

本文亮点:

- (1) 总结了关于生长因子通过调控皮肤创面的微环境,从而促进创面愈合的国内研究进展。
- (2) 总结了生长因子与免疫系统、神经系统以及脂肪组织的相互作用对创面愈合进程的影响。



生长因子调控创面修复的进展与思考

肖健 张凡

温州医科大学附属第一医院创面修复科 温州医科大学创伤修复与再生医学中心 温州

医科大学药学院,温州 325035

通信作者:肖健,Email:xfxj2000@126.com

【摘要】 生长因子在创面愈合中起重要调控作用,其主要通过激活相关信号通路加速创面愈合。中国科学家对生长因子的基础、临床研究至今已有 30 年历史,研发的 生长因子系列药物被广泛应用于烧伤及慢性难愈合溃疡的治疗。该文从免疫、神经、脂肪等多个角度阐述了生长因子对创面修复的前沿进展,并提出了该研究团队对生长因子调控创面修复的进一步思考。

【关键词】 伤口愈合; 皮肤; 生长因子; 调控

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(81722028);温州市重大科技创新攻关项目(ZY2020023)

Progress and thoughts on the regulation of wound repair by growth factors

Xiao Jian, Zhang Fan

Department of Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wound Repair and Regenerative Medicine Center, Wenzhou Medical University, School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Corresponding author: Xiao Jian, Email: xfxj2000@126.com

【Abstract】 Growth factors play an important role in wound healing, and they mainly accelerate wound healing by activating the related signal pathways. Chinese scientists have been conducting basic and clinical researches on growth factors for 30 years, with a series of growth factor drugs being developed and widely used in the treatment of burns and trauma and chronic refractory ulcers. This paper expounds the frontier progress of growth factors on wound healing from the perspectives of immunity, nerve, fat, and so on, and puts forward the further thoughts of the research team on the regulation of

wound healing by growth factors.

【Key words】 Wound healing; Skin; Growth factor; Regulation

Fund program: Excellent Young Program of National Natural Science Foundation of China (81722028); Wenzhou Science and Technology Innovation Project (ZY2020023)

生长因子系列药物的研发离不开以创伤和药 学领域 2 位中国科学家为代表的本土科研团队所做出的杰出贡献。1991 年,付小兵院士出版了国际上第 1 部论述生长因子与创伤修复问题的学术专著《生长因子与创伤修复》;1996 年,李校堃院士团队经过艰苦的自主创新,将生长因子首次开发为烧伤患者可用的新药,获得世界上第 1 个 FGF 新药证书;1998 年,付小兵院士团队在《Lancet》杂志最早报道了 600 例多中心不同程度烧伤创面患者应用碱性 FGF(bFGF)的临床试验结果,表明 bFGF 可显著加速烧伤创面肉芽组织形成和再上皮化,促进创面愈合。2002、2006 年,李校堃院士团队又先后开发了重组人 bFGF 和重组人酸性 FGF(aFGF)系列新药。这些原创性的工作被国际创伤领域的专家评为“了解中国创面治疗的窗口”“向东方看”,FGF 系列新药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,创建了以生长因子为代表的创烧伤治疗特色体系,“中国方案”获得了国际同行的高度认可^[1],是我国科技自主创新的一个典型案例^[2]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220416-00139

本文引用格式:肖健,张凡.生长因子调控创面修复的进展与思考[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(7):610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220416-00139.

Xiao J,Zhang F.Progress and thoughts on the regulation of wound repair by growth factors[J].Chin J Burns Wounds,2022,38(7):610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220416-00139.



从中国科学家研发生长因子新药至今已有 30 年, 尽管生长因子系列新药已被广泛应用于创面修复领域, 国内外的科学家在基础和临床研究上对生长因子不断有新的认识, 特别是李校堃院士团队几十年如一日地深耕 FGF 研究, 提出了“生长因子代谢轴”的概念, 正在逐步拓宽 FGF 的临床适应证, 挖掘生长因子新的潜在应用价值如治疗糖尿病、脂肪肝等^[3]。前沿交叉学科的进展也使得本研究团队从免疫、神经、脂肪等多个新的角度来重新思考生长因子对创面修复的调控及其对创面愈合的影响, 本文也总结这些方面的进展, 并提出本研究团队对生长因子调控创面修复的思考, 供同行参考。

1 重视生长因子在创面治疗中应用的深入临床研究

生长因子的临床研究在我国有很好的优势, 2017 年中华医学会烧伤外科学分会和《中华烧伤杂志》编辑委员会多位专家联合起草和发布了《皮肤外用生长因子的临床指南》, 全面总结和梳理了多种外用生长因子促进不同类型创面愈合的推荐意见分级的评估、制订及评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation) 证据等级并做了专家推荐, 对生长因子的剂型、浓度、常用剂量、频次, 以及不良反应和注意事项都做了详细说明^[4]; 2020 年该指南的英文版发布, 成为国际上第 1 份生长因子药物在创面修复领域研究的临床指南^[5]; 中外学者 2 篇最新的荟萃分析也表明生长因子药物可促进患者各类创面的愈合, 但也都提到需要更多高质量的将生长因子用于创面治疗的临床试验验证^[6-7]。

生长因子和瘢痕形成具有密切联系, 尽管已有不少动物实验证实生长因子可减少创面愈合过程中的瘢痕形成, 但临床报道非常少, 仅有的中国和日本的一些临床案例显示 bFGF 可在缩短创面愈合时间的同时减少病理性瘢痕产生^[6,8]。关于 TGF- β_3 的临床试验表明, 重组 TGF- β_3 蛋白可显著改善健康志愿者皮肤瘢痕形成情况, 然而 III 期临床试验未能显示其对瘢痕的疗效, III 期使用的 TGF- β_3 剂量是 I、II 期的 50%, 因此研究人员推测可能是剂量不足导致其对瘢痕的疗效不显著^[9]。结缔组织生长因子 (CTGF) 和 TGF- β_1 被认为是治疗瘢痕的有效靶点, 国外企业研发的 2 个 CTGF 的抑制剂 RXI-109 和 FS2 均对瘢痕患者有较好的治疗效果, 但

目前都还没有 III 期临床试验结果^[10]。抗过敏药物曲尼司特也是一种 TGF- β_1 抑制剂, 临床研究显示曲尼司特可显著改善剖宫产术后瘢痕形成, 有可能成为瘢痕治疗药物^[11]。

尽管生长因子在烧创伤和创面修复领域已经是一个“老药”, 但对其深入研究很有可能拓展生长因子的临床适应证, 比如已有不少的国内临床研究报道了生长因子可以用于气管插管所致的损伤、放射性皮炎、口腔扁平苔藓、咽痿甚至白癜风的临床治疗, 但高质量的临床研究仍然不足, 因此有必要进一步开展生长因子的临床研究。特别是生长因子和其他创面治疗手段如何协作也需要更多的临床探索。

2 重视对生长因子在创面修复中作用机制的深入研究

尽管生长因子在国内已经有 20 多年的临床应用历史, 但仍需深入探讨已上市的生长因子在创面修复中的作用机制。在李校堃院士的带领下, 本团队进一步探索了 aFGF 和 bFGF 在治疗糖尿病溃疡中的作用机制, 研究表明 bFGF 通过调控高糖环境下蛋白质 S-亚硝基化稳态化, 缓解糖尿病诱导的血管内皮细胞功能障碍, 促进血管新生。在高血糖条件下, 人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 的内源性核因子 κ B 抑制蛋白激酶 β^{C179} (IKK β^{C179}) 和转录因子 p65^{C38} 的 S-亚硝基化蛋白表达显著降低, 这会促进血管内皮功能障碍; 抗亚硝基化的 IKK β^{C179S} 和 p65^{C38S} 突变体也会加重 db/db 小鼠和高血糖、高脂血症联合诱导的 HUVEC 的内皮功能障碍, 而 bFGF 可激活 AMP 活化蛋白激酶/蛋白激酶 B-内皮型 NOS 通路促进 IKK β 及 p65 的亚硝基化修饰, 显著逆转高糖导致的血管内皮细胞功能障碍, 促进血管新生及创面愈合^[12]。因此本团队首次从 S-亚硝基化途径解释了 bFGF 对糖尿病患者血管功能的保护作用, 为将 bFGF 临床应用于治疗慢性难愈合患者提供了全新的理论支持。本研究团队还观察到 aFGF 可显著降低 db/db 小鼠和高糖环境下 HUVEC 的线粒体超氧化物水平, 并激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路保护血管内皮细胞功能, 敲除 *c-Myc* 基因和抑制己糖激酶 2 可部分抵消 aFGF 对血管内皮细胞的保护作用, 因此 Wnt/ β -连环蛋白/*c-Myc*/己糖激酶 2 信号通路介导了 aFGF 的促愈合作用。该研究也是首次报道 aFGF 通过己糖激酶 2 抑制线粒体超氧化物生成, 来促进糖

尿病创面愈合^[13]。

针对 FGF 家族的其他成员,本团队观察到 FGF21 通过沉默信息调节因子 1(SIRT1)介导的自噬信号通路促进 KC 的迁移和分化,进而促进皮肤创面愈合,在特异性敲除 *SIRT1* 基因的小鼠 KC 中以及 *Atg7* 基因敲除小鼠中,FGF21 的促创面愈合作用均显著下降^[14]。本团队还观察到 FGF21 能够通过上调大鼠随意型皮瓣模型中的细胞自噬,激活 AMP 活化蛋白激酶/叉头翼状螺旋转录因子 O3a/鞘氨醇激酶 2/共激活因子相关的精氨酸甲基转移酶 1 和 AMP 活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,抑制大鼠随意型皮瓣模型中的血管内皮细胞凋亡、减少氧化应激,从而促进血管新生,提高皮瓣存活率^[15]。本团队的研究显示在机械应力诱导的小鼠创面愈合模型中,FGF10 对创伤愈合后瘢痕形成起重要的调控作用,通过转录组学分析观察到,FGF10 在促进创面愈合的同时,可抑制信号转导衔接因子蛋白 2 表达和信号转导及转录激活因子 3 的激活,降低 I 型胶原和 III 型胶原水平,减少机械应力诱导的瘢痕形成^[16]。

本团队的这些系列研究工作不仅加深了对生长因子调控创面修复机制的理解,而且也更好地指导了生长因子在临床的应用。本研究团队认为可从以下几个方面继续开展工作:(1)创面修复过程的生长因子表达时空图谱如何,应用前沿的时空组学技术有可能给研究者们更多的启示;(2)进一步探索生长因子对创面修复过程中毛囊、汗腺、末梢神经的作用机制;(3)机体内生长因子是一个复杂的调控网络,外源性给予的生长因子也可促进内源性生长因子表达,外源性生长因子对创面愈合过程中内源性生长因子表达图谱也需要进一步解析,可能可以更好地指导生长因子药物的精准治疗。

3 重视生长因子与免疫系统的相互作用对创面愈合的影响

随着条件性敲除动物、各类组学技术、单细胞分析技术等慢性创面研究中的广泛应用,从免疫系统的角度来探讨创面愈合取得了一系列重要的进展,其中值得注意的是,生长因子在免疫系统调控创面修复过程中充当了不可或缺的角色。

有研究表明,TGF- β 是创面愈合过程中瘙痒发生的重要调控因素。在小鼠皮肤创面愈合的实验中,小鼠创面愈合过程中局部的免疫调节细胞的

TGF- β 水平升高可促使真皮层内的 2 型树突状细胞(cDC2)分泌 IL-31,使得具有 IL-31 受体的瘙痒相关神经元敏感并兴奋,造成创面愈合过程中产生局部瘙痒。IL-31 基因敲除小鼠在皮肤创面愈合过程中的搔抓行为大幅减少,证明 IL-31 是引起创面愈合过程中产生瘙痒的主要原因。将 TGF- β 处理后的 cDC2 注射回 IL-31 基因敲除小鼠皮内,也可使其出现抓搔行为,而特异性敲除 *cDC2* 基因的 TGF- β 受体小鼠,在皮肤创面愈合过程中的抓搔行为显著减少,表明 TGF- β 促进 cDC2 分泌 IL-31 是创面愈合过程中产生瘙痒的主要原因^[17]。

另一项研究表明,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)也通过免疫系统介导创面愈合进程。在皮肤损伤期间必须协调免疫反应和修复机制以实现快速皮肤再生和预防微生物感染,研究证实自然杀伤细胞中靶向缺失缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的小鼠中,自然杀伤细胞释放的 γ 干扰素和 GM-CSF 的过程受影响,使得免疫反应减弱,从而加速皮肤血管生成和创面愈合。然而尽管创面迅速闭合,皮肤免疫系统的杀菌作用和限制全身细菌感染的能力仍受到损害;相反,HIF-1 α 信号通路的激活会增强自然杀伤细胞介导的抗菌防御,自然杀伤细胞可直接杀死细菌,同时释放 γ 干扰素和 GM-CSF,增强免疫反应。因此生长因子的释放是自然杀伤细胞发挥抗菌防御作用和促进创面修复的重要环节^[18]。

众所周知,免疫细胞可分泌大量的细胞因子和生长因子,从而调控创面愈合全过程,事实上,在生理状态下,皮肤免疫系统内的树突状表皮 T 细胞也可通过分泌少量的生长因子和炎症因子来维持皮肤的稳态。笔者认为有必要从以下 3 个方面考虑:(1)探讨皮肤免疫系统重要的免疫细胞分泌的各类生长因子对免疫系统自身的影响,对创面微环境的表皮细胞、Fb、KC 等的作用,对再上皮化机制的影响;(2)巨噬细胞可释放多种生长因子影响创面愈合进程,有必要通过组学技术探讨常见慢性皮肤溃疡巨噬细胞来源的生长因子图谱,鉴别生长因子对不同阶段创面微环境的影响;(3)创面愈合过程中,外源性生长因子如何作用于皮肤免疫系统,如何调控免疫系统分泌细胞因子和内源性生长因子。

4 重视生长因子与神经系统的相互作用对创面愈合的影响

皮肤是一种极其敏感的神依赖器官,人体皮

肤真皮层含有神经末梢,属于周围神经系统的一部分,其中感觉神经纤维末梢使皮肤能感受触觉、温觉、冷觉、痛觉和压觉,运动神经末梢主要分布于皮肤附属器周围,支配肌肉活动。已有临床研究表明,脊髓损伤、周围神经损伤、糖尿病神经病变等都会导致皮肤神经末梢损害,导致创面难愈合^[19-20]。研究人员在全层皮肤缺损大鼠中证实,神经源性刺激能够影响创面愈合,通过手术切断支配神经(去神经支配)能够延迟创面修复,神经支配(innervation)和神经介质(neuromediator)对创面修复起主要作用。神经支配主要通过神经元的轴突出芽以及神经元分泌的各种生长因子调控创面愈合^[21];而神经介质主要是生长因子如脑源性神经营养因子、神经生长因子(NGF)、NT3 神经元及其他皮肤细胞分泌的多种神经肽,包括降钙素基因相关肽、P 物质、血管活性肠肽等,这些神经肽对多种皮肤细胞有调控增殖、迁移的作用,还参与了创伤后免疫、内分泌调控。因此神经创伤导致的周围神经损伤会延迟创面愈合导致慢性创面,但神经损伤对创面愈合的分子机制的影响还有待于进一步阐明。

烧创伤、慢性溃疡伴随皮肤神经纤维的破坏,进一步影响了创面愈合。临床研究观察到 II 度烧伤患者新生的肉芽组织中有大量不依赖于血管的神经纤维,这些神经纤维被施万细胞包绕,说明表皮神经与创面愈合早期的调控密切相关。创面愈合过程中,伴随肉芽组织增生,神经末梢也持续再生,瘢痕增生期神经纤维的容积分数达到最高,但神经纤维存在扭曲变形、崩解断裂现象,到成熟期神经纤维趋于正常,容积分数则低于正常。愈合过程中胶原沉积一方面为神经再生提供支架,另一方面会缠绕神经纤维,阻止其分泌神经肽,不利于创面重塑调控。创面修复时 KC 表达的 NGF 上调,NGF 作用于真皮微血管内皮细胞使其增殖,增加真皮微血管内皮细胞中细胞间黏附分子的表达;NGF 还参与募集炎症细胞和 T 细胞浸润、诱导巨噬细胞聚集,因此,NGF 可能是炎症的重要介导因素。因此在创面修复过程中,皮肤神经对创面愈合起到重要的调控作用,但神经因素如 NGF 等对创面修复的分子机制研究仍然不多,有待于进一步阐明^[22]。

5 重视生长因子在脂肪调控创面愈合中的重要作用

近期的多项研究表明,脂肪组织在创面修复过

程中起重要作用,特别是脂肪细胞脂解在调节炎症和皮肤损伤后修复中起重要作用。在小鼠中进行的遗传研究表明,皮肤脂肪细胞对于损伤后引发炎症并促进后续修复是必不可少的。

有研究团队对不同年龄段的小鼠和人的皮肤做了系统性分析,观察到婴儿皮肤里有大量的不成熟脂肪,这些脂肪表达大量抗菌肽,但随着年龄增长,这些皮下脂肪慢慢消失,在老龄鼠或人皮肤里皮下脂肪完全被纤维化细胞取代。该团队观察到,老化过程中皮肤脂肪丢失是和真皮 Fb 失去脂肪分化能力密切相关的。他们进一步对从不同年龄段研究对象中提取的真皮 Fb 做了转录组基因测序分析,研究显示 TGF- β 信号通路在 Fb 的生长过程中被激活,TGF- β_2 通过激活下游 TGF- β 受体和 Smad2/3 信号通路,直接导致真皮 Fb 丧失脂肪分化的功能,取而代之的是纤维化功能增加。对成年或老龄鼠使用 TGF- β 受体小分子抑制剂阻断 TGF- β 信号通路,可促进真皮 Fb 恢复脂肪分化功能,从而增加皮肤对金黄色葡萄球菌的天然免疫抵抗力,因此 TGF- β 抑制剂有应用于老年患者的创面修复的潜力^[23]。进一步的研究观察到,高脂饮食喂养的小鼠皮肤有大量成熟脂肪细胞增殖,这类成熟脂肪细胞释放 TGF- β ,反而降低了脂肪干细胞分化及表达抗菌肽的能力,使肥胖小鼠容易受到金黄色葡萄球菌的感染,而罗格列酮(过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂)或 TGF- β 受体抑制剂可恢复肥胖小鼠的皮肤防御金黄色葡萄球菌感染的能力^[24]。这 2 项研究都证实了 TGF- β 在脂肪调控创面愈合中起重要作用。

在另一项研究中,研究人员对 Fb 的遗传特性进行了分析,结果显示机体出现损伤后,一类在正常情况下能分化为脂肪前体细胞的 Fb 亚群,能形成瘢痕组织并促进皮肤创面愈合。此外,表达 CD301b 的小鼠巨噬细胞是通过 2 种重要的生长因子,即胰岛素样生长因子 I 和血小板衍生生长因子 C 来促进这类特殊的 Fb 亚群的增殖的;相比在小鼠皮肤组织中,这类能分化为脂肪前体细胞的 Fb 亚群在人类皮肤组织中的水平显著下降,也解释了为何人类的皮肤创面愈合后瘢痕要远多于小鼠。该研究也证实巨噬细胞可通过分泌生长因子,来调控特殊 Fb 亚群,从而影响创面愈合^[22]。

脂肪与创面修复是近期创面研究的热点,已有很多临床报道将脂肪组织用于创面治疗,生长因子

和脂肪如何相互作用并影响创面愈合进程,是值得科研人员挖掘的重要研究方向。

6 重视对生长因子的改造将扩展其在创面愈合中的应用

生长因子药物尽管已被广泛应用于临床,但如何获得功能更加强大的生长因子也一直是科研工作者的目标。有一研究团队报道了一种基于蛋白质工程技术对生长因子进行改造,引入层粘连蛋白亚基 $\alpha 1$ 的方法,从而增强生长因子与细胞表面受体的结合,可触发一种可控、持久的生长因子信号传递通路,显著促进皮肤创面修复。加强型生长因子与受体结合可以启动一种相对较低但持续的信号,与野生型生长因子相比,这类加强型生长因子在与受体结合后的前 30 min 内诱导较低的磷酸化水平,显示出非常不同的信号动力学,避免了因快速磷酸化导致的生长因子受体内化和降解,对糖尿病创面等有持续显著的修复作用。因此通过控制生长因子与多配体蛋白聚糖的结合来控制生长因子信号可能是促进难愈合创面修复的有效策略^[25]。

研究者筛查了 25 种生长因子与 6 种重要 ECM 蛋白之间的作用,挑选出了与 6 种蛋白显示出最强结合能力的生长因子——胎盘生长因子 2 (PIGF-2),进一步分析其序列,鉴定出导致 PIGF-2 与 ECM 蛋白强有力结合的原因是 PIGF-2 有 1 个包含 22 个氨基酸的区域。通过将这段包含 22 个氨基酸的序列与另外 3 种生长因子融合,能够将生长因子的结合亲和力提高 2~100 倍,且显著促进创面修复^[26]。该团队观察到小鼠血管性血友病因子(vWF)缺陷可导致创面愈合延迟,同时伴随创面中的血管形成减少、促血管形成的生长因子减少;vWF 主要通过 A1 结构域中的肝素结合结构域(HBD)与多种生长因子结合,如 VEGF-A 和血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)。有学者用掺入 vWF A1 HBD 功能化纤维蛋白基质的 VEGF-A165 和 PDGF-BB 治疗糖尿病小鼠的慢性皮肤创面,在加速创面愈合的同时还增加了血管生成和平滑肌细胞增殖^[27]。

7 总结

皮肤是保护机体免受恶劣环境影响的主要屏障,创面的快速愈合和受损皮肤的迅速再生对于恢复屏障功能至关重要。生长因子作为临床创面治

疗中的常用药物,在创面修复领域依然是一个热点研究方向,广大青年研究员也需要进一步继承和发扬为生长因子研究做出卓越贡献的中国科学家的首创精神,不忘初心,努力在生长因子和创面修复领域做出青年一代的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 付小兵,李校堃.从第一个用于创烧伤治疗的基因工程国家一类新药研发与转化应用看创烧伤治疗“中国方案”的创立[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(1):4-8.DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211125-00397.
- [2] 付小兵.治疗创烧伤国家一类新药基因工程生长因子的研发与转化应用:主要历程与思索[J].中华创伤杂志,2018,34(12):1057-1061.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2018.12.001.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Han CM, Cheng B, Wu P. Clinical guideline on topical growth factors for skin wounds[J/OL]. Burns Trauma, 2020, 8: tkaa035[2022-04-16]. <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1093/burnst/tkaa035/5912276?login=true>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa035.
- [6] Wei YT, Li JF, Huang Y, et al. The clinical effectiveness and safety of using epidermal growth factor, fibroblast growth factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor as therapeutics in acute skin wound healing: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac002[2022-04-16]. <https://academic.oup.com/burnstrauma/article-lookup/doi/10.1093/burnst/tkac002>. DOI: 10.1093/burnst/tkac002.
- [7] Gragnani A, Tonarelli E, Chomiski V, et al. Fibroblast growth factor in the treatment of burns: a systematic review[J]. Burns, 2022,48(1):104-110.DOI: 10.1016/j.burns.2021.04.006.
- [8] Abdelhakim M, Lin XX, Ogawa R. The Japanese experience with basic fibroblast growth factor in cutaneous wound management and scar prevention: a systematic review of clinical and biological aspects[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2020, 10(4): 569-587. DOI: 10.1007/s13555-020-00407-6.
- [9] Ferguson MWJ, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies[J]. Lancet, 2009, 373(9671): 1264-1274. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60322-6.
- [10] Nestor MS, Berman B, Fischer DL, et al. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled trial evaluating a novel topical treatment for keloid scars[J]. J Drugs Dermatol, 2021, 20(9):964-968. DOI: 10.36849/jdd.6197.
- [11] Kohavi L, Sprecher E, Zur E, et al. The effect of tranilast 8% liposomal gel versus placebo on post-cesarean surgical scars: a prospective double-blind split-scar study[J]. Dermatol Surg, 2017, 43(9):1157-1163. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001140.
- [12] Chen G, An N, Ye WJ, et al. bFGF alleviates diabetes-associated endothelial impairment by downregulating inflammation via S-nitrosylation pathway[J]. Redox Biol, 2021, 41: 101904. DOI:

- 10.1016/j.redox.2021.101904.
- [13] Sun J, Huang XZ, 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.
- [14] Chen XX, Tong GZ, Fan JF, et al. FGF21 promotes migration and differentiation of epidermal cells during wound healing via SIRT1-dependent autophagy[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(5): 1102-1121. DOI: 10.1111/bph.15701.
- [15] Zhou KL, Chen HW, Lin JT, et al. FGF21 augments autophagy in random-pattern skin flaps via AMPK signaling pathways and improves tissue survival[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12):872. DOI: 10.1038/s41419-019-2105-0.
- [16] Zhou QD, Gong JX, Bi JN, et al. KGF-2 regulates STAP-2-mediated signal transducer and activator of transcription 3 signaling and reduces skin scar formation[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(7):2003-2013. DOI:10.1016/j.jid.2021.12.018.
- [17] Xu JJ, Zanvit P, Hu L, et al. The cytokine TGF- β induces interleukin-31 expression from dermal dendritic cells to activate sensory neurons and stimulate wound itching[J]. Immunity, 2020, 53(2):371-383. DOI:10.1016/j.immuni.2020.06.023.
- [18] Sobecki M, Krzywinska E, Nagarajan S, et al. NK cells in hypoxic skin mediate a trade-off between wound healing and antibacterial defence[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4700. DOI: 10.1038/s41467-021-25065-w.
- [19] Kumar S, Yarmush ML, Dash BC, et al. Impact of complete spinal cord injury on healing of skin ulcers in mouse models[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(6):815-824. DOI: 10.1089/neu.2017.5405.
- [20] Barker AR, Rosson GD, Dellon AL. Wound healing in denervated tissue[J]. Ann Plast Surg, 2006, 57(3): 339-342. DOI: 10.1097/01.sap.0000221465.69826.b7.
- [21] Ashrafi M, Baguneid M, Bayat A. The role of neuromediators and innervation in cutaneous wound healing[J]. Acta Derm Venereol, 2016, 96(5):587-594. DOI: 10.2340/00015555-2321.
- [22] Shook BA, Wasko RR, Rivera-Gonzalez GC, et al. Myofibroblast proliferation and heterogeneity are supported by macrophages during skin repair[J]. Science, 2018, 362(6417): eaar2971. DOI: 10.1126/science.aar2971.
- [23] Zhang LJ, Chen SX, Guerrero-Juarez CF, et al. Age-related loss of innate immune antimicrobial function of dermal fat is mediated by transforming growth factor beta[J]. Immunity, 2019, 50(1): 121-136. DOI:10.1016/j.immuni.2018.11.003.
- [24] Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Chen SX, et al. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(577): eabb5028. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5280.
- [25] Mochizuki M, Güç E, Park AJ, et al. Growth factors with enhanced syndecan binding generate tonic signalling and promote tissue healing[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(4): 463-475. DOI: 10.1038/s41551-019-0469-1.
- [26] Martino MM, Briquez PS, Güç E, et al. Growth factors engineered for super-affinity to the extracellular matrix enhance tissue healing[J]. Science, 2014, 343(6173): 885-888. DOI: 10.1126/science.1247663.
- [27] Ishihara J, Ishihara A, Starke RD, et al. The heparin binding domain of von Willebrand factor binds to growth factors and promotes angiogenesis in wound healing[J]. Blood, 2019, 133(24): 2559-2569. DOI: 10.1182/blood.2019000510.

(收稿日期:2022-04-16)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

已被公知公认的缩略语如 ATP、CT、DNA、HBsAg、Ig、mRNA、PCR、RNA, 可不加注释直接使用。对本刊常用的以下词汇, 也允许在正文中图表以外处直接使用英文缩写(按首字母排序)。

脱细胞真皮基质(ADM)	重症监护病房(ICU)	动脉血氧分压(PaO ₂)
丙氨酸转氨酶(ALT)	白细胞介素(IL)	磷酸盐缓冲液(PBS)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	角质形成细胞(KC)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	半数致死烧伤面积(LA50)	全身炎症反应综合征(SIRS)
集落形成单位(CFU)	内毒素/脂多糖(LPS)	超氧化物歧化酶(SOD)
细胞外基质(ECM)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	动脉血氧饱和度(SaO ₂)
表皮生长因子(EGF)	最低抑菌浓度(MIC)	体表总面积(TBSA)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能障碍综合征(MODS)	转化生长因子(TGF)
成纤维细胞(Fb)	多器官功能衰竭(MOF)	辅助性T淋巴细胞(Th)
成纤维细胞生长因子(FGF)	一氧化氮合酶(NOS)	肿瘤坏死因子(TNF)
3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	负压伤口疗法(NPWT)	血管内皮生长因子(VEGF)
苏木精-伊红(HE)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	负压封闭引流(VSD)

本刊编辑委员会