

造血干细胞临床研究热点分析*

李玲琍

张 雪 胡正银

覃筱楚

(四川大学华西医院血液科
成都 610041)

(中国科学院成都文献情报中心
成都 610041)

(中国科学院广州生物医药与健康研究院
信息情报中心 广州 510530)

〔摘要〕 基于论文、专利、药物研发及临床实验等多源数据,利用计量分析、文本挖掘与可视化等方法分析 2009–2018 年造血干细胞(Hematopoietic Stem Cell, HSC)领域发展趋势、研究主题、重点药物及重大病症,总结临床研究与应用热点,以期为临床决策与科技管理提供参考。

〔关键词〕 造血干细胞; 计量分析; 文本挖掘; 共现分析; 可视化

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2019.06.014

Analysis of Clinical Study Hotspots of Hematopoietic Stem Cell LI Lingli, Department of Blood, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ZHANG Xue, HU Zhengyin, Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China; QIN Xiaochu, Information Center, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510530, China

〔Abstract〕 Based on such multi-source data as papers, patents, drug discoveries, and clinical experiments, the paper analyzes the development trends, study themes, priority medicines, and serious diseases of Hematopoietic Stem Cell (HSC) in the period from 2009 to 2018 by bibliometric analysis, text mining, visualization and other methods. It summarizes the clinical study application hotspots of HSC, which serves as reference for clinical decision making and the management of science and technology.

〔Keywords〕 Hematopoietic Stem Cell (HSC); bibliometrics analysis; text mining; co-occurrence analysis; visualization

1 引言

造血干细胞(Hematopoietic Stem Cell, HSC)

是发现最早、研究历史最长、临床应用最为有效的多能成体干细胞^[1],具有高度自我更新能力、多向分化潜能和组织融合性好等生物学特性,其研究和应用推动干细胞生物学和再生医学的发展^[2-3]。目前 HSC 已成为血液系统肿瘤、部分免疫性疾病和遗传性疾病的重要治疗手段^[2-3]。本文利用文献计量方法、文本挖掘和可视化技术,基于 2009–2018 年间 HSC 论文、专利与药物研发及临床实验数据,分析其发展趋势、研究主题、重点药物及重大病症,旨在从临床视角揭示 HSC 研究与应用热点。

〔修回日期〕 2019-04-26

〔作者简介〕 李玲琍,博士,发表论文 6 篇;通讯作者:覃筱楚,助理研究员。

〔基金项目〕 国家重点研发计划“现代服务业共性关键技术研发及应用示范”专项“成渝城市群综合科技服务平台研发与应用示范”课题一“成渝城市群综合科技服务体系架构与平台运营模式研究”(项目编号:2017YFB1401701)。

2 资料与方法

2.1 数据来源

本研究中的科技论文来自 PubMed 数据库^[4],

专利来自德温特数据库^[5], 药物与临床实验数据来自 Cortellis 数据库^[6], 时间限定为 2009 年 1 月 1 日 -2018 年 12 月 31 日, 具体检索策略及检索结果, 见表 1。

表 1 数据检索策略及检索结果

类型	数据库	检索策略	数据量
论文	PubMed	hematopoietic stem cell [MeSH Major Topic]	9 576
专利	德温特专利	TS = (hematopoietic stem cell)	1 295
药物	Cortellis Drugs	Index = (hematopoietic stem cell)	120
临床实验	Cortellis Clinical Trials	Index = (hematopoietic stem cell)	823

2.2 研究方法

首先利用德温特分析师^[7]按时间对 HSC 论文、专利、药物及临床实验数据进行年度趋势分析, 按国家/地区、机构分析论文与专利的地理分布, 归纳 HSC 整体发展态势。其次, 利用 VOSviewer^[8]对论文和专利中的主题词(关键词)进行聚类, 揭示 HSC 重要研究主题。然后利用 Cortellis 中的药物与临床试验标引数据分析 HSC 重点药物及重大病症。最后以上述分析结果为基础, 结合专家咨询总结 HSC 临床研究与应用热点。

然目前 HSC 药物研发尚未成熟, 但已经较广泛地开展相关临床实验。

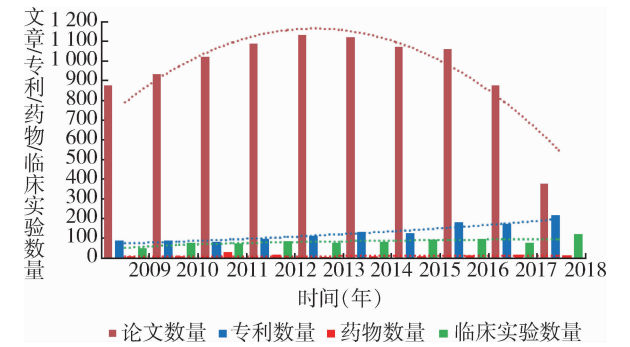


图 1 HSC 论文、专利、药物及临床实验年度发展趋势

3 结果与分析

3.1 发展态势

3.1.1 年度发展趋势 HSC 论文、专利、药物及临床实验年度发展趋势, 见图 1。HSC 领域 2009 - 2014 年期间论文量逐年递增, 自 2015 年略微下降, 而专利申请量则一直呈逐年递增态势(因时间原因, 数据库中 2018 年论文与专利可能尚未收录全), 说明 HSC 已进入技术转移和成果转化的发展期。HSC 领域每年新研发药物数量较少且增幅不大, 而临床实验数量却呈逐年递增趋势, 这说明虽

3.1.2 国家/地区分布 HSC 论文量及专利申请量最多的国家均为美国, 共 3 352 篇论文与 736 件专利, 说明美国在 HSC 研究方面居领先地位, 其科研产出远高于其他国家/地区。中国大陆地区论文量及专利申请量排第 3 及第 2 位, 共 785 篇论文与 293 件专利。其中论文量不高, 说明我国仍需加强 HSC 基础研究; 而专利申请量与美国差距不大, 且已超过加拿大、日本、英国等国家, 说明我国在 HSC 技术创新方面发展较好。HSC 论文、专利数量排名前 10 位国家/地区分布, 见图 2。

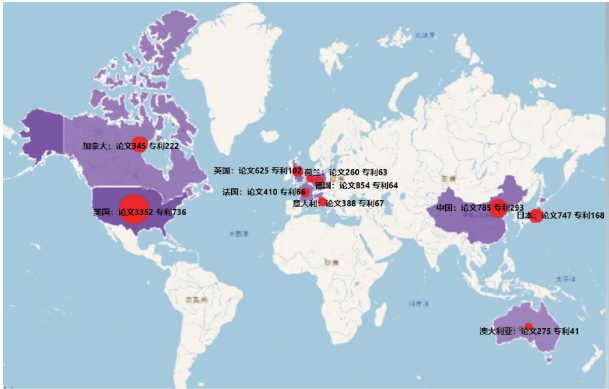


图2 HSC 论文、专利数量排名前 10 位国家/地区分布

3.1.3 机构分布 HSC 论文发文量排名前 10 的机构全部是高校和科研机构。哈佛大学的发文量远远超出其他机构，中国医学科学院和中国科学院排第 7 和第 10 位。HSC 专利申请主体企业和高校各占一半。在专利申请量位居前 10 的机构中来自美国的有 8 家，表明美国专利产出更集中。我国虽然 HSC 总体专利申请量较多，但申请机构较为分散，没有一家机构进入前 10 位，尚未形成集中优势。HSC 论文、专利数量排前 10 机构，见图 3。

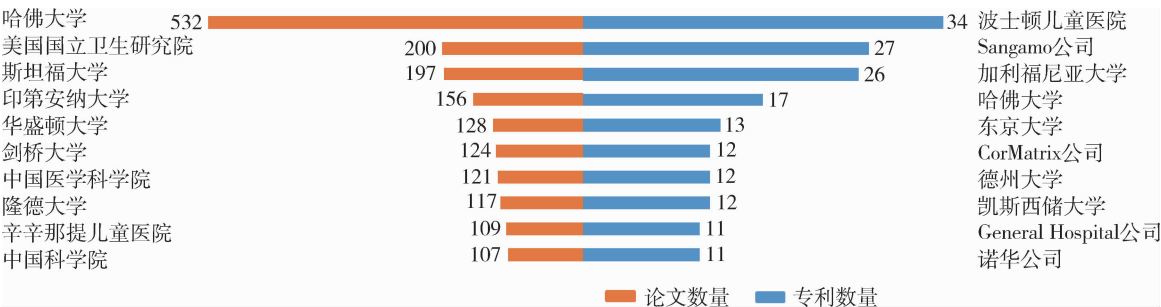


图3 HSC 论文、专利数量排名前 10 机构

3.2 研究主题

3.2.1 论文 基于 MeSH 主题词，利用 VOSViewer 进行 HSC 论文主题词聚类分析^[8-9]，见图 4。

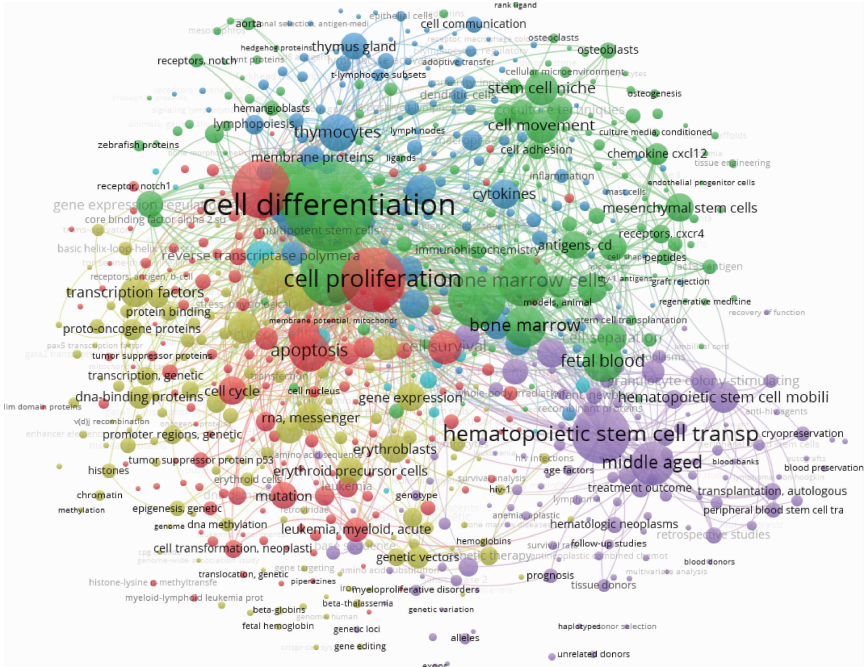


图4 HSC 论文研究主题分布

从论文视角 HSC 基础研究重点集中在细胞分化 (cell differentiation) (绿色点区域)、细胞增殖 (cell proliferation) (红色点区域)、HSC 移植 (HSC transplantation) (紫色点区域)、基因 (gene) (黄色点区域) 与免疫 (immunity) (青色点区域) 5 个方面。细胞分化热点主题包括造血作用 (hemopoiesis)、细胞谱系 (cell lineage)、细胞分离 (cell separation) 等。细胞增殖热点主题包括干细胞培养 (stem cell culture)、细胞分离 (cell separation)、信号传导 (singal transduction) 等。HSC 移植热点主题包括粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony - stimulating)、HSC 归巢 (HSC homing)、HSC 动员 (HSC mobilization) 等。基因热点主题包括基因治疗 (gene therapy)、基因表达 (gene expression)、转基因 (transgenic) 等。免疫热点主题包括免疫治疗 (immunotherapy)、转录因子 (transcription factor)、免疫表型分型 (immunophenotyping) 等。

3.2.2 专利 基于从专利标题与摘要中抽取的关键词, 利用 VOSViewer 进行关键词聚类分析^[8-9], 见图 5。从专利视角 HSC 应用研究重点集中在 HSC

产品 (HSC product) (黄色点区域)、核酸基因序列 (Nucleic acid, gene, sequence) (绿色点区域)、淋巴瘤白血病 (lymphoma, leukemia) (青色点区域) 与自身免疫性疾病 (autoimmune disease) (红色点区域) 4 个方面。造血干细胞产品热点主题包括 HSC 制备 (HSC produce)、干细胞培养、生长因子 (growth factor) 等。核酸基因序列热点主题包括核酸结合 (nuclear acid bind)、基因启动子 (gene promoter)、DNA 结合 (DNA binding) 等。淋巴瘤白血病热点主题包括多发性骨髓瘤 (multiple myeloma)、急性髓细胞样白血病 (acute myeloid leukemia)、再生障碍性贫血 (aplastic anemia) 等。自身免疫性疾病热点主题包括骨髓综合征 (bone marrow syndrome)、HSC 移植、移植物抗宿主病 (graft versus host disease) 等。综上, HSC 基础研究集中在细胞分化增殖、基因表达、HSC 移植等主题, 而技术应用则集中在 HSC 制备、治疗白血病与骨髓综合征等疾病方面的主题。其中干细胞培养、HSC 移植等主题同时是基础研究与技术应用的热点主题。

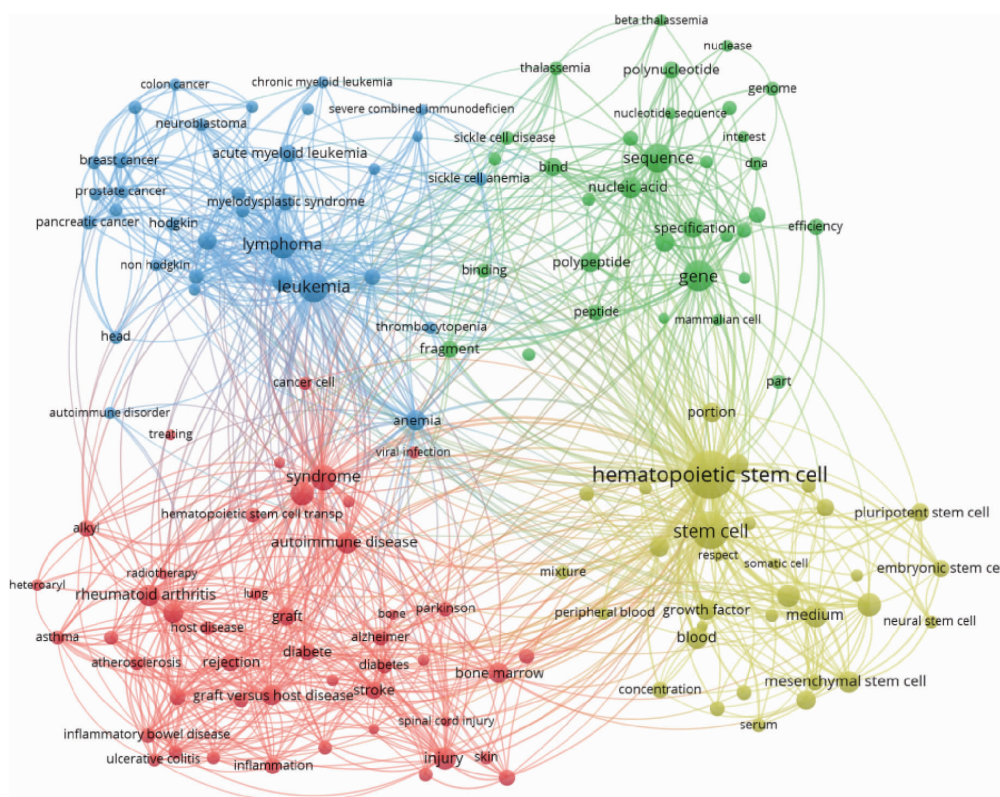


图 5 HSC 专利研究主题分布

3.3 重点药物与重大疾病

3.3.1 治疗领域及适应症分布 Cortellis 是生命科学与制药领域的权威情报数据库，除汇集药物研发与临床实验科学数据外还提供专家标引数据^[6]。其药物研发标引数据包括治疗领域 (Therapy Area)、适应症 (Indication)、靶向作用 (Target-based Action) 等。本文从临床视角分析 HSC 药物研发涉及的前 10 治疗领域与适应症，见图 6。可知 HSC 药物的治疗领域非常集中，以免疫 (Immune)、血液 (Hematologic) 与癌症 (Cancer) 为主，分别有 56、48 和 28 种；而适应症则分布较广泛，以骨髓移植和 HSC 移植为主。

3.3.2 干预药物及病症分布 Cortellis 临床实验标引数据包括病症 (Disease Condition)、药物干预 (Drug Intervention)、生物标志物 (Biomarkers) 等。本文分析 HSC 临床实验中涉及的前 10 干预药物与病症，见图 7。可知在 HSC 临床实验中干预药物使用较广泛，尤其是抗肿瘤药物氟达拉滨 (fludarabine)，在 136 次 (16.5%) 临床实验中使用。其他使用次数较多的药物还包括能有效刺激粒细胞系造血的非格司亭 (filgrastim) 与免疫抑制剂他克莫司 (tacrolimus)，分别在 80 次 (9.7%) 与 74 次 (9.0%) 临床实验中使用。人鼠嵌合性单克隆抗体药利妥昔单抗 (rituximab) 不仅在临床实验用药出现频次较高，而且还大量出现在肿瘤、造血紊乱疾病与淋巴系统疾病相关研究中。HSC 临床实验涉及的病症非常广泛，高达 324 种。其中出现超过 10 次的病症有 32 种，超过 20 次的有 16 种。涉及次数最多的病症包括急性粒细胞白血病 (Acute myelogenous leukemia) 134 次、多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 90 次、骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic syndrome) 77 次、急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia) 72 次、HSC 移植 65 次。其中急性血液病和恶性肿瘤是人体 HSC 异常时

的常见病症，HSC 移植则是目前临床治疗这些疾病最为广泛与成熟的技术。

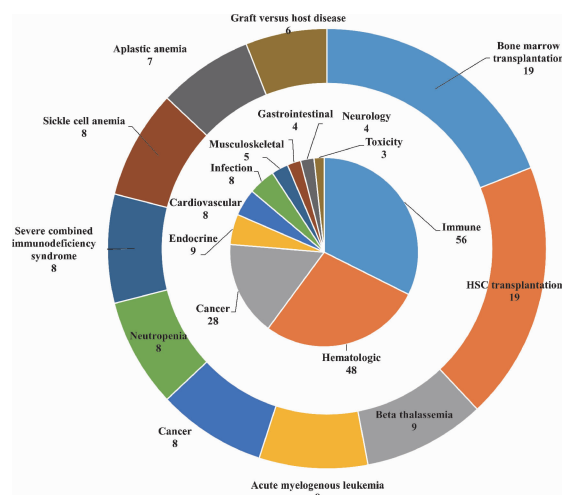


图 6 HSC 药物前 10 治疗领域及适应症分布

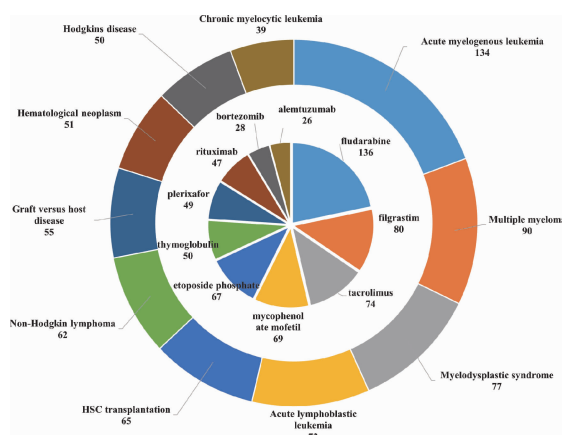


图 7 HSC 临床实验前 10 干预药物及病症分布

3.4 临床研究与应用热点

综合 HSC 研究主题、重点药物与重大疾病的分析结果，结合专家咨询，从临床视角来看 HSC 移植、HSC 归巢、基因治疗、免疫治疗、HSC 制备、白血病、再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤、移植抗宿主病及骨髓综合征等主题既是研究热点，又是应用热点，见图 8。

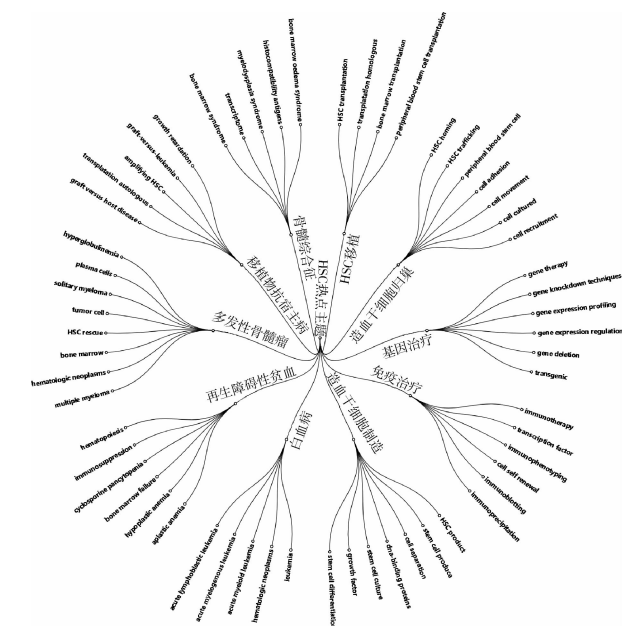


图 8 临床视角下 HSC 研究与应用热点

4 讨论

4.1 概述

普赖斯指数将科技发展分为萌芽期、发展期、成熟期与衰退期 4 个阶段^[10]。综上,可认为 HSC 基础研究已处于成熟期,而其应用研究则处于发展期。邀请专家对图 8 所列 HSC 临床研究与应用热点进一步解读,认为 HSC 归巢、制备及基因治疗是研究前沿,具有广阔的应用和发展前景。

4.2 HSC 归巢

指血液系统中的 HSC 定向迁移至人体组织或器官微环境,维持或重塑其细胞命运的生命过程^[2]。基于归巢的 HSC 移植已在临床被广泛应用,促进移植后 HSC 归巢是决定移植效果的关键因素之一^[2,11]。由于 HSC 归巢过程的时空跨度大,观察手段有限,归巢发生机制、微环境结构及如何帮助 HSC 归巢等关键科学问题尚待深入研究^[2,11]。2018 年我国科学家利用先进的实时成像技术建立 HSC 标记系统,对斑马鱼造血组织中的 HSC 归巢进行高分辨率分析,生动地呈现 HSC 从诞生到归巢的全过程^[10,12]。该成果标志着我国在 HSC 归巢研究方面

达到世界先进水平。

4.3 HSC 制备

HSC 移植是目前治疗血液系统等重大疾病最有效的方法,但 HSC 的来源是制约临床治疗的瓶颈,HSC 的体内发育和体外诱导扩增等制备技术是研究前沿之一^[13]。波士顿儿童医院的研究人员首次在实验室利用人多能性干细胞制备出 HSC^[14];康奈尔大学威尔康奈尔医学院的研究人员使用成年小鼠内皮细胞作为初始材料,通过改变关键转录因子的表达水平将其转化成具有小鼠造血干细胞特性的细胞^[15]。这些研究利用来自生物体自身的细胞制备 HSC,为治疗白血病等重大疾病提供新的思路和线索。

4.4 HSC 基因治疗

由基因治疗技术和 HSC 移植技术融合和发展而来,主要研究内容包括富集和纯化 HSC、体外 HSC 扩增培养及基因修饰/编辑、自体干细胞移植等^[16]。目前 HSC 基因治疗已进入临床并取得初步成功,如已用于治疗维 - 奥德里奇综合症、X - 连锁严重联合免疫缺陷和 β - 地中海贫血等疾病,取得较好的疗效^[17-18]。随着 CRISPR - Cas9 基因编辑技术的发展,研究人员开始利用其改造 HSC,取得一定成效,但转基因载体的有效性、安全性及靶向准确性等问题尚未得到有效解决^[19]。未来需在这些方面探索创新性解决办法,为 HSC 基因治疗技术大规模应用奠定基础。

5 结语

随着相关基础科学和新技术的发展,HSC 临床应用会进一步拓展,未来可能会更广泛应用于免疫、细胞和基因治疗等领域。本文基于多源数据,从临床视角分析 HSC 研究与应用热点,其结果可为临床决策与科技管理提供借鉴,也可为 HSC 研究布局提供一定的参考。

参考文献

- 1 王子灿. 干细胞专利与科学的不确定性 [J]. 武汉大学

- 学报 (哲学社会科学版), 2015, 68 (2): 80-85.
- 2 郝莎, 董芳, 胡林萍, 等. 造血干细胞生物学及临床应用研究概况 [EB/OL]. [2019-02-03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190121.1011.006.html>.
 - 3 中国科学院. 中国学科发展战略, 再生医学 [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
 - 4 NLM. PubMed [EB/OL]. [2019-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
 - 5 Clarivate. DII [EB/OL]. [2019-03-05]. <https://www.isiknowledge.com/>.
 - 6 Clarivate. Cortellis [EB/OL]. [2019-03-08]. <https://clarivate.com.cn/>.
 - 7 Clarivate. Derwent Data Analyzer [EB/OL]. [2019-03-05]. <https://clarivate.com/products/derwent-data-analyzer/>.
 - 8 Van N J, Waltman L. Text Mining and Visualization Using VOSViewer [J]. ISSI Newsletter, 2011, 7 (3), 50-54.
 - 9 吴益宏. 基于文献词篇共现的浮针研究可视化分析 [J]. 医学信息学杂志, 2018, 39 (12): 66-72.
 - 10 蔡晓珍, 朱东屏, 陈贞春, 等. 神经干细胞发展热点可视化分析 [J]. 医学信息学杂志, 2017, 38 (11): 67-72.
 - 11 澎湃新闻. 科学家发现造血干细胞“归巢”秘密: 有望破解肿瘤转移 [EB/OL]. [2019-03-12]. <https://tech.sina.com.cn/d/f/2018-11-20/doc-ihnyuqhi4599322.shtml>.
 - 12 Dantong L, Wenzhi X, Weijun P, et al. T VCAM-1 + Macrophages Guide the Homing of HSPCs to a Vascular Niche [J]. Nature, 2018, 564 (11): 119-124.
 - 13 Zhang C, Chen Y, Sun B, et al. m6A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification [J]. Nature, 2017, 549 (9): 273-276.
 - 14 Sugimura R, Jha D K, Han A, et al. Haematopoietic stem and progenitor cells from human pluripotent stem cells [J]. Nature, 2017, 545 (5): 432-438.
 - 15 张梦然. 美制造出具有造血干细胞功能的细胞. [N]. 科技日报, 2017-05-18 (01).
 - 16 Javier C, Yousef R, Raif S, et al. 2016 年基础及临床免疫学进展 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12 (2): 215-229.
 - 17 张健萍, 程涛, 张孝兵. 造血干细胞基因治疗: 进展与挑战 [J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47 (12): 1323-1335.
 - 18 Andrew R, Gennery M, Mary A, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells and Long-term Survival for Primary Immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, 126 (3): 602-610.
 - 19 Lisowski L, Dane A P, Chu K, et al. Selection and Evaluation of Clinically Relevant AAV Variants in a Xenograft Liver Model [J]. Nature, 2014, 506 (2): 382-386.

(上接第 53 页)

- 2 俞文敏, 王杰, 周宏宇, 等. 健康需求者对健康类网站的知识需求调查 [J]. 护理学杂志, 2009, 24 (5): 86-87.
- 3 姜吉栋, 彭洁, 赵辉. 网站影响力评价研究现状综述 [J]. 情报科学, 2015, 33 (9): 157-161.
- 4 赵乃瑄, 张若冉. 跨系统区域图书馆联盟网络影响力评价研究 [J]. 图书情报工作, 2017, 61 (7): 28-33.
- 5 高琴. 中文健康信息网站的评价 [J]. 中华医学图书情报杂志, 2010, 19 (2): 40-44.
- 6 黄成. 基于非医学专业信息用户需求的我国医学健康网站可用性评价研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2008.
- 7 张会会, 马敬东, 蒋春红, 等. 健康类网站信息质量的评估研究 [J]. 医学信息学杂志, 2013, 34 (7): 2-6.
- 8 曾荷. 电子政务信息资源的网络影响力评价研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2007.
- 9 邓聚龙. 灰色系统基础方法 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2005: 74-103.
- 10 张向先, 袁小姗. 基于链接分析法的我国省级科技信息研究所网站影响力评价研究 [J]. 情报理论与实践, 2011, 34 (3): 91-94.