

靶向成纤维细胞生长因子受体 1 信号改善类风湿关节炎的骨破坏

韩海慧^{1, 2, 3}, 冉磊^{1, 2, 3}, 孟晓辉^{1, 2, 3}, 辛鹏飞^{1, 2, 3}, 向 峥^{1, 2, 3}, 边艳琴^{1, 2, 3}, 施 杞^{1, 2, 3}, 肖涟波^{1, 2, 3}<https://doi.org/10.12307/2025.141>

投稿日期: 2024-01-12

采用日期: 2024-03-09

修回日期: 2024-03-31

在线日期: 2024-04-18

中图分类号:

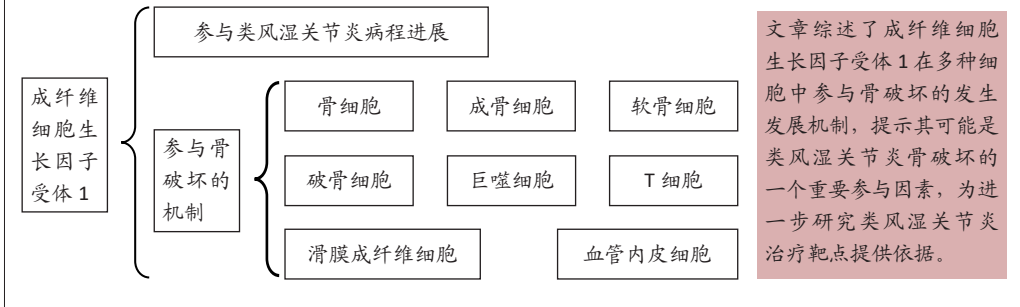
R459.9; R318; R593.22

文章编号:

2095-4344(2025)09-01905-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 成纤维细胞生长因子受体 1 在类风湿关节炎骨破坏中的作用机制



文题释义:

类风湿关节炎: 是一种慢性、系统性的自身免疫性疾病, 主要影响关节, 特别是手和足的小关节。类风湿关节炎的特点是关节的持续性炎症, 最终导致关节结构的破坏和功能障碍。

成纤维细胞生长因子受体 1: 是一种酪氨酸激酶受体, 通过与其配体成纤维细胞生长因子结合而被激活, 导致受体二聚化(配对)、自磷酸化和下游信号通路的激活, 影响着细胞的正常功能和疾病状态, 其异常表达或功能失调与多种疾病的发生有关, 是当前生物医学研究的一个重要焦点。

摘要

背景: 尽管科研人员已注意到成纤维细胞生长因子受体 1 在类风湿关节炎骨破坏中展现出巨大潜力, 但尚未有学者对成纤维细胞生长因子受体 1 在类风湿关节炎骨破坏中的研究进展作全面综述。

目的: 通过查阅国内外相关文献, 综合分析成纤维细胞生长因子受体 1 在类风湿关节炎骨破坏中的机制。

方法: 以“成纤维细胞生长因子受体 1, 类风湿关节炎, 骨破坏, 骨细胞, 成骨细胞, 破骨细胞, 软骨细胞, 巨噬细胞, 滑膜成纤维细胞, T 细胞, 血管内皮细胞”为检索词检索中国知网数据库, 以“fibroblast growth factor receptor 1, rheumatoid arthritis, bone destruction, osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, chondrocytes, macrophages, synovial fibroblasts, T cells, endothelial cells”为检索词检索 PubMed 数据库, 检索时间范围重点为 1992 年 4 月至 2024 年 1 月。通过阅读文献题目、摘要及全文, 根据纳入与排除标准进行筛选, 最后纳入 82 篇文献进行综述。

结果与结论: 成纤维细胞生长因子受体 1 广泛表达于骨组织相关细胞, 包括骨细胞、成骨细胞、破骨细胞等, 可以通过调控这些细胞的功能来影响骨重塑过程和维持骨稳态, 促进类风湿关节炎骨破坏的发生和发展。成纤维细胞生长因子受体 1 还可以在滑膜成纤维细胞和巨噬细胞中参与炎症反应, 在内皮细胞中调控滑膜血管生成, 从多个方面促进骨破坏。成纤维细胞生长因子受体 1 可能是类风湿关节炎骨破坏的一个重要参与因素, 为进一步研究类风湿关节炎治疗靶点提供依据。

关键词: 类风湿关节炎; 成纤维细胞生长因子受体 1; 骨破坏; 成骨细胞; 破骨细胞; 滑膜成纤维细胞; 血管内皮细胞

Targeting fibroblast growth factor receptor 1 signaling to improve bone destruction in rheumatoid arthritis

Han Haihui^{1, 2, 3}, Ran Lei^{1, 2, 3}, Meng Xiaohui^{1, 2, 3}, Xin Pengfei^{1, 2, 3}, Xiang Zheng^{1, 2, 3}, Bian Yanqin^{1, 2, 3}, Shi Qi^{1, 2, 3}, Xiao Lianbo^{1, 2, 3}

¹Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ²Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; ³Institute of Arthritis Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China

Han Haihui, Doctoral candidate, Physician, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; Institute of Arthritis Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China

Corresponding author: Xiao Lianbo, Chief physician, Doctoral supervisor, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; Institute of Arthritis Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China

¹上海中医药大学, 上海市 201203; ²上海市光华中西医结合医院, 上海市 200052; ³上海市中医药研究院中西医结合关节炎研究所, 上海市 200052

第一作者: 韩海慧, 男, 1992 年生, 江苏省如东县人, 汉族, 上海中医药大学在读博士, 医师, 主要从事骨关节疾病免疫治疗相关研究。

通讯作者: 肖涟波, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学, 上海市 201203; 上海市光华中西医结合医院, 上海市 200052; 上海市中医药研究院中西医结合关节炎研究所, 上海市 200052

<https://orcid.org/0000-0002-9074-7380> (韩海慧)

基金资助: 上海市自然科学基金面上项目 (22ZR1453100), 项目负责人: 肖涟波; 长宁区卫健委重点专科 (20231003), 项目负责人: 肖涟波

引用本文: 韩海慧, 冉磊, 孟晓辉, 辛鹏飞, 向峥, 边艳琴, 施杞, 肖涟波. 靶向成纤维细胞生长因子受体 1 信号改善类风湿关节炎的骨破坏 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(9):1905-1912.



Abstract

BACKGROUND: Although researchers have noted that fibroblast growth factor receptor 1 shows great potential in rheumatoid arthritis bone destruction, there is a lack of reviews related to the potential mechanisms of fibroblast growth factor receptor 1 in rheumatoid arthritis bone destruction.

OBJECTIVE: To comprehensively analyze the mechanism of fibroblast growth factor receptor 1 in bone destruction in rheumatoid arthritis by reviewing the relevant literature at both home and abroad.

METHODS: We searched the CNKI database using the Chinese search terms “fibroblast growth factor receptor 1, rheumatoid arthritis, bone destruction, bone cells, osteoblasts, osteoclasts, chondrocytes, macrophages, synovial fibroblasts, T cells, vascular endothelial cells.” PubMed database was searched using the English search terms “fibroblast growth factor receptor 1, rheumatoid arthritis, bone destruction, osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, chondrocytes, macrophages, synovial fibroblasts, T cells, endothelial cells.” The search period focused on April 1992 to January 2024. After screening the literature by reading titles, abstracts, and full texts, a total of 82 articles were finally included for review according to inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Fibroblast growth factor receptor 1 was found to be widely expressed in bone tissue-associated cells, including osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes. Fibroblast growth factor receptor 1 affects bone remodeling and homeostasis by regulating the function of these cells, as well as promoting the onset and progression of bone destruction in rheumatoid arthritis. Fibroblast growth factor receptor 1 is involved in the inflammatory response of synovial fibroblasts and macrophages and regulates angiogenesis of endothelial cells in synovial tissues. Fibroblast growth factor receptor 1 promotes bone destruction in several ways. Fibroblast growth factor receptor 1 may be a potential causative agent of bone destruction in rheumatoid arthritis and provides a reference for further research on its therapeutic targets.

Key words: rheumatoid arthritis; fibroblast growth factor receptor 1; bone destruction; osteoblast; osteoclast; synovial fibroblast; vascular endothelial cell

Funding: Shanghai Natural Science Foundation (General Project), No. 22ZR1453100 (to XLB); Key Specialized Project of Changning District Health Commission, No. 20231003 (to XLB)

How to cite this article: HAN HH, RAN L, MENG XH, XIN PF, XIANG Z, BIAN YQ, SHI Q, XIAO LB. Targeting fibroblast growth factor receptor 1 signaling to improve bone destruction in rheumatoid arthritis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(9):1905-1912.

0 引言 Introduction

类风湿关节炎是一种自身免疫性疾病，其患病率为0.5%-1%^[1]，特征是多关节滑膜的慢性炎症，可导致软骨和骨骼损伤甚至残疾。临床缓解仍然是类风湿关节炎治疗的目标^[2]。目前类风湿关节炎的治疗药物以非类固醇抗炎药、改变病情抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂、中药等为主。在过去几十年里，类风湿关节炎治疗在控制系统性炎症和减少关节损伤方面实现了重大突破。虽然生物制剂类疾病修饰抗风湿药物的使用标志着类风湿关节炎治疗的一个重要突破，但仍有30%-40%的患者对这些生物制剂的反应不足^[3]。在部分类风湿关节炎患者中，即使采用传统疾病修饰性抗风湿药物和生物制剂，仍无法显著减轻临床症状或延缓疾病进程。此外，类风湿关节炎所致的骨关节破坏往往在无明显症状的情况下潜移默化地发生，且关节侵蚀进展迅速，在引发持续性关节疼痛和功能障碍之前，往往因缺乏有效的评估手段而未能得到充分关注。研究表明，约80%的类风湿关节炎患者在确诊后1年内即可观察到关节受损^[4]。一旦关节侵蚀形成，其自愈能力极低，即便实施有效的抗炎治疗，如应用肿瘤坏死因子 α 抑制剂或白细胞介素6受体阻断剂，也仅有限证据显示骨侵蚀可得到修复，且此类修复多表现为侵蚀区域底部或周边的骨硬化现象^[5]。显然，这类骨侵蚀修复对于恢复关节的正常生理功能是不充分的。深入理解成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptors 1, FGFR1)在类风湿关节炎骨破坏中的作用机制，对于预测类风湿关节炎的骨破坏病理进程以及治疗靶标具有重要意义^[6]。

现如今，触发类风湿关节炎从缓解状态转变为复发状态的因素尚未完全阐明，对延缓类风湿关节炎骨破坏靶点的研究相当有限，新治疗靶标的探索仍然是当前研究的重点^[7]。尽管科研人员已注意到FGFR1在类风湿关节炎骨破坏中所展现出的巨大潜力，但尚未有学者对FGFR1在类风湿关节炎骨破坏中的研究进展作全面综述。该文从不同的细胞类型中深入挖掘FGFR1在类风湿关节炎骨破坏中的作用，为研究类风湿关节炎病理生理机制及治疗提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2024年1月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 1992年4月至2024年1月。

1.1.3 检索数据库 中国知网和PubMed数据库。

1.1.4 检索词 以“成纤维细胞生长因子受体1，类风湿关节炎，骨破坏，骨细胞，成骨细胞，破骨细胞，软骨细胞，巨噬细胞，滑膜成纤维细胞，T细胞，血管内皮细胞”为中文检索词，以“fibroblast growth factor receptor 1, rheumatoid arthritis, bone destruction, osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, chondrocytes, macrophages, synovial fibroblasts, T cells, endothelial cells”为英文检索词。

1.1.5 检索文献类型 综述、研究原著、学位论文、荟萃分析。

1.1.6 检索策略 中国知网和PubMed数据库检索策略见图1。

中国知网	PubMed 数据库
#1 成纤维细胞生长因子受体1	#1 fibroblast growth factor receptor 1
#2 类风湿关节炎	#2 rheumatoid arthritis
#3 骨破坏	#3 bone destruction
#4 骨细胞	#4 osteocytes
#5 成骨细胞	#5 osteoblasts
#6 破骨细胞	#6 osteoclasts
#7 软骨细胞	#7 chondrocytes
#8 巨噬细胞	#8 macrophages
#9 滑膜成纤维细胞	#9 synovial fibroblasts
#10 T细胞	#10 T cells
#11 血管内皮细胞	#11 endothelial cells
#12 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND #1	#12 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND #1

图1 | 中国知网和PubMed数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 数据库初步检索文献共540篇，其中PubMed数据库524篇，中国知网16篇。

1.2 纳入标准 ①FGFR1、类风湿关节炎、骨破坏与骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞、巨噬细胞、滑膜成纤维细胞、T细胞、内皮细胞相互作用的相关文献；②治疗或改善类风湿关节炎骨破坏的相关文献；③文献自身的实验设计完整、数据可靠，并发表在国内外权威期刊。

1.3 排除标准 ①研究内容和骨破坏无关或相关性差的文献；②陈旧及重复的文献；③无法全文下载的文献。

1.4 资料整合 共检索到 540 篇文献，排除重复文献及与文章相关性低的文献，最终纳入 82 篇文献进行分析，全部来源于 PubMed 数据库，见图 2。

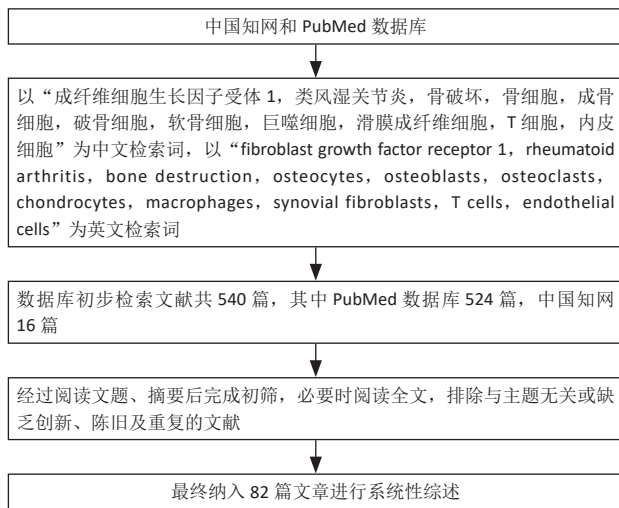


图 2 | 文献入选流程图

2 结果 Results

2.1 FGFR1 参与骨破坏的研究脉络图 见图 3。

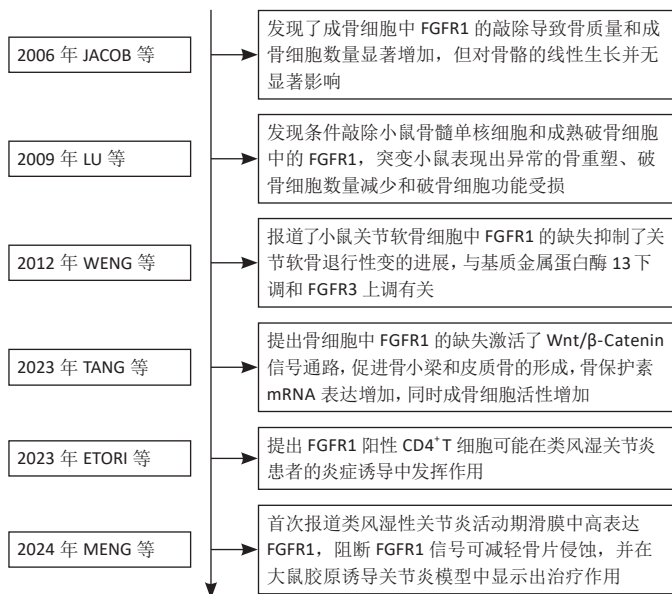


图 3 | 成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1) 参与骨破坏的研究脉络图

2.2 FGFR1 参与类风湿关节炎病程进展 成纤维细胞生长因子受体是一种跨膜蛋白，由细胞外结构域、跨膜结构域和细胞内酪氨酸激酶结构域组成^[8]。FGFR1 属于成纤维细胞生长因子受体家族，FGFR1 通过与配体结合诱导受体胞质尾部的酪氨酸残基发生磷酸化，进而触发受体的二聚化和随后的胞质酪氨酸激酶活化。激活的 FGFR1 可进一步调控多条细胞内信号传导途径，包括磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 途径、Ras/Raf-丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs) 级

联反应、蛋白激酶 C-γ(protein kinase C-γ, PKC-γ) 及信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STATs) 等，从而介导细胞增殖、分化、迁移和存活等多种生物学过程^[9]。FGFR1 抑制剂已用于治疗胆管癌和膀胱癌患者，但在类风湿关节炎中的作用尚未清楚。最新研究发现，类风湿关节炎活动期滑膜中高表达成纤维细胞生长因子 10 及 FGFR1，阻断 FGFR1 信号通路可减轻体外骨片侵蚀，并在大鼠胶原诱导性关节炎模型中显示出治疗作用^[6]。此外，FGFR1 还在骨膜、间充质细胞、成骨细胞、破骨细胞等细胞中广泛表达^[9-10]。通过调控 FGFR1 信号靶向滑膜细胞、软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞^[11-12]，可以影响关节炎中骨组织的重塑，靶向 FGFR1 信号通路可为复发类风湿关节炎患者提供新的治疗机会。FGFR1 条件敲除转基因小鼠在骨破坏研究中的应用，见表 1。

表 1 | 成纤维细胞生长因子受体 1 条件敲除转基因小鼠在骨破坏研究中的应用

第一作者	发表年份	Cre 品系	小鼠表型与结果
JACOB 等 ^[13]	2006	Col2a1-cre	骨量增加，成骨细胞分化延迟，骨软骨祖细胞增殖增加，肥大软骨细胞区高度增加
PIRVOLA 等 ^[14]	2002		骨量增加，成骨细胞分化和矿化加速，破骨细胞活性受损
JACOB 等 ^[13]	2006	Col1-cre	骨量增加，成骨细胞分化和矿化加速，破骨细胞活性受损
PIRVOLA 等 ^[14]	2002		骨量增加，成骨细胞分化和矿化加速，破骨细胞活性受损
LU 等 ^[15]	2009	LysM-cre	骨量增加，破骨细胞形成和活性受损
ZHANG 等 ^[16]	2014	OC-cre	骨量增加，成骨细胞数量增加，对骨长度没有影响
MCKENZIE 等 ^[12]	2019		骨形态发生蛋白抑制蛋白、磷酸化酶和张力蛋白同源物、牙本质基质蛋白 1 和基质外膜磷酸蛋白等骨细胞特异性基因的 mRNA 水平下降，但骨标志物骨桥蛋白和骨钙素等基因表达没有变化
KAWAI 等 ^[19]	2019	Wnt1-Cre	腭裂、唇裂和其他严重的颅面部缺陷，额骨前部界面的异位软骨生成和成骨
WANG 等 ^[20]	2013		严重的牙釉质缺陷，类似于釉质形成不全，具有粗糙、不规则的牙釉质表面，影响了釉质的形成
TAKAMORI 等 ^[21]	2008	K14-Cre	

2.3 FGFR1 参与骨破坏的作用机制

2.3.1 骨细胞中的 FGFR1 信号 类风湿关节炎骨破坏离不开骨组织的重塑及骨稳态的维持。骨组织中含有 3 种细胞，即骨细胞、成骨细胞和破骨细胞。成人骨中最丰富的细胞类型是骨细胞，它是终末分化的成骨细胞，控制着骨重塑。骨细胞调节成骨细胞分化和合成代谢活动以及破骨细胞活动，通过树突直接接触或分泌重要的调节因子，如硬化蛋白和 NF-κB 配体细胞因子受体激活剂(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)^[22]。骨细胞是 RANKL 的主要来源之一，FGFR1 在骨发育和骨稳态中起着重要作用。研究证实 FGFR1 活化后，可以通过促进 ERK1/2 的磷酸化，进而促进基质金属蛋白酶 2 和 RANKL 的表达^[23-24]。缺乏 FGFR1 或同时缺乏 FGFR1 和 FGFR2 的小鼠在出生时表型正常；然而，这些小鼠(>6 周龄)成熟后会出现高骨量表型，骨膜附着增加，皮质内骨增加和紊乱，孔隙率增加，生物力学特性反映了骨量增加。虽然敲除特定的成纤维细胞生长因子受体可导致骨质量增加，但材料属性受损，这意味着虽然骨骼的总体质量(如密度和体积)可能增加，但这些骨骼在物理性能(如强度和韧性)上却不如正常骨骼。这些数据确定了 FGFR1

信号在成熟成骨细胞/成骨细胞中的作用,这直接或间接地说明 FGFR1 对成骨细胞的存活和在生后骨骼生长期间骨质量的调节是必需的^[12]。骨细胞中 FGFR1 的缺失激活了 Wnt/ β -Catenin 信号通路,促进骨小梁和皮质骨的形成,骨保护素 mRNA 表达增加,同时成骨细胞活性增加^[17]。此外,骨细胞中 FGFR1 缺失导致破骨细胞形成减少,皮质骨和原代骨细胞中 RANKL mRNA 表达降低,骨吸收相关基因如基质金属蛋白酶 9 和组织蛋白酶 K 的 mRNA 表达减少,提示骨细胞中 FGFR1 丢失产生的信号抑制了破骨细胞的形成^[17]。这些结果表明,FGFR1 可能是预防骨丢失的潜在治疗靶点,靶向 FGFR1 预防骨质丢失值得深入研究。

2.3.2 成骨细胞中的 FGFR1 信号 成骨细胞是骨形成、骨骼发育与成长的重要细胞,这些细胞分泌细胞外基质蛋白,如 I 型胶原蛋白、骨桥蛋白、骨钙素和碱性磷酸酶。成骨细胞的分化成熟可分为 3 个阶段:成骨前细胞、骨前体细胞和成骨细胞^[25]。在小鼠和人类中进行的遗传学研究强调了 FGFR1/2 信号通路在控制成骨细胞基因表达和骨形成中的重要作用^[26]。骨祖细胞中 FGFR1 的条件失活导致细胞增殖增加、分化延迟和基质矿化,而成骨细胞中 FGFR1 的缺失导致矿化增强和 FGFR3 的表达增加^[13]。因此,有人提出 FGFR1 促进间充质祖细胞向成骨前细胞分化,但抑制间充质祖细胞的增殖以及成骨细胞的成熟和矿化^[13]。但在出生后生长的骨骼中,成熟成骨细胞和骨细胞中的 FGFR1 表达又是骨骼平衡和维持骨细胞活力所必需的。体内研究证实,FGFR1 可以控制着不同成熟阶段的成骨细胞^[13]。FGFR1 和 FGFR2 在未成熟成骨细胞和成骨细胞中表达,体外培养的未成熟成骨细胞表达相对较高的 FGFR1 水平,而成熟成骨细胞表达相对较高的 FGFR2 水平^[27]。通过采用特定的遗传操纵技术,即利用 I 型胶原蛋白-Cre(Col1-Cre)和骨钙素 Osteocalcin-Cre(OC-Cre)系统,实现了成熟成骨细胞特异性的 FGFR1 基因敲除。实验结果表明,成熟成骨细胞中 FGFR1 的敲除导致骨质量和成骨细胞数量显著增加,这反映了骨代谢活动的增强和骨形成能力的提升。然而,这种遗传操纵对于骨骼的线性生长并无显著影响,表明 FGFR1 在成骨细胞中的作用主要与骨质量的调控相关,而非骨骼长度的增长^[13, 16]。与之相反的是,另一项研究利用牙本质基质蛋白 1-Cre(Dmp1-Cre)系统在小鼠骨细胞中敲除 FGFR1 后,FGFR1 mRNA 表达下降了 50%,成纤维生长因子 23、骨形态发生蛋白抑制蛋白、磷酸化酶和张力蛋白同源物、牙本质基质蛋白 1 和基质外膜磷酸蛋白等骨细胞特异性基因的 mRNA 表达下降,但骨标志物骨桥蛋白和骨钙素等基因表达没有变化;此外,小鼠的骨结构如骨体积、骨质量等参数没有变化,骨组织学也没有差异^[18]。LEE 等^[28]研究表明,成纤维细胞生长因子受体抑制剂多维替尼通过增加成骨细胞靶基因的表达来增强体外成骨细胞的分化。一项研究表明,成骨细胞中 FGFR1 的激活还导致成年小鼠成纤维细胞生长因子 23 的分泌增加,抑制磷酸盐重吸收^[29]。根据这些研究,FGFR1 在维持骨骼平衡和骨细胞活力中发挥了作用,一方面促进早期成骨细胞的成熟,另一方面抑制了成熟

成骨细胞矿化,从而促进骨代谢、抑制骨形成。

2.3.3 破骨细胞中的 FGFR1 信号 破骨细胞是一种大的多核细胞,主要功能是骨吸收。这些细胞起源于造血谱系,并通过巨噬细胞集落刺激因子和 RANKL 的相互作用分化为成熟的破骨细胞。巨噬细胞集落刺激因子促进破骨细胞前体的增殖,而 RANKL 促进破骨细胞前体向成熟破骨细胞的分化^[25]。FGFR1 对破骨细胞的分化和功能具有重要作用。早期研究表明,激活 FGFR1 和 MAPK 直接作用于成熟破骨细胞以刺激骨吸收^[30]。在分离的小鼠破骨细胞上检测到 FGFR1 的表达^[31]。此外,在骨折部位附近的破骨细胞中也检测到 FGFR1 的表达^[32]。为了探讨 FGFR1 对破骨细胞的直接影响,LU 等^[15]条件性地敲除了小鼠骨髓单核细胞和成熟破骨细胞中的 FGFR1,突变小鼠表现出异常的骨重塑、破骨细胞数量减少和破骨细胞功能受损,抗酒石酸酸性磷酸酶和基质金属蛋白酶 9 的表达降低。FGFR1 的缺失降低了小鼠破骨细胞的数量和活性,表明 FGFR1 对破骨细胞有积极调控作用。FGFR1 对于小鼠破骨细胞的完全分化和激活是不可或缺的。进一步研究发现,FGFR1 可以通过增强 ERK1/2 通路直接促进破骨细胞的分化和活化,从而增强它们分解骨质的能力^[15]。AUKES 等^[33]研究结果表明,在破骨细胞和乳腺癌细胞共培养环境中,FGFR 抑制剂 BGJ398 降低了 FGFR 介导的信号通路的激活,降低了破骨细胞靶基因的表达。这些结果表明,FGFR1 通过直接或间接的方式促进了破骨细胞的分化和成熟。

2.3.4 软骨细胞中的 FGFR1 信号 FGF 信号通路在骨和软骨发育中起着关键作用^[34]。FGFR1 和 FGFR3 是软骨中主要表达的 FGFR。在生长板形成过程中,FGFR1 主要在肥厚前区和肥厚区表达,FGFR3 主要在增殖区和肥厚前区表达^[35]。FGFR3 在软骨细胞中的表达抑制细胞增殖,而 FGFR1 在肥大软骨细胞中的表达促进终末成熟^[13, 36]。为了确定维持关节软骨是否需要 FGFR1 信号,条件敲除 8 周龄小鼠软骨细胞中的 FGFR1 基因,老化至 18 个月后,野生型对照组小鼠的颞下颌关节表面出现自发性退化,而条件性基因敲除小鼠则受到保护^[37]。然而,FGFR 信号在关节软骨软骨细胞中的作用研究较少。据报道,FGFR1 和 FGFR3 主要在人关节软骨细胞中表达^[38],FGFR1 介导分解代谢活性,而 FGFR3 介导软骨细胞的合成代谢活性^[39]。激活 FGFR1 能够上调成人关节软骨细胞中基质金属蛋白酶 1 和基质金属蛋白酶 13 的表达促进基质降解^[40]。而成年小鼠关节软骨细胞中 FGFR1 的缺失抑制了关节软骨退行性变的进展,这与基质金属蛋白酶 13 下调和 FGFR3 上调有关^[40]。FGFR1 信号通路对软骨细胞分解代谢作用的分子机制仍然不明确。Runt 相关转录因子 2 是一个众所周知的转录因子,通过促进细胞外基质降解酶的表达和软骨细胞肥大,在软骨稳态中发挥关键作用,从而加速骨关节炎的发展^[41]。ZHOU 等^[42]表明 FGFR1 信号通过上调 Runt 相关转录因子 2 的表达正向调控膜内骨形成。P250R 突变的 FGFR1 促进了 Runt 相关转录因子 2 在体内的表达。此外,FGFR1 缺失降低了 Runt 相关转录因子 2 在体内和体外的表达来保护颞下颌关节软骨免受变

性^[43]。其他文献也报道了针对 FGFR1 信号调控的研究。经过白细胞介素 1 β 处理上调了大鼠软骨细胞中 FGFR3 的表达，而下调了 FGFR1 的表达。FGF18 可以上调大鼠软骨细胞中 FGFR3 的表达，下调 FGFR1 的表达^[44]。DELUCCHI 等^[45]从胎鼠中提取胫骨，将这些胫骨置于体外培养系统中，构建了胎鼠胫骨外植体的体外模型，用于研究骨骼生长、发育和疾病。对胫骨外植体中 FGFRs 的表达分析显示，糖皮质激素下调了 FGFR1 的表达，而 FGFR3 则显著上调^[45]。FGFR1 的突变改变了软骨内成骨，生长板中 FGFR1 特异性敲除后，观察到生长板的肥厚区面积扩大^[35]。FGFR1 在人骨关节炎软骨细胞中增加，会导致软骨破坏^[38]，而敲除 FGFR1 后可以减轻手术引起的膝关节不稳小鼠软骨破坏的发展^[40]。与之相反的是，FGFR3 在人骨关节炎软骨细胞中增加，则会促进软骨的合成^[46]，FGFR3 缺失加速了小鼠骨关节炎发生^[39, 47]。因此，FGFR1 的激活可能促进了软骨细胞的分解代谢，FGFR1 缺失对软骨的退变具有保护作用。

2.3.5 巨噬细胞中的 FGFR1 信号 FGFR1 能够在人类单核巨噬细胞中表达^[48]，并通过下游信号通路如 PI3K-Akt 和 MEK1/2-ERK1/2 影响肿瘤巨噬细胞的迁移和生存。FGFR1 的激活能够促进巨噬细胞的迁移和聚集，间接促进细胞微环境的炎症反应产生^[49]。此外，FGFR1 还能够直接影响高脂饮食引起的巨噬细胞极化并增加炎症细胞因子水平。具体来说，巨噬细胞表面的 FGFR1 受到多种生长因子的刺激，激活下游通路，包括 ERK、PI3K/AKT 和 STAT3，进而刺激多种炎症递质的产生和释放，从而加剧炎症反应。特异性敲低巨噬细胞中 FGFR1 能够减少促炎细胞因子表达^[50]。另一项研究也表明，FGFR1 活化会导致巨噬细胞中转化生长因子 β 基因表达下调，从而减弱 TGF- β /Smad3 信号通路活性^[51]，而 TGF- β /Smad3 通路在调控炎症反应中起抑制作用，其下调会导致炎症细胞因子和趋化因子表达上调。总之，巨噬细胞上 FGFR1 的活化，一方面能够影响巨噬细胞的迁移和生存，另一方面能够加剧巨噬细胞的炎症反应。

2.3.6 滑膜成纤维细胞中的 FGFR1 信号 成纤维细胞样滑膜细胞在类风湿关节炎的病理生理中扮演关键角色，成为调控关节稳态及类风湿关节炎病理进程的核心细胞群^[52]。在正常生理状况下，成纤维细胞样滑膜细胞负责合成分泌关节润滑剂和透明质酸，以维持关节腔内环境的稳定^[53]。然而，在关节炎条件下，成纤维细胞样滑膜细胞向促炎和组织破坏性表型转化，引发软骨和骨质的退行性改变^[54-55]。特别是，这些破坏性成纤维细胞样滑膜细胞过度表达基质金属蛋白酶，促进软骨的分解，并表达 NF- κ B 配体，激活破骨细胞的成熟与功能，从而加剧骨破坏^[56-57]。鉴于成纤维细胞样滑膜细胞在类风湿关节炎中的作用，其作为治疗靶点的潜力已引起广泛关注。通过对活动期和缓解期类风湿关节炎患者膝关节滑膜细胞进行单细胞测序，发现 FGFR1 通路在活动期类风湿关节炎的衬里层成纤维细胞样滑膜细胞中被高度激活^[6]。通过建立血管翳细胞骨片侵蚀实验系统，利用人重组 FGF10 蛋白及 FGFR1 抑制剂进行体外干预活动期类风湿关节炎血管翳细胞，

验证了 FGF10/FGFR1 信号通路对血管翳细胞骨片侵蚀能力的潜在作用^[6]。体内实验证明阻断 FGFR1 信号通路可以明显减轻胶原诱导关节炎大鼠关节炎、滑膜侵蚀及关节破坏^[6]。尽管美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 至今尚未批准任何直接针对成纤维细胞样滑膜细胞的治疗方法^[58]，但目前已有 4 种 FGFR1 小分子抑制剂被 FDA 批准并进入临床试验阶段，见表 2，这也为靶向滑膜成纤维细胞 FGFR1 的药物研究提供了参考。目前已证明了 FGFR1 活化与类风湿关节炎疾病活动相关，FGFR1 的激活促进了滑膜成纤维细胞的迁移、侵袭，并最终导致了骨侵蚀的进展，但其直接或间接发挥作用仍然需要进一步验证。

表 2 | FDA 批准的靶向成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 信号的小分子药物

药物名称	批准日期	靶点	临床试验阶段	相关适应证	参考文献
Erdafitinib (厄达替尼)	2019-04-12	FGFR1-4	II 期	尿路上皮癌	[59]
Pemigatinib (培美替尼)	2020-04-17	FGFR1-4	II 期	胆管癌	[60]
Infigratinib (英菲格拉替尼)	2022-08-26	FGFR1-3	II 期	髓系/淋巴系肿瘤	[61]
Futibatinib (福巴替尼)	2021-05-28	FGFR1-3	II 期 (已撤市)	胆管癌	[62]
	2022-09-30	FGFR1-4	II 期	胆管癌	[63]

2.3.7 T 细胞中的 FGFR1 信号 新确诊的类风湿关节炎患者经甲氨蝶呤治疗后，CD4⁺T 细胞中 FGFR1 表达显著下调^[64]。ZHAO 等^[65]描述了 FGFR1 阳性 T 细胞产生白细胞介素 2，并在激活后促进细胞增殖。一些研究已经确定成纤维细胞生长因子浓度与类风湿关节炎疾病活性之间存在正相关^[66-68]，但 FGFR1 阳性 T 细胞的作用仍不清楚。最新研究通过对活动期和缓解期类风湿关节炎患者滑膜组织细胞进行筛选，发现了活动期表达 FGFR1 阳性的 CD4⁺T 细胞亚群^[69-70]。在产生干扰素 γ 的 CD4⁺T 细胞中，FGFR1 阳性 CD4⁺T 细胞高于 FGFR1 阴性 CD4⁺T 细胞^[69]。然而遗憾的是，在 FGFR1 阳性的 CD4⁺T 细胞中，产生促炎因子白细胞介素 17A 的细胞比例没有增加。尽管 FGFR1 的表达不足以获得促炎特性，但 FGFR1 阳性细胞可能在类风湿关节炎患者的炎症诱导中发挥作用^[69]。FGFR1 可能以直接或间接的方式促进 T 细胞炎症反应还需要更多的研究去论证。

2.3.8 血管内皮细胞中的 FGFR1 信号 血管生成在维持和促进类风湿关节炎进展中发挥了重要作用^[71]。研究表明，血管生成素、低氧诱导因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等在抑制类风湿关节炎滑膜血管生成中发挥重要作用，提示靶向血管生成可能是治疗类风湿关节炎疾病的有效治疗方法^[72-73]。这些生长因子与受体结合导致血管内皮细胞变形、分裂、迁移和增殖，诱导新生血管；此外，滑膜组织血管增生进一步刺激血管内物质外渗，加重滑膜炎和滑膜血管的形成^[74]。靶向 FGFR1 能够抑制血管生成在肿瘤治疗的研究中已经得到证明^[75-77]。在类风湿关节炎新生血管形成过程中，许多促血管生成因子，包括血管内皮生长因子和鞘氨醇-1-磷酸，可诱导血管

内皮细胞的异常激活,促进血管生成^[78]。研究表明,激活的 FGFR1 上调血管内皮生长因子 A 表达^[79]。另一项研究则表明,促进血管内皮生长因子 A 表达和分泌能够介导 FGFR1 激活诱导血管生成^[80]。降低 FGFR1 的蛋白水平会影响内皮细胞的功能,特别是在血管生成过程中^[81]。此外,FGFR1 的活化是通过激活 MAPK 信号通路促进内皮细胞的增殖和迁移^[82]。目前,尚未有研究将 FGFR1 与类风湿关节炎的血管生成和骨破坏联系起来。因此,研究 FGFR1 在抑制类风湿关节炎滑膜血管化中的作用,为针对类风湿关节炎血管化的治疗以及改善类风湿关节炎骨破坏提供了可能性。

FGFR1 在不同细胞中参与骨破坏的作用机制,见图 4。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 既往研究在 FGFR1 和类风湿关节炎骨破坏方面做出了重要贡献,初步阐明了 FGFR1 在骨细胞、软骨细胞、成骨细胞、破骨细胞等不同细胞类型中的表达与作用。靶向 FGFR1 信号可能通过影响这些细胞来改善类风湿关节炎骨破坏,但具体调控机制尚不清晰,尤其是 FGFR1 在类风湿关节炎发病机制和不同细胞类型中的信号转导机制需要进一步深入研究论证。同时也缺乏将 FGFR1 直接与类风湿关节炎骨破坏机制相联系的研究。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 文章首次从 FGFR1 这个关键分子出发,梳理其在类风湿关节炎骨破坏过程中的多细胞、多环节作用机制。文章对既往研究成果进行了系统总结,并引入了最新研究进展。此外,文章采用系统的检索策略收集文献,指出了该领域存在的问题为后续研究提供方向,对阐明 FGFR1 在类风湿关节炎骨破坏机制中的作用提供了重要借鉴。

3.3 综述的局限性 该综述存在一定的局限性,主要表现在:第一,仅对已发表研究结果进行了总结,未能全面涵盖该领域正在进行的前沿研究;第二,综述所依据的主要是细胞和动物实验结果,尚未有大规模临床研究支持;第三,未对 FGFR1 在不同阶段类风湿关节炎中的差异进行探讨,也没有评估相关靶向治疗在临床上的应用前景和难点问题。

3.4 综述的重要意义 该综述对理解 FGFR1 在类风湿关节炎骨破坏中的作用机制具有重要意义,并可能为类风湿关节炎的治疗提供新的方向。

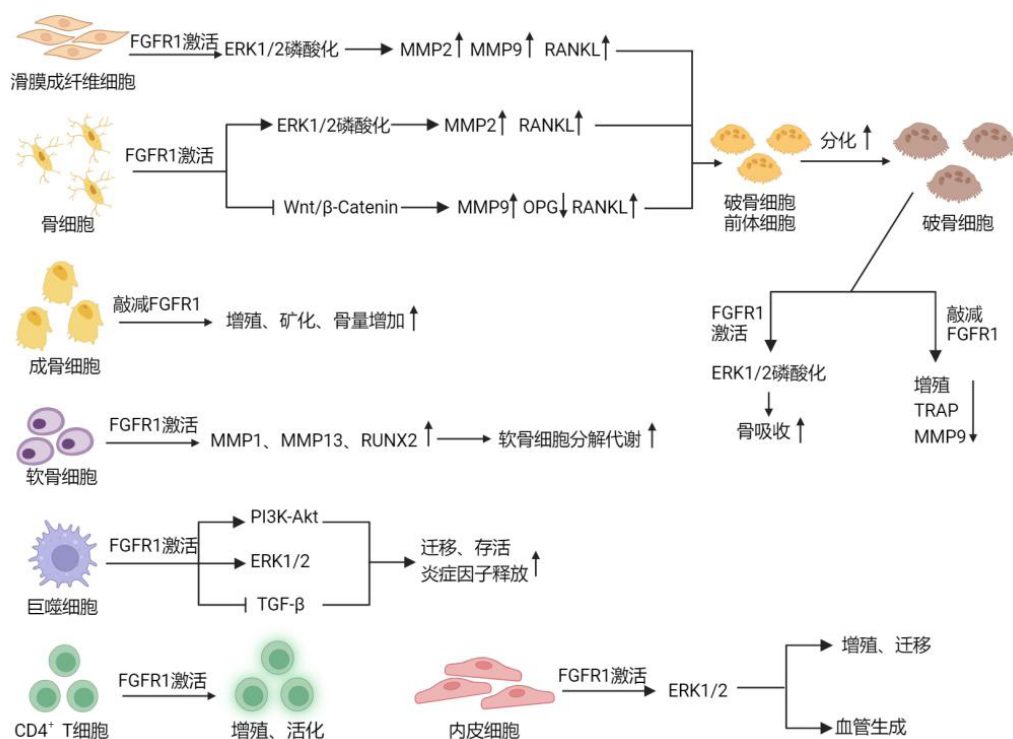
3.5 课题专家组对未来的建议 FGFR1 在系统性疾病、成骨和骨破坏中的作用尚未完全清楚,尤其是在类风湿关节炎发病机制中的作用仍需要更多的研究进行论证。未来该方向研究应着重于:一是深入探讨 FGFR1 在类风湿关节炎各个细胞类型中的分子机制;二是建立体内体外模拟骨破坏模型,系统研究其调控机制;三是开展靶向该受体的临床药物试验,评价其在缓解症状和改善骨破坏中的疗效;四是开展多学科交叉研究,为进一步阐明该靶点在类风湿关节炎发病机制中的作用提供依据,最终为患者带来更好的治疗方案。

作者贡献: 肖进波和施杞负责选题、设计论文并修改论文;冉磊、孟晓辉、辛鹏飞、向峥、边艳琴参与部分文献收集和分析工作;韩海慧负责文献收集、分析总结以及论文写作。全体作者都阅读并同意最终的文本。

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。



图注: MMP 为基质金属蛋白酶; RANKL 为核因子 κ B 配体细胞因子受体激活剂; OPG 为骨保护素; TRAP 为抗酒石酸盐酸性磷酸酶; TGF- β 为转化生长因子 β 。
图 4 | 成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1) 在不同细胞中参与骨破坏的作用机制

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；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

- [1] SMOLEN JS, LANDEWÉ RBM, BERGSTRA SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
- [2] SMOLEN JS, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
- [3] WINTHROP KL, WEINBLATT ME, CROW MK, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2018. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):872-878.
- [4] VISSER H, LE CESSIE S, VOS K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):357-365.
- [5] FINZEL S, RECH J, SCHMIDT S, et al. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1587-1593.
- [6] MENG X, CHEN Z, LI T, et al. Role and Therapeutic Potential for Targeting Fibroblast Growth Factor 10/FGFR1 in Relapsed Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(1):32-47.
- [7] SCHETT G, TANAKA Y, ISAACS JD. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(3):135-144.
- [8] ORNITZ DM, ITOH N. New developments in the biology of fibroblast growth factors. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(4):e1549.
- [9] XIE Y, SU N, YANG J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):181.
- [10] ORNITZ DM. FGF signaling in the developing endochondral skeleton. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2):205-213.
- [11] TAN Q, CHEN B, WANG Q, et al. A novel FGFR1-binding peptide attenuates the degeneration of articular cartilage in adult mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(12):1733-1743.
- [12] MCKENZIE J, SMITH C, KARUPPAIAH K, et al. Osteocyte Death and Bone Overgrowth in Mice Lacking Fibroblast Growth Factor Receptors 1 and 2 in Mature Osteoblasts and Osteocytes. *J Bone Miner Res*. 2019;34(9):1660-1675.
- [13] JACOB AL, SMITH C, PARTANEN J, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 signaling in the osteo-chondrogenic cell lineage regulates sequential steps of osteoblast maturation. *Dev Biol*. 2006;296(2):315-328.
- [14] PIRVOLA U, YLIKOSKI J, TROKOVIC R, et al. FGFR1 is required for the development of the auditory sensory epithelium. *Neuron*. 2002;35(4):671-680.
- [15] LU X, SU N, YANG J, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 regulates the differentiation and activation of osteoclasts through Erk1/2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(3):494-499.
- [16] ZHANG Y, SU N, LUO F, et al. Deletion of Fgfr1 in osteoblasts enhances mobilization of EPCs into peripheral blood in a mouse endotoxemia model. *Int J Biol Sci*. 2014;10(9):1064-1071.
- [17] TANG Y, YANG P, JIN M, et al. Fgfr1 deficiency in osteocytes leads to increased bone mass by enhancing Wnt/ β -catenin signaling. *Bone*. 2023;174:116817.
- [18] XIAO Z, HUANG J, CAO L, et al. Osteocyte-specific deletion of Fgfr1 suppresses FGF23. *PLoS One*. 2014;9(8):e104154.
- [19] KAWAI M, HERRMANN D, FUCHS A, et al. Fgfr1 conditional-knockout in neural crest cells induces heterotopic chondrogenesis and osteogenesis in mouse frontal bones. *Med Mol Morphol*. 2019;52(3):156-163.
- [20] WANG C, CHANG JY, YANG C, et al. Type 1 fibroblast growth factor receptor in cranial neural crest cell-derived mesenchyme is required for palatogenesis. *J Biol Chem*. 2013;288(30):22174-22183.
- [21] TAKAMORI K, HOSOKAWA R, XU X, et al. Epithelial fibroblast growth factor receptor 1 regulates enamel formation. *J Dent Res*. 2008;87(3):238-243.
- [22] COMPTON JT, LEE FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(19):1659-1668.
- [23] WANG K, JI W, YU Y, et al. FGFR1-ERK1/2-SOX2 axis promotes cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis in FGFR1-amplified lung cancer. *Oncogene*. 2018;37(39):5340-5354.
- [24] CHEN LC, SHIBU MA, LIU CJ, et al. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts. *Chem Biol Interact*. 2019;306:62-69.
- [25] SALHOTRA A, SHAH HN, LEVI B, et al. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(11):696-711.
- [26] WILKIE AO. Bad bones, absent smell, selfish testes: the pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2):187-203.
- [27] RICE DP, RICE R, THESLEFF I. Fgfr mRNA isoforms in craniofacial bone development. *Bone*. 2003;33(1):14-27.
- [28] LEE Y, BAE KJ, CHON HJ, et al. A Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Dovitinib (TKI-258), Enhances BMP-2-Induced Osteoblast Differentiation In Vitro. *Mol Cells*. 2016;39(5):389-394.
- [29] WU AL, FENG B, CHEN MZ, et al. Antibody-mediated activation of FGFR1 induces FGF23 production and hypophosphatemia. *PLoS One*. 2013;8(2):e57322.
- [30] KAWAGUCHI H, CHIKAZU D, NAKAMURA K, et al. Direct and indirect actions of fibroblast growth factor 2 on osteoclastic bone resorption in cultures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):466-473.
- [31] CHIKAZU D, HAKEDA Y, OGATA N, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-2 directly stimulates mature osteoclast function through activation of FGF receptor 1 and p42/p44 MAP kinase. *J Biol Chem*. 2000;275(40):31444-31450.
- [32] NAKAJIMA A, NAKAJIMA F, SHIMIZU S, et al. Spatial and temporal gene expression for fibroblast growth factor type I receptor (FGFR1) during fracture healing in the rat. *Bone*. 2001;29(5):458-466.
- [33] AUKES K, FORSMAN C, BRADY NJ, et al. Breast cancer cell-derived fibroblast growth factors enhance osteoclast activity and contribute to the formation of metastatic lesions. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185736.
- [34] ORNITZ DM, ITOH N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4(3):215-266.
- [35] KAROLAK MR, YANG X, ELEFTERIOU F. FGFR1 signaling in hypertrophic chondrocytes is attenuated by the Ras-GAP neurofibromin during endochondral bone formation. *Hum Mol Genet*. 2015;24(9):2552-2564.
- [36] TUZON CT, RIGUEUR D, MERRILL AE. Nuclear Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling in Skeletal Development and Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(3):138-146.
- [37] WANG Z, HUANG Y, HE Y, et al. Myocardial protection by heparin-based coacervate of FGF10. *Bioact Mater*. 2020;6(7):1867-1877.
- [38] YAN D, CHEN D, COOL SM, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 is principally responsible for fibroblast growth factor 2-induced catabolic activities in human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R130.
- [39] TANG J, SU N, ZHOU S, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Inhibits Osteoarthritis Progression in the Knee Joints of Adult Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2432-2443.
- [40] WENG T, YI L, HUANG J, et al. Genetic inhibition of fibroblast growth factor receptor 1 in knee cartilage attenuates the degeneration of articular cartilage in adult mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):3982-3992.
- [41] SHEN J, LI J, WANG B, et al. Deletion of the transforming growth factor β receptor type II gene in articular chondrocytes leads to a progressive osteoarthritis-like phenotype in mice. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3107-3119.
- [42] ZHOU YX, XU X, CHEN L, et al. A Pro250Arg substitution in mouse Fgfr1 causes increased expression of Cbfa1 and premature fusion of calvarial sutures. *Hum Mol Genet*. 2000;9(13):2001-2008.

- [43] WANG Z, HUANG J, ZHOU S, et al. Loss of Fgfr1 in chondrocytes inhibits osteoarthritis by promoting autophagic activity in temporomandibular joint. *J Biol Chem*. 2018;293(23):8761-8774.
- [44] YAO X, ZHANG J, JING X, et al. Fibroblast growth factor 18 exerts anti-osteoarthritic effects through PI3K-AKT signaling and mitochondrial fusion and fission. *Pharmacol Res*. 2019;139:314-324.
- [45] DELUCCHI Á, TORO L, ALZAMORA R, et al. Glucocorticoids Decrease Longitudinal Bone Growth in Pediatric Kidney Transplant Recipients by Stimulating the FGF23/FGFR3 Signaling Pathway. *J Bone Miner Res*. 2019;34(10):1851-1861.
- [46] DAVIDSON D, BLANC A, FILION D, et al. Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *J Biol Chem*. 2005;280(21):20509-20515.
- [47] VALVERDE-FRANCO G, BINETTE JS, LI W, et al. Defects in articular cartilage metabolism and early arthritis in fibroblast growth factor receptor 3 deficient mice. *Hum Mol Genet*. 2006;15(11):1783-1792.
- [48] TAKASE N, KOMA Y, URAKAWA N, et al. NCAM- and FGF-2-mediated FGFR1 signaling in the tumor microenvironment of esophageal cancer regulates the survival and migration of tumor-associated macrophages and cancer cells. *Cancer Lett*. 2016;380(1):47-58.
- [49] REED JR, STONE MD, BEADNELL TC, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 activation in mammary tumor cells promotes macrophage recruitment in a CX3CL1-dependent manner. *PLoS One*. 2012;7(9):e45877.
- [50] ZHAO YN, LIU ZD, YAN T, et al. Macrophage-specific FGFR1 deletion alleviates high-fat-diet-induced liver inflammation by inhibiting the MAPKs/TNF pathways. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(5):988-1001.
- [51] BOHRER LR, SCHWERTFEGER KL. Macrophages promote fibroblast growth factor receptor-driven tumor cell migration and invasion in a CXCR2-dependent manner. *Mol Cancer Res*. 2012;10(10):1294-1305.
- [52] DAVIDSON S, COLES M, THOMAS T, et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):704-717.
- [53] MARSH LJ, KEMBLE S, REIS NISA P, et al. Fibroblast pathology in inflammatory joint disease. *Immunol Rev*. 2021;302(1):163-183.
- [54] BUCKLEY CD, OSPET C, GAY S, et al. Author Correction: Location, location, location: how the tissue microenvironment affects inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(4):246.
- [55] KOMATSU N, TAKAYANAGI H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis- immune cell-fibroblast-bone interactions. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(7):415-429.
- [56] DANKS L, KOMATSU N, GUERRINI MM, et al. RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1187-1195.
- [57] BARTOK B, FIRESTEIN GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):233-255.
- [58] NYGAARD G, FIRESTEIN GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):316-333.
- [59] SIEFKER-RADTKE AO, NECCHI A, PARK SH, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):248-258.
- [60] ABOU-ALFA GK, SAHAI V, HOLLEBECQUE A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-684.
- [61] GOTLIB J, KILADJIAN J, VANNUCCHI A, et al. A Phase 2 Study of Pemigatinib (FIGHT-203; INCB054828) in Patients with Myeloid/Lymphoid Neoplasms (MLNs) with Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Rearrangement (MLN FGFR1). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):385.
- [62] JAVLE MM, ROYCHOWDHURY S, KELLEY RK, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl):265.
- [63] GOYAL L, MERIC-BERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-239.
- [64] SHODA J, TANAKA S, ETORI K, et al. Semaphorin 3G exacerbates joint inflammation through the accumulation and proliferation of macrophages in the synovium. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):134.
- [65] ZHAO XM, BYRD VM, MCKEEHAN WL, et al. Costimulation of human CD4+ T cells by fibroblast growth factor-1 (acidic fibroblast growth factor). *J Immunol*. 1995;155(8):3904-3911.
- [66] MANABE N, ODA H, NAKAMURA K, et al. Involvement of fibroblast growth factor-2 in joint destruction of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(8):714-720.
- [67] SATO H, KAZAMA JJ, MURASAWA A, et al. Serum Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2016;55(2):121-126.
- [68] GOULD PW, ZEMEL BS, TARATUTA EG, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor-21 Levels in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics, Body Composition, and Physical Functioning. *J Rheumatol*. 2021;48(4):504-512.
- [69] ETORI K, TANAKA S, TAMURA J, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 as a potential marker of terminal effector peripheral T helper cells in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3763-3769.
- [70] BYRD V, ZHAO XM, MCKEEHAN WL, et al. Expression and functional expansion of fibroblast growth factor receptor T cells in rheumatoid synovium and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):914-922.
- [71] BALOGH E, BINIECKA M, FEARON U, et al. Angiogenesis in Inflammatory Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(5):345-352.
- [72] LEBLOND A, ALLANORE Y, AVOUAC J. Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):594-601.
- [73] WANG Y, WU H, DENG R. Angiogenesis as a potential treatment strategy for rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol*. 2021;910:174500.
- [74] ZHANG YF, GAO SS, LI JL, et al. Comparison and correlation study of synovial ultrasound indices and serum VEGF in rheumatoid wrist arthritis before and after treatment. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2677-2683.
- [75] LEE C, CHEN R, SUN G, et al. VEGF-B prevents excessive angiogenesis by inhibiting FGF2/FGFR1 pathway. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):305.
- [76] ZHU X, QIU C, WANG Y, et al. FGFR1 SUMOylation coordinates endothelial angiogenic signaling in angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(26):e2202631119.
- [77] TAN Q, WANG Z, WANG Q, et al. A novel FGFR1-binding peptide exhibits anti-tumor effect on lung cancer by inhibiting proliferation and angiogenesis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(10):1389-1398.
- [78] WANG Y, WU H, GUI BJ, et al. Geniposide alleviates VEGF-induced angiogenesis by inhibiting VEGFR2/PKC/ERK1/2-mediated SphK1 translocation. *Phytomedicine*. 2022;100:154068.
- [79] WU Q, HAN L, GUI W, et al. MiR-503 suppresses fibroblast activation and myofibroblast differentiation by targeting VEGFA and FGFR1 in silica-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(24):14339-14348.
- [80] GAO M, LI X, YANG M, et al. TNFAIP3 mediates FGFR1 activation-induced breast cancer angiogenesis by promoting VEGFA expression and secretion. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(12):2453-2465.
- [81] OBERKERSCH RE, PONTARIN G, ASTONE M, et al. Aspartate metabolism in endothelial cells activates the mTORC1 pathway to initiate translation during angiogenesis. *Dev Cell*. 2022;57(10):1241-1256.e8.
- [82] NOURSE MB, ROLLE MW, PABON LM, et al. Selective control of endothelial cell proliferation with a synthetic dimerizer of FGF receptor-1. *Lab Invest*. 2007;87(8):828-835.

(责任编辑: MZH, ZN, QY, LJY)