自然杀伤细胞治疗前列腺癌：从基础到临床的文献计量学分析

蒋玲珑[1, 2]，张 媛[1, 2]，沈宇炜[1]，潘嘉伟[1]，孙阳洋[1]，朱俊栋[1]，范 敏[1]，史 剑[1]

https://doi.org/10.12307/2026.120
采用日期：2025-05-15
修回日期：2025-07-10
在线日期：2025-07-22
中图分类号：
R459.9；R318；R737
文章编号：
2095-4344(2026)13-03474-11
文献标识码：A

文章快速阅读： 自然杀伤细胞与前列腺癌相关研究进程和现状

文章特点：
以 Web of Science 核心数据库和 PubMed 数据库为检索平台，应用 CiteSpace 和 VOS viewer 软件绘制可视化图谱对自然杀伤细胞和前列腺癌治疗研究领域进行分析，直观展示该领域的研究现状、热点和未来趋势，为更多学者提供新的思路和方向。

结果分析：
(1) 自然杀伤细胞和前列腺癌治疗领域的研究有逐年上升的趋势；
(2) 研究趋势为自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤和抑制－自然杀伤细胞的异体移植－自然杀伤细胞与其他免疫细胞的相互作用，如何提高自然杀伤细胞的靶向性和杀伤效果是该领域的研究重点。

文题释义：
文献计量学： 是利用数学和统计学方法，对科学文献的各种特征(如作者、机构、期刊、引用关系、关键词等)进行分析，以揭示科学知识的结构、动态和发展趋势。
自然杀伤细胞： 简称NK细胞，是一种先天性淋巴细胞，属于固有免疫系统的一部分。自然杀伤细胞具有识别并消灭病毒感染细胞、癌细胞以及外来细胞的能力。

摘要
背景： 自然杀伤细胞(NK细胞)近年来在肿瘤的免疫治疗方面展现出较为可靠的临床应用前景，利用NK细胞治疗前列腺癌受到了越来越多的关注，但目前还没有对该领域进行文献计量学分析。
目的： 利用Citespace和VOS viewer等软件对NK细胞治疗前列腺癌研究领域进行可视化分析。
方法： 英文文献来自于Clarivate Analytics公司建设的Web of Science核心数据库和美国国家医学图书馆(NLM)所属的国家生物技术信息中心(NCBI)开发的PubMed数据库，通过CiteSpace、VOS viewer软件和Bibliometric网站对近10年来(2015−2025年)发表文章的年度分布、国家、作者、机构、期刊和关键词等进行可视化分析，探讨该研究领域的热点和趋势。
结果与结论： 检索纳入研究文献684篇，总体发布趋势略显波动，大致呈增长趋势。根据统计结果，发文量最高的国家是美国；发文量位列第一的作者是纪念斯隆−凯特琳癌症中心的Chen Y，发文量为12篇；被引用次数位列第一的作者是齐尔卡神经遗传学研究所生理学与生物物理学系的Zhang L，引用次数为629次；发文量前3的机构分别是National Institutes of Health，Memorial Sloan Kettering Cancer Center，University of California；前3位高频关键词为Expression，Tumor microenvironment，Activation。以上结果表明，近10年来NK细胞在前列腺癌治疗领域研究逐渐呈上升趋势。关键词、突现词分析可见NK细胞治疗前列腺癌领域的研究热点为提高NK细胞的增殖能力和细胞毒性、免疫细胞与NK细胞的相互作用、肿瘤微环境对NK细胞的抑制性作用。NK细胞对于前列腺癌治疗的研究方向从最初的NK细胞对肿瘤细胞的杀伤和抑制机制、提高NK细胞的增殖能力和细胞毒性，转向为通过调节基因表达提高NK细胞的免疫治疗作用和肿瘤微环境对NK细胞的免疫抑制作用，如何提高NK细胞的靶向性和杀伤效果是该领域的治疗重点。
关键词： NK细胞；前列腺癌；文献计量学；VOS viewer；CiteSpace；免疫治疗；热点分析；研究进展

Natural killer cells in treatment of prostate cancer: a bibliometric analysis from basic research to clinical applications

Jiang Linglong[1, 2], Zhang Yuan[1, 2], Shen Yuwei[1], Pan Jiawei[1], Sun Yangyang[1], Zhu Jundong[1], Fan Min[1], Shi Jian[1]
[1]Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China; [2]Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China
Jiang Linglong, Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China; Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China
Corresponding author: Shi Jian, MS, Assistant researcher, Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

[1] 苏州大学附属第三医院泌尿外科，江苏省常州市 213000；[2] 苏州大学苏州医学院，江苏省苏州市 215000
第一作者： 蒋玲珑，女，2005 年生，江苏省常州市人，汉族，苏州大学苏州医学院本科生。
通讯作者： 史剑，硕士，助理研究员，苏州大学苏州医学院，江苏省苏州市 215000
https://orcid.org/0009-0002-4999-5961 (蒋玲珑)
基金资助： 常州市卫健委重大项目 (ZD202209)，项目负责人：范敏；常州市应用基础研究项目 (CJ20220203)，项目负责人：范敏；江苏省自然科学基金 (面上) 项目 (BK20231188)，项目负责人：范敏
引用本文： 蒋玲珑，张媛，沈宇炜，潘嘉伟，孙阳洋，朱俊栋，范敏，史剑 . 自然杀伤细胞治疗前列腺癌：从基础到临床的文献计量学分析 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(13):3474-3484.

Abstract

BACKGROUND: Natural killer cells have shown promising clinical applications in tumor immunotherapy in recent years, and the use of natural killer cells for the treatment of prostate cancer has attracted increasing attention. However, there is currently a lack of bibliometric analysis in this field.

OBJECTIVE: To conduct a visual analysis of the research field of natural killer cell therapy for prostate cancer using software such as CiteSpace and VOS viewer.

METHODS: The English documents are based on the Web of Science Core Collection database constructed by Clarivate Analytics and the PubMed database developed by the National Center for Biotechnology Information (NCBI), which is affiliated with the National Library of Medicine (NLM). We performed a visual analysis of the annual distribution, countries, authors, institutions, journals, and keywords of articles published over the past 10 years (2015–2025) using CiteSpace, VOS viewer, and Bibliometric websites. This analysis aimed to investigate the hotspots and trends in this research field.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 684 eligible studies were included in the analysis. The overall publication trend showed slight fluctuations but generally increased. According to the statistical results, the United States had the highest number of English-language publications. The author with the highest number of publications was Chen Y from the Memorial Sloan Kettering Cancer Center, with a total of 12 articles. The author with the highest number of citations was Zhang L from the Department of Physiology and Biophysics at the Zilkha Neurogenetic Institute, with a total of 629 citations. The top three institutions in terms of English-language publications were National Institutes of Health, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and University of California. The top three high-frequency keywords were Expression, Tumor microenvironment, and Activation. These results indicate that research on natural killer cells in the field of prostate cancer treatment has gradually increased over the past decade. Analysis of keywords and emerging terms reveals that the research hotspots in the field of natural killer cell therapy for prostate cancer are from enhancing the proliferation and cytotoxicity of natural killer cells, and the interactions between immune cells and natural killer cells to the inhibitory effects of the tumor microenvironment on natural killer cells. The research direction of natural killer cells in the treatment of prostate cancer has shifted from the initial killing and inhibitory mechanism of natural killer cells on tumor cells and enhancing the proliferation ability and cytotoxicity of natural killer cells to improving the immunotherapeutic effect of natural killer cells and the immunosuppressive effect of the tumor microenvironment on natural killer cells by regulating gene expression. How to improve the targeting and killing effects of natural killer cells is the treatment focus in this field.

Key words: natural killer cell; prostate cancer; bibliometrics; VOS viewer; CiteSpace; immunotherapy; hotspot analysis; research progress

Funding: *Changzhou Municipal Health Commission Major Project, No. ZD202209 (to FM); Changzhou Applied Basic Research Project, No. CJ20220203 (to FM); Jiangsu Natural Science Foundation (General) Project, No. BK20231188 (to FM)*

How to cite this article: *JIANG LL, ZHANG Y, SHEN YW, PAN JW, SUN YY, ZHU JD, FAN M, SHI J. Natural killer cells in treatment of prostate cancer: a bibliometric analysis from basic research to clinical applications. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(13):3474-3484.*

0 引言 Introduction

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一，发病率随年龄增长而显著增加[1-2]。据《柳叶刀》前列腺癌重大报告，预计全球前列腺癌的患病人数将从2020年的140万增加到2040年的290万[3-5]。目前，前列腺癌的治疗手段包括前列腺切除术、激素治疗、化疗等[6-7]，但这些治疗手段均具有一定的局限性。根治性前列腺切除术无法显著改善前列腺癌患者的生存率，且手术风险可能超过治疗获益，对于高危前列腺癌患者可能难以完全清除癌细胞，术后复发、转移的风险较高[8]。放射疗法无法完全清除所有癌细胞，可能导致肿瘤复发，10%–20%的晚期患者在5年内会进展为去势抵抗性前列腺癌，针对去势抵抗性前列腺癌的一线治疗手段主要包括雄激素剥夺疗法和多西他赛化疗[9-14]，但易产生抗药性，仅约50%的患者可从此疗法中受益，因此仍需探究新的治疗方法。

自然杀伤细胞，简称NK细胞，是一种先天性淋巴细胞。它们具有识别并消灭被病毒感染的细胞、癌细胞以及外来细胞的能力[15]，还能迅速分泌多种细胞因子和趋化因子，招募其他免疫细胞，或促进T细胞和B细胞的适应性免疫反应[15-16]。近年来，NK细胞疗法治疗前列腺癌，特别是转移性去势抵抗性前列腺癌取得了一定的进展。与传统的治疗方法相比，NK细胞治疗具有来源广泛、肿瘤细胞杀伤效果良好、扩增倍数高以及无细胞因子风暴和移植物抗宿主病风险等优点。NK细胞通过释放含有穿孔素和颗粒酶的溶细胞颗粒，触发肿瘤细胞的凋亡或渗透性裂解，或通过参与抗体依赖性细胞介导的细胞毒性，识别并摧毁被抗体包覆的肿瘤细胞[17-18]。INmuneBio公司的NK细胞疗法iNKmune将静息NK细胞转化为记忆样NK细胞，在体内持续超过100 d，在治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的临床试验中取得了积极结果。贝斯生物的NK510细胞注射剂是世界上第一个零脱靶碱基编辑的NK细胞产品，已获得美国FDA和中国NMPA的IND批准，可用于晚期去势抵抗性前列腺癌的临床试验。

CiteSpace是一款由美国德雷塞尔大学陈超美教授与大连理工大学WISE实验室联合开发的科学文献分析工具[19]，它主要用于分析科学文献中的潜在知识结构，并通过可视化手段呈现科学知识的结构、规律和分布情况[19]。VOS viewer是一款由荷兰莱顿大学科技研究中心(CWTS)开发的免费开源软件，主要用于文献计量和科学知识可视化的分析工具[20]，其强大的可视化功能和简易的操作流程，为科研人员提供了一个高效分析文献数据的工具。此研究应用Citespace和VOS viewer工具对Web of Science核心数据库和PubMed数据库中所收录的2015–2025年NK细胞在前列腺癌治疗领域的相关文献进行了共现、聚类和突现分析，旨在为后续研究提供方向性的参考依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索

1.1.1 检索者 第一作者在2025–03–17进行检索。

1.1.2 数据来源 英文文献以Clarivate Analytics公司建设的Web of Science核心数据库和美国国家医学图书馆(NLM)所属的国家生物技术信息中心(NCBI)开发的PubMed数据库为检索平台，检索式：#1 TS=(“NK cell” OR “natural killer cells” OR “NK lymphocyte” OR “NK cell subset”) AND #2 TS=(“prostatic cancer” OR “prostatic carcinoma” OR “prostatic adenocarcinoma” OR “prostate tumor” OR “prostatic malignancy” OR “prostatic neoplasm”)；时间跨度：

2015–2025 年；类型：Article；语种：English；索引：SCI-EXPANDED；导出类型：Full Record and Cited References。

1.1.3 纳入标准 ①随机对照试验；②患有前列腺肿瘤相关疾病的患者或动物模型。

1.1.4 排除标准 ①会议摘要、信件、期刊评论和书籍；②描述性文献或重复发表以及撤稿的文献；③无法获取全文的文献。

1.2 检索方法 在 Web of Science 核心数据库和 PubMed 数据库检索得到文献分别为 566 篇和 289 篇，去除会议摘要、专利、信件、书籍等分别为 15 篇和 5 篇，然后导入 Endnote 软件中去除重复文献 151 篇，最终选择 684 篇文献进行分析，如**图 1** 所示。

1.3 研究方法 检索得到的英文文献以“Tab Delimited File”格式导出，并导入 Bibliometric 网站对文献年度总量和分国家总量进行可视化分析，再以 RefMan(RIS) 格式导出，导入 CiteSpace 和 VOS viewer 软件进行可视化分析。对于国家、机构、作者、关键词、期刊等进行数据挖掘和分析，可视化呈现该领域的总趋势、分布情况、热点变化等。使用 Excel 绘制图表。在可视化图谱中，节点的大小反映了对应节点类型数量的多少，节点间的连接则代表了合作关系。

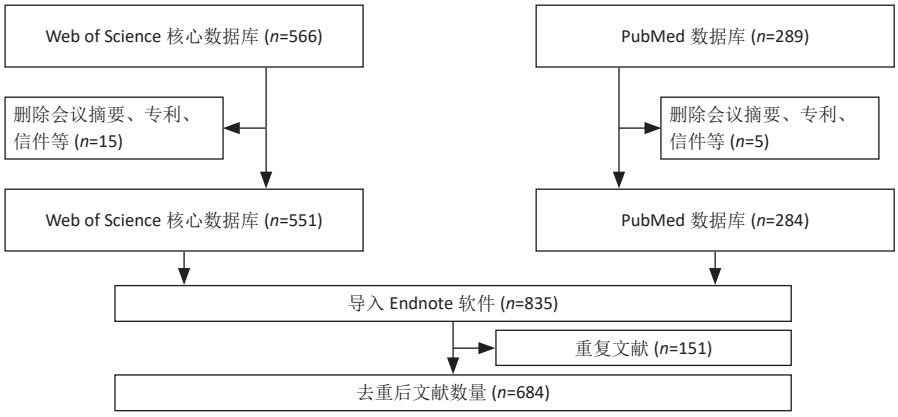
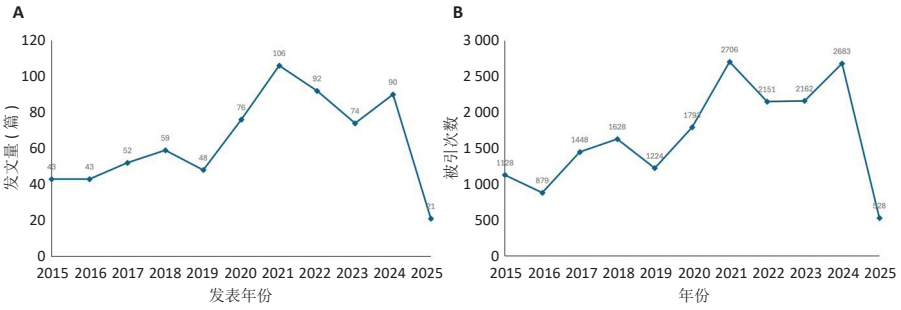


图 1 | 文献筛选流程图



图注：图 A 为年度发文量统计图；B 为年度文献被引频次统计图。

图 2 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌领域文献年度发文量和文章被引频次统计

2 结果 Results

2.1 年度发文量趋势分析 2015 年 1 月至 2025 年 3 月，前列腺癌与 NK 细胞相关文献 684 篇。由于 2025 年文献检索仅至 2025 年 3 月，发文量无法确定，不具有年度发文量趋势统计意义，暂不纳入分析。发表量总体呈上升趋势但波动较大，见**图 2A**。其中 2021 年的发文量最高，为 106 篇。年度发文量可分为 2 个阶段 (第一阶段为 2015–2019 年；第二阶段为 2020–2024 年)，第 1 阶段的发文量每年不超过 70 篇；第 2 阶段每年发文量均超过 70 篇。文献总被引次数为 18 330 次，2025 年平均被引 1 770.2 次。年度文献被引频次见**图 2B**。

2.2 国家分析 参与相关研究的国家共计 57 个，历年文章数量变化以及国家发文占比见**图 3**。发文量前 3 的国家为美国 (247 篇，34.9%)、中国 (194 篇，27.9%)、澳大利亚 (56 篇，6.8%)；该领域中心性居于前 3 位的国家分别为美国 (0.94)、中国 (0.41)、澳大利亚 (0.39)。运行 VOS viewer 软件将频次阈值设置为 4，创建国家合作关系网络，见**图 4**。图中共计 26 个节点，共同组成 8 个集群，74 个链接，总链接强度为 224。由国家网络图可知，美国与中国是进行相关研究的主要国家，且合作关系紧密。欧洲国家英国、法国等，北美洲国家美国等和亚洲国家中国等相互之间保持密切的合作关系，也有一些国家例如泰国、卢森堡以及一些南美洲国家等在该领域研究上合作较少。在发文量前 10 的国家中，4 个来自欧洲，3 个来自亚洲，2 个来自北美，1 个来自澳洲，由此可见该领域研究较为活跃的国家为欧洲、亚洲和北美洲，而南美洲和非洲科研能力相对较弱。

2.3 文献发文机构合作分析 根据机构网络分析，发表文献的机构有 821 所。发表文献量排名前 3 的机构分别是 National Institutes of Health (57 篇)，Memorial Sloan Kettering Cancer Center (20 篇)，University of California(11 篇)；该领域中心性居于前 3 位的机构分别是 Cornell University(0.19)、Dana-Farber Cancer Institute (0.18)、Cancer Research UK(0.06)。由合作关系图可知，大学是该领域主要研究力量，拥有极高的科研水平和科研活力。此外，美国的机构在世界范围内有较强的影响力，与多个国家合作密切，合作范围最广，见**图 5**。

2.4 高影响力作者可视化分析 通过 CiteSpace 生成作者共现图 (**图 6**)，可见文献图谱 N=547，E=1 423，说明共有 547 名作者之间有合作关系，合作了 1 423 次。根据检索出的文献，相关领域的作者共有 2 685 人。发表文献量排名前 3 的作者为 Chen, Y (12 篇)，Mark J, Smyth (8 篇)，Dr YANG, Jian (7 篇)；而发表文献被引频次排名

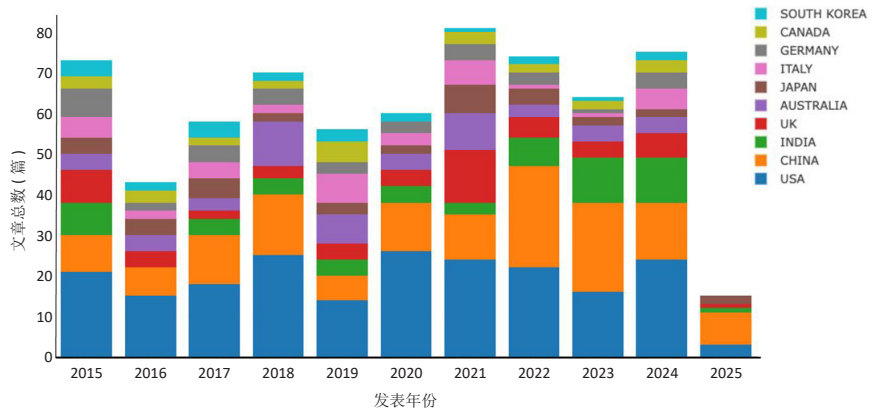
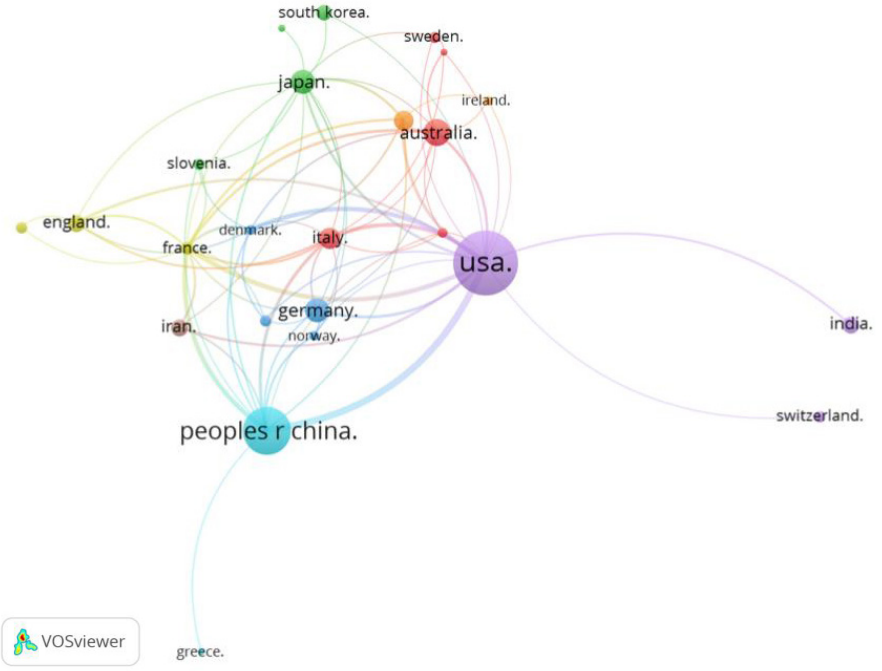


图 3 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域发文量前 10 的国家年度发文量统计



图注：节点代表国家，连线代表国家间的合作。

图 4 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域的国家合作分布图谱

前 3 的作者为 Zhang L(629 次)，Mark J, Smyth(503 次)，Wu, Jennifer d.(403 次)。**表 1** 列举了被引频次和发文量前 8 的作者，他们的研究对于该领域的研究进展具有更加积极的意义。通过表格可以看出在该领域中美国的研究人员无论是被引频次还是发文量都居于领先地位，表明美国学者在该领域具有较高水平，是该领域的研究主体。

2.5 高影响力的期刊分析 在检索到的 684 篇文章中，共有 261 种期刊来源。**表 2** 所列的是影响力前 8 的期刊，共发表了 106 篇论文 (15.5%)，其中发表文献最多的期刊是《Frontiers in Immunology》，出版数为 20 篇。

2.6 文献分析

2.6.1 文献共被引分析 文献共被引分析指 1 篇文献被其他文献引用的次数。文献共被引频次显示 1 篇文章的学术价值，文章被引用次数越多证明这篇文献的学术价值越高。通过文献共被引分析可以反映该领域的主要研究主体和主要研究策略。使用 VOS viewer 软件进行共被引频次可视化，得到文献共被引频次前 10，见**表 3**。表中可以看出肿瘤微环境及相关分子机制是肿瘤免疫治疗的新靶点和新趋势，具有高影响力，受到广泛关注。

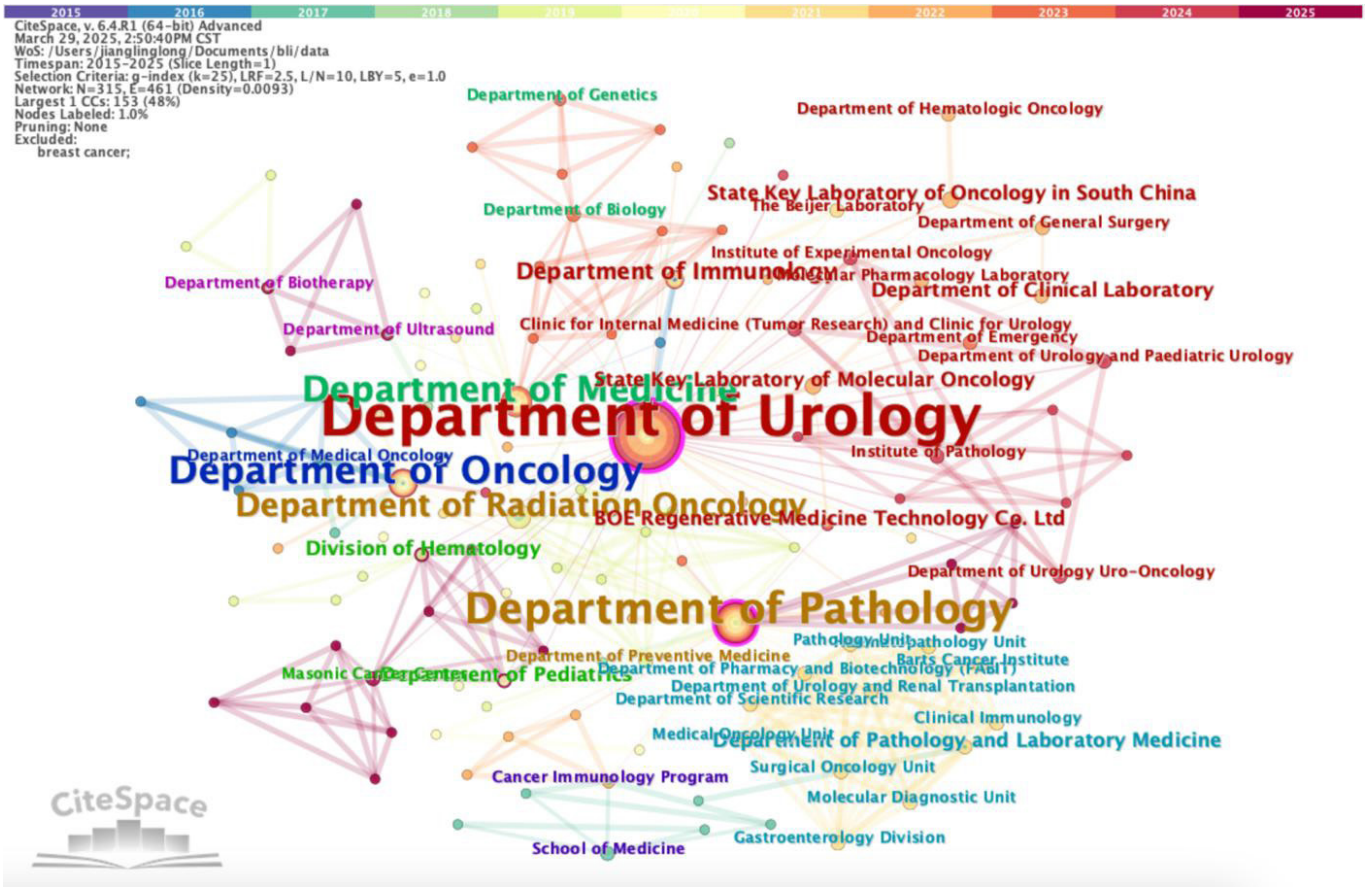
2.6.2 文献突现分析 利用 Citespace 软件分析 2015–2025 年共被引突现强度前 10 的文献，见**表 4** 和**图 7**，体现出一段时间内被引用频次最高的文献。其中突现强度最大的文献为来自约翰·霍普金斯大学 Kimmel 癌症中心的 Topalian SL 学者，突现强度为 6.18。研究了免疫检查点抑制剂的作用机制，反映出肿瘤微环境在肿瘤免疫逃逸中发挥出重要作用，对于肿瘤微环境如何影响肿瘤免疫逃逸的研究是值得关注的研究热点，通过研究肿瘤微环境来抑制肿瘤的免疫逃逸和加强免疫细胞的杀伤能力是当下的主流研究趋势。

2.7 研究热点分析

2.7.1 关键词共现分析 关键词突现指在特定时间段内，某些关键词的出现频率急剧增加的现象，常用于识别研究领域中新兴的热点话题或趋势。按照词频对关键词进行统计。除去检索词，前 3 位高频关键词为 Expression (0.12)、Tumor microenvironment (0.10)、Activation(0.03)。高频词共现图如**表 5** 和**图 8** 所示。

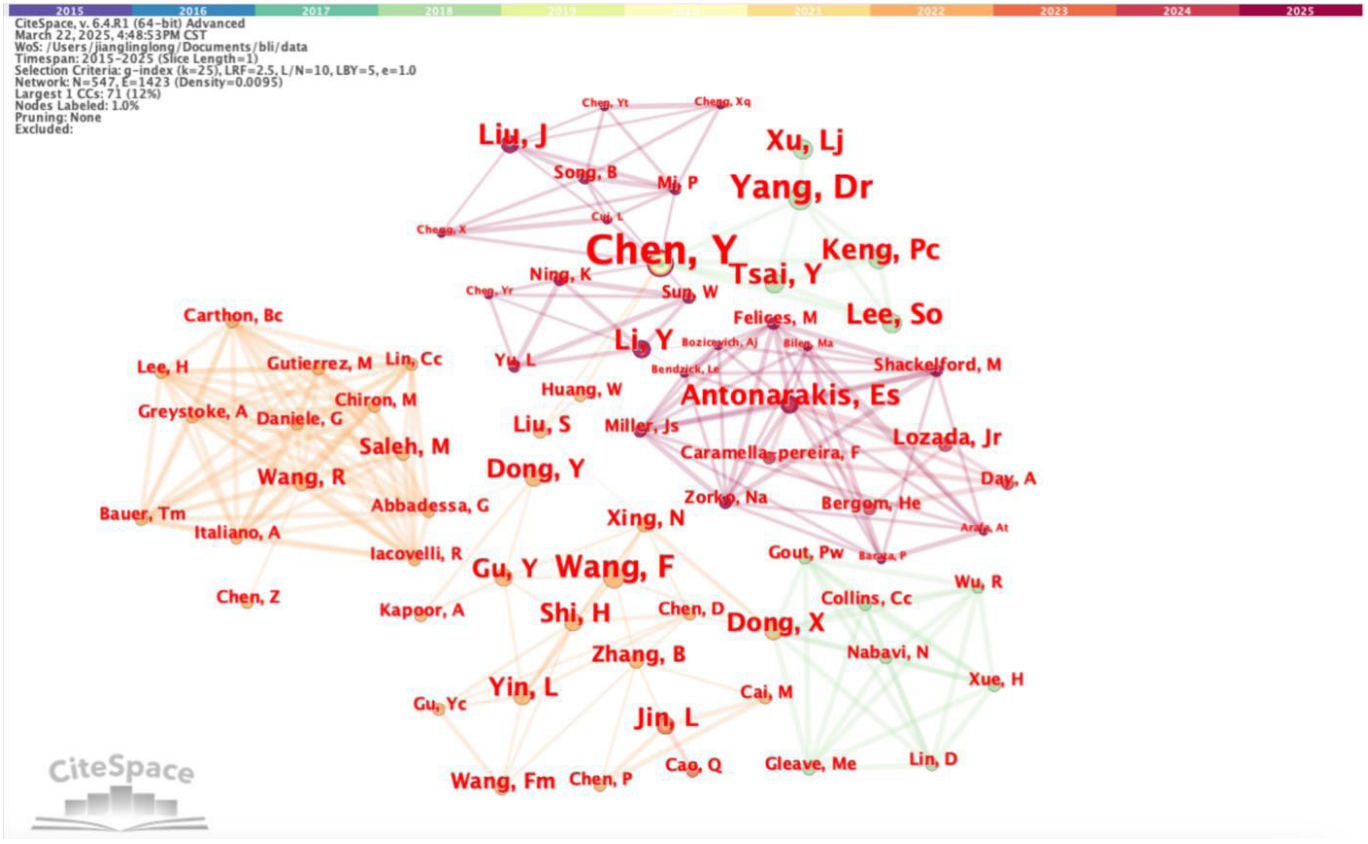
2.7.2 关键词突现分析 运行 CiteSpace 软件，在关键词聚类的基础上通过“Burst”获得突现词 (**图 9**)。除去检索词，肿瘤细胞识别、NK 细胞基因表达调节、肿瘤微环境等成为高频关键词。此外，近 10 年来，NK 细胞对于前列腺癌治疗的趋势为 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤和抑制机制－提高 NK 细胞的增殖能力和细胞毒性－通过基因表达调节提高 NK 细胞的免疫治疗作用－肿瘤微环境对 NK 细胞的免疫抑制作用，如何提高 NK 细胞的靶向性和杀伤效果是该领域的治疗重点。

2.7.3 关键词聚类分析 对纳入关键词进行聚类分析，见**图 10**。文献共形成 11 个聚类 (Q=0.497 7，S=0.792 6)。文献聚类图代表性关键词为刺



图注：节点代表发文机构，连线代表机构间的合作，连线越粗代表合作关系越密切，节点越大说明其中心性越高。

图 5 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域的机构合作分布图谱



图注：共生成 547 个节点，每个节点代表 1 名作者，节点的大小代表该作者的发文量，节点间的连线代表作者间的合作关系，节点连线越多代表该作者与其他作者合作越密切。

图 6 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域的作者合作图谱

表 1 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞与前列腺癌研究治疗领域具有高影响力的作者

序号	高产作者	发文量	机构
1	CHEN, Y	12	Memorial Sloan Kettering Cancer Center(纪念斯隆－凯特琳癌症中心)
2	MARK J, SMYTH	8	Cancer Immunology Program, Peter MacCallum Cancer Centre(彼得 · 麦卡勒姆癌症中心)
3	DR YANG, JIAN	7	The Chinese University of Hong Kong(香港中文大学)
4	JUNDE, WU	7	Zhejiang University(浙江大学)
5	ZHANG, Q	7	Nankai University(南开大学)
6	KYPRIANOU, N	6	Icahn School of Medicine at Mount Sinai(西奈山伊坎医学院)
7	JUN O, LIU	6	Department of Pharmacology, Johns Hopkins School of Medicine(约翰霍普金斯医学院药理学系)
8	FU WANG	6	Shanghai Jiao Tong University(上海交通大学)
序号	高被引作者	被引频次	机构
1	ZHANG, L	629	Department of Physiology & Biophysics Zilkha Neurogenetic Institute(齐尔卡神经遗传学研究所生理学与生物物理学系)
2	MARK J, SMYTH	503	Cancer Immunology Program, Peter MacCallum Cancer Centre(彼得 · 麦卡勒姆癌症中心)
3	WU, JENNIFER D.	403	Binghamton University(宾汉姆顿大学)
4	ZHANG, Q	359	Nankai University(南开大学)
5	LIU, Y	357	Shanghai Jiao Tong University(上海交通大学)
6	SCHLOM, J	279	Center for Immune-Oncology, Center for Cancer Research(美国国立卫生研究院国家癌症研究所癌症研究中心免疫肿瘤学中心)
7	ZHANG, JY	218	Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine(美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院免疫生物学系)
8	RYAN, NK	201	Institute of Pediatrics, Children's Hospital of Fudan University(复旦大学附属儿科医院儿科研究所)

表 2 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞与前列腺癌研究治疗领域有高影响力的期刊

序号	期刊	出版数	影响因子	JCR	共被引期刊	被引频次	影响因子	JCR
1	*Frontiers in Immunology*	20	5.7	Q1	*Frontiers in Immunology*	1 824	5.7	Q1
2	*Frontiers in Oncology*	17	3.5	Q2	*Frontiers in Oncology*	554	3.5	Q2
3	*Journal for Immunotherapy of Cancer*	16	10.3	Q1	*Oncoimmunology*	534	5.1	Q1
4	*Prostate*	13	2.6	Q2	*Journal for Immunotherapy of Cancer*	509	10.3	Q1
5	*Oncotarget*	13	5.1	Q1	*Oncotarget*	459	5.1	Q1
6	*Frontiers in Oncology*	10	3.5	Q2	*Cancer Research*	458	12.5	Q1
7	*Oncoimmunology*	9	6.5	Q1	*Clinical Cancer Research*	315	10.4	Q1
8	*Cancer Immunology Immunotherapy*	8	4.6	Q1	*Cells*	296	5.1	Q2

激 NK 细胞增殖与激活的细胞因子、肿瘤微环境对 NK 细胞的作用。该领域研究的热点关键词为 NK 细胞的代谢调控、NK 细胞与其他免疫细胞的相互结合、NK 细胞的异体移植。时间线图可以直观地展现各聚类发展的时间跨度和研究进展，见**图 11**。由图可知，2015 年过后，抗肿瘤免疫 (antitumor immunity)、识别 (recognition)、上皮间充质转化 (Epithelial mesenchymal transition)、细胞毒性 (cytotoxicity) 等关键词受到广泛关注；2015 年，nkg2d 药靶蛋白 (nkg2d ligands)，受体激活 (receptor activation) 等研究机制开始出现；2016–2025 年，基因编辑调控 (gene expression regulation) 成为相关研究重点；2020 年以来，肿瘤微环境 (tumor microenvironment) 成为新兴关键词。这表明该领域的研究热点从单纯的研究 NK 细胞对于前列腺肿瘤细胞杀伤以及相关的分子机制，并通过靶向药物单纯加强 NK 细胞的细胞活性和对肿瘤细胞的杀伤能力，逐渐演变为通过工程化基因改造来调控 NK 细胞的活性和对肿瘤细胞的杀伤能力，同时肿瘤微环境对于肿瘤细胞的免疫逃逸以及抑制免疫细胞活性也开始成为该领域关注的研究热点，如何通过影响肿瘤微环境来抑制肿瘤细胞的免疫逃逸以及加强免疫细胞的活性和靶向性已经成为当下值得研究和探讨的问题。

3 讨论 Discussion

3.1 研究现状 该研究首次对 2015–2025 年 NK 细胞治疗前列腺癌研究机制进行可视化分析，从不同的角度对该领域进行全面的了解。前列腺癌作为公认的冷肿瘤，本身免疫浸润度较低，并且存在较强的免疫抑制肿瘤微环境，前期许多研究表明其治疗效果不佳，因此对于免疫细胞尤其是 NK 细胞在前列腺癌中的关注度不高。但是越来越多研究表明 NK 细胞相较于关注度较多的 T 细胞疗法具有更大优势。自 2015 年以来，世界范围内该领域的论文发表量总体呈上升趋势，研究成果的主要产出国为美国、中国、澳大利亚、印度、英国，且建立了一定的合作关系，产生共赢效果，促进了该领域的研究发展。通过分析各国近年来的发文量比例，可以观察到中国在 NK 细胞治疗前列腺癌领域的文献发表量显著增加。这一趋势表明，中国正逐渐在该国际研究领域崭露头角，这也与近年中国加大对前列腺癌的筛查和人口老龄化有关。越来越多的学者开始重点关注 NK 细胞在治疗前列腺癌领域的应用，以 Chen Y 和 Zhang L 为代表形成了一批高产和高影响力的作者。从关键词分析来看，近年相关领域的关注点为如何抑制肿瘤细胞的免疫逃逸、如何增强 NK 细胞的活性和靶向性。

3.2 研究热点和趋势分析 近 10 年来，NK 细胞治疗前列腺癌的研究成果逐年上升，通过高频关键词、关键词共现、关键词聚类和关键词突现分析来看，目前该领域的研究热点为提高 NK 细胞的增殖能力和细胞毒性、免疫细胞与 NK 细胞的相互作用以及肿瘤微环境对 NK 细胞的抑制性作用机制。其中，提高 NK 细胞毒性的方法主要包括：细胞因子直接激活、单克隆抗体解除抑制信号、多特异性衔接器精准引导 NK 攻击肿瘤、联合疗法与 NK 细胞产品的优化以及克

表 3 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域共被引频次前 10 的文献

第一作者	发表年份	期刊来源	被引次数	文章主要内容
MAIA J	2018	*Front Cell Dev Biol*	477	肿瘤微环境中外泌体在细胞间通信中的作用，强调了肿瘤细胞和非肿瘤细胞来源的外泌体如何通过传递生物分子 (如脂质、蛋白质、DNA、mRNA 和 miRNA) 调节肿瘤生长、侵袭、血管生成、炎症反应和免疫重塑，并探讨了其作为肿瘤生物标志物和治疗靶点的潜力
HOJMAN P	2018	*Cell Metab*	323	运动通过多种分子机制在癌症预防和治疗中的作用。包括调节肿瘤血管生成、代谢、肌因子 / 脂肪因子的表达、抗肿瘤免疫反应，以及增强抗癌治疗的疗效
DELCONTE RB	2016	*Published Erratum*	252	细胞因子诱导的含 SH2 蛋白 (CIS) 作为 NK 细胞介导的肿瘤免疫中的关键免疫检查点，揭示了 CIS 通过抑制白细胞介素 15 信号通路负向调节 NK 细胞的增殖、存活和抗肿瘤活性，其缺失可显著增强 NK 细胞的代谢适应性和抗肿瘤能力
DADI S	2016	*Cell*	243	组织驻留天然淋巴细胞 (ILCs) 和天然样 T 细胞 (如 γδ T 细胞和 MAIT 细胞) 在癌症免疫监视中的作用，揭示了这些细胞通过共同的基因表达程序，在白细胞介素 15 依赖的方式下参与早期肿瘤诱导的免疫监视
NI L	2018	*Cancer Med*	241	干扰素 γ 在癌症免疫治疗中的作用，强调其在激活免疫细胞、抑制肿瘤生长、诱导肿瘤细胞凋亡以及增强抗肿瘤免疫反应中的重要性，同时也探讨了肿瘤细胞通过干扰干扰素 γ 信号通路产生免疫逃逸的机制
JOHDI NA	2020	*Front Immunol*	239	免疫检查点抑制剂 (如程序性死亡受体 1/ 程序性死亡受体配 1) 在微卫星高度不稳定 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 结直肠癌患者中的显著疗效，以及联合疗法 (如免疫治疗与化疗、靶向治疗或放疗) 在提高治疗效果方面的潜力
ZHANG H	2018	*J Cancer*	228	癌症免疫治疗的现状和未来发展方向。强调了免疫检查点抑制剂 (如程序性死亡受体 1/ 程序性死亡受体配 1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抑制剂) 以及嵌合抗原受体 T(CAR-T) 细胞免疫疗法在多种癌症治疗中的显著进展，同时也指出了当前面临的挑战，如实体瘤的异质性、免疫抑制性肿瘤微环境以及 CAR-T 细胞浸润的限制。未来的研究方向包括探索联合疗法、改进 CAR-T 细胞工程以及开发新的免疫检查点靶点 (如淋巴细胞活化基因 3、T 细胞免疫球蛋白、ITIM 结构域蛋白、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白 3)
LEE YH	2017	*Cell Res*	226	B7 同源物 3 免疫检查点在肿瘤免疫中的作用，发现抑制 B7 同源物 3 可以增强细胞毒性淋巴细胞的功能，从而限制肿瘤生长
MARIE LUNDHOLM	2014	*PLoS One*	221	通过研究前列腺肿瘤来源的外泌体下调 NK 细胞和 $CD8^+$ T 细胞上自然杀伤细胞组 2 成员 D(NKG2D) 表达的能力，寻找免疫逃逸的机制
NI L	2017	*Mol Cancer Ther*	183	B7 家族中新兴免疫检查点分子 (如人内源性反转录病毒 H 长末端重复序列相关蛋白 2、B7 同源物 X 和 B7 同源物 3) 在人类癌症中的作用，探讨了它们的生物学特性、在多种肿瘤中的表达模式以及作为免疫治疗新靶点的潜力

表 4 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库自然杀伤 (NK) 细胞与前列腺癌研究治疗领域共被引突现强度前 10 的文献

第一作者	发表年份	期刊来源	共被引次数	文章主要内容
TOPALIAN SL	2012	*New Engljmed*	15	抗程序性死亡受体 1 抗体作为一种免疫检查点抑制剂，通过重新激活患者自身的免疫系统，特别是肿瘤微环境中的淋巴细胞，为晚期或难治性癌症患者提供了持久的临床反应
PARDOLL DM	2012	*Nat Rev Cancer*	15	该研究为癌症免疫治疗提供了重要的理论依据和实践指导，推动了免疫检查点阻断治疗在多种癌症中的应用，强调了根据患者个体的免疫特征进行治疗的重要性，为未来的个性化癌症治疗提供了方向
VALSECCHI ME	2015	*New Engl Jmed*	14	武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗转移性黑色素瘤患者中显示出显著的疗效，延长了无进展生存期和总生存期，且不良事件可控，该研究为转移性黑色素瘤的治疗提供了新的策略，联合治疗方案可能成为新的标准治疗选择
KWON ED	2014	*Lancet Oncol*	12	这篇文章为免疫检查点抑制剂在黑色素瘤治疗中的应用提供了重要的临床证据，推动了相关治疗方案的进一步研究和应用
PASERO C	2015	*Oncotarget*	12	叶酸受体 α 作为癌症治疗的靶点具有很大的潜力，针对叶酸受体 α 的多种靶向治疗策略可能为癌症患者提供更有效的治疗选择
SIEGEL RL	2020	*Ca-Cancer*	11	这篇文章为临床医生和研究人员提供了关于癌症流行病学、筛查、治疗和预防的最新信息，有助于指导临床实践和研究方向
PASERO C	2016	*Cancer Res*	11	该研究揭示了致癌基因 Rab13 在乳腺癌干细胞中的重要作用，为乳腺癌的治疗提供了新的靶点。通过调控 Rab13，能够抑制乳腺癌干细胞的活性，从而提高乳腺癌治疗的效果并减少复发
SUNG H	2021	*Ca-Cancer Jclin*	9	这篇文章为全球癌症研究和公共卫生政策提供了重要的数据支持，有助于指导各国制定针对性的癌症预防和治疗策略
SIEGEL RL	2023	*Ca-Cancer Jclin*	8	这篇文章可能为癌症研究提供了新的视角，特别是在多组学技术的应用和肿瘤微环境的异质性研究方面。这些研究结果可能对开发新的癌症治疗策略具有重要意义
WU ZC	2020	*Front Oncol*	8	这篇文章为临床医生和研究人员提供了关于癌症流行病学、筛查、治疗和预防的最新信息，有助于指导临床实践和研究方向

表 5 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞与前列腺癌研究领域被引频次和中心性前 8 的关键词

排名	关键词	被引频次	中心性
1	Expression	136	0.12
2	Tumor microenvironment	71	0.10
3	Activation	50	0.03
4	Dendric cells	44	0.04
5	Regulatory T cells	44	0.07
6	Suppressor cells	30	0.03
7	Epithelial mesenchymal transition	22	0.10
8	Identification	19	0.04

服肿瘤微环境抑制[21]。白细胞介素 2 协同自体活化 NK 细胞治疗在部分患者群体中呈现出显著的肿瘤消退效应[22-23]。肿瘤微环境抑制 NK 细胞功能的具体机制包括：限制了 NK 细胞的浸润和存活、改变 NK 细胞表型和功能、下调激活受体表达以及上调抑制性受体表达、改变代谢途径等[24]。

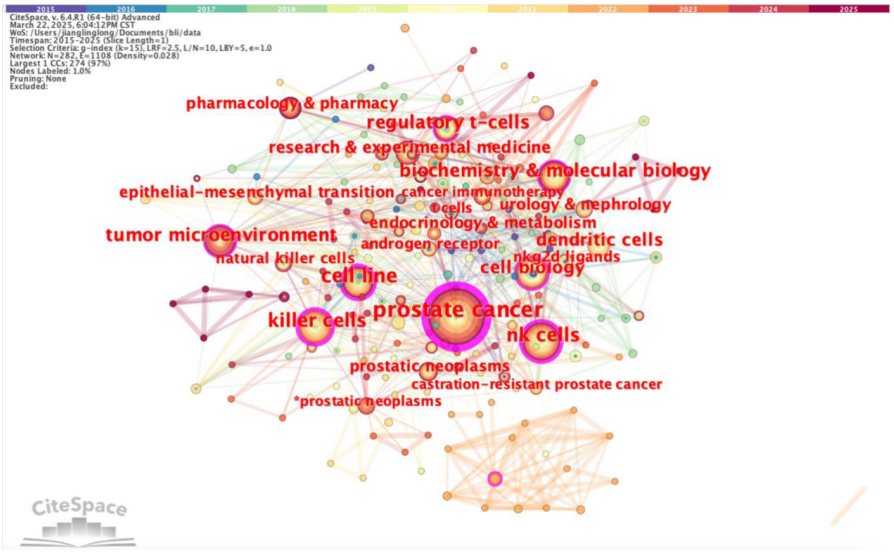
新兴的研究趋势包括免疫细胞的联合疗法、嵌合抗原受体 NK 疗法、通过基因编辑和细胞工程增强 NK 细胞的靶向杀伤能力。将特异性识别肿瘤抗原的表达嵌合抗原受体导入 NK 细胞，可显著提高其对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。例如，MANTESSO 等[25]发现针对 CD19 的嵌合抗原受体 NK 细胞在临床试验中显示出对 B 细胞恶性肿瘤的有效性。通过基因改造使 NK 细胞表达如白细胞介素 2 或白细胞介素 15 等细胞因子，能够增强

Top 10 References with the Strongest Citation Bursts

References	Year	Strength	Begin	End	2015 - 2025
Topalian SL, 2012, NEW ENGL J MED, V366, P2443, DOI 10.1056/NEJMoa1200690, DOI	2012	6.18	2015	2017	
Pardoll DM, 2012, NAT REV CANCER, V12, P252, DOI 10.1038/nrc3239, DOI	2012	4.3	2015	2016	
Valsecchi ME, 2015, NEW ENGL J MED, V373, P1270, DOI 10.1056/NEJMoa1504030, DOI	2015	4.04	2016	2017	
Kwon ED, 2014, LANCET ONCOL, V15, P700, DOI 10.1016/S1470-2045(14)70189-5, DOI	2014	5.85	2017	2019	
Pasero C, 2015, ONCOTARGET, V6, P14360, DOI 10.18632/oncotarget.3965, DOI	2015	4.69	2018	2020	
Siegel RL, 2020, CA-CANCER J CLIN, V70, P7, DOI 10.3322/caac.21590, DOI	2020	4.62	2020	2022	
Pasero C, 2016, CANCER RES, V76, P2153, DOI 10.1158/0008-5472.CAN-15-1965, DOI	2016	4.51	2020	2021	
Sung H, 2021, CA-CANCER J CLIN, V71, P209, DOI 10.3322/caac.21660, DOI	2021	8.56	2022	2025	
Wu ZC, 2020, FRONT ONCOL, V10, P0, DOI 10.3389/fonc.2020.517637, DOI	2020	3.95	2022	2023	
Siegel RL, 2023, CA-CANCER J CLIN, V73, P17, DOI 10.3322/caac.21763, DOI	2023	4.91	2023	2025	

图注：突现强度前 10 的共被引文献，蓝色线条代表突现年份，红色线条代表在这一期间被高频率引用。

图 7 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域高被引文献突现强度排序图



图注：共生成 282 个节点，1 108 条连线，每个节点代表关键词，节点大小代表关键词出现频率，节点外圈呈紫色或红色代表中心性高。

图 8 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域关键词共现分析图谱

其体内持久性和增殖能力，从而提高抗肿瘤活性。DAHER 等[26]发现通过基因工程使 NK 细胞表达特定趋化因子受体，如 CCR7、CXCR2 或 CXCR4，可改善 NK 细胞向肿瘤部位的归巢能力，增强对肿瘤的浸润和杀伤。WU 等[27]发现利用 NK 细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用，将其与靶向肿瘤抗原的单克隆抗体 (如曲妥珠单抗、利妥昔单抗) 联合，可增强对肿瘤细胞的杀伤效果。将 NK 细胞与 T 细胞或树突状细胞等其他免疫细胞联合应用，利用各自的优势，形成协同作用，提高抗肿瘤效果。有研究表明，嵌合抗原受体 T 细胞和嵌合抗原受体 NK 细胞分泌的细胞因子相互作用，形成一个免疫激活的正反馈环路。例如，嵌合抗原受体 T 细胞分泌的白细胞介素 2 可以促进嵌合抗原受体 NK 细胞的增殖和活化，而嵌合抗原受体 NK 细胞分泌的干扰素 γ 可以增强嵌合抗原受体 T 细胞的细胞毒性[28]。

3.3 瓶颈与挑战　虽然 NK 在去势抵抗性前列腺癌治疗中有良好前景，但其效能仍然很大程度受制于肿瘤免疫抑制微环境[29]。肿瘤微环境中的免疫抑制分子 (如前列腺 E2)、免疫抑制性细胞 (如 CD4CD25 调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞) 和不利环境因素 (如低氧、低 pH 值、代谢废物积累) 等能够削弱 NK 细胞的活性，导致其功能下降，甚至进入耗竭状态[30-32]。其中，NK 细胞与其他免疫细胞，尤其是调节性 T 细胞与巨噬细胞之间的相互作用是当前关注的热点。

调节性 T 细胞能够通过多种机制抑制 NK 细胞活性，从而影响其抗肿瘤和抗感染的功能。调节性 T 细胞通过直接接触，利用表面分子 (如毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、淋巴细胞活化基因 3) 或通过分泌白细胞介素 10、转化生长因子 β 抑制 NK 细胞活性。同时，白细胞介素 2 是一种重要的免疫调节细胞因子，能够直接刺激 NK 细胞的增殖和存活并增强其分泌细胞毒性颗粒的能力。调节性 T 细胞高表达白细胞介素 2 受体，通过消耗白细胞介素 2 来限制 NK 细胞的增殖。此外，调节性 T 细胞在肿瘤微环境中通过释放干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 抑制 NK 细胞的免疫监视功能，降低其杀伤能力。肿瘤相关巨噬细胞通过趋化因子如 CCL2 被招募到肿瘤部位，释放促炎细胞因子如干扰素 γ 和白细胞介素 12 激活 NK 细胞，使其产生抗肿瘤活性。然而，随着肿瘤的进展，肿瘤相关巨噬细胞可能会转变为 M2 巨噬细胞分泌白细胞介素 10 和转化生长因子 β 等免疫抑制因子，抑制 NK 细胞的细胞毒性，形成免疫抑制肿瘤微环境[33-34]。

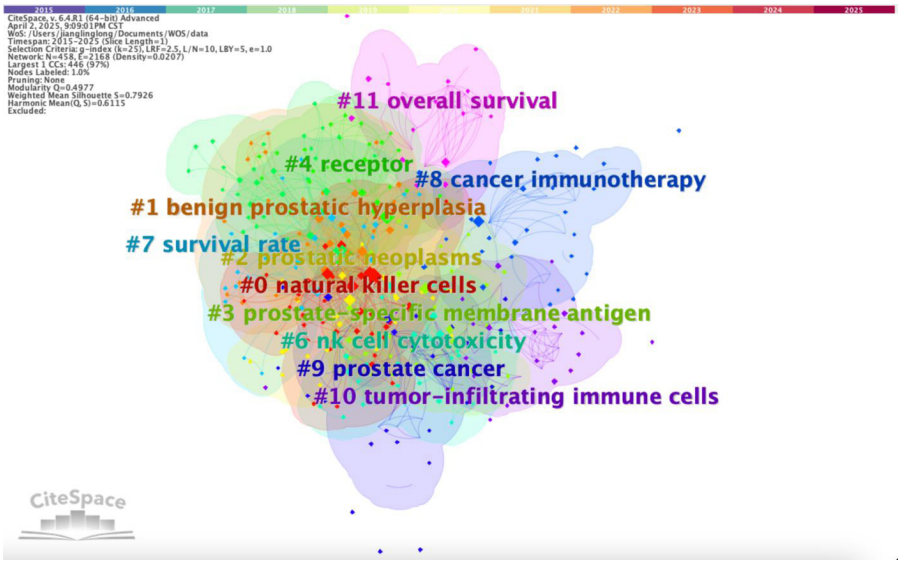
除了肿瘤微环境对于免疫的抑制作用之外，获取足够数量和质量的 NK 细胞用于治疗一直是该领域需要解决的重要问题，特别是在异体 NK 细胞治疗中，需要确保 NK 细胞的安全性和有效性[35-36]。NK 细胞目前存在体外扩增局限性和体内持久性不足等问题。设计有效的临床试验来评估 NK 细胞治疗的安全性和有效性，以及探索 NK 细胞与其他治疗方法的联合应用[37]，是推动 NK 细胞治疗向前发展的关键步骤。尽管存在这些挑战，研究人员正在积极探索多种策略，包括改进细胞培养和扩增技术，如利用 CD16 抗体联合重组人白细胞介素 2、重组人白细胞介素 12、重组人白细胞介素 15、重组人白细胞介素 18 和重组人白细胞介素 21 细胞因子培养[38]，可有效诱导外周血单个核细胞转化

Top 20 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2015 - 2025
antigen	2015	2.55	2015	2018	
in vivo	2015	2.26	2015	2019	
gene	2015	2.19	2015	2017	
recognition	2015	2.18	2015	2016	
tgf beta	2016	4.41	2016	2019	
radical prostatectomy	2016	2.86	2016	2020	
monoclonal antibody	2016	2.67	2016	2018	
mesenchymal stem cells	2016	2.67	2016	2018	
antitumor activity	2015	2.45	2016	2018	
bone metastasis	2017	2.75	2017	2019	
cancer immunotherapy	2017	2.95	2018	2020	
ifn gamma	2016	2.91	2018	2019	
macrophages	2019	2.33	2019	2021	
apoptosis	2015	2.29	2019	2020	
gene expression	2020	2.95	2020	2022	
prostatic neoplasms	2021	3.97	2021	2023	
immune checkpoint	2021	3.26	2021	2022	
immune cell infiltration	2021	3.24	2021	2023	
tumor immune microenvironment	2022	2.89	2022	2023	
tumor microenvironment	2016	6.03	2023	2025	

图注：突现强度前 20 的关键词，蓝色线条代表突现年份，红色线条代表在这一期间被高频率引用。15 个关键词依次为抗体 (antigen)、在体内 (in vivo)、基因 (gene)、识别 (recognition)、转化生长因子 β(tgf beta)、根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy)、单克隆抗体 (monoclonal antibody)、间充质干细胞 (mesenchymal)、抗肿瘤活动 (antitumor activity)、骨转移 (bone metastasis)、癌症免疫治疗 (cancer immunotherapy)、干扰素 γ(ifn gamma)、巨噬细胞 (macrophages)、细胞凋亡 (apoptosis)、基因表达 (gene expression)、前列腺肿瘤 (prostatic neoplasm)、免疫检查点 (immune checkpoint)、免疫细胞浸润 (immune cell infiltration)、肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment)、肿瘤微环境 (tumor microenvironment)。

图 9 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域关键词突现强度排序图

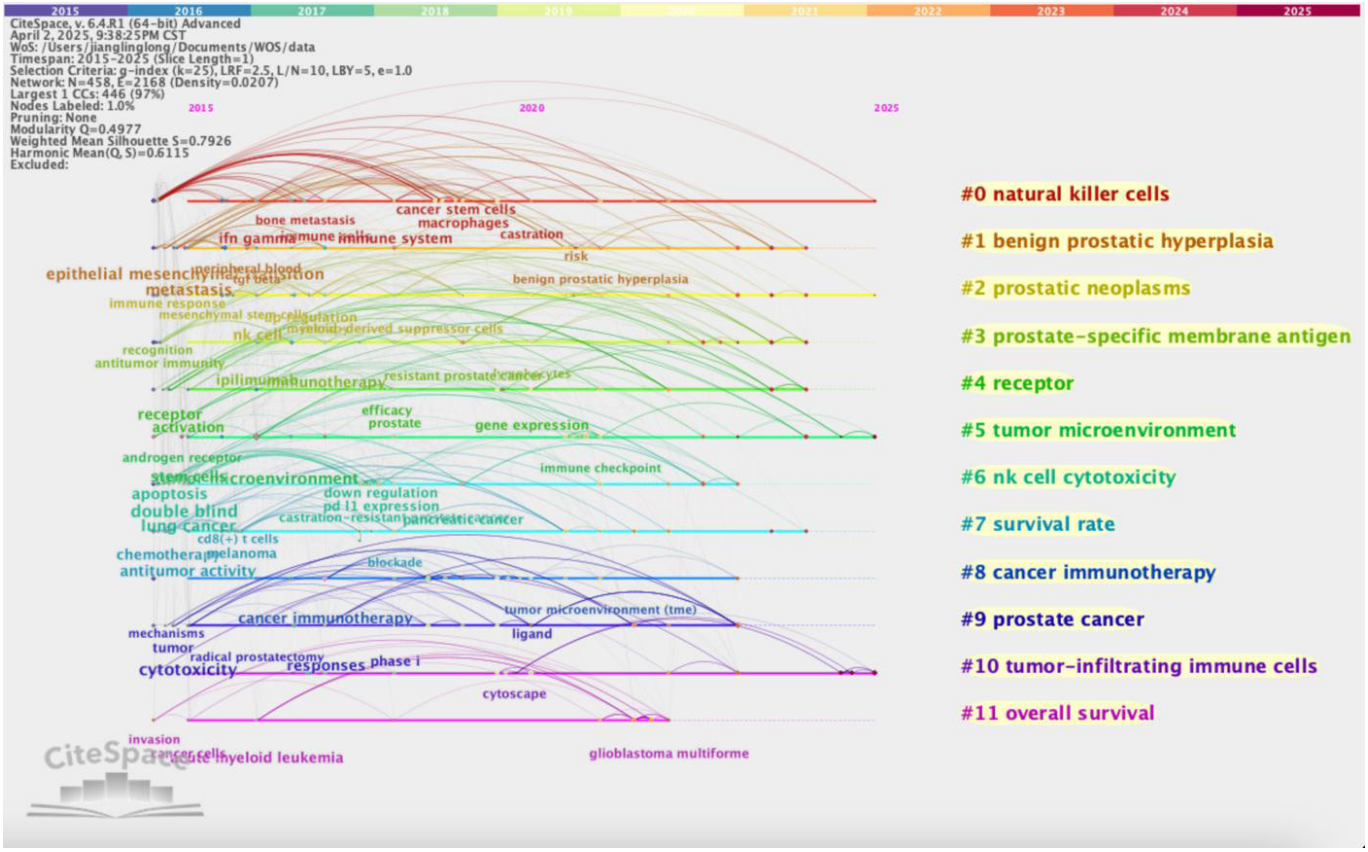


图注：共形成 11 个聚类 (Q=0.497 7，S=0.792 6)，去除检索词后，剩下 8 个分别是良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia)、前列腺特异性抗原 (prostate-specific membrane antigen)、受体 (receptor)、肿瘤微环境 (tumor microenvironment)、NK 细胞毒性 (nk cell cytotoxicity)、生存率 (survival rate)、癌症免疫治疗 (cancer immunotherapy)、肿瘤免疫浸润细胞 (tumor-infiltrating immune cells)、总体生存率 (overall survival)。

图 10 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域关键词聚类分析图谱

为 NK 细胞[39-40]；FANG 等[41]用诱导多功能干细胞来源的 NK 细胞，使其具有更高的增殖能力且更容易进行工程化；YAN 等[42]发现脂质代谢物溶血磷脂酰丝氨酸上的 G 蛋白偶联受体 34 可作为新的免疫检查点突破口；设计新的 NK 细胞靶向策略，如嵌合抗原受体 NK 细胞疗法[43-44]，以期克服这些瓶颈，提高 NK 细胞治疗前列腺癌的疗效。其中，诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞作为一种新型的细胞治疗策略，具有独特的优势和广阔的应用前景。诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞具有无限增殖的潜力，可以通过重编程多种体细胞获得，不受供体细胞数量和质量的限制[45-46]。同时，诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞通过基因编辑和优化分化可以具有更高的细胞毒性，例如，通过敲除抑制性受体 (如 CISH) 或引入激活性受体 (如 NKG2D)，可以显著增强诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞的抗肿瘤活性[47]。诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞由于来源于患者自身的体细胞，不产生免疫排斥反应，并且在体内时间相对较短，具有低风险性、高安全性。目前诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞已经在实体瘤治疗中取得了重要的进展，通过基因工程改造，诱导多功能干细胞衍生的 NK 细胞可以表达靶向实体瘤抗原的嵌合抗原受体，从而突破实体瘤治疗的瓶颈[48]。

3.4 **展望** 该研究基于 Web of Science 核心数据库和 PubMed 数据库和 CiteSpace、VOS viewer 等软件，从多个不同的角度对 10 年来 NK 细胞治疗前列腺癌相关文献进行可视化分析。研究发现，NK 细胞在治疗前列腺癌中受到细胞因子、其他免疫细胞等多种因素的影响，通过基因工程、嵌合抗原受体以及联合疗法可以让其在肿瘤免疫治疗中发挥更好的作用，具有很好的治疗前景。尽管该领域的研究成果显著，但前列腺癌微环境复杂多变，传统的研究方式耗时长，且无法有效考虑多因素的影响，因此需要研究人员注重各个国家和机构之间的交流合作，并共享大数据开发人工



图注：2015 年过后，抗肿瘤免疫 (antitumor immunity)、识别 (recognition)、上皮间充质转化 (Epithelial mesenchymal transition)、细胞毒性 (cytotoxicity) 等关键词受到广泛关注；2015 年，nkg2d 药靶蛋白 (nkg2d ligands)，受体激活 (receptor activation) 等研究机制开始出现；2016–2025 年，基因工程编辑 (gene expression regulation) 成为相关研究重点；2020 年，肿瘤微环境 (tumor microenvironment) 成为新兴关键词。

图 11 | Web of Science 核心数据库与 PubMed 数据库 2015–2025 年自然杀伤 (NK) 细胞治疗前列腺癌研究领域关键词时间动态演变图谱

智能模型，运用虚拟细胞、药物筛选和嵌合抗原受体从头设计等技术推进 NK 细胞的临床应用。

作者贡献：史剑和范敏负责综述构思设计，蒋玲珑、张媛负责文章写作校对，沈宇炜、潘嘉炜、孙阳洋和朱俊栋参与文献收集、分析总结，史剑负责项目指导。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49.

[2] 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. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.

[3] JAMES ND, TANNOCK I, N'DOW J, et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. Lancet. 2024;403(10437):1683-1722.

[4] 张正，张莉芳，刘彦廷，等.《2022 全球癌症统计报告》解读 [J]. 中国医院统计，2024,31(5):393-400.

[5] 鲁欣，蒋栋铭，胡明，等 .2004—2018 年全国前列腺癌死亡率的流行特征及时间趋势 [J]. 上海预防医学 ,2021,33(10):899-904.

[6] RUAN X, ZHANG N, WANG D, et al. The Impact of Prostate-Specific Antigen Screening on Prostate Cancer Incidence and Mortality in China: 13-Year Prospective Population-Based Cohort Study. JMIR Public Health Surveill. 2024;10:e47161.

[7] HIGANO CS, SCHELLHAMMER PF, SMALL EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer. 2009; 115(16):3670-3679.

[8] 汪清，艾克拜尔·吾曼尔，王胜军，等 . 三种经尿道前列腺切除术治疗良性前列腺增生的疗效比较 [J]. 现代泌尿外科杂志，2008,13(1):44-47.

[9] CHOI E, BUIE J, CAMACHO J, et al. Evolution of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Its New Emerging Modalities in Prostate Cancer: An Update for Practicing Urologists, Clinicians and Medical Providers. Res Rep Urol. 2022;14:87-108.

[10] 秦庆伟，李那，王胜，等 . 多西他赛化疗对局限期高危前列腺癌疗效及安全性的荟萃分析 [J]. 中华泌尿外科杂志 ,2019, 40(11):853-858.

[11] 沃奇军，祁小龙，刘锋，等 . 微创根治性前列腺切除术后非计划再次手术的原因分析及应对策略 [J]. 中华泌尿外科杂志，2019,40(12):905-908.

[12] 杨文博 , 张斌 , 吴佳慧 , 等 . 去势抵抗性前列腺癌免疫微环境的研究现状与治疗方向 [J]. 中国癌症杂志 ,2023,33(10):945-953.
[13] UNAL B, KUZU OF, JIN Y, et al. Targeting IRE1α reprograms the tumor microenvironment and enhances anti-tumor immunity in prostate cancer. Nat Commun. 2024;15(1):8895.
[14] LYU A, FAN Z, CLARK M, et al. Evolution of myeloid-mediated immunotherapy resistance in prostate cancer. Nature. 2025;637(8048):1207-1217.
[15] LIU S, GALAT V, GALAT Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. J Hematol Oncol. 2021;14(1):7.
[16] ABEL AM, YANG C, THAKAR MS, et al. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. Front Immunol. 2018;9:1869.
[17] PHUNG SK, ZORKO NA, SOIGNIER Y, et al. A PSMA-Targeted Tri-Specific Killer Engager Enhances NK Cell Cytotoxicity against Prostate Cancer. Cancer Immunol Res. 2025;13(2):258-272.
[18] CÓZAR B, GREPPI M, CARPENTIER S, et al. Tumor-Infiltrating Natural Killer Cells. Cancer Discov. 2021;11(1):34-44.
[19] 郑淑珍 . 近十年我国网络舆情研究现状及热点趋势：基于知识图谱的可视化分析 [J]. 东南传播 ,2018(11):70-74.
[20] WANG F, WU L, YIN L, et al. Combined treatment with anti-PSMA CAR NK-92 cell and anti-PD-L1 monoclonal antibody enhances the antitumour efficacy against castration-resistant prostate cancer. Clin Transl Med. 2022;12(6):e901.
[21] HUSAIN Z, HUANG Y, SETH P, et al. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. J Immunol. 2013;191(3):1486-1495.
[22] JIANG T, ZHOU C, REN S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. Oncoimmunology. 2016;5(6):e1163462.
[23] ROSENBERG SA, LOTZE MT, MUUL LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985;313(23):1485-1492.
[24] DEVILLIER R, CHRÉTIEN AS, PAGLIARDINI T, et al. Mechanisms of NK cell dysfunction in the tumor microenvironment and current clinical approaches to harness NK cell potential for immunotherapy. J Leukoc Biol. 2021;109(6):1071-1088.
[25] MANTESSO S, GEERTS D, SPANHOLTZ J, et al. Genetic Engineering of Natural Killer Cells for Enhanced Antitumor Function. Front Immunol. 2020;11:607131.
[26] DAHER M, REZVANI K. Next generation natural killer cells for cancer immunotherapy: the promise of genetic engineering. Curr Opin Immunol. 2018;51:146-153.
[27] WU SY, FU T, JIANG YZ, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy. Mol Cancer. 2020;19(1):120.
[28] KWOK M, LIU R, FANG C, et al. IL-2 transpresentation promotes human NK cell expansion and cytotoxicity. J Immunol. 2011;186(11):6175-6184.
[29] 吴天根 .Fidarestat 通过下调 AKR1B10 促进 NK 细胞糖抗肝癌作用的研究 [D]. 昆明 : 昆明医科大学 ,2021.
[30] JIA H, YANG H, XIONG H, et al. NK cell exhaustion in the tumor microenvironment. Front Immunol. 2023;14:1303605.
[31] ZHENG X, QIAN Y, FU B, et al. Mitochondrial fragmentation limits NK cell-based tumor immunosurveillance. Nat Immunol. 2019;20(12):1656-1667.
[32] TERRÉN I, ORRANTIA A, VITALLÉ J, et al. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2019;10:2278.
[33] PORTALE F, CARRIERO R, IOVINO M, et al. C/EBPβ-dependent autophagy inhibition hinders NK cell function in cancer. Nat Commun. 2024;15(1):10343.
[34] POZNANSKI SM, SINGH K, RITCHIE TM, et al. Metabolic flexibility determines human NK cell functional fate in the tumor microenvironment. Cell Metab. 2021;33(6):1205-1220.e5.
[35] 刘敏 . 人外周血来源自然杀伤细胞的高效制备及其细胞毒活性表征的研究 [D]. 北京 : 中国医学科学院 ,2021.
[36] KNORR DA, NI Z, HERMANSON D, et al. Clinical-scale derivation of natural killer cells from human pluripotent stem cells for cancer therapy. Stem Cells Transl Med. 2013;2(4):274-283.
[37] 原艺佳 . 基于期刊论文的国内外学术评价研究比较 [D]. 郑州 : 郑州大学 ,2020.
[38] 王红霞 , 潘俊斐 , 蒋丹 , 等 . 嵌合抗原受体 T(CAR-T) 细胞体外培养体系及慢病毒侵染条件的优化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志 ,2020,36(5):390-397.
[39] 张红 , 吴昊 , 姜磊 , 等 . 人 NK 细胞的体外扩增及其基因表达通路的研究 [J]. 精准医学杂志 ,2022,37(2):170-174.
[40] 姜红堃 . 原发性肾病综合征激素冲击治疗前后白细胞介素 13 及白细胞介素 18 基因表达 [D]. 沈阳 : 中国医科大学 ,2004.
[41] FANG F, XIE S, CHEN M, et al. Advances in NK cell production. Cell Mol Immunol. 2022;19(4):460-481.
[42] YAN J, ZHANG C, XU Y, et al. GPR34 is a metabolic immune checkpoint for ILC1-mediated antitumor immunity. Nat Immunol. 2024;25(11):2057-2067.
[43] GONG Y, KLEIN WOLTERINK RGJ, WANG J, et al. Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy. J Hematol Oncol. 2021;14(1):73.
[44] 卢鹏 , 纪猛 , 王皓 , 等 . 自然杀伤细胞免疫疗法在恶性肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 浙江理工大学学报 (自然科学版),2022,47(6):915-922.
[45] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;126(4):663-676.
[46] VAN OOST K, QUINE TA, GOVERS G, et al. The impact of agricultural soil erosion on the global carbon cycle. Science. 2007;318(5850):626-629.
[47] LIU Y, CHAI L, LIU Y, et al. Generation of functional natural killer cells from human induced pluripotent stem cells. Cell Stem Cell. 2011;8(6):648-654.
[48] SAITO S, NISHIMURA S, ARAI Y, et al. Generation of CAR-expressing natural killer cells from human induced pluripotent stem cells. Cancer Immunol Immunother. 2016;65(11):1477-1486.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)