

国际肿瘤干细胞研究文献可视化分析^{*}

安新颖 单连慧

(中国医学科学院医学信息研究所 北京 100020)

〔摘要〕 利用文献计量学方法、共被引分析法、社会网络分析法等对 SCI-Expanded 数据库收录的肿瘤干细胞相关论文从时间分布、空间分布、机构分布、期刊分布几方面进行分析,并利用 TDA, CiteSpace, UCINET 等软件对研究热点和趋势以及国家与地区的科研合作网络进行可视化展现,进而对我国肿瘤干细胞研究提出建议。

〔关键词〕 肿瘤干细胞;文献计量;CiteSpace;共被引分析;社会网络分析

Visualization Analysis on International Neoplastic Stem Cells Research Literatures AN Xin-ying, SHAN Lian-hui, Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China

〔Abstract〕 By using the methods of bibliometrics, co-citation analysis, social network analysis, etc, The paper analyzes the international neoplastic stem cells documents cited in SCI-Expanded from the following aspects: distributions of times, spaces, institutions and journals. Research hot spots and tendency, scientific collaboration networks of countries or regions are visualized by the software such as Thomson Data Analyzer (TDA), CiteSpace and UCINET. Further more it puts forward proposals for neoplastic stem cells research in our country.

〔Keywords〕 Neoplastic stem cells; Bibliometrics; CiteSpace; Co-citation analysis; Social network analysis

肿瘤干细胞是指肿瘤组织中少数具有无限增殖潜能的细胞,可促使肿瘤的形成和生长,近些年来肿瘤干细胞已成为国内外研究的热门领域。在我国肿瘤研究已被列为《国家中长期科学与技术发展规划纲要》中要重点解决的重大疾病之一,预期肿瘤干细胞研究将会在未来较长时间内成为研究者关注的焦点问题。为了解肿瘤干细胞技术领域的研究现

状,发现技术热点前沿,预测未来发展方向,对肿瘤干细胞的研究文献进行了文献计量学分析,以期科研人员提供信息情报支持,并为制定肿瘤干细胞领域相关政策规划提供信息支撑。

1 研究方法

1.1 共被引分析法

所谓共被引,又称为同引、同被引,是指两篇或两篇以上的文献同时被别的文献引用的现象,并以引用它们的文献数量作为测度,称为共被引频率或共被引强度。共被引强度越大,表明关系就越密切。针对来源文献,通过分析来源文献组的主题异同性,检验和提高共被引聚类的分析效果。

〔收稿日期〕 2010-11-17

〔作者简介〕 安新颖,博士,助理研究员,发表论文 20 余篇。

〔基金项目〕 中国医学科学院医学信息研究所中央公益性科研院所基本科研业务费专项“医学领域新主题监测模型构建及应用研究”(项目编号:10R0112)。

1.2 社会网络分析法

社会网络研究起源于人类学家对复杂社群中人际关系的探讨。人类学家巴恩斯 (Barnes) 1954 年首次提出社会网络的概念^[1], 并逐渐发展为社会学领域研究社会结构的重要方法之一。“社会网络 (Social Network)”是指社会行动者 (Social Actor) 及其间的关系的集合。社会网络分析 (Social Network Analysis, SNA) 用于描述和测量行动者之间的关系或通过关系流动的各种有形或者无形的内容。社会网络分析强调了人际关系、关系内涵以及社会网络对社会现象的解释。社会网络分析中的核心概念有很多, 例如中介中心性 (Betweenness Centrality), 表示网络中所有节点对之间通过该节点的最短路径条数^[2]。

2 资料及工具

本文采用的数据来源于 Web of Science 中 SCI - Expanded 数据库, 以肿瘤干细胞、胶质母细胞瘤干细胞、畸胎瘤干细胞、白血病干细胞、骨髓瘤干细胞、神经胶质瘤干细胞、黑素瘤干细胞、肝细胞瘤干细胞等为检索词, 检索年限为 1899 - 2010 年, 文献类型限制为 Article, 共检索到文献 2 121 篇。以汤森路透集团的 Thomson Data Analysis (TDA)、信息可视化专家陈超美博士的 CiteSpace 以及 UCINET 软件为研究工具, 对分析结果进行了可视化展现。

3 结果与分析

3.1 肿瘤干细胞研究现状分析

3.1.1 时间分布 1959 年, Makino S 首次发表文章^[3] 提出关于肿瘤干细胞的假说, 这是肿瘤干细胞研究的基础。此后至 1990 年, 年均文献量较少。如图 1 所示, 对 1991 - 2010 年的文献数量进行了分析。1991 - 2004 年, 肿瘤干细胞研究保持基本平稳的发展态势, 年文献数量始终不超过 50 篇。2005 年开始有所提高, 达 68 篇 (占 3.21%), 此后至 2009 年, 文献量逐年飞速增加, 至 2009 年达 483

篇。2010 年文献量为 387 篇, 但因时间的关系, 该年度数据量尚不完整。2005 - 2010 年的总文献量达 1 587 篇, 占全部文献量的 74.82%。可见近 5 年来国际上对于肿瘤干细胞的科研投入有了较大的提高。

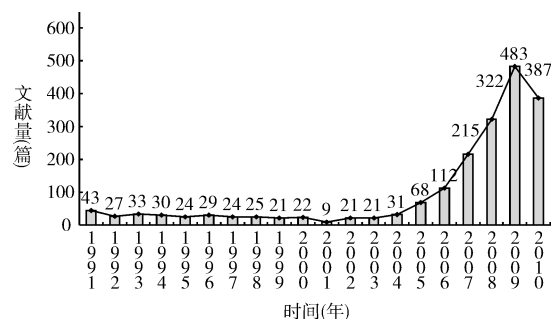


图1 肿瘤干细胞研究文献时间分布 (1991 - 2010 年)

3.1.2 国家与地区分布 从图 2 可以看出, 目前国际上已有 57 个国家开展肿瘤干细胞的研究。对研究文献第一作者所在的国家进行分析, 发现有 87.84% 的文献集中在排名前 10 位的国家。美国以 723 篇发文量遥遥领先, 由此可见美国雄厚的实力及较高的科研投入。排在第 2 位和第 3 位的国家分别为日本和中国。德国、英国和加拿大分别排在第 4 ~ 6 位, 发文量均大于或等于 100 篇。排名前 10 位的国家还有意大利、法国、荷兰、南韩和西班牙等。

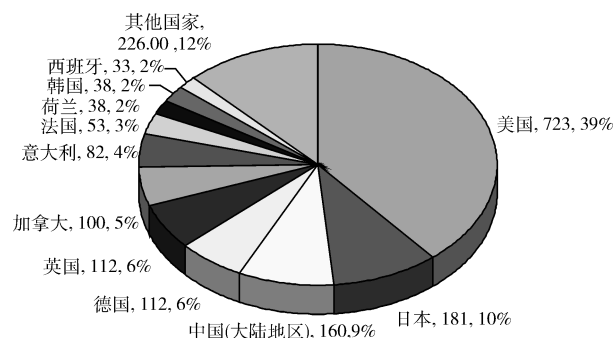


图2 肿瘤干细胞研究文献国家与地区分布

3.1.3 国家与地区科研合作网络研究 利用 UCINET 软件对 57 个国家之间的合作网络进行了研究。如图 3 所示, 美国在合作网络中处于绝对核心的位置, 主要与中国 (39 项)、德国 (39 项)、加拿大

(33 项)、英国 (31 项)、意大利 (31 项)、日本 (31 项) 等国家开展了密切合作, 还与法国、荷兰、以色列、印度等其他多数国家有合作。中国与美国合作最密切 (39 项), 另外还与日本 (6 项)、德国 (5 项)、挪威 (4 项) 等数个国家开展了合作。日本与美国开展了 31 项合作研究, 与中国 (6 项)、英国 (5 项)、韩国 (2 项) 也有数项合作研究。

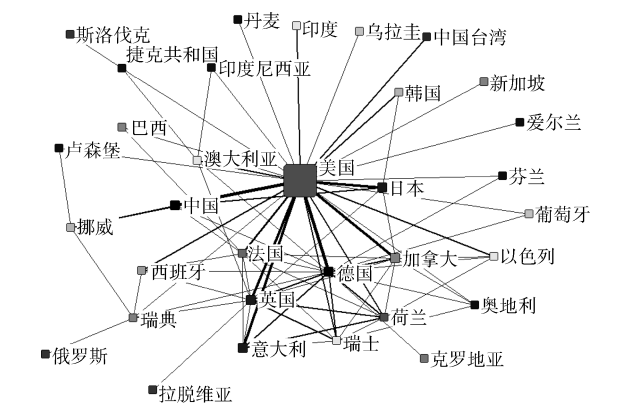


图 3 肿瘤干细胞研究的国家与地区合作网络

结果显示, 在肿瘤干细胞领域, 美国是国际科研合作的核心。当前国际科研合作已进入了新时代, 合作已具有直接的经济意义。美国是最早建立延揽全世界精英人才机制的国家之一, 这项政策使得美国成为多个领域国际科研合作的核心。日本和中国尽管发文量居第 2 位和第 3 位, 但开展的国际合作还相对较少。

3.1.4 机构分布 如表 1 所示, 对研究文献第一作者所在的机构进行分析, 发现排名在前 10 位的机构发文量占总发文量的 8.15%, 其中有 9 个为美

表 1 以第一作者发表肿瘤 干细胞研究文献前 10 位的机构分布				
排序	机构英文名称	机构中文名称	文献量 (篇)	百分比 (%)
1	Univ Calif San Francisco	美国加州大学	28	1.4
2	Univ Michigan	美国密歇根大学	19	0.95
3	Harvard Univ	美国哈佛大学	18	0.9
4	Univ Texas	美国德克萨斯大学	18	0.9
5	Osaka Univ	日本大阪大学	17	0.85
6	Univ Arizona	美国亚利桑那大学	16	0.8
7	Cornell Univ	美国康奈尔大学	15	0.75
8	Johns Hopkins Univ	美国约翰·霍普金斯大学	13	0.65
9	Stanford Univ	美国斯坦福大学	10	0.5
10	NCI	美国国家癌症研究所	9	0.45

国机构, 且全部为大学或研究所, 日本大阪大学排在第 5 位, 可以看出发达国家尤其是美国在肿瘤干细胞领域已经形成了颇具规模的核心机构。相比之下, 我国文献数量居世界第 3 位, 但在机构分布上还是比较零散, 没有形成具有较强竞争力的核心机构。

3.1.5 期刊分布 刊载本文涉及的 2 121 篇肿瘤干细胞相关文献的期刊有 496 种, 如表 2 所示, 排名前 10 位的期刊共刊载文献 548 篇, 占总文献量的 25.84%, 并且前 20% 的期刊 (约 100 种) 刊载了约 70% 的文献, 说明肿瘤干细胞研究文献的期刊分布相对集中。

表 2 刊载肿瘤干细胞文献前 10 位的期刊分布			
排序	刊名	文献量 (篇)	百分比 (%)
1	Cancer Research	122	5.75
2	Stem Cells	61	2.88
3	Cell Cycle	55	2.59
4	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	55	2.59
5	Biochemical and Biophysical Research Communications	51	2.40
6	Plos One	51	2.40
7	Blood	41	1.93
8	Clinical Cancer Research	40	1.89
9	Journal of Biological Chemistry	37	1.74
10	Oncogene	35	1.65

3.2 肿瘤干细胞研究热点和趋势分析

3.2.1 主题演化分析 肿瘤干细胞假说于 1959 年提出, 为了解此后的研究主题演化, 本文利用陈超美博士的 CiteSpace, 以 SCIE 中检索到的 2 121 篇文献的 88 738 篇参考文献作为分析对象, 选择 1960 - 2010 年的时间跨度, 进行文献共引分析, 得到图 4 的合并网络。分析了重要节点 (圆环较大或中心性较大的节点) 对应的引文, 以了解肿瘤干细胞发展历程及取得的重要成果。

由图 4 的合并网络结合 CiteSpace 分析数据可以看出, 20 世纪 60 年代关于肿瘤干细胞的研究基本没有什么进展, 1960 - 1969 年的时间分区中, 文献数量、节点数量和连线数量均为 0。20 世纪 70 年代, 研究人员又开始展开肿瘤干细胞的研究, 主要研究方向涉及肿瘤干细胞的来源及分化。1971 年

Park CH 等^[4]利用原代细胞培养物测定，研究了小鼠骨髓瘤肿瘤干细胞。1977 年 Hamburger 等^[5]对人肿瘤干细胞进行了初步生物测定。1978 年 Strickland^[6]利用维 A 酸诱导畸胎瘤干细胞分化。20 世纪 80 - 90 年代研究集中在肿瘤干细胞的诱导分化。1980 年 Strickland 等^[7]利用维 A 酸和双丁酰环磷腺苷对畸胎瘤干细胞进行激素诱导分化，得到腔壁内胚层。1984 年 Andrews^[8]提出维 A 酸体外诱导克隆人胚胎癌性细胞系的神经元分化。1989 年 Rendt J 和 Andrews 等^[9]通过人胚胎癌细胞系分化衍生的可能的神经元显示出河豚毒素敏感性钠电流和再生反

应能力。1993 年 Boylan^[10]利用基因阻断技术，研究了 F9 细胞中维 A 酸受体 - γ 功能缺失，导致维 A 酸处理后异常的 HOXA - 1 表达和分化。21 世纪初肿瘤干细胞研究主要涉及肿瘤干细胞的分离及鉴定方向。2001 年 Przyborski^[11]利用免疫磁珠分离人胚胎性癌干细胞。同年 Reya^[12]在 *Nature* 上发表题为“干细胞、肿瘤与肿瘤干细胞”的综述，至今被引次数已达 439 次。2003 年及 2004 年 Singh^[13-14]研究了人脑瘤中肿瘤干细胞的鉴定，已经分别被引用 373 次和 502 次。可见目前肿瘤干细胞的研究主要还是集中在基础研究方面。

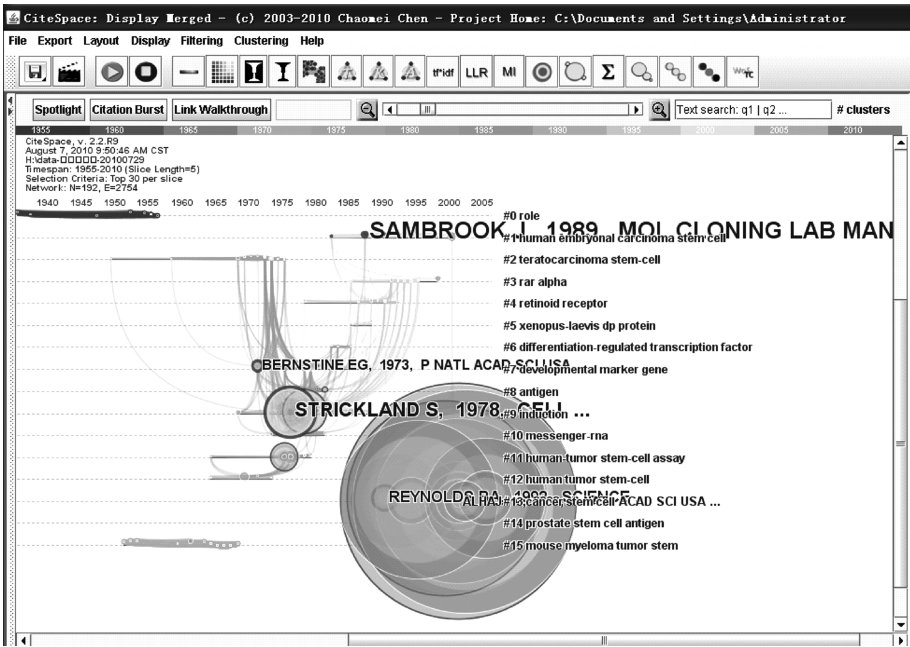


图 4 肿瘤干细胞研究的主题演化

3.2.2 研究前沿分析 本文利用 CiteSpace 对文献中的突发词进行了分析，研究时间为 1980 - 2010 年，得到图 5 的合并网络。可以看出，20 世纪末研究热点主要集中在肿瘤干细胞（如畸胎瘤干细胞）的维 A 酸诱导、鉴定、表达及分化^[7,8,10]。21 世纪除了延续分离及鉴定等方面的基础研究外，研究热点还转向确认如急性髓样白血病^[15]、脑肿瘤等疾病中肿瘤干细胞的存在，以及肿瘤干细胞标志物 cd133 及其表达的研究^[16]。由研究前沿分析可初步看出，肿瘤干细胞的基础研究目前已经取得了一定的进展。

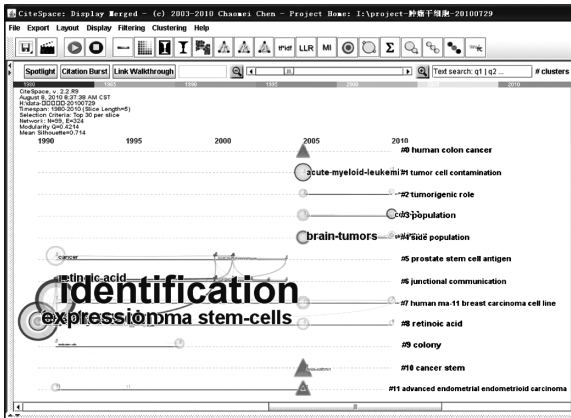


图 5 肿瘤干细胞研究前沿

4 结论及建议

本文通过文献计量结果,利用 TDA 和 CiteSpace 软件对国际上肿瘤干细胞相关的文献进行了分析,并将分析结果进行了可视化展现。研究结果表明:(1)近 5 年来国际上对于肿瘤干细胞的科研投入有了较大的提高。目前我国在该领域的发文量在国际上排名第 3 位,但尚未有排在前列的核心机构,并且与其他国家开展的科研合作还较少,所以我国应继续加大投入,加强与国内外先进研究机构的交流与合作。(2)刊载肿瘤干细胞研究文献的期刊相对集中,研究人员需关注该领域的专业期刊如 *Cancer Research*, *Stem Cells* 等,及时跟踪肿瘤干细胞领域最新研究进展,同时结合具体研究成果选择合适的有影响力的专业期刊发表。(3)主题演化显示出目前肿瘤干细胞仍处于基础研究阶段,但通过研究前沿分析可初步看出基础研究已取得一定进展,国际上目前研究热点包括肿瘤干细胞与疾病的关系以及肿瘤干细胞标志物的研究,我国肿瘤干细胞研究人员也应紧跟国际研究热点。

参考文献

- 1 Barnes J A. Class and Committees in a Norwegian Island Parish [J]. *Human Relations*, 1954, 7 (1): 39058.
- 2 刘军. 社会网络分析导论 [J]. 北京: 社会科学文献出版社, 2004.
- 3 Makino S. The Role of Tumor Stem - Cells in Regrowth of the Tumor Following Drastic Applications [J]. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum*, 1959, 15 (1): 196 - 198.
- 4 Park C H, Bergsage. D E, Mcculloc. E A. Mouse Myeloma Tumor Stem Cells - primary cell culture assay [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1971, 46 (2): 411.
- 5 Hamburger A W, Salmon S E. Primary Bioassay of Human Tumor Stem - Cells [J]. *Science*, 1977, 197 (4302): 461 - 463.
- 6 Strickland S, Mahdavi V. Induction of Differentiation in Teratocarcinoma Stem - cells by Retinoic Acid [J]. *Cell*, 1978, 15 (2): 393 - 403.
- 7 Strickland S, Smith K K, Marotti K R. Hormonal Induction of Differentiation in Teratocarcinoma Stem - cells - generation of Parietal Endoderm by Retinoic Acid and Dibutylryl Camp [J]. *Cell*, 1980, 21 (2): 347 - 355.
- 8 Pw A. Retinoic Acid Induces Neuronal Differentiation of a Cloned Human Embryonal Carcinoma Cell Line in Vitro [J]. *Dev Biol*, 1984, 103 (2): 285.
- 9 Rendt J, Erulkar S, Andrews P W. Presumptive Neurons Derived by Differentiation of a Human Embryonal Carcinoma Cell Line Exhibit Tetrodotoxin - sensitive Sodium Currents and the Capacity for Regenerative Responses [J]. *Exp Cell Res*, 1989, 180 (2): 580.
- 10 Boylan J F, Lohnes D, Taneja R, etal. Loss of Retinoic Acid Receptor - gamma Function in F9 Cells by Gene Disruption Results in Aberrant Hoxa - 1 Expression and Differentiation upon Retinoic Acid Treatment [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90 (20): 9601 - 9605.
- 11 Przyborski S A. Isolation of Human Embryonal Carcinoma Stem Cells by Immunomagnetic Sorting [J]. *Stem Cells*, 2001, 19 (6): 500 - 504.
- 12 Reya T, Morrison S J, Clarke M F, etal. Stem Cells, Cancer, and Cancer Stem Cells [J]. *Nature*, 2001, 414 (6859): 105.
- 13 Singh S K, Clarke I D, Terasaki M, etal. Identification of a Cancer Stem Cell in Human Brain Tumors [J]. *Cancer Research*, 2003, 63 (18): 5821 - 5828.
- 14 Singh S K, Hawkins C, Clarke I D, etal. Identification of Human Brain Tumour Initiating Cells [J]. *Nature*, 2004, 432 (7015): 396 - 401.
- 15 时岚, 赵玫, 黄常志. 肿瘤干细胞的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17 (4): 785.
- 16 王彬综述, 杨辉审校. 脑肿瘤干细胞研究进展 [J]. *重庆医学*, 2009, 38 (2): 216 - 218.