

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.042

碱性成纤维细胞生长因子在肝纤维化过程中的研究进展*

王勤运 张 玥 沈大伟 李福军 吴德全[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院普外科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)是在人体内广泛分布而又含量极少的一种生物因子,但是在信号传导,细胞增值分化,促进血管生成,损伤组织修复等过程中起到相当重要的作用,目前在医学的各个领域对 b-FGF 的研究取得了一定的成就,同时也存在着一些问题,尤其是在肝纤维化相关疾病中的研究。肝纤维化是肝炎-肝硬化-肝癌三部曲中的一个动态过程与共同病理途径。肝纤维化发展的核心环节和共同通路是肝星状细胞(HSC)激活和以及大量 ECM 的合成分泌。而 HSC 的激活成为肝纤维化的关键,许多生物因子参与了 this 病理过程,而碱性成纤维细胞生长因子就是其极为个最重要的几个因子之一。本文就近些年 b-FGF 的基本概况,作用机制,b-FGF 在急性慢性肝炎中的表达情况,在肝癌中的表达和信号传导情况,以及它在肝纤维化相关疾病中的作用机制及相关因素等进行系统整理归纳,另外就 b-FGF 未来的发展前景做一简单介绍,本文就以上内容研究进展作一综述。

关键词:肝纤维化;碱性成纤维细胞生长因子;b-FGF;肝癌;肝炎

中图分类号:R575.2;R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1357-05

Progress of Basic Fibroblast Growth Factor in the Process of Liver Fibrosis*

WANG Qin-yun, ZHANG Yue, SHEN Da-wei, LI Fu-jun, WU De-quan[△]

(Department of general surgery, The second affiliated hospital of Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Basic fibroblast growth factor (b-FGF) is an important biological factor widely distributed in human body but its content is very few. However, it can lead a significant role in the field of Signal transduction, cell proliferation and differentiation, promoting angiogenesis, and the process of tissue repair and so on. The research on b-FGF in the medical field has obtained certain achievements, at the same time it still has some problems. Especially in the research of liver fibrosis related diseases. Liver fibrosis is a dynamic process and common pathological pathways in the trilogy: hepatitis-cirrhosis-cancer. The key factor and the common pathways of the liver fibrosis is hepatic stellate cells' (HSC) activation and secretion of plenty of ECM. So it seems that the HSC' activation becomes the first problem. A lot of biological factors take part in this procedure, and b-FGF is one of the most important. According to the research and progress of the b-FGF during the recent years, we make a review about it.

Key words: Liver fibrosis; b-FGF; Cirrhosis; Liver; Cancer

Chinese Library Classification(CLC): R575.2; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1357-05

前言

成纤维细胞生长因子英文名称: fibroblast growth factor, FGF。它是一种垂体和下丘脑分泌的多肽分子。因为它对成纤维细胞有促有丝分裂的作用, 所以被称为成纤维细胞生长因子。自 1974 年首次从牛脑垂体中分离纯化以来, 到目前其家族的成员已增加至 23 位。其中研究较多的有酸性 FGF1(aFGF), 碱性 FGF2 (bFGF)。尤其是 b-FGF 逐渐成为近年来的研究热点, b-FGF 是一种由 146 个氨基酸组成的阳离子多肽生长因子^[1]。bFGF 是由 Bohlen 等 bFGF 是由 Bohlen 等, 于 1984 年从牛的脑垂体中分离提纯而来的, 提纯的 bFGF 是一条单肽链分子, 分子量大约 15~16kd, PI(等电点): 9.6, 它由 146 个氨基酸组成。bFGF 基因定位于人体基因组第 4 号染色体上。它能够促

进细胞分裂以及组织细胞分化。在促进血管生成和胚胎发育过程中起到重要作用, 另外它还参与伤口愈合、损伤组织修复; 除此之外它还在神经组织生长和再生、动脉粥样硬化斑块形成等病理生理过程扮演重要角色。近年来研究比较多的是它在肿瘤的发生、发展和转移过程中的作用^[2]。作为一种重要有丝分裂原和血管生成因子, b-FGF 虽然在人体内含量甚微, 但是广泛分布, 主要分布于中胚层、外胚层细胞。可以由内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞分泌。它的作用是促进内皮细胞的游走和平滑肌细胞的增殖。能够促进新血管形成, 修复损害的内皮细胞。b-FGF 能促进成纤维细胞有丝分裂、中胚层细胞的生长, 还可刺激血管形成, 在创伤愈合及肢体再生中发挥重要作用。总之 b-FGF 具有多种生物学功能。

* 基金项目: 黑龙江省卫生厅科研课题(2009-163)

作者简介: 王勤运(1984-), 男, 硕士生, 电话: 13613614548, E-mail: ck136361@163.com

△ 通讯作者: 吴德全, 教授, 博士生导师, E-mail: dqwu56@163.com

(收稿日期: 2014-08-17 接受日期: 2014-09-13)

1 b-FGF 的作用机制

b-FGF 与细胞的作用需要有 2 个受体的参与才能完成其生物学功能,一个是成纤维细胞生长因子受体(FGFR),一个是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)。bFGF 具有显著的细胞增殖效应,它可以诱导新生血管生成,参与伤口的愈合过程,另外它在胚胎的早期发育过程中发挥重要作用。此外它还参与神经系统的分化与维持,还是骨组织工程中信号调节因子之一。bFGF 在胶质瘤的血管生成中也扮演着重要角色,能够促进肿瘤血管内皮细胞以及肿瘤细胞的增殖,同时抑制其凋亡。FGFR 属于酪氨酸激酶(tyrosin kinase, TK)受体第 4 型。目前已知的有四种,其中每种都包含三个部分,即:细胞外段,跨膜区和细胞内段。成纤维细胞生长因子受体的分布有组织特异性和规律性,对于日后对 b-FGF 的基础研究提供了方向,尤其是 b-FGF 的受体阻断剂,受体激动剂,以及其抗体的研究,他的组织分布特点决定了在未来开发 b-FGF 受体水平的新药时,在发挥其作用的同时不会产生较多副反应。这四种受体分别为 FGFR- 1、FGFR- 2、FGFR- 3、FGFR- 4。FGFR- 1 主要分布于中胚层起源的组织;FGFR- 2 分布于内胚层起源的组织;而 FGFR- 3 常常在神经组织中具有较高表达;FGFR- 4 则高表达于小鼠发育过程中的内胚层,同时还分布于肌肉、肝、胆、肺和肾等组织中。也许正是由于其受体的组织特异性才能使它在不同研究中表现出不同的特异性作用。HSPG^[3]是存在于细胞表面和细胞间质中的一系列蛋白聚糖,是细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的重要成分。细胞膜上的 HSPG 可以以两种形式存在,一种以穿膜蛋白的形式存在,一种以膜紧密结合形式存在。细胞基质中的 HSPG 能够迅速、可逆结合 b-FGF,是活性 b-FGF 的储存池。

b-FGF 在肝组织甚至人体分布广,但含量极少,一般以无活性的形式存在,b-FGF 的生物活性需通过乙酸肝素酶(Hpa)降解硫酸乙酰肝素(HS)而激活,报道显示^[4],乙酸肝素酶(Hpa)可以降解细胞外基质(ECM)和基底膜中的硫酸乙酰肝素,破坏它的完整性,释放在细胞外基质中储存的 b-FGF,促进肿瘤血管的生成,从而有利于肿瘤细胞的侵袭和转移。不同肝组织 Hpa 阳性定位于胞浆内,当外界因素如药物、毒素、酒精、脂肪变、生物因素等损伤肝细胞,就会使 Hpa 从受损肝细胞中释放出来,从而激活 b-FGF,b-FGF 被激活后与其他因子协同通过相应信号通路发挥生物学效应^[5]。

b-FGF 没有信号肽,它以自分泌或旁分泌的形式出现在细胞外,或者肝细胞受损后释放出细胞。它先与 HSPG 结合,然后移至细胞表面,与 FGFR 结合。三者形成一个类似于三明治的结构,bFGF 被夹在中间。bFGF 与 FGFR 结合后导致 FGFR 形成二聚体催化自身,从而激活其酪氨酸激酶的活性继而引发信号传递。在 bFGF 的信号传递是通过多种 FGFR 来实现的。因此细胞间质中的 HSPG 浓度决定 bFGF 的转运速度以及释放速度,而细胞表面的 HSPG 和 FGFR 等 bFGF 结合位点的密度决定了细胞对来自细胞间质的游离型 bFGF 的竞争能力^[6,7]。这个现象可以解释国内外研究 b-FGF 时发现的一种现象,即酶联与放免法检测,发现在溃疡创面分泌液或肉芽组织中 bFGF、TGF-B 以及表皮细胞生长因子等含量并不减少,有时反而较正常增多^[8]结果反映这种生长因子在高浓度状态下组织修复时间

的延长与因子数量多少无关,而是可能来自因子受体改变或因子与受体结合发生障碍,或是因子定位或活化受阻。

2 b-FGF 在慢性肝炎中的表达

刘燕超,叶立红等^[9]研究慢性乙型肝炎患者在不同肝纤维化分期(S)成纤维细胞生长因子的免疫组化表达和定位情况发现,在正常肝组织中,b-FGF 的表达仅局限于肝细胞的细胞浆内及血管内皮细胞中,而且只是弱表达;在肝纤维化的早期(S1~S2),b-FGF 表达部位主要时肝细胞和血管内皮细胞;同时发现其他的表达部位如:炎症坏死区、汇管区胆管上皮细胞、成纤维细胞。随着肝纤维化程度的不断增加,在肝纤维化的 S3~S4 时,b-FGF 阳性表达主要集中在血管纤维化间隔和肝窦壁以及肝窦内皮细胞内,同时发现在肝细胞内、固缩肝细胞和炎症坏死区也有不同程度表达,由 b-FGF 表达部位可以看出,b-FGF 的分泌与肝组织血管增生、血管纤维化、肝窦毛细血管瘤化紧密相关,这个结论是通过免疫组化半定量方法粗略测得,对于 b-FGF 具体的作用还有待进一步研究。以上情况与陈文笔等报道的 b-FGF 的表达部位主要集中在肝窦壁及血管纤维化间隔区的结论相一致。而肝纤维化的基础包含两个方面,一是肝组织血管增生改建,二是肝窦毛细血管瘤化。有了这个基础,就会造成肝微循环障碍、肝组织细胞营养不良,从而 b-FGF 的合成增加^[10],b-FGF 能刺激内皮细胞增生、迁移和分化,新生血管形成,最终形成纤维间隔甚至肝硬化^[11]而发展到肝纤维化的中晚期时,b-FGF 另一重要功能是促进细胞外基质(ECM)产生,一定程度上加速了肝纤维化的形成,它的作用主要通过两个方面,一方面使降解 ECM 的酶产生减少,另一方面使这种酶的活性降低,并可使一些可以抑制蛋白酶活性的物质增加,导致 ECM 堆积,而 ECM 的堆积又能促使肝组织细胞对各种细胞因子的反应更加敏感,从而进一步促进肝纤维化形成。通过本研究表明,根据 b-FGF 的阳性表达情况可以了解肝纤维化的活动程度及进展程度,并通过抑制 b-FGF 的增殖活化可阻止或逆转肝纤维化进程^[12]。因此这项指标的测定可作为对乙型肝炎患者肝纤维化程度的评估,同时为治疗及预防肝硬化提供了一个新的思路,我们可以通过干预 b-FGF 信号通路的某一个或某几个环节可以达到阻碍或者逆转肝硬化的发生。

毛小荣,岳伟等^[13]发现肝纤维化 S1~S4 期肝组织中 b-FGF 的表达部位及水平有所不同;肝纤维化 S1~S4 期肝细胞中 b-FGF 的表达情况与肝纤维化分期(S1~S4)呈显著正相关;不同肝纤维化分期中 b-FGF 的表达差异与肝炎患者血清 ALT、TBil 及 Alb 进行比较,无明显相关性。不同肝纤维化分期患者,进行 HBV DNA 检测,其差异无统计学意义。在临床工作中不同肝纤维化分期中透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)等经常被作为血清纤维化指标,实验证明(1)b-FGF 的表达与 HA、PCⅢ、LN、CⅣ等之间呈正相关;(2)b-FGF 的表达与临床肝功能 Child-Pugh 分级之间无明显相关性。(3)b-FGF 合成、释放与 HBV DNA 的复制水平无显著关系,这也许可以解释临床一些患者虽然不处于肝炎活动期,但是病情依然进展至肝硬化甚至肝癌。对肝组织中 b-FGF 的表达进行半定量分析,经统计学分析显示,b-FGF 的表达可随肝纤维化程度的增加而增加,呈明显正相关性 ($P <$

0.01), 说明 b-FGF 表达与肝纤维化的程度密切相关, 理论上 b-FGF 的检测可以反映肝纤维化的进程, 目前对 b-FGF 的定量检测研究还不甚清楚, 相信随着对 b-FGF 研究的深入, b-FGF 极有可能成为临床监测肝硬化的另一个重要指标。所以在肝纤维化相关疾病中, 我们可以认定肝组织 bFGF 能作为评价肝脏损伤严重程度的重要指标。

慢性肝损伤病理过程中肝纤维化表现为一种损伤-修复模式^[14], 其中的核心环节是肝星状细胞(HSC)的活化。其中 b-FGF 就是激活 HSC 的重要份子。在 b-FGF 信号通路网络中 b-FGF 可以通过不同环节来调节细胞的生长、分化, 以及细胞的迁移和凋亡, 从而促进了 HSC 的激活。HSC 激活后可分化为肌成纤维细胞和成纤维细胞。依据这种模式我们可以猜想 b-FGF 发挥的作用可以理解作为一种机体的自我保护机制。在肝组织细胞损伤或缺血时, 肝细胞的完整性遭到破坏, 使肝细胞内的储存 bFGF 从细胞内释放出来, 参与组织的创伤修复^[15]。LindnerV 等^[16]采用气囊导管内皮剥除法 (balloon catheter denudation) 血管内皮细胞损伤模型, 观察到 b-FGF 可促进动脉裸露区内皮细胞再生, 从而达到血管重建的目的; 当肝血管损伤或者肝缺血的情况下, 首先表现为大血管和微血管内皮细胞中的生长因子受体数目增多, 从侧面提示 b-FGF 在新生血管形成以及内皮细胞的创伤修复中起到重要作用。日本学者小川智^[17]认为: 在肝脏缺血缺氧情况下, 血管内皮细胞对内源性的 b-FGF 的作用不敏感, 但是对外源性 b-FGF 的敏感性却明显增强。这可能与内源性 b-FGF 和外源性 b-FGF 在剂量效应、作用方式以及作用途径等方面差异有关, 关于内源性和外源性 b-FGF 的具体差别还有待进一步研究。国内学者胡世凤, 黄巨恩等^[18]在研究 b-FGF 对大鼠动脉血栓的影响时发现外源性 b-FGF 制剂可以对血管内皮细胞起到明确的保护作用, 并且表现出一定的量效关系。所以它表现出的抗凝效果与肝素的抗凝机制互补, 可以考虑在日后临床抗凝治疗中联合应用, 至于这种抗凝机制在肝纤维化过程中它是否能起到保护肝组织细胞的作用还未可知。另外暨南大学医药生物技术研究开发中心的李校, 黄巨恩等^[19]在研究关于碱性成纤维细胞生长因子对庆大霉素和缺血诱导的急性肾小管损伤的作用中发现: 外源性 b-FGF 治疗组可以明显降低血和肾组织的脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的产生。高剂量 b-FGF 治疗组的 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活性则显著高于模型对照组, 而 NO 的含量明显降低。这项研究表明(1)外源性 b-FGF 对多种原因引起的肾小管损伤有显著的保护作用, 而且有一定的量效关系;(2)抗自由基的毒性作用可能是外源性 b-FGF 防止肾损害的重要机制之一, 支持了 Maiese^[20]的 b-FGF 可能是一种 NO 合成酶竞争性抑制剂的观点;(3)外源性 bFGF 可防止细胞内钙过所造成的细胞损害。至于外源性 b-FGF 如何发挥抗自由基损伤的作用和提高 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活性的作用, 需要进一步探讨。至于 b-FGF 是否对肝脏也存在这么一种保护机制也需要我们做进一步的研究和论证。

3 b-FGF 在肝癌组织中的表达

近年来的研究表明, b-FGF 可以促进细胞增殖, 对肝组织部分正常细胞具有转化作用, 同时 b-FGF 在肝脏肿瘤的发生发

展及转移中起到非常关键的作用。应用免疫组化方法检测肝癌组织中的 b-FGF 的表达情况^[21], 结果经统计分析, b-FGF 的表达与肝癌的大小、病理分级、有无包膜、HBsAg 及 AFP 值无明显相关性。但是 b-FGF 的表达与肝癌的预后有关, 尤其是早期肝内播散转移和术后易复发转移有关。侵袭性肝癌一般是指病灶多发或者有血管癌栓, 非侵袭性肝癌常常表现为单发病灶或者无血管癌栓。研究发现 b-FGF 表达在侵袭性肝癌组织中显著高于非侵袭性肝癌组织, 同时侵袭性肝癌则比较容易早期肝内播散、转移, 术后复发转移等, 这说明 b-FGF 参与原发性肝癌的浸润与转移, 提示 b-FGF 与肝癌预后有关。临床上可以将 b-FGF 检测作为评价肝癌预后的指标, 预示着可以通过 b-FGF 的检测来评价肝癌的预后好坏, 也可以为肝癌术后放化疗提供参考。Rogeli 等^[22]将 b-FGFcDNA 转染 NIH3T3 细胞, 转染细胞表现出高饱和的生长密度, 细胞形态出现明显异常, 被转染细胞可在同系动物体内很快发展为肿瘤, 说明 b-FGF 促进了细胞恶性转化, 如果这种理论成立, 理论上通过抑制 b-FGF 的表达、破坏其受体, 或者阻断其信号通路。Folkman、David 等^[23,24]发现许多肿瘤患者尿液中 b-FGF 的含量明显高于正常非肿瘤患者组, 尿中 b-FGF 含量与肝癌患者的病情呈现正相关, 与肿瘤转移情况呈正相关, 与肝癌患者的生存时间呈负相关关系, 如果实验结果无误, 说明 b-FGF 可作为判断肿瘤预后及疗效的指标。这种尿液检查方法十分便利, 如果其灵敏度检测符合预期, b-FGF 作为肿瘤预后评价指标指日可待。这些研究表明 b-FGF 的表达很可能与肿瘤的侵袭力有关, 但是其确切机理有待进一步探讨。对 b-FGF 基因的研究、受体研究, 以及受体阻断剂、激动剂的研究, 还有 b-FGF 信号通路的研究可能有助于解开导致肝癌高度恶性的分子机理的神秘面纱, 并且有希望为防治肝癌侵袭与转移寻找到一条崭新的途径。

康海燕等^[25]研究发现: 在肝纤维化的早期阶段, 因肝组织发生微循环障碍所以合成 b-FGF 增加, 继而刺激内皮细胞增生; 在肝纤维化中晚期, 主要是促进 ECM 的产生, 同时又和其他因子一起构成了一个局部分子反应网络, 进一步促进肝纤维化的发展; 研究显示: b-FGF 与胶质瘤关系的时候提出: 碱性成纤维细胞生长因子可通过调节内皮细胞的活性, 穿透内皮细胞来调节蛋白水解消化 ECM, 利用其趋化作用使内皮细胞迁移, 促进毛细血管样管道的形成。同时诱导 VEGF 的表达(VEGF 是一种内皮细胞有丝分裂原, 同时也是一种强大的血管生长因子)。那么这里就存在一个自相矛盾的问题: b-FGF 对 ECM 的作用是促进还是消化? 孙晓庆, 付小兵等在研究应用外源性 bFGF 对缺血再灌注后脏器组织损伤及修复时发现: 肠系膜上动脉(SMA)夹闭可导致小肠的缺血再灌注损伤, 再灌注 2 小时表现为肠粘膜充血、水肿, 镜下可见大量炎性细胞浸润, 部分粘膜脱落坏死, 实验用 b-FGF 作为治疗组, 生理盐水对照。结果显示 bFGF 治疗组损伤比生理盐水组严重, 甚至可见节段性坏死。48 小时 2 组动物肠粘膜基本恢复正常, 且结构完整。我们可以理解为 b-FGF 对缺血坏死组织的重建是建立在清除部分无效 ECM 的基础上。所以我们需要重新审视 b-FGF 的双重作用, 做进一步的研究和探讨。但 b-FGF 在肝癌组织中, 肝癌细胞表达并分泌一定量的 b-FGF^[26], 且明显高于癌旁组织, 同时肿瘤

区间质的成纤维细胞、血管内皮细胞等也表达 b-FGF, 表明 b-FGF 可能是以自分泌及旁分泌的方式促进肿瘤组织的生长。Sogasawara 研究发现: 培养的 6 个人肝癌细胞株均表达 b-FGF、FGFR 蛋白, 用抗 b-FGF 中和抗体滴加至培养基中, 可以引起明显的肝癌细胞扩增抑制, 而加入 b-FGF 则引起 4 个细胞株的明显扩增, 从正反两方面证明了 b-FGF 具有明显促进肝癌细胞增殖的能力^[27]。

综上所述, b-FGF 在肝纤维化病理过程中确实发挥了非常重要的作用, 其作用机理, 致病过程等在前人研究的基础上我们有了一定的了解。至于它的信号通路及与其他因子的关系网络还需进一步细化。bFGF 具有显著的细胞增殖效应, 它可以诱导新生血管生成, 所以在肝功受损早期起到一定的保护作用。同时也为肝癌的转移及术后复发提供了温床; 关于它参与伤口的愈合过程, 这种功能已经在医学美容界发展的很纯熟, 以及它对临床各种溃疡, 外伤, 再灌注损伤等的研究也有了新的曙光, 希望它能在患者术后刀口愈合、断肢再植、医学美容的研究应用中再进一步; 另外它在胚胎的早期发育过程中发挥何种作用也有待进一步的探讨; b-FGF 在大鼠的发育过程中的表达目前已经大体了解, 人体发育过程中 b-FGF 的表达还有待进一步研究。此外它在神经系统的分化与维持中的作用已经引起了全世界的关注。如何投入临床是目前面临的技术瓶颈。它还是骨组织工程中信号调节因子之一。它能够促进肿瘤血管内皮细胞以及肿瘤细胞的增殖, 同时抑制其凋亡, 在这方面, b-FGF 的受体阻滞剂, 受体激动剂, 基因研究, 抗体研究以及作为外源性抗肿瘤药物的剂量, 治疗时机等需要科研工作者及时提上日程。

参考文献(References)

- [1] RenkoM, Quarto N, Morimoto T, et al. Nuclear and cytoplasmic localization of different basic fibroblast growth factors species [J]. J cell-physiol, 1990,144(2):108-112
- [2] Hughes SE, Hall PA. Overview of the fibroblast growth factor and receptor families: complexity, functional diversity, and implications for future cardiovascular research [J]. Cardiovascular Res, 1993, 27(5): 1199-1203
- [3] 肖影群, 邓茜, 梁青, 等. 早期肝细胞肝癌组织中乙酰肝素酶、b-FGF、CD34 的表达与微血管密度的关系及其病理和临床意义[J]. 江西医学院学报, 2010,50(4):4-9
Xiao Ying-qun, Deng Xi, Liang Qing, et al. Clinicopathologic Significance of CD34, b-FGF and Heparanase Expression in Tissues of Early Hepatocellular Carcinoma and Their Relationships with Microvascular Density [J]. Journal of Nan chang University (Medical Science), 2010,50(4):4-9
- [4] 徐海英, 肖影群. 肝癌相关基因及其分子标志物的研究进展 [J]. 江西医学院学报, 2009, 49(10): 113-116
Xu Hai-ying, Xiao Ying-qun. Study progress of liver cancer related gene and molecular markers [J]. Journal of Nan chang University, 2009, 49(10): 113-116
- [5] 肖影群, 邹正宇, 邓茜等. HPA, b-FGF, cD34 在 HBV 相关肝炎-肝癌疾病谱中的表达与 MVD 的临床病理意义 [J]. 南昌大学学报, 2010,20(8):84-89
Xiao Ying-qun, Zou Zheng-yu, Deng Xi, et al. The expression of Hpa,
- b-FGF, CD34 in HBV related Hepatitis and Liver cancer disease and the signification of MVD [J]. Journal of Nan chang University, 2010,20(8):84-89
- [6] Hulett M D, Freeman C, Hamdorf B J, et al. Cloning of mam-malian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis[J]. Nat Med, 1999, 5(7): 803-809
- [7] Ilan N, Elkin M, Vlodavsky I. Regulation, function and clinical significance of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(12):2018-2039
- [8] Tian YW, Stacey MC. Expression of cytokines in chronic leg ulcers. The Annual Meeting of the European Tissue Repair Society [M]. Koln, Germany, 1997: 23
- [9] 刘燕超, 王羽中奎, 叶立红, 等. 碱性成纤维细胞生长因子和 A-平滑肌肌动蛋白与慢性乙型肝炎病理分期的相关性 [J]. 临床荟萃, 2008, 23 (13):930-932
Liu Yan-chao, Wang Xu-kui, Ye Li-hong, et al. Correlation of fibroblast growth factor and A-smooth muscle actin with different stages of chronic hepatitis B[J]. Clinical Focus, 2008,23 (13):930-932
- [10] 田志宏, 王顺祥, 张凤瑞. b-FGF 在原发性肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. 山西职工医学院学报, 2008,18(2):26-28
Tian Zhi-hong, Wang Shun-xiang, Zhang Feng-rui. Expression and Clinical Significance of b-FGF in Primary Hepatocellular Carcinoma [J]. Journal of Shanxi staff Medical College, 2008,18(2): 26-28
- [11] Relf M, LeJeune S, Scott PAE, et al. Expression of the angiogenic factors, vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor-beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis [J]. Cancer Res, 1997, 57 (5):963-969
- [12] Anna Efthimiadou, Byron Asimakopoulou, Nikos Nikolettos, et al. The angiogenic effect of intramuscular administration of b-FGF and a-FGF on cardiac muscle: The influence of exercise on muscle angiogenesis[J]. Journal of Sports Sciences, 2006, 24(8):849-854
- [13] 毛小荣, 岳伟, 朱骏, 等. 碱性成纤维细胞生长因子与慢性乙型肝炎及肝纤维化临床检测指标的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2012,28(4): 281-284
Mao Xiao-rong, Yue Wei, Zhu Jun, et al. The study on relationship of basic fibroblast growth factor with the clinical significance on chronic viral hepatitis B and liver fibrosis [J]. J Clin Hepatol, 2012,28(4): 281-284
- [14] 李冬, 戴立里, 余斌斌, 等. 丹参素对大鼠肝星状细胞增殖、凋亡及 NF-κB 活性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009,31(8):724-728
Li Dong, Dai Li-li, Yu Bin-bin, et al. The effect of Salvia miltiorrhiza for HSC's proliferation, apoptosis, and NF-κB activity in rats[J]. The third military medical university journal, 2009,31(8):724-728
- [15] Raffi Wafai, Elizabeth, M. Tudor, James A. Angus, et al. Vascular Effects of FGF-2 and VEGF-B in Rabbits with Bilateral Hind Limb Ischemia[J]. Journal of Vascular Research, 2009,46(1):45-54
- [16] Lindner V, M ajack RA, Reidy M A. Basic fibroblast growth factor stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries [J]. J Clin Invest, 1990, 85(6):2004-2008
- [17] Tetsuya Ishimaru, Makoto Komura, Hiroko Komura, et al. Slow release of basic fibroblast growth factor (b-FGF) promotes growth of tra-

- cheal cartilage[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2013,(4):288-292
- [18] 胡世凤,黄巨恩,谢露,等.碱性成纤维细胞生长因子对大鼠动脉血栓形成的影响[J].广西医科大学学报,2004,21(5):671-673
- Hu Shi-feng, Huang Ju-en, Xie Lu, et al. The study of b-FGF in the process of Arterial thrombosis in rats[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2004,21(5):671-673
- [19] Li Xiao, Huang Ju En, et al. b-FGF's protective effects on the gentamicin-related and ischemic renal injury [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2002,33(4):316-320
- [20] Maiese K, Boniece I, DeMeo D, et al. Peptide growth factors protect against ischemia in culture by preventing nitric oxide toxicity [J]. J Neuroscience, 1993,13(7):3034-3038
- [21] Hirohisa Kusuvara, Yoshihito Itani, Noritaka Isogai, et al. Randomized controlled trial of the application of topical b-FGF-impregnated gelatin microspheres to improve tissue survival in subzone II fingertip amputations [J]. The Journal of Hand Surgery (European Volume), 2011,36(6):455-460
- [22] Rogeli T, Chang C, Li A, et al. Basic fibroblast growth factor fused to a signal peptide transforms cells[J]. Nature, 1988,331(6153):173-175
- [23] Folkman J, Daniel F, Jerome P, et al. Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor, in the urine of patients with a wide spectrum of cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 1994,86(5):356-360
- [24] David M, Nanus, Bernd J, et al. Expression of basic fibroblast growth factor in primary human renal tumors: correlation with poor survival [J]. J Natl Cancer Inst, 1993,85(19):1597-1599
- [25] 康海燕,董江龙,王建彬,等.碱性成纤维细胞生长因子在肝癌及慢性乙肝中的表达研究[J].临床肝胆病杂志,2010,26(1):80-81
- Kang Hai-yan, Dong Jiang-long, Wang Jian-bin, et al. The study of expression of b-FGF in the HCC and chronic hepatitis [J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2010,26(1):80-81
- [26] Masoomah Bakhshayesh, Mansoor Soleimani, Mehdi Mehdizadeh. Effects of TGF- β and b-FGF on the Potential of Peripheral Blood-Borne Stem Cells and Bone Marrow-Derived Stem Cells in Wound Healing in a Murine Model [J]. Inflammation, 2012, 35(1):138-142
- [27] Hitoshii Gai, Sung Soo Chang, Masashigotoh, et al. Widespread and Early Tracheal Cartilage, Regeneration by Synchronous Slow Release of b-FGF and BMP-2 [J]. ASAIO Journal, 2009,55(3):266-270

(上接第 1306 页)

- [13] Lee EJ, Nam SY, Kim KR, et al. Acipimox potentiates growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone with or without pyridostigmine by lowering serum free fatty acid in normal and obese subjects[J]. Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(8): 2495-2498
- [14] Briard N, Rico-Gomez M, Guillaume V, et al. Hypothalamic mediated action of free fatty acid on growth hormone secretion in sheep[J]. Endocrinology, 1998, 139(12):4811-4819
- [15] Johanns, Matin P, Lonn L, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat. Improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(3): 727-734
- [16] Lange KH. Fat metabolism in exercise -with special reference to training and growth hormone administration [J]. Scand. J. Med. Sci. Sports, 2004, 14(2): 74-99
- [17] Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, et al. Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue [J]. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2000,85(2):799-803
- [18] Fisker S, Hansen B, Fuglsang J, et al. Gene expression of the GH receptor in subcutaneous and intraabdominal fat in healthy females: relationship to GH-binding protein [J]. Eur. J. Endocrinol, 2004,150(6): 773-777
- [19] Yeagley D, Guo S, Unterman T, et al. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences [J]. J. Biol. Chem, 2001,276(36):33705-33710
- [20] Rixhon, Martine, Tichomirowa, et al. Current and future perspectives on recombinant growth hormone for the treatment of obesity Expert Rev [J]. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2008, 3(1): 75-89
- [21] Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, et al. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention [J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(6): 914-924
- [22] Mackelvie KJ, Meneilly GS, Elahi D. Wong in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin [J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 648-654
- [23] Oberbauer A M., Jonathan A. Obesity and elevated plasma leptin concentration in ob/ob growth hormone transgenic mice[J]. Obes Res, 2001, 9:51-58