

基于 Web of Science 核心数据库对 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究的可视化分析

蓝志煌¹, 陈国骥², 魏巍¹, 杨舒婷¹, 张楠², 张清^{1,2*}

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000

2. 肇庆市第一人民医院 胃肠肛肠外科, 广东 肇庆 526000

【摘要】 目的 探讨结直肠癌奥沙利铂耐药研究领域研究力量分布及研究热点与趋势, 为未来开展结直肠癌奥沙利铂耐药研究提供参考。**方法** 检索 Web of Science 核心数据库中 2015 年 1 月至 2024 年 12 月发表的结直肠癌奥沙利铂耐药研究相关文献, 应用 CiteSpace 软件对该研究领域的作者、国家、关键词进行可视化分析。通过共现分析、聚类分析和关键词突现分析, 揭示该领域的研究现状、热点演变及未来趋势。**结果** 共纳入 1096 篇文献(均为论著)。2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究相关文献的年度发文量整体呈上升趋势。该研究领域的研究力量中, 最活跃的作者是 Ba Y 和 Zhang HY, 发文总篇数均为 7 篇, 作者合作主要发生于团队内部, 团队间合作较少。中国(573 篇)、美国(133 篇)、日本(78 篇)为发文量排名前 3 位的国家。中国的中介中心性为 0.19, 仅次于美国(0.39)。出现频次排名前 3 位的关键词依次为表达(279 次)、细胞(151 次)、转移性结直肠癌(149 次), 转移性结直肠癌细胞的异常表达及联合用药的探索是该领域的研究重点。突现分析显示, 促耐药机制(突现强度 3.56, 2021—2024 年)、通路阻断(突现强度 3.62, 2022 年)、迁移侵袭(突现强度 3.82, 2023—2024 年)、具核梭形杆菌(突现强度 3.82, 2023—2024 年)在近期出现频率激增, 为该领域研究的最新趋势。**结论** 结直肠癌奥沙利铂耐药研究持续受到学界关注, 中国为该领域的研究做出重大贡献, 通过加强国际合作, 可以提升其在该领域研究中的国际影响力。在结直肠癌奥沙利铂耐药研究中, 耐药机制与联合用药是研究的重点, 未来的研究方向集中于通路阻断方式、肿瘤迁移侵袭机制及肠道菌群与肿瘤微环境相互作用的探索。

【关键词】 结直肠癌; 奥沙利铂; 化疗耐药; CiteSpace; 可视化分析

A visual analysis of oxaliplatin resistance research in colorectal cancer from 2015 to 2024 based on the Web of Science Core Collection database

Lan Zhihuang¹, Chen Guoji², Wei Wei¹, Yang Shuting¹, Zhang Nan², Zhang Qing^{1,2*}

1. First School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal and Anorectal Surgery, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing 526000, Guangdong, China

*Corresponding author: Zhang Qing, E-mail: zqflowinging@163.com

【Abstract】 Objective To explore the distribution of research forces, research hotspots and trends in the field of oxaliplatin resistance research in colorectal cancer, and to provide a reference for future studies in this field. **Method** Literature related to oxaliplatin resistance in colorectal cancer published from January 2015 to December 2024 was retrieved from the Web of Science Core Collection database. CiteSpace was applied to perform a visual analysis of authors, countries, and keywords in this research field. Co-occurrence analysis, clustering analysis, and keyword burst detection were used to reveal the current research landscape, the evolution of hotspots, and future trends in this field. **Result** A total of 1096 articles (all original research

基金项目: 肇庆市第四批西江人才计划张清名医工作室扶持经费项目

* 通信作者: 张清, E-mail: zqflowinging@163.com

papers) were included. From 2015 to 2024, the annual publication volume of studies on oxaliplatin resistance in colorectal cancer showed an overall upward trend. Among the research forces in this field, the most active authors were Ba Y and Zhang HY, each with 7 publications. Author collaboration primarily occurred within their respective teams, while inter-team collaboration remained limited. China(573 articles), the United States (133 articles), and Japan (78 articles) ranked as the top three countries in publication volume. China had a betweenness centrality of 0.19, second only to the United States (0.39). The most frequent keywords were expression(279 occurrences), cell(151 occurrences), and metastatic colorectal cancer (149 occurrences). Studies on abnormal expression in metastatic colorectal cancer cells and the exploration of combination therapy were major research topics in this field. Burst detection revealed that drug resistance-promoting mechanism (burst intensity 3.56, 2021-2024), pathway blockade (burst intensity 3.62, 2022), migration and invasion (burst intensity 3.82, 2023-2024), and *Fusobacterium nucleatum* (burst intensity 3.82, 2023-2024) have shown a sharp increase in recent years, representing the latest research trends in this field. **Conclusion** Research on oxaliplatin resistance in colorectal cancer has continued to attract academic attention. China has made significant contributions to this field, and strengthening international cooperation can further enhance its global influence of research in this area. In studies on oxaliplatin resistance in colorectal cancer, the mechanisms of resistance and combination therapy are major research foci. Future research directions will center on exploring approaches to pathway blockade, as well as investigating tumor migration and invasion, and the interactions between the gut microbiota and the tumor microenvironment.

【Key words】 Colorectal cancer; Oxaliplatin; Chemoresistance; CiteSpace; Visualization analysis

结直肠癌是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。流行病学数据显示,结直肠癌的发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第3位和第2位,且近年来呈现持续上升趋势^[1-2]。目前,以奥沙利铂为基础的化疗(简称化疗)方案[如FOLFOX方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)]已成为结直肠癌一线标准治疗^[3]。一项具有里程碑意义的Ⅲ期临床试验证实,相较于IFL方案(伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙),FOLFOX方案可显著延长结直肠癌患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)期和总生存(overall survival, OS)期,奠定了奥沙利铂在结直肠癌治疗中的核心地位^[4]。

然而,接受标准化疗的结直肠癌患者,特别是转移性结直肠癌患者的预后仍十分严峻。研究表明,在接受辅助治疗后,早期结直肠癌患者5年生存率为90%,局部晚期结直肠癌患者为70%,转移性结直肠癌患者仅为15%,导致这种问题的主要原因是肿瘤细胞对化疗产生耐药性^[5]。近年来,针对结直肠癌奥沙利铂耐药机制的研究呈现爆发式增长,但相关文献数量庞大且内容分散,传统综述方法难以系统梳理该领域的研究进展。在此背景下,文献计量学分析因其客观、高效的特点,成为探索学科发展趋势、识别研究热点的有力工具^[6]。

基于此,本研究旨在通过文献计量学方法系统分析2015年1月至2024年12月发表的结直肠癌奥沙利铂耐药相关研究,从发文量、作者合作网络、国家分布以及关键词演进等多个维度,全面揭示该领域的研究现状、热点演变及未来趋势,以为后续耐药机制探索和临床治疗策略优化提供重要的理论依据和方向指引。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于Web of Science核心数据库,检索策略采用“主题检索”,检索公式如下:#1 TS=(Colorectal Neoplasms OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Colorectal Cancer OR Colorectal Cancers OR Colorectal Carcinoma),#2 TS=(Drug Resistance OR Chemoresistance* OR Chemosensitivity OR Resistant),#3 TS=(Oxaliplatin*)。检索时间为2015年1月至2024年12月。共获取1291篇相关文献。文献纳入标准:文献类型为论著。排除标准:综述、病例报道、会议摘要等其他类型文献;非英文文献。最终,1096篇文献被纳入分析。文献筛选流程以系统评价/Meta分析报告规范(preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses, PRISMA)流程图呈现^[7](图1)。

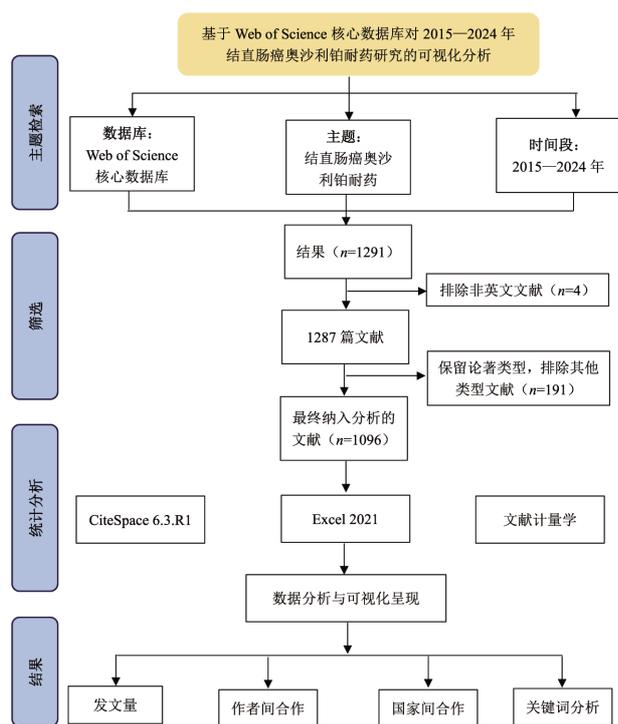


图1 文献纳入和排除流程图

1.2 研究方法

本研究采用 CiteSpace 6.3.R1 可视化分析软件对作者、国家合作关系及关键词(共现、时间轴线图、突现)进行可视化分析^[8]。在可视化图表中,节点代表图谱中的 1 个分析单元,包括作者、国家、关键词等,节点大小与其出现频次(发表次数、出现次数)成正比,节点间的连线,表示节点之间的关系(合作关系、共现关系),连线粗细代表合作次数或关键词共同出现次数;聚类则由软件根据对数似然率(Log-likelihood ratio, LLR)算法,对联系紧密的节点进行聚类,并为每个聚类命名,1 个聚类代表 1 个特定的研究领域。

分析指标:①网络密度,用于衡量合作网络中各节点间联系的紧密程度,数值越高,代表网络中作者或国家间的合作越频繁、关系越紧密。②中介中心性,是衡量 1 个节点在网络中的中介作用或枢纽地位的指标,1 个高中介中心性的节点,意味着它是该领域知识流动的关键桥梁。③网络模块度 Q 值和平均轮廓值 S 值,用于评估聚类的有效性和合理性。Q 值,评估聚类有效性,本文 Q 值>0.3,表明聚类有效;S 值用于衡量同一聚类结果内部的一致性和不同聚类结果间的区分度,本文 S 值>0.7,表明聚类具有较高可信度。④突现性,衡量某个关键词节点在短时间内出现频次急剧上升

的程度,高突现性的节点,标志着新兴研究趋势、研究前沿或突然爆发的节点。内容分析方法:①共现分析,通过统计 2 个关键词在同一篇文献中共同出现的频率,来度量它们之间的关联强度,进而揭示特定研究领域的热点主题结构。②聚类分析,在共现分析的基础上,识别出内部联系紧密、外部相对独立的研究领域,关键词时间轴线图可清晰展示每个聚类内部的关键词的时间跨度,从而判断聚类内部演变趋势。③关键词突现分析,用于探测在特定时间段内关注度骤然上升的关键词,以此识别新兴趋势或突然转变的研究焦点。

1.3 数据分析

将从 Web of Science 核心数据库导出的原始数据,通过 CiteSpace 6.3.R1 软件转换为“ISI-CE”格式,随后,在项目目录中创建 Input、Output、Data 及 Project 4 个子文件夹以管理系统文件,并采用 CiteSpace 软件对作者、国家及关键词进行提取与可视化分析。设置参数如下:时间切片为 2015 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日,单个时间切片为 1 年,节点类型为作者、国家及关键词,选择标准为 Top50%,修剪(pruning)设置为寻径算法(pathfinder)和修剪分片网络(pruning sliced networks),其余参数不予调整。

2 结果

2.1 年发文量

2015—2024 年全球关于结直肠癌奥沙利铂耐药研究的年度发文量总体呈上升趋势。具体而言,2015—2019 年发文量稳步增长,2020 年略有降低,于 2021 年达到峰值(138 篇),2022 年稍有回落,而后逐年回升,2024 年发文量为 132 篇(图 2)。这一趋势表明,结直肠癌奥沙利铂耐药研究持续受到学界关注,尤其在 2021 年后,随着耐药机

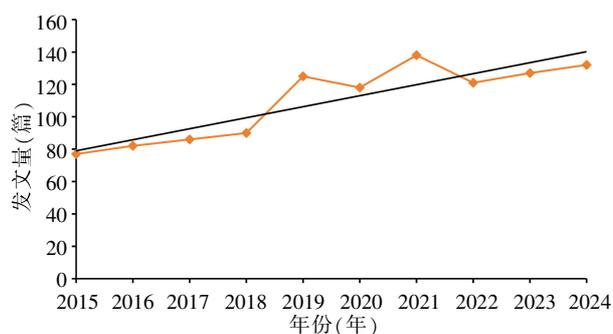


图2 2015—2024 年 Web of Science 核心数据库中结直肠癌奥沙利铂耐药相关英文文献年发文量变化图

制研究的深入(如肿瘤微环境调控、DNA 损伤修复等),相关文献数量保持高位。

2.2 作者发文量及作者间合作网络

在 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究领域最具生产力的 10 位作者中, Ba Y 和 Zhang HY 发文量最多(均为 7 篇);前 10 位作者中有 5 位来自中国(表 1)。值得注意的是,所有作者的中介中心性均为 0,提示该领域暂未出现能够连接不同研究团体的桥梁人物。作者间合作网络分析共生成 339 个节点,752 条合作连线,网络密度为 0.013 1, Q 值为 0.772 6, S 值为 0.901 8。为识别并突出合作网络中的核心作者,本研究根据作者间合作网络图中节点的大小,选取了 16 位最具影响力的作者进行呈现,他们分属 8 个不同的研究团队(图 3)。低网络密度与高 Q 值,提示网络具有多个内部合作紧密但不同团队间合作少的特点。

表 1 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究发文量

排名	作者	发文量(篇)	中介中心性
1	Ba Y	7	0
2	Zhang HY	7	0
3	Liu R	6	0
4	Li N	6	0
5	Choi Y	5	0
6	Yoon G	5	0
7	Brunner N	5	0
8	Stenvang J	5	0
9	Shim J	5	0
10	Zhang P	5	0

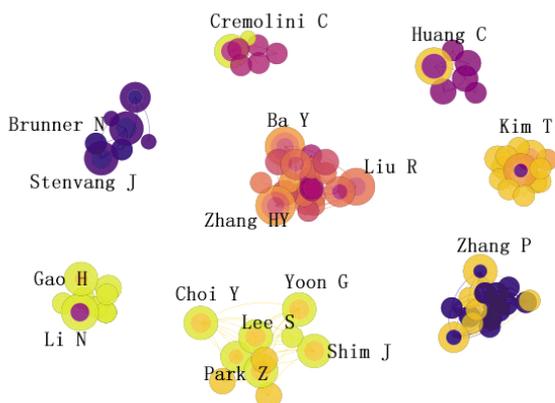


图 3 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究作者间合作网络图

注:每个节点代表 1 位研究人员,节点之间的连线表示研究人员之间的合作关系,不同颜色代表不同的合作群体,本图呈现了具有代表性的 8 个研究团队。

2.3 国家间合作网络

2015—2024 年共有 66 个国家参与发文,发文量最多的 5 个国家分别是中国(573 篇)、美国(133 篇)、日本(78 篇)、意大利(64 篇)、韩国(58 篇);中介中心性排名前 5 位的国家依次为美国(0.39)、中国(0.19)、英国(0.18)、德国(0.17)、意大利(0.12),见表 2。结合中介中心性与国家合作网络分析结果(图 4)可知,中国等亚洲国家发文量多但中介中心性较低,美国等欧美国家发文量较少但中介中心性更高,说明该领域研究核心在欧美国家,虽然中国产出了大量研究成果,占总数的 52%,但其他国家寻求合作的对象仍更倾向于美国等欧美国家。

表 2 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究发文量和中介中心性排名前 5 位的国家

排名	国家	发文量(篇)	排名	国家	中介中心性
1	中国	573	1	美国	0.39
2	美国	133	2	中国	0.19
3	日本	78	3	英国	0.18
4	意大利	64	4	德国	0.17
5	韩国	58	5	意大利	0.12

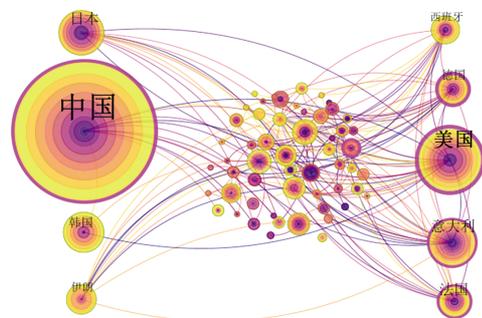


图 4 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究国家间合作网络图

注:节点越大代表国家发文量越多,连线代表他们之间的合作关系,紫色代表中介中心性。

2.4 关键词分析

2.4.1 关键词共现分析

由于本研究是以结直肠癌、奥沙利铂及耐药为主题词进行的检索,虽然这些关键词出现频次最高,但并非本研究的关注点,去除这些关键词后,最终获得与本研究主题更密切相关、出现频次最高的前 10 个关键词,包括表达、细胞、转移性结直肠癌、氟尿嘧啶、细胞凋亡、亚叶酸钙、生存率、机制、生长、治疗(表 3),以及中介中心性最高的

前5个关键词,包括治疗、*KRAS*基因、转移性结直肠癌、增殖、顺铂(表4)。

2.4.2 关键词聚类分析

将关键词进行聚类分析,共得到7类,依次为“#0 贝伐珠单抗”“#1 细胞凋亡”“#2 西妥昔单抗”“#3 上皮-间质转化”“#4 具核梭形杆菌”“#5 转移性结直肠癌”“#6 基因”,分别代表着7个不同的研究主题。根据关键词时间轴线图(图5),“#0 贝伐珠单抗”和“#5 转移性结直肠癌”在早期节点密集,其较大的节点说明在早期研究中,FOLFOX+贝伐珠单抗的联合治疗是转移性结直肠癌治疗的重要方法;“#1 细胞凋亡”的时间跨度最长,并持续至今,表明细胞凋亡是贯穿整个结直肠癌奥沙利铂耐药研究领域的经典主题;“#4 具核梭形杆菌”起始时间较晚,并持续至今,新的节点不断出现,代表着该主题的研究热度不断上升,其出现表明研究热点不再局限于肿瘤细胞本身,而是扩展到肿瘤细胞所处的复杂环境,提示肠道菌群与耐药性的关联。

2.4.3 关键词突现分析

关键词突现分析结果显示,2015—2024年结直肠癌奥沙利铂耐药研究重点出现的变化大致分为3个阶段。第一阶段(2015—2018年)聚焦于结直肠癌奥沙利铂耐药的临床治疗困境并开始基础

机制探索,包括Ⅲ期临床试验、胃癌、多药耐药、自噬、试验、肿瘤生长。第二阶段(2018—2021年),在上一阶段的基础上,对于耐药性的研究进入到更加精细的分子层面,并开始探索生物标志物,包括微小RNA、生物标志物、肿瘤微环境。第三阶段(2021—2024年),为这一研究领域的最新趋势,包括促耐药机制、通路阻断、迁移侵袭、具核梭形杆菌(表5)。

3 讨论

3.1 研究力量分析

文献分析结果显示,结直肠癌奥沙利铂耐药研究的发文量持续增长,提示该领域受到持续关注。作者间合作网络显示,中国学者是该研究领域的核心作者;作者之间的合作具有较强地域性,团队内合作密切,但不同团队间缺乏合作,可能受限于学科背景、资源分散、研究方向及研究时间不同等,通过对作者的可视化分析,可为未来有相同研究意愿的学者提供合作作者和团队信息。同时,团队中的核心作者通过与不同团队的学习交流,可作为不同团队之间的合作枢纽,有助于推动该领域的发展。国家间合作网络表明,中国在该领域发文量位居首位,达573篇(占52%),提示我国在该领域具有重要地位。美国拥有最高中介中心性,是

表3 2015—2024年结直肠癌奥沙利铂耐药研究出现频次排名前10位的关键词

排名	出现频次(次)	关键词	中文对照
1	279	expression	表达
2	151	cell	细胞
3	149	metastatic colorectal cancer	转移性结直肠癌
4	147	fluorouracil	氟尿嘧啶
5	111	apoptosis	细胞凋亡
6	105	leucovorin	亚叶酸钙
7	99	survival	生存率
8	93	mechanisms	机制
9	92	growth	生长
10	79	therapy	治疗

表4 2015—2024年结直肠癌奥沙利铂耐药研究中介中心性排名前5位的关键词

排名	中介中心性	关键词	中文对照
1	0.14	therapy	治疗
2	0.12	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i> 基因
3	0.11	metastatic colorectal cancer	转移性结直肠癌
4	0.11	proliferation	增殖
5	0.11	cisplatin	顺铂

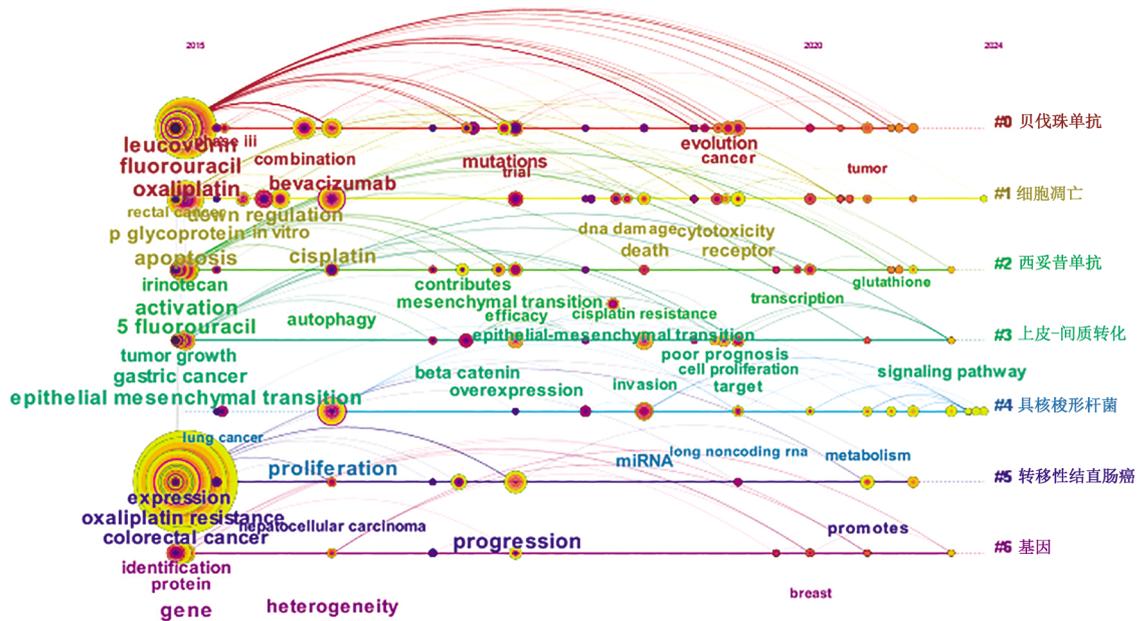


图 5 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究关键词聚类时间轴线图

注:在时间轴线图中,最左端呈现了 2015—2024 年关键词共被引网络的时间线可视化,每个聚类中的内部节点按其出现年份沿水平线排列,左侧的节点表示较旧的引用,右侧的节点表示较新的引用,关键词聚类的 7 个主题位于最右端。combination, 联合用药; mutations, 突变; evolution, 进化; down regulation, 下调; DNA damage, DNA 损伤; cytotoxicity, 细胞毒性; cisplatin, 顺铂; receptor, 受体; autophagy, 自噬; contributes, 增加; efficacy, 效益; mesenchymal transition, 间质转化; beta catenin, β -连环蛋白; epithelial mesenchymal transition, 上皮-间质转化; poor prognosis, 预后不良; signaling pathway, 信号通路; over expression, 过表达; invasion, 侵袭; proliferation, 增殖; miRNA, 微小 RNA; long noncoding RNA, 长非编码 RNA; metabolism, 代谢; progression, 进展; promotes, 促进; heterogeneity, 异质性。

表 5 2015—2024 年结直肠癌奥沙利铂耐药研究领域关键词突现排序图谱

突现关键词	中文对照	首次出现年份	突现强度	突现起始年份	突现结束年份
phase III trial	III期临床试验	2015年	6.08	2015年	2017年
gastric cancer	胃癌	2015年	5.33	2015年	2017年
multidrug resistance	多药耐药	2015年	4.51	2016年	2018年
autophagy	自噬	2016年	3.90	2016年	2018年
trail	试验	2017年	4.59	2017年	2018年
tumor growth	肿瘤生长	2015年	3.86	2017年	2018年
microRNA	微小 RNA	2018年	5.23	2018年	2021年
biomarkers	生物标志物	2018年	3.88	2018年	2019年
cancer	癌症	2020年	3.78	2020年	2022年
tumor microenvironment	肿瘤微环境	2020年	3.76	2020年	2021年
promotes	促耐药机制	2021年	3.56	2021年	2024年
blockade	通路阻断	2022年	3.62	2022年	2022年
migration	迁移侵袭	2023年	3.82	2023年	2024年
fusobacterium nucleatum	具核梭形杆菌	2023年	3.82	2023年	2024年

全球结直肠癌奥沙利铂耐药研究的合作枢纽,中国位居第二。在该领域中,其他国家寻求合作时更偏向于以美国为代表的欧美国家,我国通过加强与美国的研究合作以及提升国际影响力,将有利

于提升我国在该领域的研究水平,例如加强中美合作(如联合开展多中心临床试验)可整合中国的基础研究体量与美国的转化医学优势,加速耐药靶点向临床应用的转化。若能进一步加强国家、作

者间的合作,将有利于整合各方资源,加快结直肠癌奥沙利铂耐药研究的进展,进而为结直肠癌奥沙利铂耐药防控及个体化治疗策略制定提供重要参考依据。

3.2 研究热点分析

关键词共现分析结果显示,“细胞”“表达”“转移性结直肠癌”是出现频次最多的关键词,表明结直肠癌奥沙利铂耐药研究,尤其是针对转移性结直肠癌的研究,集中于肿瘤细胞异常表达与奥沙利铂耐药性之间复杂的相互作用机制。“细胞凋亡”是奥沙利铂抗肿瘤的重要分子生物学基础之一,是耐药发生的研究重点,其通路中凋亡相关蛋白的表达失调,在耐药发生过程中发挥关键作用^[9]。“治疗”的中介中心性最高,联合治疗策略可增强抗肿瘤疗效,并有助于克服或延缓耐药性的产生。通过联合使用具有不同分子机制的药物或与可阻断已知耐药机制的药物共同治疗,可削弱结直肠癌细胞的适应和生存能力^[10]。研究表明,在以奥沙利铂为基础的方案上联合贝伐珠单抗或西妥珠单抗(*KRAS*野生型),能显著延长转移性结直肠癌患者的PFS期和OS期^[11-12]。Yu等^[13]发现细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6)抑制剂通过阻止视网膜母细胞瘤蛋白1(retinoblastoma protein1, RB1)磷酸化,可在表观遗传水平上抑制DNA修复基因的表达,从而逆转结直肠癌对奥沙利铂的获得性耐药。在肿瘤微环境方面,Liu等^[14]通过构建新型纳米递送系统,有效逆转奥沙利铂耐药并重塑结直肠癌肿瘤微环境。越来越多研究发现,在耐药细胞异常表达的分子基础上,将奥沙利铂联合其他药物,可以实现清除肿瘤的目的,具备改善治疗反应的巨大潜力。未来随着对结直肠癌奥沙利铂耐药机制的深入理解,研究可能会开发出更多的联合用药方案,克服单一药物耐药局限,为晚期尤其是转移性结直肠癌患者提供更个体化、可持续的治疗选择。

此外,耐药机制依然是结直肠癌奥沙利铂化疗耐药研究的重点。近年来的研究证实奥沙利铂化疗耐药的发生与多药耐药类似,可归因于药物转运、细胞凋亡、DNA损伤修复机制的改变等^[15-16]。随着研究的深入,自噬的调节^[17]、上皮-间质转化、肿瘤干细胞、微小RNA失调^[18-19]、肿瘤微环境^[20]、表观遗传改变^[21]以及氧化还原失衡^[22]等也被发现与其耐药性相关。由此可见,结直肠癌奥沙利铂化

疗耐药在本质上是多因素的共同作用所导致的,不仅涉及肿瘤细胞内部多个基因和多个复杂的信号通路,也与肿瘤细胞外部所处的肿瘤微环境密切相关。

3.3 研究前沿及趋势分析

根据关键词的突现分析结果,结直肠癌奥沙利铂化疗耐药的研究前沿主要为促耐药机制、通路阻断、迁移侵袭、具核梭形杆菌。这些关键词反映了当前研究的核心方向与潜在突破点。

促耐药机制和通路阻断代表耐药机制的研究趋势。结直肠癌奥沙利铂耐药的发生与肿瘤细胞的自我保护有关,肿瘤细胞通过促进药物外排、DNA损伤修复等抵抗化疗药物的作用,从而产生化疗耐药性。伴随着肿瘤细胞耐药机制研究的逐渐深入,研究者开始尝试通过阻断这些特定通路,来抑制结直肠癌奥沙利铂耐药性的发生。研究表明,以程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂,能够抑制肿瘤细胞的DNA损伤修复,从而减少奥沙利铂耐药性的发生^[23]。

迁移侵袭是肿瘤细胞扩散和转移过程中的一个关键生物学行为。研究表明,铂类药物通过诱导上皮-间质转化,导致肿瘤侵袭性和转移性增加,从而降低肿瘤对治疗药物的敏感性;逆转耐药细胞的上皮-间质转化表型(如靶向Snail或波形蛋白),下调相关基因和蛋白表达,可能成为克服耐药的新方向^[24]。

肠道菌群与肿瘤微环境近年来被发现在结直肠癌奥沙利铂化疗耐药中发挥作用。肿瘤微环境是一个复杂的生态系统,包含肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞、细胞外基质及分泌因子等^[25]。肿瘤微环境通过多种机制介导奥沙利铂耐药。例如,研究发现肿瘤基质中的肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)通过激活自噬来赋予铂类药物耐药性^[26]。而具核梭形杆菌是结直肠癌肿瘤微环境的重要组成部分之一,可通过抑制肿瘤细胞铁死亡来促进结直肠癌的化疗耐药^[27]。同时,肿瘤微环境可能为逆转耐药提供潜在靶点,通过靶向CAF(如血小板反应蛋白22抑制剂)或肠道菌群(如抗生素联合化疗)可实现微环境的调控从而逆转奥沙利铂耐药。因此,深入研究结直肠癌奥沙利铂耐药与肿瘤微环境相互作用的机制,将有助于制定有效治疗肿瘤的新策略。

本研究基于 CiteSpace 软件对 Web of Science 核心数据库 2015—2024 年收录的结直肠癌奥沙利铂耐药研究的相关文献进行计量学与可视化分析,从发文趋势、合作网络、关键词演变等多维度揭示了该领域的研究动态。本研究从不同角度展现更丰富的研究结果,直观呈现了 2015—2024 年关于结直肠癌奥沙利铂耐药研究的趋势、热点、前沿及作者合作等信息,为结直肠癌奥沙利铂耐药研究领域的研究者提供一个更原始、更客观的视角,有助于促进国家及团队之间的合作,对于该领域的研究有重要意义。目前,最活跃的研究集中在耐药机制探索以及联合用药策略研发,其中在耐药机制方面,关于肿瘤微环境与免疫抑制的相互作用^[27]、表观遗传改变的探索、细胞凋亡蛋白失调的研究尤为热门。未来的研究方向可能集中于耐药通路阻断药物的开发、针对肿瘤侵袭迁移及所处肿瘤微环境的干预等。本研究也存在局限性:本研究只对 Web of Science 核心数据库收录的文献进行分析,文献语言只限于英文,可能存在文献来源不够全面的情况;仅运用 CiteSpace 软件进行可视化分析,难免存在少许偏倚。展望未来,随着相关分析软件及工具的持续迭代与优化,研究者将能对结直肠癌奥沙利铂耐药研究领域的现状和未来发展趋势,开展更为细致、深入的分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 蓝志煌,负责研究设计、数据收集及分析,并撰写论文的大部分内容;陈国骥,参与研究设计及分析,并撰写论文的部分章节;魏巍、杨舒婷、张楠,共同参与文献的整理及文章格式的调整;张清,负责文章内容的最终审阅、修改工作

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图表进行处理

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108.
- [3] 黄炯强. 结直肠癌规范化辅助化疗解读[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2016, 8(1): 1–3.
- [4] GOLDBERG RM, SARGENT DJ, MORTON RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 23–30.
- [5] WANG Q, SHEN X, CHEN G, et al. Drug Resistance in Colorectal Cancer: From Mechanism to Clinic [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12): 2928.
- [6] KOKOL P, BLAŽUN VOŠNER H, ZAVRŠNIK J. Application of bibliometrics in medicine: a historical bibliometrics analysis [J]. *Health Info Libr J*, 2021, 38(2): 125–138.
- [7] PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 74(9): 790–799.
- [8] 付广, 陈锡光, 黄秋林, 等. 基于 Web of Science 核心合集的结直肠黏液腺癌研究的文献计量学分析[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(2): 218–226.
- [9] LIU X, ZHANG S, AN Y, et al. USP10/XAB2/ANXA2 axis promotes DNA damage repair to enhance chemoresistance to oxaliplatin in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 94.
- [10] HAYNES J, MANOGARAN P. Mechanisms and Strategies to Overcome Drug Resistance in Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1988.
- [11] SALTZ LB, CLARKE S, DÍAZ –RUBIO E, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin –Based Chemotherapy As First –Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(21): 3663–3669.
- [12] BOKEMEYER C, BONDARENKO I, MAKHSON A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first–line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 663–671.
- [13] YU Z, DENG P, CHEN Y, et al. Pharmacological modulation of RB1 activity mitigates resistance to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(6): e2304619121.
- [14] LIU H, XU C, WANG P, et al. CRCs–CAFs crosstalk–targeted nano–delivery system reprograms tumor microenvironment for oxaliplatin resistance reversing and liver metastasis inhibition in colorectal cancer [J]. *Bioact*

- Mater, 2025, 54: 126–143.
- [15] CICCIA A, ELLEDGE SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 179–204.
- [16] GHOSH S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 88: 102925.
- [17] DAS S, SHUKLA N, SINGH SS, et al. Mechanism of interaction between autophagy and apoptosis in cancer [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(9–10): 512–533.
- [18] PAN G, LIU Y, SHANG L, et al. EMT –associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 199–217.
- [19] SHIBUE T, WEINBERG RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(10): 611–629.
- [20] GU Z, YIN J, DA SILVA CG, et al. Therapeutic liposomal combination to enhance chemotherapy response and immune activation of tumor microenvironment [J]. *J Control Release*, 2024, 373: 38–54.
- [21] LUO S, YUE M, WANG D, et al. Breaking the barrier: Epigenetic strategies to combat platinum resistance in colorectal cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 77: 101152.
- [22] SEO SY, JOO SH, LEE SO, et al. Activation of p38 and JNK by ROS Contributes to Deoxybouvardin –Mediated Intrinsic Apoptosis in Oxaliplatin –Sensitive and –Resistant Colorectal Cancer Cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(7): 866.
- [23] YU M, WANG H, ZHAO W, et al. Targeting type I γ phosphatidylinositol phosphate kinase overcomes oxaliplatin resistance in colorectal cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4386–4398.
- [24] XIAO Z, LIU Y, LI Q, et al. EVs delivery of miR–1915–3p improves the chemotherapeutic efficacy of oxaliplatin in colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(6):1021–1031.
- [25] ZAFARI N, KHOSRAVI F, REZAAEE Z, et al. The role of the tumor microenvironment in colorectal cancer and the potential therapeutic approaches [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(8): e24585.
- [26] ZHOU X, HAN J, ZUO A, et al. THBS2 + cancer –associated fibroblasts promote EMT leading to oxaliplatin resistance via COL8A1 –mediated PI3K/AKT activation in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 282.
- [27] LI B, WEI Z, WANG Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces oxaliplatin resistance by inhibiting ferroptosis through E –cadherin/ β –catenin/GPX4 axis in colorectal cancer [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 220: 125–138.

收稿日期: 2025–10–20