

基于 Citespace 可视化分析中医药治疗心力衰竭的研究现状及趋势[※]

李习婉^{1,2} 王振涛¹ 边汝涛¹ 王冰^{1,2} 邱月清^{1,2}

摘要 **目的:**利用 Citespace 软件可视化分析中医药治疗心力衰竭的文献,探讨该领域研究现状及前沿热点。**方法:**计算机检索 1990 年—2020 年发表在中国知识资源总库的中医药治疗心力衰竭的相关文献,导入 Citespace 可视化分析作者、机构合作网络、关键词共现、聚类 and 突现词分析。**结果:**共纳入 1540 篇文献,相关研究作者 1838 人,相关机构 651 个,涉及关键词 855 个;研究热点有:慢性心力衰竭、中医药疗法、中药复方及成药、心室重构、作用机制、系统评价等;共形成 13 个聚类;20 个关键词爆破点;最新前沿集中在中医药治疗心力衰竭的中药复方、心室逆重构研究、分子机制探讨。**结论:**中医药治疗心力衰竭的文献总体呈上升趋势;研究团队间合作有待加强;研究热点可分为 3 类:临床研究方面以益气温阳、活血利水的中药复方及成药为主;实验研究方面,多集中在心室重构、能量代谢、细胞凋亡;其他方面以理论探讨、名医经验及 Meta 分析、网络药理学为主。

关键词 心力衰竭;中医药;Citespace;可视化分析;知识图谱

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏结构和功能性疾病导致的心室充盈以及射血功能障碍的一种复杂症候群^[1],作为心血管疾病发展的终末阶段,日益成为全球重大公共卫生问题之一。近年来,相关学者针对中医药治疗 HF 进行了大量的临床及基础研究,中医药治疗 HF 具有一定的优势。本研究通过 Citespace 软件对中国知识资源总库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)中核心期刊文献进行可视化分析,探索中医药治疗 HF 的研究现状、热点及趋势,旨在为本病的进一步研究提供参考和借鉴。

1 文献来源及研究工具

1.1 文献来源 本研究数据均来自 CNKI,在高级检索中以“心力衰竭”为主题词,在“中医学”“中药学”学科目录下,检索中文核心期刊及中文社会科学引文(Chinese Social Sciences Citation Index, CSSCI),检索时间为 1990 年 1 月—2020 年 12 月。共检索出 1722 篇文献,由两位研究者先根据标题及摘要进行初步筛选,再根据纳入、排除标准再次筛查,若有争议则通过

第三位研究者共同讨论后决定取舍,人工去重后,最终纳入 1540 篇文献。

1.2 纳入标准 ①研究主题为中医药治疗心力衰竭;②文献类型为学术期刊,语种为中文。

1.3 排除标准 会议摘要、征稿、新闻报道及与研究内容不相关的文献。

1.4 数据转化及处理 纳入的文献经 Refworks 格式导出,将检索出的机构、文献关键词进行规范化处理,如河南中医药大学一附院规范为河南中医药大学第一附属医院,慢性心衰规范为慢性心力衰竭等。运用 Citespace 软件进行格式转化。Citespace 参数设置中,时间跨度为 1990 年 1 月—2020 年 12 月,时间切片为 1 年,阈值 topN%perslice=100,连线强度为 cosine,分别对作者(author)、机构(institution)、关键词(key word)进行分析。

2 结果

2.1 时间分布图谱 年度发文量在一定程度上反映本研究领域某时段的研究热度。1990—2020 年,中医药治疗 HF 论文发表数量逐年增多,2011 年达到高峰,年发文量为 103 篇,2011 年以后呈波浪式增长,年发文量均在 60 篇以上。见图 1。

※基金项目 河南省中医药科学研究重大专项(No.2018ZYD11)

• 作者单位 1.河南省中医院(河南 郑州 450002);2.河南中医药大学(河南 郑州 450046)

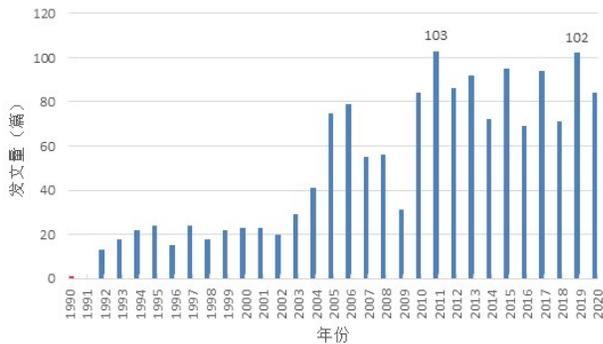


图1 中医药治疗HF文献时间分布图

2.2 空间分布图谱

2.2.1 作者网络合作知识图谱分析 根据普赖斯定律可计算出核心作者发文量。 $N=0.749 \times \eta_{max}^{1/2}$, N为本次统计时段核心作者发表最少的论文量, max为最高产作者发表论文的数量。此次统计时段发文量最多的作者为毛静远, 发文量为35篇, 可计算出 $N=4.43$, 故核心作者105人, 发文总量为858篇, 占本次研究纳入文献总数的55.71%。

通过作者共现知识图谱分析, 得到节点数为1838, 连线数为4568, Density=0.0027的HF研究者知识图谱, 图中节点大小代表作者发文量的多少, 节点的连线代表作者间合作的关系。该领域毛静远、朱明军、李彬、王伟、邹旭、王振涛等为代表的作者合作网络规模较大。以张艳、冼绍祥、史大卓等为代表的研究者间合作较少。见图2。



图2 中医药治疗HF文献作者合作网络展示图

2.2.2 研究机构合作知识图谱分析 机构合作知识图谱显示: $N=651$, $E=272$, Density=0.0013, 表明共计研究机构651个, 研究机构之间共有272个合作。节点越大、颜色越深, 说明该机构发文量越多; 连线越密集, 说明与其他机构合作越密切。以天津中医药大学

第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、北京中医药大学、辽宁中医药大学附属医院、中国中医科学院广安门医院、辽宁中医药大学、上海中医药大学附属曙光医院等为核心的科研机构合作网络关系, 这些机构与其他机构合作较为密切, 但大多数为同一单位不同附属机构间的合作, 跨地域合作网络较少。见图3。

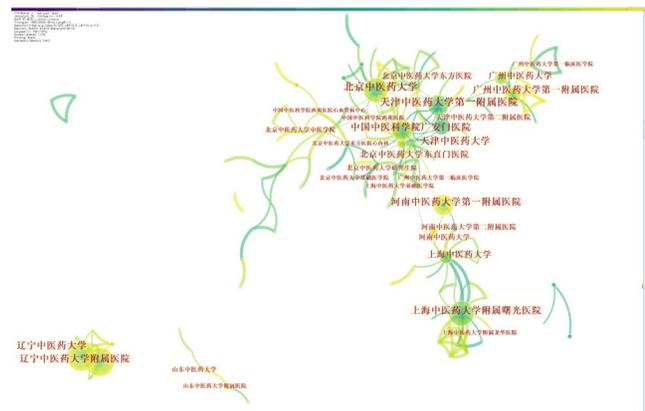


图3 中医药治疗HF文献研究机构合作知识图谱

2.2.3 关键词知识图谱分析

2.2.3.1 关键词共现分析 关键词是文献内容的提炼及概括, 通过对关键词进行可视化分析可了解中医药治疗心力衰竭的研究热点及发展趋势^[2]。本研究将同义关键词经人工合并, 以使重点突出, 例如慢性心力衰竭、慢性心衰、慢性充血性心力衰竭, 脑钠肽和BNP, 临床疗效、疗效观察等合并, 获得排名前24的高频关键词。见表1。

结合纳入文献进行拓扑分析, 可将纳入的文献研究类型分为3类。①临床研究: 主要为中医药治疗HF各类方剂的临床疗效研究, 例如真武汤、五苓散、苓桂术甘汤、参附注射液、芪苈强心胶囊、生脉注射液等中药复方及中成药。②实验研究: 热点为大鼠、心室重构/心肌纤维化、能量代谢、细胞凋亡, 通过中药干预手段判断对实验动物自噬调控因子、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)^[3]等的影响, 其中信号通路有哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)^[4]等。③其他方面包括理论探讨、名医经验、Meta分析、循证医学、网络药理学等生物信息研究。

2.2.3.2 关键词聚类及突现分析 关键词聚类分析是在共现图谱的基础上进一步聚类分析得出。在

表1 中医药治疗HF的高频关键词(排名前24位)

分类	关键词	频次
疾病名称	心力衰竭	586
	慢性心力衰竭	422
	慢性充血性心力衰竭	177
临床研究	急性心力衰竭	15
	真武汤	39
	参附注射液	38
	芪苈强心胶囊	37
	生脉注射液	35
	五苓散	28
	参麦注射液	26
	临床疗效	16
	生活质量	16
	脑钠肽/BNP	44
	基础研究	大鼠
心室重构		29
心肌纤维化		27
能量代谢		17
其他	细胞凋亡	16
	作用机制	15
	中西医结合疗法	25
	理论探讨	17
	名医经验	15
	系统评价	16
	网络药理学	15

关键词共现网络基础上,点击“find cluster”,通过LLR算法生成聚类图,Q值=0.2024(<0.3),S值=0.8716(>0.5),通过图谱及文献分析,聚类结果较为合理。本研究共发现13个聚类,分别为:#0心力衰竭、#1慢性充血性心力衰竭、#2心肌纤维化、#3慢性心力衰竭、#4大鼠、#5充血性、#6阿霉素、#7 bax、#8 meta、#9 BNP、#10中医药治疗、#11益气温阳活血方、#12同病异治。见图4。

突现词是高度细化的研究内容,是研究热点及趋势的重要指标^[5]。近10年有10个爆发点,分别为芪苈强心胶囊(2009—2013年)、脑钠肽(2010—2016年)、大鼠(2011—2015年)、慢性心力衰竭(2012—2016年)、舒张性心力衰竭(2012—2015年)、参附注射液(2014—2015年)、真武汤(2015—2018年)、心肌纤维化(2016—2020年)、网络药理学(2018—2020年)、心肌细胞(2018—2020年)。见图5。

3 讨论

心力衰竭是临床各种心血管疾病的终末阶段,现

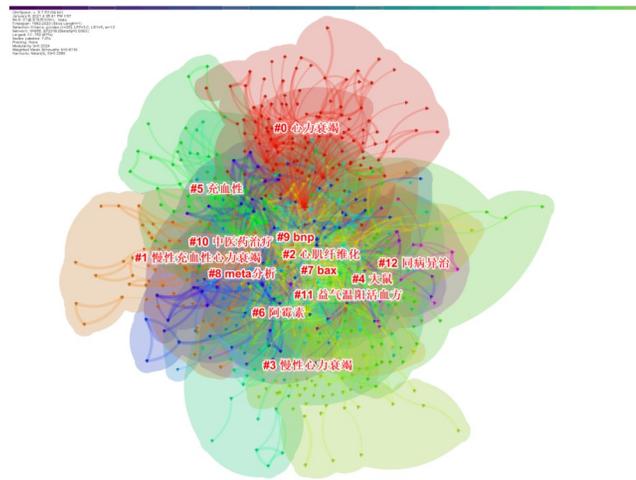


图4 中医药治疗HF关键词共现图谱



图5 中医药治疗HF文献的关键词突现图(排名前20位)

代医学主要应用血管紧张素受体/脑啡肽酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、β肾上腺素能受体拮抗剂、钠葡萄糖共同转运蛋白-2抑制剂为主的“新四联”治疗方案^[6],可降低患者死亡率、住院率及改善预后,但存在肾功能损伤、电解质紊乱等不良反应^[7],因此临床常合并中医药治疗,以增加协同作用,取得良好疗效。

3.1 文献数据分析 中医药治疗HF的研究近30年来呈逐年上升趋势。发文作者及发文机构方面,中医药治疗HF已形成了以毛静远、朱明军、王伟、邹旭等为代表的稳定学术研究团队。只有少数团队所在机构间的合作连线数量较为密集,主要集中在天津、北京、上海、河南、辽宁、广东的中医类院校的附属机构,机构间的合作多存在附属关系,区域合作集中在大型城市。由此可见,中医药防治HF的研究存在区域发展不协调的问题,大城市经济实力雄厚,为科学研究

提供了强大的物质保障,县级医院科研能力有待进一步提升。应加强核心机构的领导带头作用,增强跨机构、跨地区合作,为中医研究注入新鲜活力。

3.2 研究热点及趋势 通过对关键词进行频次、聚类、突现分析,发现近年来中医药治疗HF的研究主要以慢性心力衰竭为中心,中西医结合为指导,通过临床疗效观察、系统评价、动物细胞实验研究其作用机制,为中医药治疗HF提供更多依据。通过分析高频关键词可知,纳入的文献研究类型分为3类,如表1所示。临床研究多集中在对中药复方、中成药的相关研究。包括以补虚、活血化瘀、利水渗湿、化痰止咳平喘类中药^[8-9]为主,例如真武汤、五苓散、参附注射液、芪苈强心胶囊、生脉注射液等。其中以真武汤为主的温阳利水类代表方剂成为近年来研究的热点。真武汤为《伤寒论》名方,研究表明真武汤可有效改善心衰患者心肌纤维化和氧化应激指标,提升血管内皮功能、改善心肌能量代谢,明显改善预后^[10]。现代药理学研究显示,真武汤通过15个成分和97个潜在性靶基因发挥治疗慢性心力衰竭的作用,具体通路和主要涉及的目的基因为NOS3、GSK3B、PTGS2^[11]。脑钠肽是经过循证医学证实的心力衰竭经典血清标记物,主要参与机体水钠代谢平衡和血压水平的调控,对心力衰竭患者病情进展具有指示性作用^[12],因此对该指标的深入研究对HF具有重要意义。

基础类研究集中在心室重构、心肌纤维化、能量代谢、细胞凋亡、作用机制等相关研究。研究表明,MAPK信号通路参与心肌重塑过程,为抑制慢性心力衰竭发展的关键通路^[13]。心肌纤维化是慢性心力衰竭重要病理改变之一,TGF- β /Smads信号传导途径是纤维化的主要途径^[14],通过TGF- β /Smads途径,可减少心脏纤维化,从而延缓慢性心力衰竭进展^[15]。慢性心力衰竭实际上是心肌能量需求和供给不平衡的能量代谢异常而导致心肌细胞结构和功能的异常^[16],因此改善心肌能量代谢有望成为治疗慢性心力衰竭的新靶点,值得深入研究。PI3K通过激活AKT、mTOR,促进细胞增殖及存活,在抑制心肌细胞凋亡和心室重构的过程中至关重要^[17]。miRNA是参与HF进展的重要驱动因素,是驱动病理性心肌细胞生长的必要条件,靶向miR-132可成为治疗HF的新思路^[18]。

其他类型研究主要集中在理论探讨、名医医案及Meta分析、网络药理学等。生物信息学为中药机制研究带来了新的思路,其中网络药理学被大量应用于

预测中医药治疗HF的药效物质基础及网络调控机制。此外循证医学是临床医学研究和实践的高级阶段,近年来中医药防治心衰领域逐渐开展循证医学研究,标志着中医药研究正在经历由经验向理性的转变。疗效指标观察在心脏彩超各项指标基础上,逐渐重视脑钠肽、炎症指标如超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、白介素6以及六分钟步行试验、运动平板等。未来会有更充足的循证医学证据,证明中医药治疗HF的潜在作用。

本领域研究的前沿为分子机制的研究,通过网络药理学将单一药物、单一靶点的研究转变为多靶点、多成分、多通路的研究,结合分子对接技术、实验验证,以挖掘中医药临床疗效的潜在机制。此外,心肌纤维化是心室重构的重要环节,引起心脏结构及功能变化,是HF的病理关键^[19],因此抑制心肌纤维化,逆转心室重构仍需进一步深入研究。

4 结语

本文通过分析中医药治疗HF近30年的文献,探讨该领域目前研究现状及趋势,并得到若干启示:①在既往的研究中中医药的临床疗效值得肯定,但其安全性及不良反应仍需要开展大规模、多中心以及长期随访的随机对照试验研究,选择能突出中医药特色并被国内外学者广泛认可的疗效指标,以提供更有力的循证医学证据。②中医药治疗HF大多为中西药结合治疗,然而中药与西药之间的相互作用研究较少,在今后的研究中应加强中西药之间药动学方面的研究,以期为临床医师提供科学的用药指导。本研究亦存在一定局限性,比如文献纳入数量有限、人工剔除与研究主题不相关文献,这可能对研究结果产生一定影响。

参考文献

- [1] TAYLOR C J, MOORE J, O'FLYNN N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018 [J]. Br J Gen Pract, 2019, 69(682):265-266.
- [2] CARROLL A P, GOODALL G J, LIU B. Understanding principles of miRNA target recognition and function through integrated biological and bioinformatics approaches [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2014, 5(3): 361-379.
- [3] 何芮,丁畅,何丽,等. miR-1改善异丙肾上腺素诱导的小鼠心力衰竭[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(14): 1357-1364.
- [4] 郭丽,邓萌,王露露,等. 心力衰竭大鼠氧化应激水平与炎症因子、细胞凋亡因子间的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27

(5): 495-498.
 [5] TANG C, LIU D, FAN Y, et al. Visualization and bibliometric analysis of cAMP signaling system research trends and hotspots in cancer[J]. 2021, 12(2): 358-370.
 [6] BAUERSACHS J. Heart failure drug treatment: the fantastic four[J]. Eur Heart J, 2021, 42(6): 681-683.
 [7] 张抒惠, 陈程, 刘建和, 等. 经典名方真武汤治疗慢性心力衰竭的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 242-249.
 [8] 乔利杰, 彭广操, 卫靖靖, 等. 基于文献研究分析冠心病心力衰竭气虚血瘀证的用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 176-183.
 [9] 史君, 王星, 赵慧辉, 等. 近20年慢性心力衰竭中医现代临床应用规律分析[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10): 841-848.
 [10] 蓝国辉. 加味真武汤联合美托洛尔治疗老年高血压伴心力衰竭患者临床效果观察[J]. 包头医学院学报, 2021, 37(5): 105-108.
 [11] 高攀, 张珊, 焦巨英, 等. 真武汤治疗慢性心力衰竭的网络药理学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 131-139.
 [12] 陈振兴, 黄俊豪, 陈达富, 等. N末端脑钠肽前体、降钙素原表达水平对心力衰竭合并肺炎患者近期预后的临床意义[J]. 吉林医学, 2022, 43(3): 764-767.
 [13] 孟慧, 王启新, 卢文吉, 等. 保元汤调控 AT1/P38 MAPK/TGF-β

途径改善心肌纤维化防治心力衰竭的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2292-2297.
 [14] 石斌豪, 徐宗佩, 樊官伟. 基于TGF-β1/Smads信号通路治疗心肌梗死后心肌纤维化的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 5-8.
 [15] 黄贤娜, 黄玲, 罗洪波. 基于TGF-β1/Smads通路研究补阳还五汤对心衰大鼠心肌重塑的干预作用[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 15-20.
 [16] 封亚丽, 何红涛, 张倩倩, 等. 调节心肌能量代谢有望成为治疗心力衰竭的新策略[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 748-751.
 [17] 薛一涛, 陈炜, 刘鹏, 等. 复心汤对心力衰竭大鼠PI3K-Akt-GSK3β通路的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(8): 74-78.
 [18] FOINQUINOS A, BATKAI S, GENSCHEL C, et al. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 633.
 [19] 刘信信, 顾艳霞, 蔡璐, 等. 基于心肌纤维化防治心力衰竭的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(3): 287-290.

(收稿日期: 2022-04-19)

(本文编辑: 金冠羽)

(上接第13页)

血肉有情之品, 药食两用, 口感较佳, 病人接受度较高。此外, 该方可重复性强, 适合于广大基层医院中医生的学习和临床应用。

参考文献

[1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 351.
 [2] 戴宇, 高嘉鸿, 卢小颖, 等. 青少年痛经与子宫内膜异位症的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(2): 147-151.
 [3] 李晶. 子宫腺肌病痛经机理的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(1): 121-122.
 [4] 丁梦凯, 顾振鹏, 刘志慧, 等. 子宫腺肌症药物治疗的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(2): 47-50.
 [5] 冷金花. 子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383.
 [6] 雷易朋, 李凤金, 王伟明. 中医药治疗原发性痛经的研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 29-32.
 [7] 郎景和, 崔恒, 戴毅, 等. 2015年子宫内膜异位症的诊治指南专家解读[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 857-861.
 [8] 俞雪如. 中医学食养、食治、药膳的起源与发展史[J]. 中药材, 2002, 25(5): 359-362.
 [9] 谢果珍, 唐雪阳, 梁雪娟, 等. 药食同源的源流内涵及定义[J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1423-1427, 1462

[10] 张岩, 张焱. 论《黄帝内经》中“五畜为益”的食养原则[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(8): 1029-1030, 1048.
 [11] 沃野. 鸡年美味话食鸡[J]. 养生月刊, 2017, 38(5): 442-444.
 [12] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 161-162.
 [13] 何丹, 万丹, 舒骏, 等. 四物汤物质基础、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 221-229.
 [14] 张荣桃. 四物汤的现代研究进展[J]. 北京中医药, 2012, 31(1): 73-76.
 [15] 舒永志, 成亮, 杨培明, 等. 黑老虎的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(4): 805-813.
 [16] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 895.
 [17] 广东省中医药研究所, 华南植物研究所. 岭南草药志[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1961: 110.
 [18] 吴玉强, 杨兴, 邓家刚, 等. 铁包金提取物镇痛抗炎作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 825-826.
 [19] 胡莹, 梅全喜. 广东地产药材入地金牛的药理作用及临床应用研究进展[J]. 今日药学, 2011, 21(3): 142-145.
 [20] 连方, 王希波, 张建伟, 等. 中医治疗子宫内膜异位症的思路与方法[J]. 中医杂志, 2002, 43(7): 545-546.

(收稿日期: 2022-03-06)

(本文编辑: 黄明愉)