

肾癌免疫微环境与PD-1/PD-L1免疫治疗研究现状

张朝阳¹, 陈佳兴¹, 刘春东¹, 孙 羿^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院泌尿外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月21日

摘 要

肾癌是全球常见恶性肿瘤, 发病率和死亡率呈上升趋势。手术治疗在局限性肾癌中效果较好, 但晚期或转移性肾癌的传统治疗方法面临挑战。近年来, 免疫治疗在肾癌治疗中取得了进展。本综述从肾癌的微环境与免疫治疗两方面深入探讨。肾癌组织中存在多种免疫细胞浸润, 其分布和功能状态对肾癌进展和预后具有重要影响。肾癌细胞通过多种方式实现免疫逃逸, 如改变细胞表面抗原表达、分泌免疫抑制性细胞因子等。PD-1/PD-L1通路在肾癌中异常激活, 其表达调控机制多样, PD-L1高表达会抑制T细胞功能, 促进肿瘤免疫逃逸。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂可阻断该通路, 恢复T细胞功能, 激活免疫系统产生免疫记忆反应, 但应用中存在缺乏有效的预测生物标志物、免疫介导毒性反应等问题。抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂有免疫调节效应, 可增强抗PD-1治疗疗效。免疫治疗联合方案在转移性透明细胞肾癌患者中的疗效优于标准一线VEGFR靶向治疗, 有望成新标准。新型免疫治疗手段如免疫恢复型CAR-T细胞、新型PD-L1抗体H1A等研究也取得了初步成果。未来需深入解析肾癌免疫微环境的复杂性, 开发有效的预测生物标志物, 实现个体化治疗方案的精准制定, 关注免疫治疗的长期疗效和安全性, 优化联合治疗方案, 克服免疫耐药, 以提高患者的生存率和生活质量。

关键词

肾癌, 免疫微环境, 免疫治疗, PD-1/PDL-1

Research Status of the Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma and PD-1/PD-L1 Immunotherapy

Chaoyang Zhang¹, Jiaxing Chen¹, Chundong Liu¹, Yi Sun^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 张朝阳, 陈佳兴, 刘春东, 孙羿. 肾癌免疫微环境与 PD-1/PD-L1 免疫治疗研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1415-1424. DOI: 10.12677/acm.2025.1582381

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi²Department of Urology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an ShaanxiReceived: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 21st, 2025

Abstract

Renal Cell Carcinoma (RCC) is a common malignant tumor worldwide, with increasing incidence and mortality rates. Surgical treatment shows good efficacy in localized RCC, but traditional therapies for advanced or metastatic RCC face significant challenges. In recent years, immunotherapy has made remarkable progress in RCC treatment. This review deeply explores the immune microenvironment of RCC and immunotherapeutic strategies. Multiple immune cells infiltrate RCC tissues, and their distribution and functional status significantly impact RCC progression and prognosis. RCC cells evade immunity through various mechanisms, including altering cell surface antigen expression and secreting immunosuppressive cytokines. The PD-1/PD-L1 pathway is aberrantly activated in RCC, regulated by diverse mechanisms. High PD-L1 expression inhibits T cell function and promotes tumor immune escape. PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) block this pathway, restore T cell function, and activate immune memory responses. However, challenges remain, such as the lack of effective predictive biomarkers and immune-mediated toxicities. Antiangiogenic Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) exhibit immunomodulatory effects, enhancing the efficacy of anti-PD-1 therapy. Combination immunotherapy regimens have shown superior efficacy to standard first-line VEGFR-targeted therapy in metastatic clear cell RCC, emerging as potential new standards. Novel immunotherapies, including immune-restoring CAR-T cells and the PD-L1 antibody H1A, have also achieved preliminary breakthroughs. Future research should focus on deciphering the complexity of the RCC immune microenvironment, developing effective predictive biomarkers, implementing precision personalized therapy, evaluating the long-term efficacy and safety of immunotherapies, optimizing combination regimens, and overcoming immune resistance to improve patient survival and quality of life.

Keywords

Renal Cell Carcinoma, Immune Microenvironment, Immunotherapy, PD-1/PD-L1

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

肾癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。据最新统计，全球每年新发肾癌病例超过 40 万例，其中透明细胞肾细胞癌(Clear Cell Renal Cell Carcinoma, ccRCC)是最常见的亚型，占比约 80% [1]。尽管手术治疗在局限性 ccRCC 患者中取得了较好的效果，5 年生存率超过 80%，但对于转移性肾癌患者，生存率显著降低，不足 50% [2]。这表明，尽管手术治疗在早期肾癌中效果显著，但对于晚期或转移性肾癌，传统治疗方法仍面临重大挑战[3]。

近年来，免疫治疗在肿瘤治疗中取得了显著进展，成为肿瘤治疗领域的重要突破。免疫治疗通过激活或增强患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞，具有特异性高、副作用小等优点。在多种肿瘤类型中，免疫治疗已经取得了令人瞩目的成果，如黑色素瘤、非小细胞肺癌等[4]。免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现，

更是为晚期肿瘤患者带来了新的希望[5]。在肾癌治疗中，免疫治疗的重要性日益凸显。免疫治疗通过激活或重新定向患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞，在肾细胞癌治疗中显示出较高的疗效和潜在的预后价值[6]。

尽管手术治疗在局限性肾癌中取得了较好的效果，但对于晚期或转移性肾癌，传统治疗方法仍面临诸多挑战。同时，肾癌的免疫微环境复杂多样，需要更深入的研究来揭示其机制，并开发更有效的免疫治疗策略。故本综述将回顾已有的文献研究，从肾癌的微环境与免疫治疗两个方面进行深入探讨，以期对肾癌免疫治疗提供新的借鉴与参考。

2. 方法学说明

2.1. 文献检索流程

本综述纳入的 39 篇文献均来自 PubMed、Embase、Web of Science 及 Cochrane Library 数据库(检索时间截至 2025 年 5 月)，检索词组合为“(renal cell carcinoma OR RCC) AND (immune microenvironment OR PD-1 OR PD-L1 OR immunotherapy)”。纳入标准：① 聚焦肾癌免疫微环境或 PD-1/PD-L1 免疫治疗的基础实验、临床研究及综述；② 数据完整、结论明确的中英文文献。排除标准：① 非肾癌相关研究；② 重复发表文献。

2.2. 质控标准与证据级别评估

采用标准化工具评估 39 篇文献质量：随机对照试验采用 JADAD 评分(≥ 3 分为高质量)，队列研究采用 NOS 评分(≥ 6 分为高质量)，综述采用 AMSTAR 评分(≥ 8 分为高质量)，其中高质量文献 26 篇(占 66.7%)。证据级别参考 GRADE 系统分级：① 高(随机对照试验或系统综述)；② 中(队列研究或病例对照研究)；③ 低(病例报告或基础实验)。本综述优先采纳高、中级别证据，低级别证据仅作为机制补充。

3. 肾癌免疫微环境与免疫治疗的三层特征

3.1. 细胞层面：肾癌免疫微环境与免疫细胞特征

3.1.1. 免疫细胞浸润与分布

肾癌组织中存在多种免疫细胞的浸润，包括 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)等，这些免疫细胞的分布和功能状态对肾癌的进展和预后具有重要影响[7]。研究发现，80 岁及以上老年患者肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TIME)与 80 岁以下患者差异显著。老年患者中颗粒酶 B(Granzyme B, GZMB)表达减少，反映 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞水平较低；PD-L1 阳性肿瘤比例减少，影响免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)疗效[8]。一般来说，免疫细胞浸润水平高、促炎细胞因子水平低、PD-L1 高表达与更好的 ICI 反应相关且老年患者 TIME 独特特征致其对 ICI 反应不同。研究探索改善肾癌免疫微环境的新型治疗方法。如新型组蛋白去乙酰化酶(Novel Histone Deacetylase Inhibitors, HDAC)抑制剂 OBP-801，能增强 ccRCC 中 MHC I 类分子表达，改善 PD-1 靶向治疗效果。OBP-801 对肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)有积极影响：上调免疫蛋白酶体亚单位 LMP2 表达，增强 ccRCC 细胞表面 MHC I 类分子表达，激活 CD8⁺ T 细胞；增加小鼠 ccRCC 模型中肿瘤浸润性 T 细胞比例[9]。在肾细胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)研究中，肿瘤周围组织(peritumoral tissue)受关注。癌症相关成纤维细胞(Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs)在肿瘤周围组织中比肿瘤本身更常见，与血小板内皮细胞黏附分子-1 阳性 CD8⁺ T 细胞(Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1 Positive CD8⁺ T Cells, PECAM-1 + CD8⁺ T Cell)呈负相关，可能调节 T 细胞迁移。PECAM-

1 在 CD8+ T 细胞中表达高于 CD4+ T 细胞, 与患者年龄、性别、肿瘤分期和分级无关。RCC 肿瘤中, CD8+ T 细胞主要通过 Fas 配体(Fas Ligand, FasL)发挥细胞毒性作用, CD4+ T 细胞依赖 CD107a。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, TRAIL)和 Fas 受体在组织隔室中的表达高于外周血, 可能与肿瘤微环境中的免疫反应有关。PD-L1 在 CD4+和 CD8+ pTILs 中的表达高于 TILs, 非白细胞部分 PD-L1 表达较低, 免疫耗竭可能由慢性过度刺激而非 PD-L1 直接影响导致。外周血 T 细胞对外部刺激的反应比 TILs 和 pTILs 更强, 肿瘤和周围 T 细胞对额外激活信号的响应有限[10]。

3.1.2. 免疫细胞浸润对肾癌预后的影响及微环境塑造机制

研究表明, 肾癌组织中 CD8+ T 细胞的浸润水平与患者的预后密切相关[11]。通常情况下, 高浸润水平的 CD8+ T 细胞与较好的预后相关, 因为这些细胞能够直接杀伤肿瘤细胞, 增强抗肿瘤免疫反应[12]。B 细胞和 NK 细胞的浸润水平也与肾癌预后相关。B 细胞通过产生抗体和辅助 T 细胞的激活, 增强体液免疫反应, 对肿瘤的免疫监视和清除具有重要作用。NK 细胞通过识别和杀伤肿瘤细胞, 发挥重要的免疫监视功能。这些免疫细胞的浸润水平和功能状态对肾癌的进展和预后具有重要影响[13]。

此外, 一些特定的基因突变和蛋白表达也与肾癌的免疫微环境和预后相关。例如, 研究发现 NF2 基因突变与多种肿瘤的发生有关, 包括 RCC。在研究中, 2 例琥珀酸脱氢酶复合体亚基 A (Succinate Dehydrogenase Complex Subunit A, SDHA)缺乏型 RCC 伴有 NF2 基因突变, 这些肿瘤表现出高分级、透明大空泡和淋巴细胞浸润, 可能对免疫治疗有良好反应。还有研究探讨了 V-set Ig 结构域含 4 (V-Set Immunoglobulin Domain Containing 4, VSIG4)在 ccRCC 中的作用, 以及其如何通过促进 M2 型巨噬细胞和调节性 T 细胞(Tregs)的浸润来诱导免疫抑制微环境。研究发现, VSIG4 在 ccRCC 中显著上调, 并与不良预后相关。VSIG4 在 ccRCC 微环境中特异性表达于 M2 型肿瘤[14]。研究通过综合分析多组学数据和功能实验, 探讨了 VSIG4 作为免疫治疗新靶点的潜力, 为 ccRCC 患者提供了可能的治疗选择。研究发现, VSIG4 在 ccRCC 中显著上调, 并与不良预后相关。VSIG4 在 ccRCC 微环境中特异性表达于 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)、常规树突状细胞 2 (conventional Dendritic Cells 2, cDC2)和循环髓样细胞中, 并与 Ipilimumab/Nivolumab 免疫治疗的耐药性密切相关。此外, VSIG4 促进了 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞(Tregs)和 cDC2 在 ccRCC 组织中的浸润, 这些细胞亚型可能与免疫抑制相关[15]。

研究发现, 肉瘤样和横纹肌样 RCC 的分子机制, 特别关注了上皮-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)和免疫微环境的变化。EMT 是一种生物学过程, 其中上皮细胞获得间充质细胞的特征, 这一过程在肿瘤的侵袭和转移中起着关键作用。在肉瘤样和横纹肌样 RCC 中, EMT 的激活与肿瘤的高侵袭性和转移能力密切相关。全转录组分析显示, 这些肿瘤中富集了 TGF β 1 信号通路和特定的 Myc 驱动基因表达特征, 这可能与它们的侵袭性和转移能力有关。免疫微环境方面, 这些肿瘤通常表现为免疫炎症型, 具有较高的 PD-L1 表达, 并且 CD8+ T 细胞、M1 型巨噬细胞和活化的 NK 细胞的浸润增加, 这可能是它们对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗反应良好的原因。分子遗传学层面, 这些肿瘤具有独特的基因改变, 如 1p、9p、10q、17p 等染色体区域的缺失, 以及 EZH2 基因的扩增, 这些改变可能与肿瘤的侵袭性和转移能力有关。这些分子机制的研究为开发新的治疗策略提供了理论基础, 特别是 PD-1/PD-L1 抑制剂在这些肿瘤中的显著疗效可能与肿瘤的免疫微环境特征密切相关[12]。

3.2. 分子层面: 肾癌免疫逃逸机制与 PD-1/PD-L1 通路的分子机制

3.2.1. 肾癌细胞免疫逃逸的分子机制

肾癌细胞能够分泌多种免疫抑制性细胞因子, 如转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β ,

TGF- β)和白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10), 这些细胞因子可抑制免疫细胞活性, 促进肿瘤免疫逃逸。TGF- β 能抑制 T 细胞和 NK 细胞的增殖与活性, 而 IL-10 则能抑制巨噬细胞的吞噬功能以及 T 细胞的活化。在 ccRCC 中, 卵巢肿瘤蛋白酶结构域 1 (Ovarian Tumor Domain-Containing 1, OTUD1) 高表达与良好的免疫治疗反应及延长的总生存期相关。研究通过构建小鼠模型与细胞实验发现, OTUD1 敲低会降低 PD-1 抗体治疗效果, 并抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润。这表明 OTUD1 在调节肿瘤免疫微环境中发挥重要作用, 通过抑制 PD-L1 表达, 增强 T 细胞活性与功能, 进而提升免疫治疗效果[16]。

在 Renca 肾细胞癌模型中, 研究人员发现 B2m (编码 MHC I 类分子的关键组分) 和 Atg5 (自噬相关基因) 的丢失显著增强了肿瘤对免疫治疗的敏感性。B2m 丢失致使 MHC I 类分子表达减少, 使肿瘤细胞逃避免疫系统识别; 而 Atg5 丢失则使肿瘤细胞对 IFN- γ 更为敏感, 增强免疫细胞活性。这两种基因的丢失均依赖 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞来增强免疫反应, 揭示了 Renca 肿瘤免疫逃逸的独特机制[17]。

肾癌细胞还能诱导免疫抑制细胞扩增, 如调节性 T 细胞(Tregs)和髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs)。Tregs 可通过分泌免疫抑制性细胞因子和直接抑制 T 细胞活性发挥免疫调节作用, 而 MDSCs 则通过抑制 T 细胞和 NK 细胞活性, 促进肿瘤免疫逃逸。RCC 作为一种常见恶性肿瘤, 其发生发展涉及多种复杂分子机制。近年来, N6-甲基腺苷(N6-Methyladenosine, m6A)修饰在肿瘤发生发展中的作用备受关注。m6A 修饰可从氧化应激、肿瘤微环境和免疫反应等多方面调控肾细胞癌进展。最新研究通过分析 23 个 m6A 调节因子在 893 个肾细胞癌样本中的表达模式, 揭示了 m6A 修饰亚型与肾细胞癌患者预后、氧化应激和肿瘤微环境之间的密切联系。研究发现, 不同 m6A 修饰亚型在生存结果、氧化应激水平、免疫细胞浸润以及免疫检查点表达等方面存在显著差异[18]。此外, 基于 m6A 相关差异表达基因构建的 m6A 评分系统, 能有效预测肾细胞癌患者的预后和免疫治疗反应, 为临床治疗提供了新的生物标志物和潜在治疗靶点。

3.2.2. PD-1/PD-L1 通路的异常激活及分子调控

在肾癌中, PD-L1 的表达常常异常上调, 其调控机制复杂多样。研究发现, PD-L1 在肿瘤细胞中的表达可能是一个有用的预测生物标志物, 而 EGFR 突变则并非如此[19]。基因扩增是导致 PD-L1 表达增加的常见机制之一, PD-L1 基因的扩增可直接导致其 mRNA 和蛋白水平的升高。转录激活也是 PD-L1 表达上调的重要机制, 多种转录因子如 STAT3、NF- κ B 等可通过结合 PD-L1 基因的启动子区域, 促进其转录。此外, 蛋白稳定性也是影响 PD-L1 表达的重要因素, 某些蛋白酶体抑制剂或泛素化修饰的改变可延长 PD-L1 蛋白的半衰期, 从而增加其在细胞表面的表达。

Iacovelli 等[20]对 75 名未经治疗的转移性肾细胞癌(Metastatic Renal Cell Carcinoma, mRCC)患者开展单臂 2 期临床试验, 给予阿维鲁单抗联合阿昔替尼治疗, 36 周后对有肿瘤反应者停用阿昔替尼, 单用阿维鲁单抗维持治疗至病情进展。结果显示, 中断阿昔替尼并继续使用阿维鲁单抗进行维持治疗是可行的。这种治疗策略不仅能够显著降低治疗相关不良事件的发生率, 而且在维持治疗效果方面也表现出色。然而, 另有研究发现, 在抗 PD-1/PD-L1 治疗失败后, 使用 nivolumab-ipilimumab 联合治疗作为 RCC 的挽救治疗策略其活性有限且毒性不容忽视[21]。此外, 研究还发现 ICIs 在晚期 RCC 治疗中的免疫介导毒性反应及其对治疗结果的影响, 强调了随着 ICIs 和联合疗法在 mRCC 中的迅速发展, 即使出现免疫相关不良事件, ICIs 治疗益处大于风险, 预防治疗评估和患者教育至关重要[22]。同时, 研究也发现不同商业化的 PD-L1 检测方法在 mRCC 和转移性尿路上皮癌(Metastatic Urothelial Carcinoma, mUC)中的检测一致性, 可以为临床治疗提供参考[23]。

PD-L1 在肾癌微环境中的高表达对 T 细胞功能产生显著抑制作用。PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结

合后,会传递抑制性信号,导致 T 细胞的增殖和活化受到抑制,进而发生 T 细胞耗竭。此外,PD-L1 的高表达还可招募免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞(Tregs)和 MDSCs,进一步增强免疫抑制微环境,促进肿瘤的免疫逃逸[24]。

研究还发现,环状 RNA circGRAMD4 在 RCC 中高表达且与预后不良相关。它通过与 RNA 结合模体蛋白 4 (RNA Binding Motif Protein 4, RBM4)蛋白相互作用稳定 NBR1 mRNA,促进 NBR1 自噬 cargo 受体(NBR1 Autophagy Cargo Receptor, NBR1)表达,进而导致 MHC-I 分子通过自噬途径降解,减少 RCC 细胞中的 MHC-I 水平。这一过程影响肿瘤抗原呈递和 CD8⁺ T 细胞功能,导致 CD8⁺ T 细胞耗竭,促进免疫逃逸[25]。综上所述,抑制 circGRAMD4 与免疫检查点阻断剂(Immune Checkpoint Blockers, ICB)联合使用可以改变免疫抑制的肿瘤微环境,提高 ICB 治疗的效果,为 RCC 的免疫治疗提供了新的靶点和潜在的治疗方向。

3.3. 治疗层面: PD-1/PD-L1 免疫治疗策略

3.3.1. 免疫检查点抑制剂的作用原理

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合,恢复 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。这些抑制剂包括抗 PD-1 单克隆抗体(如 pembrolizumab、nivolumab)和抗 PD-L1 单克隆抗体(如 atezolizumab、durvalumab)。通过阻断 PD-1/PD-L1 通路, T 细胞能够重新激活,恢复其对肿瘤细胞的攻击能力,从而抑制肿瘤的生长和转移[26]。

近期研究发现,TFEB 扩增的肾细胞癌(RCC)中 PD-L1 的表达较为常见。这一发现为使用 PD-L1 抑制剂提供了理论基础。在一项病例报告中,一位 48 岁的患者患有 TFEB 扩增的肾癌,并在使用 PD-L1 靶向治疗后,取得了长期的完全缓解[27]。这一病例表明,阻断 PD-1/PD-L1 通路可恢复 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,抑制肿瘤生长和转移。但 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在肾癌辅助治疗中仍面临诸多挑战。欧洲德尔菲研究中,专家们认为不应以 PD-L1 表达状态限制帕博利珠单抗的使用,说明 PD-L1 表达水平并非决定治疗效果的唯一因素[28]。

除了直接恢复 T 细胞的抗肿瘤活性外,PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂还可激活免疫系统产生免疫记忆反应。免疫记忆反应是指免疫系统在初次接触抗原后,能够形成记忆细胞,这些记忆细胞在再次遇到相同抗原时能够迅速启动免疫反应。通过激活免疫记忆反应,免疫检查点抑制剂能够提供长期的抗肿瘤保护,防止肿瘤复发和转移[29][30]。

尽管 ICIs 在治疗中取得了显著进展,但目前仍缺乏有效的预测生物标志物来确定哪些患者将从 ICIs 治疗中获益。研究发现,PD-L1 IHC 在尿路上皮癌(Urothelial Carcinoma, UC)中的预测价值存在争议,而在 RCC 中尚未与 ICI 批准相关联。肿瘤突变负荷(Tumor Mutation Burden, TMB)在 UC 中与治疗反应相关,但在 RCC 中无关联。微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)在 UC 和 RCC 中都很罕见。循环肿瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA)在 UC 中可作为预后生物标志物,而 C-反应蛋白的动态变化可预测 ICI 治疗的反应[31]。未来的研究应更多地关注肿瘤转移和液体活检的分析,以更准确地识别 ICI 治疗的反应者。此外,研究发现 Belzutifan (一种 HIF-2 α 抑制剂)与 Cabozantinib (一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂)联合治疗在之前接受过免疫治疗的肾透明细胞癌患者中显示出有希望的抗肿瘤活性,且安全性可控,为未来进一步的随机试验提供了依据[32]。

3.3.2. 联合治疗与新型免疫治疗手段

研究发现,帕唑帕尼和舒尼替尼这两种抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs)在 RCC 模型中,可显著抑制 RCC 细胞活性,诱导 PD-L1 表达及可溶性 PD-L1 释放,尤其在 PD-L1 基础表达低的细胞系中更明显,但会减少 T 细胞激活及细胞因子(如 IFN- γ)产生,削弱 T 细胞功能。

不过,在 TKIs 处理后的 RCC 细胞与外周血单个核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs)共培养体系中,抗 PD-1 抗体能显著恢复 T 细胞功能,增强对肿瘤细胞的细胞毒性。小鼠模型中,帕唑帕尼和舒尼替尼序贯抗 PD-1 治疗均能显著抑制肿瘤生长,效果相当,虽未改变肿瘤微环境中 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞比例,但有减少 MDSCs 趋势,且增加肿瘤细胞中抗原转运蛋白 1 (Transporter Associated with Antigen Processing 1, TAP1)表达,利于改善肿瘤细胞抗原呈递和细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T Lymphocyte, CTL)识别[33]。这些结果表明,帕唑帕尼和舒尼替尼在 RCC 治疗中具有相似的免疫调节效应,并且都能增强后续抗 PD-1 治疗的疗效,为优化 RCC 的治疗策略提供了重要的实验依据。

在泛癌免疫景观分析中,CD8⁺和 CD4⁺ GZMK⁺效应记忆 T 细胞被发现与所有癌症类型和各种免疫治疗方案中的治疗反应者相关。粒溶酶 K (Granzyme K, GZMK)作为一种标记,表明这些细胞具有抗肿瘤的细胞毒性效应功能,它们在肿瘤免疫监视和细胞毒性方面发挥关键作用,能够直接消除肿瘤细胞。这些效应记忆 T 细胞的重要性在于,它们可以通过免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)恢复其功能,从而增强对肿瘤的免疫反应[34]。与此同时,IL-17 产生的 CD8⁺ T 细胞(IL-17-producing CD8⁺ T cells, Tc17)被识别为与免疫治疗非反应者相关的顶级候选细胞类型。尽管 Tc17 细胞在肿瘤免疫中的作用仍存在争议,但已有研究表明,Tc17 细胞可能促进肿瘤进展,并导致 CD8⁺ T 细胞的耗竭。在小鼠模型中,阻断 Tc17 细胞可以减少 CD8⁺ T 细胞的耗竭,抑制肿瘤生长,并增强对 PD-1 免疫治疗的反应,这一发现强调了 Tc17 细胞在免疫治疗抵抗中的潜在作用[35]。

研究还发现,风险评分是基于七个与患者预后密切相关的关键基因(RARRES2, SOCS3, TNFSF14, XCL1, GRN, CLDN4, RBP7)的表达水平计算的。其中高风险组的患者显示出更高的浆细胞、CD8⁺ T 细胞、记忆激活的 CD4⁺ T 细胞、滤泡辅助 T 细胞和调节性 T 细胞的浸润水平。这些细胞的存在可能与肿瘤微环境的免疫激活和免疫逃逸机制有关。例如,CD8⁺ T 细胞的高浸润可能表明肿瘤微环境中有较强的细胞毒性免疫反应,但同时也可能受到调节性 T 细胞的抑制。而低风险组的患者显示出更高的静止自然杀伤细胞、单核细胞、M2 型巨噬细胞、静止树突状细胞和静止肥大细胞的浸润水平[36]。这些细胞的存在可能表明免疫系统对肿瘤的监视和调节能力较强,有助于维持免疫反应的平衡。

一种新型的免疫恢复型 CAR-T 细胞(G36-PDL1 IR CAR-T),能够分泌抗 PD-L1 单克隆抗体,用于治疗人源化透明细胞肾细胞癌小鼠模型。研究展示了这种 CAR-T 细胞在抗肿瘤活性和逆转免疫抑制性 TME 方面的潜力。G36-PDL1 CAR-T 细胞能够重塑 TME,减少免疫抑制细胞的浸润,增强抗肿瘤免疫反应。同时,G36-PDL1 CAR-T 细胞治疗增加了 B 细胞的浸润,并且增强了 Tfh-B 细胞的相互作用,这可能有助于提高抗肿瘤效果[37]。

此外,研究发现一种新型 PD-L1 抗体 H1A 在肾癌患者中的抗肿瘤效果。研究发现,根治性肾切除术,患者外周血细胞毒性淋巴细胞(Cytotoxic Lymphocytes, CLs)的肿瘤细胞杀伤能力显著增强,且与循环中肿瘤反应性效应 CD8⁺ T 细胞水平相关。H1A 抗体在促进 CLs 活性方面优于 FDA 批准的 PD-1/PD-L1 抑制剂,且在个体患者水平上显示出差异化的反应。H1A 处理的 PBMCs 中效应 CD8⁺ T 和 NK 细胞富集,而 atezolizumab 处理的样本中免疫抑制性调节性 T 细胞富集[38]。

4. 总览示意图

本文以肾癌免疫微环境与 PD-1/PD-L1 免疫治疗的动态交互为核心,涵盖细胞、分子、治疗三个层面:细胞层面展示 T 细胞、B 细胞等免疫细胞的浸润及其对预后的影响;分子层面涉及肾癌细胞的免疫逃逸机制及 PD-1/PD-L1 通路的异常激活;治疗层面包括免疫检查点抑制剂、联合治疗及新型手段的应用。同时,还呈现了当前缺乏有效生物标志物、存在免疫毒性等挑战,以及深入解析微环境、开发预测标志物等未来方向,系统呈现了该领域的研究现状与发展路径(见图 1)。

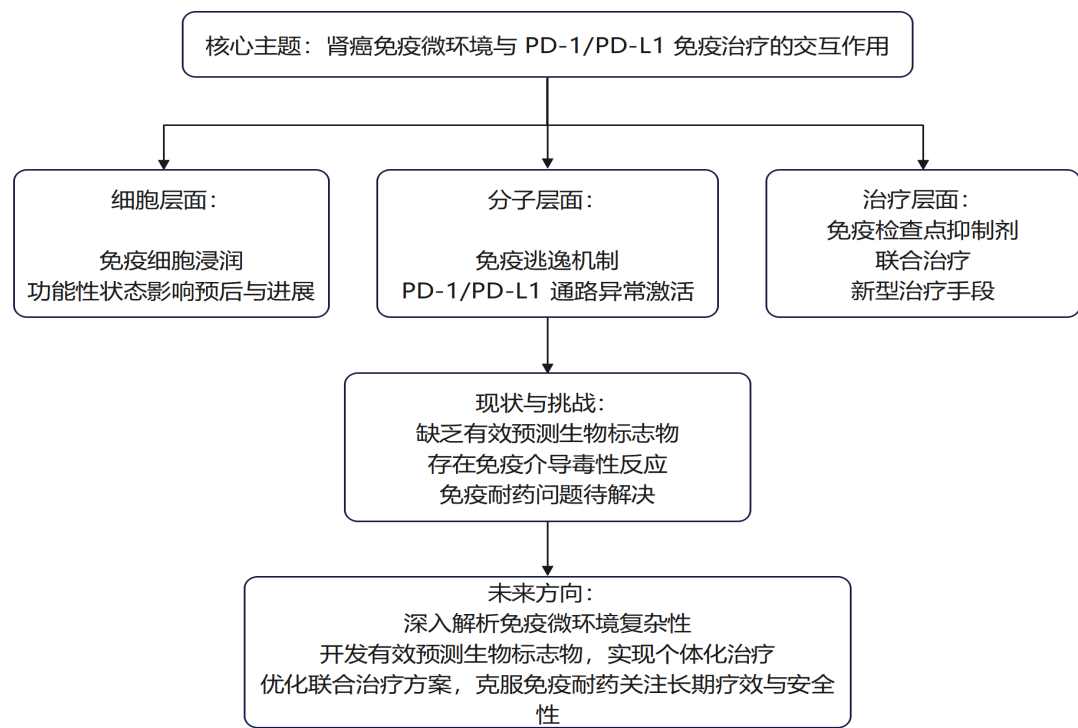


Figure 1. Interaction and research framework between renal cell carcinoma immune microenvironment and PD-1/PD-L1 immunotherapy

图 1. 肾癌免疫微环境与 PD-1/PD-L1 免疫治疗的交互作用及研究框架

5. 肾癌免疫微环境与免疫治疗相互作用的研究现状与展望

肾癌是全球常见的恶性肿瘤，治疗困难。免疫治疗带来新希望，但挑战仍存。肾癌免疫微环境复杂，多种免疫细胞浸润，其分布和功能与肾癌进展、预后密切相关。肾癌细胞通过多种方式实现免疫逃逸，如改变细胞表面抗原表达、分泌免疫抑制性细胞因子、诱导免疫抑制细胞扩增等。PD-1/PD-L1 通路在肾癌中异常激活，其表达调控机制多样，PD-L1 高表达会抑制 T 细胞功能、招募免疫抑制细胞，促进肿瘤免疫逃逸。PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂可阻断该通路，恢复 T 细胞功能，激活免疫系统产生免疫记忆反应，但应用中存在缺乏有效的预测生物标志物、免疫介导毒性反应等问题。

抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂有免疫调节效应，可增强抗 PD-1 治疗疗效。免疫治疗联合方案在转移性透明细胞肾癌患者中的疗效优于标准一线 VEGFR 靶向治疗，有望成新标准。新型免疫治疗手段如免疫恢复型 CAR-T 细胞、新型 PD-L1 抗体 H1A 等研究也取得了初步成果。未来需深入解析肾癌免疫微环境的复杂性，开发有效的预测生物标志物，实现个体化治疗方案的精准制定，关注免疫治疗的长期疗效和安全性，优化联合治疗方案，克服免疫耐药，以提高患者的生存率和生活质量。肾癌免疫微环境与免疫治疗相互作用研究虽有进展，但仍面临诸多问题，需持续深入研究探索，为患者提供更有效的治疗选择，改善预后和生活质量。

基金项目

水飞蓟宾靶向 GSK3 β 及肿瘤相关成纤维细胞 STAT3 逆转膀胱癌顺铂耐药的机制研究(2021LJ-10)。

参考文献

[1] Marei, H.E., Hasan, A., Pozzoli, G. and Cenciarelli, C. (2023) Cancer Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors

- (ICIs): Potential, Mechanisms of Resistance, and Strategies for Reinvigorating T Cell Responsiveness When Resistance Is Acquired. *Cancer Cell International*, **23**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02902-0>
- [2] Narang, A., Gebrael, G., Jo, Y., Thomas, V.M., Li, H., Fortuna, G.G., *et al.* (2024) Effectiveness of Second-Line Cabozantinib in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients after First-Line Treatment with Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combinations. *Kidney Cancer*, **8**, 135-142. <https://doi.org/10.3233/kca-240016>
 - [3] Ciccicarese, C., Strusi, A., Arduini, D., Russo, P., Palermo, G., Foschi, N., *et al.* (2023) Post Nephrectomy Management of Localized Renal Cell Carcinoma. from Risk Stratification to Therapeutic Evidence in an Evolving Clinical Scenario. *Cancer Treatment Reviews*, **115**, Article ID: 102528. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102528>
 - [4] Catalano, F., Brunelli, M., Signori, A., Rescigno, P., Buti, S., Galli, L., *et al.* (2024) Analyses of Tumor Microenvironment in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Immunotherapy (Meet-URO 18 Study). *Future Oncology*, **20**, 1495-1503. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-1068>
 - [5] Roy, A.M. and George, S. (2023) Emerging Resistance vs. Losing Response to Immune Check Point Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: Two Differing Phenomena. *Cancer Drug Resistance*, **6**, 642-655. <https://doi.org/10.20517/cdr.2023.47>
 - [6] Gökalp Satıcı, F.E. and Karabulut, Y.Y. (2024) Pathological Findings Directing Immunotherapy in Renal Cell Carcinomas. *Immunotherapy*, **16**, 199-204. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0249>
 - [7] Liu, Q., Guan, Y. and Li, S. (2024) Programmed Death Receptor (PD)-1/PD-Ligand (L)1 in Urological Cancers: The “All-Around Warrior” in Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02095-8>
 - [8] Choucrair, K., Elliott, A., Oberley, M.J., Walker, P., Salama, A.K., Saeed, A., *et al.* (2025) Molecular and Immune Landscape of Tumours in Geriatric Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma and Renal Cell Carcinoma. *BMJ Oncology*, **4**, e000551. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000551>
 - [9] Narukawa, T., Yasuda, S., Horinaka, M., Taniguchi, K., Tsujikawa, T., Morita, M., *et al.* (2024) The Novel HDAC Inhibitor OBP-801 Promotes MHC Class I Presentation through LMP2 Upregulation, Enhancing the PD-1-Targeting Therapy in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers*, **16**, Article 4058. <https://doi.org/10.3390/cancers16234058>
 - [10] Wang, B., Liu, Y., Xiong, F. and Wang, C. (2024) Improved Immunotherapy Outcomes via Cuproptosis Upregulation of HLA-DRA Expression: Promoting the Aggregation of CD4⁺ and CD8⁺ T Lymphocytes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 678. <https://doi.org/10.3390/ph17060678>
 - [11] Xu, W., Lu, J., Tian, X., Ye, S., Wei, S., Wang, J., *et al.* (2024) Unveiling the Impact of Tertiary Lymphoid Structures on Immunotherapeutic Responses of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *MedComm*, **5**, e461. <https://doi.org/10.1002/mco2.461>
 - [12] Adeniran, A.J., Shuch, B. and Humphrey, P.A. (2024) Sarcomatoid and Rhabdoid Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **48**, e65-e88. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002233>
 - [13] Drobner, J., Doppalapudi, K., Saraiya, B., Packiam, V. and Ghodoussipour, S. (2024) The Role of Tumor and Host Microbiome on Immunotherapy Response in Urologic Cancers. *Journal of Cancer Immunology*, **6**, 1-13. <https://doi.org/10.33696/cancerimmunol.6.078>
 - [14] Liu, J., Wang, Y., Wang, X., Li, Y., Jiang, Y., Li, Y., *et al.* (2024) Succinate Dehydrogenase A Deficient Renal Cell Carcinoma: A Rare Renal Tumor Distinct from Typical Succinate Dehydrogenase Deficient Renal Cell Carcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **261**, Article ID: 155459. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155459>
 - [15] Zheng, X., Tong, T., Duan, L., Ma, Y., Lan, Y., Shao, Y., *et al.* (2024) VSIG4 Induces the Immunosuppressive Microenvironment by Promoting the Infiltration of M2 Macrophage and Tregs in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *International Immunopharmacology*, **142**, Article ID: 113105. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113105>
 - [16] Liang, H., Liu, X., Guo, W., Xiong, W., Ren, D. and Liu, W. (2025) OTUD1 Downregulates PD-L1 Expression by Deubiquitinating STAT3 and Promotes the Immune Response in CcRCC. *Cellular Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s13402-025-01079-0>
 - [17] Dubrot, J., Lane-Reticker, S.K., Kessler, E.A., Ayer, A., Mishra, G., Wolfe, C.H., *et al.* (2021) *In Vivo* Screens Using a Selective CRISPR Antigen Removal Lentiviral Vector System Reveal Immune Dependencies in Renal Cell Carcinoma. *Immunity*, **54**, 571-585.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.001>
 - [18] Li, C.Y., Zhu, M.S., Gao, C., *et al.* (2024) N6-Methyladenosine Regulator-Mediated Methylation Modification Patterns with Distinct Prognosis, Oxidative Stress, and Tumor Microenvironment in Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **29**, Article 33. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2901033>
 - [19] Calìo, A., Marletta, S., Stefanizzi, L., Marcolini, L., Rotellini, M., Serio, G., *et al.* (2024) Comparison of Primary and Metastatic Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinomas Documents Morphologic Divergence and Potential Diagnostic Pitfall with Peritoneal Mesothelioma. *Modern Pathology*, **37**, Article ID: 100561. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100561>
 - [20] Iacovelli, R., Ciccicarese, C., Buti, S., Zucali, P.A., Fantinel, E., Bimbatti, D., *et al.* (2024) Avelumab Plus Intermittent Axitinib

- in Previously Untreated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. The Tide-A Phase 2 Study. *European Urology*, **86**, 411-419. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.02.014>
- [21] Carril-Ajuria, L., Lora, D., Carretero-González, A., Martín-Soberón, M., Rioja-Viera, P., Castellano, D., *et al.* (2021) Systemic Analysis and Review of Nivolumab-Ipilimumab Combination as a Rescue Strategy for Renal Cell Carcinoma after Treatment with Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *Clinical Genitourinary Cancer*, **19**, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.10.004>
 - [22] Roy, A.M. and George, S. (2023) Management of Immune-Mediated Toxicities and Their Implications in the Outcomes of Advanced Kidney Cancer. *Immunotherapy*, **15**, 397-400. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0010>
 - [23] Brown, L.C., Zhu, J., Labriola, M.K., Wu, Y., Cheris, S., Liu, X., *et al.* (2020) PD-L1 Assay Concordance in Metastatic Renal Cell Carcinoma and Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, **18**, 509-513. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.03.020>
 - [24] Rebuzzi, S.E., Fornarini, G., Signori, A., Rescigno, P., Banna, G.L. and Buti, S. (2024) Banana-Shaped Survival Curves of Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with First-Line Immune-Combinations, Not Just a Matter of “Plateau”. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **20**, Article ID: 2351669. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2351669>
 - [25] Zhou, M., Chen, M., Zheng, Z., Li, Q., Liao, L., Wang, Y., *et al.* (2025) CircRNA *GRAMD4* Induces *NBR1* Expression to Promote Autophagy and Immune Escape in Renal Cell Carcinoma. *Autophagy*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2503560>
 - [26] Chen, Y., Lu, X., Peng, G., Liu, S., Wang, M. and Hou, H. (2024) A Bibliometric Analysis of Research on PD-1/PD-L1 in Urinary Tract Tumors. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **20**, Article ID: 2390727. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2390727>
 - [27] Smith, S.C., Yu, J. and Paul, A.K. (2023) A TFEB-Amplified Renal Cell Carcinoma with Long-Term, Complete Immunotherapy Response: Retrospective Support for the Value of Molecular Classification. *International Journal of Surgical Pathology*, **32**, 539-542. <https://doi.org/10.1177/10668969231185077>
 - [28] Grünwald, V., Bex, A., Rottey, S., Suárez, C., Procopio, G., Velasco, G., *et al.* (2025) Current Status of Adjuvant Immunotherapy and Relapse Management in Renal Cell Carcinoma: Insights from a European Delphi Study. *European Journal of Cancer*, **225**, Article ID: 115569. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115569>
 - [29] Martin, S.D., Bhuiyan, I., Soleimani, M. and Wang, G. (2023) Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 4987. <https://doi.org/10.3390/jcm12154987>
 - [30] Dibajnia, P., Cardenas, L.M. and Lalani, A.A. (2023) The Emerging Landscape of Neo/Adjuvant Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **19**, Article ID: 2178217. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2178217>
 - [31] Zeuschner, P. and Junker, K. (2022) Optimal Selection of Patients with Genitourinary Cancers for Anti-PD1/PD-L1 Treatment with a Focus on Urothelial and Renal Cell Carcinoma. *European Urology Focus*, **8**, 907-909. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.07.002>
 - [32] Choueiri, T.K., McDermott, D.F., Merchan, J., Bauer, T.M., Figlin, R., Heath, E.I., *et al.* (2023) Belzutifan Plus Cabozantinib for Patients with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma Previously Treated with Immunotherapy: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 553-562. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00097-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00097-9)
 - [33] Fumarola, C., La Monica, S., Bonelli, M., Zoppi, S., Alfieri, R., Galetti, M., *et al.* (2024) Immunomodulatory Effects of Antiangiogenic Tyrosine Kinase Inhibitors in Renal Cell Carcinoma Models: Impact on Following Anti-PD-1 Treatments. *Biochemical Pharmacology*, **226**, Article ID: 116397. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116397>
 - [34] Simonds, E.F., Lu, E.D., Badillo, O., Karimi, S., Liu, E.V., Tamaki, W., *et al.* (2021) Deep Immune Profiling Reveals Targetable Mechanisms of Immune Evasion in Immune Checkpoint Inhibitor-Refractory Glioblastoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **9**, e002181. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002181>
 - [35] Li, C., Hong, W., Reuben, A., *et al.* (2024) TimiGP-Response: The Pan-Cancer Immune Landscape Associated with Response to Immunotherapy. *bioRxiv*.
 - [36] Chen, Y., Zhou, X., Xie, Y., Wu, J., Li, T., Yu, T., *et al.* (2023) Establishment of a Seven-Gene Signature Associated with CD8⁺ T Cells through the Utilization of Both Single-Cell and Bulk RNA-Sequencing Techniques in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13729. <https://doi.org/10.3390/ijms241813729>
 - [37] Wang, Y., Cho, J.W., Kastrunes, G., Buck, A., Razimbaud, C., Culhane, A.C., *et al.* (2024) Immune-Restoring CAR-T Cells Display Antitumor Activity and Reverse Immunosuppressive TME in a Humanized ccRCC Mouse Model. *iScience*, **27**, Article ID: 108879. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108879>
 - [38] An, Z., Hsu, M.A., Gicobi, J.K., Xu, T., Harrington, S.M., Zhang, H., *et al.* (2023) A Novel PD-L1 Antibody Promotes Antitumor Function of Peripheral Cytotoxic Lymphocytes after Radical Nephrectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Immunology*, **210**, 2029-2037. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200933>