

1996—2005 年阿尔茨海默病研究文献计量分析

阳丹^{1,2}, 肖宏^{1*}

(1. 中国科学院上海生命科学研究院, 上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

[摘要] **目的:**从文献计量的角度揭示近年来阿尔茨海默病(AD)的国际研究趋势。**方法:**利用关键词 Alzheimer * 对 1996—2005 年美国科学情报研究所(ISI)的 SCI(Science Citation Index)、Medline、ESI(Essential Science Indicators)数据库进行检索,采用 Thomson Data Analyzer、SPSS 软件对检索到的文献进行统计分析。**结果:**1996—2005 年这 10 年间国际范围内 AD 研究科研产出呈现不断上升的趋势,2002—2005 年增长速度明显加快。美国仍然处于本领域领先地位。目前 AD 研究主要围绕“淀粉蛋白假说”展开,热点是 β 淀粉纤维、AD 的诊断方法,AD 与心脑血管之间的联系等。**结论:**AD 研究领域受到的重视将越来越大,相应的科研产出量将持续增加,研究热点仍将围绕 β 淀粉纤维。

[关键词] 阿尔茨海默病;文献计量学;研究趋势

[中图分类号] R 749.16

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2007)12-1369-06

Bibliometric analysis of studies on Alzheimer's disease from 1996 to 2005

YANG Dan^{1,2}, XIAO Hong^{1*} (1. Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

[ABSTRACT] **Objective:** To analyze the recent studies worldwide on Alzheimer's diseases (1996 to 2005) from a bibliometric perspective. **Methods:** Articles were searched from SCI (Science Citation Index), Medline and ESI (Essential Science Indicators) databases using "Alzheimer *" as the keyword. Thomson Data Analyzer and SPSS software was used for statistical analysis. **Results:** Alzheimer's diseases related researches had an increasing tendency during 1996 to 2005, and the increase was obviously accelerated during 2002-2005. The US-led developed countries were in the leading position in the research of Alzheimer's disease. Currently the research on Alzheimer's diseases was mainly around the amyloid hypothesis, focusing on beta-amyloid fibrils, Alzheimer's disease diagnosis, the relationship between Alzheimer disease and cardiovascular diseases, and so on. **Conclusion:** More studies on Alzheimer's disease are expected in the future and more articles will be published on the fields; the studies will be largely based on the research of beta-amyloid fibrils.

[KEY WORDS] Alzheimer disease; bibliometric analysis; research trend

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(12): 1369-1374]

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,主要症状为认知和行为功能不可逆的缓慢丧失,是最常见的老年期痴呆类型。其病残、病死率高,病程比较长,医疗和照料负担重,至今尚无有效的治疗药物。目前人类社会老龄化进程正在加快,如果 AD 的治疗水平仍保持目前的水平,AD 将成为人类健康的重大威胁、社会的沉重负担。因此集中人类智慧攻克 AD 成为当务之急,AD 研究不断升温,相应的科研产出量也呈现逐年上升的趋势。

本研究利用文献计量学的方法,对 1996—2005 年一定范围内的 AD 文献进行了统计分析,从科研文献产出的角度揭示了 AD 研究的发展状况,希望能够给科技工作者的选题、研究带来帮助。

1 资料和方法

1.1 资料来源 本研究主要采用美国科学情报研究所(ISI)的 SCI (Science Citation Index)数据库^[1]作为检索对象,检索时间范围是 1996—2005 年。AD 研究的主题分布使用到了 ISI 的 Medline 数据库^[2],研究热点和前沿领域使用到了 ISI 的 ESI (Essential Science Indicators)数据库^[3]。

1.2 检索方法 (1)进入 SCI 页面,选用 General Search 检索方式,在 TOPIC 字段里输入 Alzheimer * 作为关键词进行检索,PUBLICATION YEAR 字段限定在 1996—2005 年。(2)进入 Med-

[作者简介] 阳丹,硕士生. E-mail: dyang@sibs.ac.cn

* Corresponding author. E-mail: xiaohong@mail.sciencep.com

line 页面,选用 General Search 检索方式,在 TOPIC 字段里输入 Alzheimer * 作为关键词进行检索, PUBLICATION YEAR 字段限定在 2001 - 2005 年。(3) 进入 ESI 界面,检索热门文章,选择 Hot Papers 检索方式,在 Title Word 字段输入 Alzheimer * 作为关键词进行检索。

1.3 统计方法 将检索结果中的每篇文献的国家、机构、作者、关键词、被引次数等必要的字段保存为文档,然后利用 Thomson Data Analyzer 和 SPSS 软件进行统计分析。统计分析的内容包括:世界及我国(限大陆地区)的论文发表量;不同机构、作者的发文量、总被引频次和平均被引频次;被引次数排名前 15 的论文;出现频率居前 50 的关键词等。其中发文量排序和关键词排序由 Thomson Data Analyzer 自动给出;同一机构或作者所有发表论文的被引频次累计之和即为总被引频次,总被引次数除以同一机构或作者的所发表的论文数即为的平均被引次数。

2 结果和讨论

2.1 世界及我国 AD 研究论文发表情况比较

2.1.1 世界及我国 AD 研究论文发表的总体概况

1996-2005 年间 SCI 收录的世界有关 AD 研究的论文共 52 650 篇,中国有 913 篇。从论文发表的增长趋势来看,中国和世界 AD 的论文产出量都呈现增长的趋势,且 2002 年中国和世界的论文增长速度开始加快。从整体来说中国论文的增幅要高于世界整体水平(图 1)。

2.1.2 1996-2005 年世界及我国 AD 研究论文发表和被引情况 从发文量来看,1996-2005 年排名前 10 名的国家依次是美国(发文量 24 079 篇,占全部文献量的 46%)、英国(5 253 篇,10%)、日本(4 112 篇,8%)、德国(3 877 篇,7%)、加拿大(2 794 篇,5%)、意大利(2 711 篇,5%)、法国(2 453 篇,5%)、瑞典(1 742 篇,3%)、西班牙(1 531 篇,3%)、澳大利亚(1 387 篇,3%)。我国排名第 14 位,发表论文 913 篇,占全部文献量的 1.7%。从发表量居前 10 名的国家的总被引次数和平均被引次数来看(图 2),美国、英国、德国、加拿大、法国、瑞典、澳大利亚等 7 国的 AD 研究者发表的文献在国际上影响力较大,美国在该领域处于领军者的地位。中国的

总被引次数为 13 748 次,平均被引次数为 15.14 次。

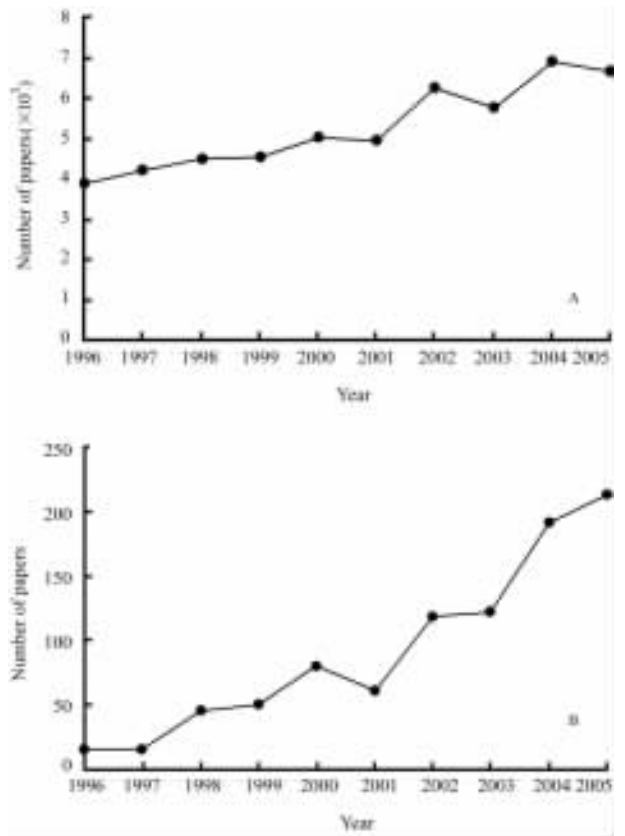


图 1 1996-2005 年世界(A)及中国(B)AD 论文发表情况

Fig 1 Growth curve of AD papers published in the world(A) and China(B) between 1996 and 2005

2.1.3 1996-2005 年世界及我国研究机构 AD 研究论文发表和被引情况 从发文量来看,1996-2005 年 AD 发文量居前 10 名的机构依次是哈佛大学(1 381 篇,占总文献的 2.6%)、加州大学圣地亚哥分校(901 篇)、宾夕法尼亚大学(841 篇)、加利福尼亚大学洛杉矶分校(832 篇)、凯斯西保留地大学(746 篇)、肯塔基大学(716 篇)、卡罗林斯卡学院(715 篇)、华盛顿大学(714 篇)、约翰霍普金斯大学(709 篇)、匹兹堡大学(680 篇)。其中美国大学占了 9 所,说明了美国在 AD 方面的科研实力雄厚,进入前 10 的机构还有瑞典的卡罗林斯卡学院。从发文量居前 10 名的机构的总被引次数和平均被引次数来看(图 3),哈佛大学是 AD 研究领域学术影响力最强的机构,肯塔基大学和约翰霍普金斯大学的学术影响力也很高。

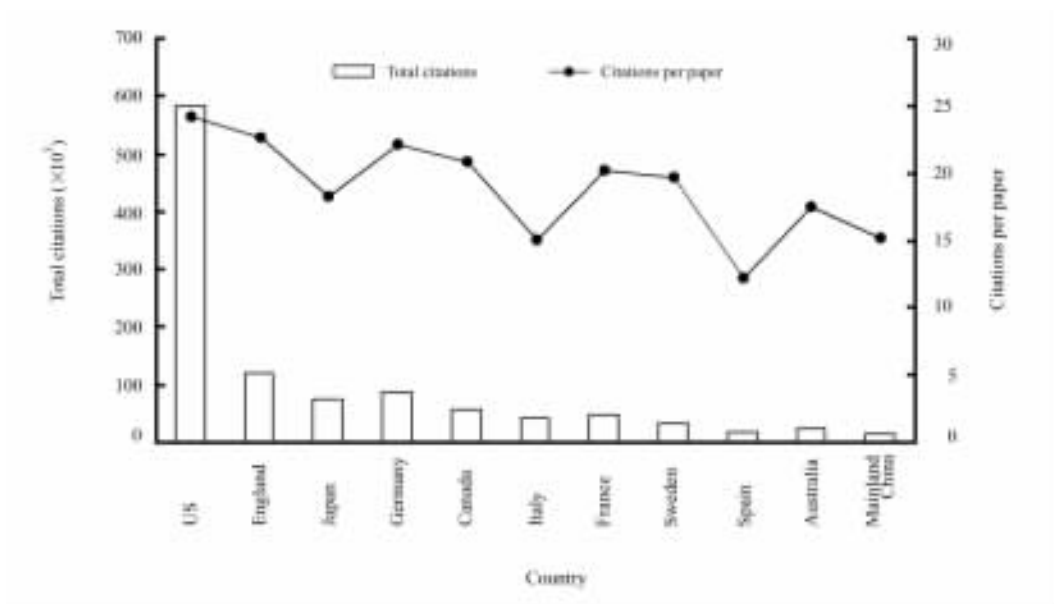


图 2 1996—2005 发文量居前 10 名的国家和中国被引情况

Fig 2 Citation of AD papers(1996—2005) produced by the top 10 countries and China

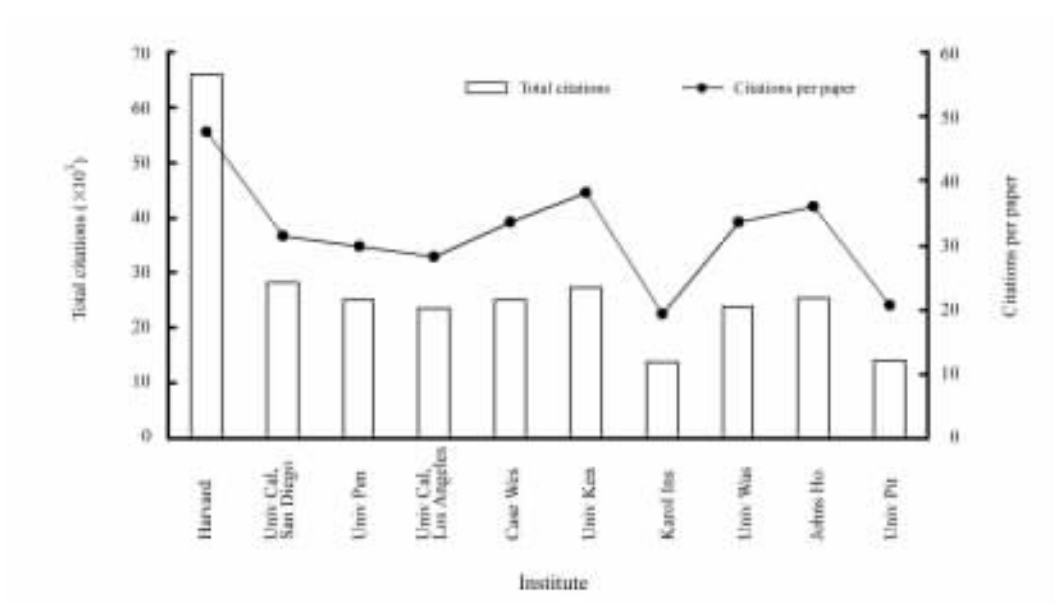


图 3 1996—2005 年发文量居前 10 名的机构被引情况

Fig 3 Citation of AD papers (1996—2005) produced by the top 10 institutes

1996—2005 年我国 AD 论文发表量居 10 名的机构当中(表 1),中国科学院的发文量、总被引次数、平均被引次数在国内均位于第 1 位。特别是中国科学院的平均被引次数高达 38.94 次,和全世界发文量排名第 1 位的哈佛大学的平均被引次数接近,说明中国科学院的 AD 研究已进入国际先进机构之列。此外,安徽医科大学、南京大学这两所大学在 AD 方面的科研实力在国际上也小有地位。但其他研究机构同国际上高水平的研究机构仍有不小的

差距。

2.1.4 1996—2005 年我国及世界研究人员 AD 研究论文发表和被引情况 对比中、外科学家 AD 研究的相关文献发表情况,可以看出中国科学家的发文量及总被引频次相对于国外的杰出科学家来说文献量少;但就平均被引频次而言,中国科学家和世界杰出科学家的差距则相对较小。而且中国的 Sheng Jin G 的平均被引频次可以和世界杰出科学家相提并论(表 2、3)。

表 1 1996—2005 年 SCI 数据库中国大陆 AD 发文量居前 10 名的机构

Tab 1 Top 10 institutes in China for AD paper production between 1996 and 2005

Institute	Number of paper	Total citation	Citation per paper	Rank *
Chinese Academy of Sciences	174	6 776	38.94	1
Anhui Medical University	24	484	20.17	9
Nanjing University	25	343	13.72	8
Huazhong University of Science and Technology	57	312	5.47	2
Chinese Academy of Medical Sciences	40	160	4.00	4
Peking University	42	152	3.62	3
Chinese University of Technology	27	110	4.07	5
Peking Union Medical College	25	104	4.16	6
Tsinghua University	25	104	4.16	7
Shanghai Medical University	23	1	0.04	10

* Based on "Total citations"

表 2 1996—2005 年 SCI 数据库中 AD 发文量居前 10 名的作者

Tab 2 Top 10 authors in the world for AD paper production in SCI database between 1996 and 2005

Author	Number of paper	Total citation	Citation per paper	Institute	Country	Rank *
Mattson M P	214	13 891	64.91	University of Kentucky	US	7
Lee V M Y	221	11 618	52.57	University of Pennsylvania	US	5
Trojanow J Q	233	10 527	45.18	University of Pennsylvania	US	4
Hyman B T	218	8 814	40.43	Massachusetts General Hospital	US	6
Smith M A	310	8 538	27.54	Case Western Reserve University	US	2
Perry G	290	8 260	28.48	Case Western Reserve University	US	3
Cummings J L	207	7 002	33.83	University of California, Los Angeles	US	8
Winblad B	314	6 531	20.80	Karolinska Institute	Sweden	1
Masters C L	197	6 438	32.68	University of Melbourne University Heidelberg	Australia Germany	10
DeKosky S T	201	4 608	22.92	University of Pittsburgh	US	9

* Based on "Total citations"

表 3 1996—2005 年 SCI 数据库中国大陆 AD 发文量居前 10 名的研究人员

Tab 3 Top 10 authors in China for AD paper production in SCI database between 1996 and 2005

Author	Number of paper	Total citation	Citation per paper	Institute	Rank *
Sheng Jin G	28	1 190	42.5	Shanghai Second Medical University	7
Tang Xican	38	637	16.8	Chinese Academy of Sciences	4
Gong Chengxin	45	620	13.8	Huazhong University of Science and Technology Tongji Hospital	2
Wang Jianzhi	64	619	9.7	Huazhong University of Science and Technology Tongji Hospital	1
Lei Wang	41	584	14.2	Chinese Academy of Sciences	3
Wang Qi	30	303	10.1	Huazhong University of Science and Technology Tongji Hospital	5
Zhou Jiangning	30	348	11.6	Anhui Medical University	6
Han Yifan	17	227	13.4	Chinese Academy of Sciences	10
Zhang Hongyu	20	162	8.1	Shandong University of Technology	8
Wang Xiaochuan	18	113	6.3	Huazhong University of Science and Technology Tongji Hospital	9

* Based on "Total citations"

2.2 AD 研究的发展变化及近年来研究的主要内容、热点

2.2.1 1996—2005 年 AD 研究学科的变化 通过对 1996—2005 年 SCI 数据库高被引论文的时序分析可窥见 10 年来 AD 研究的大致变化。1996 年, Scheuner 等^[4]提出“presenilin 1,2 能增强体内 β 淀

粉蛋白的分泌”; Hsiao 等^[5]提出“转基因小鼠老年斑中 β 淀粉蛋白与记忆损伤之间有联系”。1997 年, Sano 等^[6]做了“药物司来吉米和(或)甲型生育酚对 AD 的疗效”的对照试验。1999 年, Wolfe 等^[7]提出“presenilin-1 跨膜的两个跨膜天冬氨酸对于 presenilin 的胞内水解活性和 γ 分泌酶的水解活性

是必须的”;Schenk 等^[8]提出“‘ β 淀粉蛋白片段’产生免疫反应能够降低 PDAPP 模式小鼠类似 AD 的症状”,Vassar 等^[9]提出“ β 分泌酶裂解 APP 蛋白是通过跨膜的天冬氨酸酶 BACE 实现的”。纵观这些高被引文献,不难发现 AD 研究主要是围绕“淀粉样蛋白假说”开展的,说明 AD 目前的研究主要集中于“淀粉样蛋白假说”。

2.2.2 从 2001—2005 年 AD 文献的关键词及主题词看近 5 年 AD 研究的发展 文献中出现频率较高的关键词能够一定程度上反映近年来 AD 研究的主要内容。本研究统计了 2001—2005 年 SCI 中 AD

文献中出现频率最高的前 50 个附加关键词(表 4)。其中频率最高的前 10 个关键词是 AD、痴呆、大脑、APP 蛋白、帕金森病、表达、蛋白质、氧化应激、中枢神经系统、转基因小鼠。为了和 SCI 数据库中 AD 文献中出现的高频关键词相补充,本研究还统计了 2001—2005 年 ISI 的 Medline 数据库中不同主题词的 AD 文献数(表 5)。可见 AD 文献比较多地集中在人类学、AD、年龄、男性、女性、动物、中年、80 岁以上的老年人、APP 蛋白、比较性研究、小鼠、神经元等主题。

表 4 2001—2005 年 SCI 数据库中 AD 文献出现频率居前 50 名的附加关键词表

Tab 4 Top 50 high frequency key words in AD papers in SCI database between 2001 and 2005

Rank	Key word	Frequency(%)	Rank	Key word	Frequency(%)
1	Alzheimers disease	47.40	26	Neurons	2.30
2	Dementia	11.35	27	Double blind	2.22
3	Brain	6.94	28	Cerebrospinal fluid	2.13
4	Amyloid precursor protein	5.65	29	Messenger RNA	2.08
5	Parkinsons disease	5.04	30	Neurofibrillary tangles	2.07
6	Expression	4.22	31	Gene	2.05
7	Protein	4.21	32	Impairment	2.03
8	Oxidative stress	4.12	33	Vascular dementia	2.02
9	Central nervous system	4.08	34	Age	2.02
10	Transgenic mice	3.91	35	Activation	1.98
11	<i>In vivo</i>	3.77	36	Senile dementia	1.84
12	<i>In vitro</i>	3.70	37	Cognitive impairment	1.82
13	Disease	3.49	38	Mild cognitive impairment	1.78
14	Diagnosis	3.41	39	Mice	1.73
15	Apolipoprotein e	3.06	40	Pathology	1.73
16	Risk	3.04	41	Paired helical filaments	1.72
17	Precursor protein	3.00	42	Performance	1.70
18	A beta	2.53	43	Alzheimer disease	1.70
19	Population	2.48	44	Cell death	1.68
20	Prevalence	2.47	45	Risk factors	1.66
21	Memory	2.42	46	Mini-mental state	1.65
22	Rat brain	2.38	47	Apoptosis	1.61
23	Peptide	2.38	48	Mouse model	1.61
24	Association	2.35	49	Hippocampal neurons	1.60
25	Cells	2.32	50	Long-term potentiation	1.60

2.2.3 2005 年 AD 研究的热点 本研究检索了 ISI 的 ESI 数据库,发现 2005 年 ESI 中的热门文章共有 4 篇(表 6),分析结果表明 2005 年 AD 研究的热点包括 β 淀粉纤维的增殖、形态变异情况, β 淀粉蛋白对认知功能的影响,基于纳米技术的 AD 诊断方法,AD 与心脑血管之间的联系等。

综上所述可以看出,近年来国际范围内 AD 研究领

域整体上成果产出增多。美国仍然处于本领域研究的领先地位。中国大陆在 AD 研究领域的科研产出有了一定程度提高,但和国际领先水平还有一定的差距。

目前 AD 研究主要围绕“淀粉蛋白假说”展开,研究热点包括 β 淀粉纤维、AD 的诊断方法、AD 与心脑血管之间的联系等。

表 5 2001—2005 年 Medline 数据库中不同主题的 AD 文献数

Tab 5 Top 20 subjects in MeSH for AD papers between 2001 and 2005 in Medline

MeSH	Number of paper	Percent (%)	MeSH	Number of paper	Percent (%)
Humans	15 917	84.80	Brain	3 379	18.00
Alzheimer disease	13 175	70.19	Amyloid beta-protein	3 274	17.44
Research support, non-U. S. gov't	8 578	45.70	Comparative study	2 685	14.30
Aged	7 795	41.53	Mice	2 277	12.13
Male	6 986	37.22	Neurons	1 957	10.43
Female	6 700	35.70	Neuropsychological tests	1 812	9.65
Animals	6 039	32.17	Cognition disorders	1 698	9.05
Research support, U. S. gov't, P. H. S	4 042	21.53	Dementia	1 630	8.68
Middle aged	3 782	20.15	Rats	1 629	8.68
Aged, 80 and over	3 734	19.89	Peptide fragments	1 494	7.96

表 6 2005 年 ESI 数据库中 AD 研究的热门文章

Tab 6 Important papers of AD in 2005 from ESI

Titles of paper	Citation	Publication year
Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils ^[10]	103	2005
Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice ^[11]	56	2005
Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease ^[12]	52	2005
Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the cardiovascular health study cohort ^[13]	9	2005

本次统计对象仅限于 SCI、Medline、ESI,而中国大陆有很多优秀学者的文章刊载在中文核心期刊(非 SCI 收录)上,所以统计结果并非客观的全面的反映。今后还应对中国大陆在中文期刊上发表的论文进行统计,以更好地掌握中国大陆的 AD 研究情况和趋势,以便给出一个更公正的评价。

[参考文献]

[1] ISI Web of Knowledge. Web of Science[DB/OL]. [2006-09]. <http://portal.isiknowledge.com/portal.cgi? DestApp=WOS&Func=Frame>

[2] ISI Web of Knowledge. medline[DB/OL]. [2006-09]. <http://portal.isiknowledge.com/portal.cgi? DestApp=MEDLINE&Func=Frame>

[3] ISI Web of Knowledge. essential science indicators[DB/OL]. [2006-09]. <http://portal.isiknowledge.com/portal.cgi? DestApp=ESI&Func=Frame>

[4] Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 1996, 2:864-870.

[5] Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, et al. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice [J]. Science, 1996, 274:99-102.

[6] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study[J]. N Engl J Med, 1997, 336:1216-1222.

[7] Wolfe M S, Xia W, Ostaszewski B L, et al. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity[J]. Nature, 1999, 398: 513-517.

[8] Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse[J]. Nature, 1999, 400:173-177.

[9] Vassar R, Bennett B D, Babu-Khan S, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE[J]. Science, 1999, 286:735-741.

[10] Petkova A T, Leapman R D, Guo Z, et al. Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils[J]. Science, 2005, 307:262-265.

[11] Billings L M, Oddo S, Green K N, et al. Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice[J]. Neuron, 2005, 45:675-688.

[12] Georganopoulou D G, Chang L, Nam J M, et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102:2273-2276.

[13] Newman A B, Fitzpatrick A L, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53:1101-1107.

[收稿日期] 2007-05-25

[修回日期] 2007-12-07

[本文编辑] 曹 静