

肠道菌群与肝细胞癌相关研究的文献计量学分析

陈世杰, 孙其, 陈晚平, 杨尽晖*

湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院, 湖南 长沙 410005

陈世杰, 孙其, 陈晚平, 杨尽晖. 肠道菌群与肝细胞癌相关研究的文献计量学分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(8): 3201-3226.

CHEN Shijie, SUN Qi, CHEN Wanping, YANG Jinhui. Bibliometric analysis of studies relating gut microbiota to hepatocellular carcinoma[J]. Microbiology China, 2024, 51(8): 3201-3226.

摘要: 【背景】肠道菌群与肝细胞癌的关系密切, 对肝脏代谢和免疫产生影响。肠道菌群与肝细胞癌的相关研究引起了持续关注。【目的】分析 2003–2023 年近 20 年国内外在肠道菌群与肝细胞癌研究领域的发展趋势、研究现状和热点, 为该领域的研究者提供更全面、直观的参考。【方法】分别检索 Web of Science Core Collection (WoSCC) 数据库和中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) 数据库中肠道菌群与肝细胞癌研究领域的相关文献, 利用 VOSviewer1.6.19、CiteSpace6.1.R6 进行文献计量分析。【结果】分别从 WoSCC 数据库中检索出符合条件的英文文章 659 篇, CNKI 数据库中检索出符合条件的中文文献 70 篇, 英文文献数量和被引次数逐年增加, 中文发文数量总体也呈上升的趋势。中国在发文数量和国际合作方面领先, 而美国在被引次数和国际合作方面占优。最有影响力的研究机构为 University of California San Diego, 最有影响力的学者/团队是 Elinav Eran 团队, 发文最多的期刊为 *International Journal of Molecular Sciences*。关键词共现分析发现, 肝细胞癌的发病机制、肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病发生发展的关系和以肠道菌群为靶点的肝细胞癌治疗方案是该领域的研究热点, 关键词突现显示“gut microbiome”和“immune checkpoint inhibitor”是当前该领域的研究前沿。【结论】本研究从文献计量学角度深入分析了肠道菌群与肝细胞癌关系的研究现状和发展趋势, 为研究者在该领域深入挖掘热点和前沿、选择合适的期刊和合作伙伴提供指导。

关键词: 肠道菌群; 肝细胞癌; 文献计量

资助项目: 湖南省教育厅项目 (21C0047)

This work was supported by the Project of Hunan Provincial Department of Education (21C0047).

*Corresponding author. E-mail: yangjinhui19@sina.com

Received: 2023-11-15; Accepted: 2024-01-30; Published online: 2024-03-28

Bibliometric analysis of studies relating gut microbiota to hepatocellular carcinoma

CHEN Shijie, SUN Qi, CHEN Wanping, YANG Jinhui*

The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China

Abstract: [Background] Gut microbiota is closely associated with hepatocellular carcinoma, impacting liver metabolism and immune responses. Ongoing attention is drawn to the study of gut microbiota-related mechanisms and treatment strategies. [Objective] Analyzing the trends, current status, and hotspots in domestic and international research on gut microbiota and hepatocellular carcinoma from 2003 to 2023, aiming to provide comprehensive and intuitive references for researchers in this field. [Methods] The articles about gut microbiota and hepatocellular carcinoma were retrieved from the Web of Science Core Collection (WoSCC) and China National Knowledge Infrastructure (CNKI). VOSviewer1.6.19 and CiteSpace6.1.R6 were used for bibliometric analysis. [Results] A total of 659 eligible English publications were retrieved from the WoSCC, and 70 Chinese publications meeting the criteria were screened out from the CNKI. The annual count and citation frequency of English publications showed an increasing trend, and the total number of Chinese publications also exhibited a rising trend. China was a leading country in terms of the publication number and international collaborations, while the United States excelled in citation frequency and international partnerships. The most influential research institution was the University of California San Diego, and the most impactful scholar/team identified was the Elinav Eran team. The *International Journal of Molecular Sciences* was the journal with the largest publication number. The co-occurrence analysis of keywords revealed that the research hotspots included the mechanisms of hepatocellular carcinoma occurrence, the relationship between gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease progression, and hepatocellular carcinoma treatment strategies targeting gut microbiota. The keyword burst analysis highlighted gut microbiome and immune checkpoint inhibitor as the current research frontiers in this field. [Conclusion] This study, from the perspective of bibliometrics, comprehensively analyzed the current status and development trends of the relationship between gut microbiota and hepatocellular carcinoma, and offered guidance for researchers in this field to delve into hotspots and frontiers and to choose suitable journals and collaborators.

Keywords: gut microbiota; hepatocellular carcinoma; bibliometric

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最主要的原发性肝癌, 占据全球新增病例的75%–85%, 每年约有 85 万例患者^[1-2]。该病常见于慢性肝病(chronic liver diseases, CLDS)的进

展阶段, 包括由酒精、病毒感染引起的肝硬化, 如乙肝病毒(hepatitis b virus, HBV)和丙肝病毒(hepatitis b virus, HCV), 以及非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

等。肝细胞癌的危险因素多样,包括肝纤维化、HBV/HCV 感染、大量饮酒、胆汁淤积、黄曲霉毒素 B1 摄入、吸烟、肥胖以及 NAFLD 引起的胰岛素抵抗等^[1,3]。近期研究表明,肠道菌群与 HCC 之间可能存在密切关系,涉及微生物群失调、细菌代谢物异常、免疫系统紊乱等^[4-5]。

为了全面了解近 20 年来国内外在肠道菌群在 HCC 相关领域的研究进展,本研究采用文献计量学的可视化分析方法,总结了相关研究的产出、增长趋势和被引频次。同时,通过构建国家/地区、机构和作者的共现网络图,以及期刊的共引分析,展现在这一领域做出过重大贡献的国家/地区、机构、研究者以及高被引期刊。对关键词的共现和突现进行进一步分析,揭示该领域的研究热点和发展前沿,为今后的研究提供指导性意见。这一综合性的视角有助于深入了解肠道菌群与 HCC 之间的关联,为未来防治策略的制定提供有益的参考。

1 材料与方法

1.1 数据收集和搜索策略

Clarivate Analytics 的 Web of Science Core Collection (WoSCC)数据库和中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)数据库是国际和国内应用最广泛的综合性学术研究平台,具有很高的权威性^[6-7]。WoSCC 数据库涵盖了国际知名学术期刊 12 000 余种, CNKI 涵盖了数千种中文期刊,两者均覆盖了各个学科领域,包括自然科学、工程技术、医学、社会科学、人文科学等^[8]。为了进行文献计量分析,我们在兼顾以往研究成果的同时,选择了以上两种数据库,对国际和国内范围内的学术信息进行提取。如图 1 所示,我们使用以下检索词在 WoSCC 数据库中进行了文献检索: TS=(“gut microbiota” OR “gut microbiome” OR “intestinal microbiota” OR “intestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” OR “gut flora” OR “intestinal flora”)

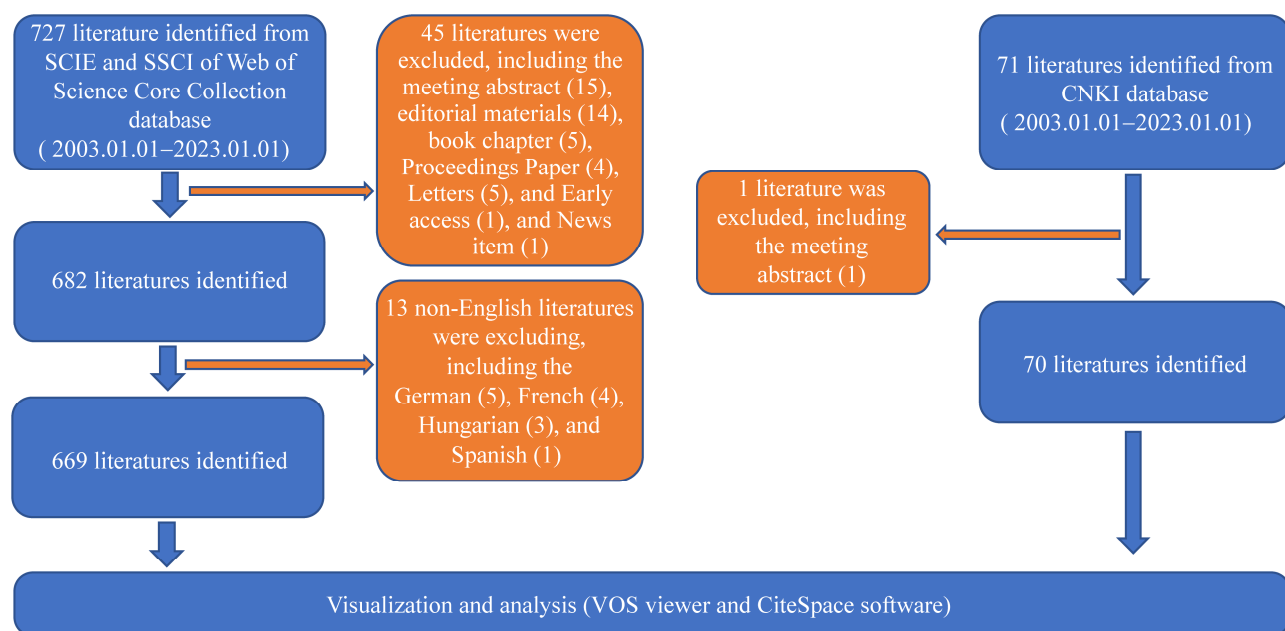


图 1 筛选流程图

Figure 1 Screening process flowchart.

AND TS=(“hepatocellular carcinoma” OR “hepatic cell cancer” OR “hepatic cellular cancer” OR “hepatocellular carcinoma” OR “hepatoma” OR “liver cell carcinoma” OR “HCC”), 不考虑语言或文献类型。检索时间为 2003 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日。在检索过程中, 共发现了 727 篇文献。随后, 我们采用了以下筛选标准: 排除会议摘要(25 篇)、编辑材料(14 篇)、书籍章节(5 篇)、官方信函(5 篇)、会议文章(4 篇)、预接收(1 篇)和新闻报道(1 篇)。此外, 我们还排除了 13 篇非英文文献, 因此共有 659 篇文献可供分析; 我们使用了以下检索词在 CNKI 数据库进行文献检索: TS=(“肝细胞癌”) AND TS=(“肠道菌群+肠道微生物+肠道微生物组+肠道微生物群+肠道微生态+肠道微生物菌群”), 检索语言限定为中文, 检索时间为 2003 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日。对以上结果采取相同筛选标准后, 共有 70 篇文献可供分析。我们将相关文献导出并保存为 download.txt 格式, 包括全文记录和参考文献的引用, 以便对其进行更深入的分析。

1.2 数据分析

在本次研究中, 我们使用了两种文献计量分析工具, 分别是 VOSviewer1.6.19 版本的软件(由荷兰莱顿大学开发)和 CiteSpace6.1.R6 版本的软件(由美国宾夕法尼亚州费城德雷克塞尔大学开发)。VOSviewer 和 CiteSpace 是两个不同的软件工具, 功能互补, 可以促进文献计量和引用数据在学术文献中的可视化和分析。两者主要通过对选中的数据集进行相关信息提取, 并构建可视化图像以帮助研究人员进行更有效的信息分析。其参数设置主要包括: 数据输入、词语处理、网络构建和可视化设置等方面, 从而达到可视化分析的目的。

VOSviewer 是一款基于距离的文献计量工具, 专门用于可视化的文献计量网络。它的核

心功能在于对密切相关的节点进行聚类, 通过使用相同的颜色来识别相关性更高的群体。此外, VOSviewer 还能创建叠加可视化地图, 其中节点的颜色和距离代表了二维空间中节点的分布情况(如时间和关联)。这个独特的功能提升了我们对时间和数据的认识。在本研究中, VOSviewer 被用于分析共同作者网络, 以揭示作者和机构之间的合作关系。另外, 对作者关键词相关性的评估也有效地采用了共现网络^[9]。

另一方面, CiteSpace 是一款优秀的开源软件, 专门设计用于可视化和分析学术文献数据库中的引用数据。它擅长通过时间轴和网络图等图形表现形式来展示各学术领域的动态发展。通过准确识别作者与机构的合作网络, CiteSpace 为研究方向的演进提供了宝贵的观点。此外, 通过对引用关系的深入分析, 还可以识别关键参考文献并评估学术影响力^[10]。

VOSviewer 和 CiteSpace 都是研究人员和学者探索学术数据不可或缺的工具。VOSviewer 的优势在于能够揭示文献计量网络中错综复杂的关系, 而 CiteSpace 在研究领域尤其擅长通过引文数据分析来捕捉动态演进。这些软件工具相互补充, 为研究者提供了一个全面的工具包, 以深入了解学术文献、合作模式及学术知识的进展。它们的结合使用为学术探索开辟了新的途径, 有助于在学术研究中做出明智的决策。

2 结果与分析

2.1 全球文献发表概述

根据提供的资料, 我们对肠道菌群与 HCC 相关研究领域的文献进行了分析, 以客观、量的方式评估其总体发展趋势。在 2003–2023 年的 20 年间, WoSCC 数据库共筛选出 659 篇文献进行分析, 其中论著为 304 篇(占总数的 45.44%), 综述文章为 365 篇(占总数的 54.56%)。

进一步的分析表明,2018年后论著类型的数量明显上升,可能与代谢组学和高通量测序技术领域的显著发展相关。同时,随着论著数量的增加,相关研究的综述文章也进入了新的高潮。图2A展示了国际上该领域研究论文发文的年度数量从2005年至2022年逐年增加。在过去的20多年中,我们观察到相关研究论文的出版量呈稳步上升的趋势,此趋势得到了图2B所示拟合曲线的支持,调整后的回归系数(R^2)为0.953 6,显示出稳定增长的出版产出。图2C展示了CNKI数据库在该领域研究论文发表的年

度数量变化,显示中文文献的发表相对滞后,在相关领域发表最早的文献出现在2010年,但文献数量自2019年后显著增多,并连续3年保持较高的文献产出数量。综上,这些发现显示研究人员对肠道菌群与HCC关联的兴趣逐渐增强,这在发文数量的上升中有所体现。不断增长的趋势表明,未来该领域的发展和临床应用具有巨大的潜力,研究产出正在不断积累。

2.2 国家/地区分析

国际上,肠道菌群与HCC的相关性研究有来自59个国家/地区的研究人员参与。表1展

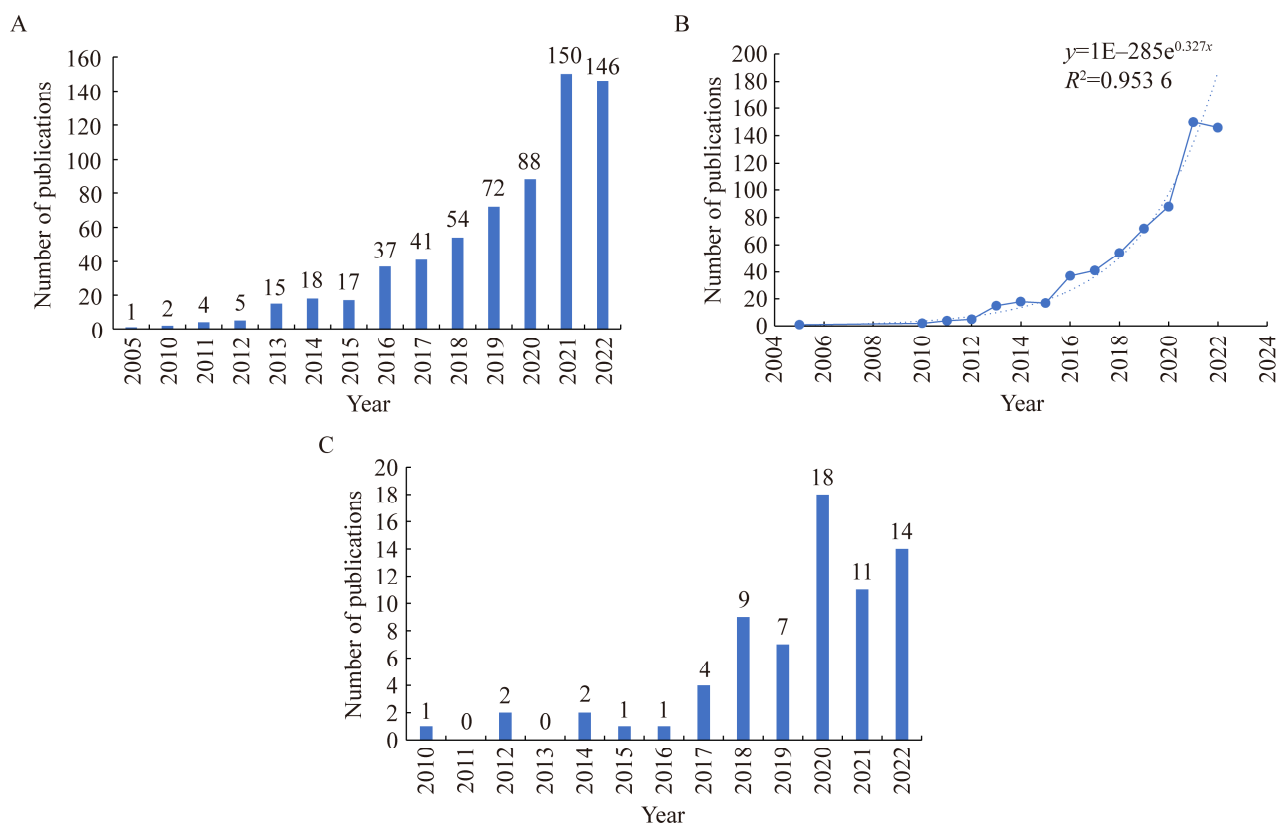


图2 肠道菌群与肝细胞癌相关研究国内外文献发表数量及趋势 A: WoSCC 数据库发文量. B: 肠道菌群与肝细胞癌相关研究每年全球发表文献趋势的拟合曲线($R^2=0.9536$). C: CNKI 数据库发文量

Figure 2 Number and trend of domestic and international literature publications on studies related to gut microbiota and hepatocellular carcinoma. A: The number of articles published in the WoSCC database. B: Fitted curve of the trend of global published literature per year for studies related to gut microbiota and hepatocellular carcinoma ($R^2=0.9536$). C: The number of articles published in the CNKI database.

表 1 全球发文数量前 10 的国家/地区

Table 1 The top 10 countries/areas in terms of global publications

排名 Rank	国家 Country	发文量 Article counts	百分比 Percentage (%)	总被引次数 Total citations	平均被引次数 Average citations
1	China	244	36.47	9 278	38.02
2	USA	187	27.92	13 473	72.05
3	Italy	73	10.91	4 149	56.84
4	Japan	56	8.37	3 434	61.32
5	Germany	35	5.23	1 801	51.46
6	England	25	3.74	1 177	47.08
7	Korea	21	3.14	1 235	58.81
8	France	21	3.14	7 52	35.81
9	Australia	19	2.84	1 242	65.37
10	India	16	2.39	431	26.94

当国家发文量相同时, 根据总被引次数排序

When countries/areas have the same article counts, the ranking is based on the number of total citations.

示了按发文数量排名的前 10 位国家/地区, 包括发文量、百分比、总被引次数和平均被引次数。数据显示, 中国的发文量最多($N=244$ 篇), 其次是美国($N=187$ 篇)、意大利($N=73$ 篇)、日本($N=56$ 篇)。其余国家的发文量均少于 50 篇。同时, 美国在该研究领域的影响力凸显, 总被引次数明显优于其他国家。此外, 图 3A 呈现了 VOSviewer 的国家可视化地图, 显示中国和美国在该研究领域处于核心地位, 并与意大利、日本、德国等国家保持密切合作, 表明这些国家在肠道菌群与 HCC 相关研究领域具有强大的合作关系。图 3B 展示了 VOSviewer 时间线国家可视化地图, 显示在肠道菌群与 HCC 相关研究领域的前沿, 中国学者贡献巨大, 而希腊、波兰等国的学者则在近几年开始了新的研究探索。

2.3 机构分析

国际上, 肠道菌群与 HCC 相关研究涉及 1 055 个机构, 其中 66 个机构的论文发表数量超过 5 篇。表 2 展示了贡献最大的前 10 个机构, University of California San Diego 领先(24 篇文献), 其次为 Shanghai Jiao Tong University (22 篇

文献)、Fudan University (15 篇文献)、Zhejiang University (14 篇文献)和 Sun Yat-sen University (14 篇文献)。在上榜机构中, 生产力最高的机构主要来自中国(7 家)和美国(3 家)两个国家。通过合著共现分析, 我们可以深入了解不同机构之间的合作关系。合著共现分析的网络可视化如图 4A 所示。在此表示法中, 圆圈大小与刊号相对应, 颜色代表不同的簇, 象征着不同机构之间的协同作战。从图 4 中可以清晰地看出, 不同机构之间的合作主要集中在同一个国家内部, 而国际合作主要集中在中美两国之间, 这两个国家之间的合作显示了各机构平均每年在某一具体研究领域的出版情况(图 4B)。近年来, 中国的研究机构在国际肠道菌群与 HCC 相关研究领域的论文发表数量上取得了显著增长, 这标志着中国在该研究领域得到了广泛认可。同时, 根据机构共现分析 CNKI 数据库中中文文献发表情况, 我们发现国内各发文机构在中文文献发表上合作较少, 如图 4C 所示, 贡献最大的机构为发文量为 3 篇的福建医科大学、广西医科大学和南方医科大学。

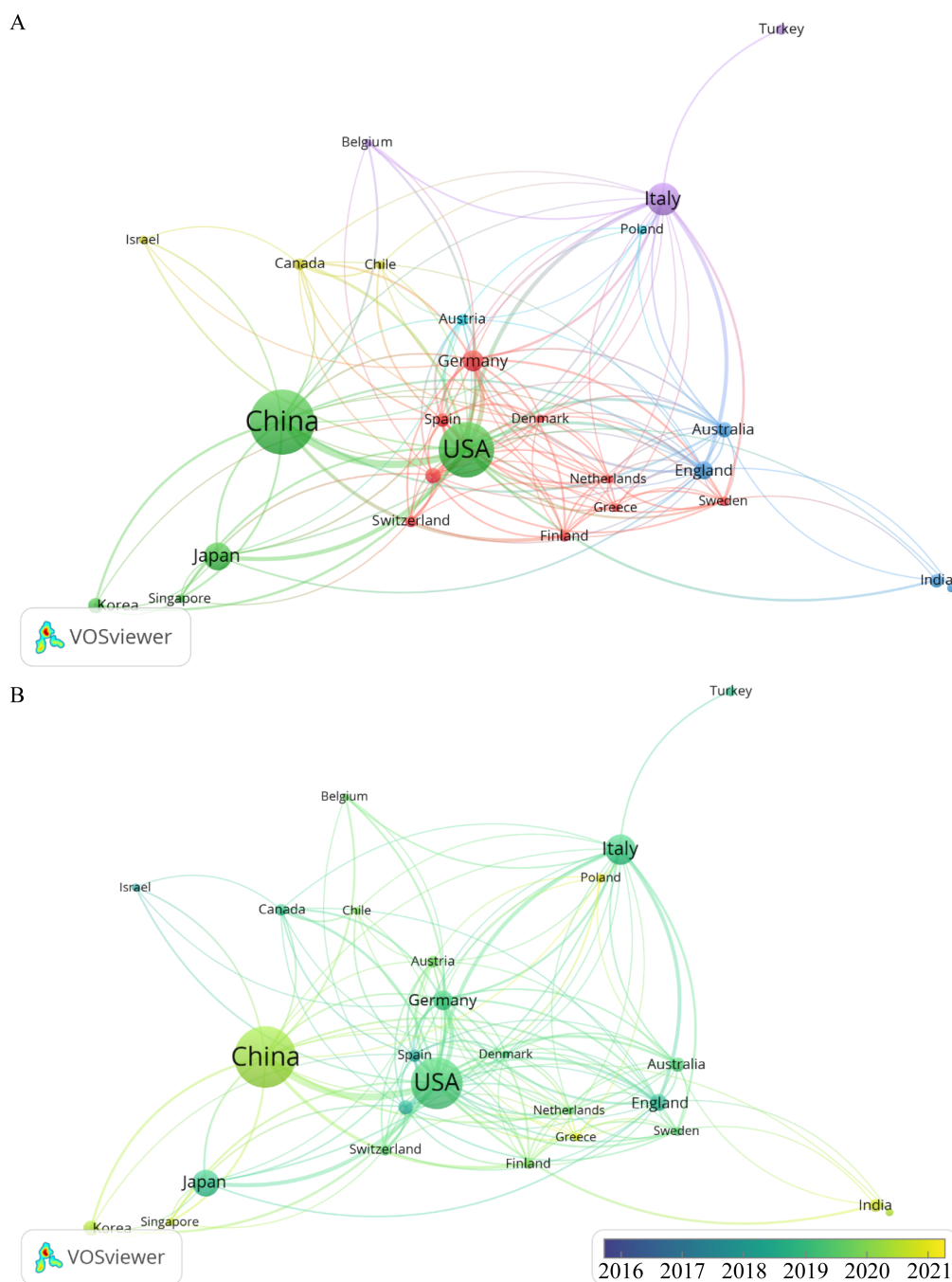


图 3 国家/地区合作的可视化分析 A: VOSviewer 对国家/地区合作分析的网络可视化. B: VOSviewer 对国家/地区合作分析的叠加可视化. 节点间连线的粗细代表合作关系的强弱, 节点的大小代表发表文章的数量

Figure 3 Visual analysis of national/regional cooperation. A: VOSviewer network visualization of countries/areas collaboration analysis. B: VOSviewer overlay visualization of countries/areas collaboration analysis. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership, and the size of the nodes represents the number of publications.

表 2 全球发文数量前 10 的机构

Table 2 The top 10 institutions in terms of global publications

排名 Rank	机构 Institution	发文量 Article counts	国家 Country	总被引次数 Total citations
1	University of California San Diego	24	USA	3 627
2	Shanghai Jiao Tong University	22	China	2 042
3	Fudan University	15	China	363
4	Zhejiang University	14	China	1 040
5	Sun Yat-sen University	14	China	899
6	Harvard Medical School	13	USA	1 258
7	National Cancer Institute	12	USA	583
8	Zhengzhou University	12	China	551
9	The Chinese University of Hong Kong	10	China	841
10	Chinese Academy of Sciences	10	China	679

当机构发文量相同时, 根据总被引次数排序

When institutions have the same article counts, the ranking is based on the number of total citations.

2.4 期刊分析

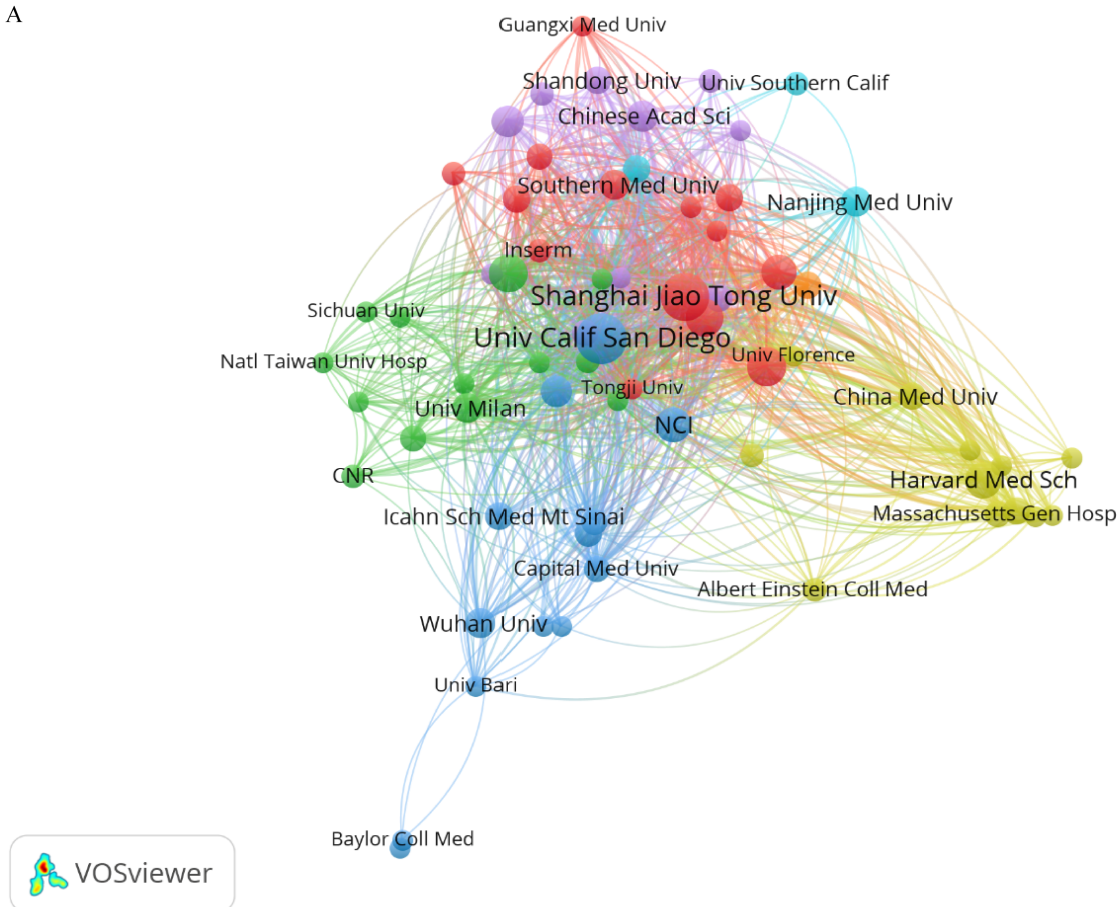
国际上, 共有 304 家学术期刊聚焦于肠道菌群与 HCC 相关研究, 其中发文量在 5 篇以上的学术期刊有 24 家。表 3 呈现了排名前 10 位的高产期刊, 以及它们的文章数量、影响因子(IF)和总被引次数。*International Journal of Molecular Sciences* 以 37 篇文章和总被引 1 374 次脱颖而出, 成为最多产的期刊。*Hepatology* 获得了最高的影响因子(13.5), 其次是 *Frontiers in Immunology* (7.3)。图 5A 时间轴图展示了 *Frontiers* 系列和 *Cancers* 在肠道菌群与 HCC 相关研究领域处于前沿地位。图 5B 用橙色和绿色线条描绘了两个主要的引用路径。通过这些路径, 观察到发表在分子/生物学/遗传学上的文献主要被发表在分子/生物学/免疫学和医学/医学/临床杂志上的研究人员所引用, 而发表在健康/护理/药物学上的文献主要被发表在医学/医学/临床杂志上的研究人员所引用。国内聚焦该领域研究的主要有《临床肝胆病杂志》《实用肝脏病杂志》《胃肠病学》《肝病学杂志》和《微生物学报》等学术期刊。

2.5 作者分析

国际上, 共有 3 825 名作者发表了肠道菌

群与 HCC 相关研究的论文, 其中发文量在 5 篇以上的作者有 23 位。表 4 呈现了贡献最多的前 10 名作者/团队, 其中 Gasbarrini Antonio 团队(8 篇文章)、Schnabl Bernd 团队(8 篇文章)最多, 其次是 JIA Wei (7 篇文章), Ponziani Francesca Romana (7 篇文章), REN Zhigang (7 篇文章)和 Suk Ki Tae (7 篇文章)。另外, Elinav Eran 团队发表的论文虽然只有 4 篇, 但被引次数最多, 共被引 2 217 次, 其次是 Ohtani Naoko 团队(被引 1 854 次)和 Hara Eiji 团队(被引 1 734 次)。我们发现, Yoshimoto Shin 团队(平均被引 565 次)和 Elinav Eran 团队(平均被引 554 次)论文的平均被引次数位列前列, 表明他们团队的科研成果在肠道菌群与 HCC 相关研究领域得到广泛认可。研究人员之间的合作网络如图 6A 所示, 几乎所有研究人员/团队都聚集在一起, 每个聚类都与一两位频繁发表论文的多产作者密切相关。密集的聚类间连接显示出在研究肠道菌群和肝细胞癌的研究团队/实验室之间存在强大的合作关系。国内各研究人员在中文文献发表的合作网络如图 6B 所示, 我们发现国内作者在中文文献发表上, 彼此之间的合作并不多见。

A



B

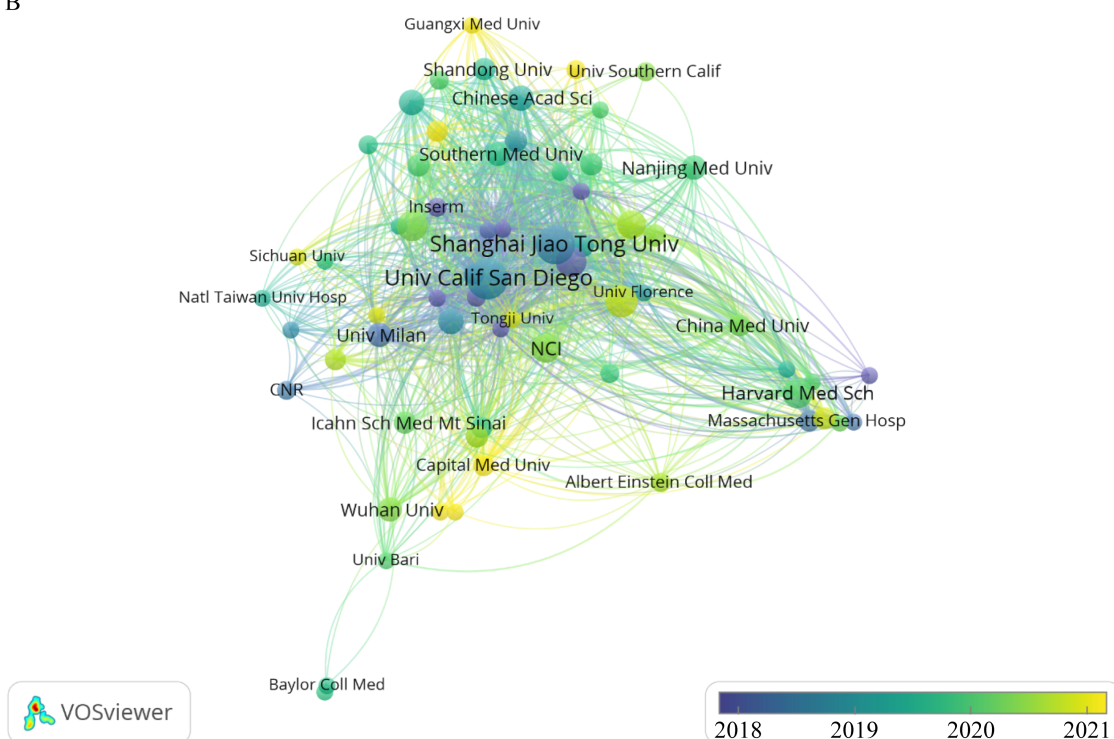




图4 机构合作的可视化分析 A: VOSviewer 对机构合作分析的网络可视化. B: VOSviewer 对机构合作分析的叠加可视化. C: CiteSpace 对机构合作分析的网络可视化. 节点间连线的粗细代表合作关系的强弱, 节点的大小代表发表文章的数量

Figure 4 Visual analysis of institutional cooperation. A: VOSviewer network visualization of institutions collaboration analysis. B: VOSviewer overlay visualization of institutions collaboration analysis. C: CiteSpace network visualization of institutions collaboration analysis. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership, and the size of the nodes represents the number of publications.

表3 全球发文数量前10的期刊

Table 3 The top 10 journals in terms of global publications

排名 Rank	期刊 Journal	发文量 Article counts	影响因子 IF (2022)	总被引次数 Total citations
1	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	37	5.6	1 374
2	<i>Cancers</i>	22	5.2	285
3	<i>Frontiers in Microbiology</i>	17	5.2	639
4	<i>Nutrients</i>	17	5.9	449
5	<i>World Journal of Gastroenterology</i>	14	4.3	654
6	<i>Frontiers in Immunology</i>	11	7.3	122
7	<i>Hepatology</i>	10	13.5	1 200
8	<i>Frontiers in Endocrinology</i>	9	5.2	128
9	<i>Frontiers in Oncology</i>	9	4.7	44
10	<i>Biomedicines</i>	8	4.7	199

当期刊发文量相同时, 根据总被引次数排序

When journals have the same frequency of publications, the ranking is based on the number of total citations.

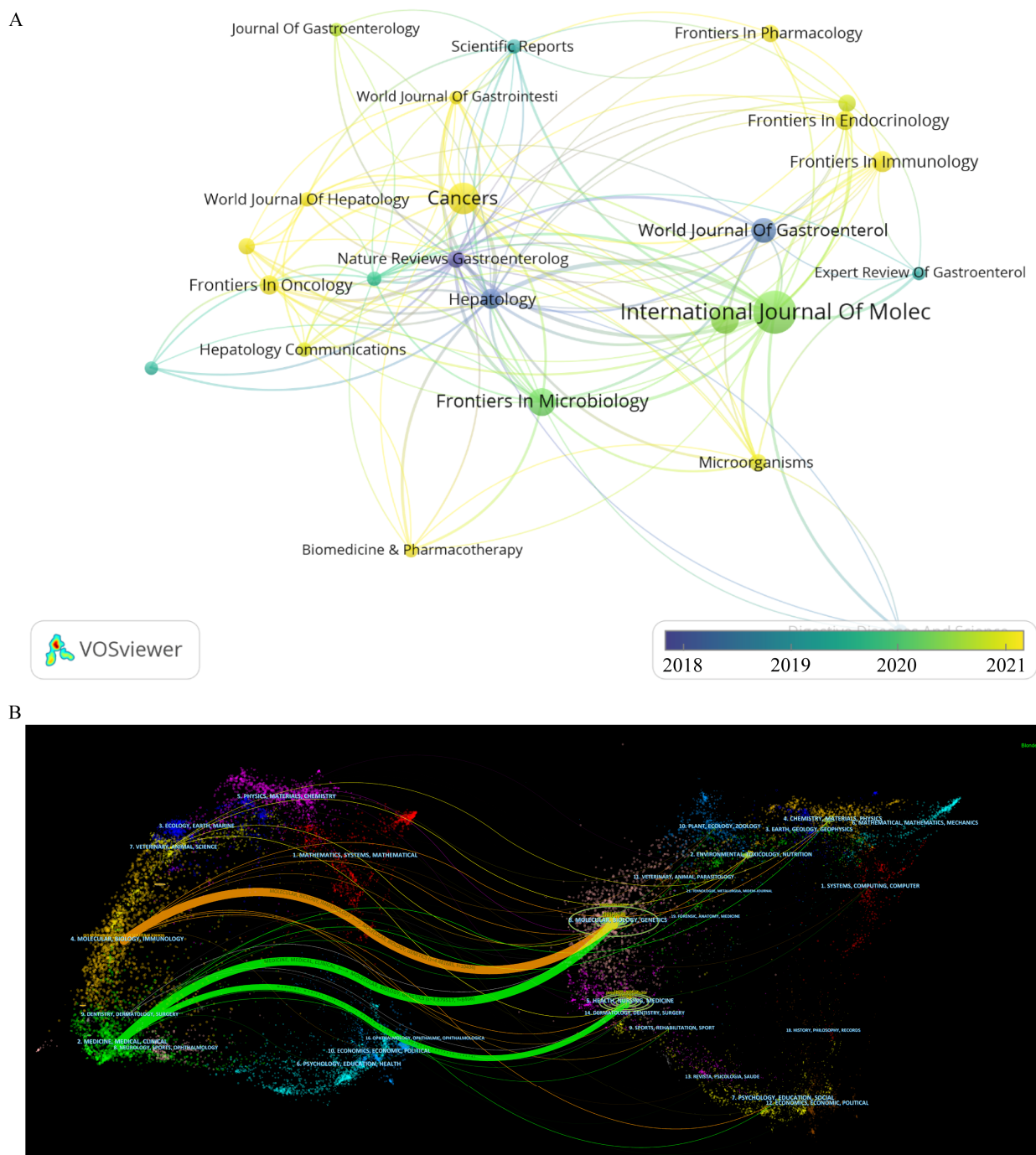


图5 期刊及领域合作的可视化分析 A: VOSviewer对期刊合作分析的网络可视化. B: 肠道菌群与肝细胞癌研究中的双图叠加. 节点间连线的粗细代表合作关系的强弱, 节点的大小代表发表文章的数量

Figure 5 Visual analysis of journal and field collaborations. A: VOSviewer overlay visualization of institutions collaboration analysis. B: The dual-map overlays in the study of gut microbiota and hepatocellular carcinoma. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership, and the size of the nodes represents the number of publications.

表 4 全球发文量前 10 的作者

Table 4 The top 10 authors with global publications

排名 Rank	作者 Author	发文量 Article counts	关联 Links	总被引次数 Total citations
1	Gasbarrini Antonio	8	82	481
2	Schnabl Bernd	8	42	288
3	JIA Wei	7	63	1 171
4	REN Zhigang	7	81	617
5	Ponziani Francesca Romana	7	79	455
6	Suk Ki Tae	7	60	172
7	Ohtani Naoko	6	91	1 854
8	Lonardo Amedeo	6	21	812
9	Tacke Frank	6	25	266
10	YANG Ming	6	36	100

当作者发文量相同时, 根据总被引次数排序

When authors have the same article counts, the ranking is based on the number of total citations.

2.6 引用和共被引分析

图 7A 显示, 国际上本领域共有 303 篇文章的被引次数超过 20 次。表 5 列出了被引次数最多的前 10 篇文献。这篇题为“*Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity*”的文献被引次数最多, 共计被引用了 1 672 次。紧随其后的是题为“*Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome*”的文献, 该论文共获得 1 381 次引用。排名第三的是一篇题为“*Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4*”的文献, 其引用次数为 846 次。此外, 根据 VOSviewer 的分析, 图 7B 显示了共同引用的参考文献, 提供了最具影响力的论文概览。引文暴发是衡量学者对这一领域兴趣的一个重要指标。在我们的研究中, CiteSpace 确定了引文暴发最强的前 25 篇参考文献, 将其描绘在图 8 中, 并展示了这些参考文献的引文暴发持续时间。另外, 文章“*Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome*”在强度方面排名第一, 数值为 23.68。

此外, “*Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with updates hepatocellular carcinoma*”这篇文献从 2021 年持续暴发到 2023 年, 表明其研究内容在肠道菌群与 HCC 相关研究领域持续受到关注。在 CNKI 数据库中被引频次前 5 的文献见表 6, 被引次数最多的是“肠肝轴的现代概念及其在肝脏疾病中的作用”, 被引频次前 5 的文献均为综述文献, 主要介绍国际上关于肠道菌群在肝细胞癌及其相关疾病的分子的调节机制和治疗策略。

2.7 关键词和热点分析

我们分别对 WoSCC 数据库和 CNKI 数据库检索得到的数据进行了关键词突现分析和关键词共现分析。图 9 展示了 WoSCC 数据库的 25 个突现强度最高的关键词。另外, 关键词“*insulin resistance*”的突现强度最高(6.24), 其次是“*adipose tissue*”(4.96)和“*hepatic stellate cell*”(4.86)。其中, “*adipose tissue*”的暴发持续时间最长, 从 2011 年到 2018 年跨越了 7 年。近期(2021–2023 年)被引次数最多的关键词是“*gut microbiome*”和“*immune checkpoint inhibitor*”。这预示着未来肠道菌群与 HCC 相关

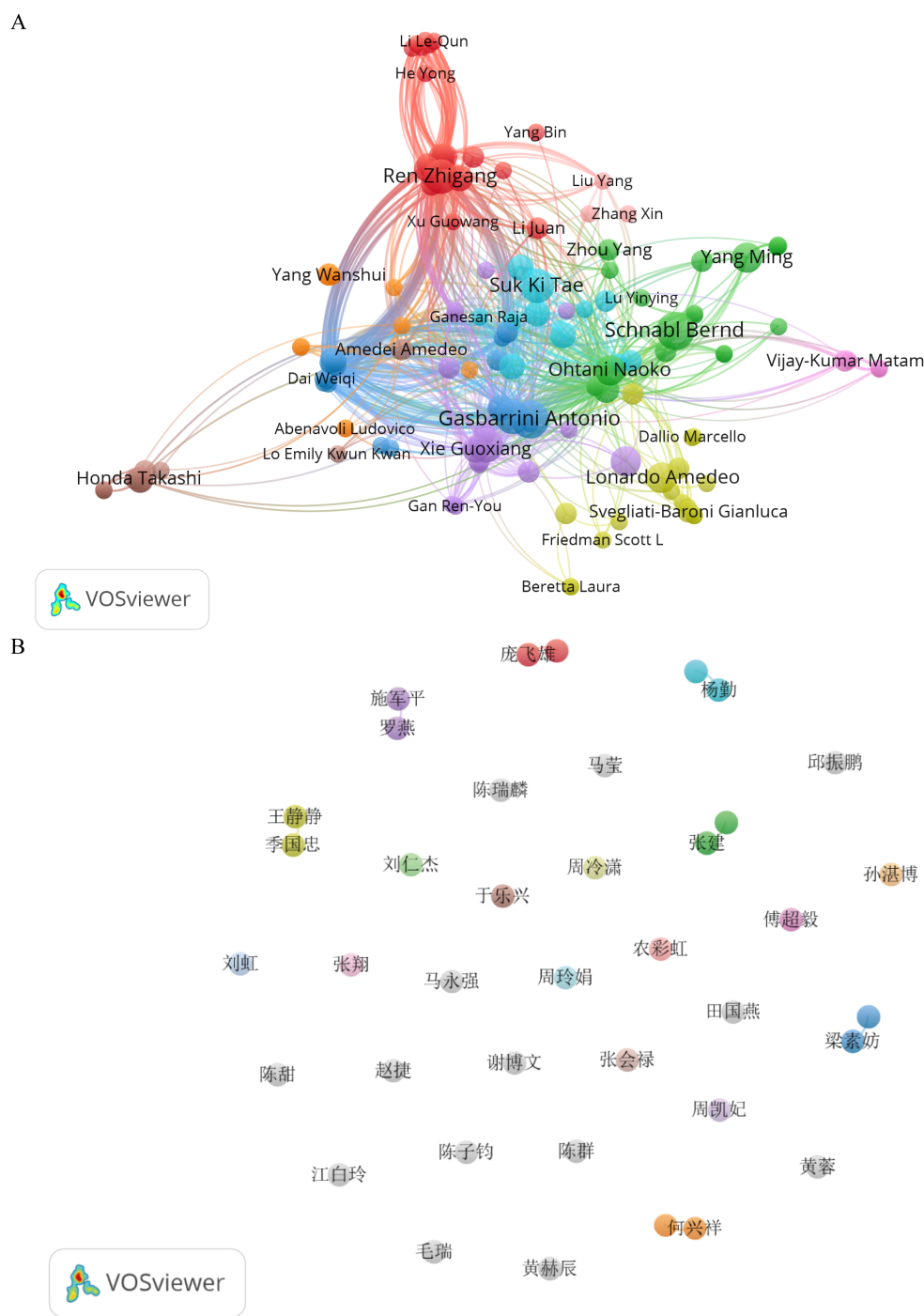
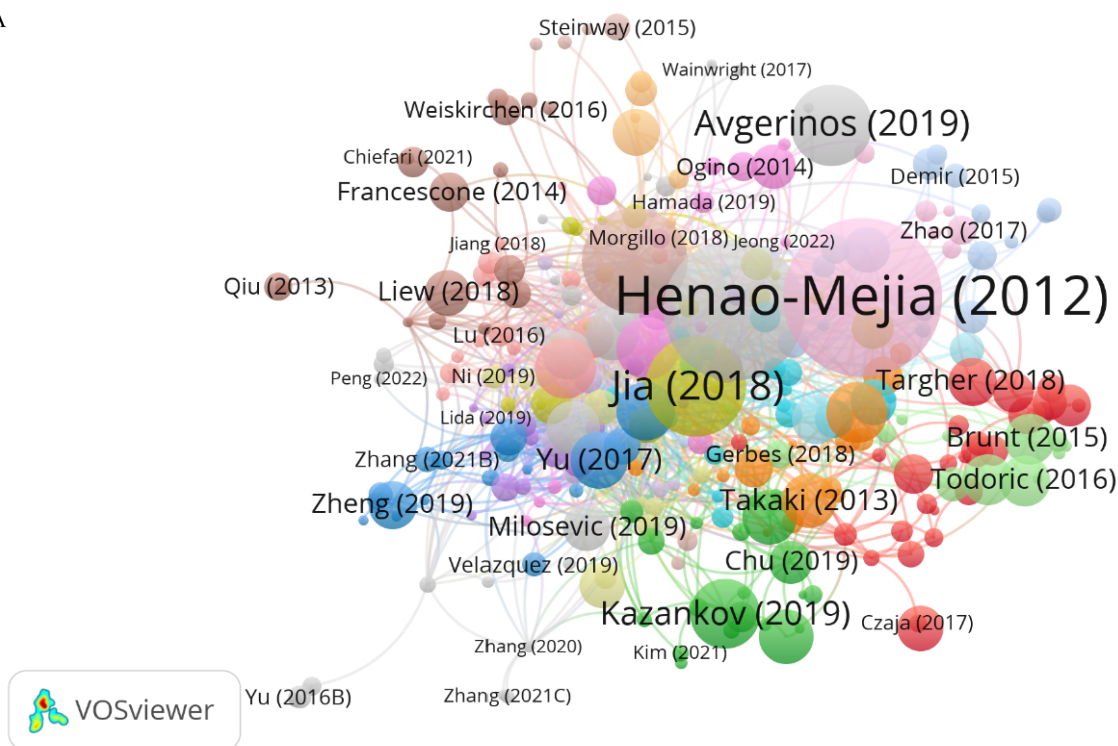


图 6 作者合作可视化分析 A: VOSviewer 对国际作者合作分析的网络可视化. B: VOSviewer 对国内作者合作分析的网络可视化. 节点间连线的粗细代表合作关系的强弱, 节点的大小代表发表文章的数量

Figure 6 Author collaboration visualization analysis. A: VOSviewer network visualization of international authors' collaboration analysis. B: VOSviewer network visualization of domestic authors' collaboration analysis. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership, and the size of the nodes represents the number of publications.

A



B

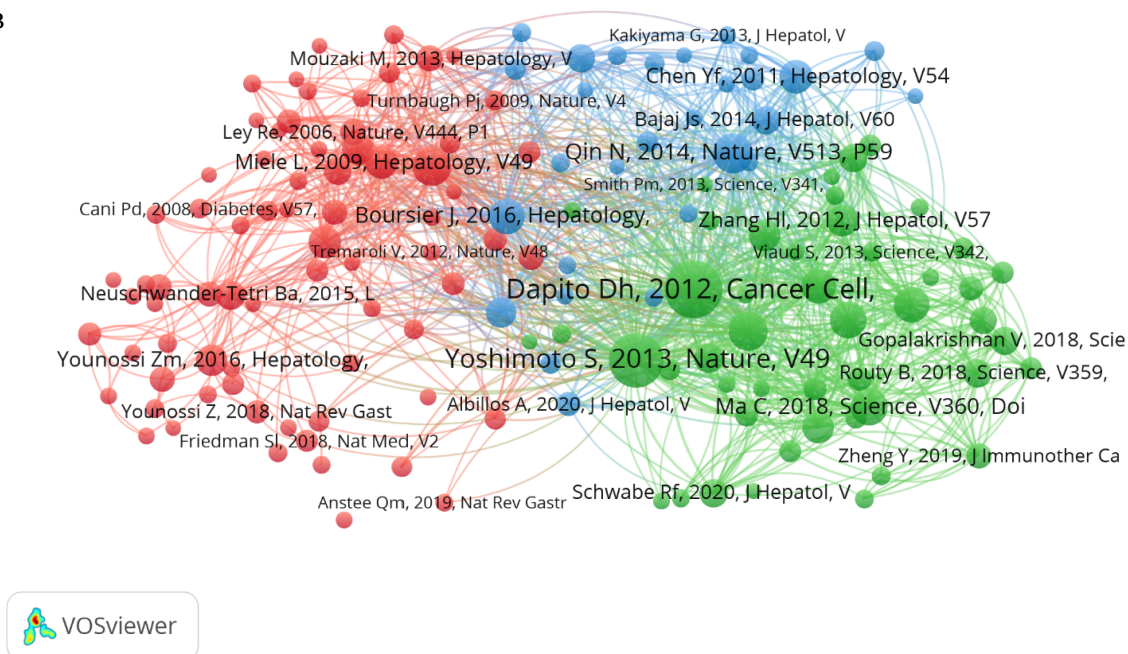


图 7 高被引文献可视化分析 A: 高被引文献之间的共现网络分析, 其中设定了每篇文献至少被引 20 次。B: 高被引文献之间的共被引分析。不同颜色的节点代表不同的聚类

Figure 7 Visual analysis of highly cited literature. A: Co-occurrence network analysis between highly cited literature, where it was set that each document was cited at least 20 times. B: Co-citation analysis between highly cited literature. Different colored nodes represent different clusters.

表 5 全球总被引次数前 10 的文献
Table 5 The top 10 cited literature in the world

排名 Rank	标题 Title	第一作者 The first author	期刊 Journal	总被引次数 Total citations	发表年份 Publication year
1	Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity	Henao-Mejia	<i>Nature</i>	1 672	2012
2	Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome	Yoshimoto	<i>Nature</i>	1 381	2013
3	Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4	Dapito	<i>Cancer Cell</i>	846	2012
4	Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis	JIA	<i>Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology</i>	781	2018
5	Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives	Avgerinos	<i>Metabolism-Clinical and Experimental</i>	543	2019
6	The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis	Kazankov	<i>Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology</i>	423	2019
7	Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice	LI	<i>PNAS</i>	351	2016
8	Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives	Arab	<i>Hepatology</i>	332	2017
9	Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma	REN	<i>Gut</i>	331	2019
10	Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease	Ponziani	<i>Hepatology</i>	307	2019

根据文献总被引次数排序
Sorted by total number of citations to literature.

研究重点可能是肠道微生物群相关的免疫机制和免疫治疗策略。确定研究热点和领域、预测科学进展的重要工具是文献计量学中被广泛使用的关键词共现分析。图 10A 展示了 WoSCC 数据库的关键词共现聚类网络图谱,在这一分析中,关键词在文章标题或摘要中出现的频率超过 12 次,在删除了频次高但无分析意义的关键词后,最终被编入分析的有 98 个高频关键词,其中频次排在前 10 的分别为 gut microbiota (419)、hepatocellular carcinoma (403)、NAFLD (159)、non alcoholic steatohepatitis (NASH)

(121)、inflammation (116)、insulin resistance (102)、cancer (98)、fatty liver-disease (91)、bile-acids (69)和 cirrhosis (68)。以上关键词主要被分为 4 个聚类: 1#聚类(红色),在频次位列前 10 的关键词中,有 4 个都出现在 1#聚类,该聚类围绕研究肠道菌群与 HCC 的发生、发展和治疗的关系为主;2#聚类(绿色)主要研究肠道菌群和 NAFLD 之间的关系;3#聚类(蓝色)主要研究肠道菌群与 HBV、HCV 感染之间的关联;4#聚类(黄色)着重研究肠道菌群与酒精性肝病、饮食诱导的肥胖和肝性脑病的关系。这些发现展

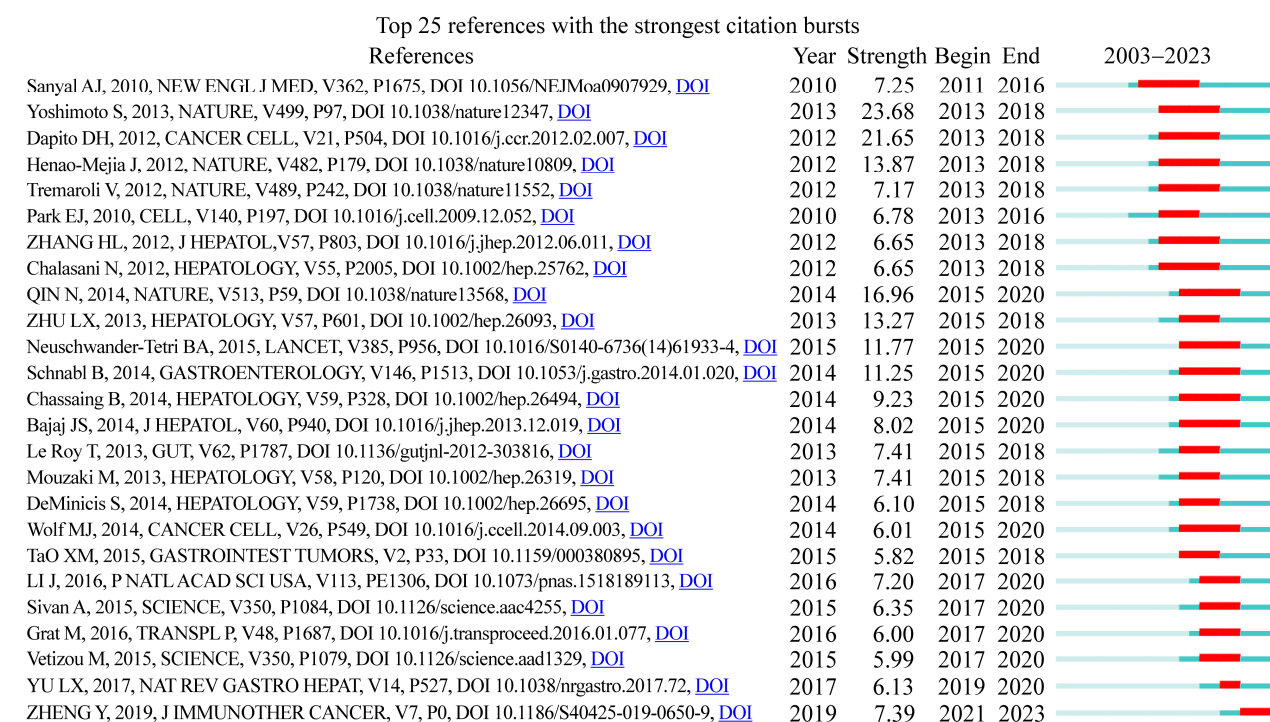


图 8 引用率最高的 25 篇文献

Figure 8 Top 25 references with the strongest citation bursts.

表 6 国内总被引次数前 5 的文献

Table 6 The top 5 cited literatures in domestic

排名	标题	第一作者	期刊	总被引次数	发表年份
Rank	Title	The first author	Journal	Total citations	Publication year
1	肠肝轴的现代概念及其在肝脏疾病中的作用 The current role of gut-liver axis in liver diseases	王全楚 WANG Quanchu	胃肠病学和肝病学杂志 <i>Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology</i>	76	2015
2	肠道菌群-脂多糖-Toll 样受体 4 轴与肝细胞癌的关系 The association between the intestinal microbiota-lipopolysaccharide-Toll-like receptor 4 axis and hepatocellular carcinoma	黄蓉 HUANG Rong	临床肝胆病杂志 <i>Journal of Clinical Hepatology</i>	31	2018
3	肠道微生物稳态与肝癌关系的研究进展 Advances in gut microbiota and hepatocellular carcinoma	刘军灵 LIU Junling	中国肿瘤生物治疗杂志 <i>Chinese Journal of Cancer Biotherapy</i>	17	2018
4	非酒精性脂肪性肝炎发病机制和治疗研究进展 Advances in research on the pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis	罗冬梅 LUO Dongmei	肝脏 <i>Chinese Hepatology</i>	15	2020
5	肠道菌群在慢性肝病和肝细胞癌中的作用及其临床意义 Role and clinical significance of gut microbiota in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma	冯锦凯 FENG Jinkai	第二军医大学学报 <i>Academic Journal of Second Military Medical University</i>	12	2020

根据文献总被引次数排序

Sorted by total number of citations to literature.

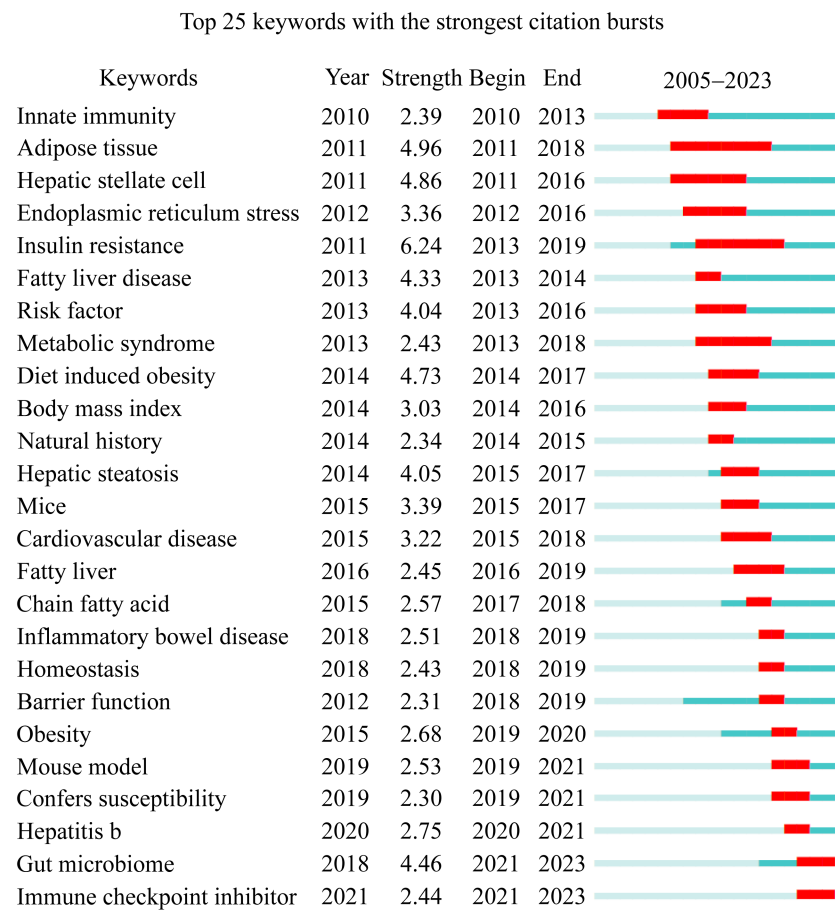


图 9 引用率最高的 25 个关键词
Figure 9 Top 25 keywords with the strongest citation bursts.

示了迄今为止肠道菌群与 HCC 相关研究的前沿与热点。总之，这些研究成果不仅与 HCC 相关肠道菌群领域的主要研究热点相吻合，而且为今后的研究提供了极具价值的真知灼见。图 10B 展示了 WoSCC 数据库的所有关键词在已发表论文中出现的平均时间，并对其进行着色。具体来说，蓝色表示关键字出现得相对较早，而黄色表示出现得较晚。四个聚类中大多数研究的趋势是从肠道菌群在慢性肝病、病毒性肝炎中的作用(2#、3#、4#聚类)转变为肠道菌群在肝脏肿瘤的发生、发展及其治疗的研究(1#聚类)，表明在未来的研究热点可能是肠道菌群通过肠-肝轴影响肝脏的代谢、免疫和炎症反应，从而

参与 HCC 的发生和发展，进而衍生疾病诊断及治疗的相关研究。

图 11A 展示了 CNKI 数据库的关键词共现聚类网络图谱，在这一分析中，关键词在文章标题或摘要中出现的频率超过 2 次，在删除了频次高但无分析意义的关键词后，最终被编入分析的有 33 个高频关键词。以上高频关键词在共现分析后主要被分为了 5 个聚类，1#聚类(红色)，该聚类围绕研究肠道菌群与 NAFLD 发生、发展关系为主；2#聚类(绿色)主要研究高通量测序等技术在肠道菌群与肝细胞癌相关研究领域的应用；3#聚类(蓝色)主要研究以肠道菌群为靶点的肝细胞癌的治疗方案；4#聚类(黄色)着重

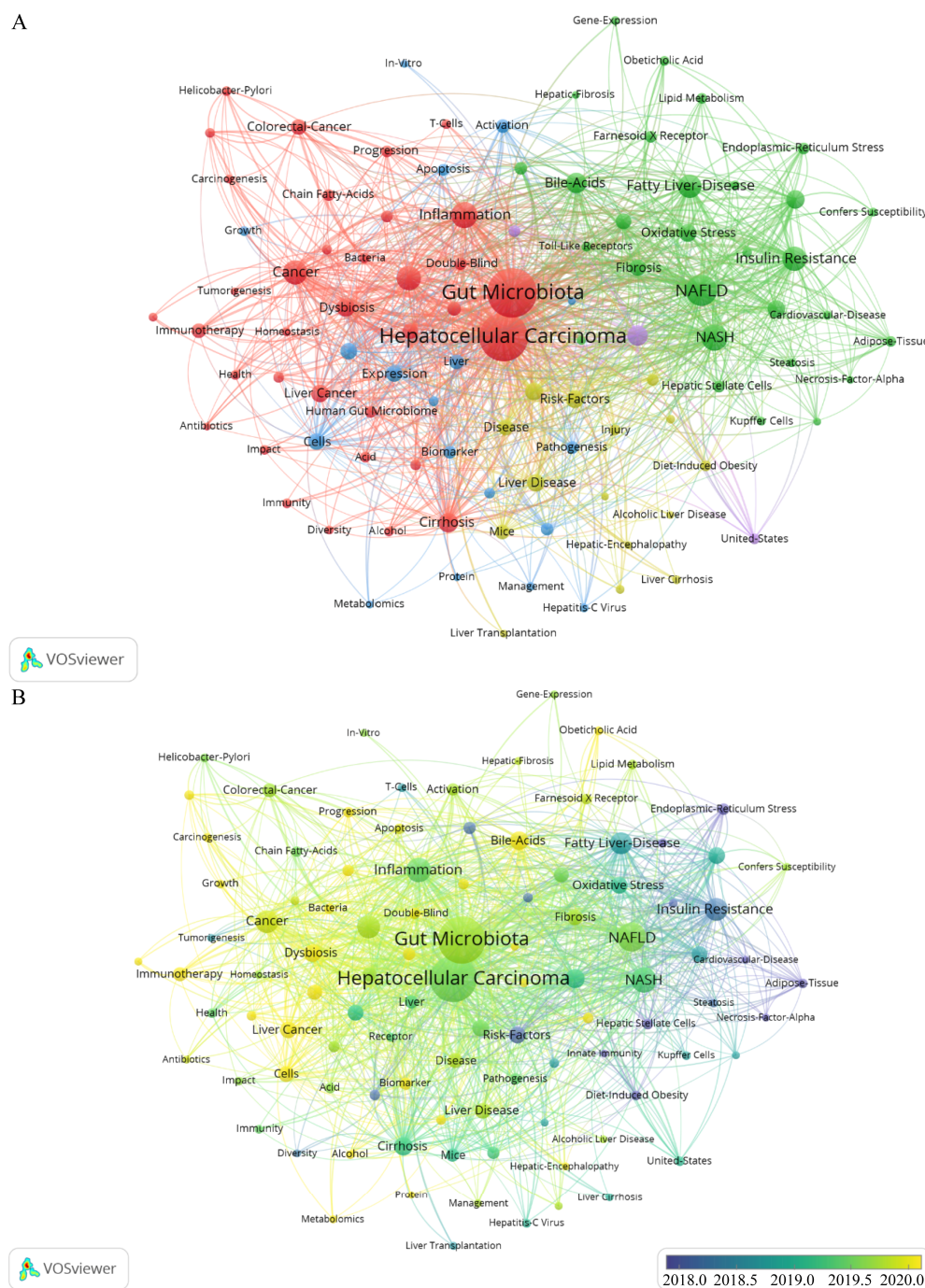


图 10 WoSCC 数据库关键词聚类可视化分析 A: VOSviewer 对关键词聚类分析的网络可视化. B: VOSviewer 对关键词聚类分析的叠加可视化. 节点间连线的粗细代表合作关系的强弱, 节点的大小代表发表文章的数量, 不同颜色的节点代表不同的聚类

Figure 10 Visualization analysis of keyword clustering in WoSCC database. A: VOSviewer network visualization of keyword clustering analysis. B: VOSviewer overlay visualization of keyword clustering analysis. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership, and the size of the nodes represents the number of publications, and different colored nodes represent different clusters.

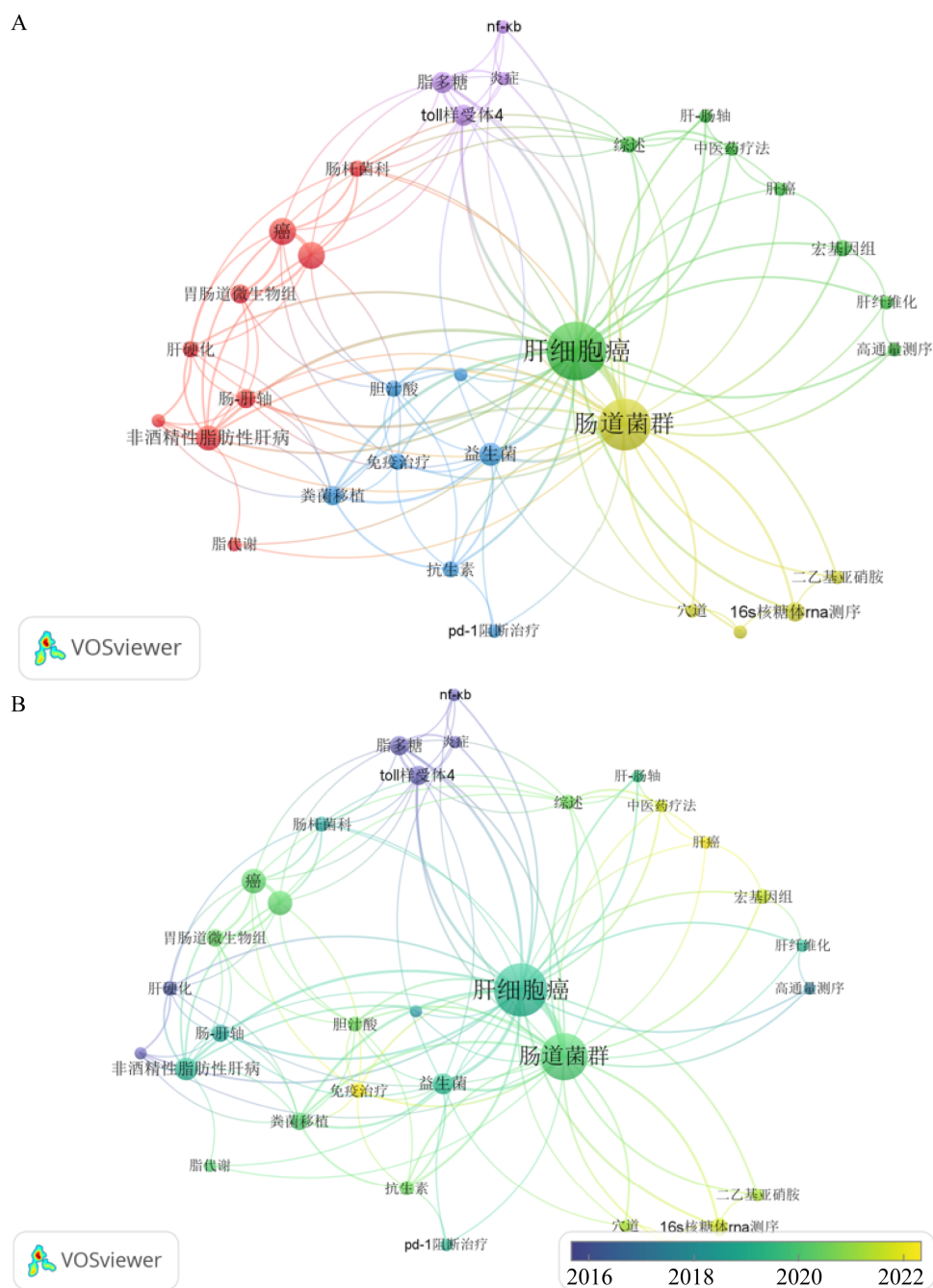


图 11 CNKI 数据库关键词聚类可视化分析 A: VOSviewer 对 CNKI 数据库关键词聚类分析的网络可视化. B: VOSviewer 对 CNKI 数据库关键词聚类分析的叠加可视化. 节点间连线的粗细代表合作关系的强弱, 节点的大小代表发表文章的数量, 不同颜色的节点代表不同的聚类

Figure 11 Visual analysis of keyword clustering in CNKI database. A: Network visualization of keyword clustering analysis of CNKI database by VOSviewer. B: Overlay visualization of keyword clustering analysis of CNKI database by VOSviewer. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership, and the size of the nodes represents the number of publications, and different colored nodes represent different clusters.

研究肠道菌群在早期肝癌致病因素中扮演的角色;5#聚类(紫色)着重研究肠道菌群参与肝细胞癌发生发展的分子机制。以上聚类代表着国内发表 CNKI 中文文献的作者在该领域的研究热点和方向,以上聚类总体与基于 WoSCC 数据库的关键词共现分析结果大同小异,说明了国内发表中文文献的作者在研究热点与方向上与国际保持同步。值得一提的是,在 CNKI 文献关键词共现分析中,我们发现中医药疗法的研究独树一帜,中医药疗法有望为该领域的研究做出独特的贡献。图 11B 展示了 CNKI 数据库的关键词在已发表论文中出现的平均时间,并对其进行着色与共现分析。国内研究的总体趋势与国际上保持一致,粪菌移植、中医药疗法和免疫治疗是该领域最新的研究热点。

3 讨论

近 20 年来,科研人员在肠道菌群与 HCC 研究领域投入大量精力,取得了显著进展,肠道微生物群逐渐受到广泛关注,“肠-肝轴”概念被广泛接受,对 HCC 的治疗有着可观贡献。肠道菌群相关的代谢产物和组分所激活的一系列信号路径在 HCC 的发生和发展中发挥重要作用^[11-13]。因此,在 HCC 的诊断、预防和治疗中靶向肠道菌群大有可为。本文通过对 WoSCC 数据库和 CNKI 数据库中近 20 年来肠道菌群与 HCC 相关研究进行文献计量分析,并以可视化图谱的方式直观展示了国际和国内在该领域的研究现状。研究结果为肠道菌群与 HCC 相关研究领域提供了一定的借鉴。

3.1 2003–2023 年肠道菌群与 HCC 相关研究领域论文发表国家、机构、作者、期刊概述

自 2003 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日,国际与国内在肠道菌群与 HCC 研究领域的相关文章显著增长。研究表明,在国际上,约 59 个

国家/地区发表了相关论文,其中中国贡献的论文数量最多(244 篇,占 36.47%),超过美国(187 篇,占 27.92%)、意大利(73 篇,占 10.91%)、日本(56 篇,占 8.37%)和德国(35 篇,占 5.23%)。在文献计量学研究中,关键参数是总被引和平均被引次数,反映各国发表文章的质量和学术影响。如表 1 所示,中国在发文量上贡献最多,但美国在总被引次数和平均被引次数上均居首位,仅次于中国在发文量上的贡献。尽管中国在发文数量上占据优势,但其总被引和平均被引次数相对较低,表明研究质量有待提高。这也说明美国在这一领域的地位卓著,拥有世界一流的学者和科研机构。

在研究机构中,University of California San Diego 在该领域以 24 篇文章高居机构发文量及总被引次数榜首,如图 4A 所示,University of California San Diego 在机构之间的合作中起到了中心的作用,但另外,发文量前 10 的研究机构中,有 7 家机构来自中国,从图 4B 可以看出,近年来中国学术机构在该领域的研究前沿作出了显著贡献。同时,我们发现发文量前 10 的机构均隶属于发文量前 10 的国家,并且这些在该领域具有重大影响力的研究机构有着广泛的合作关系,这表明一流的研究机构在提高一个国家的学术研究排名方面发挥着主导作用。因此,这些证据共同推断,进一步的合作和深入研究对研究人员今后发表高质量论文以及推动肠道菌群和 HCC 研究领域的发展至关重要。但是,在对国内中文文献发表机构的分析发现,国内各机构在中文文献发表上合作并不紧密,进一步深化合作有利于提高该领域中文文献的科研质量。

就作者而言,在肠道菌群研究领域有丰富经验的作者获得了较高的认可度,其中 Ohtani Naoko、JIA Wei 和 Lonardo Amedeo 是国际上引用率最高的作者。*International Journal of*

Molecular Sciences、*Cancers*、*Frontiers in Microbiology*、*Nutrients* 和 *World Journal of Gastroenterology* 是发表肠道菌群与 HCC 相关研究成果最多的期刊。被引用最多的论文探讨了炎症小体缺陷相关的肠道微生物群结构变化与 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 和 Toll 样受体 9 (Toll like receptor 9, TLR9) 激动剂流入门静脉循环加剧肝脏脂肪变性和炎症有关, 导致肝脏 TNF- α 表达增强, 从而驱动 NASH 进展, 而 NASH 则是发展为 HCC 常见的疾病阶段^[14]。同时, 国内作者在中文文献发表上仍有待加强合作, 在对高被引文献进行分析时, 我们发现高被引文献多为综述文章, 基础研究文献多为硕、博士研究生学位论文。

总之, 肠道菌群与 HCC 相关研究的兴起体现在多个方面, 包括来自不同国家、有影响力的机构、多产作者和著名期刊的贡献。该领域的重点是探讨 HCC 发病过程中肠道菌群所扮演的背后的机理, 进而探索以肠道菌群为靶点的对 HCC 新的治疗策略。肠道菌群与 HCC 的相关研究对促进该领域的发展以及为今后发表高质量论文、促进国际和国内科研人员之间的合作至关重要。

3.2 研究热点与前沿

图 11A 关键词共现中的高频关键词在一定程度上揭示了国际上肠道菌群与 HCC 相关研究领域的研究热点。排列前 10 的高被引关键词分别为 gut microbiota (肠道微生物)、hepatocellular carcinoma (肝细胞癌)、NAFLD (非酒精性脂肪肝)、NASH (非酒精性脂肪肝炎)、inflammation (炎症)、insulin resistance (胰岛素抵抗)、cancer (癌症)、fatty liver-disease (脂肪肝)、bile-acids (胆汁酸) 和 cirrhosis (肝硬化), 它们代表了近 20 年来肠道菌群与 HCC 相关研究中最常被引用的术语, 即近 20 年来该领域的

研究热点。随着肠-肝轴的发现, 经胆道、门静脉、体循环等密切的双向联系, 肠道与肝脏得以沟通^[15]。除主题词“肠道菌群”“肝细胞癌”外, 共现频次最高的是 NAFLD、NASH, 而同属于聚类二的高频关键词还有 Insulin resistance、Fatty liver-disease 和 Bile-acids, 该聚类主要以肠道菌群与 NAFLD 关系的研究为主。NAFLD 是一种常见的肝脏疾病, 与肥胖、糖尿病和代谢综合征等相关。NAFLD 的严重程度从单纯性脂肪肝 (steatosis) 到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 再到肝纤维化 (fibrosis)、肝硬化 (cirrhosis) 和肝细胞癌 (HCC)^[16]。在 NAFLD 的发生和发展过程中, 肠道菌群扮演着重要的角色^[17]。肠道菌群可以通过生成代谢产物如胆汁酸、短链脂肪酸、内毒素 [脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)] 等影响肝脏的脂质代谢、氧化应激、炎症反应和自噬等过程^[18]。肠道菌群还可以通过调节肠道通透性和肠-肝轴, 影响肝脏的免疫细胞, 如库普弗细胞 (kupffer cell, KC)、肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell) 等^[19-21]。共被引热点关键词还有 inflammation、cancer 和 cirrhosis, 以上关键词同属于 1# 聚类, 该聚类以研究肠道菌群与 HCC 的发生、发展和治疗的关系为主。肠道菌群的失衡深刻地影响人体健康, 其中一个关键点在于该失衡会触发肝脏炎症和炎性级联反应, 如通过肠-肝轴进入肝脏的有害代谢产物; 如 LPS。在肝脏中, LPS 主要靶向 KC, 这些细胞在肝脏中具有免疫调节功能。过度激活库普弗细胞, 并与 TLR4 结合, 导致肝脏发生炎性改变和损害, 从而引发大量炎性细胞因子的产生^[22-23]。同时, 高水平的 LPS 还通过 TLR4/TGF- β 通路进一步活化了 HSC。这一过程促使 HSC 过度分泌和沉积胶原等细胞外基质蛋白, 最终导致肝脏的纤维化和硬化, 即肝硬化的形成^[24]。研究结果表明, 在 HCC 动

物模型中,通过采取抗生素方案减少 LPS 的产生或对肝细胞进行 TLR4 基因敲除,可以有效防止肝癌细胞的过度增殖^[25]。这进一步证实了 LPS-TLR4 轴在 HCC 发生和发展过程中的重要作用。同时,基于对 CNKI 数据库进行的关键词共现分析发现“中医药研究”是国内中文文献研究的研究热点。中医药治疗以调节肠道菌群和人体免疫的功能为主^[26]。例如,孙蒋等^[27]发现了大黄素对肠道菌群的调节功能,大黄素能有效降低血浆 LPS 水平,同时抑制 LPS 诱导的炎症因子的释放,减轻肝脏炎性损伤^[28];于雷等^[29]发现了灵芝多糖可以改善机体肠道微生物群紊乱状态,并改善肝癌小鼠肠道黏膜免疫功能^[30]。这些发现深刻地揭示了与肠道菌群失衡相关的肝脏疾病的机制,为了解和干预这些疾病提供了重要见解。

关键词突现是指某个关键词在短时间内被引用的次数突然增加,它通常被用来衡量该关键词在该领域的影响力和重要性,用时也反映了特定时间该领域内研究前沿的发展趋势。最早出现的关键词突现高峰是 2011 年出现的“adipose tissue”,提示这一时期在本领域的研究热点是肠道菌群对脂质代谢的作用,空腹诱导脂肪因子(fasting-induced adipose factor, FIAF)是一种脂蛋白脂肪酶抑制剂,缺乏 FIAF 会显著减少脂肪含量。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)对在肌肉、心脏和脂肪细胞中释放甘油三酯(triglyceride, TG)起着至关重要的作用。通过抑制 FIAF 基因的表达,肠道微生物群促进了 LPL 的表达,增加了细胞对脂肪酸的摄取,从而导致脂肪细胞甘油三酯的蓄积^[31]。同时,肥胖还可引起巨噬细胞内炎症细胞因子水平升高,脂肪组织浸润,从而诱发肝脏脂肪变性^[32]。综上,肠道菌群可通过影响脂质代谢,促进 NAFLD 的发生发展。同时,高突现的关键词还有“Insulin resistance”,LPS 一旦进入血液循环,

会触发 TLR4 的激活,随后激活 LPS 受体 CD14。这一系列事件引发了细胞因子的释放,主要包括 TNF- α 和 IL-6 的表达增加。这个过程对脂肪细胞内胰岛素信号途径产生了显著影响。进一步观察发现,在胰岛素信号途径激活后,出现了胰岛素受体、IRS 和 Akt 的磷酸化减少,表明这一信号通路受到了损害。此外,研究还强调了 LPS 的另一个影响,即它可以促进诱导型一氧化氮合酶的表达,从而进一步干扰胰岛素信号^[33-35]。突现关键词“immune checkpoint inhibitor”自 2021 年开始出现,直到 2023 年仍在持续。在宿主免疫力方面,肠道微生物群表现出动态调节的特点。细菌在肿瘤环境中可能具有免疫刺激作用,也可能具有免疫抑制作用^[36]。有研究表明,在某些肿瘤类型中,肠道微生物群在某些肿瘤的抗肿瘤免疫反应中发挥着积极作用^[4]。因此,在未来的抗 HCC 免疫治疗中,调节肠道微生物群或将成为重要的辅助治疗手段。为此,免疫检查点抑制剂,如针对 CTLA4、PD-1 或 PD-L1 的药物,被认为是治疗 HCC 的潜在策略。这些抑制剂能对免疫系统中的关键调控点进行干预,从而增强机体对肿瘤的免疫应答^[37]。未来 HCC 治疗可能会有更全面有效的治疗策略,如将肠道微生物群与免疫检查点抑制剂结合在一起。另外,相较于使用抗生素、益生菌和 TLR4 拮抗剂的传统治疗策略,粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)也具有研究前景。这是一种通过移植正常供体的粪便溶液到受体肠道,改变受体肠道菌群组成,从而调节健康状况或治疗疾病^[38]。在治疗艰难梭菌感染方面,FMT 取得了显著的成功。其机制涵盖了竞争机制、免疫系统的激发、胆汁酸代谢的恢复、肠道屏障的修复等多个方面^[39]。通过实验评估 FMT 在 CLD 中的效果,有学者发现,对酒精诱导的肝脏病变小鼠进行的 FMT

能够预防酒精性肝病^[40]。FMT 在肝硬化患者中表现出具有提高微生物多样性和认知功能的潜力,而且 FMT 组的肝性脑病事件相对于抗生素治疗较为少见^[41]。此外,FMT 可能会对 NAFLD 产生积极作用,同时也可以增强抗肿瘤免疫反应,提供 HCC 防治的潜在策略^[42]。然而,由于 HCC 致病机理复杂,因此 FMT 的有效性和安全性还需要更多的动物实验来验证。未来的研究策略可能包括探索使用确定的细菌混合物替代粪便进行移植,以达到相同的有益效果。

3.3 总结

肠道菌群与肝细胞癌的关联研究仍面临着一些挑战和不足。目前,缺乏大规模和长期的人类研究,这限制了我们对菌群与肝癌因果关系的完整理解。我们对特定菌群在肝细胞癌机制中的了解仍然有限,亟须更深入的研究来探索其多样性和功能。未来的研究方向应包括进行大规模人类队列研究、探索菌群介导的病理机制、制定个体化治疗策略,并加强多学科合作。这将有助于更好地理解 and 利用肠道微生物在肝细胞癌预防和治疗中的潜在作用。文献计量分析在肠道菌群与肝细胞癌研究中发挥了重要作用。首先,它揭示了微生物组与肝癌之间的关联,深化了对发病机制的理解。其次,通过发现潜在的生物标志物,为未来的诊断和治疗提供了新方向。此外,对微生物组调控肝癌机制的探索为新型治疗策略和干预手段的提出奠定了基础。最后,文献计量分析推动了跨学科合作和新技术的发展,为更深入地探究这一领域提供了新的可能性。综上所述,这项研究为我们深化认识肠道菌群与肝细胞癌关系、探索新治疗途径提供了重要线索,对未来临床实践具有指导意义。

本研究旨在深入探讨肠道菌群与 HCC 相关研究领域的热点和趋势,采用文献计量学方

法进行调查。然而,需注意的是,研究存在一些需要斟酌的地方。首先,研究仅依赖于检索 WoSCC 数据库中的英文文献和 CNKI 数据库中的中文文献,可能导致文献搜索的不完整性,存在语言和出版方面的片面性。这一缺陷可能导致在检索策略中遗漏一些重要文献,从而影响对 HCC 相关研究领域的肠道菌群的全面了解。尽管检索过程中存在一些潜在的缺陷,但本研究成功收集和分析了大量文献资料,有力支持了对 HCC 相关研究中肠道菌群情况的研究热点和前沿的了解。另外,虽然无法确保所有收录的文献都与研究主题完全相关,但我们的研究结果在一定程度上反映了该领域的总体格局。总的来说,尽管研究存在一些局限性,但通过对文献数量的充分收集和分析,我们所得的结论在肠道菌群与 HCC 相关研究领域具有一定代表性。这些结论为今后相关领域的研究提供了有益的参考,并实质性地支持了肠道菌群与 HCC 的进一步研究。

4 结论

本研究首次全面科学地分析了过去 20 年国际和国内肠道菌群与 HCC 相关领域的文献,系统总结了国际和国内的出版趋势,明确了该领域的主要作者、组织机构及期刊。通过关键词和共引聚类分析,深入探讨了肠道菌群在 HCC 发生和发展中的病理机制,以及以粪菌移植、免疫和中医药等治疗方案为主的研究方向。我们可以预计,未来学者、机构和国家之间的进一步合作将加速肠道菌群与 HCC 相关研究领域的发展。

致谢

作者衷心感谢湖南省教育厅和湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)肝胆外科对

本研究的支持, 沈贤波教授对本稿的起草和格式提出了宝贵建议, 在此一并表示感谢。

REFERENCES

- [1] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] KIM E, VIATOUR P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2020, 52: 1898-1907.
- [4] ZHOU A, TANG L, ZENG S, LEI YY, YANG SM, TANG B. Gut microbiota: a new piece in understanding hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Letters*, 2020, 474: 15-22.
- [5] YOUNG VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians[J]. *British Medical Journal (BMJ)*, 2017, 356: j831.
- [6] LIU TT, YANG LP, MAO HM, MA F, WANG YY, ZHAN YL. Knowledge domain and emerging trends in podocyte injury research from 1994 to 2021: a bibliometric and visualized analysis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 772386.
- [7] LIAO ZX, WEI W, YANG ML, KUANG XY, SHI J. Academic publication of neurodegenerative diseases from a bibliographic perspective: a comparative scientometric analysis[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 722944.
- [8] WU HY, LI YQ, TONG LJ, WANG YL, SUN ZM. Worldwide research tendency and hotspots on hip fracture: a 20-year bibliometric analysis[J]. *Archives of Osteoporosis*, 2021, 16(1): 73.
- [9] van ECK NJ, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping[J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523-538.
- [10] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 胡志刚, 王贤文. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. *科学学研究*, 2015, 33(2): 242-253.
- CHEN Y, CHEN CM, LIU ZY, HU ZG, WANG XW. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains[J]. *Studies in Science of Science*, 2015, 33(2): 242-253 (in Chinese).
- [11] BAJAJ JS, HEUMAN DM, HYLEMON PB, SANYAL AJ, WHITE MB, MONTEITH P, NOBLE NA, UNSER AB, DAITA K, FISHER AR, SIKAROODI M, GILLEVET PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. *Journal of Hepatology*, 2014, 60(5): 940-947.
- [12] de MINICIS S, RYCHLICKI C, AGOSTINELLI L, SACCOMANNO S, CANDELARESI C, TROZZI L, MINGARELLI E, FACINELLI B, MAGI G, PALMIERI C, MARZIONI M, BENEDETTI A, SVEGLIATI-BARONI G. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1738-1749.
- [13] SCHNABL B, BRENNER DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1513-1524.
- [14] HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN CC, HAO LM, MEHAL WZ, STROWIG T, THAISS CA, KAU AL, EISENBARTH SC, JURCZAK MJ, CAMPOREZ JP, SHULMAN GI, GORDON JI, HOFFMAN HM, FLAVELL RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. *Nature*, 2012, 482: 179-185.
- [15] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER DA, KARIN M, LOOMBA R, SCHNABL B, KNIGHT R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15: 397-411.
- [16] TACKE F, WEISKIRCHEN R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: mechanisms, treatment and prevention[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(8): 729.
- [17] JUST S, MONDOT S, ECKER J, WEGNER K, RATH E, GAU L, STREIDL T, HERY-ARNAUD G, SCHMIDT S, LESKER TR, BIETH V, DUNKEL A, STROWIG T, HOFMANN T, HALLER D, LIEBISCH G, GÉRARD P, ROHN S, LEPAGE P, CLAVEL T. The gut microbiota drives the impact of bile acids and fat source in diet on mouse metabolism[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 134.
- [18] CHU HK, DUAN Y, YANG L, SCHNABL B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 359-370.
- [19] HEYMANN F, TACKE F. Immunology in the liver: from homeostasis to disease[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13: 88-110.

- [20] RAMANAN D, PRATAMA A, ZHU YY, VENEZIA O, SASSONE-CORSI M, CHOWDHARY K, GALVÁN-PEÑA S, SEFIK E, BROWN C, GÉLINEAU A, MATHIS D, BENOIST C. Regulatory T cells in the face of the intestinal microbiota[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2023, 23: 749-762.
- [21] BIGORGNE AE, JOHN B, EBRAHIMKHANI MR, SHIMIZU-ALBERGINE M, CAMPBELL JS, CRISPE IN. TLR4-dependent secretion by hepatic stellate cells of the neutrophil-chemoattractant CXCL1 mediates liver response to gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151063.
- [22] SANDAHL TD, GRØNBAEK H, MØLLER HJ, STØY S, THOMSEN KL, DIGE AK, AGNHOLT J, HAMILTON-DUTOIT S, THIEL S, VILSTRUP H. Hepatic macrophage activation and the LPS pathway in patients with alcoholic hepatitis: a prospective cohort study[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2014, 109(11): 1749-1756.
- [23] RODERBURG C, LUEDDE T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(4): 441-445.
- [24] PETRASEK J, MANDREKAR P, SZABO G. Toll-like receptors in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2010, 2010: 710381.
- [25] YU LX, YAN HX, LIU Q, YANG W, WU HP, DONG W, TANG L, LIN Y, HE YQ, ZOU SS, WANG C, ZHANG HL, CAO GW, WU MC, WANG HY. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4): 1322-1333.
- [26] 蔡政, 杨勤. 中医药调节肠道菌群治疗肝细胞癌的研究进展[J]. *光明中医*, 2021, 36(23): 4090-4093.
- CAI Z, YANG Q. Research progress of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Guangming Journal of Chinese Medicine*, 2021, 36(23): 4090-4093 (in Chinese).
- [27] 孙蒋, 罗静雯, 姚文杰, 骆晓婷, 苏辰霖, 魏颖慧. 大黄素对急性肾损伤大鼠肠道菌群的调节作用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(4): 758-764.
- SUN J, LUO JW, YAO WJ, LUO XT, SU CL, WEI YH. Effect of emodin on gut microbiota of rats with acute kidney failure[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2019, 44(4): 758-764 (in Chinese).
- [28] 兰景彬, 潘克俭, 汪宏, 旷喜. 大黄素抑制 LPS 诱发的结肠癌转移的研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(12): 2044-2049, 2055.
- LAN JB, PAN KJ, WANG H, KUANG X. The inhibition of emodin on metastasis of colon cancer induced by LPS[J]. *Natural Product Research and Development*, 2017, 29(12): 2044-2049, 2055 (in Chinese).
- [29] 于雷, 孙超, 张曼旭. 灵芝多糖对 HepG2 细胞诱导的肝癌小鼠肠道菌群及其菌群代谢功能的调节作用[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(4): 476-479.
- YU L, SUN C, ZHANG MX. Regulation of intestinal floras and their metabolism functions by ganoderma lucidum polysaccharide in mice with HepG2 cell-induced implanted cancer[J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2021, 24(4): 476-479 (in Chinese).
- [30] CAO Y, XU XW, LIU SJ, HUANG LF, GU J. *Ganoderma*: a cancer immunotherapy review[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1217.
- [31] AKASH MSH, FIAYYAZ F, REHMAN K, SABIR S, RASOOL MH. Gut microbiota and metabolic disorders: advances in therapeutic interventions[J]. *Critical Reviews in Immunology*, 2019, 39(4): 223-237.
- [32] PETRESCU M, VLAICU SI, CIUMĂRNEAN L, MILACIU MV, MĂRGINEAN C, FLOREA M, VESA ȘC, POPA M. Chronic inflammation-a link between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dysfunctional adipose tissue[J]. *Medicina*, 2022, 58(5): 641.
- [33] CARICILLI AM, SAAD MJA. The role of gut microbiota on insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2013, 5(3): 829-851.
- [34] ZHANG CH, SHENG JQ, SARSAIYA S, SHU FX, LIU TT, TU XY, MA GQ, XU GL, ZHENG HX, ZHOU LF. The anti-diabetic activities, gut microbiota composition, the anti-inflammatory effects of *Scutellaria-coptis* herb couple against insulin resistance-model of diabetes involving the toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 237: 202-214.
- [35] SAAD MJA, SANTOS A, PRADA PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance[J]. *Physiology*, 2016, 31(4): 283-293.
- [36] LI R, ZHOU R, WANG H, LI WD, PAN MX, YAO XQ, ZHAN WQ, YANG SB, XU LJ, DING YQ, ZHAO L. Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2019, 26: 2447-2463.

- [37] LLOVET JM, WILLOUGHBY CE, SINGAL AG, GRETEN TF, HEIKENWÄLDER M, EL-SERAG HB, FINN RS, FRIEDMAN SL. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 20: 487-503.
- [38] KANG Y, CAI Y. Gut microbiota and hepatitis-B-virus-induced chronic liver disease: implications for faecal microbiota transplantation therapy[J]. *The Journal of Hospital Infection*, 2017, 96(4): 342-348.
- [39] KHORUTS A, RANK KM, NEWMAN KM, VISKOCIL K, VAUGHN BP, HAMILTON MJ, SADOWSKY MJ. Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2016, 14(10): 1433-1438.
- [40] FERRERE G, WRZOSEK L, CAILLEUX F, TURPIN W, PUCHOIS V, SPATZ M, CIOCAN D, RAINTEAU D, HUMBERT L, HUGOT C, GAUDIN F, NOORDINE ML, ROBERT V, BERREBI D, THOMAS M, NAVEAU S, PERLEMUTER G, CASSARD AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 66(4): 806-815.
- [41] BAJAJ JS, FAGAN A, GAVIS EA, KASSAM Z, SIKAROODI M, GILLEVET PM. Long-term outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1921-1923.e3.
- [42] DELAUNE V, ORCI LA, LACOTTE S, PELOSO A, SCHRENZEL J, LAZAREVIC V, TOSO C. Fecal microbiota transplantation: a promising strategy in preventing the progression of non-alcoholic steatohepatitis and improving the anti-cancer immune response[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2018, 18(10): 1061-1071.