

# 基于多分析方法联合的中医药调控 mTOR 通路文献计量学及可视化分析

惠小珊<sup>1</sup>, 陆诗超<sup>2</sup>, 刘咏梅<sup>1</sup>, 王诗琦<sup>3</sup>, 周思远<sup>1</sup>, 张金生<sup>4</sup>, 王阶<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 广州中医药大学惠州医院, 广东惠州 516000;  
3. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450046; 4. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450046)

**[摘要]** 目的:通过对中医药调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路文献进行多软件联系可视化计量分析,梳理该领域的研究进展为相关领域研究提供借鉴与参考。方法:以 Web of Science 核心集数据库中医药调控 mTOR 通路相关文献为研究对象,运用 Citespace、VOSviewer、carrort<sup>2</sup> 等软件,对其进行文献计量学可视化分析。结果:经检索符合要求文献 245 篇,可视化分析结果发现文章 2010 年后发文开始逐年呈波动性递增趋势,2018 年研究成果大量涌现;中国是发文最多的国家;发文量较多的机构主要在北京与上海,多以北京和南京为中心的区域间合作为主;根据发文作者研究方向,结合研究聚焦热点发现近年来中医药干预 mTOR 通路领域主要集中在其抗肿瘤、抗凋亡及抗炎等方面;中医药干预 mTOR 通路调控细胞凋亡(cell apoptosis)、自噬(autophagy)、增殖(proliferation)、死亡(death);AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/mTOR 通路等方面是目前及今后的研究热点。结论:中医药调控 mTOR 通路研究发展前景良好,通过对此深入研究可能为心血管、肿瘤等重大疾病的治疗提供新的思路与导向。

**[关键词]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR); 中医药; 文献计量分析; 可视化; Citespace; 自噬; 细胞凋亡

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0155-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221115 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220707.1309.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-07-10 8:31

## Visualization of mTOR Pathway Regulated by Traditional Chinese Medicine: A Bibliometric Analysis Based on Multiple Software

HUI Xiaoshan<sup>1</sup>, LU Shichao<sup>2</sup>, LIU Yongmei<sup>1</sup>, WANG Shiqi<sup>3</sup>, ZHOU Siyuan<sup>1</sup>,  
ZHANG Jinsheng<sup>4</sup>, WANG Jie<sup>1\*</sup>

(1. Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;  
2. Huizhou Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Huizhou 516000, China;  
3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;  
4. Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To summarize the research progress of mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway regulated by traditional Chinese medicine (TCM) and provide reference for visualization and quantitative analysis of related research based on multiple software linkage. **Method:** Literature related to TCM regulation of mTOR pathway in Web of Science was taken as the research object. Citespace, VOSviewer, and carrort<sup>2</sup> were used for bibliometric analysis and visualization of the literature. **Result:** A total of 245 papers that met the requirements were retrieved, and the visual analysis showed that the papers presented a fluctuating

**[收稿日期]** 2021-12-05

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81974556)

**[第一作者]** 惠小珊,在读博士,从事中医药防治心脑血管疾病研究,E-mail:1713270467@qq.com

**[通信作者]** \*王阶,主任医师,博士生导师,从事中医药防治心脑血管疾病研究,Tel:010-88001817,E-mail:wangjie0102@126.com

increase year by year after 2010, and numerous research results emerged in 2018. China had the most publications. Institutions with a large number of publications were mainly in Beijing and Shanghai, and most of the regional cooperation was centered in Beijing and Nanjing. According to the research direction and focus, it was found that the intervention of TCM in mTOR pathway in recent years mainly concentrated on the anti-tumor, anti-apoptotic and anti-inflammatory aspects, and TCM interfered with mTOR pathway to regulate cell apoptosis, autophagy, proliferation, and death. AMP-activated protein kinase (AMPK) and phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mTOR pathway were the current and future research hotspots. **Conclusion:** Research on the regulation of mTOR pathway by TCM had a good prospect, and the in-depth study might provide new ideas and guidance for the treatment of cardiovascular diseases, tumor and other major diseases.

**[Keywords]** mammalian target of rapamycin(mTOR); traditional Chinese medicine(TCM); bibliometric analysis; visualization; Citespace; autophagy; apoptosis

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是细胞营养感应和生长的中心调控因子<sup>[1]</sup>,mTOR可以通过汇集来源于营养、生长因子、能量和环境胁迫对细胞的刺激信号,进而调控细胞存活与代谢以应对环境变化。mTOR信号通路<sup>[2]</sup>是调控细胞生长、蛋白合成及自噬的一条经典通路,mTOR通路能够通过调控RNA翻译、线粒体基因转录或者磷酸化线粒体蛋白来调控线粒体功能<sup>[3]</sup>,还参与糖酵解通量与线粒体呼吸平衡。诸多研究证明mTOR信号通路的改变与多种人类疾病的发病机制密切相关<sup>[4]</sup>。

中医药在疾病防治方面具有多维度、多途径、多靶点干预疾病病程的优势。近年来中医药干预调控mTOR信号通路治疗疾病已成为研究热点,但目前针对该领域内研究文献的发表情况、核心作者、研究力量、研究热点与前沿等分析及系统综述较少。科学核心集数据库(WOSCC)是国际化综合性的引文索引系统,收录全球各学科高影响力的学术期刊,有助于快速锁定研究领域高影响论文和研究发展趋势。本研究以文献计量学可视化为分析方法,通过WOSCC数据检索回顾性总结中医药干预调控mTOR通路的作用机制,揭示mTOR通路中医药的研究热点和未来趋势,以期对相关领域研究者提供借鉴与参考。

## 1 资料和方法

**1.1 数据收集** 科学核心集数据库(WOSCC),建立检索式:TS=(“traditional Chinese medicine” OR “Chinese medicine” OR “Chinese herbology” OR “Chinese medicine”) AND (“mTOR” OR “mammalian target of rapamycin” OR “mTOR signal pathway” OR “mTOR pathway”)。检索过程以关键词结合主题词系统全面检索方式进行;时间跨度所

有年份;检索时间为2020年9月28日。进行文献筛选,删减不相关文献,得到245条检索信息并提取标题、关键词、作者、摘要、参考文献等信息。

**1.2 分析方法** 基于WOSCC数据库,以Citespace软件、VOSviewer软件、carrort<sup>2</sup>软件为分析工具。

**1.3 数据分析** 向Citespace V(5.6.R1, 64-bit)<sup>[5]</sup>输入文章245条,利用Citespace识别Co-citation(共被引)作者、参考文献、关键词、机构等并对其进行可视化分析<sup>[6]</sup>。设置Scale factor k和回顾年份为6以简化共被引网络结构。Time Slicing(时间分区)设置为1,Node Types(节点类型)分别为Author(作者)、Institution(机构)、Keyword(关键词),Top N per slice(阈值)设为50,Pruning(剪切方式)为Pathfinder,对其进行聚类分析、引文突发检测、时间轴或时区图可视化分析<sup>[7]</sup>,后对出版物进行期刊双图叠加分析;采用VOSviewer对期刊间关联、作者-研究机构-国家协作网络可视化分析;carrort<sup>2</sup>用于局部主题分类分析。

## 2 结果

**2.1 数据处理过程** 数据处理流程,见图1。

**2.2 文章发表年度及趋势** 根据WOSCC数据库,中医药干预mTOR通路的文章从2011年开始逐年呈波动性递增趋势,从2010年的5篇增加到2020年的51篇,见图2。

**2.3 发文国家和机构** 11个国家参与发表了中医药干预mTOR通路文章。中国是发文最多的国家(n=237),其次为美国(n=17)、日本(n=6)等。密度热力图中一个点附近的项目数量越多,相邻项目的权重越高,该点的颜色越接近红色,故VOS viewer绘制的国家密度热力图中国和美国是发文密度最高的两个国家。中国、新加坡、加拿大在2010年前

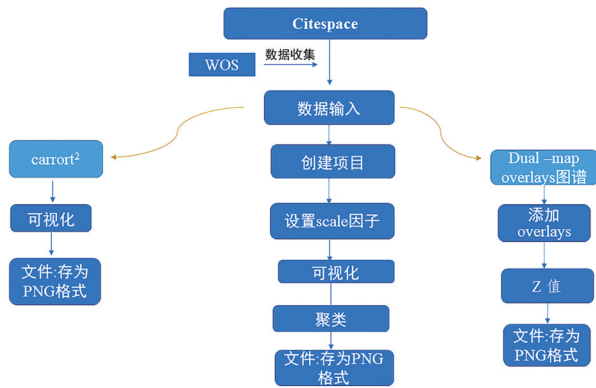


图1 中医药干预调控mTOR通路可视化分析流程  
Fig. 1 Flow chart for visual analysis of Chinese medicine interventions to regulate mTOR pathway

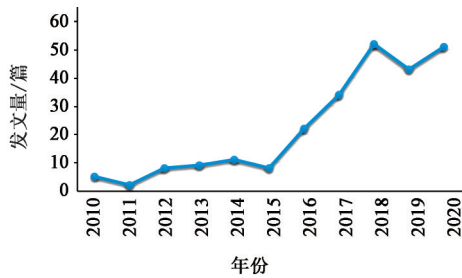


图2 年份发文量  
Fig. 2 Annual number of publications

后发文较集中,美国、韩国、日本、德国等国发文集中在2015年后。见图3。

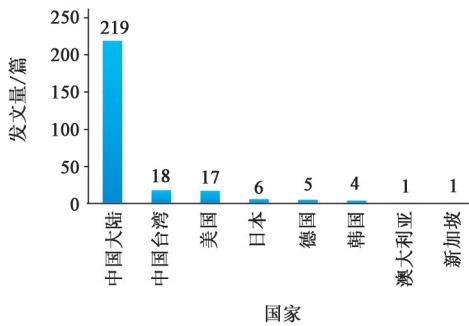


图3 国家发文量  
Fig. 3 Number of national publications

论文引用率是衡量论文学术影响力的关键指标,体现国家科研成果被其他国家或机构的接纳和认可。总被引频数最高的2个国家是中国( $n=2648$ )和美国( $n=662$ ),占总被引频次74.4%,但德国和日本的平均被引频数高于中国。见图4。

发文量位居前10的机构见图5。其中北京3所、上海和江苏各2所、其余5所分别位于辽宁、江苏、广东和山东地区;中国医科大学、南京中医药大学、中国药科大学、天津中医药大学、中山大学、复旦大学、济南大学、浙江大学等文章被引频数超过100次,中山大学的文章的被引频数高于其发文量。

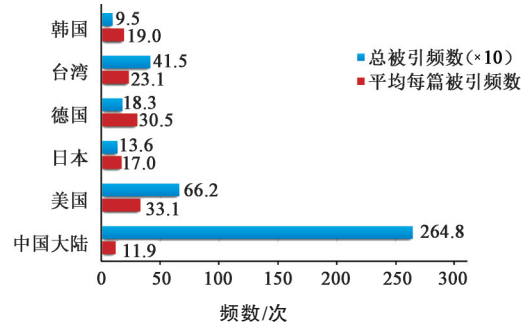


图4 国家发文引用率  
Fig. 4 National publication citation rate

机构间合作以北京和南京两地为中心的区域机构合作为主。

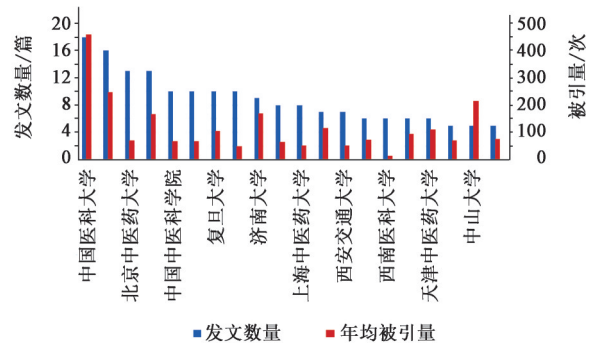


图5 机构发文/被引量排名(前十)  
Fig. 5 Ranking of institutional (top 10)

2.4 期刊间文章分布 共有245篇关于中医药干预mTOR通路的文章发表在102个SCI杂志上,采用Citespace V(5.6.R1)对各期刊间引文网络进行可视化分析,每个节点代表期刊,节点圆圈的直径代表其文献量,见增强出版附加材料;节点之间的连线代表不同期刊之间的合作和(或)共现关系,连线的粗细代表共线的强度,连线的颜色代表不同共现关系时间(参照上方时间色度条)。发文数>5的期刊共有12个,这些期刊共发文103篇,约占发文总量的1/4。Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine ( $n=15$ )、Frontiers in Pharmacology( $n=12$ )、Journal of Ethnopharmacology ( $n=12$ )分别为文章发表量前三的期刊;各期刊文章平均被引量分析见图6。PLoS One (22.6)、Scientific Reports(19.6)、Oncology Reports(15.5)是文章平均被引量前3的期刊,占总被引量的37%;运用VOSviewer对期刊聚类分析,见增强出版附加材料,图中各颜色代表不同期刊的聚类,显示发文主要集中在药理学、分子生物学、分子生药学等领域;期刊叠加层图谱在一个视图中显示了引用期刊和被引期刊,以圆弧表示期刊引用,圆弧发端为引用

期刊,末端为被引期刊,相同集合的圆弧颜色一致。 期刊叠加层图谱见增强出版附加材料。

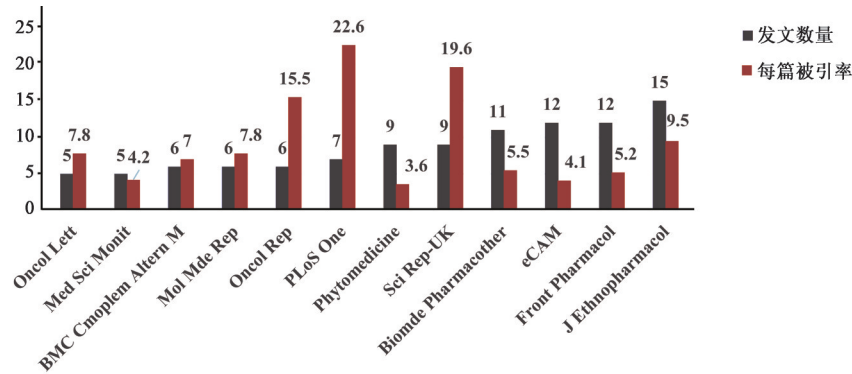


图6 高频引用期刊(前12位)

Fig. 6 Highly Cited Journals (top 12)

**2.5 重要文献分析** 引文分析是运用数学和统计学方法对研究文献及(或)作者进行分析,揭示所研究文献的数量特征及内在规律。Citespace可提供科学直观的可视化引文文献信息,便于研究者直观地辨认出学科前沿的奠基性文献与核心文献。

**2.5.1 奠基性文献** 为mTOR通路研究领域早期具有标志性的文献,是本领域研究的基础,也是中医药干预mTOR通路研究的理论基础。运行Citespace V(5.6R1),选择Timeline选项运行,见增强出版附加材料。总结本研究领域奠基性文献。见表1。

表1 mTOR通路奠基性文献一览

Table 1 List of mTOR pathway foundational literature

发表时间	发表期刊	作者	题目	内容摘要
2004	Cell	CARRERA A C	TOR signaling in mammals <sup>[1]</sup> (doi: 10.1242/jcs.01311)	mTOR结构及其分子机制的详细介绍
2005	Science	SARBASSOV D D	Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex <sup>[8]</sup> (doi: 10.1126/science.1106148)	蛋白激酶B(Akt)的失调与癌症和糖尿病的发病机制有关。Akt激活要求激活环中的 Thr308 被磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK)磷酸化,而羧基末端疏水基序中的 Ser473 则被未知激酶磷酸化。研究显示在果蝇和人类细胞中,mTOR激酶及其相关蛋白 rictor 的靶标对于 Ser473 磷酸化是必需的,而 rictor 或 mTOR 表达的降低会抑制 Akt/PKB 效应
2006	Cell	STEPHAN W	TOR signaling in growth and metabolism <sup>[2]</sup> (doi: 10.1016/j.cell.2006.01.016)	着重介绍了模型生物雷帕霉素靶蛋白(TOR)研究的贡献,并回顾了 mTOR 复合物及其介导的信号分支,哺乳动物 TORC1 失调的生理后果表明,mTOR 的抑制剂可用于治疗癌症,心血管疾病,自身免疫和代谢异常
2006	Molecular Aspects of Medicine	MEIJER A J	Signalling and autophagy regulation in health, aging and disease <sup>[3]</sup> (doi: 10.1016/j.mam.2006.08.002)	自噬是由复杂的信号通路控制的,在这些途径中,PI3K 和蛋白激酶 mTOR 发挥重要作用
2007	Cell	LEE D F	IKK beta suppression of TSC1 links inflammation and tumor angiogenesis via the mTOR pathway <sup>[9]</sup> (doi: 10.1016/j.cell.2007.05.058)	IKKbeta 介导的 TSC1 抑制激活 mTOR 通路,增强血管生成,并导致肿瘤发展。活化的 IKKbeta 的表达与多种肿瘤类型中的 TSC1 Ser511 磷酸化和 VEGF 产生有关,并且与乳腺癌患者的不良临床预后相关。该发现确定了对于炎症介导的肿瘤血管生成至关重要的途径,并可能为人类癌症的临床干预提供目标
2008	Nature	MIZUSHIMA N	Autophagy fights disease through cellular self-digestion <sup>[4]</sup> (doi: 10.1038/nature06639)	自噬或细胞自消化是一种参与蛋白质和细胞器降解的细胞途径,与人类疾病和生理学的联系惊人,尽管自噬主要是细胞的保护过程,但它也可以在细胞死亡中起作用。了解自噬可使科学家和临床医生可以利用其改善人类健康

**2.5.2 核心文献** 是与mTOR通路紧密相关的研究,即mTOR通路研究的高中心性文献。通过

Citespace V(5.6R1)得到共被引文献数据,选取文献中心性位于前五位的文献形成核心文献表。见表2。

表2 mTOR通路研究核心文献(中心度前5位)

Table 2 List of Core literature on mTOR pathway research (top 5 in centrality)

中心度	发表时间	作者	题目	内容摘要
0.36	2016	CHEN W	Cancer statistics in China, 2015 (doi: 10.3322/caac.21338) <sup>[10]</sup>	2015年中国癌症现状与生存分析
0.30	2012	MIZUSHIMA N	Methods in mammalia autophagy research (doi: 10.1016/j.cell.2010.01.028) <sup>[11]</sup>	自噬与许多生理和病理过程有关。因此,对准确识别,量化和操纵自噬过程的科学需求日益增长。由于自噬涉及动态且复杂的过程,常常会错误地对其进行分析。本文主要阐述哺乳动物自噬和调节自噬活性的方法
0.27	2011	SIEGEL R	Cancer statistics, 2014 (doi: 10.3322/caac.21208) <sup>[12]</sup>	美国癌症协会对2014年美国将发生的新癌症病例和死亡人数及有关癌症发病率进行汇编分析
0.26	2010	LAPLANTE M	mTOR signaling in growth control and disease (doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017) <sup>[13]</sup>	mTOR信号通路的机制靶点感知并整合多种环境信号来调节机体的生长和体内平衡。本文回顾了回顾了mTOR通路及其在健康、疾病和衰老中的作用中的作用的最新进展
0.26	2019	BUTLER D E	Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer (doi: 10.18632/oncotarget.18082) <sup>[14]</sup>	PI3K/Akt/mTOR途径在晚期前列腺癌中经常被激活,此归因于肿瘤抑制因子PTEN的缺失,是药物开发的重要轴心。但是本研究表明,PI3K/Akt/mTOR途径的单一药物靶向触发了患者样本中Ras/MEK/ERK补偿途径的激活,阻断一条途径不足以治疗前列腺癌

2.6 发文作者情况 1 746位研究者共发表了245篇文章,平均每篇文章约7人参与。根据普赖斯定律<sup>[15]</sup>(在同一主题中,半数的论文为一群高生产能力作者所撰,这一作者集合的数量上约等于全部作

者总数的平方根)。排名前15位的作者是本领域的高产作者,中国作者约占总数3/5,其余作者分布在美国、日本、韩国等国。中医药干预mTOR通路发文作者情况见表3。

表3 中医药干预mTOR通路发文作者(发文量前15位)

Table 3 TCM in mTOR pathway author (top 15)

No.	作者	数量/篇	国家	所属机构
1	MIZUSHIMA N	37	日本	东京医科大学
2	KLIONSKY D J	29	美国	密歇根博格大学
3	LEVINE B	22	美国	德克萨斯大学西南医学中心
4	ZHANG L	18	中国	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
5	WANG Y	17	中国	南京中西医结合医院
6	ZHANG Y	17	中国	东南大学中大医院
7	WANG J	16	中国	河南大学淮河医院
8	LIU Y	14	中国	南京大学医学院附属鼓楼医院
9	SIEGEL R L	13	美国	美国癌症协会监测和健康服务研究
10	HAY N	11	美国	伊利诺斯大学芝加哥医学院
11	LI Y L	10	中国	新乡医学院三全学院
12	SUN Y	10	中国	四川大学华西医院
13	WANG J	10	中国	西南大学中医药学院
14	KIM J	10	韩国	仁荷大学医学院
15	LIX	10	中国	上海中医药大学

作者集中于mTOR通路在自噬、炎症、衰老、肿瘤等领域的研究,发表时间大致集中在2015—2018年;MIZUSHIMA N、KLIONSKY D J、LEVINE B等研究者文章被率较高。此外LIU Y、GUERTIN D A、

LAPLANTE M等研究者文章被引用次数在发表后的一段时间内突然增加,说明其研究内容和结果在此领域被较快的认可和传播。见增强出版附加材料。

## 2.7 研究热点与前沿

**2.7.1 研究热点分析** Citespace 聚类图 11 个类别代表了中医药干预 mTOR 通路领域的具体研究热点,见增强出版附加材料。通过对关键词提取,并按时间梳理,可清晰地分析本领域的研究热点脉

络,见表 4。通过 carrort<sup>2</sup> 软件提取出现频率较高的关键研究热点,细胞凋亡 (cell apoptosis)、自噬 (autophagy)、增殖 (proliferation)、死亡 (death); AMP 依赖蛋白激酶 (AMPK)、PI3K/Akt/mTOR; 癌症 (cancer)、中医药 (TCM) 等,见图 7。

表 4 中医药调控 mTOR 通路研究热点脉络

Table 4 Summary of research hotspots on regulation of mTOR pathway by TCM

年代	研究热点关键词
2010	mTOR 通路 (mTOR pathway)、κB 激活 (κB activation)、裸鼠 (nude mice)、FLICE 抑制蛋白 (FLICE-inhibitory protein)、髓样细胞白血病 (Anti-Mcl1)、激酶 (kinase)、mTOR
2011	癌症 (cancer)、黏附因子 (adhesion molecule)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus)
2012	活化蛋白激酶 (activated protein kinase)、内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell)、磷酸化活化复制因子 (phospho ATF 2)、黏着斑 (focal adhesion)、诱导 (induction)、转基因小鼠 (transgenic mice)
2013	转移 (metastasis)、迁移 (migration)、侵袭 (invasion)、干细胞 (stem cell)、线虫 (c.elegan)
2014	自噬 (autophagy)、丹参酮 (tanshinone)、细胞凋亡 (cell death)、通路 (signaling pathway)、肿瘤 (carcinoma)、h160/adr 细胞 (h160/adr cell)、Akt 信号通路 (Akt signaling pathway)
2015	中药 (traditional chinese medicine)、心肌梗死 (myocardial infarction)、蟾酥 (toad venom)、蟾蜍内酯化合物 (bufadienolide compound)、拓扑异构酶 II (topoisomerase II)
2016	蟾酥 (toad venom)、蟾蜍内酯化合物 (bufadienolide compound)、拓扑异构酶 II (topoisomerase II)、动脉粥样硬化 (atherosclerosis)、NLRP3 炎症小体 (NLRP3 inflammasome)
2020	白芍总苷 (total glucosides of paeony)、干燥综合征 (sjogrens syndrome)、联合治疗 (combination treatment)

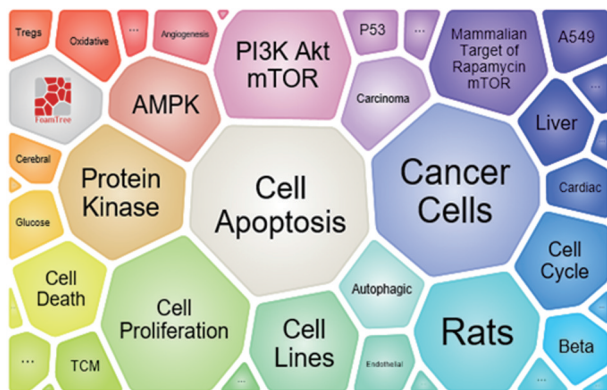


图 7 基于 carrort<sup>2</sup> 的中医药调控 mTOR 通路关键研究热点

Fig. 7 Key research focus of TCM regulation of mTOR pathway based on carrort<sup>2</sup>

由研究热点脉络分析可以清晰的看到各个时期的研究方向,2010 年 mTOR pathway 成为研究热点,伴随研究通路中蛋白或酶的激活或抑制;2011 年 mTOR pathway 逐渐细化至各类疾病如癌症 (cancer)、系统性红斑狼疮 (erythematosus) 等的研究;2013—2014 研究指向干细胞 (stem cells) 研究和肿瘤迁移 (tumor migration)、tumor invasion (侵袭肿瘤) 等,此外自噬 (autophagy) 也成为关注热点;2015—2016 年中医药 (TCM) 在 mTOR pathway 成为关注对象,蟾酥 (toad venom) 及其化合物蟾蜍内酯化合物 (bufadienolide compound) 及拓扑异构酶 II

(topoisomerase II)、NLRP3 炎症小体等成为热点。

**2.7.2 研究前沿分析** 通过对 2019—2020 年研究热点关键词进行梳理,得到研究前沿关键词表,见表 6。能量代谢 (energy metabolism)、慢性缺血性心力衰竭 (chronic ischemic heart failure)、自身免疫性疾病 (autoimmune disease)、动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 等研究方向可能成为今后的研究前沿。

## 3 讨论

与传统的综述不同,采用文献计量学的方法研究领域的相关文献并进行系统的分析,结果直观形象。文献计量分析结果可体现本研究领域发展的整体趋势,也可以揭示当前的研究热点和发展前沿。

**3.1 研究领域概况** 从年度发文量来看,2010 年后开始逐年呈波动性递增趋势,2018 年研究成果大量涌现;从国家发文来看中国是发文最多的国家;发文量较多的机构主要在北京与上海,多以北京和南京为中心的区域间合作为主;发文作者 MIZUSHIMA N、KLIONSKY D J 等为中医药干预 mTOR 通路的机制研究提供了理论基础与研究方向;ZHANG L Q、XIE Y 等研究中医药对 mTOR 通路的作用,取得了一定的进展。

表5 中医药调控mTOR通路研究前沿关键词

Table 5 Key words of TCM in mTOR pathway

No.	频数/次	年份	关键词
1	5	2019	PI3K/Akt/mTOR
2	3	2019	LC3自噬蛋白(LC3 autophagy protein)
3	3	2019	诱导凋亡(induced apoptosis)
4	2	2020	能量代谢(energy metabolism)
5	1	2020	小檗碱(berberine)
6	1	2020	胶原诱导性关节炎(collagen induced arthriti)
7	1	2020	慢性缺血性心力衰竭(chronic ischemic heart failure)
8	1	2020	自身免疫性疾病(autoimmune disease)
9	1	2020	抗炎和免疫调节(anti-inflammation and immune regulation)
10	1	2020	动脉粥样硬化(atherosclerosis)

**3.2 研究领域热点分析** 根据发文作者及其研究方向,结合研究聚焦热点我们发现,近年来中医药干预mTOR通路领域主要集中在其抗肿瘤、抗凋亡及抗炎等方面的研究。①抗肿瘤,葫芦素E(CuE)是从葫芦科植物中分离得到的具有多种生物活性的、天然高度氧化的四环三萜类化合物,研究表明其具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多种药理作用。ZHANG等<sup>[16]</sup>研究CuE在食管癌细胞中的功能及其特异性机制发现,Rac相关的C3肉毒素底物1(Rac1)在食管癌细胞中高表达,在食管癌细胞中转染sh-Rac1可抑制细胞的增殖、迁移和侵袭,下调食管癌细胞中Akt和mTOR的磷酸化水平。据此推测CuE可能通过下调Rac1,从而阻断PI3K/Akt/mTOR通路来抑制食管癌细胞增殖、侵袭和迁移。②抗凋亡,《伤寒论·太阳病上篇》云:“汗出而喘,无大热者,可与麻黄杏仁石膏甘草汤主之”。WANG等<sup>[17]</sup>通过Akt/mTOR/P70S6K途径研究麻杏石甘汤(MXD)对PM2.5诱导的肺损伤的抗凋亡作用,体内外实验结果均表明MXD可抑制促凋亡蛋白Bax并促进抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达;MXD减轻肺损伤的潜在机制可能与其通过Akt/mTOR/P70S6K信号通路激活调节细胞凋亡有关。Bcl-2抗炎作用,类风湿关节炎(RA)是一种复杂的慢性炎症性疾病,与成纤维样滑膜细胞(FLS)的异常激活有关,研究发现山柰苷(中药罗汉果中分离得到的黄酮苷成分)可降低人RA-FLS MH7A细胞系中白细胞介素(IL)-1 $\beta$ , IL-6, 肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ , 基质金属蛋白酶(MMP)-1和MMP-3的水平,阻断核转录因子(NF)- $\kappa$ B和Akt/mTOR通路的激活,从而抑制RA-FLS的细胞增殖,诱导细胞

凋亡并减轻炎症<sup>[18]</sup>。

**3.3 研究领域前沿分析** 根据研究前沿分析,慢性心力衰竭、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化等疾病可能是中医药干预mTOR通路研究的聚焦点,近两年来逐渐被探索研究。通过研究养心氏片(YXS)治疗慢性缺血性心力衰竭发现,YXS可激活慢性缺血性心力衰竭大鼠相关PI3K/Akt/mTOR/rpS6/缺氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$ 和AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC1 $\alpha$ )/葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)信号通路,从而增加慢性缺血性心力衰竭大鼠的线粒体生物合成,提高运动耐量<sup>[19]</sup>。XIE等<sup>[20]</sup>研究补肾抗衰片(BS-KS)对小鼠巨噬细胞RAW 264.7的自噬和极化作用发现,BS-KS通过增加自噬蛋白水平和抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路来促进巨噬细胞自噬,此外BS-KS可能通过PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B信号通路抑制巨噬细胞M1极化并促进M2极化,从而在动脉粥样硬化中发挥抑制作用。有研究发现MAP4K3可能是“进入”mTOR信号转导途径的渠道<sup>[21]</sup>,MAP4K3的抑制物可以关闭mTOR而抑制细胞生长和增殖,CHUANG等<sup>[22]</sup>研究发现,MAP4K3的抑制物的治疗降低了小鼠自身免疫疾病模型的疾病严重性并降低了人类自身免疫T细胞的IL-17A产生,故靶向MAP4K3可用于治疗或预防自身免疫性疾病。

**3.4 局限性** 本文的研究亦存在一定局限性,研究文献来源WOSCC数据库,后续可结合各软件工具,进一步分析发表于CNKI、WangFang Data、Sinomed、Pubmed等数据库中相关研究文献,结合国内现状,探究中医药干预mTOR通路领域研究发展现状及趋势。

#### 4 结论

本研究通过对中医药调控 mTOR 通路文献进行多软件联系分析,进行可视化计量分析,直观、具象地向读者梳理、展示了该领域研究整体发展,在研究热点以及发展趋势等方面能够为研究者提供参考和借鉴,结果具有一定意义。中医药调控 mTOR 通路研究发展前景良好,通过对此深入研究可能为心血管、肿瘤等重大疾病的治疗提供新的思路与导向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [ 1 ] CARRERA A C. TOR signaling in mammals[J]. J Cell Sci. 2004,117(20):4615-4616.
- [ 2 ] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. Cell, 2006,124(3):471-484.
- [ 3 ] MEIJER A J, CODOGNO P. Signalling and autophagy regulation in health, aging and disease[J]. Mol Aspects Med,2006,27(5/6):411-425.
- [ 4 ] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. Nature,2008,451(7182):1069-1075.
- [ 5 ] 陈悦,陈超美,胡志刚,等. 引文空间分析原理与应用 CiteSpace 实用指南[M]. 北京:科学出版社,2014:27-69.
- [ 6 ] CHEN C, CHEN Y. Searching for clinical evidence in CiteSpace [J]. AMIA Annu Symp Proc, 2005, 2005: 121-125.
- [ 7 ] 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究,2015,33(2):242-253.
- [ 8 ] SARBASSOV D D, GUERTIN D A, ALI S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex[J]. Science, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [ 9 ] LEE D F, KUO H P, CHEN C T, et al. IKK beta suppression of TSC1 links inflammation and tumor angiogenesis via the mTOR pathway [J]. Cell, 2007, 130(3):440-455.
- [10] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [11] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, LEVINE B. Methods in mammalian autophagy research [J]. Cell, 2010,140(3):313-326.
- [12] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [13] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease [J]. Cell, 2012, 149 (2) : 274-293.
- [14] BUTLER D E, MARLEIN C, WALKER H F, et al. Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8 (34):56698-56713.
- [15] 邱均平. 信息计量学[M]武汉:武汉大学出版社, 2007:91.
- [16] ZHANG L, LIANG H, XIN Y. Cucurbitacin E inhibits esophageal carcinoma cell proliferation, migration, and invasion by suppressing Rac1 expression through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Anticancer Drugs, 2020,31(8):847-855.
- [17] WANG Y, ZHAO B, FEI Y, et al. Ma xing shi gan decoction eliminates PM2. 5-induced lung injury by reducing pulmonary cell apoptosis through Akt/mTOR/p70S6K pathway in rats [J]. Biosci Rep. 2020, 40(7): 1-14.
- [18] WU R M, JIANG B, LI H, et al. A network pharmacology approach to discover action mechanisms of Yangxinshi Tablet for improving energy metabolism in chronic ischemic heart failure [J]. J Ethnopharmacol,2020,246:112227.
- [19] WANG L, HUANG Y, YIN G, et al. Antimicrobial activities of Asian ginseng, American ginseng, and notoginseng [J]. Phytother Res, 2020, 34 (6) : 1226-1236.
- [20] XIE Y, TIAN L, FANG Z, et al. Bushen Kangshuai tablet inhibits progression of atherosclerosis by intervening in macrophage autophagy and polarization [J]. J Tradit Chin Med,2020,40(1):28-37.
- [21] FINDLAY G M, YAN L, PROCTER J, et al. A MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signalling [J]. Biochem J, 2007, 403 (1) : 13-20.
- [22] CHUANG H C, TAN T H. MAP4K3/GLK in autoimmune disease, cancer and aging [J]. J Biomed Sci,2019,26(1):82.

[责任编辑 顾雪竹]