

- cessing. In D.Besner & G.W.Humphreys(Eds), Basic Processes in Reading: Visual Word Recognition [M]. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1991.
- [14] Beeson, Magloire Robey. Letter-by-letter reading: natural recovery and response to treatment [J]. Behaviour Neurology, 2005, 16(4): 191—202.
- [15] Sage K, Hesketh A, Ralph MA. Using errorless learning to treat letter-by-letter reading: contrasting word versus letter-based therapy[J]. Neuropsychol Rehabil, 2005, 15(5): 619—642.
- [16] Marsh, Hillis. Cognitive and neural mechanisms underlying reading and naming: Evidence from letter-by-letter reading and optic aphasia[J]. Neurocase, 2005, 11(5): 325—337.
- [17] Rayner, Johnson. Letter-by-letter acquired dyslexia is due to the serial encoding of letters[J]. Psychological Science, 2005, 16: 7.
- [18] Kay, Hanley. Simultaneous form perception and serial letter recognition in a case of letter-by-letter reading [J]. Cognitive Neuropsychology, 1991, 8: 249—273.
- [19] Hanley, Kay. Reading speed in pure alexia[J]. Neuropsychologia, 1996, 34: 1165—1174.
- [20] Hanley, Kay. Preserved access to abstract letter identities despite abolished letter naming in a case of pure alexia [J]. Journal of Neurolinguistics, 2002, 15: 99—108.
- [21] Friedman, Lott. Rapid Word identification in pure alexia is lexical but not semantic[J]. Brain And Language, 2000, 72: 219—237.
- [22] Farah, Wallace. Pure alexia as a visual impairment: a reconsideration[J]. Cognitive neuropsychology, 1991, 8: 313—334.
- [23] Behrmann, Nelson. Visual complexity in letter-by-letter reading: "pure" alexia is not pure [J]. Neuropsychologia, 1998, 36: (11): 1115—1132.
- [24] Cohen, Dehaene, Naccache. The visual word form area: Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-Brain patients [J]. Brain, 2000, 123: 291—307.
- [25] Henry, Gaillard, Volle. Brain activations during letter-by-letter reading: a follow-up study [J]. Neuropsychologia, 2005, 43 (14): 1983—1989.

·综述·

肝细胞生长因子与皮肤创面修复*

李金凤¹ 崔春萍¹ 段海峰¹ 吴祖泽^{1,2}

皮肤创面修复是一个复杂的生物学过程,其中包括炎症反应、细胞增殖、胶原代谢、毛囊形成和色素沉着等病理生理过程。许多生长因子介导和调控伤口的纤维化、血管生成和再上皮化,在皮肤愈合过程中发挥作用。其中,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)作为一种高效的多功能生长因子,具有促进皮肤创伤愈合和毛囊再生,抑制病理性瘢痕形成和皮肤色素沉着等重要作用。本文就 HGF 在皮肤创伤修复中的作用及机制做如下综述。

1 HGF 及其作用受体

1.1 HGF 的结构及特征

1984 年, Nakamura 等从部分肝切除大鼠的血清中分离到一种能刺激肝细胞生长和 DNA 合成的因子,并将其命名为肝细胞生长因子^[1-2]。HGF 是一个异二聚体,分子量约 82KD—85KD,由 69KD 的大亚基(重链)和 34KD 的小亚基(轻链)组成,两条链通过一对二硫键相连。其重链结构中包括 4 个 Kringle 结构, Kringle 结构是由三个二硫键连接成的双环状多肽结构,包含特征性的天冬氨酰、酪氨酸、半胱氨酸、精氨酸、天冬氨酰、脯氨酸、天冬氨酸序列。研究发现, HGF 中的 Kringle 结构与纤溶酶原和凝血酶中的 Kringle 结构相似,是一种蛋白质与蛋白质相互作用的结构域,对于 HGF 来说 Kringle 区是其与其受体相互作用的结合位点。轻链结构与丝氨酸蛋白酶的结构相似,其序列与扩散因子具有同源性,因此又称 HGF 为扩散因子(scatter factor, SF)^[2]。

1.2 HGF 作用受体

HGF 的特异性膜受体 c-Met 是一种具有酪氨酸激酶活性的原癌基因,它以异二聚体的形式存在,由 $\alpha\beta$ 两个亚基组成,其中 α 亚基位于胞外,而 β 亚基伸入膜内,形成其胞内

区,且具有酪氨酸激酶活性^[3]。HGF 与其受体结合可诱导受体胞外区的构象发生变化,形成活性的受体二聚体,并激活其胞内区的酪氨酸蛋白激酶(tryosine protein kinase, TPK)活性,活化的 TPK 先磷酸化自身的酪氨酸(tryosine, Tyr)位点,进一步提高自身的激酶活性,继而磷酸化其靶蛋白上的 Tyr 位点。受体 TPK 的靶蛋白及参与受体后信号转导的细胞内蛋白较多,且功能各异,但它们都具有两个高度保守而无催化活性的结构,即 SH2 或 SH3^[3-4]。SH2 结构域能够识别磷酸化的酪氨酸残基,并使含有 SH2 结构的蛋白结合到活化的酪氨酸激酶受体上。目前已发现有 20 余种参与细胞内信号转导的胞浆蛋白及细胞骨架蛋白具有 SH2 区,其中包括磷脂酶 C γ 、rasGTP 酶活化蛋白、磷脂酰肌醇 3 激酶、丝/苏氨酸蛋白激酶的 Raf-1 激酶、有丝分裂素激活蛋白激酶等。受体与靶蛋白结合后,其 TPK 可使靶蛋白分子中的 Tyr 磷酸化,由此调节这些靶蛋白的活性。这些靶蛋白中含有的磷酸化的 Tyr 序列,又可被其他 SH2 蛋白识别,通过这种识别和结合的方式,可同时启动几条信号转导通路,并经磷酸化的瀑布反应,将信号逐级放大,最终将其传到核内的转录机构,以调节特定基因的表达,或通过改变细胞内蛋白质的功能状况,调控细胞的增殖、迁移、分化等一系列生理生化过程^[4-5]。

* 基金项目: 国家重点基础研究发展规划资助项目(973, 2004CB518801)

1 军事医学科学院放射与辐射医学研究所实验血液学实验室, 100850

2 通讯作者: 吴祖泽(军事医学科学院放射与辐射医学研究所实验血液学实验室, 100850)

作者简介: 李金凤, 女, 在读博士研究生

收稿日期: 2006-08-15

2 HGF 与皮肤创伤修复

2.1 促进皮肤伤口愈合

创面愈合是一个复杂的生物学过程,通常认为是进入伤口的成纤维细胞增殖、分化并分泌细胞外基质,新生血管长入伤口以及表皮细胞增生覆盖创面等综合作用的结果。研究表明,HGF 作为一种多效能的生长因子,在伤口的愈合的不同阶段能够发挥不同作用。日本学者运用携带人 HGF 的仙台病毒融合脂质体转染大鼠皮肤创面,采用反转录聚合酶链反应、酶联免疫吸附测定、原位杂交和免疫组化的方法检测人和大鼠 HGF 的表达,结果显示转染后人 HGF 表达升高,同时也促进了大鼠自身 HGF 的表达,而且转染 HGF 的大鼠与对照组相比,其巨噬细胞、成纤维细胞增殖、血管再生以及再上皮化的过程加快^[9]。体外试验也证明 HGF 能够促进角质细胞的增殖和迁移^[10],且其作用不像角质形成细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)和表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)那样受钙离子浓度的影响^[11]。

血管形成是一个由多种细胞因子和多种细胞成分参与的动态过程,在创伤愈合过程中具有十分重要的意义,其中中心环节是血管内皮细胞的增殖、迁移、分化及管腔形成^[12]。多项研究证实 HGF 能够促进血管内皮细胞的增殖和迁移^[13]。用 HGF 蛋白处理血管内皮细胞系 ECV304 后发现 HGF 能诱导细胞出现明显的管状化结构^[14]。Wang X 等^[15]的研究表明 HGF 能通过增加凋亡抑制因子 Bcl-2 的表达,减少 caspase3 的活性来抑制内皮细胞凋亡从而促进血管的形成。除此以外,HGF 还能以剂量依赖的方式诱导表皮细胞和成纤维细胞产生纤溶酶原激活剂和多种基质金属酶^[17-18],这些物质能够参与降解外周毛细血管膜和伤口边缘的基质成分,使血管内皮和表皮细胞得以向外迁移增殖,从而促进毛细血管的出芽生长和创面的再上皮化^[16]。Y Kunugiza 等^[19]将 HGF 和前列环素合成酶(prostacyclinsynthase, PGIS)共转化至鼠皮肤伤口来加速伤口的愈合。PGIS 是一类与前列腺素相关的花生四烯酸衍生物,能够抑制血小板的凝集和平滑肌细胞的增殖,研究显示 HGF 和 PGIS 共转染至大鼠局部缺血肢体,能够促进局部的血液循环,增加毛细血管的数量。

2.2 减少瘢痕组织

瘢痕的形成是创伤愈合的产物和象征。然而过度的瘢痕增生则是一种病态表现,不仅影响外观,而且影响机体功能,瘢痕晚期还可发生癌变。目前,人们对瘢痕增生后的治疗主要有手术、加压、冷冻等方法,但均不是理想的手段。研究表明 HGF 能够通过诱导基质金属酶的产生和抑制转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)的表达来减少纤维组织的增生。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类由多种细胞产生的 Zn^{2+} 依赖蛋白酶,它以酶原形式分泌,经激活后参与胶原等细胞外基质的降解,对组织重塑有十分重要的作用。体内外实验都证实 HGF 能刺激成纤维细胞、表皮细胞和巨噬细胞等分泌多种基质金属酶^[21-22]。TGF- β 对上皮细胞具有趋化作用,能够促进上皮细胞分裂增殖和角化细胞的运动能力,但是其过量表达可诱导胶原合成和聚积,从而导致瘢痕和纤维化的形成^[23]。哈小琴等^[20]利用携带人肝细胞生长因子的重组腺病毒治疗兔耳瘢痕,第 32d 时肉眼

观察治疗组瘢痕明显减少,天狼猩红染色显示治疗组创面胶原纤维减少,对照组则仍含有丰富的 I 型胶原,TGF- β 的表达在治疗组也明显降低。口腔黏膜来源的成纤维细胞能够分泌更多的 HGF,且 MMPs 的表达也较表皮成纤维细胞高,这或许是口腔黏膜很少形成瘢痕的原因^[24]。

2.3 调控毛囊的生长发育

毛囊是皮肤的重要附属器官,具有独特的结构和周期性再生的能力,控制毛囊生长周期调控的研究热点是各种生长因子和细胞因子,其中 HGF 对毛囊的调控作用也越来越受到重视。正常小鼠皮肤毛囊间质(毛乳头成纤维细胞)中 HGF 呈高表达,其受体 c-Met 则主要位于临近的毛球部^[25]。过度表达 HGF 的转基因小鼠从出生第 3d 开始表现出毛囊发育加快,在出生第 17d 仍有明显的退行期延迟。体内实验表明新生小鼠皮肤 HGF 注射部位的毛囊比对照组皮肤的毛囊更长更粗。给处于生长 II 期的小鼠局部注射 HGF,10d 后只有注射部位毛囊仍滞留在生长期,休止期小鼠皮肤注射 HGF 则能明显增加真皮的毛囊组织。这些结果提示 HGF 作为一个旁分泌因子,能够促进小鼠毛发生长、延缓生长期向休止期的转换和轻度诱导生长期,在鼠毛发生长控制中起重要作用^[25-27]。还有研究结果表明毛囊尤其是毛乳头和毛根鞘细胞可以分泌 HGF 激活剂,使其变成有活性的二聚体形式,活化的 HGF 进一步加速毛囊生长和毛发的延长^[28]。在哈小琴的实验中 HGF 不仅可以减少瘢痕组织,而且促进毛囊的增生和迁移,结果明显表明在残余瘢痕组织中治疗组要比对照组毛发多^[29]。

2.4 促进皮肤色素沉着

成纤维细胞的培养上清能够显著刺激黑色素细胞(melanocyte, MC)DNA 的合成,且来源于老化皮肤的成纤维细胞的这种作用要高于从年轻皮肤分离的成纤维细胞。分析上清液的成份发现是成纤维细胞产生的 HGF 促进了人黑色素细胞的增殖,而老年人皮肤分离的成纤维细胞培养上清中 HGF 浓度较年轻人高。用过量的 HGF 抗体处理黑色素细胞,其增殖受影响,黑色素细胞 DNA 合成下降 32%。进一步探讨得出结论老年人皮肤分离的成纤维细胞培养上清中白介素 1α (interleukin- 1α , IL- 1α)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的含量要高,它们能刺激 HGF 的分泌^[29-30]。由此得出结论,HGF 对于炎症、衰老过程中的色素沉着有促进作用。也有人认为,IL- 1α 、IL- 1β 还有 TNF- α 并不能刺激 HGF 分泌,相反却抑制环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)激活剂刺激表皮细胞和成纤维细胞分泌 HGF^[31]。而 Vincent 也不认为老年皮肤来源的成纤维细胞分泌的 IL- 1α 多,他认为年轻人的皮肤损伤以后角质细胞、巨噬细胞和成纤维细胞分泌的 IL- 1α 反过来也会促进成纤维细胞 HGF 的表达,进一步加速色素的沉着^[32]。其实人正常皮肤中黑色素细胞的数量与活性维持的确切调节机制尚不完全清楚,但该调节一旦出现紊乱,当黑色素细胞减少甚至消失的时候,便会导致如斑秃、白癜风、特发性点状色素减少症等疾病。但不管怎么说,HGF 可以导致皮肤的色素沉着,这一点是肯定的。因此,应用 HGF 使局部黑色素细胞增殖,从而恢复皮肤的正常颜色应该说值得进一步探讨。

3 HGF 与慢性难愈合创面的愈合

难愈合溃疡如脉管炎引起下肢溃烂, 糖尿病、淋巴结核患者的溃疡创面, 各种术后感染的不愈合创面, 致使患者长年忍受身体上的痛苦和精神上的折磨。其原因一般为反复感染、再上皮化的延迟和细胞外基质重建的困难。研究表明外源性 HGF 能够诱导微血管的形成, 促进伤口周围的细胞增殖和胶原的合成^[9-10, 12], 因此治疗难愈合溃疡时在加强其病因治疗和及时有效的外科清创外, 辅以 HGF 的基因治疗, 增加局部血液循环, 促进再上皮化, 会显著加速慢性难愈合创面的愈合。有文献报道慢性溃疡组织中 HGF 和其受体 C-met 呈高表达, 但溃疡分泌的 HGF 没有生物活性, 不能促进培养的表皮细胞分裂增殖, 其蛋白被降解还是生物活性受到抑制还有待于进一步的研究^[33]。

4 HGF 促进创伤修复的主要分子基础

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 又称为细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), 是一种广泛存在于真核细胞的一系列丝/苏氨酸蛋白激酶。目前认为 MAPK 是细胞增殖、分化等信息传递途径的交汇点和共同通路, 是一个典型的、在核内激活转录因子的级联反应通路。HGF 能明显增强犬肾表皮细胞 (MDCK) 中 MAPK/ERK 激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶和 Raf-1 激酶的磷酸化, 而 MEK 特异性抑制剂 AMPC 能够抑制 HGF 诱导的犬肾表皮细胞的扩散作用, 提示 HGF 通过激活 MEK 通路调节表皮细胞的功能。

HGF 通过上调转录因子 Est1 的活性, 增加 MMP-1 的表达, 继而降解 I 和 III 型胶原, 从而抑制瘢痕的产生^[35]。研究表明 HGF 能够增强 Est1 的表达和转录活性, 而 Est1 与 MMP-1 的启动子结合, 促进其转录表达。在高表达 HGF 的细胞中应用反义核苷酸技术抑制干扰 Est1, MMP-1 的表达也受到抑制。Masatoshi 等^[36]在人的皮肤成纤维细胞中证明了 Est1 的这种作用, 他们还认为同是 Est1 家族的 Fli1 原癌基因则起到相反的作用, 而 HGF 则是通过 ERK 信号通路来动态调控 Est1 和 Fli1 的表达以及结合活性, 进而影响 MMP-1 的表达, 因为这种作用可以被 MAPK 特异性抑制剂 PD98059 所阻断。整合素在伤口愈合中起重要作用, 伤口边缘的上皮细胞表达整合素, HGF 通过 ERK 信号通路调控上皮细胞整合素重排和活化^[37-38]。

Hironori Nakagami 等^[39]认为 HGF 通过细胞外信号激酶 ERK 和转录因子 STAT3 来促进内皮细胞的增殖, 而通过癌基因 Akt 下调 caspase-3 的活性和乳酸脱氢酶 LDH 的释放起到抗细胞凋亡的作用。用 HGF 刺激人角质细胞发现, MEK/ERK 激酶和 Jun 蛋白激酶都参与 HGF 对转录因子 AP-1 活性的影响, 而在调控 MMP-9 的产生和细胞迁移能力方面, Jun 蛋白激酶则不起作用^[40]。

由此可见, 在 HGF 相关的细胞信号调控途径中, MAPK 激酶占有重要的地位。HGF 通过激活其受体 c-Met 酪氨酸激酶, 继而通过鸟苷酸交换因子, 接合蛋白增加 GTP 与 c-Ras 基因的结合, 使 c-Ras 激活。活化的 c-Ras 能够激活 c-Raf 激酶, 进而磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated

protein kinase kinase, MAPKK), 后者进一步激活 MAPK。从而导致一些激酶转录因子、原癌基因的活化, 由此启动一系列胞浆和胞核反应的发生, 引起基因表达水平的改变。

5 展望

HGF 作为一种多功能生长因子, 在加速皮肤创面愈合, 减少瘢痕组织和促进皮肤附属器再生方面的作用逐渐被证实, 并且随着对其机制的不断阐明, 它将引起人们越来越多的关注。无论皮肤创伤修复还是整形美容, 在传统治疗手段的基础上, 利用 HGF 基因或蛋白促进皮肤创伤修复, 将作为一种新的治疗方法, 为人们带来更多更美好的希望。本室目前正致力于研究携带 HGF 基因的质粒或腺病毒在皮肤方面的功效和机制, 为以后的临床应用做准备, 相信不久的将来 HGF 会成为一种促进皮肤创面愈合, 减少瘢痕组织增生的新型药物。

参考文献

- [1] Nakamura T, Nawa K. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 122: 1450—1459.
- [2] Michalopoulos GK, Zarnegar R. Hepatocyte growth factor [J]. Hepatology, 1992, 15(1): 149—155.
- [3] Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al. Identification of hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product [J]. Science, 1991, 251(2): 802—804.
- [4] Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, et al. A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family [J]. Cell, 1994, 77(4): 261—265.
- [5] Ponzetto C, Zhen Z, Audero E, et al. Specific coupling of GRB2 form the Met receptor [J]. J Bio Chem, 1996, 271(9): 14119—14250.
- [6] Szabowski A, Maas-Szabowski N, Andrecht S, et al. C-jun and jun B and antagonistically control cytokine-regulated Mesenchymal-Epidermal interaction in skin [J]. Cell, 2000, 6(3): 745—755.
- [7] Lyon M, Deakin JA, Mizuno K, et al. Interaction of hepatocyte growth factor with heparan sulfate. Elucidation of the major heparan sulfate structural determinants [J]. J Biol Chem, 1994, 269(15): 11216—11223.
- [8] Kinoshita M, Yamaguchi K, Yamashita Y, et al. Related Articles, Links A mutant of deleted variant of hepatocyte growth factor (dHGF) with alanine substitution in the N-terminal basic region has higher activity in vivo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 254(2): 363—367.
- [9] Nakanishi K, Uenoyama M, Tomita N, et al. Gene transfer of human hepatocyte growth factor into rat skin wounds mediated by liposomes coated with the sendai virus (Hemagglutinating Virus of Japan) [J]. Am J Pathol, 2002, 161: 1761—1772.
- [10] Matsumoto K, Hashimoto K, Yoshikawa K, et al. Marked stimulation of growth and motility of human keratinocytes by hepatocyte growth factor [J]. Exp Cell Res, 1991, 196: 114—120.
- [11] Marchese C, Rubin J, Ron D, et al. Human keratinocyte growth factor activity on proliferation and differentiation of human keratinocytes: differentiation response distinguishes KGF from EGF family [J]. J of Cell Phys, 1990, 144: 326—332.

- [12] Chavakis E, Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(6):887—893.
- [13] Toyoda M, Takayama H, Horiguchi N, et al. Overexpression of hepatocyte growth factor/scatter factor promotes vascularization and granulation tissue formation in vivo [J]. *FEBS Letters*, 2001, 509(1): 95—100.
- [14] Duan HF, Wu CT, Lu Y, et al. Sphingosine kinase activation regulates hepatocyte growth factor-induced migration of endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 298(2):593—601.
- [15] Wang X, Zhou Y, Kim HP, et al. Hepatocyte growth factor protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7):5237—5243.
- [16] Hiraoka N, Allen E, Pel IJ, et al. Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins [J]. *Cell*, 1998, 95: 365—377.
- [17] McCawley LJ, Brien P, Hudson LG, et al. Epidermal growth factor (EGF)-and scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/HGF)-mediated keratinocyte migration is coincident with induction of matrix metalloproteinase (MMP)-9 [J]. *J Cell Physiol*, 1998, 176:255—265.
- [18] Lund LR, Romer J, Bugge TH, et al. Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing [J]. *The EMBO Journal*, 1999, 18(17):4645—4656.
- [19] Kunugiza I, Tomita N, Taniyama Y, et al. Acceleration of wound healing by combined gene transfer of hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase with Shima Jet [J]. *Gene Therapy*, 2006, 13(15):1143—1152.
- [20] Ha XQ, Li YM, Lao MF, et al. Effect of human hepatocyte growth factor promoting wound healing and preventing scar formation by adenovirus-mediated gene transfer [J]. *Chinese Medical Journal*, 2003, 116 (7):1029—1033.
- [21] Wang H, Keiser JA. Hepatocyte growth factor enhances MMP activity in human endothelial [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 272: 900—905.
- [22] Bhora FY, Dunk BJ, Batzri S, et al. Mechanisms of hepatocyte growth factor stimulation of keratinocyte metalloproteinase production [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271:24576—24582.
- [23] Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF- β superfamily [J]. *Science*, 2002, 296(5573):1646—1647.
- [24] Okazaki M, Yoshimura K, Uchida G, et al. Elevated expression of hepatocyte and keratinocyte growth factor in cultured buccal-mucosa-derived fibroblasts compared with normal-skin-derived fibroblasts [J]. *J Dermatol Sci*, 2002, 30:108—115.
- [25] Shimaoka S, Tsuboi R, Jindo T, et al. Ogawa H. Hepatocyte growth factor: scatter factor expressed in follicular papilla cells stimulates human hair growth in vitro [J]. *J Cell Physiol*, 1995, 165:333—338.
- [26] Jindo T, Tsuboi R, Imai R, et al. Hepatocyte growth factor: scatter factor stimulates hair growth of mouse vibrissae in organ culture [J]. *J Invest Dermatol*, 1994, 103:306—309.
- [27] Jindo T, Tsuboi R, Imai R, et al. The effect hepatocyte growth factor: scatter factor on human hair follicle growth [J]. *J Dermatol Sci*, 1995, 10:229—232.
- [28] Lee YR, Yamazaki M, Mitsui S, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) activator expressed in hair follicles is involved in in vitro HGF-dependent hair follicle elongation [J]. *J Dermatol Sci*, 2001, 25(2): 156—163.
- [29] Imokawa G, Yada Y, Morisaki N, et al. Biological characterization of human fibroblast-derived mitogenic factors for human melanocytes [J]. *Biochem J*, 1998, 330: 1235—1239.
- [30] Takami Y, Yamamoto I, Tsubouchi H, et al. Modulation of hepatocyte growth factor induction in human skin fibroblasts by retinoic acid [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1743:49—56.
- [31] Gohda E, Kuromitsu K, Matsunaga T, et al. Short communication synergism between interferon- γ and cAMP in induction of hepatocyte growth factor in human skin fibroblast [J]. *Cytokine*, 2000, 12(6):780—785.
- [32] Vincent KM, Huang L, Burd A. Biostimulation of dermal fibroblast by sublethal Q-switched Nd:YAG 532nm laser: Collagen remodeling and pigmentation [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2005, 81:1—8.
- [33] Nayeria F, Olsson H, Peterson C. Hepatocyte growth factor; expression, concentration and biological activity in chronic leg ulcers [J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 37:75—85.
- [34] Tanimura S, Chatani Y, Hoshino I, et al. Activation of the 41/43 kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway is required for hepatocyte growth factor-induced cell scattering [J]. *Oncogene*, 1998, 17(1): 57—65.
- [35] Westermarck J, Seth A, Kahari VM. Differential regulation of interstitial collagenase (MMP-1) gene expression by ETS transcription factors [J]. *Oncogene*, 1997, 14(22): 2651—2660.
- [36] Jinnin M, Ihn H, Mimura Y, et al. Matrix metalloproteinase-1 up-regulation by hepatocyte growth factor in human dermal fibroblasts via ERK signaling pathway involves Ets1 and Fli1 [J]. *Nucleic Acids Research*, 2005, 33(11):3540—3549.
- [37] Gastman BR, Futrell JW, Manders EK, et al. Apoptosis and plastic surgery [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 111 (4):1481—1496.
- [38] Liu ZX, Yu CF, Nickel C, et al. Hepatocyte growth factor induces ERK-dependent paxillin phosphorylation and regulates paxillin-focal adhesion kinase association [J]. *J Bio Chem*, 2002, 277(12):10452—10458.
- [39] Nakagami H, Morishita R, Yamamoto K, et al. Mitogenic and antiapoptotic actions of hepatocyte growth factor through ERK, STAT3, and AKT in endothelial cells [J]. *Hypertension*, 2001, 37:581—586.
- [40] Zeigler ME, Chi Y, Schmidt T, et al. Role of ERK and JNK pathways in regulating cell motility and matrix metalloproteinase 9 Production in growth factor-stimulated human epidermal keratinocytes [J]. *J Cell Physiol*, 1999, 180(2):271—284.