

神经元钙传感蛋白研究前沿与热点分析

朱玉珍, 张庆文(上海体育学院体育教育训练学院, 上海市 200438)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 神经元钙传感蛋白分布广泛, 在整个脑区都有很高的表达, 是一种能够触发信号转导的蛋白质。主要参与中枢神经系统的发育和神经传递等多种生理功能, 并通过增强神经递质的释放能有效传递突触神经末梢的神经刺激, 这一蛋白能够通过运动训练调节特定的认知过程; 另外也参与了与精神病学有关的神经系统调节功能的失调。
- 2 文章增加的新信息: 采用定量和定性的研究方法, 将 1982 至 2014 年期间发表的 363 篇文献进行了研究前沿和热点的可视化分析。神经元钙传感蛋白的生理功能一直是这一领域的研究前沿与热点, 研究热点转变的时间点是 1994 至 1996 年、2000 年、2008 年和 2012 年, 每一阶段的研究热点不同, 表现出较大的差异, 特别值得关注的是近 5 年的研究热点, 即这一蛋白的高级功能及其与多种疾病相关的研究。
- 3 临床应用的意义: 神经元钙传感蛋白前沿领域与研究热点的确定, 为探讨这一蛋白质功能的研究, 尤其是临床多种与中枢神经系统有关的精神病学研究明确了目标, 指明了方向。

关键词:

组织构建; 组织工程; 神经元钙传感蛋白; 研究前沿; 研究热点; 科学知识图谱; CiteSpace; 可视化; 精神病学

主题词:

神经细胞钙离子传感蛋白质类; 记忆; 神经元

摘要

背景: 神经元钙传感蛋白的研究前沿和热点始终是这一领域的研究者共同关注的焦点。

目的: 从定量的层面探测神经元钙传感蛋白的前沿领域与研究热点。

方法: 以 ISI 的 Web of Science 数据库中 1982 至 2014 年 363 篇神经元钙传感蛋白相关文献为分析对象, 采用文献共被引分析方法和词频分析方法, 运用 CiteSpace III 可视化软件绘制神经元钙传感蛋白文献共被引网络图谱和关键词共现图谱, 结合突现节点文献二次检索的方法, 梳理并揭示神经元钙传感蛋白的研究前沿与热点。

结果与结论: 神经元钙传感蛋白的研究前沿与热点是蛋白质的生理功能, 研究热点转变的时间点是 1994 至 1996 年, 2000 年, 2008 年和 2012 年。在不同时间阶段, 其研究热点也表现出一定的差异性, 1992 至 2000 年研究热点是蛋白质的结构和性质, 2004 至 2012 年主要集中于研究蛋白质的功能和作用机制。而 2008 至 2014 年研究热点是在蛋白质生理功能的研究基础上, 更侧重于这一蛋白质的高级功能(如记忆)和各种疾病(如精神分裂症、肿瘤、抑郁症、老年痴呆症、神经元损伤等)的研究。神经元钙传感蛋白前沿领域与研究热点的确定, 为今后的研究提供一定的参考。

朱玉珍, 张庆文. 神经元钙传感蛋白研究前沿与热点分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(42):6856-6862.

Research front and hotspots of neuronal calcium sensor-1

Zhu Yu-zhen, Zhang Qing-wen (College of Physical Education & Training, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract

BACKGROUND: Research front and hotspots of neuronal calcium sensor-1 are always the focus for the researchers in this field.

OBJECTIVE: To probe the research front and hotspots of neuronal calcium sensor-1 with the methods of quantitative analysis.

METHODS: The methods of co-cited articles analysis and word frequency analysis were used in the article. The objects were 363 articles from Web of Science by US Institute for Scientific Information (ISI) about the neuronal calcium sensor-1 from 1982 to 2014. The network of co-cited articles and keywords was showed in visualization mapping by using CiteSpace III in which the burst nodes represented the high impact hot papers and the most frequently used keywords, and revealed the research frontier and the hot spots of neuronal calcium sensor-1.

RESULTS AND CONCLUSION: The physiological functions of neuronal calcium sensor-1 are the research frontier and the hot spots. The transformational point in time spot of the hotspots is during 1994 to 1996, 2000, 2008, 2012; and the different research focus showed in each stage: the structure and characterization of the protein during 1992-2000 and the protein function and the role during 2004-2012 are the research hotspots, while during 2008-2014 the hotspots place extra emphasis on the higher function (e.g. memory) and several

朱玉珍, 女, 1978 年生, 上海体育学院在读博士, 主要从事运动相关蛋白及体育教育训练学研究。

通讯作者: 张庆文, 教授, 博士生导师, 上海体育学院体育教育训练学院, 上海市 200438

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.42.025
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)42-06856-07

稿件接受: 2014-09-11

diseases(such as schizophrenia, cancer, autism, depression, senile dementia, neuron damage, etc). The determination of the research frontier domains and hot spots of neuronal calcium sensor-1 will indicate the goal and direction for the further studies.

Subject headings: neuronal calcium-sensor proteins; memory; neurons

Zhu YZ, Zhang QW. Research front and hotspots of neuronal calcium sensor-1. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(42):6856-6862.

0 引言 Introduction

神经元钙传感蛋白(neuronal calcium sensor-1, NCS-1)分布广泛,一般在神经细胞中进行表达,是一种能够触发信号转导的蛋白质。神经元钙传感蛋白参与了多种生理功能,主要与中枢神经系统的发育和神经传递有关^[1-2],包括神经递质的调节、突触可塑性^[3-4]、膜运输^[5]、离子通道的活动等^[6-13],并且通过增强神经递质的释放能有效传递突触神经末梢的神经刺激^[14-17];钙离子信号通过神经元钙传感蛋白控制线虫相关的学习和记忆^[18],在齿状回能促进探索活动和快速获得空间记忆^[19],在海马体参与物体识别记忆^[20],且神经元钙传感蛋白在齿状回物体识别记忆的两行为中表现不同,即对移动物体认知的表现加强,而对新颖物体认知任务没有影响^[19]。

Drumond等^[21]通过对大鼠进行8周的游泳训练确定运动能否加强神经元钙传感蛋白的表达,能否影响大鼠的探究活动和对物体的识别,结果显示8周的游泳训练提高了神经元钙传感蛋白在大鼠海马体中的表达,而没有改变在皮质的表达;8周的游泳训练没有影响大鼠的探究活动,也没有影响对新颖物体的偏爱记忆,但却提高了在物体定位记忆中的表现。神经元钙传感蛋白与探索行为,物体识别、长期记忆、焦虑与抑郁行为有关^[22],其在前额皮层中的低表达可能与认知损伤的病理生理学有关^[23]。神经元损伤和癫痫患者的神经元钙传感蛋白表达上调^[2, 24];精神分裂症、双相情感障碍和自闭症患者的神经元钙传感蛋白前额叶皮层的表达升高^[10, 25-30]。神经元钙传感蛋白单一氨基酸proline144突变成serine144(P144S),使神经元钙传感蛋白水平在不同脑区不同程度的降低,神经元钙传感蛋白(P144S)突变的小鼠显示出精神分裂症和抑郁症的内表型特征^[31]。在自闭症患者基因测序过程中识别出神经元钙传感蛋白单一氨基酸的突变,精氨酸(ARG102)突变成谷氨酰胺(Glu102),这一疾病是从其母亲那里遗传下来的^[32]。蛋白质在不同脑区、不同环境中表现出不同的生理功能,并且神经元钙传感蛋白能够通过运动训练调节特定的认知过程,其生理功能的广泛性,使研究者从不同的角度进行多方位的探讨。

自神经元钙传感蛋白发现以来,这一领域的专家学者采用不同的方法和手段,相继对不同等级的生物,从不同角度对这一蛋白自身的性质、结构、功能等多个方面做了大量的研究,从一定意义上讲,这些研究都属于“局部”和“片段”,尚未发现从整体上对这一蛋白质相关研究资

料进行分析和梳理的文献。对这一蛋白质的研究进程从整体上加以把握,有助于梳理清楚这一蛋白质的前沿领域,找到各时间段的研究热点及其转变点,为今后的研究提供一定的思路和方向。文章借助科学知识图谱中的可视化技术,绘制神经元钙传感蛋白研究的文献共被引网络图谱和关键词共现图谱,将神经元钙传感蛋白研究中的高频共被引文献和关键词共现直观的展现出来,结合突现节点文献二次检索的方法,从定量和定性两个层面探测这一蛋白的前沿领域与研究热点。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 文章由第一作者计算机检索美国科学情报研究所(Institute for Scientific Information, ISI)出版的Web of Science(SCI-E, SSCI, CCR-E, IC)数据库(<http://apps.web of knowledge.com>),1982至2014年期间的相关文章,数据最后更新时间为2014年2月27日。主题词检索栏输入“Neuronal Calcium Sensor-1 or NCS-1”作为主题词进行检索,语言类型为“English”,文献类型为“article”,最终获得满足条件的文献共363篇。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①与神经元钙传感蛋白研究相关的文献。②与神经元钙传感蛋白研究热点的知识图谱相关的文献。③每一条数据记录包括文献的作者(Authors)、题目(Title)、摘要(Abstract)和文献(Descriptors and Identifiers)的文章。

排除标准: 文献的作者、题目、摘要和文献不全的文章。

1.3 研究方法 采用Citespace III可视化分析软件^[33-34],①对科学文献索引数据进行文献共被引分析,参数设置如下:时间区间设置为1982至2014年,时间跨度设置为2,术语类型选择突现词(burst terms),并对其进行“Detect Bursts”检测,共得到245个突现词。节点类型选择被引参考文献(cited reference),每个阶段选前50篇文章。②对科学文献索引数据进行关键词分析,参数设置如下:时间区间设置为1982至2014年,时间跨度设置为2,每个阶段选前50篇文章,术语类型选择Noun Phrases。节点类型选择关键词(keyword)。③对科学文献索引数据进行关键词分析,参数设置如下:时间区间设置为2008至2014年,时间跨度设置为1,每个阶段选前30篇文章,术语类型选择Noun Phrases。节点类型选择关键词(keyword)。

以上3种方法中的术语来源均选择文题(title)、摘要(abstract)、主要作者(author keywords)和被引用参考文献的文章中提取出来的关键词(keywords plus), 连接强度为Cosine, 保持最高连接为5, 采用pathfinder静态修剪网络, 对分区网络(pruning sliced networks)和合并网络(pruning the merged network)进行简化, 开始运行软件, 显示可视化图并显示合并网络。

结合科学知识图谱网络中突现节点, 对高被引文献进行二次检索, 阅读并结合可视化图谱进行分析。

2 结果与分析 Results and analysis

2.1 神经元钙传感蛋白研究前沿领域的代表人物与热点论文

采用Citespace III可视化分析软件, 对科学文献索引数据进行分析。参数设置见研究方法①。根据参数设定的标准, 进入标准的突显词是221个, 有效的参考文献是311 421, 占99.950 9%, 无效参考文献是153, 占0.049 1%, 可能是由于检索年限的设定为1982年, 而那时很多文献存在摘要、关键词等不全的情况, 不符合参数设定标准, 此类文献被排除, 考虑到本文是对研究前沿的分析, 早期文献量较少, 对分析结果的影响不大, 因此在本文数据分析过程中, 仍使用这一数据集。节点Nodes=417, 连线 Links=1 160。

文献共被引聚类是被引文献由于共被引的关系而聚集在一起形成的网络, 这是研究前沿的聚类。可视化结果显示, 神经元钙传感蛋白共被引文献聚类形成了类似圆形的网络, 分布在四周的各个聚类是相对独立的, 以PongO为中心的聚类网络交织在一起, 是紧密联系的; 而且模块性 Modularity $Q=0.890\ 2$, 平均剪影度 silhouette=0.707 9, 这一数据也表明共被引文献形成明显而又相对独立的聚类网络, 同时表明各个聚类的标签描述也相对准确。这为分析数据提供可靠的依据。

神经元钙传感蛋白共被引文献形成40个文献共被引聚类, 根据每个聚类网络内包含文献数目的多少分别编号, 表示为0-40。文章着重分析最大的16个聚类, 从上到下依次分别是0-15聚类族群(表1)。根据文献共被引聚类标注词, 可以看出学者专家采用不同的技术手段对蛋白质的性质、结构、功能、作用靶点进行了研究, 可以将这些知识群划分为4个主要学科群, 即生物学、生物化学、生物物理学和医药学。结合高被引论文发现, 对神经元钙传感蛋白的研究仍以生物学为主, 而且主要对蛋白质的生理功能进行了横向和纵深的研究, 体现了神经元钙传感蛋白的研究前沿。

某一领域的研究前沿通过科学家积极引用的文章来体现, 它代表了一个研究领域的思想现状。被引用次数多的文献处于核心位置, 成为研究领域中的核心成果, 但被引频率与文献在研究进程中的贡献没有直接的因果关系。文献在研究进程中的地位和贡献是通

过突变值来体现的。科学文献的新趋势和突现的出现是由于: ①文献提出一个新发现和科学重大突破。②可能启发科学家从新角度来研究问题^[35]。在分析文献共被引网络图谱基础上, 对高被引文献进行二次检索, 重点分析, 探测神经元钙传感蛋白研究的前沿领域。10篇高被引论文尤其是标出突现值的4篇文章^[8, 14-15], 不仅是本聚类中的核心文献, 也是整个共被引网络中的核心文献; 这10篇文献中的每一篇都有一个新的发现, 是研究的起点, 代表了研究的新趋势, 引领了研究的一个方向。

从表2中10篇引用率最高的文献可以看出, 每篇文章都有新的发现, 这些发现采用不同的技术手段, 主要从神经元钙传感蛋白在不同等级生物体内的功能进行了研究。这些高被引文献的研究对象包括果蝇、酿酒酵母、哺乳动物中的牛科动物、人类, 从低等生物到高等生物, 逐渐拓展不同等级物种中的这一蛋白的生理生化知识; 研究的内容则体现在蛋白质在不同物种、不同生理环境的功能, 这些研究内容朝着纵深方向对这一蛋白进行研究, 引领这一研究领域的发展方向, 成为这一领域的研究前沿。10篇高被引文献中的5篇属于聚类7(表2), 占高被引论文的50%。聚类7的词频检索是传感器, 对数似然比检索是神经元, 交互信息检索是证据, 其中Pongs等^[15]的这篇文章处于被共引文献聚类中最核心的位置, 不仅是7号族群, 也是整个网络中引用频率(109)最高的文献, 其中中心性(centrality)(0.18)和Sigma(2.00)均最大, 这表明在对神经元钙传感蛋白的研究中, 这篇文章是该研究领域中创新性最大的核心成果, 代表了研究前沿和研究的转变方向。

Pongs等^[15]在文章中提出, 在体外, 神经元钙传感蛋白(Frequenin)是一种鸟苷酸环化酶催化剂, 并指出Frequenin与恢复蛋白和视锥蛋白有关, 具有对钙离子敏感并与其结合的特性, 主要分布于突触中, 如肌肉神经接点的运动神经末梢, 认为Frequenin是果蝇神经系统内调节突触效能的一种新型的钙结合蛋白。这为神经元钙传感蛋白的研究打开了思路, 指明了一个方向。突现值为4.77也进一步说明了这一点; 聚类7中的这5篇文献从不同的角度对神经元钙传感蛋白的功能进行了探讨和分析, 聚类2是10篇高被引论文中的第二大族群, 其中的3篇高被引文献对神经元钙传感蛋白功能做了更加深入的探讨, 其中Mcferran等^[8](1999)的这篇文献突现值是6.98, 说明其在整个蛋白质研究中的地位和贡献巨大, 其不仅是本聚类中, 也是整个共被引网络中的核心文献, 引领了研究的一个方向。聚类1中Mcferran等^[14](1998)提出了神经元钙传感蛋白在嗜铬细胞和PC12细胞内进行表达, 并指出其可能的生理功能, 突现值是5.17。聚类0在10篇高被引文献中虽然只有1篇, 在文中提出非洲爪蟾神经元钙传感蛋白的分子克隆和功能特性。但其突现值是6.72, sigma是

表 1 以主题词标识的神经元钙传感蛋白文献共被引中最大的 16 个聚类

族群	被引数目	Label (TFIDF)词频检索	Label (LLR)对数似然比检索	Label (MI)交互信息检索	平均引用年限
0	51	VILIP 类视锥蛋白	calcium-binding 钙结合	ef-hand EF 手性	1991
1	40	golgi 高尔基	golgi 高尔基	Essential 自发的	2003
2	33	drug 药物	receptor 受体	Essential 自发的	2007
3	30	myristoylation 豆蔻酰化	Myristoylation 豆蔻酰化	ef-hand EF 手性	2000
4	29	targets 靶点	calmodulin 钙调蛋白	Magnetic 磁力	1993
5	24	I-I	I-I	Generation 产生	1985
6	24	anionic 负离子	anionic 负离子	magnetic 磁力	1979
7	22	sensor-1 传感器	neuronal 神经元	Evidence 证据	2002
8	20	derived 衍生	schiff 席夫	Biological 生物的	2004
9	18	antibodies 抗体	antibodies 抗体	Analyzed 分析	2003
10	12	transition-metal 过渡金属	transition-metal 过渡金属	Nis2p2Nis2p2 发色团	1975
11	11	Muscarinic 蕈毒碱	Muscarinic 蕈毒碱	receptor-mediated 受体介导的	2008
12	11	at(4)	Neurite 神经突	Degradation 退化	2005
13	11	recycling 循环	recycling 循环	nis2p2 Nis2p2 发色团	2007
14	11	Determinants 决定因素	Determinants 决定因素	Neuropathy 神经病变	1987
15	9	bis[(mu-thiocyanato-n 氰硫基	bis[(mu-thiocyanato-n 氰硫基	compounds 化合物	1988

表 2 神经元钙传感蛋白研究前沿领域 10 篇高被引文献的代表人物及其热点论文

代表人物	被引频次最高的文献	引用次数	聚类	突现值
Pongs O	Frequenin-a novel calcium-binding protein that modulates synaptic efficacy in the Drosophila nervous system. Frequenin 是果蝇神经系统内调节突触效能的一种新型的钙结合蛋白	109	7	4.77
Hendricks KB	Yeast homologue of neuronal frequenin is a regulator of phosphatidylinositol-4-OH kinase 神经元 Frequenin 酵母同族体是磷脂酰肌醇-4-羟基激酶的调节器	98	7	
Burgoyne RD	The neuronal calcium sensor family of Ca ²⁺ -binding proteins 钙结合蛋白—神经元钙传感家族	92	7	
Mcferran BW	Neuronal Ca ²⁺ sensor 1, the mammalian homologue of frequenin, is expressed in chromaffin and PC12 cells and regulates neurosecretion from dense-core granules 神经元钙传感蛋白—frequenin 在哺乳动物中的同族体, 在嗜铬细胞和 PC12 细胞内进行表达, 并控制致密核心粒斑的神经分泌	72	1	5.17
Zhao XH	Interaction of Neuronal Calcium Sensor-1 (NCS-1) with Phosphatidylinositol 4-Kinase β Stimulates Lipid Kinase Activity and Affects Membrane Trafficking in COS-7 Cells NCS-1 和磷脂酰肌醇-4-激酶 β 间的相互作用刺激脂质激酶活性, 影响 COS-7 细胞的膜运输	69	7	
Bourne Y	Immunocytochemical localization and crystal structure of human frequenin (neuronal calcium sensor 1) 人类 frequenin(NCS-1)的免疫细胞化学定位和晶体结构	69	2	
Mcferran BW	Neuronal Ca(2+) sensor 1. Characterization of the myristoylated protein, its cellular effects in permeabilized adrenal chromaffin cells, Ca(2+)-independent membrane association, and interaction with binding proteins, suggesting a role in rapid Ca(2+) signal transduction. NCS-1, 具有酰化蛋白质的特征, 在通透肾上腺嗜铬细胞中的细胞功能, 钙离子独立情况下的膜联系, 与结合蛋白的相互作用, 提出 NCS-1 在快速钙离子信号传导中的作用	57	2	6.98
Tsujimoto T	Neuronal calcium sensor 1 and activity-dependent facilitation of P/Q-type calcium currents at presynaptic nerve terminals. NCS-1 和突触前神经末梢 P/Q 型钙电流的功能依赖简单化	57	7	
Gomez M	Ca2+ signaling via the neuronal calcium sensor-1 regulates associative learning and memory in C. elegans 通过 NCS-1 的钙信号控制线虫的相关学习和记忆	52	2	
Olafsson P	Molecular cloning and functional characterization of the Xenopus Ca(2+)-binding protein frequenin 非洲爪蟾钙离子结合蛋白 frequenin 的分子克隆和功能特性	51	0	6.72

1.67, 中心值时0.08, 这些数据从定量的层面上显示此篇文章的创新性, 以及这篇文章在0号聚类乃至整个网络中的重要位置。这些分析也进一步证明神经元钙传感蛋白的生理功能是该领域的研究前沿。

2.2 神经元钙传感蛋白研究热点的知识图谱和分析 参数设置见研究方法②。文章中的关键词在知识图谱网络中出现频率高, 可以用来确定一个研究领域的热点^[36], 另外从文章中提取出来的名词短语在一定程度上代表某学科的研究热点。借助CiteSpace III可视化软件, 对文献题录中

的关键词进行分析, 确定神经元钙传感蛋白研究的热点(表3)。

神经元钙传感蛋白(neuronal calcium sensor-1)是出现频率最高的关键词, 也是这一领域研究的起点和核心。; 在不同时期神经元钙传感蛋白的命名不同, frequenin是其早期的命名, 此外还有neuronal calcium sensor-1、freq-1、ncs-1; 出现频率较高的关键词还有神经系统、结合蛋白、PC12细胞、晶体结构、质膜和表达等。从这些高频关键词可以看出, 对蛋白质的研究主要还是集中于生

表 3 神经元钙传感蛋白的高频关键词及其相关指标

中文关键词	英文关键词	频率	突现值	中心性	sigma
神经元钙传感蛋白	neuronal calcium sensor-1	88	6.18		1.07
神经元钙传感蛋白	frequenin	52	6.02		1.25
神经元钙传感蛋白	ncs-1	48			
神经系统	nervous-system	39	5.90	0.31	4.98
结合蛋白	binding-protein	35	7.68	0.36	1.36
PC12 细胞	pc12 cells	31			
晶体结构	crystal-structure	27		0.69	1.00
细胞	cells	26			
质膜	plasma-membrane	25			
表达	expression	23			

表 5 以关键词标识的神经元钙传感蛋白最大的 8 个聚类

族群	被引数目	Label (TFIDF)词频检索	Label (LLR)对数似然比检索	Label (MI)交互信息检索	平均引用年限 mean(Citee Year)
0	16	memory 记忆	Memory 记忆	cAMP/ PKA 环腺苷酸(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)信号通路	2009
1	15	receptor 受体	calcium 钙	following	2009
2	13	methylphenidate 哌醋甲酯(药)	Methylphenidate 哌醋甲酯(药)	cAMP/ PKA 环腺苷酸/蛋白激酶 A 信号通路	2008
3	12	spectrum 光谱	Mutant 突变体	Structure 结构	2010
4	11	beta-subunit β 亚族	beta-subunit β 亚族	Cancer 肿瘤	2011
5	11	traffic 运输	Neuronal 神经元	Following	2009
6	9	Mixed 混合体	Derived 派生	Activity 活动	2013
7	8	crystal 晶体	Synthesis 综合体	Activity 活动	2010

表 4 不同阶段神经元钙传感蛋白的高频关键词

时间	高频关键词
1992	晶体结构
1993	晶体结构、分子结构
1994	晶体结构、钙结合蛋白、神经系统、钙调蛋白、恢复蛋白、分子克隆、复合体、环磷酸二酯酶、调制蛋白、结合蛋白
1996	大脑、磷酸化作用、构象改变、钙结合蛋白
2000	通道、结合蛋白、神经钙蛋白
2004	胞外分泌、钙信号转导、脱敏
2006	戊烷-2、前额皮层、氧甾酮
2008	磷脂酰肌醇 4 激酶 β 、EF 手性、钙信号、记忆
2010	机制
2012	极化犬肾细胞、蛋白稳定性、化学位移

表 6 神经元钙传感蛋白的高频、高中心性关键词

时间	高频及高中心性关键词
2008	钾通道(C:0.40, F:4); 结合(C:0.35, F:8); 精神分裂症(C:0.31, F:6); 肾上腺嗜铬细胞(C:0.29, F:9)
2009	PC12 细胞(C:0.72, F:11); 钙信号(C:0.39, F:5); 谷氨酸释放(C:0.22, F:1); 前额皮质(C:0.20, F:9)
2010	综合体(synthesis)(C:0.24, F:4); 晶体结构(C:0.20, F:5); 磷脂酰肌醇 4 激酶(C:0.14, F:4); 记忆(C:0.13, F:5); 三维结构(C:0.12, F:3)
2011	神经钙蛋白(C:0.12, F:3); 构象改变(C:0.06, F:7)
2012	ADP 核糖基化因子 1(C:0.22, F:5); 极化犬肾 (mdck) 细胞(C:0.08, F:3); 氧固醇结合细胞(C:0.04, F:7)
2013	老年痴呆症(C:0.09, F:3); 4-激酶(C:0.09, F:2); 钙离子(C:0.08, F:5)

在这一领域中占有重要的地位, 是一段时间内研究者共同关注的问题。

Sigma 值的大小是用来衡量研究成果创新性的, Sigma 值越大, 表示研究成果的创新性越大, 代表了本研究领域的前沿。关键词“神经系统”的 Sigma 值最大, 为 4.98, 创新性的提出了神经元钙传感蛋白在体内所处的位置, 并逐渐发现这一蛋白与恢复蛋白的相似性, 都是结合蛋白的一种, 而且还参与了胞外分泌的生理活动。创新性高的关键词还有恢复蛋白、结合蛋白、胞外分泌、分子克隆。Sigma 值不同的关键词主要表明蛋白质的性质和功能。相关研究人员从不同的角度、不同的层面、不同深度对这一蛋白的功能进行了创新性研究, 引领该领域的研究前沿与热点。

为了更为清楚的了解各个时间段的研究热点, 采用时区视图(timezone view), 对以关键词标识的研究热点进行分析, 从而可以对学科或者研究主题的发展趋势从整体上

理功能, 此为这一领域的专家学者们最为关注的课题。高中心性的关键词也再次说明了这一问题。中心性表明了关键词的重要程度与地位, 中心性数值越大, 此关键词在这一领域中的贡献越大, 地位越重要; 高中心性的关键词一般是某一段时间内研究者共同关注的问题, 是研究的热点和前沿。中心性(centrality)数值最大的是晶体结构, 为 0.69。神经元钙传感蛋白晶体结构的解出, 为蛋白质的研究提供了更为广阔的空间和前景及新的研究方向。中心性高的关键词还有磷脂酰肌醇 4 激酶 β 、戊烷-2 (pentane-2)、钙结合蛋白、神经系统、钙调蛋白、EF 手性、通道、恢复蛋白。这些关键词分为两类: 一类是对蛋白质功能的描述, 主要在肿瘤(磷脂酰肌醇 4 激酶 β)等疾病中的应用, 第二类是表明蛋白质的属类, 如钙结合蛋白、钙调蛋白、EF 手性蛋白和恢复蛋白, 主要在神经系统和某些通道发挥作用。这表明神经元钙传感蛋白功能和属类

加以把握。结果显示, 研究热点转变的时间点主要集中在1994至1996年, 2000年, 2008年和2012年。每一阶段研究热点不同, 表现出较大的差异性, 根据关键词的引用频率及其中心性, 筛选出每一阶段研究热点的高频关键词(表4)。结合关键词的引用频率和中心性, 1992年至2000年研究热点主要集中于蛋白质的结构和性质, 2004年至2012年主要集中于研究蛋白质的功能和作用机制。

考虑到研究热点具有阶段性, 而且其最近的转变点体现在2008年和2012年, 因此为更清楚的探测近年来的研究热点, 特对2008至2014年的关键词进行聚类分析和时间轴视图(timeline view)分析, 参数设置见研究方法中③。关键词聚类排名前八的聚类中(表5), 有关记忆的研究是最大的聚类, 被引数量最大, 是近五年来研究者最为关注的课题; 蛋白质受体也是这一领域专家主要研究的重点之一。哌醋甲酯是一种精神兴奋药, 能提高精神活动, 可对抗抑郁症。采用光谱相关的技术手段, 对蛋白质结构的研究表明, 蛋白质突变体会导致精神病学相关疾病, 如抑郁症、精神分裂症和自闭症等。这一点已经在相关研究中得到验证^[31-32]。另外研究还显示, 神经元钙传感蛋白R102Q突变影响了蛋白质与质膜间的循环, 使其在细胞质和细胞膜之间的循环速度加快^[32], 导致蛋白质结构和功能的缺失^[27]。最新研究表明神经元钙传感蛋白缺失导致焦虑行为和抑郁样行为, 但这些行为可以通过抗焦虑药物和抗抑郁药物进行治疗^[22]。目前神经元钙传感蛋白和多巴胺D2受体(D2R)的相互作用被认为是抗精神病药发展的新方向和新目标^[37], 越来越受到研究者的关注。多巴胺D2受体是抗精神病药物的靶点, 这类药物影响神经元钙传感蛋白的表达水平^[38-39]; 另外, 神经元钙传感蛋白与D2R的相互作用在中枢神经系统和成瘾行为中起到重要的作用, 然而两者相互作用的机制尚不完全清楚。表5显示出, 近年来的研究热点更集中在记忆、抑郁症、突变导致的神经系统相关疾病及肿瘤等方面的研究。

由于研究热点呈现出一定的阶段性, 现阶段的研究热点也是本领域中具有潜在研究价值的问题, 能够为今后的研究指明方向, 确立目标。引用频率会随着时间的临近而减少, 此时中心性能更加清楚的表明该关键词在共引网络中的地位和贡献。根据引用频率(F: frequency)和中心性(C: centrality)选取出来的热点关键词(表6), 而神经元钙传感蛋白不同时期的命名(frequenin、ncs-1、neuronal calcium sensor-1)都不列在研究热点关键词中, 以此对近年来的研究热点进行探测和提取。

高频、高中心性关键词中的肾上腺嗜铬细胞和PC12细胞被广泛用于神经系统疾病研究, 尤其是对神经系统中肿瘤的研究, 磷脂酰肌醇4羟激酶、ADP核糖基化因子1、氧固醇结合细胞也用于对肿瘤的研究; 谷氨酸释放与脑缺血等造成的神经元损伤有关。结合表5和表6可以看出, 近年来神经元钙传感蛋白的研究热点是在研究蛋白质生

理功能的基础上, 更侧重于这一蛋白质的高级功能(如记忆)和各种疾病(如精神分裂症、肿瘤、抑郁症、老年痴呆症、神经元损伤等)的研究。

3 总结 Conclusion

纵观1982至2014年科学文献索引数据库中的文献对神经元钙传感蛋白的研究发现, 蛋白质的性质、结构是研究的基础, 生理功能是一直以来的研究前沿和热点, 表现出一定的阶段性, 并在此基础上向着纵深发展, 目前的研究热点更侧重于这一蛋白质的高级功能(如记忆)和各种疾病(如精神分裂症、肿瘤、抑郁症、老年痴呆症、神经元损伤等)的研究。

作者贡献: 所有作者共同构思并设计本综述, 第一作者分析解释数据并起草成文, 第二作者审校, 所有作者共同对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 神经元钙传感蛋白(NCS)家族-是钙调素超级大家族中一个保守的亚家族, 这一家族成员具有结构相似, 对Ca²⁺具有高亲和性的特征, 能够引起不同的生物过程, 调节神经细胞核感光细胞的信号传导。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Hui H, McHugh D, Hannan M, et al. Calcium-sensing mechanism in TRPC5 channels contributing to retardation of neurite outgrowth. *J Physiol*. 2006;572: 165-172.
- [2] Nakamura TY, Jeromin A, Smith G, et al. Novel role of neuronal Ca²⁺ sensor-1 as a survival factor up-regulated in injured neurons. *J Cell Biol*. 2006;172: 1081-1091.
- [3] Sippy T, Cruz-Martin A, Jeromin A, et al. Acute changes in short-term plasticity at synapses with elevated levels of neuronal calcium sensor-1. *Nat Neurosci*. 2003;6: 1031-1038.
- [4] Jo J, Heon S, Kim MJ, et al. Metabotropic glutamate receptor-mediated LTD involves two interacting Ca(2+) sensors, NCS-1 and PICK1. *Neuron*. 2008;60: 1095-1111.
- [5] Haynes LP, Thomas GM, Burgoyne RD. Interaction of neuronal calcium sensor-1 and ADP-ribosylation factor 1 allows bidirectional control of phosphatidylinositol 4-kinase beta and trans-Golgi network-plasma membrane traffic. *J Biol Chem*. 2005;280: 6047-6054.
- [6] Burgoyne RD, Weiss JL. The neuronal calcium sensor family of Ca²⁺-binding proteins. *Biochem J*. 2001;353: 1-12.
- [7] Burgoyne RD. Neuronal calcium sensor proteins: generating diversity in neuronal Ca²⁺ signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8: 182-193.
- [8] McFerran BW, Weiss JL, Burgoyne RD. Neuronal Ca(2+) sensor 1. Characterization of the myristoylated protein, its cellular effects in permeabilized adrenal chromaffin cells, Ca(2+)-independent membrane association, and interaction with binding proteins, suggesting a role in rapid Ca(2+) signal transduction. *J Biol Chem*. 1999;274: 30258-30265.

- [9] Weiss JL, Hui H, Burgoyne RD. Neuronal calcium sensor-1 regulation of calcium channels, secretion, and neuronal outgrowth. *Cell Mol Neurobiol.*2010;30: 1283-1292.
- [10] Amici M, Doherty A, Jo J, et al. Neuronal calcium sensors and synaptic plasticity. *Biochem Soc Trans.*2009;37: 1359-1363.
- [11] Burgoyne RD, O'Callaghan DW, Hasdemir B, et al. Neuronal Ca^{2+} -sensor proteins: multitasking regulators of neuronal function. *Trends Neurosci.*2004;27: 203-209.
- [12] Weiss JL, Archer DA, Burgoyne RD. Neuronal Ca^{2+} sensor-1/frequenin functions in an autocrine pathway regulating Ca^{2+} channels in bovine adrenal chromaffin cells. *J Biol Chem.*2000;275: 40082-40087.
- [13] Dason JS, Romero-Pozuelo J, Marin L, et al. Frequentin/NCS-1 and the Ca^{2+} -channel $\alpha 1$ -subunit co-regulate synaptic transmission and nerve-terminal growth. *J Cell Sci.*2009;122: 4109-4121.
- [14] McFerran BW, Graham ME, Burgoyne RD. Neuronal Ca^{2+} sensor 1, the mammalian homologue of frequenin, is expressed in chromaffin and PC12 cells and regulates neurosecretion from dense-core granules. *J Biol Chem.* 1998;273: 22768-22772.
- [15] Pongs O, Lindemeier J, Zhu XR, et al. Frequentin--a novel calcium-binding protein that modulates synaptic efficacy in the Drosophila nervous system. *Neuron.*1993;11: 15-28.
- [16] Tsujimoto T, Jeromin A, Saitoh N, et al. Neuronal calcium sensor 1 and activity-dependent facilitation of P/Q-type calcium currents at presynaptic nerve terminals. *Science.* 2002;295: 2276-2279.
- [17] Rivosecchi R, Pongs O, Theil T, et al. Implication of frequenin in the facilitation of transmitter release in Drosophila. *J Physiol.* 1994;474: 223-232.
- [18] Gomez M, De Castro E, Guarin E, et al. Ca^{2+} signaling via the neuronal calcium sensor-1 regulates associative learning and memory in *C. elegans*. *Neuron.* 2001;30: 241-248.
- [19] Saab BJ, Georgiou J, Nath A, et al. NCS-1 in the dentate gyrus promotes exploration, synaptic plasticity, and rapid acquisition of spatial memory. *Neuron.*2009;63: 643-656.
- [20] Hammond RS, Tull LE, Stackman RW. On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory.* 2004;82: 26-34.
- [21] Drumond LE, Mourão FA, Leite HR, et al. Differential effects of swimming training on neuronal calcium sensor-1 expression in rat hippocampus/cortex and in object recognition memory tasks. *Brain Research Bulletin.* 2012;88: 385-391.
- [22] de Rezende VB, Rosa D V, Comim CM, et al. NCS-1 deficiency causes anxiety and depressive-like behavior with impaired non-aversive memory in mice. *Physiology & behavior.* 2014;130: 91-98.
- [23] Comim CM, Silva NC, Mina F, et al. Evaluation of NCS-1, DARPP-32, and neurotrophins in hippocampus and prefrontal cortex in rats submitted to sepsis. *Synapse.* 2014;68(10): 474-479.
- [24] Aronica E, Boer K, Doorn KJ, et al. Expression and localization of voltage dependent potassium channel Kv4.2 in epilepsy associated focal lesions. *Neurobiol Dis.*2009;36: 81-95.
- [25] Braunewell KH. The darker side of Ca^{2+} signaling by neuronal Ca^{2+} -sensor proteins: from Alzheimer's disease to cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26: 345-351.
- [26] Torres KC, Souza BR, Miranda DM, et al. Expression of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) is decreased in leukocytes of schizophrenia and bipolar disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*2009;33: 229-234.
- [27] Handley MT, Lian LY, Haynes LP, et al. Structural and functional deficits in a neuronal calcium sensor-1 mutant identified in a case of autistic spectrum disorder. *PLoS One.* 2010;5: e10534.
- [28] Burgoyne RD, Haynes LP. Neuronal calcium sensor proteins: emerging roles in membrane traffic and synaptic plasticity. *F1000 Biol Rep.* 2010;2.
- [29] Koh PO, Undie AS, Kabbani N, et al. Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100: 313-317.
- [30] Bai J, He F, Novikova SI, et al. Abnormalities in the dopamine system in schizophrenia may lie in altered levels of dopamine receptor-interacting proteins. *Biol Psychiatry.*2004;56: 427-440.
- [31] Saab BJ. The synaptic role of neuronal calcium sensor 1 in dentate gyrus plasticity, curiosity and spatial memory, In Department of Molecular Genetics, University of Toronto. 2010.
- [32] Piton A, Michaud JL, Peng H, et al. Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. *Hum Mol Genet.*2008;17: 3965-3974.
- [33] Chen C. CiteSpace II: Detecting and Visualizing Emerging Trends and Transient Patterns in Scientific Literature. *Journal of the American society for information science and technology.* 2006;57: 359-377.
- [34] Chaomei Chen, Yuee Chen, Mark Horowitz, et al. Towards an explanatory and computational theory of scientific discovery. *Journal of Informetrics.* 2009;3: 191-209.
- [35] 刘则渊, 陈悦, 侯海燕. 科学知识图谱方法与应用[M]. 北京: 人民出版社, 2008.
- [36] 栾春娟, 赵呈刚. 基于SCI的基因操作技术国际前沿分析[J]. 技术与创新管理. 2009;30:11-13.
- [37] Kabbani N, Woll MP, Nordman JC, et al. Dopamine receptor interacting proteins: targeting neuronal calcium sensor-1/D2 dopamine receptor interaction for antipsychotic drug development. *Curr Drug Targets.* 2012; 13(1):72-79.
- [38] Lian LY, Pandalaneni SR, Patel P, et al. Characterisation of the interaction of the C-terminus of the dopamine D2 receptor with neuronal calcium sensor-1. *PLoS One.* 2011; 6(11): e27779.
- [39] Woll MP, De Cotiis DA, Bewley MC, et al. Interaction between the D2 dopamine receptor and neuronal calcium sensor-1 analyzed by fluorescence anisotropy. *Biochemistry.*2011; 50(41): 8780-8791.