

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.03

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.03>

· 综述 ·

成纤维细胞生长因子与脉络膜新生血管关系的研究进展

李乐乐¹ 综述 朱曼辉², 邱昭娴¹, 桑爱民¹ 审校

(1. 南通大学附属医院眼科, 江苏 南通 226000; 2. 苏州大学附属理想眼科医院眼科, 江苏 苏州 215008)

[摘要] 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)可见于年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和病理性近视等眼科疾病, 是许多眼底疾病发展、恶化以及引起视力障碍的重要原因。促进CNV发生发展的生长因子有很多, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、胰岛素生长因子(insulin like growth factor, IGF)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等。其中VEGF是最重要的促进新生血管生成的因子。近年来, 激光治疗、抗VEGF药物等抗CNV的措施已广泛应用于临床, 并在大部分情况下取得了良好的效果。然而, 抗VEGF药存在药物抵抗和一定不良反应, 且CNV的发病机制尚未完全阐明。FGF可以同时成纤维细胞、内皮细胞产生直接和间接作用, 促进新生血管形成。FGF家族的相关因子可能成为CNV治疗的新靶点, 或可以对目前的单纯抗VEGF治疗进行补充。

[关键词] 脉络膜新生血管; 成纤维细胞生长因子; 血管内皮生长因子

Research progress on the relationship between fibroblast growth factor and choroidal neovascularization

LI Lele¹, ZHU Manhui², QIU Zhaoxian¹, SANG Aimin¹

(1. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu 226000; 2. Department of Ophthalmology, Lixiang Eye Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu 215008, China)

Abstract Choroidal neovascularization (CNV) can be found in ophthalmic diseases, such as age-related macular degeneration (AMD) and pathological myopia, which is an important cause of the development, deterioration and visual impairment of many fundus diseases. Many growth factors can promote the incidence and progression of CNV, including vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), transformation growth factor (TGF), insulin growth factor (IGF) and connective tissue growth factor (CTGF), etc. Among them, VEGF is the most important factor that promotes neovascularization. In recent years, anti-CNV measures, such as laser treatment and anti-VEGF drugs, have been adopted. However, anti-VEGF drugs yield drug resistance and

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-22

通信作者 (Corresponding author): 桑爱民, Email: sangam@ntu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 江苏省研究生科研与实践创新计划 (CJ CX180829)。This work was supported by Jiangsu Provincial Graduate Research and Practice Innovation Plan, China (CJ CX180829).

certain adverse events. The pathogenesis of CNV has not been completely understood. FGF can exert both direct and indirect effects on fibroblasts and endothelial cells, and promote the CNV. FGF family-related factors may become new targets for CNV therapy, which may provide other options besides anti-VEGF therapy alone.

Keywords choroidal neovascularization; fibroblast growth factor; vascular endothelial growth

研究^[1]指出: 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)人群(50岁以上)视力受损的首要原因。按临床和病理特征, AMD分为萎缩性和湿性两种类型, 湿性AMD是以CNV生成为特点^[2]。在CNV病程中, 氧化应激、炎症、缺氧等致病因素的不断累积, 玻璃膜破裂及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)间紧密连接被破坏, 脉络膜病理性血管长入视网膜RPE层上、层下, 严重破坏患者视力^[3]。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是CNV生成的微环境中重要的促血管生成因子之一, CNV药物治疗主要方式基于VEGF或VEGF受体。例如在玻璃体腔注射雷珠单抗及阿柏西普等VEGF抑制剂^[4]。然而有研究^[5]指出: 近30%的湿性AMD患者对目前已存在的抗VEGF治疗无应答, 并且那些对抗VEGF治疗应答患者4年后治疗效果也显著下降, 可见抗VEGF治疗的耐药性已成为全球重大挑战。因此, 需要更好的治疗药物来有效地治疗威胁视力的新生血管, 尤其非VEGF依赖性药物的新生血管。

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)是1个由22个分子组成的结构相关家族。根据其序列相似性和功能特性, FGFs可分为7个亚家族^[6-7]。FGF根据功能和作用可以分为三大类(表1)。典型分泌型(或称旁分泌型), 包括FGF1家族、FGF4家族、FGF7家族、FGF8家族、FGF9家族, 它们以肝素作为辅助因子与FGFRs结合并激活FGFR。内分泌型含有FGF15/19家族, 以Klotho蛋白作为辅助因子与FGFRs结合并激活FGFRs。细胞内型包含FGF11家族, 其主要作用是编码细胞内FGFs, FGFs是非信号蛋白, 作为电压门控钠通道和其他分子的辅因子。FGFs结合4个高亲和力、配体依赖性FGF受体酪氨酸激酶分子(FGFR1-4)。在硫酸乙酰肝素(HS)糖胺聚糖存在下, 典型分泌型FGFs与FGFRs稳定结合, 形成2:2:2的FGF-FGFR-HS二聚体, 使细胞质激酶结构域相互磷酸并被激活^[8]。FGFR的激活导致各种

信号转导级联的刺激, 涉及脊椎动物和无脊椎动物胚胎发育、肿瘤生长、血管生成、伤口愈合等多个方面^[9-11]。其中FGF家族成员的FGF2, FGF21等因子, 被认为跟CNV形成存在很大关系^[12], 这为发现新的治疗方式和开发新的治疗药物提供了可能。

1 FGF2 对激光诱导的 CNV 的作用

激光诱导的CNV模型中, FGF2是整个FGF家族中研究最多的配体。特别是在非VEGF依赖的CNV中, FGF2作为病理性新生血管形成的关键介质, 为AMD等眼病的多靶点治疗提供了新的可能。Oladipupo等^[13]发现激光诱导小鼠的CNV中除了预期的VEGF上调外, FGF2, FGF8和FGF9表达也显著上调。Dong等^[12]基于这一结论, 研究了FGF2, FGF8和FGF9是否刺激了激光诱导的CNV小鼠模型的血管生成, 激光损伤后立即将FGF2, FGF8和FGF9或PBS注入玻璃体, 7 d后用共焦显微镜观察CNV, 结果显示: 与接受PBS注射的对照小鼠相比, FGF2以剂量依赖的方式促进CNV的形成; 与对照组相比, 玻璃体腔注射抗FGF2中和抗体显著抑制CNV的形成。在FGF2^{-/-}小鼠(缺乏FGF2蛋白表达的小鼠)中, CNV面积比对照组显著降低。然而, FGF8和FGF9基因敲除的小鼠在CNV形成方面与各自的对照组相比没有差异。表明FGF2在CNV中起重要的促血管生成作用, 而不是FGF8或FGF9。Dong等^[12]还研究了在CNV中FGF2介导的细胞内信号通路, 以C57BL/6J野生型小鼠右眼脉络膜为对照, 进行激光损伤实验, 诱导后3 d, 眼球摘除, 取脉络膜RPE复合物进行蛋白质印迹检测。在已知被FGF2激活的4种细胞内信号通路(RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT, STAT1, 3, 5和PLC γ 通路)中^[14-15], 只有STAT3在激光损伤后被激活, 而其他信号介质包括未被激活。在STAT信号通路中, STAT1和STAT5未被激活。上述研究表明FGF2是通过FGFR信号激活STAT3并促进病理性新生血管形成的关键配体。

表1 FGF分类及其受体

Table 1 FGF classification and its receptor

分类	分属家族	FGF因子	辅助因子	对应受体
典型分泌型(或旁分泌型)	FGF1家族	FGF1	肝素	FGFR1~4
		FGF2		
	FGF4家族	FGF4		FGFR1~4
		FGF5		
		FGF6		
		FGF7		
	FGF7家族	FGF3		FGFR1~2
		FGF7		
		FGF10		
		FGF22		
	FGF8家族	FGF8		FGFR1~4
		FGF17		
		FGF18		
	FGF9家族	FGF9		FGFR1~4
FGF16				
FGF20				
FGF15/19家族		FGF15/19	β Klotho蛋白	
内分泌型	FGF15/19家族	FGF21	α Klotho蛋白	FGFR1, 3
		FGF23		FGFR1, 3, 4
		FGF11家族		FGF11
细胞内型	FGF11家族	FGF12	—	—
		FGF13		
		FGF14		
		FGF14		

Dong等^[12]认为FGFR信号通路是独立于VEGF的信号转导,这一发现可以在治疗CNV上与开辟一个新的方向。但是FGF2或STAT3对减少CNV形成是否是靶向的,这一点值得研究。FGF2主要与FGFR1, FGFR2及FGFR3结合,从而激发下游信号^[16]。同时,由于FGF2可能与VEGFR2结合,FGF2可能在一定程度上参与VEGF信号转导^[12,17]。尽管在确定靶向方面需要做大量的工作,但是这些新的治疗方式仍然值得研究。

2 FGF5 在 AMDCNV 膜中的表达

Kitaoka等^[18]发现成纤维细胞生长因子5(FGF5)

在AMD患者的CNV中有表达,他们首先将3例AMD患者通过进行荧光素血管造影,明确其产生新生血管膜。然后通过手术切除3位患者视网膜上CNV膜,进行免疫组织化学检测FGF5的表达,发现FGF5主要表达在CNV膜的血管和周围的细胞外基质中。同时为了进行比较,Kitaoka等^[19]通过原位杂交和免疫组织化学等检测方法,研究了FGF5在正常恒河猴视网膜中的分布。FGF5在视网膜的大多数神经元中都有表达,但在光感受器和视网膜色素上皮细胞中尤为明显。与FGF2相比,FGF5蛋白不存在于视网膜和视网膜色素上皮细胞的细胞核中,也不存在于血管基底膜中。由此Kitaoka等^[19]认为脉络膜和视网膜中的正常血管都不表达

FGF5^[19]。这一观察结果与其在AMD患者CNV膜中血管的显著标记形成明显对比。

3 沉默 FGF7 抑制激光诱导的 CNV

Zhang等^[20]在实验性CNV模型中发现视网膜色素上皮细胞VEGF的产生和巨噬细胞的聚集是CNV发生发展的重要原因。根据既往研究^[21-22], CNV患者VEGF表达升高, 抑制VEGF表达是CNV临床治疗的可行途径。Zhang等^[23]在新生血管性AMD的视网膜下瘢痕形成模型中还发现: 通过抑制视网膜色素上皮-脉络膜复合体中的TGF- β 2, 可以减轻视网膜下纤维化。阻断TGF- β 的表达是抑制CNV发生和发展的有效途径^[24]。Zhang等^[20]在研究中也发现VEGF和TGF- β 2在大鼠CNV中表达增加。

Katoh等^[25]研究发现: FGF7可以调控VEGF和TGF- β 的表达。FGF7结合FGFR2调节一系列细胞和生理过程, 如人胃癌的转移是一种连接硫酸乙酰蛋白多糖和FGFRs的典型旁分泌FGF7, FGF7和VEGF信号的双重抑制可能通过靶向肿瘤微环境中的血管生成和免疫逃逸发挥抗肿瘤作用。Bai等^[24]为探讨FGF7在CNV发生发展中的作用, 利用激光构建了棕色挪威大鼠CNV模型, 用小干扰RNA(siRNA)抑制FGF7或FGF7过度表达, 以检测FGF7在大鼠CNV模型中的作用, 结果显示: FGF7在大鼠CNV中高表达; siRNA介导FGF7缺失的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)增殖、侵袭和体外管腔形成受到抑制^[24], 同时VEGF和TGF- β 2的表达明显下降; 通过HE染色和免疫组织化学观察到siRNA介导的FGF7缺失, 有效阻断了大鼠CNV的发生。提示FGF7通过下调VEGF和TGF- β 的表达, 从而抑制CNV的形成, 表明沉默FGF7在CNV发生中发展中的抑制作用, 使FGF7成为CNV的一个新的治疗靶点。

4 FGF8, FGF9 在激光诱导的 CNV 中的表达

FGF家族与4个细胞表面酪氨酸激酶受体相互作用。FGF受体(FGFR)信号通过激活RAS-RAF-MAPK, PI3K, STAT和PLC γ 途径调节许多生物学过程^[14-15], 包括分化、增殖和血管生成。在体外血管生成模型中, 血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)对FGF信号的反应得到了很好的描述^[26]。此

外, FGFR在ECs中基因表达分析中显示FGFR1和FGFR2表达最多^[27], 而FGFR3的表达很少^[28], FGFR4的表达未见报道^[29]。

Oladipupo等^[13]利用激光在DCKO小鼠(FGFR1和FGFR2基因敲除小鼠)和DFF小鼠(敲除Cre的FGFR1/2等位基因纯合子小鼠)上构建CNV模型, 随后用RT-PCR检测了正常组和激光损伤的脉络膜组织(损伤后24 h或7 d), 结果显示: 激光损伤后24 h, DFF和DCKO小鼠同时表达FGF2, FGF8, FGF9和VEGF, 对比对照组表达量明显增加; 激光损伤7 d后, DFF和DCKO小鼠的FGF2和FGF8水平降低, 表明FGF2, FGF8, FGF9在小鼠的脉络膜新生血管中表达; 同时, 它们在血管内皮细胞中的FGFR1/2信号可能在眼损伤的血管反应中起作用。

5 FGF21 对激光诱导小鼠 CNV 的抑制作用

FGFs通常被认为能促进血管生成反应^[30]。FGF21是FGF家族成员之一, 被认为是体外肝内皮细胞和体内小鼠皮下硅管植入实验中的促血管生成因子^[31]。在人类中, 长效FGF21类似物给药会增加血液中循环脂联素(APN)^[32-33]。在小鼠中, 给予FGF21会增加APN的产生, 从而调节葡萄糖和脂质代谢^[34-35]。APN给药抑制啮齿动物的视网膜和CNV^[36-37]。

Fu等^[38]认为FGF21对激光诱导小鼠CNV的有抑制作用。他们在6~8周龄C57B/6J小鼠上构建激光诱导的CNV, 其后每隔1 d给FGF21复合物, 实验结果显示: FGF21抑制了APN介导的小鼠视网膜和CNV的形成。APN抑制巨噬细胞中TNF- α 转录^[39-40]。TNF- α 可能通过增加内皮细胞发芽的方式促进新生血管形成^[41-42], 从而抑制TNF- α 会使视网膜和CNV减少^[43-44]。Fu等^[38]还发现: FGF21抑制新生血管眼肿瘤坏死因子TNF- α 的表达, 但不改变VEGFa的表达, 所以FGF21对视网膜和CNV的抑制作用独立于VEGFa。这为FGF21能够有效治疗CNV提供了有力证据。

6 VEGF 和 FGF 联合治疗的最新进展

Veltmann等^[45]从手术切除的CNV膜中提取并培养RPE细胞。已知这类RPE细胞同时表达VEGF

和FGF2, 该团队利用RPE诱导的新生血管出芽的特点, 将RPE细胞与内皮细胞(endothelial cell, EC)共同培养^[46], 通过测量EC球体的平均芽长来量化RPE细胞的血管生成作用, 结果发现: RPE细胞与微血管内皮细胞和脐静脉内皮细胞共培养中均诱导了强烈的血管生成反; 单独使用贝伐单抗(一种人源化的VEGF抗体, 目前广泛应用于湿性AMD的治疗)的组中RPE诱导的EC发芽显著减少; 单独使用抗FGF2抗体的组中RPE诱导的EC发芽没有显著减少; 在联合抗VEGF和抗FGF2治疗的组中, 2种生长因子表达均降低; 同时EC发芽率较单独使用贝伐单抗显著降低。此结果验证了VEGF和FGF2的联合抑制效果更好^[47]。

RC28-E是对VEGF及FGF2的双受体抑制剂, 其对VEGF和FGF-2均具有高度的亲和力^[48]。Yang等^[49]通过EC增殖、迁移和小管形成试验评估了RC28的体外生物活性, 并初步比较了单靶点拮抗剂贝伐单抗、雷珠单抗、阿非贝西普和康柏西普等VEGF抑制剂。在激光诱导恒河猴CNV模型中, Yang等^[49]通过玻璃体腔注射药物的方法, 比较了RC28-E与其他VEGF拮抗剂对CNV的治疗效果, 结果显示: 与其他VEGF拮抗剂对照组相比, 低剂量RC28-E治疗组CNV形成的面积显著减少。随后, Jiang等^[48]对RC28-E进行了药物动力学的研究, 结果表明: RC28-E经玻璃体腔给药后迅速、均匀地进入眼组织。脉络膜和视网膜的药物暴露约为玻璃体房的1/4和1/12, 而玻璃体房和水房的药物暴露的半衰期(3.3 d和3.0 d)较长。RC28-E能明显跨越血眼屏障, 全身生物利用度约为25%。多次给药后未见药物蓄积。由于充分的药代动力学分析、安全性和有效性, RC28-E显示出了很高的临床价值。对于这一点, 北京同仁医院已于2019年10月开始招募老年nAMD患者(Clinical Trials), 以检测玻璃体腔注射RC28-E的药代动力学, 安全性, 耐受性以及治疗效果。

7 结语

CNV的发病是一个复杂的过程, 涉及多种信号传导途径。多种细胞因子参与CNV的发生和发展。CNV的发生与Bruch膜破裂、毛细血管EC的增殖、迁移及血管生成有关。在对CNV的治疗中, 传统的抗VEGF药物治疗存在一定的不良

反应, 同时存在非VEGF依赖的CNV。与VEGF类似, FGF也是参与CNV形成的重要因子。FGF家族共有23个成员(FGF1~23)中, 分别与4个受体(FGFR1~4)结合, 从而产生相应的作用。FGF2, FGF5, FGF7, FGF8和FGF9在CNV膜中的表达, 其中FGF2对CNV形成最为关键。FGF2主要通过调控的STAT3促进激光诱导的小鼠CNV的形成。沉默FGF7可以抑制激光诱导的小鼠CNV。FGF21抑制了APN介导的激光诱导小鼠CNV。在FGF家族23个成员中, 除上述因子外, 是否还有其他因子在CNV的形成中有所表达, 这一点有待研究。此外, 能促进或者抑制CNV形成的FGF家族中相关因子, 是否只有FGF2, FGF7及FGF21, 这一点更值得研究。目前VEGF及FGF2的双受体抑制剂RC28-E已经进入临床实验阶段。因此在对VEGF抑制的同时, 对FGF进行调控有望成为CNV防治的新方法, 或许可以为治疗新生血管性眼病提供新的治疗途径。

参考文献

1. Nochioka K, Okuda H, Tatsumi K, et al. Hedgehog signaling components are expressed in choroidal neovascularization in laser-induced retinal lesion[J]. *Acta Histochemica Et Cytochemica*, 2016, 49(2): 67-74.
2. Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2006, 314(5801): 989-992.
3. Viores SA, Xiao WH, Aslam S, et al. Implication of the hypoxia response element of the VEGF promoter in mouse models of retinal and choroidal neovascularization, but not retinal vascular development[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 206(3): 749-758.
4. Yoshida I, Shiba T, Taniguchi H, et al. Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(9): 1483-1489.
5. Sulaiman RS, Merrigan S, Quigley J, et al. A novel small molecule ameliorates ocular neovascularisation and synergises with anti-VEGF therapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 25509.
6. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the FGF and FGFR gene families[J]. *Trends Genet*, 2004, 20(11): 563-569.
7. Popovici C, Roubin R, Coulier F, et al. An evolutionary history of the

- FGF superfamily[J]. *Bioessays*, 2005, 27(8): 849-857.
8. Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahim OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 107-37.
 9. Gozgit JM, Wong MJ, Moran L, et al. Ponatinib (AP24534), a multitargeted pan-FGFR inhibitor with activity in multiple FGFR-amplified or mutated cancer models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3): 690-699.
 10. Pu D, Liu J, Li Z, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), partly related to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and microvessel density, is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23(1): 247-257.
 11. Ranieri D, Rosato B, Nanni M, et al. Expression of the FGFR2 mesenchymal splicing variant in epithelial cells drives epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2015, 7(5): 5440-5460.
 12. Dong Z, Santeford A, Ban N, et al. FGF2-induced STAT3 activation regulates pathologic neovascularization[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 187: 107775.
 13. Oladipupoa SS, Smitha C, Santefordb A, et al. Endothelial cell FGF signaling is required for injury response but not for vascular homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(1): 13379-13384.
 14. Beenken A, Mohammadi MJNRDD. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3): 235-253.
 15. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 116-129.
 16. Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK, et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(23): 15694-15700.
 17. Latham AM, Bruns AF, Kankanala J, et al. Indolinones and anilinothalazines differentially target VEGF-A- and basic fibroblast growth factor-mediated responses in primary human endothelial cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 245-259.
 18. Kitaoka T, Morse LS, Schneeberger S, et al. Expression of FGF5 in choroidal neovascular membranes associated with ARMD[J]. *Curr Eye Res*, 1997, 16(4): 396-399.
 19. Kitaoka T, Aotaki-Keen AE, Hjelmeland LM, et al. Distribution of FGF-5 in the rhesus macaque retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(8): 3189-3198.
 20. Zhang C, Han M, Wu S. Silencing fibroblast growth factor 7 inhibits krypton laser-induced choroidal neovascularization in a rat model[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13792-13801.
 21. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, et al. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(3): 504-510.
 22. Kaszubski P, Ben Ami T, Saade C, et al. Geographic atrophy and choroidal neovascularization in the same eye: a review[J]. *Ophthalmic Res*, 2016, 55(4): 185-193.
 23. Zhang R, Liu Z, Zhang H, et al. The COX-2-selective antagonist (NS-398) inhibits choroidal neovascularization and subretinal fibrosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146808.
 24. Bai Y, Liang S, Yu W, et al. Semaphorin 3A blocks the formation of pathologic choroidal neovascularization induced by transforming growth factor beta[J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 1258-1270.
 25. Katoh M. FGFR inhibitors: effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 3-15.
 26. Seghezzi G. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(7): 1659-1673.
 27. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 159-178.
 28. Shin JW, Min M, Larrieu-Lahargue F, et al. Prox1 promotes lineage-specific expression of fibroblast growth factor (FGF) receptor-3 in lymphatic endothelium: a role for FGF signaling in lymph angiogenesis[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(2): 576-584.
 29. Lieu C, Heymach J, Overman M, et al. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19): 6130-6139.
 30. Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22(4): 201-207.
 31. Yaqoob U, Jagavelu K, Shergill U, et al. FGF21 promotes endothelial cell angiogenesis through a dynamin-2 and Rab5 dependent pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e98130.
 32. Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3): 333-340.
 33. Talukdar S, Zhou Y, Li D, et al. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 427-440.
 34. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 790-797.

35. Lin Z, Tian H, Lam KSL, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of fgf21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 779-789.
36. Higuchi A, Ohashi K, Kihara S, et al. Adiponectin suppresses pathological microvessel formation in retina through modulation of tumor necrosis factor- α expression[J]. *Circ Res*, 2009, 104(9): 1058-1065.
37. Lyzogubov VV, Tytarenko RG, Bora NS, et al. Inhibitory role of adiponectin peptide I on rat choroidal neovascularization[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(8): 1264-1272.
38. Fu Z, Gong Y, Liegl R, et al. FGF21 administration suppresses retinal and choroidal neovascularization in mice[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(7): 1606-1613.
39. Park PH, Huang H, McMullen MR, et al. Suppression of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor- α production by adiponectin is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(40): 26850-26858.
40. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316(3): 924-929.
41. Hangai M, He S, Hoffmann S, et al. Sequential induction of angiogenic growth factors by TNF- α in choroidal endothelial cells[J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 171(1/2): 45-56.
42. Sainson RCA, Johnston DA, Chu HC, et al. TNF primes endothelial cells for angiogenic sprouting by inducing a tip cell phenotype[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4997-5007.
43. Kociok N, Radetzky S, Krohne TU, et al. Pathological but not physiological retinal neovascularization is altered in TNF-Rp55-receptor-deficient mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(11): 5057-5065.
44. Shi X, Semkova I, Müther PS, et al. Inhibition of TNF- α reduces laser-induced choroidal neovascularization[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83: 1325-1334.
45. Veltmann M, Hollborn M, Reichenbach A, et al. Osmotic induction of angiogenic growth factor expression in human retinal pigment epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147312.
46. Stahl A, Paschek L, Martin G, et al. Rapamycin reduces VEGF expression in retinal pigment epithelium (RPE) and inhibits RPE-induced sprouting angiogenesis in vitro[J]. *FEBS Letters*, 2008, 582(20): 3097-3102.
47. Stahl A, Paschek L, Martin G, et al. Combinatory inhibition of VEGF and FGF2 is superior to solitary VEGF inhibition in an in vitro model of RPE-induced angiogenesis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(6): 767-773.
48. Jiang J, Wang L, Kou X, et al. In vivo characterization of RC28-E, a fusion protein targeting VEGF and bFGF: pharmacokinetics and ocular distribution in primates[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 190: 107823.
49. Yang QH, Zhang Y, Jiang J, et al. Protective effects of a novel drug RC28-E blocking both VEGF and FGF2 on early diabetic rat retina[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(6): 935-944.

本文引用: 李乐乐, 朱曼辉, 邱昭娴, 桑爱民. 成纤维细胞生长因子与脉络膜新生血管关系的研究进展[J]. *眼科学报*, 2020, 35(2): 99-105. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.03

Cite this article as: LI Lele, ZHU Manhui, QIU Zhaoxian, SANG Aimin. Research progress on the relationship between fibroblast growth factor and choroidal neovascularization[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2020, 35(2): 99-105. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.03