

引用本文:焦一典,牛雨,马铭绅,等.表皮细胞生长因子及其相关信号通路在角膜损伤修复调控机制的研究进展[J].安徽医药,2023,27(3):433-438.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.003.



◇综述◇

# 表皮细胞生长因子及其相关信号通路在角膜损伤修复调控机制的研究进展

焦一典,牛雨,马铭绅,赵海霞

作者单位:内蒙古医科大学附属医院近视眼治疗中心,内蒙古自治区 呼和浩特 010050

通信作者:赵海霞,女,教授,硕士生导师,研究方向为角膜屈光手术和角膜病,Email:nmghzhx@163.com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460090)

**摘要:** 角膜损伤是临床上因为物理、化学、微生物感染、免疫等因素造成的角膜结构、功能异常为主的一系列眼科临床疾病。根据流行病学研究显示,我国不可逆盲病人的40%来自于角膜盲,而各类角膜损伤则是角膜盲的最主要病因。随着相关研究的深入,发现表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)在角膜损伤阶段对伤口的愈合发挥着重要作用,但不同研究表明其在各个通路中存在不同的作用机制,该研究就目前关于EGF在角膜损伤修复过程中的作用通路研究做出综述,旨在为日后角膜损伤修复的临床治疗提供新思路。

**关键词:** 角膜损伤; 角膜修复; 表皮细胞生长因子

## Research progress of epidermal growth factor and its related signaling pathways in the regulation mechanism of corneal injury repair

JIAO Yidian, NIU Yu, MA Mingshen, ZHAO Haixia

Author Affiliation: Myopia Treatment Center, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010050, China

**Abstract:** Corneal injury is a series of ophthalmic clinical diseases in the corneal structure and function abnormality mainly caused by physical, chemical, microbial infection, immunity and other factors. According to epidemiological studies, 40% of irreversible blindness in China is corneal blindness, which is mainly caused by various corneal injuries. The related in-depth researches have found out that epidermal growth factor (EGF) plays an important role in wound healing in the stage of corneal injury, but different studies have shown that it has different mechanisms in respective pathways. This study provides a review of current researches on the role of EGF in corneal injury repair, aiming to provide new ideas for the clinical treatment of corneal injury in the future.

**Key words:** Corneal injury; Corneal repair; Epidermal growth factor

角膜损伤发生阶段具有复杂的病理生理反应,其中包括了损伤部位临近细胞的移行、激活、增殖、细胞外基质的合成与重构。在角膜损伤修复的过程中,细胞增殖和定向转移是损伤部位愈合的重要过程。当创伤形成后的早期,角膜上皮细胞的增殖被控制在创伤边缘,在细胞出现定向迁移后再增殖。当上皮细胞迁移后将裸露的基质覆盖后,细胞则迅速进入增殖状态,并向复层扁平上皮分化。有关角膜损伤治疗方法中,异体和自体角膜移植术在临床上取得了一定的成功,但是也存在着供体较少、治疗费用高昂等问题,这造成角膜损伤病人的治疗存在着一定的局限。随着基因工程的发展,越来越多生物制品运用在了角膜损伤的治疗工作。目前大量研究已经表明表皮细胞生长因子(epider-

mal growth factor, EGF)是促进角膜上皮损伤修复的重要因子,但表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)作用于在不同信号转导通路,而寻找到相关机制的作用位点或将成为临床中治愈角膜损伤的重要突破方向。

### 1 EGF的结构与基本功能

伤口愈合是细胞外基质中生长因子、活性氧、细胞、信号通路和细胞因子之间的复杂通讯过程,其中生长因子是关键调节因子。人类伤口愈合过程中细胞反应的主要调节因子是5种生长因子,即EGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)。EGF由血

小板、巨噬细胞和成纤维细胞分泌,并以旁分泌方式作用于上皮细胞<sup>[1]</sup>。表皮生长因子家族由多达13个成员组成,参与上皮创伤修复的主要成员包括EGF、转化生长因子- $\alpha$ (transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )和肝素结合型表皮生长因子样生长因子(heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)。人表皮生长因子(human epidermal growth factor, hEGF)基因存在于4q25-27染色体当中。根据GEO的数据显示其编码的mRNA为4.75 kb,其蛋白质前体包含有1 217个氨基酸,分子量为6 kD,蛋白质分子内部含有二硫键3对,EGF与受体的结合部位在蛋白质20~31位氨基酸残基当中。EGF家族包含蛋白质种类很多,大部分都与EGF结构相似并能够与EGFR相结合<sup>[2-4]</sup>。有研究显示在角膜损伤的愈合阶段中,EGF家族各成分能够发挥自身诱导和交叉诱导的作用,对EGFR持续性激活,EGF与受体结合后会发生磷酸化而产生生物学效应<sup>[5]</sup>。EGF受体发生磷酸化的模式主要存在两种。其一为EGF和两个受体结合形成二聚体,造成受体内部磷酸化。另一种形式为受体蛋白产生变构效应,直接导致受体发生磷酸化,在受体与配体产生二聚体后,通过提升受体胞浆的区域内的酪氨酸激酶活性,引起酪氨酸发生磷酸化并继续发挥相应的生物学效应。

在目前的研究中指出,EGF具有6种生物学功能。①促进胚胎发育,在小鼠的胚胎中发现牙齿早萌和眼睑早睁与EGF之间存在相关性。②促进胚胎外胚层和内胚层的分化,参与细胞的分裂与物质代谢过程。在表皮、毛细血管、肉芽组织的形成过程中能够促进伤口的愈合。③激活受体和蛋白激酶C,增加泪腺分泌蛋白的表达。④对角膜表皮细胞、成纤维细胞发挥促进增殖的作用,提升基底膜和细胞外基质的合成水平,加速角膜损伤后的愈合过程。⑤在肝细胞发生损伤后可加速肝细胞的再生过程。在相关研究中表明肝炎发生后,通过提升hEGF的水平能够转氨酶水平明显下降,肝脏的重量有所增加,提升肝细胞的DNA复制能力,提升肝细胞的生存活力。⑥抑制胃壁细胞分泌胃酸,对胃溃疡的愈合阶段发挥促进作用,促进相关神经元的

发育。

## 2 EGF在角膜损伤愈合阶段的作用机制

在目前的研究指出EGF与受体结合后形成的磷酸化是激活下游信号通路,通过细胞内信号转导对细胞增殖、迁移、分化起到促进作用,达成修复受损部位的作用。以下是目前与EGF相关的角膜损伤修复机制通路的文献综述。见表1。

### 2.1 EGF与MAPK-ERK通路之间的关系

EGF在和酪氨酸激酶受体结合后通过Ras-Raf-丝裂原途径对蛋白激酶激活。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路对EGF的敏感性较高,其参与角膜细胞的凋亡与角膜的损伤修复过程,因此该通路在眼部疾病中常发生激活。在TGF- $\beta$ 1诱导的体外人类Tenon成纤维细胞(human Tenon's fibroblasts, HTFs)当中能够发现,HTFs增殖明显增强,但是在使用MAPK信号抑制剂和罗格列酮抑制MAPK途径后,HTFs的增殖能力和活化能力均存在不同程度地下降<sup>[6]</sup>。运用新鲜羊膜和自体治疗的翼状胬肉病人相比,接受前者治疗病人的泪液中EGF表达更高,伴随着EGF表达量上调,病人疮口愈合速度更快<sup>[10]</sup>。这一研究表明,EGF在角膜损伤过程中能够促进角膜上皮细胞增殖。王泳等<sup>[11]</sup>分析了自然光暴露50 d对单眼远视离焦幼年恒河猴正常组和准分子激光角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)损伤后组泪液中EGF和TGF- $\beta$ 1的影响,结果显示PRK组和正常组中的EGF的含量分别( $55.93 \pm 26.71$ ) ng/L、( $40.50 \pm 19.91$ ) ng/L, TGF- $\beta$ 1的含量分别为( $1 596.51 \pm 341.39$ ) ng/L、( $716.39 \pm 196.63$ ) ng/L, PRK组EGF和TGF- $\beta$ 1含量均高于正常组。研究结果表明自然光对准分子角膜切削术后的个体造成角膜损伤,同时通过EGF和TGF- $\beta$ 1表达上调,一方面可以减少角膜的损伤程度,另一方面可以促进角膜愈合。EGF在促进角膜愈合方面与P38通路之间存在着一定的相关性, TGF- $\beta$ 1是调控P38通路的重要因子,其激活的方式可能是通过TGF- $\beta$ 1实现的。研究发现,在大鼠角膜上建立的角膜上皮清创模型中, TGF- $\beta$ 1发挥出加速角膜损伤后愈合的作用,当将TGF- $\beta$ 1抑制后,结

表1 与EGF相关的角膜损伤修复机制通路的文献汇总

第一作者	实验类别	通路名称	实验结果
Zhang Feng <sup>[6]</sup>	动物实验	MAPK-ERK通路	使用MAPK信号抑制剂,HTF细胞的增殖和活化能力均下降
徐路星 <sup>[7]</sup>	动物实验	PI3K-Akt-mTOR通路	当损伤兔角膜时,PI3K的表达水平增高
Jeong Yun-Jeong <sup>[8]</sup>	细胞实验	FAK-ERK通路	EGF被抑制后,ERK、FAK磷酸化水平下降
Kabza Michal <sup>[9]</sup>	细胞实验	YAP-Hippo通路	圆锥角膜病人角膜细胞中Hippo、Wnt、EGF的转录水平下调

注:EGF为表皮细胞生长因子,MAPK为丝裂原活化蛋白激酶,ERK为胞外信号调节激酶,HTF为人类Tenon成纤维细胞,PI3K为磷脂酰肌醇3激酶,Akt为蛋白激酶B,mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,FAK为黏着斑激酶,YAP为Yes相关蛋白。

果造成角膜创伤愈合延迟的现象<sup>[12]</sup>。目前关于 EGF 和 MAPK-ERK 通路之间的直接联系已有研究能够予以证明,随着通路中相应因子研究的开展,未来有望在修复角膜损伤方面有临床性的进展。

**2.2 EGF 与 PI3K-Akt-mTOR 通路之间的关系** 磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)具有二聚体结构,PI3K 和 EGF 的关系十分密切。在角膜上皮细胞接收 EGF 信号之后,会激活 PI3K,产生磷酸化的三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol triphosphate, PIP3),随后启动磷脂酶 C- $\gamma$ (phospholipase C- $\gamma$ , PLC- $\gamma$ )通路。研究发现在单层角膜上皮细胞中添加 EGF 后,PI3K 的表达量也随之增加。运用新西兰白兔制造角膜损伤模型后使用 EGF 眼部给药,在兔的泪液中能够发现 PI3K 的表达量增加,即便是在损伤后 48 h 的兔角膜已经愈合,但是在之后的数天之内仍然能够发现泪液中 PI3K 的表达水平较高<sup>[7]</sup>。研究结果证实,角膜损伤后其高表达的 PI3K 是受到 EGF 激活所产生的。蛋白激酶 B(Akt)是核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白两种因子的刺激物,NF- $\kappa$ B 与多种细胞的凋亡存在相关性<sup>[13]</sup>。当 NF- $\kappa$ B 与其抑制蛋白 I- $\kappa$ B(inhibitor of NF- $\kappa$ B)在胞质中相结合就可以失去转录活性,而 Akt 激活后能够将 I- $\kappa$ B 激酶  $\alpha$ (inhibitor kappa B kinase  $\alpha$ , IKK $\alpha$ )磷酸化,造成 I- $\kappa$ B 磷酸化,降解与 NF- $\kappa$ B 相结合的 I- $\kappa$ B,使 NF- $\kappa$ B 游离,对核内的基因进行诱导,并促进目的基因表达和细胞增殖。Akt 表达时能够介导 I- $\kappa$ B 的降解和 NF- $\kappa$ B 的激活,是调节 NF- $\kappa$ B 转录水平的重要调节物<sup>[14]</sup>。Chen 等<sup>[15]</sup>对南极假交替单胞菌的胞外多糖(EPS- II)进行了细胞毒性试验,研究发现白色念珠菌造成的人角膜上皮细胞损伤模型中运用 EPS- II 培养后,可以有效抑制 PI3K-Akt 信号转导途径的活化。在翼状胬肉的研究中发现 EGF 具有表达上调的现象。临床上对翼状胬肉病人切除的角膜组织进行研究,发现翼状胬肉中 pAkt 和 PI3K 的表达均有所提升,这表明 PI3K-Akt-mTOR 通路参与在角膜损伤的过程<sup>[16]</sup>。EGF 加快角膜损伤的愈合速度,这与 EGF 通过激活 PI3K-Akt-mTOR 通路增加了成纤维细胞的增殖抑制其凋亡有一定关系<sup>[17]</sup>。角膜内皮细胞的增殖受 PI3K-Akt 通路的影响,阻断 PI3K 后,成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)对成纤维细胞的调节将失去原有功效,而在未阻断 PI3K 的角膜内皮细胞中,FGF-2 能够诱导内皮细胞增加 I 型胶原蛋白的合成。因此能够看出激活 PI3K-Akt 通路是诱导角膜内皮细胞分化的重要途径。

**2.3 EGF 与 FAK-ERK 通路之间的关系** 胞外信

号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)是调控角膜损伤中上皮细胞细胞周期的重要蛋白。将神经生长因子添加在人角膜上皮细胞的体系中,能够明显发现神经生长因子能促进人角膜上皮细胞中的 D 型细胞停留在了 G1 期,同时周期蛋白的合成水平也有所改变,在随后的研究中发现随着生长因子浓度的提升人角膜上皮细胞的 MAPK-ERK 蛋白生成量有所增加。Hu 等<sup>[18]</sup>通过研究 ERK 对新生大鼠培养的肺成纤维细胞(lung fibroblasts, LFS)的影响,设立对照组、EGF 组、ERK 抑制剂 PD98059 组和 EGF+PD98059 组,采用免疫细胞化学和蛋白质印迹法检测各组 p-ERK1/2 表达量,结果显示 EGF 组 LFS 中 p-ERK1/2 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),被 EGF 激活的 p-ERK1/2 通过加速细胞周期从 G1 期到 S 期的进程来促进 LFS 增殖。Rmilah 等<sup>[19]</sup>发现在使用人骨髓间质干细胞所得到的培养基 MCS-CM 能够将 p27 降解,同时将 PI3K、ERK1/2 激活刺激人角膜内皮细胞增殖,保持角膜内皮细胞的所有功能并完成分化。

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是受到酪氨酸激酶活性影响的一种特殊蛋白,具有诱导细胞增殖、减少细胞凋亡的重要功能,其主要的作用方式是与 ERK 蛋白形成联动,也是角膜上皮细胞运动与恢复迁移能力的重要调控因子。在利用低剂量过氧化氢制造的模型中能够发现,FAK-Src 的活性增强,同时其对角膜上皮细胞的迁移能力有所提升,加速损伤部位的修复<sup>[20]</sup>。而在单纯疱疹性角膜炎的模型中通过肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )激活人角膜上皮细胞的 FAK-ERK 途径更为明显,同时发现 MMP-2、MMP-9 这两种与炎症相关的因子表达水平也逐渐增强<sup>[21]</sup>。Jeong 等<sup>[8]</sup>在 A549 细胞培养体系中分别加入 EGF 和不同剂量的 EGF 抑制剂(蜂毒素)。蛋白质印迹法检测结果表明,加 EGF 组的 A549 细胞 ERK、JNK、FAK 和 mTOR 的表达量均增高( $P < 0.05$ ),而加入抑制剂组 A549 细胞 ERK、FAK、mTOR 的表达量降低( $P < 0.05$ ),且与加入抑制剂的剂量有关。因此我们可以推断出 EGF 在角膜损伤修复的过程中通过提升 FAK-ERK 通路活性,达成对角膜生长周期调控激活的目的,而使病人的角膜愈合速度提升。

**2.4 EGF 与 YAP-Hippo 通路之间的关系** Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)是一种通过与具有 PDZ 结合序列的转录共激活子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)结合而发挥激活基因转录的蛋白质,Hippo 通过与 TEAD1-4 结合后而发挥促进转录的作用,对通路活性起到调节

的重要调节因子。Hippo的激活能造成YAP和TAZ两种蛋白质的磷酸化,而这两种蛋白的磷酸化则造成YAP和TAZ在细胞中由细胞核转移至细胞质基质中,从而YAP和TAZ对细胞转录的调控起到抑制作用<sup>[22-24]</sup>。YAP是Hippo激酶级联作用的效应分子,能够起到增强TEAD的作用,在上游激酶未激活的条件下,YAP由细胞质基质转移进入细胞核中。由于蛋白质的结构中不含有DNA结合功能的结构域,造成YAP不能与DNA相结合,YAP在DNA结合转录因子的辅助下,发挥调节靶基因的生物学功能的作用<sup>[25]</sup>。在基因组学的研究背景下发现YAP和TAZ通过力学感受器的作用能够发挥出核心的作用。研究发现,角膜组织中蛋白磷酸化是YAP和TAZ活性调节的主要途径,非磷酸化的YAP和TAZ在细胞核中与TEAD、RUNX、SMAD相结合,而磷酸化后YAP、TAZ则在细胞质机制中被泛素化降解<sup>[26]</sup>。有研究显示与溶血磷脂相关的自分泌蛋白(aototaxin, ATX)在青光眼的活动阶段存在明显上调的现象,而降低溶血磷脂后能够有效降低眼压<sup>[27]</sup>。溶血磷脂是YAP/TAZ的激活剂,也有观点认为在青光眼发病的过程存在ATX-LPA-YAP/TAZ的新型信号转导途径<sup>[28]</sup>。在Kabza等<sup>[9]</sup>的研究中,对圆锥角膜病人的角膜细胞和未患圆锥角膜对照组的角膜细胞进行RNA-seq检测发现,圆锥角膜病人角膜细胞Hippo、Wnt、EGF的转录水平均存在不同程度地下调,这可以初步判断出EGF与Hippo之间存在着一定的相关性。有学者在卵母细胞和卵丘卵母细胞复合培养基中添加pSMAD2/3抑制剂,发现YAP1被抑制后,卵母细胞和卵丘卵母细胞的增殖受到影响,研究表明YAP1在排卵期能够抑制Hippo的转录活性<sup>[29]</sup>。应用10 μg/L EGF处理卵母细胞和卵丘卵母细胞复合体后,发现EGF能够造成YAP1磷酸化水平显著提升,降低YAP1蛋白的水平。虽然在卵母细胞中的研究只发现EGF和YAP-Hippo通路之间存在相关性,但是并不能排除EGF在角膜中对YAP-Hippo通路的调节功能。即使现在相关研究的开展并没有能够提供确切的结论,在各个方面的研究还是能够提供一定的参考价值。

**2.5 EGF与Wnt通路之间的关系** Wnt信号转导途径存在于多细胞生物的发育当中,该通路广泛参与到细胞的增殖、分化、凋亡、迁移、侵袭等各个阶段,在多个器官的病理生理学诊断中发挥着重要的作用。Wnt是一种含有多种配体的蛋白,其典型特征为蛋白体内含有22~24个半胱氨酸残基,在细胞膜上存在FZD家族蛋白与Wnt蛋白相结合。体内多种物质都是该通路的激活剂,如低密度脂蛋白相关

蛋白LRP5/6、酪氨酸激酶样孤儿受体ROR2/RYK等<sup>[30-33]</sup>。大量研究均表明Wnt通路在角膜的发育过程具有重要的作用,在一项对小鼠敲除LRP5、LRP6基因的研究中观察发现小鼠的角膜发育存在障碍<sup>[34-35]</sup>。有学者通过研究鸡胚原位杂交,观察鸡胚胎的发育,发现胚胎眼部表皮外胚层和角膜上皮均有Wnt2b、Wnt6、Wnt9b等基因的表达<sup>[36]</sup>。Wnt通路也广泛参与角膜损伤后的创伤愈合阶段,通过在角膜损伤组织采样,发现角膜损伤区域的Wnt7a表达水平升高。随着Wnt通路表达提升,周边部位β-连环蛋白(β-catenin)和Rac的活性和基质中MMP-12的转录水平提高,且角膜周边部位细胞增殖水平也有所提升<sup>[37-39]</sup>。Xie等<sup>[40]</sup>采用免疫组织化学方法研究Wnt7a的表达与口腔鳞癌进展的关系。结果表明EGF刺激癌细胞后能够增加口腔鳞状细胞癌的Wnt7a表达量,并增加细胞的增殖能力和迁移能力。尽管在角膜损伤阶段没有相关研究能够表明,EGF与Wnt通路之间的关系,但是已有的研究在确定Wnt通路参与角膜损伤修复阶段后,EGF在这一通路发挥的作用显而易见,相关研究的开展也有待进行。

### 3 总结与展望

综上所述,在角膜损伤发生后EGF的加入能够加速创伤部位的愈合速度。依据现有的研究,可以发现EGF加速损伤部位的愈合大致与PI3K-Akt-mTOR通路、FAK-ERK通路、MAPK-ERK、YAP-Hippo、Wnt通路存在相关性,同时大量的实验均能为其提供理论依据。因此我们认为在EGF相关药物的开发中如改变MAPK-ERK、Akt-mTOR、FAK-ERK、YAP-Hippo、Wnt这5个通路上游靶点的调控因子,或许将能够提升EGF的治疗效果,并能降低屈光术后病人的致盲风险。

### 参考文献

- [1] CANDAR T, ASENSA L, ALKAYID H, et al. Galectin-3, IL-1A, IL-6, and EGF levels in corneal epithelium of patients with recurrent corneal erosion syndrome[J]. *Cornea*, 2020, 39(11): 1354-1358.
- [2] GUAN J, ZHOU L, WANG L, et al. Germinal peptide eye drops promote corneal wound healing and decrease inflammation after alkali injury [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 199: 108191. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108191.
- [3] AKDOĞAN E, AYAZ T, KIRBAŞ A, et al. Is SCUBE1 helpful to predict the arterial thrombotic risk in patients with multiple myeloma: a preliminary study [J]. *Hippokratia*, 2019, 23 (1) : 21-24.
- [4] LASKOWSKI A, SCHMIDT W, DINKEL K, et al. bFGF and EGF modulate trauma-induced proliferation and neurogenesis in juvenile organotypic hippocampal slice cultures [J]. *Brain Res*,

- 2005, 1037(1/2): 78-89.
- [5] CROTCHETT BLM, CERESA BP. Knockout of c-Cbl slows EGFR endocytic trafficking and enhances EGFR signaling despite incompletely blocking receptor ubiquitylation [J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(2): e00756. DOI: 10.1002/prp2.756.
- [6] ZHANG F, LIU K, CAO M, et al. Rosiglitazone treatment prevents postoperative fibrosis in a rabbit model of glaucoma filtration surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(7): 2743-2752.
- [7] 徐路星, 吴金玲, 王霜宁, 等. 角膜穿透伤早期兔眼角膜上皮基底膜的修复和再生过程[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(2): 93-99.
- [8] JEONG YJ, PARK YY, PARK KK, et al. Bee venom suppresses EGF-induced epithelial-mesenchymal transition and tumor invasion in lung cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(8): 1869-1883.
- [9] KABZA M, KAROLAK JA, RYDZANICZ M, et al. Collagen synthesis disruption and downregulation of core elements of TGF- $\beta$ , Hippo, and Wnt pathways in keratoconus corneas[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(5): 582-590.
- [10] 陆琼, 周洋, 孙劼. 新鲜羊膜移植治疗翼状胬肉及对患者泪液表皮生长因子水平的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(5): 601-604.
- [11] 王泳, 刘良平, 钟兴武. 自然光暴露对PRK法单眼远视离焦幼年恒河猴角膜组织的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(8): 1281-1287.
- [12] ZIESKE JD, HUTCHEON AE, GUO X, et al. TGF- $\beta$  receptor types I and II are differentially expressed during corneal epithelial wound repair[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(7): 1465-1471.
- [13] 李路鹏, 李晓光, 刘棚越, 等. 微小RNA-202和转录因子性别决定区Y框蛋白9在膀胱癌组织中表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *安徽医药*, 2021, 25(10): 2008-2012, 封3.
- [14] 李维纳, 杨玲玲, 谢立信. 核因子 $\kappa$ B信号通路在糖尿病角膜病变发生和发展中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(3): 224-228.
- [15] CHEN H, ZHENG Z, CHEN P, et al. Inhibitory effect of extracellular polysaccharide EPS-II from *Pseudoalteromonas* on *Candida* adhesion to cornea in vitro[J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(2): 210-215.
- [16] 宋东宇, 高明宏, 李冬梅. 角膜碱烧伤中PMNs与MMP-9的关系[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(11): 1844-1847.
- [17] WANG Y, GAO G, WU Y, et al. S100A4 silencing facilitates corneal wound healing after alkali burns by promoting autophagy via blocking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(11): 19.
- [18] HU Y, FU J, LIU X, et al. ERK1/2 signaling pathway activated by EGF promotes proliferation, transdifferentiation, and migration of cultured primary newborn rat lung fibroblasts [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7176169. DOI: 10.1155/2020/7176169.
- [19] RMILAH AAABU, ZHOU W, NYBERG SL. Hormonal contribution to liver regeneration [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4(3): 315-338.
- [20] TANG C, PAN J, LI H, et al. Cyclosporin A protects trophoblasts from HO-induced oxidative injury via FAK-Src pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(3): 423-429.
- [21] YANG YN, WANG F, ZHOU W, et al. TNF- $\alpha$  stimulates MMP-2 and MMP-9 activities in human corneal epithelial cells via the activation of FAK/ERK signaling [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48(4): 165-170.
- [22] WANG Y, XU X, MAGLIC D, et al. Comprehensive molecular characterization of the hippo signaling pathway in cancer [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(5): 1304-1317.
- [23] ZHANG Z, DU J, WANG S, et al. OTUB2 promotes cancer metastasis via hippo-independent activation of YAP and TAZ [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(1): 7-21.
- [24] STASTNA M, JANECKOVA L, HRCKULAK D, et al. Human colorectal cancer from the perspective of mouse models [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(10): 788.
- [25] KIM HB, MYUNG SJ. Clinical implications of the Hippo-YAP pathway in multiple cancer contexts [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(3): 119-125.
- [26] FAN R, KIM NG, GUMBINER BM. Regulation of Hippo pathway by mitogenic growth factors via phosphoinositide 3-kinase and phosphoinositide-dependent kinase-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(7): 2569-2574.
- [27] IYER P, LALANE R 3RD, MORRIS C, et al. Autotaxin-lysophosphatidic acid axis is a novel molecular target for lowering intraocular pressure [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42627. DOI: 10.1371/journal.pone.0042627.
- [28] HONJO M, IGARASHI N, KURANO M, et al. Autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in intraocular pressure regulation and glaucoma subtypes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2): 693-701.
- [29] SUN T, DIAZ FJ. Ovulatory signals alter granulosa cell behavior through YAP1 signaling [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 113.
- [30] 高杰, 穆尧, 向松, 等. Pax6和Wnt7a在小鼠角膜中的表达分析 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(9): 689-692.
- [31] TURCIOS L, CHACON E, GARCIA C, et al. Autophagic flux modulation by Wnt/ $\beta$ -catenin pathway inhibition in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212538. DOI: 10.1371/journal.pone.0212538.
- [32] YANG S, ZHANG Y, ZHANG Z, et al. Insulin promotes corneal nerve repair and wound healing in type 1 diabetic mice by enhancing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(11): 2237-2250.
- [33] PONOMAREVA LV, ATHIPPOZHAY A, THORSON JS, et al. Using *Ambystoma mexicanum* (Mexican axolotl) embryos, chemical genetics, and microarray analysis to identify signaling pathways associated with tissue regeneration [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2015, 178: 128-135.
- [34] MA J, LWIGALE P. Transformation of the transcriptomic profile of mouse periocular mesenchyme during formation of the embryonic cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(2): 661-676.
- [35] ZHANG R, FENG Y, LU J, et al. lncRNA Ttc3-209 promotes the apoptosis of retinal ganglion cells in retinal ischemia reperfusion injury by targeting the miR-484/Wnt8a axis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(3): 13.
- [36] FOKINA VM, FROLOVA EI. Expression patterns of Wnt genes

- during development of an anterior part of the chicken eye[J]. Dev Dyn, 2006, 235(2): 496-505.
- [37] KAROLAK JA, GAMBIN T, RYDZANICZ M. et al. Accumulation of sequence variants in genes of Wnt signaling and focal adhesion pathways in human corneas further explains their involvement in keratoconus [J/OL]. PeerJ, 2020, 8: e8982. DOI: 10.7717/peerj.8982.
- [38] HAO XD, CHEN XN, ZHANG YY, et al. Multi-level consistent changes of the ECM pathway identified in a typical keratoconus twin's family by multi-omics analysis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 227.
- [39] LAN L, WANG W, HUANG Y, et al. Roles of Wnt7a in embryonic development, tissue homeostasis, and human diseases [J]. J Cell Biochem. 2019, 120(11): 18588-18598.
- [40] XIE H, MA Y, LI J, et al. WNT7A promotes EGF-induced migration of oral squamous cell carcinoma cells by activating  $\beta$ -catenin/MMP9-mediated signaling [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11:98. DOI:10.3389/fphar.2020.00098.
- (收稿日期:2022-02-21, 修回日期:2022-03-16)

引用本文:李粤源,郭小玲,李思雨,等.多孔钽在骨科和口腔医学领域应用的研究进展[J].安徽医药,2023,27(3): 438-442.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.004.



◇ 综述 ◇

## 多孔钽在骨科和口腔医学领域应用的研究进展

李粤源<sup>1</sup>, 郭小玲<sup>2a</sup>, 李思雨<sup>2b</sup>, 刘凯楠<sup>2a</sup>, 王茜<sup>2a</sup>, 王志强<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>华北理工大学附属医院骨科,河北 唐山 063000;<sup>2</sup>华北理工大学,<sup>a</sup>基础医学院,  
<sup>b</sup>公共卫生学院,河北 唐山 063000

通信作者:王志强,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为骨创伤修复及骨移植替代材料,Email:wzqde@163.com

基金项目:国家科技支撑计划课题资助项目(2012BAE06B03);河北省科技支撑资助项目(16277776D);

河北省医学科学研究重点课题计划(20180733)

**摘要:** 多孔钽小梁金属长期应用于骨科,可促进血管新生、伤口愈合和成骨;近期在钛合金牙种植体中多孔钽的应用也越来越多。多孔钽具有良好的生物相容性及与骨组织相似的弹性模量,与金属钛相比,它能明显促进原代成骨细胞的增殖和分化,促进骨结合,完成骨整合,从而显著提高种植体在骨组织中的二次稳定性,是目前已知最好的金属植入材料之一。现通过回顾以及分析相关文献,对多孔钽材料的特性以及其在骨科和口腔医学领域的应用研究进展作一综述。

**关键词:** 假体和植入物; 钽; 骨科临床; 口腔医学; 综述

### Advances in the application of porous tantalum in orthopedics and stomatology

LI Yueyuan<sup>1</sup>, GUO Xiaoling<sup>2a</sup>, LI Siyu<sup>2b</sup>, LIU Kainan<sup>2a</sup>, WANG Qian<sup>2a</sup>, WANG Zhiqiang<sup>1</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Orthopedics, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; <sup>2a</sup>Basic Medical College, <sup>2b</sup>Public Health College, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

**Abstract:** Porous tantalum trabecular metal has long been used in orthopedics to promote angiogenesis, wound healing and osteogenesis. More recently, porous tantalum has been increasingly used in titanium alloy dental implants. Porous tantalum has become a popular graft material because of its good biocompatibility and elastic modulus similar to bone tissue. Compared with titanium, it can significantly promote the proliferation and differentiation of primary osteoblasts, and it is one of the best metal implant materials known at present. After implantation, porous tantalum can promote bone bonding and complete bone integration, thus significantly improving the secondary stability of implants in bone tissue. In this paper, relevant literature are reviewed and analyzed to introduce the properties of porous tantalum materials and their application in orthopedics and stomatology.

**Key words:** Prostheses and implants; Tantalum; Orthopedic clinic; Stomatology; Review

植入物的使用可以追溯到远古时代,随着时代的发展以及医学理论和技术的不断更新进步,现今对金属植入材料的研究受到更多关注。理想的植

入材料应该无毒、不致癌、无致热、无过敏且具有良好的生物相容性。植入材料的关键性能包括强度、耐久性和抗疲劳能力<sup>[1]</sup>。钽是由瑞典的科学家和矿