

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.005

肺癌免疫检查点抑制剂相关研究可视化分析

许 瑞¹, 郑梅琴¹, 刘 硕¹, 潘锐骐², 冯 鑫³, 郭振勇^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京胸科医院·北京市结核病胸部肿瘤研究所, 北京 101149; 2. 河北地质大学信息工程学院, 河北 石家庄 050031; 3. 燕山大学经济管理学院, 河北 秦皇岛 066044)

摘要:目的 促进肺癌免疫检查点抑制剂(ICIs)的开发与利用。方法 计算机检索 Web of Science 数据库中 2015 年至 2020 年的肺癌 ICIs 相关文献,采用共词分析、聚类分析、多维尺度分析、知识图谱文献计量方法,以及 Excel 2016 软件、CiteSpace 5.7.R4 软件分析肺癌 ICIs 的研究现状及热点。结果 共纳入文献 3 860 篇,年度发文量呈逐年上升趋势。欧美地区研究成果最丰厚,其次是亚洲。高产作者及机构注重合作交流。突现强度较大且持续时间较长的关键词为“clinical activity”“long term safety”。引文量 2015 年不足 5 000 篇,2020 年超过 35 000 篇,增长较快;共被引文献形成 12 个聚类,其中“mutational burden”“risk factor”“PD-L1 expression”聚类被引频次较多,为 2015 年至 2020 年的主要研究热点。结论 近年 ICIs 在肺癌领域的研究逐渐增多,应在现有研究成果的基础上进一步挖掘其价值,以促进肺癌 ICIs 的开发与利用。

关键词:肺癌;免疫检查点抑制剂;文献计量分析法;可视化分析

中图分类号:R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0024-05

Visualization Analysis of Related Studies on Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer

XU Rui¹, ZHENG Meiqin¹, LIU Shuo¹, PAN Ruiqi², FENG Xin³, GUO Zhenyong¹

(1. Beijing Chest Hospital, Capital Medical University · Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing, China 101149; 2. School of Information Engineering, Hebei GEO University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031; 3. School of Economics and Management, Yanshan University, Qinhuangdao, Hebei, China 066044)

Abstract: **Objective** To promote the development and utilization of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for lung cancer. **Methods** The studies related to the ICIs for lung cancer in the Web of Science database from 2015 to 2020 were searched. The co-word analysis, cluster analysis, multidimensional scaling and knowledge map bibliometric method were used to analyze the current situation and hotspot of ICIs for lung cancer by the Excel 2016 software and CiteSpace 5.7.R4 software. **Results** A total of 3 860 studies were included, and the annual quantities of publication were increasing year by year. The Euro-American region had the most fruitful research results, followed by Asia. The highly productive authors and institutions paid attention to cooperation and exchanges. The keywords with the stronger citation bursts and longer duration were "clinical activity" and "long term safety". The quantity of citations was less than 5 000 in 2015 and more than 35 000 in 2020, with a rapid growth. Twelve clusters had been formed in the co-citation studies, in which the clusters of "mutational burden" "risk factor" and "PD-L1 expression" were cited more frequently and were the main research hotspots from 2015 to 2020. **Conclusion** In recent years, the studies of ICIs in the field of lung cancer has gradually increased. We should further explore the value of ICIs for lung cancer on the basis of the existing studies to promote its development and utilization.

Key words: lung cancer; immune checkpoint inhibitors; bibliometric analysis; visualization analysis

国际癌症研究机构全球癌症统计数据显示,2020 年全球约 220.7 万例确诊肺癌,占癌症总数的 11.4%,是仅次于乳腺癌的第二大常见恶性肿瘤,且高居癌症相关死因之首^[1]。目前,靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗在肺癌领域发展迅速,程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)免疫检查点抑制剂(ICIs)在晚期肺癌的应用已进入一线方案,细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)、吡咯胺-2,3-双加氧酶(IDO)等 ICIs 先后进入临床试验或临床应用^[2]。本研究中基于文献计量学对 2015 年至 2020 年肺癌 ICIs 的相

关文献进行可视化分析,探讨了 ICIs 治疗肺癌的研究现状及热点,以期对肺癌 ICIs 的开发与利用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

计算机检索 Web of Science 数据库中肺癌 ICIs 的相关文献,设定高级检索,主题词为“immune checkpoint inhibitor”“lung cancer”,检索时限为 2015 年至 2020 年。剔除会议论文、征文通知、新闻报道、文摘,以及重复发表、信息不全、与主题无明显相关性的文献。

第一作者:许瑞,女,硕士,主管药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)xurui198302@163.com。

△通信作者:郭振勇,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)guozhenyong0425@sina.com。

1.2 研究方法

采用共词分析、聚类分析、多维尺度分析、知识图谱文献计量方法分析ICIs治疗肺癌的发展趋势^[3]。提取Web of Science数据库中年度发文量、国家发文量及引文量相关数据,采用Excel 2016软件进行分析;提取Web of Science数据库中的其他数据,选择纯文本格式导出,在CiteSpace 5.7.R4软件中进行数据清洗、去重、分析,得到可视化图谱。

2 结果

2.1 年度发文量统计

共纳入3 860篇文献,2015年至2020年的肺癌ICIs相关文献发表数量分别为129篇(3.34%)、268篇(6.94%)、471篇(12.20%)、714篇(18.50%)、886篇(22.95%)、1 392篇(36.06%),呈逐年上升趋势,提示ICIs在治疗肺癌方面的研究受到越来越多的关注,挖掘价值较大。

2.2 国家、机构及作者合作分析

不同国家发文分析:3 860篇文献中发文量排名前10的国家见图1。美国发文量(30.98%)远超其他国家,其次为中国(13.16%)和日本(12.12%)。整体来看,欧美国家在肺癌ICIs研究领域的贡献突出。

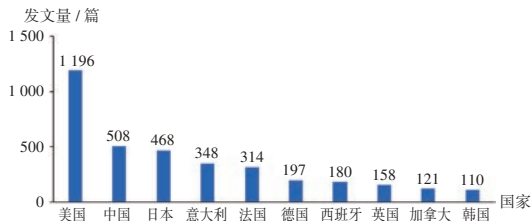


图1 肺癌免疫检查点抑制剂发文量排名前10的国家

Fig.1 Top 10 countries in the quantities of publication of ICIs for lung cancer

作者合作网络分析:不同颜色表示不同年份;节点大小表示作者的发文量,节点越大表示作者发文量越多;节点间连线表示作者间的合作,连线的粗细表示作者合作次数的多少。由图2可知,不同颜色均有一定聚集,不同聚集块均有连线连接,表明不同年份间作者合作紧密。“BENJAMIN”对应的节点最大,发文量最多(27篇),同时处在复杂的网络结构中,提示高产作者的合作网络复杂程度高。

国家合作网络分析:连线越复杂表示与其他国家的交流合作越频繁。由图3可知,美国与其他国家连线最多(1 135条),其次为中国(503条)和日本(465条);节点越大表示发文量越多,美国节点最大。可见,加大国际交流有助于科研成果的发展。

机构合作网络分析:由图4可知,研究机构“Univ Texas MD Anderson Canc Ctr”连线最多(103条),且节点最大,提示该机构与其他机构合作最紧密,且发文量最



图2 肺癌免疫检查点抑制剂相关研究的作者合作网络图谱
Fig.2 Author cooperation network of related studies on ICIs for lung cancer

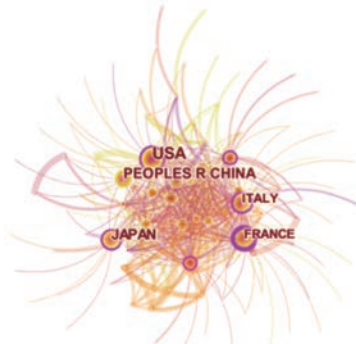


图3 肺癌免疫检查点抑制剂相关研究的国家合作网络图谱
Fig.3 Country cooperation network of related studies on ICIs for lung cancer



图4 肺癌免疫检查点抑制剂相关研究的机构合作网络图谱
Fig.4 Institution cooperation network of related studies on ICIs for lung cancer

多;其次为研究机构“Harvard Med Sch”(84条)和“Mem Sloan Kettering Canc Ctr”(82条)。上述3个研究机构均来自美国,提示美国的研究机构在肺癌ICIs研究中注重合作,且成果明显。

2.3 关键词突现分析

采用CiteSpace 5.7.R4软件进行关键词突现分析,具有最强引用爆发的前15个关键词见图5,关键词突现爆发在图中呈红色,即为研究热点。关键词“safety”于2015年至2016年突现强度最大(30.36);突现强度较大且持续时间较长的关键词为“clinical activity”“long term safety”。上述关键词在不同的时间被其他关键词替代,体现了科研人员的关注点在发生改变。

Top 15 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2015 - 2020
safety	2015	30.36	2015	2016	
anti pd 11 antibody	2015	21.8	2015	2016	
antibody	2015	17.02	2015	2016	
clinical activity	2015	15.69	2015	2017	
long term safety	2015	11.52	2015	2017	
double blind	2015	10.34	2015	2016	
vaccine	2015	8.57	2015	2016	
nivolumab anti pd 1	2015	7.7	2015	2016	
regulatory t cell	2015	7.42	2015	2016	
patients pt	2015	6.84	2015	2017	
phase ii	2015	6.83	2015	2016	
phase i	2015	6.44	2015	2016	
untreated melanoma	2015	9.94	2016	2018	
solid tumor	2015	6.98	2016	2018	
randomized controlled trial	2015	14.32	2017	2018	

图5 最强引用爆发的前15个关键词

Fig. 5 Top 15 keywords with the strongest citation bursts

2.4 共被引分析

文献共被引分析结果见表1。BORGHAEI等^[4]发表的 *Nivolumab Versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non - Small - Cell Lung Cancer* 共被引次数最多(4 885次), 其次为BRAHMER等发表的 *Nivolumab Versus Docetaxel*

in Advanced Squamous - Cell Non - Small - Cell Lung Cancer (4 128次)。文献被引次数越多,提示其影响力越大。

引文增长趋势见图6,2015年不足5 000篇,2020年超过35 000篇,表明肺癌ICIs相关研究的影响力逐年扩大,学术价值升高。共被引文献形成12个聚类(图7),节点越大表示被引用频次越多,“#0 mutational burden”“#1 risk factor”“#3 PD - L1 expression”节点较大,学术影响力较高,为2015年至2020年的研究热点。

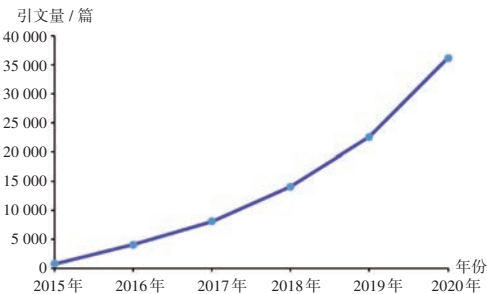


图6 肺癌免疫检查点抑制剂相关文献引文增长趋势

Fig. 6 Trend of the citation increase of the related studies on ICIs for lung cancer

3 讨论

随着时间的推移,全球科研人员对于肺癌ICIs领域研究的关注度越来越高。欧美国家在此领域的研究位居前列,研究团队间紧密合作,有助于研究进展的推进。免疫治疗是肺癌研究者关注的重点,相关研究主要集中在ICIs治疗非小细胞肺癌(NSCLC)领域。

BORGHAEI等^[4]发表的文献被引频次最高。该文献通过一项随机、开放标签的国际多中心Ⅲ期临床研究,介绍了较早应用于NSCLC领域中的纳武利尤单抗。

表1 肺癌免疫检查点抑制剂相关文献共被引分析结果

Tab. 1 Co - citation analysis of related studies on ICIs for lung cancer

标题	作者	共被引次数
Nivolumab Versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non - Small - Cell Lung Cancer	BORGHAEI H,PAZ - ARES L,HORN L,et al.	4 885
Nivolumab Versus Docetaxel in Advanced Squamous - Cell Non - Small - Cell Lung Cancer	BRAHMER J,RECKAMP KL,BAAS P,et al.	4 128
Mutational landscape determines sensitivity to PD - 1 blockade in non - small cell lung cancer	RIZVI NA,HELLMANN MD,SNYDER A,et al.	4 007
Gut microbiome influences efficacy of PD - 1 - based immunotherapy against epithelial tumors	ROUTY B,LE CHATELIER E,DEROSA L,et al.	1 407
Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040):an open - label,non - comparative,phase 1/2 dose escalation and expansion trial	EL - KHOUEIRY AB,SANGRO B,YAU T,et al.	1 388
Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade	MCGRANAHAN N,FURNESS AJS,ROSENTHAL R,et al.	1 318
Activity and safety of nivolumab, an anti - PD - 1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced,refractory squamous non - small - cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2,single - arm trial	RIZVI NA,MAZIERES J,PLANCHARD D,et al.	919
CTLA - 4 and PD - 1 Pathways Similarities,Differences,and Implications of Their Inhibition	BUCHBINDER EI,DESAI A.	698
Adaptive resistance to therapeutic PD - 1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints	KOYAMA S,AKBAY EA,LI YY,et al.	635
Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors:consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group	PUZANOV I,DIAB A,ABDALLAH K,et al.	626

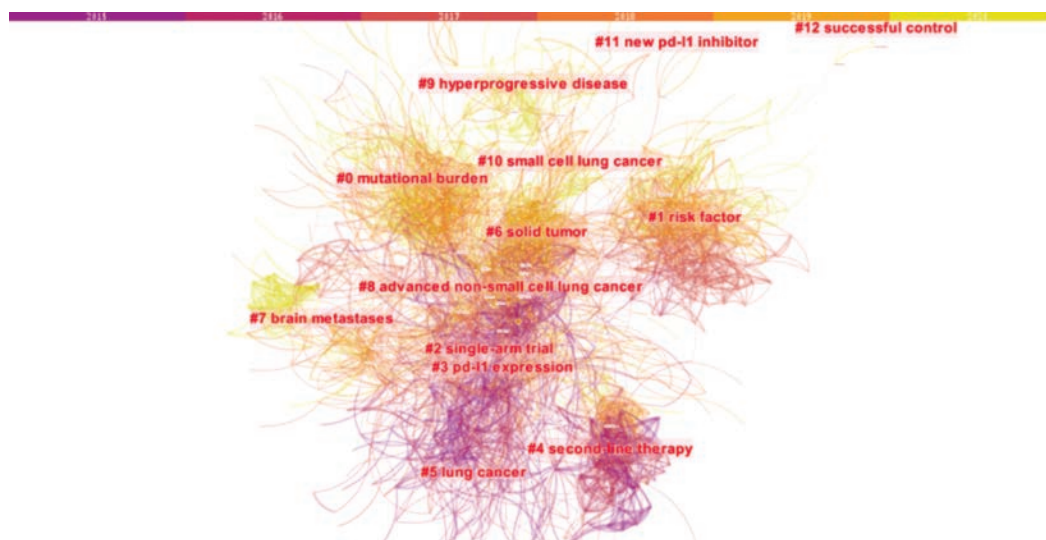


图7 共被引文献形成的12个聚类

Fig. 7 Twelve clusters formed in the co-citation studies

选取处于在含铂化疗期间或之后发生进展的晚期非鳞状 NSCLC 患者为研究对象,随机分为纳武利尤组(292例)和多西他赛组(290例)。结果纳武利尤组患者的中位总生存期显著长于多西他赛组[$HR = 0.73$, $95\%CI(0.59, 0.89)$, $P = 0.002$];纳武利尤组和多西他赛组患者的1年总生存率分别为51%和39%,18个月总生存率分别为39%和23%;纳武利尤组和多西他赛组患者的缓解率分别为19%和12%($P = 0.02$);纳武利尤组和多西他赛组患者的1年无进展生存率分别为19%和8%;纳武利尤组10%的患者出现3级或4级治疗相关不良事件,多西他赛组54%的患者出现上述不良事件。该研究奠定了ICIs在NSCLC治疗领域的地位,将肿瘤免疫疗法在肺癌治疗领域的临床实践推向新阶段。被引频次排名第4的文献^[5]探讨了肠道微生物对PD-1免疫疗法应用于上皮肿瘤疗效的影响,提示肠道菌群等多个新型生物标志物与ICIs疗效相关的研究在不断探索中。

ICIs在肺癌领域的研究日益增多,且更加深入、全面,主要集中在PD-1/PD-L1对NSCLC的治疗,靶向CTLA-4的肺癌研究较少。近来研究的主要热点为突变负荷(mutational burden)、风险因素(risk factor)和PD-L1表达(PD-L1 expression)。在ICIs治疗中,不同种类的恶性肿瘤甚至同类肿瘤的不同患者,对ICIs治疗应答均存在较大差异^[6]。霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌、微卫星高度不稳定肿瘤、促纤维增生性黑色素瘤对ICIs的治疗应答率较高(50%~90%),具有PD-L1高表达、高突变负荷、病毒相关、微卫星高度不稳定或错配修复缺陷等特征;黑色素瘤、NSCLC、头颈部肿瘤、尿路上皮癌、肾细胞癌、肝细胞癌等对ICIs的治疗应答率较低^[7]。PD-L1表达和肿瘤突变负荷是目前常用的免疫疗效标志物;微卫星高度不稳定或错配修复缺陷、肿瘤浸润

性淋巴细胞^[8-9]、肠道微生物菌群^[4,10]等也显示出一定的预测价值,虽研究结果在不断更新,但仍存在很多问题。对于具有表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶等突变的患者,免疫治疗可能无效,部分患者会产生严重的药品不良反应,甚至出现超进展^[11]。免疫反应的调控机制较复杂,需找到可预测免疫治疗效果及不良事件的一组标志物进行综合分析^[12]。目前,联合治疗是改善治疗应答率的常用方法。联用不同靶点的ICIs、ICIs联合化学药物治疗、ICIs联合放射治疗、ICIs联合分子靶向药物等均已应用于临床试验,有望提高ICIs的治疗效果,并将其推广到更多类型肿瘤的治疗^[13]。

本研究具有一定局限性,纳入文献的发表时间为2015年至2020年,存在相关研究被遗漏的可能;纳入的文献基本为英文文献,国内相关文献较少,数据不全,可能导致结论不全面。后续研究需关注上述问题。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 罗添乐, 罗斌, 姚嘉良, 等. 肺癌免疫治疗的临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(1): 74-79.
- [3] 余水红, 李帆, 陶功胜, 等. 基于CNKI数据库的国内《病免》教学模式文献现状分析[J]. 德州学院学报, 2019, 35(2): 33-36.
- [4] BORGHAIE H, PAZ - ARES L, HORN L, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non - Small - Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [5] ROUTY B, LECHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD - 1 - based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.