



温州医科大学



细胞生长因子类药物理论创新 与临床转化研究

李校堃

大分子药物与规模化制备全国重点实验室

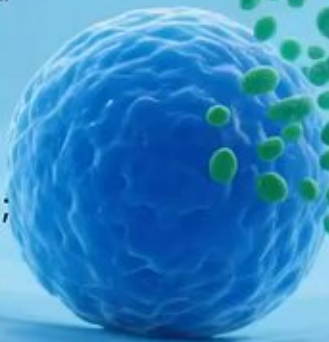
细胞生长因子药物和蛋白制剂国家工程研究中心



细胞与因子

关系是生命活动的核心逻辑之一：

- 细胞作为“生产者”创造因子网络；
- 因子作为“信号分子”调控细胞行为；
- 二者通过动态互动维持机体稳态。



细胞因子

作为体内分布最广泛内源调控蛋白
细胞因子是机体稳态“分子平衡器”



与再生、代谢和肿瘤等紧密相关
细胞因子亦是巨大天然“药库”

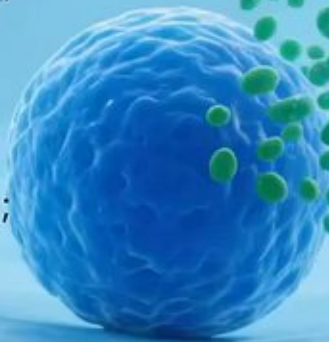


细胞因子及其抗体药物是国际医药巨头竞相角逐的前沿领域

细胞与因子

关系是生命活动的核心逻辑之一：

- 细胞作为“生产者”创造因子网络；
- 因子作为“信号分子”调控细胞行为；
- 二者通过动态互动维持机体稳态。



细胞因子

作为体内分布最广泛内源调控蛋白
细胞因子是机体稳态“分子平衡器”



与再生、代谢和肿瘤等紧密相关
细胞因子亦是巨大天然“药库”



细胞因子及其抗体药物是国际医药巨头竞相角逐的前沿领域

细胞因子风暴



- 截止2025年3月，全球范围内新冠造成的死亡人数**超过709万**
- 由于新冠，全球人均预期寿命下降**1.8岁降至71.4岁**

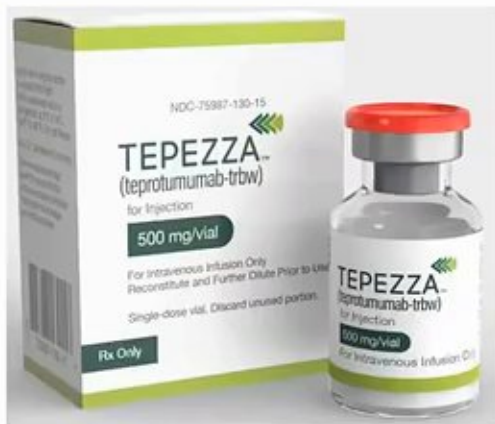
数据源自:世界卫生组织(WHO)发布的《2024世界卫生统计报告》
(World Health statistics 2024)。

为什么细胞因子会
变成“杀手”？



甲状腺眼病 (TED) 药物：替妥尤单抗

IGF通路与甲状腺相关性眼病药物



2024年其单支价格在国内约为 1.5万至2万元
完整疗程 (8-9支) 总费用约12万至18万元

2024年的全球销售额为20亿美元，随着全球诊断率提升和适应症扩展，有望在2025年进一步增长。

Teprotumumab (IGF-1R抑制剂) 临床疗效显著

A Clinical Photographs of a Patient in the Placebo Group

Baseline



24 Wk after Initial Dose



B Clinical Photographs of a Patient in the Teprotumumab Group

Baseline



24 Wk after Initial Dose



Douglas RS, et al., *N Engl J Med*, 2020.

强直性脊柱炎 (AS) 治疗药物：细胞因子TNF- α 抗体



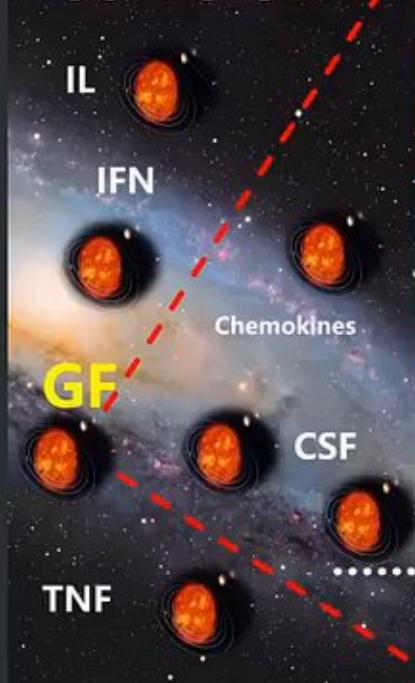
强直性脊柱炎 (Ankylosing Spondylitis, AS) 是一种以中轴关节 (如脊柱、骶髂关节) 慢性炎症为主要特征的自身免疫性疾病, 而肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 是参与其炎症发生、发展的核心细胞因子。

治疗：阻断 TNF- α 的“炎症信号”

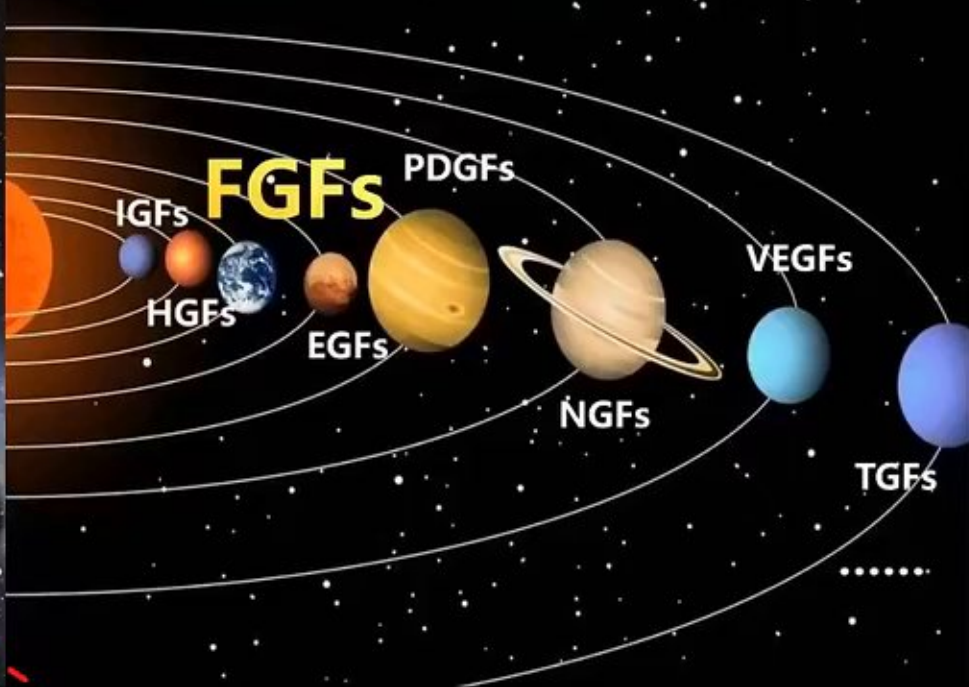
- **中和游离 TNF- α ：**依那西普、阿达木单抗 (信达生物等) 可直接与血液中或组织中的游离 TNF- α 结合, 使其无法与靶细胞 (如滑膜细胞、免疫细胞) 表面的 TNF- α 受体结合, 从而阻断炎症信号的传递;
- **抑制 TNF- α 受体激活：**英夫利西单抗 (泰州迈博太科) 可结合靶细胞表面的 TNF- α 受体, 阻止 TNF- α 与其结合, 同样达到抑制炎症的效果。



细胞因子



细胞生长因子 Growth Factors



细胞因子在分子医学中的应用

疾病诊断

许多疾病会导致体内细胞因子水平的异常变化，通过检测血液、组织液等样本中细胞因子的含量，可辅助疾病的诊断和病情评估。



疾病治疗

细胞因子可直接用于疾病治疗。例如，干扰素可用于治疗某些病毒感染性疾病和肿瘤；或通过调节细胞因子的表达或活性来治疗疾病也是研究热点。

药物研发

细胞因子及其受体是药物研发的重要靶点。基于对细胞因子作用机制的研究，开发出特异性的小分子抑制剂、单克隆抗体等药物，能够精准地干预细胞因子介导的信号通路，从而达到治疗疾病的目的。

重组人IL-2、IL-11、IL-6单抗、干扰素 α 、干扰素 γ 、TNF- α 单抗、重组人TRAIL蛋白、G-CSF、EPO、EGF、PDGF、hGH、FGF.....

细胞因子检测辅助疾病的早期诊断、分型、预后评估及治疗监测

感染性疾病的诊断与鉴别

01

细菌与病毒感染的鉴别

- 细菌感染：血清中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子显著升高，且峰值与感染严重程度正相关。
- 病毒感染：IFN- γ 、IL-12 等 Th1 型细胞因子升高更显著，如病毒性肝炎、流感病毒感染时，IFN- γ 水平可反映机体抗病毒免疫应答强度。

感染严重程度评估

- 细胞因子风暴：重症感染（如 COVID-19 重症）时，IL-6、IL-10 等细胞因子过度释放，检测其水平可预警病情恶化风险。

自身免疫性疾病的诊断与监测

02

疾病诊断与分型

- 类风湿关节炎（RA）：血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 升高，滑膜液中 IL-17 水平与关节炎症密切相关。
- 系统性红斑狼疮（SLE）：IL-10 水平升高与 B 细胞过度活化相关，可作为疾病活动度指标之一；IFN- α 通路活化标志物（如 ISG15）可辅助诊断。
- 银屑病：Th17 型细胞因子 IL-17A、IL-23 显著升高。

病情监测与疗效评估

- 动态检测细胞因子水平（如 RA 患者的 IL-6）可反映治疗后炎症控制情况。

肿瘤诊断与免疫治疗监测

03

肿瘤微环境评估

- 促肿瘤细胞因子：IL-8、VEGF 等与肿瘤血管生成、转移相关，其高表达常见于乳腺癌、结直肠癌等，可作为预后不良标志物。
- 免疫检查点相关因子：PD-L1、TGF- β 等水平升高提示肿瘤免疫逃逸，辅助免疫治疗（如 PD-1 抑制剂）的疗效预测。

免疫治疗毒性监测

- 细胞因子释放综合征（CRS）：CAR-T 治疗中，IL-6、IL-2 等细胞因子骤升可引发高热、低血压等毒性，实时监测可指导托珠单抗等药物干预。

细胞因子检测辅助疾病的早期诊断、分型、预后评估及治疗监测

过敏与变态反应性疾病

04

哮喘:

- Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 升高提示过敏性哮喘表型,其水平与气道嗜酸性粒细胞浸润程度正相关,可指导抗 IL-5 疗法(如美泊利单抗)的应用。

特应性皮炎 (AD):

- 血清 IL-13、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 水平升高,反映皮肤炎症活性,辅助诊断及生物制剂治疗监测。

器官移植排异反应监测

05

急性排斥反应:

- Th1 型细胞因子 (IFN- γ 、IL-2) 及 Th17 型细胞因子 (IL-17) 在移植后升高,提示细胞免疫介导的排斥,可通过监测外周血或组织活检中的细胞因子表达早期预警。

慢性移植体抗宿主病 (cGVHD):

- TGF- β 、IL-10 等抗炎因子异常表达与纤维化进程相关,辅助鉴别诊断及治疗决策。

预后评估与疗效监测

06

感染性疾病:

- 治疗后 IL-6、PCT (降钙素原) 等快速下降提示预后良好;持续高表达可能预示脓毒症休克或多器官功能衰竭风险。

自身免疫病:

- 如系统性硬化症中,IL-6、IL-8 水平与皮肤纤维化程度及肺间质病变进展相关,动态监测可评估治疗反应。

肿瘤患者:

- 治疗前高水平 IL-6、IL-10 与恶病质、化疗耐药相关,治疗后若下降则提示疗效较好。

细胞因子抗体在治疗和诊断上的应用



炎症性疾病 与自身免疫病

类风湿关节炎 (RA)、
强直性脊柱炎 (AS) :
抗TNF- α 抗体 (如阿达木单抗)。

银屑病: 抗IL-17/IL-23
抗体 (如司库奇尤单抗、
乌司奴单抗)。

炎症性肠病 (IBD) :
抗IL-12/IL-23抗体和抗
整合素抗体 (如维多珠
单抗) 用于克罗恩病和
溃疡性结肠炎。



细胞因子 风暴的调控

重症感染 (如COVID-
19) : 抗IL-6受体抗体
(如托珠单抗) 可抑制
过度免疫反应, 降低重
症患者死亡率。

CAR-T治疗相关毒性:
抗IL-1、IL-6抗体用于
缓解细胞因子释放综合
征 (CRS)。



肿瘤免疫治疗

调节肿瘤微环境: 靶向
TGF- β 、IL-6或IL-10的
抗体可逆转免疫抑制性
微环境, 增强抗肿瘤免
疫。

联合治疗: 与PD-
1/PD-L1抑制剂联用,
提高疗效 (如抗CTLA-
4抗体伊匹木单抗与
PD-1抑制剂的组合)。



罕见病与 纤维化疾病

特发性肺纤维化
(IPF) : 靶向TGF- β
的抗体可能抑制纤维化
进程。

Castleman病: 抗IL-6
抗体 (如司妥昔单抗)
是核心治疗方案。



诊断与疾病监测

液体活检: 通过ELISA、
流式细胞术或多重免疫
分析检测血清/组织中
的细胞因子水平 (如
IL-6、TNF- α) , 用于
感染、癌症或自身免疫
病的早期诊断。

细胞因子谱分析: 高通
量检测技术结合抗体阵
列, 可揭示疾病特异性
免疫特征 (如脓毒症、
COVID-19重症预测)。

FGF抗体在治疗和诊断上的应用



肿瘤靶向治疗

- 抗体通过中和游离 FGF 或阻断 FGFR 信号抑制肿瘤增殖 (如 Bemarituzumab 用于胃癌/胆管癌临床试验), 联合化疗或免疫治疗可增强疗效。



纤维化与代谢疾病

- 靶向 FGF7/FGF10 的抗体探索肺/肝纤维化治疗; FGF21 模拟抗体或拮抗 FGF 抵抗的抗体, 用于糖尿病、肥胖及脂肪肝干预。



自身免疫性疾病

- 针对参与炎症的 FGF (如 FGF2) 的抗体处于早期研究, 探索类风湿关节炎等治疗。



疾病标志物检测

- FGF/FGFR 异常表达与肿瘤 (如胆管癌、肝癌)、代谢性疾病 (糖尿病、脂肪肝) 及心血管疾病相关, 抗体可辅助疾病早期诊断分型及进展监测 (如 FGFR2 抗体用于胆管癌靶向治疗筛选)



未来方向

- 双特异性抗体:** 联合靶向 FGF 与其他肿瘤抗原 (如 HER2), 提升精准性。
- 抗体-药物偶联物 (ADC):** 实现肿瘤局部药物精准递送,
- 个性化医疗:** 基于 FGF/FGFR 基因型筛选受益人群。

细胞因子靶向药物



重组细胞因子药物

通过外源性补充细胞因子，调节免疫或促进组织修复。

代表药物与应用：

干扰素 (IFN)：IFN- α 用于抗病毒（如乙肝、丙肝）和抗肿瘤，IFN- β 用于多发性硬化。

白细胞介素 (IL)：

IL-2：刺激 T 细胞增殖，用于胃癌和黑色素瘤免疫治疗（如阿地白介素）。

IL-11：促进血小板生成，用于化疗后血小板减少（如重组人 IL-11）。

粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)：如非格司亭，促进中性粒细胞增殖，用于癌症化疗后骨髓抑制。



细胞因子靶向抗体

• 单克隆抗体 (mAb)

代表药物与靶点：

阿达木单抗 (Adalimumab)：靶向 TNF- α ，用于治疗类风湿关节炎、克罗恩病等自身免疫病。

贝伐珠单抗 (Bevacizumab)：靶向 VEGF，抑制肿瘤血管生成，用于多种实体瘤治疗。

• 抗体偶联药物 (ADC)

将细胞因子抗体与细胞毒性药物偶联，精准杀伤异常细胞。

案例：靶向 IL-13 的 ADC 药物（如 Mirati Therapeutics 的 MRTX1465），用于治疗特发性肺纤维化。



细胞因子受体抑制剂

• 小分子抑制剂

代表药物：

芦可替尼 (Ruxolitinib)：JAK1/2 抑制剂，抑制 IL-6 等细胞因子信号，用于骨髓纤维化和真性红细胞增多症。

优势：口服便捷，可穿透血脑屏障（如针对中枢炎症的小分子 IL-1 β 抑制剂）。

• 多肽抑制剂

设计与细胞因子结构类似的多肽，竞争性结合受体。

案例：IL-1 β 拮抗剂阿那白滞素 (Anakinra)，用于治疗自身炎症性疾病。



细胞因子基因治疗

• 基因替代与过表达

腺病毒载体递送 IFN- β 基因，用于多发性硬化的临床前研究（减少炎症因子释放）。

慢病毒载体介导 IL-12 基因在肿瘤局部表达，增强抗肿瘤免疫（如 NantKwest 的 NK-92 细胞疗法）。

• 基因敲除与沉默

临床进展：Editas Medicine 开发的 CRISPR 疗法，靶向敲除 IL-1 β 相关基因，用于治疗罕见自身炎症性疾病。

• 细胞因子受体基因修饰

CAR-T 细胞联合疗法：敲除 T 细胞表面 IL-6 受体，降低 CAR-T 治疗中的细胞因子风暴风险。

全球细胞因子药物市场份额



整体规模与增长

根据 QYR (QYResearch) 的统计及预测, 2024 年全球细胞因子市场销售额达到了 **2815.3 亿美元**, 预计 2031 年将达到 **8035.8 亿美元**, 年复合增长率 (CAGR) 为 **16.4%** (2025 - 2031)。



地区份额

目前北美是全球最大的细胞因子市场, 占有超过40%的市场份额。中国和欧洲市场二者共占有接近40%的份额。



企业份额

全球细胞因子主要厂商有 AbbVie、Johnson & Johnson、GlaxoSmithKline 和 Novartis 等, 全球前四大厂商共占有超过50%的市场份额。

细胞因子抗体市场未来发展趋势



技术创新方面

- **检测技术更加精准灵敏：**如新型的免疫检测技术、分子生物学技术等，提高检测的准确性和灵敏度，能够检测到更低浓度的细胞生长因子，有助于疾病的早期诊断。
- **多因子联合检测普及：**疾病的发生发展往往涉及多种细胞生长因子的相互作用，未来多因子联合检测技术会不断完善和普及，如液相芯片技术、蛋白质组学技术等。



临床应用方面

- **应用范围不断拓展：**除了在肿瘤、心血管疾病、自身免疫性疾病等领域的应用，还会在神经退行性疾病、代谢性疾病等更多疾病的诊断、治疗监测和预后评估中发挥作用。
- **助力个性化医疗发展：**通过检测患者个体的细胞生长因子水平，深入了解患者的疾病状态和病理生理机制，为制定个性化的治疗方案提供依据。

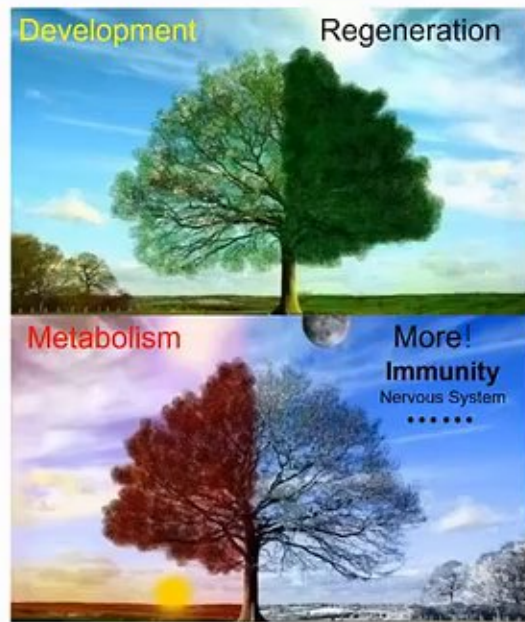
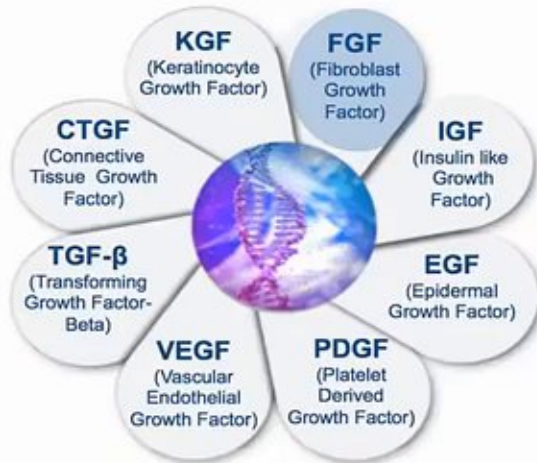


市场规模方面

- 据Frost & Sullivan数据显示，全球细胞因子抗体药物市场预计到2030年将进一步攀升至**1196亿美元**，2026年至2030年**复合增长率达到5.8%**。中国市场增长更为迅猛，预计到2030年，细胞因子抗体药物市场规模有望跃升至**人民币741亿元**，2026年至2030年**复合增长率将达到31.4%**。细胞因子抗体诊断产品有望随着整体市场的增长而扩大市场份额。

细胞生长因子——内源性调控因子重要代表

人体内含有**100多种**细胞生长因子
是再生、代谢等生命活动的“执行者”



细胞生长因子与各科室疾病关系

内科（感染）

EGF/TGF- β : 在肺部感染（如肺炎）中，促进肺泡上皮细胞修复，减少炎症后的肺纤维化。

VEGF: 在感染愈合期，VEGF 促进血管新生以恢复组织血供。

IGF-1: 重症感染时，IGF-1 水平下降可导致肌肉分解代谢增强，补充 IGF-1 可能改善预后。

儿科（发育罕见病）

FGFR 突变相关疾病:

软骨发育不全 (FGFR3 突变): 短肢型侏儒。

Crouzon 综合征 (FGFR2 突变): 颅缝早闭，面部畸形。

IGF、TGF- β 信号异常:

银罗素综合征: 出生后发育迟缓。

马凡综合征 (TGF- β 信号失调): 结缔组织发育异常，累及心血管、骨骼。



内科（内分泌代谢）

IGF-1:

生长激素缺乏症、糖尿病、代谢综合征。

FGF 家族:

FGF-21: 调节糖脂代谢，改善胰岛素敏感性，是治疗肥胖和糖尿病的潜在靶点。

FGF-19: 参与胆汁酸代谢，其异常与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 相关。

生殖科（男科 / 妇科）

女性生殖: EGF/VEGF:

子宫内膜增殖与修复: EGF 促进内膜上皮细胞增殖，VEGF 调节内膜血管生成。

子宫内膜异位症: 异位病灶中 VEGF 高表达，促进血管生成维持病灶存活。

卵巢早衰: IGF-1 参与卵泡发育，其缺乏可能导致卵泡闭锁。

男性生殖: IGF-1/PDGF: 参与精子发生及附睾上皮细胞功能维持，异常可导致少精症或弱精症。

FGF: 在前列腺增生中，FGF 过度表达促进平滑肌细胞增殖。

细胞生长因子与各科室疾病关系

外科（创伤修复与组织再生）

EGF/FGF: 外用可促进烧伤、术后切口的上皮化愈合。

PDGF: 刺激成纤维细胞合成胶原，加速慢性伤口修复。

VEGF: 在皮瓣移植中，促进新生血管形成以维持移植存活。

TGF- β : 调节炎症反应阶段，但其过度表达可能导致瘢痕疙瘩形成。

眼科（视网膜与角膜疾病）

VEGF: 年龄相关性黄斑变性（AMD）：异常 VEGF 分泌导致视网膜新生血管渗漏；糖尿病视网膜病变：高糖诱导 VEGF 升高，引发视网膜新生血管和水肿。

EGF: 促进角膜上皮修复，用于治疗角膜溃疡、化学伤（如重组人 EGF 滴眼液）。

FGF: FGF-1/2 参与角膜内皮细胞再生，其缺乏可导致角膜失代偿。

TGF- β : 青光眼滤过术后，TGF- β 过度表达可导致滤过道瘢痕化，需联合抗代谢药物抑制。晶状体上皮细胞中 TGF- β 异常与后发性白内障形成相关。



骨科（骨与软骨疾病）

FGF: FGF-2 促进成骨细胞增殖，FGF-18 参与软骨发育（如骨骺生长板调控）。软骨发育不良（如干骺端发育异常）与 FGF 受体突变相关。

IGF-1: 刺激骨基质合成，缺乏致儿童骨质疏松。

TGF- β : 调节破骨细胞与成骨细胞平衡，其异常与类风湿关节炎的骨侵蚀相关。

皮肤科（皮肤疾病与修复）

EGF: 外用 EGF 凝胶治疗痤疮后瘢痕、皮肤溃疡。银屑病中，EGFR 过度激活促进角质形成细胞异常增殖。

FGF: FGF-7 特异性作用于上皮细胞，促进毛囊再生。FGF 信号通路异常导致皮肤脆性增加。

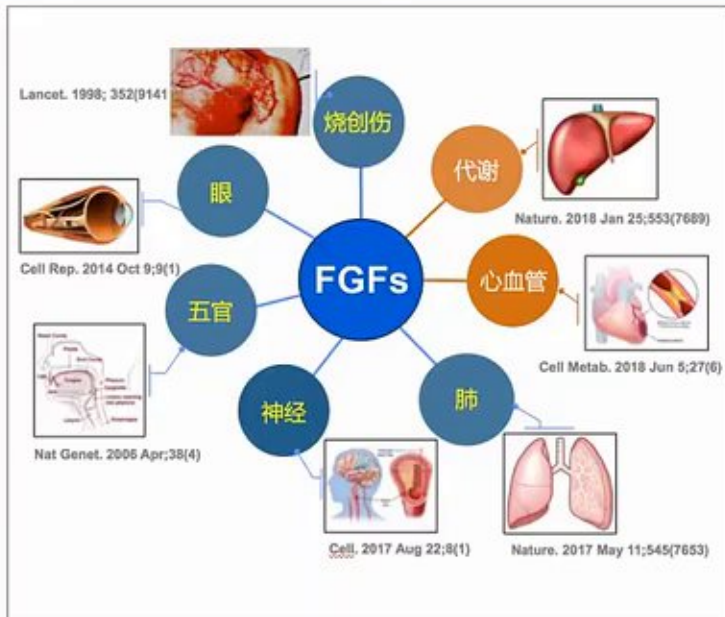
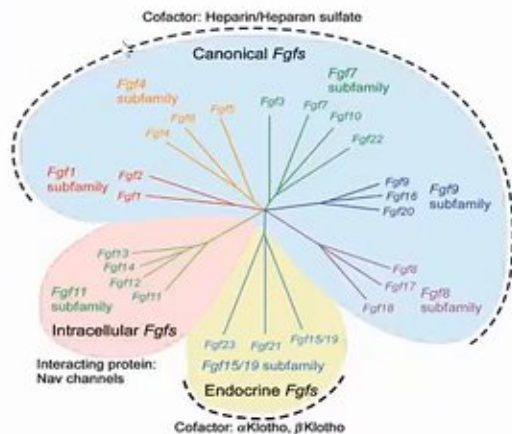
VEGF: 血管瘤中 VEGF 过度表达，导致异常血管增生（可用 VEGF 抑制剂治疗）。银屑病皮损中 VEGF 参与血管扩张与炎症反应。

PDGF: 参与瘢痕疙瘩中成纤维细胞的过度活化。

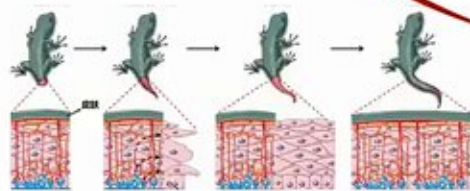
成纤维细胞生长因子FGFs——细胞生长因子最大的亚家族

FGFs (Fibroblast growth factors)

FGF1-23



FGFs的科学启发

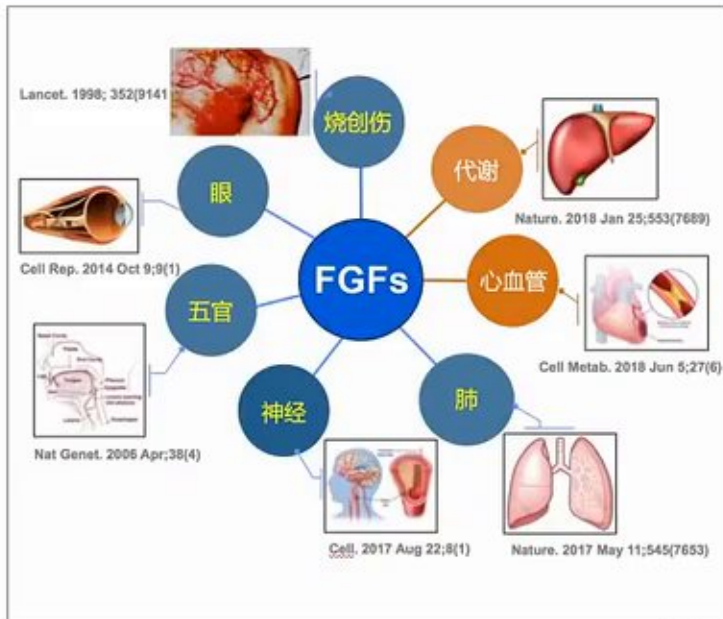
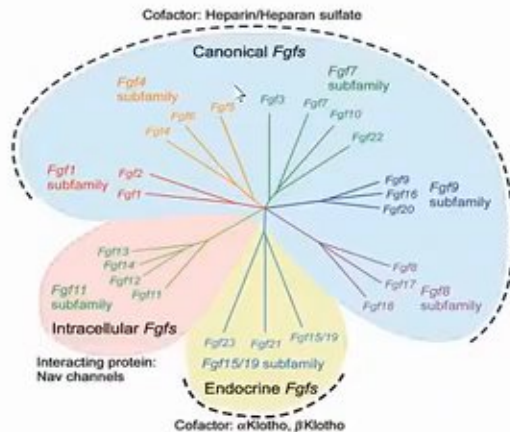


C R Acad Sci III. 1995;318(5):573-8

成纤维细胞生长因子FGFs——细胞生长因子最大的亚家族

FGFs (Fibroblast growth factors)

FGF1-23



FGFs的生物学特性——保守性

数亿年进化，结构和功能高度稳定



线虫



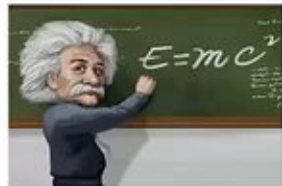
果蝇



斑马鱼



小鼠

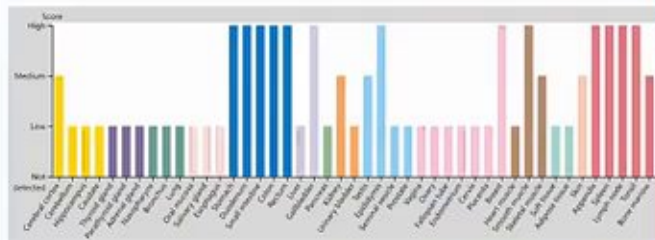


人

FGFs的生物学特性——广泛性

FGFs及其受体存在人体多种组织、器官中

具有生物多效性



Nature. 2020, 582:405-409

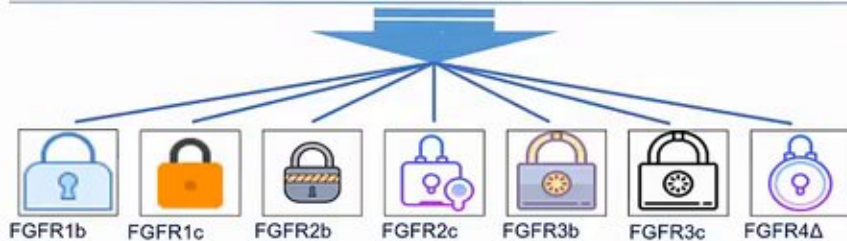


FGFs的生物学特性——精确性

FGF ligands
(FGF1-23)



FGF receptor
(7 isoforms)



壁虎为什么能断尾求生?

传统方法：动物源提取

1g



10000头牛



FGF团队：30年技术攻关

1g



15L发酵液



组织再生
关键因子
FGF



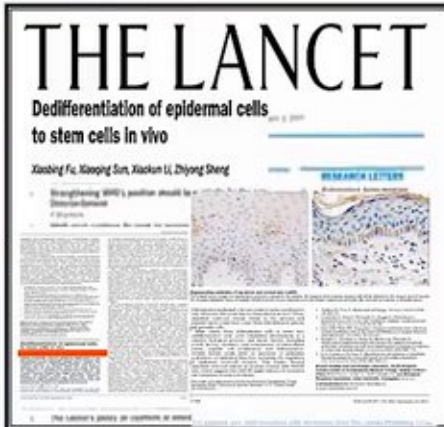
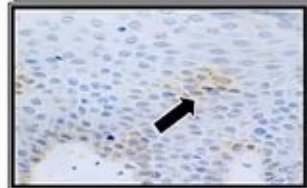
细胞生长因子FGF

国家技术发明二等奖 (2009)

FGF在慢性创面治疗中展现出突出优势

FGFs促组织再生理论突破

2001年，联合付小兵院士在 *Lancet* 首先报告了表皮细胞可“去分化”转变为表皮干细胞



1998年，首个多中心随机双盲临床试验证明：
FGF能显著促进烧伤创面愈合

类别	有效率	
深II度烧伤	94.7%	
浅II度烧伤	95.8%	
深II烧伤愈合时间	常规治疗	平均22天
	FGF治疗	平均17天

Fu X, et al., *Lancet*.
1998, 352(9141): 1661-4.

FGF在慢性创面治疗中展现出突出优势

FGF从急性拓展到慢性创面

能加速慢性难愈创面

主动修复、功能再生

为各类难愈性创面提供治疗新策略

Wound Rep Reg. 2005, 13(2): 122-30;
Wound Rep Reg. 2007, 15(6): 795-9.

烧创伤修复领域重要发明

发明技术	技术原创
抗生素	欧美
人工皮肤	欧美
创面敷料	欧美
负压引流技术	欧美
生长因子FGF修复技术	中国



给药前



给药2个月



给药3个月

糖尿病足 (中大附一医院提供)



给药前



给药15天



给药30天

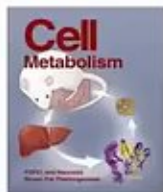
难愈性肛瘻 (西南医院提供)



给药52天

日本侵华细菌战受害者70年慢性难愈性创面 (瑞金医院提供)

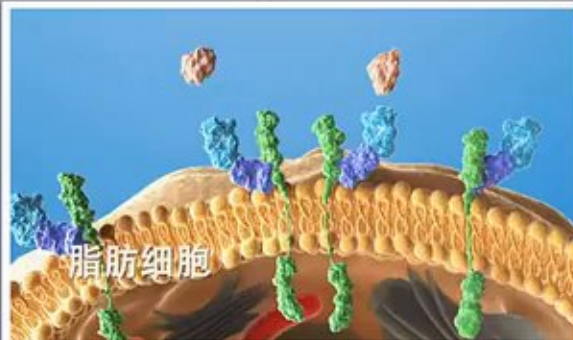
阐明FGF21调控糖代谢新机制



Cell Metabolism
Article

Adiponectin Mediates the Metabolic Effects of FGF21 on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Mice

Zhuofeng Lin,¹ Haichen Tian,¹ Karen S.L. Lam,² Shaojiang Lin,¹ Ruby C.L. Hoo,² Morichika Konishi,³ Nobuyuki Itoh,⁴ Yu Wang,² Stefan R. Bornstein,⁵ Aimin Xu,^{1,2,3,4} and Xiaokun Li^{1,2}
¹Institute of Metabolic Medicine, School of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China
²Department of Medicine
³Department of Pharmacology and Pharmacy



以2型糖尿病为
模型，率先阐明
FGF21调控
糖代谢作用机制

Cell Metab. 2013, 17(5): 779-89. *J Hepatol.* 2014, 61(4): 825-31.

全球首款FGF新药

使用医院**7500**家 治疗患者**1亿**人次 列入国防战备



(96) 卫药证字S-014



国药准字S20020024



国药准字S20060078



用药前



用药后

糖尿病足慢性溃疡
治愈率达**94%**

广泛临床应用

国家科技进步二等奖 (2018)

从临床发现FGF与代谢调控的相关性



糖尿病足治疗



用药前



用药后2月

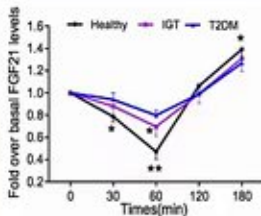


用药后3月

Dynamic Change of Serum FGF21 Levels in Response to Glucose Challenge in Human

Zhuofeng Lin, Qi Gong, Chaoming Wu, Jiaxin Yu, Tingting Lu, Xuebo Fan, Shaoqiang Lin, and Xiaokun Li

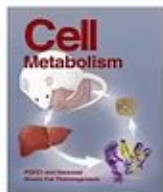
首次在临床上发现：
糖尿病与FGF存在重要生理关联，FGF21明显上调



FGF与代谢

Lin Z, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97(7): E1224-8.

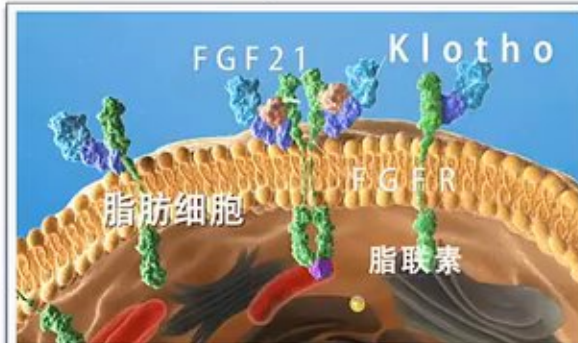
阐明FGF21调控糖代谢新机制



Cell Metabolism
Article

Adiponectin Mediates the Metabolic Effects of FGF21 on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Mice

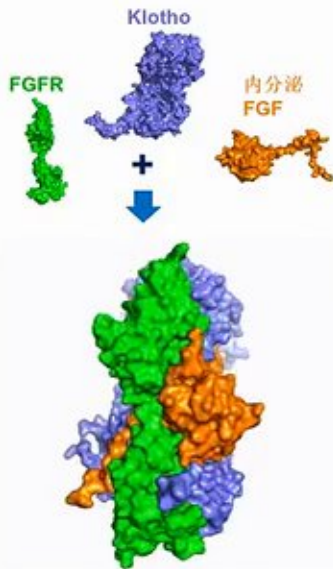
Zhuofeng Lin,¹ Haishan Tian,¹ Karen S.L. Lam,² Shaogang Lin,¹ Ruby C.L. Hoo,² Morichika Konishi,³ Nobuyuki Itoh,⁴ Yu Wang,⁵ Stefan R. Bornstein,⁶ Aimin Xu,^{1,2,3,*} and Xiaokun Li^{1,*}
¹Institute of Metabolic Medicine, School of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China
²Department of Medicine
³Department of Pharmacology and Pharmacy



以2型糖尿病为
模型，率先阐明
FGF21调控
糖代谢作用机制

Cell Metab. 2013, 17(5): 779-89. *J Hepatol.* 2014, 61(4): 825-31.

解析内分泌FGF-Klotho-FGFR组装模式

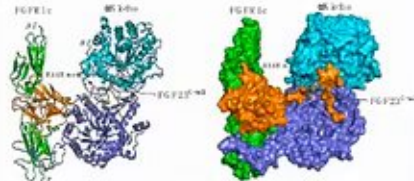
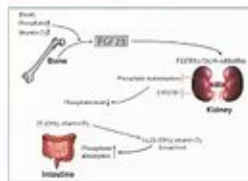
解析内分泌型FGF-FGFR1-Klotho组装模式
攻克Klotho为共受体这一20年未解科学难题

ARTICLE

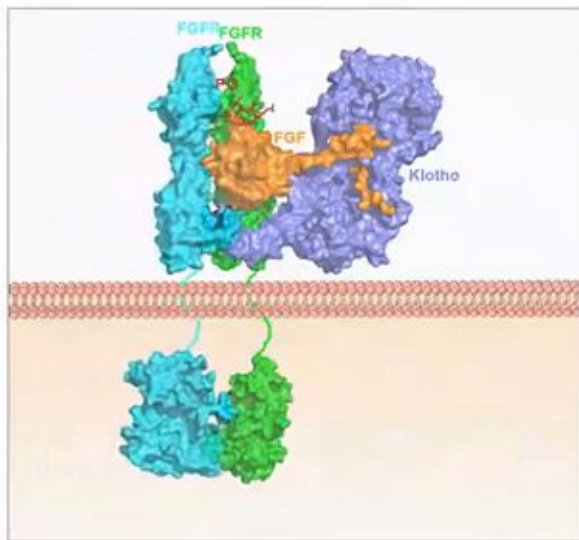
doi:10.1038/nature26003

 α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling

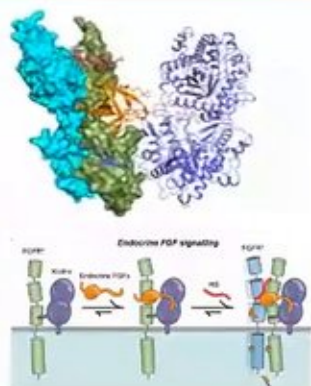
The aging suppressor α -Klotho binds to the fibroblast growth factor receptor (FGFR). This complex FGFR is required to respond to FGF23, a key hormone in the regulation of mineral ion and vitamin D homeostasis. The role and mechanism of this co-receptor are unknown. Here we present the atomic structure of a 3.5 Å ternary complex that consists of the shed extracellular domain of α -Klotho, the FGFR1 ligand-binding domain, and FGF23. In this complex, α -Klotho simultaneously anchors FGFR1 by its C-terminal tail, thus implementing FGFR1-FGF23 proximity and conformational stability. Disruption of the stabilized ternary complex and receptor activation causes dependent on the binding of heparan sulfate, a mandatory cofactor of precise FGF signalling. The structure of α -Klotho is incompatible with its purported glycosylase activity. Thus, shed α -Klotho functions as an on-demand non-enzymatic scaffold protein that promotes FGF23 signalling.

*Nature*. 2018, 553:461-466.

揭示内分泌FGF启动代谢调控分子基础

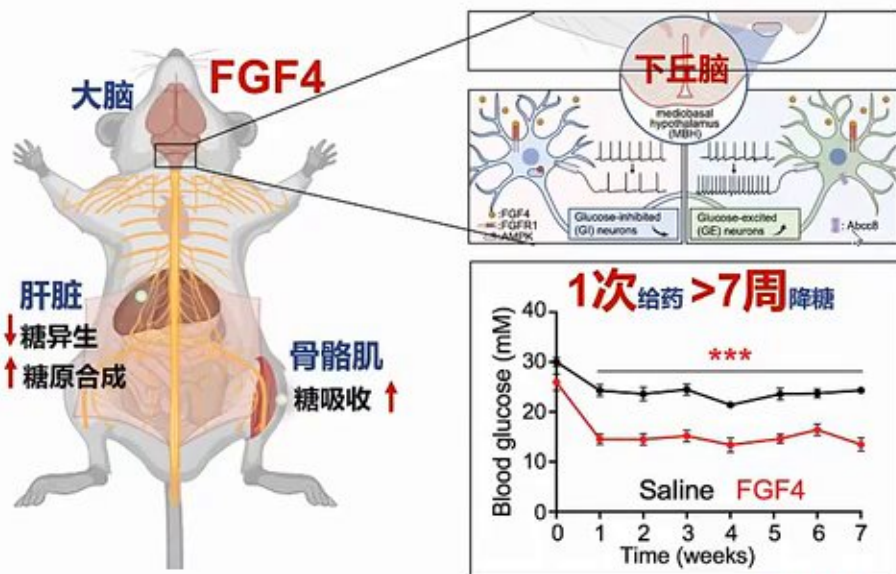


解析内分泌型FGF促FGFR二聚激活机制
完成了FGF-FGFR互作“最后一张拼图”



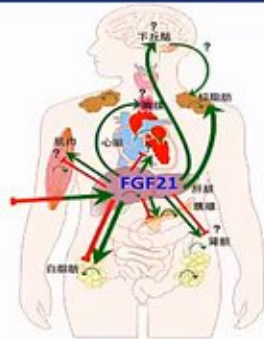
Nature. 2023, 618:862-870.

发现FGF4介导的中枢-外周轴改善T2D新功能

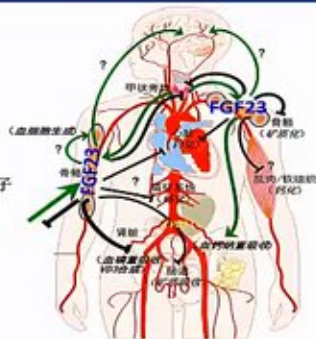


Cell Metab, 2023, 35:1022-37. 32

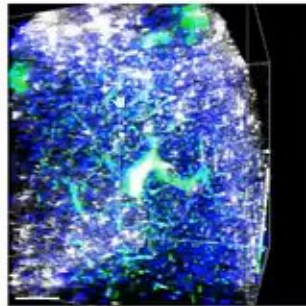
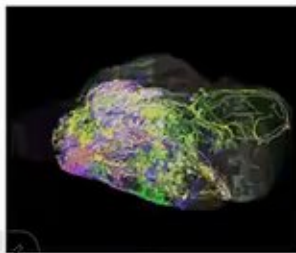
FGF信号系统： 从一维图示到时空三维图谱



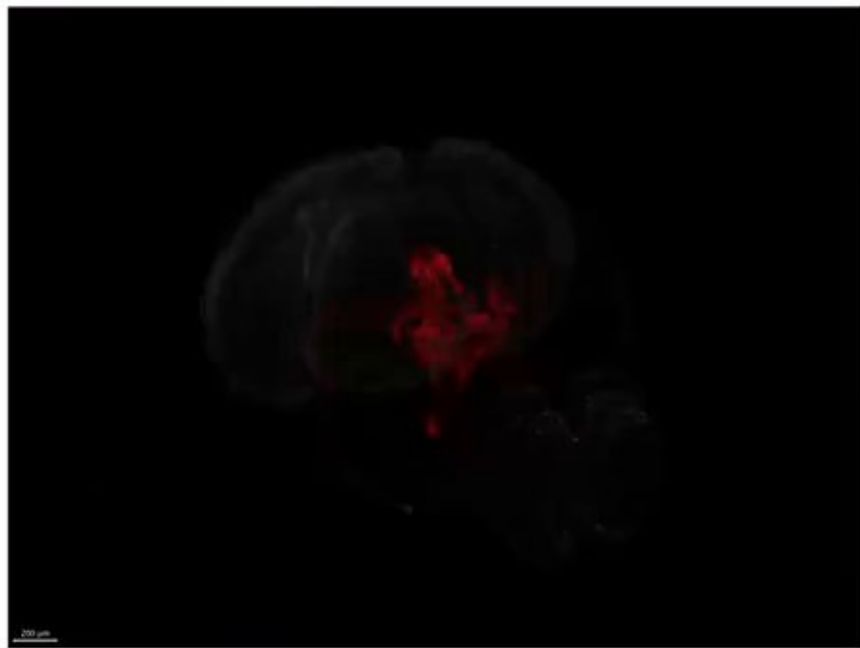
成纤维细胞生长因子
信号系统
一维图示



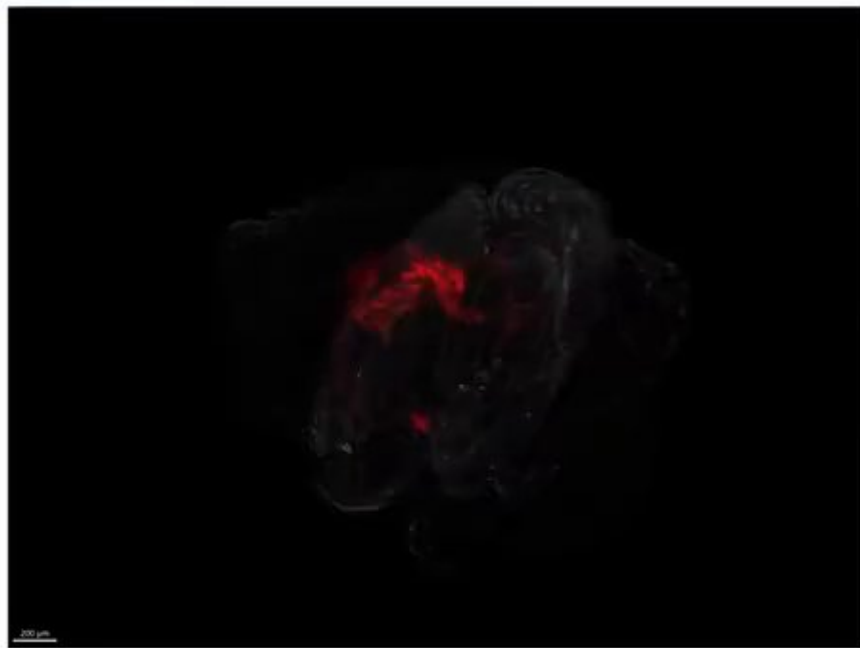
成纤维细胞生长因子信号系统
时空三维图谱



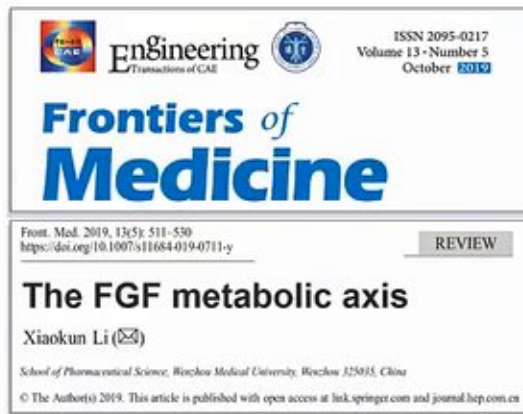
FGF信号系统： 从一维图示到时空三维图谱



FGF信号系统： 从一维图示到时空三维图谱

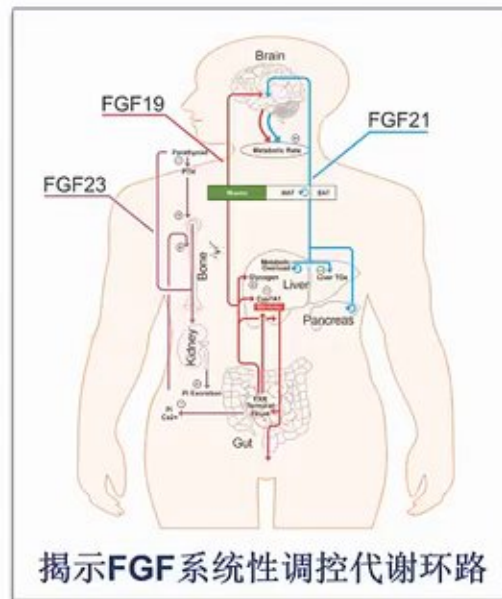


提出并验证FGF代谢轴理论假说



Li X*. *Front Med.* 2019, 13(5): 511-30.

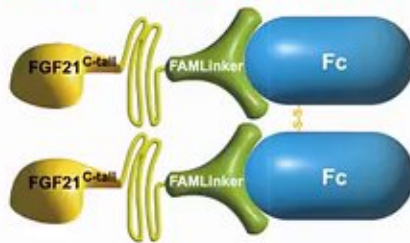
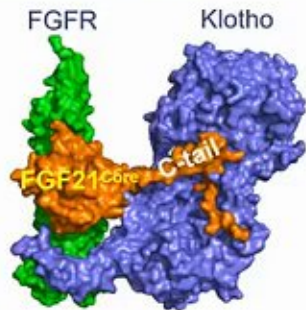
为代谢疾病新靶点的发现和新药物的开发提供理论依据



揭示FGF系统性调控代谢环路

理论创新推动新药研发

研发的超长效FGF21融合蛋白已获**2项国家1类新药临床批件**



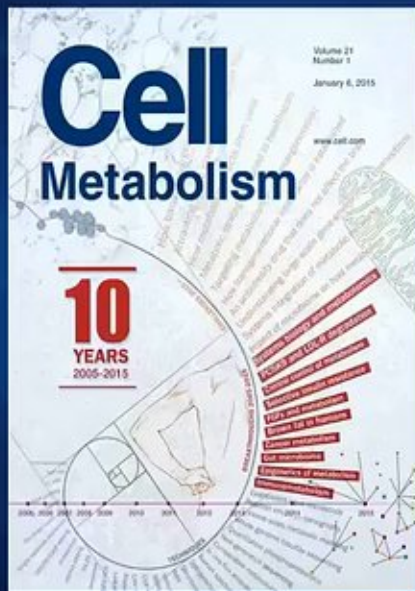
—— 中美双报 ——

国家新药临床批件：2021LP001387 (NASH)

国家新药临床批件：2023LP02404 (高脂血症)

- 刚性和柔性连接肽组合：全球唯一
- FGF21 C端Fc融合：全球唯一





全球代谢领域10年 十大里程碑突破之一



发现调控糖脂代谢新功能

国家自然科学二等奖 (2024)

生长因子FGF研究三大里程碑

1

全球首次突破
FGF类药物规模化制备关键技术

1g
⇧
15L发酵液



领先美国、日本

国家技术发明二等奖

(2009)

2

全球首款上市
FGF类再生修复创新药



治疗患者超亿人次

国家科技进步一、二等奖

(2015、2018)

3

全球首次发现
FGF调控糖脂代谢新功能



致力服务全球**10亿**糖尿病、高血脂患者

1000亿美元市场前景

国家自然科学二等奖

(2024)

围绕再生和代谢构筑新药研发管线



围绕再生和代谢构筑新药研发管线



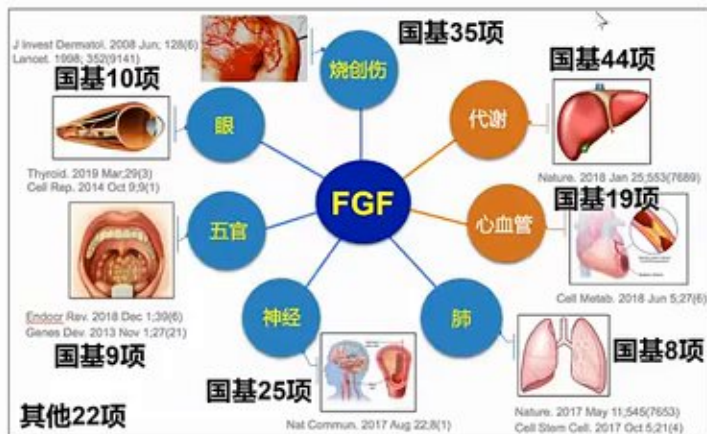
多学科交叉融合促进临床科室发展

临床转化
与大量科室融合

FGF

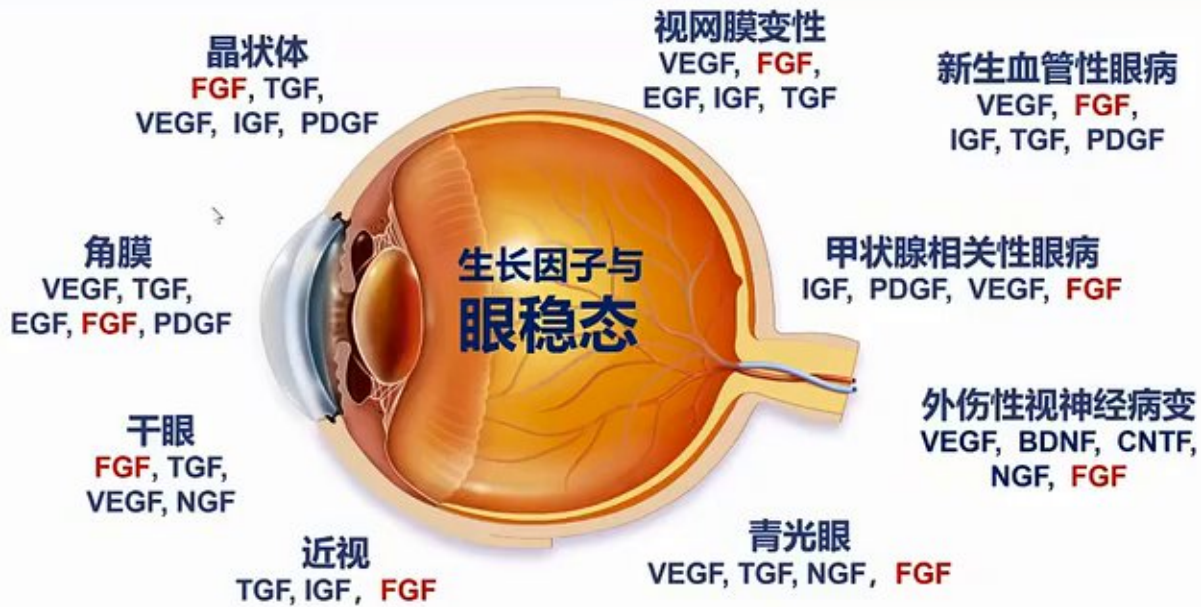
基础研究
与基础医学和生命科学
融合交叉

FGF作为学科交叉融合的重要工具与纽带
全面促进各临床科室的发展



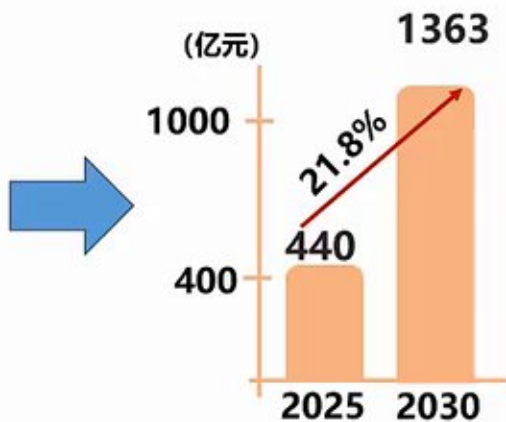


生长因子与眼发育和眼疾病演进存在密切关系





眼科药物成为投资蓝海



预计到2030年
中国眼科药物市场规模将突破1000亿元。全球市场达到800亿美金。
3.6亿干眼症患者，干眼症药物全球市场200亿美金。

J002非临床研究



FGFs与创面愈合、角膜修复、再生、糖脂代谢调控
FGFs and wound healing, cornea repair, regeneration
and metabolism regulation

Tip of the iceberg



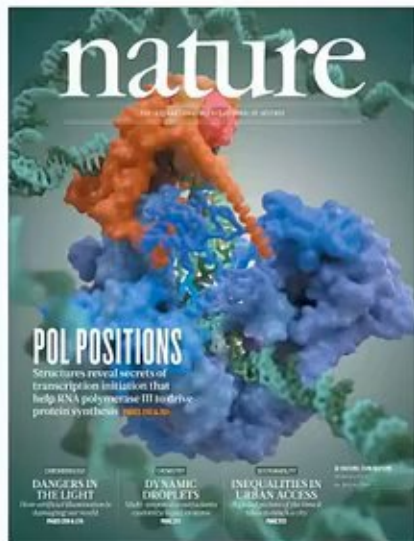
FGFs与创面愈合、角膜修复、再生、糖脂代谢调控
FGFs and wound healing, cornea repair, regeneration
and metabolism regulation

Tip of the iceberg

FGFs与脑健康、衰老、神经、免疫.....
FGFs and brain health, aging, neuron and immunity

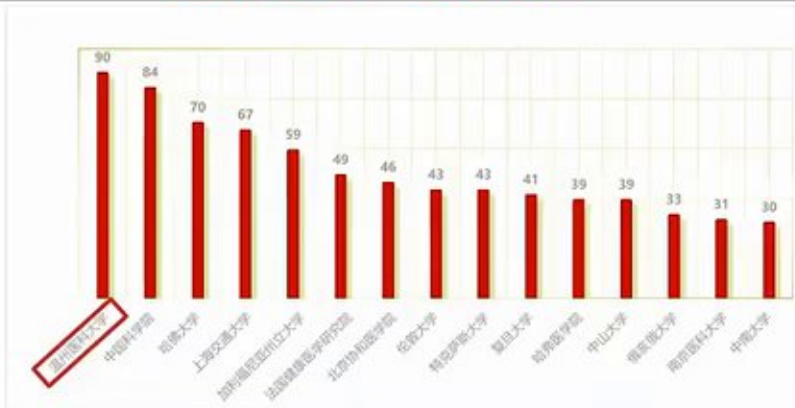
基于FGF信号的原创药物.....

科学研究



围绕FGF发表论文1268篇；Google学术引用6万余次

FGF论文数 全球第1
论文引用率 全球第1



2024年全球发表FGFs论文机构统计
温医大以90篇位居全球第一

高水平特邀综述

✔ Nature Medicine

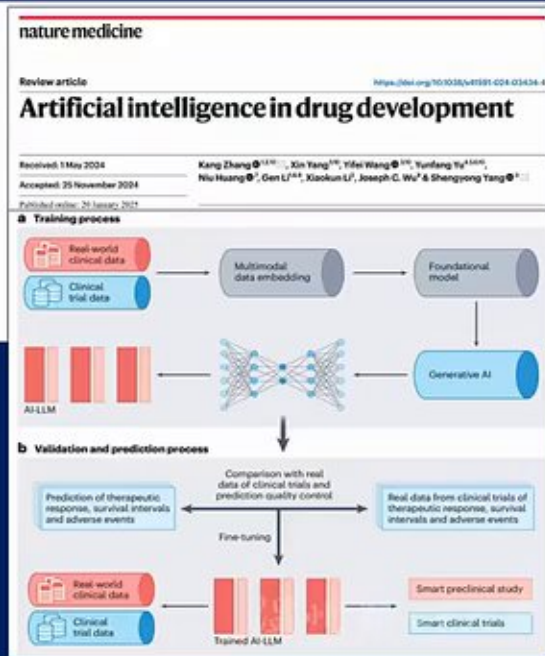
✔ 2025, IF=87.2

Artificial intelligence in drug development.

AI为药物研发全链条赋能!

AI与新药

- 分子设计
- 临床样本分析
- 药代动力学
- 医学影像分析
- 毒性预测
- 制药工艺优化



高水平特邀综述

✔ Nature Reviews Drug Discovery

✔ 2025, IF=122.8

FGF-based drug discovery: advances and challenges.

指出FGF类代谢性疾病治疗药物的研发方向!

近年来, 唯一中国通讯单位发表, 且仅中国通讯单位。

2006年至今, 仅中国通讯单位的文章, 仅4篇。



促进高能级平台建设

3大国家级科研平台

- 细胞生长因子药物与蛋白制剂国家工程研究中心
(国家发改委)
- 大分子药物与规模化制备全国重点实验室
(科技部)
- 省部共建生物医药协同创新中心
(教育部)



(时任) 浙江省委书记袁家军批示：

全力支持温州市及温州医科大学将“细胞生长因子药物和蛋白制剂国家工程中心”打造成高能级创新平台。

2022年5月17日

促进人才梯队建设

• 生长因子与代谢调控药理机制研究



黄志锋
长江学者
代谢调控



宋林涛
国家优青
代谢肝病



牛建楼
省青拔
代谢肠病

• 生长因子与心血管疾病



林灼锋
国家杰青
心血管疾病



丛维涛
省青拔
心血管疾病

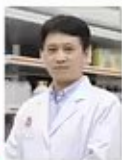
• 生长因子与药物发现及研发



梁广
万人领军
炎症调控



王晓杰
省万人
新药开发



刘志国
省钱江
小分子药化

• 生长因子结构与药物设计



陈高帜
青年长江
结构设计



吴迪
省青拔
多肽设计

• 生长因子与神经、创伤修复、再生



林丽
百千万
神经保护



肖健
国家优青
创伤修复



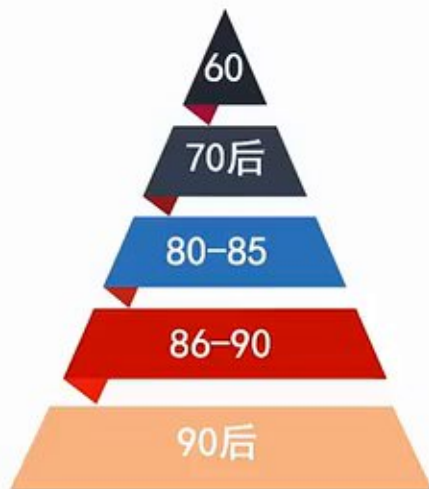
王周光
国家优青
衰老再生



吴疆
省高校领军
修复递送

.....

“推出一代、培育一代、构思一代”



李校堃（中国工程院院士）

林丽、林灼锋、蔡跃飘、高红昌、王晓杰、
金利泰、赵应征、苏志坚、丛维涛、刘志国

梁广、黄志锋、肖健、潘薛波、张宏宇、龚方华、王德仲、
朱忠欣、徐荷林、赵承光、金子、赵云洁

陈高帆、王周光、宋林涛、吴疆、牛建楼、郑宏、王旭、
吴迪、郑小辉、冯小初、吴戈、徐倩、程晓东

孙筱婷、黄祖胜、左彦明、郑智元、李三铁、吴平、金冰慧、
高爽、诸葛得力、李正林、陈磊、郑漫辉、冯遵永、方奥

创新团队共146人，海归57人，国家级人才14人

来自药厂的工程技术人才15人 具有硕士学历管理人才9人 知识产权等专业人才5人

前沿战略研究与服务地方——牵头共建瓯江实验室



- 成立时间：2021年3月获批，2021年5月揭牌
- 举办单位：温州市人民政府、浙江省科技厅
- 研究领域：再生与眼脑精准医学
- 建设投资：600亩，5年总预算68亿元

科教融合学院

瓯江实验室

OUJIANG LABORATORY

再生调控与眼脑健康浙江省实验室

ZHEJIANG LAB FOR REGENERATIVE MEDICINE, VISION AND BRAIN HEALTH

国内第一、国际一流

的再生调控与眼脑健康重大科创平台

建设标准：研究成果全国领先，创新团队国际化高水平。

核心主题：组织再生和器官功能修复

致力突破：“组织再生和器官功能修复”相关产业和临床诊疗中系列“卡脖子”技术难题以及背后的关键理论瓶颈。

落脚点：关键理论瓶颈的突破以及核心关键技术的攻关。

前沿战略研究与服务地方——中国基因药谷



- 总投资
150亿元
- 总规划
4.9平方公里
- 储备产业用地
超1000亩

前沿战略研究与服务地方——中国眼谷



中国科学院杭州医学所
杭州眼谷
Hangzhou Eye Valley
Institute of Ophthalmology, Chinese Academy of Sciences
Hangzhou, China



细胞因子与眼视光学的整合



教育、科技、人才一体化推进

教育

两个国家教学成果奖
世界生长因子教育高地

科技

世界生长因子高峰
世界生长因子研究高地

人才

院士领衔
世界生长因子人才高地

产业

世界生长因子产业转化高地

融合地方发展



“打造全球知名的FGF+因子之城”，写入政府工作报告

实现国际引领



青科会大咖谈 | 诺奖得主哈特穆特·米歇尔：

“温州如此专注生长因子研究让人敬佩。”

“中国的药物研发水平与其他国家不相上下。”

暨生物医药创新与转化国际产学研用合作论坛

2024 World Young Scientist Summit International Forum on Comprehensive Health
& Biomedicine Innovation and Translation International Conference on the Cooperation
and Application of Industry, Education, Research and Application

哈特穆特·米歇尔 (Hartmut Michel)

诺贝尔化学奖得主

我听说了学校关于成纤维细胞生长因子的药谷的情况



我从未在其他国家听说过这样的事迹

实现国际引领



青科会大咖谈 | 诺奖得主哈特穆特·米歇尔：

“温州如此专注生长因子研究让人敬佩。”

“中国的药物研发水平与其他国家不相上下。”

实现国际引领





百年文脉传承 六十七年办学积淀

A century legacy and over sixty years' growth



国内综合排行榜



东南沿海2000多公里的海岸线上最好的医学高校之一



软科中国大学排名

主榜第 80 位

- TOP1 北京协和医学院
- TOP2 首都医科大学
- TOP3 南京医科大学
- TOP4 南方医科大学
- TOP5 哈尔滨医科大学
- TOP6 天津医科大学
- TOP7 中国医科大学
- TOP8 北京中医药大学
- TOP9 温州医科大学**
- TOP10 中国药科大学
- TOP11 上海中医药大学
- TOP12 重庆医科大学
- TOP13 广州医科大学
- TOP14 河北医科大学
- TOP15 南京中医药大学
- TOP16 大连医科大学

学校排名

2023 年度中国医学院校科技量值与 2019-2023 五年总科技量值 (中国医学科学院)

整体医学院校排名

医学院校	STEM (2023)		ASTEM (2019-2023)	
	列位	量值	列位	量值
北京协和医学院	1	100.00	1	100.00
上海交通大学 (医学学科)	2	89.92	3	84.87
北京大学医学部	3	89.27	2	87.42
复旦大学上海医学院	4	78.63	4	76.83
首都医科大学	5	78.14	5	75.26
中山大学 (医学学科)	6	69.44	6	68.98
四川大学华西医学中心	7	68.91	7	68.43
浙江大学 (医学学科)	8	64.93	8	64.96
华中科技大学同济医学院	9	55.92	9	53.96
南京医科大学	10	46.86	10	47.68
中南大学湘雅医学院	11	45.50	11	45.07
南方医科大学	12	41.45	12	42.44
山东大学齐鲁医学院	13	39.29	13	39.53
郑州大学河南医学院	14	39.11	14	37.18
武汉大学医学部	15	36.17	15	36.82
温州医科大学	16	35.27	16	34.94
重庆医科大学	17	34.07	19	32.69
山东第一医科大学	18	33.92	18	32.99
中国医科大学	19	32.48	21	31.76
广州医科大学	20	31.72	20	32.66

独立医科大学排名

医学院校	STEM (2023)		ASTEM (2019-2023)	
	列位	量值	列位	量值
北京协和医学院	1	100.00	1	100.00
首都医科大学	2	78.14	2	75.26
南京医科大学	3	46.86	3	47.68
南方医科大学	4	41.45	4	42.44
温州医科大学	5	35.27	5	34.94
重庆医科大学	6	34.07	7	32.69
山东第一医科大学	7	33.92	6	32.99
中国医科大学	8	32.48	9	31.76
广州医科大学	9	31.72	8	32.66
天津医科大学	10	30.90	10	30.29
安徽医科大学	11	26.91	11	25.11
福建医科大学	12	23.78	13	22.85
哈尔滨医科大学	13	23.57	12	24.16
河北医科大学	14	23.46	14	22.82
广西医科大学	15	20.31	15	19.72
山西医科大学	16	19.33	17	18.00
徐州医科大学	17	19.05	16	18.65
昆明医科大学	18	18.79	18	17.95
大连医科大学	19	18.34	19	17.91
西南医科大学	20	18.11	20	17.09

学科建设

教育部第五轮学科评估

药学
A⁻ (前12%)

ESI前1% **2个**

- **药理学与毒理学**
- **临床医学**

ESI前1% **15个**

• 药理学与毒理学 • 临床医学 • 生物学与生物化学 • 分子生物学与遗传学 • 材料科学 • 神经科学与行为学 • 化学 • 免疫学 • 工程学 • 环境与生态学 • 微生物学 • 农业科学 • 精神病学/心理学 • 计算机科学

药理学与毒理学ESI排名**持续上升** (2024-2025年)



药理学与毒理学全球ESI排名前0.540%。

医学教育高质量一体化——长三角医学教育联盟

上海交大医学院

复旦大学医学院

上海中医药大学

南京医科大学

南京中医药大学

苏州大学

浙江大学

温州医科大学

中国科学技术大学

安徽医科大学



2019年12月14日，长三角医学教育联盟在上海交通大学医学院正式宣告成立



中国工程院院士、温州医科大学校长李校堃在成立大会上宣读了联盟主席、副主席名单

- 长三角地区“三省一市”的高等医学院校联合倡议发起
- 医学教育质量提升一体化、项目平台建设载体一体化、教育资源共建共享一体化、制度保障改革创新一体化。

医学教育高质量一体化——海西医学联盟

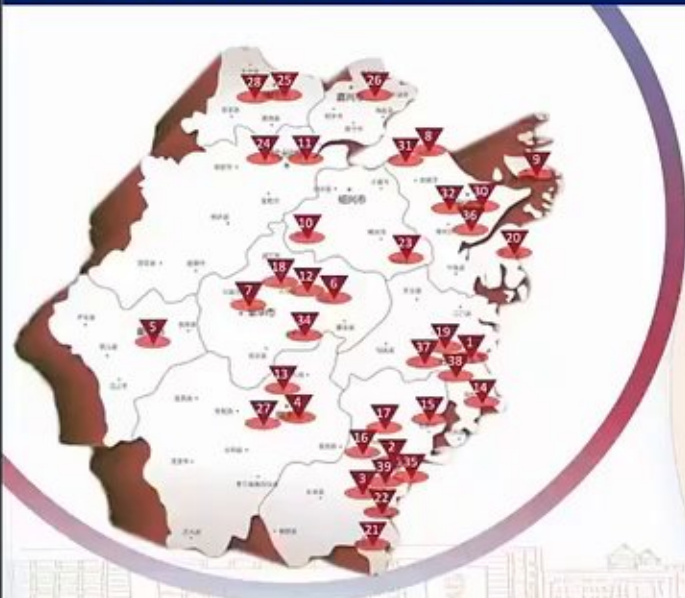
厦门大学
福建医科大学
福建中医药大学
厦门医学院
汕头大学
赣南医学院
丽水学院
温州医科大学



生物医学研究
机构管理机构
医疗机构
企业机构

- 联盟由温州医科大学牵头组织
- 联盟主席实行轮换制，2年一届，第一届由牵头单位担任

非直属附属医院/教学医院



■ 39所非直属附属医院/教学医院

数量分布 (浙江37、上海1、西藏1)

■ 温州 9

温州医科大学附属第三医院 (温州市人民医院)
 温州医科大学附属第一医院 (温州附一医院)
 温州医科大学乐清医院 (乐清市人民医院)
 温州医科大学瓯江医院 (温州市中心医院)
 温州医科大学苍南医院 (苍南县人民医院)
 温州医科大学平阳县医院 (平阳县人民医院)
 温州医科大学中西医结合医院 (温州市中西医结合医院)
 温州医科大学温州市第七人民医院 (温州市第七人民医院)

■ 杭州 2

温州医科大学附属萧山医院 (萧山区第一人民医院)
 温州医科大学附属市儿童医院 (杭州市儿童医院)

■ 宁波 6

温州医科大学附属慈溪医院 (慈溪市人民医院)
 温州医科大学象山医院 (象山第一人民医院)
 温州医科大学宁波市鄞州医院 (宁波市鄞州医院)
 温州医科大学慈溪口腔医院 (慈溪口腔医院)
 温州医科大学宁波市东钱湖医院 (东钱湖旅游度假区)
 温州医科大学宁波市康宁医院 (宁波市康宁医院)

■ 台州 5

温州医科大学附属台州医院 (浙江省台州医院)
 温州医科大学温岭医院 (温岭市第一人民医院)
 温州医科大学黄岩医院 (台州市第一人民医院)
 温州医科大学台州市中心医院 (台州市中心医院)
 温州医科大学台州市立医院 (台州市立医院)

■ 舟山 1

温州医科大学附属舟山医院 (浙江省舟山医院)

■ 丽水 3

温州医科大学附属缙云医院 (缙云市中心医院)
 温州医科大学丽水医院 (丽水市人民医院)
 温州医科大学丽水二院 (丽水市第二人民医院)

■ 金华 5

温州医科大学附属金华医院 (金华市人民医院)
 温州医科大学金华中心医院 (金华市中心医院)
 温州医科大学义乌市中心医院 (义乌市中心医院)
 温州医科大学义乌市人民医院 (义乌市第一人民医院)
 温州医科大学永康市第一人民医院 (永康市第一人民医院)

■ 绍兴 2

温州医科大学附属诸暨医院 (诸暨市人民医院)
 温州医科大学附属新昌医院 (新昌县人民医院)

■ 湖州 2

温州医科大学湖州中心医院 (湖州市中心医院)
 温州医科大学湖州三院 (湖州市第三人民医院)

■ 嘉兴 1

温州医科大学嘉兴南湖医院 (嘉兴市南湖医院)

■ 衢州 1

温州医科大学附属衢州市人民医院 (衢州市人民医院)

■ 上海 1

温州医科大学附属上海市医院 (上海市医院)

■ 西藏 1

温州医科大学附属西藏医院 (西藏自治区人民医院)

一群一科一中心，一谷一港一高地

一带一路一联盟，一心一意一工程

1/一港 生物医药港

2/一谷 基因药谷

3/一专科 国家重点专科

4/一专业，再生医学专业

5/一企业集群，围绕细胞因子

创新产品企业

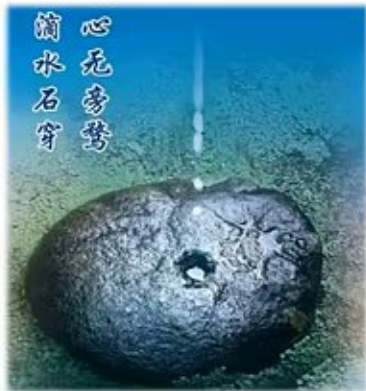
6/二中心

国家工程中心

国家临床医学中心

小因子
大科学
小切口
大世界
小领域
大产业

追求真理、百折不挠的探索精神



滴水石穿



东挖西挖，不能坚持
半途而废



**基因重组细胞因子
系列药物
为中国人健康安全
贡献力量！**



“中国因子，世界健康”



谢谢!



中国科学院
杭州医学研究所
Institute of Molecular Medicine, Chinese Academy of Sciences

中国科学院杭州医学所 bilibili

分子医学论坛

Molecular Medicine Forum





中国科学院
杭州医学研究所
Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences

中国科学院杭州医学所 **bilibili**
分子医学论坛
Molecular Medicine Forum

