·综述·

FGFR抑制剂治疗恶性肿瘤的应用与临床研究进展

王艺璇[1]，林蒙蒙[2]，韩艺佳[1]，林能明[2]，李杨玲[1,2]（1. 浙江中医药大学药学院，浙江 杭州 311402；2. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部/浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室，浙江 杭州 310006）

[摘要] 癌症是全球重要的公共健康问题，成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）信号通路的异常与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。目前全球已有佩米替尼、厄达替尼、英菲格拉替尼及福巴替尼4种FGFR抑制剂获批上市，主要用于*FGFR2*融合或重排的胆管癌及*FGFR3*突变的尿路上皮癌。该文系统论述了FGFR抑制剂的作用机制、临床应用现状、临床应用研究进展，耐药机制与应对策略，重点关注其临床使用过程中的注意事项。该文旨在为FGFR抑制剂的规范化应用、全程管理策略及未来新药研发提供理论依据与实践参考。

[关键词] 成纤维细胞生长因子受体；抗肿瘤药物；疗效；安全性；耐药性
[中图分类号] R979.1 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213（2026）17-2065-09 DOI：10.13286/j.1001-5213.2026.17.14

Application and clinical research progress of FGFR inhibitors in the treatment of malignant tumors

WANG Yixuan[1], LIN Mengmeng[2], HAN Yijia[1], LIN Nengming[2], LI Yangling[1,2]（1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Hangzhou 311402, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Zhejiang Hangzhou 310006, China）

ABSTRACT: Cancer is a major global public health issue, and abnormalities in the fibroblast growth factor receptor (FGFR) signaling pathway are closely associated with the onset and progression of various malignant tumors. At present, four FGFR inhibitors have been approved worldwide: pemigatinib, erdafitinib, infigratinib, and futibatinib. These agents are mainly used in cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements and urothelial carcinoma with FGFR3 mutations. This article systematically reviews the mechanisms of action of FGFR inhibitors, their current clinical applications, recent advances in clinical research, resistance mechanisms and corresponding strategies, with a particular focus on key considerations during clinical use. The aim is to provide a theoretical basis and practical reference for the standardized use of FGFR inhibitors, whole-course management strategies, and the development of new agents in the future.

KEY WORDS: fibroblast growth factor receptor; antineoplastic drugs; therapeutic effect; safety; drug resistance

癌症仍是全球范围内最严峻的公共健康挑战之一。据统计，2022年全球新发癌症病例接近2 000万例，死亡病例约970万例，分别占全球死亡原因的16.8%和非传染性疾病死亡的22.8%[1]。目前，靶向治疗已成为临床肿瘤治疗的重要手段。成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）信号通路的异常激活与约7%的恶性肿瘤发生发展密切相关[2]。随着对FGFR在肿瘤发生发展中作用机制认识的不断深入，针对该通路的特异性抑制剂逐渐显现出良好的临床应用潜力[3]。目前全球范围内已有4种FGFR抑制剂获批上市，为肿瘤患者提供了新的治疗选择。本文将系统梳理FGFR抑制剂在抗肿瘤领域的最新研究进展，并探讨其临床使用过程中的注意事项，以期为该类药物的规范化应用、全程管理策略及未来新药研发提供理论依据与参考。

1 FGFR及FGFR抑制剂概述

FGFR家族包括FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4和FGFR5（FGFRL1）5个成员。FGFR1-4分别由*FGFR1-4*基因编码、3个细胞外免疫球蛋白样结构域（D1、D2和D3）、1个跨膜结构域以及含酪氨酸激酶结构域的胞内结构域组成[4-5]。FGFR5由*FGFRL1*基因编码，因缺乏酪氨酸激酶结构域，不具备受体酪氨酸激酶活性。FGFR1-4的主要区别在于异构体表达模式、组织分布和配体结合偏好。实体瘤中常见的FGFR改变包括：非小细胞肺癌中

[基金项目] 浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室（编号：2020E10021）；杭州市医学重点学科建设项目（编号：2025HZZD02） [作者简介] 王艺璇，女，硕士研究生在读，研究方向：肿瘤药学 [通信作者] 李杨玲，女，博士，主任药师，研究方向：临床药理学

的*FGFR1*扩增、乳腺癌中的*FGFR1/2*扩增、尿路上皮癌中的*FGFR3*突变或融合、肝内胆管癌中的*FGFR2*融合、子宫内膜癌中的*FGFR2*突变以及胃癌中的*FGFR2*扩增[2]。FGFR主要配体为成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),通过结合胞外区存在Ⅲb/Ⅲc剪接差异的FGFR,激活下游信号通路,参与调控细胞增殖、血管生成、胚胎器官发育以及代谢等重要生理过程[3]。FGFR的异常在肿瘤发生发展中发挥着关键作用,其主要通过以下机制驱动肿瘤发生发展:(1)促进细胞的增殖和生存;(2)促进新血管生成;(3)诱导上皮细胞出现间充质细胞特性;(4)增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力;(5)调节肿瘤微环境[6-9]。FGFR1-4的结构及激活后的下游通路见图1[10-11]。

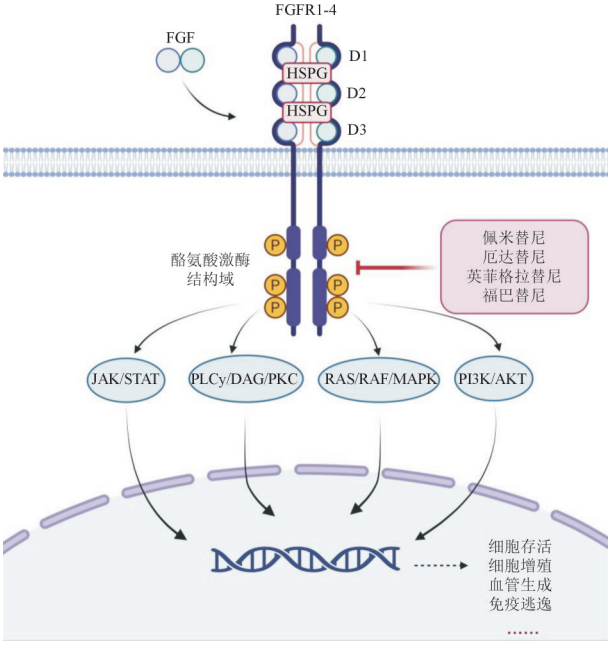


图1　FGFR1-4结构及激活后通路

Fig 1　Structure of FGFR1-4 and downstream signaling pathways upon activation

注(note):FGF,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor);FGFR,成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast growth factor receptor);HSPG,硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan)。

2　FGFR抑制剂临床应用现状

2.1　获批适应证与临床疗效　目前,全球共有4种FGFR抑制剂获批上市[12-14]。在胆管癌领域,针对*FGFR2*融合或重排患者,选择性抑制剂佩米替尼在Ⅱ期试验中取得了37.0%的客观缓解率(overall response rate, ORR)及17.5个月的中位总生存期(overall survival, OS),是首个在美国获批用于携带*FGFR2*基因融合或重排的晚期胆管癌二线治疗的靶向药物[15-16]。福巴替尼作为不可逆共价抑制剂,在一项多中心Ⅱ期临床试验中被证明对*FGFR2*重排的肝内胆管癌患者有效,患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为9.0个月,中位OS达21.7个月,并于2022年获批上市[17]。目前,关于两药疗效的对比尚缺乏直接的头对头临床试验数据,一项基于FOENIX-CCA2与FIGHT-202研究结果间接比较研究显示,尽管福巴替尼在PFS、OS及ORR等疗效指标上表现出数值优势,但两者差异未达到统计学显著性[18]。这种疗效趋势可能与药物的作用机制有关,佩米替尼为可逆性ATP竞争性抑制剂,而福巴替尼通过与*FGFR*激酶结构域P环中的保守半胱氨酸残基(*Cys491*)形成共价键,实现不可逆抑制。临床前研究表明,这种独特的结合模式使其能够克服部分导致ATP结合口袋构象改变的获得性耐药突变(如*V565F*守门人突变),从而可能在特定耐药人群中维持抗肿瘤活性[19]。

英菲格拉替尼对携带*FGFR2*融合或其他重排类型的胆管癌患者也曾显示出23.1%的ORR,但因商业策略调整已撤回上市许可。基于一项多中心、开放标签、单臂试验,FDA批准佩米替尼用于伴*FGFR1*重排的复发或难治性髓系/淋系肿瘤的成人患者,但该适应证在国内尚未获批。在尿路上皮癌领域,对于经免疫治疗失败且携带*FGFR*基因变异的患者,非选择性酪氨酸激酶抑制剂厄达替尼能显著延长患者总生存期[12.06个月 *vs.* 7.79个月,风险比(hazard ratio, HR)为0.64, $P<0.005$]。目前,厄达替尼已在多个国家获批,用于携带敏感性*FGFR3*基因变异的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的二线治疗[20]。

近期,高选择性小分子*FGFR4*抑制剂依帕戈替尼(Irpagratinib/ABSK-011)被美国食品药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)授予快速通道资格认定,用于既往接受过免疫检查点抑制剂和多靶点激酶抑制剂治疗,且存在*FGF19*过表达的肝细胞癌患者。这一进展提示*FGFR4*靶向治疗有望成为精准治疗肝细胞癌的新策略,并为特定患者带来潜在长期生存获益。

2.2　真实世界研究证据　尽管关键注册临床试验确立了FGFR抑制剂的标准治疗地位,但其在广泛患者群体中的实际获益与安全性仍需真实世界证据进一步验证。国内首个佩米替尼治疗*FGFR*基因异常晚期实体瘤的前瞻性、多中心真实世界研究(n=41)表明,佩米替尼在总人群及各瘤种亚组中均展现出抗肿瘤活性和较好的长期生存获益。其ORR为39.0%,疾病控制率(disease control rate,

DCR）达 82.9%，PFS 为 6.4 个月，12 个月 OS 率为 52.2%；特别是在胆管癌亚组中，其疗效与既往关键注册临床试验数据高度一致[21]。一项关于厄达替尼的真实世界临床结局研究显示，在可评估患者（n=30）中，ORR 为 40%，中位 PFS 和 OS 分别为 2.8 个月和 6.6 个月。值得注意的是，该研究指出，临床实践中因不良反应导致的剂量中断和调整更为常见[22]。这提示在优化临床使用时，除关注疗效指标，还应建立完善的不良反应监测与剂量动态调整机制，以在维持疗效的同时最大程度保障患者的生活质量。

2.3 不良反应以及剂量调整 常见 FGFR 抑制剂不良反应见图 2。高磷酸血症是最典型且发生频率最高的靶点相关不良反应。在 BLC2001、FIGHT-202 和 FOENIX-CCA2 试验中，均有超过 60% 的患者报告发生高磷酸血症，其中英菲格拉替尼的发生率最高，达 81%[17, 23-24]。在上述试验中，指甲毒性发生率为 30%～59%，常见表现为甲沟炎与脆甲。皮肤不良反应的典型症状为手足综合征，其特征为手指与脚趾上出现角化增生、红斑和裂隙[25]。在一项针对福巴替尼安全性的研究中，手足综合征的发生率为 13.2%[26]。眼部不良反应包括干眼、视力模糊及视网膜病变，其中约 13.7% 的患者出现视网膜下液积聚，多数可自行消退[27-28]。胃肠道不良反应较为常见，口腔炎、腹泻、呕吐等发生频率较高但严重程度通常较低，多数可通过饮食和生活方式改变得到缓解[29]。FGFR 抑制剂的剂量调整需遵循个体化原则，在保证疗效的前提下尽量降低不良反应带来的影响。具体不良反应的用药调整见表 1。

3 FGFR 抑制剂临床研究进展

3.1 FGFR 抑制剂应用进展 *FGFR* 基因变异广泛存在于尿路上皮癌、妇科肿瘤、胃癌等多种实体瘤中。除已获批适应证外，FGFR 抑制剂的应用正逐步拓展至其他实体瘤及非肿瘤性疾病领域。泛癌种探索结果显示，佩米替尼在尿路上皮癌、中枢神经系统肿瘤、宫颈癌及胰腺癌等多个队列中均观察到完全缓解或部分缓解病例[30]。FIGHT-201 研究显示，佩米替尼治疗伴 *FGFR3* 突变或融合/重排尿路上皮癌患者，ORR 为 17.8%，中位缓解持续时间（duration of response，DOR）达 6.2 个月[31]。该疗效低于厄达替尼在相似人群中的报道结果，可能与不同药物对特定 FGFR 激酶亚型的亲和力差异有关。此外，已有病例报告显示，伴 *FGFR* 异常的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者接受佩米替尼治疗后耐受性良好，并且获得了长期的临床获益；然而，鉴于 NSCLC 中 *FGFR* 变异具有较高异质性，未来仍需进一步明确对佩米替尼更敏感的特定分子亚型[32]。

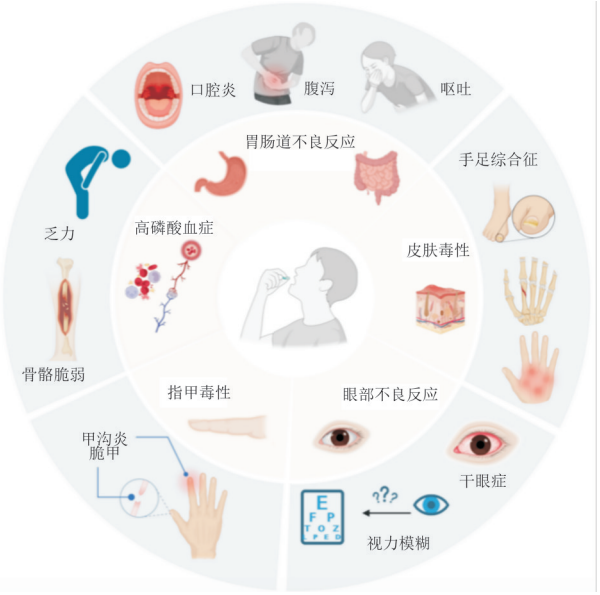


图 2 FGFR 抑制剂常见不良反应

Fig 2 Common adverse reactions associated with FGFR inhibitors

福巴替尼的研发方向主要集中于消化道肿瘤和乳腺癌。在乳腺癌领域，一项临床前研究显示，携带 *FGFR2* 激活突变或扩增的患者来源异种移植模型对福巴替尼表现出敏感性[33]。一项针对特定 *FGFR* 异常的Ⅱ期临床试验表明，福巴替尼治疗 *FGFR2* 扩增型胃癌/胃食管交界处癌患者的 ORR 为 17.9%，PFS 为 3.3 个月，为晚期胃癌的靶向治疗提供了初步数据支持。然而，相较于其在 *FGFR2* 融合型胆管癌中高达 42% 的 ORR，福巴替尼在 *FGFR2* 扩增型胃癌中的疗效仍较为有限，可能与基因扩增肿瘤显著的瘤内异质性有关[34]。

RAGNAR 研究系统评估了厄达替尼在携带 *FGFR* 基因改变的经治晚期实体瘤患者中的疗效，结果显示在中枢神经系统、头颈部、胸腔、胃肠道及妇科恶性肿瘤等 16 种肿瘤类型中均观察到客观缓解；在 64 例获得缓解的患者中，6 例达到完全缓解，58 例达到部分缓解，这一结果提示 FGFR 抑制剂在晚期实体肿瘤中具有持续开发潜力[35]。特定瘤种方面，THOR-2 研究首次系统评估了厄达替尼在携带 *FGFR3/2* 基因改变的高危与中危非肌层浸润性膀胱癌患者中的疗效与安全性，研究表明在高危原位癌患者中，8 周和 32 周的临床缓解率分别高达 94% 和 81%，DOR 达 23.3 个月；在中危患者中，3 个月时完全缓解率达 89%，整体表现出较好的疗效和

表 1　常见不良反应及其调整策略

Tab 1　Common adverse reactions and corresponding management strategies

药物名称	不良反应	分级/血磷水平	简化调整策略	减量梯度方案
佩米替尼	高磷酸血症	＞7 且≤10 mg·dL^{-1}	开始降磷治疗；若 2 周后仍未降至＜7 mg·dL^{-1}，则暂停用药；恢复后可按原剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗	13.5 mg→9 mg→4.5 mg
		＞10 mg·dL^{-1}	开始降磷治疗；若 1 周后仍＞10 mg·dL^{-1}，则暂停用药；恢复后降低 1 个剂量水平恢复治疗；反复发生者永久停药	
	其他不良反应	3 级	暂停治疗至≤1 级或基线；恢复后降低 1 个剂量水平恢复治疗；未恢复或反复发生者永久停药	
		4 级	永久停药	
厄达替尼	高磷酸血症	7～8.99 mg·dL^{-1}	若血磷≥7 mg·dL^{-1}持续 2 个月，应降低剂量	8 mg→6 mg→5 mg→4 mg→停药
		9～10 mg·dL^{-1}	暂停用药至血磷＜7 mg·dL^{-1}后恢复治疗；若持续≥9 mg·dL^{-1}，应降低剂量	
		＞10 mg·dL^{-1}	暂停用药至血磷＜7 mg·dL^{-1}后降低 1 个剂量水平恢复；持续或反复发生者永久停药	
	眼部不良反应	1～3 级	暂停用药并进行眼科检查；症状恢复后按严重程度降低 1～2 个剂量水平恢复治疗	
		4 级	永久停药	
	指甲不良反应	1 级	无需调整	
		2～3 级	可暂停用药；恢复至≤1 级或基线后，按原剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗	
		4 级	停药	
福巴替尼	视网膜色素上皮脱落	所有级别	定期眼科评估；无症状者可继续治疗，症状明显者暂停用药，缓解后按原剂量或更低剂量恢复	20 mg→16 mg→12 mg→停药
	高磷酸血症	≥5.5 且≤7 mg·dL^{-1}	无需调整剂量，可开始或调整磷酸盐结合剂	
		＞7 且≤10 mg·dL^{-1}	降低 1 个剂量水平；若 2 周后仍未降至≤7 mg·dL^{-1}，则进一步减量或暂停用药	
		＞10 mg·dL^{-1}	暂停用药至血磷≤7 mg·dL^{-1}后降低 1 个剂量水平恢复；反复发生或无法控制者永久停药	
	其他不良反应	3 级	暂停治疗至≤1 级或基线；恢复后按原剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗	
		4 级	永久停药	

可控的安全性[36]。一项Ⅰb期试验探索了厄达替尼联合氟维司群与帕博西尼治疗 *HR*＋/*HER2*-转移性乳腺癌的最大耐受剂量及安全性，为“靶向治疗＋内分泌治疗＋ *CDK4/6*抑制剂”联合策略在耐药乳腺癌中的应用提供了重要参考[37]。此外，体内外实验均证实厄达替尼对三阴性乳腺癌具有显著抑制作用，其机制可能与直接的FGFR激酶抑制和TRIM25介导的受体降解有关[38]。

除肿瘤领域外，FGFR抑制剂在非肿瘤疾病中的应用前景也备受关注。近期研究发现英菲格拉替尼低剂量下可治疗软骨发育不全，或许可成为未来软骨发育不全的潜在药物[39]。表2汇总了各药物在既定适应证之外的临床探索，整体而言，虽然FGFR抑制剂展现了广泛潜力，但未来的临床应用需更加精细化，并针对不同癌种的背景通路制定差异化的联合策略。

3.2　新型FGFR抑制剂研究进展　除传统药物在现有及新适应证中的应用进展外，新型FGFR抑制剂的研发也取得了显著突破[40-41]。部分已进入临床研究阶段的新型FGFR抑制剂相关研究见表3。TT-00420作为一种新型谱系选择性的FGFR多激酶抑制剂，在晚期难治性胆管癌中展现出一定优势，特别是在部分携带守门人突变的患者中显示出抗肿瘤活性，提示其在克服耐药及后线治疗中具有一定的应用前景[42]。E7090作为一种口服选择性 *FGFR1-3* 酪氨酸激酶抑制剂，临床前研究证实其能选择性抑制 *FGFR* 遗传异常癌细胞的增殖，缩小肿瘤体积，并显著延长肺转移小鼠的生存期[43]。近期一项多中心、开放标签Ⅱ期临床试验显示，E7090单药治疗 *FGFR2* 融合/重排胆管癌的ORR为30.2%，达到预设疗效终点，并在重度经治患者中仍展现出抗肿瘤活性[44]。随着更多临床试验数据的积累，无论是已上市的传统FGFR抑制剂，还是正在研发的新一代FGFR抑制剂，均有望进一步拓展肿瘤治疗格局，为患者提供更持久、更有效的治疗选择。

表2 目前上市FGFR抑制剂非批准适应证临床研究进展

Tab 2 Recent clinical research progress on off-label indications of currently approved FGFR inhibitors

药物名称	适应证	治疗线数	研究设计	给药剂量	样本量/例	主要研究结果	主要不良反应	临床试验编号	阶段
佩米替尼	尿路上皮癌[24]	二线及以上	佩米替尼单臂	13.5 mg	263	ORR：17.8%	高磷酸血症、腹泻、脱发和口腔炎	NCT02872714	Ⅱ期
	尿路上皮癌	一线	佩米替尼＋帕博利珠单抗 *vs.* 标准治疗	13.5 mg	7	PFS：1.81个月 *vs.* 2.12个月（佩米替尼＋帕博利珠单抗 *vs.* 标准治疗）	腹泻、呼吸困难、恶心和呕吐	NCT04003610	Ⅱ期
	结直肠癌	二线及以上	佩米替尼单臂	13.5 mg	14	ORR和CBR均为0%	贫血和疲劳	NCT04096417	Ⅱ期
	晚期非小细胞肺癌	二线及以上	佩米替尼单臂	13.5 mg	8	ORR：33.3%	高磷酸血症、腹泻、口腔炎和关节痛	NCT05253807	Ⅱ期
	晚期实体瘤[57]	二线及以上	佩米替尼单臂	13.5 mg	111	*FGFR*融合/重排队列ORR～26.5% *FGFR*激活非激酶结构域突变队列ORR：9.4%	高磷酸血症和口腔炎	NCT03822117	Ⅱ期
厄达替尼	晚期实体瘤[35]	二线及以上	厄达替尼单臂	≥12且<15岁 5 mg ≥15岁起始 8 mg	316	ORR：26.6%	口腔炎、腹泻、掌跖红感异常综合征和高磷酸血症	NCT04083976	Ⅱ期
	具有*FGFR*突变或融合的肿瘤	二线及以上	厄达替尼单臂	8 mg	35	ORR：16%	贫血、口干、腹泻和疲劳	NCT06351371	Ⅱ期
	*FGFR*扩增肿瘤	二线及以上	厄达替尼单臂	8 mg	35	6个月PFS率：13.8% PFS：1.7个月	贫血、腹泻、口干和疲劳	NCT06308822	Ⅱ期
	携带*FGFR1/2/3/4*突变的肿瘤	二线及以上	厄达替尼单臂	8 mg	20	ORR：10%	高磷酸血症、贫血、腹泻和疲劳	NCT03210714	Ⅱ期
	*FGFR*突变或融合非肌层浸润性膀胱癌[36]	二线及以上	厄达替尼 *vs.* 吉西他滨	6 mg	107	6个月RFS：0.96 *vs.* 0.73 12个月RFS：0.79 *vs.* 0.44（厄达替尼 *vs.* 吉西他滨）	高磷酸血症、腹泻、口腔炎、食欲减退	NCT04172675	Ⅱ期
福巴替尼	*FGFR2*扩增的胃癌/胃食管交界处癌[34]	二线及以上	福巴替尼单臂	20 mg	115	ORR：17.9% PFS：3.3个月	高磷酸血症、食欲减退、腹泻	NCT04189445	Ⅱ期
	*FGFR*扩增转移性乳腺癌	二线及以上	福巴替尼单臂 福巴替尼＋氟维司群	20 mg	64	ORR：0%/9.5% CBR：50% 6个月PFS率：45.5%	高磷酸血症、便秘、恶心、贫血	NCT04024436	Ⅱ期
	*FGF19*阳性晚期肝细胞癌	二线及以上	福巴替尼＋帕博利珠单抗	20 mg	14	ORR：0% OS率：55.7%	高磷酸血症、腹泻、疲劳、干眼症	NCT04828486	Ⅱ期

注（note）：ORR，客观缓解率（objective response rate）；RFS，无复发生存期（Recurrence-free survival）；OS，总生存期（Overall Survival）；CBR，临床获益率（Clinical benefit rate）；PFS，无进展生存期（progression-free survival）；部分数据来源（Partial data sources）：美国临床试验数据库（https://clinicaltrials.gov）。

3.3 *FGFR*基因变异的检测方法及用药差异 随着FGFR抑制剂在胆管癌、尿路上皮癌等肿瘤中的应用，*FGFR*基因变异的精准检测已成为靶向治疗决策的重要依据。目前常用检测方法包括下一代测序（next-generation sequencing，NGS）、荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）、免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）以及基于循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）的液体活检等[45]。其中，NGS可同时识别突变、融合、重排和扩增等多种异常；FISH主要用于融合或重排检测；IHC可评估蛋白表达，但不能替代基因检测；ctDNA适用于组织样本不足及动态耐药监测。

不同*FGFR*变异的药物敏感性存在差异。研究发现，*FGFR3-TACC3*融合患者可优先考虑FGFR抑制剂单药治疗，而*FGFR3*突变患者则可能更适合联合治疗策略，如联合免疫检查点抑制剂[46]。对于*FGFR2*融合或重排阳性的肝内胆管癌，佩米替尼和福巴替尼是重要治疗选择。相比之下，单纯*FGFR*扩增或蛋白过表达的预测价值有限，尚不能直接等同于FGFR通路依赖，应结合扩

表 3　新型FGFR抑制剂研究进展

Tab 3　Research progress on novel FGFR inhibitors

药物名称	靶点	适应证	主要研究终点	入组数	临床试验编号	阶段
AZD4547	*FGFR1-3*	非小细胞肺癌	ORR、PFS、DCB	423	NCT02664935	Ⅱ期
		携带成纤维细胞生长因子受体改变的转移性或局部晚期尿路上皮癌	DLT、ORR	80	NCT05775874	Ⅱ期
TYRA-300	*FGFR3*	晚期尿路上皮癌和其他具有激活*FGFR3*基因改变的实体瘤[58]	MTD、RP2D、ORR	310	NCT05544552	Ⅰ、Ⅱ期
ICP-192	*FGFR1-4*	具有*FGFR*遗传畸变的手术不可切除或转移性膀胱尿路上皮癌	ORR	115	NCT04492293	Ⅱ期
TT-00420	*FGFR2*	FGFR抑制剂治疗*FGFR*改变难治性/复发性胆管癌	AE的发生率、持续时间和严重程度、PFS	200	NCT05948475	Ⅲ期
	FGFR2	先前化疗和FGFR抑制剂治疗失败或复发的胆管癌	ORR	50	NCT06057571	Ⅱ期
ABSK061	*FGFR2/3*	具有*FGFR2/3*改变的转移性/不可切除实体瘤患者	DLT、耐受性、PFS、ORR	202	NCT06632262	Ⅱ期
E7090	*FGFR1-3*	携带*FGFR*基因改变的晚期或复发性实体瘤	ORR	75	NCT04962867	Ⅱ期
	FGFR2	基于吉西他滨的联合化疗失败的*FGFR2*基因融合不可切除胆管癌[44]	ORR	63	NCT04238715	Ⅱ期
CGT4859	*FGFR2/3*	胆管癌和其他携带*FGFR2*和/或*FGFR3*基因改变的晚期实体瘤	MTD、RP2D、ORR	110	NCT06777316	Ⅰ、Ⅱ期
Bemarituzumab	*FGFR2*	*FGFR2b*过表达实体瘤	ORR	260	NCT05325866	Ⅰ、Ⅱ期
		既往未经治疗且*FGFR2b*过表达的晚期胃癌或胃食管交界处癌	OS	547	NCT05052801	Ⅲ期
		*FGFR2b*过表达不可切除、局部晚期或转移性胃癌/胃食管交界处癌[59]	PFS、OS、ORR	155	NCT03694522	Ⅰ、Ⅱ期

注(note):ORR,客观缓解率(objective response rate);RFS,无复发生存期(Recurrence-free survival);OS,总生存期(Overall Survival);MTD,最大耐受剂量(Maximum tolerated dose);RP2D,推荐的第2阶段剂量(Recommended Phase 2 Dose);DLT,剂量限制毒性(dose-limiting toxicity);DCB,持久临床获益(Persistent clinical benefit); 部分数据来源(Partial data sources):美国临床试验数据库(https://clinicaltrials.gov)。

增水平、癌种及其他分子检测结果综合评估[47]。

4　FGFR抑制剂耐药机制与应对策略

FGFR抑制剂耐药性是指肿瘤细胞在FGFR抑制剂治疗过程中,通过特定分子机制获得抗药能力,导致治疗失败、疾病进展或复发[48]。耐药的早期识别主要依赖ctDNA动态监测、功能影像及多组学预测。连续液体活检可捕捉*FGFR2/3*激酶结构域继发突变和旁路激活,功能影像可在肿瘤体积变化前反映代谢异常,而饱和诱变筛查和机器学习模型有助于预测潜在耐药突变及原发耐药风险[49-52]。

FGFR抑制剂的耐药机制主要包括基因突变和旁路信号激活[53]。多样本基因组学分析显示,在存在*FGFRs*基因异常的所有恶性肿瘤中,约26%的病例表现出*FGFRs*突变特征[54]。FGFRs激酶结构域的突变可分为“守门人”突变和其他类型,其中*FGFR2*激酶结构域的守门人突变*V565F*,作为主要的继发突变和获得性耐药机制,已成为当前接受FGFR抑制剂治疗患者中最常见的获得性突变之一[55]。除靶点突变外,旁路信号通路的激活也是导致耐药的重要原因。一项针对FGFR驱动型尿路上皮癌的大型研究显示,在耐药进展的患者中,约33%存在FGFR激酶结构域突变,而高达52%的患者出现了PI3K-mTOR信号通路异常,提示单一阻断FGFR通路可能不足以有效控制肿瘤进展[56]。

针对由激酶域突变引起的靶内耐药,开发具有独特结合模式的新型抑制剂成为突破口。第二代不可逆共价抑制剂如福巴替尼通过与FGFR激酶结构域中的特定半胱氨酸残基形成共价键,克服了ATP结合口袋构象改变带来的结合障碍。FOENIX-CCA2研究证实,在既往接受过FGFR抑制剂治疗且出现耐药进展的患者中,福巴替尼仍能诱导客观缓解[17, 19]。尽管福巴替尼目前尚未在国内获批上市,但这一结果在一定程度上支持了佩米替尼治疗失败的患者换用不可逆抑制剂的可行性,特别是对于经基因检测证实存在FGFR激酶结构域突变的患者,换用具有不同结合模式的抑制剂可能是目前较具前景的应对策略之一。

除换药策略外,针对靶外旁路激活的联合治疗策略也显示出较大的探索潜力,但目前多处于临床前或早期临床阶段。研究证实,对于存在*PIK3CA*

突变的耐药模型，厄达替尼与PI3K抑制剂Pictilisib联用具有显著的协同抗肿瘤效应；而对于EGFR激活介导的旁路耐药，厄达替尼与EGFR抑制剂吉非替尼联用则能有效克服耐药[56]。然而，考虑到联合用药可能带来的叠加毒性，临床实践中如何精准筛选获益人群仍是关键问题。利用ctDNA对患者进行动态监测，有助于在影像学进展前早期识别上述激酶结构域突变及旁路信号异常，为及时调整治疗方案提供依据，并推动FGFR抑制剂的全程管理迈向动态化与个体化。

5 总结与展望

FGFR信号通路在细胞增殖、分化、血管生成、组织修复及胚胎发育等过程中发挥重要作用，其异常激活与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。随着分子检测技术的普及和精准医学理念的深入，FGFR已成为肿瘤靶向治疗领域的重要靶点之一。以佩米替尼、厄达替尼、福巴替尼等为代表的FGFR小分子抑制剂，已在*FGFR2*融合/重排胆管癌、*FGFR3*改变尿路上皮癌等特定分子亚型患者中显示出明确疗效，并被纳入CSCO、NCCN等国内外指南推荐。然而，现有FGFR抑制剂的临床应用仍面临疗效异质性、获得性耐药、靶点相关毒性以及长期用药依从性等问题。因此，如何进一步提高患者筛选精准度、提升治疗效果、降低治疗相关毒性并优化全程管理，是FGFR靶向治疗未来发展的关键方向。

从药物研发角度看，FGFR靶向治疗正在由传统泛FGFR抑制剂向更高选择性、更强耐药突变覆盖能力和更多样化药物模式转变。现有泛FGFR抑制剂虽可覆盖多个FGFR亚型，但同时也可能因抑制*FGFR1*而导致高磷酸血症等机制相关毒性，限制患者长期治疗。因此，亚型选择性抑制剂已成为国际研发的重要方向。例如，针对*FGFR3*改变的选择性抑制剂TYRA-300在尿路上皮癌等*FGFR3*驱动肿瘤中展现出较好的开发潜力，其较弱的*FGFR1*抑制作用有望降低高磷酸血症等不良反应发生风险[58]。此外，*FGFR2*、*FGFR4*等亚型选择性抑制剂也正在不同肿瘤类型中开展探索。未来FGFR抑制剂的评价标准不应仅局限于ORR、PFS和OS等传统疗效指标，还应综合考量亚型选择性、耐药突变覆盖范围、治疗持续时间、剂量调整频率、不良反应负担以及患者生活质量等多维度因素。

联合治疗策略是FGFR靶向治疗未来发展的另一重要方向。FGFR通路与PI3K/AKT/mTOR、RAS/MAPK和EGFR等相关信号网络之间存在复杂交互，旁路通路的激活可能削弱FGFR单药治疗效果。因此，FGFR抑制剂联合PI3K/AKT/mTOR通路抑制剂、EGFR抑制剂、免疫检查点抑制剂等策略，均具有进一步探索价值。目前，早期研究提示这类方案可能具有协同作用，但仍需进一步验证。例如，对于合并*PIK3CA*、*TSC1/2*等基因异常的患者，FGFR抑制剂联合PI3K通路抑制剂可能有助于克服旁路激活介导的耐药[60]；此外，*FGFR2*抑制剂联合免疫治疗在食管鳞癌等肿瘤中的探索也提示，其可能通过增强抗肿瘤免疫反应进一步提高治疗效果[61]。未来，联合治疗方案的设计应从经验性联合转向机制导向的精准联合，并结合*FGFR*变异类型、共突变谱、ctDNA动态监测及肿瘤免疫微环境特征筛选潜在获益人群，同时关注联合用药可能带来的叠加毒性。

在安全性管理方面，FGFR抑制剂的临床应用应从不良反应发生后的被动处理，转向治疗前评估、治疗中监测和治疗后随访相结合的主动管理模式。高磷酸血症是最具代表性的机制相关不良反应，应在治疗前及治疗早期规律监测血磷水平，并结合低磷饮食、磷酸盐结合剂、剂量调整和暂停用药等措施进行分层管理。眼部毒性、皮肤毒性和指甲毒性虽多数可控，但若干预不及时，可能影响患者长期用药依从性和生活质量。因此，未来应建立肿瘤科、眼科、皮肤科、营养科及临床药学团队共同参与的多学科管理模式，将患者教育、症状自我监测和生活质量评估纳入FGFR抑制剂治疗全流程。

总体而言，FGFR靶向治疗已在特定分子亚型肿瘤中展现出明确临床价值，但疗效异质性、获得性耐药及机制相关毒性仍是限制其长期获益的关键问题。未来，随着分子分型和动态监测技术的完善、新一代选择性FGFR抑制剂的研发以及机制导向联合治疗和全程安全管理策略的优化，FGFR靶向治疗有望进一步拓展适用人群和治疗场景，并在肿瘤精准治疗体系中发挥更加重要的作用。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Zhang P, Yue L, Leng QQ, *et al*. Targeting FGFR for cancer therapy[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 39.

[3] Kommalapati A, Tella SH, Borad M, *et al*. FGFR inhibitors in oncology: insight on the management of toxicities in clinical practice[J]. Cancers, 2021, 13(12): 2968.

[4] Xie YL, Su N, Yang J, *et al*. FGF/FGFR signaling in health

and disease[J]. Sig Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 181.
[5] Liu Q, Huang JY, Yan WW, *et al*. FGFR families: biological functions and therapeutic interventions in tumors [J]. MedComm, 2023, 4(5): e367.
[6] Sharpe R, Pearson A, Herrera-Abreu MT, *et al*. FGFR signaling promotes the growth of triple-negative and basal-like breast cancer cell lines both *in vitro* and *in vivo*[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(16): 5275-5286.
[7] Sugiyama N, Varjosalo M, Meller P, *et al*. Fibroblast growth factor receptor 4 regulates tumor invasion by coupling fibroblast growth factor signaling to extracellular matrix degradation[J]. Cancer Res, 2010, 70(20): 7851-7861.
[8] Szybowska P, Kostas M, Wesche J, *et al*. Negative regulation of FGFR (fibroblast growth factor receptor) signaling [J]. Cells, 2021, 10(6): 1342.
[9] Kucińska M, Porębska N, Lampart A, *et al*. Differential regulation of fibroblast growth factor receptor 1 trafficking and function by extracellular galectins[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 65.
[10] Giacomini A, Taranto S, Gazzaroli G, *et al*. The FGF/FGFR/c-Myc axis as a promising therapeutic target in multiple myeloma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 294.
[11] Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, *et al*. Targeting FGFR signaling in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(12): 2684-2694.
[12] 陈本川. 治疗成人尿路上皮癌新药——厄达替尼(erdafitinib)[J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1690-1697.
[13] 陈本川. 靶向治疗胆管癌新药——培米替尼(pemigatinib)[J]. 医药导报, 2020, 39(12): 1760-1766.
[14] 陈本川. 靶向治疗晚期胆管癌新药——英菲替尼(Infigratinib)[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 276-283.
[15] Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, *et al*. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202[J]. ESMO Open, 2024, 9(6): 103488.
[16] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, *et al*. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5): 671-684.
[17] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, *et al*. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2023, 388(3): 228-239.
[18] Borad MJ, Paine A, Wacheck V, *et al*. Indirect treatment comparison of futibatinib with chemotherapy and pemigatinib in cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions/rearrangements [J]. JCO, 2022, 40(4_suppl): 440.
[19] Sootome H, Fujita H, Ito K, *et al*. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors [J]. Cancer Res, 2020, 80(22): 4986-4997.
[20] Markham A. Erdafitinib: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79(9): 1017-1021.
[21] Chen X, Zhang X, Wei J, *et al*. 782P Efficacy and safety of pemigatinib in advanced solid tumors with FGFR alterations: A prospective, multicenter, real-world study [J]. Annals of Oncology, 2025, 36(4_suppl): S2039-S2040.
[22] Guercio BJ, Sarfaty M, Teo MY, *et al*. Clinical and genomic landscape of FGFR3-altered urothelial carcinoma and treatment outcomes with erdafitinib: a real-world experience [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(22): 4586-4595.
[23] Bibeau K, Féliz L, Lihou CF, *et al*. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with or without FGF/FGFR alterations: a FIGHT-202 post hoc analysis of prior systemic therapy response [J]. JCO Precis Oncol, 2022, 6: e2100414.
[24] Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, *et al*. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 248-258.
[25] Nikolaou V, Syrigos K, Saif MW. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(12): 1625-1633.
[26] Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Furuse J, *et al*. Safety profile and adverse event management for futibatinib, an irreversible FGFR1-4 inhibitor: pooled safety analysis of 469 patients[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(8): 1466-1477.
[27] Magone MT, Hartley IR, FitzGibbon E, *et al*. Ocular adverse effects of infigratinib, a new fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. Ophthalmology, 2021, 128(4): 624-626.
[28] Francis JH, Harding JJ, Schram AM, *et al*. Clinical and morphologic characteristics of fibroblast growth factor receptor inhibitor-associated retinopathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(10): 1126-1130.
[29] Subbiah V, Verstovsek S. Clinical development and management of adverse events associated with FGFR inhibitors [J]. Cell Rep Med, 2023, 4(10): 101204.
[30] Rodón J, Damian S, Furqan M, *et al*. Pemigatinib in previously treated solid tumors with activating FGFR1-FGFR3 alterations: phase 2 FIGHT-207 basket trial [J]. Nat Med, 2024, 30(6): 1645-1654.
[31] Necchi A, Pouessel D, Leibowitz R, *et al*. Pemigatinib for metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma with FGF/FGFR genomic alterations: final results from FIGHT-201[J]. Ann Oncol, 2024, 35(2): 200-210.
[32] Gao M, Wang LJ, Jing FF, *et al*. The efficacy of pemigatinib in advanced NSCLC with FGFR aberration: case report [J]. Clin Lung Cancer, 2024, 25(1): e62-e66.
[33] Saridogan T, Akcakanat A, Zhao M, *et al*. Efficacy of futibatinib, an irreversible fibroblast growth factor receptor inhibitor, in FGFR-altered breast cancer [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 20223.
[34] Satoh T, Barthélémy P, Nogova L, *et al*. Phase 2 study of futibatinib in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer harboring FGFR2 amplifications[J]. Eur J Cancer, 2025, 218: 115262.
[35] Pant S, Schuler M, Iyer G, *et al*. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(8): 925-935.
[36] Daneshmand S, Zaucha R, Catto JWF, *et al*. Erdafitinib in patients with high- and intermediate-risk non - muscle-invasive bladder cancer: final analysis of THOR-2 study[J]. Eur Urol, 2026, 89(2): 165-173.
[37] Gonzalez-Ericsson PI, Unni N, Jhaveri K, *et al*. Phase ib trial of fulvestrant, palbociclib, and erdafitinib, a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor, in HR+/HER2- metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(17): 3652-3661.
[38] Luo Q, Zhang L, Hao Y, *et al*. Erdafitinib inhibits the tumori-

genicity of MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells by inducing TRIM25/ubiquitin-dependent degradation of FGFR4 [J]. Breast Cancer Res，2025，27(1)：128.
[39] Forlino A. Targeting fibroblast growth factor receptor 3 gain-of-function with Infigratinib，a promising precision therapy for hypochondroplasia [J]. J Bone Miner Res，2025，40(11)：1191-1192.
[40] Goyal L，Shi L，Liu LY，*et al*. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Cancer Discov，2019，9(8)：1064-1079.
[41] Formisano L，Lu Y，Servetto A，*et al*. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer[J]. Nat Commun，2019，10(1)：1373.
[42] Piha-Paul SA，Xu BH，Dumbrava EE，*et al*. First-In-human phase I study of tinengotinib (TT-00420)，a multiple kinase inhibitor，as a single agent in patients with advanced solid tumors[J]. Oncologist，2024，29(4)：e514-e525.
[43] Watanabe Miyano S，Yamamoto Y，Kodama K，*et al*. E7090，a novel selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors，displays potent antitumor activity and prolongs survival in preclinical models[J]. Mol Cancer Ther，2016，15(11)：2630-2639.
[44] Shen L，Duan HX，Kuwahara T，*et al*. Tasurgratinib (E7090) for cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor 2 fusions/rearrangements：a multicenter，open-label，Phase 2 study[J]. Jpn J Clin Oncol，2025，55(11)：1229-1236.
[45] Xu CW，Lian B，Ou JJ，*et al*. Expert consensus on the diagnosis and treatment of FGFR gene-altered solid tumors[J]. Glob Med Genet，2024，11(4)：330-343.
[46] Song YX，Jiang S，Peng Y，*et al*. FGFR3 alteration sites and response rate to FGFR inhibitors in urothelial carcinoma [J]. Pharmacol Res，2025，221：107968.
[47] Ellinghaus P，Neureiter D，Nogai H，*et al*. Patient selection approaches in FGFR inhibitor trials-many paths to the same end?[J]. Cells，2022，11(19)：3180.
[48] Xie WC，Yang SY，Liang L，*et al*. Discovery of 2-amino-7-sulfonyl-7H-pyrrolo [2，3-d] pyrimidine derivatives as potent reversible FGFR inhibitors with gatekeeper mutation tolerance：design，synthesis，and biological evaluation[J]. J Med Chem，2022，65(24)：16570-16588.
[49] Goyal L，DiToro D，Hollebecque A，*et al*. Genomic correlates of response and resistance to the irreversible FGFR1-4 inhibitor futibatinib based on biopsy and circulating tumor DNA profiling [J]. Ann Oncol，2025，36(4)：414-425.
[50] Jiang YC，Zeng QH，Jiang QH，*et al*. ^{18}F-FDG PET as an imaging biomarker for the response to FGFR-targeted therapy of cancer cells via FGFR-initiated mTOR/HK2 axis[J]. Theranostics，2022，12(14)：6395-6408.
[51] Tangermann C，Ghosh A，Ziegler M，*et al*. Saturation mutagenesis identifies activating and resistance-inducing FGFR kinase domain mutations [J]. Nat Genet，2026，58(1)：157-168.
[52] LinkOut Integrative multi-omics and single-cell analysis identifies EGFR pathway activation and metabolic reprogramming as potential synthetic lethal vulnerabilities in resistance to the FGFR inhibitor AZD4547 2026[EB/OL].(2026-06)[2026-06-25]. https://doi. org/10. 1186/s12967-026-08534-y
[53] Ruiz-Llorente S，Fernández-Sevillano E，Navarro P，*et al*. Abstract 5288：Mechanisms of resistance to FGFR inhibitors in urothelial cancer cell lines and patients harboring FGFR3 alterations and strategies to overcome it[J]. Cancer Res，2020，80(16_Supplement)：5288.
[54] Yue ST，Li YK，Chen XJ，*et al*. FGFR-TKI resistance in cancer：current status and perspectives [J]. J Hematol Oncol，2021，14(1)：23.
[55] Wu QB，Ellis H，Siravegna G，*et al*. Landscape of clinical resistance mechanisms to FGFR inhibitors in FGFR2-altered cholangiocarcinoma [J]. Clin Cancer Res，2024，30(1)：198-208.
[56] Facchinetti F，Hollebecque A，Braye F，*et al*. Resistance to selective FGFR inhibitors in FGFR-driven urothelial cancer [J]. Cancer Discov，2023，13(9)：1998-2011.
[57] Spanggaard I，Matrana M，Rocha Lima C，*et al*. Pemigatinib for previously treated metastatic or unresectable central nervous system tumors with fibroblast growth factor receptor mutations or rearrangements：FIGHT-207 results[J]. Oncologist，2025，30(11)：oyaf272.
[58] Starrett JH，Allen EL，Neal M，*et al*. Dabogratinib (TYRA-300)，an FGFR3 isoform-selective inhibitor：preclinical and initial clinical evidence of antitumor activity [J]. Mol Cancer Ther，2026，25(3)：408-415.
[59] Wainberg ZA，Enzinger PC，Kang YK，*et al*. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT)：a randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 2 study [J]. Lancet Oncol，2022，23(11)：1430-1440.
[60] Cheng X，Zhang YD，Qian CL，*et al*. Targeting FGFR signaling overcomes therapeutic resistance and immune evasion in oncogenic PIK3CA-driven serous-like endometrial cancer [J]. Nat Commun，2026，17：5994.
[61] Chen DS，Zhao ZT，Hong RX，*et al*. Harnessing the FGFR2/NF2/YAP signaling-dependent necroptosis to develop an FGFR2/IL-8 dual blockade therapeutic strategy[J]. Nat Commun，2025，16：4128.

收稿日期/Received：2026-03-28
修回日期/Revised：2026-06-16