

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.043

· 文献计量学 ·

基于社会网络分析和共词分析的制药技术领域研究*

张 婷^{1,2} 程 才¹ 陈 娟¹

(1 中国医学科学院 / 北京协和医学院 医学信息研究所 / 图书馆 北京 100020;

2 中国医学科学院 / 北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050)

摘要 目的: 深入研究制药技术领域的发展态势。**方法:** 本研究以 PubMed 数据库中收录的制药技术领域研究论文为研究对象, 采用社会网络分析、共词分析等定量方法, 结合药学专业知识的定性分析, 从论文数量年度分布、国家 / 地区分布及合作网络、研究主题等多个角度开展研究。**结果:** 研究发现: 第一, 全球制药技术领域共有研究论文 95381 篇, 近几年正处于快速发展阶段; 第二, 论文发表集中在美国、中国和日本等国家; 第三, 在定量分析的基础上, 结合药学专业知识, 共得到 15 个研究主题, 包括点击化学、晶型药物、纳米微球药物等。**结论:** 美国在制药技术领域处于主导地位, 中国发文量已经具备一定优势, 但发文量和国际影响力与美国相比还是存在较大差距; 通过对制药技术领域研究主题的深入分析可以全面把握制药技术领域的研究现状和发展态势。

关键词: 制药技术; PubMed; Mesh; 社会网络分析; 共词分析

中图分类号: R9; G35 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)02-366-08

The Research of Pharmaceuticals Based on Social Network Analysis and Co-word Analysis*

ZHANG Ting^{1,2}, CHENG Cai¹, CHEN Juan¹

(1 Institute of Medical Information Medical Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100020, China; 2 State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To study the development trends in the field of pharmaceuticals deeply. **Methods:** The development trends in the field of pharmaceuticals were analyzed by quantitative method including social network analysis and co-word analysis, combining qualitative analysis of pharmaceutical knowledge, from the number of paper publications, national/regional distribution and collaboration networks, research subjects, etc. **Results:** Firstly, there are 95381 paper publications in total, with rapid growth in recent years. Secondly, papers publications are concentrated in the United States, China and Japan; Thirdly, there are 15 research subjects in the field of pharmaceuticals by the method of combining quantitative method with pharmaceutical knowledge, and they are mainly related to click chemistry, polymorph drugs, nanoparticle drugs and so on. **Conclusions:** The United States is in a dominant position in the field of pharmaceuticals; China has a certain advantage in the number of paper publications, but there is still a large gap compared with the United States in both paper publications and global impact. The deep analysis of 15 research subjects could be helpful to fully grasp the situation and development trends of pharmaceuticals.

Key words: Pharmaceuticals; PubMed; Mesh; Social network analysis; Co-word analysis

Chinese Library Classification (CLC): R9; G35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-366-08

前言

制药技术领域是国际竞争的焦点,在世界各国的产业体系和经济增长中都起着举足轻重的作用,各国政府对该领域的创新活动都给予充分的重视^[1-3]。制药技术领域具有高投入、高技

术、高风险、高效益、长周期的显著特点,一旦进行一项新产品的开发,需要投入巨大的成本。目前全球新药研发难度越来越大,投入也越来越高,全球新药研发面临严峻挑战,我国也面临着许多困难和制约因素。我国已经发展成为世界第二制药大国,制药技术领域一直保持着较快的发展速度。但是,目前我国

* 基金项目:北京协和医学院协和青年基金和中央高校基本科研业务费专项(3332013151);中国医学科学院 / 北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室开放课题(GTZK201508)

作者简介:张婷(1983-),女,博士,副研究员,研究方向:医药领域文献计量学研究,专利计量分析,技术趋势预测研究,

电话:010-52328704, E-mail: brendatingting@126.com

(收稿日期:2016-03-25 接受日期:2016-04-18)

生产的几乎全是仿制药品,研发能力薄弱、创新不足,缺乏自主创新的产品是我国制药技术领域面临的巨大问题。国外的制药企业拥有雄厚的资金实力和技术创新能力,在强大的对手面前,我国制药企业缺乏竞争力,与国外相比存在较大差距。在这样的形势下,明确制药技术领域的发展方向显得非常必要和十分紧迫。

本研究从文献计量学角度出发,对 PubMed 数据库中制药技术领域的研究论文进行分析,采用社会网络分析、共词分析等方法,结合可视化分析工具——Netdraw 和 VOSviewer,分别从论文数量年度分布、国家/地区分布及合作网络、研究主题等方面出发,多角度分析制药技术领域的研究现状,全面考察该领域的发展态势,为我国新药研发战略/政策的制定提供基于数据的信息参考,同时为医药企业的研发工作指引方向。

1 数据来源与方法

本研究对 PubMed 数据库中收录的制药技术领域研究论文进行检索和采集。PubMed 数据库是由美国国立医学图书馆国家生物技术信息中心开发研制的网上医学文献检索系统,具有强大的检索和链接功能,是目前世界上查找医学文献利用率最高的网上数据库,以 PubMed 为数据来源可以保证数据的完整性与准确性。数据检索及下载时间为 2015 年 4 月 17 日。检索策略为:以 Mesh 词“制药技术(Technology, Pharmaceutical)”

在 PubMed 数据库中进行检索,限定语言为“英语(English)”,出版物类型为“期刊论文(Journal Article)”,共得到 95381 条数据。将数据导入到 Thomson Data Analyzer 3.0 分析工具(TDA, Thomson Reuters Co., New York, NY, USA)中进行数据清洗及文献计量分析,借助 Netdraw、VOSviewer 等软件进行可视化分析。

2 结果与分析

2.1 论文数量年度分布

截至 2015 年 4 月 17 日,PubMed 数据库共收录制药技术领域研究论文 95831 篇。由图 1 可见,1940 年发表该领域的第一篇论文,此后 20 几年一直处于比较缓慢的发展时期,年发文量不超过 10 篇,1940-1961 年为制药技术领域论文发表的萌芽时期。从 1962 年开始,发文量逐年上升,1974 年达到第一个峰值 1472 篇,制药技术领域进入第一个快速发展时期。从 1962 年到 1974 年短短十几年时间,发文量从 1962 年的 12 篇跃升至 1974 年的 1472 篇,增长势头明显。此后发文量虽稍有下降,但年发文量依然维持在 1000 篇左右,进入一个较平稳发展时期。从 1991 年后,发文量均在 1000 篇以上,且年发文量呈现明显的上升趋势,2013 年发文量达到峰值 6823 篇,制药技术领域进入第二个快速发展时期。总体来看,制药技术领域呈现良好的发展态势,发文量处于逐步增长的态势,处于快速发展阶段。

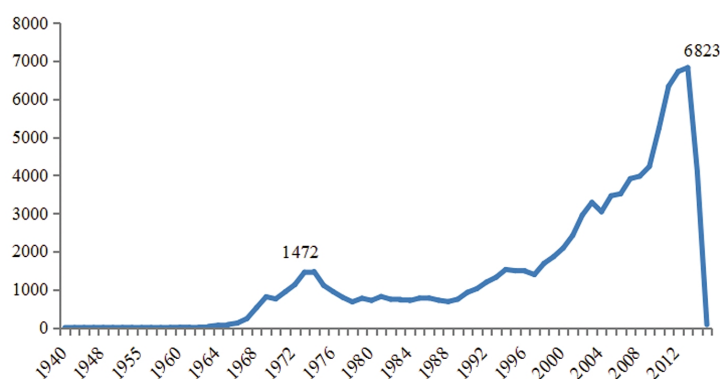


图 1 制药技术领域的论文数量年度分布图

Fig.1 The annual distributions of paper quantities in the field of Pharmaceuticals

2.2 国家/地区分布

根据 PubMed 数据库统计发表制药技术领域论文的国家/地区分布情况,可以从空间上把握该领域研究成果的分布特征,发文量排名前 20 位的如图 2 所示。发文量排在第一位的是美国,论文数量 22105 篇,是唯一发表论文超过 1 万篇的国家,接近全部论文数量的 1/4,远远超过排名第二位的中国(5997 篇)和排名第三位的日本(4953 篇)发文量之和,是中国发文量的近 4 倍,领先优势相当明显。中国发文量为 5997 篇,仅占全部论文数量的 6.26%,不及美国发文量的 1/3,与美国相比差距明显。日本在该领域发文量 4953 篇,排在第三位,与中国发文量差距不是很大。

2.3 国家/地区合作

2.3.1 国家/地区合作网络分析 通过国家/地区的合作网络分析,可以了解制药技术领域的国际合作情况,对发文量前 20

位的国家/地区构建共现矩阵,用 Netdraw 绘制合作网络图(如图 3 所示)。网络中两个节点联系的粗细代表两个国家/地区的合作强度,线条越粗表示这两个国家/地区合作的论文数量越多^[4]。从图 3 可以看出,美国处于合作网络的中心,与大多数国家/地区均有合作,其中中国与美国的合作最多,此外英国、德国、法国和加拿大等与美国合作也较紧密,显示出美国在制药技术领域的核心地位。

此外,还有以德国、法国和英国为中心形成一个小的合作网络,欧洲国家之间的合作较为密切,合作呈现出一定的地域性特点。在合作网络图中,亚洲国家之间的合作较少,中国基本处于合作网络的边缘,国际合作不是很多,仅与美国的合作较为密切,与其他国家/地区的国际合作相对较少。发达国家之间的合作相对较多,但从整体来看,制药技术领域的国际交流与合作并不是很紧密。

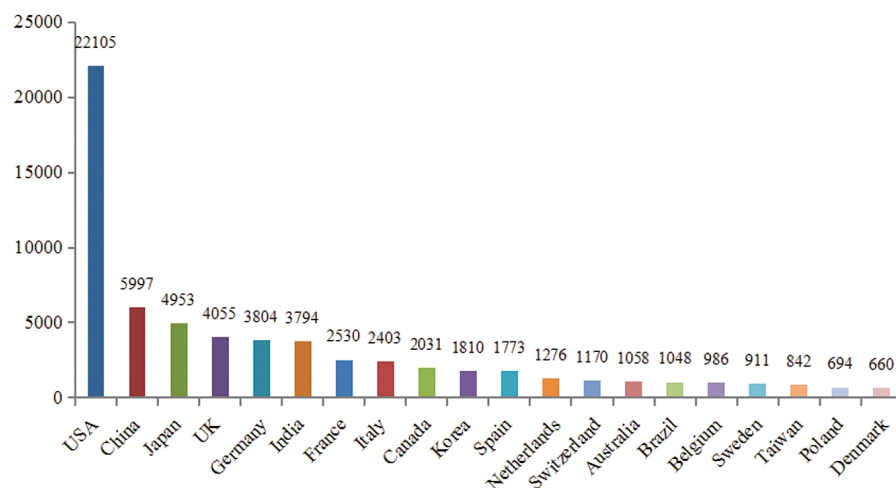


图 2 制药技术领域论文数量排名前 20 位的国家 / 地区

Fig.2 The number of papers in the top 20 countries/regions in the field of pharmaceuticals

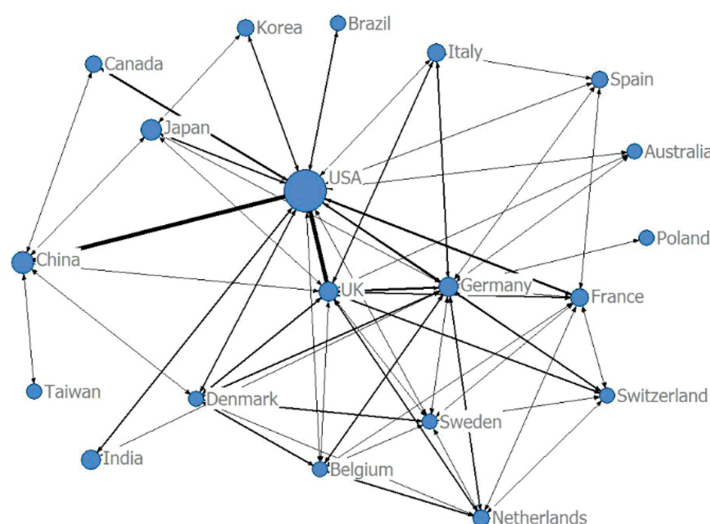


图 3 制药技术领域论文数量排名前 20 位的国家 / 地区合作网络图

Fig.3 The cooperation network of the top 20 countries/regions in the field of pharmaceuticals

2.3.2 网络密度分析 网络密度是社会网络分析中常见的一个测度指标。网络密度可以用来度量网络成员之间联系的紧密程度,网络密度越高就表示网络中个体之间联系程度越高。密度高的网络信息沟通性较强,密度低的网络信息不畅^[9]。通过 Ucinet 软件得到制药技术领域发文量排名前 20 位的国家 / 地区合作网络密度为 0.0295(如图 4 所示),密度值不是很高,表明制药技术领域的国际合作不是很紧密。这也印证了图 3 中国家 / 地区合作网络图分析的结果。制药技术领域国家 / 地区间的交流与合作不是很频繁,合作程度较低,不利于该领域的知识交流与传播;网络关系中的标准差为 0.1005,表明网络稳定性较好。

Avg Value	Std Dev
0.0295	0.1005

图 4 制药技术领域论文数量排名前 20 位的国家 / 地区合作网络密度

Fig.4 The network density of the top 20 countries/regions in the field of pharmaceuticals

2.4 中心性分析

“中心性”是社会网络分析的重点之一。中心性分析主要是节点的相关中心性分析。通过对网络中节点的中心性分析,可以了解各成员在组织网络中所处的地位及影响作用。中心性包括度中心性、中介中心性、接近中心性等^[6]。本研究选择度中心性和中介中心性两个指标对制药技术领域进行分析。

2.4.1 度中心性 度中心性(Degree centrality)定义了一个节点的重要性,其他大量结点都连接到该结点上。在一个社会网络中,如果许多个体均与一个特定个体之间存在大量的直接联系,那么该个体就处于网络的中心地位。通常用度中心性来判断谁是团体中的核心人物,度中心性高的个体占据网络中的核心位置^[6]。

本研究采用度中心性来衡量各个国家 / 地区在合作网络中的重要程度。度中心性越高,表明在网络中拥有很多直接的联系,具有较高的影响力,处于核心地位^[6]。通过 Ucinet 软件得到排名前 20 位国家 / 地区的度中心性(如表 1 所示)。通过分析可知,丹麦的度中心性为 52,与中国并列第五位,较原先的

发文量排名(第20位)有很大幅度的提升,表明丹麦虽然发文量不具优势,但在网络中影响力较高;中国的度中心性也是52,但较原先的发文量排名(第2位)有一定程度的回落,表明中国在网络中的影响力有待提高。由表1可见,美国的度中心

性(156)最大,其次是英国(104)和德国(83),表明这三个国家与其他国家/地区的联系较为密切,合作较为频繁,在网络中处于核心地位。度中心性的测度结果再一次印证了图3的分析结果。

表1 制药技术领域论文数量排名前20位的国家/地区的度中心性测度结果
Table 1 The degree centrality of the top 20 countries/regions in the field of pharmaceuticals

No.	Country/Region	Degree	No.	Country/Region	Degree
1	USA	156	3	Japan	34
4	UK	104	9	Canada	29
5	Germany	83	8	Italy	29
2	China	52	11	Spain	26
20	Denmark	52	14	Australia	20
13	Switzerland	50	6	India	20
7	France	49	15	Brazil	15
12	Netherlands	47	19	Poland	15
16	Belgium	42	10	Korea	14
17	Sweden	37	18	Taiwan	8

Note: No. is the ranking of paper numbers publications in the top 20 countries/regions.

2.4.2 中介中心性 中介中心性(Betweenness centrality)是衡量某个个体作为桥的程度,或者作为媒介者的能力。衡量一个点在多大程度上位于其他点中间,即对信息传播渠道的垄断程度。中介中心性较高则往往是处于结构洞的位置^[6]。1992年,Ronald Burt提出了“结构洞”的理论,用结构洞来表示非冗余的联系。社会网络中某个或某些个体和有些个体发生直接联系,但与其他个体不发生直接联系,即无直接关系或关系间断,从网络整体看好像出现了网络结构中的洞穴,这就是结构洞^[7],结

构洞可以代表一个个体的竞争优势。处于结构洞的个体掌握了更多的资源,更具有创新力。

通过Ucinet软件得到排名前20位国家/地区的中介中心性测度结果(如表2所示),可以看出美国的中介中心性(13.516, 7.904)最高,其次是英国(8.293, 4.850)和德国(7.166, 4.190),表明这几个国家在网络中占据重要地位,是国家/地区间合作交流的重要桥梁,可以有效控制资源的传递,对制药技术领域的发展起到了很大的促进作用。

表2 制药技术领域论文数量排名前20位的国家/地区的中介中心性测度结果
Table 2 The betweenness centrality of the top 20 countries/regions in the field of pharmaceuticals

No.	Country	Betweenness	nBetweenness	No.	Country	Betweenness	nBetweenness
1	USA	13.516	7.904	8	Italy	2.309	1.350
4	UK	8.293	4.850	9	Canada	2.141	1.252
5	Germany	7.166	4.190	12	Netherlands	1.981	1.158
13	Switzerland	5.060	2.959	19	Poland	1.278	0.747
6	India	4.899	2.865	14	Australia	1.025	0.600
3	Japan	4.399	2.573	15	Brazil	0.971	0.568
2	China	4.294	2.511	18	Taiwan	0.508	0.297
20	Denmark	4.046	2.366	17	Sweden	0.438	0.256
7	France	3.435	2.009	11	Spain	0.402	0.235
16	Belgium	2.596	1.518	10	Korea	0.243	0.142

Note: No. is the ranking of paper numbers publications in the top 20 countries/regions.

2.5 研究主题分析

通过对Mesh词分析可以在一定程度上反映论文主题。MeSH词,即“医学主题词表”(Medical Subject Headings,

MeSH),由美国国立医学图书馆(NLM)编辑出版,是目前最权威最常用的标准医学主题词表。本研究采用词频分析法对制药技术领域研究主题进行分析。制药技术领域95381篇研究论文

共涵盖 17109 个 Mesh 词, 选取 top1 % 的 Mesh 词作为分析对象, 有 170 个, 其频次均大于 1000。利用 TDA 软件对 170 个高频 Mesh 词进行清洗(合并、去重等)、整理和筛选, 最终得到

145 个与研究目的相关的高频 Mesh 词(如表 3 所示, 由于篇幅有限, 只列出频次大于 3000 的 Mesh 词, 有 40 个), 作为进一步分析的对象。

表 3 制药技术领域高频 Mesh 词(词频大于 3000)

Table 3 The high frequency Mesh Terms in the field of pharmaceuticals (Records above 3000)

High frequency Mesh Terms	Records	High frequency Mesh Terms	Records
Drug Stability	34182	Drug Carriers	4826
Enzyme Stability	17039	Substrate Specificity	4524
Kinetics	13761	Reproducibility of Results	4493
Hydrogen-Ion Concentration	13376	Structure-Activity Relationship	4374
Drug Compounding	11888	Escherichia coli	4185
Temperature	10754	Recombinant Proteins	4155
Technology, Pharmaceutical	9234	Protein Conformation	4120
Solubility	7682	Catalysis	3933
Chemistry, Pharmaceutical	7506	Binding Sites	3650
Time Factors	7253	Thermodynamics	3602
Combinatorial Chemistry Techniques	7170	Protein Binding	3587
Chromatography, High Pressure Liquid	6943	Dosage Forms	3516
Hot Temperature	6486	Water	3417
Molecular Sequence Data	6467	Pharmaceutical Preparations	3394
Particle Size	6409	Excipients	3384
Molecular Structure	6024	Drug Delivery Systems	3357
Amino Acid Sequence	6005	Tablets	3353
High-Throughput Screening Assays	5276	Polymers	3172
Models, Molecular	5143	Delayed-Action Preparations	3072
Molecular Weight	5029	Stereoisomerism	3024

利用 TDA 软件生成 145× 145 的高频 Mesh 词共现矩阵, 对共现矩阵进行处理后导入到 VOSviewer 软件中进行研究主题分析。VOSviewer^[8]是一款可视化软件, 被广泛应用于各类“共现”分析, 能够绘制引文、关键词等共现图谱, 该软件在聚类技术、图谱绘制等方面具有独特优势。本研究采用 VOSviewer 软件对共词矩阵进行聚类分析来凝练研究主题, 并对研究主题聚类结果可视化, 得到制药技术领域的知识图谱(如图 5 所示)。图中节点与字体的大小取决于该节点的权重, 权重越大, 字体与节点越大; 节点间的连线表示节点间曾经共同出现过, 当鼠标放在线条上时, 能够显示该线条所连接的节点以及共现频次^[9]。在 VOSviewer 中可以通过动态缩放, 对知识图谱进行更加细致与全面的考察。

基于 VOSviewer 软件的聚类分析结果, 再结合药学专业知 识对得到的类簇进行归纳总结和内容分析, 最终得到制药技术领域研究主题有 15 个(如表 4 所示), 涉及点击化学、晶型药物、纳米微球、组合化学、药代动力学、生物信息学、计算机辅助药物设计等药物研发的各个环节。在聚类结果的基础上, 结合药物专业知识对研究主题进行解读, 对主要研究主题分析如

下:

2.5.1 点击化学在制药领域的应用研究 “点击化学”(Click chemistry)^[10-12]是目前最引人注目的研究方向之一, 是由化学家 Sharpless KB 在 2001 年引入的一个合成概念。点击化学具有反应条件简单、速率高、原子经济性高、并且通过一系列可靠的化学反应可以成功构建新的药效团, 且具有非常高的化学选择性, 目前已被广泛应用于药物开发和分子生物学等多种领域中, 对药物发现和生物技术领域产生巨大的影响。

2.5.2 晶型药物表征及其晶型稳定性研究 晶型药物研究受到越来越多关注^[13,14]。这是因为固体药物存在多晶型现象, 即“同质异晶”现象, 不同晶型虽然其化学本质相同, 但是理化性质可能是不同的。在临床上, “同质异晶药物”也可以表现出不同防治疾病的疗效, 直接影响药物的应用和临床效果^[15]。因此, 晶型药物是制药技术领域十分重要的研究内容。

2.5.3 纳米微球药物的缓控释技术研究 纳米微球作为药物载体被越来越多地应用于医药领域, 这一技术得到研究者的广泛重视^[16-19]。纳米微球通常是指粒子大小为 1-100 nm 的微球, 作为一种新的药物传递和缓释的载体, 由于其超微小体积, 可

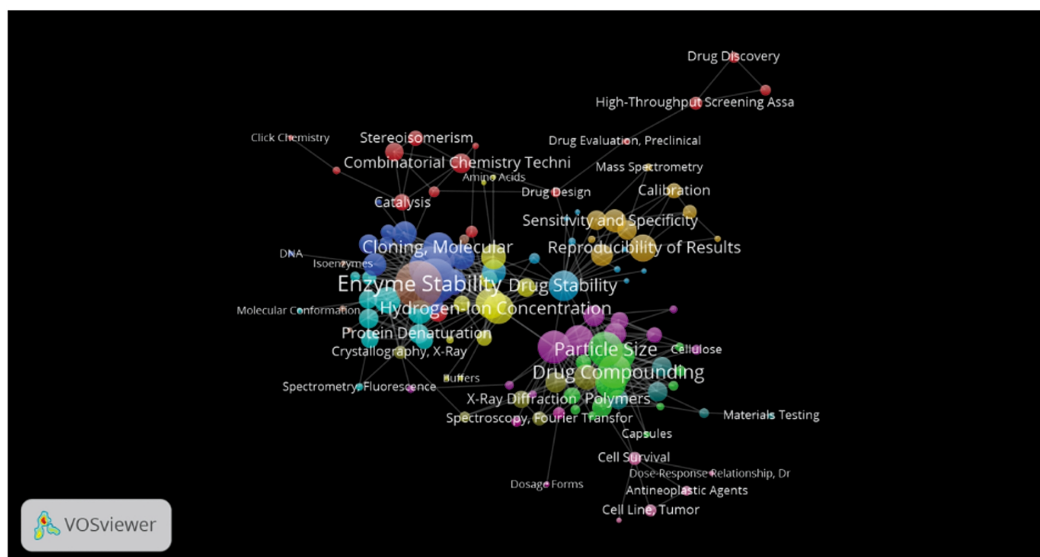


图5 制药技术领域研究主题知识图谱

Fig.5 The knowledge map of research subjects in the field of pharmaceuticals

通过靶向定位及缓释作用进入人体的细胞内,不但提高了药物的疗效,同时也大大降低了毒副作用^[20]。纳米微球作为药物载体具有广阔的发展前景和巨大的应用潜力。

2.5.4 组合化学在药物设计中的应用研究 组合化学起源于固相多肽合成,是一种将计算机辅助设计、有机化学合成以及高通量筛选一体化的技术,在新药研发领域得到了成功的应用,具有高效、微量、高度自动化的特点^[21-24]。采用组合化学技术以合成和筛选化学库的形式完成寻找及优化药物先导化合物,对药物研发中加速寻找先导化合物起到了极大的推进作用。

2.5.5 生物大分子药物的药代动力学研究 药代动力学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄(ADME)的动态变化规律,在创新药物研制过程中对降低新药开发的风险发挥着举足轻重的作用^[25-28]。生物大分子药物具有高选择性、高效性、高水溶性(可以制备各种液态药剂)等优点,是药物研发最具尖端性及前沿性的研究领域^[29]。目前生物大分子药物的研究逐渐从基础研究转向临床应用,为了正确评价各种生物大分子药物在人体内的疗效及安全性,生物大分子药物的药代动力学研究显得尤为重要,对药物发展及临床应用具有重要意义。

此外,药物研发相关酶的生物信息学研究;药物与蛋白相互作用的计算机分子模拟技术研究;高效液相色谱-串联质谱法在制药领域的应用研究;基于高通量筛选技术的小分子药物发现;重组蛋白的基因克隆及其在大肠杆菌中的表达研究;药物分子与蛋白质相互作用的光谱学研究;酶水解壳聚糖的工艺研究;合成抗肿瘤药的剂量效应关系研究;抗菌药物的敏感性分析;非甾体抗炎药的药物制剂研究等也都受到了普遍关注,是制药技术领域非常重要的研究内容。

3 小结

本文以 PubMed 数据库中制药技术领域的研究论文为分析对象,从文献计量学角度出发,采用社会网络分析和共词分析等方法对制药技术领域的研究论文进行分析,得出如下结论:第一,制药技术领域正处于一个快速发展的时期,受到国内

外的普遍关注。第二,美国在制药技术领域占据主导和核心地位,不仅发文量遥遥领先,且国际影响力很高;中国在发文量上已具备一定优势,但是国际合作与交流相对较少,国际影响力亟待提高。第三,制药技术领域研究主题涉及药物研发的各个环节,覆盖范围非常广泛,其中点击化学、晶型药物、纳米微球等受到广泛关注,是该领域重点关注的研究主题。

本研究从情报学角度对制药技术领域进行全面分析,采用定量分析与定性分析相结合,通过聚类分析、共词分析和内容分析等方法对制药技术领域的研究主题进行凝练,有助于了解全球制药技术领域的发展态势,并为药学领域的研究人员提供不同的研究视角。运用科学的研究方法以实现资源的最优配置,选择重点领域优先发展,为我国新药研发工作指明发展方向,逐步提高我国药物研发领域的国际影响力,进而提高我国医学科技发展远期水平和竞争力。

参考文献(References)

- [1] Werk T, Huwyler J, Hafner M, et al. An Impedance-Based Method to Determine Reconstitution Time for Freeze-Dried Pharmaceuticals[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104(9): 2948-2955
- [2] Jeon J, Hong S, Ohm J, et al. Causal Relationships among Technology Acquisition, Absorptive Capacity, and Innovation Performance: Evidence from the Pharmaceutical Industry[J]. PLOS ONE, 2015, 10: (e01316427)
- [3] Quintelas C, Mesquita DP, Lopes J A, et al. Near-infrared spectroscopy for the detection and quantification of bacterial contaminations in pharmaceutical products [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 492(1-2): 199-206
- [4] 张婷, 安嘉璐. 基于文献计量学的药学科研仪器发展趋势研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(12): 129-133
Zhang Ting, An Jia-lu. Study on development trends of pharmaceutical research instruments based on bibliometric analysis [J]. Chinese Medicine Guides, 2014, 11(12): 129-133
- [5] Sparrowe RT, Liden RC, Wayne SJ. Social Networks and the Performance of Individuals and Groups[J]. Academy of Management

表 4 制药技术领域研究主题

Table 4 The research subjects in the field of neoplasms

No.	Research subjects	Mesh Terms (Records)
1	The click chemistry in pharmaceuticals	Oxidation-Reduction (2732); Mass Spectrometry (1572); Freeze Drying (1372); Chemistry, Physical (1332); Click Chemistry (1320); Drug Contamination (1142)
2	The characterization and stability of polymorph drugs	Solubility(7682); Microscopy, Electron, Scanning) 2459; Calorimetry, Differential Scanning (2344); Crystallization (1934); Powders(1866); Spectroscopy, Fourier Transform Infrared (1583); X-Ray Diffraction (1577)
3	The controlled administration of sustained-release nanoparticle drugs	Drug Compounding (11888); Particle Size (6409); Drug Carriers (4826); Polymers (3172); Delayed-Action Preparations (3072); Nanoparticles (2287); Microspheres (1932); Biocompatible Materials (1025)
4	Combinatorial chemistry in drug designation	Combinatorial Chemistry Techniques (7170); Molecular Structure (6024); Structure-Activity Relationship (4374); Catalysis (3933); Stereoisomerism (3024); Drug Design (2935); Magnetic Resonance Spectroscopy (2277)
5	The pharmacokinetics of biomacromolecule drugs	Drug Stability (34182); Kinetics (13761); Hydrogen-Ion Concentration (13376); Molecular Weight (5029); Electrophoresis, Polyacrylamide Gel (2420); Amino Acids (1982); Liver (1856); Macromolecular Substance (1227)
6	The bioinformatics of enzyme in drug discovery	Enzyme Stability (17039); Molecular Sequence Data (6467); Amino Acid Sequence (6005); Base Sequence (2718); Sequence Homology, Amino Acid (1411); Sequence Alignment (1063)
7	The molecular dynamics computer simulation in the interaction of drugs and proteins	Models, Molecular (5143); Protein Binding (3587); Models, Chemical (2435); Models, Biological (1262); Molecular Conformation (1210); Computer Simulation (1175); Hydrophobic and Hydrophilic Interactions (1106)
8	The application of high liquid chromatography coupled with mass spectrometry technique in drug discovery	Chromatography, High Pressure Liquid (6943); Reproducibility of Results (4493); Sensitivity and Specificity (2690); Tandem Mass Spectrometry (1307); Calibration (1137); Reference Standards (1081)
9	Small molecule drug discovery based on high-throughput screening technology	High-Throughput Screening Assays (5276); Cell Line (2190); Enzyme Inhibitors (2032); Drug Evaluation, Preclinical (1846); Small Molecule Libraries (1071); Drug Discovery (1055)
10	The cloning and expression of recombinant proteins in ecoli	Substrate Specificity (4524); Escherichia coli (4185); Recombinant Proteins (4155); Cloning, Molecular (2295); Bacterial Proteins (2137); Gene Expression (1232)
11	The spectrophotometry characteristics in the interaction of drugs and proteins	Protein Conformation (4120); Binding Sites (3650); Spectrophotometry, Ultraviolet (2684); Protein Circular Dichroism (1888); Spectrometry, Fluorescence (1595); Protein Folding (1575)
12	The technology of hydrolysis of chitosan by enzyme	Temperature (10754); Enzyme Activation (2897); Hydrolysis (2646); Solvents (2368); Enzymes, Immobilized (1432); Isoenzymes (1200); Chitosan (1023)
13	The dose-response relationship of synthetic antineoplastic agents	Antineoplastic Agents (2481); Chemistry Techniques, Synthetic (2017); Liposomes (1957); Dose-Response Relationship, Drug (1767); Tissue Distribution (1227)
14	The microbial sensitivity tests of anti-bacterial agents	Anti-Bacterial Agents (2146); Bacteria (1123); Microbial Sensitivity Tests (1044)
15	The pharmaceuticals of non-steroidal anti-inflammatory agents	Dosage Forms (3516); Excipients (3384); Drug Delivery Systems (3357); Administration, Oral (2485); Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (1027)

Journal, 2001, 44(2): 316-325

[6] 刘军. 社会网络分析导论[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2004

Liu Jun. Social Network Analysis Introduction to[M]. Beijing: Social Sciences Academic Press, 2004

[7] 美伯特著 任敏等译. 结构洞: 竞争的社会结构[M]. 上海: 格致出版社: 上海人民出版社, 2008

US Burt (Author). Ren Min (Translator). Structural Holes: competitive social structure [M]. Shanghai: Polytechnic Press: Shanghai People's Publishing House, 2008

[8] van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping [J]. Scientometrics, 2010, 84(2): 523-538

[9] 宗乾进, 袁勤俭, 沈洪洲. 基于 VOSviewer 的 2010 年中国图书馆学研究热点分析[J]. 图书馆, 2012, 4(4): 88-90

Zong Qian-jin, Yuan Qin-jian, Shen Hong-zhou. Research Focus of China Library Science in 2010 Based on VOSviewer [J]. Library, 2012, 4(4): 88-90

[10] Burilov VA, Nugmanov RI, Ibragimova RR, et al. 'Click chemistry' in the synthesis of new amphiphilic 1,3-alternate thiacalixarenes [J]. Mendelev Communications, 2015, 25(3): 177-179

[11] Truong VX, Tsang KM, Simon GP, et al. Photodegradable Gelatin-Based Hydrogels Prepared by Bioorthogonal Click Chemistry for Cell Encapsulation and Release [J]. Biomacromolecules, 2015, 16 (7): 2246-2253

- [12] Arseneault M, Wafer C, Morin J. Recent Advances in Click Chemistry Applied to Dendrimer Synthesis [J]. *Molecules*, 2015, 20 (5): 9263-9294
- [13] Brockmoller J, Tzvetkov MV. Polymorphic OCT1: a valid biomarker, but for which drugs[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(16): 1933-1936
- [14] Sablon-Carranza M, Fernandez I, Bencomo A, et al. Drug Development in Conformational Diseases: A Novel Family of Chemical Chaperones that Bind and Stabilise Several Polymorphic Amyloid Structures[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10: e01352929
- [15] 杜冠华, 吕扬. 固体化学药物的优势药物晶型 [J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(1): 5-10
Du Guan-hua, Lv Yang. The advantage drugs polymorph of solid chemical substances[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2010, 45(1): 5-10
- [16] Raesch SS, Tenzer S, Storck W, et al. Proteomic and Lipidomic Analysis of Nanoparticle Corona upon Contact with Lung Surfactant Reveals Differences in Protein, but not Lipid Composition [J]. *ACS Nano*, 2015, 11[Epub ahead of print]
- [17] Jeong EJ, Choi M, Lee J, et al. The spacer arm length in cell-penetrating peptides influences chitosan/siRNA nanoparticle delivery for pulmonary inflammation treatment [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(47): 20095-20104
- [18] Ananta JS, Paulmurugan R, Massoud TF. Nanoparticle-Delivered Antisense MicroRNA-21 Enhances the Effects of Temozolomide on Glioblastoma Cells[J]. *Mol Pharm*, 2015, 11[Epub ahead of print]
- [19] Maurer LL, Yang X, Schindler AJ, et al. Intracellular trafficking pathways in silver nanoparticle uptake and toxicity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nanotoxicology*, 2015, 11: 1-5
- [20] 孙晋伟, 王佃亮, 杜娟, 等. 纳米微球药物缓释技术[J]. *生物技术通讯*, 2012, 23(5): 759-762
Sun Jin-wei, Wang Dian-liang, Du Juan, et al. Nanoparticle Drug Release[J]. *Letters in Biotechnology*, 2012, 23(5): 759-762
- [21] Mondal M, Hirsch AK. Dynamic combinatorial chemistry: a tool to facilitate the identification of inhibitors for protein targets [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(8): 2455-2488
- [22] Coelho A, Marzaro G. Structure-based drug design and combinatorial chemistry in the search of antimitotic agents[J]. *Curr Top Med Chem*, 2014, 14(20): 2207-2208
- [23] von Reuss SH, Schroeder FC. Combinatorial chemistry in nematodes: modular assembly of primary metabolism-derived building blocks[J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(7): 994-1006
- [24] Herrmann A. Dynamic combinatorial/covalent chemistry: a tool to read, generate and modulate the bioactivity of compounds and compound mixtures[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(6): 1899-1933
- [25] Pesci E, Bettinetti L, Fanti P, et al. Novel Hits in the Correction of DeltaF508-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Protein: Synthesis, Pharmacological, and ADME Evaluation of Tetrahydropyrido [4,3-d] pyrimidines for the Potential Treatment of Cystic Fibrosis[J]. *J Med Chem*, 2015, 11[Epub ahead of print]
- [26] Davies M, Dedman N, Hersey A, et al. ADME SARfari: comparative genomics of drug metabolizing systems [J]. *Bioinformatics*, 2015, 31 (10): 1695-1697
- [27] Jatzcak M, Muylaert K, De Coen LM, et al. Straightforward entry to pyrido [2,3-d] pyrimidine-2,4 (1H,3H)-diones and their ADME properties[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(15): 3947-3956
- [28] Vellonen K S, Malinen M, Mannermaa E, et al. A critical assessment of in vitro tissue models for ADME and drug delivery [J]. *J Control Release*, 2014, 190: 94-114
- [29] 谢瑛. 生物大分子药物的标记及其药代动力学研究[D]. 第二军医大学, 2010
Xie Ying. Label of biomacromolecular drugs and their pharmacokinetic studies[D]. The Second Military Medical University, 2010