

综述



陈蕾, 医学博士, 南京医科大学附属苏州医院内分泌科主任, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师。江苏省卫生拔尖人才, 江苏省333工程第四期培养对象, 第二批姑苏卫生重点人才, 现任江苏省医学会内科学分会委员、江苏省预防学会肥胖预防与控制专业委员会副主委、江苏省免疫学会免疫与代谢专业委员会副主委、中西医结合内分泌专业委员会委员、苏州市内分泌学会分会常委、中西医结合学会内分泌专业副主任委员、中国生物物理学会临床罕见代谢病专业分会委员、苏州市微循环学会常委。具体研究方向: 非酒精性脂肪肝、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺疾病。

本实验室可进行各类常规细胞系、原代细胞培养以及动物实验, 在基因敲除、基因敲降及过表达等方面有丰富的经验。具备开展常规分子生物学研究的各种实验条件, 包括超净工作台、CO₂培养箱、温控离心机、高速离心机、-80℃冰箱、倒置显

微镜、荧光显微镜、共聚焦显微镜、带细胞分选功能的流式细胞仪、SDS-PAGE凝胶电泳及成像系统、DNA测序仪、FPLC、Real-time PCR仪、GLP标准实验室等, 以及用于抗体实验规模生产和纯化的设备, 为开展科研工作提供了专业的平台。

同时, 本课题组长期合作的江苏省临床免疫研究所是江苏省胃肠道肿瘤免疫重点实验室和江苏省临床免疫学重点实验室, 先后获得973、863国家重大项目, 国家重点项目的资助, 是融教学和科研为一体的现代化研究机构, 拥有一支结构合理、基础与临床紧密结合、富有朝气的学术团队。研究所具有开展免疫学、细胞生物学和分子生物学研究的各种实验条件。同时, 该所与国外高等院校及科研机构保持密切的科研交流, 已与多家研究机构建立长期合作关系, 包括法国蒙贝利埃总医院和科学遗传所、巴斯德研究所、南特大学、日本东京大学健康卫生院干细胞中心、美国路易斯维尔大学干细胞所等。

FGF1在肝脏疾病中的作用

汪雅琳, 叶 绚, 高贝贝, 陈 蕾*

(南京医科大学附属苏州医院内分泌与代谢病科, 苏州 215000)

摘要: 成纤维细胞生长因子1(fibroblast growth factor 1, FGF1)是*FGF1*基因编码的信号蛋白, 在人体内广泛表达。它在调节肝脏的炎症、维持稳态以及抗氧化和内质网应激等多个方面发挥重要作用。FGF1与多种肝脏疾病如非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、急性肝损伤和胆汁淤积性肝病的发生发展密切相关, 其表达水平还与HCC预后有关, 使其成为多种肝脏疾病的潜在生物标志物。此外, 外源性FGF1在预防和治疗某些肝脏疾病方面显示出良好前景。

关键词: 成纤维细胞生长因子1; 肝脏疾病; 炎症; 氧化应激; 糖代谢; 脂代谢

收稿日期: 2023-09-25

基金项目: 苏州市产业技术创新专项(应用基础研究·医疗卫生)项目(SYS201570); 苏州市科技局项目(SS201872); 内分泌科示范性药物临床试验学科专项(GSKY20220701)

第一作者: E-mail: wangyalin2016@126.com

*通信作者: E-mail: szlei2004@163.com

Roles of FGF1 in liver diseases

WANG Yalin, YE Xuan, GAO Beibei, CHEN Lei*

(Department of Endocrinology, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215000, China)

Abstract: Fibroblast growth factor 1 (FGF1) is a signaling protein encoded by the *FGF1* gene, which is widely expressed in the human body. It plays a crucial role in regulating inflammation, maintaining homeostasis, and managing antioxidant and endoplasmic reticulum stress in the liver. Recent studies have shown a close association between FGF1 and the development and progression of various liver diseases such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), acute liver injury and cholestatic liver disease. The expression level of FGF1 is also linked to the prognosis of hepatocellular carcinoma, making it a potential biomarker for liver diseases. Moreover, exogenous FGF1 shows promise in the prevention and treatment of certain liver diseases.

Key Words: fibroblast growth factor 1; liver diseases; inflammation; oxidative stress; glucose metabolism; lipid metabolism

常见的肝脏疾病包括非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、急性肝损伤和胆汁淤积性肝病等^[1]。由于肝脏疾病的病理机制复杂,其发生和发展是一个多因素、多步骤的复杂过程,药物和手术治疗的局限性也很大^[2,3]。在治疗肝硬化、肝衰竭等终末期肝病时,肝移植是唯一有效的治疗手段,但由于合适的供体器官数量有限且需要终身用药,其应用受到限制^[4]。因此,对肝脏疾病发生发展的病理机制进行深入研究一直是该领域的研究重点。

成纤维细胞生长因子1(fibroblast growth factor 1, FGF1)是一种自分泌/旁分泌激素,参与多种生物过程^[5]。它存在于全身各个器官和组织中,并且在肝脏中大量表达^[6]。既往研究显示,血清或肝脏组织中的FGF1在肝硬化、HCC和胆汁淤积性肝病等肝脏疾病中表达异常^[7-12]。因此,FGF1可作为这些疾病的诊断生物标志物。此外,它还参与了多种肝脏疾病的病理过程,包括抑制肝脏的急性炎症、氧化和内质网应激、葡萄糖失衡、脂质代谢紊乱、细胞凋亡等^[13,14],是当前研究肝脏疾病发病机制和探索新型治疗靶点的一个重要方向。本综述系统介绍了FGF1在NAFLD、肝纤维化、肝硬化、HCC、急性肝损伤、胆汁淤积性肝病等肝脏疾病中的研究进展,旨在为肝脏疾病的预防、诊

断和治疗寻找新的突破点。

1 FGF1概述

FGF1是成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族的一个成员,因其等电点偏酸性而被称为酸性成纤维细胞生长因子^[15]。目前,根据生化功能、序列相似性和进化关系将22种FGF分为5个旁分泌FGF亚家族、1个内分泌FGF亚家族和1个细胞内FGF亚家族^[16]。FGF1属于FGF1亚家族,它是由155个氨基酸组成的非糖基化多肽,有12条反向平行 β 链以及氨基和羧基两个末端,具有肝素结合、受体结合和核转位三个结合区域^[17]。FGF1在各个器官和组织中广泛表达,包括大脑、垂体、心脏、肾上腺、神经组织、视网膜和骨骼^[18]。自1984年被分离纯化以来,有研究发现,它的生物学效应非常广泛,在组织和器官发育、血管发生、血细胞生成、肿瘤发生、伤口愈合、神经元的保护和滋养等方面起着重要作用^[19,20]。有研究还发现,它与糖尿病、NAFLD、肥胖等糖脂代谢性疾病有关^[21-23]。

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)家族包括4个成员,分别为FGFR1~FGFR4,FGFR4是人类肝细胞中FGFR的主要亚型^[24-28]。FGF1是成纤维细胞生长因子家族中唯一与四种FGFR同时具有高亲和力的生长因

子, 而其他成员则表现出受体特异性^[29], 因此相较于其他成员, FGF1更容易启动靶细胞, 但缺乏信号特异性。FGF1与FGFR结合形成FGF1-FGFR二聚体, 其中每个二聚体中有一个FGF1与两个FGFR结合^[29,30], 从而启动胞内信号转导通路。拥有明确功能的通路包括大鼠肉瘤蛋白-丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B、磷脂酶C γ , 以及信号转导子和转录激动子途径。这些通路能促进细胞的增殖、分化、迁移、抑制凋亡, 以及调控糖脂代谢和改善氧化应激等作用^[21,30] (图1)。

2 FGF1与常见肝脏疾病

2.1 FGF1与NAFLD

NAFLD又被称为代谢相关脂肪性肝病, 通常被视为代谢症候群在肝脏的表现^[31,32]。该疾病包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 可能进展为肝纤维化、肝硬化, 且最终可发展为HCC^[33]。目前, 对NAFLD

的病理机制尚知之甚少, 缺乏批准上市的特异性药物或明确的治疗方案^[34]。

2.1.1 FGF1与NAFL

作为NAFLD发病的初期, NAFL虽是肝脏脂质积累相对良性的状况, 发展速度较慢, 但也可在短时间内引发不可逆的肝损伤^[35]。因此, 提高疾病的检出率, 并进行早期介入治疗, 是降低NAFL危险性的关键措施。

有研究证明, 外源FGF1的给予可以减少体内外实验中肝细胞的脂质积聚, 且未观察到肝脏纤维化或肝细胞增殖等不良反应^[21,36]。有研究发现, 在高脂饮食诱导的小鼠NAFL模型中, 长期使用重组FGF1治疗可以有效降低胰岛素抵抗、高脂血症和炎症的严重程度, 其机制是通过下调固醇调节元件结合转录因子1及其靶基因脂肪酸合酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶1的表达来实现的^[36]。进一步研究发现, FGF1通过减少对胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)基因组位点的DNA甲基转移酶-3 α 的招募, 降低了IGFBP2基因的甲基化程度, 并提高了

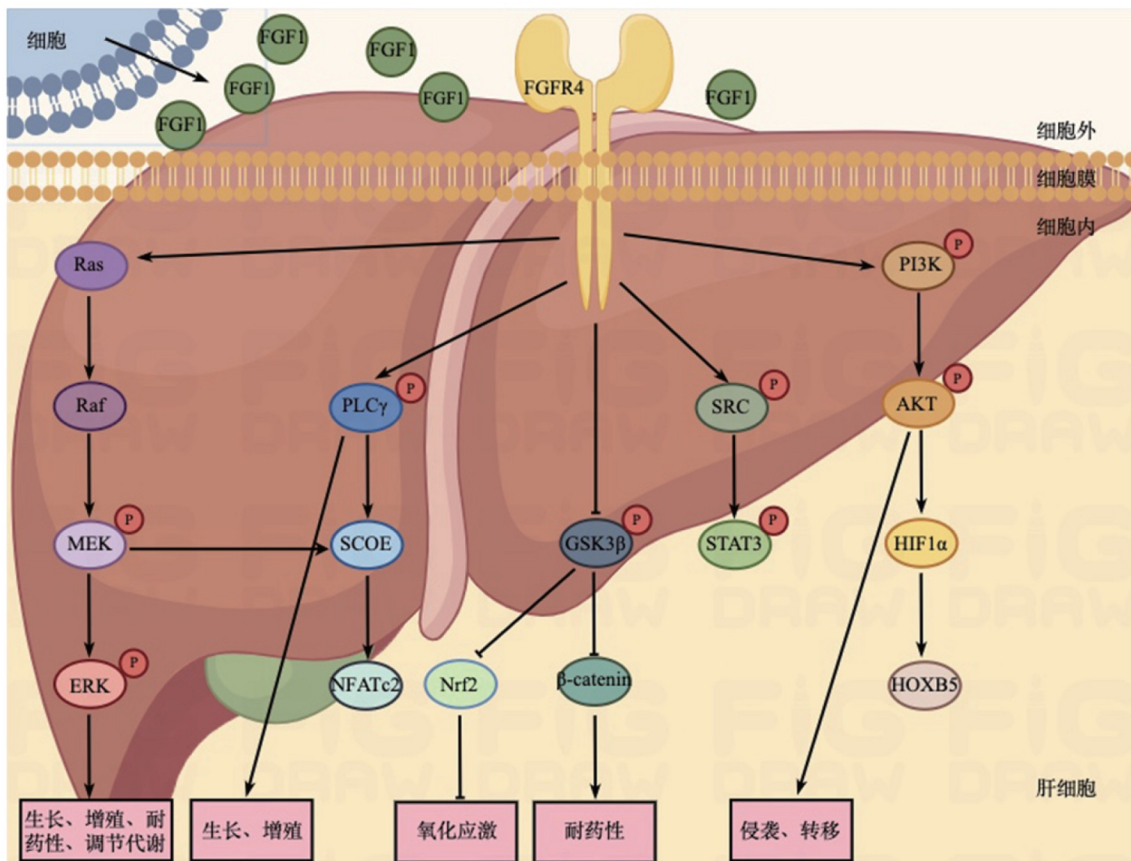


图1 肝细胞中FGF1/FGFR4途径

信使核糖核酸和蛋白质的表达,从而调节了脂质代谢^[36]。这一研究揭示了FGF1-IGFBP2轴在NAFLD治疗中的潜力。

Liu等^[21]的实验结果还支持了FGF1作为过氧化物酶体增殖物启动受体 γ (proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)在内脏脂肪组织中的靶点,这是调节NAFLD肝损伤的重要途径。此外,研究还发现,由于FGF1的靶点位于PPAR γ 下游,它可以消除临床上常用的噻唑烷二酮类降糖药物带来的不良反应,如体重增加、体液滞留和骨质疏松等^[21,37]。

基于FGF1改善NAFLD的作用,可以通过启动上游分子来达到治疗NAFLD的目的。Hua等^[38]研究发现,在高脂饮食诱导的NAFLD小鼠模型中,一种具有神经保护活性的新型氨基吡唑化合物P7C3-A20可以通过激活肝激酶B1和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)来刺激FGF1的分泌,进而减少环磷腺苷效应元件结合蛋白转录共启动因子2的核转位,从而降低体重、减轻肥胖、改善胰岛素敏感性、提高代谢率、抑制脂质氧化和肝脏炎症反应、减少坏死并改善肝纤维化和损伤。因此,以FGF1为靶点,有针对性地筛选和设计促进FGF1分泌的药物,将极大地推动NAFLD特异性治疗药物的开发。

2.1.2 FGF1与NASH

NASH又被称为代谢性脂肪性肝炎,它不仅影响患者肝脏组织结构和功能,还会增加心脑血管疾病、慢性肾病和肝内外恶性肿瘤的发病风险,同时与肝脏相关死亡率和总死亡率密切相关^[39,40]。因此,迫切需要寻找新型有效的治疗药物。

在ob/ob和胆碱缺乏-特殊氨基酸饮食诱导的两种NAFLD模型中,外源给予FGF1均能降低血管细胞黏附分子-1的表达,从而减少白细胞募集,改善肝脏炎症和肝细胞损伤^[21]。研究还发现,饮食诱导的NASH小鼠的肝脏脂肪变性和纤维化不能好转,而ob/ob小鼠则可逆转^[21]。进一步的研究发现,这可能是因为两种模型中脂肪变性病因不同所致。ob/ob小鼠因过度进食导致肝脏中央区脂质蓄积增加,而饮食中缺乏胆碱导致肝脏门静脉区脂质 β -氧化障碍和极低密度脂蛋白生成缺陷^[41-43]。FGF1的抗脂肪变性效果依赖于刺激脂肪酸氧化和

极低密度脂蛋白分泌的分解代谢途径,而在胆碱缺乏小鼠中没有^[21]。此外,研究者还发现,FGF1能降低血浆丙氨酸氨基转移酶水平预防肝损伤,但不能预防肝脏炎症^[21]。有研究发现,FGF1可以在ob/ob小鼠中改善高糖诱导的肝细胞凋亡和炎症,其机制包括抑制晚期糖基化终产物受体/核因子- κ B p65通路、减弱氧化应激和内质网应激^[44,45]。有研究表明,FGF1通过与肝细胞表面的FGFR4结合,启动AMPK和核转录因子-E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)来抑制肝脏炎症、氧化应激和脂质失衡,以逆转晚期2型糖尿病患者的NAFLD^[13]。这证明了AMPK/Nrf2途径可以作为治疗NAFLD的关键新靶点。

总的来说,现有证据显示,内外源性FGF1在NAFLD的糖脂代谢、炎症和氧化应激方面发挥积极作用。靶向FGF1可能是NAFLD潜在治疗策略有前景的选择,但仍需要进一步研究来确保其临床适用性。后续研究可以将基于不同方法建立的NAFLD模型分成亚组,以探究FGF1与不同病因导致的NAFLD之间的关系。

2.2 FGF1与肝纤维化

肝纤维化是细胞外基质在肝内大量沉积导致的病理状态,随着肝纤维化程度的加重,肝脏相关死亡率逐渐上升^[46]。在组织学上,肝纤维化具有可逆性,这时肝脏储备功能尚未明显受损^[47]。因此,早期发现并开展有效治疗对于患者预后具有重要意义。

FGF1是肝纤维化发生过程中的重要细胞因子。当肝细胞受损时,会分泌多种细胞因子,如转化生长因子 β 1,这些细胞因子可以激活肝星状细胞^[48]。肝星状细胞是参与肝纤维化发生发展的关键细胞,它是细胞外基质的主要来源,其转变为成纤维细胞是肝纤维化发生的中心环节^[49]。体外实验已证明,外源性FGF1可以抑制转化生长因子 β 1诱导的肝星状细胞向肌成纤维细胞的分化,从而减轻肝纤维化^[50]。另一项在db/db小鼠中进行的研究也证实了FGF1的抗肝纤维化作用,FGF1通过消除肝脏中的胶原蛋白积累,改善了糖尿病诱导的进行性肝纤维化^[45]。相关机制研究表明,这一效应是由于氧化应激和内质网应激的减弱导致的^[45]。

Zhang等^[51]建立了miRNA-mRNA共表达网络,并发现在使用转化生长因子 β 1刺激LX-2细胞后,与健康对照组相比, *FGF1* mRNA的表达显著降低。这表明miR-146b-5p可以通过抑制内源性FGF1来促进星状细胞启动合成细胞外基质,进一步加重肝脏纤维化。另外的研究表明,内源性FGF1不会影响肝星状细胞迁移或增殖^[52]。

综上所述, FGF1是一种抗纤维生成因子,在抗肝纤维化中发挥多种作用,表明它可能是肝纤维化治疗中具有潜力的一个靶点。然而, FGF1在肝纤维化过程中的具体功能和作用机制仍需进一步探究。

2.3 FGF1与肝硬化

肝硬化是一种常见的慢性肝病,疾病负担重,全球肝硬化患者约有1.23亿人,每年因该病而死亡的人数约为100万人^[53]。从组织学角度来看,早期肝硬化是可以逆转的^[54],因此早期的发现和干预对于减缓肝硬化的发生和发展非常重要。

2.3.1 FGF1与病毒性肝硬化

乙型肝炎病毒感染可导致肝纤维化的进行性发展,并逐渐导致肝硬化和HCC的发生^[55]。因此,早期识别并治疗对于延缓疾病进展至关重要。对55例微结节性乙型病毒性肝硬化患者的肝脏组织活检发现, FGF1在再生的肝细胞中显著表达,而在弥漫性肝纤维化的成纤维细胞中没有表达^[7]。造成这一差异的原因可能是肝细胞产生的FGF1等血管生成因子对成纤维细胞产生有害影响,可能通过不断刺激成纤维细胞来促进肝硬化纤维带的形成,但具体机制尚不清楚^[7]。因此, FGF1有望成为评估病毒性肝硬化严重程度的指标,抑制内源性FGF1的生成或许可以成为病毒性肝硬化治疗的一种新思路。后续研究可以进一步探究两者之间的作用机制,为临床应用提供借鉴。

2.3.2 FGF1与酒精性肝硬化

Child-Pugh评分是量化评估肝硬化患者肝脏储备功能最常用的方法之一,对预测患者的预后非常重要^[56]。Sak等^[8]检测了不同Child-Pugh分级的酒精性肝硬化患者和健康体检者血清中的FGF1水平。结果发现, Child-Pugh A、Child-Pugh B、Child-Pugh C级酒精性肝硬化患者血清FGF1浓度均明显高于健康对照组,且具有统计学意义,但

Child-Pugh A级和Child-Pugh B级与Child-Pugh C级之间FGF1水平相似^[8]。这项研究表明,血清中的FGF1水平可以作为一个定量指标,粗略判断那些存在酒精性肝硬化高危因素的人是否患病,但不能准确评估Child-Pugh分级所反映的肝功能水平。

综上,现有对于FGF1在肝硬化中的意义研究较少。通过深入研究血清和肝组织中FGF1的表达,我们可以为肝硬化的诊断和治疗提供新的思路。目前还没有研究关注到外源性FGF1是否对肝硬化的病情发展起到保护作用。这可能是一个新的研究思路,可以预防代偿性肝硬化进一步发展成失代偿性肝硬化甚至HCC。

2.4 FGF1与HCC

在全球范围内,原发性肝癌位列常见恶性肿瘤的第六位,并在与癌症相关的疾病中死亡率排名第三,其中, HCC是最常见的类型^[57]。FGF1在多种肿瘤包括HCC的发生和发展中也扮演着重要角色。

Peng等^[9]证实了HCC患者血清中FGF1的表达水平高于正常人,验证了FGF1在HCC细胞中高表达。另一项针对HCC的蛋白质组学研究揭示, FGF1是肿瘤组织和非肿瘤组织之间表达差异的蛋白质,其蛋白质水平在肿瘤组织中显著升高^[10]。由此可见, FGF1对HCC具有较为准确的诊断效能,可能成为HCC的可靠标志物。然而,未来仍需要进行大样本、多中心研究来进一步验证FGF1在临床实践中的有效性。

Chow等^[58]在1998年研究了HCC患者肝脏组织中FGF1的表达水平与预后的相关性。他们发现,在长达60个月的随访中, FGF1在HCC组织中的表达水平与患者的预后无关^[58]。与此研究一致的是, Kim等^[59]并未在乙型肝炎病毒相关HCC患者中观察到FGF1与总生存率之间的显著相关性。另有一项研究得出完全相反的结论,即与肿瘤早期相比, HCC细胞中FGF1的表达水平在肿瘤晚期更高^[9],这意味着FGF1可能是HCC预后不良的标志物。这几项研究结果的差异可能源于不同人种、组织部位的异质性、HCC的多样性病因以及微环境的差异。因此,仍需要进一步的研究来阐明FGF1的表达水平与HCC预后的关系。

有研究已经证实,髓源性抑制细胞与接受了根

治性切除、放疗和肝动脉灌注化疗的HCC患者的早期复发和不良预后相关^[60-62]。Deng等^[63]发现,髓源性抑制细胞促进肿瘤相关成纤维细胞活化,通过诱导FGF1表达上调导致肿瘤生长、血管生成和索拉非尼耐药。大量生成新生血管被认为是HCC的特征以及HCC发展过程中肿瘤微环境形成的关键因素,而抑制新生血管生成已被证实可有效延缓HCC的进展^[64]。作为促血管生成因子,FGF1可以参与HCC的血管生成,被视为HCC中的血管生成靶点^[65],因此可以采用抑制FGF1的方法来治疗HCC以及改善索拉非尼耐药。有研究发现,FGF1还可通过调节HCC的上皮-间质转化促进HCC进展^[9]。总的来说,血清和肝脏组织中的FGF1均是HCC的可靠生物标志物,内源性FGF1也是影响HCC进展、侵袭、耐药的因素之一,主要起到促癌作用,提示其有望成为HCC治疗的潜在靶点。FGF1与HCC预后的相关性仍不明确,未来需要进一步的体内体外研究才能更深入了解FGF1在HCC发生与发展过程中的作用,以提高患者生存率。

2.5 FGF1与急性肝损伤

急性肝损伤是一种肝功能迅速衰竭的肝病综合征,通常由病毒感染、毒素、酗酒和药物中毒引起^[66]。急性肝损伤的病死率高达80%,其中药物性肝损伤最为常见^[67]。

在对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤模型中,丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶的水平显著上升,肝脏的组织病理学评估显示小叶中心坏死,同时伴有肝细胞凋亡、炎症因子水平上升、氧化和内质网应激的标志物水平升高^[14]。Wang等^[14]证实,单次注射FGF1能有效改善上述情况,表明单剂量注射FGF1可以逆转对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤,对肝细胞具有保护作用。

多柔比星是临床上广泛使用的化疗药物,但由于其不良反应导致急性肝损伤,所以在剂量和疗程上有严格的限制^[68]。有研究发现,多柔比星诱导肝毒性的主要机制是氧化应激,随后激活核因子- κ B/肿瘤坏死因子 α 、白介素1 α 和白介素6信号级联,导致肝细胞炎症和损伤,同时激活转化生长因子 β /肝星状细胞纤维化途径,促进细胞外基质的沉积^[69-74]。在长期给予多柔比星的FGF1敲除小鼠

中,FGF1缺失会导致Nrf2介导的抗氧化防御反应受损,进而加剧肝脏氧化应激,加重肝细胞死亡和损伤,最终恶化肝纤维化并加速多柔比星诱导的肝毒性的发展^[75]。然而,FGF1的缺失并未进一步影响多柔比星引起的肝脏炎症反应^[75]。Xu等^[76]指出,外源性的FGF1可以通过AMPK/Nrf2途径抑制多柔比星引起的氧化应激,显著减轻肝脏炎症分子标志物的表达,从而减轻肝损伤。这一矛盾的发现表明,肝脏内源性的FGF1可能不会直接调节肝脏炎症反应,而外源性的FGF1则通过全身作用发挥其抗炎特性。此外,白藜芦醇与FGF1联合使用可以更有效地预防和减轻肝损伤,并降低FGF1促进有丝分裂特性引起的恶性肿瘤风险^[76]。

以上研究表明,外源性FGF1在急性肝损伤中发挥减少肝细胞凋亡、抗炎和抗氧化应激的作用,缺乏内源性FGF1会加重多柔比星诱导的肝损伤。因此,FGF1可能成为急性肝损伤预防 and 治疗的潜在靶标。

2.6 FGF1与胆汁淤积性肝病

胆汁淤积性肝病是由于胆汁生成、排泄和代谢障碍引起的肝脏病理综合征,导致胆汁酸等代谢物在肝脏沉积^[77]。根据部位的不同,可以将其分为肝内和肝外胆汁淤积两种类型,其中肝内胆汁淤积占大多数^[78]。原发性硬化性胆管炎是一种病因不明的进展性胆汁淤积性肝病^[79]。

据报道, α -萘异硫氰酸盐诱导的肝内胆汁淤积症小鼠中,肝脏中FGF1水平下调^[11]。这表明旁分泌的FGF1可能与胆汁酸障碍的发病机制有关。研究人员进一步证实,非促有丝分裂型FGF1通过FGFR4介导的途径起作用,减少了肝脏胆汁酸的积累,从而保护肝脏免受 α -萘异硫氰酸盐诱导的损伤,并且观察到肝细胞没有增殖现象^[11]。这说明,FGF1对胆汁酸的活性作用调节和促细胞增殖作用可以分开,推进了其在临床应用方面的潜力。未来需要进行大量研究才能将FGF1进一步转化为真正的临床药物。此外,体外实验证实了FGF1在体外也能抑制胆汁酸的合成^[11]。

O'Brien等^[12]发现,与健康对照组相比,原发性硬化性胆管炎患者的肝组织中,FGF1和FGFR的表达增加。随后,研究人员建立了两种原发性硬化性胆管炎小鼠模型,即肝外胆管结扎和多药耐

药相关蛋白2基因敲除^[12]。与对照组相比, 多药耐药相关蛋白2基因敲除小鼠的血清中FGF1水平升高, 胆管细胞中FGF1表达增加^[12]。FGF1的处理加重了两种模型小鼠的肝纤维化、胆管增生、炎症以及血管生成^[12]。

因此, FGF1不仅可以作为新型的非侵入性生物标记, 而且还代表了肝内胆淤积症的潜在治疗靶点。然而, 有关FGF1对胆汁淤积性肝病的治疗作用仍存在争议, 并且实验中仅使用了这三种小鼠模型, 它们只描述了胆汁淤积性肝病的某些方面。因此, 需要额外的实验模型来评估FGF1与胆汁淤积导致的肝纤维化之间的相互作用, 为胆汁淤积性肝病的药物治疗提供新的策略和思路。

3 FGF1相关制剂在临床上的应用以及开展的临床实验

因为FGF1对修复皮肤缺损的重要作用, 人们已经进行了一些临床试验来评估重组人FGF1的安全性和治疗效果。Ma等^[80]进行了一项多中心随机对照双盲研究, 旨在验证重组人FGF1在处理深Ⅱ度烧伤创面和供皮区创面中的作用。研究结果显示, 与未加入重组人FGF1稀释液的阴性对照组相比, 重组人FGF1组的患者在烧伤创面和供皮区创面的愈合率明显增加, 并且愈合速度更快^[80]。在一项针对糖尿病足溃疡患者的临床试验中, 研究人员应用了不同的生长因子(重组人FGF1、表皮生长因子、重组人FGF1+表皮生长因子)和无生长因子对照治疗^[81]。结果显示, 使用表皮生长因子+重组人FGF1联合治疗的患者创面愈合速度明显快于其他三组(单独使用表皮生长因子、重组人FGF1或无生长因子对照组), 而单独使用表皮生长因子或重组人FGF1的组间创面愈合速度没有明显差异, 但均快于无生长因子对照组^[81]。有人对使用超脉冲二氧化碳激光治疗色素痣后立即外用重组人FGF1的临床治疗效果进行了观察, 结果表明, 与使用生理盐水的对照组相比, 外用重组人FGF1能够明显加速激光治疗后创面的愈合, 并且可以减少色素沉着和凹陷性瘢痕的形成^[82]。

最新研究发现, 在慢性鼻窦炎患者行内窥镜手术后的鼻黏膜伤口愈合方面, FGF1也具有一定的积极作用^[83]。Xu等^[83]的研究结果显示, 随访期

内, 接受重组人FGF1治疗的患者, 鼻黏膜上皮化完全的病例数量以及术后12周的不适症状控制率都较布地奈德治疗组更多。这一发现对于FGF1在促进黏膜愈合方面的临床应用具有重要的指导意义, 为患者提供了更好的治疗选择。未来还需要进一步的研究来验证和完善这一治疗策略的有效性和安全性。

以上多项研究表明, FGF1具有促进烧伤创面修复、慢性溃疡闭合以及激光术后创面恢复的能力。此外, FGF1还在鼻窦内窥镜手术后鼻黏膜愈合方面具有巨大的潜力。因此, 我们鼓励研究人员进一步深入研究, 以改善FGF1的应用限制, 加速其在临床中的应用。

4 小结

综上所述, 越来越多的证据表明, FGF1在多种肝脏疾病的发生发展中起重要作用。新的证据表明, 循环中的FGF1水平异常升高, 可用作酒精性肝硬化和HCC等肝脏疾病的预测因子或生物标志物。更重要的是, 外源性FGF1在调节全身葡萄糖和脂质代谢、抑制氧化应激和抗炎等方面起关键作用, 因此正在研究将其用于改善NAFLD、肝纤维化、药物性肝损伤、肝内胆淤积症等疾病。在病毒性肝硬化和HCC中, 内源性FGF1则促进疾病进展, 表明FGF1在肝脏疾病进展中可能具有双面性(图2)。不同疾病模型、FGF1的来源以及肝脏微环境的差异可能导致FGF1作用结果的差异。

针对FGF1的研究加深了人们对肝脏疾病发生发展的理解。然而, 目前关于将FGF1作为药靶的药理学、细胞及分子生物学研究仍处于早期阶段。临床治疗性研究尚未广泛开展, 安全性和治疗效果在动物和人类中仍需进一步的基础和转化医学研究来明确。同时, 虽然截断体的开发使细胞有丝分裂活性明显下降, 但对于将FGF1开发为恶性肿瘤患者的治疗药物, 仍存在担忧。

总之, FGF1作为肝脏疾病的标志物及其在肝脏疾病治疗中的潜力巨大。对FGF1研究的深入将有助于增进对肝脏疾病发生发展机制的了解, 为肝脏疾病及其并发症的防治提供新思路 and 方向。

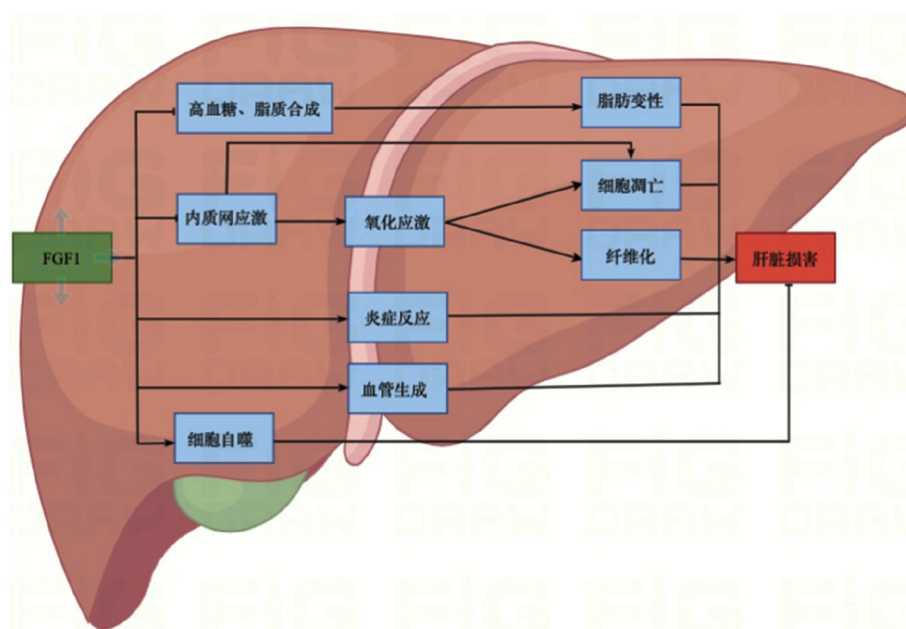


图2 FGF1与肝脏损害之间的关系

参考文献

- [1] Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537
- [2] He Y, Hwang S, Ahmed YA, et al. Immunopathobiology and therapeutic targets related to cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 18-37
- [3] Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, et al. Liver transplantation 2023: status report, current and future challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2150-2166
- [4] Ozturk NB, Muhammad H, Gurakar M, et al. Liver transplantation in developing countries. *Hepatol Forum*, 2022, 3(3): 103-107
- [5] Nies VJM, Struik D, Liu S, et al. Autocrine FGF1 signaling promotes glucose uptake in adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(40): e2122382119
- [6] Smith JG, Molendijk J, Blazev R, et al. Impact of bmal1 rescue and time-restricted feeding on liver and muscle proteomes during the active phase in mice. *Mol Cell Proteomics*, 2023, 22(11): 100655
- [7] Giatromanolaki A, Kotsiou S, Koukourakis MI, et al. Angiogenic factor expression in hepatic cirrhosis. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 67187
- [8] Sak J, Prystupa A, Bis-Wencel H, et al. Oxidative stress-induced growth inhibitor 1 in alcohol-induced liver cirrhosis. *Ann Agric Environ Med*, 2021, 28(4): 676-680
- [9] Peng J, Wu HJ, Zhang HF, et al. miR-143-3p inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating its target gene FGF1. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 468-480
- [10] Qiao Z, Pan X, Parlayan C, et al. Proteomic study of hepatocellular carcinoma using a novel modified aptamer-based array (SOMAscan™) platform. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1865(4): 434-443
- [11] Lin H, Zhou C, Hou Y, et al. Paracrine fibroblast growth factor 1 functions as potent therapeutic agent for intrahepatic cholestasis by downregulating synthesis of bile acid. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1515
- [12] O'Brien A, Zhou T, White T, et al. FGF1 signaling modulates biliary injury and liver fibrosis in the Mdr2^{-/-} mouse model of primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Commun*, 2022, 6(7): 1574-1588
- [13] Lin Q, Huang Z, Cai G, et al. Activating adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates fibroblast growth factor 1 protection from nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2206-2222
- [14] Wang X, Zhang X, Wang F, et al. FGF1 protects against APAP-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(6): 707-714
- [15] Thomas KA, Rios-Candelore M, Fitzpatrick S. Purification and characterization of acidic fibroblast growth factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81(2): 357-361
- [16] Tian H, Zhang S, Liu Y, et al. Fibroblast growth factors for nonalcoholic fatty liver disease: opportunities and challenges. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4583
- [17] Mohale M, Gundampati RK, Krishnaswamy Suresh

- Kumar T, et al. Site-specific labeling and functional efficiencies of human fibroblast growth factor-1 with a range of fluorescent dyes in the flexible N-terminal region and a rigid β -turn region. *Anal Biochem*, 2022, 640: 114524
- [18] Gasser E, Sancar G, Downes M, et al. Metabolic messengers: fibroblast growth factor 1. *Nat Metab*, 2022, 4(6): 663-671
- [19] Itoh N, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4: 30
- [20] Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Relat Cancer*, 2000, 7: 165-197
- [21] Liu W, Struik D, Nies VJM, et al. Effective treatment of steatosis and steatohepatitis by fibroblast growth factor 1 in mouse models of nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): 2288-2293
- [22] Suh JM, Jonker JW, Ahmadian M, et al. Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer. *Nature*, 2014, 513(7518): 436-439
- [23] Jonker JW, Suh JM, Atkins AR, et al. A PPAR γ -FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis. *Nature*, 2012, 485(7398): 391-394
- [24] Ruta M, Howk R, Ricca G, et al. A novel protein tyrosine kinase gene whose expression is modulated during endothelial-cell differentiation. *Oncogene*, 1988, 3(1): 9-15
- [25] Ruta M, Burgess W, Givol D, et al. Receptor for acidic fibroblast growth factor is related to the tyrosine kinase encoded by the fins-like gene (FLG). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(22): 8722-8726
- [26] Kornbluth S, Paulson KE, Hanafusa H. Novel tyrosine kinase identified by phosphotyrosine antibody screening of cDNA libraries. *Mol Cell Biol*, 1988, 8(12): 5541-5544
- [27] Keegan K, Johnson DE, Williams LT, et al. Isolation of an additional member of the fibroblast growth factor receptor family, FGFR-3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(4): 1095-1099
- [28] Partanen J, Mäkelä TP, Eerola E, et al. FGFR-4, a novel acidic fibroblast growth factor receptor with a distinct expression pattern. *EMBO J*, 1991, 10(6): 1347-1354
- [29] Farooq M, Khan AW, Kim MS, et al. The role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in tissue repair and regeneration. *Cells*, 2021, 10(11): 3242
- [30] Agrawal S, Maity S, AlRaawi Z, et al. Targeting drugs against fibroblast growth factor(s)-induced cell signaling. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(2): 214-240
- [31] Cariou B, Byrne CD, Loomba R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: a literature review. *Diabetes Obesity Metab*, 2021, 23(5): 1069-1083
- [32] Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(1): 20-30
- [33] Ebrahimi F, Hagström H, Sun J, et al. Familial coaggregation of MASLD with hepatocellular carcinoma and adverse liver outcomes: nationwide multigenerational cohort study. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1374-1384
- [34] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(4): 223-238
- [35] Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, et al. Clinical and molecular biomarkers for diagnosis and staging of NAFLD. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11905
- [36] Wang J, Zhang F, Yang W, et al. FGF1 ameliorates obesity-associated hepatic steatosis by reversing IGFBP2 hypermethylation. *FASEB Journal*, 2023, 37(4): e22881
- [37] Amin S, Sheikh KA, Iqbal A, et al. Synthesis, in-Silico studies and biological evaluation of pyrimidine based thiazolidinedione derivatives as potential anti-diabetic agent. *Bioorg Chem*, 2023, 134: 106449
- [38] Hua X, Sun DY, Zhang WJ, et al. P7C3-A20 alleviates fatty liver by shaping gut microbiota and inducing FGF21/FGF1, via the AMP-activated protein kinase/CREB regulated transcription coactivator 2 pathway. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(10): 2111-2130
- [39] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347
- [40] Nabi O, Lapidus N, Boursier J, et al. The NAFLD burden on mortality and morbidities in general population: a community-based longitudinal study (NASH-CO study). *Liver Int*, 2023, 43(10): 2096-2106
- [41] Martini T, Naef F, Tchorz JS. Spatiotemporal metabolic liver zonation and consequences on pathophysiology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2023, 18(1): 439-466
- [42] Zhou AL, Ward RE. Milk polar lipids modulate lipid metabolism, gut permeability, and systemic inflammation in high-fat-fed C57BL/6J ob/ob mice, a model of severe obesity. *J Dairy Sci*, 2019, 102(6): 4816-4831
- [43] Duan J, Wang Z, Duan R, et al. Therapeutic targeting of hepatic ACSL4 ameliorates NASH in mice. *Hepatology*, 2022, 75(1): 140-153
- [44] Zheng P, Tang Z, Xiong J, et al. RAGE: a potential therapeutic target during FGF1 treatment of diabetes-mediated liver injury. *J Cell Mol Medi*, 2021, 25(10): 2111-2130

- 4776-4785
- [45] Xu Z, Wu Y, Wang F, et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetes-induced liver injury by reducing cellular stress and restoring autophagy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 52
- [46] Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, et al. Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multicohort study. *Lancet*, 2023, 402 (10406): 988-996
- [47] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166
- [48] Wang S, Li K, Pickholz E, et al. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Transl Med*, 2023, 15 (677): eadd3949
- [49] Liu X, Tan S, Liu H, et al. Hepatocyte-derived MASP1-enriched small extracellular vesicles activate HSCs to promote liver fibrosis. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1181-1197
- [50] Peterová E, Podmolíková L, Řezáčová M, et al. Fibroblast growth factor-1 suppresses TGF- β -mediated myofibroblastic differentiation of rat hepatic stellate cells. *Acta Med (Hradec Kralove Czech Repub)*, 2016, 59(4): 124-132
- [51] Zhang Y, Liu J, Ma Y, et al. Integration of high-throughput data of microRNA and mRNA expression profiles reveals novel insights into the mechanism of liver fibrosis. *Mol Med Report*, 2019, 19(1): 115-124
- [52] Yu C, Wang F, Jin C, et al. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis. *Am J Pathol*, 2003, 163(4): 1653-1662
- [53] Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376
- [54] Kumar R, Kumar S, Prakash SS. Compensated liver cirrhosis: natural course and disease-modifying strategies. *World J Methodol*, 2023, 13(4): 179-193
- [55] Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20 (8): 524-537
- [56] Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973, 60(8): 646-649
- [57] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [58] Chow NH, Cheng KS, Lin PW, et al. Expression of fibroblast growth factor-1 and fibroblast growth factor-2 in normal liver and hepatocellular carcinoma. *Digestive Dis Sci*, 1998, 43(10): 2261-2266
- [59] Kim SS, Eun JW, Cho HJ, et al. Effect of fibroblast growth factor-2 and its receptor gene polymorphisms on the survival of patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 2019, 39(4): 2217-2226
- [60] Tomiyama T, Itoh S, Iseda N, et al. Myeloid-derived suppressor cell infiltration is associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2022, 23(3): 93
- [61] Liu H, Ling CC, Yeung WHO, et al. Monocytic MDSC mobilization promotes tumor recurrence after liver transplantation via CXCL10/TLR4/MMP14 signaling. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 489
- [62] Zeng X, Liao G, Li S, et al. Eliminating METTL1-mediated accumulation of PMN-MDSCs prevents hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1122-1138
- [63] Deng X, Li X, Guo X, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote tumor growth and sorafenib resistance by inducing FGF1 upregulation and fibrosis. *Neoplasia*, 2022, 28: 100788
- [64] Yao C, Wu S, Kong J, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and anti-angiogenic therapies. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(1): 25-43
- [65] Moawad AW, Szklaruk J, Lall C, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma; pathophysiology, targeted therapy, and role of imaging. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7: 77-89
- [66] Tujios S, Stravitz RT, Lee WM. Management of acute liver failure: update 2022. *Semin Liver Dis*, 2022, 42(3): 362-378
- [67] Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 175628482311634
- [68] Liu P, Wu J, Yu X, et al. Metabolomics and network analyses reveal phenylalanine and tyrosine as signatures of anthracycline-induced hepatotoxicity. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(6): 797
- [69] Costa Godinho LRL, Cella PS, Guimarães TAS, et al. Creatine supplementation potentiates exercise protective effects against doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 823
- [70] Renu K, Pureti LP, Vellingiri B, et al. Toxic effects and molecular mechanism of doxorubicin on different organs-an update. *Toxin Rev*, 2022, 41(2): 650-674
- [71] Ibrahim Fouad G, Ahmed KA. Curcumin ameliorates Doxorubicin-Induced cardiotoxicity and hepatotoxicity via suppressing oxidative stress and modulating iNOS,

- NF- κ B, and TNF- α in rats. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(2): 152-166
- [72] Aljobaily N, Viereckl MJ, Hydock DS, et al. Creatine alleviates doxorubicin-induced liver damage by inhibiting liver fibrosis, inflammation, oxidative stress, and cellular senescence. *Nutrients*, 2020, 13(1): 41
- [73] Khurana A, Sayed N, Allawadhi P, et al. It's all about the spaces between cells: role of extracellular matrix in liver fibrosis. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 728
- [74] Al-Qahtani WH, Alshammari GM, Ajarem JS, et al. Isoliquiritigenin prevents doxorubicin-induced hepatic damage in rats by upregulating and activating SIRT1. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112594
- [75] Gu C, Liu Z, Li Y, et al. Endogenous FGF1 deficiency aggravates doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Toxics*, 2023, 11(11): 925
- [76] Xu X, Liu Q, Li J, et al. Co-treatment with resveratrol and FGF1 protects against acute liver toxicity after doxorubicin treatment via the AMPK/NRF2 pathway. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940406
- [77] Hasegawa S, Yoneda M, Kurita Y, et al. Cholestatic liver disease: current treatment strategies and new therapeutic agents. *Drugs*, 2021, 81(10): 1181-1192
- [78] Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic liver diseases. *Mayo Clinic Proc*, 2020, 95(10): 2263-2279
- [79] Saner FH, Frey A, Stüben BO, et al. Transplantation for primary sclerosing cholangitis: outcomes and recurrence. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3405
- [80] Ma B, Cheng DS, Xia ZF, et al. Randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled trial using topical recombinant human acidic fibroblast growth factor for deep partial-thickness burns and skin graft donor site. *Wound Repair Regeneration*, 2007, 15(6): 795-799
- [81] Xu J, Min D, Guo G, et al. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5365-5370
- [82] 孙赛, 张碧芳, 陈容容, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子联合超脉冲二氧化碳激光治疗色素痣的临床疗效观察. *中国医药科学*, 2019, 9(24): 65-68
- [83] Xu M, Wang C, Fang S, et al. Effect of recombinant human acidic fibroblast growth factor on nasal mucosal healing after endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*, 2023, 44(4): 103895