

基于 CiteSpace 的成对关联刺激的研究进展及可视化分析

随燕芳,童良前,林夏妃,吴海霞,宋振华

(中南大学湘雅医学院附属海口医院康复医学科,海南 海口 570208)

摘要:目的 利用可视化分析软件对成对关联刺激的研究现状、研究热点、发展趋势等进行客观全面的展示与分析,以期对成对关联刺激的研究提供指导与参考。方法 在 Web of Science 数据库中检索 1999–2018 年发表的与成对关联刺激研究有关文献,应用 CiteSpace V5.5.R2 软件对作者、机构、国家、关键词、被引文献进行可视化分析。结果 最终纳入 522 篇符合要求的文献,发文量呈逐年增加趋势;发文量最多的作者为 ZIEMANN U,达 45 篇;发文量最多的机构为英国伦敦大学学院(UCL),达 39 篇;有 14 个国家参与了此项研究,其中德国发文量最多,达 137 篇;出现频次最多的关键词为经颅磁刺激,达 157 次;被引频次最高的文献为 Hamada M 等于 2013 年在 *Cereb Cortex* 上发表的“The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity”;近期主要的研究热点主要集中在经颅磁刺激、非侵入式脑刺激、大脑可塑性等方面,且不同年代的研究之间存在明显的递呈关系。结论 成对关联刺激的研究仍处于新兴阶段,具有发展潜力;德国、美国对成对关联刺激的研究处于世界领先水平,我国在成对关联刺激领域的研究仍相对偏少;研究热点主要集中在经颅磁刺激、非侵入式脑刺激、大脑可塑性等方面。

关键词:成对关联刺激;经颅磁刺激;CiteSpace 软件;可视化分析;Web of Science

中图分类号:R493

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.17.004

文章编号:1006-1959(2023)17-0022-06

Visualization Analysis on Researches of Paired Associative Stimulation Based on CiteSpace

SUI Yan-fang, TONG Liang-qian, LIN Xia-fei, WU Hai-xia, SONG Zhen-hua

(Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, Hainan, China)

Abstract: Objective To objectively and comprehensively display and analyze the research status, research hotspots and development trends of paired associative stimulation by using visual analysis software, so as to provide guidance and reference for the study of paired associative stimuli. **Methods** The literatures related to paired associative stimulation published from 1999 to 2018 were searched in the Web of Science database, and CiteSpace V5.5.R2 software was used to visualize the authors, institutions, countries, keywords and cited literatures. **Results** Finally, 522 articles that met the requirements were included, and the number of publications showed an increasing trend year by year. The author with the largest number of articles was ZIEMANN U, up to 45 articles. The University of London (UCL) had the largest number of papers, up to 39 articles. A total of 14 countries participated in the study, of which Germany had the largest number of papers, up to 137 articles; the most frequent keyword was transcranial magnetic stimulation, up to 157 times; the most frequently cited paper was "The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity" published by Hamada M et al. on *Cereb Cortex* in 2013. The main research hotspots in recent years were mainly focused on transcranial magnetic stimulation, non-invasive brain stimulation, brain plasticity, etc., and there was a significant presentation relationship between the studies in different years. **Conclusion** The study of paired associative stimulation is still in a new stage and has great potential for development. Germany and the United States are in the world-leading level in the research of paired associative stimulation, while there are still few researches in this field in China. The research hot spots are mainly focused on transcranial magnetic stimulation, non-invasive brain stimulation and brain plasticity.

Key words: Paired associative stimulation; Transcranial magnetic stimulation; CiteSpace; Visualization analysis; Web of Science

成对关联刺激 (paired associative stimulation, PAS)是由 Stefan K 等^[1]于 2000 年首次提出,其是指由周围神经电刺激 (peripheral associative stimulation, PNS)和运动皮质经颅磁刺激(transcranial mag-

netic stimulation, TMS)共同组成。于 2002 年,Stefan K 等^[2]提出了成对关联刺激的作用机制,是基于 Hebbian 理论,即一个弱的输入信号在激活突触后神经元之前将其强化,则突触的传递效率增强,进而形成长时程增强 (long term potentiation, LTP)^[3,4],反之则形成长时程抑制 (long term depression, LTD)^[2,5]。成对关联刺激对大脑皮质产生的效应取决于周围神经电刺激和经颅磁刺激两者之间的刺激间隔(inter stimulus interval, ISI)^[6-8]。近十几年,成对关联刺激的应用越来越广泛^[9-12]。为了更直观地了解成对关联刺激的研究现状,本研究应用美国德雷塞尔大学学者陈超美博士开发的科学文献可视化分析的软件

基金项目:1.2020 年度海南省卫生健康行业科研项目(编号:20A200059);2.2022 年度海南省自然科学基金科研项目(编号:822QN497)

作者简介:随燕芳(1985.2-),女,山东济宁人,硕士,副主任医师,主要从事神经康复研究

通讯作者:宋振华(1974.4-),男,湖北咸宁人,硕士,主任医师,主要从事神经康复研究

CiteSpace V5.5.R2^[13-15],以科学引文索引(Science citation Index,SCI)数据库 Web of Science 平台为资料来源,绘制相关的可视化图谱,对成对关联刺激在国际上的研究现状、研究热点、发展趋势等进行客观全面地展示与分析,以期为成对关联刺激的研究提供指导与参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以 SCI 数据库 Web of Science 平台为资料来源,检索策略:TS=Paired Associative Stimulation AND TS=Transracial Magnetic Stimulation AND PY=(1999-2018)。纳入与成对关联刺激相关的临床研究、基础研究以及综述报道,包括期刊文献、综述、会议论文。最终纳入 522 篇符合要求的文章。

1.2 方法 将检索整理出来的文献以全纪录纯文本的形式导出,按照 CiteSpace 软件要求的格式保存为“download_*.txt”文件,将文件导入至 CiteSpace V 5.5.R2 软件中。参数设置:时间分区为 1999-2018 年,1 年为 1 个时间切片,选取作者、机构、国家进行科研合作网络分析,选取关键词进行共现分析,选取被引文献进行文献共被引分析,其余保持默认设置,绘制相应的可视化图谱。

2 结果

2.1 年度发文量分析 在 Web of Science 数据库平台

共检索筛选出 522 篇符合要求的文章,其发文量呈逐年上升趋势,尤其在 2011、2013 年发文量有两个小高峰,见图 1。

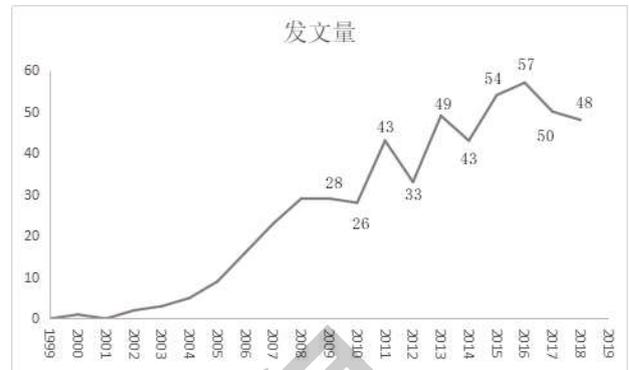
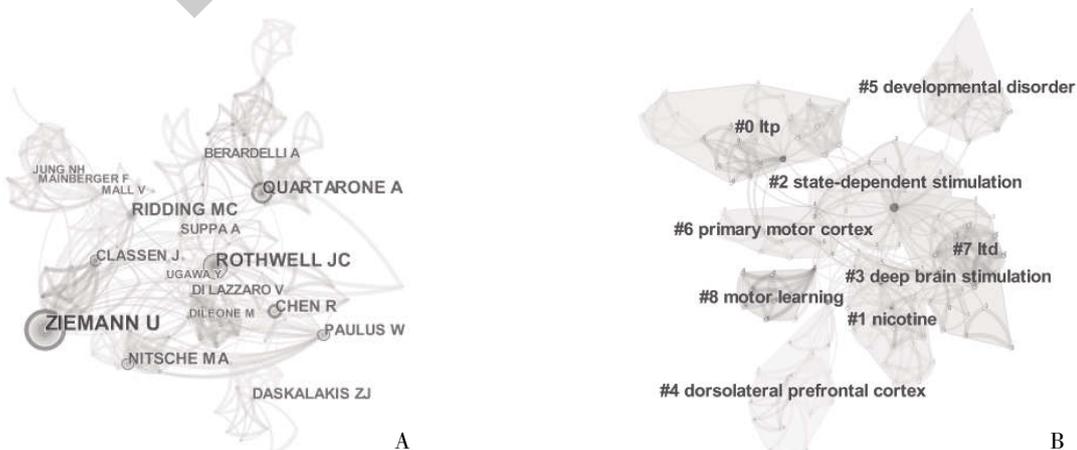


图 1 1999-2018 年成对关联刺激研究有关的年度发文情况及发文量前 10 的年份

2.2 作者分布 1999-2018 年成对关联刺激研究发文量前 10 的作者以 ZIEMANN U 最多,达 45 篇,见表 1。将作者进行聚类,发现成对关联刺激研究领域存在多个团队,每个团队内部的合作都较为紧密;用关键词进行命名后显示每个团队的主要研究方向,聚类 #0、#7 中的研究作者相对较多,主要集中在成对关联刺激可以产生长期增强效应和长期抑制效应方面的研究,见图 2。

表 1 1999-2018 年成对关联刺激发文量前 10 的作者 (n, %)

| 排名 | 作者 | 发文量(篇) | 占比 | 排名 | 作者 | 发文量(篇) | 占比 |
|----|--------------|--------|------|----|---------------|--------|------|
| 1 | ZIEMANN U | 45 | 8.62 | 6 | CLASSEN J | 23 | 4.41 |
| 2 | ROTHWELL JC | 37 | 7.09 | 7 | NITSCHKE MA | 20 | 3.83 |
| 3 | RIDDING MC | 29 | 5.56 | 8 | PAULUS W | 20 | 3.83 |
| 4 | QUARTARONE A | 27 | 5.17 | 9 | BERARDELLZ A | 18 | 3.45 |
| 5 | CHEN R | 23 | 4.41 | 10 | DASKALARIS ZJ | 17 | 3.26 |



注:A:1999-2018 年成对关联刺激研究者合作网络;B:成对关联刺激作者、关键词聚类视图

图 2 1999-2018 年成对关联刺激研究作者科学知识图谱

2.3 机构分布 1999–2018 年共有 562 家机构参与了成对关联刺激研究,发文量前 10 的机构中以英国伦敦大学学院(UCL)最多,达 39 篇,占总发文量的 7.47%,在成对关联刺激的相关研究中作出了巨大的贡献,见表 2。用关键词进行命名后显示每个团队的主要研究方向,聚类中的研究机构相对较多,其关键词主要集中在突触可塑性模型、氨基丁酸、感觉运动皮层、生物标记物等方面,见图 3。

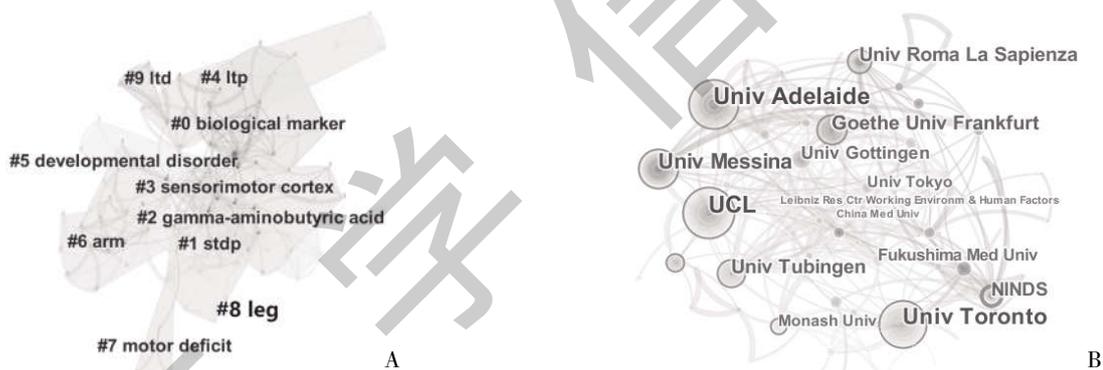
2.4 国家分布 目前有 14 个国家参与了此项研究,其中德国发表了 137 篇文章,美国发表了 103 篇文

章,澳大利亚发表了 87 篇文章,英国发表了 81 篇文章,我国虽有参与此项研究,但研究发文量不多,没有位列前 10,见图 4。

2.5 关键词分析 1999–2018 年成对关联刺激研究出现次数前 10 的关键词以经颅磁刺激最多,达 157 次,见表 3。同时,利用 CiteSpace 软件对成对关联刺激研究的关键词进行共现分析,其中经颅磁刺激、成对关联刺激、运动皮质、可塑性等方向的研究热点最多,皮质可塑性、突触可塑性、长时程增强效应等研究也逐步深入,见图 5。

表 2 1999–2018 年成对关联刺激发文量前 10 的机构(n,%)

| 排名 | 机构 | 发文量(篇) | 占比 | 排名 | 机构 | 发文量(篇) | 占比 |
|----|-----------------------|--------|------|----|-----------------------|--------|------|
| 1 | UCL | 39 | 7.47 | 6 | Univ Roma La Sapienza | 23 | 4.41 |
| 2 | Univ Adelaide | 38 | 7.28 | 7 | Univ Tubingen | 20 | 3.83 |
| 3 | Univ Toronto | 33 | 6.32 | 8 | NINDS | 19 | 3.64 |
| 4 | Univ Messina | 32 | 6.13 | 9 | Univ Gottingen | 19 | 3.64 |
| 5 | Goethe Univ Frankfurt | 23 | 4.41 | 10 | Univ Wurzburg | 17 | 3.26 |



注:A:1989–2018 年成对关联刺激研究机构合作网络;B:成对关联刺激研究机构、关键词聚类视图

图 3 1999–2018 年成对关联刺激研究研究机构科学知识图谱

表 3 1999–2018 年成对关联刺激研究文章中
出现频次前 10 的关键词

| 排名 | 词频 | 中心度 | 关键词 |
|----|-----|------|--|
| 1 | 157 | 0.01 | 经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation) |
| 2 | 121 | 0.04 | 成对关联刺激(paired associative stimulation) |
| 3 | 83 | 0.03 | 人脑运动皮质(human motor cortex) |
| 4 | 68 | 0.04 | 可塑性(plasticity) |
| 5 | 58 | 0.05 | 皮质可塑性(cortical plasticity) |
| 6 | 51 | 0.09 | 长时程增强(long term potentiation) |
| 7 | 44 | 0.09 | 兴奋性(excitability) |
| 8 | 39 | 0.05 | theta 节律性刺激(theta burst stimulation) |
| 9 | 37 | 0.06 | 运动皮质(motor cortex) |
| 10 | 29 | 0.04 | 突触可塑性(synaptic plasticity) |

图 4 1999–2018 年成对关联刺激研究国家合作网络图

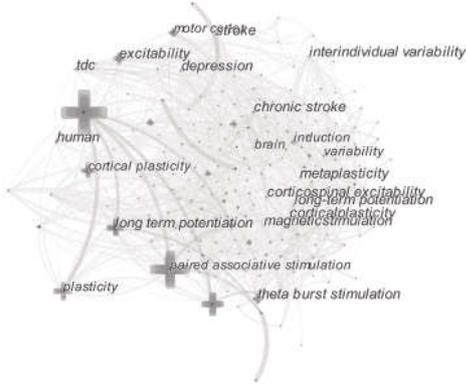


图 5 1999–2018 年成对关联刺激研究的关键词共现图谱

2.6 文献共被引分析 利用 Web of Science 数据库自带的分析检索功能，获得被引频次最高的 10 篇文章，其中 Hamada M 等^[6]于 2013 年在 *Cereb Cortex* 上发表的“*The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity*”被引频次最多，见表 4。近期主要的研究热点主要集中在经颅磁刺激、非侵入式脑刺激、大脑可塑性等方面，见图 6；利用 CiteSpace 绘制时间被引文献的时间线图，结果显示不同年代的研究之间存在明显的递呈关系，见图 7。

表 4 1999–2018 年成对关联刺激研究文章中被引频次前 10 的文章

| 排名 | 题名 |
|----|--|
| 1 | The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity |
| 2 | Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects |
| 3 | Safety,ethical considerations,and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research |
| 4 | Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms |
| 5 | Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation |
| 6 | Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain,spinal cord,roots and peripheral nerves:basic principles and procedures for routine clinical and research application.An updated report from an IFCN committee |
| 7 | Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation |
| 8 | Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity |
| 9 | A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS |
| 10 | Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals |

| 排名 | 作者 | 出版物(年份) | 被引频次 |
|----|---|----------------------------------|------|
| 1 | Hamada M, Murase N, Hassan A, et al | <i>Cereb Cortex</i> (2013) | 41 |
| 2 | Ridding MC, Ziemann U | <i>J Physiol</i> (2010) | 39 |
| 3 | Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al | <i>Clin Neurophysiol</i> (2009) | 35 |
| 4 | Lopez-Alonso V, Cheeran B, Rio-Rodriguez D, et al | <i>Brain Stimul</i> (2014) | 33 |
| 5 | Muller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, et al | <i>Exp Brain Res</i> (2008) | 29 |
| 6 | Rossii PM, Burke D, Coohen LG, et al | <i>Clin Neurophysiol</i> (2015) | 26 |
| 7 | Carson RG, Kennedy NC | <i>Front Hum Neurosci</i> (2013) | 25 |
| 8 | Ziemann U, Siebner HR | <i>Brain Stimul</i> (2008) | 21 |
| 9 | Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al | <i>J Physiol</i> (2008) | 20 |
| 10 | Cirillo J, Lavender AP, Ridding MC, et al | <i>J Physiol</i> (2009) | 19 |

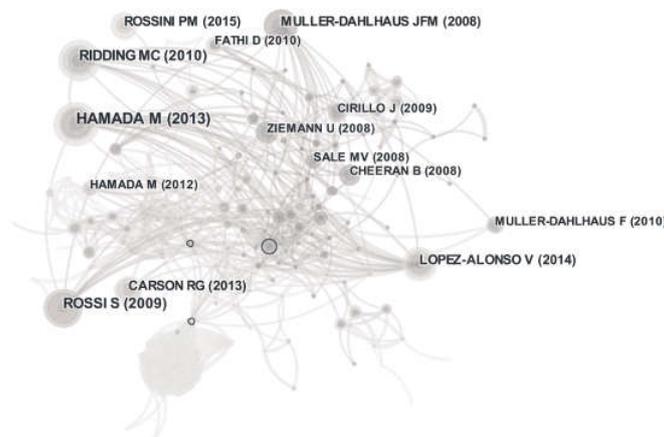


图 6 1999–2018 年成对关联刺激研究文献共被引网络图

1996 1998 2001 2004 2007 2010 2013 2016 2018

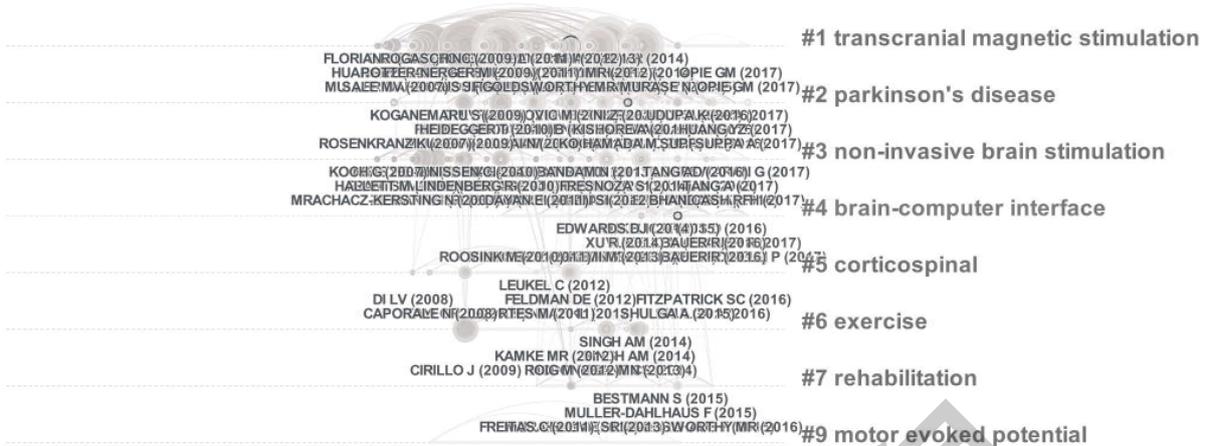


图 7 1999–2018 年成对关联刺激研究文献共被引时间线图

3 讨论

PAS 是 21 世纪新兴的研究技术, Stefan K 等^[1]首次将 PAS 用于健康受试者, 结果显示 PAS 可以诱导运动皮质兴奋性的持久改变。因此, 对成对关联刺激康复研究领域进行共被引网络的分析 and 聚类分析, 可以了解该领域的研究主题和学科领域的分布情况, 为临床应用提供参考依据。

本研究中有 522 篇符合要求的文章, 其发文量呈逐年上升趋势, 尤其在 2011、2013 年发文量有两个小高峰, 提示 PAS 仍然作为临床研究中热点, 受到国内外学者的广泛关注。通过作者合作网络图谱可以看出, 在成对关联刺激研究领域存在多个团队, 每个团队内部的合作都较为紧密, 但是与外部的合作却相对匮乏。从机构合作网络图谱可以看出, 在成对关联刺激研究领域发文量多的机构间存在紧密的合作, 以这几个机构为中心, 不断往外辐射, 带动学科的整体发展。CiteSpace 的共现网络分析可展示高产作者、机构及国家的合作关系^[17]。本研究中高产作者是 ZIEMANN U, 来自蒂宾根大学神经与脑卒中研究部门, 主要研究方向是临床神经学和神经科学^[18]。ROTHWELL JC 和 RIDDING MC 自于英国伦敦大学学院, 发文量次之, 其主要研究成对关联刺激对帕金森患者及肌张力障碍患者皮质兴奋性的改变^[19-21]; ZIEMANN U 和 RIDDING MC 等制定的皮质可塑性的专家共识在全球具有较高影响力和权威性^[22]。

从国家合作网络图谱可以看出, 在成对关联刺激研究领域发文量多的国家间存在部分的合作, 但

合作不紧密。根据国家合作网络可知, 成对关联刺激领域的研究力量全球分布不均匀, 主要分布在发达国家, 德国发文量最多, 美国次之。我国虽然在该领域有相关研究, 但与发达国家仍有明显差距。高产机构间存在一定的合作, 各国家之间的相互合作比较少。

从关键词共现分析显示, 目前成对关联刺激的研究热点集中在对大脑皮质可塑性方向的研究。关键词多集中于概括性较高的理论性词语, 选择单一; 临床疾病主要集中于神经疾病; 基础研究为机制研究多见, 对此需提高创新性, 探讨更多研究点。本研究利用 CiteSpace 对 1999–2018 年成对关联刺激研究的被引文献进行分析, 结合研究文献共被引时间线图可以看出, Hamada M 等^[16]于 2013 年在 *Cerebral Cortex* 上发表文章具有高被引频次, 在成对关联刺激的相关研究中作出了巨大的贡献。此外, 关于成对关联刺激的研究从 21 世纪才出现, 该研究属于比较新兴的研究^[1]。近期主要的研究热点主要集中在经颅磁刺激、非侵入式脑刺激、大脑可塑性等方面。通过图中的连线也可以了解到不同年代的研究之间存在明显的递呈关系, 表明研究层层递进, 研究前沿与研究基础之间关系非常紧密。

综上所述, 对成对关联刺激研究有了快速的发展。本研究运用知识图谱的原理及 CiteSpace 软件提供了近年成对关联刺激的研究基础、研究热点及趋势。但本研究也存在一些局限性, 仅对 Web of Science 数据库中的文献进行了分析, 在数据收集过程中会存在一定的缺漏, 对研究结果产生一定的影

响,但并不影响对该领域的整体把握,其结论依旧具有很重要的指导意义。

参考文献:

- [1]Stefan K,Kunesch E,Cohen LG,et al.Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation [J].*Brain*,2000,123(3):572-584.
- [2]Stefan K,Kunesch E,Benecke R,et al.Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation [J].*J Physiol*,2002,543(2):699-708.
- [3]He XK,Sun QQ,Liu HH,et al.Timing of Acupuncture during LTP-Like Plasticity Induced by Paired Associative Stimulation [J].*Behav Neurol*,2019,2019:9278270.
- [4]Lee JC,Croarkin PE,Ameis SH,et al.Paired Associative Stimulation Induced Long term Potentiation Like Motor Cortex Plasticity in Healthy Adolescents[J].*Front Psychiatry*,2017,29(8):95-103.
- [5]Suzuki M,Kirimoto H,Sugawara K,et al.Induction of cortical plasticity for reciprocal muscles by paired associative stimulation [J].*Brain Behav*,2014,4(6):822-832.
- [6]Classen J,Wolters A,Stefan K,et al.Paired associative stimulation[J].*Suppl Clin Neurophysiol*,2004,57:563-569.
- [7]Sasaki T,Shirota Y,Kodama S,et al.Modulation of motor learning by a paired associative stimulation protocol inducing LTD like effects[J].*Brain Stimul*,2018,11(6):1314-1321.
- [8]Ceccanti M,Onesti E,Rubino A,et al.Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation in patients with amyotrophic lateral sclerosis and effects of Riluzole [J].*Brain Stimul*,2018,11(4):775-781.
- [9]Olsen S,Signal N,Niazi IK,et al.Paired Associative Stimulation Delivered by Pairing Movement Related Cortical Potentials With Peripheral Electrical Stimulation: An Investigation of the Duration of Neuromodulatory Effects [J].*Neuromodulation*,2018,21(4):362-367.
- [10]Opie GM,Post AK,Ridding MC,et al. Modulating motor cortical neuroplasticity with priming paired associative stimulation in young and old adults [J].*Clin Neurophysiol*,2017,128(5):763-769.
- [11]Kacar A,Milanovic SD,Filipovic SR,et al.Changes in cortical excitability during paired associative stimulation in Parkinson's disease patients and healthy subjects [J].*Neurosci Res*,2017,124:51-56.
- [12]Ferris JK,Neva JL,Francisco BA,et al.Bilateral Motor Cortex Plasticity in Individuals With Chronic Stroke,Induced by Paired Associative Stimulation [J].*Neurorehabil Neural Repair*,2018,32(8):671-681.
- [13]李杰,陈超美.CiteSpace:科技文本挖掘及可视化[M].北京:首都经济贸易大学出版社,2006:1-244.
- [14]Chen C.Cite Space II:detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J].*Asso Inf Sci Technol*,2009,57(3):359-377.
- [15]Chen C,Hu Z,Liu S,et al.Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace [J].*Expert Opin Biol Ther*,2012,12(5):593-608.
- [16]Hamada M,Murase N,Hasan A,et al. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity[J].*Cereb Cortex*,2013,23(7):1593-1605.
- [17]Rossini PM,Burke D,Chen R,et al.Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain,spinal cord,roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee[J].*Clin Neurophysiol*,2015,126(6):1071-1107.
- [18]Ziemann U,Ilic TV,Pauli C,et al.Learning modifies subsequent induction of long term potentiation-like and long term depression like plasticity in human motor cortex [J].*J Neurosci*,2004,24(7):1666-1672.
- [19]Bologna M,Suppa A,Conte A,et al.Are studies of motor cortex plasticity relevant in human patients with Parkinson's disease?[J].*Clin Neurophysiol*,2016,127(1):50-59.
- [20]Tisch S,Rothwell JC,Bhatia K,et al. Pallidal stimulation modifies after-effects of paired associative stimulation on motor cortex excitability in primary generalised dystonia[J].*Exp Neurol*,2007,206(1):80-85.
- [21]Bologna M,Guerra A,Paparella G,et al.Neuropsychological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease [J].*Brain*,2018,141(8):2432-2444.
- [22]Ziemann U,Paulus W,Nitsche MA,et al.Consensus: Motor cortex plasticity protocols[J].*Brain Stimul*,2008,1(3):164-182.

收稿日期:2022-03-25;修回日期:2022-10-24

编辑/杜帆