

基于 VOSviewer 和 CiteSpace 知识图谱的脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征可视化分析

王丽辉¹, 张伟俊¹, 皋源¹, 向淑麟^{2,3,4}, 余跃天^{1,2,5}

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科, 上海 200001; 2. 广西急性呼吸窘迫综合征诊治研究重点实验室, 广西 南宁 530021; 3. 广西医学科学院传染病与急危重症救治研究所, 广西 南宁 530021; 4. 广西壮族自治区人民医院重症医学科, 广西 南宁 530021; 5. 国家教育部多脏器衰竭预警与干预重点实验室, 浙江 杭州 310027

【摘要】 目的 分析脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征近 10 年的研究热点变迁。**方法** 从 Web of science 核心数据库中检索 2014 年 1 月至 2024 年 6 月发表的主题为脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究原著, 通过 VOSviewer 和 CiteSpace 知识图谱进行可视化分析, 重点关注研究热点及演变趋势, 同时分析研究主题、研究者及研究机构之间的相关性。查询 ClinicalTrial.gov 网站, 对已注册的相关研究行横断面分析, 明确研究目标及可能获得的结果。**结果** 在过去 10 年中, 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征发文量逐年增加, 且具有广泛地域性分布。共 1319 篇文献被纳入分析, 检索 Kappa 一致性为 98%。“acute respiratory distress syndrome”、“sepsis”及“acute lung injury”是最常见的关键词, 分别为 736 次、649 次和 415 次出现, 总链接强度分别为 5052、4362 和 3005。“artificial intelligence”及“endophenotype”也呈递增趋势。相关研究主题聚焦于精准化管理、模型构建及潜在亚表型识别等。ClinicalTrial.gov 上已注册了 39 项相关的临床试验, 主要研究目的是为临床脓毒症相关的急性呼吸窘迫综合征诊疗提供新思路 and 依据, 提供诊断决策辅助和建立预测模型。**结论** 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究热点已经逐步转为亚表型及人工智能辅助决策的探索, 注册的相关临床试验已经逐步完成, 将为此疾病的精准化管理助力。

【关键词】 聚类分析; 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 研究热点

【中图分类号】 R563.8

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)04-0019-07

Visual analysis of sepsis-related acute respiratory distress syndrome based on knowledge graph of VOSviewer and CiteSpace WANG Li-hui¹, ZHANG Wei-jun¹, GAO Yuan¹, XIANG Shu-lin^{2,3,4}, YU Yue-tian^{1,2,5} 1. Department of Critical Care Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001, China; 2. Guangxi Health Commission Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome, Nanning 530021, China; 3. Research Center of Communicable and Severe Diseases, Guangxi Academy of Medical Sciences, Nanning 530021, China; 4. Department of Intensive Care Unit, The Peoples Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; 5. Key Laboratory of Multiple Organ Failure of Ministry of Education, Hangzhou 310027, China

【Corresponding author】 YU Yue-tian

【Abstract】 Objective To analyze the changes of research hotspots in sepsis-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the past decade. **Methods** Original articles on sepsis-related ARDS published from January 2014 to June 2024 were retrieved from the Web of Science core database. Visual analysis was conducted using knowledge graph of VOSviewer and CiteSpace. Its research hotspots and evolving trends were focused. At the same time, the relationships between researchers, research institutions, and co-citations were analyzed. The ClinicalTrial.gov website was checked. A cross-sectional analysis of registered relevant studies was conducted. The research objectives and possible results were clarified. **Results** Over the past 10 years, the numbers of publications on sepsis-related ARDS were increased annually and showed a wide geographical distribution. In total, 1,319 articles were included in the bibliometric analysis. The search Kappa consistency is 98%. “Acute respiratory distress syndrome,” “sepsis,” and “acute lung injury” were the most common keywords. They appeared 736, 649, and 415 times, respectively. The total link strengths were 5052, 4362, and 3005, respectively. “Artificial intelligence” and “endophenotype” also showed a growing trend. Related research topics focused on precision management, model establishment and validation, and potential subtyping identification. A total of 39 related clinical trials have been registered on ClinicalTrial.gov. These trials mainly aimed to provide new ideas and evidence for the diagnosis and treatment of sepsis-related ARDS. It was also expected to provide diagnostic decision-making assistance and establish the predictive models. **Conclusions** The research focus on sepsis-related ARDS has gradually shifted to the exploration of subtypes and artificial intelligence-assisted decision-making. The registered relevant clinical trials have been gradually completed. It will provide the support for the precision management of the disease.

【Key words】 Bibliometric analysis; Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Research hotspots

【基金项目】 国家教育部多脏器衰竭预警与干预重点实验室开放基金 (编号: 226-2023-00100); 湖州市智能药学与个体化治疗重点实验室开放基金 (编号: 重点项目 HZKF-20240101); 广西急性呼吸窘迫综合征诊治研究重点实验室开放基金 (编号: ZZH2020013)。

【通讯作者简介】 余跃天, 男, 医学博士, 主任医师。中华医学会重症医学分会青年委员。主要研究方向: 重症感染诊治。

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种表现为弥漫性肺部炎症和水肿的临床综合征,常导致急性呼吸衰竭。重症医学科(intensive care unit, ICU)收治患者中有 10.4% 被诊断为 ARDS^[1]。在新冠肺炎大流行期间,由于 ARDS 发病率急剧增加,全球对 ARDS 的关注及认识进一步提高^[2]。脓毒症是导致 ARDS 最常见的原因,2021 年的“拯救脓毒症运动”推荐了针对脓毒症患者的个体化治疗策略和管理方法,然而脓毒症患者死亡率仍居高不下^[3]。脓毒症相关 ARDS 患者约占其中的 30%,病死率在 30%~40%^[4]。因此仍需进一步开展相关的临床及基础研究,为今后疾病的诊治提供新策略,继而改善患者的预后水平。

文献计量学分析已成为定量分析学术研究的良好工具,并在新冠肺炎疫情期间广泛应用于各个学科,以分析学术出版物的重要性,并发现研究进展和热点^[5,6]。同时基于 VOSviewer 和 CiteSpace 知识图谱的分析技术不断发展,已经可以使结果更为可视化。因此,我们设计此项文献计量学分析,同时结合 ClinicalTrials.gov 上已经注册的临床研究,综合分析脓毒症相关 ARDS 的研究进展和热点,以期后续开展相关研究提供启示。

1 资料与方法

1.1 数据源和搜索策略 研究团队成员筛选 Web of Science (WOS) 核心数据库中脓毒症相关 ARDS 相关的研究原著,时间跨度为 2014 年 1 月至 2024 年 6 月。此外,我们还对同一时期在 ClinicalTrials.gov 注册的临床试验进行全面检索。为了确定与分析相关的主题,我们在医学主题词 (MeSH) 和文章标题中搜索了以下关键词:“Sepsis”、“ARDS”及“Acute Respiratory Distress Syndrome”。所有相关的内容均由研究团队两名成员独立搜索,汇总后行 Kappa 一致性评价,以避免更新数据库导致的搜索偏倚。

1.2 数据提取 从 WoS 核心收录数据库中提取每篇经检索策略识别的文献的标题、作者、摘要和关键词,以文本格式下载相关信息以进行后续文献计量及可视化分析。数据提取范围限定为已经公开发表的英语研究原著。以英语以外其他语言发表的或其他类型发表的论文,如评论、综述或病例报道等均被排除在外。我们还从 ClinicalTrials.gov 检索了已注册的相关临床研究,提取其研究类型、研究地点、研究纳排标准及研究终点等信息。

1.3 统计学方法 利用 WoS 核心数据库的内在功能描述检索后最终纳入分析文献的基本特征。通过文献计量学在线分析平台 (<http://bibliometric.com/>) 构建研究领域出版物总量和国家关系网络。

对作者、国家、组织、引用、关键词、主题和书目耦合分别进行计量分析,并使用 VOSviewer 1.6.10 进行了网络图形可视化。利用 Bibliographic Item Co-Occurrence Matrix Builder 2.0 和 Graphical Clustering Toolkit 1.0 创建关键词聚类矩阵,使用 CiteSpace Version 5.8 R3 可视化研究领域中的关键词和引文模式。

2 结果

2.1 发表文献总览 经两名研究者初筛后共提取 1789 篇相关信息,其中 1349 篇 (75.4%) 为研究原著,324 篇 (18.1%) 为评论,会议论文为 65 篇 (3.6%),其他类型发表文献 81 篇。最终,1319 篇英语文献被纳入,并行文献计量分析,两名研究者文献检索的一致性佳 (Kappa 为 98%)。2014~2021 年,该领域文献发表数量呈逐步增长趋势,2021 年发文量 (214 篇) 为 2010 年的 26 倍。2022 年后随着新冠肺炎疫情控制,年发文量稍有下降。近 10 年此领域发表文献前十名国家及发文量见图 1。87 个国家就此领域发表了研究原著。其中美国发文量最多 (458 篇),其次为中国 (346 篇)。

2.2 关键词的文献计量分析 根据 WoS 核心收录数据库的内部描述性分析,从纳入文献中提取出所有的关键词,由 VOSviewer 软件进行智能识别。最终提取关键词 4576 个,其中 396 个高频关键词 (出现频次 > 5 次) 纳入最终分析。高频关键词的共现被分成了 8 个簇,12221 个链接,总链接强度为 30935。“acute respiratory distress syndrome”、“sepsis”及“acute lung injury”是最常见的关键词,分别是 736 次、649 次和 415 次出现,总链接强度分别为 5052、4362 和 3005。“artificial intelligence”及“endophenotype”也呈不断增长趋势。其他排名前十的高频关键词还包括“septic shock”、“epidemiology”、“mechanical ventilation”、“COVID-19”和“management”。

2.3 研究主题及趋势 研究结果发现,近 10 年关于脓毒症相关 ARDS 的研究逐步由机制探索发展至临床管理。随着 2020 年新冠疫情爆发,相关研究逐步聚焦于 ARDS 的流行病学、管理、模型建立及潜在亚表型分析 (图 3)。2020~2021 年的研究主题地图提示:受新冠疫情影响,COVID-19、炎症反应、表达、抑制、受体、免疫、巨噬细胞等基础研究显示出了既重要、又有良好发展的主题趋势;在 2022~2024 年的研究主题地图提示:药物、生命支持、呼吸力学、炎症、激活、表达、下调等依旧居于主题地图的第一象限;2014~2024 年的主题地图提示:炎症

反应及其相关的表达、激活、抑制均在主题地图第一象限中,引领主题趋势研究方向(图 4)。

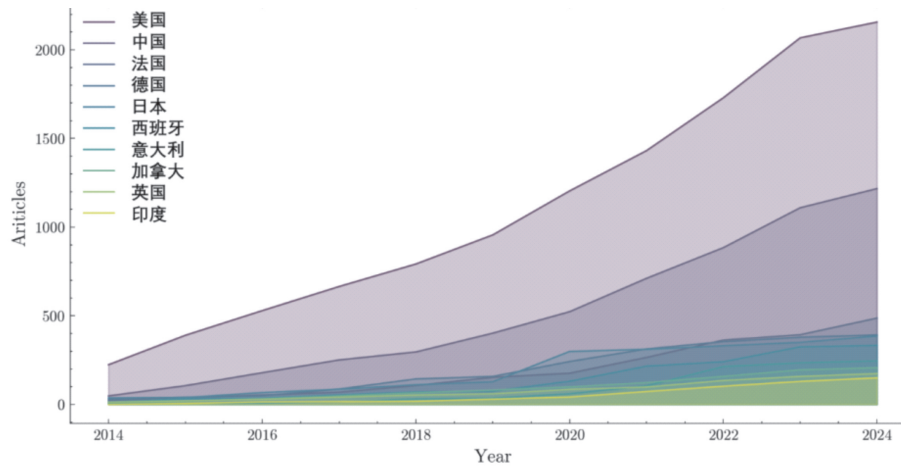


图 1 2014 ~ 2024 年全球发文前十名国家及发文量

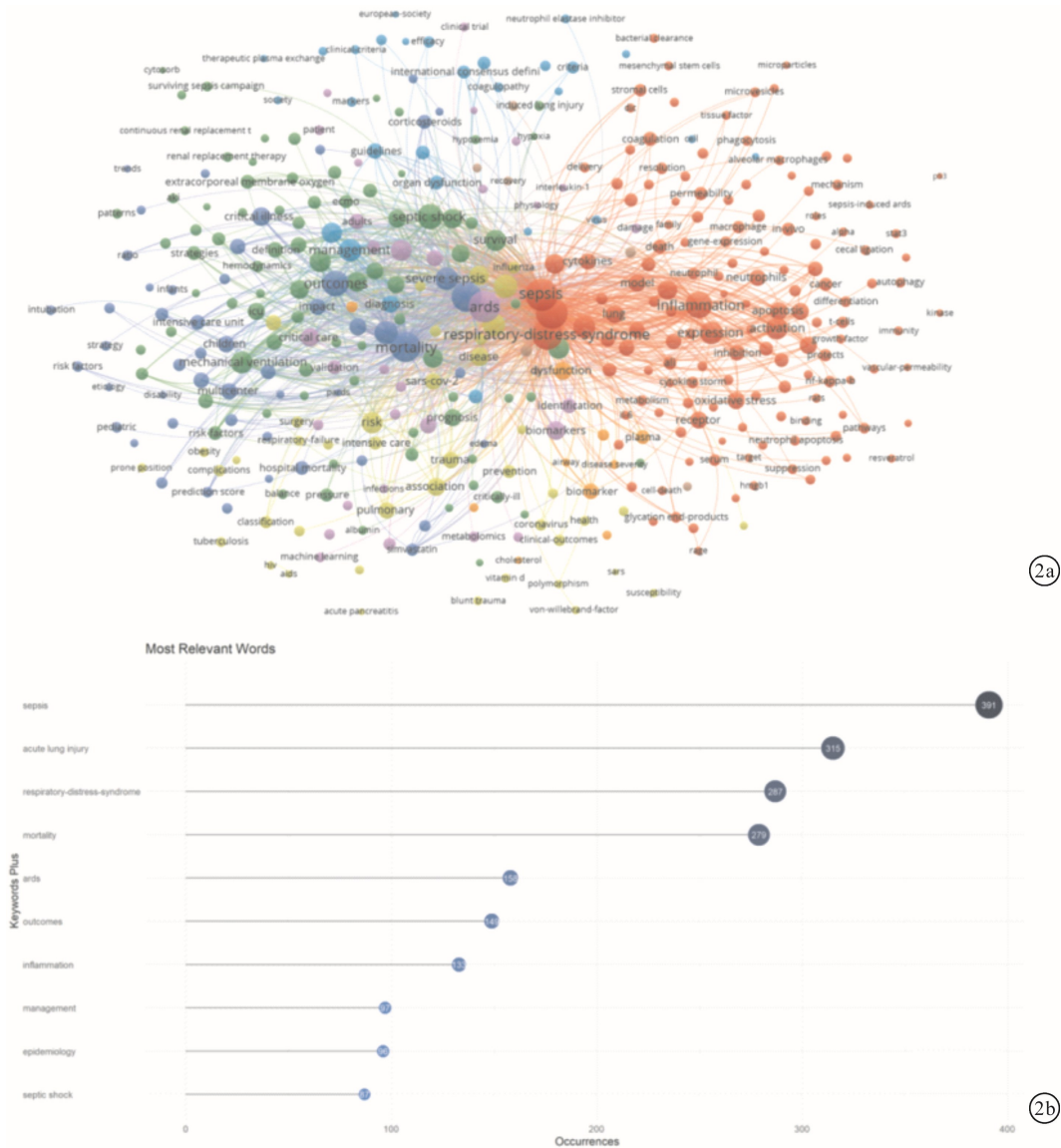


图 2 关键词共现网络 a:所有高频关键词的共现;b:频次最高的 10 个关键词

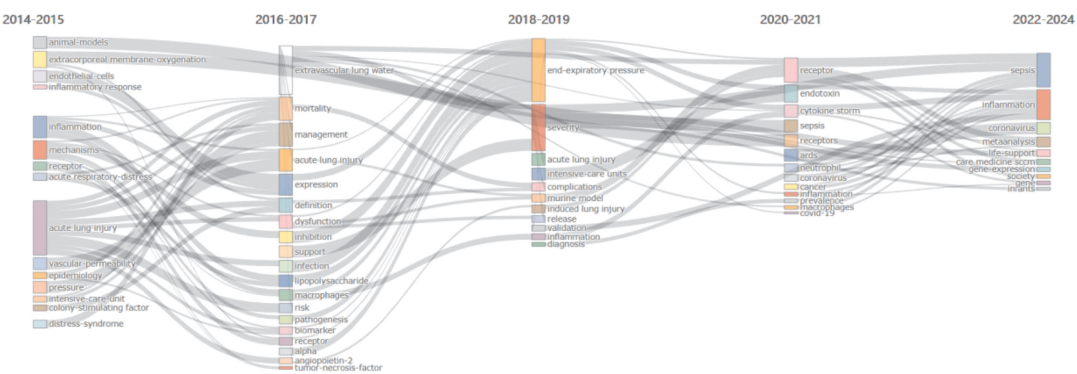


图3 2014 ~ 2024 年脓毒症相关 ARDS 的研究主题及研究趋势

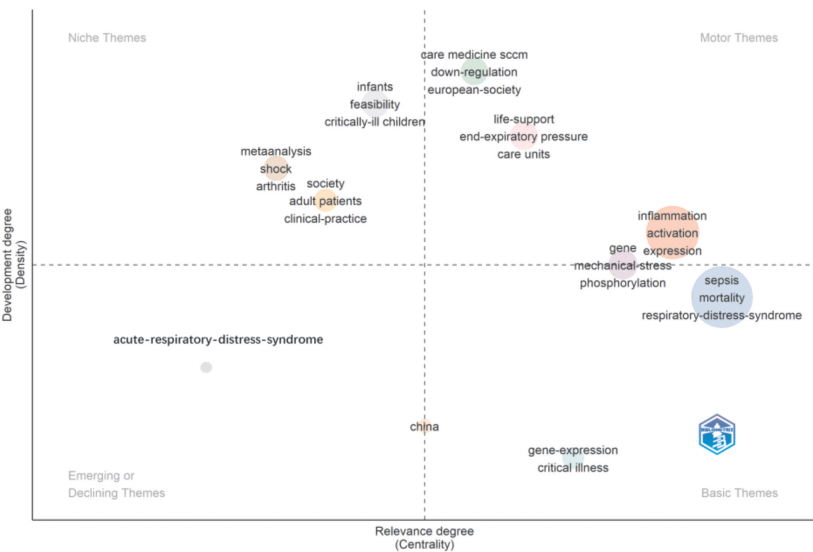


图4 2022 ~ 2024 年研究主题地图

2.4 发表期刊分析 将 WOS 数据库中 2014 ~ 2024 年脓毒症相关 ARDS 研究原著根据布拉德福定律 (Law of Bradford) 绘制出降序图, 位于 Core Sources 中的期刊就是刊载相关文章最多的杂志及

文章数量, 由图 5 可见, 研究原著发表排名前五的杂志分别是 Critical Care、Shock、Frontiers in immunology、Journal of Critical Care 和 Plos one。

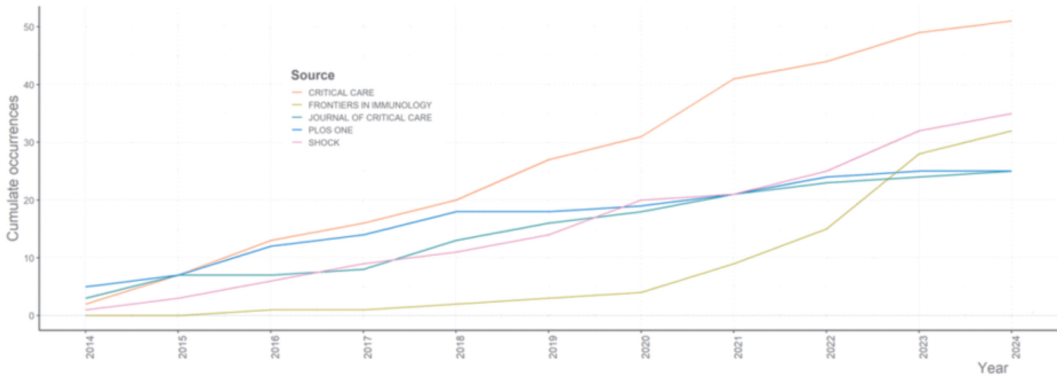


图5 2014 ~ 2024 年出版物发表相关论著情况

2.5 合作情况分析 2014 ~ 2024 年共有来自 87 个国家的作者发表了脓毒症相关 ARDS 的研究原

著。其中美国发文 458 篇, 与其他国家研究者有最高频率的合作 (37 个链接, 总共 295868 个链接强

度),合作国家包括中国、德国和加拿大。有 140 所机构发表了 5 篇或更多的研究原著。与其他机构合作最多的机构是加州大学旧金山分校(中介中心性 35.88,接近中心性:0.02,PageRank 值为 0.049,共 108317 个链接强度),主要合作机构是范德比尔特大学(共 125 个链接强度,PageRank 值为 0.026)和

宾夕法尼亚联邦高等教育学院(共 118 个链接强度,PageRank 值为 0.022),其次是斯坦福大学(共 47 个链接强度,PageRank 值为 0.013)和马萨诸塞州综合医院(共 86 个链接强度,PageRank 值为 0.029)。见图 6。

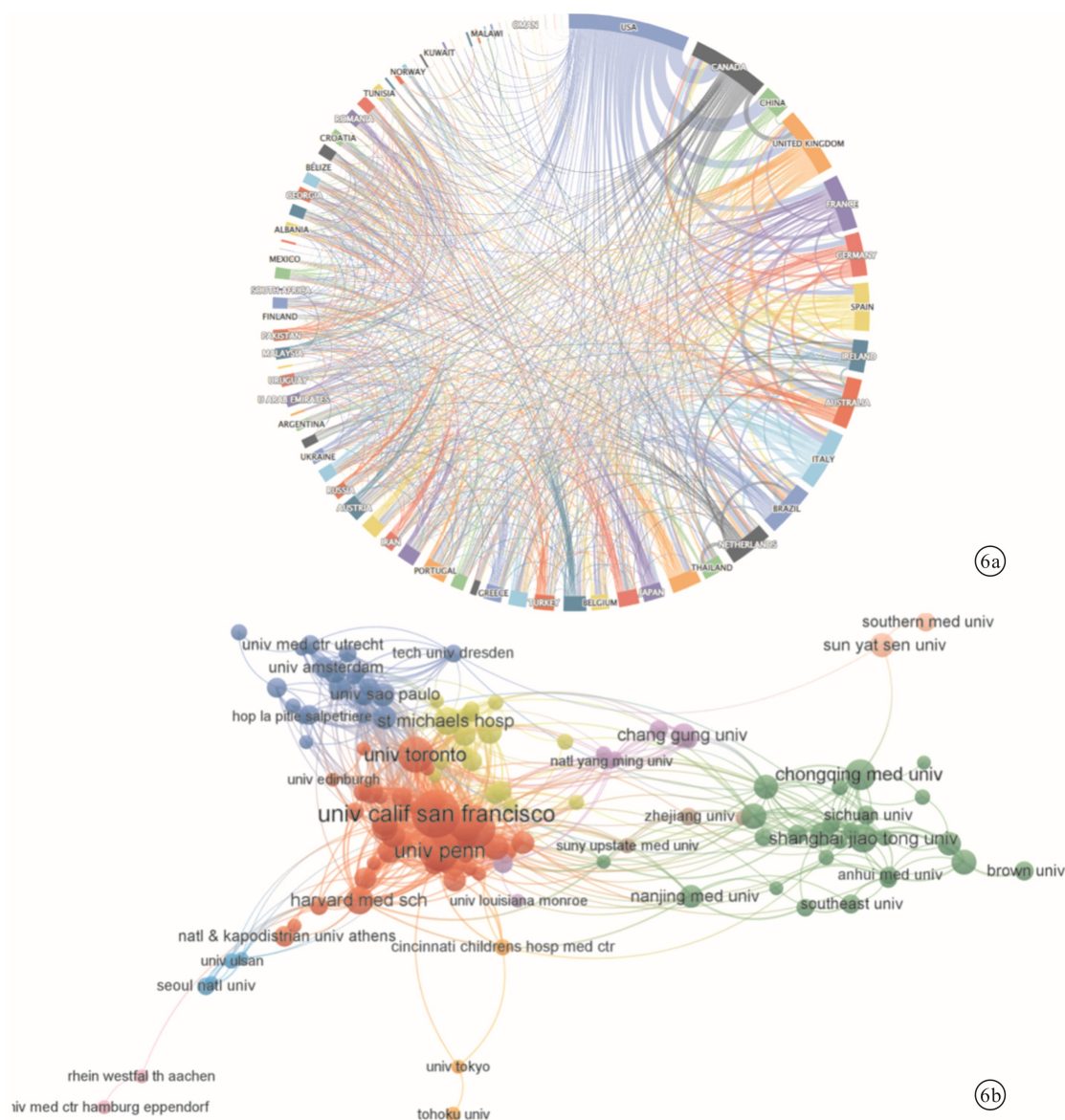


图 6 国家及机构合作关系图 a:国家合作关系图;b:机构合作关系图

2.6 已注册的临床试验分析 经检索 Clinical Trials.gov 网站,自 2014 年 1 月至 2024 年 6 月共有 39 项临床试验成功注册。其中,观察性研究为 22 项(56.4%),前瞻性研究为 25 项(64.1%)。此外,有 1 项试验(2.6%)招募了新生儿作为受试者。就试验的状态而言,19 项(48.7%)已经完成。注册的 39 项临床试验研究目标主要分为 3 个方面。首先,

许多试验致力于探索疾病新的治疗方法以改善患者临床转归;其次,一些试验旨在建立包括标准化、结构化临床诊断和治疗信息的医学数据库,并为未来的人工智能技术提供多模态数据技术系统。第三,一些试验旨在评估特殊护理对疾病的改善作用。见表 1。

表 1 ClinicalTrials 上注册脓毒症诱导 ARDS 临床研究概况 [n(%)]

变量		数量
研究类型	干预性	17 (43.6)
	观察性	22 (56.4)
受试者类型	<18 岁	1 (2.6)
	≥18	38 (97.4)
试验状态	未纳入受试者	2 (5.1)
	纳入受试者中	7 (17.9)
	试验已完成	19 (48.7)
	进行中,但未纳入受试者	1 (2.6)
	未知	10 (25.6)
研究结果	研究结果已公布	1 (2.6)
	研究结果未公布	38 (97.4)
基金来源	企业	38 (97.4)
	其他	1 (2.6)
研究地点	美国	10 (25.6)
	亚洲	10 (25.6)
	欧洲	10 (25.6)
	中东地区	6 (15.4)
	未知	3 (7.7)

3 讨论

本研究团队经检索 WOS 核心数据库,收集 1319 篇与脓毒症相关 ARDS 的研究原著信息,并行知识图谱可视化分析。研究发现此领域的热点已经由早期的流行病学趋势及临床预后发展为精准化管理、预测模型构建及潜在亚表型识别等。相关临床研究已经有 39 项于 ClinicalTrials.gov 网站上注册,人工智能及根据亚表型分级分层、精准化、个体化治疗是未来的研究趋势。

脓毒症是 ICU 最常见的并发症之一,约占国内 ICU 收治患者数量的 25%,病死率约为 35.5%,若发展为脓毒性休克,则病死率可上升至 51.9%^[7]。脓毒症 3.0 将其定义为“宿主的免疫功能对病原体导致感染引起的炎性反应失代偿而发生的危及生命的器官功能衰竭”,ARDS 常被视为脓毒症所导致的致命后果^[8]。为进一步明确发病机理,阻断发病进程,改善临床预后水平,其仍然是目前的研究热点。

脓毒症相关 ARDS 是一种固有的异质性临床综合征,此次文献聚类分析提示近 10 年的研究主题图中“炎性反应”及“生物标记物”仍占较大的研究权重。分析此次纳入文献的相关研究内容,虽然至今已经研究了几种潜在的生物标志物,但尚未发现能够特异性可靠地诊断这种疾病的单一生物标志物。目前的研究表明,对不同方面(如上皮和内皮损伤、

表观遗传变异和炎症)有反应的生物标志物组合更有可能应用于临床环境。一些研究建议并测试了几种生物标志物的组合,以探索与脓毒症诱导 ARDS 的关系^[9]。已有学者已经建立了脓毒症相关 ARDS 死亡率预测模型,包括年龄、表面活性剂蛋白 D 和白介素-8 等^[10],但仍需在临床实践中进一步验证。

由于 COVID-19 疫情大流行,ARDS 发病率增加了 10 倍甚至更多^[11]。目前为了更好地识别和理解这种异质性较强的疾病病理生理学本质,需做到分级分层精准化管理。此次聚类分析结果提示,潜在亚表型识别仍是研究热点之一。亚表型和内型通过识别具有共同病理生理学的患者亚组,提高了我们对脓毒症相关 ARDS 的理解,它们的使用可能最终导致可治疗特征的识别。表型的进一步识别可以指导临床试验设计的改进。首先,优先纳入具有更高发生主要结果可能性的亚表型,可以进一步增加统计效能,即使所研究干预的相对风险降低保持不变。这种方法被称为预后富集,并已成功地用于重症医学相关呼吸力学方面的研究^[12]。目前已有相关研究在 ClinicalTrials.gov 上注册并已经开始招募患者。

大数据是指“太大或太复杂以至于传统的数据处理应用程序软件不足以进行处理的数据集”。基于大数据的信息技术已经逐步改变我们日常临床医疗思维。人工智能在大数据分析及复杂任务处理上可能具有更为出色的性能,可以有效协助临床医师进行高精度的疾病诊断和预测,尤其是对于异质性较高的临床综合征 ARDS^[13],经聚类分析也证实这是今后的研究热点之一。目前已有研究人员利用大数据来建立脓毒症相关 ARDS 的预测模型,随着基因组学等信息的纳入补充,此类模型将进一步完善。

综上,脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征具有较高的发病率及病死率,经文献聚类分析表明,其研究热点已经逐步转为潜在亚表型的识别及人工智能辅助决策的探索。目前已有多项相关的临床试验注册并进行了患者招募,这些临床试验的逐步完成将为疾病的精准化管理指明方向。

【参考文献】

[1] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021,398(10300):622-637.
[2] Pan C, Lu C, She X, et al. Evaluation of positive end-expiratory pressure strategies in patients with coronavirus disease 2019-induced acute respiratory distress syndrome[J]. Front Med (Lausanne), 2021,8:637747.