

基于 VOSviewer 的肌少症动物模型研究可视化分析

相磊¹, 景金珠¹, 梁震¹, 阎国强¹, 郭文峰¹, 张萌¹, 张威¹, 刘亚军²

(1. 北京市创伤骨科研究所动物实验室, 北京 100035; 2. 首都医科大学附属北京积水潭医院脊柱外科, 北京 100035)

[摘要] **目的** 分析肌少症动物模型研究的现状、热点及发展趋势, 为肌少症动物模型研究提供方向与基础资料。**方法** 检索 Web of Science (WOS) 核心合集数据库中 1900-01-01 至 2022-12-31 的肌少症动物模型研究英文文献, 以及中国知网 (CNKI) 数据库中 1915—2022 年的肌少症动物模型研究中文文献。应用文献计量分析软件 VOSviewer 分析发文量、发文国家/地区、机构、作者、期刊及关键词, 以揭示该领域研究的主要国家和机构以及热点和前沿方向。**结果** 从 WOS 核心合集数据库共检索到肌少症动物模型相关文献 2 819 篇, 第 1 篇文献发表于 1995 年; 美国是肌少症动物模型研究最多的国家, 发文量为 1 105 篇; 发文机构最多的是美国佛罗里达大学, 发文量为 69 篇; 香港大学是我国发文量最多的机构, 共发文 20 篇; 美国学者 Holly V R 的发文量最多, 发表 50 篇; 肌少症动物模型研究刊文量最多的学术期刊是美国的 *FASEB Journal*, 刊文量为 196 篇。CNKI 数据库共检索到文献 423 篇, 中文发文量最多的作者是李柱一, 共发文 19 篇。WOS 检索文献的关键词共现聚类分析发现, 肌少症动物模型研究的热点可概括为肌少症与代谢相关性研究, 肌少症动物模型细胞学及再生医学研究, 肌少症动物模型与骨、肌肉和神经研究, 以及肌少症与运动治疗研究。CNKI 数据库检索发现失神经性肌少症模型研究最为广泛, 中药对肌少症的作用研究也多有报告。文献阅读发现肌少症动物模型主要包括自然衰老模型、遗传修饰模型、高脂饮食诱导模型、失用性肌少症模型、激素诱导模型及其他疾病复合性的肌少症模型。**结论** 肌少症动物模型是近年来国内外研究的一个热点, 文献计量分析在研究方向及热点、模式动物选择、动物模型制作、国内外交流与合作等方面可为肌少症动物模型研究提供基础。

[关键词] 肌少症; 动物模型; 文献计量; 可视化分析

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)04-0429-11



A Visual Analysis on Animal Model of Sarcopenia Based on VOSviewer

XIANG Lei¹, JING Jinzhu¹, LIANG Zhen¹, YAN Guoqiang¹, GUO Wenfeng¹, ZHANG Meng¹, ZHANG Wei¹, LIU Yajun²

(1. Animal Laboratory of Beijing Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Beijing 100035, China; 2. Department of Spine Surgery of Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China)

Correspondence to: LIU Yajun (ORCID:0000-0002-0514-6055), E-mail: drliuyajun@163.com

[ABSTRACT] **Objective** Analyze the current situation, hotspots and development trends of sarcopenia animal model to provide research direction and basic information for sarcopenia animal model research. **Methods** English literature of research on animal models of sarcopenia was retrieved from the Web of Science core data (WOS) set from 1900-01-01 to 2022-12-31. Chinese literature related to animal models of sarcopenia was retrieved from CNKI database between 1915 and 2022. The bibliometric analysis software VOSviewer was used to explore the countries, organizations, authors, hotspots and frontier directions in these studies. **Results** A total of 2 819 articles on animal models of sarcopenia were retrieved from WOS core database. The first paper was published in 1995. The United States has the largest number of animal model studies of sarcopenia with 1 105 articles. The institution with the most published articles is the University of Florida in the United States, with 69 articles. The University of Hong Kong has the highest

[第一作者] 相磊 (1982—), 男, 博士, 高级兽医师, 主要从事实验动物研究。E-mail: xianglei-322@163.com。ORCID: 0000-0002-8652-5099

[通信作者] 刘亚军 (1975—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事脊柱外科研究。E-mail: drliuyajun@163.com。ORCID: 0000-0002-0514-6055

number of publications in China, with 20 articles. American author Van Remmen H, with 50 publications, is the author of the most articles. The journal with the largest number of articles published on animal models of sarcopenia is the American journal called *FASEB Journal*, with 196 articles. In total, 423 articles on animal models of sarcopenia were retrieved from the CNKI database. Author LI Zhuyi has published 19 articles, and is the author of the most articles in China. The keyword co-occurrence clustering analysis of WOS literature search found that the research focus on animal model of sarcopenia can be summarized as the correlation between sarcopenia and metabolism, cytology and regenerative medicine of sarcopenia animal models, the study of sarcopenia animal models in bone, muscle, nerve and exercise therapy. The retrieval results of CNKI database revealed that the most extensive research was about on the model of denervated sarcopenia, and researches on the effects of Chinese medicine on sarcopenia were also widely reported. Through reading the full articles or abstracts of the literature, the animal models of sarcopenia mainly include natural aging model, genetic modification model, high-fat diet induction model, disuse model, hormone induction model and complex sarcopenia models of other diseases. **Conclusion** In recent years, the study on animal model of sarcopenia has become a hotspot at home and abroad. The bibliometric analysis provides a basis for the research of animal models of sarcopenia in terms of research direction, hotspots, model animal selection, animal model making, and domestic and international communication and cooperation.

[Key words] Sarcopenia; Animal model; Bibliometrics; Visual analysis

肌少症 (sarcopenia) 又被称为少肌症、肌肉衰减症、骨骼肌减少症、肌肉衰减综合征。2010年欧洲老年肌少症工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Old People, EWGSOP) 定义肌少症是与增龄有关的进行性全身肌量减少、肌肉强度降低或身体功能减退的一种综合征, 其特征是骨骼肌质量和力量进行性和全面性丧失^[1]。后来EWGSOP于2018年又对肌少症的诊断及治疗等做了相应的修订, 指出测量肌肉功能最可靠的指标是肌力, 肌少症中的低肌力被认为是诊断肌少症的主要参考指标^[2]。目前根据系统性分析及EWGSOP的报告, 全球范围内肌少症患病率为6%~12%, 65岁及以上的老年人患病率为14%~33%, 而失能和住院患者中肌少症患病率则高达78%。亚洲肌少症工作组 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) 2019年报告, 亚洲老年人群肌少症患病率为5.5%~25.7%, 男性比女性更为显著 (男性为5.1%~21.0%, 女性为4.1%~16.3%)^[3]。近年来, 肌少症的发病机制及治疗措施研究越来越受到社会关注。

实验动物作为人类疾病研究的替代者, 可以模拟肌少症的发生及发展过程, 是了解肌少症发病机制、制定疾病治疗措施、进行组织工程研究的有效手段。因此, 相关实验动物模型是将肌少症研究成果转化为临床应用的重要桥梁。然而, 随着肌少症动物模型研

究资料的不断丰富, 相关研究成果的不断涌现, 如何在大量文献报告中及时了解、掌握该领域的研究全貌、前沿与热点是开展肌少症动物模型研究的基础。2010年荷兰莱顿大学发布的VOSviewer软件能够对海量文献资料进行可视化分析, 是了解某项研究全貌与方向的有效手段。它是一种基于网络数据图谱的可视化软件, 能够基于共引或共现数据库构建作者、期刊、关键词、机构等可视化图片, 展示某领域的研究全貌、研究热点和前沿方向^[4-5]。利用VOSviewer进行癌症、神经科学、传染病、心血管、骨科学、免疫学等多个领域的文献计量分析已多有报告^[6-11]。然而, 肌少症动物模型研究相关的文献计量分析还未见报道。本研究采用VOSviewer软件对肌少症动物模型研究相关文献进行可视化分析, 以期后续研究工作提供参考。

1 材料与方法

1.1 文献检索

在Web of Science (WOS) 核心合集数据库内进行主题词检索, 时间范围为1900-01-01至2022-12-31, 检索策略为 [TS= (sarcopenia or sarcopenic) AND TS= (mouse or mice or dog or rabbit or swine or pig or rat or sheep or monkey or fish or flies or eelworm or "laboratory animal" or "experiment animal")], 检索数据范围包含了数据库内所有的英文文献类型。在中国知网 (CNKI)

数据库中进行主题词检索, 时间范围为1915年至2022年, 检索式为SU=(肌少症+肥胖型肌少症+老年肌少症+原发性肌少症+糖尿病肌少症+肌肉疾病+MHD肌少症) AND SU=(鼠+兔+犬+猪+羊+猴+鱼+线虫+实验动物+动物实验), 检索数据范围为中文文献类型。

1.2 分析方法

将WOS核心合集数据库检索出的文献设置为“全记录与引用的参考文献”, 以“纯文本”格式导出, 通过VOSviewer软件对国家(中国含台湾)、机构、作者、期刊及关键词进行可视化分析。将CNKI检索到的数据保存为Endnote格式, 导入VOSviewer用于作者与关键词的可视化分析, 并绘制相关的可视化图谱, 以分析肌少症动物模型研究热点。

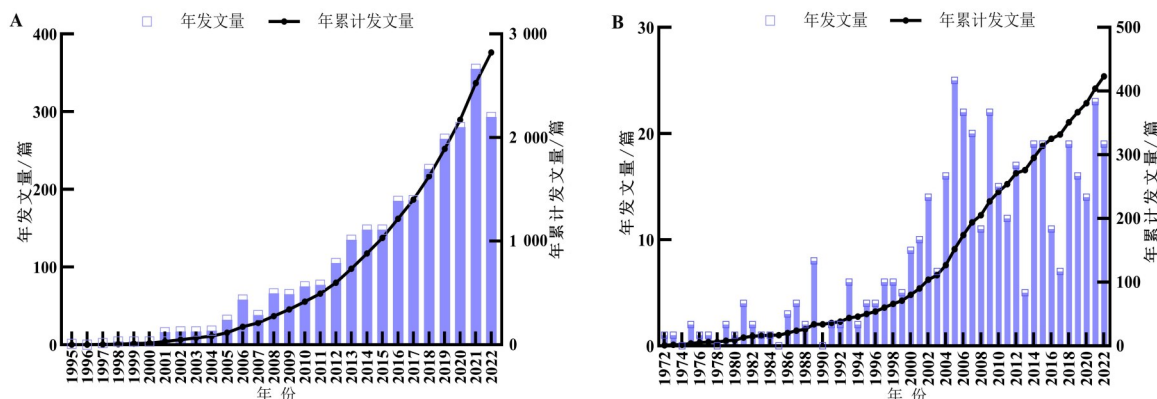
2 结果

2.1 发文量统计

从WOS核心合集数据库共检索到肌少症动物模型相关文献2 819篇, 第1篇文献发表于1995年。统计显

示, 应用动物模型开展肌少症研究的发文量呈逐年增长趋势, 近10年的年均发文量均在100篇以上; 近5年更是肌少症动物模型相关研究的繁荣时期, 年均发文量达到了284篇(2018年226篇, 2019年265篇, 2020年280篇, 2021年355篇, 2022年293篇), 这表明应用动物模型开展肌少症研究是近年来一个热点(图1A)。通过文献全文与摘要阅读发现, 在众多的肌少症实验动物中, 大鼠和小鼠的应用范围最为广泛, 其他用于肌少症研究的实验动物还包括秀丽隐杆线虫、斑马鱼、果蝇、猪和非人灵长类动物等。

CNKI数据库检索发现1915—2022年肌少症动物模型相关文献共423篇, 发文量也呈现逐年增长的趋势, 特别是在2000年后发文量呈繁荣趋势(图1B)。然而与英文文献相比, 中文发文量要远低于英文发文量。中英文文献阅读发现, 肌少症动物模型主要包括自然衰老模型、加速衰老模型、遗传修饰模型、高脂饮食诱导模型、激素诱导模型、失用性模型以及其他疾病复合肌少症动物模型。



注: A, 英文发文量统计(WOS核心合集数据库); B, 中文发文量统计(CNKI数据库)。

Note: A, Statistics on the number of articles published in English (Web of Science core data); B, Statistics on the number of articles published in Chinese (CNKI database).

图1 肌少症动物模型研究的发文量统计

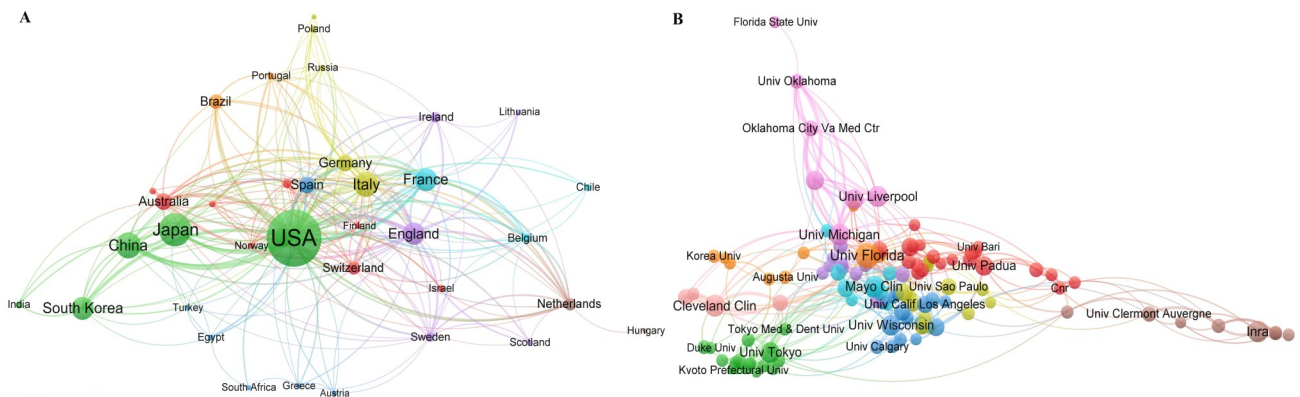
Figure 1 Statistics of the quantities of research articles on animal models of sarcopenia

2.2 发文国家和机构统计

通过VOSviewer的发文国家(或地区)共现分析发现, 肌少症动物模型研究在美国最为广泛, 发文量为1 105篇; 其次是日本, 发文量为369篇; 我国(含港澳台)肌少症动物模型的发文量位居世界第3位, 发文量为278篇(图2A, 表1)。这些文献的引用频次方面, 美国发表的文献共引用45 206次, 位列第一; 排在第二、第三位的是意大利和日本; 虽然我国的发文

量排世界第3位, 但在引用频次方面却位列世界第8位(表1)。

将发文量大于10篇以上的机构进行共现分析(图2B)后发现, 发文量排前10位的机构(表1)中, 美国占据了7家, 发文量最多的机构是佛罗里达大学发文量为69篇, 引用频次为4 549; 在我国, 香港大学发文量最多, 有20篇, 位居世界第29位, 引用频次为324次。



注：圆圈与标签组成一个单元，不同颜色的单元组成不同的簇。不同国家（或地区）和机构之间按不同颜色分类，节点的大小表示发文频次的多少，机构之间距离越近反映合作越密切。

Note: Circles and labels form a unit, and units of different colors form different clusters. The countries (or regions) and institutions are classified according to different colors, and the size of the nodes indicates the frequency of publishing articles. The closer the distance between the institutions, the closer the cooperation.

图2 肌少症动物模型研究的国家(或地区)和机构共现可视化图谱

Figure 2 Co-occurrence visualization map of institutions and countries/ regions for sarcopenia animal model research

表1 不同国家和机构的肌少症动物模型研究发文量与引用统计(前10位)

Table 1 The number of articles and citations statistics of sarcopenia animal models in different countries and institutions (top 10)

排名	国家	发文量	引用频次	排名	机构	发文量	引用频次
Sort	Countries	Documents	Citations	Sort	Organizations	Documents	Citations
1	美国	1 105	45 206	1	美国佛罗里达大学	69	4 549
2	日本	369	6 570	2	美国克利夫兰诊所	49	931
3	中国(含港澳台)	278	3 677	3	美国妙佑医疗国际	46	958
4	意大利	211	9 291	4	法国农业科学研究院	45	1 889
5	法国	179	5 879	5	美国密歇根大学	45	2 280
6	韩国	177	2 107	6	英国利物浦大学	42	1 117
7	英国	170	5 506	7	日本东京大学	40	1 232
8	加拿大	127	4 111	8	美国威斯康星大学	40	2 582
9	德国	96	2 267	9	美国得克萨斯大学	37	2 067
10	西班牙	95	3 917	10	美国俄克拉何马医学院	36	688

2.3 发文作者统计

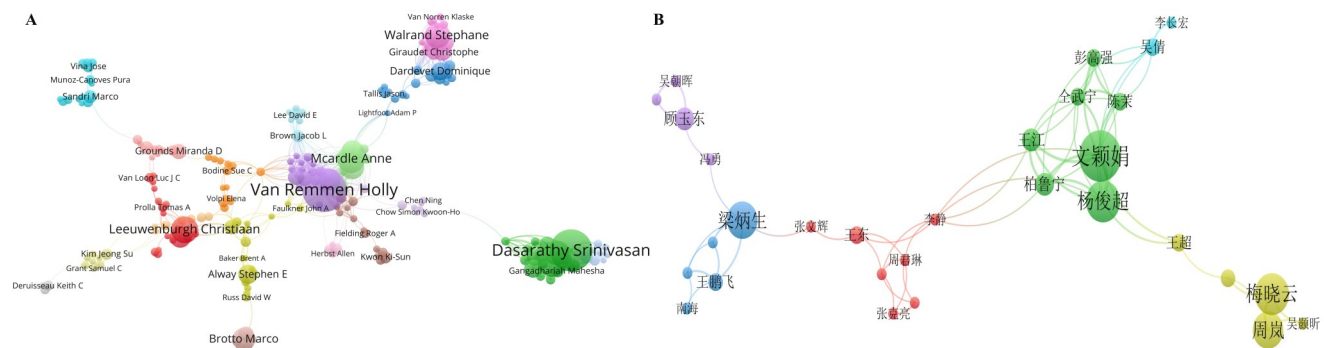
WOS 核心合集数据库检索数据通过 VOSviewer 分析时，设置每篇文章参与作者最多 25 人，每位作者发文量最少 5 篇，作者共现分析发现（图 3 A），在众多文献中 Holly V R 共计发文 50 篇，引用频次为 1 606，排名第一；紧跟其后的 Srinivasan D 发文量为 48 篇，引用频次为 883；排名第三的作者是 Avinash K，发文共计 31 篇，引用频次为 237（表 2）。

CNKI 数据库检索数据通过 VOSviewer 分析时设置每篇文章参与作者最多 25 人，每位作者发文量最少 2 篇，作者共现分析发现，发文量排前 3 位的作者分别为李柱一（发文 19 篇）、李圣刚（发文 15 篇）、王云甫

（发文 15 篇）（表 2），而文颖娟、梁炳生与杨俊超与其他作者间合作最为紧密（图 3B）。

2.4 期刊发文情况

对肌少症动物模型发文期刊进行耦合网络（Bibliographic coupling）分析，统计刊文 5 篇以上的期刊共计 657 种，形成了 109 个聚类（图 4A），排名前 10 的杂志共发表文献 778 篇。表 3 列出了肌少症动物模型相关研究刊文量排名前十的期刊，其中 *FASEB Journal* 为刊文量最多的杂志，有 196 篇，发表文献的共引频次为 3 020；其次为 *Experimental Gerontology*，刊文量为 111 篇，共引频次为 3 906；排名第三的是 *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*，刊文量为 107，共引频



注：A，英文文献发文作者共现；B，中文文献发文作者共现。圆圈和标签组成一个单元，不同颜色的单元组成不同的簇。作者之间按不同颜色分类，分别代表不同的研究团队，节点的大小表示作者出现的频率高低。作者间无相互关联性，图中均不呈现。

Note: A, The co-occurrence of the authors in the English literature; B, The co-occurrence of the authors in Chinese literature. Circles and labels form a unit, and units of different colors form different clusters. The authors are classified according to different colors that represent different research teams. The size of the node indicates the frequency of the occurrence of the authors. There is no correlation between the authors, and these authors are not shown in the figure.

图3 肌少症动物模型研究的作者共现可视化图谱

Figure 3 Co-occurrence map of the authors in the study of animal model of sarcopenia

表2 中外作者在肌少症动物模型研究中的发文量统计(前10位)

Table 2 Statistics of the number of articles published by Chinese and foreign authors in the study of animal models of sarcopenia (top 10)

排名 Sort	Web of Science 核心合集数据库(WOS)		CNKI 数据库(CNKI)	
	作者 Authors	发文量 No. of published articles	作者 Authors	发文量 No. of published articles
1	Van remmen Holly	50	李柱一	19
2	Dasarathy Srinivasan	48	孙圣刚	15
3	Kumar Avinash	31	王云甫	15
4	Mcardle Anne	29	曹学兵	14
5	Leeuwenburgh Christiaan	28	文颖娟	10
6	Walrand Stephane	26	孟繁平	9
7	Davuluri Gangarao	25	杨俊超	8
8	Sieck Gary C	24	梅晓云	8
9	Vasilaki Aphrodite	24	何国厚	7
10	Brotto Marco	23	刘 睿	7

次为1 963，该期刊的影响因子最高，为8.9（2023年）。

2.5 关键词分析

WOS检索的文献中重复20次以上的关键词共有43个，利用VOSviewer软件进行关键词共现聚类分析，形成可视化图谱（图4B）。圆圈和标签组成一个单元，不同颜色的单元组成不同的簇，不同颜色分别代表不同的研究方向，在关键词可视化图谱中高频词出现的次数越多，节点也相对较大。关键词中共现频率次排名见表4。

VOSviewer软件的关键词共现分析对重现频率在20次以上的关键词进行了聚类分析（表5），聚类1反映了肌少症动物模型与代谢方面的内容，其主要关键词有“body composition”“insulin resistance”“sarcopenia obesity”等；聚类2反映肌少症动物模型在细胞学方面的研究，主要关键词包括“atrophy”“hypertrophy”“regeneration”“satellite cells”；聚类3反映了肌少症动物模型在肌肉形态与再生方面的研究，主要关键词有“apoptosis”“autophagy”“mitochondria”

表3 肌少症动物模型研究期刊发表文献的共引用统计(前10位)

Table 3 Co-citation statistics of articles published in animal model research journals of sarcopenia (top 10)

排名 Sort	杂志名称 Journal	影响因子(2023) Impact factor	发文量/篇 Documents	共引用频次/次 Citations
1	FASEB Journal	4.8	196	3 020
2	Experimental Gerontology	3.9	111	3 906
3	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	8.9	107	1 963
4	Nutrients	5.9	67	1 140
5	Aging Cell	7.8	58	2 770
6	Aging-Us	5.2	52	1 486
7	International Journal of Molecular Sciences	5.6	50	356
8	Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical	5.1	48	2 295
9	Journal of Applied Physiology	3.3	45	1 803
10	Frontiers in Physiology	4.0	44	652

等；聚类4反映了肌少症动物模型与骨之间的研究内容，主要关键词包括“bone”“osteoporosis”等；聚类5主要反映肌少症动物模型在运动、营养治疗方面的研究内容，主要关键词包括“exercise”“frailty”“nutrition”等；聚类6反映肌少症动物模型与神经系统的相关性研究；聚类7反映了肌少症动物模型中的肌肉量变化的相关研究。通过关键词共现与聚类分析发现，肌少症动物模型研究热点可概括为肌少症动物模型与代谢相关性研究，肌少症动物模型细胞学及再生医学研究，肌少症动物模型与骨、肌肉以及神经研究，肌少症动物模型与运动预防、治疗研究。

CNKI数据库检索数据重复5次以上的关键词共有47个，利用VOSviewer软件进行关键词共现聚类分析，形成可视化图谱（图4C）。关键词可视化图谱中高频词出现的次数越多，节点也相对较大，如“重症肌无力”“肌萎缩”“大鼠”“肌少症”“去乙酰胆碱受体”等（表4）。VOSviewer软件的关键词共

现分析对重现频率在5次以上的关键词进行了聚类分析，共得到9个聚类（表5）。在这些聚类中发现，神经相关的肌少症研究占据主导地位，中医肌少症治疗研究多有报道；与英文文献关键词分析对比，中文文献中肌少症发病机制研究相关的文献报告较少。

3 讨论

本研究使用文献计量学分析可视化软件VOSviewer，对WOS核心合集数据库（1900—2022年）与CNKI数据库（1915—2022年）中肌少症动物模型研究相关中英文文献进行了对比分析。发文量统计表明，肌少症动物模型相关研究的发文量呈逐年上升的趋势，说明肌少症动物模型研究日益受到广大研究者的重视。中英文发文量对比分析发现，中文发文量远低于英文发文量，表明肌少症动物模型研究中高质量中文文献的发表存在巨大潜力。

表4 肌少症动物模型研究中的中英文关键词分析(前10位)

Table 4 English and Chinese keywords analysis in the study of animal model of sarcopenia (top 10)

排名 Sort	英文关键词 English keywords	共现频率 Co-occurrence frequency	排名 Sort	中文关键词 Chinese keywords	共现频率 Co-occurrence frequency
1	sarcopenia	961	1	重症肌无力	153
2	aging	590	2	肌萎缩	124
3	skeletal muscle/muscle	529	3	大鼠	41
4	muscle atrophy	239	4	失神经	23
5	mitochondria	142	5	乙酰胆碱受体	21
6	oxidative stress	123	6	骨骼肌	17
7	exercise	93	7	小鼠	16
8	inflammation	75	8	失重模拟	14
9	autophagy	70	9	肌少症	13
10	cachexia	68	10	乙酰胆碱受体抗体	11

表5 英文和中文文献中肌少症动物模型研究关键词聚类分析

Table 5 Cluster analysis of key words in animal model of sarcopenia in English and Chinese literature

聚类 Clusters	英文文献关键词 Keywords in English literature	中文文献关键词 Keywords in Chinese literature
1	body composition, cachexia, cancer cachexia, chronic kidney disease, inflammation, insulin resistance, metabolism, muscle atrophy, muscle regeneration, muscle wasting, myogenesis, myostatin, obesity, sarcopenia, sarcopenia obesity, skeletal muscle atrophy	动物、失重模拟、小鼠、模拟失重、比目鱼肌、电针、肌、骨骼
2	aging, atrophy, hypertrophy, motor, protein synthesis, regeneration, satellite cells, skeletal muscle	乙酰胆碱受体、兔、动物模型、实验性自身免疫性重症肌无力、糖尿病、肌少症
3	aging, apoptosis, autophagy, mice, mitochondria, mitophagy, oxidative stress, reactive oxygen species	多发性硬化、帕金森病大鼠、肌阵挛、阿尔茨海默病
4	bone, muscle, osteoporosis, senescence, vitamin D	中枢神经系统、乙酰胆碱受体抗体、受体、抗体、胆碱能
5	Exercise, frailty, nutrition	Bcl-2、大鼠、细胞凋亡、肌损伤、腓肠肌
6	denervation, neuromuscular junction	MAFBX、去神经支配、肌纤维、肌萎缩、骨骼肌
7	muscle mass	咬肌、线粒体、葛根复方、超微结构
8		失神经、胫前肌、补阳还五汤、黄芪
9		免疫性、细胞因子、重症肌无力

WOS 核心合集数据库统计发现，肌少症动物模型研究中，美国发文量占到全部发文量的 39.2%（1 105 篇/2 819 篇）；我国（含港澳台）发文量约占 1%（278 篇/2 819 篇），位居世界第 3 位，然而我国发文的引用频次低于美国、日本、意大利、法国、英国、加拿大与西班牙，位居世界第 8 位。在发文机构统计方面，排名前 10 的有 7 个机构均位于美国，我国发文量最多的香港大学位居世界第 29 位。此外，按 2023 年期刊影响因子数据显示，在肌少症动物模型研究领域发表相关文章较多的前 10 本期刊中，《Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle》的影响因子最高（8.9），其次是 *Aging Cell*（7.8）和 *Nutrients*（5.9）。而 CNKI 数据库中检索到发表中文文献最多的前 3 位作者共发文 49 篇。由此可见，肌少症动物模型研究的主要国家是美国，目前处于世界领先地位；我国的肌少症研究相对较分散，还未形成以肌少症动物模型研究为特色的研究机构，虽然总发文量位居世界第 3 位，但是高引用文献较少，提示我国肌少症动物模型研究还有巨大潜力有待挖掘。

文献的核心合集主题和重要内容往往通过关键词予以表现，综合聚类分析可显示相关领域的研究热点。本研究中 WOS 核心合集数据库中关键词可视化与聚类

分析表明，肌少症动物模型研究的热点涉及肌肉代谢，诸如肥胖、高脂饮食引起的胰岛素抵抗、炎症反应与氧化应激等可能与肌少症的形成存在密切关系^[18]。其中高脂饮食是致衰老的一个风险因素，目前已形成共识。国内外学者用高脂饲料诱导啮齿类动物与猪均建立了肌少症动物模型^[17-19]，研究结果表明高脂饲料诱导的肌少症动物出现了肌肉横截面积减少、肌肉内脂肪组织浸润、肌肉量下降等肌少症病理学特点。另外，随着遗传修饰技术的发展，大量与代谢相关的基因与信号通路逐渐被发掘出来，通过基因敲除或转基因技术建立了大量的肌少症动物模型，如 *IGF-1r*、*Akt1*/*Akt2*、*FOXO*、*Zmpste24*、*Ku80*、*IL-10*、*SOD*、*TNF-α*、*Asnsd1*、*Mip*、*HtrA2* 等基因敲除后均可形成肌少症动物模型^[20-23]。

在关键词可视化聚类分析中还发现，年龄与肌少症是共现高频的词汇；文献阅读也证实，通过筛选老年动物可以直接选取到肌少症动物模型。例如，选取 22 年龄以上的非人灵长类动物和 18 月龄以上的大鼠，发现动物存在肌少症的病理特征；22 月龄的小鼠骨骼肌活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平明显升高，比目鱼肌呈现典型的肌少症特征；24 月龄大鼠的细胞外基质代谢失衡，导致胶原纤维增多，骨骼肌质

量和功能下降,从而发生肌少症^[24-28]。老年动物模型往往能模拟肌少症的发病过程,但是观察周期长,在科研项目实验周期内难以实现这种长时间的观察。为了缩短肌少症动物模型的成模时间,1968年美国杰克逊实验室与日本东京大学在AKM系小鼠中培育了快速衰老小鼠(senescence accelerated mouse, SAM),经过几代筛选繁育,发现SAMP6和SAMP8是建立小鼠骨骼肌衰老的理想模型;后续研究表明,SAMP8小鼠相较于SAMP6小鼠的肌肉量和肌肉力量下降速度更快,开始出现下降的时间也更早,SAMP8小鼠在8月龄出现症状,10月龄出现明显的肌肉功能下降,Ⅱ型纤维明显减少^[29-32]。另一种加速衰老的肌少症动物模型为POLG小鼠。因POLG是哺乳动物中唯一一种线粒体DNA(mtDNA)聚合酶,对线粒体DNA的复制和修复起到十分重要的作用,POLG缺失会导致线粒体功能的紊乱。POLG加速衰老模型小鼠在6月龄后即表现出肌肉流失,提示这可能也是一种理想的肌少症小鼠模型^[33]。

关键词可视化聚类分析中还发现,肌少症与骨质疏松具有相关性,诸如地塞米松等糖皮质激素,长期注射会使动物体重增加、肌肉萎缩、脂肪向心性堆积,最终由于糖皮质激素促进蛋白质分解而诱发出肌少症^[34-37]。雌激素的缺乏可能会引起骨质疏松症,因此雌性动物卵巢摘除后,诱发骨质疏松,骨骼肌的代谢水平随之发生变化,出现肌肉质量和功能的减退,最终形成肌少症^[38-40]。除以上肌少症动物模型外,还有失用性肌少症模型与其他疾病复合肌少症动物模型。其中失用性造模法是将实验动物后肢进行悬吊或固定^[41-43],这种肌少症动物模型与增龄性肌少症的病理特征不一致,主要表现是Ⅰ型(慢速)肌纤维的减少比Ⅱ型(快速)肌纤维的减少更明显,该模型适合于与运动无关的肌少症研究。其他疾病复合肌少症动物模型是在其他疾病造模过程中,伴随发生了肌少症的病理学特征,如右旋糖酐硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱发结肠炎^[44]、5-二乙氧羰基-1,4-二氢胆碱(5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine, DDC)诱发慢性肝病^[45-46]、肾切除以及腺嘌呤诱发尿毒症^[47-48]等模型中均合并出现了肌少症的病理学特征。

CNKI数据库检索中发现神经相关肌少症动物模型研究较为广泛,如重症肌无力、帕金森病、阿尔茨海默病等神经性疾病均伴有肌少症的病理特征。在肌少

症发病机制相关研究中,乙酰胆碱、细胞凋亡等神经相关发病机制导致肌少症是中文文献研究的热点;另外,中药在肌少症治疗中的应用也是近年来一个研究热点^[49-50]。阅读文献与摘要内容后发现,肌少症动物模型的造模方法丰富多样,研究者应根据自身的研究目的选择合适的模型制作方法。

本文运用VOSviewer软件对WOS核心合集数据库与CNKI数据库中肌少症动物模型研究相关文献进行了可视化分析,直观地展示了近年来肌少症动物模型研究现状,初步揭示了对该研究做出突出贡献的国家、作者,以及该领域的研究热点及发文期刊排名,并且通过文献阅读发掘了各类肌少症模型动物的优缺点以及肌少症动物模型的造模方法,能够为肌少症动物模型研究提供参考。需要指出,本研究的一个缺点是CNKI数据库应用VOSviewer分析未实现研究机构、引用频次以及发文期刊的可视化分析。相信随着肌少症研究的不断深入,文献计量学分析可以为肌少症动物模型研究提供更为坚实的理论基础和参考依据。

[作者贡献 Author Contribution]

相磊负责论文构思及初稿撰写;
景金珠和郭文峰负责英文数据库文献检索;
梁震和张萌负责中文数据库文献检索;
阎国强和张威负责VOSviewer数据库分析;
刘亚军负责研究思路设计和论文修改。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] CRUZ-JENTOFT A J, BAEYENS J P, BAUER J M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People[J]. *Age Ageing*, 2010, 39(4): 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- [2] CRUZ-JENTOFT A J, BAHAT G, BAUER J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(4): 601. DOI: 10.1093/ageing/afz046.
- [3] CHEN L K, WOO J, ASSANTACHAI P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3): 300-307. e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [4] VAN ECK N J, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping[J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523-538. DOI: 10.1007/s11192-009-0146-3.
- [5] ARRUDA H, SILVA E R, LESSA M, et al. VOSviewer and bibliometrix[J]. *J Med Libr Assoc*, 2022, 110(3): 392-395. DOI: 10.5195/jmla.2022.1434.
- [6] XU D, WANG Y L, WANG K T, et al. A scientometrics analysis and visualization of depressive disorder[J]. *Curr Neuro-*

- pharmacol, 2021,19(6):766-786. DOI: 10.2174/1570159X18666200905151333.
- [7] SHEN J M, SHEN H, KE L X, et al. Knowledge mapping of immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a bibliometric study[J]. Front Immunol, 2022, 31(13): 815575. DOI: 10.3389/fimmu.2022.815575.
- [8] MA D, YANG B, GUAN B Y, et al. A bibliometric analysis of pyroptosis from 2001 to 2021[J]. Front Immunol, 2021, 12: 731933. DOI: 10.3389/fimmu.2021.731933.
- [9] AGEEL M. Pandemic critical care research during the COVID-19 (2020-2022): a bibliometric analysis using VOSviewer[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 8564649. DOI: 10.1155/2022/8564649
- [10] 刘玉旋, 史大卓, 高铸铤, 等. 基于CiteSpace和VOSviewer可视化分析心房颤动与电重构研究的热点与趋势[J]. 中国医药导报, 2023, 20(20):91-96. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.20.19.
- LIU Y X, SHI D Z, GAO Z Y, et al. Hotspots and trends in visual analysis of atrial fibrillation and electrical remodeling based on CiteSpace and VOSviewer[J]. China Med Her, 2023, 20(20): 91-96. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.20.19.
- [11] 王亚洁, 宋心宇, 徐霞. 基于VOSviewer软件的神经根型颈椎病护理研究热点分析[J]. 华南预防医学杂志, 2020, 34(2):78-81, 95. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.02.002.
- WANG Y J, SONG X Y, XU X. Hot spot analysis of nursing research on cervical spondylotic radiculopathy based on VOSviewer software[J]. Mil Med J South China, 2020, 34(2):78-81, 95. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.02.002.
- [12] CHRISTIAN C J, BENIAN G M. Animal models of sarcopenia [J]. Aging Cell, 2020, 19(10):e13223. DOI: 10.1111/ace1.13223.
- [13] PARKS R J, FARES E, MACDONALD J K, et al. A procedure for creating a frailty index based on deficit accumulation in aging mice[J]. J Gerontol Ser A, 2012, 67A(3): 217-227. DOI: 10.1093/gerona/glr193.
- [14] SCHIAFFINO S, REGGIANI C. Fiber types in mammalian skeletal muscles[J]. Physiol Rev, 2011, 91(4): 1447-1531. DOI: 10.1152/physrev.00031.2010.
- [15] HERNDON L A, SCHMEISSNER P J, DUDARONEK J M, et al. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*[J]. Nature, 2002, 419: 808-814. DOI: 10.1038/nature01135.
- [16] GERHARD G S. Comparative aspects of zebrafish (*Danio rerio*) as a model for aging research[J]. Exp Gerontol, 2003, 38 (11-12):1333-1341. DOI: 10.1016/j.exger.2003.10.022.
- [17] GARCIA-CONTRERAS C, VAZQUEZ-GOMEZ M, TORRES-ROVIRA L, et al. Characterization of ageing- and diet-related swine models of sarcopenia and sarcopenic obesity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):823. DOI: 10.3390/ijms19030823.
- [18] CHOW S K H, VAN MOURIK M, HUNG V W Y, et al. HR-pQCT for the evaluation of muscle quality and intramuscular fat infiltration in ageing skeletal muscle[J]. J Pers Med, 2022, 12 (6):1016. DOI: 10.3390/jpm12061016.
- [19] KOB R, FELLNER C, BERTSCH T, et al. Gender-specific differences in the development of sarcopenia in the rodent model of the ageing high-fat rat[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2015, 6(2):181-191. DOI: 10.1002/jcsm.12019.
- [20] FERNÁNDEZ A M, KIM J K, YAKAR S, et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes[J]. Genes Dev, 2001, 15(15): 1926-1934. DOI: 10.1101/gad.908001.
- [21] MAVALLI M D, DIGIROLAMO D J, FAN Y, et al. Distinct growth hormone receptor signaling modes regulate skeletal muscle development and insulin sensitivity in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(11):4007-4020. DOI: 10.1172/JCI42447.
- [22] LIU J P, BAKER J, PERKINS A S, et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r)[J]. Cell, 1993, 75(1):59-72. DOI: 10.1016/S0092-8674(05)80084-4.
- [23] ROMANICK M, THOMPSON L V, BROWN-BORG H M. Murine models of atrophy, cachexia, and sarcopenia in skeletal muscle[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2013, 1832(9):1410-1420. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.03.011.
- [24] HAMBRIGHT W S, NIEDERNHOFER L J, HUARD J, et al. Murine models of accelerated aging and musculoskeletal disease[J]. Bone, 2019, 125:122-127. DOI: 10.1016/j.bone. 2019. 03.002.
- [25] COLMAN R J, MCKIERNAN S H, AIKEN J M, et al. Muscle mass loss in Rhesus monkeys: age of onset[J]. Exp Gerontol, 2005, 40(7):573-581. DOI: 10.1016/j.exger.2005.05.001.
- [26] SHETH K A, IYER C C, WIER C G, et al. Muscle strength and size are associated with motor unit connectivity in aged mice [J]. Neurobiol Aging, 2018, 67: 128-136. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.016.
- [27] 郭丹, 温旭, 吴丹妮, 等. 增龄性肌肉减少症小鼠肌肉组织抗氧化能力的特点[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(5): 1209-1215. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20220514.
- GUO D, WEN X, WU D N, et al. Characteristics of antioxidant capacity of muscle tissue in aging sarcopenia mice[J]. J Jilin Univ Med Ed, 2022, 48(5): 1209-1215. DOI: 10.13481/j.1671-587X. 20220514.
- [28] 朱师宇, 吕安康, 赵宇星, 等. 基质金属蛋白酶-1、金属蛋白酶组织抑制因子-1在老年肌少症大鼠中的表达及意义[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(1): 104-109. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254. 2020.01.17.
- ZHU S Y, LÜ A K, ZHAO Y X, et al. Expressions of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in skeletal muscles of aged rats with sarcopenia[J]. J South Med Univ, 2020, 40(1): 104-109. DOI: 10. 12122/j.issn.1673-4254.2020.01.17.
- [29] ZHANG N, CHOW S K, LEUNG K S, et al. An animal model of co-existing sarcopenia and osteoporotic fracture in senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) [J]. Exp Gerontol, 2017, 97:1-8. DOI: 10.1016/j.exger.2017.07.008.
- [30] HIROFUJI C, ISHIHARA A, ROY R R, et al. SDH activity and cell size of tibialis anterior motoneurons and muscle fibers in SAMP6[J]. Neuroreport, 2000, 11(4): 823-828. DOI: 10.1097/ 00001756-200003200-00033.
- [31] NISHIKAWA T, TAKAHASHI J A, MATSUSHITA T, et al. Tubular aggregates in the skeletal muscle of the senescence-

- accelerated mouse; SAM[J]. *Mech Ageing Dev*, 2000, 114(2): 89-99. DOI: 10.1016/s0047-6374(00)00088-9.
- [32] DERAIVE W, EIJNDE B O, RAMAEKERS M, et al. Soleus muscles of SAMP8 mice provide an accelerated model of skeletal muscle senescence[J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(7):562-572. DOI: 10.1016/j.exger.2005.05.005.
- [33] TRIFUNOVIC A, WREDENBERG A, FALKENBERG M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase[J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 417-423. DOI: 10.1038/nature02517.
- [34] ARU M R, ALEV K, PEHME A, et al. Changes in body composition of old rats at different time points after dexamethasone administration[J]. *Curr Aging Sci*, 2019, 11(4): 255-260. DOI: 10.2174/1874609812666190114144238.
- [35] CHIU C S, WEBER H, ADAMSKI S, et al. Non-invasive muscle contraction assay to study rodent models of sarcopenia[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 246. DOI: 10.1186/1471-2474-12-246.
- [36] CLEGG A, HASSAN-SMITH Z. Frailty and the endocrine system[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 743-752. DOI: 10.1016/s2213-8587(18)30110-4.
- [37] 王丛丛, 李军, 鲁飞翔, 等. 尿毒素 B 对地塞米松诱导小鼠肌萎缩的改善作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 1963-1966. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.070.
- WANG C C, LI J, LU F X, et al. Effect and mechanism of urushin B on dexamethasone-induced muscle atrophy in mice[J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38(8): 1963-1966. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.070.
- [38] DAMAS F, PHILLIPS S, VECHIN F C, et al. A review of resistance training-induced changes in skeletal muscle protein synthesis and their contribution to hypertrophy[J]. *Sports Med*, 2015, 45(6): 801-807. DOI: 10.1007/s40279-015-0320-0.
- [39] NAKAOKA K, YAMADA A, NODA S, et al. Influence of dietary vitamin D deficiency on bone strength, body composition, and muscle in ovariectomized rats fed a high-fat diet[J]. *Nutrition*, 2019, 60:87-93. DOI: 10.1016/j.nut.2018.09.001.
- [40] 鲁飞翔, 李军, 周仙杰, 等. 地塞米松诱导少肌性肥胖小鼠模型的建立与评价[J]. *中华灾害救援医学*, 2017, 5(3): 152-156. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2017.03.008.
- LU F X, LI J, ZHOU X J, et al. Evaluation and establishment of a sarcopenic obesity mouse model induced by dexamethasone[J]. *Chin J Disaster Med*, 2017, 5(3): 152-156. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2017.03.008.
- [41] MOREY-HOLTON E R, GLOBUS R K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects[J]. *J Appl Physiol*, 2002, 92(4): 1367-1377. DOI: 10.1152/japplphysiol.00969.2001.
- [42] GOLDSPIK D F, MORTON A J, LOUGHNA P, et al. The effect of hypokinesia and hypodynamia on protein turnover and the growth of four skeletal muscles of the rat[J]. *Pflügers Arch*, 1986, 407(3):333-340. DOI: 10.1007/BF00585311.
- [43] OHIRA Y, YOSHINAGA T, OHARA M, et al. The role of neural and mechanical influences in maintaining normal fast and slow muscle properties[J]. *Cells Tissues Organs*, 2006, 182(3-4):129-142. DOI: 10.1159/000093963.
- [44] SAUL D, KOSINSKY R L. Dextran sodium sulfate-induced colitis as a model for sarcopenia in mice[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(1):56-65. DOI: 10.1093/ibd/izz127.
- [45] CAMPOS F, ABRIGO J, AGUIRRE F, et al. Sarcopenia in a mice model of chronic liver disease: role of the ubiquitin-proteasome system and oxidative stress[J]. *Pflügers Arch*, 2018, 470(10):1503-1519. DOI: 10.1007/s00424-018-2167-3.
- [46] AGUIRRE F, ABRIGO J, GONZALEZ F, et al. Protective effect of angiotensin 1-7 on sarcopenia induced by chronic liver disease in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3891. DOI: 10.3390/ijms21113891.
- [47] SATO E, MORI T, MISHIMA E, et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36618. DOI: 10.1038/srep36618.
- [48] 吴永耀, 余日臻, 孙京华, 等. 尿毒症大鼠肌少症模型的造模方法及评价[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(8):1006-1008. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2022.08.010.
- WU Y Y, YU R Z, SUN J H, et al. Modeling method and evaluation of sarcopenia model in uremia rats[J]. *Mod Pract Med*, 2022, 34(8):1006-1008. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2022.08.010.
- [49] 黄研, 邢三丽, 胡怡然, 等. 补肾还精方通过调节铁死亡干预小鼠肌少症的效应和机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(7): 74-82. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2022.2107040.
- HUANG Y, XING S L, HU Y R, et al. Effect and mechanism of Bushen Huanjing recipe on sarcopenia in mice by regulating iron death[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2022, 56(7): 74-82. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2022.2107040.
- [50] 左祥宇, 姚荣飞, 赵麟毅, 等. 中药土党参激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路并减少 2 型糖尿病大鼠骨骼肌减少症[J]. *针灸和草药 (英文)*, 2022(2):99-108.
- ZUO X Y, YAO R F, ZHAO L Y, et al. Campanumoea javanica Bl. activates the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and reduces sarcopenia in a T2DM rat model[J]. *Acupunct Herb Med*, 2022(2):99-108.

(收稿日期: 2023-02-13 修回日期: 2023-04-21)

(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 丁宇菁, 任益凡)

[引用本文]

相磊, 景金珠, 梁震, 等. 基于 VOSviewer 的肌少症动物模型研究可视化分析[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(4): 429-439. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.015.

XIANG L, JING J Z, LIANG Z, et al. A visual analysis on animal model of sarcopenia based on VOSviewer[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(4): 429-439. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.015.