

成纤维细胞生长因子受体 1, 2 在小鼠肾发育中的动态表达

薄双玲, 马太芳, 白慧健, 杨羽甜, 孙亚洁, 赵欣晨

https://doi.org/10.12307/2024.172

投稿日期: 2023-05-13

采用日期: 2023-06-19

修回日期: 2023-07-10

在线日期: 2023-07-29

中图分类号:

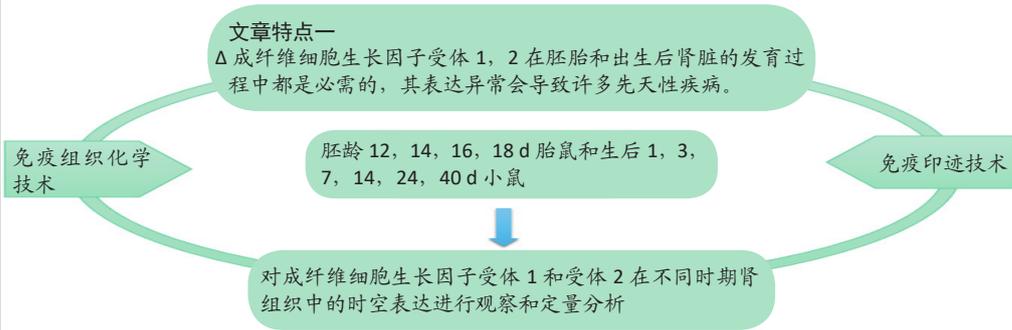
R459.9; R318; R329.461

文章编号:

2095-4344(2024)25-04018-04

文献标识码: B

文章快速阅读: 成纤维细胞生长因子受体 1, 2 与肾发生发育有关



文题释义:

成纤维细胞生长因子受体: 是一类跨膜的酪氨酸激酶受体, 结构包括胞外配体结合区、跨膜区和胞内激酶区域, 其与配体结合参与了血管生成、伤口愈合、胚胎发育等过程。

输尿管芽: 人胚第5周初, 中肾管近泄殖腔处向胚体的背外侧头端发出的一盲管, 能诱导周围的中胚层细胞向其末端聚集、包绕, 形成出生后肾组织, 二者相互诱导, 共同分化形成后肾。

摘要

背景: 在肾发育过程中, 成纤维细胞生长因子受体1, 2的时空表达仍是一个有争议的问题, 且其与肾脏发育的关系尚不清楚。

目的: 观察成纤维细胞生长因子受体1, 2在小鼠肾发育过程中的动态表达, 探求它们与肾发生发育的关系。

方法: 培育不同发育阶段的胎鼠(E12, 14, 16, 18 d)和仔鼠(N1, 3, 7, 14, 24, 40 d), 应用免疫组织化学技术观察成纤维细胞生长因子受体1, 2在不同肾组织中的时空表达, 结合体视学和Western blot对它们的表达进行定量分析。

结果与结论: ①免疫组化显示: 在E12 d时, 成纤维细胞生长因子受体1主要定位在输尿管芽尖端的生后肾组织, 随后表达在各期未成熟的肾小体、部分远曲小管和毛细血管袢, 反应部位主要集中在生肾区; 而成纤维细胞生长因子受体2开始即在输尿管芽和生后肾组织中均有表达, 随着后肾发育, 定位于未发育成熟的各期肾小体、远端小管、集合管和髓袢细段, 成熟肾小体表达微弱; ②体视学和Western blot检测显示: 成纤维细胞生长因子受体1在生前表达较高, 出生后逐渐下降, N7 d后表达很低; 成纤维细胞生长因子受体2在肾脏的表达随着胚(日)龄的增加而升高, N7 d后趋于稳定; ③结果表明: 在肾的发育过程中, 成纤维细胞生长因子受体1, 2呈一定的时空性表达, 推测二者可能参与了肾单位的发育与成熟, 而在输尿管芽分支和形态的形成过程中, 成纤维细胞生长因子受体2的作用更为显著。

关键词: 成纤维细胞生长因子; 受体; 小鼠; 肾脏; 发育; 免疫组织化学; 免疫印迹

Dynamic expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in mouse kidney development

Bo Shuangling, Ma Taifang, Bai Huijian, Yang Yutian, Sun Yajie, Zhao Xinchun

Department of Histology and Embryology, Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang 032200, Shanxi Province, China

Bo Shuangling, Master, Lecturer, Department of Histology and Embryology, Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang 032200, Shanxi Province, China

Abstract

BACKGROUND: The temporal and spatial expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 remains a controversial issue during kidney development, so the relationship between them and kidney development remains unclear.

OBJECTIVE: To observe the dynamic expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 during kidney development of mice, and to investigate the relationship between them and kidney development.

METHODS: The kidneys of fetal mice [embryonic days (E) 12, 14, 16, and 18] and neonatal mice [neonatal days (N) 1, 3, 7, 14, 24, and 40] were selected to examine the temporal and spatial expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 by immunohistochemistry method in kidney tissues, and quantitative analysis was performed using western blot assay.

山西医科大学汾阳学院组织学与胚胎学教研室, 山西省汾阳市 032200

第一作者: 薄双玲, 女, 1979年生, 山西省定襄县人, 汉族, 2008年锦州医科大学毕业, 硕士, 讲师, 主要从事肾脏发生发育的研究。

https://orcid.org/0009-0006-6593-4439 (薄双玲)

基金资助: 吕梁市重点研发计划项目 (2020SHFZ43), 项目负责人: 薄双玲; 山西医科大学汾阳学院大学生创新创业训练项目

(FDC202112), 项目负责人: 杨羽甜

引用本文: 薄双玲, 马太芳, 白慧健, 杨羽甜, 孙亚洁, 赵欣晨. 成纤维细胞生长因子受体 1, 2 在小鼠肾发育中的动态表达 [J].

中国组织工程研究, 2024, 28(25):4018-4021.



RESULTS AND CONCLUSION: (1) Immunohistochemistry showed that fibroblast growth factor receptor 1 was mainly localized in metanephric tissue surrounding the tip of the ureteral bud at E12. Subsequently, fibroblast growth factor receptor 1 was expressed in immature renal corpuscles at various stages, some distal convoluted tubules and capillary loops. The positive site was mainly concentrated in the generative region. Fibroblast growth factor receptor 2 was initially expressed in both ureteral buds and metanephric tissue. Fibroblast growth factor receptor 2 was localized in immature renal corpuscles, distal tubules, collecting ducts and thin segments of medullary loops with kidney development. However, the expression of renal corpuscles was weak. (2) Stereology and western blot assay showed that the expression of fibroblast growth factor receptor 1 was high before birth and gradually decreased after birth, while the expression was very low after N7 day. The expression level of fibroblast growth factor receptor 2 increased gradually with the kidney development and tended to be stable after N7 day. (3) The results exhibit that fibroblast growth factor receptors 1 and 2 are expressed spatially and temporally during kidney development. It is speculated that fibroblast growth factor receptors 1 and 2 may influence nephron development and maturation, and fibroblast growth factor receptor 2 is critical during the formation of ureteral buds and morphology.

Key words: fibroblast growth factor; receptor; mouse; kidney; development; immunohistochemistry; western blotting

Funding: Luliang Key Research and Development Project, No. 2020SHFZ43 (to BSL); Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students of Fenyang College of Shanxi Medical University, No. FDC202112 (to YYT)

How to cite this article: BO SL, MA TF, BAI HJ, YANG YT, SUN YJ, ZHAO XC. Dynamic expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in mouse kidney development. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(25):4018-4021.

0 引言 Introduction

成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 是具有自我磷酸化活性的酪氨酸激酶受体, 通过与其配体成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 结合启动细胞内信号传导, 从而发挥作用。FGF 信号通路广泛参与了细胞增殖、生存、代谢、形态发生、分化、胚胎发育、血管生成、组织修复和再生等生物学过程^[1-6], 一直以来, 是癌症、心血管疾病和代谢综合征治疗方法的研究重点^[7-10]。然而, 近年来 FGF 信号通路在胚胎发育和器官形成中的作用也逐渐受到了人们关注^[11-13]。已有的研究数据表明, FGFR1 和 FGFR2 分别由 *Flg*、*Bek* 基因编码^[14], 均为一种单程跨膜蛋白, 包括有 3 个细胞外免疫球蛋白样结构域 (D1-D3)、1 个单通道跨膜结构域和 1 个细胞内酪氨酸激酶结构域^[15-17]。在肾脏发育过程中, FGFR1 和 FGFR2 均有不同程度表达^[18-19], 且发挥着至关重要的作用, 但其与小鼠肾发育的关系以及其对肾脏发育的时空性调控仍是一个具有争议的问题。该研究应用免疫组织化学技术, 结合体视学方法和 Western blot 对不同胚 (日) 龄小鼠肾组织中 FGFR1 和 FGFR2 的表达进行了系统观察和定量分析, 探讨它们与小鼠肾发育的关系, 从而为相关性肾脏疾病的研究与治疗提供理论基础。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 动物实验研究, 样本的均数比较采用单因素方差分析。

1.2 时间及地点 实验于 2021 年 3 月至 2022 年 11 月在山西医科大学汾阳学院科技中心完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 健康育龄 ICR 小鼠 55 只 (雄性 15 只, 雌性 40 只), 体质量 25-27 g, 购于山西医科大学动物实验中心, 动物合格证号: SCXK(晋)2019-0004。实验方案经山西医科大学汾阳学院伦理委员会审查批准 (批件号为: 2023013)。

1.3.2 实验用主要试剂 兔抗小鼠 FGFR1、FGFR2 多克隆抗体 (Cell Signaling Technology); 抗兔免疫组化检测试剂盒 (Proteintech); Western blot 试剂: BCA 蛋白浓度测定试剂盒、凝胶试剂盒、胎牛血清等均购自 Sigma 公司。

1.4 实验方法

1.4.1 肾标本制备 按照雌雄 1 : 1 同笼饲养小鼠, 每日早 8: 00 时、晚 6: 00 时观察受孕情况, 看到乳白色阴道栓记为胚龄 (Embryonic day, E)0 d。受孕后雌鼠分笼饲养, 同上每日 2 次观察仔鼠出生情况, 看到仔鼠出生记为生后 (Neonatal day, N)0 d。受孕雌鼠随机分为 10 组, 每组 4 只, 同一孕鼠取子代 2 只作为研究对象。用 3% 戊巴比妥钠麻醉孕鼠, 剖腹取出胎鼠, 剥离胎衣胎盘, 生理盐水清洗, E12 d 全胚放入 100 g/L 多聚甲醛中固定, E14, 16, 18 d 仅取左肾固定, N1, 3, 7, 14, 24, 40 d 仔鼠麻醉后同样取左肾固定, 脱水包埋, 制成 5 μ m 厚的连续切片。胎鼠和仔鼠右肾均取材后迅速冷冻保存, 供 Western blot 使用。

1.4.2 免疫组织化学染色 制备好的石蜡切片脱蜡复水后, 用 pH 6.0 的柠檬酸缓冲液进行微波热修复 15 min, 自然冷却至室温; 滴加体积分数为 3% H₂O₂ 室温孵育 10 min, 清除内源性过氧化物酶; 山羊血清室温封闭 1 h, 滴加 FGFR1 或 FGFR2 一抗 (1 : 300 稀释) 4 $^{\circ}$ C 过夜; 次日复温后 0.01 mol/L PBS 洗 3 次, 滴加二抗 1 h, DAB 显色 3-5 min, 常规脱水封固后光镜观察, 0.01 mol/L PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4.3 体视学测量 每个肾脏的免疫组化切片等间隔选取 5 张, 用油镜观察, 每张切片按“S”形随机选出 5 个阳性视野, 在方格测试系统中采用点计数法, 分别计算 FGFR1 和 FGFR2 表达的体密度值^[20], 计算公式为: $VV = \Sigma PX / \Sigma PC$ ^[21], 其中 PX 为在阳性表达的输尿管芽、生后肾组织、肾小体和肾小管内方格测试系统落的点数, PC 为在测量肾组织中方格测试系统落的点数。

1.4.4 Western blot 检测 取 E14, 16, 18 d 和 N1, 3, 7, 24, 40 d 冷冻待用的右肾组织, 称质量后冰浴中加入 4 倍体积的裂解液, 使用玻璃匀浆器研磨组织或反复多次超声后, 置冰上裂解 30 min, 4 $^{\circ}$ C 离心后提取上清液, BCA 检测试剂盒测蛋白质浓度。每个样品取 15 μ L 与 5 \times SDS 上样缓冲液混合, 煮沸 5 min 蛋白变性后, 放冰箱保存。灌胶上样电泳后, 将目标蛋白湿转到 PVDF 膜上, 在 50 g/L 脱脂奶粉中封闭 2.5 h, 加入兔抗鼠 FGFR1、FGFR2 抗体 (1 : 1 000 稀释), 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜, TBST 清洗, 用碱性磷酸酶标记二抗 (1 : 1 500 稀释) 室温摇床孵育 2 h, 反应后的 PVDF 膜在化学发光试剂中反应

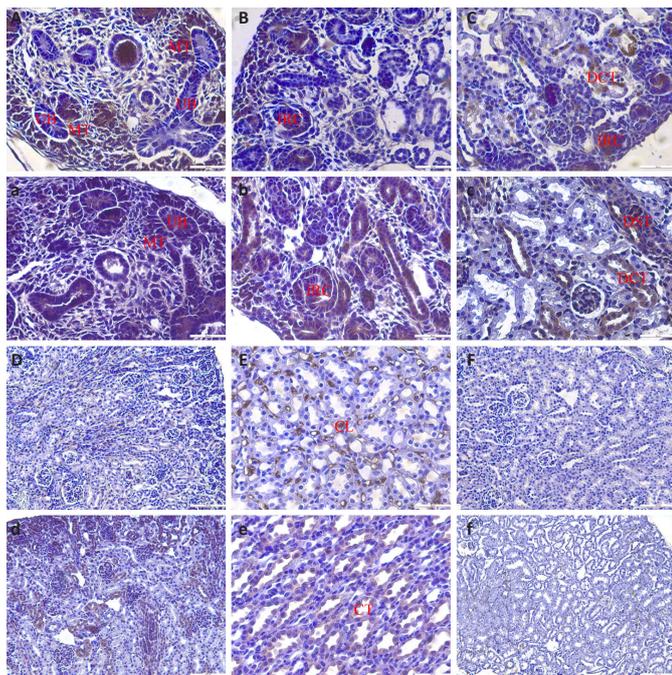
曝光,用Fluorchem V2.0系统测定条带的吸光度值,目的蛋白与 β -actin的比值表示该蛋白相对表达水平。

1.5 主要观察指标 ①免疫组化观察小鼠肾脏发生发育过程中FGFR1和FGFR2的时空表达;②Western blot测定不同发育时期小鼠肾组织内FGFR1和FGFR2的蛋白水平。

1.6 统计学分析 实验数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 20.0统计软件进行分析,样本的均数比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。文章统计学方法已经山西医科大学汾阳学院统计学专家审核。

2 结果 Results

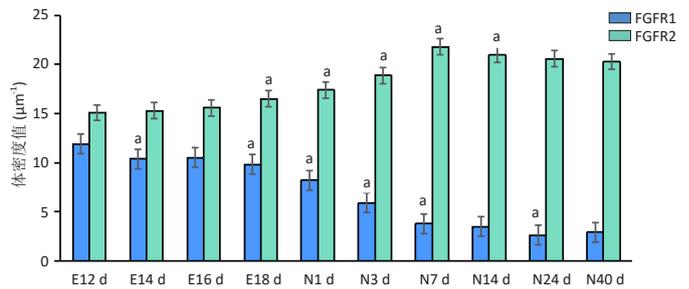
2.1 免疫组织化学染色结果 FGFR1在E12 d时表达在输尿管芽顶端的生后肾组织,见图1A,随着胚龄增加,FGFR1主要定位在小泡体、逗号小体、S小体、毛细血管襻期等未成熟期肾小体,尤其在逗号小体和S小体中表达较强,见图1B。从E18 d开始,随着早期髓质、髓放线的出现,FGFR1表达在远端小管曲部,见图1C。N7 d以后,生肾区消失,结构接近成鼠肾脏,FGFR1在肾小体和肾小管表达均微弱,见图1D,仅在髓质毛细血管襻表达较强,见图1E。在E12 d时,FGFR2在输尿管芽和生后肾组织均有表达,见图1a,随着胚胎发育FGFR2定位在发育早期的肾小体、部分肾小管,见图1b, c, N7 d后主要定位于远曲小管、远直小管、集合管和髓袢细段,而近端小管、肾脏间质未见表达,见图1d, e, 阴性对照见图1F, f。



图注: A, a为E12 d, $\times 400$; B, b为E16 d, $\times 400$; C, c为N3 d, $\times 400$; D, d为N7 d, $\times 200$; E, e为N14 d, $\times 400$; F, f为阴性对照。A-F: 成纤维细胞生长因子受体1的表达; a-f: 成纤维细胞生长因子受体2的表达; UB: 输尿管芽; MT: 生后肾组织; IRC: 未成熟肾小体; DTC: 远曲小管; DST: 远直小管; CL: 毛细血管襻; CT: 集合管。

图1 | 成纤维细胞生长因子受体1, 2在小鼠肾发育中的表达
Figure 1 | Expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the developing kidney of mice

2.2 体视学测量结果 从E12 d到N40 d,随着小鼠肾脏的发育,FGFR1在肾组织中表达的体密度值逐渐降低,E14 d、E18 d、N1 d、N3 d、N7 d的体密度值与前一组比较有显著差异($P < 0.05$),N7 d后降至最低,并趋于稳定;FGFR2表达的体密度值则逐渐递增,E18 d、N1 d、N3 d、N7 d、N714 d体密度值与前一组比较有显著差异($P < 0.05$),于N7 d后趋于平稳,见图2。

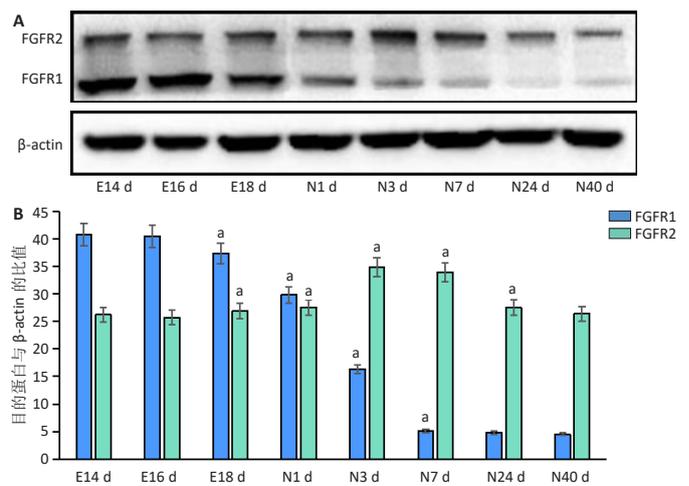


图注:与前一组比较, $^a P < 0.05$, $n=200$ 。

图2 | 成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)和受体2(FGFR2)在小鼠发育各阶段肾组织中的体密度值

Figure 2 | Volume density of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the development of kidney tissue of mice

2.3 Western blot 检测结果 以 β -actin为内参,进行条带的半定量分析,结果显示,随着胚日龄增加,FGFR1的吸光度值逐渐降低,N1 d后降幅明显,N7 d后趋于平缓;FGFR2的吸光度值缓慢增加,N7 d达到峰值后趋于平稳。统计学分析,组间差异有显著性意义($P < 0.05$),见图3。



图注:图A为Western blot条带;B为FGFR1、FGFR2蛋白条带灰度比值的统计学分析。与前一组比较, $^a P < 0.05$, $n=8$ 。

图3 | 成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)和受体2(FGFR2)在小鼠发育各阶段肾组织中表达的蛋白印迹结果

Figure 3 | Expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the development of kidney tissue of mice detected by western blot assay

3 讨论 Discussion

FGFs家族在整个胚胎和出生后的发育过程中都起着重要的作用,在成人也参与调节多种稳态功能,FGF信号异常会导致许多先天性疾病和多种癌症^[22-23]。哺乳动物肾脏由输尿管芽和生后肾组织发育而来,已经证实,肾脏在发育过程

中表达多种 FGFs 和 FGFRs^[24]。FGF 信号通路对输尿管芽分支、形态形成和肾单位成熟至关重要,已被证实作用明显的 3 种受体中,FGFRL1 被认为可能是一种诱饵受体,与提高其他 FGFR 的周转率有关^[16, 24],而 FGFR1、FGFR2 则与肾脏发生发育的关系更为密切^[25]。

为探讨 FGFR1、FGFR2 与肾脏发生发育的关系,该研究利用免疫组织化学染色结合体视学方法、Western blot 检测各期肾组织中 FGFR1、FGFR2 的表达情况。在肾脏发生早期,这 2 种蛋白的定位尚存有争议,有学者认为,FGFR1 和 FGFR2 在输尿管芽均有表达^[18, 26],但该研究结果显示 FGFR1 广泛分布于输尿管芽分支尖端的生后肾组织,FGFR2 定位于输尿管芽和生后肾组织,这与 TRUEB 等^[24, 27]的研究结果相一致。所以,作者推测 FGFR2 对正常输尿管芽的分支、形态发生的调节更为重要。基因敲除实验也证实了这点,FGFR2 基因敲除后,肾脏体积、输尿管芽分支、肾单位和集合管的数量均减少^[28]。在肾小体发生发育过程中,小泡体期、逗号小体期、S 型小体期、毛细血管襻期等未成熟的肾小体上皮中均可见到 FGFR1 和 FGFR2 的阳性表达,这表明他们在肾小体形成和成熟过程中同样发挥着一定的作用。先前的研究证实,FGFR1 和 FGFR2 在维持肾单位祖细胞方面具有积极作用^[29],在 pax3 阳性细胞中,FGFR1 和 FGFR2 双敲除小鼠表现为出生后肾组织严重缺陷,而 FGFR1 或 FGFR2 缺陷小鼠具有发育良好的肾脏,这些结果表明 FGFR1 和 FGFR2 可能在建立和维持早期生后肾组织中还有冗余作用^[19],而其具体机制还有待于进一步研究。肾小管的发育经历了分化早期、发育期和成熟期 3 个阶段,FGFR1 仅表达在发育期的肾小管,且表达较少;而 FGFR2 广泛表达于分化早期、发育期和成熟以后的远端小管、集合管,不仅与它们的分化发育有关,而且与远端小管、集合管的形态结构完善以及功能维持密切相关。

体视学分析和 Western blot 结果显示,在肾脏发育过程中,FGFR1 主要在胚胎时期表达较高,N7 d 以后明显下降,提示在输尿管芽的诱导下,它主要参与了生后肾组织逐渐分化形成肾小体的过程,N7 d 生肾区消失以后,FGFR1 则仅表达在一些血管内皮,故而表达量明显下降;FGFR2 的表达情况正好相反,随着小鼠肾脏发育,表达量逐渐增多,参与了远端小管和集合管的发育全过程,并推测其可能在肾发育成熟后发挥维持功能等更重要的作用。

综上所述,在肾脏发育中,FGFR1 和 FGFR2 与配体结合,激活信号通路,不仅可以调节输尿管芽的早期发育和肾单位的形成,而且还协同维持肾小体祖细胞的活性,促进间质与上皮细胞的分化和增殖,维持肾发育的正常进行。已有研究发现,后肾间充质中 FGFR1 和 FGFR2 的缺失可导致肾再生障碍性疾病^[25],在膀胱发育过程中,FGFR1 和 FGFR2 表达在膀胱间充质,FGFR2 缺失可导致输尿管异常插入膀胱,反流增加,膀胱固有层增厚,平滑肌相应减少,出生后柔顺性差,收缩间隔缩短^[27]。而在急性肾损伤时,它们还能促进细胞增殖修复,甚至导致肾脏的纤维化加剧^[30]。因此,FGFR1 和 FGFR2

的病理性激活是许多疾病的基础,进一步研究 FGF/FGFR 信号通路与肾脏的关系,将为肾脏疾病的新疗法提供新思路。

作者贡献: 实验设计和撰写论文为薄双玲,数据处理为马太芳和白慧健,具体实施为其他作者。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》;文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- GADALETTA RM, MOSCHETTA A. Metabolic Messengers: fibroblast growth factor 15/19. *Nat Metab.* 2019;1(6):588-594.
- FREIHN VON HÖVEL F, KEFALAKES E, GROTHE C. What Can We Learn from FGF-2 Isoform-Specific Mouse Mutants? Differential Insights into FGF-2 Physiology In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):390.
- JIA T, JACQUET T, DALONNEAU F, et al. FGF-2 promotes angiogenesis through a SRSF1/SRSF3/SRPK1-dependent axis that controls VEGFR1 splicing in endothelial cells. *BMC Biol.* 2021;19(1):173.
- NOVAIS A, CHATZOPOULOU E, CHAUSSAIN C, et al. The Potential of FGF-2 in Craniofacial Bone Tissue Engineering: A Review. *Cells.* 2021;10(4):932.
- OTSUKA T, MENGSTEAB PY, LAURENCIN CT. Control of mesenchymal cell fate via application of FGF-8b in vitro. *Stem Cell Res.* 2021;51:102155.
- CHEN K, RAO Z, DONG S, et al. Roles of the fibroblast growth factor signal transduction system in tissue injury repair. *Burns Trauma.* 2022;10:tkac005.
- HOSAKA K, YANG Y, SEKI T, et al. Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors. *Nat Commun.* 2020;11(1):3704.
- PAJAZITI B, YOSY K, STEINBERG OV, et al. FGF-23 protects cell function and viability in murine pancreatic islets challenged by glucolipotoxicity. *Pflugers Arch.* 2023;475(3):309-322.
- KATO H. FGF inhibitors: Effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (Review). *Int J Mol Med.* 2016;38(1):3-15.
- FRANCAVILLA C, O'BRIEN CS. Fibroblast growth factor receptor signalling dysregulation and targeting in breast cancer. *Open Biol.* 2022;12(2):210373.
- LI X. The FGF metabolic axis. *Front Med.* 2019;13(5):511-530.
- KUMAR V, GOUTAM RS, PARK S, et al. Functional Roles of FGF Signaling in Early Development of Vertebrate Embryos. *Cells.* 2021;10(8):2148.
- 欧明明, 黄晓峰, 韩培彦. 成纤维细胞生长因子与器官发育 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011,15(15):2800-2804.
- ARDIZZONE A, SCUDERI SA, GIUFFRIDA D, et al. Role of Fibroblast Growth Factors Receptors (FGFRs) in Brain Tumors, Focus on Astrocytoma and Glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3825.
- EBEID M, HUH SH. FGF signaling: diverse roles during cochlear development. *BMB Rep.* 2017;50(10):487-495.
- FAROOQ M, KHAN AW, KIM MS, et al. The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells.* 2021;10(11):3242.
- KATO H. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(2):105-122.
- 田娟, 郭敏, 王莹. 成纤维细胞生长因子受体 1 和受体 2 在小鼠肾发育中的表达 [J]. 解放军医学杂志, 2010,35(12):1471-1474.
- XIE Y, SU N, YANG J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):181.
- 薄双玲, 马太芳, 田鹤, 等. 小鼠肾小管组织中水通道蛋白 1、7 的动态表达和意义 [J]. 遵义医科大学学报, 2021,44(2):179-182,187.
- 宋科昕. 发生发育小鼠肾小球形态计量学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- BREWER JR, MAZOT P, SORIANO P. Genetic insights into the mechanisms of Fgf signaling. *Genes Dev.* 2016;30(7):751-771.
- ROSKOSKI R JR. The role of fibroblast growth factor receptor (FGFR) protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancers including those of the urinary bladder. *Pharmacol Res.* 2020;151:104567.
- TRUEB B, AMANN R, GERBER SD. Role of FGFRL1 and other FGF signaling proteins in early kidney development. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(14):2505-2518.
- BATES CM. Role of fibroblast growth factor receptor signaling in kidney development. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1373-1379.
- QIAO J, BUSH KT, STEER DL, et al. Multiple fibroblast growth factors support growth of the ureteric bud but have different effects on branching morphogenesis. *Mech Dev.* 2001;109(2):123-135.
- WALKER KA, SIMS-LUCAS S, BATES CM. Fibroblast growth factor receptor signaling in kidney and lower urinary tract development. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(6):885-895.
- ZHAO H, KEGG H, GRADY S, et al. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the ureteric bud. *Dev Biol.* 2004;276(2):403-415.
- CHAN K, LI X. Current Epigenetic Insights in Kidney Development. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1281.
- 徐卓. 成纤维细胞生长因子家族在肾脏疾病中的作用和机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2014.

(责任编辑: ZM, MZH, ZN, QY)