

针灸研究领域应用蛋白质组学技术的文献计量学分析

张鸿嫣¹ 卢圣锋² 孙志岭¹ 徐桂华³

摘要 目的 分析近 10 年蛋白质组学在针灸研究领域应用的文献特征和研究现状,为进一步深化该组学技术在针灸研究领域应用提供借鉴。**方法** 以中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Medline 数据库为资料来源,检索 2004 年 1 月—2015 年 12 月收录的针灸研究领域应用蛋白质组学技术的文献。采用文献计量学的方法,对其文献特征及研究特征进行统计分析。**结果** 纳入文献 91 篇,期刊文献 60 篇,会议论文 8 篇,学位论文 23 篇。60 篇期刊文献分布在 47 种期刊杂志,其中 56 篇发表在核心杂志,文献内容以针灸理论(经穴脏腑相关)和作用机制为研究热点,涉及 19 种疾病模型(以胃黏膜损伤、脑缺血、脊髓损伤为主),51 篇(69.86%)文献采用基于凝胶的双向电泳技术。**结论** 蛋白质组学技术在针灸研究领域应用较为广泛,较好地促进了经穴脏腑相关理论和针灸作用机制研究,值得对其研究深度和广度进行拓展。

关键词 蛋白质组学;针灸疗法;文献计量学

Bibliometric Analysis of Applying Proteomics Technology in Acupuncture and Moxibustion Research ZHANG Hong-yan¹, LU Sheng-feng², SUN Zhi-ling¹, and XU Gui-hua³ 1 School of Nursing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210023); 2 Second Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210023); 3 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210023)

ABSTRACT Objective To analyze document features and current research status of applying proteomics technology in acupuncture and moxibustion research, thereby further providing reference for further research and development in this area. **Methods** CNKI, Wangfang Data, CBM, PubMed, and Medline were included. Retrieved were literatures involving applying proteomics technology in acupuncture and moxibustion from January 2004 to December 2015. Document features and current research features were statistically analyzed using bibliometrics. **Results** Totally 91 articles were included, 60 from journals, 8 conference theses, and 23 dissertations. The 60 articles were published in 47 kinds of journals, and 56 of them were published in core journals. Theories of acupuncture and moxibustion (correlated with meridians, zang-fu organs) and mechanism research were hotspots, involving 19 kinds of disease models (dominated as gastric mucosal lesion, cerebral ischemia, and spinal cord injury). Two-dimensional gel based electrophoresis technology was used in 51 articles (69.86%). **Conclusions** Proteomics technology has been widely applied in the field of acupuncture and moxibustion research. It could promote researches on meridians and zang-fu organs correlated theories and mechanisms. The depth and breadth of the study is worth further widening.

KEYWORDS proteomics; acupuncture and moxibustion; bibliometrics

针灸学是生命科学的分支学科之一,针灸效应是一种生命活动现象。按照“DNA - RNA - 蛋白质 - 功能”级联,可以清楚的看出,生命活动是建立在蛋白质及其相互作用基础上的信息传导过程。因此,蛋白质

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473791);江苏省基础研究计划(自然科学基金)(No. BK20141464);江苏省第四期“333 高层次人才培养工程”科研项目;江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队项目(No. 苏教师[2012]39 号)

作者单位:1.南京中医药大学护理学院(南京 210023);2.南京中医药大学第二临床医学院(南京 210023);3.南京中医药大学(南京 210023)

通讯作者:徐桂华, Tel:025-86607118, E-mail: xgh_88@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0827

将能更加直观的揭示生命活动本质,也将是研究针灸作用机制的最佳途径。

针灸作用具有多靶点、多水平、多层次及整体性、综合性调节特点,其机制研究已从单个或几个基因、一种或几种蛋白的研究模式,逐渐向以“组学”技术为代表的整体水平研究模式整体迈进,其中以蛋白质组学技术首当其冲。但到目前为止,尚缺乏该技术在针灸研究中应有的文献计量学分析,故笔者利用文献计量学方法,对近 10 年针灸研究领域应用蛋白质组学技术的文献进行评析,以了解其应用现状和进展,为今后使用该技术为针灸研究服务提供借鉴。

资料与方法

1 文献来源和检索方法 检索日期限定为 2004 年 1 月—2015 年 12 月,限定“蛋白质组学”、“蛋白组学”在“全部字段”,以“针灸”、“针刺”、“针”、“灸”、“艾灸”为主题词,分别检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库;以“acupuncture”、“moxibustion”、“proteomics”为检索词,分别检索 PubMed、Medline 数据库。通过“滚雪球”方式追查补充文献。

2 文献纳入及排除标准 纳入应用蛋白质组学技术进行针灸研究的文献,文献研究类型不限;排除重复发表文献,文献去重标准为:不同类型的重复文献纳入优先级顺序为:期刊文献 > 会议文集 > 学位论文,不同时期的重复文献纳入优先级顺序为:发表时间晚 > 发表时间早。

3 资料管理 采用 NoteExpress3.0 软件进行管理,并使用 Excel 制定纳入文献的资料提取表,提取信息包括:论文题目、发表年份、发表期刊、核心作者、造模方法、动物取材、刺灸方法、选用穴位、蛋白质组学技术类型、研究结果等。

结 果

1 检索结果 共检索到文献 1 990 篇。“滚雪球”方式追查到 2 篇文献。去除重复的文献 260 篇;阅读文献题目及摘要,剔除与主题不相关文献 1 600 篇;阅读全文,剔除与蛋白质组学无关文献 41 篇;最终纳入文献 91 篇。其中期刊文献 60 篇(65.93%);会议论文 8 篇(8.79%);学位论文 23 篇(25.27%)。

2 纳入文献基本特征

2.1 发表年份数量的分布(图 1) 从 2004 年始,应用蛋白质组学技术进行针灸研究在不断增加,其中 2009 年达到顶峰,其 21 篇,随后下降,并处于一个平台期,约 10 篇上下波动。

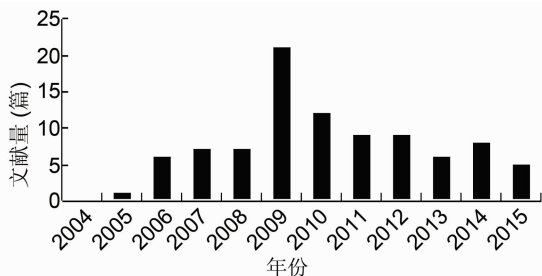


图 1 针灸研究领域应用蛋白质组学技术的文献年代数量分布

2.2 文献期刊分布 60 篇期刊文献发表在 47 种期刊杂志,按 2012 年《中国科技核心期刊》和《中文核心期刊目录》筛查,25 篇(41.67%)在科技核心期刊发表;18 篇(30%)在中文核心期刊发表;13 篇(21.67%)为 SCI 论文。应用布拉德福区域分析法计算,以每区载文累积量相等将文献分为 3 个区,第 1 区(1/3 载文量)即为核心区^[1],本研究核心区包含 6 种期刊,载文量 18 篇;非核心区包含 42 种期刊,载文量 42 篇,每种期刊载文仅 1 篇。核心区期刊及载文量见表 1。

表 1 针灸研究领域应用蛋白质组学技术纳入文献核心区期刊分布

序号	期刊名称	载文量(篇)
1	针刺研究	5
2	天津中医药	4
3	上海针灸杂志	3
4	中医杂志	2
5	Neuroscience Research	2
6	BMC Complementary and Alternative Medicine	2

2.3 核心作者分布 68 篇期刊文献和会议论文集文献共有 235 位作者(所有参与发文的作者)。其中 171 位作者发文 1 篇(72.77%),35 位作者发文 2 篇(14.89%),13 位作者发文 3 篇(5.53%),6 位作者发文 4 篇(2.55%),10 位作者发文 5 篇及以上(4.26%)。发文量居前 10 位的作者及其所属机构见表 2。根据普赖斯定律^[2],计算得核心作者最低发文数为 2,发文量 2 篇及以上的作者数为 64 位,发文总量 51 篇(75%),高于核心作者发文量要求的 50%。

3 纳入文献内容特征

3.1 文献实验特征分析(表 3) 91 篇文献中,实验研究类 72 篇(79.12%),临床研究类 3 篇(3.30%),综述类 16 篇(17.58%)。72 篇实验研究,分为针灸理论研究(5 篇,6.94%)和针灸机制研究(67 篇,93.06%)两大主题;涉及 19 种疾病模型,其中文献量最多的 3 种疾病模型为胃黏膜损伤、脑缺血、脊髓损伤。72 篇实验研究的具体内容分析见表 3。

表 2 针灸研究领域应用蛋白质组学技术
发文量前 10 位作者及其所属机构

作者	发文量	机构
严 洁	7	湖南中医药大学
石学敏	6	天津中医药大学第一附属医院
温景荣	6	天津中医药大学
赵晓峰	6	天津中医药大学第一附属医院
王 舒	6	天津中医药大学第一附属医院
韩景献	5	天津中医药大学第一附属医院
王 宇	5	上海针灸经络研究所
杨永清	5	上海针灸经络研究所
易受乡	5	湖南中医药大学
张英进	5	湖南中医药大学

3.2 蛋白质组学技术分析 目前蛋白质组学研究主要基于以下 2 条技术路线:其一是基于凝胶的方法:即基于双向凝胶电泳(two-dimensional electrophoresis, 2-DE), 常用与质谱(mass spectrometry, MS)技术相结合。其二是不基于凝胶的方法:主要是基于稳定同位素标签和液相色谱与串联质谱(液

质联用, liquid chromatography tandem-mass spectrometer, LC-MS/MS) 技术定量和鉴定蛋白质^[3]。75 篇实验研究和临床研究文献中,73 篇文献对使用的蛋白质组学技术进行详细说明。其中 51 篇(69.86%) 文献采用基于凝胶的方法; 21 篇(28.77%) 文献采用不基于凝胶的方法, 1 篇(1.37%) 文献结合 2 条技术路线开展研究。

讨 论

文献计量学一个综合性的量化的知识体系,它是以文献体系和文献计量为研究对象,通过分析期刊文献承载量、作者数,核心期刊等各种特征,用数学与统计学的方法来得出数据,对某专业学科及领域的研究现状与发展趋势进行评价和预测,是目前科学研究中比较客观的分析预测方法之一^[4,5]。基于该特性,笔者认为此方法能较好的对针灸研究的某一领域文献进

表 3 针灸机制实验研究领域应用蛋白质组学技术的文献内容分析

	研究模型	篇数	造模方法/ 论文篇数	刺灸方法/ 论文篇数	穴位选用/ 使用频次	动物取材/ 论文篇数	研究目的(拟解决的科学问题)
针灸理论 研究	原穴—脏腑同源性	4	健康 Wistar 大鼠/4	电针/4	太溪/4	肾脏组织/4	肾脏组织与原穴“太溪”之间存在相关物质基础,具有同源性物质基础
	经穴特异性	3	健康 Wistar 大鼠/3	电针/3	太溪/3	太溪穴组织/3; 非穴组织/3	“太溪”穴组织较非穴组织存在蛋白质差异性
针灸机制 研究	胃黏膜损伤(胃溃疡)	15	乙醇灌胃法/6; 乙酸涂抹法/1; 束缚—冷应激法/8	手针/9, 艾灸/3, 电针/3	足三里/16;梁门/12; 四白/8;中脘/5;胃俞/2; 后三里、内关、公孙/1	胃黏膜/12; 血清/3	1. 证实足阳明经与胃的相对特异联系,说明经脉与脏腑之间存在一定特异性联系。2. 针灸可调节胃黏膜损伤大鼠多种特异相关蛋白质差异表达,其作用与多个信号通路的激活有关
	脑缺血	13	线栓法(MCAO)模型/13	电针/9, 手针/4	人中/9;内关/6;百会/5; 大椎/4;足三里/3;曲池、水沟、三阴交/1	海马/2;脑基底核/2; 血清/3;脑皮质/3;脑组织/3	发现针刺治疗脑缺血的部分靶蛋白,其功能与细胞生长、分化、周期调控、信号传导等有关,有些则功能不清
	脊髓损伤	10	Allen’s 打击法/6;自拟手术损伤/4	电针/9, 手针/1	大椎、命门/7;足三里、悬钟、伏兔、三阴交/2; 至阳、脊中、中枢、悬枢/1	损伤段脊髓/9;背根神经节/1; 大脑皮质/1; 失神经支配骨骼肌/1; 脊髓横断处组织/1	观察针刺治疗对脊髓损伤组织中多种蛋白质的变化与差异表达,探索针刺通过抑制神经细胞凋亡、调节异常蛋白等途径促进脊髓损伤修复的过程
	阿尔茨海默病(AD)	5	SAMP8 小鼠/5	手针/5	血海/5;膻中、中脘、气海、血海、足三里/4; 百会、肾俞、膈俞/1	海马脂筏/2; 大脑皮层脂筏/1; 海马/2	发现针刺调节 SAMP8 小鼠的差异蛋白质表达,提示其针刺治疗作用靶点蛋白,验证针刺治疗 AD 的整体调节过程
	1 型糖尿病	3	STZ 诱导/3	手针/3	原文无法获取,信息不可得	胰腺组织/1; 血清/2	发现针刺效应蛋白表达改变,揭示其保护作用涉及的多种生物过程,验证针刺对效应蛋白的调节为双向性、整体性
	哮喘	3	卵清蛋白(OVA)致敏和激发/3	手针/3	大椎、风门、肺俞/3;膻中、孔最/2; 丰隆/1	血清/1; 肺组织/2	鉴定针刺抗哮喘相关调控蛋白,阐释针刺治疗哮喘的多靶点效应过程
	自发性高血压	2	SHR 大鼠/2	手针/2	太冲穴/2	延髓/2	挖掘针刺太冲穴降低 SHR 高血压的延髓内分子机制,涉及多通路激活,多蛋白表达
	失眠	2	腹腔注射对氯苯丙氨酸混悬液/2	手针/2	百会、四神聪、内关、神门、申脉、照海/1	脑组织/2	发现针刺治疗失眠疗效相关的多种蛋白质。为探讨针刺治疗失眠的分子生物学机制打下基础
	其他(抑郁症、帕金森氏症、关节炎、颅脑损伤、神经性疼痛、干眼病等)	共 14 篇	此部分文献内容集中于针灸治疗效应的差异性蛋白质表达研究,但因疾病类型迥异,不再赘述				

备注:2 篇硕士论文同时进行了原穴—脏腑同源性研究和经穴特异性研究

行全方位分析。本文通过采用文献计量学的方法对蛋白质组学技术在针灸研究领域的应用文献进行分析,结果显示:蛋白组学技术在针灸研究领域经历 2009 年小高峰后,趋于平稳状态;相应的研究成果高比例的发表于本领域的顶级期刊,并初步形成以《针刺研究》为代表的核心期刊群。新技术是推动学科发展的动力,核心作者群各自所在的针灸学学术水平都处于本领域的前列,这可能与其能积极接受和引入新技术开展相应研究密切相关;蛋白组学技术是当前生命科学科学研究中常用技术,但在针灸研究领域还未得到全面普及,这可能与该学科体系的特殊性或蛋白组学技术自身的特质有关,需要进一步明确。研究中也发现美、韩两国均有此类研究,说明在明确效应的基础上,开展针灸作用机制研究已然成为各国争夺针灸国际话语权的途径之一,提示我国学者可加强与国内外同行的交流,与国际接轨。同时,注意加强同行合作,以形成核心论坛和“权威”的多产作者群体,以利于最终形成该专业领域的研究核心,取得深入发展^[6]。

本研究文献的内容分析结果显示,目前蛋白质组学技术主要用于以大、小鼠为载体的实验研究,主要开展针灸理论研究和针灸作用基础研究,涉及的模型种类多达 19 种,其中以胃黏膜损伤、脑缺血、脊髓损伤最多,这与当前的针灸研究现状密切相符。针灸作用具有典型的整体性、多靶点性,迫切需要开展“组学”技术为代表的整体、系统研究。蛋白质组学技术依靠其大规模、高通量、高灵敏度的特点,可以从蛋白质水平探析原穴/经脉—脏腑同源性物质基础^[7]、验证经穴较非穴位的特异性^[8]、阐释针灸处方各穴位间的组成原理^[9];发现针灸治疗不同疾病及疾病模型的靶点蛋白^[10,11],从整体水平挖掘针灸作用的复杂分子生物学机制具有独特的意义和技术优势,值得继续开展更加深入的针灸研究。

然而,蛋白质组学作为一个相对较新的研究领域,其在针灸研究中的应用仍存在一些不足之处:(1)从文献类型看,临床研究文献量远低于实验研究类,提示该主题研究仍停留于基础研究阶段,医院对其关注度不够。(2)就研究内容而言,针灸理论研究偏少,缺乏针灸效应影响因素方面的研究,如证候差异;大多数文献对研究结果没有进行相应的生物学重复;针刺选穴不规范、模型制作不统一、分析方法存在差异、对差异蛋白点数据挖掘不够等。今后,应着重对于差异蛋白背后生物信息学进行更深入的分析 and 挖掘,如变化蛋白在针灸作用中的具体意义,变化蛋白间的相互作用和关系等。(3)在技术应用方面,69.86% 的实验研究

采用双向凝胶电泳的单一技术路线。但 2-DE 技术路线存在一些缺陷,影响 2-DE 重复性和灵敏度。而文献报道同时将双向电泳结合质谱技术和 iTRAQ 标记液质联用技术联合使用进行蛋白质组学研究,可相互补充,提高蛋白分离和鉴定能力^[12,13]。这些都将是今后蛋白质组学技术在针灸研究领域应用应该注意的问题。当然,任何一种方法都不是万能,单靠一种方法、一种技术是不可能把复杂的针灸理论与针灸作用机制阐述清楚的,需要融合其他方法,在系统生物学理念下,进行更加深入系统的研究。

参 考 文 献

- [1] 姜荣荣,徐桂华,陈华,等. 中国期刊全文数据库 2002 - 2012 年刮痧文献评析[J]. 中国针灸, 2013, 33(4): 381 - 384.
- [2] 史会梅,朱燕波,王琦. 中医体质量表应用现状的文献计量学分析[J]. 中医杂志, 2013, 54(17): 1507 - 1510.
- [3] 罗治文,朱梁,谢渭芬. 同位素标记相对和绝对定量技术研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2006, 26(10): 83 - 87.
- [4] 王晓鸽,唐旭东,王凤云. 痛泻要方治疗肠易激综合征相关研究的文献计量学分析[J]. 世界中医药, 2015, 10(7): 982 - 985.
- [5] 邱均平,段宇峰,陈敬全,等. 我国文献计量学发展的回顾和展望[J]. 科学研究, 2003, 21(2): 143 - 148.
- [6] 白芬兰,白小嘉,李娜. 2001 ~ 2006 年 6 月我国循证护理文献计量分析[J]. 白求恩医学院学报, 2006, 4(4): 241 - 242.
- [7] 陈以国,李春日,宋媛媛,等. 针刺“太溪”穴与肾脏组织蛋白质变化相关性研究[J]. 针刺研究, 2010, 35(3): 170 - 174.
- [8] 杨宗保,吴璇,曹婧瑜,等. 应用蛋白质芯片技术研究艾灸对大鼠胃黏膜损伤修复相关蛋白质的差异表达[J]. 中国康复, 2011, 26(1): 3 - 5.
- [9] 王朝辉,单纯筱,周丹,等. 不同配穴针刺预防应激性胃溃疡的效应比较及差异表达蛋白的筛选[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(3): 441 - 447.
- [10] 聂坤,张雪竹,赵岚,等. 脂筏募集蛋白分析针刺对阿尔茨海默病小鼠跨膜细胞信号途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 991 - 996.
- [11] 杨宗保,王晨光,龚安,等. 艾灸调节急性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞相关标志蛋白质表达的研究[J]. 中国针灸, 2013, 33(11): 1017 - 1021.
- [12] Zeng GQ, Zhang PF, Li C, et al. Comparative proteome analysis of human lung suamous carcinoma using two different methods: two-dimensional gel electrophoresis and iTRAQ analysis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2012, 11(4): 395 - 408.
- [13] Kaltwasser B, Schulenburg T, Beck F, et al. Developmental changes of the protein repertoire in the rat auditory brainstem: a comparative proteomics approach in the superior olivary complex and the inferior colliculus with DIGE and iTRAQ[J]. J Proteomics, 2013, 79(1): 43 - 59.

(收稿:2015-08-11 修回:2016-02-26)