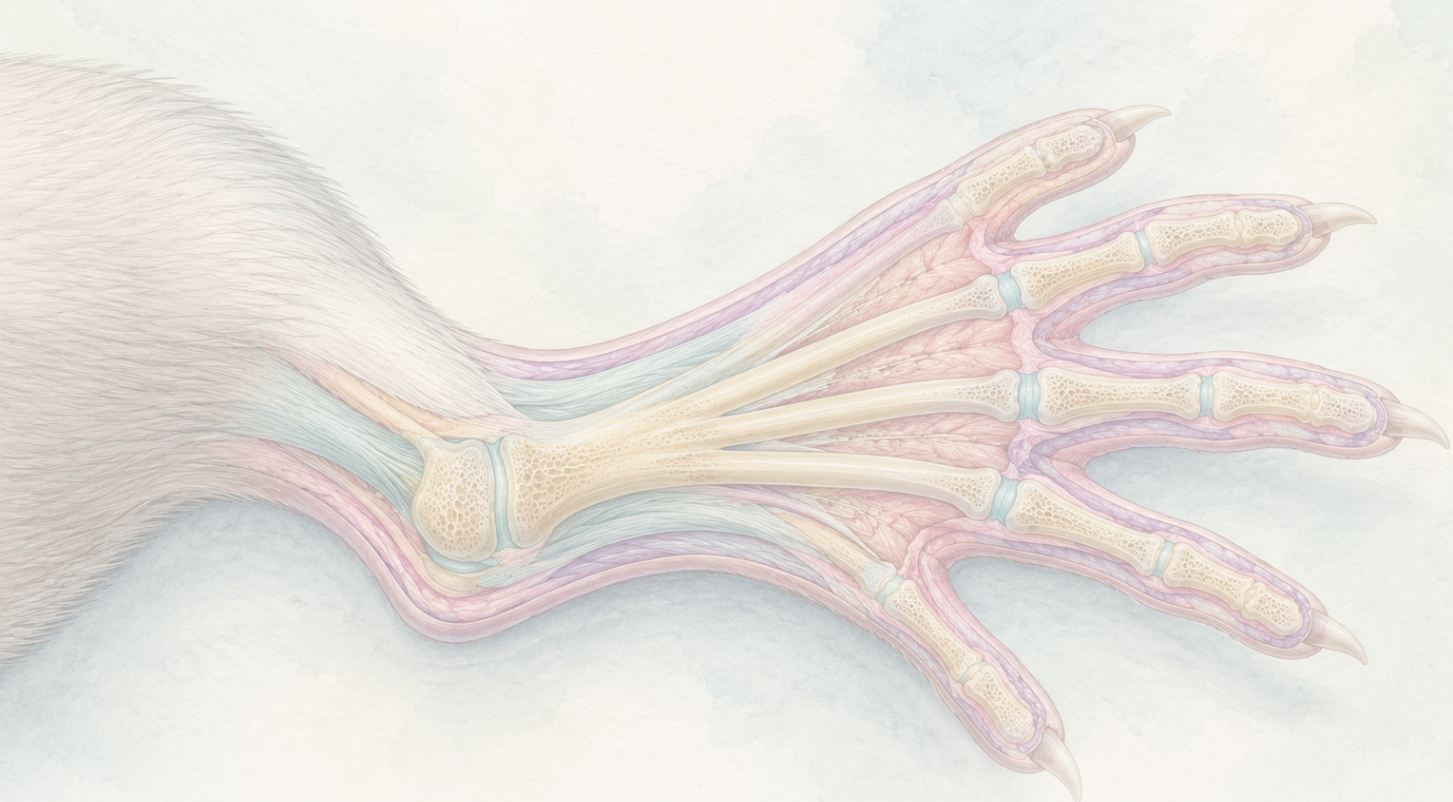




The CLEAN PAPER

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
· 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，对一只老鼠的脚趾提出

为什么蝾螈能重新长出整个被截断的腿——骨骼、肌肉、神经、皮肤，全部——而老鼠或人类只能在残端上愈合并停止？这个问题很古老：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，从一小团称为芽基（blastema）的未分化细胞中重新长出缺失的部分，这团细胞聚集在伤口处并重建失去的东西。哺乳动物大多从未形成芽基。我们用疤痕封闭伤口。

所以一篇题为“小鼠趾再生”的论文恰好落在生物学中最古老的未解问题之一之上——而且最近，落在了一片喧嚣之中。问问互联网这篇文章说了什么，你会被告知人类即将重新长出失去的手指和肢体。它说的其实是更狭窄、更奇怪、也更有趣的事情：在**小鼠**中，在通常以疤痕愈合的趾截断处，两种生长因子以正确的顺序递送——先 **FGF2**，再 **BMP2**——诱导残端重新长出它失去的骨骼。不是整个肢体。不是在人身上。也不是完美的。但哺乳动物通常以纤维化闭合的伤口被诱导再生了，而这正是值得理解的结果。

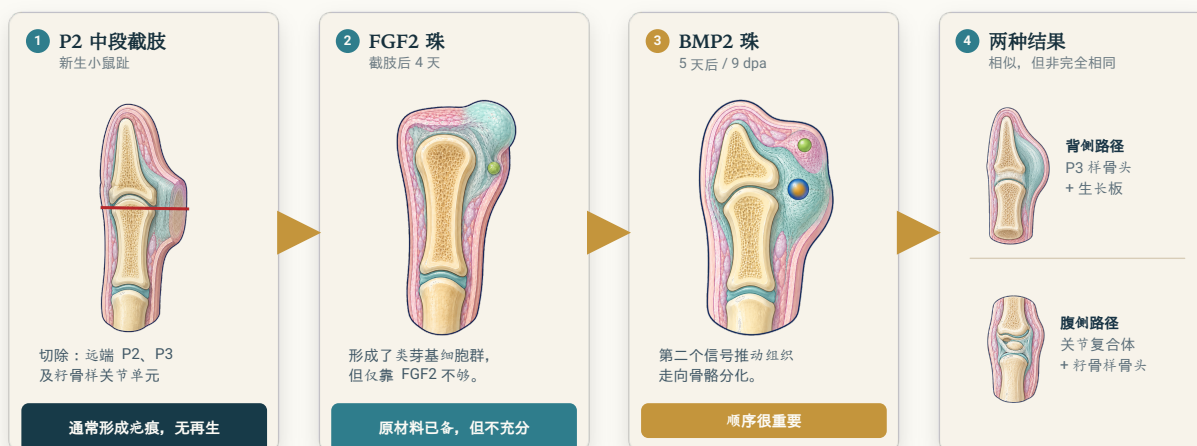
作者做了什么

小鼠趾是哺乳动物少数几个能实现任何再生的地方之一。在趾的最末端截断，它会重新长出来；在更低处截断——穿过趾的第二骨（P2 指骨）——则不会。残端以疤痕组织愈合，然后停止。这种不进行再生的 P2 截断，在新生小鼠中，正是作者有意使用的模型：一处哺乳动物可靠地失败于再生的伤口。

他们向其中施加了两种信号蛋白，一个接一个。截断几天后，一旦伤口闭合，他们植入一颗微小的珠子，释放 **FGF2**（一种成纤维细胞生长因子）。五天后，他们植入第二颗珠子，释放 **BMP2**（一种骨形态发生蛋白）。然后他们用显微 CT 扫描和组织染色跟踪这些趾数周，对伤口细胞进行单细胞测序，并使用遗传标记追踪单个伤口细胞的最终去向。

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
光栅解剖图示意性；可编辑的 SVG 层承载主张、时序和边界。

两种信号，两条路径：FGF2 提升芽基样组织；BMP2 推动再生，但重建的趾相似而非相同。

Original hybrid diagram —The Clean Paper CC BY 4.0

他们发现了什么

仅用 FGF2 建造了原材料，但很少建成结果。它推动伤口积累一团类似于芽基的分裂细胞——芽基是在蝾螈等动物中驱动真正再生的细胞团——并开启了芽基所使用的基因。但单靠它自己，大多在此处停止：约 70% 的处理趾未长出任何新骨，只有约 30% 形成了一根位置不当的骨头。

先 FGF2 再 BMP2 完成了工作——但不完美。当 BMP2 珠子跟随 FGF2 珠子之后，每一根处理趾都长出了新骨。大多数重新长出了失去的远端指骨（P3），呈一根带有生长板的可辨识骨骼——这与趾骨在发育过程中使用的结构相同——并且许多还再生了一个小关节：一块类似籽骨的骨骼，加上一根肌腱和一条韧带重新连接到残端。仔细测量后，再生出的部分与原始部分相似但不完全相同，残端骨虽有生长，但从未达到其正常尺寸。作者将结果称为“完整但不完美的趾”——完整在于每个被截断的结构都有某种对应物，不完美在于没有一个是精确的复制。

伤口细胞被真正地重编程了。单细胞测序显示，FGF2 在一天内重塑了伤口的成纤维细胞，开启了与返回更胚胎化、发育性状态相关的基因（*Hmga1*、*Hmga2*）。遗传标记随后显示，普通的残端细胞被重新指定——被重定向到构建属于趾更远端部分的结构，而不是它们最初所在的位置——既贡献于再生出的指骨，也贡献于新关节的滑膜和结缔组织（小籽骨样骨骼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，均以保守方式陈述。

第一：哺乳动物在此处再生失败的原因**不是**缺乏正确的细胞。能够再生的细胞存在于伤口处；缺失的是将它们开启的信号。以正确的顺序提供 FGF 和 BMP 信号，一个本将以疤痕愈合的伤口转而再生。用作者的话来说，这一信号传递足以在一个通常通过纤维化愈合的伤口处触发再生性结果。

第二：诱导出的再生在两条路径上运行——一条是**依赖芽基**的路径，通过重新运行其胚胎发育来重建指骨（因此有生长板），另一条是**不依赖芽基**的路径，重建关节复合体。两者一起可以大致替换截断所移除的部分。

这篇论文没有证明什么

- 它是在**小鼠**中——新生小鼠趾，在一个被选择因为它通常无法再生的模型中。这里没有任何工作是在人身上进行的。
- 它是一根**趾骨**，不是一个肢体。截断移除了一个手指等效物的末端（远端 P2、P3 和一块小籽骨）；结果是这些小部分的重新长出。“重新长出肢体”不在这篇论文中。

- 它是**不完美的**。再生出的骨骼与原始骨骼相似但不相同，残端骨从未恢复到完整尺寸，而且单用 FGF2 大多数时候都失败。
- 它是**两颗生长因子珠子，按顺序使用**——不是一种药物、血清、乳霜，也不是单次治疗。时机很重要：先 FGF2，五天后 BMP2。
- 它**没有**表明这在成年或大型哺乳动物中有效，也没有表明它是安全的。这些是在严格受控实验中的新生小鼠。

证据有多强？

在其自身的范围内，核心结果是坚实的。每根 FGF2→BMP2 处理的趾都长出了控制趾所没有的新骨，并且五条独立的证据线——3D 骨成像、组织染色、形状统计、单细胞测序和细胞谱系追踪——指向了同一个方向。

诚实的局限在于范围，而非可靠性。反应是可变的且不完美的；它是在新生小鼠中进行的；而强有力的词“足以”适用于这一模型伤口，而非人类。该论文证明，通过在小鼠趾中提供正确信号，可以克服哺乳动物的再生失败。它并未证明一条通向人类肢体——甚至人类手指——再生的途径。

为什么重要

长期以来，未解的问题是哺乳动物是否缺乏再生所需的细胞，还是仅仅未能使用它们。这项工作是对第二种观点的具体投票：有能力的细胞就在伤口处，而正确的信号，以正确的顺序，可以唤醒它们。这是一个真正有希望的想法——也是一个缓慢的想法。将“在新生小鼠趾中足够”变成任何能让人类注意到的结果，是一条漫长的道路，而这篇论文并未假装不是这样。这里的价值是原理证明，而非承诺。

清洁摘要

在新生小鼠中，穿过第二趾骨（P2）的截断通常以疤痕愈合且不再生长。植入一颗 FGF2 珠子，然后五天后植入一颗 BMP2 珠子改变了这一点：FGF2 培养出一团类似芽基的分裂细胞，BMP2 使其分化，趾便重新长出了它失去的指骨——带有发育性生长板——并且还常常包括一个小关节、肌腱、韧带和籽骨。再生出的部分与原始部分相似但不相同，并且结果是不完美的。细胞追踪显示，普通的伤口细胞被重编程并重新指定，以构建缺失的结构。要点是：在这里，哺乳动物再生失败是一个缺失信号的问题，而非缺失细胞的问题，而 FGF + BMP 信号在此模型中足以克服它。这是在小鼠中的一个原理证明——不是一种人类疗法，也不是“重新长出肢体”。

No-BS 检查

论文所展示的：在新生小鼠中，对通常不再生的 P2 趾截断进行先 FGF2 后 BMP2 的序贯处理，诱导了被截断的远端指骨的重新长出（通过一个形成生长板的芽基），并且常常还有一个相关的关节复合体（籽骨样骨骼、肌腱、韧带）。五条证据线——显微 CT、组织学、形状形态计量学、单细胞测序和谱系追踪——支持它。诱导出的结构与原始结构相似但不相同。

合理但未经证实的：单用 FGF2，通过不同的时机或剂量，可能完成再生；重指定细胞所遵循的精确发育程序。

它没有展示的：在人类中或在成年或大型哺乳动物中的任何结果；全肢体或全手指的重新长出；一种药物、血清或单步治疗；安全性；结果是完美的或可靠完整的。

主要局限：新生小鼠；趾骨模型而非肢体；不完美、可变的反应（单用 FGF2 大多失败）；“足以”适用于这一模型伤口，而非人类；无人类或成年哺乳动物数据。

普通读者应该抱有多大信心？ 高度信心——在此小鼠模型中，FGF2→BMP2 真正诱导了部分趾再生，并且有能力的细胞存在但只是未被信号激活。高度信心——这**不是**人类肢体再生，也**不**是一种疗法。低至中等信心——该原理可以转化到多大程度。恰当的立场：一个真实、优雅的关于哺乳动物为何再生失败的原理证明——距离标题还有很长的路。

来源

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