

基于 Web of Science 数据库的结直肠癌免疫治疗耐药的文献计量学分析



李建文, 刘锦新, 韦昭懿

南宁市第一人民医院胃肠肛肠外科 (南宁 530022)

【摘要】目的 基于文献计量学分析探讨结直肠癌免疫治疗耐药相关领域的研究现状、热点和趋势。**方法** 检索 Web of Science 数据库自 2015 年 1 月 1 日至 2025 年 8 月 30 日发表的结直肠癌免疫治疗耐药相关文献, 利用 VOSviewer 1.6.17、CiteSpace 6.4.R1 软件对作者、国家、机构和关键词等进行可视化分析, 并对关键词进行聚类 and 共现分析。**结果** 共纳入 1 420 篇文献, 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药研究发文量总体呈上升趋势。Cohen Romain 和 Zhang Yan 是发文量最多的作者, 均为 8 篇。中国是发文量最多 (660 篇) 及被引频次最高 (19 223 次) 的国家, 发文量最多的机构为中山大学 (61 篇)。结直肠癌免疫治疗耐药机制、预测结直肠癌免疫治疗疗效的生物标志物及提高结直肠癌免疫治疗疗效是主要研究热点。**结论** 尽管结直肠癌免疫治疗耐药相关研究已取得显著进展, 但现有研究成果向临床精准医疗的转化仍面临异质性高、联合方案优化难等挑战。临床精准医疗可能成为未来的重点研究方向, 需借助多组学整合、动态监测及人工智能建模, 推动耐药预警模型的临床转化与个体化治疗策略的优化。

【关键词】 结直肠癌; 免疫治疗; 耐药; 文献计量学; Web of Science; CiteSpace; VOSviewer; 可视化分析

【中图分类号】 R 730.23 **【文献标识码】** A

Bibliometric analysis of immunotherapy resistance in colorectal cancer based on Web of Science database

LI Jianwen, LIU Jinxin, WEI Zhaoyi

Department of Gastroentero-Anorectal Surgery, The First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China

Corresponding author: WEI Zhaoyi, Email: weizhaoyi1100@163.com

【Abstract】Objective To explore the current research status, hotspots and trends in the field of immunotherapy resistance in colorectal cancer based on bibliometric analysis. **Methods** Literature related to immunotherapy resistance in colorectal cancer published in Web of Science database from January 1, 2015 to August 30, 2025 was retrieved. VOSviewer 1.6.17 and CiteSpace 6.4.R1 softwares were employed to perform visual analysis of authors, countries, institutions and keywords, and keyword clustering and co-occurrence analysis were conducted. **Results** A total of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202512034

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2025GXNSFAA069964)

通信作者: 韦昭懿, 副主任医师, Email: weizhaoyi1100@163.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

1 420 articles were included. The number of publications on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025 showed an overall upward trend. Cohen Romain and Zhang Yan had the highest number of publications (8 each). China had the highest number of publications ($n = 660$) and the highest citation frequency (19 223 times). The institution with the highest number of publications was Sun Yat-sen University ($n = 61$). The main research hotspots included the mechanism of immunotherapy resistance in colorectal cancer, biomarkers for predicting the efficacy of immunotherapy in colorectal cancer and improving the efficacy of immunotherapy in colorectal cancer. **Conclusion** Although significant progress has been made in the related research on the immunotherapy resistance in colorectal cancer, the transformation of existing research achievement to clinical precision medicine still faces challenges such as high heterogeneity and difficulty in optimizing combination regimens. Clinical precision medicine may become a key research direction in the future. It requires the use of multi-omics integration, dynamic monitoring and artificial intelligence modeling to promote the clinical translation of resistance warning models and the optimization of personalized treatment strategies.

【Keywords】 Colorectal Cancer; Immunotherapy; Resistance; Bibliometrics; Web of Science; CiteSpace; VOSviewer; Visualization analysis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球范围内发病率和死亡率较高的消化系统恶性肿瘤, 因转移风险高, 总体预后较差。一旦发生转移, 仅不足 20% 的 CRC 患者在诊断后生存期超过 5 年^[1]。尽管手术、放疗和化疗等传统治疗手段在早中期 CRC 治疗中具有一定效果, 但对于晚期、复发及转移性 CRC 患者, 治疗选择有限, 生存预后仍不理想。免疫治疗的出现改变了 CRC 的治疗格局, 尤其是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 如帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、纳武利尤单抗 (nivolumab) 和伊匹木单抗 (ipilimumab) 等药物, 已被证明对微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 的晚期 CRC 患者具有显著疗效^[2]。然而, 免疫治疗在 CRC 中的应用仍面临诸多挑战, 其中最突出的问题是治疗耐药性。由于各种内在和获得性耐药机制, 如基因突变、PD-L1 等免疫靶点的下调和代谢重编程, 并非所有患者均能从免疫治疗中获益^[3-4]。对于占 CRC 主体的微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 型患者, 免疫治疗的疗效更有限, 这主要是由于其较低的免疫原性和弱炎症性的肿瘤微环境^[5]。耐药性的产生是多因素、多过程的复杂生物学行为, 涉及肿瘤细胞固有机理、肿瘤微环境免疫抑制状态、表观遗传调控、代谢重编程及宿主免疫状态等多方面^[6]。尽管 CRC 免疫治疗耐药研究取得了较大进展, 但仍有诸多问题亟待解决。

文献计量学是一种定量分析学术文献的方法, 通过统计学和数学技术来评估研究产出、学科趋势及知识结构。近年来, 文献计量学分析已逐渐应用于肿瘤学研究领域, 以帮助研究者识别前沿课题、评估科研影响力以及规划未来方向。本研究旨在通过文献计量学方法, 系统分析 CRC 免疫治疗耐药的研究趋势、知识结构与合作网络, 并识别新兴研究热点和未来研究方向, 以为未来该领域研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索策略

本研究数据来源于 Web of Science 数据库, 选择 Web of Science Core Collection 和 Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), 检索方式为“TS (主题)”。检索式: (TS= (immunotherap*)) AND (TS = (resistan*)) AND (((TS= (colorectal neoplasm*))OR TS = (colorectal tumor*)) OR TS = (colorectal cancer*)) OR TS = (colorectal carcinoma*))。检索时限为 2015 年 1 月 1 日至 2025 年 8 月 30 日, 语种选择“English”, 文献类型选择“Article”和“Review”。

1.2 数据提取及分析

将文献以“全记录与引用参考文献”纯文本格式导出, 使用 CiteSpace 6.4.R1 软件去重。利用 Web of Science 数据库的文献分析功能, 对年发文量和被引频次进行统计。利用 CiteSpace 6.4.R1 软件提取纳入文献的信息, 包括作者、国家、机构、

关键词等。利用 CiteSpace 6.4.R1 和 VOSviewer 1.6.17 软件对作者、国家、机构、关键词等进行可视化分析。

2 结果

2.1 年发文量和被引频次

共纳入 1 420 篇文献。2015—2025 年，CRC 免疫治疗耐药领域发文量与被引频次总体呈上升趋势，见图 1。由于检索时间截至 2025 年 8 月 30 日，2025 年发文量与被引频次尚不能反映全年情况。

2.2 作者、机构、国家共现分析

2015—2025 年，CRC 免疫治疗耐药研究领域共有 9 415 位作者参与发文，其中 81 位作者发文量在 5 篇以上，Cohen Romain 和 Zhang Yan 发文量最多，均为 8 篇。作者合作网络显示，作者之间合作相对分散，见图 2。参与发文的 2 144 个机构中，88 个机构发文量超过 7 篇，发文量最多的机构为中山大学（61 篇），其次为浙江大学（41 篇），见表 1。机构合作网络显示，合作主要

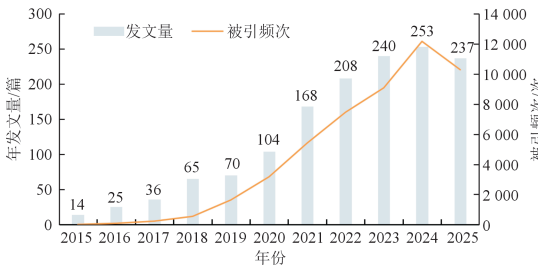


图 1 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究年发文量及被引频次

Figure 1. The number of publications and citation frequency of research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

集中于同一国家内部，国际合作则高度集中于中美之间，见图 3。共 71 个国家参与该领域研究，中国是发文量最多的国家（660 篇），美国次之（352 篇），见表 2。中、美两国的总被引频次也位居前列，显示出较强的学术影响力。国家合作图谱进一步表明，中国和美国处于该研究网络的核心地位，并与意大利、德国、法国等国家保持密切合作，见图 4。

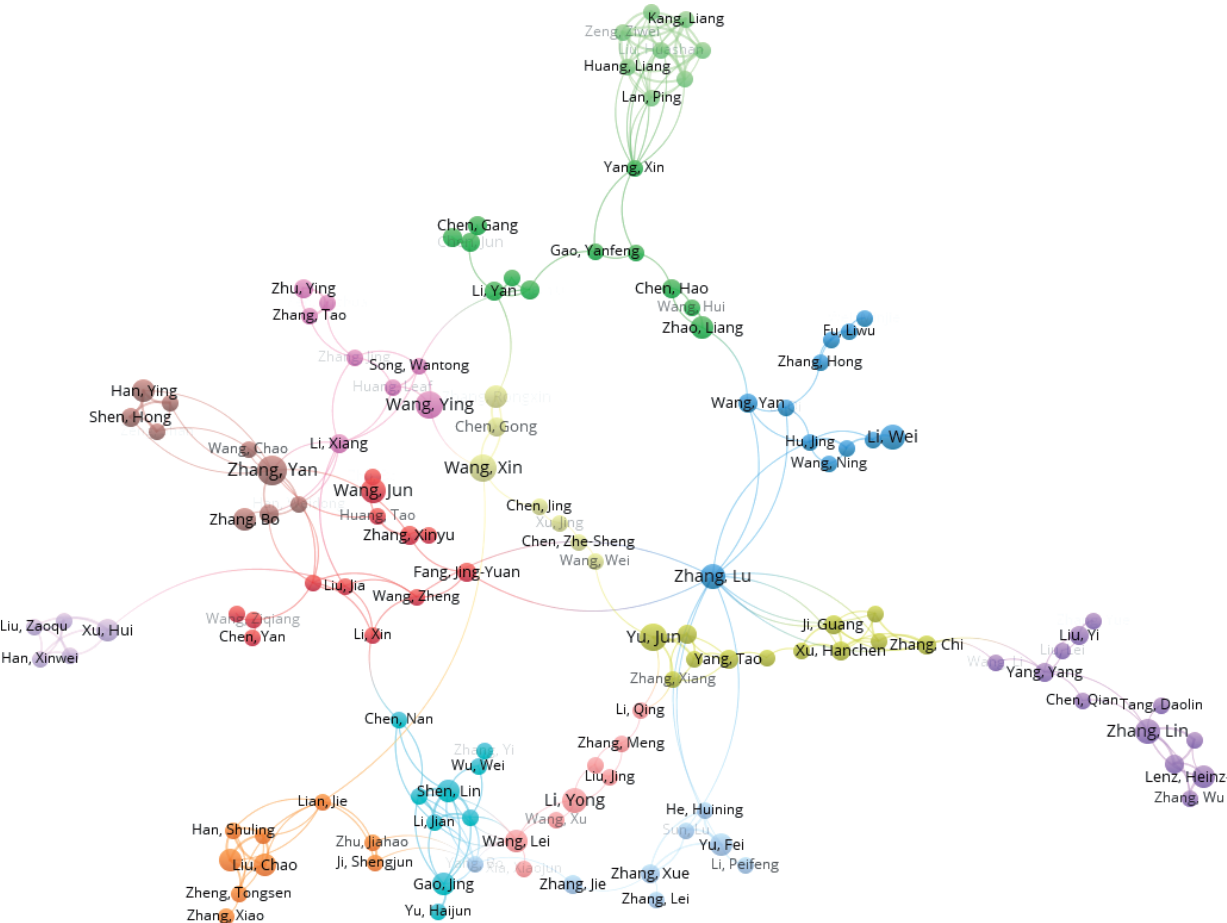


图 2 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究发文作者的可视化图谱

Figure 2. Visualization map of authors in research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

表 1 发文量排名前 5 的机构
Table 1. Top 5 institutions by publications

排名	机构	发文量（篇）	被引频次	总链接强度*
1	Sun Yat-sen University（中山大学）	61	2 008	65
2	Zhejiang University（浙江大学）	41	748	31
3	Shanghai Jiao Tong University（上海交通大学）	40	1 571	52
4	Fudan University（复旦大学）	38	1 839	55
5	The University of Texas MD Anderson Cancer Center（德克萨斯大学MD安德森癌症中心）	33	2 613	59

注：*总链接强度，代表该机构与网络内其他机构之间合作关系的加权频次总和，数值越高表明该机构在该领域合作网络中的枢纽地位越突出。

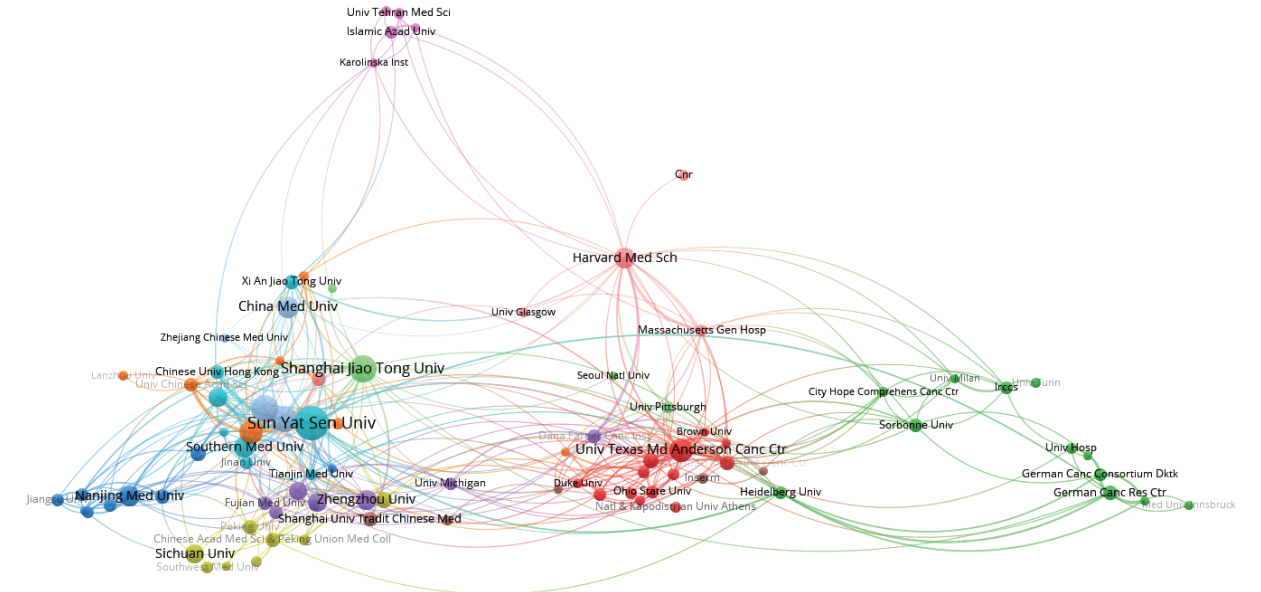


图 3 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究发文机构的可视化图谱

Figure 3. Visualization map of institutions in research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

表 2 发文量排名前 5 的国家
Table 2. Top 5 countries by publications

排名	国家	发文量（篇）	被引频次	总链接强度*
1	PEOPLES R CHINA（中国）	660	19 223	136
2	USA（美国）	352	18 644	264
3	Italy（意大利）	96	3 435	81
4	Germany（德国）	78	4 109	90
5	France（法国）	59	3 676	72

注：*总链接强度，代表该国家与网络内其他国家之间合作关系的加权频次总和，数值越高表明该国家在该领域合作网络中的枢纽地位越突出。

2.3 关键词共现和聚类分析

关键词共现图谱包含 448 个节点、3 202 条连线，密度为 0.032，见图 5。其中，出现频次 > 100 次的关键词有 12 个，出现频次排名前 3 的关键词依次为 colorectal cancer（结直肠癌，843 次）、resistance（耐药性，284 次）、expression（表达，246 次），见表 3。对关键词进行聚类分析，得到 7 个聚类，分别为#0 gut microbiota（肠道菌群）、#1 drug resistance（耐药性）、#2 microsatellite instability（微卫星不稳定性）、#3

immune infiltration（免疫浸润）、#4 nanoparticles（纳米颗粒）、#5 cancer immunotherapy（癌症免疫治疗）、#6 ferroptosis（铁死亡），见图 6。关键词聚类图谱的 Q 值为 0.343 5，S 值为 0.659 8。Q > 0.3 和 S > 0.5，说明聚类效率准确可信 [7]。

2.4 关键词突现分析

突现词在某种程度上可以预测该领域的研究前沿 [8]。利用 CiteSpace 软件的 Burstness（突现）功能，对关键词进行突现分析。如图 7 所示，突现强度排名前 3 的关键词依次为 PD 1

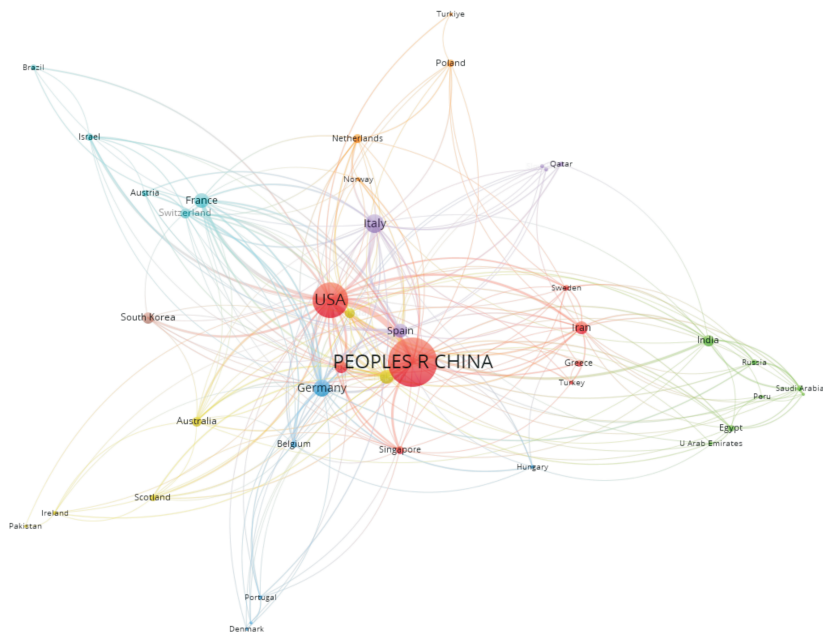


图 4 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究发文国家的可视化图谱

Figure 4. Visualization map of countries in research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

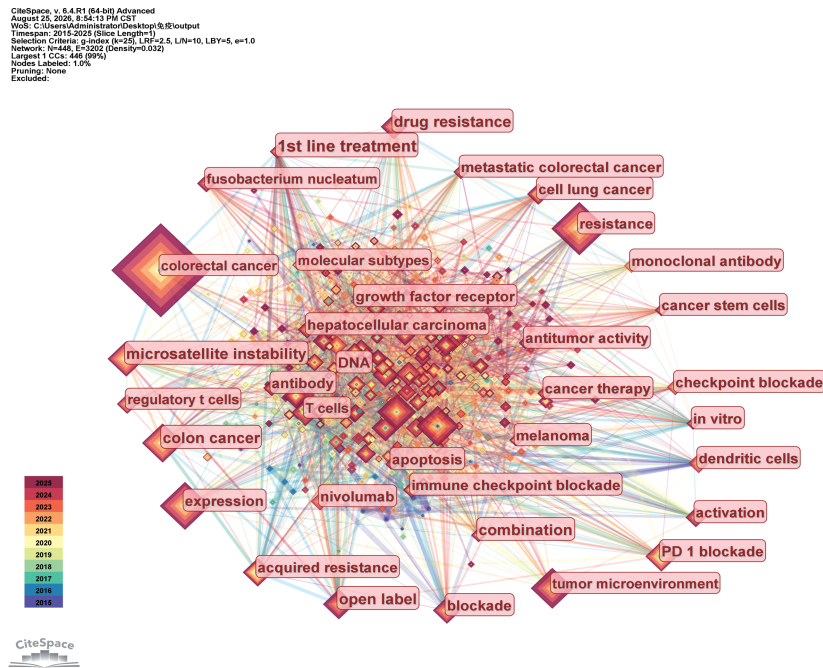


图 5 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究发文关键词共现图谱

Figure 5. Keywords co-occurrence map in research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

表 3 高频关键词

Table 3. High-frequency keywords

序号	关键词	频次	序号	关键词	频次
1	colorectal cancer (结直肠癌)	843	7	microsatellite instability (微卫星不稳定性)	162
2	resistance (耐药性)	284	8	cells (细胞)	152
3	expression (表达)	246	9	open label (开放标签)	117
4	immunotherapy (免疫疗法)	189	10	therapy (治疗)	116
5	tumor microenvironment (肿瘤微环境)	188	11	PD 1 blockade (PD-1 阻断)	116
6	colon cancer (结肠癌)	174	12	T cells (T 细胞)	115

blockade（PD-1 阻断，10.27）、acquired resistance（获得性耐药，7.94）、checkpoint blockade（检查点阻断，6.81）。根据突现词分析，早期（2015—2017 年）研究热点为 CRC 基础免疫

机制与治疗探索，中期（2018—2020 年）以 CRC 耐药机制、联合治疗研究为主，后期（2020—2025 年）则重点关注 CRC 多维度生物标志物整合与长期预后评估。

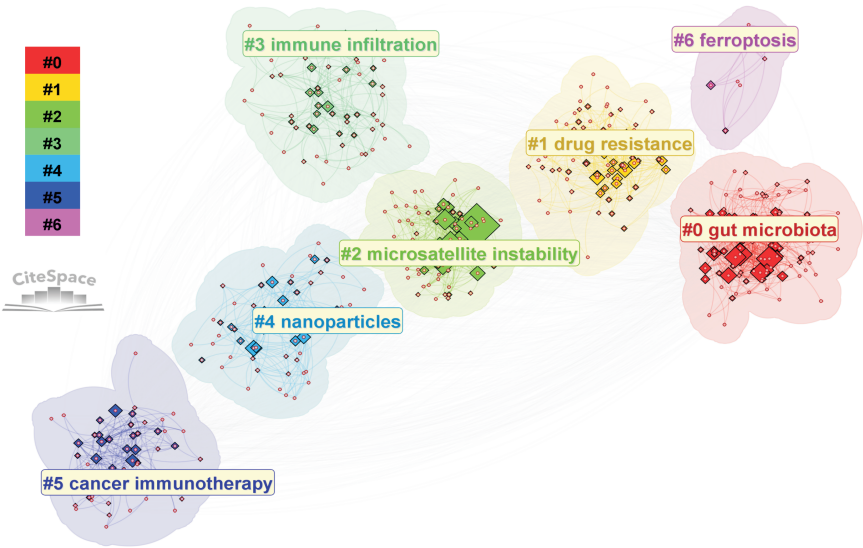


图 6 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究关键词聚类图谱

Figure 6. Keywords clustering map in research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2015 - 2025
CTLA 4 blockade	2015	4.91	2015	2020	
indoleamine 2	2015	4.84	2015	2020	
1st line treatment	2015	3.27	2015	2020	
monoclonal antibody	2016	6.15	2016	2018	
ras mutations	2016	5.42	2016	2021	
cell lung cancer	2016	3.93	2016	2018	
antibody	2016	3.64	2016	2017	
growth factor receptor	2016	3.35	2016	2019	
checkpoint blockade	2017	6.81	2017	2019	
CD8(+) T cells	2017	4.47	2017	2020	
natural killer cells	2017	3.95	2017	2018	
regulatory t cells	2015	3.77	2017	2019	
recognition	2017	3.74	2017	2018	
molecular subtypes	2017	3.42	2017	2021	
PD 1 blockade	2016	10.27	2018	2020	
acquired resistance	2015	7.94	2018	2020	
tumor infiltrating lymphocytes	2018	4.69	2018	2021	
mismatch repair	2018	4.12	2018	2021	
immune system	2018	3.25	2018	2019	
mismatch repair deficiency	2019	5.82	2019	2022	
solid tumors	2018	3.7	2020	2022	
gastrointestinal neoplasms	2020	3.45	2020	2021	
combination therapy	2017	3.2	2020	2021	
tumor mutational burden	2021	4.58	2022	2023	
prognosis	2016	3.85	2023	2025	

图 7 2015—2025 年结直肠癌免疫治疗耐药相关研究关键词突现图

Figure 7. Keywords burst map in research on immunotherapy resistance in colorectal cancer from 2015 to 2025

3 讨论

本研究发现，2015—2025 年 CRC 免疫治疗耐药领域的研究热度总体呈上升趋势。从发文国家来看，中国是发文量最多和被引频次最高的国家，显示出显著的学术影响力。在机构层面，中山大学是发文量最多的机构。合作网络分析显示，目前合作以国家内部为主，国际合作则高度集中于中美之间，且核心作者团队间的合作相对分散。因此，未来亟需打破现有合作壁垒，通过强化国际与机构间的交叉协作，共同推动 CRC 免疫治疗策略的创新。

关键词是论文内容的高度概括及核心主题，关键词聚类 and 突现分析能够识别相关领域的研究热点，对预测未来研究方向具有重要意义。早期（2015—2017 年）突现词如 CTLA-4 blockade（CTLA-4 阻断）、indoleamine 2（吲哚胺 2）、monoclonal antibody（单克隆抗体）、ras mutations（RAS 基因突变）、checkpoint blockade（检查点阻断）、CD8+ T cells（CD8+ T 细胞）、regulatory T cells（调节性 T 细胞）、growth factor receptor（生长因子受体）等，反映了对基础免疫机制和初代治疗策略的探索。随着 checkpoint blockade（检查点阻断）、PD 1 blockade（PD-1 阻断）等关键词

在 2017—2020 年爆发, 研究焦点迅速转向免疫检查点抑制剂。同时, 聚类分析形成了 #3 immune infiltration (免疫浸润)、#5 cancer immunotherapy (癌症免疫治疗) 等核心主题。近年来, 突现词则指向更精细化的研究方向, 如 tumor mutational burden (肿瘤突变负荷)、prognosis (预后) 等, 标志着领域正从机制探索向预后判断与精准识别深化。基于此, CRC 免疫治疗耐药相关研究热点主要包括三方面, 分别为 CRC 免疫治疗耐药机制、预测 CRC 免疫治疗疗效的生物标志物及提高 CRC 免疫治疗疗效。在免疫治疗耐药机制研究方面, HLA-I 类抗原呈递通路的功能障碍被证实为 CRC 免疫治疗耐药的关键因素之一, B2M 或 HLA-I 重链的突变可直接破坏 HLA-I 复合体的稳定性, 导致抗原呈递缺失^[9-10]。在 MSI-H 型 CRC 中, NLRC5、RFX5 等 HLA-I 转录调控因子的突变进一步加剧 HLA-I 类抗原呈递通路的广泛失活^[10-11]。此外, 肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞和骨髓来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 的浸润, 以及空间转录组所揭示的胆固醇代谢重编程, 也共同促进了免疫逃逸与治疗耐药^[12]。聚类 #0 gut microbiota (肠道菌群) 直接聚焦于肿瘤微环境, 提示肿瘤微环境与免疫密切相关。研究表明, 微环境中微生物群的动态变化与空间异质性可影响免疫细胞功能, 导致耐药^[13-14]。癌症相关成纤维细胞可被 TGF- β 或 NOX4 等信号活化, 通过抑制 T 细胞功能促进耐药^[15-16]; MDSC 可被 IL-8、CXCL3 等多种因子招募至肿瘤微环境, 其中粒细胞样 MDSC (G-MDSC) 和单核细胞样 MDSC (M-MDSC) 分别通过不同机制发挥免疫抑制作用, KRAS 突变亦可通过 IRF2-CXCL3-CXCR2 轴驱动 MDSC 聚集, 从而诱导抗 PD-1 耐药^[17-22]。MSS 型 CRC 患者因新抗原负荷低而存在天然耐药^[23]。ILC3 通过 MHC-II 类分子与 T 细胞的相互作用发生失调亦可改变菌群并导致耐药^[24]。纳米技术展现出逆转耐药的潜力, 如新抗原纳米疫苗或免疫调节纳米颗粒均能增强抗 PD-1 疗效^[25-26]。在上述机制研究的基础上, 预测 CRC 免疫治疗疗效的生物标志物成为近期研究热点。肿瘤抑制因子 SLC9A2 能抑制肿瘤转移和血管生成, 从而逆转 CRC 免疫治疗耐药, 具备成为 CRC 预后生物标志物的潜力^[27]。升高的 CPLX1 则通过促进 CRC 肿瘤细胞免疫逃逸

驱动疾病进展, 并与免疫治疗耐药及铁死亡相关, 使其成为一个潜在的生物标志物和治疗靶点^[28]。在明确耐药机制与生物标志物的基础上, 提高 CRC 免疫治疗疗效的策略探索构成了第三个研究热点, 与聚类 #3 immune infiltration (免疫浸润) 及多个突现词所提示的联合治疗趋势紧密相关。研究表明, 丁酸盐可通过促进 CPT1A 介导的脂肪酸氧化诱导 CRC 对抗 PD-1 治疗的耐药性, 抑制 CPT1A 则能逆转耐药并增强 CD8⁺ T 细胞浸润, 提示靶向 CPT1A-FAO 通路或可提升免疫治疗效果^[29]。一种新型 NF κ B1 激动剂能重塑肿瘤微环境并激活树突状细胞, 与抗 PD-1 联用显示出协同抗肿瘤作用, 为克服 CRC 免疫治疗耐药提供了新策略^[30]。纳米药物递送系统通过提高药物靶向性、减少毒副作用和增强疗效, 在 CRC 治疗中展现出潜力, 有研究将其与益生菌疗法结合以增强抗肿瘤免疫^[31-32]。但临床前研究存在局限性, 尚缺乏对不同纳米药物疗效与安全性的系统比较数据。

基于突现词分析, 未来 CRC 免疫治疗耐药研究呈现精准化与系统化发展趋势, 研究热点从单一生物标志物转向多组学驱动的综合性预后预测模型, 旨在实现个体化治疗。研究核心将围绕破解 MSS 型肿瘤耐药难题, 通过开发靶向肿瘤微环境免疫抑制机制 (如 Tregs)、新型联合策略 (免疫联合抗血管、靶向药或菌群调控) 及过继细胞疗法来重塑免疫微环境, 借助空间转录组、人工智能等新技术, 系统探究耐药机制并突破当前治疗瓶颈。本研究存在一定局限性: 首先, 仅以 Web of Science 数据库为数据来源, 纳入文献覆盖范围有限, 对分析结果的全面性产生一定影响; 其次, 受限于文献发表的时间窗口, 新近发表的文章在引文积累上不及早期文章, 因此被引频次这一指标尚不能全面反映文章的实际学术贡献与价值。

综上, CRC 免疫治疗耐药机制、预测 CRC 免疫治疗疗效的生物标志物及提高 CRC 免疫治疗疗效相关研究已取得显著进展, 但现有研究成果向临床精准医疗的转化仍面临异质性强、联合方案优化难等挑战。临床精准医疗可能成为未来的重点研究方向, 通过借助多组学整合、动态监测及人工智能建模, 推动耐药预警模型的临床转化与个体化治疗策略的优化, 使更多患者从中获益。

参考文献

- 1 Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669–685. DOI: [10.1001/JAMA.2021.0106](#).
- 2 Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 22. DOI: [10.1038/s41392-020-0116-z](#).
- 3 Chen X, Chen LJ, Peng XF, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: clinical implications and future considerations[J]. Transl Oncol, 2024, 40: 101851. DOI: [10.1016/j.tranon.2023.101851](#).
- 4 Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker[J]. Cancer Med, 2020, 9(21): 8086–8121. DOI: [10.1002/cam4.3410](#).
- 5 Cornista AM, Giolito MV, Baker K, et al. Colorectal cancer immunotherapy: state of the art and future directions[J]. Gastro Hep Adv, 2023, 2(8): 1103–1119. DOI: [10.1016/j.gastha.2023.09.007](#).
- 6 Sun JY, Zhang D, Wu S, et al. Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms, predictive factors, and future perspectives[J]. Biomark Res, 2020, 8: 35. DOI: [10.1186/s40364-020-00212-5](#).
- 7 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242–253. [Chen Y, Chen CM, Liu ZY, et al. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains[J]. Studies in Science of Science, 2015, 33(2): 242–253.] DOI: [10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009](#).
- 8 齐虹, 闫静璇. 基于知识图谱的我国信息行为研究态势分析[J]. 现代情报, 2018, 38(5): 131–139. [Qi H, Yan JX. Analysis of information behavior research situation in China based on knowledge map[J]. Journal of Modern Information, 2018, 38(5): 131–139.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0821.2018.05.021](#).
- 9 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](#).
- 10 Grasso CS, Giannakis M, Wells DK, et al. Genetic mechanisms of immune evasion in colorectal cancer[J]. Cancer Discov, 2018, 8(6): 730–749. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-17-1327](#).
- 11 Ozcan M, Janikovits J, von Knebel Doeberitz M, et al. Complex pattern of immune evasion in MSI colorectal cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(7): e1445453. DOI: [10.1080/2162402X.2018.1445453](#).
- 12 Kavran AJ, Bai Y, Rabe B, et al. Spatial genomics reveals cholesterol metabolism as a key factor in colorectal cancer immunotherapy resistance[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1549237. DOI: [10.3389/fonc.2025.1549237](#).
- 13 Fu T, Dai LJ, Wu SY, et al. Spatial architecture of the immune microenvironment orchestrates tumor immunity and therapeutic response[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 98. DOI: [10.1186/s13045-021-01103-4](#).
- 14 Tsujikawa T, Mitsuda J, Ogi H, et al. Prognostic significance of spatial immune profiles in human solid cancers[J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3426–3434. DOI: [10.1111/cas.14591](#).
- 15 Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. Nature, 2018, 554(7693): 538–543. DOI: [10.1038/nature25492](#).
- 16 Hanley CJ, Mellone M, Ford K, et al. Targeting the myofibroblastic cancer-associated fibroblast phenotype through inhibition of NOX4[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(1): 109–120. DOI: [10.1093/jnci/djx121](#).
- 17 Chun E, Lavoie S, Michaud M, et al. CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function[J]. Cell Rep, 2015, 12(2): 244–257. DOI: [10.1016/j.celrep.2015.06.024](#).
- 18 Katoh H, Wang D, Daikoku T, et al. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2013, 24(5): 631–644. DOI: [10.1016/j.ccr.2013.10.009](#).
- 19 Wu P, Wu D, Ni C, et al. γδT17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer[J]. Immunity, 2014, 40(5): 785–800. DOI: [10.1016/j.immuni.2014.03.013](#).
- 20 Yang R, Cai TT, Wu XJ, et al. Tumour YAP1 and PTEN expression correlates with tumour-associated myeloid suppressor cell expansion and reduced survival in colorectal cancer[J]. Immunology, 2018, 155(2): 263–272. DOI: [10.1111/imm.12949](#).
- 21 Garton AJ, Seibel S, Lopresti-Morrow L, et al. Anti-KIT monoclonal antibody treatment enhances the antitumor activity of immune checkpoint inhibitors by reversing tumor-induced immunosuppression[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(4): 671–680. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0676](#).
- 22 Liao W, Overman MJ, Boutin AT, et al. KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 35(4): 559–572.e7. DOI: [10.1016/j.ccell.2019.02.008](#).
- 23 Yuan J, Li J, Gao C, et al. Immunotherapies catering to the unmet medical need of cold colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1022190. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1022190](#).
- 24 Goc J, Lv M, Bessman NJ, et al. Dysregulation of ILC3s unleashes progression and immunotherapy resistance in colon cancer[J]. Cell, 2021, 184(19): 5015–5030.e16. DOI: [10.1016/j.cell.2021.07.029](#).
- 25 Ni Q, Zhang F, Liu Y, et al. A bi-adjunct nanovaccine that potentiates immunogenicity of neoantigen for combination immunotherapy of colorectal cancer[J]. Sci Adv, 2020, 6(12): eaaw6071. DOI: [10.1126/sciadv.aaw6071](#).
- 26 Donthireddy L, Vonteddu P, Murthy T, et al. ONP-302 nanoparticles inhibit tumor growth by altering tumor-associated macrophages and cancer-associated fibroblasts[J]. J Cancer, 2022, 13(6): 1933–1944. DOI: [10.7150/jca.69338](#).
- 27 Zhang Z, Liu S, Xu T, et al. Tumor suppressor SLC9A2 inhibits colorectal cancer metastasis and reverses immunotherapy resistance by suppressing angiogenesis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 172. DOI: [10.1186/s13046-025-03422-7](#).
- 28 Liu C, Liu Q, Lv Y, et al. CPLX1 is a novel prognostic biomarker in CRC correlating with immunotherapy resistance and ferroptosis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1589423. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1589423](#).

- 29 Zhu R, Gu S, Tao Y, et al. Butyrate confers colorectal cancer cell resistance to anti-PD-1 therapy by promoting CPT1A-mediated fatty acid oxidation[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 935. DOI: [10.1007/s12672-025-02686-x](https://doi.org/10.1007/s12672-025-02686-x).
- 30 Chen Y, Li Q, Wang Z, et al. A novel NFKB1 agonist remodels tumor microenvironment and activates dendritic cells to promote anti-tumor immunity in colorectal cancer[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 561. DOI: [10.1186/s12967-025-06576-2](https://doi.org/10.1186/s12967-025-06576-2).
- 31 Chai M, Wang S, Chen Y, et al. Targeted and intelligent nano-drug delivery systems for colorectal cancer treatment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1582659. DOI: [10.3389/fbioe.2025.1582659](https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1582659).
- 32 Li S, Liu T, Li C, et al. Overcoming immunotherapy resistance in colorectal cancer through nano-selenium probiotic complexes and IL-32 modulation[J]. *Biomaterials*, 2025, 320: 123233. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2025.123233](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123233).
- 收稿日期: 2025 年 12 月 12 日 修回日期: 2026 年 09 月 01 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 李建文, 刘锦新, 韦昭懿. 基于 Web of Science 数据库的结直肠癌免疫治疗耐药的文献计量学分析[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(9): 645-653. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202512034.
Li JW, Liu JX, Wei ZY. Bibliometric analysis of immunotherapy resistance in colorectal cancer based on Web of Science database [J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(9): 645-653. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202512034.