

# 基于 CiteSpace 国内肝癌细胞自噬相关文献的可视化分析

董洪克<sup>1</sup>, 卢雨蓓<sup>2</sup>

(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省中医院肝病科, 甘肃 兰州 730050)

**摘要:**目的 筛选、整理近 20 年国内肝癌细胞自噬相关文献并进行知识图谱可视化分析, 揭示该领域的研究热点、历史演进及未来的发展趋势。方法 检索中国知网、万方、维普数据库中 2001 年 1 月—2023 年 2 月肝癌细胞自噬的相关文献, 利用 CiteSpace 6.1.R6 软件对符合纳入标准、排除标准的文献进行文献数量发布趋势、作者合作、机构合作、关键词和时间知识图谱可视化分析。结果 共纳入 495 篇文献。该领域文献数量发布量整体呈上升趋势, 涉及的作者 462 位, 研究机构为 287 所, 作者发文量最高的是邱伟华、刘凯。存在 6 个合作较密切的团队, 其中以邱伟华团队合作最紧密, 发文量最多的机构是上海交通大学医学院附属瑞金医院。近 5 年的热点关键词主要集中在机制、预后、抗肿瘤、耐药性。关键词形成 9 个聚类标签, 主要概括为肝癌细胞自噬的细胞机制、药物治疗、文献研究。结论 该领域研究热点主要集中于细胞机制和治疗。该领域机构内部合作较多, 机构间尚未形成稳定的研究团队, 今后需要加强机构间合作, 增加学术交流的机会和平台, 以进一步指导临床。

**关键词:**肝癌; 细胞自噬; CiteSpace; 可视化分析; 文献计量学

中图分类号: R575; G353.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.03.005

文章编号: 1006-1959(2024)03-0026-07

## Visual Analysis of Domestic Literatures Related to Autophagy of Hepatoma Cells Based on CiteSpace

DONG Hong-ke<sup>1</sup>, LU Yu-bei<sup>2</sup>

(1. Clinical Medicine of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2. Department of Hepatology, Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**Abstract: Objective** To screen and sort out the literature related to autophagy of hepatoma cells in China in the past 20 years and conduct visual analysis of knowledge map, so as to reveal the research hotspots, historical evolution and future development trends in this field. **Methods** The related literatures on autophagy of hepatoma cells from January 2001 to February 2023 in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang and VIP database were searched. CiteSpace 6.1.R6 software was used to analyze the trend of literature number, author cooperation, institutional cooperation, keywords and time knowledge map visualization of the literatures that met the inclusion criteria and exclusion criteria. **Results** A total of 495 articles were included, the number of papers published in this field showed an overall upward trend, involving 462 authors and 287 research institutions. QIU Wei-hua and LIU Kai were the most productive authors, and there were six teams with close cooperation. Among them, QIU Wei-hua works most closely, and the institution with the largest volume of publication was Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. In the past 5 years, the hot keywords mainly focused on mechanism, prognosis, anti-tumor and drug resistance; the key words formed 9 cluster tags, which were mainly summarized as the cellular mechanism of autophagy of hepatoma cells, drug therapy and literature research. **Conclusion** The research hotspots in this field are mainly focused on cellular mechanism and therapy, and there are many internal cooperation in this field, but a stable research team has not yet been formed among institutions. In the future, it is necessary to strengthen inter-agency cooperation and increase the opportunities and platforms for academic exchanges to further guide clinical practice.

**Key words:** Hepatocarcinoma; Cell autophagy; CiteSpace; Visual analysis; Bibliometrics

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是由各种慢性肝损伤疾病发展导致的原发性肝脏恶性肿瘤, 常见于慢性肝炎、肝硬化<sup>[1]</sup>。虽然目前对于 HCC 具有一定的治疗手段, 但预后一般, 患者生存率仍较低<sup>[2]</sup>。细胞自噬是一种用于将正常、受损及形态异常

的细胞成分运输至溶酶体进行降解的分解代谢膜运输过程, 其对于不同肿瘤的不同阶段具有双重作用<sup>[3]</sup>。肝脏对于维持机体代谢稳态发挥着重要作用, 而细胞自噬这种能量平衡的过程协助肝脏共同维持细胞内环境稳态<sup>[4]</sup>。现有证据表明<sup>[5,6]</sup>, 细胞自噬与肝癌密切相关, 通过调节各种自噬通路加重或缓解肝癌的进展, 现已成为肝癌诊断、治疗及预后的预测生物标志物。本研究通过 CiteSpace 软件对肝癌细胞自噬的文献进行知识图谱可视化分析, 揭示该领域的研究热点、历史演进及未来的发展趋势, 以期为该领域的科研提供参考和方向。

作者简介: 董洪克(1995.2-), 男, 河南濮阳人, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病中医药防治研究

通讯作者: 卢雨蓓(1971.2-), 女, 甘肃兰州人, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病中医药防治研究

## 1 资料与方法

1.1 数据来源 选择中国知网、万方、维普数据库的高级检索,篇章信息选择“主题”,在检索框中输入“肝癌 and 细胞自噬”,时间范围限定为 2001 年 1 月–2023 年 2 月。

1.2 纳入标准 资源类型为“学术期刊”,包括肝癌细胞自噬相关的药物实验、文献综述、网络药理学等;文献来源类型为“全部期刊”。

1.3 排除标准 英文文献;广告、通知、会议、报纸、与检索主题不相关的文献;内容缺失的文献;重复出现的文献。

1.4 数据筛选 对三大数据库进行检索,将筛选后的文献导出为纯文本,并以“download\_xxx.txt”形式命名,放入“input”文件中,通过 CiteSpace 软件使文件转化为可识别的格式。

1.5 词语规范 合并意思相同但表达不同的关键词;对名称更换的机构统一规范为更名后;对同一大学/医院的不同学院/科室进行剔除,仅保留学校/医院的名称;对不同机构的实验室、教研室、研发中心等名称予以保留;删除研究主题词及与研究主题不相关的关键词。

1.6 数据分析 利用 CiteSpace 软件转化格式后创建新项目,设置“Time Slicing”为 2001 年 1 月–2023 年 2 月,“Years Per Slice”设为“1”,“Node Types”根据研究目的分别选择“Keyword”“Author”“Institution”,“g-index”“Top N”“Top N%”均为默认值,“Pruning”选择“Pathfinder”“Pruning sliced networks”,选择“GO”开始可视化分析。

## 2 结果与分析

2.1 检索结果 对三大数据库进行检索,符合纳入标准的文献共 1418 篇,将符合排除标准的文献一一剔除后,最终获得 495 篇文献。

2.2 文献数量发布趋势 通过发文量图谱可以直观地观察到该研究领域的发展历程和趋势<sup>[7]</sup>,如图 1 所示。从图谱可以看出,肝癌细胞自噬的文献量在 2001–2008 年趋于平稳,文献量较少,均在 5 篇以下;2009–2014 年发文量逐渐增加,文献量已达 20 篇以上;2015–2022 年发文量虽然增加,但波动较大,在 2021 年达到峰值(82 篇),随后发文量减少。

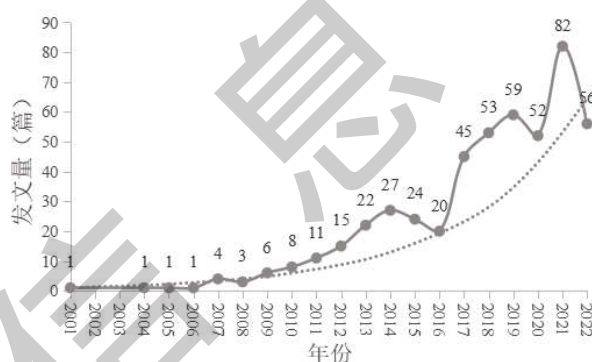


图 1 肝癌细胞自噬的发文量趋势图谱

2.3 作者合作共现分析 通过作者共现可以了解该领域的研究热度及作者团队的研究方向<sup>[8]</sup>,见图 2。从图中可以看出,节点数量为 462 个,连接数为 698 条,网络密度为 0.0066。6 个合作较密切的团队,其中以邱伟华团队间合作最紧密,主要围绕肝癌细胞自噬的信号通路、细胞增殖、分子机制等方面展开研究。肝癌细胞自噬作者发文量前 10 名见表 1,发文量最多的作者分别为邱伟华(7 篇)、刘凯(7 篇)。



图 2 肝癌细胞自噬的作者合作共现图谱

表 1 肝癌细胞自噬作者发文量前 10 名

序号	作者	发文量	序号	作者	发文量
1	邱伟华	7	6	李宁	6
2	刘凯	7	7	王世明	6
3	佟辉	6	8	陈德喜	6
4	杨卫平	6	9	周俭	4
5	施敏敏	6	10	董秀山	4

2.4 机构合作共现分析 通过机构共现图谱可以了解到该领域内不同机构的科研水平,为各个机构提供学术参考<sup>[9]</sup>,见图 3。从图谱可以看出,肝癌细胞自噬相关领域的研究机构共 287 所,主要以南方医院为主,机构间合作次数为 119 次,网络密度为 0.0029。该领域发文量前 10 的作者机构见表 2,发文量最多的机构为上海交通大学医学院附属瑞金医院(8 篇),其次是复旦大学附属中山医院(7 篇)。

## 2.5 关键词分析

### 2.5.1 关键词共现分析 关键词是文章主题的核心概

括,而文章的关键词之间存在某些关联,可利用关键词的共现来反映该领域的研究热点和趋势<sup>[10]</sup>,共现分析谱图见图 4,关键词频次见表 3。从图谱可以看出,关键词“增殖”字体最大,“凋亡”“索拉非尼”“机制”其次。对于肝癌细胞自噬的相关研究主要集中在分子机制、药物研究、文献综述等方面。从表中可以看出,中介中心性 $\geq 0.1$ 的关键词有凋亡、增殖、机制、肝细胞,它们代表着该研究领域的影响力较大的热点。

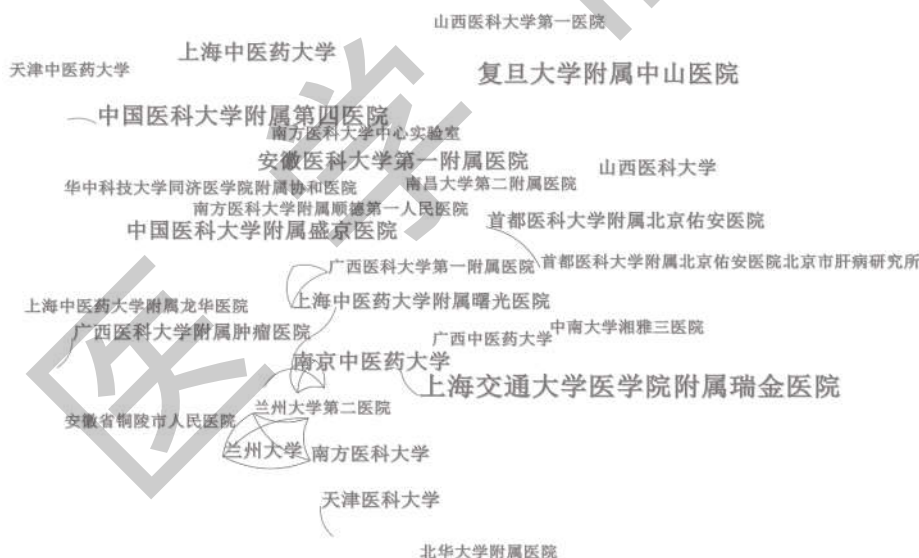


图 3 肝癌细胞自噬相关文献作者机构共现图谱

表 2 肝癌细胞自噬作者机构发文量前 10 名

序号	机构名称	发文量	序号	机构名称	发文量
1	上海交通大学医学院附属瑞金医院	8	6	上海中医药大学	5
2	复旦大学附属中山医院	7	7	中国医科大学附属盛京医院	5
3	安徽医科大学第一附属医院	6	8	南方医科大学	4
4	中国医科大学附属第四医院	6	9	山西医科大学	4
5	南京中医药大学	5	10	首都医科大学附属盛京医院	4



图 4 肝癌细胞自噬相关文献的关键词共现图谱

2.5.2 关键词聚类分析 运用 LLR 算法将该研究领域关键词进行归纳整理,并聚合成类,以图谱呈现该研究领域的研究内容和热点<sup>[11]</sup>,结果见图 5。从图中看出,该领域关键词聚类标签共 10 个, $Q$  值=0.6851 ( $Q \geq 0.3$ ), $S$  值=0.9233 ( $S \geq 0.7$ ),表示该聚类结构显著,并且可信度高<sup>[12]</sup>。该领域关键词聚类标签内容见表 4,聚类标签主要分为两大类:细胞机制(#0 细胞凋亡、#1 作用机制、#2 增殖、#3 肝细胞、#4 细胞器、#5 细胞周期、#7 侵袭、#8 基因)和治疗(#6 免疫治疗、#9 杀伤效果)。

表 3 肝癌细胞自噬关键词频次前 15 名

序号	频次(次)	关键词	中介中心性
1	129	凋亡	0.68
2	55	增殖	0.27
3	26	机制	0.24
4	22	索拉非尼	0.08
5	16	肝细胞	0.14
6	15	中医药	0.03
7	13	细胞周期	0.06
8	12	治疗	0.07
9	12	耐药性	0.02
10	11	综述	0.06
11	10	抗肿瘤	0.02
12	9	信号通路	0.07
13	8	研究进展	0.01
14	8	氯喹	0.03
15	8	基因表达	0.04

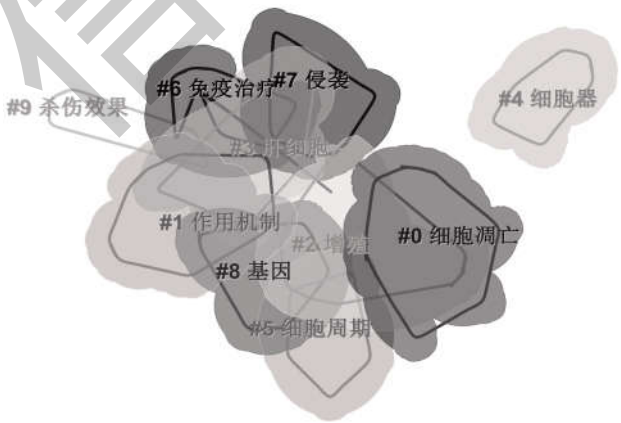


图 5 肝癌细胞自噬文献关键词聚类图谱

表 4 肝癌细胞自噬文献关键词聚类分析

聚类号	聚类大小	平均轮廓值	聚类词(前 5)
0	46	0.953	细胞凋亡;凋亡;顺铂;姜黄素;雷帕霉素
1	32	0.921	作用机制;研究进展;抗肿瘤;抗癌;中药
2	24	0.775	增殖;细胞增殖;实验性;白藜芦醇;预知子
3	19	0.926	肝细胞;索拉非尼;癌;血管选定;肿瘤起始细胞
4	13	0.999	细胞器;新突破;降解产物;溶酶体;病理过程
5	12	0.906	细胞周期;氯喹;干细胞;肿瘤微环境;rnase mc2
6	11	0.912	免疫治疗;肿瘤治疗;纳米碳管;肝癌细胞凋亡;系统治疗
7	11	0.990	侵袭;迁移;活性氧;细胞活力;转移
8	11	0.953	基因;预后;病理学;nf-kb;免疫组化学
9	8	0.968	杀伤效果;槲皮素;纳米粒子;介导;光敏剂



各个聚类所包含的关键词按照时间的顺序铺展开,以此了解该聚类中每个标签的发展变化和历史跨度<sup>[14]</sup>,结果见图7。从图中可以看出,聚类#0出现时间最早,其中关键词“凋亡”最早出现,时间为2001年,且在此基础上研究成果不断涌现,至今仍受学界关注;聚类#1和聚类#2自研究开始就备受关注,相关研究方向的文献较多。

### Top 17 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2001 - 2023
长春新碱	2004	2.07	2004	2006	
基因表达	2007	1.88	2007	2009	
自体吞噬	2007	1.37	2007	2015	
免疫组化	2008	2	2008	2009	
苦参碱	2008	1.58	2008	2013	
自噬基因	2009	2.23	2009	2014	
凋亡	2001	1.95	2010	2011	
顺铂	2011	2.6	2011	2017	
雷帕霉素	2011	2.22	2011	2017	
细胞周期	2012	1.92	2012	2013	
自噬小体	2012	1.59	2012	2014	
转移	2013	1.44	2013	2015	
肝脏	2015	1.81	2015	2016	
耐药性	2013	1.5	2019	2021	
机制	2012	3.86	2021	2023	
预后	2016	1.77	2021	2023	
抗肿瘤	2018	1.33	2021	2023	

图 6 肝癌细胞自噬相关文献关键词突现分析图谱

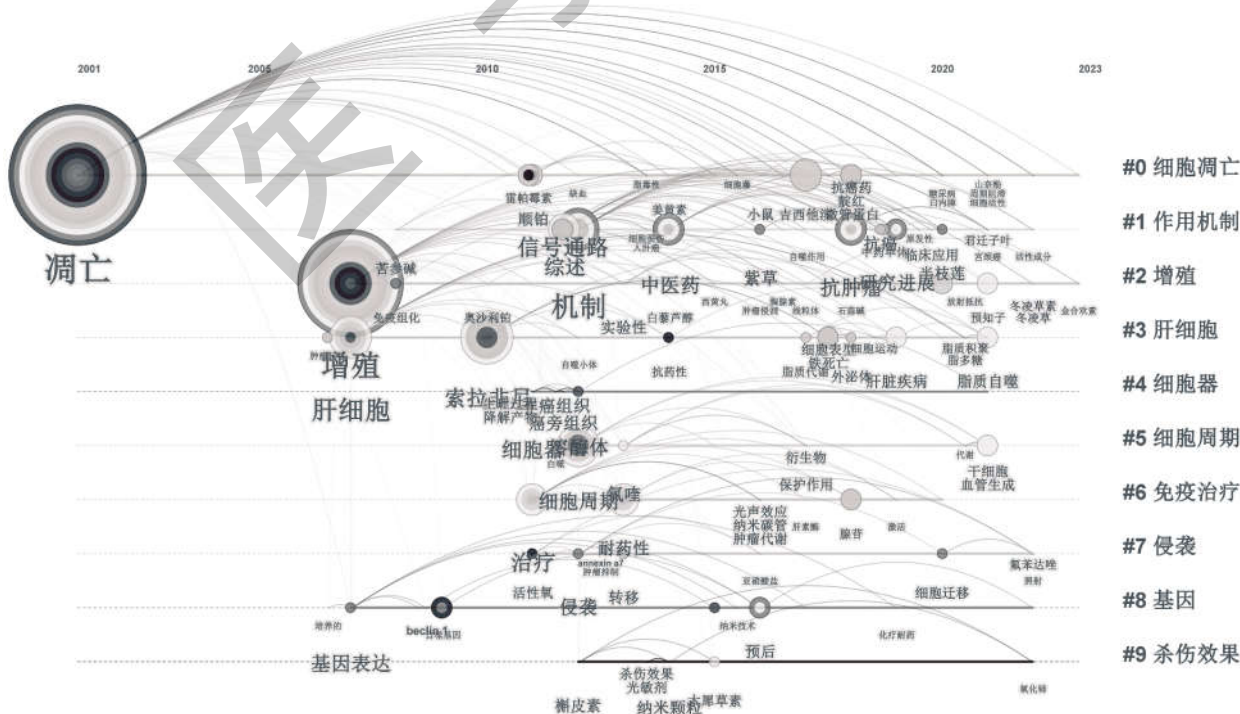


图7 肝癌细胞自噬相关文献关键词时间线图

### 3 讨论

**3.1 发文量趋势、作者合作、机构合作分析** 对年发文量分析发现,肝癌细胞自噬的文献发布量总体呈上升趋势,可能原因是:随着细胞自噬的概念于 1963 年第 1 次被提出,国外学者对着该机制进行深入探索,发现人体内存在酵母菌自噬实验的类似机制,并在各种疾病如肝细胞癌、神经性退行性疾病、心血管疾病、炎症与免疫反应中观察到细胞自噬的过程。国外相关论文数量随之逐年增加,2001 年开始我国国内相关文献数量增加,2020–2021 年国内文献发布量的增加趋势最大。但在 2021 年之后文献发布量减少,可能由于新的分子机制如坏死性凋亡、细胞焦亡、铜死亡、双硫死亡等新研究的发现<sup>[15–18]</sup>,或者相关领域研究已接近饱和,使得相关领域的研究热度不再高涨。

在作者合作和机构合作方面,形成以地域为基础的作者机构间合作的研究模式。虽然该领域研究人员合作较多,但联系并不紧密,作者间的固定合作次数较少,尚未形成稳定的研究团队。大部分机构以独立研究为主,采取机构内不同部门的作者间合作,少部分因地理位置相近而产生机构间的合作,极少部分跨地理位置而产生机构间的合作。机构间合作的文献发布量以机构内作者合作为主,其中以上海交通大学附属瑞金医院的邱伟华团队的文献发布量最多。

**3.2 关键词共现、关键词聚类分析** 通过关键词共现和关键词聚类,可大致归纳肝癌细胞自噬的主要研究内容:①肝癌细胞自噬的细胞机制:通过各种信号通路、活性分子诱导细胞自噬,进而促进细胞增殖、凋亡、侵袭或迁移。②肝癌细胞自噬的药物治疗:抗肿瘤药物及中药通过不同机制发挥细胞自噬,诱导肝癌细胞增殖抑制或凋亡。③肝癌细胞自噬的文献研究:通过对该领域相关文献进行归纳,总结该领域的研究内容和方向。

**3.3 关键词突现及时间线分析** 通过关键词突现和时间线分析,可知在 2004–2010 年为肝癌细胞自噬的探索阶段,主要利用相关技术及长春新碱诱导并检测肝癌细胞自噬基因的表达;2010–2015 年为肝癌细胞自噬的发展阶段,探索了多种药物对于肝癌细胞自噬的诱导机制,及肝癌细胞自噬机制的挖掘;2015–2023 年为爆发阶段,随着新兴技术如纳米技术、光声效应的涌现,使得肝癌细胞自噬的相关实验

广泛开展,并较以前更多的用于临床,为治疗肝细胞癌提供了更多的技术和治疗手段,改善患者预后不良的现状<sup>[19–21]</sup>。近 5 年的研究热点主要集中于耐药性、预后、抗肿瘤、机制。以往由于技术手段和该领域探索程度的限制,更多的将关注点落在外科手术,如肝切除、肝移植,由于保守治疗预后差,使得在临床更多采取的是消极态度。然而随着新兴技术的涌现和该领域的不断探索,研究人员逐渐将关注点落在内科保守治疗上,肝癌耐药性和外科术后致病菌耐药性就成了内科保守治疗需要攻克的难关。

综上所述,随着近几年生活节奏的加快和生活质量的提高,肝癌的各种高危诱因使得肝脏损伤的患病率持续增加,尤其是病毒性肝炎与酒精性脂肪肝,从而肝癌的患病率居高不下,然而肝癌的治疗手段较为单一,预后较差,细胞自噬的特殊机制使其成为肝癌诊断、治疗及预后的预测生物标志物。该领域研究热点主要集中于细胞机制和治疗。该领域机构内部合作较多,机构间尚未形成稳定的研究团队,今后需要加强机构间合作,增加学术交流的机会和平台,以进一步指导临床。

#### 参考文献:

- [1]周召,阿卜杜热西提·阿卜来提,顾智强,等.尽早启动抗病毒治疗降低慢性 HBV 感染者肝细胞癌发生风险[J].临床肝胆病杂志,2023,39(1):31–36.
- [2]李昊,王子豪,卢一鸣.细胞焦亡相关基因在肝细胞癌免疫治疗和预后中的作用[J].军事医学,2023,47(3):196–204.
- [3]Dikic I,Elazar Z.Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J].Nat Rev Mol Cell Biol,2018,19(6):349–364.
- [4]Cui J,Shen HM,Lim LHK.The Role of Autophagy in Liver Cancer: Crosstalk in Signaling Pathways and Potential Therapeutic Targets[J].Pharmaceuticals (Basel),2020,13(12):432.
- [5]Yazdani HO,Huang H,Tsung A.Autophagy: Dual Response in the Development of Hepatocellular Carcinoma[J].Cells,2019,8(2):91.
- [6]Li Q,Ni Y,Zhang L,et al.HIF-1 $\alpha$ -induced expression of m6A reader YTHDF1 drives hypoxia-induced autophagy and malignancy of hepatocellular carcinoma by promoting ATG2A and ATG14 translation [J].Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):76.
- [7]张继伟,李秋艳,张蕊,等.基于 CiteSpace 冠心病舌诊客观化知识图谱可视化分析 [J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(11):4589–4596.
- [8]连妍洁,商钰,刘红旭,等.基于 VOSviewer 和 CiteSpace 知识

图谱的水蛭可视化分析[J].中草药,2023,54(6):1896-1905.

[9]尹佳钰,吕欣妮,钱丽君,等.基于 CiteSpace 的中医药治疗化疗后白细胞减少可视化分析[J].浙江中医药大学学报,2023,47(2):190-197,202.

[10]王美玲,林子娟,刘辉文,等.2011-2021 年国内术后肺部感染文献计量学及可视化分析[J].医学信息,2022,35(7):1-4.

[11]田龙营,史绪生.基于 Web of Science 慢病管理文献的可视化分析[J].全科护理,2023,21(8):1041-1045.

[12]沈鹏,余帅江,卓秀建,等.基于 CiteSpace 的国内昏迷促醒研究计量学分析[J].中国康复医学杂志,2021,36(2):251-255.

[13]曾辉,朱镇华.2001 年至 2021 年中医药防治鼻咽癌的文献计量学分析[J].湖南中医药大学学报,2022,42(11):1802-1808.

[14]侯冬勤,李军文,谢林娟,等.基于科学技术图谱近 10 年新生儿呼吸窘迫综合征的可视化分析[J].牡丹江医学院学报,2022,43(4):83-88.

[15]赵晓田,郝岩,陈淑婷,等.构建与细胞焦亡和坏死性凋亡相关预后模型预测肝癌预后[J].现代预防医学,2022,49(19):3621-3626.

[16]杨晨,黄峰,晁旭,等.熊果酸对肝癌 SMMC-7721 细胞焦亡作用及机制研究[J].中药药理与临床,2022,38(4):101-107.

[17]Zhang Z,Zeng X,Wu Y,et al.Cuproptosis -Related Risk Score Predicts Prognosis and Characterizes the Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma [J].Front Immunol, 2022,13:925618.

[18]Liu X,Nie L,Zhang Y,et al.Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J].Nat Cell Biol,2023,25(3):404-414.

[19]许为东,杨丽,陈晨,等.纳米氧化铈负载槲皮素引起人肝癌细胞自噬阻断[J].中国生物化学与分子生物学报,2022,38(11):1538-1546.

[20]顾顺心,姜琴,施鹏飞.发光铈(Ⅲ)配合物抗肿瘤活性研究及应用[J].化学进展,2022,34(9):1957-1971.

[21]熊世泽,刘伟.二甲双胍对肝细胞癌的诊断、预防及治疗作用[J].中南大学学报(医学版),2022,47(3):364-373.

收稿日期:2023-03-18;修回日期:2023-03-31

编辑/肖婷婷