

基于 Web of Science 的 *PIK3CA* 基因突变在转移性结直肠癌领域相关研究的文献计量分析



李建文, 刘 刚, 郝 亮

南宁市第一人民医院胃肠肛肠外科 (南宁 530022)

【摘要】目的 探讨 *PIK3CA* 基因突变在转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 领域的研究现状、热点和趋势。**方法** 在 Web of Science 核心数据库中检索 *PIK3CA* 基因突变在 mCRC 领域相关研究文献。检索时限为建库至 2025 年 7 月 17 日。利用 CiteSpace 6.3.R1 软件对年度发文量、文献被引频次、国家、机构和关键词等进行可视化分析, 并对关键词进行聚类 and 突现分析。**结果** 共纳入 514 篇文献, 该领域年度发文量整体呈平稳趋势。发文量最多的机构是得克萨斯大学系统。美国在发文数量及中心性方面均居首位。当前该领域的研究热点主要集中在 *PIK3CA* 在 mCRC 中的作用机制、其在治疗及耐药方面的应用, 以及液体活检技术的相关研究。**结论** *PIK3CA* 在 mCRC 治疗方面有巨大潜力, 通过相关基因研究、联合治疗等方法, 或可为 mCRC 的治疗提供新策略。

【关键词】 转移性结直肠癌; *PIK3CA*; CiteSpace; Web of Science; 文献计量学; 可视化分析

【中图分类号】 R730.23 **【文献标识码】** A

Bibliometric analysis of *PIK3CA* gene mutations in metastatic colorectal cancer research based on the Web of Science database

LI Jianwen, LIU Gang, HAO Liang

Department of Gastroentero-Anorectal Surgery, The First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China

Corresponding author: HAO Liang, Email: hlcl_02@163.com

【Abstract】Objective To investigate the research status, hotspots, and trends in *PIK3CA* gene mutations in metastatic colorectal cancer (mCRC). **Method** Relevant literature on *PIK3CA* gene mutations in mCRC was retrieved from the Web of Science Core Collection, covering the period from database inception to July 17, 2025. CiteSpace (version 6.3.R1) was employed to conduct visual analyses of annual publication volume, citation counts, countries, institutions, and keywords. Additionally, keyword co-occurrence, a clustering and burst analyses were carried out. **Results** A total of 514 publications were included. The annual publication volume exhibited a generally stable trend over time. The University of Texas System was the most productive institution. The United States ranked first in both publication count and centrality. Currently, research hotspots include the mechanistic role of *PIK3CA* in mCRC, its involvement in therapy and resistance, and the application of liquid biopsy technologies. **Conclusion** The *PIK3CA* gene holds significant therapeutic potential in mCRC. Further investigation into *PIK3CA*-related molecular mechanisms and the development of combinatorial treatment strategies may offer novel approaches for the clinical management of this disease.

【Keywords】Metastatic colorectal cancer; *PIK3CA*; CiteSpace; Web of Science; Bibliometrics; Visualization analysis

转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 其5年生存率不足15%^[1]。随着精准医学的发展, 磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α (Phosphatidylinositol-4, 5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha, *PIK3CA*), 即编码 *PI3K* 催化亚基 p110 α 的基因, 其异常活化被证实是 mCRC 的关键驱动因素, 约15%~20% 的患者携带 *PIK3CA* 突变和/或拷贝数扩增, 此类变异通过持续激活 *PI3K/AKT/mTOR* 信号通路促进肿瘤进展、转移及治疗耐药^[2]。近年来, 围绕 *PIK3CA* 的多维度研究, 包括基因拷贝数变异、表达调控及基于循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 的动态监测已成为靶向治疗和预后评估探索的重要方向^[3-4]。本研究采用文献计量学方法, 通过科学知识图谱可视化技术系统梳理 *PIK3CA* 基因突变在 mCRC 领域的研究热点与演进趋势, 旨在揭示当前研究的聚类结构与跨主题关联, 为未来靶向策略开发与转化研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略

在 Web of ScienceTM 数据库中进行检索, 选择 Web of Science Core Collection 和 Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) 作为数据来源。检索方式为 TS (主题)。英文检索式为 (TS= (metastatic colorectal cancer)) OR TS= (mCRC)) AND ((TS= (*PIK3CA*)) OR TS= (*PI3K* catalytic subunit)) OR TS= (phosphatidylinositol-3-kinase)。检索时限为建库至2025年7月17日。语种选择 English, 文献类型选择 Article 和 Review。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究主题为 *PIK3CA* 基因突变在 mCRC 中相关研究的文献; ②文献内容完整; ③文献类型为 Article 或 Review。排除标准: ①研究内容与 *PIK3CA* 基因突变在 mCRC 中研究不相关的文献; ②会议摘要、修订、新闻、个案报道等类型文献; ③重复发表的文献。

1.3 数据提取及分析

将检索到的文献以“全记录与引用参考文献”

纯文本格式导出。使用 CiteSpace 6.3.R1 软件去除重复文献。利用 Web of Science 提供的文献分析功能, 对年度发文量和引文量进行统计。通过 CiteSpace 6.3.R1 软件提取纳入文献的原始数据, 提取的信息包括作者、国家、机构、关键词等。对纳入文献的作者、国家、机构、关键词、高被引文献等进行可视化分析。

2 结果

2.1 年发文量分析

共纳入 514 篇文献, 该领域最早的相关文献发表于 2001 年, 年发文量变化趋势呈现显著的阶段性特征。2001—2009 年为缓慢积累期, 年均发文量不足 10 篇; 2010 年起进入快速扩张期; 2014—2017 年为高峰期, 其中 2015 年达到峰值 (48 篇); 2018—2024 年发文量趋稳 (年均约 28 篇); 2025 年仅纳入不足 8 个月的数据, 发文量为 11 篇, 虽不能准确反映全年水平, 但具有一定的参考价值。详见图 1。

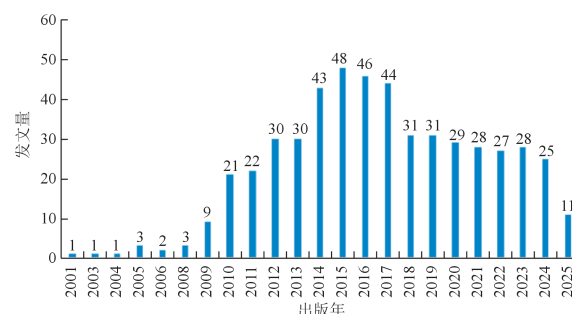


图 1 2001—2025 年 *PIK3CA* 基因突变在转移性结直肠癌领域的年度发文量

Figure 1. Annual publication volume on *PIK3CA* gene mutations in metastatic colorectal cancer research from 2001 to 2025

2.2 文献被引频次分析

采用 CiteSpace 6.3.R1 软件对纳入的 514 篇文献进行分析。时间跨度设置为 2001-01 至 2025-07, 时间切片为 1 年, 使用 G-index $k=5$ 对参考文献进行分析, 设置 Top N=50, 绘制可视化图谱, 节点=298, 连线度=1 357, 密度=0.030 7, 被引频次排名前 5 的文献见表 1。其中 De Roock W 等^[5] 发表的研究为目前引用频次最高的论文, 该研究首次通过大样本多中心数据 ($n=773$) 证实 *PIK3CA* 突变是 mCRC

患者接受西妥昔单抗联合化疗的独立负向预测标志物，确立了 *PIK3CA* 在抗 EGFR 治疗耐药层级中的关键地位，为后续基于多基因 panel 的精准治疗决策提供了临床证据基础。

2.3 发文机构与国家共现分析

在 CiteSpace 6.3.R1 软件中，选择节点类型为机构（Institution），获得发文机构可视化图谱。图谱显示，节点=295，连接度=953，密度=

0.022，见图2。发文量排名前5的机构见表2，发文量较高的机构是得克萨斯大学系统（26篇）和得克萨斯大学MD安德森癌症中心（25篇）。选择国家（Country）为节点类型，获得发文国家可视化图谱。图谱显示，节点=47，连接度=175，密度=0.161 9，见图3。发文量排名前5的国家见表3，发文量最高的国家是美国，共发文140篇，中心性最高（0.64）。

表 1 被引次数排名前5的研究
Table 1. Top 5 studies by citation count

序号	题目	被引频次
1	Effects of <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , and <i>PIK3CA</i> mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis ^[5]	94
2	Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer ^[6]	67
3	Wild-type <i>KRAS</i> is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer ^[7]	66
4	Panitumumab - FOLFOX4 treatment and <i>RAS</i> mutations in colorectal cancer ^[8]	62
5	Wild-type <i>BRAF</i> is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer ^[9]	60

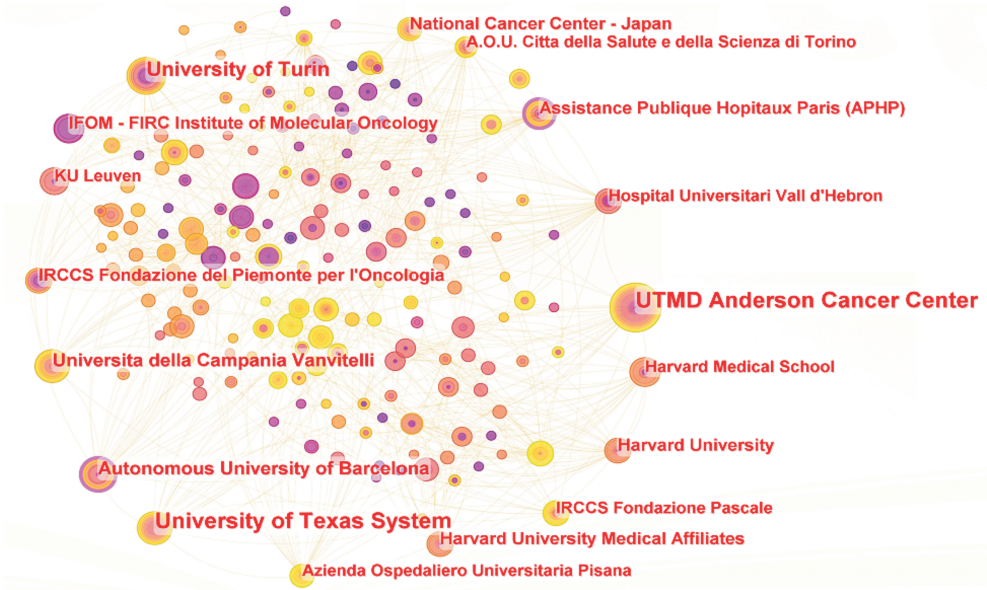


图2 机构共现网络

Figure 2. Co-occurrence network of institutions

注：节点大小与发文量呈正相关，不同颜色代表不同的年份，连线表示机构间的联系。

表 2 发文量排名前5的机构

Table 2. Top 5 institutions by number of publications

序号	机构	发文量（篇）	中介中心性
1	University of Texas System	26	0.09
2	UT MD Anderson Cancer Center	25	0.09
3	University of Turin	19	0.02
4	Autonomous University of Barcelona	14	0.12
5	Universita della Campania Vanvitelli	14	0.04

2.4 关键词共现和聚类分析

在 CiteSpace 6.3. R1 软件中选用关键词（Keyword）为节点类型进行可视化分析，关键词共现图谱得到233个节点，1 910条连线，密度为0.070 7，见图4。其中，出现频次≥70次的关键词有11个，排名前3的依次为colorectal cancer（结直肠癌，199次）、Cetuximab（西妥昔单抗，105次）、metastatic colorectal cancer（转移性结直肠癌，100次），见表4。中介中心性排名前2的关键词是

colorectal cancer（结直肠癌，0.21）、expression（表达水平，0.19），见表5。对关键词进行聚类分析，得到5个聚类模块（图5），分别为#0 resistance（耐药性）、#1 liquid biopsy（液体活检）、#2 pi3k（PI3K 通路）、#3 colon cancer（结肠癌）、#4

carcinoma cells（癌细胞）。关键词聚类图谱Q值为0.307（>0.3），S值为0.770 3（>0.7），说明聚类效率准确可信^[10]。时间线图将抽象的时间逻辑转化为直观视觉模式，能体现各个聚类在不同时间的研究状况，如图6所示，可见多个聚类模块相互重叠，提示聚类之间联系相对紧密。

2.5 关键词突现分析

突现词在某种程度上可以预测该领域的研究前沿^[11]。利用CiteSpace 6.3.R1 软件中的Burstness（突现）功能，对关键词进行突现分析，见图7。

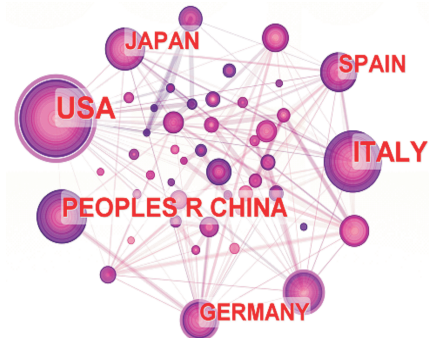


图3 国家共现网络

Figure 3. Co-occurrence network of countries

注：节点大小与发文量呈正相关，不同颜色代表不同的年份，连线表示国家间的联系。

表3 发文量排名前5的国家

Table 3. Top 5 countries by number of publications

序号	国家	发文量（篇）	中介中心性
1	USA（美国）	140	0.64
2	ITALY（意大利）	91	0.09
3	PEOPLES R CHINA（中国）	72	0
4	SPAIN（西班牙）	48	0.07
5	JAPAN（日本）	46	0

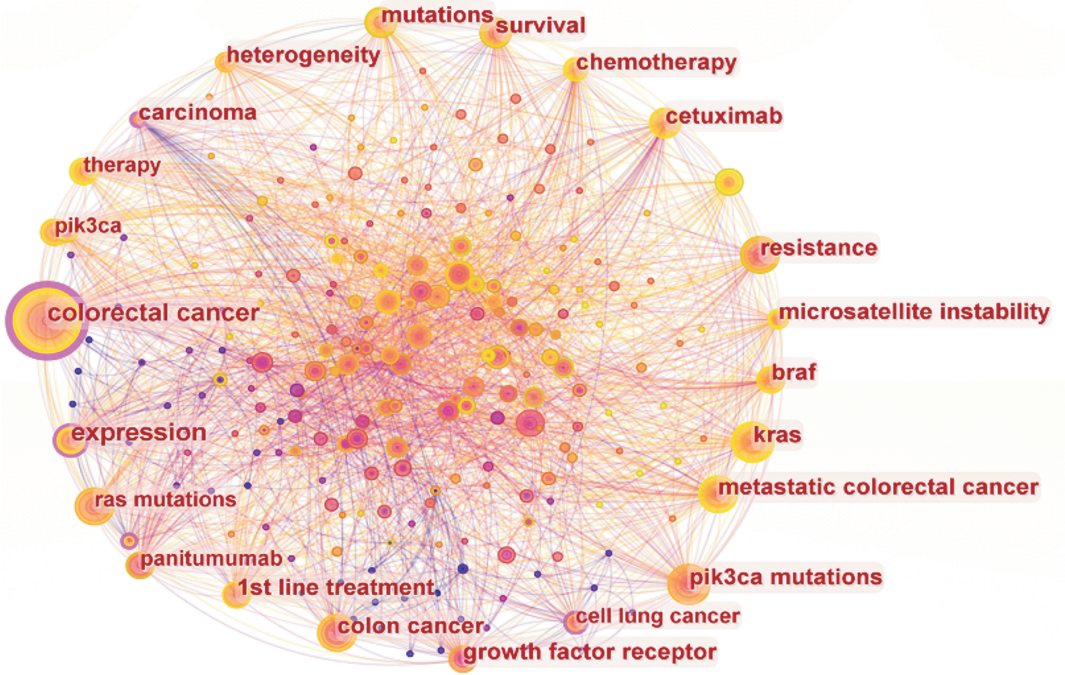


图4 关键词共现网络

Figure 4. Co-occurrence network of keywords

表4 出现频次 ≥ 70 次的关键词

Table 4. Keywords with frequency ≥ 70

序号	关键词	频次	序号	关键词	频次
1	colorectal cancer（结直肠癌）	199	7	PIK3CA mutations（PIK3CA 突变）	75
2	Cetuximab（西妥昔单抗）	105	8	1st line treatment（一线治疗）	74
3	metastatic colorectal cancer（转移性结直肠癌）	100	9	therapy（治疗）	73
4	KRAS（KRAS 基因）	91	10	chemotherapy（化疗）	72
5	expression（表达水平）	81	11	BRAF（BRAF 基因）	71
6	colon cancer（结肠癌）	79			

表 5 中心性排名前 11 的关键词
Table 5. Top 11 keywords by centrality

序号	关键词	中心性
1	colorectal cancer (结直肠癌)	0.21
2	expression (表达水平)	0.19
3	breast cancer (乳腺癌)	0.12
4	cell lung cancer (肺癌)	0.11
5	carcinoma (癌)	0.11
6	1st line treatment (一线治疗)	0.1
7	metastatic colorectal cancer (转移性结直肠癌)	0.09
8	colon cancer (结肠癌)	0.08
9	microsatellite instability (微卫星不稳定性)	0.08
10	growth factor receptor (生长因子受体)	0.07
11	heterogeneity (异质性)	0.07

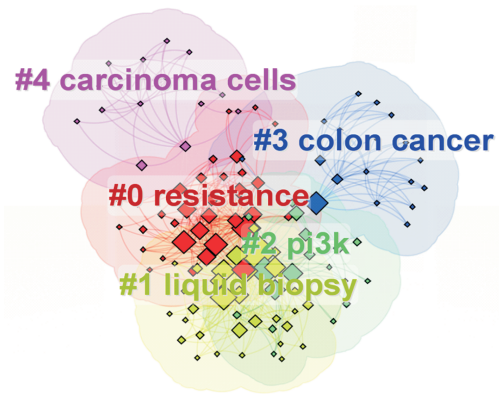


图 5 关键词聚类可视化
Figure 5. Visualization of keyword clustering

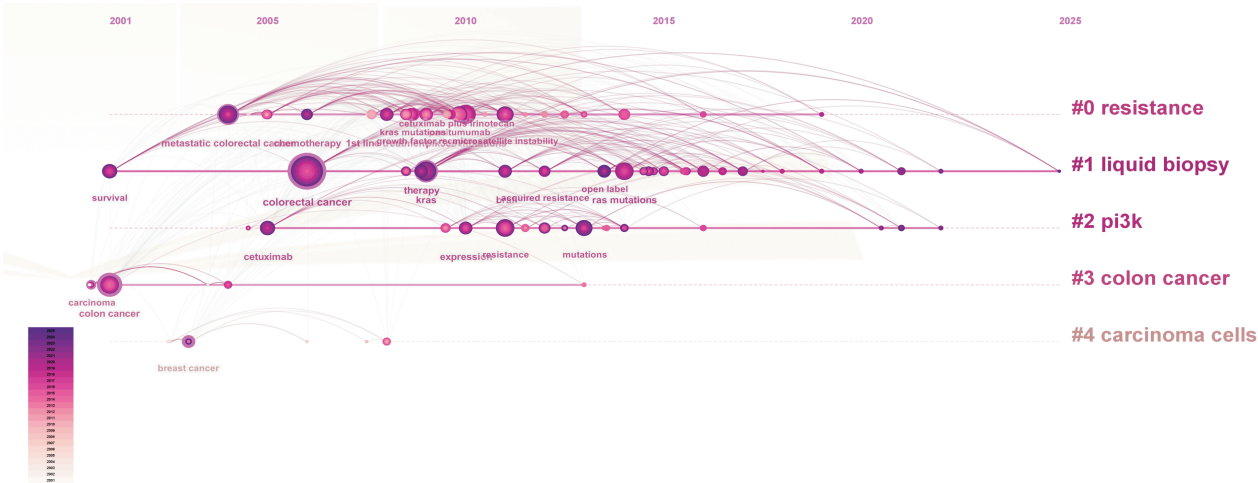


图 6 关键词聚类时间线图
Figure 6. Timeline of keyword clustering

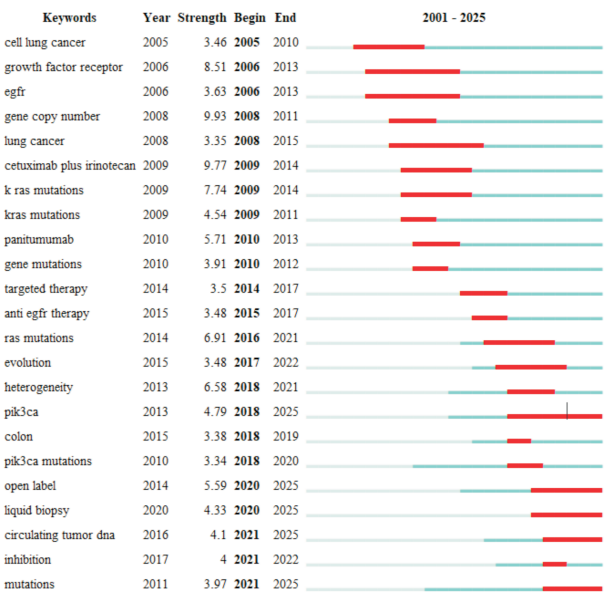


图 7 关键词突现分析
Figure 7. Burst analysis of keywords

结果显示，突现词强度排名前 3 的依次为 gene copy number（基因拷贝数，9.93）、cetuximab plus irinotecan（西妥昔单抗联合伊立替康方案，9.77）、growth factor receptor（生长因子受体，8.51）。根据突现词分析，早期主要为靶向治疗探索期（2005—2014 年），其后为耐药机制深化期（2014—2020 年），近年进入精准干预新时期（2020—2025 年）。

3 讨论

近年来，PIK3CA 基因突变在 mCRC 中的相关研究发文量基本处于稳定趋势，提示学术界对该研究领域持续关注，反映了 mCRC 研究领域的一种热门研究方向。从发文国家来看，美国发文量（140 篇）居世界首位，国家共现分析显示美国的发文量及中心性均占据首位，表明美国在国际合作、跨学科协作及高影响力论文产出方面具有显

著优势；中国发文量（72篇）居第三位，说明中国在该领域具有一定国际影响力，但中国的中心性较低，可能与研究机构间合作网络分散、国际交流不足有关。从发文机构看，该领域发文量最多的机构是得克萨斯大学系统，但整体机构间合作较分散。提示国家、机构间应增加合作交流，博采众长，开拓思维。

关键词是论文内容的高度概括及核心主题，关键词共现、聚类分析能够反映相关领域的研究热点，对预测未来研究方向具有重要意义。结合关键词分析结果可知，*PIK3CA* 基因突变在 mCRC 中的研究热点主要集中在 *PIK3CA* 在 mCRC 中的作用机制研究、*PIK3CA* 在 mCRC 治疗及耐药的机制研究，以及液体活检技术相关研究。

关键词聚类#2 *pi3k* 及突现分析中的 *PIK3CA* 突变，提示目前 *PIK3CA* 基因在 mCRC 中的作用机制研究是热点方向。磷脂酰肌醇激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）位于细胞质中，由两个亚基组成，分别是调控亚基 p85 和催化亚基 p110。*PIK3CA* 基因编码 PI3K 蛋白的催化亚基（p110 α ），参与调控细胞生长、增殖、存活和代谢的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，其突变导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路持续激活，促进肿瘤增殖、转移和耐药^[12]。*PIK3CA* 突变常与 *KRAS*/*BRAF* 野生型共存，且与表观遗传修饰基因（如 DNA 损伤应答基因）突变相关^[13-14]。*PIK3CA* 介导的肿瘤转移机制，离不开 PI3K/AKT 通路的调控作用。一方面，LIN28B 通过 PI3K/AKT 通路驱动结直肠癌细胞的肝转移^[15]；另一方面，CXCL16 通过 PI3K/AKT/FOXO3a 轴诱导 Kupffer 细胞极化，促进结直肠癌细胞的肝定植^[16]。Wang 等^[17]的一项最新研究显示，结直肠癌细胞通过外泌体将 *PIK3CA* H1047R 突变 DNA 递送至正常成纤维细胞，诱导其转化为癌相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs），CAF 分泌白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）激活 STAT3 通路，促进肿瘤上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）和肺转移前肿瘤微环境形成。这些研究共同提示了 *PIK3CA* 突变在 mCRC 中不仅发挥经典的信号通路激活作用，而且可通过多层次（细胞内、细胞间、器官间）及多机制（信号通路、免疫调节、外泌体通讯、微

环境重塑）协同驱动肿瘤进展和转移。值得关注的是，*PIK3CA* 突变可通过外泌体传递其遗传信息，重塑转移前微环境，这一发现颠覆了传统认知，凸显了其在介导肿瘤-宿主互作，促进肿瘤全身性播散中的重要作用。

结合关键词聚类#0 resistance（耐药性）及突现分析中出现的多个靶向治疗药物，提示目前 *PIK3CA* 基因在 mCRC 中的治疗及耐药方面的研究也是热点方向。*PIK3CA* 基因与 mCRC 相关研究主要集中在化疗、靶向治疗方面。在化疗方面，Liu 等^[18]研究发现 *PIK3CA* E545K 突变通过抑制细胞凋亡和增加细胞活力，在体外和体内实验中均显示出对奥沙利铂的耐药性，揭示了 *PIK3CA* E545K 突变可通过上调 *APOA5* 转录促进 L-OHP 耐药性，提示 *APOA5* 或可作为提高奥沙利铂化疗敏感性的潜在靶点。在靶向治疗方面，对 PI3K 抑制剂的开发研究及相关药物耐药性研究是重点，PI3K 抑制剂主要包括泛 PI3K 抑制剂、mTOR/PI3K 双重抑制剂、选择性 PI3K 抑制剂等^[19]。关于 *PIK3CA* 突变对西妥昔单抗疗效的影响，现有证据尚存争议。有研究显示单纯 *PIK3CA* 突变可能不影响西妥昔单抗疗效^[20]。但 *PIK3CA* 突变型肿瘤常伴其他表观遗传修饰基因突变（如 *ARID1A*），这会显著加剧耐药^[14]。因此，针对 *PIK3CA* 突变型 mCRC 的联合治疗策略备受瞩目。PI3K α 抑制剂联合卡培他滨在 *PIK3CA* 突变 mCRC 的 Ib 期试验中显示可控毒性，但疗效有限^[21]。而 PI3K 抑制剂联合 MEK/BRAF 抑制剂可克服旁路激活，临床前模型证实该联合治疗策略对 *BRAF* V600E / *PIK3CA* 双突变有效^[22]。

新型联合方案在 mCRC 中的治疗已成为研究热点，抗 EGFR（表皮生长因子受体）疫苗联合 PI3K/MAPK 抑制剂可增强抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）发挥抗肿瘤作用^[23]。中药成分（如枸杞多糖）通过抑制 PI3K/AKT 依赖的磷酸甘露糖异构酶逆转奥沙利铂耐药^[24]。此外，*PIK3CA* 突变可能增强 PD-L1 表达，提示免疫联合靶向治疗的潜力^[25]。鉴于 *PIK3CA* H1047R 突变在肿瘤进展中的重要性，目前的研究聚焦于靶向该突变作为潜在的治疗干预手段，有研究表明，外泌体 *PIK3CA* H1047R 突变可激活成纤维细胞促进结直肠癌转移，靶向特定的 CAFs 或释放特定的外泌

体可以阻断 *PIK3CA* H1047R 的选择性包装或递送,提示了联合靶向 *PIK3CA* H1047R 突变与 IL-6 信号通路可能成为新的治疗策略^[17]。目前已有大量研究靶向 IL-6 用于肿瘤治疗,但同时与 *PIK3CA* H1047R 突变联合靶向的策略尚未见报道。因此,精确地同时靶向 *PIK3CA* H1047R 突变和 IL-6 信号通路对于指导个体化治疗至关重要。*PIK3CA* 在 mCRC 治疗领域的研究,揭示了肿瘤耐药的本质是肿瘤微环境的适应性重塑。克服 *PIK3CA* 相关耐药,需将治疗策略从单纯清除突变癌细胞,拓展到瓦解其赖以生存的微环境,而多通路靶向策略研究正是实现这一目标的前沿方向。

突现分析结果显示 liquid biopsy (液体活检) 及 circulating tumor dna (循环肿瘤 DNA, ctDNA) 分别自 2020 年和 2021 年突现后持续至今,结合关键词聚类 #1 liquid biopsy (液体活检) 提示目前液体活检技术是近年来 *PIK3CA* 基因在 mCRC 中的研究热点。液体活检通过 ctDNA 实现无创性基因分型,可以克服肿瘤异质性。高灵敏度高通量测序技术 (next-generation sequencing, NGS) panel 可同时检测 *PIK3CA*、*KRAS*、*BRAF* 等多基因突变^[26]。通过动态监测 ctDNA,可在影像学发现病灶进展之前检出耐药突变^[27]。ctDNA 中 *PIK3CA* 突变与组织活检一致性达 89%,尤其适用于无法获取组织的患者^[28]。基于 ctDNA 的 *PIK3CA* 突变监测可预测抗 EGFR 治疗后继发性耐药^[29]。ctDNA 动态分析可筛选 *PIK3CA* 抑制剂获益人群,避免无效治疗^[30]。液体活检需要统一 ctDNA 检测阈值和 NGS panel 设计,此外,原发灶与转移灶 *PIK3CA* 突变存在异质性,需要通过多部位液体活检来优化检测策略,而非仅依赖单一部位标本^[31]。液体活检在 *PIK3CA* 突变 mCRC 领域的研究,推动了肿瘤诊疗向动态基因组监测模式转变。其实时监测能力为耐药机制的动态解析提供了技术支撑,也为临床治疗的主动干预创造了条件。未来可重点发展整合 AI 的液体活检平台、探索液体活检引导的适应性临床试验,并整合多组学液体标志物,进一步优化 mCRC 患者个性化治疗方案。

结合关键词突现结果,未来该领域的研究趋势主要集中在以下几个方面:①靶向治疗深化与耐药机制探索: pik3ca (突现强度 4.79) 和 pik3ca mutations (*PIK3CA* 突变,突现强度 3.34)

持续处于活跃状态,表明针对该基因的靶向药物开发(如 PI3K 抑制剂)仍是热点研究方向。heterogeneity (异质性,突现强度 6.58) 和 evolution (进化,突现强度 3.48) 关键词的突现,提示肿瘤异质性和克隆进化所驱动的耐药机制仍需深入解析,未来研究将聚焦联合用药策略(如抗 EGFR 与 PI3K 通路)以期有效克服耐药。②液体活检技术驱动精准诊疗: liquid biopsy (液体活检,突现强度 4.33) 和 circulating tumor DNA (循环肿瘤 DNA,突现强度 4.1) 均持续突现至 2025 年,反映无创动态监测已成为重要发展趋势。未来研究将进一步整合 ctDNA 检测技术,实时追踪 *PIK3CA* 等基因突变动态,以指导治疗方案调整及预后评估,从而推动个体化医疗。③RAS 通路交叉研究与临床转化: ras mutations (RAS 突变,突现强度 6.91) 呈现长期突现(2016—2021 年),提示 *PIK3CA* 与 RAS/KRAS 通路的交互作用需进一步阐明。同时, open label (开放标签,突现强度 5.59) 的兴起(2020—2025 年)表明,未来应加强针对 *PIK3CA* 靶向治疗的临床试验设计,验证其与现有疗法(如抗 EGFR 单抗)之间的协同效应。综上,未来 mCRC 的 *PIK3CA* 研究将形成“机制探索—技术应用—临床验证”的闭环,深入耐药与异质性机制,依托液体活检实现动态基因组监测,并通过创新临床试验推动联合治疗策略的临床转化。

本研究基于 Web of Science 数据库进行文献可视化分析,在一定程度上揭示了该领域的研究现状、热点和发展趋势。由于本研究数据仅来自单个数据库,得出的结论可能具有一定局限性,今后可在 PubMed、中国知网等中外文数据库中进行补充检索。近年来, mCRC 治疗一直是医学领域的研究热点,其中 *PIK3CA* 基因展现出重要的靶向治疗潜力,但其临床应用需综合考虑基因组背景、肿瘤微环境及动态克隆演化等因素。未来研究需整合多组学数据与液体活检等实时监测技术,探索 PI3K 抑制剂与免疫/代谢调节剂的联合策略,通过多学科交叉创新,加速靶向治疗从基础向临床的转化,给患者带来更多生存获益。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):

- 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer[J]. *Nature*, 2019, 575 (7782): 299–309. DOI: [10.1038/s41586-019-1730-1](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1).
- 3 Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (9): 531–548. DOI: [10.1038/nrclinonc.2017.14](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.14).
- 4 Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers[J]. *Nat Med*, 2019, 25 (9): 1415–1421. DOI: [10.1038/s41591-019-0561-9](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0561-9).
- 5 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 753–762. DOI: [10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3).
- 6 Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, et al. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7287. DOI: [10.1371/journal.pone.0007287](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007287).
- 7 Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1626–34. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.7116](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116).
- 8 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(11): 1023–1034. DOI: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275).
- 9 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type *BRAF* is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35): 5705–5712. DOI: [10.1200/JCO.2008.18.0786](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0786).
- 10 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. [Chen Y, Chen CM, Liu ZY, et al. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains[J]. *Studies in Science of Science*, 2015, 33(2): 242–253.] DOI: [10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009](https://doi.org/10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009).
- 11 齐虹, 闫静璇. 基于知识图谱的我国信息行为研究态势分析[J]. *现代情报*, 2018, 38(5): 131–139. [Qi H, Yan JX. Analysis of information behavior research situation in China based on knowledge map[J]. *Journal of Modern Information*, 2018, 38(5): 131–139.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0821.2018.05.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0821.2018.05.021).
- 12 Polivka J Jr, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(2): 164–175. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2013.12.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.004).
- 13 Afrăsănie VA, Marinca MV, Gafton B, et al. Clinical, pathological and molecular insights on *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *TP53* mutations in metastatic colorectal cancer patients from Northeastern Romania[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12679. DOI: [10.3390/ijms241612679](https://doi.org/10.3390/ijms241612679).
- 14 Voutsadakis IA. *PIK3CA* mutated colorectal cancers without *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* mutations possess common and potentially targetable mutations in epigenetic modifiers and DNA damage response genes[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2024, 21(5): 533–548. DOI: [10.21873/cgp.20470](https://doi.org/10.21873/cgp.20470).
- 15 Shin AE, Sugiura K, Kariuki SW, et al. LIN28B-mediated PI3K/AKT pathway activation promotes metastasis in colorectal cancer models[J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(8): e186035. DOI: [10.1172/JCI186035](https://doi.org/10.1172/JCI186035).
- 16 Liu Y, Zhai YP, Zhang Y, et al. High metastatic tumor-derived CXCL16 mediates liver colonization metastasis by inducing Kupffer cell polarization via the PI3K/AKT/FOXO3a pathway[J]. *Neoplasia*, 2025, 65: 101174. DOI: [10.1016/j.neo.2025.101174](https://doi.org/10.1016/j.neo.2025.101174).
- 17 Wang R, Li W, Lv Y, et al. Colorectal cancer cells-derived exosomal *PIK3CA* mutation DNA promotes tumor metastasis by activating fibroblast and affecting tumor metastatic microenvironment[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12 (27): e2501792. DOI: [10.1002/adv.202501792](https://doi.org/10.1002/adv.202501792).
- 18 Liu YL, Xiang Z, Zhang BY, et al. APOA5 alleviates reactive oxygen species to promote oxaliplatin resistance in *PIK3CA*-mutated colorectal cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(11): 9410–9436. DOI: [10.18632/aging.205872](https://doi.org/10.18632/aging.205872).
- 19 Zhu M, Jin Q, Xin Y. Recent clinical advances in PI3K inhibitors on colorectal cancer[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(12): 568–573. DOI: [10.1691/ph.2021.1820](https://doi.org/10.1691/ph.2021.1820).
- 20 Rachiglio AM, Forgione L, Pasquale R, et al. Dynamics of *RAS*/*BRAF* mutations in cfDNA from metastatic colorectal carcinoma patients treated with polychemotherapy and anti-EGFR monoclonal antibodies[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4): 1052. DOI: [10.3390/cancers14041052](https://doi.org/10.3390/cancers14041052).
- 21 Lim AR, Kim B, Kim JH, et al. Phase Ib and pharmacokinetics study of alpelisib, a PIK3CA inhibitor, and capecitabine in patients with advanced solid tumors[J]. *Front Oncol*, 2024, 14 1390452. DOI: [10.3389/fonc.2024.1390452](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1390452).
- 22 Voutsadakis IA. Sensitivities and dependencies of *BRAF* mutant colorectal cancer cell lines with or without *PIK3CA* mutations for discovery of vulnerabilities with therapeutic potential[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(10): 1498. DOI: [10.3390/medicina58101498](https://doi.org/10.3390/medicina58101498).
- 23 García-Roman S, Garzón-Ibáñez M, Bertrán-Alamillo J, et al. Vaccine antibodies against a synthetic epidermal growth factor variant enhance the antitumor effects of inhibitors targeting the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways[J]. *Transl Oncol*, 2024, 40: 101878. DOI: [10.1016/j.tranon.2024.101878](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.101878).
- 24 Ma L, Ai F, Xiao H, et al. Lycium barbarum polysaccharide reverses drug resistance in oxaliplatin-resistant colon cancer cells by inhibiting PI3K/AKT-dependent phosphomannose isomerase[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1367747. DOI: [10.3389/fphar.2024.1367747](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1367747).
- 25 Luo B, Liao M, Nie B, et al. Genomic profiles and their associations with microsatellite instability status, tumor mutational burden, and programmed death ligand 1 expression in Chinese patients with colorectal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(6): 2460–2472. DOI: [10.21037/jgo-24-748](https://doi.org/10.21037/jgo-24-748).
- 26 Matteucci L, Sullo FG, Gallio C, et al. Multigene panel next-generation sequencing techniques in the management of patients with metastatic colorectal carcinoma: the way forward for personalized treatment? A single-center experience[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11071. DOI: [10.3390/ijms252011071](https://doi.org/10.3390/ijms252011071).

- 27 Lavacchi D, Gelmini S, Calabri A, et al. Early changes in circulating tumor DNA (ctDNA) predict treatment response in metastatic *KRAS*-mutated colorectal cancer (mCRC) patients[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21853. DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e21853](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21853).
- 28 Bayle A, Basile D, Garinet S, et al. Next-Generation sequencing targeted panel in routine care for metastatic colon cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5750. DOI: [10.3390/cancers13225750](https://doi.org/10.3390/cancers13225750).
- 29 Yamada T, Matsuda A, Takahashi G, et al. Emerging *RAS*, *BRAF*, and *EGFR* mutations in cell-free DNA of metastatic colorectal patients are associated with both primary and secondary resistance to first-line anti-EGFR therapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(8):1523–1532. DOI: [10.1007/s10147-020-01691-0](https://doi.org/10.1007/s10147-020-01691-0).
- 30 Manca P, Corallo S, Busico A, et al. The added value of baseline circulating tumor DNA profiling in patients with molecularly hyperselected, left-sided metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2505–2514. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-4699](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4699).
- 31 Siraj S, Masoodi T, Siraj AK, et al. Clonal evolution and timing of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2938. DOI: [10.3390/cancers12102938](https://doi.org/10.3390/cancers12102938).
- 收稿日期: 2025 年 09 月 13 日 修回日期: 2025 年 09 月 24 日
本文编辑: 梁竞艺 黄 笛

引用本文: 李建文, 刘刚, 郝亮. 基于 Web of Science 的 *PIK3CA* 基因突变在转移性结直肠癌领域相关研究的文献计量分析[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(6): 436–444. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202509038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202509038).
Li JW, Liu G, Hao L. Bibliometric analysis of *PIK3CA* gene mutations in metastatic colorectal cancer research based on the Web of Science database[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(6): 436–444. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202509038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202509038).