

基于文献计量的国外干细胞研究热点主题分析*

张庆 田芳慧

(济宁医学院医学信息工程学院,日照 276826)

摘要 **目的** 揭示干细胞领域的研究现状,探究该领域已发表文献的特征、内部关系、主题发展趋势及其知识结构,为研究人员提供参考。**方法** 以 PubMed 中收录的干细胞相关文献作为数据来源,提取文献中的主要主题词进行频次统计,截取高频主题词,生成高频主题词-论文矩阵,根据高频主题词的共现情况进行聚类分析,根据分析得到的聚类树图和对应的类标签文献,分析当前干细胞领域的研究主题。并绘制战略坐标图,对各主题的研究现状进行分析。**结果** 当前干细胞领域的主要研究热点集中在骨损伤修复等 4 个方面,5 个主题方向,包含 1 个核心研究主题、2 个边缘研究主题、1 个独立研究主题与 1 个潜力研究主题。**结论** 干细胞多潜能分化的可再生来源的能力,给细胞治疗和组织工程方面的再生医学领域带来了新的希望,与潜力研究主题的分析相一致。通过共现聚类分析结合战略坐标分析对文献进行梳理,揭示了干细胞领域的主题发现趋势及其知识结构。

中图分类号:R329.2 G250.252 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)12-437-05

Hot topics in stem cells based on bibliometrics

ZHANG Qing, TIAN Fanghui

(School of Medical Information Engineering, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract: Objective The paper aimed to reveal the current status of research in the field of stem cells, explore the characteristics, internal relationships, theme development trends and knowledge structure of published literature in this field, and provide references for researchers. **Methods** The high frequency subject terms were extracted from the PubMed on stem cells field to generate the matrix of high frequency subject terms and their source papers. The co-occurrence of high frequency subject terms in a same paper was analyzed by clustering analysis. The hotspots in stem cells were analyzed according to the clustering analysis of high frequency subject terms and their corresponding class labels. **Results** The paper showed that the hotspots in stem cells were repair of bone injury and regeneration and so on. It includes one core research topic, two marginal research topics, one independent research topic and one potential research topic. **Conclusion** The ability of stem cells to differentiate into renewable sources brings new hope to the field of regenerative medicine in cell therapy and tissue engineering, which is consistent with the analysis of potential research topics in this article. Through co-occurrence cluster analysis and strategic coordinate analysis, this paper reviews the literature and reveals the trend and knowledge structure of topic discovery in stem cell field.

Keywords: Stem cells; Research hotspots; Co-occurrence cluster analysis; Strategic coordinate graph

近年来,伴随着医学文献的迅速增加,细胞学、生理学、新陈代谢以及干细胞的应用领域出现了较新的概念和技术^[1-2]。干细胞是相对未分化的细

胞,具有自我更新能力和分化能力,在多个发育阶段发挥着重要作用^[3]。干细胞长期以来受到生物学家和医学科学家的关注,为再生医学材料提供了可能。

* [基金项目] 2019 年度济宁医学院教师科研扶持基金项目 (JYFC2019RW009)

文献计量学是基于文献角度对学科领域的研

究热点进行定量分析的一种方法。基于此,本文从文献计量视角来揭示干细胞领域的研究趋势,探究该学科领域已发表文献的特征、内部关系、主题发展趋势以及其知识结构。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

文章数据来源于 MEDLINE 数据库。检索近三年发表的相关文献,所用的检索策略为“Stem Cells”[Majr],检索时间为 2020 年 2 月 16 日,共得到相关文献 21601 篇。

1.2 方法

1.2.1 高频词的选定 以 XML 格式套录检索结果,利用书目共现分析系统 BICOMB^[4]统计并抽取文献记录中的主要主题词与副主题词,按照出现频次由高到低进行排序,选取频次 ≥ 263 的 45 个主题词/副主题词作为高频词。其中出现频次最高的前三位主题词/副主题词分别为:间充质干细胞/细胞学(mesenchymal stem cells/cytology)、间充质干细胞/代谢(mesenchymal stem cells/metabolism)、干细胞/细胞学(stem cells/cytology)。该 45 个高频词占有与干细胞相关主题词的累计比例为 24.69%。

1.2.2 聚类分析 根据高频词在每篇文献记录中出现的情况,对高频主题词进行统计,形成高频词词篇矩阵。将词篇矩阵输入 gCLUTO 软件,采用系统聚类法对所得词篇矩阵进行聚类分析,聚类分析的结果可以反映出高频词之间的亲疏关系,根据高频主题词的聚类结果以及主题词之间的语义关系,总结出干细胞领域的研究热点。将词篇矩阵导入

SPSS 软件生成相似矩阵,并根据聚类结果结合相似矩阵,计算向心度和密度,绘制战略坐标图。

2 结果

2.1 干细胞领域高频主题词共现聚类图

聚类结果见图 1,纵轴代表聚类的主题词/副主题词,两词聚集到一起的距离越短,关系越密切。

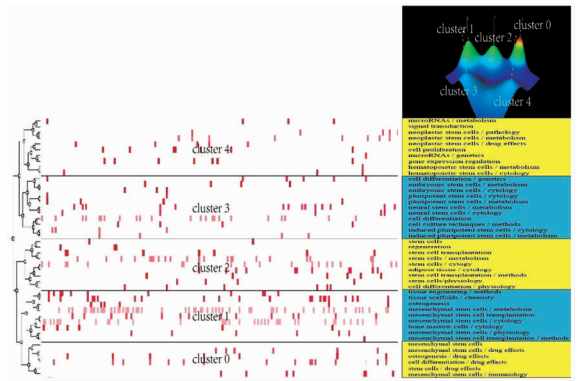


图 1 干细胞研究领域高频主题词共现聚类图

首先,根据每一类高频词的含义以及这些主题词之间的语义关系,总结出每一类主题词所代表的研究热点,即干细胞领域的研究热点。通过分析这些主题词的语义关系就能得出它们所代表的类团含义标签,综合各个类别的类标签可以得出该主题的研究热点。其次,利用 gCLUTO 软件计算各类成员对聚类贡献率的指标(描述度 Descriptive 和区分度 Discriminating),选择对每一类形成贡献最大的来源文献作为表示该类内容的类标签文献。通常选取描述度分值最高者作为该类的类标签文献(如表 1 所示),确定类标签文献后再对文献内容进一步分析,进而阐释该类研究方向的具体内容。

表 1 类成员对聚类贡献率指标

类团 0 Size:6 类内对象间平均相似度:0.220 类间平均相似度:0.010								
描述度:	28314478	0.3%	28747761	0.3%	31080819	0.3%	29621668	0.3%
区分度:	28314478	0.2%	28747761	0.2%	28749049	0.2%	28407241	0.2%
类团 1 Size:9 类内对象间平均相似度:0.180 类间平均相似度:0.017								
描述度:	29587852	0.3%	31183647	0.3%	29340362	0.2%	28901689	0.2%
区分度:	29587852	0.2%	31183647	0.2%	28901689	0.1%	30524040	0.1%
类团 2 Size:9 类内对象间平均相似度:0.152 类间平均相似度:0.013								
描述度:	30113240	0.3%	28615691	0.3%	29700361	0.3%	29563048	0.3%
区分度:	30113240	0.2%	28615691	0.2%	29700361	0.2%	29563048	0.1%
类团 3 Size:11 类内对象间平均相似度:0.134 类间平均相似度:0.012								
描述度:	29775730	0.4%	29681545	0.4%	29625069	0.4%	28462819	0.3%
区分度:	29775730	0.2%	29681545	0.2%	29625069	0.2%	28462819	0.2%
类团 4 Size:10 类内对象间平均相似度:0.127 类间平均相似度:0.010								
描述度:	28839212	0.3%	30835743	0.2%	28344005	0.2%	28222938	0.2%
区分度:	28839212	0.1%	28222938	0.1%	28174416	0.1%	28678581	0.1%

2.2 主题词黏合度

类团主题的确定需要参考主题词的黏合度。主题词黏合度可用来确定类团内各主题词对本类团的贡献度,也可用来确定该黏合度所代表的主题在促进类团聚类的过程中的作用有效与否或者有效程度的大小。其中黏合度值最大的为类团中心,是类团研究的主要内容,对于类团的计算采用钟伟金^[5-6]学者的方法:

$$N(A_i) = \frac{1}{n-1} \times \sum_{j=1}^{N \neq i} F(A_i \rightarrow B_j)$$

其中, $N(A_i)$ 为主题词 A_i 的黏合度, n 为类团内主题词总数, $F(A_i \rightarrow B_j)$ 为主题词 A_i 与类团内其他主题词的共现频次。

根据公式计算出各类团的中心词依次是:类团 0, 成骨/药物作用;类团 1, 间充质干细胞/细胞学;类团 2, 干细胞/细胞学;类团 3, 多能干细胞/细胞学;类团 4, 肿瘤干细胞/代谢。

3 分析

3.1 类团研究主题分析

通过对高频主题词/副主题词的聚类分析,将近三年干细胞领域的研究分为 4 个方面,5 个主题方向。

3.1.1 干细胞在成骨分化方面的研究 1) 药物对间充质干细胞成骨的影响。该主题包括的主题词有:细胞分化/药物效应、间质细胞/药物效应、间充质干细胞、成骨/药物效应、干细胞/药物效应、间充质干细胞/免疫学,其中心词为成骨/药物作用。

主要研究各种药物对间充质干细胞成骨的影响。通过研究药物对间充质干细胞成骨分化的影响,发现药物在骨质和牙科疾病新的治疗手段,为牙周炎、骨质疏松症等疾病的治疗开启新方向。如,研究甘草素、高糖、Exendin-4 等药物对间充质干细胞的成骨分化的影响和作用。甘草素对脂肪组织的间充质干细胞和骨髓的间充质干细胞具有诱导成骨的能力,可以用于开发干预骨质疏松预后治疗的药物^[7];Exendin-4 可以促进牙周膜干细胞成骨分化,而且 Exendin-4 可以减轻高糖对牙周膜干细胞成骨分化的抑制作用,为治疗糖尿病牙周炎提供新思路^[8];高糖可以促进根尖乳头干细胞成牙/成骨分化^[9]。

2) 干细胞在骨损伤修复方面的研究。该主题包括的主题词有:间充质干细胞/细胞学、间充质干细胞/代谢、间充质干细胞移植、间充质干细胞/生

理学、组织支架/化学、组织工程方法、成骨、间充质干细胞移植/方法、骨髓细胞/细胞学,其中心词为间充质干细胞/细胞学。

主要研究修复骨损伤的方法,多种化学物质对间充质干细胞成骨的引导作用。通过研究化学物质对成骨的影响,发现骨组织工程的移植材料,构建骨组织工程,促进骨损伤的修复。如,发现有助于骨损伤修复和骨组织构建的化学物质^[10];异体脂肪干细胞联合异种脱蛋白骨和三维打印支架具有修复较大骨损伤的潜力^[11];四氧嘧啶对骨髓造血参数的影响有助于骨组织的构建^[12]。

3.1.2 干细胞再生方面的研究 该主题包括的主题词有:干细胞/细胞学、干细胞/代谢、脂肪组织/细胞学、细胞分化/生理学、干细胞/生理学、干细胞移植、干细胞、干细胞移植/方法、再生,其中心词为干细胞/细胞学。

主要研究干细胞再生的应用。发现听觉再生等多种潜在的可以应用于临床的干细胞的再生应用,通过深入研究,将其潜在的再生应用,扩展到临床再生领域;同时加大对脂肪源性干细胞的研究,使其能够产生现实的应用价值。如,发现存在于嗅黏膜中的嗅源性干细胞在原发性或继发性听神经变性的听觉再生的潜在应用^[13];人肌源性储备细胞可以促进骨骼肌损伤后的再生^[14];脂肪源性干细胞是再生医学领域非常有前景的细胞^[15]。

3.1.3 干细胞分化方面的研究 该主题包括的主题词有细胞分化、诱导多能干细胞/细胞学、诱导多能干细胞/代谢、神经干细胞/代谢、神经干细胞/细胞学、多能干细胞/细胞学、细胞分化/遗传学、细胞培养技术/方法、多能干细胞/代谢、胚胎干细胞/细胞学、胚胎干细胞/代谢,其中心词为多能干细胞/细胞学。

主要研究多能干细胞的细胞分化。发现多能干干细胞的研究主要在神经细胞、神经干细胞等方面,与神经的联系密切。如,发现人类多能干细胞源性神经前体细胞具有扩增和神经元分化的作用^[16];NF- κ B 参与神经前体细胞成熟必需的多方面代谢过程^[17];mRNA 和 rRNA 协同控制胚胎干细胞的多能性和分化^[18]。

3.1.4 干细胞在肿瘤领域的研究 该主题包括的主题词有肿瘤干细胞/代谢、肿瘤干细胞/病理学、造血干细胞/代谢、肿瘤干细胞/药物效应、造血干细胞/细胞学、microRNAs/遗传学、信号转导、细胞增殖、microRNAs/代谢、基因表达调控,其中心词为

肿瘤干细胞/代谢。

主要研究肿瘤中的 mRNAs 对干细胞的影响和作用。mRNAs 对干细胞主要起抑制作用,通过对 mRNAs 的研究,可以更清晰的了解其在肿瘤发生中的作用,有助于提高对肿瘤和肿瘤干细胞的认识。通过研究可知,miR-34c 可以与 Notch1 形成一个调控环,该调控环可以抑制肌肉发育^[19];miR-17-92 簇在非限制性体细胞干细胞中有抑制基因表达的作用^[20];1 型干扰素受体 IFNAR1 链的下调有助于造血干细胞的维持^[21]。

3.2 研究主题战略坐标分析

3.2.1 绘制战略坐标图 战略坐标图用来分析各个领域内各方面知识的研究现状,能够反映某一领域研究内容的内部联系情况以及相互影响^[22]。战略坐标图是根据各个类团的密度和向心度两个指标生成的。密度反映类团内部联系的强度,向心度反映某一类团与其他类团间联系的强度。根据聚类结果与相似矩阵计算出密度和向心度。见表 2。

表 2 密度值和向心度值

类团	向心度	密度
0	0.39	0.32
1	0.61	0.62
2	0.46	0.37
3	0.41	0.48
4	0.36	0.27

以向心度和密度的均值为原点,以向心度为横坐标,密度为纵坐标,得到战略坐标图。见图 2。

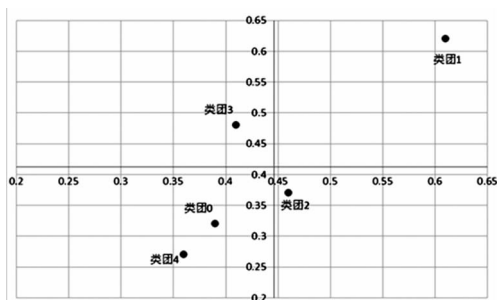


图 2 国外干细胞研究领域的战略坐标

3.2.2 基于战略坐标图的主题分析 1) 核心研究主题。战略坐标图的第一象限为核心研究主题。由图 2 可知,类团 1(干细胞在骨损伤修复方面的研究)位于该象限,向心度和密度都较高,表明该主题与其他主题关系紧密,在研究中较为活跃,研究较为成熟,是干细胞研究领域的核心主题。

2) 独立研究主题。第二象限为独立研究主题。由图 2 可知,类团 3(干细胞分化方面的研究)位于该象限,向心度低但密度较高。表明该主题与其他主题关系较松散,但与同类团的其他主题词关系紧密,研究较为成熟,是干细胞研究领域中的独立主题。说明在干细胞研究领域,对细胞分化的研究相对成熟,但因为与其他主题联系不紧密,生命力不强,可能会因为局限性而消失。

3) 边缘研究主题。第三象限为边缘研究主题。由图 2 可知,类团 0(药物对间充质干细胞成骨的影响)和类团 4(干细胞在肿瘤领域的研究)位于该象限,向心度和密度都比较低。表明主题与其他主题关系松散,并且类团内主题词关系也较为松散,发展不够成熟,是干细胞研究领域的边缘主题。

4) 潜力研究主题。第四象限为潜力研究主题。由图 2 可知,类团 2(干细胞再生方面的研究)位于该象限,向心度高但密度较低。表明此主题与其他主题关系紧密,但主题内主题词关系较为松散,研究表现活跃,但发展不够成熟,是干细胞领域的潜力主题。表明干细胞再生领域的研究若引起关注,加强研究,有潜力发展为核心主题。

4 讨论

通过对干细胞领域的高频主题词进行聚类分析,可以将近三年此领域的研究主题分为 5 类,结合战略坐标图可以得出,干细胞在骨损伤修复方面的研究是当前的核心研究主题,研究较为成熟且活跃,占有重要地位;药物对间充质干细胞成骨的影响与干细胞在肿瘤领域的研究为边缘研究主题,受关注程度较低,研究不成熟,与其他类团主题联系不广泛;干细胞再生领域的研究为潜力研究主题,研究活跃但不成熟;干细胞分化方面的研究为独立研究主题,与其他主题的联系相对较弱。

参考文献:

- [1] 孙芳,王红红,张媛,等. NSD2 及 H3K36 甲基化在小鼠胚胎干细胞向神经细胞分化中的表达[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(3): 158-162. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2018. 03. 002.
- [2] 种琛,董美希,刘莹,等. b-FGF 壳聚糖载体缓释对神经干细胞分化为神经元的作用[J]. 济宁医学院学报, 2019, 42(1): 5-9. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2019. 01. 002.
- [3] Daley, George Q. Stem cells and the evolving notion of

- cellular identity [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370 (1680): 20140376. DOI: 10. 1098/rstb. 2014. 0376.
- [4] 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. DOI:10. 3969/j. issn. 1003-3513. 2008. 08. 013.
- [5] 赵蓉英,吴胜男.基于战略坐标图的我国馆藏资源研究主题分析[J].*图书与情报*,2013(2):88-92. DOI:10. 3969/j. issn. 1003-6938. 2013. 02. 017.
- [6] 袁永旭,付新贺.国内房颤治疗领域研究热点主题分析[J].*中华医学图书情报杂志*,2019,28(5):56-63. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-3982. 2019. 05. 010.
- [7] Bateman ME, Strong L, Hunter RS, et al. Osteoinductive effects of glyceollins on adult mesenchymal stromal/stem cells from adipose tissue and bone marrow [J]. *Phyto-medicine*, 2017, 27: 39-51. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2017. 02. 003.
- [8] Wang Y, Wang Y, Lu Y, et al. High glucose enhances the odonto/osteogenic differentiation of stem cells from apical papilla via NF-Kappa B signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019; 5068258. DOI: 10. 1155/2019/5068258.
- [9] Guo Z, Chen R, Zhang F, et al. Exendin-4 relieves the inhibitory effects of high glucose on the proliferation and osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 91: 9-16. DOI: 10. 1016/j. archoralbio. 2018. 03. 014.
- [10] Liu J, Zhou P, Long Y, et al. Repair of bone defects in rat radii with a composite of allogeneic adipose-derived stem cells and heterogeneous deproteinized bone [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1): 79. DOI: 10. 1186/s13287-018-0817-1.
- [11] Kokorev OV, Khodorenko VN, Serebrov VY, et al. Co-transplantation of pancreatic islet cells and mesenchymal bone marrow precursors on titanium nickelide scaffolds in alloxan-induced diabetes mellitus [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 167 (1): 140-144. DOI: 10. 1007/s10517-019-04478-0.
- [12] Kuss MA, Wu S, Wang Y, et al. Prevascularization of 3D printed bone scaffolds by bioactive hydrogels and cell co-culture [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106 (5): 1788-1798. DOI: 10. 1002/jbm. b. 33994.
- [13] Emily Y, Brian W, Anat Y, et al. The olfactory mucosa: a potential source of stem cells for hearing regeneration [J]. *Regen Med*, 2018, 13(5): 581-593. DOI: 10. 2217/rme-2018-0009.
- [14] Laumonier T, Bermont F, Hoffmeyer P, et al. Human myogenic reserve cells are quiescent stem cells that contribute to muscle regeneration after intramuscular transplantation in immunodeficient mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 3462. DOI: 10. 1038/s41598-017-03703-y.
- [15] Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review [J]. *Biotechnol Adv*, 2018; S0734975018300624. DOI: 10. 1016/j. biotechadv. 2018. 03. 011.
- [16] Srinivasan G, Morgan D, Varun D, et al. An integrated biomanufacturing platform for the large-scale expansion and neuronal differentiation of human pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells [J]. *Acta Biomater*, 2018, 74: 168-179. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2018. 05. 008.
- [17] Fitzpatrick LM, Hawkins KE, Delhove JMKM, et al. NF- κ B Activity initiates human ESC-derived neural progenitor cell differentiation by inducing a metabolic maturation program [J]. *Stem Cell Reports*, 2018; S2213671118301425. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2018. 03. 015.
- [18] Corsini NS, Peer AM, Moeseneder P, et al. Coordinated control of mRNA and rRNA processing controls embryonic stem cell pluripotency and differentiation [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(4): 543-558. e12. DOI: 10. 1016/j. stem. 2018. 03. 002.
- [19] Hou L, Xu J, Li H, et al. MiR-34c represses muscle development by forming a regulatory loop with Notch1 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9346. DOI: 10. 1038/s41598-017-09688-y.
- [20] Langroudi, Lida, Arefian, et al. The role of miR-17-92 cluster in the expression of tumor suppressor genes in unrestricted somatic stem cells [J]. *Biologicals*, 2017, 46: 143-147. DOI: 10. 1016/j. biologicals. 2017. 02. 006.
- [21] Gui J, Zhao B, Lyu K, et al. Downregulation of the IFNAR1 chain of type 1 interferon receptor contributes to the maintenance of the hematopoietic stem cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18 (7): 534-543. DOI: 10. 1080/15384047. 2017. 1345395.
- [22] 李欠欠. 2006-2016 我国情报学热点研究主题分析--基于战略坐标图 [J]. *图书馆杂志*, 2017, 36(2): 29-34. DOI: 10. 13663/j. cnki. lj. 2017. 2. 004.

(收稿日期 2020-07-09)

(本文编辑:石俊强)