

· 肝脏肿瘤 ·

## 基于 CiteSpace 分析 2011 年—2020 年全球肝癌免疫治疗研究领域的热点及趋势

张稚淳<sup>1</sup>, 孙力超<sup>1,2a</sup>, 孙秋月<sup>1</sup>, 彭亮<sup>3</sup>, 田古<sup>2b</sup>

1 北京中医药大学东直门医院重点实验室, 北京 100700; 2 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 a. 分子肿瘤重点实验室, b. 科研处, 北京 100021; 3 中日友好医院北京市免疫炎症重点实验室, 中日友好医院临床医学研究所, 北京 100029

**摘要:**目的 通过文献计量学方法分析 2011 年—2020 年全球肝癌免疫治疗领域的研究热点和研究趋势。方法 选取 Web of Science - SCI Expanded 数据库, 检索策略: #1 TS = ( Liver Neoplasms OR Neoplasms, Hepatic OR Neoplasms, Liver OR Liver Neoplasm OR Neoplasm, Liver OR Hepatic Neoplasms OR Hepatic Neoplasm OR Neoplasm, Hepatic OR Cancer of Liver OR Hepatocellular Cancer OR Cancers, Hepatocellular OR Hepatocellular Cancers OR Hepatic Cancer OR Cancer, Hepatic OR Cancers, Hepatic OR Hepatic Cancers OR Liver Cancer OR Cancer, Liver OR Cancers, Liver OR Liver Cancers OR Cancer of the Liver OR Cancer, Hepatocellular) AND #2 TS = ( Immunotherapy OR Immunotherapies OR Immunity therapy ), 时间跨度: 2011 年—2020 年, 文献类型: Article, 语种: English。通过 CiteSpace 软件对 2011 年—2020 年肝癌免疫治疗领域发表文献的年度、国家、机构、作者、期刊、基金分布、被引情况以及关键词等进行可视化分析, 分析该领域文献关键词词频、中心性和聚类情况。结果 共纳入 1972 篇肝癌免疫治疗文献, 分析结果显示, 中国是发文量最多的国家, 中山大学是发文量最多的机构, *Journal for Immunotherapy of Cancer* 是发文量最多的期刊。肿瘤相关巨噬细胞、溶瘤病毒(如腺病毒)、肿瘤疫苗、过继免疫细胞、免疫检查点抑制剂及免疫联合治疗是当前该领域研究热点。肿瘤疫苗→溶瘤病毒免疫治疗→过继免疫细胞治疗→免疫检查点抑制剂治疗是该领域的研究趋势。结论 近 10 年来, 肝癌免疫治疗研究不断发展, 随着新的肿瘤疫苗、溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂的研发, 免疫检查点抑制剂的改进, 以免疫治疗为基础的联合治疗有望进一步提高肝癌的临床疗效。

**关键词:** 癌, 肝细胞; 免疫疗法; 文献计量学; CiteSpace

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81773170)

**中图分类号:** R735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-5256(2021)12-2843-06

### Global research hotspots and trends in the field of immunotherapy for liver cancer in 2011 - 2020 based on CiteSpace analysis

ZHANG Zhichun<sup>1</sup>, SUN Lichao<sup>1,2a</sup>, SUN Qiuyue<sup>1</sup>, PENG Liang<sup>3</sup>, TIAN Gu<sup>2b</sup>. (1. Key Laboratory, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. a. State Key Laboratory of Molecular Oncology, b. Office of Academic Research, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 3. Beijing Key Laboratory for Immune - Mediated Inflammatory Diseases, Institute of Clinical Medical Sciences, China - Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**Abstract: Objective** To investigate the research hotspots and trends in the field of immunotherapy for liver cancer in 2011 - 2020 based on bibliometric methods. **Methods** The Web of Science - SCI Expanded database was searched with the following search strategy: #1 TS = ( Liver Neoplasms OR Neoplasms, Hepatic OR Neoplasms, Liver OR Liver Neoplasm OR Neoplasm, Liver OR Hepatic Neoplasms OR Hepatic Neoplasm OR Neoplasm, Hepatic OR Cancer of Liver OR Hepatocellular Cancer OR Cancers, Hepatocellular OR Hepatocellular Cancers OR Hepatic Cancer OR Cancer, Hepatic OR Cancers, Hepatic OR Hepatic Cancers OR Liver Cancer OR Cancer, Liver OR Cancers, Liver OR Liver Cancers OR Cancer of the Liver OR Cancer, Hepatocellular) AND #2 TS = ( Immunotherapy OR Immunotherapies OR Immunity therapy ); time span: 2011 - 2020; type of literature: Article; language: English. CiteSpace software was used to perform a visualized analysis of the articles in the field of immunotherapy for liver cancer published in 2011 - 2020 from the aspects of the distributions of year, country, institution, author, journal, and fund, times cited, and keywords, and the frequency, centrality, and clustering of keywords were discussed. **Results** A total of 1972 articles on immunotherapy for liver cancer were included, and the analysis showed that China was

DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.022

收稿日期:2021-05-10;修回日期:2021-06-15

通信作者:田古, tiangu@cicams.ac.cn

the country with the largest number of articles, Sun Yat - sen University was the institution with the largest number of articles, and *Journal for Immunotherapy of Cancer* was the journal with the largest number of articles. The research hotspots in this field included tumor - associated macrophages, oncolytic virus (such as adenovirus), tumor vaccine therapy, adoptive cellular immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, and combined immunotherapy. The trend of this field was tumor vaccine therapy → immunotherapy for oncolytic virus → adoptive cellular immunotherapy → immune checkpoint inhibitor therapy. **Conclusion** Immunotherapy for liver cancer has undergone continuous development in the recent ten years, and with the research and development of tumor vaccine therapy, oncolytic virus, and immune checkpoint inhibitors and the improvement of immune checkpoint inhibitors, combined treatment based on immunotherapy is expected to further improve the clinical outcome of liver cancer.

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Immunotherapy; Bibliometrics; CiteSpace

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China(81773170)

肝癌是我国第四常见恶性肿瘤,第二大恶性肿瘤致死病因,严重威胁我国居民的生命和健康<sup>[1]</sup>。目前,针对肝癌的治疗手段主要包括手术切除、靶向治疗、放疗、介入治疗等<sup>[2]</sup>,但这些治疗手段疗效有限,肝癌 5 年生存率 < 10%<sup>[3]</sup>。新兴的免疫治疗手段,如程序性死亡受体 1(PD-1)抗体、PD-1 配体(PD-L1)抗体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抗体,使肝癌治疗的客观缓解率达 20% 左右,标志着肝癌治疗正式进入免疫治疗时代<sup>[4]</sup>。为进一步了解肝癌免疫治疗领域的研究现状和未来发展趋势,本研究运用文献计量学方法对近 10 年 Web of Science - SCI Expanded 数据库中收录的肝癌免疫治疗领域的文献进行统计和可视化分析,以期为研究人员从事相关研究提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 选取 Web of Science - SCI Expanded 数据库,检索策略:#1 TS = (Liver Neoplasms OR Neoplasms, Hepatic OR Neoplasms, Liver OR Liver Neoplasm OR Neoplasm, Liver OR Hepatic Neoplasms OR Hepatic Neoplasm OR Neoplasm, Hepatic OR Cancer of Liver OR Hepatocellular Cancer OR Cancers, Hepatocellular OR Hepatocellular Cancers OR Hepatic Cancer OR Cancer, Hepatic OR Cancers, Hepatic OR Hepatic Cancers OR Liver Cancer OR Cancer, Liver OR Cancers, Liver OR Liver Cancers OR Cancer of the Liver OR Cancer, Hepatocellular) AND #2 TS = (Immunotherapy OR Immunotherapies OR Immunity therapy), 时间跨度:2011 年—2020 年,文献类型:Article,语种:English,索引:SCI Expanded。

**1.2 统计学方法** 共检出文献 2014 篇,将所有文献全记录与引用的参考文献以纯文本格式导出,首先采用 CiteSpace 5.7.R5 软件对数据进行去重<sup>[5]</sup>,去重后剩余文献 1972 篇。通过 CiteSpace 和 Web of Science 数据库自带文献统计工具根据研究内容不同,设置不同分析参数,对研究内容进行可视化分析。

## 2 结果

**2.1 发文量年度分布** 2011 年—2020 年肝癌免疫治疗相

关文献发表量为 2014 篇,被引用频次总计 45 847 次,每项平均引用次数为 22.76, H 指数(H-index)<sup>[6]</sup>为 89,表明有 89 篇文献已被引用 89 次。2011 年发文量为 84 篇,2011 年—2015 年发文量平稳增长,2015 年发文量(125 篇)较 2014 年下降 3 篇,2015 年以来发文量迅速增长,尤其是 2020 年发文量(442 篇)较 2019 年发文量(305 篇)增长 44.9%。

**2.2 研究国家分布** 将 Node types 设定为 Country(国家),时间跨度为 2011 年—2020 年,时间切片为 1 年,运行 CiteSpace,获得节点数为 63,连线数为 190,密度为 0.097 3 的肝癌免疫治疗研究国家可视化图谱(附录 1)。结果显示,全球共有 63 个国家开展肝癌免疫治疗相关研究,发文量排名前 5 位的国家分别是中国(898 篇,45.5%)、美国(598 篇,30.3%)、日本(181 篇,9.2%)、德国(135 篇,6.8%)和意大利(92 篇,4.6%)。该领域中心性(衡量某个节点在网络中的重要性 and 与其他节点之间联系的密切程度)排名前 5 位的国家分别为美国(0.42)、英国(0.22)、西班牙(0.21)、德国(0.17)和法国(0.17),中国(0.06)居第 10 位。

**2.3 研究机构分布** 将 Node types 设定为 Institute(机构),时间跨度为 2011 年—2020 年,时间切片为 1 年,运行 CiteSpace,获得节点数为 346,连线数为 642,密度为 0.010 8 的肝癌免疫治疗研究机构可视化图谱(附录 2)。全球共有 346 个机构开展肝癌免疫治疗相关研究,发文量排名前 5 位的研究机构分别是中山大学(69 篇)、美国国家癌症研究所(51 篇)、复旦大学(50 篇)、上海交通大学(46 篇)和史隆凯特琳癌症中心(40 篇)。该领域中心性排名前 5 位的机构分别为德国癌症研究中心(0.21)、中国科学院大学(0.2)、美国国家癌症研究所(0.13)、史隆凯特琳癌症中心(0.12)和斯坦福大学(0.12)。

**2.4 研究作者分布** 将 Node types 设定为 Author(作者),时间跨度为 2011 年—2020 年,时间切片为 1 年,运行 CiteSpace,获得节点数为 458,连线数为 1004,密度为 0.009 6 的肝癌免疫治疗研究作者可视化图谱(附录 3)。全球总共有 458 位作者参与肝癌免疫治疗研究,发文量排名前 5 位的作者分别是 Tetsuya Nakatsura(15 篇)、Eish-

iro Mizukoshi(15 篇)、Shuichi Kaneko(14 篇)、Jibing Chen(10 篇)和 Lizhi Niu(10 篇)。

2.5 期刊分布 通过 Web of Science - SCI Expanded 数据库自带文献统计工具进行出版物统计,2014 篇肝癌免疫治疗文献总共分布于 577 种期刊中,该领域刊载文献量最多的期刊是 *Journal for Immunotherapy of Cancer* (61 篇),载文量 TOP10 期刊见表 1。

表 1 载文量 TOP10 期刊

排名	期刊名	载文量 (篇)	影响因子
1	<i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i>	61	10.252
2	<i>Oncoimmunology</i>	51	5.869
3	<i>Oncotarget</i>	51	5.168
4	<i>Cancer Immunology Immunotherapy</i>	49	5.442
5	<i>PLoS One</i>	39	2.74
6	<i>Oncology Letters</i>	33	2.311
7	<i>Clinical Cancer Research</i>	29	10.107
8	<i>Journal of Hepatology</i>	26	20.582
9	<i>Scientific Reports</i>	26	3.998
10	<i>Hepatology</i>	23	14.679

2.6 被引文献分析 通过 Web of Science 引文报告进行被引频次统计,2011 年—2020 年肝癌免疫治疗文献被引频次逐年增长。2011 年被引频次仅为 78 次,2020 年被引频次已高达 13 643 次。被引次数排名前 5 位的肝癌免疫治疗文献见表 2,其中,El - Khoueiry<sup>[7]</sup>等于 2017 年发表的 CheckMate 040 临床试验文章的引用率最高。

2.7 研究热点分析 将 Node types 设定为 Keyword(关键词),时间跨度为 2011 年—2021 年,时间切片为 1 年,运行 CiteSpace,获得关键词频次和中心性排名前 20 位的关键词见表 3。通过关键词聚类分析,获得  $Q = 0.4612$ 、 $S = 0.7468$  的关键词聚类,包括 cell、vaccine、sorafenib、cancer immunotherapy(表 4)。将肝癌免疫治疗的 4 个大类研究方向根据各聚类中关键词出现的频次细化,同时结合表 2、3 的相关信息,可见肿瘤相关巨噬细胞、溶瘤病

毒(如腺病毒)、肿瘤疫苗[如树突状细胞(DC)疫苗和甲胎蛋白疫苗]、过继免疫细胞(如 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、CTL、细胞因子诱导杀伤细胞)、免疫检查点抑制剂(如抗 PD - 1、抗 CTLA - 4)及免疫联合治疗是肝癌免疫治疗领域研究的热点。

表 3 高频和高中心性关键词

排名	高频关键词	频次	高中心性关键词	中心性
1	immunotherapy	931	breast cancer	0.06
2	hepatocellular carcinoma	704	ovarian cancer	0.06
3	cancer	541	cancer vaccine	0.06
4	expression	383	natural killer cell	0.05
5	therapy	251	antibody	0.05
6	T cell	240	protein	0.05
7	dendritic cell	222	cytotoxic T lymphocyte	0.05
8	survival	193	ablation	0.05
9	cell	180	response	0.04
10	cancer immunotherapy	164	immune response	0.04
11	chemotherapy	155	antitumor immunity	0.04
12	immunity	138	trial	0.04
13	tumor	135	gene therapy	0.04
14	activation	122	gene expression	0.04
15	lymphocyte	117	prostate cancer	0.04
16	melanoma	116	angiogenesis	0.04
17	blockade	110	immunization	0.04
18	nivolumab	109	hepatiti	0.04
19	regulatory T cell	109	gemcitabine	0.04
20	prognosis	107	interferon gamma	0.04

2.8 研究趋势分析 运行 CiteSpace,在关键词聚类的基础上,通过“Burstness”获得突显词(表 5),2018 年以前突显的关键词包括 DC、过继免疫治疗、CTL 等,2018 年—2020 年突显的关键词为免疫检查点抑制剂、PD - 1 阻断、检查点抑制剂。分析突显图发现,肿瘤疫苗→溶瘤病毒免疫治疗→过继免疫细胞治疗→免疫检查点抑制剂治疗是肝癌免疫治疗领域的研究趋势;免疫检查点抑制剂相关研究是重点研究方向。

表 2 被引次数 TOP5 文献

第一作者	年份(年)	被引次数(次)	文章题目
El - Khoueiry	2017	1386	Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma ( CheckMate 040 ): An open - label, non - comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial
Kaufman	2016	609	Avelumab in patients with chemotherapy - refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single - group, open - label, phase 2 trial
Parkhurst	2011	540	T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis
Zanganeh	2016	529	Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro - inflammatory macrophage polarization in tumour tissues
Tauriello	2018	513	TGF beta drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis

表 4 关键词聚类分析结果

关键词簇	关键词(按频次从高至低顺序排列)
Cell	cell; inflammation; hepatocellular carcinoma; cancer; progression; microenvironment; apoptosis; tumor microenvironment; expression; NF- $\kappa$ B; liver; growth; macrophages; inhibition; target; tumor; therapy; mechanism; immune; metastasis; STAT3; macrophage; tumor associated macrophage; tumor-associated macrophages; activation; ipilimumab; migration; hypoxia; anti-tumor; immunity
Vaccine	vaccine; epitope; DNA vaccine; cancer vaccine; marker; cancer vaccines; vaccination; adjuvant; hepatitis B virus; PD-1; HBV; nivolumab; PD-1; cancer/testis antigen; oncofetal antigen; MAGE-C1; NY-ESO-1; $\beta$ -catenin; MAGE-A10; pulsed dendritic cell; tumour-associated antigen; cross-presentation; T cell receptor; cytotoxic T cells; adoptive transfer; adoptive cell therapy; poor prognosis; metastasis; protein
Sorafenib	sorafenib; HCC; liver cancer; antitumor immunity; prognosis; targeted therapy; ablation; combination; lenvatinib; drug therapy; oncolytic virus; stage; phase III trial; survival time; tumor infiltrating lymphocyte; COVID-19; programmed cell death 1 receptor; radioembolization; trial design; established tumor; hepatic metastase; liver transplantation; staging system; CpG-ODN; interventional oncology; melanoma; cryoablation; regorafenib; nomogram; expression
Cancer immunotherapy	cancer immunotherapy; in vivo; receptor; antitumor activity; cytotoxicity; T cell; CD8 <sup>+</sup> T cell; gamma delta T cells; NK cell; NKG2D; nivolumab; gene therapy; natural killer cells; dendritic cell; nanoparticles; tumor targeting; natural killer cell; chimeric antigen receptor; proliferation; lymphocyte; cytokines; tumor-infiltrating; cytokine; phase I trial; costimulatory and inhibitory T-cell receptors; immunological effector cell; nanoparticle; DAPI10; mesenchymal stem cell

表 5 肝癌免疫治疗研究相关突显词出现的年度排序(TOP25)

关键词	年份(年)	强度	起始年(年)	终止年(年)	2011年—2020年
dendritic cell	2011	16.52	2011	2013	
adoptive immunotherapy	2011	8.23	2011	2016	
in vivo	2011	7.5	2011	2013	
cytotoxic T lymphocyte	2011	7.4	2011	2015	
vaccine	2011	7.06	2011	2013	
gene therapy	2011	6.88	2011	2014	
cytokine-induced killer cell	2011	6.79	2011	2016	
alpha fetoprotein	2011	6.79	2011	2016	
T cell response	2011	6.61	2011	2013	
interleukin 2	2011	5.91	2011	2016	
immune response	2011	5.32	2011	2012	
tumor immunity	2011	4.79	2011	2014	
adenovirus	2011	4.62	2011	2015	
renal cell carcinoma	2011	4.48	2011	2012	
pancreatic cancer	2011	8.51	2012	2014	
tumor cell	2011	4.49	2012	2014	
phase II	2011	4.5	2013	2016	
hepatocellular carcinoma	2011	6.04	2014	2016	
CIK cell	2011	5.77	2014	2016	
adjuvant	2011	4.61	2016	2017	
tumor growth	2011	4.55	2016	2018	
solid tumor	2011	5.02	2017	2018	
immune checkpoint inhibitor	2011	4.96	2018	2020	
PD 1 blockade	2011	4.82	2018	2020	
checkpoint inhibitor	2011	4.61	2018	2020	

### 3 讨论

肝脏是一个“免疫特惠”器官,其中 T 淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤相关中性粒细胞等组成免疫抑制微环境,促进肝癌细胞的免疫逃逸。因此,如能逆转肝脏免

疫抑制微环境,将可能会激活人体免疫功能,杀灭肿瘤细胞。目前,肝癌免疫治疗已成为肝癌治疗研究的新方向。2017年,PD-1 抑制剂 nivolumab 获批作为肝癌患者 sorafenib 治疗失败的二线用药,标志着肝癌治疗正式进入免

疫时代<sup>[4]</sup>。

本研究通过 CiteSpace 分析发现,近 10 年肝癌免疫治疗相关文献发量和被引频次逐年上升;2012 年,我国在该领域发量超越美国,居世界首位,占全球发文量的 45.5%。进一步分析发现,肝癌免疫治疗领域的研究趋势表现为:肿瘤疫苗→溶瘤病毒免疫治疗→过继免疫细胞治疗→免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂、PD-1 阻断是近 3 年的突显词,标志着该领域的重点研究方向。聚类分析发现,肿瘤相关巨噬细胞、溶瘤病毒、肿瘤疫苗、过继免疫细胞治疗、免疫检查点抑制剂的治疗、免疫治疗联合靶向治疗等联合治疗的研究是该领域研究的热点。

关键词突显图显示,2018 年以前,全球肝癌免疫治疗研究主要围绕肿瘤疫苗、溶瘤病毒和过继免疫治疗展开。肿瘤疫苗可激活机体免疫系统特异性杀伤肿瘤细胞,目前已被用于肿瘤的治疗和预防肿瘤复发。研究<sup>[8]</sup>发现,肝动脉栓塞治疗后的肝癌患者注射链球菌源性抗肿瘤免疫治疗剂 OK432 刺激后的 DC 疫苗,无复发存活率较未接种患者明显延长。溶瘤病毒是一类能够靶向在肿瘤细胞中复制和增殖,导致肿瘤细胞溶解和死亡的病毒,可以自然产生,也可经基因工程改造制得。来自清华大学的 Huang 等<sup>[9]</sup>开发的溶瘤病毒带有多个基因开关,可以定量杀伤肿瘤,在肝癌的临床前试验中也已取得明显的疗效。溶瘤病毒与其他免疫治疗方法联合也可以增强抗肿瘤效果<sup>[10]</sup>。过继免疫细胞治疗是一种新型的免疫疗法,通过收集患者外周血中的免疫效应细胞进行体外培养,使之具有抗肿瘤活性,然后回输到患者体内,从而发挥杀伤肿瘤的作用。研究<sup>[11]</sup>显示,接受 DC-CTL 输注患者的总生存期和无进展生存期分别达到了 12.8 个月和 9 个月,明显高于未经 DC-CTL 治疗患者。过继免疫治疗虽然疗效显著,但是易发生细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征等不良反应。

免疫检查点抑制剂是近 3 年突显的关键词,是目前肝癌免疫治疗领域的重要研究方向。CD47 结合信号调节蛋白  $\alpha$  受体<sup>[12]</sup>及黑色素聚集激素 1 $\beta$ (MCH1 $\beta$ )结合白细胞免疫球蛋白样受体 1<sup>[13]</sup>2 条信号通路的激活,导致肿瘤相关巨噬细胞从免疫杀伤到免疫抑制的转变。阻断 CD47、MCH1 $\beta$  纠正巨噬细胞从免疫杀伤到免疫抑制的转变能够提高肿瘤相关巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的作用。因此,针对巨噬细胞的 CD47 和 MCH1 $\beta$  免疫检查点抑制剂的药物研究将会为肝癌患者带来新的治疗选择。肿瘤细胞还通过表达与 T 淋巴细胞相互作用的抑制性免疫检查点分子来抑制机体的免疫应答,使其避免被免疫系统清除。通过阻断免疫检查点的免疫疗法,可有效调节 T 淋巴细胞的免疫活性,从而增强 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。CTLA-4 和 PD-1 是目前备受关注的

针对 T 淋巴细胞的免疫检查点。Tremelimumab 作为一种 CTLA-4 抑制剂,其用于肝癌治疗的部分缓解率为 17.6%,疾病控制率为 76.4%,疾病进展时间为 6.48 个月<sup>[14]</sup>。在 CheckMate040 研究<sup>[7]</sup>中,PD-1 抑制剂 Nivolumab 一线治疗晚期肝癌的客观缓解率达 20%,中位生存时间为 28.6 个月。虽然当前临床研究未见免疫抑制剂单药治疗在生存时间上取得明显获益,但免疫联合治疗在晚期肝癌充分发挥了协同增效作用,疗效较单药进一步提高。在 GO30140 研究<sup>[15]</sup>中,阿特珠单抗联合贝伐珠单抗(A+T)治疗队列的客观缓解率达 36%,中位生存时间达 17.1 个月。

综上所述,免疫治疗是目前肝癌研究的热点和新方向,随着新的肿瘤疫苗、溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂的研发,免疫检查点抑制剂的改进,以免疫治疗为基础的联合治疗将进一步提高肝癌的临床疗效,从而使免疫治疗成为临床治疗肝癌的更好选项,发挥更重要作用。

**利益冲突声明:**本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

**作者贡献声明:**张稚淳负责检索研究、分析数据,起草文章;孙力超、彭亮参与文章修改,指导研究内容;孙秋月参与数据分析;田古负责修改文章及全文指导。



附录 1~3 见二维码

#### 参考文献:

- [1] SUN KX, ZHENG RS, ZHANG SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015 [J]. *China Cancer*, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.  
孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [2] YUAN SX, ZHOU WP. Progress and hot spots of comprehensive treatment for primary liver cancer [J]. *Chin J Dig Surg*, 2021, 20(2): 163-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00776.  
袁声贤,周伟平. 原发性肝癌综合治疗的进展和热点[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(2): 163-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00776.
- [3] HOLLEBECQUE A, MALKA D, FERTÉ C, et al. Systemic treatment of advanced hepatocellular carcinoma: From disillusion to new horizons [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(3): 327-339. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.005.
- [4] LIANG J, LI L. Progress and consideration of immunotherapy strategy for hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Dig Surg*,

- 2021, 20(2): 184 – 190. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610 – 20201228 – 00809.
- 梁军, 李丽. 肝癌免疫治疗策略的进展与思考[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(2): 184 – 190. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610 – 20201228 – 00809.
- [5] YAO L, HUI L, YANG Z, et al. Freshwater microplastics pollution: Detecting and visualizing emerging trends based on Citespace II[J]. Chemosphere, 2020, 245: 125627. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125627.
- [6] MURRAY AG, WARDEH M, MCINTYRE KM. Using the H – index to assess disease priorities for salmon aquaculture [J]. Prev Vet Med, 2016, 126: 199 – 207. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2016.02.007.
- [7] EL – KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open – label, non – comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492 – 2502. DOI: 10.1016/S0140 – 6736(17)31046 – 2.
- [8] NAKAMOTO Y, MIZUKOSHI E, KITAHARA M, et al. Prolonged recurrence – free survival following OK432 – stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 163(2): 165 – 177. DOI: 10.1111/j.1365 – 2249.2010.04246.x.
- [9] HUANG H, LIU Y, LIAO W, et al. Oncolytic adenovirus programmed by synthetic gene circuit for cancer immunotherapy [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4801. DOI: 10.1038/s41467 – 019 – 12794 – 2.
- [10] ROSEWELL SHAW A, SUZUKI M. Oncolytic viruses partner with T – cell therapy for solid tumor treatment[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2103. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02103.
- [11] WANG Y, YANG X, YU Y, et al. Immunotherapy of patient with hepatocellular carcinoma using cytotoxic T lymphocytes ex vivo activated with tumor antigen – pulsed dendritic cells [J]. J Cancer, 2018, 9(2): 275 – 287. DOI: 10.7150/jca.22176.
- [12] KOJIMA Y, VOLKMER JP, MCKENNA K, et al. CD47 – blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis[J]. Nature, 2016, 536(7614): 86 – 90. DOI: 10.1038/nature18935.
- [13] BARKAL AA, WEISKOPF K, KAO KS, et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy [J]. Nat Immunol, 2018, 19(1): 76 – 84. DOI: 10.1038/s41590 – 017 – 0004 – z.
- [14] SANGRO B, GOMEZ – MARTIN C, de la MATA M, et al. A clinical trial of CTLA – 4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C [J]. J Hepatol, 2013, 59(1): 81 – 88. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022.
- [15] LEE MS, RYOO BY, HSU CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): An open – label, multicentre, phase 1b study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 808 – 820. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.

引证本文: ZHANG ZC, SUN LC, SUN QY, et al. Global research hotspots and trends in the field of immunotherapy for liver cancer in 2011 – 2020 based on CiteSpace analysis [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(12): 2843 – 2848.

张稚淳, 孙力超, 孙秋月, 等. 基于 CiteSpace 分析 2011 年 – 2020 年全球肝癌免疫治疗研究领域的热点及趋势 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(12): 2843 – 2848.

(本文编辑: 邢翔宇)

· 国外期刊精品文章简介 ·

## 新型泛过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂 MBT1805 对 $\alpha$ – 萘异硫氰酸酯诱导的小鼠胆汁淤积症的治疗作用

【据 *Frontiers in Pharmacology* 2021 年 10 月报道】代谢组学分析揭示了新型泛过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂 MBT1805 对  $\alpha$  – 萘异硫氰酸酯诱导的小鼠胆汁淤积症的治疗作用(作者 Wang C 等)

胆汁淤积性肝损伤的治疗药物相对缺乏。目前,熊去氧胆酸和奥贝胆酸获得批准用于治疗原发性胆汁性胆管炎。近年来,以过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)为靶点治疗原发性胆汁性胆管炎的临床试验取得令人鼓舞的效果。牛俊奇教授团队和仲伯华教授团队合作新型泛 PPAR 激动剂治疗胆汁淤积性肝损伤的研究,旨在探讨新型泛 PPAR 激动剂 MBT1805 对  $\alpha$  – 萘异硫氰酸酯 (ANIT) 诱导的胆汁淤积性肝损伤的治疗作用,并通过非靶向及胆汁酸靶向代谢组学的方法探讨相关作用。

该研究建立了 ANIT 诱导的胆汁淤积性肝损伤模型。血清学及病理学结果表明,MBT1805 能够有效改善肝细胞及胆管细胞损伤、减少肝组织坏死及炎症。非靶向代谢组学及胆汁酸靶向代谢组学结果表明,MBT1805 改善了胆汁淤积状态下不同胆酸的含量,降低胆酸毒性。代谢通路富集到初级胆汁酸合成通路,表明 MBT1805 主要通过影响胆酸合成改善胆汁淤积。

该研究中,MBT1805 是均衡的 PPAR 激动剂,PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$  激活的 EC<sub>50</sub> 值分别是 8.46、11.94、11.5  $\mu$ mol/L。综合实验结果,MBT1805 可作为潜在的胆汁淤积性肝损伤的治疗药物。

摘译自 WANG C, PENG F, ZHONG B, et al. Metabolomic analysis reveals the therapeutic effects of MBT1805, a novel pan – peroxisome proliferator – activated receptor agonist, on  $\alpha$  – naphthyl isothiocyanate – induced cholestasis in mice [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 732478. DOI: 10.3389/fphar.2021.732478.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 王畅 报道)