



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.08

文章编号: 2095-1264(2024)06-0702-05

## 肾细胞癌分子靶向治疗耐药性研究进展

廉珂, 王渤文, 倪少滨\*

(哈尔滨医科大学附属第一医院 泌尿外科, 黑龙江 哈尔滨, 150001)

**摘要:** 近年来,肾细胞癌(RCC)的分子靶向治疗飞速发展,产生了多种靶向治疗药物,大大提高了晚期转移性 RCC 患者的生存率,但是由于耐药性的存在,患者往往无法获得完全缓解。因此,掌握耐药性的发生机制、克服靶向治疗的耐药性,才能提高临床治疗效果。本文就 RCC 分子靶向治疗的耐药机制进行讨论,以期为临床科研工作提供一定的理论依据。

**关键词:** 肾细胞癌; 靶向治疗; 耐药性; 研究进展

**中图分类号:** R737.11; R979.1 **文献标识码:** A

### Progress in molecular targeted therapy resistance of renal cell carcinoma

LIAN Ke, WANG Bowen, NI Shaobin\*

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150001, Heilongjiang, China)

**Abstract:** In recent years, molecular targeted therapy for renal cell carcinoma (RCC) has developed rapidly, resulting in a variety of targeted therapies, which greatly improve the survival rate of patients with advanced metastatic renal cancer, but due to the presence of drug resistance, patients often cannot achieve complete remission. Only by grasping the mechanism of drug resistance can we overcome the drug resistance of targeted therapy and improve the therapeutic effect. In this paper, the resistance mechanism of molecular targeted therapy is discussed, which provides a theoretical basis for future clinical research work.

**Keywords:** Renal cell carcinoma; Targeted therapy; Drug resistance; Research progress

### 0 前言

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。世界卫生组织根据形态学、分子和遗传学特征将 RCC 分为不同亚型。最常见的是透明细胞癌,约占所有 RCC 病例的 75%,其余 25%为变异组织学 RCC,也称非透明细胞癌,包括乳头状细胞癌、嫌色细胞癌、髓样癌和集合管癌等<sup>[2]</sup>。

一项 SEER 数据库分析显示,2014—2020 年, RCC 的发病率保持相对稳定,约为 4.1%,而死亡率平均每年下降约 1.5%<sup>[3]</sup>。据美国癌症数据统计,在

各类恶性肿瘤中, RCC 在男性群体中的占比约为 5%,在女性群体中的占比约为 3%,分别在男性和女性常见肿瘤中排名第 6 和第 9<sup>[4]</sup>。RCC 患者的 5 年生存率约为 78.1%,不同发病阶段的预后差异显著。局限性早期 RCC 患者的 5 年生存率较高,约为 93.3%,这主要得益于积极的外科手术干预;局限性晚期患者的 5 年生存率约为 75.1%;而初诊时已发生远处转移的患者 5 年生存率仅 18.2%<sup>[3]</sup>。提高晚期 RCC 患者的生存率是当前临床面临的重大挑战。然而,晚期 RCC 对传统放疗和化疗手段通常不敏感。2005 年以前,干扰素和白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)是晚期 RCC 唯一的全身治疗选择,但其

作者简介:廉珂,硕士,研究方向为泌尿系肿瘤的综合诊治。

\*通信作者:倪少滨,硕士,教授,主任医师,研究方向为泌尿系肿瘤的综合诊治。

疗效有限。自 2005 年起,靶向治疗药物被批准用于临床,晚期 RCC 患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 得到了显著延长,治疗前景也得到了显著改善。尽管靶向治疗已成为 RCC 治疗的主要手段,但约 70% 最初对靶向治疗敏感的患者最终会产生耐药性,而其余 30% 的患者从治疗开始时就不敏感<sup>[5]</sup>。因此,探索耐药性机制对转移性 RCC (metastatic RCC, mRCC) 的治疗具有重要的指导意义。

## 1 RCC 的发生机制

RCC 的发生与 VHL 基因突变有关,VHL 邻近基因如 PBRM1、BAP1 和 SETD2 突变也在 RCC 中发挥关键作用。VHL 基因主要负责编码 VHL 蛋白 (pVHL)<sup>[6]</sup>。在正常生理状态下,pVHL 与缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 结合并降解 HIF。当 VHL 基因突变时,pVHL 无法与 HIF 结合,导致 HIF 蓄积并迁移至细胞核,与缺氧反应元件结合,介导大量基因表达,引发细胞行为变化,如加快代谢和增殖、激活血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等,从而促进血管生成等<sup>[6]</sup>。研究者开发了多种针对 RCC 发生过程中基因突变及信号转导通路的靶向治疗药物。

## 2 分子靶向药物

目前,获批的靶向治疗药物主要有 3 类:血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)/酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI),如舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、卡博替尼等;VEGF 抑制剂,如贝伐单抗、尼古鲁单抗、伊匹单抗等;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂,如依维莫司、西罗莫司等<sup>[7]</sup>。

## 3 分子靶向治疗耐药的发生机制

### 3.1 抗血管生成药物耐药机制 (图 1)

**3.1.1 激活促血管生成替代信号通路** TKIs 治疗后,激活与 VEGF 无关的其他促血管生成途径是常见的耐药机制。RCC 细胞耐受低氧的机制之一是 HIF 表达上调。HIF 在低氧水平下被激活,参与血管生成、葡萄糖代谢和细胞存活相关基因的表达<sup>[8-9]</sup>。HIF 包含两个主要的氧不稳定  $\alpha$  亚基 (HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$ ),二者均能在缺氧时激活促血管生成

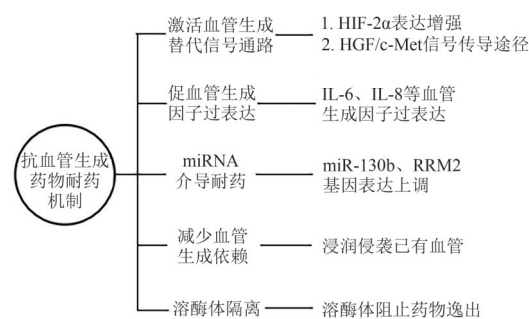


图 1 抗血管生成药物耐药机制

Fig. 1 Resistance mechanisms of anti-angiogenic drugs

靶基因,介导血管生成<sup>[10]</sup>。TKIs 可通过 mRNA 降解和 E3 泛素连接酶介导的蛋白降解破坏 HIF-1 $\alpha$ ,而不降低 HIF-2 $\alpha$  水平,从而打破 HIF-1 $\alpha$  与 HIF-2 $\alpha$  的平衡,增强 HIF-2 $\alpha$  的表达。HIF-2 $\alpha$  的上调进一步激活下游靶标 VEGFA,促进血管生成,使 RCC 细胞适应缺氧环境并持续生长,最终对 TKIs 产生耐药性<sup>[11]</sup>。

肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)/c-Met 信号转导途径是 HIF-1 $\alpha$  诱导的促血管生成替代途径,可独立于 VEGFR 驱动肿瘤血管生成或生长。Marona 等<sup>[12]</sup>研究表明,舒尼替尼耐药细胞通过 c-Met 高水平磷酸化,导致干细胞标志物 Oct4 增加、P-ERK 减少和 E-钙黏蛋白上调,维持未分化、衰老表型,增强肿瘤细胞侵袭性。因此,c-Met 受体是抗血管生成中的重要靶点,抑制 c-Met 受体表达是一种极具前景的 RCC 治疗方法。Cabozantinib 是一种 MET 和 VEGFR2 的双重抑制剂,于 2016 年 4 月被 FDA 批准用于抗血管生成治疗耐药的 mRCC 患者。此外,Cabozantinib 已被欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于中危和低危患者的一线治疗<sup>[13]</sup>。

**3.1.2 促血管生成因子过表达** IL-6 由肿瘤微环境中的多种细胞产生,包括肿瘤细胞本身,可抑制信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达,是 RCC 患者预后不良的影响因素之一<sup>[14]</sup>。研究表明,环状 RNA (circRNA) 在细胞核中与异质核核糖核蛋白 M (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M, hnRNPM) 形成 circRNA-蛋白复合物,增强了 hnRNPM 稳定 IL-6 pre-mRNA 的能力,从而进一步激活 STAT3 通路,促进 RCC 进展和舒尼替尼耐药<sup>[15]</sup>。此外,IL-6 还可激活 PI3K/AKT/mTOR 和 RAS/RAF/MEK/ERK 通路,诱导肿瘤血管生成,使其逃避 TKIs 的抑制<sup>[16]</sup>。

IL-8 是趋化因子 CXC 家族成员,是有效的促血管生成因子。Cui 等<sup>[17]</sup>研究发现,通过敲低舒尼替尼耐药 RCC 细胞中的 IL-8 表达,可恢复细胞对舒尼替尼的敏感性,表明 IL-8 在逆转耐药性中发挥重要作用。IL-8 高表达可导致 VEGF mRNA 转录和自分泌 VEGFR-2 的活化,进而激活下游促血管生成途径,从而促进肿瘤血管生长。

其他促血管生成因子,如成纤维细胞生长因子 1 和 2 (fibroblast growth factor 1 and 2, FGF1/2)、纤溶酶原抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI1)、血管生成素 1 和 2 (angiogenesis 1 and 2, Ang1/2) 等,可能在 TKI 抑制剂的作用下促进血管生成,从而导致耐药性。探索这些促血管生成因子的表达及其作用机制,有助于提高 TKIs 的治疗效果。

**3.1.3 miRNA 介导的耐药** 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种短链非编码 RNA,通过抑制或降解 mRNA,可调节基因表达。Sekino 等<sup>[18]</sup>研究表明,miR-130b 通过调控 PTEN 基因表达参与 RCC 的耐药,上调 miR-130b 可抑制 PTEN 表达。PTEN 能拮抗 PI3K/PTEN/AKT 信号通路,该通路在 RCC 细胞的生长、分化、存活和耐药中至关重要。靶向 miR-130b 可能是一种有效的治疗策略。Yoichi 等<sup>[19]</sup>研究发现,肿瘤细胞可通过下调 miR-99a-3p 使 RRM2 基因过表达,从而激活下游 VEGF 通路,这可能是另一种 RCC 细胞耐药的机制。

**3.1.4 减少血管生成依赖** 肿瘤血管共选 (vessel co-option, VCO) 是指肿瘤细胞沿着既有血管的外表面迁移,或浸润既有血管间的组织间隙,最终将这些血管整合到肿瘤组织中。通过这种方式,肿瘤细胞可以利用既有血管满足其代谢需求,而无需刺激新血管生成,从而逃避抗血管生成治疗,这可能是治疗耐药的原因之一<sup>[20]</sup>。VCO 的作用机制可能包括:肿瘤细胞黏附、侵袭原始血管,以及通过上皮-间充质转化增加肿瘤细胞的活动性,进入并吸收原始血管<sup>[21]</sup>。

**3.1.5 溶酶体隔离引起的耐药** 溶酶体是被膜包围的细胞器,包含约 50 种不同的酸性水解酶。这些酶在蛋白质、脂质、核酸和碳水化合物的分解过程中发挥重要作用,并在 pH 4.6~5.0 的酸性环境下活性最佳。溶酶体通过质子泵 (空泡型 ATP 酶) 维持这一 pH 值范围。溶酶体隔离是指疏水性弱碱化合物在酸性溶酶体内积累的过程,对某些药物和化学物质的清除及细胞代谢调节至关重要。弱碱化

物具有亲脂性,易穿过细胞膜和溶酶体膜。当进入酸性溶酶体后,由于弱碱性被质子化,无法再穿过溶酶体膜离开。大多数 TKIs 具有膜渗透性的弱碱基,能够以质子化形式被困在酸性溶酶体中,远离其目标靶点<sup>[22]</sup>。

### 3.2 mTOR 抑制剂耐药机制 (图 2)

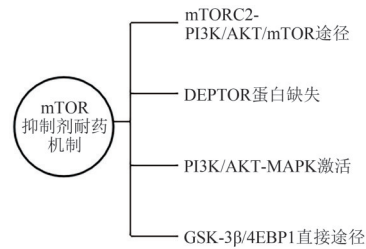


图 2 mTOR 抑制剂耐药机制

Fig. 2 Resistance mechanisms of mTOR inhibitors

PI3K/AKT/mTOR (PAM) 信号通路是高度保守的信号转导网络,参与细胞存活、生长和细胞周期调节<sup>[23-24]</sup>。PI3K 和 AKT 是该通路中的主要功能蛋白。外部生长因子向 PAM 通路中的转录因子发出信号是一个高度调节的过程。PAM 通路失调会促进肿瘤的发生和进展。该通路过度激活,如 PI3K 过度活跃、PTEN 功能丧失和 AKT 功能获得,是肿瘤进展和耐药的重要原因<sup>[25]</sup>。mTOR 是磷酸肌醇-3-激酶相关激酶 (phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K) 家族的一种 Ser/Thr 蛋白激酶,以 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物的形式存在,参与细胞生长、增殖、代谢和存活<sup>[26]</sup>。mTOR 由三个多亚基复合物组成,即 mTORC1、mTORC2 和推定的 mTORC3<sup>[27]</sup>。依维莫司、西罗莫司等 mTOR 抑制剂可靶向抑制 mTORC1,通过 mTORC1 和 mTORC2 的负反馈环增强 mTORC2 活性。mTORC1 和 mTORC2 可协同促进胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 的降解,因此 mTORC2 可通过负反馈降解 IRS-1,重新激活 PI3K/AKT/mTOR 通路,从而逃避 mTOR 抑制剂治疗<sup>[28]</sup>。

Doan 等<sup>[29]</sup>研究表明, mTOR 相互作用蛋白 (DEPTOR) 缺失可加速透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 细胞增殖,并促进其对第二代 mTOR 抑制剂耐药,当 DEPTOR 缺失时,IRS-2/PI3K/AKT 的负反馈失调,AKT 的代偿性激活受抑制, mTOR 活性增加,从而激活负反馈环,抑制上游 PI3K/AKT 信号转导。具体而言, mTORC1 底物 S6K1 通过磷酸化 IRS-1 促进其降解,进而抑制

PI3K/AKT 信号转导。DEPTOR 可通过抑制该负反馈环促进 AKT 磷酸化,抑制 mTOR 表达。

大多数情况下,mTOR 抑制剂会使 mTORC1 失活,但不影响 mTORC2。因此,抑制 mTORC1 可能打破 mTORC1 与 mTORC2 之间的平衡。mTOR 抑制剂可使 AKT 持续激活,刺激促分裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1) 和 MAPK3 的表达,从而促进 mTORC2 表达,导致肿瘤细胞对 mTOR 抑制剂产生耐药性<sup>[30]</sup>。

糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 是一种广泛表达、可调节细胞功能的 Ser/Thr 激酶,包括两种密切相关的同工酶 (GSK-3 $\alpha$  和 GSK-3 $\beta$ ),二者具有相似的结构,但 N 端和 C 端有明显差异。GSK-3 可通过多种机制 (包括蛋白质合成、有丝分裂和凋亡等) 在细胞功能调节中发挥作用<sup>[31]</sup>。GSK-3 对肿瘤细胞的影响途径包括 PI3K/AKT/mTORC1 通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和 NF- $\kappa$ B 相关通路。Ito 等<sup>[32]</sup> 研究显示,GSK3 $\beta$  可直接使真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, EIF4EBP1) 磷酸化,激活 mTORC1 下游信号级联反应,促进 RCC 细胞增殖和蛋白质合成。GSK-3 $\beta$ /EIF4EBP1 通路与 PI3K/AKT/MTORC1 通路不相关,是 RCC 细胞抵抗 mTORC1 抑制剂的重要原发性耐药机制。

### 3.3 肿瘤微环境

肿瘤微环境 (tumor micro environment, TME) 对于肿瘤的发生发展至关重要,越来越多的证据表明,TME 直接参与了靶向耐药的发生发展<sup>[33-34]</sup>。TME 包含肿瘤中所有非肿瘤细胞,包括成纤维细胞、内皮细胞、神经元、脂肪细胞、免疫细胞及其他非细胞成分,如细胞外基质和可溶性产物 (趋化因子、细胞因子、生长因子和细胞外囊泡等)。TME 各组成部分的变化导致其具有复杂性和异质性。TME 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、细胞凋亡和免疫监视等行为相关。基质细胞,特别是肿瘤相关成纤维细胞,能将免疫细胞募集至 TME 中,为肿瘤细胞提供相对安全的生存环境,同时又通过构建缺氧环境,显著增强肿瘤细胞的侵袭能力。在 TME 中,缺氧状态加剧、炎症反应增强及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的过量表达,都会诱导细胞外基质发生改变。这种改变促使肿瘤细胞逃避正常的细胞凋亡调控机制,同时提升其侵袭与转移能力,成为推动肿瘤进展和导致肿瘤耐药的重要

因素。

## 4 小结与展望

靶向药物的问世极大地延长了晚期 mRCC 患者的生存期,但耐药性的产生限制了其应用。因此,了解耐药性的发生机制、克服靶向治疗的耐药性具有重要意义。免疫检查点的发现和免疫检查点抑制剂的开发开创了免疫治疗新时代。针对 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 等关键 T 细胞调节因子的免疫检查点抑制剂在 RCC 中显示出良好疗效,RCC 的治疗前景正在发生革命性转变。目前,肿瘤免疫疗法大致可分为免疫检查点抑制剂、药物纳米递送疗法、细胞疗法和溶瘤病毒疗法<sup>[35]</sup>。免疫疗法为克服靶向治疗的耐药性提供了新的方向,而免疫治疗与靶向治疗联合应用有望使更多患者获益。

## 参考文献

- [1] BAHADORAM S, DAVOODI M, HASSANZADEH S, et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *G Ital Nefrol*, 2022, 39(3): 2022-vol3.
- [2] MSAOUEL P, GENOVESE G, TANNIR N M. Renal cell carcinoma of variant histology: biology and therapies [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2023, 37(5): 977-992. DOI: 10.1016/j.hoc.2023.04.019.
- [3] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer [EB/OL]. <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/kidrp.html>.
- [4] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [5] 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.
- [6] AKHTAR M, AL-BOZOM I A, HUSSAIN T. Molecular and metabolic basis of clear cell carcinoma of the kidney [J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(3): 189-196. DOI: 10.1097/PAP.000000000000185.
- [7] KARNER C, KEW K, WAKEFIELD V, et al. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e024691. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024691.
- [8] AURILIO G, SANTONI M, MASSARI F, et al. Metabolomic profiling in renal cell carcinoma patients: news and views [J]. *Cancers*, 2021, 13(20): 5229. DOI: 10.3390/cancers13205229.
- [9] IOANNIDOU E, MOSCHETTA M, SHAH S, et al. Angiogenesis and anti-angiogenic treatment in prostate cancer: mechanisms of action and molecular targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9926. DOI: 10.3390/ijms22189926.
- [10] KEITH B, JOHNSON R S, SIMON M C. HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1): 9-22. DOI: 10.1038/nrc3183.

- [11] LAI X M, LIU S Y, TSAI Y T, et al. HIF mediates the evasive resistance of anti-angiogenesis TKI through disrupting HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  balance in renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49713–49724. DOI: 10.18632/oncotarget.17923.
- [12] MARONA P, GÓRKA J, KWAPISZ O, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors promotes renal cancer progression through MCP1 tumor-suppressor downregulation and c-Met activation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 814. DOI: 10.1038/s41419-022-05251-4.
- [13] ESCUDIER B, PORTA C, SCHMIDINGER M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 706–720. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
- [14] KUMARI N, DWARAKANATH B S, DAS A, et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(9): 11553–11572. DOI: 10.1007/s13277-016-5098-7.
- [15] SHOU Y, YUE C J, WANG Q, et al. circPTPN12 promotes the progression and sunitinib resistance of renal cancer *via* hnRNP/IL-6/STAT3 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 232. DOI: 10.1038/s41419-023-05717-z.
- [16] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234–248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [17] CUI N, HAN Q, CAO Q Z, et al. Lefty A is involved in sunitinib resistance of renal cell carcinoma cells *via* regulation of IL-8 [J]. *Biol Chem*, 2021, 402(10): 1247–1256. DOI: 10.1515/hsz-2021-0280.
- [18] SEKINO Y, SAKAMOTO N, SENTANI K, et al. miR-130b promotes sunitinib resistance through regulation of PTEN in renal cell carcinoma [J]. *Oncology*, 2019, 97(3): 164–172. DOI: 10.1159/000500605.
- [19] OSAKO Y, YOSHINO H, SAKAGUCHI T, et al. Potential tumor-suppressive role of microRNA-99a-3p in sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through the regulation of RRM2 [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1759–1770. DOI: 10.3892/ijo.2019.4736.
- [20] CUYPERS A, TRUONG A C K, BECKER L M, et al. Tumor vessel co-option: the past & the future [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 965277. DOI: 10.3389/fonc.2022.965277.
- [21] CARRERA-AGUADO I, MARCOS-ZAZO L, CARRANCIO-SALÁN P, et al. The inhibition of vessel co-option as an emerging strategy for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 921. DOI: 10.3390/ijms25020921.
- [22] SWEENEY P L, 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.2023.89.
- [23] AHMAD I, HOQUE M, ALAM S S M, et al. Curcumin and plumbagin synergistically target the PI3K/Akt/mTOR pathway: a prospective role in cancer treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6651. DOI: 10.3390/ijms24076651.
- [24] TIAN L Y, SMIT D J, JÜCKER M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652. DOI: 10.3390/ijms24032652.
- [25] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138. DOI: 10.1186/s12943-023-01827-6.
- [26] MAO B B, ZHANG Q, MA L, et al. Overview of research into mTOR inhibitors [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5295. DOI: 10.3390/molecules27165295.
- [27] CAI H R, WANG Z Z, TANG W H, et al. Recent advances of the mammalian target of rapamycin signaling in mesenchymal stem cells [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 970699. DOI: 10.3389/fgene.2022.970699.
- [28] ROZENGURT E, SOARES H P, SINNET-SMITH J. Suppression of feedback loops mediated by PI3K/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: an unintended consequence leading to drug resistance [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(11): 2477–2488. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0330.
- [29] DOAN H, PARSONS A, DEVKUMAR S, et al. HIF-mediated suppression of dephosphorylation confers resistance to mTOR kinase inhibition in renal cancer [J]. *iScience*, 2019, 21: 509–520. DOI: 10.1016/j.isci.2019.10.047.
- [30] BRODZIAK A, SOB CZUK P, BARTNIK E, et al. Drug resistance in papillary RCC: from putative mechanisms to clinical practicalities [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(11): 655–673. DOI: 10.1038/s41585-019-0233-z.
- [31] LIANG J Y, YU M, LI Y N, et al. Glycogen synthase kinase-3: a potential immunotherapeutic target in tumor microenvironment [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024, 173: 116377. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116377.
- [32] ITO H, ICHIYANAGI O, NAITO S, et al. GSK-3 directly regulates phospho-4EBP1 in renal cell carcinoma cell-line: an intrinsic subcellular mechanism for resistance to mTORC1 inhibition [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 393. DOI: 10.1186/s12885-016-2418-7.
- [33] LI C, TEIXEIRA A F, ZHU H J, et al. Cancer associated-fibroblast-derived exosomes in cancer progression [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 154. DOI: 10.1186/s12943-021-01463-y.
- [34] MAO X Q, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 131. DOI: 10.1186/s12943-021-01428-1.
- [35] KONG X Q, ZHANG J Y, CHEN S W, et al. Immune checkpoint inhibitors: breakthroughs in cancer treatment [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(6): 451–472. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0055.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 廉珂, 王渤文, 倪少滨. 肾细胞癌分子靶向治疗耐药性研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 702–706. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.08.

Cite this article as: LIAN Ke, WANG Bowen, NI Shaobin. Progress in molecular targeted therapy resistance of renal cell carcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 702–706. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.08.