

基于 Web of Science 数据库对肝脏类器官相关文献的 计量学分析

徐晓冬,徐放,李彬

(武汉大学泰康医学院基础医学院,湖北 武汉 430071)

摘要:目的 通过文献计量学分析肝脏类器官的相关研究文献,了解国内外肝脏类器官的研究现状。方法 计算机检索 2010–2021 年 Web of Science 核心合集(WOSCC)中发表的肝脏类器官相关文献,分析文献的发文量、被引频次、国家与机构、来源期刊,并用 VOSviewer 1.6.15 软件从文献标题和摘要中提取关键词进行可视化分析。结果 共纳入文献 499 篇,发文量和被引频次总体呈增长趋势,发表相关文献最多的期刊为 SCIENTIFIC REPORTS,其次为 HEPATOLOGY;美国是肝脏类器官相关文献的主要产出国家,我国文献产出量排名第 2;中国科学院为发表相关文章最多的国内机构;该领域的主要研究热点包括组织结构、肝脏功能、疾病建模、药物筛选、通路、基因、患者、肿瘤类器官等。结论 2010–2021 年发表的肝脏类器官文献总体呈增长趋势,肝脏类器官作为与人类高度相关的体外研究模型,具有巨大的临床应用潜力,研究人员应投入更多的研究,深化合作,从临床角度发现问题,在肝脏类器官领域寻找解决方案,为肝脏类器官的基础研究和临床应用奠定基础。

关键词:肝脏类器官;文献计量学;被引频次

中图分类号:R318

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.007

文章编号:1006-1959(2023)06-0035-06

Bibliometric Analysis of Literature Related to Liver Organoids Based on the Web of Science Database

XU Xiao-dong,XU Fang,LI Bin

(School of Basic Medical Sciences,Taikang Medical School,Wuhan University,Wuhan 430071,Hubei,China)

Abstract: Objective To analyze the related research literature of liver organoids by bibliometrics method, and to understand the research status of liver organoids at home and abroad.**Methods** A computer-based retrieval of liver organoids-related literature published in the Web of Science Core Collection (WOSCC) from 2010 to 2021 was conducted. The number of publications, citations, countries and institutions, and source journals were analyzed. VOSviewer 1.6.15 software was used to extract keywords from literature titles and abstracts for visual analysis.**Results** A total of 499 articles were included, and the number of publications and citations showed an overall increasing trend. The journal with the most relevant literature was SCIENTIFIC REPORTS, followed by HEPATOLOGY. The United States was the main output country of liver organ-related literature, and China ranks second in literature output. The Chinese Academy of Sciences is the domestic institution that publishes the most relevant articles; the main research hotspots in this field include tissue structure, liver function, disease modeling, drug screening, pathways, genes, patients, tumor-like organs, etc.**Conclusion** The literature on liver organoids published from 2010 to 2021 is generally on the rise. As an in vitro research model highly related to humans, liver organoids have great potential for clinical application. Researchers should invest more research, deepen cooperation, find problems from a clinical perspective, and find solutions in the field of liver organoids, laying a foundation for basic research and clinical application of liver organoids.

Key words: Liver organoids;Bibliometric;Citation frequency

肝脏是人体内最大的内脏器官,参与多种生理过程,包括合成分泌胆汁、物质代谢(糖代谢、蛋白质代谢、脂肪代谢、维生素代谢、激素代谢)和药物解毒等^[1,2]。肝功能异常会导致肝病的形成,肝病是全世界疾病和死亡的主要原因之一,仅在我国,乙型、丙型肝炎病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病以及肝细胞癌等影响了近 3 亿人^[3]。肝硬化是全球第 11 位常见的死亡原因,肝癌是第 16 位,由以上两种

疾病导致的死亡人数占全球死亡人数的 3.5%^[4,5]。长期以来,人体器官发育和疾病机制的研究主要依赖于动物模型和二维细胞模型,这些模型从整体水平和细胞水平出发,加深了研究人员对肝脏及相关疾病的理解。然而,由于种属差异,动物模型在致病性和免疫反应等方面与人类显著不同^[6]。原代人肝细胞作为肝脏体外模型的金标准,在体外长期培养会迅速去分化,难以长期培养并维持稳定肝细胞表型和功能,并且人类原代细胞来源有限,供体间存在很大的个体差异^[7,8]。以上问题的存在限制了动物模型和二维细胞模型的发展与应用。随着发育生物学和细胞培养技术的发展,使获得体外三维组织成为可

作者简介:徐晓冬(1998.1–),女,山东日照人,硕士研究生,主要从事组织工程与器官制造的研究

能,这些体外三维组织被称为类器官^[9]。类器官通常来源于多能干细胞或成体干细胞,它们能够分化形成器官样组织,具有与人体内器官相似的多种细胞类型和特异性功能^[10]。肝脏类器官作为一种新兴的肝脏研究模型,具有与人类肝脏相似的细胞构成,包括实质细胞和非实质细胞^[11];以及人类肝脏的特异性功能,包括脂质积累、糖原储存、分泌白蛋白、合成尿素等。肝脏类器官具备与人体高度相关、可长期培养等优点,可广泛应用于肝脏疾病建模、药物研发等领域^[9,12,13]。基于此,本研究对 2010–2021 年发表的肝脏类器官相关文献进行计量学分析,以期为肝脏类器官的基础研究和临床应用提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索 Web of Science 核心合集(WOSCC),检索时间设置为 2010 年 1 月 1 日–2021 年 12 月 31 日,检索式为(TS=(liver organoids) OR TS=(liver organoid) OR TS=(hepatic organoid) OR TS=(hepatic organoids))AND (DT=("ARTICLE"))。

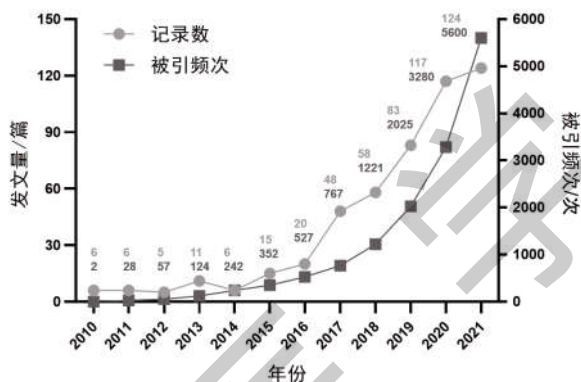


图 1 2010–2021 年肝脏类器官相关文献的发文量及被引频次年度趋势图

2.3 文献国家和机构分布 499 篇肝脏类器官相关文献共涉及 46 个国家或地区,271 个研究机构。发文量居于前 10 的国家分别是美国、中国、日本、荷兰、德国、英国、韩国、意大利、法国、西班牙,其中美国发文量最多,为 192 篇,占总发文量的 38.48%;其次是中国,发文量为 101 篇,占总发文量的 20.24%,见图 3。国内共有 72 所机构发表了肝脏类器官相关文献,发文量前 10 的机构及发文量见表 1,其中发文量居首位的机构是中国科学院,共 23 篇。

文献类型为研究型论文。

1.2 方法 将 WOSCC 中筛选的文献导出为“制表符分隔文件”,将文件导入 VOSviewer 软件进行分析,生成可视化图谱,文献量阈值设置为 10,其余设置均为默认设置。此外,利用 Web of Science 提供的分析数据对发表文献数量、被引频次、期刊、机构、文献引用情况等进行分析。

2 结果

2.1 检索结果 共检索出肝脏类器官相关研究型论文 499 篇,总被引频次 15 418 次,去除自引的总被引频次为 14 326 次,篇均被引频次为 30.9 次, h-index 为 59。

2.2 年度发文量 2010–2021 年肝脏类器官年度发文量和被引频次逐年上升,2014 年起发文量和被引频次开始快速增长,在 2021 年时均达到最高水平,见图 1。年度篇均被引频次数据显示,2021 年的篇均被引频次最高,为 45.2 次,其次是 2014 年的 40.3 次,见图 2。

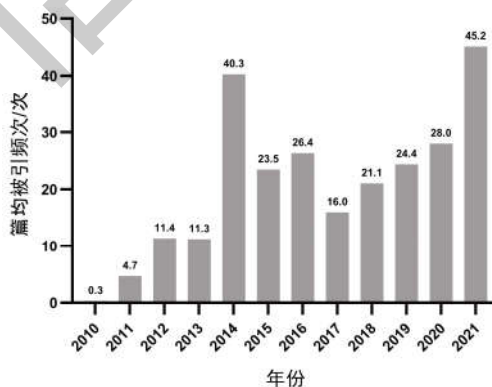


图 2 2010–2021 年肝脏类器官相关文献的篇均被引频次年度趋势图

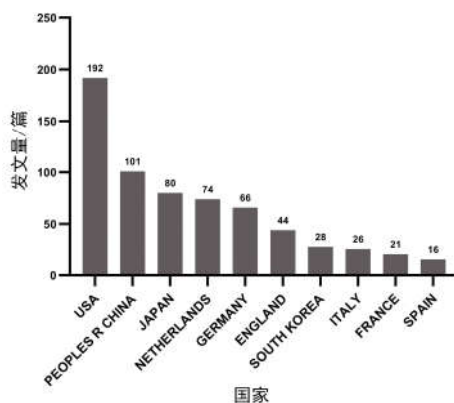


图 3 2010–2021 年肝脏类器官相关文献发文量的国家分布统计

表 1 2010–2021 年肝脏类器官相关文献发文量的国内机构分布统计

序号	机构	发文量(篇)	序号	机构	发文量(篇)
1	中国科学院	23	6	香港大学	8
2	中国科学院大学	12	7	第二军医大学	7
3	复旦大学	11	8	上海生命科学研究院	6
4	上海交通大学	10	9	上海科技大学	6
5	中山大学	9	10	南方医科大学	6

2.4 文献来源期刊分布 与肝脏类器官相关的 499 篇研究型论文共发表在 236 种期刊上,最大刊载量的期刊为 *SCIENTIFIC REPORTS*,共 21 篇,占总发文量的 4.21%,其次是 *HEPATOLOGY*,发文量为 20 篇,占总发文量的 4.01%。在刊载量排名前 20 的期刊中包括高影响力的期刊,如 *NATURE*、*CELL* 等,见图 4。

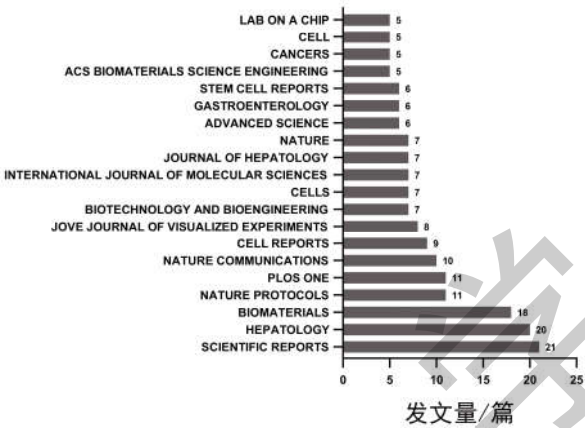


图 4 2010–2021 年肝脏类器官相关文献发文量的期刊分布统计

表 2 2010–2021 年肝脏类器官相关文献被引频次排名前 10 的文献(n)

序号	第一作者/年份/期刊	年均被引频次	总被引频次
1	Huch M/2013/ <i>NATURE</i>	85.8	858
2	Yimlamai D/2014/ <i>CELL</i>	54.3	489
3	Broutier L/2017/ <i>NATURE MEDICINE</i>	78.8	473
4	Blokzijl F/2016/ <i>NATURE</i>	65.4	458
5	Baptista P/2011/ <i>HEPATOLOGY</i>	37.6	451
6	Stange DE/2013/ <i>CELL</i>	31.7	317
7	Aizarani N/2019/ <i>NATURE</i>	78.0	312
8	Broutier L/2016/ <i>NATURE PROTOCOLS</i>	40.7	285
9	Yang L/2020/ <i>CELL STEM CELL</i>	92.3	278
10	Camp JG/2017/ <i>NATURE</i>	39.8	239

2.5 文献被引情况 499 篇肝脏类器官相关文献中被引频次前 10 的文献见表 2,其中被引频次最多的是 Huch M 于 2013 年发表在 *NATURE* 上的文献,其被引频次为 858 次,年均被引频次为 85.8 次。

2.6 文献关键词分析 将 2010–2021 年发表的肝脏类器官相关文献加载至 VOSviewer 软件中,从标题和摘要中进行关键词提取,然后生成相应的关键词可视化图,共计得到 81 个关键词节点,2103 条关键词连线,关键词可分为 4 个较大聚类(关键词节点数大于 10)。ZONE 1 共聚类 34 个关键词节点,以细胞类型、细胞培养、组织结构、肝脏功能、疾病建模、药物筛选等为研究热点;ZONE 2 共聚类 22 个关键词节点,以通路、基因、蛋白质等为研究热点;ZONE 3 共聚类 12 个关键词节点,以患者、肝细胞癌、肿瘤等为研究热点;ZONE 4 共聚类 10 个关键词节点,以器官、肾脏、胰腺、肺等多器官共培养为研究热点。对关键词进行时序性分析,最新研究热点集中在患者、肿瘤类器官、肝细胞癌方面,见图 5、图 6。

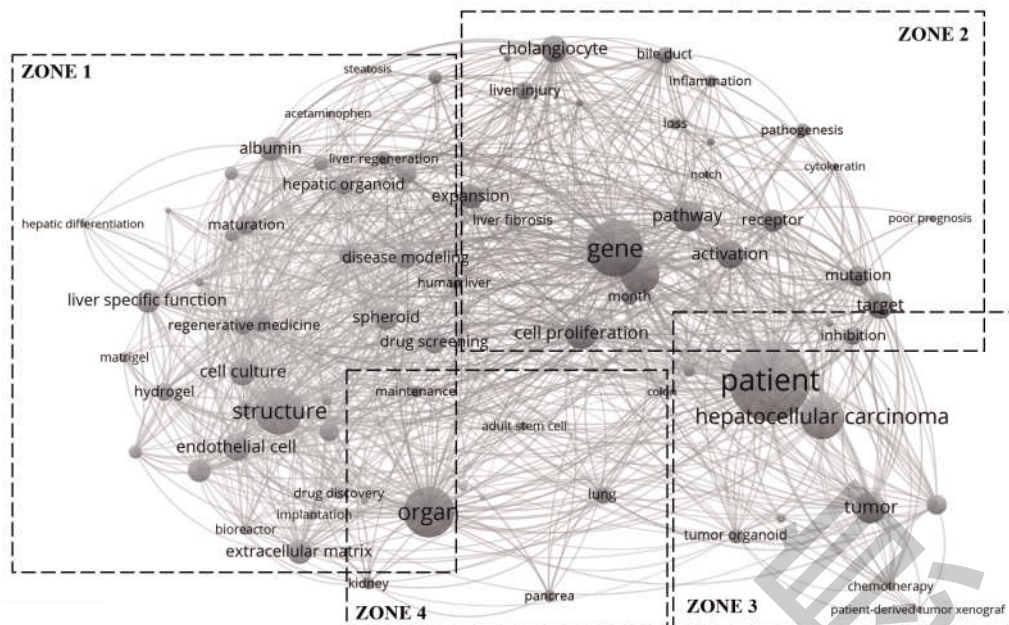


图 5 文献关键词可视化图

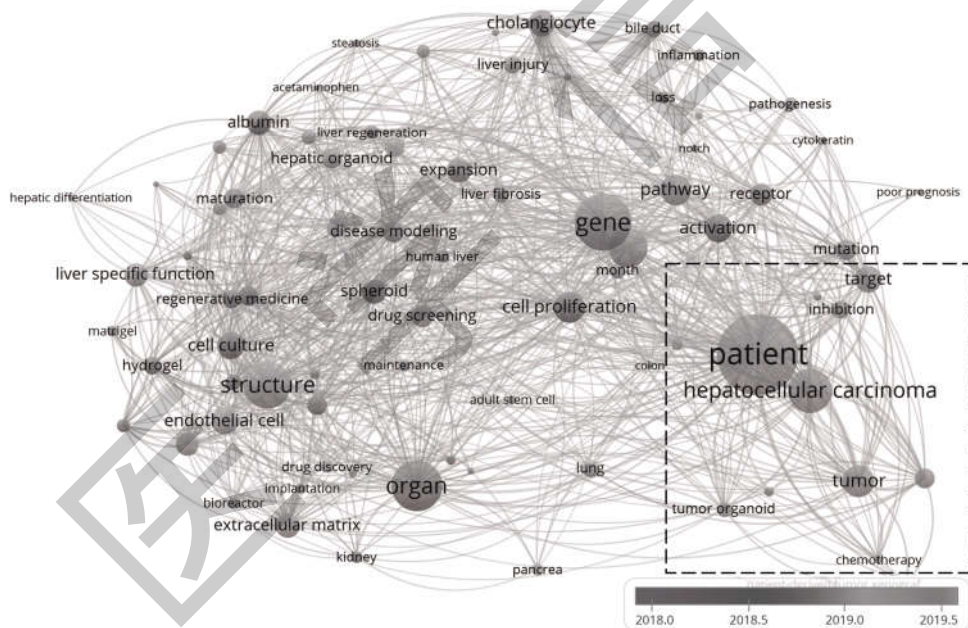


图 6 文献关键词时序性可视化图

3 讨论

肝脏是人体内的重要器官,肝功能异常通常会导致一系列肝脏疾病^[14]。研究表明^[5],全球每年有 200 多万人死于肝病,在世界范围内造成了巨大的疾病负担和成本。目前临床常见的肝脏研究模型为动物模型和二维细胞模型,但其存在种属差异和体外去分化等明显的局限性。因此,迫切需要建立高度仿生的体外肝脏模型,用于研究肝脏发育机制和

疾病机理,开发肝病治疗方法和药物。肝脏类器官是一种新兴的体外肝脏研究模型,具有一种以上的人类肝脏相关细胞,表现出与人类肝脏相似的生理结构和功能特征^[15]。肝脏类器官与人类高度相关,可以用于体外构建疾病表型、模拟人类肝脏药物代谢过程,为人类肝脏研究提供了一个高度仿生的创新性平台^[14]。

本研究对 2010–2021 年发表的肝脏类器官相

关文献进行了计量学分析和可视化分析,结果显示肝脏类器官相关文献的发文量、被引频次、篇均被引频次呈现增长趋势。自 2013 年构建了第一个来源于成体干细胞的肝脏类器官以来^[16],肝脏类器官领域逐渐成为研究热点,由此 2014 年以来发文量和被引频次开始进入线性增长阶段。进一步对相关文献的发表国家、机构、期刊、被引频次进行分析,显示发文量前 10 的国家中大部分为发达国家,其中美国是肝脏类器官相关文献发文量最多的国家,共发文 192 篇,占总发文量的 38.48%,我国发文量为 101 篇,占总发文量的 20.24%,排名第 2,说明我国在肝脏类器官领域的相关研究仍有待提高。在我国,肝脏类器官相关文献发文量排名前 10 的机构均为大学和科研院所,发文量最多的是中国科学院,为 23 篇,占我国总发文量的 22.78%,说明我国肝脏类器官的研究主要以中科院系统为主。2010–2021 年间肝脏类器官在国际肝脏病学领域顶级期刊 *HEPATOLOGY* 共发文 20 篇。在高影响力综合期刊 *NATURE* 和 *CELL* 上的发文量分别为 7 篇和 5 篇,在材料领域期刊 *BIOMATERIALS* 和 *ACS BIOMATERIAL SCIENCE ENGINEERING* 中分别发表了 18 篇和 5 篇相关文献,以及肿瘤领域期刊 *CANCERS* 发文 5 篇。肝脏类器官相关文献中被引频次排名前 10 的高引文章中有 9 篇来源于 *NATURE*、*CELL* 及其子刊,可以说明肝脏类器官不仅在肝脏领域,同时也在肿瘤、生物材料等多领域存在影响力。肝脏类器官的相关研究在国际上被广泛认可,该领域正处于稳步发展阶段。

VOSviewer 是荷兰莱顿大学科技研究中心(The Centre for Science and Technology Studies,CWTS)的 Van Eck 和 Waltman 于 2009 年开发的一款基于 JAVA 的免费软件,主要面向文献数据,对科学知识进行可视化分析^[17]。文献计量学分析是通过形成文献计量网络直观了解文献间的相互关系和演变^[18]。本研究利用 VOSviewer 软件对标题和摘要提取关键词,并进行可视化分析。在生成的关键词可视化图中,将肝脏类器官的研究热点分为 4 类(关键词节点数大于 10),其中 ZONE 1 的研究热点为细胞培养与分化、组织结构、类器官功能等,应用方向主要是疾病建模、药物筛选等;ZONE 2 的研究热点为通路、基因、蛋白等,主要是基质研究;ZONE 3 的研究

热点是患者、肝细胞癌、肿瘤、肿瘤类器官等,偏向于临床应用;ZONE 4 则以多器官共培养为研究热点,旨在模拟人体内多器官之间的协同作用。结合关键词时序性分析显示,目前肝脏类器官研究从多方面模拟肝脏细胞构成、组织结构和特异性功能,进一步向临床转化。近年来研究热点为患者个性化医疗,以肿瘤为主。肿瘤类器官可以作为“患者替身”进行试验,是因为来源于患者细胞的肿瘤类器官能够反映患者的遗传信息,具有高度的临床相关性,可以在短时间内高效开展患者的药敏检测等,使个性化的肿瘤治疗指导成为可能^[19,20]。既往肿瘤模型多采用二维细胞模型和人源性动物移植模型,但二维细胞模型的临床相关性较低,动物移植模型的成功率低、构建成本高、周期长,在通量上有很大的局限性^[21]。类器官技术的进步为高通量的肿瘤精准医疗和个性化药物筛选的发展提供了一个创新性平台^[22]。

综上所述,肝脏类器官作为一个新兴的肝脏研究模型正稳步发展,在临床领域有广泛的应用潜力,尤其是肝脏肿瘤类器官,能够为患者提供准确可靠的治疗建议。自 2010 年以来,我国肝脏类器官相关文献的发文量虽位居前列,但总体研究较少,并且主要以基础研究为主,临床转化仍不足,有待进一步的提高。

参考文献:

- [1]Trefts E,Gannon M,Wasserman DH.The liver [J].Curr Biol,2017,27(21):R1147–R1151.
- [2]Thompson WL,Takebe T.Generation of multi-cellular human liver organoids from pluripotent stem cells [J].Methods Cell Biol,2020,159:47–68.
- [3]Wang FS,Fan JG,Zhang Z,et al.The global burden of liver disease: the major impact of China [J].Hepatology,2014,60(6):2099–2108.
- [4]Shen T,Liu Y,Shang J,et al.Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China [J].Gastroenterology,2019,156(8):2230–2241.e11.
- [5]Asrani SK,Devarbhavi H,Eaton J,et al.Burden of liver diseases in the world[J].J Hepatol,2019,70(1):151–171.
- [6]Mak A,Cho T,Uetrecht J.Use of an animal model to test whether non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of idiosyncratic drug-induced liver injury [J].J Immunotoxicol,2018,15(1):90–95.
- [7]Sun P,Zhang G,Su X,et al.Maintenance of Primary Hepatocyte Functions In Vitro by Inhibiting Mechanical Tension-In-

- duced YAP Activation[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(10): 3212–3222. e4.
- [8] Peng WC, Logan CY, Fish M, et al. Inflammatory Cytokine TNF α Promotes the Long-Term Expansion of Primary Hepatocytes in 3D Culture[J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1607–1619. e15.
- [9] Nuciforo S, Heim MH. Organoids to model liver disease [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(1): 100198.
- [10] Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids[J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1586–1597.
- [11] Velazquez JJ, Legraw R, Moghadam F, et al. Gene Regulatory Network Analysis and Engineering Directs Development and Vascularization of Multilineage Human Liver Organoids [J]. *Cell Syst*, 2021, 12(1): 41–55. e11.
- [12] Ramli MNB, Lim YS, Koe CT, et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids as Models of Liver Disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1471–1486. e12.
- [13] Shinozawa T, Kimura M, Cai Y, et al. High-Fidelity Drug-Induced Liver Injury Screen Using Human Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 831–846. e10.
- [14] Lam D, Dan YY, Chan YS, et al. Emerging liver organoid platforms and technologies [J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1): 27.
- [15] Goulart E, De Caires-Junior LC, Telles-Silva KA, et al. Adult and iPS-derived non-parenchymal cells regulate liver organoid development through differential modulation of Wnt and TGF- β [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 258.
- [16] Huch M, Dorrell C, Boj SF, et al. In vitro expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration [J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 247–250.
- [17] van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping [J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523–538.
- [18] 种萌, 牛亚芳, 马鑫, 等. 基于 Web of Science 数据库对新冠疫苗副作用相关文献的计量学分析 [J]. *医学信息*, 2022, 35(7): 10–14.
- [19] Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology [J]. *Science*, 2019, 364(6444): 952–955.
- [20] Weeber F, Ooft SN, Dijkstra KK, et al. Tumor Organoids as a Pre-clinical Cancer Model for Drug Discovery [J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(9): 1092–1100.
- [21] Broutier L, Mastrogianni G, Verstegen MM, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1424–1435.
- [22] Aboulkheyr ESH, Montazeri L, Aref AR, et al. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach [J]. *Trends Biotechnol*, 2018, 36(4): 358–371.

收稿日期: 2022-05-02; 修回日期: 2022-05-21

编辑/杜帆