

·医学数据科学·

基于 CiteSpace 干细胞神经元修复的可视化分析

黄思颖,郭铭娜,邹倩倩,郑琳乐,陈婷婷,刘松松,龚浩

(惠州学院生命科学学院,广东 惠州 516007)

摘要:目的 总结国内外对干细胞神经元修复的研究现状及发展趋势,为后续该领域的研究提供参考。方法 以 Web of Science 数据库中主题词为 stem cell neural repair*,时间范围为 2012–2021 年的 2729 篇文献为研究对象,运用 CiteSpace 软件,通过文献计量法对干细胞神经元修复研究的发文量年代分布、关键词突现等进行可视化分析。结果 文献发文量的年度分布主要呈现 4 个阶段,总体呈上升趋势;亚洲、美洲和欧洲的作者发表论文的数量居多,其中亚洲以我国为代表发文量有 1070 篇,占论文发文量的 34.30%;干细胞神经元修复的高频关键词为“neural stem cell”“stem cell”等;聚类网络共形成 axonal regeneration、Parkinsons disease 等 22 个聚类;“central nervous system”的突现强度最大;轴突再生、帕金森病、细胞分化等领域的研究时间较长;文献共被引中引用最多的文献是“Cell transplantation therapy for spinal cord injury”,共被引频次为 57 次。结论 干细胞神经元修复的相关研究总体处于上升趋势,我国、美国、英国、加拿大是该研究的主力军,学者们在疾病领域、保健衰老、美容养颜方面对干细胞神经元修复均开展了研究,主要集中在疾病、治疗方法、分子机制研究领域及相关细胞 4 个领域,共被引文献的研究主要围绕脊髓损伤、细胞治疗、神经再生等方面。

关键词:神经元;干细胞修复;文献计量法;CiteSpace;可视化分析

中图分类号:R651

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.13.005

文章编号:1006-1959(2023)13-0024-07

Visual Analysis of Stem Cells Neuron Repair Based on CiteSpace

HUANG Si-ying, GUO Ming-na, ZOU Qian-qian, ZHENG Lin-le, CHEN Ting-ting, LIU Song-song, GONG Hao

(School of Life Sciences, Huizhou University, Huizhou 516007, Guangdong, China)

Abstract: Objective To summarize the research status and development trend of stem cell neuron repair at home and abroad, and to provide reference for subsequent research in this field. **Methods** The 2729 papers in the Web of Science database with the subject term of stem cell neural repair* and the time range of 2012 to 2021 were taken as the research object. CiteSpace software was used to visually analyze the distribution of publication years and keyword emergence of stem cell neural repair research by bibliometric method. **Results** The annual distribution of the number of papers published in the literature mainly presents four stages, with an overall upward trend; the number of papers published in Asia, the Americas and Europe is the largest. Among them, there were 1070 papers published in Asia represented by China, accounting for 34.30% of the papers published. High frequency keywords for stem cell neuron repair were "neural stem cell" "stem cell", etc. A total of 22 clusters were formed in the clustering network, such as axonal regeneration, Parkinsons disease and so on. The emergence intensity of "central nervous system" was the highest. Studies in the fields of axonal regeneration, Parkinsons disease, and cell differentiation had taken a long time. The most cited literature was "Cell transplantation therapy for spinal cord injury", with a total citation frequency of 57 times. **Conclusion** Research related to stem cell neuronal repair is generally on the rise, with China, the United States, the United Kingdom, and Canada being the mainstays of this research. Scholars have conducted research on stem cell neuronal repair in the areas of disease, health care aging, and beauty care, mainly focusing on four areas of disease, therapeutic approaches, molecular mechanism research areas, and related cells, with studies in the total cited literature mainly centering on spinal cord injury, cell therapy, and nerve regeneration.

Key words: Neuron; Stem cell repair; Bibliometric method; CiteSpace; Visual analysis

干细胞具有分化、增殖和免疫调节作用强等特点,在促进组织再生、器官修复上有巨大潜能。器官损伤会破坏组织结构及导致功能退化与丧失,神经

元受损会产生严重的神经功能障碍,如帕金森、老年痴呆,更会引发偏瘫等^[1]。而干细胞修复可增加正常细胞的数量、提高细胞活性、对细胞的质量起改善作用,还可延缓细胞衰老^[2]。干细胞神经元修复研究领域广泛,具较好的临床前景,总结干细胞神经元修复的研究现状及发展趋势有重要意义。CiteSpace 是一款文献计量法可视化软件,以知识单元为分析基础,探测相关领域的研究前沿和热点领域。本研究利用 CiteSpace 知识图谱软件,以 Web of Science 收录的近 10 年干细胞神经元修复相关研究文献集合,对国家、关键词等信息进行可视化分析,以期为后续该领

基金项目:1.广东省本科高校教学质量与教学改革工程建设项目(编号:粤教高函[2020]19号);2.广东省基础与应用基础研究基金项目(编号:2019A1515110470)

作者简介:黄思颖(2002.4-),女,广东揭阳人,本科,主要从事神经修复的研究

通讯作者:龚浩(1989.7-),男,湖北黄石人,博士,讲师,硕士生导师,主要从事大数据分析、高等教育工作

域的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 使用 Web of Science 数据库, 主题为 stem cell neural repair*, 时间范围为 2012 年 1 月–2021 年 12 月, 文献类型选择 Article 进行检索, 检索时间为 2022 年 7 月 6 日, 得到检索结果 2800 条, 排除与本研究无关的文献最终纳入 2798 条。

1.2 方法 设置参数如下: 文献时间分区为 2012 年 1 月–2021 年 12 月, 时间切片为“2”, 节点类型: 国家、关键词、文献共被引, 阈值均为 50; 绘制国家合作网络图谱, 关键词共现、聚类、突现, 文献共被引等图谱。使用 Excel 对所收集的数据进行数理统计。

2 结果

2.1 文献发文趋势 文献发文量的年度分布主要呈现 4 个阶段: 第 1 阶段是 1992–1998 年的缓慢增长阶段, 每年国内外发文总量均小于 10 篇; 第 2 阶段是 1999–2005 年, 相关文献发文量开始呈小范围波动式上升的趋势; 第 3 阶段是 2006–2010 年, 发文量呈稳步上升, 其中 2006–2007 年和 2009–2010 年

的发文量突增; 第 4 阶段是 2010–2021 年, 发文量呈较大范围波动, 但总体呈上升趋势, 每年发文量均保持在 200 篇以上。发文量年代分布情况的增长模式大致符合线性增长模型, 该模型为 $y=13.076x-60.913$, $R^2=0.9344$, 见图 1。

2.2 国家分布 亚洲、美洲和欧洲的作者发表论文的数量居多。其中亚洲以我国为代表发文量有 1070 篇, 美洲范围内有美国和加拿大发表论文较多, 分别为 885 篇和 168 篇, 欧洲范围内则有英国和瑞典等在该领域有突出贡献, 其中英国发表 207 篇, 瑞典发表 112 篇。从国家发文量看, 我国占论文发表数量的 27.12%, 排名第 2 的美国占论文发表数量的 22.43%, 排名第 3 的英国发文量占总量的 5.25%。图 2 的连线表明发文量排名前 3 的我国、美国和英国之间合作较少, 少有跨国间的合作。从中介中心性看, 我国的中介中心性为 0, 而我国与排名第 2 和第 3 的美国(0.18)、英国(0.24)两国相比差异较大, 见图 2。

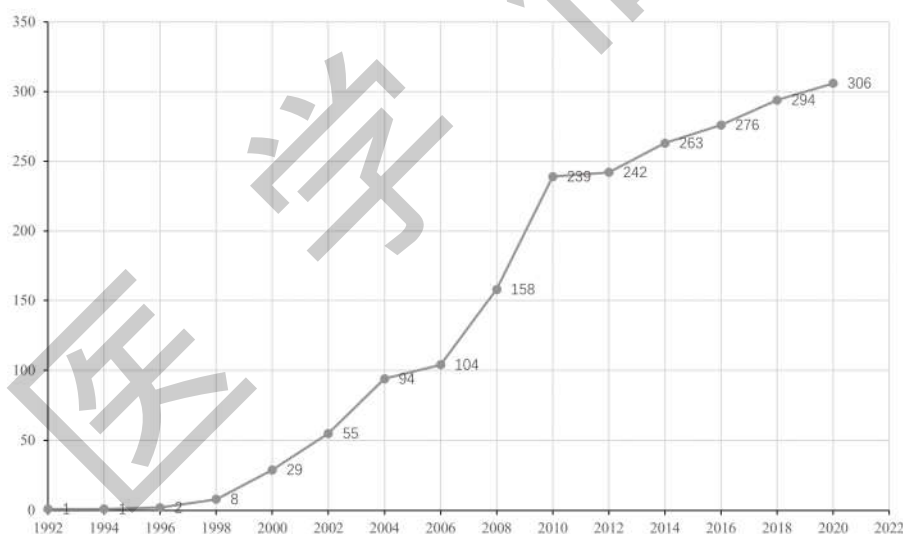


图 1 1992–2021 年干细胞神经元修复研究发文量年度分布



图 2 干细胞神经元修复研究的国家合作网络图

2.3 关键词共现分析 运用 CiteSpace 软件,以关键词为节点类型进行可视化分析^[3],形成 581 个节点、739 条连线,网络密度为 0.0044 的关键词知识图谱,见图 3。其中,高频关键词依次为“neural stem cell”“stem cell”“differentiation”“repair”。

2.4 关键词聚类分析 运用 LLR 算法对 581 个关键词进行标签,结果显示聚类模块值(Q)=0.8016,平均轮廓值(S)=0.9203,见图 4。聚类网络共形成 axonal regeneration、parkinsons disease、multiple sclerosis、pluripotent stem、peripheral nerve injury 等 22 个聚类,聚类 ID 与聚类大小呈反比,#0 的 axonal regeneration 类团聚最大。聚类结果主要集中在疾病、治疗方法、分子机制研究及相关细胞 4 个领域:①#1、#2、#4、#6、#12、#15、#21 为疾病领域,主要包括脊髓损伤、帕金森病、闭合性头部损伤、创伤性脑损伤、脱氧核糖核酸损伤反应等;②#9、#11、#17 为治疗方法领域,主要包括神经组织工程、细胞迁移、神经发生等;③#13、#7、#8、#5、#0、#14、#18、#19 为分子机制研究领域,主要包括神经生长因子、神经母细胞迁移、细胞跟踪、脑室下区、间充质干细胞等;④#20、#16、#10、#3 为相关细胞领域,主要包括神经前体细胞和神经干细胞等,见表 1。

2.5 关键词突现图分析 在 CiteSpace 中选择节点关键词,得到 2012–2021 年 27 个频次较高的关键词

突现图谱,见图 5。在关键词突现图谱中,“central nervous system”的突现强度最大,在 2012 年突现爆发,突现强度达 5.89,关键词 extracellular vesicle、hair cell、hyaluronic acid、nf kappa b、inflammation、scar formation、motor、exosm 为近期的研究热点。

2.5.1 疾病领域 2012–2015 年突现词包括“central nervous system”“adult rat”等主要针对中枢神经系统疾病开展干细胞神经元修复治疗的研究;2012–2021 年突现词主要为“dopamine neuron”“amyotrophic lateral sclerosis”“oligodendrocyte progenitor”“peripheral nerve regeneration”等为干细胞增加神经再生作用机制的探索。突现词为“epidermal growth factor”“mouse fibroblast”“oligodendrocyte progenitor”等为干细胞分泌神经营养因子,帮助恢复神经功能的研究。突现词为“exosm”“inflammation”“scar formation”“nf kappa b”等为干细胞释放可溶性分子发挥免疫抑制功能,减少炎症,调节神经微环境的研究。

2.5.2 保健抗衰 2012–2021 年突现词“hyaluronic acid”“extracellular vesicle”等主要表现在对损伤组织的再生具有促进作用,且能改变内皮组织的衰老进程,促进衰老的皮肤损伤愈合的研究。

2.5.3 美容塑型 2012–2021 年突现词“scar formation”“exosm”等为干细胞在美容整形领域的研究。

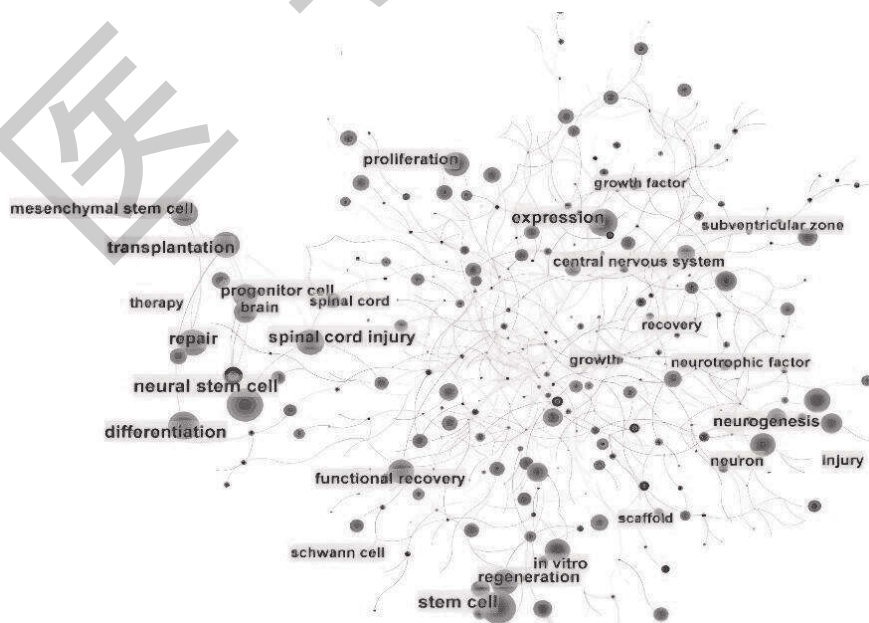


图3 干细胞神经元修复研究的关键词共线网络图

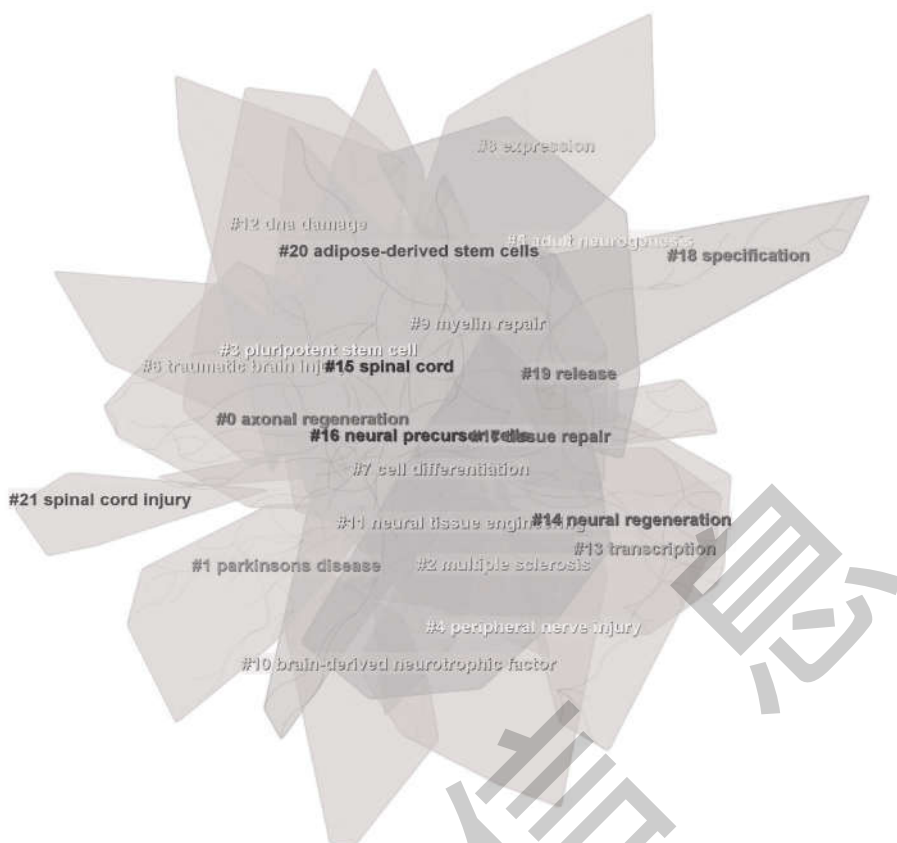


图 4 干细胞神经元修复研究的关键词聚类网络图

表 1 干细胞神经元修复研究的关键词聚类分析

分组	聚类 ID	节点数	轮廓值	年份	聚类标签	研究主题
①	#1	36	0.923	2014	parkinsons disease	治疗疾病领域
	#2	33	0.9	2013	multiple sclerosis	
	#4	32	0.943	2014	peripheral nerve injury	
	#6	31	0.96	2016	traumatic brain injury	
	#12	26	0.926	2015	dna damage	
	#15	23	0.943	2014	spinal cord	
	#21	12	1	2013	spinal cord injury	
②	#9	28	0.94	2015	myelin repair	治疗方法领域
	#11	26	0.812	2016	neural tissue engineering	
	#17	21	0.914	2015	tissue repair	
③	#0	38	0.757	2015	axonal regeneration	分子机制研究领域
	#5	32	0.951	2014	adult neurogenesis	
	#7	29	0.889	2015	cell differentiation	
	#8	29	0.932	2014	expression	
	#13	25	0.974	2015	transcription	
	#14	24	0.962	2014	neural regeneration	
	#18	19	0.984	2013	specification	
④	#19	19	0.893	2015	release	相关细胞
	#3	32	0.962	2014	pluripotent stem	
	#10	26	0.946	2014	derived neurotrophic factor	
	#16	22	0.917	2014	neural precursor cells	
	#20	18	0.93	2015	adipose-derived stem cells	

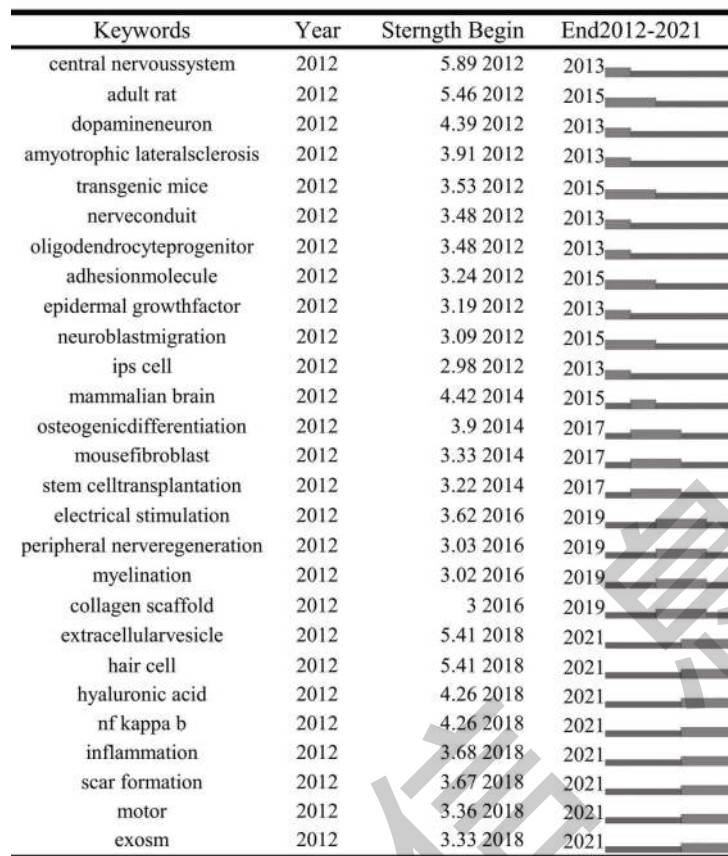


图 5 干细胞神经元修复研究的关键词突现分析

2.6 关键词时间线分析 从 2012 年持续到 2020 年, #0、#1、#7、#9、#14、#16、#17、#21、#3 一直是干细胞神经元修复研究领域的热点。其中聚类 #1 从 2013 年开始成为关注热点, 其主题包括“神经祖细胞”“外科手术”等, 2019 年聚类 #1 相关的关键词所在领域研究热度稍降低; 聚类 #3 中的神经系统发育的热度从 2012 年持续到 2021 年, 其他关键词出现的时间较短, 主要集中在 2012–2016 年; 聚类 #17 的关键词较少, 主要集中在 2013–2017 年, 其中“纹状体”出现的时间较长, 从 2012 年持续到 2021 年; 聚类 #21 从 2012 年开始被持续关注, 其为干细胞神经元修复的主要研究方向之一。聚类 #12、#13、#18、#19、#20 出现的时间较集中, 主要分布在 2013–2017 年, 其中聚类 #18 研究的时间较短且较少, 主要是 2013–2015 年, 其对于干细胞神经元修复的研究意义并不大。聚类 #2、#4、#5、#6、#8、#10、#11、#15 则呈现较短的研究时间, 主要爆发于

2013 年, 持续到 2015 年。

2.7 文献共被引 文献共被引网络图谱共有节点 636 个, 连线 704 条, 网络密度为 0.0035, 见图 6。从文献共被引的数据中发现近 10 年引用最多的文献是 Assinck P (2017) 发表于刊物 *NAT NEUROSCI* 的“Cell transplantation therapy for spinal cord injury”, 这篇文章共被引频次为 57 次, 共被引频次最高, 属于高被引论文。排名第 2 的是 Lu P 团队于 2012 年发表在 *Cell* 上的文章, 共被引次数为 47。排名第 3 的是 Anderson MA 团队发表在刊物 *NATURE* 上的文章。其他前 10 的高共被引文献的作者按被引量排序为 Ming GL、Tetzlaff W、Koffler J、Guo ZY、Li X、Ahuja CS、Fan CX。文献共被引排名第 4 的“Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions”文章是干细胞神经元修复研究的代表性文献, 保持较高的引用量, 被引用次数为 2617 次。

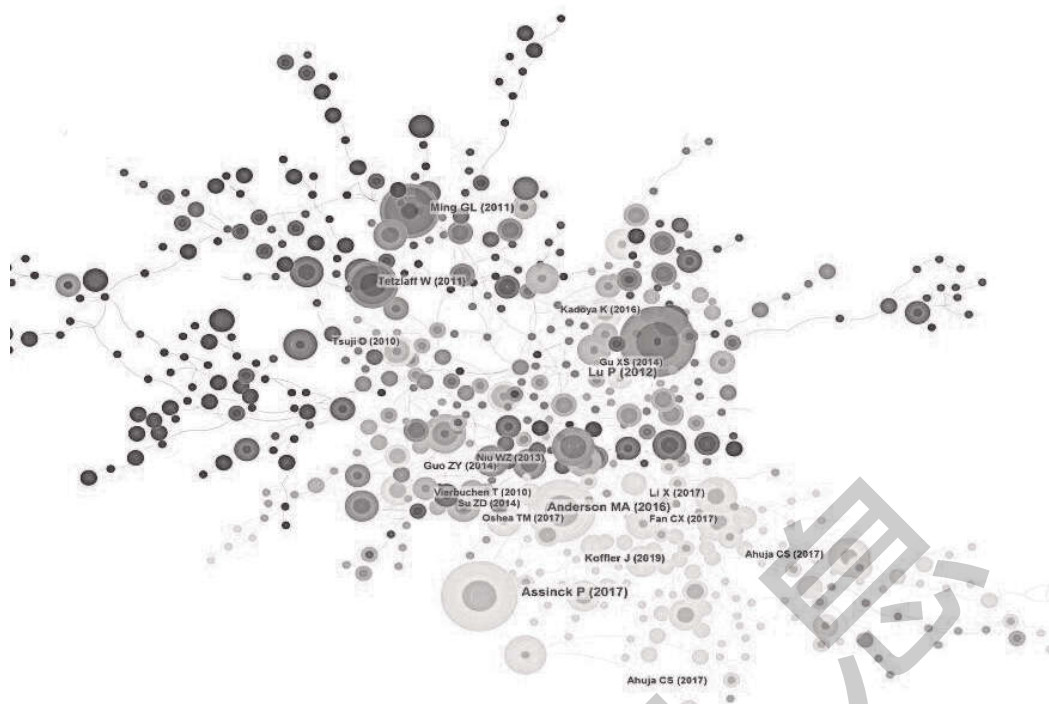


图 6 干细胞神经元修复研究的文献共被引网络图

3 讨论

干细胞是具有自我更新能力和能进行多向分化的细胞群体^[4-7],干细胞可分为成体干细胞、ips 干细胞以及胚胎干细胞。成体干细胞容易获取,但在分离和体外培养上较为困难,并不适合移植;ips 干细胞重编程效率低并且存在诱导突变的可能;胚胎干细胞面临一系列伦理问题以及会产生较大的排异反应^[8-10]。目前,干细胞的治疗技术尚不成熟,但其在促进组织再生、器官修复上具有广阔前景^[11]。

从发文趋势可见,2006–2007 年发文量突增,可能是 Takahashi K 等^[12]将小鼠成纤维细胞通过转染 4 种转录因子重编程为诱导多能干细胞,使其转变成具有多种分化功能的细胞,为细胞重编程技术奠定了基础。自此,干细胞开始被广泛应用在糖尿病^[13]、神经损伤、癌症、肝病等疾病的临床治疗。2009–2010 年发文量激增可能是 2009 年比利时 TiGenix 公司研制的 ChondroCelect,获得欧盟批准后在欧盟国内 27 个国家销售,该制剂来源于自体软骨细胞,是全球第一款干细胞制剂,主要用于膝关节软骨缺损疾病。2016–2017 年发文量激增可能是我国国家科技部于当年发布了《国家重点研发计划试点专项 2016 年度第一批项目申报指南》。2018 年发文量比前一年的发文量低,可能是在 2018 年学术界证实了

心脏中不存在干细胞,且美国的撤稿观察网站报道了哈佛大学医学院的 31 篇心肌干细胞论文由于数据造假而被撤稿的事件。由于撤稿观察网站报道的干细胞相关的撤稿事件大规模发酵,美国政府于是开始重新审视与干细胞相关的行业,且采取了一系列的行动,比如政府加强了对干细胞行业的审查力度,同时也叫停了与干细胞相关的许多临床实验。

从国家网络图谱可知,我国、美国、英国、加拿大是干细胞神经元修复研究的主力军。从发文量看,我国发文量位居第一,其次为美国、英国,但是这 3 个国家之间的联系并不紧密,少有跨国间的合作。我国的中心性较低,说明我国关于这方面的研究较分散,仍处在发展阶段。关键词共现分析表明,研究热点主要集中在“neural stem cell”“stem cell”“differentiation”“repair”“transplantation”“expression”等方面。关键词聚类分析显示,axonal regeneration、parkinsons disease、multiple sclerosis、pluripotent stem、peripheral nerve injury 等 22 个聚类标签,22 个聚类标签主要集中在疾病、治疗方法、分子机制研究领域及相关细胞 4 个领域。在疾病领域上,主要包括脊髓损伤、帕金森病、创伤性脑损伤等,表明干细胞神经元修复研究领域主要集中在神经性疾病^[14-17];在治疗方法领域上,主要包括神经组织工程、细胞迁移、神经发生

等。在分子机制研究领域上,主要包括神经生长因子、神经母细胞迁移、细胞跟踪等。在相关细胞领域上,主要包括神经前体细胞和神经干细胞等。目前干细胞神经元修复研究在疾病领域、保健衰老、美容养颜等方面均开展了研究。在疾病领域,主要为干细胞增加神经再生作用机制的探索、干细胞分泌神经营养因子帮助恢复神经功能的研究、干细胞释放可溶性分子发挥免疫抑制功能对神经微环境进行调节的研究,表明干细胞神经元在神经退行性疾病研究领域广泛,具有较好的临床前景及意义^[18,19]。在保健抗衰老领域,主要是对损伤组织的再生、改变内皮组织的衰老进程、促进衰老的皮肤损伤愈合的研究。在美容塑型领域,主要为干细胞在美容整形方面的研究。结合文献共被引聚类分析,发现共被引文献的研究主要围绕脊髓损伤、细胞治疗、神经再生、神经干细胞、诱导干细胞等方面。从文献共被引角度看,干细胞神经元修复的研究主要集中于脊柱损伤与神经再生上;从研究内容看,初期发表的文献关注脊髓损伤、帕金森病和阿尔兹海默症等疾病方面的研究。

综上所述,干细胞神经元修复的相关研究总体处于上升趋势,我国、美国、英国、加拿大是该研究的主力军,学者们在疾病领域、保健衰老、美容养颜方面对干细胞神经元修复均开展了研究,主要集中在疾病、治疗方法、分子机制研究领域及相关细胞4个领域,共被引文献的研究主要围绕脊髓损伤、细胞治疗、神经再生等方面。

参考文献:

- [1]任安艳,葛汝丽,王洪财.基因修饰的神经干细胞与帕金森病[J].国际神经病学神经外科学杂志,2022,49(1):68-72.
- [2]杨雨,刘定坤,李凌峰,等. Leptin 转染人胎盘间充质干细胞对辐照后口腔黏膜修复细胞的作用及机制分析[J].中国实验诊断学,2021,25(12):1825-1830.
- [3]丁林宝,王琚,高志欣.社区中医药结合体质辨识防治痛风[J].上海医药,2018,39(12):22-23,56.
- [4]曹静,李梦佳,王芳,等.食蟹猴多功能干细胞向运动神经元定向分化[J].中国细胞生物学学报,2019,41(10):1976-1985.
- [5]张赛男,张丽,卢丹.脐带血干细胞向子宫内细胞分化的体外实验[J].国际医药卫生导报,2019,25(15):2467-2469.
- [6]高飞,蔡军,杨新春.体外定向诱导人工诱导多功能干细胞向心肌细胞分化[J].心血管病学进展,2012,33(2):179-181.
- [7]宫东伟,邢貽雷,王开琼,等.慢病毒介导 Ras-GRF1 调控肝癌干细胞干性维持与自我更新能力的机制[J].现代肿瘤医学,2022,30(17):3076-3082.
- [8]廖伟,蔡崇明,陈金明,等.miR-200b-Notch 信号通路对诱导性多能干细胞向神经干细胞分化的调控作用[J].医学信息,2020,33(16):65-67.
- [9]李少婷,黄永增,蔡晓珍,等.胚胎干细胞临床试验中的伦理学问题及对策分析[J].中国医学伦理学,2018,31(9):1162-1165.
- [10]宋祖荣,陈涛.维 A 酸通过上调脑源性神经营养因子促进小鼠胚胎干细胞向神经细胞分化的研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(6):491-494.
- [11]Shi Y,Su J,Roberts AI,et al.How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses [J].Trends Immunol,2012,33(3):136-143.
- [12]Takahashi K,Yamanaka S.Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J].Cell,2006,126(4):663-676.
- [13]郭丹丹,李琳,吕莉娜,等.肥大细胞和干细胞因子在糖尿病肾病患者肾组织中的浸润表达及其意义[J].中国中西医结合肾病杂志,2021,22(8):682-686.
- [14]李晓寅,杨晓青,陈淑莲,等.胶原/丝素蛋白支架联合神经干细胞治疗创伤性脊髓损伤 [J].中国组织工程研究,2023,27(6):890-896.
- [15]Ahmadian-Moghadam H,Sadat-Shirazi MS,Zarrindast MR. Therapeutic potential of stem cells for treatment of neurodegenerative diseases[J].Biotechnol Lett,2020,42(7):1073-1101.
- [16]孙田静,刘思佳,谢方可,等.干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤修复中的作用与热点[J].中国组织工程研究,2021,25(1):123-127.
- [17]王震,张香路,李阳,等.改良透明质酸水凝胶控释脑源性神经营养因子对大鼠胚胎神经干细胞生长、分化和凋亡的影响[J].安徽医科大学学报,2022,57(5):805-811.
- [18]路晓森,田瑞雪,刘姗姗,等.神经生长因子联合牙髓干细胞可促进大鼠种植体周围骨结合[J].南方医科大学学报,2021,41(9):1304-1309.
- [19]Ebrahimi T,Abasi M,Seifar F,et al.Transplantation of Stem Cells as a Potential Therapeutic Strategy in Neurodegenerative Disorders[J].Curr Stem Cell Res Ther,2021,16(2):133-144.

收稿日期:2022-08-28;修回日期:2022-10-21

编辑/杜帆