

结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学和 不良反应研究的文献计量学分析

安惠霞^{1,2}, 郑心怡¹, 张翠珍¹, 邱晓燕¹

1. 复旦大学附属华山医院药剂科 (上海 200040)
2. 新疆维吾尔自治区第三人民医院药剂科 (乌鲁木齐 830094)

【摘要】目的 分析结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学与不良反应相关研究的现状, 探索其发展趋势, 为后期相关研究提供参考。**方法** 以 Web of Science 核心合集为数据来源, 结合 CiteSpace 软件的可视化功能, 采用文献计量学方法对 2012—2022 年抗结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学及不良反应方面相关研究文献的作者、研究机构、发文国家、引用文献、发表期刊及关键词进行分析。**结果** 经过筛选纳入近 10 年来 5 893 篇相关文献。涉及基因组学的相关文献 4 509 篇, 美国、日本、意大利、中国是该领域研究的核心国家, 掌握绝大多数核心研究; 涉及不良反应的相关文献 1 384 篇, 作者平均发文数量较低, 且相对独立, 形成少数高产作者引领的作者群。关键词整体指向结直肠癌靶向药物、药物治疗靶点、不良反应、预后的生物标记、分子亚型、抗肿瘤联合化疗、药物基因组学生物标志物等。通过对靶向治疗药物的生物标志物的突显, 可以对结直肠癌的晚期治疗或者转移性治疗方案进行预后评估。同时可以寻找与靶向治疗药物代谢相关的特殊诊断靶点, 发现其生物标志的标记, 将会成为今后的研究热点。**结论** 为研究者准确把握抗结直肠癌靶向及单抗类药物的研究现状和发展态势提供参考。

【关键词】 结直肠癌; 靶向药物; 单抗类药物; 文献计量学; 基因组学; 药品不良反应

Bibliometric analysis of pharmacogenomics and adverse effects studies on targeted and monoclonal colorectal cancer drugs

Hui-Xia AN^{1,2}, Xin-Yi ZHENG¹, Cui-Zhen ZHANG¹, Xiao-Yan QIU¹

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Xinjiang Autonomous Region, Urumqi 830094, China

Corresponding author: Cui-Zhen ZHANG, Email: 15211030074@fudan.edu.cn; Xiao-Yan QIU, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To reveal the current status of pharmacogenomics studies on colorectal cancer targeted monoclonal drugs and their adverse reactions, explore their development trend, and provide reference for later related studies. **Methods** Taking the core

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309013

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”软科学研究领域重点项目(19692107000); 新疆维吾尔自治区第三人民医院院内项目(2023QSYK01)

通信作者: 张翠珍, 硕士, 主管药师, Email: 15211030074@fudan.edu.cn

邱晓燕, 博士, 主任药师, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

collection of Web of Science as the data source, combined with the visualization function of CiteSpace software, bibliometrics was used to analyze the authors, research institutions, publication countries, cited literatures, published journals, and keywords of targeted and monoclonal anti-colorectal cancer drugs in the aspects of genomics and adverse reactions from 2012 to 2022. **Results** After screening, 5 893 literatures in the past decade were included. There are 4 509 literatures related to genomics. The United States, Japan, Italy and China are the core countries in this field, holding the vast majority of core researches. There were 1 384 literatures related to adverse reactions, and the average number of papers published by authors was low and relatively independent, forming a small group of authors led by high-yield authors. Key words: biomarkers, molecular subtypes, anti-tumor combined chemotherapy, pharmacogenomic biomarkers for colorectal cancer target drugs, drug therapeutic targets, adverse reactions, prognosis, etc. By highlighting biomarkers of targeted therapeutic agents, the prognosis of advanced or metastatic treatment options for colorectal cancer can be evaluated. At the same time, we can search for special diagnostic targets related to the metabolism of targeted therapeutic drugs and find their biomarkers, which will become a hot research spot in the future. **Conclusions** To provide reference for researchers to accurately grasp the research status and development trend of anti-colorectal cancer targeting and monoclonal drugs.

【Keywords】 Colorectal cancer; Targeted drugs; Monoclonal antibody; Bibliometrics; Genomics; Adverse drug reactions

结直肠癌 (colorectal cancer) 是一种常见且复杂的恶性肿瘤, 根据 2019 年全球疾病负担 (GBD) 数据库分析, 结直肠癌是全球第三常见的恶性肿瘤, 也是相关死亡率排名第二的肿瘤^[1]。我国结直肠癌的发病率和死亡率也呈现逐年上升的趋势^[2]。靶向药物作用于特异性的结合位点, 阻断肿瘤细胞信号转导, 从而起到抑制肿瘤细胞增殖、转移等作用。目前临床上可用的靶向及单抗类治疗药物如西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐珠单抗、血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂等均能为肿瘤患者带来生存获益^[3-6]。

文献计量学和可视化分析可以用来显示某领域当前的现状和预测未来的发展^[7]。CiteSpace 是一种在 Java 语言环境下开发的可视化文献计量分析工具, 该软件包含了合作图谱、共现图谱、共引图谱和突现词探测等多种功能, 可发现、挖掘某特定领域内的研究热点、演变路径和发展趋势^[8]。近些年关于靶向药物及单抗类药物的研究逐年递增, 但尚未见到关于该领域研究趋势及热点的文献计量学分析。本课题组基于 Web of Science 数据库, 以“结直肠癌 + 靶向治疗药物 / 单抗类药物”为主题检索文献, 导入 CiteSpace 软件筛选近几年其潜在热点与前沿, 发现热点主要

集中在基因组学、不良反应领域。因此本研究对 2012—2022 年有关结直肠癌靶向药物和单抗类药物基因组学和不良反应的相关研究进行文献计量学分析, 通过分析其研究机构、作者、期刊、参考文献、发文国家及关键词热点等, 探索其研究热点领域, 从而能够让医务工作者快速准确地了解结直肠癌靶向及单抗类药物的研究现状及前沿信息, 把握该领域发展方向, 掌握该领域研究热点, 进而对整个领域有全面了解和整体思考, 为临床实践及教学等提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

纳入标准: ① Web of Science 核心合集中已公开发表的与结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学、不良反应相关研究文献; ② 论文语种为英文; ③ 论文种类为论著 (article); ④ 2012 年 1 月—2022 年 4 月经同行评议后发表的相关研究文献。

排除标准: ① 重复发表的文献; ② 新闻专访、资讯、会议通知等无全文文献, 作者和年份信息不全等。

1.2 文献检索

以 Web of Science 核心合集为检索数据库,

以 colorectal cancer targeted drugs*、genomics*、adverse reactions* 为主题检索词,检索 2012 年 1 月—2022 年 4 月经同行评议后发表,与结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学、不良反应相关的研究文献。检索策略见框 1。

```
#1 TS=((bevacizumab)/(cetuximab)/(panitumumab)/
(regorafenib)/(pembrolizumab)/(nivolumab))
#2 TS=((colorectal cancer OR CRC OR metastatic
colorectal cancer OR colon cancer OR mCRC
OR colon*))
#3 TS=((gene* OR gene expression OR target gene*
OR gene biomarker OR gene expression OR genetic
pol(morphism OR mutation OR methylation OR
polymorphism OR copy number OR prognos*)/
(adverse reactions))
#4 DT=(Article)
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

框1 检索策略
Box 1. Search strategy

1.3 统计学分析

对发文数量与高发文国家/地区、高发文机构、高发文科学家,以及体现主要研究热点及变化趋势的关键词及突现指标、引用排名靠前的文献、文献共被引等指标进行文献计量学分析。利用 CiteSpace (6.1.R2) 软件生成可视化网络图^[11]。时间分区 (time slicing) 中,时间跨度设置为 2012 年 1 月—2022 年 4 月,时间切片设置为 1 年。网络节点类型选择“Author”“Institution”“Keyword”“Reference”,阈值设定为 Top50 per slice。在可视化设置中,选择寻径网络法,其余则均为默认设置,进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检 Web of Science 核心合集数据库共获得 6 021 篇英文文献。根据纳排标准剔除文献后有 5 893 篇,其中涉及基因组学的相关文献 4 509 篇,涉及不良反应的相关文献 1 384 篇。

2.2 基因组学

2.2.1 作者、国家(地区)、机构和期刊合作网络分析

共获取贝伐珠单抗 (bevacizumab) 基因组学

研究相关文献 1 394 篇。共 469 位作者参与发文,其中发表数量 > 50 篇的有 3 位 (0.64%)。发文量最多的为 Falcone A (55 篇),见表 1。美国、日本、意大利的发文量排在前三位,是该领域研究的核心国家。共 400 个机构参与发文,发文量最高的是意大利的比萨大学 (42 篇)。

共获取帕尼单抗 (panitumumab) 基因组学研究相关文献 591 篇。共 403 位作者参与发文,发文 10 篇以上有 9 位 (2.23%), 发文最多的是

表1 基因组学领域发文量排名前5的作者

Table 1. Top 5 authors in the field of genomics

药品名称	发文数量	作者	国家
贝伐珠单抗	55	Falcone A	美国
	53	Loupakis F	意大利
	52	Lenz HJ	美国
	50	Cremolini C	意大利
	48	Heinemann V	德国
帕尼单抗	19	Siena S	意大利
	19	Peeters M	美国
	14	Tabernero J	西班牙
	13	Van Cutsem E	比利时
	13	Bardelli A	意大利
瑞戈菲尼	7	Lonardi S	意大利
	7	Loupakis F	意大利
	6	Suenaga M	日本
	6	Schirripa M	美国
	5	Komatsu Y	日本
西妥昔单抗	58	Heinemann V	德国
	55	Stintzing S	德国
	47	Tabernero J	西班牙
	46	Lenz HJ	美国
	43	Wang J	中国
纳武利尤单抗	7	Cremolini C	意大利
	6	Lonardi S	意大利
	6	Overman MJ	美国
	6	Pietrantonio F	意大利
	5	Morano F	意大利
帕博利珠单抗	3	Chen GL	中国
	2	Bartlett BR	美国
	2	Chen D	中国
	2	Alborelli I	瑞士
	2	André T	法国

Siena S 和 Peeters M (19 篇), 见表 1。美国、意大利、日本三个国家的发文量排在前三位, 是该领域研究的核心国家。共 339 个机构参与发文, 其中发文量最高的是美国生物制药企业安进公司 (23 篇), 其次为比利时的鲁汶大学 (18 篇)。

共获取瑞戈菲尼 (regorafenib) 基因组学研究相关文献 184 篇。共 300 位作者参与发文, 发文 3 篇及以上的作者有 37 位 (12.33%)。发文量最多的为 Lonardi S 和 Loupakis F (7 篇), 见表 1。日本、美国、意大利的发文量排在前三位, 是该领域研究的核心国家。共 234 个机构参与发文, 其中发文量最高的是日本的日本癌症研究基金会和爱知县癌症中心医院, 均发文 11 篇。

共获取西妥昔单抗 (cetuximab) 基因组学研究相关文献 1 992 篇。共 509 位作者参与发文, 其中发文最多的是 Heinemann V (58 篇), 见表 1。美国、中国、意大利三个国家的发文量排在前三位, 是该领域研究的核心国家。共 401 个机构参与发文, 其中发文量最高的是美国的梅奥诊所 (50 篇)。

共获取纳武利尤单抗 (nivolumab) 基因组学研究相关文献 217 篇。共 239 位作者参与发文, 其中发表 3 篇及以上的有 26 位 (10.88%) 作者。发文最多的是 Cremolini C (7 篇), 见表 1。美国、

中国、日本的发文量排在前三位, 是该领域研究的核心国家。共 201 个机构参与发文, 其中发文量最高的是美国的德克萨斯大学安德森癌症中心 (11 篇)。

共获取帕博丽珠单抗 (pembrolizumab) 基因组学研究相关文献 131 篇。214 位作者参与发文, 其中发文最多的是 Chen G (3 篇), 见表 1。美国、中国、德国的发文量排在前三位, 是该领域研究的核心国家。共 168 个机构参与发文, 仅有 5 家机构 (2.98%) 发文量达 3 篇及以上。

2.2.2 被引文献共现分析

贝伐珠单抗、帕尼单抗、瑞戈菲尼、西妥昔单抗、纳武利尤单抗和帕博丽珠单抗的基因组学领域被引文献排名前 5 位的作者见表 2。被引文献共现图谱见图 1-A~ 图 1-F。引用次数较多的文献分别是: ①贝伐珠单抗: Heinemann V 2014 年发表于 *Lancet Oncol* 的文献^[9]; ②帕尼单抗: Douillard JY 等 2013 年发表于 *New Engl J Med* 的文献^[10]; ③瑞戈菲尼: Grothey A 等 2013 年发表于 *Lancet* 的文献^[11]; ④西妥昔单抗: Douillard JY 等 2013 年发表于 *New Engl J Med* 的文献^[10]; ⑤纳武利尤单抗: Overman MJ 等 2017 年发表于 *Lancet Oncol* 的文献^[12]; ⑥帕博丽珠单抗: Le DT 等 2015 年发表于 *New Engl J Med* 的文献^[13]。

表2 基因组学领域被引文献排名前5的作者

Table 2. Top 5 authors of cited literature in the field of genomics

药品名称	引用数量	作者名 (发表年份)	期刊名
贝伐珠单抗	157	Heinemann V (2014)	Lancet Oncol
	131	Van Cutsem E (2016)	Ann Oncol
	101	Venook AP (2017)	JAMA
	97	Douillard JY (2013)	New Engl J Med
	96	Cremolini C (2015)	Lancet Oncol
帕尼单抗	133	Douillard JY (2013)	New Engl J Med
	118	Douillard JY (2010)	J Clin Oncol
	98	De Roock W (2010)	Lancet Oncol
	84	Amado RG (2008)	J Clin Oncol
	82	Van Cutsem E (2011)	J Clin Oncol
瑞戈菲尼	53	Grothey A (2013)	Lancet
	47	Li J (2015)	Lancet Oncol
	24	Mayer RJ (2015)	New Engl J Med
	20	Van Cutsem E (2016)	Ann Oncol
	20	Adenis A (2016)	Bmc Cancer

续表2

药品名称	引用数量	作者名 (发表年份)	期刊名
西妥昔单抗	268	Douillard JY (2013)	New Engl J Med
	235	Van Cutsem E (2011)	J Clin Oncol
	216	Van Cutsem E (2009)	New Engl J Med
	210	De Roock W (2010)	Lancet Oncol
	162	Heinemann V (2014)	Lancet Oncol
纳武利尤单抗	71	Overman MJ (2017)	Lancet Oncol
	54	Overman MJ (2018)	J Clin Oncol
	52	Le DT (2015)	New Engl J Med
	41	Borghaei H (2015)	New Engl J Med
	37	Le DT (2017)	Science
帕博丽珠单抗	44	Le DT (2015)	New Engl J Med
	25	Le DT (2017)	Science
	22	Reck M (2016)	New Engl J Med
	20	Garon EB (2015)	New Engl J Med
	18	Overman MJ (2017)	Lancet Oncol

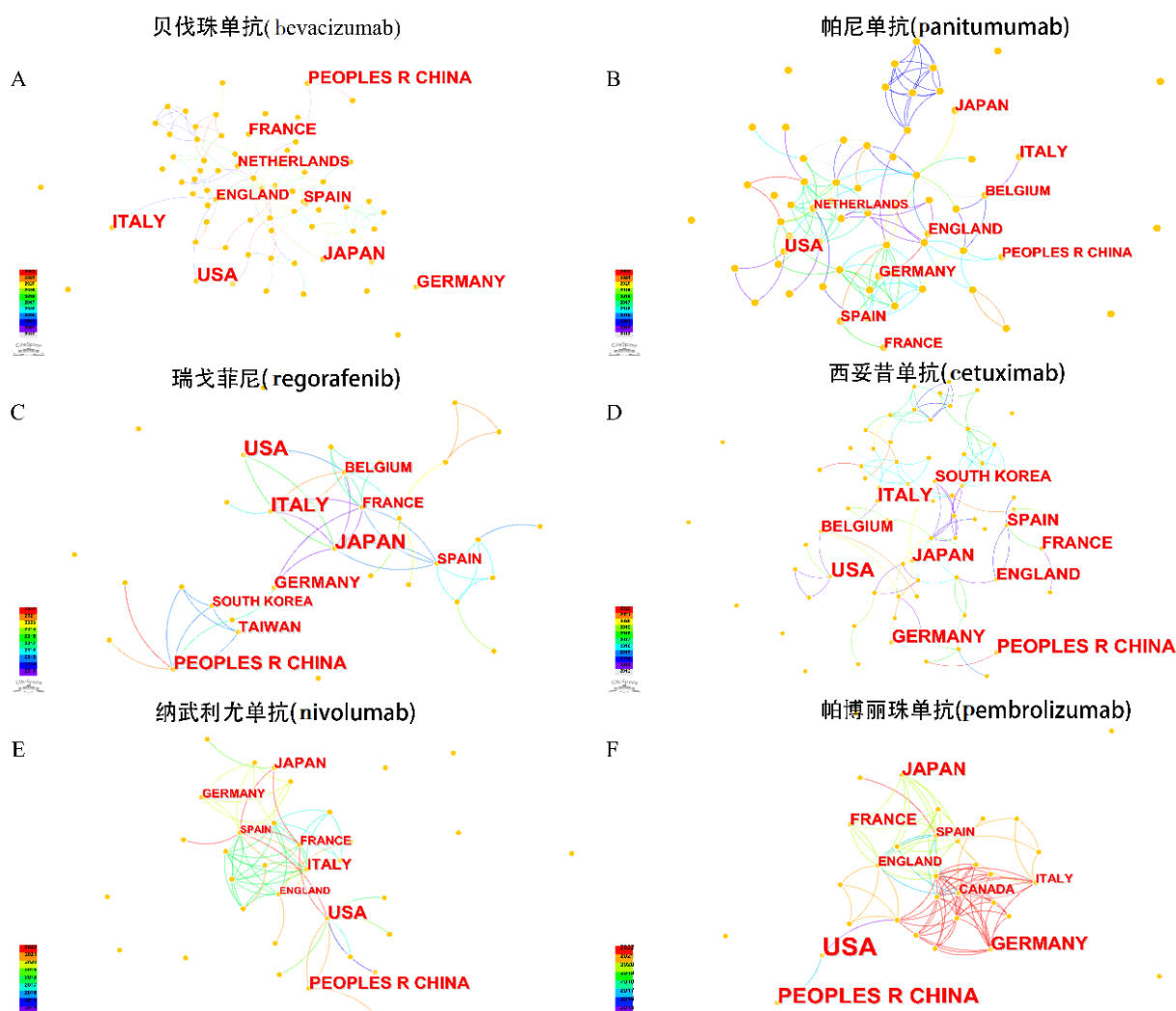


图1 药物基因组学领域国家发文量共现图谱

Figure 1. Map of the number of national publications in pharmacogenomics

2.2.3 期刊分布

2012—2022 年发表贝伐珠单抗基因组学相关内容期刊发表数量前 5 位依次是：*Clin Colorectal Cancer* (59 篇)、*BMC Cancer* (48 篇)、*Eur J Cancer* (42 篇)、*Ann Oncol* (38 篇)、*Br J Cancer* (37 篇)；帕尼单抗基因组学相关期刊：*Br J Cancer* (23 篇)、*Oncotarget* 和 *Clin Cancer Res* (21 篇)、*BMC Cancer* (20 篇)；瑞戈菲尼基因相关期刊：*Front Oncol* (6 篇)、*Oncotarget*、*Mol Cancer Ther*、*Cancer* (5 篇)；西妥昔单抗基因组学相关内容期刊发表数量前 5 位依次是：*PLoS One* (68 篇)、*Clin Cancer Res* (64 篇)、*Br J Cancer* (55 篇)、*Oncotarget* (54 篇)、*BMC Cancer* (53 篇)；纳武利尤单抗基因组学相关内容期刊发表数量前 5 位依次是：*J Immunother Cancer* (15 篇)、*Front Oncol* (8 篇)、*Oncimmunology* (7 篇)、*Eur J Cancer* (6 篇)、*Oncologist* (5 篇)；帕博丽珠单抗基因组学相关内容期刊发表数量靠前的有：*Clin Cancer Res* (6 篇)、*Front Oncol* 和 *Cancers* (5 篇)。

2.2.4 热点与前沿

关键词分析中出现频次前 10 的关键词分别是：①贝伐珠单抗：贝伐珠单抗、结直肠癌、化疗、生存、氟尿嘧啶、一线治疗甲酰四氢叶酸、转移性结直肠癌、奥沙利铂和西妥昔单抗；②帕尼单抗：帕尼单抗、西妥昔单抗、结直肠癌、氟尿嘧啶、一线治疗、化疗、甲酰四氢叶酸、转移性结直肠癌、*KRAS* 基因和奥沙利铂；③瑞戈菲尼：结直肠癌、多中心、转移性结直肠癌、生存、化疗、贝伐单抗、一线治疗、双盲、瑞戈菲尼和开放试验；④西妥昔单抗：西妥昔单抗、结直肠癌、化疗、一线治疗、转移性结直肠癌、氟尿嘧啶、生存、治疗、帕尼单抗和甲酰四氢叶酸；⑤纳武利尤单抗：纳武利尤单抗、结肠直肠癌、阻断、微卫星不稳定、表达、多中心、生存、多烯紫杉醇、免疫疗法和细胞；⑥帕博丽珠单抗：帕博丽珠单抗、结直肠癌、微卫星不稳定、纳武利尤单抗、表达、肿瘤、阻断、结肠癌、开放试验和 *PDI* 阻断。

运行 CiteSpace 对关键词进行聚类分析，对聚类标签中聚类范围较大且年份较新的几个聚类团块进行分析。

贝伐珠单抗 (#0)：包含结直肠癌、四野生型、*RAS* 突变、肠癌、辅助化疗、转移性结直肠癌、

身体质量指数、肠癌、辅助化疗、抗血管新生疗法等关键词，主要研究 *BRAF* 基因突变。并通过“burstness”获得关键词突现。结果表明贝伐珠单抗基因研究开始较早，FOLFIRI 方案联合贝伐珠单抗、安慰剂、一致的分子亚型、突变、异质性可能是现在和今后的研究热点。

帕尼单抗 (#0)：包含转移性结直肠癌、表皮生长因子、转化生长因子、胃肠道肿瘤治疗、西妥昔单抗、阻力、异质性、生物标志物等关键词，主要研究转移性结直肠癌。帕尼单抗基因研究开始较早，但结束和变化很快，近几年文献中排名的关键词突现分析结果表明，多中心、抗体、进化可能是现在和今后的研究热点。

瑞戈菲尼 (#0)：包含结直肠癌、泛素连接酶、*FLT3* 放大、凋亡反应、*RAS* 基因突变形态学变化、*KRAS* 突变、循环肿瘤等关键词，主要研究液体活检。瑞戈菲尼基因研究的关键词突现分析，2017—2018 年有词段“临床 III 期试验”的突变。

西妥昔单抗 (#0)：包含异种移植、*PI3KCA* 抑制剂、HER-2 扩增癌症、*RAF* 抑制剂 / 获得性耐药、进化、表皮生长因子受体封锁等关键词，主要研究获得性耐药。西妥昔单抗基因研究关键词突现分析结果表明，FOLFIRI 方案加贝伐珠单抗、多中心、统计、液体活检、循环肿瘤 DNA、西妥昔单抗耐药、阻断、单药治疗、贝伐珠单抗、进化、*FIRE 3* 是今后的研究热点。

纳武利尤单抗 (#0)：包含细胞、获得性耐药、肿瘤、错配修复、突变的负担、癌症基因小组、微卫星不稳定性、 β - 连环蛋白等关键词，主要研究获得性耐药。从 2020 年，起纳武利尤单抗基因研究文献排名关键词突现分析结果表明，免疫检查点抑制剂是今后的研究热点。

帕博丽珠单抗 (#0)：包含免疫检查点抑制、程序性细胞死亡配体 -1、细胞程序性死亡、癌症基因组学、肿瘤突变负荷等关键词，主要研究 *BRAF* 基因。帕博丽珠单抗基因研究的关键词突现分析，没有相关关键词频次显著增加的情况。

2.3 不良反应

2.3.1 作者、国家(地区)、机构和期刊合作网络分析

共获取贝伐珠单抗不良反应研究相关文献 596 篇。共 414 位作者参与发文，其中发文 3 篇及以上 82 位 (19.81%)，见表 3。相关论文覆盖

世界上的主要国家和地区，说明这一研究领域一直以来受到国际研究者的关注，美国在该领域文献的发表量排名第一，是这一研究领域的领军者，日本排名第二，意大利第三，其次为中国和法国。共 335 个机构参与发文，发文量 3~10 篇的有 60 个机构（17.91%），发文量 10 篇以上的有 8 个机构（2.39%）。

共获取帕尼单抗不良反应研究相关文献 187 篇。共 318 位作者参与发文，其中发文 4 篇及以上有 6 位（1.89%）作者，是该领域的核心作者群，见表 3。发文量排名第一的为美国，第二为意大利，第三是日本。共 290 个机构参与发文，发文量 3~10 篇的机构 29 家（10.00%），发文量最高的是美国安进公司（12 篇）。

共获取瑞戈菲尼不良反应研究相关文献 112 篇。共 248 位作者参与发文，其中发表 3 篇及以上的仅有 6 位（2.42%）作者。发文最多的是 Lonardi S（5 篇），见表 3。日本、美国、意大利的发文量排在前三位，是该领域研究的核心国家。共 176 个机构参与发文，发文量 3~5 篇的机构 10 家（5.68%），发文量最高的是日本的日本癌症研究基金会（5 篇）。

共获取西妥昔单抗不良反应研究相关文献 418 篇。共 354 位作者参与发文，其中，发表 3~9 篇的有 47 位（13.28%）作者，见表 3。研究发文量最多的国家是美国，且发文量远超过其他国家，是该领域研究的核心国家，其次是意大利，日本位列第三。共 319 个机构参与发文，其 274 个机构（85.89%）有 2 篇以下文献发表，发文量 6~10 篇的机构 10 家（3.13%），发文量最高的是美国安进公司（8 篇）。

共获取纳武利尤单抗不良反应研究相关文献 44 篇。共 175 位作者参与发文，其中 172 位（98.29%）作者发文 1 篇，3 位（1.71%）作者发文 2 篇，整体发文量低，见表 3。研究发文量最多的国家是美国，且发文量远超过其他国家，是该领域研究的核心国家，其次是中国，法国和西班牙并列第三。共 131 个机构参与发文，其 119 个机构（90.84%）作者发文 1 篇，9 位（6.87%）作者发文 2 篇，发文量 3~4 篇的机构仅有 3 家（2.29%），发文量最高的是美国的丹娜法伯癌症研究所（4 篇）。

共获取帕博丽珠单抗不良反应研究相关文

献 33 篇。共 166 位作者参与发文，其中 152 位（91.57%）作者发文 1 篇，14 位（8.43%）作者发文 2 篇，整体发文量低，见表 3。研究发文量最多的国家是美国，其次是法国，西班牙列第三。共 114 个机构参与发文，其中发文量 3~4 篇的机构有 6 家（5.26%），发文量最高的是美国的德克萨斯大学安德森癌症中心（6 篇）。

表3 不良反应领域发文量排名前5的作者

Table 3 . Top 5 authors in the field of adverse reactions

药品名称	发文数量	作者名	国家
贝伐珠单抗	10	Wang J	中国
	10	Yoshino T	日本
	8	Aisu N	日本
	8	Avallone A	意大利
	7	Grothey A	美国
帕尼单抗	9	Price TJ	澳大利亚
	7	Pietrantonio F	意大利
	6	Tebbutt N	澳大利亚
	6	Abdel-Rahman O	加拿大
	5	Lonardi S	意大利
瑞戈菲尼	5	Lonardi S	意大利
	3	Borelli B	意大利
	3	Frost A	美国
	3	Falcone A	意大利
	3	Mross K	波兰
西妥昔单抗	9	Price TJ	澳大利亚
	6	Nakamura M	日本
	6	Yamaguchi K	日本
	6	Moehler M	德国
纳武利尤单抗	6	Chau I	英国
	2	Chai L	中国
	2	Cox B	加拿大
	2	Hara H	美国
	1	Papadopoulos KP	美国
帕博丽珠单抗	1	Chen A	中国
	2	Díaz LJ	哥伦比亚
	2	Doi T	丹麦
	2	An YA	美国
	2	Zhu J	中国
	2	Kim DW	韩国

2.3.2 被引文献共现分析

贝伐珠单抗、帕尼单抗、瑞戈菲尼、西妥昔单抗、纳武利尤单抗和帕博丽珠单抗不良反应领域被引文献排名前5位的作者见表4, 被引文献的共现图谱, 见图2-A~图2-F。引用次数较多的文献分别是: ①贝伐珠单抗: Van Cutsem E等2016年发表于*Ann Oncol*的文献^[14]; ②帕尼单抗: Douillard JY等2010年发表于*J Clin Oncol*的文献^[15]; ③瑞戈菲尼: Grothey A等2013年发表于

*Lancet*的文献^[11]; ④西妥昔单抗: Van Cutsem E等2009年发表于*New Engl J Med*的文献^[16]; ⑤纳武利尤单抗: Motzer RJ等2015年发表于*New Engl J Med*的文献^[17]; ⑥帕博丽珠单抗: Reck M等2016年发表于*New Engl J Med*的文献^[18]。

2.3.3 期刊分布

2012—2022年发表贝伐珠单抗不良反应相关内容期刊发表数量前5位依次是: *BMC Cancer* (33篇)、*Cancer Chemother Pharmacol* (32

表4 不良反应领域被引文献排名前5的作者

Table 4. Top 5 authors of cited literature in the field of adverse reactions

药品名称	引用数量	作者名 (发表年份)	期刊名
贝伐珠单抗	60	Van Cutsem E (2016)	Ann Oncol
	47	Heinemann V (2014)	Lancet Oncol
	46	Saltz LB (2008)	J Clin Oncol
	44	Bennouna J (2013)	Lancet Oncol
	42	Grothey A (2013)	Lancet
帕尼单抗	35	Douillard JY (2010)	J Clin Oncol
	29	Douillard JY (2013)	New Engl J Med
	29	Peeters M (2010)	J Clin Oncol
	25	Price TJ (2014)	Lancet Oncol
	21	Heinemann V (2014)	Lancet Oncol
瑞戈菲尼	39	Grothey A (2013)	Lancet
	35	Li J (2015)	Lancet Oncol
	23	Mayer RJ (2015)	New Engl J Med
	22	Van Cutsem E (2016)	Ann Oncol
	15	Yoshino T (2015)	Invest New Drug
西妥昔单抗	53	Van Cutsem E (2009)	New Engl J Med
	48	Douillard JY (2010)	J Clin Oncol
	47	Van Cutsem E (2011)	J Clin Oncol
	38	Maughan TS (2011)	Lancet
	37	Douillard JY (2013)	New Engl J Med
纳武利尤单抗	8	Motzer RJ (2015)	New Engl J Med
	8	Larkin J (2015)	New Engl J Med
	7	Overman MJ (2017)	Lancet Oncol
	7	Reck M (2016)	New Engl J Med
	7	Borghaei H (2015)	New Engl J Med
帕博丽珠单抗	6	Reck M (2016)	New Engl J Med
	6	Robert C (2015)	New Engl J Med
	5	Overman MJ (2017)	Lancet Oncol
	4	Larkin J (2015)	New Engl J Med
	4	Wolchok JD (2017)	New Engl J Med

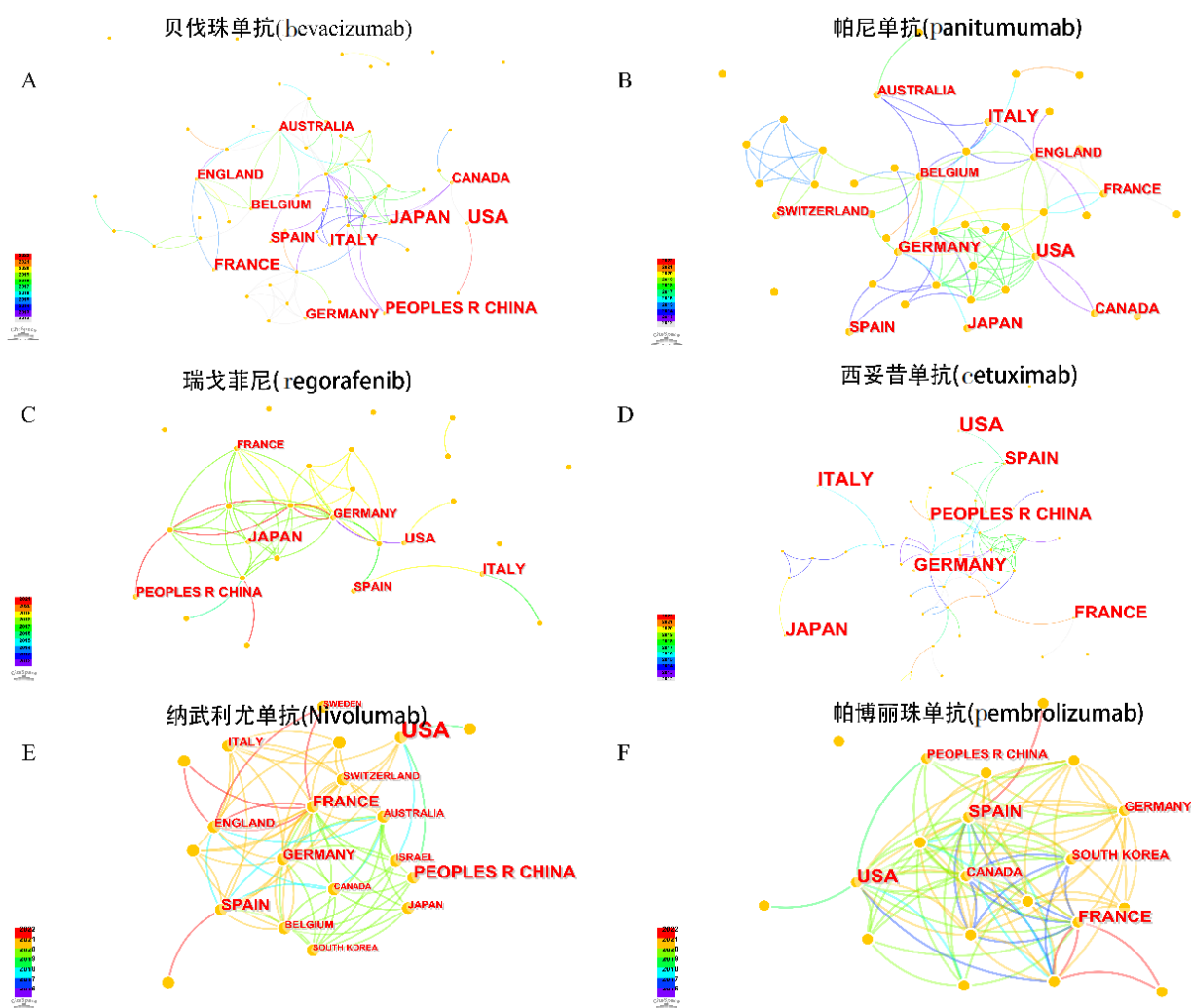


图2 药物不良反应领域国家发文量共现图谱

Figure 2. Map of co-occurrence of national publication volume in the field of adverse drug reactions

篇)、*Clin Colorectal Cancer* (28 篇)、*Invest New Drugs* (23 篇)、*Oncologist* (20 篇); 帕尼单抗不良反应相关期刊: *Clin Colorectal Cancer* (14 篇)、*Cancer Chemother Pharmacol* (11 篇)、*Support Care Cancer* (7 篇)、*Eur J Cancer* 和 *Lancet Oncol* (6 篇); 瑞戈菲尼不良反应相关期刊: *Clin Colorectal Cancer* (6 篇)、*Anticancer Res* 和 *J Geriatr Oncol* (5 篇); 西妥昔单抗不良反应相关内容期刊发表数量前 5 位依次是: *Clin Colorectal Cancer* (22 篇)、*Cancer Chemother Pharmacol* 和 *BMC Cancer* (18 篇)、*Ann Oncol* (14 篇)、*Support Care Cancer* (12 篇); 纳武利尤单抗不良反应相关内容期刊: *J Immunother Cancer* 和 *J Clin Oncol* (4 篇), 其他期刊数量均在 2 篇以下; 帕博丽珠单抗不良反应相关内容发表相对较多的是 *Lancet Oncol* 和 *J Clin Oncol*

(3 篇)。

2.3.4 热点与前沿

关键词分析中出现频次前 10 的关键词分别是: ①贝伐珠单抗: 贝伐珠单抗、氟尿嘧啶、结直肠癌、化疗、甲酰四氢叶酸、转移性结直肠癌、奥沙利铂、一线治疗、结合和治疗; ②帕尼单抗: 结直肠癌、帕尼单抗、开放标签、转移性结直肠癌、化疗、西妥昔单抗、一线治疗、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和贝伐珠单抗; ③瑞戈菲尼: 多中心、结肠直肠癌、转移性结直肠癌、双盲、贝伐珠单抗、化疗、试验、瑞戈菲尼、安慰剂和一线治疗; ④西妥昔单抗: 结肠直肠癌、西妥昔单抗、化疗、一线治疗、转移性结直肠癌、奥沙利铂、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、试验和生长因子受体; ⑤纳武利尤单抗: 纳武利尤单抗、伊匹木单抗、帕博丽珠单抗、开放试验、化疗、多中心、免疫检查点抑

制剂、阻断、多烯紫杉醇和高级黑素瘤；⑥帕博丽珠单抗：帕博丽珠单抗、开放标签、纳武利尤单抗、化疗、伊匹木单抗、免疫检查点抑制剂、固体肿瘤、*PDI*、双盲和多烯紫杉醇。

运行 CiteSpace 对关键词进行聚类分析，对聚类标签中聚类范围较大且年份较新的几个聚类团块进行分析。

贝伐珠单抗 (#2)：包含结直肠癌、药物不良反应、上市后监测、肺水肿、不利影响、转移性结直肠癌、腹膜转移、抗血管新生疗法、神经内分泌等关键词，主要研究结直肠癌相关治疗。在关键词共现的网络基础上，进行关键词突现分析。结果表明贝伐珠单抗不良反应研究开始较早，2020 年后的关键词突现分析结果表明，非盲、曲氟尿苷替匹嘧啶片 *TASI02*、生存率可能是现在和今后的研究热点。

帕尼单抗 (#1)：表皮生长因子受体、抗血管新生疗法等关键词突出，帕尼单抗不良反应研究开始较早。

瑞戈非尼 (#0)：包括转移性结直肠癌、药物性肝损伤、药物不良反应、真实世界的临床实践、香菇多糖 III 期试验、贝伐珠单抗、化疗、氟尿嘧啶等关键词，主要研究 III 期临床试验。在瑞戈非尼耐药研究的关键词突现分析中，2016—2018 年有词段“临床 III 期试验”的突变。

西妥昔单抗 (#0)：包含 *KRAS* 突变、表皮生长因子受体、酪氨酸激酶、家族受体、氟尿嘧啶、伊立替康、*PTK787/ZK222584* 等关键词，主要研究表达。西妥昔单抗不良反应研究关键词突现分析结果表明，生活质量、疾病管理、*FOLFIRI* 方案联合贝伐珠单抗是今后的研究热点。

纳武利尤单抗 (#0)：包含免疫检查点抑制剂、免疫相关不良事件、肠穿孔、炎症、白细胞介素 10、伊匹单抗等关键词，主要研究癌症。

帕博丽珠单抗 (#0)：包含化疗、免疫检查点抑制剂、固体肿瘤、*PDI*、双盲和多烯紫杉醇，主要研究癌症。

纳武利尤单抗、帕博丽珠单抗不良反应研究的关键词突现分析，均没有相关关键词频次显著增加的情况。

3 讨论

结直肠癌是我国高发的癌症之一，近年来

结直肠癌的发病和病死人数逐年增加。在我国，其发病率在男性和女性中分别排名第四及第三，死亡率为第五及第四，城镇居民发病率更高^[19]。随着现代医学技术蓬勃发展，结直肠癌的治疗手段也有了长足的发展，靶向药物的出现给患者带来了新的希望。靶向药物的优势在于其治疗是针对特定的靶点，不对全身细胞起作用，因而具有选择性较强、全身细胞毒性较小等特点。在过去的一段时间，联合靶向治疗（包括表皮生长因子受体和血管内皮生长因子）在临床中已经显著的改善了结直肠癌患者的预后^[20]。本研究利用 CiteSpace 软件对 2012—2022 年 Web of Science 核心合集中收录的有关结直肠癌靶向及单抗类药物基因组学及不良反应研究的相关文献进行检索，对文献发文作者、研究机构、发文国家、引用文献、发表期刊及关键词进行分析。为了解结直肠癌化疗药物基因组学和不良反应的研究现状，探寻进一步研究方向提供了价值参考。

发文作者作为科学研究的主体，统计分析数据能反映该领域和主题的主要研究学者，作者合作网络图谱能反映出研究团体的辅助合作关系，高产作者是后续研究的突破点和着力点，关注高产作者有利于获得该领域的前沿信息。总体上大多数作者的发文数量偏低，相关研究仍有待深化，应受到学者的重视。

发文机构的统计数据可有效证明相关学科领域学术机构的研究现状和实力。通过数据结果分析得研究机构以大学及医院为主，发文机构及机构间的合作关系表明，目前专注于该领域的研究机构较多，且彼此间合作关系较好，呈良好发展态势。对于贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、瑞戈非尼、纳武利尤单抗和帕博丽珠单抗等靶向及单抗类药物，从国家和机构的可视化图谱可以看出，美国、意大利、中国、日本等国家在结直肠癌相关治疗的基因组学和不良反应方面研究的发文量始终处于领先地位，是该领域的核心国家，各国应加强彼此间的合作，相互交流学习，更有利于推动长远的研究发展。生物标记、分子亚型、抗肿瘤联合化疗、药物基因组学组学将是后期研究的热点领域。

关键词是文章的核心概括，对关键词的分析，是了解研究领域焦点的所在。关键词突现是指关键词在较短时间内使用频次显著增加，通过

对关键词进行突现分析可以明确某一段时间内的研究重点与热点,判断研究的发展动向与前沿研究。通过对关键词的共现、聚类的可视化图谱进行综合分析,可以看出目前对结直肠癌靶向及单抗类药物治疗的研究方向主要集中于抗肿瘤药相结合、生物标志物与药物耐药性、靶点,同时也提示到了成年人、中老年人群。其中原发性耐药性和继发性耐药性是结直肠癌靶向药物发展中出现的主要问题^[20]。通过对靶向治疗药物的生物标志物的突显,可以对结直肠癌的晚期治疗或者转移性治疗方案进行预后评估。同时可以寻找与靶向治疗药物代谢相关的特殊诊断靶点,发现其生物标志的标记,将会成为今后的研究热点。另外也可以关注特殊人群对靶向药物的用药,是否会出现耐药、副作用或者不良反应,可以将不同年龄段的患者进行分组研究,以便筛选出针对某一年龄段适用的靶向治疗药物。对结直肠癌的药物联合治疗也是其研究的方向之一,比如本研究所分析的 4 种靶向治疗药物大多数适用于有 *RAS*、*BRAF* 等基因突变的结直肠癌患者,但当患者对其出现耐药性,则需要联合化疗药物使用或者免疫治疗,其最佳方案仍需不断探索。本研究具有一定局限性,纳入文献的发表时间为 2012 年 1 月—2022 年 4 月,存在相关研究被遗漏的可能;纳入的文献基本为国外研究文献,国内相关文献较少,数据不全,可能导致结论不全面。后续研究需关注上述问题。

综上所述,本文基于 CiteSpace 软件对 Web of Science 核心数据库中有关结直肠癌多种靶向及单抗类药物基因组学和不良反应相关文献进行了系统分析,展示 2012—2022 年免疫抑制剂基因组学的研究成果,为研究者准确把握抗结直肠癌靶向及单抗类药物的研究现状和发展态势提供参考。

参考文献

- 1 Yuan Z, Weng S, Ye C, et al. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2022: updates and discussions[J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(2): 67–70. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2022.02.01.
- 2 周川人,姚菲,黄晓颖,等.自噬促进结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶及顺铂的化疗耐药[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(4):434–439. [Zhou CR, Yao F, Huang XY, et al. Autophagy promotes chemotherapy resistance of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil and cisplatin[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical), 2021, 50(4): 434–439.] DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2021.04.005.
- 3 Garcia-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, et al. Distinguishing features of cetuximab and panitumumab in colorectal cancer and other solid tumors[J]. Front Oncol, 2019, 9: 849. DOI: 10.3389/fonc.2019.00849.
- 4 Ketzer S, Schimmel K, Koopman M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the epidermal growth factor receptor inhibitor panitumumab in the treatment of colorectal cancer[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(4): 455–473. DOI: 10.1007/s40262-017-0590-9.
- 5 Fakhri M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Curr Oncol, 2010, 17(Suppl 1): S18–30. DOI: 10.3747/co.v17is1.615.
- 6 文磊,张红梅,徐立.贝伐珠单抗在结直肠癌治疗中的应用[J].中国肿瘤,2016,25(7):534–541. [Wen L, Zhang HM, Xu L. Application of bevacizumab in the treatment of colorectal cancer[J]. Chinese Tumor, 2016, 25(7): 534–541.] DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A008.
- 7 Kokol P, Blazun Vosner H, Završnik J. Application of bibliometrics in medicine: a historical bibliometrics analysis[J]. Health Info Libr J, 2021, 38(2): 125–138. DOI: 10.1111/hir.12295.
- 8 陈悦,陈超美,刘则渊,等. 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, et al. The methodology feature of CiteSpace knowledge graph[J]. Scientific Research, 2015, 33(2): 242–253.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-2053.2015.02.009.
- 9 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1065–1075. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
- 10 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 369(11): 1023–1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
- 11 Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib

- monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 303–312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- 12 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182–1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- 13 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
- 14 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386–1422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
- 15 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31): 4697–4705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
- 16 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408–1417. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
- 17 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
- 18 Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- 19 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- 20 Cao Y. VEGF-targeted cancer therapeutics—paradoxical effects in endocrine organs[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(9): 530–539. DOI: 10.1038/nrendo.2014.114.

收稿日期: 2022年11月17日 修回日期: 2023年06月12日
本文编辑: 洗静怡 杨燕