

● 文献研究 ●

引用:吴凤兰,陈月桥,毛德文. 基于 CiteSpace 对中医药防治肝性脑病的可视化分析[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(6): 115-121.

基于 CiteSpace 对中医药防治肝性脑病的可视化分析

吴凤兰^{1,2}, 陈月桥^{1,2}, 毛德文^{1,2}

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023;

2. 广西中医临床研究重点实验室, 广西 南宁, 530023)

[摘要] 目的:运用 CiteSpace 软件对中医药防治肝性脑病(HE)文献进行总结归纳,分析其研究方向和热点趋势。方法:检索中国知网(CNKI)有关中医药防治 HE 的相关文献,检索时限为建库至 2023 年 1 月 27 日,采用 NoteExpress 合并后去重,利用 CiteSpace 6. 1. R6 软件进行可视化分析。结果:共纳入 621 篇文章,该研究领域年发文量总体呈现上升趋势;发文量最高的作者来自广西中医药大学第一附属医院,形成了以毛德文为主导的核心研究团队,不同团队之间联系不够紧密,跨区域合作较少。关键词共现发现该领域的研究热点为中药汤剂保留灌肠防治 HE。结论:中医药防治 HE 的研究热点为中药汤剂保留灌肠及肠道微生物的调节,但该领域研究的层次不够深入,研究思维较局限,自 2017 年以来缺乏新的研究热点和趋势,如何在此基础上进行更深入的研究及挖掘新的研究热点是今后该领域研究学者需要探索的方向。

[关键词] 肝性脑病;中药灌肠;肠道微生态;可视化分析

[中图分类号] R259. 753 **[文献标识码]** A **DOI:** 10. 16808/j. cnki. issn1003-7705. 2024. 06. 031

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流异常所致,以代谢紊乱和不同程度神经精神异常为表现的临床综合征,是严重肝病的常见并发症^[1],其主要特征是人格、意识、认知和运动功能的改变,表现为行为改变、意识模糊、睡眠-觉醒周期紊乱、精神迟缓、言语不连贯、嗜睡、昏迷等症状^[2]。目前其发病机制尚未完全清楚,主流学说有三大致病机制^[3],其中以氨等有毒物质聚集过多进入体循环至脑组织导致 HE 的发生为主要理论。HE 可分为 A、B、C 三型,在急性肝衰竭基础上发生的为 A 型,因肝门体分流所致的为 B 型,在肝硬化基础上发生的为 C 型,根据其症状的严重程度,又分为显性 HE 和隐性 HE^[4]。在我国,肝衰竭并发 HE 临床救治最为棘手,晚期肝病患者一旦出现 HE,第 1 年病死率超过 50%^[5]。

根据 HE 的临床症状和体征,可将其归属于中医学“黄疸”“神昏”“癫狂”“肝昏”等范畴^[6]，“通腑开窍”是根据 HE 肠源性内毒素学说、氨中毒学说,并结合中医学“肝-肠-脑轴”理论而总结出的 HE 治疗大法,其代表方剂为大黄煎剂^[7]。随着 HE 中医药研究领域的快速发展,其研究文献越来越多,寻求一种快速直观的分析软件对中医药防治 HE 的研究文献进行分析,有利于掌握该领域的研究概况,为开展进一步研究提供全新的视角。CiteSpace 是由陈超美教授开发的一款文献分析软件,可基于文献数据信息进行聚类分析,通过多维尺度分析以便追踪和预测该研究领域热点和发展趋势^[8]。因此本研究基于 CiteSpace 对中医药防治 HE 进行统计分析,呈现该领域近年来的研究热点和趋势,以为肝性脑病的中医药治疗提供新的研究思路。

基金项目:国家自然科学基金项目(82160888);广西壮族自治区教育厅广西高校中青年骨干教师科研基础能力提升项目(2023KY0313);广西壮族自治区学位委员会广西研究生教育创新计划资助项目(YCBXJ2021012)

第一作者:吴凤兰,女,医学硕士,医师,研究方向:中医药防治肝衰竭的基础与临床研究

通信作者:陈月桥,女,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治肝衰竭的研究, E-mail: moonbridge118@

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索中国知网(CNKI)中有关中医药治疗HE的文献,以(“肝性脑病”or“肝昏迷”)and (“中医”or“中药”or“中医药”or“中草药”or“汤”or“丸”or“散”or“胶囊”or“颗粒”)为检索式,检索时间限定为建库至2023年1月27日,语言限定为中文。

1.2 纳入标准 与HE相关的中文文献。

1.3 排除标准 1)重复发表的文献;2)无法获取全文的文献;3)专利、报纸、学位论文、会议论文、Meta分析。

1.4 数据处理 将筛选获得的621篇文章以ref-words格式导出,利用Microsoft Excel对导出的文献进行年度发文量、期刊发文量、基金分布、发文机构、作者合作等分析,利用CiteSpace 6.1.R6软件进行数据转化分析。

2 结果

2.1 年度发文量分析 共检索到中医药防治HE

相关研究文献621篇,通过对导出的文献进行年发文量统计分析,可发现文献最早发表于1960年,在1960—2005年发表文献数量较少,年发文量在2~11篇。2005年开始发表的文献数量呈现较大范围增加,于2014年发文量最高(36篇),此后每年发文量均保持在20篇以上。(见图1)

2.2 主要作者发文量分析 在CNKI中对中医药防治HE发文量>7篇的作者进行统计分析,可见发文量>7篇的作者共有13位,其中发文量最高的作者为毛德文(16篇),其次为姚春(14篇)、王萌(11篇)。(见图2)

2.3 发文期刊分析 在CNKI中对中医药防治HE的文献来源进行统计分析,结果显示《中西医结合肝病杂志》发文量最高,其次为《辽宁中医杂志》及《中医杂志》,其文献发表期刊大多为核心期刊,文章质量较高。(见表1)

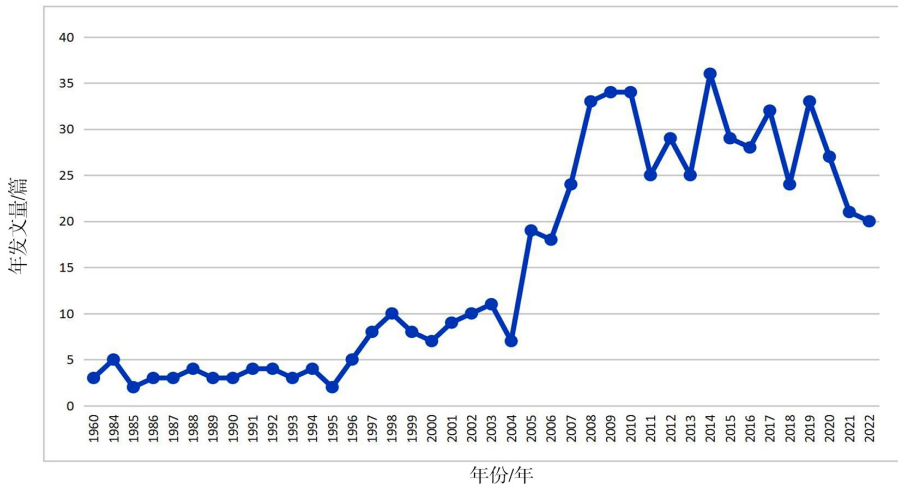


图1 年度发文量趋势图

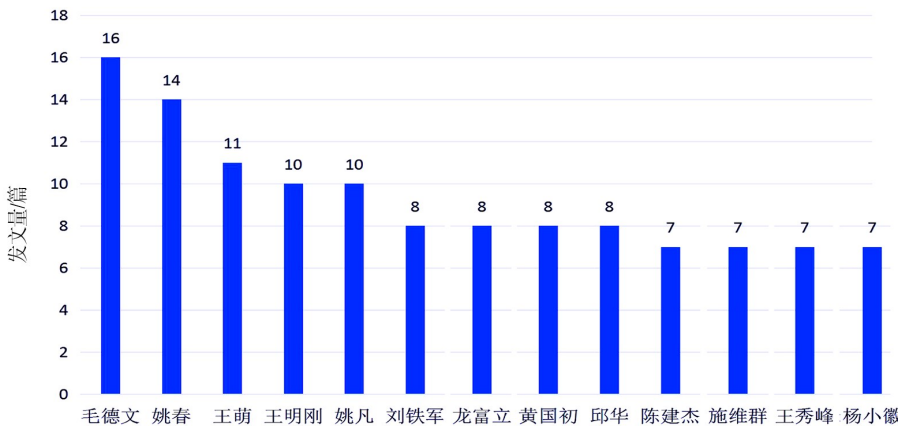


图2 主要作者发文量分析

表1 发文期刊分析

文献来源	载文量/篇	文献来源	载文量/篇
中西医结合肝病杂志	30	河北中医	6
辽宁中医杂志	11	湖北中医杂志	6
中医杂志	11	实用中医药杂志	6
光明中医	9	上海中医药杂志	6
临床肝胆病杂志	9	世界中医药	5
新中医	9	湖北中医学院	5
时珍国医国药	9	国医论坛	5
中国中医急症	9	北京中医药	5
中国微生态学杂志	8	中医药导报	4
湖南中医杂志	8	长春中医药大学	4
四川中医	8	中国中医药信息杂志	4
陕西中医	7	中医药学报	4
浙江中医杂志	7	中国中西医结合消化杂志	4
中国中医药现代远程教育	7	上海中医药大学学报	4
内蒙古中医药	7	江西中医药	7

2.4 发文机构分析 在 CNKI 中对中医药防治 HE 研究领域文献机构分布情况进行总结分析,发现该领域发文量第一的机构为广西中医药大学(26篇),其次为广西中医药大学第一附属医院(25篇),有6个单位机构发文量 ≥ 10 篇,24家发文机构 < 10 篇。(见表2)

表2 发文机构分析

发文机构	载文量/篇	发文机构	载文量/篇
广西中医药大学	26	河南中医学院第一附属医院	6
广西中医药大学第一附属医院	25	西安市中医医院	6
解放军第302医院	18	长春中医药大学附属医院	6
上海中医药大学附属曙光医院	17	广西中医学院附属瑞康医院	6
北京地坛医院	12	湖北中医药大学	5
长春中医药大学	10	河南中医药大学第一附属医院	5
北京中医药大学东直门医院	8	河南中医药大学	5
青海省中医院	7	辽宁中医药大学	5
南京中医药大学	7	广西中医学院第一附属医院	5
北京中医药大学	7	天津中医药大学	5
河南省中医学	7	中山市中医院	5
首都医科大学附属北京佑安医院	7	浙江中医药大学附属第一医院	5
河南中医学院	7	新疆医科大学	4
南昌市第九医院	6	陕西中医药大学附属医院	4
河北中医肝病医院	6	广州中医药大学	4

2.5 基金资助分布情况 在 CNKI 中对中医药防治 HE 研究领域文献支持基金分布情况进行统计分析发现,获得国家自然科学基金资助的文献为35篇,位居首位,获得广西自然科学基金资助的文献为10篇,位居第二,其余基金资助文献均为1~3篇。(见表3)

表3 基金资助分布情况

基金分布	载文量/篇	基金分布	载文量/篇
国家自然科学基金	35	广西壮族自治区研究生教育创新计划	1
广西自然科学基金	10	湖北省自然科学基金	1
广西壮族自治区科技攻关项目	3	江苏省自然科学基金	1
河南省中医药科学研究项目	2	国家重点研发计划	1
上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人培养计划项目	2	山东省自然科学基金	1
上海市科学技术发展基金	2	陕西省科技计划项目	1
广东省自然科学基金	2	国家科技重大专项	1
高等学校博士专项科研基金	2	陕西省重点研发计划	1
国家重点基础研究发展计划专项	2	天津市教委科研计划项目	1
浙江省自然科学基金	2	浙江省教育厅科研计划	1
国家科技支撑计划	1	北京市自然科学基金	1
国家重点实验室建设项目	1	浙江省中医药科技计划项目	1
广西科学研究与技术开发计划项目	1	北京市科技计划项目	1

2.6 作者合作分析 把数据导入 CiteSpace

6.1. R6 软件中对文献作者进行分析,研究结果显示,研究中医药防治 HE 的作者团队共有10个,分别为姚春团队、毛德文团队、尚丽丹团队、陈建杰团队、王融冰团队、孙永强团队、尹燕耀团队、施维群团队、叶永安团队、张明霞团队,其中姚春团队人员最多,作者之间合作最密切,其次为尚丽丹及毛德文团队,施维群、张明霞团队人数最少,均为2人,其余作者为个人发文,未见明显合作关系。(见图3)

2.7 机构合作分析 把数据导入 CiteSpace

6.1. R6 软件中对文献作者进行分析,研究结果显示,广西中医药大学、广西中医药大学第一附属医院、广西中医药大学附属瑞康医院、江西中医药大学附属医院、南昌市洪都中医院之间存在合作关系,且发文量最多。上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属普陀医院、上海市中医医院存在合作关系,发文量也较多。河南中医学院、河南中医学院第一附属医院存在合作关系。辽宁中医药大学、辽宁中医药大学附属医院存在合作关系,长春中医药大学、长春中医药大学附属医院具有合作关系。天津中医药大学、天津中医药大学第二附属医院具有合作关系,浙江省永康卫校附属医院、浙江中医学院附属新华医院具有合作关系。总结可得出机构之间的合作存在跨地域的合作,但是大多数还是高等院校与附属医院的合作关系较多。(见图4)

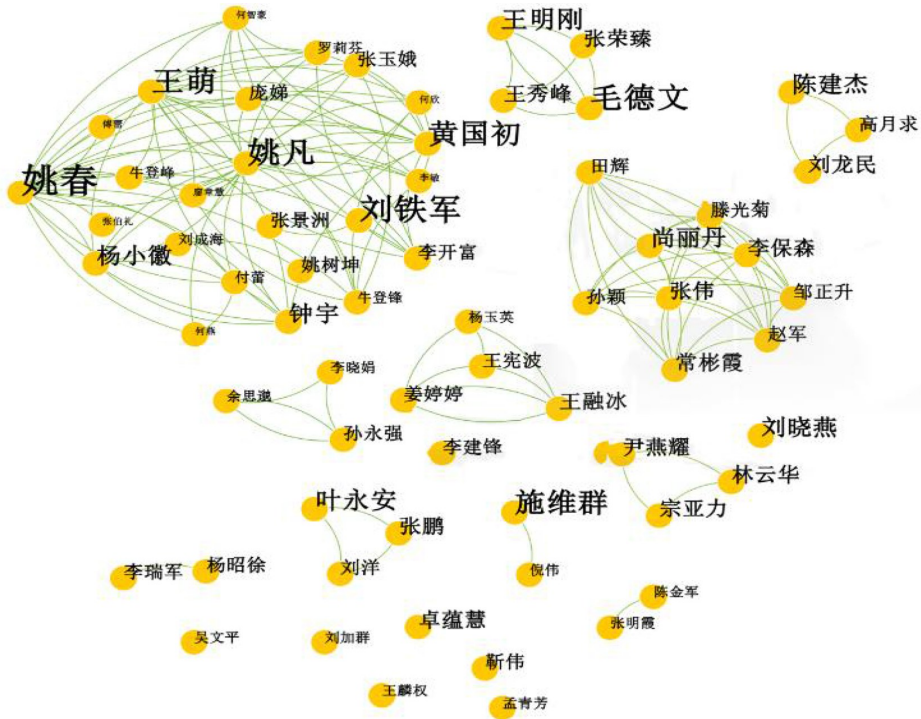


图3 作者合作分析图谱



图4 机构合作分析图谱

2.8 关键词分析

2.8.1 关键词共现分析 对导入文献进行关键词提取,以关键词为节点,图谱由 569 个节点,1551 根线组成,频次>9 次的关键词共有 25 个,出现频次排名前 10 位的分别为肝性脑病(316 次)、肝昏迷(48 次)、肝硬化(37 次)、保留灌肠(29 次)、灌肠

(27 次)、乳果糖(26 次)、中药灌肠(25 次)、中药(23 次)、临床观察(20 次)、重型肝炎(19 次)、肝衰竭(19 次)、综述(19 次)。由此可看出在中医药防治 HE 的治疗方案中,中药灌肠起到了重要作用,中药保留灌肠使用较多的方剂为大黄煎剂,单味中药使用最多的为大黄。(见图 5)

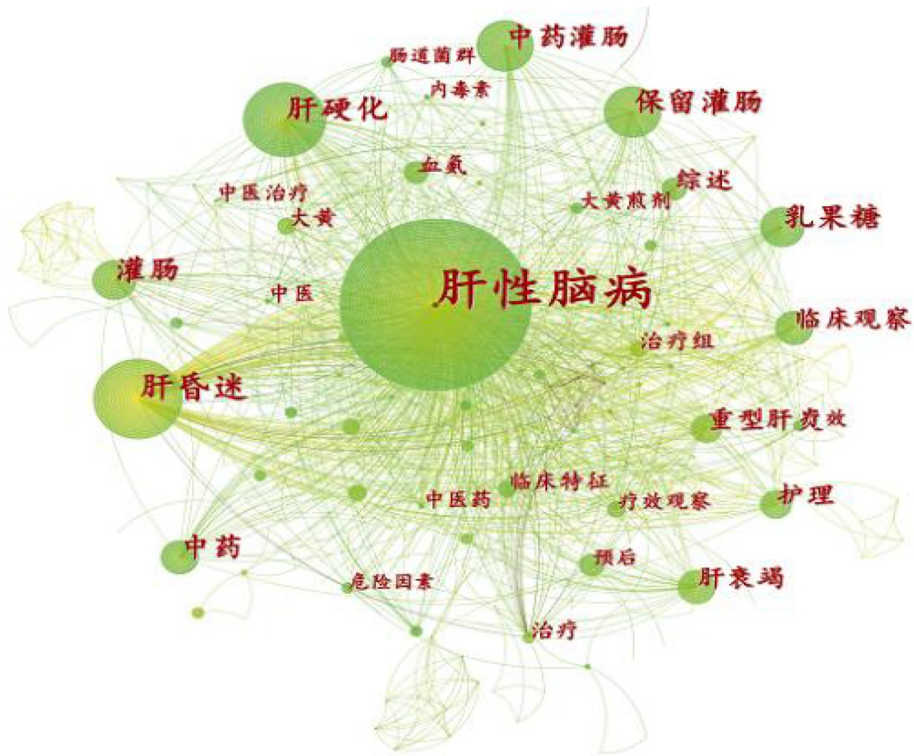


图 5 关键词共现网络图谱

2.8.2 关键词聚类分析 利用 CiteSpace 对中医药防治 HE 进行关键词聚类分析,得到 13 个具有代表性的聚类图谱,分别为“中药灌肠”“肝昏迷”“中药”“治疗组”“中医治疗”“肝衰竭”“综述”“治疗”“不良反应”“奥曲肽”“中药汤剂”(见图 6)。当聚类图谱效果中的模块值(Q)>0.3,平均轮廓值(S)>0.5,则表明聚类有效,结果合理^[9]。本研究文献关键词 Q=0.6211(>0.3),S=0.9064(>0.35),表示聚类结构显著、聚类有效,结果具有可信性。

2.8.3 关键词突现分析 在关键词共现和聚类的基础上展示关键词突显,能更好地发现中医药防治 HE 领域的研究热点和趋势。由图 7 可知,该领域中 1960—2001 年以肝昏迷为研究热点,持续时间最长,突现强度最大,为 18.02;以重型肝炎为研究热点从 1982 年开始,持续至 2010 年,突现强度为 4.80;以中医药及中医外治技术——中药保留灌肠为研究热点的年份出现在 2008 年,以中药、中药灌肠、灌肠为研究热点,其突显强度分别为 3.50、4.81、4.12。

2.8.4 关键词聚类时间线分析 以年份为 X 轴,关键词聚类为 Y 轴,可得到时间线图谱,该图谱展现了中医药防治 HE 领域在各个时间年份的轨迹,

从图中展示可看出,近年来在中医药防治 HE 领域对聚类“奥曲肽”“中药汤剂”“肝肿大”“健脾益胃”的研究文献减少,热度下降,对聚类“中药灌肠”“中药”“中医治疗”“不良反应”的研究增多,关注度上升,这说明近年来,中药保留灌肠仍然是中医药防治 HE 领域的研究趋势。(见图 8)

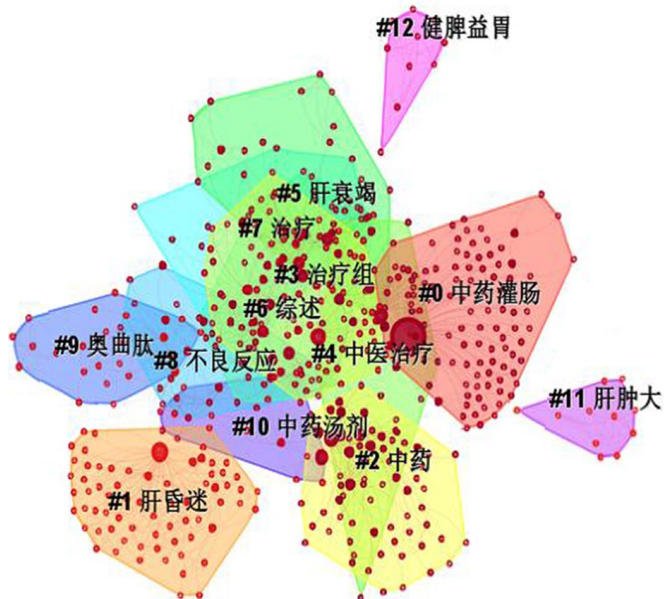


图 6 关键词聚类图谱

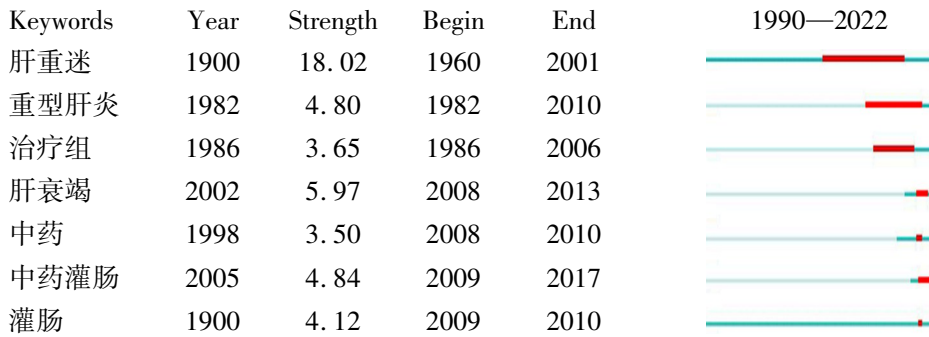


图7 关键词突现图谱

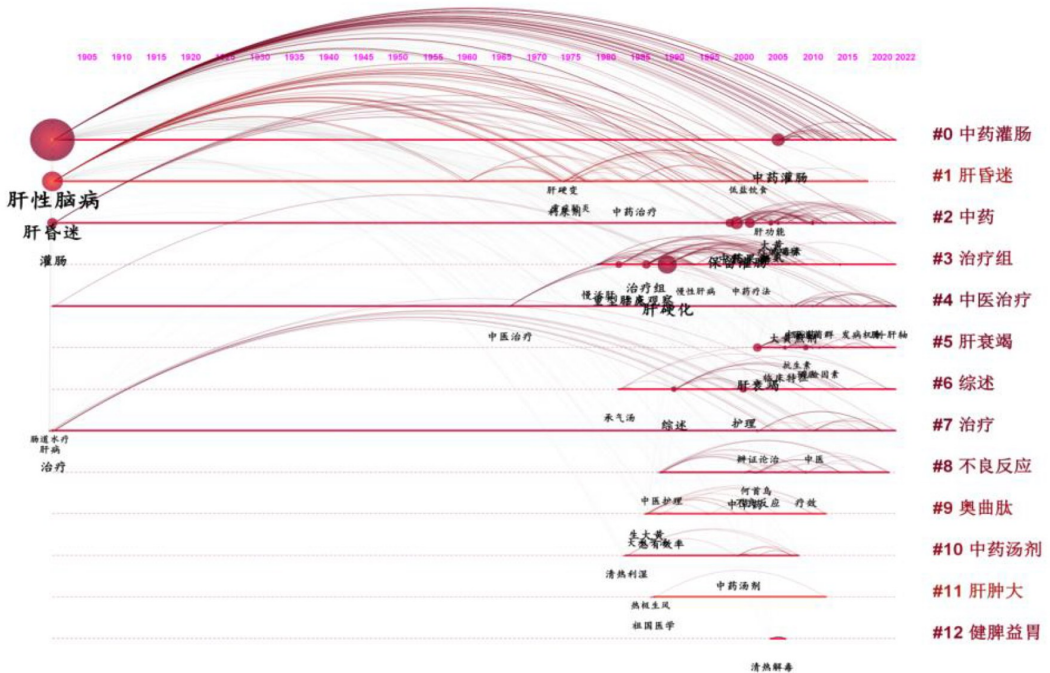


图8 关键词聚类时间线图

3 讨论

本研究利用 CiteSpace 分析了中医药防治 HE 三十余年来的文献研究,通过 CiteSpace 软件及 Microsoft Excel 软件,系统、直观地展现了该研究领域的信息全景、研究现状、热点及趋势,也从侧面展示该研究领域存在的问题。

3.1 研究领域的概况 分析发现中医药防治 HE 的相关文献研究开始时间较早,最早的文献可追溯至 1960 年,文献研究随着时间增长而增长,期间也有文献数量减少的年份,但总体趋势是增多的,表明中医药在防治 HE 领域逐渐受到学者的重视。该领域发文最多的作者为毛德文,该作者单位为广西中医药大学第一附属医院,首次提出“通腑开窍”法治疗 HE^[10],该团队发表文献大多为大黄煎剂保留

灌肠治疗 HE,并且取得了较好的临床疗效。在研究机构中,广西中医药大学及广西中医药大学第一附属医院为发表文献最多的机构,其余机构也多为大学及其附属医院,由此可看出中医药院校及附属医院是研究该领域的主要研究机构。在资助基金方面,国家自然科学基金资助的文献量最多,第二为广西自然科学基金,由此可见中医药防治 HE 已经得到了国家级及省级层面的重视和支持,值得注意的是广西壮族自治区在该研究领域的基金支持数量最多,说明了广西壮族自治区人民政府对中医药治疗 HE 的大力支持。通过作者突现分析可发现 3 个在该领域研究具有较大贡献及影响力的作者和团队,分别为姚春团队、毛德文团队、尚丽丹团队。

3.2 研究领域的热点和趋势 通过关键词共现分

析结果显示,“中药灌肠”为该领域研究的热点。1998年,Marshall首次提出了“肠-肝轴”概念,阐述了肠道及其微生物群与肝脏的双向关系^[11]。肠道与肝的关系是通过门静脉的血管系统相互连接的,肠道黏膜和血管屏障是肠道和肝脏相互作用的场所,可以限制微生物和毒素的全身传播,同时允许营养物质进入循环并到达肝脏^[12]。与健康人相比,HE患者的肠道微生物群存在明显差异,其体内有害菌群(大肠埃希菌、葡萄球菌属)的数量明显多于健康人,这导致了氨和内毒素的产生增多从而诱发HE的发生^[13]。近年来,肠道微生物群组的分析和调节是治疗HE的新视角。

目前,中医药在防治HE领域已取得了显著的成效,其中中药保留灌肠是HE的重要治疗方法之一。一项荟萃分析提出,中药保留灌肠具有降低HE患者血氨、总胆红素水平,恢复肝功能,并提高治疗有效率的作用^[14]。中药保留灌肠的经典代表方剂为大黄煎剂。临床研究表明,大黄煎剂保留灌肠治疗肝衰竭合并HE,能有效降低血氨水平,减轻内毒素水平,显著缩短患者清醒时间^[15]。其疗效机制可能有以下五点:1)通过改善肠道微生物种群,以减少氨气(NH₃)、内毒素的生成;2)通过降低肠道PH值,抑制肠道对NH₃的吸收;3)通过提高肝线粒体对钙离子诱发肿胀的敏感性,恢复肝细胞内单氨氧化酶(MAO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-ST)、过氧化氢酶(CAT)等生物酶的活性;4)通过方药的泻下作用缩短内毒素在体内聚集、停留的时间;5)通过保护肝细胞线粒体的结构和功能促进NH₃代谢,从而有效逆转HE^[16]。其中,调节肠道菌群结构和功能代谢是中药灌肠治疗HE疗效的重要机制。Du等^[17]研究已表明使用大黄煎剂保留灌肠的大鼠肠道有益细菌(如乳酸杆菌、罗姆布茨菌)的数量显著增多。

3.3 研究领域存在的局限 通过文献关键词突现分析结果可知该领域内的研究以临床观察较多,其次为综述类文章,少部分为其机制研究,关注点集中在调节肠道菌群、减少NH₃和内毒素等方面,研究的层次不够深入,研究思维较局限。从关键词时间线分布图可看出,2017年至今未见检测出新的研究热点,如何在此基础上进行更深入的研究或者挖掘新的研究热点是今后该领域研究学者需要探索的方向。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [2] GONZÁLEZ-REGUEIRO J A, HIGUERA-DE LA TIJERA M F, MORENO-ALCÁNTAR R, et al. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options[J]. Rev Gastroenterol Mex (EnglEd), 2019, 84(2):195-203.
- [3] 刘慧敏,黄缘.《2022年欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南》推荐意见[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(9):1997-1998.
- [4] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2022, 77(3):807-824.
- [5] HÄUSSINGER D, DHIMAN R K, FELIPO V, et al. Hepatic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(17):1660-1670.
- [6] 向慧芳,周玉平,林雪梅,等. 基于肠-肝轴理论探讨中医下法治疗肝性脑病的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(7):92-94, 145.
- [7] 王宪波,时克. 肝性脑病的中西医结合诊疗进展与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9):1969-1973.
- [8] 赵张凯,董万涛,王剑虹,等. 基于 CiteSpace 胃肠道菌群与骨代谢相关文献研究的可视化分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(2):315-322.
- [9] 胡慧芳,席少阳,曹后康,等. 知识图谱视角下的当归研究热点与前沿动态可视化分析[J]. 中成药, 2023, 45(1):334-339.
- [10] 龙富立,邱华,张荣臻,等. 毛德文论治肝性脑病的经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(8):1262-1264.
- [11] MARSHALL J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76(5):479-84.
- [12] ALBILLOS A, DE GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol. 2020, 72(3):558-577.
- [13] WON S M, OH K K, GUPTA H, et al. The link between gut microbiota and hepatic encephalopathy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16):8999.
- [14] LIANG X, WEN L, WU Y, et al. Retention enema with traditional Chinese medicine for hepatic encephalopathy: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(40):e22517.
- [15] 王娜,王明刚,毛德文,等. 大黄煎剂治疗A型肝性脑病的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5):1169-1171.
- [16] 邱华,毛德文,韦艾凌. 大黄煎剂对急性肝衰竭大鼠肝性脑病防治机制的实验研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(2):195-197.
- [17] DU Y, WANG M, XU J, et al. Investigation of therapeutic effects of rhubarb decoction retention enema on minimal hepatic encephalopathy in rats based on 16S rDNA gene sequencing and bile acid metabolomics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 230:115392.

(收稿日期:2023-12-08)

[编辑:徐霜俐]