

杨加辉,林萌,罗涛,等. 阿尔兹海默症动物实验的研究热点与趋势:基于WOS数据库的CiteSpace文献计量分析[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1156-1166.

Yang JH, Lin M, Luo T, et al. Research hot topics and trends of Alzheimer's disease animal experiments: CiteSpace bibliometric analysis based on the WOS database [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1156-1166.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.007

# 阿尔兹海默症动物实验的研究热点与趋势: 基于WOS数据库的CiteSpace文献计量分析

杨加辉<sup>1</sup>,林萌<sup>1</sup>,罗涛<sup>2</sup>,张先艳<sup>2</sup>,陈来<sup>1\*</sup>,罗小泉<sup>1\*</sup>

(1. 江西中医药大学,南昌 330004;2. 南昌大学第一附属医院,南昌 330006)

**【摘要】 目的** 本文采用文献计量学的方法揭示阿尔兹海默症动物实验的研究现状、热点与未来趋势并对其可视化分析,以帮助研究人员快速了解该领域的最新情况。**方法** 研究人员从WOSCC数据库中获取了2018~2022年关于AD动物实验领域的出版物。研究人员使用分析软件CiteSpace 6.2.R2(Advanced)对该领域相关出版物的相关信息进行分析。**结果** 本研究纳入2018~2022年4015篇文章,可发现论文年度发表量逐步增加。从文章数量来看,美国、加州大学系统、Saito T和《国际分子科学杂志》分别是发文量最多的国家、机构、作者、期刊。“阿尔兹海默症”出现频率最高,“焦虑”中心度数最高,内嗅皮层、神经元和突触的可塑性是目前研究的前沿与热点。**结论** 该领域集中于发病机制和治疗方法方面的研究,但研究多局限于机构与团体内部,缺乏国际间合作;未来应开展更加深入的研究,并加强国际合作以促进该领域的研究进展。

**【关键词】** 动物实验;阿尔兹海默症;文献计量分析;CiteSpace;可视化分析

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023)09-1156-11

## Research hot topics and trends of Alzheimer's disease animal experiments: CiteSpace bibliometric analysis based on the WOS database

YANG Jiahui<sup>1</sup>, LIN Meng<sup>1</sup>, LUO Tao<sup>2</sup>, ZHANG Xianyan<sup>2</sup>, CHEN Lai<sup>1\*</sup>, LUO Xiaoquan<sup>1\*</sup>

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China.

2. the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006)

Corresponding author: CHEN Lai. E-mail: chlai3383@foxmail.com; LUO Xiaoquan. E-mail: lxqdlj@126.com

**【Abstract】 Objective** This paper uses bibliometric methods to reveal and visualize the current research status, hotspots and future trends of animal experiments on Alzheimer's disease, in order to help researchers quickly understand the latest situation in this field. **Methods** We obtained publications in the field of AD animal experiments from 2018 to 2022 from the Web of Science Core Collection database. We used the analysis software CiteSpace 6.2.R2 (Advanced) to assess the general information and keywords of publications in this field. **Results** After analyzing 4015 articles from 2018 to 2022, we found that the annual publication volume of studies had gradually increased. In terms of the number of articles,

**【基金项目】**江西省科技基础条件平台(20212BCD46005),江西省中医药管理局科技计划项目(2022B1069),江西省卫生健康委科技计划项目(202310474)。

Funded by the Jiangxi Science and Technology Infrastructure Platform (20212BCD46005), Science and Technology Program of Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2022B1069), Science and Technology Plan Project of Jiangxi Provincial Health Commission (202310474).

**【作者简介】**杨加辉(1999—),男,在读硕士研究生,研究方向:动物模型研究。Email:1549284536@qq.com

**【通信作者】**陈来(1976—),男,博士,教授,硕士生导师,研究方向:实验动物教学研究。Email:chlai3383@foxmail.com;

罗小泉(1966—),男,硕士,教授,硕士生导师,研究方向:实验动物学教学研究及动物模型研制。Email:lxqdlj@126.com。

\* 共同通信作者

the United States, the University of California System, Saito T, and the International Journal of Molecular Science are the country, institution, author, and journal with the largest number of articles, respectively. "Alzheimer's disease" had the highest frequency of occurrence, and "anxiety" had the highest central degree. **Conclusions** This field focuses on research on pathogenesis and treatment methods, but research is mostly confined to institutions and organizations, and there is a lack of international cooperation; in the future, more in-depth research should be carried out and international cooperation should be strengthened in order to promote the progress of research in this field.

**[Keywords]** animal experiments; Alzheimer's disease; bibliometric analysis; CiteSpace; visual analysis

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease)是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,主要表现为全面性痴呆,包括记忆障碍、语言障碍、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为的改变等<sup>[2]</sup>。全球约有 5 000 万人患有痴呆<sup>[3]</sup>,随着人口老龄化,预计到 2050 年,患者数量将增加到现在的两倍,这将加剧社会和财政负担<sup>[4-5]</sup>,而 AD 是痴呆最常见的亚型,占有病例的 60% ~ 80%<sup>[6]</sup>。AD 的确切发病原因尚不清楚<sup>[7]</sup>,研究认为可能与遗传、生活方式和环境因素有关<sup>[8]</sup>。尽管如此,目前也尚无方法能完全治愈 AD,大多数治疗只能在一定程度上缓解其症状。动物实验及动物模型是基于动物与人的相似性来模拟人类的某种疾病或生理状态<sup>[9]</sup>,以便于研究疾病的发生机制、诊断方法、治疗手段和预防措施<sup>[10]</sup>。动物实验是临床和科研人员研究 AD 的重要方法,同时这也产生了大量的科学文献。CiteSpace 是一款由陈超美博士开发的基于 Java 语言的软件,能够对文献进行可视化分析,揭示特定学科和领域知识结构的隐含模式和规律<sup>[11]</sup>。利用 Citespace 引文数据和知识图谱的方法,可以更清晰地展示 AD 动物实验领域的发展趋势、研究热点等信息,以此帮助研究人员更好地了解该领域。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献研究

#### 1.1.1 文献检索

本研究中的所有数据均来自 Web of Science Core Collection (WOSCC) 的在线数据库 Science Citation Index Extension (SCI-E)。自 1985 年以来, WOSCC 数据库增加了 14 695 项 AD 动物实验的研究。为了探索 AD 动物实验的最新趋势,本研究使用 WOSCC 检索了 2018 ~ 2022 年发布的语言为英语的 AD 动物实验论文与综述。检索式为 TS = (Alzheimer OR Alzheimer's disease) AND TS =

(animal model OR animal experiment) AND LA = (English) AND DT = (Article OR Review) AND PY = (2018-2022),由两名成员独立检索并交叉比对,如遇分歧,则通过咨询专家意见后解决。

#### 1.1.2 文献筛选与资料提取

文献检索后首先使用文献管理软件 Noteexpress 建立数据库进行查重,然后通过阅读文题将不相关文献排除,如文章标题中只含有 Alzheimer OR Alzheimer's disease 但是与动物实验或动物模型无关(如 Aerts 等<sup>[12]</sup>发表的文章)的,需再进一步阅读摘要以确定是否纳入。

#### 1.1.3 文献纳入标准

为保证纳入文献的相关性与质量,研究者将采用以下的纳入标准:(1)文献必须是原创性的实验类论文或综述,不包括会议摘要、书籍章节等;(2)文献必须使用动物模型进行相关研究,不包括临床随机对照实验或细胞水平研究;(3)文献必须包括足够的数据和信息,如国家、研究机构、作者等具体信息,以便进行可视化分析。最终,研究人员获得了 4015 篇符合条件的文献,并对其进行了分析。

## 1.2 方法

### 1.2.1 分析软件

本研究数据分析使用的软件为 Microsoft 365 (office)、CiteSpace 6.2. R2 (Advanced)。其中, Microsoft 365 (office) 用于发布趋势统计,数据整理,制作相关表格。CiteSpace 6.2. R2 (Advanced) 软件可以根据文献的原始数据(如作者、机构、关键词、引用等)生成相关的合作网络图或时间线图。

### 1.2.2 软件参数设置

根据软件的默认设置和建议参数进行图谱制作,并对制作出的图谱进行调整,以方便读者观看。具体参数设置为:(1)时间跨度设置为 2018 年 1 月 ~ 2022 年 12 月,时间片设置为“每个切片 1 年”;(2)节点类型包括作者、机构、国家、关键词、期刊、

参考文献;(3) 每个切片“前 N%”的选择标准是从每个切片中选择引用最多或发生的前 10% 的文献;(4) 使用 LLR 算法提取聚类标签。视觉图谱主要通过节点和链接进行,每个节点代表一个因素,例如作者、机构、国家;这些节点之间的每个链接都表明协作或共生关系;这些线或簇显示不同颜色的冷色调和暖色调,可用于分析共生的时间或重要性。

## 2 结果

### 2.1 年度发文量及变化趋势

研究者根据在 WOS 数据库得到的 AD 动物实验领域 2018 ~ 2022 年的 4015 篇论文进行统计,见图 1。该图描述了该领域的年度发文量的变化情况及趋势。可以看出,从 2018 ~ 2022 年,AD 动物实验领域的年度发文量呈上升趋势。2018 年有 688 篇发文,2019 年有 723 篇,2020 年有 834 篇,2021 年有 862 篇,2022 年有 908 篇,增长率分别为 5.1%、15.3%、3.4%和 5.3%,平均增长率为 7.3%。

### 2.2 发文国家与地区分析

研究人员将文章数据输入 CiteSpace 软件,并生成所有相关国家/地区的协作网络地图(见图 2)。可以看到 AD 动物实验领域的文章来自 95 个不同的国家和地区,合作线 103 条,密度为 0.0231。发文量前五名分别是美国(发文量 = 1191)、中国(发

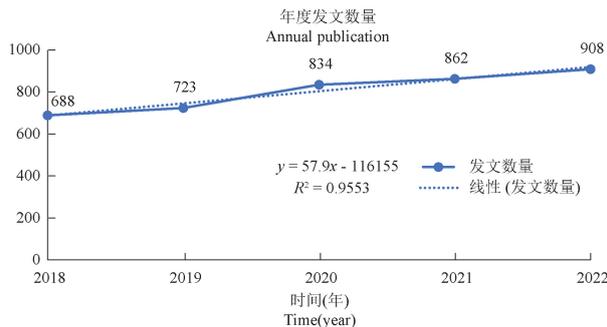


图 1 AD 动物实验领域的年发文量折线图

Figure 1 Annual publication related to animal experiment of AD

文量 = 754)、英格兰(发文量 = 265)、德国(发文量 = 235)和意大利(发文量 = 218)。合作频次排名前五的分别是美国(频次 = 913)、中国(频次 = 540)、英格兰(频次 = 185)、德国(频次 = 174)和意大利(频次 = 163)。中心度排名前五的分别是爱尔兰(度数 = 9)、阿曼(度数 = 7)、美国(度数 = 5)、阿联酋(度数 = 5)和约旦(度数 = 5)。中心性排名最高的五个国家是爱尔兰(中心性 = 1.27)、阿联酋(中心性 = 0.85)、克罗地亚(中心性 = 0.68)、澳大利亚(中心性 = 0.63)和挪威(中心性 = 0.55)。

### 2.3 发文机构分析

通过数据得出 AD 动物实验领域的文章来自 321 个不同的机构,合作线 426 条,密度为 0.0083

CiteSpace v. 5.8.R1 (64-bit)  
 Date: 2023-09-15 10:00:00  
 File: C:\Users\14705\Desktop\AD\AD\_2018-2022.gml  
 Pruning: LRF=0.01, Q=0.99, S=10, MaxWeight=10  
 Modularity Q=0.9928, Silhouette S=0.9928  
 Weighted Mean Silhouette (Q mod S)=0.9928  
 Weighted Mean Silhouette (Q mod S)=0.9928  
 Pruning: LRF=0.01, Q=0.99, S=10, MaxWeight=10  
 Modularity Q=0.9928, Silhouette S=0.9928  
 Weighted Mean Silhouette (Q mod S)=0.9928  
 Weighted Mean Silhouette (Q mod S)=0.9928

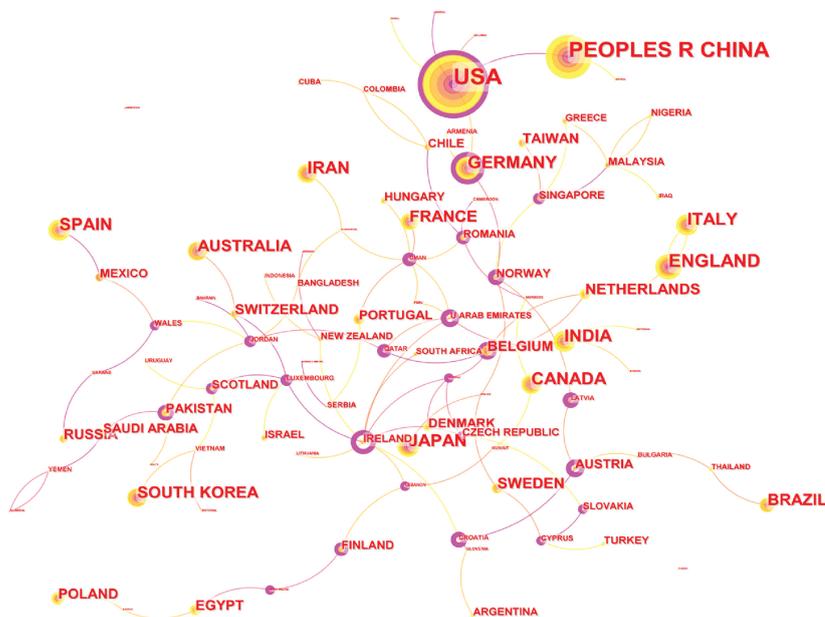


图 2 AD 动物实验领域的国家合作图

Figure 2 Map of country cooperation map related to animal experiments of AD

(见图 3)。发文量前五名分别是加州大学系统(发文量 = 114)、哈佛大学(发文量 = 98)、UDICE 法国研究型大学(发文量 = 95)、国立卫生与医学研究所(发文量 = 89)和伦敦大学(发文量 = 82)。合作频次排名前五的分别是加州大学系统(频次 = 90)、UDICE 法国研究型大学(频次 = 72)、哈佛大学(频次 = 70)、国立卫生与医学研究所(频次 = 64)和退伍军人健康管理局(频次 = 57)。中心度

数排名前五的分别是 IRCCS 圣拉斐尔皮萨纳(度数 = 11)、高等师范学院(度数 = 10)、东芬兰大学(度数 = 9)、匹蒂埃-萨尔佩特里埃大学医院(度数 = 9)和凯斯西储大学(度数 = 8)。中心性排名最高的五个国家是东芬兰大学(中心性 = 1.27)、波士顿大学(中心性 = 0.85)、西奈山伊坎医学院(中心性 = 0.68)、凯斯西储大学(中心性 = 0.63)和曼彻斯特大学(中心性 = 0.55)。

CiteSpace v. 5.2.R2 (64-bit) Advanced  
 Graph: 2023-09-08 09:09:19 CST  
 LRF: 0.10  
 TimeSpan: 2016-2022 (Slice Length=1)  
 Modularity Q: 0.9525 (Density=0.0063)  
 Network: N=131, E=429 (Density=0.0063)  
 Weighted Mean Silhouette S=0.976  
 Pruning: Pathfinder

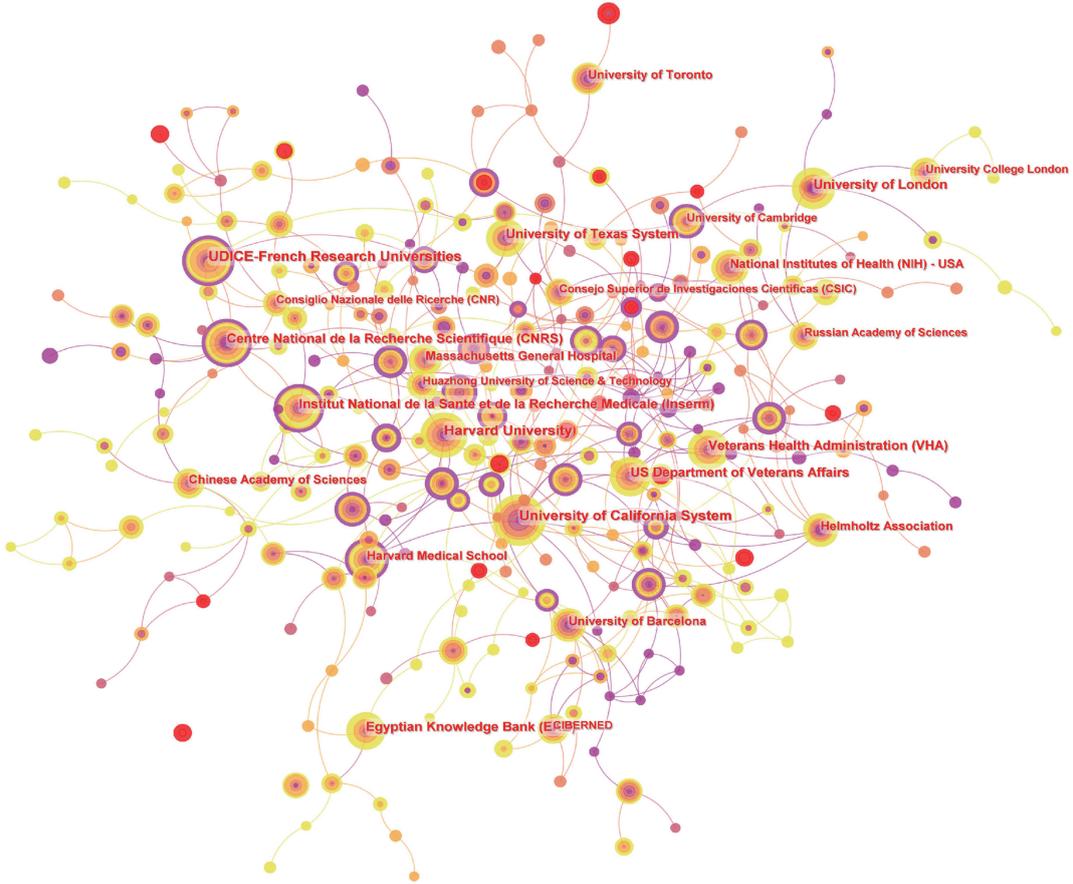


图 3 AD 动物实验领域的机构合作图

Figure 3 Map of institutional collaboration in the field of AD animal experiments

## 2.4 发文作者与被引作者分析

通过数据得出 AD 动物实验领域的作者来自 293 个不同的作者,合作线 292 条,密度为 0.0068 (见图 4)。发文量前五名分别是 Saito T(发文量 = 27)、Zhang Y(发文量 = 27)、Li Y(发文量 = 26)、Wang L(发文量 = 24)和 Kim S(发文量 = 23)。合作频次排名前五的分别是 Saito T(频次 = 21)、Saito TC(频次 = 17)、Shaidi S(频次 = 7)、Zhang W(频次 = 7)和 Gimenezllort L(频次 = 7)。中心度数排名前五的分别是 Saido TC(度数 = 9)、Sauberer M

(度数 = 9)、Waneke T(度数 = 9)、Mairinger S(度数 = 9)和 Stanek J(度数 = 9)。

利用 CiteSpace 软件分析可以得到图 5,共有 707 位不同的被引作者,合作线 1543 条,密度为 0.0062。合作频次排名前五的分别是 Selkoe DJ(频次 = 333)、Braak H(频次 = 298)、Henek A MT(频次 = 249)、Hardy J(频次 = 190)和 Wang J(频次 = 177)。中心度数排名前五的分别是 Lasagna-Reeves CA(度数 = 10)、Clavaguera F(度数 = 10)、Viola KL(度数 = 10)、Kim HJ(度数 = 9)和 Takahashi K



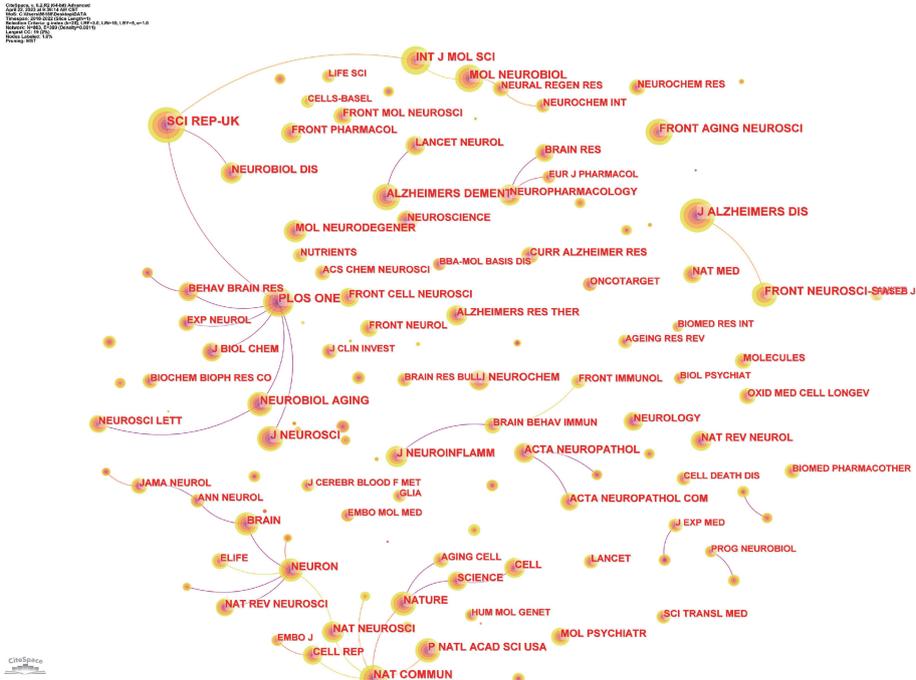


图 6 AD 动物实验领域的被期刊合作图

Figure 6 Map of collaboration by journals in the field of AD animal experiments

志》(发文量 = 167),《老年痴呆症杂志》(发文量 = 160),《衰老神经科学前言》(发文量 = 106)和《分子神经生物学》(发文量 = 68)。被引期刊合作频次排名前五的分别是《SCI 报告-英国》(频次 = 1306)、《老年痴呆病杂志》(频次 = 1268)、《公共科学图书》(频次 = 805)、《国际分子科学杂志》(频次 = 790)和《分子神经生物学》(频次 = 751)。中心度数排名前五的分别是《神经元杂志》(度数 = 7)、《民族药理学杂志》(度数 = 7)、《细胞开发杂志》(度数 = 7)、《公共科学图书》(度数 = 6)和《发展杂志》(度数 = 6)。

2.6 参考文献共被引分析

利用 CiteSpace 软件分析可以得到,共有 578 篇不同的参考文献,合作线 712 条,密度为 0.0043 (见图 7)。引用次数排名前五的分别是《近 25 年来的阿尔茨海默病的淀粉样蛋白假说》(频次 = 112)、《阿尔兹海默病的神经炎症》(频次 = 72)、《神经毒性反应性星形胶质细胞由活化的小胶质细胞诱导》(频次 = 65)、《一种与限制阿尔茨海默病发展相关的独特小胶质细胞类型》(频次 = 60)和《用于阿尔茨海默病临床前研究的 APP 小鼠模型》(频次 = 59)。中心度数排名前五的分别是《载脂蛋白 E 与淀粉样蛋白-β 的寡聚体和原纤维的结合改变了淀粉样蛋白聚集的动力学》(度数 = 17)、《领先的阿

尔茨海默氏症理论在药物失败后幸存下来》(度数 = 15)、《tau 聚集抑制剂治疗轻度或中度阿尔茨海默病患者的疗效和安全性:一项随机、对照、双盲、平行臂、3 期试验》(度数 = 14)、《淀粉样肽 Aβ42 诱导神经元中的脂质过氧化、膜透化和钙内流》(度数 = 14)和《使用秀丽隐杆线虫作为研究阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病的模型》(度数 = 14)。中心性排名前五的分别是,《微生物群调节可抵消影响神经元蛋白水解和肠道激素血浆水平的阿尔茨海默病进展》(中心性 = 0.28)、《认知障碍老年人脑淀粉样变性与促炎性肠道细菌分类群和外周炎症标志物的关联》(中心性 = 0.26)、《TREM2-APOE 通路驱动神经退行性疾病中功能失调的小胶质细胞的转录表型》(中心性 = 0.21)、《小胶质细胞在 tau 蛋白病小鼠模型中驱动 APOE 依赖性神经变性》(中心性 = 0.19)和《用于模拟阿尔茨海默病的 3D 人类神经细胞培养系统》(中心性 = 0.18)。

2.7 关键词热度分析

利用 CiteSpace 软件分析可以得到共有 552 个不同的关键词,合作线 738 条,密度为 0.0049。研究人员在表 1 中列出了合作频次、中心度数排名前十的关键词。合作频次排名前五的分别是阿尔兹海默症(频次 = 1386)、小鼠模型(频次 = 519)、

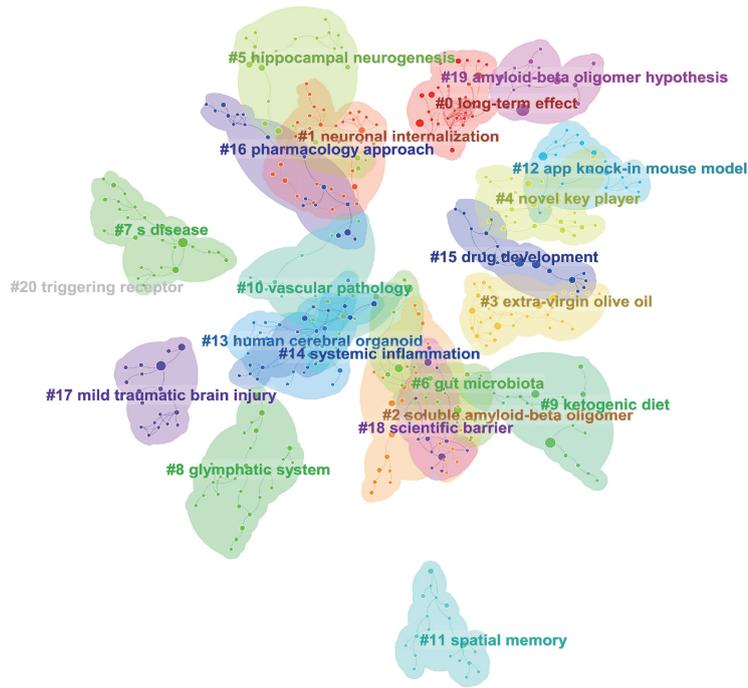


图 7 AD 动物实验领域的参考文献合作图

Figure 7 Collaborative map of references in the field of AD animal experiments

表 1 AD 动物实验领域的关键词合作频次、中心度数、中心性排名

Table 1 Ranking of keyword cooperation frequency, degree of centrality and centrality in the field of AD animal experiments

排名 Ranking	关键词 Keyword	合作频次 (次) Frequency (Time)	排名 Ranking	关键词 Keyword	中心度数 Degree	排名 Ranking	关键词 Keyword	中心性 Centrality
1	阿尔兹海默症 Alzheimer's disease	1386	1	焦虑 Anxiety	10	1	自噬 Autophagy	0.28
2	小鼠模型 Mouse model	519	2	自噬 Autophagy	9	2	淀粉样前体蛋白 Amyloid precursor protein	0.26
3	氧化应激 Oxidative stress	491	3	细胞死亡 Cell death	9	3	地中海式饮食 Mediterranean diet	0.21
4	脑 Brain	391	4	淀粉样前体蛋白 Amyloid precursor protein	9	4	细胞死亡 Cell death	0.19
5	阿尔兹海默综合征 Alzheimer's syndrome	346	5	app/ps1 小鼠 app/ps1 mice	8	5	胰高血糖素样肽 1 Glucagon-like peptide 1	0.18
6	表达 Express	265	6	衍生品 Derivatives	8	6	脂质过氧化 Lipid peroxidation	0.18
7	认知障碍 Cognitive impairment	201	7	淀粉样 β 寡聚体 Amyloid β oligomer	8	7	焦虑 Anxiety	0.18
8	模型 Model	199	8	阿尔兹海默症 Alzheimer's disease	7	8	app/ps1 鼠 app/ps1 mice	0.17
9	激活 Activation	194	9	衰退 Fading	7	9	阿尔兹海默症 Alzheimer's disease	0.16
10	记忆 Memory	192	10	亨廷顿氏病 Huntington's disease	7	10	假设 Assume	0.16

氧化应激(频次 = 491)、脑(频次 = 391)和阿尔兹海默综合征(频次 = 346)。中心度数排名前五的分别是焦虑(度数 = 10)、自噬(度数 = 9)、细胞死亡

(度数 = 9)、淀粉样前体蛋白(度数 = 9)和地中海式饮食(度数 = 8)。中心性排名前五的分别是自噬(中心性 = 0.28)、淀粉样前体蛋白(中心性 =

0.26)、地中海式饮食(中心性 = 0.21)、细胞死亡(中心性 = 0.19)、胰高血糖素样肽 1(中心性 = 0.18)和脂质过氧化(中心性 = 0.18)、焦虑(中心性 = 0.18)(三者并列第五)。2018 ~ 2020 年突变词排名前五的是内嗅皮层(突变强度 = 5.48),前体蛋白(突变强度 = 3.95),散发性阿尔茨海默病(突变强度 = 3.42),活体内研究(突变强度 = 3.3)和 Tau 蛋白(突变强度 = 3.08)。2020 ~ 2022 年突变词排名前五的是可塑性(突变强度 = 4.86)、脂质过氧化(突变强度 = 3.71)、进行性核上性麻痹(突变强度 = 3.14)、双盲(突变强度 = 2.86)和 nrf2(突变强度 = 2.86)。

### 3 讨论

根据 AD 动物实验领域的年度发文量,不难看出,AD 动物实验领域的年度发文量较大且持续上升,平均年增长率达 7.3%。这反映了研究人员对该领域的高度关注和不断增加的热情,其中 2019 ~ 2020 年的突然快速增长可能与转基因小鼠技术的进步有关<sup>[13]</sup>。随着发文量的增加,研究的深度和广度也将不断拓展。

国家发文量分析显示,美国、中国和英格兰是该领域的主要贡献者,合计占总发文量的 55%。美国发文量居首,可能与其科研实力、动物实验制度、动物实验资源和动物实验历史有关。爱尔兰中心度和中心性最高,反映了其在国际合作中的重要地位和影响力,可能会成为该领域的核心或引领者。

从发文机构来看,排名前十的主要是综合性大学,包括 4 所美国机构、3 所法国机构,以及英国和埃及各 1 所机构。其中,加州大学发文量最多,在 AD 动物实验领域研究能力和贡献突出。东芬兰大学中心性最高,表明其在 AD 动物实验领域具有较高的学术水平和影响力,发表了大量高质量、高引用文献,并与其他机构有密切合作。此外,我国虽然在该领域发文量国家排名第 2,仅次于美国,但是在机构发文量、合作频次、中心度等方面的排名却没有进入前 10 名,这表明我国在该领域的研究还存在比较明显的孤立和闭塞现象,缺乏与国际上其他优秀的机构与研究团队的合作。为了促进我国在该领域的发展,应该鼓励我国的相关研究机构与团队加强同其他机构之间的合作,促进知识的共享。

从发文作者来看,发文量最多的是来自日本的 Saito T,他在 AD 动物模型建立方面有大量研究<sup>[14]</sup>,

Saito T 及其相关团队生成了带有和不带有 APP 基因中的 Arctic 突变的瑞典和 Beyreuther/Iberian 突变的敲入小鼠来更好的研究 AD<sup>[15]</sup>。中心度数最高的作者是 Saido TC 也是一位日本的神经科学与神经病学专家,他是 AD 研究领域的知名人物之一<sup>[16]</sup>。认为在认知能力下降的人类中, $\beta$  淀粉样蛋白会收缩周细胞位置的脑毛细血管,抑制由  $A\beta$  引起的毛细血管收缩可能会减少 AD 中的能量缺乏和神经变性<sup>[15,17]</sup>。

被引用最多的作者是 Selkoe DJ,被引次数最多的论文是《阿尔茨海默病的淀粉样蛋白假说:治疗之路上的进展和问题》<sup>[18]</sup>,认为大脑中  $A\beta$  的积累是推动 AD 病理发生的主要影响。其余的疾病过程,包括含有 tau 蛋白的神经纤维缠结的形成,被认为是由  $A\beta$  产生和  $A\beta$  清除之间的失衡导致的<sup>[19]</sup>。中心性最高的被引作者是 Strittmatter WJ,认为 ApoE epsilon4 参与晚发性家族性和散发性 AD 的发病机制<sup>[20-21]</sup>。ApoE 异构体可能在  $\beta$  肽的代谢中发挥重要作用,ApoE epsilon4 可能作为 AD 临床表现的危险因素<sup>[22]</sup>。

从期刊与被引期刊来看,发文量最多的期刊是《国际分子科学杂志》,它是一份由 MDPI 出版社出版的国际性、同行评审、开放获取的期刊,主要涵盖了生物化学、分子和细胞生物学、分子生物物理、分子医学以及化学中所有分子研究的领域的杂志。从发文量前十杂志的影响因子中也可以看出,该领域还需要更深入以及更高水平的研究。被引用最多的期刊是《Scientific》,它在 AD 动物实验领域被引用最多的论文是《肠道微生物组改变老年痴呆症疾病》,研究确定了 AD 参与者微生物组中厚壁菌门减少、拟杆菌门增加和双歧杆菌减少,观察到差异丰富的属水平与 AD 的脑脊液(CSF)生物标志物之间的相关性<sup>[23]</sup>。

从参考文献来看,被引用频次最高的是《近 25 年来的阿尔茨海默病的淀粉样蛋白假说》,被引用了 112 次。该文主要论述了 A42 低聚物会破坏记忆,人类寡聚体会导致 tau 过度磷酸化和神经不营,低脑液 A42 和面粉样蛋白 PET 阳性可以早期检测 AD,并且 solanezumab、crenezumab 和 aducanumab 抗体可减小饱和度 AD 者认知能力下降<sup>[23]</sup>。中心度数最高的是《载脂蛋白 E 与淀粉样蛋白- $\beta$  的寡聚体和原纤维的结合改变了淀粉样蛋白聚集的动力学》,该研究认为 ApoE4 在 AD 中的有害作用可能

与 APOE 诱导的可溶性但具有细胞毒性的寡聚形式和 A $\beta$  中间体的稳定性以及原纤维稳定性有关<sup>[24]</sup>。中心性最高的是《微生物群调节可抵消影响神经元蛋白水解和肠道激素血浆水平的阿尔茨海默病进展》,该研究结果清楚地证明,微生物群的调节会对神经元通路产生积极影响,从而能够减缓阿尔兹海默症的进展<sup>[25]</sup>。

AD 动物实验领域论文关键词出现频次来看,“小鼠模型”是 AD 动物实验最常用的动物模型<sup>[26]</sup>。“氧化应激”<sup>[27]</sup>是指活性氧(ROS)的产生超过抗氧化防御能力的情况,导致生物分子和细胞功能受损,它与 AD 以及其他神经退行性疾病的发病机制有关<sup>[28]</sup>。“认知障碍”“表达”“记忆”主要在体现在 AD 的发病机制方面。“脑”则是 AD 主要的病变部位。

从关键词的中心性与中心度数来看,“焦虑”与 AD 密切相关,在 AD 中的有焦虑症状的患者约占 40%,这可能是 AD 的前奏<sup>[29]</sup>。“自噬”对于维持神经元稳态和功能至关重要,其损伤与阿尔兹海默病(AD)的发病机制有关<sup>[30]</sup>。自噬可能通过调节 A $\beta$  肽和 tau 蛋白的产生、清除和聚集参与 AD<sup>[31]</sup>。“App/ps1 小鼠”是一种广泛使用的 AD 动物模型,它表达人类淀粉样前体蛋白(APP)和早老素 1(PS1)的突变形式,这两个基因与家族性 AD 相关<sup>[32]</sup>。“地中海饮食”是一种饮食模式,其特点是蔬菜、水果、豆类、谷物、鱼和橄榄油的摄入量高,乳制品、红肉和饱和脂肪的摄入量低<sup>[33]</sup>。研究表明足

够的地中海饮食富含多酚可防止 AD 的发生<sup>[34]</sup>。“A $\beta$  寡聚体”是 A $\beta$  肽的可溶性聚集体,被认为是 AD 中最具神经毒性的物质,能损害突触功能,诱发神经炎症,并触发 tau 过度磷酸化和聚集<sup>[35]</sup>。“胰高血糖素样肽 1”(GLP-1)是一种肠促胰岛素激素,可刺激胰岛素分泌并调节葡萄糖代谢。在 AD 小鼠模型中,GLP-1 受体激动剂减少淀粉样斑块的形成,减少大脑中的炎症反应,保护神经元免受氧化应激,诱导神经突生长,并保护突触可塑性和记忆形成免受  $\beta$ -淀粉样蛋白产生和炎症引起的有害影响<sup>[36]</sup>。

CiteSpace 提供突变词的功能来探测在某一时段引用量有较大变化的情况。用以发现某一个主题词、关键词衰落或者兴起的情况(见图 8)。

在第一阶段 2018 ~ 2020 年,内嗅皮层在 AD 动物实验中备受关注。认知障碍是 AD 的重要症状之一,而内嗅皮层在认知障碍中扮演着重要的角色。Hölscher<sup>[37]</sup>发现在轻度认知障碍中,可以明显观察到内嗅皮层中的 tau 升高。不仅如此,AD 患者大脑还表现出明显的萎缩,光学显微镜显示老年斑沉积和神经原纤维变性最初就在内嗅皮层<sup>[38]</sup>。此外,内嗅皮层还与海马体、前扣带回皮层和杏仁核等脑区形成了复杂的网络,这一网络对于 AD 患者记忆和情绪等方面的调节具有重要作用<sup>[39]</sup>。

在第二阶段 2020 ~ 2022 年,“可塑性”成为最强的突变词,反映了在 AD 动物实验中的突出作用。“可塑性”是指神经元和突触在结构和功能上对环

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2018 - 2022
内嗅皮层	Entorhinal cortex	5.48	2018	2019	
前体蛋白	Precursor protein	3.95	2018	2019	
散发性阿尔茨海默病	Sporadic alzheimers disease	3.42	2018	2019	
居住	In vivo	3.3	2018	2019	
tau 蛋白	Protein-tau	3.08	2018	2019	
磁共振波谱	Magnetic resonance spectroscopy	3.08	2018	2019	
实验性自身免疫性脑脊髓炎	Experimental autoimmune encephalomyelitis	3.02	2018	2019	
行为缺陷	Behavioral deficits	2.74	2018	2019	
慢性脑灌注不足	Chronic cerebral hypoper fusion	2.7	2018	2019	
淀粉样蛋白沉积	Amyloid deposition	2.7	2018	2019	
血管性痴呆	Vascular dementia	2.67	2018	2019	
物体识别	Object recognition	2.52	2018	2020	
进展	Progression	5.11	2019	2020	
脑损伤	Brain injury	2.55	2019	2020	
谷胱甘肽	Glutathione	2.55	2019	2020	
多巴胺	Dopamine	2.55	2019	2020	
突触损失	Synapse loss	2.55	2019	2020	
可塑性	Plasticity	4.86	2020	2022	
脂质过氧化	Lipid peroxidation	3.71	2020	2022	
进行性核上性麻痹	Progressive supranuclear palsy	3.14	2020	2022	
双盲	Double blind	2.86	2020	2022	
NRF2	Nrf2	2.86	2020	2022	
钙	Calcium	2.57	2020	2022	
功效	Efficacy	2.57	2020	2022	
神经系统疾病	Neurological disorders	2.57	2020	2022	

图 8 AD 动物实验排名前 25 的突变词

Figure 8 Top 25 strongest citation bursts in AD animal experiments

境刺激的适应性变化。在 AD 病理通路中,突触功能障碍,如突触丢失和突触缺陷可塑性,被认为与认知能力下降密切相关<sup>[40-41]</sup>。Peris 等<sup>[42]</sup>发现平衡的酪氨酸化/脱酪氨酸化微管蛋白循环对于维持突触可塑性,可防止淀粉样蛋白- $\beta$  肽诱导的突触损伤。刘羽等<sup>[43]</sup>发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以改善 AD 患者突触可塑性与学习记忆能力。

总而言之,在 AD 动物实验领域研究未来趋势主要集中在 AD 的发病机制与治疗上,目前主要被认为其可能与 A $\beta$  斑块形成、tau 蛋白过度磷酸化、神经原纤维缠结积累、神经胶质炎症,以及最终丧失适当的神经可塑性有关,而内嗅皮层、神经元和突触的可塑性是目前研究的前沿与热点。

## 4 结论

本研究基于文献计量学和可视化分析,评估和量化 2018 ~ 2022 年 WOS 数据库中的 4015 篇出版物中 AD 动物实验领域的全球概况。根据对出版物和参考文献的分析,在过去五年中,AD 动物实验领域文献数量持续增加。美国、中国、英格兰是生产文章最多的国家。此外,全面回顾了近五年 AD 动物实验领域的进展,确定了该领域的热点与前沿话题。根据关键词和引用参考文献的分析,可以发现 AD 动物实验领域中 AD 的发病机制和治疗仍是近年来研究的重点。这篇综述分析了 AD 动物实验的相关的结果,可能会推动这一领域的发展,并为未来的研究奠定基础。

同时,本研究也存在一些局限性。首先,研究人员选择了 WOSCC 数据库,并且只选择了英文文章和特定的年份,这可能会导致部分文献数据缺失;其次,一些作者或机构在 WOSCC 数据库中的名称格式不同,这意味着他们的研究数量可能是分散的,这将在一定程度上影响分析结果。

### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, et al. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021 [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8(3): 371-386.
- [ 2 ] Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517.
- [ 3 ] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [J]. Lancet, 2005, 366(9503): 2112-2117.
- [ 4 ] Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8(3): 313-321.
- [ 5 ] GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 385(9963): 117-171.
- [ 6 ] Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias [J]. Rev Neurol, 2018, 66(11): 377-386.
- [ 7 ] Masters CL, Beyreuther K. Science, medicine, and the future: Alzheimer's disease [J]. BMJ, 1998, 316(7129): 446-448.
- [ 8 ] Qazi TJ, Quan Z, Mir A, et al. Epigenetics in Alzheimer's disease: perspective of DNA methylation [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1026-1044.
- [ 9 ] Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, et al. Role of animal models in biomedical research: a review [J]. Lab Anim Res, 2022, 38(1): 18.
- [ 10 ] 魏泓. 医学动物实验技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2016.  
Wei H. Experimental technology of medical animals [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2016.
- [ 11 ] Chen C, Hu Z, Liu S, et al. Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(5): 593-608.
- [ 12 ] Aerts L, Miccoli B, Delahanty A, et al. Do we still need animals? Surveying the role of animal-free models in Alzheimer's and Parkinson's disease research [J]. EMBO J, 2022, 41(6): e110002.
- [ 13 ] King A. The search for better animal models of Alzheimer's disease [J]. Nature, 2018, 559(7715): S13-S15.
- [ 14 ] Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies [J]. EMBO J, 2017, 36(17): 2473-2487.
- [ 15 ] Saito T, Matsuba Y, Mihira N, et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease [J]. Nat Neurosci, 2014, 17(5): 661-663.
- [ 16 ] Park H, Cho B, Kim H, et al. Single-cell RNA-sequencing identifies disease-associated oligodendrocytes in male APP NL-G-F and 5XFAD mice [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 802.
- [ 17 ] Nortley R, Korte N, Izquierdo P, et al. Amyloid  $\beta$  oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes [J]. Science, 2019, 365(6450): eaav9518.
- [ 18 ] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics [J]. Science, 2002, 297(5580): 353-356.
- [ 19 ] Nilsson P, Loganathan K, Sekiguchi M, et al. A $\beta$  secretion and plaque formation depend on autophagy [J]. Cell Rep, 2013, 5(1): 61-69.
- [ 20 ] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families [J]. Science, 1993, 261(5123): 921-923.
- [ 21 ] Koutsodendris N, Nelson MR, Rao A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential

- mechanisms [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 73–99.
- [22] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(5): 1977–1981.
- [23] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537.
- [24] Levin OS, Vasenina EE. Twenty-five years of the amyloid hypothesis of Alzheimer disease: advances, failures and new perspectives [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2016, 116(6): 3–9.
- [25] Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2426.
- [26] Garai K, Verghese PB, Baban B, et al. The binding of apolipoprotein E to oligomers and fibrils of amyloid- $\beta$  alters the kinetics of amyloid aggregation [J]. *Biochemistry*, 2014, 53(40): 6323–6331.
- [27] 李少创, 韩诚, 秦亚莉, 等. 阿尔茨海默病实验动物模型评述 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 131–145.  
Li SC, Han C, Qin YL, et al. A review of experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(1): 131–145.
- [28] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44–84.
- [29] Reddy VP, Zhu X, Perry G, et al. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(4): 763–774.
- [30] Mendez MF. The relationship between anxiety and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2021, 5(1): 171–177.
- [31] Li Q, Liu Y, Sun M. Autophagy and Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(3): 377–388.
- [32] Chung KM, Hernández N, Sproul AA, et al. Alzheimer's disease and the autophagic-lysosomal system [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 697: 49–58.
- [33] Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, et al. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(7): 703–711.
- [34] van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, et al. The Mediterranean, dietary approaches to stop hypertension (DASH), and mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease—a review [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(6): 1040–1065.
- [35] Shea TB, Remington R. Nutritional supplementation for Alzheimer's disease? [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2015, 28(2): 141–147.
- [36] Lashley T, Schott JM, Weston P, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(5): dmm031781.
- [37] Hölscher C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signalling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(4): 891–897.
- [38] Mavroudis I. Cerebellar pathology in Alzheimer's disease [J]. *Hell J Nucl Med*, 2019, 22: 174–179.
- [39] Nakazono T, Jun H, Blurton-Jones M, et al. Gamma oscillations in the entorhinal-hippocampal circuit underlying memory and dementia [J]. *Neurosci Res*, 2018, 129: 40–46.
- [40] Ju Y, Tam KY. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 543–549.
- [41] Zheng J. Hippocampal neurogenesis and pro-neurogenic therapies for Alzheimer's disease [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(1): 3–14.
- [42] Peris L, Parato J, Qu X, et al. Tubulin tyrosination regulates synaptic function and is disrupted in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2022, 145(7): 2486–2506.
- [43] 刘羽, 秦川. HDAC2: 阿尔茨海默病治疗靶点 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(5): 80–83.  
Liu Y, Qin C. HDAC2: a target of the treatment for Alzheimer's disease [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2012, 20(5): 80–83.

[收稿日期] 2023-04-26