

酸性成纤维细胞生长因子及其受体研究进展

翁立新 李秀霞(综述) 付小兵(审校)

【关键词】 酸性成纤维细胞生长因子; 受体; 结构; 功能; 信号转导

中图分类号:Q7 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)04-0253-04

酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)是成纤维细胞生长因子家族成员之一,对胚胎层及神经外胚层来源的细胞具有促分裂的作用。人的 aFGF 基因位于第 4 号染色体上,为单拷贝基因,由两个大的内含子和 3 个外显子组成。aFGF 主要分布于大脑,它以自分泌或旁分泌的方式作用于周围细胞,但其本身缺乏信号肽结构。aFGF 蛋白由 154 个氨基酸残基组成,等电点 5~7,通过与其受体结合启动信号转导机制从而诱导多种细胞分化、增殖。由于它具有营养和保护神经元、促进损伤修复、诱导缺血区血管形成等多个方面的作用而成为众多学者研究的热点。

1 aFGF 及其受体结构与功能关系

1.1 aFGF 的结构:三维晶体结构测定表明,aFGF 由 3 组相似的折叠模式组成,每组又包含 4 个反平行的 β 折叠,共有 12 个 β 折叠(氨基酸位点:11~137),这种结构决定了其功能特异性。aFGF 功能区主要包括肝素结合区、受体结合区和核转位区。

1.1.1 肝素结合区:肝素是一类糖胺聚糖,可增加 aFGF 的稳定性,防止 aFGF 被热、极端 pH 变性及蛋白酶水解。人们发现 aFGF 与肝素结合后活性可增加

10~100 倍,赖氨酸等碱性氨基酸在肝素与肝素结合蛋白的相互作用中起重要作用。肝素结合区是碱性氨基酸的富集区,这些带正电荷的碱性残基很可能在与带负电荷的肝素结合中发挥作用。FGF、肝素、FGF 受体(FGFR)胞外域分子模型表明,aFGF10~12 β 折叠可能在 FGF 与肝素 FGF 胞外域复合体的相互作用中扮演着重要角色^[1]。甘氨酸盒(GIPVRG)决定了 aFGF 与肝素硫酸盐 FGFR 复合体结合的特异性^[2]。1993 年, Margalit 建立了肝素与 aFGF 的蛋白三维结构模型,认为人的 aFGF 的 126~133 位氨基酸序列在肝素与 aFGF 的结合中起决定性的作用。此外,22~27、113~120 和 136 也是肝素结合的基本位点。有报道,人 aFGF 的 49~71 多肽竞争性拮抗全长 aFGF 与¹²⁵I 荧光标记肝素的结合,但该多肽并不单独与肝素结合^[3],其作用机制不清。Lobb^[4]对 aFGF 的 Lys 位点进行还原甲基化修饰后,aFGF 的肝素亲和力和受体亲和力及丝裂原活性都显著降低。Pauline 等^[3]分别定点突变 23、24、26、114、115、126、127、132 位 Lys 为谷氨酸,结果 23、24、26 位突变体不影响肝素与 aFGF 的亲和性,126、127、132 位突变体 aFGF 的肝素亲和性明显降低,114、115 突变体的肝素亲和性略有降低。Burgess 发现 Lys 132 突变为谷氨酸(K132E)后对肝素的亲和力和丝裂原活性都显著降低,但不影响对受体的亲和性。Olav 等^[5,6]进一步研究认为,K132E 丝裂原活性降低的原因是:由于 132 位点是 aFGF 诱发蛋白激酶发生自我磷酸化的关键位点,突变后磷酸化过程不能发生,因而分裂信号中断。

1.1.2 受体结合区:晶体结构分析发现,aFGF 与 FGFR2 的胞外域 D2 作用位点位于三维结构中的 β 1、 β 1/ β 2 转角、 β 3/ β 4 环和 β 9、 β 10/ β 11 环; β 12 与 D3 作用的位点位于 β 4/ β 5 以及 N 端的 5~

9 位氨基酸残基^[7]。

1.1.3 核转位区:N 端第 21~27 位的 Asn Tyr Lys Lys Pro Lys Leu 序列对 aFGF 的丝裂原活性十分重要,删去该序列后 aFGF 诱导 DNA 合成和细胞增殖能力丧失,但仍能与 aFGF 受体结合并诱导受体介导的酪氨酸磷酸化和 c-fos 表达。此序列被称为核定位序列(NLS),也称核转位区。Yao 等^[8]将接有 NLS 序列和膜转位序列的一种细胞膜通透性多肽(cell membrane permeable peptide)加入到体外培养的 NIH3T3 细胞中,发现该多肽可诱导 NIH3T3 细胞 DNA 的合成,此过程不依赖于 FGF 的受体。但仅有 NLS 或膜转位序列的这种多肽不能诱导 NIH3T3 细胞 DNA 的合成。把 NLS 中的 3 个 Lys 分别突变为 Thr 后,其诱导 DNA 合成的能力下降。Yao 据此认为 NLS 有两个功能:一是介导 aFGF 的核转位,即 aFGF 与受体结合后进入胞内,通过 NLS 与其他胞内机制发生联系,引起 aFGF 发生核转移;二是 NLS 直接作为 aFGF 诱导核分裂的信号。

1.2 aFGF 受体:aFGF 受体既能与 aFGF 结合,也可与 FGFs 家族的其他成员结合,分为 3 个类型。

1.2.1 FGF 高亲和性受体 FGFRs:FGFRs 是一类单链酪氨酸蛋白激酶受体,与 aFGF 结合可发生自我磷酸化而被激活,激活的受体通过信号转导使基因活化,并产生多种生物应答。已知 4 种 FGFRs 基因 flg、bek、flg-2 和 fgfr3 分别编码 FGFR1、FGFR2、FGFR4 和 FGFR3。FGFRs 结构由胞外区、跨膜区、胞内区组成。FGFR 的胞外段有 3 个免疫球蛋白结构域:第 1 个免疫球蛋白结构域是高度变异的,而且是与 FGF 结合所非必需的,它可以调节 FGF 与 FGFR 结合的亲和力,在第 1 个免疫球蛋白结构域和第 2 个免疫球蛋白结构域之间有 4~8 个酸性氨基酸组成的酸盒;第 2 个

基金项目:国家重大基础研究规划(973)项目(G1999054204);国家自然科学基金重点及面上项目(30230370,30170966);全军“十五”计划项目(01MA211)

通讯作者:付小兵(研究员),Email:fuxb@cggw.net.cn

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院全军创伤修复重点实验室(翁立新,付小兵);内蒙古医学院(翁立新,李秀霞)

作者简介:翁立新(1966-),女(汉族),江苏省人,内蒙古医学院在读医学硕士,主治医师,主要从事改构型酸性成纤维细胞生长因子对肠缺血-再灌注损伤保护作用的研究,发表论文 5 篇,现在解放军第三〇四医院创伤修复实验室完成硕士课题。

免疫球蛋白结构域在各个受体中是保守的,尤其进膜端是完全一致的,这段序列是与 HSPG 结合的部位;第 3 个免疫球蛋白结构域是与 FGF 结合的部位,在各种受体中都不相同,即使是同一种 FGFR 中也存在差异。这就造成了细胞表达 FGFR 的种类和数量的不同,引起同一种 FGF 对不同的细胞有不同的作用。FGFR 的分布有组织特异性。大概说来,FGFR-1 主要是在中胚层起源的组织中表达;FGFR-2 则是在内胚层起源的组织中表达;FGFR-3 是在神经发育时和神经组织中表达;FGFR-4 在小鼠发育时的内胚层表达,同时还分布于肌肉、肝、胆、肺、肾等组织中。由于一种 FGFR 可以结合几种 FGF,而每一种 FGFR 的表达具有组织特异性,一个细胞又可以表达多种受体异构体,结果是一种因子可以调控多种细胞,一种细胞可同时受几种因子调控。FGFs 信号系统的复杂性反映了 FGFs、FGFRs 在机体发育及细胞增殖中有重要作用^[9]。

1.2.2 富胱氨酸 FGF 受体:这也是一种具有高度亲和性的 FGF 受体,因为它拥有较高比例的胱氨酸残基,因此被称为富胱氨酸受体(CFR)^[10]。CFR 蛋白由 1 142 个氨基酸组成,比酪氨酸激酶受体略大,占胚胎中 FGF 高亲和受体的 30%~50%。在细胞膜外区,含有 16 个胱氨酸的重复片段结构,还有一个穿膜区和一个短的只有 13 个氨基酸残基的细胞内尾巴,由于太短而不具有酶活性。CFR 蛋白拥有一个信号肽,CFR 能与多种 FGFs 家族成员结合。

1.2.3 FGFs 的低亲和力受体硫酸肝素糖蛋白(HSPGs):HSPGs 因能与肝素紧密连接,又称肝素结合型 FGF 受体(HB FGFR),它与 CFR 有很强的同源性。由于 HSPGs 仅在较低水平(nmol/L 水平)上与 FGF 结合,因而又被称为低亲和力受体。HSPGs 不仅有储存和释放 FGFs 的功能,而且在 FGFs 与 FGFR 的结合中也起着更重要的微调作用^[11],至少有 3 类 HSPGs,即多配体蛋白聚糖(syndecans)、 β -聚糖(β glycan)和磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican)。Syndecans、 β glycan 是穿膜受体,附着于一个核心蛋白上,glypican 1 不是穿膜蛋白,它通过磷酸肌醇连接到细胞表面。此外,细胞外基质中存在一种叫 perlecan 的 HSPGs,但它并不与细胞表面联系。据推

测,HSPGs 的作用是与 aFGF 结合后将 aFGF 运送到高亲和性受体上^[10]。

2 aFGF 与 FGFR 结合后的信号转导

多细胞生物细胞的信号转导和调控是高等动物发育、成长、进化的必要条件之一。如果信号转导控制失调,就会使细胞分裂从有控变成失控状态而无限增殖,可以导致肿瘤发生甚至死亡。酪氨酸蛋白激酶信号转导系统是一重要信号转导途径^[12],许多生长因子受体具有酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性。该蛋白激酶能以受体本身为底物,发生自身磷酸化,又能以细胞内其他蛋白质或外源性蛋白质为底物,引起多种蛋白质的磷酸化,而且其磷酸化位点在 Tyr 残基上。实验中,aFGF 与受体结合后,首先引起 TPK 活性增加,引起自身磷酸化,这是生长因子与膜受体结合的第 1 个细胞效应。受体 TPK 的主要功能是将生长因子信号转变成细胞内信号。已知在某些细胞中 PKC 活化后可刺激原癌基因 c-fos 和转录因子 AP1/C-jun 的基因转录和表达。这些蛋白质经磷酸化修饰后形成复合物,结合于染色体 DNA 的特定增强子上,从而启动其他蛋白质的转录和表达^[12,13],引起细胞增殖。FGF 也能引起 fos、myc 基因表达^[14]。那么 aFGF 激活 TPK 后,是否引起 PKC 活性的改变呢?研究结果提示,随着 aFGF 浓度升高,PKC 活性亦随之升高。这是因为 TPK 激活后可激活磷脂酶 C(PLC)或磷脂酶 D(phospholipase D,PLD)和血栓素 A₂(PLA₂)。由 PLC 催化的 4,5-二磷酸磷脂酰胆碱(phosphatidyl - inositol - 4,5 - bisphosphate,PIP₂)水解为肌醇三磷酸(In - ositol 1,4,5 triphosphate,IP3)和二乙酰甘油(diacyl - glycerol,DAG)。DAG 作为第二信使,在 Ca²⁺存在下激活 PKC,而将信号传递下去。由 PLC 催化而产生的 DAG 在胞浆中只持续几分钟(很少持续几小时)就被 DAG 激酶变成磷脂酸(phosphatidic acid,PA)。这种 DAG 激活 PKC 引起的是短暂的生物学效应,如早期分泌、递质的分泌等。而由 PLD 催化磷脂酰胆碱(phosphatidyl - choline,PC)水解所产生的 DAG 不被 DAG 激酶作用。这时 DAG 激活 PKC,则可引起持久的生物学效应,如细胞增殖、分化等效应。生长因子、细胞因子、佛波酯即是引起后种效应。本研究中证明,胞膜结合 PKC 活性及胞浆 PKC 均明显

升高,尤其是胞膜 PKC 活性升高,说明 PKC 激活时发生明显的膜转移现象。PKC 激活后进一步导致细胞增殖,说明 PKC 是 TPK 的下游信号分子。

3 aFGF 生理功能

aFGF 具有广泛的生物学作用,能影响多种细胞如间充质细胞(血管内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞、角化细胞)、内分泌细胞(卵泡粒层细胞、肾上腺皮质细胞)、神经细胞(星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元等)的生长、分化及功能,在正常生理和病理过程中参与生长发育和组织损伤修复过程。

3.1 胚胎发育:在爪蟾,aFGF 及其受体集中分布于半球,可能作为一种中胚层诱导因子,诱导中胚层的形成。研究显示,在胚胎发育的早期阶段有 aFGF 的表达。aFGF 存在于卵母细胞和受精卵中,在中胚层形成期间发挥作用。aFGF 在原肠作用期间,由胚胎基因组表达,之后集中在正在形成中的中胚层中表达。在体外条件下,胚体的内胚层、迁移中的中胚层、原条、小脑蒲肯野氏细胞、内耳感觉细胞、咽囊内胚层、后脑菱脑原节、视网膜的成神经细胞、发育中的牙间充质中均有表达。肢的发育也依赖于 aFGF。肢体发育的起始阶段,是体壁间充质增殖变厚,变厚的间充质诱导其外的表皮加厚,形成一个称为顶表皮嵴的特异结构,在这一结构中分离出 aFGF,并初步证明 aFGF 在肢体的发育中起重要作用。

3.2 创伤愈合及组织修复:aFGF 能主动与伤口附近细胞膜上的特异性受体相结合,诱导伤口附近细胞分裂、增殖,促进皮肤和黏膜创面愈合并减少疤痕收缩和皮肤的畸形增生,快速高效修复创伤,如通过小鼠、大鼠、家兔等不同类型与等级的动物实验,Pandit 等^[15-17]观察到,aFGF 等生长因子具有显著诱导血管生成,促进体表、缺血性内脏以及脊髓神经与大脑等修复的作用。aFGF 能够促进创面肉芽组织生长,诱导毛细血管胚芽形成与再上皮化,对创面修复有明显的促进作用。将生长因子用于促进缺血性内脏损伤主动修复,既是创伤修复概念的扩展,同时也是严重创伤救治发展的新要求。aFGF 既能改善缺血,也能保护心肌。在慢性心肌缺血的猪模型中,使修饰的 aFGF 在局部血管外稳定释放,能明显增加冠状动脉血流量,增强心脏功

能。心肌缺血和再灌注能使局部中性粒细胞浸润,导致严重的心肌损害,而静脉给予 aFGF 则能明显减少中性粒细胞的外渗,防止其在局部心肌的聚集,减轻心肌受损的程度。将重组人 aFGF 皮下注入后肢缺血的大鼠,能明显促进缺血部位侧支血管的形成,建立侧支循环,改善缺血状态。Fu 等^[18]用大鼠双侧肾缺血 1 h 与再灌注 7 d 动物模型,观察 aFGF 对肾急性缺血-再灌注损伤的治疗作用,发现 aFGF 能显著改善伤后 1 d 的肾功能,并明显减轻肾组织水肿、间质浸润以及小管扩张与破坏。这种显著疗效与 aFGF 参与张力调节、影响细胞钙离子浓度平衡及促进血浆纤维蛋白溶酶原前体分泌有关^[19]。

3.3 对神经生长和营养作用:aFGF 对多种体外培养神经元有神经营养作用,表现为促进神经元的存活和突起生长,这些神经元包括中枢性的,如皮质、海马、纹状体、隔、下丘脑、脊髓等神经元;也有外周性的,如睫状神经节、视网膜神经节细胞。此外,aFGF 对神经胶质细胞也有促分裂作用。

据研究报道 aFGF 通过与神经元高亲和力受体(FGFR 4)结合,加速核蛋白体基因的转录,以促进细胞分裂增殖;还通过细胞内蛋白和总 RNA 的合成表达,促进神经元突起生长。用 aFGF 处理原代培养的鼠胚神经上皮细胞和脊髓神经元可明显促进突起生长,增加神经细胞存活数,提高线粒体酶的活性,增加神经细胞蛋白总量,诱导细胞分化^[20,21]。原位杂交和免疫细胞化学证实中枢神经系统发育有 aFGF 的表达,它在调节神经前体细胞增殖起着重要作用。啮齿类动 E11 期胚胎鼠和成年鼠齿状回颗粒层可检测到 aFGF^[22]。aFGF 的神经营养作用还表现在促进中枢和周围神经损伤后修复再生方面。研究发现 aFGF 可使坐骨神经横断处的脊神经纤维数目增多,这种增多是由于感觉神经及运动神经元的数目增多,其突触延伸到远侧残端所致。

3.4 aFGF 与心血管损伤:冠状动脉腔内成形术(PTCA)后再狭窄,PTCA 后半年内,30%~50%的患者发生再狭窄。再狭窄的形成是多种因素作用的结果。临床研究发现,内皮损伤时易引起内皮细胞(EC)与平滑肌细胞(SMC)的病理变化,表现为内皮细胞损伤,血小板聚

集,血栓形成和平滑肌细胞增生迁移,新增殖的内皮细胞、平滑肌细胞发生表型改变和功能变化,其分裂增殖能力增强,大量合成胞外基质,引起内膜增厚和再狭窄^[23]。由于引起再狭窄的始动原因是内皮细胞损伤,因此,加速内皮细胞在损伤部位的修复,减少血栓形成,抑制平滑肌细胞增生和迁移是治疗再狭窄的关键。Kang 等^[24]在纤维蛋白胶(fibrin glue, FG)中加入 aFGF(10 μ g/L)和肝素(分别为 0、5、50 和 500 kU/L),将 EC 和 SMC 分别接种于 FG 上进行培养,结果发现,单独用肝素可抑制 EC 和 SMC 生长;肝素为 0 时 aFGF 无明显促 EC、SMC 生长活性;肝素为 5 kU/L 和 50 kU/L 时,随着肝素浓度的增加,aFGF 加肝素促 EC 和 SMC 生长的能力加强;当肝素为 500 kU/L 时,aFGF 加肝素促 EC 生长量达到最大,而 SMC 生长量反而下降,表明 aFGF 与肝素配合使用可促进内皮愈合抑制 SMC 增殖。乔延国等^[25]发现,在实验性髂动脉粥样硬化型兔成形术后给予 aFGF,可促进内皮依赖性非依赖性血管舒张功能改善,认为可能是 aFGF 在促进内皮细胞功能恢复的同时,提高了血管壁平滑肌细胞对内皮细胞源松弛因子一氧化氮的敏感性。此外,成形术后 4 周对照组观察到成形血管腔面积显著缩小,而 aFGF 组未观察到成形血管腔面积的变化,表明 aFGF 有预防成形血管近期再狭窄发生的作用。

3.5 aFGF 促进骨骼生长:aFGF 可刺激骨生成细胞增殖和毛细血管生成。在活体实验中,aFGF 可促进骨长入多孔羟基磷灰石,使脱钙骨基质植入后新形成骨量明显增加,植入 aFGF 可促使大鼠颅骨缺损出现骨愈合。陈纪宁^[26]在 aFGF 对引导性骨再生作用的研究中观察到,植入 aFGF 的实验侧肉眼下 4 周即有明显由骨断端出现的再生骨向缺损中央生长,8 周即完全修复骨缺损。光镜下实验侧早期可见骨断端处血肿内有明显的间充质细胞和成骨细胞增生,并有大量骨岛和骨小梁网等新骨形成,其间遍布新生毛细血管,并向缺损中心生长,术后 4 周即长入缺损中心,8 周达到骨再生修复骨缺损。X 线片显示,术后 4 周实验侧骨缺损处即有明显密度增加,6 周出现明显新生骨影并接近缺损中央,8 周时两骨断端再生的新骨在缺

损中央连接,并有髓腔再通,达到骨愈合。而同期对照侧新骨形成各项表现均不如实验侧,说明 aFGF 对引导性骨再生有明显促进作用。这一作用主要是通过 aFGF 的刺激骨生成细胞增殖和毛细血管生成效应实现的。

3.6 aFGF 促进睫状体上皮细胞生长:籍助于体外培养,可在细胞生物学和分子生物学水平深入研究睫状体上皮细胞,有助于了解青光眼的发病学,发展新的治疗途径。FGF 有酸性和碱性两种基本类型,即 aFGF 和 bFGF,已证实眼内存在两类 aFGF。Noji 等^[27]用原位杂交的方法查明,视网膜、脉络膜及睫状体的色素上皮细胞、角膜及晶体的上皮细胞等都可表达 aFGF 基因,而 bFGF 基因只在光感受细胞内合成。已经发现 aFGF 对多种眼细胞的生理及病理起着重要作用^[28,29],通过细胞形态的观察、细胞计数及 MTT 比色分析,表明 aFGF 对 PE 细胞增殖及活力具有明显的促进作用。

4 aFGF 用于临床应注意的问题

aFGF 是多种类型细胞的丝裂原,通过激活受体而实现促进神经生长、血管生成、损伤修复的生物效应。但值得注意的是,aFGF 与癌变关系的研究提示,一些癌基因产物与 aFGF 同源,某些肿瘤细胞,如胶质细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤等可分泌 aFGF,促进肿瘤生长^[30,31],推测肿瘤组织中血管生长活跃、细胞破坏可能与 aFGF 有关^[32]。在临床应用 aFGF 的剂量效应作用不可忽视:一方面,aFGF 剂量增加可促进侧支循环增加血液灌注;另一方面,新生血管壁的高通透性可能因高浓度的 aFGF 与胞内其他因子协同作用,促成原生质组分穿过血管壁造成渗漏,要 aFGF 有效发挥作用必须在这二者之间找到平衡^[33,34]。治疗效果的稳定性也是值得关注的问题。由于大多数研究都是在 aFGF 作用后短期内解剖学、组织学观察到的结果,几乎没有对其进行长期跟踪研究的报道,所以进一步的观察、研究还有待继续。

参考文献:

- 1 Pellegrini L, Burke D F, von Delft F, et al. Crystal structure of fibroblast growth factors receptor ectodomain bound to ligand and heparanin [J]. Nature, 2000, 407: 1029 - 1034.
- 2 Luo Y D, Lu W Q, Mohamedali K A,

- et al.* The glycine box: a determinant of specificity for fibroblast growth factor [J]. *Biochem*, 1998, 37: 16506 - 16515.
- 3 Pauline W, Brain H, Ewa S, *et al.* Analysis of putative heparine binding domains of fibroblast growth factor [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270: 25805 - 25811.
 - 4 Lobb R R. Thrombin inactivates acidic fibroblast growth factor but not basic fibroblast growth factor [J]. *Biochem*, 1988, 37: 2572 - 2577.
 - 5 Olav K, Wiedlocha A, Rapak A, *et al.* Inability of the acidic fibroblast growth factor mutant K132E to stimulate DNA synthesis after translocation in to cells [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 11164 - 11172.
 - 6 Olav K, Wiedlocha A, Olsnes S. Effects of mutations of a phosphorylation site in an exposed loop in acidic fibroblast growth factor [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 18081 - 18086.
 - 7 Stauber D A D, Hendrickson W A. Structure interaction of fibroblast growth factor receptor with its ligands [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 49 - 54.
 - 8 Yao Zhonglin, Song Yiyao, Hawiger J. Role of nuclear localization sequence in fibroblast growth factor 1 - stimulated mitogenic pathways [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271: 5303 - 5308.
 - 9 Galzie Z, Kinsella A R, Smith J A. Fibroblast growth factor and their receptors [J]. *Biochem Cell Biol*, 1997, 75: 669 - 685.
 - 10 李光鹏, 孟庆刚. 成纤维生长因子(FGFS)及其受体的结构与功能[J]. *解剖科学进展*, 1997, 3: 97 - 102.
 - 11 Pazin M J, Williams L T. Triggering signaling cascades by receptor tyrosine kinases [J]. *Trends Biochem Sci*, 1992, 17: 374 - 382.
 - 12 Nishizuka Y. Protein kinases C and lipid signaling for sustained cellular responses [J]. *FASEB J*, 1995, 9: 484 - 490.
 - 13 Hambers D, Mason I. Expression of sprouty2 during early development of the chick embryo is coincident with known sites of FGF signalling [J]. *Mech Dev*, 2000, 91(1 - 2): 361 - 364.
 - 14 Zeytinn F M, Rusk S F, Baird A, *et al.* Induction of c - fos calcitonin in gene expression and acidic FGF production in a multipitide - secreting neuroendocrine cell line [J]. *Endocri*, 1988, 122: 1144 - 1156.
 - 15 Pandit A, Ashar R, Feldman D, *et al.* Investigation of acidic fibroblast growth factor delivered through a collagen scaffold for the treatment of full - thickness skin defects in a rabbit model [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 101: 766 - 775.
 - 16 Mellin T N, Mennie R J, Cashen D E, *et al.* Acidic fibroblast growth factor accelerate dermal wound healing [J]. *Growth Factor*, 1992, 7: 1 - 14.
 - 17 Mellin T H, Cashen D E, Ronan J J, *et al.* Acidic fibroblast growth factor accelerates dermal wound healing in diabetic mice [J]. *J Invest Dermatol*, 1995, 104: 850 - 855.
 - 18 Fu Xiaobing, Cuevas P, Gimebez - Gallego G, *et al.* Acidic fibroblast growth factor reduces renal morphologic and functional indicators of injury caused by ischemia and reperfusion [J]. *Wound Rep Reg*, 1996, 4: 297 - 306.
 - 19 Burrow C R. Regulatory molecules in kidney development [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14(3): 240 - 253.
 - 20 高建新, 辛华, 张衡, 等. NGF 和 FGF 对体外培养的胚胎大鼠神经元生长发育的影响 [J]. *山东医科大学学报*, 2000, 38: 225 - 227.
 - 21 管英俊, 高英茂, 雋兆东, 等. 人重组 FGF 对鼠胚胎神经上皮细胞分化及受体表达的影响 [J]. *潍坊医学院学报*, 1999, 21: 13 - 16.
 - 22 Bartlett P F, Brooker G J, Faux C H, *et al.* Regulation of neural stem cell differentiation in the forebrain [J]. *Imm Cell Biol*, 1998, 76: 414 - 418.
 - 23 王日胜, 霍勇. 血管成形术后血管壁细胞表型的改变 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2000, 8: 107 - 109.
 - 24 Kang S S, Gosselin C, Ren D, *et al.* Selection of endothelial cell proliferation with inhibition of smooth muscle cell proliferation by fibroblast growth factor - 1 plus heparin delivered from fibrin glue suspensions [J]. *Surgery*, 1995, 118: 280 - 286.
 - 25 乔延国, 刘辉, 傅世英, 等. 酸性成纤维生长因子保护成形术后血管内皮功能实验研究 [J]. *武警医学*, 1999, 10: 187 - 190.
 - 26 陈纪宁. 酸性成纤维生长因子促进引起性骨再生的实验研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 1999, 13: 309 - 314.
 - 27 Noji S, Matsuo T, Koyama E, *et al.* Expression pattern of acidic and basic fibroblast growth factor genes in adult rat eyes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 168: 343 - 352.
 - 28 Uhlrich S, Lagente O, Lenfant M, *et al.* Effect of heparin on the stimulation of non - vascular cells by human acidic and basic FGF [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986, 137: 1197 - 1205.
 - 29 Kruse F E, Tseng S C G. Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34: 1956 - 1963.
 - 30 付小兵, 程飏, 盛志勇. 有关创伤修复与组织再生的现代认识 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(2): 67 - 68.
 - 31 陈伟, 付小兵, 孙同柱, 等. 胎儿和成人皮肤组织中 bFGF, c - fos 和 c - myc 基因转录与翻译的变化及其与创面无瘢痕愈合的关系 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(2): 96 - 99.
 - 32 La Rosa S, Uccella S, Erba S, *et al.* Immunohistochemical detection of fibroblast growth factor receptors in normal endocrine cells and related tumors of the digestive system [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2001, 9(4): 319 - 328.
 - 33 余瑛, 蔡绍哲, 夏玉先, 等. 酸性成纤维生长因子研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18: 125 - 128.
 - 34 Signer A, Malerczyk C, Houghtling R, *et al.* Tissue distribution and retinoid - mediated downregulation of an FGF - binding protein (FGF - BP) in the rat [J]. *Growth Factors*, 2000, 18(1): 51 - 62.

(收稿日期: 2003 - 09 - 04)

修回日期: 2003 - 10 - 15)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

中华-爱尔血液灌流研讨会暨学习班通知

为了了解血液净化的最新进展, 交流血液灌流经验, 普及血液灌流知识, 掌握并提高血液灌流技术, 2004 年 10 月爱尔血液净化器材厂与中华医院管理学会血液净化管理专业委员会将在湖南长沙联合举办“中华-爱尔血液灌流研讨会暨学习班”。我国著名的血液净化专家于仲元等教授将亲自授课。5 日会期中, 前 2 日参加中华医院管理学会血液净化管理专业委员会的年会, 后 3 日参加血液灌流学习班, 授 1 类国家级学分。欲参加者请与我们联系! 厂名: 廊坊市爱尔血液净化器材厂; 地址: 廊坊市新华路 37 号; 联系人: 王占仁; 电话: 0316 - 2097865 2025442; 传真: 0316 - 2025442; 手机: 13903269580; 邮编: 065000。