

# 基于 Web of Science 的非酒精性脂肪肝病治疗研究可视化分析<sup>Δ</sup>

朱宝强<sup>1,2\*</sup>, 张明名<sup>3</sup>, 杨诗语<sup>3</sup>, 胡佳强<sup>3</sup>, 李文渊<sup>2</sup>, 龙恩武<sup>1,2#</sup>(1. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部, 成都 610072; 3. 电子科技大学医学院, 成都 610054)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)18-2243-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.13



**摘要** **目的** 分析非酒精性脂肪肝病(NAFLD)治疗研究现状、热点及发展趋势,为后续研究提供参考。**方法** 检索 Web of Science 数据库,收集建库起至2022年12月31日治疗NAFLD的相关文献,利用CiteSpace 6.1.R6构建可视化图谱,对作者、国家及机构进行合作网络分析,同时进行关键词共现、聚类 and 突现分析,分析其研究现状和热点。**结果** 共纳入文献3 882篇,发文量呈逐年增长的趋势。发文量排名前3位的国家为中国、美国和日本。发文量最多的作者是美国的Sanyal(37篇),发文量最多的机构是加州大学圣地亚哥分校(75篇)。国外联系紧密的研究团队以大型随机对照试验(RCT)为主,对包括药物、生活方式等多种干预措施治疗NAFLD的有效性和安全性进行了评估;而国内研究以有效药用成分治疗NAFLD的基础研究为主,且以中医药为特色,相关的高质量大型RCT较少。关键词分析结果显示,各国研究以调控肝脏氧化应激和炎症、改善全身糖脂代谢平衡为主,除降糖药物外,作用于多种综合调控体内代谢稳态靶点的药物进入临床试验阶段,具有巨大的治疗潜力。**结论** NAFLD治疗研究热度持续增长,并以调控全身代谢稳态靶点和相关药物为研究导向。作为研究主力,我国应加强与国际的交流,把握基础研究的趋势,重视临床研究的开展,不断挖掘传统中药的治疗潜力。

**关键词** 非酒精性脂肪肝病;治疗;CiteSpace;Web of Science;可视化分析

## Visual analysis of the treatment of non-alcoholic fatty liver disease based on Web of Science

ZHU Baoqiang<sup>1,2</sup>, ZHANG Mingming<sup>3</sup>, YANG Shiyu<sup>3</sup>, HU Jiaqiang<sup>3</sup>, LI Wenyuan<sup>2</sup>, LONG Enwu<sup>1,2</sup>(1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Science & Sichuan Provincial People's Hospital/Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 3. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To analyze the current status, hotspots and development trends of research on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), providing reference for subsequent research. **METHODS** Searching the Web of Science database, the literature related to the treatment of NAFLD from the establishment of the database to December 31, 2022 were collected. CiteSpace 6.1.R6 was used to construct a visual atlas, perform collaborative network analysis on authors, countries and institutions, and conduct keyword co-occurrence, clustering and emergence analysis to explore its research status and hotspots. **RESULTS** A total of 3 882 articles were included, and the number of publications had been increasing year by year. The top three countries in terms of publication volume were China, the United States, and Japan. The author with the highest volume of publications was Sanyal from the United States (37 articles), while the institution with the highest volume of publications was the University of California, San Diego (75 articles). A closely connected research team abroad mainly conducted large-scale randomized controlled trials (RCT) to evaluate the effectiveness and safety of various interventions, including medication and lifestyle, in treating NAFLD. However, domestic researches mainly focused on basic researches about the treatment of NAFLD with effective medicinal ingredients, and were characterized by traditional Chinese medicine. There were relatively few high-quality large-scale RCT studies related to it. Keyword analysis showed that researches in various countries mainly focused on regulating liver oxidative stress and inflammation, improving the overall balance of glucose and lipid metabolism. Except for hypoglycemic drugs, drugs that act on various comprehensive metabolic homeostasis targets in the body had entered clinical research, and had enormous therapeutic potential. **CONCLUSIONS** The research on NAFLD treatment continues to grow in popularity and tends to research targets and drugs for

<sup>Δ</sup> **基金项目** 中国研究型医院学会药物评价专委会《临床重点药品的使用监测和评价研究专项课题》(No.Y2022FH-YWJ01-201);个体化药物治疗四川省重点实验室开放和自拟课题(No.2021YB06)

\* **第一作者** 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: zbq160911@163.com

# **通信作者** 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: dragon984169@126.com

regulating systemic metabolic homeostasis. As the main force of research, China should strengthen communication with the international community, grasp the trends and directions of basic research, attach importance to clinical research, and continuously tap the therapeutic potential of traditional Chinese medicine.

**KEYWORDS** non-alcoholic fatty liver disease; therapy; CiteSpace; Web of Science; visual analysis

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素拮抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤疾病,包括单纯的肝脂肪变性和非酒精性脂肪肝炎,部分可发展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌<sup>[1]</sup>。肥胖、2型糖尿病、高血脂等代谢障碍疾病可与其相互影响,提高共病可能性,共同增加罹患心血管疾病的风险<sup>[2]</sup>。因此,发掘对NAFLD直接起效的潜在靶点和新药,以解决NAFLD目前治疗方案匮乏的问题成为了当前的研究热点。

CiteSpace是在科学计量学、信息和数据可视化背景下逐渐发展起来的一款多元、分时、动态的引文可视化分析软件,可通过数据可视化更直观地呈现某一领域的发展动态<sup>[3]</sup>。本研究采用CiteSpace软件对NAFLD治疗相关文献的研究现状、热点和趋势进行了分析,以期为药物靶点发掘和治疗研究方向提供借鉴和参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

以Web of Science(WOS)为检索平台,选择Web of Science核心合集,以“nonalcoholic fatty liver disease”“nonalcoholic steatohepatitis”“treatment”“therapy”等为主题词进行检索,具体检索策略为:(TS=(nonalcoholic fatty liver disease) OR TS=(nonalcoholic steatohepatitis) OR TS=(nonalcoholic fatty liver)) AND (TS=(therapeutics) OR TS=(therapy) OR TS=(therapies) OR TS=(treatment) OR TS=(treatments)),文献类型选择“article”和“review article”,检索时限为建库起至2022年12月31日,语种不限。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究纳入与NAFLD治疗相关的文献;排除新闻报道、会议摘要等类型的文献和重复发表的文献。

### 1.3 文献筛选、数据收集与分析方法

由2名研究人员独立进行文献筛选,遇分歧时由第三方进行裁决。使用WOS自带的可视化分析功能对纳入文献的年度发文量进行初步的统计分析,使用Excel 2021作图。纳入文献以纯文本格式导出,数据涵盖作者、关键词、机构等关键信息。使用CiteSpace 6.1.R6软件对数据进行转换,并进行作者、机构、国家、关键词共现、关键词聚类、关键词突现分析,发文量和中心性由软件分析统计得出,其中中心性是反映节点在网络图中连接其他节点的重要性指标。主要参数设置如下:时间切片为1年,节点类型为单节点,g-index中k值默认为25,阈值(top N)为50。为保证图谱的简洁性和可观性,在

进行关键词分析前,首先对无明确意义的关键词进行清洗,将同一含义、不同表达的关键词进行合并;进行关键词分析时,选择“pruning”选项中的“pathfinder”和“pruning sliced networks”对网络图谱进行剪枝;其他分析参数均选择系统默认值。

## 2 结果与分析

### 2.1 年度发文量

本研究最终纳入文献3 882篇。年度发文量趋势见图1。经分析可得出,NAFLD治疗相关文献在2005年之前出现很少(多在20篇以下),在2006年之后出现增长之势,且自2018年起大幅增加,于2021年达到顶峰(557篇),2022年略有下降(531篇)。从整体趋势上看,NAFLD治疗相关文献的年度发文量处于稳定增长状态,反映出该主题的关注度持续提升。

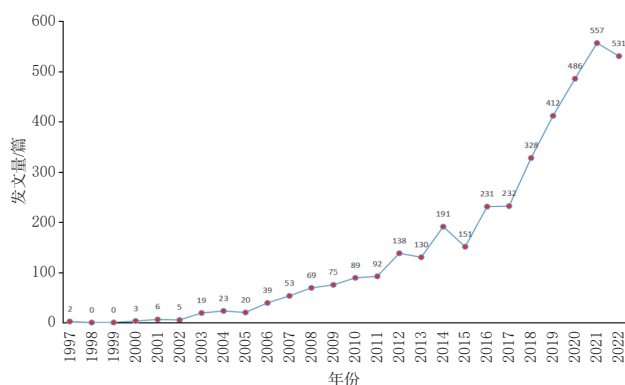


图1 NAFLD治疗相关文献的年度发文量

### 2.2 作者分析

对纳入文献的作者进行分析,共得到850个节点,1 685条连线,具体情况见图2。发文量最多的作者为Sanyal,其最早发文于2010年,当年的发文量为4篇,此后发文集中于2019—2021年(每年5篇),发文量排名前10位的作者情况见表1。

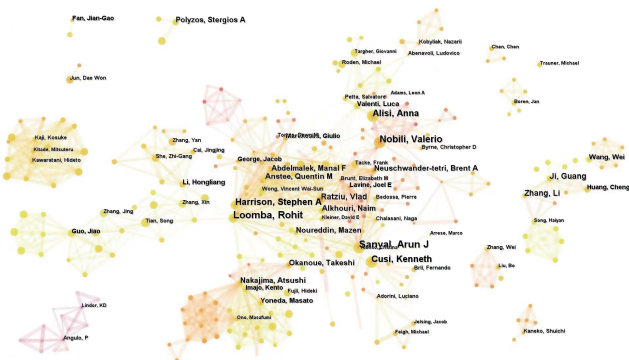


图2 NAFLD治疗相关文献作者的共现网络

表1 发文量排名前10位的作者

作者(国家)	首篇文献 发文年份	发文量/ 篇	中心性	作者(国家)	首篇文献 发文年份	发文量/ 篇	中心性
Sanyal(美国)	2010	37	0.03	Ratziu(法国)	2010	20	0.01
Loomba(美国)	2014	35	0.05	Ji(中国)	2014	19	0
Nobili(意大利)	2008	26	0.01	Zhang(中国)	2014	16	0
Harrison(美国)	2008	24	0.01	Polyzos(希腊)	2016	15	0
Cusi(美国)	2009	24	0.01	Abdelmalek(美国)	2009	15	0.02
Alisi(意大利)	2008	21	0	Alkhoury(美国)	2010	15	0

表1显示,NAFLD治疗相关文献主要为小团体展开的研究,普遍中心性不高,该值>0.1,节点会呈现紫色外环,表示其是连接其他节点的关键枢纽。最为显著的团队是以Sanyal(发文量37篇,中心性为0.03)和Loomba(发文量35篇,中心性为0.05)为核心的研究团队。2008年之前,仅有部分分散的小研究团队进行了相关研究,如Lindor等<sup>[4]</sup>进行了熊去氧胆酸治疗NAFLD的试点试验,Caldwell等<sup>[5]</sup>评估了非酒精性脂肪肝患者使用罗格列酮后的线粒体变化。2008年起,以Nobili等为代表的研究团队呈现逐年增长的发文趋势,该团队主要进行儿童NAFLD治疗的相关研究<sup>[6]</sup>。发文量位居前列的作者Sanyal和Loomba分别于2010年和2014年呈现明显增长的发文趋势,并与其他作者联系形成庞大的合作网络,整个研究团队在2018—2022年期间形成了紧密的合作联系,以大型随机对照试验为主,旨在评估一些潜在药物对NAFLD症状和病程的改善状况。除临床目前所使用的降糖药物和抗氧化剂外,2021—2022年,该团队还进行了一些新型潜在治疗药物,如过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)激动剂saroglitazar<sup>[7]</sup>、法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)配体激动剂奥贝胆酸<sup>[8]</sup>等的临床研究。此外,发文量排名前10位的作者中,中国学者有2位,以Ji(发文19篇)和Zhang(发文16篇)为核心的研究团队最先发表文章(2014年),并在2022年左右达到高峰,其主要开展中药活性成分治疗NAFLD相关的基础研究<sup>[9-10]</sup>。

### 2.3 国家与机构分析

国家合作分析共得到90个节点,587条连线(图略)。发文量排名前3位的国家依次是中国(1251篇)、美国(1015篇)、日本(314篇),具体排名见表2。美国开始相关方面的研究时间最早(1997年),发文量仅次于中国,且其中心性位居第一,表明其在这一领域的研究较成熟和广泛。相比之下,我国研究开始于2003年,虽然发文量最大,但与其他国家之间的合作较少。

表2 发文量排名前10位的国家

国家	首篇文献发表年份	发文量/篇	中心性	国家	首篇文献发表年份	发文量/篇	中心性
中国	2003	1251	0.12	英国	2003	140	0.13
美国	1997	1015	0.53	法国	2004	106	0.05
日本	2001	314	0.02	伊朗	2003	105	0.03
意大利	2000	252	0.14	西班牙	2004	95	0.03
韩国	2008	237	0.01	澳大利亚	2004	95	0.04
德国	2005	172	0.10				

机构合作分析共得到596个节点,1426条连线(图略),发文量排名前10位的机构见表3。发文量排名前10位的机构中,加州大学圣地亚哥分校(75篇)、上海中医药大学(67篇)、上海交通大学(63篇)位居前三位,且中国机构占据7家。加州大学圣地亚哥分校是这一领域发文量和中心性最高的机构,其主要研究为临床研究,基础研究较少,且发文质量均较高。机构合作分析可知,相关研究机构均以大学为主,而国内外机构间虽存在合作,但国外机构间和国内机构间各自形成了密集的合作网络,存在明显分界。

表3 发文量排名前10位的机构

机构	年份	发文量/篇	中心性
Univ Calif San Diego(加州大学圣地亚哥分校)	2010	75	0.20
Shanghai Univ Tradit Chinese Med(上海中医药大学)	2014	67	0.01
Shanghai Jiao Tong Univ(上海交通大学)	2014	63	0.02
Virginia Commonwealth Univ(弗吉尼亚州立联邦大学)	2002	62	0.09
Chinese Acad Sci(中国科学院)	2010	48	0.05
Zhejiang Univ(浙江大学)	2017	48	0.01
Huazhong Univ Sci & Technol(华中科技大学)	2005	41	0.02
Seoul Natl Univ(首尔大学)	2010	39	0.04
Capital Med Univ(首都医科大学)	2010	38	0.08
Harvard Med Sch(哈佛医学院)	2016	38	0.06
Fudan Univ(复旦大学)	2003	38	0.02

### 2.4 关键词共现分析

关键词共现分析共得到903个节点,4554条连线,具体情况见图3。排除包括在检索策略中的关键词后,频数(关键词出现次数)排名前30位的关键词见表4。整体上,关键词的中心性没有较大差异,且均小于0.1,说明各关键词之间的联系较平衡。排名前30位关键词中,#7 diet(饮食)、#11 vitamin E(维生素E)、#15 weight loss(减重)、#30 life style intervention(生活方式干预)代表了NAFLD治疗的关键手段,即使用抗氧化剂、减重、饮食与运动的综合管理方式,这与相关指南相符<sup>[11]</sup>;#2 hepatic steatosis(脂肪肝变性)、#5 fibrosis(纤维化)、#22 hepatocellular carcinoma(肝细胞癌)代表了NAFLD疾病的恶性进展过程;其余关键词基本以NAFLD致病和治疗的机制为核心。对上述关键词进行分析可推测,由于目前治疗NAFLD的药物有限,全球对于相关靶点和活性分子的研究主题相对分散,尚无统一认识,但对致病机制的研究方向相对统一,大致可归为胰岛素抵抗、炎症、氧化应激3个部分,与目前普遍接受的“二次打击”理论相对应<sup>[12]</sup>。出现次数超过1000次的关键词有“insulin resistance”(胰岛素抵抗)和“hepatic steatosis”(脂肪肝变性),反映了NAFLD的关键致病机制。此外,肠道菌群、基因等因素也是出现频数较高的关键词。近年来,肠道菌群通过“肠肝轴”与NAFLD的相互联系,以及一些NAFLD的微生物疗法<sup>[13]</sup>也是研究者较为关注的问题;而基于基因水平的RNA靶向疗法<sup>[14]</sup>也在NAFLD治疗中崛起。

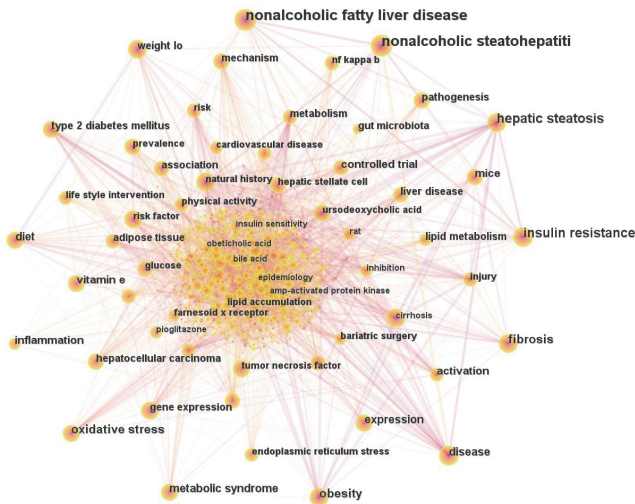


图3 NAFLD治疗相关文献关键词的共现网络

### 2.5 关键词聚类分析

根据对数似然比(log-likelihood ratio, LLR)算法共获得15个聚类,选择包含关键词数量大于10的聚类,共得到10个聚类词,按照关键词数量排名依次从#0~#9进行编号:#0 metabolic syndrome(代谢综合征)、#1 mechanism(机制)、#2 meta analysis(Meta分析)、#3 ppar alpha(PPAR $\alpha$ )、#4 farnesoid X receptor(FXR)、#5 gut microbiota(肠道菌群)、#6 oxidative stress(氧化应激)、#7 insulin resistance(胰岛素抵抗)、#8 model(模型)、#9 ppar gamma(PPAR $\gamma$ )。关键词聚类图见图4。Modularity值为0.386 7(>0.3),Silhouette均值为0.659 2(>0.5),证明聚类合理<sup>[15]</sup>。聚类词#2和#8可归类为NAFLD治疗研究手段与方法,其余聚类词均可归类为NAFLD治疗相关机制。归类为治疗机制的聚类词虽然起始时间不一(1997—2003年),但均持续至近两年,表明代谢紊乱机制和相关靶点的研究一直被研究者所重视。PPAR家族由PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 和PPAR $\delta$ 组成,可显著调节脂肪细胞分化以及脂质和葡萄糖代谢,并抑制炎症,增加胰岛素敏感性,目前,除噻唑烷二酮类外,saroglitazar<sup>[16]</sup>、elafibranor<sup>[17]</sup>、lanifibranor<sup>[18]</sup>、pemafibrate<sup>[19]</sup>已相继进入临床试验阶段,是极具潜力的候选药物。FXR可调控肠-肝轴,通过控制调节胆汁酸代谢、脂质积累和葡萄糖

糖稳态的酶的编码基因表达来调节全身能量稳态,FXR活化可上调成纤维细胞生长因子19的表达,降低胆汁酸积聚的肝毒性、减少肝糖原合成、增加肝糖原合成,进而改善葡萄糖耐量,减少肝脏中的脂肪堆积。目前,已进入临床试验阶段的FXR激动剂有奥贝胆酸<sup>[20]</sup>、cilofexor<sup>[21]</sup>、EDP-305<sup>[22]</sup>。对归类为治疗研究手段与方法的2个聚类词进行分析发现:#2 Meta分析这一聚类词是对NAFLD治疗相关不同疗法、不同人群、不同维度临床研究的定量评价手段的归纳,包含了“therapy”(疗法)、“children”(儿童)、“pioglitazone”(吡格列酮)、“safety”(安全性)等关键词;而#8模型这一聚类词包含“carcinogenesis”(致癌作用)、“cancer”(癌症)、“gene”(基因)、“hepatocyte”(肝细胞)等关键词,推测相关研究者对于NAFLD致肿瘤进展模型和疾病基因表达模型的关注度较高。

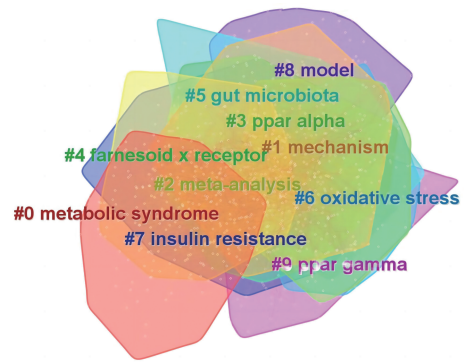


图4 关键词聚类图

### 2.6 关键词突现分析

突现分析可反映部分关键词在某一时间段的活跃程度,进而推测不同时间段的研究前沿和研究热点。本研究设 $\gamma$ 值为1.0,关键词最小持续时长为2年,其他参数为默认值,得到引用强度排名前40位的突现关键词,详见表5(表中红色和蓝色条段分别表示关键词的爆发和消失)。在疾病进展方面,1997—2015年,相关研究集中于NAFLD的自然病史,后期研究逐渐关注到NAFLD与心血管疾病间的联系。在致病机制方面,各种原因的发病机制分别在一定时间段呈突现趋势,如胰岛素抵抗(2007—2009年)、肝脏脂肪酸及 $\beta$ 氧化机制(2002—2016年)、脂质过氧化反应(2004—2015年)、脂肪组织分

表4 频数排名前30位的关键词(除检索词外)

序号	关键词	年份	频数	中心性	序号	关键词	年份	频数	中心性	序号	关键词	年份	频数	中心性
1	insulin resistance(胰岛素抵抗)	2001	1 324	0.01	11	vitamin E(维生素E)	2004	349	0	21	gene expression(基因表达)	2001	208	0.04
2	hepatic steatosis(脂肪肝变性)	1997	1 104	0.01	12	mice(小鼠)	2001	338	0.02	22	hepatocellular carcinoma(肝细胞癌)	2003	200	0.05
3	oxidative stress(氧化应激)	2004	585	0.02	13	activation(激活)	2002	322	0.02	23	association(相关性,联系)	2003	199	0.02
4	obesity(肥胖)	1997	568	0.01	14	metabolism(代谢)	2000	297	0.03	24	mechanism(机制)	2001	197	0.06
5	fibrosis(纤维化)	2001	567	0.01	15	weight loss(减重)	1997	288	0.01	25	prevalence(发病率)	2002	189	0.02
6	metabolic syndrome(代谢综合征)	2004	479	0.01	16	type 2 diabetes mellitus(2型糖尿病)	2001	274	0.05	26	risk(风险)	2002	181	0.03
7	diet(饮食)	1997	412	0.03	17	lipid metabolism(脂质代谢)	2009	265	0.02	27	endoplasmic reticulum stress(内质网应激)	2007	173	0.01
8	expression(表达)	2002	409	0.01	18	pathogenesis(发病机制)	2003	258	0.01	28	NF kappa B(核因子kappa B)	2003	167	0.02
9	inflammation(炎症)	2010	394	0.01	19	adipose tissue(脂肪组织)	2003	209	0.02	29	injury(损伤)	1997	165	0.04
10	controlled trial(对照试验)	2003	382	0.01	20	gut microbiota(肠道菌群)	2012	209	0.01	30	life style intervention(生活方式干预)	2007	165	0.01

泌的瘦素脂质因子对肝脏的影响(2002—2014年)、肿瘤坏死因子(2003—2014年)等,这与关键词共现分析中涉及的“氧化应激”“炎症”“代谢综合征”相关的脂质代谢紊乱相对应。在药物治疗策略方面,从早期出现的熊去氧胆酸、维生素E到中期胰岛素增敏剂二甲双胍、噻唑烷二酮类药物、鱼油,直至近几年的GLP1-RA、二肽基肽酶4抑制剂,表明降糖药物的应用一直是研究热点。研究表明,除胰腺作用靶点外,胰高血糖素样肽1可改善外周胰岛素敏感性,参与调控血糖的生理反应,增加肝糖摄取和肝糖原合成<sup>[23]</sup>,代表药物索马鲁肽<sup>[24]</sup>、利拉鲁肽<sup>[25]</sup>、替西帕肽<sup>[26]</sup>已相继进入临床试验阶段。在生活方式干预方面,2001—2015年,风险因素、肥胖超重患者、减重、生活方式干预分别呈现出一段时间的突现。

### 3 讨论

#### 3.1 NAFLD 治疗研究现状与前沿

分析纳入文献可以发现,关于NAFLD与肝代谢稳态的相互作用一直是研究者们热衷的话题,因缺乏有效药物,目前治疗仍以生活方式干预和减重手术为主。此外,使用有临床证据支持的营养补剂(如vitamin E、水飞蓟宾、鱼油、小檗碱、益生菌等)也成为了NAFLD的辅助治疗手段<sup>[27]</sup>。

寻找关键靶点开发潜在药物仍然是目前的研究热点,既往药物的研发方向集中于减轻肝脏脂肪积累或改善炎症和氧化应激状态。尽管经过不断尝试,但多数药物仍未达到关键的结局标准,其致病机制涉及相互影响的多条通路,但都与肝脏“代谢紊乱”有关。近几年,随着研究的不断深入,研究者们对于NAFLD的认知不断

表5 引用强度排名前40位的关键词

关键词	强度	开始	结束	各年份突现情况			
				1997—2000年	2001—2010年	2011—2020年	2021—2022年
natural history(自然史)	19.00	1997	2015	■	■	■	■
cirrhosis(肝硬化)	17.14	1997	2013	■	■	■	■
ursodeoxycholic acid(熊去氧胆酸)	15.33	1997	2012	■	■	■	■
follow up(随访)	11.77	1997	2015	■	■	■	■
risk factor(风险因素)	16.11	2001	2015	■	■	■	■
rat liver(大鼠肝)	9.14	2001	2012	■	■	■	■
weight loss(减重)	13.78	2002	2009	■	■	■	■
overweight patient(超重患者)	5.12	2002	2010	■	■	■	■
beta oxidation(β氧化)	4.87	2002	2014	■	■	■	■
tumor necrosis factor(肿瘤坏死因子)	22.73	2003	2014	■	■	■	■
gene expression(基因表达)	8.04	2003	2012	■	■	■	■
troglitazone(曲格列酮)	5.90	2003	2007	■	■	■	■
vitamin e(维生素E)	11.10	2004	2012	■	■	■	■
lipid peroxidation(脂质过氧化)	10.14	2004	2015	■	■	■	■
metformin(二甲双胍)	7.39	2004	2009	■	■	■	■
chronic hepatitis c(慢性丙型肝炎)	6.41	2004	2012	■	■	■	■
leptin(瘦素)	4.41	2004	2014	■	■	■	■
adiponectin(脂肪连接蛋白)	9.20	2005	2012	■	■	■	■
alanine aminotransferase(丙氨酸氨基转移酶)	6.62	2005	2013	■	■	■	■
metabolic syndrome(代谢综合征)	26.34	2007	2013	■	■	■	■
insulin resistance(胰岛素抵抗)	6.52	2007	2009	■	■	■	■
adipose tissue(脂肪组织)	6.52	2007	2010	■	■	■	■
rosiglitazone(罗格列酮)	6.07	2007	2014	■	■	■	■
obese patient(肥胖患者)	5.71	2007	2012	■	■	■	■
controlled trial(对照试验)	8.90	2008	2012	■	■	■	■
activated protein kinase(激活的蛋白激酶)	6.23	2008	2016	■	■	■	■
life style intervention(生活方式干预)	9.05	2010	2013	■	■	■	■
fatty acid(脂肪酸)	4.81	2010	2016	■	■	■	■
cardiovascular disease(心血管疾病)	9.86	2011	2015	■	■	■	■
insulin sensitizing agent(胰岛素增敏剂)	6.35	2011	2017	■	■	■	■
cardiovascular risk factor(心血管风险因素)	5.05	2011	2014	■	■	■	■
rat(大鼠)	8.08	2014	2018	■	■	■	■
fish oil(鱼油)	5.29	2015	2018	■	■	■	■
toll like receptor(toll样受体)	6.02	2016	2017	■	■	■	■
pathway(通路)	6.51	2017	2018	■	■	■	■
homeostasis(体内稳态)	6.20	2018	2020	■	■	■	■
sitagliptin(西格列汀)	5.84	2019	2022	■	■	■	■
systematic review(系统评价)	6.47	2020	2022	■	■	■	■
autophagy(自噬)	5.84	2020	2022	■	■	■	■
glucagon-like peptide-1 receptor agonist(GLP1-RA,胰高血糖素样肽1受体激动剂)	5.23	2020	2022	■	■	■	■

完善,2020年,来自22个国家的专家联合建议将其更名为“代谢功能障碍相关脂肪性肝病”<sup>[2]</sup>,强调了控制代谢性疾病进展在NAFLD治疗管理中的重要性。除降糖药物的“老药新用”外,能够整体上改善体内糖脂代谢紊乱,同时能对代谢性疾病和NAFLD实现控制的内源性靶点活性分子和生物类似物——如PPAR激动剂、FXR受体激动剂、成纤维细胞生长因子21类似物pegbelfermin<sup>[28]</sup>、甲状腺激素β受体激动剂resmetirom<sup>[29]</sup>、C-C趋化因子受体2/5型拮抗剂cenicriviroc<sup>[30]</sup>等,也步入临床试验阶段,多靶点代谢治疗已成为最具潜力的研究方向。

### 3.2 国内外研究趋势对比分析

本研究结果显示,整体上相关研究团队分布仍然较分散,小型团队多进行基础研究,而大型团队多进行临床研究,且国内机构之间联系紧密,和国外机构之间虽有合作但存在明显的不同。相比之下,我国进行的基础研究较多,而大型高质量的随机对照试验开展较少。综合分析推测,我国对于NAFLD的研究表现出以中医药民族特色为主的研究趋势,而国外研究可能因为西医疗法的普遍性和互通性而更便于开展临床研究。笔者认为,中药活性成分,如小檗碱<sup>[31]</sup>、槲皮素<sup>[32]</sup>在应对代谢性疾病和NAFLD方面也具有显著优势,对于具有潜在功效的中医药疗法,应研发我国特色制剂,开展多中心的临床试验予以验证和评估,推动中医药发展。

### 3.3 本研究的优势与不足

本研究选取WOS数据库进行可视化分析,由于目前已有学者对国内数据库文献进行了相关研究<sup>[33]</sup>,本研究可对前人的研究进行补充和更新,便于进行国内外研究现状和前沿的对比分析,为后续的研究方向提供参考。但对于英文文献,本研究仅选取了WOS核心合集开展文献计量学分析,虽然该数据库具有庞大且具代表性的文献能够支持本研究的相关结论,但仍不可避免有部分未被WOS核心合集收录的文献无法纳入分析,未来笔者将纳入更全面的数据库以验证上述结论。

## 4 结论

当前NAFLD治疗的研究前沿和热点正向全身代谢稳态调控发展,除降糖药物外,能够全面调控糖脂代谢的新靶点及相关活性药物是极具潜力的研究趋势,应予以重视。国内外对于NAFLD的关注度呈持续增长趋势,我国发文量位居第一,在该领域的研究中起到了重要作用,其中,我国特色——中医药治疗对于推动NAFLD治疗进展发挥了积极作用,但中心性不高,提示我国学者应不断挖掘传统中药的治疗潜力,加强与其他国家的合作交流,精准把握基础研究趋势和导向,积极开展更多的临床研究。

### 参考文献

[1] 周宗涛,邓利明,胡丽君,等.非酒精性脂肪肝药物治疗靶点及药物研究进展[J].中国新药杂志,2020,29(12):

1363-1374.

- [2] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(1):202-209.
- [3] ZHOU Y F, HU Z Z, YUAN H, et al. CiteSpace-based visual analysis of hypothermia studies in surgical patients[J]. Nurs Open, 2023, 10(9):6228-6236.
- [4] LINDOR K D, KOWDLEY K V, HEATHCOTE E J, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial[J]. Hepatology, 2004, 39(3):770-778.
- [5] CALDWELL S H, PATRIE J T, BRUNT E M, et al. The effects of 48 weeks of rosiglitazone on hepatocyte mitochondria in human nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2007, 46(4):1101-1107.
- [6] NOBILI V, MANCO M, DEVITO R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial[J]. Hepatology, 2008, 48(1):119-128.
- [7] GAWRIEH S, NOUREDDIN M, LOO N, et al. Saroglitazar, a PPAR- $\alpha/\gamma$  agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial[J]. Hepatology, 2021, 74(4):1809-1824.
- [8] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, NADER F, et al. Obeticholic acid impact on quality of life in patients with nonalcoholic steatohepatitis: regenerate 18-month interim analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(9):2050-2058.e12.
- [9] YUE S R, TAN Y Y, ZHANG L, et al. *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides ameliorate non-alcoholic steatohepatitis in mice associated with gut microbiota and the TLR2/NLRP3 pathway[J]. Front Endocrinol, 2022, 13:885039.
- [10] DAI L, XU J J, LIU B C, et al. Lingguizhugan decoction, a Chinese herbal formula, improves insulin resistance in overweight/obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: a translational approach[J]. Front Med, 2022, 16(5):745-759.
- [11] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [J]. Endocr Pract, 2022, 28(5):528-562.
- [12] 徐万鹏,梁英琴,韦秀桂,等.老鼠蒺生物碱A对大鼠非酒精性脂肪肝的改善作用及其机制研究[J].中国药房,2020,31(16):1955-1960.
- [13] CAO C J, SHI M X, WANG X R, et al. Effects of probiotics on non-alcoholic fatty liver disease: a review of human

- clinical trials[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1155306.
- [14] ZHANG C S, TENG Y L, LI F Q, et al. Nanoparticle-mediated RNA therapy attenuates nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis by targeting activated hepatic stellate cells[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(15): 14852-14870.
- [15] 段蓉, 李正翔. 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(1): 116-122.
- [16] BANDYOPADHYAY S, SAMAJDAR S S, DAS S. Effects of saroglitazar in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(7): 102174.
- [17] GOYAL N P, MENCIN A, NEWTON K P, et al. An open label, randomized, multicenter study of elafibranor in children with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 77(2): 160-165.
- [18] FRANCQUE S M, BEDOSSA P, RATZIU V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(17): 1547-1558.
- [19] NAKAJIMA A, EGUCHI Y, YONEDA M, et al. Randomised clinical trial: pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulator (SPPARM $\alpha$ ), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(10): 1263-1277.
- [20] YOUNOSSE Z M, RATZIU V, LOOMBA R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2184-2196.
- [21] PATEL K, HARRISON S A, ELKHASHAB M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 58-71.
- [22] RATZIU V, RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, et al. EDP-305 in patients with NASH: a phase II double-blind placebo-controlled dose-ranging study[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 506-517.
- [23] 李政, 陈蓬如, 刘玉霞. 非酒精性脂肪肝病药物研究进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2023, 36(2): 68-78.
- [24] NEWSOME P N, BUCHHOLTZ K, CUSI K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1113-1124.
- [25] ARMSTRONG M J, GAUNT P, AITHAL G P, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10019): 679-690.
- [26] HARTMAN M L, SANYAL A J, LOOMBA R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1352-1355.
- [27] RIZZO M, COLLETTI A, PENSON P E, et al. Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP)[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189: 106679.
- [28] SANYAL A, CHARLES E D, NEUSCHWANDER-TETRI B A, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. *Lancet*, 2019, 392(10165): 2705-2717.
- [29] LI L M, SONG Y, SHI Y Q, et al. Thyroid hormone receptor- $\beta$  agonists in NAFLD therapy: possibilities and challenges[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(7): 1602-1613.
- [30] RATZIU V, SANYAL A, HARRISON S A, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b centaur study[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 892-905.
- [31] XIE W T, SU F G, WANG G Z, et al. Glucose-lowering effect of berberine on type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1015045.
- [32] JIANG J J, ZHANG G F, ZHENG J Y, et al. Targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis by quercetin alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876550.
- [33] 阮小凤, 张建军, 杜鹏, 等. 基于CiteSpace软件的非酒精性脂肪性肝病治疗的可视化分析[J]. *华南国防医学杂志*, 2019, 33(12): 815-822.

(收稿日期: 2023-05-04 修回日期: 2023-08-28)

(编辑: 孙冰)