

重组人表皮生长因子在医学领域的应用

张静娴¹, 马文宇²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月26日

摘要

重组人表皮生长因子(recombinant human Epidermal Growth Factor, rhEGF)是一种低分子多肽,它具有广泛的生物活性,它与特定的高亲和力细胞膜受体结合并调节细胞生长和其他细胞功能,例如多肽和其他多效性物质。在过去的几十年里,它被用于治疗烧伤、溃疡、各种创伤和角膜损伤。近年来逐渐引起了重视,在改善瘢痕及色素沉着等方面有了新的应用。它还促进正常表皮细胞的新陈代谢,从而产生美白和抗皱、抗衰老的效果。本综述的目的是论述目前rhEGF (recombinant human Epidermal Growth Factor)在医学领域中的临床应用及其未来的展望。

关键词

重组人表皮生长因子, 医学应用

Application of Recombinant Human Epidermal Growth Factor in Medical Field

Jingxian Zhang¹, Wenyu Ma²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2022; accepted: Apr. 18th, 2022; published: Apr. 26th, 2022

Abstract

Recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) is a low molecular polypeptide. It has a wide range of biological activities. It binds to specific high affinity cell membrane receptors and regulates cell growth and other cell functions, such as polypeptides and other pleiotropic substances. In the past decades, it has been used to treat burns, ulcers, various wounds and corneal

injuries. In recent years, it has gradually attracted attention, and has new applications in improving scar and pigmentation. It also promotes the metabolism of normal epidermal cells, resulting in whitening, anti wrinkle and anti-aging effects. The purpose of this review is to discuss the clinical application and future prospect of rhEGF in the field of medicine.

Keywords

Recombinant Human Epidermal Growth Factor, Medical Application

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

重组人表皮生长因子(recombinant human Epidermal Growth Factor, rhEGF)存在于血小板、各种成人和胚胎组织以及大多数培养的细胞中,并对不同的细胞有一定的特异性。它可以作用于人体表皮细胞,促进细胞生长,加速表皮损伤修复,减少疤痕。相关研究还表明[1] [2] [3], rhEGF 可以增加表皮厚度和表皮细胞数量,加速表皮修复重建,增强皮肤屏障功能。此外, rhEGF 可以直接作用于细胞核,促进细胞分裂,从本质上治疗疾病,美化肌肤[4]。重组人表皮生长因子,作为广泛表达于人体皮肤细胞中的一种重要的小分子蛋白生长因子,它的低表达可以有效地促成成熟皮肤细胞的分裂,使皮肤代谢率显著提高,改善皮肤感染以及加速伤口和溃疡表面的愈合,还能有效改善疤痕和色素沉着[5]。另有研究发现,表皮生长因子能有效促进成年人真皮中的主要物质 I 型胶原和透明质酸的产生[6],有助于改善皮肤皱纹、松弛等老化表现。任何伤口的修复都涉及并受体内多种细胞因子的调节。正常情况下,组织细胞中生长因子的浓度是有限的,但外源性生长因子的加入可以明显地加速伤口愈合。其医学用途包括溃疡、各类创伤以及角膜损伤、改善疤痕及色素沉着等。近年来,大量文献报道了其在皮肤年轻化方面的价值。并且已经在动物模型以及临床实践中对患者进行了研究。本综述旨在明确 rhEGF 在医学领域当中的应用。

2. rhEGF 在医学领域中的应用

1962 年,美国科学家 Cohen 博士和 Montalcini 教授在老鼠下颚中发现了一种能直接促进皮肤表皮生长的活性成分,并将其命名为“表皮生长因子”。1986 年,他被授予诺贝尔生理学 and 医学奖。后来的大量研究证实,表皮生长因子能够直接作用于人体的表皮细胞,促进细胞生长,加速表皮损伤修复,从而减轻疤痕的产生,在多个方面取得了良好的临床效果。随着基因工程技术的发展,人们通过基因重组技术成功利用大肠杆菌和酵母菌生产 rhEGF,为重组人表皮生长因子的工业化生产奠定了基础。有国内外文献报道 rhEGF 外用对创伤、溃疡的愈合、改善疤痕多个方面均有积极的意义。

2.1. 促进创面愈合

rhEGF 在创面修复治疗中的作用在临床上得到了广泛地研究和应用。崔振华等人[7]应用 rhEGF 治疗六十一例深度二度烧伤患者,6 个月后疤痕 VSS 评分明显改善,且评分与血清促红细胞生成素(EPO)水平呈正相关。韩悦等[8]用 rhEGF 和磺胺嘧啶锌凝胶成功治愈了深二度烧伤的伤口,和一个多月,在治愈后六个月和一年内,伤口痊愈度,伤口的干燥时间、愈合时间、换药时间和 VSS 分数的综合疗效组均较对照组为好。研究结论表明,加用 rhEGF 疗法能提高深二度烧伤创面的痊愈,并减轻了疤痕产生。

2.2. 面部瘢痕修复

蒋屏东等[9], 每 40 例使用点阵 CO_2 激光治疗面部疤痕。术后观察组联合 rhEGF 皮表治疗, 对照组皮表等渗盐水治疗。比较两组治疗后不同时间的创面愈合率、创面愈合时间及疼痛转换情况。过程中伤口愈合后患者的疤痕区域, 肉芽组织成熟度, 疤痕面积及伤口愈合后不良反应的发生。结果: 观察组创面愈合时间短于对照组, 创面愈合后疤痕面积小于对照组($P < 0.05$)。观察组术后 7 d、14 d 肉芽组织成熟度等级高于对照组($P < 0.05$)。该结论与朱霞等[10]高度一致, 证实了添加 rhEGF 对面面部疤痕修复的价值, 说明 rhEGF 的应用可以提高皮肤疤痕修复的效果和质量, 更好地满足患者对面面部美容的要求, 为改善激光术后不良反应提供了新的方法。

2.3. 减轻和控制疼痛

陈明华等[11]在临床使用重组病人的表皮生长机制凝胶材料和康复新液处理 III 级放射性皮肤损害, 疗效显著, 且治愈期限大大缩短, 可减轻和控制局部痛苦, 从而改善了病人的生存质量。rhEGF 因子凝胶能促使伤口上皮细胞的生长, 并促进肉芽组织的生成, 进而形成了良好的皮肤, 提示 rhEGF 因子凝胶可以减轻并控制局部痛苦, 从而改善了病人的生存品质。

2.4. 促进角膜愈合和泪膜稳定

赵霞等人[12]选用了透明质酸钠滴眼液, 配合 rhEGF 滴眼液, 疗程为四周。减轻了老年性白内障切除及术后干眼症病人的眼睛发炎, 并促使了角膜术后愈合和泪膜的稳定, 从而提高了基底泪液分泌。有研究者在[13]中指出, 干眼症病人角膜术后伤口生长可提高发炎因子的产生, 从而加剧眼表后破坏过程, 而 rhEGF 则能通过提高角膜术后基质生长能力和表面上皮修复的功能减轻局部发炎反应, 进而缓解角膜术后破坏, 从而加快修复过程。在这项研究中, 肿瘤坏死因子- α 水平, $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-6 观察组一个疗程后泪液低于对照组, 提示 rhEGF 透明质酸钠滴眼液合用可改善干眼症患者白内障手术后眼部炎症, 减轻角膜损伤, 从而促进角膜愈合和泪膜稳定。

2.5. 对子宫内膜间质细胞(ESCs)的修复作用

杨菁等[14]选择手术切除的子宫内膜, 用 1% I 型胶原酶消化过滤后, 分离纯化 ESCs, 用免疫荧光法鉴定细胞。采用不同浓度米非司酮损伤 ESCs, 以正常细胞为对照组; 设置不同损伤时间, 用 MTS 法检测细胞活性, 确定最佳的损伤浓度和时间。用不同浓度的 rhEGF 与受损的 ESCs 共培养 24 h, 检测细胞活性, 明确 rhEGF 对受损的 ESCs 是否有修复作用。通过划痕实验, 观察 24 h 细胞迁移情况, 计算愈合比, 验证 rhEGF 对受损的 ESCs 迁移能力的影响。rhEGF 独特的结构极大地促进了表皮细胞和间质细胞的再生, 细胞运动, 增殖和细胞外基质的合成[15]。研究证实, EGF 能够以自分泌和旁分泌方式近距离发挥作用, 促进上皮细胞和中胚层细胞分裂、增殖和分化[16], 其作用机制是在愈合修复的过程中, 诱导细胞分化、促进上皮细胞生长提高细胞的迁移能力, 从而促进组织损伤修复, 调控信号通路, 上调 EGFR, PCNA 和 Bcl-2 等蛋白表达, 促进血管的新生成[17][18]。此外, EGF 家族通过调节与细胞生长相关的多种细胞因子的表达来调节细胞生长周期, 从而影响细胞增殖和迁徙、分化和生存。酪氨酸激酶(TK)是 EGFR 家族的一员。TK 在子宫内膜组织中表达, 当与其配体 EGF 结合并形成二聚体时, 它被激活。导致自体磷酸化, 触发多个信号传导级联的活化, EGF 与 TK 结合后, 它可以磷酸化其下游底物, 识别有 SH2 结构域的结合蛋白(PLC γ 等), 将信号传入细胞核, 促进细胞 G1 \rightarrow S 期, 促进细胞增殖[19][20]。因此, 本研究用 rhEGF 作用于受损的 ESCs, 发现 rhEGF 浓度达到 200 $\mu\text{g/L}$ 后能够显著提高损伤 ESCs 的细胞活性($P < 0.05$)。进一步通过划痕实验进行验证, 结果表明受损的 ESCs 迁移速度随 rhEGF 剂量增

大而提高,并在 rhEGF 浓度达到 100 $\mu\text{g/L}$ 以上的剂量组愈合比具有统计学意义($P < 0.05$)。这提示了受损细胞与 rhEGF 共培养后,细胞活性和迁移能力能够显著提高, rhEGF 对其具有明显的修复作用。这是一个初步的探索效果,其具体机制以及在机体内的修复作用还有待进一步研究。这将为 rhEGF 在子宫内膜修复中的潜在应用提供基础研究数据,为子宫内膜修复提供新的方向。

2.6. 改善皮肤老化

rhEGF 在皮肤年轻化治疗中的应用是目前研究的热点。Kim MS, Song HJ, Lee CK 等通过实验研究发现,表皮生长因子能有效促进成年人真皮中的主要物质 I 型胶原和透明质酸的产生[6],有助于改善皮肤皱纹、松弛等老化表现。为皮肤年轻化的治疗奠定良好的临床及理论基础,但相关临床应用还较少,因此需要大量的相关临床案例来证实相关结论。

3. 未来展望

回顾国内外文献未见严重并发症的报道,在现有研究基础下这是一个相对安全的治疗技术。同时操作简单方便,因而具有良好适应性和应用前景,值得临床推广和使用,其在美容防晒老等方面的应用也会越来越多。目前,基因工程技术快速发展,相信 rhEGF 的一些未解之谜也会逐渐被揭开,其临床应用将更加广泛。

参考文献

- [1] Laato, M., Kahari, V.M., Niinikoski, J., *et al.* (1987) Epidermal Growth Factor Increases Collagen Production in Granulation Tissue by Stimulation of Fibroblast Proliferation and Not by Activation of Procollagen Genes. *Biochemical Journal*, **247**, 385-388. <https://doi.org/10.1042/bj2470385>
- [2] 付小兵,孙晓庆,孙同柱,等.表皮细胞生长因子通过诱导皮肤干细胞分化加速创表皮再生的研究[J].中国修复重建外科杂志,2002,16(1):31-35.
- [3] Nguyen, T. and Razzaque Ahmed, A. (2016) Autoimmune Progesterone Dermatitis: Update and Insights. *Autoimmunity Reviews*, **15**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.003>
- [4] 张秀丽,张理涛. rhEGF 凝胶对面部激素依赖性皮炎皮肤功能改善的临床研究[J].天津医药,2016,44(5):629-631.
- [5] 李静华,张志明,滕志青,等.超脉冲二氧化碳点阵激光面部换肤治疗的临床观察[J].中国药物经济学,2014,6(7):123-124.
- [6] Kim, M.S., Song, H.J., Lee, C.K., *et al.* (2014) Comparative Study of Various Growth Factors and Cytokines on Type I Collagen and Hyaluronan Production in Human Dermal Fibroblasts. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **13**, 44-51. <https://doi.org/10.1111/jocd.12073>
- [7] 崔振华,周学辉,赵虎林,等.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.
- [8] 韩悦,任杰,伍锦华,等.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.
- [9] 蒋屏东,孙慧.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,2017,33(23):6502-6504.
- [10] 祝霞,孙丽玲.强脉冲光联合重组人表皮生长因子凝胶治疗面部激素依赖性皮炎的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2017,27(2):91-93.
- [11] 陈明华,余红春,雷丽婵,等.重组人表皮生长因子凝胶与康复新液治疗 III 级放射性皮炎的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2013,17(1):95-97.
- [12] 赵霞,王英壮.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床效果[J].宁夏医科大学学报,2018,40(5):575-578.
- [13] 田莉,吴永红.玻璃酸钠滴眼液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液对干眼症患者症状改善情况的影响研究[J].中国全科医学,2017,20(7):164-166.

-
- [14] 杨菁, 金文芳, 等. 重组人表皮生长因子对受损人子宫内膜间质细胞的修复作用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(9): 959-963.
- [15] Mirdailami, O., Soleimani, M., Dinarvand, R., *et al.* (2015) Controlled Release of rhEGF and rhbFGF from Electropun Scaffolds for Skin Regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **103**, 3374-3385. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35479>
- [16] Kim, J.M., Ji, J.H., Kim, Y.S., *et al.* (2020) rhEGF Treatment Improves EGFR Inhibitor-Induced Skin Barrier and Immune Defects. *Cancers*, **12**, 3120-3137. <https://doi.org/10.3390/cancers12113120>
- [17] Gainza, G., Pastor, M., Aguirre, J.J., *et al.* (2014) A Novel Strategy for the Treatment of Chronic Wounds Based on the Topical Administration of rhEGF-Loaded Lipid Nanoparticles: *In vitro* Bioactivity and *in vivo* Effectiveness in Healing-Impaired *db/db* Mice. *Journal of Controlled Release*, **185**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.032>
- [18] Maeng, J.H., So, J.W., Kim, J., *et al.* (2014) rhEGF-Containing Thermosensitive Mucoadhesive Polymeric Sol-Gel for Endoscopic Treatment of Gastric Ulcer Bleeding. *Journal of Biomaterials Applications*, **28**, 1113-1121. <https://doi.org/10.1177/0885328213499948>
- [19] 朱胜章, 陆建波, 王京晔, 等. EGF 诱导结肠腺癌 HCT-116 细胞神经内分泌分化实验[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(7): 45-49.
- [20] Kiyatkin, A., van Alderwerelt van Rosenburgh, I.K., Klein, D.E., *et al.* (2020) Kinetics of Receptor Tyrosine Kinase Activation Define ERK Signaling Dynamics. *Science Signaling*, **13**, 5267-5293. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaz5267>