

基于 CiteSpace 的 CYP1B1 研究现状及发展趋势分析

许颖龄,王素青

(武汉大学公共学院,湖北 武汉 430071)

摘要:目的 分析 CYP1B1 的研究现状及发展趋势。方法 使用 CiteSpace5.8.R1 软件对 Web of Science 核心数据库中 1994 年 1 月 1 日-2021 年 6 月 30 日 CYP1B1 相关文献的作者及研究机构进行合作网络分析。结果 共纳入 2374 篇有关 CYP1B1 的文献,1994-2020 年发文量呈稳步增长趋势,但也存在一定程度的波动,平均年发文量为 86 篇。发文作者共有 977 位,发文量前 3 位的作者分别为 Colin R. Jefcoate, Frank J. Gonzalez 和 Ayman O. S. El-Kadi,发文量分别是 52、41、27 篇。发文机构共 368 个单位,主要为医学类研究所及医学院校,发文量前 3 位的机构分别为 National Cancer Institute、University of Wisconsin 和 Vanderbilt University Medical School。机构与作者呈现“抱团”现象。发文关键词共 312 个,肺癌是中介中心性最高的关键词,中介中心性为 0.47,频数为 124。共得到 5 个关键词聚类,分别为 #0 induction、#01 CYP1B1、#02 primary congenital glaucoma、#03 CYP1A1、#04 inflammation。氧化应激、炎症、暴露、通路、表型和青光眼仍是现在研究关键词。结论 CYP1B1 相关文献逐年增加,但发文机构及作者之间缺乏合作与交流;CYP1B1 相关的氧化应激病理机制研究是未来的发展趋势和研究热点。

关键词:CYP1B1;CiteSpace;可视化分析;氧化应激

中图分类号:Q343

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.005

文章编号:1006-1959(2022)03-0021-05

Analysis of the Research Status and Development Trend of CYP1B1 Based on CiteSpace

XU Hao-ling, WANG Su-qing

(School of Public Health, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To analyze the research status and development trend of CYP1B1. **Methods** CiteSpace5.8. R1 software was used to analyze the cooperative network of authors and research institutions related to CYP1B1 in the core database of Web of Science from January 1, 1994 to June 30, 2021. **Results** A total of 2374 articles about CYP1B1 were included. The number of articles published from 1994 to 2020 showed a steady growth trend, but there were also some fluctuations, with an average annual number of 86 articles. There were a total of 977 authors, and the top three authors in the number of published papers were Colin R. Jefcoate, Frank J. Gonzalez and Ayman O. S. El-Kadi, and the number of published papers was 52, 41 and 27. There were a total of 368 institutions, mainly medical institutes and medical colleges, and the top three institutions with the largest number of papers were the National Cancer Institute, the University of Wisconsin and Vanderbilt University Medical School. Institutions and authors were presented the “group” phenomenon. A total of 312 key words were published, lung cancer was the highest intermediary centrality keyword with an intermediary centrality of 0.47 and a frequency of 124. A total of 5 keywords were obtained, which were #0 induction, #01 CYP1B1, #02 primary congenital glaucoma, #03 CYP1A1, #04 inflammation. Oxidative stress, inflammation, exposure, pathway, phenotype and glaucoma were still the key words in the current study. **Conclusion** The literature on CYP1B1 is increasing year by year, but there is a lack of cooperation and communication between publishers and authors. The pathological mechanism of oxidative stress related to CYP1B1 is the future development trend and research hotspot.

Key words: CYP1B1; CiteSpace; Visual analysis; Oxidative stress

CYP1B1 基因位于 2p21-22,由 3 个外显子及 2 个内含子组成^[1],其蛋白质是为一种膜结合蛋白,也是细胞色素 P450(CYP)家族中的一员。CYP1B1 基因在人体心、肺、肾及生殖系统中均可表达,其在正常组织中呈低表达,在肿瘤组织中通常呈过表达^[2]。研究发现^[3-4],CYP1B1 是芳香烃受体(AhR)的主要靶基因,且 CYP1B1 代谢生成的 4-羟雌二醇被认为是雌激素通过非受体依赖途径致癌过程中重要的内源性致癌物。因此,寻找一条 CYP1B1 与癌症相关的通路,对该疾病的治疗和预防具有重要意义。近年来,癌症是全球健康关注的热点问题,与癌症机制相关的论文、专著、文献综述等数据量庞大且复杂。基于此,本研究通过 CiteSpace 科学文献计量软件对 1994-2021 年有关 CYP1B1 相关文献进行可视化分

析,以期寻找其研究热点与趋势,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 Web of Science 核心合集数据库为文献来源,检索条件为“主题”,检索年限为 1994 年 1 月-2021 年 6 月,检索词为“CYP1B1”或“cytochrome P4501B1”。为保证文献研究结果的科学性与有效性,将检索到的文献进行去重复,排除会议摘要、学位论文及内容不符的文献等。

1.2 方法 使用可视化分析软件 CiteSpace5.8.R1,对 CYP1B1 相关文献进行作者合作网络分析、机构合作网络分析、关键词共现网络分析、关键词突现分析等,并生成可视化图谱分析 CYP1B1 研究领域的发展演化。作者、机构合作网络参数设置:时间切片为 1 年,节点类型分别选择“author”和“institution”,其他参数为默认。高产机构及相应的作者群参数设置:时间跨度设为“1994-2021”,时间切片为 1,节点同时选择“author”和“institution”,topN=10 过滤掉每个时间切片中发文量排在 10 之后的机构与作者,仅使

作者简介:许颖龄(1998.2-),女,河南信阳人,硕士研究生,主要从事膳食营养以及相关数据挖掘领域研究

通讯作者:王素青(1969.11-),女,河南驻马店人,博士,教授,博士生导师,主要从事膳食营养、食品安全与健康的研究

发文量排在前 10 的机构和作者显示在生成的图谱中,以对网络进行简化。关键词共现参数设置:时间切片为 1 年,节点类型选择“keyword”,thresholds 参数中的阈值分别设置为 (2,2,20)、(4,3,20)、(4,3,20)。Pruning 模块中选择 pathfinder、pruning sliced networks 和 pruning the merged network。关键词聚类参数设置:在关键词共现分析的基础上,选择快速聚类,算法为对数似然比(log likelihood ratio, LLR)。关键词突现参数设置:在关键词共现分析的基础上,control panel 中选择 burstness,其他参数为默认。聚类效果评价:采用模块值 Q、平均轮廓值 S,若 $Q>0.3$,则得到的网络社团结构显著;若 $S>0.7$,则聚类的结果具有高可信度,聚类中包含的成员数量

越大,则编号越小。在一定程度上,聚类号越小,越能认为该聚类标签在整个研究领域中具有一定地位,侧面反映出该聚类标签可能为研究热点^[5-7]。

2 结果

2.1 年度发文量 因 2021 年只有上半年数据,无法进行年度发文量统计,故 2021 年未在年度发文量的结果中。共纳入 2374 篇文献,1994–2020 年发文量呈稳步增长趋势,但也存在一定程度的波动,平均年发文量为 86 篇。使用 R 语言对发文量进行多项式拟合,拟合方程为 $y=-1290\ 000+1290x-0.319x^2$, R^2 为 0.94。根据预测,2021 年发文量将为 119 篇,95% 置信区间为(91.011 97, 146.4957),见图 1。

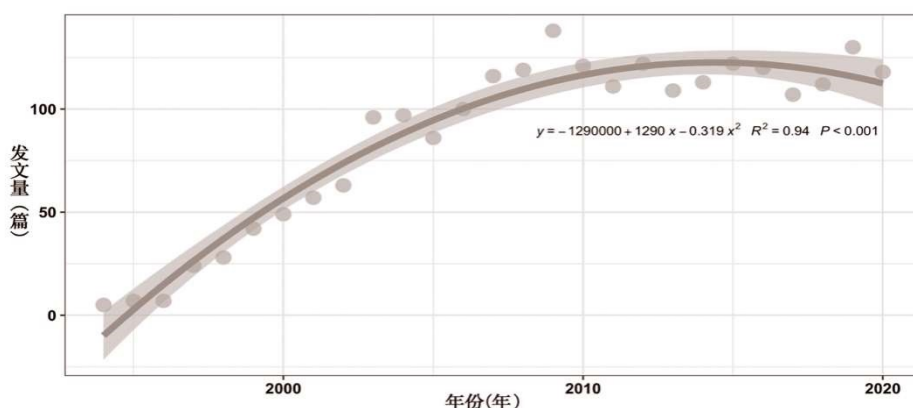


图 1 文献发文量分布与回归验证图

2.2 作者发文量 合并相同作者节点后,发文作者共有 977 位,发文量前 3 位的作者分别为 Colin R. Jefcoate、Frank J. Gonzalez 和 Ayman O. S. El-Kadi,发文量分别是 52、41、27。根据普赖斯定律,计算得到核心作者发文量 $M=5.4$,对照作者发文量得到该领域的核心作者预计共有 58 位。发文量前 10 位的核心作者及其发文量见表 1。

表 1 前 10 位的发文量作者列表 (n)

序号	作者	国家	发文量(篇)
1	Colin R. Jefcoate	美国	52
2	Frank J. Gonzalez	美国	41
3	Ayman O. S. El-Kadi	加拿大	27
4	Sutter Thomas R	美国	26
5	Kafait U. Malik	美国	16
6	Tsutomu Shimada	日本	16
7	Miroslav Machala	捷克	14
8	F. Peter Guengerich	美国	14
9	Julio Escibano	西班牙	12
10	Graeme I. Murray	苏格兰	11

2.3 研究机构发文量 合并相同研究机构节点,发文机构共 368 个单位,主要为医学类研究所及医学院校。发文量前 3 位的机构分别为 National Cancer

Institute、University of Wisconsin 和 Vanderbilt University Medical School。National Cancer Institute、Karolinska Institutet 和 Vanderbilt University Medical School 在 CYP1B1 领域中是核心机构,见表 2。

2.4 高产机构及相应的作者群 节点数为 1029,连线数为 3043,密度为 0.0058。机构与作者呈现“抱团”现象。选取我国发文量第 1 的机构“上海交通大学”进行局部放大,上海交通大学作者群体的相互合作关系及其与其他机构的合作情况见图 2。

2.5 关键词共现结果 合并相同关键词节点后,发文关键词共 312 个,见图 3。其中,肺癌是中介中心性最高的关键词,见表 3。

2.6 研究主题聚类结果 选取前 5 位的聚类标签,进行 Timeline 分析,模块值 $Q=0.7542$,平均轮廓值 $S=0.916$,可认为得到的聚类结果显著且具有高可信度。前 5 位的关键词聚类分别为: #0 induction、#01 CYP1B1、#02 primary congenital glaucoma、#03 CYP1A1、#04 inflammation,见图 4。

2.7 领域研究趋势与前沿图谱 按照关键词的突现强度排序,氧化应激、炎症和测序排名前;但按照关键词的持续时间排序,氧化应激、炎症、暴露、通路、表型和青光眼仍是现在研究关键词,见图 5。

表 2 发文量排名前 10 位的研究机构

序号	机构名称	国家	发文量(篇)
1	National Cancer Institute	美国	106
2	University of Wisconsin	美国	84
3	Vanderbilt University Medical School	美国	40
4	University of Toronto	加拿大	32
5	Oregon State University	美国	32
6	University of Alberta	加拿大	32
7	Karolinska Institutet	瑞典	25
8	Johns Hopkins University	美国	23
9	University of Tennessee Health Science Center	美国	22
10	Baylor College of Medicine	美国	21

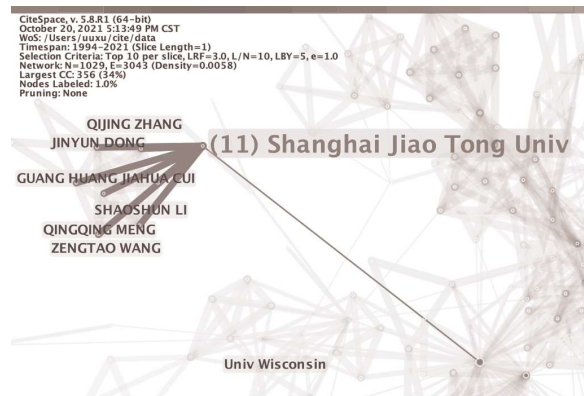


图 2 上海交通大学机构作者群

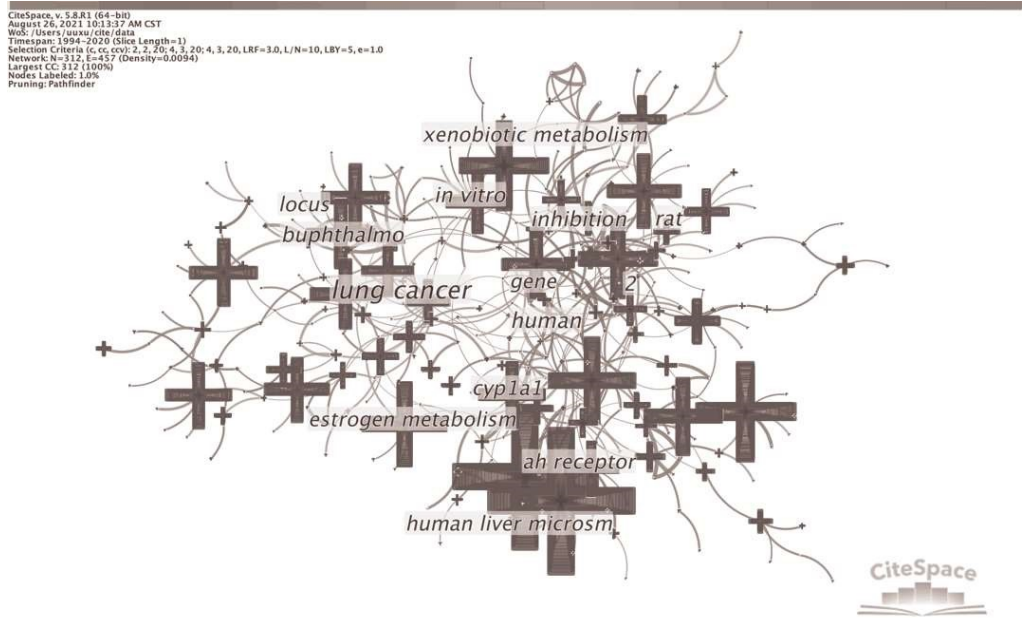


图 3 关键词共现图

表 3 前 10 位的关键词 (n)

序号	关键词	中介中心性	频数	序号	关键词	中介中心性	频数
1	肺癌	0.47	124	6	老鼠	0.19	57
2	人类	0.41	8	7	雌激素代谢	0.19	45
3	异生物质代谢	0.28	4	8	牛眼	0.18	58
4	基因	0.23	218	9	前列腺癌	0.17	51
5	肝脏	0.19	70	10	基因座	0.16	48

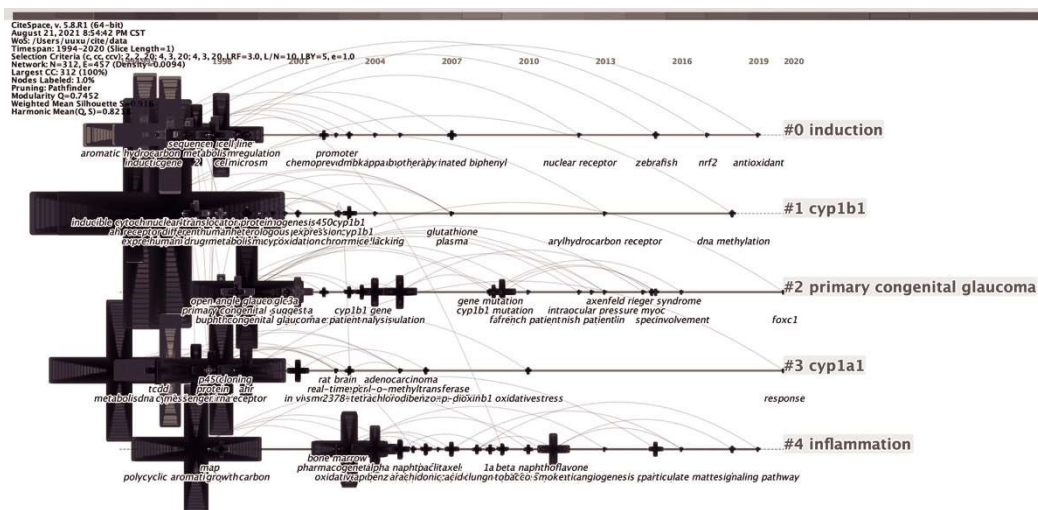


图 4 关键词聚类 Timeline 图

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1994 - 2020
ah receptor	1994	13.7	1995	2002	
tcdd	1994	8.66	1996	2001	
sequence	1994	14.24	1997	2004	
human liver microsom	1994	14	1997	2003	
adrenal cytochrome p450	1994	12.73	1997	2003	
messenger rna	1994	12.51	1997	2003	
cdna	1994	7.53	1998	2000	
1b1	1994	12.36	1999	2004	
escherichia coli	1994	11.77	1999	2003	
2p21	1994	8.69	1999	2007	
microsm	1994	7.99	1999	2001	
region	1994	7.48	1999	2003	
locus	1994	7.98	2001	2010	
catechol o methyltransferase	1994	8.27	2003	2008	
breast cancer risk	1994	7.65	2004	2006	
molecular genetics	1994	8.99	2006	2009	
mice	1994	8.68	2011	2016	
oxidative stress	1994	22.59	2012	2020	
phenotype	1994	8.48	2012	2020	
population	1994	9.37	2013	2018	
family	1994	11.3	2014	2020	
exposure	1994	12.69	2015	2020	
pathway	1994	11.83	2015	2020	
glaucoma	1994	7.98	2016	2020	
inflammation	1994	14.67	2018	2020	

图 5 关键词突现图

3 讨论

3.1 作者及研究机构分析 与 CYP1B1 相关的研究者和研究机构大多数是来自美国的机构。发文量大的机构之间连线较多,发文量小的机构容易出现以 1 个相对发文量高的机构为连接点,多个机构“抱团”现象。总的来说,跨地域的合作较少。我国发文量第一的上海交通大学,仅与 University of Wisconsin 有合作,发文量并不集中。

3.2 研究主题分析 关键词共现结果中提示,肺癌是中介中心性最高的关键词。Wang J 等^[8]研究认为,长期香烟烟雾暴露能够诱导人永生化支气管上皮细胞 (BEAS-2B) 恶性转化。另一项针对吸烟者的研究发现^[9],CYP1B1 基因多态性影响肺癌易感性。不仅如此,空气污染物 PM₁₀ 可能通过激活 CYP1A1 和 CYP1B1 基因参与肺癌的发生、发展^[10,11]。

聚类结果中, #0 induction (诱导), 与之相连的中间节点为 Nrf2。有研究表明^[12], Keap1/Nrf2/ARE

信号通路的激活可以在早期防止肺癌的发展。另有研究表明^[13], Nrf2 通过与 ARE 相互作用,诱导 II 相解毒酶、抗氧化酶及药物流出泵的表达,在癌症的化学预防中起重要作用。龚慧等^[14]研究表明,甘草提取物诱导了小鼠肝脏中 II 相解毒酶 UGT1A1、γGCS 及转运体 MRP1、MRP2,其机制可能与上调 Nrf2 转录因子的表达,激活 Nrf2 细胞信号转导通路有关。Sharma R 等^[15]研究表明,甘草能有效抑制 CYP1B1 和 CYP1A1 酶,并保护细胞免受致癌物的侵害,且可抑制过表达 CYP1B1 三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-468 中的顺铂耐药性。#01 CYP1B1 中,最新的节点标签为 DNA methylation (DNA 甲基化)。DNA 甲基化是一种重要的基因表观遗传改变,对肿瘤相关基因表达的调控起重要的作用^[16]。#02 primary congenital glaucoma (原发性青光眼)中,与其相连的最新节点标签为 Axenfeld-Rieger 综合症,它是一种罕见遗传和表型异源疾病,主要影响眼睛,也与全身其他

疾病有关,例如心血管畸形、颅面和牙齿缺陷、脐带异常、内分泌后遗症的垂体异常^[7]。在 #02 聚类中,最新的节点标签为 FOXC1,它与 CYP1B1 均为眼前节疾病的关键基因,即在该聚类中,现有的研究趋势是结合其他基因进行疾病研究。#03 CYP1A1 聚类中,最新的节点标签为 response(反应),与之相连的中间节点为 receptor(受体),另一端为 metabolism(代谢)。“反应”一节点最高引文研究疾病为哮喘,其研究表明^[8],CYP1A1 和 CYP1B1 的 mRNA 表达可增强 AhR 信号传导在哮喘发病机制中的作用。#04 inflammation(炎症)中,最新的节点标签为 signaling pathway(信号通路),与其相连接的节点为 lung(肺),主要聚焦在支气管上皮细胞的差异表达基因,如 CYP1A1、CYP1B1、CYP1A2 和炎症反应。

3.3 研究趋势分析 本研究对领域研究趋势进行分析,结果显示按照关键词的突现强度排序,氧化应激、炎症和测序排名前;但按照关键词的持续时间排序,氧化应激、炎症、暴露、通路、表型和青光眼仍是现在研究关键词。袁琪等^[19]通过体外细胞实验,在两株人支气管上皮细胞系(HBE 和 BEAS-2B)中观察南京市 PM_{2.5} 诱导细胞发生氧化应激和促炎反应的机制,结果发现 PM_{2.5} 可能通过上调人支气管上皮细胞 CYP1A1/1B1 的表达,进而介导细胞发生氧化应激和促炎反应。目前,关于 CYP1B1 相关的氧化应激病理机制研究中,天然黄酮类化合物和合成芪对 CYP1B1 表达和功能的影响备受关注。现已鉴定了 50 多种天然产物和合成化合物可作为 CYP1B1 抑制剂,如黄芪、黄酮、香豆素和蒽醌。2,4,3',5'-四甲氧基芪是一种甲氧基衍生物白藜芦醇,是 CYP1B1 的高效选择性抑制剂;天然黄酮类化合物,如槲皮素、芦丁、芹菜素、山奈酚和异鼠李素也是 CYP1B1 抑制剂的重要来源,对这些天然抑制剂的研究是结合预防与治疗的新研究趋势。

参考文献:

- [1]Banerjee A,Chakraborty S,Chakraborty A,et al.Functional and Structural Analyses of CYP1B1 Variants Linked to Congenital and Adult-Onset Glaucoma to Investigate the Molecular Basis of These Diseases[J].PLoS One,2016,11(5):e0156252.
- [2]Morvan VL,Richard E,Cadars M,et al.Cytochrome P450 1B1 polymorphism drives cancer cell stemness and patient outcome in head-and-neck carcinoma[J].Br J Cancer,2020,123(5):772-784.
- [3]Tao LP,Li X,Zhao MZ,et al.Chrysene, a four-ring polycyclic aromatic hydrocarbon, induces hepatotoxicity in mice by activation of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) [J].Chemosphere, 2021(276):130108.
- [4]Martínez-Ramírez OC,Castro-Hernández C,Pérez-Morales R,et al.Pathological characteristics, survival, and risk of breast cancer associated with estrogen and xenobiotic metabolism polymorphisms in Mexican women with breast cancer [J].Cancer Causes Control,2021,32(4):369-378.

- [5]曲超,石岩,杨宇峰.基于知识图谱的法尼醇 X 受体在糖尿病领域国际研究现状分析 [J]. 中华中医药学刊,2019,37(9): 2290-2294.
- [6]杨文静,杜然然,张冉,等.基于 Web of Science 数据库的健康医疗大数据研究热点和前沿分析[J].中国卫生信息管理杂志,2020,17(6):809-814.
- [7]赵龙,杨珂璐,叶颖江,等.基于文献计量学的 POLE/POLD1 突变在结直肠癌中研究的可视化分析[J].中国普外基础与临床杂志,2021,28(8):1009-1015.
- [8]Wang J,Yu XF,Ouyang N,et al.MicroRNA and mRNA Interaction Network Regulates the Malignant Transformation of Human Bronchial Epithelial Cells Induced by Cigarette Smoke [J].Front Oncol,2019(9):1029.
- [9]Sawrycki P,Domagalski K,Cechowska M,et al.Relationship between CYP1B1 polymorphisms (c.142C>G, c.355G>T, c.1294C>G) and lung cancer risk in Polish smokers[J].Future Oncol,2018,14(16):1569-1577.
- [10]Kang DJung IB,Lee SY,et al.Particulate matter less than 10 μm (PM₁₀) activates cancer related genes in lung epithelial cells [J].Inhal Toxicol,2020,32(13-14):487-493.
- [11]Ren J,Wang A,Liu J,et al.Identification and validation of a novel redox-related lncRNA prognostic signature in lung adenocarcinoma[J].Bioengineered,2021,12(1):4331-4348.
- [12]Li J,Xiong C,Xu P,et al.Puerarin induces apoptosis in prostate cancer cells via inactivation of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway[J].Bioengineered,2021,12(1):402-413.
- [13]Basar N,Nahar L,Oridupa OA,et al.Utilization of the Ability to Induce Activation of the Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-like Factor 2 (Nrf2) to Assess Potential Cancer Chemopreventive Activity of Liquorice Samples [J].Phytochem Anal, 2016,27(5):233-238.
- [14]龚慧,颜苗,李煥德,等.甘草提取物对小鼠肝脏核因子 E2 相关因子 2 及其下游基因表达的影响[J].中药新药与临床药理,2014,25(2):135-138.
- [15]Sharma R,Gatchie L,Williams IS,et al.Glycyrrhiza glabra extract and quercetin reverses cisplatin resistance in triple-negative MDA-MB-468 breast cancer cells via inhibition of cytochrome P450 1B1 enzyme [J].Bioorg Med Chem Lett, 2017,27(24):5400-5403.
- [16]Tsai PC,Glastonbury CA,Eliot MN,et al.Smoking induces coordinated DNA methylation and gene expression changes in adipose tissue with consequences for metabolic health [J].Clin Epigenetics,2018,10(1):126.
- [17]Williams AL,Bohnsack BL.Neural crest derivatives in ocular development: discerning the eye of the storm [J].Birth Defects Res C Embryo Today,2015,105(2):87-95.
- [18]Cui Z,Feng Y,Li D,et al.Activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in mesenchymal stem cells modulates macrophage polarization in asthma[J].J Immunotoxicol,2020,17(1):21-30.
- [19]袁琪,朱欢欢,谷晶晶,等.PM_{2.5} 通过上调 CYP1A1/1B1 的表达诱导人支气管上皮细胞氧化应激和促炎反应[C]//2019 中国环境科学学会科学技术年会论文集(第四卷),2019:134-145.

收稿日期:2021-10-09;修回日期:2021-10-22

编辑/杜帆