

2009 年甲型 H1N1 流感国内外文献分析研究

王 敏 李 阳 孙晓北 许培扬 池 慧

2009 年甲型 H1N1 流感首先于 3 月 18 日在墨西哥出现^[1],同年 4 月美国首次在人体内检测到这种新型病毒,目前该病毒已在全球范围内蔓延。经美国疾病预防控制中心鉴定,致病源为“四重基因重组”(quadruple reassortant)病毒,是一种同时含人、禽、猪(欧洲猪和亚洲猪)流感病毒序列的新型甲型 H1N1 流感病毒^[2]。

据世界卫生组织通报,截至 2009 年 12 月 27 日,全球超过 208 个国家和地区共报告实验室确诊病例 60 余万,至少造成 12220 例死亡;其中美洲地区死亡人数最多,超过 6670 例,欧洲地区至少 2422 例,西太平洋地区 1249 例、东南亚地区 1056 例、东地中海地区 693 例、非洲地区 130 例^[3]。

中华人民共和国卫生部于 2009 年 5 月 11 日确诊中国首例甲型 H1N1 流感患者,截至 2009 年 12 月 31 日,全国 31 个省份累计报告甲型 H1N1 流感确诊病例 120498 例(境内 118244 例,境外输入 2254 例),死亡 648 例,除海南省尚未出现死亡病例外,其余各省均已出现死亡病例^[4]。

本文拟通过检索国内外医疗卫生科研人员、管理人员发表的 2009 年甲型 H1N1 流感相关文献,从预防与控制、基础研究、临床研究、流行病学四个方面,对甲型 H1N1 流感文献进行系统分析,为国内研究人员、政策管理人员把握国内外甲型 H1N1 流感研究热点、研究现状提供参考。

一、国外文献分析

(一)数据收集:PubMed 是美国国立医学图书馆下属国家生物技术信息中心开发的检索系统,收录 70 多个国家和地区的 19598 种期刊,累积了 1948 以来的 1900 多万条生物医学文献记录,数据每日更新,并提供主题词检索功能,是国际公认的最具权威的生物医学文献检索系统。为确保甲型 H1N1 流感国外相关文献检索的全面性、准确性,故选择 PubMed 数据库进行检索。

采用“Influenza A Virus, H1N1 Subtype”主题词

检索,H1N1、Swine Flu 自由词题名检索,同时联合应用 PubMed 首页提供的“Latest H1N1 citations in PubMed”检索策略 (swine OR H1N1) AND (flu OR influenza OR virus OR outbreak OR pandemic),检索 2009 年 4 月至今有关甲型 H1N1 流感的文献,检索结果为 1622 篇(检索时间 2009 年 12 月 10 日)。

(二)结果分析:2009 年 4 月至今,PubMed 数据库共收录甲型 H1N1 流感相关文献 1622 篇,由于 2009 年甲型 H1N1 流感与季节性甲型 H1N1 流感检索用词相同,因此 1622 篇文献中部分文献为季节性甲型 H1N1 流感。为准确分析 2009 年甲型 H1N1 流感的文献,对 1622 篇文献进行人工筛选,去除有关季节性甲型 H1N1 流感的相关文献,最后得到 2009 年甲型 H1N1 流感相关文献 1365 篇,以下对这 1365 篇文献进行分析。

1. 主题分析:利用 TDA 文献分析软件,对 1365 篇文献的题名利用自然语言处理抽取相关词,并将抽取的词汇与主题词进行融合,对相关主题涉及到的主题词、相关词,从预防与控制、基础研究、临床研究、流行病学 4 个方面进行分析,具体结果见表 1。

对 2009 年 4 月至今 PubMed 数据库收录的 1365 篇 2009 年甲型 H1N1 流感文献进行词频分析、内容分析,当前甲型 H1N1 流感的研究热点具体如下:(1)甲型 H1N1 流感的预防与控制,相关文献占总文献量的 32.67%。主要包括预防甲型 H1N1 流感疾病传播、保护健康人群等开展的研究,如流感疫苗研究占总文献量的 19.41%,尽管目前有关甲型 H1N1 流感疫苗不良反应的报道不断出现,但现阶段疫苗仍为预防甲型 H1N1 流感最为有效的措施。(2)甲型 H1N1 流感基础研究,相关文献占总文献量的 22.86%。主要包括甲型 H1N1 免疫学(11.87%)、遗传学(11.43%)等方面的研究。此外,分析发现国外对甲型 H1N1 流感病毒血凝素、神经氨酸酶关注较多,可能与近期出现的病毒变异及病毒耐药有关^[5,6]。(3)甲型 H1N1 流感临床研究,相关文献占总文献量的 33.70%。既包括针对甲型 H1N1 重症患者采取的具体治疗措施,

表 1 国外 2009 年甲型 H1N1 流感相关文献主题分析情况

相关主题	主题词或关键词	文献量(篇)	所占比例(%)
预防与控制	protection/prevention	337	24.69
	vaccination/vaccines	265	19.41
	strategy/policy	33	2.42
	小计*	446	32.67
基础研究	molecular sequence data	30	2.20
	immunology	162	11.87
	genetics	156	11.43
	hemagglutinin	45	3.30
	neuraminidase	45	3.30
	小计	312	22.86
临床研究	etiology/etiological	19	1.39
	isolation & purification	137	10.04
	detection/diagnosis/RT-PCR	135	9.89
	clinical trial/vaccine trial	13	0.95
	oseltamivir/tamiflu	91	6.67
	therapy/treatment/therapeutic	173	12.67
	drug resistance/virus resistance	52	3.81
	case report/case series	80	5.86
	小计	460	33.70
流行病学	phylogeny/origin	97	7.11
	pandemic/epidemiology	615	45.05
	transmission	124	9.08
	risk factors	38	2.78
	incidence	43	3.15
	disease outbreak	354	25.93
	surveillance	111	8.13
	小计	735	53.85

①数据来源:PubMed;②检索时间:2009 年 12 月 10 日;③小计*:指某一研究主题总的相关文献,由于一篇文献可能含有多个主题词,因此某一研究主题小计得出的文献,并不是多个主题词相关文献量的直接相加

又涉及甲型 H1N1 流感临床诊治过程中的主要环节^[7]。此外,有关奥司他韦(达菲)治疗甲型 H1N1 流感产生耐药的关注度也较高,占总文献量的 3.81%。(4)甲型 H1N1 流感流行病学特点,相关文献占总文献量的 53.85%。目前国外学者有关甲型 H1N1 流感流行病学方面的研究比较广泛,从甲型 H1N1 病毒的起源、可能产生的危险因素,到甲型 H1N1 病毒的传播、蔓延以及感染趋势和特点,均进行了详细报道。此外,世界各地甲型 H1N1 流感暴发情况及流感病例的报道、监测等方面也是国外学者关注的热点。(5)甲型 H1N1 流感人群关注分析。1365 篇文献对各年龄段的人群均有涉及,如婴儿、学龄前儿童、青少年、中年人、老年人等,其中对女性关注度

略高于男性。目前,各年龄段的人群均有罹患甲流的危险,但以儿童和青壮年为主^[8]。另外,由于近期孕妇罹患甲流的病例数不断增加且病死率较高,这一特殊人群已成为医疗卫生人员关注的对象。

2. 期刊分析:对 1365 篇文献发表所在的期刊进行分析,以便了解 2009 年甲型 H1N1 流感文献期刊分布,为医疗卫生科研人员、管理人员获取国际甲型 H1N1 流感动态信息提供参考。1365 篇文献分布于 424 种期刊,其中载文量排名前 10 的期刊依次为:BMJ(载文量 105 篇,占 7.69%),Eurosurveillance(载文量 86 篇,占 6.30%),New England Journal of Medicine(载文量 33 篇,占 2.42%),Science(载文量 31 篇,占 2.27%),Lancet、Morbidity and Mortality Weekly Report(载文量 28 篇,占 2.05%),Canadian Medical Association Journal(载文量 26 篇,占 1.90%),Emerging infectious diseases、Nature(载文量 24 篇,占 1.76%),Journal of Virology(载文量 23 篇,占 1.68%)。

3. 国家分布:1365 篇文献中有 831 篇文献标引了作者地址,534 篇文献未标引作者地址。下面仅对标引作者地址的 831 篇文献进行分析。

结果显示,831 篇文献是由 50 多个国家的医疗卫生人员所发表,其中美国发文量居首位,共发表 214 篇,占总文献量的 15.68%;中国居第 2 位,共发表 93 篇(其中 18 篇为香港发表,9 篇为台湾发表,66 篇为大陆发表),占 6.81%;其次分别为:英国(发表 63 篇,占 4.62%),澳大利亚(发表 43 篇,占 3.15%),德国、日本(发表 37 篇,占 2.71%)、加拿大(发表 25 篇,占 1.83%)、法国(发表 24 篇,占 1.76%)、意大利(发表 23 篇,占 1.68%)、荷兰(发表 21 篇,占 1.54%)。

对 PubMed 收录的 2009 年甲型 H1N1 流感文献中,美国发表的 214 篇文献、中国发表的 93 篇文献的研究主题进行分析,比较两国在国际上发表文献研究主题的差异。结果显示(表 2),美国关于四个研究主题发表文献所占的比例由大到小依次为流行病学(49.53%)、预防与控制(35.51%)、基础研究(34.58%)、临床研究(27.57%),而中国依次为临床研究(38.71%)、基础研究(37.63%)、流行病学(33.33%)、预防与控制(12.90%)。由此可以看出,中国医疗卫生人员在国际上发表的 2009 年甲型 H1N1 流感文献以基础研究、临床研究为主,关于中国预防控制策略、疫苗方面的研究在国外发表较少。

表 2 美国、中国 2009 年甲型 H1N1 流感文献主题分析比较

相关主题	主题词或关键词	美国		中国	
		文献量(篇)	所占比例*(%)	文献量(篇)	所占比例*(%)
预防与控制	protection/prevention	49	22.90	7	7.53
	vaccination/vaccines	51	23.83	10	10.75
	strategy/policy	4	1.87	1	1.08
	小计*	76	35.51	12	12.90
基础研究	molecular sequence data	6	2.80	10	10.75
	immunology	42	19.63	16	17.20
	genetics	37	17.29	24	25.81
	hemagglutinin	17	7.94	10	10.75
	neuraminidase	9	4.21	4	4.30
	小计	74	34.58	35	37.63
临床研究	etiology/etiological	1	0.47	0	0.00
	isolation & purification	19	8.88	11	11.83
	diagnosis /detection/RT – PCR	13	6.07	19	20.43
	clinical trial/vaccine trial	2	0.93	0	0.00
	oseltamivir/tamiflu	6	2.80	4	4.30
	therapy/treatment/therapeutic	25	11.68	5	5.38
	drug resistance/virus resistance	13	6.07	2	2.15
	case report/case series	7	3.27	4	4.30
	小计	59	27.57	36	38.71
流行病学	phylogeny/origin	22	10.28	15	16.13
	pandemic/epidemiology	84	39.25	21	22.58
	transmission	18	8.41	4	4.30
	risk factors	3	1.40	0	0.00
	incidence	3	1.40	0	0.00
	disease outbreak	41	19.16	3	3.23
	surveillance	10	4.67	2	2.15
	小计	106	49.53	31	33.33

①数据来源:PubMed;②检索时间:2009 年 12 月 10 日;③小计*:指某一研究主题总的相关文献,由于一篇文献可能含有多个主题词,因此某一研究主题小计得出的文献,并不是多个主题词相关文献量的直接相加;④所占比例*:指各研究主题发表的文献占本国发表的 2009 年甲型 H1N1 流感文献的比例

二、国内文献分析

(一)数据收集

中国知网 CNKI 数据库由同方知网(北京)技术有限公司开发研制,涵盖社会科学、自然科学、工程技术、农业、医药卫生、经济、教育和图书情报等各个领域的学科资源,文献类型包括期刊论文、会议论文、学位论文等,数据每日更新;万方数据知识服务平台由北京万方数据股份有限公司开发研制,学科范围、文献类型与 CNKI 相同,但在收录的期刊论文、会议论文、学位论文的内容方面与 CNKI 有一定的差异。为确保甲型 H1N1 流感国内相关文献检索的全面性、准确性,避免使用单库检索引起的文献数据缺失,故选择 CNKI、万方数据知识服务平台两个检索系统同时进行检索。

采用“H1N1 or (人 and 猪流感)”作为检索词,在题名中检索 2009 年至今有关甲型 H1N1 流感的文

献,检索结果为 1163 篇(检索时间 2009 年 12 月 10 日)。

(二)结果分析

对 CNKI 和万方两大数据库收录的 2009 年甲型 H1N1 流感相关文献进行检索,并利用 NoteExpress 软件对两库检索结果进行去重,共得到文献 1163 篇。对 1163 篇文献进一步筛选,去除其中的外文文献以及季节性 H1N1 流感、H1N1 亚型猪流感方面的文献,最后得到 2009 年甲型 H1N1 流感中文相关文献 789 篇,以下对这 789 篇文献进行分析。

1. 主题分析:利用 TDA 文献分析软件,对 789 篇中文相关文献的题名利用自然语言处理抽取关键词,并将抽取的词汇与关键词进行融合,对相关主题涉及到的关键词,从预防与控制、基础研究、临床研究、流行病学 4 个方面进行分析,具体结果见表 3。

表 3 国内 2009 年甲型 H1N1 流感中文
相关文献主题分析情况

相关主题	关键词	文献量(篇)	所占比例(%)
预防与控制	预防/防控/控制	186	23.57
	疫苗/甲型 H1N1 流感疫苗	53	6.72
	策略/措施	44	5.58
	小计*	254	32.19
基础研究	病原学	5	0.63
	基因/遗传	31	3.93
	基因重排/遗传重排/	7	0.89
	基因重配/基因突变	6	0.76
	序列/序列分析	7	0.89
	血凝素	40	5.07
	小计	40	5.07
临床研究	检测/诊断/RT-PCR	26	3.30
	治疗/临床分析	41	5.20
	中医/中药	12	1.52
	达菲/奥司他韦	1	0.13
	耐药	7	0.89
	护理	8	1.01
	医院感染	38	4.82
	病例/病例分析	8	1.01
	临床观察/医学观察	168	21.29
	小计	30	3.80
流行病学	流行病学	14	1.77
	暴发流行	4	0.51
	监测	56	7.10
	疫情	91	11.53
	小计		

①数据来源:CNKI、万方数据库网络版;②检索时间:2009 年 12 月 10 日;③小计*:指某一研究主题总的相关文献,由于一篇文献可能含有多个关键词,因此某一研究主题小计得出的文献,并不是多个关键词相关文献的直接相加

对 CNKI 和万方两大数据库收录的 789 篇 2009 年甲型 H1N1 流感文献进行词频分析、内容分析发现,国内甲型 H1N1 流感研究热点与国外基本相似,但较为分散,下面总结其主要研究热点:(1)甲型 H1N1 流感的预防与控制,相关文献占总文献量的 32.19%。主要包括制定防控策略、积极采取相关的应对措施,这与我国甲型 H1N1 流感疫情的蔓延是密切相关的。目前,国内流感疫苗的研究与国外相比开展较少,因此流感疫苗研究应在国内受到更多的关注。(2)甲型 H1N1 流感基础研究,相关文献占总文献量的 5.07%。主要侧重于流感病毒的遗传学研究,如基因变异、基因重排、基因序列分析等方面,这对阐明甲型 H1N1 流感的遗传变异及分子特性,分析和预测甲型流感病毒的致病性、药物敏感性和现有疫苗的预防保护作用^[9],具有重要的意义。(3)甲型 H1N1 流感临床研究,相关文献占总文献量的 21.29%。主要包括

甲流患者的检测诊断、治疗(包括中药治疗和达菲治疗)、护理等环节。此外,开展甲流患者临床病例分析,总结甲型 H1N1 流感确诊病例的临床特点及预后,为今后甲型 H1N1 流感救治及相关策略制定提供了重要参考。(4)甲型 H1N1 流感流行病学特点,相关文献占总文献量的 11.53%。在流行病学方面我国与国外关注点基本一致,主要关注甲型 H1N1 流感暴发流行、流行病学监测和病原学监测方面的内容,这对我国积极采取应对措施、各级各部门联手,及时有效防控甲型 H1N1 流感的传播是非常必要的。

2. 期刊分布:对 789 篇文献发表所在的期刊进行分析,为医疗卫生科研人员、管理人员获取国内 2009 年甲型 H1N1 流感动态信息提供参考。789 篇文献共分布于 388 种期刊,文献分布较为分散,其中载文量排名前 10 的期刊依次为:中华疾病控制杂志(载文量 14 篇,占 1.77%),疾病监测(载文量 13 篇,占 1.65%),中国国境卫生检疫杂志(载文量 10 篇,占 1.27%),中国科技纵横、第二军医大学学报(载文量 9 篇,占 1.14%),广西医学、中国学校卫生(载文量 8 篇,占 1.01%),首都医药、中国全科医学、中国预防医学杂志、中华创伤骨科杂志、中华现代护理学杂志、中华医学杂志、中华医院管理杂志和中华预防医学杂志(载文量 7 篇,占 0.89%)。

三、小 结

文献计量法是一种较为客观合理的科学研究成果定量分析方法。本文采用文献计量法、词频分析法、内容分析法对 2009 年甲型 H1N1 流感国内外文献进行分析,把握国内外甲型流感研究热点及其研究现状,比较揭示美国、中国在国际上发表 2009 年甲型 H1N1 流感文献研究主题的差异,同时对 2009 年甲型流感文献载文量高的期刊进行分析,以期为国内医疗卫生科研人员、管理人员开展 2009 年甲型 H1N1 流感研究提供参考。

参考文献

1 No author listed. Swine influenza:how much of a global threat[J]. Lancet,2009,373(9674):1495
2 USA CDC. 2009 H1N1 Flu (“Swine Flu”) and You. [2009-12-24]. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/qa.htm>
3 World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 81. [2009-12-31]. http://www.who.int/csr/don/2009_12_30/en/index.html.
4 中华人民共和国卫生部. 疫情信息. [2009-01-02]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/pyqxx/list.htm>
5 Maurer-Stroh S, Ma J, Lee RT, et al. Mapping the sequence mutations of the 2009 H1N1 influenza A virus neuraminidase relative to drug

- and antibody binding sites[J]. *Biology direct*, 2009, 20(4):18
- 6 Van Der Vries E, Jonges M, Herfst S, *et al.* Evaluation of a rapid molecular algorithm for detection of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and screening for a key oseltamivir resistance (H275Y) substitution in neuraminidase[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2009 Oct 24 [Epub ahead of print]
- 7 Jain R, Goldman RD. Novel influenza A (H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management[J]. *Pediatric Emergency Care*. 2009, 25(11):791-796
- 8 Turbelin C, Pelat C, Boëlle PY. Early estimates of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus activity in general practice in France: incidence of influenza-like illness and age distribution of reported cases[J]. *Eurosurveillance*, 2009, 14(39) pii:19341
- 9 沃恩康, 吴海波, 王怡婷, 等 H1N1 流感病毒基因组序列分析及其特性研究[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2009, 36(3):149-153
- (收稿:2009-12-30)
(修回:2009-12-31)

基质金属蛋白酶与绝经后骨质疏松症

谢金珍 卜淑敏

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是指绝经引起的全身性骨疾病, PMOP在临床上主要表现为腰腿疼和病理性骨折, 其发生与骨量丢失有关。据统计结果表明, 大约1/3的绝经后妇女患骨质疏松症, 严重影响老年人的生活质量, 已成为重要的公共健康问题。因此, 世界卫生组织将21世纪的前10年确定为“骨质疏松与骨关节病年”^[1]。骨胶原的代谢与骨的代谢密切相关, 骨胶原的过度降解或合成的减少皆可以引起骨弹性或韧性降低, 骨盐丢失依附, 溶解增多及易导致骨质疏松症(osteoporosis, OP)^[2]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类锌依赖的降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的胞外蛋白水解酶, 近年来的研究发现, MMP通过降解骨基质而参与PMOP的发生^[3]。本文在查阅国内外文献的基础上综述了MMP在PMOP发病机制中作用的最新研究进展。

一、MMPs

1. MMPs概述: MMPs是一组结构相似、依赖 Zn^{2+} 水解ECM的蛋白水解酶类, 在多种降解ECM的蛋白水解酶家族中, MMPs被认为是最重要的一类, 该家族中的一些酶是迄今为止已发现的唯一能分解纤维类胶原的酶类^[1,2]。现已发现的MMPs有20余种, 按作用底物不同分5大类^[3]: ①胶原酶(MMP-1, 8, 13), 主要降解I型、II型和III型胶原; ②明胶酶(MMP-2, 9), 主要降解IV型胶原以及大量的变性

胶原蛋白; ③基质水解酶(MMP-3, MMP-10, 11), 显示广谱的底物特异性, 主要剪切基质蛋白, 如纤粘连蛋白和层粘连蛋白; ④膜型金属蛋白酶(MMP-14, 15, 16, 17); ⑤其他金属蛋白酶。MMPs的生物活性受基因转录、酶原活化和酶抑制剂等多因素调控, 其中基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)是MMP的特异性生理抑制剂, 目前发现的TIMPs分4型, 包括TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4, 它以1:1的比例与活化的MMPs结合形成稳定的复合体后扰乱MMPs的激活或直接抑制MMPs酶原活性^[2]。

2. MMPs的生物学功能: MMPs的主要功能: ①降解ECM; ②激活生长因子、化学增殖素和其他MMPs, 形成级联效应, 在维持正常组织自身稳定方面发挥重要作用^[2]。

二、PMOP

1. PMOP概述: PMOP是指发生于绝经后妇女的以低骨量及骨组织微结构退行性病变为特征的一种全身性骨骼疾病。PMOP患者的发病年龄主要在50~70岁之间, 表现为骨量迅速丢失, 易发生骨折, 骨折多发生在以骨松质为主的椎体、股骨上端及桡骨远端。PMOP属于原发性骨质疏松症的一种, 表现为高转换型骨质疏松, 即骨吸收与骨形成均活跃, 但以骨吸收为主^[3]。

2. PMOP的发病机制: PMOP的发生主要是由于卵巢功能衰退导致雌激素(estradiol, E_2)水平下降, 继发甲状旁腺功能亢进使降钙素分泌不足, 从而导致骨吸收量大于骨形成量, 出现低骨量和骨组织微结构退行性病变。此外, PMOP的发病还与遗传因

基金项目: 国家自然科学基金(30771046)、北京市教委科技发展规划项目(KM200710029001)

作者单位: 100088 北京, 首都体育学院