

1992—2010 年 *N*-花生四烯酰乙醇胺研究文献计量分析

乐可佳, 扈晓佳, 陆 阳*

(上海交通大学医学院 药理学系, 上海 200025)

摘 要: 通过文献计量学方法分析内源性大麻素 *N*-花生四烯酰乙醇胺 (anandamide, AEA) 的研究现状。以 anandamide 为关键词在 ISI Web of Knowledge 数据库中检索相关文献, 对其发表时间、语种、作者、期刊来源、学科类别和被引用次数等进行分析。共检索相关文献 3 015 篇, 主要作者、国家、期刊、学科类别、发表时间依次为: Di Marzo V (220 篇)、美国 (1 254 篇)、Br J Pharmacol (189 篇)、生物化学与分子生物学类 (2 631 篇)、2009 年 (318 篇)。AEA 领域的研究正逐渐受到世界各国研究者的重视, 但其产业化、规模化发展还需要很长的发展过程。

关键词: *N*-花生四烯酰乙醇胺; 文献计量学分析; 国外数据库; 研究现状; 神经保护

中图分类号: Q547 : G350

文献标识码: A

文章编号: 1674 - 5515(2010)06 - 0430 - 04

Metrological analysis of literature on the research of anandamide from 1992 to 2010

LE Ke-jia, HU Xiao-jia, LU Yang

(Department of Pharmacy, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Abstract: To analyze the research on anandamide (AEA) during the period of 1992—2010 through metrological analysis. The papers about anandamide research reported from 1992 to 2010 on ISI Web of Knowledge were retrieved, with anandamide as the key word. The time, written language, writers, journals and citation of the papers were analyzed. A total of 3 015 papers about AEA were obtained. The first places in terms of the writer, country, journal, discipline, and published time were as follows: Di Marzo V (220 papers), USA (1 254 papers), Br J Pharmacol (189 papers), biochemistry & molecular biology (2 631 papers), and 2009 (318 papers). Study on AEA is gaining more and more attention, and it still needs a long time for the industrial development of anandamide.

Key words: anandamide; metrological analysis of literature; overseas database; research status; neuroprotective

大麻素受体介导的神经保护是哺乳动物自身保护系统的重要环节之一。体内和体外实验证实, 当神经元损伤 (如脑缺血、外伤性脑损伤) 时, 机体释放的内源性大麻素具有保护应答作用。*N*-花生四烯酰乙醇胺 (anandamide, AEA) 是 Devane 等^[1]于 1992 年发现的一种能够与大麻素受体 (CB1,

CB2) 结合, 并将其激活的内源性物质。在参与大麻素受体作用过程的酶系中, 脂肪酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 对 AEA 的活性影响最大, 能够将其完全分解为花生四烯酸和乙醇胺^[2]。

动物实验与离体脑片实验都证明 AEA 具有一定的神经保护作用, AEA 可干预神经退行性病变,

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (30672441, 30873057); 上海市科委基础重点课题 (08JC1413600); “十一五”重大新药创制科技重大专项“综合性新药研究开发技术大平台” (2009ZX09301-007)

作者简介 乐可佳, 女, 硕士研究生, 研究方向为药理学。Tel: 021-63846590-776466, E-mail: lekejia@hotmail.com

扈晓佳, 男, 博士, 讲师, 研究方向为中药活性成分研究。Tel: 021-63846590-776466, E-mail: alfredxjhu@hotmail.com

* **通讯作者** 陆 阳, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药理学。Tel: 021-63846590-776464, E-mail: luyangssmu@yahoo.com

如阿尔茨海默氏病(AD)^[3]、亨廷顿病(HD)^[4]和多发性神经硬化症(NIS)^[5]等的发展过程。关于AEA神经保护作用的研究至今仍处于实验室研究阶段,尚无临床应用的报告。

AEA的神经保护作用已经日益成为研究热点,笔者利用文献计量学方法对1992—2010年期间有关AEA文献进行统计,从多个角度对其进行统计分析,为今后研究提供参考。首先以“anandamide”为关键词,在数据库ISI Web of Knowledge中以Web of Science with Conference Proceedings、Current Contents Connect、Derwent Innovations Index、BIOSIS Previews及MEDLINE 5个生物医药相关数据库作为检索对象,检索的时间范围为1992—2010年,数据库更新时间截止到2010年9月。共检索出文献4 623篇,其中有3 015篇论文、949篇会议记录、485篇综述以及174篇其他类型文献。针对其中的3 015篇论文,分别对其发表年代、语种、期刊来源、被引用次数、作者、学科类别等方面进行统计和分析。

1 文献发表情况

从1992年至2010年9月,以AEA为研究对象的论文3 015篇(图1),年发文数逐年增长(1999年除外)。从1998年起,涉及AEA的研究逐年升温,年均发文量达到208.83篇(不含2010年),较1998年之前的年均发文量40.83篇增长了4.1倍。所发表的3 015篇论文中2 961篇为英文文献,占总数的98.21%,中文文献仅有5篇,占总数的0.17%。此结果一方面显示了针对此研究英文文献的主流地位,另一方面也与数据库收录的文章类型以及使用英文关键词进行搜索有关。

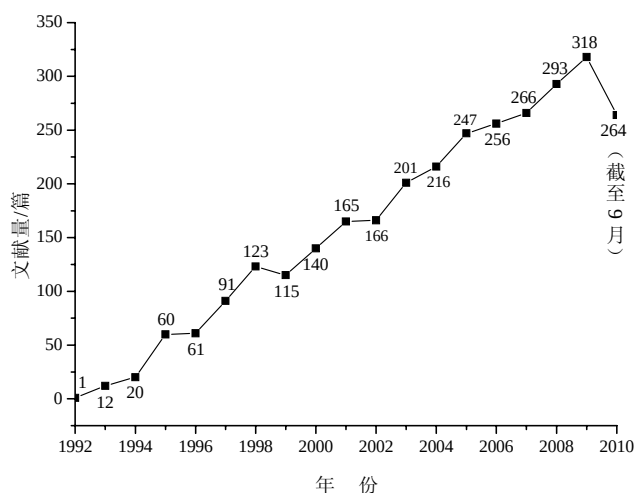


图1 1992—2010年9月AEA论文发表情况

2 文献作者、发文机构及被引情况

发表论文量超过80篇的作者共有6位(表1),其中发文量最多的是意大利的Di Marzo V,达220篇。据普赖斯对核心作者文献数量计算公式 $[M = 0.749 (N_{\max})^{1/2}]$,其中 $N_{\max}$ 为统计时间内最高产作者的论文数,当作者发文量达到M时,即为核心作者]计算^[6], $M = 11.1$,说明发表11篇及以上的作者可视为AEA研究的核心作者,共163位。

从统计结果可以看出,美国和意大利在AEA方面的研究处于世界领先水平,无论是论文发表数量还是论文被引用次数都远超其他国家。Di Marzo V所在的意大利Endocannabinoid Res Grp以及Cravatt B F所在的美国斯克里斯普斯研究所(Scripps Res Inst)在该研究方向的研究实力很强,不但发表论文数量领先于其他科研单位,同时所发表的论文也有很高的被引频次,其所发论文质量高、学术影响力大。其他发表论文数较多的单位还有美国的加

表1 发表论文量20篇以上的作者及被引情况

作者	论文量/篇	占总文献百分比/%	所在国家	平均被引用次数
Di Marzo V	220	7.30	意大利	66.05
Piomelli D	110	3.65	美国	105.32
Cravatt B F	103	3.42	美国	68.09
Maccarrone M	92	3.05	意大利	32.08
Bisogno T	88	2.92	意大利	72.10
Markiyannis A	80	2.65	美国	100.98
Martin B R	72	2.39	美国	81.94
De Petrocellis L	70	2.32	意大利	77.30
合计	835	27.69	—	—

州大学欧文分校 (Univ Calif Irvine)、意大利的特拉莫大学 (Univ Teramo)、罗马第二大学 (Univ Roma Tor Vergata) 以及瑞典的于默奥大学 (Umea Univ) 等。从主要发表论文机构均为高等院校研究所这一点来看, 对 AEA 的研究还处在实验室基础研究阶段, 距其产业化、规模化发展还有一个较长的过程。

3 论文来源出版物

统计范围内的 3 015 篇论文来自 500 余种期刊, 载文量在 50 篇以上的期刊共 14 种 (表 2)。

表 2 论文来源出版物分布

出版物名称	论文数/篇	占总文献百分比/%
Br J Pharmacol	189	6.27
Eur J Pharmacol	150	4.98
J Pharmacol Exp Ther	129	4.28
J Biol Chem	76	2.52
J Med Chem	62	2.06
J Neurochem	61	2.02
J Neurosci	58	1.92
Psychopharmacology	53	1.76
Life Sci	52	1.72
Brain Res	51	1.69
Mol Pharmacol	51	1.69
Neuropharmacology	51	1.69
Proc Natl Acad Sci USA	51	1.69
FEBS Lett	50	1.66
其他	1 931	64.05
合计	3 015	100

根据布拉德福的文献聚散定律^[7], 在上述来源出版物中刊文最多的 13 种期刊共载文 1 034 篇, 占总文献量的 34.30%, 为该课题的核心期刊; 另外 71 种期刊共载文 1 036 篇, 占总文献量的 35.26%, 为相关期刊; 其他 400 余种期刊共载文 945 篇, 为边缘期刊。

4 所属学科类别统计

对文献所属的学科类别进行统计可以看出 AEA 的研究热点以及应用领域 (图 2)。对该化合物的研究主要集中在生物化学、药理学、神经科学、细胞生物学等方面, 显示出了其在神经药物方面有广阔的发展前景。而在化学合成以及心血管方面的研究则较为薄弱, 有待于进一步地深入。另一现象

是 1 篇文献同属多个学科类别, 这就显示出现代药学研究正向着多领域、多学科相互交叉融合的方向发展。

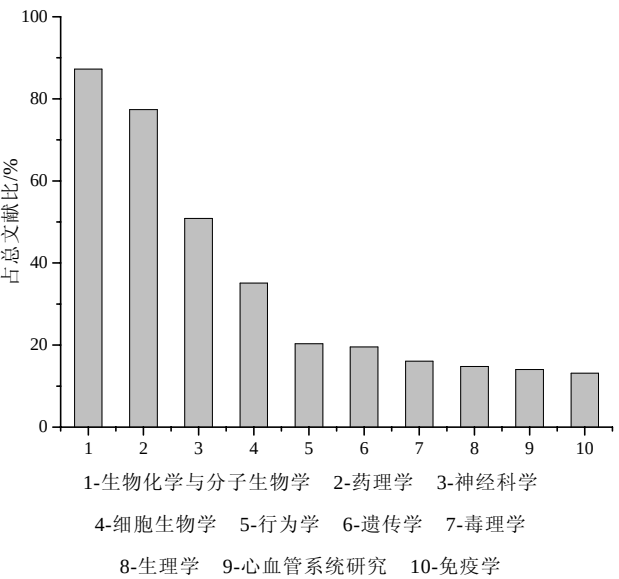


图 2 文献所属学科类别分布

5 高频被引文献分析

在被统计的 3 015 篇文献中有 2 473 篇被引用, 占总文献数的 82.02%。其中被引用次数在 400 次以上的论文共 21 篇, 这些文献的被引频次高、学术影响大。Devane 等^[1]所撰写的论文被引频次达到了 2 498 次, 是统计范围中被引频次最高的。Devane 等在猪脑中第一次发现了花生四烯酸衍生物 AEA, 并通过放射性标记探针的方式确定了其具有大麻素受体的诱导作用, 证明了 AEA 是大麻素受体的内源性配基。正是这项研究的结论为 AEA 这一物质的进一步深入研究奠定了基础。

在被引频次高于 400 次的 21 篇文献中, 出现的高频主题词有: arachidonic acid (花生四烯酸) 20 次、animals (动物) 20 次、receptor (受体) 19 次、cannabinoid (大麻素) 16 次、cell (细胞) 13 次以及 neurons (神经元) 8 次。对于 AEA 的研究热点主要集中于其所作用的受体、对大脑的药理作用、神经元凋亡的保护机制、分子结构和特征以及动物实验等方面。

此外, Cravatt 等^[8]认为, 由于临床和社会对于滥用大麻药物有着激烈的辩论, 寻找大麻的有效替代药物受到了强烈的关注。内源性大麻素 AEA 已经被证明是在大麻素对神经信号转导通路中的一个

有效成分。虽然这一化合物能够在体外结合并激活 CB1 受体,但在体内只有微弱的诱导作用和短暂的大麻素类似影响,这可能是由于其分解代谢速度过快导致的。他们的实验结果表明,缺乏脂肪酰胺水解酶(FAAH)的小鼠分解 AEA 的能力会显著降低,当使用 AEA 进行治疗时结果显示出了一种强烈的 CB1 依赖反应,包括运动减弱、痛觉缺失、全身僵硬和低体温症等。缺乏 FAAH 小鼠大脑拥有 15 倍于正常小鼠的 AEA 水平及显示疼痛感觉减弱,并且可由 CB1 拮抗剂 SR141716A 逆转。因此,FAAH 能够调控体内 AEA 的信号,将可能成为治疗疼痛和神经障碍的药物新靶标。

6 小结

笔者通过对 1992 年至今 AEA 相关文献的计量学研究,分析了国际上在这一领域的研究工作现状。在统计范围内的 3 015 篇文献中,仅 46 篇为中国作者所发表的文献,发表时间多在 2000 年以后,其中被引频次最高的是 2005 年中国第四军医大学与美国、加拿大等高校合著的一篇论文^[9]。这说明中国在该领域的研究还处于初期阶段,在论文数量与质量上都与国外有着较大的差距。美国和意大利则以极大的优势占据了该领域的主流研究地位。

从文献发表时间、作者、所属学科类别等多角度的分析可以看出,该领域的研究在国际上正日益受到关注,所涉及的范围也在逐步扩大,相信 AEA 及其类似化合物在通过化学修饰后克服其易在体内被分解的缺陷后,将在神经保护等方面有巨大的发展潜力。

参考文献

- [1] Devane W A, Hanus L, Breuer A, *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor [J]. *Science*, 1992, 258 (5090): 1946-1949.
- [2] Kingsley P J, Marnett L J. Analysis of endocannabinoids, their congeners and COX-2 metabolites [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877 (26): 2746-2754.
- [3] Milton N G. Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 332 (2): 127-130.
- [4] Micale V, Mazzola C, Drago F. Endocannabinoids and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 56 (5): 382-392.
- [5] Baker D, Pryce G, Croxford J L, *et al.* Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model [J]. *FASEB J*, 2001, 15 (2): 300-302.
- [6] 黄维茜. 1994—2005 年我国嗜铬细胞瘤文献计量分析[J]. *重庆医学*, 2007, 36 (12): 1161-1163.
- [7] 娄 钦, 罗志宏, 王 芹. 1994—2005 年我国胰岛移植文献计量分析[J]. *重庆医学*, 2006, 35 (10): 892-893.
- [8] Cravatt B F, Demarest K, Patricelli M P, *et al.* Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase [J]. *PNAS*, 2001, 98: 9371-9376.
- [9] Jiang W, Zhang Y, Xiao L, *et al.* Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (11): 3104-3116.

(收稿日期 2010-09-19)

版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议,在协议期间,中国药学会主办的科技期刊(包括天津**中草药**杂志社出版的 4 本期刊《**中草药**》、*Chinese Herbal Medicines* (中草药英文版)、《**现代药物与临床**》、《**药物评价研究**》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行,读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net)查阅浏览全文。

天津**中草药**杂志社