

中图分类号:R95;G353.12 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2023)22-0012-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.003



基于基金项目的药物合成生物学学科交叉测度研究*

严舒,陈娟,欧阳昭连[△]

(中国医学科学院医学信息研究所,北京 100020)



专家简介:严舒,女,副研究员,美国佐治亚大学公共卫生硕士。从事生物医药科技政策与管理领域研究,主持“基于基金项目的医学+X学科交叉测度与演化路径研究”“区域医疗器械资助体系与管理机制研究”“突发公共卫生事件下传染病疫苗管理要素与策略研究”等研究课题6项,作为第一作者发表论文17篇,参编创新性评估系列专著5部。

摘要:目的 测度药物合成生物学领域的学科交叉程度与趋势,识别该领域的关键及重点学科。方法 通过 Dimensions 数据库检索全球药物合成生物学基金项目,并从 Web of Science 数据库中抽取项目成果相关论文,利用该数据库期刊引证报告(JCR)学科分类体系,对项目成果论文涉及的学科大类和小类进行统计与分析,计算药物合成生物学领域交叉学科的丰富度、均匀度与专业化指数,并统计识别核心重点学科。结果 美国、英国、中国是资助该领域基金项目数较多的国家(分别有463项、295项、100项),已积累了大量科技成果产出,日本、欧盟和欧洲其他国家也在该领域有所布局。药物合成生物学研究涉及学科众多,具有较高的学科丰富度。但随着丰富度的增加,学科间的均匀度波动下降,在2011年后保持在低位,说明该领域研究在涉及学科间分布不均,重点仍集中于少数学科。专业化指数在2006年后保持稳定,反映出该领域的专业化程度未呈现明显变化。从学科大类看,生物学与生物化学、化学、临床医学、物理学、材料科学是该领域的核心学科,其中生物学与生物化学在美国、英国、中国的研究中均为最核心学科。从学科小类看,生物化学与分子生物学、生物技术与应用微生物学、微生物学、细胞生物学、有机化学等是关键学科,临床医学方面的关键子学科则包括药理学与药剂学、免疫学、肿瘤学等。结论 药物合成生物学研究涉及学科较多,但核心及重点学科仍集中在生物学和化学方面,专业化程度较高。合成生物学在临床及药物领域的应用转化还处于发展阶段,应结合学科交叉特征做好顶层设计,兼顾领域基础理论研究、共性前沿技术开发,并促进其向临床应用转化。

关键词:合成生物学;药物;基金项目;学科交叉

Interdisciplinary Measurement of Pharmaceutical Synthetic Biology Based on Fund Projects

YAN Shu, CHEN Juan, OUYANG Zhaolian

(Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020)

Abstract: Objective To measure the interdisciplinary degree and trend of researches in pharmaceutical synthetic biology, and to identify the key disciplines in this field. **Methods** Global fund projects of pharmaceutical synthetic biology were searched by the Dimension database, relevant papers of project outcome were extracted from the Web of Science. The disciplines and sub-disciplines involved in papers were analyzed through the disciplinary classification system of Journal Citation Report (JCR) in the Web of Science to calculate the variety, balance and specialization of interdisciplinary researches in the pharmaceutical synthetic biology, and the key disciplines were identified. **Results** The United States, the United Kingdom and China funded a large quantity of research projects in pharmaceutical synthetic biology (463, 295 and 100 ones respectively), with substantial technological outputs; Japan, the European Union and other European countries had also funded some projects in this field. The researches in

* 基金项目:国家自然科学基金[L1924064];中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目[2021-12M-1-056];北京协和医学院中央高校基本科研业务费项目[3332022041]。

第一作者:严舒,女,硕士,助理研究员,研究方向为生物医药科技战略、政策与管理,(电子信箱)yan.shu@imicams.ac.cn。

[△]通信作者:欧阳昭连,女,博士,研究员,研究方向为医疗器械与药物战略情报,(电子信箱)ouyang.zhaolian@imicams.ac.cn。

883-895.

[16] CHAU M, RAMEDANI S, KING T, et al. Presence of social media mentions for vascular surgery publications is associated with an increased number of literature citations [J]. J Vasc Surg, 2021, 73(3): 1096-1103.

[17] BOYD CJ, ANANTHASEKAR S, KURAPATI S, et al. Examining the Correlation between Altmetric Score and

Citations in the Plastic Surgery Literature [J]. Plast Reconstr Surg, 2020, 146(6): 808e-815e.

[18] CHANG J, DESAI N, GOSAIN A. Correlation Between Altmetric Score and Citations in Pediatric Surgery Core Journals [J]. J Surg Res, 2019(243): 52-58.

(收稿日期:2023-07-10;修回日期:2023-09-20)

pharmaceutical synthetic biology involved multiple disciplines, showing a high interdisciplinary variety. However, as the variety increased, the interdisciplinary balance decreased in fluctuation and remained low since 2011, indicating an uneven distribution of research across disciplines, with a focus still in a few disciplines. The specialization remained stable since 2006, indicating that there was no significant change in the specialization degree in this field. Biology and biochemistry, chemistry, clinical medicine, physics and materials science were the key disciplines in this field, among which biology and biochemistry were the most key disciplines in research of the United States, the United Kingdom and China. Biochemistry and molecular biology, biotechnology and applied microbiology, microbiology, cell biology, organic chemistry were the key sub - disciplines, while pharmacology and pharmaceutics, immunology and oncology were the key sub - disciplines in clinical medicine. **Conclusion** The researches on pharmaceutical synthetic biology involve multiple disciplines, but the key disciplines still focus on biology and chemistry, with a high specialization. The application and transformation of synthetic biology in the clinical and pharmaceutical fields is still in the development stage. We should improve the top - level design based on the interdisciplinary characteristics, give attention to fundamental theoretical research in this field and development of common frontier technology, and promote its transformation to clinical application.

Key words: synthetic biology; pharmaceutical; fund project; interdisciplinary

合成生物学是以工程化设计为理念,利用基因组测序、计算机模拟、生物工程和化学合成等技术对生物体进行有目标的设计、改造或重新合成的前沿交叉性学科,近20年来发展较快^[1]。在合成生物学中不仅有对基本科学原理的创新,更有跨学科、跨领域的集成创新,该技术在工业生产流程中的应用具有颠覆性,被认为是能创造新的经济增长点的“第三次生物科学革命”^[2]。通过对生物组件及代谢路径的设计改造、细胞工厂和生物工程化平台的建设,合成生物学技术已在生物医药、农业生产、化学品合成、生物能源等领域应用^[3-4]。生物医药是合成生物学的重要应用方向之一,受到以美国、英国为代表的典型科技及医疗强国的重视^[5]。目前,合成生物学在生物医药中的应用主要集中在疾病诊断^[6-7]、治疗^[8-9]、药物制造^[10-11]等方面。合成生物学在医药制造的应用上综合运用了其跨学科理论与技术,面向不同类型疾病方向,具有强交叉特性,全球典型科技与医药强国在该领域均做出前瞻性布局,并已积累了一定的研究成果。本研究中从全球科技基金项目入手,通过项目成果论文与期刊领域的映射关系,测度药物合成生物学领域的学科交叉程度与趋势,识别关键及重点学科,以期为我国药物合成生物学顶层设计与科学研究提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据收集

于2023年7月6日在Dimensions全球项目数据库中检索药物合成生物学基金项目,获得项目1232个。提取项目成果论文,去重,除去预印本、会议论文等非期刊论文和未被Web of Science(WOS)数据库收录、无法利用WOS学科分类进行学科领域识别的成果论文,最终纳入论文10702篇。

1.2 方法

统计并分析科技项目资助方和资助情况。利用上述数据库期刊引证报告(JCR)学科分类体系,对项目成

果论文的学科大类(group)和学科小类(category)进行统计与分析,以了解药物合成生物学项目所研究内容涉及学科。

采取丰富度(variety, V)、均匀度(balance, B)和专业化指数(specialization index, S)从不同角度测度学科交叉情况^[12-13],并识别该领域的重点学科。丰富度指研究对象中涉及的不同学科类别的数目^[14],丰富度越高,研究对象的学科交叉特性越显著,公式为 $V = \sum_i SC_i$ (其中, i 表示学科大类);均匀度指在研究对象中进行交叉融合时,不同学科类别分布的均匀程度,不同学科知识融合的均匀度越高,研究对象的学科交叉程度越深,公式为 $B = 1 - \sum_i (2i - V - 1)x_i / V \sum x_i$ (其中, x_i 表示属于第*i*个学科论文的数量);专业化指数用以测度研究对象所属学科的集中程度,研究对象的成果论文集合越集中于某一个或某几个学科,则该研究对象的专业化指数越大,公式为 $S = \sum_i (f_i^2) / (\sum_i f_i)^2$ (其中, f_i 为学科*i*中的论文数量, S 值为0~1,分值越低表明学科交叉程度越高)。

2 结果

2.1 资助项目

美国是资助该领域项目最多的国家(463项),其次为英国(295项)、中国(100项)。从项目资助机构来看(图1,图中竖线表示项目平均资助金额,柱状长度表示项目数量),隶属于英国研究与创新机构(UKRI)的生物技术与生物科学研究理事会(BBSRC)是资助药物合成生物学项目最多的机构(181个),同属于UKRI的工程与自然科学研究理事会(EPSC)也资助该领域多个项目(75个),2个机构平均项目资助金额接近,均每个项目约为110万美元。我国国家自然科学基金委员会(NSFC)也资助了该领域的大量研究项目(项目数近100个),但单个项目资助金额较低(每个项目约为11万美元)。美国资助项目主要来自美国国家科学基金会(NSF)和美

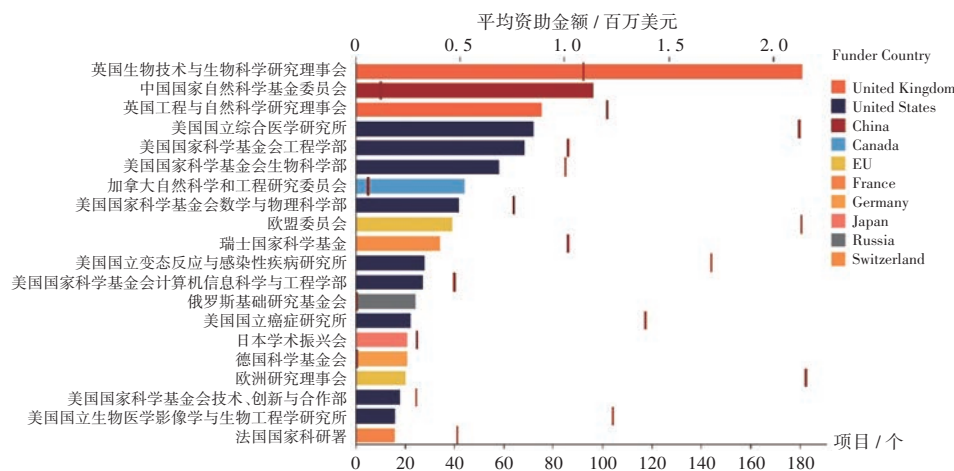


图1 药物合成生物学研究项目资助方

Fig. 1 Funders of research projects in pharmaceutical synthetic biology

国立卫生研究院(NIH)的下属机构,其中NIH下设的国立综合医学研究所(NIGMS)、变态反应与感染性疾病研究所(NIAID)和NSF的工程学部和生物科学部资助的项目相对较多(分别为72个和28个),且NIH平均项目资助金额高于NSF(163万美元比84万美元),反映出该领域热点为综合性疾病和感染性疾病,主要应用的是工程类和生物科学类理论和技术。值得注意的是,NIH中仅少部分机构资助了该领域项目,而NSF中超半数学部对该领域进行布局,侧面反映出药物合成生物学中应用的学科技术较多,学科交叉明显,但在医疗领域应用还不广,仅在少量疾病领域有应用。欧盟的机构也对该领域进行了布局,虽然资助项目总量不多,但单个项目资助金额较高(超180万美元)。欧洲其他国家及加拿大、日本在该领域也有布局。

2.2 学科交叉特征

最早成果论文发表于1988年,直至1999年,每年相关论文量不足10篇。2001年至2022年,药物合成生物学领域项目成果论文量呈波动上升又小幅回落的趋势,2000年至2005年的成果论文较少,2006年至2010年有所增加。2011年至2020年,成果论文量快速增长(见图2),在2020年达峰值(1342篇)。从篇均学科量来看,2000年至2005年涉及学科量在1.5个上下波动,2006年达峰值(1.9个),在2013年回归至1.5个后基本保持平稳。反映出药物合成生物学领域研究方向及学科划分经历了小幅波动、急剧扩张和趋于成熟稳定3个阶段。

2000年至2022年,药物合成生物学涉及学科的丰富度在前10年呈上升趋势,在2011年达20个后呈波动态势,在2021年曾一度达到22个学科,体现出药物合成生物学涉及学科较丰富。但同时可以看到,随着丰富度的上升,该领域在2000年至2011年涉及学科间的均匀度持续下降,且在2011年后保持稳定,说明其涉及学

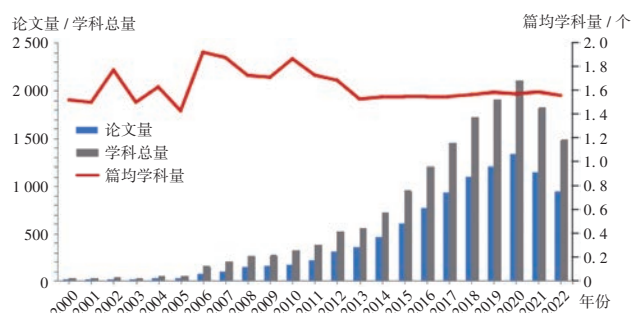


图2 药物合成生物学研究项目成果论文量及对应学科量

Fig. 2 Quantity of relevant papers of project outcome and corresponding disciplines in pharmaceutical synthetic biology

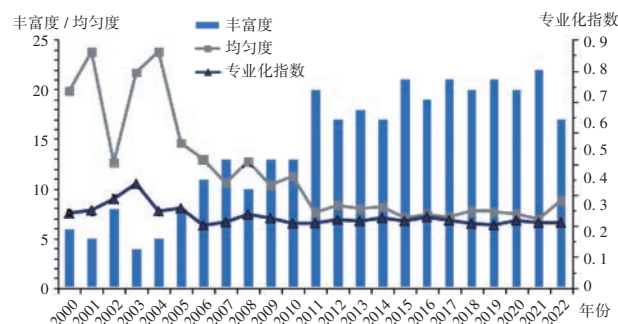


图3 药物合成生物学学科交叉特征与趋势

Fig. 3 Interdisciplinary characteristics and change trends of researches in pharmaceutical synthetic biology

科虽然较多,但部分学科仅少量涉及,大量研究仍集中于少数几个学科。此外,该领域的专业化指数在2003年达峰值(0.34)后稳定在0.23左右,值较高,说明药物合成生物学学科分布较集中且稳定。详见图3。

2.3 核心及重点学科

纳入论文被分为22个大类和254个小类,每个期刊可被划分在1个或多个学科大类及小类中。

从学科大类的角度看(见图4),生物学与生物化学是药物合成生物学研究中的核心学科,占主导地位,还有大量该领域的成果论文发表在交叉学科期刊上,也

体现出该领域明显的跨学科属性。此外,化学也是该领域研究的重要组成部分,与传统药物研究领域存在一定相似性和共通性。药物合成生物学部分成果论文发表在临床医学相关期刊上,体现出其应用领域及应用进展,侧面反映出该领域技术已逐渐向临床应用转化,但转化进程较慢。物理学、材料科学、动植物科学、工程学、计算机科学等学科也有一定涉及,反映出药物合成生物学的研究所跨学科领域较多。

美国、英国和中国项目成果论文分别有4 945篇、2 962篇、1 732篇,学科分布见图5。生物学与生物化学在3个国家的研究中均为最核心学科,但美国和中国该学科的占比均高于英国,而英国跨学科占比则远高于前两者。在其他学科中,中国的药物合成生物学研究更偏重于化学领域,美国在临床医学和材料科学方面有明显优势,英国的优势则体现在物理学方面。

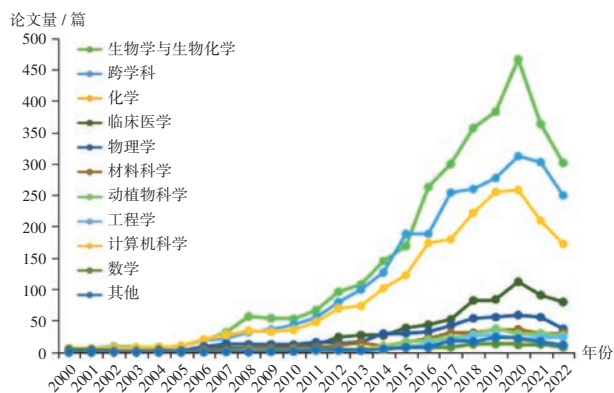


图4 药物合成生物学涉及学科(大类)

Fig. 4 Disciplines involved in researches of pharmaceutical synthetic biology

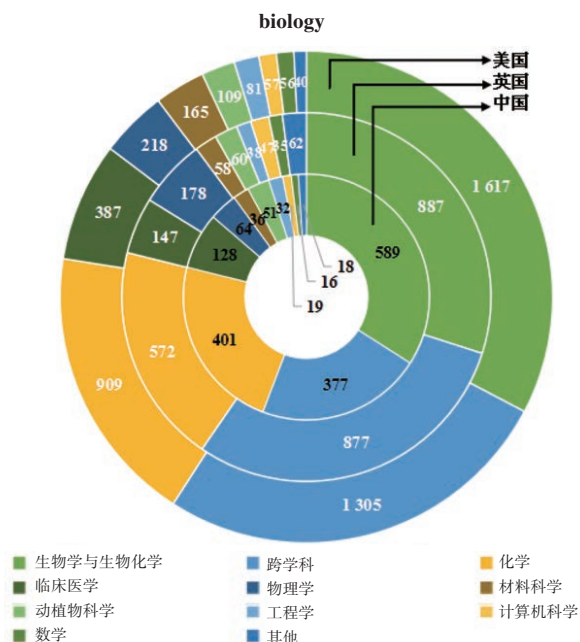


图5 典型国家药物合成生物学涉及学科(大类)论文分布(篇)

Fig. 5 Distribution of papers related to disciplines of pharmaceutical synthetic biology in typical countries

学科小类论文分布情况见表1,生物化学与分子生物学是药物合成生物学最主要的核心学科。生物学、生物化学领域中的生物技术与应用微生物学、微生物学、细胞生物学等,化学领域中的跨学科化学、有机化学、物理化学和药物化学等也是主要的学科小类。而生物化学研究方法、药理学与药剂学等学科本就具有跨学科属性,融合了生物学、化学、临床医学等学科特性。此外,材料科学中的聚合物科学、纳米科学与纳米技术,临床医学中的基因与遗传学、肿瘤学、免疫学,工程科学中的生物化学工程、化学工程等也是药物合成生物学研究中起到主导作用的学科小类。

3 讨论

合成生物学作为一项具有重要学术和经济价值的

表1 药物合成生物学涉及学科(小类)论文分布(篇)

JCR 分类	1988年至2012年	2013年至2022年
生物化学与分子生物学	281	1 067
跨学科科学	124	1 136
跨学科化学	184	1 045
生物技术与应用微生物学	92	716
生物化学研究方法	53	508
微生物学	30	452
有机化学	72	278
细胞生物学	67	271
物理化学	43	283
药理学与药剂学	13	189
药物化学	21	155
植物科学	2	171
生物学	8	156
数学与计算生物学	28	135
基因与遗传学	25	133
生物物理学	44	110
跨学科材料科学	30	112
聚合物科学	25	104
生物材料科学	9	112
分析化学	9	106
纳米科学与纳米技术	16	96
生物医学工程	6	83
化学工程	4	83
肿瘤学	24	53
医学、研究与实验	4	74
免疫学	5	72
应用物理学	21	37
神经科学	15	41
物理、原子、分子和化学	5	45
环境科学	0	50

颠覆性科学,其在药物领域的应用受到以美国、英国和中国为代表的生物医学强国关注,从国家层面给予大量项目支持,支持的方向主要针对理论基础和技术发展,临床应用转化较少。药物合成生物学领域研究所涉及学科较多,在生物学与生物化学、化学、临床医学、材料科学、动植物科学、工程学、计算机科学等学科大类均有涉及,但在所涉及学科间分布不均,学科大类仍主要集中在生物学和化学;少量涉及临床医学、物理学和材料科学,在其他学科方向上的研究更是零星分布,且各国在药物合成生物学领域重点研究方向有差异。该领域的具体学科方向包括生物化学、分子生物学、微生物学、有机化学、细胞生物学、物理化学等,在临床方面的应用体现在药理学与药学、基因与遗传学、肿瘤学、免疫学等学科方面。

近20年来,我国逐渐重视对合成生物学领域的规划布局。2010年,科技部发布的《国家重点基础研究发展计划、国家重大科学研究计划2010年重要支持方向》中强调,在蛋白质研究创新方面要特别关注合成生物学的新技术和新方法,《国家重大科技基础设施建设中长期规划(2012-2030年)》《“十三五”国家科技创新规划》《国务院关于全面加强基础科学研究的若干意见》等国家级科技政策规划文件中均强调,要提前规划合成生物学的发展,对其主要定位是基础前沿技术、共性生物技术、可促进产业发展的颠覆性技术,在具体领域应用中首先提到的是农业制造。除支持国家自然科学基金面向基础科学问题的研究外,我国“十三五”时期还设立了合成生物学重点研发计划,并在“十四五”时期延续了该计划,旨在以物质转化、生态环境保护、医疗水平提高、农业增产等重大需求为导向,突破不同场景下的重大科学问题。截至2022年,该专项已资助项目超过100个,在药物领域的研究方向主要是疫苗的研发和肿瘤免疫微环境的构建。

我国在药物合成生物学领域的布局和研究积累居全球前列,但与美国、英国等典型科技强国仍有一定差距。我国在化学学科的研究方面具有较强优势,但在临床医学、材料科学等学科方面仍需加强。应紧密结合药物合成生物学学科交叉特性进行合理布局,一方面加强生物学、生物化学、微生物学、细胞生物学、物理学等基础性研究,另一方面强化材料科学、工程科学、计算机科学等共性技术研究,同时推动前沿理论和技术向免疫、肿瘤、药物研发等临床相关方面转化,加快实现合成生物学对药物和医疗产业的颠覆性技术驱动。

本研究中以药物合成生物学基金项目为切入点,通过项目成果论文与JCR期刊学科分类的映射测度该

领域的学科交叉情况,可作为直接检索领域论文进行分析的补充与拓展。但以期刊作为学科识别途径仍有局限性,其类别划分也会有阶段性调整,会使统计产生偏差。为保证各国项目检索标准一致,本研究使用Dimensions全球项目数据库,但该数据库在不同国家项目资源和信息获取方面存在差异,对中国、日本、德国等非英语国家的项目可能存在遗漏,未来在基于项目的研究方面可探索多源数据融合途径,以增强研究的全面性。

参考文献

- [1] 邓 桦. 近年我国合成生物学发展态势分析研究[J]. 竞争情报, 2020,16(3):32-40.
- [2] 王浩绮,高 豪,信丰学. “十四五”背景下合成生物学产业发展趋势分析[J]. 生物学杂志,2023,40(3):1-5.
- [3] 国家发展和改革委员会创新和高技术发展司,国家发展和改革委员会创新驱动发展中心,中国生物工程学会. 中国生物经济发展报告2023[M]. 北京:科学出版社,2023:637-647.
- [4] 2022年中国合成生物学绿色应用与产业感知调研组. 合成生物企业与产品分析[J]. 中国生物工程杂志,2023,43(4):141-147.
- [5] CLARKE LJ, KITNEY RI. Synthetic biology in the UK - An outline of plans and progress [J]. Synthetic and Systems Biotechnology, 2016,1(4):243-257.
- [6] 吴晓昊,廖荣东,李飞云,等. 合成生物学在疾病诊疗中的应用[J]. 合成生物学,2023,4(2):244-262.
- [7] 高纤云,牛灵雪,见 妮,等. 微生物合成生物学在疾病诊疗上的应用进展[J]. 合成生物学,2023,4(2):263-282.
- [8] KALOS M, JUNE CH. Adoptive T Cell Transfer for Cancer Immunotherapy in the Era of Synthetic Biology [J]. Immunity, 2013,39(1):49-60.
- [9] 张百红,岳红云. 合成生物学和肿瘤治疗[J]. 现代肿瘤医学, 2023,31(13):2533-2536.
- [10] 李畏烟,张爱丽,钱子刚,等. 金铁锁三萜皂苷合成生物学研究进展[J]. 中国药业,2019,28(21):9-12.
- [11] SMANSKI M, ZHOU H, CLAESEN J, et al. Synthetic biology to access and expand nature's chemical diversity [J]. Nature Reviews Microbiology, 2016,14:135-149.
- [12] DENG S, XIA S. Mapping the interdisciplinarity in information behavior research: a quantitative study using diversity measure and co-occurrence analysis [J]. Scientometrics, 2020, 124:489-513.
- [13] XU X, HU J, LYU X, et al. Exploring the Interdisciplinary Nature of Precision Medicine: Network Analysis and Visualization [J]. JMIR Med Inform, 2021,9(1):e23562.
- [14] 张 琳,黄 颖. 交叉科学测度:评价与应用[M]. 北京:科学出版社,2019:97-102.

(收稿日期:2023-07-20;修回日期:2023-09-26)