

基于CiteSpace可视化分析复发高级别胶质瘤的治疗研究现状[△]

徐雅楠^{1,2*}, 季楠³, 赵志刚^{1,2#} (1.首都医科大学附属北京天坛医院药学部,北京 100070; 2.首都医科大学药学院,北京 100069; 3.首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,北京 100070)

中图分类号 R-1;R730.5;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)19-2356-09
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.10



摘要 **目的** 分析复发高级别胶质瘤的治疗领域热点、进展和前沿,为该领域研究提供参考。**方法** 检索2005年1月1日—2022年3月14日Web of Science和中国知网数据库中的相关文献,使用CiteSpace 6.1.R3软件分别对纳入文献的国家、作者、机构、关键词等进行计量分析,生成可视化网络图谱和数据。**结果** 共纳入1 019篇英文文献,308篇中文文献。国际发文量保持增长,国内发文量平稳。机构和作者之间合作较丰富。美国的中心性大(0.38),发文量最多(442篇),主要研究机构有加州大学洛杉矶分校、德州大学MD安德森癌症中心、丹娜-法伯癌症研究所等,重要的研究者有Wen、Cloughesy、Reardon等。国内研究团队相对固定、封闭。国际上,肿瘤发生机制和耐药机制是基础研究的重点,我国研究较少。放疗、化疗、靶向治疗、联合治疗是国际上研究较多的治疗方法,免疫治疗、光动力治疗是近几年新兴的疗法。我国对替莫唑胺和放疗研究较多。**结论** 国际对治疗复发高级别胶质瘤的关注和投入在不断加大,美国在该领域具有极高影响力。目前放疗、传统化疗和贝伐珠单抗仍是复发高级别胶质瘤的主要治疗方式;免疫治疗、光动力治疗等新兴治疗方法有待更多尝试和研究。

关键词 高级别胶质瘤;复发;治疗;CiteSpace;可视化分析

Visualization analysis of the therapy of recurrent high-grade gliomas based on CiteSpace

XU Yanan^{1,2}, JI Nan³, ZHAO Zhigang^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Dept. of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the hotspots, progress and frontiers of the therapy of recurrent high-grade gliomas, and to provide a reference for the research in this field. **METHODS** The relevant literature were retrieved from the Web of Science and CNKI during Jan. 1st, 2005-Mar. 14th, 2022. CiteSpace 6.1.R3 software was used to quantitatively analyze the countries, authors, institutions and keywords of the included literature to form visual network maps and generate data. **RESULTS** A total of 1 019 English papers and 308 Chinese papers were included. The number of international publications kept growing and the number of domestic publications remained stable. Institutions and authors cooperated extensively. The United States featured a large centrality (0.38) and the largest number of publications (442), with major research institutions such as the University of California San Francisco, University Texas MD Anderson Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute, and important researchers such as Wen, Cloughesy, Reardon, and so on. Domestic research groups were relatively fixed and closed. Internationally, the mechanism of tumorigenesis and drug resistance were the focus of basic research, while there was less basic research in China. Radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and combination therapy were studied the most internationally. Immunotherapy and photodynamic therapy were emerging therapies in recent years. In China, temozolomide and radiotherapy were the main research directions. **CONCLUSIONS** International attention and investment in the treatment of recurrent high-grade glioma are increasing. The United States has a high influence in this field. Currently, radiotherapy, traditional chemotherapeutic agents and bevacizumab are still the main treatment for recurrent high-grade glioma. Novel therapeutic approaches, including immunotherapy and photodynamic therapy, warrant more attempts and research.

KEYWORDS high-grade glioma; recurrence; therapy; CiteSpace; visualization analysis

[△]基金项目 北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项(No. 首发2022-2-2047)

* 第一作者 博士研究生。研究方向:临床药学、胶质瘤的治疗。
E-mail: xuyanan1216@126.com

通信作者 主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:临床药理学、药事管理。E-mail: 1022zzg@sina.com

高级别胶质瘤是所有恶性实体瘤中最致命和最顽固的肿瘤之一。根据2021年世界卫生组织的分类,高级别胶质瘤包括3和4级星形细胞瘤、3级少突胶质细胞瘤、4级胶质母细胞瘤^[1]。其中最常见胶质母细胞瘤5年生存率小于5%,手术+常规放疗化疗后无进展生存期

(progression-free survival, PFS)约为6.9个月^[2],并且复发后没有统一有效的治疗手段,其治疗一直是胶质瘤领域的难题。目前肿瘤复发后可以选择的主流治疗方式有再手术、再放疗、药物治疗(替莫唑胺、亚硝基脲、贝伐珠单抗、瑞戈非尼等)、电场治疗^[2-3],但这些治疗方式对延长患者的总生存时间(overall survival, OS)效果有限。多国指南推荐患者积极参与临床试验,以期找到疗效更优的治疗方式,改善患者OS和生存质量。

文献计量分析是通过计算和视觉分析,基于文献数据库和文献计量信息,定量、定性地评估某一领域或某一学科变化趋势的一种技术^[4],可及时、全面地提供对知识领域有价值的概述,并指导新的研究人员进行研究^[5]。本研究利用CiteSpace软件对复发高级别胶质瘤治疗领域的文献进行计量学分析与可视化,全面、客观地展示该领域在国内外的研究现状、研究热点、发展趋势等,以期科研人员开展复发高级别胶质瘤研究提供参考方向与思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

英文文献来自Web of Science(WoS)核心集数据库,检索时间为2005年1月1日(胶质母细胞瘤标准治疗方案确立年份)到2022年3月14日,检索式为((TI=(high-grade glioma OR malignant glioma OR glioblastoma OR grade III glioma)) AND TI=(recurren* OR relaps* OR return*)) AND TS=(therap* OR treatment),引文索引选择SCI citation index expanded,语言选择英语。检索得到1 033篇文献。剔除会议论文、会议通知、期刊评论等不合格文献后,最终纳入1 019篇文献。

中文文献来自中国知网(CNKI),在高级检索中检索主题“三级胶质瘤+高级别胶质瘤+恶性胶质瘤+胶质母细胞瘤”“复发”“治疗”并以AND连接,时间范围为2005年1月1日-2022年3月14日。检索得到445篇文献,剔除会议论文、学位论文、报纸、重复报道等不合格文献后得到308篇有效文献。

1.2 分析方法

英文文献导出时选择纯文本文件格式,记录内容选择“全记录与引用的参考文献”。中文文献导出时选择Refworks格式。将上述文献分别导入CiteSpace 6.1.R3软件。分析文献时,时间切片区选择2005年1月-2022年3月,时间间隔均为1年。节点类型根据分析对象,分别设置为国家、作者、机构、关键词、参考文献和被引作者,剪切方式选择寻径(pathfinder)和剪枝切片网络(pruning slice network),其余设置保持默认选项。

1.3 观察指标

分别对国家、作者、机构、关键词、参考文献、被引作者进行计量分析。生成图谱后,分析对象的节点用圆形表示,节点间的连线表示共现关系,即节点之间存在合作或联系。中心性是衡量节点重要性的关键指标,中心

性超过0.1的节点称为关键节点,表明该节点在网络中很重要,具有较高影响力,起到桥梁作用。图谱中深色圆环包围的节点为关键节点。

2 结果

2.1 年度发文量

发文数量随时间的变化可以反映该领域的研究投入和发展规律(图1)。国际上,英文文献年发文量在2007-2012年增长迅速,2012年之后,增长速度放缓。国内中文文献整体发文量少于英文文献,年发文量接近,发展平缓。

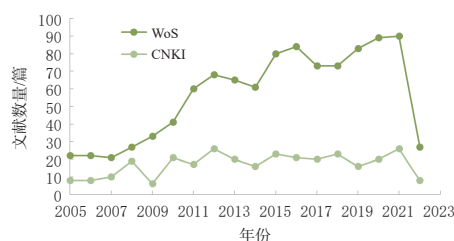


图1 2005年1月-2022年3月WoS和CNKI中复发高级别胶质瘤治疗领域的年度发文量

2.2 文献发表国家

美国发表文章最多(表1)。共有3个国家的中心性大于0.1,分别是美国(0.38)、德国(0.25)和加拿大(0.11)。WoS数据库中,中国的发文量为76篇,首次发表时间晚于上述3个国家,节点中心性较低,说明我国在该领域起步时间稍晚,和其他国家间的合作较少,影响力有限。

表1 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域发文量最多的10个国家

排名	国家	发文量/篇	中心性	首次发表年份
1	美国	442	0.38	2005
2	德国	172	0.25	2005
3	意大利	108	0.09	2005
4	中国	76	0.04	2008
5	日本	53	0	2006
6	加拿大	51	0.11	2005
7	瑞士	50	0.10	2007
8	法国	46	0.04	2006
9	英国	40	0.06	2005
10	奥地利	37	0.09	2006

2.3 文献作者

2.3.1 英文文献作者分析

Cloughesy、Chang、Prados等人所在的团队和Friedman、Vredenburg等人所在的团队文章产出多,研究贡献突出。所有作者中Wen发文量最多(67篇)。发文量最高的10位作者信息详见表2。文章被引频次最多的10位作者如表3所示,其中,Stupp虽然纳入的文章数不多(4篇),但其文章被引频次最高。Stupp所在的团队开展过多项临床试验,其中电场治疗复发胶质母细胞瘤的3期临床试验^[6]被引频次最高,开辟了复发高级别胶质瘤领域的新疗法。

表2 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域发文量最多的10位作者

排名	作者	国家	机构	发文量/篇	中心性
1	Wen	美国	丹娜-法伯/布莱根和妇女医院联合癌症中心	67	0.16
2	Cloughesy	美国	加州大学洛杉矶分校	63	0.12
3	Reardon	美国	丹娜-法伯癌症研究所	60	0.17
4	Friedman	美国	杜克大学医学中心	32	0.02
5	Vredenburgh	美国	杜克大学医学中心	27	0
6	Prados	美国	加州大学旧金山分校	26	0.03
7	Chang	美国	加州大学旧金山分校	26	0
8	Brandes	意大利	博洛尼亚大学	25	0.32
9	Desjardins	美国	杜克大学医学中心	25	0
10	Ellingson	美国	加州大学洛杉矶分校	24	0.02

表3 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域文章被引频次最高的10位作者

排名	作者	国家	被引频次	中心性	引文半衰期/年
1	Stupp	美国	690	0.01	9.5
2	Wen	美国	361	0.01	5.5
3	Friedman	美国	340	0.04	9.5
4	Macdonald	加拿大	245	0.02	6.5
5	Kreisl	美国	234	0.02	5.5
6	Wick	德国	226	0.02	9.5
7	Vredenburgh	美国	221	0.02	3.5
8	Brandes	意大利	221	0.02	8.5
9	Reardon	美国	207	0.08	9.5
10	Wong	美国	187	0.02	6.5

根据洛特卡定律和普赖斯定律,个人的论文数大于m的杰出科学家们所发表的论文总数恰好等于全部论文总数的一半, $m \approx 0.749 \times n_{max}^{1/2}$ (n_{max} 为领域内最高产作

者的发文量)^[7]。经过计算,在国际上, $m=6.13$ 篇,共有66位核心作者的发文量 ≥ 7 篇,作者数量大,研究投入多。

2.3.2 中文文献作者分析

在中文文献作者的可视化分析中(图2),合作网络图简单,合作团队固定,主要有两种合作形式:第一种形式发文量高,团队内成员联系较紧密,如江涛、周开甲等作者所在的合作团体。另一种合作松散,联系不紧密,主要靠1篇文章将几个作者联系在一起,如朱建新、傅强等作者所在的团队。国内主要以第二种合作方式为主。没有节点的中心性大于0.1,所有作者中江涛发文量最多(5篇),其次是全冠民、周开甲和李文斌(4篇)。

2.4 文献发表机构

对WoS和CNKI中文文献作者所在的研究机构进行可视化分析,结果见图3。合作网络线条密集,说明机构之间合作广泛。受到地理位置等因素的限制,同一国家内的机构合作机会更多,联系更加密切。机构合作具有显著的区域性。例如图3中合作最密集的机构,主要包括德州大学MD安德森癌症中心、加州大学旧金山分校、加州大学洛杉矶分校、丹娜-法伯癌症研究所等在内的众多美国的研究机构。美国研究机构间的密切合作促进了复发高级别胶质瘤治疗领域的发展,也是美国的发文量在国际上处于领先地位的原因之一。

中文文献的机构合作具有相似的特征,大部分机构合作对象为同一省份内的不同医院或同一医院内的不同科室。

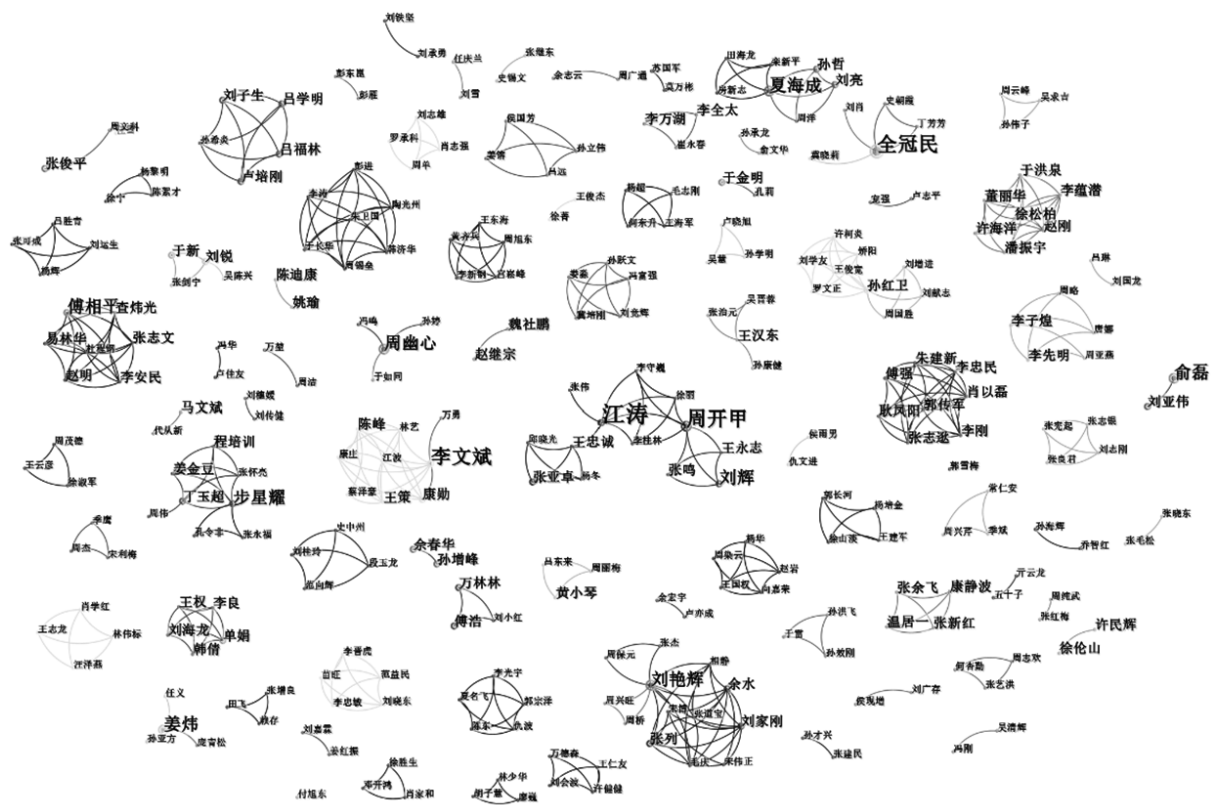


图2 CNKI中复发高级别胶质瘤治疗领域文献作者合作网络图

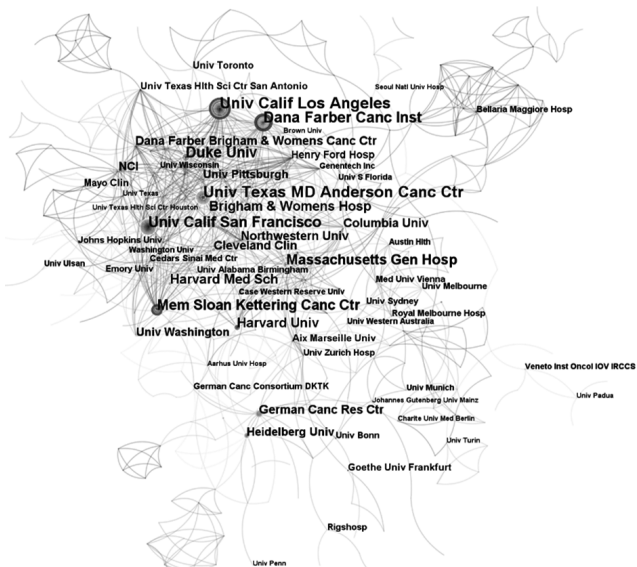


图3 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域机构合作网络图

WoS中发文量前10位和CNKI中发文量前8位的机构如表4和表5所示。国际上发文量排名前10位的机构全部为美国的大学和医院,表2和表3中的研究者多来自于此。国内整体文献发表数量不高,最多的为四川大学华西医院神经外科(6篇)。但在国际上,我国发文量为76篇,在所有国家中排名第4位,说明我国学者更倾向于将文章发在国际英文期刊上。

表4 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域文献发表数量排名前10位的机构

排名	机构	国家	发文量/篇	中心性	占全部文献比例/%
1	加州大学洛杉矶分校	美国	69	0.11	6.77
2	德州大学MD安德森癌症中心	美国	58	0.02	5.69
3	丹娜-法伯癌症研究所	美国	54	0.12	5.30
4	杜克大学	美国	53	0.07	5.20
4	加州大学旧金山分校	美国	53	0.03	5.20
6	纪念斯隆凯特琳癌症中心	美国	40	0.10	3.93
7	麻省总医院	美国	35	0.03	3.43
8	哈佛大学	美国	28	0.01	2.75
9	布列根和妇女医院	美国	26	0	2.55
9	哈佛医学院	美国	26	0.05	2.55

表5 CNKI中复发高级别胶质瘤治疗领域文献发表数量排名前8位的机构

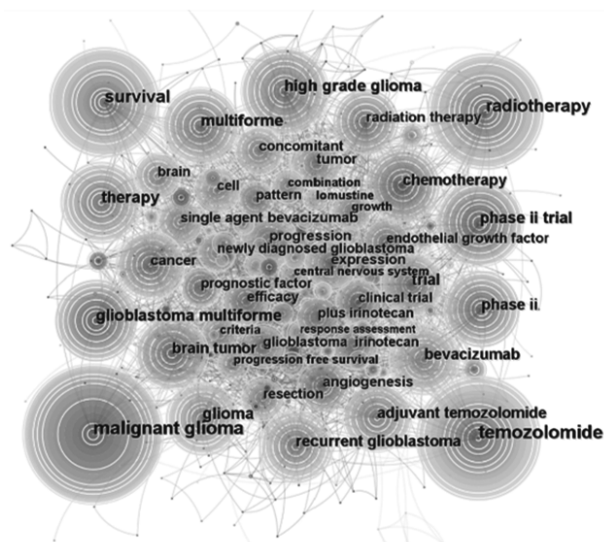
排名	研究机构	发文量/篇	中心性	占全部文献比例/%
1	四川大学华西医院神经外科	6	0	1.95
2	南方医科大学南方医院神经外科	5	0	1.62
3	天津医科大学总医院神经外科	4	0	1.30
3	河北医科大学第二医院影像科	4	0	1.30
3	首都医科大学附属北京天坛医院神经外科	4	0	1.30
3	河南省人民医院神经外科	4	0	1.30
3	北京市神经外科研究所	4	0	1.30
3	中南大学湘雅医院神经外科	4	0	1.30

2.5 文献关键词

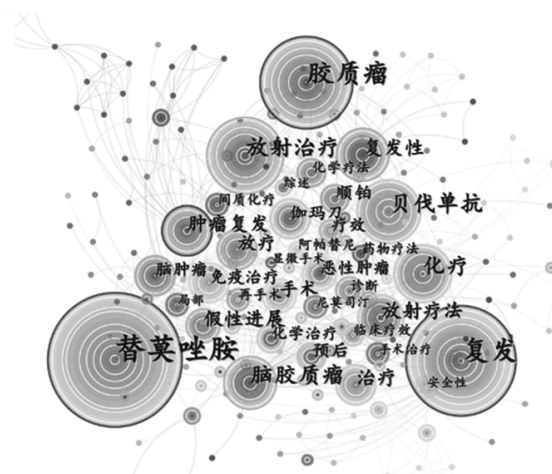
2.5.1 关键词共现分析

关键词的共现分析能够揭示纳入文献的核心内容,

理解学科领域的研究重点和方向^[7]。复发高级别胶质瘤治疗领域中英文文献共现分析如图4所示。除了与检索词直接相关的词组外,WoS中出现频次最高的3个关键词分别是替莫唑胺(temozolomide,272次)、放射治疗(radiotherapy,240次)和生存(survival,240次)。CNKI中,出现频次最高的3个关键词分别是替莫唑胺(47次)、放射治疗(18次)、贝伐(珠)单抗(18次)。



A. WoS数据库英文文献关键词



B. CNKI数据库中中文文献关键词

图4 复发高级别胶质瘤治疗领域关键词共现图

2.5.2 关键词聚类分析

聚类分析是将研究对象分为相对同质群组的一种统计分析技术,可以直观了解到所分析的领域或学科大致的研究方向^[8]。采用对数极大似然率算法对关键词进行聚类分析。WoS中,聚类模块值(Q)=0.426 7(>0.3),聚类平均轮廓值(S)=0.732(>0.7)。CNKI中, Q =0.687 8(>0.3), S =0.853(>0.7)。聚类结构显著,聚类合理且可信。WoS文献分析得到11个聚类,包括#0 recurrent glioblastoma、#1 brain、#2 pathway、#3 chemotherapy、#4 mismatch repair、#5 tumor、#6 high-grade

glioma、#7 tyrosine kinase inhibitor、#8 apparent diffusion coefficient、#9 targeted therapy、#10 local neoplasm recurrence。其中,聚类#0、#1、#5、#6、#10可归纳为治疗复发高级别胶质瘤的研究对象,聚类#2、#4可归纳为复发高级别胶质瘤的机制研究领域,聚类#3、#7、#9可归纳为疾病的治疗领域,#8可归纳为对疾病的诊断及预后判断。CNKI文献分析得到10个聚类,包括#0替莫唑胺、#1脑胶质瘤、#2胶质瘤、#3肿瘤复发、#4放射治疗、#5复发、#6治疗、#7复发性、#8放射疗法、#9假性进展。其中,聚类#1、#2、#3、#5、#7可归纳为研究对象,#0、#4、#6、#8、#9可归纳为治疗领域。中英文文献各自聚类的信息详见表6和表7。

表6 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域的关键词聚类信息

聚类号	聚类规模	轮廓值	主要关键词
#0	104	0.669	recurrent glioblastoma; stereotactic radiosurgery; radiosurgery; surgery; reirradiation
#1	70	0.740	brain; cerebral blood volume; grade; kinase inhibitor; histogram analysis
#2	69	0.737	pathway; expression; rapamycin; blockade; recurrent glioblastoma
#3	59	0.734	chemotherapy; clinical trial; survival; oncolytic virus; lung cancer
#4	44	0.797	mismatch repair; phase II; anti-angiogenic therapy; magnetic resonance spectroscopy; alkylguanine DNA alkyltransferase
#5	41	0.767	tumor; tyrosine kinase; vitro; medulloblastoma; combination
#6	41	0.701	high-grade glioma; gene; anaplastic astrocytoma; inhibition; vascular endothelial growth factor
#7	40	0.628	tyrosine kinase inhibitor; phase I trial; randomized trial; deparut-M; autonomy
#8	38	0.772	apparent diffusion coefficient; pseudoprogression; differentiation; MRI; signal intensity lesion
#9	19	0.907	targeted therapy; microvessel density; sorafenib; Raf; nervous system
#10	8	0.950	local neoplasm recurrence; systematic analysis; diffusion magnetic resonance imaging; radiation effects; bayesian approach

表7 CNKI中复发高级别胶质瘤治疗领域的关键词聚类信息

聚类号	聚类规模	轮廓值	主要关键词
#0	39	0.808	替莫唑胺; 贝伐珠单抗; 化疗; 放疗; 疗效
#1	27	0.919	脑胶质瘤; 恶性肿瘤; 术后; 手术治疗; 低级别胶质瘤
#2	24	0.801	胶质瘤; 间质化疗; 放射性坏死; 鉴别诊断; 应用进展
#3	23	0.980	肿瘤复发; 局部; 特异度; 中华核医学杂志; 抗肿瘤药
#4	22	0.732	放射治疗; 化学治疗; 手术; 癫痫; 影响因素
#5	21	0.783	复发; 再次手术; 老年性; 细胞增殖; O-(6)-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶
#6	20	0.817	治疗; 精准医学; 诊断; 鉴别; 靶向治疗
#7	14	0.960	复发性; 免疫治疗; MRI; 二次分析; 抑制剂
#8	12	0.943	放射疗法; 体层摄影术; 畸形; 脑肿瘤; 神经胶质瘤
#9	9	0.921	假性进展; 同步化疗; 核磁共振; 治疗反应; 可测量

2.5.3 关键词聚类时间线

关键词的聚类时间线图以时间为横轴,关键词聚类名称为纵轴,坐标轴上的节点表示该关键词首次出现的时间,节点大小与该关键词出现频次成正比。聚类时间线图能够呈现每个聚类中关键词随时间的变化,进而反映该领域的研究进展和趋势。

2005—2022年,国际上开始对化疗投入大量研究(图5)。2009年前后,胶质瘤中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其参与通路的发现,促进了抗血管治疗的发展。随后靶向药物逐渐进入视线,尤其是酪氨酸激酶抑制剂,其相关关键词出现频率高,但近几年热度有所下降。

国内最早关注复发高级别胶质瘤的放射治疗(图6),并投入大量研究。随后药物治疗的关注度增加,尤其是替莫唑胺、贝伐珠单抗和免疫治疗药物。手术治疗复发高级别胶质瘤的研究起始时间晚于放疗和药物治疗,研究投入和产出也远小于对放疗和药物治疗的研究。

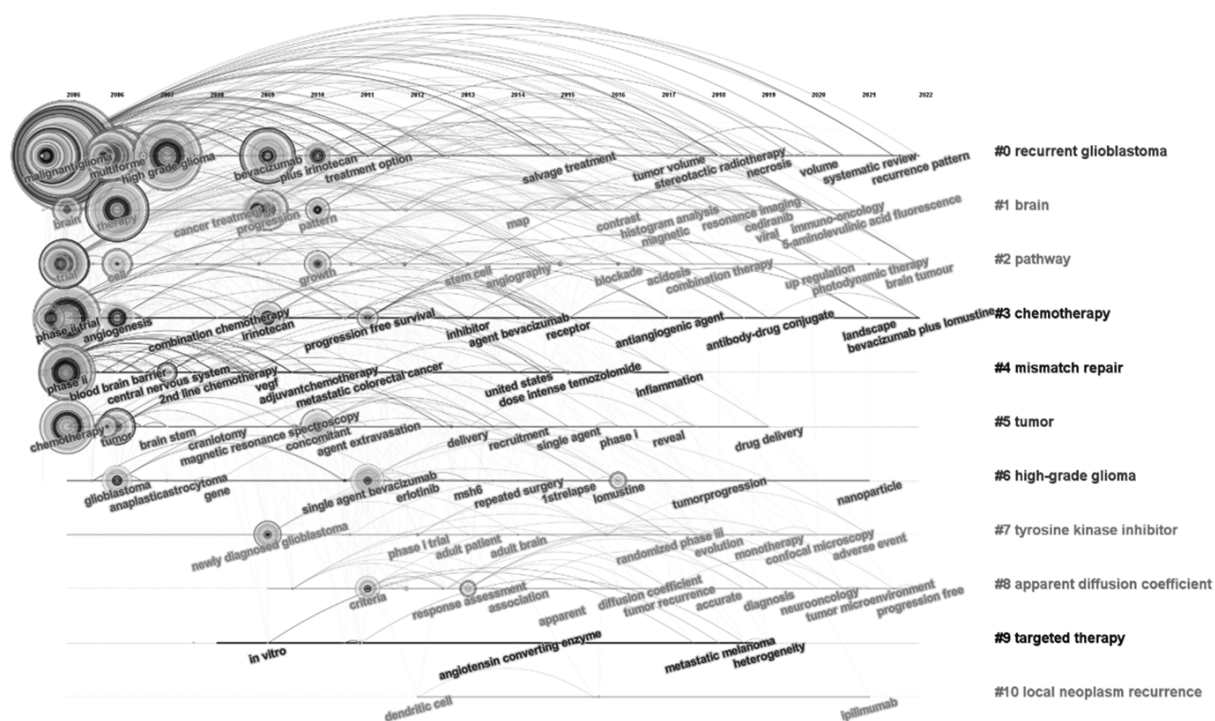


图5 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域关键词聚类时间线图

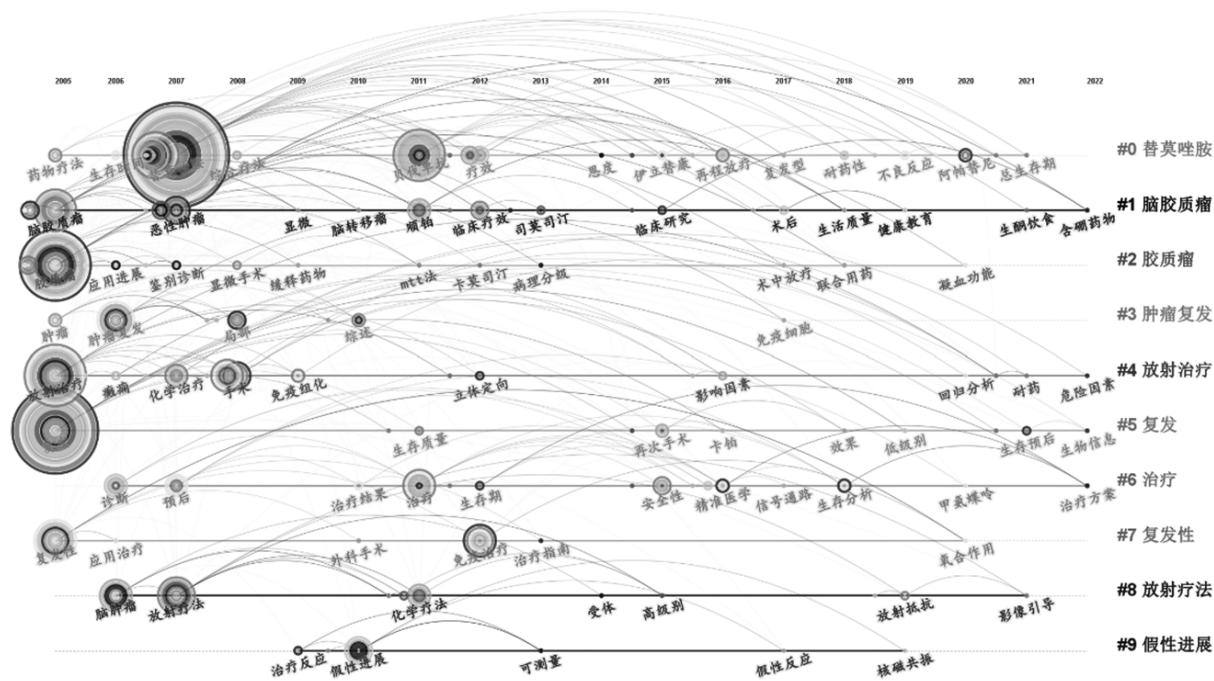


图6 CNKI中复发高级别胶质瘤治疗领域关键词聚类时间线图

2.5.4 突现词探测

突现词分析是通过检测关键词的时间分布,将某段时间内频次变化率高的词从大量主题词中探测出来,可反映某段时间内的研究热点、趋势或前沿^[9]。WoS中的“中枢神经系统”“洛莫司汀”“复发胶质母细胞瘤”是热度持续至今的关键词。这说明在复发高级别胶质瘤中,复发胶质母细胞瘤是当前国际上的重点研究对象;在疾病的治疗中,洛莫司汀是当前热门研究药物。CNKI中只探测到“假性进展”“贝伐(珠)单抗”2个突现词,突现时间短暂,为1~2年。

2.6 被引频次

WoS中被引频次最高的10篇文献如表8所示。其中3篇文献涉及贝伐珠单抗和伊立替康;3篇文献涉及贝伐珠单抗和/或洛莫司汀;2篇文献涉及放疗和替莫唑胺,但针对的疾病为原发胶质瘤;1篇文献为神经肿瘤学反应评价(response assessment in neuro-oncology, RANO)标准。

3 讨论

3.1 复发高级别胶质瘤的治疗研究现状

英文文献的年度发文量整体保持增长,反映出国际对复发高级别胶质瘤治疗领域的关注和投入在不断加大。中文文献年度发文量变化不大,可能与我国新药开发相对薄弱有关。另外由于治疗领域需要开展临床试验,这进一步增加了研究的准入门槛。但在国际上,我国已在该领域发表76篇文章,数量仅次于美国、德国和意大利,说明我国投入的基数并不落后,只是增长相对缓慢,未来仍有进步和提升空间。

美国在复发高级别胶质瘤治疗领域拥有众多研究机构和研究者,科研产出丰富。紧随其后的是欧洲的机构和作者,主要以意大利和德国为代表。我国发文量可观,但国际合作少,合作对象主要为周边国家,节点中心性低,国际影响力不足。国内机构之间也缺少多中心合作,机构类型较单一。由此可见,国内需要增加高校的参与,同时加强国内与国际的合作,尤其是和美国、欧洲

表8 WoS中复发高级别胶质瘤治疗领域被引频次最高的10篇文献

序号	第一作者	被引文献	被引频次	中心性	发表年份
1	Friedman	Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma	136	0.01	2009
2	Wen	Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group	117	0.08	2010
3	Kreisl	Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma	104	0.01	2009
4	Stupp	Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma	95	0	2005
5	Chinot	Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma	77	0.02	2014
6	Taal	Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase II trial	75	0.1	2014
7	Vredenburgh	Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme	75	0	2007
8	Gilbert	A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma	71	0.01	2014
9	Wick	Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma	65	0.05	2017
10	Norden	Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence	65	0	2008

的联系,以促进我国在复发胶质瘤领域基础与临床研究的发展。

3.2 核心研究团队与突出作者

国际上,大部分杰出研究者(发文量 ≥ 7 篇)来自美国与欧洲,联系广泛且密切。来自美国丹娜-法伯癌症研究所的Wen发文量庞大,其作为第一作者发表的RANO标准^[10]被引频次在所有文献中位居第2位,是该领域用于确定治疗效果的重要标准。美国主要的合作团队有Friedman、Vredenburg、Desjardins、Reardon等人在内的美国杜克大学团队,Wen、Prados、Gilbert、Cloughesy、Reardon等人在内的大学与医院联合团队,欧洲主要有意大利Brandes团队、Lombardi团队等。这些团队开展了大量临床试验,以评估各类药物在复发高级别胶质瘤患者中的疗效和安全性。如Friedman所在团队研究的治疗方法有卡铂+伊立替康+贝伐珠单抗联合方案^[11]、伊立替康+贝伐珠单抗联合方案^[12-13]、疫苗Rindopepimut^[14]等,其中研究伊立替康+贝伐珠单抗疗效的2篇文献被广泛引用(表8序号1、7)。然而该方案只提高了患者6个月无进展生存率,中位OS没有得到改善^[13]。在复发高级别胶质瘤治疗领域,具有较大突破的研究是Lombardi团队2019年发表的一项关于瑞戈非尼治疗复发胶质母细胞瘤的II期临床试验^[15],该研究显示瑞戈非尼显著提高了患者的中位OS(7.4个月 vs. 5.6个月),可能成为未来的重要治疗手段。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)已经将瑞戈非尼方案写入2020年新颁布的中枢神经系统肿瘤临床实践指南中,推荐复发胶质母细胞瘤患者使用^[9]。

国内江涛团队、新冠民团队、李文斌团队有较高产出。江涛团队在手术治疗、放疗、贝伐珠单抗治疗方面均有研究,新冠民团队主要研究成像技术,李文斌团队研究方向涉及替尼泊昔+顺铂的联合化疗、以贝伐珠单抗为基础的联合化疗和基因筛选。国内学者的合作对象相对固定,需要加强交流与合作,以拓宽研究广度和深度,增加文章影响力。

3.3 关键词分析

3.3.1 研究方法

国际上,复发高级别胶质瘤治疗领域临床试验丰富,以II期临床试验为主。评价预后的指标有PFS、OS、生活质量、响应评估、安全性等,与其他恶性肿瘤评价指标相似。国内发表的临床试验匮乏,多数采用回顾性研究方法,进行生存分析和/或回归分析,评价某方法的效果或探索影响/危险因素。

3.3.2 机制研究

聚类分析显示,国际上,与“pathway(通路)”“mismatch repair(错配修复)”相关的疾病发生机制和耐药机制是该领域的主要研究方向。

聚类#2将 pathway(通路)、expression(表达)、rapa-

mycin(雷帕霉素)、blockade(封锁)归为一类,表明哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)及其所在通路是高级别胶质瘤中重要的发生通路和潜在药物作用靶点。高级别胶质瘤中存在受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)/肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/mTOR信号通路^[16]。生理状态下,该信号通路通过促进细胞凋亡和参与细胞自噬,抑制肿瘤的发生。而在高级别胶质瘤中RTK表达增加^[17],下游PI3K/Akt/mTOR信号通路被异常激活,肿瘤细胞的增殖和生长失去控制。因此该通路上的RTK、mTOR等靶点理论上可以作为治疗复发高级别胶质瘤的突破点。该聚类下涉及的治疗方法有靶向治疗、联合治疗和光动力疗法。

聚类#4将 mismatch repair(错配修复)、phase II(II期)、anti-angiogenic therapy(抗血管生成治疗)、magnetic resonance spectroscopy(磁共振波谱学)、alkylguanine DNA alkyltransferase(鸟嘌呤烷基-DNA 烷基转移酶, MGMT)归为一类,其中错配修复是胶质瘤耐药的重要机制, MGMT是关键分子。研究发现, DNA错配修复系统通过识别并切除错误配对的胸腺嘧啶使替莫唑胺发挥细胞毒作用; MGMT则使肿瘤细胞DNA仍能正常复制,对替莫唑胺产生耐药^[18]。根据关键词时间线可以归纳出研究者解决耐药问题的主要思路有:(1)换药(采用二线化疗方案或贝伐珠单抗);(2)进一步破译耐药通路,阻止耐药的发生;(3)优化替莫唑胺给药方案(如剂量密集型给药),尝试规避耐药的发生。

CNKI中,没有关键词聚类与机制研究相关,说明我国基础研究相对较少。

3.3.3 干预手段

“替莫唑胺”“放疗”在国际和国内关键词中,出现频率最高,然而这两种治疗手段在复发高级别胶质瘤中的疗效有限,这与长期放疗带来的副作用和耐药有关^[19-20],因此对于复发高级别胶质瘤,迫切需要找到新的疗效更显著的治疗方法。

聚类分析显示,国际上复发高级别胶质瘤的主要研究方向包括化学治疗(聚类标签#3)和靶向治疗(聚类标签#7和#9)。在化疗领域,除替莫唑胺外,卡莫司汀、伊立替康、洛莫司汀均有过较高强度的突现,围绕这些药进行过多个临床试验^[13,21-22],其中洛莫司汀和贝伐珠单抗的疗效相当^[22-23],研究热度仍在持续。聚类#7下,主要关键词包括“溶瘤病毒”,属于免疫疗法。一些研究发现化疗与溶瘤病毒具有协同抗肿瘤作用^[24-25],因此未来化疗联合溶瘤病毒可能成为一种治疗复发高级别胶质瘤的策略。在靶向治疗领域,科研人员最先发现VEGF抑制剂贝伐珠单抗能够延长PFS^[26-27],这一临床优势促

使各国将贝伐珠单抗写入指南推荐^[2,28-29],并在数个临床试验中以其为对照药物评估新药疗效^[14,23,30]。靶向治疗聚类下的主要关键词中,与治疗相关的药物还有“索拉非尼”和“depatux-M”。索拉非尼是一种多靶点药物,可同时靶向 VEGF 受体和其他生长信号^[31];depatux-M 是更加新颖的抗体耦联药物 (antibody-drug conjugate, ADC),靶向表皮生长因子受体^[32]。除了这 2 款药物,靶向其他通路,如 RTK/RAS/PI3K/Akt/mTOR 信号通路的药物研究也很丰富。但遗憾的是,暂时没有发现靶向药的疗效优于传统治疗药物^[33-35]。

国内主要研究方向为替莫唑胺 (聚类标签#0) 和放疗 (聚类标签#4 和#8)。聚类#0 的主要关键词“替莫唑胺”于 2007 年首次出现,晚于国外。聚类时间线中恩度、伊立替康、阿帕替尼均与替莫唑胺共现,说明我国在治疗药物的探索中,替莫唑胺地位显著,往往是基础用药或对照药。在放射治疗领域,低分割放疗、立体定向放疗是目前用于治疗复发高级别胶质瘤的主要放疗方式^[36],出现时间同样落后于英文关键词出现时间。其他研究内容也基本是追随国际热门,在治疗领域缺少创新性和开创性尝试。

4 结论

美国在复发高级别胶质瘤治疗领域贡献最多,是前沿所在地。我国在发文量、合作性、影响力、创新性上,均与美国存在差距,未来可在这几点上增加投入。

国际上复发高级别胶质瘤的研究分为基础研究和临床研究两大类,疾病发生机制和肿瘤耐药机制是基础研究的重点,放疗、化疗、靶向治疗、药物联合治疗是临床研究的主要方向,各种治疗手段在延长患者 OS、提高生存率方面难以取得突破。复发高级别胶质瘤较新的治疗方法有免疫治疗、光动力治疗、ADC 治疗、电场治疗等,有待深耕,在未来有可能成为研究重点或取得重大突破。

参考文献

- [1] 杨学军,陈宏,李佳博,等. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)整合及分层诊断解读[J]. 中国现代神经疾病杂志,2021,21(9):764-768.
YANG X J, CHEN H, LI J B, et al. Integrated and layered diagnoses in the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system (fifth edition) [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2021, 21(9): 764-768.
- [2] NABORS L B, PORTNOW J, AHLUWALIA M, et al. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(11): 1537-1570.
- [3] STUPP R, BRADA M, VAN DEN BENT M J, et al. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl 3): iii93-iii101.
- [4] CHEN C M, HU Z G, LIU S B, et al. Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(5): 593-608.
- [5] CHEN C M, SONG M. Visualizing a field of research: a methodology of systematic scientometric reviews[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223994.
- [6] STUPP R, WONG E T, KANNER A A, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(14): 2192-2202.
- [7] 杨一涵,程静,饶婷,等. 基于 CiteSpace 对治疗血管性痴呆的可视化分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6235-6248.
YANG Y H, CHENG J, RAO T, et al. Visualization of research in treatment of vascular dementia by CiteSpace[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(22): 6235-6248.
- [8] 范婷,杨树,赵志刚. 基于 CiteSpace 的国内外抗菌药物透过血脑屏障的研究进展及可视化分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(7): 868-875.
FAN T, YANG S, ZHAO Z G. Research of the penetration of antibiotics through the blood-brain barrier and visualization analysis and abroad based on CiteSpace[J]. Chin J Antibiot, 2019, 44(7): 868-875.
- [9] DANG Q, LUO Z M, OUYANG C H, et al. First systematic review on health communication using the CiteSpace software in China: exploring its research hotspots and frontiers[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(24): 13008.
- [10] WEN P Y, MACDONALD D R, REARDON D A, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1963-1972.
- [11] REARDON D A, DESJARDINS A, PETERS K B, et al. Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naïve, recurrent glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2012, 107(1): 155-164.
- [12] VREDENBURGH J J, DESJARDINS A, HERNDON J E 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4722-4729.
- [13] FRIEDMAN H S, PRADOS M D, WEN P Y, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4733-4740.
- [14] REARDON D A, DESJARDINS A, VREDENBURGH J J, et al. Rindopepimut with bevacizumab for patients with relapsed EGFRvIII-expressing glioblastoma (ReACT): results of a double-blind randomized phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7): 1586-1594.

- [15] LOMBARDI G, DE SALVO G L, BRANDES A A, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA) : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 110-119.
- [16] LE RHUN E, PREUSSER M, ROTH P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896.
- [17] TUNCEL G, KALKAN R. Receptor tyrosine kinase-ras-PI3 kinase-Akt signaling network in glioblastoma multiforme[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(9): 122.
- [18] AGARWAL S, SURI V, SHARMA M C, et al. Therapy and progression-induced O6-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair alterations in recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(4): 568-573.
- [19] LAWRIE T A, GILLESPIE D, DOWSWELL T, et al. Long-term neurocognitive and other side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 8(8): CD013047.
- [20] OLDRINI B, VAQUERO-SIGUERO N, MU Q H, et al. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3883.
- [21] CHANG S S, ZHANG P X, CAIRNCROSS J G, et al. Phase III randomized study of radiation and temozolomide versus radiation and nitrosourea therapy for anaplastic astrocytoma: results of NRG Oncology RTOG 9813 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(2): 252-258.
- [22] TAAL W, OOSTERKAMP H M, WALENKAMP A M, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial) : a randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 943-953.
- [23] WICK W, GORLIA T, BENDSZUS M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1954-1963.
- [24] KLEIJN A, VAN DEN BOSSCHE W, HAEFNER E, et al. It-16 combination treatment with delta24-RGD and temozolomide improves survival and affects intratumoral immune cell subsets in a murine malignant glioma model[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(suppl_5): v112-v113.
- [25] BRYANT J, BROWN M, GROMEIER M. Chemotherapy enhances oncolytic recombinant poliovirus efficacy[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(Suppl2).
- [26] KHASRAW M, AMERATUNGA M, LASSMAN A B, et al. A meta-analysis of antiangiogenic therapy for glioblastoma (GBM)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15_suppl): 2047.
- [27] AMERATUNGA M, PAVLAKIS N, WHEELER H, et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD008218.
- [28] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 170-186.
- [29] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南: 2022 版[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(8): 757-777.
- Medical Administration Bureau of National Health Commission of the People's Republic of China, Brain Glioma Professional Committee of China Anti-Cancer Association, China Medical Doctor Association Brain Glioma Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association. Diagnosis and treatment guidelines for brain glioma: 2022 edition[J]. *Chin J Neurosurg*, 2022, 38(8): 757-777.
- [30] PUDUVALLI V K, WU J, YUAN Y, et al. A Bayesian adaptive randomized phase II multicenter trial of bevacizumab with or without vorinostat in adults with recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(10): 1505-1515.
- [31] SCHIFF D, JAECKLE K A, ANDERSON S K, et al. Phase 1/2 trial of temsirolimus and sorafenib in the treatment of patients with recurrent glioblastoma: North Central Cancer Treatment Group Study/Alliance N0572[J]. *Cancer*, 2018, 124(7): 1455-1463.
- [32] VAN DEN BENT M, EOLI M, SEPULVEDA J M, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(5): 684-693.
- [33] WEN P Y, TOUAT M, ALEXANDER B M, et al. Buparlisib in patients with recurrent glioblastoma harboring phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation: an open-label, multicenter, multi-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(9): 741-750.
- [34] DUERINCK J, FOUR S D, BOUTTENS F, et al. Randomized phase II trial comparing axitinib with the combination of axitinib and lomustine in patients with recurrent glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(1): 115-125.
- [35] NORDEN A D, SCHIFF D, AHLUWALIA M S, et al. Phase II trial of triple tyrosine kinase receptor inhibitor nintedanib in recurrent high-grade gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2): 297-302.
- [36] FROSINA G. Radiotherapy of high-grade gliomas: first half of 2021 update with special reference to radiosensitization studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8942.

(收稿日期: 2023-03-15 修回日期: 2023-08-07)

(编辑: 刘明伟)