



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.005
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):357-365.

· 专题研究 ·

胰腺癌免疫治疗研究热点的文献计量学可视化分析

杜丽文¹, 杨峻峰¹, 叶舰¹, 刘建生²

(1.山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001; 2.山西医科大学第一医院肝胆胰外科, 山西太原 030001)

摘要

背景与目的: 胰腺癌是恶性程度较高的消化系统肿瘤之一, 因其起病隐匿, 早期常无典型症状, 且肿瘤的侵袭性较强, 故预后较差。随着对胰腺癌分子发病机制的深入研究, 免疫治疗已成为胰腺癌治疗的新焦点。文献计量学是一种分析某一领域文献、直观地总结文献的趋势并预测研究热点的常用方法。本文旨在通过文献计量和知识图谱可视化分析胰腺癌免疫治疗的研究现状、热点和趋势, 为后续的研究提供方向。

方法: 从 Web of Science 核心合集中提取相关出版物从开始到 2022 年 5 月发表的有关胰腺癌免疫治疗的文献, 使用 CiteSpace 和 VOSviewer 等软件对该领域文献的国家、机构、作者、参考文献和关键词进行文献计量可视化分析。

结果: 共纳入 2009—2022 年发表与胰腺癌免疫治疗相关的英文文献 2 230 篇, 自 2016 年文献数量每年都在稳定增长。这些文献的 7 365 位作者来自 75 个国家/地区的 884 个机构, 共有 7 943 篇共被引参考文献。发文量最多的国家为美国 ($n=964$), 其次是中国 ($n=552$); 发文量最多的机构为美国约翰霍普金斯大学 ($n=67$) 和德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心 ($n=65$); 发文量最多的作者为美国约翰霍普金斯大学的 Elizabeth M Jaffee ($n=41$) 和 Lei Zheng ($n=31$)。共被引次数最多的文献为“Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer” ($n=161$), 共被引参考文献时间线图显示, 聚类“肿瘤微环境”是从 2016 年开始一直持续到现在的热点。关键词的突发检测揭示了胰腺癌免疫治疗领域的发展, 最初的热点主要是“疫苗”, 而近年来重点转移到“伊匹单抗”“检查点阻断”“上皮间质转化”“星状细胞”“巨噬细胞”“错配修复缺陷”和“肿瘤微环境”等。

结论: 与胰腺癌免疫治疗的相关研究呈持续上升趋势, 是胰腺癌治疗的重要研究方向, 目前美国在这一研究领域尚处于绝对领先地位。相关研究表明独特的肿瘤微环境可能是胰腺癌恶性程度较高且对放化疗不敏感的主要原因, 深入研究胰腺癌肿瘤微环境 (TME) 的致病机理是目前研究的重点。除此之外, 聚焦于“上皮间质转化”和“免疫检查点抑制”等的研究较为普遍, 现有的研究表明单一的治疗手段对胰腺癌的治疗效果有限, 免疫联合疗法或化疗联合免疫疗法可以进一步提高胰腺癌的临床疗效, 是未来临床研究的趋势。

关键词

胰腺肿瘤; 免疫疗法; 文献计量学; 数据可视化; 肿瘤微环境

中图分类号: R735.9

收稿日期: 2022-10-21; 修订日期: 2023-02-14。

作者简介: 杜丽文, 山西医科大学第一临床医学院硕士研究生, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 刘建生, Email: m15525078169@163.com

Visualization analysis of bibliometrics on hot research topics in pancreatic cancer immunotherapy

DU Liwen¹, YANG Junfeng¹, YE Jian¹, LIU Jiansheng²

(1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is one of the digestive system tumors with a high degree of malignancy. Due to its insidious onset, early symptoms are often not typical, and it has a strong invasive nature, therefore, the prognosis is poor. With the in-depth study of the molecular pathogenesis of pancreatic cancer, immunotherapy has become a new focus of pancreatic cancer treatment. Bibliometrics is a commonly used method to analyze the literature of a certain field, summarize the trend of the literature intuitively, and predict research hotspots. This article aims to provide direction for subsequent research by analyzing the current status, hotspots, and trends of immunotherapy for pancreatic cancer through bibliometrics and knowledge map visualization.

Methods: The relevant publications on pancreatic cancer immunotherapy published from the inception to May 2022 were extracted from the Web of Science Core Collection. A bibliometric visualization analysis of countries, institutions, authors, references, and keywords in the publications in this field was performed using software such as CiteSpace and VOSviewer.

Results: A total of 2 230 English-language literature related to pancreatic cancer immunotherapy published between 2009 and 2022 were included, and the number of publications has been steadily increasing every year since 2016. These publications had 7 943 co-cited references and 7 365 authors from 884 institutions in 75 countries/regions. The country with the most publications was the United States ($n=964$), followed by China ($n=552$). The institution with the most publications was Johns Hopkins University in the United States ($n=67$) and the MD Anderson Cancer Center at the University of Texas ($n=65$). The authors with the most publications were Elizabeth M Jaffee ($n=41$) and Lei Zheng ($n=31$), both from Johns Hopkins University in the United States. The most cited publication was "Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer" ($n=161$), and the timeline of co-cited references showed that clustering "tumor microenvironment" has been a hot topic since 2016. The keyword burst detection revealed the development of the field of pancreatic cancer immunotherapy, with "vaccine" being the initial hot topic, and the focus shifting to "ipilimumab" "checkpoint blockade" "epithelial-mesenchymal transition" "stellate cells" "macrophages" "mismatch repair deficiency" and "tumor microenvironment" in recent years.

Conclusion: Research related to immunotherapy for pancreatic cancer is showing a sustained upward trend and has become an important research direction for the treatment of pancreatic cancer. Currently, the United States is in an absolute leading position in this research field. Studies have shown that the unique tumor microenvironment may be the main reason for the high malignancy and insensitivity to radiation and chemotherapy of pancreatic cancer, and the underlying mechanisms of the pathogenesis of pancreatic cancer tumor microenvironment are the current focus of research. In addition, research focusing on "epithelial-mesenchymal transition" and "immune checkpoint inhibition" is more common. Existing research indicates that single treatment options have limited effectiveness for the treatment of pancreatic cancer, and immune combination therapy or chemotherapy combined with immunotherapy can further improve the clinical efficacy of pancreatic cancer, which is the trend of future clinical research.

Key words Pancreatic Neoplasms; Immunotherapy; Bibliometrics; Data Visualization; Tumor Microenvironment

CLC number: R735.9

根据美国国家癌症研究所发布的数据显示,胰腺癌的发病率以每年约1%的速度上升^[1],在过去几十年中,胰腺癌5年总生存率略有改善,但仍不超过9%^[2-3]。目前胰腺癌的主要治疗方法是手术切除,但超过80%的胰腺癌患者在确诊时已进展至局部侵袭甚至远处转移,不适合进行根治性手术,而传统的化疗、放疗、靶向治疗等难以治愈胰腺癌,所以我们迫切需要制定新的治疗策略以改善胰腺癌患者的预后^[4]。随着对胰腺癌肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的进一步研究,胰腺癌的免疫治疗已成为肿瘤治疗的热点,包括免疫检查点抑制剂疗法、过继细胞疗法、癌症疫苗和其他增强抗肿瘤反应的药物等^[5-6]。由于目前单药免疫调节剂被证明在临床上效果不佳^[7],故免疫疗法与其他方法的联合应用是当下的研究趋势,对此仍需要更进一步的探究^[8]。本文旨在通过对已经发表胰腺癌免疫治疗文献特点、研究方向、研究深度、热点等方面进行计量分析,总结评价确定该研究领域的趋势和前沿,能更好地了解当前热点并确定潜在的新研究方向,为后续的研究提供新的线索和思路。

1 资料与方法

1.1 文献数据来源和检索策略

本文数据来自 Web of Science 核心合集(WoS)数据库,采用高级检索方式,检索式为:TS=“Pancreatic Cancer” OR “Pancreatic ductal Adenocarcinoma” OR “PDAC” OR “Pancreatic Neoplasm” OR “Pancreas Cancer” AND TS=“immunotherapy” OR “immunotherapies” OR “immunotherapeutic”。检索时间为相关出版物时间跨度从2009年到2022年5月16日,文献类型为论著和综述,语种限定为英语。

1.2 纳入与排除标准

文献的纳入标准为:文章与胰腺癌免疫治疗主题相关。排除标准为:文献主题与胰腺癌免疫治疗无关或无法评价;其他文献类型;重复发表

的文献等。全文由两位审稿人分别根据纳入和排除标准进行评估,两位审稿人之间有分歧通过咨询通信作者解决。具体流程如图1所示。

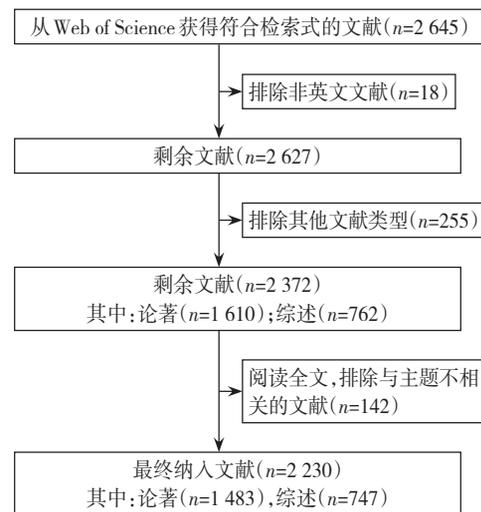


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

1.3 数据处理

将检索到的2 230篇文献导入 CiteSpace 软件(版本号 5.8.R2)和 VOSviewer 软件(版本号 1.6.18.0)进行可视化分析,直观地总结该领域的研究进展,分析研究热点,并通过引文网络对研究趋势进行预测^[9]。使用 Microsoft Office Excel 2019 软件分析发表文献数量趋势。CiteSpace 软件用于对筛选的文献进行国家、机构、关键词和参考文献的共被引、聚类 and 突发分析。图中每个节点表示一个要分析的元素,节点的大小表示发表论文的数量,节点之间的连接线代表两个项目之间的共现或共被引关系,较粗的线反映了两个节点之间更多的共现频率。节点颜色表示不同年份,由冷色逐渐变为暖色代表早期到最近。共被引作为衡量文章之间关系程度的一种研究方法,是指两篇或多篇文章同时被一篇或多篇论文引用,两篇文章被认为是共被引关系^[10]。具有高中心性的节点通常被认为是一个领域的转折点或关键点,表明节点所代表的项目的高影响力,主要用于衡量节点在整个网络结构中的桥接功能值^[11]。关键词的

突发表示某一时期的关键词被引频率的急剧增加，展示了关键词的时间分布和动态变化，揭示了研究领域的演变趋势^[12]。VOSviewer用于关键词的共现分析和聚类分析。在VOSviewer中，将结果可视化为气泡图，每个气泡代表一个关键词，气泡的大小表示该词出现的频率，如果两个词同时出现的频率更高，则两个气泡更接近^[13]。

2 结果

2.1 发表年份及发文量分布

从2009—2022年共2 230篇文献，每年的具体发文量如图2所示。由于2022年的数据不全($n=159$)，故使用2009—2021年的数据在Excel中进行分析，我们观察到年份与文献发表数量之间存在明显的统计学关系($r^2=0.9908$)，从2016年起可见关于胰腺癌免疫治疗相关文献发文量逐年稳步增加。

2.2 国家、机构与作者分布

检索到的2 230篇文献共来源于75个国家或地区，如图3所示，其中发文量排名前3的分别为美国($n=964$)，中国($n=552$)和德国($n=197$)。这些文献共由884个机构投稿，投稿数量排名前3的机构均来自美国，依次为美国约翰霍普金斯大学($n=85$)，德克萨斯大学MD安德森癌症中心($n=67$)和宾夕法尼亚大学($n=65$)。排名前5的机构共投稿316篇，占有文献数的14.1% (表1)。将7 365位作者中排名前10的作者列入表2，其中发文量最多的三位作者均来自美国的机构。使用

Citespace软件得到作者的可视化图(图4)，可见大多数作者的国际合作相对较少，与国内、同单位内作者合作较多。

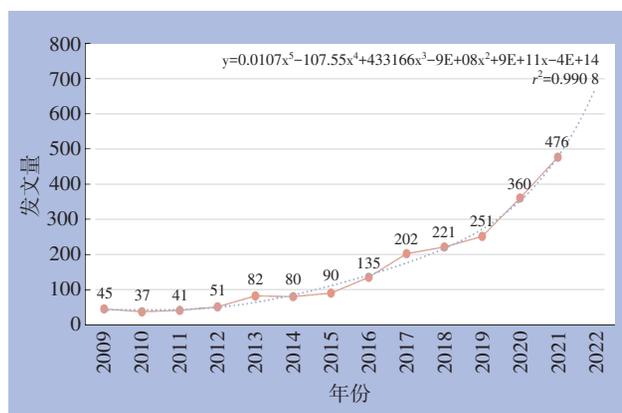


图2 胰腺癌免疫治疗发文量

Figure 2 The number of publications on pancreatic cancer immunotherapy

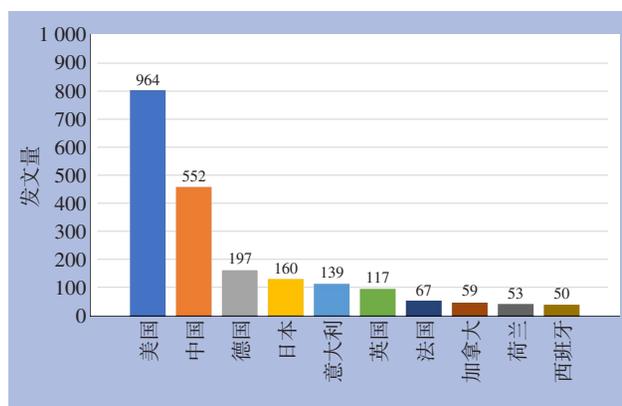


图3 胰腺癌免疫治疗发文量前10的国家

Figure 3 Top 10 countries in terms of publications on pancreatic cancer immunotherapy

表1 胰腺癌免疫治疗发文量前5的机构

Table 1 Top 5 institutions in terms of publications on pancreatic cancer immunotherapy

机构	国家	发文量	中心性	总被引次数	平均被引次数
美国约翰霍普金斯大学	美国	85	0.21	5 614	66.04
德克萨斯大学MD安德森癌症中心	美国	67	0.17	9 574	142.9
宾夕法尼亚大学	美国	65	0.05	6 478	99.7
复旦大学	中国	50	0.01	902	18.04
斯隆凯特琳癌症中心	美国	49	0.01	2 795	57.04

表2 胰腺癌免疫治疗发文量前10的作者

Table 2 Top 10 authors with the highest publication output in pancreatic cancer immunotherapy

排名	作者	国家	发文量	所在机构
1	Elizabeth M Jaffee	美国	41	约翰霍普金斯大学
2	Lei Zheng	美国	31	约翰霍普金斯大学
3	Robert H Vonderheide	美国	26	宾夕法尼亚大学
4	虞先濬	中国	19	复旦大学
5	Hiroaki Nagano	日本	15	山口大学
6	Gregory L Beatty	美国	15	宾夕法尼亚大学
7	Paola Cappello	意大利	14	意大利都灵大学
8	Anirban Maitra	美国	12	德克萨斯大学MD安德森癌症中心
9	Wei Wang	美国	12	纽约大学医学院
10	Francesco Novelli	意大利	12	意大利都灵大学

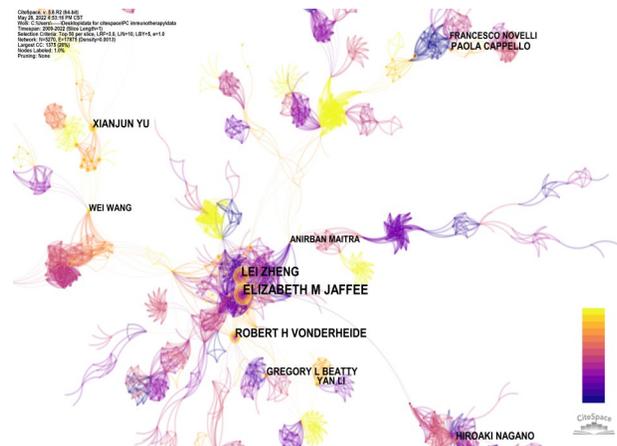


图4 胰腺癌免疫治疗研究作者可视化图谱

Figure 4 Visualization map of authors in pancreatic cancer immunotherapy research

2.3 参考文献共被引分布

在检索到的7 943篇共同被引参考文献中,表3显示了前10个最常被引用的参考文献,其中,Bailey等^[14]发表的题为“Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer”的文献共被引次数最多($n=161$),阐述了胰腺癌的4种分子亚型,以及各亚型的治疗方向。2篇流行病学研究是胰腺癌流行病学数据的重要来源。

使用CiteSpace构建共被引参考文献的聚类时间线视图(图5),聚类分析揭示的8个聚类从时间维度直观地显示胰腺癌免疫治疗的阶段性热点和发展方向,从这个视图发现,#0肿瘤微环境和#2胰腺癌是从2016年开始一直持续到现在的热点。

表3 胰腺癌免疫治疗共被引前10的参考文献

Table 3 Top 10 co-cited references in the field of pancreatic cancer immunotherapy

排名	共被引数	共被引参考文献	文章类型	IF
1	161	Bailey,等 ^[14] Nature, 2016, 531(7592):47-52.	临床试验	49.962
2	149	Siegel,等 ^[15] CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.	流行病学研究	508.102
3	133	Le,等 ^[16] Science, 2017, 357(6349):409-413.	临床试验	47.728
4	124	von Hoff,等 ^[17] N Engl J Med, 2013, 369(18):1691-1703.	临床试验	91.245
5	118	Balachandran,等 ^[18] Nature, 2017, 551(7681):512-516.	临床试验	49.962
6	115	Jiang,等 ^[19] Nat Med, 2016, 22(8):851-860.	临床试验	53.44
7	112	Brahmer,等 ^[20] N Engl J Med, 2012, 366(26):2455-2465.	临床试验	91.245
8	106	Nywenig,等 ^[21] Lancet Oncol, 2016, 17(5):651-662.	临床试验	41.316
9	105	Bray,等 ^[22] CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.	流行病学研究	508.102
10	103	Le,等 ^[23] N Engl J Med, 2015, 372(26):2509-2520.	临床试验	91.245

切。就文献发表数量而言,中国发文量高于德国,但论文平均被引次数较美国和德国低,且与其他国家机构的合作较少,故仍需进一步加强国际间的合作,从而提升中国机构在国际上的认可度。

关键词的共现网络分析结果显示目前胰腺癌免疫治疗有3个主要研究方向,分别为“TME”“免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)”和“集中于化疗和疫苗治疗等在内的临床研究”。TME是指肿瘤细胞生长和转移的内环境,主要由免疫细胞、基质细胞、内皮细胞、炎症介质和细胞外基质分子组成^[24],而基质细胞中的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)和肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)是胰腺癌的主要细胞^[25],在肿瘤形成、侵袭、转移和耐药性方面都至关重要^[26-27]。胰腺癌TME具有致密的结缔组织和广泛的免疫抑制,通过直接抑制抗肿瘤免疫或诱导免疫抑制细胞增殖和转移来逃避免疫监视,导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[28]。Jiang等^[19]研究表明靶向黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)通过克服纤维化和免疫抑制性肿瘤微环境来增加免疫监视,使胰腺癌对免疫治疗产生反应;Balachandran等^[18]证明新抗原MUC16可能为免疫原性肿瘤的生物标志物,可以进一步指导免疫疗法的应用。独特的TME可能是胰腺癌恶性程度较高且对放化疗不敏感的主要原因^[29],因此深入研究胰腺癌TME的致病机理及联合用药是目前研究的热点,也是胰腺癌免疫治疗的关键突破点。

针对另一个热点“ICB”,目前常见的ICB检查点抑制剂主要包括抗CTLA4、抗PD-1和抗PD-L1抗体,现已被批准用于各种类型的癌症,例如黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌等^[30-32]。Le等^[16, 23]证明PD-1可以阻断错配修复缺陷的肿瘤;Brahmer等^[20]证明抗体介导的PD-L1阻断可诱导肿瘤消退并延长晚期肿瘤的稳定期,促进了抗PD-L1在肿瘤中的研究,然而目前相关I/II期临床试验并未表现出积极的作用^[20, 33],故ICB在胰腺癌中的应用尚待探索,进一步研究其作用机理并优化治疗方案仍然是将来研究的重点。

在迄今为止已有的胰腺癌治疗手段中,化疗是胰腺癌治疗的重要组成部分,其中经典治疗方案的是吉西他滨(gemcitabine)方案或FOLFIRINOX(5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康和

奥沙利铂)方案,但是目前的临床试验结果显示,这些治疗的生存获益不高,胰腺癌的总生存期仍然不容乐观^[34]。Nywening等^[21]通过临床试验验证了CCR2抑制剂联合FOLFIRINOX靶向治疗临界可切除和局部晚期胰腺癌的安全性,并初步确定其安全口服剂量;von Hoff等^[17]研究表明白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨可提高胰腺癌的存活率,为联合用药提供了新思路。而疫苗接种作为一种辅助治疗,可以最大限度地减少肿瘤疾病负担和TME免疫抑制,可能会提高临床疗效^[7],遗憾的是虽然疫苗在动物模型上取得了初步疗效,但在许多III期临床试验中并没有显示出显著的临床效应^[35]。

整体来看,胰腺癌作为一种破坏性极强的恶性肿瘤,尚缺乏有效的治疗手段。虽然近年来关于胰腺癌免疫治疗的研究取得了一定的进展,但迄今为止仍没有治疗方法能产生令人满意的效果^[6]。现有的研究^[35]表明,单一的治疗方案取得的临床成效有限,将免疫治疗和其他治疗方式联合应用或者将不同的免疫治疗方式联用,可能会产生较好的治疗效果。此外,学者们也在研究其他治疗方法,例如溶瘤病毒疗法、CD40激动剂和过继细胞疗法等,尽可能做到肿瘤的个体化、精准化治疗^[8]。通过对胰腺癌免疫治疗研究热点及趋势的可视化分析发现,TME、上皮间质转化、巨噬细胞、免疫检查点抑制等是胰腺癌免疫治疗目前的基础研究热点,免疫联合疗法或化疗联合免疫疗法有望进一步提高胰腺癌的临床疗效,改善其预后,是未来临床研究的趋势。

本研究利用CiteSpace和VOSviewer软件,以直观的方式对胰腺癌免疫治疗的热点及其趋势进行了系统分析,但由于只纳入了来自WoSCC数据库中以英文发表的文章,可能导致来源偏差;此外,近期发表的高质量文章由于引用率低,没有得到较大的关注,导致本文的分析结果可能产生偏差,但本文获得的胰腺癌免疫治疗的研究热点及趋势仍具有借鉴意义,我们也将未来对此持续研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:杜丽文设计及实施实验,撰写文章;杨峻峰、叶舰分析及解释数据、统计分析;刘建生修改文章、获取研究经费。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22. doi: 10.1186/s40880-019-0368-6.
- [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. doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] 俞亦奇, 黄华, 张太平. 胰腺癌的早期诊断[J]. *中华胰腺病杂志*, 2022, 22(1): 14–21. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20210308-00051.
- Yu YQ, Huang H, Zhang TP. Early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2022, 22(1): 14–21. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20210308-00051.
- [5] 周发权, 陈师, 孙红玉, 等. 系统免疫炎症指数与胃癌患者预后关系的 Meta 分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10):1142–1150. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.003.
- Zhou FQ, Chen S, Sun HY, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer: a Meta-analysis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(10):1142–1150. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.003.
- [6] Fan JQ, Wang MF, Chen HL, et al. Current advances and outlooks in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):32. doi: 10.1186/s12943-020-01151-3.
- [7] Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH. Challenges and opportunities for pancreatic cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6):788–802. doi: 10.1016/j.ccell.2020.08.004.
- [8] Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: a 2020 update[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102016. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102016.
- [9] Miao LL, Zhang J, Zhang ZC, et al. A bibliometric and knowledge-map analysis of CAR-T cells from 2009 to 2021[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:840956. doi: 10.3389/fimmu.2022.840956.
- [10] Tang CL, Liu DY, Fan YS, et al. Visualization and bibliometric analysis of cAMP signaling system research trends and hotspots in cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(2):358–370. doi: 10.7150/jca.47158.
- [11] Liu S, Sun YP, Gao XL, et al. Knowledge domain and emerging trends in Alzheimer's disease: ascientometric review based on CiteSpace analysis[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9):1643–1650. doi: 10.4103/1673-5374.255995.
- [12] Chen CM. CiteSpace II: detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature[J]. *J Am Soc Inf Sci*, 2006, 57(3):359–377. doi: 10.1002/asi.20317.
- [13] Zhu X, Kong QQ, Niu X, et al. Mapping intellectual structure and research performance for the nanoparticles in pancreatic cancer field[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5503–5516. doi: 10.2147/IJN.S253599.
- [14] Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2016, 531(7592):47–52. doi: 10.1038/nature16965.
- [15] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
- [16] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349):409–413. doi: 10.1126/science.aan6733.
- [17] von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18):1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- [18] Balachandran VP, Luksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2017, 551(7681): 512–516. doi: 10.1038/nature24462.
- [19] Jiang H, Hegde S, Knolhoff BL, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 851–860. doi: 10.1038/nm.4123.
- [20] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- [21] Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 651–662. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00078-4.
- [22] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [23] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
- [24] Wu KY, Lin KJ, Li XY, et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1731. doi: 10.3389/fimmu.2020.01731.
- [25] Ren B, Cui M, Yang G, et al. Tumor microenvironment participates

- in metastasis of pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):108. doi: 10.1186/s12943-018-0858-1.
- [26] Chronopoulos A, Robinson B, Sarper M, et al. ATRA mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodelling and inhibit cancer cell invasion[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12630. doi: 10.1038/ncomms12630.
- [27] 李微波, 常剑, 熊星铖, 等. 胰腺星状细胞在胰腺癌治疗中的应用价值研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(9):1243-1248. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.014.
- Li WB, Chang J, Xiong XC, et al. Research progress on the application value of pancreatic stellate cells in the treatment of pancreatic cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(9): 1243-1248. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.014.
- [28] Xia AL, Zhang Y, Xu J, et al. T cell dysfunction in cancer immunity and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1719. doi: 10.3389/fimmu.2019.01719.
- [29] Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer—clinical challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(9):527-540. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5.
- [30] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330. doi: 10.1056/nejmoa1412082.
- [31] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [32] Torphy RJ, Zhu YW, Schulick RD. Immunotherapy for pancreatic cancer: barriers and breakthroughs[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2018, 2(4):274-281. doi: 10.1002/ags3.12176.
- [33] Zhou WX, Zhou Y, Chen XL, et al. Pancreatic cancer-targeting exosomes for enhancing immunotherapy and reprogramming tumor microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120546. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120546.
- [34] Manji GA, Olive KP, Saenger YM, et al. Current and Emerging Therapies in Metastatic Pancreatic Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(7):1670-1678. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2319.
- [35] Balachandran VP, Beatty GL, Dougan SK. Broadening the impact of immunotherapy to pancreatic cancer: challenges and opportunities[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2056-2072. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.038.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:杜丽文,杨峻峰,叶舰,等.胰腺癌免疫治疗研究热点的文献计量学可视化分析[J].*中国普通外科杂志*, 2023, 32(3):357-365. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.005

Cite this article as: Du LW, Yang JF, Ye J, et al. Visualization analysis of bibliometrics on hot research topics in pancreatic cancer immunotherapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(3): 357-365. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.005

本刊2023年各期重点内容安排

本刊2023年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|---------------|------|------------------|
| 第1期 | 肝癌基础与临床转化研究 | 第7期 | 肝脏外科疾病临床与基础研究 |
| 第2期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第8期 | 胆道外科疾病临床与基础研究 |
| 第3期 | 胰腺癌早期诊断与综合治疗 | 第9期 | 胰腺外科临床与基础研究 |
| 第4期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第10期 | 胃肠外科临床与基础研究 |
| 第5期 | 甲状腺肿瘤的诊断与综合治疗 | 第11期 | 甲状腺乳腺外科疾病临床与基础研究 |
| 第6期 | 血管疾病手术与腔内治疗 | 第12期 | 血管外科疾病临床与基础研究 |

中国普通外科杂志编辑部