

- Leprol, 2023,89(6):927.
- [7]Dabrowski M, Litowinska A, Cieslak J. Efficacy of a tip of the big toe remodeling in the distal nail embedding with bone overgrowth of the distal phalanx[J]. Ann Med Surg (Lond), 2020,58:160-166.
- [8]Alessandrini A, Sechi A, Merli Y, et al. Intralesional steroid treatment for the intermediate stage of retronychia: A pilot study[J]. Dermatol Ther, 2020,33(6):e14174.
- [9]Poveda-montoyo I, Vergara-de caso E, Romero-perez D, et al. Retronychia a little-known cause of paronychia: A report of two cases in adolescent patients[J]. Pediatr Dermatol, 2018,35(3):e144-e146.
- [10]Mello C, Souza M, Noriega L F, et al. Retronychia [J]. An Bras Dermatol, 2018,93(5):707-711.
- [11]Litaïem N, Drissi H, Zeglaoui F, et al. Retronychia of the toenails: a review with emphasis on pathogenesis, new diagnostic and management trends[J]. Arch Dermatol Res, 2019,311(7):505-512.
- [12]Piraccini B, Richert B, de Berke R D, et al. Retronychia in children, adolescents, and young adults: a case series[J]. J Am Acad Dermatol, 2014,70(2):388-390.
- [13]Gerard E, Prevezas C, Doutre M S, et al. Risk factors, clinical variants and therapeutic outcome of retronychia: a retrospective study of 18 patients[J]. Eur J Dermatol, 2016,26(4):377-381.
- [14]Tian J, Li J, Wang F, et al. A new perspective on the nail plate for treatment of ingrown toenail[J]. Dermatol Pract Concept, 2018,8(1):22-27.
- [15]Villa verde R B, Ramirez-oliveros J F, Takamitsu H M, et al. Treatment of nail fold hypertrophy by combining conservative techniques[J]. Skin Appendage Disord, 2021,7(5):373-376.
- [16]Li J, Chen J, Hong G, et al. Clinical study of treatment for recalcitrant ingrown toenail by partial distal phalanx removal[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009,62(10):1327-1330.
- [17]Kashiyama K, Nakano M, Higashi A, et al. Distal nail embedding treatment using autogenous nails[J]. Dermatol Ther, 2021,34(6):e15163.
- [18]Baran R, Haneke E. Matricectomy and nail ablation[J]. Hand Clin, 2002, 18(4):693-696, VIII; discussion 697.
- [19]Gibson T W, Westberry D E, Carpenter A M, et al. Terminal syme amputation of the great toe in the pediatric population[J]. J Pediatr Orthop, 2021,41(9):e823-e827.
- [20]Vastarella M, Annunziata M C, Panariello L, et al. A novel treatment for retronychia: case series[J]. J Dermatolog Treat, 2020,31(3):254-255.
- [21]Nakouri I, Litaïem N, Jones M, et al. Retronychia[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2018,108(1):74-76.
- [22]Robledo A, Godoy E, Manrique E, et al. Retronychia: an underdiagnosed disease[J]. Dermatol Online J, 2017,23(7):13030/qt1gp4g3n2.
- [23]Haneke E, Manola I, Smiljan benko I, et al. Chronic retronychia: nonsurgical treatment[J]. Skin Appendage Disord, 2022,8(4):291-294.
- [24]Pessoa E C T, Joao A L, Lencastre A. Retronychia: A paradigm shift?[J]. Skin Appendage Disord, 2020,6(5):268-271.

[收稿日期]2023-09-19

本文引用格式：叶善元, 张润东, 王焱. 阻生甲的治疗方法及其研究进展[J]. 中国美容医学, 2025,34(1):177-180.

成纤维细胞生长因子在皮肤细胞生长发育中的作用

张凯妮^{1,2} 许诺¹ 高爽³ 许可³ 叶佳滨¹ 综述, 赵文刚² 审校

(1.温州大学生命与环境科学学院 浙江 温州325035; 2.温州大学生命科学研究院&温州市生物医药协同创新中心 浙江 温州 325035; 3.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(Fibroblast growth factor, FGF)是一类具有多种生物活性的多肽类生长因子,在哺乳动物的基因组中包含成纤维细胞生长因子家族的23个成员,成纤维细胞生长因子可以通过结合多种FGF受体(Fibroblast growth factor receptor, FGFR1-4)发出信号,通过旁分泌或自分泌的方式调节机体生理活动,进而发挥广泛的生物学功能,在机体的生长发育和组织修复中具有重要作用。皮肤中的成纤维细胞生长因子是皮肤细胞迁移、增殖和分化的主要调节因子。本文通过对FGF1、FGF2、FGF4、FGF5、FGF7、FGF10、FGF19、FGF21、FGF22等多种FGF与皮肤角质形成细胞和成纤维细胞的相互作用进行阐述,包括细胞的增殖、迁移、分化,黑色素的合成以及皮肤的氧化应激等,显示出成纤维细胞生长因子在皮肤中具有调控细胞迁移、增殖、分化以及抗炎抗氧化等重要作用,为FGF应用于皮肤病理生理提供了基础思路 and 有效整合,为后续的研究发展及药物的临床应用奠定了理论基础,为维护皮肤生理健康、促进伤口修复带来新的研究思路。

[关键词]成纤维细胞生长因子; 皮肤; 皮肤生理; 角质形成细胞; 成纤维细胞

[中图分类号]R322.99 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2025)01-0180-05

通信作者: 赵文刚, 研究员; 研究方向为生物工程及生物活性成分的护肤机理研究。E-mail: zwgl23@wzu.edu.cn

第一作者: 张凯妮, 硕士; 研究方向为活性大分子化学生物学。E-mail: nini52ooo@126.com

The Role of Fibroblast Growth Factor in the Growth and Development of Skin Cells

ZHANG Kaini^{1,2}, XU Nuo¹, GAO Shuang³, XU Ke³, YE Jiabin¹, ZHAO Wengang²

(1.College of Life and Environmental Science, Wenzhou University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China; 2.Institute of Life Sciences & Biomedical Collaborative Innovation Center of Zhejiang Province, Wenzhou 325035, Zhejiang, China; 3.School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China)

Abstract: Fibroblast growth factor (FGF) is a class of polypeptide growth factors with multiple biological activities. The mammalian genome contains 23 members of the fibroblast growth factor family. Fibroblast growth factors can signal by binding to a variety of FGF receptors (Fibroblast growth factor Receptor, FGFR1-4). It regulates the physiological activities of the body through paracrine or autocrine, and then plays a wide range of biological functions, and plays an important role in the growth and development of the body and tissue repair. Fibroblast growth factor in skin is the main regulator of skin cell migration, proliferation and differentiation. This article elaborates on the interactions between various FGFs such as FGF1, FGF2, FGF4, FGF5, FGF7, FGF10, FGF19, FGF21, FGF22, and skin keratinocytes and fibroblasts, including cell proliferation, migration, differentiation, melanin synthesis, and skin oxidative stress. It demonstrates that fibroblast growth factor plays an important role in regulating cell migration, proliferation, differentiation, anti-inflammatory and antioxidant effects in the skin. This provides a basic idea and effective integration for the application of FGF in skin pathophysiology, lays a theoretical foundation for subsequent research and clinical application of drugs, and brings new research ideas for maintaining skin physiological health and promoting wound repair.

Key words: fibroblast growth factor; skin; skin physiology; keratinocytes; fibroblasts

皮肤是由表皮、真皮和皮下组织构成的多层结构器官, 由于他们来源不同, 因此在皮肤的生长过程中有着不同的发育模式。成纤维细胞生长因子(FGF)作为一种具有广泛生物学活性的肽类物质, 包括23个家族成员, 能够参与多种信号分子活动, 具有广泛的生物学功能, 在皮肤的生长发育中发挥重要作用。FGF家族成员虽然结构相似, 但由于其作用模式和分泌机制不同, 导致其在调节皮肤细胞的诱导、分化和迁移等生理活动中发挥着不同的作用, 本文将对FGF在皮肤细胞生长发育中发挥的作用进行综述, 包括在皮肤细胞增殖, 皮肤细胞迁移, 皮肤细胞分化, 黑色素生成以及氧化应激中的作用。

1 FGF与皮肤细胞增殖

FGF通过与高亲和力受体结合, 促使胞内受体的C端酪氨酸残基磷酸化, 并与一系列靶蛋白发生作用, 引发信号级联反应^[1-2]。通过激活磷脂酶C γ (Phospholipase C γ , PLC γ)、p38和JNK激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK), 以及信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT) STAT 1、STAT3和STAT5中的磷脂酶3-激酶(Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, Akt/Rac)途径、Ras-Erk1/2信号通路来发挥其生物学功能^[3]。有研究证实, 在G0/G1期增殖停滞的成纤维细胞必须暴露于具有增殖能力活性的生长因子中, 才能合成DNA并进行增殖^[4]。

FGF1是一种较强的细胞分裂促进因子, 其与受体结合后跨膜转位到细胞核内, 刺激DNA的合成, 促进细胞的

分裂和增殖^[5-6]。FGF1可参与受体内化的过程, 进一步激活ERK1/2的活性。FGF1与FGFR结合后, FGFR激活受体底物-2 (FGF receptor substrate, FRS-2), 衔接蛋白(Src homolog and collagen homolog, Shc)和FRS2结合调节蛋白(Growth factor receptor-bound protein 2, Grb2), 随后通过其SH3功能域(Src homology domain, SH3)结合编码鸟苷释放蛋白的基因SOS的产物(Son of sevenless, SOS), 磷酸化后的FRS-2与Grb2/SOS形成复合物而活化^[7-8], 进而刺激成纤维细胞的生长, 加速核蛋白体基因的转录, 促进角质形成细胞分裂增殖。

FGF2是成纤维细胞和内皮细胞的趋化、有丝分裂和促血管生成因子, 广泛分布在人体组织中, 主要结合在基底膜上。活化的巨噬细胞, 受损的内皮细胞、内皮下基底膜酶解均可释放FGF2, 其含量在受损时升高^[9]。FGF2与细胞膜上相应的受体结合后, 可定位于细胞核, 通过影响聚合酶, 加强蛋白质基因的转录, 以加速细胞由G0~G1, G1~S期的转换, 促进细胞分裂与增殖^[10-11]。在表皮角质形成细胞表达的FGF2通过旁分泌作用对间充质细胞发挥促有丝分裂作用^[12], 并通过激活FGF受体触发涉及磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B (Akt)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK)的信号通路, 这些都有助于细胞有丝分裂^[13]。FGF2主要影响纤维层, 诱导成纤维细胞增殖, 并通过调节细胞增殖和分化的旁分泌和自分泌控制机制影响血管树的发育、重塑等功能^[14]。

FGF7和FGF10氨基酸序列和组织表达高度相似, 由

各种类型的间充质细胞和活化的树突状细胞表达,以分泌方式特异性促进上皮细胞增殖、分化和迁移,参与形态发生。FGF7和FGF10可以被骨形态发生蛋白4(Bone morphogenetic protein, BMP4)激活,并通过Smad1/5/8通路共同调节基底细胞增殖^[15]。FGF10缺陷小鼠由于表皮分层所需的基底细胞不足而表现出异常的皮肤发育,也同样证实了FGF10在细胞增殖中的作用。最近研究发现, rhFGF4可以通过减少Slug的泛素化来促进p38MAPK\ u2012GSK3 β \ u2012介导的Slug稳定,从而触发上皮到间充质转化并促进角质形成细胞的迁移和增殖^[16]。

FGF19在银屑病患者皮肤以及用细胞因子混合物M5(包括抑瘤素-M、白细胞介素-1 α 、白细胞介素-17A、白细胞介素-22和肿瘤坏死因子)刺激的角质形成细胞中高度表达。功能实验表明FGF19增加了糖原合成酶激酶(Glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β)的磷酸化,促进了 β -连环蛋白的表达和T细胞因子4(T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor 4, TCF4)转录活性的激活,表明鸡尾酒疗法M5治疗激活角质形成细胞中的Wnt/ β -连环蛋白信号。通过沉默 β -连环蛋白阻断Wnt/ β -连环蛋白信号部分逆转了FGF19介导的对角质形成细胞增殖的促进作用。此外,抑制FGFR4显著阻断了FGF19对角质形成细胞增殖和糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)/ β -连环蛋白/TCF4信号传导的促进作用。这表明FGF19通过FGFR4激活Wnt/GSK-3 β / β -连环蛋白信号,有助于维持角质形成细胞的高增殖能力^[17]。其次,FGF22与FGF7、FGF10同源,通过FGFR2-III β 以自分泌方式与FGF7、FGF10协同促进细胞增殖,从而促进表皮修复。

2 FGF与皮肤细胞迁移

细胞迁移在胚胎发育、组织重塑、修复等其他再生过程中发挥重大作用。研究发现FGF家族中,FGF1、FGF2、FGF7、FGF10、FGF21、FGF22在角质形成细胞与成纤维细胞的迁移过程中发挥着重要的作用^[18-20]。

有研究指出FGF1在17 ng/ml的浓度时可以促进角质形成细胞迁移^[18]。FGF2在I型胶原作为支架存在时可以通过Rac的激活以及片状足的形成来刺激角质形成细胞的运动性,促进角质形成细胞迁移^[19]。体外和体内研究表明,FGF2通过独立激活PI3K/Rac1/JNK通路来加速人成纤维细胞迁移,通过显著增加Akt、Rac1和JNK活性来诱导成纤维细胞迁移^[21-23]。同样的,FGF2被发现可以调控Hh(Hedgehog, Hh)通路基因Smo(Smoothed, Smo)和Gli1(GLI Family Zinc Finger 1), Hh配体与跨膜蛋白(Patched1, Ptch1)的结合可以帮助FGF2活化Smo, Smo激活之后刺激PI3K-Rac1-JNK通路,促进 β -catenin转位进入细胞核,核 β -catenin蛋白的进一步积累可以调控Hh通路相关基因Smo、Gli1、Gli2、Gli3和Ptch1的表达来加速成纤维细胞的迁移^[24]。并且高糖能够通过抑制FGF信号转导

进而抑制细胞迁移,而FGF2可能通过激活JNK磷酸化来抑制膜联蛋白A2的硝化,进而逆转高糖导致的成纤维细胞迁移的抑制^[23]。FGF4能够刺激小鼠真皮成纤维细胞基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体-1的表达,当与VEGF-A联合作用时,可以增强成纤维细胞的迁移^[25]。FGF7在10 ng/ml浓度时对原代角质形成细胞(NHEK)的迁移没有影响,但是在2 ng/ml和19 ng/ml时可以促进HaCaT细胞的迁移^[18]。另外,有研究指出FGF7可能是通过增加纤溶酶原激活物的活性和基质金属蛋白酶的表达从而在体外刺激角质形成细胞的迁移^[23]。在人工皮肤重建和伤口愈合中再上皮化的过程中发现脂肪组织来源的间充质细胞无需细胞之间的接触就可以诱导人原代角质形成细胞增殖和迁移,这种作用主要由其分泌的FGF7和血小板衍生生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)介导^[26]。FGF10在10 ng/ml浓度时不会影响NHEK细胞迁移,但FGF10与2 μ M可溶性硫酸皮肤素合用可以促进NHEK细胞的迁移^[18], FGF10在皮肤中占主导地位,可以加速细胞迁移^[27],但迁移效果不如FGF7,皮层肌动蛋白磷酸化及其向质膜的转移是FGF10和FGF7促进角质形成细胞迁移的关键,且FGF10和FGF7均以Src依赖的方式刺激皮层蛋白酪氨酸磷酸化。

FGF21可以加速小鼠成纤维细胞的迁移,主要通过与其受体FGFR1和共受体 β -Klotho结合,然后激活SIRT1来增强迁移和分化,且负载FGF21或KGF2的泊洛沙姆407水凝胶均可促进细胞迁移,且两者合用迁移效果更为显著^[28]。

3 FGF与皮肤细胞分化

表皮是不断自我更新的组织,自内向外由基底层、棘层、颗粒层和最外面的角质层构成^[29-30]。基底层的角质形成细胞增殖最活跃,其特征在于它们附着在下面的基底膜上。随着角质形成细胞开始分化,它们与基底膜失去接触并迁移到基底上层,即棘层的底层。基底上层细胞表达分化特异性角蛋白1(Keratin1, K1)和10(Keratin10, K10)。在颗粒层中,角质形成细胞合成丝聚蛋白(Filaggrin, FLG)和兜甲蛋白(loricrin, LOR),这有助于在最外层形成角化包膜。表皮的生长和分化过程似乎受到几种具有重叠特异性和功能性的自分泌和旁分泌因子的精细调节,这种调节导致基底细胞的增殖和终末分化的触发,而成纤维细胞生长因子FGF就是其中的关键因素之一。

FGF1通过和受体结合实现对中胚层及神经外胚层来源的多种细胞的生长、分化及功能产生影响,可促进组织细胞分裂、增殖,包括胚胎发育、形态发生、血管生成及组织损伤修复等^[31-34]。FGF1不仅亲和酸性创面环境,易与带正电荷的细胞膜表面受体结合以促进创面修复,还因为其表面疏水性、表面改性比、细胞因子激活等因素发挥作用。FGF2通过激活Notch1/Jagged1通路抑制表皮干细胞向肌成纤维细胞的分化来减少瘢痕的形成^[35]。FGF7由特定的

成纤维细胞或间充质细胞分泌,并以旁分泌方式作用于角质形成细胞,是角质细胞生长和分化的关键介质。仅在上皮细胞上表达的角质形成细胞生长因子受体(KGFR/FGFR2b)是FGFR2的剪接转录变体FGFR-2-III β ,能够被具有高亲和力的FGF7和FGF10特异性结合并激活。因为FGFR2b主要在基底层,所以FGF7的作用也主要在该层。在角质形成细胞分化过程中,FRS2 α 和Akt的表达以及Akt磷酸化的增加与KGFR和K1的表达平行,PI3K/Akt信号传导在角质形成细胞分化的调节中很重要,它可能提供角质形成细胞分层和分化所需的基本生存信号。KGFR信号通过PI3K/Akt通路参与角质形成细胞早期分化的诱导。Alibardi L^[35]通过研究发现,FGF7在蜥蜴表皮分层和分化的过程中具有刺激作用。

此外,有文献证明PI3K/Akt通路在KGFR介导的胰腺导管细胞向 β 细胞分化过程中可能发挥作用,基底层角质形成细胞还通过p63和FGF7水平的平衡调节以维持其未分化状态,p63通过JNK/AP-1途径激活启动角质形成细胞分化,但抑制角质形成细胞进展到分化的后期阶段。FGF7还能通过激活ERK通路抑制K1表达。p63虽然具有诱导K1表达的作用,但它也与KGF一样激活了ERK通路。因此,基底角质形成细胞可以通过p63和KGF信号传导维持其未分化状态,而基底上角质形成细胞由于p63的功能和FGFR2-III β 的缺失而发生分化,FGF7与p63协同调节角质形成细胞稳态^[36]。

4 FGF对黑色素合成的调控作用

黑色素细胞受角质形成细胞的控制,每个黑色素细胞与30多个角质形成细胞相连,形成黑色素单元,黑色素单元是由位于表皮基底层黑色素细胞与角质形成细胞所构建,保护皮肤免受紫外线的伤害,在生理条件下,其受体信号通路受到严格控制,以维持皮肤稳态。黑色素细胞可以产生含色素的黑色素体,并通过树突转运至角质形成细胞,使皮肤呈现出生理生化改变^[37]。长期的紫外线辐射等环境因素会引起皮肤色素过度沉着,出现黑痣、黄褐斑甚至诱发皮肤恶性黑色素瘤,尽管恶性黑色素瘤发病率较低,但死亡率居于所有皮肤癌之上。在皮肤中,成纤维细胞和角质形成细胞通过成纤维细胞生长因子以旁分泌方式控制黑色素细胞的增殖和存活,一项体外研究表明,黑色素瘤细胞对外源性添加的生长因子具有独立性,这表明黑色素瘤细胞以旁分泌方式接受生长因子起作用^[38]。FGF信号传导参与黑色素小体囊泡运输的几种成分的早期色素细胞类型特异性调节,其中FGF/WNT信号参与了肠杆菌色素细胞的诱导和分化,FGF/MAPK/Ets信号通过直接控制WNT下游Ci-Tcf转录使色素细胞前体对WNT信号敏感^[39]。

尽管FGF2并不作为诱导黑色素合成的主要因素,但其与黑色素瘤等恶性肿瘤的发展密切相关^[38],在正常皮肤中,FGF2由真皮层的成纤维细胞和表皮中的角质形成细胞分泌,但过量表达的FGF2会促进黑色素细胞增殖和色素沉着,在与UVB共同作用下,皮肤出现类似于恶性黑色素瘤的雀斑样病变,提示FGF2具有一定的协同致癌作用,在紫外辐射下会促进黑

素细胞异常增殖并恶性转化而诱发皮肤黑色素瘤^[40-41]。另一方面,FGF2也可应用于白癜风的治疗。FGF信号传导能够通过上调黑色素细胞增殖来促进黑色素合成,FGF2与cAMP刺激剂共同诱导黑色素细胞增殖,通过促进黑色素细胞有丝分裂,增加皮肤中黑色素细胞含量,能够起到有效治疗白癜风的作用。

FGF5在许多黑痣和黑色素瘤组织上高度表达。在免疫功能缺陷小鼠的体内,对移植的人黑色素瘤给予过表达FGF5,能够促进黑色素瘤的生长,并减少细胞凋亡促进血管再生。在FGF5过表达的细胞中,由FGF5受体FGFR1介导的PLC γ 活化能够激活NFAT信号通路,FGF5的过表达进一步增强了MAPK信号通路的活性,两者协同提高了黑色素瘤的发生、侵袭和转移的概率^[40]。

FGF7是角质形成细胞生长分化的旁分泌因子。FGF7结合受体FGFR作用于角质形成细胞而促进其对黑色素小体的吞噬作用,进而介导紫外辐射下的皮肤光保护作用。有研究发现在色素沉着样疾病患者的真皮皮损部位的成纤维细胞中,FGF7的含量明显高于正常皮肤,提示FGF7参与并诱导了皮肤的色素沉着过程,且FGF7刺激浅色角质形成细胞吞噬作用的能力较深色角质形成细胞更为突出。可见FGF7通过增加不同色泽的皮肤角质形成细胞黑色素的含量,在光保护和黑色素小体转运过程中发挥了重要作用。Purpura V等^[42]通过在正常皮肤中黑色素小体转移的研究发现,真皮成纤维细胞释放的KGF/FGF7及其受体KGFR/FGFR2b在表皮角质形成细胞上表达和激活在正常皮肤中的黑色素小体转移中起到了关键作用。

FGF18在黑色素瘤细胞中也具有较高的表达水平^[42]。FGF18在多达1/3的黑色素瘤患者体内,Wnt信号被过度活化。除此之外,FGF18的高亲和力受体FGFR3IIIC和FGFR4在黑色素瘤中高度表达,以上结果提示FGF18可能参与了皮肤黑色素瘤发生和转移的过程^[43]。

FGF21由于缺乏肝素结合域而作为内分泌因子发挥其生物学作用。MITF是黑色素合成相关最重要的转录因子^[44],可以经ERK激活后被降解^[45]。FGF21在与受体结合后激活ERK信号通路,将FGF21-siRNA转染至羊驼的黑素细胞后发现转染后的黑素细胞中ERK信号通路转导受抑制,且黑色素含量明显升高,证明FGF21能够通过激活ERK信号通路调控羊驼黑素细胞中黑色素的合成^[46],并且Fonseca M等^[47]发现FGF21可以降低由LPS刺激的巨噬细胞中黑色素瘤的生存能力,进一步提示了FGF21在皮肤领域的应用上可能具有相同的黑色素合成调控作用,但这仍需进一步研究。

5 FGF与皮肤氧化应激

当皮肤长期暴露在不利的环境中,诸如紫外线或是空气污染物PM 2.5时^[48-49],细胞内会产生过量的ROS,引起氧化应激反应,导致DNA损伤、脂质过氧化、诱发炎症及细胞凋亡等,使皮肤呈现出红斑、瘙痒、老化等明显的皮肤损伤,重症患者的皮肤往往会因炎性、变性、增厚和纤维化进而硬化和萎缩为硬皮病,并进一步引起消化道、肺、

心脏等多器官的损害。此外,过量的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)不仅可以直接损伤DNA而激活原癌基因并抑制抑癌基因的表达,还可以通过激活氧化应激相关信号通路而对DNA产生间接影响,最终诱发皮肤癌变,如黑素瘤和鳞状细胞癌等^[50]。FGF1能有效抑制糖尿病大鼠中DNA、蛋白质和脂质的氧化应激标志物8-羟色胺、硝基酪氨酸和丙烯醛的表达,起到抗氧化作用^[51-52],提示其在皮肤上也可能具有抗氧化应激的作用,且NADPH氧化酶(NADPH Oxidases, NOX)是ROS的重要来源之一。Takabayashi Y等^[53]研究发现,添加了FGF-2的达肝素/鱼精蛋白纳米颗粒可有效改善UVB照射无毛小鼠由紫外线UVB诱导的皮肤光老化。

FGF7能对环境诱导的皮肤氧化损伤起到保护作用,并且FGF7/Nrf2在抗氧化系统中发挥了重要的调控功能^[54]。在角质形成细胞内,FGF7能够明显抑制UVB诱导的ROS水平升高,减少细胞凋亡^[55-56]。FGF10通过激活芳香烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR)信号通路介导的Nrf2信号,进而减轻UVB诱导的角质形成细胞氧化应激、调节细胞内SOD酶的合成,起到了光保护作用^[56]。一种负载了FGF-21/FGF-2的微针贴片在修复皮肤由于光老化造成的损伤时,显示出良好的修复效果^[57]。

综上,FGF在皮肤细胞增殖、皮肤细胞迁移、皮肤细胞分化、调控黑色素合成、改善氧化应激中起到关键的调控作用,对于维护皮肤健康具有重要作用。

[参考文献]

- [1]田海山. 重组人角质细胞生长因子-2 (rhKGF-2) 高密度发酵、纯化及其工程化研究[D]. 吉林: 吉林农业大学, 2011.
- [2]杨志伟. 角质细胞生长因子-2 (KGF-2) 研究进展[J]. 海峡药, 2016,28(7):7-10.
- [3]Ornitz D M, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway[J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2015,4(3):215-266.
- [4]Kähler C M, Herold M, Reinisch N, et al. Interaction of substance P with epidermal growth factor and fibroblast growth factor in cyclooxygenase-dependent proliferation of human skin fibroblasts[J]. J Cell Physiol, 1996,166(3):601-608.
- [5]Wiedłocha A, Falnes P O, Rapak A, et al. Stimulation of proliferation of a human osteosarcoma cell line by exogenous acidic fibroblast growth factor requires both activation of receptor tyrosine kinase and growth factor internalization[J]. Mol Cell Biol, 1996,16(1):270-280.
- [6]Mehta V B, Connors L, Wang H C, et al. Fibroblast variants nonresponsive to fibroblast growth factor 1 are defective in its nuclear translocation[J]. J Biol Chem, 1998,273(7):4197-4205.
- [7]Kostas M, Haugsten E M, Zhen Y, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor type G (PTPRG) controls fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1 Activity and influences sensitivity to FGFR kinase inhibitors[J]. Mol Cell Proteomics, 2018,17(5):850-870.
- [8]郑青, 汪小凤, 吴晓萍, 等. haFGF突变体促细胞增殖活性降低及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2005,21(3):33-35.
- [9]Vlodavsky I, Folkman J, Sullivan R, et al. Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: synthesis and deposition into subendothelial extracellular matrix[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987,84(8):2292-2296.
- [10]许燕, 许冰, 马纲要. 碱性成纤维细胞生长因子对兔皮肤成纤维细胞增殖的作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2002,37(3):334-335.
- [11]Qin Y, Liu T, Zhang Z, et al. Scleral remodeling in early adulthood: the role of FGF-2[J]. Sci Rep, 2023,13(1):20779.
- [12]Du Cros D L. Fibroblast growth factor and epidermal growth factor in hair development[J]. J Invest Dermatol, 1993,101(1 Suppl):106s-113s.
- [13]Werner S. Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1998,9(2):153-165.
- [14]Lou Z, Lou Z, Jiang Y, et al. FGF2 and EGF for the regeneration of tympanic membrane: a systematic review[J]. Stem Cells Int, 2021,2021:2366291.
- [15]Li X, Xie R, Luo Y, et al. Cooperation of TGF- β and FGF signalling pathways in skin development[J]. Cell Prolif, 2023,56(11):e13489.
- [16]Sun J, Zhou J, Zhou J, et al. FGF4 promotes skin wound repair through p38 MAPK and GSK3 β -mediated stabilization of slug[J]. J Invest Dermatol, 2023,143(6):1073-1084.e8.
- [17]Yu X, Yan N, Li Z, et al. FGF19 sustains the high proliferative ability of keratinocytes in psoriasis through the regulation of Wnt/GSK-3 β / β -catenin signalling via FGFR4[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019,46(8):761-769.
- [18]Peplow P V, Chatterjee M P. A review of the influence of growth factors and cytokines in in vitro human keratinocyte migration[J]. Cytokine, 2013,62(1):1-21.
- [19]Seeger M A, Paller A S. The roles of growth factors in keratinocyte migration[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2015,4(4):213-224.
- [20]Song Y H, Zhu Y T, Ding J, et al. Distribution of fibroblast growth factors and their roles in skin fibroblast cell migration[J]. Mol Med Rep, 2016,14(4):3336-3342.
- [21]Shirakata Y. Regulation of epidermal keratinocytes by growth factors[J]. J Dermatol Sci, 2010,59(2):73-80.
- [22]Abdelhakim M, Lin X, 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.
- [23]Wang X, Zhu Y, Sun C, et al. Feedback activation of basic fibroblast growth factor signaling via the Wnt/ β -Catenin pathway in skin fibroblasts[J]. Front Pharmacol, 2017,8:32.
- [24]Zhu Z X, Sun C C, Ting zhu Y, et al. Hedgehog signaling contributes to basic fibroblast growth factor-regulated fibroblast migration[J]. Exp Cell Res, 2017,355(2):83-94.
- [25]Jazwa A, Kucharzewska P, Leja J, et al. Combined vascular endothelial growth factor-A and fibroblast growth factor 4 gene transfer improves wound healing in diabetic mice[J]. Genet Vaccines Ther, 2010,8:6.

- [26] Alexaki V I, Simantiraki D, Panayiotopoulou M, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal cells support skin reepithelialization through secretion of KGF-1 and PDGF-BB: comparison with dermal fibroblasts[J]. *Cell Transplant*, 2012,21(11):2441-2454.
- [27] Chen X, Tong G, Fan J, 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.
- [28] Yang X, Yang R, Chen M, et al. KGF-2 and FGF-21 poloxamer 407 hydrogel coordinates inflammation and proliferation homeostasis to enhance wound repair of scalded skin in diabetic rats[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020,8(1):e001009.
- [29] Agrawal R, Hu A, Bollag W B. The skin and inflamm-aging[J]. *Biology (Basel)*, 2023,12(11):1396.
- [30] Nguyen A V, Soulika A M. The dynamics of the skin's immune system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20:1811.
- [31] 谭亚清, 刘德虎. 人酸性成纤维细胞生长因子的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2013,29(5):22-27.
- [32] 王慧杰, 黄巨恩. 酸性成纤维细胞生长因子的基础与应用研究[J]. *解剖学研究*, 2005,27(4):308-311.
- [33] Wang P, Shu B, Xu Y, et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar by inhibiting the differentiation of epidermal stem cells to myofibroblasts via the Notch1/Jagged1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017,8(1):114.
- [34] Tran-Nguyen T M, Le K T, Nguyen L T, et al. Third-degree burn mouse treatment using recombinant human fibroblast growth factor 2[J]. *Growth Factors*, 2020,38(5-6):282-290.
- [35] Alibardi L. Immunolocalization of FGF7 (KGF) in the regenerating tail of lizard suggests it is involved in the differentiation of the epidermis[J]. *Acta Histochem*, 2015,117(8):718-724.
- [36] 殷珊. 栀子黄色素对小鼠B16黑色素瘤细胞增殖、酪氨酸酶活性及黑色素生成影响的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [37] Czyn M. Fibroblast growth factor receptor signaling in skin cancers[J]. *Cells*, 2019,8(6):540.
- [38] Zalesna I, Osrodek M, Hartman M L, et al. Exogenous growth factors bFGF, EGF and HGF do not influence viability and phenotype of V600EBRAF melanoma cells and their response to vemurafenib and trametinib in vitro[J]. *PLoS One*, 2017,12:e0183498.
- [39] Racioppi C, Kamal A K, Razy-Krajka F, et al. Fibroblast growth factor signalling controls nervous system patterning and pigment cell formation in *Ciona intestinalis*[J]. *Nat Commun*, 2014,5:4830.
- [40] Ghassemi S, Vejdovsky K, Sahin E, et al. FGF5 is expressed in melanoma and enhances malignancy in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2017,8(50):87750-87762.
- [41] Han X, Xiao Z, Quarles L D. Membrane and integrative nuclear fibroblastic growth factor receptor (FGFR) regulation of FGF-23[J]. *J Biol Chem*, 2015,290(16):10447-10459.
- [42] Purpura V, Persechino F, Belleudi F, et al. Decreased expression of KGF/FGF7 and its receptor in pathological hypopigmentation[J]. *J Cell Mol Med*, 2014,18(12):2553-2557.
- [43] 王磊, 刘军. 黑色素形成分子机制研究进展[J]. *新疆大学学报 (自然科学版)*, 2019,36(4):468-474,499.
- [44] Hemesath T J, Price E R, Takemoto C, et al. MAP kinase links the transcription factor microphthalmia to c-Kit signalling in melanocytes[J]. *Nature*, 1998,391(6664):298-301.
- [45] 王瑞玮. miR-100-5p与FGF21对羊驼黑素细胞色素生成的调控[D]. 太原: 山西农业大学, 2018.
- [46] Romanhole R C, Ataide J A, Moriel P, et al. Update on ultraviolet A and B radiation generated by the sun and artificial lamps and their effects on skin[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2015,37(4):366-370.
- [47] Fonseca M, Soares R, Coelho P. Lower melanoma pulmonary metastatic burden in obese mice: role of FGF-21[J]. *Melanoma Res*, 2021,31(6):515-525.
- [48] Lin Z C, Lee C W, Tsai M H, et al. Eupafolin nanoparticles protect HaCaT keratinocytes from particulate matter-induced inflammation and oxidative stress[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016,11:3907-3926.
- [49] Xian D, Lai R, Song J, et al. Emerging perspective: role of increased ROS and redox imbalance in skin carcinogenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:8127362.
- [50] Huang H W, Yang C M, Yang C H. Fibroblast growth factor type 1 ameliorates high-glucose-induced oxidative stress and neuroinflammation in retinal pigment epithelial cells and a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(13):7233.
- [51] 刘存志, 石广霞, 黄玉兰, 等. 针刺对血管性痴呆患者尿中氧化应激标志物的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2011,18(7):18-20.
- [52] Shi H, Cheng Y, YE J, et al. bFGF promotes the migration of human dermal fibroblasts under diabetic conditions through reactive oxygen species production via the PI3K/Akt-Rac1- JNK pathways[J]. *Int J Biol Sci*, 2015,11(7):845-859.
- [53] Takabayashi Y, Kuwabara M, Sato Y, et al. FGF-2-containing dalteparin/protamine nanoparticles (FGF-2&D/P NPs) ameliorate UV-induced skin photoaging in hairless mice[J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2018, 52(6):375-381.
- [54] Braun S, Krampert M, Bodó E, et al. Keratinocyte growth factor protects epidermis and hair follicles from cell death induced by UV irradiation, chemotherapeutic or cytotoxic agents[J]. *J Cell Sci*, 2006,119(Pt 23):4841-4849.
- [55] Kovacs D, Raffa S, Flori E, et al. Keratinocyte growth factor down-regulates intracellular ROS production induced by UVB[J]. *J Dermatol Sci*, 2009,54(2):106-113.
- [56] Gao S, Guo K, Chen Y, et al. Keratinocyte growth factor 2 ameliorates UVB-induced skin damage via activating the AhR/Nrf2 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:655281.
- [57] Yang G, Hu S, Jiang H, et al. Peelable microneedle patches deliver fibroblast growth factors to repair skin photoaging damage[J]. *Nanotheranostics*, 2023,7(4):380-392.

[收稿日期] 2023-10-21

本文引用格式: 张凯妮, 许诺, 高爽, 等. 成纤维细胞生长因子在皮肤细胞生长发育中的作用[J]. *中国美容医学*, 2025,34(1):180-185.