

农业动物干细胞研究国际发展态势分析

陈芳、郑菲、彭皓

(中国科学院国家科学图书馆)

本报告以农业动物干细胞为研究对象,在定性资料调研和专家咨询的基础上,利用文献数据库,采用由面到点,由浅到深的分析思路对农业动物干细胞研究的整体国际研究态势和技术主题进行了分析,为在本领域的科技决策与研发提供支撑。

分析过程主要是通过对“农业动物干细胞研究”主题的 SCI 论文进行检索、数据清理、文献分类、主题分析。对检出的文献进行两个层面的分析:

一是进行整体态势分析,先对该领域全部年数据进行轮廓性分析,之后选取近五年(2006-2010)数据进行详细的关于文献的国家(地区)分布、研究机构分布、期刊分布、热点文献、高引频文献等分析。

二是对其中的具体技术进行分析,了解核心的关键技术,主要研究者,技术的发展阶段,以及我国在该领域的优劣势等内容。

一、农业动物干细胞研究领域整体态势分析

动物干细胞研究最早溯源于小鼠干细胞的研究,在其他动物特别是农业相关物种中的研究比较缓慢。该报告主要涉及了农业中常见的物种,如猪、牛、羊、马、兔等的干细胞研究。为检索出与“农业动物干细胞研究”相关的研究与综述论文,采用了如下检索式:

```
Topic=(("stem cell" or "stem cells" or "embryonic stem cell*" or ESC or ESCs or "ES cell*") and ((Sheep* or goat*) or (Swine* or Porcine* or pig or pigs) or (cows or cow or cattle* or bovine*) or (rabbit*) or (equine* or horse*) or Chicken or Gallus* or Dog or Dogs)) AND Document Type=(Article OR Review)
```

按上述检索式,在 SCI 数据库中,共检索到 4847 篇论文(检索时间 2011 年 4 月),近 5 年(2006-2010)发表论文 2857 篇。其中研究性论文(Article)2589 篇,综述性论文(Review)268 篇。

1、研究产出分析

(1) 年代分布

从图 1 中可以看出,全球关于农业动物干细胞的研究始于上世纪六十年代,进入九十年,该领域的关注度得到了提升,论文量增加,但增速较缓。2000 年前后,年产出论文超过 100 篇,论文年度数量呈几何级增长。近五年发表文章量占有所有文章总量的 58.94%。

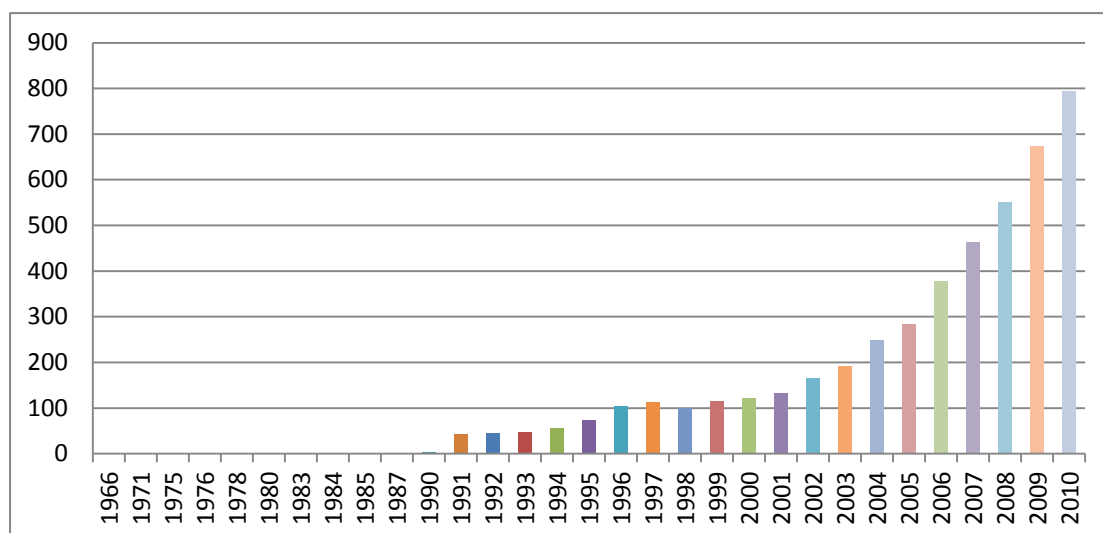


图 1 农业动物干细胞 SCI 论文年代分布

(2) 国家(地区)分布

全球关于农业动物干细胞的研究涉及 100 多个国家(地区)。前十位分别是美国、日本、中国、德国、英国、意大利、加拿大、韩国、法国和澳大利亚,其中美国以 1790 篇的论文量位居第一,占总数的 36.93%,日本和中国分列二、三位,发表论文量分别占总数的 12.56% 和 11.92%,说明美国在该领域有较大的优势。

该领域近 5 年来(2006-2010)发表的论文涉及 62 个国家(地区),前十位分别是美国、中国、日本、德国、英国、意大利、韩国、加拿大、澳大利亚和荷兰。美国在该领域以 859 篇论文量,位居第一,占总量的 30.06%,说明其近期依然保持较强的研究优势。中国近 5 年增长较快,以 486 篇超越日本(353 篇),位居第二,论文数占总量的 17.01%,与美国差距明显。

(3) 机构分布

该领域近 5 年来(2006-2010)的研究涉及机构上近两千家,排名前十位的机构分别是(见表 1):中国上海交通大学、美国哈佛大学、日本东京大学、新加坡国立大学、日本京都大学、中国第四军医大学、中国科学院、美国宾夕法尼亚大学、美国匹兹堡大学、中国浙江大学。前 10 位中,中国有 4 家,美国有 3 家,日本有 2 家,新加坡 1 家。从年代上看,各个机构的论文数都处于增长的态势。

表 1 农业动物干细胞研究 2006-2010 年 SCI 论文机构分布

序号	机构名称	论文量	国家(地区)
1.	Shanghai Jiao Tong Univ	53	中国
2.	Harvard Univ	52	美国
3.	Univ Tokyo	43	日本
4.	NatlUnivSingapore	36	新加坡
5.	KyotoUniv	36	日本
6.	Fourth Mil Med Univ	35	中国
7.	Chinese AcadSci	35	中国
8.	Univ Penn	35	美国
9.	Univ Pittsburgh	35	美国
10.	ZhejiangUniv	34	中国

(4) 期刊分布

该领域近 5 年来 (2006-2010) 的研究论文涉及的期刊有 800 多种, 发文量最多的前五个种期刊是: BIOMATERIALS (115 篇)、TISSUE ENG PART A (88 篇)、STEM CELLS (56 篇)、J BIOMED MATER RES PART A (53 篇)、J ORTHOPAED RES (45 篇)。

2、基于被引频次的分析

对全球发表的关于农业动物干细胞的研究论文的被引频次进行分析, 以国家进行累积加和, 并计算其篇均被引频次。总被引次数和篇均被引率的高低说明研究的影响力大小, 表 2 列出发表论文数排在前十位的国家总被引次数和篇均被引次数。

从被引总频次看, 前十位依次是美国、日本、中国、德国、英国、意大利、韩国、加拿大、荷兰、澳大利亚。美国依然遥遥领先于其它国家, 篇均被引次数也是最多的。中国虽然论文总数排第二, 但总被引频次落于第三位, 而篇均被引次数是在前十位国家中最低的。

表 2 农业动物干细胞研究 2006-2010 年各国家(地区)被引频次分析

序号	国家(地区)	总被引频次	论文量	篇均被引频次
1.	USA	9672	859	11.26
2.	Japan	2848	353	8.07
3.	China	2644	486	5.44
4.	Germany	1891	247	7.66
5.	UK	1479	173	8.55
6.	Italy	1388	156	8.90
7.	South Korea	931	153	6.08
8.	Canada	805	122	6.60
9.	Netherlands	775	84	9.23
10.	Australia	671	85	7.89

二、农业动物干细胞研究领域技术主题分析

1、研究主题整体分布

根据检索出的文献, 通过 TDA 分析工具对关键词进行分析, 排除无效概念, 得到关于农业动物干细胞研究所涉及的高频关键词。根据专家意见, 将主题关键词分为三类, 即物种、干细胞类型、干细胞研究方向三类, 分别进行筛选、聚类及相关性分析, 得出各主题之间的相互关系, 以及热点主题 (见表 3)。其中, 物种主题是指该领域所涉及的农业动物物种, 即检索式中涉及的猪、牛、羊、马、兔、狗等; 干细胞类型是指关键词中含 “stem cell” 的主题, 主要是各种干细胞种类; 干细胞研究方向主要是指该领域下干细胞相关的生命科学研究方向。

表 3 农业动物干细胞研究领域主题频词分析

主题分类	高频关键词 (英文)	词频	高频关键词 (英文)	词频
物种	swine	445	Horse	53
	rabbit	334	goat	29
	cattle	255	Dogs	23
	sheep	104		
干细胞类型	Mesenchymal stem cells	785	iPSC	34
	Embryonic stem cells	303	adipose stem cells	25

	Hematopoietic stem cells	105	Limbal stem cells	14
	Neural stem cells	80	Cancer stem cells	8
	bone marrow mesenchymal stem cells	55	Other adult stem cells	185
研究方向	differentiation	724	regeneration	286
	transplantation	650	growth factor	276
	EXPRESSION	450	tissue engineering	276
	progenitor cells	356	marrow stromal cells	275
	bone-marrow	348	repair	234

2. 物种主题分析

“农业动物干细胞研究”领域主要选择的农业动物有猪、牛、羊、马、兔、狗等，未将非农业相关的人、小鼠、大鼠计算在内。从分析数据可看出，农业动物干细胞研究领域研究最多的是猪，其次是兔、牛、绵羊、马等，山羊、狗的相关研究较少。

- ◆ 从各个国家和机构对各物种的研究来看，美国在大多数物种的研究上都具有优势，中国、日本、德国等随后，在各物种间的差异并不大。
- ◆ 猪是中国重要的农业养殖家畜，但在猪的干细胞研究领域，中国没有特别的优势；反而美国在猪的干细胞研究方面却有显著的优势。这一现象也可以从机构的分布中看出来，上海交通大学是中国干细胞研究较多的机构，但没有关于猪干细胞的研究，美国哈佛大学是猪干细胞研究最多的机构，此外韩国的首尔大学、美国的约翰霍普金斯大学关于猪干细胞研究也有一定优势。中国在该领域还有待更多努力。
- ◆ 兔由于是实验室常用的实验动物，相对而言兔的干细胞研究也较多，其中中国的上海交通大学、中国科学院、浙江大学涉及较多，相反国外机构相关的报道并不是很多。
- ◆ 其他物种的干细胞研究比较少，值得一提的是美国滨州大学、韩国首尔大学有牛干细胞研究的报道。

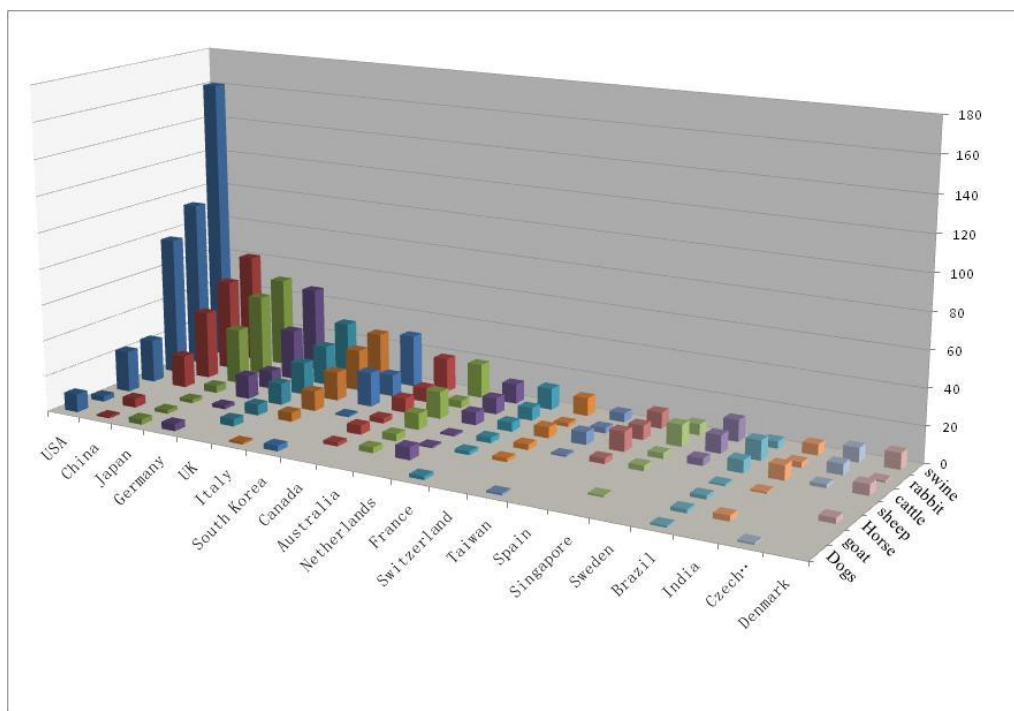


图 2. 物种主题与国家分布

3. 干细胞类型分析

将该领域关键词中涉及“stem cell”的主题进行筛选、聚类，获得干细胞类型主题，代表农业动物干细胞研究领域所涉及的各种干细胞的研究。动物干细胞最为典型的可以分为三类：1. 胚胎干细胞（Embryonic stem cells）；2. 成体干细胞（adult stem cells）；3. 诱导多能干细胞（Induced pluripotent stem cells）。其中胚胎干细胞和成体干细胞是研究比较多的，诱导多能干细胞是近年来新出现的研究方向，在农业动物干细胞领域研究较少。成体干细胞的种类非常多，如间质干细胞、造血干细胞、神经干细胞等，尤其以间质干细胞的相关研究最多，由于成体干细胞种类繁多，在该分析中将报道频次低于 10 次的统计到其他成体干细胞（other adult stem cell）中。

- ◆ 整体而言，间质干细胞是研究最多的一种，且呈逐年增长态势，胚胎干细胞其次，增长不明显，其他种类的干细胞报道较少，也没有明显的增长。
- ◆ 从物种分布的情况看（图 3），间质干细胞在兔中的研究比较多，超过了猪和牛中的报道；而胚胎干细胞则在猪中的研究比较多，其次是牛和兔；诱导多能干细胞报道很少主要有猪、牛和兔；其他成体干细胞相对而言猪中的报道多一些。
- ◆ 从国家和机构来看（图 4），美国基本在各个干细胞领域都比较领先，而中国相对而言仅次于美国，在神经干细胞、骨髓间质干细胞领域报道较多，但在胚胎干细胞领域差距明显。从机构来看，中国机构，如上海交通大学、第四军医大学在间质干细胞领域的研究有明显优势，而中国机构在胚胎干细胞领域的研究相对比较落后。
- ◆ 通过对上述十几类干细胞类型进行相关性分析（图 5），可以看出，间质干细胞与其他种类干细胞之间相关性比较高，诱导多能干细胞和胚胎细胞相对而言与其他种类干细胞相关性差一些。

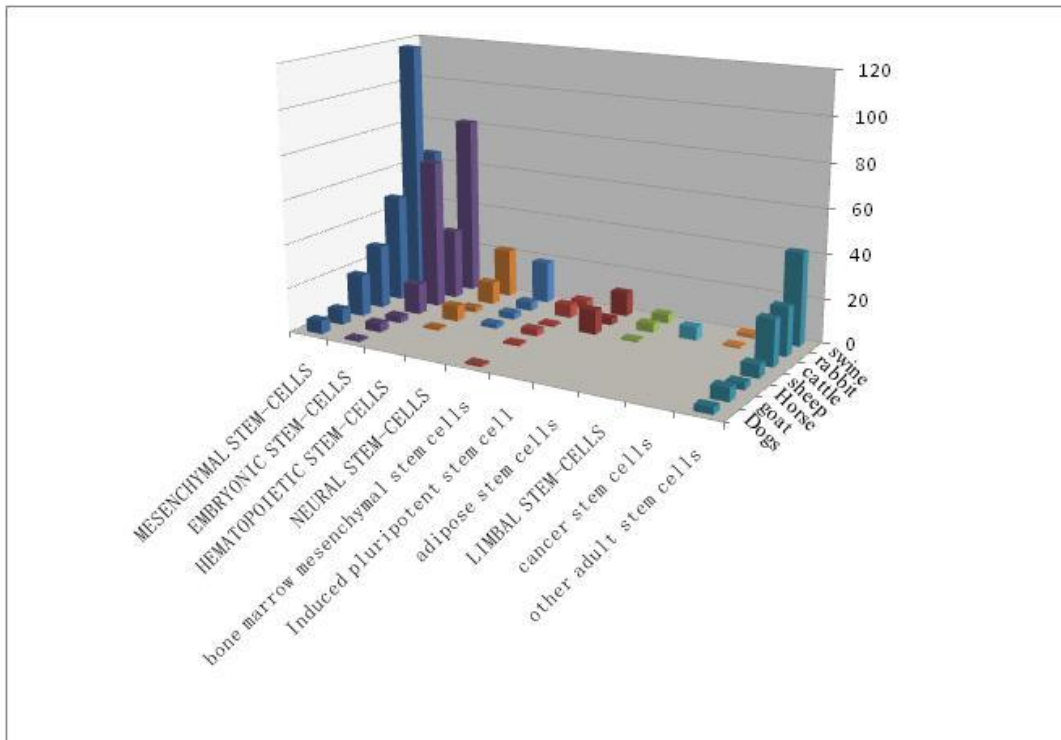


图 3 干细胞主题—物种关系图

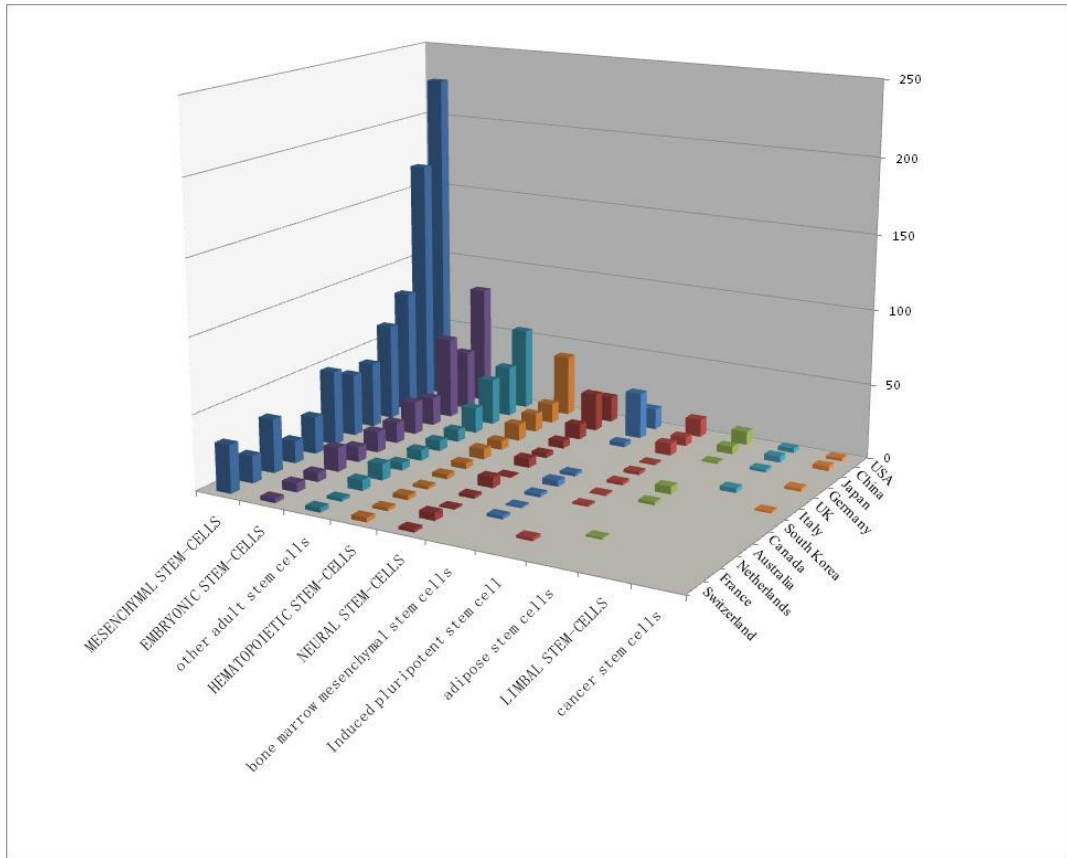


图 4 干细胞主题—国家关系图

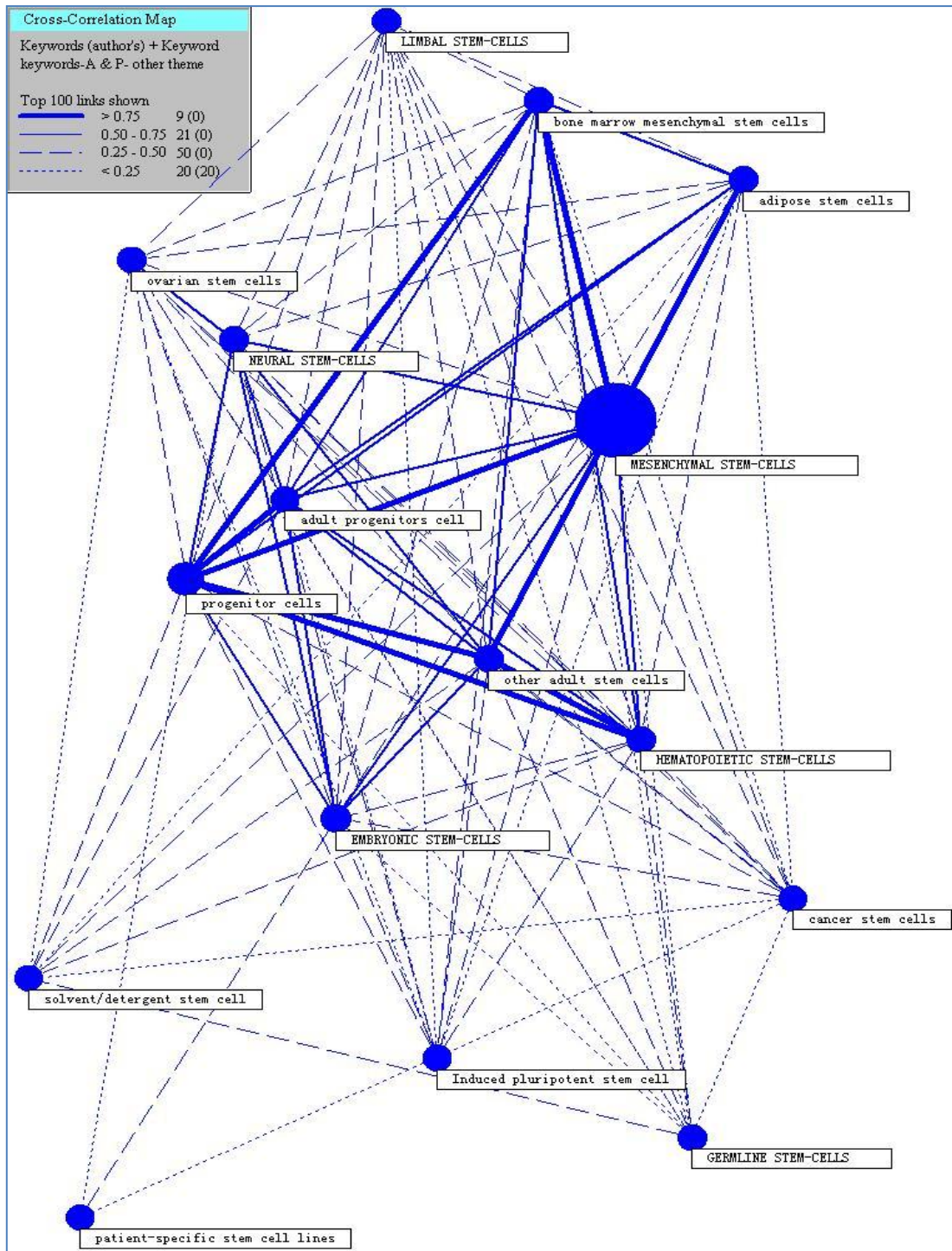


图5 2006-2010年干细胞主题相关性分析

4. 干细胞研究方向分析

通过对该领域论文的主题关键词进行分析，去除上文分析过的所有涉及“stem cell”的主题，然后进行筛选、聚类，获得研究方向主题，代表农业动物干细胞领域所涉及的研究方向，如：分化（Differentiation）、移植（Transplantation）、前体细胞（progenitor cells）、骨髓（bone-marrow）、再生(regeneration)、组织工程（tissue engineering）、髓间质细胞（marrow stromal cells）、修复（repair）、软骨再生（chondrogenesis）等（图6）。

- ◆ 分化是干细胞领域研究最多的主题，间质干细胞、胚胎干细胞和神经干细胞领域都涉及分化的研究；
- ◆ 移植是干细胞研究领域重要的方向，也是干细胞治疗的重要方向，在间质干细胞、胚胎干细胞、造血干细胞领域都有较多报道；
- ◆ 前体细胞是干细胞研究领域的重要方向，这与干细胞的建系工作是相关的，以及培养（culture）也是干细胞建系的重要研究方向；
- ◆ 组织工程是通过干细胞进行组织修复、再生、治疗等的研究领域，是近年来的热点。如：骨髓、再生和软骨再生是涉及干细胞在组织再生领域应用的相关研究，也是近年来的热点，如将骨髓间充质细胞分化为软骨细胞，最终形成软骨组织就是该领域的一个热点研究方向；
- ◆ 从物种上看，猪干细胞领域较多研究移植、细胞核转移等方向，兔较多研究骨髓间质细胞、软骨再生等方向，其他物种相关研究较少。
- ◆ 通过主题词对干细胞类型进行聚类分析（图 7），可以看出，软骨再生、软骨分化（chondrogenic differentiation）、关节软骨（articular-cartilage）、组织工程等具有强相关性，聚成了明显的一类，是农业干细胞领域的一个热点方向；分化和移植相关研究较多，相关性较弱一些，是干细胞研究领域重要的方向。

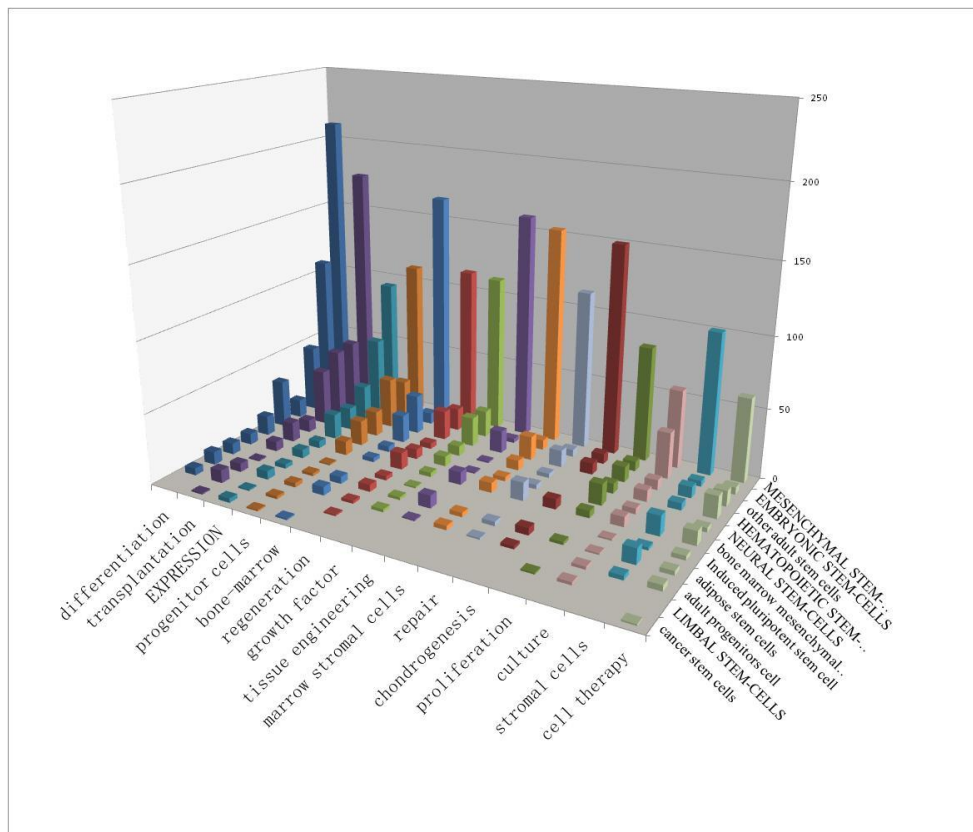


图 6 干细胞研究方向主题分析

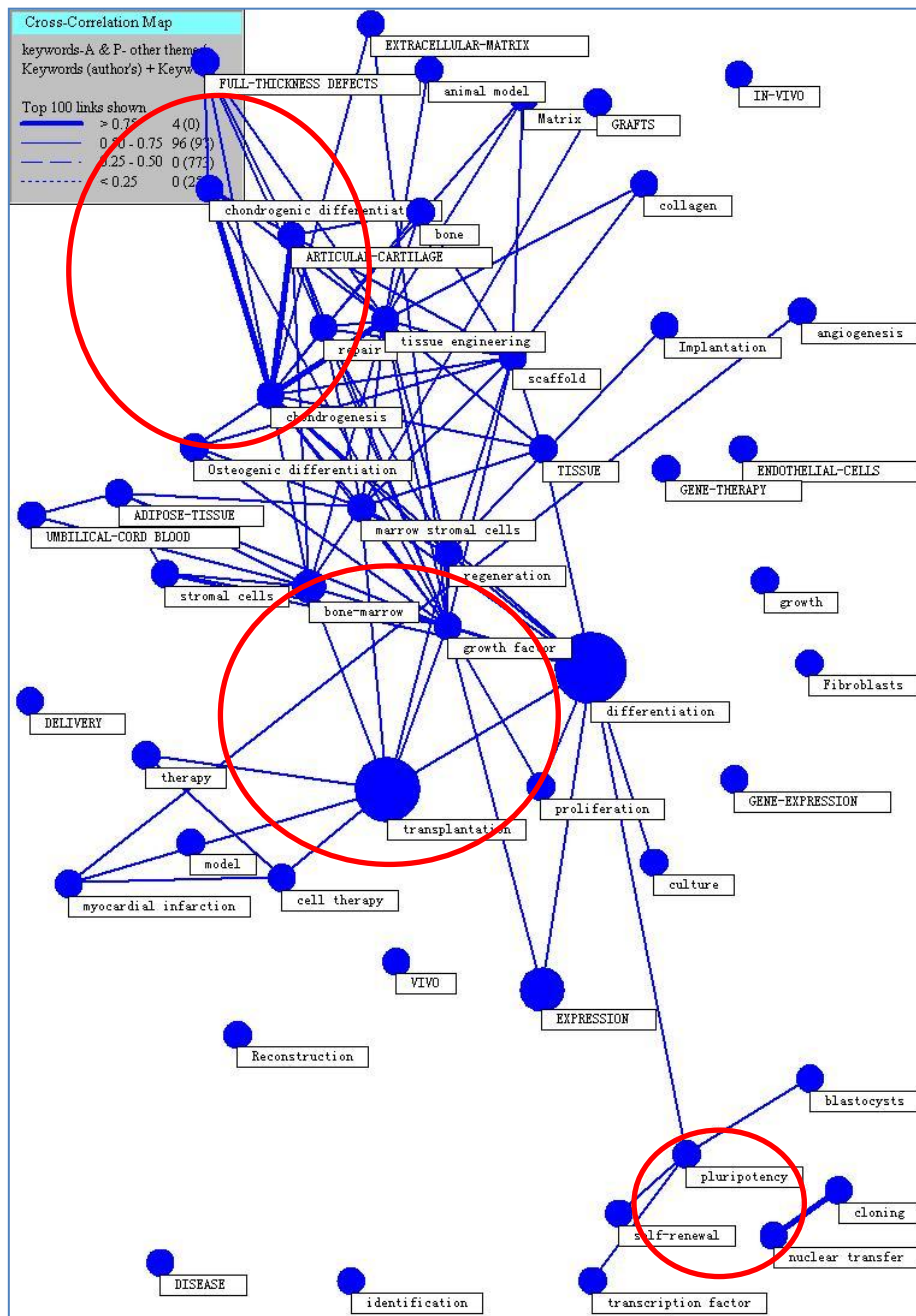


图 7 干细胞研究方向主题相关性图

三、 结论

本报告对农业动物干细胞研究的国际基础性研究进行了分析,通过分析从整体上把握该领域国际发展态势,为科学决策提供支撑。

1、 国际发展态势

农业动物干细胞的研究,依赖于以人、小鼠为代表的模式动物的干细胞研究。在文献报道上,虽可追溯至上世纪六十年代,真正开始研究在上世纪九十年代,2000年后得到迅速发展。该领域的研究涉及100多个国家(地区),美国、中国、日本、德国、英国是该领域的前五强。美国是研究最多的国家,中国是在该领域发展迅速的国家,近五年以来其文献

量取代日本位居第二，然而在研究的影响力上，与其他国家具有显著差距。中国机构在该领域的研究质量和影响力都有更大提高空间。

2、主要研究内容

从该领域的技术主题分析可知，首先，在各种农业动物的干细胞研究中，猪是研究最多的，其中美国的机构在该方向有明显优势；其次，农业动物干细胞涉及几十种干细胞种类，其中尤其以间质干细胞的报道最多，胚胎干细胞其次，诱导多能干细胞则报道很少，此外其他多种成体干细胞也有涉及；最后，在这些干细胞研究中，关于分化、移植、再生是重要的研究方向，是国内外机构关注的焦点，而干细胞系的建立，以及其涉及的前体细胞纯化、培养是另一个重要的方向。农业动物中胚胎干细胞、诱导多能干细胞的建立是未来研究的核心和关键。