

Bibliometric Visualization Research to Endothelial Progenitor Cell in Regeneration Based on CiteSpace

Hongjie Su^{2,3,4} Jie Liu^{2,3,4} Jun Hou^{2,3,4} Kaibin Liu^{1,2} Wencong Qin^{1,2} Qikai Hua^{1,2,3,4}

1. Department of Bone and Joint Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China

2. Diabetic Foot and Limb Preservation Engineering Research Center of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, 530021, China

3. Collaborative Innovation Center of Regenerative Medicine and Medical Biological Resources Development and Application, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China

4. Research Centre for Regeneration Medicine, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China

Abstract

Background: In recent years, endothelial progenitor cells have played an important role in the research and therapeutic application of diseases. However, there has been little bibliometric analysis in this area. This paper aims to visually analyze the research hotspots and trends of endothelial progenitor cells in the field of regeneration. **Methods:** Term “Endothelial progenitor cell” and “Regeneration” were used for literature searches in The Web of Science Core Collection (WoSCC) database from 2001 to 2021. CiteSpace and VOSviewer are used for analysis and processing search results. **Results:** A total of 2587 articles were collected. Studies on regeneration of endothelial progenitor cells are increasing year by year. The publications came mainly from 98 countries and 494 institutions, led by China and the United States. Authors (832) were selected for analysis, among which Takayuki Asahara was the most often cited author. *P NATL ACAD SCI USA* are most frequently cited journal. The highest degree node keyword is Angiogenesis. **Conclusion:** Research on regeneration of endothelial progenitor cells is developing rapidly. Cooperation and exchanges between countries and institutions should be strengthened to promote the basic application of endothelial progenitor cells to clinical transformation.

Keyword

endothelial progenitor cell; bibliometrics; regeneration medicine; data visualization

基于 CiteSpace 的内皮祖细胞在再生领域的文献计量可视化分析

苏宏杰^{2,3,4} 刘杰^{2,3,4} 侯俊^{2,3,4} 刘凯兵^{1,2} 覃文聪^{1,2} 花奇凯^{1,2,3,4}

1. 广西医科大学第一附属医院骨关节外科, 中国·广西南宁 530021

2. 广西壮族自治区糖尿病足保肢工程研究中心, 中国·广西南宁 530021

3. 广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用协同创新中心, 中国·广西南宁 530021

4. 广西医科大学再生医学研究中心, 中国·广西南宁 530021

摘要

背景: 内皮祖细胞近年来在疾病的研究和治疗应用中扮演了重要角色。然而在这一领域仅有少量的文献计量学分析。论文旨在通过可视化分析内皮祖细胞在再生领域的研究热点和趋势。**方法:** 检索Web of Science Core Collection数据库自2001年至2021年间的所有以“内皮祖细胞”和“再生”为主题词组合的检索。通过CiteSpace和VOSviewer软件进行分析处理。**结果:** 收集论著共计2587篇。有关内皮祖细胞在再生领域的研究逐年增加, 这些出版物主要来自于以中国和美国为首的98个国家和494个机构。我们选定了832位作者进行分析。其中, Asahara Takayuki文章数量最显著且文献被引数量最多。被引用次数最多的期刊是《美国国家科学院院刊》。节点度最高的关键词是Angiogenesis。**结论:** 内皮祖细胞在再生领域的研究正在蓬勃发展。要加强国家和机构之间的合作与交流。以促进内皮祖细胞的基础应用向临床转化。

关键词

内皮祖细胞; 文献计量学; 再生医学; 数据可视化

1 引言

“内皮祖细胞 (Endothelial progenitor cell)”最早是由日本学者 Takayuki Asahara 于 1997 年在人的外周循环中发现,被命名为一群具有 CD34⁺ 和 Flk-1⁺ 标志,能够分化成成熟个体新生血管内皮细胞的一群细胞^[1]。由此打开了内皮祖细胞的研究大门。发展至今已经有 20 余年的研究历史。内皮祖细胞多分布于骨髓、外周血,主要分为骨髓来源的循环祖细胞 (CPC) 和非骨髓来源的内皮集落形成细胞 (ECFC)^[2]。目前普遍认为 EPCs 在循环当中具有维护修复内皮细胞层的功能。由于其血管生成的功能,在缺血性疾病以及抗肿瘤研究中具有十分广阔的前景。

文献计量学是指应用数学和统计方法研究书籍和其他传播媒介的学科^[3]。文献计量学不仅可以帮助学者快速掌握某一研究领域的研究热点和发展趋势,还可以评估该研究领域的国家/地区、作者和期刊的分布情况,为未来的研究方向和发展奠定基础。CiteSpace 是一款引文可视化分析软件,专注于分析科学文献中包含的潜在知识。通过可视化手段将科学知识的组织、规律和分布呈现出来,以快速挖掘获取有价值的信息^[4,5]。2015 年陈超美教授首次将 CiteSpace 跨学科地运用于再生医学领域,证明了其在生物医学领域的应用价值^[6]。

目前关于内皮祖细胞在再生方面的研究已有许多成果,而在这领域只有少量的文献计量学分析的系统性研究。论文旨在使用这种科学图谱可视化的方式,回顾过去 20 年以来内皮祖细胞在再生医学领域研究的热点和发展趋势,为基础研究和临床防治提供新思路。

2 方法

研究流程图如图 1 所示。

选取 Web of Science Core Collection 数据库,以“内皮祖细胞”(Endothelial progenitor cell)和“再生”(Regeneration)为主题词组合检索,检索日期为 2001 年 01 月 01 日至 2021 年 12 月 31 日。排除文献类型为书籍章节,综述,撤稿,信函等文献。共导出 2587 篇文献,检索到的文献将以所有

【基金项目】 广西重点研发项目 (项目编号: 2021AB11027); 南宁市青秀区科技计划 (项目编号: 2020053); 广西医科大学第一附属医院临床研究攀登计划 (项目编号: YYZS 2020010)。

【作者简介】 苏宏杰 (1995-), 男, 中国福建莆田人, 在读硕士, 从事运动医学、组织修复及慢性创面治疗等研究。

记录和引用的形式导出,以纯文本文件的形式保存,并以 download_txt 格式存储。利用 Microsoft Office Excel 2019 分析年度发表文章数量的趋势, CiteSpace 和 VOSviewer 软件进行分析与可视化,分析内容包括研究领域的国家、机构、作者、参考文献和关键词等。

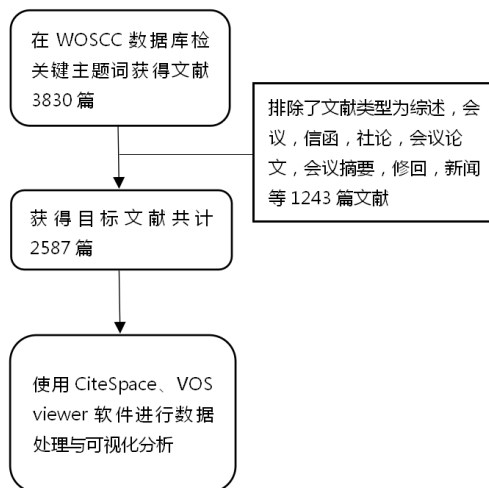


图 1 研究流程图

3 结果

3.1 年发文量趋势统计

每个时期发表的文章数量反映了该领域研究的发展趋势。如图 2 所示,再生领域关于内皮祖细胞的文章数量逐年增加。从 2001 年到 2011 年,文献数量呈爆炸式增长,内皮祖细胞在再生领域的研究开始受到重视。从 2010 年到 2017 年,发表文章数量呈稳步增长,最高时达到 185 篇。

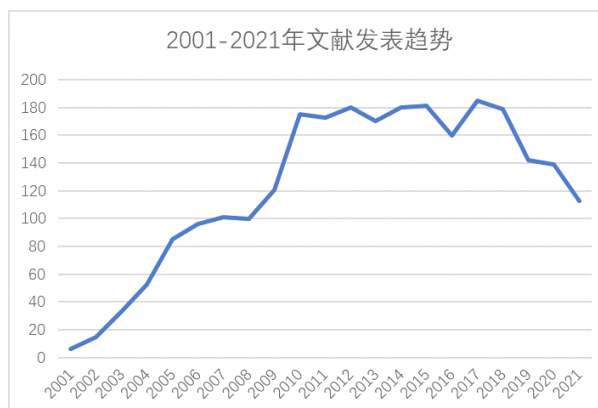


图 2

3.2 文献发表的国家地区和机构

文献量最多的国家和机构前五名见表 1。

共有来自 98 个不同国家和 494 个机构的 2587 篇文章发表。从表 1 可以看出。其中,美国 (847 篇, 32.74%) 和

中国（448篇，17.31%）的发文量最多，二者总和高于其他国家的5倍。发表论文最多的研究机构为哈佛大学（53篇，2.04%）。此外一些国家，如德国（10.09%）、日本（7.61%）、意大利（5.80%）、韩国（5.03%）、英国（4.75%）、法国（3.52%）和加拿大（3.01%）也表现出较高的节点度，如图3中的圆圈所示。图中每个圆代表一个国家或机构，圆的大小表示出版物产量。圆圈之间的线表示之间的合作程度，线越宽即表示合作越紧密。

表1 文献量最多的国家和机构 Top5

频率	国家	节点度	中心性	频率	机构	节点度	中心性
847	美国	67	1.07	59	哈佛大学	45	0.23
448	中国	26	0.05	49	东海大学	24	0.07
261	德国	31	0.09	44	上海交大	31	0.08
197	日本	20	0.05	40	法兰克福大学	20	0.08
150	意大利	30	0.15	29	首尔大学	10	0.02

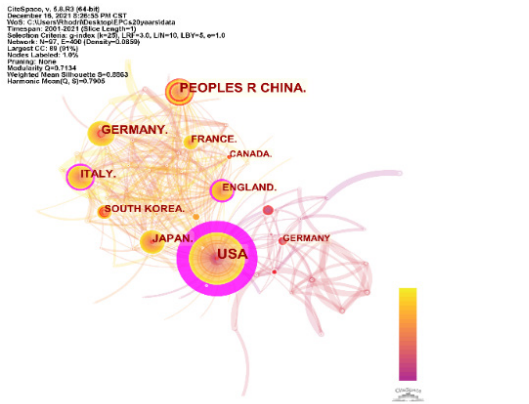


图3

3.3 作者和共被引作者分析

共832位作者发表了有关内皮祖在再生领域研究相关的文献。从表2、表3可以看出，Asahara Takayuki发表的论文数量最多（39篇，1.51%）。并且具有较高的中心性，这表明该作者对其他群体的作品都有很强的影响力。每个圆代表一个作者，圆之间的线表示作者之间的联系，不同颜色的连接网络表示不同作者之间的合作集群（见图4）。

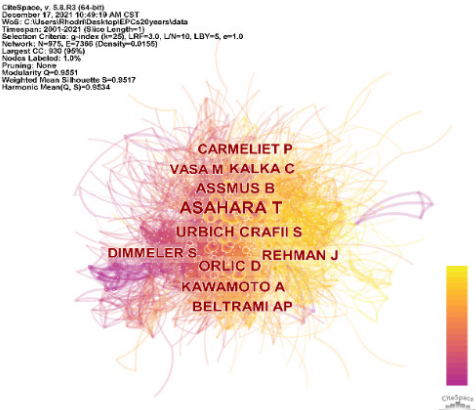


图4

表2 文献发表作者分析 Top5

文献数	节点度	文献爆发	时间点	作者	文献
39	37	4.79	2008	Takyuki Asahara	[7]
30	33	7.36	2006	Stefanie Dimmeler	[8]
16	13	—	2011	Sangmo Kwon	[9]
15	31	5.24	2009	Atsuhiko Kawamoto	[10]
13	6	4.59	2012	Gian Paolo Fadini	[11]

表3 文献被引作者分析 Top5

文献数	节点度	文献爆发	时间点	作者	文献
796	66	—	2001	Takyuki Asahara	[12]
281	69	—	2002	Carmen Urbich	[13]
263	86	26.04	2002	Donald Orlic	[14]
249	81	9.61	2003	Birgit Assmus	[15]
233	76	—	2002	Christoph Kalka	[16]

文献爆发指的是在该作者发表论文之后，开始在一段时期内被引数量增高，反映其对该领域比较突出的贡献。共同被引作者是指两个或两个以上的作者，同时被另一篇或更多的论文引用。两个或两个以上的作者构成共同被引关系。在 977 位共被引作者中，有 9 位被引超过 200 次（见表 4）。Takayuki Asahara（796）被引次数最多，其次是 Carmen Urbich（281）。

表 4 共被引用期刊分析 Top10

被引数	引用爆发	节点度	时间	期刊名
1551	17.40	72	2001	P NATL ACAD SCI USA
1548	12.23	68	2001	CIRC RES
1520	39.68	67	2001	CIRCULATION
1369	28.83	65	2001	SCIENCE
1352	19.88	64	2001	BLOOD
1326	25.37	66	2001	NATURE
1304	48.99	56	2001	NAT MED
1300	40.30	62	2001	J CLIN INVEST
1156	-	74	2002	STEM CELLS
1025	11.31	68	2001	CELL

3.4 共同被引期刊分析

对已发表的期刊进行了可视化分析（见图 5）。共计在 847 种学术期刊上发表了相关文献。期刊的影响力取决于它们被共同引用的次数，这反映了该期刊在某一特定研究领域是否具有显著的影响力。影响因子（IF）最高的是《Nature》（49.962）。在共被引前 10 名的学术期刊中，被引数量均超过了 1000 次。如表 4 所示，被引用次数最多的期刊是

《美国国家科学院院刊》（1551 篇），其次是《Circulation Research》（1548 篇）。根据 2021 年期刊引用报告（JCR），排名前 10 位的共同被引期刊都位于 Q1 区域。



图 5

3.5 共引文分析

共引是一种衡量文章之间关系程度的研究方法，是指两篇或两篇以上的文章同时被一篇或两篇以上的论文所引用，两篇文章被同一篇或两篇以上的论文所引用被认为是一种共引关系。在共被引的 2587 篇文献中，表 6 列出了共同被引频次最高的 10 篇文献，其中 Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) 共被引频次最高。并展示了共引文献根据标题文字进行聚类分群的分析（见图 6、图 7）。

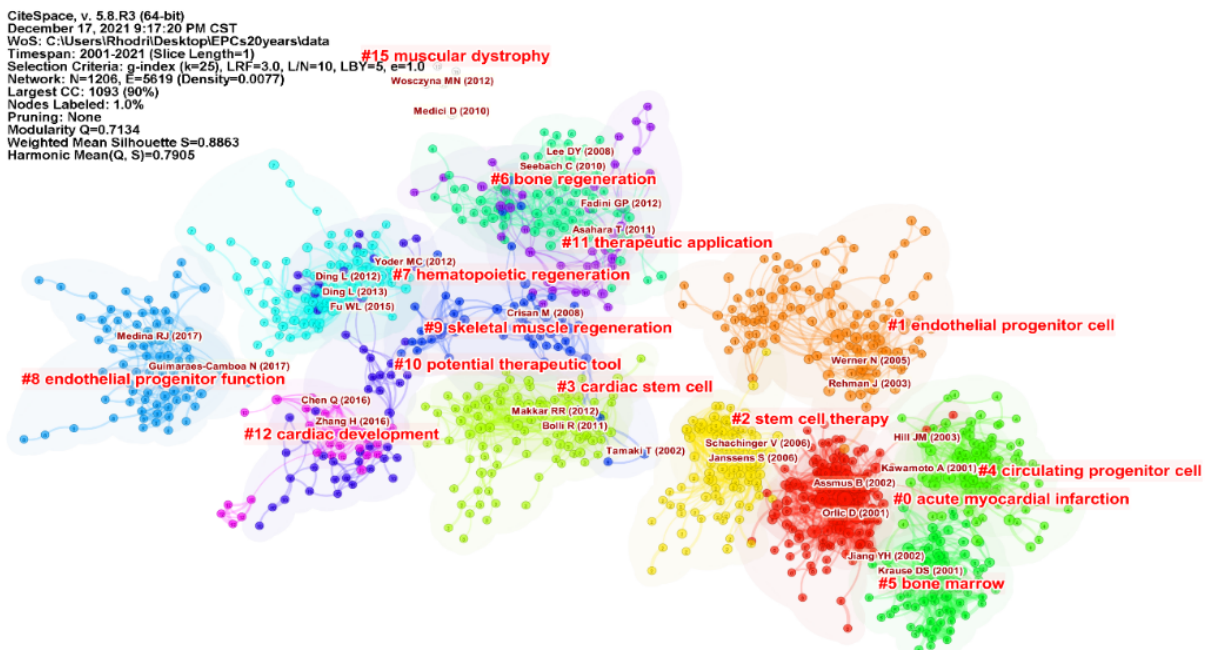
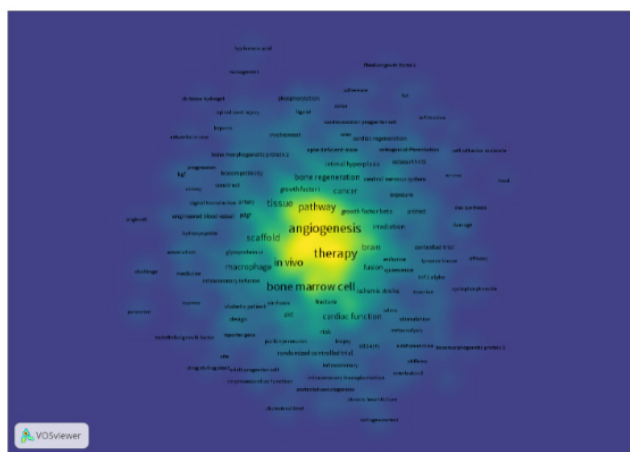


图 6

表 6 共被引用文献前 10 汇总

序号	文献标题	作者	年份	频率	来源
1	Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI)	Birgit Assmus	2002	96	[15]
2	Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium	Donald Orlic	2001	89	[14]
3	Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts	Charles E Murry	2004	76	[17]
4	Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function	A A Kocher	2001	75	[18]
5	Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial	Kai C Wollert	2004	73	[19]
6	Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells	K A Jackson	2001	65	[20]
7	Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors	Jalees Rehman	2003	60	[21]
8	Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes	Nikos Werner	2005	59	[22]
9	Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration	Shahin Rafii	2003	57	[23]
10	Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial	Volker Schächinger	2004	57	[24]



CiteSpace, v. 5.8.R3 (64-bit)
 December 16, 2021 11:53:05 AM CST
 Work: C:\Users\Rhodi\Desktop\NEPCs20years\data
 Timespan: 2001-2021 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: q=0.25, LRF=3.0, UN=10, LBY=5, α=1.0
 Network: N=652, E=6920 (Density=0.177)
 Largest CC: 652 (100%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: None
 Modularity Q=0.2678
 Weighted Mean Silhouette S=0.3709
 Harmonic Mean(Q, S)=0.3194

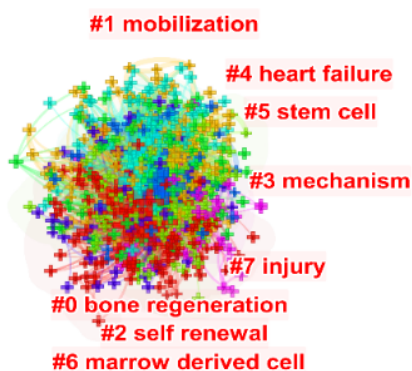


图 7

3.6 关键词共现分析

关键词是论文的核心。通过对关键词的分析，可以总结特定领域的研究课题，探索热点和研究方向。出现在本研究中的关键词有：Angiogenesis、therapy、mice、blood、migration、expression、activation、cardiomyocyte等。其中Angiogenesis节点度最高，表明其是在内皮祖细胞再生中的热点和关键研究对象。对这些关键词进行分群聚类分析，得到7个族群分别是#0 Bone regeneration, #1 Mobilization, #2 Self renewal, #3 Mechanism, #4 Heart failure, #5 Stem cell, #6 Marrow derived cell, #7 Injury。

4 讨论

内皮祖细胞在早期研究中被认为是心肌损伤修复的重要细胞，因而在心肌损伤领域有着广泛的研究基础。在急性心肌损伤当中的研究中阐明，内皮祖细胞具有修复内皮层的作用。并且这种修复作用不依赖原来已存在的血管，属于再生的范畴^[25]。主要通过高频的趋化、募集到新生血管灶、分泌成血管生长因子等方式进行损伤修复，并在干细胞移植治疗中取得积极的成果^[26]，为接下来的其他器官的再生研究提供坚实的基础。

早期对急性心肌炎、心衰、外周循环的内皮祖和骨髓来源的内皮祖等研究时间跨度广、引用量巨大，对后续的研究提供了坚实的基础。当前内皮祖细胞的前沿主要集中于功能研究，造血再生和其他组织的再生。将各个关键词按时间

线罗列,可以清晰地看出不同的时间段内研究点的变化。利用 CiteSpace 的 Brust 分析高强度引用的文献,这些文献往往是推进本研究的关键文献节点,具有重要的参考价值。在关键词的共现分析中,可以了解到内皮祖细胞的一些特性。比如动员和自我更新的能力是重要的研究指标,研究热点与骨再生和心衰等生理病理相关等。而损伤后的修复,骨髓来源的细胞等提示方向和研究手段等。中国、美国、意大利、英国、韩国、日本等国家的机构表现出积极的合作,但大多数国家和研究机构较为分散,缺乏稳定、密集的合作与交流关系。

5 结语

论文研究文献共计 2587 篇。发表于 98 个国家和地区,发文作者达 832 位,研究方向主要以心血管系统的心肌修复为主要热点。近年来关于骨再生、肌肉再生、心脏发育、造血再生以及内皮祖细胞的功能成为研究的热门与新方向。未来将需要更加广泛和深入的交流与合作,推动内皮祖细胞的再生基础研究向临床应用转化。

参考文献

- [1] ASAHARA T, MUROHARA T, SULLIVAN A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. Science, 1997,275(5302):964-966.
- [2] BAKER C D, BALASUBRAMANIAM V, MOURANI P M, et al. Cord blood angiogenic progenitor cells are decreased in bronchopulmonary dysplasia[J]. European Respiratory Journal,2012,40(6):1516.
- [3] CHEN C, IBEKWE-SANJUAN F, HOU J. The structure and dynamics of cocitation clusters: A multiple-perspective cocitation analysis[J]. Journal of the American Society for Information Science and Technology, 2010,61(7):1386-1409.
- [4] CHEN C. Searching for intellectual turning points: Progressive knowledge domain visualization[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences,2004,101(1):5303.
- [5] CHEN C. Science mapping: A systematic review of the literature[J]. Journal of Data and Information Science,2017,2(2):1-40.
- [6] CHEN C, HU Z, LIU S, et al. Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace[J]. Expert Opinion on Biological Therapy,2012,12(5):593-608.
- [7] KWON S, EGUCHI M, WADA M, et al. Specific jagged-1 signal from bone marrow microenvironment is required for endothelial progenitor cell development for neovascularization[J]. Circulation,2008,118(2):157-165.
- [8] SCHACHINGER VOLKER, ERBS SANDRA, ELSASSER ALBRECHT, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction[J]. New England Journal of Medicine,2006,355(12):1210-1221.
- [9] KWON S, LEE Y, YOKOYAMA A, et al. Differential activity of bone marrow hematopoietic stem cell subpopulations for EPC development and ischemic neovascularization[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology,2011,51(3):308-317.
- [10] KAWAMOTO ATSUHIKO, KATAYAMA MINAKO, HANDA NOBUHIRO, et al. Intramuscular transplantation of g-csf-mobilized cd34+ cells in patients with critical limb ischemia: A phase i/ii, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial[J]. Stem Cells, 2009,27(11):2857-2864.
- [11] FADINI G P, LOSORDO D, DIMMELER S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use[J]. Circulation Research, 2012,110(4):624-637.
- [12] KAWAMOTO A, GWON H, IWAGURO H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia[J]. Circulation,2001,103(5):634-637.
- [13] URBICH C, DIMMELER S. Endothelial progenitor cells: Characterization and role in vascular biology[J]. Circulation Research,2004,95(4):343-353.
- [14] ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium[J]. Nature,2001,410(6829):701-705.
- [15] ASSMUS B, SCHACHINGER V, TEUPE C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI)[J]. Circulation,2002,106(24):3009-3017.
- [16] TEPPER O M, GALIANO R D, CAPLA J M, et al. Human endothelial progenitor cells from type ii diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures[J]. Circulation,2002,106(22):2781-2786.
- [17] MURRY C E, SOONPAA M H, REINECKE H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts[J]. Nature,2004,428(6983):664-668.
- [18] KOCHER A. A., SCHUSTER M. D., SZABOLCS M. J., et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function[J]. Nature

- Medicine, 2001,7(4):430-436.
- [19] WOLLERT K C, MEYER G P, LOTZ J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial[J]. *The Lancet*,2004,364(9429):141-148.
- [20] JACKSON K A, MAJKA S M, WANG H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells[J]. *The Journal of Clinical Investigation*,2001,107(11):1395-1402.
- [21] REHMAN JALEES, LI JINGLING, ORSCHELL CHRISTIE M, et al. Peripheral blood-endothelial progenitor cells? Are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors[J]. *Circulation*,2003,107(8):1164-1169.
- [22] WERNER N, KOSIOL S, SCHIEGL T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. *New England Journal of Medicine*,2005,353(10):999-1007.
- [23] RAFII S, LYDEN D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration[J]. *Nature Medicine*,2003,9(6):702-712.
- [24] SCHACHINGER V, ASSMUS B, BRITTEN M B, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: Final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004,44(8):1690-1699.
- [25] KAWAMOTO A, GWON H, IWAGURO H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia[J]. *Circulation*,2001,103(5):634-637.
- [26] WANG C, LIN G, LUAN Y, et al. HIF-prolyl hydroxylase 2 silencing using siRNA delivered by MRI-visible nanoparticles improves therapy efficacy of transplanted EPCs for ischemic stroke[J]. *Biomaterials*,2019(197):229-243.