doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.07.003

❖基础医学研究❖

IRF6作为肾透明细胞癌独立预后标志物及免疫治疗应答预测因子

陈佳丽[1],李波[2],唐翔宇[2],何愉洁[1]
(中南大学湘雅医学院附属株洲医院,1.特需病区;2.泌尿外科,湖南 株洲 412007)

【摘要】**目的**:本研究旨在探讨干扰素调节因子6(IRF6)在肾透明细胞癌(ccRCC)中的表达水平及其临床意义,并分析其与肿瘤免疫微环境的关系。**方法**:利用癌症基因组图谱(TCGA)和基因表达综合数据库(GEO)分析IRF6在ccRCC组织中的表达,并结合临床病理特征、生存分析、Cox回归分析及列线图模型评估其预后价值。进一步基于ESTIMATE与CIBERSORT算法评估IRF6与肿瘤免疫微环境的关系,并分析其与免疫检查点、肿瘤突变负荷(TMB)的相关性。最后通过免疫组化对30例临床样本验证IRF6蛋白表达。**结果**:IRF6在ccRCC组织中下调($P<0.001$),其低表达与高分级、晚期分期及转移状态相关($P<0.05$)。生存分析显示IRF6低表达患者总生存(OS)、无进展生存(PFS)及疾病特异性生存(DSS)均降低($P<0.001$),多变量Cox分析证实IRF6为独立预后保护因子($P<0.01$)。列线图预测效能良好。IRF6低表达与更高ImmuneScore和ESTIMATEScore、M0/M1巨噬细胞和活化树突状细胞浸润增加相关($P<0.05$),并与PD-1、CTLA-4等免疫检查点负相关。TMB与IRF6负相关($P<0.001$)。免疫组化结果发现IRF6在肿瘤组织中低表达($P<0.05$)。**结论**:IRF6在ccRCC中低表达,且为独立预后保护因子,与免疫抑制微环境和免疫治疗应答潜能相关。IRF6有望作为ccRCC预后评估及免疫治疗反应预测的潜在生物标志物。

【关键词】干扰素调节因子6;肾透明细胞癌;预后;免疫浸润;生物信息学
【中图分类号】R737.1 【文献标志码】A

IRF6 as an independent prognostic biomarker and predictor of immunotherapy response in clear cell renal cell carcinoma

CHEN Jia-li[1], LI Bo[2], TANG Xiang-yu[2], HE Yu-jie[1]
(1. *Department of VIP Ward*; 2. *Department of Urology, Xiangya Hospital, Zhuzhou Central South University, Zhuzhou* 412007, *Hunan, China*)

【**Abstract**】**Objective**: To investigate the expression level and clinical significance of interferon regulatory factor 6 (IRF6) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), and to analyze its association with the tumor immune microenvironment. **Methods**: The expression of IRF6 in ccRCC tissues was analyzed using The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) databases. Clinical correlation, survival analysis, Cox regression, and nomogram modeling were performed to evaluate its prognostic value. The relationship between IRF6 expression and the tumor immune microenvironment was assessed using the ESTIMATE and CIBERSORT algorithms, followed by correlation analysis with immune checkpoint molecules and tumor mutation burden (TMB). Finally, immunohistochemistry (IHC) was conducted on 30 clinical samples to validate IRF6 protein expression. **Results**: IRF6 expression was downregulated in ccRCC tissues compared with normal kidney tissues ($P<0.001$). Low IRF6 expression was associated with higher histologic grade, advanced clinical stage, and metastatic status ($P<0.05$). Survival analysis demonstrated that patients with low IRF6 expression had shorter overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), and progression-free survival (PFS) ($P<0.001$). Multivariate Cox regression confirmed that IRF6 was an independent protective prognostic factor ($P<0.01$). The nomogram incorporating IRF6 exhibited good predictive performance. Low IRF6 expression was correlated with higher ImmuneScore and ESTIMATEScore, increased infiltration of macrophages (M0/M1) and activated dendritic cells ($P<0.05$), and showed a negative correlation with immune checkpoints such as PD-1 and CTLA-4. IRF6 expression was inversely correlated with TMB ($P<0.001$). IHC results revealed that IRF6 was lowly expressed in tumor tissues ($P<0.05$). **Conclusion**: IRF6 is downregulated in ccRCC and serves as an independent

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2024JJ7660)
作者简介:陈佳丽(1987—),女,硕士,主管护师。E-mail:330210677@qq.com
通讯作者:何愉洁。E-mail:heyujie@126.com

protective prognostic biomarker. Its low expression is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment and reduced immunotherapy responsiveness. IRF6 may act as a promising biomarker for prognosis evaluation and prediction of immunotherapy response in ccRCC.

【Key words】 IRF6; Clear cell renal cell carcinoma; Prognosis; Immune infiltration; Bioinformatics

肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma，ccRCC)是成人最常见的肾脏恶性肿瘤，占肾癌病例75%～80%[1]。尽管手术切除和免疫治疗显著改善了早期患者生存，但约 1/3 患者确诊时已出现转移或复发[2]。近年来，免疫检查点抑制剂在晚期 ccRCC 治疗中取得突破，然而患者对免疫治疗的反应率仍有限[3]。因此，寻找可以预测预后并指导免疫治疗的新型生物标志物，对提高 ccRCC 患者个体化治疗水平具有重要意义。

干扰素调节因子(interferon regulatory factors，IRFs)家族成员在先天免疫调控、炎症反应和肿瘤发生发展中发挥关键作用[4]。多项研究[5]表明，IRF 家族在多种恶性肿瘤中具有多重功能，如 IRF1 调控抗肿瘤免疫反应，IRF2 在肿瘤免疫逃逸中发挥作用[6]，IRF7 与肿瘤进展密切相关[7]。IRF6 是 IRF 家族的重要成员，已知在上皮分化、胚胎发育及细胞周期调控中发挥作用[4]。然而，IRF6 在 ccRCC 中的表达模式及其潜在功能尚未完全明确，尤其是其在肿瘤免疫微环境调控中的作用尚缺乏系统研究。

已有证据提示 IRF6 在多种肿瘤中可能发挥抑癌作用。其中，IRF6 低表达与乳腺癌进展相关，可通过抑制肿瘤细胞增殖与上皮-间质转化发挥抑癌功能[8]。在胃癌中，IRF6 缺失促进肿瘤细胞迁移与侵袭[9]。近期生信研究[10]显示，IRF6 在 ccRCC 中下调。基于此，本研究系统分析 IRF6 在 ccRCC 中的表达、临床意义、预后预测价值及与肿瘤免疫微环境的关系，并通过免疫组化验证 IRF6 蛋白表达差异，为其作为 ccRCC 潜在预后和免疫治疗反应标志物提供依据。

1　材料与方法

1.1　数据来源与预处理

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas，TCGA)数据库(https://portal.gdc.cancer.gov/)下载 TCGA-KIRC RNA-seq 转录组数据及临床信息。RNA 表达矩阵原始格式为每千碱基每百万比对片段数(Fragments Per Kilobase of transcript per Million mapped reads，FPKM)，使用 R 软件转换为每百万转录本数(Transcripts Per Million，TPM)并进行 log2(TPM+1)标准化处理。纳入标准：(1)确诊为 ccRCC；(2)拥有完整临床信息，包括年龄、性别、病理分级、临床分期及生存结局；(3)随访信息明确。排除标准：(1)临床资料缺失者；(2)生存时间<30 d 者。最终纳入患者 530 例(包括肿瘤样本 530 例、正常对照 72 例)。外部验证数据来自基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus，GEO)(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)，选择数据集 GSE53757 作为验证队列。原始基因表达数据经 R 包 affy 及 limma 进行背景校正、标准化及差异表达分析。

1.2　IRF6 差异表达分析

利用 R 软件 limma 包分析 IRF6 在正常与肿瘤组织中的表达差异，并进行配对样本分析。同时使用 GEO 数据库中 GSE53757 数据集对结果进行交叉验证。

1.3　临床病理学特征相关性分析

根据 IRF6 表达中位数将患者分为高表达组与低表达组，比较两组临床病理特征差异，包括年龄、性别、病理分级(G1-G4)、临床分期(Stage I-IV)、T 分期(T1-T4)、淋巴结状态(N0/N1)及远处转移状态(M0/M1)。正态分布数据比较采用独立样本 t 检验，非正态分布数据采用 Wilcoxon 秩和检验，多组比较采用 Kruskal-Wallis 检验。

1.4　生存分析

通过 Kaplan-Meier 法分析不同 IRF6 表达患者的总生存(overall survival，OS)、无进展生存(progression-free survival，PFS)及疾病特异性生存(disease-specific survival，DSS)。差异显著性采用 log-rank 检验。单因素与多因素 Cox 比例风险回归模型用于评估 IRF6 独立预后价值，变量包括：年龄、性别、病理分级、临床分期及 TNM 分期。以风险比(hazard ratio，HR)及 95%置信区间(confidence interval，CI)表示分析结果。

1.5　列线图构建与模型验证

使用 R 软件中的 rms 包构建列线图综合模型，预测患者 1 年、3 年及 5 年 OS。采用 bootstrap 自助法(1 000 次重复)绘制校准曲线，评估模型预测与实际观察生存率一致性。

1.6　肿瘤微环境分析

利用 ESTIMATE 算法计算 StromalScore、ImmuneScore 和 ESTIMATEScore，评估肿瘤免疫/间质成分比例。采用 CIBERSORT 算法(https://cibersort.stanford.edu/)计算 22 种免疫细胞的相

对丰度，循环迭代1 000次提高精确性。结果以violin图展示不同免疫细胞浸润差异，并以Spearman方法分析IRF6与免疫细胞浸润相关性。

1.7 免疫检查点与TMB分析

选取PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、TIGIT免疫检查点分子，分析其与IRF6表达的相关性。肿瘤突变负荷(tumor mutation burden，TMB)通过TCGA突变数据计算，采用Spearman相关系数分析IRF6与TMB关系。采用免疫评分系统评估潜在免疫治疗应答差异。

1.8 免疫组织化学

选取2024年1月至2024年12月接受肾癌根治术并经病理证实为ccRCC的30例患者为研究对象，收集其肾癌组织及配对癌旁组织标本。纳入标准：(1)术后病理确诊为原发性ccRCC；(2)手术方式为根治性切除术；(3)完整的临床及病理资料可获得。排除标准：(1)既往接受肾脏恶性肿瘤相关手术史者；(2)术前接受放疗、化疗或靶向/免疫治疗者；(3)合并其他恶性肿瘤或严重系统性疾病者。所有标本均由病理科于手术切除后立即送检，经10%中性甲醛固定24～48 h后常规脱水、石蜡包埋。肿瘤组织取自肿瘤实质的代表性区域；癌旁组织取自距肿瘤边缘≥2 cm并由病理医师确认未受肿瘤侵犯的正常肾皮质区域。石蜡块切片厚度为4 μm，经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水、高压热修复抗原(pH=6.0柠檬酸缓冲液)，3% H_2O_2阻断内源性过氧化物酶。加入IRF6一抗(1∶200，Abcam；室温孵育1 h)，加入HRP标记二抗孵育30 min。DAB显色，苏木素复染，脱水封片。由两名高级病理医师双盲阅片，采用免疫反应评分(immunoreactive score，IRS)(染色强度×阳性细胞比例)评价。所有入组患者均签署知情同意书。本研究获得本机构伦理委员会批准(批号：2023-336)。

1.9 统计学分析

分析使用R软件(version 4.2.1)及其扩展包survival、survminer、limma、rms、estimate、ggplot2。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IRF6在肾透明细胞癌中低表达

基于TCGA数据库的泛癌表达分析结果显示，IRF6在包括ccRCC在内的多种肿瘤类型中表达水平均降低(图1A)。进一步在TCGA-ccRCC队列中分析发现，与正常肾组织相比，ccRCC组织中IRF6 mRNA表达下调(图1B，$P<0.001$)。配对样本分析结果(图1C)显示，患者肿瘤组织IRF6表达较对应正常组织明显降低($P<0.001$)，提示IRF6低表达可能与ccRCC的发生密切相关。为进一步验证上述发现，本研究采用GEO数据库GSE53757外部独立队列进行验证(图1D)，结果显示ccRCC组织中IRF6表达低于正常肾组织($P<0.01$)。

2.2 IRF6低表达与肾透明细胞癌不良临床病理特征相关

为探讨IRF6表达与ccRCC临床进展的关系，本研究进一步分析了TCGA-ccRCC队列中不同临床特征与IRF6表达水平的关联(图2A)。结果显示，IRF6高、低表达组在年龄、性别、肿瘤分级、临床分期及TNM分期分布上存在差异。在不同年龄人群中IRF6表达无统计学差异(图2B，$P=0.054$)。性别方面，男性患者IRF6表达与女性无差异(图2C，$P=0.063$)。值得注意的是，随着肿瘤分级由G1/G2向G3/G4进展，IRF6表达水平逐步下降(图2D，G1 *vs*. G3，$P=0.004\ 2$；G2 *vs*. G4，$P=1.7e\text{-}05$)。在临床分期分析中，Stage III/IV患者的IRF6表达低于Stage I/II(图2E，Stage I *vs*. Stage III，$P=8.4e\text{-}12$；Stage II *vs*. Stage IV，$P=0.001\ 7$)。进一步在TNM分期分析中发现，IRF6表达随T分期升高而下降(图2F，T1 *vs*. T3，$P=0.009\ 22$；T1 *vs*. T4，$P=0.006\ 8$)，且转移患者IRF6表达低于无远处转移患者(图2G，$P=4.7e\text{-}08$)。同样地，淋巴结转移患者表达较低(图2H，$P=0.014$)。

2.3 IRF6低表达提示肾透明细胞癌患者不良预后

为了评估IRF6对ccRCC患者生存结局的影响，本研究基于TCGA-ccRCC患者数据绘制生存曲线分析。结果显示，与IRF6高表达患者相比，IRF6低表达患者具有更差的DSS(图3A，$P<0.001$)、PFS(图3B，$P<0.001$)及OS(图3C，$P<0.001$)。进一步单因素Cox回归分析(图3D)，结果显示IRF6表达、年龄、肿瘤分级、临床分期及TNM分期均影响患者OS($P<0.05$)。在多因素Cox回归分析中(图3E)，IRF6仍为ccRCC患者OS的独立保护因子($HR=0.805$，95%CI：0.688～0.942，$P=0.007$)，年龄也为独立危险因素($P=0.002$)。

2.4 构建基于IRF6的预后列线图并验证其预测性能

为进一步评估IRF6在ccRCC患者生存预测中的临床应用价值，本研究结合IRF6表达水平及多指标临床特征(年龄、性别、分级、分期及TNM分期)，构建用于预测ccRCC患者1年、3年及5年OS的列线图模型(图4A)。列线图显示，IRF6表达权重较高，提示其在模型中具有重要贡献。随后，对列线图进行校准曲线验证(图4B)，结果显示预测曲线

与理想参考线高度吻合。

2.5　IRF6 低表达与免疫微环境抑制状态相关

为探讨 IRF6 对 ccRCC TME 的潜在影响，本研究利用 ESTIMATE 算法计算肿瘤组织中 StromalScore、ImmuneScore 及 ESTIMATEScore，并与 IRF6 表达水平进行相关性分析（图 5A-C）。结果显示，IRF6 表达水平与 ImmuneScore 负相关（$R=-0.24$，$P<0.001$），与 ESTIMATEScore 负相关（$R=-0.21$，$P<0.001$），同时 IRF6 低表达与 TME 中免疫细胞浸润增强相关（图 5D）。进一步采用 CIBERSORT 算法分析不同免疫细胞浸润比例（图 5E），结果显示 IRF6 低表达组患者的巨噬细胞 M0、M1 及树突状细胞活化比例更高，而静息肥大细胞及静息树突状细胞比例则降低（$P<0.05$）。相关性分析结果（图 5F）进一步证实 IRF6 表达与多种免疫细胞浸润模式呈显著负相关，其中主要包括活化树突状细胞、巨噬细胞 M1/M2、单核细胞（$P<0.05$）。

2.6　IRF6 与免疫检查点分子相关并影响潜在免疫治疗反应

为进一步探讨 IRF6 在 ccRCC 免疫治疗中的潜在作用，本研究分析 IRF6 与多种经典免疫检查点分子的相关性（图 6A）。结果显示，IRF6 表达与 LAG3、CTLA4、TIGIT、PDCD1 及 TNFSF9 免疫抑制相关基因负相关（$P<0.05$）。为评估 IRF6 与 TMB 的关系，进一步进行相关性分析（图 6B）。结果显示 IRF6 表达与 TMB 负相关（$R=-0.30$，$P=2.4e-08$）。此外，利用不同免疫评分模型预测免疫治疗应答可能性（图 6C）。在多种免疫亚型组合评分中，IRF6 低表达组总体呈现较低免疫应答潜能，而在特定模型（ips_ctla4_pos_pd1_pos）中，IRF6 低表达患者免疫反应评分降低（$P=0.038$）。

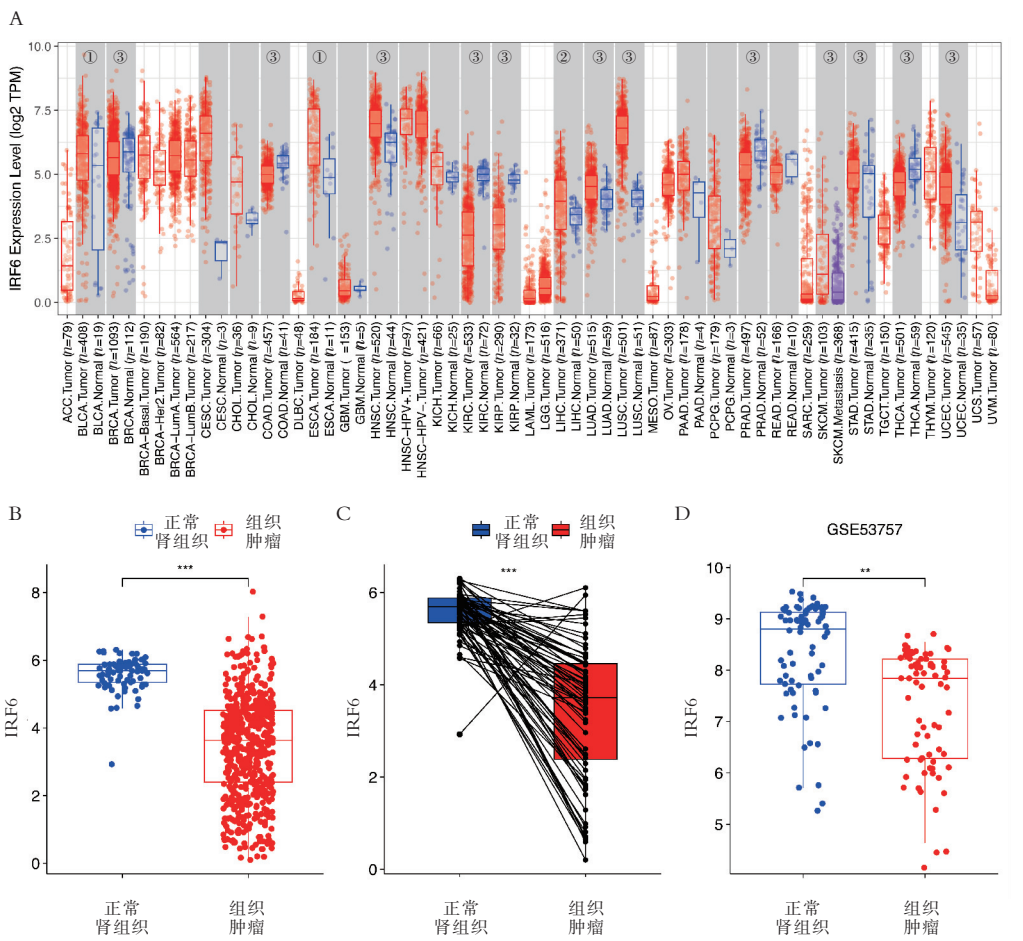


图 1　IRF6 在肾透明细胞癌中的表达分析

A. TCGA 泛癌数据库中 IRF6 表达水平比较；B. TCGA-ccRCC 队列中正常组织与肿瘤组织 IRF6 表达差异；C. TCGA-ccRCC 配对样本中 IRF6 表达变化；D. GEO 数据库（GSE53757）验证队列中 IRF6 表达差异。①$P<0.05$；②$P<0.01$；③$P<0.001$。

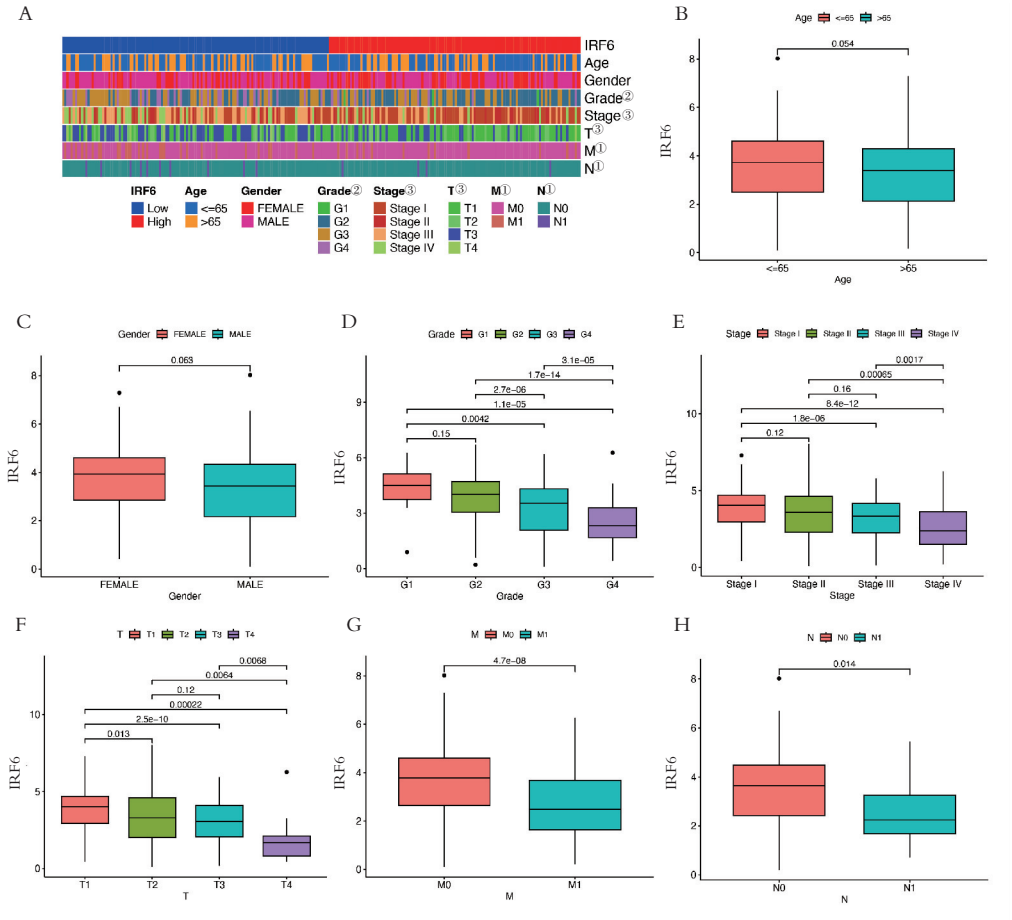


图 2　IRF6 在不同临床特征肾透明细胞癌患者中的表达

A. IRF6 表达与临床特征分布的热图;B. 不同年龄组 IRF6 表达比较;C. 不同性别 IRF6 表达比较;D 不同肿瘤分级组 IRF6 表达水平;E. 不同临床分期 IRF6 表达水平;F. 不同 T 分期 IRF6 表达水平;G. 有无远处转移患者 IRF6 表达比较;H. 有无淋巴结转移患者 IRF6 表达比较。①P<0.05;②P<0.01;③P<0.001。

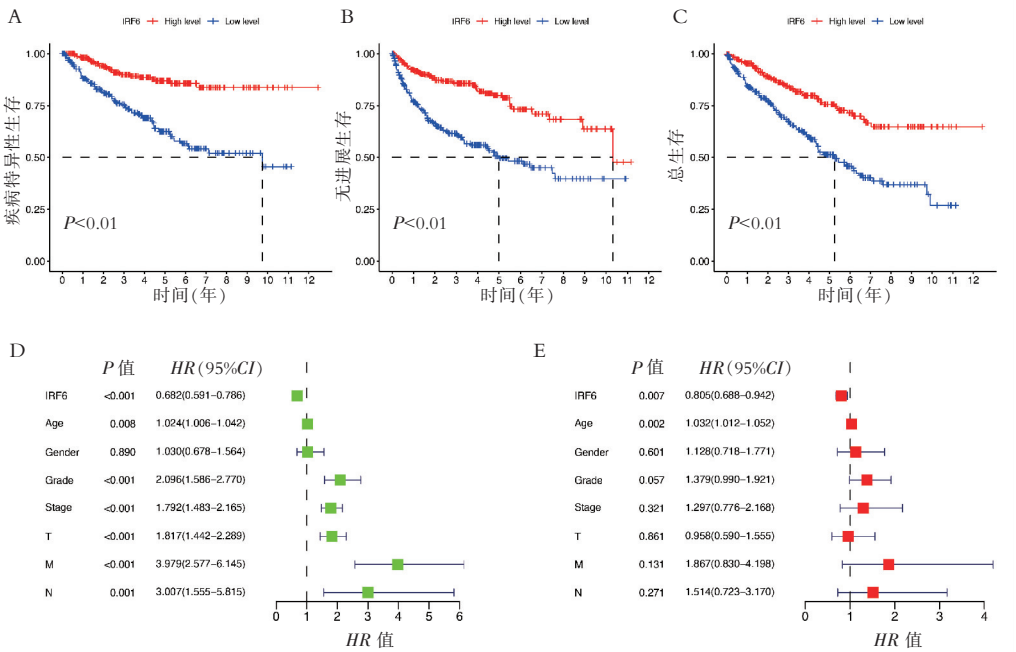


图 3　IRF6 在肾透明细胞癌患者生存分析中的作用

A. IRF6 表达疾病特异性生存率曲线;B. IRF6 表达无进展生存率曲线;C. IRF6 表达总生存率曲线;D. 单因素 Cox 回归分析森林图;E. 多因素 Cox 回归分析森林图。

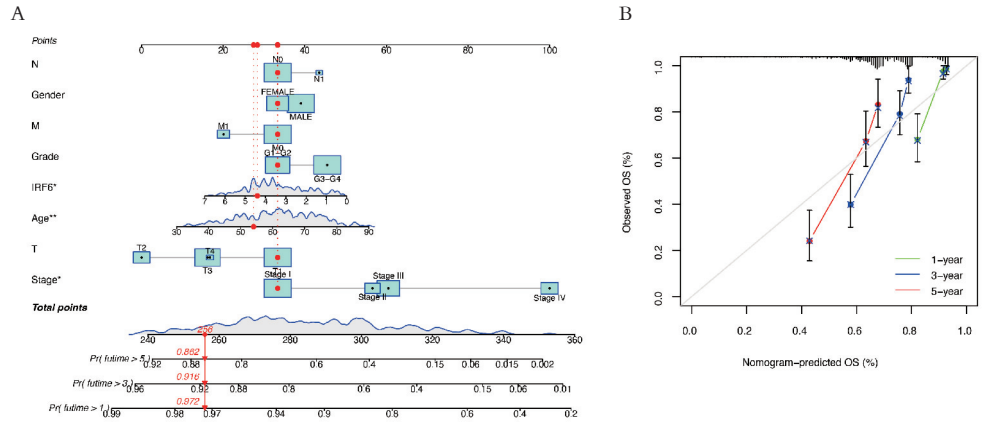


图 4　基于 IRF6 构建的列线图及模型校准曲线

A. 1 年、3 年及 5 年总体生存率列线图模型；B. 列线图模型的校准曲线。①P<0.05；②P<0.01；③P<0.001。

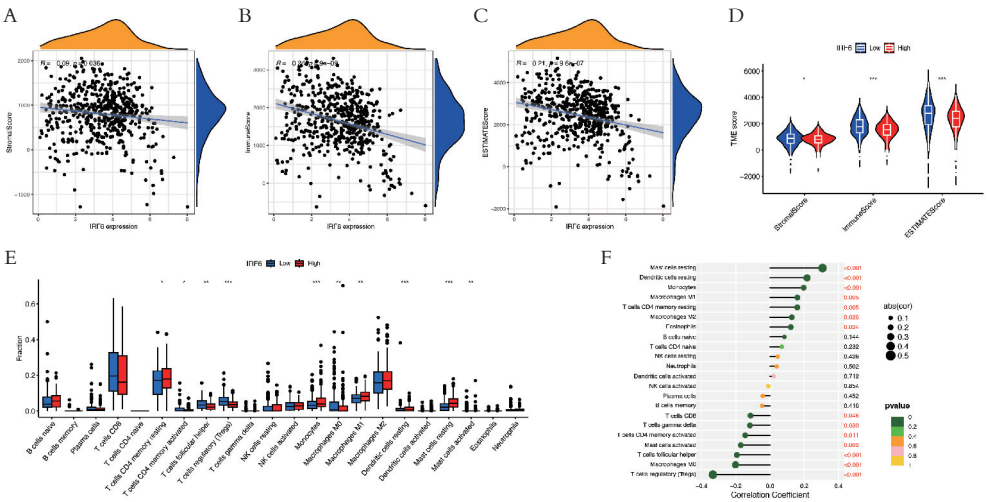


图 5　IRF6 与肿瘤免疫微环境及免疫细胞浸润相关性分析

A–C. IRF6 表达与 StromalScore、ImmuneScore 及 ESTIMATEScore 的相关性分析；D. IRF6 高、低表达组间 TME 评分差异；E. CIBERSORT 算法分析 IRF6 高、低表达组中免疫细胞浸润比例差异；F. IRF6 表达与免疫细胞浸润相关性森林图。①P<0.05；②P<0.01；③P<0.001。

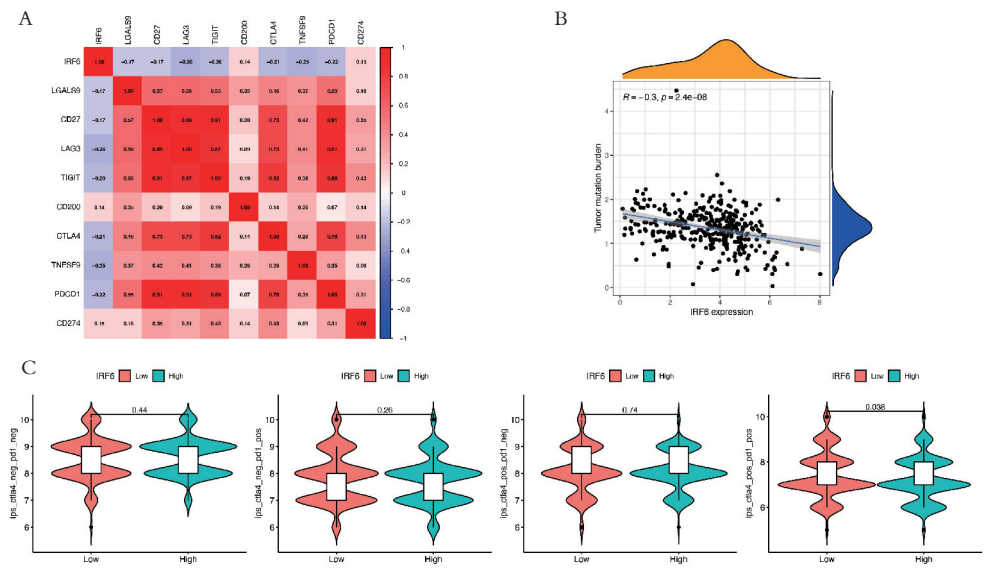


图 6　IRF6 表达与免疫检查点、TMB 及免疫治疗应答潜能的关系

A. IRF6 表达与免疫检查点相关基因相关性热图；B. IRF6 表达与 TMB 的相关性散点图；C. 不同免疫模型中 IRF6 高、低表达患者免疫治疗反应评分比较。①P<0.05；②P<0.01；③P<0.001。

2.7 免疫组织化学验证 IRF6 在肾透明细胞癌组织中低表达

为进一步验证 IRF6 在 ccRCC 患者组织中的表达差异，本研究对 30 对 ccRCC 组织及癌旁正常肾组织进行了免疫组织化学染色分析(图 7)。结果显示，癌旁正常肾组织中 IRF6 呈弥漫性强阳性棕黄色染色，主要定位于肾小管上皮细胞胞浆，阳性区域清晰可见(图 7，红色箭头所示)。与此相比，ccRCC 组织中 IRF6 染色减弱，仅呈弱阳性或局灶散在分布(图 7，红色箭头所示)，整体表达水平明显下降。IRS 评分结果显示肿瘤组织 IRF6 表达低于癌旁正常组织($P<0.05$)(图 7)。

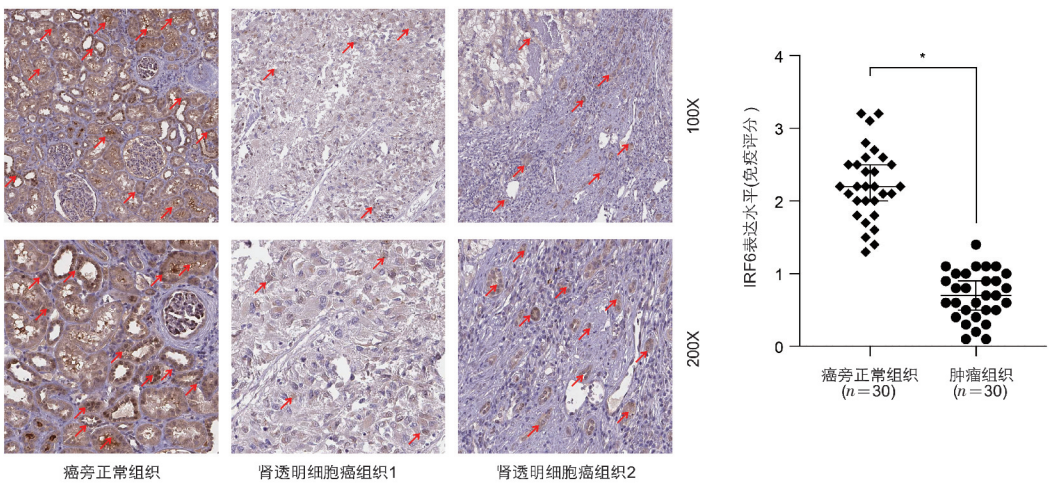


图 7 IRF6 在肾透明细胞癌组织中的免疫组织化学染色结果

3 讨论

本研究系统分析了 IRF6 在 ccRCC 中的表达特征及其临床意义。结果显示，IRF6 在 ccRCC 组织中显著低表达，且其降低与肿瘤高级别、晚期临床分期及转移状态显著相关，提示 IRF6 可能在 ccRCC 的发生与发展过程中发挥抑癌基因的作用。结合生存分析结果可见，IRF6 低表达患者具有更差的 OS、DSS 及 PFS，且多因素 Cox 分析证实 IRF6 为独立预后保护因子，进一步说明 IRF6 在 ccRCC 中具有重要的临床预测价值。值得注意的是，与 Li 等[10]关于 IRF6 在 ccRCC 中下调并预测不良预后的研究结果一致，但本研究进一步结合免疫微环境特征开展分析，使 IRF6 的作用从“单纯的预后因子”拓展为“潜在免疫调控分子”，这是既往研究较少涉及的领域。

IRF 家族成员广泛参与炎症反应、免疫应答和肿瘤生物学过程[4]。IRF6 与 IRF1/2/7 等蛋白具有结构同源性，但其功能具有独特性：IRF1 可促进免疫激活，但在部分肿瘤中也可诱导 PD-L1 表达导致免疫抑制[5]，IRF2 可通过降低 MHC-I 抗原呈递促进免疫逃逸[6]，IRF7 则参与炎症-肿瘤转化[7]。而 IRF6 被认为主要调控上皮稳态、细胞周期与分化[11]。已有研究表明 IRF6 可抑制乳腺癌上皮-间质转化[8]，并通过 PI3K/PIK3R2 轴调控肿瘤侵袭过程[12]。本研究发现 IRF6 低表达与 ccRCC 恶性进展相关，推测其可能通过抑制 EMT 以及调控细胞分化信号发挥抑癌作用，这一推测与胃癌、乳腺癌等实体瘤的机制研究具有一致性，但在 ccRCC 中尚未得到深入验证，因此具有进一步研究价值。

免疫微环境分析显示，IRF6 低表达与更高免疫浸润、巨噬细胞 M0/M1 及活化树突状细胞增多相关，同时与免疫抑制标志物(PD-1、CTLA-4、LAG3、TIGIT)显著负相关。既往研究表明，巨噬细胞重塑是 ccRCC 免疫逃逸的关键机制[13]，且活化树突状细胞异常积聚可能反映 T cell exclusion 免疫排斥现象[14]。在 Chen 等[15]研究中，IRF 家族相关免疫亚型被证实与 ccRCC 的免疫浸润模式密切相关，本研究的结果与其在大方向上具有一致性，但区别在于本研究明确聚焦于 IRF6 单基因，而非 IRF 家族整体，从而进一步揭示 IRF6 在免疫细胞分布中的独立贡献。此外，本研究还发现 IRF6 低表达与更高 TMB 相关，而更高 TMB 通常提示潜在免疫反应性，但 IRF6 低表达患者免疫应答评分反而降低，可能意味着 IRF6 丢失倾向形成“免疫炎症但非响应型”表型，即所谓免疫排斥型冷肿瘤[16]。这一发现与现有文献对 ccRCC 中“免疫炎症但不敏感”现象的描述相吻合，但本研究提示 IRF6 可能是影响这一免疫表型的重要分子之一。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究主要基于公开数据库进行生物信息学分析，样本来源存在异质性。其次，本研究仅通过免疫组化验证 IRF6

蛋白水平变化，尚缺乏体内外功能实验进一步阐明其分子机制。此外，IRF6 介导免疫微环境调控的信号通路仍需进一步实验探索，包括是否涉及 STAT、NF-κB 或细胞周期调节通路。因此，后续研究应结合细胞及动物实验，进一步揭示 IRF6 在 ccRCC 免疫调控与进展过程中的具体机制，为其作为潜在治疗靶点提供实验依据。

本研究系统评估了 IRF6 在 ccRCC 中的表达模式及临床意义。结果显示，IRF6 在 ccRCC 中显著下调，且其低表达与较高级别、晚期临床分期及远处转移密切相关。生存分析及 Cox 回归结果进一步证实，IRF6 为 ccRCC 患者的独立预后保护因子，能够有效预测总体生存、疾病特异性生存及无进展生存。免疫分析表明，IRF6 低表达与免疫抑制型肿瘤微环境特征相关，包括更高免疫细胞浸润水平、巨噬细胞及树突状细胞异常富集，并与 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIGIT 等多种免疫检查点负相关，同时伴随更高 TMB 水平和较低免疫反应评分。与既往研究相比，本研究不仅验证了 IRF6 与肿瘤恶性进展的传统关系，还进一步从免疫调控角度揭示 IRF6 的新功能，为解释部分 ccRCC 患者对免疫治疗反应不佳的潜在机制提供了新的理论依据。

综上，IRF6 作为 ccRCC 的潜在抑癌基因，有望成为预测患者预后及免疫治疗应答的新型标志物。

参考文献

[1] 龙朝辉，陈丹，王依杰，等. 肾透明细胞癌线粒体相关 lncRNA 预后模型的建立[J]. 临床与病理杂志，2024，44(4)：499－507.

[2] 何万滨，张云峰，杨志军，等. 转移性肾癌亚型的预后评估与预测模型研究[J]. 医学研究杂志，2025，54(4)：122－129.

[3] Aykan MB，Bölek H，Yekedüz E，*et al*. Navigating second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma：a comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors：a study of Turkish Oncology Group Kidney Cancer Consortium [J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology，2025，17(1)：7588359－7588371.

[4] Wang L，Zhu Y，Zhang N，*et al*. The multiple roles of interferon regulatory factor family in health and disease[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy，2024，9(1)：282.

[5] Shao L，Hou W，Scharping NE，*et al*. IRF1 inhibits antitumor immunity through the upregulation of PD-L1 in the tumor cell [J]. Cancer Immunology Research，2019，7(8)：1258－1266.

[6] Sari G，Dhatchinamoorthy K，Orellano-Ariza L，*et al*. IRF2 loss is associated with reduced MHC I pathway transcripts in subsets of most human cancers and causes resistance to checkpoint immunotherapy in human and mouse melanomas[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research，2024，43(1)：276.

[7] Qing F，Liu Z. Interferon regulatory factor 7 in inflammation，cancer and infection[J]. Frontiers in Immunology，2023，14：1190841－1190852.

[8] Muralidharan H，Hansen T，Steinle A，*et al*. Breast cancer stem cells upregulate IRF6 in stromal fibroblasts to induce stromagenesis[J]. Cells，2024，13(17)：2152－2164.

[9] Li D，Cheng P，Wang J，*et al*. IRF6 is directly regulated by ZEB1 and ELF3，and predicts a favorable prognosis in gastric cancer[J]. Frontiers in Oncology，2019，9：220.

[10] Li Z，Yang W，Qiu J，*et al*. Decreased interferon regulatory factor 6 expression due to DNA hypermethylation predicts an unfavorable prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. Journal of Cancer，2021，12(22)：6640－6655.

[11] Richardson RJ，Dixon J，Malhotra S，*et al*. Irf6 is a key determinant of the keratinocyte proliferation-differentiation switch [J]. Nature Genetics，2006，38(11)：1329－1334.

[12] Xu HF，Huang TJ，Yang Q，*et al*. Candidate tumor suppressor gene IRF6 is involved in human breast cancer pathogenesis via modulating PI3K-regulatory subunit PIK3R2 expression[J]. Cancer Management and Research，2019，11：5557－5572.

[13] Bahadoram S，Davoodi M，Hassanzadeh S，*et al*. Renal cell carcinoma：an overview of the epidemiology，diagnosis，and treatment [J]. Giornale Italiano Di Nefrologia，2022，39(3)：2022－vol3.

[14] Motzer RJ，McDermott DF，Escudier B，*et al*. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma [J]. Cancer，2022，128(11)：2085－2097.

[15] Chen C，Chen LY，Yang RX，*et al*. Identification of IRF-associated molecular subtypes in clear cell renal cell carcinoma to characterize immunological characteristics and guide therapy [J]. Frontiers in Oncology，2022，12：1118472.

[16] Linehan WM，Schmidt LS，Crooks DR，*et al*. The metabolic basis of kidney cancer[J]. Cancer Discovery，2019，9(8)：1006－1021.

(收稿日期：2025－11－13　　**修回日期**：2026－01－12)