

文章编号: 1004-0374(2010)010-1074-06

· 情报研究 ·

从文献计量看个性化医学国际发展态势

杨 渊¹, 高柳滨^{2*}

(1 中国科学院国家科学图书馆, 北京 100190; 2 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘 要: 该文选取当前生物医学发展的前沿领域——个性化医学领域, 以美国科技信息所科学引文指标数据库(SCI-Expanded)为信息源, 德温特数据分析家(Thomson Data Analyzer)为工具, 对1999–2009年间, 全球个性化医学研究领域发表的论文进行了文献计量学分析, 以了解世界个性化医学的发展态势, 为我国提升个性化医学的研究提供参考依据。

关键词: 个性化医学; 文献计量学; 态势分析

中图分类号: G350; R33 **文献标识码:** A

The word development trend of personalized medicine from bibliometrics view

YANG Yuan¹, GAO Liu-bin^{2*}

(1 National Science Library, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2 Shanghai institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: The paper focuses on the frontier field of biomedical research-personalized medicine, base on the SCI-Expanded as information source, and take use of Thomson Data Analyzer as a tool, then make a comprehensive bibliometrics analyze of global personalized medicine articles which published from 1999 to 2009, Which help to see the world development trend of personalited medicine. At the meanwhile, to be a reference for develop china's personalized medicine

Key words: personalized medicine; bibliometrics; situation analysis

1 背景和意义

个性化医学^[1], 也叫个性化治疗。由于患者受个体遗传、生理特点或生活环境等多种因素影响, 泛人化的医疗方案在不断增加医疗成本的压力下, 治疗质量和效果仍不乐观。个性化医学, 即在这样的医疗背景下(产生), 旨向患者提供最最适合其个人的定制化的医药治疗方案。

发达国家首先引入了个性化医学并进行了战略布局。美国政府高度重视, 2004年成立了个性化医学联盟, 联盟成员涵盖药物研发各个层次, 国会还分别于2006年(“基因组学和个性化医学法案(2006)”) ^[2]和2008年(“基因组学和个性化医学法案(2008)”) ^[3]两次提案, 各政府机构如, HHS^[4]、NIH、NIGMS等也纷纷制定政策和计划, 大力资

助个性化医学, 还通过制定税收优惠政策鼓励个性化医学的发展。此外, 英国生物银行项目^[5]在2006年8月22日获得批准, 计划经费6100万英镑; 日本文部科学省2003年提供约200亿日元建设“个性化医学基因库”^[6], 2004年提出开发个性化癌症预防服务系统^[7]; 欧盟投入500亿欧元着手建设“泛欧洲生物体样本库与生物分子资源研究基础网”^[8]。

我国各界, 从政府、科研机构、大学、医院、企业到医生、患者对个性化医学的社会发展和产业经济促进的意义还认识不足, 个性化医学研究

收稿日期: 2010-05-25; 修回日期: 2010-10-19

*通讯作者: E-mail: gaolb@sibs.ac.cn, 电话: 021-50806600-2102

多是以项目方式分散、孤立地进行, 缺乏顶层设计, 没有形成国家级的发展战略, 科研和医疗机构、产业界都缺乏生长、发育的良好环境与条件。

本文采用文献计量方法, 对1999–2009年来世界个性化医学发表的研究论文进行统计研究, 分析国际个性化医学的发展态势, 为我国在该领域的战略布局提供参考, 促进未来我国个性化医学的发展。

2 数据来源和分析方法

结合专家咨询的意见确定检索策略¹, 论文中的分析数据来自web of science 科学引文指标数据库(SCI-Expanded)1999–2009年间收录的文献。

数据分析以德温特数据分析家(Thomson Data Analyzer, 简称TDA)为主要工具, 结合web of science 的数据分析功能加以辅助分析。以论文量多少反映科研能力强弱, 以引文量多少反映科学影响力大小, 从个性化医学研究的年代、国家、机构分布情况以及主要研究主题几个方面, 反映国际个性化医学研究的发展态势。

3 个性化医学论文统计分析

3.1 个性化医学研究总体发展趋势

个性化医学是新兴研究领域, 它的科研文献呈现持续快速增长态势。从总的发文量上看, 1999–2009年间, 全球个性化医学总的论文数仅为1 046篇(检索日期: 2009年12月15日), 表明世界个性化医学研究尚处于新兴发展阶段; 从发文量随时间变化趋势上看, 全球个性化医学研究发文量稳步快速增长, 由1999年的4篇, 增长到2009年的311篇, 年增长率为54.45%; 尤其在近四年中(2006–2009年), 伴随着人类基因组学、生物标记物等研究的不断深入和发展, 个性化医学的发文量更有显著增加(图1)。

全球个性化医学研究科学影响力节节攀升。从全球个性化医学引文量来看, 1999–2009年有关世界个性化医学研究的1 046篇论文的被引次数为7 906次, 引文的年增长量远高于发文量。尤其是近三年的引文量呈快速上升之态, 这在一定程度上反映出个性化医学的全球影响力正不断扩大(图2)。

3.2 个性化医学研究主题分析

3.2.1 个性化医学研究主题共现聚类分析 选取在1 046篇文献中出现频率高于5的关键词共101个, 利用TDA生成10个关键词簇, 每个簇是共现次数较高的关键词的集合(图3)。

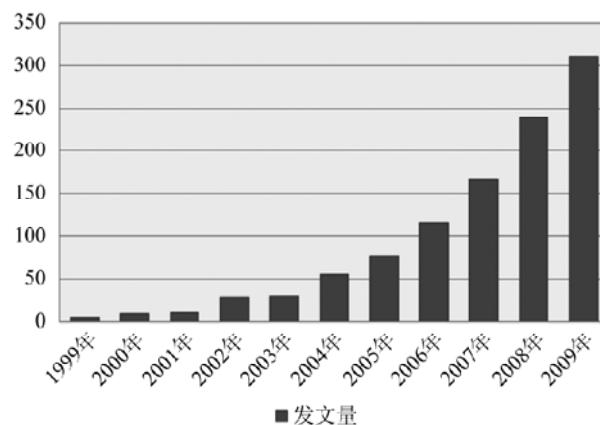


图1 世界1999–2009年个性化医学研究发文量变化趋势

¹注: 检索策略为“主题=(pharmacogenetics) AND 主题=(personalized)”; OR “主题=(pharmacogenomics) AND 主题=(personalized)”; OR “主题=(pharmacoproteomics) AND 主题=(personalized)”; OR “主题=(functional genomics) AND 主题=(personalized)”; OR “主题=(“personalized medicine*”); OR 主题=(“personalized drug*”); OR (“personalized therapy*”); OR (“personalized treatment*”); “文献类型=(ARTICLE OR REVIEW OR PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT)”, “发表年代=(1999–2009年)”。

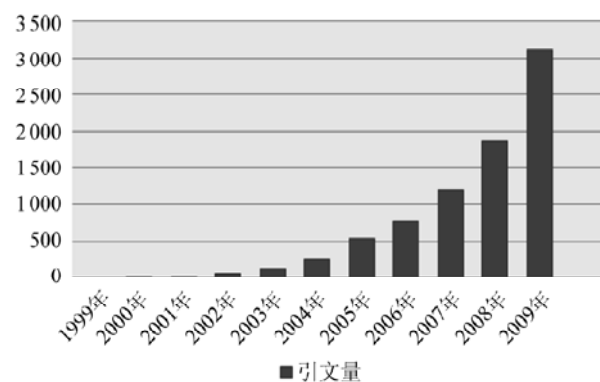


图2 世界1999–2009年个性化医学文献引文量变化趋势

考察关键词簇和词簇中的元素可以看出, 个性化医学的研究主题集中在以下四个方面: (1) 个性化医学的生物学基础研究: 包括遗传药理学、药物基因组学、功能基因组、蛋白质组学、基于代谢谱的系统生物学, 以及药物基因组学中的系统生物学; (2) 个性化医学的生物技术研究: 生物标记物、生物芯片技术、纳米生物技术、分子诊断; (3) 癌症的个性化治疗研究: 包括新的癌生物标记物、癌症的靶标治疗、癌症的蛋白质组学和基因组学研究、癌症的Wnt信号传导通路、癌症的基因表达谱、受体研究, 另外还有部分关于精神分裂症

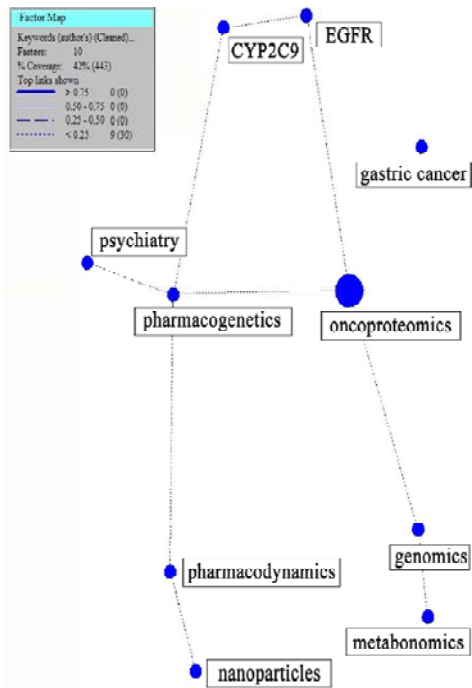


图3 个性化医学研究主题的共现聚类的可视化图

(注：圆点的大小表明发文量的多少；线条表示两者间的联系；线条粗细表示两者间联系的强度，以下同)

和哮喘的个性化治疗研究；(4)个性化用药的相关研究：以细胞色素P450酶为代表的药物代谢酶的基因多样性研究，药物个性化剂量的药代动力学、药效学研究、寻找药物反应的基因标记、将微序列作为不同个体药物反应的检测物等。

3.2.2 个性化医学研究主题的年代关联分析 利用TDA的个性化医学的研究主题进行年代关联性分析后得到，个性化医学研究主题随年代的演变可划分为两个阶段：1999–2003年间的主题几乎不相关，独立分散；2004–2009年研究主题的关联化程度明显提高，构成了一个较大、紧密的研究网络，在该研究网络中的高频关键词(出现频率在5~24之间)包括：遗传药理学、药物基因组学、基因学、基因组学、生物标记物、蛋白质组学、基因分型、微阵列(图4)。

3.2.3 个性化医学研究主题的国家关联分析

选择发文量前20位的国家，基于出现频率大于5的101个高频词进行关联分析。根据TDA的分析结果前20位的所有国家关联在一起形成了一个以美国为中心的大型研究网络。美国、英国、日本、加拿大、法国、德国、意大利、西班牙、以色列、荷兰、瑞士间的研究主题关联度高(关联系数>0.75)，构成了该网络的核心；中国，韩国，新加

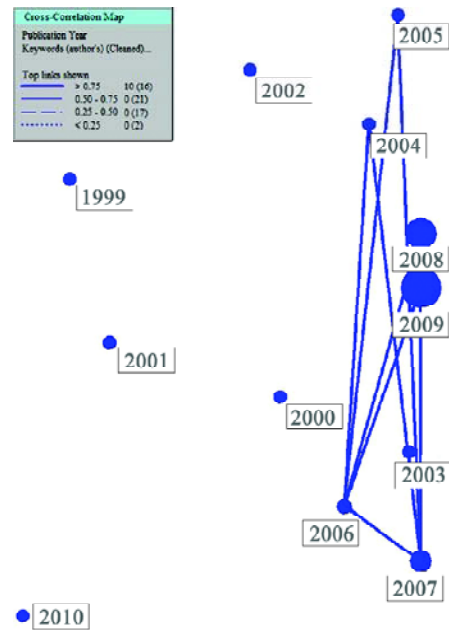


图4 基于研究主题(关键词)的时间关联可视化图

坡，印度，希腊等国家位于网络的外围，表明这些国家的研究主题相对比较独立或由于发文量少的影响而位于网络外围(图5)。

进而分析各国研究论文中出现的高频词表明，美国、英国、加拿大、法国等国的研究主题集中在遗传药理学、药物基因组学、生物标记物、基因分型、基因组学，日本还关注胃癌中Wnt信号传导通路的研究，西班牙关注多发性硬化的分子诊断，以色列关注药物代谢和副作用的研究；瑞士关注分子诊断和纳米生物技术，中国发表的论文中出现的高频词包括细胞色素、单核苷酸多态性、CYP2C19；印度和新加坡论文的研究主题包括药物靶点、药物代谢、单核苷酸多态性。

3.3 个性化医学研究重要国家分析

3.3.1 论文产出分布 全球个性化医学研究处于一枝独秀，十强包揽的发展现状。美国是个性化医学研究领域的先驱，1999–2009年间的发文量为554篇，占世界全部发文量的半壁江山(52.96%)，其余9个国家的发文量差距较小，发文量总和占世界全部发文量的43.99%。因此，个性化医学的研究目前主要集中在前10强的国家中，其发文量占世界总量的90%以上。

欧美国家比亚太国家其有明显的科研能力优势。进入前10强的亚太地区国家仅有两个，日本表现突出(92篇)，世界排名第二，但与美国有很大差距，中国以36篇文献排名第9(表2)。

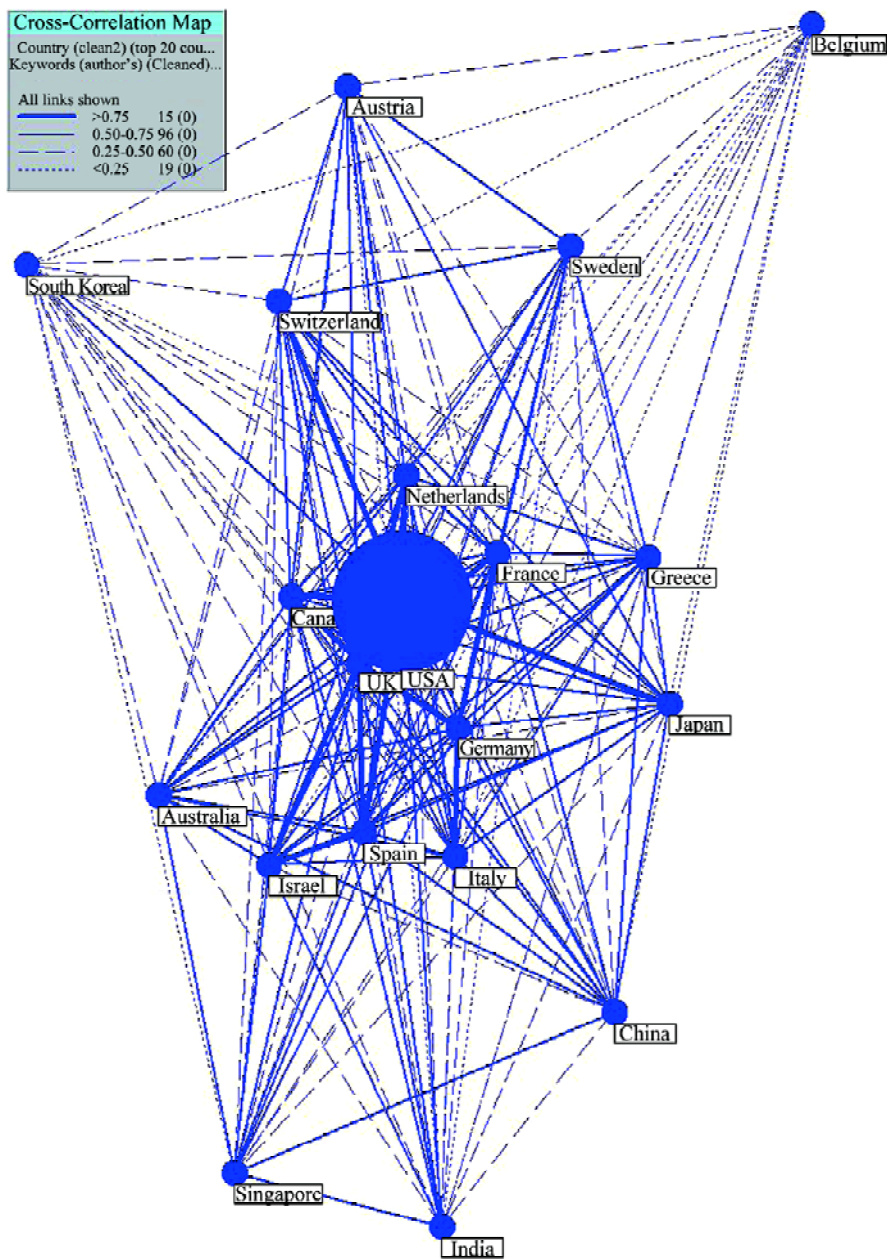


图5 基于研究主题(关键词)的20个国家关联可视化图

表 1 1999-2009 年个性化医学文献发文量居前 10 位的国家

排名	发文量(篇)	国家	1 046篇 (%)
1	554	美国	52.96%
2	92	日本	8.80%
3	69	英国	6.60%
4	52	德国	4.97%
5	46	加拿大	4.40%
6	46	意大利	4.40%
7	46	荷兰	4.40%
8	38	西班牙	3.63%
9	36	中国	3.44%
10	35	法国	3.35%

3.3.2 发文量和引文量变化趋势分析 论文产出多少反映了国家科研能力的强弱, 引文量的多少则反映了国家科研影响力的大小。从科研能力和科学影响力的发展趋势来看, 美国在个性化医学研究领域涉足最早、发展最快, 从1999年涉足研究开始, 便保持连续性的增长趋势, 2003年起增幅逐渐加大, 是个性化医学研究的领跑者。日本和英国是继美国之后在个性化医学领域水平较高的国家, 发展过程呈现波浪式的增长趋势, 2005年后科学影响力开始出现较大幅度的增长。德国、意大利、荷兰、加拿大、西班牙、中国和法国各国的发文量在全球

所占比例为3%~5%，变化曲线呈现较平缓的波浪形，基数低，并在部分年代有断点，但在2007年以后进入较大幅度的增长期，引文量也开始增加，这一变化与近年来各国对个性化医学这一领域的关注程度增加有关，但由于这些国家总体的论文发表和被引数量低，因此尚处于探索研究阶段。

特别值得注意的是西班牙和中国，虽然研究起步晚，发表的论文也不多(西班牙:38篇,中国:36篇),但在2007年以后,两国论文的科学影响力出现迅猛增长之势,西班牙和中国的论文引文量分别由2007年的5篇,47篇上涨到2009年的137篇和207篇,成为个性化医学研究领域的中生力量(图6、图7)。

3.4 个性化医学研究重要机构分析

3.4.1 论文产出分布 大学在个性化医学的研究中表现突出,发文量排名前10位的机构中,有7位是大学。美国的科研机构实力领先,排名前3的机构分别为美国的杜克大学、加利福尼亚圣弗兰西斯科大学和美国的FDA,亚太地区的东京大学排名第7,中国科学院跻身前10强,排名第10,但发文量与第一名的美国杜克大学相差一半(表2)。

3.4.2 引文变化趋势分析 发文量前10强科研机构的论文被引次数在2003年后总体开始上升,尤其在近两年更是大幅增加,可见各国对个性化医学研究的关注程度和重视在不断提高。

引文量现排名第一的美国杜克大学自2004年(论文被引4次)到2009年(论文被引97次),引文量一路攀升,美国斯坦福大学、哈佛大学,美国食品药品监督管理局和美国圣弗兰西斯科加利福尼亚

大学紧跟其后,由此可见,美国已经开始形成了一个个性化医学研究团队,其成员包括了大学、国家级科研机构、政府部门以及大型的制药公司。

亚太地区中,日本东京大学和中国科学院值得关注。东京大学在统计年间的发文量虽仅排名第8,但其发表的论文最早开始受到世界的广泛关注,影响力也持续增强,虽然在发文量上远不及美国,但引文量却曾一度领先,所以认为其科学研究具备了较高的学术价值和影响力;中国科学院虽起步较晚,但科研成果具有较大影响力,2007年之后引文次量增长突出,在世界个性化医学研究领域正逐渐崭露头角(图8)。

4 结论

全球个性化医学研究正呈现积极发展态势,科研能力不断增强,科学影响力日益攀升,这在一定程度表明其即将成为未来重点发展的新兴领域。

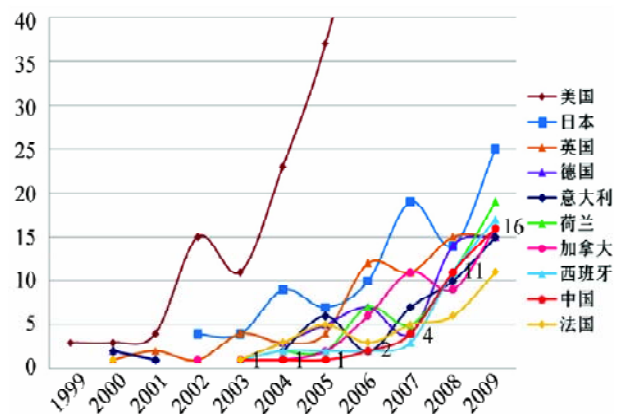


图6 1999-2009年个性化医学世界前10强国家发文量变化趋势

表2 1999-2009年世界个性化医学发文量居前10位的研究机构

排名	机构名称	发文量 (篇)	1046篇 (%)
1	杜克大学	24	2.29%
2	圣弗兰西斯科加利福尼亚大学	23	2.19%
3	美国食品药品监督管理局	21	2.01%
4	斯坦福大学	19	1.82%
5	哈佛大学	17	1.63%
6	国际癌症研究中心 (NATL CANC CTR)	17	1.63%
7	多伦多大学	16	1.53%
8	东京大学	15	1.43%
9	华盛顿大学	15	1.43%
10	中国科学院	12	1.15%

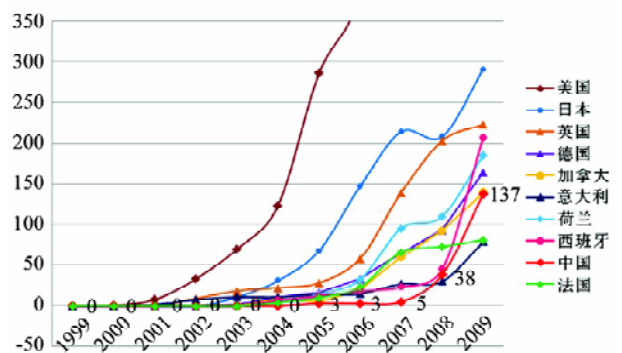


图7 1999-2009年个性化医学发文量前10强国家的引文量变化趋势

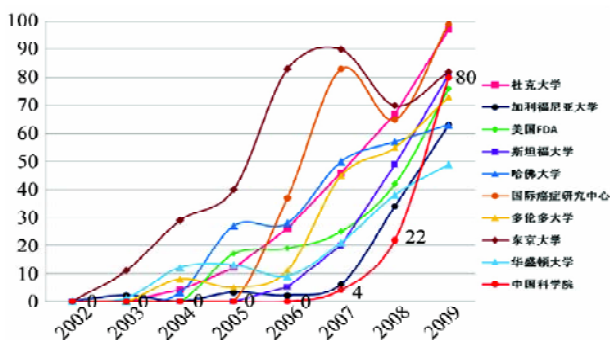


图8 1999-2009年世界个性化医学文献发文量前10位研究机构的引文变化趋势

当前欧美国家在个性化医学研究方面明显强于亚太地区。美国是个性化医学研究的领跑者, 发文量和引文量在世界遥遥领先; 日本是目前亚太地区在该领域研究实力和影响力最强的国家。

大学是个性化医学研究的核心力量, 这里制药企业表现平平或许与其不重视研究论文发表有关, 他们大都将重点放在专利申请上。

我国在该研究领域起步晚。中国科学院以12篇发文量, 有幸跻身世界前10强, 位列第10名; 引文量近3年快速增长, 发展趋势可喜。但总体上看, 我国的科研基础薄弱, 个性化医学研究能力、国际影响力和科技成果转化都亟待加强。

5 建议

我国的个性化医学研究尚处于萌芽期的相对自由发展阶段, 建议制定国家个性化医学战略性计划, 协调各方面力量, 形成强有力的研究联盟或团队共同致力于个性化医学的研发; 密切关注个性化

医学研究热点的发展, 加强我国在遗传药理学和药物基因组学的研究优势, 以优强优, 并兼顾个性化医学前沿技术全面发展。开发个性化医学发展所需的重要资源和工具, 发展综合性全国标准化生物库网络, 支持个性化医学的研究。

个性化医学将掀起人类医疗上一次革命性变化, 作为人口大国的中国, 在我们医保体系建设初期, 如果能利用最新的人类研究成果、技术、方法, 不仅能让医药界获得良好的社会和经济效益, 也更有益于切实减轻人民疾病负担, 提高人民的健康和生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Personalized medicine: from concept to reality. [EB/OL]. [2009/12/25] http://www.eflorida.com/myeflorida/LS_Webinar/Personalized_Medicine.pdf
- [2] Genomics and Personalized Medicine Act of 2006. [EB/OL]. [2009/12/25] <http://www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill=s109-3822>.
- [3] The Genomics and Personalized Medicine Act of 2008 (H. R. 6498). [EB/OL]. [2009/12/25] <http://www.govtrack.us/congress/bill.xpd?bill=h110-6498>. 2010/3/25
- [4] Personalized Health Care. [EB/OL]. [2009/12/25] <http://www.hhs.gov/myhealthcare/>.
- [5] 17mPound (sterling) Initiative To Evaluate Biomarkers The Medical Tool Of The Future, UK. [EB/OL]. [2009/12/25] <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=72439>.
- [6] 日本建立“个性化医疗”基因库[EB/OL]. [2009/12/25]. <http://www.nbsti.gov.cn/gb/GovInfo/>
- [7] 日本开发个性化癌症预防服务系统. [EB/OL]. [2009/12/25] <http://www.bioon.com/Article/molecular/77667.shtml>. 欧盟投资建立“欧洲生物银行”[EB/OL]. [2009/12/25] <http://www.nsc.gov.tw/int/ct.asp?xItem=0970731006-&ctNode=207&lang=C>.