

# Research Progress of Fibroblast Growth Factor Receptors in Glycolipid Metabolism Diseases

Shiman Jin Guomin Zhang\* Nieping Wang

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde City, Hebei Province, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Fibroblast growth factor receptors (FGFRs) are high-affinity tyrosine kinase receptors (RTK), which bind to fibroblast growth factors (FGFs) ligands for signaling, and participate in key processes such as embryonic development, cell proliferation and migration, angiogenesis, and wound healing. Disorders of glucose and lipid metabolism, including diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver, hypertension, cardiovascular diseases, hyperuricemia, etc. With the aging of China's population and the change of people's lifestyle, the prevalence of metabolic diseases is increasing year by year. In recent years, studies have found that FGFRs plays an important role in the regulation of glucose and lipid metabolism disorders. This paper reviews the research progress of FGFRs in related metabolic diseases.

## Keywords

fibroblast growth factor receptor; disorders of glycolipid metabolism; nonalcoholic fatty liver disease

# 成纤维细胞生长因子受体在糖脂代谢性疾病中的研究进展

金诗曼 张国民\* 王聂平

河北省承德市承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

成纤维细胞生长因子受体 (Fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 是一种高亲和力酪氨酸激酶受体 (Tyrosine kinase receptor, RTK), 它与成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factors, FGFs) 配体相结合进行信号传导, 参与机体的胚胎发育、细胞增殖和迁移、血管生成、伤口愈合等关键过程。糖脂代谢性疾病, 包括糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝病、心血管疾病等。随着中国人口老龄化及人民生活方式的改变, 糖脂代谢性疾病的患病率逐年上升。近年来研究发现FGFRs在糖脂代谢紊乱的调节中发挥着重要作用。论文就FGFRs及其在主要糖脂代谢性疾病中的研究进展进行了介绍。

## 关键词

成纤维细胞生长因子受体; 糖脂代谢性疾病; 非酒精性脂肪性肝病

## 1 成纤维细胞生长因子受体

### 1.1 成纤维生长因子受体家族

FGFR 家族包括四个酪氨酸激酶受体 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 和 FGFR4), 和一个没有细胞内结构域的截断 FGFR (FGFRL1)。研究表明<sup>[1]</sup>FGFR1-4 在哺乳动物体内广泛表达, 它们由含有配体结合位点的细胞外结构域 (D1-D3)、单程跨膜螺旋结构域和含有酪氨酸激酶活性的细胞内结构域组成。在 FGFRs D1 和 D2 之间的接头中存在富含丝氨酸的序列, 称为酸盒, 对受体有抑制作用。D3 片

段则决定 FGFR 家族与配体结合的特异性, FGFR1-3 D3 结构域后半部分可以通过替代剪接产生具有不同结合特异性的 b (FGFR1b-3b) 和 c (FGFR1c-3c) 亚型, b 亚型通常在上皮组织中表达, c 亚型通常在间充质组织中表达。FGFR4 的 D3 结构域不存在这个功能<sup>[2-3]</sup>。

### 1.2 FGFR 的配体

成纤维细胞生长因子 (FGFs) 是 FGFRs 的配体, 通过自分泌、旁分泌或内分泌方式来发挥其效应<sup>[4]</sup>。哺乳动物体内拥有 22 个亚科, 分别是 FGF1/2, FGF3/7/10/22、FGF4/5/6、FGF8/17/18、FGF9/16/20、FGF11/12/13/14、FGF15/19/21/23 (FGF15 是人类 FGF19 的小鼠直系同源物)。其中 FGF19 及 FGF11 亚科被认为是内分泌细胞因子, 其余为旁分泌或自分泌细胞因子。目前认为旁分泌及自分泌 FGFs 须与硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (Heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 结合来激活 FGFRs, 而内分泌 FGFs 需要 Klotho (一种单程跨膜蛋白) 作为靶细胞上的共受体, 来有效结合 FGFRs, 是因为其肝素结合区域的拓扑差异 (对 HSPG 的亲合力降低)<sup>[5,6]</sup>。

【基金项目】河北省医学科学研究计划项目 (项目编号: 20240001-20240278)。

【作者简介】金诗曼 (1998-), 女, 中国河北邯郸人, 在读硕士, 从事感染性疾病——肝病研究。

【通讯作者】张国民 (1976-), 男, 中国河北承德人, 从事感染性疾病研究。

### 1.3 FGFRs 的信号传导

FGFs 与 FGFRs 结合并诱导 FGFRs 二聚化,使 FGFRs 细胞内酪氨酸激酶结构域转磷酸化,随后激活激酶,激活的激酶再激活细胞底物来启动下游信号通路<sup>[7]</sup>。FGFRs 的两个主要细胞底物是磷脂酶 C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) 和 FGFR 底物 2 $\alpha$  (FRS2 $\alpha$ )。PLC $\gamma$  被激活后催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸为二酰基甘油和肌醇-1,4,5-三磷酸(IP3),进而导致 PKC(蛋白激酶 C)的激活和细胞内储存的 Ca<sup>2+</sup> 释放。活化的 FRS2 $\alpha$  通过 Ras-MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)或 PI3K-AKT(磷脂酰肌醇 3-激酶)途径来启动下游信号传导,Ras 的下游信号继续激活并调节几种 MAP 激酶<sup>[8]</sup>。以重新编程细胞转录,最终决定细胞命运。

在 FGF 家族成员中,内分泌亚科 FGF15/19、FGF21 和 FGF23,与 FGFRs 结合的信号传导主要调节胆汁酸(Bile acids,BA)、脂肪酸、葡萄糖、维生素和矿物质代谢。

## 2 FGFRs 在糖脂代谢性疾病中的研究进展

近年来研究发现,FGFRs 在机体糖脂代谢中发挥重要作用,下面分别阐述 FGFRs 在几种常见糖脂代谢性疾病中的国内外研究进展。

### 2.1 FGFRs 在糖尿病中的研究

#### 2.1.1 FGFRs 在糖尿病中的研究

糖尿病是一组多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,表现为碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢紊乱,长期的代谢紊乱可引起多系统损害,导致组织器官发生慢性进行性病变。目前已有多项研究表明,FGFRs 在糖尿病中发挥重要作用。Ying L 等人<sup>[9]</sup>向糖尿病小鼠腹腔注射多个同源 FGFR1c 配体,并测试其抗高糖活性,结果发现均可以使 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖正常化,并发现 FGF4 通过触发 FGFR1 下游的 Ca<sup>2+</sup>/CaMKK2 信号来激活 AMPK $\alpha$  来维持葡萄糖稳态。这与 Sancar G 等人<sup>[10]</sup>所观察到的 FGFR 信号传导可以改善胰岛素抵抗小鼠的葡萄糖稳态的结果一致。上述研究均显示了 FGFRs 在维持葡萄糖稳态中的有益作用。

#### 2.1.2 FGFRs 在糖尿病相关心脏损害中的研究

长期血糖控制不佳的糖尿病患者常常并发糖尿病相关心脏损害,目前相关机制仍不十分清楚。已有研究发现<sup>[11]</sup> FGF21 可能会通过减少炎症和纤维化相关因素的表达来改善糖尿病并发的心脏重塑,而这种作用需要 FGFR 的激活。在 Pan JA 等人<sup>[12]</sup>在糖尿病小鼠模型和体外细胞模型中观察到抑制 FGF21/FGFR/PPAR $\gamma$  途径,会引起 WAT 褐变减少,从而导致心房纤维化。但 Yanucil C 等人<sup>[13]</sup>发现在血清 FGF21 水平升高的 2 型糖尿病小鼠中,FGFR4 的激活诱导心脏向心性肥大,对 FGFR4 进行阻断,心脏肥大减轻。这些研究结果表明,不同 FGFR 受体与同源配体结合在糖尿病合并心脏损害小鼠中发挥了不同的作用,然而相关的机制仍需大量临床试验来进一步研究。

#### 2.1.3 FGFRs 在糖尿病相关肾脏损害中的研究

糖尿病肾病是糖尿病主要的慢性微血管病变并发症,

其主要病理机制包括氧化应激、炎症和纤维化<sup>[14]</sup>。已有研究发现 FGFRs 在糖尿病相关肾脏损害中发挥了重要作用。Cheng MF 等人<sup>[15]</sup>在糖尿病大鼠的肾脏中观察到间质纤维化和 FGFR 表达降低;减少氧化应激有助于 FGFR 表达的恢复和 1 型糖尿病大鼠肾纤维化的改善。这与 Zhou X 等人<sup>[16]</sup>提到的 FGF21/FGFR1/ $\beta$ -klotho 通路可以改善肾脏损伤和纤维化一致。血清 FGF23 的升高已被证实与心血管疾病、慢性肾脏疾病进展、慢性炎症等相关,且通过激活 FGFR4 来介导肾脏炎症及纤维化等病变<sup>[17]</sup>。然而 Taylor A 等人<sup>[18]</sup>的研究验证了 FGFR4 的激活与慢性肾脏病的进展无关,导致肾脏损伤进展的因素是高磷血症、 $\alpha$ -Klotho 的缺失。因此,虽然 FGFRs 在慢性肾脏病中的表达会受到调控,但其是否直接导致疾病进展目前仍无定论。

### 2.2 FGFRs 在肥胖 (Obesity) 中的研究

肥胖是指机体的组织和器官中脂肪堆积过多,出现与肥胖相关的代谢紊乱,是一种与胰岛素抵抗、血脂异常密切相关的代谢性疾病。近年来的研究发现,肥胖患者血清或组织中的 FGFR 表达下调。在 Jeon JY<sup>[19]</sup>等人的糖尿病患者、饮食诱导的肥胖小鼠和体外试验中,均观察到 FGF21 的升高,p-FGFR(磷酸化的成纤维生长因子受体)表达的降低。王文茜等人<sup>[20]</sup>在高脂饮食诱导的肥胖小鼠血浆中检测到 FGF21 表达的升高,并且高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织、肝脏组织和骨骼肌组织中 FGFR、 $\beta$ -Klotho mRNA 相对表达量显著低于正常饮食组。这些研究提示 FGFRs 可能与肥胖发病机制有关,当然具体机制有待进一步探讨。

### 2.3 FGFRs 在非酒精性脂肪性肝病中的研究

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗、肝脏脂质累积、氧化应激、炎症失衡等因素密切相关的代谢应激性肝损伤<sup>[21]</sup>。与肥胖、2 型糖尿病等疾病密切相关<sup>[22]</sup>,是目前最常见的慢性肝脏疾病之一。目前已有多项研究表明,FGFR4 在脂质代谢中发挥着保护性作用。Zhou X 等人<sup>[16]</sup>在肝脏中观察到 FGF21/FGFR/ $\beta$ -Klotho 通路可以调节碳水化合物和脂肪酸代谢,并促进 WAT 褐变来改善肝脂肪变性和纤维化。Huang X 等人<sup>[23]</sup>在正常饮食的 FGFR4 缺失小鼠中观察到代谢综合征的特征,包括白色脂肪组织质量增加、高脂血症、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗。Song L 等人<sup>[24]</sup>发现在高脂饮食所致肝脂肪变性和肝损伤小鼠中,肝 FGF4 的缺失可加重肝脂肪变性、炎症和肝损伤;予以重组 FGF4 治疗后,肝脂肪变性,炎症,肝损伤及纤维化标志物均减轻,而 FGF4 的这种有益作用主要通过激活肝脏 FGFR4 介导,通过其下游的 Ca<sup>2+</sup>/CaMKK2 激活 AMPK-半胱天冬酶 6 信号轴,以此减轻非酒精性脂肪肝的肝细胞凋亡和肝损伤。

但 FGFR 不总是有积极作用。Huang X<sup>[23]</sup>等人发现虽然 FGFR4 维持全身葡萄糖稳态并防止正常饮食条件下白脂肪组织中的血浆高脂血症和脂肪堆积,但它却是慢性高脂饮食负荷导致的脂质和脂肪肝的肝脏积累的基础。在 Zhang F 等人<sup>[25]</sup>的研究中,FGF19 与 FGFR1c 结合时,可以诱导

脂肪分解; FGF19 与 FGFR4 结合却可以诱导脂肪生成并抑制肝脏合成脂肪酸。目前而言, FGFR 与 NAFLD 的相关性仍无定论, 仍需要更多的相关临床研究加以证实。

## 2.4 FGFRs 在冠状动脉粥样硬化 (AS) 中的研究

AS 发病机制主要包括脂质浸润、血管内皮损伤 - 反应、血小板聚集和血栓形成, 该病与糖尿病、高脂血症、高血压等疾病密切相关。Qi M 等人<sup>[26]</sup>在动脉粥样硬化模型小鼠的主动脉内侧的 VSMC (血管平滑肌细胞) 检测到 FGF/FGFR 信号传导增强, 在动脉粥样硬化患者的冠脉内侧同样检测到 FGF/FGFR 信号传导增强。Mao Y 等人<sup>[27]</sup>在高胆固醇饮食诱导腹主动脉斑块形成的兔子中发现 FGF2 与 FGFR1 表达增加, 并与腹主动脉内斑块定量成正比。这些研究表明, 保护性内皮 FGFR 信号传导与动脉粥样硬化的进展之间存在关联。

## 3 结语

在过去几十年里, 我们对 FGF/FGFR 信号轴的认识有了很大进步, 该信号轴不仅在胚胎发育、血管生成、骨骼发育、炎症等方面具有重要作用, 同时还与其他信号通路广泛相互作用。FGFR 被发现在糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化等糖脂代谢性疾病中均具有潜在的治疗靶点, 而研究主要集中在 FGFR1 和 FGFR4, 对 FGFR2、FGFR3 的研究较少。现有研究对 FGFR 的作用机制依然不明确, 需进一步深入的机制研究及开展更多的大规模多中心的临床试验, 来了解 FGFR 参与糖脂代谢的深层机制, 积极开发治疗肥胖、高血糖和血脂异常的药物, 更好地为临床糖脂代谢性疾病提供安全、有效的诊断及治疗思路。

## 参考文献

- Itoh N, Ornitz D M. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family [J]. *Dev Dyn*, 2008,237(1):18-27.
- Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2020,5(1):181.
- Mohammadi M, Olsen S K, Ibrahimi O A. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2005,16(2):107-137.
- Itoh N, Ornitz D M. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease [J]. *J Biochem*, 2011,149(2):121-130.
- Faul C. Cardiac actions of fibroblast growth factor 23 [J]. *Bone*, 2017(100):69-79.
- Li X. The FGF metabolic axis [J]. *Front Med*, 2019,13(5):511-530.
- Chen L, Fu L, Sun J, et al. Structural basis for FGF hormone signalling [J]. *Nature*,2023,618(7966):862-870.
- Szybrowska P, Kostas M, Wesche J, et al. Negative Regulation of FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) Signaling [J]. *Cells*,2021,10(6).
- Dailey L, Ambrosetti D, Mansukhani A, et al. Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2005,16(2):233-247.
- Ying L, Wang L, Guo K, et al. Paracrine FGFs target skeletal muscle to exert potent anti-hyperglycemic effects [J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):7256.
- Grabner A, Schramm K, Silswal N, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible [J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):1993.
- Pan J A, Lin H, Yu J Y, et al. MiR-21-3p Inhibits Adipose Browning by Targeting FGFR1 and Aggravates Atrial Fibrosis in Diabetes [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:9987219.
- Yanucil C, Kentrup D, Li X, et al. FGF21-FGFR4 signaling in cardiac myocytes promotes concentric cardiac hypertrophy in mouse models of diabetes [J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):7326.
- Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021,2021:1497449.
- Cheng M F, Chen L J, Wang M C, et al. Decrease of FGF receptor (FGFR) and interstitial fibrosis in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Horm Metab Res*,2014,46(1):1-7.
- Zhou X, Zhang Y, Wang N. Regulation and Potential Biological Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Chronic Kidney Disease [J]. *Front Physiol*, 2021,12:764503.
- Smith E R, Holt S G, Hewitson T D. FGF23 activates injury-primed renal fibroblasts via FGFR4-dependent signalling and enhancement of TGF- $\beta$  autoinduction [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017(92):63-78.
- Taylor A, Yanucil C, Musgrove J, et al. FGFR4 does not contribute to progression of chronic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):14023.
- Jeon J Y, Choi S E, Ha E S, et al. Association between insulin resistance and impairment of FGF21 signal transduction in skeletal muscles [J]. *Endocrine*, 2016,53(1):97-106.
- 王文茜,开悦,刘虎,等.高脂饮食对小鼠不同组织中成纤维细胞生长因子21及其受体表达的影响[J].*新乡医学院学报*,2020,37(4):318-322.
- Chakravarthy M V, Neuschwander-Tetri B A. The metabolic basis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2020,3(4):e00112.
- Younossi Z M, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2019,71(4):793-801.
- Huang X, Yang C, Luo Y, et al. FGFR4 prevents hyperlipidemia and insulin resistance but underlies high-fat diet induced fatty liver [J]. *Diabetes*,2007,56(10):2501-2510.
- Song L, Wang L, Hou Y, et al. FGF4 protects the liver from nonalcoholic fatty liver disease by activating the AMP-activated protein kinase-Caspase 6 signal axis [J].*Hepatology*, 2022,76(4):1105-1120.
- Zhang F, Yu L, Lin X, et al. Minireview: Roles of Fibroblast Growth Factors 19 and 21 in Metabolic Regulation and Chronic Diseases [J]. *Mol Endocrinol*, 2015,29(10):1400-1413.
- Qi M, Xin S. FGF signaling contributes to atherosclerosis by enhancing the inflammatory response in vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(1):162-170.
- Mao Y, Liu X, Song Y, et al. VEGF-A/VEGFR-2 and FGF-2/FGFR-1 but not PDGF-BB/PDGFR- $\beta$  play important roles in promoting immature and inflammatory intraplaque angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2018,13(8):e0201395.