

· 调查与研究 ·

1990—2021 年阿片类药物对肿瘤预后影响相关文献的计量学分析

顾佳慧 孙敏莉 陈万坤 张浩 缪长虹

【摘要】 目的 系统评价和分析 1990—2021 年阿片类药物与肿瘤预后相关研究的发展趋势,探索该领域的发展方向和前沿,旨在为相关研究人员提供参考。**方法** 2022 年 6 月 19 日在 Web of Science 核心合集 (WoSCC) 数据库中检索并下载相关出版物及参数,并采用 R 语言、文献计量学在线分析平台和 VOSviewer 软件进行文献计量学及可视化分析。**结果** 共纳入文献 3 211 篇,阿片类药物与肿瘤预后相关研究的发文量整体呈递增趋势,其中美国在该领域的发文量最多,中国和意大利分居第二、三位。该领域的主要出版期刊包括 *Journal of pain and symptom management*、*Supportive care in cancer* 和 *Pain medicine* 等。此外,阿片类药物对肿瘤发生发展影响的机制研究是该领域的热点方向。**结论** 阿片类药物对肿瘤预后影响的相关研究处于持续稳定发展状态,机制研究及临床应用策略仍是该领域的热点方向。

【关键词】 阿片类药物;肿瘤;文献计量学;R 语言;VOSviewer

A bibliometric analysis of literature on the impact of opioids on tumor prognosis from 1990 to 2021

GU Jiahui, SUN Minli, CHEN Wankun, ZHANG Hao, MIAO Changhong. Department of Anesthesiology, Cancer Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: MIAO Changhong, Email: miaochangh@163.com

【Abstract】 Objective To conduct a bibliometric analysis using a systematic approach and evaluate the research trends of literature on the impact of opioids on cancer prognosis from 1990 to 2021. This study aimed to explore the research frontiers and development directions of the field and to provide reference for researchers in related fields. **Methods** All relevant publications and parameters were retrieved and downloaded from the web of science core collection (WoSCC) database on June 19th, 2022. The programming language R, bibliometrics online analysis platform, and VOSviewer were applied for the bibliometric and visualized analysis. **Results** A total of 3 211 publications were included in this study. The number of literatures related to opioids and cancer prognosis showed an increasing trend over the period from 1990 to 2021. The United States had the largest number of publications in this field, followed by China and Italy. The main published journals in this field included *Journal of pain and symptom management*, *Supportive care in cancer*, and *Pain medicine*. Mechanistic studies on the impact of opioids on cancer development and progression remained a hot research direction in this field. **Conclusion** The relevant research on the impact of opioids on cancer prognosis continues to be in a stable state of development. Future research in this field should focus on the inner mechanisms and their clinical applications.

【Key words】 Opioids; Cancer; Bibliometric analysis; R programming language; VOSviewer

肿瘤作为一种严重威胁公众健康及人民生活质量的疾病,已成为仅次于心血管疾病的全球第二大死亡原因。2018 年全球范围内新增肿瘤患者 1 810 万例,因肿瘤死亡患者 960 万例^[1]。目前,外科手术仍是早期实体肿瘤最常用的治疗手段。但手术操作及所致应激可能参与抑制机体免疫反应,

进而影响肿瘤患者转归^[2-4],因此,围术期是肿瘤治疗的关键时间窗^[5-6],围术期麻醉方案及药物选择会一定程度上影响肿瘤患者预后^[5-8]。阿片类药物作为一线镇痛药物,广泛应用于围术期疼痛管理及癌痛控制^[9-11],其对肿瘤的发生发展过程的影响受到学者广泛关注。一方面,阿片类药物参与抑制机体免疫,促进肿瘤转移和复发^[12-15];另一方面,阿片类药物辅助控制手术应激及机体炎症,改善患者预后。目前尚未有研究系统全面分析阿片类药物与肿瘤预后相关研究的发展轨迹和趋势。故本研究通过文献计量学方法回顾全球范围内近三十年间

DOI: 10.12089/jca.2023.07.012

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008400);国家自然科学基金(81873948,81871591)

作者单位:200032 上海市,复旦大学附属中山医院麻醉科 复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心

通信作者:缪长虹,Email: miaochangh@163.com

该领域的发展轨迹和研究前沿,旨在为研究者未来的研究方向提供参考。

资料与方法

文献数据来源 为减少数据库更新引起的系统偏差,选择 2022 年 6 月 19 日完成 Web of Science 核心合集(web of science core collection, WoSCC)数据库的文献检索,使用科学引文索引扩展版(science citation index expanded, SCIE)提取相关数据。检索策略如下:TS=(opioids or opioid or opiate or hydro-morphone or * morphine or * morphine or fentanyl or sufentanil or alfentanil or lofentanil or remifentanil or * fentanil or * zocine or “opioid receptor”) AND TS=(tumor or tumour or neoplasm * or cancer or carcinoma or * oma) AND TS=(prognosis or outcome or recurrence or “overall survival” or “recurrence free survival” or “relapse-free survival” or proliferation or invasion or metastasis),时间范围限定为“1990—2021 年”,使用 SCIE 提取并分析数据。

评价指标 发文量直观反映某一领域的生产力水平。环比增长率描述本年度与上一年度相比发文量的增长情况,计算公式为:环比增长率=(本年度发文量-前一年度发文量)÷前一年度发文量×100%,更加直观反映该领域的发展趋势。总被引次数(total citations, TC)和本地被引评分(local citation score, LCS)定量反映出版物的影响力水平,其中 LCS 用于描述在某特定数据库中被引情况,是更为具象化的评价指标^[16]。多国联合出版物(multi-country publications, MCP)指多个国家共同参与该研究,MCP 比率是评估不同国家研究工作独立性的重要指标,数值越低代表研究工作越独立。期刊影响因子(journal impact factor, JIF)是定量反映期刊影响力大小的指标,数值代表刊载论文的平均被引用次数^[17]。科学文献间通过引用和被引用产生联系,构成学术网络图谱。衡量研究者学术贡献的参数包括:(1)H 指数,又称 H 因子,是用于评估研究人员个人的系统模型,通过评估研究人员的一组高引用出版物,客观衡量该学者在某领域的影响力^[18],具体内涵是该学者共发表 H 篇引用次数超过 H 次的出版物,该参数也可用于评估科学家群体。(2)G 指数,又称 G 因子,是对 H 指数纳入时间参数考量后的进一步优化的产物,代表该学者发表了 G 篇至少被引用 G² 次的文章。

数据收集与处理 本研究利用 WoSCC 数据库

进行文献检索,并以纯文本数据格式提取全部数据。随后,将数据导入 R studio 和 VOSviewer 软件进行数据分析。文献计量学是系统分析研究领域的一种常用方法。本研究利用 R 语言和文献计量学在线分析平台(<https://bibliometric.com/>)统计该研究领域的总发文量、高引文献、期刊、作者、研究机构和国家/地区等参数,制作折线图和柱状图,以评估该领域的研究发展现状。同时,利用 VOSviewer 软件的简单聚类方法创建了可视化共现图谱,构建不同机构、国家和作者之间的合作网络,并通过共被引文献和关键词分析预测研究热点^[19]。

结 果

本研究基于检索策略,共纳入 3 211 篇文献进行分析(其中部分 2021 年的文章是 2021 年接收,最终见刊于 2022 年,因此本研究结果中含有 2022 年的数据)。共 15 842 位学者参与文章撰写,其中部分学者发表多篇文献。图 1 描述三十年间(1990—2021 年)肿瘤预后相关阿片类药物研究发文量增长的总体趋势,年度发文量呈逐年上升趋势,自 1990 年发表第一篇相关文献以来,该领域的研究逐步深入并持续稳定发展,2021 年发表 395 篇。前 20 年(1990—2010 年)年均发文数量在 100 篇以下波动,发展速度较为缓慢且环比增长率波动明显,此后几年中,随着更多学者的关注,该领域逐步成为研究热点,因此相关研究发文呈迅速增长趋势,并进入持续稳定发展阶段(图 1)。

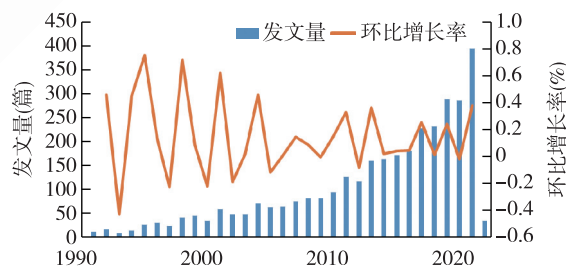


图 1 1990—2021 年阿片类药物及受体与肿瘤预后相关研究的总体趋势

国家/地区分析 共 78 个国家/地区参与相关出版物的发表,美国、中国、意大利等国在该领域处领先地位。其中,美国共发表相关文章 1 252 篇,占全部出版物的 38.07%,遥遥领先于其他国家。中国和意大利仅次于美国,分别出版了 286 篇和 195 篇文章(表 1)。

美国在阿片类药物与肿瘤预后相关研究领域

处于领先地位,做出贡献最大。中国和美国在该领域工作均相对独立(图 2A)。进一步应用 VOSviewer 分析各国家/地区之间的合作关系,节点大小代表参与发文数量,节点间连线粗细代表合作关系紧密程度,节点周围连线代表合作国家数量。美国、英国、中国、加拿大等国与多个国家/地区在该领域合作密切,为该领域发展做出突出贡献(图 2B)。

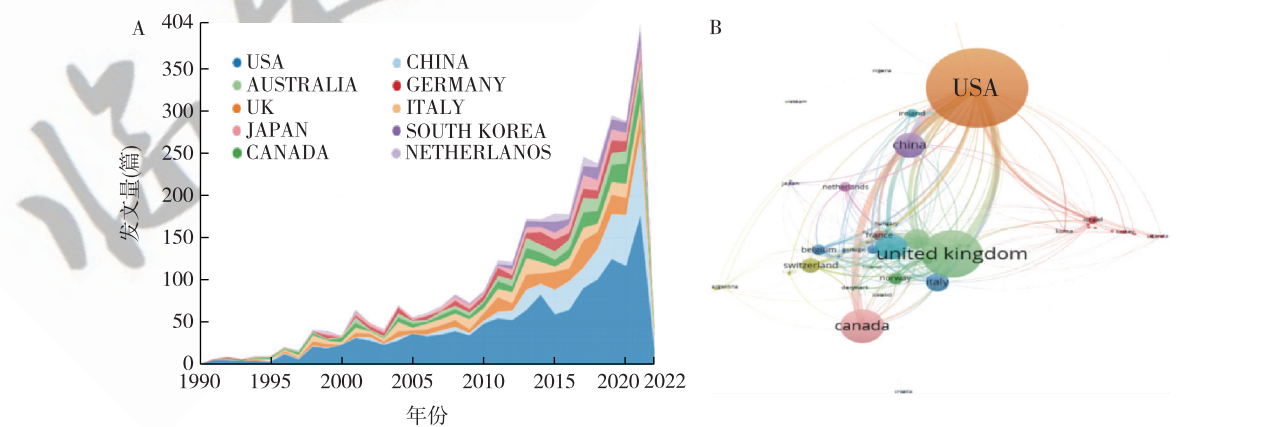
文献期刊分析 筛选出的 3 211 篇文章共发表于 918 本不同的期刊,前 43. 62%的期刊出版该领域超 80%文章。居前 10 位的期刊共刊发 619 篇文章(19. 28%)(表 2)。根据 Bradford 定律将所有期刊按载文量等级排列划为 3 区(core, middle, minor),三区分别包含的期刊数基本满足 core : middle : minor = 1 : n : n²。经分析,阿片类药物与肿瘤预后相关研究 core 区期刊 27 本,该区论文 1 104 篇,

middle 区 149 本,论文 1 124 篇,minor 区 732 本,论文 1 095 篇。

阿片类药物及受体与肿瘤预后相关研究热点 利用 VOSviewer 软件分析 3 211 篇文章的 5 410 个关键词,共 100 个关键词出现次数不小于 15 次,共产生 1 295 个相关连接。这些高频关键词主要包括作用机制及临床应用等方面的术语。节点大小反映关键词的频率,节点间的连线表示两个关键词之间存在共现(图 3)。阿片类药物对肿瘤发生发展影响的机制研究是该领域的热点方向。阿片类药物会通过阿片类受体影响肿瘤细胞的增殖、迁移和激活,影响肿瘤患者的长期预后。同时,近期研究更加关注阿片类药物的临床应用,调整并改良阿片类药物的临床应用策略是该领域研究的热点话题。阿片类受体有望成为靶向治疗肿瘤的潜在位点,可能有助于改善肿瘤患者远期生存预后。

表 1 1990—2021 年阿片类药物及受体与肿瘤预后相关文献发文量前 10 位国家

排名	国家/地区	发文量(篇)	发文占比(%)	TC	LCS	MCP	MCP 比率
1	美国	1 269	38. 01	63 833	6 617	166	0. 130 8
2	中国	393	11. 77	5 954	734	53	0. 134 9
3	意大利	196	5. 87	12 066	1 087	30	0. 153 1
4	英国	174	5. 21	14 080	1 111	52	0. 298 9
5	加拿大	150	4. 45	10 626	756	38	0. 253 3
6	日本	138	4. 13	2 732	382	9	0. 065 2
7	澳大利亚	131	3. 92	5 589	545	50	0. 381 7
8	韩国	106	3. 18	2 453	162	11	0. 103 8
9	德国	102	3. 06	8 821	575	26	0. 254 9
10	荷兰	58	1. 74	3 646	243	13	0. 224 1

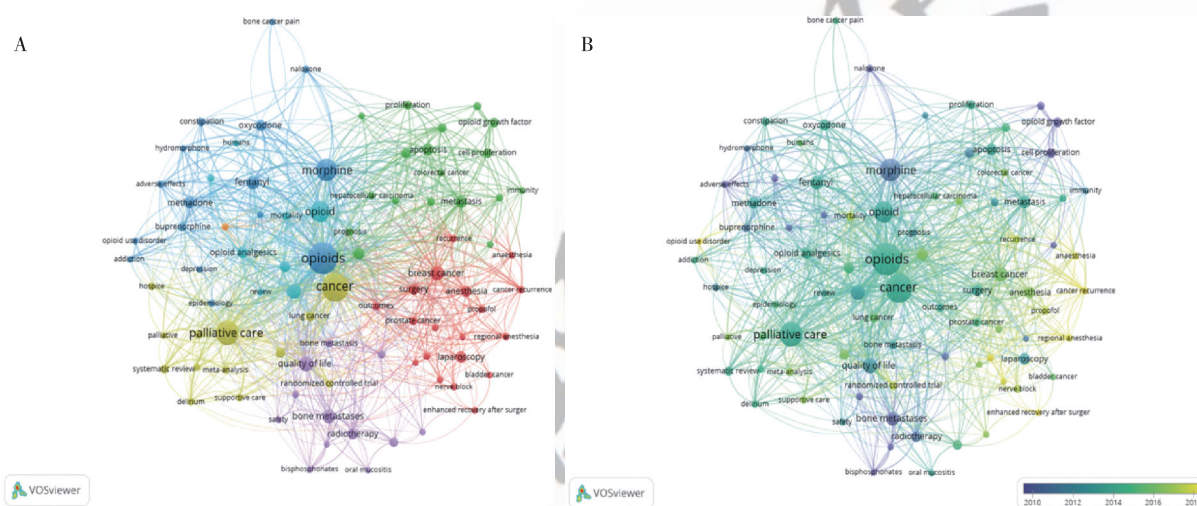


注:A,不同国家/地区在该领域的年度发文量及占比;B,不同国家/地区在该领域的合作可视化视图

图 2 国家/地区发文情况分析

表 2 1990—2021 年阿片类药物及受体与肿瘤预后相关文献刊文量前 10 位的期刊

排名	期刊	发文量(篇)	TC	H 指数	G 指数	JIF (2022)	分区
1	<i>Journal of pain and symptom management</i>	157	7 072	48	78	5.576	Q1
2	<i>Supportive care in cancer</i>	79	1 643	24	37	3.359	Q1
3	<i>Pain medicine</i>	79	1 654	26	38	3.637	Q2
4	<i>Cochrane database of systematic reviews</i>	53	2 744	30	52	12.008	Q1
5	<i>Pain</i>	50	6 567	32	49	7.926	Q1
6	<i>Journal of palliative medicine</i>	44	942	16	30	2.947	Q3
7	<i>Cancer</i>	40	2 386	26	40	6.921	Q1
8	<i>Anesthesia and analgesia</i>	40	2 334	23	40	6.627	Q1
9	<i>Medicine</i>	39	308	10	15	1.817	Q3
10	<i>Palliative medicine</i>	38	1 643	24	37	5.713	Q1



注:A,关键词共现可视化视图;B,关键词共现时间可视化视图

图 3 1990—2021 年阿片类药物及受体与肿瘤预后相关研究的关键词分析

讨论

麻醉及镇痛药的应用策略对肿瘤患者预后存在不同程度的影响^[7-8]。近年来,国内外学者针对阿片类药物与肿瘤的关系开展了相关研究,并取得一系列重要进展。但目前尚无研究系统总结该领域的发展趋势,本文旨在为今后该领域研究方向和科学决策提供一定参考与线索。

本研究最终纳入 3 211 篇英文出版物,利用 R 语言和 VOSviewer 软件对该领域研究发展趋势和热点行文献计量分析。总体上,该领域研究呈持续稳定增长趋势,发展过程基本可以分为三个阶段:“萌芽阶段”(1990—2005 年)、“稳定增长阶段”(2005—2015 年)和“快速发展阶段”(2015 年至今)。自

1990 年该领域发表第一篇文章起,早期发文量增长较为缓慢,后随着学者关注增多,该领域逐步成为研究热点,发文量出现井喷式增长,进入快速发展和稳定增长阶段。

在发文量前十位的国家/地区中,美国发文量排名第一,是阿片类药物与肿瘤预后相关研究领域影响最高的国家,拥有多所知名研究机构。美国的 H 指数和被引次数遥遥领先,原因之一在于美国学者开展该领域的研究更早;其次,美国作为发达国家,研究预算更充足,研究中心及研究人员更充沛。中国与其他国家比较,虽发文数量排名靠前,但影响力水平仍有待进一步提高。原因可能在于中国在该领域起步较晚。为进一步提高中国研究的影响力,中国学者未来仍需进一步重视研究质量。

关键词可以提示相关文章的核心内容,体现特定领域的研究趋势和热点的动态变化。本领域研究热点主要集中于阿片类药物与肿瘤的基础机制研究与临床应用。在基础研究层面,阿片类药物促进肿瘤发生发展,目前已发现的作用机制包括 μ 阿片受体 (μ -opioid receptor, MOR) 通过作用于 MAPK/ERK^[20-21]、PI3K 信号通路^[22]、mTOR 活化^[22]等,促进肿瘤细胞增殖和转移。MOR 还可通过调节肿瘤间质细胞活性及肿瘤微环境,包括巨噬细胞、MMP-9 等,介导肿瘤细胞增殖、侵袭及转移^[23-24]。MOR 有望成为临床治疗肿瘤的新靶点。同时,阿片类药物也可通过某些机制抑制肿瘤的增殖及迁移^[25-28]。Cao 等^[29]研究表明,低剂量的吗啡通过降低 caspase-3 活性抑制顺铂诱导的细胞凋亡,同时抑制肿瘤血管新生和细胞增殖。阿片生长因子受体 (opioid growth factor receptor, OGFR) 过表达可以将细胞停滞于 S 期,抑制肿瘤细胞增殖^[30]。在临床研究层面, MOR 高表达是术后生存率降低的独立预测指标。与癌旁组织比较,肿瘤组织中阿片类受体表达水平更高。阿片类药物用量是肺癌患者总生存率的独立危险因素^[31]。通过联合硬膜外麻醉减少肿瘤患者围术期阿片类药物用量,术后 5 年生存率升高,对肿瘤复发率无明显影响。未来的研究热点仍集结在机制的探索与临床应用的拓展上。

与传统分析比较,本研究创新性应用文献计量学分析方法系统分析和概述过去三十年发表的阿片类药物与肿瘤预后相关研究,有助于研究者更快了解研究热点和发展趋势。但同时也存在一定局限性。首先,本研究仅分析了 WoSCC 数据库中收录的相关文章,而未纳入 PubMed 和 Scopus 等其他数据库。其次,仅纳入英文文献,可能影响检索的文章数量。再次,随着研究热点和前沿的快速更新,文章数量及被引次数等可能随着时间推移而变化。因此,未来还需通过其他工具和方法进一步总结和预测该领域的发展趋势。

综上所述,本文通过文献计量分析方法探索阿片类药物及受体与肿瘤关系的相关研究发展趋势及热点变化,表明阿片类药物对肿瘤预后影响的相关研究目前处于持续稳定发展状态。机制研究及临床应用策略仍是当下的热点方向,相关研究未来可能继续升温,阿片类受体有望成为肿瘤治疗领域的新靶点,为临床治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Weitz J, Kienle P, Lacroix J, et al. Dissemination of tumor cells in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(2): 343-348.
- [3] Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, et al. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Ann Surg*, 2000, 232(1): 58-65.
- [4] Sawabata N, Funaki S, Hyakutake T, et al. Perioperative circulating tumor cells in surgical patients with non-small cell lung cancer: does surgical manipulation dislodge cancer cells thus allowing them to pass into the peripheral blood. *Surg Today*, 2016, 46(12): 1402-1409.
- [5] Perry N, Buggy D, Ma D. Can anesthesia influence cancer outcomes after surgery. *JAMA Surg*, 2019, 154(4): 279-280.
- [6] Perry JA, Douglas H. Immunomodulatory effects of surgery, pain, and opioids in cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2019, 49(6): 981-991.
- [7] Forget P, Aguirre JA, Bencic I, et al. How anesthetic, analgesic and other non-surgical techniques during cancer surgery might affect postoperative oncologic outcomes: a summary of current state of evidence. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 592.
- [8] Santamaria LB, Schifilliti D, La Torre D, et al. Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol*, 2010, 19(2): 63-81.
- [9] Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015: e593-e599.
- [10] Page R, Blanchard E. Opioids and cancer pain: patients' needs and access challenges. *J Oncol Pract*, 2019, 15(5): 229-231.
- [11] Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-related pain management and the optimal use of opioids. *Acta Med Port*, 2015, 28(3): 376-381.
- [12] Ramirez MF, Gorur A, Cata JP. Opioids and cancer prognosis: a summary of the clinical evidence. *Neurosci Lett*, 2021, 746: 135661.
- [13] Amaram-Davila J, Davis M, Reddy A. Opioids and cancer mortality. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(3): 22.
- [14] Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: friend or foe. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2): 109-118.
- [15] Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, 8(2): 91-101.
- [16] Cooper ID. Bibliometrics basics. *J Med Libr Assoc*, 2015, 103(4): 217-218.
- [17] Ninkov A, Frank JR, Maggio LA. Bibliometrics: methods for studying academic publishing. *Perspect Med Educ*, 2022, 11(3): 173-176.
- [18] Sillet A. Definition and use of bibliometrics in research. *Soins*,

- 2013, (781): 29-30.
- [19] Jones T, Huggett S, Kamalski J. Finding a way through the scientific literature: indexes and measures. *World Neurosurg*, 2011, 76(1-2): 36-38.
- [20] Galvani E, Alfieri R, Giovannetti E, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: current status and future perspectives in the development of novel irreversible inhibitors for the treatment of mutant non-small cell lung cancer. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(5): 818-832.
- [21] Lennon FE, Mirzapourzadeh T, Mambetsariev B, et al. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91577.
- [22] Liu X, Yang J, Yang C, et al. Morphine promotes the malignant biological behavior of non-small cell lung cancer cells through the MOR/Src/mTOR pathway. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 622.
- [23] Gach K, Szmraj J, Wyrębska A, et al. The influence of opioids on matrix metalloproteinase-2 and-9 secretion and mRNA levels in MCF-7 breast cancer cell line. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(2): 1231-1236.
- [24] Khabbazi S, Hassanshahi M, Hassanshahi A, et al. Opioids and matrix metalloproteinases: the influence of morphine on MMP-9 production and cancer progression. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(2): 123-133.
- [25] Tuo Y, Tian C, Lu L, et al. The paradoxical role of methionine enkephalin in tumor responses. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173253.
- [26] Zhang S, Huang H, Handley M, et al. A novel mechanism of lung cancer inhibition by methionine enkephalin through remodeling the immune status of the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107999.
- [27] Bai X, Shan F, Qu N, et al. Regulatory role of methionine enkephalin in myeloid-derived suppressor cells and macrophages in human cutaneous squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107996.
- [28] 廖美娟, 郑雪琴, 冯舒韵, 等. 羟考酮与吗啡术后镇痛对结肠癌根治术患者血小板活性和细胞免疫功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(6): 542-545.
- [29] Cao LH, Li HT, Lin WQ, et al. Morphine, a potential antagonist of cisplatin cytotoxicity, inhibits cisplatin-induced apoptosis and suppression of tumor growth in nasopharyngeal carcinoma xenografts. *Sci Rep*, 2016, 6: 18706.
- [30] Couto RD, Fernandes B. Low doses naltrexone: the potential benefit effects for its use in patients with cancer. *Curr Drug Res Rev*, 2021, 13(2): 86-89.
- [31] Renata Z, Wojciech L, Joanna M, et al. Perioperative immunosuppression and risk of cancer progression: the impact of opioids on pain management. *Pain Res Manag*, 2018, 2018: 9293704.

(收稿日期:2022-07-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于学术不端行为的声明

为维护学术期刊的严肃性和科学性,并向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对抄袭、剽窃、一稿两投、一稿两用等学术不端行为,并采取以下预防和惩处措施:(1)稿件刊出前所有作者须在校样首页亲笔签名,并加盖公章;稿件文责自负。(2)投稿后3个月内未收到稿件处理意见,稿件可能仍在审阅中;作者欲投他刊,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(3)来稿如有学术不端行为嫌疑时,编辑部在认真收集有关资料和仔细核对后将通知第一作者,作者须对此作出解释。(4)如稿件被证实系一稿两用,本刊将在杂志和网站上刊登撤销该文的声明,并向作者所在单位通报;2年内拒绝发表该作者的任何来稿。