

2013 年至 2023 年肝硬化生物标志物的文献计量和可视化分析

罗江焰, 毛孝周, 马 驰, 付新年, 马笑盈, 王鑫鑫, 杨 涓, 郑 盛*

大理大学第二附属医院 (云南省第三人民医院) 云南昆明

【摘要】目的 本研究通过分析肝硬化生物标志物领域的发文情况、共现、聚类、共被引及可视化分析, 探索该领域 2013 年至 2023 年的发展状况、研究热点及动态前沿, 为该范畴相关人员发展学术研讨提供参考。**方法** 在 Web of Science (WOS) 数据库中检索肝硬化生物标志物相关的英文文献 (论著或综述) 为对象, 发表日期限定为 2013 年—2023 年。运用 CiteSpace 软件对检索到的文献进行可视化分析, 并绘制相关可视化图谱。**结果** 共获得 1469 篇文献, 结果表明, 肝硬化生物标志物范畴文献数量整体呈上升趋势。通过关键词聚类生成 4 个图谱, 聚类结果显示研究集中于 P53 基因、growth factor (生长因子)、long noncoding RNA (长非编码 RNA) 及 miRNA。**结论** 本研究使用 citespace 软件对肝硬化生物标志物可视化分析, 初步揭示该领域发展的动态前沿, 特别是在长非编码 RNA 和 miRNA 这方面的生物标志物用于肝硬化的诊断将会在未来的研究中占有极其重要地位。

【关键词】 肝硬化; 生物标志物; Web of Science; CiteSpace; 可视化分析

【基金项目】 云南省地方高校 (部分) 基础研究联合专项面上项目 (2018FH001-080)

【收稿日期】 2023 年 12 月 17 日

【出刊日期】 2024 年 1 月 19 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240007

Bibliometric and visual analysis of biomarkers for liver cirrhosis from 2013 to 2023

Jiangyan Luo, Xiaozhou Mao, Chi Ma, Xingnian Fu, Xiaoying Ma, Xinxin Wang, Juan Yang, Sheng Zheng*

The Second Affiliated Hospital of Dali University (The Third People's Hospital of Yunnan Province), Kunming, Yunnan

【Abstract】Objective By analyzing the publication, co-occurrence, clustering, co-citation and visual analysis in the field of liver cirrhosis biomarkers, the study explored the development status, research hotspots and dynamic frontiers of this field from 2013 to 2023, and provided references for the development of academic research for relevant personnel in this field. **Methods** The English literature on liver cirrhosis biomarkers was searched in the Web of Science (WOS) database, and the publication dates were limited to 2013-2023. CiteSpace software was used to visually analyze the retrieved literature and draw the relevant visual maps. **Results** A total of 1469 literatures were obtained, and the results showed that the number of literatures in the category of liver cirrhosis biomarkers showed an increasing trend. Four maps were generated by keyword clustering, and the clustering results showed that the research focused on P53 gene, growth factor, long noncoding RNA and miRNA. **Conclusion** In this study, CiteSpace software was used for visual analysis of liver cirrhosis biomarkers, which initially revealed the dynamic frontier of development in this field. In particular, biomarkers in long non-coding RNA and miRNA for the diagnosis of liver cirrhosis will play an extremely important role in future studies.

【Keywords】 Cirrhosis; Biomarkers; Web of Science; CiteSpace; Visual analysis

引言

肝硬化是多种慢性肝病发展到后期的共同表现。根据全球疾病负担相关的数据, 2015 年肝硬化和慢性肝病的年龄标准化发病率为 20.7/10 万, 比 2000 年增加了 13%^[1]。一项调查报告^[2]显示, 全世界每年约有 100 万人死于肝硬化并发症, 肝硬化目前是全球最常见的

死亡原因之一, 给人类社会带来严重卫生经济负担。然而, 对于肝硬化的临床诊断, 有创操作肝穿刺是其金标准, 但大多数病人往往不能接受, 且大多数人明确诊断时已进展至终末期肝硬化。因此, 需要探索更多有意义的生物标志物来发现早期肝硬化以延缓疾病的进展。

CiteSpace 是美国德雷塞尔大学学者陈超美博士开

*通讯作者: 郑盛

发的应用于科学文献可视化分析的软件，通过对大量相关文献作共现和共被引分析，对某一研究领域的发展趋势和动态前沿作出分析和预测目前已经在国内外多个领域被应用。近十年来，许多与肝硬化生物标志物领域相关的研究论文发表在学术期刊上。本研究对 Web of Science 数据库自 2013 年至 2023 年以来收录的肝硬化生物标志物方面相关文献进行检索，采用文献计量、关键词、国家、机构聚类分析的方法，对肝硬化生物标志物现状和趋势进行全面分析，以为肝硬化早期诊断指明研究方向，并促进该领域发生、发展。

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索策略

本文在 Web of Science 数据库中以“liver cirrhosis”AND“biomarkers”为主题词、“Article or Review”为文献限定类型及“English”为语种，文献发表时间限定为“2013 年—2023 年”，共获得肝硬化生

物标志物研究领域的相关文献 1469 篇。在 Web of Science 数据库核心合集中获取这些文献的引用数据，每条数据下载以“全记录与引用的参考文献”格式。

1.2 研究方法

将“全记录与引用的参考文献”以 txt 格式导入 CiteSpace (6.2.R2) 软件 (见图 1)。设置参数：时间分区自 2013 年至 2023 年选择为“1”，主题词来源默认全选，阈值维持系统默认，并用关键路径法简化路径。应用 CiteSpace 对肝硬化生物标志物领域相关文献的年份、期刊、文献共被引、机构突现及关键词聚类等进行统计学分析，并绘制可视化图谱。

2 结果

2.1 文献发表年份及数量

统计 1469 篇文献的发表年份可看出，肝硬化生物标志物领域论文数量整体呈上升趋势，2021 年文献发表数量最多为 201 篇 (见图 2)。

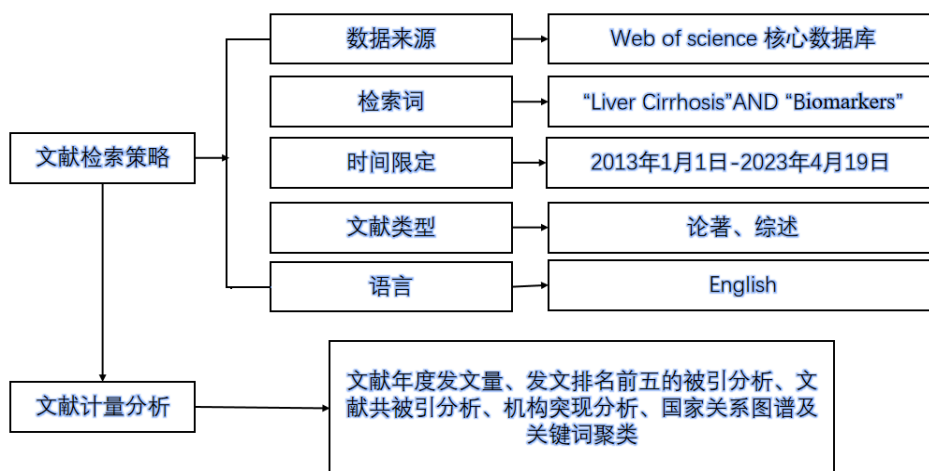


图 1 文献检索流程图

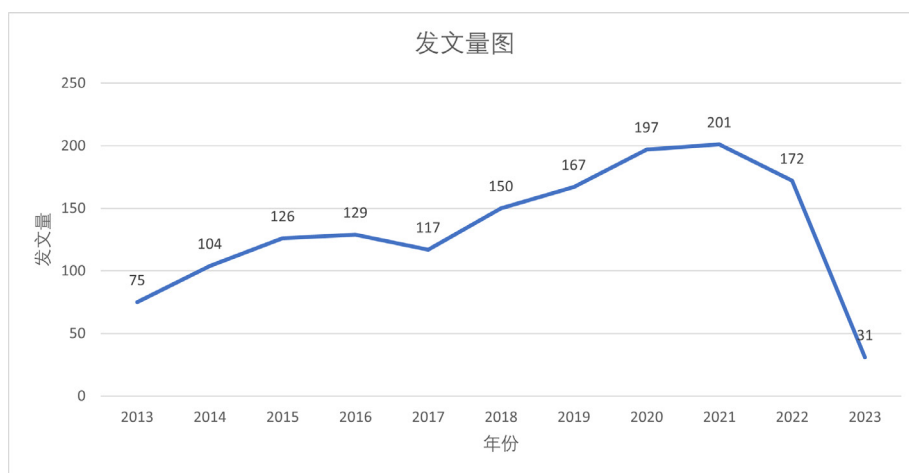


图 2 2013 年-2023 年在 Web of Science 数据库肝硬化生物标志物领域相关文献发文量趋势

2.2 机构突现分析

基于 CiteSpace 软件的“Find Burst Phrases”算法功能，提取出爆发最强的前 10 的机构（见图 3），其中蓝色部分表示时间间隔，红色部分表示持续时间，进而显示该领域研究机构随时间的变化。爆发度最强的机构是 san Yat Sen university（中山大学）。早期（2013-2018 年）关注该领域的机构集中在法国研究型大学、法国国家健康与医学研究院、巴黎公共医疗救助机构。然而，随着时间推移，肝硬化生物标志物领域的研究机构于 2019 年左右大量涌现一直延续至 2023 年，其中 Fujian Medical University（福建医科大学）、CIBER-Centro de Investigacion Biomedica Red、CIBEREHD、Tianjin Medical University（天津医科大学）这四个机构成为近年研究该领域的热点机构。

2.3 国家/地区

为了了解哪些国家在肝硬化生物标志物领域最突出，我们使用 CiteSpace 生成了国家合作关系网络图（见图 4），每个节点代表一个国家/地区，节点的大小表示

该国家/地区出版物数量的多少，节点的连线代表国家/地区的合作情况，连线越多代表国际合作越多。从图中我们可以观察到，共有 67 个国家/地区参与该领域的研究，其中中国是出版物数量最多的国家，美国和日本分别排名第二和第三，其次是德国和埃及。

2.4 共同引用文献分析

两篇（或多篇论文）同时被后来一篇或多篇论文所引证，则这两篇论文构成共被引关系。首先，从图中可以得到，Bruix J（2011）这篇文章是非常重要的论文，因为它的被引频次最高，说明在该领域内具有重要影响意义，European Assoc Study Liver（2018）和 Marrero JA（2018）这两篇论文被引频次依次位居第二名和第三名。

其次，从图中我们可以看到哪些文献联系比较紧密，联系紧密的含义在于这些文献经常被施引文献一起引用，也就是说这些文献经常一起出现在后来发表的多篇文献中，且这些共同被引用的文献在一定内容上具有相似性。

Top 10 Institutions with the Strongest Citation Bursts

Institutions	Year	Strength	Begin	End	2013 - 2023
UDICE-French Research Universities	2013	4.27	2013	2014	
Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)	2013	3.46	2013	2014	
Assistance Publique Hopitaux Paris (APHP)	2013	3.33	2013	2014	
Shandong University	2015	4.08	2015	2017	
Sun Yat Sen University	2016	4.56	2016	2018	
National Institutes of Health (NIH) - USA	2019	3.36	2019	2020	
Fujian Medical University	2020	3.35	2020	2023	
CIBER - Centro de Investigacion Biomedica en Red	2014	4.39	2021	2023	
CIBEREHD	2014	3.95	2021	2023	
Tianjin Medical University	2013	3.53	2021	2023	

图 3 机构突现图谱

注：图中显示的是强度前 10 的机构，按照爆发起始的年份由远到近排序；红线部分表示持续时间，蓝线部分表示时间间隔，Strength 代表机构在该领域研究爆发程度。

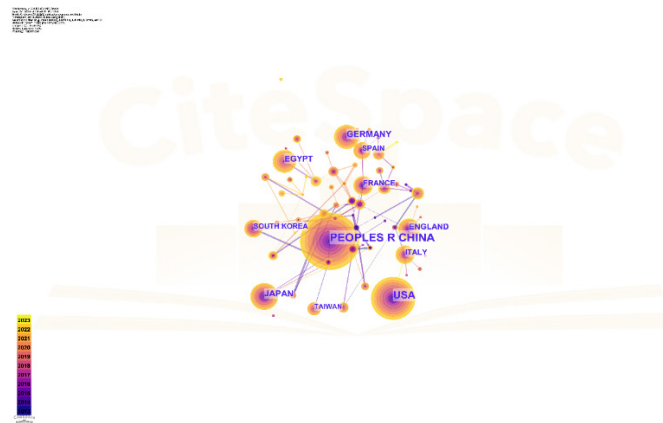


图 4 国家/地区关系合作图

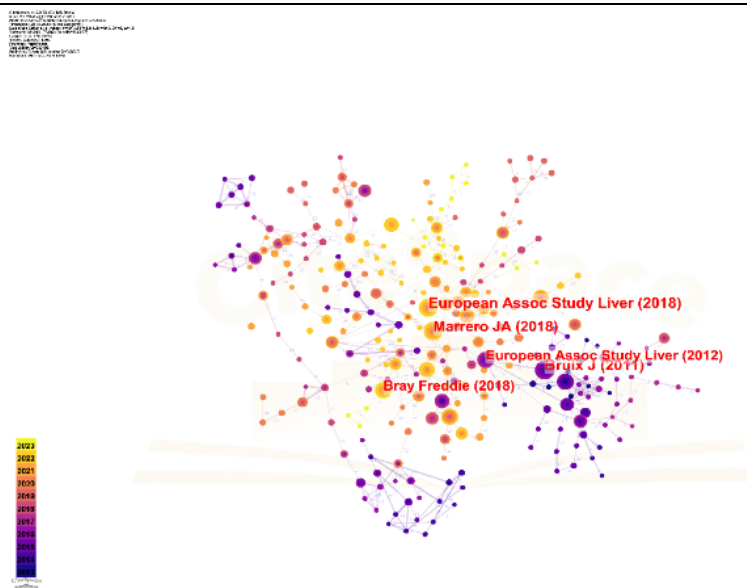


图 5 共同引文文献的可视化图

注：节点表示引文，连接表示不同文档之间的共同引文

表 1 排名前 5 的高被引文献

排名	频次	文献名	作者 (发表年份)
1	42	Management of hepatocellular carcinoma: An update	Bruix J (2011)
2	40	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	Galle P R (2018)
3	39	Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases	Marrero JA(2018)
4	32	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	Bray Freddie(2018)
5	32	EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	EUR J CANCER (2012)

2.5 关键词聚类分析

本研究借助 CiteSpace 软件将 454 个关键词聚合得出 4 个聚类群（见图 6），并以“#+编号+标签”的格式自动标注，Citespace 依据网络结构和聚类的清晰度，提供了模块值（Q 值，即 Modularity）与平均轮廓值（S 值，即 Mean Silhouette）两个指标评价聚类结果。S 数值可以反映出聚类目标之间的一致性，并且随着数据越逼近 1，可以表示它们之间的相似性也就越高。当 Q 值>0.3 时，表明聚类结构就是显著的；当 S 值达到 0.7，就可认为聚类是令人信服的^[3]。聚类的面积越大，表示研究人员对该领域的关注度越高，聚类之间的交集意味着文章涵盖了两个或多个领域。本研究

中，图 6 左上角数据显示 Q 值=0.7485，S 值=0.8887，表明该聚类图谱的聚类结构十分显著，且结果可靠性高。

由图 6 可见。聚类#0 代表 P53 基因，#1 代表 mir122，#2 代表 growth factor（生长因子）；#3 代表 long noncoding RNA（长非编码 RNA）。该聚类显示，mir122 和 long noncoding RNA 聚类面积较大且两者之间存在交集，P53 基因和 growth factor 两聚类模块存在交集，由此可见，以 mir122 和 long noncoding RNA 为代表的标志物已成为肝硬化生物标志物研究的热点，这表明对肝硬化的诊断方法不仅限于肝穿刺，越来越多的生物标志物将为早期肝硬化的诊断提供价值参考。

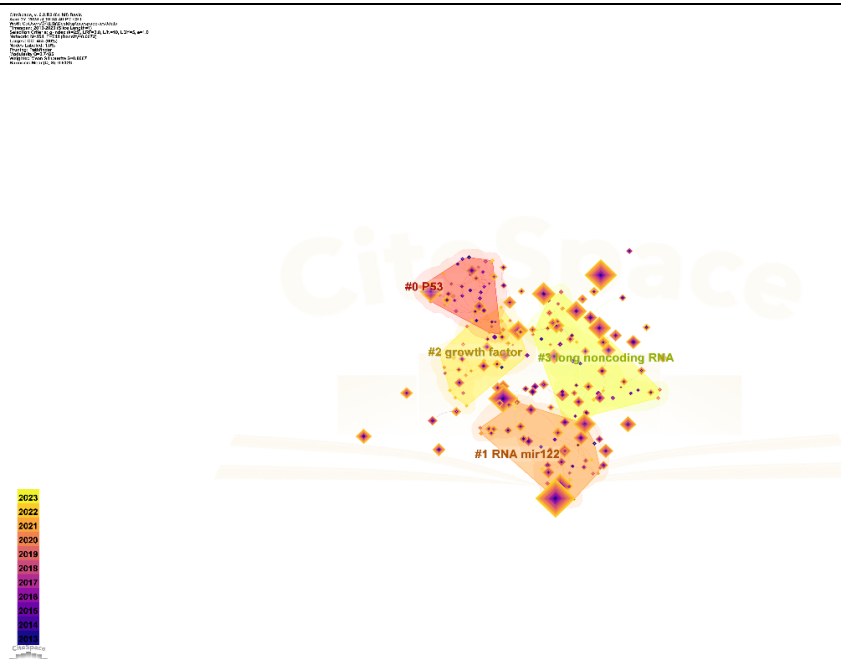


图 6 关键词聚类图谱

3 讨论

学术论文数量的变化是反映该领域发展趋势的重要研究指标。如图 2 所示，从 2013 年到 2023 年，检索了 1469 篇肝硬化生物标志物相关研究论文，且该领域文献数量整体呈上升趋势。通过对研究机构的突现分析，可以显示近几年来该领域最具代表性的研究机构，如图 3 所示，Fujian Medical University（福建医科大学）、CIBER-Centro de Investigacion Biomedica Red、CIBEREHD、Tianjin Medical University（天津医科大学）这四个机构成为近年研究该领域的热点机构。图 4 对出版国家的分析表明，中国是出版物数量最多的国家。这表明中国是肝硬化生物标志物相关研究的国际科学中心。此外，通过对大量被引文献的共同引用分析可以有效地展示该领域的研究背景。对关键词聚类结果的详细分析将有助于我们把握未来肝硬化生物标志物领域研究热点和动态前沿。如图 6 所示，肝硬化生物标志物相关研究主要形成 4 个聚类模块，因此，本研究重点分析四个聚类模块。

第一个聚类模块涉及 p53。P53 是一个著名的抑癌基因，位于人类 17 号染色体上，相对分子质量约为 53kDa。最近研究表明，p53 在肝纤维化的发生发展中起着重要作用。一项通过 GEO 公共数据库的研究发现^[4]TRIM23 高表达显著增强了 p53 泛素化，而 TRIM23 敲除通过调节 p53 诱导 HSC 铁死亡，从而抑制细胞

活力和活化。因此，TRIM23 通过调节 p53 泛素化抑制 HSC 铁死亡、促进细胞活化并导致肝纤维化。P53 可以直接调节特异性 microRNA 的表达，其中最重要的是 miR-34 位点，包括 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c^[5]。CCL 肝细胞中 MiR-34a/SIRT1/p53 信号通路被激活诱导 CCL4 纤维化大鼠，导致肝细胞凋亡，从而激活造血干细胞，参与肝纤维化过程^[6]。p53 诱导的肝细胞凋亡可能导致炎症细胞浸润、肝硬化甚至肝癌。在原代大鼠肝细胞中，TGF- β 1 反式激活 E2F-1，导致 Mdm-2 降解并增加 p53 的表达，BAX 蛋白和 mRNA 水平显著增加，从而诱导肝细胞凋亡^[7]。p53 和 TGF- β 1/Smads 信号通路的激活导致 10%果糖诱导大鼠肝细胞上皮-间质转化，导致肝纤维化^[8]。

第二个聚类模块涉及生长因子（growth factor）。生长因子是具有刺激细胞生长活性的细胞因子。多为广义的肽激素，有胰岛素、表皮生长因子（EGF）及成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）等。一项通过胰岛素样生长因子 2（IGF2）与骨髓源性巨噬细胞（BMDM）联合缓解小鼠肝硬化的研究发现^[9]联合治疗降低了肝组织中纤维化相关基因的表达，如 TGF- β 1、 α -SMA 和胶原-1。该研究表明，IGF2 通过上调 NR4A2 促进巨噬细胞极化为抗炎表型，从而抑制肝星状细胞（HSC）的活化并减轻肝脏炎症和纤维化。Ren 等^[10]研究显示 miR-744 通过抑制 HSC 激活和 TGF β

1 信号传导在肝硬化发展中发挥重要作用。肝硬化患者中 miR-744 的减少表明其作为肝硬化生物标志物的潜力,并且调节 miR-744 丰度可能对肝硬化患者的治疗具有治疗意义。肝纤维化患者血清中 miR-219 表达显著降低,与临床分期呈负相关。miR-219 在小鼠模型中减弱了对血管紧张素 II 的反应中促纤维化标志物的表达并抑制了肝纤维化。miR-219 可能通过直接靶向 TGFBR2 基因来调节促纤维化标志物, miR-219/TGFBR2 信号通路可能是肝纤维化的潜在治疗靶点^[11]。一项回顾性病例对照研究^[12]结果显示白细胞衍生趋化因子-2 (LECT2) 水平随着肝硬化的进展而降低。与试验组相比,对照组的 LECT2 水平更高。该研究表明 LECT2 可能是酒精性肝硬化的非侵入性诊断因素。

第三、第四聚类模块涉及 long noncoding RNA 和 miRNA。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指碱基组长于 200nt (或大于 100 kb) 且无编码蛋白质功能的核苷酸的小 RNA 分子。近年来,越来越多的研究表明长链非编码 RNA (lncRNA) 在肝硬化发生发展中起着至关重要的作用。Yu 等^[13]研究发现, lncRNA SNHG7 在肝硬化病人的纤维化肝脏中表达明显升高。lncRNA SNHG7 降低 miR-378a-3p 并减弱其对 DVL2 的控制,导致异常的 Wnt/ β -连环蛋白活性,从而促进肝纤维化进展。lncRNA NEAT1 通过 miR-29b/Atg9a 调控轴加重 HSC 自噬和活化^[14]。在 ASH 中, miR-129-5p 降低,而 NEAT1 和 SOCS2 升高。敲低 NEAT1 可以通过促进 miR-129-5p 并靶向 SOCS2 来抑制 ASH 小鼠肝纤维化的进展^[15]。Wang^[16]等提出 lncRNA NEAT1 的表达在肝纤维化中上调, miR-139-5p 下调。lncRNA NEAT1 通过抑制 miR-139-5p 来增强 HSCs 中 β -catenin 的表达,进而促进 HSCs 的活化并驱动肝纤维化发展。NEAT1/miR-139-5p/ β -catenin 在 HSCs 中的活化促进作用通过与 SOX9 结合和增加 TGF- β 1 表达介导。一项研究表明^[17] lncRNA GAS5 通过调节 miR-433-3p/TLR10 轴,抑制 NF- κ B 信号通路,从而抑制 HSC 活化来参与肝纤维化的过程。除此,在 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型中^[18], miR-23a 通过 PTEN/PI3K/Akt/mTOR/Snail 信号通路引起 HSC 活化进而影响肝纤维化,而 lncRNA GAS5 通过与 miR-23a 相互作用,竞争性地降低 miR-23a 表达水平抑制肝纤维化。

综上所述,肝硬化的发生发展是一个多阶段、多基因的过程。随着基因测序、基因编辑、组学及各种 GEO 等生物信息学技术的快速发展,越来越多生物标志物

将为肝硬化的临床诊疗提供方向。本研究利用 CiteSpace 软件肝硬化生物标志物领域进行可视化分析,结果显示以基因、细胞因子以及 lncRNA 为代表的生物标志物已成为当前研究的热点。

参考文献

- [1] Wong MCS, Huang JLW, George J, et al. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):57-73.
- [2] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151-171.
- [3] HE K, WANG X, ZENG Y, et al. A scientometric review of emerging trends and new developments in agricultural ecological compensation. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018, 5(17): 6522-16532.
- [4] Chen J, Zhang R, Li F, Lin S, Wang J. Integrated analysis and validation of TRIM23/p53 signaling pathway in hepatic stellate cells ferroptosis and liver fibrosis. *Dig Liver Dis*. 2023 Jul 24:S1590-8658(23)00764-8.
- [5] Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*. 2009;137(3):413-431.
- [6] Tian XF, Ji FJ, Zang HL, Cao H. Activation of the miR-34a/SIRT1/p53 Signaling Pathway Contributes to the Progress of Liver Fibrosis via Inducing Apoptosis in Hepatocytes but Not in HSCs. *PLoS One*. 2016 Jul 7;11(7):e0158657.
- [7] Sola S, Ma X, Castro RE, Kren BT, Steer CJ, Rodrigues CM. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor beta1-induced apoptosis of rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003;278(49):48831-48838.
- [8] Song L, Chen TY, Zhao XJ, Xu Q, Jiao RQ, Li JM, Kong LD. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- β 1/Smads signalling. *Br J Pharmacol*. 2019 Jun;176(11):1619-1634.
- [9] Yao L, Hu X, Yuan M, et al. IGF2-NR4A2 Signaling Regulates Macrophage Subtypes to Attenuate Liver Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(4):787-799.

- [10] Ren S, Chen J, Wang Q, et al. MicroRNA-744/transforming growth factor β 1 relationship regulates liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2019;13(6):814-825.
- [11] Ma L, Ma J, Ou HL. MicroRNA 219 overexpression serves a protective role during liver fibrosis by targeting tumor growth factor β receptor 2. *Mol Med Rep.* 2019;19(3): 1543-1550.
- [12] Sak JJ, Prystupa A, Kiciński P, Luchowska-Kocot D, Kurys-Denis E, Bis-Wencel H. Leukocyte cell-derived chemotaxin-2 and fibroblast growth factor 21 in alcohol-induced liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2021;13(12): 2071-2080.
- [13] Yu F, Dong P, Mao Y, et al. Loss of lncRNA-SNHG7 promotes the suppression of hepatic stellate cell activation via miR-378a-3p and DVL2[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2019, 17: 235-244.
- [14] Kong Y, Huang T, Zhang H, et al. The lncRNA NEAT1/miR-29b/Atg9a axis regulates IGFbPrP1-induced autophagy and activation of mouse hepatic stellate cells[J]. *Life sciences*, 2019, 237: 116902.
- [15] Ye J, Lin Y, Yu Y, et al. LncRNA NEAT1/microRNA-129-5p/SOCS2 axis regulates liver fibrosis in alcoholic steatohepatitis[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18(1): 1-12.
- [16] Wang Q, Wei S, Li L, et al. miR-139-5p sponged by LncRNA NEAT1 regulates liver fibrosis via targeting β -catenin/SOX9/TGF- β 1 pathway[J]. *Cell Death Discovery*, 2021, 7(1): 243.
- [17] Su S B, Tao L, Liang X L, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits LX-2 cells activation by suppressing NF- κ B signalling through regulation of the miR-433-3p/TLR10 axis[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2022, 54(8): 1066-1075.
- [18] Han M H, Lee J H, Kim G, et al. Expression of the long noncoding RNA GAS5 correlates with liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Genes*, 2020, 11(5): 545.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS