

· 创刊 20 周年院士论坛·新技术与新理念 ·

坚持梦想 不负韶华:生长因子与创面修复三十年自主创新之路

李校堃

温州医科大学药学院 325035

通信作者:李校堃,Email:xiaokunli@wmu.edu.cn



【摘要】 自 20 世纪初发现成纤维细胞生长因子(FGF)后,研究发现其在发育、代谢调控和组织再生等方面均发挥着重要作用。FGF 治疗可成为创面修复重要的疗法之一,然而在其成药过程中却遭遇了重大技术瓶颈。自 1992 年开始,笔者团队不断突破 FGF 成药技术瓶颈,成功开发多个一类新药及医疗器械。与此同时还深入研究 FGF 的代谢调控网络及信号转导机制,努力开发 FGF 新药,造福广大患者。

【关键词】 成纤维细胞生长因子; 创面修复; 代谢调控

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200305-00125

Seizing the day and living it to the full: thirty years' independent innovation of growth factors and wound repair

Li Xiaokun

School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Corresponding author: Li Xiaokun, Email: xiaokunli @ wmu.edu.cn

【Abstract】 Since the discovery of fibroblast growth factor (FGF) in the early 20th century, the multiple regulatory function of FGF has been found in development, metabolic regulation and tissue regeneration. Although FGF has the potential in wound healing of clinical practice, several technical bottlenecks occurred in the development of FGF drugs. Since 1992, our team has had many technical breakthroughs and developed some class I new drugs of FGF and medical device. At the same time, we further investigated the network of metabolic regulation and signal transduction of FGF. All the efforts were for the purpose of the development of FGF new drugs and bringing benefit to patients.

【Key words】 Fibroblast growth factors; Wound repair; Metabolic regulation

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200305-00125

早在 20 世纪 30 年代末 40 年代初 Trowell 和 Hoffman 等在研究垂体激素的时候,发现垂体提取液能够刺激小鼠 Fb 分裂增殖,经用已知的各种垂体激素实验,均无此作用,说明垂体提取液中存在着一种新的物质,由于其能够刺激 Fb 增殖,故称之为 FGF^[1]。随后的研究表明,FGF 也可以刺激中胚层和神经外胚层来源细胞如角膜内皮细胞、血管内皮

细胞、上皮细胞等生长,因而对血管生成、肢体发育、伤口愈合起促进作用。近来发现 FGF 对神经系统、代谢系统、骨骼系统等都有重要调控作用,实际上是一种对多种细胞具有增殖和分化调控的活性多肽,目前已陆续发现具有类似结构和功能的 23 个成员,组成了 FGF 家族。

1 年少追梦,踏歌而行

20 世纪 80 年代以来,生物技术特别是基因工程技术迅猛发展,不仅给生物制药业本身带来了革命性的突破,也给相关或相邻学科与产业带来了变革的契机。1989 年,在地处改革开放窗口的广州,暨南大学林剑教授从美国留学归来率先进行了 FGF 的研制开发。1992 年,28 岁的我怀揣梦想南下广州,加入导师林剑教授的科研团队,并很快成为项目的核心骨干。从 FGF 被发现以来,长达 50 多年的时间内没有成药,主要是因为 FGF 结构与功能十分复杂,成药遇到重大技术瓶颈,表达量低、活性低、稳定性差是 FGF 成药需翻越的三座大山。早期获得 FGF 通过动物组织提取,需上万头牛才能提取 1 g,因高昂的成本无法用于临床应用,我们通过基因工程与分子修饰技术实现了突破。通过分子伴侣技术实现了从活性低的包涵体表达达到高活性的可溶性表达;蛋白生产周期从 14 d 缩短为 2 d,产率提高了 7 倍。通过对结构的研究,发现了 FGF 可与长链肝素修饰物特异性结合的特性,开发了新型亲和层析系统,蛋白纯度超过 99%,完全满足了产业化的需求。基于亲疏水基团分布的特征,通过高通量筛选获得了 FGF 蛋白稳态体系,为后续多种制剂开发奠定了基础。1996 年 1 月,团队获得了卫生部颁发的重组牛源 FGF2 一类新药证书,这是世界上第 1 个 FGF 新药,主要适应证为烧创伤。

由于牛源的碱性 FGF 即 FGF2 和人源的 FGF2 在氨基酸序列方面存在差异,我们又进一步开发了全人源化的 FGF2 新药。其间由付小兵院士领导的

解放军总医院第三〇四医院(现解放军总医院第四医学中心)创伤修复重点实验室作为牵头单位,在 34 家医院开展了 FGF2 药物的多中心临床应用研究,试验结果先后发表于国内专业杂志和国外《柳叶刀》^[2-4]。试验涉及的 1 000 余例患者不同深度烧伤和手术供皮区等急性创面,采用 FGF2($150 \text{ AU} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)处理;另有 800 余例患者创面作对照组。结果显示,FGF2 能显著加速浅Ⅱ度和深Ⅱ度烧伤创面中肉芽组织的形成和创面再上皮化,同时还可加速烧伤患者供皮区创面的愈合。病理结果证实,FGF2 促进愈合一方面是显著增加了肉芽组织中毛细血管数量,另一方面是提高了上皮化的表皮细胞增殖速率。2002 年,“重组人碱性成纤维细胞生长因子”获得上市批准,成为国际上第 1 个人源化的 FGF 新药,适应证为各类复杂创面。

临床应用表明,FGF 新药改变了在创伤修复过程中以抗感染为主的传统治疗方式,为创伤修复和组织再生提供了安全有效的主动修复和功能修复治疗新手段。FGF2 药物的临床应用已写入《外科学》等临床医学本科教材,Springer 出版的《Wound Healing and Ulcers of the Skin Diagnosis and Therapy-The Practical Approach》和 Wiley 出版的《The Foot in Diabetes》将 FGF 列为临床医师指导用药。重组人 FGF2 被国际创伤愈合学会(Wound Healing Society)写入《急性创伤愈合治疗指南》,并列入国防战备用药及国家医保药物目录^[5]。

2 弱冠风华,筚路蓝缕

随着经济社会的发展,创伤谱也发生了相应的变化,糖尿病发病率越来越高,引发的糖尿病足也越来越多,社会老龄化引起的各类老年创伤如脉管炎等也日益剧增。通过研究,我们发现 FGF 家族的酸性 FGF 即 FGF1 具有一定的抗氧化作用,又开发了 FGF1 国家一类新药。2006 年的最后一天,“重组人酸性成纤维细胞生长因子”基因工程一类新药获得国家食品药品监督管理局新药证书,主要适应证为糖尿病足等慢性难愈性溃疡,成为国际上第 1 个酸性 FGF 药物。

接下来的几年,FGF 的发展遇到了瓶颈。因为基础研究的落后,FGF 结构和功能机制尚不够清楚。作为促 Fb 增殖的生长因子,FGF 上市后临床应用的潜在致肿瘤安全风险也受到质疑。几个上市药物的应用推广受到限制,甚至团队内部也有一部分人对 FGF 未来前景充满悲观,有的选择放弃和离开。在

这种情况下,我们决定进一步加强 FGF 基础研究,主要在 FGF 的结构与功能、细胞效应与分子调控机制、临床应用适应证与安全性以及相关材料制剂等方面进行深入探索。国内,我们在吉林农业大学、吉林大学开展了 FGF 在植物表达系统、动物表达系统等生物反应器蛋白表达以及 FGF 的病理和生理学机制研究;与国际上著名的哈佛大学、纽约大学、得克萨斯农工大学和路易斯维尔大学的 FGF 研究小组合作,共同对 FGF 及其受体(FGFR)的作用方式结构解析及对 FGF 与糖尿病心肌病损伤修复的作用机制、FGF 与肿瘤、FGF 与代谢和 FGF 与信号转导等研究方向展开了全面深入的探索。又经过近 10 年的不懈努力,FGF 基础研究工作得到夯实,主要功能特征和机制也越来越清晰,进一步促进了 FGF 在创新药物开发和应用方面的长足进展。

我们发现 FGF2 可显著抑制瘢痕形成^[6];可改善局部微环境,促进 Fb 的迁移^[7]有利于创面闭合,促进黑色素细胞迁移^[8]有利于减少色素沉积。还发现多种 FGF 能显著促进毛囊增生,可用于脱发的治疗^[9];证实 FGF2 可促进创面微血管新生,上调内源性 VEGF 表达,促进创面修复^[10]。由此我们较系统地阐明了生长因子对于创面皮肤的“功能”愈合机制,为 FGF 的进一步临床应用提供了重要的理论指导。

由于生长因子半衰期较短,如何延长 FGF 的半衰期、保持其活性是重要的科学问题。通过对多种载药材料进行筛选,我们在国际上首次成功研制出适用于如瘘道、褥疮和子宫糜烂等的重组人 FGF2 与胶原复合活性材料,该材料成为我国第 1 个上市的载药医疗器械。率先建立了该生物材料的生产工艺及活性标准,建立了特殊冻干曲线下的海绵状成型技术。该材料入选国家商务部对外国际援助目录和全军战储目录,是国防及军事救急配制品,成为我国具有自主知识产权的重要战略军需产品。

2008 年我们立项了拥有自主知识产权的第 2 代 FGF 新型温敏凝胶剂,用于治疗糖尿病引起的慢性溃疡。该药获得科技部国家重大新药创制立项的支持,并于 2009 年取得国家发明专利证书。由本团队开发的 FGF7 冻干粉注射制剂作为治疗肿瘤化疗引起的黏膜溃疡创新药物也已进入Ⅱ期临床研究。由四川大学华西医院完成的 I 期临床研究报告表明,治疗组应用 FGF7(剂量为 $40 \sim 60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 3 d,其促进右侧颊黏膜溃疡的修复效果显著优于安慰剂治疗组;应用 1 周就能基本修复损伤的黏膜溃

疡,而且在该剂量下患者的耐受性好、安全性强。FGF10 冻干粉外用制剂、角膜溃疡修复制剂已分别进入临床Ⅲ期、Ⅰ期研究阶段,FGF10 冻干粉外用制剂Ⅱb 期临床研究结果表明 FGF10 促进烧伤创口愈合有效、安全。正是随着 FGF 家族系列新理论的揭示和新成员的应用,FGF 药物研发进入了一个新的黄金发展期。

3 三十而立,春华秋实

在 FGF 方向上坚持不懈多年努力,终于取得了突破性进展。在开展 FGF 对糖尿病足等慢性创面的治疗同时,我们对该类患者的血样进行了分析,发现 FGF 与糖代谢有关,糖尿病患者血清中 FGF21 的含量显著上调。我们以 2 型糖尿病为模型,结果发现 FGF21 以脂肪组织为靶标,激活磷脂酶 C γ -过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ)通路,促进脂联素分泌,进而发挥胰岛素增敏作用,其成果发表于 2013 年的《Cell Metabolism》^[11]。我们进一步以动脉粥样硬化为模型,率先发现 FGF21 对脂代谢也有重要调控作用,同时阐明其调控脂代谢的药理机制,研究结果发表在《Circulation》^[12]。该系列研究不仅明确了 FGF21 对糖脂代谢的调控机制,而且对于开发治疗肥胖、糖尿病的药物有重要意义(2018 年《Cell Metabolism》)^[13]。FGF21 通过调控脂联素的表达分泌来发挥其降血糖、调节脂质代谢和增加胰岛素敏感性等生物功能的理论被《Cell Metabolism》评选为十年代谢领域十大新发现之一。此外,《Nature Review》也对此进行了专题评论,认为有关 FGF21 代谢调控网络的阐明为开发新型糖尿病治疗药物提供了重要的理论依据。以上研究明晰了 FGF 通过胞内 PPAR γ 和脂联素等分子发挥糖脂代谢调控的功能,但 FGF 如何与细胞膜结合起始信号转导、如何启动膜内信号级联过程,仍是 FGF 蛋白质机器网络的重大科学问题。历时 6 年攻关,我们最终获得了高纯度单体及复合物,成功获得几种目标结晶。经过结构与功能分析,终于解开 FGF 与受体结合的膜外启动机制,即 FGF、受体、肝素与 Klotho 形成四元复合物形式,研究结果发表在《Nature》^[14]。四元复合物启动后的信号级联过程也是了解药物机制的重要源头科学问题,我们在《Molecular Cell》发表的文章首次揭示了 FGFR 与下游底物磷酸化的模式,发现并确证了 FGF 二步激活的模式,改变了过去学术界一直认为的“同步激活模式”观点^[15]。

由于我们多年针对创伤修复组织再生进行大量的实验研究,并研制出一批可产业化的技术产品,我们团队与解放军总医院付小兵院士团队联合获得国家科技进步一等奖。该获奖项目是我国创伤医学领域与药学医疗器械、材料学等多学科交叉的系列成果,体现了我国在创伤修复、慢性病及老年病领域国际领先的救治及研究水平。

4 不忘初心,放眼未来

4.1 FGF 新剂型、新材料与新用途

已有研究表明生长因子参与调控创伤修复的全过程,其中酸性 FGF 即 FGF1 和碱性 FGF 即 FGF2 对创伤修复有促进作用已得到充分证实,尽管 FGF2 较 FGF1 有相对更强的促增殖活性,但生物材料结合不同生长因子对创面愈合效果可能不同。我们的研究发现,利用肝素泊洛沙姆材料(HP)结合 FGF1 或 FGF2,均可促进小鼠皮肤全层切除创面模型的组织修复与再生,但是相比于 HP-FGF2,HP-FGF1 具有更加显著的修复效果,我们认为其可能与不同生长因子本身带的电荷不同,导致了生长因子与材料结合的程度不同,进而影响了材料对生长因子的释放和促修复效果有关。进一步研究发现 HP-FGF1 能够更加高效地控制释放生长因子,从而促进细胞增殖、肉芽组织形成、胶原沉积和再上皮化发生,并加速血管生成,缩短创面愈合时间;而 HP-FGF2 控释差,其创面愈合效果弱于 HP-FGF1^[16]。该项研究对于开发结合生长因子的生物材料或医疗器械有较重要的参考价值。

2018 年,我们开发的治疗类生物制品一类新药“重组人角质细胞生长因子 2(FGF10)滴眼液”获得国家食品药品监督管理局核准签发的《药物临床试验批件》,该药物用于角膜手术及糖尿病溃疡性角膜损伤治疗。角膜损伤是眼科临床的常见病和多发病,FGF10 加速角膜损伤愈合,抑制角膜新生血管形成、减少角膜损伤修复后的瘢痕,有效提高角膜透明度^[17]。我们团队 2014 年转让安徽鑫华坤生物工程有限公司的“重组人酸性成纤维细胞生长因子凝胶”新药,2018 年 6 月顺利获得国家食品药品监督管理局核准签发的《药物临床试验批件》。FGF1 蛋白在凝胶等高水分状态下容易聚集失活,限制了 FGF1 蛋白在临床上的应用。团队经过大量试验,成功制备以高分子材料卡波姆 940 和人血白蛋白等保护剂组成的高稳定性 FGF1 水凝胶,克服 FGF1 水凝胶稳定性不足的问题,该水凝胶在 4 ℃ 可以稳定保

存 24 个月。临床应用证实,FGF1 水凝胶可以有效降低糖尿病溃疡患者截肢率(降幅达 35%),减少患者医疗费用(降幅达 50%),缩短治疗时间(降幅达 40%),使临床用药更加方便快捷,造福广大糖尿病溃疡患者。

4.2 FGF 促进创面愈合与调控细胞代谢作用的对立统一

FGF 家族是存在于各种细胞和组织系统的多效性信号分子。除 4 种 FGF 外,根据其独特的功能和生物学效应可分为有丝分裂型和代谢型,有丝分裂型调节细胞增殖、代谢型调节能量代谢,这 2 类 FGF 都通过同一类型的跨膜受体酪氨酸激酶包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 以及它们的突变体^[18-20]发挥生理学作用。在生理学上,这 2 类由 FGF 驱动的 2 种调节活动似乎在空间和时间上是分离的。一方面,促进创面愈合的有丝分裂型 FGF 在生理水平上似乎不能向包括代谢组织在内的其他组织移动,以促进细胞代谢,因为分泌后的细胞因子必须通过与 ECM 硫酸肝素的亲和介导。另一方面,由于缺乏关键的跨膜辅助共受体,代谢型 FGF 在非代谢性组织或细胞中循环,对通过增殖发挥组织重塑作用的细胞不起作用。从进化的观点来看,尽管这 2 类 FGF 在功能上彼此平行,并通过不同的细胞内机制驱动差异效应^[21],但正如我们在之前总结的那样,它们注定要达到一个共同的目标,即调控每个细胞/组织系统和整个有机体的生存与内环境平衡。因此,FGF 促进创面愈合的作用机制必定跟促进细胞代谢的作用机制通过某种途径联系在一起,达到统一,这将是我们未来研究探索的方向之一。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

志谢 感谢团队成员马吉胜、肖健、林丽、王德仲、龚方华等在本文成文过程中的资料整理,感谢团队所有成员在整个生长因子研发历程中做出的重要贡献,涌现了一批杰出、优秀、万人领军人才,为我国生长因子药物研发领域在国际上处于领先地位做出巨大的努力

参考文献

- [1] 林剑. DNA 重组碱性成纤维细胞生长因子的研究与开发 [J]. 生物工程进展, 1992, 12(6):5-8. DOI: 10.13523/j.cb.19920602.
- [2] Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns [J]. Lancet, 1998, 352(9141): 1661-1664. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01260-4.
- [3] Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Recombinant bovine basic fibroblast growth factor accelerates wound healing in patients with burns, donor sites and chronic dermal ulcers [J]. Chin Med J (Engl), 2000, 113(4):367-371.
- [4] Fu X, Shen Z, Guo Z, et al. Healing of chronic cutaneous wounds by topical treatment with basic fibroblast growth factor [J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(3):331-335.
- [5] 中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会. 皮肤创面外用生长因子的临床指南 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(12): 721-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.12.001.
- [6] Shi HX, Lin C, Lin BB, et al. The anti-scar effects of basic fibroblast growth factor on the wound repair in vitro and in vivo [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e59966. DOI: 10.1371/journal.pone.0059966.
- [7] Shi H, Cheng Y, Ye J, et al. bFGF promotes the migration of human dermal fibroblasts under diabetic conditions through reactive oxygen species production via the PI3K/Akt-Rac1-JNK pathways [J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(7):845-859. DOI: 10.7150/ijbs.11921.
- [8] Shi H, Lin B, Huang Y, et al. Basic fibroblast growth factor promotes melanocyte migration via activating PI3K/Akt-Rac1-FAK-JNK and ERK signaling pathways [J]. IUBMB Life, 2016, 68(9): 735-747. DOI: 10.1002/iub.1531.
- [9] Zhao HY, Wu J, Zhu JJ, et al. Research advances in tissue engineering materials for sustained release of growth factors [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:808202. DOI: 10.1155/2015/808202.
- [10] Wu J, Ye J, Zhu J, et al. Heparin-based coacervate of FGF2 improves dermal regeneration by asserting a synergistic role with cell proliferation and endogenous facilitated VEGF for cutaneous wound healing [J]. Biomacromolecules, 2016, 17(6):2168-2177. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00398.
- [11] Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice [J]. Cell Metab, 2013, 17(5):779-789. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.005.
- [12] Lin Z, Pan X, Wu F, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice [J]. Circulation, 2015, 131(21):1861-1871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015308.
- [13] Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction by activation of ACE2/angiotensin-(1-7) axis in mice [J]. Cell Metab, 2018, 27(6):1323-1337.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.002.
- [14] Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling [J]. Nature, 2018, 553(7689):461-466. DOI: 10.1038/nature25451.
- [15] Huang Z, Marsiglia WM, Basu Roy U, et al. Two FGF receptor kinase molecules act in concert to recruit and transphosphorylate phospholipase Cy [J]. Mol Cell, 2016, 61(1):98-110. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.11.010.
- [16] Wu J, Zhu J, He C, et al. Comparative study of heparin-poloxamer hydrogel modified bFGF and aFGF for in vivo wound healing efficiency [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(29): 18710-18721. DOI: 10.1021/acsami.6b06047.
- [17] Cai J, Dou G, Zheng L, et al. Pharmacokinetics of topically applied recombinant human keratinocyte growth factor-2 in alkali-burned and intact rabbit eye [J]. Exp Eye Res, 2015, 136:93-99. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.006.
- [18] Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(1):51-69. DOI: 10.1038/nrd.2015.9.
- [19] Luo Y, Ye S, Chen X, et al. Rush to the fire: FGF21 extinguishes metabolic stress, metaflammation and tissue damage [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38:59-65. DOI: 10.1016/j.cytofr.2017.08.001.

- [20] McKeehan WL, Wang F, Kan M. The heparan sulfate-fibroblast growth factor family: diversity of structure and function [J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1998, 59: 135-176. DOI: 10.1016/s0079-6603(08)61031-4.
- [21] Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families [J]. *Trends Genet*, 2004, 20(11): 563-569. DOI: 10.1016/j.tig.2004.08.007.

(收稿日期:2020-03-05)

作者简介

李校堃,现任温州医科大学校长,中国工程院院士,微生物与生物技术药学专家。主要聚焦以生长因子为代表的蛋白质药物基础理论研究与新药研发,尤其是成纤维细胞生长因子(FGF)家族蛋白的功能、系统理论与新药研究。在国际上率先开发出多种促组织再生修复的一类新药和三类载药医疗器械,广泛应用于烧伤、难愈性溃疡、重大灾害性创伤和国防战伤救治;发现并系统阐明了 FGF 家族蛋白与代

谢疾病相关机制,提出“生长因子代谢轴”理论假说,为相关代谢疾病的诊治提供了新思路,为生长因子治疗代谢病的新药研发奠定了重要基础。在《Nature》《Cell Metabolism》《Molecular Cell》《Circulation》等发表论文 200 余篇。曾获国家技术发明二等奖、国家科技进步二等奖、教育部自然一等奖、何梁何利科学与技术进步奖、谈家桢生命科学奖、光华工程科技奖和转化医学突出贡献奖等重要奖项。

本文引用格式

李校堃. 坚持梦想 不负韶华: 生长因子与创面修复 三十年自主创新之路 [J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(3): 161-165. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200305-00125.

Li XK. Seizing the day and living it to the full: thirty years' independent innovation of growth factors and wound repair [J]. Chin J Burns, 2020, 36(3): 161-165. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200305-00125.

《中华烧伤杂志》第五届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏拼音排序)

巴 特	贲道锋	卞徽宁	蔡 晨	曹永倩	查天建	陈 辉	陈 婧	陈铭锐	陈晓东
陈忠勇	程君涛	程 勇	迟云飞	储国平	丁国兵	丁若虹	段红杰	段 鹏	樊东力
冯 光	付忠华	傅跃先	郭毅斌	韩兆峰	侯春胜	胡德林	胡炯宇	胡晓骅	胡晓燕
黄红军	黄 沙	纪世召	贾晓明	贾学峰	江 华	姜笃银	姜丽萍	黎 宁	李东杰
李栋梁	李 峰	李晓东	李晓鲁	李永林	李永勤	李跃军	梁 钢	梁鹏飞	梁尊鸿
林 源	林 才	林国安	刘德伍	刘宏伟	刘 军	刘淑华	刘文军	刘 勇	吕大伦
吕开阳	马 兵	马思远	宁方刚	牛轶雯	欧阳军	乔 亮	邱学文	曲 滨	沈运彪
石继红	宋华培	苏海涛	孙 勇	孙 瑜	覃凤均	谭江琳	唐修俊	陶 克	滕 苗
田宝祥	田社民	汪 虹	王德运	王光毅	王洪涛	王良喜	王献珍	王新刚	王 杨
王志永	邬佳敏	吴 红	吴继炎	吴巍巍	吴祖煌	向 飞	向 军	谢举临	谢松涛
许顺江	许喜生	许学文	薛 斌	杨建民	杨 磊	杨敏烈	杨仁刚	姚 明	姚兴伟
叶祥柏	易 南	尹会男	于东宁	于 蓉	于 冶	岳丽青	翟红军	张 兵	张 博
张 诚	张东霞	张红艳	张玲娟	张庆红	张 涛	张彦琦	张 寅	张元海	张 志
赵洪良	赵 全	赵 雄	赵永健	郑东风	郑健生	郑 军	周金武	周俊峰	周慨武
周 琴	周万芳	朱 峰	朱维平	邹立津	邹晓防				