

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.021

基于文献计量方法的免疫血小板减少症研究现状分析*

敖格日乐图¹, 宝山¹, 肖志彬^{2△}

(1. 内蒙古国际蒙医医院药学部, 呼和浩特 010065; 2. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110)

[摘要] **目的** 分析国际免疫性血小板减少症(ITP)的研究现状与研究热点。**方法** 检索科学引文索引扩展版(SCI-E)数据库 2006—2016 年 ITP 主题领域的文献, 基于文献计量方法, 应用 Cite Space 软件分析国际 ITP 研究的作者合作关系、时间分布、地域分布、发文机构分布及主题分布情况, 重点对目前 ITP 的国际研究热点主题进行分析。**结果** 共检索到期刊论文 936 篇, 2006—2015 年 ITP 主题领域的文献量呈稳固上升趋势; 研究主要分布于东亚、欧洲及北美洲地区, 文献发文排名靠前的国家分别为美国、中国、日本、加拿大和英国; 论文产出最多的机构为美国康奈尔大学。动物模型、血小板生成素受体激动剂、幽门螺杆菌根除、系统评价、T 淋巴细胞增殖为研究热点; 大剂量地塞米松、基因多态性、相关性、反应等高频关键词为最新研究方向。**结论** 本文明确了 ITP 主题领域研究的作者合作关系、地域分布, 以及研究的热点与趋势, 可以为我国 ITP 科研领域的发展提供参考。

[关键词] 免疫性血小板减少症; 文献计量学; 科学引文索引

[中图分类号] R588.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)21-2947-05

Analysis on the research status on immune thrombocytopenia based on bibliometrics method*

AO Geriletu¹, Bao Shan¹, Xiao Zhibin^{2△}

(1. Department of Pharmacy, Inner Mongolian International Mongolian Hospital, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010065, China; 2. School of Pharmacy, Inner Mongolian Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010110, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the research status and research focus in immune thrombocytopenia. **Methods** The literatures of ITP subject category in the SCI-expanded (SCI-E) database during 2006—2016 were retrieved. Then the co-authorship, time distribution, research regional distribution, institute distribution, keywords distribution, especially the international hot research focus in ITP, were analyzed by using the Cite Space software base on the bibliometrics method. **Results** A total of 963 journal articles were retrieved, and the quantity of articles about ITP subjective category showed a steady increasing trend during 2006—2015. The researches mainly distributed in the east Asia, Europe and north America areas, and top issuing countries were American, China, Japan, Canada and England. The top issuing institution was the Cornell University. The anima model, thrombopoietin receptor agonist, Helicobacter pylori eradication, systematic review and T lymphocyte proliferation were the research hot points; the high frequency key words such as large dose of dexamethasone, gene polymorphism, correlation and reaction were the latest study direction. **Conclusion** The co-authorship, regional distribution, research hot points and trend are determined, which can provide references for ITP scientific field of our country.

[Key words] immune thrombocytopenia; bibliometrics; science citation index

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)病理表现为外周血中血小板减少, 临床表现为皮肤、肌肉黏膜出血的紫癜样症状。ITP 为自身免疫系统、骨髓造血功能异常导致的机体血小板抗体产生与生成障碍^[1]。成人通常为慢性 ITP, 女性多于男性, 而儿童多为急性 ITP, 发病高峰年龄为 5 周岁^[2]。2011 年报道, 日本儿童 ITP 年发病率为 2/10 万人^[3]; 2015 年报道, 欧洲儿童 ITP 年发病率约 3/10 万~5/10 万人^[4]。此外, 据美国血液协会统计, ITP 发病人数平均每年新增 10/10 万~20/10 万人, 接近一半为儿童^[5]。因此, 本文基于文献计量学理论, 以 ITP 为主题分析近 10 年科学引文索引扩展版(SCI-expanded, SCI-E)收录的文献, 梳理该领域的发展趋势, 呈现 ITP 研究的国际水平, 为我国 ITP 领域的研究及相关

政策的制订提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 在 SCI-E 数据库中输入检索式: (immune thrombocytopenia) OR (purpura thrombocytopenic idiopathic)。其他限制条件: 文献类型为论著(article), 语种为英文(English), 索引为 SCI-E, 文献发表时间限定在 2006—2016 年, 检索时间为 2016 年 8 月 24 日 9 时 20 分, 共纳入文献 936 篇。

1.2 方法 基于文献计量学基本理论, 采用引文分析、词频分析等方法, 运用 Cite Space^[6] 软件分别从 ITP 主题领域研究的作者合作关系、时间分布、研究地域分布、发文机构分布及主题分布情况等方面进行分析, 以掌握 ITP 主题领域研究现状及研究热点与前沿。

表 1 ITP 主题研究领域作者合作关系及其主要研究内容

编号	聚类里面文献数量的多少作者数量	同质性	作者	聚类标识(TFIDF、LLR、MI)
# 0	29	0.87	Hou M 2006 Peng J 2006	autologous platelets; T cell; monoclonal antibody; induced arthritis mouse model; ivig; induction
# 1	25	0.93	Yang RC 2006 Xue F 2009	interleukin-4; chinese population; cd72; il-4; b cell; lymphocyte semaphorin; TPO
# 2	20	0.97	Godeau B 2011 Michel M 2010	standard; case-control study; treatment; standardcare; management; prevalence; guideline
# 3	17	0.91	Ni HY 2012 Lazarus AH 2006	cell-mediated responses; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis

2 结 果

2.1 ITP 主题领域文献发文量的时间分布 2006—2015 年 ITP 主题研究领域内发文量呈稳固上升趋势。2006—2015 年 SCI-E 中 ITP 文献的发文量时间分布图, 见图 1。

2.2 ITP 主题领域作者合作关系 采用词频逆文档频率(TFIDF)、对数似然比(LLR)、多重插补(MI)3 种不同算法得到聚类标识。ITP 主题研究领域作者合作关系及其主要研究内容见图 2、表 1。

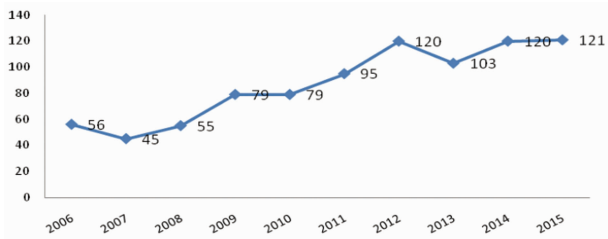


图 1 2006—2015 年 SCI-E 中 ITP 文献的发文量时间分布图

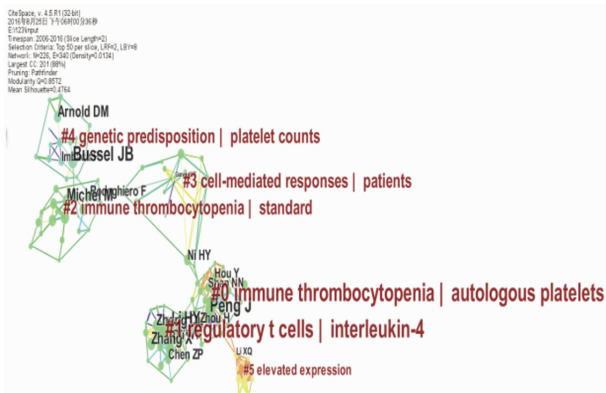


图 2 ITP 主题研究领域作者合作关系及其主要研究内容聚类图谱

2.3 ITP 主题领域文献的发文地域与机构分布 ITP 研究主要分布于东亚地区(# 0), 欧洲地区(# 1)、北美洲地区(# 2)。东亚地区代表性国家: 中国、日本、韩国, 北美地区代表性国家: 美国、加拿大、墨西哥, 而在欧洲地区从事 ITP 研究的机构基本覆盖全境, 见图 3。图 4 显示: 中国发文 185 篇, 其中山东大学 51 篇, 中国医学科学院 47 篇; 日本发文 91 篇, 其中大阪大

学 11 篇, 庆应大学 10 篇; 韩国发文 28 篇。图 5 显示: 意大利发文 68 篇, 其中罗马大学 11 篇, Vicenza San Bortolo 医院 9 篇; 英国发文 65 篇, 其中伦敦大学 20 篇, 葛兰素史克制药公司 17 篇; 法国发文 54 篇, 其中巴黎公共医疗救助中心 38 篇, 巴黎第十二大学 20 篇; 此外, 土耳其、德国、西班牙分别发文 47、44、2 篇。图 6 显示: 美国发文 236 篇, 其中康奈尔大学 81 篇, 美国安进公司 29 篇, 哈佛大学 24 篇; 加拿大发文 85 篇, 其中多伦多大学 48 篇, 加拿大血液服务中心 32 篇, 麦克马斯特大学 22 篇; 墨西哥发文 6 篇。

2.4 ITP 主题领域研究热点与发展趋势

2.4.1 ITP 主题领域的研究热点 图 7 显示: 2006—2016 年发表的 ITP 主题领域文献中的关键词与名词短语共生成 5 个类簇, 包括动物模型、血小板生成素受体(C-MPL)激动剂、幽门螺杆菌(HP)根除、系统评价、T 淋巴细胞增殖、儿科患者。



图 3 ITP 主题领域发表 SCI-E 文献机构地域分布情况统计分析图



图 4 东亚地区在 ITP 主题领域发表 SCI-E 文献机构分布情况统计分析图



图 5 欧洲地区在 ITP 主题领域发表 SCI-E 文献机构分布情况统计分析图

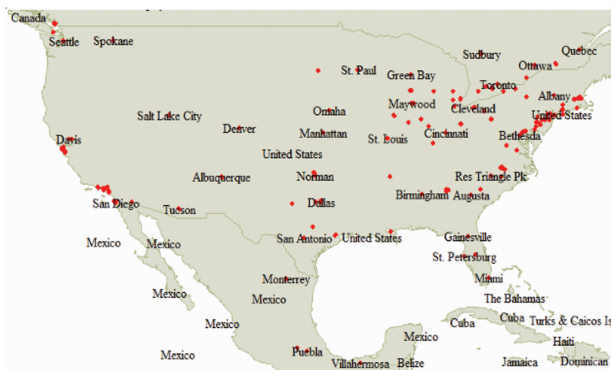


图 6 北美洲地区在 ITP 主题领域发表 SCI-E 文献机构分布情况统计分析图

2.4.1.1 动物模型 ITP 动物模型的制备当前主要有以下 3 种方式：(1) 正常受试动物给予抗血小板抗体；(2) 其他因素使得受试动物免疫系统、血液系统出现异常而诱发 ITP 动物模型；(3) 调控血小板靶基因制备。

2.4.1.2 C-MPL 激动剂 2010 年已有新一代 C-MPL 激动药应用于临床：(1) 罗米司亭 (Romiplostim) 为肽类激动剂，已在欧洲、美国、加拿大、澳大利亚批准上市；(2) 伊屈泼帕 (Eltrombopag) 为非肽类激动剂，已在美国批准上市，以上两种药物都可以用于治疗慢性 ITP。

2.4.1.3 HP 根除 科研人员围绕 HP 感染与 ITP 展开系列研究：(1) HP 感染与 ITP 的发生、发展、转归的相关性；(2) HP 根除术对 ITP 患者血小板计数的影响；(3) HP 感染诱发 ITP 的机制。

2.4.1.4 系统评价 2010 年美国血液协会发表 ITP 诊疗指南，将 ITP 的主要治疗方案分为：(1) 一线治疗方案，包括糖皮质激素、静脉滴注大剂量丙种球蛋白；(2) 二线治疗方案，包括脾切除术、抗 CD20 (利妥昔单抗)、血小板生成素 (TPO) 类似物 (伊屈泼帕、罗米司亭) [5]。

2.4.1.5 T 淋巴细胞增殖 ITP 发病是由于机体自身免疫系统异常，如自身抗体产生，自身耐受性遭到破坏，辅助性 T 淋巴细胞 (Th)1/Th2 细胞因子配比改变，血小板异常抗原表达，受损的细胞毒作用，受损的巨核细胞生成等 [7]。

2.4.1.6 儿科患者 ITP 重点研究对象为儿童患者，文献总结整理得：人杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2)、白细胞介素 (IL)-6 CC 基因型、IL-10-1082 GG 基因型、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 308 GA 基因型、IL-1RaVNTR、IL-17Fg CC 基因型等位点的多态性与埃及儿童 ITP 的易感性、发生、发展、治疗等方面密切相关 [8-9]。该聚类也是近期 ITP 研究的热点问题。

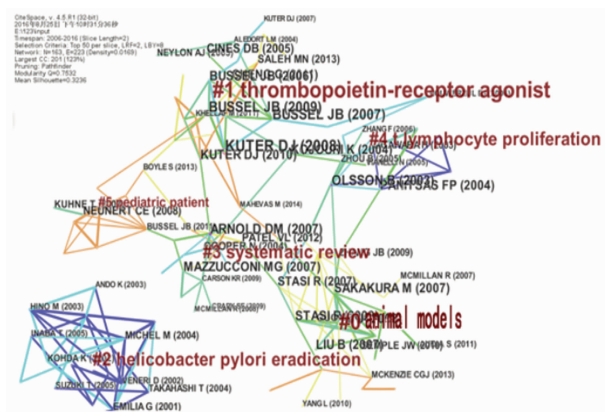


图 7 2006—2016 年 SCI-E 中原发 ITP 文献共被引聚类网络图谱

#0: 动物模型；#1: C-MPL 激动剂；#2: HP 根除；#3: 系统评价；#4: T 淋巴细胞增殖；#5: 儿科患者

2.4.2 ITP 主题领域研究趋势分析 表 2 显示：在过去 10 余年 ITP 主题领域短期高频出现的关键词包括 HP (Helicobacter pylori)、感染、注射免疫球蛋白、IgG、预防、异常、流行病学等；当前高频出现的关键词包括大剂量地塞米松、基因多态性、相关性、反应等，这也是 ITP 主题领域国际最新科研动向。

表 2 ITP 主题领域 15 个突变关键词统计分析表 (2006—2016 年)

关键词	起始年份(年)	终止年份(年)	2006—2016
Helicobacter pylori	2006	2009	██████████
intravenous immunoglobulin	2006	2007	██████████
prevalence	2006	2009	██████████
hemolytic anemia	2006	2008	██████████
IgG	2007	2008	██████████
intracranial hemorrhage	2008	2011	██████████
epidemiology	2009	2011	██████████
thrombopoietin	2009	2012	██████████
plasma exchange	2010	2012	██████████
double blind controlled trial	2011	2013	██████████

续表 2 ITP 主题领域 15 个突变关键词统计分析表(2006—2016 年)

关键词	起始年份(年)	终止年份(年)	2006—2016
cytokine	2011	2012	████████████████████
romiplostim	2012	2013	████████████████████
response	2014	2016	████████████████████
association	2014	2016	████████████████████
polymorphism	2014	2016	████████████████████

3 讨 论

通过对 2006—2016 年 SCI-E 数据库中 ITP 相关文献、作者合作关系、时间分布、研究地域分布、发文机构分布分析发现,ITP 主题领域文献发文量呈稳固上升趋势,说明 ITP 越来越受到科研人员的关注;发文量排在前列的国家分别为美国、中国、日本、加拿大和英国,我国发文量仅次于美国,位列第 2 位,说明 ITP 相关研究在我国获得了较多的关注;发文量最大的机构为美国的康奈尔大学,其次为我国的山东大学,此外中国医学科学院的发文量也较高。

本研究 ITP 主题分布结果显示,动物模型、C-MPL 激动剂、HP 根除、系统评价、T 淋巴细胞增殖、儿科患者为研究的热点。造模一直为药理学研究的热点问题之一,成功获得动物疾病模型的方法主要有:(1)近亲繁殖、筛选等方法制备自然发病模型;(2)诱导、激发动物致病成功制备模型。通过诱导、激发 ITP 模型主要有以下 3 种方式:(1)通过受试动物注射抗血小板血清、单克隆抗体复制 ITP 动物模型,受试动物可为大鼠、小鼠、兔、狗等,通过受试动物注射单克隆抗体制备 ITP 模型是重大突破,但也存在缺陷,单纯注射抗血小板血清、单克隆抗体,只是表面模拟 ITP 的病理表现。(2)环境、疾病、感染等激发因素诱发 ITP,接触不良试剂、不合理使用药物、自身存在缺陷、发生感染等导致自身免疫系统、骨髓造血功能紊乱,进而增加血小板破坏,导致血小板数量与质量下降。通过系统性红斑狼疮激发小鼠产生 ITP 的症状^[10],与第 1 种造模途径不同,具有现实的科学意义。(3)通过调控血小板靶基因,例如:修饰、失活、插入等方法,增加血小板破坏或使其生成功能下降,通过这种途径造模具有靶向、针对性强的特点,但因其成本较高很难得到大范围的推广与应用。不同 ITP 动物模型各有利弊,可以为我国从事 ITP 动物实验研究的科研人员提供参考。

TPO 最早在 1958 年被使用^[11],能促进人血小板生成,主要由肝脏、肾脏分泌,因此科研人员可着手于 TPO 类似物的研究。早期 TPO 类似物在促进患者血小板生成的同时,会与内源 TPO 产生交叉免疫反应,导致机体产生抗体,内源性 TPO 遭到破坏,这些问题激励着科研人员研发新一代 C-MPL 激动剂,当前主要有:肽类与非肽类激动剂^[12]。本研究显示,TPO 类似物的研究今后可能会成为 ITP 新药研发的主导方向。目前,在欧美国家已有两种药物上市,但在国内临床上还未能用于患者治疗,国内科研人员应围绕该主题进行一些结构改造、修饰,或是相关类似物的提取分离鉴定等工作,为我国 ITP 患者提供相关治疗方法。

感染诱发患者自身免疫系统异常,引起机体血小板水平下降。在 1998 年前后,大量学者报道 HP 感染的 ITP 患者行根

除术后,能够使机体血小板功能再恢复,提高其外周血浓度^[11];但也有报道阐明,行 HP 根除术后对患者血小板计数并无影响^[13],与上述观点相反。当前科研结果尚未阐明 HP 与 ITP 发生、发展的关系,该主题今后仍会吸引大量的科研人员进行相关研究。围绕着不同人种 ITP 发病机制、治疗等方面的基因筛查,致病基因的发现,有关分子通路的揭示,可能会成为 ITP 机制研究的主导方向,也可能为新药研发提供新的路径。

ITP 病理机制与机体自身免疫系统多步异常密切相关,70% 的 ITP 患者都可以检测到抗血小板抗体(GP II b/III a、GPIb/IX)^[14],分子模仿、交叉反应、异常抗原结合位点的表达是自身耐受性遭到破坏的重要原因^[15]。CD4⁺ T 淋巴细胞活化导致炎症前体因子增加,机体产生大量抗体,进而导致 IL-2、 γ 干扰素(IFN- γ)表达增强,炎症因子前体、IFN- γ 都可以将免疫球蛋白转换成 IgG1 与 IgG3 的同型表面抗原,进而导致血小板遭到破坏^[16]。

综上所述,本文可视化地呈现了 ITP 主题领域国际研究脉络与发展轨迹,有利于为我国 ITP 的科研、预防、治疗、康复等方面研究提供有价值的参考。

参考文献

- [1] Krishnan R, Mohammed FKP, Merlin TS, et al. An update on the management of immune thrombocytopenic purpura and emerging treatment options: a review and case report [J]. *Inter J Pharmacol Res*, 2016, 6(7): 264-270.
- [2] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13): 995-1008.
- [3] Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(3): 329-335.
- [4] Higashigawa M, Maeyama T, Yoshino AA, et al. Incidence of childhood primary immune thrombocytopenic purpura [J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(5): 1041-1043.
- [5] Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia [J]. *ASH Education Program Book*, 2010: 377-384.
- [6] Chen C. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(suppl 1): 5303-5310.
- [7] Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?

- [J]. Blood, 2004, 103(3): 890-896.
- [8] El-beblawy NM, Elbarbary NS, Kamal TM, et al. A Study of human killer cell immunoglobulin-like receptor and multidrug resistance gene polymorphisms in children with immune thrombocytopenia[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(5): 429-440.
- [9] Mokhtar GM, El-Beblawy NM, Adly AA, et al. Cytokine gene polymorphism tumor necrosis factor-alpha (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), IL-17F, 1Ra(VNTR)] in pediatric patients with primary immune thrombocytopenia and response to different treatment modalities[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(3): 313-323.
- [10] Mizutani H, Furubayashi T, Kuriu A, et al. Analyses of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura-prone mice by platelet transfer experiments between (NZW x BXSb)F1 and normal mice[J]. Blood, 1990, 75(9): 1809-1812.
- [11] de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand[J]. Nature, 1994, 369(6481): 533-538.
- [12] Frederickson S, Renshaw MW, Lin B, et al. A rationally designed agonist antibody fragment that functionally mimics thrombopoietin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(39): 14307-14312.
- [13] Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of helicobacter pylori eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Hematology, 2009, 14(5): 282-285.
- [14] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity[J]. Blood, 2009, 113(26): 6511-6521.
- [15] Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein May be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 91-96.
- [16] Zhao CH, Li XF, Zhang F, et al. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies[J]. Haematologica, 2008, 93(9): 1428-1430.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-04-08)

(上接第 2946 页)

- Martinez-Ledesma E, et al. SurvExpress; an online bio-marker validation tool and database for cancer gene expression data using survival analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74250.
- [10] Long DJ, Waikel RL, Wang XJ, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 deficiency increases susceptibility to benzo(a) pyrene-induced mouse skin carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2000, 60(21): 5913-5915.
- [11] Iskander K, Paquet M, Brayton C, et al. Deficiency of NRH: quinone oxidoreductase 2 increases susceptibility to 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene and benzo(a)pyrene-induced skin carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2004, 64(17): 5925-5928.
- [12] Gong X, Kole L, Iskander K, et al. NRH: quinone oxidoreductase 2 and NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 protect tumor suppressor p53 against 20s proteasomal degradation leading to stabilization and activation of p53 [J]. Cancer Res, 2007, 67(11): 5380-5388.
- [13] Li Z, Zhang Y, Jin T, et al. NQO1 protein expression predicts poor prognosis of non-small cell lung cancers[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 207.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-04-08)

统计资料类型

统计资料共有三种类型: 计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料, 指通过度量衡的方法, 测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小, 得到的一系列数据资料, 其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到, 如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组, 然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数, 其特点是没有度量衡单位, 多为间断性资料, 如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组, 男性组有 72 例, 女性组有 70 例, 即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料, 可通过半定量的方法测量, 其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值, 各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同, 如根据某种药物的治疗效果, 将患者分为治愈、好转、无效或死亡。