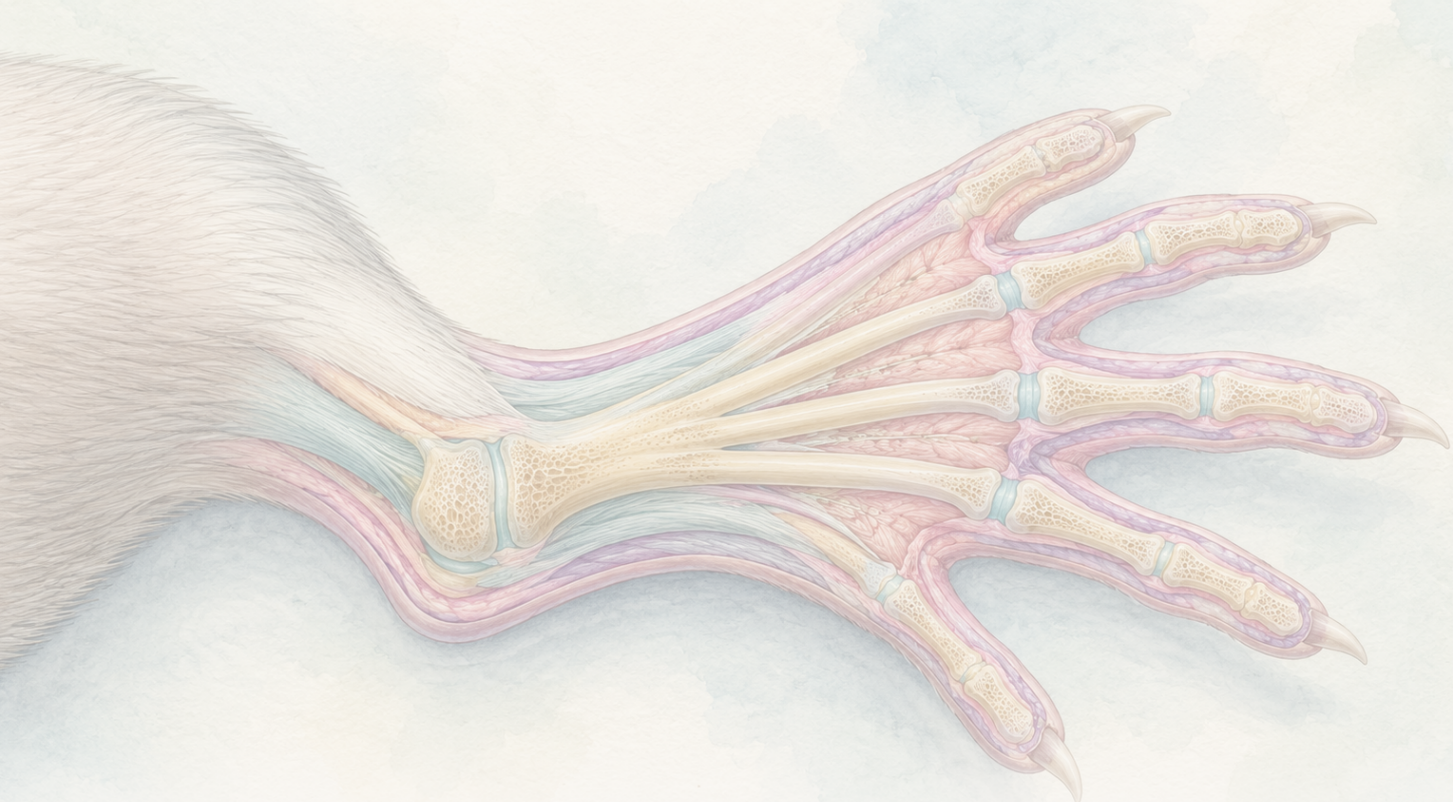




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

在小鼠中，两步生长因子处理使截肢的趾骨再生，但并不完美

在小鼠趾截肢通常以疤痕愈合的部位，先植入 *FGF2* 再植入 *BMP2*，引发了芽基并再生出丢失的趾骨和一个小型关节——与原件相似但并非完全相同，远非整个肢体。这表明在哺乳动物通常失败的地方，再生的细胞和信号仍可能存在：一个在小鼠中的概念验证，而非人类疗法。

Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Digit regeneration in mice is stimulated by sequential treatment with FGF2 and BMP2*, Ling Yu et al.; Ken Muneoka (corresponding author), Nature Communications 17, 5346 (2026) · DOI: 10.1038/s41467-026-72066-8

亚里士多德的问题，问在一只小鼠的脚趾上

为什么蝾螈能够让被截断的整条腿重新长出来——骨骼、肌肉、神经、皮肤，无一缺少——而小鼠，或者人，只会把残端简单愈合，然后停止生长？这个问题由来已久：论文指出，它可以追溯到两千多年前的亚里士多德。能够做到这一点的动物，会从小团称为芽基（blastema）的未特化细胞中长回缺失部分；这团细胞聚集在伤口处，重建失去的组织。大多数哺乳动物根本不会形成芽基，而是用瘢痕封闭伤口。

因此，一篇题为“小鼠的趾再生”的论文，正好切入生物学最古老的开放问题之一——近来，它也成了大量喧嚣的中心。问问互联网怎么说，你会被告知人类马上就能重新长出失去的手指和肢体。论文实际说的是一件更狭窄、更奇特，也更有意思的事：在小鼠中，对于一种通常会以瘢痕愈合的趾截断，按正确顺序输送两种生长因子——先是 FGF2，再是 BMP2——能够诱导残端重建失去的骨骼。不是整条肢体，不是在人类身上，也并不完美。但一个哺乳动物通常会以纤维化方式封闭的伤口，就这样被转变成了会发生再生的伤口；这才是值得理解的结果。

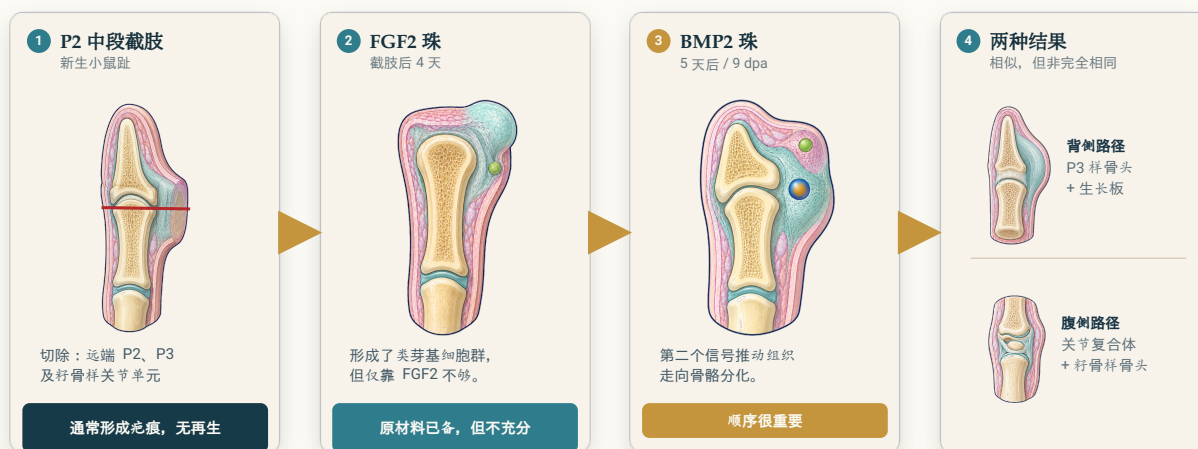
作者做了什么

小鼠的趾，是哺乳动物少数能够再生某些组织的部位之一。在趾尖最末端截断，趾还能长回来；截得更低一些——穿过趾的第二块骨骼，即 P2 趾骨——就不会再生。残端被瘢痕组织封闭，生长随即停止。作者有意采用了这种不会再生的 P2 截断模型，并在新生小鼠中进行实验：这是一种哺乳动物可靠地无法再生的伤口。

他们按顺序对伤口施加了两种信号蛋白。截断几天后，等伤口闭合，他们植入一颗释放 FGF2（成纤维细胞生长因子）的微珠。五天后，他们又植入第二颗释放 BMP2（骨形态发生蛋白）的微珠。随后，他们用微型 CT 扫描和组织染色跟踪这些趾数周；还将伤口细胞逐个测序，并用遗传标记追踪单个伤口细胞最终的去向。

两种信号，两条路径

FGF2 催生类芽基组织；BMP2 推动再生，但并不完美



dpa = 截肢后天数；P3 样和籽骨样结构与原件相似，非精确复制
光镜解剖图示意性；可编辑的 SVG 图承载主张、时序和边界。

两种信号，两条轨道：FGF2 使芽基样组织增多；BMP2 推动再生，但重建出的趾与原先相似而非完全相同。

Original hybrid diagram —The Clean Paper CC BY 4.0

他们发现了什么

单独使用 **FGF2**，构建出了原材料，却很少得到最终结果。它促使伤口积累一团不断分裂的细胞，形态类似于芽基——也就是蝾螈等动物进行真正再生时所依靠的细胞群——并开启了芽基会使用的基因。但单独使用 FGF2 时，过程大多止步于此：约 70% 的处理趾没有长出新骨，只有约 30% 形成了一块位置偏离的骨骼。

FGF2 之后再使用 BMP2，完成了这项工作——但并不完美。在放置 FGF2 微珠五天后再放置 BMP2 微珠，每个处理过的趾都长出了新骨。大多数趾重新长出了缺失的远端趾骨（P3），形成可辨认的骨骼，其基部还有一块生长板——趾骨在发育过程中使用的正是这种结构；许多趾还再生出一个小关节：一块籽骨样骨，以及一条重新连接到残端的肌腱和韧带。仔细测量后发现，再生部分与原有部分相似，但并不相同；残端骨骼虽然继续生长，却始终没有达到正常大小。作者将这一结果称为“完整但不完美的趾”——说它完整，是因为每个被截断的结构都有某种对应物；说它不完美，是因为没有任何一个结构是精确复制品。

伤口细胞确实被重新编程了。单细胞测序显示，FGF2 在一天内重塑了伤口中的成纤维细胞，开启了与回到更接近胚胎的发育状态相关的基因（*Hmga1*、*Hmga2*）。随后，遗传标记显示，普通的残端细胞被重新指定了命运——它们被引导去构建趾上比其起始位置更远端的结构——并参与再生趾骨以及新关节的滑膜和结缔组织形成（那块小小的籽骨样骨主要由其他细胞形成）。

这可能意味着什么

作者提出了两种解读，表述都很谨慎。

第一：哺乳动物在这里无法再生，**不是**因为缺少正确的细胞。伤口处存在能够再生的细胞；缺少的是启动这些细胞的信号。按正确顺序提供 FGF 和 BMP 信号，一个原本会形成瘢痕的伤口就会转而发生再生。用作者的话说，这种信号对于在一个通常通过纤维化愈合的伤口处触发再生结果而言是充分的。

第二：这种诱导的再生沿着两条轨道运行——一条是**依赖芽基**的轨道，它通过重新运行趾骨的胚胎发育过程来重建趾骨（因此会形成长板）；另一条是**不依赖芽基**的轨道，它重建关节复合体。两条轨道合在一起，大致能够替代截断所移除的结构。

这项研究没有证明什么

- 研究对象是**小鼠**——是新生小鼠的趾，而且所选模型正是因为它通常无法再生。这里没有在美国人身上进行任何实验。
- 这是**趾骨**，不是肢体。截断移除了一个相当于手指的结构末端（远端 P2、P3 和一块小籽骨）；结果只是这些小部分重新生长。论文中没有“重新长出肢体”。
- 结果**并不完美**。再生骨骼与原有骨骼相似但不完全相同，残端骨骼始终无法恢复到完整大小，而单独使用 FGF2 大多数时候会失败。
- 这是**依次使用两颗生长因子微珠**——不是药物、血清、乳膏或单次治疗。时序很重要：先用 FGF2，五天后再用 BMP2。
- 研究没有显示这对成年或大型哺乳动物有效，也没有显示它是安全的。这些实验是在严格控制条件下的新生小鼠身上进行的。

证据有多强？

在其自身的研究范围内，核心结果是可靠的。每一个接受 FGF2→BMP2 处理的趾都长出了新骨，而对照趾没有；五种彼此独立的证据——三维骨骼成像、组织染色、形状统计、单细胞测序和细胞谱系追踪——都指向同一个结论。

诚实地说，限制在于适用范围，而不是结果是否稳固。反应存在差异，也并不完美；研究对象是新生小鼠；而“充分”这个有力的词，适用于这个模型伤口，而不是人类。论文证明的是：在小鼠趾中，通过提供正确的信号，可以克服哺乳动物的再生失败。它没有证明通往人类肢体——甚至人类手指——再生的路径。

为什么这很重要

很长时间以来，开放问题一直是：哺乳动物是缺少再生所需的细胞，还是只是无法使用这些细胞。这项工作明确支持第二种解释：有能力再生的细胞就位于伤口处，而正确的信号以正确的顺序到来，就能唤醒它们。这确实是一个令人希望的想法——但也是一个缓慢的想法。要把“在新生小鼠趾中足够有效”变成一个人能够察觉的结果，还有很长的路要走；论文也没有假装情况并非如此。这里的价值在于原理验证，而不是承诺。

简明总结

在新生小鼠中，穿过第二块趾骨（P2）的截断通常会形成瘢痕并停止再生。植入一颗 FGF2 微珠，然后在五天后植入一颗 BMP2 微珠，改变了这一结果：FGF2 使一团由分裂细胞组成的芽基样组织增大，BMP2 促使其分化，于是趾重新长出了缺失的趾骨——还带有发育性的生长板——并且通常还长出一个小关节、肌腱、韧带和籽骨。再生部分与原有部分相似但不完全相同，结果也并不完美。细胞追踪显示，普通的伤口细胞被重新编程并重新指定命运，用来构建缺失的结构。核心结论是：在这里，哺乳动物再生失败是因为缺少信号，而不是缺少细胞；FGF + BMP 信号足以在这一模型中克服这种失败。这是小鼠中的原理验证——不是人类疗法，也不是“重新长出肢体”。

不吹不黑核查

论文显示的内容：在新生小鼠中，对一个通常不会再生的 P2 趾截断依次进行 FGF2→BMP2 处理，会诱导被截断的远端趾骨重新生长（经由会形成生长板的芽基），并且通常还会诱导相关关节复合体再生（籽骨样骨、肌腱、韧带）。五条证据链——微型 CT、组织学、形状形态测量、单细胞测序和谱系追踪——支持这一结果。诱导形成的结构与原有结构相似但不完全相同。

合理但尚未证明的内容：单独使用 FGF2，在不同的时序或剂量下，可能完成再生；被重新指定命运的细胞所遵循的确切发育程序。

研究没有显示的内容：在人类身上，或在成年及大型哺乳动物身上发生任何类似结果；整条肢体或整根手指再生；药物、血清或单步治疗；安全性；结果完美或能够稳定地完整再生。

主要局限：新生小鼠；趾骨模型而非肢体；反应不完美且存在差异（单独使用 FGF2 大多失败）；“充分”仅适用于这一模型伤口，而非人类；没有人类或成年哺乳动物数据。

普通读者应有多大信心？对于这一小鼠模型而言，可以高度确信 FGF2→BMP2 确实诱导了部分趾再生，也可以高度确信有能力再生的细胞原本就存在，只是没有收到信号。可以高度确信这不是人类肢体再生，也不是一种疗法。至于这一原理能够转化到多远，信心应为低到中等。合适的态度是：这是一项关于哺乳动物为何无法再生的真实、漂亮的原理验证——距离标题所暗示的内容还很遥远。

来源

Nature Communications 17, 5346 (2026), open access
<https://doi.org/10.1038/s41467-026-72066-8>