

中图分类号: R987; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)01-0037-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.009



鼻咽癌免疫治疗研究热点的文献计量学分析*

乔元¹, 王莉¹, 曹少华¹, 谢栋², 冯谢敏^{1△}

(1. 延安大学附属医院, 陕西 延安 716000; 2. 天津医科大学总医院, 天津 300070)

摘要:目的 为深入研究免疫检查点抑制剂用于治疗鼻咽癌提供参考。方法 采用计算机检索 Web of Science 核心合集数据库中鼻咽癌免疫治疗的相关文献, 检索时限为自建库起至 2023 年 12 月 31 日。对鼻咽癌免疫治疗相关研究的发文量、国家、机构、作者、发表期刊、关键词共现、共被引情况进行可视化分析。结果 共纳入文献 381 篇, 年发文量在 2015 年后整体呈快速上升趋势; 发文量最多的国家为中国(224 篇), 其次为美国(69 篇); 发文量最多的机构和作者为中山大学(72 篇)及其 ZHANG Li; 关键词聚为 5 类, 聚类研究主题主要有免疫疗法、抗肿瘤活性、程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)、程序性细胞死亡受体 1(PD-1)、有效性、安全性、EB 病毒、I / II 期临床试验、生物标记物等; 共被引频次最高的文献为 MA 等发表纳武利尤单抗的国际多中心研究(127 次)。结论 靶点及作用机制、PD-1、有效性、安全性、临床试验、生物标记物等是当前鼻咽癌免疫治疗的研究热点。我国已有国产创新药 PD-1 抑制剂获批上市, 且鼻咽癌患者样本基数大, 建议开展多中心、大样本的临床研究。

关键词:鼻咽癌; 免疫治疗; 文献计量学; 免疫检查点抑制剂; 研究热点; 可视化分析

Bibliometrics Analysis of Research Hotspots in Immunotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma

QIAO Yuan¹, WANG Li¹, CAO Shaohua¹, XIE Dong², FENG Xiemin¹

(1. Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi, China 716000; 2. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, China 300070)

Abstract: Objective To provide a reference for further research on the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** The literature related to immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma in the Web of Science core collection database was searched from the inception to December 31, 2023. Visual analysis was performed on the publication volume, countries, institutions, authors, published journals, co-occurrence of keywords, and co-citation status of studies related to immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Results** A total of 381 studies were included, and the annual publication volume showed a rapid upward trend after 2015. The country with the highest number of publications was China (224 studies), followed by the United States of America (69 studies). The institution and author with the highest number of publications was Sun Yat-Sen University (72 articles) and ZHANG Li, respectively. The keywords were clustered into five categories, and the research topics mainly included immunotherapy, anti-tumor activity, programmed-cell death ligand 1 (PD-L1), programmed-cell death receptor 1 (PD-1), efficacy, safety, Epstein-barr virus, phase I / II clinical trials, biomarkers, etc. The most frequently co-cited reference was an international multicenter study of Nivolumab published by MA et al (127 times). **Conclusion** Drug targets and mechanisms of action, PD-1, efficacy, safety clinical trials, and biomarkers are the current research hotspots of immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Domestic innovative drugs PD-1 inhibitors have already been approved, and the number of patients with nasopharyngeal carcinoma in China is large. It is recommended to conduct clinical studies based on multicenter and large sample sizes.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; immunotherapy; bibliometrics; immune checkpoint inhibitors; research hotspots; visual analysis

鼻咽癌的发病率居耳鼻咽喉恶性肿瘤之首^[1], 有明显的地域分布特征, 为中国南部及东南亚地区的高发肿瘤^[2]。2020 年, 全球约有 133 354 例鼻咽癌新发病例和 80 008 例死亡病例, 中国新发和死亡病例分别占全球鼻咽癌的 46.8% 和 43.50%^[3]。预测到 2040 年, 全球每年新发和死亡病例将分别增加 34.58% 和 42.29%^[4]。无论是我国还是全球, 都迫切需要加强鼻咽癌防治措施的研究, 减轻疾病负担。放射治疗和化学治疗(简称放化疗)为鼻咽癌的主要治疗手段, 但局部晚

期或远处转移患者的预后不佳^[5]。近年来, 肿瘤免疫疗法在多种实体瘤中展现出了良好的优势^[6-8]。2013 年, *Science* 杂志将肿瘤免疫疗法列为十大科学突破之首^[9]。目前的免疫检查点抑制剂(ICIs)主要有细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抑制剂、程序性细胞死亡受体 1(PD-1)抑制剂、程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)抑制剂等。已有多种 ICIs 治疗鼻咽癌的适应证^[10-14]在国内外获批, 国产 PD-1 特瑞普利单抗和卡瑞利单抗属我国的 I 类创新药, 且均已纳入国家医保目录^[15], 极

* 基金项目: 陕西省教育厅专项科研项目[21JK0990]。

第一作者: 乔元, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药品临床综合评价、临床药学、药事管理学, (电子信箱)festival0101@163.com。

△通信作者: 冯谢敏, 女, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为肿瘤的综合治疗, (电子信箱)research0706@163.com。

大地提高了患者用药的可及性。本研究中对相关鼻咽癌免疫治疗的文献进行系统梳理和计量学分析,为鼻咽癌的免疫治疗研究提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用计算机检索 Web of Science 核心合集数据库,设定高级检索。检索策略:#1:TS = immune checkpoint blockade or TS = Immune checkpoint inhibitor or TS = PD - 1 or TS = programmed cell death protein 1 or TS = programmed cell death 1 or TS = PD - L1 or TS = programmed cell death 1 ligand 1 or TS = CTLA - 4 or TS = Cytotoxic T Lymphocyte - Associated antigen 4 or TS = LAG - 3 or TS = Lymphocyte Activation Gene - 3;#2:TS = Nasopharyngeal carcinoma or TS = Nasopharyngeal cancer;#3:#1 and #2。检索时限为自建库起至 2023 年 12 月 31 日。文献类型限定为 Article 和 Review,不限定语种。共获得 381 篇文献。文献筛选流程见图 1。

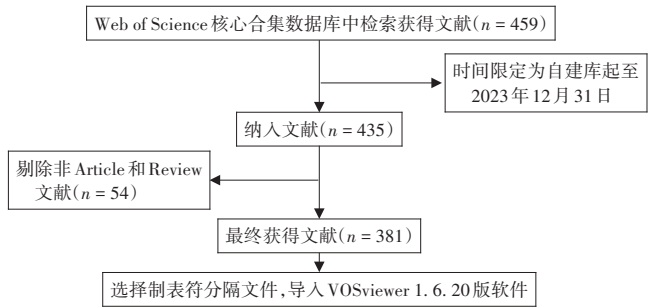


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

1.2 研究方法

提取 Web of Science 核心合集数据库中鼻咽癌免疫治疗相关文献的年发文量、引文量数据,采用 Excel 2019 软件进行分析。将最终纳入文献导入 VOSviewer 1.6.20 版软件,对研究国家、机构、作者、发文期刊进行分析,对关键词进行共现和聚类分析,并对文献进行共被引分析,探索鼻咽癌免疫治疗领域的研究热点和趋势。

2 结果

2.1 年发文量

1993 年至 2023 年共发表鼻咽癌免疫治疗相关文献 381 篇,早期的文献数量较少,2015 年后整体呈快速上升趋势;近 5 年的发文量及引文频次均快速增长,提示 ICIs 治疗鼻咽癌的相关研究正处于快速发展阶段,且备受关注。详见图 2。

2.2 研究国家

发文量及被引频次最多的国家均为中国,远超其他国家;其次为美国、日本等。但平均被引频次最高的国家为美国,其次为英国、加拿大等。发文量排名前 10

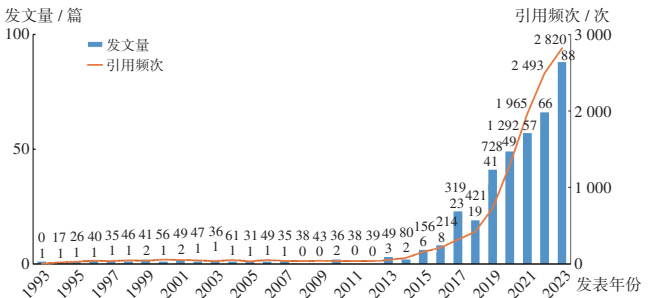


图 2 1993 年至 2023 年鼻咽癌免疫治疗研究文献的年发文量及引用频次分布

Fig. 2 The annual publications and citations on immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma from 1993 to 2023

表 1 发文量排名前 10 的国家

Tab. 1 Top 10 countries in terms of the number of publications

排序	国家	发文量 (篇)	被引频 次(次)	平均被引 频次(次)	排序	国家	发文量 (篇)	被引频 次(次)	平均被引 频次(次)
1	中国	224	6 586	29.40	6	法国	15	587	39.13
2	美国	69	4 983	72.22	7	德国	15	412	27.47
3	日本	23	791	34.39	8	英国	10	668	66.80
4	新加坡	19	797	41.95	9	澳大利亚	9	141	15.67
5	意大利	17	568	33.41	10	加拿大	9	552	61.33

注:VOSviewer 1.6.20 版软件统计文章所有作者的国家,故国家发文总量超过纳入文献的总量。

Note: Due to the use of VOSviewer 1.6.20 software to calculate the countries of all authors in the article, the total number of national publications exceeds the total number of included studies.

的国家见表 1。381 篇文献涉及 45 个研究国家,国家合作网络图谱见图 3。可见,鼻咽癌免疫治疗研究国际合作连线并不复杂,其中与中国合作发表了 1 篇以上文献的国家连线数 19 条,与美国和其他国家的连线数(18 条)相当。

2.3 研究机构与作者

381 篇文献共涉及 652 家研究机构,发文量排名前 10 的机构均来自中国,排名前 5 的分别为中山大学(72 篇,被引 3 036 次),中南大学(20 篇,被引 780 次),复旦大学(15 篇,被引 671 次),华中科技大学(15 篇,被引 466 次),四川大学(14 篇,被引 891 次)。国外研究机构中发文量及被引次数较多的分别为新加坡国家癌症中心(8 篇,被引 104 篇),美国贝勒学院(7 篇,被引 1 102 次),丹麦法伯癌症研究所(5 篇,被引 1 085 次),耶鲁大学医学院(5 篇,被引 1 021 次)等。研究机构合作网络图谱见图 4,可见,中山大学与其他机构合作最紧密,且为发文量最多的机构。在 2 563 名作者中,发文量超过 3 篇的有 111 名。作者合作网络图谱见图 5,可见,作者间合作较紧密且发文量最高的作者为来自中山大学的 ZHANG Li。

2.4 发文期刊

381 篇文献来自 199 种期刊,发文量排名前 10 的期

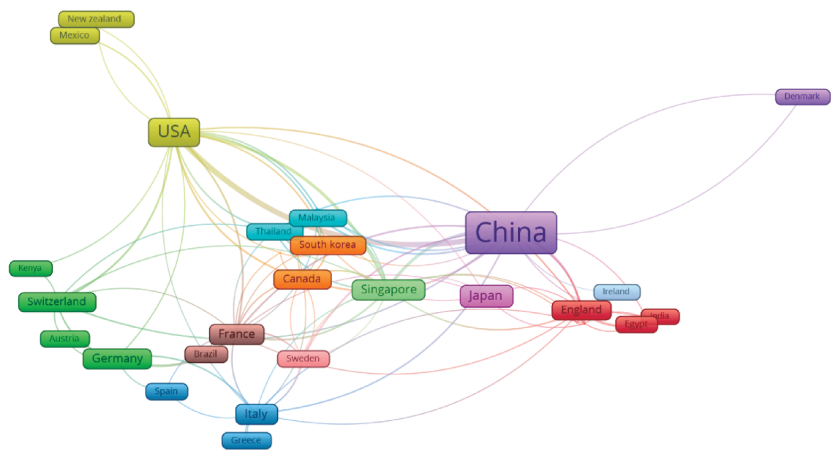


图 3 国家合作网络图谱
Fig. 3 The cooperative network of countries

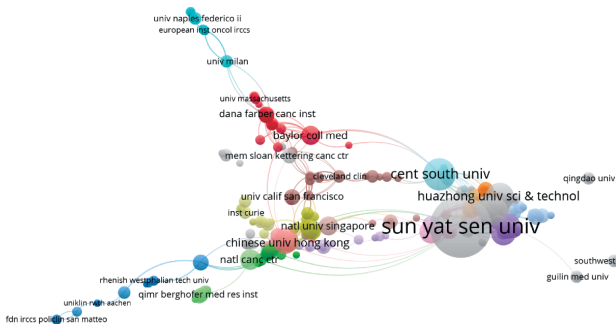


图 4 研究机构合作网络图谱
Fig. 4 The cooperative network of institutions

刊共发表 104 篇文献,占发文总量的 27.30%。其中发文量最高的期刊为 *Frontiers In Immunology*(18 篇)和 *Frontiers In Oncology*(18 篇),详见表 2。被引频次较高的期刊分别为 *Molecular Cancer*, *Clinical Cancer Research*, *Journal of Clinical Oncology*, 提示这些期刊在鼻咽癌免疫治疗领域的影响力较大,详见表 3。

表 2 发文量排名前 10 的期刊

Tab. 2 Top 10 journals in terms of the number of publications				
排序	期刊	发文量(篇)	被引频次(次)	影响因子(2022)
1	<i>Frontiers in Immunology</i>	18	122	7.3
2	<i>Frontiers in Oncology</i>	18	179	4.7
3	<i>Cancers</i>	14	263	5.2
4	<i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i>	11	682	10.9
5	<i>Oral Oncology</i>	11	171	4.8
6	<i>BMC Cancer</i>	8	92	3.8
7	<i>Oncotarget</i>	7	543	5.17
8	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	6	762	45.4
9	<i>Translational Cancer Research</i>	6	11	0.9
10	<i>Nature Communications</i>	5	76	16.6

2.5 关键词共现与聚类分析

381 篇文献涉及 1 817 个关键词,使用 VOSviewer 1.6.20 版软件提取出现频次不少于 5 次的关键词共

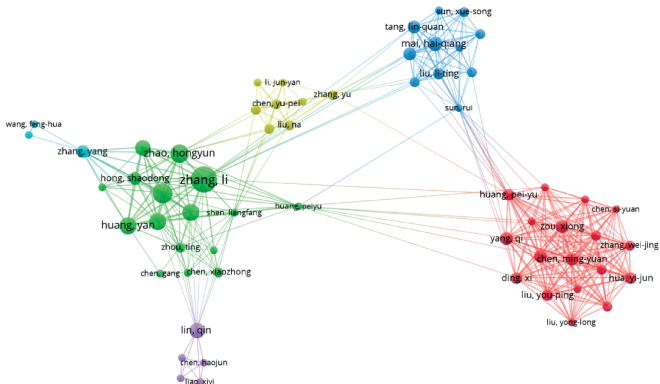


图 5 作者合作网络图谱
Fig. 5 The cooperative network of authors

表 3 被引频次排名前 10 的期刊

Tab. 3 Top 10 journals in terms of the number of citations				
排序	期刊	被引频次(次)	发文量(篇)	影响因子(2022)
1	<i>Molecular Cancer</i>	1 326	4	37.3
2	<i>Clinical Cancer Research</i>	768	4	11.5
3	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	762	6	45.4
4	<i>Journal For Immunotherapy Of Cancer</i>	682	11	10.9
5	<i>Oncotarget</i>	543	7	5.17
6	<i>Cell</i>	445	1	64.5
7	<i>Annals of Oncology</i>	339	3	50.5
8	<i>International Journal of Oncology</i>	336	3	5.2
9	<i>Lancet Oncology</i>	326	1	51.1
10	<i>Cancers</i>	263	14	5.2

148 个。由关键词网络聚类分析图(图 6)可见,关键词主要被聚为 5 类(#),其聚类研究主题及主要相关关键词见表 4。由关键词共现密度图(图 7)可见,黄色区域主要集中在抗肿瘤活性、免疫治疗、PD - L1、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、安全性、有效性、EB 病毒、II 期临床试验等研究领域。

2.6 文献共被引分析

381 篇文献中,被引频次不低于 100 次的有 27 篇。

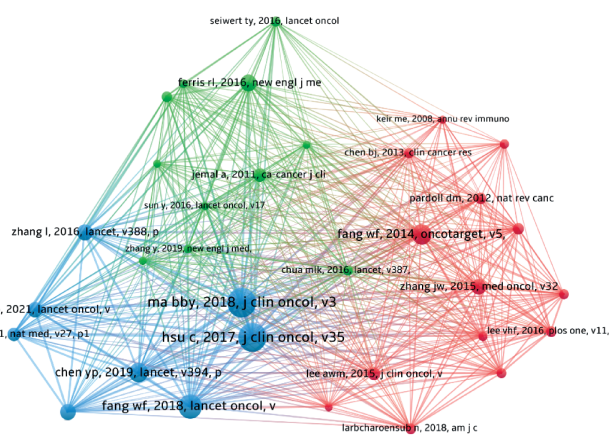


图8 文献共被引网络图

Fig. 8 The network of co - cited references

cer single - cell transcriptional atlas of tumor infiltrating

myeloid cells[18](445次),另外1类为ICI₂相关的药物临

聚类(#及 颜色关键词	数量 (个)	研究主题	主要相关关键词
#1 红色	42	免疫机制,作用靶点	PD - L1, epstein - barr virus, activation, apoptosis, autophagy, immune escape
#2 绿色	31	临床试验,有效性,安全性	antitumor - activity, recurrent, 1st - line treatment, pembrolizumab, phase - II, phase - I trial, efficacy, safety, single - arm
#3 蓝色	29	化疗,放疗,头颈部癌等	chemoradiotherapy, head and neck cancer, radiation - therapy
#4 黄色	28	预后,生存研究等	poor - prognosis, PD - L1 expression, responses, survival, microenvironment,
#5 紫色	18	生物标记物,免疫治疗等	Immunotherapy, biomarker, infiltrating lymphocyte, resistance, microsatellite instability

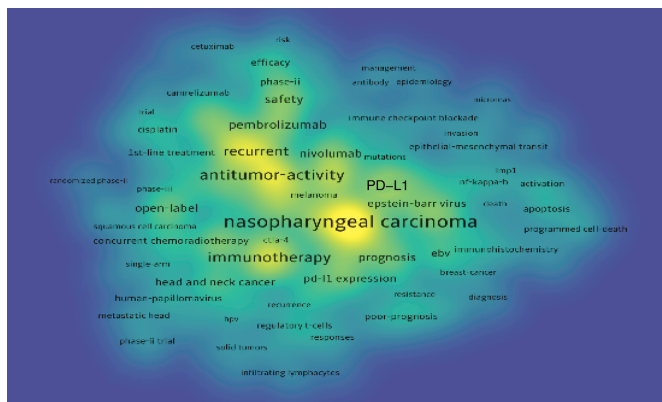


Fig.7 Density of keyword co - occurrence

被引频次较高文献中,1类为鼻咽癌免疫治疗机制等基础研究,代表文献有2013年发表在 *Clinical Cancer Research* 上的 *PD - L1 Expression Is Characteristic of a Subset of Aggressive B - cell Lymphomas and Virus - Associated Malignancies*^[16](649次),2014年发表在 *Oncotarget* 上的 *EBV - driven LMP1 and IFN - γ up - regulate PD - L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy*^[17](289次),2021年发表在 *Cell* 上的 *A pan - can-*

cer single - cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells^[18](445次);另外1类为ICIs相关的药物临床试验,代表文献有2017年和2018年分别发表在 *Journal of Clinical Oncology* 上的帕博利珠单抗^[19](286次)、纳武利尤单抗^[20](300次)的临床研究,2018年发表在 *Lancet Oncology* 上的卡瑞利珠单抗 I 期临床试验^[21](325次),2021年分别发表在 *Nature Medicine*^[22](183次)、*Journal of Clinical Oncology*^[23](140次)上的特瑞普利单抗的相关药物临床试验。由文献共被引网络图(图8)可见,共被引频次最高的文献为MA等^[20]2018年发表的纳武利尤单抗的国际多中心研究(127次),其次为HSU等^[19]2017年发表的帕博利珠单抗的 Ib 期临床试验(124次)。

本研究中通过检索鼻咽癌免疫疗法的相关研究文献,采用文献计量学方法分析了鼻咽癌免疫治疗的研究热点和研究趋势,为后续鼻咽癌免疫治疗的进一步研究奠定了基础。

由图2可见,鼻咽癌免疫治疗相关研究在2015年后快速增长,近4年的引用频次每年均高于1 000次,表明相关研究的热度越来越高。中国为鼻咽癌发病率较高的国家^[24],故中国相关研究的发文量远超其他国家,代表机构为中山大学等国内知名高校。提示我国综合科研实力强劲,且对南方地区高发癌种投入了更多研究精力,以服务本土患者。但中国平均被引频次低于美国、英国等国家,提示未来应进一步探索前沿热点领域,并进行深入研究。鼻咽癌免疫治疗研究领域的文献发表期刊多为与肿瘤学、免疫学相关,其中高被引频次的期刊为高影响因子的 *Molecular Cancer*, *Clinical Cancer Research*, *Journal of Clinical Oncology* 等,表明鼻咽癌免疫治疗具有较高的研究价值和热度。

由关键词共现聚类分析及文献共被引分析结果可

见,早期发表的文献主题偏向于免疫治疗的基础研究,包括PD-1/PD-L1等靶点及与EB病毒的关系、作用机制等。近几年发表的高被引和共引频次较高的文献集中在各类PD-1单抗的I/II期临床试验及有效性、安全性研究。其中,共被引频次最高的文献^[20]为国际多中心研究,总样本量为44例。对PD-1单抗用于鼻咽癌患者的研究中,I/II期临床试验样本量较小,且多为单臂研究。在我国南方地区,鼻咽癌患者的样本基数较大,目前国内已批准上市的国产PD-1单抗药物有特瑞普利单抗^[25]和卡瑞利珠单抗^[26],且纳入国家医保后的价格降低^[27],极大地提高了患者用药的可及性。因此,我国使用免疫疗法治疗鼻咽癌患者的样本基数大且具有优势,未来可开展多中心、大样本的临床研究,为免疫治疗的疗效评估^[12,28]、安全性评估^[29]、生物标记物挖掘^[30-31]及治疗方案的选择^[32]提供更多高质量的循证证据。

本研究也有一定局限性,为客观对比中国与国外发文量的变化,仅从Web of Science核心合集数据库中检索,不限语种。并未纳入中国知网等中文数据库和其他数据库的文献,研究文献总量会比实际低。今后可扩大数据库检索范围,进一步全面进行文献分析和研究。

参考文献

- [1] 季 鹏,张雅洁,潘 浩,等. 铁死亡纳米制剂在肿瘤治疗应用中的研究进展[J]. 药学进展,2022,46(4):303-309.
- [2] 詹伟艺,何金兰,陈念永. 循环肿瘤细胞和循环肿瘤内皮细胞对鼻咽癌治疗的应答变化及其意义[J]. 华西医学,2024,39(2):245-250.
- [3] 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.
- [4] ZHANG Y, RUMGAY H, LI M, et al. Nasopharyngeal Cancer Incidence and Mortality in 185 Countries in 2020 and the Projected Burden in 2040: Population - Based Global Epidemiological Profiling [J]. JMIR Public Health Surveill, 2023, 9: e49968.
- [5] 闫杰成,彭玲巧,庄佳丰,等. 鼻咽癌的免疫与靶向治疗[J]. 生命的化学,2023,43(5):674-681.
- [6] PENDER A, TITMUSS E, PLEASANCE ED, et al. Genome and Transcriptome Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Solid Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1):202-212.
- [7] GEOERGER B, KANG HJ, YALON - OREN M, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD - L1 - positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE - 051): interim analysis of an open - label, single - arm, phase 1 - 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1):121-133.
- [8] DAVIS KL, FOX E, MERCHANT MS, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open - label, single - arm, phase 1 - 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4):541-550.
- [9] 刘昌孝. 从抗癌新药研发历程认识药物创新研发的艰巨性(一) [J]. 肿瘤药学, 2023, 13(5):521-532.
- [10] MARKHAM A, KEAM SJ. Camrelizumab: First Global Approval [J]. Drugs, 2019, 79(12):1355-1361.
- [11] ZHANG L, HAO B, GENG ZH, et al. Toripalimab: the First Domestic Anti - Tumor PD - 1 Antibody in China [J]. Front Immunol, 2022, 12:730666.
- [12] SATO H, FUSHIMI C, OKADA T, et al. Investigation of the Efficacy and Safety of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma [J]. In Vivo, 2020, 34(5):2967-2972.
- [13] JUNG HA, PARK KU, CHO S, et al. A Phase II Study of Nivolumab plus Gemcitabine in Patients with Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (KCSG HN17 - 11) [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(19):4240-4247.
- [14] NAKANO T, YASUMATSU R, HASHIMOTO K, et al. Real - world Experience with Pembrolizumab for Advanced - stage Head and Neck Cancer Patients: A Retrospective, Multicenter Study [J]. Anticancer Res, 2022, 42(7):3653-3664.
- [15] 陶立波. 国谈药落地: 打开窗口之后 [J]. 中国卫生, 2021(5): 56-57.
- [16] CHEN BJ, CHAPUY B, JING OY, et al. PD - L1 Expression Is Characteristic of a Subset of Aggressive B - cell Lymphomas and Virus - Associated Malignancies [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13):3462-3473.
- [17] FANG WF, ZHANG JW, HONG SD, et al. EBV - driven LMP1 and IFN - γ up - regulate PD - L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy [J]. Oncotarget, 2014, 5(23):12189-12202.
- [18] CHENG SJ, LI ZY, GAO RR, et al. A pan - cancer single - cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells [J]. Cell, 2021, 184(3):792-809.
- [19] HSU C, LEE SH, EJADI S, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Programmed Death - Ligand 1 - Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE - 028 Study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(36): 4050-4056.
- [20] MA BBY, LIM WT, GOH BC, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI - 9742) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(14):1412-1418.
- [21] FANG WF, YANG YP, MA YX, et al. Camrelizumab (SHR - 1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single - arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10):1338-1350.
- [22] MAI HQ, CHEN QY, CHEN DP, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first - line treatment in advanced naso-