

· 论著 · 二次研究 ·

基于文献计量学的肾细胞癌治疗药物耐药相关研究热点与趋势分析



郑心怡¹, 许佳骏², 邱晓燕¹

1. 复旦大学附属华山医院药剂科 (上海 200040)

2. 上海健康医学院 (上海 200237)

【摘要】目的 分析肾细胞癌 (RCC) 治疗药物耐药相关研究现状, 热点与发展趋势, 为该领域研究提供参考。**方法** 以 Web of Science 核心合集为数据来源获取 RCC 治疗药物耐药相关研究文献, 利用 CiteSpace 软件进行关键词聚类 and 趋势分析, 运用 VOSviewer 软件进行文献关键词共现网络分析。**结果** 经筛选纳入 RCC 治疗药物耐药相关文献 1 392 篇, 包括靶向治疗药物耐药相关文献 736 篇, 免疫治疗药物耐药文献 158 篇, 化疗药物耐药文献 369 篇。RCC 耐药领域研究整体随发布年份呈上升趋势, 其中靶向治疗药物耐药研究占据主导地位, 免疫治疗药物耐药是一个新兴研究方向。关键词整体指向 RCC 治疗药物耐药分子机制、潜在信号通路、靶向免疫联合治疗、指示生物标志物, 以及新型治疗等。关键词和主题词演变提示, RCC 靶向治疗药物耐药领域近年研究方向聚焦耐药新机制的探索以及多靶点药物的应用, 免疫治疗药物耐药研究趋势表明靶向联合免疫治疗、肿瘤微环境, 以及转移相关性为该领域主要研究方向, 化疗药物耐药聚焦于药动学相关因素、多药耐药基因的参与, 以及新机制的探索。**结论** 为研究者准确把握肾细胞癌耐药领域研究现状及发展趋势提供参考。

【关键词】 肾细胞癌; 耐药; 靶向治疗; 免疫治疗; 文献计量学; 可视化图谱

Research hotspots and future trends of drug resistance mechanism in treatment of renal cell carcinoma based on bibliometric analysis

ZHENG Xinyi¹, XU Jiajun², QIU Xiaoyan¹

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200237, China

Corresponding author: QIU Xiaoyan, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To systematically analyze the research hotspots and development trends of drug resistance mechanisms in renal cell carcinoma (RCC), and to provide a reference for research in this field. **Methods** The literature related to drug resistance in treatment of RCC was obtained from Web of Science core collection. CiteSpace software was used for keyword clustering and trend analysis, and VOSviewer software was used for keyword co-occurrence network analysis. **Results** In total, 1 392 literature were incorporated, including 736 regarding targeted therapy, 158 in immunotherapy, and 369 in chemotherapy. The overall research trend in this field was on the rise, in which the research on targeted therapy

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407043

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82204440)

通信作者: 邱晓燕, 博士, 主任药师, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

resistance occupies a dominant position, and immunotherapy resistance was a new research direction. Key words in this field were focused on molecular mechanisms of drug resistance, potential signaling pathways, combination therapy, indicators, and novel therapy. The evolution of keywords and theme words suggests that the research tendency of RCC targeted therapy resistance in recent years focuses on the exploration of new mechanisms of drug resistance and the application of multi-target drugs. The research trend of immunotherapy resistance highlights combination therapy, tumor microenvironment, and metastasis correlation. The research trend of chemotherapy resistance focused on pharmacokinetic-related factors, multidrug resistance genes. **Conclusion** To provide references for researchers to accurately grasp the research status and development trend of drug resistance in RCC.

【Keywords】 Renal cell carcinoma; Drug resistance; Targeted therapy; Immunotherapy; Bibliometric analysis; Visualization

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 源于肾实质中的肾小管上皮细胞, 占肾脏恶性肿瘤的 80%~90%, 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一^[1-2]。近年来, 全球范围内 RCC 的发病率呈上升趋势, 2022 年全球约有 434 840 例新发病例, 占所有癌症新发病例的 2.4%, 发病率最高的地区是欧洲和北美。据美国癌症协会 2024 年最新数据显示, 每年约有 82 000 例新发 RCC 患者, 其中近 15 000 例患者死于 RCC, 男性 RCC 发病率约为女性的 2 倍^[1]。2024 年加拿大癌症预期影响研究预计肾癌的年龄标准化发病率和死亡率将持续上升^[3]。在中国, RCC 的发病率也呈逐年上升趋势, 2020 年的统计数据显示, 新发病例约有 66 000 例, 与 RCC 相关的死亡病例约 23 000 例, RCC 发病率约占成人恶性肿瘤的 2%~3%, 居全球恶性肿瘤的第 14 位^[4]。

RCC 病因复杂, 大部分呈散发性, 也存在因不同遗传基因变异导致的遗传性 RCC, 吸烟与肥胖等因素也可能成为其危险因素。RCC 有多重耐药蛋白过度表达, 对化疗与放疗具有高度抵抗性, 常规化疗的疗效不佳, 干扰素- α 和白细胞介素等传统免疫治疗方式在 RCC 治疗中可能产生较大不良反应, 且治疗效率较低^[5]。自 2005 年索拉非尼作为第一款靶向治疗药物被美国食品药品监督管理局批准作为治疗晚期肾癌的一线药物上市以来, 各种靶向治疗药物 (如舒尼替尼、阿西替尼、贝伐珠单抗等) 和免疫治疗药物 (纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等) 陆续出现, 不仅有效延长了患者的寿命, 还提供了 RCC 治疗个体化用药的可能性^[6]。然而长期使用这类药物后可能会发生“继

发性耐药”从而导致疗效不佳的情况, 耐药问题不仅会导致肿瘤进展、延误治疗时机, 同时也会加重肿瘤患者的经济负担, 最终可能因肿瘤治疗失效而导致患者死亡^[7]。

文献计量学是常用于对某研究领域发展状况和未来研究热点进行系统分析的有效方法^[8-9]。本研究运用文献计量学的方法, 采用 VOSviewer 和 CiteSpace 等软件工具, 对 RCC 治疗药物现有的耐药相关研究性文献进行系统性分析, 通过分析并总结该领域的研究热点、发展规律和未来趋势, 以期多角度、全面、科学地分析应用于 RCC 治疗的分子靶向治疗药物、免疫治疗药物, 以及化疗药物的耐药机制及其研究进展, 并总结目前已有的耐药逆转策略以及潜在的药物治疗靶点, 以期对 RCC 治疗药物耐药这一临床问题提出新的临床辅助决策思路和研究视角。

1 资料与方法

1.1 文献纳排标准

1.1.1 纳入标准

① Web of Science 核心合集数据集中与 RCC 治疗药物耐药研究相关的文献; ②文献类型为研究性论文和综述。

1.1.2 排除标准

①重复发表的文献; ②报纸、会议记录以及广告等类型的文献; ③文献作者和年份等信息不全; ④非英文文献。

1.2 文献检索策略

检索 Web of Science 核心合集数据集, 检索时间为 1900 年 1 月 1 日至 2023 年 7 月 27

日, 检索词包括: renal cell carcinoma、drug resistance、target therapy、immunotherapy、chemotherapy、sunitinib、pazopanib、sorafenib、axitinib、cabozantinib、lenvatinib、bevacizumab、nivolumab、pembrolizumab、ipilimumab、gemcitabine、doxorubicin 等, 检索策略见框 1。

1.3 资料提取与分析

根据上述检索策略对 RCC 治疗药物耐药整体领域, 以及 RCC 靶向治疗药物耐药、免疫治疗药物耐药以及化疗药物耐药进行文献提取。同时, 结合《CSCO 肾癌诊疗指南 2024》和《NCCN 临床实践指南: 肾癌 (2024 版)》的推荐等级, 以及药品国内上市和临床使用情况, 确定最终纳入分析的 RCC 治疗药物, 包括分子靶向治疗药物: 舒尼替尼、培唑帕尼、索拉非尼、阿西替尼、仑伐替尼、卡博替尼、贝伐珠单抗; 免疫治疗药物: 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、伊匹木单抗。化疗药物不作为 RCC 一线治疗, 但参与具有肉瘤样分化的转移性 RCC 的治疗, 故选取临床应用较多的多柔比星、吉西他滨纳入分析。

对上述 RCC 治疗药物分别进行文献检索并提取相应文献资料, 采用文献计量学方法对提取得到的文献进行分析。将 Web of Science 下载得到的 txt 格式文件导入 VOSviewer 软件, 移除重复文献, 设置分析类型为“co-occurrence”, 分析对象为“all keywords”, 计数法为“full counting”, 调整关键词最少显示数至关键词共现网络图的呈现可观性最佳; 导出关键词引用数据, 提取关键词、集中出版年份, 以及平均引用次数, 整理形成高频关键词引用频次表格^[10]。将 Web of Science 下载得到的 txt 格式文件导入 CiteSpace 6.2.R4 软件, 参数选择“Article”“Review”, 格式选择“Export WoS”“Export DOI”, 运用 Microsoft Excel 软件处理导出数据, 统计并绘制发文量年份趋势图; 导入处理后的数据, 进入 CiteSpace 软件分析界面, 设置节点形状为圆形, 设置节点排布模式为“tree ring history”, 进行关键词共现分析, 选择“Compute Node Centrality”得到关键词中心性分析; 时间分区 (time slicing) 中, 时间跨度设置为 2014 年 1 月—2022 年 12 月, 时间切片设置为 1 年, 节点类型选择“Keyword”, 其余为默认设置, 绘制关键词聚类分析图谱, 同时将图谱转化

```
#1 TS=(renal cell carcinoma) AND TS=(drug resistance)
AND DT=(Article OR Review) AND DOP=(1900-01-
01/2023-07-27)
#2 TS=(target therapy) OR TS=(sunitinib) OR
TS=(pazopanib) OR TS=(sorafenib) OR TS=(axitinib)
OR TS=(cabozantinib) OR TS=(lenvatinib) OR
TS=(bevacizumab)
#3 TS=(immunotherapy) OR TS=(nivolumab) OR
TS=(pembrolizumab) OR TS=(ipilimumab)
#4 TS=(chemotherapy) OR TS=(gemcitabine) OR
TS=(doxorubicin)
#5 TS=(sunitinib)
#6 TS=(pazopanib)
#7 TS=(sorafenib)
#8 TS=(axitinib)
#9 TS=(cabozantinib)
#10 TS=(lenvatinib)
#11 TS=(bevacizumab)
#12 TS=(nivolumab)
#13 TS=(pembrolizumab)
#14 TS=(ipilimumab)
#15 TS=(gemcitabine)
#16 TS=(doxorubicin)
#17 #1 AND #2
#18 #1 AND #3
#19 #1 AND #4
#20 #1 AND #5
#21 #1 AND #6
#22 #1 AND #7
#23 #1 AND #8
#24 #1 AND #9
#25 #1 AND #10
#26 #1 AND #11
#27 #1 AND #12
#28 #1 AND #13
#29 #1 AND #14
#30 #1 AND #15
#31 #1 AND #16
```

框1 文献检索策略

Box 1. Literature search strategy

为时间趋势可视化形式, 选择“Keyword”作为数据来源, 得到关键词时间线图^[11]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

通过文献检索策略共得到 RCC 治疗药物耐药主题相关文献 1 422 篇，剔除报刊、会议摘要等相关文献 30 条，共得到研究性论文或文献综述 1 392 篇。RCC 靶向治疗药物耐药主题共得到符合纳排标准的文献 736 篇，RCC 免疫治疗药物耐药主题共得到符合纳排标准的文献 158 篇，RCC 化疗药物耐药主题共得到符合纳排标准的文献 369 篇。靶向治疗药物中，舒尼替尼相关文献 306 篇，培唑帕尼 45 篇，索拉非尼 133 篇，阿西替尼 42 篇，卡博替尼 42 篇，仑伐替尼 18 篇，贝伐珠单抗 80 篇。免疫治疗药物中，纳武利尤单抗 35 篇，帕博丽珠单抗 11 篇，伊匹木单抗 12 篇。化疗药物中，吉西他滨 20 篇，多柔比星 85 篇。

2.2 研究领域总体趋势分析

利用 VOSviewer 软件对 RCC 治疗药物耐药主题相关文献制作关键词共现网络图 (图 1), 按照平均引用次数排序选取最新关键词前 20 个 (表 1), 其中值得关注的关键词有“免疫浸润”“缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIF)”“长链非

编码 RNA” “CD8⁺ T 细胞” “细胞增殖” “组蛋白去乙酰化酶抑制剂”等，这些研究方向为近年 RCC 治疗药物耐药的热点方向。通过 CiteSpace 软件处理文献得到各年份 RCC 治疗药物耐药研究文献数量，由图 2a 可见近 10 年间该领域研究整体随发布年份呈上升趋势；其中，靶向治疗药物耐药相关文献占据主导地位且逐年上升，化疗药物耐药相关研究相对较少，免疫治疗药物耐药相关文献有所增加（图 2b）。

分别对比靶向治疗药物、化疗药物以及免疫治疗药物近 10 年发文趋势发现, RCC 化疗药物耐药相关研究相对较少, 与化疗药物在 RCC 中的应用相对有限有关; 近年分子靶向治疗药物在 RCC 治疗中处于一线治疗地位, 而其耐药问题也是临床应用的一大挑战, 该领域相关的研究文献数量整体呈上升趋势; 免疫治疗药物每年发文量相对较少, 免疫治疗药物多为与靶向治疗药物联用, 更多的临床试验仍在继续探索联合治疗对比单药靶向治疗药物的临床疗效和获益, 该领域耐药相关研究文献数量近 5 年有所上升, 是一个新的发展方向 and 趋势。

2.3 靶向治疗药物耐药

736 篇 RCC 靶向治疗药物耐药相关文献

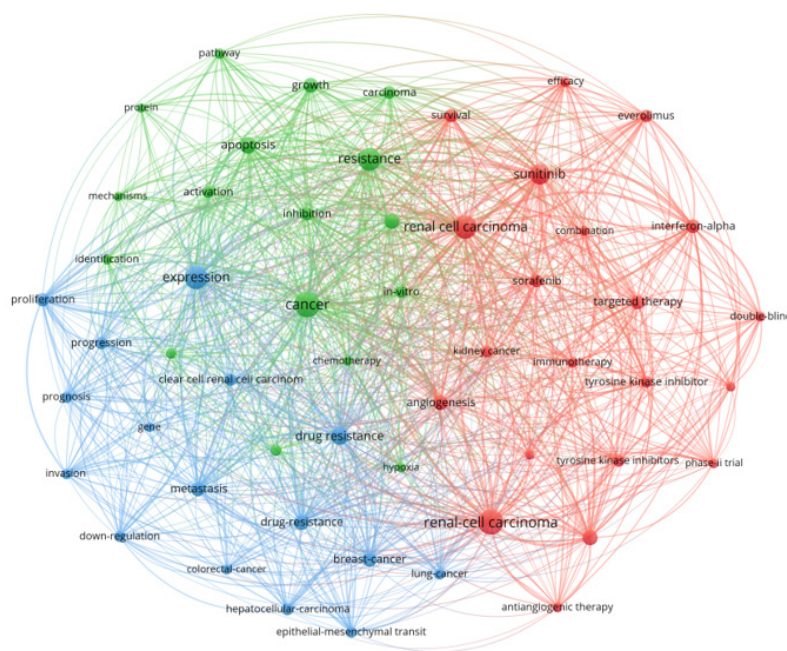


图1 RCC治疗药物耐药研究文献关键词关联网络图

Figure 1. Correlation network diagram of keywords in literatures in the field of drug resistance research for treatment of RCC

表1 RCC治疗药物耐药研究相关文献前20位
高频关键词

Table 1. Top20 high-frequency keywords in the field of drug resistance research for treatment of RCC

序号	关键词	中文名称	集中出版年份*	平均引用次数
1	molecular subtypes	分子亚型	2020	41
2	drug delivery	药物递送	2020	26
3	immune checkpoint inhibitors	免疫检查点抑制剂	2021	23
4	cisplatin resistance	顺铂耐药	2021	20
5	ferroptosis	铁死亡	2021	18
6	HIF	缺氧诱导因子	2021	13
7	radiation-therapy	放疗	2021	13
8	ccRCC	肾透明细胞癌	2020	10
9	lncRNA	长链非编码RNA	2021	9
10	therapy resistance	治疗耐药	2021	9
11	cell-proliferation	细胞增殖	2021	9
12	renal cell carcinoma	肾细胞癌	2021	9
13	CD8 ⁺ T-cells	CD8 ⁺ T细胞	2021	8
14	genes	基因	2021	8
15	immune infiltration	免疫浸润	2021	6
16	prostate cancer	前列腺癌	2021	6
17	pan-cancer	泛癌	2021	4
18	HDAC inhibitor	组蛋白去乙酰化酶抑制剂	2021	4
19	signature	特征基因	2022	3
20	degradation	降解	2020	3

注：*集中出版年份由VOSviewer软件计算得到，为该关键词出现时间的平均年份，表明该关键词集中出现的时间段。

的主题词聚类分析和时间线视图分析，结果见图3a、图3b。

(1) 舒尼替尼：相关文献 306 篇。关键词网络图（图4a）显示，RCC 舒尼替尼耐药研究关键词包括“舒尼替尼”“耐药”“表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）”“抗肿瘤活性”等（见表2）。聚类视图（图4b）提示，主要研究方向有“抗血管生成疗法”“耐药的触发”“RCC 识别”“治疗药物监测（therapeutic

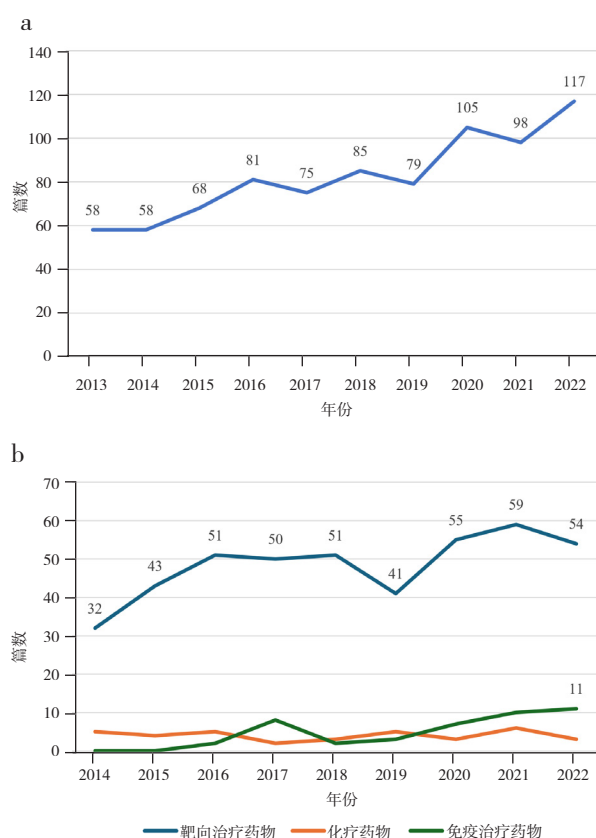


图2 RCC治疗药物耐药研究文献总体趋势图

Figure 2. Overall literature analysis in the field of drug resistance research for treatment of RCC

注：a. RCC治疗药物耐药相关文献近10年趋势图；b. 2014—2022年三类RCC治疗药物耐药研究文献数量趋势图。

drug monitoring, TDM) ” “血脑屏障” “动物模型”等。根据时间线图（图4c）分析，舒尼替尼与免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）联合使用以避免耐药性、寻找其他信号通路以避免耐药，是近年来 RCC 舒尼替尼耐药相关研究的热点和趋势。

(2) 培唑帕尼：相关文献 45 篇。值得关注的关键词有“干扰素- α ”“双盲试验”“信号通路”“一线治疗”等（图4a和表2）。聚类视图（图4b）提示的主要研究方向有“HIF”“c-met”“贝伐珠单抗联合使用”“抗癌蛋白”“与拉帕替尼联合使用”等。时间线图（图4c）显示，培唑帕尼与不同 ICI 联合使用的疗效、靶向治疗癌症的机制、新的靶向疗法，是近年该领域研究热点和趋势。

(3) 阿西替尼：相关文献 42 篇。聚类视图（图4b）提示的主要研究方向有“血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor,

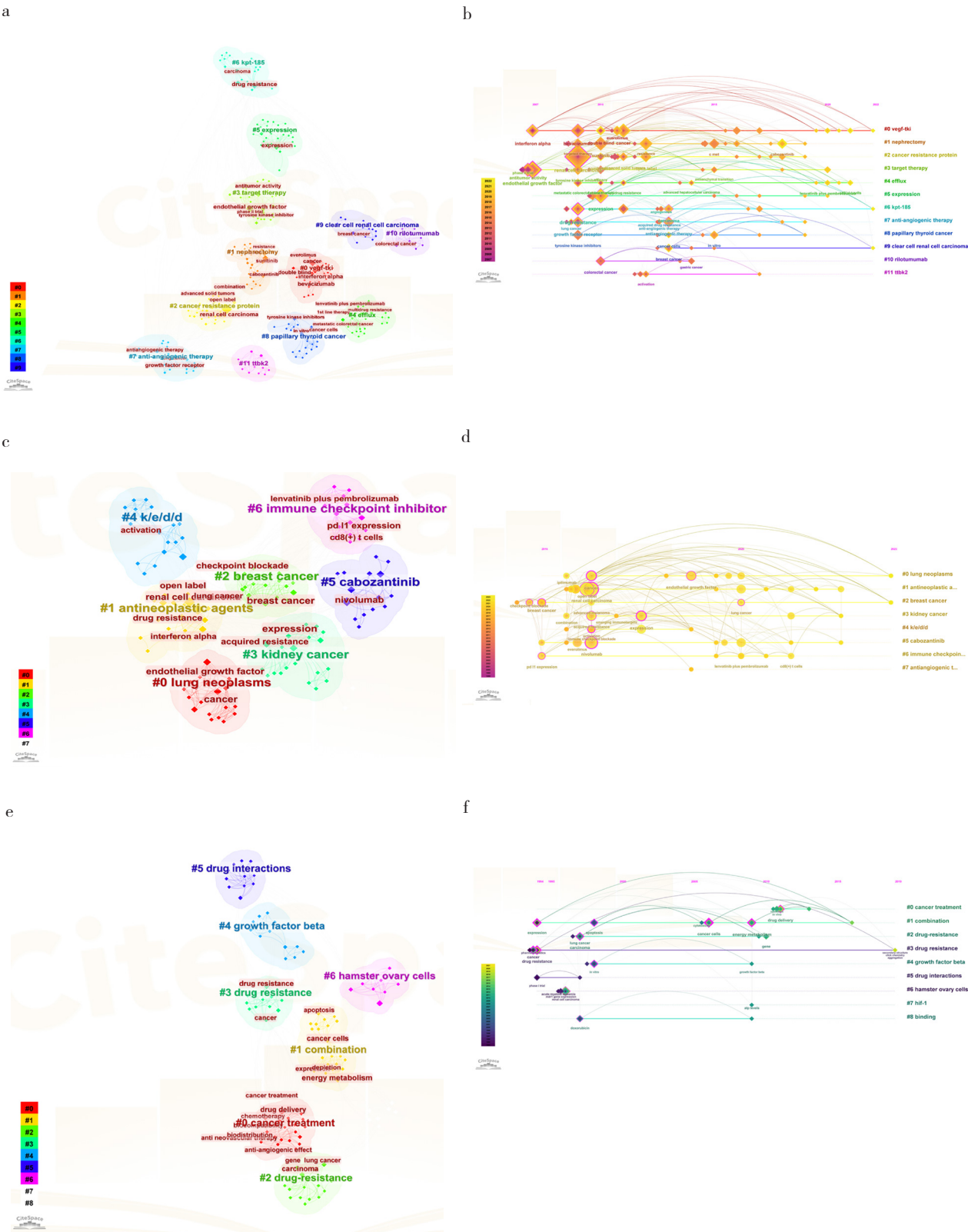
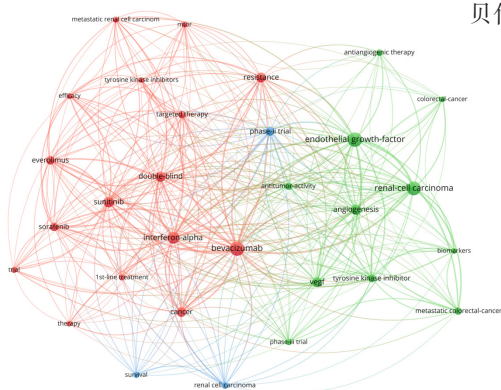
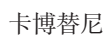
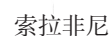


图3 治疗RCC靶向治疗、免疫治疗、化疗药物耐药相关文献主题词聚类和时间线视图
Figure 3. Clustering and time–line trend view of subject headings in literature related to drug resistance of targeted therapy, immunotherapy and chemotherapy in RCC

注：a. RCC靶向药物耐药文献主题词聚类视图；b. RCC靶向药物耐药文献主题词时间线视图；c. RCC免疫治疗药物耐药文献主题词聚类视图；d. RCC免疫治疗药物耐药文献主题词时间线视图；e. RCC化疗药物耐药文献主题词聚类视图；f. RCC化疗药物耐药文献主题词时间线视图。

舒尼替尼

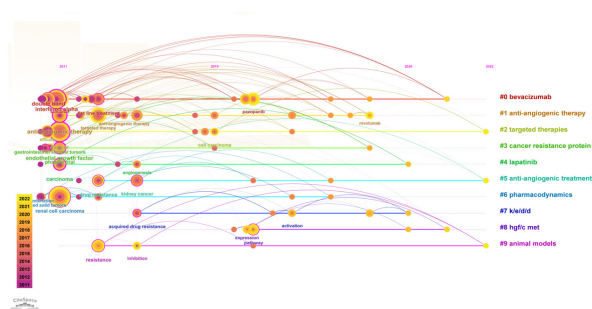
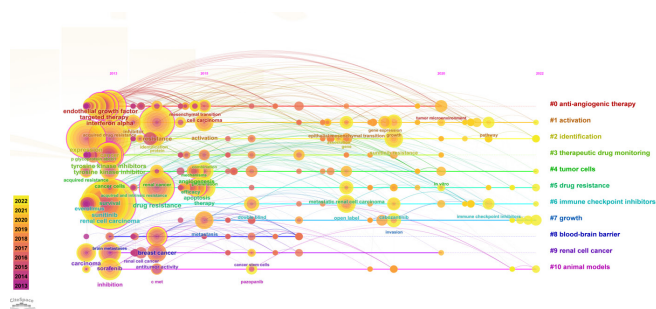




c

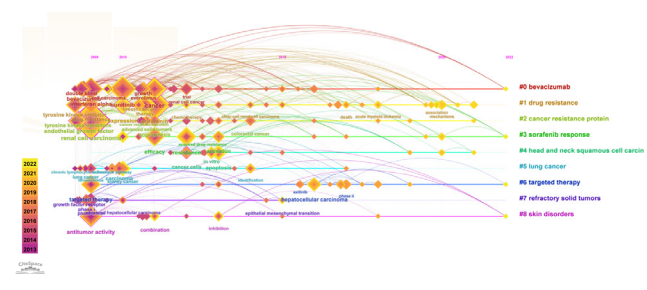
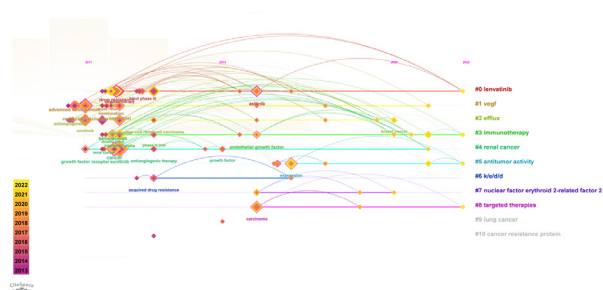
舒尼替尼

培唑帕尼



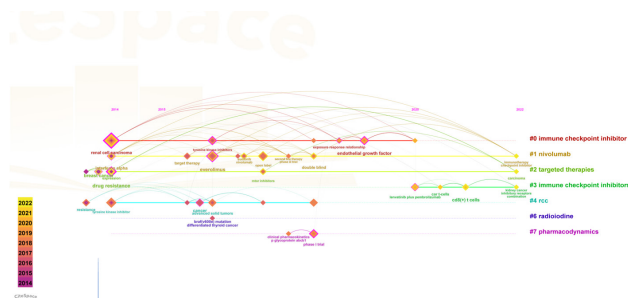
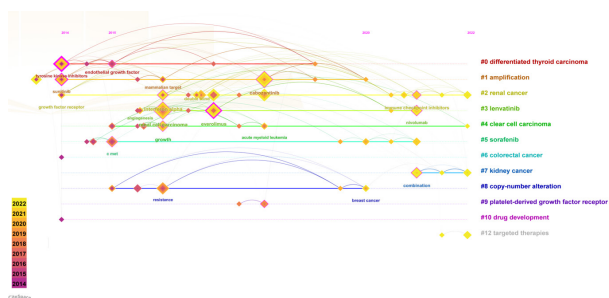
阿西替尼

索拉非尼



卡博替尼

仑伐替尼



贝伐珠单抗

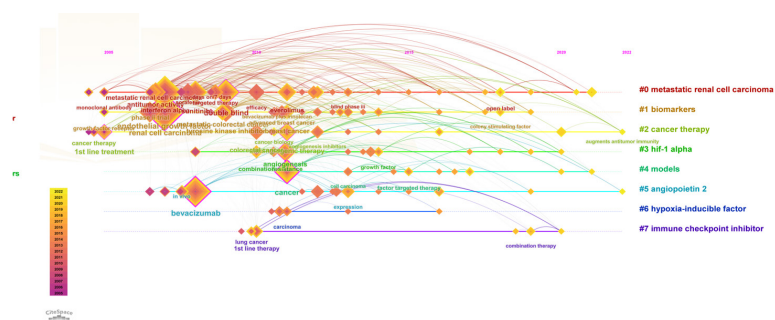


图4 7种治疗RCC的靶向药物耐药相关文献分析视图

Figure 4. Analysis of drug resistance of 7 targeted drugs in CC

注：a. 关键词共现网络分析；b. 主题词聚类分析；c. 主题演变时间线分析。

表2 RCC靶向治疗药物耐药相关文献关键词分析
Table 2. Keywords in literature related to targeted drug resistance in RCC

关键词	中文名称	中心度	中心性	年份	关键词	中文名称	中心度	中心性	年份
舒尼替尼					培唑帕尼				
interferon alpha	干扰素-α	62	0.20	2015	antiangiogenic therapy	抗血管生成治疗	37	0.26	2013
drug resistance	耐药	58	0.17	2015	endothelial growth factor	内皮生长因子	34	0.20	2015
renal cell carcinoma	肾细胞癌	54	0.15	2015	interferon alpha	干扰素-α	31	0.27	2015
expression	基因表达	53	0.15	2015	cancer	癌症	27	0.23	2015
breast cancer	乳腺癌	51	0.18	2015	carcinoma	恶性肿瘤	27	0.16	2013
tyrosine kinase inhibitors	酪氨酸激酶抑制剂	49	0.11	2015	double blind	双盲试验	24	0.08	2016
targeted therapy	靶向治疗	48	0.12	2015	resistance	耐受性	24	0.26	2016
resistance	耐受性	46	0.15	2015	drug resistance	耐药	22	0.15	2013
endothelial growth factor	内皮生长因子	44	0.08	2015	kidney cancer	肾癌	22	0.16	2013
angiogenesis	血管生成	44	0.09	2015	cell carcinoma	细胞癌	21	0.06	2015
apoptosis	凋亡	43	0.14	2015	pathway	通路	21	0.18	2016
therapy	治疗	42	0.08	2015	1st line treatment	一线治疗	20	0.12	2013
sunitinib	舒尼替尼	42	0.05	2015	acquired drug resistance	获得性耐药	19	0.13	2013
cancer	癌症	41	0.10	2015	phase II trial	II期临床试验	17	0.06	2018
antiangiogenic therapy	抗血管生成治疗	41	0.08	2015	inhibition	抑制	17	0.11	2013
阿西替尼					索拉非尼				
drug resistance	耐药	34	0.41	2013	renal cell carcinoma	肾细胞癌	61	0.34	2013
expression	基因表达	29	0.24	2017	expression	表达	48	0.21	2014
resistance	耐受性	27	0.25	2015	cancer	癌症	46	0.21	2013
axitinib	阿昔替尼	27	0.33	2016	isorafenib	索拉非尼	45	0.16	2013
endothelial growth factor	内皮生长因子	24	0.12	2016	resistance	耐受性	40	0.11	2016
1st line treatment	一线治疗	23	0.16	2013	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌	40	0.13	2016
breast cancer	乳腺癌	23	0.11	2020	efficacy	疗效	37	0.13	2015
bevacizumab	贝伐珠单抗	22	0.12	2016	antitumor activity	抗肿瘤活性	36	0.13	2013
renal cell carcinoma	肾细胞癌	22	0.29	2015	apoptosis	凋亡	35	0.10	2013

续表2

关键词	中文名称	中心度	中心性	年份	关键词	中文名称	中心度	中心性	年份
clear-cell renal	透明细胞肾	21	0.05	2013	tyrosine kinase	酪氨酸激酶	35	0.13	2013
cell carcinoma	细胞癌				inhibitors	抑制剂			
carcinoma	恶性肿瘤	21	0.15	2016	drug resistance	耐药	33	0.09	2015
iantiangiogenic	抗血管生成	20	0.05	2013	targeted	靶向治疗	31	0.10	2013
therapy	治疗				therapy				
sunitinib	舒尼替尼	20	0.2	2015	activation	激活	30	0.12	2013
acquired drug	获得性耐药	19	0.15	2013	sunitinib	舒尼替尼	28	0.07	2013
resistance									
cells	细胞	18	0.04	2019	<i>in vitro</i>	体外	27	0.09	2013
卡博替尼					仑伐替尼				
renal cell	肾细胞癌	34	0.27	2016	drug resistance	耐药	39	0.56	2014
carcinomai									
igrowth	生长	31	0.27	2016	cancer	癌症	25	0.19	2016
interferon alpha	干扰素- α	28	0.14	2016	everolimus	依维莫司	23	0.26	2016
ieverolimus	依维莫司	27	0.34	2017	endothelial	内皮生长	20	0.30	2019
					growth factor	因子			
cancer	癌症	24	0.17	2017	breast cancer	乳腺癌	19	0.11	2014
cabozantinib	卡博替尼	24	0.15	2018	CD8 ⁺ T cells	CD8 ⁺ T细胞	19	0.06	2021
activation	激活	22	0.17	2017	interferon alpha	干扰素- α	18	0.10	2014
endothelial growth	内皮生长因子	21	0.14	2015	combination	联合	18	0.05	2022
factor									
immune checkpoint	免疫检查点	20	0.12	2021	renal cell	肾细胞癌	15	0.56	2014
inhibitors	抑制剂				carcinoma				
tyrosine kinase	酪氨酸激酶	20	0.69	2014	double blind	双盲试验	14	0.00	2018
inhibitors	抑制剂								
combination	联合	19	0.16	2021	E7080	E7080	13	0.02	2016
nivolumab	纳武利尤单抗	19	0.11	2021	angiogenic	血管生成	12	0.00	2017
					protein	蛋白			
imammalian target	哺乳动物雷帕	18	0.04	2016	combination	联合疗法	12	0.04	2020
	霉素靶蛋白				therapy				
sunitinib	舒尼替尼	18	0.24	2014	crystal	结晶结构	12	0.00	2017
					structure				
drug resistance	耐药	17	0.09	2022	catalytic spine	催化脊柱	12	0.00	2017
贝伐珠单抗					贝伐珠单抗				
cancer	癌症	49	0.37	2015	breast cancer	乳腺癌	25	0.09	2014
double blind	双盲	40	0.23	2014	sunitinib	舒尼替尼	24	0.13	2014
endothelial growth	内皮生长因子	39	0.17	2014	1st line	一线治疗	22	0.07	2016
factor					treatment				
bevacizumab	贝伐珠单抗	38	0.22	2014	metastatic	转移性结	21	0.03	2018
					colorectal cancer	直肠癌			
interferon alpha	干扰素- α	32	0.13	2014	everolimus	依维莫司	21	0.12	2015

续表2

关键词	中文名称	中心度	中心性	年份	关键词	中文名称	中心度	中心性	年份
angiogenesis	血管生成	29	0.18	2014	antitumor	抗肿瘤	21	0.06	2014
renal cell carcinoma	肾细胞癌	27	0.14	2014	activity	活性			
antiangiogenic	抗血管生成	27	0.17	2014	factor targeted	因子靶向	20	0.06	2015
therapy	治疗				therapy	治疗			

VEGF) ” “核因子 e2 相关因子” “TDM” “肿瘤细胞” “获得性耐药” “ICI 联用” “血脑屏障” “一线治疗” 等。阿西替尼耐药研究经常与舒尼替尼、索拉非尼等靶向药物共同进行^[10]。时间线图 (图4c) 显示, 阿西替尼与免疫治疗药物联合使用减少耐药性、抗肿瘤活性, 研究新的靶向治疗方法, 是近年该领域研究热点和趋势。

(4) 索拉非尼: 相关文献 133 篇。值得关注的关键词有 “VEGF” “细胞凋亡” “雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)” 等 (图4a); 主要研究方向有 “与贝伐珠单抗联合使用” “抗癌蛋白” “索拉非尼反应” “难治性实体瘤” “皮肤不良反应” 等 (图4b); 联合用药的耐药机制研究、索拉非尼的皮肤不良反应、耐药机制研究, 是近年该领域研究热点和趋势 (图4c)。

(5) 卡博替尼: 相关文献 42 篇。值得关注的关键词有 “EGF” “c-met” 等 (图4a); 主要研究方向有 “肿瘤拷贝数变异” “ICI 联用” “血小板衍生生长因子受体” 等 (图4b), 较多与其他药物联合使用^[8] 或与依维莫司临床疗效进行对比^[9]; 时间线图 (图4c) 显示, 卡博替尼与纳武利尤单抗联合使用对抗肾癌耐药、靶向治疗的新方式, 是近年该领域研究热点和趋势。

(6) 仑伐替尼: 相关文献 18 篇。值得关注的关键词有 “依维莫司” “肿瘤抑制基因” “CD8⁺ T 细胞” 等 (图4a); 主要研究方向有 “纳武利尤单抗联用” “放射碘” “目标治疗” “一线治疗” 等 (图4b); 仑伐替尼与 ICI (纳武利尤单抗) 联合使用的治疗方式、耐药机制是近年仑伐替尼耐药相关研究热点和趋势 (图4c)。

(7) 贝伐珠单抗: 相关文献 80 篇。值得关注的关键词有 “舒尼替尼” “EGF” “双盲试验” 等 (图4a); 主要研究方向有 “转移性

RCC” “生物标记物” “HIF-1 α ” “血管生成素” “ICI” 等 (图4b); 集落刺激因子在肾癌治疗中的运用、增强抗肿瘤免疫力、贝伐珠单抗在转移性 RCC 中的应用与疗效、贝伐珠单抗与 ICI 联合使用对抗 RCC, 是近年贝伐珠单抗耐药相关研究热点和趋势 (图4c)。

2.4 免疫治疗药物耐药

对 158 篇 RCC 免疫治疗耐药相关文献进行关键词共现分析和聚类视图、时间线视图分析, 结果见图3c、图3d 和表3。

(1) 纳武利尤单抗: 相关文献 35 篇。研究关键词包括 “舒尼替尼联用” “获得性耐药” 等 (图5a); 主要研究方向为 “mTOR” “EGF” “免疫学生物标志物” “获得性耐药”、“靶向治疗” “联合治疗” “血管内皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, VEGFR-TKI)” 等 (图5b); EGF 对 ICI 癌症耐药的机制研究、继发性耐药发生机制的研究、联合用药以减少耐药性的治疗方式, 是近年该领域研究热点和趋势 (图5c)。

(2) 帕博利珠单抗: 相关文献 11 篇。关键词包括 “程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)” “仑伐替尼与帕博利珠单抗联用” “肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)” “VEGF” “CD8⁺ T 细胞” 等 (图5d); 主要研究方向为 “肺转移” “多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)” “免疫调节” “肿瘤细胞” “抗血管生成剂” “菌落形成” “靶向治疗” “获得耐药性” 等 (图5e); ICI 作用于免疫调节对于 RCC 的作用机制、帕博利珠单抗与 TKI 联合使用抵抗 RCC 耐药的机制, 是近年该领域研究热点和趋势 (图5f)。

(3) 伊匹木单抗: 相关文献 12 篇。关键词

表3 RCC免疫治疗药物、化疗药物耐药相关文献关键词分析
Table 3. Keywords in literature related to immunotherapy and chemotherapy resistance in RCC

关键词	中文名称	中心度	中心性	年份	关键词	中文名称	中心度	中心性	年份
纳武利尤单抗					多柔比星				
interferon alpha	干扰素-α	27	0.29	2016	drug resistance	耐药	49	0.62	2014
immune	免疫检查点抑	24	0.21	2020	expression	表达	43	0.37	2014
checkpoint	制剂								
inhibitors									
everolimus	依维莫司	24	0.22	2017	cancer cells	癌细胞	34	0.21	2014
cancer	癌症	22	0.30	2017	chemotherapy	化疗	32	0.27	2014
antiangiogenic	抗血管生成	21	0.27	2016	breast cancer	乳腺癌	24	0.17	2014
therapy	治疗								
activation	激活	20	0.26	2017	doxorubicin	多柔比星	23	0.18	2015
					resistance	耐药			
nivolumab	纳武利尤单抗	20	0.41	2017	cancer	癌症	23	0.16	2013
endothelial	内皮生长因子	19	0.16	2020	activation	激活	22	0.08	2014
growth factor									
acquired drug	获得性耐药	19	0.12	2017	biodistribution	生物分布	20	0.07	2013
resistance					ABCB1	多药耐药	18	0.03	2020
immune	免疫检查点	17	0.11	2017		蛋白1			
checkpoint	阻断								
blockade					multi drug	多药耐药性	18	0.20	2014
renal cell	肾细胞癌	17	0.23	2017	resistance				
carcinoma					doxorubicin	多柔比星	17	0.02	2014
open label	开放标签	16	0.22	2017	drug delivery	药物递送	15	0.13	2013
unitinib	舒尼替尼	15	0.16	2016	pathway	通路	15	0.04	2015
expression	表达	13	0.06	2018	anti neovascular	抗新生血管	14	0.03	2013
2nd targeted	二线靶向治疗	13	0.03	2016	therapy	治疗			
therapy									
帕博丽珠单抗					吉西他滨				
cancer	癌症	23	0.19	2020	double blind	双盲试验	21	0.45	2013
CD8 ⁺ T cells	CD8 ⁺ T细胞	20	0.12	2021	renal cell	肾细胞癌	19	1.07	2013
					carcinoma				
interferon alpha	干扰素-α	15	0.05	2020	circular RNA	环状RNA	14	0.21	2019
endothelial	内皮生长因子	12	0.06	2020	phase II trial	II期临床	13	0.18	2013
growth factor						试验			
anti PD-1	抗PD-1治疗	12	0.03	2023	expanded access	扩展项目	13	0.11	2013
therapy					program				
acquired drug	获得性耐药	12	0.03	2023	antineoplastic	抗肿瘤联合	13	0.11	2013
resistance					combined	化疗方案			
					chemotherapy				
					protocols				

续表3

关键词	中文名称	中心度	中心性	年份	关键词	中文名称	中心度	中心性	年份
CD80	CD80共刺激	11	0.07	2022	pancreatic	胰腺癌	13	0.38	2015
costimulatory	分子				cancer				
molecule									
bevacizumab	贝伐珠单抗	11	0.03	2020	inhibition	抑制	12	0.07	2018
anti PD-1	抗PD-1单克隆	11	0.03	2021	endothelial	内皮屏障	10	0.03	2020
monoclonal	抗体				barrier				
antibody									
immune	免疫检查点	11	0.01	2020	cruciferous	十字花科	10	0.03	2020
checkpoint	抑制剂				vegetables	蔬菜			
inhibitors									
factor targeted	因子靶向治疗	11	0.02	2020	expression	表达	10	0.81	2021
therapy									
cancer cells	癌细胞	11	0.01	2021	cancer cells	癌细胞	10	0.03	2020
open label	开放标签	11	0.27	2021	cell cycle arrest	细胞周期	10	0.03	2020
					阻滞				
double blind	双盲试验	11	0.03	2021	cell proliferation	细胞增殖	10	0.02	2022
advanced	晚期肝细胞癌	11	0.01	2021	hepatocellular	肝细胞癌	10	0.42	2020
hepatocellular					carcinoma				
carcinoma									
伊匹木单抗					伊匹木单抗				
breast cancer	乳腺癌	32	0.58	2016	expression	基因表达	13	0.23	2019
cancer	癌症	30	0.40	2019	interferon alpha	干扰素- α	13	0.10	2017
endothelial	内皮生长因子	24	0.50	2019	ipilimumab	伊匹木单抗	13	0.04	2017
growth factor									
combination	联合	19	0.24	2017	antiangiogenic	抗血管	13	0.03	2020
					agents	生成剂			
double blind	双盲试验	17	0.25	2021	checkpoint	检查点阻断	12	0.04	2016
					blockade				
drug resistance	耐药	14	0.09	2017	anti PD-1	抗PD-1单	12	0.04	2021
					monoclonal	克隆抗体			
kidney	肾脏肿瘤	13	0.04	2017	antibody				
neoplasms					checkpoint	检查点	12	0.04	2016
bevacizumab	贝伐珠单抗	13	0.03	2020	inhibition	抑制剂			

包括“纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用”“帕博利珠单抗”“PD-1 阻断”“VEGF”“T 细胞”“肿瘤免疫逃离”等（图 5g）；主要研究方向为“细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA-4）”“免疫调节”“血管生成抑制剂”“肺转移”“肿

瘤细胞”“PD-1”“RCC”“乳腺癌”“基因表达”等（图 5h）；血管生成抑制剂与伊匹木单抗联合使用降低肾癌耐药性、ICI 作用于免疫调节的对 RCC 的作用机制、伊匹木单抗与靶向治疗药物联合使用减少 RCC 耐药性，是近年该领域研究热点和趋势（图 5i）。

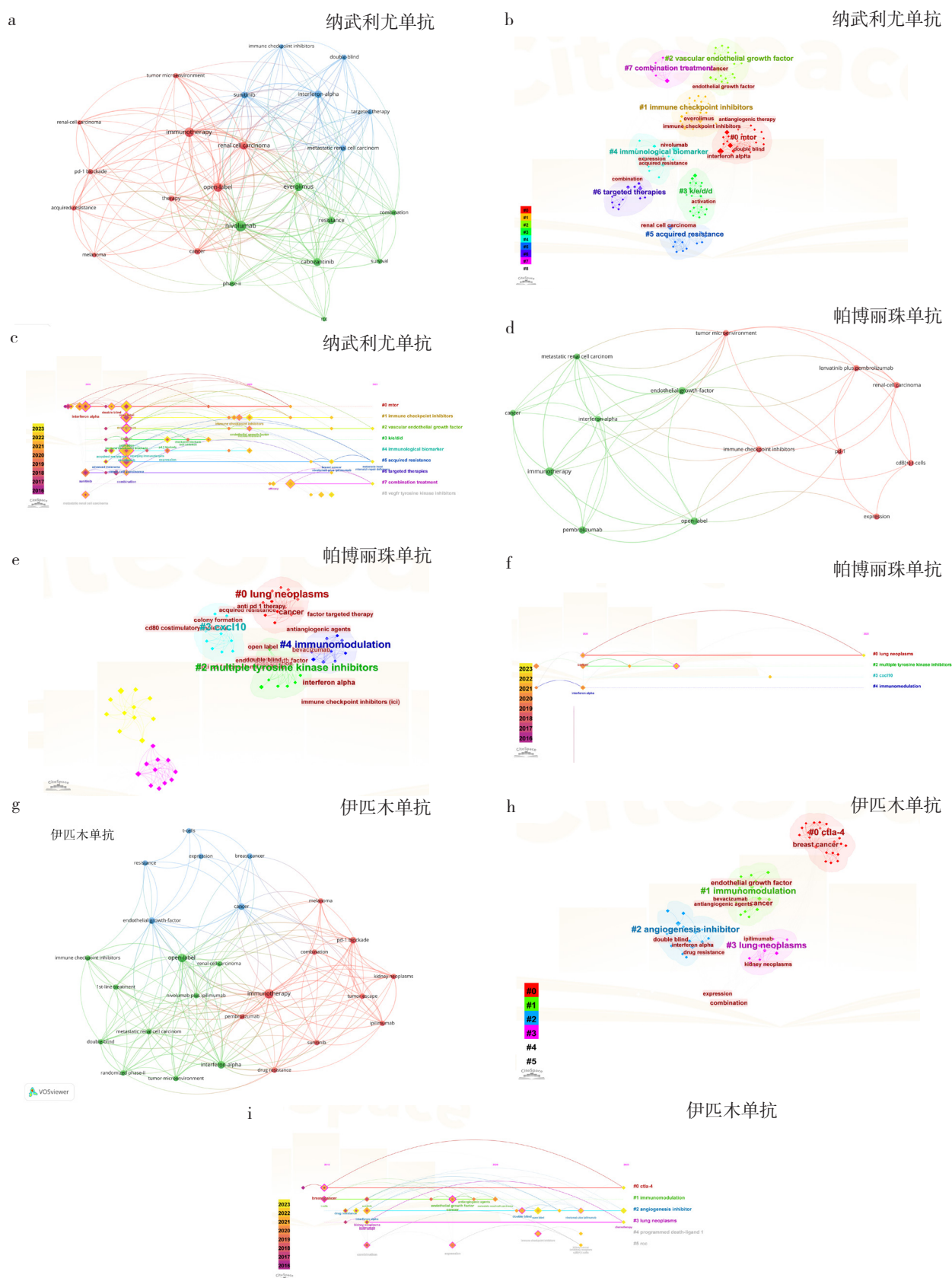


图5 3种RCC免疫治疗药物耐药相关文献分析视图

Figure 5. Analysis view of drug resistance of 3 kinds of ICIs in treatment of RCC

注: a. 纳武利尤单抗关键词共现网络分析; b. 纳武利尤单抗主题词聚类分析; c. 纳武利尤单抗主题演变时间线分析; d. 帕博丽珠单抗关键词共现网络分析; e. 帕博丽珠单抗主题词聚类分析; f. 帕博丽珠单抗主题演变时间线分析; g. 伊匹木单抗关键词共现网络分析; h. 伊匹木单抗主题词聚类分析; i. 伊匹木单抗主题演变时间线分析。

2.5 化疗药物耐药

369 篇 RCC 化疗药物耐药相关文献的关键词共现分析、聚类视图和时间线视图分析结果见图 3e、图 3f 和表 3。

(1) 多柔比星：相关文献 85 篇。主要关键词包括“多柔比星抵抗”“基因表达”“免疫组织化学检测”“多药耐药基因”“药代动力学”等（图 6a）；主要研究方向为“Ral 结合蛋白 76 (Ral binding protein 76, RLIP76)”“ATP 结合盒转运蛋白 B1 (ATP-binding cassette subfamily b member 1, ABCB1)”“联合治疗”“耐药因子”“远端转移”“生长因子 β ”“微小 RNA-708”“分子对接”“自我组装”等（图 6b）；RLIP76 蛋白对化疗耐药的

研究、微小 RNA-708 对肾癌治疗的作用机制与耐药机制”、“生物大分子的自我组装对肾癌耐药的影响”是近年该领域研究热点和趋势（图 6c）。

(2) 吉西他滨：相关文献 20 篇。主要关键词包括“多药耐药性”“p-糖蛋白”“顺铂”“紫杉醇”“化疗抵抗”等（图 6d）；主要研究方向为“给药系统”“II 期试验”“顺铂脂质体”“联合治疗”“细胞周期阻滞”“核蛋白 1 (nuclear protein 1, NUPR1)”“难治性癌症”等（图 6e）；吉西他滨控释制剂的研究、联合用药避免吉西他滨耐药性、NUPR1 蛋白对吉西他滨药物耐药的影响，是近年该领域研究热点和趋势（图 6f）。

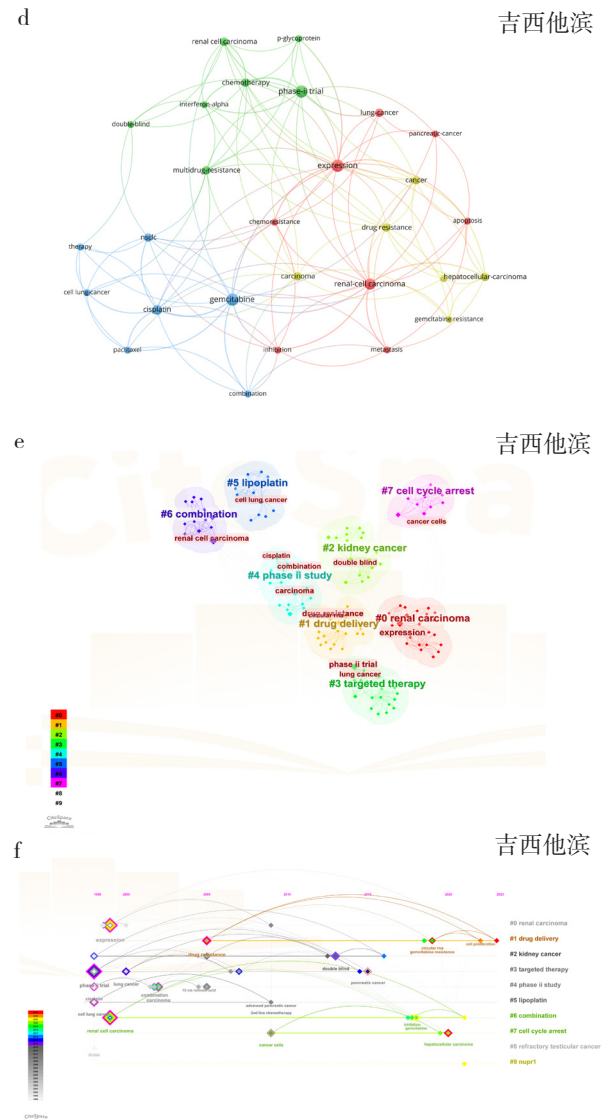
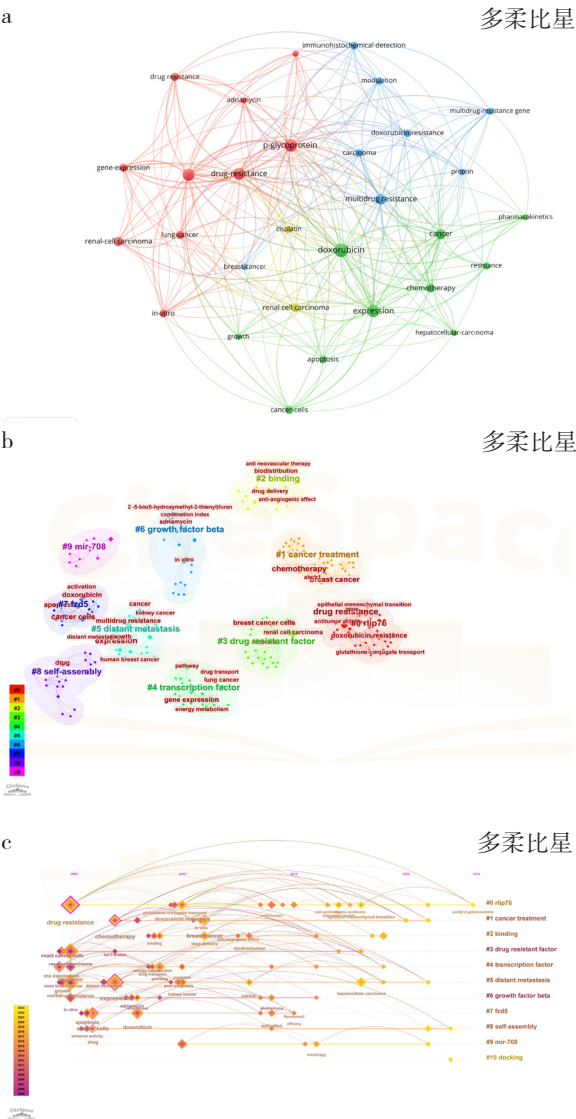


图6 RCC化疗药物耐药相关文献分析视图

Figure 6. Analysis view of drug resistance of chemotherapy in RCC

注：a. 多柔比星关键词共现网络分析；b. 多柔比星主题词聚类分析；c. 多柔比星主题演变时间线分析；d. 吉西他滨关键词共现网络分析；e. 吉西他滨主题词聚类分析；f. 吉西他滨主题演变时间线分析。

3 讨论

RCC 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,目前用于治疗 RCC 的药物主要有分子靶向治疗药物、免疫治疗药物,以及化疗药物。RCC 具有高度异质性,有多重耐药蛋白过度表达,对传统化疗具有高度抵抗性,常规化疗治疗效果不佳。近 20 年来,分子靶向药物成为治疗晚期 RCC 的一线药物,靶向药物能够更有效更精准地对癌细胞进行打击,显著延长患者寿命,且不良反应更低,特异性更高,是 RCC 药物治疗的主要力量,然而分子靶向药物在临床实践中面临着继发性耐药的严峻挑战^[12-13]。本研究运用 VOSviewer 和 CiteSpace 软件对 RCC 治疗药物耐药相关文献进行文献计量学分析,对该研究领域内文献发表趋势、高频关键词、热点趋势和主题词时间演变趋势进行系统性分析,为了解 RCC 治疗药物耐药研究现状,进一步探寻新的研究方向和潜在耐药应对策略提供参考。

本研究结果显示,RCC 化疗药物耐药相关研究相对较少,与化疗药物治疗 RCC 相对有限有关;近年分子靶向治疗药物在 RCC 治疗中处于一线治疗地位,而其耐药问题也是临床应用的一大挑战^[7],相关研究文献数量整体呈上升趋势;免疫治疗药物每年发文量也相对较少,临床中多应用于与靶向治疗药物联合治疗,更多文献研究仍在探索联合治疗对比单药靶向治疗的临床疗效和获益^[14-15],该领域耐药相关研究的文献数量近 5 年有所上升,是一个新的发展方向 and 趋势。关键词和主题词时间演变分析提示,RCC 靶向治疗药物耐药领域近年的研究方向聚焦于耐药新机制的探索以及多靶点药物的应用^[16],免疫治疗药物耐药研究中,靶向联合免疫治疗、肿瘤微环境,以及转移相关性为该领域主要研究方向^[14-15, 17],化疗药物耐药聚焦于药理学相关因素、多药耐药基因参与,以及新机制的探索。

近年,针对 RCC 靶向治疗药物耐药的相关研究整体呈上升趋势,对于耐药机制的深入研究有助于探寻潜在的耐药逆转靶点,以及寻找可能的耐药指示生物标志物,这对于临床判断靶向药物的治疗获益,以及耐药发生后的及时处置有重要意义。同时,随着 ICI 在 RCC 治疗临床研究的开展,分子靶向药物联合 ICI 逐渐成为临床一线治疗方案。靶向与免疫联合治疗有助于延缓获得性耐药

的发生,多种药物组合使用可能是预防继发性耐药产生的途径之一。

通过文献计量学研究对该领域内研究热点和趋势的分析和文献汇总分析,对 RCC 靶向治疗、免疫治疗、化疗药物耐药相关机制进行汇总。结果显示,RCC 分子靶向治疗药物耐药机制在广义上可以分为原发性耐药和继发性耐药^[7],具体机制主要包括:①激活替代性信号通路,肿瘤细胞通过激活其他血管生成通路(如 VEGF 等)或非血管生成通路(如上皮间质转化、自噬等)来规避靶向药物的作用,从而获得耐药性^[18];②肿瘤微环境的改变^[19-20],肿瘤相关成纤维细胞、上皮细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等多种细胞通过分泌化学因子、代谢物等调节细胞外机制、激活癌症基因等支持肿瘤的发生发展、耐药性等,成纤维细胞衍生的外泌体和条件培养基引发的 XhCRC 癌症细胞可促进肿瘤耐药性^[21];③信号通路的代偿、交叉与反馈(PI3K/AKT/mTOR 信号通路、RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路)可能导致对靶向治疗药物的抵抗性^[22];④肿瘤细胞长时间受到血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)靶向药物的抑制后,可通过产生和释放其他与 VEGFR 相互作用的配体来逃避药物治疗的效果,从而导致耐药性^[23];⑤肿瘤细胞代谢,恶性肿瘤的生长速度加快、代谢产物增加、肿瘤血管数量增加,造成肿瘤组织进入缺氧状态,会加剧生长因子和细胞因子的表达水平从而获得耐药性^[24];⑥肿瘤细胞的基因突变,如 VHL 基因突变^[22],mTOR 通路相关基因^[25],TP53 基因突变^[26];⑦肿瘤细胞的自噬,抗肿瘤药物的使用可能导致肿瘤细胞具有更高的自噬水平,从而对药物发生耐药性^[27]。

RCC 免疫治疗耐药机制主要包括^[20]:①关键信号通路基因突变(如干扰素- γ)^[28];②微生物群落^[29];③T 细胞衰竭^[30];④肿瘤异质性的产生^[31]。

化疗药物可用于治疗具有肉瘤样分化的转移性 RCC,其耐药机制主要涉及:①P-糖蛋白降低药物渗透性^[32];②DNA 修复增强^[33];③外源性物质代谢增加^[34];④细胞因子与生长因子相关基因突变^[35];⑤非整数倍癌症细胞系^[36]。

RCC 治疗药物耐药这一临床问题仍面临巨大挑战,具有深刻的研究价值和宽广的研究视野。

本研究通过文献计量学分析对该领域相关研究热点和主题演变趋势进行分析阐述,并提出以下对该领域研究的思考和展望:①深入研究 RCC 治疗药物耐药机制,发现并探索不同基因和信号通路的作用,以期开发潜在的耐药逆转策略、耐药及预后指示方法提供理论依据;②寻找联合用药的新模式,通过联合靶向药物与免疫治疗药物抑制耐药性的发展;③在治疗过程中对每一位患者的不同生理情况制定个体化治疗策略,从而更好地降低耐药性以达到更好的治疗效果;④开发新的药物治疗靶点,寻找新的潜在致病基因对 RCC 进行有效针对并避免常见药物对 RCC 作用产生的耐药性,或是能够作用于多个不同靶点的药物,以减少 RCC 耐药性的生成。

本研究也具有一定局限性,纳入文献时间为自建库起至 2023 年 7 月 23 日,未能覆盖最新研究文献;纳入文献基本为英文文献,国内相关文献较少,可能导致结论不够全面。后续研究中将进一步关注上述问题。总体而言,通过深入探索 RCC 治疗药物的耐药机制寻找潜在耐药逆转策略、探寻联合治疗药物组合模式抑制继发性耐药的产生,开发 RCC 药物新靶点或多靶点药物等途径,有助于提高 RCC 药物治疗的临床获益,为 RCC 提供新的治疗策略。

参考文献

- 1 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12–49. DOI: [10.3322/caac.21820](https://doi.org/10.3322/caac.21820).
- 2 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. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 3 Mousavi SE, Najafi M, Aslani A, et al. A population-based study on incidence trends of kidney and renal pelvis cancers in the United States over 2000–2020[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11294. DOI: [10.1038/s41598-024-61748-2](https://doi.org/10.1038/s41598-024-61748-2).
- 4 胡明, 范君言, 周雄, 等. 2020 年全球肾癌发病与死亡分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(4): 575–580. [Hu M, Fan JY, Zhou X, et al. Global incidence and mortality of renal cell carcinoma in 2020[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2023, 44(4): 575–580.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112338-20220624-00558](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20220624-00558).
- 5 Zhang L, Ye B, Chen Z, et al. Progress in the studies on the molecular mechanisms associated with multidrug resistance in cancers[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3): 982–997. DOI: [10.1016/j.apsb.2022.10.002](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.10.002).
- 6 Yang J, Wang K, Yang Z. Treatment strategies for clear cell renal cell carcinoma: past, present and future[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1133832. DOI: [10.3389/fonc.2023.1133832](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133832).
- 7 Astore S, Baciarello G, Cerbone L, et al. Primary and acquired resistance to first-line therapy for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6(3): 517–546. DOI: [10.20517/cdr.2023.33](https://doi.org/10.20517/cdr.2023.33).
- 8 马进原, 郑心怡, 张翠珍, 等. 基于 Web of Science 的免疫抑制药基因组学研究的文献计量分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(4): 391–403. [Ma JY, Zheng XY, Zhang CZ, et al. Bibliometric analysis of genomics research on immunosuppressive drugs based on Web of Science[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(4): 391–403.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202304005](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202304005).
- 9 安惠霞, 郑心怡, 张翠珍, 等. 结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学和不良反应研究的文献计量学分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 1059–1070. [An HX, Zheng XY, Zhang CZ, et al. Bibliometric analysis of genomics and adverse reactions research on targeted and monoclonal antibody drugs for colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(9): 1059–1070.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202309013](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202309013).
- 10 李杰, 魏瑞斌. VOSviewer 应用现状及其知识基础研究[J]. *农业图书情报学报*, 2022, 34(6): 61–71. [Li J, Wei RB. A study on the current application and knowledge base of VOSviewer[J]. *Journal of Library and Information Science in Agriculture*, 2022, 34(6): 61–71.] DOI: [10.13998/j.cnki.issn1002-1248.21-0843](https://doi.org/10.13998/j.cnki.issn1002-1248.21-0843).
- 11 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. *科学学研究*, 2015, 33(2): 242–253. [Chen Y, Chen CM, Liu ZY, et al. The methodological functions of CiteSpace knowledge mapping[J]. *Studies in Science of Science*, 2015, 33(2): 242–253.] DOI: [10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009](https://doi.org/10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009).
- 12 Sweeney PL, Suri Y, Basu A, et al. Mechanisms of tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6(4): 858–873. DOI: [10.20517/cdr.2023.33](https://doi.org/10.20517/cdr.2023.33).

- [cdr.2023.89](#).
- 13 Murali R, Gopalakrishnan AV. Molecular insight into renal cancer and latest therapeutic approaches to tackle it: an updated review[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(12): 355. DOI: [10.1007/s12032-023-02225-0](#).
 - 14 Sharma R, Kadife E, Myers M, et al. Determinants of resistance to VEGF-TKI and immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 186. DOI: [10.1186/s13046-021-01961-3](#).
 - 15 Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223–249. DOI: [10.1146/annurev-pathol-042020-042741](#).
 - 16 Passirani C, Vessi res A, La Regina G, et al. Modulating undruggable targets to overcome cancer therapy resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 60: 100788. DOI: [10.1016/j.drug.2021.100788](#).
 - 17 李益民, 陈鹏, 张俊峰, 等. 靶向药物联合免疫检查点抑制剂治疗晚期肾癌的临床研究进展 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17(27): 178–181. [Li YM, Chen P, Zhang JF, et al. Clinical research progress on targeted drug combined with immune checkpoint inhibitors for the treatment of advanced renal cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2024, 17(27): 178–181.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.27.049](#).
 - 18 Wang Y, Liu X, Gong L, et al. Mechanisms of sunitinib resistance in renal cell carcinoma and associated opportunities for therapeutics[J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(23): 2937–2955. DOI: [10.1111/bph.16252](#).
 - 19 Mikami S, Mizuno R, Kosaka T, et al. Significance of tumor microenvironment in acquiring resistance to vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitor and recent advance of systemic treatment of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Pathol Int*, 2020, 70(10): 712–723. DOI: [10.1111/pin.12984](#).
 - 20 穆玉慧, 王志鹏, 崔莉莉, 等. 肿瘤微环境调节肿瘤细胞耐药性的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(11): 1652–1656. [Mu YH, Wang ZP, Cui LL, et al. Current status of research on tumor microenvironment regulation of tumor cell drug resistance[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39(11): 1652–1656.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.11.029](#).
 - 21 Maacha S, Bhat A A, Jimenez L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 55. DOI: [10.1186/s12943-019-0965-7](#).
 - 22 Dell'atti L, Bianchi N, Aguiari G. New therapeutic interventions for kidney carcinoma: looking to the future[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3616. DOI: [10.3390/cancers14153616](#).
 - 23 Jeong SU, Hwang HS, Park JM, et al. PD-L1 upregulation by the mTOR pathway in VEGFR-TKI-resistant metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(1): 231–244. DOI: [10.4143/crt.2021.1526](#).
 - 24 Takamori H, Yamasaki T, Kitadai R, et al. Development of drugs targeting hypoxia-inducible factor against tumor cells with VHL mutation: Story of 127 years[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(4): 1208–1217. DOI: [10.1111/cas.15728](#).
 - 25 Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744–757. DOI: [10.1038/s41568-018-0074-8](#).
 - 26 Donehower LA, Soussi T, Korkut A, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(5): 1370–1384. e5. DOI: [10.1016/j.celrep.2019.07.001](#).
 - 27 Miller DR, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 906–918. DOI: [10.1016/j.devcel.2021.02.010](#).
 - 28 Gocher AM, Workman CJ, Vignali DA. Interferon- : teammate or opponent in the tumour microenvironment?[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(3): 158–172. DOI: [10.1038/s41577-021-00566-3](#).
 - 29 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91–97. DOI: [10.1126/science.aan3706](#).
 - 30 Beltra JC, Manne S, Abdel-Hakeem MS, et al. Developmental relationships of four exhausted CD8+ T cell subsets reveals underlying transcriptional and epigenetic landscape control mechanisms[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 825–841. e8. DOI: [10.1016/j.immuni.2020.04.014](#).
 - 31 Vitale I, Shema E, Loi S, et al. Intratumoral heterogeneity

- in cancer progression and response to immunotherapy[J]. Nat Med, 2021, 27(2): 212–224. DOI: [10.1038/s41591-021-01233-9](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01233-9).
- 32 Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3233. DOI: [10.3390/ijms21093233](https://doi.org/10.3390/ijms21093233).
 - 33 Rocha CRR, Silva MM, Quinet A, et al. DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship[J]. Clinics (San Paulo), 2018, 73(suppl 1): e478s. DOI: [10.6061/clinics/2018/e478s](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e478s).
 - 34 Li Y, Steppi A, Zhou Y, et al. Tumoral expression of drug and xenobiotic metabolizing enzymes in breast cancer patients of different ethnicities with implications to personalized medicine[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4747. DOI: [10.1038/s41598-017-04250-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04250-2).
 - 35 Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer[J]. Nature, 2019, 575(7782): 299–309. DOI: [10.1038/s41586-019-1730-1](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1).
 - 36 Ippolito MR, Martis V, Martin S, et al. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy[J]. Dev Cell, 2021, 56(17): 2440–2454. e6. DOI: [10.1016/j.devcel.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.07.006).
- 收稿日期: 2024 年 07 月 18 日 修回日期: 2024 年 11 月 05 日
 本文编辑: 冼静怡 杨 燕