

碱性成纤维细胞生长因子对创面愈合作用的研究进展^①

谢思圳^{1,2}, 唐乾利²②

- (1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001;
2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘要: 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是成纤维细胞生长因子家族中的一员,是一组多功能生物学蛋白质,在血管生成、细胞的增殖、趋化以及迁移方面具有重要意义,能促进创面愈合。通过与细胞膜表面的特异性配体结合,进而引发细胞内的一系列级联反应,从而产生生物学效应参与创面愈合。本文将对近年来 bFGF 对创面愈合作用的研究进展进行综述。

关键词: 碱性成纤维细胞生长因子;创面愈合;综述

中图分类号: R341.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)04-0307-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.04.019

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)于 1974 年被分离纯化,已发现有 23 个成员。虽然这些成员的功能相近,但各自有其独特的功能,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的功能是现在研究最多的。bFGF 是含 155 个氨基酸的促有丝分裂的阳离子多肽,它能与受体结合,从而激活蛋白酶,通过不同的信号通路,参与细胞的增殖、生长及分化。bFGF 的生物学作用极其广泛,它在血管形成、促进创伤愈合与组织修复、促进组织再生和神经组织生长发育过程中起着十分重要的作用。本文将阐述碱性成纤维细胞生长因子对创面愈合作用的研究进展。

1 创面愈合

创面愈合包括了细胞的迁移、增殖分化、炎症反应、细胞生长因子分泌、基质沉积和血管形成等,是一个复杂的生理过程,其中多种细胞因子如 bFGF、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)的分泌,对创面愈合起到重要调控作用^[1-2]。新生血管化,细胞增殖与合成在创面愈合过程中有着重要的作用,是组织修复必需依赖的物质基础,是创面修复的重要组成部分^[3-6]。

2 bFGF 与创面愈合

bFGF 在血管生成、细胞的增殖、趋化以及迁移方面具有重要意义,能促进创面愈合。通过与细胞膜表面的特异性配体结合,进而引发细胞内的一系列级联

反应,从而产生生物学效应参与创面愈合。在临床科研中,对于 bFGF 在创面愈合中作用的研究一直是创面修复领域的热点课题,近年来, bFGF 在创面修复中的应用越来越广泛,黄素碧等^[7]治疗压疮创面时联合应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子与胰岛素,有显著疗效。郭蔚莹等^[8]通过在糖尿病大鼠创面中运用 bFGF,发现创面愈合时间缩短。樊丁才等^[9]在探讨碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对瘢痕成纤维细胞 I、III 型胶原蛋白代谢的影响的实验中发现,碱性成纤维细胞生长因子对 Co I、Co III、羟脯氨酸(HPr)含量影响不显著,不会促进瘢痕组织形成,同时可增加 MMP-1 含量,发挥对胶原蛋白的降解作用。唐乾利等人^[10-12]采用皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO)对大鼠难愈合创面模型干预治疗,结果表明,在治疗过程中创面肉芽组织 bFGF、VEGF、EGF 基因及蛋白表达水平提高,上皮细胞增殖、新生血管形成、成纤维细胞增殖,加速表皮及肉芽组织的生长,促进创面愈合。实验证明 bFGF 在创面愈合过程中具有重要作用。

2.1 促血管生成作用 相关研究发现, bFGF 是促进血管生成的重要因子之一,是功能较为强大的合成血管所需的因子^[13-14]。bFGF 促血管生成主要是通过毛细血管基底膜降解,内皮细胞迁增生,胶原合成等。Baffour 等^[15]通过将 bFGF 补充到缺血组织中,发现组织的缺血环境明显改善,新生血管增多,表明 bFGF 能加速缺血组织中血管生成。吴维等^[16]研究发现, bFGF 能参与 VEGF 介导的诱导细胞向血管内皮细胞

① 基金项目:国家自然科学基金项目(81560776)

② 通信作者, E-mail: htmgx@163.com

分化。Hu M等^[17]在bFGF对肺癌预后价值的Meta分析中提出其能刺激血管生成,从而影响肿瘤细胞的增殖、迁移和生存。Zhang X等^[18]在OSM增强血管和改善心肌梗死后心功能的研究中也提出了类似观点,bFGF通过促进微血管形成,改善创面供血、供氧,从而促进了创面组织的修复和生长。

2.2 细胞增殖作用 bFGF具有多效能性,它在细胞分裂增殖方面也具有重要意义,能促进有丝分裂的活性。细胞增殖与分化会受到多种细胞因子的调控,bFGF能促使成纤维细胞等往创面趋化、聚集,从而促进创面的肉芽生长,血管形成,加速细胞的分裂增殖,缩短创面愈合时间^[19]。Reidy等^[20]研究发现,在成年大鼠颈部总动脉内皮细胞和平滑肌细胞均可检测出bFGF的分泌,对照注射bFGF的抗体后,bFGF的分泌显著降低而平滑肌细胞的增殖也同时降低了80%。此研究表明,bFGF对细胞的增殖也有积极的促进作用。王玉聪等^[21]在不同浓度碱性成纤维细胞生长因子对体外培养兔肌腱细胞增殖的影响研究中发现,bFGF有明显促肌腱细胞增殖的作用,且与浓度有一定相关性,即促肌腱细胞增殖的起始bFGF浓度为5 $\mu\text{g/L}$,而20 $\mu\text{g/L}$ 时可达到促肌腱细胞增殖的最佳效果。Zhen Z^[22]在bFGF对人牙龈成纤维细胞成骨分化及细胞增殖的影响中也发现bFGF是能促进细胞增殖的生长因子,由此可见,bFGF通过促进细胞增殖,加快创面损伤重建,参与促进创面组织的修复和生长。

2.3 细胞趋化作用 bFGF是一组活性多肽,它对细胞有趋化、迁移的作用。bFGF能加速创面组织细胞的基因转录复制和蛋白质合成,促进纤维母细胞以及上皮细胞有丝分裂、增殖和分化。目前,治疗创面愈合已经发生转变,更多的是运用bFGF加速创面愈合来替代机体的缓慢修复^[23]。Skaletz-Rorowski A等^[24]进一步研究发现,bFGF参与细胞增殖趋化,促进创面愈合的可能机制是通过c-Raf1-MEK-MAPK-c-myc信号通路来实现的。刘玉健等^[25]在不同浓度趋化因子对骨髓间充质干细胞的趋化作用研究中,发现bFGF的最佳浓度为200 ng/ml。有学者在bFGF诱导的血管内皮细胞的趋化迁移实验中,使用显微镜在细胞迁移中观察到一个二维的趋化性滑动且bFGF的稳定梯度为18小时^[26]。亦有学者研究bFGF与其他因子对骨髓间充质干细胞趋化性比较^[27],进一步探讨了bFGF的趋化作用。由上可知,bFGF通过促进细胞趋化,主动调控修复进展,从而参与修复创面组织。

2.4 细胞迁移作用 细胞迁移是一个受大量化学和

物理信号指导的动态复杂过程,在创伤愈合中扮演着重要角色。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)作为趋化因子和有丝分裂原,促使巨噬细胞、间质细胞、内皮细胞、成纤维细胞等向创伤部位迁移。有研究表明,bFGF可能是通过PI3K-Akt途径磷酸化Akt来实现调控血管再生与细胞迁移的^[28]。Zhong XZ等^[29]认为bFGF调节MAPK参与血管内皮细胞的迁移延迟,促进伤口愈合过程中的细胞迁移。Yang X等^[30]通过实验发现,乳腺癌细胞分泌bFGF可促进骨髓间充质干细胞向原发部位转移。bFGF通过促进细胞迁移,协调功能活性,促进创面组织的修复和生长。

3 讨论

bFGF能促进创面愈合与其在新血管生成及细胞的增殖、趋化、迁移等方面发挥的作用密切相关。同时bFGF广泛地应用于临床,且在临床实践中得到了有效的验证。众多的临床实践产生了大量可探讨的问题,如何有效地调控bFGF在创面中的应用,如何预防病理性瘢痕组织在创面修复后形成,如何加强bFGF与其他细胞因子的协同作用,仍有待商榷。bFGF在创面修复中的活性改变,与其受体之间的信号传导通路障碍,也是研究的热点。因此,我们仍需进一步开展更多、更深入的基础和临床研究,为bFGF的临床应用提供更多依据,反馈临床,造福患者。

参考文献:

- [1] 李京佳,林相国,许涛,等. VEGF家族及其在肿瘤生长中作用的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(4): 777-779, 701.
- [2] 李令根,赵钢,吴明远,等. 壳聚糖中药复合药膜治疗大鼠体表溃疡的机理研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8(2): 80-83.
- [3] Kalka C, Asahara T, Krone W, et al. Angiogenesis and vasculogenesis. Therapeutic strategies for stimulation of postnatal neovascularization[J]. Herz, 2000, 25(6): 611-622.
- [4] Yoo SY, Kwon SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 127170.
- [5] Lancerotto L, Orgill DP. Mechanoregulation of Angiogenesis in Wound Healing[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2014, 3(10): 626-634.
- [6] 陆树良,谢挺,牛轶雯,等. 糖尿病合并创面难愈的机制研究[J]. 药品评价, 2011, 8(7): 17-21.
- [7] 黄素碧,易强英,张杰敏,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子与胰岛素联合应用治疗压疮创面:随机对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(7): 1300-1304.

- [8] 郭蔚莹,王莘,刘青,等.碱性成纤维细胞生长因子对糖尿病大鼠创面愈合的影响[J].中国实验诊断学,2008,12(3):315-318.
- [9] 樊丁才,王富生,王志远.碱性成纤维细胞生长因子与瘢痕成纤维细胞I、III型胶原蛋白代谢的研究[J].中国现代医生,2014,52(12):1-3.
- [10] 唐乾利,付军,韩珊珊,等.MEBT/MEBO对大鼠慢性难愈性皮肤溃疡创面肉芽组织EGF、EGFR表达的影响[J].中国烧伤创疡杂志,2012,24(6):470-480.
- [11] Tang QL, Han SS, Feng J, et al. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(4):1277-1282.
- [12] 唐乾利,韩珊珊,付军,等.MEBT/MEBO对皮肤创面愈合过程中VEGF、bFGF、EGFmRNA表达影响的研究[J].右江民族医学院学报,2012,34(5):597-601.
- [13] Amann K, Faulhaber J, Campean V, et al. Impaired myocardial capillarogenesis and increased adaptive capillary growth in FGF2-deficient mice [J]. Lab Invest, 2006, 86(1):45-53.
- [14] Springer IN, Niehoff P, Acil Y. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2008, 36(4):210-217.
- [15] Baffour R, Berman J, Garb J L, et al. Enhanced angiogenesis and growth of collaterals by in vivo administration of recombinant basic fibroblast growth factor in a rabbit model of acute lower limb ischemia: dose-response effect of basic fibroblast growth factor[J]. Journal of Vascular Surgery, 1992, 16(2):181-191.
- [16] 吴维,胡何节,邓福生,等.血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子体外联合诱导外周血单个核细胞定向分化为血管内皮细胞[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(11):2094-2097.
- [17] Hu M, Hu Y, He J, et al. Prognostic Value of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147374.
- [18] Zhang X, Zhu D, Wei L, et al. OSM Enhances Angiogenesis and Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction [J]. BioMed Research International, 2015, 2015:317905.
- [19] Chua KH, Aminuddin BS, Fuzina NH, et al. Basic fibroblast growth factor with human serum supplementation: enhancement of human chondrocyte proliferation and promotion of cartilage regeneration[J]. Singapore Med J, 2007, 48(4):324-332.
- [20] Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(9):3739~3743.
- [21] 王玉聪,张前法,付有伟.不同浓度碱性成纤维细胞生长因子对体外培养兔肌腱细胞增殖的影响[J].临床骨科杂志,2012,15(4):462-465.
- [22] Zhen Z, Jiang S, Tao Y, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on osteogenic differentiation and cell proliferation of human gingival fibroblasts in vitro [J]. Tianjin Medical Journal, 2015, 43(4):344-347.
- [23] Takamiya M, Saigusa K, Nakayashiki N, et al. Studies on mRNA expression of basic fibroblast growth factor in wound healing for wound age determination[J]. Int J Legal Med, 2003, 117(1): 46-50.
- [24] Skaletz-Rorowski A, Eschert H, Leng J, et al. PKC delta-induced activation of MAPK pathway is required for bFGF-stimulated proliferation of coronary smooth muscle cells[J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(1):142-150.
- [25] 刘玉健,汪俊,池政兵.不同浓度SDF1、bFGF、IL-8对骨髓间充质干细胞的趋化作用[J].上海口腔医学, 2015, 24(3):275-279.
- [26] Liu YJ, Wang J, Chi ZB. Comparison of chemotaxis of different concentrations of SDF1, bFGF, IL-8 on bone marrow mesenchymal stem cell[J]. Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai Journal of Stomatology, 2015, 24(3):275-279.
- [27] Ran L, Han W, Xie J, et al. Syndecan-4 regulates the bFGF-induced chemotactic migration of endothelial cells [J]. Journal of Molecular Histology, 2016, 47(5):1-7.
- [28] Zhang B, Cao H, Rao GN. Fibroblast growth factor-2 is a downstream mediator of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling in 14,15-epoxyeicosatrienoic acid-induced angiogenesis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2006, 281(2):905-914.
- [29] Yang X, Hao J, Mao Y, et al. bFGF promotes migration and induces cancer-associated fibroblasts differentiation of mouse bone mesenchymal stem cells to promote tumor growth[J]. Stem Cells & Development, 2016, 25(21):1629-1639.
- [30] Zhong XZ, Wan HC, Tao W, et al. bFGF-Regulating MAPKs Are Involved in High Glucose-Mediated ROS Production and Delay of Vascular Endothelial Cell Migration[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144495.

收稿日期:2017-06-30