



# 成纤维细胞生长因子在帕金森病中的多靶点 神经保护机制：神经炎症、细胞应激与铁死亡\*

王慧 周子贵 韩腾腾 杨常智 田雪文\*\*

(山东体育学院体育科学研究院, 济南 250102)

**摘要** 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种以黑质致密部多巴胺能神经元 (dopaminergic neurons, DA neurons) 进行性丧失和  $\alpha$  突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 异常聚集为特征的神经退行性疾病, 其病理进程由神经炎症、铁稳态失衡与铁死亡 (ferroptosis)、内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激、线粒体功能障碍及氧化应激等多种机制相互耦联驱动。成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 家族由 22 个成员组成, 在神经系统发育与稳态维持中发挥重要调控作用。现有研究表明, FGF 信号失衡可通过同时调节神经炎症反应、铁稳态与抗氧化防御、内质网与线粒体应激等关键病理通路, 削弱神经元对应激损伤的适应能力, 促进多巴胺能神经元功能失衡与死亡。FGFs 的调控效应具有显著的细胞类型和病理阶段依赖性, 其作用模式不同于单一神经营养因子, 而呈现多靶点、多通路协同调控特征。近年来, FGFs 在 PD 中发挥多靶点神经保护作用逐渐受到关注, 但相关证据分散于不同病理环节, 尚缺乏系统性整合。本文系统梳理近年 FGF 家族成员在 PD 中调控铁稳态失衡与铁死亡、神经炎症、细胞应激以及神经保护与再生等方面的研究进展, 解析其作用机制及相互联系, 以期阐明 FGFs 的多靶点调控网络及其在 PD 治疗中的转化应用提供理论参考。

**关键词** 成纤维细胞生长因子, 帕金森病, 铁死亡, 神经炎症, 神经退行性疾病

中图分类号 Q5

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0571

CSTR: 32369.14.pibb.20250571

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是继阿尔茨海默病之后第二常见的中枢神经退行性疾病, 全球患病人数已超过 1177 万, 并随着人口老龄化持续上升<sup>[1]</sup>。临床上, PD 以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳等运动症状为主, 常伴随睡眠障碍、抑郁及认知障碍等非运动症状, 严重影响患者生活质量。现有左旋多巴虽可缓解部分症状, 但尚无能够有效阻止或逆转神经元退行性变性的治疗方法<sup>[2]</sup>。PD 的发病机制复杂, 神经炎症、铁代谢紊乱与铁死亡<sup>[3]</sup>、 $\alpha$  突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 聚集<sup>[4]</sup> 与内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激<sup>[5]</sup> 及多巴胺能神经元 (dopaminergic neurons, DA neurons) 损伤等多个关键病理过程, 既可各自推动疾病进展, 又可在炎症反应、氧化应激和铁代谢紊乱等环节相互影响。近期研究表明, 活化的小胶质细胞和星形胶质细胞 (astrocyte, Ast) 释放的炎症因子可通过促进铁摄取、抑制铁外排等途径打破脑内铁稳态, 诱导铁依赖性脂质过氧化并加重氧化应激和神经元死亡, 从

而推动铁死亡的发生和进展<sup>[3, 6]</sup>。同时,  $\alpha$ -syn 异常聚集与 ER 应激、自噬-溶酶体通路受损以及线粒体功能障碍之间相互关联, 共同放大细胞应激和能量代谢紊乱<sup>[7-10]</sup>。因此, 阐明 PD 的关键分子机制并寻找具有疾病修饰潜力的新靶点, 仍是当前研究的重点方向。

成纤维细胞生长因子家族 (fibroblast growth factors, FGFs) 共包含 22 个成员, 在神经系统发育、血管生成、轴突生长及组织修复和稳态调节中发挥重要作用, 其中 FGF1、FGF2、FGF21 等多个 FGF 家族成员在 PD 细胞及动物模型中表现出明确的神经保护作用, 不仅能够改善运动行为、减少酪氨酸羟化酶阳性多巴胺能神经元丢失, 还可以同时调控神经炎症、氧化应激、自噬、细胞凋亡及能量

\* 泰山学者工程 (Tstp20250540), 四大慢病国家科技重大专项 (2024ZD0531803) 和体育健康产业高质量发展技术创新中心 (JNSX2024051) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0531-89653888, E-mail: xuewentian1978@163.com

收稿日期: 2025-12-28, 接受日期: 2026-02-11

代谢等多个与PD相关的病理过程<sup>[11-14]</sup>。这些发现提示, FGFs在PD中的作用并非局限于单一靶点或单一路径, 而更可能通过构建多靶点、多通路协同作用的调控网络, 影响疾病的发生与进展<sup>[15]</sup>。

具体而言, 鼻内给药FGF2能显著提高其脑内递送效率, 减轻6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA)诱导的大鼠行为学障碍并挽救黑质DA神经元; FGF21在1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的PD小鼠中通过激活成纤维细胞生长因子受体1-沉默信息调节因子1轴(fibroblast growth factor receptor 1-sirtuin 1, FGFR1-SIRT1), 并伴随AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )信号调控, 改善线粒体功能, 减轻氧化应激并抑制神经炎症反应<sup>[12]</sup>。在此基础上, 本团队前期结合PD小鼠模型的单细胞核测序与空间转录组学分析发现, 少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)与Ast之间的FGF配体-受体通讯显著减弱, 特别是涉及FGF1/FGF9及其受体FGFR1/2/3的信号通路; 该变化伴随多巴胺能神经元的减少、铁死亡表型的增强, 以及核因子E2相关因子2/溶质载体家族7成员11/谷胱甘肽过氧化物酶4(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/solute carrier family 7 member 11/glutathione peroxidase 4, NRF2/SLC7A11/GPX4)抗氧化-抗铁死亡防御轴的下调<sup>[16]</sup>, 提示FGF信号网络失衡可能通过胶质细胞互作及微环境调控, 参与多重病理过程的协同放大, 但上述关联尚不能直接推断因果关系, 仍需细胞类型特异性干预与时序验证。

鉴于现有研究多聚焦于单一病理事件或单个FGF成员, 尚缺乏从整体视角对FGFs多靶点调控网络的系统梳理, 本文将围绕FGFs在神经炎症、细胞应激、铁死亡以及神经保护与再生等关键环节中的作用, 综合现有研究进展, 解析不同FGF亚型在多层级病理过程中的协同与差异, 提出尚待解决的关键科学问题, 并探讨其作为疾病修饰干预靶点的潜在价值。

## 1 FGFs在PD中的多靶点作用机制

### 1.1 FGFs与PD中铁稳态失衡及铁死亡

铁稳态失衡与铁死亡被认为PD中黑质DA神

经元退变的重要病理基础之一<sup>[17]</sup>。铁过载通过加速脂质过氧化反应, 生成大量的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)和丙二醛(malondialdehyde, MDA), 从而加剧细胞损伤<sup>[18]</sup>。其中, 核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬可将铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)递送至自噬体并在溶酶体内降解释放游离铁; 当该过程异常激活时, 可导致细胞内铁积累并放大脂质过氧化与铁死亡相关信号<sup>[19]</sup>。

现有研究提示, FGF家族部分成员可能通过增强抗氧化防御或影响铁稳态相关过程, 降低铁过载背景下的氧化损伤与细胞易损性。其中FGF21作为一种新型铁死亡调节因子, 可通过促进血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的泛素化降解并激活NRF2信号通路, 缓解铁过载引起的细胞损伤, NRF2与FGF21水平降低会破坏它们在铁稳态调控和铁死亡抑制中的作用<sup>[20]</sup>。FGF21通过与铁蛋白的重链和轻链结合减少过度降解, 从而维持细胞内铁的平衡, 缓解铁过载引发的组织损伤<sup>[21]</sup>。此外, FGF21还通过SIRT1活化促进自噬与抗氧化反应减少 $\alpha$ -syn聚集, 从而间接降低神经元损伤风险<sup>[22]</sup>。酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)又称成纤维细胞生长因子1(fibroblast growth factor 1, FGF1)在PD中具有重要的稳态调节作用。Zhong等<sup>[23]</sup>发现, FGF1通过抑制ER应激引起的Tribbles假激酶3(tribbles pseudokinase 3, TRB3)上调, 调节雷帕霉素机械性靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)/隔离体蛋白1(sequestosome 1, SQSTM1, p62)通路并激活自噬, 从而改善DA神经元损伤和运动功能障碍。此外, JWA蛋白(ADP-核糖基化因子样6相互作用蛋白5(ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 5, ARL6IP5))通过与NCOA4结合抑制铁蛋白自噬, 减少游离铁释放和脂质过氧化, 减轻PD模型中的神经元退变<sup>[24]</sup>。类似地, 灵芝酸A也可通过抑制NCOA4介导的铁蛋白自噬, 缓解小鼠黑质DA神经元的铁死亡<sup>[19]</sup>。

尤其值得注意的是, 本团队近期基于PD小鼠单细胞核测序与空间转录组学提示, Ast和OL通过FGF信号通路参与PD中铁死亡的调控。具体而言, PD微环境中FGF信号通路被抑制, 伴随Ca<sup>2+</sup>显著升高及NRF2/SLC7A11/GPX4抗氧化通路减弱

增加了神经元对铁死亡的易感性<sup>[16]</sup>。此外, FGF1在OL中的上调可能通过调节Ast与OL间的通讯、影响炎症反应及髓鞘稳态进而抑制铁死亡<sup>[16]</sup>, 该结果为阐明FGF信号减弱如何经由胶质互作影响脂质过氧化与铁死亡易感性、进而参与多巴胺能神经元损伤提供了可检验的机制假设与研究路径。早期研究已证实FGF1可以保护神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞免受p53(一种铁死亡的关键基因)依赖性细胞死亡<sup>[25]</sup>, 近期研究进一步补充了FGF1的上游信号通路的调控机制, 具体而言, Nogo-B受体(Nogo-B receptor, NgBR)缺失经赖氨酸乙酰转移酶7(lysine acetyltransferase 7, KAT7)/调控因子X1(regulatory factor X1, RFX1)通路抑制成FGF1转录, 导致磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号失活和神经元损伤, 外源性FGF1处理可部分恢复AKT活性并减轻该损伤<sup>[26]</sup>, 提示FGF1可能对铁相关神经元损伤具有重要保护潜力。此外, FGF9亦可通过增强抗氧化防御间接干预PD相关铁死亡, FGF9上调HO-1和 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶( $\gamma$ -glutamylcysteine ligase, GCL)表达, 激活细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)和AKT通路, 并通过cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)与NRF2介导的抗氧化基因转录, 减轻MPTP诱导的DA神经元氧化应激及结构损害<sup>[27]</sup>。

本节聚焦PD铁稳态失衡与铁死亡: 铁过载及NCOA4介导的铁蛋白自噬扩增游离铁库, 促进脂质过氧化并触发铁死亡。现有证据提示FGF1、FGF9、FGF21能通过维持铁稳态与增强NRF2相关抗氧化/抗铁死亡防御, 降低铁过载诱导的脂质过氧化与细胞损伤, 机制框架如图1所示; 同时组学研究提示FGF通路改变与NRF2/SLC7A11/GPX4抗氧化防线减弱相关, 提示其作用可能涉及胶质细胞间通讯介导的微环境调控, 而非仅限于神经元内在机制。总体而言, FGF对PD铁死亡的影响更可能是跨细胞类型的复合调控网络, 但目前证据仍主要来自少数成员与有限研究, 尚不确定FGF家族其他成员是否普遍参与PD铁死亡调控, 未来应结合细胞类型特异遗传操控与时序干预手段, 在PD模型中验证关键配体-受体对其下游抗氧化信号节点, 以期精准干预策略及治疗窗口的界定提供依据。

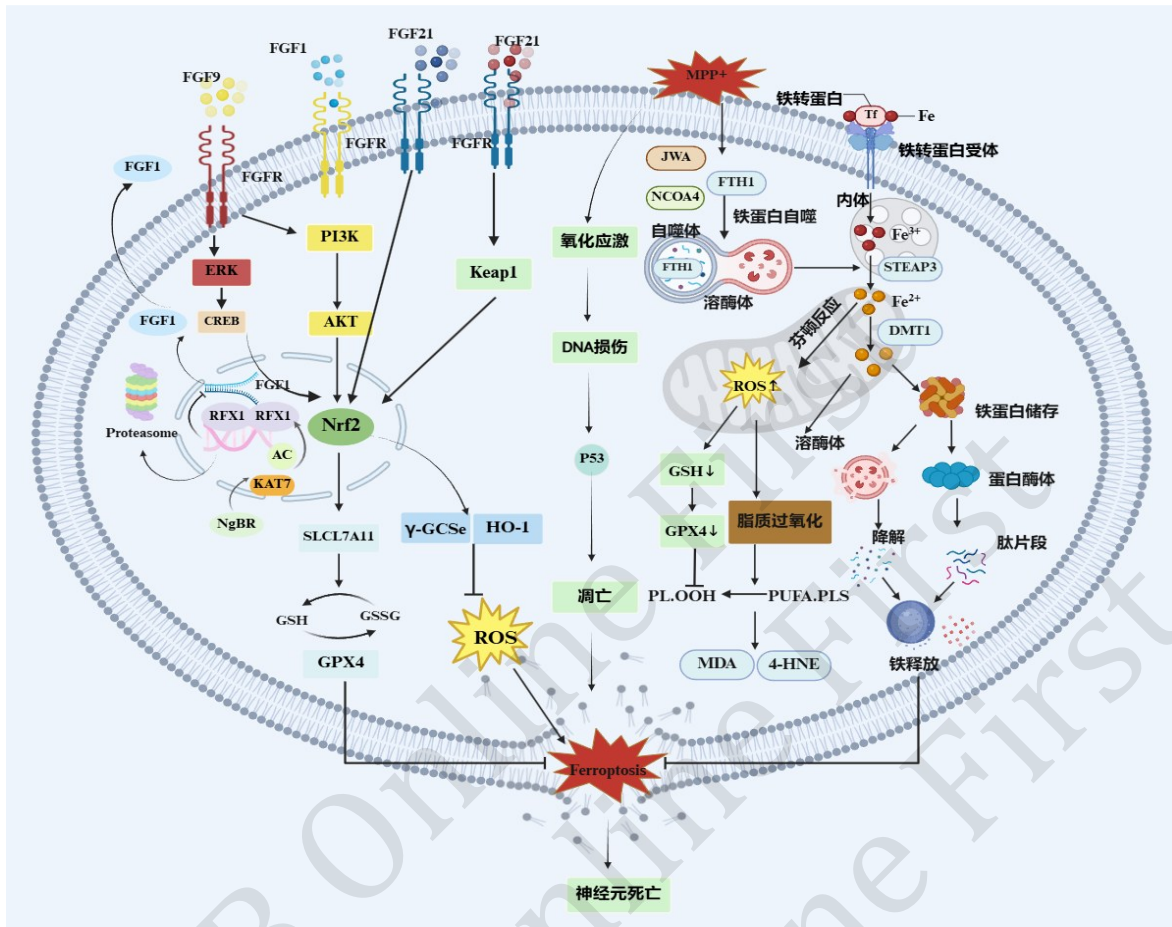
## 1.2 FGFs与PD中神经炎症

神经炎症是PD的核心病理特征之一, 其特征为中枢神经系统内小胶质细胞和Ast的异常激活, 以及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )等促炎细胞因子的过度释放。这种持续的炎症反应不仅直接损伤神经元, 还会加剧氧化应激、破坏血脑屏障, 并促进 $\alpha$ -syn的聚集与传播, 形成恶性循环<sup>[28-29]</sup>。

### 1.2.1 FGFs与小胶质和星形胶质介导的炎症调控

在PD中, 小胶质细胞与Ast是中枢先天免疫反应的核心效应细胞, 可被异常 $\alpha$ -syn触发并参与炎症级联放大; 同时Ast在血脑屏障稳态与神经元支持中具有关键作用, 其失衡会进一步加重神经退行<sup>[30]</sup>。PD患者的脑、血液和肠道均表现出明显的中枢与外周炎症反应, 这与 $\alpha$ -syn病理及神经元退行性损伤密切相关<sup>[31-32]</sup>。小胶质细胞并非简单二分表型, 而是呈状态依赖的连续谱; 在PD相关异常激活中, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、 $\gamma$ 干扰素(interferon gamma, IFN- $\gamma$ )及多种趋化因子上调, 可能削弱对异常 $\alpha$ -syn的有效清除, 并通过放大氧化应激与突触/轴突损伤加重神经退行<sup>[33]</sup>。在此背景下, FGF信号可通过调节胶质细胞活化发挥免疫调控作用: FGF2可下调IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 并上调IL-10, 同时恢复神经元趋化因子C-X3-C基序配体1(chemokine C-X3-C motif ligand 1, CX3CL1)表达以增强对小胶质细胞的稳态性制约<sup>[34]</sup>。同时, FGF2/FGFR信号可能通过促进胶质细胞产生IL-4、经ERK上调神经元CD200, 以CD200依赖方式抑制小胶质活化和炎症介质释放<sup>[35-36]</sup>。

多项研究表明FGF信号与PD易损DA神经元的选择性存活相关。Murase等<sup>[37]</sup>证明FGF20在体外及移植模型中可促进高危DA神经元存活并增强多巴胺释放。在6-OHDA大鼠模型中, 损伤后星形胶质FGF2上调而DA神经元内FGF2下降, 并伴持续小胶质活化; 肾上腺切除可改变FGF2/FGFR2表达模式但不改变退行进程, 提示FGF2-FGFR2轴主要参与损伤后胶质反应调控<sup>[38]</sup>。在缺血与脊髓损伤模型中, FGF10通过FGFR2/PI3K-AKT抑制核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)相关炎症: 脑缺血时神经元FGF10激活PI3K/AKT并下调炎症因子<sup>[39]</sup>; Chen等<sup>[40]</sup>在脊髓损伤模型中证实FGF10由神经元及小胶质/巨噬细胞共同产生, 其外源补充可激活神经元FGFR2/PI3K/AKT并抑制小



**Fig. 1 FGF-FGFR signaling regulates Parkinson’s disease-related ferroptosis and apoptosis via the NRF2/GSH/GPX4 antioxidant axis**

**图1 FGF-FGFR信号通过NRF2/GSH/GPX4抗氧化轴调控PD相关铁死亡与凋亡**

MPP<sup>+</sup>诱导铁稳态紊乱与ROS升高，促进脂质过氧化（PLOOH）并触发铁死亡；同时引发DNA损伤并激活p53介导凋亡。FGF信号激活ERK/PI3K-AKT并促进NRF2转录反应，上调SLC7A11、 $\gamma$ -GCS、HO-1，维持GSH/GPX4功能，从而抑制脂质过氧化与铁死亡。 $\rightarrow$ 促进； $-$ 抑制。ERK：细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase）；PI3K：磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase）；AKT：蛋白激酶B（protein kinase B）；NRF2：核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2）；Keap1：Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1）；SLC7A11/xCT：半胱氨酸/谷氨酸反向转运体亚基（solute carrier family 7 member 11）； $\gamma$ -GCS： $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶（ $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase）；HO-1：血红素加氧酶1（heme oxygenase-1）；GSH：还原型谷胱甘肽（glutathione）；GSSG：氧化型谷胱甘肽（glutathione disulfide）；GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4）；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；UPS：泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system）；PUFA-PL：多不饱和脂肪酸磷脂（polyunsaturated fatty acid phospholipids）；PLOOH：磷脂氢过氧化物（phospholipid hydroperoxide）；MDA：丙二醛（malondialdehyde）；4-HNE：4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal）；FTH1/FTL：铁蛋白重链/轻链（ferritin heavy chain/light chain）；NCOA4：铁蛋白自噬受体（nuclear receptor coactivator 4）；DMT1：二价金属转运体1（divalent metal transporter 1）；STEAP3：六跨膜上皮抗原3（six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3）。

胶质/巨噬细胞 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）/NF- $\kappa$ B 通路，改善组织修复过程。在 PD 模型中，外源 FGF20 可通过 FGFR1/3/4 减少 6-OHDA 诱导的 DA 神经元损失并改善运动缺陷<sup>[41]</sup>。近期研究表明，FGF21 和血管紧张素转换酶 2（angiotensin-converting enzyme 2, ACE2）之间的协同作用所形成的 FGF21/ACE2 信号通路，具有其在神经保护、抗炎调节和代谢稳态方面的三重作用，已成为 PD 治疗的新兴靶点<sup>[42-43]</sup>。

近年来，FGF 在 PD 炎症调控中的证据更为集中：最新研究表明在多种 PD 小鼠模型中，神经元 FGF13 水平降低会诱导受损线粒体的释放，进而激活小胶质细胞和 Ast，从而促进神经退行性变，而其过表达可减轻 PD 样病理表型<sup>[44]</sup>。在 MPTP 处理的小鼠中，Ast 中 Fgf7 及其受体 Fgfr2 的缺失减轻了 MPTP 诱导的炎症反应 DA 神经元退化<sup>[45]</sup>。在 MPTP/MPP<sup>+</sup> 模型中，外源 FGF21 激活 AMPK/PGC-1 $\alpha$  改善线粒体功能，抑制小胶质与星形胶质

活化并降低炎症水平, 从而保护黑质DA神经元并改善运动障碍<sup>[46]</sup>。在MPTP小鼠及小胶质-神经元共培养体系中, FGF2通过SIRT1抑制NF- $\kappa$ B p65核转位并重塑小胶质炎症表型, 降低iNOS等炎症标志物<sup>[47]</sup>。此外, MPTP可下调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、FGF2及相关TrkB/AKT信号并上调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及受体相互作用蛋白激酶1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIP1) 炎症信号, 而石斛属 (*Coeloglossum viride* var. *Bracteatum*) 提取物可恢复BDNF/FGF2-TrkB/AKT神经营养通路活性并抑制RIP1与促炎因子上调, 减少DA神经元凋亡并改善行为学<sup>[48]</sup>。

总体而言, FGF家族可通过调控小胶质和星形胶质及NF- $\kappa$ B、TLR4、RIP1等炎症通路参与PD神经炎症与多巴胺能保护, 但其细胞类型特异性作用及与慢性进展、血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 功能改变之间的因果关系仍需进一步验证。

### 1.2.2 OL与髓鞘生成

OL中枢神经系统髓鞘形成的主要细胞, 也是PD中基于髓鞘干预的潜在新治疗靶点。人脑背侧纹状体多组学分析表明, PD相关少突细胞群不仅伴随髓鞘完整性下降, 还呈现细胞通讯与发育程序受损 (神经递质受体与黏附分子谱改变)<sup>[49]</sup>。在此背景下, FGF信号被提出可能参与少突谱系状态调控与髓鞘稳态维持。在少突谱系早期, FGF2作为经典促有丝分裂因子, 常被观察到推动少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte precursor cell, OPC) 扩增并延缓其向成熟OL分化, 从而在短期内表现为髓鞘相关转录程序与成熟OL标志物水平下降<sup>[50]</sup>。在体内, FGF2可负向调控OL的髓鞘形成, 其作用包括抑制髓鞘基因表达、改变FGFR受体谱型并阻碍OL的终末分化, 同时通过影响髓鞘相关蛋白的转运降低髓鞘生成效率<sup>[51-52]</sup>; 相应的, FGF2缺失在部分脱髓鞘修复模型中可促进OL再生并增强白质修复<sup>[53]</sup>; 另一方面, FGF-FGFR2信号通路被认为对髓鞘生长/增厚具有关键作用: FGFR2激活可增强ERK1/2-MAPK并协同雷帕霉素机械性靶蛋白复合物1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 通路, 上调髓鞘调控因子 (myelin regulatory factor, Myrf) 等髓鞘转录程序, 从而促进髓鞘生长与增厚; FGFR2缺失导致髓鞘基因和ERK1/2活性下降, 而ERK1/2激活可逆转该效应。FGFR2信号还与mTORC1通

路协同 (涉及p-mTOR、p-Raptor、p-S6RP等分子), 虽不依赖AKT, 却同样调控髓鞘厚度<sup>[54]</sup>。需要指出的是, FGF2是否在PD的特定病程阶段以OPC为主要靶点并造成髓鞘生成下降, 目前仍缺乏直接证据, 后续需要结合PD模型的时序取材与OPC特异遗传操控加以验证。

### 1.2.3 FGFs与神经炎症-兴奋毒性耦联的调控

在PD病程中, 谷氨酸能传递紊乱与胶质细胞介导的神经炎症相互促进: 炎症反应削弱谷氨酸摄取与代谢、扰动突触前释放并增强胶质相关谷氨酸外排, 导致细胞外谷氨酸积聚并加重兴奋性毒性; 持续的兴奋性负荷又进一步驱动小胶质细胞与A $\alpha$ 活化, 促炎因子释放增加, 从而加速黑质DA神经元损伤<sup>[55-56]</sup>。因此, 本节将FGFs的相关证据置于同一机制链条中加以梳理, 重点讨论其是否能够同步调节炎症反应与兴奋毒性关键节点, 以减弱两者相互放大的损伤过程。在这一耦联背景下, 现有证据显示碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF, 亦称fibroblast growth factor 2, FGF2) 对多巴胺能神经元易损性端的作用相对一致: 在SH-SY5Y细胞及原代DA神经元中, FGF2可同时激活ERK1/2与PI3K/AKT通路, 任一路径受阻均削弱其保护作用; bFGF还可以诱导BadSer112持续磷酸化, 并与IGF-1、BDNF联合协同激活AKT和ERK, 从而提高神经元存活率<sup>[57-58]</sup>。此外, FGF2能支持胆碱能和中脑DA神经元的发育和功能, 为其在PD中的长期保护作用提供基础<sup>[59]</sup>。相较于其对神经元存活的保护效应, FGF2对神经炎症反应的调控更可能受细胞类型、刺激性质及病程阶段等因素影响。值得注意的是, PD病理过程中神经炎症与谷氨酸兴奋毒性可经胶质细胞形成相互促进的放大回路: A $\alpha$ 承担主要谷氨酸清除与稳态维持功能, 炎症信号又可推动小胶质细胞增加谷氨酸外排并释放炎性介质, 而谷氨酸能受体激活会进一步促进炎性介质产生, 最终共同提高多巴胺能神经元对毒性刺激的易感性<sup>[60]</sup>。在此病理框架下, FGF2除直接促进神经元存活外, 是否还能通过调控胶质反应性与细胞间通讯环节干预炎症-兴奋毒性耦联, 值得进一步关注。

现有研究为此提供了初步依据: FGF2预处理A $\alpha$ 后获得的胞外囊泡在MPTP模型中可改善线粒体与突触相关损伤并呈神经保护倾向, 关键效应分子线索指向神经细胞黏附分子1 (neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)<sup>[61]</sup>; 同时, FGF2

亦被报道可增强神经元胞外囊泡释放并重塑囊泡货物，相关网络分析提示 Ras 相关蛋白 Rab8b (Ras-related protein Rab-8b, Rab8b)、Ras 相关蛋白 Rab31 (Ras-related protein Rab-31, Rab31) 富集并与 PD 相关蛋白互作，支持其可能影响细胞间通讯与病理网络演变<sup>[62]</sup>。在炎症干预层面，MPTP 模型中以 FGF2 样信号为靶点的研究显示，bFGF 模拟物 SUN11602 可下调炎症相关通路并降低多种促炎因子，提示激活 FGF2 相关信号具有一定抑炎潜力<sup>[63]</sup>；但在体外混合胶质细胞炎症模型中，FGF2 并不能直接抵消脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的细胞因子与一氧化氮升高，提示其炎症调控效应可能高度依赖细胞互作背景、刺激性质及剂量时程等条件<sup>[64]</sup>。同时需强调，部分 FGF 家族在炎症调控上并非同向一致，FGF6、FGF10 和 FGF12 可诱导 IL-6 或趋化因子 C-X-C 基序配体 8 (chemokine C-X-C motif ligand 8, CXCL8) 的表达，表明其具有促炎特性<sup>[65]</sup>，且 PD 模型内已有证据表明 Ast FGF7-FGFR2 自分泌信号可驱动神经炎症并促进 MPTP 诱导的 DA 神经元退变，为促炎提供了直接支持<sup>[45]</sup>。

此外，FGF21 的研究进一步补充了 FGF 信号在 PD 中对兴奋性毒性和炎症反应的调节机制。Leng 等<sup>[66]</sup>发现外源 FGF21 通过激活 AKT-1 及 ERK1/2 并抑制糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3β) 磷酸化，保护神经元免受谷氨酸兴奋性毒性诱导的细胞凋亡。Fang 等<sup>[46]</sup>进一步在 MPTP/MPP<sup>+</sup> 诱导的 PD 模型中发

现，FGF21 表达下调；外源 FGF21 通过激活 AMPK/PGC-1α 通路改善线粒体功能，减轻小胶质和 Ast 活化及炎症因子表达，从而保护黑质 DA 神经元并改善运动功能。在此基础上，Chen 等<sup>[22]</sup>进一步证实，FGF21 上调 SIRT1、激活自噬并减少 α-syn 聚集，同时伴随 TNF-α、IL-1β 等促炎因子下降，从而改善 MPTP 诱导的 DA 神经元损伤。最新研究进一步明确 FGF21 通过 FGFR1-SIRT1 轴调节 AMPK/mTOR 和 PINK1/Parkin 相关线粒体自噬信号，抑制 Caspase 3/Bax 介导的凋亡，并通过抑制 NF-κB/NLR 家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) 活化和促使小胶质细胞向 M2 型极化，降低炎症水平和兴奋毒性<sup>[12]</sup>。

综上所述，FGF 对 PD 神经炎症的调控具有细胞类型特异性，并与线粒体稳态、自噬/线粒体自噬、神经递质稳态及髓鞘生成等过程相互关联。值得注意的是，不同的 FGF 亚型可通过激活或抑制特定的信号通路，在炎症反应中发挥不同的作用，表现出抗炎或促炎的双向效应；即便同一 FGF 亚型，在不同细胞背景与病理阶段也可能通过激活不同 FGFR 亚型而产生不一致的免疫调节结果 (表 1)。这些差异给研究与 FGFs/FGFRs 系统相关的各种神经炎症性疾病带来了挑战。因此，这些发现提示我们需要深入探索 FGFs/FGFRs 在不同病理状态下的具体机制，这对于开发针对各种神经炎症性疾病的精准治疗策略具有重要意义，其他 FGF 成员在 PD 炎症调控中的作用仍待进一步阐明。

表1 PD相关模型中FGF信号与神经炎症调控的研究证据汇总

Table 1 Summary of evidence for FGF signaling in the regulation of neuroinflammation in Parkinson's disease-related models

模型/物种	内源性分子变化	外源性干预方式	调控通路	胶质细胞作用	文献
6-OHDA (大鼠 SNe/VTA)	Ast内FGF2 ↑; DA内FGF2 ↓; 微胶质活化 (OX42) ↑	ADX ± 皮质酮替代	—	微胶质活化或吞噬功能 ↑; Ast 内FGF2参与营养支持、炎症修	[67] 复
6-OHDA+ADX (大鼠腹侧中脑)	6-OHDA后 FGF2 mRNA/蛋白 质 ↑; ADX 削弱该上调, 而皮 质酮替代可部分恢复	ADX; 皮质酮替代	糖皮质激素-Ast-FGF2 轴	ADX主要影响损伤侧 Ast FGF2 上调, 不改变DA变性模式	[38]
原代DA+FGFR1 c-Fc阻断 (小鼠 中脑)	FGFR1c-Fc阻断→TH+DA存活 ↓ (高风险亚群更敏感)	rFGF20; FGFR1c-Fc; PD98059/LY294002验证	ERK 与 PI3K/ AKT 信号通路 (抑制剂可阻断神经保护作用)	以神经元内生存信号为主	[37]
6-OHDA+外源 FGF20 (大鼠SN)	FGF20在GFAP+Ast中表达; DA细胞表达FGFR1/3/4	外源FGF20; FGFR抑制剂 PD173074	依赖 FGFR1/3/4 信号	Ast FGF20 旁分泌保护DA; 抑制FGFR→损伤加重	[41]

续表

模型/物种	内源性分子变化	外源性干预方式	调控通路	胶质细胞作用	文献
MPTP/MPP <sup>+</sup> (小鼠; SH-SY5Y等)	MPP <sup>+</sup> /MPTP诱导微胶质/星形胶质活化↑、炎症因子↑	重组 FGF21处理 (体外)/鼻内给药 (体内)	AMPK/PGC-1 $\alpha$ 轴 (线粒体功能与抗氧化增强); NF- $\kappa$ B 炎症信号抑制	抑制胶质活化与炎症释放→DA 神经元损伤减轻、TH丢失↓、行为改善	[46]
MPTP+BV2/SH-SY5Y共培 (小鼠+BV2)	微胶质 M1 偏向↑ (iNOS/TNF- $\alpha$ 等↑), 神经退变↑	FGF21 干预; 用 EX527 验证依赖性	SIRT1 激活→NF- $\kappa$ B 抑制	促进 M1→M2 (Arg1/IL-10等↑), 促炎因子↓→保护DA、改善表型	[47]
脑缺血再灌注 (小鼠MCAO)	缺血后神经来源FGF10↑; 炎症因子↑、神经元凋亡↑	外源rFGF10给药; 并用FGF10中和和抗体/敲低	抑NF- $\kappa$ B (神经炎症↓); 激活PI3K/AKT	抑制小胶质活化与促炎因子释放 (TNF- $\alpha$ /IL-6等↓)	[39]
SCI (大鼠脊髓挫伤)	神经元/微胶质来源FGF10↑; 神经元FGFR2↑	外源FGF10; LY294002; FGFR2 siRNA	FGFR2-PI3K/AKT (促存活/修复); 抑TLR4-NF- $\kappa$ B	抑小胶质/巨噬活化与促炎因子释放	[40]
MPTP±CE干预 (小鼠SN/STR)	MPTP后 BDNF-TrkB 与 FGF2-AKT 轴下调; RIP1 炎症/坏死相关信号↑	<i>Coeloglossum viride</i> 提取物 (CE) 给药	恢复 BDNF-TrkB/AKT、FGF2-AKT; 抑RIP1 驱动炎症	炎症与细胞死亡标志下降→减轻DA神经元丢失、改善行为	[48]
成熟OL (体外培养)	终末分化 OL 表达 FGFR1/2/3	外源 FGF2 刺激	—	髓鞘相关基因 (MBP/PLP 等) 下调; 细胞突起显著延长; 细胞周期再进入但无有丝分裂	[51]
幼鼠脑 (CSF 给药; 髓鞘生成期)	—	脑脊液内注入 FGF2 (对照含 PDGF-AA 等)	—	髓鞘生成/维持受抑; PLP/MBP 表现异常 (脱髓鞘/髓鞘减少)	[52]
MHV-A59 诱导的脊髓脱髓鞘联合 cuprizone 诱导的胼胝体脱髓鞘小鼠模型	FGF2 缺失可促进脱髓鞘区域内 OP/OL 的募集与积聚, 并增强再髓鞘修复	FGF2 (-/-)	—	OL再生增强, 并伴随再髓鞘修复增强	[53]
Fgfr1/Fgfr2双敲除小鼠和单敲除小鼠	Fgfr2 cKO: 髓鞘变薄; 髓鞘基因↓; p-ERK ↓; mTORC1 输出↓, 而 Fgfr1 cKO 未显示相同表型	Fgfr2条件敲除 (对照 Fgfr1 cKO)	ERK1/2-MAPK; PI3K/AKT/mTOR	髓鞘厚度↓	[54]
6-OHDA大鼠 (纹状体)	—	外源FGF2	—	代谢紊乱	[68]
Rotenone 处理的 SH-SY5Y 细胞及原代中脑 DA 神经元模型	Rotenone处理: DA神经元凋亡↑; bFGF处理: TH <sup>+</sup> 神经元存活↑	外源 bFGF (FGF2); 抑制剂 U0126/LY294002 验证	ERK1/2; PI3K/AKT	DA细胞存活率↑	[57]
海马神经元培养 (体外)	神经营养因子组合对存活信号存在协同效应: 单用效应有限, 联合效应更强	外源 FGF2+IGF-1±BDNF (组合比较)	AKT、ERK	海马神经元存活↑	[58]
中枢胆碱能/DA 发育 (体外培养)	bFGF 处理: ChAT表达↑; DA 再摄取能力↑; 细胞增殖↑	外源 bFGF (FGF2)	—	促进胆碱能/多巴胺发育	[59]
MPTP小鼠 (SN); BV2小胶质细胞+LPS	MPTP: TH↓, Iba1↑, SIRT1 ↓; claudin/ZO-1/occludin ↓, GFAP ↑ (BBB受损)	体内: 尾静脉 rAAV-Fgf21过表达; 体外: BV2转染 FGF21 OE 或 shFgf21 (+LPS)	FGFR1-SIRT1; AMPK/mTOR; TLR4-NLRP3-NF- $\kappa$ B; PINK1/Par-kin	微胶质极化向M2; 星形胶质活化↓ (GFAP ↓); 伴随BBB修复	[12]

续表

模型/物种	内源性分子变化	外源性干预方式	调控通路	胶质细胞作用	文献
MPTP-PD小鼠+ 细胞模型	干预后: 行为缺陷↓; TH <sup>+</sup> DA神经元保护↑; α-syn 病理 ↓; 自噬↑; 提示 SIRT1 关键	重组FGF21 (持续、侧脑室给 药); AAV-FGF21 基因递送	SIRT1 相关自噬 增强	自噬↑; α-syn↓; 促炎↓	[22]
原代神经元兴奋 毒性模型 (谷氨 酸/NMDA)	Li <sup>+</sup> +VPA联合处理使神经元 FGF21 mRNA/蛋白显著↑; 并 伴随 AKT-1活化↑、GSK-3抑 制↑	外源rFGF21; 敲低FGF21/AKT 验证	AKT-1/GSK-3	抗兴奋毒性、提高存活率	[66]
原代神经元兴奋 毒性模型 (谷氨 酸/NMDA)	MPP <sup>+</sup> 诱导星形胶质细胞呈现 毒性反应型表型, Sox2 及 A1 型标志物 (如 C3) 上调; 同时 神经元 NCAM1 表达降低, 并 伴随 线粒体与突触蛋白 (Mfn2、PSD-95、SYP) 水平 下降	FGF2 预处理 Ast; 提取 Ast 来 源的 FGF2 富集细胞外囊泡 (FGF2-EVs), 对照为 CON- EVs; 体内通过侧脑室置管连 续给药	NCAM1	Ast 来源的细胞外囊泡 (EVs) 介导神经保护作用, 降低星形 胶质细胞的毒性表型, 并减轻 神经元线粒体与突触相关毒性	[61]
MPTP小鼠; Ar- rb2缺失与Ast特异 Arrb2敲低	Arrb2 表达降低导致 Fgf7 上调, 从而增强 FGF7/FGFR2 介导的 自分泌信号	Ast特异敲低/敲除Fgf7或Fgfr2; UNC9995	β-arrestin2- RNF220-STAT1调 控Fgf7转录	Ast 促炎表型增强, 伴随神经 炎症加重及 DA 神经元退变增 加; 阻断 FGF7/FGFR2 信号可 显著缓解上述病理改变	[45]

AAV/rAAV: 腺相关病毒载体 (adeno-associated virus vector); ADX: 肾上腺切除 (adrenalectomy); AKT: 蛋白激酶 B (protein kinase B); AMPK: AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); Arg1: 精氨酸酶 1 (arginase 1); Arrb2/β-arrestin2: β-抑制蛋白 2 (β-arrestin 2); Ast: 星形胶质细胞 (astrocyte); BBB: 血脑屏障 (blood-brain barrier); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); BV2: 小鼠小胶质细胞系 (mouse microglial cell line); C3: 补体成分 3 (complement component 3); ChAT: 胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase); claudin: 紧密连接蛋白 claudin (claudin); CSF: 脑脊液 (cerebrospinal fluid); cuprizone: 杯吡酮 (cuprizone); cKO: 条件性敲除 (conditional knockout); DA: 多巴胺 (dopamine); ERK: 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); EVs: 细胞外囊泡 (extracellular vesicles); EX527: SIRT1 抑制剂 (SIRT1 inhibitor); FGF2: 成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2); FGF7: 成纤维细胞生长因子 7 (fibroblast growth factor 7); FGF10: 成纤维细胞生长因子 10 (fibroblast growth factor 10); FGF20: 成纤维细胞生长因子 20 (fibroblast growth factor 20); FGF21: 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21); FGFR1/2/3/4: 成纤维细胞生长因子受体 1/2/3/4 (fibroblast growth factor receptor 1/2/3/4); GFAP: 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein); GSK-3: 糖原合成激酶 3 (glycogen synthase kinase 3); Iba1: 离子钙结合衔接分子 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1); IGF-1: 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1); IL-6/10: 白介素-6/10 (interleukin-6/10); iNOS: 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); Li<sup>+</sup> +VPA: 锂 + 丙戊酸 (lithium + valproic acid); LY294002: PI3K 通路抑制剂 (PI3K pathway inhibitor); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); MBP: 髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein); MCAO: 大脑中动脉阻塞模型 (middle cerebral artery occlusion model); MHV-A59: 小鼠肝炎病毒 A59 株 (mouse hepatitis virus strain A59); Mfn2: 线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); MPP<sup>+</sup>: 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion); MPTP: 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine); NCAM1: 神经细胞黏附分子 1 (neural cell adhesion molecule 1); NF-κB: 核因子 κB (nuclear factor κB); NLRP3: NLR 家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLR family pyrin domain-containing protein 3); OE: 过表达 (overexpression); occludin: 紧密连接蛋白 occludin (occludin); OL: 少突胶质细胞 (oligodendrocyte); Parkin: 帕金蛋白 (Parkin protein); PGC-1α: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α); PD98059: ERK 通路抑制剂; PDGF-AA: 血小板衍生生长因子 AA (platelet-derived growth factor AA); PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); PINK1: PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1); PLP: 蛋白脂质蛋白 (proteolipid protein); PSD-95: 突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95); RIP1: 受体相互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1); RNF220: 戒指蛋白 220 (ring finger protein 220); Rotenone: 鱼藤酮 (rotenone); SCI: 脊髓损伤 (spinal cord injury); SH-SY5Y: 人神经母细胞瘤细胞系 (human neuroblastoma cell line); shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA); siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA); SIRT1: 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1); SN: 黑质 (substantia nigra); SNc: 黑质致密部 (substantia nigra pars compacta); Sox2: 性别决定区 Y 框蛋白 2 (SRY-box transcription factor 2); STAT1: 信号转导和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1); STR: 纹状体 (striatum); SYP: 突触素 (synaptophysin); TH: 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase); TLR4: Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4); TNF-α: 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α); TrkB: 酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B); U0126: MEK/ERK 通路抑制剂 (MEK/ERK pathway inhibitor); UNC9995: FGFR 抑制剂 (FGFR inhibitor); VTA: 腹侧被盖区 (ventral tegmental area); ZO-1: 紧密连接蛋白 1 (zonula occludens 1); α-syn: α-突触核蛋白 (α-synuclein); 6-OH-DA: 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine)。↑ 表示表达、活性或水平升高; ↓ 表示表达、活性或水平降低; → 表示促进、诱导或因果关系; ⇨ 表示抑制或阻断作用。

### 1.3 FGFs与神经再生及神经保护

在PD相关多巴胺系统中, FGF及其受体在损伤背景下仍保持功能可塑性, 为外源性FGF干预DA神经元保护与再生提供分子基础。早期研究发现, FGF1和FGF2在大鼠、猴及人类黑质致密部的DA神经元及胶质细胞中高度表达, 而单侧6-OHDA损伤导致病灶侧FGF表达下降, 提示内源性FGF信号与DA能神经元存活密切相关<sup>[69]</sup>。Walker等<sup>[70]</sup>发现PD患者黑质中FGF2下降, 但FGFR1在残存DA能神经元中仍可检测, 表明PD状态下受体并未完全丢失, 为外源性FGF干预提供了解剖和受体基础。

现有证据显示, FGF1在多种PD相关实验模型中具有明确的神经保护作用: 在MPTP小鼠和6-OHDA大鼠模型中, 纹状体持续输注含FGF1的骨骼肌来源多巴胺分化因子或重组FGF1可减少旋转行为并剂量依赖性提高酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 活性及DA、3, 4-二羟基苯乙酸 (3, 4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 水平<sup>[71-72]</sup>。立体注射FGF1在年轻小鼠中可部分恢复纹状体TH阳性纤维密度和DA含量, 但老年小鼠效果减弱, 提示其修复作用具有年龄依赖性<sup>[73]</sup>。体外研究显示, FGF1可与多巴胺及第二信使协同诱导人源前体细胞向多巴胺样神经元分化, FGF1B启动子可用于标记和富集神经干/祖细胞<sup>[74-75]</sup>。在NUS1/NgBR缺失背景下, FGF1的转录与分泌同步下降并伴随PI3K/AKT通路抑制, 提示FGF1不足可能是神经元易损性的直接原因之一。相应地, 外源FGF1补充能够恢复AKT信号并减轻细胞死亡, 从而有助于支持FGF1作为可干预的神经保护因子<sup>[76]</sup>。

FGF2在成年中脑同样具有神经保护和再生潜力<sup>[77-78]</sup>。研究表明FGF2-FGFR3通路对黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc) DA神经元发育和数量维持至关重要, 外源性FGF2可显著挽救6-OHDA损毁后的TH阳性神经元<sup>[79]</sup>。此外, 在多种损伤模型中, 增强FGF2活性可促进神经发生: 无论是海马齿状回还是MPTP损伤后的中脑-纹状体通路, FGF2对神经发生的促进作用体现在增加纹状体和黑质内BrdU/Doublecortin双阳性新生细胞<sup>[80-81]</sup>。体外MPP<sup>+</sup>损伤模型显示, 单一生长因子保护有限, 而包含FGF2的多因子组合可显著提高DA神经元存活, 并通过恢复BDNF-TrkB及FGF2-AKT信号减轻MPP<sup>+</sup>/MPTP诱导的线粒体凋

亡<sup>[82-83]</sup>。此外, FGF2可诱导骨髓间充质干细胞分化为多巴胺样神经元, 联合BDNF进一步增强功能成熟<sup>[84-85]</sup>。

FGF家族参与神经干细胞的维持、增殖和分化过程, 共同决定着神经细胞的命运, 可用于启动和促进神经再生<sup>[86-90]</sup>。Itoh等<sup>[91]</sup>报道在核受体相关因子1 (nuclear receptor related 1 protein, Nurr1) 过表达的神经干细胞中, 加入FGF20可显著促进TH阳性神经元分化。FGF2/FGF20组合可从灵长类胚胎干细胞中获得DA神经元, 并在PD模型移植后长期存活、恢复运动功能<sup>[92-93]</sup>。在体外及6-OHDA大鼠模型中, FGF20在SNpc优先表达, 通过旁分泌作用保护DA神经元, 持续输注减少TH阳性纤维丢失并改善运动<sup>[94]</sup>, 其作用通过FGFR1c-MAPK通路增强神经元存活, 其基因多态性与PD易感相关<sup>[91]</sup>。FGFR拮抗剂加重6-OHDA损伤及运动不对称, 提示FGF20通过成年黑质Ast旁分泌激活神经元上的FGFR1、3或4发挥保护作用<sup>[41]</sup>。除细胞与动物模型外, 临床队列研究也支持FGF2与PD认知表型相关: 研究显示PD患者血清FGF2、BDNF降低, 且与MoCA评分呈正相关, 而miR-497-5p升高并与MoCA评分呈负相关<sup>[95]</sup>。另一项研究表明血清FGF22、CXCL16水平与PD患者认知障碍密切相关, 两者联合可更好地诊断PD患者是否发生认知障碍<sup>[96]</sup>。此外, FGF信号可用于模拟中脑发育过程中的模式化调控, 从而促进人多能干细胞来源腹侧中脑多巴胺能 (ventral midbrain dopaminergic, VM DA) 祖细胞的定向生成。最新研究表明, FGF17/FGF18可诱导VM DA谱系特征, 其中FGF17在部分关键标志物诱导及移植后行为学改善方面表现突出, 提示其在神经分化与细胞替代制备优化中具有应用潜力<sup>[97]</sup>。电针刺刺激风府穴 (governor vessel 16, GV16)、太冲穴 (liver meridian 3, LR3) 和足三里穴 (stomach meridian 36, ST36) 等穴位可以缓解PD小鼠的运动障碍, 减少细胞凋亡, 保护DA神经元, 这可能与调节碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) /GSK-3 $\beta$ 通路的作用有关<sup>[98]</sup>。

综合现有证据, FGF信号在PD中既可能通过神经营养支持与存活通路激活促进DA能神经元维持, 也可能在一定条件下参与损伤后可塑性与再生相关过程, 因而具备从机制研究走向干预探索的理论基础。不同FGF成员在神经保护与再生层面的

作用呈现一定分工特征：FGF1/FGF2更多与神经营养支持、存活信号整合及功能恢复相关，FGF2在部分研究中还与损伤后神经发生与微环境重塑相关，FGF20则显示对多巴胺能谱系分化与存活的相对选择性。但必须强调的是，FGF家族相关研究在疾病模型、给药途径与剂量、干预时窗及结局指标上差异较大，限制了对成员特异性与受体亚型选择性的清晰判断。后续工作需以细胞类型与受体亚型为主线，在可重复的模型体系中建立统一且可比的终点评价，并通过遗传学或药理学方式验证关键受体轴的因果作用，以形成更稳健的证据框架，为FGF家族相关疾病修饰策略的靶点选择与递送方案优化提供依据，相关研究证据汇总在表2中。

#### 1.4 FGFs 与 PD 中细胞应激与 $\alpha$ -syn聚集

PD 发病过程中，自噬-溶酶体 (autophagy-lysosome pathway, ALP) 功能受损、ER 应激通过激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 与氧化应激等细胞应激轴共同扰乱蛋白质稳态，削弱  $\alpha$ -syn 等异常蛋白的清除并放大其毒性<sup>[7, 8, 99-100]</sup>。因此，针对上述应激通路进行干预具有潜在的疾病修饰意义。

##### 1.4.1 ER应激、自噬与 $\alpha$ -syn聚集的相互作用

研究表明，ER 应激与 ALP 协同维持蛋白质稳态，其功能失衡是 PD DA 神经元损伤核心诱因<sup>[101]</sup>。PD 患者黑质 DA 神经元中溶酶体相关  $\alpha$ -syn 明显蓄积，提示蛋白清除障碍参与疾病发生<sup>[8, 102]</sup>。异常聚集的  $\alpha$ -syn 可诱发 ER 应激并激活 UPR，其经蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇必需酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 信号通路调控蛋白折叠与降解；当应激持续或 UPR 代偿不足时，可转向促凋亡反应，加重神经元退化<sup>[103-104]</sup>。 $\alpha$ -syn 在 Ser129 位点的磷酸化与其聚集负担及 UPR 活化呈共存特征，支持二者的病理相关性<sup>[105]</sup>。在清除层面，泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 主要降解可溶性  $\alpha$ -syn，而 ALP 负责处理不溶性聚集体； $\alpha$ -syn 负荷增加时，转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 介导的自噬-溶酶体转录程序进行代偿。值得注意的是，PD 患者黑质 DA 神经元中核内 TFEB 信号降低，且在

pSer129  $\alpha$ -syn 阳性细胞中更为显著，伴随靶基因表达下调，提示 TFEB-ALP 轴在疾病早期即发生功能受损并具有潜在干预价值<sup>[103]</sup>。研究表明抗氧化和缓解 ER 应激联合疗法在 MPTP 相关模型中可改善 PD 样表型，并可提高  $\alpha$ -Syn 在 Ser129 位的磷酸化水平<sup>[106]</sup>。

近年来，FGF 家族在缓解 ER 应激、增强自噬与降低  $\alpha$ -syn 毒性方面的多维作用逐渐被揭示。aFGF 和 bFGF 在多个 PD 模型中表现出显著的神经保护效应。aFGF 通过激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路，降低葡萄糖调节蛋白 78 (78 kDa glucose-regulated protein, GRP78)、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP)、Caspase-12 等 ER 应激相关因子水平并减少  $\alpha$ -syn 沉积，从而提高 TH 阳性 DA 神经元的存活与功能，改善行为学表型<sup>[107]</sup>。bFGF 在细胞和动物实验中同样上调 PI3K/AKT 通路活性，发挥抗凋亡作用；其神经保护作用可被该通路特异性抑制剂部分阻断，进一步验证其功能依赖性<sup>[108]</sup>。此外，PI3K/AKT 激活可磷酸化并抑制促凋亡蛋白 Bax，增强 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达，从而抑制细胞凋亡<sup>[109]</sup>。FGF8b 也表现出缓解 ER 应激的能力，显著下调 Caspase-12、GRP78、Bax 等应激及凋亡因子，并上调 B 细胞淋巴瘤 xl (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xl) 表达，增强细胞抗凋亡能力<sup>[110]</sup>。FGF21 作为一种内分泌激素，可通过改善线粒体功能、缓解 ER 应激、抑制神经炎症而维持 DA 神经元稳态，其表达受活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 调控，后者在自噬障碍所引发的 ER 应激中被激活<sup>[111-112]</sup>。研究表明，FGF21 在 MPTP 诱导的 PD 模型中可显著减轻  $\alpha$ -syn 沉积与多巴胺能神经元丢失。机制上，FGF21 跨越 BBB 后结合 FGFR1，激活 SIRT1 信号通路，并进一步上调 PGC-1 $\alpha$  表达，改善线粒体动力学失衡。同时，FGF21 通过调控 AMPK-mTOR 轴增强自噬活性，提升 LC3-II 与 Beclin-1 水平，并降低 Bax 与 Caspase-3 表达，从而减轻神经元凋亡。此外，FGF21 还促进小胶质细胞由 M1 向 M2 表型转化，抑制炎症反应。该研究进一步提示，FGF21 介导的  $\alpha$ -syn 清除依赖于 SIRT1 相关自噬调控，其中 SIRT1 参与 LC3 去乙酰化过程并增强自噬通量；机制上，SIRT1 作为 NAD<sup>+</sup> 依赖去乙酰化

表2 PD相关模型中FGF信号与神经保护/再生调控的研究证据汇总

Table 2 Summary of evidence for FGF signaling in the regulation of neuroprotection and regeneration in Parkinson's disease-related models

疾病模型/部位	内源性分子变化	外源性干预方式	神经保护/再生效应	文献
6-OHDA (大鼠/猴/人SN)	损伤侧aFGF与TH mRNA阳性神经元数量减少	—	提示 FGF1 与 DA 神经元表型维持及存活相关, 并随 DA 神经元受损而下降	[69]
人脑 SN: 正常与 PD (尸检)	PD 患者中 bFGF 表达下调, 但残存 SN 神经元仍保留 FGF-FR1 免疫反应性	—	提示在 PD 状态下, FGF1 的表达及其潜在 FGF 结合能力仍然保留	[70]
MPTP 小鼠 (黑质-纹状体通路)	MPTP 损伤模型 (与 lesion-only 或对照组比较)	纹状体灌注 aFGF (FGF1) 或 MDF (5 d)	纹状体 TH 活性与 DOPAC 水平升高, 而 DA 总量无显著变化; TH/DA 与 DOPAC/DA 比值升高, 提示 DA 合成与周转增强	[71]
6-OHDA 大鼠 (黑质-纹状体通路)	DA 相关行为功能受损; 旋转行为增加	纹状体连续灌注 MDF/aFGF (2 周)	旋转行为显著减轻, TH、DA 与 DOPAC 水平部分恢复	[72]
MPTP 小鼠 (黑质-纹状体通路; 年轻与老龄小鼠)	纹状体 TH-IR 纤维减少; DA 表达降低	纹状体立体定位注射 aFGF (FGF1) (MPTP 后 5 周)	年轻小鼠中 DA 表达升高, TH-IR 纤维部分恢复; 而老龄小鼠中未观察到显著恢复	[73]
6-OHDA 诱导的黑质-纹状体通路模型 (FGF2 缺失/过表达或 FGF3 缺失小鼠)	内源 FGF2/FGFR3 轴被改变	FGFR3 (+/-); FGF2 (-/-); FGF2 转基因上调	发育期: FGF3 (+/-) 或 FGF2 (-/-) 导致 DA 神经元数量减少; 损伤后: FGF2 缺失降低 DA 神经元存活, 而 FGF2 上调可促进 DA 神经元救援	[79]
人源神经元分化 (hNT/NT2 系)	分化诱导后 TH 表达↑; TH 活性升高, 产生低水平 DA 与 DOPAC	FGF1 与共激活因子联合处理 (多巴胺、TPA、IBMX/forskolin)	促进人源 DA 神经元样分化及功能获得 (TH 表达以及 DA 与 DOPAC 水平升高)	[74]
F1B-GFP 转基因小鼠脑组织 (室管膜/DA 神经元)	hFGF1B 启动子活性定位	FGF1B 启动子驱动 GFP 报告基因 (转基因模型)	GFP <sup>+</sup> 主要为脑室室管膜细胞+神经元; 部分 GFP <sup>+</sup> /TH <sup>+</sup> 分布于主要 DA 神经元群 (如下丘脑、VTA、raphe)	[75]
原代大鼠中脑 DA 神经元培养 (SN 与 VTA), 急性 MPP <sup>+</sup> 损伤	与 VTA-DA 相比, SN-DA 对 MPP <sup>+</sup> 更敏感 (LC <sub>50</sub> 约 1~10 μmol/L), 而 VTA-DA 的 LC <sub>50</sub> 显著升高	单因子 (GDNF/BDNF/TGFβ/FGF2/GDF5) 与 5 因子联合	只有 5 因子联合在 MPP <sup>+</sup> 下显著提高 SN-DA 存活率; 单一营养因子无保护	[82]
体外: 原代中脑 DA 神经元、MPP <sup>+</sup> 诱导的 SH-SY5Y 细胞模型; 体内: 小鼠 MPTP (SN/纹状体)	MPP <sup>+</sup> /MPTP 下 FGF2、BDNF 及其下游轴受损; 凋亡↑	THSG 给药; 机制验证: TrkB 抑制剂 (K252a)、PI3K/AKT 抑制剂 (LY294002)	THSG 恢复 BDNF-TrkB 与 FGF2 - AKT 信号通路, 抑制细胞凋亡并保护 DA; 抑制剂可削弱保护作用	[83]
人骨髓 MSC → DA 神经元诱导 (体外分化)	DA 标志 (TH 等) 上调、出现 DA 表型	FGF2 单独诱导 (与其他组合对比)	FGF2 单独即可高效诱导 DA 样细胞	[84]
人 MSC (多来源) → DA 神经元诱导 (体外成熟)	DA 标志与功能成熟度不足	FGF2 诱导, 后期联合 BDNF 处理	BDNF 与 FGF2 的协同作用可显著增强 TH、DAT、PITX3 等多巴胺能标志物表达, 并促进功能成熟, 其效果优于单独 FGF2 处理。	[85]

本表缩写除下述标注外, 其余均同表 1; ↑表示表达、活性或水平升高, ↓表示表达、活性或水平降低, →表示促进、诱导或因果关系, -表示抑制或阻断作用。DAT: 多巴胺转运体 (dopamine transporter); DOPAC: 3, 4-二羟基苯乙酸 (3, 4-dihydroxyphenylacetic acid); FGF1/aFGF: 酸性成纤维细胞生长因子 1 (acidic fibroblast growth factor 1); forskolin: 弗司可林; GDNF: 胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor); GDF5: 生长分化因子 5 (growth/differentiation factor 5); GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein); IBMX: 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (3-isobutyl-1-methylxanthine); K252a: Trk 家族受体抑制剂; LC<sub>50</sub>: 半数致死浓度 (median lethal concentration); MDF: 中脑源性神经营养因子 (mesencephalon-derived neurotrophic factor); MSC: 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell); PD: 帕金森病 (Parkinson's disease); PITX3: 成对样同源结构域转录因子 3 (paired-like homeodomain transcription factor 3); raphe: 中缝核 (raphe nuclei); TGFβ: 转化生长因子 β (transforming growth factor beta); THSG: 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙炔-2-O-β-D-葡萄糖苷 (2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside); TPA: 12-氧-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)。

酶,可促进LC3等自噬相关蛋白的去乙酰化与脂质化过程,从而有利于自噬体形成与自噬通量提升,增强对 $\alpha$ -syn等异常蛋白负荷的清除能力<sup>[22]</sup>。此外,FGF21还通过提升LC3-II与Beclin-1水平,增强自噬通量,加速毒性蛋白清除,并激活NRF2与p62/SQSTM1等自噬基因,形成正反馈机制<sup>[113-114]</sup>。

#### 1.4.2 氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激与线粒体功能障碍是PD多巴胺能神经元易损性的关键基础之一,二者相互促进并贯穿疾病进程<sup>[115]</sup>。在PD中,电子传递链受损、线粒体生物发生下降及抗氧化体系衰减可共同导致活性氧持续升高,进而放大脂质过氧化、炎症反应与神经元退行<sup>[116-117]</sup>。因此,以改善线粒体功能并增强内源性抗氧化体系为目标的干预,被认为具有潜在的疾病修饰价值。

在现有研究中,内分泌型FGF21是与线粒体稳态和氧化应激关联最为集中的成员。研究表明,FGF21通过激活AMPK/PGC-1 $\alpha$ 信号通路促进线粒体生物发生与能量代谢重建,显著降低氧化应激水平并抑制胶质细胞过度活化,保护神经元免受损伤并为神经修复提供有利环境<sup>[46]</sup>。在MPTP诱导模型中,FGF21可逆转线粒体DNA拷贝数下降并恢复电子传递链相关基因表达,为其改善线粒体功能提供了直接支持<sup>[46]</sup>。此外,FGF21还可提高NAD<sup>+</sup>和SIRT1的表达,激活PGC-1 $\alpha$ ,进而上调抗氧化酶的表达,增强线粒体呼吸能力和细胞存活率<sup>[118]</sup>。此外,FGF21在培养的神神经胶质细胞中亦有表达,提示其可能通过旁分泌方式参与神经元-胶质细胞互作背景下的氧化应激调控<sup>[118-119]</sup>。Chen等<sup>[120]</sup>的研究表明,FGF21可能通过蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A) /MAPK/缺氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )通路减轻神经毒性并抑制应激相关细胞死亡,为其多通路调控特征提供补充证据。值得注意的是,FGF21亦被视为线粒体应激相关的循环标志物,常与生长分化因子15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)共同用于评估线粒体功能异常<sup>[121]</sup>,提示其上调可能代表机体对线粒体损伤的代偿反应。与此一致,在PD相关的蛋白酶体抑制模型中,外源FGF21可增强自噬通量并减轻蛋白聚集所致的细胞毒性<sup>[113]</sup>。

除FGF21外,部分旁分泌型FGF亦显示抗氧化调控潜力。此外,FGF9能降低初级皮层神经元中过氧化氢 (hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 水平,增加GSH含量,并上调HO-1和 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 ( $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase,  $\gamma$ -GCS)的表达,从而减轻氧化损伤<sup>[122]</sup>。其机制涉及FGFR激活后同步启动ERK1/2与AKT通路,增强NRF2与CREB的转录活性,从而上调抗氧化基因的表达,保护DA神经元免受MPP<sup>+</sup>毒性损伤<sup>[27]</sup>。现有研究报道FGF20对MPTP诱导的毒性具有治疗作用,高剂量的FGF20可降低血清丙二醛水平,增强抗氧化能力并改善PD小鼠模型运动功能<sup>[123]</sup>。在转化探索方面,研究发现,三重负载OACDP水凝胶 (咖啡酸、FGF21和依达拉奉)能够有效减少黑质致密部和纹状体中TH的丢失,降低氧化应激,抑制Ast和小胶质细胞的活化,并刺激AMPK/PGC-1 $\alpha$ 轴以调节线粒体功能,从而为PD治疗提供了一种多维度的策略<sup>[124]</sup>。

综上,PD相关的细胞应激与 $\alpha$ -syn聚集并非彼此独立,而是由ER应激/UPR、蛋白质清除系统 (UPS与ALP)失衡及线粒体功能障碍—氧化应激相互耦合所共同驱动的病理网络。在该框架下,FGF信号呈现出多节点介入特征:旁分泌型FGF1、FGF2及FGF8b主要通过PI3K/AKT与ERK1/2等通路减轻ER应激反应、抑制应激相关凋亡并降低异常蛋白负荷;内分泌型FGF21则更突出地通过SIRT1依赖的自噬调控促进 $\alpha$ -syn清除,并经AMPK/PGC-1 $\alpha$ 等轴改善线粒体稳态、降低氧化应激水平;与此同时,FGF9、FGF20等在抗氧化调控方面的证据提示,不同成员可能通过差异化受体与下游通路形成互补性的保护效应,机制框架如图2所示。需要指出的是,现有研究在模型类型、给药方式、剂量与观察终点方面差异较大,且细胞类型与受体亚型层面的关键作用位点尚未充分澄清,这在一定程度上限制了机制链条的可比性与外推性。后续研究有必要在可重复的疾病模型与统一读出指标下,结合遗传学干预或受体阻断策略,明确各FGF成员的主导受体轴及其与自噬通量、线粒体功能、氧化应激负荷和 $\alpha$ -syn动态之间的因果关联,从而为面向疾病修饰的靶点选择与递送策略优化提供更坚实的依据。

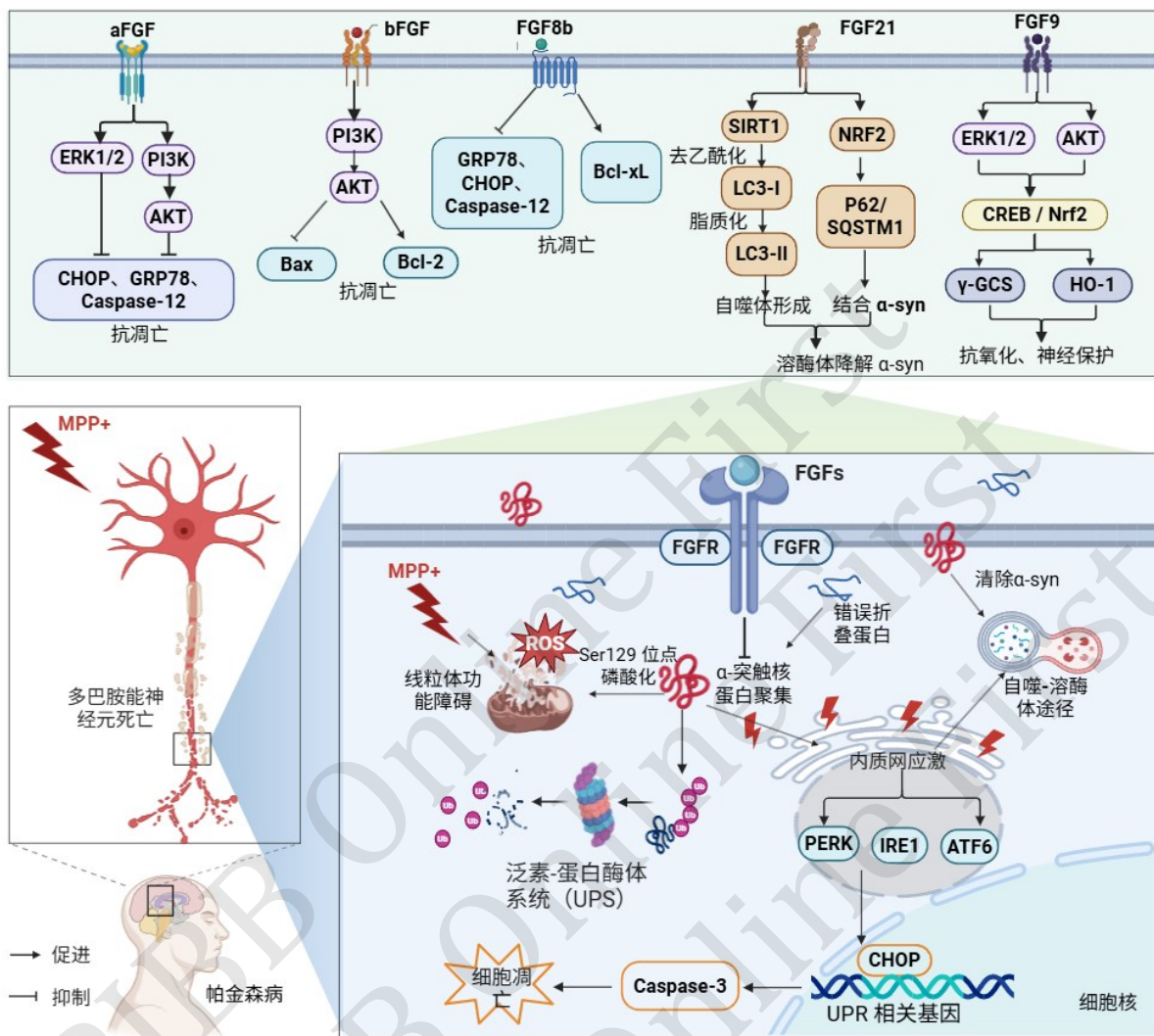


Fig. 2 Key mechanisms by which FGFs regulate cellular stress and  $\alpha$ -syn aggregation in Parkinson's disease

图2 FGFs 与 PD 中细胞应激与  $\alpha$ -syn 聚集关键作用机制

上部示意aFGF/bFGF、FGF8b与FGF21在多巴胺能神经元中的代表性保护通路。下部以MPP<sup>+</sup>诱导的PD样损伤为例,展示线粒体功能障碍/ROS升高、 $\alpha$ -syn聚集、UPS失衡及内质网应激-UPR (PERK/IRE1/ATF6 $\rightarrow$ CHOP) 激活并触发Caspase-3介导的凋亡; FGF信号通过抑制应激节点并促进自噬-溶酶体途径清除错误折叠蛋白/ $\alpha$ -syn, 从而减轻细胞损伤。箭头表示促进作用, “-”表示抑制作用。本图由作者基于相关文献并结合本文综述框架自行绘制。ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); Bax: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein); Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2); Bcl-xL: Bcl-2样蛋白1 (BCL2 like 1); GRP78: 葡萄糖调节蛋白78 (glucose-regulated protein 78); CHOP: C/EBP同源蛋白 (C/EBP homologous protein); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (sirtuin 1); NRF2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); LC3: 微管相关蛋白1轻链3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3); P62/SQSTM1: 自噬受体蛋白 (sequestosome 1);  $\alpha$ -syn:  $\alpha$ 突触核蛋白 (alpha-synuclein); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); MPP<sup>+</sup>: 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium); UPS: 泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin - proteasome system); UPR: 未折叠蛋白反应 (unfolded protein response); PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶 (PKR-like endoplasmic reticulum kinase); IRE1: 肌醇需求酶1 (inositol-requiring enzyme 1); ATF6: 激活转录因子6 (activating transcription factor 6); Caspase-12: 半胱天冬酶-12 (caspase-12); Caspase-3: 半胱天冬酶-3 (caspase-3); DA: 多巴胺能 (dopaminergic)。

## 2 总结与展望

在PD的多靶点病理网络中,神经炎症、细胞应激反应以及铁稳态失衡并非孤立存在,而是通过氧化应激放大、线粒体功能障碍及细胞死亡程序相互耦联,共同推动神经退行性变的发生与进展。铁稳态失衡及其介导的铁死亡作为其中的重要病理环节,在黑质区域铁沉积和多巴胺代谢相关氧化应激高度集中的背景下,与神经炎症和细胞应激过程密切相关,其在疾病进展中的作用呈现明显的阶段性和区域特异性,潜在干预窗口可能前移至前驱期或疾病早期。既往研究提示,系统性铁剥夺存在一定安全性风险,因而更需要发展具备中枢靶向性和细胞特异性的精细调控策略。

在此病理框架下,FGFs及其受体(FGFRs)信号系统因其对神经炎症、细胞应激、线粒体功能及铁死亡等多个关键环节的协同调控能力,显示出作为疾病修饰靶点的潜在优势;现有研究表明,FGFs的作用更可能体现为跨细胞类型、多通路的网络化调节,而非局限于单一细胞内的保护效应;其中,FGF21在抑制炎症反应、改善线粒体功能、自噬调控及铁死亡相关通路中表现出较为一致的保护关联,使其成为连接多种病理过程的重要候选分子。递送与转化研究显示,鼻内递送过表达FGF21的间充质干细胞在PD动物模型中可产生神经保护效应,并与促存活信号通路AKT/BDNF/BCL-2的激活、线粒体功能改善及多巴胺能神经退行性变减轻相关<sup>[125]</sup>。此外,同时,FGFR信号复合体的结构解析及配体选择性认识的进展,为旁分泌型FGF的工程化改造、信号输出定向调控及降低潜在促增殖风险提供了方法学基础<sup>[126]</sup>。基于团队的多组学研究结果,后续工作有必要优先围绕胶质细胞通讯层面的FGF信号失衡开展因果链验证,明确其与抗氧化防御削弱及铁死亡易感性之间的关键连接环节,并据此界定具有可干预价值的受体亚型与作用窗口。在此基础上,实现稳定且可重复的疾病修饰效应,仍有赖于中枢可达递送方式的优化、受体选择性或信号偏向化设计以降低潜在促有丝分裂风险,以及将相关干预策略纳入与疾病阶段和病理表型相匹配的研究框架之中。随着细胞治疗和基因治疗等策略逐步进入后期临床研究阶段,将FGF/FGFR靶向干预嵌入这一精准转化体系,有望在兼顾有效性与安全性的前提下推动其疾病修饰潜力的临床验证。

然而,将实验模型中的保护效应转化为临床可重复获益仍面临障碍:其一,PD不同分期与亚型的主导病理差异尚未明确,导致治疗获益窗口、适应人群及靶细胞的界定仍需进一步研究;其二,尽管新型递送系统已提升药物靶向性与生物利用度,但血脑屏障穿透问题仍未解决。现有平台在部分模型中取得初步成果,但需进一步优化以实现高效稳定的中枢递送;其三,为解决FGF靶向治疗的选择性问题,需通过比较FGFR亚型结构差异设计特异性抑制剂,或基于蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC)技术开发靶向蛋白降解嵌合体,清除异常受体;其四,啮齿类与人类之间FGFR/Klotho表达谱与微环境的差异可能影响外推,亟需在人源体系及临床模型中验证关键受体轴;未来研究应结合细胞类型特异模型和脑靶向递送技术,开发FGF类似物或FGFR调节剂,并建立量化终点以评估其疾病修饰潜力。

## 参考文献

- [1] Luo Y, Qiao L, Li M, *et al.* Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci*, 2024, **16**: 1498756
- [2] Chaudhary S A, Chaudhary S, Rawat S. Understanding Parkinson's disease: current trends and its multifaceted complications. *Front Aging Neurosci*, 2025, **17**: 1617106
- [3] Chen L, Shen Q, Liu Y, *et al.* Homeostasis and metabolism of iron and other metal ions in neurodegenerative diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, **10**(1): 31
- [4] Chakraborty R, Samella P, Testa V, *et al.* Neuronal autophagy failure drives  $\alpha$ -synuclein transfer to microglia to outsource aggregate clearance. *bioRxiv*, 2024.04.19.590207
- [5] Siwecka N, Rozpędek-Kamińska W, Golberg M, *et al.* Inhibition of pro-apoptotic UPR pathways PERK/CHOP and IRE1/JNK protects differentiated SH-SY5Y cells against rotenone-induced toxicity. *Front Mol Neurosci*, 2025, **18**: 1700897
- [6] Guo X, Wei R, Yin X, *et al.* Crosstalk between neuroinflammation and ferroptosis: Implications for Parkinson's disease progression. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1528538
- [7] Zeng H, Liu Y, Liu X, *et al.* Interplay of  $\alpha$ -synuclein oligomers and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease: insights into cellular dysfunctions. *Inflammation*, 2025, **48**(4): 1590-1606
- [8] Bayati A, McPherson P S. Alpha-synuclein, autophagy-lysosomal pathway, and Lewy bodies: mutations, propagation, aggregation, and the formation of inclusions. *J Biol Chem*, 2024, **300**(10): 107742
- [9] Nixon RA, Rubinsztein D C. Mechanisms of autophagy-lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(11): 926-946

- [10] Date Y, Sasazawa Y, Kitagawa M, *et al.* Novel autophagy inducers by accelerating lysosomal clustering against Parkinson's disease. *eLife*, 2024, **13**: e98649
- [11] Phan P, Ternier G, Edirisinghe O, *et al.* Exploring endocrine FGFs - structures, functions and biomedical applications. *Int J Biochem Mol Biol*, 2024, **15**(4): 68-99
- [12] Liu T, Wei J. FGF21 confers neuroprotection in Parkinson's disease by activating the FGFR1-sirt1 pathway. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, **30**(1): 127
- [13] Degirmenci Y, Angelopoulou E, Georgakopoulou V E, *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease: an updated overview focusing on emerging pharmaceutical treatment approaches. *Medicina (Kaunas)*, 2023, **59**(10): 1756
- [14] Kakoty V, Kc S, Yang C H, *et al.* Exploring the epigenetic regulated modulation of fibroblast growth factor 21 involvement in high-fat diet associated Parkinson's disease in rats. *ACS Chem Neurosci*, 2023, **14**(4): 725-740
- [15] Huang W, Qiu W, Chen K, *et al.* Research progress of fibroblast growth factor in nervous system diseases. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2022, **51**(6): 738-749
- [16] Zhang S, Yan M, Jiang X, *et al.* Oligodendrocyte-astrocyte crosstalk in Parkinson's disease mediates neuronal ferroptosis via the FGF signaling pathway. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, **11**(1): 136
- [17] Gao X D, Ding J E, Xie J X, *et al.* Epigenetic regulation of iron metabolism and ferroptosis in Parkinson's disease: identifying novel epigenetic targets. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, **46**(8): 2075-2092
- [18] Tu R, Han Z, Zhang H, *et al.* From pathogenesis to treatment: the emerging role of ferroptosis in Parkinson's disease. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1709561
- [19] Li Q M, Wu S Z, Zha X Q, *et al.* Ganoderic acid A mitigates dopaminergic neuron ferroptosis via inhibiting NCOA4-mediated ferritinophagy in Parkinson's disease mice. *J Ethnopharmacol*, 2024, **332**: 118363
- [20] Wu A, Feng B, Yu J, *et al.* Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload-induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis. *Redox Biol*, 2021, **46**: 102131
- [21] Wang R, Zhang X, Ye H, *et al.* Fibroblast growth factor 21 improves diabetic cardiomyopathy by inhibiting ferroptosis via ferritin pathway. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, **23**(1): 394
- [22] Chen Y, Shen J, Qi G, *et al.* Potential therapeutic role of fibroblast growth factor 21 in neurodegeneration: evidence for ameliorating Parkinsonism via silent information regulator 2 homolog 1 and implication for gene therapy. *Neuropharmacology*, 2020, **181**: 108335
- [23] Zhong X, Wang B, Zhang G, *et al.* Autophagy activation is involved in acidic fibroblast growth factor ameliorating Parkinson's disease via regulating tribbles homologue 3. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 1428
- [24] Zhao X, Kang Z, Han R, *et al.* JWA binding to NCOA4 alleviates degeneration in dopaminergic neurons through suppression of ferritinophagy in Parkinson's disease. *Redox Biol*, 2024, **73**: 103190
- [25] Pirou C, Montazer-Torbati F, Jah N, *et al.* FGF1 protects neuroblastoma SH-SY5Y cells from p53-dependent apoptosis through an intracrine pathway regulated by FGF1 phosphorylation. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(8): e3023
- [26] Hu Y, Ma Y, Liu L, *et al.* Loss of NgBR causes neuronal damage through decreasing KAT7-mediated RFX1 acetylation and FGF1 expression. *Cell Mol Life Sci*, 2025, **82**(1): 140
- [27] Chuang J I, Huang J Y, Tsai S J, *et al.* FGF9-induced changes in cellular redox status and HO-1 upregulation are FGFR-dependent and proceed through both ERK and AKT to induce CREB and NRF2 activation. *Free Radic Biol Med*, 2015, **89**: 274-286
- [28] Mitchell C L, Kuroski D. Novel strategies in Parkinson's disease treatment: a review. *Front Mol Neurosci*, 2024, **17**: 1431079
- [29] Wang J, Xing L, Song Y, *et al.* FGFs/FGFRs and neuroinflammatory diseases: mechanism, drug therapies and delivery systems. *J Adv Res*, 2025, **78**: 733-756
- [30] Freuchet A, Pinçon A, Sette A, *et al.* Inflammation and heterogeneity in synucleinopathies. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1432342
- [31] Vega-Benedetti A F, Porcedda C, Ercoli T, *et al.* Immune responses to oligomeric  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease peripheral blood mononuclear cells. *J Neurol*, 2024, **271**(9): 5916-5929
- [32] Rajkovaca Latic I, Popovic Z, Mijatovic K, *et al.* Association of intestinal inflammation and permeability markers with clinical manifestations of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, **123**: 106948
- [33] Isik S, Yeman Kiyak B, Akbayir R, *et al.* Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease. *Cells*, 2023, **12**(7): 1012
- [34] Tang M M, Lin W J, Pan Y Q, *et al.* Fibroblast growth factor 2 modulates hippocampal microglia activation in a neuroinflammation induced model of depression. *Front Cell Neurosci*, 2018, **12**: 255
- [35] Cox F F, Berezin V, Bock E, *et al.* The neural cell adhesion molecule-derived peptide, FGL, attenuates lipopolysaccharide-induced changes in glia in a CD200-dependent manner. *Neuroscience*, 2013, **235**: 141-148
- [36] Downer E J, Cowley T R, Lyons A, *et al.* A novel anti-inflammatory role of NCAM-derived mimetic peptide, FGL. *Neurobiol Aging*, 2010, **31**(1): 118-128
- [37] Murase S, McKay R D. A specific survival response in dopamine neurons at most risk in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2006, **26**(38): 9750-9760
- [38] Chadi G, Silva C, Maximino J R, *et al.* Adrenalectomy counteracts the local modulation of astroglial fibroblast growth factor system without interfering with the pattern of 6-OHDA-induced dopamine degeneration in regions of the ventral midbrain. *Brain Res*, 2008, **1190**: 23-38
- [39] Li Y H, Fu H L, Tian M L, *et al.* Neuron-derived FGF10 ameliorates cerebral ischemia injury via inhibiting NF- $\kappa$ B-dependent neuroinflammation and activating PI3K/Akt survival signaling pathway in mice. *Sci Rep*, 2016, **6**: 19869
- [40] Chen J, Wang Z, Zheng Z, *et al.* Neuron and microglia/macrophage-derived FGF10 activate neuronal FGFR2/PI3K/Akt signaling and inhibit microglia/macrophages TLR4/NF- $\kappa$ B

- dependent neuroinflammation to improve functional recovery after spinal cord injury. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(10): e3090
- [41] Boshoff E L, Fletcher E J R, Duty S. Fibroblast growth factor 20 is protective towards dopaminergic neurons *in vivo* in a paracrine manner. *Neuropharmacology*, 2018, 137: 156-163
- [42] Liu T, Li J, Yang Z, *et al.* Synergistic pathways in Parkinson's disease: the promise of FGF21 and ACE2. *Ageing Res Rev*, 2025, **110**: 102804
- [43] Qin Y, Wang L, Song J, *et al.* Plasma lipidome, circulating inflammatory proteins, and Parkinson's disease: a Mendelian randomization study. *Front Aging Neurosci*, 2024, **16**: 1424056
- [44] Song N, Wang X, Ha L, *et al.* Neuronal FGF13 inhibits mitochondria-derived damage signals to prevent neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(28): e2503579
- [45] Sun X, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Astrocyte FGF7/FGFR2 autocrine signaling mediates neuroinflammation and promotes MPTP-induced degeneration of dopaminergic neurons. *Acta Pharm Sin B*, 2025, **15**(9): 4730-4750
- [46] Fang X, Ma J, Mu D, *et al.* FGF21 protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models *via* repression of neuroinflammation. *Neurotox Res*, 2020, **37**(3): 616-627
- [47] Yang C, Wang W, Deng P, *et al.* Fibroblast growth factor 21 modulates microglial polarization that attenuates neurodegeneration in mice and cellular models of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 778527
- [48] Lang X Y, Hu Y, Bai J P, *et al.* *Coeloglossum viride* var. *Bracteatum* extract attenuates MPTP-induced neurotoxicity *in vivo* by restoring BDNF-TrkB and FGF2-Akt signaling axis and inhibiting RIP1-driven inflammation. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 903235
- [49] Barba-Reyes J M, Harder L, Marco Salas S, *et al.* Oligodendroglia vulnerability in the human dorsal striatum in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2025, **149**(1): 46
- [50] Guardiola-Diaz H M, DiBenedictis B T, Prendaj E, *et al.* Diverse responses of oligodendrocytes to different FGF-family members: uncoupling structure-function relationship within FGF subfamilies. *ASN Neuro*, 2024, **16**(1): 2371163
- [51] Bansal R, Pfeiffer S E. FGF-2 converts mature oligodendrocytes to a novel phenotype. *J Neurosci Res*, 1997, **50**(2): 215-228
- [52] Goddard D R, Berry M, Kirvell S L, *et al.* Fibroblast growth factor-2 inhibits myelin production by oligodendrocytes *in vivo*. *Mol Cell Neurosci*, 2001, **18**(5): 557-569
- [53] Armstrong R C, Le T Q, Frost E E, *et al.* Absence of fibroblast growth factor 2 promotes oligodendroglial repopulation of demyelinated white matter. *J Neurosci*, 2002, **22**(19): 8574-8585
- [54] Furusho M, Ishii A, Bansal R. Signaling by FGF receptor 2, not FGF receptor 1, regulates myelin thickness through activation of ERK1/2-MAPK, which promotes mTORC1 activity in an Akt-independent manner. *J Neurosci*, 2017, **37**(11): 2931-2946
- [55] Stoklund Dittlau K, Freude K. Astrocytes: the stars in neurodegeneration?. *Biomolecules*, 2024, **14**(3): 289
- [56] Brash-Arias D, García L I, Pérez-Estudillo C A, *et al.* The role of astrocytes and alpha-synuclein in Parkinson's disease: a review. *NeuroSci*, 2024, **5**(1): 71-86
- [57] Hsuan S L, Klintworth H M, Xia Z. Basic fibroblast growth factor protects against rotenone-induced dopaminergic cell death through activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2 and phosphatidylinositol-3 kinase pathways. *J Neurosci*, 2006, **26**(17): 4481-4491
- [58] Johnson-Farley N N, Patel K, Kim D, *et al.* Interaction of FGF-2 with IGF-1 and BDNF in stimulating Akt, ERK, and neuronal survival in hippocampal cultures. *Brain Res*, 2007, 1154: 40-49
- [59] Knusel B, Michel P P, Schwaber J S, *et al.* Selective and nonselective stimulation of central cholinergic and dopaminergic development *in vitro* by nerve growth factor, basic fibroblast growth factor, epidermal growth factor, insulin and the insulin-like growth factors I and II. *J Neurosci*, 1990, **10**(2): 558-570
- [60] Iovino L, Tremblay M E, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *J Pharmacol Sci*, 2020, **144**(3): 151-164
- [61] Wen X, Cao W, Ding H, *et al.* Extracellular vesicles derived from FGF2-primed astrocytes against mitochondrial and synaptic toxicities in Parkinson's disease. *Int J Nanomedicine*, 2025, **20**: 4627-4644
- [62] Kumar R, Donakonda S, Müller S A, *et al.* FGF2 affects Parkinson's disease-associated molecular networks through exosomal Rab8b/Rab31. *Front Genet*, 2020, **11**: 572058
- [63] Ardizzone A, Bova V, Casili G, *et al.* SUN11602, a bFGF mimetic, modulated neuroinflammation, apoptosis and calcium-binding proteins in an *in vivo* model of MPTP-induced nigrostriatal degeneration. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 107
- [64] Aziz N, Ruzza C, Falcicchia C, *et al.* Lack of direct effects of neurotrophic factors in an *in vitro* model of neuroinflammation. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(8): 4160
- [65] Parthasarathy G, Pattison M B, Midkiff C C. The FGF/FGFR system in the microglial neuroinflammation with *Borrelia burgdorferi*: likely intersectionality with other neurological conditions. *J Neuroinflammation*, 2023, **20**(1): 10
- [66] Leng Y, Wang Z, Tsai L K, *et al.* FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers. *Mol Psychiatry*, 2015, **20**(2): 215-223
- [67] Silva C, Fuxe K, Chadi G. Involvement of astroglial fibroblast growth factor-2 and microglia in the nigral 6-OHDA Parkinsonism and a possible role of glucocorticoid hormone on the glial mediated local trophism and wound repair. *J Neural Transm Suppl*, **2009**(73): 185-202
- [68] Zheng H, Zhao L, Xia H, *et al.* NMR-based metabolomics reveal a recovery from metabolic changes in the striatum of 6-OHDA-induced rats treated with basic fibroblast growth factor. *Mol Neurobiol*, 2016, **53**(10): 6690-6697
- [69] Bean A J, Elde R, Cao Y H, *et al.* Expression of acidic and basic fibroblast growth factors in the substantia nigra of rat, monkey, and human. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**(22): 10237-10241
- [70] Walker D G, Terai K, Matsuo A, *et al.* Immunohistochemical analyses of fibroblast growth factor receptor-1 in the human substantia nigra. Comparison between normal and Parkinson's disease cases. *Brain Res*, 1998, **794**(2): 181-187

- [71] Jin B K, Iacovitti L. Dopamine differentiation factors increase striatal dopaminergic function in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mice. *J Neurosci Res*, 1996, **43**(3): 331-334
- [72] Jin B K, Iacovitti L. Dopamine differentiation factors produce partial motor recovery in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neurobiol Dis*, 1995, **2**(1): 1-12
- [73] Date I, Notter M F, Felten S Y, *et al.* MPTP-treated young mice but not aging mice show partial recovery of the nigrostriatal dopaminergic system by stereotaxic injection of acidic fibroblast growth factor (aFGF). *Brain Res*, 1990, **526**(1): 156-160
- [74] Iacovitti L, Stull N D, Jin H. Differentiation of human dopamine neurons from an embryonic carcinomal stem cell line. *Brain Res*, 2001, **912**(1): 99-104
- [75] Chen M S, Lin H K, Chiu H, *et al.* Human FGF1 promoter is active in ependymal cells and dopaminergic neurons in the brains of F1B-GFP transgenic mice. *Dev Neurobiol*, 2015, **75**(3): 232-248
- [76] 胡雨薇. FGF1 在NgBR 缺失诱导的神经损伤中的作用及其机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2024
- Hu Y W. Effect of FGF1 on NgBR Deficiency Induced Neuronal Damage and Its Mechanism[D]. Suzhou: Soochow University, 2024
- [77] Lott K, Collier P, Ringor M, *et al.* Administration of epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) to induce neural differentiation of dental pulp stem cells (DPSC) isolates. *Biomedicines*, 2023, **11**(2): 255
- [78] González-Gil A, Rojo C, Ramírez E, *et al.* Proneurogenic actions of FSH during directed differentiation of neural stem and progenitor cells from ovarian cortical cells towards the dopaminergic pathway. *Biomedicines*, 2025, **13**(7): 1560
- [79] Timmer M, Cesnulevicius K, Winkler C, *et al.* Fibroblast growth factor (FGF) -2 and FGF receptor 3 are required for the development of the substantia nigra, and FGF-2 plays a crucial role for the rescue of dopaminergic neurons after 6-hydroxydopamine lesion. *J Neurosci*, 2007, **27**(3): 459-471
- [80] Yoshimura S, Takagi Y, Harada J, *et al.* FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(10): 5874-5879
- [81] Peng J, Xie L, Jin K, *et al.* Fibroblast growth factor 2 enhances striatal and nigral neurogenesis in the acute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2008, **153**(3): 664-670
- [82] Jaumotte J D, Wyrostek S L, Zigmond M J. Protection of cultured dopamine neurons from MPP(+) requires a combination of neurotrophic factors. *Eur J Neurosci*, 2016, **44**(1): 1691-1699
- [83] Yu Y, Lang X Y, Li X X, *et al.* 2, 3, 5, 4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- $\beta$ -d-glucoside attenuates MPP+/MPTP-induced neurotoxicity *in vitro* and *in vivo* by restoring the BDNF-TrkB and FGF2-Akt signaling axis and inhibition of apoptosis. *Food Funct*, 2019, **10**(9): 6009-6019
- [84] Nandy S B, Mohanty S, Singh M, *et al.* Fibroblast Growth Factor-2 alone as an efficient inducer for differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into dopaminergic neurons. *J Biomed Sci*, 2014, **21**(1): 83
- [85] Singh M, Kakkar A, Sharma R, *et al.* Synergistic effect of BDNF and FGF2 in efficient generation of functional dopaminergic neurons from human mesenchymal stem cells. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 10378
- [86] Shahid R, Begum S. A new insight in cellular and molecular signaling regulation for neural differentiation program. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(11): 15205-15226
- [87] Yangzom T, Chen A, Liang K X. Generation of 3D midbrain organoids from human-induced pluripotent stem cells. *J Vis Exp*, **2025**(216): e67228
- [88] Preetam S, Jonnalagadda S, Kumar L, *et al.* Therapeutic potential of lipid nanosystems for the treatment of Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*, 2023, **89**: 101965
- [89] Wang J, Chen P, Hu B, *et al.* Distinct effects of SDC3 and FGFR1 on selective neurodegeneration in AD and PD. *FASEB J*, 2023, **37**(2): e22773
- [90] Villadiego J, García-Swinburn R, García-González D, *et al.* Extracellular matrix protein anosmin-1 overexpression alters dopaminergic phenotype in the CNS and the PNS with no pathogenic consequences in a MPTP model of Parkinson's disease. *Brain Struct Funct*, 2023, **228**(3/4): 907-920
- [91] Itoh N, Ohta H. Roles of FGF20 in dopaminergic neurons and Parkinson's disease. *Front Mol Neurosci*, 2013, **6**: 15
- [92] Sanchez-Pernaute R, Lee H, Patterson M, *et al.* Parthenogenetic dopamine neurons from primate embryonic stem cells restore function in experimental Parkinson's disease. *Brain*, 2008, **131**(Pt 8): 2127-2139
- [93] van Greenen J D, Hockman D. FGF20. *Differentiation*, 2024, **139**: 100737
- [94] Sleeman I J, Boshoff E L, Duty S. Fibroblast growth factor-20 protects against dopamine neuron loss *in vitro* and provides functional protection in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 2012, **63**(7): 1268-1277
- [95] 程伟宁, 黄荣, 张锐, 等. 帕金森病患者血清 miR-497-5p, FGF2 和 BDNF 表达水平与认知功能障碍的相关性. *现代检验医学杂志*, 2025, **40**(4): 121-126
- Cheng W N, Huang R, Zhang R, *et al.* *J Mod Lab Med*, 2025, **40**(4): 121-126
- [96] 牛荣荣, 宋世雄, 宋蕾. 帕金森病患者血清 FGF22 和 CXCL16 水平检测对认知障碍的诊断价值. *现代检验医学杂志*, 2024, **39**(3): 152-156, 193
- Niu R R, Song S X, Song L. *J Mod Lab Med*, 2024, **39**(3): 152-156, 193
- [97] Holm Nygaard A, Schörling A L, Abay-Nørgaard Z, *et al.* Patterning effects of FGF17 and cAMP on generation of dopaminergic progenitors for cell replacement therapy in Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2025, **43**(3): sxaf004
- [98] Li Y Y, Bao X L, Wang Y, *et al.* Effect of electroacupuncture on regulation of the basic fibroblast growth factor/glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway in Parkinson's disease mice. *Acupunct Res*, 2025, **50**(2): 167-173
- [99] Wang X, Dong B, Gan Q, *et al.* Unraveling the vicious cycle: oxidative stress and neurotoxicity in neurodegenerative diseases.

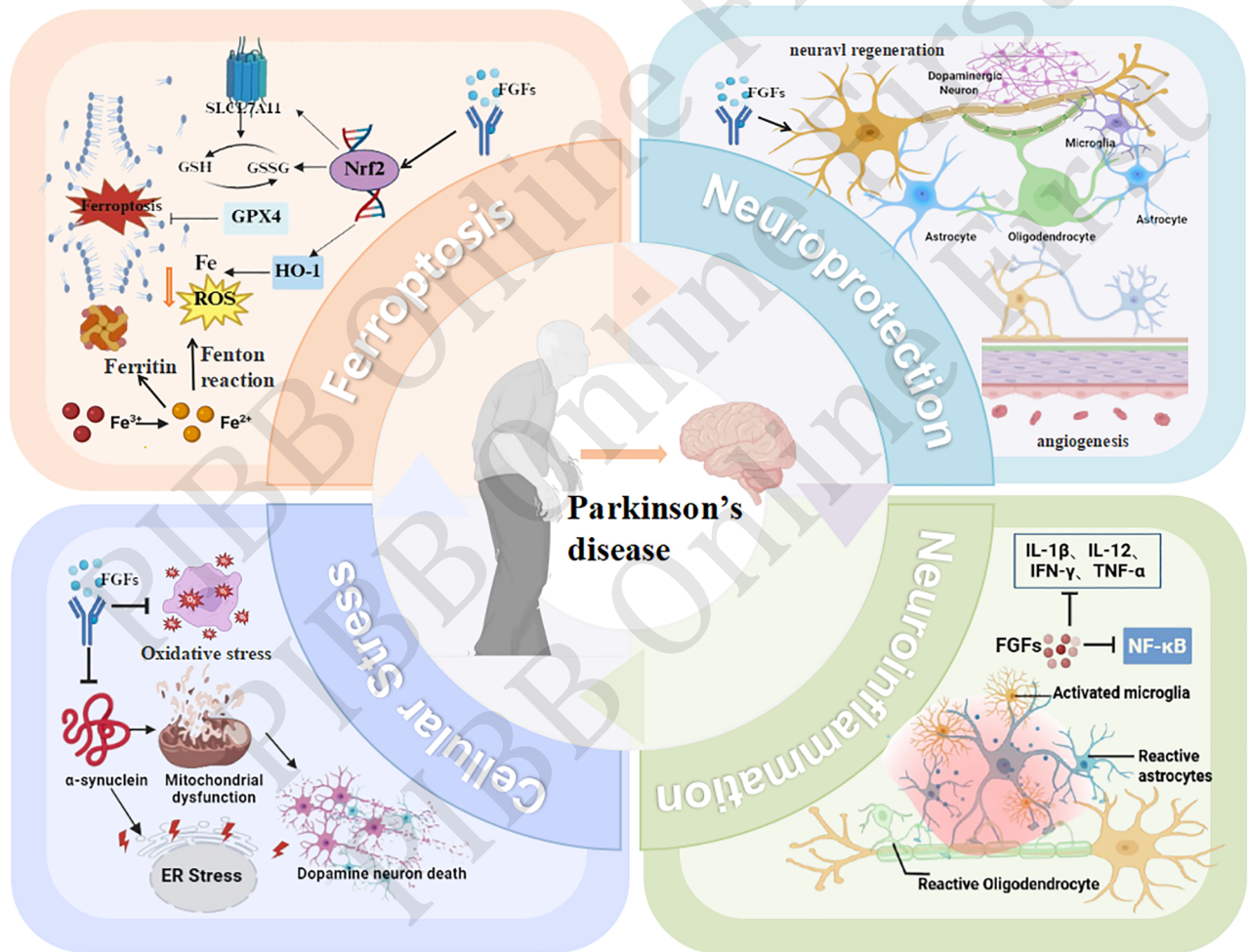
- FASEB Bioadv, 2025, 7(8): e70041
- [100] Dafsari H S, Schuler J, Schober E, *et al.* The space-time continuum in neurological disorders of the autophagosome-lysosome fusion machinery. *Autophagy Rep*, 2025, 4(1): 2560903
- [101] Cagalinec M, Mohd A, Borecka S, *et al.* Improving mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes integrity as converging therapeutic strategy for rare neurodegenerative diseases and cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(5): 119954
- [102] Morella M L, Al Khayrat B, Moors T E, *et al.* C-terminus-dependent detection of lysosomal alpha-synuclein in nigral Parkinson's disease human brain neurons. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1): 116
- [103] Moors T E, Morella M L, Bertran-Cobo C, *et al.* Altered TFEB subcellular localization in nigral neurons of subjects with incidental, sporadic and GBA-related Lewy body diseases. *Acta Neuropathol*, 2024, 147(1): 67
- [104] Fan H, Li Y, Huang J, *et al.* DJ-1 in Parkinson's disease: its important role at endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites. *Behav Brain Res*, 2025, 495: 115775
- [105] Yang Y, Zhang Z.  $\alpha$ -Synuclein pathology from the body to the brain: so many seeds so close to the central soil. *Neural Regen Res*, 2024, 19(7): 1463-1472
- [106] Davis C K, Bathula S, Jeong S, *et al.* An antioxidant and anti-ER stress combination therapy elevates phosphorylation of  $\alpha$ -Syn at serine 129 and alleviates post-TBI PD-like pathology in a sex-specific manner in mice. *Exp Neurol*, 2024, 377: 114795
- [107] Wei X, He S, Wang Z, *et al.* Fibroblast growth factor 1 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity: an *in vitro* and *in vivo* investigation in experimental models of Parkinson's disease. *Am J Transl Res*, 2014, 6(6): 664-677
- [108] Cai P, Ye J, Zhu J, *et al.* Inhibition of endoplasmic reticulum stress is involved in the neuroprotective effect of bFGF in the 6-OHDA-induced Parkinson's disease model. *Aging Dis*, 2016, 7(4): 336-449
- [109] Sanchez A, Tripathy D, Yin X, *et al.* Pigment epithelium-derived factor (PEDF) protects cortical neurons *in vitro* from oxidant injury by activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 and induction of Bcl-2. *Neurosci Res*, 2012, 72(1): 1-8
- [110] Chen N, Ma J, Zhao Y, *et al.* Expression of functional recombinant human fibroblast growth factor 8b and its protective effects on MPP<sup>+</sup>-lesioned PC12 cells. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(2): 625-635
- [111] Kakoty V, K c S, Tang R D, *et al.* Fibroblast growth factor 21 and autophagy: a complex interplay in Parkinson disease. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 127: 110145
- [112] De Sousa-Coelho A L, Marrero P F, Haro D. Activating transcription factor 4-dependent induction of FGF21 during amino acid deprivation. *Biochem J*, 2012, 443(1): 165-171
- [113] Shen Y, Zhu Z, Wang Y, *et al.* Fibroblast growth factor-21 alleviates proteasome injury *via* activation of autophagy flux in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 2024, 242(1): 25-32
- [114] Petsouki E, Cabrera S N S, Heiss E H. AMPK and NRF2: interactive players in the same team for cellular homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 75-93
- [115] Riaz Z, Richardson G S, Jin H, *et al.* Nuclear pore and nucleocytoplasmic transport impairment in oxidative stress-induced neurodegeneration: relevance to molecular mechanisms in pathogenesis of Parkinson's and other related neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 87
- [116] Mentxakatorre N A, Tijero B, Acera M Á, *et al.* Implication of nutrition in severity of symptoms and treatments in quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Front Nutr*, 2024, 11: 1434290
- [117] Chu C, Li T, Yu L, *et al.* A low-protein, high-carbohydrate diet exerts a neuroprotective effect on mice with 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease by regulating the microbiota-metabolite-brain axis and fibroblast growth factor 21. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(23): 8877-8893
- [118] Mäkelä J, Tselykh T V, Maiorana F, *et al.* Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1 $\alpha$  in human dopaminergic neurons *via* Sirtuin-1. *Springerplus*, 2014, 3: 2
- [119] Suomalainen A, Elo J M, Pietiläinen K H, *et al.* FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 806-818
- [120] Chen S, Chen S T, Sun Y, *et al.* Fibroblast growth factor 21 ameliorates neurodegeneration in rat and cellular models of Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 2019, 22: 101133
- [121] Davis R L, Wong S L, Carling P J, *et al.* Serum FGF-21, GDF-15, and blood mtDNA copy number are not biomarkers of Parkinson disease. *Neurol Clin Pract*, 2020, 10(1): 40-46
- [122] Huang J Y, Chuang J I. Fibroblast growth factor 9 upregulates heme oxygenase-1 and gamma-glutamylcysteine synthetase expression to protect neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(6): 1099-1108
- [123] Wang A Q, Kong L N, Meng M Z, *et al.* Mechanisms by which fibroblast growth factor 20 improves motor performance in a mouse model of Parkinson's disease. *Neural Regen Res*, 2019, 14(8): 1438-1444
- [124] Xu J, Dai P, Zhang C, *et al.* Injectable hierarchical bioactive hydrogels with fibroblast growth factor 21/edaravone/cafeic acid asynchronous delivery for treating Parkinson's disease. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(4): e2412020
- [125] Lin Y Y, Chuang D M, Chi C Y, *et al.* Intranasal administration of mesenchymal stem cells overexpressing FGF21 demonstrates therapeutic potential in experimental Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(2): e00501
- [126] Chen G, Chen L, Li X, *et al.* FGF-based drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(5): 335-357

## Fibroblast Growth Factors in Parkinson's Disease: Multi-target Neuroprotective Mechanisms Involving Neuroinflammation, Cellular Stress, and Ferroptosis\*

WANG Hui, ZHOU Zi-Gui, HAN Teng-Teng, YANG Chang-Zhi, TIAN Xue-Wen\*\*

(College of Graduate Education, Shandong Sport University, Jinan 250102, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the pathological accumulation of  $\alpha$ -synuclein. Although extensive progress has been made in elucidating its pathogenesis, current therapeutic approaches remain largely symptomatic, and effective disease-modifying treatments are still unavailable. Increasing evidence indicates that PD is driven by the interaction of multiple pathological processes, including neuroinflammation, iron homeostasis dysregulation and ferroptosis, endoplasmic reticulum (ER) stress, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and impaired protein homeostasis, which together contribute to

neuronal vulnerability and degeneration. Fibroblast growth factors (FGFs) comprise a family of 22 ligands that play important roles in neural development, stress responses, metabolic regulation, and the maintenance of nervous system homeostasis. Recent studies have shown that several FGF family members, such as FGF1, FGF2, FGF9, and FGF21, exert neuroprotective effects in cellular and animal models of PD. These effects include the regulation of inflammatory responses, oxidative stress, iron homeostasis, cellular stress adaptation, and neuronal survival. Compared with therapeutic strategies targeting a single pathogenic pathway, FGFs appear to influence multiple disease-related processes, suggesting their potential relevance to the complex pathophysiology of PD. Experimental evidence indicates that altered FGF signaling may contribute to dopaminergic neuron dysfunction through the coordinated regulation of several interconnected mechanisms. FGFs have been reported to modulate neuroinflammation by affecting the activation of microglia and astrocytes, thereby influencing the inflammatory environment in the central nervous system. In addition, FGFs are involved in the regulation of iron homeostasis and ferroptosis, partly through antioxidant signaling pathways associated with NRF2, SLC7A11, and GPX4. Moreover, FGFs can alleviate ER stress and mitochondrial dysfunction by activating intracellular signaling pathways such as PI3K/AKT, AMPK-PGC-1 $\alpha$ , as well as SIRT1-dependent programs, which support cellular energy metabolism and redox balance. Recent advances in single-cell and spatial transcriptomic studies further suggest that FGF signaling is not limited to neuron-intrinsic mechanisms but also involves interactions among different glial cell types. Altered FGF ligand-receptor communication between astrocytes and oligodendrocytes has been observed in PD models and is associated with increased susceptibility of dopaminergic neurons to oxidative stress and ferroptosis. These findings indicate that the biological effects of FGFs are influenced by cell type and disease stage and may vary under different pathological conditions. In this review, we summarize recent progress in understanding the roles of FGF family members in PD, with a focus on their involvement in iron homeostasis dysregulation and ferroptosis, neuroinflammation, cellular stress responses, and neuronal protection and regeneration. By integrating current evidence, this review aims to provide a clearer understanding of how FGFs participate in PD pathogenesis and to offer a theoretical basis for future studies exploring their potential value in disease-modifying therapeutic strategies.

**Key words** fibroblast growth factors (FGFs), Parkinson's disease (PD), ferroptosis, neuroinflammation, neurodegenerative diseases

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0571

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250571

---

\* This work was supported by grants from the Taishan Scholars Project (Tstp20250540), the Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0531803), and the Technology Innovation Center for High-Quality Development of Sports and Health Industry (JNSX2024051).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-531-89653888, E-mail: xuewentian1978@163.com

Received: December 28, 2025 Accepted: February 11, 2026