

· 临床论著 ·

基于 Citespace 解析网络药理学在中医药领域的研究热点及可视化分析

沈 浮¹ 刘 琴² 赵昱东³ 夏 雨¹ 陈 苇¹ 邝高艳¹ 邓 博¹

摘要 目的 可视化分析网络药理学 (NP) 为中医药领域的研究热点, 梳理该领域的研究进展, 为后续该研究方向及思路提供参考。方法 本研究纳入 2020 年 5 月前发表在中国知网数据库 (CNKI) 以及科学引文索引数据库 (WOS) 中与中医药领域相关的 NP 文献, 运用 EndNote X9.1 进行文献管理, 应用 CiteSpace 5.6.R5 软件对该领域的发文数量、关键词、研究机构、作者以及共被引情况进行知识图谱形式分析。结果 本研究最终纳入中文文献 1 331 篇, 英文文献 313 篇。中医药相关领域的 NP 研究发文数量自 2017 年后增长显著。国内以王博龙、秦雪梅以及吴嘉瑞为核心团队在中文期刊发文量最多, 王永华团队在英文文献发文中处于领先地位。国内相关文献呈现中医药院校及附属机构合作密切的特点, 英文文献则跨区域合作较为频繁。文献关键词分析显示目前 NP 在中医药领域的研究热点主要集中在恶性肿瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病以及骨质疏松症等疾病, NP 在中医药领域的研究对象呈现单药、药对、复方以及类方的递进趋势。共被引可视化结果显示该领域高引用文献多集中在 NP 中医药研究的数据库及方法原理上。结论 NP 在中医药领域的研究数量呈现上升态势, 恶性肿瘤、冠心病、糖尿病以及骨质疏松症等疾病为目前 NP 在中医药领域的研究热点, 目前 NP 在中医药领域的研究多停留在理论预测层面, 多数缺乏验证, 联合其他生物信息学技术进行机制预测及实验验证可能是未来的研究趋势。

关键词 网络药理学; 中医药; CiteSpace; 研究热点; 可视化分析

Discussion on Research Hotspot and Visualization Analysis of Network Pharmacology in Chinese Medicine Field Based on Citespace SHEN Fu¹, LIU Qin², ZHAO Yu-dong³, XIA Yu¹, CHEN Wei¹, KUANG Gao-yan¹, and DENG Bo¹ 1 Department of Orthopedics and Injury, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410007); 2 Traditional Chinese Medicine Department of Yongzhou Central Hospital, Hunan (425000); 3 Graduate School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075)

ABSTRACT Objective To visually analyze the research hotspots of network pharmacology (NP) in the field of Chinese medicine (CM), and to provide reference for the development of related research in the future. **Methods** This study included NP literatures related to the field of CM published in China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science (WOS) before May 2020. Endnote X9.1 was used for literature management, and CiteSpace 5.6 R5 software analyzed the number of documents, keywords, research institutions, authors and co-citation in this field in the form of knowledge map. **Results** Totally 1 331 Chinese and 313 English literatures were included in this study. The number of NP research papers in CM related fields had increased significantly since 2017. The domestic teams with WANG Bo-long, QIN Xue-mei and WU Jia-rui

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81874476); 国家重点研发计划项目 (No. 2018YFC2002500); 中央补助项目: 第六批名老中医药专家学术经验继承指导 (No. rsk-011-14); 湖南省自然科学基金项目 (No. 2018JJ2303, No. 2019JJ50462); 湖南中医药大学校级课题 (No. ZYYDX201726, No. 2018XJJ39, No. 2018ZYX61)

作者单位: 1. 湖南中医药大学第一附属医院骨伤科 (长沙 410007); 2. 永州市中心医院中医科 (湖南 425000); 3. 成都中医药大学研究生院 (成都 610075)

通讯作者: 邝高艳, Tel: 0731-89669132, E-mail: kuangyi0109@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20220822.089

as the core had the largest number of articles published in Chinese journals, and WANG Yong-hua's team was in the leading position in the publication of English documents. The domestic literature showed the characteristics of close cooperation between CM universities and affiliated institutions, while the English literature had more frequent cross regional cooperation. The literature keyword analysis showed that, the research hotspots of NP in the field of CM mainly focused on diseases such as malignant tumors, coronary heart disease, diabetes and osteoporosis at present. The research objects of NP in the field of CM showed a progressive trend of single drug, drug pair, compound prescription and the like. The co-cited visualization results showed that the highly cited literatures in this field mostly focused on the database and methods and principles of NP in CM research. **Conclusions** The number of studies on NP in the field of CM is on the rise. Malignant tumors, coronary heart disease, diabetes, osteoporosis and other diseases are the research hotspots of NP in the field of CM. At present, the research on NP in the field of CM mostly stays at the level of theoretical prediction, most of which are lack of verification. Mechanism prediction and experimental verification combined with other bioinformatics technologies may be the future research trend.

KEYWORDS network pharmacology; Chinese medicine; CiteSpace; research hotspots; visual analysis

网络药理学 (network pharmacology, NP) 是一种新的药物发现方法, 其结合系统生物学、组学、计算生物学和生物信息学, 通过网络分析探索药物活性的潜在机制^[1, 2]。随着后基因组时代的到来以及“网络生物学”的提出, 人们认识到药物在其治疗领域所干预的靶点并不是单一的^[3]。NP 的概念首先被英国 Dundee 大学的 Hopkins AL^[4] 提出, 其阐述的 NP 是指将化学基因组学与网络生物学相结合, 通过将药物靶点网络映射到生物网络上, 构建以网络为中心的藥物作用视图, 药物的疗效和毒性可以在特定节点和网络上体现, 为 NP 的后续发展奠定了基础^[5]。

近年来, 运用现代科学手段挖掘中医药干预疾病的潜在机制成为当前的研究热点^[6], 然而多组分、多靶点等复杂因素大大增加了中药复方机制研究的难度^[7]。NP 的出现为这一难题提供了很好地解决方法, 这种多靶点干预疾病的模式与中医学“整体观”的理念不谋而合。最近几年与中医药领域相关的 NP 研究发文量增长显著, 但相关的文献计量学研究鲜有报道。科学的文献计量学可通过绘制其焦点和趋势图来量化已发表的科学知识, 并来总结特定疾病或研究领域的现状和发展趋势, 为未来的研究提供思路 and 方向^[8-10]。CiteSpace 可视化图谱工具是由美国 Drexel 大学陈超美教授^[11-13] 在 2004 年研发的一款在科学文献中识别与可视化新趋势与新动态的 Java 应用程序, 以良好的稳定性、可读性、丰富性成为成为科学文献信息分析领域中影响力较大的可视化软件。本研究应用 CiteSpace 5.5.R5 软件对中医药领域相关 NP 研究相关文献的作者、机构和关键词进行分析, 并绘制可视化网络图谱, 梳理该研

究的知识基础及发展演化, 分析国内外研究热点并预测其未来发展方向。

资料与方法

1 数据来源及检索策略 中文文献来源于中国知网 (China national knowledge infrastructure, CNKI) 检索平台期刊数据库, 以 (“网络药理学” OR “系统药理学” OR “生物网络”) AND (“中医” OR “中药” OR “中医药” OR “中西医” OR “针灸” OR “针刺”) 为主题词, 检索年限设定为 CNKI 建库至 2020 年 5 月 1 日。

英文文献来源于科学引文索引数据库 (web of science, WOS) 中的 SCI-Expanded、CPCI-S、CCR-Expanded 核心数据库, 检索条件设置为 “主题”, 检索词选定 (“network pharmacology” OR “systems pharmacology”) AND (“medicine, Chinese traditional” OR “traditional Chinese medicine” OR “Chinese medicine” OR “acupuncture” OR “Zhongyi” OR “Zhongyao”) 时限设定为建库至 2020 年 5 月 1 日。

2 文献纳入及排除标准 对上述文献的标题以及摘要进行阅读并筛选, 按照下列标准进行纳入及排除。纳入标准: 与网络药理学及中医药相关的文献。排除标准: (1) 会议论文、新闻、稿约、会议通知; (2) 作者和年份信息不全; (3) 与中医药明显不相关文献; (4) 重复文献。

3 软件参数设置 本研究对 CiteSpace 5.5.R5 软件参数设置为: 时间分段 (time slicing): 建库到截止 2020 年; 时间分段: 1 年 / 阶段; 节点类型 (node types): 作者 (author)、机构 (institution)、关键

词 (keyword)、共引文献 (references) 节点为作者: 阈值 (topN% per slice) = 100, 修剪 (pruning) = 无; 节点机构: 阈值 (top N% per slice) = 100, 修剪 (pruning) = 无; 节点为关键词: 阈值 (top N per slice) = 20, 修剪 (pruning) = pathfinder+pruning sliced networks。

利用 CiteSpace 对中医药相关 NP 研究进行关键词共现图谱, CiteSpace 依据网络结构和聚类的清晰程度, 进行聚类分析时, 计算模块性 (Q 值) 和轮廓值。对各主要关键词进行聚类分析并采用对数似然比 (log likelihood ratio, LLR) 方法对聚类进行标记, $Q > 0.3$ 表明该聚类结构具有显著性。如果轮廓值 > 0.5 , 则得到的簇是合理的。如果轮廓值 > 0.7 , 则认为获得的聚类是可信的^[12]。

根据各节点参数设置, 分别对该研究的作者、机构、关键词以及 WoS 数据库中的文献共被引情况进行可视化图谱分析。

4 数据整理方法 采用 EndNote X9.1 软件对纳入的文献进行去重, 对从导出的 refworks 格式文档进行关键词整理, 将具有相同含义的词如“网络药理学与系统网络药理学”“分子机制与作用机制”等关键词进行同义词合并。

结 果

1 纳入文献概述 (图 1) 本研究针对中医药领域相关话题的 NP 文献按照预设的纳入及排除标准进行相应数据库的检索以及筛选, 最终纳入英文文献 313 篇和中文文献 1 331 篇。所纳入的文献发表时间跨度为 2007 至 2020 年, 文献发表数量逐年增长, 且中英数据库的文献均在 2017 年后增长速度明显加快。

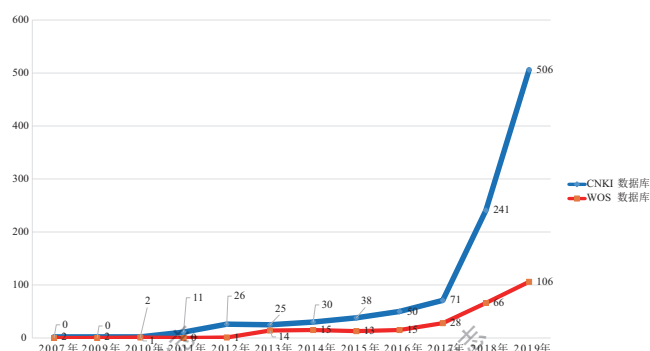
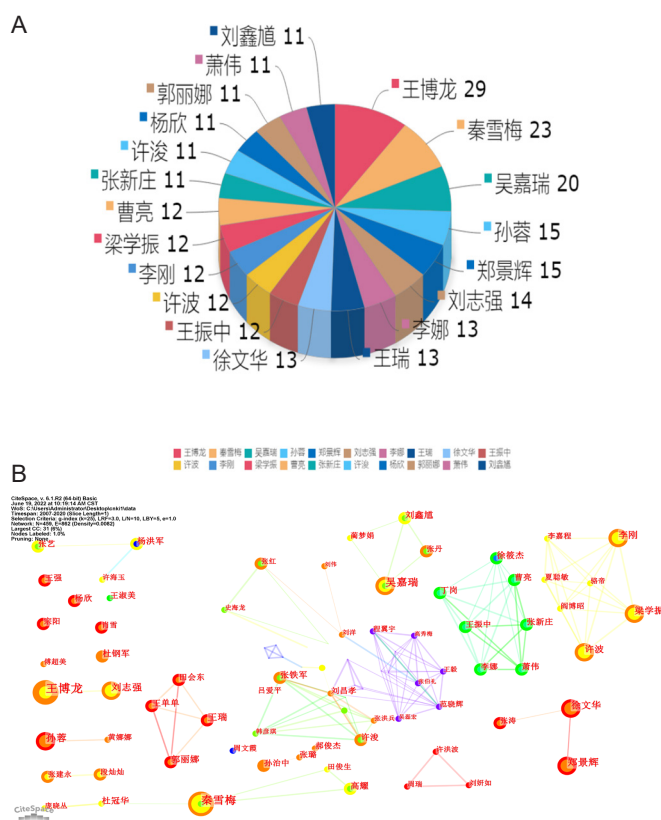


图 1 NP 在中医药领域研究的中英文文献分布图

2 发文作者合作分析 (图 2、3) 中文文献的作者方面, 本研究纳入的 1 331 篇文献中, 共包含

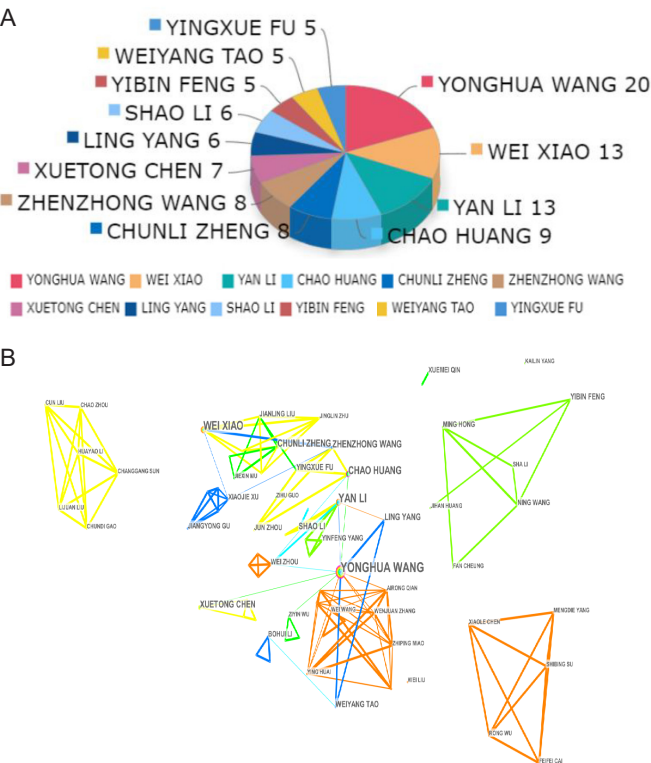
585 位作者, 如图 2A 所示, 发文 10 篇以上的作者有 20 位, 排名前 5 位的作者分别为王博龙 (29 篇)、秦雪梅 (23 篇)、吴嘉瑞 (20 篇)、孙蓉 (15 篇)、郑景辉 (15 篇)。如图 2B 所示, 在中文作者合作可视化共现图谱中, 节点面积越大表明该作者的文献数目越多, 节点间的连线代表两节点间的合作关系, 连线的粗细代表节点间的合作关系越频繁。各作者之间形成复杂的合作网络关系, 且合作团队较为稳定, 13 个研究团队的发文数目超过 10 篇, 其中以宜春学院的王博龙、山西大学的秦雪梅以及北京中医药大学的吴嘉瑞为核心的团队发文数量均超过 10 篇以上, 为 NP 在中医药领域研究的核心队伍。



注: A 为中文文献作者分布; B 为合作可视化情况

图 2 NP 在中医药领域研究的中文文献作者分布及合作可视化情况

本研究的英文期刊 313 篇文献中, 包含作者 147 位, 如图 3A 所示, 其中累计发文量排名前 5 的作者为 WANG Yong-hua (20 篇), XIAO Wei (13 篇), LI Yan (13 篇), HUANG Chao (9 篇), ZHENG Chun-li (8 篇)。对该领域研究的英文文献作者合作网络进行可视化分析, 见图 3B, 结果显示高产作者主要围绕 7 个团队的合作较为密切, 其中以 WANG Yong-hua、LI Yan、XIAO Wei、YANG Ling 组成的



注: A 为英文文献作者分布; B 为合作可视化情况

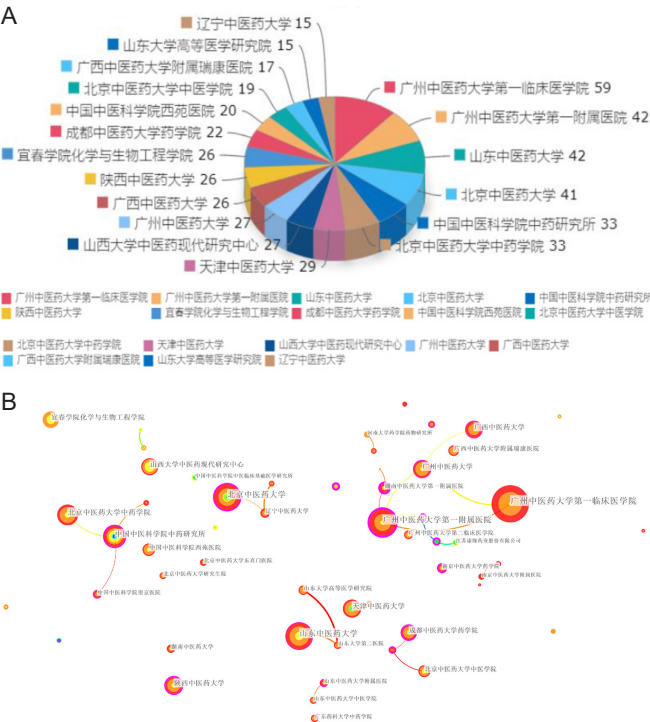
图 3 NP 在中医药领域研究的英文文献作者分布及合作可视化情况

研究团队为 NP 研究中医药的英文文献作者的核心团队。

3 机构合作分析 (图 4、5) 本研究的 1 331 条中文期刊文献中, 包含 164 家研究机构, 如图 4A 所示, 发文量 15 篇及以上的机构有 18 家, 其中发文数量排名前 5 的机构为广州中医药大学第一临床医学院 (57 篇), 广州中医药大学第一附属医院 (42 篇)、山东中医药大学 (42 篇)、北京中医药大学 (41 篇)、中国中医科学院中药研究所 (33 篇)。如图 4B 所示, 在机构合作分析网络可视化分析图谱中, 具有以下特点: (1) 发文具有多机构合作的特点, 但机构合作多集中在中医药院校及附属研究机构或本区域医药公司之间, 跨区域的合作网络较为稀疏。(2) 关于中医药相关的 NP 药理学研究机构主要集中在北京、广州、成都等地区, 其中北京地区的 20 家机构发文数量为 227 篇, 占比 17%, 广州地区的 10 家机构文献数量为 172 篇, 占比 12%。(3) 天津中医药大学天津市现代中药省部共建国家重点实验室以及浙江大学中药科学与工程学系的关于 NP 对于中医药的研究文献出现最早。(4) 广州中医药大学第一附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、湖南中医药大学药学院、广东省中医院在本次研究中中介中心性排名靠前, 且

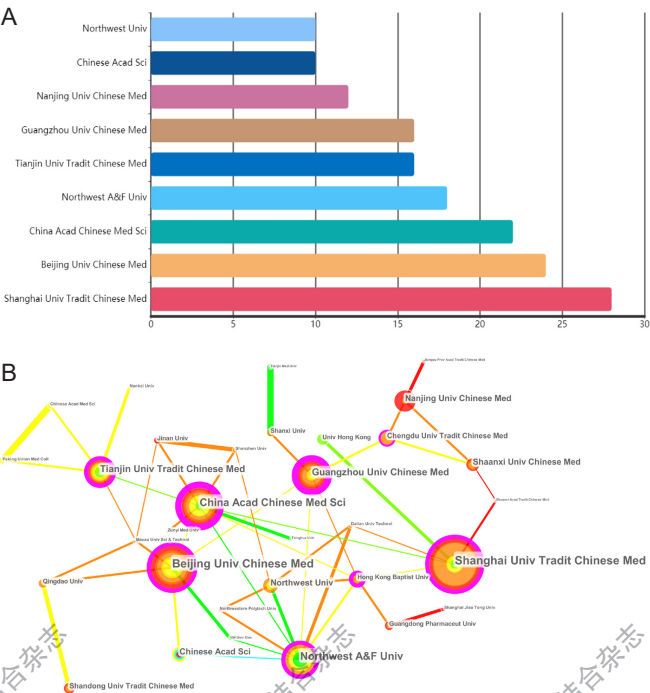
均 >0.1, 说明这些机构与其他机构合作较多, 且对于文献的数量贡献较大。

本研究纳入的 313 条英文期刊文献中, 包含



注: A 为英文文献作者分布; B 为合作可视化情况

图 4 NP 在中医药领域研究的中文文献机构分布及合作可视化情况

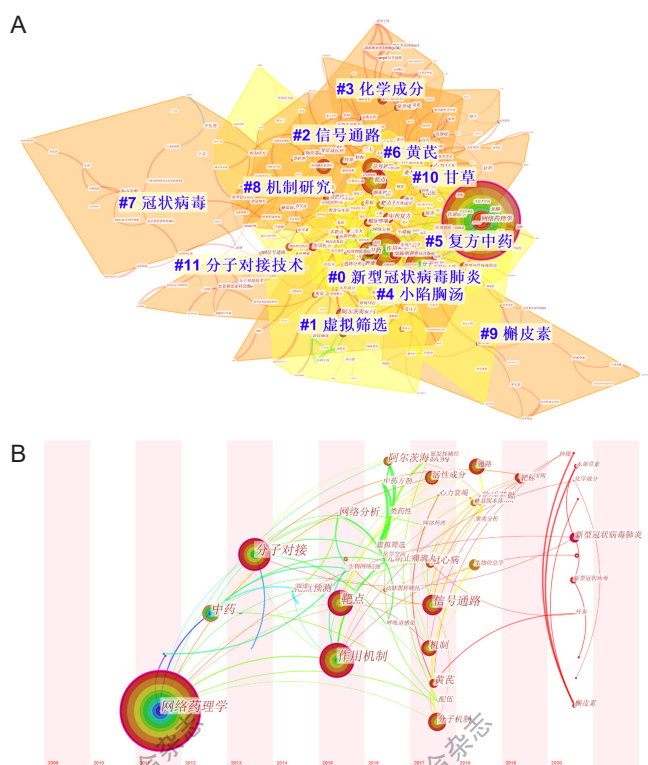


注: A 为英文文献作者分布; B 为合作可视化情况

图 5 NP 在中医药领域研究的英文文献机构分布及合作可视化情况

38 家机构,如图 5A 所示,发文量 10 篇及以上的机构有 9 家,其中发文数量排名前 5 的机构为上海中医药大学(28 篇)、北京中医药大学(24 篇)、中国中医科学院(22 篇)、西北农林科技大学(18 篇)、天津中医药大学(16 篇)。如图 5B 所示,在机构合作分析网络可视化分析图谱中,各发文机构合作的合作关系较为密切,且有跨区域合作的趋势。

4 关键词共现分析(表 1、2,图 6、7) 通过对中文关键词的共现分析,该研究下共有关键词 135 个,其中出现次数最多的关键词为网络药理学、作用机制、靶点、分子对接、信号通路。针对中医药领域相关的 NP 研究中,疾病关键词此处出现最多的为新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)、恶性肿瘤、冠心病。中药相关关键词出现次数最多的为黄芪、丹参、葛根。中药活性成分出现成分最多的是槲皮素、山柰酚、木犀草素。中药方剂/中成药出现次数最多的为左金丸、黄连解毒汤、麻杏石甘汤。技术方法使用最多关键词的为分子对接技术、生物信息学、蛋白互作网络。图 6A 为中医药相关 NP 研究的关键词共现图谱,共形成有意义的聚类 12 个,对这 12 个聚类主要研究方向进行归纳总结, #4、#5、#6、#9、#10 归纳为 NP 在中医药



注: A 为中文关键词聚类图; B 为 TimeZone 可视化图

图 6 NP 在中医药领域研究的中文关键词聚类及 TimeZone 可视化

表 1 NP 在中医药领域研究的中文关键词特征

关键词类型	关键词	频次
总关键词	网络药理学	1 231
关键词	槲皮素	23
	作用机制	291
	靶点	160
	分子对接	158
	信号通路	120
疾病关键词	新型冠状病毒肺炎	79
关键词	左金丸	5
	恶性肿瘤	60
	冠心病	54
	2 型糖尿病	43
	阿尔茨海默病	23
中药关键词	黄芪	27
	丹参	19
	葛根	14
	黄连	12
	骨碎补	8
中药活性成分	山柰酚	12
	木犀草素	9
	黄芩素	4
	生物碱	3
方剂/中成药	黄连解毒汤	4
	麻杏石甘汤	4
	二至丸	4
	金花清感颗粒	4
技术方法关键词	分子对接	153
	生物信息学	32
	蛋白互作网络	26
	基因本体 (GO)	25
	通路富集分析	14

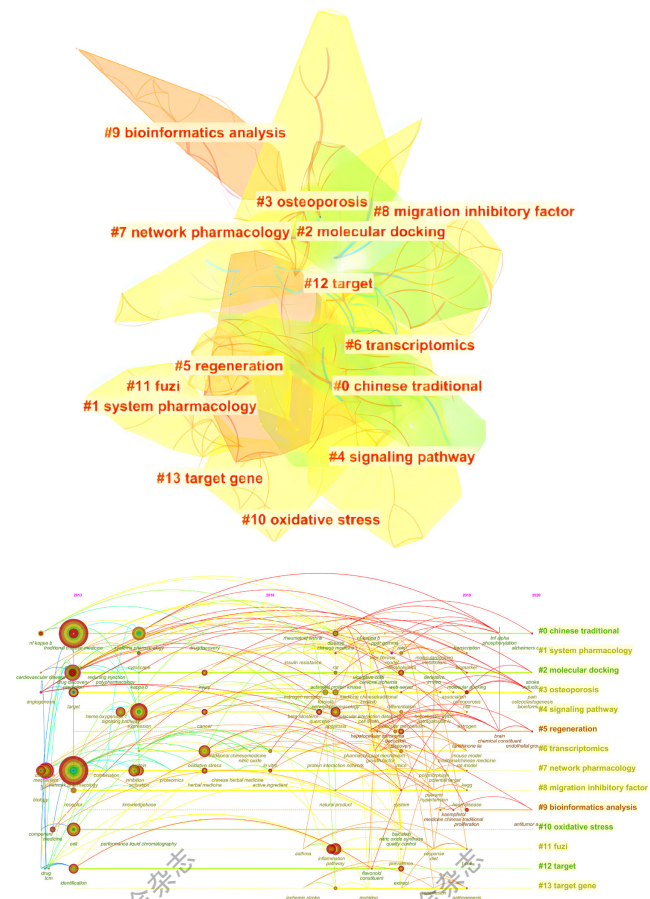
领域主要研究的药物活性成分、复方种类; #1、#11 为分子对接技术在 NP 研究中医药的应用; #0、#7 为 COVID-19 的活性药物筛选、证候分布、中医药治疗用药方案; #2、#3、#8 为 NP 在中医药领域研究机制及通路的概述。图 6B 为关键词 TimeZone 可视化展示, 其根据关键词第一次出现的时间进行节点分类。

通过对英文文献的关键词共现分析, 纳入的关键词数目为 141 个, 其中出现次数超过 20 次的有 20 个, 如表 2 所示, 出现次数最多的关键词为“network pharmacology”“traditional chinese medicine”“expression”“prediction”“drug discovery”“discovery”。除此之外与疾病相关的关键词主要涉及“cancer”“injury”“cardiovascular disease”“osteoporosis”, 与药物成分相关的关键词主要涉及“quercetin”“kaempferol”“berberine”。通过 LLR

法自动聚类分析,对获得 NP 在中医药领域的文献英文关键词的聚类网络展示,如图 7A 所示,本次聚类 Q=0.685,轮廓值=0.787,提示聚类可信,共分为 13 个聚类模块,对聚类主要研究方向进行归纳总结, #0、#1、#2、#11 归纳为 NP 在中医药领域的概述; #9、#6 归纳为 NP 在中医药的领域主要涉及的技术

表 2 NP 在中医药领域研究的频次≥20 次的关键词列表

关键词	频次	关键词	频次
network	133	cell	31
pharmacology		inflammation	31
traditional chinese medicine	103	apoptosis	30
expression	54	inhibition	29
prediction	47	oxidative stress	28
drug discovery	46	identification	27
mechanism	42	gene	26
systems pharmacology	41	target	26
database	39	signaling pathway	25
pathway	35	cancer	20
activation	33		



注: A 为英文关键词聚类图; B 为 TimeZone 可视化图

图 7 NP 在中医药领域研究的英文关键词聚类及 Timeline 可视化

方法; #4、#5、#8、#12、#10、#13# 归纳为 NP 在中医药领域主要涉及的研究目的; #3 主要涉及 NP 在中医药领域对于骨质疏松的研究。图 7B 为关键词的 Timeline 图,其显示每个聚类内的关键词联系情况。

5 共被引可视化结果(表 3,图 8) 由于 Citespace 软件功能的局限性,暂不能对中文文献进行共被引文献的可视化分析,故此处仅限于英文文献,纳入的 313 篇英文文献涉及共被引参考文献 410 篇,如表 3 所示,引用频次最多的 5 篇文献为 Ru JL (155 次)、Xu X (83 次)、Li S (76 次)、Tao WY (68 次)、Smoot ME (45 次),并且 Xu X 的文献中心中介性>0.1,提示其在共被引文献可视化网络中起桥梁作用。如图 8 所示,在文献共被引分析图谱中,共被引网络由 410 个节点和 1 140 条线组成,这些节点和线分别代表了所收集研究的参考文献和共被引文献之间的关系,节点越大,表示被引用的次数越多,引用频次越高,往往代表其在该领域内的影响越大,圆圈的颜色和大小则表示不同时间的被引频次,线条的颜色对应首次共被引的时间,颜色越深代表时间越近。

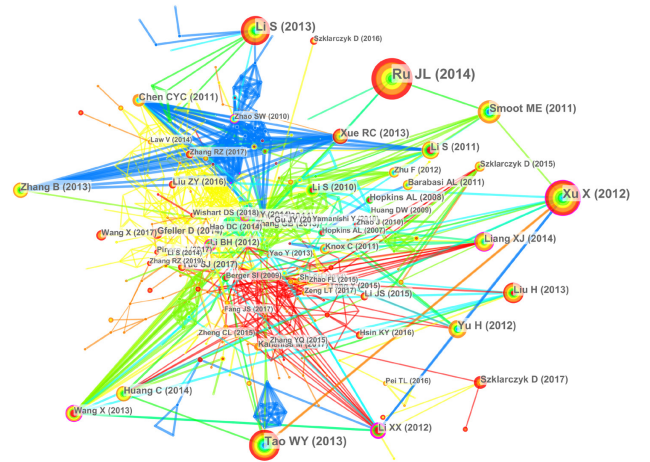


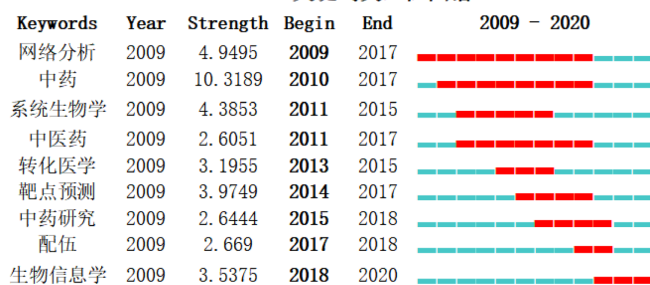
图 8 NP 在中医药领域研究的英文关键词共被引关系展示

6 突显分析(图 9) 2017 年关于 NP 对于中医药的研究热点主要集中在中药单味药物上,而 2017—2018 年的研究热点主要为中药的配伍情况上。2018 年以后生物信息学以及作用靶点成为新的研究热点。从作者的突显分析图谱上看,红色时间线代表该作者在此时间范围内的发文量增长急剧,例如秦雪梅、高耀、张艺等在 2017—2018 年均出现发文量的剧增。由于纳入的英文文献数目有限,部分英文文献的突显分析无法进行,在此仅对英文文献的共被引情况进行突显分析可视化,引文索引的文献也侧面反映了当研究热点的变化,从而为研究人员的研究方向提

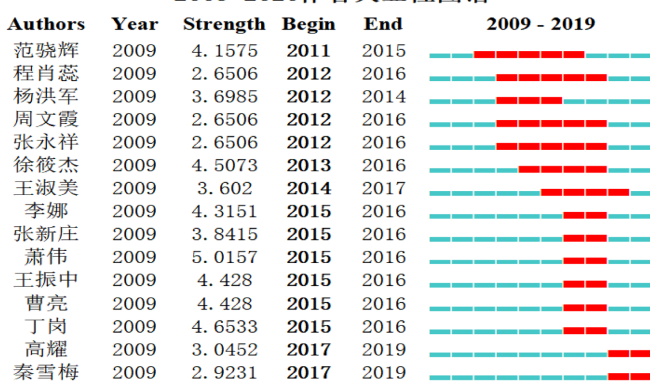
表 3 NP 在中医药领域研究共被引次数最多的 5 篇文献

频次	中心性	作者 (年份)	期刊	共被引文献
155	0.01	Ru JL (2014) ^[14]	Journal of Cheminformatics	TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines
83	0.10	Xu X (2012) ^[15]	International Journal of Molecular Sciences	A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability
76	0.06	Li S (2013) ^[16]	Chinese Journal of Natural Medicines	Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application
68	0.03	Tao WY (2013) ^[17]	Journal of Ethnopharmacology	Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease
45	0.03	Smoot ME (2011) ^[18]	Bioinformatics	Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization

2009–2020 关键词突显性图谱



2009–2020 作者突显性图谱



2010–2020 共被引文献突显性图谱

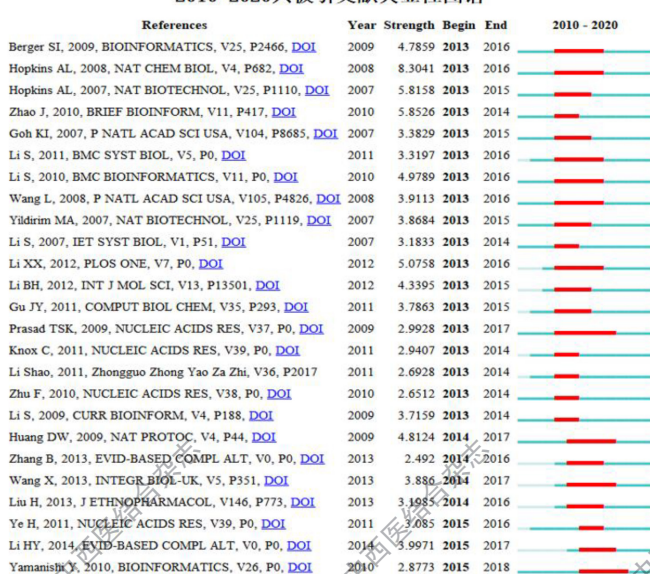


图 9 NP 在中医药领域研究的中英文热点突现分析

供更好的参考。

讨 论

本研究通过对 2020 年 5 月前发表的在 CNKI 以及 WOS 数据库中关于 NP 在中医药领域的期刊文献进行 Citespace 图谱的可视化分析。从文章的发文量趋势来看, 与本研究相关的中文文献最早出现在 2007 年, 清华大学李梢^[19]首次提出利用中医药计算系统生物学的思路研究中医证候宏观与微观特征以及方剂多靶点整合调节作用的重要问题, 为 NP 在中医药领域的应用奠定基础。本研究中以“网络药理学”为关键词的文献首次出现在 2009 年, 复旦大学潘家祐^[20]主张利用 NP 的药物研发新模式, 并提出中医药也需借助 NP 等现代科学的手段, 阐明其细胞和分子机制, 推进中医药的现代化。而与本研究相关的英文文献中, 第二军医大学的 Zhao J 等^[21]最早在 2009 年介绍了可用于中医药 NP 研究的资源和方法, 并对 NP 在中医药研究的工作流程进行了概述。NP 在中医药领域文献数量在 2017 年以后出现直线递增的趋势, 结合本研究的关键词时间线图来看, 生物信息学、虚拟筛选等技术在时段与 NP 领域结合较为密切相关, 并且随着 R 语言、PERL 脚本等半编程性质脚本软件介入, NP 前期数据提取及后期数据分析处理的速度被大大加快, 可能是该阶段文献爆发增长的原因之一。

在发文作者的可视化图谱分析中, 中文文献中宜春学院的王博龙、山西大学的秦雪梅以及北京中医药大学的吴嘉瑞等团队处于重要地位, 英文文献中王永华团队处于核心地位。王博龙等^[22]在 2019 年对现阶段常用的 NP 分析服务器、中药化学成分数据库、靶点预测技术等数据平台的使用方法、细节要点进行对比分析, 并对其在中药 NP 研究中的应用现状进行综述, 以供研究人员参考, 该文献也在知网中被引 23 次, 被下载 3 157 次。秦雪梅团队在

2017 年之后的该领域的文献出现突显性增长,其主要方向侧重于“柴胡类”方药在抑郁症及心理健康方面的 NP 研究,并得出中药通过调节“神经-内分泌-免疫网络”以及 PI3K-Akt 信号通路等发挥抗抑郁作用,该研究为科研人员应用 NP 技术研究中药抗抑郁提供新的思路和方法^[23-29]。吴嘉瑞团队在本研究领域的文献最早出现在 2016 年^[30],该团队具有以经典基础方剂^[31, 32]及常用“药对”^[33-38]为主要研究对象的发文特点,为后续基础实验研究提供良好的理论依据。西北农林科技大学王永华团队在英文文献的发文量位居首位,其研发的中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)对于 NP 在中医药领域的发具有重大的意义,TCMSP 是在中药系统药理学框架下建立的中药复方的独特优势在于其含有大量的中药成分,具有识别药物靶点网络和药物疾病网络的能力,有助于揭示中药作用机制,揭示中药理论的本质,开发新的中药导向药物^[2, 5]。同时,各研究团队间合作仍然偏少,可能与各团队间研究方向差异有关,一定程度上提示中医药 NP 相关研究的多样化。从发文机构的可视化图谱来看,北京中医药大学、中国中医科学院等机构在中英文文献中均具有较高的影响力,从各机构的合作情况看,发具有多机构合作的特点,但中文文献的机构合作多集中在中医药院校及附属研究机构或本区域医药公司之间,跨区域的合作网络较为稀疏,而英文文献的发文机构不仅合作关系较为密切,且有跨区域合作的趋势。

关键词是学术文献的高度概括和凝练,可以窥探文章主题,反映领域内的研究热点^[39]。COVID-19 是本研究出现频率最高的疾病关键词,这与 2019 年 12 月全球流行的肺炎疫情密切相关, NP 研究 COVID-19 主要集中在对中药复方抗病毒机制靶点的预测以及利用 NP 结合虚拟筛选技术探寻干预 COVID-19 的潜在活性成分,为中医药治疗 COVID-19 的活性药效物质和作用机制的预测提供极大的帮助^[40]。除此之外,恶性肿瘤、冠心病、糖尿病以及骨质疏松症亦为 NP 在中医药领域的研究热点。在中英文的关键词聚类分析中,两者均涉及对 NP 在中医药的领域主要技术方法的应用,在关键词的 TimeZone 图中显示,分子对接术、虚拟筛选和生物信息学分别在 2013 年、2016 年以及 2018 年首次出现,均为 NP 在中医药领域的热门方法,尤其是生物信息学,其出现频次在 2018 年以后得到

突显性增长,利用 GEO 数据库中的基因芯片作为差异基因进行 NP 研究,即生物信息学在该领域的很好地体现。并且多组学的实验验证更增加了 NP 预测结果的可靠性^[41, 42],它们均为目前 NP 在中医药领域的研究趋势。从 NP 在中医药领域的研究对象关键词分析中,研究内容呈现中药单方、药物配伍以及中药复方的趋势,目前亦有少量关于 NP 研究中药类方比较的相关文献^[43],体现出 NP 研究对象由易至繁的递进趋势,也侧面反映了 NP 技术成熟的过程。

共引用文献被引频次的多少体现文献在相关话题中的影响力,在对共引用文献的可视化分析中,发现引用率较高的文献多为 NP 相关的中医药数据库的介绍以及 NP 相关的方法学的应用。在引用率前 5 的参考文献中,有 2 位来自西北农林科技大学,其中 Ru J 等^[2]详细介绍 TCMSP 数据库的应用,推动了现代医学与传统医学药物发掘和开发。Xu X 等^[44]利用线性以及非线性回归的模型创立一种新的预测口服生物利用度的方法,为 NP 前期药物数据的提取提供了更精确的筛选标准。另外 Smoot ME 等^[45]的关于 Cytoscape 软件在生物信息学的介绍一文引用率也名列前茅,Cytoscape 在生物网络可视化和数据集成中有着较为突出的优势,在 NP 的各种网络图的可视化中广泛应用。

本文通过 CiteSpace 软件对 NP 在中医药领域的中英文文献进行可视化分析,对目前该领域的研究现状、热点方向进行直观的展示,对 NP 在中医药领域的研究具有一定的参考意义。然而本研究仍有许多局限之处,首先,由于本研究的纳入文献为依照主题词进行提取,可能会出现对于某些文献主题词不明确而导致纳入文献覆盖不全的情况,造成研究结果的偏倚。其次, NP 在中医药领域的研究大多发表在中文期刊,由于 Citespace 软件的设计局限,中文文献的共被引关系尚不能进行可视化图谱展示,可通过手动导入参考文献进一步分析。

利益冲突:无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4 (11): 682-690.
- [2] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from

- herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [3] Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3 (4): 353–359.
- [4] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25 (10): 1110–1111.
- [5] Lu C, Bing Z, Bi Z, et al. Top-100 most cited publications concerning network pharmacology: a bibliometric analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1704816.
- [6] Dai Y, Sun L, Qiang W. A new strategy to uncover the anticancer mechanism of Chinese compound formula by integrating systems pharmacology and bioinformatics[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6707850.
- [7] Bing Z, Cheng Z, Shi D, et al. Investigate the mechanisms of Chinese medicine Fuzhengkangai towards EGFR mutation-positive lung adenocarcinomas by network pharmacology[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18 (1): 293.
- [8] Roldan-Valadez E, Salazar-Ruiz SY, Ibarra-Contreras R, et al. Current concepts on bibliometrics: a brief review about impact factor, Eigenfactor score, CiteScore, SCI mago Journal Rank, Source-Normalised Impact per Paper, H-index, and alternative metrics[J]. *Ir J Med Sci*, 2019, 188 (3): 939–951.
- [9] Lu K, Yu S, Sun D, et al. Scientometric analysis of SIRT6 studies[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8357–8371.
- [10] Wang CY, Li BH, Ma LL, et al. The Top-100 highly cited original articles on drug therapy for ventilator-associated pneumonia[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 108.
- [11] Chen C, Hu Z, Liu S, et al. Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12 (5): 593–608.
- [12] Chen CM. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 Suppl 1 (Suppl 1): 5303–5310.
- [13] Chen C. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature[J]. *J Am Soc Inf Sci Technol*, 2006, 57 (3): 359–377.
- [14] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [15] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13 (6): 6964–6982.
- [16] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11 (2): 110–120.
- [17] Tao W, Xu X, Wang X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145 (1): 1–10.
- [18] Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization[J]. *Bioinformatics*, 2011, 27 (3): 431–432.
- [19] 李梢. 中医药计算系统生物学与寒热证候研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2007, 19 (1): 105–111.
- [20] 潘家祜. 基于网络药理学的药物研发新模式[J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28 (10): 721–726.
- [21] Zhao J, Jiang P, Zhang W. Molecular networks for the study of TCM pharmacology[J]. *Brief Bioinform*, 2010, 11 (4): 417–430.
- [22] 王博龙, 刘志强. 中药网络药理学药效成分筛选与靶标预测的研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41 (1): 171–178.
- [23] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 逍遥散“异病同治”抑郁症和糖尿病的网络药理学作用机制研究[J]. *中草药*, 2019, 50 (8): 1818–1827.
- [24] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J]. *药学报*, 2018, 53 (2): 210–219.
- [25] 陈建丽, 高耀, 秦雪梅, 等. 基于网络药理学的复方柴归方超临界 CO₂ 萃取组分的抗抑郁作用机制[J]. *药学报*, 2016, 51 (3): 388–395.

- [26] 高耀, 吴丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.
- [27] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. 药学报, 2015, 50(12): 1589-1595.
- [28] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1594-1602.
- [29] 赵蕾, 武嫣斐, 高耀, 等. 基于网络药理学的百合地黄汤干预心理亚健康作用机制研究[J]. 药学报, 2017, 52(1): 99-105.
- [30] 吴嘉瑞, 金燕萍, 段笑娇, 等. 基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 184-188.
- [31] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的生脉散作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 219-226.
- [32] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的参附汤作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 211-218.
- [33] 张思旋, 林茜, 吴嘉瑞, 等. 基于网络药理学的“苍术-黄柏”药对治疗痛风作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 927-933.
- [34] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫馗. 基于网络药理学的“胆酸-猪去氧胆酸”作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 7-11.
- [35] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫馗. 基于网络药理学的“黄芩苷-栀子”作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 1-6, 11.
- [36] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫馗. 基于网络药理学的“金银花-板蓝根”药对作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 12-17.
- [37] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的附子-干姜药对治疗心力衰竭的作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 212-219.
- [38] 吴嘉瑞, 金燕萍, 王凯欢, 等. 基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 179-183.
- [39] Wang SQ, Gao YQ, Zhang C, et al. A bibliometric analysis using CiteSpace of publications from 1999 to 2018 on patient rehabilitation after total knee arthroplasty[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920795.
- [40] Ye XW, Deng YL, Zhang X, et al. Study on the mechanism of treating COVID-19 with Shenqi Wan based on network pharmacology[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2021, 47(8): 1279-1289.
- [41] 袁如月, 许波. 基于网络药理学和生物信息学研究麻黄附子细辛汤治疗类风湿关节炎的潜在机制[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(4): 6-10, 15.
- [42] 李亚敏. 基于网络药理学和多组学的细辛肺毒性机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [43] 吴娜, 毛祥坤, 魏武, 等. 基于网络药理学和分子对接的理肠四方治疗溃疡性结肠炎分子机制的比较研究[J]. 中药材, 2020, 43(1): 186-192.
- [44] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [45] Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization[J]. Bioinformatics, 2011, 27(3): 431-432.

(收稿: 2020-08-26 在线: 2022-11-18)

责任编辑: 汤 静