

FGF21与视网膜新生血管性疾病的研究进展



石若冰¹, 朱方媛¹, 刘 航², 肖 璇^{1, 2}, 杨安怀¹

1. 武汉大学人民医院眼科中心 (武汉 430060)

2. 武汉大学人民医院检验科 (武汉 430060)

【摘要】 视网膜新生血管 (RNV) 性疾病是导致视力障碍和失明的主要原因之一, 包括糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞以及湿性年龄相关性黄斑变性等。成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 作为一种多功能代谢调节因子, 被发现对 RNV 形成具有显著抑制作用。本文系统综述了 FGF21 的生物学特性以及其在 RNV 性疾病中的分子调控机制和潜在治疗应用, 旨在为开发基于 FGF21 的新型视网膜疾病治疗策略提供理论依据。

【关键词】 成纤维细胞因子 21; 视网膜新生血管; 糖尿病视网膜病变; 早产儿视网膜病变; 年龄相关性黄斑变性; 视网膜静脉阻塞

【中图分类号】 R774 **【文献标识码】** A

The research progress of fibroblast growth factor 21 in retinal neovascularization diseases

SHI Ruobing¹, ZHU Fangyuan¹, LIU Hang², XIAO Xuan^{1,2}, YANG Anhuai¹

1. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: YANG Anhuai, Email: yah0525@126.comsong

【Abstract】 Retinal neovascularization (RNV) diseases are one of the leading causes of visual impairment and blindness, including diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein obstruction, and wet age-related macular degeneration. In recent years, fibroblast growth factor 21 (FGF21), a multifunctional metabolic regulator, has been found to exert a significant inhibitory effect on RNV. Therefore, this article systematically reviews the biological characteristics of FGF21, its molecular regulatory mechanisms in RNV diseases, and its potential therapeutic applications, aiming to provide a theoretical basis for developing novel FGF21-based treatment strategies for retinal diseases.

【Keywords】 Fibroblast growth factor 21; Retinal neovascularization; Diabetic retinopathy; Retinopathy of prematurity; Age-related macular degeneration; Retinal vein obstruction

视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 性疾病是一组以病理性血管增生为特征的致盲性眼病, 主要包括糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP)、湿性年龄相关性黄斑变性

(wet age-related macular degeneration, wAMD)、视网膜静脉阻塞 (retinal vein obstruction, RVO) 等, 其共同病理特征是异常血管形成, 导致视网膜出血、渗出甚至牵引性视网膜脱离^[1-2], 最终造成不可逆的视力损害。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504168

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82371079); 国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”重点专项 (2023YFC2308404)

通信作者: 杨安怀, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: yah0525@126.comsong

目前, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物是 RNV 性疾病临床治疗的主要手段^[3]。然而, 该疗法存在显著局限性。首先, 耐药性问题日益突出, 约 30% 患者对初始抗 VEGF 治疗无反应, 超 50% 病例长期治疗仍存在视网膜积液^[4-6]。部分患者会出现 " 过速现象 ", 在反复注射后逐渐丧失治疗效果^[7-8]。其次, 全身安全性问题不容忽视, Meta 分析显示长期抗 VEGF 治疗与脑血管意外风险增加相关, 还可能导致高血压、肾功能损害等系统性不良反应^[9-11]。此外, 长期 VEGF 抑制还可能引起视网膜缺血和黄斑萎缩等眼部并发症^[12]。上述问题凸显了开发新型治疗策略的必要性。

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 21 是 FGF 家族成员之一, 最初被发现作为一种代谢调节激素, 主要参与糖脂代谢平衡。近年研究表明, FGF21 还具有抗氧化、抗炎和血管保护作用^[13-14]。在眼科疾病领域, 多项研究发现 FGF21 能够有效抑制病理性新生血管形成, 其作用机制涉及调控血管生成因子、改善糖脂代谢以及发挥抗炎效应^[15-18]。本文综述了 FGF21 在 RNV 性疾病中的作用及其调控机制, 为克服当前抗 VEGF 治疗的局限性提供新的研究方向。

1 FGF21 的结构和生理功能

FGF21 是一种由 208 个氨基酸组成的信号蛋白, 属于 FGF 家族亚科 19 的成员。FGF21 无肝素结合结构域, 其与成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 和共受体 β -Klotho 形成细胞表面受体复合物, 作为内分泌因子进入血液循环并在靶组织中发挥作用^[19]。

FGF21 主要由肝脏、脂肪组织和胰腺分泌, 但近年研究发现视网膜中也有 FGF21 的表达, 其可能以自分泌或旁分泌方式调控视网膜微环境^[20-21]。FGF21 可以调节肝脏中的脂质和游离脂肪酸代谢, 防止营养应激因素引起的脂肪中毒^[22]。脂肪组织是 FGF21 的另一个重要靶点, FGF21 具有脂肪分解和增加葡萄糖摄取等内分泌作用^[23]。此外, 肝 FGF21 可以穿透血脑屏障作用于神经元, 减少甜食欲望和酒精偏好, 并刺激水的摄入, 以保持代谢平衡^[24-25]。

2 FGF21 影响 RNV 形成的作用机制

2.1 FGF21 对血管生成因子的调节作用

RNV 形成受多种血管生成因子调控, 其中 VEGF 和血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang2) 是公认的关键驱动因子^[1, 26]。研究表明, FGF21 可同时调控这两条关键因子。在氧诱导视网膜病变模型中, 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 激动剂通过上调 FGF21 表达, 抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 转录活性, 进而下调 VEGF 表达^[27]。多种 RNV 模型研究证实, FGF21 能够显著提高脂联素 (adiponectin, APN) 水平^[16]。APN 不仅可降低 VEGF 水平, 还能通过肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 依赖的方式抑制新内膜形成和巨噬细胞炎症^[16, 28-29]。除调控 VEGF 外, FGF21 还可靶向 Ang2 抑制酪氨酸激酶受体 2 受体信号通路, 破坏血管壁的稳定性和同时增强内皮细胞对 VEGF 促血管生成作用的敏感性^[26]。且 FGF21 可抑制 Ang2 表达, 该作用已在心肌损伤模型中得到验证^[30-31]。

2.2 FGF21 的抗炎和抗氧化应激作用

慢性炎症和氧化应激是 RNV 性疾病的重要病理机制^[32-33], 而 FGF21 具有显著抗炎和抗氧化作用。在抗炎方面, FGF21 以巨噬细胞为主要靶点, 通过增强核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 活性和抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, 显著下调 TNF- α 和白介素 1 β (IL-1 β) 等促炎因子的表达^[34-35]。在抗氧化应激方面, FGF21 通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) - 线粒体复合物 I 组装因子 NL1 (MCONL1) - 钙调磷酸酶 (calcineurin) 信号通路, 促进转录因子 EB (TFEB) 的核转位, 进而增强细胞的抗氧化应激能力^[14]。上述机制可协同抑制 RNV 性疾病中的病理血管生成, 并改善视网膜微环境。

2.3 FGF21 对糖脂代谢的调节作用

糖脂代谢紊乱也会促进 RNV 形成, FGF21 可以通过多途径调控糖脂代谢平衡。在胰腺 β 细胞中, FGF21 通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进胰岛素表达和分泌, 同时通过 AMPK-ACC 和 PPAR δ/γ 信号通路减少胰岛细胞脂质积累, 从而保护 β 细胞免于凋亡和功能障碍^[36-37]。且 FGF21 可通过

调节 AMPK-mTOR 信号通路诱导胰腺自噬,这一机制在保护 β 细胞存活和功能方面发挥重要作用^[38]。在全身代谢调控方面,FGF21 通过降低血清胰岛素水平和提高胰岛素敏感性来改善胰岛素抵抗状态,研究证实 FGF21 可通过 FRS2-ERK1/2 信号通路,有效减轻肥胖小鼠和 3T3-L1 脂肪前体细胞中与肥胖相关的炎症反应^[39]。FGF21 可干预糖脂代谢紊乱,为 RNV 性疾病提供治疗新策略。

3 FGF21在RNV性疾病中的作用及临床应用

3.1 糖尿病视网膜病变

DR 是糖尿病微血管病变中一种重要的并发症,约有 20%~30% 糖尿病患者发生,其特征是血管生长停止或丢失引发的眼部缺氧与营养缺乏,进而病理性地导致新生血管过度生长^[40-41]。

代谢研究显示,1 型糖尿病患者外周血中的 FGF21 水平明显低于健康个体^[42]。然而,在 2 型糖尿病合并视网膜病变的患者中,血清 FGF21 浓度显著上升,且其升高幅度与 DR 的临床分期呈正相关^[43],提示 FGF21 可能参与 DR 的发生发展过程。研究发现血清 FGF21 水平与 DR 风险之间存在 U 型关联,即过低或过高的 FGF21 水平均可能促进 DR 进展,表明低 FGF21 状态可能直接参与 DR 发病机制,而高 FGF21 水平可能是机体的代偿性反应^[44]。动物模型研究进一步揭示了 FGF21 的多重保护作用,在链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠中,FGF21 能有效调控血糖稳态^[45];在氧诱导的视网膜病变模型中,外源性 FGF21 给药可提升视网膜 APN 表达、降低 TNF- α 水平,并有效抑制病理性 RNV 形成^[16]。此外,FGF21 还具有肾脏保护作用,能够抑制糖尿病小鼠肾脏的脂质沉积并改善肾功能^[46]。

3.2 早产儿视网膜病变

ROP 是一种复杂的新生儿常见眼病,是全球范围内导致早产儿可预防性失明的主要原因之一^[47]。该疾病的发病机制可分为两个关键阶段: I 期表现为出生后生理性视网膜血管生长受抑,导致周边视网膜无血管化;随着视网膜组织不断成熟,无血管区能量需求增加导致局部缺氧和能量供应不足,从而触发血管增殖因子的释放,进而进展为 II 期病变,即病理性新生血管形成^[48]。若未及时干预,可能最终导致视网膜脱离和永久性

视力损害。

近年研究发现,FGF21 在 ROP 发生发展中扮演重要角色。临床观察显示,早产儿出生后血清 FGF21 水平较足月儿显著降低^[49]。动物实验证实,在高糖诱导的生理血管发育抑制的小鼠模型(模拟 ROP I 期病变)中,FGF21 的视网膜和肝脏 mRNA 表达减少,外源性补充 FGF21 可通过增加 APN 水平和调节脂质代谢(特别是线粒体脂肪酸 β 氧化)来促进生理性视网膜血管生长,而 FGF21 的丧失则会进一步减弱生理性视网膜血管生长^[50]。上述研究提示,FGF21 可能通过改善 I 期病变的生理性视网膜血管生长抑制,进而预防 II 期病理性新生血管的形成。此外,循环中 APN 水平的升高与小鼠 RNV 减少有关,因此 FGF21 也可能通过调节 APN 水平,从而直接在 II 期 ROP 中发挥作用^[16]。

3.3 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性在临床上主要分为干性年龄相关性黄斑变性和 wAMD 两种亚型,其中 wAMD 的特征性病理改变是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成^[51]。但在病程中,氧化应激反应、慢性炎症状态以及组织缺氧等致病机制的参与,会导致 Bruch 膜结构损伤,同时破坏视网膜色素上皮细胞间的紧密连接,最终促使脉络膜来源的病理性血管向视网膜内生长,造成不可逆的视力损害^[52]。

研究发现,FGF21 作为代谢调节剂,对 wAMD 具有显著治疗潜力。在激光诱导的 CNV 小鼠模型中,FGF21 给药不仅可有效抑制 RNV 与 CNV 形成,还能上调脉络膜-视网膜复合体中 APN 表达并降低 TNF- α 水平^[16]。TNF- α 通过促进内皮细胞出芽而加剧新生血管形成,FGF21 可通过降低 TNF- α 水平来抑制 CNV 的发展^[53]。在模拟晚期增殖性 AMD 的极低密度脂蛋白受体缺失小鼠模型中,FGF21 类似物 PF-05231023 治疗同样显示出显著疗效,既能减轻新生血管病变,又可调节 APN 和 TNF- α 水平^[16]。上述研究为 FGF21 可作为治疗 CNV 的新型靶点提供了强有力的实验证据。

3.4 视网膜静脉阻塞

RVO 是最常见的视网膜血管闭塞性疾病,其病理生理机制主要涉及静脉血流受阻导致的视网膜灌注不足。当静脉阻塞发生时,视网膜组

织因缺血缺氧而激活 HIF-1 α 信号通路,进而促进 VEGF 等促血管生成因子的过度表达^[54]。这种病理性改变会引发视网膜血管渗漏、黄斑水肿以及异常新生血管形成等典型临床表现^[55-56]。抗 VEGF 药物治疗通过中和过量的 VEGF 来改善血管通透性和抑制新生血管生成,已成为 RVO 的一线治疗方案^[57]。

研究发现,FGF21 在 RVO 治疗中展现出多靶点调控优势。在分子机制层面,FGF21 能够直接抑制 HIF-1 α 的转录活性,从而下调 VEGF 的表达水平^[27]。该调控作用不仅减少了病理性血管渗漏和新生血管形成,还可能避免长期抗 VEGF 治疗导致的血管萎缩等副作用。其次,FGF21 通过调节 NF- κ B 信号通路,显著降低 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的释放,对于改善缺血再灌注损伤后的炎症微环境尤为重要^[34]。

4 FGF21 的治疗潜力与展望

RNV 性疾病作为多种致盲性眼病的共同病理特征,其治疗一直是眼科领域的重大挑战。近年研究发现,FGF21 在大量临床前研究中被证实能显著抑制病理性新生血管形成,展现出良好的治疗潜力。

与目前一线疗法抗 VEGF 治疗相比,FGF21 的优势在于其多靶点作用特性。FGF21 不仅能下调促血管生成因子表达^[27,30],还通过 APN-TNF- α 通路抑制新生血管形成^[16]。同时,FGF21 可能以自分泌或旁分泌方式参与局部微环境调控,降低炎症因子水平和调节糖脂代谢来干预 RNV 的重要病理过程^[34-36,39]。

然而,将 FGF21 成功转化到临床应用仍面临诸多挑战,最突出的问题是 FGF21 的生理调控和功能存在显著的种属差异。在啮齿类动物中,禁食或生酮饮食能显著上调 FGF21 表达^[58];而人类仅长期禁食可诱导 FGF21 升高,且生酮饮食反而会降低其水平^[59]。这种差异也体现在治疗效果上,FGF21 在糖尿病小鼠和猴模型中能显著降低血糖并改善葡萄糖代谢^[60-62],但在 2 型糖尿病患者的临床试验中却未能达到预期的血糖控制效果^[63]。此外,FGF21 的多效性可能带来复杂的生物学效应。临床研究数据显示,FGF21 可引起骨质流失,但不同研究结果存在差异^[64-66]。动物实验提示 FGF21 可能促进肌肉萎缩,但在人体中的临床相

关性尚待进一步证实^[67]。上述因素为 FGF21 的临床应用带来了挑战。

5 结语

FGF21 有望成为 RNV 性疾病新型治疗选择,特别是对抗 VEGF 治疗耐药的患者。未来研究需要重点关注以下几个方向:开发视网膜靶向递送系统,提高药物靶向性并减少副作用;探索与抗 VEGF 药物联合治疗策略具有重要前景,通过多靶点干预不同病理机制,可能实现协同增效;构建更贴近人类疾病特征的动物模型,可显著增强临床前研究的转化价值和预测效力。

伦理声明:不适用

作者贡献:框架拟定和论文修改:杨安怀、肖璇、刘航;论文撰写:石若冰、朱方媛;经费支持:肖璇

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Zhou Y, Xu M, Shen W, et al. Recent advances in nanomedicine for ocular fundus neovascularization disease management[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13(17): e2304626.
- 2 Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 63: 1-19.
- 3 Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(12): 1938-1965.
- 4 Biswas N, Mori T, Ragava Chetty Nagaraj NK, et al. Adenosine diphosphate stimulates VEGF-independent choroidal endothelial cell proliferation: a potential escape from anti-VEGF therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(4): e2418752122.
- 5 Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2156273.
- 6 Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(4s): S135-S145.
- 7 Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, et al. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(11): 2559-2569.
- 8 ElSheikh RH, Chauhan MZ, Sallam AB. Current and novel therapeutic approaches for treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1629.
- 9 Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(1): 21-29.
- 10 Yin G, Zhao L. Risk of hypertension with anti-VEGF monoclonal

- antibodies in cancer patients: a systematic review and Meta-analysis of 105 phase II/III randomized controlled trials[J]. *J Chemother*, 2022, 34(4): 221–234.
- 11 Fang YC, Lai IP, Lai TT, et al. Long-term change in renal function after intravitreal anti-VEGF treatment for diabetic macular edema: a 2-year retrospective cohort study[J]. *Ophthalmol Ther*, 2023, 12(6): 2977–2988.
 - 12 Blasiak J, Pawlowska E, Ciupińska J, et al. A new generation of gene therapies as the future of wet AMD Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2386.
 - 13 Fang M, Lu L, Lou J, et al. FGF21 alleviates hypoxic-ischemic white matter injury in neonatal mice by mediating inflammation and oxidative stress through PPAR- γ signaling pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(4): 4743–4768.
 - 14 Chen F, Zhan J, Yan X, et al. FGF21 alleviates microvascular damage following limb ischemia/reperfusion injury by TFEB-mediated autophagy enhancement and anti-oxidative response[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 349.
 - 15 Lee D, Nakai A, Miwa Y, et al. Pemafibrate prevents choroidal neovascularization in a mouse model of neovascular age-related macular degeneration[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e14611.
 - 16 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.
 - 17 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.
 - 18 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.
 - 19 Tan H, Yue T, Chen Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 66–88.
 - 20 Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic messengers: FGF21[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(3): 309–317.
 - 21 Fu Z, Wang Z, Liu CH, et al. Fibroblast growth factor 21 protects photoreceptor function in type 1 diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2018, 67(5): 974–985.
 - 22 Rose JP, Morgan DA, Sullivan AI, et al. FGF21 reverses MASH through coordinated actions on the CNS and liver[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(7): 1515–1529. e1516.
 - 23 Velingkar A, Vuree S, Prabhakar PK, et al. Fibroblast growth factor 21 as a potential master regulator in metabolic disorders[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(5): E409–E424.
 - 24 Choi M, Schneeberger M, Fan W, et al. FGF21 counteracts alcohol intoxication by activating the noradrenergic nervous system[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 429–437. e425.
 - 25 Jensen-Cody SO, Flippo KH, Claflin KE, et al. FGF21 signals to glutamatergic neurons in the ventromedial hypothalamus to suppress carbohydrate intake[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(2): 273–286. e276.
 - 26 Canonica J, Foxton R, Garrido MG, et al. Delineating effects of angiopoietin-2 inhibition on vascular permeability and inflammation in models of retinal neovascularization and ischemia/reperfusion[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1192464.
 - 27 Tomita Y, Ozawa N, Miwa Y, et al. Pemafibrate prevents retinal pathological neovascularization by increasing FGF21 level in a murine oxygen-induced retinopathy model[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5878.
 - 28 Fu Z, Gong Y, Löfqvist C, et al. Review: adiponectin in retinopathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(8): 1392–1400.
 - 29 宋维晨, 陈雯, 池敬毅, 等. 脂质代谢在新生血管性年龄相关性黄斑变性进展及治疗中的作用[J]. *国际眼科杂志*, 2024, 24(9): 1432–1437. [Song WC, Chen W, Chi JY, et al. The role of lipid metabolism in the progression and treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2024, 24(9): 1432–1437.]
 - 30 Hu S, Cao S, Liu J. Role of angiopoietin-2 in the cardioprotective effect of fibroblast growth factor 21 on ischemia/reperfusion-induced injury in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 771–779.
 - 31 Hu S, Cao S, Tong Z, et al. FGF21 protects myocardial ischemia-reperfusion injury through reduction of miR-145-mediated autophagy[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(11): 3677–3688.
 - 32 Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49: 67–81.
 - 33 Song H, Li Q, Gui X, et al. Endothelial protein C receptor promotes retinal neovascularization through heme catabolism[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1603.
 - 34 Yu Y, He J, Li S, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 144–152.
 - 35 Wang D, Liu F, Zhu L, et al. FGF21 alleviates neuroinflammation following ischemic stroke by modulating the temporal and spatial dynamics of microglia/macrophages[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 257.
 - 36 Pan Y, Wang B, Zheng J, et al. Pancreatic fibroblast growth factor 21 protects against type 2 diabetes in mice by promoting insulin expression and secretion in a PI3K/Akt signaling-dependent manner[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1059–1071.
 - 37 Xie T, So WY, Li XY, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against lipotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction via regulation of AMPK signaling and lipid metabolism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(19): 2029–2044.
 - 38 Cheng STW, Li SYT, Leung PS. Fibroblast growth factor 21 stimulates pancreatic islet autophagy via inhibition of AMPK–mTOR signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2517.
 - 39 Cao WY, Dong M, Hu ZY, et al. Recombinant *Lactococcus lactis* NZ3900 expressing bioactive human FGF21 reduced body weight of Db/Db mice through the activity of brown adipose tissue[J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(1): 67–78.
 - 40 Owens DR, Gurudas S, Sivaprasad S, et al. IDF diabetes atlas: a worldwide review of studies utilizing retinal photography to screen for diabetic retinopathy from 2017 to 2024 inclusive[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2025, 226: 112346.
 - 41 Singh R, Farooq SA, Mannan A, et al. Animal models of diabetic microvascular complications: relevance to clinical features[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112305.
 - 42 Zibar K, Blaslov K, Bulum T, et al. Basal and postprandial change in serum fibroblast growth factor-21 concentration in type 1 diabetic mellitus and in healthy controls[J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 848–855.
 - 43 Lin Y, Xiao YC, Zhu H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes*

- Res, 2014, 2014: 929756.
- 44 Jung CH, Jung SH, Kim BY, et al. The U-shaped relationship between fibroblast growth factor 21 and microvascular complication in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1): 134–140.
- 45 Kim JH, Bae KH, Choi YK, et al. Fibroblast growth factor 21 analogue LY2405319 lowers blood glucose in streptozotocin-induced insulin-deficient diabetic mice by restoring brown adipose tissue function[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(2): 161–169.
- 46 Zhang C, Shao M, Yang H, et al. Attenuation of hyperlipidemia- and diabetes-induced early-stage apoptosis and late-stage renal dysfunction via administration of fibroblast growth factor-21 is associated with suppression of renal inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82275.
- 47 Sabri K, Ells AL, Lee EY, et al. Retinopathy of prematurity: a global perspective and recent developments[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(3): e2021053924.
- 48 Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(1): 2–20.
- 49 Guasti L, Silvennoinen S, Bulstrode NW, et al. Elevated FGF21 leads to attenuated postnatal linear growth in preterm infants through GH resistance in chondrocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): E2198–2206.
- 50 Fu Z, Lundgren P, Pivodic A, et al. FGF21 via mitochondrial lipid oxidation promotes physiological vascularization in a mouse model of phase I ROP[J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(3): 409–421.
- 51 Marchesi N, Capijerri M, Pascale A, et al. Different therapeutic approaches for dry and wet AMD[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 13053.
- 52 Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy[J]. *Genes Dis*, 2022, 9(1): 62–79.
- 53 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.
- 54 Zhang J, Xie X, Mo Y. Exploring the role of oxidative stress in retinal vein occlusion: an updated and comprehensive review on the pathophysiology and treatment perspectives[J]. *Int Ophthalmol*, 2025, 45(1): 358.
- 55 Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7(1): 40–45.
- 56 Hayreh SS. Photocoagulation for retinal vein occlusion[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 85: 100964.
- 57 Spooner KL, Fraser-Bell S, Hong T, et al. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment of retinal vein occlusion[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(6): 1194–1201.
- 58 Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(6): 426–437.
- 59 Fazeli PK, Lun M, Kim SM, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4601–4611.
- 60 Li S, Song Z, Fan C, et al. Potential of FGF21 in type 2 diabetes mellitus treatment based on untargeted metabolomics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225: 116306.
- 61 Li S, Gao J, Song Z, et al. FGF21 alleviates diabetic vasculopathy with NF- κ B suppression and fibrinolytic activation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1007: 178224.
- 62 Stanislaus S, Hecht R, Yie J, et al. A novel Fc-FGF21 with improved resistance to proteolysis, increased affinity toward β -klotho, and enhanced efficacy in mice and cynomolgus monkeys[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(5): 1314–1327.
- 63 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.
- 64 Rader DJ, Maratos-Flier E, Nguyen A, et al. LLF580, an FGF21 analog, reduces triglycerides and hepatic fat in obese adults with modest hypertriglyceridemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): e57–e70.
- 65 Thompson KE, Guillot M, Graziano MJ, et al. Pegbelfermin, a PEGylated FGF21 analogue, has pharmacology without bone toxicity after 1-year dosing in skeletally-mature monkeys[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 428: 115673.
- 66 Choi HS, Lee HA, Kim SW, et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 levels and bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(2): 273–277.
- 67 Zhou D, Shi Y, Zhang D, et al. Liver-secreted FGF21 induces sarcopenia by inhibiting satellite cell myogenesis via klotho beta in decompensated cirrhosis[J]. *Redox Biol*, 2024, 76: 103333.

收稿日期: 2025 年 04 月 21 日 修回日期: 2025 年 12 月 10 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 石若冰, 朱方媛, 刘航, 等. FGF21与视网膜新生血管性疾病的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(1): 97–102. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504168.

Shi RB, Zhu FY, Liu H, et al. The research progress of fibroblast growth factor 21 in retinal neovascularization diseases[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(1): 97–102. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504168.