

中图分类号: R979.1+9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0150-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.029



# 膀胱癌靶向治疗中成纤维细胞生长因子受体3研究进展\*

彭俊雄, 徐静, 肖晓, 陈勇, 孙伟<sup>△</sup>

(重庆大学附属涪陵医院, 重庆 408000)

**摘要:**目的 为优化成纤维细胞生长因子受体3(FGFR-3)在膀胱癌靶向治疗中的效果提供理论参考。方法 系统检索相关文献, 综合分析FGFR-3的分子结构、生物学功能、表达特性及调控机制, 梳理其在丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)、磷脂酰肌醇(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、Ras/MAPK、Hippo-YAP等信号通路中的作用; 同时总结FGFR-3靶向抑制剂的研究进展、耐药机制及预测性生物标志物的研究现状。结果 FGFR-3的异常激活可促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、增强迁移与侵袭能力, 并参与免疫逃逸过程, 且FGFR-3具有作为膀胱癌生物标志物的潜力。目前已开发的FGFR-3靶向抑制剂虽显示出一定的临床疗效, 但受限于耐药机制和生物标志物筛选不足。多组学研究进一步揭示了FGFR-3相关的分子异质性及其与肿瘤微环境之间的复杂交互作用。结论 FGFR-3在膀胱癌进展中发挥关键作用。未来研究应加强对FGFR-3信号通路与肿瘤微环境交互机制的探究, 并结合单细胞测序、空间转录组等多组学技术, 构建精准分型与疗效预测模型, 从而推动FGFR-3靶向治疗的优化与临床转化应用。  
**关键词:**膀胱癌; 成纤维细胞生长因子受体3; 生物学标志物; 靶向治疗; 研究进展

## Research Progress of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 in Targeted Therapy for Bladder Cancer

PENG Junxiong, XU Jing, XIAO Xiao, CHEN Yong, SUN Wei<sup>△</sup>  
(Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408000, China)

**Abstract: Objective** To provide theoretical reference for optimizing the therapeutic effect of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR - 3) in targeted therapy of bladder cancer. **Methods** Relevant literature was systematically retrieved, the molecular structure, biological functions, expression characteristics and regulatory mechanisms of FGFR - 3 were comprehensively analyzed, its roles in signaling pathways such as mitogen - activated protein kinase (MAPK) / extracellular signal - regulated kinase (ERK), phosphatidylinositol (PI3K) / protein kinase B (Akt), Ras / MAPK, Hippo - YAP were sorted out; the research progress of FGFR - 3 targeted inhibitors, resistance mechanisms, and the research status of predictive biomarkers were summarized. **Results** Abnormal activation of FGFR - 3 could promote tumor cell proliferation, inhibit cell apoptosis, enhance migration and invasion capabilities, and participate in immune escape processes, which had the potential to serve as a biomarker for bladder cancer. Although the FGFR - 3 targeted inhibitors developed so far have shown certain clinical efficacy, it was limited by drug resistance mechanisms and insufficient biomarker screening. Multi - omics studies further reveal the molecular heterogeneity related to FGFR - 3 and its complex interaction with the tumor microenvironment. **Conclusion** FGFR - 3 plays a key role in bladder cancer progression.

\* 基金项目: 重庆市涪陵区科卫联合医学科研项目[2024KWLH004]; 重庆市涪陵区科研项目[FLKJ, 2023AAN1014]; 重庆大学附属涪陵医院院级科研培育项目[Flyyyjkypy2022009]。

第一作者: 彭俊雄, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为膀胱癌基础与临床研究, (电子信箱)384325391@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 孙伟, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为前列腺癌去势抵抗机制, (电子信箱)25241970@qq.com。

[31] YUE FF, ZHANG JR, XU JX, et al. Effects of monosaccharide composition on quantitative analysis of total sugar content by phenol - sulfuric acid method [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9:963318.

[32] 李国辉, 刘佳, 刘建伟, 等. 地黄提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. *中国兽医学报*, 2018, 38(4):765-769.

[33] KWAK M, YU K, LEE PC, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide functions as a mucosal adjuvant to induce dendritic cell activation in mediastinal lymph node [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120:1618-1623.

[34] 黄叶娥. 地黄多糖脂质体的免疫增强作用及其机理研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2017.

[35] 曾敏, 徐惠芳, 余江琴. 地黄叶多糖的分离纯化、结构分析及免疫功能研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2017, 31(2):27-30.

[36] 王小兰, 段鹏飞, 杨梦, 等. 地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(1):55-60.

[37] 刘思美, 赵鹏, 张婷婷, 等. 地黄多糖的合成、表征及免疫活性分析[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(11):2938-2946.

[38] XU L, KWAK M, ZHANG W, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide induces toll - like receptor 4 dependent spleen dendritic cell maturation and anti - cancer immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(7):e1325981.

(收稿日期: 2025-08-05; 修回日期: 2026-02-17)

Future research should strengthen the investigation of the interaction mechanism between FGFR - 3 signaling pathways and the tumor microenvironment, and combine multi - omics technologies such as single - cell sequencing and spatial transcriptomics to construct precise stratification and efficacy prediction models, thereby promoting the optimization and clinical application transformation of FGFR - 3 targeted therapy.

**Key words:** bladder cancer; fibroblast growth factor receptor 3; biomarkers; targeted therapy; research progress

近年来,膀胱癌的发病率持续上升,对精准治疗的需求日益迫切。成纤维细胞生长因子受体3(FGFR - 3)是膀胱癌分子分型中的核心驱动基因,该基因异常包括点突变、基因融合及基因扩增。其在非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)中的检出率高达60%~80%,显著高于肌层浸润性膀胱癌(MIBC)中的10%~15%<sup>[1]</sup>,提示FGFR - 3可在肿瘤异质性形成过程中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。这些突变导致FGFR - 3的异常激活,进而促进细胞增殖、抑制凋亡、破坏细胞黏附,并与NMIBC的良好预后及较低的肿瘤分级和侵袭性相关<sup>[3-4]</sup>。其核心信号通路如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)在促进肿瘤进展中的具体机制已得到部分阐明<sup>[5]</sup>。FGFR - 3靶向药物(如厄达替尼)在治疗携带突变基因的转移性膀胱癌中显示出良好疗效。本研究中基于当前对FGFR - 3作为膀胱癌高频遗传驱动事件及其与特定生物学行为和临床预后相关性的核心认知<sup>[6]</sup>,聚焦分析其异常激活如何通过关键下游信号通路驱动细胞的恶性行为(增殖、存活、迁移),进而影响肿瘤的发展进程<sup>[7]</sup>。同时,结合已证实的FGFR - 3靶向治疗的临床实践<sup>[8]</sup>,探讨FGFR - 3作为理解膀胱癌生物学特性和指导未来个体化治疗策略的理论基础,以期克服耐药性和优化疗效指明研究方向<sup>[9]</sup>。

## 1 FGFR - 3的结构与功能

### 1.1 分子结构

FGFR - 3为重要的酪氨酸激酶受体,由胞外配体结合域(D2 - D3)、跨膜域及胞内酪氨酸激酶域构成,其热点突变位点(如S249C、Y373C)多位于D2结构域,从而导致配体非依赖性二聚化及组成性激活<sup>[10]</sup>。在其配体结合区域,FGFR - 3可与成纤维细胞生长因子结合,启动下游信号通路。

### 1.2 生物学功能

FGFR - 3在细胞生物学中发挥着多种重要功能。尤其体现在骨骼发育和肿瘤发生过程中。在骨骼发育方面,FGFR - 3通过调节细胞增殖与分化发挥负调控作用,其突变可导致成骨细胞增殖和分化受阻,进而引发软骨发育不良等疾病<sup>[11]</sup>。在肿瘤生物学方面,FGFR - 3的异常激活与膀胱癌的发生密切相关。有研究表明,FGFR - 3突变可通过影响细胞间及细胞基质间的黏附特性,导致细胞失去接触抑制,从而促进肿瘤细胞的增

殖和迁移<sup>[5]</sup>。此外,FGFR - 3还参与调控肿瘤微环境中的免疫细胞相互作用,进而影响肿瘤的免疫逃逸机制,抑制FGFR - 3可增强CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤活性,提示其在肿瘤免疫治疗中的潜在应用价值<sup>[12]</sup>。因此,FGFR - 3不仅是一个重要的生物学标志物,也是肿瘤靶向治疗中的关键靶点。

## 2 FGFR - 3在膀胱癌中的表达

### 2.1 膀胱正常组织与癌组织中的表达差异

正常膀胱组织中FGFR - 3的表达水平较低,而膀胱癌组织,尤其是NMIBC中,FGFR - 3突变与过表达现象极为普遍<sup>[13]</sup>。FGFR - 3突变和过表达与肿瘤的生物行为密切相关,尤其在调控肿瘤增殖与生长信号通路中发挥关键作用。FGFR - 3的激活可诱导配体非依赖性的受体二聚化,进而激活下游信号通路,促进细胞增殖与存活<sup>[2]</sup>。此外,FGFR - 3的基因重排也是膀胱癌中常见的遗传改变,这些改变通常与TP53、RBI等经典抑癌基因的突变呈互斥关系<sup>[2]</sup>。因此,FGFR - 3在正常组织与膀胱癌组织之间的表达差异,反映了其在膀胱癌发生和发展过程中的重要作用。

### 2.2 表达水平与膀胱癌临床病理特征的相关性

FGFR - 3的表达水平与膀胱癌的临床病理特征存在显著相关性。有研究表明,FGFR - 3突变与肿瘤的分级、分期及患者预后密切相关,如行根治性膀胱切除的患者,该突变与较低的pT分期、较低的肿瘤分级及更长的疾病特异性生存期显著相关<sup>[14]</sup>。此外,FGFR - 3的过表达通常与较低的肿瘤分级和分期相关,且FGFR - 3突变的患者更可能从抗FGFR - 3靶向治疗中获益<sup>[10]</sup>。在不同膀胱癌亚型中,FGFR - 3的表达水平也存在差异,通常在MIBC中较低,而在NMIBC中较高<sup>[12]</sup>。这些发现强调了FGFR - 3作为膀胱癌生物标志物的潜力,尤其是在个体化治疗策略的制订中,FGFR - 3的表达及突变状态可能成为预测患者预后的关键因素<sup>[13]</sup>。

## 3 FGFR - 3信号网络的交互调控

### 3.1 FGFR - 3激活下游信号通路

单细胞测序研究揭示,FGFR - 3主要通过2条途径驱动肿瘤发生。一是激活MAPK/ERK信号通路,上调细胞周期蛋白1(Cyclin D1)表达,从而加快细胞周期进程;二是抑制Hippo - YAP信号通路,增强TAZ核转位,导致接触抑制丧失<sup>[15]</sup>。其激活通常由其配体结合触发,

进而启动下游 Ras / MAPK、磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 等信号通路促进细胞增殖与存活<sup>[13]</sup>。此外,FGFR - 3 的激活还与致癌基因 *c - MYC* 的上调密切相关。在 FGFR - 3 依赖的膀胱癌细胞中,表现出显著的调控作用<sup>[2]</sup>。因此,FGFR - 3 不仅是一个关键的信号转导分子,也是极具潜力的 *c - MYC* 靶向治疗靶点。

### 3.2 FGFR - 3 在细胞存活与凋亡调控中的作用

FGFR - 3 的异常激活与膀胱癌细胞增殖增强和凋亡抑制密切相关。在膀胱癌细胞中,FGFR - 3 突变导致细胞失去接触抑制能力,从而促进增殖。有研究表明,FGFR - 3 通过 MAPK / ERK 信号通路上调转录因子 ETS 转录因子 5 (ETV5),进一步促进了 TAZ 的表达,TAZ 作为 Hippo 信号通路的下游调控因子,参与细胞接触抑制的调控<sup>[5]</sup>。此外,FGFR - 3 在调控肿瘤微环境免疫监视中也发挥了重要作用<sup>[12]</sup>。在 FGFR - 3 突变的膀胱癌模型中,抑制 FGFR - 3 能显著降低肿瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡,这为靶向 FGFR - 3 的治疗策略提供了新视角<sup>[13]</sup>。因此,FGFR - 3 在细胞增殖和凋亡中的作用不仅揭示了其在肿瘤发生中的关键地位,也为未来治疗策略的制订奠定了理论基础。

### 3.3 FGFR - 3 与信号通路的相互作用

有研究表明,FGFR - 3 的激活可通过 PI3K / Akt 信号通路促进肿瘤细胞的增殖和存活。在 FGFR - 3 突变的膀胱癌细胞中,该通路的激活与 FGFR - 3 的功能密切相关,并可能进一步诱导肿瘤微环境中的免疫抑制。例如,FGFR - 3 突变导致的代谢重编程可增强癌细胞中丝氨酸的合成,从而抑制巨噬细胞的免疫刺激功能,形成免疫“冷”微环境,降低 T 细胞的招募和活化能力<sup>[16]</sup>。此外,FGFR - 3 的激活还可通过调控 E3 泛素连接酶——神经前体细胞发育下调蛋白 4 (NEDD4),影响程序性死亡配体 - 1 (PD - L1) 的泛素化水平,从而调节肿瘤细胞对 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤活性<sup>[2]</sup>。因此,针对 PI3K / Akt 信号通路的抑制可能为 FGFR - 3 突变的膀胱癌患者提供新的治疗策略,通过逆转巨噬细胞的免疫惰性,增强 FGFR 抑制剂的疗效。

FGFR - 3 的激活与 MAPK 信号通路的调控密切相关,尤其在膀胱癌的发生和发展过程中发挥重要作用。FGFR - 3 通过激活 MAPK / ERK 信号通路,促进细胞增殖与恶性转化。FGFR - 3 与 MAPK 信号通路的相互作用还可能影响肿瘤细胞分化,进而影响肿瘤的侵袭和转移能力<sup>[17]</sup>。有研究表明,抑制 FGFR - 3 可逆转 MAPK 信号通路的激活,从而抑制肿瘤细胞的增殖和存活能力。表明 FGFR - 3 与 MAPK 信号通路之间的相互作用不仅在肿瘤生物学特性中发挥作用,也为靶向治疗提供了潜在干预靶点。联合应用 FGFR - 3 抑制剂和

MAPK 信号通路抑制剂,有望提升 FGFR - 3 突变膀胱癌患者的治疗效果。

FGFR - 3 通过 Ras / MAPK 信号通路抑制 Hippo 信号通路的上游激酶[如哺乳动物 STE20 样激酶 1 / 2 (MST1 / 2)],从而降低对 YAP 的抑制作用<sup>[18]</sup>。这一过程促进了 YAP 核转位及其靶基因的转录激活,进一步调控细胞增殖与存活相关基因的表达。在代谢调控方面<sup>[19]</sup>,FGFR - 3 通过调节氨基酸代谢和能量代谢的关键酶等代谢相关基因,为 YAP 的功能提供代谢支持。这种代谢重编程不仅能促进细胞生长,还增强了 YAP 活性,形成了 FGFR - 3 与 YAP / TAZ 之间的正反馈调控环。在疾病背景下,FGFR - 3 突变或过表达常与 Hippo - YAP 信号通路的失活协同促进肿瘤的发生和进展<sup>[20]</sup>。例如,在膀胱癌中,FGFR - 3 的异常激活与 Hippo - YAP 通路的协同作用可显著增强肿瘤细胞的增殖、侵袭能力及耐药性,进一步加速肿瘤的发展和转移。

### 3.4 微环境重塑作用

最新研究表明,FGFR - 3 突变可通过代谢重编程(如增强丝氨酸合成)诱导 M2 型巨噬细胞极化,构建免疫抑制性微环境<sup>[21]</sup>。具体而言,FGFR - 3 突变上调丝氨酸合成酶[磷酸甘油酸脱氢酶 (PHGDH)、磷酸丝氨酸转氨酶 1 (PSAT1)]及乳酸代谢相关酶——乳酸脱氢酶 A (LDHA) 的表达,导致丝氨酸与乳酸积聚,引发局部酸化并抑制树突状细胞成熟<sup>[2,19]</sup>。这些改变导致 M2 型巨噬细胞比例显著上升 (> 50%),同时使 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞浸润减少超过 50%,形成典型免疫“冷”肿瘤微环境<sup>[21-22]</sup>。此外,FGFR - 3 活化可通过 NEDD4 介导 PD - L1 去泛素化增强其稳定性,从而减弱 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞的细胞毒性功能<sup>[22]</sup>。

### 3.5 小结

FGFR - 3 突变通过“代谢重编程 - 免疫抑制”轴促进肿瘤免疫逃逸,并降低免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的疗效。在 FGF1 / FGF9 配体激活下,FGFR - 3 依次激活 MAPK / ERK、PI3K / Akt 及 Hippo - YAP 信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、迁移及免疫逃逸。主要突变位点包括 S249C (45%)、Y373C (24%)、G370C (10%)、R248C (10%) 及其他 (10%)<sup>[2,23-25]</sup>。FGFR - 3 突变上调丝氨酸合成及 PD - L1 表达,导致乳酸积累及 M2 型巨噬细胞极化,从而抑制 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞浸润。而 FGFR - 3 抑制剂联合程序性死亡受体 1 (PD - 1) / PD - L1 阻断可恢复抗肿瘤免疫。联合应用 FGFR - 3 抑制剂与 PD - 1 / PD - L1 阻断剂,有望双向解除代谢与免疫抑制,为 FGFR - 3 突变型膀胱癌提供新的精准治疗策略<sup>[16]</sup>。

## 4 FGFR - 3 靶向治疗的现状与挑战

### 4.1 FGFR - 3 抑制剂的研究进展

FGFR - 3 作为膀胱癌分子分型的核心标志物,其

相关研究正从基础机制向临床转化快速推进。研究表明, *FGFR-3* 突变与过表达在膀胱癌中具有较高的发生率<sup>[12]</sup>。目前, *FGFR-3* 抑制剂(如厄达替尼)已被批准用于治疗 *FGFR-3* 突变阳性的膀胱癌患者。然而, 其临床疗效仍受到耐药机制和生物标志物筛选不足的限制, 总体有效率约为 25%<sup>[26-27]</sup>。基于此, 研究人员正在探索多种新型治疗策略如双靶点抑制剂[*FGFR3* / 血管内皮细胞生长因子受体 2(*VEGFR2*) 抑制剂劳拉替尼]通过同时作用于 *FGFR3* 和 *VEGFR2* 信号通路, 可有效逆转肿瘤血管生成, 并展现出潜在的抗肿瘤活性<sup>[28-29]</sup>。此外, 为克服耐药性, 有研究提出可联合使用 *FGFR-3* 抑制剂与 *PD-1* / *PD-L1* 抑制剂<sup>[30]</sup>, 或开发具有更高选择性和更强亲和力的新型 *FGFR-3* 抑制剂<sup>[31]</sup>。

#### 4.2 临床试验结果与展望

在临床试验中, *FGFR-3* 抑制剂的应用虽已取得一定疗效, 但仍面临多重挑战。以厄达替尼为例, 临床研究结果显示, 携带 *FGFR-3* 突变的患者在接受 ICI 治疗后, 其总体生存率和疾病控制率均低于 *FGFR-3* 野生型患者<sup>[30-32]</sup>。提示 *FGFR-3* 突变可导致肿瘤微环境中的免疫抑制, 削弱患者对免疫治疗的应答<sup>[22, 32]</sup>。因此, 未来研究的重点将集中于 *FGFR-3* 抑制剂与免疫治疗的联合策略, 以期通过协同机制提升临床疗效<sup>[30-31]</sup>。同时, 针对 *FGFR-3* 的生物标志物研究不断深入, 其突变状态有望成为个体化治疗分层的重要依据<sup>[26, 33]</sup>。目前, 多种新型 *FGFR* 抑制剂已进入转移性尿路上皮癌的临床研究阶段; 随着新型膀胱内药物递送系统的引入, *FGFR* 抑制剂有望改变早期尿路上皮癌的治疗格局<sup>[28, 32]</sup>。但未来研究仍需系统阐明 *FGFR* 抑制剂的耐药机制, 并开发克服耐药的新策略<sup>[26-27]</sup>。

近年来, 多项研究验证了 *FGFR-3* 突变与免疫抑制表型之间的密切关联。*FGFR-3* 突变患者通常表现为  $CD_8^+$  T 细胞浸润减少、*PD-L1* 高表达及干扰素信号通路下调, 导致对 ICI 单药治疗应答率显著下降<sup>[16, 22, 31]</sup>。基于这一机制, 联合疗法成为未来发展的核心方向。早期研究显示, *FGFR-3* 抑制剂(如厄达替尼、*TYRA-300*)与 *PD-1* / *PD-L1* 抗体(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)的联合应用具有协同效应, 即 *FGFR-3* 抑制可减弱代谢相关的免疫抑制通路, 促进 T 细胞再激活; 而 ICB 治疗则进一步解除免疫检查点抑制, 实现“代谢-免疫双向重塑”<sup>[30-31]</sup>。未来的临床研究应重点探索 *FGFR-3* 抑制剂与免疫治疗联合应用的最佳时序与生物标志物监测策略, 例如利用循环肿瘤 DNA(ctDNA) 动态追踪 *FGFR-3* 克隆演变<sup>[32]</sup>, 结合空间转录组技术监测免疫细胞重构<sup>[21]</sup>, 以指导更精准的个体化治疗决策。

*FGFR-3* 突变与异常激活不仅揭示了膀胱癌分子

分型和临床异质性的机制基础, 也为后续靶向干预与联合免疫治疗提供了新的研究方向<sup>[33]</sup>。*FGFR-3* 通过影响细胞增殖、凋亡及信号传导调控肿瘤进程, 成为膀胱癌极具代表性的分子驱动事件之一。尽管目前对其机制已有较深入研究, 但其在不同亚型和免疫微环境中的作用仍存在争议, 需要在更大样本及功能层面上进一步验证, 逐渐从单一基因研究转向系统性整合分析<sup>[34]</sup>, 建立涵盖突变、融合及拷贝数变异的精准检测体系, 并利用 ctDNA 动态监测 *FGFR-3* 克隆演变; 优化 *FGFR* 抑制剂与免疫治疗联合方案(如 *FGFR-3* / *PD-L1* 纳米抗体联合应用), 以克服免疫抑制微环境; 利用类器官模型解析耐药机制, 筛选继发突变与代偿信号通路; 通过多组学联合验证(单细胞测序、空间转录组、蛋白组与代谢组等)构建 *FGFR-3* 驱动网络的系统图谱, 推动 *FGFR-3* 靶向治疗的临床转化与个体化应用。

*FGFR-3* 不仅是膀胱癌分子分型的重要标志物, 也是其关键治疗靶点。通过整合多组学数据与创新实验模型, 有望重塑膀胱癌的治疗格局, 为患者提供更精准有效的治疗策略。

#### 参考文献

- [1] HUDKINS RL, ALLEN E, BALCER A, et al. Discovery of *TYRA-300*: first oral selective *FGFR-3* inhibitor for the treatment of urothelial cancers and achondroplasia [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(18): 16737-16756.
- [2] ASCIONE CM, NAPOLITANO F, ESPOSITO D, et al. Role of *FGFR-3* in bladder cancer: treatment landscape and future challenges [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 115: 102530.
- [3] LOPEZ-BELTRAN A, CIMADAMORE A, MONTIRONI R, et al. Molecular pathology of urothelial carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2021, 113: 67-83.
- [4] AKANKSHA M, SANDHYA S. Role of *FGFR-3* in urothelial carcinoma [J]. *Iran J Pathol*, 2019, 14(2): 148-155.
- [5] DI MARTINO E, ALDER O, HURST CD, et al. *ETV5* links the *FGFR-3* and Hippo signalling pathways in bladder cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5740.
- [6] KARDOUST PARIZI M, MARGULIS V, LOTAN Y, et al. Fibroblast growth factor receptor: A systematic review and meta-analysis of prognostic value and therapeutic options in patients with urothelial bladder carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(7): 409-421.
- [7] SHIGETA K, MATSUMOTO K, TANAKA N, et al. Profiling the biological characteristics and transitions through upper tract tumor origin, bladder recurrence, and muscle-invasive bladder progression in upper tract urothelial carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5154.
- [8] CATHOMAS R, LORCH A, BRUINS HM, et al. The 2021 updated European Association of Urology guidelines on metastatic urothelial carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1): 95-103.

- [9] BERNDL F, HASSLER MR. Molecular intricacies of upper tract urothelial carcinoma and their relevance for therapy considerations[J]. *Curr Opin Urol*, 2022, 32(1):48 – 53.
- [10] LI JN, HU K, HUANG JZ, et al. Insights of fibroblast growth factor receptor 3 aberrations in pan – cancer and their roles in potential clinical treatment [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12):16541 – 16566.
- [11] MARTIN L, KACI N, BENOIST – LASSELIN C, et al. Theobroma cacao improves bone growth by modulating defective ciliogenesis in a mouse model of achondroplasia[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1):8.
- [12] JING WQ, WANG GY, CUI ZW, et al. FGFR – 3 destabilizes PD – L1 via NEDD4 to control T – cell – mediated bladder cancer immune surveillance [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(1):114 – 129.
- [13] BOGALE DE. The roles of FGFR – 3 and c – MYC in urothelial bladder cancer[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1):295.
- [14] VAN RHIJN BWG, MERTENS LS, MAYR R, et al. FGFR – 3 mutation status and FGFR – 3 expression in a large bladder cancer cohort treated by radical cystectomy: implications for anti – FGFR – 3 treatment? [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(5):682 – 687.
- [15] LI Y, HE Y, PENG JY, et al. Mutant Kras co – opts a proto – oncogenic enhancer network in inflammation – induced metaplastic progenitor cells to initiate pancreatic cancer [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(1):49 – 65.
- [16] OUYANG Y, OU ZW, ZHONG WL, et al. FGFR – 3 alterations in bladder cancer stimulate serine synthesis to induce immune – inert macrophages that suppress t – cell recruitment and activation [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(24):4030 – 4046.
- [17] BARROWS D, FENG LJ, CARROLL TS, et al. Loss of UTX / KDM6A and the activation of FGFR – 3 converge to regulate differentiation gene – expression programs in bladder cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(41):25732 – 25741.
- [18] CINAR B, ALP E, AL – MATHKOUR M, et al. The Hippo pathway: an emerging role in urologic cancers [J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2021, 9(4):301 – 317.
- [19] LYU ZJ, LIU YC, CHEN M, et al. Gelsolin – like actin – capping protein has prognostic value and promotes tumorigenesis and epithelial – mesenchymal transition via the Hippo signaling pathway in human bladder cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919841235.
- [20] QIU TZ, ZHANG DC, XU J, et al. Yes – associated protein gene overexpression regulated by  $\beta$  – catenin promotes gastric cancer cell tumorigenesis [J]. *Technol Health Care*, 2022, 30(S1):425 – 440.
- [21] LI LX, TIAN Y. The role of metabolic reprogramming of tumor – associated macrophages in shaping the immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161:114504.
- [22] WU WB, CHEN L, JIA GZ, et al. Inhibition of FGFR3 upregulates MHC – I and PD – L1 via TLR3 / NF –  $\kappa$ B pathway in muscle – invasive bladder cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(14):15676 – 15690.
- [23] WANG L, GONG YX, SACI A, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 alterations and response to PD – 1 / PD – L1 blockade in patients with metastatic urothelial cancer [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5):599 – 603.
- [24] KACEW A, SWEIS RF. *FGFR3* Alterations in the Era of Immunotherapy for Urothelial Bladder Cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:575258.
- [25] WANG ZC, MUTHUSAMY V, PETRYLAK DP, et al. Tackling FGFR3 – driven bladder cancer with a promising synergistic FGFR / HDAC targeted therapy [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1):70.
- [26] NOERAPARAST M, KRAJINA K, PICHLER R, et al. FGFR3 alterations in bladder cancer: sensitivity and resistance to targeted therapies [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(10):1189 – 1208.
- [27] AHMAD S, ALMANAA TN, KHAN S, et al. Identification of potential drug molecules against fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) by multi – stage computational – biophysics correlate [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2025, 43(3):1240 – 1248.
- [28] KWON WA. FGFR inhibitors in urothelial cancer: from scientific rationale to clinical development [J]. *J Korean Med Sci*, 2024, 39(43):e320.
- [29] WANG X, YE CH, LI EM, et al. Discovery of octahydropyrrolo [3, 2 – b] pyridin derivative as a highly selective type I inhibitor of FGFR3 over VEGFR2 by high – throughput virtual screening [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(2):221 – 238.
- [30] OKATO A, UTSUMI T, RANIERI M, et al. FGFR inhibition augments anti – PD – 1 efficacy in murine FGFR3 – mutant bladder cancer by abrogating immunosuppression [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(2):e169241.
- [31] SONG YX, PENG Y, QIN CP, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation attenuates response to immune checkpoint blockade in metastatic urothelial carcinoma by driving immunosuppressive microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9):e006643.
- [32] LI R, LINSKOTT J, CATTO JWF, et al. FGFR inhibition in urothelial carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2025, 87(2):110 – 122.
- [33] TALUKDER R, BAKALOU DI, MAKRAKIS D, et al. Clinical outcomes with immune checkpoint inhibitors in patients with FGFR2 / 3, MTAP or ERBB2 genomic alterations in advanced urothelial carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2025, 23(1):102284.
- [34] WANG YD, ZHU JJ, LIU SW, et al. CRISPR – Cas13a targeting the FGFR3 – TACC3 fusion gene inhibits proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Onco Targets Ther*, 2024, 17:1197 – 1207.

(收稿日期:2025 – 07 – 18;修回日期:2026 – 02 – 16)