

# 基于 CiteSpace 对免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的文献计量学及可视化分析

柳天宇<sup>1</sup>, 张昊芃<sup>1</sup>, 魏英<sup>1</sup>, 戴莹<sup>1</sup>, 寇涛<sup>1</sup>, 何坤<sup>2\*</sup>

1. 西南医科大学 临床医学院, 四川 泸州 646000

2. 西南医科大学附属医院 临床医学研究中心, 四川 泸州 646000

**【摘要】** 目的 通过文献计量学和可视化分析, 探讨 2018 年至 2022 年全球范围内免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌研究领域的热点与趋势。方法 选用 Web of Science 核心数据库, 获取肝细胞癌研究中免疫检查点抑制剂相关的 1875 篇文献, 采用 CiteSpace 从作者、机构、国家、关键词、文献等方面进行统计和可视化分析。结果 文章数量及被引量逐年增加。本研究中最活跃的国家 and 机构分别是中国和中山大学。最活跃和被引用最多作者分别是 Kudo Masatoshi 和 El-Khoueiry AB。共同引用网络中关键节点的聚类和时间线视图表明免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌领域的转变。程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 表达和伊匹木单抗 (ipilimumab) 是研究的重点。树突状细胞相关研究一直持续爆发。目前该领域的兴趣主要转向患者治疗后的生存期评价、Ⅲ期临床试验、联合治疗研究等方面。结论 免疫检查点抑制剂的联合治疗是目前的前沿研究, 具有广阔前景, 未来主要研究方向可能集中在联合治疗、疗效和安全性评价、肿瘤微环境和新型预测生物标志物的开发上。

**【关键词】** CiteSpace; 肝细胞癌; 免疫检查点抑制剂; 可视化分析

## Bibliometric and visual analysis of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma based on CiteSpace

Liu Tianyu<sup>1</sup>, Zhang Haopeng<sup>1</sup>, Wei Ying<sup>1</sup>, Dai Xuan<sup>1</sup>, Kou Tao<sup>1</sup>, He Kun<sup>2\*</sup>

1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

2. Clinical Medicine Research Center, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

\*Corresponding author: He Kun, E-mail: hktongji@swmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To analyze the hotspots and trends in the field of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma research globally from 2018–2022 through bibliometric and visual analysis. **Method** The Web of Science core database was selected to obtain 1875 papers related to immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma research, and CiteSpace was used for statistical and visual analysis in terms of authors, institutions, countries, keywords, and literature. **Result** The number of articles and the number of citations increased each year. The most active countries or regions and institutions in this study were China and Sun Yat-sen University, respectively. The most active and most cited authors were Kudo, Masatoshi and El-Khoueiry AB, respectively. The aggregation and identification of key nodes in the co-citation network indicate a shift in the field of hepatocellular carcinoma immunotherapy. Initially, PD-L1 expression and ipilimumab were the focus of studies. Dendritic cells have continued to explode. Recently, the interest in the field has shifted mainly to patients post-treatment survival, phase III, and combination therapy. **Conclusion** Combination therapy with immune checkpoint inhibitors is the current frontier research with far-reaching prospects, and the main future research directions may focus on combination therapy, efficacy and safety, tumor microenvironment, and the development of novel predictive biomarkers.

**【Key words】** CiteSpace; Hepatocellular carcinoma; Immune checkpoint inhibitors; Visualization analysis

基金项目: 四川省大学生创新创业训练计划项目 (S202110632152); 西南医科大学校级科研项目 (LXWQ-2022QN004)

\* 通信作者: 何坤, E-mail: hktongji@swmu.edu.cn

目前的全球癌症统计分析显示,肝癌死亡率居世界癌症死亡率第二位<sup>[1]</sup>。肝细胞癌是最常见的肝癌类型,占有肝癌病例的85%~90%。手术治疗是早期患者的首选,但不幸的是,由于大多数患者就诊时已处于较晚期,生存时间常不到1年<sup>[2]</sup>。由于化疗具有强而广泛的耐药性以及潜在的肝毒性,在肝细胞癌中的治疗经常受到限制,多年来全身治疗一直是肝细胞癌治疗的备选方案<sup>[3]</sup>。过去,用于晚期肝细胞癌的全身治疗仅包括抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂,直到2017年,随着纳武利尤单抗(nivolumab)治疗晚期肝细胞癌的I/II期临床试验的完成,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗肝细胞癌的相关研究不断取得进展<sup>[4]</sup>。ICI是针对几种免疫检查点蛋白的单克隆抗体,主要包括细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、程序性死亡蛋白1(programmed death, PD-1)及程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)<sup>[5]</sup>。目前,多种ICI已获批用于晚期肝细胞癌患者的一线或二线治疗。尽管ICI单药治疗的价值不理想,但目前联合治疗策略和对不可切除肝细胞癌患者反应的预测因素已逐渐引起人们的兴趣。最近根据IMbrave150研究(NCT03434379)结果,阿替利珠单抗(atezolizumab)联合贝伐珠单抗(bevacizumab)已被批准为晚期肝细胞癌的首选疗法<sup>[6]</sup>。因此,ICI可能成为肝细胞癌研究中一个重要的新概念,未来前景充满希望。本文旨在关注ICI治疗晚期肝细胞癌的现有研究结果,分析研究趋势与热点,为未来的研究提供探索方向和拓宽新路径。

## 1 资料与方法

1.1 文献来源 本文通过结合主题词和自由词在Web of Science核心库检索文献。肝细胞癌领域关于ICI的研究主要在2017年以后才兴起,因此本文将对2018年至2022年的文献进行可视化分析。检索式为:#1 TS=(Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatocellular Carcinomas OR Liver Cell Carcinoma, Adult OR Liver Cancer, Adult OR Adult Liver Cancer OR Liver Cell Carcinoma OR Carcinoma, Liver Cell OR Cell Carcinomas, Liver OR Liver Cell Carcinomas OR Hepatocellular Carcinoma OR Hepatoma), #2 TS =(Immune Checkpoint

Inhibitor OR Checkpoint Inhibitor, Immune OR Immune Checkpoint Blockade OR Checkpoint Blockade, Immune OR Immune Checkpoint Inhibition OR Checkpoint Inhibition, Immune OR PD-L1 Inhibitor OR PD L1 Inhibitor OR Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors OR Programmed Death Ligand 1 Inhibitors OR CTLA-4 Inhibitors OR CTLA 4 Inhibitors OR Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Inhibitor OR Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor OR PD-1 Inhibitor OR PD 1 Inhibitor OR Inhibitor, PD-1 OR Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor)。语言 English; 类型 article 和 review; 检索时间 2018 年至 2022 年,以“纯文本格式”导出,在经过文献去重与合并等数据清洗操作后纳入 1875 篇导入 CiteSpace 进行分析。

1.2 数据分析 使用 CiteSpace 6.2.R1 可视化分析软件对作者、国家、机构合作关系、关键词、参考文献引用与被引进行可视化分析,并对关键词进行聚类分析及突变词分析。在 CiteSpace 中每次均将 Year Per Slice 设置为 1 年,选择标准为 Top N 为 50, Pruning 设置为 Pathfinder 及 Pruning sliced networks。

## 2 结果

2.1 年发文量 2018 年至 2022 年肝细胞癌领域 ICI 研究的发文量共计 1875 篇,至今共被引频次 38 855 次, H 指数为 86 即有 86 篇被引 86 次,总体呈逐年上升趋势(图 1)。

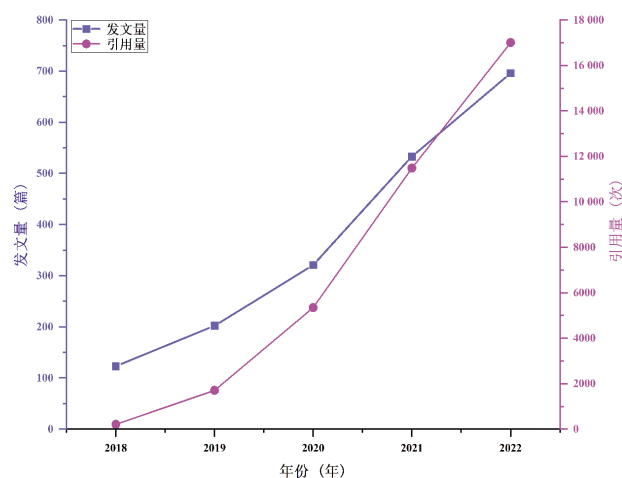


图 1 2018 年至 2022 年肝细胞癌免疫检查点抑制剂相关研究年发文量及引用量

2.2 国家-机构合作网络分析 共 60 个国家和

2178 个机构参与发文。表 1 显示了合作网络分析结果中发文量和中心度排名前 5 的国家和机构。发文量最高的 5 个国家分别是中国(1274篇)、美国(676 篇)、日本(246 篇)、意大利(227 篇)、德国(163 篇)。根据国家合作网络分析结果(图 2a)可知,中国主要与美国进行合作,而和其他国家之间合作很少。结合中心度进一步分析可知英国等欧美国家合作紧密且中心度更高,中国等亚洲国家发文量虽多但国际合作较少且中心度较低。

机构合作网络分析(图 2b)显示,发文量最高的 5 个机构是中山大学(119 篇)、得克萨斯大学(102 篇)、复旦大学(97 篇)、UDICE-法国研究型大学联盟(82 篇)、浙江大学(80 篇)。但同样的,根据机构合作网络分析结果(图 2b)可知机构之间的合作具有明显的区域性,中山大学等机构主要与国内机构合作。中国机构的国际合作较少,中心度较低,这可能是由于中国文章大多是在过去 2 年中发表的,需要时间和更多的研究来验证。

**2.3 作者和被引作者分析** 在过去 5 年中,共 10 449 位作者发表与肝细胞癌 ICI 治疗相关的文献,10 位最具生产力的作者被列在表 2。Kudo M (38 篇)发表的论文最多。进一步的分析显示,前 10 位作者中有 3 位来自中国。所有的作者中心度都低,最大者为 Pinato D 和 Fan J 及 Qin S, 均为 0.07。共用作者网络分析(图 2c)显示作者之间的合

作也有较强地域性,国内的 Fan J 和 Zhou J 在这一领域合作最多。

前 10 位共同引用作者被列入表 2,El-Khoueiry AB 被引最高(785 次)。从合作关系(图 2d)来看,Llovet J 和 Zhu A 是与其他作者合作最多的作者,并且二者经常合作。他们合作的论文题为“Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial”,于 2019 年发表于 *Lancet Oncology*。 , 至今已被引 903 次<sup>[7]</sup>。REACH-2 是一项 III 期试验,主要评估雷莫芦单抗在之前接受过索拉菲尼治疗的晚期肝癌和甲胎蛋白浓度为 400  $\mu\text{g/L}$  或更高的肝癌患者中的疗效。这是在生物标志物选择的肝癌患者中第一个获得阳性结果的 III 期试验。理想的安全性也使雷莫芦单抗成为与其他药物(包括 ICI)以及以前的治疗路线相结合进行评估的良好潜在候选者。

**2.4 期刊与被引期刊分析** 纳入的文章发表在 490 种学术期刊上。前 5 名发文最多和被引用最多的期刊显示在表 3, 在过去 5 年中,发表在 *Frontiers in Oncology* 上的文章数量最多(118 篇,占比 6.29%)。 *New England Journal of Medicine* 被引用最频繁(1565 次)。

表 1 发文量和中心度前 5 的国家和机构

排名	国家	发文量(篇)	机构	发文量(篇)	排名	国家	中心度	机构	中心度
1	中国	1274	中山大学	119	1	英国	0.3	香港中文大学	0.39
2	美国	676	得克萨斯大学	102	2	俄罗斯	0.19	巴黎公共援助医院	0.26
3	日本	246	复旦大学	97	3	西班牙	0.17	西奈山伊坎医学院	0.24
4	意大利	227	UDICE-法国研究型大学联盟	82	4	比利时	0.14	汉诺威医学院	0.24
5	德国	163	浙江大学	80	5	美国	0.13	复旦大学	0.24

表 2 高发量作者和高被引作者

排名	作者	发文量(篇)	国家	所属机构	H 指数	排名	被引作者	被引量(次)
1	Kudo M	38	日本	近畿大学	97	1	El-Khoueiry AB	785
2	Rimassa M	33	意大利	人文大学	46	2	Llovet J	764
3	Pinato D	28	英国	帝国理工学院	22	3	Finn R	744
4	Fan J	28	中国	复旦大学	45	4	Kudo M	685
5	Zhou J	22	中国	复旦大学	18	5	Zhu A	668
6	D'alessio A	20	英国	帝国理工学院	14	6	Bruix J	469
7	Personeni N	20	意大利	人文大学	11	7	Yau T	466
8	Pressiani T	19	意大利	Humanitas 研究医院	23	8	Bray F	402
9	Cheng A	18	中国	台湾大学	79	9	Cheng AL	392
10	Nishida N	17	日本	近畿大学	39	10	Sangro B	388

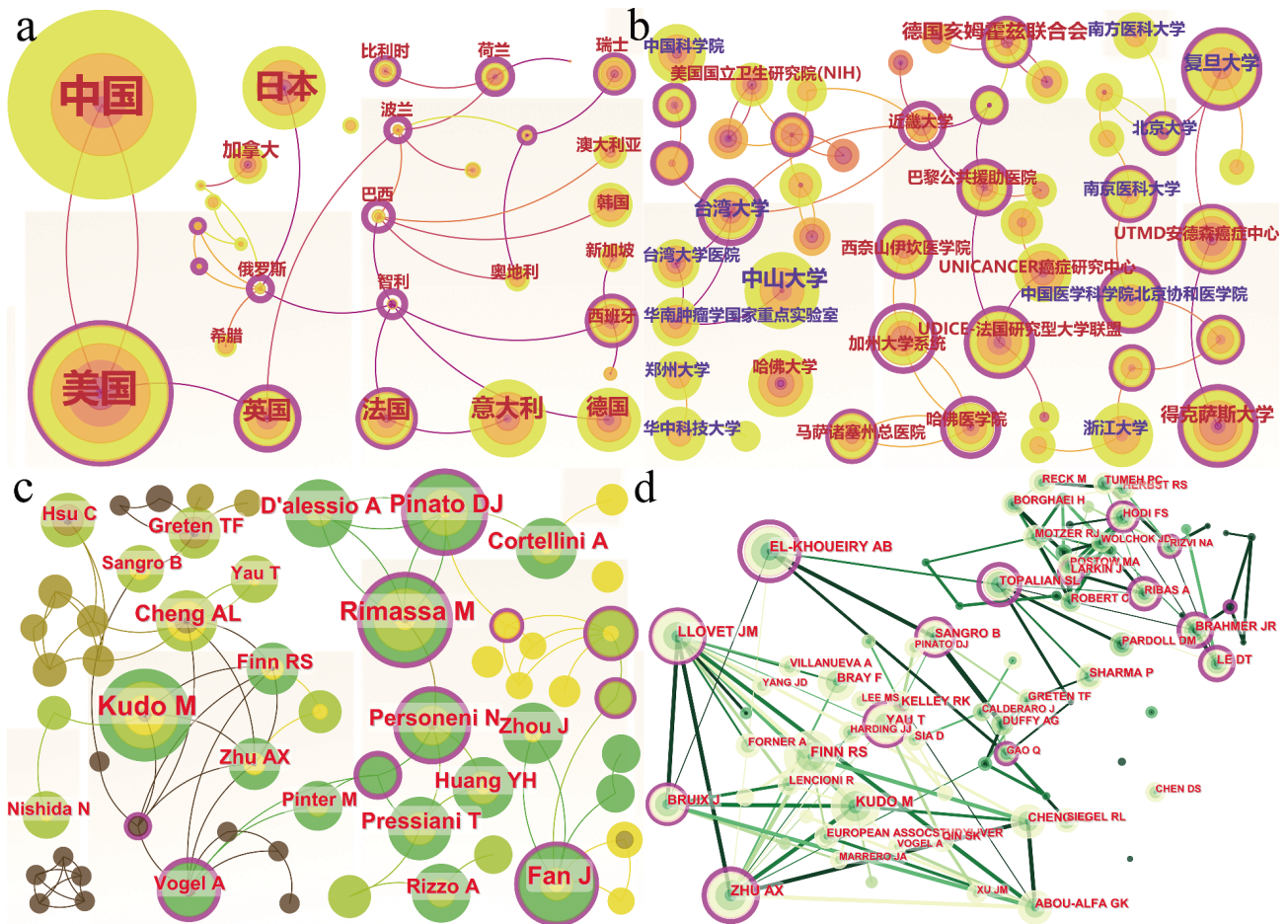


图2 免疫检查点抑制剂治疗肝癌研究的合作网络分析图谱

注：a, 发文国家合作网络分析；b, 发文机构合作网络分析；c, 发文作者合作网络分析；d, 被引作者合作网络分析。合作网络分析图中，圆形大小代表着发文量，越外层即越浅色的圆弧代表着年份越近，线条粗细代表着合作密度，最外层紫色环代表着高中心度。

2.5 被引文献分析 从1875篇已确定的文章中我们整理了前5名被引用最多的文章(表4),均为论著。2017年 *Lancet* 杂志的一篇文章在引用次数方面排名第一<sup>[4]</sup>。它评估了3 mg/kg 剂量纳武利尤单抗在伴或不伴慢性病毒性肝炎的晚期肝细胞癌患者中的安全性和有效性,并得到了积极的结果,助力了后续Ⅲ期试验的设计与进行。最近 CheckMate 040 试验第6组的结果发表在 *Journal of Clinical Oncology*, 该组试验发现纳武利尤单抗加卡博替尼(cabozantinib)联合或不联合伊匹木单

抗显示出令人鼓舞的初步抗肿瘤活性,并且与单个药物建立的安全性一致<sup>[8]</sup>。第二名的研究同样侧重于ICI的联合使用,Ⅲ期开放标签随机对照 IMbrave150 试验发现在不可切除的肝细胞癌患者中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的总生存期和无进展结局优于索拉非尼<sup>[6]</sup>。该组合也是10多年来在先前未接受系统治疗的不可切除性肝细胞癌患者中改善总生存期的首个治疗方案,这可能意味着晚期肝细胞癌的主要治疗将会从介入转移至内科。第3名是一项Ⅱ期试验,结果发现派姆单抗

表3 载文量和被引量前5名期刊

排名	期刊(2022年影响因子)	发文量(篇)	发文占比(%)	排名	期刊(2022年影响因子)	被引量(次)
1	<i>Frontiers in Oncology</i> (5.74)	118	6.29	1	<i>New England Journal of Medicine</i> (176.08)	1565
2	<i>Frontiers in Immunology</i> (8.79)	103	5.49	2	<i>Journal of Clinical Oncology</i> (50.72)	1482
3	<i>Cancers</i> (6.58)	95	5.07	3	<i>Lancet</i> (202.73)	1345
4	<i>Journal For Immunotherapy of Cancer</i> (12.47)	48	2.56	4	<i>Lancet Oncology</i> (54.43)	1317
5	<i>Liver Cancer</i> (12.43)	33	1.76	5	<i>Clinical Cancer Research</i> (13.80)	1220

表4 引用量前5名的文献

排名	标题	第一作者	年份	杂志	引用次数(次)
1	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	2017	<i>Lancet</i>	764
2	Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma	Finn R	2020	<i>New England Journal of Medicine</i>	566
3	Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial	Zhu A	2018	<i>Lancet Oncology</i>	538
4	Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial	Kudo M	2018	<i>Lancet</i>	464
5	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	Bray F	2018	<i>CA: A Cancer Journal for Clinicians</i>	398

对既往接受过索拉非尼治疗的晚期肝细胞癌患者有效且可耐受。这些结果表明,派姆单抗可能是这些患者的一种治疗选择<sup>[9]</sup>。

利用 CiteSpace 构建了共引参考文献网络,聚类分析揭示了 7 个聚类,分别为“#0 PD-L1 表达”“#1 T 细胞”“#2 进展期肝癌”“#3 肝细胞癌结节”“#4 肝细胞癌细胞”“#5 Ⅲ期研究”“#6 肝损伤”。将聚类标签按照聚类后出现时间进行排序,时间轴上最接近的集群是“#1 T 细胞”“#3 肝细胞癌结节”“#4 肝细胞癌细胞”“#5 Ⅲ期研究”。

2.6 关键词分析 高频关键词共现网络是研究的热点。由于检索是以肝细胞癌和 ICI 为主题词进行的,尽管它们在关键词共生知识图中排名最高,但并不是本文的关注点。因此,删除了这些关键词以获得与本研究更密切相关的关键词,得出:索拉非尼、表达、开放标签、纳武利尤单抗、双盲、生存、派姆单抗、T 细胞、肿瘤微环境、多中心为前 10 位高频关键词。中心性水平也是衡量研究热点可以带来的实质性影响的指标。中心性大于 15.0% 的前 5 个关键词是:索拉非尼、表达、多中心、安全性、T 细胞。提取高频的共现关键词,共提取了 198 个共现关键词,聚类分析可分为 7 类(图 3),前 5 类聚类归属度较高,分别为:“#0 免疫相关不良反应”“#1 肿瘤微环境”“#2 免疫检查点抑制剂”“#3 阻滞”“#4 开放标签”。

关键词的时间线视图可以清晰地观察每个聚类的时间跨度和特定聚类的发展趋势,从而判断热点的演变趋势。根据图 3,持续时间最长的是免疫相关不良事件,从 2018 年开始并一直持续。而最新的关键词是预后和联合。表明 ICI 的安全性一直受到关注,而最近 ICI 的联合用药备受关注。

突发检测可以发现某个领域正在出现或出现

的理论趋势和新主题。我们使用 CiteSpace 检测引用爆发最强的前 25 个关键字显示在图 4。2018 年开始,PD-L1 表达和伊匹木单抗是研究的重点。2019 年则转变为射频消融术、进展、识别,还有树突状细胞相关研究一直持续爆发。最近,该领域的兴趣主要转向患者治疗后生存期评价、Ⅲ期临床研究、联合治疗研究。

### 3 讨论

从 2018 年到 2022 年,共分析了 1875 篇论文。发表论文数量呈逐年上升趋势。发表 ICI 治疗肝细胞癌相关研究的主要国家中以中国为首,研究机构以中山大学为首。国内团队发文量多且合作紧密,但与其他国家直接合作较少,而欧美之间合作紧密。合作有助于专业发展和研究前沿的探索,应在国家、机构和研究人员之间最大限度地寻求合作。国内发文量多的原因可能是中国肝细胞癌患病人数多,因此需要重视这一新疗法的应用。发表最多的期刊是 *Frontiers in Oncology*,但高质量的文章更多发表在 *New England Journal of Medicine* 等杂志。

前文的分析表明,目前的研究热点为肿瘤微环境、联合治疗、Ⅲ期临床试验以及疗效和安全性。美国食品药品监督管理局批准了纳武利尤单抗、派姆单抗和纳武利尤单抗加用伊匹木单抗在肝细胞癌治疗中的应用<sup>[10]</sup>。不幸的是,并非所有肝细胞癌患者都受益于 ICI 治疗,这可能是由于免疫环境的差异。最近的研究发现 CD5+树突状细胞可能是影响免疫治疗应答与耐药的关键。接受 PD-1 抗体注射之后的小鼠中,分泌 IL-6 的免疫细胞增多,而低浓度的 IL-6 足以促进造血祖细胞分化为 CD5+树突状细胞<sup>[11]</sup>。许多免疫相关基因,如氨基甲



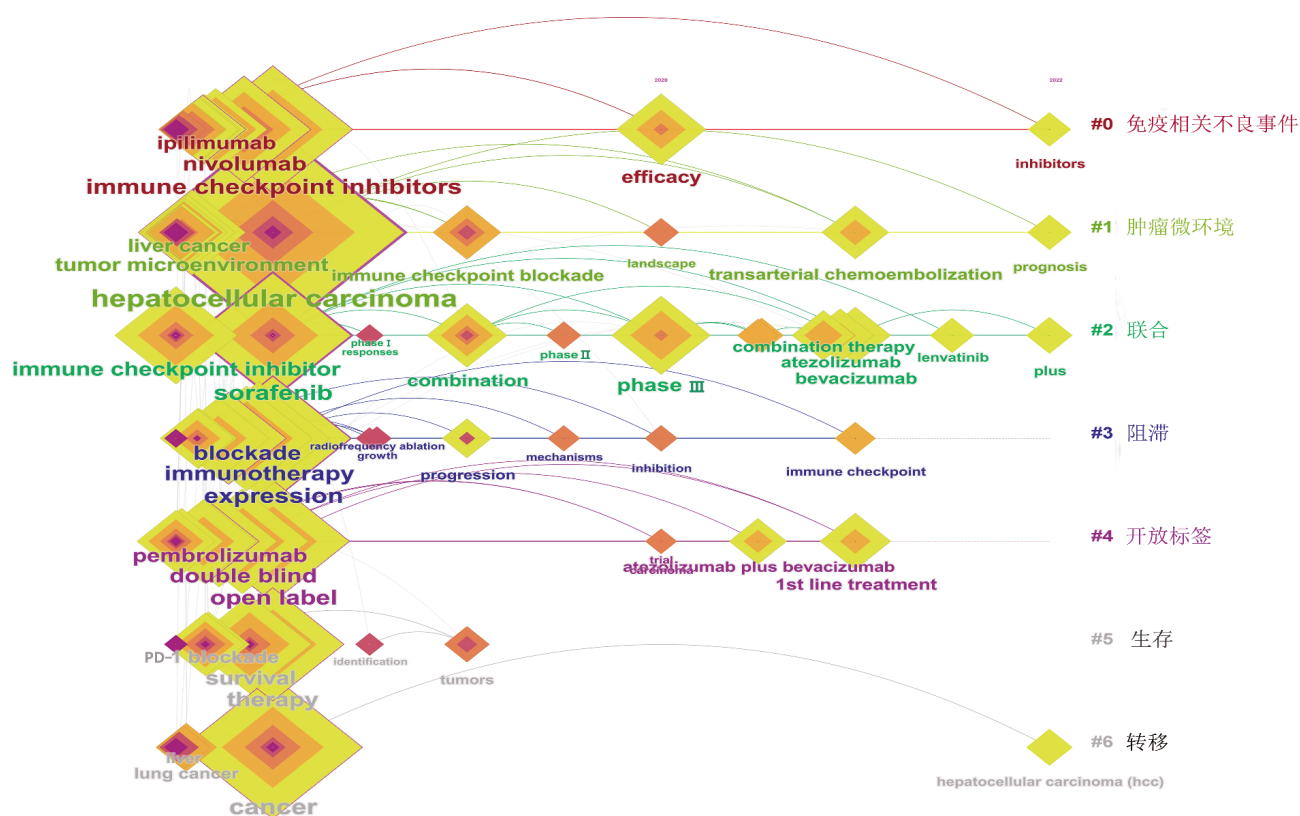


图3 高频关键词时间线视图

注: efficacy, 疗效; inhibitors, 抑制剂; tumor microenvironment, 肿瘤微环境; landscape, 图谱; transarterial chemoembolization, 肝动脉化疗栓塞; prognosis, 预后; responses, 反应; combination, 联合; plus, 联用; blockade, 阻滞; radiofrequency ablation, 射频消融; progression, 进展; mechanism, 机制; double blind, 双盲; open label, 开放标签; trial, 试验; 1st line treatment, 一线治疗; survival, 生存; identification, 识别; lung cancer, 肺癌。在时间线视图中, 左侧的节点表示较旧的引用, 右侧的节点表示较新的引用。同一水平位置的直线表示属于该簇的所有参照的集合, 聚类标签位于线的最右端。

酸酯磷酸合成酶 1 内含子转录本 1, 被用来预测肝细胞癌的预后特征<sup>[12]</sup>。肿瘤异质性是不可避免的, 因此, 建立系统而详细的肿瘤免疫学图谱, 有效靶点和生物标志物的鉴定, 以及对免疫逃逸和耐药性的理解将有助于肿瘤免疫疗法的发展。

目前的大多数免疫治疗策略是将 ICI 与其他免疫靶点策略相结合, 主要包括两种 ICI 的组合、ICI 与血管生成抑制剂或化疗的联合治疗。基于 CheckMate 040 的结果, 纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用已被批准为索拉非尼治疗失败的晚期肝细胞癌患者的二线治疗<sup>[13]</sup>。其他检查点抑制剂如 TIM-3 和 TIGIT 抗体与 PD-1 或 CTLA-4 联合治疗的早期试验也在进行中。在被引文献分析部分我们指出了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗等与靶向药物联用的结果, 大量的高被引文献表明该组合是未来的一大研究方向。此外, 铂类化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂在多种癌症中均显示出疗效,

逐渐成为人们关注的焦点。铂类化疗对免疫调节有积极作用, 可以增加肿瘤细胞对 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性, 较高剂量的铂可能会增加肿瘤细胞中 PD-L1 的表达, 但会降低 T 细胞的活性<sup>[14]</sup>。战略性地将 ICI 与其他治疗方法相结合并利用其潜在的协同作用可以最大限度地提高联合治疗的临床活性并建立持久的免疫反应, 这对于开发癌症新疗法至关重要。

在过去 5 年中, 肝细胞癌的 ICI 治疗取得了长足的进步。但研究发现, 使用 ICI 单药治疗和联合治疗会导致更严重的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)。在纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗晚期肝细胞癌患者的试验中, 结肠炎等 irAEs 发生率高于先前报道的纳武利尤单抗单药治疗<sup>[13]</sup>。由于抗体的半衰期较长, 因此很难通过剂量微调来避免 irAEs, 因此目前的研究希望通过一些如血管内皮生长因子抑制剂及其受体

突现关键词	突现关键词中文对照	首次出现年份(年)	强度	爆发起始年份(年)	爆发结束年份(年)	2018 - 2022年
PD-1 expression	程序性细胞死亡蛋白1表达	2018	11.55	2018	2019	
advanced melanoma	晚期黑色素瘤	2018	11.49	2018	2020	
antibody	抗体	2018	10.04	2018	2019	
clinical trial	临床试验	2018	9.54	2018	2019	
ipilimumab	伊匹木单抗	2018	7.98	2018	2019	
melanoma	黑色素瘤	2018	7.41	2018	2020	
tumors	肿瘤	2019	12.77	2019	2020	
immune checkpoint blockade	免疫检查点抑制剂	2019	8.52	2019	2022	
radiofrequency ablation	射频消融	2019	6.98	2019	2019	
growth	生长	2019	6.98	2019	2019	
identification	识别	2019	6.4	2019	2019	
dendritic cells	树突状细胞	2018	6.11	2019	2022	
landscape	图谱	2020	9.2	2020	2020	
phase II	II期	2020	8.69	2020	2020	
inhibition	抑制	2020	8.18	2020	2020	
mechanisms	机制	2020	7.67	2020	2020	
trial	试验	2020	7.16	2020	2020	
PD-L1	程序性细胞死亡配体1	2020	7.16	2020	2020	
carcinoma	癌	2020	7.16	2020	2020	
patients pts	患者治疗后生存率	2021	11.2	2021	2022	
advanced hepatocellular carcinoma	晚期肝细胞癌	2021	10.37	2021	2022	
phase III	III期	2020	9.76	2021	2022	
immune checkpoint	免疫检查点	2021	9.54	2021	2022	
targeted therapy	靶向治疗	2021	8.29	2021	2022	
combination therapy	联合治疗	2021	6.82	2021	2022	

图4 引用爆发最强的前25个关键词

抑制剂、细胞因子、靶向代谢途径等小分子药物与ICI抗体联合使用,从而增加ICI的作用效果,并能减轻带来的irAEs<sup>[15]</sup>。针对出现的irAEs,目前利用糖皮质激素以及肿瘤坏死因子抑制剂进行治疗是主要方法。糖皮质激素的治疗效果较明确,然而,irAEs的出现与ICI的治疗作用可能是同一机制,这可能减弱了ICI的部分治疗作用。此外,虽然短期的肿瘤坏死因子抑制剂应用较为安全,但在临床中长期应用的安全性需要有效评估。阻断免疫检查点分子对整体免疫功能的长期影响尚不清楚,如何更好地检测与管理irAEs是临床工作中的重点。

本文使用CiteSpace软件对Web of Science中2018年至2022年ICI治疗肝细胞癌的相关文献进行了可视化分析,梳理了相关热点与趋势,为进

一步研究提供了思路和参考。快速增长的论文数量表明,ICI在肝细胞癌中的研究越来越受到全世界学者的重视。与传统药物和手术治疗相比,ICI在治疗肝细胞癌方面具有很大的优势,因此研究ICI的治疗策略对于未来肝癌的精准治疗具有很大的应用价值。目前,研究机构存在较强地域性,尤其是国内机构缺乏国际合作。一个显著的研究不足是我国对ICI治疗肝细胞癌的大型随机对照研究的缺乏。ICI用于肝癌治疗所导致的irAEs一直是研究重点,关于ICI治疗的预后分析也有着广泛的研究。由于单用ICI患者预后改善不显著,ICI联合治疗方案的探索值得重点关注。此外,阐明ICI治疗肝细胞癌的机制将有助于我们分析ICI所致irAEs的发生以及独立使用预后改善不明显的原因,有利于提高ICI临床应用疗效及安全性。

## 参考文献

- [1] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182-236.
- [4] 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.
- [5] OUYANG T, KAN X, ZHENG C. Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Monotherapies and Combined Therapies[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 898964.
- [6] FINN RS, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [7] ZHU AX, KANG YK, YEN CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282-296.
- [8] YAU T, ZAGONEL V, SANTORO A, et al. Nivolumab Plus Cabozantinib With or Without Ipilimumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From Cohort 6 of the CheckMate 040 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9): 1747-1757.
- [9] ZHU AX, FINN RS, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952.
- [10] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [11] HE M, ROUSSAK K, MA F, et al. CD5 expression by dendritic cells directs T cell immunity and sustains immunotherapy responses[J]. *Science*, 2023, 379(6633): eabg2752.
- [12] 叶明亮, 李娟娟, 彭干晴, 等. 肝细胞癌中 lncRNA CPS1-IT1 的表达和临床意义[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2020, 12(3): 189-196.
- [13] YAU T, KANG YK, KIM TY, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564.
- [14] PARK SJ, YE W, XIAO R, et al. Cisplatin and oxaliplatin induce similar immunogenic changes in preclinical models of head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2019, 95: 127-135.
- [15] OFFRINGA R, K?TZNER L, HUCK B, et al. The expanding role for small molecules in immuno-oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 821-840.