

·医学数据科学·

CiteSpace

粟琮皓¹,姜志友¹,谢 胜²,方 芳³,董芷辛³,吕梦玉³,石 玮³

- (1.广西中医药大学第一临床医学院,广西 南宁 530000;
- 2.广西中医药大学第一附属医院治未病中心,广西 南宁 530023;
- 3.广西中医药大学第一附属医院肿瘤二病区,广西 南宁 530023)

摘要:目的 探讨近十年非小细胞肺癌免疫微环境相关研究的发展趋势和热点,为该领域发展提供参考。方法 利用中国知网(CNKI)和 Web of Science(WOS)核心合集数据对 2013–2023 年发表的与非小细胞肺癌免疫微环境相关的中、英文文献进行了系统检索,随后运用 CiteSpace6.2 软件对这些文献的国家、机构、作者合作、关键词共现、关键词聚类、关键词突显进行分析并可视化。**结果** 共纳入 321 篇中文文献,999 篇英文文献,研究文献数量呈快速增长趋势,尤其 2020 年之后增速更为明显,论文数量呈现出爆发性增长(增幅约 61%)。作者合作可视化分析显示国外作者之间较国内作者联系紧密,均可见形成密集的小团体。机构可视化分析显示国外机构相对于国内机构拥有更多发文量,国家可视化分析显示我国在该领域的发文量位于全球首位。关键词共现分析显示当前研究热点集中在预后、免疫治疗等方面,聚类分析发现主要类别包括免疫治疗、预后、肠道菌群、缺氧等,关键词突现分析显示研究关注重点早期更关注药物安全性评估,近年来逐渐转向关注微环境、基因调控、肿瘤进展等机制方面。**结论** 非小细胞肺癌免疫微环境研究正处于快速发展期,研究视角也在不断深入。当前研究重点是解析肿瘤微环境的免疫抑制机制、肿瘤相关免疫细胞的功能状态,以及相关信号通路和基因的调控,这些研究有助于优化和开发免疫治疗策略。

关键词:非小细胞肺癌;免疫微环境;CiteSpace;文献计量学;可视化分析

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.05.008

文章编号:1006-1959(2025)05-0053-09

CiteSpace Analysis of Hotspots in Immune Microenvironment of Non-small Cell Lung Cancer in Recent Ten Years

SU Conghao¹, JIANG Zhiyou¹, XIE Sheng², FANG Fang³, DONG Zhixin³, LYU Mengyu³, SHI Wei³

- (1.The First Clinical Medical College of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China;
- 2.Preventive Treatment Center, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China;
- 3.The Second Ward of Tumor Department, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Objective To explore the development trend and hotspots of immune microenvironment related research in non-small cell lung cancer in recent ten years, and to provide reference for the development of this field. **Methods** The Chinese and English literatures related to the immune microenvironment of non-small cell lung cancer published from 2013 to 2023 were systematically searched by using the core collection data of CNKI and Web of Science (WOS). Then, CiteSpace6.2 software was used to analyze and visualize the countries, institutions, author cooperation, keyword co-occurrence, keyword clustering and keyword highlighting of these literatures. **Results** A total of 321 Chinese literatures and 999 English literatures were included. The number of research literatures showed a rapid growth trend, especially after 2020, and the number of literatures showed an explosive growth (an increase of about 61%). The visual analysis of author cooperation showed that compared with domestic authors, foreign authors were more closely linked and formed dense small groups. Visualization analysis of institutions showed that foreign institutions had more publications than domestic institutions. National visualization analysis showed that China's number of literatures in this field ranked first in the world. Keyword co-occurrence analysis showed that the current research hotspots focused on prognosis, immunotherapy, etc. Cluster analysis showed that the main categories included immunotherapy, prognosis, intestinal flora, hypoxia, etc. Keyword burst analysis showed that the focus of research was more on drug safety assessment in the early stage, and gradually shifted to the mechanisms of microenvironment, gene regulation and tumor progression in recent years. **Conclusion** The research on the immune microenvironment of non-small cell lung cancer is in a period of rapid development, and the research perspective is also deepening. The current research focuses on analyzing the immunosuppressive mechanism of tumor microenvironment, the functional status of tumor-associated immune cells, and the regulation of related signaling pathways and genes, these studies are helpful to optimize and develop immunotherapy strategies.

Key words: Non-small cell lung cancer; Immune microenvironment; CiteSpace; Bibliometrics; Visual analysis

基金项目:1.国家自然科学基金项目(编号:82260958);2.广西自然科学基金面上项目(编号:2023JJA140621);3.广西中医药重点研究室建设项目(编号:桂中医药科教发[2023]9号);4.广西中医药大学 B 类“桂派中医药传承创新团队”(编号:2022B001)

作者简介:粟琮皓(2000.9-),男,广西桂林人,硕士研究生,主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究

通讯作者:石玮(1980.11-),女,广西南宁人,博士,主任医师,硕士生导师,在站博士后,主要从事恶性肿瘤中西医结合研究

肺癌 (lung cancer) 是导致癌症死亡的首要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer)约占所有肺癌的 85%^[1,2]。近年来,免疫疗法的兴起为各种癌症带来了新的治疗选择。相比传统化疗的“一刀切”式治疗模式,调节和增强人体自身免疫功能的免疫疗法及联合治疗策略,有望为癌症患者带来更好的临床获益^[3]。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME) 中免疫细胞之间以及免疫细胞与其他细胞之间的空间互作决定了抗肿瘤免疫效果,并影响肿瘤的发展与预后^[4]。癌症相关成纤维细胞(CAF)通过其强大的免疫抑制活性,在肿瘤的发生和发展中起关键作用^[5,6]。此外,肿瘤发生的常见驱动因素还可以调控肿瘤免疫环境^[7,8]。因此,深入研究非小细胞肺癌免疫微环境,有助于开发出新的免疫治疗策略,对改善临床结果非常重要。随着对非小细胞肺癌免疫微环境研究的不断深入,为了全面梳理该领域的发展脉络和前沿热点,本研究采用文献计量分析和可视化的方法对非小细胞肺癌免疫微环境近十年的研究热点进行分析。CiteSpace 是一种新兴的文献分析工具,通过关键词的共现、聚类等可视化手段有助于揭示一个领域的知识结构和热点^[9]。本研究运用 CiteSpace 对非小细胞肺癌免疫微环境研究进行全面分析,系统梳理非小细胞肺癌免疫微环境研究领域的发展脉络、重要节点和前沿热点,为该领域的发展提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 以“非小细胞肺癌”和“免疫微环境”为主题词在中国知网(CNKI)数据库进行检索,时间节点为 2013 年 1 月 1 日-2023 年 9 月 30 日,获得非小细胞肺癌免疫微环境中文文献。由 2 位研究人员独立剔除检索结果中与主题无关的文献(包括报纸、标准、成果等)并交叉核对,纳入文献以“Ref-works”格式导出。以(“Non-small cell lung cancer”(Topic)) AND (“Immune microenvironment”(Topic))在 Web of Science 数据库进行检索,发布年份选择 2013 年 1 月 1 日-2023 年 9 月 30 日,选择文献类型 Article,经独立筛选、交叉核对后,获得非小细胞肺癌免疫微环境英文文献,纳入文献以“Plain text file”格式导出。

1.2 方法 分别运行 CNKI 可视化分析功能和 Web of Science 数据库分析检索结果功能对中文和英文文献进行分析,可以精确得到十年中关于“非小细胞肺癌免疫微环境”主题的年发文量。采用 CiteSpace 6.2.R4 软件进行文献计量分析,根据文献发表时间

和数量设定时间分区和 g-index K 值。中文文献时间分区设置为“2013 年 1 月-2023 年 9 月”,g-index 设定 K=25;英文文献时间分区设置为“2013 年 1 月-2023 年 9 月”,g-index 设定 K=15。时间切片(Year Per Slice)均为 1 年,节点类型(Node Types)选择关键词(Keyword),阈值(top N%)均设定“10%”。对关键词采用共现分析、聚类分析以及突现分析非小细胞肺癌免疫微环境的研究热点和前沿,通过时间线图分析非小细胞肺癌免疫微环境的研究发展历程,预测未来研究趋势,并结合可视化结果及人工信息整合对知识图谱进行深入分析。聚类分析中,聚类模块值(Q)>0.3、聚类平均轮廓值(S)>0.5 说明结构合理,S>0.7 说明聚类结果更令人信服。

2 结果

2.1 发文量分析 最终纳入 321 篇中文文献和 999 篇英文文献,英文文献中有相当一部分(488 篇)是中国学者在外文期刊上发表的。时序分析显示,非小细胞肺癌免疫微环境研究在过去十年呈现快速增长的发展态势。由图 1 可知,从 2013 年的中文文献 10 篇、英文文献 10 篇,到 2021 年中文增长至 58 篇,英文达到 195 篇,2022 年中文发文数为 51 篇,英文发文数达到 256 篇,反映出该研究领域激增的关注度。特别是 2020 年之后,论文数量呈现出爆发性增长(增幅约 61%),这可能与免疫检查点抑制剂疗法在近年来的迅速发展与应用有关。同时,英文发文量也持续快速增长,2020 年之后增速更为明显,表明该领域研究越来越引起国际学术界的广泛关注。

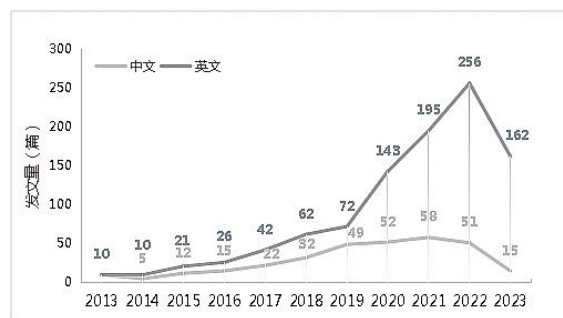


图 1 近十年非小细胞肺癌免疫微环境发文量趋势图

2.2 作者合作可视化分析 对 CNKI 数据库文献进行分析,以作者为节点,运行 CiteSpace 软件,321 篇中文文献中包含 270 位作者,发文量为 3 篇的作者共 1 位,发文量为 2 篇的作者共 29 位,发文量为 1 篇的作者共 240 位。中文文献发文量最多的作者依次为刘磊(北京协和医院胸外科,3 篇)、乔天运(空军军医大学唐都医院,2 篇)、肖臻(上海中医药大

2.3 机构可视化分析 对 CNKI 数据库文献进行分析,以机构为节点,运行 CiteSpace 软件,321 篇中文文献中共计 203 所机构发表相关文献,发文量前 5 位分别是郑州大学、苏州大学、南方医科大学、天津医科大学、北京协和医学院,见表 1。

表 1 CNKI 非小细胞肺癌免疫微环境研究
发文量排名前 5 机构

排名	数量	年份(年)	机构
1	10	2014	郑州大学
2	9	2013	苏州大学
3	8	2018	南方医科大学
4	8	2015	天津医科大学
5	7	2018	北京协和医学院

国内研究机构可视化网络图谱,共有 203 个节点,86 条连线,见图 4。部分研究机构形成合作网络,大部分研究机构以独立研究为主,形成合作网络的机构有:以上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科为核心,包括上海交通大学附属胸科医院中西医结合科及上海交通大学医学院等的合作团体,以及以大连医科大学为核心的合作团体。

对 WOS 数据库文献进行分析,以机构为节点,运行 CiteSpace 软件,999 篇英文文献中共计 208 所机构发表相关文献,发文量前 5 位分别是 University of Texas System、UTMD Anderson Cancer Center、Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)、UDICE-French Research Universities、Fudan University,见表 2。



图 4 CNKI 非小细胞肺癌免疫微环境研究机构可视化网络图谱

表 2 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境研究发文量排名前 5 机构

排名	数量	中心性	年份(年)	机构
1	47	0.12	2016	University of Texas System
2	40	0.06	2016	UTMD Anderson Cancer Center
3	37	0.08	2014	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale(Inserm)
4	35	0.03	2015	UDICE-French Research Universities
5	35	0.03	2019	Fudan University

国外研究机构可视化网络图谱,共有 208 个节点,876 条连线,研究机构之间普遍存在合作关系,并形成稳定网络,形成合作网络的机构有:以 University of Texas System 为核心,包括 Massachusetts Institute of Technology 及 Rice University 等的合作团体;及以 UTMD Anderson Cancer Center 为核心,包括 University of London 与 NYU Langone Medical Center 等机构的合作团体,国外研究机构可视化网络图谱见图 5。

2.4 国家可视化分析 对 WOS 数据库文献进行分析,以国家为节点,运行 CiteSpace 软件,999 篇英文

文献中共计 56 个国家发表相关文献,发文量前 5 位分别是中国 (PEOPLES R CHINA)(487 篇)、美国 (USA)(256 篇)、日本(JAPAN)(79 篇)、意大利(ITALY)(55 篇)、法国(FRANCE)(51 篇)。中心性排名前 5 位的分别是美国 (USA)0.63、法国(FRANCE)0.19、中国 (PEOPLES R CHINA)0.15、意大利(ITALY)0.15、英国(ENGLAND)0.13。由发表文献的国家发文量可知,我国在近十年内对非小细胞肺癌免疫微环境的研究力度明显大于世界其他国家,综合发文量和中心性,中国和美国是此领域的主要研究国家,国家可视化网络图谱见图 6。

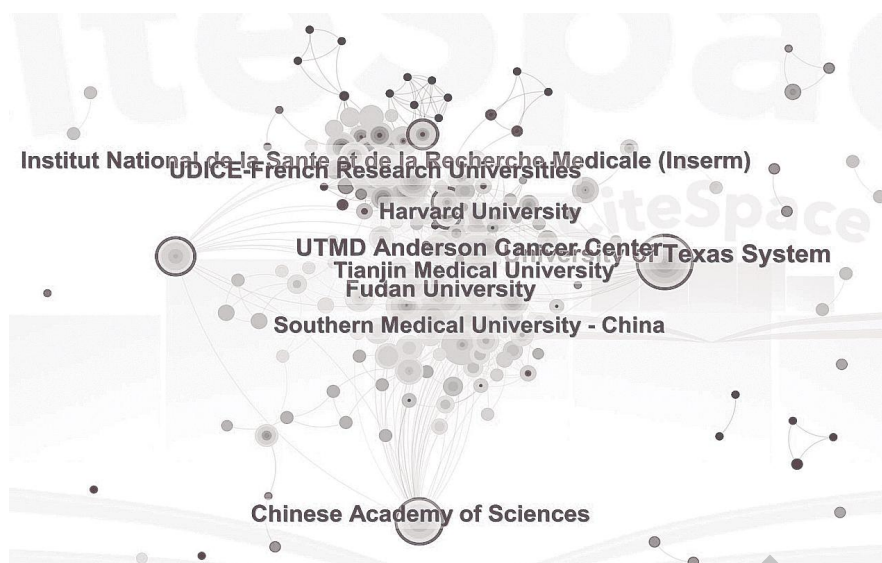


图 5 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境研究机构可视化网络图谱



图 6 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境研究国家可视化网络图谱

2.5 关键词共现分析 在共现知识图谱中,节点代表关键词,节点大小对应关键词出现频次,不同颜色深度圆环表示不同时间段,圆环宽度代表该时间段内频次,节点之间连线粗细表示关键词间联系紧密程度,高频次高中心度关键词为研究热点。运用 CiteSpace 软件对 CNKI 数据库检索到的文献进行关键词共现分析显示,CNKI 数据库可视化图谱中节点 178 个,连线 244 条,网络密度为 0.0155,见图 7。其中预后、肺癌和免疫治疗是中心度较大的 3 个关键词节点,在非小细胞肺癌免疫微环境研究中具有一定代表性。由于图谱中不能直接显示关键词高频次数,通过 CiteSpace 生成的数据绘制出高频关键词表,出现频次前 10 的关键词见表 3。结合图 7 和表 3 可知,关键词免疫治疗出现的频次最多,达 37 次,

反映该主题在学术界有较高的研究热度,其次预后、肺癌、微环境和缺氧,分别达到 35 次、31 次、21 次和 16 次,这些高频词与其他关键词均有连线,聚集程度较高。

频次前 10 的英文高频关键词见表 4,频次前 5 位的关键词依次为 non-small cell lung cancer(485 次)、microenvironment(331 次)、expression(318 次)、T cells(281 次)、immunotherapy(174 次)。英文文献关键词共现分析显示,关键词节点 279 个,连线 1029 条,网络密度为 0.0265,说明关键词研究联系程度紧密,见图 8。non-small cell lung cancer、microenvironment 和 T cells 是中心度较大的 3 个关键词节点。与中文关键词共现分析相比,英文文献同样侧重于免疫细胞、免疫治疗等方向的研究。

2.6 关键词聚类分析 为了对非小细胞肺癌免疫微环境研究热点进行深入分析,将关键词知识图谱进行聚类处理,采用 LSI 算法对关键词进行聚类。对中文文献进行聚类共得到 6 个聚类标签,见图 9,模块值(Q 值)=0.6099,平均轮廓值(S 值)=0.8783。研究主要是围绕 #0 免疫治疗、#1 肠道菌群、#2 预后、#3 缺氧、#4 负向调节、#5 巨噬细胞,较活跃的关键词聚类是免疫治疗和预后。

对 WOS 数据库中非小细胞肺癌免疫微环境关键词共现图谱进行分析,共得到 10 个聚类标签,见图 10,Q 值=0.4157,S 值=0.7106。较活跃的关键词聚类是 chemokines、tumor microenvironment 和 adjuvant chemotherapy。数据中 Q 值均>0.3 和 S 值均>0.7,具有明显轮廓,表明聚类结构合理且可信度高。



图 7 CNKI 非小细胞肺癌免疫微环境研究关键词共现知识图谱

表 3 CNKI 非小细胞肺癌免疫微环境频次前 10 的关键词

排名	关键词	频次	中心性
1	免疫治疗	37	0.11
2	预后	35	0.23
3	肺癌	31	0.2
4	微环境	21	0.07
5	缺氧	16	0.06
6	增殖	11	0.04
7	耐药	9	0.06
8	巨噬细胞	9	0.04
9	肠道菌群	8	0.09
10	化疗	8	0.06

表 4 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境频次前 10 的关键词

排名	关键词	频次	中心性
1	non-small cell lung cancer	485	0.11
2	microenvironment	331	0.11
3	expression	318	0.02
4	T cells	281	0.11
5	immunotherapy	174	0.06
6	survival	120	0.07
7	docetaxel	105	0.01
8	blockade	99	0.04
9	chemotherapy	85	0.04
10	activation	79	0.07

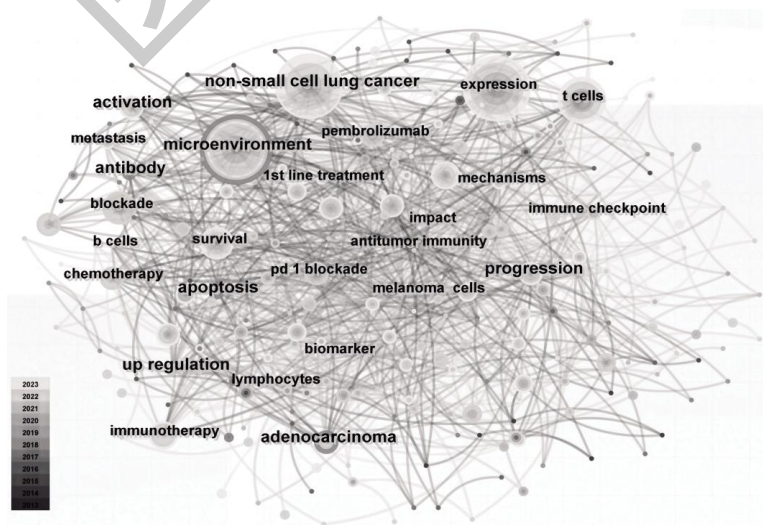


图 8 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境研究关键词共现知识图谱

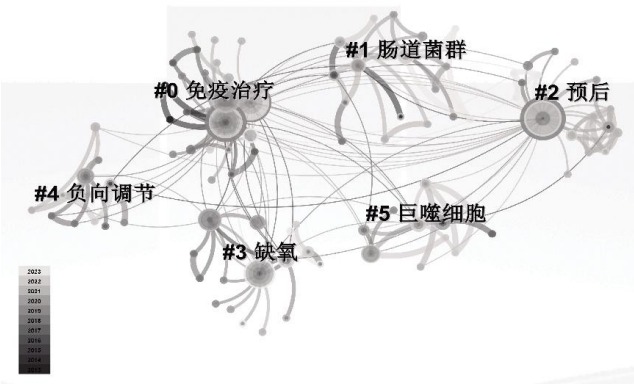


图 9 CNKI 非小细胞肺癌免疫微环境研究关键词的聚类分析

2.7 关键词突现分析 突变表示关键词在某段时间内的研究次数急剧增加,对 2013–2023 年的文献报道进行关键词突变分析,见图 11、图 12。在时间段范围内,深色加粗线段代表关键词突变的时间段,Year 代表关键词出现的时间,Strength 表示“突变”的强度,Begin 和 End 表示突变词存在的时间区间。中文文献突现词体现了近十年来国内研究变迁主要分为 2 个阶段,前期研究主要包括化疗、临床疗效、临床意义,说明此阶段研究人员注重治疗效果评估;

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2013 - 2023
微环境	2016	1.84	2017	2019	
增殖	2016	1.76	2018	2019	
侵袭转移	2019	1.46	2019	2020	
免疫逃逸	2017	1.23	2017	2018	
免疫组化	2021	1.13	2021	2023	
化疗	2014	1.13	2014	2015	
临床分期	2016	1.05	2016	2017	
耐药	2013	1.05	2013	2016	
临床疗效	2017	1.05	2017	2018	
肿瘤免疫	2015	0.89	2015	2018	
免疫抑制	2013	0.81	2013	2018	
趋化因子	2014	0.79	2014	2017	
动物实验	2021	0.75	2021	2023	
靶向治疗	2017	0.7	2017	2019	
临床意义	2017	0.7	2017	2019	
b细胞	2020	0.7	2020	2021	
nk细胞	2020	0.65	2020	2023	
预后	2013	0.65	2013	2015	

图 11 CNKI 非小细胞肺癌免疫微环境研究关键词的突现分析

3 讨论

肺癌发病率及死亡率居恶性肿瘤之首,而化疗及靶向治疗效果有限;免疫治疗通过激活和增强机体的内源性抗肿瘤免疫应答,发挥显著的抗肿瘤效应,可延长患者生存期,提高生活质量^[10,11]。因此,免疫治疗被视为继手术、放疗、化疗、靶向治疗之后的第 5 种肺癌治疗模式。尽管免疫治疗(尤其是 PD-1/

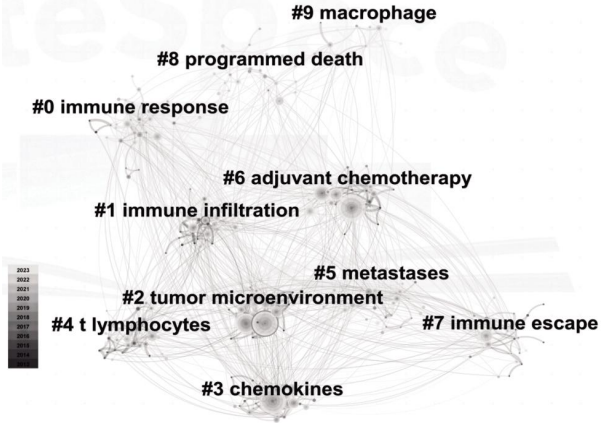


图 10 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境研究关键词的聚类分析

而 2017 年后,微环境、免疫细胞、靶向治疗等关键词频繁出现并有较高突变值,研究关注度开始转向肿瘤微环境、免疫细胞功能和靶向治疗等方面。

英文文献中 2013–2016 年关键词以 safety、suppressor cells 等为代表,反映了研究人员注重药物和治疗的安全性及免疫抑制方面的机制研究。2017 年之后,immune infiltration、up regulation、recurrence 等关键词频繁出现并有较高的突现值,研究热点开始转向免疫浸润、基因上调调控及肿瘤复发等方面。

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2013 - 2023
safety	2015	5.55	2015	2016	
anti pd l1 antibody	2015	4.99	2015	2016	
suppressor cells	2013	4.66	2013	2017	
antitumor immunity	2013	4.58	2013	2018	
survival	2013	3.9	2013	2015	
ligand 1 expression	2016	3.79	2016	2019	
melanoma	2016	3.66	2016	2019	
colorectal cancer	2014	3.64	2014	2018	
recurrence	2015	3.61	2015	2019	
up regulation	2016	3.6	2016	2019	
heterogeneity	2019	3.59	2019	2021	
epithelial mesenchymal transition	2020	3.38	2020	2021	
immune escape	2016	3.27	2016	2018	
combination	2014	3.03	2014	2015	
clinical activity	2014	2.96	2014	2017	
induction	2017	2.88	2017	2018	
squamous cell carcinoma	2018	2.78	2018	2020	
immune response	2015	2.67	2015	2018	
antibody	2013	2.58	2016	2017	
immune infiltration	2021	2.55	2021	2023	
infiltration	2013	2.53	2013	2017	

图 12 WOS 非小细胞肺癌免疫微环境研究关键词的突现分析

PD-L1 单抗)已成为晚期非小细胞肺癌重要的治疗选择,但仅部分患者获益。免疫微环境研究可为开发新型联合免疫治疗策略提供支持,选择合理的多重免疫抑制靶点,以期进一步提高疗效。

近年来,非小细胞肺癌免疫微环境研究呈快速增长态势,这与该领域研究热度的持续快速增长存在高度一致性。本研究对 2013–2023 年发表的 1320 篇

文献进行可视化分析,2013 年论文总数为 20 篇,2022 年达到 307 篇;中文文献数量相对较少,但中国学者在国外期刊的发文数量较多,表明中国学者正在加强国际交流与合作。因此,今后可继续关注国际前沿进展,结合国内实际需求探索非小细胞肺癌精准免疫治疗新策略。

作者合作网络分析显示,国内外各研究团队内合作强度较高,形成了许多合作网络,其中国内团队合作网络中如刘磊合作团队研究重点为成纤维细胞生长受体因子受体 1(FGFR1)^[12],提示相对于正常支气管上皮细胞,FGFR1 在肺腺癌细胞高表达,成纤维细胞生长因子(FGF)与 FGFR 结合,使 FGFR 磷酸化进而激活 PI3K/ERK/MAPK 及 JNK 等信号通路来产生一系列生物学效应,促进肿瘤生长、血管生成及转移,对非小细胞肺癌发生发展具有促进作用。国外团队合作网络中 Damotte D 团队研究^[13]提示肺腺癌 TP53 突变而不伴发 STK11 或 EGFR 突变(TP53-mut/STK11-EGFR-WT)、且不存在 KRAS 突变的肿瘤亚型微环境中富集 CD8⁺T 细胞和 PD-L1 阳性表达,此亚型中与 T 细胞趋化性、免疫细胞毒性和抗原递呈相关的通路出现上调,在接受抗 PD-1 治疗的 TP53-mut/STK11-EGFR-WT 肿瘤患者中观察到无进展生存期延长,或许能为临床上使用 PD-1 阻断剂时筛选可能具有更长生存期的患者提供重要参考。UTMD Anderson Cancer Center 的 Wistuba II 团队重点研究方向为 T 细胞活性抑制、PD-1 抑制剂耐药性等,其研究表明 STK11/LKB1 基因缺失可促进中性粒细胞募集和 CXCL7、G-CSF、IL6 等促炎细胞因子产生而导致 NSCLC 抑制性肿瘤微环境形成^[14],这有助于正常免疫功能被抑制的肿瘤相关中性粒细胞(TANs)在肿瘤微环境中聚集,从而抑制杀伤性 T 细胞的活性。该团队在后续研究中阐明^[15],T 细胞活性抑制又一机制为 STK11/LKB1 缺失介导的代谢重编程会影响乳酸转运蛋白 MCT4,使肿瘤细胞生成、外排乳酸增多,导致肿瘤微环境乳酸过量引起巨噬细胞向 M2 型极化进而减少 T 细胞浸润并抑制其正常细胞毒性功能。此外,在另一项试验中发现^[16],STK11/LKB1 基因突变是 KRAS 基因突变型肺腺癌对 PD-1 抑制剂产生耐药性的关键驱动因素。虽然国内外作者间形成了许多合作研究团队,但不同团队之间的联系较少,各个团队间的学术交流与合作有待提高。

对国家分布分析可知,美国作为非小细胞肺癌免疫微环境领域的主要研究国家,其合作的中心性

为 0.63,与其他国家之间合作最为密切。中国合作的中心性为 0.15,我国应进一步加强同别国的合作与交流。从发文机构来看,该领域最活跃的机构集中在美国、法国,其中发文量排第 1 位的机构是 University of Texas System,其次为 UTMD Anderson Cancer Center;国内研究机构之间相对缺少合作,大部分国内机构包括发文量最高的郑州大学及紧跟其后的苏州大学等均更偏向于独立研究,且相对于 University of Texas System 等机构合作的高中心性,国内机构合作的中心性普遍较低,提示国内研究机构间应加强合作。

关键词共现分析和聚类分析显示,国内外关注点均集中在免疫治疗、微环境、免疫细胞及与预后的关系等方面。肿瘤微环境存在多种免疫抑制性细胞,如肿瘤相关巨噬细胞、骨髓来源抑制细胞、肿瘤相关成纤维细胞等,可通过多种机制抑制效应 T 细胞的增殖、活化^[17-19]。肿瘤微环境中存在功能失调的效应 T 细胞亚群,如肿瘤浸润淋巴细胞、肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞等,调控微环境中这些细胞及相关信号通路可能成为提高免疫治疗疗效的策略^[20-22]。关键词的突现和消退能够反映一个领域的研究热点变化。关键词分析显示,治疗安全性是早期的核心关注点,这与当时对各种新兴疗法效果和毒副作用的评估研究特征一致^[23,24]。随后免疫抑制机制和增强抗肿瘤免疫成为持续受关注的方向,这与解析肿瘤免疫过程机制的需求相关^[25]。近年来,免疫浸润和基因调控等新兴方向成为研究热点,这与认识到肿瘤微环境和遗传因素在肿瘤免疫中的重要作用有关^[26]。当前和未来研究的核心问题是肿瘤异质性^[27],这与精准医疗对个体化治疗的需求密切相关^[28,29]。

总体来看,关键词的演变同肿瘤免疫治疗研究的发展阶段性特征和需求变化高度一致。这种由表及里的视角演变,为更全面系统地理解肿瘤免疫微环境提供了可能,更广更深的研究视角也为开发新的免疫治疗提供了新的思路。但本研究存在一些局限性:首先,仅整合分析了中、英文科学计量研究常用的数据库(CNKI、WOS),文献来源有限;第二,文献筛选依赖手工操作,可能导致样本偏差;第三,分析没有针对热词进行定向挖掘,导致关注点较为宽泛。未来研究可通过扩大文献来源范围,利用更客观的筛选方法等手段提高结果可靠性。另外,可在保证代表性的前提下,聚焦免疫治疗相关热点词条开展定向分析,如限定主题词为免疫机制的信号通路或具体的免疫细胞,将有助于为开发新的免疫治疗策

略提供思路和支持。随着文献计量方法和大数据分析软件的不断更新,有望获得基于文献计量的研究结果被更广泛应用于指导非小细胞肺癌精准免疫治疗策略的设计和优化,从而促进该领域的快速发展。

参考文献:

- [1]Duma N,Santana-Davila R,Molina JR.Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment[J]. Mayo Clin Proc,2019,94(8):1623-1640.
- [2]Remon J,Pignataro D,Novello S,et al.Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer [J].Cancer Treat Rev,2021,95: 102178.
- [3]朱彦,李嘉琪,常青,等.新辅助免疫治疗对可切除的非小细胞肺癌患者肺功能的影响及疗效分析[J].中华医学杂志,2022,102(6):393-398.
- [4]Asadi M,Zarredar H,Zafari V,et al.Immune Features of Tumor Microenvironment: A Genetic Spotlight [J].Cell Biochem Biophys,2024,82(1):107-118.
- [5]Pellinen T,Paavolainen L,Martín-Bernabé A,et al.Fibroblast subsets in non-small cell lung cancer: Associations with survival, mutations, and immune features [J].J Natl Cancer Inst,2023,115(1):71-82.
- [6]汤正波,沈玉光,舒德军.癌相关成纤维细胞源性 SULF1 对非小细胞肺癌细胞生物学行为的影响和机制[J].现代肿瘤医学,2023,31(21):3933-3938.
- [7]You D,Wang D,Wu Y,et al.Associations of genetic risk, BMI trajectories, and the risk of non-small cell lung cancer: a population-based cohort study[J].BMC Med,2022,20(1):203.
- [8]Gähler A,Trufa DI,Chiriac MT,et al.Glucose-Restricted Diet Regulates the Tumor Immune Microenvironment and Prevents Tumor Growth in Lung Adenocarcinoma [J].Front Oncol, 2022,12:873293.
- [9]Chen C.CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J].Journal of the American Society for Information Science and Technology,2006,57(3): 359-377.
- [10]Liu CS,Wei Y,Danesh Yazdi M,et al.Long-term association of air pollution and incidence of lung cancer among older Americans: A national study in the Medicare cohort[J].Environ Int,2023,181:108266.
- [11]Zhang Y,Vaccarella S,Morgan E,et al.Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study[J].Lancet Oncol,2023,24(11):1206-1218.
- [12]刘磊,黄诚,李力,等.循环肿瘤细胞中不同表型细胞 FGFR1 基因表达程度与非小细胞肺癌临床病理特点相关性研究[J].中国肺癌杂志,2018,21(5):365-374.
- [13]Biton J,Mansuet-Lupo A,Pécuchet N,et al.TP53, STK11, and EGFR Mutations Predict Tumor Immune Profile and the Response to Anti-PD-1 in Lung Adenocarcinoma [J].Clin Cancer Res,2018,24(22):5710-5723.
- [14]Koyama S,Akbay EA,Li YY,et al.STK11/LKB1 Deficiency Promotes Neutrophil Recruitment and Proinflammatory Cytokine Production to Suppress T-cell Activity in the Lung Tumor Microenvironment[J].Cancer Res,2016,76(5):999-1008.
- [15]Qian Y,Galan-Cobo A,Guijarro I,et al.MCT4-dependent lactate secretion suppresses antitumor immunity in LKB1-deficient lungadenocarcinoma[J].Cancer Cell,2023,41(7):1363-1380.e7.
- [16]Skoulidis F,Goldberg ME,Greenawalt DM,et al.STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma[J].Cancer Discov,2018,8(7):822-835.
- [17]孙清珂,周阳,杜丽娟,等.巨噬细胞相关基因与非小细胞肺癌预后和肿瘤微环境的分析[J].遗传,2023,45(8):684-699.
- [18]郭雪茹.miR-101 减弱肿瘤相关成纤维细胞促转移作用及抑制非小细胞肺癌侵袭转移的机制研究[D].天津:天津医科大学,2020.
- [19]李道卫.髓源性抑制细胞在非小细胞肺癌免疫逃逸的作用机制研究[D].济南:山东大学,2018.
- [20]St Paul M,Ohashi PS.The Roles of CD8⁺ T Cell Subsets in Antitumor Immunity[J].Trends Cell Biol,2020,30(9):695-704.
- [21]Mantovani A,Marchesi F,Malesci A,et al.Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology [J].Nat Rev Clin Oncol,2017,14(7):399-416.
- [22]Balta E,Wabnitz GH,Samstag Y.Hijacked Immune Cells in the Tumor Microenvironment: Molecular Mechanisms of Immunosuppression and Cues to Improve T Cell-Based Immunotherapy of Solid Tumors[J].Int J Mol Sci,2021,22(11):5736.
- [23]Winograd R,Byrne KT,Evans RA,et al.Induction of T-cell Immunity Overcomes Complete Resistance to PD-1 and CTLA-4 Blockade and Improves Survival in Pancreatic Carcinoma [J].Cancer immunology research,2015,3(4): 399-411.
- [24]张曼,杨涛,石洋,等.DCs-CIK 细胞免疫治疗联合化疗对晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的影响[J].肿瘤,2014,34(04): 361-365.
- [25]武雪.联合 WEE1 和 ATR 抑制剂协同 αPD-L1 增强抗肿瘤效应的机制研究[D].武汉:华中科技大学,2022.
- [26]仵红娇,刘春玲,金叶,等.非小细胞肺癌中 WASF1 基因与免疫细胞浸润的相关性分析[J].临床与实验病理学杂志,2022,38(8):936-942.
- [27]Voigt W,Manegold C,Pilz L,et al.Beyond tissue biopsy: a diagnostic framework to address tumor heterogeneity in lung cancer[J].Curr Opin Oncol,2020,32(1):68-77.
- [28]周彩存,蒋涛.肺癌与精准医疗[J].肿瘤,2016,36(4):365-371.
- [29]Yang CY,Yang JC,Yang PC.Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J].Annu Rev Med, 2020,71:117-136.

收稿日期:2024-01-24;修回日期:2024-02-27

编辑/王萌