

· 研究进展 ·

PD-1/PD-L1抑制剂领域技术创新态势及其科学基础研究

张婷, 卢岩, 陈娟, 欧阳昭连 (中国医学科学院/北京协和医学院 医学信息研究所/图书馆, 北京 100020)

摘要 目的:通过对PD-1/PD-L1抑制剂的专利分析来揭示其技术创新态势及科学基础来源。方法:采用专利计量分析结合定性分析的方法对PD-1/PD-L1抑制剂的专利从时间趋势、区域分布、技术开发热点及其网络分析等角度进行分析。结果与结论:PD-1/PD-L1抑制剂领域共有专利申请5502项,专利申请逐年增长;技术开发主要集中在美国和中国;技术开发热点以活性和抗体研究为主,且抗肿瘤活性研究的竞争优势相对较强;科学基础研究主题主要集中在三个方向,即肿瘤免疫联合治疗、PD-1/PD-L1通路在肿瘤免疫逃逸中的机制研究、PD-1/PD-L1抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究。通过对PD-1/PD-L1抑制剂领域的专利进行分析,揭示其技术创新态势及其科学基础来源,从情报学角度为肿瘤免疫治疗研发提供信息支撑。

关键词: PD-1/PD-L1抑制剂; 肿瘤免疫; 专利分析; 技术创新; 科学基础

中图分类号: R95; R9; G35 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)10-1171-09
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.10.008

Technological Innovation and Its Scientific Basis of PD-1/PD-L1 Inhibitors

Zhang Ting, Lu Yan, Chen Juan, Ouyang Zhaolian (Institute of Medical Information/Medical Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100020, China)

Abstract Objective: To discuss the technological innovation trend and its scientific basis of PD-1/PD-L1 inhibitors through patent analysis. **Methods:** A combination of qualitative and quantitative patent analysis was used to analyze PD-1/PD-L1 inhibitor patents in terms of time trend, regional distribution, hotspots of technology development and network analysis. **Results and Conclusion:** The results show that there were 5502 patent applications in the field of PD-1/PD-L1 inhibitors, and patent applications have been increasing year by year. Technology development was mainly concentrated in the United States and China; technology development hotspots focused on activity and antibody research, and the competitive advantage of antitumor activity research was relatively strong. The research topics of scientific basis were mainly concentrated on three directions: combined cancer immunotherapy, the mechanism of PD-1/PD-L1 pathway in tumor immune escape, and the clinical study of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer. This article discusses the technological innovation trend and its scientific basis of PD-1/PD-L1 inhibitors from the perspective of information science based on patent analysis, and provides information support for cancer immunotherapy research and development.

基金项目:中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项“基于专利地图和技术路线图抗肿瘤药技术预测研究”(编号2017PT63006);中国医学科学院医学与健康科技创新工程课题(编号2016-I2M-2-004);国家重点研发计划(编号2016YFC0104805)
作者简介:张婷,理学博士,副研究员;主要从事药物战略情报研究;Tel:(010)52328705;E-mail:brendatingting@126.com

Keywords: PD-1/PD-L1 inhibitors; cancer immunotherapy; patent analysis; technological innovation; scientific basis

肿瘤免疫治疗是当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一^[1-3]，通过调动机体的免疫系统，增强抗肿瘤免疫力，从而抑制和杀伤肿瘤细胞，具有较高的疗效和安全性，2013年被 Science 杂志评为年度十大科学突破之首^[4-6]。2018年，诺贝尔生理学/医学奖授予美国得克萨斯大学安德森癌症中心的免疫学家詹姆斯·艾利森（James Allison）和日本京都大学的免疫学家本庶佑（Tasuku Honjo），表彰他们在肿瘤免疫治疗领域特别是免疫检查点（Immune Checkpoint）抑制剂开发中做出的突出贡献^[7]。程序性死亡受体1（Programmed Cell Death Protein 1, PD-1）是一种重要的免疫抑制分子，与程序性死亡配体1和2（Programmed Cell Death 1 Ligand 1 and 2, PD-L1和PD-L2）结合，抑制T细胞活化。PD-1/PD-L1抑制剂可以阻断PD-1与PD-L1的结合，阻断负向调控信号，使T细胞恢复活性，从而增强免疫应答^[8-9]。以免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1抗体为代表的肿瘤免疫治疗取得了良好的效果，并被FDA批准用于多种肿瘤的临床治疗，给肿瘤治疗带来重大变革和新的希望。免疫检查点抑制剂的发现彻底改变了现代肿瘤学，是肿瘤治疗史上的里程碑之一^[7-8]。

专利包含了丰富的技术信息，是技术创新的重要方式和必要资源，被作为技术创新活动的重要标志^[10-13]。本研究对PD-1/PD-L1抑制剂的专利进行分析，揭示该领域的技术创新态势及科学研究基

础，从情报学角度挖掘肿瘤免疫治疗技术创新的科学基础来源，对技术创新与科学基础研究建立关联分析，为肿瘤免疫治疗研发提供信息支撑。

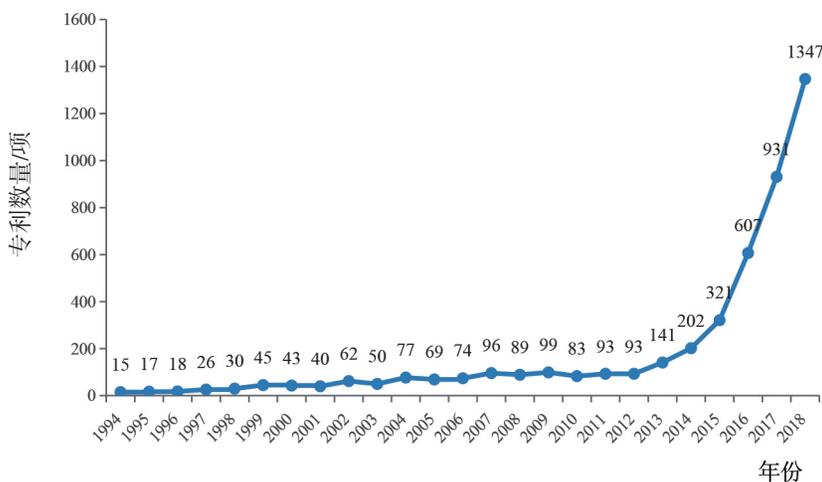
1 数据来源与方法

数据来源于Derwent Innovation Index专利数据库，采用主题词检索，在标题和摘要中检索“PD-1/PD-L1”为主题词的相关专利，共有5502条记录。数据导入到分析工具（Derwent Data Analyzer, DDA）中进行数据清洗及数据分析，借助Netdraw、VOSviewer等软件进行可视化分析。数据检索及采集时间为2019年8月27日。

采用专利计量分析、社会网络分析等方法揭示PD-1/PD-L1抑制剂的技术创新态势，并通过专利中引用的科技期刊论文进行聚类分析并结合可视化工具揭示科学基础研究主题，全面获取PD-1/PD-L1抑制剂的技术创新态势及其科学基础来源。

2 技术创新的时间态势

专利申请数量反映技术发展活动的活跃程度，专利申请数量越多，表示相关领域的创新能力越高，越有活力。PD-1/PD-L1抑制剂领域共有专利申请5502项，技术创新活跃，全球专利申请量的年度分布如图1所示。PD-1/PD-L1抑制剂领域从1994年开始有专利申请的15项，呈现逐年增长的态势，2009-2018年复合增长率33.65%，2016-2018年增长更为迅猛，年复合增长率为48.97%，专利申请持续活跃，创新活力强。



注：由于专利申请到公开有18个月的滞后期，未能纳入2019年（834项）的数据。

图1 PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请量年度分布

3 技术创新的区域态势

通过专利申请国家/地区分析可以在一定程度上反映一个领域技术创新成果的空间分布特征^[13], PD-1/PD-L1抑制剂专利申请的地域分布如图2所示。PD-1/PD-L1抑制剂的技术开发主要集中在美国(925项)和中国(711项), 专利申请数量

均超过了500项, 中美两国的专利申请数量占该领域全球申请量的1/3。此外, 日本(476项)和欧洲(127项)的技术开发也很活跃。除上述国家/地区, 其他国家/地区专利申请量均低于100项, 专利申请量之和为3263项, 全球占比接近3/5(59%)。

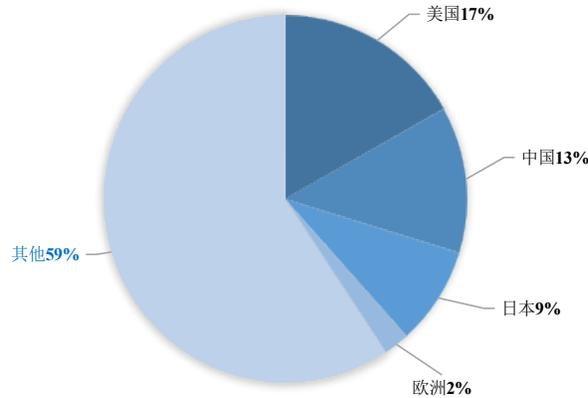


图2 PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请国家/地区分布

4 技术创新的技术点分布

国际专利分类号(International Patent Classification, IPC)是国际通用的专利文献分类和检索工具, 采用了功能和应用相结合, 以功能性为主、应用性为辅的分类原则^[13-14]。通过对PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请的IPC进行分析, 可以揭示其技术点分布情况, 如表1所示。专利申请量最多的技术点是A61P-035/00, 有2059项, 是关于

抗肿瘤活性的研究。专利申请数量排在第二位的是A61K-039/395, 有1690项, 是抗体相关研究, 以PD-1单抗为代表的免疫检查点抑制剂成为抗癌药研发的生力军。专利申请数量排在第三位的是C07K-016/28, 有1486项, 主要涉及肿瘤免疫治疗的抗受体药, 如细胞表面抗原、细胞表面决定因子。排在第四位的是A61K-039100, 有1062项。其他技术点的专利申请量都在1000项以下。

表1 PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请的技术点分布

序号	国际专利分类	含义	专利数量/项
1	A61P-035/00	抗肿瘤活性	2059
2	A61K-039/395	抗体; 免疫球蛋白; 免疫血清, 例如抗淋巴细胞血清	1690
3	C07K-016/28	抗受体, 细胞表面抗原或细胞表面决定因子	1486
4	A61K-039/00	含有抗原或抗体的医药配制品	1062
5	A61K-045/06	无化学特性有效成分的混合物, 例如消炎药和强心剂	731
6	C12N-005/10	经引入外来遗传物质而修饰的细胞, 例如病毒转化的细胞	559
7	A61P-043/00	在A61P 1/00到A61P 41/00组中不包含的, 用于特殊目的的药物	527
8	A61K-045/00	在A61K 31/00至A61K 41/00各组中不包含的含有有效成分的医用配制品	515
9	A61K-035/17	淋巴细胞; B细胞; T细胞; 天然杀伤细胞; 干扰素激活或细胞因子激活的淋巴细胞(当被特异性抗原A61K003900激活时)	450
10	C07K-014/705	受体、细胞表面抗原; 细胞表面决定因子	442

5 技术创新的网络分析

社会网络分析 (Social Network Analysis, SNA) 是研究行动者与行动者、行动者与其所处社会网络以及一个社会网络与另一社会网络之间关系的一种结构分析方法^[15-16]。采用社会网络分析方法对PD-1/PD-L1抑制剂领域专利的IPC从网络密度、度中心性、结构洞角度进行分析,可以揭示技术创新的网络关系及其在网络中的地位 and 影响

作用等。

通过DDA软件生成PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请数量排名前10位IPC的共现矩阵,将矩阵导入到Netdraw软件得到IPC的网络关系图,如图3所示。从图3可以看出,PD-1/PD-L1抑制剂各技术领域之间关系密切,形成了一个以A61P-035/00和A61K-039/395为中心的网络图。

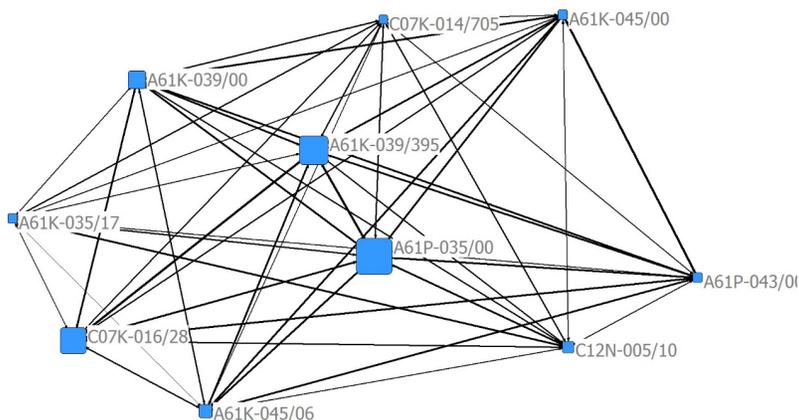


图3 PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请数量排名前10位的IPC网络图

5.1 网络密度

网络密度 (Network Density) 可以用来度量网络成员之间联系的紧密程度,网络密度取值在0~1之间^[15]。通过Ucinet软件得到PD-1/PD-L1抑制剂领域专利申请数量排名前10位IPC的网络密度和网络关系的标准差。网络密度为0.8062,密度值较高,表明各技术领域之间关系密切,这也印证了图3的结果。网络关系标准差为0.0891,表明网络稳定性较好,PD-1/PD-L1抑制剂领域技术创新的网络关系较稳定。

5.2 度中心性

度中心性 (Degree Centrality) 定义了一个节点的重要性,通过度中心性来研究IPC在技术网络中的重要性。度中心性越高,表明在网络中拥有越多的链接,具有较高的影响力,占据网络中的核心位置^[15,17]。

通过Ucinet软件得到排名前10位IPC的度中心性如表2所示,可以看出,A61P-035/00和A61K-039/395这两个技术点不仅专利申请数量多,度中心性也很高,说明PD-1/PD-L1抑制剂领域的抗肿瘤活性和抗体研究不仅在技术创新规模上占据优势,且在网络中具有较高的影响力,处于核心地位。从度中心性可以看出,有些IPC专利数量虽然不多,但是度中心性相对较高,表明这些技术点虽然数量不具优势,但是影响力相对较高。例如,A61P-043/00专利申请数量只有527项,排在第7位,但是中心性(7.470)排名处于第5位。

瘤活性和抗体研究不仅在技术创新规模上占据优势,且在网络中具有较高的影响力,处于核心地位。从度中心性可以看出,有些IPC专利数量虽然不多,但是度中心性相对较高,表明这些技术点虽然数量不具优势,但是影响力相对较高。例如,A61P-043/00专利申请数量只有527项,排在第7位,但是中心性(7.470)排名处于第5位。

5.3 结构洞

结构洞 (Structural Holes) 可以代表一个个体的竞争优势。结构洞的测算有4个指标:有效规模 (Effective Size)、效率 (Efficiency)、限制度 (Constrain) 和等级 (Hierarchy),其中“限制度”这个指标最重要,一个行动者受到的“限制度”是指该行动者在其网络中拥有的运用结构洞的能力,限制度越小,竞争优势越强^[15,17]。通过Ucinet软件得到排名前10位IPC的结构洞测度结果如表3所示,A61P-035/00限制度(0.359)最小,表明抗肿瘤活性研究竞争优势相对较强;限制度最大的是A61K-045/06(0.364)和A61K-035/17(0.364),表明这2个技术点竞争优势相对较弱。

表2 PD-1/PD-L1 抑制剂领域专利数量排名前10位的IPC度中心性测度结果

序号	国际专利分类号	专利数量 / 项	中心性	相对中心性	占比
1	A61P-035/00	2059	7.762	89.372	0.107
2	A61K-039/395	1690	7.671	88.325	0.106
3	C07K-016/28	1486	7.471	86.022	0.103
4	A61K-039/00	1062	7.474	86.056	0.103
5	A61K-045/06	731	7.099	81.739	0.098
6	C12N-005/10	559	6.972	80.276	0.096
7	A61P-043/00	527	7.470	86.010	0.103
8	A61K-045/00	515	7.406	85.273	0.102
9	A61K-035/17	450	6.443	74.185	0.089
10	C07K-014/705	442	6.792	78.204	0.094

表3 PD-1/PD-L1 抑制剂领域专利数量排名前10位的IPC结构洞测度结果

序号	国际专利分类号	有效规模	效率	限制度	等级
1	A61P-035/00	2.186	0.219	0.359	0.003
2	A61K-039/395	2.165	0.217	0.361	0.005
3	C07K-016/28	2.189	0.219	0.361	0.005
4	A61K-039/00	2.235	0.224	0.361	0.005
5	A61K-045/06	2.273	0.227	0.364	0.007
6	C12N-005/10	2.364	0.236	0.362	0.002
7	A61P-043/00	2.177	0.218	0.362	0.006
8	A61K-045/00	2.183	0.218	0.362	0.006
9	A61K-035/17	2.430	0.243	0.364	0.003
10	C07K-014/705	2.437	0.244	0.362	0.002

6 技术创新的科学基础分析

专利对科学论文的引用情况可以反映出专利技术诞生的科学基础,通过对专利引文中非专利文献的分析,可以把科学和技术进行客观的关联^[18]。PD-1/PD-L1抑制剂领域共有专利申请5502项,专利引文中的期刊论文去重后共得到2110篇,这些被引用的科技论文即是PD-1/PD-L1抑制剂技术创新的科学基础,引用频次较高的代表性论文如表4所示。

通过对2110篇被引用的科技论文的标题进行聚类分析,可以反映PD-1/PD-L1抑制剂领域技术创新的科学基础研究主题。VOSviewer是一款可视化软件,在聚类技术、图谱绘制等方面具有独特

优势^[19],将论文标题导入到VOSviewer软件中进行聚类分析及可视化。2110篇论文的标题切词后得到5987个主题词,选择频次大于5的主题词,共有199个,其中与研究主题相关的主题词共119个,对119个主题词进行聚类凝练研究主题^[20-21],并对研究主题聚类结果可视化,得到PD-1/PD-L1抑制剂领域技术创新的科学基础研究主题知识图谱如图4所示。

在聚类分析的基础上,结合定性分析对得到的类簇进行解读和归纳总结,共得到3个科学基础研究主题如表5所示,分别是肿瘤免疫联合治疗、PD-1/PD-L1通路及其耐药机制研究、PD-1/PD-L1抑制剂在非小细胞肺癌中的应用研究。

表 5 PD-1/PD-L1 抑制剂技术创新的科学基础研究主题及主题词

科学基础研究主题	主题词	中文	数量
肿瘤免疫联合治疗	Antigen	抗原	36
	Chimeric Antigen Receptor	嵌合抗原受体	35
	Immune Checkpoint Blockade	免疫检查点封锁	17
	Ipilimumab	伊匹木单抗	17
	Immune Checkpoint Inhibitor	免疫检查点抑制剂	15
	Cancer Vaccine	癌症疫苗	14
	PD L1 Blockade	PD L1 封锁	13
	Adoptive T Cell Therapy	过继性细胞疗法	11
	Biomarker	生物标志物	10
	Combination Therapy	联合疗法	10
PD-1/PD-L1 通路在肿瘤免疫逃逸中的机制研究	Pathway	通路	37
	Programmed Death	程序性死亡	24
	Gene	基因	19
	Immune Checkpoint	免疫检查点	15
	TIM-3	TIM-3	15
	Inflammation	炎症	11
	T Cell Exhaustion	T 细胞衰竭	9
	T Cell Receptor	T 细胞受体	9
PD-1/PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究	Autoimmunity	自身免疫	8
	Programmed Death Ligand	程序性死亡配体	8
	Safety	安全性	35
	Nivolumab	纳武利尤单抗	31
	Non Small Cell Lung Cancer	非小细胞肺癌	24
	Advanced Cancer	晚期癌症	12
	BMS	IDO 抑制剂 BMS	12
	Pembrolizumab	帕博利珠单抗	10
	Anti PD L1 Antibody	抗 PD1 抗体	8
	Atezolizumab	阿替利珠单抗	8
Paclitaxel	紫杉醇	7	
Clinical Trial	临床试验	6	

注：仅列出了每个研究主题中频次排名前 10 位的主题词。

6.1 肿瘤免疫联合治疗

很多肿瘤患者在治疗过程需要的药物远不止一种，通常需要不同靶点的多种药物联合使用。采用多种免疫检查点阻断剂的联合应用可以解决单一疗法的反应率较低的问题。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（Cytotoxic Lymphocyte Antigen 4, CTLA-4）和PD-1抑制剂通过不同信号通路激活T

细胞，具有协同抗肿瘤作用，已被联合应用于肿瘤治疗^[7]。例如联合使用伊匹木单抗和纳武利尤单抗在晚期黑色素瘤、转移性肾细胞癌、非小细胞肺癌等的治疗中均观察到了较好的效果^[22-24]。此外，还有免疫检查点与其他免疫疗法的联合应用，例如与肿瘤疫苗的联合应用。联合用药能增强抗肿瘤的免疫效应，同时也应注意到有时会增加不良反应。

最大限度地提高抗肿瘤疗效,同时减低治疗相关毒性是优化联合免疫疗法的重要目标。

6.2 PD-1/PD-L1通路在肿瘤免疫逃逸中的机制研究

肿瘤免疫逃逸是肿瘤发生发展的重要环节,也是肿瘤细胞抵御淋巴细胞攻击的有效途径。肿瘤细胞会表达免疫检查点分子来减少免疫系统的攻击。PD-1被PD-L1激活后,向活化的免疫细胞内传递信号,使免疫细胞死亡失去免疫反应的能力。肿瘤细胞高表达PD-L1分子是肿瘤免疫逃逸的重要机制。PD-1/PD-L1通路介导的肿瘤免疫逃逸主要是通过PD-1相互作用诱导T细胞凋亡实现。靶向PD-1/PD-L1信号通路有助于重新激活T细胞,并重新激活抗肿瘤免疫应答。近几年,美国FDA已批准2个PD-1(纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)和3个PD-L1(阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗)抗体药物用于治疗多种肿瘤^[22-23]。

6.3 PD-1/PD-L1抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究

肺癌是全球癌症相关死亡最常见的原因,是一种重大的全球性疾病负担。非小细胞肺癌(Non Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC)的治疗方案正在迅速变化,阻断肺癌中的PD-1/PD-L1信号轴是一种合理的治疗策略^[25]。截至2017年,有3种阻断这一通路的药物被批准上市。纳武利尤单抗是美国第一个获批用于NSCLC的免疫治疗药物。一项非随机、开放的临床试验为证明纳武利尤单抗可有效治疗晚期和难治性鳞状细胞性NSCLC提供了强有力的证据^[26],在后续的一项随机、开放、国际多中心临床试验证实了纳武利尤单抗可以为晚期经治鳞状细胞性NSCLC患者带来生存获益,安全性更高^[27]。一项大型I期开放性临床试验首次评估了帕博利珠单抗的不良反 应、安全性及抗肿瘤作用,研究表明帕博利珠单抗对NSCLC患者是有效且可耐受的。PD-L1表达可预测帕博利珠单抗的临床获益,表达大于50%是帕博利珠单抗的生存获益预测因子^[28]。截至2017年,帕博利珠单抗是唯一获批用于NSCLC一线治疗的PD-1抑制剂。纳武利尤单抗和帕博利珠单抗靶向作用于PD-1,此外还有PD-L1抑制剂阿替利珠单抗,在先前治疗过的NSCLC中,与多西他赛相比,提高了患者的生存期,且有更好的安全性。这些临床证据为NSCLC临床用药的选择和治疗

方案的优化提供了重要的科学依据。2019年4月11日,美国FDA批准帕博利珠单抗用于Ⅲ期NSCLC患者的一线治疗,这些患者不是手术切除或确定化放疗或转移性NSCLC的候选者。2019年,阿斯利康肺癌新药——度伐利尤单抗注射液(Durvalumab)的上市申请获得我国国家药品监督管理局批准,用于治疗同步化疗后未进展的不可切除Ⅲ期NSCLC,成为我国内地获批的第一个PD-L1抑制剂免疫药物,弥补了过去未满足的Ⅲ期NSCLC市场需求,或将打开PD-1/PD-L1市场竞争新格局。

7 小结

免疫检查点抑制剂正在迅速改变肿瘤治疗模式,PD-1/PD-L1抑制剂发展势头迅猛,技术开发活跃,尤其是近3年增速尤为明显,活性和抗体的相关研究最受关注。技术开发主要集中在中美两国,多种药物已经通过美国FDA认证用于临床治疗并取得了可观的疗效。近年来,以PD-1/PD-L1为代表的免疫检查点抑制剂为肿瘤患者带来新的希望,在黑色素瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌中取得了良好的效果。尽管如此,肿瘤免疫治疗领域仍存在尚未解决的问题。独特的免疫相关不良事件与肿瘤治疗的其他任何不良反应完全不同,通常不能通过简单停药或者剂量调整得以解决。早期识别并适当处理免疫相关不良事件至关重要。此外,肿瘤免疫治疗必须要个体化用药,组合多种治疗方案以获得最佳治疗效果仍需持续研究。以最大限度地提高疗效并降低毒性为目标的联合治疗的开发、识别治疗受益的患者、预测治疗应答的生物标志物的鉴定和新药开发仍有很大发展空间。

参考文献:

- [1] Lang D, Huemer F, Rinnerthaler G, et al. Therapy Line and Associated Predictors of Response to PD-1/PD-L1-Inhibitor Monotherapy in Advanced Non-small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Bi-centric Cohort Study[J]. *Target Oncol*, 2019, 14(6): 707-717.
- [2] Ogasawara T, Kihara K, Shimojima R, et al. Two Case Reports of PD-1/PD-L1 Inhibitor Induced Colitis Resembling Ulcerative Colitis: Case One with Nivolumab Followed by Atezolizumab, and Case two with Pembrolizumab[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2019, 343(S1): 626.

- [3] Almahmoud S, Zhong HA. Molecular Modeling Studies on the Binding Mode of the PD-1/PD-L1 Complex Inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (18) : 4654.
- [4] 张婷, 欧阳昭连. 基于Cortellis数据库的肿瘤免疫治疗药物研发态势分析[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28 (1) : 1-9.
- [5] Fujioka Y, Nishikawa H. Basics of Cancer Immunotherapy[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57 (11) : 2346-2354.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (1) : 7-34.
- [7] Haidong D, Svetomir NM. The Basics of Cancer Immunotherapy | SpringerLink[M]. Springer, Cham, 2018.
- [8] 殷保兵, 彭智. 肿瘤免疫治疗概要[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2019.
- [9] 田季平, 张剑, 周金培, 等. 免疫检查点PD-1/PD-L1小分子抑制剂的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50 (1) : 1-10.
- [10] Zhang T, Chen J, Jia X. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11) : e014357311.
- [11] 张婷, 陈娟, 欧阳昭连, 等. 组织工程与再生医学领域的专利竞争态势[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23 (34) : 5479-5485.
- [12] 张婷, 欧阳昭连. 中国肿瘤领域重点技术的识别研究[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27 (5) : 393-400.
- [13] 张婷, 欧阳昭连. 基于专利分析及可视化的抗肿瘤药竞争态势研究[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27 (20) : 2337-2345.
- [14] 张婷, 陈娟, 池慧, 等. 基于专利分析的医疗器械领域技术竞争态势研究[J]. *中国医疗设备*, 2019, 34 (5) : 107-113.
- [15] 张婷. 基于专利分析和社会网络分析的天然抗肿瘤药研究[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26 (8) : 642-649.
- [16] 刘军. 社会网络分析导论[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2004.
- [17] 刘军. 整体网分析讲义: UCINET软件实用指南[M]. 上海: 格致出版社, 上海人民出版社, 2009.
- [18] 刘怡汝, 孙会军. 非专利引文在“科学—技术”关联研究中的应用和方法研究综述[J]. *农业图书情报*, 2019, 31 (2) : 11-19.
- [19] Van Eck NJ, Waltman L. Software Survey: VOSviewer, A Computer Program for Bibliometric Mapping[J]. *Scientometrics*, 2010, 84 (2) : 523-538.
- [20] Zhang T, Chi H, Ouyang Z. Detecting Research Focus and Research Fronts in the Medical Big Data Field Using Co-word and Co-citation Analysis[C]. 2018 IEEE 20th International Conference on High Performance Computing and Communications; IEEE 16th International Conference on Smart City; IEEE 4th International Conference on Data Science and Systems (HPCC/SmartCity/DSS), Exeter, England, UK, 2018: 313-320.
- [21] 张婷, 程才, 陈娟. 基于社会网络分析和共词分析的制药技术领域研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (2) : 366-373.
- [22] Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, Efficacy, and Biomarkers of Nivolumab With Vaccine in Ipilimumab-Refractory or-Naive Melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (34) : 4311-4350.
- [23] Wang SD, Chen LP. Co-signaling Molecules of the B7-CD28 Family in Positive and Negative Regulation of T Lymphocyte Responses[J]. *Microbes Infect*, 2004, 6 (8) : 759-766.
- [24] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma[J]. *New Engl J Med*, 2013, 369 (2) : 122-133.
- [25] Pardoll DM. The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12 (4) : 252-264.
- [26] Ding W, Chen C. Dynamic Topic Detection and Tracking: A Comparison of HDP, C-Word, and Cocitation Methods[J]. *J Assoc Inf Sci Tech*, 2014, 65 (10) : 2084-2097.
- [27] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (17) : 1627-1639.
- [28] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-positive, Advanced Non-small-cell Lung Cancer (KEYNOTE-010) : A Randomised Controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387 (10027) : 1540-1550.

(收稿日期 2020年2月15日 编辑 范玉明)