

成纤维细胞生长因子在神经损伤修复中作用的研究进展

吴艳青¹, 肖健^{2*}, 李校堃²

(1. 温州大学生命科学研究院, 浙江 温州 325035; 2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035)

[摘要] 成纤维细胞生长因子具有广泛的生物学作用, 影响多种细胞的生长、增殖和分化, 如血管内皮细胞、成纤维细胞、神经元和星形胶质细胞等, 参与生长发育和组织损伤等正常生理和病理修复过程。目前, 已有大量研究阐明部分成纤维细胞生长因子具有促进脊髓损伤、外周神经损伤、脑外伤和新生儿缺血缺氧性脑损伤等神经损伤修复的功能。综述成纤维细胞生长因子在神经损伤修复中的作用及相关机制等的研究进展。

[关键词] 成纤维细胞生长因子; 神经损伤; 脊髓损伤; 外周神经损伤; 脑外伤

[中图分类号] R741

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 01-0012-07

Research Progress in the Effect of Fibroblast Growth Factors on the Recovery of Nerve Injury

WU Yanqing¹, XIAO Jian², LI Xiaokun²

(1. The Institute of Life Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

[Abstract] With extensive biological activities, fibroblast growth factors (FGFs) affect the growth, proliferation and differentiation of a variety of cells, such as vascular endothelial cells, fibroblasts, neurons and astrocytes and are involved in various physiological and pathological repair processes such as growth and development as well as the repair of tissue injury and nerve injury. Currently, a lot of studies have revealed that some FGFs can promote the recovery of nerve injury, such as spinal cord injury, peripheral nerve injury, traumatic brain injury and neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. In this paper, the role of FGFs in the recovery of nerve injury and related mechanisms were reviewed.

[Key words] fibroblast growth factor; nerve injury; spinal cord injury; peripheral nerve injury; traumatic brain injury

神经损伤是最严重的创伤之一, 常导致患者运动和感觉功能出现障碍, 严重影响患者的身心健康和生活质量, 给家庭和社会带来沉重的经济负担。常见的神经损伤包括: 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI)、外周神经损伤 (peripheral nerve injury, PNI)、脑外伤 (traumatic brain injury, TBI) 和缺血缺氧导致的神经损伤 (hypoxia-ischemia injury, HI) 等。目前, 寻求更为合理有效的神经损伤治疗药物和策略是创伤修复研究领域的热点, 具有重大临床治疗意义和社会价值。成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 是机体重要的生长因子, 可促进细胞增殖、迁移、存活和分化。有研究证实部分 FGFs 具有神经营养因子 (neurotrophic factors, NTFs) 和炎症抑制因子等功能, 可发挥神经保护作用。本文将综述当前 FGFs 在 SCI、PNI、TBI 和 HI 等神经损伤修复中作用的相关研究进展。

1 成纤维细胞生长因子概述

FGFs 是 1973 年 Armelin 首次从小鼠脑垂体提取液中分离纯化出的能促进细胞生长的活性物质。该超家族共有 23 个成员, 在机体许多组织和器官内均有分布。FGFs 蛋白可分为旁分泌型和内分泌型, 旁分泌型 FGFs 需要硫酸乙酰肝素作为受体激活的辅因子, 包括 FGF1~FGF18、FGF20 和 FGF22 等; 内分泌型 FGFs 依赖 Klotho 协同受体激活受体^[1], 包括 FGF19、FGF21 和 FGF23。FGFs 与相应的成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 结合, 引发受体二聚化, 活化受体酪氨酸激酶, 进而激活细胞内信号通路, 发挥其生物学功能。已知, FGFRs 包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 等 4 种^[2]。

多种 FGFs 在促进 SCI、PNI 和 TBI 等神经损伤修复过程中均具有重要作用。FGFs 不仅可以促进神经细胞的分化和迁移, 还可以有效激活细胞内信号通路, 促进神经损伤后轴突再生、脱髓鞘、再髓鞘化和血管再生等过程, 从而促进神经功能修复。已有研究证实中枢神经损伤后, 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 可通过磷脂酰肌-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide-3 kinase/protein kinase B, PI3K/

接受日期: 2018-12-07

项目资助: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81801233)

***通讯作者:** 肖健, 研究员;

研究方向: 生长因子与创伤修复;

Tel: 0577-86689983; **E-mail:** xfxj2000@126.com

PKB) 信号通路, 参与神经再生和修复过程^[3]。此外, bFGF 在周围神经损伤修复过程中也扮演着重要角色, 可促进轴突近端神经残端产生分支, 调控神经元、施旺细胞 (Schwann cells, SCs) 和成纤维细胞的增殖与分化^[4]。Wu 等^[5]的研究发现酸性成纤维细胞生长因子 (acidic fibroblast growth factor, aFGF 或称 FGF1) 在脊髓损伤修复中具有很好的疗效和临床安全性。FGF5^[6]和 FGF9^[7] 也已被证明分别是运动神经元的 NTFs 和神经胶质细胞的分化因子。另外, FGF8 在早期胚胎期就在中枢神经系统上表达, 促进神经系统发育^[8]。由上可知, FGFs 与神经损伤修复具有重大相关性。

2 成纤维细胞生长因子与神经再生和修复

2.1 成纤维细胞生长因子在脊髓损伤修复过程中的作用

SCI 是各种外伤导致的中枢神经系统最严重的创伤之一, 呈高发生率、高致残率和高耗费等特点, 常使患者的运动、感觉功能以及自主支配能力丧失。SCI 包含 2 个阶段, 即外界因素对脊柱直接机械性损伤以及机械损伤后组织水肿、电解质紊乱、缺血以及炎症发生造成的继发性损伤^[9]。继发性损伤是脊髓在急性损伤修复过程中所面临的主要障碍。目前, SCI 主要的治疗手段是手术减压、损伤的稳定、二次并发症的预防与管理以及病人的再适应。SCI 之后, 神经结构和功能的再建是创伤修复领域研究的重点问题。其中, 保护神经元和脊髓损伤部位周围的微环境, 促进轴突再生和再髓鞘化, 抑制胶质瘢痕形成是促进轴突延伸和 SCI 修复的重中之重。因此, 积极探究具有神经保护作用、促进血脊髓屏障 (blood-spinal cord barrier, BSCB) 修复、促进轴突再生、促进再髓鞘化、抑制胶质瘢痕形成等治疗药物和策略具有重大的临床治疗意义。

目前, 大量研究工作证实多种 FGFs 具有促 SCI 修复的作用。研究发现, bFGF 对 SCI 的恢复和重建具有显著作用, 可改善 SCI 后小鼠的运动功能, 减少神经细胞凋亡^[10-11]。机制研究发现, bFGF 可激活 PI3K/PKB/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 信号通路, 抑制 SCI 诱导的内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激, 减少继发性细胞凋亡^[11]; 另外, bFGF 可降低 SCI 后神经元内的自噬水平, 清除大量堆积的泛素化蛋白, 保护神经元^[12], 进一步研究发现 bFGF 通过调控窖蛋白-1 (Caveolin-1, Cav-1) 增加紧密连接蛋白以及黏附连接蛋白表达, 保

护 BSCB 的完整性^[10]。另一项研究发现, FGF13 可以增强微管稳定性, 提高线粒体功能, 从而促进轴突再生, 促进 SCI 修复^[13]。此外, 笔者课题组还根据 FGF1 的特性成功构建温敏型肝素泊洛沙姆水凝胶载体递送 FGF1, 从而大大提高 FGF1 促神经保护和 SCI 修复的潜力^[14]。FGF10 是 1996 年发现的 FGFs 家族成员, 又称为角质细胞生长因子 2^[15]。以往研究证实, 脑缺血后 FGF10 表达上调, 但内源性 FGF10 在 SCI 中的作用尚未报道。笔者课题组最新的研究表明 SCI 后, FGF10 表达水平在神经元和小胶质细胞中明显上调; 外源性给予 FGF10 可通过激活 FGFR2 和 PI3K/PKB 通路减少神经元凋亡, 促进微管稳定, 从而促神经轴突生长^[16]。同时 FGF10 还可抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B, TLR4/NF- κ B) 信号通路, 减少炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 表达, 从而减少 SCI 后神经炎症。由此, 笔者课题组证实 FGF10 在急性 SCI 后起内源性保护作用^[16]。另外, FGF10 还能促进神经干细胞的增殖和分化^[17]。由上可知, FGFs 是 SCI 修复过程中的重要调控分子, 进一步探究 FGFs 在 SCI 修复中的作用和机制具有重要应用价值。

2.2 成纤维细胞生长因子在外周神经病变修复中的作用

PNI 是由交通事故、暴力、急性压迫和缺血、代谢紊乱等多种原因引起的一类神经创伤^[18]。据统计, 我国每年新增 PNI 病例 60 万~90 万, 且发病率逐年上升。在 PNI 的早期和晚期, 患者会有肢体瘫痪、感觉功能减退和骨骼肌萎缩等一系列临床表现。PNI 后, 神经损伤处及其远端会发生瓦勒变性, 伴随轴突和髓鞘的崩溃瓦解产生大量的髓鞘碎片。此时, 近端的 SCs 感知这一信号变化并发生去分化, 去分化的 SCs 招募巨噬细胞, 协同吞噬并消化堆积的髓鞘碎片。髓鞘碎片的堆积可激发包括巨噬细胞在内的一些免疫性细胞产生并释放炎症因子。这些炎症因子的产生和释放会引起损伤区域微环境稳态遭受破坏, 导致氧化应激和凋亡坏死等继发性二次损伤的发生, 最终影响轴突生长和髓鞘重塑^[19]。因此, 髓鞘碎片的清除可为神经再生创造良好的微环境; 而且在 PNI 早期, 髓鞘碎片清除的速率和程度将直接决定神经修复的效果和程度。

目前, 临床上针对 PNI 患者的治疗主要采用手术修复的方式。但术后神经功能的恢复效果并不特别理

想, 常出现吻合口与周围组织形成不同程度的粘连、瘢痕, 并产生神经纤维瘤等后遗症。目前认为 PNI 后损伤区微环境的紊乱、NTFs 的缺乏和神经再生困难是造成 PNI 难修复的主要原因^[20]。在 PNI 修复过程中, 轴突再生和髓鞘再生等都需要大量的 NTFs。在外周神经系统中, 这些 NTFs 的合成与分泌主要来源于 SCs^[21]。PNI 后, NTFs 的含量和表达急剧下调, 即损伤神经内部含有的 NTFs 不足以发挥神经保护作用 and 促进神经再生的需求, 故外源性补充 NTFs 成为治疗 PNI 的一种重要策略。FGFs 是一种重要的 NTFs。目前, 已有研究发现多种 FGFs 参与调控 PNI 修复过程。研究发现, bFGF 可刺激背根神经元和 SCs 增殖, 促进再髓鞘化和血管再生^[3]。Li 等^[22]的研究发现 PNI 后, bFGF 通过调控 ER 作用, 促进 SCs 的增殖, 从而促进脱髓鞘和再髓鞘化过程。进一步研究发现, 运用肝素泊洛沙姆温敏型水凝胶共载 bFGF 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 原位给药治疗 PNI, 可稳定微管, 激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases/extracellular regulated protein kinases, MAPKs/ERKs), PI3K/PKB 和 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinases/signal transducers and activators of transcription, JAKs/STATs) 等信号通路, 增强生长因子在促进轴突再生和再髓鞘化中的作用^[23]。Ni 等^[24]的研究发现, 将 FGF1 和神经干细胞结合在神经导管中有利于外周神经的重建。此外, miR-182 可以调控 FGF9, 从而调控 SCs 的增殖和迁移^[25]。

2.3 成纤维细胞生长因子在脑外伤导致的神经损伤修复中的作用

TBI 是由外力所致的脑部损伤, 具有高致残率和致死率等特点。患者将出现短期或者长期的感觉和运动功能缺失, 认知障碍和记忆能力降低等后遗症。根据世界卫生组织的研究预测, TBI 将是未来导致成年人意外死亡和残疾的主要因素。TBI 包括最初的原发性损伤和脑水肿等级联性继发性损伤。血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的破坏是 TBI 早期的病理改变, 是造成继发性脑损伤的重要原因, 将导致血液成分进入脑组织, 如炎症细胞进入脑组织后增强或诱导局部炎症反应, 加剧损伤^[26]。因此, 保护 BBB 的完整性和挽救受损神经元是促进 TBI 修复的关键, 也是针对 TBI 治疗研究重点关注的问题。目前, 由于 TBI 后复杂的病理生理特点, TBI 的治疗更多的是采用单独或协同作用于

多细胞生存和死亡途径的药物。然而, 尽管过去几十年进行了大量的科学研究, 目前尚无有效的治疗药物可用于干预脑外伤。

FGFs 是干细胞增殖、新皮质发育及成年人神经元成活和生长的重要因素, 在大脑的发育和神经再生过程中起到非常重要的作用。目前, 已有研究表明多种 FGFs 参与调控 TBI 后 BBB 的修复和神经再生等过程。Wu 等^[27]的研究表明, FGF1 可激活 PI3K-PKB-Rac1 信号通路, 抑制 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 活性, 保护 TBI 后 BBB 的完整性, 促进神经功能恢复。Chen 等^[28]研究发现, 由于与肝素亲和力较低, FGF21 可通过 FGFR1/ β -klotho 信号通路上调过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ), 促进 TBI 后 BBB 的修复。此外, bFGF 与其受体在中枢神经系统中广泛表达。当中枢神经受损后, bFGF 从细胞内释放并发挥神经保护作用。Yoshimura 等^[29]研究发现 TBI 后, bFGF 高表达或外源性补充 bFGF 不仅可保护海马齿状回区域的神经元, 促进神经再生, 也可以保护 BBB 的完整性^[30]。由上可知, TBI 后, FGFs 对保护 BBB 的完整性和促进神经再生等过程具有重要作用。相信通过进一步的探索和研究, FGFs 有望成为 TBI 治疗的重要靶点, 推进临床上 TBI 的治疗进程。

2.4 成纤维细胞生长因子在脑卒中神经损伤修复中的作用

脑卒中是指由于脑供血动脉狭窄或闭塞、脑血栓形成和脑出血等脑局部血液循环障碍所导致的功能缺损综合征, 是最常见和高发的致残和致死性疾病。脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中, 其中缺血性脑卒中占 70%~80%。脑卒中患者多伴有脑局部组织不可逆的损害, 导致脑组织缺血和缺氧性坏死, 最终导致神经元凋亡和功能障碍。脑卒中后, BBB 被破坏可诱导脑免疫炎症等反应, 从而引起卒中后脑损伤, 并在亚急性期加重脑水肿和神经功能损害^[31]。脑水肿的程度与神经损伤程度密切相关。因此, 如何在脑卒中早期进行有效的干预, 保护 BBB 的完整性, 控制脑水肿的程度, 对后期脑神经损伤修复具有重大意义。

脑卒中后, FGFs 在保持 BBB 的完整性和促进神经功能恢复方面具有重要作用。有研究表明, 外源性补充 FGF1 或 bFGF 可介导 FGFRs, 调控 PI3K-PKB-Rac1 信号通路, 降低 RhoA 的活性, 保护 BBB 的完整性, 从而缓解脑出血导致的二次脑损伤^[32-33]。miR-15a 可以

抑制内皮细胞中内源性 bFGF 和 VEGF 表达, 抑制血管再生, 从而影响脑卒中神经功能恢复^[34]。bFGF 可以通过激活 ERKs 和 PI3K 信号通路, 激活 miR-134 在星形胶质细胞中的表达, 降低谷氨酸的浓度, 促进星形胶质细胞成熟, 从而发挥神经保护功能^[35]。张化彪^[36]研究发现, 脑出血后, 机体可应激性释放一些化学成分来刺激 bFGF 表达, 高表达的 bFGF 在保护神经元、促进胶质细胞分裂、调控脑血流量和血管再生中具有重要作用。进一步研究发现短暂性全脑缺血后, 脑室内注射外源 bFGF 可调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 抑制过度活化的自噬水平, 缓解 p53 线粒体易位, 保护海马区域的神经元^[37]。研究发现, 大脑中动脉暂时性堵塞后, FGF18 通过增加梗死区域血流量, 减少梗死面积, 缓解行为缺陷, 而且其治疗效果比 bFGF 更明显^[38]。此外, FGF23 含量与卒中的发生发展也息息相关^[39]。由上可知, FGFs 与脑卒中后神经修复过程具有重要相关性, 特别是 bFGF。因此, 未来研究工作的一个重要方向, 即是探讨在脑卒中发生发展过程中, 是否可以在脑卒中早期给予一定剂量的 FGFs 进行干预治疗, 从而控制病情的发展。希望科学家们针对 FGFs 对脑卒中的治疗作用进行深入探究, 为临床上治疗脑卒中提供新的选择策略。

2.5 成纤维细胞生长因子在新生儿缺血缺氧性脑损伤修复中的作用

新生儿缺血缺氧 (neonatal hypoxia-ischemia, NHI) 脑损伤是导致新生儿高死亡率和残疾率的重要因素。NHI 在发展中国家发生率高达 26%, 其中大约 10%~20% 的脑瘫患儿将在出生后死亡, 25% 幸存下来的新生儿将出现长期的不可逆的神经系统缺陷, 导致神经发育障碍、癫痫和学习障碍等^[40]。神经炎症和氧化应激等导致的 BBB 完整性的破坏和神经细胞的凋亡是 NHI 脑损伤后神经功能障碍的主要诱导因素^[41]。目前, 除了轻度低氧治疗可以部分缓解 6 h 内刚出生的脑损伤新生儿的症状^[42], 临床上并未发现其他有效治疗 NHI 脑损伤的措施。有研究发现, FGFs 参与调控 NHI 脑损伤后神经修复过程。bFGF 可以促进齿状回神经元的增殖, 促进 NHI 脑损伤后神经修复^[43]。前期研究发现低氧诱导神经干细胞高表达 bFGF 可以有效诱导神经干细胞分化为神经元和胶质细胞, 缓解新生儿脑损伤, 促进神经功能恢复^[44]。而且, bFGF 与多能星形干细胞协同治疗 NHI 脑损伤也可以有效促进多能星形干细胞迁移至神经

损伤区域, 缓解 NHI 导致的认知障碍^[45]。进一步研究发现, bFGF 可以激活 FGFRs 信号通路, 提高血小板源生长因子受体 β (platelet derived growth factor receptor β , PDGFR β) 在周细胞和周细胞来源的成纤维样细胞中的表达, 从而保护 BBB 的完整性, 促进梗死区域神经修复^[46]。另外, 研究发现 FGF1 可激活 Caspase 3 和 9, 剪切多聚 ADP-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 蛋白, 调控 Caspase-X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 信号通路级联反应, 减少 NHI 脑损伤诱导的神经元凋亡, 部分缓解 NHI 脑损伤导致后遗症^[47]。由上可知, FGFs 在促进 NHI 脑损伤后神经修复中具有重要作用。

2.6 成纤维细胞生长因子在神经退行性疾病中的作用

神经退行性疾病是人类健康的一大威胁, 以渐进性功能障碍和神经元死亡为主要特征, 主要包括: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)、肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 等。随着时间的推移, 神经退行性疾病的病情逐渐恶化, 最终导致神经系统功能紊乱, 引起语言、记忆认知和小脑共济失调等功能性障碍。神经退行性疾病具有多种多样病理生理学特征。目前, 治疗神经退行性疾病的药物种类较少, 并且仅有延缓病情恶化的效果。因此, 随着人口老龄化趋势的进一步发展, 探究更为有效的治疗药物迫在眉睫。作为机体重要的生长因子, 多种 FGFs 在中枢神经退行性疾病的治疗中具有重大潜力。研究表明外源性补充 FGF1^[48]、bFGF^[49] 和 FGF20^[50] 都能保护多巴胺神经元, 增加神经递质释放, 有效缓解 PD 的发生发展进程。Yusuf 等^[51] 研究发现, FGF9 可调控 ERKs 信号通路, 抑制纹状体细胞凋亡, 缓解 HD 的发生与发展。目前, FGFs 在治疗神经退行性疾病上的作用研究虽有一定进展, 但是具体的调控机制还不是特别清楚, 这也将是未来研究工作重点突破的目标。

3 结语和展望

综上所述, FGFs 在神经损伤修复上具有广阔的临床应用前景。目前, 神经再生与修复的基础理论与临床应用研究已取得显著成果。但是由于神经损伤后多种多样的病理生理改变, 调控损伤神经再生与修复的网络极为复杂, 因此神经受损后神经再生和功能恢复

仍然面临巨大的挑战。作为一种蛋白药物, FGFs 在神经再生与修复中具有显著作用, 但仍存在很多问题, 如当前的研究仅揭示部分 FGFs 在神经损伤修复中的作用, 其他 FGFs 在神经损伤修复中的治疗潜能及相关机制尚不清楚; 同时, FGFs 的半衰期较短和稳定性较差等严重限制 FGFs 的临床应用。为此, 研究人员正积极探究如何根据生长因子的特性构建有效的新型载体包

载生长因子以解决上述问题。值得注意的是, 根据生长因子的特性, 复合多种生长因子或协同神经干细胞进行治疗也将是未来神经损伤修复重要的治疗策略, 这也将有效扩展 FGFs 在神经损伤治疗领域的应用。希望通过努力, 能够进一步推进 FGFs 从基础研究走向临床应用, 为临床上治疗神经损伤提供更为合理有效的方案。

[参考文献]

- [1] Masashi S, Yuri U, Kaori M M, *et al.* Betaklotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGF) 1c and FGFR 3c [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(4): 1006-1014.
- [2] Eswarakumar V P, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2):139-149.
- [3] 张超, 项丽娜, 陈德培, 等. 碱性成纤维细胞生长因子促进神经损伤修复的研究进展 [J]. *中国工程杂志*, 2015, 6(35): 75-79.
- [4] Matsumine H, Sasaki R, Tabata Y, *et al.* Facial nerve regeneration using basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres in a rat model [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, 10(10): 559-567.
- [5] Wu J C, Huang W C, Chen Y C, *et al.* Acidic fibroblast growth factor for repair of human spinal cord injury: a clinical trial [J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 15(3): 216-227.
- [6] Hughes R A, Sendtner M, Goldfarb M, *et al.* Evidence that fibroblast growth factor 5 is a major muscle-derived survival factor for cultured spinal motoneurons [J]. *Neuron*, 1993, 10(3): 369-377.
- [7] Miyamoto M, Naruo K, Seko C, *et al.* Molecular cloning of a novel cytokine cDNA encoding the ninth member of the fibroblast growth factor family, which has a unique secretion property [J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(7): 4251-4259.
- [8] Tanaka A, Kamiakito T, Hakamata Y, *et al.* Extensive neuronal localization and neurotrophic function of fibroblast growth factor 8 in the nervous system [J]. *Brain Res*, 2001, 912(2): 105-115.
- [9] Hilton B J, Moulson A J, Tetzlaff W. Neuroprotection and secondary damage following spinal cord injury: concepts and methods [J/OL]. *Neurosci Lett*, 2017, 652: 3-10[2018-12-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394016309399?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.004.
- [10] Ye L B, Yu X C, Xia Q H, *et al.* Regulation of caveolin-1 and junction proteins by bfgf contributes to the integrity of blood-spinal cord barrier and functional recovery [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 844-858.
- [11] Zhang H Y, Zhang X, Wang Z G, *et al.* Exogenous basic fibroblast growth factor inhibits ER stress-induced apoptosis and improves recovery from spinal cord injury [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(1): 20-29.
- [12] Zhang H Y, Wu F Z, Yang J, *et al.* Regulation of autophagy and ubiquitinated protein accumulation by bfgf promotes functional recovery and neural protection in a rat model of spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 452-464.
- [13] Li J W, Wang Q Q, Wang H L, *et al.* Lentivirus mediating FGF13 enhances axon regeneration after spinal cord injury by stabilizing microtubule and improving mitochondrial function [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(3): 548-559.
- [14] Wang Q Q, He Y, Zhao Y Z, *et al.* A thermosensitive heparin-polyoxamer hydrogel bridges aFGF to treat spinal cord injury [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(8): 6725-6745.
- [15] Yamasaki M, Miyake A, Tagashira S, *et al.* Structure and expression of the rat mRNA encoding a novel member of the fibroblast growth factor family [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(27):15918-15921.
- [16] Chen J, Wang Z G, Zheng Z M, *et al.* Neuron and microglia/macrophage-derived FGF10 activate neuronal FGFR2/P13K/Akt signaling and inhibit microglia/macrophages TLR4/NF- κ B-dependent neuroinflammation to improve functional recovery after spinal cord injury [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3090[2018-12-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682656/>. Doi: 10.1038/ds.2017.490.
- [17] Sahara S, O'Leary D D. FGF10 regulates transition period of cortical stem cell differentiation to radial glia controlling generation of neurons and basal progenitors [J]. *Neuron*, 2009, 63(1): 48-62.
- [18] Shahid K R, Dellon A L, Amrami K K, *et al.* Sciatic and peroneal nerve injuries after endovascular ablation of lower extremity varicosities: case reports and review of the literature [J]. *Ann Plast Surg*, 2015, 74(1): 64-68.
- [19] Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 98(1): 16-37.
- [20] Li R J, Liu Z G, Pan Y M, *et al.* Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(3): 449-454.
- [21] Kristján R J, Rhona M, Alison C L. Schwann cells: development and

- role in nerve repair [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(7): a020487[2018-12-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484967/>. Doi: 10.1101/cshperspect.a020487.
- [22] Li R, Zou S, Wu Y Q, *et al*. Heparin-based coacervate of bFGF facilitates peripheral nerve regeneration by inhibiting endoplasmic reticulum stress following sciatic nerve injury [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 48086-48097.
- [23] Li R, Li Y Y, Wu Y Q, *et al*. Heparin-polyoxamer thermosensitive hydrogel loaded with bFGF and NGF enhances peripheral nerve regeneration in diabetic rats [J/OL]. *Biomaterials*, 2018, 168: 24-37[2018-12-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961218302229>. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.044.
- [24] Ni H C, Tseng T C, Chen J R, *et al*. Fabrication of bioactive conduits containing the fibroblast growth factor 1 and neural stem cells for peripheral nerve regeneration across a 15mm critical gap [J/OL]. *Biofabrication*, 2013, 5(3): 035010[2018-12-07]. <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5082/5/3/035010/meta>.
- [25] Yu B, Qian T M, Wang Y J, *et al*. miR-182 inhibits schwann cell proliferation and migration by targeting FGF9 and NTM, respectively at an early stage following sciatic nerve injury [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(20): 10356-10365.
- [26] Cunningham T L, Cartagena C M, Lu X C, *et al*. Correlations between blood-brain barrier disruption and neuroinflammation in an experimental model of penetrating ballistic-like brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(5): 505-514.
- [27] Wu F Z, Chen Z F, Tang C H, *et al*. Acid fibroblast growth factor preserves blood-brain barrier integrity by activating the PI3K-Akt-Rac1 pathway and inhibiting rhoa following traumatic brain injury [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 910-925.
- [28] Chen J, Hu J, Liu H, *et al*. FGF21 protects the blood-brain barrier by upregulating PPAR γ via FGFR1/ β -klotho following traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(17): 2091-2103.
- [29] YoShimura S, Teramoto T, Whalen M J, *et al*. FGF-2 regulates neurogenesis and degeneration in the dentate gyrus after traumatic brain injury in mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(8): 1202-1210.
- [30] Lin L, Wang Q Z, Qian K, *et al*. bFGF protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced endothelial monolayer permeability via S1PR1-dependent mechanisms [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 4(55): 3131-3142.
- [31] Jin R, Yang G J, Li G H. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells [J]. *J Leukocyte Biol*, 2010, 87(5): 779-789.
- [32] Huang B, Krafft P R, Ma Q Y, *et al*. Fibroblast growth factors preserve blood-brain barrier integrity through rhoa inhibition after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(1): 204-214.
- [33] Tsai M J, Tsai S K, Huang M C, *et al*. Acidic FGF promotes neurite outgrowth of cortical neurons and improves neuroprotective effect in a cerebral ischemic rat model [J]. *Neurosci*, 2015, 305(1): 238-247.
- [34] Yin K J, Hamblin M, Chen Y E. Angiogenesis-regulating microRNAs and ischemic stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(3): 352-365.
- [35] Numakawa T, Nakajima S, Yamamoto N, *et al*. Basic fibroblast growth factor induces miR-134 upregulation in astrocyte for cell maturation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 465-470.
- [36] 张化彪. bFGF 与脑缺血损伤 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2002, 29(1): 62-65.
- [37] Sun D, Wang W, Wang X, *et al*. bFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 172-186.
- [38] Ellsworth J L, Richard G, Jin Y, *et al*. Fibroblast growth factor-18 reduced infarct volumes and behavioral deficits after transient occlusion of the middle cerebral artery in rats [J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1507-1512.
- [39] Bhupesh P, Jenny N S, Howard V J, *et al*. Fibroblast growth factor 23 and risk of incident stroke in community-living adults [J]. *Stroke*, 2015, 46(2): 322-328.
- [40] Vannucci R C, Vannucci S J. A model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 835(1): 234-249.
- [41] Tu Y F, Tsai Y S, Wang L W, *et al*. Overweight worsens apoptosis, neuroinflammation and blood-brain barrier damage after hypoxic ischemia in neonatal brain through JNK hyperactivation [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 40-55[2018-12-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090337/>. Doi: 10.1186/1742-2094-8-40.
- [42] Chiang M C, Jong Y J, Lin C H. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(6): 475-483.
- [43] Zhu H, Qiao L X, Sun Y, *et al*. Basic fibroblast growth factor enhances cell proliferation in the dentate gyrus of neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage [J/OL]. *Neurosci Lett*, 2018, 673: 67-72[2018-12-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394018300521?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.neulet.2018.01.046.
- [44] Ye Q S, Wu Y Q, Wu J M, *et al*. Neural stem cells expressing bFGF reduce brain damage and restore sensorimotor function after neonatal hypoxia-ischemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 45(1): 108-118.
- [45] Çelik Y, Atıcı A, Beydağı H, *et al*. The effects of fibroblast growth factor-2 and pluripotent astrocytic stem cells on cognitive function in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(13): 2199-2204.
- [46] Nakamura K, Arimura K, Nishimura A, *et al*. Possible involvement of basic FGF in the upregulation of PDGFR β in pericytes after ischemic stroke [J/OL]. *Brain Res*, 2016, 1630: 98-108[2018-12-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/>

article/pii/S000689931500846X?via%3Dihub. Doi: 10.1016/j.brainres.2015.11.003.

- [47] Russell J C, Nicholas S, Khatri R, *et al.* Transgenic expression of human FGF-1 protects against hypoxic-ischemic injury in perinatal brain by intervening at caspase-XIAP signaling cascades [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 22(3): 677-690.
- [48] Wei X J, He S B, Wang Z G, *et al.* Fibroblast growth factor 1 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity: an *in vitro* and *in vivo* investigation in experimental models of Parkinson's disease [J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(6): 664-677.
- [49] Zhu G H, Chen G P, Shi L, *et al.* Pegylated rhFGF-2 conveys long-

term neuroprotection and improves neuronal function in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(1): 32-42.

- [50] Sadhukhan D, Das G, Biswas A, *et al.* Evaluation of FGF 20 variants for susceptibility to Parkinson's disease in Eastern Indians [J/OL]. *Neurosci Lett*, 2018, 675: 68-73[2018-12-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394018302362?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.neulet.2018.03.059.
- [51] Yusuf I O, Cheng P H, Chen H M, *et al.* Fibroblast growth factor 9 suppresses striatal cell death dominantly through ERK signaling in Huntington's disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 605-617.



[专家介绍] 肖健: 研究员, 温州医科大学药学院副院长, 国家自然科学基金优秀青年基金获得者。肖健研究员一直从事生长因子与创伤修复的基础理论和临床应用研究, 重点探讨在创伤修复中一类重要的内源性蛋白——成纤维细胞生长因子 (FGFs) 对皮肤创面修复和神经损伤修复的重要作用 and 分子机制, 并利用生物材料控释生长因子促进创伤修复。近年先后承担并顺利完成国家自然科学基金 (3项)、“973”子课题和新药创制重大专项等项目。迄今已在 *Biomaterials* (IF=8.557)、*J Control Release* (IF=7.441)、*ACS Appl Mater Interfaces* (IF=7.145)、*Acta Biomater* (IF=6.008) 和 *Biomacromolecules* (IF=5.583) 等国际著名期刊发表SCI论文55篇, 其中IF 达5以上的论文23篇, SCI一区论文10篇, 上述论文已被 *Nat Rev Neurosci*、*Neuron*、*Biomaterials* 等杂志论文他引936次。基于在生长因子与创伤领域开展的原创性工作, 肖健研究员已获得国家科技进步一等奖 (2015年)、国家科技进步二等奖 (2018年)、教育部高校自然科学奖一等奖 (2016年) 和国家自然科学基金优秀项目 (2017年) 等。

《药学进展》杂志2019年征订启事

《药学进展》杂志是由中国药科大学和中国药学会主办、国家教育部主管的国家级医药科技期刊, 以促进行业技术进步为宗旨, 面向医药行业教学、科研、生产、管理及临床应用的专业人士, 全面报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 突出医药信息的前瞻性、权威性、系统性、实用性, 力求打造成为药学科进展、技术进展、新药研发技术链各环节及临床应用的高端学术交流平台。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“文献计量”“临床药学”等栏目。改版至今, 组稿策划了“聚焦蛋白质与多肽类药物”“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”等专题, 刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章, 多位院士评述, 充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用; 与科睿唯安 (原汤森路透) 信息机构合作, 独家分享全球新药研发报告, 因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊, 每期 80 页, 铜版纸全彩印刷, 国内外公开发行, 每期定价 30 元, 全年定价 360 元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话 / 传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com