

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00607

全球禽流感研究的发展态势：文献计量分析

陈大明,毛开云,江洪波*

中国科学院上海生命科学信息中心,上海 200031

[摘要] **目的** 从文献计量的角度研究全球禽流感研究的发展态势。**方法** 检索 ISI Web of Science 的 SCI-E 数据库,利用 TDA 分析工具和文献引用树的分析方法对检索结果进行分析。**结果** 得益于美国、中国等国家研究者的努力,自 2005 年以来全球禽流感研究快速增长。从研究质量上看,日本和荷兰在国际研究项目的支持下,表现十分抢眼。美国、日本和荷兰完成的 H5N1 病毒突变研究是近年来该领域的典型研究成果,但也引发了不少争议。**结论** 全球关于 H7N9 等亚型的禽流感病毒研究有待进一步加强。

[关键词] 禽流感;H5N1 亚型流感病毒 A 型;H7N9 亚型流感病毒 A 型;文献计量学

[中图分类号] R 183.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)06-0607-05

A bibliometric analysis of the international literatures on avian influenza

CHEN Da-ming, MAO Kai-yun, JIANG Hong-bo*

Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

[Abstract] **Objective** To conduct a bibliometric analysis of international scientific literatures on research of avian influenza. **Methods** We performed a search in the Web of Science (WoS) database and analyzed the relevant records with Thomson Data Analyzer (TDA) and citation trees. **Results** Due to the rapid growth in publications by the United States and China, the number of publications on research of avian influenza has increased remarkably since 2005. The publication of Japan and Netherlands were of high quality due to support of international research programs. The researches about H5N1 virus mutation by the United States, Japan and Netherlands were the typical achievement of the area but also triggered arguments. **Conclusion** More international efforts are warranted on research of H7N9 and other influenza viruses.

[Key words] avian influenza; H5N1 subtype influenza A virus; H7N9 subtype influenza A virus; bibliometrics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(6): 607-611]

禽流感病毒根据其致病力的不同可以分为高致病性禽流感病毒 (highly pathogenic avian influenza virus, HPAIV) 和低致病性禽流感病毒 (low pathogenic avian influenza virus, LPAIV), H5 和 H7 亚型中的部分毒株具有高致病性。自 1997 年香港发现第一例人感染 H5N1 禽流感以来, H5N1 禽流感病毒在亚洲各国多次引发人类流感疫情; 近期, H7N9 禽流感疫情的爆发, 进一步提示了高致病性禽流感病毒疫情防治工作的重要性。为了探索有效的防治方法, 提高人类应对禽流感散发和爆发的能力, 各国(地区)的研究者开展了大量的研究。本研究采用文献计量学方法, 分析了禽流感相关研究的发展脉络、学科关系、研究重点等, 旨在探讨揭示禽流感的研究动态和发展趋势, 为研究者和相关人员

提供参考依据。

1 方法

1.1 数据库和检索策略 采用美国科技信息所 (Institute for Scientific Information, ISI) Web of Science 的 SCI-E 数据库^[1]作为检索对象, 检索时间范围是 2003 至 2012 年间, 检索策略选择以“禽流感” (“avian influenza” OR “bird influenza” OR “bird flu”) 以及可感染人的主要禽流感病毒 (H5N1、H5N2、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2、H10N7、H7N9) 作为关键词, 检索文献类型为研究论文 (article) 和综述 (review), 数据库更新时间截止到 2013 年 4 月 21 日。

1.2 文献计量学方法 采用文献统计和引用分析

[收稿日期] 2013-04-27

[接受日期] 2013-05-25

[作者简介] 陈大明, 硕士, 馆员, E-mail: chendaming@sibs.ac.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-54922971, E-mail: hbjiang@sibs.ac.cn

两种方法。在文献统计方面,将检索结果依据研究地区和机构、学科及研究领域的分析进行分类,结合年度分布进行统计分析。在引用分析方面,在检索结果中筛选高被引文献,对其引用关系进行梳理,作文献引用树解析研究发展态势。

2 结果和讨论

2.1 禽流感研究的总体发展态势 2003至2012年间,SCI-E数据库收录禽流感防治研究的相关文献共6 522篇。在这些研究文献中,关于H5N1的研究文献占据了绝大多数(图1),而关于H5N2、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2、H10N7、H7N9的研究论文产出体量则很少,每年的研究文献量不超过50篇。

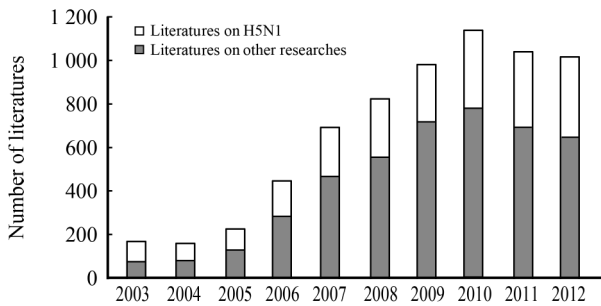


图1 2003至2012年SCI-E数据库收录的禽流感研究文献量年度变化

Fig 1 Yearly distribution of literatures on avian influenza in SCI-E database from 2003 to 2012

对于H5N1研究的关注,源自2004年冬季东亚发生的H5N1亚型禽流感,此后的2005年,东亚、东南亚、欧洲等地相继传出H5N1禽流感的人感染报道,研究者认为H5N1病毒具备了导致另一场流感大流行所需的特点,因而众多的研究都聚焦在H5N1病毒上。然而,对于在2013年造成严重疫情的H7N9,2003至2012年间研究SCI-E数据库收录的文献总量总共只有5篇,这说明对于禽流感需要进一步增强预见性的研究。

在2004年的禽流感疫情发生前,研究者主要从兽医学的角度对禽流感的研究加以关注。不过,自2005年较多人感染禽流感以来,与禽流感相关的病毒学、免疫学和传染病学研究论文产出进入大规模增长的时期(图2),这说明科学界对于禽流感感染人的潜在风险的重视程度在提高。

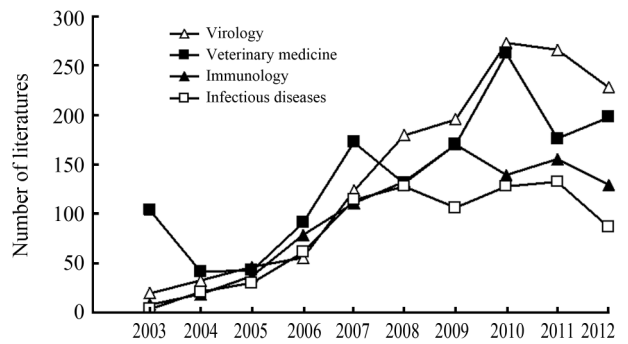


图2 2003至2012年SCI-E数据库收录的禽流感研究文献量领域分布

Fig 2 Research field distribution of literatures on avian influenza in SCI-E database from 2003 to 2012

2.2 禽流感研究的国家(地区)分布 从研究者所在的国家(地区)分布(图3)来看,东亚、东南亚地区是近十年来禽流感疫情多发的地区,而处于该地区的中国和日本在此方面的研究都处在全球前列,包括中国的香港大学、中国科学院、中国农业科学院、中国农业大学、香港中文大学,以及日本的东京大学、北海道大学、日本科学技术振兴机构、日本动物卫生研究所、日本国家农业研究中心,都开展了较多的研究。美国尽管不是禽流感疫情最为严重的地区,但凭借其在生命科学及相关研究方面的优势,在全球的禽流感研究中处于领先地位,典型的研究机构包括美国农业部、美国疾病预防与控制中心、圣犹达儿童研究医院、加州大学、美国国家过敏和传染病研究所。

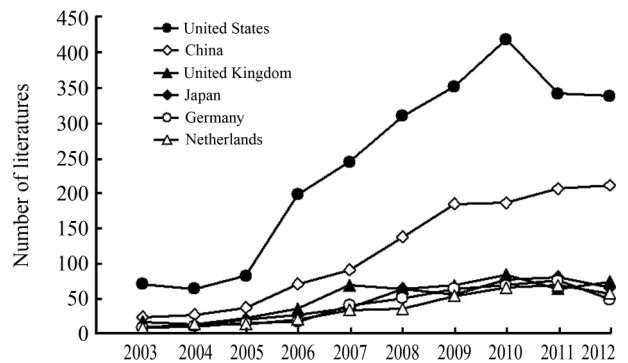


图3 2003至2012年SCI-E数据库收录部分国家(地区)禽流感研究文献量年度变化

Fig 3 Country (or area) distribution of literatures on avian influenza in SCI-E database from 2003 to 2012

在欧洲, 2003 年 2 月, 荷兰家禽爆发 H7N7 亚型禽流感, 致使 89 人受到感染, 1 名兽医死亡。此后的 2005 年欧洲又出现人感染禽流感的病例。这些疫情带来的研究需求, 加上欧洲在生命科学及相关领域的研究基础, 使该地区的英国、德国、荷兰等国也开展了较多的研究, 典型的研究机构包括英国的伦敦大学、牛津大学, 德国的弗里德里希-吕弗勒研究所, 荷兰的鹿特丹伊拉斯姆斯大学、乌特列支大学、瓦赫宁根大学等。

从研究机构的相互关系(图 4)上看, 美国农业部和美国疾病预防控制中心作为美国领先的研究机构, 其间形成了一定的合作研究关系; 但是, 这两个机构除与美国的乔治亚大学开展一定的合作外, 与其他全球禽流感研究文献量领先的研究机构间的合作关系并不密切。在全球的禽流感研究中, 合作关系最为密切的是东京大学和威斯康星大学, 威斯康星大学麦迪逊分校的河冈义裕(Yoshiro Kawaoka)是禽流感领域的著名研究学者, 其领导的国际研究项目研究组曾从鸟类流感病毒中分离出在越南发现的血凝素(HA)基因, 形成几百万种变异样本, 并将每一种变异样本与源病毒的复制品进行重组, 以此

来研究禽流感病毒在哺乳动物中的进化。该研究曾在 2012 年初因存在被生物恐怖主义利用风险而暂停, 但研究结果最终于去年得到发表^[2]。在全球禽流感研究文献量领先的研究机构中, 日本北海道大学、中国农业科学院均与东京大学和威斯康星大学开展了一定的合作, 而中国和美国的多个研究机构则与日本北海道大学、中国农业科学院开展了研究合作。

从欧洲研究机构之间的研究合作上看, 荷兰的研究机构起着“节点”的作用。这与多方面的因素有关: 一是荷兰的禽流感疫情多发, 其中 2003 年的 H7N7 亚型禽流感疫情更使研究者认识到了防治形势的严峻性; 二是荷兰的国土面积相对较少, 在研究禽流感病毒的进化等方面离不开与周边国家之间的合作; 三是荷兰的禽流感病毒研究成果质量很高, 以荷兰伊拉兹马斯医学中心病毒学家荣·费奇(Ron Fouchier)为代表的研究团队是全球禽流感研究的著名团队——其改造的高致病性毒株感染雪貂的实验^[3], 与河冈义裕研究组^[2]所开展的研究工作并列为全球禽流感研究领域两项引发严重争议、可能存在被生物恐怖主义利用风险的研究。

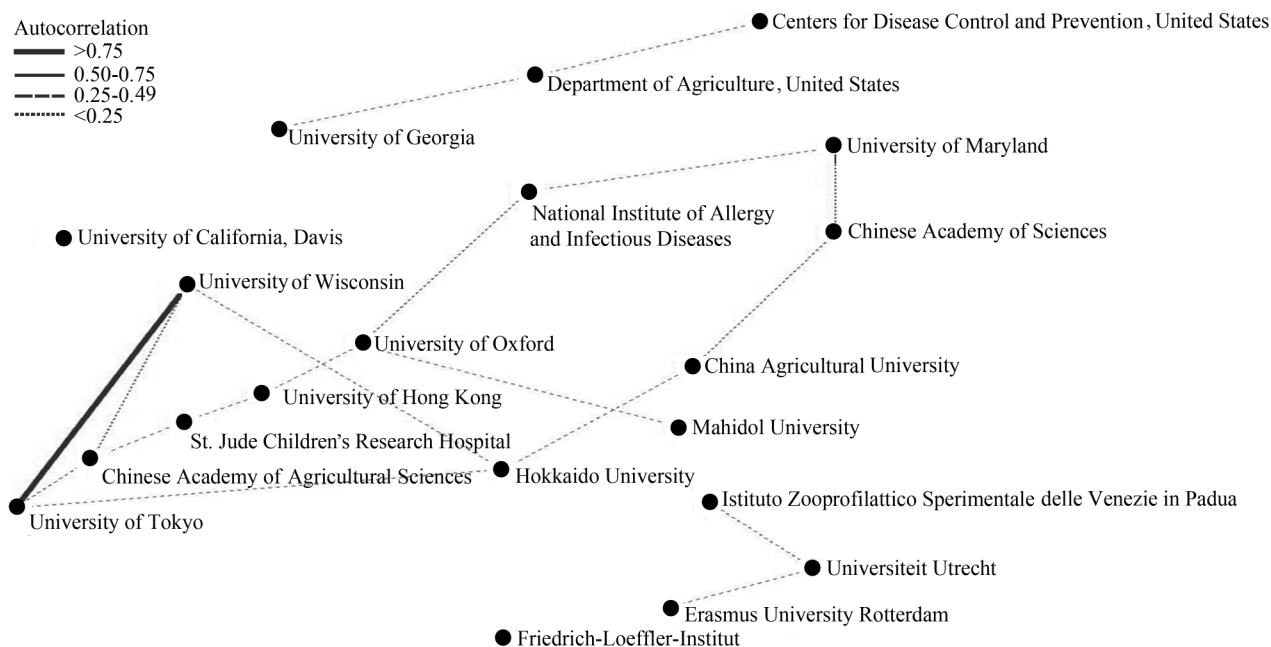


图 4 2003 至 2012 年 SCI-E 数据库收录的禽流感研究文献领先机构的合作关系
Fig 4 Cooperative relations of leading institutions publishing literatures on avian influenza in SCI-E database from 2003 to 2012

2.3 禽流感病毒研究的文献引用树分析 近年来全球禽流感疫情散发或爆发, 尤其是 2009 年甲型

H1N1 流感疫情的全球蔓延, 使人们想到 1918 年的流感大流行。对于 1918 年流感病毒的遗传学研究,

成为 21 世纪以来高质量的禽流感病毒研究的重要

起点(图 5)。

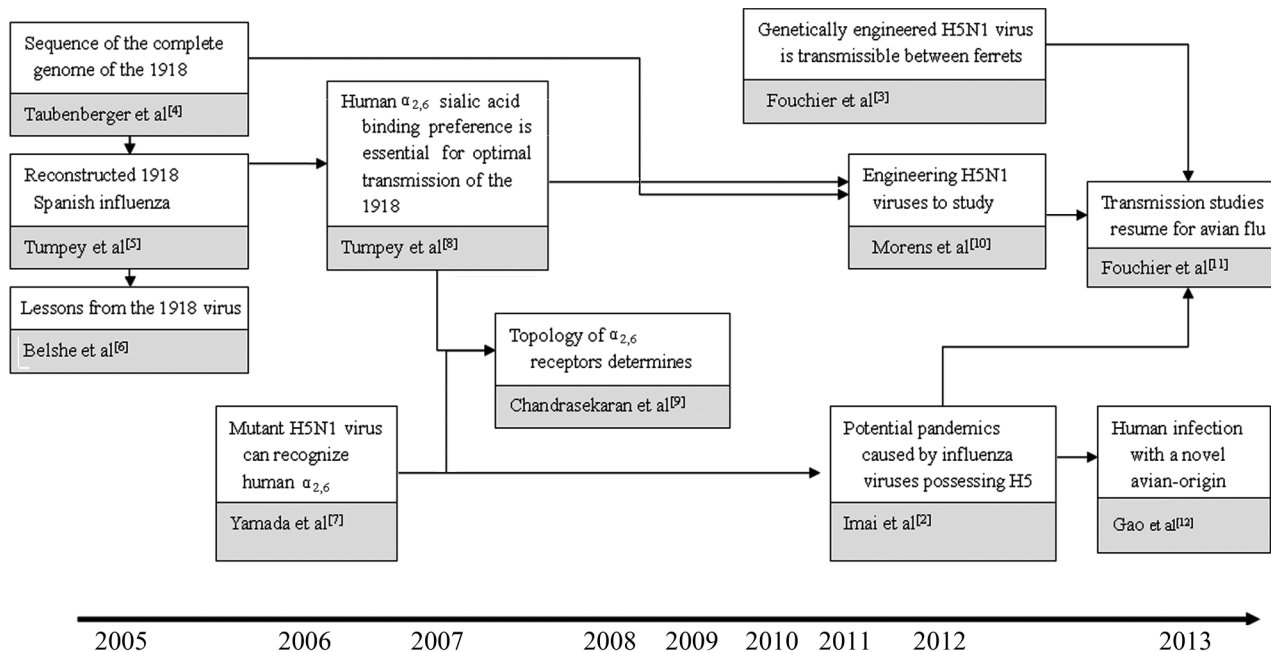


图 5 2005 至 2013 年高被引禽流感病毒研究文献引用树

Fig 5 Citation tree of highly-cited literatures on avian influenza from 2005 to 2013

在 1918 年流感病毒基因测序^[4]和重构 1918 年流感大流行的病毒^[5]的基础上,美国圣路易斯大学曾于 2005 年对禽流感病毒的遗传学研究进展进行了总结,认为未来禽流感既可能通过禽传播给人发生,也可能通过禽流感病毒与人流感病毒株重配发生^[6]。其中,H5N1 禽流感病毒在变异特征上,与 1918 年流行的流感病毒变异情况存在某些相似性;而从病毒开始传播至 1918 年的流感大爆发,期间经历了近 20 年的时间,这也提示了禽流感防治工作的严峻性。

后续的研究者对于 H5N1 型流感病毒的变异特征进行了重点研究,并以雪貂作为动物模型开展了感染性研究。研究者发现,部分变异病毒可识别分布于人体上呼吸道的 $\alpha_{2,6}$ -连接的唾液酸受体^[7];另一研究结果也表明,禽流感病毒血凝素蛋白易与人类上呼吸道中的宿主细胞结合(而不是与禽类的宿主细胞结合偏好)是禽流感病毒高效传播的途径,病毒与 $\alpha_{2,6}$ 受体而非 $\alpha_{2,3}$ 受体结合的基因开关决定了禽流感病毒感染人类的能力^[8]。此后,麻省理工学院生物工程系、美国疾病预防控制中心等对于流感病毒与细胞中不同拓扑结构的 $\alpha_{2,6}$ 多糖受体结合能力作进一步的深入研究,发现在伞形和圆锥形这两种拓扑结构的 $\alpha_{2,6}$ 多糖受体中,流感病毒与伞形

的 $\alpha_{2,6}$ 受体结合是造成禽流感疫情在人群中发生的重要条件。也就是说,能进化出能与伞形 $\alpha_{2,6}$ 受体结合的病毒才是追踪禽流感适应人类的进化过程的重要基准^[9]。

此后,研究者就 H5N1 病毒对哺乳动物(尤其是人类宿主)的适应性^[10]作了进一步的研究。其中,最具代表性的研究成果就是 2012 年发表于美国《科学》和英国《自然》杂志上两项研究成果,即前文提及的河冈义裕研究组和荣·费奇研究组的研究成果^[2-3]。这两项成果于 2012 年才发表,但其基础性的研究工作是 2011 年完成的。2011 年 12 月,美国国家生物安全科学顾问委员会(NSABB)认为两篇论文所涉及的突变体相关信息都可能为生物恐怖分子所利用,而且扩大研究有可能会增加实验室意外泄漏的风险,因此在发表前进行删改审查。在这两项研究工作中,为研究 H5N1 能否识别人类受体,河冈义裕研究组随机突变了病毒的血凝素蛋白,并在 210 万株病毒变异样本中筛选出能连结哺乳动物分泌的唾液酸的病毒种类,发现谷氨酰胺变为亮氨酸(Q226L)、天冬酰胺变为赖氨酸(N224K)为病毒识别人类受体所必需,而天冬酰胺变为天冬氨酸(N158D)、苏氨酸变为异亮氨酸(T318I)也使得流感病毒在雪貂实验中更易于传播。荣·费奇研究组的

研究则表明, 少至5个最多不超过10个突变就能产生可在哺乳动物间飞沫传播(更易与上呼吸道表达的受体结合)的H5N1病毒, 而其在实验中改造后的H5N1病毒则在雪貂中传播。

在上述最具争议的研究暂停约1年后, 全球40名科学家宣布将重启该项H5N1型禽流感病毒的研究^[11]。重启后的研究主要致力于发现流感病毒在哺乳动物间传播的其他基因突变形式, 并利用更多种类的哺乳动物实验来变异病毒在人类中传播的风险。对此, 诺贝尔医学奖得主理查德·罗伯茨、英国皇家学会前主席洛德·梅等提出了异议。

近期发表于《新英格兰医学杂志》上的中国疾病与预防控制中心的关于新型甲型重组流感病毒(H7N9)的研究论文^[12]也引用了上述论文。研究人员发现, 研究人员在A/安徽/1/2013及A/上海/2/2013病毒株中发现, 红细胞凝集素基因中的210-loop区存在Q226L(H3编序)置换, 但未发现在A/上海/1/2013病毒株中存在该置换。这也是H7N9型禽流感疫情发生以来权威的研究结果, 为疫情的进一步防控提供了科学依据。

综上所述, 2005年的H5N1疫情、2013年的H7N9疫情等都提示着禽流感防治形势的严峻性。在禽流感病毒的威胁面前, 人类对于病毒的变异和感染规律仍有待进一步深入的探索, 从而增强研究、监测和防治的预见性, 提高人类应对禽流感的能力。例如, 由于2013年3月底在中国长三角地区最早发现H7N9禽流感病毒是一个新的重配病毒, 系全球首次发现, 因此对于该病毒的致病性特征有待进一步的研究。在未来的研究中, 可以将病毒与 $\alpha_{2,6}$ 多糖受体结合能力, 以及 $\alpha_{2,6}$ 多糖受体的拓扑结构作为一个重要的研究方向。

从研究竞争力上看, 目前中国的禽流感相关研究正在快速发展, 在论文发表数量上已经仅次于美国。在下一步的研究中, 可以在对于H5N1型流感病毒已有研究的基础上, 将其与H7N9等其他亚型病毒的研究相结合, 深化对于病毒变异和重配规律的认知, 为中国和全球的禽流感防治工作提供更为全面的科学依据。

3 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] ISI Web of Knowledge. Web of Science [DB/OL]. [2013-04-21]. <http://portal.isiknowledge.com/portal.cgi?DestApp=WOS&Func=Fram>.
- [2] Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das S C, Ozawa M, Shinya K, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets [J]. *Nature*, 2012, 486: 420-428.
- [3] Fouchier R A, Herfst S, Osterhaus A D. Restricted data on influenza H5N1 virus transmission [J]. *Science*, 2012, 335: 662-663.
- [4] Taubenberger J K, Reid A H, Lourens R M, Wang R X, Jin G Z, Fanning T G. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes [J]. *Nature*, 2005, 437: 889-893.
- [5] Tumpey T M, Basler C F, Aguilar P V, Zeng H, Solrzano A, Swayne D E, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus [J]. *Science*, 2005, 310: 77-80.
- [6] Belshe R B. The origins of pandemic influenza—lessons from the 1918 virus [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2209-2211.
- [7] Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le M Q, Nidom C A, Sakai-Tagawa Y, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors [J]. *Nature*, 2006, 444: 378-382.
- [8] Tumpey T M, Maines T R, Van Hoeven N, Glaser L, Solórzano A, Pappas C, et al. A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission [J]. *Science*, 2007, 315: 655-659.
- [9] Chandrasekaran A, Srinivasan A, Raman R, Viswanathan K, Raguram S, Tumpey T M, et al. Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26: 107-113.
- [10] Morens D M, Subbarao K, Taubenberger J K. Engineering H5N1 avian influenza viruses to study human adaptation [J]. *Nature*, 2012, 486: 335-340.
- [11] Fouchier R A M, García-Sastre A, Kawaoka Y. H5N1 virus: transmission studies resume for avian flu [J]. *Nature*, 2013, 493: 609.
- [12] Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1888-1897.

[本文编辑] 孙岩