

基于 CiteSpace 的肠道菌群与结直肠癌领域研究热点及前沿趋势可视化分析

危水香¹, 张歆², 王晗³, 黄凯伦¹, 曾玲静¹, 吴异兰¹

(1. 福建中医药大学护理学院, 福建 福州 350122;

2. 福建中医药大学临床技能教学中心, 福建 福州 350122;

3. 福建医科大学附属协和医院肿瘤内科, 福建 福州 350001)

摘要:目的 探讨肠道菌群与结直肠癌领域研究热点及前沿趋势。方法 运用 CiteSpace 软件对自建库至 2022 年 6 月 30 日收录在中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)3 个数据库中有关肠道菌群与结直肠癌研究领域的文献,从年发文章、基金、期刊、作者、关键词等方面进行可视化分析。结果 共得到 758 篇文献信息,肠道菌群与结直肠癌领域相关文献整体呈现上升趋势;基金资助最多的为国家自然科学基金,占比 21.11%;共涉及 319 本期刊,发文章最多的是《中国微生态学杂志》,发文章高达 42 篇,占比 5.54%;共包含 536 名作者,其中发文章排名前 5 的作者分别为房静远 14 篇、秦环龙 13 篇、包维民 7 篇、严然 7 篇、李琦 7 篇;研究热点集中于肠道菌群及其代谢物、炎症、菌群失调;前沿趋势关注于肠道准备、中医药、预后方面。结论 肠道菌群与结直肠癌领域研究日益增加,逐渐受到重视与支持,但各研究团队之间合作交流程度低,需进一步加强该领域研究广度及深度,促进各研究团队,推动该领域研究发展。

关键词: 肠道菌群; 结直肠癌; 可视化分析

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.12.004

文章编号: 1006-1959(2023)12-0020-06

Visual Analysis of Research Hotspots and Frontier Trends in the Field of Intestinal Flora and Colorectal Cancer Based on CiteSpace

WEI Shui-xiang¹, ZHANG Xin², WANG Han³, HUANG Kai-lun¹, ZENG Ling-jing¹, WU Yi-lan¹

(1. School of Nursing, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China;

2. Clinical Skills Teaching Center of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China;

3. Department of Oncology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China)

Abstract: Objective To explore the research hotspots and frontier trends of intestinal microbiota and colorectal cancer. **Methods** CiteSpace software was used to visually analyze the literature on intestinal flora and colorectal cancer research in the three databases of CNKI, Wanfang and VIP from the establishment of the database to June 30, 2022, from the annual number of publications, funds, journals, authors, keywords, etc. **Results** A total of 758 articles were obtained, and the literature related to intestinal flora and colorectal cancer showed an overall upward trend. The National Natural Science Foundation of China funded the most, accounting for 21.11%; a total of 319 journals were involved, and the largest number of articles was *Chinese Journal of Microecology*, with 42 articles, accounting for 5.54%. A total of 536 authors were included, of which the top 5 authors were FANG Jing-yuan (14 articles), QIN Huan-long (13 articles), BAO Wei-min (7 articles), YAN Ran (7 articles) and LI Qi (7 articles). The research focuses on intestinal flora and its metabolites, inflammation, and flora imbalance; frontier trends focus on bowel preparation, traditional Chinese medicine, and prognosis. **Conclusion** The research on intestinal flora and colorectal cancer is increasing, and has been paid more and more attention and support. However, the degree of cooperation and communication among the research teams is low. It is necessary to further strengthen the breadth and depth of research in this field, promote the research teams and promote the research and development in this field.

Key words: Intestinal flora; Colorectal cancer; Visual analysis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的胃肠道恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率分别位

居世界第3位、第2位^[1]。据报道^[2],我国2022年结直肠癌发病和死亡人数达到约60万和30万,占比第2位和第5位。研究表明^[3-6],健康人群与结直肠癌患者微生物结构存在差异,而肠道菌群失调又可进一步加剧结直肠癌发展,因此肠道菌群与结直肠癌的发生发展及治疗密切相关。本研究运用 CiteSpace 软件对肠道菌群与结直肠癌领域的研究热点及前沿趋势进行可视化分析,现报道如下。

基金项目:1. 福建中医药大学校管课题(编号: X2019046-学科); 2. 福建中医药大学校管课题学科专项课题资助(编号: X2021008-学科)

作者简介: 危水香(1999.2-), 女, 福建三明人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合康复护理研究

通讯作者: 吴异兰(1984.8-), 女, 福建福州人, 硕士, 副教授, 主要从事中西医结合肿瘤防治研究

1 资料与方法

1.1 文献来源 文献来源于中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文期刊服务平台(VIP)3 个学术期刊数据库,检索时限为建库至 2022 年 6 月 30 日。采用高级搜索,检索词为:(结直肠癌 OR 大肠癌 OR 结肠癌 OR 直肠癌)AND(肠道菌群 OR 肠道微生物 OR 肠道微生态 OR 肠道微系统 OR 肠道细菌)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合检索条件文献;②中文学术期刊文献。排除标准:①重复发表文献;②摘要缺失,无法获得全文的文献;③标题、关键词、摘要中与肠道菌群及结直肠癌无关的文献。

1.3 数据处理 先以 xls 格式导入 Excel,进行年度发文量、基金、期刊等文献信息统计,再导出至 Noteexpress 查重,后以 Refworks 格式导入 input 文件夹后导入 Cite Space5.8.R3 进行数据格式转化导出至 output 文件夹,最后复制粘贴至 data 文件夹中进行可视共化分析,数据分析采用软件默认参数。

2 结果

2.1 年发文量及基金资助趋势 共得到中国知网 815 篇文献,维普 487 篇文献,万方 777 篇文献,共 2079 篇。经 Noteexpress 查重后,得到 1166 篇文献,手动筛选不符合纳入及排除标准文献,共得到 758 篇

文献信息。肠道菌群与结直肠癌领域相关文献整体呈现上升趋势,由图 1 可知,肠道菌群与结直肠癌相关性文献最早发布于 1983 年,1983-2002 年为研究初始阶段,发文量共 21 篇,年均文献量约 1 篇文献;2003-2011 年发文量增长缓慢,发文量共 49 篇,年均 5.4 篇文献;2012-2021 年为快速发展阶段,年发文量逐年上升,于 2016 年明显增长,2021 年达最高 142 篇。因研究于 2022 年 6 月截止,故显示 2022 年文献量降低,但不意味着 2022 年全年总文献量降低。基金资助情况逐年增多,该领域第 1 篇基金资助文献始于 1995 年,研究方向为动物实验,而后在 2008 年逐渐增多,2014 年开始“井喷式”增长,该发展趋势与年发文趋势一致。超半数文献具有基金支持,其中基金资助最多的为国家自然科学基金,见表 1。

2.2 期刊分布情况 758 篇文献共涉及 319 本期刊,发文量最多的是《中国微生态学杂志》,发文高达 42 篇,占比 5.54%;且排名前 10 的期刊发文量均高于 10 篇,有 4 本为核心期刊,其中《中国微生态学杂志》收录于“中国科学引文数据库期刊”(CSCD);《中华消化杂志》《中华中医药杂志》《中国肿瘤临床》为双核心期刊,均被“中文核心期刊”“中国科学引文数据库期刊”(CSCD)收录,见表 2。

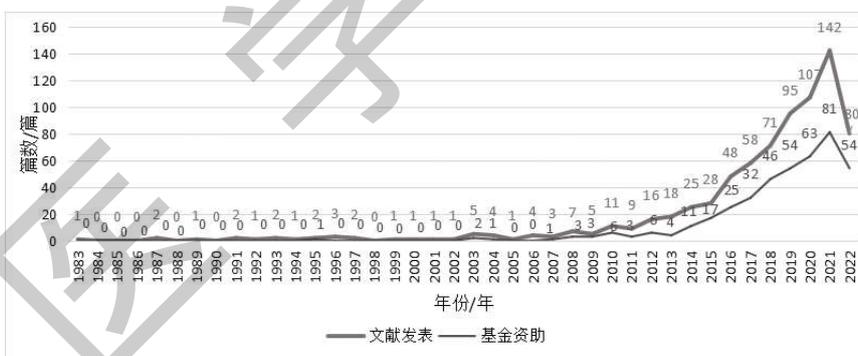


图 1 年发文量及基金资助趋势图

表 1 基金资助情况(n,%)

基金名称	n	占比
国家自然科学基金	160	21.11
国家重点研发计划	9	1.19
云南省应用基础研究计划	7	0.92
北京市科技计划	5	0.66
国家科技支撑计划	4	0.53
广东省科技计划	4	0.53
浙江省自然科学基金	3	0.40
广东省自然科学基金	3	0.40
江苏省自然科学基金	3	0.40
广东省重点科技攻关项目	3	0.40

表 2 排名前 10 的期刊分布情况(n,%)

杂志名称	n	IF	占比
《中国微生态学杂志》	42	1.425	5.54
《中华消化杂志》	13	1.609	1.72
《胃肠病学和肝病学杂志》	13	0.878	1.72
《世界华人消化杂志》	12	0.832	1.58
《中华中医药杂志》	10	2.083	1.32
《中国肿瘤临床》	10	1.47	1.32
《山东医药》	10	1.031	1.32
《肿瘤代谢与营养电子杂志》	10	0.778	1.32
《现代消化及介入诊疗》	10	0.970	1.32
《中国现代普通外科进展》	10	0.721	1.32

2.3 作者合作网络分析 758 篇文献共包含 536 名作者,其中发文量排名前 5 的作者分别为房静远 14 篇、秦环龙 13 篇、包维民 7 篇、严然 7 篇、李琦 7 篇。由图 2 可知,主要的研究团队有 8 个,发文量前 5 的作者并不存在合作关系,且前 2 名作者为两两合作及独立研究,各个团队分布相对较分散。

2.4 关键词共现 以关键词为节点进行共现分析,合并同义词、缩略词等关键词,如“结直肠癌”“大肠癌”,形成 467 个节点,785 条连线,见图 3;由表 3 可知,除去“结直肠癌”“肠道菌群”关键词外,“益生菌”“炎症”“免疫功能”“化疗”等关键词频数较高,且排名前 10 的高频关键词频数均超过 10 次;从中心性角度来看,除“化疗”关键词中心性低于 0.1 外,其余关键词共现中心性均超过 0.1。

2.5 关键词聚类 通过对关键词进行 k 均值聚类,

LLR 算法进行分析,结果显示 $Q=0.8401, S=0.9689$;共得出 34 个聚类,筛选出最热门的 10 个聚类,可分为以下 4 个研究方向,分别为肠道菌群及其代谢物(#0、#2、#3、#4、#7)、相关疾病(#1、#9)、机制研究(#5)、临床研究(#6、#8)。除去肠道菌群与结直肠癌检索词外聚类,排名前 3 的是“双歧杆菌”“益生菌”“代谢产物”,见图 4。

2.6 关键词突现 肠道菌群与结直肠癌研究中突现持续时间最长的是“梭菌属”,强度最强的是“肠道准备”,其次为“预后”“细菌易位”;“梭菌属”“肠梗阻”“厌氧菌”为该领域研究早期阶段的研究热点;“菌群失调”“诊断”分别于 2014 年、2018 年出现短时间一年的突现;“中医药”“预后”突现强度较强且延续至今,见图 5。



图 2 作者合作图谱

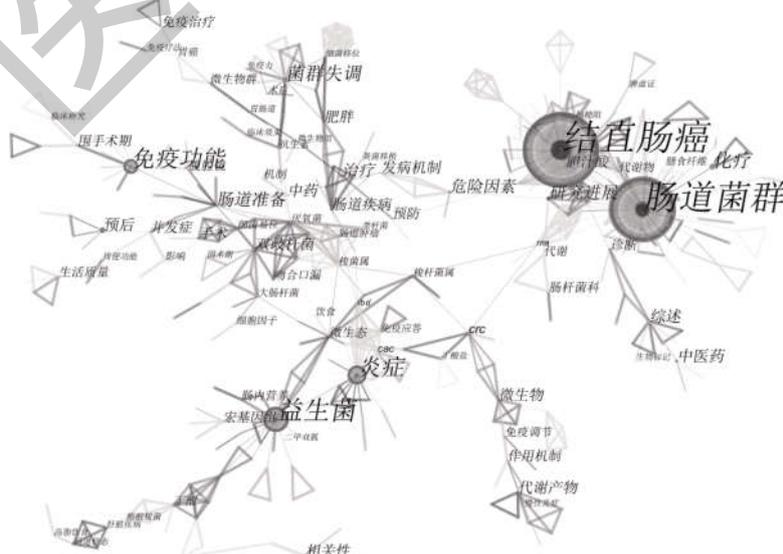


图 3 关键词共现图谱

表 3 排名前 10 的关键词频次表 (n, %)

关键词	n	中心性	关键词	n	中心性
结直肠癌	505	0.54	化疗	23	0.02
肠道菌群	369	0.71	菌群失调	20	0.19
益生菌	73	0.41	研究进展	15	0.16
炎症	45	0.31	肠道准备	14	0.38
免疫功能	44	0.11	危险因素	12	0.11

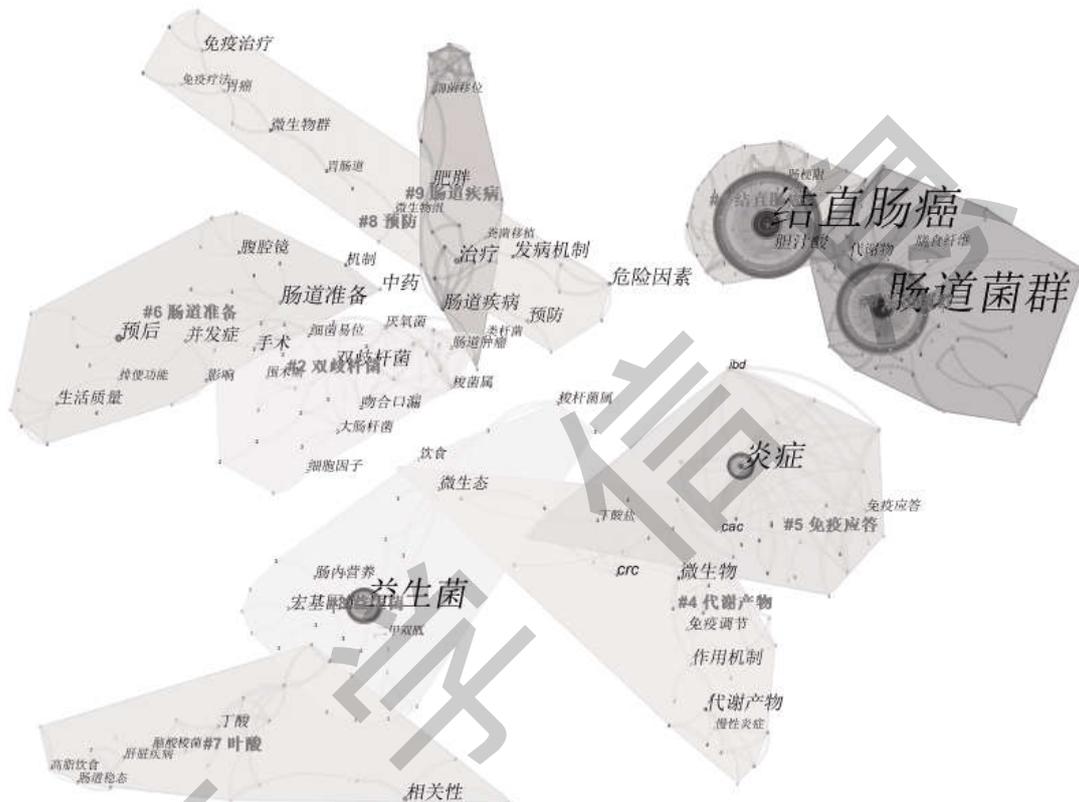


图 4 关键词聚类图谱

Top 13 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1983 - 2022
梭菌属	1983	2.34	1987	2011	-----
肠梗阻	1983	1.98	1993	2004	-----
厌氧菌	1983	2.52	1994	2009	-----
肠道准备	1983	6.32	2003	2014	-----
细菌易位	1983	2.61	2006	2010	-----
微生态	1983	1.99	2006	2014	-----
梭杆菌属	1983	2.19	2010	2015	-----
综述	1983	2.42	2012	2019	-----
机制	1983	1.94	2014	2018	-----
菌群失调	1983	1.9	2014	2015	-----
诊断	1983	1.97	2018	2019	-----
中医药	1983	2.21	2019	2022	-----
预后	1983	3.11	2020	2022	-----

图 5 关键词突现图谱

3 讨论

3.1 现状分析 通过 Excel 分析,从年发文量可看出结直肠癌与肠道菌群领域正处于发展阶段。研究初始阶段主要研究方向为结直肠癌患者与健康人群的肠道菌群检测对比;缓慢发展阶段开始出现干预措施对结直肠癌患者肠道菌群的影响,例如益生菌、中草药等。自 2012 年后开始进入快速发展阶段,发文量不断增加,研究类型逐渐增多,但多以临床研究及综述为主,截止本研究结束前,该领域并未进入研究平稳期,说明结直肠癌与肠道菌群日益成为热点研究领域。本研究发现基金支持趋势与年发文量趋势呈正相关,54.49%的文献具有基金支持,国家自然科学基金资助占多数,表明国家对肠道菌群与结直肠癌研究领域的重视与支持。该领域研究来源期刊主要为国内微生物、肿瘤、消化类期刊,在发文量排名前 10 的期刊中,4 本为核心期刊,发文量较高,说明该领域研究质量与发展前景较好。

在肠道菌群与结直肠癌研究团队中,以房静远、秦环龙团队发文量最多,但均并未形成一定规模的研究团队。房静远团队主要研究方向为肠道菌群与结直肠癌发生发展之间的关系。秦环龙团队对结直肠癌患者肠道菌群失调进行干预分析。研究团队中以李兆申为核心作者的人数最多,研究方向与房静远团队类似。其余各个研究团队之间合作度低,这表明各个研究团队之间需加强合作交流程度,促进多学科之间交叉融合,深入基础研究,才能促进该领域的稳步发展。

3.2 研究热点 关键词聚类分析一般认为聚类模块值(Q 值) >0.3 意味聚类结构显著,聚类平均轮廓值(S 值) >0.7 意味聚类结果可信服,而本研究可视化分析结果中 $Q=0.8401$, $S=0.9689$,即说明聚类结构显著,聚类结果令人信服。通过对肠道菌群与结直肠癌领域的关键词共现及聚类分析,在一定程度上反映了该领域的研究热点及研究方向。关键词共现前 2 名为“结直肠癌”“肠道菌群”,表明其是本研究的主题。肠道菌群是由细菌、真菌、病毒等组成的具有密集与多样性特点的微生物群落^[7],在本质上是一种为宿主提供代谢、免疫和保护功能的微生物器官,其本身之间和与宿主之间的相互作用在维持肠道正常生理功能、调节机体免疫等方面发挥着重要作用^[8,9]。而健康人群与结直肠癌患者之间的肠道菌群存在一定差异^[10]。除去与检索词相关关键词外,

关键词共现中“益生菌”频次最高,关键词聚类中排名前 3 的为“双歧杆菌”“益生菌”“代谢产物”,表明肠道菌群及其代谢物是肠道菌群与结直肠癌领域的研究热点。肠道菌群中对人体有益的菌群称为益生菌,包括双歧杆菌、乳酸菌、酵母菌等,其能通过改变肠道菌群结构、抑制肠道炎症增强机体免疫功能,从而降低结直肠癌的发生率^[11,12]。而双歧杆菌作为肠道菌群内重要的优势共生菌群,发现其可减轻肠道炎症反应及维持肠道菌群状态,从而恢复肠道屏障功能^[13]。除此之外,肠道菌群与结直肠癌领域研究热点还有炎症、菌群失调、免疫功能、肠道准备、危险因素、研究进展等研究。研究表明^[14-16],炎症细胞因子参与结直肠癌的发生发展,且当肠道菌群失调后,可导致肠道有毒代谢产物生成增多,使其刺激胃肠黏膜促进炎症反应发生,且使得哺乳动物免疫功能缺陷,促进结直肠癌的发生发展。故菌群失调被认为是结直肠癌发生的危险因素^[17]。

3.3 前沿趋势 关键词突现指在一定时期内出现频率增加的关键词,被认为是未来趋势的一个重要指标。关键词突现分析显示,最早突现的关键词出现于 1987 年,且持续时间最长,为“梭菌属”,在 2010-2015 年突现“梭杆菌属”,表明在该领域研究中,较长时间关注于梭菌属与结直肠癌之间的发展关系,并随着研究深入关注于梭杆菌属与结直肠癌的关系,发现具核梭杆菌可促进结直肠癌细胞增殖,抑制其凋亡,从而影响结直肠癌的发生发展^[18]。关键词突现强度最强的是“肠道准备”。由于肠道菌群多数为非致病菌,行机械性肠道准备会加重患者应激及菌群失调程度^[19]。而研究发现^[20],使用中药汤剂进行肠道准备可有效降低菌群失调情况。近年来,随着国家大力发展中医药事业,且结直肠癌常规西药治疗普遍具有一定毒副作用,而中医药具有可耐受性大、低廉便捷的特点。目前研究多以中药单体降低炎症因子水平,调节肠道菌群结构,促进肠道微生态平衡起到抗癌作用^[21],未来可深入研究中医食疗和中方复方用于防治结直肠癌及其具体作用机制。肠道菌群与结直肠癌的发生发展关系广泛研究,学者们将注意点逐渐转移至肠道菌群对结直肠癌预后影响,延伸至不同干预手段通过调节肠道菌群^[22,23],从而提高结直肠癌患者生存质量,促进预后情况。如关键词突现结果一致,中医药、预后成为肠道菌群与结直肠癌领域研究的前沿趋势。

4 结论

本研究系统整理肠道菌群与结直肠癌研究领域相关文献,通过可视化分析初步展现该领域的研究热点及前沿趋势。本研究发现肠道菌群与结直肠癌研究领域发展前景良好,高发文量作者间并未形成一定规模合作关系,该领域研究热点主要为肠道菌群及其代谢物、炎症与免疫等机制研究,中医药与预后情况为该领域的未来研究发展方向。但本研究具有一定局限性:仅针对知网、万方、维普3个数据库的中文期刊文献信息进行可视化分析,缺少国内作者发布的外文期刊文献信息,且由于CiteSpace软件并未有万方、维普专门的数据转换格式,故研究结果可能会造成一定数据缺失。

参考文献:

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] 尹周一, 王梦圆, 游伟程, 等. 2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 54-63.

[3] Nikbin S, Hosseinpour L, Hedayat N, et al. Association of polymorphisms of vasoactive intestinal peptide and its receptor with reproductive traits of turkey hens [J]. *South African Journal of Animal Science*, 2020, 50(3): 345-352.

[4] Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(4): 679-689.

[5] Liu W, Zhang R, Shu R, et al. Study of the Relationship between Microbiome and Colorectal Cancer Susceptibility Using 16S rRNA Sequencing [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7828392.

[6] Siddappa PK, Vege SS. Vasoactive Intestinal Peptide-Secreting Tumors: A Review [J]. *Pancreas*, 2019, 48(9): 1119-1125.

[7] Atashgahi S, Shetty SA, Smidt H, et al. Flux, Impact, and Fate of Halogenated Xenobiotic Compounds in the Gut [J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 888.

[8] Cami PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(2): 69-70.

[9] Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine [J]. *An-*

nual Review of Immunology, 2020, 38(1): 23-48.

[10] 潘静, 姚国忠, 张洪志, 等. 溧阳市新确诊结直肠癌病例肠道菌群特征研究 [J]. *华南预防医学*, 2021, 47(12): 1528-1531.

[11] Gao Z, Guo B, Gao R, et al. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 15(2): 69-70.

[12] Liu M, Zhang X, Hao Y, et al. Protective effects of a novel probiotic strain, *Lactococcus lactis* ML2018, in colitis: in vivo and in vitro evidence [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 1132-1145.

[13] 李灼非, 邓兴明, 李粤, 等. 益生菌对结肠癌化疗及术后肠道菌群变化的影响以及与免疫功能下降的关系的研究 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(12): 1478-1480.

[14] 季畅, 李艳华. 慢性炎症细胞因子表达与结直肠癌相关性分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(4): 626-627.

[15] Chen Y, Jiang T, Shi L, et al. hcrn81 promotes cell proliferation through Wnt signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(1): 3.

[16] Jaye K, Li CG, Bhuyan DJ. The complex interplay of gut microbiota with the five most common cancer types: From carcinogenesis to therapeutics to prognosis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 165: 103429.

[17] 闫志辉, 崔立红, 浦江, 等. 结直肠癌及肠道腺瘤性息肉患者肠道菌群失调情况及相关危险因素分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(5): 25-29.

[18] 方晓辉, 吴依依, 余婷婷, 等. 具核梭杆菌通过调节肠道代谢产物丁酸钠上调 Cdk1 促进结直肠癌发展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(5): 979-990.

[19] 李肆柱, 贾恒, 张溪, 等. 机械性肠道准备在结直肠手术的临床应用价值研究 [J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2020, 14(5): 464-467.

[20] 黄河. 通腑汤肠道准备对结直肠癌术后肠道菌群的影响 [J]. *山东医药*, 2016, 56(13): 62-63.

[21] 杨春娇. 中药鸦胆子及其天然产物单体在结肠癌中的作用及分子机制的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.

[22] 杨祎, 何颖华, 贾菲, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合 FOL-FOX 方案用于结直肠癌术后对肠道微生态及抗肿瘤免疫应答的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(1): 95-98.

[23] 张利剑, 梁红. 健脾祛湿汤联合奥沙利铂与替吉奥治疗大肠癌术后患者的疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(3): 40-44.

收稿日期: 2022-09-05; 修回日期: 2022-09-19

编辑/杜帆