

血清FGF2与糖尿病视网膜病变的研究进展

朱和林¹, 蒋雨^{2*}

¹遂宁市中心医院眼科, 四川 遂宁

²遂宁市安居区人民医院医务科, 四川 遂宁

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月25日

摘要

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)作为糖尿病最严重的慢性并发症之一, 其所致的糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema, DME)已成为成年人视力丧失的主要原因。当前研究表明, 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)主导的促血管生成通路在DME发病中起核心作用, 但临床抗VEGF治疗存在30%左右的无应答率, 表明需深入探索其他致病因子的协同作用。成纤维细胞生长因子2 (Fibroblast Growth Factor-2, FGF2)作为最早发现的促血管生成因子, 既往研究揭示其在DME病理进程中具有重要潜在价值。本文系统综述FGF2的生物学特性、与VEGF的协同作用机制、在DR进展中的临床相关性及其靶向治疗前景, 为DME的精准诊疗提供新思路。

关键词

糖尿病视网膜病变, 糖尿病性黄斑水肿, 成纤维细胞生长因子2, 血管内皮生长因子

Advances in the Study of Serum FGF2 and Diabetic Retinopathy

Helin Zhu¹, Yu Jiang^{2*}

¹Department of Ophthalmology, Suining Central Hospital, Suining Sichuan

²Medical Department, Anju District People's Hospital, Suining City, Suining Sichuan

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 25th, 2025

Abstract

Diabetic retinopathy (DR), one of the most serious chronic complications of diabetes mellitus, and its resultant diabetic macular edema (DME) have become the leading cause of vision loss in adults.

*通讯作者。

文章引用: 朱和林, 蒋雨. 血清 FGF2 与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1486-1495.
DOI: 10.12677/acm.2025.1572152

Current studies suggest that the pro-angiogenic pathway dominated by Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) plays a crucial role in the pathogenesis of DME, but clinical anti-VEGF therapy has a non-response rate of about 30%, suggesting that the synergistic effects of other pathogenic factors need to be explored in depth. Fibroblast Growth Factor-2 (FGF2), as the earliest identified pro-angiogenic factor, has been revealed in previous studies to be potentially valuable in the pathologic process of DME. This paper systematically reviews the biological properties of FGF2, its synergistic mechanism with VEGF, its clinical relevance in the progression of DR, and the prospect of targeted therapy, which will provide new ideas for the precise diagnosis and treatment of DME.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema, Fibroblast Growth Factor 2, Vascular Endothelial Growth Factor

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种慢性代谢性疾病,其特征是由于胰岛素分泌绝对或相对不足导致的持续高血糖。糖尿病主要分为1型和2型:1型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)是由于自身免疫反应导致胰腺中分泌胰岛素的细胞受损,造成胰岛素绝对缺乏。2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)为最多发的糖尿病种,它是由胰岛素抵抗和分泌不足导致胰岛素相对缺乏。国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)统计全球20~79岁人群中,2021年患有糖尿病的人数为5.37亿,2030年估计为6.43亿,而到2045年预计上升到7.83亿。在中国形势更加严峻,根据IDF数据统计,截止2021年,我国20~79岁人群中患糖尿病的数量超过1.4亿,高居世界首位[1]。随着降糖药物的不断改革更新,高水平的血糖及危重的糖尿病急性并发症已经能得到较好的控制。然而积极控糖也不能阻止糖尿病慢性并发症的发生,而这些非急症的并发症往往会导致糖尿病患者残疾甚至死亡的结局,加重公共卫生负担。

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)作为糖尿病主要的慢性并发症之一,是导致视力丧失的重要病因,也是导致失明的重要原因。目前认为DR的发生与血管生成、氧化应激和炎症反应等相关[2][3]。黄斑区是视网膜中感受光刺激最敏感的区域,如果这个区域发生病变,将影响光感受器的接触及其对光的敏感性。糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema, DME)就是黄斑区发生渗出性水肿的病变,它属于DR的并发症,可在DR的任何阶段发生,研究表明DME的发病率随着病程的延长和DR阶段进展而增加。在所有的糖尿病眼部并发症中,DME是引起视力损害甚至失明的主要原因,其发病率在世界范围内逐年增加[4]。国外有研究表明,I型糖尿病和II型糖尿病在十年内发生DME的概率分别为20.1%和25.4% [5]。由于DME的严重致盲性,及时有效防控DME对于阻止视力出现不可逆损害至关重要。

DME的发病机制是多因素且复杂的,目前认为主要是持续的高血糖诱导糖基化终末产物(Advanced Glycosylation End Products, AGEs)产生和缺氧引起氧化应激等多种代谢异常导致促血管生成因子分泌引起视网膜新生血管(Retinal Neovascularization, RNV)生成及毛细血管壁通透性增加,从而进一步引起毛细血管血-视网膜屏障(Blood-Retinal Barrier, BRB)的破坏。由于BRB的大范围破坏而导致毛细血管内大量液体渗出到视网膜引起视网膜的弥漫性水肿从而形成黄斑水肿。大量研究发现DME发生发展中最重要

加毛细血管通透性及促进新生血管生成引起 BRB 的破坏在 DME 的发病中起着关键作用[6]。

VEGF 是一种促进血管内皮细胞增殖、分化、驱化和改变血管内皮致密性的特异性细胞因子, 属于肝素结合生长因子。VEGF 发挥促血管内皮生长作用主要是通过结合分布在内皮细胞上的酪氨酸激酶受体来实现的[7]。在过去 10 余年中, 国内外大量研究探究并证实了 VEGF 与 DME 的密切联系, 研究发现 DME 患者的 VEGF 水平比起健康人群和单纯糖尿病患者显著升高, 并且与 DME 的严重程度相关[8], 以 VEGF 为作用靶点的治疗已作为一线治疗方案广泛应用于临床。而仅以 VEGF 作为 DME 治疗靶点的临床有效应答率只有 70% [8], 表明 DEM 的发生涉及除 VEGF 之外的相关因子, 因此其他作用靶点亟待研究开发。

成纤维细胞生长因子 2 (Fibroblast Growth Factor-2, FGF2)也叫碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), 是一种促有丝分裂生长因子, 作为最早被研究报道的促血管生长因子, 其在病理性血管生成中的作用被广泛研究。通过对病理性血管内皮刺激发挥诱导其增殖和分化的作用, 直接促进新生血管的生成。此外, FGF2 还能通过上调 VEGF 的表达来实现间接促进血管生成的作用[9]-[11]。FGF2 通过其与四种受体亚型成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 的相互作用来发挥生物学性能[12], 在许多疾病中发挥着重要作用。

DME 是糖尿病眼部并发症中对视力损害威胁最大的并发症[13], 因此积极探究其发病机制尤为重要。DME 发病的关键为新生血管的生成, VEGF 和 FGF2 都属于参与血管生成的基本调节因子, 国内外大量研究表明二者在促进新生血管形成上具有协同作用[14] [15]。本文将对 FGF2、VEGF 与 DR、DME 之间的相互关系进行详细的综述, 以期对 DR 的早期诊断与治疗提供新的临床思路与依据。

2. DME 的发病机制

在 DR 中, 严重影响视力的两个重要原因为增殖性糖尿病性视网膜病变(Proliferative Diabetic Retinopathy, PDR)和 DME。DME 是一种由缺氧、血管生成、高通透性和炎症等多种因素共同作用的复杂疾病, 它的发病机制复杂, 尚未完全阐明。DME 的特征临床表现为视网膜内液体(Intraretinal Fluid, IRF)和视网膜下液体(Subretinal Fluid, SRF)渗出后造成黄斑区弥漫性水肿, 其出现是新生血管生成、BRB 完整性破坏、视网膜周细胞(Peripapillary Retinal Cells, PRC)、内皮细胞(Endothelial Cell, EC)紧密性损害等引起视网膜毛细血管通透性增高从而渗漏的结果。

视网膜微血管 EC 和视网膜色素上皮细胞(Retinal Pigment Epithelial Cells, RPE)分别构成了 BRB 的内部和外部屏障。生理状态下, 视网膜中液体的流入和流出的平衡由 BRB 的完整性以及 Müller 胶质细胞(Müller 神经胶质细胞是视网膜特有的主要大胶质细胞)和 IRF 的主动引流功能维持, 使视网膜保持在相对脱水的条件下并保持正常功能[8]。长期葡萄糖的过量堆积激活蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC)、AGEs 的积累、多元醇途径、和氨基己糖生物合成途径等病理生理反应而逐步对机体产生负面影响。AGEs 是指一组分子结构异常的终末产物, 是还原糖的醛基与氨基酸、蛋白质和脂类等大分子物质的游离氨基之间通过缩合、氧化修饰后形成的化合物[16]。有研究表明这类化合物和 DR 有密切关联, 是检测早期 DR 和预测进展的潜在生物标志物[17]。这种化合物进一步引起血流紊乱和血管细胞(包括 PRC 和 EC)功能降低或消失, 继而引发视网膜毛细血管缺血缺氧。作为对局部缺氧的反应, 缺氧诱导因子-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1, HIF-1)途径被激活, 进一步诱导 VEGF 等血管生成刺激物过度表达[18], 从而刺激 RNV 生成以改善视网膜组织的氧合, 这种新生血管由于结构缺陷及血管壁的不完整进一步加重视网膜细胞缺血缺氧[19][20]。VEGF 升高引起组成血管壁 EC 紧密连接的膜蛋白的结构破坏从而导致渗漏。此外, VEGF 还会通过促进丝裂原活化蛋白(Mitogen-Activated Protein, MAP)的活性导致 EC 的过度增殖。以上两种现象都会导致视网膜毛细血管壁的通透性升高和 BRB 受损, 从而出现黄斑区 IRF 或 SRF 的异常积聚形成

肿胀导致黄斑水肿[6] [18]。目前认为慢性高血糖导致的 RNV 生成、BRB 受损及视网膜毛细血管壁通透性增加是 PDR、DME 发生的重要因素。

此外, 有研究表明许多炎症相关因子如白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、肝细胞生长因子 (Hepatocyte Growth Factor, HGF)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)等也会引起 BRB 受损从而导致黄斑水肿, 与 DME 的存在和严重程度相关[18] [21]。有研究发现星形胶质细胞、Müller 细胞功能障碍和丢失也与 DME 相关[22] [23]。

由此可见, DME 起病的关键主要归因于 VEGF 由缺氧刺激诱导其表达上调, 从而导致新生血管生成、BRB 受损及视网膜毛细血管通透性升高, 目前认为其在 DME 的发生发展中至关重要。研究发现, VEGF 能促进血管内皮增殖分化, 促进血管生成, 同时增加血管通透性, 使血管内成份渗漏, 继而促进新生血管的形成[6]。

尽管 VEGF 在 DME 的发生发展中起主要作用, 在过去十年玻璃体内抗 VEGF 被认为是 DME 的治疗金标准(VEGF 抑制剂通过阻断 VEGF 来抑制新生血管生长、改善视网膜毛细血管的渗出积聚), 但其他致病因素也有助于新生血管生成、BRB 的破坏和血管通透性的增加, 因此靶向 VEGF 并不能抑制 DME 中涉及的所有因素。有研究表明超过三分之一的患者即使在每周注射多达 4 次的情况下对抗 VEGF 治疗没有足够的反应, 亟待寻找新的治疗靶点从而实现个体化治疗[24]。

3. VEGF 和 FGF2 的生物学特性

VEGF 是一种分泌型二聚体糖蛋白, 在眼部主要分布在 PRC、RPE、EC 等处, 并由视网膜中的 PRE, PRC, EC, 神经胶质细胞, müller 细胞和神经节细胞等多类细胞合成和分泌, 而视网膜中分泌 VEGF 的主要来源是 müller 细胞和 PRE, 血管 EC 是其发挥生物学作用的主要靶点[25]。VEGF 家族包含六大成员: VEGF-A、B、C、D、E、F 和胎盘生长因子(Placenta Growth Factor, PIGF) 1、2, 因为 VEGF-E(病毒 VEGF, 存在于副痘病毒 1 中)、VEGF-F(蛇毒 VEGF)都不是内源性人类分子, 所以对其研究较少, 主要集中于 VEGF-A、B、C、D 这四种上[26]。VEGF 发挥生物学效应主要是通过刺激其细胞表面的血管内皮生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFR)来实现, 目前发现其存在 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 三类受体。这些受体属于酪氨酸激酶家族中的血小板源性生长因子受体, 其中 VEGFR-2 的表达主要在内皮细胞上, 并且认为其是发挥促有丝分裂、促血管生成和促进血管通透性等病理生理作用的主要生物学效应受体[6] [27]。

VEGF 各个成员的生理特性不同, VEGF-A 主要通过刺激血管 EC 增殖、分裂和迁移对血管内皮产生作用, VEGF-B 主要是通过拮抗氧化应激抑制病理性新生血管生成, 而 VEGF-C 和 VEGF-D 主要对淋巴系统发挥作用[21]。PIGF 也被归为 VEGF 家族的成员, 被 VEGFR-1 结合[28]。PIGF 包括 PIGF-1 和 PIGF-2 两种异构体, 其同样在缺血缺氧刺激下促进病理性血管生成, 并且这个过程是不依赖 VEGF 的[27] [28]。VEGF-A 是 VEGF 途径中所有分子促血管生成反应的主要介质, 在人体内以 16 种亚型存在, 其中最为人所知的是 VEGF-A165 [29]。

几种视网膜细胞, 以 PRC、RPE 细胞、血管 EC、神经元细胞和星形胶质细胞的方式, 都可以产生 VEGF-A [30]。高糖状态下, 低氧、氧化应激和炎症相关因子都可以通过 HIF-1 途径而引起 VEGF 的表达上调[31]。VEGF-A 除了可以 RNV 生成外, 还通过破坏血管 EC 之间紧密连接而导致血管通透性增加, 从而导致 DME 的发生[27] [32] [33]。

此外 VEGF 的过度表达还可以通过巨噬细胞的迁移而诱导血管重构, 导致血管进一步异常[34] [35]。目前抗 VEGF 治疗主要是靶向拮抗一种或多种 VEGF 亚型(主要是 VEGF-A 和/或 PIGF)、VEGF 受体或

信号通路,来维持 BRB 的完整性。抗 VEGF 药根据分子模式分为寡核苷酸适配体、单克隆抗体和受体融合蛋白,目前广泛应用于临床的后两类。单克隆抗体是指通过抗 VEGF 抗体或抗体片段如(贝伐珠单抗、雷尼珠单抗),受体融合蛋白则是指融合了多种 VEGF 及片段的融合蛋白直接与 VEGF 结合从而影响 VEGF 抗体与 VEGF 的结合过程(如阿柏西普、康柏西普),近年来人 VEGF-A 单链抗体片段抑制剂布洛塞珠单抗、促血管生成素 2 和 VEGF 的双特异性抗体法瑞西单抗作为新药也逐步应用于临床[36]-[38]。

FGF2 也叫做 bFGF,是 FGFs 家族中研究最多、最典型的一类多肽[39],被发现在机体内许多系统中具有生物学活性,参与了许多疾病的发生。大脑、视网膜、肾上腺、胎盘及卵巢等血管丰富的组织中都有 FGF2 的分布[40]。研究表明,血管 EC 是 FGF2 的合成细胞,同时也是其发挥生物学效应的主要受体。FGF2 对 EC 的增殖分裂、迁移分化等起重要作用。诸多研究发现 FGF2 在促血管生成、增加血管通透性、组织再生修复等方面起重要的作用[41]。临床研究发现 FGF2 可促进角膜细胞的增殖、分化从而促进角膜的修复,临床上已有重组牛碱性 FGF 滴眼液应用于角膜上皮细胞受损所致的相关疾病[42] [43]。

FGF2 亚型缺乏分泌的前导序列,并通过替代分泌途径、膜囊泡脱落或细胞损伤后以有限的量释放[44]。通常,FGF2 对 EC 产生的生物学效应是旁分泌刺激的结果,此外,由于自身产生 FGF2,EC 可以经历自分泌或内分泌刺激。由此可见,EC 自身产生的内源性 FGF2 可能通过发挥自分泌、内分泌或旁分泌作用从而在 EC 中诱导促血管生成状态,为血管生长创造有利的环境,在血管生成和血管病变的发病机制中发挥重要的作用[45] [46]。FGF2 以低分子量异构体(Low Molecular Weight, LMw)和高分子量异构体(High Molecular Weight, HMw)两种形式存在,LMWFGF2 是一个 18 kDa 的蛋白质,主要存在于细胞质和细胞核中,也可以由靶细胞分泌,LMW FGF2 与细胞表面硫酸肝素蛋白聚糖(Recombinant Heparan Sulfate Proteoglycan, HSPG)和 FGFR 相互作用,形成一个由 FGF2、FGFR 和 HSPG 组成的三元复合体从而启动信号通路,从而进一步激活包括 Ras、Raf、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)和细胞外调节蛋白激酶(Extracellular Regulated protein Kinase, ERK)等多条下游信号通路;HMw FGF2 包括 22-、22.5-、24-和 34-kDa 多种亚型,其信号传导通常不依赖于 FGFRs 而主要分布于细胞核[47]。目前发现 FGF2 可由视网膜多种类型的细胞分泌,包括 PRE、EC、Miiller 细胞、视杆细胞、视锥细胞等。FGF2 通过与 HSPGs 作为辅因子结合并激活 FGFRs 后使 FGFR 发生二聚化,继而使其介导的蛋白激酶结构域上的氨基酸残基磷酸化来发挥其在靶细胞的生物学反应[39]。目前已分离出四种高亲和力的酪氨酸激酶(Tyrosine Kinase, TK) FGFR, FGFR1~FGFR4。通过两种特异性的衔接蛋白即成纤维细胞生长因子受体底物(Fibroblast-growth-factor Receptor Substrate 2, FRS2)和磷脂酶 C (Phospholipase C γ , PLC γ)激活胞内的信号通路,FRS2 进而激活 Sos-Grb2-Ras/MAPK (Son of sevenless, Sos; Growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)信号通路,PLC γ 激活 PKC-PKB/AKT 信号通路从而发挥生理作用[39] [48]。Dong Z 等学者通过研究发现,FGF-FGFR 信号转导体通过激活 STAT3 调节途径致病性血管生成[49]。研究发现炎症及炎症相关因子以及一氧化氮(Nitric Oxide, NO)能够促进 FGF2 的表达增加,从而维持及增强其功能,同时发现 FGF2 可通过炎症细胞因子对炎症细胞的募集起到协同作用从而扩大炎症反应[50]。FGF2 不仅可以通过增加 NO 的表达而促进血管尤其是动脉的生成,还可以通过促进 VEGF 及蛋白水解酶的表达增加血管通透性[51]。

4. VEGF 和 FGF2 与 DME

DME 发生发展的关键环节是促血管生成因子促进新生血管生成及血管通透性增加,而 VEGF 和 FGF2 是被分离出来的最关键的促血管生成因子。血管形成是以血管扩张和结构改变起始的,具体是由病变组织分泌的促血管生成的细胞因子(包括 VEGF、FGF2、NO、AII-2 等)刺激血管 EC 和壁细胞发生功能及形态改变,这个过程主要是通过旁分泌和自分泌途径完成[14] [52]。血管的形成主要是指毛细血管和小动脉

的形成, VEGF 主要促进毛细血管生成, FGF-2 倾向于促进小动脉生成[53]。国外许多研究表明, 在同样条件下, VEGF 和 FGF2 联合刺激毛细血管内皮细胞的作用比二者单独刺激明显增强, 表明二者具有协同作用[11][54][55]。Pepper 等学者在小牛上发现, 随着 FGF2 水平升高, VEGF 的表达也增加[54]。Seghezzi 等学者通过小鼠试验发现 FGF-2 主要通过自分泌和旁分泌促进 VEGF 在 EC 和壁细胞中的产生, 并进一步发现 FGF2 既可以通过细胞内途径上调 VEGF 的表达, 也可以直接促进小鼠视网膜血管生成[11]。Saadeh 等也在胎鼠上发现随 FGF-2 的增加, VEGF 表达增加[55]。国内褚晓凡等学者在 SD 大鼠上通过测定局部脑缺血灶的 VEGF、FGF2 在不同时间和部位的水平和分析其相互关系发现, 缺血会诱导血管 EC 分泌 FGF2 增加直接促进血管内皮的增殖和迁移, 同时刺激受损的血管壁细胞上调 VEGF 的表达, 进而促进与 VEGF 协同作用的血管 EC 的增殖, 并且 VEGF、FGF2 表达水平达到高峰几乎是同时的[56]。由此表明, FGF2 可以通过促进 VEGF 的表达从而直接或间接发挥其促进新生血管生成及血管通透性增加的作用。同时 Seghezzi 等、Tsunoda 等学者研究发现 VEGF 也可作为 FGF2 发挥其生物学功能的重要中介质, 并且也能上调 FGF2 的表达[11][57]。VEGF 和 FGF-2 都属于血小板相关衍生生长因子, 他们可以协同地通过靶向作用于血管 EC 而促进血管内皮增殖、迁移、通透性增加以及新生血管形成。糖尿病由于葡萄糖过量堆积导致 PRC 和 PRE 受损而引起缺氧, 长期缺氧引起 HIF-1 通过隐性膜蛋白 1 (Latent Membrane Protein 1, LMP-1)诱导而大量积聚, HIF-1 对其下游基因 VEGF、FGF2 都具有较强的调控作用, 最终引起 VEGF、FGF2 的表达上升[58]。目前已知 FGF-2 通过激活 P44/P22-MAPK 信号通路来提高 VEGF 的释放[59]。后来 Tokuda 等学者在之前的结果上进一步发现 FGF2、VEGF 发生协同作用更重要的是通过应激活化蛋白激酶(Stress-Activated Protein Kinase, SAPK)的磷酸化来实现的[60]。另外, 在肿瘤研究领域, 有学者发现抗 VEGF 靶点治疗产生耐药性的主要原因是 FGF2 的升高[61], 表明 VEGF 与 FGF2 双靶点治疗在许多疾病上是重点研究方向。

VEGF 在糖尿病及 DR、DME 的密切联系已被我们熟知, 而 FGF2 与糖尿病及 DR、DME 的相关性研究相对较少。目前有国外学者 Aleksandra Tokarz 等研究者发现, 与健康对照组相比, 糖尿病患者细胞外囊泡的 VEGF 和 FGF2 的浓度显著升高[62], 另外 Hill 等国外学者在足月妊娠受试者发现, 与正常孕妇相比, 妊娠合并妊娠期糖尿病的孕妇的 FGF2 的水平增高[63]。表明 FGF2 同 VEGF 一样与糖尿病存在密切联系, 这可能与糖尿病患者的长期高糖状态造成的缺氧引起 HIF-1 及 AGEs 等的产生从而促进 VEGF 和 FGF2 的分泌相关, 但具体关联的机制需进一步探究。由于 FGF2 的促血管生成及增加血管通透性的功能及其促进 VEGF 表达上调的作用与 DR 及 DME 的发病在机理上是密切相关的, 所以目前有学者开始探究二者之间可能的相关性。国内外学者通过在 2 型糖尿病 Goto Kakizaki (GK)大鼠模型及肥胖的 2 型糖尿病 Zucker diabetic fatty (ZDF)大鼠模型中发现随着 RNV 的生成增加, VEGF 和 FGF2 表达水平均上升[64][65], 表明 VEGF、FGF2 的升高与 GK 大鼠模型和 ZDF 大鼠模型 RNV 的生成呈正相关。国内外学者通过横断面研究发现 FGF2 水平在 NDR、NPDR、PDR 组别之间依次上升, 表明了 FGF2 与 DR 的发生相关, 并且与 DR 的严重程度有关[66][67]。另外国外 Jonas 等学者通过研究发现在 DME、年龄相关性黄斑变性(Age-related Macular Degeneration, AMD)和健康对照组之间, VEGF 和 FGF2 在 DME 眼中的浓度明显高于 AMD 或正常对照组, 此证据更有力说明了 FGF2 可能在因糖尿病所致的黄斑水肿中起着重要作用[68]。

5. 结论

糖尿病视网膜病变所致的 DME 是视力丧失的主要原因, 尽管抗 VEGF 治疗取得了显著进展, 但其临床局限性促使研究者探索新的治疗靶点。FGF2 作为重要的促血管生成因子, 通过与 VEGF 协同作用参与 DME 的病理进程, 并可能是抗 VEGF 治疗耐药的关键机制。基础和临床研究已证实 FGF2 与 DR 严重

程度的相关性, 其作为生物标志物和治疗靶点的潜力值得深入探索。

综上所述, 把 FGF2 作为 DME 的一个干预靶点具有潜在的临床应用价值, 国内目前关于 DME 与 FGF2 的相关性探究较少, 本文将 FGF2 与 DR、DME 的关系进行详细的梳理, 有利于未来针对 DR、DME 与 FGF2 的相关性进行研究, 为治疗 DME 提供新思路, 最终改善 DME 患者的视觉预后。

参考文献

- [1] Teo, Z.L., Tham, Y., Yu, M., Chee, M.L., Rim, T.H., Cheung, N., *et al.* (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [2] Wang, S., Yu, Q., Wang, Y., Xu, C., Niu, G. and Liu, R. (2022) CircSLC16A12 Absence Inhibits High Glucose-Induced Dysfunction in Retinal Microvascular Endothelial Cells through Mediating miR-140-3p/FGF2 Axis in Diabetic Retinopathy. *Current Eye Research*, **47**, 759-769. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2025845>
- [3] Antonetti, D.A., Silva, P.S. and Stitt, A.W. (2021) Current Understanding of the Molecular and Cellular Pathology of Diabetic Retinopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 195-206. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00451-4>
- [4] Ixamey, M. and Palma, C. (2021) Diabetic Macular Edema. *Disease-a-Month*, **67**, Article 101138. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101138>
- [5] Holekamp, N.M. (2016) Overview of Diabetic Macular Edema. *The American Journal of Managed Care*, **22**, s284-s291.
- [6] Chauhan, M.Z., Rather, P.A., Samarah, S.M., Elhusseiny, A.M. and Sallam, A.B. (2022) Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells*, **11**, Article 1950. <https://doi.org/10.3390/cells11121950>
- [7] 王晓杰, 惠琦, 金子, 等. 生长因子在眼的发育及眼部疾病调控中的作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(5): 613-625.
- [8] Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., Zhang, J., Gu, L., Luo, D., *et al.* (2022) Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, **11**, Article 3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>
- [9] Tang, J.B., Wu, Y.F., Cao, Y., Chen, C.H., Zhou, Y.L., Avanessian, B., *et al.* (2016) Basic FGF or VEGF Gene Therapy Corrects Insufficiency in the Intrinsic Healing Capacity of Tendons. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 20643. <https://doi.org/10.1038/srep20643>
- [10] Tarnawski, A.S. and Ahluwalia, A. (2021) The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells*, **10**, Article 1964. <https://doi.org/10.3390/cells10081964>
- [11] Seghezzi, G., Patel, S., Ren, C.J., Gualandris, A., Pintucci, G., Robbins, E.S., *et al.* (1998) 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. *The Journal of Cell Biology*, **141**, 1659-1673. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.7.1659>
- [12] Ardizzone, A., Bova, V., Casili, G., Repici, A., Lanza, M., Giuffrida, R., *et al.* (2023) Role of Basic Fibroblast Growth Factor in Cancer: Biological Activity, Targeted Therapies, and Prognostic Value. *Cells*, **12**, Article 1002. <https://doi.org/10.3390/cells12071002>
- [13] Kim, E.J., Lin, W.V., Rodriguez, S.M., Chen, A., Loya, A. and Weng, C.Y. (2019) Treatment of Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, **19**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1188-4>
- [14] Ley, C.D., Olsen, M.W.B., Lund, E.L. and Kristjansen, P.E.G. (2004) Angiogenic Synergy of bFGF and VEGF Is Antagonized by Angiopoietin-2 in a Modified *in Vivo* Matrigel Assay. *Microvascular Research*, **68**, 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2004.06.002>
- [15] Palfi Salavat, M.C., Şeclăman, E.P., Barac, R., *et al.* (2022) The Role of Anti-VEGF agents in Treatment of Neovascular Glaucoma. *Romanian Journal of Ophthalmology*, **66**, 209-213. <https://doi.org/10.22336/rjo.2022.41>
- [16] Chen, J., Lin, X., Bu, C. and Zhang, X. (2018) Role of Advanced Glycation End Products in Mobility and Considerations in Possible Dietary and Nutritional Intervention Strategies. *Nutrition & Metabolism*, **15**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0306-7>
- [17] Gonzalez, V.H., Campbell, J., Holekamp, N.M., Kiss, S., Loewenstein, A., Augustin, A.J., *et al.* (2016) Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American Journal of Ophthalmology*, **172**, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.012>
- [18] Wang, W. and Lo, A.C.Y. (2018) Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>

- [19] Stewart, M., Browning, D. and Lee, C. (2018) Diabetic Macular Edema: Evidence-Based Management. *Indian Journal of Ophthalmology*, **66**, 1736-1750. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1240_18
- [20] Hussain, R.M., Neiweem, A.E., Kansara, V., Harris, A. and Ciulla, T.A. (2019) Tie-2/Angiopoietin Pathway Modulation as a Therapeutic Strategy for Retinal Disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **28**, 861-869. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1667333>
- [21] Liberski, S., Wichrowska, M. and Kocięcki, J. (2022) Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9424. <https://doi.org/10.3390/ijms23169424>
- [22] Simó, R. and Hernández, C. (2014) Neurodegeneration in the Diabetic Eye: New Insights and Therapeutic Perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **25**, 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.005>
- [23] Lai, D., Wu, Y., Shao, C. and Qiu, Q. (2023) The Role of Müller Cells in Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **64**, 8. <https://doi.org/10.1167/iov.64.10.8>
- [24] Munk, M.R., Somfai, G.M., de Smet, M.D., Donati, G., Menke, M.N., Garweg, J.G., *et al.* (2022) The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7585. <https://doi.org/10.3390/ijms23147585>
- [25] Apte, R.S., Chen, D.S. and Ferrara, N. (2019) VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, **176**, 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- [26] Khan, M., Aziz, A.A., Shafi, N.A., Abbas, T. and Khanani, A.M. (2020) Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells*, **9**, Article 1869. <https://doi.org/10.3390/cells9081869>
- [27] Semeraro, F., Morescalchi, F., Duse, S., Parmeggiani, F., Gambicorti, E. and Costagliola, C. (2013) Aflibercept in Wet AMD: Specific Role and Optimal Use. *Drug Design, Development and Therapy*, **7**, 711-722. <https://doi.org/10.2147/dddt.s40215>
- [28] Al Kahtani, E., Xu, Z., Al Rashaed, S., Wu, L., Mahale, A., Tian, J., *et al.* (2017) Vitreous Levels of Placental Growth Factor Correlate with Activity of Proliferative Diabetic Retinopathy and Are Not Influenced by Bevacizumab Treatment. *Eye*, **31**, 529-536. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.246>
- [29] Peach, C.J., Mignone, V.W., Arruda, M.A., Alcobia, D.C., Hill, S.J., Kilpatrick, L.E., *et al.* (2018) Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
- [30] Saint-Geniez, M., Maharaj, A.S.R., Walshe, T.E., Tucker, B.A., Sekiyama, E., Kurihara, T., *et al.* (2008) Endogenous VEGF Is Required for Visual Function: Evidence for a Survival Role on Müller Cells and Photoreceptors. *PLOS ONE*, **3**, e3554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003554>
- [31] Stewart, M.W. (2015) The Clinical Utility of Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **8**, 473-482. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s72792>
- [32] Nicolò, M., Ferro Desideri, L., Vagge, A. and Traverso, C.E. (2021) Faricimab: An Investigational Agent Targeting the Tie-2/Angiopoietin Pathway and VEGF-A for the Treatment of Retinal Diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **30**, 193-200. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1879791>
- [33] Watanabe, D., Suzuma, K., Suzuma, I., Ohashi, H., Ojima, T., Kurimoto, M., *et al.* (2005) Vitreous Levels of Angiopoietin 2 and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **139**, 476-481. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.10.004>
- [34] Corliss, B.A., Azimi, M.S., Munson, J.M., Peirce, S.M. and Murfee, W.L. (2016) Macrophages: An Inflammatory Link between Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Microcirculation*, **23**, 95-121. <https://doi.org/10.1111/micc.12259>
- [35] Shibuya, M. (2011) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes & Cancer*, **2**, 1097-1105. <https://doi.org/10.1177/1947601911423031>
- [36] Furino, C., Boscia, F., Reibaldi, M. and Alessio, G. (2021) Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *Journal of Ophthalmology*, **2021**, Article 6654168. <https://doi.org/10.1155/2021/6654168>
- [37] Khanani, A.M., Guymer, R.H., Basu, K., Boston, H., Heier, J.S., Korobelnik, J., *et al.* (2021) TENAYA and LUCERNE: Rationale and Design for the Phase 3 Clinical Trials of Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Science*, **1**, Article 100076. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2021.100076>
- [38] Sharma, A., Kumar, N., Kuppermann, B.D., Bandello, F. and Loewenstein, A. (2020) Faricimab: Expanding Horizon Beyond VEGF. *Eye*, **34**, 802-804. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0670-1>
- [39] Ronca, R., Giacomini, A., Rusnati, M. and Presta, M. (2015) The Potential of Fibroblast Growth Factor/Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling as a Therapeutic Target in Tumor Angiogenesis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **19**, 1361-1377. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1062475>

- [40] Ornitz, D.M. and Itoh, N. (2015) The Fibroblast Growth Factor Signaling Pathway. *WIREs Developmental Biology*, **4**, 215-266. <https://doi.org/10.1002/wdev.176>
- [41] Ucuzian, A.A., Gassman, A.A., East, A.T. and Greisler, H.P. (2010) Molecular Mediators of Angiogenesis. *Journal of Burn Care & Research*, **31**, 158-175. <https://doi.org/10.1097/bcr.0b013e3181c7ed82>
- [42] 毕建东. 贝复舒滴眼液应用于临床治疗角膜病患者的可行性探讨[J]. 海峡药学, 2018, 30(9): 178-179.
- [43] 王磊. 贝复舒滴眼液治疗角膜溃疡临床疗效分析[J]. 中外医疗, 2016, 35(4): 116-117.
- [44] Taverna, S., Ghersi, G., Ginestra, A., Rigogliuso, S., Pecorella, S., Alaimo, G., *et al.* (2003) Shedding of Membrane Vesicles Mediates Fibroblast Growth Factor-2 Release from Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 51911-51919. <https://doi.org/10.1074/jbc.m304192200>
- [45] Gualandris, A., Rusnati, M., Belleri, M., *et al.* (1996) Basic Fibroblast Growth Factor Overexpression in Endothelial Cells: An Autocrine Mechanism for Angiogenesis and Angioproliferative Diseases. *Cell Growth & Differentiation*, **7**, 147-160.
- [46] Presta, M., Andrés, G., Leali, D., Dell'Era, P. and Ronca, R. (2009) Inflammatory Cells and Chemokines Sustain FGF2-Induced Angiogenesis. *European Cytokine Network*, **20**, 39-50. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0155>
- [47] Akl, M.R., Nagpal, P., Ayoub, N.M., Tai, B., Prabhu, S.A., Capac, C.M., *et al.* (2016) Molecular and Clinical Significance of Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2 /bFGF) in Malignancies of Solid and Hematological Cancers for Personalized Therapies. *Oncotarget*, **7**, 44735-44762. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8203>
- [48] Boilly, B., Vercoutter-Edouart, A.S., Hondermarck, H., Nurcombe, V. and Le Bourhis, X. (2000) FGF Signals for Cell Proliferation and Migration through Different Pathways. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **11**, 295-302. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(00\)00014-9](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(00)00014-9)
- [49] Dong, Z., Santeford, A., Ban, N., Lee, T.J., Smith, C., Ornitz, D.M., *et al.* (2019) FGF2-Induced STAT3 Activation Regulates Pathologic Neovascularization. *Experimental Eye Research*, **187**, Article 107775. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107775>
- [50] Zittermann, S.I. and Issekutz, A.C. (2006) Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF, FGF-2) Potentiates Leukocyte Recruitment to Inflammation by Enhancing Endothelial Adhesion Molecule Expression. *The American Journal of Pathology*, **168**, 835-846. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050479>
- [51] Reuss, B., Dono, R. and Unsicker, K. (2003) Functions of Fibroblast Growth Factor (FGF)-2 and FGF-5 in Astroglial Differentiation and Blood-Brain Barrier Permeability: Evidence from Mouse Mutants. *The Journal of Neuroscience*, **23**, 6404-6412. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-16-06404.2003>
- [52] Raza, A., Franklin, M.J. and Dudek, A.Z. (2010) Pericytes and Vessel Maturation during Tumor Angiogenesis and Metastasis. *American Journal of Hematology*, **85**, 593-598. <https://doi.org/10.1002/ajh.21745>
- [53] Funatsu, H., Yamashita, H., Ikeda, T., Nakanishi, Y., Kitano, S. and Hori, S. (2002) Angiotensin II and Vascular Endothelial Growth Factor in the Vitreous Fluid of Patients with Diabetic Macular Edema and Other Retinal Disorders. *American Journal of Ophthalmology*, **133**, 537-543. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01323-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01323-5)
- [54] Pepper, M.S., Mandriota, S.J., Jeltsch, M., Kumar, V. and Alitalo, K. (1998) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-C Synergizes with Basic Fibroblast Growth Factor and VEGF in the Induction of Angiogenesis in Vitro and Alters Endothelial Cell Extracellular Proteolytic Activity. *Journal of Cellular Physiology*, **177**, 439-452. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4652\(199812\)177:3<439::aid-jcp7>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4652(199812)177:3<439::aid-jcp7>3.0.co;2-2)
- [55] Saadeh, P.B., Mehrara, B.J., Steinbrech, D.S., Spector, J.A., Greenwald, J.A., Chin, G.S., *et al.* (2000) Mechanisms of Fibroblast Growth Factor-2 Modulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression by Osteoblastic Cells. *Endocrinology*, **141**, 2075-2083. <https://doi.org/10.1210/endo.141.6.7502>
- [56] 褚晓凡, 饶明俐, 董家政, 等. 局灶脑缺血时碱性成纤维生长因子和内皮生长因子的表达及其关系[J]. 中国临床康复, 2003, 7(28): 3793-3795+3923.
- [57] Tsunoda, S., Nakamura, T., Sakurai, H. and Saiki, I. (2007) Fibroblast Growth Factor-2-Induced Host Stroma Reaction during Initial Tumor Growth Promotes Progression of Mouse Melanoma via Vascular Endothelial Growth Factor A-dependent Neovascularization. *Cancer Science*, **98**, 541-548. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00432.x>
- [58] Wakisaka, N. and Pagano, J.S. (2003) Epstein-Barr Virus Induces Invasion and Metastasis Factors. *Anticancer Research*, **23**, 2133-2138.
- [59] Eriksson, K., Magnusson, P., Dixelius, J., Claesson-Welsh, L. and Cross, M.J. (2003) Angiostatin and Endostatin Inhibit Endothelial Cell Migration in Response to FGF and VEGF without Interfering with Specific Intracellular Signal Transduction Pathways. *FEBS Letters*, **536**, 19-24. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00003-6)
- [60] Tokuda, H., Hirade, K., Wang, X., Oiso, Y. and Kozawa, O. (2003) Involvement of SAPK/JNK in Basic Fibroblast Growth Factor-Induced Vascular Endothelial Growth Factor Release in Osteoblasts. *Journal of Endocrinology*, **177**, 101-107. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770101>

-
- [61] Zahra, F.T., Sajib, M.S. and Mikelis, C.M. (2021) Role of bFGF in Acquired Resistance Upon Anti-VEGF Therapy in Cancer. *Cancers*, **13**, Article 1422. <https://doi.org/10.3390/cancers13061422>
- [62] Tokarz, A., Szuścik, I., Kuśnierz-Cabala, B., *et al.* (2015) Extracellular Vesicles Participate in the Transport of Cytokines and Angio-Genic Factors in Diabetic Patients with Ocular Complications. *Folia Medica Cracoviensia*, **55**, 35-48.
- [63] Hill, D.J., Tevaarwerk, G.J., Caddell, C., Arany, E., Kilkenny, D. and Gregory, M. (1995) Fibroblast Growth Factor 2 Is Elevated in Term Maternal and Cord Serum and Amniotic Fluid in Pregnancies Complicated by Diabetes: Relationship to Fetal and Placental Size. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **80**, 2626-2632. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.9.7673405>
- [64] Gong, C.Y., Lu, B., Sheng, Y.C., *et al.* (2016) The Development of Diabetic Retinopathy in Goto-Kakizaki Rat and the Expression of Angiogenesis-Related Signals. *The Chinese Journal of Physiology*, **59**, 100-108.
- [65] Wohlfart, P., Lin, J., Dietrich, N., Kannt, A., Elvert, R., Herling, A.W., *et al.* (2014) Expression Patterning Reveals Retinal Inflammation as a Minor Factor in Experimental Retinopathy of ZDF Rats. *Acta Diabetologica*, **51**, 553-558. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0550-2>
- [66] Beranek, M., Kolar, P., Tschoplova, S., Kankova, K. and Vasku, A. (2008) Genetic Variation and Plasma Level of the Basic Fibroblast Growth Factor in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **79**, 362-367. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.09.012>
- [67] Li, J.K., Wei, F., Jin, X.H., *et al.* (2015) Changes in Vitreous VEGF, bFGF and Fibrosis in Proliferative Diabetic Retinopathy after Intravitreal Bevacizumab. *International Journal of Ophthalmology*, **8**, 1202-1206.
- [68] Jonas, J.B. and Neumaier, M. (2007) Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor in Exudative Age-Related Macular Degeneration and Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Research*, **39**, 139-142. <https://doi.org/10.1159/000102935>