中图分类号：R95；R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)13－0030－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.13.008

肿瘤类器官相关文献可视化分析*

郑梅琴[1]，程　凯[1]，张　琳[2]，李茜茜[1]，刘　硕[1△]

（1. 首都医科大学附属北京胸科医院，北京　101149；　2. 北京邮电大学理学院，北京　100876）

摘要：目的　为肿瘤类器官的进一步研究提供参考。**方法**　检索Web of Science核心合集数据库自建库起至2023年12月31日有关肿瘤类器官研究的文献，使用VOSviewer 1.6.18版可视化分析软件对纳入文献的年发文量、国家/地区分布情况、作者和机构合作关系、期刊载文情况、关键词共现、文献共被引等进行文献计量学分析。**结果**　共纳入5 188篇文献，始发于1992年，2016年起呈暴发式增长趋势。发文量最大的国家/地区与研究机构分别为美国（2 037篇，39.26%）和美国哈佛医学院（158篇）。作者合作分析中，CLEVERS H的发文量（103篇）和共被引频次（23 152次）均排名第1。发文量最大与被引频次最多的期刊分别为*Cancers*（226篇）和*Gastroenterology*（6 847次）。共被引频次排名前10的文献中有8篇出自CLEVERS H领导的团队。关键词共现分析表明，该研究领域的研究热点主要集中在类器官、癌症、肿瘤微环境、药物筛选、精准医疗、个性化医疗、患者来源的类器官、干细胞、三维培养、组织工程等。**结论**　采用文献计量学方法，可直观、清晰地了解肿瘤类器官的研究现状与热点。

关键词：文献计量学；肿瘤；类器官；VOSviewer可视化分析软件；Web of Science核心合集数据库

Visual Analysis of Literature Related to Tumor Organoids

ZHENG Meiqin[1], CHENG Kai[1], ZHANG Lin[2], LI Xixi[1], LIU Shuo[1]

(1. Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing, China　101149;　2. School of Science, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing, China　100876)

Abstract: Objective　To provide a reference for further research on tumor organoids. **Methods**　Literature related to tumor organoids in the Web of Science Core Collection (WOSCC) was searched from the inception of the database to December 31, 2023. VOSviewer 1.6.18 visual analysis software was used to conduct bibliometric analysis on the annual publications, the distribution of countries / regions, the cooperative relationship among authors and institutions, the publication status of the journals, co－occurrence of keywords and co－citation of literature. **Results**　A total of 5 188 articles were included, the first one was published in 1992, and the quantity of publications showed an explosive growth trend since 2016. The countries / regions and research institution with the largest number of articles were the United States of American (2 037 articles, 39.26%) and the Harvard Medical School (158 articles), respectively. In the author collaboration analysis, Clevers ranked first in terms of publication quantity (103 articles) and co－citation frequency (23 152 times). The journals with the largest number of articles and citations were *Cancers* (226 articles) and *Gastroenterology* (6 847 times), respectively. Among the top ten cited articles, eight articles were from the team led by Clevers. Keywords co－occurrence analysis showed that the research hotspots were mainly focused on organoids, cancer, tumor microenvironment, drug screening, precision medicine, personalized medicine, patient－derived organoids, stem cells, 3D culture and tissue engineering. **Conclusion**　Bibliometric method can provide a clear and intuitive understanding of the current research status and hotspots of tumor organoids.

Key words: bibliometrics; tumor; organoids; VOSviewer visual analysis software; Web of Science Core Collection Database

*基金项目：国家自然科学基金[12305040]。

第一作者：郑梅琴，女，硕士，主管药师，研究方向为医院药学与临床药学，（电子信箱）zmqsea@163.com。

△通信作者：刘硕，男，硕士，副主任药师，研究方向为医院药学与临床药学，（电子信箱）liushuo80@126.com。

Endocrinol, 2017, 9: 48－54.

[9] MARINHO FS, MORAM CBM, RODRIGUES PC, et al. Treatment Adherence and Its Associated Factors in Patients with Type 2 Diabetes: Results from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 8970196.

[10] UNGER J. Continuous glucose monitoring overview: Features and evidence[J]. Am J Manag Care, 2022, 28(S4): S60－S68.

[11] 殷雪梅，赵志刚，武明芬. 家庭药师对社区老年2型糖尿病患者自我行为管理及药物依从性调查研究[J]. 中国药业，2024, 33(13): 30－34.

[12] BORON JB, ROGERS WA, FISK AD. Everyday memory strategies for medication adherence[J]. Geriatr Nurs, 2013, 34(5): 395－401.

[13] 徐立梅，赵晓娟，张颜培，等. 社区家庭药师对1例伴多种慢性病老年患者开展居家药学服务实践[J]. 中国药业，2023, 32(20): 8－11.

[14] 刘　锐，曹　宇，褚爱群，等. 上海市社区药学服务开展现状及药师融入家庭医生团队情况研究[J]. 中国全科医学，2023, 26(31): 3922－3929.

（收稿日期：2024－08－21；修回日期：2025－03－09）

肿瘤已成为危害全球的主要公共卫生问题[1]。类器官是一类来源于干细胞的三维细胞聚集体，可部分模拟天然器官的发育轨迹、组织特异性结构和功能，从而提供一个高度相似的生理系统[2]。2009 年，SATO 等[3]用从小鼠肠组织中分离的 Lgr 成体干细胞构建了首个类器官。此后又报道了各种组织特异性类器官，如肝脏、肾脏、脑、胰腺、肺类器官等。应用这些类器官可在体外模拟各种人类疾病，包括传染病、遗传病、肿瘤等。与传统的二维细胞培养系统相比，类器官系统能更好地模拟原始三维微环境中复杂的相互作用，并能保持原始细胞表型和功能。与动物模型相比，类器官模型更具人性化。类器官技术在基础医学研究、药物筛选等转化研究中，相对于传统的细胞培养和动物模型具有独特的优势，故越来越被全球学术界和工业界视为一种革命性的技术和研究工具，在生物医药行业的应用价值巨大。类器官技术在肿瘤相关研究中的应用已逐渐增多，促进了肿瘤发病机制的深入研究和抗肿瘤药物的开发[4-8]。本研究中以 Web of Science 核心合集数据库为数据来源，应用 VOSviewer 可视化分析软件对肿瘤类器官研究领域的相关文献进行定量分析，以期了解和确定其研究热点与趋势，为该领域的科研人员提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 文献数据来源与检索方法

本研究中的数据来自 Web of Science 核心合集数据库，运用高级检索方法，设定检索主题词为“organoid or organoids”“cancer or tumor or carcinoma or neoplasm”，检索期限为数据库自建库起至 2023 年 12 月 31 日，发表文献的语言限定为英文。剔除部分修订、书籍章节和重复发表的文献，最终纳入 5 188 篇文献用于文献计量学分析。为避免因数据库每日更新而导致的偏差，所有数据提取于同 1 d 内。

1.2 可视化分析方法

下载从 Web of Science 核心合集数据库检索到的相关文献的完整记录，并导入 EndNote 软件，对数据进行清洗、去重和初步分析。采用 Excel 2016 软件对 EndNote 软件中年发文量相关数据进行分析。采用 VOSviewer 1.6.18 版可视化分析软件进行文献计量学分析，获得所纳入文献的年发文量，国家 / 地区分布，机构和作者的合作关系，期刊载文情况，关键词共现，文献共被引等的定量分析可视化图谱，探讨肿瘤类器官研究的趋势与研究热点。

2 结果

2.1 年发文量

截至 2023 年，肿瘤类器官相关文献最早发表于 1992 年，到 2012 年的年发文量约 20 篇，自 2013 年起年发文量开始出现稳定增长，2016 年起呈暴发式增长趋势，2023 年的发文量已超过 1 000 篇（其中 22 篇为在线发表）。可见，近 10 年来，国际上对此课题的相关研究发展迅速，且保持在较高水平。详见图 1。

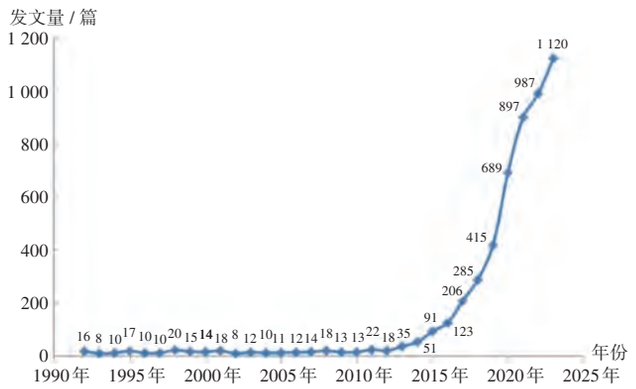


图 1 肿瘤类器官文献年发文量

Fig. 1 Annual publications of literature related to tumor organoids

2.2 国家 / 地区、机构与作者合作网络分析

国家 / 地区分布情况：发表肿瘤类器官文献的国家 / 地区共 82 个，其中合作发表量不少于 20 篇的国家 / 地区有 34 个。合作网络图见图 2。发文量排前 5 的国家 / 地区分别为美国（2 037 篇，39.26%），中国（1 175 篇，22.65%），德国（533 篇，10.27%），日本（487 篇，9.39%），荷兰（429 篇，8.27%）等；共被引频次排名前 5 的国家 / 地区分别为美国（86 649 次）、荷兰（41 195 次）、英国（19 906 次）、中国（19 835 次）、德国（16 789 次）。可见，欧美国家在此研究领域的贡献突出；发展中国家在此领域的贡献较多为中国，其发文量与被引次数均位列前茅。

机构合作分析：参与肿瘤类器官文献发表的机构共 5 100 家，其中合作发文量不少于 50 篇的机构有 38 家。合作网络图见图 3。发文量排名前 5 的机构分别为 Harvard Med Sch（哈佛医学院，158 篇），Univ Med Ctr Utrecht（乌特勒支大学医学中心，144 篇），Shanghai Jiao Tong Univ（上海交通大学，125 篇），Mem Sloan Kettering CancCtr（斯隆 - 凯特琳癌症中心，110 篇），Sun Yat Sen Univ（中山大学，110 篇）。上述研究机构中，哈佛医学院和斯隆 - 凯特琳癌症中心均来自美国，表明美国的研究机构非常重视该领域的合作研究，且已取得显著成效；另外 2 家领先的研究机构分别来自中国的上海交通大学和中山大学，表明中国的研究机构也非常重视该领域的研究与合作。可见，有些高校的资金和人才优势明显，实力雄厚，成效显著。

作者合作分析：参与肿瘤类器官文献发表的作者共 33 776 名，有 32 名作者的发文量不少于 15 篇，其中 19 名作者的合作网络图见图 4，另外 13 名未显示与其

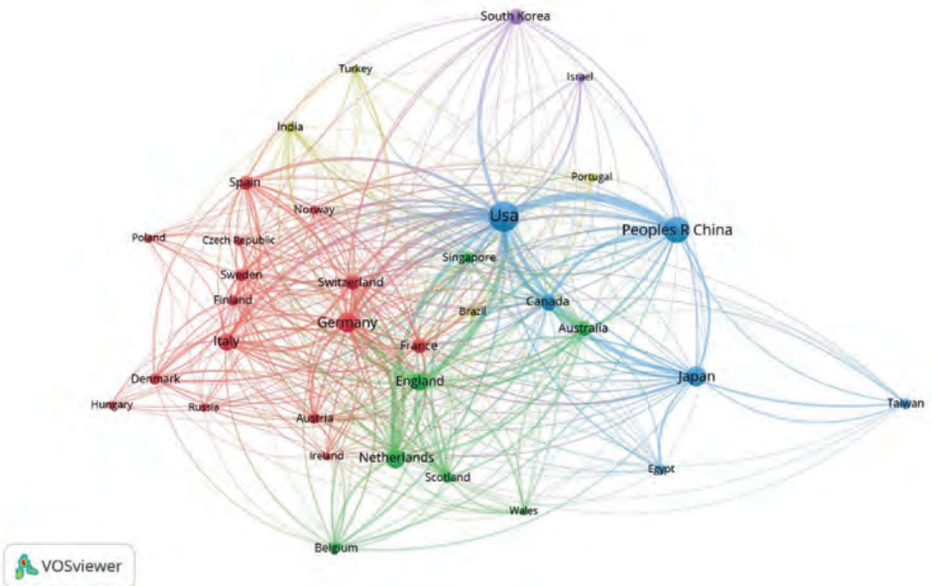


图 2　肿瘤类器官文献国家 / 地区间的合作网络图

Fig. 2　Cooperation network of the countries / regions in literature related to tumor organoids

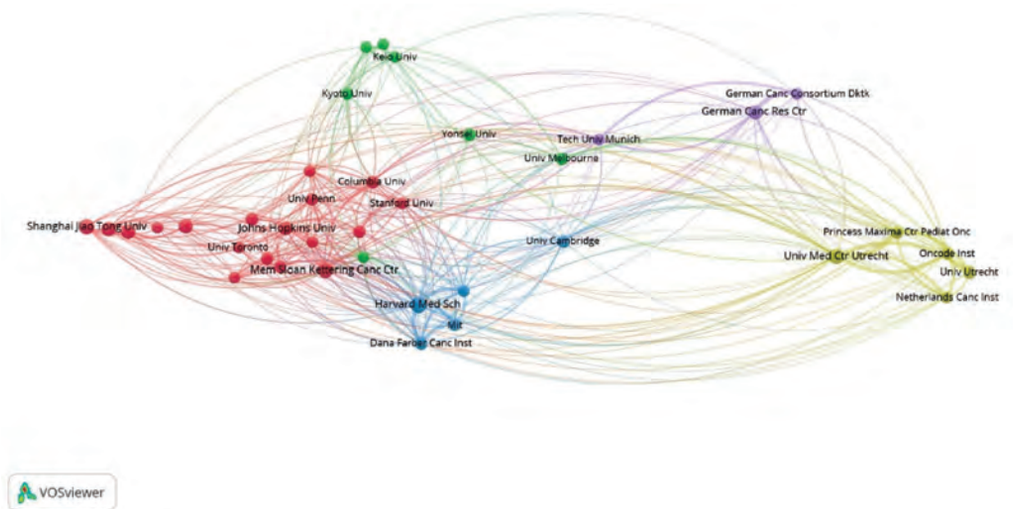


图 3　肿瘤类器官文献机构合作网络图

Fig. 3　Cooperation network of the institutions in literature related to tumor organoids

余作者间有合作联系。发文量排名前 5 的作者分别为 CLEVERS H（103 篇，1. 99%），SATO T（31 篇，0. 60%），VAN DER LAAN LJW（24 篇，0. 46%），DROST J（22 篇，0. 42%），VERSTEGEN MMA（22 篇，0. 42%）。可见，高产且与他人合作紧密的关键作者发文量多，节点大，并处在较复杂的网络结构中。由该领域文献的共被引频次统计结果可见，排名前 5 的作者分别为 CLEVERS H（23 152 次），SATO T（9 118 次），STANGE DE（6 192 次），VAN DE WETERING M（6 148 次），DROST J（3 645 次），提示这些作者为该研究领域影响力较大的关键作者，其研究成果已被更多的研究者所认可。

2. 3　发表期刊分析

纳入文献涉及期刊 985 个。发文量排名前 10 的期刊共发表 1 075 篇（20. 72%）肿瘤类器官文献。其中，载文量排名第 1 的期刊为 *Cancers*（226 篇）；被引频次排名第 1 的期刊为 *Gastroenterology*（6 847 次）；另有一些影响因子较高、载文量多的期刊，其共被引频次也位列前茅。可见，这些期刊上发表的研究成果获得了更多认可，影响力较大。详见表 1 和表 2。

2. 4　参考文献共被引分析

纳入肿瘤类器官文献涉及参考文献 193 530 篇。在高被引（被引频次 ≥ 300 次）的 18 篇文献中，有 7 篇发表在 *Cell* 上，有 3 篇发表在 *Nature* 上。共被引频次排名前 3 的文献均来自 CLEVERS H 领导的团队，其中排名前 2 的文献第一作者为 SATO T。2009 年发表在 *Nature* 的 *Single Lgr5 stem cells build crypt − villus structures in vitro*

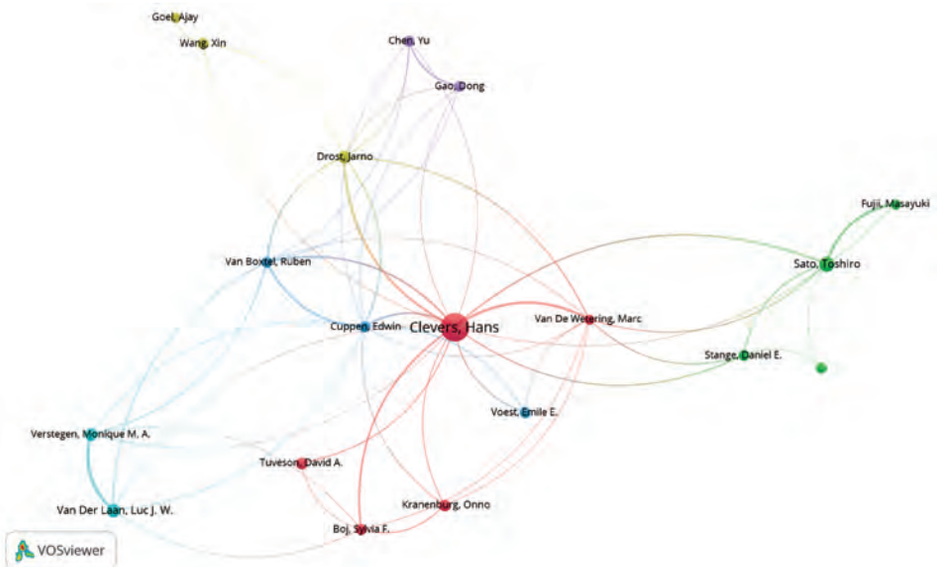


图 4　肿瘤类器官文献作者合作网络图

Fig. 4　Cooperation network of authors in literature related to tumor organoids

表 1　肿瘤类器官文献刊文量排名前 10 的期刊

Tab. 1　Top 10 journals with the large number of literature related to tumor organoids

排序	期刊	发文量(篇)	影响因子(2022 年)
1	*Cancers*	226	5.2
2	*Nature Communications*	135	16.6
3	*Scientific Reports*	115	4.6
4	*Frontiers in Oncology*	106	4.7
5	*International Journal of Molecular Sciences*	98	5.6
6	*Cancer Research*	88	11.2
7	*Cell*	83	6.0
8	*Oncogene*	81	8.0
9	*Gastroenterology*	75	29.4
10	*Cell Reports*	68	8.8

表 2　肿瘤类器官文献被引频次排名前 10 的期刊

Tab. 2　Top 10 journals with the high - citated frequency of literature related to tumor organoids

排序	期刊	被引频次(次)	影响因子(2022 年)
1	*Gastroenterology*	6 847	29.4
2	*Nature Communications*	5 786	16.6
3	*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*	3 258	11.1
4	*Cancer Research*	3 076	11.2
5	*Cell Reports*	2 819	8.8
6	*Scientific Reports*	2 715	4.6
7	*Cancers*	2 541	5.2
8	*Oncogene*	1 891	8.0
9	*Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*	1 592	7.2
10	*Cell*	1 387	6.0

without a mesenchymal niche，共被引 1 002 次，排名第 1；2011 年发表在 *Gastroenterology* 的 *Long - term Expansion of Epithelial Organoids from Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett's Epithelium*，共被引 903 次，排名第 2；2015 年发表在 *Cell* 的 *Prospective Derivation of a Living Organoid Biobank of Colorectal Cancer Patients*，共被引 803 次，排名第 3。共被引网络图见图 5。

2.5　关键词共现分析

纳入肿瘤类器官文献共涉及关键词 8 077 个。对出现频次不少于 50 次的 25 个关键词进行分析，并进行同义词合并，得到 24 个关键词的共现叠加图，详见图 6。图中用不同颜色指示各关键词的平均出版年份，紫色代表关键词的出版年份离现在较远，黄色代表出版年份离现在较近。较早出现的关键词有组织工程、细胞凋亡、干细胞等，随后出现了三维培养、癌症、类器官、患者来源的类器官等，平均出版年份较近的关键词有药物筛选、精准医疗、肿瘤微环境、个性化医疗等。

3　讨论

本研究中以 Web of Science 核心合集数据库自建库起至 2023 年发表的文献为基础，采用文献计量学方法对目前肿瘤类器官文献进行可视化分析。年发文量可反映学术界在某一特定研究领域的整体发展和关注程度。1992 年至 2012 年，肿瘤类器官文献每年发表的数量很少，提示在此期间对肿瘤类器官的研究不多，发展缓慢；自 2013 年起，发文量逐年增加，至 2015 年已接近 100 篇，提示该领域的研究越来越受到重视；2016 年起，发文量增长更迅速，至 2023 年已达 1 000 篇以上，提示肿瘤类器官研究已获得更多关注，相关成果发表也越来越多。

美国的发文量和被引频次均稳居第 1，表明其在肿

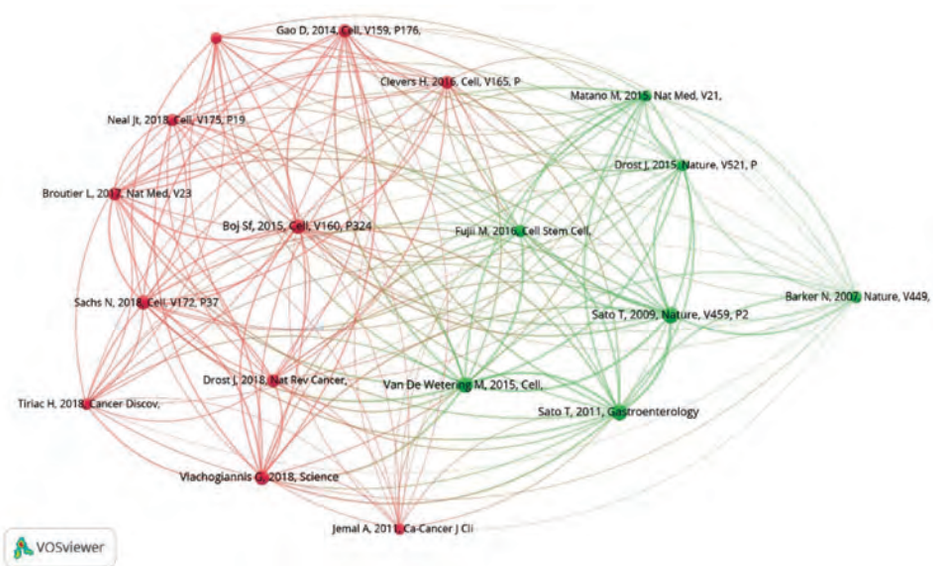


图 5　肿瘤类器官文献共被引网络图

Fig. 5　Co - citation network of literature related to tumor organoids

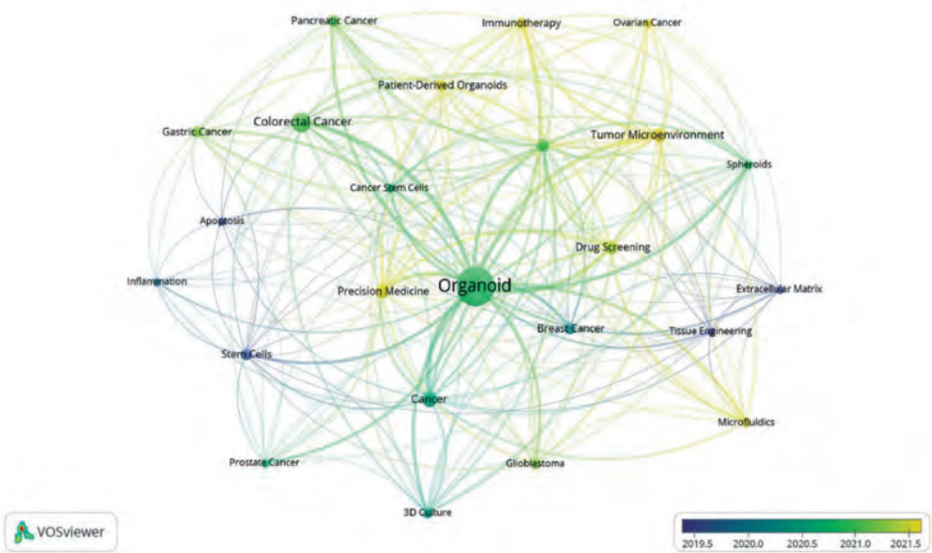


图 6　肿瘤类器官文献关键词共现叠加图

Fig. 6　Overlay visualization of keywords co - occurrence of literature related to tumor organoids

瘤类器官研究中的贡献巨大，这与其发达的生产力、强大的研究基础设施和长期的科研传统相一致。荷兰的发文量排名第 5，但被引频次排名第 2，表明其可能更重视研究的质量而非数量，研究成果的质量更高，得到更多学者认可。中国发文量排名第 2，与美国存在特别密切的合作关系，研究成果较多，这可能与近年来政府重视科学研究，提供充足的资金，快速发展研究能力相关；但中国的被引频次仅排名第 4，表明中国在研究成果的质量方面还有很大的改进空间，尽管有许多精英机构和研究人员，但仍需努力提高这一领域的研究质量。中国学术出版物数量和质量的对比，突出了中国学术评价体系在努力提高研究质量方面的重要性。发文量排名前 10 的机构中，美国、中国均有 4 个，分别为哈佛医学院、斯隆 - 凯特琳癌症中心、约翰霍普金斯大学、范德堡大学和上海交通大学、中山大学、中国科学院、复旦大学，其余 2 个机构为荷兰的乌特勒支大学医学中心和德国的癌症研究中心。这些高产的研究机构均来自发文量排名前 5 的国家，表明顶级研究机构在提升国家的学术排名方面发挥了关键作用。参与发表文献的作者总人数有 33 776 名，但其中 80. 11% 的作者仅发表了 1 篇，发表 5 篇及以上文章的作者仅占 2. 14%，表明作者数量虽多，但多产作者并不多。其中乌特勒支大学医学中心的 CLEVERS H 以发文量 103 篇遥遥领先于第 2 名的 STAO T 的 31 篇，是该研究领域贡献突出的学术霸主。他们被认为是这一研究领域内的先驱者和关键作者，可能对肿瘤类器官研究的最新进展有宝贵见解。

期刊是学术研究成果传播的重要渠道，在促进国际合作和提高科学研究水平方面发挥着至关重要的作用。在发文量排名前10的期刊中，*Cancers*，*Nature Communications*，*Scientific Reports*，*Cancer Research*，*Cell*，*Oncogene*，*Gastroenterology*，*Cell Reports* 8个期刊同时入选了被引频次排名前10的期刊，影响因子范围为4.6～29.4，其中 *Gastroenterology* 的影响因子最高（29.4），表明这些国际期刊是发表肿瘤类器官研究成果的学术权威期刊，最有可能受到各国学者的关注。

共被引文献可反映相关背景知识普遍和有影响力的观点。共被引频次排名前10的文献中有8篇出自CLEVERS H领导的团队。2009年，SATO等[3]在无间充质细胞作为背景的条件下，应用单个Lgr5干细胞，成功在体外构建了小肠隐窝－绒毛结构，为随后类器官模型的构建奠定了重要基础。2011年，该团队在之前研究的基础上，向不同的类器官中添加不同的生长因子或抑制剂，使成体干细胞的复制潜力在体外不受限制，开发了一种可用于研究人类胃肠道感染、炎症或肿瘤组织的新技术[9]。该团队还构建了各种肿瘤类器官模型，如结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌模型，这些使用患者自身肿瘤细胞构建的类器官模型可更好地模拟肿瘤生长和发育的真实情况，为更深入地了解肿瘤发生与发展的机制、临床药物的开发与筛选及探索更个体化的肿瘤治疗方法开辟了新的途径[7,10－14]。

通过对所选文献进行共现关键词提取分析，可反映某一领域的发展趋势和研究热点。高频关键词分析结果显示，肿瘤类器官研究热点主要集中在建立各种类器官模型并进行完善和优化其培养技术。应用类器官模型进行药物高通量筛选、个体化医疗和精准医疗研究及探索肿瘤发生与发展的分子机制。这些课题很可能也是未来研究的重点方向。类器官模型的主要优势为具有前瞻性、准确性和高效性。但在共培养、复杂性、微环境成分、培养方法等方面还存在许多问题，有待进一步研究与探索。

综上所述，本研究中对已发表的肿瘤类器官文献进行可视化分析，并对其研究热点和发展趋势进行了总结和预测，可为该领域的进一步研究提供参考。但本研究也存在如下局限性：1）分析的文献是基于Web of Science核心合集数据库，这可能会错过其他数据库中的一些重要文献；2）在关键词共现网络图上显示的某些术语具有相同含义，但显示为相似的单词，可能造成分析偏差；3）语言设定为英文，使非英文文献被排除在外，一定程度上限制了分析的全球视角；4）近期发表的一些高质量文献由于发表时间较短，可能被引频次较少，故未引起足够重视和详细分析。今后可采取检索多个数据库，纳入多种语言的相关文献，使纳入文献更全面，再进行可视化分析，从而提高文献计量学分析的准确性[15]。

参考文献

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7－33.
[2] BALLARD DH, BOYER CJ, ALEXANDER JS. Organoids－Preclinical Models of Human Disease[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 380(20): 1981－1982.
[3] SATO T, VRIES RG, SNIPPERT HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt－villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. Nature, 2009, 459(7244): 262－265.
[4] TAKEBE T, SEKINE K, ENOMURA M, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC－derived organ bud transplant[J]. Nature, 2013, 499(7459): 481－484.
[5] TAGUCHI A, KAKU Y, OHMORI T, et al. Redefining the *In Vivo* Origin of Metanephric Nephron Progenitors Enables Generation of Complex Kidney Structures from Pluripotent Stem Cells[J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(1): 53－67.
[6] EIRAKU M, WATANABE K, MATSUO－TAKASAKI M, et al. Self－Organized Formation of Polarized Cortical Tissues from ESCs and Its Active Manipulation by Extrinsic Signals[J]. Cell Stem Cell, 2008, 3(5): 519－532.
[7] BOJ SF, HWANG CI, BAKER LA, et al. Organoid Models of Human and Mouse Ductal Pancreatic Cancer[J]. Cell, 2015, 160(1/2): 324－338.
[8] BARKAUSKAS CE, CRONCE MJ, RACKLEY CR, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung[J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(7): 3025－3036.
[9] SATO T, STANGE DE, FERRANTE M, et al. Long－term Expansion of Epithelial Organoids from Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett's Epithelium[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1762－1772.
[10] VAN DE WETERING M, FRANCIES HE, FRANCIS JM, et al. Prospective Derivation of a Living Organoid Biobank of Colorectal Cancer Patients[J]. Cell, 2015, 161(4): 933－945.
[11] SACHS N, DE LIGT J, Kopper O, et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 373－386.
[12] GAO D, VELA I, SBONER A, et al. Organoid Cultures Derived from Patients with Advanced Prostate Cancer[J]. Cell, 2014, 159(1): 176－187.
[13] DROST J, CLEVERS H. Organoids in cancer research[J]. Nature Reviews Cancer, 2018, 18(7): 407－418.
[14] CLEVERS H. Modeling Development and Disease with Organoids[J]. Cell, 2016, 165(7): 1586－1597.
[15] 郑梅琴，许　瑞，马　腾，等. 癌症治疗中免疫相关不良事件文献可视化分析[J]. 中国药业，2023，32(20)：52－58.

（收稿日期：2024－05－09；修回日期：2024－12－06）