



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.011  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.011  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1300-1310.

· 临床研究 ·

## 基于Web of Science数据库的2011—2023年结直肠癌自噬研究文献计量分析

李渊婷, 魏振宏, 罗添, 贾晶, 魏超君

(甘肃省人民医院 国家卫生健康委胃肠肿瘤诊治重点实验室/临床研究与转化医学研究所, 甘肃 兰州 730000)

### 摘要

**背景与目的:** 结直肠癌 (CRC) 是全球高发肿瘤, 化疗耐药是临床治疗的难点, 调控 CRC 自噬可以改善肿瘤细胞耐药性, 因此自噬成为 CRC 备受关注的研究领域。本研究通过文献计量分析探讨 2011—2023 年全球 CRC 自噬研究领域热点及趋势, 为该领域的研究热点和趋势提供参考依据。

**方法:** 从 Web of Science 数据库中检索 CRC 自噬的相关文献, 用 RefWorks 格式导出全记录和引文参考文献, 将导出的数据导入 CiteSpace 及 VOSviewer 软件中, 对 2011—2023 年 CRC 自噬研究领域发表文献的年度、国家、机构、作者、期刊、被引情况以及关键词等进行可视化分析, 分析该领域研究热点及研究趋势。

**结果:** 2011—2023 年共发表 1 758 篇文献, 文献发表量呈上升趋势, 其中发文量排名前五位的国家是中国、美国、韩国、日本和意大利; 发表文章数量前五位的机构分别是中山大学、上海交通大学、复旦大学、南方医科大学、中国医科大学; 发表文献数量前五位的作者分别是 Zhou Shufeng、He Zhixu、Yang Yinxue、Zhou Zhiwei、Zhang Xueji; 共被引前五位的期刊分别是 *Autophagy*、*Cancer Research*、*Cell*、*Journal of Biological Chemistry*、*Nature*; 在 CRC 自噬相关研究中被引次数最多的是 2008 年 Beth Levine 等发表的 *Autophagy in the pathogenesis of disease*; CRC 自噬与治疗 and 预后的关系, CRC 自噬分子机制的研究, 调控 CRC 自噬寻找化疗药物作用靶点为该领域的研究热点; CRC 自噬研究的新趋势是: 非编码 RNA、肠道微生态及肿瘤微环境与 CRC 自噬的相互作用。

**结论:** CRC 自噬主要研究的热点是相关信号通路对 CRC 生物学功能的作用, 以及寻找新的药物作用靶点调控 CRC 自噬从而提高 CRC 的治疗效果, 探究非编码 RNA、肠道微生态及肿瘤微环境与 CRC 自噬的相互作用将成为未来的研究趋势。

### 关键词

结直肠肿瘤; 自噬; 文献计量学; 数据可视化

中图分类号: R735.3

**基金项目:** 甘肃省科技厅青年科技计划基金资助项目 (21JR7RA651); 甘肃省人民医院院内科研基金资助项目 (20GSSY4-38)。

**收稿日期:** 2024-01-09; **修订日期:** 2024-02-23。

**作者简介:** 李渊婷, 甘肃省人民医院/国家卫生健康委胃肠肿瘤诊治重点实验室/临床研究与转化医学研究所主管检验医师, 主要从事胃肠肿瘤诊治及分子机制方面的研究。

**通信作者:** 魏超君, Email: weichaojun-gsph@hotmail.com

# Bibliometric analysis of autophagy research in colorectal cancer from 2011 to 2023 based on Web of Science

LI Yuanting, WEI Zhenhong, LUO Tian, JIA Jing, WEI Chaojun

(NHC Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Gastrointestinal Tumor, the Institute of Clinical Research and Translational Medicine, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

## Abstract

**Background and Aims:** Colorectal cancer (CRC) is a highly prevalent tumor worldwide, and chemotherapy resistance poses a significant challenge in its clinical treatment. Regulating autophagy in CRC can counteract tumor cell resistance to chemotherapy, making autophagy a prominent research focus in CRC studies. This study was conducted to investigate the global research trends and hotspots in the field of CRC autophagy from 2011 to 2023 through a bibliometric analysis, to provide a reference for identifying key research areas and future directions in this field.

**Methods:** Relevant literature on CRC autophagy was retrieved from the Web of Science database and exported in RefWorks format, including full records and citation references. The data was then imported into CiteSpace and VOSviewer software for visualization analysis of annual publications, countries, institutions, authors, journals, citation status, and keywords from 2011 to 2023 to identify research hotspots and trends in this field.

**Results:** A total of 1 758 papers were published between 2011 and 2023, showing an upward trend in publication volume. The top five countries in terms of publication volume were China, the United States, South Korea, Japan, and Italy. The top five institutions with the highest number of publications were Sun Yat-sen University, Shanghai Jiao Tong University, Fudan University, Southern Medical University, and China Medical University. The top five authors with the most publications were Zhou Shufeng, He Zhixu, Yang Yinxue, Zhou Zhiwei, and Zhang Xueji. The top five co-cited journals were *Autophagy*, *Cancer Research*, *Cell*, *Journal of Biological Chemistry*, and *Nature*. The most frequently cited study in CRC autophagy research is the 2008 work by Beth Levine and colleagues titled "*Autophagy in the Pathogenesis of Disease*". Research hotspots in the field included the relationship between CRC autophagy and treatment and prognosis, molecular mechanisms of CRC autophagy, and identifying targets for chemotherapy drugs by regulating CRC autophagy. Emerging trends in CRC autophagy research included the interactions between non-coding RNAs, intestinal microecology, the tumor microenvironment, and CRC autophagy.

**Conclusion:** The main research hotspots in CRC autophagy are the roles of related signaling pathways on the biological functions of CRC and the search for new drug targets to regulate CRC autophagy to improve treatment outcomes. Exploring the interactions between non-coding RNA, gut microbiota, the tumor microenvironment, and CRC autophagy is likely to become a future research trend.

## Key words

Colorectal Neoplasms; Autophagy; Bibliometrics; Data Visualization

**CLC number:** R735.3

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的胃肠肿瘤, 2022 年全球癌症统计报告<sup>[1]</sup>显示 CRC 的发病率位居第四, 病死率位居第三。CRC 目前的治疗方法包括手术治疗、放射治疗、化疗和靶向

治疗等<sup>[2]</sup>。临床治疗过程中肿瘤细胞常出现凋亡抵抗的现象从而导致化疗药物耐药是 CRC 治疗的难点问题。自噬是通过溶酶体途径降解细胞质蛋白和细胞器的动态过程, 是肿瘤细胞中常见的应激

反应<sup>[3]</sup>,根据细胞质转运到溶酶体的途径,自噬有巨噬、微自噬和伴侣介导的自噬三种不同类型<sup>[4]</sup>。肿瘤细胞中 AMPK 调控抑癌基因促进自噬,抑制肿瘤的发生<sup>[5]</sup>,而 PI3K 激活促癌基因抑制自噬,促进肿瘤生长<sup>[6]</sup>。因此,通过靶向自噬、调控自噬、研究 CRC 自噬机制成为 CRC 的研究热点。近年来,CRC 自噬领域的文献数量呈上升趋势,运用科学手段对该领域的文献进行定性和定量评估,了解该领域当前的研究热点和发展趋势,对研究者把握热点,解决基础、临床问题及制定疾病的临床诊疗指南具有重要价值<sup>[7-9]</sup>。文献计量方法可以对纳入文献的引文进行分析,大量被引用的文章是该研究领域的核心和热点<sup>[10]</sup>。目前 CRC 自噬领域的学者对该领域研究热点的了解局限于文献阅读,缺乏完整且系统性的分析。因此,为进一步了解 CRC 自噬相关领域的研究进展,本研究对 2011—2023 年 Web of Science (WoS) 数据库收录的 CRC 自噬相关领域的研究进行文献计量学分析,旨在为相关临床工作及研究人员提供更加直观、全面、系统化的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献数据来源和检索策略

首先通过 NCBI 数据库中的 Mesh 数据库明确主题词,然后在 WoS 核心数据库中进行检索,检索式为: 1TS= (Colorectal Neoplasm or Neoplasm, Colorectal or Neoplasms, Colorectal or Colorectal Tumors or Colorectal Tumor or Tumor, Colorectal or Tumor, Colorectal or Colorectal Cancer or Cancer, Colorectal or Cancers, Colorectal or Colorectal Cancers or Colorectal

Carcinoma or Carcinoma, Colorectal or Carcinomas, Colorectal or Colorectal Carcinomas) AND 2TS= (Autophagy or Autophagy, Cellular or Cellular Autophagy or Autophagocytosis or Reticulophagy or ER-Phagy or ER Phagy or Nucleophagy or Nucleophagy or Lipophagy)。共检索出 2 327 篇文献。纳入标准:(1)发表时间范围:2011—2023 年;(2)文献类型:论著 (article);(3)语种:英语。排除个案报道、会议论文、研究内容不相符文献,最终纳入 1 758 篇文献。

### 1.2 数据处理

应用 RefWorks 格式导出 1 758 篇文献全记录与引用的参考文献,通过 CiteSpace 6.1.R6 (64-bit) Basic<sup>[11]</sup>软件进行分析,剔除重复文献 0 篇,最终纳入文献 1 758 篇。通过 CiteSpace 和 VOSviewer 1.6.17<sup>[12]</sup>软件对 2011—2023 年 CRC 自噬研究领域发表文献的年度、国家、机构、作者、期刊、被引情况以及关键词等进行可视化分析,分析该领域研究热点及研究趋势。结合 Excel 软件对检索结果进行统计性描述。CiteSpace 参数设置如下:时间切片从 2011—2023 年,每个切片的年数设置为 1,术语源中所有选项,一次选择 1 个节点类型其余为默认设置 (g-index, k=25)<sup>[13]</sup>对导出数据进行分析。

## 2 结果

### 2.1 发文量统计分析

2011—2023 年,文献发表量呈逐年上升趋势,从 2011 年的 23 篇增加至 2022 年的 230 篇,2023 年发文量为 184 篇,虽然有所下降,但依旧是 CRC 发生发展的研究热点 (图 1)。



图1 发文量年度变化

Figure 1 Annual changes in publication volume

### 2.2 发文国家网络分析

2011—2023年,全球共有74个国家进行CRC自噬作用机制的相关研究,设置频次阈值为3,构建国家网络图为50个国家(图2),图中有50个节点和695次链接,这50个国家形成7个集合。其中发文量最高的前五位国家分别是中国、美国、韩国、日本和意大利,其发文量分别占总发文量的百分比为49.23%、10.39%、5.28%、3.48%、2.98%。其中每篇文献平均被引次数最高的前三名国家分别为法国47.65次、美国42.35次及英国41.24次。可见虽然法国和英国的发文量不高但其文献平均被引次数较高,证明上述国家发表了较高质量的文献,有一定的参考价值(表1)。

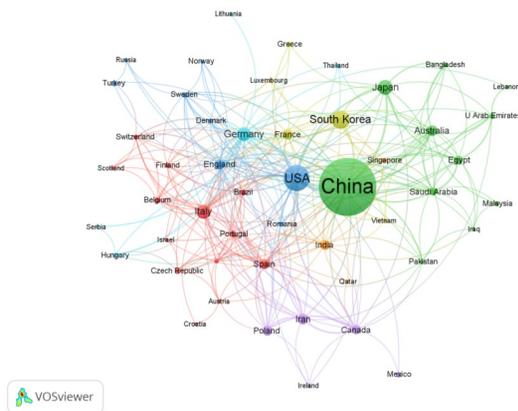


图2 进行CRC自噬研究的国家可视化图

Figure 2 Visualization map of countries conducting CRC autophagy research

表1 2011—2023年CRC自噬领域发文量前十国家

Table 1 Top 10 countries for publications on CRC autophagy from 2011 to 2023

序号	国家	发文量 [n(%)]	被引次数	每篇文献 平均被引次数
1	中国	1 092(49.32)	24 563	22.49
2	美国	230(10.39)	9 740	42.35
3	韩国	117(5.28)	2 410	20.60
4	日本	77(3.48)	1 962	25.48
5	意大利	66(2.98)	1 684	25.52
6	德国	63(2.85)	1 672	26.54
7	法国	34(1.54)	1 620	47.65
8	英国	34(1.54)	1 402	41.24
9	澳大利亚	38(1.72)	1 010	26.58
10	西班牙	32(1.45)	855	26.72

### 2.3 研究机构网络分析

VOSviewer软件设置阈值为7,构建机构网络图(图3),图中有105个节点和1 020个链接,105所机构组成了8个集群,可以看出同一国家机构间合作密切,而不同国家机构间合作匮乏。通过软件分析可知全球共有2 116个机构开展CRC自噬机制的相关研究,其中发表文章数量占前五位的机构分别是中山大学(73篇)、上海交通大学(52篇)、复旦大学(45篇)、南方医科大学(44篇)、中国医科大学(43篇)(表2),虽然上海交通大学在该领域的发文量为52篇位居第二,但文献被引用次数为2 321,平均每篇文献被引44.63次稳居第一,其次分别是南京医科大学的发文量为38篇,文献被引用量为1 177次,每篇文献被引30.97次。中山大学共发表73篇,被引1 893次,平均每篇被引25.93次。

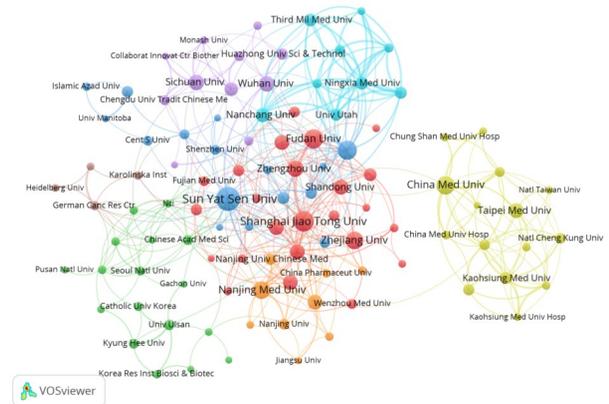


图3 研究机构可视化图谱

Figure 3 Visual map of research institutions

表2 2011—2023年CRC自噬领域发文量前十位的机构

Table 2 Top 10 institutions with publications on CRC autophagy from 2011 to 2023

序号	机构	国家	发文量	被引 次数	平均每篇文 献被引次数
1	中山大学	中国	73	1 893	25.93
2	上海交通大学	中国	52	2 321	44.63
3	复旦大学	中国	45	954	21.20
4	南方医科大学	中国	44	1 064	24.18
5	中国医科大学	中国	43	880	20.47
6	南京医科大学	中国	38	1 177	30.97
7	浙江大学	中国	38	892	23.47
8	郑州大学	中国	34	762	22.41
9	四川大学	中国	30	550	18.33
10	武汉大学	中国	30	602	20.07

## 2.4 作者网络分析

运行VOSviewer软件构建作者网络分析图(图4),设置阈值为5,共有48个节点,形成5个集合,有561个链接。通过VOSviewer分析全球共有11 801位研究者进行CRC自噬的相关研究,排除同名不同机构的作者之后,发文量前10位的作者见表3,其中Zhou Shufeng(17篇)、He Zhixu(15篇)、Yang Yinxue(15篇)、Zhou Zhiwei(14篇)、Zhang Xueji(13篇)为发文量前五作者。共被引前五位作者分别是Mizushima N(360次)、Siegel RL(260次)、Klionsky DJ(259次)、Jemal A(253次)、Levine B(228次)(表3)。

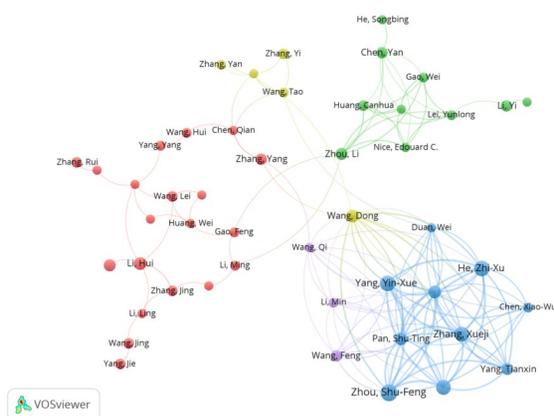


图4 作者网络机构图

Figure 4 Author collaboration network map

表3 2011—2023年CRC自噬相关领域发文量及共被引前10作者

Table 3 Top 10 authors with publications and co-citations in CRC autophagy from 2011 to 2023

序号	作者	发文量	序号	作者	共被引次数
1	Zhou Shufeng	17	1	Mizushima N	360
2	He Zhixu	15	2	Siegel RL	260
3	Yang Yinxue	15	3	Klionsky DJ	259
4	Zhou Zhiwei	14	4	Jemal A	253
5	Zhang Xueji	13	5	Levine B	228
6	Zhang Wei	11	6	White E	197
7	Li Hui	10	7	Li J	175
8	Pan Shuting	10	8	Mathew R	140
9	Qiu Jiakuan	10	9	Galluzzi L	134
10	Wang Dong	10	10	Guido Kroemer	124

## 2.5 期刊发文分布

通过VOSviewer分析得到CRC自噬相关领域中发文量前10位的期刊(表4)(图5),Oncotarget在该领域中发表文献最多为62篇、其次是Cell Death

& Disease 54篇、Plos One 41篇,但引用量前3位的期刊分别是Cell Death & Disease、Oncotarget及Autophagy;前10位期刊中影响因子最高的是Autophagy(IF=13.3)、Cancer Letters(IF=9.7)、Cell Death & Disease(IF=9.0)(表4)。该领域发表文献量前10位期刊共被引分析见表5,是对参考文献所在期刊的共被引分析。可以发现本领域内被关注的热点期刊,有利于新文献的追踪或投稿。期刊被引次数越高反映其在该领域的影响力越大,共被引前五位的期刊分别是Autophagy(2 208次)、Cancer Research(1 875次)、Cell(1 725次)、Journal of Biological Chemistry(1 552次)、Nature(1 445次)。

## 2.6 文献共被引分析

文献共被引分析,是指对纳入文献的参考文献部分进行共被引分析,从而发现研究的热点。CRC自噬相关文章被引最高的参考文献为Levine等<sup>[14]</sup>在2008年发表的“Autophagy in the pathogenesis of disease”被引频次达83次(表6)。

## 2.7 研究热点及研究趋势分析

运行VOSviewer创建关键词聚类网络分析图(图6),得到前20个高频聚类关键词,见表7。运行CiteSpace软件进行关键词突显分析,在此基础上点击Burstness获得40个关键词(图7),突显分析可以提供给读者该领域目前的研究方法和主题,爆发强度越高说明这个关键词在观察时间段内出现的频率越高,可能在这段时间内被广泛提及,同时可以预测该领域的研究热点和方向。结合以上结果显示,CRC自噬的研究热点,主要集中在以下几点:(1)CRC自噬与肿瘤细胞凋亡、细胞周期、迁移和侵袭等肿瘤细胞恶性表型之间的关系;(2)CRC自噬在CRC发生发展中的分子机制的研究,如P53、AMPK、ROS和mTOR信号通路。(3)CRC自噬在临床治疗中的应用研究,如自噬与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶治疗耐药中的作用机制研究。从图7的关键词突显图中关键词的爆发强度可知2011—2016年的研究热点是CRC自噬与肿瘤生物学表型及分子机制;2016—2019年的研究聚焦于CRC自噬与化疗耐药及多重耐药之间的关系;2019—2023年重点关注非编码RNA、肠道微生态及肿瘤微环境与CRC自噬之间的关系;随着CRC自噬领域研究的不断深入和完善,未来肿瘤微环境、肠道微生态将持续成为该领域的研究热点和焦点。

表4 2011—2023年CRC自噬相关研究发文量前十的期刊

Table 4 Top 10 journals by publication volume on CRC autophagy research from 2011 to 2023

序号	期刊	发文量	共被引次数	IF	JCR
1	<i>Oncotarget</i>	62	1 982	5.1	Q2
2	<i>Cell Death &amp; Disease</i>	54	2 363	9.0	Q1
3	<i>Plos One</i>	41	1 199	3.7	Q2
4	<i>Cancers</i>	35	402	5.2	Q2
5	<i>Biochemical And Biophysical Research Communications</i>	34	538	3.1	Q2
6	<i>Cancer Letters</i>	34	1 394	9.7	Q1
7	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	34	549	5.6	Q1
8	<i>Oncology Reports</i>	34	620	4.2	Q2
9	<i>Scientific Reports</i>	34	992	4.6	Q2
10	<i>Autophagy</i>	26	1 456	13.3	Q1

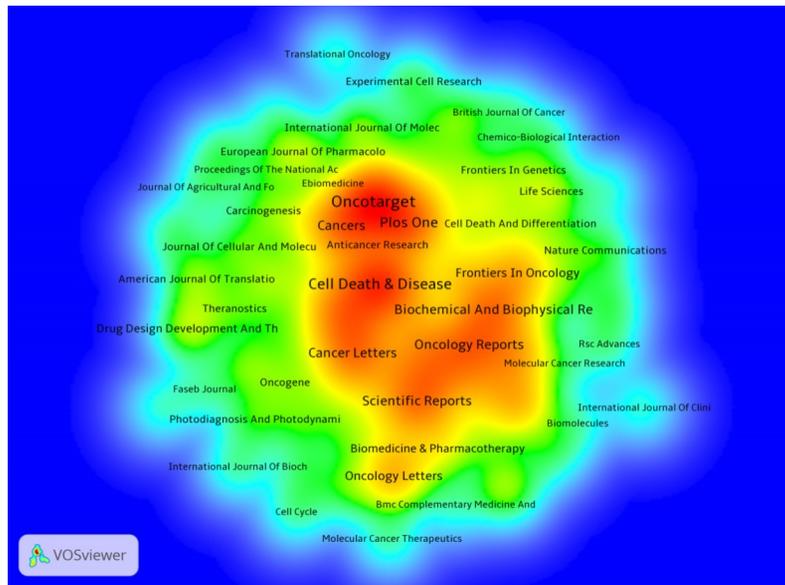


图5 期刊密度图 (红色表示发表文献密度最高的期刊, 黄色和绿色次之)

Figure 5 Journal density map (red indicates journals with the highest density of published literature, followed by yellow and green)

表5 2011—2023年CRC自噬相关研究共被引量前十的期刊

Table 5 Top 10 journals by co-citation count in CRC autophagy research from 2011 to 2023

序号	期刊	共被引次数	IF	JCR
1	<i>Autophagy</i>	2 208	13.3	Q1
2	<i>Cancer Research</i>	1 875	11.2	Q1
3	<i>Cell</i>	1 725	64.5	Q1
4	<i>Journal of Biological Chemistry</i>	1 552	4.8	Q2
5	<i>Nature</i>	1 445	64.8	Q1
6	<i>Plos One</i>	1 355	3.7	Q2
7	<i>Oncotarget</i>	1 318	5.1	Q2
8	<i>Oncogene</i>	1 304	8	Q1
9	<i>Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America</i>	1 073	11.1	Q1
10	<i>Nature Reviews Cancer</i>	1 064	78.5	Q1

表6 共被引前十位的文献  
Table 6 Top 10 co-cited articles

第一作者	题目	期刊	年卷发行页	doi	被引次数
Levine, 等 <sup>[14]</sup>	<i>Autophagy in the pathogenesis of disease</i>	<i>Cell</i>	2008, 132(1):27–42.	10.1016/j.cell.2007.12.018.	83
Levy, 等 <sup>[15]</sup>	<i>Targeting autophagy in cancer</i>	<i>Nat Rev Cancer</i>	2017, 17(9):528–542.	10.1038/nrc.2017.53.	83
Kim, 等 <sup>[16]</sup>	<i>AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1</i>	<i>Nat Cell Biol</i>	2011, 13(2):132–141.	10.1038/ncb2152.	73
White, 等 <sup>[17]</sup>	<i>Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer</i>	<i>Nat Rev Cancer</i>	2012, 12(6):401–410.	10.1038/nrc3262.	71
Maiuri, 等 <sup>[18]</sup>	<i>Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis</i>	<i>Nat Rev Mol Cell Biol</i>	2007, 8(9):741–752.	10.1038/nrm2239.	70
Hanahan, 等 <sup>[19]</sup>	<i>Hallmarks of cancer: the next generation</i>	<i>Cell</i>	2011, 144(5):646–674.	10.1016/j.cell.2011.02.013.	69
Livak, 等 <sup>[20]</sup>	<i>Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method</i>	<i>Methods</i>	2001, 25(4):402–408.	10.1006/meth.2001.1262	67
Mathew, 等 <sup>[21]</sup>	<i>Role of autophagy in cancer</i>	<i>Nat Rev Cancer</i>	2007, 7(12):961–967.	10.1038/nrc2254.	67
Kabeya, 等 <sup>[22]</sup>	<i>LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing</i>	<i>EMBO J</i>	2000, 19(21):5720–5728.	10.1093/emboj/19.21.5720.	66
Kondo, 等 <sup>[23]</sup>	<i>The role of autophagy in cancer development and response to therapy</i>	<i>Nat Rev Cancer</i>	2005, 5(9):726–734.	10.1038/nrc1692.	64

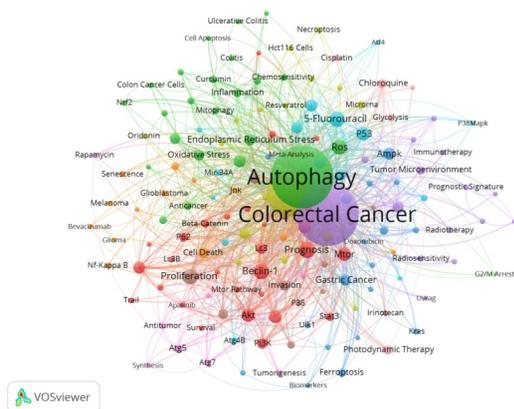


图6 关键词聚类网络图

Figure 6 Keyword clustering network map

表7 2011—2023年CRC自噬研究领域前20个高频关键词  
Table 7 Top 20 high-frequency keywords in the field of CRC autophagy research from 2011 to 2023

序号	关键词	频次
1	Autophagy	743
2	Colorectal Cancer	739
3	Apoptosis	375
4	Prognosis	50
5	Beclin-1	47
6	Proliferation	47
7	5-Fluorouracil	45
8	Ros	43
9	Akt	37
10	Chemoresistance	37
11	mTOR Pathway	36
12	P53	34
13	Cancer	33
14	Metastasis	32
15	Cell Cycle Arrest	28
16	Reactive Oxygen Species	28
17	Ampk	27
18	Oxaliplatin	27
19	Endoplasmic Reticulum Stress	26
20	Chemotherapy	24

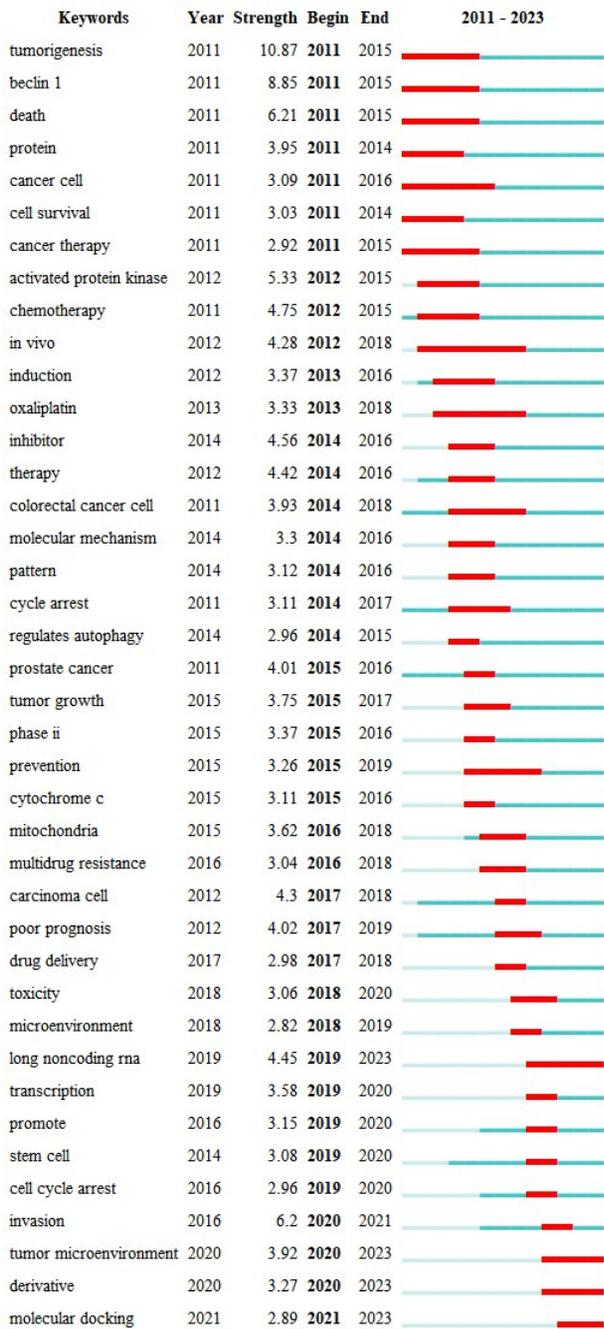


图 7 2011—2023 年 CRC 自噬领域的 40 个关键词的突现图 (蓝线表示时间轴, 蓝色时间轴上的红色部分表示发现突发期的间隔, 表示起始年、结束年和突发期)

Figure 7 Breakout graph for 40 keywords in the field of CRC autophagy from 2011 to 2023 (the blue line indicates the timeline, and the red portion of the blue timeline indicates the intervals of breakout periods, showing the start year, end year and breakout period)

### 3 讨论

#### 3.1 CRC 自噬研究领域的国际趋势

文献计量学可视化分析可被用来分析某领域

当前的现状和预测未来的发展<sup>[24]</sup>。本文通过 CiteSpace 和 VOSviewer 软件分析可知, 2011—2023 年期间 CRC 自噬研究领域的发文量逐年增加, 中国、美国和韩国的文献产出量最高, 法国和美国的研究成果被引次数远超中国, 证明其在 CRC 自噬领域的研究中发表了高质量的文献; 而全球开展 CRC 自噬研究的机构中前五位均为中国高校, 表明中国高校在 CRC 自噬研究领域的领先地位。通过分析, 在 CRC 自噬研究领域未来将会有更多文献产出, 同时应加强国际合作, 广泛交流, 进而更加快速、准确探索该领域的科学价值。

#### 3.2 调控 CRC 自噬改善化疗耐药是国际研究的核心热点

CRC 是全球高发的肿瘤, 研究预测到 2035 年全球 CRC 患者将增加到 250 万例<sup>[25]</sup>。目前, CRC 常见的治疗手段为手术、放化疗和靶向治疗相结合。但从 CRC 的生存率来看, 目前其 5 年生存率约为 64%, 而转移性 CRC 的 5 年生存率仅为 12%, 不仅如此, 长期用药后 CRC 患者容易出现耐药现象<sup>[26]</sup>, 更有甚者发生多重耐药 (multidrug resistance, MDR), 导致难治性肿瘤和复发, 而自噬是导致 CRC 治疗耐药的主要原因之一<sup>[27]</sup>。自噬对于 MDR 肿瘤来说是一把双刃剑: 它参与 MDR 的发展, 保护肿瘤细胞免受化疗药物的影响, 但也可以杀死凋亡途径不活跃的 MDR 肿瘤细胞。抗肿瘤药物诱导的自噬也可以激活 MDR 细胞的凋亡信号通路, 促进 MDR 逆转<sup>[27]</sup>。因此, 找到合适的治疗靶点及发现其他有效的治疗措施是目前临床研究亟待解决的关键问题。研究<sup>[28]</sup>表明, 通过干预自噬促进/抑制肿瘤抑制基因/促癌基因的表达, 从而影响肿瘤进展。自噬主要通过 PI3K/Akt/mTOR 和 AMPK/mTOR 信号通路介导<sup>[29]</sup>, 其中 mTOR 激酶是诱导自噬的重要调控分子。PI3K/AKT/mTOR 通路可激活 mTOR 抑制自噬, 促进肿瘤增长, 而 AMPK/mTOR 通路负调控 mTOR 促进自噬从而抑制肿瘤<sup>[30]</sup>。研究<sup>[31]</sup>发现外泌体中的 circATG4B 与 TMED10 竞争阻止 TMED10 与 ATG4B 结合, 从而增加自噬导致 CRC 对奥沙利铂耐药。发掘调控 CRC 自噬的靶点改善耐药是基础研究走向临床转化的切入点, 未来需要更多的研究支持, 为 CRC 的治疗发现新的治疗靶点。

#### 3.3 CRC 自噬研究领域的次热点

本文通过关键词聚类分析 CRC 自噬领域的关键研究热点发现, 自噬与肿瘤恶性表型相关, 自

噬和凋亡在CRC发生发展中具有协同和拮抗作用<sup>[32]</sup>, Brech等<sup>[33]</sup>发现PI3K/Akt/mTOR通路不仅可以抑制自噬,还可以通过mTOR的激活,去磷酸化caspase-3、caspase-9阻止其活化,进一步抑制细胞凋亡。对于这些通路的调控亦是干预自噬的方法。研究表明HAGLROS下调可通过调控PI3K/Akt/mTOR通路诱导细胞凋亡,抑制自噬<sup>[34]</sup>。Chen等<sup>[35]</sup>发现SHMT2通过结合细胞质P53来抑制自噬,在5-氟尿嘧啶处理下,SHMT2缺失促进自噬,抑制细胞凋亡。Beclin-1通过促进细胞周期进程和自噬来促进CRC的发展<sup>[36]</sup>。Han等<sup>[37]</sup>发现Betulin通过PI3K/Akt/mTOR通路诱导CRC细胞发生周期阻滞、促进自噬使CRC细胞凋亡并抑制肺转移。因此,通过对研究热点的分析发现,调控CRC自噬的分子机制,生物学功能是CRC自噬的研究热点。

### 3.4 CRC自噬研究领域未来可持续关注的新热点

通过关键词突显图进行研究趋势分析发现,CRC自噬调控化疗药物多重耐药性、非编码RNA调控CRC自噬、CRC自噬在干细胞中的作用、肠道微生态及肿瘤微环境对CRC自噬的影响是新的研究趋势。肠道微生态对CRC化疗耐药也是作用机制之一,其中具核梭菌(Fn)通过靶向TLR4和MYD88先天免疫信号通路和特异性microRNA,激活自噬促进CRC细胞耐药<sup>[38]</sup>。Che等<sup>[39]</sup>研究表明,下调LETM1可抑制细胞增殖并诱导肿瘤细胞S期阻滞,同时抑制了CRC干细胞的干细胞特性并诱导自噬。而抑制自噬可能具有降低CRC干细胞生物学恶性程度的作用<sup>[40]</sup>。肿瘤微环境会影响肿瘤细胞的自噬,肿瘤微环境由缺氧、炎症和细胞因子等因素组成,在缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$ 在癌症进展过程中诱导自噬<sup>[41]</sup>,HIF-1 $\alpha$ 也通过葡萄糖代谢的改变间接受到自噬过程的调节,通过HIF-1 $\alpha$ 促进糖代谢增强自噬<sup>[42]</sup>。可见CRC自噬领域的研究越来越深入,未来可在肿瘤微环境和胃肠微生态中进一步挖掘新的科研价值。

### 3.5 优势与局限性

本文通过文献计量学和可视化分析,对CRC自噬研究领域的现状和发展趋势进行了系统、全面的分析,为研究者提供了该领域领先的研究机构和作者信息,同时通过聚类分析和突显分析,进一步发掘了CRC自噬研究领域的核心热点和未来需要聚焦的研究热点和趋势,为CRC自噬的研究提供了一定的科学价值。当然,本文存在一定

的局限性,首先是数据库的不断更新,可能会对本研究结果产生偏倚;另一方面一些优秀的高质量文献可能会因为被引用率低而没有被突显出来,使得结果有一定的局限性。后续笔者也将持续关注该领域的文献更新情况。

综上所述,CRC自噬机制的研究可以进一步阐明CRC发生、发展的机制,同时该领域是探索临床治疗靶点的重要研究方向。寻找CRC自噬机制的关键分子和靶向药物的研发以及CRC自噬与肠道微生态、肿瘤微环境之间的相互作用关系是该领域的研究新趋势,随着研究的不断深入,未来将为临床治疗CRC提供新的治疗方案和研究思路。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李渊婷提出主要研究目标,负责研究的构思与设计,研究的实施,撰写论文;李渊婷、魏振宏进行数据的收集与整理,统计学处理,图、表的绘制与展示;罗添、贾晶进行论文的修订;魏超君负责文章的质量控制与审查,对文章整体负责,监督管理。

### 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13. doi: 10.12151/JMCM.2021.02-01.
- [2] Liu ZC, Li ZX, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2020[J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management: Electronic Version, 2021, 7(2): 1-13. doi: 10.12151/JMCM.2021.02-01.
- [3] Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(4):235-246. doi:10.1038/nrclinonc.2016.171.
- [4] Zhou H, Yuan M, Yu Q, et al. Autophagy regulation and its role in gastric cancer and colorectal cancer[J]. Cancer Biomark, 2016, 17(1):1-10. doi:10.3233/CBM-160613.
- [5] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. Cell, 2007, 129(7): 1261-1274. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.009.
- [6] Comel A, Sorrentino G, Capaci V, et al. The cytoplasmic side of p53's oncosuppressive activities[J]. FEBS Lett, 2014, 588(16): 2600-2609. doi:10.1016/j.febslet.2014.04.015.
- [7] Giampieri F, Afrin S, Forbes-Hernandez TY, et al. Autophagy in human health and disease: novel therapeutic opportunities[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(4): 577-634. doi: 10.1089/ars.2017.7234.

- [7] Muslu Ü. The evolution of breast reduction publications: a bibliometric analysis[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(3):679–691. doi:10.1007/s00266-018-1080-7.
- [8] Wallin JA. Bibliometric methods: pitfalls and possibilities[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 97(5):261–275. doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto\_139.x.
- [9] Shi YL, Wei W, Li L, et al. The global status of research in breast cancer liver metastasis: a bibliometric and visualized analysis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12246–12262. doi: 10.1080/21655979.2021.2006552.
- [10] Shah SM, Ahmad T, Chen SZ, et al. A bibliometric analysis of the one hundred most cited studies in psychosomatic research[J]. *Psychother Psychosom*, 2021, 90(6): 425–430. doi: 10.1159/000516185.
- [11] Yao L, Hui L, Yang Z, et al. Freshwater microplastics pollution: detecting and visualizing emerging trends based on CiteSpace II [J]. *Chemosphere*, 2020, 245: 125627. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125627.
- [12] Khan KI, Nasir A, Saleem S. Bibliometric analysis of post covid-19 management strategies and policies in hospitality and tourism[J]. *Front Psychol*, 2021, 12:769760. doi:10.3389/fpsyg.2021.769760.
- [13] 马龙. 基于文献计量学的 scRNA-seq 在癌症中应用及结直肠癌免疫治疗的可视化分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2023. doi:10.27204/d.cnki.glzhu.2023.000691.
- Ma L. A bibliometric-based visualization of scRNA-seq in cancer and colorectal cancer immunotherapy[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2023. doi:10.27204/d.cnki.glzhu.2023.000691.
- [14] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1):27–42. doi:10.1016/j.cell.2007.12.018.
- [15] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528–542. doi: 10.1038/nrc.2017.53.
- [16] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Bio*, 2011, 13(2):132–141. doi: 10.1038/ncb2152.
- [17] White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(6):401–410. doi: 10.1038/nrc3262.
- [18] Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9):741–752. doi: 10.1038/nrm2239.
- [19] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [20] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method[J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
- [21] Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12): 961–967. doi: 10.1038/nrc2254.
- [22] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosomal membranes after processing[J]. *EMBO J*, 2000, 19(21):5720–5728. doi: 10.1093/emboj/19.21.5720.
- [23] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, et al. The role of autophagy in cancer development and response to therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9):726–734. doi: 10.1038/nrc1692.
- [24] 史艳龙, 方德宝, 冉启豪, 等. 基于 Web of Science 数据库的 2000—2019 年结直肠癌肝转移文献计量分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(4):400–411. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.003.
- Shi YL, Fang DB, Ran QH, et al. Bibliometric analysis of publications in colorectal cancer liver metastasis from 2000 to 2019 based on Web of Science[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(4):400–411. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.003.
- [25] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467–1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- [26] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
- [27] Li YJ, Lei YH, Yao N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1):52. doi:10.1186/s40880-017-0219-2.
- [28] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Beclin 1 interactome controls the crosstalk between apoptosis, autophagy and inflammasome activation: impact on the aging process[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(2):520–534. doi:10.1016/j.arr.2012.11.004.
- [29] Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381–405. doi: 10.1016/j.cell.2017.04.001.
- [30] Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 1–7. doi:10.1016/j.ceb.2014.09.004.
- [31] Pan Z, Zheng J, Zhang J, et al. A novel protein encoded by exosomal CircATG4B induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer by promoting autophagy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(35): e2204513. doi:10.1002/adv.202204513.
- [32] Xie QQ, Liu Y, Li XF. The interaction mechanism between autophagy and apoptosis in colon cancer[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(12):100871. doi:10.1016/j.tranon.2020.100871.
- [33] Brech A, Ahlquist T, Lothe RA, et al. Autophagy in tumour suppression and promotion[J]. *Mol Oncol*, 2009, 3(4):366–375. doi:

- 10.1016/j.molonc.2009.05.007.
- [34] Zhao Z, Xia GG, Li N, et al. Autophagy inhibition promotes bevacizumab-induced apoptosis and proliferation inhibition in colorectal cancer cells[J]. J Cancer, 2018, 9(18):3407-3416. doi: 10.7150/jca.24201.
- [35] Chen J, Na R, Xiao C, et al. The loss of SHMT2 mediates 5-fluorouracil chemoresistance in colorectal cancer by upregulating autophagy[J]. Oncogene, 2021, 40(23):3974-3988. doi: 10.1038/s41388-021-01815-4.
- [36] Pan Y, Zhao ZQ, Li J, et al. Nuclear beclin 1 destabilizes retinoblastoma protein to promote cell cycle progression and colorectal cancer growth[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19):4735. doi:10.3390/cancers14194735.
- [37] Han YH, Mun JG, Jeon HD, et al. Betulin inhibits lung metastasis by inducing cell cycle arrest, autophagy, and apoptosis of metastatic colorectal cancer cells[J]. Nutrients, 2019, 12(1):66. doi: 10.3390/nu12010066.
- [38] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. Cell, 2017, 170(3):548-563. doi:10.1016/j.cell.2017.07.008.
- [39] Che N, Yang ZT, Liu XZ, et al. Suppression of LETMI inhibits the proliferation and stemness of colorectal cancer cells through reactive oxygen species-induced autophagy[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4):2110-2120. doi:10.1111/jcmm.16169.
- [40] 侯松林, 蒋先虹, 周国俊, 等. 人结直肠癌肿瘤干细胞生物学特性及其与细胞自噬关系[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(10):1253-1260. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.013.
- Hou SL, Jiang XH, Zhou GJ, et al. Biological characteristics of human colorectal cancer stem-like cells and their relationship with autophagy[J]. China Journal of General Surgery, 2019, 28(10):1253-1260. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.013.
- [41] Mazure NM, Pouyssegur J. Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival?[J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2):177-180. doi: 10.1016/j.ceb.2009.11.015.
- [42] Masoud GN, Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(5):378-389. doi:10.1016/j.apsb.2015.05.007.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:李渊婷, 魏振宏, 罗添, 等. 基于Web of Science数据库的2011—2023年结直肠癌自噬研究文献计量分析[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(8):1300-1310. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.011

Cite this article as: Li YT, Wei ZH, Luo T, et al. Bibliometric analysis of autophagy research in colorectal cancer from 2011 to 2023 based on Web of Science[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(8):1300-1310. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.011

## 关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表述可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部