

·综述·

旁分泌成纤维细胞生长因子调控慢性代谢性疾病的研究进展

张 晴, 李海燕

(西安医学院医学技术学院, 陕西 西安 710021)

摘 要:肥胖、2 型糖尿病 (T2DM) 及代谢功能障碍相关脂肪肝病 (MASLD) 等慢性代谢性疾病发病率持续上升, 糖脂代谢紊乱是其共同病理核心。分泌型成纤维细胞生长因子 (FGF) 是调控糖脂代谢的关键分子, 而旁分泌 FGFs 主要包括 FGF1、FGF2、FGF4、FGF6、FGF8、FGF9、FGF10 与 FGF16 等亚型的代谢调控功能尚待系统整合。本综述将阐述旁分泌 FGFs 的分子结构特征及其在糖脂代谢稳态中的核心调控作用, 涵盖对脂肪、肝脏、骨骼肌、胰岛及神经系统等多组织-器官代谢网络的调控, 并总结该类因子在慢性代谢性疾病中的表达变化与功能异常。旨在揭示旁分泌 FGFs 在慢性代谢性疾病发病机制中的关键地位, 为糖脂代谢紊乱相关疾病的防治提供新治疗靶点与理论依据。

关键词:慢性代谢性疾病; 糖脂代谢紊乱; 旁分泌成纤维细胞生长因子; 发病机制; 治疗靶标

中图分类号: R329.2; R589

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2026)05-0788-11

DOI: 10.11714/jysu.med.YX20260077

Research Progress on the Regulation of Chronic Metabolic Diseases by Paracrine Fibroblast Growth Factors

ZHANG Qing, LI Haiyan

(Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

Correspondence to: LI Haiyan; E-mail: Hyli@xiyi.edu.cn

Abstract: The incidence of chronic metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), continues to rise globally. Disordered glucose and lipid metabolism represents their common pathophysiological foundation. Secreted fibroblast growth factor (FGF) is key regulators of glucose and lipid homeostasis. Among them, the paracrine FGFs, mainly comprising FGF1, FGF2, FGF4, FGF6, FGF8, FGF9, FGF10, and FGF16, require systematic integration regarding their metabolic regulatory functions. This review elucidates the molecular structural characteristics of paracrine FGFs and their central regulatory roles in maintaining glucose and lipid homeostasis, covering their modulation of metabolic networks over multiple tissues and organs including, adipose tissue, liver, skeletal muscle, pancreatic islets, and the nervous system. Furthermore, the expression alterations and functional abnormalities of these factors in chronic metabolic diseases are summarized. This review aims to highlight the critical position of paracrine FGFs in the pathogenesis of metabolic diseases and to provide novel therapeutic targets and theoretical foundations for the prevention and treatment of disorders associated with glucolipid metabolic dysregulation.

Key words: chronic metabolic diseases; glucose and lipid metabolic disorders; paracrine fibroblast growth factors; pathogenesis; therapeutic target

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2026, 47(5): 788-798]

收稿日期: 2026-06-02

录用日期: 2026-08-31

基金项目: 国家自然科学基金 (81700546); 西安医学院“医臻基因育才计划”学生科研项目 (2025YZ03); 西安医学院 2023-2024 年度校级科研基金 (2023QN02)

作者简介: 张晴, 第一作者, 研究方向: 基础医学、医学检验, E-mail: zhangqing26@xiyi.edu.cn; 李海燕, 通信作者, 教授, E-mail: Hyli@xiyi.edu.cn

代谢性疾病及其并发症已成为全球范围内重大的健康问题,也给公共卫生带来了沉重的经济负担。肥胖目前被定义为一种慢性、易复发的疾病^[1]。1990至2022年间,全球成人肥胖患病率持续上升^[2],叠加人口老龄化进程的加快^[3],未来肥胖人群还将进一步扩大。糖尿病也呈现出类似的增长态势,预计到2050年全球患者数量将攀升至8.53亿^[4],以2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为主^[5]。肝脏作为经门静脉系统接收肠道营养性血液的首个器官,在人体糖脂代谢中发挥着核心调节作用。当前,代谢功能障碍相关脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)已波及全球约三分之一的人口^[6-7],成为最常见的慢性肝病之一。该病并非单一病理实体,而是一个连续的临床谱系,可从单纯的脂肪肝逐步演变为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatotic hepatitis, MASH),甚至进展为肝纤维化、肝硬化乃至肝癌,且常与肥胖、T2DM、血脂紊乱等代谢问题相伴出现^[8]。因此,探索代谢性疾病的治疗干预新靶标具有一定的科学研究和临床转化价值。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)是一类多功能蛋白质,通过FGF/FGF受体(FGF receptor, FGFR)信号通路参与发育、代谢及组织稳态等重要生理过程^[9],其通路的异常活化或功能障碍被证实广泛参与多种疾病的发生与发展。如胚胎发育^[10-11]、血管生成^[12]、伤口愈合^[13]、内分泌调节^[14-16]和各种肿瘤^[9]。根据作用模式,分泌型FGFs被分为两类,即旁分泌FGFs(也称为经典FGFs)和内分泌FGFs。学界普遍认为旁分泌FGFs能够有效促进有丝分裂、诱导血管生成、调节细胞分化与趋化,可广泛作用于上皮及间充质来源的干细胞和多种类型的功能细胞^[17]。相比之下,内分泌FGFs除参与细胞增殖、分化和存活等基本过程的调控外,还调节磷酸盐、胆汁酸、碳水化合物和脂质的代谢^[18]。鉴于其在代谢调控中的系统性功能,该型也被称作代谢型FGFs。因此,针对代谢性疾病的治疗策略,其靶点研究更多地聚焦于内分泌FGFs。然而,现有学者在旁分泌FGFs中也观察到FGF激素样代谢活性^[19]。在这篇综述中,我们关注了旁分泌FGFs在各种代谢紊乱慢性病中的关键调控作

用,并探索了其作为检测指标和有效靶点的潜在价值。

1 旁分泌成纤维细胞生长因子的生物学概述

1.1 分泌型成纤维细胞生长因子的共同特征

分泌型FGFs具有一个高度保守的 β -三叶核心结构域。结构域两侧是高度可变的氨基和羧基末端区域,其在调节不同FGF生物学功能中发挥重要的作用^[20]。目前,在哺乳动物体内已鉴定出18种分泌型FGF^[9]。根据序列同源性,这18个FGF可被归类为6种亚族。5个经典的旁分泌FGFs包括FGF1亚族(FGF1和FGF2)、FGF4亚族(FGF4、FGF5和FGF6)、FGF7亚族(FGF3、FGF7、FGF10和FGF22)、FGF8亚族(FGF8、FGF17和FGF18)与FGF9亚族(FGF9、FGF16和FGF20)。1个以内分泌形式分泌的FGF19亚族(FGF19、FGF21和FGF23)^[21]。FGFs通过结合未活化的FGFRs发挥其生物学活性。该受体家族包含四个成员(FGFR1-4),它们属于酪氨酸激酶受体家族成员,并分别由对应的基因编码^[22]。FGF配体结合FGFR后引发的构象变化,会促使其发生二聚化与自磷酸化,从而完成激活过程^[23]。在此过程中,FGFRs的自磷酸化是关键步骤。它不仅标志着受体自身的激活,更通过磷酸化下游效应蛋白(如PLC γ 、STAT、PI3K-AKT、Ras/Raf-MAPKK)^[9],启动复杂的细胞信号级联反应。如附图1所示。

1.2 旁分泌成纤维细胞生长因子的结构与功能

旁分泌FGFs的中央结构域由12条反向平行 β 链折叠而成(β 1- β 12)^[25]。已知所有旁分泌FGFs均存在硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)结合位点,该位点会将FGFs锚定在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中,从而限制了其长距离扩散的能力^[26]。除了决定分泌型FGFs作用的模式之外,HS作为共受体,帮助旁分泌FGFs结合、二聚化和激活其同源FGFRs,最终形成稳定的2:2:1 FGF-FGFR-HS三元复合物^[19, 27]。此外,Chen等^[28]揭示了一种旁分泌FGFs非对称激活机制,即通过HS诱导的不对称1:2 FGF-FGFR二聚体。如附图2所示。随后活化的FGFR诱导主要的下游细胞内信号通路。

胚胎发生过程中建立的磷酸化信号网络在成年期持续运作,其生理功能覆盖组织发育与损伤修复、血管生成调控以及代谢适应性调节等多个维度。在发育与修复层面,该信号系统参与器官稳态维持及伤口愈合过程;在血管调控层面,影响新生血管形成与血管网络重塑^[29]。近年来,代谢调控功能日益受到关注,其中旁分泌 FGFs 表现出尤为重要的作用。糖代谢方面,该类因子可增强胰岛素敏感性,促进外周组织对葡萄糖的摄取等。脂代谢方面,旁分泌 FGFs 能够诱导白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 发生米色化转变,促进脂肪组织呈现褐变样产热表型,并对脂肪酸氧化及脂解通路发挥调节作用等。综合现有证据,旁分泌 FGFs 介导的磷酸化信号系统不仅参与局部组织保护与损伤修复,还深度整合于全身代谢适应网络之中,为探索发育相关信号机制与成年代谢可塑性之间的内在联系提供了重要切入点。

2 旁分泌成纤维细胞生长因子介导的糖脂代谢紊乱

旁分泌 FGFs 家族成员众多,但近年来仅有部分被证实直接参与糖脂代谢调控。其中,FGF1、FGF2、FGF4、FGF6、FGF8、FGF9、FGF10 及 FGF16 等,既具有典型的旁分泌结构特征,又积累了明确的代谢调控证据,因而成为该领域的研究重点。相比之下,其余旁分泌 FGFs 的功能主要集中于胚胎发育与组织修复等^[30-35]。据此,下文将逐一详述这八个分子在糖脂代谢中的具体作用及机制。

2.1 成纤维细胞生长因子 1

FGF1 主要通过作用于脂肪组织、下丘脑、骨骼肌和肝脏来实现对糖脂代谢稳态的调节。在进食或营养过剩状态下,脂肪组织释放 FGF1 并以自分泌方式直接刺激 WAT 对葡萄糖的摄取。研究表明^[36],该调控呈现时序调控特征:急性效应通过 MEK/Akt 通路激活 GLUT4,而慢性效应则主要通过 MEK 通路上调 GLUT1 实现。更为重要的是,即便 MEK 通路被阻断,信号也会强力激活 AKT,这凸显了在 FGF1 信号传导中 WAT 进行葡萄糖摄取存在相当大的灵活性。Sancar 等^[37]还证实 FGF1 通过抑制脂肪分解以遏制急性肝脏葡萄糖产生 (hepatic

glucose production, HGP), 从而调节血糖水平。在 3T3-L1 脂肪细胞中,FGF1 以剂量依赖性抑制脂解。且离体脂解试验显示,FGF1 基因敲除鼠的性腺脂肪组织 (gonadal white adipose tissue, gWAT) 中的脂肪分解显著增加。为了验证 FGF1 对脂解的抑制能否降低 HGP,研究者进行了丙酮酸耐受实验。结果显示,与对照组 *ob/ob* 小鼠相比,FGF1 预处理过的 *ob/ob* 小鼠利用丙酮酸合成葡萄糖的能力显著降低。同样地,上述结果在饮食诱导的肥胖 (diet-induced obesity, DIO) 小鼠模型中也得到了复现。从分子机制上来看,FGF1 通过脂肪 PDE4D S44 磷酸化抑制 cAMP/PKA 信号轴来抑制脂解和 HGP。随后在确认 FGF1 作为一种摄食状态的脂肪因子的基础上^[38],进一步动态监测了其内源性信号通路。研究发现,从禁食状态到重新进食,gWAT 中 PDE4D S44 的磷酸化水平与 FGF1 的表达协同升高,提示二者在介导摄食反应中存在内在联系。并且与正常喂养相比,高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 小鼠在禁食和重新进食状态下的 S44 磷酸化显著降低。这种机制表明,FGF1 不仅能维持健康状态下的葡萄糖和脂质代谢稳态,其注射疗法或可快速逆转 T2DM 患者的葡萄糖失衡。在下丘脑相关研究中,内侧基底 AgRP 神经元周围基质膜 (perineuronal nets, PNNs) 被发现参与能量与葡萄糖稳态的调节。已知 AgRP 神经元过度激活会促进 T2DM 的发生发展,而 FGF1 能够实现持续血糖改善,其潜在机制可能与恢复装配该群神经元周围的 PNNs 结构,进而增强黑皮质素信号传导有关^[39]。尽管如此,FGF1 介导这一持久降糖效应的具体分子路径仍未明确。Brown 等^[40]指出,相较于 FGF19 活化 MAPK/ERK 通路介导的快速降糖作用,FGF1 对该通路的激活可持续至少 24 小时,并以此调控 *Lep^{ob/ob}* 小鼠的代谢表型。单细胞转录组分析进一步揭示,MAPK/ERK 通路发生显著变化的星形胶质细胞是后续研究的重点方向。由于骨骼肌天然缺乏 β -klotho (KLB) 共受体,因此其对内分泌 FGF19 和 FGF21 的应答有限。相比之下,旁分泌 FGFs 是该组织血糖调控的主要介导者。Ying^[41]等表明,FGF1 通过激活 AMPK α 信号通路介导 GLUT4 表达和转运来促进骨骼肌的葡萄糖摄取。另外,Lin 等^[42]发现,FGF1 能够以一种不依赖于环境葡萄糖

的机制保护肝细胞。在 *db/db* 小鼠模型中,FGF1 处理组可通过靶向 AMPK 抑制肝脏超氧化物和 MDA 的产生降低肝脏氧化应激;并抑制 SREBP-1 及其靶蛋白 FAS 和 SCD1 的表达改善脂质异常积累。虽然 AMPK 在骨骼肌和肝脏中的激活是 FGF1 代谢调节作用的关键环节,但连接 FGF1 与 AMPK 的关键信号分子仍未明确。与之前的报道一致^[43],通过 GEO 分析、棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导肝细胞模型和 HFD 小鼠模型, Wang^[44]等证实 FGF1 能够显著诱导胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2) 的表达进而激活 AMPK。随后的回复实验进一步验证, IGFBP2 是 FGF1 改善一系列关键代谢参数所不可或缺的介质,如肝重、肝重/体重比、空腹血糖、血清胰岛素水平以及抗胰岛素性稳态模式评估。此外, FGF1 能够缓解由高糖诱导的足溃疡、视网膜色素上皮细胞损害和心肌纤维化等病理损伤^[18, 45-46]。

2.2 成纤维细胞生长因子 2

FGF2 是一种通过自分泌、旁分泌方式作用于脂肪细胞的因子,在脂肪形成和脂肪组织代谢中起关键调控作用。先前的研究报道^[47], FGF2 在脂肪形成过程中具有双相调节作用,其内在分子机制在于其对细胞内 ERK 信号通路动力学的差异调控。在低浓度条件下, FGF2 通过 ERK 的去磷酸化促进脂肪生成;高浓度时, FGF2 介导 ERK 和 PPAR γ 持续磷酸化从而对脂肪形成产生显性负效应。目前,越来越多的证据揭示了 FGF2 在脂肪代谢中更为复杂的信号网络。Li 等^[48]报道敲除 *FGF2* 基因增强了小鼠对 HFD 诱导的代谢紊乱的抵抗力,其肥胖和脂肪肝变性程度均有所减轻。然而,在脂肪组织中,与脂肪酸合成或氧化相关的基因表达在敲除鼠与野生型鼠之间未见显著差异。值得注意的是,研究发现 FGF2 的缺失特异性激活了脂肪组织的产热程序。在腹股沟 WAT (inguinal WAT, iWAT) 中, *FGF2* 敲除显著促进白色脂肪组织米色化,表现为产热相关基因 *PGC-1 α* 和 *UCP1*、米色脂肪细胞相关标志物 *TMEM26* 和 *Tbx1* 以及线粒体功能相关基因 *Cox7a* 和 *Cox8b* 等表达升高。与此同时, FGF2 敲除鼠的肩胛间棕色脂肪组织 (interscapular brown adipose tissue, iBAT) 也表现出增强的产热活性,其中 *PGC-1 α* 、*UCP1* 和 *C/EBP β* 等产热相关基因以及

CytC 和 *Cox8b* 等线粒体相关基因的转录水平均显著升高。这表明 FGF2 敲除所介导的代谢保护作用,在很大程度上依赖于棕色与米色脂肪组织产热能力的增强,从而系统性促进能量消耗,而非通过改变脂肪组织本身的合成与分解代谢。Zong 等^[49]研究发现, FGF2 通过一种依赖于可溶性 Syndecan-4 的富集机制,以自分泌信号形式激活 FGFR1,进而抑制激素敏感脂肪酶的磷酸化实现对脂解过程的抑制。除脂肪合成、分解与脂肪产热功能障碍之外,慢性局部炎症亦是肥胖的一个标志性事件,并促进胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的发展^[50]。FGF2 在脂肪形成中表达上升,并能激活 NLRP3 炎症小体,促进 GSDMD 和 IL-1 β 表达^[51],但其对脂肪细胞代谢的影响未知。ZhuGe 等^[51]发现 FGF2 显著增加 *GLUT1* 基因的表达,这与先前所报道的一致^[52]。因此, FGF2 可能通过 NLRP3 诱导 HIF-1 α /GLUT1 代谢轴,增强糖酵解、削弱胰岛素信号。有趣的是, FGF2 预处理会降低 3T3-L1 细胞中 KLB 的表达。这提示 FGF2 与 FGF21 信号通路间可能存在相互拮抗,但其具体机制尚不明确。根据一项关于 Klotho 治疗减少肾纤维化的研究^[53],我们推测 FGF2 很可能通过竞争性结合 FGFR1,从而功能性拮抗了 Klotho 及其依赖 KLB 共受体的信号通路。同时,这一机制也为将 FGF2 确立为克服 FGF21 抵抗的潜在治疗靶标提供了理论依据。此外, FGF2/FGFR1 信号的影响可能进一步延伸至肥胖相关肿瘤发生。Holowatyj 等^[54]利用无癌人群血清建立体外细胞转化模型,发现 FGFR1 抑制可明显降低血清诱导的细胞集落形成,提示 FGF2/FGFR1 轴可能参与肥胖相关恶性转化。分层分析还显示,该效应可能存在一定性别差异,尤其在较年轻女性中呈现相关趋势,但其与雌激素信号的关系尚缺乏直接证据。总体来看, FGF2 可能并非单独驱动该过程,而是与其他循环因子共同参与。尽管多数研究认为 FGF2 对糖脂代谢具有负面影响,但也有证据表明其可能减轻脂质过载引起的肝细胞损伤。FGF2 能够缓解油酸和 PA 诱导的 HepG2 细胞内质网应激与凋亡,其保护效应主要表现为 *SOD1* 和 *PPAR α* 表达上调、内源性凋亡通路相关基因 *Caspase3* 和 *Caspase9* 表达下调,以及细胞凋亡率显著降低,提示 FGF2 可能通过增强抗氧化防御、减轻 ER 应激并

抑制内源性凋亡,缓解脂质负荷相关的肝细胞损伤^[55]。

2.3 成纤维细胞生长因子4

FGF4的主要靶器官包括下丘脑和肝脏组织。关于糖类代谢调控,Sun等^[56]报道,在 db/db 小鼠模型中,单次脑室内注射 FGF4(intracerebroventricular FGF4, icvFGF4)可安全、长效地改善血糖,且不引起体重变化或健康个体低血糖。在DIO小鼠模型中,icvFGF4效果优于FGF1,这可能与其在下丘脑内侧基底部诱导更持久的pERK激活有关。机制上,FGF4作用于该区域表达FGFR1的葡萄糖敏感神经元,直接兴奋葡萄糖兴奋神经元,同时抑制葡萄糖抑制(glucose-inhibited, GI)神经元。其中,AMPK α 2信号通路和GI神经元的功能完整性对于FGF4实现降血糖作用不可或缺。值得注意的是,icvFGF4对 db/db 和DIO鼠模型均有效,而FGF1仅对 db/db 小鼠有效^[57]。然而,目前研究仍受限于GI神经元特异性标记工具的缺乏。未来需进一步阐明其下游信号通路、探索其与外周组织糖摄取的机制联系,并推进临床前研究以验证长期安全性与有效性。在脂质代谢调节方面,Song等^[58]指出,在MASLD患者及MASLD/MASH小鼠模型中,FGF4表达水平与疾病严重程度及肝损伤标志物AST和ALT呈负相关。功能实验证实,在DIO小鼠中,肝脏特异性敲除FGF4(FGF4-LKO)会加剧肥胖相关的MASLD及肝损伤;而外源性补充rFGF4则能保护肝脏,减轻导致MASLD和MASH发展的病理损伤。机制上,FGF4通过激活肝细胞上的FGFR4,启动下游 Ca^{2+} -CaMKK β -AMPK-Caspase 6信号轴,从而促进脂肪酸氧化、改善葡萄糖耐量并抑制细胞凋亡,发挥肝脏保护作用。这提示肝细胞可能既是FGF4的来源,也是其靶点。值得注意的是,rFGF4的长期应用未观察到明显促进肝脏STAT3活化、肿瘤发生或诱导心脏肥大等副作用,这使其有别于其他FGF成员或AMPK激活剂^[59-60]。

2.4 成纤维细胞生长因子6

作为脂肪因子家族中一个新近被识别的成员,FGF6的主要作用靶点定位于脂肪组织本身。几十年来,非颤抖性产热研究主要聚焦于BAT中UCP1的产热作用^[61-62]。然而,一项研究揭示了脂肪祖细胞中UCP1表达调节的非典型途径。Shamsi等^[63]

指出,FGF6可不依赖于BAT的形成与活化直接激活UCP1蛋白表达。机制研究进一步证实,FGF6通过激活FGFR3并诱导PGE₂合成,促进ERRA结合至UCP1增强子中的ERR反应元件,招募转录调节复合物FL II-LRRFIP1至UCP1基因启动子区域,从而调控UCP1表达。功能学验证表明,FGF6处理可显著提升细胞氧消耗率,提示该通路激活的UCP1具备实质性的解耦联产热能力。然而,该研究对FGF6的相关功能验证主要来自细胞实验,其对整体产热的具体作用及剂量依赖性尚待体内验证。但鉴于靶向产热与能量消耗是治疗代谢性疾病及控制体重的有效策略,这一非经典调节UCP1调控通路的发现,为能量调节生物学提供了全新的见解。

2.5 成纤维细胞生长因子8

FGF8也是在脂肪中发挥重要调控作用的关键因子。与大多数FGF家族成员不同,FGF8受选择性剪接调控,产生八种小鼠异构体(FGF8a-h)及四种人源异构体(FGF8a、b、e、f)。其中,FGF8b异构体在胚胎发生早期及晚期通过协调多种组织和器官的生长与模式形成,调控众多生物学过程^[64-65]。在FGF8b诱导UCP1表达的研究中,与FGF6相似,同样证实PGE₂的生物合成在其中发挥关键作用。但在受体层面,与Shamsi等提出的FGFR3介导FGF6影响棕色前脂肪细胞UCP1表达不同,Gantert等^[66]的研究表明,FGFR1是棕色与白色前脂肪细胞中表达最为丰富的FGFR亚型。基于此,FGF8b通过与FGFR1结合,激活下游信号级联,主要经由MEK1/2-ERK1/2轴发挥作用。此外,研究进一步表明,FGF8b通过协同调控前列腺素代谢与葡萄糖代谢两条途径,共同实现对UCP1表达的调节。同时显示,PGE₂直接诱导ECM重塑,表现为ECM成分降解及脂肪刚度降低^[67],从而可能增强UCP1介导的产热效率。这为深入理解脂肪产热调控网络提供了新视角,未来或可针对FGF8b及其下游代谢节点,探索慢性代谢疾病的新型干预策略。

2.6 成纤维细胞生长因子9

FGF9在肌肉、肝脏及脂肪组织中展现出多样化的调控功能。FGF9最初被鉴定为一种参与促有丝分裂、肺部发育和性腺发育的关键调节因子^[68-69]。但近期研究发现,FGF9的功能谱系已延

伸至能量代谢调控,成为该领域的新兴关注点^[70]。在一项回顾性临床研究中,T2DM患者血清中FGF9水平高于健康对照组^[71]。研究发现^[72],FGF9在肌肉中表达最高,并具有一种不依赖胰岛素的类胰岛素作用,能有效且持续地降低高血糖。体外实验显示,高糖可促进肌细胞FGF9表达,而上调FGF9能增强细胞摄取葡萄糖和合成糖原的能力。动物实验中,FGF9肌肉转基因小鼠的肌糖原含量和糖耐量均得到改善。机制研究表明,FGF9不通过经典的AKT通路,而是直接激活糖原合酶来促进糖原合成。更重要的是,长期给予rFGF9能有效降低*db/db*小鼠及HFD诱导的肥胖小鼠的血糖水平,不引起低血糖风险,并改善机体胰岛素敏感性。这些结果提示,FGF9在T2DM及相关代谢疾病中展示出巨大的糖代谢益处。此外,FGF9在调节脂质代谢方面也展现出巨大的治疗潜力。作为调控脂质代谢的中心器官,肝脏负责脂肪生成、脂肪酸氧化,以及脂蛋白的摄取与分泌^[73]。研究表明^[74-75],FGF9的表达受营养状态调控。在禁食状态下,以及DIO、*db/db*和*ob/ob*等肥胖小鼠模型中,FGF9表达均上调,提示其可能参与肝脏脂代谢,且表达模式与FGF21相似^[76]。机制方面,PPAR α 可直接激活FGF9转录。过表达FGF9不仅减轻肝脏脂质堆积、改善胰岛素敏感性,还可下调脂肪酸摄取基因*CD36*,同时上调*Cpt1 α* 等脂肪酸氧化相关基因。此外,FGF9通过增强PPAR α 蛋白稳定性形成正反馈调节,并促进GSK-3 β 磷酸化,从而维持PPAR α 活性。然而,AKT并不参与介导FGF9诱导的GSK-3 β 磷酸化,这一机制仍有待进一步深入研究。除调节肝脏脂代谢外,FGF9还可通过上调UCP1表达来增加全身能量消耗^[63]。类似于FGF6通过激活FGFR3诱导下游信号调控UCP1的作用模式,FGF9亦可经由其FGFR3信号通路,促进棕色前脂肪细胞中UCP1的表达,从而增强产热功能并增加全身能量消耗。此外,为避免野生型FGF9潜在的促有丝分裂风险,Shamsi等构建了一种三重突变的FGF9蛋白(FGF9- Δ HBS),该蛋白在不影响其代谢功能的前提下,安全性可能会提高。进一步研究表明,FGF9- Δ HBS信号还可上调参与BAT产热和线粒体活性的其他基因的表达,从而协同促进UCP1发挥产热作用。但FGF9在脂质代谢过程中也呈现

出与前文所述相反的效应。研究发现,包括FGF2、FGF6、FGF8和FGF21在内的几种脂肪因子,均是调控脂肪产热核心蛋白UCP1的重要因子^[48, 63, 66-77]。但Sun等^[78]指出,FGF9在BAT、iWAT和eWAT中表达上调,并以剂量依赖的方式降低产热基因和UCP1的表达,进而抑制WAT褐变;通过shRNA敲低内源性FGF9,进一步证实了其在抑制褐变中的作用。此外,研究通过检测血管基质成分(stromal vascular fraction, SVF)向棕色脂肪细胞分化期间产热基因的动态变化,发现FGF9参与褐变调节发生在SVF分化的前两天。该时相特征与FGF21所介导的AMPK信号通路不同^[79],提示FGF9可能参与了一个更早期的调控信号。值得注意的是,HIF1 α 通路已被报道为脂肪代谢和产热调节的重要参与者^[80]。进一步的KEGG富集分析显示,HIF1信号传导和癌症相关途径分别在分化前两天中持续上调和下调。在此基础上,研究者进一步探究FGF9与肥胖的关系,发现肥胖人类受试者、*ob/ob*小鼠及HFD诱导的肥胖小鼠的皮下脂肪组织中,FGF9 mRNA水平均显著升高。以上结果表明,FGF9可能通过激活HIF1 α 信号通路抑制脂肪组织褐变,进而促进肥胖的发生。尽管如此,研究中观察到的部分*Wnt*相关基因表达变化,以及FGF9调控HIF1 α 信号的具体机制,尚未得到明确解释。上述结果表明,FGF9兼具糖脂代谢的双重调控作用,提示其可能是治疗肥胖及相关代谢紊乱的潜在有效靶点。

2.7 成纤维细胞生长因子10

FGF10在胰腺中发挥着多层面的生物学作用,其不仅驱动胚胎期胰腺祖细胞的增殖与分支形态发生,还参与维持胰岛 β 细胞的功能稳态与成熟。在此背景下,Aglan和Aly的研究发现^[81-82],在采用干细胞源胰岛素生成细胞移植治疗糖尿病后,动物胰腺组织中FGF10表达显著上调,同时伴随血糖改善与胰岛素水平恢复。FGF10在胰腺发育中具有维持祖细胞增殖、促进胰腺构建与功能成熟的天然作用,其治疗后的表达升高,可视为机体对抗胰岛 β 细胞功能衰减所致胰岛素分泌不足的积极反应。因此,FGF10不仅可作为评估干细胞治疗效果的敏感生物标志物,更有潜力成为直接干预靶点。通过外源性递送FGF10蛋白或激活其下游信号通

路,可能协同促进内源性胰岛 β 细胞再生,为糖尿病再生医学提供新的治疗策略。

2.8 成纤维细胞生长因子16

FGF16是近年来被关注的又一与BAT功能密切相关的旁分泌FGF成员。早期的研究发现^[83], FGF16是胚胎期棕色脂肪细胞的关键促增殖因子,其通过结合FGFR4发挥作用。然而,近期的研究揭示了FGF16更为复杂的代谢调控作用。Rulifson等^[84]通过高通量细胞筛选,发现FGF16与BAT之间存在驱动性调控关系。在DIO小鼠中过表达FGF16可成功诱导WAT发生褐变,同时伴随体重下降、空腹血糖降低及IR改善。然而有趣的是, FGF16引起的脂肪减少并非源于预期中的能量消耗增加,表现为类似饥饿状态和肠道吸收不良的表现。具体表现为摄食和饮水减少、粪便含大量脂质和胆汁酸,并出现肠道组织结构异常。由于FGF16可与多种受体结合,其在过表达条件下同时带来理想与非理想的生理效应,这凸显了在治疗策略开发中需谨慎评估的重要性,尤其是当旁分泌FGFs被考虑作为治疗分子时。

3 总结与展望

综上所述,旁分泌FGFs在糖脂代谢稳态调控中扮演着复杂而多元的角色,其功能已远超经典的促分裂或发育调节范畴。它们通过旁分泌、自分泌乃至近似内分泌的方式,精准地作用于脂肪、肝脏、下丘脑、骨骼肌及胰腺等关键代谢组织及器官,构成了一个从组织到分子的精密调控网络。见附表1。在糖代谢层面,这些FGF因子构成了一个从器官到分子的完整调控链条。FGF1通过作用于脂肪组织,以时序调控方式促进葡萄糖摄取,并通过抑制脂肪分解来遏制HGP;在中枢,其通过恢复AgRP神经元周围的PNNs结构,实现持续血糖改善。FGF4则通过中枢作用,激活下丘脑特定神经元实现安全长效的降糖效果。FGF9在糖脂代谢调控中展现出一定潜力:在骨骼肌中可促进葡萄糖摄取与糖原合成,在肝脏中可调节脂质合成及脂肪酸氧化相关基因的表达,减轻脂质积聚并改善胰岛素敏感性。此外,FGF10不仅驱动胚胎期胰腺发育,其在干细胞治疗后的表达上调也提示了其促进胰岛 β

细胞再生的潜力。在脂代谢层面,这些FGF因子形成了一个促进产热(FGF6、FGF8b)、诱导白色脂肪褐变但未伴随能量消耗增加(FGF16)、情境依赖性调节产热与褐变(FGF9)、抑制脂解(FGF1、FGF2)、促进脂肪生成(FGF2低浓度)及保护肝脏脂毒性(FGF1、FGF4)的精密调节网络。具体而言,FGF1不仅抑制脂解,还可通过AMPK相关信号减轻肝脏氧化应激与脂质积聚,并通过上调IGFBP2改善肥胖相关肝脂肪变性。FGF2的作用具有双向性,低浓度促进、高浓度抑制脂肪生成,并可能通过诱导HIF-1 α /GLUT1代谢轴削弱胰岛素信号。在产热调控方面,FGF6和FGF8b通过激活不同的FGFR亚型及下游前列腺素信号,上调UCP1表达,其中FGF8b的作用依赖于FGFR1和MEK1/2-ERK1/2轴。FGF9则扮演了双重角色,在促进肝脏脂肪酸氧化的同时,却能抑制白色脂肪褐变,其效应取决于组织微环境。FGF16则可能在产热诱导与代谢改善之间存在脱耦联关系。

尽管取得了显著进展,但该领域仍存在诸多亟待解决的关键科学问题,这也是未来研究的重要方向。首先,多个旁分泌FGF成员的核心机制仍不明确,例如连接FGF1与AMPK的关键信号分子(除已发现的IGFBP2外)究竟是什么,FGF9介导GSK-3 β 磷酸化并激活糖原合成的具体通路为何,FGF2与FGF21之间通过KLB相互拮抗的分子机制是否确实源于对FGFR1的竞争性结合,这些科学问题的解答将为设计更特异的药物干预策略提供理论基础。其次,FGF4的中枢降糖效应及FGF1在下丘脑的持久作用提示中枢神经系统是FGF调控代谢的关键枢纽,然而中枢注射FGF4如何与外周组织的糖摄取产生功能性联系,FGF1恢复AgRP神经元周围PNNs结构的具体分子路径是什么,开发更精密的神经元亚型标记工具(如GI神经元)将是突破研究瓶颈的关键。再者,现有研究多聚焦于单一分子的急性或慢性效应,而在肥胖、T2DM等复杂代谢疾病的背景下,多个旁分泌FGF成员的表达和功能同时发生改变,它们之间是协同、拮抗还是代偿,这种网络失衡的规律尚不清楚,未来需借助系统生物学方法加以阐明。最后,FGF1和FGF9因其卓越的降糖效果和较好的安全性显示出巨大的临床转化潜力,但FGF9野生型的促有丝分裂风险仍需通过

突变体(如FGF9- Δ HBS)的长期安全性验证加以规避,同时如何利用FGF16的代谢益处并规避其肠道毒性,或开发组织特异性靶向递送系统,亦是未来药物研发的难点。

总之,旁分泌FGFs作为代谢调控的重要参与者,为我们理解糖脂稳态的复杂性提供了绝佳的模型,也为代谢性疾病的治疗开辟了广阔的前景。未

来的研究应致力于整合多组学、系统生物学和精准靶向技术,在全面阐明其信号网络和病理生理角色的基础上,开发出高效、安全、特异的旁分泌FGFs治疗策略,切实提升代谢性疾病诊疗策略的可及性与患者远期预后。



附图和附表
Appendix figure
and table

参考文献

- [1] Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults [J]. *Lancet*, 2023, 401(10382):1116-1130.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2024, 403(10431):1027-1050.
- [3] United Nations Department of Economic And Social Affairs PD. World population ageing 2023: challenges and opportunities of population ageing in the least developed countries [R], UN DESA/POP/2023/TR/NO.5. New York: United Nations, 2023.
- [4] Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, et al. 11th edition of the IDF diabetes atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2026, 14(2):149-156.
- [5] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397):203-234.
- [6] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4):1335-1347.
- [7] Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9):851-861.
- [8] Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, et al. Steatotic liver disease [J]. *Lancet*, 2024, 404(10464):1761-1778.
- [9] Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):181.
- [10] Li X, Xie R, Luo Y, et al. Cooperation of TGF- β and FGF signalling pathways in skin development [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(11):e13489.
- [11] Pei F, Guo T, Zhang M, et al. FGF signaling modulates mechanotransduction/WNT signaling in progenitors during tooth root development [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1):37.
- [12] Sim M, Ohnuki H, Durell S, et al. Angiopoietin-2 binds to FGFR2, inhibits FGF-FGFR2 signaling, and delays cutaneous wound healing by inhibiting wound angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2025, 28(4):43.
- [13] Xiong Y, Chen L, Liu P, et al. All-in-one: multifunctional hydrogel accelerates oxidative diabetic wound healing through timed-release of exosome and fibroblast growth factor [J]. *Small*, 2023, 19(21):e2303158.
- [14] Ziomber-Lisiak A, Piana K, Ostachowicz B, et al. The new markers of early obesity-related organ and metabolic abnormalities [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21).
- [15] Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(8):525-544.
- [16] Karasek D, Krystynik O, Kucerova V, et al. Adiponectin, A-FABP and FGF-19 levels in women with early diagnosed gestational diabetes [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9).
- [17] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3):235-253.
- [18] Liu Y, Liu Y, Deng J, et al. Fibroblast growth factor in diabetic foot ulcer: progress and therapeutic prospects [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:744868.
- [19] Chen G, Chen L, Li X, et al. FGF-based drug discovery: advances and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(5):335-357.
- [20] Pellegrini L. Role of heparan sulfate in fibroblast growth factor signalling: a structural view [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2001, 11(5):629-634.
- [21] Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(6).
- [22] Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling

- pathway [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2015, 4(3): 215–266.
- [23] Hui Q, Jin Z, Li X, et al. FGF family: from drug development to clinical application [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7).
- [24] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670–D1676.
- [25] Katoh M, Lorient Y, Brandi G, et al. FGFR-targeted therapeutics: clinical activity, mechanisms of resistance and new directions [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(4): 312–329.
- [26] Ori A, Wilkinson MC, Fernig DG. The heparanome and regulation of cell function: structures, functions and challenges [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 4309–4338.
- [27] Pellegrini L, Burke DF, von Delft F, et al. Crystal structure of fibroblast growth factor receptor ectodomain bound to ligand and heparin [J]. *Nature*, 2000, 407(6807): 1029–1034.
- [28] Chen L, Fu L, Sun J, et al. Structural basis for FGF hormone signalling [J]. *Nature*, 2023, 618(7966): 862–870.
- [29] Okoto PS, Alraawi Z, Kumar TKS. Signaling of mitogenic and metabolic activities by fibroblast growth factors [J]. *J Cell Signal*, 2025, 6(1): 1–8.
- [30] Li K, Li J, Chen Q, et al. Direct and indirect downstream pathways that regulate repulsive guidance effects of FGF3 on developing thalamocortical axons [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15).
- [31] Lin R, Luo J, Zhang H, et al. FGF7 promotes load-bearing tendon regeneration and suppresses fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1): 708.
- [32] Yu X, Du J, Zhou C, et al. Dysregulation of the BRD2–FGF17 signal pathway induces abnormal forebrain development associated with schizophrenia [J]. *Neurosci Bull*, 2026, 42(4): 827–841.
- [33] Kong K, Li B, Chang Y, et al. Delivery of FGF18 using mRNA–LNP protects the cartilage against degeneration via alleviating chondrocyte senescence [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 34.
- [34] Guo S, Wang Z, Shi R, et al. Engineered extracellular vesicles for targeted FGF20 delivery enhance neuroplasticity and functional recovery in ischemic stroke [J]. *J Control Release*, 2025, 386: 114080.
- [35] Aljovic A, Jacobi A, Marcantoni M, et al. Synaptogenic gene therapy with FGF22 improves circuit plasticity and functional recovery following spinal cord injury [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2): e16111.
- [36] Nies VJM, Struik D, Liu S, et al. Autocrine FGF1 signaling promotes glucose uptake in adipocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(40): e2122382119.
- [37] Sancar G, Liu S, Gasser E, et al. FGF1 and insulin control lipolysis by convergent pathways [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 171–183.
- [38] Jonker JW, Suh JM, Atkins AR, et al. A PPARgamma–FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis [J]. *Nature*, 2012, 485(7398): 391–394.
- [39] Alonge KM, Mirzadeh Z, Scarlett JM, et al. Hypothalamic perineuronal net assembly is required for sustained diabetes remission induced by fibroblast growth factor 1 in rats [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(10): 1025–1033.
- [40] Brown JM, Bentsen MA, Rausch DM, et al. Role of hypothalamic MAPK/ERK signaling and central action of FGF1 in diabetes remission [J]. *iScience*, 2021, 24(9): 102944.
- [41] 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.
- [42] 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 [J]. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2206–2222.
- [43] Boughanem H, Yubero-Serrano EM, Lopez-Miranda J, et al. Potential role of insulin growth-factor-binding protein 2 as therapeutic target for obesity-related insulin resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3).
- [44] Wang J, Zhang F, Yang W, et al. FGF1 ameliorates obesity-associated hepatic steatosis by reversing IGFBP2 hypermethylation [J]. *FASEB J*, 2023, 37(4): e22881.
- [45] Huang H, Yang C, Yang C. Beneficial effects of fibroblast growth factor-1 on retinal pigment epithelial cells exposed to high glucose-induced damage: alleviation of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and enhancement of autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6).
- [46] Liu B, Wei Y, He J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells improve myocardial fibrosis and restore miRNA-133a expression in diabetic cardiomyopathy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 120.
- [47] Kim S, Ahn C, Bong N, et al. Biphasic effects of FGF2 on adipogenesis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e120073.
- [48] Li H, Zhang X, Huang C, et al. FGF2 disruption enhances thermogenesis in brown and beige fat to protect against

- adiposity and hepatic steatosis [J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101358.
- [49] Zong J, Wu X, Huang X, et al. Adipocyte-derived shed syndecan-4 suppresses lipolysis contributing to impaired adipose tissue browning and adaptive thermogenesis [J]. *Mol Metab*, 2025, 96:102133.
- [50] Sotak M, Clark M, Suur BE, et al. Inflammation and resolution in obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21(1): 45–61.
- [51] ZhuGe D, Javaid HMA, Sahar NE, et al. Fibroblast growth factor 2 exacerbates inflammation in adipocytes through NLRP3 inflammasome activation [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(12):1311–1324.
- [52] Kihira Y, Yamano N, Izawa-Ishizawa Y, et al. Basic fibroblast growth factor regulates glucose metabolism through glucose transporter 1 induced by hypoxia-inducible factor-1 α in adipocytes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(11):1602–1611.
- [53] Guan X, Nie L, He T, et al. Klotho suppresses renal tubulo-interstitial fibrosis by controlling basic fibroblast growth factor-2 signalling [J]. *J Pathol*, 2014, 234(4):560–572.
- [54] Holowatyj AN, Gigic B, Warby CA, et al. The use of human serum samples to study malignant transformation: a pilot study [J]. *Cells*, 2021, 10(10):2670.
- [55] Hosseini SP, Farivar S, Rezaei R, et al. Fibroblast growth factor 2 reduces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in in-vitro non-alcoholic fatty liver disease model [J]. *Daru*, 2023, 31(1):29–37.
- [56] Sun H, Lin W, Tang Y, et al. Sustained remission of type 2 diabetes in rodents by centrally administered fibroblast growth factor 4 [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(6):1022–1037.
- [57] Scarlett JM, Rojas JM, Matsen ME, et al. Central injection of fibroblast growth factor 1 induces sustained remission of diabetic hyperglycemia in rodents [J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 800–806.
- [58] 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.
- [59] Zhou M, Yang H, Learned RM, et al. Non-cell-autonomous activation of IL-6/STAT3 signaling mediates FGF19-driven hepatocarcinogenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15433.
- [60] Myers RW, Guan H, Ehrhart J, et al. Systemic pan-AMPK activator MK-8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy [J]. *Science*, 2017, 357(6350):507–511.
- [61] Nedergaard J, Golozoubova V, Matthias A, et al. UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1504(1):82–106.
- [62] Golozoubova V, Hohtola E, Matthias A, et al. Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold [J]. *FASEB J*, 2001, 15(11):2048–2050.
- [63] Shamsi F, Xue R, Huang TL, et al. FGF6 and FGF9 regulate UCP1 expression independent of brown adipogenesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1421.
- [64] Sunmonu NA, Li K, Li JYH. Numerous isoforms of Fgf8 reflect its multiple roles in the developing brain [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(7):1722–1726.
- [65] MacArthur CA, Lawshe A, Shankar DB, et al. FGF-8 isoforms differ in NIH3T3 cell transforming potential [J]. *Cell Growth Differ*, 1995, 6(7):817–825.
- [66] Gantert T, Henkel F, Wurmser C, et al. Fibroblast growth factor induced Ucp1 expression in preadipocytes requires PGE2 biosynthesis and glycolytic flux [J]. *FASEB J*, 2021, 35(5):e21572.
- [67] Garcia-Alonso V, Titos E, Alcaraz-Quiles J, et al. Prostaglandin E2 exerts multiple regulatory actions on human obese adipose tissue remodeling, inflammation, adaptive thermogenesis and lipolysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e153751.
- [68] Yin Y, Wang F, Ornitz DM. Mesothelial- and epithelial-derived FGF9 have distinct functions in the regulation of lung development [J]. *Development*, 2011, 138(15):3169–3177.
- [69] Iwata J, Tung L, Urata M, et al. Fibroblast growth factor 9 (FGF9)-pituitary homeobox 2 (PITX2) pathway mediates transforming growth factor beta (TGF β) signaling to regulate cell proliferation in palatal mesenchyme during mouse palatogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(4):2353–2363.
- [70] Lin Q, Hui X, Gu C, et al. High-fat diet differentially regulates fibroblast growth factor expression in metabolic tissues of young and aged male mice [J]. *J Endocr Soc*, 2025, 9(8):bvaf96.
- [71] Hussein HM, Alkhuzai A, Janson C, et al. A comparative study of multiple biomarkers levels in complicated versus noncomplicated type 2 diabetic patients [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(4):45–52.
- [72] 张梦琳. FGF9通过调节肌糖原合成降低机体血糖水平 [D]. 天津医科大学, 2022. doi: 10.27366/d.cnki.gtyku.2022.000884
- Zhang ML. FGF9 reduces blood glucose levels by regulating muscle glycogen synthesis [D]. Tianjin Medical University, 2022. doi: 10.27366/d.cnki.gtyku.2022.000884

- [73] Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(2): 147–152.
- [74] Zhao F, Zhang L, Zhang M, et al. FGF9 alleviates the fatty liver phenotype by regulating hepatic lipid metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:850128.
- [75] 赵繁荣. 探究 FGF9 和 FOXJ3 调控小鼠机体代谢的功能 [D]. 天津医科大学, 2020. doi: 10.27366/d.cnki.gtyku.2020.001393
Zhao FR. Exploring the functions of FGF9 and FOXJ3 in regulating metabolism in mice [D]. Tianjin Medical University, 2020. doi: 10.27366/d.cnki.gtyku.2020.001393
- [76] Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21 [J]. *Cell Metab*, 2007, 5(6): 415–425.
- [77] Keipert S, Lutter D, Schroeder BO, et al. Endogenous FGF21-signaling controls paradoxical obesity resistance of UCP1-deficient mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):624.
- [78] Sun Y, Wang R, Zhao S, et al. FGF9 inhibits browning program of white adipocytes and associates with human obesity [J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 62(2):79–90.
- [79] Chau MDL, Gao J, Yang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(28):12553–12558.
- [80] Jun JC, Devera R, Unnikrishnan D, et al. Adipose HIF-1 α causes obesity by suppressing brown adipose tissue thermogenesis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(3):287–297.
- [81] Aglan HA, Kotob SE, Mahmoud NS, et al. Bone marrow stem cell-derived beta-cells: new issue for diabetes cell therapy [J]. *Tissue Cell*, 2024, 86:102280.
- [82] Aly RM, Aglan HA, Eldeen GN, et al. Efficient generation of functional pancreatic beta cells from dental-derived stem cells via laminin-induced differentiation [J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2022, 20(1):85.
- [83] Konishi M, Mikami T, Yamasaki M, et al. Fibroblast growth factor-16 is a growth factor for embryonic brown adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(16):12119–12122.
- [84] Rulifson IC, Collins P, Miao L, et al. In vitro and in vivo analyses reveal profound effects of fibroblast growth factor 16 as a metabolic regulator [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(5): 1951–1969.

(编辑 孙慧兰)