

分析

引用:王梦琪,王芹,焦丽静,杜怡墨,阿格尔,刘睿潮,韩阳,周海伦,石振鹏,蒋华,龚亚斌.基于CiteSpace软件可视化分析中医药联合PD-1/PD-L1研究热点及趋势[J].中医药导报,2025,31(11):136-145.

基于CiteSpace软件可视化分析中医药联合PD-1/PD-L1研究热点及趋势*

王梦琪,王芹,焦丽静,杜怡墨,阿格尔,刘睿潮,韩阳,周海伦,石振鹏,蒋华,龚亚斌
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437)

[摘要] 目的:探讨中医药联合程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(PD-1/PD-L1)的研究热点及研究前沿。方法:检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊服务平台(CSTJ)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Web of Science核心合集、PubMed、Scopus等数据库自建库至2024年12月20日收录的中医药联合PD-1/PD-L1相关文献。运用Excel 2016分析发文趋势,运用CiteSpace文献计量软件,分析作者、机构、关键词,绘制作者合作图谱、机构合作图谱、关键词共现图谱、关键词突现图。结果:共纳入中文数据库文献201篇,英文数据库文献237篇。发文量呈逐年增加趋势,中医药联合PD-1/PD-L1相关文献最多的中英文期刊分别是《中医肿瘤学杂志》、*Frontiers in Pharmacology*,在中英文期刊发文最多的机构分别是广州中医药大学、天津中医药大学。关键词共现图谱和突现图显示,免疫治疗、肿瘤、肺癌、乙型肝炎、抗肿瘤活性、肿瘤微环境(TME)、肿瘤坏死因子(TNF)、CD8T、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)、肿瘤蛋白P53(P53)等是当前研究的热点。结论:中医药联合PD-1/PD-L1研究引起越来越多的关注,与中文文献不同的是,外文文献已经形成了稳定的核心作者群,研究热点包含了更多的细胞通路,英文文献质量较高,能够作为前沿研究的知识基础。该领域研究高产系列研究者较少,团体间外部合作松散,未来需要进一步加强作者、机构、地域合作,开展多中心前瞻性的临床研究。

[关键词] PD-1/PD-L1;中医药;免疫;机制;文献计量学

[中图分类号] R2-03 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)11-0136-10

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.11.025

Visualized Analysis of Research Hotspots and Trends in Traditional Chinese Medicine Combined with PD-1/PD-L1 Based on CiteSpace Software
WANG Mengqi, WANG Qin, JIAO Lijing, DU Yizhao, A Geer, LIU Ruichao, HAN Yang, ZHOU Hailun, SHI Zhenpeng, JIANG Hua, GONG Yabin

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] Objective: To explore the research hotspots and frontiers of traditional Chinese medicine (TCM) combined with programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1). Methods: Relevant literatures on TCM combined with PD-1/PD-L1 published from the establishment of the databases to December 20, 2024 were retrieved from 6 databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform (Wanfang Data), China Science and Technology Journal Database (CSTJ), Chinese Biomedical Literature Service System (SinoMed), Web of Science Core Collection, PubMed, and Scopus. Excel 2016 was used to analyze the publication trend. CiteSpace bibliometric software was employed to analyze authors, institutions, and keywords, and to draw author collaboration maps, institutional collaboration maps, keyword co-occurrence maps, and keyword burst maps. Results: A total of 201 Chinese literatures and 237 English literatures were included. The number of publications showed an increasing trend year by year. The Chinese and English journals with the largest number of literatures related to TCM combined with PD-1/PD-L1 were

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82474588);2024年上海市东方英才计划拔尖项目(BJWS2024062);第五批全国中医临床优才项目

通信作者:龚亚斌,男,主任医师,研究方向为中医药防治恶性肿瘤

Journal of TCM Oncology and *Frontiers in Pharmacology*, respectively. The institutions with the most publications in Chinese and English journals were Guangzhou University of Chinese Medicine and Tianjin University of Chinese Medicine, respectively. Keyword co-occurrence maps and burst maps indicated that immunotherapy, tumor, lung cancer, hepatitis B, anti-tumor activity, tumor microenvironment (TME), tumor necrosis factor (TNF), CD8⁺ T cells, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and tumor protein 53 (P53) were the current research hotspots. Conclusion: Research on TCM combined with PD-1/PD-L1 has attracted increasing attention. Unlike Chinese literatures, English literatures have formed a stable core author group, with research hotspots covering more cellular pathways. English literatures are of higher quality and can serve as a knowledge base for frontier research. There are few high-yield researchers in this field, and external cooperation among teams is loose. In the future, it is necessary to further strengthen collaboration among authors, institutions, and regions, and carry out multi-center prospective clinical studies.

[Keywords] PD-1/PD-L1; traditional Chinese medicine; immunity; mechanism; bibliometrics

程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1,PD-1/PD-L1)信号通路与人类的血液肿瘤、免疫等系统疾病相关,是当今免疫研究的热点通路,其通过负向调节免疫反应,防止免疫系统过度活化,维持免疫耐受,其过表达可以降低免疫系统对肿瘤细胞的识别能力^[1],而其弱表达可以持续活化T细胞、B细胞生成致病性抗体加重自身免疫性疾病^[2],同时可以诱导免疫耐受,导致肝炎病毒感染持续,但其过高表达也可以阻断过度免疫^[3]。PD-1/PD-L1单抗已获批肺癌、黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤、三阴性乳腺癌等多种恶性肿瘤的临床用药^[4-6],获得性免疫缺陷综合征、乙型肝炎、炎症性肠病等的试验研究尚处于探索阶段^[7-8]。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)存在着皮肤、肝脏、内分泌等多种器官毒性,引起丘疹、腹泻、结肠炎、转氨酶升高、甲状腺功能异常等免疫相关不良反应^[9]。中医药在整体观念指导下,运用中药、复方、中药提取物和针灸等治疗方法对疾病展开预防、治疗和康复,中西医结合治疗更能发挥各自优势^[10]。在一项中药联合ICIs治疗广泛期小细胞肺癌的临床研究中,中位无进展生存期(median progression free survival,mPFS)为6.0个月,中位总生存期(median overall survival,mOS)为13.5个月^[11],mOS超过目前临床广泛期小细胞肺癌mOS的8~11个月^[12]。据研究,中药使用时长与免疫相关不良事件等级呈负相关($P=0.016$),延长中药使用时长是ICIs使用的独立保护因素^[13]。现已证明,中药复方通过调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT 3)、肿瘤蛋白53(tumor protein,p53)等多条信号通路和细胞因子,发挥着协助PD-1/PD-L1通路调控免疫应答的作用^[14]。本研究首次通过CiteSpace软件可视化分析中医药联合PD-1/PD-L1热点及趋势,并对研究前沿进行综述,为相关研究方向的学者提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索策略 本研究检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊服务

平台(CSTJ)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Web of Science核心合集、PubMed、Scopus等数据库,各库的检索时间为建库至2024年12月20日。

CNKI的检索式为:SU=(“PD1”OR“PD-1”OR“PD/1”OR“CD279”OR“程序性死亡受体-1”OR“PDL1”OR“PD-L1”OR“PD/L1”OR“CD274”OR“B7-H1”OR“程序性死亡-配体1”)AND SU=(“中药”OR“中医”OR“草药”OR“中成药”OR“合剂”OR“复方”OR“方”OR“汤”OR“饮”OR“丸”OR“煎”OR“散”OR“针灸”)。Wanfang Data和CSTJ根据各自不同的检索特点对检索式稍作调整。Web of Science核心合集的检索式为:TS=(“PD 1”OR“PD-1”OR“PD/1”OR“Programmed death 1”OR“CD279”OR“PD L1”OR“PD-L1”OR“PD/L1”OR“programmed death-ligand 1”OR“CD274”OR“B7-H1”)AND TS=(“traditional Chinese medicine”OR“Chinese traditional medicine”OR“Chinese medicine”OR“Chinese medicine formula”OR“herb”OR“herbal extract”OR“herbal formula”OR“herbal medicine”OR“decoction”OR“wan”OR“jian”OR“acupuncture”OR“moxibustion”)。文献类型为Article和Review,将语言设定为English。PubMed和Scopus根据各自不同的检索特点对检索式稍作调整。

1.2 文献筛选与数据清洗 纳入标准:已发表的有关中医药联合PD-1/PD-L1通路的论著和综述。排除标准:会议摘要、会议论文、未发表文章、重复出版物、勘误类文章、学位论文、信件和与不符研究主题文章。将从CNKI、CSTJ、SinoMed、Wanfang Data检索到的中文文献分别以net、txt、txt、txt格式导出,使用NoteExpress过滤器导入NoteExpress 3.6.0.9220软件中进行查重,将从Web of Science核心合集、PubMed、Scopus检索到的英文文献分别以ciw、nbib、ris格式导出,分别使用ISI-CB、PubMed(NLM)、Reference Manager(RIS)过滤器导入EndNote 21软件中进行查重,软件查重后由两名研究者各自对文献进行人工筛选,针对意见不一的文献,由第三名研究者讨论解决。筛选纳入标题、作者、机构、年份、关键词等信息完整的文献,合并重复的机构、学校、关键词等。将清洗完成的文献从NoteExpress、EndNote中以txt格式文件导出,将其导入CiteSpace软件。

1.3 数据分析 使用文献数据可视化软件CiteSpace 6.2.R3 (64-bit),对文献的国家、机构、作者、关键词等进行分析和可视化。采用Microsoft Excel 2016对年发文量进行统计并绘制折线图,分析发文量年度增长趋势以及该领域的研究热度。CiteSpace 6.2.R3参数设置如下。中文文献时区范围(time slicing):2012年1月至2024年12月(根据筛选后文献发表时间设定的时区范围);英文文献时区范围:2004年1月至2024年12月;中、英文文献时间切片(years per slice):1年;中、英文文献阈值选择(years per slice): g -index $k=25$;中、英文文献剪切方式(pruning):pathfinder、pruning sliced networks、Pruning the merged network。关键词的聚类分析使用对数似然率算法(log likelihood ratio, LLR)。关键词的突现分析运用突发检测算法(burst detection algorithm),设置最短时间(minimum duration)为1,状态转换值(the number of states)为2,状态差异比率(γ)为0.0。

1.4 可视化图谱解读 在可视化图谱中,节点大小代表频数,出现频数越高,节点越大;节点圈层颜色代表时间,颜色越浅,表示发文时间越近,反之越远,节点的红色圈层表示在某年份出现频数发生爆发。节点之间的连线代表相关性,连线粗细代表共现强度。中心性用来衡量节点重要性的高低,反映了节点的重要程度,节点中介中心性的值 >0.1 ,提示此节点是联系不同节点的枢纽,具有高中介中心性的节点显示为紫色外环。在关键词突现图表中,Year代表该关键词出现年,Strength代表强度,Begin代表突发年份,End代表突发结束年份,浅蓝色线条代表该关键词未出现,深蓝色线条代表该关键词已出现但未被大量引用,红色线条代表该关键词在某时间段被大量引用。

2 结 果

2.1 检索结果 共检索到中文文献692篇及英文文献678篇,排除重复论文、会议摘要、未发表文章、勘误类文章、学位论文、信件和与不符研究主题文章,本研究共纳入438篇文献,其中,中文文献201篇、英文文献237篇。文献筛选及分析流程见图1。

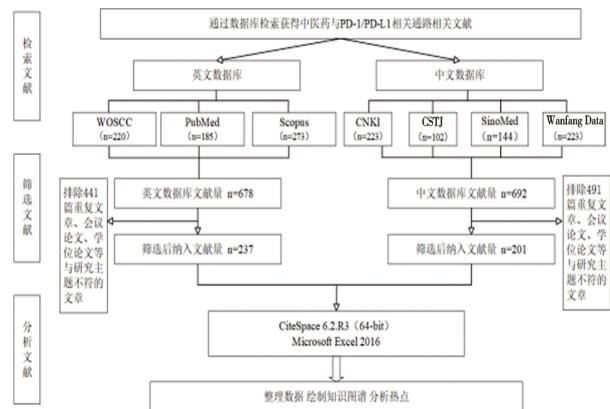


图1 文献筛选及分析流程

2.2 年发文量分析 中医药联合PD-1/PD-L1的研究文献最早出现在2004年,中文文献和英文文献发表量总体均呈现上升趋势,英文文献发表量在大多数年间高于中文文献发表量。2004—2018年发表的文献较少,其间共发表56篇(12.8%),

2019—2020年发表文献量明显上升,2021年为平台期,2022—2024年发表文献量再次明显上升,其间发表251篇文献(57.3%)。文献年发表量随着时间的推移而增加,体现了此领域逐渐受到重视。(见图2)



图2 年度发文趋势图

2.3 期刊分析 共有237种期刊发表了中医药联合PD-1/PD-L1研究的438篇文献。发文量排名前十的中、英文期刊见表1。201篇中文文献来源于122种期刊,发文量排名第一的中文期刊是《中医肿瘤学杂志》《中西医结合肝病杂志》,其次为《中药药理与临床》。237篇英文文献来源于115种期刊,发文量排名第一的英文期刊是*Frontiers in Pharmacology*,其次为*Journal of Ethnopharmacology*、*Phytomedicine*。中文文献收录的期刊相对分散,期刊方向主要为肝病、肿瘤、中药药理等。英文文献收录的期刊相对集中,期刊主要方向为药理、免疫、草药等。

表1 发文量排名前十的中英文期刊

序号	中文期刊	发文量篇	英文期刊	发文量篇
1	《中医结合肝病杂志》	6	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	19
2	《中医肿瘤学杂志》	6	<i>Journal of Ethnopharmacology</i>	14
3	《中药药理与临床》	5	<i>Phytomedicine</i>	13
4	《中华中医药杂志》	5	<i>Frontiers in Immunology</i>	13
5	《四川中医》	5	<i>Pharmacological Research</i>	12
6	《上海中医药杂志》	4	<i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i>	11
7	《环球中医药》	4	<i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i>	6
8	《河北中医》	4	<i>Frontiers in Oncology</i>	6
9	《中国实验方剂学杂志》	4	<i>Integrative Cancer Therapies</i>	5
10	《时珍国医国药》	4	<i>International Immunopharmacology</i>	5

2.4 核心作者及合作分析

2.4.1 核心作者 根据普莱斯定律,核心作者发文量最小值为 $M=0.749/\sqrt{n_{max}}$ 。通过普莱斯定律计算得出此领域的中文核心作者发文量约为1.30篇,因此选取发文量为2篇及以上的作者为中文核心作者。经统计,中文发文量2篇及以上的作者有32人(见表2),核心作者占全部作者的3.50%,累计发文39篇,占研究领域总发文量的19.40%。通过普莱斯定律计算得出此领域的英文核心作者发文量约为3.09篇,因此选取发文量为4篇及以上的作者为英文核心作者。经统计,英文发文量4篇及以上的作者有31人(见表3),核心作者占全部作者的2.57%,累计发文192篇,占研究领域总发文量的81.01%。根据普莱斯定律,核心作者发文量应占总发文量的50%,这表明英文核心作者已经形成了稳定的核心作者群。

表2 中文献核心作者统计

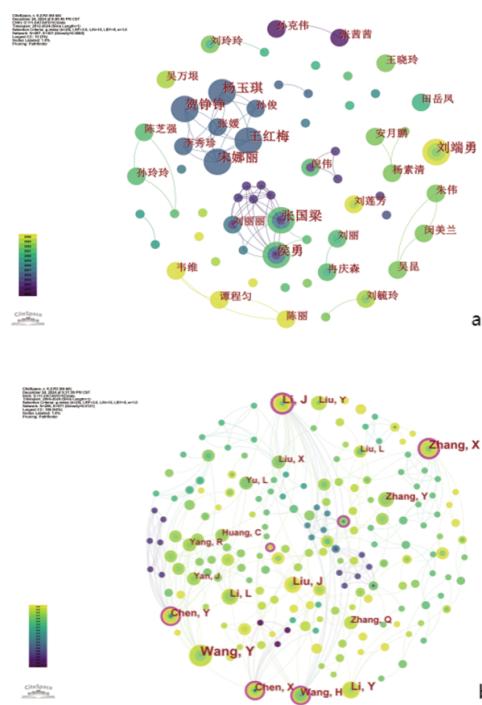
序号	作者	发文量/篇	首次发文年份	序号	作者	发文量/篇	首次发文年份
1	侯勇	3	2014年	17	陈丽	2	2024年
2	刘端勇	3	2022年	18	吴万垠	2	2023年
3	杨玉琪	3	2016年	19	安月鹏	2	2022年
4	贺铮铮	3	2016年	20	田岳凤	2	2020年
5	宋娜丽	3	2016年	21	刘毓玲	2	2022年
6	王红梅	3	2016年	22	刘玲玲	2	2020年
7	张国梁	3	2014年	23	孙克伟	2	2013年
8	朱伟	2	2022年	24	刘丽	2	2020年
9	闵美兰	2	2022年	25	王晓玲	2	2022年
10	刘莲芳	2	2023年	26	冉庆森	2	2020年
11	孙玲玲	2	2021年	27	谭程匀	2	2024年
12	倪伟	2	2014年	28	张媛	2	2016年
13	李秀珍	2	2016年	29	孙俊	2	2016年
14	吴昆	2	2022年	30	张茜茜	2	2013年
15	刘丽丽	2	2014年	31	韦维	2	2024年
16	陈芝强	2	2021年	32	杨素清	2	2022年

表3 英文献核心作者统计

序号	作者	发文量/篇	首次发文年份	序号	作者	发文量/篇	首次发文年份
1	WANG Y	17	2020年	17	YAN J	5	2021年
2	LI J	13	2013年	18	HUANG C	5	2021年
3	ZHANG X	11	2019年	19	CHEN C	4	2022年
4	LI Y	10	2022年	20	LI X	4	2021年
5	LIU J	10	2020年	21	ZHENG C	4	2021年
6	LI L	8	2021年	22	YANG J	4	2022年
7	CHEN Y	8	2007年	23	XIAO Y	4	2021年
8	CHEN X	8	2004年	24	XIAO W	4	2021年
9	WANG H	8	2013年	25	WANG J	4	2021年
10	LIU Y	7	2020年	26	WANG L	4	2019年
11	ZHANG Y	7	2021年	27	JIN X	4	2018年
12	LIU X	6	2018年	28	ZHANG J	4	2023年
13	ZHANG Q	6	2022年	29	ZHAO Y	4	2021年
14	YU L	5	2020年	30	HUANG R	4	2021年
15	LIU L	5	2018年	31	HUANG J	4	2020年
16	YANG R	5	2021年				

2.4.2 作者合作分析 本研究对中、英文文献进行作者合作共现分析,了解研究者发文数量及合作情况。中文献作者合作网络包括267个节点、301条连接线。201篇文献,共有914位作者,中文献作者合作网络见图3-a。中文献中,发文量排名靠前的作者是侯勇(安徽中医药大学)、刘端勇(江西中医药大学)等人。中文献作者分布结构形成两种合作模式,合作型与个体型。合作型如张国梁团队,研究乙肝通过中医药干预对PD-1/PD-L1信号通路的影响^[15]。个体型较分散,涉及血液疾病、各类肿瘤等疾病预作用。何金泽团队^[16]利用猴艾滋病模型研究中医药对CD细胞的干预作用。杨玉琪团队^[17]探索中药治疗对HIV感染者PD-1表达水平的影响。刘端勇团队探索四神丸、黄连丸对结肠炎小鼠脾脏中细胞PD-1/PD-L1表达的调节作用^[18]。

英文文献作者合作网络包括296个节点、571条连接线。237篇文献,共有1206位作者,英文文献作者合作网络见图3-b。WANG Y D(Tongji University)是发文量排名第一的作者,其次为LI J(China Academy Chinese Medicine Sciences)、ZHANG X X(Hubei University of Chinese Medicine)等人。英文期刊呈现大量新文献,以LI L(Beijing University of Chinese Medicine)、WANG Y为核心的团队在近3年大量发文,侧重于中医药干预PD-1/PD-L1信号通路对肿瘤、慢性阻塞性肺疾病的研究^[19-20]。英文文献中,所有节点中具有中介中心性大于0.1的作者有6个(见表4)。可以将ZHANG X X、LI J、CHEN Y(Nanjing University Traditional Chinese Medicine)等作者作为了解各作者合作研究的桥梁。



注:a.中文献作者合作网络;b.英文文献作者合作网络。

图3 作者合作网络图

表4 英文献中介中心性>0.1的作者

序号	作者	中介中心性	发文量/篇	首次发文年份
1	LI J	0.31	13	2013年
2	ZHANG X	0.20	11	2019年
3	CHEN Y	0.18	8	2007年
4	CHEN X	0.15	8	2004年
5	LIU C	0.14	8	2013年
6	WANG H	0.11	3	2013年

2.5 机构分析 共有1118个机构发表了中医药联合PD-1/PD-L1的研究,发文量排名前10的中、英文文献机构见表5。中文献机构发文量排名前10的机构包括了5所大学、5所医院,中文献机构合作图谱见图4-a。中文献发文量最多的机构是广州中医药大学,其次为北京中医药大学、安徽中医药大学。英文文献机构发文量排名前10的机构包括了9所大学、1所医院,英文期刊机构合作图谱见图4-b。英文期刊发文量最多的机构是天津中医药大学,其次为北京中医药大学和南京中医药大学。大

部分机构所属国家是中国,其次是美国、韩国、日本。中英文文献机构排名前十的机构共同有广州中医药大学、北京中医药大学、上海中医药大学、南京中医药大学,英文期刊发文量均高于中文期刊发文量。节点颜色由深到浅代表发文年份由远及近,据此可以得出,近些年,主要发文机构更倾向于英文期刊发表文章。

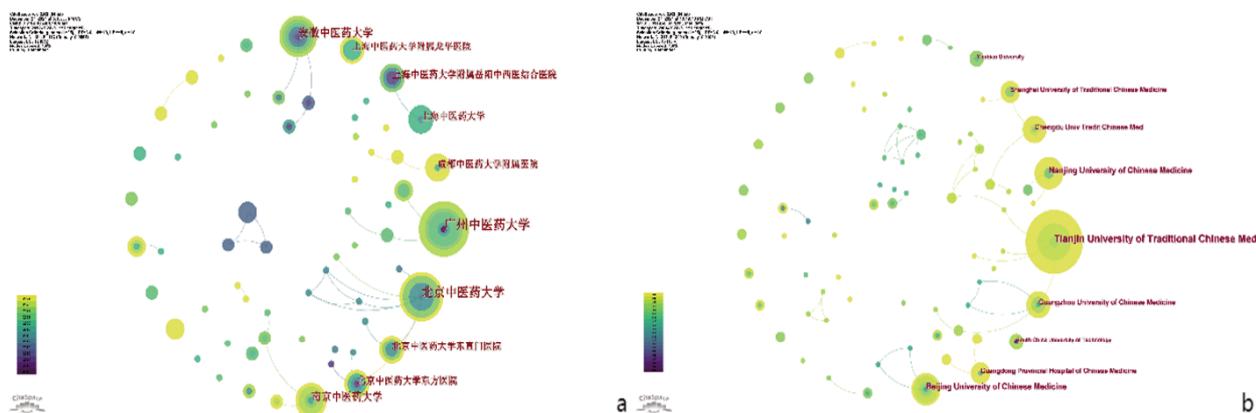
2.6 关键词分析

2.6.1 关键词共现分析 中文文献关键词中出现频率排名

靠前的有免疫治疗、肺癌、乙型肝炎、免疫调节、恶性肿瘤等,高频、高中介中心性关键词见表6(已经删除与检索词重复词汇),关键词共现图见图5-a。237篇英文文献关键词中高频、高中介中心性关键词有antineoplastic activity、tumor microenvironment、antineoplastic agent、cancer immunotherapy、CD8⁺T lymphocyte、tumor necrosis factor、protein p53、pi3k/akt signaling、stat3 protein,英文期刊高频关键词见表7(已经删除与检索词重复词汇),关键词共现图见图5-b。

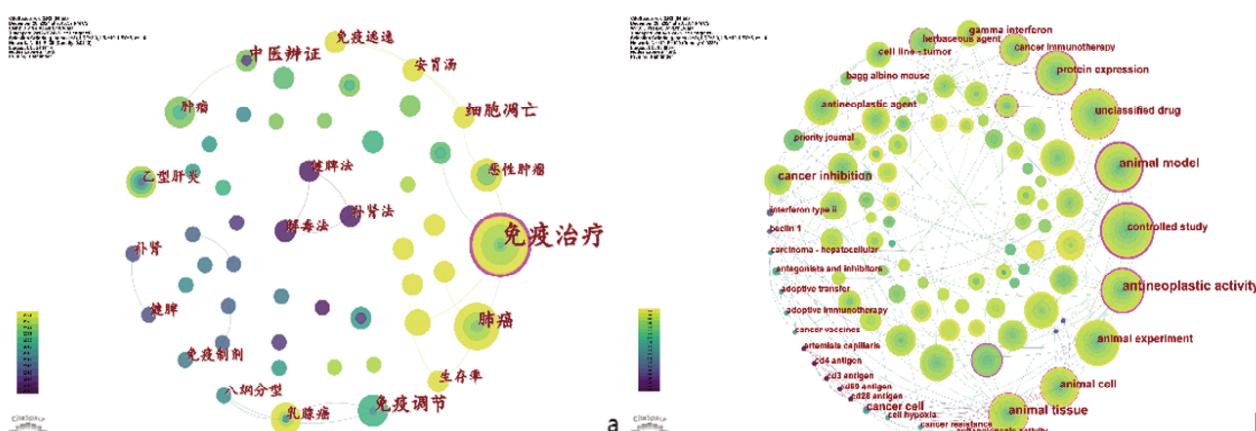
表 5 发文量排名前 10 的中、英文文献机构

序号	中文文献		英文文献	
	机构	发文量/篇	机构	发文量/篇
1	广州中医药大学	8	Tianjin University of Traditional Chinese Medicine	12
2	北京中医药大学	7	Beijing University of Chinese Medicine	6
3	安徽中医药大学	6	Nanjing University of Chinese Medicine	6
4	南京中医药大学	5	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	4
5	上海中医药大学	4	Guangzhou University of Chinese Medicine	5
6	北京中医药大学东方医院	4	Chengdu University of Traditional Chinese Medicine	4
7	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院	4	Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine	4
8	成都中医药大学附属医院	4	Tongji University	3
9	上海中医药大学附属龙华医院	4	South China University of Technology	3
10	北京中医药大学东直门医院	4	Northwest University	3



注:a.中文文献机构合作图;b.英文文献机构合作图。

图 4 机构合作图



注:a.中文文献关键词共现图;b.英文文献关键词共现图。

图 5 关键词共现图

表6 中文文献高频、高中介中心性关键词

序号	关键词	频数	中介中心性	首次出现年份
1	免疫治疗	15	0.26	2021年
2	肺癌	9	0.04	2016年
3	恶性肿瘤	5	0.08	2022年
4	乙型肝炎	5	0.04	2016年
5	肿瘤	4	0.04	2020年
6	免疫调节	4	0.04	2018年
7	肝癌	3	0.00	2019年
8	银屑病	3	0.00	2018年
9	补肾法	2	0.00	2013年
10	健脾法	2	0.00	2013年

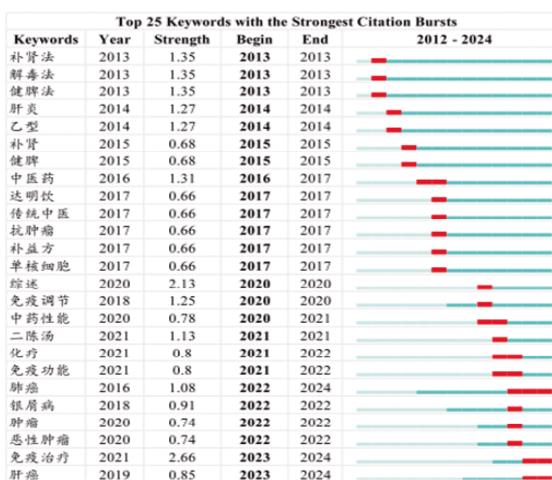
表7 英文文献高频、高中介中心性关键词

序号	关键词	频数	中介中心性	首次出现年份
1	controlled study	114	0.23	2004年
2	animal model	88	0.13	2008年
3	animal experiment	87	0.03	2008年
4	antineoplastic activity	73	0.52	2013年
5	protein expression	71	0.00	2008年
6	animal tissue	69	0.17	2008年
7	animal cell	64	0.14	2004年
8	tumor microenvironment	55	0.02	2019年
9	antineoplastic agent	53	0.09	2017年
10	human cell	51	0.04	2017年
11	cell proliferation	46	0.03	2004年
12	drug effect	44	0.27	2017年
13	CD8 ⁺ T lymphocyte	41	0.02	2015年
14	cancer inhibition	39	0.05	2010年
15	drug mechanism	40	0.07	2004年
16	cancer immunotherapy	39	0.15	2015年
17	tumor necrosis factor	32	0.02	2019年
18	stat3 protein	24	0.00	2021年
19	protein p53	11	0.15	2022年
20	pi3k/akt signaling	8	0.00	2021年

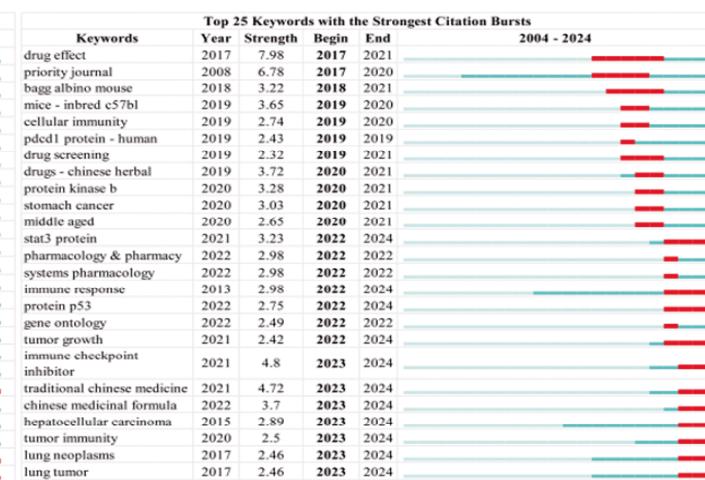
2.6.2 关键词的突现分析 突现关键词是指在某时间段内频率急剧增加的关键词。关键词突现分析是发现在一定时间内受到相关科学界特别关注的关键词的一种分析方法,可以推测出相关领域在某时间段的研究热点及演变,在分析研究前沿、预测研究趋势和挖掘研究热点方面均有重要价值。取中英文期刊高突现强度关键词前25及其突现强度和时间,中英文文献关键词突现分析如图6。从图6a中可以看到,肝癌、免疫治疗、恶性肿瘤、肿瘤、银屑病、肺癌是近几年新兴且一直活跃的关键词。根据突现结果可以看出,2013—2022年之间开始突现的关键词体现出传统中医理法方药在PD-1/PD-L1通路的探索,如补肾法、解毒法、健脾法、达明饮、补益方。2022年之后开始突现的关键词体现出中医药通过调节PD-1/PD-L1通路治疗肿瘤、皮肤病的作用,如肺癌、肝癌、恶性肿瘤、银屑病。取英文期刊高突现强度关键词前25及其突现强度和时间,从图6b中可以看到,lung tumor、tumor immunity、hepatocellular carcinoma、protein p53、stat3 protein是近几年新兴且一直活跃的关键词。根据突现结果可以看出,2017—2022年之间开始突现的关键词体现出对PD-1/PD-L1上下游通路及相关蛋白的研究,如protein kinase b、stat3 protein、protein p53。2022年之后开始突现的关键词体现出中医药通过调节PD-1/PD-L1通路抗肿瘤,如tumor growth、hepatocellular carcinoma、lung tumor。

2.6.3 热点及前沿关键词分析

2.6.3.1 STAT3 STAT3是PD-L1的主要转录调控因子之一,干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1,IRF1)是STAT3的下游靶基因,JAK1/JAK2-STAT3-IRF1轴调控干扰素γ (interferon-γ,IFN-γ)暴露时PD-1配体和抗原呈递机制,IFN-γ-JAK1/JAK2-STAT3-IRF1轴主要调控PD-L1的表达^[21]。传统中成药片仔癀具有清热解毒、活血化瘀、消炎止痛等作用,临床应用于肿瘤、痈疽疔疮、跌打损伤及各种炎症^[22],片仔癀提高了抗PD-1/PD-L1抗肿瘤疗效。片仔癀与PD-1/PD-L1抗体联合使用时,CD8⁺T细胞的浸润,对肿瘤的杀伤力增强,减缓了肿瘤生长,体现了片仔癀协同增效的作用^[23]。白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)是由巨噬细胞M2分泌的免疫抑



a.中文文献关键词突现分析



b.英文文献关键词突现分析

图6 关键词突现分析图

制因子,通过抑制抗肿瘤免疫应答帮助肿瘤免疫逃逸,且IL-10是STAT3蛋白的激活因子^[24]。研究^[25]显示IL-10促进三阴性乳腺癌细胞中STAT3的激活和PD-L1的表达,蒲公英提取物通过抑制IL-10/STAT3/PD-L1免疫抑制信号通路抑制三阴性乳腺癌细胞在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的增殖。治疗“肺痿”的经典方剂麦门冬汤具有滋阴润燥、降逆下气的功效,主治虚热肺痿,胃阴不足证^[26]。研究^[27]发现,麦门冬汤通过降低肺组织中CD4⁺T细胞的STAT3活性,抑制STAT3/PD-1/PD-L1信号通路,降低转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、IL-17A水平促纤维细胞因子水平,减少细胞外基质聚集,延迟特发性肺纤维化进程。中药复方蜈蚣败毒饮具有祛风通络、解毒祛瘀、清热凉血的功效,应用于寻常型银屑病患者^[28]。实验^[29]证明,蜈蚣败毒饮可能通过降低滤泡辅助性T细胞(T follicular helper cells, Th)转录因子STAT3表达,减少Th细胞活化,并提高其细胞表面PD-1表达,通过STAT3-Th-PD-1通路,发挥治疗银屑病的作用。综上,可以将STAT3通路作为切入点研究银屑病的发病机制及药物的干预靶点。STAT3在肺纤维化免疫反应中发挥调控作用,是重要的肿瘤免疫PD-1/PD-L1信号通路相关蛋白,同时也是研究抑制免疫相关炎转癌的重要蛋白。(见图7)

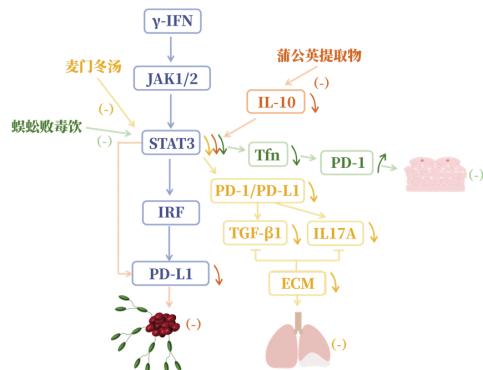


图7 STAT3通路的传导图

2.6.3.2 PI3K/Akt PI3K/Akt通路在细胞内信号转导和多种细胞生物学转化中发挥着重要作用,其激活常见于各种肿瘤细胞^[30]。基于PI3K/AKT通路结合中药提取物在细胞因子水平上研究免疫调节、靶向药物耐药,可以为肿瘤治疗和药物研发提供新思路。研究^[31]表明,人参皂苷Rg3呈浓度、时间依赖性抑制小鼠非小细胞肺癌Lewis细胞增殖,通过阻断PI3K/Akt/mTOR通路,抑制Lewis细胞表面的PD-L1表达,中断肿瘤细胞逃避免疫应答。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)作为肿瘤增殖和转移的核心环节^[19],PD-L1的过度表达激活了下游的PI3K/Akt信号通路,触发鼻咽癌细胞的EMT,促进鼻咽癌细胞的侵袭和转移,一项研究^[32]首次证明了PI3K/Akt信号通路是过度表达PD-L1的肿瘤细胞触发EMT的关键环节。解毒三根汤具有清热解毒的功效,主要用于治疗结直肠肿瘤^[33],解毒三根汤联合PD-L1抑制剂组通过PI3K/Akt通路,下调Snail 1/Snail 2、Twist、Vimentin和β-actin表达,Snail 1/Snail 2可以识别并结合E-钙黏蛋白(E-cadherin)启动子区的E-box连接基序,Snail 1/Snail 2的表达降低减少了对E-cadherin的抑制^[34]。N-钙黏蛋白(N-cadherin)第一个内含

子E-box顺式元件与Twist结合诱导N-cadherin转录激活,Twist下调直接抑制N-cadherin转录激活^[35],逆转了EMT,显著抑制结直肠癌的细胞转移和侵袭^[36]。通过运用ICIs调控PI3K/Akt信号通路传导来阻止EMT,成了研究肿瘤防复发、转移的新路径。(见图8)

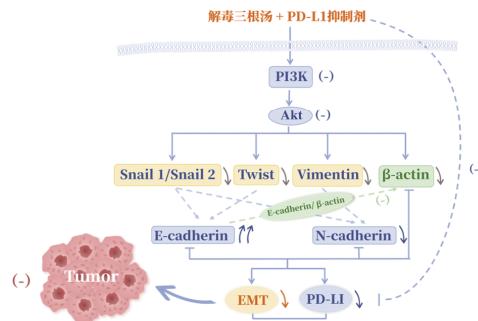
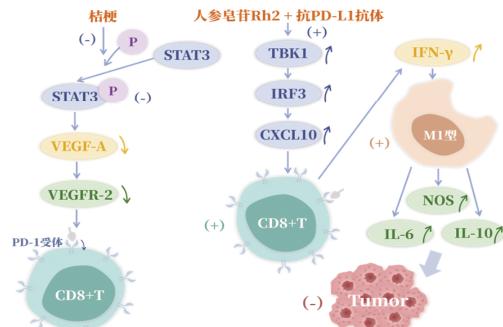


图8 PI3K/Akt通路的传导图

2.6.3.3 CD8⁺T CD8⁺T细胞作为主要抗肿瘤免疫效应细胞发挥作用。CD8⁺T细胞表面的主要组织相容性复合体I(major histocompatibility complex I, MHC I)与肿瘤细胞结合后产生毒素杀死肿瘤细胞^[37]。PD-1在TME中主要存在于活化的CD8⁺T和CD4⁺T细胞,也在B细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突状细胞中表达^[38]。肿瘤细胞分泌的PD-L1会与CD8⁺T细胞表面的PD-1结合,导致CD8⁺T细胞凋亡^[39]。在TME中,PD-1/PD-L1通路的激活是免疫逃逸和肿瘤恶化的主要信号之一^[40]。具有宣肺利咽、祛瘀排脓作用的中药桔梗通过下调STAT3磷酸化,抑制VEGF-A的分泌,下调VEGFR-2表达,进而减少CD8⁺T细胞表面PD-1的表达^[41]。人参皂苷Rh2与抗PD-L1抗体联合治疗,增强了阻断PD-L1的效果,通过激活TBK1/IRF3信号通路,增加了CXCL10的表达,促进了TME中CD8⁺T细胞的浸润、增殖和活化,CD8⁺T会产生IFN-γ细胞因子,IFN-γ刺激产生M1型巨噬细胞,生成一氧化氮合酶和大量IL-6、IL-10等炎症因子,发挥对抗肿瘤的作用^[42]。在免疫微环境中,中药活性成分发挥了减弱CD8⁺T细胞表面PD-1的表达或者活化CD8⁺T细胞的作用,减轻对CD8⁺T细胞的杀伤,增强CD8⁺T细胞抵抗肿瘤的作用。(见图9)

图9 CD8⁺T细胞的传导图

2.6.3.4 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) TNF-α是一种强效促炎细胞因子,发挥着诱导细胞凋亡、调控免疫应答及促进肿瘤组织血管生成等方面的作用^[43]。在免疫微环境中,TNF-α与PD-1/PD-L1信号通路互相影响,在肿瘤疾病、肠道疾病中发挥着调控作用^[44]。研究^[45]证明,TNF-α通

过NF-κB信号通路上调胰腺导管腺癌细胞中PD-L1的表达,肿瘤浸润性巨噬细胞来源的TNF-α可能是胰腺导管腺癌的潜在治疗靶点。通腑理肺汤具有通腑泄下、开宣肺气的功效,临床显示出良好的胃肠道保护和降低炎症反应的作用^[46],通腑利肺汤通过抑制PD-1/PD-L1信号通路,抑制蛋白酪氨酸磷酸酶-2(protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2)表达及其下游的PI3K/p-Akt通路,从而下调炎症因子IL-6和TNF-α,减轻免疫抑制,保护脓毒症中受损的肠黏膜屏障^[47]。TNF-α能够在严重的炎症疾病中保护受损细胞,同时,TNF-α介导下的PD-1/PD-L1信号通路在炎症与癌症的联系中起着重要作用^[48]。(见图10)

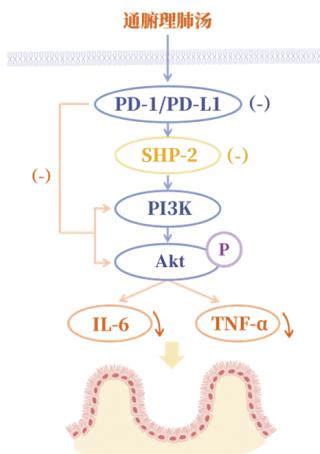


图 10 TNF-α 因子的传导图

2.6.3.5 TME TME是由肿瘤细胞、免疫细胞、细胞外基质、信号分子和物理化学环境构成的相互紧密联系的生态系统,是肿瘤细胞生长和进展的土壤^[49]。适应性免疫T细胞包括CD⁴⁺T细胞和CD⁸⁺T细胞,CD⁸⁺T细胞的PD-1抗体与肿瘤细胞的PD-L1配体结合能够直接杀伤肿瘤细胞,CD⁸⁺T细胞活化高度依赖CD⁴⁺T细胞^[50]。CD⁴⁺T细胞对调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)具有反向调控的作用^[51]。氧化苦参碱和黄芪甲苷IV以质量比为2:1的比例能够改善T细胞受损的线粒体恢复其功能,提高了CD4⁺/CD8⁺比值,向Th1偏移,改善肿瘤免疫抑制微环境^[52]。先天免疫细胞可以间接调动适应性免疫T细胞对抗肿瘤细胞。被阳离子化修饰后的玛咖多糖,促进了TME中IL-12、TNF-α和IFN-γ的分泌,M2样巨噬细胞向M1样极化,同时,通过MHC I途径直接激活CD8⁺T细胞^[53]。台湾灵芝的胞外多糖显著上调了小鼠脾脏中NK细胞的数量,炎症因子IL-12、IL-15、IL-18、IL-6表达量增加,激活了T细胞功能^[54]。既往研究^[55-56]已证实髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)能够直接表达PD-L1,抑制T细胞功能的发挥。在癌症脑转移中医药干预的研究^[57]中,参芪扶正注射液通过干预颅内黑色素瘤亚油酸代谢通路,下调MDSCs和Tregs水平,释放T细胞的抗肿瘤潜能,CD8⁺T和CD4⁺T的表达上调。

3 讨 论

通过中医药联合PD-1/PD-L1相关研究文献的可视化分析,我们可以了解到PD-1/PD-L1与中医药的结合在许多不同实体瘤和血液系统肿瘤、皮肤疾病、肺部与肠道炎症疾病的治疗中显示出积极作用。此研究领域外文文献已经形成了稳

定的核心作者群,研究热点包含了更多的细胞通路,英文文献质量较高,能够作为前沿研究的知识基础。但该领域研究高产系列研究者较少,团体间外部合作松散,肿瘤相关临床研究较多,慢性肝炎、皮肤病、肺纤维化等其他疾病临床研究相对较少,未来需要进一步加强作者、机构、地域合作,开展多中心前瞻性的临床研究。笔者分析了STAT3、PI3K/Akt、CD8⁺T、TNF-α、TME等5个关键词,它们作为PD-1/PD-L1的上下游通路,在中医药的干预下,影响着多种疾病进程。在TME中,通过中医药干预,巨噬细胞、NK细胞、MDSCs等先天免疫细胞间接调动T细胞对抗肿瘤细胞。

本研究存在语言与地域偏倚的不足之处,未纳入非英语语言的研究文献,可能遗漏区域性特色成果,在后续研究中,应扩大语种数据库,扩展多语言关键词以弥补此漏洞。该领域研究缺少大量基础实验与真实世界研究,仍需要明确中药与汤剂通过PD-1/PD-L1干预的免疫靶点与通路及其在免疫微环境中所处的节点,同时,还需要研究干预作用的量效关系以及是否存在“窗口期”,为选择用药时间和药物浓度提供帮助^[58]。糖代谢、氨基酸代谢、脂质代谢的许多关键代谢物均能通过PD-1/PD-L1通路影响免疫细胞功能^[59],中医药对代谢途径的调控机制尚不完全,有待学者们进一步探索。学者们应将中医药与现代化研究技术结合起来,运用中医辨证论治优势,获得更高的临床疗效。

综上所述,本研究首次运用国内外文献数据分析了中医药联合PD-1/PD-L1的研究热点,通过对CNKI、CSTJ、SinoMed、Wanfang Data、Web of Science核心合集、PubMed、Scopus等数据库中有关中医药联合PD-1/PD-L1的文献进行可视化分析,呈现了自相关研究出现以来该领域的研究动态,分析研究热点与研究前沿,为未来研究该领域的学者提供有价值的参考信息。

参 考 文 献

- [1] TANG Y, WEI J S, GE X X, et al. Intratumoral injection of interferon gamma promotes the efficacy of anti-PD1 treatment in colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2024, 588:216798.
- [2] 陈雁飞,陈卫红,王瑞婷,等.PD-1/PD-L1在系统性红斑狼疮患者疾病活动中作用的研究进展[J].现代免疫学,2021, 41(6):520-523,528.
- [3] 刘娇,戢敏,陈星,等.PD-1/PD-L1信号通路在慢性乙型肝炎患者免疫调节中作用的研究进展[J].山东医药,2020, 60 (1):90-94.
- [4] LI Y Q, CHEN X M, SI G F, et al. Progress of lymphocyte activation gene 3 and programmed cell death protein 1 antibodies for cancer treatment: A review[J]. Biomol Biomed, 2024, 24(4):764-774.
- [5] YAN X Q, ZHAO L Q, WU F, et al. Efficacy and safety analysis of immune checkpoint inhibitor rechal-lenge therapy in locally advanced and advanced non-small cell lung cancer: A retrospective study[J]. J Thorac Dis,

- 2024,16(3):1787-1803.
- [6] SUN J G, ZHENG Y C, MAMUN M, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal tumors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110504.
- [7] RASMUSSEN T A, ZERBATO J M, RHODES A, et al. Memory CD4⁺ T cells that co-express PD1 and CTLA4 have reduced response to activating stimuli facilitating HIV latency[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(10): 100766.
- [8] QIN A, WU C R, HO M C, et al. Sequential therapy with ropeginterferon Alfa-2b and anti-programmed cell death 1 antibody for inhibiting the recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: From animal modeling to phase I clinical results[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25 (1):433.
- [9] SALAZAR GONZÁLEZ F, QUIÑONES PALACIOS C A, MANZANEQUE GORDÓN A, et al. Delayed immune-related hepatitis after 24 months of pembrolizumab treatment: A case report and literature review[J]. *Anticancer Drugs*, 2024, 35(3):284-287.
- [10] 陈鉴聪,张晓莹,卢燊,等.扶正祛邪理念指导下中西医治疗癌手段的个体化整合[J].中医药导报,2019,25(22):18-20.
- [11] 胡薇薇.中医药联合免疫及化疗一线治疗ES-SCLC的回顾性研究[D].广州:广州中医药大学,2024.
- [12] 王俊,冉凤鸣,胡胜,等.广泛期小细胞肺癌一线免疫治疗的现状及研究进展[J/OL].肿瘤学杂志,2025:1-8.[2025-06-19].<https://link.cnki.net/urlid/33.1266.R.20250610.1106.002>.
- [13] 王冰冰.中药联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗转移性实体恶性肿瘤患者的回顾性研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2023.
- [14] 王雯珺,张先稳,邢恩明.中医药调控PD-1/PD-L1免疫检查点的研究进展[J].医学理论与实践,2022,35(18):3094-3096.
- [15] 张国梁,张先姚,侯勇,等.中药软肝饮对HBV转基因小鼠iNKT细胞及其表面PD-1、PD-L1表达的影响[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(9):813-815,821.
- [16] 何金洋,符林春,何浩岚,等.猴艾滋病模型CD28家族mRNA动态变化及中药干预作用[J].中国热带医学,2012, 12(5):519-523.
- [17] 杨玉琪,张媛,宋娜丽,等.中医药干预对HIV感染者T细胞表面PD-1和Tim-3表达水平的影响[J].中国艾滋病性病,2016,22(6):410-412.
- [18] 黄洁,金晶,康增平,等.四神丸及其拆方对结肠炎小鼠Treg细胞及PD-1/PD-L1表达的影响[J].时珍国医国药, 2022, 33(6):1284-1287.
- [19] WANG Y, YANG R, XIE Y, et al. Comprehensive review of drug-mediated ICD inhibition of breast cancer: mechanism, status, and prospects[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2024, 24(1):230.
- [20] LI L, YAN J, MA L Q, et al. Effects of maxingloushi decoction on immune inflammation and programmed death markers in mice with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *World Journal of Emergency Medicine*, 2022, 13(1): 40-45.
- [21] GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, MORENO B H, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6):1189-1201.
- [22] 闫雨婷,杜建,曹治云.片仔癀抑制胰腺癌细胞上皮间质转化机制研究[J].福建中医药,2024,55(8):31-36.
- [23] CHEN Q, HONG Y L, WENG S H, et al. Traditional Chinese medicine pien-tze-Huang inhibits colorectal cancer growth and immune evasion by reducing β -catenin transcriptional activity and PD-L1 expression[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:828440.
- [24] CHENG C P, SHOU Q Y, LANG J L, et al. Gehua Jiecheng decoction inhibits diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice by improving tumor immunosuppression microenvironment[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:809.
- [25] DENG X X, JIAO Y N, HAO H F, et al. Taraxacum mongolicum extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274:113978.
- [26] 刘博宇,陈玉龙,蔡永敏.麦门冬汤的药理作用和临床应用研究进展[J].世界中医药,2024,19(10):1520-1525.
- [27] 徐梦真,刘传国,巩丽丽,等.基于PD-1/PD-L1信号通路探讨麦门冬汤对特发性肺纤维化小鼠的影响[J].中成药, 2024, 46(2):437-443.
- [28] 杨素清,孙艺榕,闫景东,等.蜈蚣败毒饮治疗寻常型银屑病临床再评价及安全性研究[J].辽宁中医药大学学报, 2017, 19(11):5-8.
- [29] 安月鹏,杨素清,刘畅.蜈蚣败毒饮对银屑病小鼠滤泡辅助性T细胞相关因子STAT3及PD-1表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2022,29(6):55-61.
- [30] HOXHAJ G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2):74-88.
- [31] 王蔚,王旭,余苏云,等.人参皂苷Rg3调节免疫检查点PD-L1抑制肺癌Lewis细胞增殖的作用及机制研究[J].中草药,2019,50(1):166-171.
- [32] FEI Z H, DENG Z X, ZHOU L Y, et al. PD-L1 induces epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma cells through activation of the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(7):801-807.
- [33] 阮善明,沈敏鹤,林红,等.解毒三根汤干预肿瘤相关成纤

- 维细胞及抑制结肠癌侵袭转移的实验研究[J].中国中西结合杂志,2013,33(9):1242-1246.
- [34] 李明阳,方方,李春生,等.上皮-间质转化发生机制的研究进展[J].浙江医学,2023,45(6):649-652.
- [35] 宋姗姗,姜敏,刘馨心,等.中药活性成分及复方对肺癌上皮间质转化干预作用的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2025:1-15.
- [36] SHAN F Y, SUN L T, ZHANG L Y, et al. Inhibition to epithelial-mesenchymal transition and metastatic potential in colorectal cancer cell by combination of traditional Chinese medicine formulation Jiedu sangen decoction and PD-L1 inhibitor[J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19:1534735420972486.
- [37] DENG G L, ZHOU L S, WANG B L, et al. Targeting cathepsin B by cycloastragenol enhances antitumor immunity of CD8⁺ T cells via inhibiting MHC-I degradation[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(10):e004874.
- [38] NIE Y F, YANG L, ZHANG Y N, et al. CD8⁺CD28⁺PD1⁽⁻⁾ T cells as a prognostic biomarker in endometrial cancer[J]. Curr Oncol, 2025, 32(3):121.
- [39] SHI F, SHI M, ZENG Z, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8⁺ T-cell apoptosis and post-operative recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. Int J Cancer, 2011, 128(4):887-896.
- [40] YANG J, CHEN J R, LIANG H, et al. Nasopharyngeal cancer cell-derived exosomal PD-L1 inhibits CD8⁺ T-cell activity and promotes immune escape[J]. Cancer Sci, 2022, 113(9):3044-3054.
- [41] YANG R J, PEI T L, HUANG R F, et al. Platycodon grandiflorum triggers antitumor immunity by restricting PD-1 expression of CD8⁺ T cells in local tumor microenvironment[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:774440.
- [42] HUANG M Y, CHEN Y C, LYU W Y, et al. Ginsenoside Rh2 augmented anti-PD-L1 immunotherapy by reinvigorating CD8⁺ T cells via increasing intratumoral CXCL10[J]. Pharmacol Res, 2023, 198:106988.
- [43] 高世勇,李丹.肿瘤坏死因子与癌症相关研究进展[J].中国药理学通报,2020,36(9):1209-1213.
- [44] JU X L, ZHANG H, ZHOU Z D, et al. Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF- α signaling[J]. Exp Cell Res, 2020, 396(2):112315.
- [45] TSUKAMOTO M, IMAI K, ISHIMOTO T, et al. PD-L1 expression enhancement by infiltrating macrophage-derived tumor necrosis factor- α leads to poor pancreatic cancer prognosis[J]. Cancer Sci, 2019, 110(1):310-320.
- [46] 刘凌凌.通腑理肺汤联合早期肠内营养治疗危重症患者胃肠功能障碍的临床观察[J].中国民间疗法,2022,30(11):58-61.
- [47] CHEN L, LI L, ZOU S Z, et al. Tong-fu-li-Fei decoction attenuates immunosuppression to protect the intestinal-mucosal barrier in sepsis by inhibiting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(6):840.
- [48] WEI W, WANG J H, HUANG P, et al. Tumor necrosis factor- α induces proliferation and reduces apoptosis of colorectal cancer cells through STAT3 activation [J]. Immunogenetics, 2023, 75(2):161-169.
- [49] KWANTWI L B, BOAFO J D, EGLEH B E, et al. CCL20 in the tumor microenvironment: Implications for cancer progression and therapeutic approaches[J]. Clin Transl Oncol, 2025, 27(8):3285-3292.
- [50] LIU J, LIU D G, HU G Y, et al. Circulating memory PD-1⁽⁺⁾CD8⁺ T cells and PD-1⁽⁺⁾CD8⁺ T/PD-1⁽⁺⁾CD4⁺ T cell ratio predict response and outcome to immunotherapy in advanced gastric cancer patients[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1):274.
- [51] REVILLA S A, FREDERIKS C L, PREKOVIC S, et al. Tumor-derived colorectal cancer organoids induce a unique Treg cell population by directing CD4⁺ T cell differentiation[J]. iScience, 2025, 28(2):111827.
- [52] WANG H, WEI L Y, MAO D X, et al. Combination of oxymatrine (Om) and astragaloside IV (As) enhances the infiltration and function of TILs in triple-negative breast cancer (TNBC)[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 125 (Pt A):111026.
- [53] GUO T T, YANG Y, GAO M J, et al. Lepidium meyenii Walpers polysaccharide and its cationic derivative re-educate tumor-associated macrophages for synergistic tumor immunotherapy[J]. Carbohydr Polym, 2020, 250: 116904.
- [54] KUO H C, LIU Y W, LUM C C, et al. Ganoderma formosanum exopolysaccharides inhibit tumor growth via immunomodulation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20):11251.
- [55] KUMAR V, PATEL S, TCYGANOV E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Trends Immunol, 2016, 37(3):208-220.
- [56] DENG L F, LIANG H, BURNETTE B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 687-695.
- [57] STRICKLAND M R, ALVAREZ-BRECKENRIDGE C, GAINOR J F, et al. Tumor immune microenvironment of brain metastases: Toward unlocking antitumor immunity[J]. Cancer Discov, 2022, 12(5):1199-1216.
- [58] 谭倩影,谢贵萍,李响,等.黄芪四君子汤调节T细胞PD1泛素化水平重塑肿瘤免疫微环境抑制胃癌增殖的研究[J].南京中医药大学学报,2023,39(7):629-636.
- [59] 李易泽,黄敏.代谢调控肿瘤微环境固有免疫应答机制研究进展[J].药学学报,2022,57(9):2622-2641.

(收稿日期:2025-01-06 编辑:刘国华)