从事生物信息学算法与数据库开发。

六个人方向各异，却围绕同一个科学问题——血管微环境，形成了完整的学科拼图。孔炜表示：“群体成员方向互补、多学科协同，为从血管微环境角度防治动脉粥样硬化提供了完整的学科支撑。”

在团队成员看来，创新研究群体项目为真正的交叉合作提供了平台。一方面，在创新研究群体项目支持下，团队定期举行开放式研讨会，让不同领域的专家充分交流、碰撞思维，原创思想在这里产生；另一方面，项目经费支持团队为攻克科学难题而建立一系列新方法学平台，如降解组学、力学检测和天然药物筛选平台等。

这些平台的建立不仅服务于创新研究群体项目本身的研究目标，更为团队培养了一批具备交叉视野的青年学者。项目申请时，孔炜、杜军保、叶敏已经获得青年科学基金项目（A 类）资助。项目执行中，团队另外三位成员姜长涛、崔庆华、周菁也陆续获得青年科学基金项目（A 类）资助。

在创新研究群体项目的执行中，团队并不满足于只发几篇高水平论文，而是选择了一条最艰难的路——将基础研究的发现，一路推向临床转化的终点。

发现 ADAMTS-7 和神经酰胺受体这些血脂以外的全新靶点后，转化工作迅速推进。“我们希望尽快打通从靶点发现到药物落地的‘最后一公里’。”孔炜说。目前，团队正与企业紧密合作，全力推进新药临床试验申报。

他们期待，未来有一天，那些血脂已经达标却仍反复发生心梗、中风的患者有新的治疗选择。

捕捉临床“反常”，破解大脑可塑性的“外周密码”

■本报记者 张帆

时，这套轻便的软钢结构手部外骨骼可快速识别信号并输出机械助力，辅助患者完成原本无法做到的抓取与释放动作。

今年 1 月，该技术正式获准上市。临床试验显示，佩戴该外骨骼后，患者运动功能评分提升均值达到未佩戴时的 69.29%，有望帮助众多偏瘫患者改善居家与日常生活的自理能力。

截至目前，团队开创的 CC7 及系列外周神经干预技术，已在国内推广应用超过 2 万例，全球累计救治患者约 3 万例，帮助来自中国、德国、蒙古国等国的偏瘫与失语患者重新走上了康复之路。

“从 0 到 1”：坐热“十年冷板凳”

回顾创新研究群体项目 5 年来的丰硕成果，人们常常会问徐文东：为什么你们团队总能从寻常的临床中，发现这些颠覆性的科学线索？

徐文东的回答平实却道出要义：“一切医学发展的源头是医生对患者深入骨髓的、想尽一切办法要解除其痛苦的同情心。”徐文东和团队成员始终坚持“进病房、与患者交朋友”的习惯。不管多忙，他们一定挤出时间耐心倾听患者和家属讲述那些看似琐碎的“不舒服”与“小变化”。在徐文东看来，“从 0 到 1”的突破不是设计出来的，而是藏在患者每一次微小的“反常”里。“天下大事，必作于细”。观察 1 位病人难以窥见规律，10 位也远远不够，唯有带着好奇心去观察 100 位、1000 位患者，背后的规律才会慢慢浮现。”

徐文东坦言，医学基础研究与转化医学是一条极其艰辛且出成果慢的道路，绝非靠短期刷几篇论文就能走通。从 2002 年青年科学基金项目（C 类）播下的第一颗种子，到 2015 年青年科学基金项目（A 类）的接力托举，再到创新研究群体项目长期稳定的资助机制，科学基金的支持贯穿始终。正因如此，团队才能心无旁骛地坐热“十年冷板凳”，持续挑战那些高风险、高难度的科学谜题。

“项目虽然在 2025 年顺利结题了，但我们的研究不会停下脚步。当下老龄化社会的临床需求十分迫切，我们希望继续深挖人类大脑神经可塑性的极限，探索‘改变外周、重塑中枢’的核心思路能否进一步拓展到记忆、情绪、高级认知等更多全新领域。”徐文东说。