

·综述·

酸性成纤维细胞生长因子在促进创面愈合中的作用研究进展

王洪涛 韩军涛 胡大海

空军军医大学第一附属医院全军烧伤中心, 烧伤与皮肤外科, 西安 710032

通信作者: 王洪涛, Email: wanght@fmmu.edu.cn

【摘要】 酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)是成纤维细胞生长因子(FGF)家族成员之一,具有广泛地促进胚胎发育、创面愈合、血管再生、神经损伤修复,以及调控免疫代谢的作用。创面愈合包含了炎症反应、新生血管形成、修复细胞的增殖与迁移、胶原等ECM的沉积等病理生理过程。该文在查阅近年来相关文献的基础上,围绕aFGF在传导生物信号、调节细胞生长、参与组织修复中的作用及相关机制研究进展进行综述,并从临床药代动力学和安全性角度,对aFGF的当前研究热点和未来临床应用方向进行展望。

【关键词】 成纤维细胞生长因子1; 炎症; 药物释放系统; 皮肤; 新生血管化,生理性; 创面修复

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971835); 上海王正国创伤医学发展基金会生长因子复兴计划(SZYZ-TR-07)

Research advances on the role of acid fibroblast growth factor in promotion of wound healing

Wang Hongtao, Han Juntao, Hu Dahai

Department of Burns and Cutaneous Surgery, Burn Center of PLA, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Hongtao, Email: wanght@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Acid fibroblast growth factor (aFGF) is a member of fibroblast growth factors (FGF) family, widely promoting embryonic development, wound healing, vascular regeneration, nerve injury repair, as well as regulating immune metabolism. Many pathophysiological processes, such as inflammation, neovascularization, proliferation and migration of repair cells, and deposition of collagen and other extracellular matrix are involved in the process of wound healing. Based on the relevant literature in recent years, this article mainly reviews the research progresses on the roles and mechanism of aFGF in biological signal transduction, regulation of cell growth, and

involvement in tissue repair, and discusses the current research hot spots as well as the prospective future direction of clinical applications of aFGF in the aspect of clinical pharmacokinetics and safety.

【Key words】 Fibroblast growth factor 1; Inflammation; Drug delivery systems; Skin; Neovascularization, physiologic; Wound repair

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81971835); Shanghai Wang Zhengguo Foundation for Traumatic Medicine Growth Factor Rejuvenation Plan (SZYZ-TR-07)

酸性FGF(aFGF)是FGF家族1号成员,也称作FGF-1,具有广泛地促进中胚层及外胚层来源细胞有丝分裂的作用,可促进KC、Fb、血管内皮细胞(VEC)等的增殖和迁移,调控胶原和ECM的代谢,促进组织修复与再生。aFGF在天然组织中含量很低,2006年,李校堃院士带领的课题组开发了重组人aFGF(rh-aFGF)国家一类新药艾夫吉夫,该药为国际上第1个aFGF药物^[1]。随后在临床中,rh-aFGF被广泛应用于促进急、慢性创面的治疗,取得了明显效果。近年来,关于aFGF一些新的作用机制和适应证不断被研究和观察到,本文通过文献复习,回顾分析aFGF参与创面愈合过程中的作用及机制研究进展,并从药代动力学和安全性方面,对aFGF当前研究热点和临床应用前景进行总结和展望。

1 aFGF作用机制

FGF家族是一组多功能肝素结合蛋白,目前已知由23个成员组成。FGF受体(FGFR)属于酪氨酸激酶家族成员,具有自身酪氨酸磷酸化活性,目前已知存在4种类型的FGFR,即FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4。FGF与其受体结合后可促进靶细胞有丝分裂,从而调控细胞生长、迁移和分化^[2]。碱性FGF(bFGF)和aFGF是FGF家族中发现最早,研究最为深入,临床应用最广泛的2个生长因子,两者均具有

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210811-00276

本文引用格式: 王洪涛, 韩军涛, 胡大海. 酸性成纤维细胞生长因子在促进创面愈合中的作用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(9): 859-863. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210811-00276.

Wang HT, Han JT, Hu DH. Research advances on the role of acid fibroblast growth factor in promotion of wound healing[J].

Chin J Burns Wounds, 2022, 38(9): 859-863. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210811-00276.



广泛的生物学效应并可参与胚胎发育、组织损伤与修复、神经保护、血管发生、氧化应激和炎症反应,以及胰岛素抵抗等生理病理过程^[3]。与 bFGF 相比, aFGF 等电点更低,在酸性创面生物学环境中与受体蛋白具有更高的亲和力,因而在促进创面愈合作用方面,能够发挥更大优势^[4]。

aFGF 由 154 个氨基酸构成,分子量为 17×10^3 ,具有 3 个结合区域,分别为肝素结合区域、受体结合区域、核转位区域。其中,受体结合区域可以与全部 4 种 FGFR 相结合,因此,能够发挥更广泛的生物学效应。与其他生长因子作用方式不同, aFGF 与其受体结合后,可以穿过细胞膜进入细胞质,并进一步穿过核膜进入细胞核^[5],在转录水平调控相关蛋白分子的表达。aFGF 与其受体结合后,蛋白激酶 C 被磷酸化, aFGF 与受体在核定位序列的调控下结合并进行核转位,进一步通过影响 RNA 聚合酶,加强核蛋白体基因的转录,激活下游 MAPK、p38、胞外信号调节激酶 1/2 等信号通路^[6],以加速细胞 G0-G1 及 G1-S 期的转换,促进细胞的分裂与增殖。aFGF 进入细胞核往往发生在细胞增殖 G1 期,因此,在缺血缺氧、氧化应激损伤等条件下,能够发挥更大作用^[7]。

2 aFGF 促进创面愈合

创面愈合包含炎症细胞趋化与炎症因子浸润,修复细胞增殖、迁移与分化,新生血管形成,以及 ECM 沉积、降解、重塑等复杂的病理生理过程,这些过程相互交错,共同调控创面组织修复。现有研究证实, aFGF 通过调控炎症反应、修复细胞增殖与迁移、形成新生血管等多个方面调控创面愈合与组织重塑。

2.1 aFGF 促进创面愈合和修复细胞的增殖和迁移

既往研究显示,人皮肤损伤后 12 h,内源性 aFGF 表达增高,伤后 48 h 达到高峰,伤后 4 d 表达逐渐下降;与急性创面相比,慢性难愈创面中 aFGF 表达显著降低^[8],因此, aFGF 可能参与了创伤愈合过程,临床上有望应用外源性 aFGF 加速创面愈合。21 世纪初,我国学者在小型猪背部全层皮肤缺损创面模型的研究中观察到, rh-aFGF 能够明显加速创面愈合^[9],并在国际上最早将 rh-aFGF 药物应用于临床。Ma 等^[10]报道了一项由海军军医大学第一附属医院牵头、国内多家医院参与的多中心随机对照双盲研究,以验证 rh-aFGF 对患者深 II 度烧伤创面或者供皮区创面的作用,结果显示,与阴性对照组(不含 rh-aFGF 的稀释液)相比, rh-aFGF 组患者的烧伤创面和供皮区创面愈合率增高、愈合速度明显增快。而另一项多中心随机对照临床研究结果显示,与不含 aFGF 对照组相比, aFGF 能明显加速深 II 度烧伤创面愈合,提高创面愈合速度和愈合率^[6]。在应用 aFGF、EGF、aFGF+EGF 或无生长因子对照治疗糖尿病足溃疡患者的临床试验中观察到, EGF+aFGF 联合使用组患者的创面愈合速度明显快于其他 3 组, EGF 和 aFGF 单独使用组间创面愈合速度无明显差异,但均快于无生长因子对照组^[11]。近年来,有学者观察了超脉冲二氧化碳激光治疗色素痣后即刻外用 rh-aFGF 的临

床治疗效果,结果显示,与生理盐水对照组相比, rh-aFGF 能明显加快激光术后创面愈合,减少色素沉着及凹陷性瘢痕形成^[12]。但目前,国际上应用 rh-aFGF 治疗急慢性创面的临床研究相对较少,内源性 aFGF 在创面愈合过程中的作用及具体机制仍不完全清楚。

研究表明, aFGF 可通过促进人体损伤皮肤组织分泌 TGF- β 和增殖细胞核抗原,促进 Fb 向创面趋化、聚集、增殖和向肌 Fb 的分化,从而促进伤口收缩活动和糖蛋白、蛋白多糖和胶原等 ECM 的沉积,进而促进肉芽组织的形成^[13]。aFGF 也具有明确的促进 KC 有丝分裂作用, aFGF 能够促进 KC 分泌 EGF 和增殖,加速 KC 的迁移和向创面趋化^[3],从而加速愈合后期创面的上皮化。另外,近年研究显示, aFGF 能够促进骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、表皮干细胞等向创面迁移和趋化,这些具有多项分化潜能的干细胞不仅可以定向分化为修复细胞,而且可以通过旁分泌功能,促进创面愈合^[4]。

2.2 aFGF 促进创面新生血管的形成

目前认为, aFGF 是潜在的促血管生成因子,可作为 VEC 和血管间质细胞的促有丝分裂原,直接作用于 VEC、血管壁周细胞和血管平滑肌细胞,促进血管基底膜的降解,加速 VEC 的增殖和迁移,进而形成管状结构,最终促进新的毛细血管生成和成熟。临床研究表明, aFGF 能够促进创面愈合,同时增加新生血管密度,改善创面局部缺血缺氧情况。将 rh-aFGF 经皮下注入后肢缺血的小鼠模型后观察到,缺血部位侧支血管的形成增加,且建立了新的侧支循环,进而明显改善缺血状态^[14]。在氧化应激等因素造成血管损伤后, VEC 和血管平滑肌细胞中 aFGF 表达明显增高、NOS 激活、毛细血管通透性增加、血管舒张及血管痉挛缓解,这些变化均可促进血浆外渗,成为血管新生的临时 ECM,利于血管生成^[8];磷脂酰肌醇 3-激酶/分子蛋白激酶/糖原合酶激酶-3 β 信号通路被激活可调节细胞自噬、抑制 VEC 凋亡、促进血管的修复与新生血管形成^[15],因而,控制血管壁中 aFGF 的表达,可以用于调节新生血管的形成。Cheng 等^[16]制作了大鼠大脑中动脉闭塞模型,并用 aFGF 鼻腔给药进行治疗,通过应用含异硫氰酸荧光素标记的葡聚糖灌注血管进行定量分析显示, aFGF 可促进大鼠脑缺血边界区域的血管显著增多,证实 aFGF 可促进局灶性脑缺血后血管的生成。有学者在大鼠超长任意皮瓣移植模型研究中观察到,与生理盐水对照组相比,局部注射 aFGF 的实验组皮瓣成活率、成活面积、血管密度均明显增高^[17]。但也有研究者在相似动物模型研究中观察到,局部注射 aFGF 实验组皮瓣坏死面积和血管密度与生理盐水对照组无明显区别^[18]。笔者分析文献[17]与文献[18]结果差异的原因,可能为注射剂量、注射间隔时间、注射部位等因素是决定 aFGF 是否发挥作用的关键,尤其皮瓣受区筋膜注射或者供区皮瓣远端 1/3 皮下注射效果均优于皮瓣近端注射,可能在缺血缺氧及氧化应激条件下, aFGF 发挥了更大的作用,能够协同其他促血管生成因子,如血管生成素等,共同促进新生血管的生成。

近年来,间充质干细胞由于具有多向分化潜能和旁分泌功能,在创面愈合与新生血管中的作用日益受到重视。间充质干细胞不仅可以定向诱导分化为VEC、血管壁周细胞等新生血管组成细胞,而且可以通过自分泌和旁分泌各类生长因子、免疫调控因子、外泌体等,促进VEC的增殖和迁移^[19],aFGF在其中可能发挥重要作用。目前研究表明,在缺血、缺氧等应激条件下,aFGF不仅可以促进间充质干细胞向创面迁移和趋化,而且可以促进骨髓间充质干细胞^[20]、脂肪间充质干细胞^[21]向VEC分化,参与新生血管的形成。通过体外培养转染aFGF的脂肪间充质干细胞,并收集培养上清液,作为条件培养基处理体外培养的3T3细胞和VEC,观察到,与应用常规培养基的对照组相比,实验组处理能明显促进3T3细胞和VEC增殖和迁移,进一步促进新生血管的形成^[22]。目前研究显示,干细胞分泌的缺氧诱导因子- α 能够促进微VEC中aFGF的表达,并与VEGF、bFGF等共同促进新生血管的形成^[23]。

2.3 aFGF调控创面局部炎症反应

炎症反应对创面愈合的调控是一把双刃剑,早期炎症反应可以清除病原菌等有害物质,释放细胞因子趋化修复细胞,利于创面愈合;而持续过度炎症反应或炎症反应紊乱则是导致慢性创面难愈的主要原因。近年来研究显示,aFGF参与了炎症反应的调控,特别是胰岛素抵抗与氧化应激损伤等。陆超等^[24]将rh-aFGF-泊洛沙姆温敏凝胶与Rg3-卡波姆水凝胶应用于大鼠II度烫伤创面,结果显示,与使用不含rh-aFGF的基质凝胶对照组相比,加载rh-aFGF的2种凝胶的实验组在创面愈合面积、愈合率上均明显优于对照组;同时观察到,实验组创面中IL-6等促炎因子的表达明显下降,IL-10等抑炎因子的表达明显增高。在糖尿病溃疡小鼠模型研究中,aFGF可以有效抑制高血糖造成的氧化应激损伤,抑制巨噬细胞等炎症细胞的趋化和炎症因子的产生,减少炎症因子的释放和浸润,促进创面愈合^[25]。进一步研究显示,aFGF可通过Wnt/ β -连环蛋白、磷脂酰肌醇3-激酶/分子蛋白激酶、MAPK/胞外信号调节激酶、核因子活化B细胞 κ 轻链增强子和c-Jun等信号通路抑制炎症反应,从而抑制高血糖对VEC、巨噬细胞、Fb等造成的氧化应激损伤,有效纠正血糖水平的异常增高^[26-27]。在糖尿病小鼠模型研究中观察到,高血糖可造成神经细胞中aFGF表达下降,通过外源性注射aFGF,可以抑制氧化应激损伤,减少施万细胞的凋亡和神经脱髓鞘,促进损伤神经的修复^[28]。

炎症反应参与了胶原和ECM代谢,在创面愈合后组织重构及器官纤维化发生发展中发挥重要作用。近来有研究显示,aFGF参与炎症反应调控的同时,也参与了器官纤维化形成。与皮肤损伤愈合后不同,口腔黏膜损伤愈合后极少产生瘢痕。Bucur等^[29]比较了愈合后人口腔黏膜和瘢痕愈合皮肤的基因表达差异,结果显示,aFGF在口腔黏膜上皮细胞和巨噬细胞中呈阳性表达,而在瘢痕的巨噬细胞中呈阴性表达,证实aFGF可能抑制瘢痕形成。通过腺病毒过表达aFGF和TGF- β ,并转染Fb,结果观察到过表达的TGF- β 可促进Fb表

达胶原和 α 平滑肌肌动蛋白等ECM,而过表达aFGF可以抑制这一病理过程^[30]。在肺纤维化、肾纤维化等小鼠模型研究中观察到,M2型巨噬细胞及其外泌体能够通过抑制aFGF的表达和活化,有效抑制脏器炎症反应与纤维化生成^[31]。有学者在体外培养的人肺泡上皮细胞热损伤模型研究中观察到,肺泡上皮细胞损伤后,aFGF表达增高,从而促进了上皮细胞的修复;而持续损伤可造成的aFGF表达持续增高,加重肺脏纤维化的产生^[32]。但外源性aFGF的局部应用是否能够调控创面局部炎症反应,如何调控;是否参与创面胶原等ECM的沉积,以及愈合后瘢痕形成,形成机制如何?这些目前尚不清楚。

3 aFGF当前研究热点及其在临床应用中的展望

研究表明,aFGF持续作用体外培养的KC 12 h时,才能达到对KC促有丝分裂作用最大峰值^[20],而aFGF由于存在热不稳定性,容易被蛋白酶水解,体内半衰期较短,需要长期、高频次给药,这使得其在临床中的应用受到一定限制。因此,采用生物物理和生物化学技术方法维持aFGF热稳定性、降低其被蛋白酶降解速率是当前研究热点。在aFGF肝素结合区域中,携带正电荷氨基酸(序列第122~142)之间的电荷排斥作用是aFGF酶不稳定的主要原因。Kerr等^[33]的研究显示,rh-aFGF中高度保守氨基酸序列R136位点电荷翻转点突变(R136E),可以增加aFGF的热稳定性和酶稳定性,并促进3T3细胞增殖。也有学者研究显示,aFGF R35E的基因位点变异可以明显减弱aFGF促细胞有丝分裂作用,主要原因是降低了aFGF对温度和酶的稳定性,进而导致其半衰期缩短;而在R35E位点插入3个稳定性变异基因q40p、s47i、h93g,可以提高aFGF对温度和酶的稳定性,延长药物半衰期,并促进体外培养的3T3细胞的增殖和迁移,促进人体糖尿病溃疡创面愈合与血管发生^[34]。

近年来,对如何延长aFGF半衰期,也进行了一系列研究,如通过生物可降解材料加载aFGF达到药物的稳定和缓慢释放。新型药物载体,如纳米纤维、微球支架、脂质体、水凝胶等均可以通过不同方式与aFGF交联,进而达到缓释药物的目的^[35]。有学者通过大鼠全层皮肤缺损创面模型实验研究观察到,rh-aFGF-卡波姆水凝胶能够有效促进Fb的增殖、迁移和新生血管的形成;进一步研究观察到,卡波姆940水凝胶加载rh-aFGF,在(5 \pm 3) $^{\circ}$ C环境中可保持稳定时长达24个月,在(25 \pm 3) $^{\circ}$ C条件下,可以保持稳定时长达6个月^[25]。Zhang等^[36]用氧化海藻酸钠、明胶、透明质酸制备了可注射水凝胶,然后在水凝胶中加载噬菌体和aFGF,通过小鼠体内实验证实,该水凝胶能够有效抑制大肠埃希菌等细菌繁殖,促进新生血管形成,促进小鼠全层皮肤缺损创面的愈合,从而达到抑菌和促愈合的目的。通过生物物理和生物化学技术方法与aFGF治疗相结合,观察低温大气等离子体、aFGF及离子体+aFGF对创面愈合、血管再生、神经再生、骨愈合的作用,结果在组织、细胞、蛋白、基因水平上观察到,离子体+aFGF可以促进Fb增殖,促进创面愈合和新生血管增

加,促进 CD31、VEGF、TGF- β 表达增加;此外在神经再生与骨愈合中,离子体+aFGF 也表现出相互促进作用^[37]。我国是世界上蚕丝产量最大的国家,从蚕丝中提取的天然高分子蚕丝纤维蛋白具有良好的亲水性、生物相容性和生物可降解性,同时也具有抗菌、抗酪氨酸酶、抗氧化等生物学功能。将 aFGF 加载到肝素化蚕丝蛋白中,制备蚕丝蛋白水凝胶,可以维持 aFGF 活性,并使之随蚕丝蛋白降解缓慢释放,在体外促进 Fb 的增殖和迁移,在体内有效促进大鼠全层皮肤缺损模型创面的愈合^[38]。将 aFGF 基因插入到蚕中,并收集蚕丝蛋白,制备功能性组织工程蚕丝蛋白水凝胶(aFGF 蚕丝水凝胶),证实该水凝胶具有较好的热稳定性和酶稳定性,有望用于组织工程皮肤或者生物敷料的研发^[39]。

由于 aFGF 具有广泛的促有丝分裂作用,也有研究显示, aFGF 可能参与了肿瘤形成与发展,特别是在肿瘤血管方面发挥作用。在宫颈癌等肿瘤中,有包括 aFGF 在内的 FGF 家族成员表达增高^[40],因此 aFGF 安全性也是目前研究的主要方向。有学者利用 ELISA 法观察大鼠皮肤切割伤创面模型中使用 rh-aFGF 冻干粉剂和水凝胶后的药代动力学,结果显示,有部分药物通过创面被吸收进入血液循环,而凝胶制剂相较于冻干粉剂增加了 rh-aFGF 的半衰期,减少了药物被吸收入血,增加了药物的安全性^[41]。在兔全层皮肤缺损模型研究中观察到,900 IU/cm² (临床推荐使用剂量的 10 倍)以下的 rh-aFGF 剂量是安全的,并能有效促进创面愈合^[42]。目前尚未见有临床创面局部外用 aFGF 与肿瘤发生相关的报道,但上述 2 项研究提示, aFGF 给药剂量、给药方式将是未来精准医疗领域研究方向。

4 总结

aFGF 是具有多种生物学效应的促有丝分裂原,在组织损伤后:(1)内源性产生或外源性加入 aFGF 均可促进 KC、Fb、VEC 等分裂、增殖和向创面迁移,促进胶原沉积、新生血管和肉芽组织形成,从而促进创面愈合;(2)通过促进间充质干细胞的趋化、迁移和分泌,促进间充质干细胞分化为血管生成和组织修复细胞,参与组织修复与再生;(3)通过调控巨噬细胞趋化和迁移、氧化应激与血糖水平等调控创面炎症反应,从而参与创面愈合和组织重塑过程。但由于 aFGF 具有热和酶不稳定性、半衰期短,如何维持其热和酶稳定性、延长半衰期以及药物安全性问题,是目前研究热点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Sluzalska KD, Slawski J, Sochacka M, et al. Intracellular partners of fibroblast growth factors 1 and 2 - implications for functions[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 57:93-111. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.004.
- [3] Phan P, Saikia BB, Sonnila S, et al. The saga of endocrine FGFs [J]. Cells, 2021, 10(9):2418. DOI: 10.3390/cells10092418.

- [4] 柴家科, 孙永华, 夏照帆, 等. 酸性成纤维细胞生长因子治疗深 II 度烧伤的多中心随机对照临床试验[J]. 中国药师, 2015(4):589-591. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.04.019.
- [5] Zulueta M, Chyan CL, Hung SC. Structural analysis of synthetic heparan sulfate oligosaccharides with fibroblast growth factors and heparin-binding hemagglutinin[J]. Curr Opin Struct Biol, 2018, 50:126-133. DOI: 10.1016/j.sbi.2018.03.003.
- [6] Zakrzewska M, Opalinski L, Haugsten EM, et al. Crosstalk between p38 and Erk 1/2 in downregulation of FGF1-induced signaling[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1826. DOI: 10.3390/ijms20081826.
- [7] Kostas M, Lampart A, Bober J, et al. Translocation of exogenous FGF1 and FGF2 protects the cell against apoptosis independently of receptor activation[J]. J Mol Biol, 2018, 430(21): 4087-4101. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.08.004.
- [8] Yamakawa S, Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing[J/OL]. Burns Trauma, 2019, 7: 10[2021-12-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30993143/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0148-1.
- [9] 李校堃, 许华, 付小兵, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子促进创伤愈合的研究[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(4): 312-315. DOI: 10.3321/j.issn:1000-5048.2002.04.014.
- [10] Ma B, Cheng DS, Xia ZF, et al. Randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled trial using topical recombinant human acidic fibroblast growth factor for deep partial-thickness burns and skin graft donor site[J]. Wound Repair Regen, 2007, 15(6):795-799. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00307.x.
- [11] Xu J, Min D, Guo G, et al. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 5365-5370. DOI: 10.3892/etm.2018.6131.
- [12] 孙赛, 张碧芳, 陈容容, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子联合超脉冲二氧化碳激光治疗色素痣的临床疗效观察[J]. 中国医药科学, 2019, 9(24):65-68. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2019.24.017.
- [13] Alonge KM, Mirzadeh Z, Scarlett JM, et al. Hypothalamic perineuronal net assembly is required for sustained diabetes remission induced by fibroblast growth factor 1 in rats[J]. Nat Metab, 2020, 2(10): 1025-1033. DOI: 10.1038/s42255-020-00275-6.
- [14] Bruczek-Goralewska M, Romanowicz L, Bączek J, et al. Peptide growth factors and their receptors in the vein wall[J]. J Investig Med, 2019, 67(8):1149-1154. DOI: 10.1136/jim-2019-001075.
- [15] Zou Y, Hu J, Huang W, et al. Non-mitogenic fibroblast growth factor 1 enhanced angiogenesis following ischemic stroke by regulating the sphingosine-1-phosphate 1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:59. DOI: 10.3389/fphar.2020.00059.
- [16] Cheng X, Wang Z, Yang J, et al. Acidic fibroblast growth factor delivered intranasally induces neurogenesis and angiogenesis in rats after ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2011, 33(7): 675-680. DOI: 10.1179/1743132810Y.0000000004.
- [17] Fayazzadeh E, Yavarifar H, Rafie SR, et al. Fibroblast growth factor-1 vs. fibroblast growth factor-2 in ischemic skin flap survival in a rat animal model[J]. World J Plast Surg, 2016, 5(3): 274-279.
- [18] Akbari H, Ahmadi M, Fatemi MJ, et al. The role of recombinant fibroblast growth factor 1 in enhancing the angiogenesis in random cutaneous flaps in animal model of rat[J]. World J Plast Surg, 2021, 10(2):76-81. DOI: 10.29252/wjps.10.2.76.
- [19] Cha H, Hong S, Park JH, et al. Stem cell-derived exosomes and

- nanovesicles: promotion of cell proliferation, migration, and anti-Senescence for treatment of wound damage and skin ageing [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12): 1135. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121135.
- [20] Wang J, Liu S, Li J, et al. The role of the fibroblast growth factor family in bone-related diseases[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(4):1740-1749. DOI: 10.1111/cbdd.13588.
- [21] Xue YN, Yan Y, Chen ZZ, et al. LncRNA TUG1 regulates FGF1 to enhance endothelial differentiation of adipose-derived stem cells by sponging miR-143[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 19087-19097. DOI: 10.1002/jcb.29232.
- [22] Hoseini SJ, Ghazavi H, Forouzanfar F, et al. Fibroblast growth factor 1-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells promote angiogenic proliferation[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(5): 401-412. DOI: 10.1089/dna.2016.3546.
- [23] Guan JT, Li XX, Peng DW, et al. MicroRNA-18a-5p administration suppresses retinal neovascularization by targeting FGF1 and HIF1A[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 276. DOI: 10.3389/fphar.2020.00276.
- [24] 陆超, 沈思远, 刘拓, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子温敏凝胶及 Rg3 水凝胶促进 SD 大鼠烫伤创面愈合的作用机制 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(11):1240-1246, 1252.
- [25] Hui Q, Zhang L, Yang X, et al. Higher biostability of rh-aFGF-carbomer 940 hydrogel and its effect on wound healing in a diabetic rat model[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(5): 1661-1668. DOI: 10.1021/acsbmaterials.8b00011.
- [26] Sun J, Huang X, Niu C, et al. aFGF alleviates diabetic endothelial dysfunction by decreasing oxidative stress via Wnt/ β -catenin-mediated upregulation of HXK2[J]. *Redox Biol*, 2021, 39:101811. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101811.
- [27] Fan L, Ding L, Lan J, et al. Fibroblast growth factor-1 improves insulin resistance via repression of JNK-mediated inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1478. DOI: 10.3389/fphar.2019.01478.
- [28] Li R, Wang B, Wu C, et al. Acidic fibroblast growth factor attenuates type 2 diabetes-induced demyelination via suppressing oxidative stress damage[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1):107. DOI: 10.1038/s41419-021-03407-2.
- [29] Bucur M, Dinca O, Vladan C, et al. Variation in expression of inflammation-related signaling molecules with profibrotic and antifibrotic effects in cutaneous and oral mucosa scars[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5196023. DOI: 10.1155/2018/5196023.
- [30] Shimbori C, Bellay PS, Xia J, et al. Fibroblast growth factor-1 attenuates TGF- β 1-induced lung fibrosis[J]. *J Pathol*, 2016, 240(2):197-210. DOI: 10.1002/path.4768.
- [31] Li C, Deng C, Zhou T, et al. MicroRNA-370 carried by M2 macrophage-derived exosomes alleviates asthma progression through inhibiting the FGF1/MAPK/STAT1 axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7):1795-1807. DOI: 10.7150/ijbs.59715.
- [32] Scheraga RG, Thompson C, Tulapurkar ME, et al. Activation of heat shock response augments fibroblast growth factor-1 expression in wounded lung epithelium[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(5): L941-L955. DOI: 10.1152/ajplung.00262.2016.
- [33] Kerr R, Agrawal S, Maity S, et al. Design of a thrombin resistant human acidic fibroblast growth factor (hFGF1) variant that exhibits enhanced cell proliferation activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2):191-196. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.029.
- [34] Szlachcic A, Sochacka M, Czyrek A, et al. Low stability of integrin-binding deficient mutant of FGF1 restricts its biological activity[J]. *Cells*, 2019, 8(8):899. DOI: 10.3390/cells8080899.
- [35] 翁婷婷, 蔡程浩, 韩春茂, 等. 生物材料递送生长因子调控创面修复的研究进展 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(7): 691-696. DOI: 10.3760/ema.j.cn501225-20220430-00166.
- [36] Zhang J, Ge J, Xu Y, et al. Bioactive multi-engineered hydrogel offers simultaneous promise against antibiotic resistance and wound damage[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 4466-4474. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.247.
- [37] Tan F, Rui X, Xiang X, et al. Multimodal treatment combining cold atmospheric plasma and acidic fibroblast growth factor for multi-tissue regeneration[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5):e21442. DOI: 10.1096/fj.202002611R.
- [38] He S, Shi D, Han Z, et al. Heparinized silk fibroin hydrogels loading FGF1 promote the wound healing in rats with full-thickness skin excision[J]. *Biomed Eng Online*, 2019, 18(1): 97. DOI: 10.1186/s12938-019-0716-4.
- [39] Wang F, Wang Y, Tian C, et al. Fabrication of the FGF 1-functionalized sericin hydrogels with cell proliferation activity for biomedical application using genetically engineered *Bombyx mori* (B. mori) silk[J]. *Acta Biomater*, 2018, 79: 239-252. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.08.031.
- [40] Zhang QH, Xu P, Lu YX, et al. Acidic and basic fibroblast growth factor expression levels in cervical cancer and their effects on tumor cell proliferation[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4): gmr15049043. DOI: 10.4238/gmr15049043.
- [41] Hui Q, Yang R, Lu C, et al. Validation of a double-sandwich enzyme-linked immunoassay for pharmacokinetic study of an rh-aFGF hydrogel in rat skin and serum[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:700. DOI: 10.3389/fphar.2020.00700.
- [42] Zhang L, Huang T, Bi J, et al. Long-term toxicity study of topical administration of a highly-stable rh-aFGF carbomer 940 hydrogel in a rabbit skin wound model[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:58. DOI: 10.3389/fphar.2020.00058.

(收稿日期:2021-08-11)