

基于 CiteSpace 软件的雷公藤及其制剂的不良反应可视化分析[△]

刘诗琪^{1*}, 庄健², 蔡良音^{3#1}, 苟小军^{1#2} (1. 上海中医药大学附属宝山医院中心实验室, 上海 201999; 2. 上海市青浦区朱家角人民医院骨科, 上海 201713; 3. 复旦大学附属中山医院吴淞医院药剂科, 上海 200940)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1262-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.022



摘要 目的:通过对雷公藤及其制剂的不良反应相关研究热点与趋势进行分析,以期对今后临床安全使用雷公藤及其制剂提供参考。方法:在 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库、维普数据库中检索雷公藤及其制剂的不良反应相关文献(检索时间截至 2024 年 1 月),应用 CiteSpace 6.2.R6 软件对 1996 年 1 月至 2024 年 1 月的文献进行文献计量学和可视化分析。结果:共检索出 828 篇文献,按照纳入与排除标准筛选后最终纳入 309 篇文献。该领域相关研究的发文量总体呈现 3 个阶段,共出现 22 名核心作者,并形成了多个成员数目不等的作者合作团队。纳入的文献来源于 216 个机构,不同机构之间的合作情况较少,发文量排序居前 10 位的机构累计发表文献 42 篇(占 13.6%),其中山东中医药大学、北京中医药大学发文量最多。分析后得到 10 个关键词聚类团及 16 个突现词。Meta 分析、糖尿病肾病在近年来受到广泛关注,成为研究热点。结论:知识图谱显示雷公藤及其制剂的不良反应相关研究呈现出平稳发展的现状,但各机构之间的合作不紧密,有待进一步加强,研究主要集中在临床应用、临床疗效等热点领域,为后续对雷公藤及其制剂不良反应的进一步研究提供了思路。

关键词 雷公藤; CiteSpace; 文献计量; 可视化分析

Visual Analysis of Adverse Drug Reactions of *Tripterygii Radix* and Its Preparations Based on CiteSpace[△]

LIU Shiqi¹, ZHUANG Jian², CAI Liangyin³, GOU Xiaojun¹ (1. Central Laboratory, Baoshan Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201999, China; 2. Dept. of Orthopedics, Shanghai Qingpu District Zhujiajiao People's Hospital, Shanghai 201713, China; 3. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital Wusong Branch, Fudan University, Shanghai 200940, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the research hot spot and trend of adverse drug reactions of *Tripterygii radix* and its preparations, so as to provide reference for the safe use of *Tripterygii radix* and its preparations in the future. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, SinoMed, CNKI, Wanfang Data and VIP database were retrieved to collect relevant literature on adverse drug reactions of *Tripterygii radix* and its preparations (the retrieval time was up to Jan. 2024). CiteSpace 6.2.R6 software was applied to perform bibliometric and visual analysis of the literature from Jan. 1996 to Jan. 2024. **RESULTS:** A total of 828 articles were retrieved, and 309 articles were finally included according to the inclusion and exclusion criteria. The overall number of publications of related studies in this field showed three phases, with a total of 22 core authors and multiple collaborative teams of authors with varying numbers of members. The included literature originated from 216 institutions, with less collaboration among different institutions. The top ten institutions in terms of the number of publications accumulated a total of 42 articles (13.6%), with Shandong University of Traditional Chinese Medicine and Beijing University of Traditional Chinese Medicine had the largest number of publications. After analysis, 10 keyword clusters and 16 emergent words were obtained. Meta-analysis, diabetic kidney disease had received widespread attention as the research hot spot in recent years. **CONCLUSIONS:** The knowledge graph presents the status quo of the smooth development of the research on

△ 基金项目:上海市 2023 年度“科技创新行动计划”自然科学基金面上项目(No. 23ZR1447600)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:shiqiliu_7@163.com

通信作者 1:主管药师。研究方向:中药不良反应与合理应用研究。E-mail:homercai@sina.com

通信作者 2:主任药师。研究方向:临床药学与体内代谢。E-mail:gouxiaojun1975@163.com

adverse drug reactions of *Tripterygium radix* and its preparations, yet the cooperation among different institutions is not close and needs to be further strengthened, and the research mainly focuses on the hot spot areas such as clinical application and clinical efficacy, which provides ideas for the follow-up of further research on the adverse drug reactions of *Tripterygium radix* and its preparations.

KEYWORDS *Tripterygium radix*; CiteSpace; Bibliometrics; Visual analysis

类风湿关节炎是一种慢性自身免疫性疾病,以滑膜炎、进行性关节破坏和系统性并发症为特征,与相当高的发病率和死亡率相关,全球各年龄段类风湿关节炎患者数占总人口的0.5%~1.0%,女性发病率高于男性^[1]。然而,在如此严峻的情况下,目前尚无药物可治愈该病^[2]。雷公藤已被广泛用于风湿病的治疗,且疗效显著,表明雷公藤可能成为新型抗类风湿关节炎药物的潜在来源^[3-5]。然而,雷公藤味苦、辛,性凉,有大毒。《本草纲目拾遗》中记载了雷公藤的毒性,“出江西者力大,土人采之毒鱼,凡蚌螺之属亦死,其性最烈,以其草烟熏蚕子,则不生……”,可见其毒性之烈。雷公藤的毒性和不良反应,尤其是肝毒性,被视为首要影响因素,是阻碍其临床应用的关键因素^[6]。CiteSpace 是一款可视化的文献计量分析工具,其通过对文献信息进行整理、统计分析和可视化,能够帮助研究人员直观地发现研究领域的热点和发展规律。因此,本研究利用文献分析工具 CiteSpace 对雷公藤及其制剂的不良反应进行可视化分析,以期对今后临床安全使用雷公藤及其制剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)国内外发表的关于雷公藤及其制剂相关不良反应的原始文献。(2)中药制剂中含有雷公藤。(3)治疗措施:研究组或对照组,其中一组为雷公藤或其制剂单一治疗。(4)主要结局指标为不良反应发生率。(5)排除标准:同一样本的重复文献或重复发表的文献;研究组或对照组为雷公藤或其制剂+其他治疗;研究方法不准确、数据资料缺失或不完整的文献;动物实验或发明专利等;结局指标不明确。

1.2 文献检索方法

在 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库和维普数据库中全面收集关于雷公藤及其制剂相关不良反应的文献。检索截止日期为2024年1月。检索条件:采用主题词、自由词相结合的方法对各数据库进行检索,中文检索词为“雷公藤”“雷公藤制剂”

“不良反应”“副作用”“毒副作用”,英文检索词为“*Tripterygium*”“side effects”。

1.3 文献筛选

将检索到的文献导入 Endnote X9 软件,对文献初步查重,然后根据题目、发表年份及作者剔除重复文献,再阅读题目和摘要,排除不符合本研究标准的文献,最后阅读剩余文献全文,并决定最终是否纳入。

1.4 分析方法

将纳入文献以“Refworks”格式导出,以“download_***.txt”命名,应用 CiteSpace 6.2. R6 软件进行格式转化后去重进行分析。软件设置:时间跨度设定为1996年1月至2024年1月,时间切片分层为1年,使用“各个时间段”和“最小生成树”对节点类型“合作者”“机构”“关键词”分别进行可视化分析。关键词是对文章信息高度的概括,是论文主旨的概括体现,通过统计其分布频次可获得该研究领域的热点。关键词突现用于回顾性分析关键词在某个时间段成了热点,可看出该领域研究热点的变化情况。

2 结果

2.1 文献发表数量分析

共检索出828篇文献,Endnote X9 软件及手动删除重复文献后得到453篇,阅读题目和摘要按照相关标准筛选,最终纳入309篇文献。年度文献发表数量在一定程度上反映该领域的研究热度和发展阶段,“雷公藤及其制剂的不良反应”主题下的国内文献始于1976年,呈现3个阶段:第1个阶段从1976年开始,一直持续至2001年,该阶段文献数量相对较少,并且波动较为平缓,几乎没有出现大幅增加或减少,分别在1993年(12篇)和1995年(10篇)发文量到达小高峰;第2个阶段从2002年开始,一直持续至2012年,该阶段文献数量呈现出波动较大、上升趋势明显的特点,其中2012年文献数量达到最高峰,数量高达22篇;第3个阶段从2013年开始,一直持续至2023年,该阶段文献数量呈现出逐渐回落的趋势,见图1。



图1 1976—2023年雷公藤及其制剂的不良反应文献发表数量趋势

2.4 关键词聚类分析

关键词共现分析后对其进行聚类操作,得出关键词聚类分析图,模块聚类值 $Q = 0.6448 (> 0.5)$, 聚类平均轮廓值 $S = 0.9573 (> 0.7)$, 说明本次聚类分析有效;前 10 个聚类的核心关键词分别为 IgA 肾病、特发性膜性肾病、毒副作用、类风湿关节炎、毒性、减毒、雷公藤多苷、微球、芍药总苷、雷公藤/治疗应用,可以说明研究热点以及推测未来研究趋势,见图 4、表 4。

2.5 关键词突现分析

关键词突现分析结果显示,自 1996 年开始,雷公藤及其制剂在临床上应用于类风湿关节炎、银屑病、肾病综合征、糖尿病肾病中的不良反应逐渐得到重视,Strength 值越高说明该主题在短期内受到较高的关注,Meta 分析 (Strength 值为 3.79)、副作用 (Strength 值为 2.74)、糖尿病肾病 (Strength 值为 2.09)、雷公藤/治疗作用 (Strength 值为 2.06) 的强度较高,其中 Meta 分析、糖尿病肾病在近年来受到广泛关注成为研究热点,见图 5。



图 4 雷公藤及其制剂的不良反应文献关键词聚类图谱

表 4 雷公藤及其制剂的不良反应文献的关键词聚类标签

| 标签 | 规模 | 轮廓值 | 年份 | 标签(LLR值*,P值) |
|----|----|-------|-------|--|
| #0 | 53 | 0.980 | 2011年 | IgA 肾病(9.64,0.005);雷公藤(7.04,0.01);毒性(5.82,0.05);肾脏病(5.77,0.05);免疫抑制剂(5.77,0.05) |
| #1 | 29 | 0.925 | 2015年 | 特发性膜性肾病(19.37,0.0001);Meta 分析(12.09,0.001);糖尿病肾病(10.15,0.005);他克莫司(10.15,0.005);安全性(5.97,0.05) |
| #2 | 26 | 0.877 | 2008年 | 毒副作用(20.07,0.0001);减毒方法(9.95,0.005);临床应用(6.1,0.05);药理作用(6.1,0.05);双倍剂量(4.95,0.05) |
| #3 | 22 | 0.966 | 2008年 | 类风湿关节炎(18.34,0.0001);强直性脊柱炎(11.49,0.001);甲氨蝶呤(11.49,0.001);腹针(5.71,0.05);青藤碱(5.71,0.05) |
| #4 | 20 | 0.987 | 2012年 | 毒性(24.26,0.0001);减毒增效(7.91,0.005);配伍减毒(5.78,0.05);功效(5.78,0.05);有毒蜜源植物(5.78,0.05) |
| #5 | 18 | 0.947 | 2012年 | 减毒(16.39,0.0001);不良反应(12.78,0.001);中药配伍(10.87,0.001);剂型改革(5.41,0.05);增效(5.41,0.05) |
| #6 | 17 | 0.917 | 2002年 | 雷公藤多苷(14.28,0.001);指纹图谱(12.38,0.001);谱效关系(6.15,0.05);高效液相色谱-蒸发光散射检测器(6.15,0.05);副作用(6.15,0.05) |
| #7 | 14 | 0.983 | 2008年 | 微球(8.04,0.005);制备工艺(8.04,0.005);药效学(8.04,0.005);微乳凝胶(8.04,0.005);超临界流体萃取(8.04,0.005) |
| #8 | 13 | 0.974 | 2008年 | 白芍总苷(8.27,0.005);色谱指纹图谱(8.27,0.005);药效和毒性(8.27,0.005);关节病型(8.27,0.005);质量评价(8.27,0.005) |
| #9 | 9 | 1.000 | 2000年 | 雷公藤/治疗应用(11.72,0.001);细胞/药物作用(7.66,0.01);肾病综合征/中药疗法(7.66,0.01);何首乌/治疗应用(7.66,0.01);活血(7.66,0.01) |

注:“*” ,LLR 值越大,表明越具有聚类代表性。

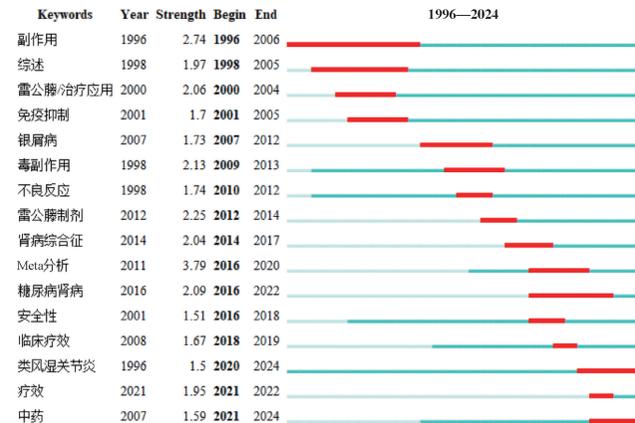


图 5 雷公藤及其制剂的不良反应文献关键词突现分析

3 讨论

CiteSpace 软件被广泛应用于科学研究领域,其通过将数据可视化的方式,使得人们更容易理解和解读数据。该软件利用时间空间维度的模式识别和数据挖掘等先进技术,深入挖掘和分析学术文献中隐藏的规律和信息,从而帮助研究者全面分析当前学科的发展趋势、竞争态势以及关键作者等重要信息。本研究借助 CiteSpace 6.2. R6 软件对中国知网等数据库中

雷公藤及其制剂的不良反应相关的文献进行了量化和可视化分析,以揭示雷公藤及其制剂相关不良反应的研究现状、研究趋势和研究热点。

本研究对 1996 年以来的雷公藤及其制剂的不良反应的研究热点进行了详细分析。从文献发表量的角度来看,雷公藤及其制剂的不良反应的发文量总体呈现升高趋势;然而,在 2022 年研究热度达到高峰后,发文量呈现出回落的现象;值得注意的是,近 5 年的发文量高峰出现在 2018 年,发文量达 17 篇。在研究团队合作方面,该领域已经形成了由冯雪、宋洪涛、李振彬、吴美兰等人领导的多个稳健的研究团队。通过对这些团队发表的相关研究论文进行深度阅读和分析,发现冯雪团队在雷公藤及其制剂的肾毒性方面进行了深入研究,为提高雷公藤制剂的安全性提供了重要依据;宋洪涛团队早期主要致力于对雷公藤制剂的改良优化,近年来则对雷公藤多苷片的肾毒性进行了深入研究^[14];李振彬团队近期对雷公藤在糖尿病肾病治疗中的不良反应进行了研究,并取得了显著成果^[15];吴美兰团队自 2006 年起一直致力于通过配伍手段实现雷公藤的减毒增效,为雷公藤的临床应用提供了新的思路^[16-18]。尽管研究团队较为分散,尚未形成较大规模,但各团队的研究成果依然值得肯定。研究雷公藤及其制剂的不良反应的机构多集中于中

医药大学,充分体现了中医药大学在中医药领域发展中的重要地位。这些研究成果也揭示了中医药领域研究的发展趋势和新思路,值得社会各界的关注和支持。关键词共现分析结果显示,研究热点主要集中在临床应用、化学成分以及 Meta 分析等领域^[19-20]。进一步的关键词聚类分析显示,类风湿关节炎、IgA 肾病,特发性膜性肾病模块占比较大,表明了研究人员对雷公藤及其制剂的临床应用的高度重视。此外,关键词突现分析结果显示,自 1996 年以来,该领域的临床与基础研究热度不断提升,雷公藤及其制剂的安全性和临床疗效逐渐引起了广泛的关注,近年来针对如何更加准确地检测雷公藤及其制剂的毒性以及如何对雷公藤实现减毒增效的相关研究中,新技术和新方法的应用显著增多,研究领域更加广泛和深入^[21-22]。

综上所述,本研究利用 CiteSpace 软件,通过可视化文献计量学的方法,对雷公藤及其制剂的不良反应的现状和研究热点进行梳理,有助于减少临床使用雷公藤及其制剂发生不良反应的概率,为今后临床安全使用雷公藤及其制剂提供参考。然而,本研究的纳入、排除标准存在一定的局限性,可能未能全面体现该领域研究现状,在后续的研究中将进行完善。

参考文献

[1] MCINNES I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.

[2] BURMESTER G R, POPE J E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338-2348.

[3] DUDICS S, LANGAN D, MEKA R R, et al. Natural products for the treatment of autoimmune arthritis: their mechanisms of action, targeted delivery, and interplay with the host microbiome[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2508.

[4] 丁蓓蓓,陈雷鸣,林永强. 雷公藤多苷联合托法替布治疗类风湿关节炎临床研究[J]. *新中医*, 2024, 56(1): 99-103.

[5] ZHANG X, XIA J, JIANG Y, et al. 2023 international consensus guidance for the use of *Tripterygium wilfordii* hook F in the treatment of active rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2024, 142: 103148.

[6] 田雅格,苏晓慧,刘立玲,等. 近 20 年来雷公藤肝毒性研究概述[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3399-3405.

[7] 冯雪,方赛男,高雨鑫,等. 雷公藤制剂安全性的循证评价研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 425-439.

[8] 冯雪,方赛男,高雨鑫,等. 根据 CONSORT HARMs 声明评价雷公藤制剂相关肾毒性 RCT 的报告质量[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 440-445.

[9] 冯雪,方赛男,高雨鑫,等. 探讨快速评价法在检索雷公藤制剂肾毒性研究中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 446-451.

[10] 田振,刘志宏,宋洪涛. 雷公藤有效部位提取纯化工艺研究进展[J]. *中草药*, 2012, 43(2): 408-412.

[11] 张伟,宋洪涛,林方清. 雷公藤胃漂浮缓释片的制备和质量评价[J]. *中草药*, 2009, 40(2): 210-214.

[12] 林兵,杨海跃,刘志宏,等. 不同厂家雷公藤多苷片指纹图谱及体内抗炎药效、毒性比较研究[J]. *中国药师*, 2019, 22(2): 206-210, 230.

[13] 吴霞,王忠震,林兵,等. 雷公藤毒性作用机制研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(16): 1519-1523.

[14] 张敏新,汪滢,刘志宏,等. 基于 HPLC-QTOF-MS 及网络药理学探讨雷公藤多苷片肾毒性机制[J]. *中国药师*, 2020, 23(12): 2322-2331.

[15] 刘洁,滑丽美,李振彬. 雷公藤治疗糖尿病肾病的机制及其毒性研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(11): 868-872.

[16] 李波,金伶佳,吴美兰. 雷公藤临床应用、毒性及减毒增效研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3539-3541.

[17] 李波,周昕欣,梁茂新,等. 雷公藤配伍减毒增效研究与展望[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(11): 1045-1048.

[18] 李波,金伶佳,吴美兰. 复方雷公藤汤最佳剂量配比的正交试验设计及其对雌性肾病大鼠生殖系统减毒增效的作用[J]. *西部中医药*, 2022, 35(11): 32-35.

[19] 李傲霜,郑慧娟,冉清智,等. 雷公藤制剂联合中医药治疗慢性肾脏病安全性的 Meta 分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(12): 2344-2353.

[20] 左莉丽,沈春燕,刁黎明,等. 雷公藤多苷联合环孢素 A 治疗肾病综合征患者的临床效果及其对肾功能的影响[J]. *临床医学工程*, 2023, 30(11): 1521-1522.

[21] 林嘉伟,杨依霏,夏冰,等. 基于雷公藤和雷公藤多苷片提取物肝毒性检测的微流控肝器官芯片技术研究[J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8105-8116.

[22] 陈殊. 基于代谢组学与琥珀酸/VEGF 信号通路的煨制雷公藤减毒增效机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2023.

(收稿日期:2024-04-27 修回日期:2024-06-11)

(上接第 1261 页)

[24] VARDAKAS K Z, VOULGARIS G L, SAMONIS G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(1): 1-9.

[25] ZHANG X Y, CUI X X, JIANG M K, et al. Nebulized colistin as

the adjunctive treatment for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2023, 77: 154315.

[26] KUPELI S. Colistin-related thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2015, 26(8): 812-813.

(收稿日期:2023-12-14 修回日期:2024-06-23)

《中国医院用药评价与分析》杂志已开通微信公众号

