

血管内皮生长因子与骨折愈合: SCI数据库10年资料检索分析*☆

陈俭波

Vascular endothelial growth factor in bone healing: Data analysis based on SCI database

Chen Jian-bo

Abstract

BACKGROUND: Vascular endothelial growth factor plays an important role in bone healing.

OBJECTIVE: To provide the valuable bibliometric analytical data addressing the effects of vascular endothelial growth factor on bone healing.

DESIGN: Bibliometric data analysis based on Science citation index (SCI) database within 10 years.

DATA RETRIEVAL: ①A search of related literatures was performed in SCI database using the key words of "vascular endothelial growth factor/VEGF, fracture, healing". ②The data were analyzed. ③The data were output into pictures and tables to describe the results.

SELECTION CRITERIA: Original researches, reviews and conference proceedings were selected. Letters, editorials, proofreading, essays, short messaging and unpublished articles were excluded.

MAIN OUTCOME MEASUREMENTS: ①Numbers of the literatures; ②Publication year of the documents; ③Distribution of the countries; ④Distribution of the institutions; ⑤Document types; ⑥Analysis of source journals; ⑦Analysis of citation frequency.

RESULTS: A total of 180 papers associated with vascular endothelial growth factor in bone healing in SCI database were searched from January 2002 to December 2011, containing 158 articles and 22 other types of documents. Nine of the articles were cited more than 50 times and considered to be the classic references. Overall, the number of papers was gradually increasing. The *Bone* published the most papers ($n=21$, 11.67%), followed by *Journal of Bone and Mineral Research* ($n=13$).

CONCLUSION: Vascular endothelial growth factor in bone healing is the hot spot in recent years. Researches of China in this field are gradually mature and have an important position, and China is important in the number of literature in international database.

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 225300, Jiangsu Province, China

Chen Jian-bo ☆, Studying for doctorate, Attending physician, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 225300, Jiangsu Province, China
chchch.121212@163.com

Supported by: the Science and Technology Development Item of Changzhou, Jiangsu Province, No. CS2007905*

Received: 2012-02-10
Accepted: 2012-03-28

Chen JB. Vascular endothelial growth factor in bone healing: Data analysis based on SCI database. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(15): 2835-2842. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 血管内皮生长因子在骨折愈合过程中起着重要的作用。

目的: 利用 SCI 数据库文献检索和深度分析功能, 对于血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用近 10 年文献资料趋势进行多角度的探讨分析。

设计: 文献计量学分析。

资料提取: 由第一作者以 vascular endothelial growth factor/VEGF(血管内皮生长因子); fracture(骨折); 及 healing(愈合) 为关键词检索 SCI 数据库 2002-01/2011-12 的相关文献, 并将分析结果及资料导出, 以文字和图表的形式进行统计和计量分析, 描述其分布特征。

主要数据的判定指标: ①检索结果数量。②发表文章年份分布。③国家地区分布。④机构信息。⑤文献类型分析。⑥来源期刊分析。⑦高被引频次文献分析。

入选标准: 纳入标准: 检索血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关研究的文献。文献类型包括研究原著、综述、会议记录及摘要、快报文章、编辑素材。排除标准: 与文章目的无关的文献, 大于 10 年较陈旧的文献, 未发表的文章以及需电话追踪和手工检索逐一分析的文献。

主要数据判定指标: 以文献的类型、出版时间、发表文献的作者分布、学科类别、机构分布、国家地区分布、来源期刊、文献被引情况进行相关分析。

结果: SCI 数据库 2002/2011 收录的文献中共检索到 180 篇血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关的文献, 研究原著以 158 篇位居首位, 其中有 9 篇文献总被引次数超过 50 次, 被确定为经典文献。在时间分布上, 文献数量 2002/2011 总体呈上升趋势, 来源出版物呈分散情况, 其中 *Bone* 《骨》发表文献量 21 篇, 占全部文献的 11.67%。其次为 *Journal of Bone and Mineral Research* 《骨及矿物质研究》13 篇。

结论: 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用是近几年的研究热点, 中国在该领域的研究趋于成熟, 并在国际数据库收录文献数量上占有重要位置。

南京中医药大学, 江苏省南京市 225300

陈俭波 ☆, 男, 1973 年生, 黑龙江省甘南县人, 汉族, 南京中医药大学中医骨伤科在读博士, 主治医师, 主要从事骨与关节损伤的基础与临床研究。
chchch.121212@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)15-02835-08

收稿日期: 2012-02-10
修回日期: 2012-03-28
(20120328014/Z)

关键词: 血管内皮生长因子; 骨折; 愈合; 干预; 文献计量学
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.15.039

陈俭波. 血管内皮生长因子与骨折愈合: SCI 数据库 10 年资料检索分析[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(15): 2835-2842. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

血管内皮生长因子是对血管内皮细胞具有特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管新生。1989年, Ferrara 等人从牛脑垂体黏液滤泡—星状细胞培养基中分离纯化得到了一种蛋白质,它能特异作用于血管内皮细胞,引起血管内皮细胞增生,并在体内诱导血管形成,因此命名为血管内皮生长因子^[1]。血管内皮生长因子因其高度诱导血管生成作用及诱导血管通透性而受到学者的关注。

血管内皮生长因子是高度保守的同源二聚体糖蛋白,2条相对分子质量各为 24 000 的单链以二硫键组成二聚体,其相对分子质量为 $34 \times 10^3 \sim 45 \times 10^3$ ^[2]。血管内皮生长因子有极高的亲和力,可以促进内皮细胞的分裂、增殖与迁移;此外,通过旁分泌机制,血管内皮生长因子表达产物还可促进形成新生血管,增加血管通透性,对维持血管正常状态和完整性都起着积极的作用^[3]。

血管内皮生长因子可以与血管内皮上特异性受体结合,促进血管内皮增殖、加快血管的生成。Spector 等^[4]研究发现,在体外培养成骨细胞时,血管内皮生长因子对骨细胞的增殖没有作用,但血管内皮生长因子能够使骨细胞发生迁移及分化,并且极少量的血管内皮生长因子即可引起骨细胞发生迁移与分化,当浓度约为骨形态发生蛋白 1%时,成骨细胞即可发生迁移与分化,血管内皮生长因子表达的增强,其表达产物的生成可以促进血管生成,有些血管生成作用是通过这种机制来实现的^[5]。

骨折的愈合主要有 2 种方式:膜内成骨和软骨内成骨,这是一个极其复杂的生物学过程,它是在细胞的增殖与分化、细胞外基质的合成与钙化等一系列精密的过程组合下进行的。得益于现代分子生物学技术的发展,在骨折位点发现多种生长因子,并在不同的骨折修复阶段发挥不同的作用,多种细胞因子,如血管内皮细胞生长因子、转化生长因子 α 、 β 、纤维细胞生长因子、血小板生长因子、肿瘤坏死因子等协助新血管的形成^[6-9]。

血管的重建在骨折愈合修复整个过程起了非常关键的作用。血管新生主要有 2 种调节途径:血管内皮生长因子依赖通路与血管生成素依赖通路。研究表明,血管内皮生长因子是新血管生成和血管内皮细胞的特定丝分裂的重要介质^[10]。血管内皮生长因子具有促进血管生成、维持血管功能以及增加血管内皮细胞通透性的作用^[11-13]。

Connolly 等^[14]通过实验发现骨组织中可以表达血管内皮生长因子。Gerstenfeld 等^[15]发现血管内皮生长因子在骨痂中表达,也就是说人类骨折后血肿形成中存在较高水平的血管内皮生长因子,这种血肿存在于创伤后骨折周围。Hayami 等^[16]通过实验认为血管内皮生长

因子诱导血管长入软骨,从而使软骨内成骨增强,这对骨折的愈合极为有利。血管内皮生长因子不仅可以促进软骨内成骨,在骨膜下成骨过程中也起着明显的作用^[17]。除此以外,血管内皮生长因子还可以直接作用于成骨细胞。研究发现,骨折部位的成骨细胞有血管内皮生长因子 1、血管内皮生长因子 2 受体的表达^[18]。后来 Street 等^[19]发现血管内皮生长因子在骨折愈合中起到了关键的调节作用。抑制内源性血管内皮生长因子的表达会导致骨再生缓慢,而外源性血管内皮生长因子可以加速骨折的愈合。Peng 等^[20]也提出外源性血管内皮生长因子能进一步加速骨形成及愈合。Muschler 等^[21]则在实验中证实血管内皮生长因子可以激活、分化骨细胞向人们期望的表现型发展,从而有利于骨的修复。Lattermann^[22]在动物实验中发现,在骨折部位应用血管内皮生长因子腺病毒转染的方法可促进骨折愈合。

本文采用文献计量学方法,分析 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关的文献,认识血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究文献这一领域的国际研究动态和发展趋势,为该领域专业研究提供参考借鉴。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索时间范围:2002-01/2011-12。

检索数据库:Web of Science 数据库。

检索关键词:vascular endothelial growth factor/VEGF(血管内皮生长因子);fracture(骨折);healing(愈合)。

检索文献量:共检索文献 180 篇。

1.2 入选标准

纳入标准:①同行评议的血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究密切相关的研究原著。②血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关的综述。③血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关的会议记录及摘要。④血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关的快报文章。⑤血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关的编辑素材。

排除标准:①与文章目的无关的文献。②发表大于 10 年较陈旧的文献。③未发表的文章。④需电话追踪和手工检索逐一分析的文章。

1.3 分析方法 将 SCI 数据库中自带的分析功能和 Excel 软件的绘图功能相结合,从文献类型、时间分布、发表文献作者、国家或地区分布、出版物分布和文献被引频次分布等方面对血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关文献进行统计和计量分析,描述其分布特征。

2 结果

2.1 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究的文献类型情况 见表 1。

表 1 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究的文献类型

Type of articles	Record count	Rank (%)
Article	158	87.78
Review	17	9.44
Editorial material	3	1.67
Proceedings paper	3	1.67
Meeting abstract	2	1.11

因会议记录可能同时被作为研究原著收录, 所以文献类型的文献总量大于检索到的文献总量

在 180 篇血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用的文献中, 研究原著 158 篇(包含 24 篇会议记录及 3 篇书章节), 综述 17 篇, 会议记录 3 篇, 评论文章 3 篇, 会议摘要 2 篇。其中, 研究原著所占的比例较大, 占文献总数的 87.78%, 远远多于其他类型的文献, 其次是综述, 占文献总数的 9.44%(因有 24 篇会议记录及 3 篇书章节作为研究原著收录, 所以文献类型的文献总量大于检索到的文献总量)。

在 180 篇血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用的文献中, 176 篇文章为英文出版, 占 97.79%。其他发表语言包括, 法语: 1 篇; 韩语: 1 篇; 波兰语: 1 篇; 未指定语言: 1 篇。英语为 SCI 发稿的首选语言。

2.2 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究文献发表年份分布 见图 1。

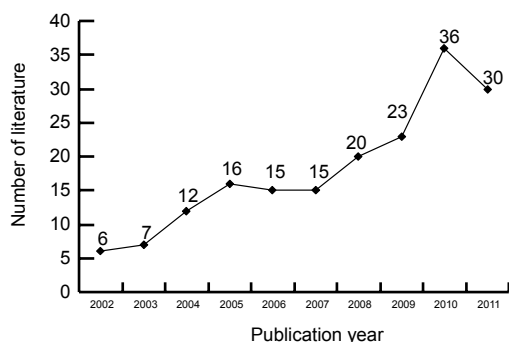
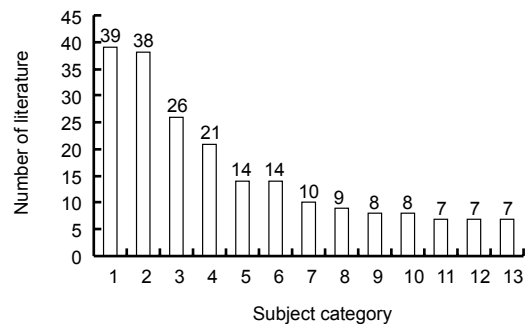


图 1 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究文献发表年份分布

SCI 数据库 2002/2011 收录关于血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用每年发表量总体呈上升的趋势, 2002 年文献量为 12 篇, 到 2011 年, 该领域的研究已达到 88 篇, 是 2002 年文献量的 7.3 倍, 说明血管内皮生长

因子对骨折愈合的干预作用研究已得到广泛的认识。其中, 研究原著的数量由 2002 年的 8 篇上升到 2011 年的 66 篇, 文献数量是 2002 年的 8.3 倍。

2.3 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献研究领域情况 见图 2。



1: Endocrinology metabolism; 2: Orthopedics; 3: Surgery; 4: Cell biology; 5: Biochemistry molecular biology; 6: Medicine research experimental; 7: Biotechnology applied microbiology; 8: Pharmacology pharmacy; 9: Cell tissue engineering; 10: Rheumatology; 11: Critical care medicine; 12: Physiology; 13: Sport sciences

图 2 SCI 数据库收录 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究领域

由图 2 可见, 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究涉及最多的领域是内分泌代谢学, 其次为骨科学及外科学。

2.4 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献的作者数量分析 见表 2。

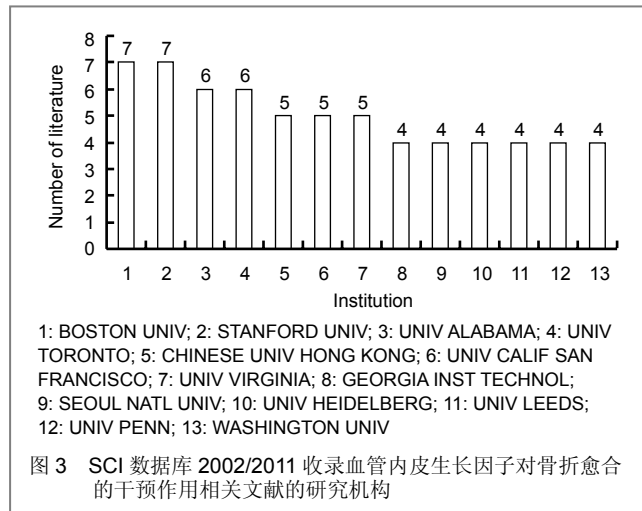
表 2 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究发表文献 ≥ 5 篇的作者

Author	Institution	Record count	Rank (%)
Einhorn TA	Boston University	7	1 (3.89)
Clemens TL	University of Alabama	6	2 (3.33)
Schemitsch EH	University of Toronto	6	3 (3.33)
Gerstenfeld LC	Boston University	5	4 (2.78)
Li R	University of Toronto	5	5 (2.78)
Longaker MT	Stanford University	5	6 (2.78)
Wan C	University of Alabama	5	7 (2.78)

在 180 篇文献中, 共有 920 名作者, 平均每篇文章有 5.11 名作者。其中美国波士顿大学(Boston University)的 Einhorn TA, 美国阿拉巴马大学(University of Alabama) Clemens TL 及加拿大多伦多大学(University of Toronto) Schemitsch EH 分别以 7 及 6 篇文章排在第 1, 2, 3 位。排在第 1 位的与第 7 位的作者文章数量相差无几, 表明血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究作者分布较均衡。

2.5 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献的研究机构分析 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究发表文献排在前 4 位的机构有: 美国波士顿大学

(Boston University) 和美国斯坦福大学 (Stanford University) 各发表 7 篇文献; 美国阿拉巴马大学 (University of Alabama) 和加拿大多伦多大学 (University of Toronto), 各发表 6 篇文献, 见图 3。



美国波士顿大学发表文章被引情况:

Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis^[23]. 作者 Pacicca DM, Patel N, Lee C, et al., 发表时间 2003 年, 发表期刊 *Bone* (《骨》), 总被引频次 71 次。

Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis^[24]. 作者 Ai-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, et al., 发表时间 2008 年, 发表期刊 *Journal of Dental Research* (《牙科研究》), 总被引频次 62 次。

Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity^[25]. 作者 Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, et al., 发表时间 2007 年, 发表期刊 *Journal of Bone and Mineral Research* (《骨及矿物质研究》), 总被引频次 33 次。

New technologies for the enhancement of skeletal repair^[26]. 作者, Axelrad TW, Kakar S, Einhorn TA. 发表时间 2007 年, 发表期刊 *Injury-International Journal of the Care of the Injured* (《损伤》), 总被引频次 24 次。

美国斯坦福大学发表文章被引情况:

Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing^[27]. 作者 Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al., 发表时间 2004 年, 发表期刊 *Plastic and Reconstructive Surgery* (《整形外科》), 总被引频次 95 次。

Factors in the fracture microenvironment induce primary osteoblast angiogenic cytokine production^[28].

作者 Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al., 发表时间 2002 年, 发表期刊 *Plastic and Reconstructive Surgery* (《整形外科》), 总被引频次 28 次。

Creation and characterization of a mouse model of mandibular distraction osteogenesis^[29]. 作者 Fang TD, Nacamuli RP, Song HM, et al., 发表时间 2004 年, 发表期刊 *Bone* (《骨》), 总被引频次 21 次。

美国阿拉巴马大学发表文章被引情况:

Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration^[30]. 作者 Wan C, Gilbert SR, Wang Y, et al., 发表时间 2008 年, 发表期刊 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (《美国科学院院刊》), 总被引频次 65 次。

Oxygen sensing and osteogenesis^[31]. 作者 Wang Y, Wan C, Gilbert SR, et al., 发表时间 2007 年, 发表期刊 *Annals of the New York Academy of Sciences* (《纽约科学院年鉴》), 总被引频次 24 次。

加拿大多伦多大学发表文章被引情况:

Effect of cell-based VEGF gene therapy on healing of a segmental bone defect^[32]. 作者 Li R, Stewart DJ, von Schroeder HP, et al., 发表时间 2009 年, 发表期刊 *Journal of Orthopaedic Research* (《矫形研究杂志》), 总被引频次 22 次。

Role of bovine bone morphogenetic proteins in bone matrix protein and osteoblast-related gene expression during rat bone marrow stromal cell differentiation^[33]. 作者 Hu Z, Peel SA, Ho SK, et al., 发表时间 2005 年, 发表期刊 *Journal of Craniofacial Surgery* (《颅面外科学杂志》), 总被引频次 18 次。

2.6 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献来源出版物分析 见表 3。

表 3 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献排名前 10 位的来源期刊

Rank	Journal	Record Count	% of total publication
1	<i>Bone</i>	21	11.67
2	<i>Journal of Orthopaedic Research</i>	13	7.22
3	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	9	5.00
4	<i>Injury International Journal of the Care of the Injured</i>	6	3.33
5	<i>Tissue Engineering Part A</i>	6	3.33
6	<i>Journal of Orthopaedic Trauma</i>	5	2.78
7	<i>Plastic and Reconstructive Surgery</i>	4	2.22
8	<i>Biomaterials</i>	3	1.67
9	<i>Clinical Orthopaedics and Related Research</i>	3	1.67
10	<i>Osteoporosis International</i>	3	1.67

Bone (《骨》) (ISSN: 8756-3282) 杂志是本文涉及的血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关研究出

版文章数量最多的杂志。该杂志由 ELSEVIER SCIENCE 公司出版, 2010 年影响因子 4.601, 年载文量为 339 篇, 投稿程度较易, 审稿周期较快, 一般为 2~4 周。《骨》杂志刊载人体骨骼与骨病的研究论文, 包括基础及临床研究, 综述, 有特点的病例报告等。

Journal of Orthopaedic Research 《矫形研究杂志》(ISSN: 0736-0266) 在本文涉及的血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关研究中发文量位居第 2。该杂志由 WILEY-BLACKWELL 公司出版, 2010 年影响因子 2.976, 年载文量为 240 篇, 投稿程度较易, 审稿周期一般为 3~6 周。《矫形研究杂志》刊载矫形外科领域各个方面的临床、实验和理论研究论文和简讯。

值得注意的是, 在 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献排名前 10 位的来源期刊中, 并没有一本中国人创办的期刊。

2.7 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究原著类高被引文章 见表 4。

表 4 SCI 数据库收录 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究原著类总被引次数前 7 位的文章

Rank	Title	Publication year	Total citation	Average per year
1	Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover ^[34]	2002	387	35.18
2	Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A ^[8]	2002	238	21.64
3	Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: Autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation ^[35]	2005	88	11.00
4	Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: Implications for fracture healing ^[27]	2002	95	8.64
5	Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis ^[36]	2005	65	8.12
6	Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis ^[23]	2003	71	7.10
7	Placental growth factor mediates mesenchymal cell development, cartilage turnover, and bone remodeling during fracture repair ^[37]	2006	45	6.43

在 158 篇有关血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究研究原著中, 被引次数位居前 7 名的文章主要发表在 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (《美国科学院院刊》) 和 *Endocrinology* (《内分泌学》) 杂志。

2.8 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究综述类高被引文章 在 17 篇有关血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用综述类文章中, 其被引排在前 7 名的文章分散发表在 *Injury International Journal of the Care of the Injured* (《损伤》)、*Journal of Orthopaedic Trauma* (《骨创伤杂志》) 及 *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery* (《整形与重建外科杂志》) 等。其被引情况如下:

2004 年由 Lie DC, Kanczler JM, Oreffo RO. 发表在 *European Cells & Materials* (《欧洲细胞和材料》) 杂志上的 “Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone^[38]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 287 次, 年平均被引 22.80 次。

2008 年由 Ai-Aqi ZS, Alagil AS, Graves DT, et al., 发表在 *Journal of Dental Research* (《牙科研究》) 杂志上的 “Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis^[24]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 62 次, 年平均被引 12.40 次。

2005 年由 Zelzer E, Olsen BR., 发表在 *Current Topics in Developmental Biology* (《发育生物学当前论题》) 杂志上的 “Multiple roles of vascular endothelial growth factor (VEGF) in skeletal development, growth, and repair^[39]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 60 次, 年平均被引 7.50 次。

2006 年由 Kofron MD, Laurencin CT., 发表在 *Advanced Drug Delivery Reviews* (《先进药物递送综述》) 杂志上的 “Bone tissue engineering by gene delivery^[40]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 51 次, 年平均被引 7.29 次。

2008 年由 Geris L, Gerisch A, Sloten JV, et al., 发表在 *Journal of Theoretical Biology* (《理论生物学杂志》) 杂志上的 “Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model^[41]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 41 次, 年平均被引 8.20 次。

2006 年由 Horiuchi N, Maeda T. 发表在 *Oral Diseases* (《口腔疾病》) 杂志上的 “Statins and bone metabolism^[42]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 30 次, 年平均被引 4.29 次。

2010 年由 Santos MI, Reis RL. 发表在 *Macromolecular Bioscience* (《大分子生物科学》) 杂志上的 “Vascularization in bone tissue engineering: physiology, current strategies, major hurdles and future challenges^[43]”, 截止检索日止, 共计在 SCI 数据库中被引用 23 次, 年平均被引 7.67 次。

2.9 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献的国家分布 见表 5。

表 5 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究产出文献数量前 10 位的国家分布情况

Rank	Country	Record count	% of 180
1	USA	77	42.78
2	Germany	28	15.56
3	China (including Taiwan area)	26	14.44
4	England	15	8.33
5	Japan	14	7.78
6	South Korea	13	7.22
7	Canada	10	5.56
8	Italy	7	3.89
9	Australia	6	3.33
10	France	5	2.78

目前血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究方面已发表的文献仍以美国为主, 占全球相关领域发稿量的42.78%。德国的发稿量排在第2位, 为28篇, 比排在第3位的中国发文量多2篇。

过去10年间发表血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用文章数量最多的国家依次为美国、德国、中国、英国、日本、韩国和加拿大。美国以绝对数量的优势居世界第1位。虽然中国的血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用的研究起步较晚, 但2009年的发文量已经超过德国和英国, 见图4。

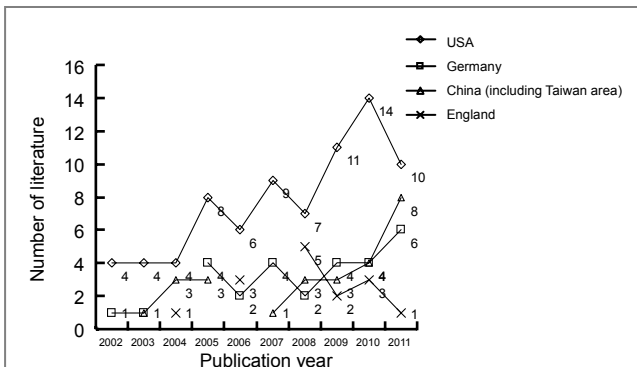


图 4 SCI 数据库 2002/2011 收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用文章发表数量前 4 名的国家

其中, 美国是血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究发文量大, SCI数据库收录2002/2011血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用的美国机构及来源期刊情况, 见表6, 7。

表 6 SCI 数据库收录 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用发文量≥4 篇的美国研究机构

Institution	Record count	% of 180
BOSTON UNIV	7	9.09
STANFORD UNIV	7	9.09
UNIV ALABAMA	6	7.79
UNIV CALIF SAN FRANCISCO	5	6.49
UNIV VIRGINIA	5	6.49
GEORGIA INST TECHNOL	4	5.20
UNIV PENN	4	5.20
WASHINGTON UNIV	4	5.20

在美国发表的77篇文章中, 美国的波士顿大学(Boston University)及斯坦福大学(Stanford University)以7篇文献量位居首位, 其次为美国阿拉巴马大学(the University of Alabama), 美国旧金山加利福尼亚大学(University of California, San Francisco)和弗吉尼亚大学(University of Virginia)。

表 7 SCI 数据库收录 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合干预作用研究发表美国作者文章较多的期刊

Journal	Record Count	% of 180
Bone	11	14.29
Journal of Bone and Mineral Research	8	10.39
Journal of Orthopaedic Research	4	5.20
Journal of Orthopaedic Trauma	4	5.20
Plastic and Reconstructive Surgery	4	5.20
Tissue Engineering Part A	4	5.20

德国是血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究发文量位居第2, SCI数据库收录2002/2011血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用的德国机构及文章被引情况, 见表8, 9。

表 8 德国的研究机构 2002/2011 发表血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用相关文献被 SCI 数据库收录情况

Institution	Record count	% of total publication
UNIV HEIDELBERG	4	14.29
CHARITE UNIV MED BERLIN	3	10.71
UNIV SAARLAND	3	10.71
UNIV WURZBURG	3	10.71
CHARITE	2	7.14
FREE UNIV BERLIN	2	7.14
KATHOLIEKE UNIV LEUVEN	2	7.14
RHEIN WESTFAL TH AACHEN	2	7.14
UNIV HALLE WITTENBERG	2	7.14
UNIV KIEL	2	7.14

表 9 SCI 数据库 2002/2011 收录源自德国的血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关文献的被引情况

Title	Author	Total citation	Average per year
Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: Autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation ^[35]	Mayer H, Bertram H, Lindenmaier W, et al.	88	11.00
Quantitative assessment of growth factors in reaming aspirate, iliac crest, and platelet preparation ^[44]	Schmidmaier G, Herrmann S, Green J, et al.	58	8.29
Mesenchymal stem cells regulate angiogenesis according to their mechanical environment ^[45]	Kasper G, Dankert N, Tuischer J, et al.	50	8.33
Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPs) and angiogenic factors during fracture healing ^[46]	Lehmann W, Edgar CM, Wang K, et al.	48	6.00

中国过去 10 年间发表血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用文章数量在世界排在第 3 名。在发表的 26 篇文章中, 中国的香港中文大学(The Chinese University of Hong Kong)发稿量最多, 其次为山东大学(Shandong University)和中国人民解放军第三军医大学(The Third Military Medical University)。主要文章发表在 *Bone*(《骨》), *Journal of Orthopaedic Research*(《矫形研究杂志》), *Osteoporosis International*(《国际骨质疏松症》)及 *Ultrasound in Medicine & Biology*(《超声在医学和生物学中的应用》)等期刊上。

中国发表的有关血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究总被引频次超过 30 次的文章有:

作者: Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. 在 2004 年发表在 *Journal of Orthopaedic Research*(《矫形研究杂志》)上的 Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats^[47], 总被引 49 次。

作者: Li XD, Jin L, Cui QJ, et al. 等在 2005 年发表在 *Osteoporosis International*(《国际骨质疏松症》)上的 Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression^[48], 总被引 48 次。

作者: Leung KS, Cheung WH, Zhang C, et al. 等在 2004 年发表在 *Clinical Orthopaedics and Related Research*(《临床骨科与相关研究》)上的 Low intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic activity of human periosteal cells^[49], 总被引 25 次。

作者: Wang FS, Kuo YR, Wang CJ, et al. 等在 2004 年发表在 *Bone*(《骨》)上的 Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-1 alpha activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts^[50], 总被引 37 次。

作者: Kumta SM, Huang L, Cheng YY, et al. 在 2003 年发表在 *Life Science*(《生命科学》)上的 Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions^[51], 总被引 36 次。

3 讨论

在骨折愈合的不同阶段, 血管内皮生长因子在骨痂中均有不同程度的表达^[52]: 骨折早期, 骨膜、骨及骨的邻近软组织血管破裂, 出血形成血液肿块, 造成骨折部位局部血供不良, 此阶段血管内皮生长因子表达程度降低, 骨细胞是其主要的表达部位; 随后进入骨折修复期, 在骨折修复过程中, 肉芽组织生长, 肉芽长入血肿, 肉芽携带软骨细胞和成骨细胞随肉芽进入血肿, 此时骨化发生在软骨内及膜内, 在此阶段, 组织修复的耗氧量很

高, 骨折局部的氧分压降低, 低氧分压造成的低氧张力对血管内皮生长因子的表达有强烈的诱导^[53-54]。

本文通过对 SCI 数据库收录 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究已发表文献的数据分析, 可以得出以下几点:

①SCI 数据库过去 10 年共收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关文献 180 篇, 检索发现在 2002 年全世界仅发表并收录血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究相关研究 6 篇, 至 2005 年文献增长到 16 篇, 到 2010 年, 文献达到 36 篇, 已是 2002 年 6 倍。其中研究类文章共收录 158 篇。研究的学科领域主要集中在内分泌代谢, 骨科学及外科学。

②目前已发表文献中以美国为主, 占全球相关领域发稿量的 42.78%。德国的发稿量位居第 2。中国(包括台湾地区)在过去 10 年间在数据库中收录文章总量中排在第 3 名, 占全球相关文章的 14.44%。其次为英国和日本。

③在过去 10 年前, 高被引研究原著类文章主要发表在 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*《美国科学院院刊》和 *Endocrinology*《内分泌学》和 *Bone*《骨》杂志上, 综述类文章主要发表在 *Injury International Journal of the Care of the Injured*(《损伤》)、*Journal of Orthopaedic Trauma*(《骨科创伤杂志》)及 *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*(《整形与重建外科杂志》)等。

小结: 本文选取 SCI 数据库, 对 2002/2011 血管内皮生长因子对骨折愈合的干预作用研究进行文献计量学分析, 对该领域的研究趋势以多方位多角度进行信息描述可为相关专家及研究员进一步研究该领域热点内容及选择投稿期刊提供有价值的参考。

4 参考文献

- [1] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(2):851-858.
- [2] Shifren JL, Doldi N, Ferrara N, et al. In the human fetus, vascular endothelial growth factor is expressed in epithelial cells and myocytes, but not vascular endothelium: implications for mode of action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):316-322.
- [3] Kaspar D, Neidlinger-Wikie C, Hoibin, et al. Mitogens are increased in the systemic circulation during bone callus. *J Orthop Res*. 2003;21(2):320-325.
- [4] Spector JA, Mehrara BJ, Greenwald JA, et al. Osteoblast expression of vascular endothelial growth factor is modulated by the extracellular microenvironment. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(1):C72-80.
- [5] Zhan QX, Magovern CJ, Mack CA, et al. Vascular endothelial growth factor angiogenesis. *Surg Res*. 1997;67(1):147-154.
- [6] Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2002;17:513-520.
- [7] Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop*. 1998;355S:7-21.
- [8] Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, et al. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A. *Endocrinology*. 2002;43:1545-1553.

- [9] Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. J Bone Joint Surg [Am]. 2002;84-A(6):1032-1044.
- [10] Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, et al. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. J Cell Biochem. 2003;88: 873-84.
- [11] Probst A, Spiegel HU. Cellular mechanisms of bone repair. J Invest Surg. 1997;10(3):77-86.
- [12] Vortkamp A, Pathi S, Peretti GM, et al. Recapitulation of signals regulating embryonic bone formation during postnatal growth and in fracture repair. Mech Dev. 1998;71(1-2):65-76.
- [13] Le AX, Miclau T, Hu D, et al. Molecular aspects of healing in stabilized and non-stabilized fractures. J Orthop Res. 2001;19(1): 78-84.
- [14] Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. J Clin Invest. 1989;84(5):1470-1478.
- [15] Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, et al. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular spatial and temporal aspects of its regulation. J Cell Biochem. 2003; 88(5):873-884.
- [16] Hayami T, Funaki H, Yaoeda K, et al. Expression of the cartilage derived anti-angiogenic factor chondromodulin-I decreases in the early stage of experimental osteoarthritis. J Rheumatol. 2003; 30(10):2207-2217.
- [17] Brown AP, Courtney CL, King LM, et al. Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33(4): 449-455.
- [18] Petersen W, Pufe T, Zantop T, et al. Expression of VEGFR- 1 and VEGFR- 2 in degenerative Achilles tendons. J orthop Res. 2004; 420(3):286-291.
- [19] Street JT, Wang JH, Wu QD, et al. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. J Orthop Res. 2001; 19(6):1057-1066.
- [20] Peng H, Wright V, Usas A, et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. J Clin Invest. 2002;110:751-759.
- [21] Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. J Bone Joint Surg Am. 2004;86-A(7):1541-1558.
- [22] Lattemmnn C, Bahzer AW, Zelle B A, et al. Feasibility of percutaneous gene transfer to an atrophic nonunion in a rabbit. Clin Orthop Relat Res. 2004;(425):237-243.
- [23] Pacicca DM, Patel N, Lee C, et al. Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis. Bone. 2003;33(6): 889-898.
- [24] Ai-Aqi ZS, Alagil AS, Graves DT, et al. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. J Dent Res. 2008;87(2):107-118.
- [25] Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. J Bone Miner Res. 2007 Apr;22(4):560-8.
- [26] Axelrad TW, Kakar S, Einhorn TA. New technologies for the enhancement of skeletal repair. Injury. 2007;38 Suppl 1:S49-62.
- [27] Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing. Plast Reconstr Surg. 2002;109(7):2384-2397.
- [28] Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al. Factors in the fracture microenvironment induce primary osteoblast angiogenic cytokine production. Plast Reconstr Surg. 2002;110(1):139-148.
- [29] Fang TD, Nacamuli RP, Song HM, et al. Creation and characterization of a mouse model of mandibular distraction osteogenesis. Bone. 2004;34(6):1004-1012.
- [30] Wan C, Gilbert SR, Wang Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(2):686-691.
- [31] Wang Y, Wan C, Gilbert SR, et al. Oxygen sensing and osteogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1117:1-11.
- [32] Li R, Stewart DJ, von Schroeder HP, et al. Effect of cell-based VEGF gene therapy on healing of a segmental bone defect. J Orthop Res. 2009;27(1):8-14.
- [33] Hu Z, Peel SA, Ho SK, et al. Role of bovine bone morphogenetic proteins in bone matrix protein and osteoblast-related gene expression during rat bone marrow stromal cell differentiation. J Craniofac Surg. 2005;16(6):1006-1014.
- [34] Street J, Bao M, Guzman L, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(15):9656-9661.
- [35] Mayer H, Bertram H, Lindenmaier W, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation. J Cell Biochem. 2005;95(4):827-839.
- [36] Fang TD, Salim A, Xia W, et al. Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis. J Bone Miner Res. 2005;20(7):1114-1124.
- [37] Maes C, Coenegrachts L, Stockmans I, et al. Placental growth factor mediates mesenchymal cell development, cartilage turnover, and bone remodeling during fracture repair. J Clin Invest. 2006;116(5):1230-1242.
- [38] Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. Eur Cell Mater. 2008;15:100-114.
- [39] Zelzer E, Olsen BR. Multiple roles of vascular endothelial growth factor (VEGF) in skeletal development, growth, and repair. Curr Top Dev Biol. 2005;65:169-187.
- [40] Kofron MD, Laurencin CT. Bone tissue engineering by gene delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58(4):555-576.
- [41] Geris L, Gerisch A, Sloten JV, et al. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model. J Theor Biol. 2008;251(1): 137-158.
- [42] Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. Oral Dis. 2006; 12(2):85-101.
- [43] Santos MI, Reis RL. Vascularization in bone tissue engineering: physiology, current strategies, major hurdles and future challenges. Macromol Biosci. 2010;10(1):12-27.
- [44] Schmidmaier G, Herrmann S, Green J, et al. Quantitative assessment of growth factors in reaming aspirate, iliac crest, and platelet preparation. Bone. 2006;39(5):1156-1163.
- [45] Kasper G, Dankert N, Tuischer J, et al. Mesenchymal stem cells regulate angiogenesis according to their mechanical environment. Stem Cells. 2007;25(4):903-910.
- [46] Lehmann W, Edgar CM, Wang K, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPs) and angiogenic factors during fracture healing. Bone. 2005;36(2):300-310.
- [47] Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. J Orthop Res. 2004;22(3):526-534.
- [48] Li X, Jin L, Cui Q, Wang GJ, et al. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. Osteoporos Int. 2005; 16(1):101-108.
- [49] Leung KS, Cheung WH, Zhang C, et al. Low intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic activity of human periosteal cells. Clin Orthop Relat Res. 2004;(418):253-259.
- [50] Wang FS, Kuo YR, Wang CJ, et al. Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-1alpha activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts. Bone. 2004;35(1):114-123.
- [51] Kumta SM, Huang L, Cheng YY, et al. Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions. Life Sci. 2003;73(11):1427-1436.
- [52] Park SH, O'Connor KM, McKellop Ha. Interaction between active motion and exogenous transforming growth factor Beta during tibial fracture repair[J]. J Orthop Trauma, 2003, 17(1):2-10.
- [53] Kohno S, Kaku H, Tsutsumi K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and the effects on bone remodeling during experimental tooth movement[J]. Dent Res, 2003, 82 (3): 177-182.
- [54] 曾中华, 黎黎, 龚玲. 骨折愈合过程中BMP-2和VEGF的表达[J]. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26(4):468-471

来自本文课题的更多信息--

基金声明: 江苏省常州市科技发展指导项目 (CS2007905)。

作者贡献: 第一作者构思、设计本文, 分析并解析相关数据, 撰写、审校文章, 并对本文负责。

利益冲突: 本文未涉及任何厂家及相关雇主或者其他经济利益直接或间接的经济或利益的赞助。