

国内外细胞自噬研究相关主题分析

李 枫 袁永旭

(山西医科大学管理学院 太原 030001)

〔摘要〕 借助可视化分析软件和文献计量方法,从年度发文数量、热点主题等方面分析国内外细胞自噬研究情况并进行对比,探究组织自噬在疾病预防治疗中作用,为相关研究提供参考。

〔关键词〕 细胞自噬; VOSviewer; 可视化分析; 疾病

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2019.09.014

Related Topic Analysis of Study on Autophagy at Home and Abroad LI Feng, YUAN Yongxu, School of Management, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

〔Abstract〕 Visualization software and bibliometrics are used to analyze and compare the study on autophagy at home and abroad in terms of annual number of publications, hotspot topics, etc., to explore the role of autophagy in disease prevention and treatment, providing references for related study.

〔Keywords〕 autophagy; VOSviewer; visualization analysis; disease

1 引言

细胞自噬是细胞的基本生命活动之一,对细胞的存活至关重要。自噬广泛参与机体各种生理和病理过程,与多种人类疾病相关,如细胞自噬在肿瘤、神经性疾病、心脑血管疾病等多种疾病过程中,或抑制或促进疾病发生,影像疾病过程,引起众多研究者探索。本文拟通过对比分析国内外细胞自噬相关研究,为我国深入研究提供依据。

2 数据来源与处理

〔修回日期〕 2019-03-29

〔作者简介〕 李枫,硕士研究生;通讯作者:袁永旭,副教授。

2.1 国内

综合 4 个数据库(中国知网、万方、维普、CBM)可比较全面地获取与本课题相关的全部中文文献。在进行前期的试检索后发现,对于“细胞自噬”这一概念的表述还有“自噬”,将“细胞自噬”和“自噬”两词作为主题词进行检索,时间跨度为 1965 年 5 月-2019 年 3 月。对检索结果进行查重处理,共得到有效文献 11 408 篇。

2.2 国外

综合 4 个数据库(PubMed、Science Direct、Springer、Web of science)分别以“主题词=autophagy”进行精确检索,时间跨度为 1962 年 5 月-2019 年 3 月,检索结果经过查重处理,共得到有效文献 38 842 篇。

3 国内细胞自噬研究状况分析

3.1 发展态势

探究年度发文数量,可对该主题的脉络发展有清晰的认识^[2]。根据增长趋势,可以分为3个阶段。(1)1965-1978年。这14年的发文量为16篇,年均发文量为1.14篇。此阶段是研究细胞自噬的起步阶段,也是科研人员对细胞自噬概念的初步认知阶段。(2)1979-1998年。这20年的发文量为1099篇,文献数量增长速度非常快,每年平均发文量为54.95篇,对细胞自噬的研究呈上升趋势,足见其蓬勃发展。(3)1999-2019年3月份。这20年的发文量为32634篇。进入对细胞自噬研究的快速发展时期。

3.2 热点主题

3.2.1 概述 关键词是对整篇文章的提炼描述与浓缩,对关键词处理,通过VOSviewer绘制图示。采用关键词共现网络图谱进行分析,得出我国2008-2019年在该领域研究集中在以下7个方面,见图1。

3.2.2 有关细胞自噬机制的研究 (1)细胞自噬的作用机制。由图1中聚类的词团,自噬、自噬小体、细胞器、溶酶体、作用机制等词可知,在自噬的形成过程中对于细胞自噬机制研究是不可或缺的,对揭示相关疾病作用机制可能有所帮助。研究表明,细胞自噬这一过程发生时总会伴随着凋亡的发生。倘若细胞自噬这一过程被过度的激活时,细胞内的相关成分则会被降解,从而诱导细胞的死亡^[3]。因此充分了解细胞自噬的机制可能有助解决目前临床出现的问题。(2)细胞自噬及其信号通路。由图1中聚类的词团AMPK、mTOR、ROS等词可以看出,目前细胞自噬的研究热点之一是对细胞自噬传导信号的相关探究。越来越多的信号调控机制不断被发现,人们的认识也不断被刷新完善。细胞自噬通路包括依赖雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的自噬和不依赖mTOR的自噬^[4]。当中又包括众多与调节相关的信号通路,而相对复杂的网络状的信号通路都由许多相关联的信号分子进行调节。通过

解细胞自噬的信号通路,对今后研究自噬的作用机制以及相关疾病的调控将更加深入清晰。

3.2.3 细胞自噬与系统性疾病的研究 (1)细胞自噬与肿瘤。由图1中聚类的词团,卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、胰腺癌、鼻咽癌、肝癌等词可知,目前研究疾病与细胞自噬的热点之一是细胞自噬的发生与癌症的发生息息相关。自噬可通过调节肿瘤与肿瘤微环境的关系促进肿瘤的存活与肿瘤的增殖^[5],进一步促进体内肿瘤细胞的迁移与侵袭。肿瘤与未折叠蛋白反应的关系相当密切^[6],其对血管的生成起着促进的作用,进而促进肿瘤细胞休眠及降低肿瘤细胞对某些化学药物的敏感性等发生促癌作用^[7]。因此,肿瘤与自噬之间密切相关,而对肿瘤的预防协同治疗具有重大的意义^[8]。(2)细胞自噬与心血管疾病。由图1中聚类的词团,sirt1、衰老、动脉粥样硬化、血管内皮细胞、活性氧、氧化应激、炎症、内质网应激等词可知,目前研究疾病与细胞自噬的另一个热点是细胞自噬与心血管疾病及衰老有着紧密的联系。自噬的发生,使得心肌细胞从中获益^[9],但自噬的不足亦或过度自噬都会加重心血管疾病的发生^[10]。现今最热门的药物靶标sirt1,能够通过影响自噬进而保护心肌细胞,治疗心血管疾病^[11]。(3)细胞自噬与缺血损伤性疾病。由图1中聚类的词团,缺血再灌注损伤、ATG5、ATG7、LC3等词可知,疾病与细胞自噬研究的再一个热点是对缺血再灌注损伤的发病机制及其病理生理学变化的研究。当机体发生缺血再灌注时,通过检测机体自噬相关的ATG及mRNA^[12],自噬水平会上调。细胞自噬作为一种生理反应,会使细胞受到损伤,进而对细胞造成严重的损伤,甚至造成细胞死亡^[13]。(4)细胞自噬与神经系统疾病。由图1中聚类的词团,帕金森病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、海马、神经元、神经保护等词可知,自噬对神经系统疾病的影响也是研究热点之一。帕金森病属于常见的神经退行性疾病,近年来患病率也逐年增高^[14]。阿尔茨海默病是一种中枢神经神经元病变性疾病。其病因是细胞内神经缠绕,使得细胞中的内质网发生强烈的应激反应,进而发生折叠蛋白

4.2.1 细胞自噬与神经性疾病 由图 2 中聚类的词团, 帕金森氏病 (parkinson's disease)、阿尔茨海默病 (alzheimer's disease)、神经退行性变 (neurodegeneration) 等词可知, 目前研究细胞自噬的热点之一就是探究细胞自噬对诸如阿尔茨海默病、帕金森氏病这类神经性疾病的影响。自噬是一种细胞内清除途径, 可以清除蛋白质聚集物, 已被证明有利于治疗各种模型系统中的神经退行性疾病。有研究证实自噬的激活是细胞对外界刺激的应答反应并调节细胞内的稳态, 但当自噬反应超过限定的阈值或异常激活时, 往往表现出对细胞的毒性反应。已观察到在这类神经性疾病中增强细胞自噬可能产生有害后果, 加剧疾病进展^[18]。由此可知细胞自噬与神经性疾病有关, 可在今后的预防和治疗中开启新的思路。

4.2.2 细胞自噬与肿瘤 由图 2 中聚类的词团, 肿瘤抑制蛋白 p53 (tumor suppressor protein p53)、原癌基因蛋白质 (proto-oncogene proteins c-ak)、肿瘤耐药 (drug resistance neoplasm)、抗肿瘤药 (antineoplastic agents) 等词可知, 细胞自噬与肿瘤有一定关系。细胞自噬在肿瘤生长过程中具有辅助作用。在许多情况下, 自噬可以促进治疗 (化疗、放疗和靶向药物) 应激期间肿瘤细胞的生存, 从而增加治疗抵抗。抑制自噬在基因或药理学上可以减缓肿瘤在各种模型系统中的生长^[19]。因此, 研究肿瘤、细胞自噬的相互影响, 对今后在临床上治疗肿瘤具有积极的意义。

4.2.3 细胞自噬与基因表达 由图 2 中聚类的词团, 基因表达调控 (gene expression regulation)、基因表达 (gene expression)、基因表达谱 (gene expression profiling)、信号传导和基因 (signal transduction genetics) 等词可知, 目前研究细胞自噬的热点之一是探究细胞自噬对基因表达是否有所影响。细胞自噬有关基因的出现可提高对自噬机制的认识。从某种程度上来说, 自噬基因的上调可能触发或阻止细胞死亡。遗传学研究如全基因组的 AD (阿尔茨海默病) 关联研究已发现一些新的与 AD 相关的基因。一些已鉴定的基因在细胞自噬过程中表现出功能障碍^[20]。综上, 与遗传相关的基因的表达

与细胞自噬有着某种密不可分的联系, 使得从基因学上治愈疾病成为可能。

4.2.4 细胞自噬与蛋白质代谢 由图 2 中聚类的词团, 凋亡调节蛋白代谢 (apoptosis regulatory proteins metabolism)、膜蛋白代谢 (membrane proteins metabolism)、微管相关蛋白代谢 (microtubule-associated proteins metabolism) 等词可知, 学者关注细胞自噬对生命活动中蛋白质代谢的影响。自噬支持细胞内蛋白质代谢的能力是促进各种体内各种器官的生长和存活的关键机制。在自噬过程中调节细胞的蛋白质周转过程, 通过蛋白质和蛋白质的交换来调节细胞。因此蛋白质的代谢运转是不可缺少的^[21]。蛋白质代谢这一过程对细胞自噬的运转有着微妙的联系, 为临床上从微观的角度着手疾病的治愈提供新的思路及方法。

4.2.5 细胞自噬与疾病相关的基础研究 由图 2 中聚类的词团, 动物疾病模型 (disease models animal)、鼠 (rats)、生物标记 (biomarkers)、体外技术 (in vitro techniques) 等词可知, 目前研究细胞自噬的热点之一就是细胞自噬与疾病关系最基础最根本的研究。据发现, 自噬影响长寿或受损的细胞, 在调节青少年寿命和心血管功能中起着作用。自噬由 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI-3K) 和 Beclin-1 启动。自噬体经历伸长、微管轻链-3 (LC3) 募集、LC3 蛋白水解裂解 (脂质沉积) 和自噬体形成 (自噬体与溶酶体融合)。通过细胞自噬与疾病关系的基础研究, 为以后研究各类疾病做了坚实的铺垫作用。

4.2.6 细胞自噬与细胞凋亡 由图 2 中聚类的词团, 细胞凋亡 (apoptosis)、细胞坏死 (necrosis) 等词可知, 目前研究细胞自噬的热点之一就是探究细胞自噬与细胞凋亡之间的关系及其影响。在微观分子水平上自噬、凋亡存在某种关系。自噬死亡发生在凋亡机制被破坏的细胞中。自噬和凋亡之间存在着机制上的重叠, 实验证明, AKT3 和 PI3KCA 基因的沉默与凋亡诱导有关。AKT 的敲除或失活并不会显著诱导细胞凋亡, 而是显著增加自噬。综上, 自噬与凋亡有关, 在今后的治疗中可以借鉴两者的关系, 进一步的调节细胞自噬, 或诱导或抑制, 进

而在相关疾病的治疗中进行更好的调节与修复。

5 结论

5.1 研究结果

国内外细胞自噬研究热度,国内起步较国外晚,但国内与国外都经历起步、发展直至最后的快速发展中的回缓 3 个阶段。国内外细胞自噬研究热点存在异同点。国内外在疾病研究方面大体上都有相似的研究理念与相近的研究结论,如都研究细胞自噬与癌症的关联、神经性疾病与自噬的关系等。但国内细胞自噬侧重于对细胞自噬机制的研究及信号通路;而国外的研究更侧重于从微观的角度探讨细胞自噬与蛋白质代谢,细胞自噬与基因等的研究。细胞自噬在疾病的预防及治疗中扮演着重要的角色。无论国内还是在海外,均观察到在各类疾病的发展过程中,细胞自噬或促进或抑制疾病的发生,影响疾病的进程,通过研究自噬在各类疾病中的机制,为今后在临床上疾病的预防以及治疗提供新思路。

5.2 建议

综上提出如下建议:一是充分利用已有知识,在掌握并熟记核心技术及关键操作的基础上,拓展研究的深度与广度,提高科研水平。二是从多角度对细胞自噬进行探究,寻找并证实其在疾病预防与治疗方面的确切作用。

参考文献

- 张芮. 基于 VOSviewer 的图书馆参与决策服务及智库建设研究可视化分析 [J]. 图书情报导刊, 2018, 3 (9): 39 - 45.
- 郝若扬. 如何测度学科核心作者 [N]. 北京: 中国社会科学报, 2016 - 09 - 20 (001).
- 鲍家宽, 潘磊, 陈培丰. 细胞自噬的发生机制及中医药对其干预作用进展 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50 (10): 99 - 102.
- 张升, 吴友苹, 顾利强, 等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38 (2): 213 - 223.

- 祁雪伟. 细胞自噬与肿瘤形成和治疗最新进展探究 [J]. 科技经济导刊, 2018, 26 (18): 161.
- 徐然, 邵弘, 朱静. 自噬在肿瘤发生发展中的调控作用以及通过靶向自噬抑制肿瘤的研究进展 [J]. 生命科学, 2018, 30 (7): 723 - 731.
- 叶萍, 叶秀仙, 康川川, 等. 自噬与肿瘤关系研究的最新进展 [J]. 赣南医学院学报, 2018, 38 (3): 260 - 264.
- 严冬梅, 李敏军, 刘友平, 等. 内质网应激下肝癌细胞 Akt 和 ERK 通路间的 cross - talk 研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21 (20): 2361 - 2364.
- 李程飞, 孙喜庆. 自噬在心血管疾病中的作用 [J]. 心脏杂志, 2016, 28 (2): 216 - 220, 230.
- 吴倩, 龚国清. 血管内皮细胞自噬的调控机制及其对心血管病的影响 [J]. 药学研究, 2018, 37 (2): 99 - 102.
- 许继文, 李金霞, 张华敏. 中医药调控心血管疾病自噬研究进展 [J]. 中国医药导报, 2018, 15 (10): 38 - 41.
- 李宁, 田炜, 郝志梅. 自噬与缺血/再灌注损伤 [J]. 广东医学, 2014, 35 (2): 302 - 304.
- 闫清支, 郝蔷薇, 麻春杰. 自噬在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药干预研究概况 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (12): 3083 - 3086.
- 晁满香, 毛明, 李建军, 等. 细胞自噬在神经退行性病变中的作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34 (1): 137 - 140.
- 冯会超, 陈乃耀. 细胞自噬与神经退行性疾病机制的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38 (3): 659 - 663.
- 谢骏, 屈岭, 梁晓春. 自噬与糖尿病神经病变的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40 (5): 685 - 693.
- 张琼, 黄晓飞, 翟文海, 等. 细胞自噬: 糖尿病发生发展中的积极参与者 [J]. 天津医药, 2015, 43 (12): 1470 - 1472.
- René LV, Soledad M, Leslie B, et al. Targeting Autophagy in Neurodegenerative Diseases [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2014, 35 (11): 583 - 591.
- Alec C K, Eileen W. Autophagy and Tumor Metabolism [J]. Cell Metabolism, 2017, 25 (5): 1037 - 1043.
- Mehri I, Mehmet B, Remzi Y, et al. Gene Expression Profiles of Autophagy - related Genes in Multiple Sclerosis [J]. Gene, 2016, 588 (1): 38 - 46.
- Sarbari S, Debasna P P, Shankargouda P, et al. Autophagy in Health and Disease: a comprehensive review [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 104 (1): 485 - 495.