

神经干细胞发展热点可视化分析

蔡晓珍 朱东屏 陈贞春 陈媛媛 李少婷 黄永增

(福州总医院信息科 福州 350025)

〔摘要〕 应用文献计量学和数理统计方法对 SCI 数据库收录的 2007–2016 年神经干细胞领域科技论文从年代、国家、机构、期刊、基金、高频关键词分布等方面进行统计分析, 总结近 10 年来神经干细胞领域的发展热点及应用前景。

〔关键词〕 神经干细胞; 科技论文; 统计分析

〔中图分类号〕 R-056 **〔文献标识码〕** A **〔DOI〕** 10.3969/j.issn.1673-6036.2017.11.015

Visualization Analysis on Development Hotspots of Neural Stem Cells CAI Xiao-zhen, ZHU Dong-ping, CHEN Zhen-chun, CHEN Yuan-yuan, LI Shao-ting, HUANG Yong-zeng, Department of Medical Information, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, China

〔Abstract〕 The paper uses the methods of bibliometrics and mathematical statistics to carry out statistical analysis on the scientific papers in Neural Stem Cells (NSCs) in 2007–2016 recorded by the SCI database from the aspects of distribution of years, countries, institutions, journals, funds and high-frequency keywords, and generally evaluates the development hotspots and application prospect of NSCs in the recent 10 years.

〔Keywords〕 Neural Stem Cells (NSCs); Scientific paper; Statistical analysis

1 引言

神经干细胞 (Neural Stem Cells, NSCs) 属于多能干细胞, 指存在于神经系统中, 具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的潜能和自我更新并足以提供大量神经组织细胞的一类多潜能的细胞^[1-2]。NSCs 有自我更新、多向分化潜能、低免疫源性、组织融合性好等几个特点。NSCs 作为干细胞产业大军中的一员, 也是近年来的研究热点之一, 在神经修复和退行性病变治疗上发挥重要作用。本文通过文献计量学和数理统计方法^[3]分析

SCI 数据库收录 2007–2016 年 NSCs 领域科技论文产出情况, 旨在了解 NSCs 领域研究的研究热点及应用前景。

2 资料与方法

以美国《科学引文索引》(Science Citation Index, SCI) 数据库为资料来源, 检索其收录的 NSCs 领域科技论文情况, 统计时间为 2007 年 1 月 1 日–2016 年 12 月 31 日。通过 SCI 中的主题检索确定“neural stem cells”字段, 然后将检索结果导入 Bi-comb 软件, 对年代、期刊、发文机构、基金、关键词等进行统计分析, 利用 Ucinet 进行社会化网络分析, 用 gCLUTO 生成研究热点树状图和可视化山丘。SCI 数据库近 10 年共收录 NSCs 的研究文献 5 890

〔修回日期〕 2017-09-08

〔作者简介〕 蔡晓珍, 馆员; 通讯作者: 黄永增。

篇，其中我国发文 1 179 篇。

3 结果

3.1 年代

图 1 展示 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文产出情况，可见国际发文量稳步增长，近年来发展速度有所放缓，而我国发文占国际发文的比例稳步上升，且所占比重逐步加大。

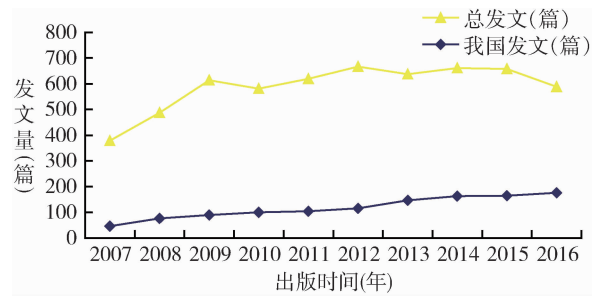


图 1 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文年代分布

3.2 国家

2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文国家分布情况，美国（1 947 篇，33.06%），中国（1 183 篇，20.08%），日本（619 篇，10.51%）位列前 3，3 国发文量占总发文量 62.65%，为核心发文国家。

3.3 机构

2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文机构分布情况，见表 1，前 10 机构中美国占据 3 个，加拿大 2 个，日本、英国、中国、法国与瑞典各 1 个，排前 3 的机构为加利福尼亚大学（322 篇，5.47%）、日本庆应义塾大学（123 篇，2.09%）、哈佛大学（119 篇，2.02%），我国上榜的机构仅中国科学院（108 篇，1.83%）。

3.4 期刊分布

2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文期刊分布情况，见表 2。PLOS ONE、《干细胞杂志》(STEM CELLS)、《神经科学研究》(NEUROSCIENCE

RESEARCH) 位列前 3，前 10 期刊累计发文 21.30%，为 NSCs 核心载文期刊。

表 1 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文机构分布

序号	机构	所属国家	文献量(篇)	百分比(%)
1	加利福尼亚大学	美国	322	5.47
2	日本庆应义塾大学	日本	123	2.09
3	哈佛大学	美国	119	2.02
4	英国伦敦大学	英国	116	1.97
5	中国科学院	中国	108	1.83
6	不列颠哥伦比亚大学	加拿大	108	1.83
7	斯坦福大学	美国	104	1.77
8	加拿大多伦多大学	加拿大	99	1.68
9	法国国家健康与医学研究院	法国	95	1.61
10	瑞典卡罗林斯卡学院	瑞典	94	1.60

表 2 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文前 10 发文期刊

序号	来源出版物名称	国家	文献量(篇)	百分比(%)
1	PLOS ONE	美国	223	3.79
2	《干细胞杂志》	美国	182	3.09
3	《神经科学研究杂志》	爱尔兰	150	2.55
4	《细胞移植杂志》	美国	144	2.45
5	《神经再生研究杂志》	中国	115	1.95
6	《中国神经细胞化学杂志》	美国	113	1.92
7	《干细胞与发展杂志》	美国	98	1.66
8	《神经肿瘤杂志》	美国	81	1.38
9	《胶质细胞杂志》	美国	76	1.29
10	《生物材料杂志》	英格兰	72	1.22

3.5 基金

2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文基金分布情况，见表 3。NSCs 研究受到多国各级的基金支持，共 4 440 篇（75.38%）获得项基金支持，排前 3 名分别为中国国家自然科学基金（557 篇，9.46%）、美国国立卫生研究院（NIH）资助基金（553 篇，9.39%）、欧洲联盟资助基金（128 篇，2.17%），排前 10 名的基金来自中国、美国、欧盟等国各级基金的支持。

表 3 2007 – 2016 年 SCI 收录
NSCs 领域科技论文前 10 资助基金

序号	基金资助机构	所属国家	文献量 (篇)	百分比 (%)
1	中国国家自然科学基金会	中国	557	9.46
2	美国国立卫生研究院的研究	美国	553	9.39
3	欧洲联盟	欧盟	128	2.17
4	德国科学基金会	德国	66	1.12
5	日本教育部文化体育科技部	日本	61	1.04
6	加利福尼亚再生医学研究所	美国	61	1.04
7	瑞士国家科学基金会	瑞士	58	0.99
8	加拿大卫生研究院	加拿大	50	0.85
9	中国国家基础研究 计划 973 计划	中国	48	0.82
10	惠康基金会	英国	44	0.75

3.6 高频关键词

H 指数（H index）是一个混合量化指标，是 2005 年由美国加利福尼亚大学圣地亚哥分校的物理学家乔治·希尔施（Jorge Hirsch）提出，根据 H 指数定义，选取序号 37，出现频次≥38，累计频次 30.90% 的关键词进行高频关键词统计分析。将 37 个高频关键词共现矩阵导入 Ucinet 软件，得出 NSCs 高频关键词共现图谱，见图 2。由图可见 Neural stem cells、Differentiation、Neurogenesis、Neural differentiation 处于网络中心位置，其中心性最大，与其他关键词共同处在同一篇文献中的次数最多，是网络的中心节点，Transplantation、Astrocytes、Hippocampus、Sub-ventricular zone、ProlifeRation、Stem cells、Neurons 等词围绕着中心位置展开，处于研究的热点。

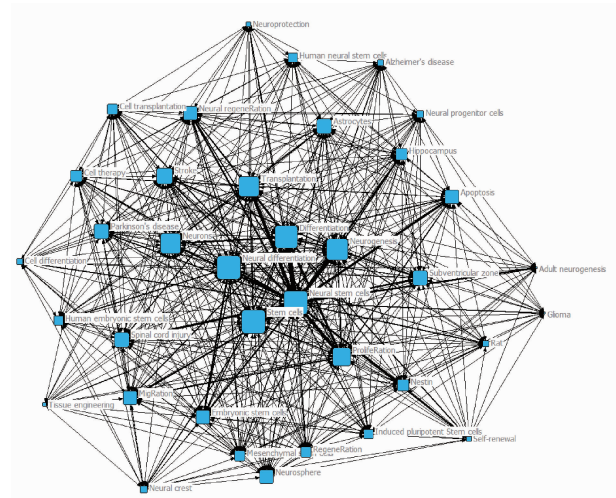


图 2 基于 Ucinet 有关 NSCs 研究
文献高频关键词共现图谱

将 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文高频关键词经过 Bicomb 软件生成的词篇矩阵导入 gCLUTO 软件，进行双聚类分析，生成可视化山丘图，见图 3。从可视化山丘整体看聚类相对比较理想，图中 7 个山丘代表高频关键词词篇矩阵聚类后产生的 7 个聚类簇。3 类山丘顶部颜色为红色，说明此类群内高频关键词相似度标准差小，相似度大且文献分布集中；1 类、2 类、5 类、6 类山丘高度适中，说明群内相似性较好，顶部均为绿色，说明此类群簇文献相对集中；0 类、4 类山丘顶部为蓝色，说明此群内关键词相似性一般，文献分布相对分散。

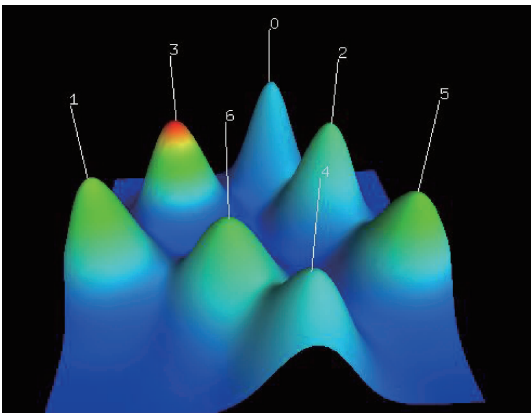


图 3 基于 gCLUTO 有关 NSCs 研究
文献高频关键词聚类山丘

本部分研究中词篇矩阵是 0.1 矩阵，以白色代表 0 值、红色代表 1 值，生成具体树状图，见图 4。

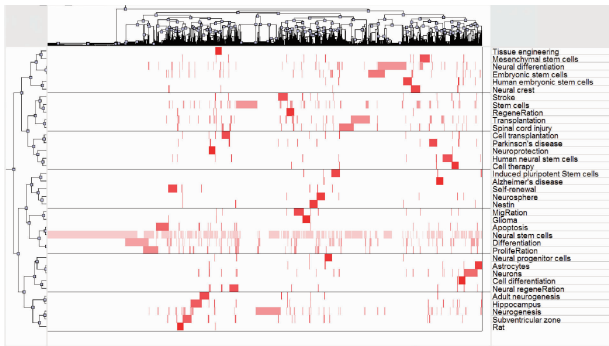


图 4 基于 gCLUTO 有关 NSCs
研究文献高频关键词聚类树状

3.7 研究热点

将可视化矩阵的聚类结果与可视化山丘图相吻合，两种方法将 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域科技论文高频关键词聚类后，现根据双聚类可视化分析的结果，参考聚类的代表性文献，将高频关键词分为 7 类，分类结果，见表 4，这 7 类即为近 10 年 NSCs 的研究热点。

表 4 2007 – 2016 年 SCI 收录 NSCs 领域研究热点		
序号	热点	关键词
0	NSCs 移植在脊髓损伤以脑卒中的应用	Stroke, Stem cells, RegeneRation, Transplantation, Spina cord injury
1	脑室下区和海马齿状回颗粒下区中 NSCs 的增殖，分化与迁移	Adult neurogenesis, Hippocampus, Neurogenesis, Subventricular zone, Rat
2	星形胶质细胞转分化为神经元在神经再生中的应用	Neural progenitor cells, Astrocytes, Neurons, Cell differentiation, Neural regeneration
3	NSCs 对神经胶质瘤细胞趋向性研究	Migration, Glioma, Apoptosis, Neural stem cells, Differentiation
4	NSCs 移植治疗帕金森病的研究与应用	Cell transplantation, Parkinson ´s disease, Neuroprotection, Human neural stem cells, Cell therapy
5	间充质干细胞和胚胎干细胞向 NSCs 分化	Tissue engineering, Mesenchymal stem cells, Neural differentiation, Human embryonic stem cells, Neural crest
6	诱导多潜能干细胞来源的 NSCs 在阿尔茨海默病治疗中的应用	Induced pluripotent Stem cells, Alzheimer´s disease, Self – renewal, Neurosphere, Nestin

4 讨论

4.1 总体情况

21 世纪以来，随着科技的不断发展，细胞生物学和分子生物学不断进步，再生医学迅速崛起，NSCs 作为修复受损神经组织和退行性病变治疗等方面的研究也随之热门起来。普莱斯指数将科技的发展大致分为 4 个阶段：萌芽期、发展期、成熟期、

衰退期。根据发文量分布可见，国际 NSCs 研究处于成熟期，文献量发展比较固定、发展速度比较稳定，而我国 NSCs 研究处于发展期，文献量和速度发展都较快，我国占国际比重也在逐步加大。从国家分布中可以看出美、中、日 3 国为核心发文地区，3 国共占总发文量 63.65%。美国在干细胞产业的发展一直处于领导地位，NSCs 研究也率先在美国进行；我国 NSCs 虽然起步较晚，但发展势头迅猛，占国际比例逐年增大；日本的再生医学研究，尤其诱导多能干细胞研究，始终保持在世界领先，因此也带动 NSCs 的快速发展。由于 NSCs 研究需要大量的科研经费，且科技产出较少能产生经济效益，因此 NSCs 研究机构大多为高校或研究院，较少有公司参与。发文期刊集中在以美国为主的出版业发达的西方国家，我国仅《神经再生研究杂志》（*NEURAL REGENERATION RESEARCH*）进入前 10。我国期刊绝大多数处于单位分散、规模弱小和实力单薄的境地，与发达国家相比仍有很大差距。

科技的发展离不开资金的支持，而且随着现代科技日新月异的发展，科技对资金的依赖性越来越强^[4]。NSCs 的发展也受到多国各级基金的大力支持，共 75.38% 的文献受到各国数百余项基金支持，排前 3 名分别为中国国家自然科学基金、美国国立卫生研究院资助基金、欧洲联盟资助基金，随着各国对干细胞研究资助力度不断变大，NSCs 研究的文献产出也在稳步上升，NSCs 用于临床治疗也逐步开展。根据高频关键词表、基于 Ucinet 社会化网络分析共现图谱以及基于 gCLUTO 的聚类山丘图，可得出近 10 年 NSCs 发展热点。

4.2 NSCs 移植在脊髓损伤以及脑卒中中的应用

脑卒中俗称中风，是因脑部血管突然破裂或血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一种急性脑血管疾病，目前 NSCs 治疗脑卒中主要包括：（1）外源性 NSCs 的移植 植入的 NSCs 可以迁移至脑梗死区，进行细胞增殖、分化，产生神经元和胶质细胞，修复受损的脑组织。（2）内源性 NSCs 的激活和增殖 缺血性脑损伤后能够激活脑室下区（SVZ）和海马齿状回颗粒下层（SGZ）的

NSCs 增殖、分化和迁移,选择性地补充部分缺失的神经元和胶质细胞,实现自我修复^[5]。脊髓损伤是一种严重神经功能障碍的中枢神经系统创伤。脊髓损伤主要由于缺氧、缺血、活性氧释放等因素造成的继发性损害,表现为神经元坏死、脊髓结构损伤、轴突中断及脱髓鞘等,损伤后神经再生困难较大^[6]。NSCs 移植后可定向分化为神经元,替代受损的细胞,重新形成神经突触,重建神经回路,进一步分化产生少突胶质细胞,促进新生的神经纤维和残存脱髓鞘纤维髓鞘化,恢复神经纤维的完整性,同时移植的 NSCs 还可分泌多种神经营养因子,改善损伤部分脊髓局部微环境,促进神经再生,此外,移植的 NSCs 可产生细胞外基质,在一定程度上填补损伤后遗留空腔,改善局部免疫状态,减少继发性损伤。

4.3 脑室下区和海马齿状回颗粒下区中 NSCs 的增殖、分化与迁移

成体大脑中的神经发生主要存在于脑室下区(SVZ)和海马齿状回颗粒下区(SGZ)。该区域中的 NSCs 具有自我更新和多向分化潜能,可在体外被分离和克隆,对疾病和损伤具有反应能力,SVZ 和 SGZ 中 NSCs 的增殖、分化、迁移贯穿个体的生命,因此成体大脑神经发生的研究对临床退行性神经疾病的治疗、脑损伤的修复等均具有重要意义^[7]。

4.4 星形胶质细胞转分化为神经元在神经再生中的应用

星形胶质细胞是广泛存在于中枢神经系统内的一类胶质细胞,在建立和维持正常脑功能以及脑损伤后修复中具有重要作用,星形胶质细胞和神经元具有许多相同属性,这使得星形胶质细胞遇到信号干扰时能够转变为神经元,目前证实在多种脑病变时能够活化增殖,甚至转分化为神经前体细胞或成熟神经元,促进脑组织修复再生,显示出类似于 NSCs 的功能属性^[8]。

4.5 脑胶质瘤 NSCs 治疗研究

神经胶质瘤是具有播散和浸润的特征的颅内最

常见的肿瘤,由于其具有浸润性的,且不能通过手术切除治,放疗和化疗具有毒性又限制可以使用的剂量,因此其治疗难度较大,目前研究表明 NSCs 移植可在一定程度上抑制胶质瘤的生长,NSCs 可以携带目的基因杀伤胶质瘤细胞,NSCs 的迁移特性及可追踪胶质瘤细胞的性能,为胶质瘤的治疗提供一种新的思路^[9]。NSCs 可追踪残存的肿瘤细胞,并稳定表达外源性基因,可作为理想的载体运用于胶质瘤的基因治疗,使胶质瘤的治愈成为可能。

4.6 NSCs 移植治疗帕金森病的研究与应用

帕金森病是中老年常见的中枢神经系统变性疾病,主要临床表现为肌强直、运动迟缓、静止性震颤及姿势步态异常等。目前证实 NSCs 具备无限稳定扩增的能力及体外分化为黑质多巴胺神经元的能力,使 NSCs 成为帕金森病移植治疗的重要细胞来源,其治疗机制是 NSCs 移植到纹状体分化为功能性黑质多巴胺能神经元,以替代损失的黑质多巴胺神经元,恢复黑质多巴胺的神经传递^[10]。

4.7 间充质干细胞(MSCs)和胚胎干细胞(ESCs)向 NSCs 分化

MSCs 是成体干细胞一种,能自我更新,有较强的可塑性,不仅能被诱导分化为脂肪、成骨、软骨等中胚层细胞,还能在具有分化为神经干细胞、神经元等细胞的潜能。目前证实表皮生长因子、碱性成纤维生长因子可体外诱导 MSCs 分化为 NSCs, MSCs 可通过抗氧化剂诱导、细胞因子诱导、共培养诱导和基因转染诱导等方式,向神经干细胞和神经元定向分化。ESCs 也可定向分化为 NSCs, ESCs 被证实可分化为外、中、内 3 个胚层,而神经细胞起源于外胚层,有效抑制内胚层和中胚层的发育和诱导外胚层向神经细胞分化是获得高纯度 NSCs 的关键。许多因素参与了 ESCs 向 NSCs 的增殖和分化调控。在体外培养 ESCs 向 NSCs 分化的过程中,使用最多的是视黄酸(RA)和神经营养因子,两者对胚胎源 NSCs 的诱导和分化十分重要。ESCs 向 NSCs 分化调控途径主要包括体内和体外诱导分化。

4.8 诱导多潜能干细胞 (iPSCs) 来源的 NSCs 在阿尔茨海默病治疗中的应用

阿尔茨海默病 (AD) 是一种起病隐匿缓慢的进行性发展的神经系统退行性疾病, 主要特点是细胞外的 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积及细胞内神经元纤维缠结导致神经细胞受损, 进而引起进行性记忆力丧失和认知功能障碍, 其神经元的变性和缺失是不可逆转的, 药物治疗效果也不理想。iPSCs 来源的 NSCs, 分化效率高、排斥反应小及不存在伦理问题等优点, 为阿尔茨海默病提供新的治疗策略。iPSCs 来源的 NSCs 可以通过移植减少 $A\beta$ 的产生、神经营养作用以及免疫调节等来提高 AD 患者的空间学习和记忆能力, 有效地在脑内运输改善 AD 病情的治疗蛋白, 为 AD 患者的治疗带来希望^[11]。

5 结语

目前针对 NSCs 的研究大多为体外或动物体内进行, NSCs 局部应用可引起全身反应, 且存在一定致癌性, 因此 NSCs 真正用于临床还有很长的时间, 但随着再生医学领域的不断发展, NSCs 不断深入探讨和研究, 对 NSCs 认识和了解正在不断加深, 相信其用于临床治疗不再是遥远的事情。

参考文献

- 1 张艳莎, 杨印祥, 栾佐, 等. 间充质干细胞条件培养基对新生大鼠缺氧缺血脑损伤移植神经干细胞凋亡的影响 [J]. 中华细胞与干细胞杂志电子版, 2016, 6 (1): 47 - 51.

- 2 Conover JC, Todd KL. Development and Aging of a Brain Neural Stem Cell Niche [J]. Exp Gerontol, 2017, (94): 9 - 13.
- 3 崔雷, 刘伟, 闫雷, 等. 文献数据库中书目信息共现挖掘系统的开发 [J]. 现代图书情报技术, 2008, 24 (8): 70 - 75.
- 4 袁宁, 曾燕, 苏焕群, 等. 广东省医学科研基金资助论文计量学分析 [J]. 中华医学图书情报杂志, 2011, 20 (11): 63 - 66, 74.
- 5 Grégoire CA, Goldenstein BL, Floriddia EM, et al. Endogenous Neural Stem Cell Responses to Stroke and Spinal Cord Injury [J]. Glia, 2015, 63 (8): 1469 - 1482.
- 6 Song YY, Peng CG, Ye XB, et al. Combination of Edaravone and Neural Stem cell Transplantation Repairs Injured Spinal Cord in Rats [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (4): 19136 - 19143.
- 7 Barazzuol L, Jeggo PA. In Vivo Sensitivity of the Embryonic and Adult Neural Stem Cell Compartments to Low - dose Radiation [J]. J Radiat Res, 2016, 57 (1): 2 - 10.
- 8 Nakajima - Koyama M, Lee J, Ohta S, et al. Induction of Pluripotency in Astrocytes through a Neural Stem Cell - like State [J]. J Biol Chem, 2015, 290 (52): 31173 - 31188.
- 9 Parry PV, Engh JA. Neural Stem Cell - mediated Enzyme/prodrug Therapy for Glioma [J]. Neurosurgery, 2013, 73 (2): 16 - 18.
- 10 Yan H, Pu XP. Expression of the Parkinson's Disease - related Protein DJ - 1 During Neural Stem Cell Proliferation [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33 (1): 18 - 21.
- 11 Zhang W, Gu GJ, Shen X, et al. Neural Stem Cell Transplantation Enhances Mitochondrial Biogenesis in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease - like Pathology [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36 (3): 1282 - 1292.

欢迎订阅 欢迎赐稿