

肺纤维化与代谢物相关的研究趋势：一项文献计量分析

马瑞敏, 范亚丽, 叶俏

首都医科大学, 附属北京朝阳医院/间质性肺疾病临床诊疗与研究中心/北京呼吸疾病研究所, 职业病与中毒医学科, 北京 100020



DOI 10.11836/JEOM21381

摘要:

[背景] 代谢物与肺纤维化发生发展密切相关, 其机制尚未完全阐明, 需要深入探讨不同代谢物及原因所致肺纤维化形成的相关研究现状与趋势。

[目的] 利用文献计量分析, 探讨肺纤维化与代谢物相关研究的文献发表趋势与研究热点。

[方法] 以“肺纤维化”和“代谢物”作为主要中文检索关键词, 以“pulmonary fibrosis”和“metabolite”作为主要英文检索关键词, 通过检索美国国家医学图书馆文献数据库查询系统 (PubMed)、美国 Web of Science、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、中国期刊全文数据库 (CNKI), 筛选相关文献至 NoteExpress 3.0 和 Excel 2019 中整理。进行发表年份分析、发文量分析、机构分析、国家/地区分析和期刊分析。采用 VOSviewer 1.6.10 对整理后的文献做可视化分析。将所有关键词进行录入, 设置关键词出现的最低阈值为 5 次, 对阈值过滤后的关键词做共现分析。

[结果] 关于肺纤维化与代谢物的外文文献发表早于中文文献, 从 20 世纪 90 年代起, 外文和中文文献数量均呈增长趋势。外文文献 1 062 篇, 其中带有作者地址信息的共 864 篇; 发文量最多的是美国, 发表 340 篇文章; 中国位居第二, 发表 196 篇文章; 其他依次为日本、德国、意大利。中文文献共 728 篇, 其中 709 篇包括作者机构信息, 通过对相关机构进行合并整理, 发现共有 350 家机构发表了相关的研究成果; 发文量居于前 6 位的机构有华北理工大学、山西医科大学、北京大学、郑州大学、中国医科大学和苏州大学。刊出 728 篇中文文献的期刊共 255 种, 发文量在 10 篇以上的期刊有 12 种, 共发表 242 篇文献, 占全部文献的 33.24%; 1 062 篇外文文献在 609 种外文期刊上发表, 发表文献数量在 15 篇以上的期刊共 8 种, 共发表 179 篇文献, 占全部文献的 16.85%。关键词共现分析提示中外文献基本围绕肺纤维化与糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢及生物氧化开展研究。

[结论] 近年来肺纤维化与代谢物研究的发文量呈上升趋势, 研究热点涉及糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢及生物氧化。

关键词: 肺纤维化; 代谢物; 共现词; 可视化分析; 文献计量学

Current trends in research on pulmonary fibrosis and metabolites: A bibliometric analysis MA Ruimin, FAN Yali, YE Qiao (Department of Occupational Medicine and Toxicology, Beijing Chaoyang Hospital/Clinical Center for Interstitial Lung Diseases/Beijing Institute of Respiratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract:

[Background] Certain metabolites are closely related to the occurrence and development of pulmonary fibrosis, and the related mechanism has not been fully elucidated. It is necessary to explore the trends of various metabolites and causes of pulmonary fibrosis.

[Objective] To discuss the trends of publication and research hotspots of pulmonary fibrosis-related metabolites by bibliometrics.

[Methods] With "pulmonary fibrosis" and "metabolites" in both Chinese and English as primary keywords, literature search was conducted through public online databases: PubMed, Web of Science, SinoMed, and CNKI. NoteExpress 3.0 and Excel 2019 were used to store and organize the collected literature. Analyses included publication year, number of papers, institution, country/region, and journal title. VOSviewer 1.6.10 was used for visual analysis. Keyword co-occurrence was analyzed by setting the minimum threshold for the occurrence of keywords to 5 times.

基金项目

国家自然科学基金面上项目(81970061); 中国工程院战略研究与咨询项目(2021-JJZD-10)

作者简介

马瑞敏(1993—), 女, 博士生;
E-mail: 714025186@qq.com

通信作者

叶俏, E-mail: yeqiao_chaoyang@sina.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-08-25

录用日期 2022-02-17

文章编号 2095-9982(2022)04-0434-06

中图分类号 R563

文献标志码 A

引用

马瑞敏, 范亚丽, 叶俏. 肺纤维化与代谢物相关的研究趋势: 一项文献计量分析 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(4): 434-438, 445.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21381

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YE Qiao, E-mail: yeqiao_chaoyang@sina.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-08-25

Accepted 2022-02-17

To cite

MA Ruimin, FAN Yali, YE Qiao. Current trends in research on pulmonary fibrosis and metabolites: A bibliometric analysis[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(4): 434-438, 445.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21381

[Results] The research on pulmonary fibrosis and associated metabolites in foreign language was earlier than that in Chinese language. Since the 1990s, the number of literature showed an increasing trend in both foreign and Chinese language literature. A total of 1 062 articles were published in foreign languages, of which 864 articles contained the authors' address information. The authors in the United States published 340 articles, followed by China with 196 articles, and then Japan, Germany, and Italy. There were 728 relevant pieces of literature published in Chinese, 709 of which included the authors' institution information and 350 institutions were involved. North China University of Science and Technology, Shanxi Medical University, Peking University, Zhengzhou University, China Medical University, and Soochow University were the top 6 by number of publication. A total of 255 Chinese journals published 728 Chinese articles, and among them 242 articles (33.24%) were published by 12 journals having published more than ten articles per journal. A total of 1 062 articles were published in 609 foreign language journals, and among them 179 articles (16.85%) were published by 8 journals with more than 15 articles published by each journal. The results of keywords co-occurrence analysis suggested that pulmonary fibrosis in association with glucose metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism, nucleotide metabolism, and biological oxidation were the common themes studied at home and abroad.

[Conclusion] The number of publications on pulmonary fibrosis and metabolites has been on the rise in recent years, and the research hotspots include glucose metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism, nucleotide metabolism, and biological oxidation.

Keywords: pulmonary fibrosis; metabolite; co-occurrence word; visual analysis; bibliometrics

代谢物是在某种疾病状态或暴露于特定环境因素或相关暴露物时而引起的病理生理过程的终产物,是对机体内环境变化的反应^[1],包括肽类、氨基酸类、脂类以及各种类型的内源性或外源性的小分子物质。代谢组学是指对代谢物的研究,目的是探讨生物标志物在疾病诊断和预测中的价值,探索发病机制和寻找新的治疗靶点。代谢组学已逐渐从生物标志物的识别工具,成为了一种探索生物发生发展过程的技术^[2]。肺纤维化是一种以细胞外基质过度沉积和肺结构重塑为特征的病理生理过程,可导致患者呼吸功能障碍。肺纤维化形成中一个重要的原因是合成代谢强于分解代谢^[3]。目前肺纤维化治疗研究进展缓慢,仅有吡非尼酮和尼达尼布被批准用于特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的治疗。尘肺病属于职业性肺纤维化疾病,矽肺是尘肺病的一个亚型,是由于吸入二氧化硅颗粒所导致的纤维化型间质性肺疾病。虽然采取了积极的预防措施,我国矽肺病仍带来重大的疾病负担,缺乏有效的药物延缓矽性肺纤维化的发展,亟须探讨矽性肺纤维化及其他相关肺纤维化疾病中糖类、脂类、氨基酸、核苷酸和生物氧化物质的变化及相关的代谢通路,发现治疗靶点。本文拟总结肺纤维化与代谢物研究的热点,针对肺纤维化与代谢物进行文献计量研究。

1 材料与方法

1.1 材料

以“肺纤维化”和“代谢物”作为中文主要检索关键词,以“pulmonary fibrosis”和“metabolite”作为英文主要检索关键词。以美国国家医学图书馆文献数据库查询系统(PubMed)、美国 Web of Science、中国生物医

学文献服务系统(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)为检索数据库进行中外文献检索。检索时间为可查询到的最早的文献发表时间至2020年12月底。排除无关与重复的文献。

1.2 方法

利用文献管理软件 NoteExpress 3.0 对检索到的文献进行整理,利用办公软件 Excel 2019 对资料进行录入与分析。去除重复文献后按照是否与肺纤维化和代谢研究相关的原则进行筛选。筛选后对中外文献的发表年度、发表数量、国家/地区、研究机构、期刊及关键词进行分析。计数资料用构成比描述。采用 VOSviewer 1.6.10 对整理后的文献进行可视化分析。将所有关键词筛选整合后进行录入,设置关键词出现的最低阈值为 5 次,通过阈值过滤后的关键词进行共现分析。对显示面板中的网络视图、覆盖视图、密度视图进行相关参数调整。出现频次多的关键词图标越大,图标之间连线越多代表关键词之间联系越紧密。不同颜色代表不同的研究类别。

2 结果

2.1 文献发表数量及年代分布

纳入中文相关文献 728 篇,外文(语种包括英文、德文、西班牙文等)相关文献 1 062 篇,其中英文 956 篇。如图 1 所示,国内在 1974 年发表了第一篇肺纤维化与代谢物相关研究成果。国外相关文献最早出现于 1937 年。1990 年之前,每年发表文献数量较小,1990 年之后发文量逐步增多,1990—2020 年,中外文发文量呈快速增长趋势,该阶段中文文献发文量占总中文文献量的 93.27%,外文文献数量占总外文文献量的 85.16%。

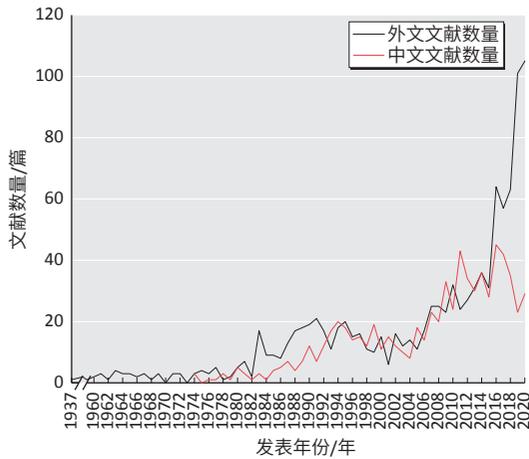


图 1 肺纤维化与代谢物相关研究的中外文献发表年代分布
Figure 1 Publication year of literature in Chinese and foreign languages related to pulmonary fibrosis and metabolites

2.2 外文文献作者的国家或地区分布

对 864 篇带有作者地址信息的外文文献进行统计分析,共有 51 个国家或地区发表了有关文献。发表论文最多的国家是美国,共发表了 340(39.35%) 篇文章;中国位居第二,发表了 196(22.69%) 篇外文文献;发文量位居前 10 位的国家及其发文数见表 1。

表 1 肺纤维化与代谢物相关研究发表外文文献作者前十位国家/地区分布

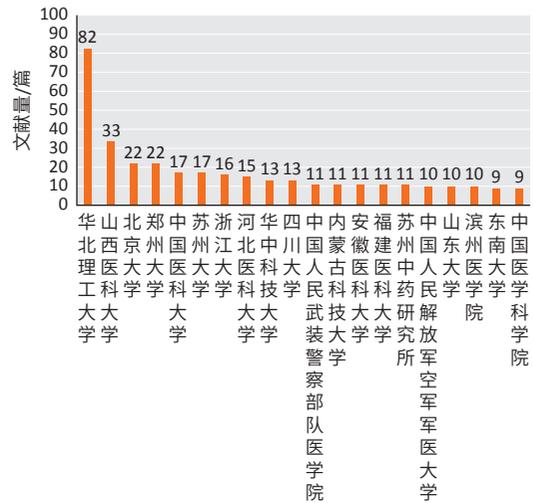
Table 1 Top 10 countries/regions in the number of publications in foreign languages related to pulmonary fibrosis and metabolites

顺位	国家/地区	发文量	占比/%
1	美国(USA)	340	39.35
2	中国(China)*	196	22.69
3	日本(Japan)	83	9.61
4	德国(Germany)	60	6.94
5	意大利(Italy)	54	6.25
6	英国(UK)	38	4.40
7	加拿大(Canada)	32	3.70
8	韩国(Korea)	28	3.24
9	印度(India)	23	2.66
10	土耳其(Turkey)	20	2.31

[注]*: 包括中国港澳台地区。

2.3 中文文献的研究机构分析

728 篇中文文献中有 709 篇包括作者机构信息,通过对文中列出的所有作者单位(包括不同阶段机构改名)涉及机构进行合并整理,发现共有 350 家机构发表了相关的研究成果。如图 2 所示,发表文献最多的机构是华北理工大学,发表了 82 篇文章;其次是山西医科大学,发表了 33 篇文章;北京大学、郑州大学、中国医科大学和苏州大学居前 6 位。



[注] 对机构进行了相关合并整理,此为整理后结果。

图 2 肺纤维化与代谢物相关研究发表中文文献数量前 20 位的作者机构分布图

Figure 2 Top 20 author institutions by number of publications on pulmonary fibrosis and metabolites in Chinese language

2.4 期刊分布

对 728 篇中文文献中的期刊名称和 ISSN(用于核对期刊名称变更情况)信息进行统计发现,共有 255 种期刊发表了肺纤维化与代谢物相关的研究成果。发文量在 10 篇以上的中文期刊共 12 种,共发表了 242 篇文章,占全部文献的 33.24%;发表文献最多的期刊是《中国职业医学》,发表了 51 篇文章。对 1 062 篇外文文献进行统计,共有 609 种外文期刊发表了相关研究成果。发表文献数量在 15 篇以上的外文期刊共 8 种,发表了 179 篇文章,占全部文献的 16.85%;发文量最多的期刊是 *Am J Respir Cell Mol Biol*, 发表了 49 篇文章。发文量居前 5 位的中外文期刊见表 2。

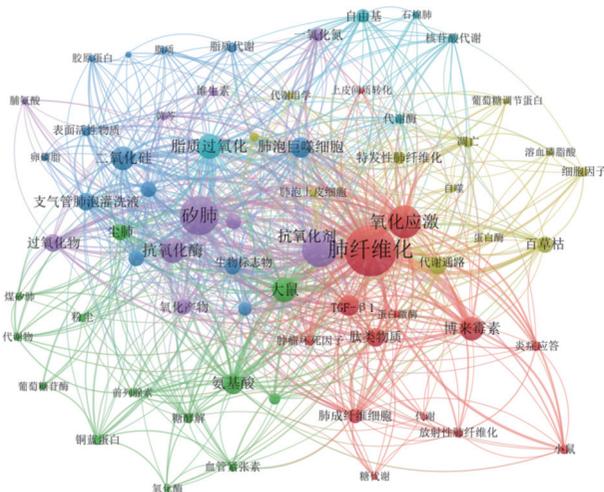
表 2 肺纤维化与代谢物相关研究发表文献量前 5 位的中外文期刊
Table 2 Top 5 journals by number of publications on pulmonary fibrosis and metabolites in both Chinese and foreign languages

顺位	期刊名称	ISSN	文献量/篇	构成比/%
中文				
1	中国职业医学	2095-2619	51	7.01
2	中华劳动卫生职业病杂志	1001-9391	43	5.91
3	中国工业医学杂志	1002-221 X	30	4.12
4	工业卫生与职业病	1000-7164	24	3.30
5	环境与职业医学	2095-9982	17	2.34
外文				
1	<i>Am J Respir Cell Mol Biol</i>	1535-4989	49	4.61
2	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	1535-4970	22	2.07
3	<i>Am Rev Respir Dis</i>	0003-0805	22	2.07
4	<i>PLOS ONE</i>	1932-6203	20	1.88
5	<i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i>	1522-1504	19	1.79

[注]《中国职业医学》既往刊名为《职业医学》,《工业卫生与职业病》既往刊名为《冶金劳动卫生》,《环境与职业医学》既往刊名为《劳动医学》,均已包括在内。

2.5 关键词共现分析

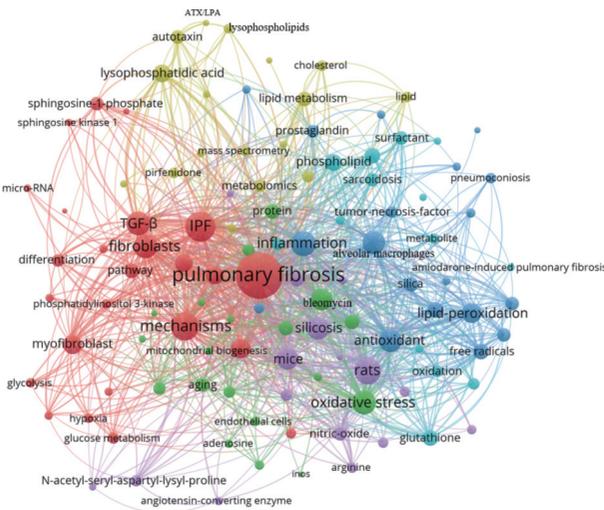
对 728 篇中文文献中出现频次大于 5 次的 89 个有代表性关键词进行共现分析(图 3), 发现研究内容聚焦在以下方面: 糖代谢与肺纤维化、氨基酸代谢与肺纤维化、脂代谢与肺纤维化、肺纤维化中代谢的调节、生物氧化与肺纤维化和核苷酸代谢与肺纤维化。



[注] 出现频次多的关键词图标越大; 图标之间连线越多代表关键词之间联系越紧密; 不同颜色代表不同的研究类别。

图 3 肺纤维化与代谢物相关研究的中文文献关键词共现图
Figure 3 Co-occurrence of keywords in Chinese literature on pulmonary fibrosis and metabolites

对 1 062 篇外文文献中 110 个有代表性关键词进行共现分析(图 4), 发现关注的热点内容包括: 糖代谢与肺纤维化及相关机制研究、核苷酸代谢与肺纤维化研究、炎症反应与肺纤维化、脂代谢与肺纤维化、氨基酸代谢与肺纤维化和生物氧化与肺纤维化。



[注] 出现频次多的关键词图标越大; 图标之间连线越多代表关键词之间联系越紧密; 不同颜色代表不同的研究类别。

图 4 肺纤维化与代谢物相关研究的外文文献关键词共现图
Figure 4 Co-occurrence of keywords in foreign literature on pulmonary fibrosis and metabolites

综上, 肺纤维化代谢物研究大多集中于糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢及生物氧化。

3 讨论

本文献计量分析显示肺纤维化与代谢物研究的文献数量外文多于中文, 20 世纪 90 年代起, 中外文献数量均有增加趋势, 这与代谢组学在这一时期的发展相一致。美国是发表论文数量最多的国家, 中国位居第二, 这表明我国的科研工作者对于该热点的重视和研究的进步。尘肺病属于职业性肺纤维化疾病, 中文相关研究较多, 且集中发表在《中国职业医学》《中华劳动卫生职业病杂志》《中国工业医学杂志》《工业卫生与职业病》和《环境与职业医学》等刊物。外文文献发表期刊相对分散。关键词共现分析可见肺纤维化与代谢物的研究热点集中在糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢和生物氧化。

糖酵解是葡萄糖进行有氧或者无氧代谢的共同途径。一分子葡萄糖在细胞质中可以裂解为两分子丙酮酸。在有氧条件下, 机体通过三羧酸循环和氧化磷酸化供能, 而在缺氧条件下机体通过糖酵解途径供能。大多数肿瘤细胞会产生大量的乳酸, 与氧气存在与否无关, 因此肿瘤细胞的这种特殊的增殖代谢被称为“有氧糖酵解”, 也称为“warburg 效应”^[4]。warburg 效应同样在非肿瘤疾病中发挥重要作用, IPF 患者肺组织的代谢谱分析发现有氧糖酵解被激活^[5]。糖酵解的激活, 有助于成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化^[6], 进而促进了细胞外基质的形成。warburg 效应的抑制可减轻肺纤维化进程, 通过遗传和药物手段抑制糖酵解酶(6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2、6-二磷酸酶 3), 减轻小鼠肺纤维化的严重程度^[7]。有氧糖酵解有可能成为药物研发的潜在靶点。

脂质不溶于水, 但极易溶于有机溶剂, 是体内重要的营养物质。哺乳动物体内含有数量庞大的脂质。脂质在细胞能量存储、信号转导、双层膜的形成和细胞屏障中发挥重要作用。根据其结构, 脂质的类别包括脂肪酸类、甘油酯类、糖脂类、多聚乙烯类、鞘脂类、固醇脂类、孕烯醇酮脂类和甘油磷脂类^[8]。脂质体代谢组学的研究发现, 较多脂类参与了肺纤维化的发病机制。对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠给予饱和脂肪酸(棕榈酸)的饮食后发现脂肪酸通过诱导内质网应激加重了小鼠肺纤维化程度^[9]。溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)是迄今发现的一种最小、结构最简单的磷脂。在肺脏, LPA 通过与 LPA 受体 1

结合后,调节上皮细胞和内皮细胞的屏障功能,诱导成纤维细胞迁移、增殖和分化为肌成纤维细胞,促进肺泡上皮细胞凋亡^[10]。在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠中,LPA受体1的缺失会使成纤维细胞聚集减少和血管渗漏减轻^[10]。鞘脂是质膜的重要组成部分,存在于所有真核细胞中,在正常和病理条件下,鞘脂调节多种细胞功能。鞘磷脂在鞘磷脂酶作用下生成神经酰胺,神经酰胺在神经酰胺酶作用下生成鞘氨醇,鞘氨醇在鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase1, Sphk1)催化下生成鞘氨醇1-磷酸(sphingosine1-phosphate, S1P)和二氢鞘氨醇1-磷酸酯(dihydrosphingosine-1-phosphate, dhS1P)^[11],二者在纤维化中均发挥作用,其中S1P具有促纤维化作用^[11]。在肺纤维化小鼠模型中,长时间给予S1P受体1激动剂后,血管渗漏和死亡率增加,进一步加重了博来霉素诱导的肺损伤^[12]。IPF患者血清S1P水平升高,支气管肺泡灌洗液中S1P水平同样升高,且与肺功能指标一氧化碳总弥散量、第1秒用力呼气量和用力肺活量呈负相关,提示S1P与疾病严重程度呈正相关,Sphk1蛋白水平在IPF肺组织中上调,与纤维化标志 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白和I型胶原呈正相关^[13]。dhS1P对来源于系统性硬化症患者的成纤维细胞有抗纤维化作用,提示上调dhS1P可能是治疗纤维化的另一个有效靶点^[14]。一项研究发现,IPF患者较正常对照组肺组织基因微阵列分析发现*Sphk1* mRNA水平表达下调,S1P受体1和4表达同样下调,表明S1P信号通路减低,IPF肺组织中鞘脂代谢减低^[15]。有关肺纤维化发生发展与鞘脂代谢需要进一步研究。

氨基酸代谢也与肺纤维化关系密切。弹性蛋白是细胞外基质中的一种主要蛋白,L-亮氨酸和L-异亮氨酸是弹性蛋白的组成成分,进展期肺纤维化患者较稳定期患者相比L-亮氨酸和L-异亮氨酸水平升高^[16]。二次电喷雾电离质谱是一种呼气代谢组学,利用二次电喷雾电离质谱检测发现IPF患者呼出气胶原相关氨基酸,包括脯氨酸、4-羟脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸/异亮氨酸和赖氨酸水平较健康对照组明显升高^[17]。精氨酸酶以精氨酸为底物产生鸟氨酸,而鸟氨酸通过鸟氨酸氨基转移酶(ornithine-delta-aminotransferase, OAT)转化为脯氨酸^[18],脯氨酸是胶原的主要成分,促进了纤维化的形成。与健康人相比,IPF患者肺组织中OAT水平和脯氨酸水平均增加^[5]。进一步分析IPF肺组织基因微阵列数据发现,IPF患者OAT基因表达水平显著高于正常对照组,且OAT水平与用力肺活量占预计值的百分比呈负相关,用力肺活量值越低,预后

越差^[5]。

嘌呤不仅是生物分子的组成部分,也是提供能量和参与细胞信号转导的辅助因子。一项放射性肺纤维化的研究发现,嘌呤代谢参与相关调控^[19]。腺苷是核苷的一种,是呼吸、心血管、肾脏和免疫系统的一种重要的稳态调节因子。在肥大细胞、支气管平滑肌细胞和肺成纤维细胞中发现了腺苷受体。腺苷通过激活腺苷受体2B,增加炎症因子的释放,促进肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,在使用腺苷受体2B选择性拮抗剂时,小鼠肺脏炎症、纤维化以及气道重构均得到了减轻^[20]。体内外研究表明,IPF的发病机制与氧化剂负担的明显升高和氧化剂/抗氧化剂平衡的紊乱有关^[5]。氧化防御和抗氧化防御之间的不平衡有利于氧化物质的产生,导致细胞和组织损伤。

本研究基于文献计量学和可视化相结合的方法,对已发表的关于肺纤维化与代谢物相关的文献进行分析,揭示研究热点和趋势。但本文的局限性在于未能包含具体的研究方法和结果,具体的研究方法和结果可根据文献计量的信息查询进行综述和分析;本文所涉及的代谢组学也只是众多组学研究手段中的一种,未来研究的趋势是多组学的合作研究。综上,文献计量分析对发现研究热点,预测研究前沿具有实际的意义,可为科研人员把握研究趋势提供有效的信息。

参考文献

- [1] 代静,彭方达,王焕强,等. 代谢组学技术在职业卫生研究领域中的应用现状[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(7): 719-726.
- [2] DAI J, PENG FD, WANG HQ, et al. A review on application of metabolomic approaches in occupational health research[J]. J Environ Occup Med, 2020, 37(7): 719-726.
- [3] RINSCHEN MM, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6): 353-367.
- [4] RABINOWITZ JD, MUTLU GM. A metabolic strategy to reverse fibrosis?[J]. Nat Metab, 2019, 1(1): 12-13.
- [5] STINE ZE, SCHUG ZT, SALVINO JM, et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(2): 141-162.
- [6] KANG YP, LEE SB, LEE JM, et al. Metabolic profiling regarding pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Proteome Res, 2016, 15(5): 1717-1724.
- [7] ZHAO X, KWAN JY Y, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 57-75.
- [8] XIE N, TAN Z, BANERJEE S, et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(12): 1462-1474.

(下转第445页)