

生长因子及其模拟物在组织损伤修复中的应用

黄庄霖^{1#}, 陈宇枫^{2#}, 刘远玲², 梁虹^{3*}

1 福建生物工程职业技术学院 药学系, 福建 福州 350007

2 福州大学 生物科学与工程学院, 福建 福州 350108

3 闽江学院 地理与海洋学院, 福建 福州 350108

黄庄霖, 陈宇枫, 刘远玲, 梁虹. 生长因子及其模拟物在组织损伤修复中的应用[J]. 生物工程学报, 2025, 41(4): 1291-1308.
HUANG Zhuanglin, CHEN Yufeng, LIU Yuanling, LIANG Hong. Application of growth factors and their mimetics in tissue repair[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2025, 41(4): 1291-1308.

摘 要: 生长因子是一类通过与特定的细胞膜受体结合、促进细胞生长的多肽类物质。生长因子具有的独特性质使其广泛用于受损组织的再生修复。为了克服天然提取生长因子以及重组生长因子存在的问题, 研究人员开发出多种类型的生长因子模拟物。本文对常见类型的生长因子及其在组织损伤修复中的应用以及目前开发的不同类型的生长因子模拟物的特点进行综述, 为推动生长因子在再生医学领域中的应用提供了参考。

关键词: 生长因子; 组织损伤修复; 再生医学; 模拟物

Application of growth factors and their mimetics in tissue repair

HUANG Zhuanglin^{1#}, CHEN Yufeng^{2#}, LIU Yuanling², LIANG Hong^{3*}

1 Department of Pharmacy, Fujian Vocational College of Bioengineering, Fuzhou 350007, Fujian, China

2 College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, Fujian, China

3 College of Geography and Oceanography, Minjiang University, Fuzhou 350108, Fujian, China

Abstract: Growth factors (GFs) are a class of peptides that facilitate cell growth by binding to specific receptors on the cell membrane. With unique properties, GFs are widely applied in the repair of injured tissue. To address the limitations associated with natural peptide-based GFs and recombinant GFs, researchers have developed diverse GF mimetics. This article offers a comprehensive review on common types of GFs and their applications in tissue repair and summarizes the features of GF mimetics currently under development. The aim is to provide

资助项目: 福建省自然科学基金(2024J011187); 福建省发树慈善基金会资助研究计划(MFK24034)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (2024J011187), and the Research Project of Fashu Foundation (MFK24034).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. E-mail: lianghong@mju.edu.cn

Received: 2024-10-15; Accepted: 2025-01-21; Published online: 2025-01-22

valuable references for promoting the application of GFs in regenerative medicine.

Keywords: growth factor; tissue repair; regenerative medicine; mimetics

组织损伤在日常生活中较难避免, 常见的组织损伤有疾病导致的损伤和外部因素导致的机体损伤, 如肝损伤、表皮损伤和神经损伤等。损伤的修复是一个动态的过程, 涉及血液凝固、炎症、新组织形成和组织重塑等^[1-2]。研究表明, 机体损伤修复的关键调节因子是生长因子^[3-4]。

生长因子作为一类在生物体内广泛存在的生物活性物质, 通过与细胞膜上的特异性受体结合, 激活细胞内信号转导通路, 进而在损伤修复过程的不同阶段控制细胞的增殖、迁移、生存和分化^[5]。目前已发现多种生长因子, 如

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等, 它们在组织修复、再生医学和肿瘤治疗等领域具有广泛的应用^[6]。

本文简要描述了几种常见生长因子的作用机制、生物学效应及其在组织损伤修复中的应用进展, 重点介绍了不同类型的生长因子模拟物, 深入分析了当前生长因子及其模拟物面临的挑战和机遇, 以期为推动其在组织再生领域的应用提供参考(图 1)。

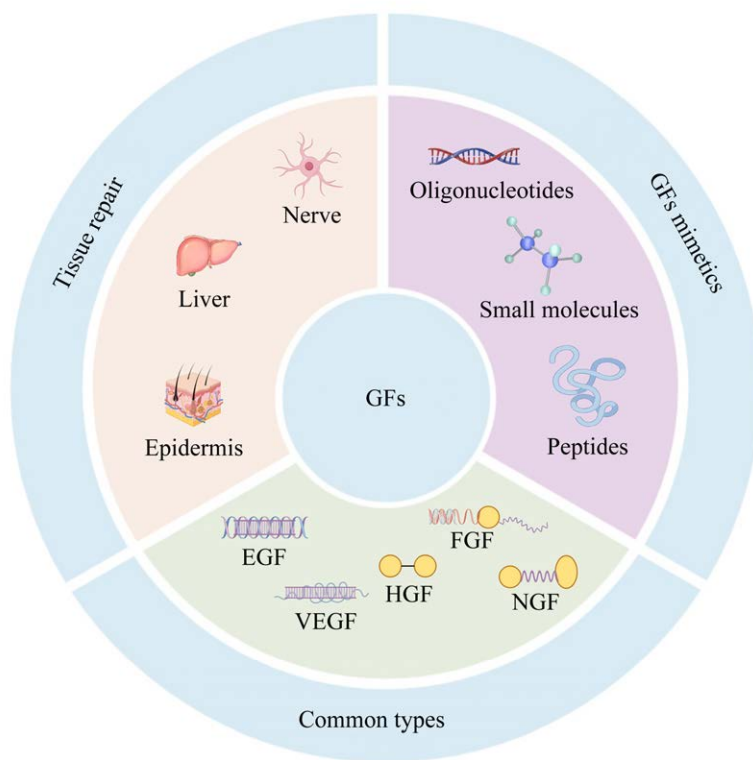


图 1 生长因子及其模拟物在组织损伤修复中的应用示意图(本图由 Figdraw 绘制) EGF: 表皮生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子; HGF: 肝细胞生长因子; FGF: 成纤维生长因子; NGF: 神经生长因子。

Figure 1 Schematic diagram illustrating the application of growth factors (GFs) and their mimetics for tissue repair (by Figdraw). EGF: Epidermal growth factor; VEGF: Vascular endothelial growth factor; HGF: Hepatocyte growth factor; FGF: Fibroblast growth factor; NGF: Nerve growth factor.

1 常见生长因子

生长因子是一类能够调节细胞生长、分裂、分化和代谢的生物分子。根据来源和功能,生长因子可分为血小板来源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、EGF、FGF、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。生长因子通过旁分泌或自分泌形式,调控邻近细胞或产生细胞本身的生物学行为。其首先通过与细胞表面的特异性受体结合,诱导受体形成同源/异源二聚体,激活受体的酪氨酸激酶活性,从而引发信号传导,激活下游一系列参与调控细胞增殖、分化、迁移、存活和凋亡等关键生物学过程的信号通路,如 Ras/Raf/MEK/MAPK、JAK/STAT、PI3K/AKT 等;这些激活后的信号通路进一步激活特定的转录因子,影响基因的表达,从而改变细胞的功能状态^[7]。不同生长因子主要通过调控生长因子及其受体的表达实现对不同组织或细胞类型的特异性作用。生长因子的这些功能保证了细胞对外界信号的适当反应,对于维持组织和器官的正常运作具有至关重要的作用。本节重点介绍几种常见生长因子。

1.1 HGF

HGF 是一种间充质干细胞来源的生长因子,可以促进多种细胞的分裂和生长,以旁分泌、内分泌、自分泌等多种形式保护器官和组织,并在防止组织老化方面发挥作用。此外,HGF 也参与正常组织的损伤后修复、细胞的运动以及肿瘤的形成、浸润和转移^[8-9]。间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, Met)是 HGF 的受体,HGF 通过与 Met

特异性结合,诱导 Met 受体发生二聚化,导致 Met 受体上的 3 个酪氨酸残基位点(Y1230, Y1234, Y1235)发生自磷酸化,随后磷酸化 Met 受体 C 末端尾部的 Tyr1349 和 Tyr1356 残基以及近膜结构域中的 Tyr1003^[10],为各种衔接蛋白或效应蛋白提供功能识别位点,进而激活包括 MAPK、PI3K/AKT、FAK 和 STAT3 等在内的许多下游信号通路,促使细胞增殖、存活、迁移和侵袭。*c-Met* 基因的不当扩增和 HGF/*c-Met* 信号通路的异常激活,也可能导致细胞的异常生长、侵袭和肿瘤发生^[11-12]。

1.2 EGF

EGF 是一种由 53 个氨基酸残基组成的具有热稳定性的单链低分子多肽。研究发现,EGF 在人体内分布广泛,它不仅在颌下腺和十二指肠中表达,还存在于乳汁、尿液、精液等多种体液中,对多种细胞具有生物活性,包括表皮、间皮、内皮细胞等^[13]。EGF 的受体——表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),是一种跨膜糖蛋白、酪氨酸蛋白激酶 ERBB 受体家族的成员。当 EGF 与靶细胞上的 EGFR 特异性识别结合后,EGFR 激酶结构域以从尾到头的方向不对称地形成一个同源二聚体或异源二聚体,进而激活下游信号通路,最终可促进靶细胞的 DNA 合成及有丝分裂,进而促进细胞增殖、分化,抑制细胞凋亡,以及刺激细胞外大分子的合成与分泌等^[14]。由 EGF 家族及其受体组成的信号网络,调节多种组织类型的增殖和分化,这一信号网络的过度激活是包括脑癌、肺癌、卵巢癌和前列腺癌等在内的多种癌症发生或发展的一个重要因素^[15]。

1.3 VEGF

VEGF 是一种糖蛋白,属于 PDGF 家族,是调节血管生成的主要生长因子,包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子

(placental growth factor, PLGF)。其中, VEGF-A 在调节正常机体和疾病相关的血管生成机制中起到较为重要的作用; VEGF-B 和 PLGF 在调节细胞存活、抗氧化应激以及促进新生血管形成等方面发挥重要作用; VEGF-C 和 VEGF-D 主要与淋巴管生成的调节有关。这些不同类型的 VEGF 具有不同的表达模式和生物活性, 但均与内皮细胞的增殖和血管生成密切相关^[16]。VEGF-A 在血管早期形成中发挥重要作用, 所有血管化组织均可表达 VEGF-A。VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D 在早期胚胎中均有大量表达, 而在成体中 VEGF-B 主要表达于心脏、骨骼肌、血管平滑肌和胰腺等组织; VEGF-C 主要表达于心脏、肾脏、肺和血管平滑肌细胞等; VEGF-D 主要表达于心脏、肺、骨骼肌、小肠和血管平滑肌细胞等; PLGF 则主要表达于胎盘等组织^[16]。VEGF 主要通过与其受体(VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3)结合、诱导受体形成二聚体的形式发挥功能, 实现激活细胞内信号通路, 调节血管生成^[17]。不同的受体成员在不同组织中的表达量有所不同, VEGFR1 和 VEGFR2 主要分布在肿瘤血管内皮表面, 对肿瘤血管的生成起调控作用; VEGFR3 主要分布在淋巴内皮表面, 对肿瘤淋巴管的生成起调节作用。其中, VEGF-A 通过与 VEGFR1、VEGFR2 结合, VEGF-C、VEGF-D 通过与 VEGFR3 结合而发挥不同的作用。另外, VEGFR 家族除了和 VEGF 蛋白结合外, 也可以和其他蛋白结合, 如神经素、整联蛋白、钙黏蛋白等。VEGF 信号通路的过度激活与许多疾病有关^[17], 包括多种肿瘤^[18]、反复自然流产^[19]、糖尿病^[20]和年龄相关性黄斑硬化^[21]等。

1.4 FGF

FGF 是一种在细胞发育、修复和代谢中具有多种功能的细胞信号蛋白^[22], 在许多细胞过

程中发挥关键作用, 包括胚胎发育、血管生成、组织稳态、组织修复^[4]和癌症的发生与发展^[23]等。FGF 有多种分子形式, 目前已鉴定出 23 个 FGF 家族成员, 其中酸性成纤维生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)和碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)最为常见^[24], 两者均在肉芽组织形成、再上皮化和组织重塑中发挥作用, 通过调节各种细胞外基质成分的合成和沉积, 促进创面愈合相关细胞增殖、迁移。其不同点在于, aFGF 活性释放速度较慢, 对人体作用温和、持久; 与 aFGF 相比, bFGF 是一种更有效的有丝分裂因子, 靶细胞范围更广, 包括成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞; 并且, bFGF 活性释放速度较快, 进入体内后作用较为“激烈”; aFGF 在脑、视网膜、骨基质和骨肉瘤中均有高表达, 而 bFGF 则存在于包括脑下垂体、神经组织、肾上腺皮质、黄体 and 胎盘等在内的多种组织中; 两者除作用方式及分布差异外, 它们的氨基酸序列、三级结构也有所不同, 这些差异使之存在受体结合域序列的变化, 导致 aFGF 和 bFGF 的不同受体特异性^[22]。已发现 aFGF 与多种成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)具有高亲和力, 它是目前已知的唯一与 4 种 FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4)同时具有高亲和力的生长因子, 这种高亲和力使得 aFGF 更容易激活靶细胞, 从而发挥其生物学效应^[25]。FGF 信号通路的过度激活, 会导致许多疾病的发生, 包括多种癌症、骨骼系统缺陷、发育性疾病、软骨发育不良、角膜新生血管等^[26]。

1.5 NGF

NGF 是一种神经营养因子, 它能刺激神经元的突触生长和轴突伸长, 促进神经元的分化和成熟, 维持神经元存活。在神经系统发育、

损伤后的修复以及治疗神经系统疾病方面, NGF 扮演着至关重要的角色^[27]。NGF 与神经元表面的特异性受体结合后, 通过一系列信号转导途径激活细胞内的信号分子, 进而调控基因表达和蛋白质合成等过程, 最终实现其生物学效应。NGF 结合的跨膜受体有 2 种: 酪氨酸激酶受体 TrkA 和肿瘤坏死因子受体 p75^{NTR}。其中, TrkA 对 NGF 具有高度选择性, NGF 与 TrkA 结合后诱导 TrkA 发生同源二聚化, 进而自磷酸化并激活下游第二信使级联反应, 随后通过 PI3-Akt 和 Ras-MAP 激酶途径等促进神经突起的生长和存活^[28-29]。而 p75^{NTR} 是成熟 NGF 的低亲和力受体, 通过神经酰胺、p53 和 JNK 途径介导细胞凋亡^[30]。当 TrkA 与 p75^{NTR} 共表达时, p75^{NTR} 能增加 TrkA 受体对 NGF 的结合力, 促进神经突起的生长和存活^[31-32]。NGF 已被用于多种神经退行性疾病的治疗(如阿尔茨海默病^[33]、帕金森病^[34]), 同时在神经损伤修复和慢性疼痛治疗^[28,30]等领域也展现出显著疗效。NGF 信号通路的过度激活也会促进肿瘤细胞的生长, 抑制细胞凋亡, 与肿瘤的发生发展有着密切的关系^[35], 如胰腺癌^[36]、卵巢癌^[37]及各种神经肿瘤^[38]等。

2 生长因子在组织损伤修复中的应用

生长因子具有高度的亲和力和选择性, 能识别并结合到目标细胞表面的相应受体上, 而这些受体在不同的细胞类型中表达水平不同, 从而使得生长因子能够针对特定的组织发挥作用。生长因子的这种选择性作用是通过复杂的调控网络实现的, 包括基因表达的时空调控、蛋白质翻译后修饰以及细胞表面受体的表达和活化等^[39-40]。这些调控机制确保了生长因子能够在正确的时间和地点发挥作用, 促进特定组

织的修复和再生。在组织损伤后, 生长因子的表达和活性均会发生变化, 以适应修复过程的需要。此外, 不同的生长因子可以通过相互作用和协同效应来增强其修复作用。例如, VEGF 和 bFGF 的组合可以同时促进新血管形成和细胞增殖, 加速伤口愈合^[7,41]。总而言之, 生长因子的表达时空图谱是一个复杂的调控网络, 涉及多种因素的相互作用, 包括生长因子之间的相互调节、不同细胞类型特异性的受体表达以及细胞外基质的组成和状态等。本节重点介绍生长因子在几种常见组织损伤修复中的应用。

2.1 表皮损伤修复

表皮受损后的修复是一个高度协调的生理过程, 包含止血、炎症、增殖和重塑这 4 个阶段, 涉及多种细胞、生长因子、细胞因子等的相互作用^[3]。在受伤后, 首先启动的是止血阶段, 以防止血液流失并保护伤口免受感染。血小板在此阶段发挥关键作用, 它们通过黏附、聚集和形成血凝块来封闭伤口^[42]。同时, 血小板还会释放多种生长因子, 如 PDGF、FGF 和 TGF- β , 这些生长因子为后续阶段的细胞增殖和迁移提供信号^[43]。炎症阶段是表皮损伤修复的第 2 个阶段, 涉及免疫细胞的募集和激活。第 3 个阶段即增殖阶段是伤口愈合的关键阶段, 涉及细胞增殖、迁移和细胞外基质合成。在此阶段中, 成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞等细胞类型开始大量增殖并迁移到伤口部位。这些细胞分泌的生长因子如 PDGF、FGF 和 EGF 在此阶段发挥重要作用, 它们通过激活相应的受体和信号通路, 促进细胞增殖和迁移^[44]。此外, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 也在增殖阶段起关键作用, 它通过激活 STAT-JAK 信号通路, 诱导 VEGF 和 IL-1 的分泌, 进一步促进血管生成和细胞外基质沉积^[45]。该过程中的上皮化也是伤口愈合过程中的重要

一环, EGF 和 FGF 促进上皮细胞和成纤维细胞的增殖和迁移, 加速伤口闭合。随着伤口再上皮化过程接近完成, 接触抑制和生长因子(如 TGF- β)下调等机制会触发角质形成细胞停止迁移。同时, 肌成纤维细胞发生凋亡, 毛细血管数量减少, 最终导致伤口从肉芽组织转变为脱细胞瘢痕。TGF- α 、EGF 和肝素结合 EGF 等生长因子通过激活角质形成细胞表面的 EGFR, 触发一系列生物反应, 包括细胞迁移、增殖和分化, 从而促进上皮层的恢复, 进入重塑阶段^[46-49]。重塑阶段是伤口愈合的最后阶段, 涉及细胞外基质的重塑和瘢痕组织的形成, HGF 及其受体 c-Met 在此阶段发挥重要作用, 它们通过控制新血管生成和肉芽组织形成, 以及抑制 VEGF 活性引起的炎症, 参与伤口的重塑过程^[46,50]。

生长因子在表皮损伤修复的全过程均发挥重要的作用, 而生长因子缺乏是造成慢性伤口的重要原因。慢性伤口通常指无法按照有序的阶段愈合或偏离正常愈合过程的伤口^[3]。因此, 局部使用生长因子是治疗慢性伤口、促进伤口愈合的一种有效治疗策略。目前, 临床上用于表皮损伤修复的生长因子主要有重组 PDGF 制剂、重组人表皮生长因子(recombinant human EGF, rhEGF)制剂以及重组成纤维生长因子(recombinant human FGF, rhFGF)制剂等。其中, rhEGF 制剂在临床表皮损伤修复中的应用最为广泛, 目前已有多款含有 rhEGF 的药物上市, 包括重组人表皮生长因子注射液 Heberprot-P[®]、重组人表皮生长因子凝胶 Regen-D[™] 150 和重组人表皮生长因子喷雾 Easyef[®]^[49]。此外, rhEGF 在临床应用中常与其他治疗方法或药物联合使用, 以更好地发挥其促进皮肤创面修复的作用, 如蒋屏东等^[51]的研究发现, 在面部瘢痕修复中, 点阵 CO₂ 激光治疗后联合使用 rhEGF, 能够显

著缩短创面愈合时间, 减少瘢痕面积, 并提高瘢痕修复的质量; 崔振华等^[52]应用 rhEGF 治疗 61 例深 II 度烧伤患者, 结果显示, 6 个月后温哥华瘢痕量表(Vancouver Scar Scale, VSS)评分明显改善; 此外, 还观察到评分与血清促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)水平之间存在正相关。韩悦等^[53]则用 rhEGF 和磺胺嘧啶锌凝胶联合治疗深 II 度烧伤伤口; 在治疗后的 1 个月、6 个月和 1 年时, 与对照组相比, 联合治疗组显示出更高的创面愈合率、较少的创面干燥时间、更快的愈合时间、较少的换药次数以及更低的 VSS 评分; 这些结果表明, 联合使用这 2 种治疗方法可以促进深 II 度烧伤创面的愈合, 减少后期产生的瘢痕形成。

2.2 肝损伤修复

肝脏是人体修复能力最强的器官, 即使切除 2/3 也会很快修复再生成原状。肝脏再生是一个复杂的过程, 涉及多种细胞因子和转录因子, 它们通过激活不同的信号通路来推动肝脏再生过程。整个修复过程可分为 3 个阶段: 起始、进展和终止^[54]。在静态或非病理情况下, 肝细胞处于 G0 期, 几乎不进行有丝分裂。在肝损伤的情况下, 一些细胞因子会迅速表达, 受体和转录因子的状态也会迅速改变, 激活多个信号通路, 诱导大量静止的肝细胞和非实质性肝细胞重新进入细胞周期, 最终恢复肝脏质量。生长因子如 EGF、FGF 和 HGF 在起始和进展阶段均发挥至关重要的作用^[55]。这些生长因子结合转录因子, 促进肝细胞周期进程以及肝的再生。其中, HGF 是启动肝再生所必需的, 它以旁分泌的方式分泌, 可以促进肝细胞 DNA 合成和有丝分裂^[56]。随着启动阶段的完成, 进入进展阶段, 有近 95% 的肝细胞参与细胞周期以促进增殖^[57]。在多种细胞因子、生长因子和周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,

CDK)的共同刺激下,多条信号通路包括 Hippo、HGF/c-Met 和 PI3K-AKT 途径等协同调节肝细胞的增殖过程^[58]。当肝脏增生至足以满足人体正常所需时,肝再生速率减缓,进入终止阶段,以避免肝细胞持续增殖引发癌症^[59]。在肝恢复原始重量及功能后,包含 TGF- β 家族在内的多种信号通路被激活以抑制肝细胞增殖,终止肝的再生^[60-61]。

目前,多数生长因子在肝损伤修复中的应用仍处于实验研究阶段。例如,Rizvi 等^[62]通过脂质纳米颗粒包裹核苷修饰的 mRNA,瞬时表达肝细胞中的 HGF 和 EGF,从而能够高效诱导肝细胞再生;同时递送的 HGF 和 EGF 能够快速修复慢性肝损伤(非酒精性脂肪肝)小鼠模型的肝功能,并且能够促进乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤小鼠模型的肝脏再生。生长因子在肝损伤修复中的应用只有重组肝细胞生长因子(recombinant human HGF, rhHGF)进入 II 期临床试验,适应证是暴发性肝炎。2011 年,Ido 等^[63]报道了 rhHGF 在暴发性肝炎患者中的 I 期/II 期临床试验的安全性和药代动力学数据,试验结果表明,重复静脉给药 rhHGF 不会导致严重的副作用,显示出 rhHGF 良好的安全性。然而,截至目前仍未见 rhHGF 上市。

2.3 神经损伤修复

在神经系统中,生长因子的功能是促进大脑神经细胞和树突的生成,并增强神经与肌肉之间的电化学信号传导。神经损伤后,神经组织中会发生一系列病理和生理反应,各种生长因子的释放以时间分段方式发生,具体地,生长因子的释放在损伤早期阶段较高,在修复后期逐渐降低^[64]。最初,在损伤的远端会出现断端萎缩和 Wallerian 变性^[65]。随后,巨噬细胞和单核细胞迁移到损伤部位,去除髓鞘和轴突片段,并通过吞噬作用去除髓鞘和轴突的碎片,

为后续的神经再生创造有利条件,之后,神经末端的施万细胞(schwann cells, SCs)开始增殖,SCs 从静止状态变为修复状态,分泌生长因子和趋化因子,形成所谓的“Büngner 带”^[66]。这些结构为轴突的再生提供了导向和支持。同时,神经生长因子被分泌出来,包括 NGF、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3)、神经胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、bFGF 和 VEGF。这些神经生长因子通过与特定受体结合,触发周围神经再生的相应下游信号通路,从而在促进神经细胞生长和存活、轴突和髓鞘再生、细胞分化和血管生成方面起关键作用。它们还调节再生微环境,刺激神经损伤后的可塑性变化,加速神经结构和功能修复^[67]。神经损伤后,多种神经营养因子和受体上调并协同作用,促进 SCs 增殖、迁移及神经元的存活、发芽和周围神经再生,如轴突损伤后,NGF、BDNF、NT-3、GDNF 和 VEGF 在位于轴突损伤部位远端的 SCs 中上调,支持表达 TrkA 的神经元的存活和轴突生长^[68]。NGF 和 p75 受体水平升高可刺激 SCs 增殖和迁移^[69]。bFGF 及其受体通过在足底神经节和周围神经中的表达,以及与其他神经营养因子如 NGF 和 BDNF 协同作用,共同促进周围神经再生^[70]。最终通过上述过程修复受损神经,恢复靶器官的功能。

尽管生长因子在神经受损后表达量增加,发挥神经修复功能,然而内源性生长因子往往不足以满足神经再生的需求^[71]。因此,补充外源生长因子是一种用于神经损伤的新兴且极具前景的治疗策略。目前,已有多种重组生长因子被用于神经损伤相关疾病的治疗,并已进入临床试验

阶段。重组成纤维生长因子-1 (recombinant human FGF-1, rhFGF-1)具有促神经元存活、血管生成、神经再生等功能^[72-73]。通过新型可降解设备将 rhFGF-1 植入脊髓用于治疗脊髓损伤的研究于 2020 年完成I期临床试验(NCT02490501)。此外, rhFGF-1 还被研究用于帕金森病的治疗, 正进行I期临床试验(NCT05493462)。rhHGF 表现出良好的神经保护性抗炎、抗凋亡、抗纤维化和促血管生成作用, 并且可减少神经胶质瘢痕形成^[74-76]。rhHGF 于 2019 年结束肌萎缩性侧索硬化症为临床适应证的I期临床试验研究(UMIN000007062), 该临床试验结果说明其在用于肌萎缩性侧索硬化症治疗时不会产生严重的不良反应, 但疗效还有待进一步评估^[77]。此外, rhHGF 还被用于治疗脊髓损伤, 目前已进入III期临床试验(NCT04475224)。重组神经生长因子(recombinant human NGF, rhNGF)可用于治疗创伤性脑损伤^[78-79], 并于 2017 年完成II期临床试验(NCT01212679); 其还可用于治疗急性缺血性中风^[80], 这一适应证已于 2020 年完成IV期临床试验(NCT03686163)。

3 生长因子模拟物

生长因子的再生活性使其适用于体内各组织的损伤修复, 然而其在临床中的应用仍存在挑战。天然生长因子的来源有限, 且外源性生长因子存在免疫原性。现有常用的生长因子是通过重组蛋白技术制备而成的重组生长因子, 存在生产成本低、价格昂贵、不同批次均一性低、体内半衰期短(几分钟至几小时)等问题, 限制了其进一步临床转化^[81]。为解决这些问题, 研究人员陆续开发了多种类型的生长因子模拟物。本节重点介绍目前已经开发的生长因子模拟物, 包括肽类生长因子模拟物、小分子类生长因子模拟物以及核酸类生长因子模拟物。

3.1 肽类生长因子模拟物

肽类生长因子模拟物是一种能够模仿生长因子的生物学活性及其分子或药理学机制的多肽类物质。与重组蛋白相比, 肽具有独特优势, 包括较低的免疫原性、更优的药代动力学以及更为经济高效的生产成本。与小分子相比, 肽与受体相互作用面积更大、亲和力更强^[82]。多数肽类生长因子模拟物从母体生长因子衍生而来, 如 NGF 肽类模拟物 P7 和 GK-2、FGF 肽类模拟物 FK18、VEGF 肽类模拟物 HPLW 等^[83]。补充 NGF 是治疗帕金森、脑卒中等神经系统疾病以及糖尿病的一种有效方法。然而, 全尺寸的重组 NGF 存在难穿透生物屏障, 以及低生物耐受性(产生超敏疼痛、体重减轻等副作用)的问题, 限制了其在疾病中的应用^[84-85]。在 NGF 序列研究基础上, 研究人员基于天然 NGF 结构中 loops1 和 4 的 β 转角序列设计开发了多种低分子量的肽类模拟物。Longo 等^[86]构建了基于 NGF 环 1 序列的 NGF 模拟物 P7 (图 2), 通过激活受体 p75^{NTR} 促进神经节存活。研究人员还基于 NGF 4 的 β 转角序列设计了几种低分子量二肽模拟物^[3]。其中, GK-2 (图 2)研究得最为深入, 它能穿透血脑屏障, 不仅对脑外伤或脑缺血有积极作用, 还能改善认知功能, 并且具有抗糖尿病和抗抑郁作用; 此外, GK-2 毒性低(小鼠口服半数致死量为 700 mg/kg), 对大鼠的体重和疼痛敏感性没有影响(NGF 治疗的常见副作用包括超敏疼痛和体重减轻)^[3,87-89]。通过研究 GK-2 在大鼠缺血性脑卒中模型中的药效时间, Seredenin 等^[90]发现, GK-2 的“治疗窗口期”至少为 24 h; 术后腹腔注射剂量为 1 mg/kg 的 GK-2, 在首次注射 4–24 h 内即发现其能够有效减少脑梗死体积(20%–60%); 该性能超过了现有绝大部分的神经保护药物。FGF 肽类模拟物 FK18 (图 2)是由 18 个氨基酸残基组成的序列,

源自 FGF2 受体结合域;在正常氧浓度条件下,FK18 被发现能够显著增强人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞中 FGFR1 和 Akt 的磷酸化水平^[91]。另一项研究发现,在缺氧-葡萄糖剥夺和谷氨酸诱导的兴奋毒性作用后,FK18 表现出保护细胞免受凋亡的能力,并且提高了 SH-SY5Y 细胞存活率以及 Akt 的磷酸化水平;进一步探究 FK18 对大鼠眼部视网膜组织结构的影响发现,给药 7 d 后,大鼠视网膜结构正常,边界清晰完整,未见水肿、浸润或任何其他炎症或免疫反应的迹象,说明 FK18 具有良好的安全性^[92]。HPLW (图 2) 是一种 VEGF 模拟 β -发夹肽,它复制了 PLGF 的一个氨基酸区域,作为 VEGF 同系物,能与 VEGFR1 受体的结构域 2 相互作用,具有促血管生成作用^[93]。De Rosa 等^[94]通过点击化学方法构建环化的 HPLW (HPLW2),HPLW2 保留了原始肽的结构和生物学特性,具有更高的抗蛋白酶水解活性,该性能有利于其在活体中的进一步应用。

此外,还有许多肽类生长因子模拟物来自其他人源或非人源因子。研究人员从神经细胞黏附分子中识别出一个能与 FGF 受体结合的肽段,并合成了一个称为 FGL (图 2)的短肽;该短肽在体外和体内实验中均展现出促进神经元存活和神经突触生长的能力,被证明是有效的 FGF 受体激动剂,具有保护和修复神经系统的作用^[95-96]。有研究表明,来自李斯特菌菌株 VIMHA015 的 InlB321 变异体(InlB321/15)结构中包含与 Met 相互作用的区域,可模拟 HGF 功能,通过激活 HepG2 细胞中 Met 依赖的 MAPK 和 PI3K/Akt 信号转导通路发挥受损肝脏的修复作用^[97]。

通过利用肽库筛选得到与生长因子受体结合的肽,也是开发肽类生长因子模拟物的常见方法。例如,随机非标准肽整合发现(random

nonstandard peptides integrated discovery, RaPID)系统是一种基于 mRNA 展示技术的方法,能高效筛选与靶标具有高度亲和力的大环肽。Ito 等^[98]利用该筛选技术筛选得到与 Met 蛋白具有高亲和力的大环肽;进一步,通过化学交联的方法构建二聚体大环肽,模拟 HGF 的作用方式,诱导 Met 蛋白二聚;其中由最长的 PEG11 连接体构建的二聚体大环肽(aMD5-PEG11,图 2)显示出最高的活性,可以显著激活 Met 受体,能在多种人类细胞系中诱导细胞增殖和伤口愈合。噬菌体展示技术通过将编码肽的 DNA 片段插入噬菌体基因组,在噬菌体表面展示这些肽,构建噬菌体展示肽库。研究人员使用生长因子受体的可溶性纯化蛋白或转染了生长因子受体的完整细胞作为靶标,可从噬菌体肽库中筛选得到生长因子肽类模拟物^[99]。Zhao 等^[100]报道了一种 FGF 模拟肽,名为 CH02 (图 2),这是一个通过噬菌体展示技术筛选获得的由 7 个残基组成的肽,能够同时结合 FGFR1 和 FGFR2,并促进 FGFR、Akt 和 ERK 的磷酸化,从而增加细胞存活率并促进轴突生长。此外,模拟 VEGF 功能的肽 QK (图 2)也是通过噬菌体展示技术获得的,它能与 VEGF 受体结合,从而调节相关的细胞信号通路^[101]。

3.2 小分子类生长因子模拟物

小分子类生长因子模拟物是一类天然或人工合成的能够模拟生长因子生物活性、激活生长因子信号通路的小分子化合物。小分子化合物具有悠久的历史历史和固有的优势。与蛋白、多肽类生物制剂相比,小分子化合物生产成本低,可通过口服给药,具有更高的安全性及患者依从性。此外,由于小分子化合物的分子量小,因此具有良好的细胞膜穿透能力,可靶向细胞内分子^[102-103]。然而,正是由于分子量小,导致其与受体的亲和力较蛋白、多肽类药物低,易脱靶且导致毒副作用,因此,小分子类生长因子模拟物开发得较少^[104-105]。

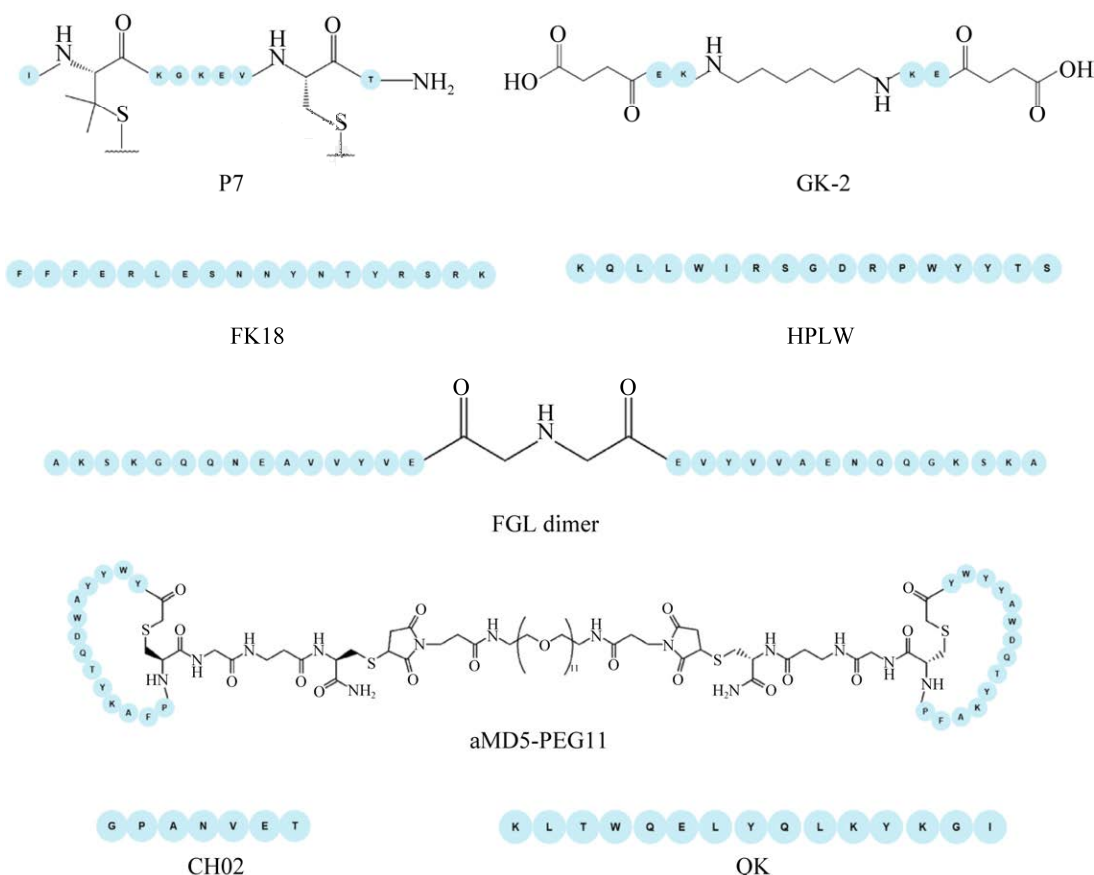


图2 肽类生长因子模拟物的结构示意图

Figure 2 Structures of peptide growth factor mimetics.

目前,小分子类生长因子模拟物主要通过构建小分子化合物库,通过多种功能实验,从中筛选得到具有模拟生长因子功能、激活生长因子介导信号通路的小分子化合物。Imagama 等^[106]利用化合物库筛选得到一种能促进 FGFR 磷酸化的、名为 SUN13837 的小分子化合物(图 3);SUN13837 可以模拟 FGF 的生物学功能,促进 FGFR 胞内域磷酸化,具有促进神经突生长和神经保护的作用,但不会引起与炎症和胶质瘢痕形成相关的细胞增殖;在大鼠脊髓损伤模型中,SUN13837 表现出令人满意的药代动力学特性,在口服后具有良好生物利用度(70%),并可在脑组织中检测到;以上结果表明,SUN13837 可能是用于各种易受损害神经细胞相关疾病治疗的理想候选化合物。一种通过结合噬菌体展示和分子建

模技术得到的小分子 HGF 模拟物——ANG-3777(图 3)(先前被称为 BB3)在肾病治疗领域深受青睐^[107-108]。器官急性损伤后,HGF 和 Met 表达均会上调,以发挥再生修复功能;然而,HGF 在损伤后约 2 h 达峰浓度,而 Met 在 24 h 才达到峰值,这种不一致性影响了损伤的修复^[109]。ANG-3777 具有与 HGF 相似的生物学功能以及更长的半衰期,因此,在治疗如肾移植后的急性肾损伤等器官损伤方面极具潜力^[110]。在一项评估 ANG-3777 改善肾移植患者肾功能的有效性和安全性的 II 期临床试验中,ANG-3777 也显示出良好的总体耐受性,治疗组和安慰剂组的不良反应事件发生率相近^[111]。目前,ANG-3777 已完成肾移植的 III 期临床试验,被证实可在肾移植后长达 1 年内改善有移植功能延迟迹象的患者的肾功能^[112]。

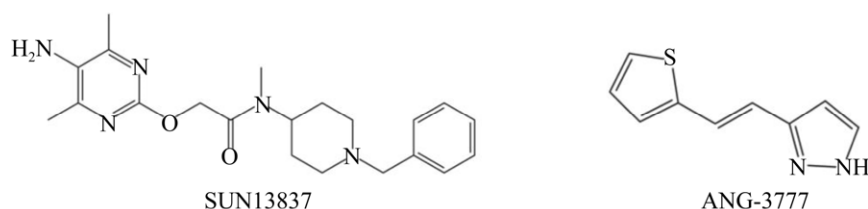


图3 小分子类生长因子模拟物的结构示意图

Figure 3 Structures of small molecular growth factor mimetics.

3.3 核酸类生长因子模拟物

核酸类生长因子模拟物主要是指一类基于核酸适体序列设计构建的能够模拟生长因子功能的核酸分子。核酸适体是一种新型的分子识别工具,也被称为“化学抗体”,是经由一种指数富集的配体系统进化(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)技术筛选得到,通常有 20–60 个核苷酸,能够以高特异性、高亲和力结合靶分子^[113]。与重组蛋白相比,核酸适体具有多项优势,首先,核酸适体无免疫原性,体内应用安全性高;其次,核酸适体具有高度的热稳定性与可逆热变性,可以保持其生物活性^[114]。此外,核酸适体易于自动化合成,批次均一性高,可以在不破坏其结构和功能的前提下进行多种化学修饰;并且由于核酸具有可编程性,可以通过设计构建具有不同性能的核酸适体组合体^[115–118]。本课题组前期利用靶向结合 Met 的核酸适体构建了可成像细胞膜表面 Met 蛋白的二聚化状态的核酸探针^[116]、具有特异性抑制肿瘤细胞 Met 信号通路的双特异性核酸适体组合体^[117]以及具有激活 Met 信号通路的环二价核酸适体组合体^[118]。本课题组近期申请的专利^[119]利用核酸的可编程性构建具有双向调控生长因子信号通路作用的 Y 型结构核酸适体组合体,可在模拟 HGF 作用激活 Met 信号通路的同时,抑制 VEGF/VEGFR 信号通路;本课题组通过体内外模型证实该 Y 型结构的核酸适体组合体可有效用于受损角膜组

织的修复。由于核酸适体的这些独特优势,使其成功作为蛋白抗体的替代品广泛用于治疗药物、成像探针或作为靶向输送介质^[120]。然而,目前核酸适体作为生长因子模拟物的研究还处于临床前研究阶段,被开发的核酸类生长因子模拟物的种类还较少。

核酸类生长因子模拟物的构建方式通常是先通过 SELEX 技术筛选得到能靶向结合生长因子受体的核酸适体,然后设计二价/多价核酸适体。它们通过与细胞膜表面生长因子受体结合,模拟生长因子-受体作用方式,诱导生长因子受体发生二聚,进而激活生长因子受体介导信号通路,发挥类似生长因子的作用。2015 年, Ramaswamy 等^[121]首次报道了具有激活 VEGFR2 功能的核酸类 VEGF 模拟物——靶向结合 VEGFR2 的二价核酸适体;该二价核酸适体由具有 18 个 C 原子的聚乙二醇通过酰胺键连接 2 个完全相同的能靶向结合 VEGFR2 的核酸适体组成,可以诱导 VEGFR2 受体发生同源二聚化,从而激活下游 Akt 通路,具有上调内皮一氧化氮合酶和内皮细胞毛细管形成的作用。2016 年, Ueki 等^[122]研究发现,在 SL1 单体(能够与 Met 结合的 DNA 适配体 CLN0003_SL1)的 5'末端延长一段 DNA 链,通过碱基互补配对产生二价核酸适体(ds-20, 图 4);体外实验证实 ds-20 可以有效激活 Met 信号通路,复制 HGF 诱导的细胞行为,包括促进细胞增殖和迁移。之后, Ueki 等^[123]又优化筛选出了能够与 FGFR1

结合的最小高亲和力序列(适配体 SL38), 并基于模拟 FGFR1 二聚化配体的理念设计了 4 种在距离、方向和柔韧性方面类型不同的 SL38.2 组装体; 其中以单链串联二聚体形式设计的 TD0 (图 4)表现出最高的 FGFR1 激活潜力, 可以诱导细胞内信号传导以及 FGFR1 磷酸化, 能支持 hiPSCs 的自我更新活性和多能性。

然而, 由于血清中存在大量核酸外切酶, 没有任何化学修饰的一般形式的、具有缺口的核酸适体在血清中易被核酸外切酶降解, 并且由于其对复杂环境的敏感性, 容易丧失靶向能力。这些问题限制了核酸类生长因子在活体中的应用, 不利于其后续进一步的临床转化。本课题组^[118]运用环化策略开发了基于环二价核酸适体的 HGF 模拟物(CBA, 图 4); CBA 是在构建靶向结合 Met 的二价核酸适体的基础上通过 T4 连接酶对二价核酸适体进行环化形成的; 研究发现, CBA 由于结构中消除了 DNA 的末端, 可以抵抗核酸外切酶的降解, 与未环化的二价核酸适体相比具有更高的血清稳定性、亲和力以及更强的 Met 通路激活能力; 通过活体成像研究 CBA 尾静脉给药后在肝脏体内的分布, 发现其可以快速靶向肝脏, 2 h 即可在肝脏实现最

大分布, 随时间延长, CBA 逐渐从肝脏清除, 最终在 48 h 几乎完全从体内清除; 进一步, 为研究 CBA 在对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤模型中的治疗潜力, 通过血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶指标检测以及 H&E 染色等实验, 发现 CBA 能有效靶向肝脏细胞, 发挥类似 HGF 的作用, 激活肝 Met 信号通路, 修复受损肝脏, 并且具有良好的生物安全性, 能顺利从体内清除, 对其他组织没有明显毒性。该工作为体内器官损伤修复提供了一种新的思路, 拓宽了基于核酸适体的生长因子模拟物在再生医学领域的应用。

4 总结与展望

生长因子通过激活特定的细胞信号通路, 促进受损组织的修复和再生, 在再生医学领域展现出巨大的潜力和应用价值。针对现有天然生长因子以及重组生长因子存在的局限性, 研究人员开发了一系列的生长因子模拟物。尽管目前已有许多类型的生长因子模拟物可以有效替代重组生长因子, 在再生医学领域具有良好的应用前景, 但仍然面临众多挑战。首先, 安全性和有效性是一个药物成功临床转化的必备条件。研究人员还需进一步对生长因子模拟

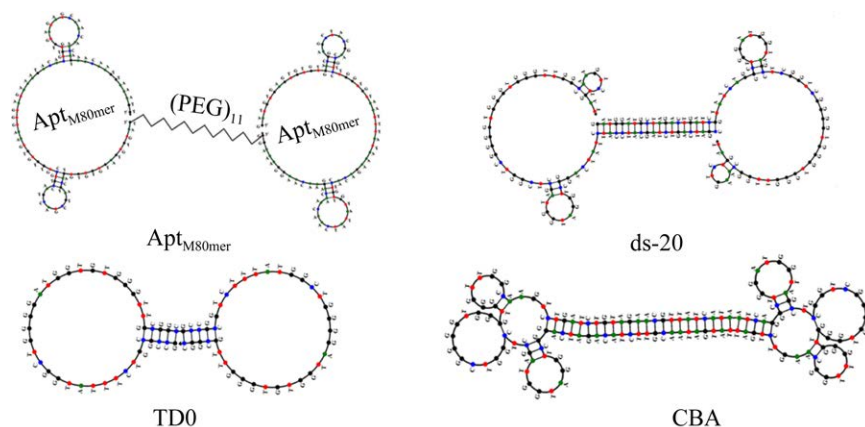


图 4 核酸类生长因子模拟物的结构示意图

Figure 4 Structures of oligonucleotides growth factor mimetics.

物在活体中的应用进行长期安全性与有效性的评估。其次,由于生长因子本身多为多效细胞因子,对多种细胞均有作用。尽管这带来了广泛应用的优势,但也引发了安全隐患。生长因子信号通路的过度激活可能增加诱发肿瘤的可能性,因此,生长因子模拟物的开发需承担恶性肿瘤发生的风险(需长期追踪),如何把握激活程度是个难点。未来的研究需进一步提高生长因子模拟物的组织特异性,使其更好地应用于特定组织的损伤修复,在提高治疗效果的同时,避免出现对其他组织的毒副作用。例如,可利用核酸适体的可编程性,结合具有特定组织靶向性能的核酸适体,构建具有靶向性能的核酸类生长因子模拟物。或者,可结合智能材料和纳米技术,开发智能递药系统,实现生长因子模拟物的定点、定时可控释放,这些措施有望控制生长因子模拟物对靶组织相关信号通路的激活程度,进一步提高生长因子模拟物的治疗效果,减少系统副作用。最后,组织损伤修复是一个复杂的生物过程,需要多个学科如材料科学、生物学、医学和工程学等紧密合作。跨学科的合作研究将进一步推动生长因子模拟物的创新和应用。

作者贡献声明

黄庄霖:方案设计、文献调研、初稿写作;陈宇枫:文献调研、初稿写作、内容校对;刘远玲:文献整理、稿件润色修改;梁虹:监督指导、经费支持、稿件润色修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明没有任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

REFERENCES

- [1] CAI LY, XIONG X, KONG XL, XIE J. The role of the lysyl oxidases in tissue repair and remodeling: a concise review[J]. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2017, 14(1): 15-30.
- [2] CABALLERO-SÁNCHEZ N, ALONSO-ALONSO S, NAGY L. Regenerative inflammation: when immune cells help to re-build tissues[J]. *The FEBS Journal*, 2024, 291(8): 1597-1614.
- [3] MULLIN JA, RAHMANI E, KICK KL, SULLIVAN MO. Growth factors and growth factor gene therapies for treating chronic wounds[J]. *Bioengineering & Translational Medicine*, 2023, 9(3): e10642.
- [4] MADDALUNO L, URWYLER C, WERNER S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair[J]. *Development*, 2017, 144(22): 4047-4060.
- [5] 王晓杰, 惠琦, 金子, 饶凤琴, 靳磊, 余丙洁, BANDA Joshua, 李校堃. 生长因子在眼的发育及眼部疾病调控中的作用[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(5): 613-625.
WANG XJ, HUI Q, JIN Z, RAO FQ, JIN L, YU BJ, JOSHUA B, LI XK. Roles of growth factors in eye development and ophthalmic diseases[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2022, 51(5): 613-625 (in Chinese).
- [6] VAIDYANATHAN L. Growth factors in wound healing: a review[J]. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 2021, 14(3): 1469-1480.
- [7] TAN QY, LI JY, YIN YM, SHAO WD. The role of growth factors in the repair of motor injury[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 898152.
- [8] 李永文, 刘红雨, 陈军. 肺癌细胞中 HGF/c-Met 信号通路的异常调控及其靶向药物研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(8): 625-634.
LI YW, LIU HY, CHEN J. Dysregulation of HGF/c-Met signal pathway and their targeting drugs in lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2014, 17(8): 625-634.
- [9] MULCAHY EQX, COLUCCI CCN RR, ABOUNADER R. HGF/MET signaling in malignant brain tumors[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(20): 7546.
- [10] MOOSAVI F, GIOVANNETTI E, SASO L, FIRUZI O. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers[J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2019, 56(8): 533-566.
- [11] FU JJ, SU XR, LI ZH, DENG L, LIU XW, FENG XC, PENG J. HGF/c-MET pathway in cancer: from molecular characterization to clinical evidence[J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4625-4651.
- [12] MENG W, CHEN T. Association between the HGF/c-MET signaling pathway and tumorigenesis, progression and prognosis of hepatocellular carcinoma (review)[J]. *Oncology Reports*, 2021, 46(3): 191.
- [13] SINGH B, CARPENTER G, COFFEY RJ. EGF receptor ligands: recent advances[J]. *F1000Research*, 2016, 5: F1000 Faculty Rev-F1000 Faculty2270.
- [14] OROFIAMMA LA, VURAL D, ANTONESCU CN. Control of cell metabolism by the epidermal growth factor receptor[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2022, 1869(12): 119359.
- [15] TALUKDAR S, EMDAD L, DAS SK, FISHER PB.

- EGFR: an essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells[J]. *Advances in Cancer Research*, 2020, 147: 161-188.
- [16] MELINCOVICI CS, BOŞCA AB, ŞUŞMAN S, MĂRGINEAN M, MIHU C, ISTRATE M, MOLDOVAN IM, ROMAN AL, MIHU CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF): key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2018, 59(2): 455-467.
 - [17] APTE RS, CHEN DS, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264.
 - [18] BOKHARI SMZ, HAMAR P. Vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D): an angiogenesis bypass in malignant tumors[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(17): 13317.
 - [19] OZDEN TOKALIOGLU E, TURGUT E, GULEN YILDIZ E, OZTURK AGAOGLU M, BIRIKEN D, TANACAN A, YAZIHAN N, SAHIN D. Comparison of VEGF: a levels in women with threatened abortion, early pregnancy loss and uncomplicated healthy pregnancies[J]. *Cytokine*, 2023, 170: 156343.
 - [20] BOLINGER MT, ANTONETTI DA. Moving past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(9): 1498.
 - [21] MANRESA N, MULERO J, LOSADA M, ZAFRILLA P. Influence of anti-VEGF about cardiovascular biomarkers in age related macular degeneration[J]. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2015, 19(2): 228-231.
 - [22] PHAN P, SAIKIA BB, SONNAILA S, AGRAWAL S, ALRAAWI Z, KUMAR TKS, IYER S. The Saga of endocrine FGFs[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2418.
 - [23] DIANAT-MOGHADAM H, TEIMOORI-TOOLABI L. Implications of fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: from prognostic to therapeutic applications[J]. *Current Drug Targets*, 2019, 20(8): 852-870.
 - [24] HUI Q, JIN Z, LI XK, LIU CX, WANG XJ. FGF family: from drug development to clinical application[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(7): 1875.
 - [25] ORNITZ DM, ITOH N. The fibroblast growth factor signaling pathway[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Developmental Biology*, 2015, 4(3): 215-266.
 - [26] FAROOQ M, KHAN AW, KIM MS, CHOI S. The role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in tissue repair and regeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3242.
 - [27] ALOE L, ROCCO ML, BALZAMINO BO, MICERA A. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy[J]. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13(3): 294-303.
 - [28] KELLEHER JH, TEWARI D, McMAHON SB. Neurotrophic factors and their inhibitors in chronic pain treatment[J]. *Neurobiology of Disease*, 2017, 97(Pt B): 127-138.
 - [29] 龙颖, 姚德生, 韦有生, 伍光腾, 董婷婷, 冯一鸣. 神经生长因子及受体与早期宫颈癌嗜神经侵袭的相关性[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(10): 781-785.
 - LONG Y, YAO DS, WEI YS, WU GT, DONG TT, FENG YM. Correlation of nerve growth factor and its receptors expression with perineural invasion in early-stage cervical cancer[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2018, 45(10): 781-785 (in Chinese).
 - [30] DENK F, BENNETT DL, McMAHON SB. Nerve growth factor and pain mechanisms[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2017, 40: 307-325.
 - [31] FRANCO ML, NADEZH DIN KD, LIGHT TP, GONCHARUK SA, SOLER-LOPEZ A, AHMED F, MINEEV KS, HRISTOVA K, ARSENIIEV AS, VILAR M. Interaction between the transmembrane domains of neurotrophin receptors p75 and TrkA mediates their reciprocal activation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 297(2): 100926.
 - [32] ZHA KK, YANG Y, TIAN GZ, SUN ZQ, YANG Z, LI X, SUI X, LIU SY, ZHAO JM, GUO QY. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: impact on potential therapies[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2021, 10(7): 1008-1020.
 - [33] PETRELLA C, CIOTTI MT, NISTICÒ R, PICCININ S, CALISSANO P, CAPSONI S, MERCANTI D, CAVALLARO S, POSSENTI R, SEVERINI C. Involvement of bradykinin receptor 2 in nerve growth factor neuroprotective activity[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2651.
 - [34] SAMPAIO TB, SAVALL AS, GUTIERREZ MEZ, PINTON S. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's diseases: implications for pathogenesis and therapy[J]. *Neural Regeneration Research*, 2017, 12(4): 549-557.
 - [35] DEMIR IE, TIEFTRUNK E, SCHORN S, FRIESS H, CEYHAN GO. Nerve growth factor & TrkA as novel therapeutic targets in cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2016, 1866(1): 37-50.
 - [36] BAPAT AA, MUNOZ RM, von HOFF DD, HAN HY. Blocking nerve growth factor signaling reduces the neural invasion potential of pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165586.
 - [37] YU XL, LIU ZX, HOU R, NIE YJ, CHEN RS. Nerve growth factor and its receptors on onset and diagnosis of ovarian cancer[J]. *Oncology Letters*, 2017, 14(3): 2864-2868.
 - [38] VINORES SA, PEREZ-POLO JR. Nerve growth factor and neural oncology[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 1983, 9(1): 81-100.
 - [39] LEE JM, HAMMARÉN HM, SAVITSKI MM, BAEK SH. Control of protein stability by post-translational modifications[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 201.
 - [40] WU BH, SHENTU XY, NAN HT, GUO PC, HAO SJ, XU JS, SHANGGUAN SC, CUI L, CEN J, DENG QT, WU Y, LIU C, SONG YM, LIN XM, WANG ZF, YUAN Y, MA W, LI RH, LI YK, QIAN QW, et al. A spatiotemporal atlas of cholestatic injury and repair in mice[J]. *Nature Genetics*, 2024, 56(5): 938-952.
 - [41] PEÑA OA, MARTIN P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2024, 25(8): 599-616.
 - [42] WILKINSON HN, HARDMAN MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. *Open Biology*, 2020, 10(9): 200223.
 - [43] GUO BL, DONG RN, LIANG YP, LI M. Haemostatic

- materials for wound healing applications[J]. *Nature Reviews Chemistry*, 2021, 5(11): 773-791.
- [44] POOL JG. Normal hemostatic mechanisms: a review[J]. *The American Journal of Medical Technology*, 1977, 43(8): 776-780.
- [45] LIN ZQ, KONDO T, ISHIDA Y, TAKAYASU T, MUKAIDA N. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2003, 73(6): 713-721.
- [46] BEHM B, BABILAS P, LANDTHALER M, SCHREML S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012, 26(7): 812-820.
- [47] SHIRAKATA Y, KIMURA R, NANBA D, IWAMOTO R, TOKUMARU S, MORIMOTO C, YOKOTA K, NAKAMURA M, SAYAMA K, MEKADA E, HIGASHIYAMA S, HASHIMOTO K. Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing[J]. *Journal of Cell Science*, 2005, 118(Pt 11): 2363-2370.
- [48] JIANG CK, MAGNALDO T, OHTSUKI M, FREEDBERG IM, BERNERD F, BLUMENBERG M. Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha specifically induce the activation- and hyperproliferation-associated keratins 6 and 16[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90(14): 6786-6790.
- [49] PARK JW, HWANG SR, YOON IS. Advanced growth factor delivery systems in wound management and skin regeneration[J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1259.
- [50] WANG Y, WEIL BR, HERRMANN JL, ABARBANEL AM, TAN JN, MARKEL TA, KELLY ML, MELDRUM DR. MEK, p38, and PI-3K mediate cross talk between EGFR and TNFR in enhancing hepatocyte growth factor production from human mesenchymal stem cells[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2009, 297(5): C1284-C1293.
- [51] 蒋屏东, 孙慧, 郑渊, 胡佳, 赖美玲, 张瑞丽. 重组人表皮生长因子在面部瘢痕修复治疗中的应用[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(33): 6502-6505.
- JIANG PD, SUN H, ZHENG Y, HU J, LAI ML, ZHANG RL. Application of recombinant human epidermal growth factor for the repair of facial scar[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(33): 6502-6505 (in Chinese).
- [52] 崔振华, 周学辉, 赵虎林, 郇心乐, 覃朝纲. 中度烧伤患者深II度烧伤创面血清 EPO 水平表达的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(31): 6112-6115.
- CUI ZH, ZHOU XH, ZHAO HL, XUN XL, QIN CG. Clinical significance of serum EPO level in deep II degree burn wounds of moderately burn patients[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(31): 6112-6115 (in Chinese).
- [53] 韩悦, 任杰, 伍锦华, 汪阳. 重组人表皮生长因子联合磺胺嘧啶锌凝胶治疗深II度烧伤创面的疗效观察[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(9): 1354-1357.
- HAN Y, REN J, WU JH, WANG Y. Efficacy of recombinant human epidermal growth factor combined with sulfadiazine zinc gel in the treatment of deep second-degree burn wounds[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2017, 34(9): 1354-1357 (in Chinese).
- [54] ZHANG CY, SUN CF, ZHAO YB, YE BY, YU GY. Signaling pathways of liver regeneration: biological mechanisms and implications[J]. *iScience*, 2024, 27(1): 108683.
- [55] HOFFMANN K, NAGEL AJ, TANABE K, FUCHS J, DEHLKE K, GHAMARNEJAD O, LEMEKHOVA A, MEHRABI A. Markers of liver regeneration-the role of growth factors and cytokines: a systematic review[J]. *BMC Surgery*, 2020, 20(1): 31.
- [56] ZHAO Y, YE WL, WANG YD, CHEN WD. HGF/c-met: a key promoter in liver regeneration[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 808855.
- [57] MICHALOPOULOS GK, BHUSHAN B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications[J]. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2021, 18(1): 40-55.
- [58] YAGI S, HIRATA M, MIYACHI Y, UEMOTO S. Liver regeneration after hepatectomy and partial liver transplantation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(21): 8414.
- [59] 刘洪亮, 江竹筠, 隋笑捷, 孙传东. 肝脏切除后肝脏再生的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(6): 10088-10094.
- LIU HL, JIANG ZJ, SUI XJ, SUN CD. Research progress in liver regeneration after liver resection[J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2023, 13(6): 10088-10094 (in Chinese).
- [60] DERYNCK R, BUDI EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling[J]. *Science Signaling*, 2019, 12(570): eaav5183.
- [61] YANG I, SON Y, SHIN JH, KIM IY, SEONG JK. Ahnak depletion accelerates liver regeneration by modulating the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *BMB Reports*, 2022, 55(8): 401-406.
- [62] RIZVI F, EVERTON E, SMITH AR, LIU H, OSOTA E, BEATTIE M, TAM Y, PARDI N, WEISSMAN D, GOUON-EVANS V. Murine liver repair via transient activation of regenerative pathways in hepatocytes using lipid nanoparticle-complexed nucleoside-modified mRNA[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 613.
- [63] IDO A, MORIUCHI A, NUMATA M, MURAYAMA T, TERAMUKAI S, MARUSAWA H, YAMAJI N, SETOYAMA H, KIM ID, CHIBA T, HIGUCHI S, YOKODE M, FUKUSHIMA M, SHIMIZU A, TSUBOUCHI H. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2011, 9: 55.
- [64] ZHANG RR, ZHANG Y, YI S. Identification of critical growth factors for peripheral nerve regeneration[J]. *RSC Advances*, 2019, 9(19): 10760-10765.
- [65] TANSLEY S, GU N, GUZMÁN AU, CAI WH, WONG C, LISTER KC, MUÑOZ-PINO E, YOUSEFPOUR N, BRIAN ROOME R, HEAL J, WU N, CASTONGUAY A, LEAN G, MUIR EM, KANIA A, PRAGER-KHOUTORSKY M, ZHANG J, GKOGKAS CG, FAWCETT JW, DIATCHENKO L et al. Microglia-mediated degradation of perineuronal nets

- promotes pain[J]. *Science*, 2022, 377(6601): 80-86.
- [66] RAYNER MLD, DAY AGE, BHANGRA KS, SINDEN J, PHILLIPS JB. Engineered neural tissue made using clinical-grade human neural stem cells supports regeneration in a long gap peripheral nerve injury model[J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 135: 203-213.
- [67] CHANG W, SHAH MB, LEE P, YU XJ. Tissue-engineered spiral nerve guidance conduit for peripheral nerve regeneration[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 73: 302-311.
- [68] JIANG LF, JONES S, JIA XF. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration: current options and opportunities[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(1): 94.
- [69] GUO JY, GUO S, WANG YX, YU YQ. Promoting potential of adipose derived stem cells on peripheral nerve regeneration[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(5): 7297-7304.
- [70] HU XL, LI R, WU YQ, LI Y, ZHONG XF, ZHANG G, KANG YM, LIU SH, XIE L, YE JM, XIAO J. Thermosensitive heparin-polyoxamer hydrogel encapsulated bFGF and NGF to treat spinal cord injury[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(14): 8166-8178.
- [71] LI R, LI DH, ZHANG HY, WANG J, LI XK, XIAO J. Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2020, 41(10): 1289-1300.
- [72] WU FZ, CHEN ZF, TANG CH, ZHANG JJ, CHENG L, ZUO HX, ZHANG HY, CHEN DQ, XIANG LP, XIAO J, LI XK, XU XL, WEI XJ. Acid fibroblast growth factor preserves blood-brain barrier integrity by activating the PI3K-Akt-Rac1 pathway and inhibiting RhoA following traumatic brain injury[J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(3): 910-925.
- [73] DORDOE C, CHEN KY, HUANG WT, CHEN J, HU J, WANG X, LIN L. Roles of fibroblast growth factors and their therapeutic potential in treatment of ischemic stroke[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 671131.
- [74] JEONG SR, KWON MJ, LEE HG, JOE EH, LEE JH, KIM SS, SUH-KIM H, KIM BG. Hepatocyte growth factor reduces astrocytic scar formation and promotes axonal growth beyond glial scars after spinal cord injury[J]. *Experimental Neurology*, 2012, 233(1): 312-322.
- [75] TSUZUKI N, MIYAZAWA T, MATSUMOTO K, NAKAMURA T, SHIMA K. Hepatocyte growth factor reduces the infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Neurological Research*, 2001, 23(4): 417-424.
- [76] YAMANE K, MISAWA H, TAKIGAWA T, ITO Y, OZAKI T, MATSUKAWA A. Multipotent neurotrophic effects of hepatocyte growth factor in spinal cord injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23): 6078.
- [77] WARITA H, KATO M, ASADA R, YAMASHITA A, HAYATA D, ADACHI K, AOKI M. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of intrathecal injection of recombinant human HGF (KP-100) in subjects with amyotrophic lateral sclerosis: a phase I trial[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 59(5): 677-687.
- [78] MANNI L, CONTI G, CHIARETTI A, SOLIGO M. Intranasal delivery of nerve growth factor in neurodegenerative diseases and neurotrauma[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 754502.
- [79] MANNI L, CONTI G, CHIARETTI A, SOLIGO M. Intranasal nerve growth factor for prevention and recovery of the outcomes of traumatic brain injury[J]. *Neural Regeneration Research*, 2023, 18(4): 773-778.
- [80] ALOE L, ROCCO ML, BIANCHI P, MANNI L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2012, 10: 239.
- [81] REN XC, ZHAO MY, LASH B, MARTINO MM, JULIER Z. Growth factor engineering strategies for regenerative medicine applications[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 7: 469.
- [82] WANG L, WANG NX, ZHANG WP, CHENG XR, YAN ZB, SHAO G, WANG X, WANG R, FU CY. Therapeutic peptides: current applications and future directions[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 48.
- [83] ATKINSON E, DICKMAN R. Growth factors and their peptide mimetics for treatment of traumatic brain injury[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2023, 90: 117368.
- [84] TUSZYNSKI MH, THAL L, PAY M, SALMON DP, HOI SU, BAKAY R, PATEL P, BLESCH A, LEE VAHLSING H, HO G, TONG G, POTKIN SG, FALLON J, HANSEN L, MUFSON EJ, KORDOWER JH, GALL C, CONNER J. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease[J]. *Nature Medicine*, 2005, 11(5): 551-555.
- [85] IVANOV SV, OSTROVSKAYA RU, KOLIASNIKOVA KN, ALCHINOVA IB, DEMORZHI MS, GUDASHEVA TA, SEREDENIN SB. Low molecular weight NGF mimetic GK-2 normalizes the parameters of glucose and lipid metabolism and exhibits a hepatoprotective effect on a prediabetes model in obese Wistar rats[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2022, 49(10): 1116-1125.
- [86] LONGO FM, MANTHORPE M, XIE YM, VARON S. Synthetic NGF peptide derivatives prevent neuronal death via a p75 receptor-dependent mechanism[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 1997, 48(1): 1-17.
- [87] GENRIKHS EE, VORONKOV DN, KAPKAIEVA MR, GUDASHEVA TA, GLIBKA YA, ISAEV NK, STELMASHOOK EV. The delayed protective effect of GK-2, a dipeptide mimetic of Nerve Growth Factor, in a model of rat traumatic brain injury[J]. *Brain Research Bulletin*, 2018, 140: 148-153.
- [88] KARPUKHINA O, DUBOVA V, GUMARGALIEVA K, POVARNINA P, INOZEMTSEV A. Dipeptide mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor, GK-2 and GSB-106 and their cytoprotective properties in the model of oxidative stress[J]. *Journal of Clinical Physiology and Pathology*, 2023, 2(4): 49-52.
- [89] POVARNINA PY, SAZONOVA NM, NIKIFOROV DM, GUDASHEVA TA, DOROFEEV VL. A study on the mnemotropic and antidepressant-like effects of the low-molecular-weight mimetic of nerve growth factor, dipeptide GK-2, in experimental ischemic stroke[J]. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2024(1):

- 14-22.
- [90] SEREDENIN SB, POVARNINA PY, GUDASHEVA TA. An experimental evaluation of the therapeutic window of the neuroprotective activity of a low-molecular nerve growth factor mimetic GK-2[J]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S S Korsakova, 2018, 118(7): 49-53.
- [91] XIONG SY, MA MM, XU YP, WEI F, GU Q, HE XG, XU X. Protective effects of peptide FK18 against neuro-excitotoxicity in SH-SY5Y cells[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(5): 451.
- [92] XIONG SY, XU YP, MA MM, WANG HY, WEI F, GU Q, XU X. Neuroprotective effects of a novel peptide, FK18, under oxygen-glucose deprivation in SH-SY5Y cells and retinal ischemia in rats *via* the Akt pathway[J]. Neurochemistry International, 2017, 108: 78-90.
- [93] DIANA D, BASILE A, de ROSA L, Di STASI R, AURIEMMA S, ARRA C, PEDONE C, TURCO MC, FATTORUSSO R, D'ANDREA LD. β -hairpin peptide that targets vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors: design, NMR characterization, and biological activity[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(48): 41680-41691.
- [94] De ROSA L, CAPASSO D, DIANA D, STEFANIA R, Di STASI R, FATTORUSSO R, D'ANDREA LD. Metabolic and conformational stabilization of a VEGF-mimetic β -hairpin peptide by click-chemistry[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 222: 113575.
- [95] ANAND R, SEIBERLING M, KAMTCHOUA T, POKORNY R. Tolerability, safety and pharmacokinetics of the FGLL peptide, a novel mimetic of neural cell adhesion molecule, following intranasal administration in healthy volunteers[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2007, 46(4): 351-358.
- [96] DALLÉRAC G, ZERWAS M, NOVIKOVA T, CALLU D, LEBLANC-VEYRAC P, BOCK E, BEREZIN V, RAMPON C, DOYÈRE V. The neural cell adhesion molecule-derived peptide FGL facilitates long-term plasticity in the dentate gyrus *in vivo*[J]. Learning & Memory, 2011, 18(5): 306-313.
- [97] CHALENKO Y, SOBYANIN K, SYSOLYATINA E, MIDIBER K, KALININ E, LAVRIKOVA A, MIKHALEVA L, ERMOLAEVA S. Hepatoprotective activity of InIB321/15, the HGFR ligand of bacterial origin, in CCl₄-induced acute liver injury mice[J]. Biomedicine, 2019, 7(2): 29.
- [98] ITO K, SAKAI K, SUZUKI Y, OZAWA N, HATTA T, NATSUME T, MATSUMOTO K, SUGA H. Artificial human Met agonists based on macrocycle scaffolds[J]. Nature Communications, 2015, 6: 6373.
- [99] 李玉波, 袁鸣, 巩培. 噬菌体展示技术鉴定软物质肽适体的研究进展[J]. 生命科学, 2019, 31(3): 316-322. LI YB, YUAN M, GONG P. Progress on the identification of soft matter-peptide ligands using phage display[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2019, 31(3): 316-322 (in Chinese).
- [100] ZHAO Y, WANG Q, XIE C, CAI YL, CHEN X, HOU YH, HE L, LI JP, YAO M, CHEN SX, WU WT, CHEN XJ, HONG A. Peptide ligands targeting FGF receptors promote recovery from dorsal root crush injury *via* AKT/mTOR signaling[J]. Theranostics, 2021, 11(20): 10125-10147.
- [101] BAI S, ZHANG JG, GAO Y, CHEN XQ, WANG K, YUAN XY. Surface functionalization of electrospun scaffolds by QK-AG73 peptide for enhanced interaction with vascular endothelial cells[J]. Langmuir, 2023, 39(39): 14162-14172.
- [102] SMITH AJ. New horizons in therapeutic antibody discovery: opportunities and challenges versus small-molecule therapeutics[J]. Journal of Biomolecular Screening, 2015, 20(4): 437-453.
- [103] MOSQUERA J, GARCÍA I, LIZ-MARZÁN LM. Cellular uptake of nanoparticles versus small molecules: a matter of size[J]. Accounts of Chemical Research, 2018, 51(9): 2305-2313.
- [104] PETTA I, LIEVENS S, LIBERT C, TAVERNIER J, de BOSSCHER K. Modulation of protein-protein interactions for the development of novel therapeutics[J]. Molecular Therapy, 2016, 24(4): 707-718.
- [105] WILHELM S, CARTER C, LYNCH M, LOWINGER T, DUMAS J, SMITH RA, SCHWARTZ B, SIMANTOV R, KELLEY S. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2006, 5(10): 835-844.
- [106] IMAGAMA S, OGINO R, UENO S, MURAYAMA N, TAKEMOTO N, SHIMMYO Y, KADOSHIMA T, TAMURA S, KURODA M, MATSUYAMA Y, KADOMATSU K, MORITA Y, INOUE T, ISHIGURO N. Systemic treatment with a novel basic fibroblast growth factor mimic small-molecule compound boosts functional recovery after spinal cord injury[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0236050.
- [107] VINCENTI F, KIM J, GOUVEIA D, PELLE G, MAYNE TJ, NEYLAN JF. Phase 3 trial design of the hepatocyte growth factor mimetic ANG-3777 in renal transplant recipients with delayed graft function[J]. Kidney International Reports, 2021, 6(2): 296-303.
- [108] AYAD S, NEYLAN JF, MAYNE TJ, GOUVEIA D, SWAMINATHAN M. Hepatocyte growth factor mimetic ANG-3777 for cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. Kidney International Reports, 2020, 5(12): 2325-2332.
- [109] LIU YH, TOLBERT EM, LIN L, THURSBY MA, SUN AM, NAKAMURA T, DWORKIN LD. Up-regulation of hepatocyte growth factor receptor: an amplification and targeting mechanism for hepatocyte growth factor action in acute renal failure[J]. Kidney International, 1999, 55(2): 442-453.
- [110] NARAYAN P, DUAN B, JIANG K, LI JS, PAKA L, YAMIN MA, FRIEDMAN SL, WEIR MR, GOLDBERG ID. Late intervention with the small molecule BB3 mitigates postischemic kidney injury[J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2016, 311(2): F352-F361.
- [111] BROMBERG JS, WEIR MR, OSAMA GABER A, YAMIN MA, GOLDBERG ID, MAYNE TJ, CAL W, COOPER M. Renal function improvement following ANG-3777 treatment in patients at high risk for delayed graft function after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2021, 105(2): 443-450.
- [112] VINCENTI F, BROMBERG J, KIM J, FARAVARDEH

- A, LECA N, ALPEROVICH G, CSOMOR PA, ASLAM S, NEYLAN J. The hepatocyte growth factor mimetic, ANG-3777, in kidney transplant recipients with delayed graft function: results from a randomized phase 3 trial[J]. American Journal of Transplantation, 2024, 24(9): 1644-1651.
- [113] ALI MH, ELSHERBINY ME, EMARA M. Updates on aptamer research[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(10): 2511.
- [114] YAN Y, CHANG DR, XU YB, CHANG YY, ZHANG Q, YUAN Q, SALENA BJ, LI YF, LIU M. Engineering a ligase binding DNA aptamer into a templating DNA scaffold to guide the selective synthesis of circular DNazymes and DNA aptamers[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(4): 2630-2637.
- [115] TAN HX, MA L, GUO T, ZHOU HY, CHEN L, ZHANG YH, DAI HJ, YU Y. A novel fluorescence aptasensor based on mesoporous silica nanoparticles for selective and sensitive detection of aflatoxin B1[J]. Analytica Chimica Acta, 2019, 1068: 87-95.
- [116] LIANG H, CHEN S, LI PP, WANG LP, LI JY, LI J, YANG HH, TAN WH. Nongenetic approach for imaging protein dimerization by aptamer recognition and proximity-induced DNA assembly[J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140(12): 4186-4190.
- [117] WANG LP, LIANG H, SUN J, LIU YC, LI JY, LI JY, LI J, YANG HH. Bispecific aptamer induced artificial protein-pairing: a strategy for selective inhibition of receptor function[J]. Journal of the American Chemical Society, 2019, 141(32): 12673-12681.
- [118] LIANG H, YAN ZK, TONG YH, CHEN S, LI JY, CHEN LL, YANG HH. Circular bivalent aptamers enhance the activation of the regenerative signaling pathway for repairing liver injury *in vivo*[J]. Chemical Communications, 2023, 59(12): 1621-1624.
- [119] 梁虹, 李婧影, 严智科, 陈珊. 一种 Y 型核酸适体及其在治疗角膜碱损伤中的应用: CN2024103803119[P]. 2024-03-30.
- LIANG H, LI JY, YAN ZK, CHEN S. A Y-type aptamer and its application in the treatment of corneal alkali injury: CN2024103803119[P]. 2024-03-30 (in Chinese).
- [120] CHEN H, LI YZ, XIAO ZZ, LI JL, LI T, WANG ZQ, LIU YL, TAN WH. Chemical amplification-enabled topological modification of nucleic acid aptamers for enhanced cancer-targeted theranostics[J]. ACS Nano, 2023, 17(18): 17740-17750.
- [121] RAMASWAMY V, MONSALVE A, SAUTINA L, SEGAL MS, DOBSON J, ALLEN JB. DNA aptamer assembly as a vascular endothelial growth factor receptor agonist[J]. Nucleic Acid Therapeutics, 2015, 25(5): 227-234.
- [122] UEKI R, UEKI A, KANDA N, SANDO S. Oligonucleotide-based mimetics of hepatocyte growth factor[J]. Angewandte Chemie (International Ed), 2016, 55(2): 579-582.
- [123] UEKI R, ATSUTA S, UEKI A, HOSHIYAMA J, LI JY, HAYASHI Y, SANDO S. DNA aptamer assemblies as fibroblast growth factor mimics and their application in stem cell culture[J]. Chemical Communications, 2019, 55(18): 2672-2675.