

## 论坛

## 乳腺肿瘤干细胞研究热点及趋势分析

刘 洁, 仇晓春

上海交通大学医学院图书馆, 上海 200025

**[摘要]** **目的**·采用文献计量法分析乳腺肿瘤干细胞 (breast cancer stem cell, BCSC) 领域的研究现状, 反映相关国家在该领域的科研水平, 揭示 BCSC 领域的研究热点及发展趋势。**方法**·以 PubMed 和 Scopus 数据库为检索对象, 检索 2014—2019 年有关 BCSC 的文献, 利用 SciVal 分析平台, 通过归一化影响因子 (field-weighted citation impact, FWCI)、CiteScore (CS)、关键词、主题显著性指数等指标, 分析 BCSC 相关文献的发文量、发文国家/地区和机构、高影响力期刊发文比例、研究热点等方面的现状。**结果**·在 SciVal 中收集到有效数据 4 700 条; BCSC 领域发文量总体呈增长状态, FWCI 为 1.73; 美国以 1 742 篇位居首位, 美国国立卫生研究院发文的总被引次数、篇均被引次数及 FWCI 均为全球第一, 研究热点集中于非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)、间充质干细胞和肿瘤免疫治疗。**结论**·ncRNA 调控乳腺癌的发生及发展, 乳腺肿瘤微环境和免疫治疗是 BCSC 领域的研究热点和发展方向。

**[关键词]** 乳腺肿瘤干细胞; 非编码 RNA; 肿瘤微环境; 肿瘤免疫治疗; 热点分析

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.07.004 **[中图分类号]** R-058; R737.9 **[文献标志码]** A

## Research hotspots and trends of breast cancer stem cells

LIU Jie, QIU Xiao-chun

Library of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective**·To give a retrospective bibliometric analysis of documents about the breast cancer stem cell (BCSC) and reveal the hotspots and trends of global output. **Methods**·Articles about the research of BCSC between 2014 and 2019 were retrieved in PubMed and Scopus databases, and SciVal was used to evaluate the global scholarly output and identify the most active factors, such as publications, countries, institutions, and top journal percentile, from the indicators of Field-Weighted Citation Impact (FWCI), CiteScore (CS), keywords and topic prominence percentile. Research hotspots and trends were discussed in detail. **Results**·A total of 4 700 publications on the research of BCSC from 2014 to 2019 were retrieved in this study with FWCI 1.73. The USA was the top country with a total of 1 742 publications and National Institutes of Health was the top institution both in total citation and FWCI. Non-coding RNA (ncRNA), mesenchymal stem cells, and immunotherapy were the most frequently used topics in BCSC. **Conclusion**·Researches on the correlation of BCSC and ncRNA, tumor microenvironment, and immunotherapy are the hotspots and trends in BCSC.

**[Key words]** breast cancer stem cell; non-coding RNA; tumor microenvironment; immunotherapy; hotspot analysis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来, 乳腺癌发病率逐年升高, 严重威胁女性的健康。据报道<sup>[1]</sup>, 中国每年乳腺癌病例约为 26.9 万例, 死亡病例约为 7 万例, 乳腺癌是导致我国 45 岁以下女性死亡的最主要原因。虽然手术、放射治疗、化学治疗 (化疗)、靶向药物等多种治疗手段以及多学科联合治疗乳腺癌的诊疗模式已显著提高了患者的生存率, 但肿瘤细胞的突变、对治疗药物的耐药等导致复发、转移, 是治疗失败的主要原因。研究<sup>[2]</sup>发

现, 在肿瘤中存在未分化的细胞亚群, 称为肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC), 具有自我更新潜能和极强的致瘤潜力, 与肿瘤发生、复发、转移和化疗耐药之间存在密切关系。2003 年, 研究人员首次从人类乳腺肿瘤组织中分离得到乳腺肿瘤干细胞 (breast cancer stem cell, BCSC), 乳腺癌研究提高到了一个新的层面<sup>[3]</sup>。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 人们对 BCSC 有了更深入及更全面的认识。文献计量法是一种定量分析方法, 以科技文献的各

**[基金项目]** 上海市 2017 年度“科技创新行动计划”软科学研究重点项目 (17692110300)。

**[作者简介]** 刘 洁 (1986—), 女, 馆员, 硕士; 电子信箱: liujie@shsmu.edu.cn。

**[通信作者]** 仇晓春, 电子信箱: tsg2@shsmu.edu.cn。

**[Funding Information]** Shanghai 2017 Soft Science Research Key Project of Science and Technology Innovation Action Plan (17692110300)。

**[Corresponding Author]** QIU Xiao-chun, E-mail: tsg2@shsmu.edu.cn。

种外部特征作为研究对象,采用数学与统计学方法描述、评价和预测科学技术现状与发展趋势<sup>[4]</sup>。本研究采用文献计量学方法,以 BCSC 为研究对象,探讨该领域的发展现状和前沿热点,以为相关人员开展研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

以 PubMed 和 Scopus 数据库为检索对象,检索策略为“breast cancer and stem cell”并加入两者相关同义词及单复数形式,检索范围 2014—2019 年,限定文章类型为“论著”,检索日期为 2020 年 3 月 27 日,分别得到检索结果 2 791 条和 4 429 条。将检索结果分别导入 SciVal 平台,共合并为 4 700 篇有效文献数据。

### 1.2 研究方法

SciVal 平台是爱思唯尔(Elsevier)公司开发的基于 Scopus 数据库的跨学科科研分析平台,利用共引聚类原理揭示科研产出,用可视化技术展示学科领域的研究表现和发展趋势。本研究利用 SciVal 平台,通过归一化影响因子(field-weighted citation impact, FWCI)、CiteScore (CS)、关键词、主题显著性指数(topic prominence percentile)等指标,从该领域的发文量变化趋势、国家/地区和机构分布、高影响力期刊发文比例、研究热点等方面探讨该领域的发展现状及趋势。

**1.2.1 FWCI** FWCI 通过归一化消除不同学科和发表年份的差异性,在不同学科构成背景下观察学术产出影响力的年度趋势,是衡量学术产出整体质量的重要指标。全球全学科平均值为 1.0, >1.0 表示学术产出影响力高于世界平均水平, <1.0 则代表低于世界平均水平<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 CS** CS 是某一期前 3 年发表文献在统计当年的

被引用次数除以该刊前 3 年发表的文献数,表示期刊一定引证时间窗内论文的篇均被引频次,是学术期刊影响力的测度标准。CS 值越大,表示期刊影响力越大<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 关键词** 学术论文的关键词是分析学科热点的重要指标。SciVal 通过领域内的专业词表从文章标题、摘要以及关键词中提取具有特质性的关键词,不仅统计出现频次,而且计算关键词变化比例,可以准确把握学科领域研究热点及发展趋势<sup>[5]</sup>。

**1.2.4 学科领域划分** SciVal 对论文学科领域的划分不再简单按照其所属期刊分类进行,而是按照论文参考文献的学科分布进行分数化处理,然后分别给予不同的权重,再分配到多个学科领域,可以更加客观地反映出当前多学科研究的现状,发现新兴的研究热点<sup>[7]</sup>。

**1.2.5 主题显著性指数** SciVal 在 Scopus 数据库中 7 500 万文献数据(1996 年至今)和 10 亿条直接引用链接的支撑下进行聚类分析,形成 9.6 万个研究主题(topics),并赋予每个研究主题显著性指数作为其发展趋势评价指标,数值越高,表示主题受到的关注越多,也说明其增长势头越猛<sup>[8]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 BCSC 领域发文及 FWCI 变化趋势

年发文量及学术影响力能够反映研究的发展趋势,是评价学科的重要参考指标之一,在一定程度上反映了对该领域的重视程度。如图 1 所示,2014—2019 年 BCSC 领域发文量呈现波动形式。2015 年该领域的文献量急剧增加,达到 851 篇,占总发文量的 18.11%,之后略有下降,但总体仍处于增长态势(2019 年文献量可能受到检索时间的影响,部分当年发表文献还未收录)。BCSC 研究全球平均 FWCI 值为 1.73,虽略有回落,但仍高于世界全学科平均水平。

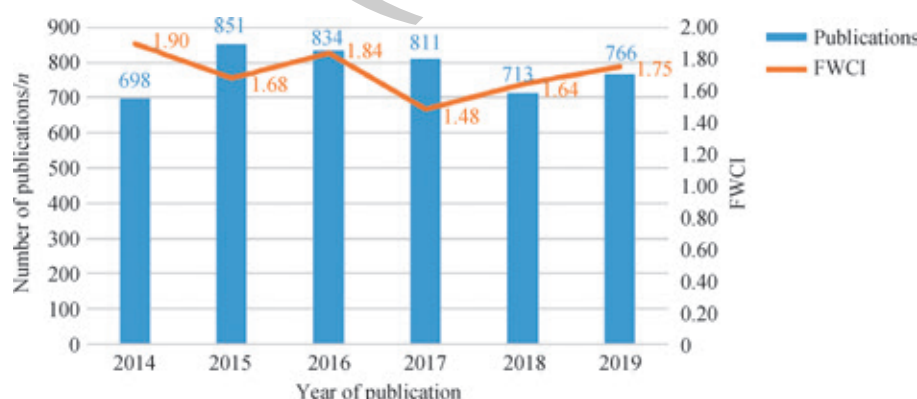


图 1 2014—2019 年 BCSC 领域发文及 FWCI 变化趋势

Fig 1 Trends in scholarly output in BCSC and changes of FWCI during 2014–2019

2.2 BCSC 领域发文的国家 / 地区和机构分布

国家和地区的发文量排名可以客观反映相关国家 / 地区在 BCSC 领域的科研水平和影响力。统计结果 (表 1) 显示: 论文来自全球 93 个国家 / 地区, 主要集中于美国、中国 (未包含港澳台数据)、英国、意大利、德国。美国发文量处于首位, 为 1 742 篇 (占 37.06%), 被引频次远高于其他国家, FWCI 为 2.19, 说明美国在该领域的学术产量和质量均处于较高水平; 中国发文量为 1 246 篇, 位

居全球第二位, 远高于第三位的英国, FWCI 高于世界平均水平, 但略低于欧美国家, 被引频次仅次于美国, 远高于其他国家, 显示出中国在该领域具备一定的影响力; 意大利虽然发文量位居世界第四位, 但其 FWCI 值高达 2.57, 说明其学术产出质量较高, 影响力较大。此外, 英国、德国、加拿大、法国、西班牙等国家 FWCI 值均大于 2, 说明这些国家在 BCSC 领域都具有较高的学术影响力。

表 1 2014—2019 年 BCSC 领域发文量排名前 10 位的国家  
Tab 1 Scholarly output of top 10 countries during 2014–2019 on BCSC

Country/Region	Scholarly output/ <i>n</i>	FWCI	Citation count/ <i>n</i>
United States	1 742	2.19	45 423
China	1 246	1.68	21 431
United Kingdom	308	2.41	9 430
Italy	269	2.57	9 148
Germany	247	2.20	6 626
Japan	241	1.82	6 563
South Korea	238	1.77	6 375
Canada	189	2.25	6 003
France	166	2.23	6 134
Spain	156	2.42	5 379

在全球发文量排名前 10 位的机构中, 美国和中国各占 4 所 (表 2)。美国德州大学 MD 安德森癌症中心发文量最高, 哈佛大学次之; 美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 总被引次数 8 643, 篇均被引

次数 96, FWCI 高达 5.97, 远高于其他机构, 显示出其较高的学术影响力。我国中山大学发文量排名第三, FWCI 3.49, 仅次于 NIH, 总被引频次 5 335, 篇均被引频次 52.5, 在该领域具备较强竞争力。

表 2 2014—2019 年 BCSC 领域发文量排名前 10 位的机构  
Tab 2 Scholarly output of top 10 institutions during 2014–2019 on BCSC

Institution	Country/Region	Scholarly output/ <i>n</i>	Citation/ <i>n</i>	Citation per publication/ <i>n</i>	FWCI
University of Texas MD Anderson Cancer Center	United States	159	6 386	40.2	2.58
Harvard University	United States	138	6 371	46.2	2.94
Sun Yat-Sen University	China	102	5 355	52.5	3.49
National Institute of Health and Medical Research	France	101	4 618	45.7	2.40
Chinese Academy of Sciences	China	98	4 258	43.4	2.89
NIH	United States	90	8 643	96.0	5.97
Dalian Medical University	China	85	4 040	47.5	2.80
University of Michigan, Ann Arbor	United States	85	4 706	55.4	3.22
National Centre for Scientific Research	France	76	4 316	56.8	2.77
Tianjin Medical University	China	74	3 481	47.0	2.34

2.3 来源出版物及高影响力期刊发文比例

分析某领域学术文献的来源期刊，可以掌握该领域的核心期刊，了解该领域的空间分布特点。统计数据表明，2014—2019 年，BCSC 领域 4 700 篇文献分布于 100 种期刊，排名前 10 位期刊的发文量占总发文量的 24.17%（表 3）。

BCSC 领域载文期刊主要包括 *Oncotarget*、*Oncogene*、*Cancer Research* 等肿瘤学专业性期刊以及 *PLoS One* 和 *Scientific Reports* 等综合性期刊。BCSC 领域的载文期刊中，*Nature Communications* 的 CS 值高达 12.19，且篇均被引次数最高，影响力最大。

表 3 2014—2019 年 BCSC 领域发文量排名前 10 位的出版物  
Tab 3 Top 10 prolific journals during 2014–2019 on BCSC

Scopus source	Publication/n	Citation/n	Citation per publication/n	SNIP	CS (2018)	SJR
<i>Oncotarget</i>	343	7 440	21.7	0.904	3.86	1.575
<i>PLoS One</i>	140	2 488	17.8	1.123	3.02	1.100
<i>Oncogene</i>	127	3 255	25.6	1.508	6.29	3.127
<i>Cancer Research</i>	112	2 966	26.5	1.596	6.94	4.047
<i>Scientific Reports</i>	94	1 594	17.0	1.240	4.29	1.414
<i>Nature Communications</i>	72	2 371	32.9	2.805	12.19	5.992
<i>Breast Cancer Research</i>	71	1 255	17.7	1.770	5.86	2.874
<i>BMC Cancer</i>	64	777	12.1	1.015	3.29	1.336
<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	58	894	15.4	1.156	3.45	1.899
<i>Oncology Letters</i>	55	343	6.2	0.603	1.84	0.593

Note: SNIP—source-normalized impact per paper; SJR—SCImago journal rank. SNIP and SJR are both indicators of journal reputation measurement.

2014—2019 年，BCSC 领域 CS 指数排名位于前 10% 的期刊的发文量高达 2 016 篇，占 43.6%（图 2）；其中，高被引论文 1 574 篇，占 33.5%。该结果提示该领域有较

高的学术发展水平，但近年来高影响力期刊发文占比和 FWCI 略有所下滑。



图 2 2014—2019 年 BCSC 领域 CS 指数排名位于前 10% 的高影响力期刊发文比例  
Fig 2 Scholarly output in top 10% journal percentiles by CS percentile on BCSC during 2014–2019

2.4 研究热点及趋势

通过 SciVal 对前述检索的 4 700 篇文献关键词进行统计分析，得出可视化结果（图 3）。绿色代表关键词出现频次呈上升趋势，蓝色表示关键词出现频次降低，研究热度呈下降趋势。由图 4 可以看出：“Axis”“Tumor

Microenvironment”“Down-Regulation”“Apoptosis”“beta Catenin”“Transplantation, Heterologous”“Doxorubicin”“Mesenchymal Stromal Cells”“Wnt Signaling Pathway”“Recurrence”“Cell Proliferation”“Paclitaxel”“MCF-7 Cells” 仍是目前 BCSC 研究中的高频关键词，并



且增长速度大于20%；而“Side-Population Cells” “Circulating” “Antigens, CD44”等方面的研究热度逐渐降低。

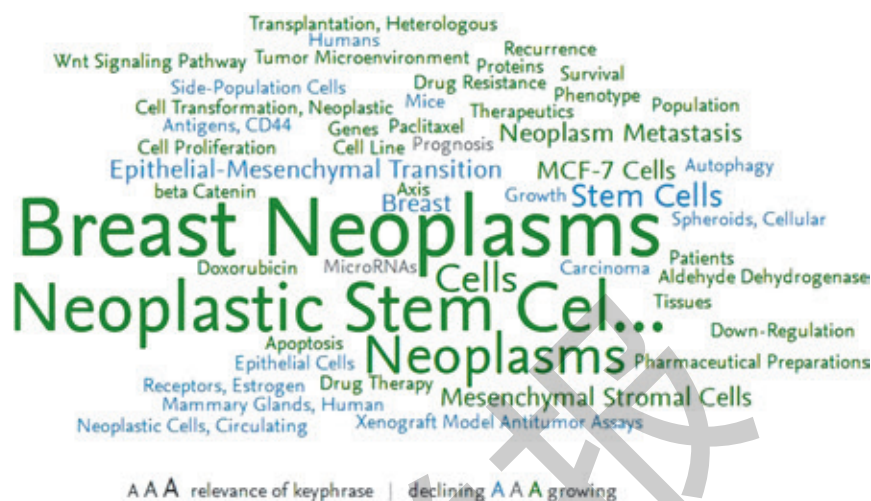


图3 2014—2019年BCSC领域关键词  
Fig 3 Keywords in BCSC during 2014—2019

通过 SciVal 分析, 2014—2019 年, BCSC 领域共产生 1 440 个研究主题, 合并为 393 个聚类, 主要集中于医学、生物化学、遗传学和分子生物学、材料科学等学科, 如图 4 所示。其中圆圈颜色代表主题所属的学科领域; 大小表示主题在过去 6 年中的研究规模占所有学科研究规模的比例, 面积越大, 表示主题的研究规模越大。

圆圈位置由该主题所属的学科领域确定, 圆圈越靠近中心, 表示该主题越具有跨学科性。乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 作为 BCSC 的通用标志物, 其相关研究开展的规模最大, 而医学领域的 BCSC 研究主题较为分散。总体来说, 跨领域研究的数量在不断增加。

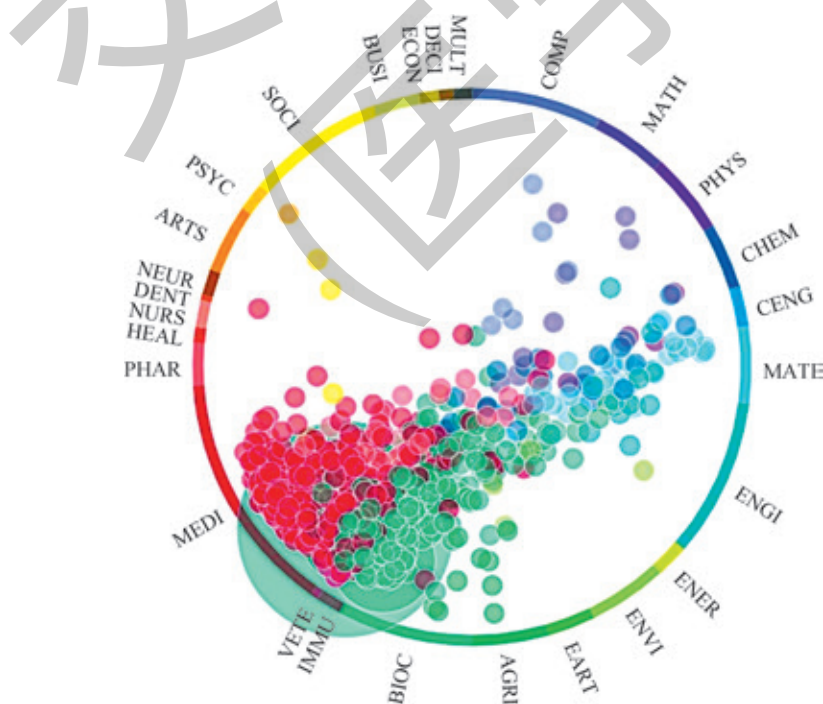


图4 2014—2019年BCSC研究学科分布  
Fig 4 Disciplines of BCSC during 2014—2019

由表 4 可以看出,“非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 与 BCSC”作为关键词组涉及前述检索的 349 篇文献,FWCI 高达 2.68,显著性指数 99.398,仅次于肿瘤免疫治疗,是 BCSC 领域最大的有效聚类,且关注度较高。Boelens 等<sup>[9]</sup>的文献(*Cell*, 2014)被引频次高达 355 次,FWCI 为 14.69; Bertoli 等<sup>[10]</sup>的文献(*Theranostics*, 2015)被引频次为 337,FWCI 高达 42.48,学术影响力较大,是该领域中里程碑式的文献。“间充质干细胞

(mesenchymal stem cell, MSC)”领域发文量和显著度均位于较高水平; Cuiffo 等<sup>[11]</sup>的文献(*Stem Cell*, 2014)被引频次为 85,FWCI 为 2.99,是该研究方向的重要文献。“肿瘤免疫治疗”领域 FWCI 为 2.35,显著度最高(99.665),发展势头最强; Su 等<sup>[12]</sup>的文献(*Cancer Cell*, 2014)被引频次为 284,FWCI 为 11.94,是该领域的重要文献,在一定程度上代表了该领域的发展趋势。

表 4 2014—2019 年 BCSC 领域发文中前 10 个主题聚类  
Tab 4 Top 10 topic clusters in BCSC during 2014–2019

Topic cluster	Scholarly output/n	FWCI	Prominence percentile/%
Neoplastic Stem Cells; Neoplasms; Breast Neoplasms	918	1.44	83.735
MicroRNAs; Long Untranslated RNA; Neoplasms	349	2.68	99.398
Mesenchymal Stromal Cells; Stem Cells; Induced Pluripotent Stem Cells	219	1.22	97.657
Cells; Drosophila; Neoplasms	193	1.76	94.645
Breast Neoplasms; Patients; Mammography	153	0.98	90.897
Cells; Neoplasms; Hydrogels	147	2.16	97.055
T-Lymphocytes; Neoplasms; Immunotherapy	127	2.35	99.665
Chromatin; Histones; Epigenomics	105	1.53	96.653
Eye; Glaucoma; Cataract	72	1.24	90.830
Circulating Neoplastic Cells; Neoplasms; Breast Neoplasms	72	2.43	73.025

3 讨论

本研究以 BCSC 领域 2014—2019 年 PubMed 和 Scopus 数据库文献为基础,利用 SciVal 平台进行多角度分析,以了解全球近年在 BCSC 领域的科研发展态势、引领国家和机构、期刊分布、研究热点等。通过分析发现,2014—2019 年 BCSC 领域发文量较为平稳,但总体呈上升趋势,学术影响力高于全球全学科平均水平,显示出该领域科研竞争能力非常显著,也符合各国对该领域的投入趋势。从国家竞争力来看,该领域研究主要集中于欧美发达国家。美国的学术产出数量和质量均位于领先地位,美国德州大学 MD 安德森癌症中心发文量全球最高,NIH 发文总被引次数、篇均被引次数、FWCI 均为全球第一,远高于其他机构,显示其在 BCSC 领域的强大实力及重要影响力。英国、德国、法国等国家在该领域的学术产出影响力也远高于世界平均水平。中国发文量位居第二位,学术产出影响力也高于全球平均水平,表明中国在 BCSC 领域具有较高的研究水平。中国中山大学发文量位列全球第三位,FWCI 高出全球平均水平 349%,学术竞争力较强。BCSC 领域载文期刊主要集中于 *Oncotarget* 等高水平肿瘤

专业性期刊以及 *PLoS One* 和 *Scientific Reports* 等综合性期刊,国际高影响力期刊(前 10%)发文比例接近总发文量的 50%,远远高于国际平均水平。该类期刊学术质量高,影响力较大,一定程度上对该领域的研究和发展起到引领与推动作用。

学术论文的关键词是研究主题的高度概括,出现频次较高的关键词通常可以作为某学科领域的热点,其关联性在一定程度上可以体现该学科领域知识的内在联系<sup>[13]</sup>。通过对研究热点进行分析,可以把握研究发展动态,预测未来研究动向。根据文献计量分析结果,结合高频关键词,进一步对研究主题进行分析,可以看出目前 BCSC 领域的研究主要围绕 BCSC 相关基因的转录调控展开,ncRNA、肿瘤微环境和肿瘤免疫治疗均在 BCSC 研究中占据较高比例,是目前具有竞争优势的研究热点,具有良好的发展势头。

ncRNA 调控乳腺癌的发生、发展,在过去 6 年中的学术产出量最高,受到的关注度也较多,是 BCSC 领域的研究热点。ncRNA 是一类不具备蛋白翻译功能,但是具有功能活性的 RNA 分子,可以通过对 BCSC 相关基因的转录调控,影响 BCSC 的转移、复发和抗药性形成等功能,并且在评估肿瘤预后中具有重要作用<sup>[14]</sup>,尤其是

小RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。miRNA通过调节细胞增殖、分化、发育、衰老和凋亡等多种生物学过程,在细胞恶变和肿瘤形成等多个方面发挥重要作用。miRNA可与靶mRNA 3'端非翻译区结合,通过降解靶mRNA抑制蛋白翻译来调节基因表达,进而发挥调控细胞增殖的作用。上皮细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有助维持CSC特性,EMT异常激活可以促进肿瘤形成、侵袭、扩散及耐药<sup>[15-16]</sup>。miRNA不仅可以通过调控转录因子参与EMT过程,而且参与CSC的诱导、维持和分化<sup>[17]</sup>。此外,miRNA的异常表达还与乳腺癌雌激素和孕激素受体的表达、肿瘤分期、血管浸润和生长状态等有关<sup>[18]</sup>。lncRNA参与调控乳腺癌细胞化疗耐药、侵袭迁移和干性维持等功能。研究发现,利用乳腺癌耐药细胞株与敏感细胞进行测序分析可识别出与乳腺癌化疗耐药相关的lncRNA分子,如与阿霉素耐药相关的lncRNA等<sup>[19]</sup>;利用Crispr-Cas9技术干预化疗耐药相关lncRNA表达,或设计合成小分子物质阻断lncRNA发挥功能具有重要的临床转化价值<sup>[20]</sup>。以上研究表明,ncRNA在BCSC关键分子和信号通路调控中发挥着重要作用,为针对BCSC的治疗提供了新的靶点。伴随着miRNA在乳腺癌中调控功能的深入研究,特定miRNA也许会成为乳腺癌靶向治疗新靶点或成为免疫治疗新检查点,为乳腺癌治疗奠定理论基础和扩展新思路。

乳腺肿瘤微环境通过免疫反应相关的细胞因子调控BCSC,为CSC的靶向治疗提供了一个新方向。本研究结果显示,在BCSC研究中,肿瘤微环境、beta Catenin、Wnt Signaling Pathway、Mesenchymal Stromal Cells作为关键词发文量逐年升高;结合主题的显著度可以看出,乳腺肿瘤微环境通过免疫反应相关的细胞因子调控BCSC,是CSC靶向治疗的一个热点和趋势。肿瘤微环境中存在着大量的MSC、免疫细胞等非肿瘤细胞,是CSC稳定调控的有力保证,维持并刺激CSC自我更新,促进肿瘤血管生成和转移,是肿瘤耐药、复发的原因之一。MSC可以引起部分miRNA (miRNA-199a等)异常表达,从而加强乳腺癌细胞的CSC特性<sup>[21]</sup>;还可以通过分泌TGF- $\beta$ 等因子诱导MCF-7细胞发生EMT,提高肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[22]</sup>。微环境中的细胞因子白介素-8 (IL-8)和IL-6等

对BCSC都具有调控作用<sup>[23-24]</sup>。此外,肿瘤微环境可以使BCSC处于特殊的低氧环境中。虽然低氧可诱导任何肿瘤细胞发生EMT,但仅BCSC获得迁移潜能,因而更有利于发生侵袭和转移。肿瘤微环境中所分泌的细胞因子等可以刺激肿瘤细胞或非肿瘤基质细胞,激活相关通路,从而对肿瘤的发生和发展起到促进或抑制作用,同时影响肿瘤的耐药或复发。Wnt信号通路在诱导BCSC或者祖细胞恶性转变导致乳腺癌发生的过程中起重要作用<sup>[25]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路维持正常干细胞自我更新过程,尤其是BCSC增殖和EMT过程。在恶性程度较高的三阴性乳腺癌中,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活与肿瘤的迁移表型密切相关<sup>[25]</sup>。

此外,肿瘤免疫治疗的显著度在BCSC领域位居第一 (99.665),FWCI高达2.35,不仅是当前该领域的热点之一,而且在一定程度上代表了该领域的发展趋势,具有较强的竞争优势。肿瘤免疫治疗是指通过激活人体自身的免疫系统,利用自身的免疫功能发挥抗肿瘤作用。乳腺肿瘤微环境中,T细胞的浸润程度最大。T细胞作为免疫系统中的主要细胞,可以直接杀死被标记的靶细胞,对特定的抗原产生记忆,能够在下次受到同一抗原入侵时快速反应。靶向STAT3的肿瘤细胞干性抑制剂BBI608能够促进小鼠肝转移灶中骨髓抑制细胞发生凋亡,进而有利于增强嵌合抗原受体T细胞的治疗效果<sup>[26]</sup>。随着对CSC的研究深入,靶向CSC的免疫疗法也不断发展。如针对CSC微环境中发挥毒性作用的淋巴细胞 (如T细胞),通过抑制免疫抑制细胞或促进效应淋巴细胞的细胞毒性作用而清除CSC,从而消除肿瘤细胞。研究表明CSC-DC疫苗可以诱导机体的体液免疫和引发细胞特异性免疫应答,诱导产生抗体和T细胞直接靶向CSC,产生较强的杀伤作用<sup>[27]</sup>。因此,基于T细胞的靶向CSC疗法是一种有发展前景的策略。

综上,2014—2019年BCSC的年发文量及学术影响力不断上升,学术影响力远高于世界全学科平均水平,高影响力期刊发文占比较高,学术影响力大,越来越多的跨学科领域的研究热点不断涌现。针对BCSC的免疫治疗或者改善BCSC免疫微环境是未来肿瘤治疗的趋势。了解ncRNA、MSC与BCSC的关系有望为今后建立更有效的靶向治疗体系拓宽思路。可以预见,未来BCSC的基础转化研究将为乳腺癌患者的治愈带来希望。



参·考·文·献

[1] 周星彤, 沈松杰, 孙强. 中国乳腺癌筛查现状及进展 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2020, 12(3): 6-11.

[2] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. Nat Med, 1997, 3(7): 730-737.

[3] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 3983-3988.

[4] 郑文晖. 文献计量法与内容分析法的比较研究 [J]. 情报杂志, 2006, 25(5): 31-33.

[5] 李昊, 张建武. 基于 SciVal 的高校科研产出及学术影响力研究: 以合肥工业大学为例 [J]. 合肥工业大学学报 (社会科学版), 2019, 33(2): 139-144.

[6] Kim K, Chung Y. Overview of journal metrics[J]. Sci Ed, 2018, 5(1): 16-20.

[7] 徐志玮. SciVal Spotlight 评价指标原理以及同 ESI 的比较研究 [J]. 图书情报工作, 2012, 56(14): 86-92.

[8] 陈磊, 陈惠兰, 詹司佳, 等. 学科竞争力视角下的馆藏资源建设探析: 基于 Scival 跨学科科研评价工具 [J]. 图书馆, 2015(5): 83-86.

[9] Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. Cell, 2014, 159(3): 499-513.

[10] Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer[J]. Theranostics, 2015, 5(10): 1122-1143.

[11] Cuiffo BG, Campagne A, Bell GW, et al. MSC-regulated microRNAs converge on the transcription factor FOXP2 and promote breast cancer metastasis[J]. Cell Stem Cell, 2014, 15(6): 762-774.

[12] Su SC, Liu Q, Chen JQ, et al. A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2014, 25(5): 605-620.

[13] Hu CP, Hu JM, Deng SL, et al. A co-word analysis of library and information science in China[J]. Scientometrics, 2013, 97(2): 369-382.

[14] Huang XX, Xiao RJ, Pan S, et al. Uncovering the roles of long non-coding RNAs in cancer stem cells[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 62.

[15] Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer[J]. Oncogene, 2010, 29(34): 4741-4751.

[16] Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis[J]. Dev Cell, 2008, 14(6): 818-829.

[17] Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells[J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(3): 194-207.

[18] Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2005, 65(16): 7065-7070.

[19] Jiang M, Huang O, Xie ZQ, et al. A novel long non-coding RNA-ARA: adriamycin resistance-associated[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 87(2): 254-283.

[20] 吕萌, 王海波. 乳腺癌基础与转化医学研究现状及热点 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(6): 997-1001.

[21] McAndrews KM, McGrail DJ, Ravikumar N, et al. Mesenchymal stem cells induce directional migration of invasive breast cancer cells through TGF- $\beta$  [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16941.

[22] Liu SL, Ginestier C, Ou SJ, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks[J]. Cancer Res, 2011, 71(2): 614-624.

[23] Su SC, Chen JN, Yao HR, et al. CD10<sup>+</sup>GPR77<sup>+</sup> cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness[J]. Cell, 2018, 172(4): 841-856.e16.

[24] Li Y, Welm B, Podsypanina K, et al. Evidence that transgenes encoding components of the Wnt signaling pathway preferentially induce mammary cancers from progenitor cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(26): 15853-15858.

[25] Borah A, Raveendran S, Rochani A, et al. Targeting self-renewal pathways in cancer stem cells: clinical implications for cancer therapy[J]. Oncogenesis, 2015, 4: e177. DOI: 10.1038/onesis.2015.35.

[26] Guha P, Gardell J, Darpolor J, et al. STAT3 inhibition induces Bax-dependent apoptosis in liver tumor myeloid-derived suppressor cells[J]. Oncogene, 2019, 38(4): 533-548.

[27] Ning N, Pan Q, Zheng F, et al. Cancer stem cell vaccination confers significant antitumor immunity[J]. Cancer Res, 2012, 72(7): 1853-1864.

[ 收稿日期 ] 2020-05-09

[ 本文编辑 ] 吴 洋

上海交通大学医学院多中心临床研究项目

医院	项目名称	申请者	立项时间
仁济医院	胃肠道血管畸形所致消化道出血规范化治疗策略的研究及推广	戈之铮	2015
仁济医院	基于分子诊断选择复发性卵巢癌治疗方案的前瞻性、随机、多中心临床研究	狄 文	2015
仁济医院	长时程亚低温治疗重型颅脑创伤前瞻性多中心随机对照研究	江基尧	2015
仁济医院	探讨双环醇片治疗急性药物性肝损伤有效性、安全性的多中心、随机、双盲、阳性药对照的临床研究，并筛查影响预后的生物标记物	茅益民	2016
仁济医院	儿童肝移植免疫抑制剂个体化用药及免疫监控的临床应用研究	夏 强	2016
仁济医院	幽门螺杆菌根除治疗和感染相关危险因素的研究	陆 红	2016
仁济医院	脐带源间充质干细胞治疗视神经脊髓炎谱系疾病的前瞻性多中心随机对照研究	管阳太	2016
仁济医院	中国未破裂脑动脉瘤出血风险标准化评估和精准干预前瞻性多中心临床队列研究	万杰清	2018
仁济医院	早期使用重组人脑利钠肽对急性心肌梗死患者心肌组织水平灌注及心室重构的影响：前瞻性、随机 双盲、平行对照、多中心临床试验	卜 军	2018
仁济医院	紧急起始腹膜透析提高尿毒症救治率的多中心研究	倪兆慧	2018