

论著 DOI: 10.16369/j.ohcr.issn.1007-1326.2023.05.019

· 调查研究 ·

# 基于文献计量学分析中医药治疗肺纤维化的研究现状及热点

闵翼<sup>1</sup>, 赵俊<sup>2</sup>, 冯凡超<sup>2</sup>, 张金荣<sup>3</sup>, 殷智<sup>1</sup>, 周同鑫<sup>1</sup>

1. 宜兴市中医医院, 江苏 无锡 214000; 2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029;

3. 苏州市第五人民医院, 江苏 苏州 215000

**摘要:**目的 总结中医药治疗肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)的研究进展以及研究热点,为中医药治疗肺纤维化研究提供借鉴意义。**方法** 通过文献检索,选取 1995 年 1 月 1 日—2023 年 1 月 1 日收录于中国知网(CNKI)的相关文献,利用 VOSviewer 软件对其进行文献可视化分析,并提出当前与未来可能的研究热点与方向。**结果** 共纳入与中医药治疗肺纤维化相关的文献共 794 篇。中医药在治疗肺纤维化领域的关注度呈逐年上升的趋势,2020 年发文数量达到顶峰。北京中医药大学的相关研究最多。频次排名前 10 的关键词分别为特发性肺间质纤维化(375 次)、肺纤维化(314 次)、中医药(262 次)、临床研究(58 次)、病因病机(55 次)、博来霉素(40 次)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )(28 次)、肺痿(31 次)、上皮间质转化(26 次)、补阳还五汤(26 次)。近 3 年来,中医药领域对肺纤维化治疗方向大致从中药复方向单味中药转变。中医药治疗肺纤维化的研究重心在病因、病机与临床研究等领域。**结论** 中医药治疗肺纤维化的认可度逐渐上升。相关研究已经向单味中药转变。

**关键词:**肺纤维化; 中医药; CNKI; 文献计量学; VOSviewer

**中图分类号:** R563;G353;R135.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1007-1326(2023)05-0618-05

**引用:** 闵翼, 赵俊, 冯凡超, 等. 基于文献计量学分析中医药治疗肺纤维化的研究现状及热点[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(5):618-622.

**Research status and hotspots of traditional Chinese medicine in treatment of pulmonary fibrosis: based on bibliometric analysis** MIN Yi<sup>1</sup>, ZHAO Jun<sup>2</sup>, FENG Fanchao<sup>2</sup>, ZHANG Jinrong<sup>3</sup>, YIN zhi<sup>1</sup>, ZHOU Tongxin<sup>1</sup> (1. Yixing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 2. Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 3. The Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

**Abstract:** **Objective** To summarize the research progress and hotspots of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of pulmonary fibrosis (PF) and provide references for future research. **Methods** Literature regarding TCM treatment for PF retrieved in the CNKI database from January 1, 1995 to January 1, 2023 was selected. The VOS viewer was utilized to conduct visualized analysis, and current and future potential hotspots and directions were proposed. **Results** A total of 794 related papers were included. The number of articles on TCM for treating PF showed an upward trend annually, peaking in 2020. Beijing University of Chinese Medicine published the most papers in this field. The top 10 keywords were idiopathic pulmonary fibrosis (375 times), pulmonary fibrosis (314 times), TCM (262 times), clinical research (58 times), pathogenesis (55 times), bleomycin (40 times), TGF- $\beta$  (28 times), atrophic lung disease (31 times), epithelial-mesenchymal transition (26 times), and Buyang Huanwu Decoction (26 times). In the past 3 years, the treatment direction has shifted from TCM formula to single herbs. The research focus of traditional Chinese medicine in the treatment of pulmonary fiber is in the fields of etiology, pathogenesis, and clinical research. **Conclusions** Recognition of TCM in treating PF is gradually increasing. Related research has transformed to focus more on single Chinese herbs.

**Keywords:** pulmonary fibrosis; traditional Chinese medicine; CNKI; bibliometrics; VOSviewer

**基金项目:** 国家自然科学基金(82004307); 浙江省生物标志物与体外诊断转化重点实验室开放基金(KFJJ2023007)

**作者简介:** 闵翼(1989—), 女, 硕士, 主治医师

**通信作者:** 周同鑫, 主任医师, E-mail: 1920304422@qq.com

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的终末期改变,其特征是细胞外基质的过度积累,最终导致呼吸衰竭和死亡。PF 有 200 多种不同的类型,根据不同的特征有多种分类方式,就发病原因而言,包括已知原因的 ILD、特发性间质性肺炎、肉芽肿性 ILD 和罕见 ILD。其中,已知原因的 ILD 的病因多而复杂,包括遗传、肿瘤、药物、治疗和疾病等相关因素,可能达到 200 余种<sup>[1]</sup>。特发性间质性肺炎病因尚不明确,可能与遗传、生物、环境等因素相关<sup>[2]</sup>。关于肉芽肿性 ILD 和罕见 ILD 的相关文献记载较少,致病原未知。近年来,PF 的分子机制逐渐明确,但很少有有效的药物被开发出来去逆转人类 PF 或阻止发展为慢性呼吸衰竭。西医在治疗 PF 方面主要局限于应用免疫抑制剂和糖皮质激素,治疗方案有限;最近的数据<sup>[3]</sup>显示了中药活性成分在该领域的抗纤维化益处,这可能是发现治疗 PF 的药物的一个有吸引力的方向。因此,对中医药治疗肺纤维化的系统评价进行系统性再评价,可能有助于理解中医药治疗肺纤维化的有效治疗方案。

本研究对中医药防治肺纤维化的研究重点、研究趋势等进行可视化图谱展示和统计分析,以反映该领域的研究现状,并提出未来研究重点,希望为发现抗纤维化化合物提供更好的研究思路。

## 1 数据来源与检索策略

### 1.1 数据来源

以中国知识资源总库(CNKI)专业数据库为数据源,使用高级检索,主题为“肺纤维化”,合并主题为“中医药”或“中医”或“中药”。根据 CNKI 数据库的分析功能,中医药防治肺纤维化相关论文最早出现的时间为 1996 年 7 月 15 日,因此选择检索的时间范围为 1995 年 1 月 1 日—2023 年 1 月 1 日,检索时间为 2023 年 3 月 2 日。会议摘要、报刊新闻、英文文献不纳入本次研究。

### 1.2 分析策略

将中国知网中检索的数据以 Refworks 格式导出文献信息,对发文时间、文献来源、作者、第一作者机构与关键词进行可视化分析。将所得数据利用 Excel 绘制年度发文量曲线图,分析年度发文量;使用 VOSviewer 软件,从发文量、作者共现、关键词共现等几个方面进行研究。此图谱中有聚类视图(network visualization)、网络图(overlay visualization)和密度视图(density visualization)三大视图方式,这三种视图展示方式通过图形的大小、颜色和线条等说明

文献之间的关联关系和知识流动,本次研究主要使用聚类视图和网络图对关键词共现进行了分析。关键词共现体现了文章的研究热点和主题,对了解中医药治疗肺纤维化的研究现状有重要指导意义。VOSviewer 软件生成的可视化知识图谱包含关键词节点及其 3 个特征(大小、距离和颜色),其中节点的大小代表数量,越大表示出现频率越多;节点之间的连线意味着相邻两项之间的关系,距离反映关系远近;而每种颜色则代表一个聚类群集<sup>[4]</sup>。

数据分析时重点把控数据来源的准确性,本研究选择 CNKI 高级检索功能,限定文献来源为主题,并排查有无相同不同名的情况。由两名研究人员交叉核对纳入文献是否符合纳入标准,如有争议,将由第三位公证人做出决定。

## 2 结果

共检索了 826 篇相关文献,排除 35 篇会议、新闻类文章,纳入与中医药治疗肺纤维化相关的文献共 794 篇,涵盖中医学、中医学、呼吸系统疾病等 11 个研究学科。

### 2.1 文献发表时间分析

截至 2023 年 1 月 1 日,中医药防治肺纤维化的文献数量统计见图 1。发现从 1996 年开始,中医药在治疗肺纤维化领域的关注度大体呈逐年上升的趋势,2020 年发文数量达到顶峰。

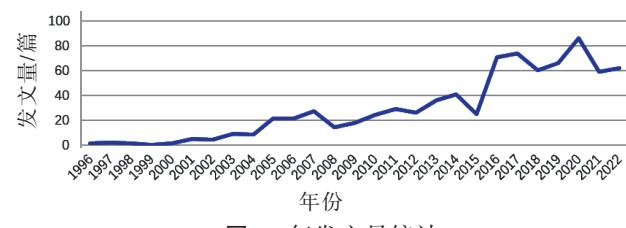


图 1 年发文量统计

### 2.2 文献来源分析

在 794 篇论文中,有 10 种期刊发表了 15 篇以上的文章,共计 346 篇,占总文献量的 43.58%(346/794),均为中医药类期刊。载文量位于前 5 位的期刊分别是《北京中医药大学学报》《山东中医药大学学报》《辽宁中医药大学学报》《成都中医药大学学报》《南京中医药大学学报》,发文量分别为 79、55、45、42、32 篇,占全部论文的 31.86%(253/794);载文数量排名 6~10 位的分别为《中华中医药杂志》《中华中医药学刊》《长春中医药大学学报》《光明中医》《中国中医药信息杂志》,发文量分别为 26、19、18、15、15 篇,占全部论文的 11.71%(93/794)。文献系统报道了有关肺纤维化疾病的辨证论治、治疗方

案、中西医结合疗法、有效中药成分、网络药理学、数据挖掘、作用机制等方面内容。

### 2.3 作者共现可视化分析

794篇论文中发文量 $\geq 6$ 篇的作者(不分作者排名顺序)有36名,发文量 $\geq 10$ 篇的作者有15名,分别为庞立健(45篇)、吕晓东(44篇)、刘创(30篇)、臧凝子(26篇)、杨丽(16篇)、任延毅(12篇)、刘勇明(14篇)、袁佺(11篇)、赵仲雪(10篇)、滑振(10篇)、刘妍彤(11篇)、李戎(10篇)、李建生(13篇)、余学庆(11篇)、张伟(10篇)。作者合作共现网络可视化结果见图2,阈值设为3,即呈现发文数量 $\geq 3$ 篇的作者。网络中的连线代表作者之间的合作关系,节点大小表示作者发文数量多少,不同颜色代表不同的聚类。图2可见有4个聚类,为明显合作网络,分别以庞立健、吕晓东、刘勇明、刘妍彤为聚类中心。

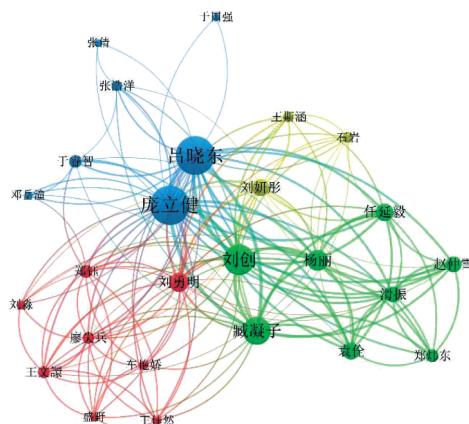


图2 作者共现可视化合作网络图

### 2.4 第一作者机构分析

第一作者分布于274个机构,发文量排名前10的机构分别为:北京中医药大学(87篇,占10.96%)、辽宁中医药大学(70篇,占8.82%)、山东中医药大学(68篇,占8.56%)、成都中医药大学(57篇,占7.18%)、南京中医药大学(36篇,占4.53%)、长春中医药大学(19篇,占2.39%)、天津中医药大学(14篇,占1.76%)、黑龙江省中医药科学院(13篇,占1.64%)、湖北中医药大学(13篇,占1.64%)、河南中医药大学(12篇,占1.51%),占全部论文的48.99%(389/794)。

### 2.5 关键词分析

关键词共现的可视化分析能够表明文献中关键词的出现频次和关联关系,以揭示相关领域的研究热点和研究趋势。将关键词共现的阈值设置为6,即当关键词出现频次 $\geq 6$ 时,才被纳入共现分析。去

除无关关键词,合并类似关键词,最终获得55个关键词,形成8个聚类,形成热点关键词共现网络见图3、图4。

#### 2.5.1 研究热点

频次排名前10的关键词分别为特发性肺间质纤维化(375次)、肺纤维化(314次)、中医药(262次)、临床研究(58次)、病因病机(55次)、博来霉素(BLM)(40次)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )(28次)、肺痿(31次)、上皮间质转化(26次)、补阳还五汤(26词)。圆圈大小表示出现频率的多少,不同颜色代表不同聚类,节点间的连线表示链接强度。图中出现最多的是与搜索主题相关的“肺纤维化”与“中医药”,此外,特发性肺间质纤维化的研究频率最高;博莱霉素主要用于大鼠肺纤维化模型的建立;中药治疗以中药复方为主,如补阳还五汤和麦门冬汤,也有艾灸、益气活血法等治疗方法,单味中药例如黄芪、丹参对此疾病起主要作用,但是研究较少,可能是未来研究的方向。见图3。

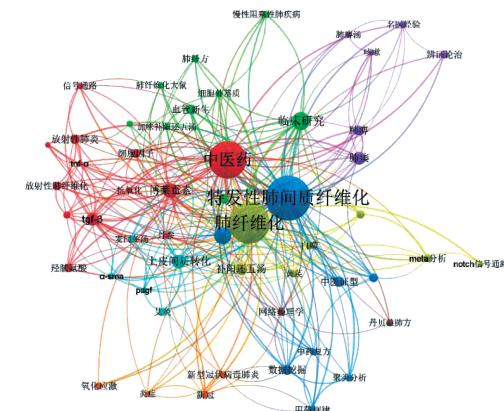


图3 关键词共现聚类视图

#### 2.5.2 研究趋势

近3年来,在中医药治疗肺纤维化领域中的研究热点一方面是单味中药作用机制,如黄芪,另一方面则是加味补阳还五汤。肺纤维化的本质是弥漫性炎症损伤,由于上皮细胞的间质性转化导致肺间质细胞外基质在肺组织中过度沉积,造成呼吸困难和肺功能进行性丧失,因此肺纤维化的中医药治疗手段主要围绕该方案是否有能够阻断炎症发生或者阻断上皮细胞间质性转化的作用。自2020年新冠疫情暴发以来,有关新冠病毒引发的肺纤维化后遗症以及肺纤维化导致的新冠病毒感染恶化的研究成为新的热点研究方向。见图4。出现次数最多的关键词除了“肺纤维化”与“中医药”外,“病因病机”与“临床研究”占首位,暗示关于肺纤维化的研究开始从实验室阶段逐步走向临床应用,这或许是新冠

疫情暴发以来社会对于肺纤维化临床治疗方案的迫切要求。博来霉素依然是造模的首选药物,但其相互研究之间的连接强度并不是很高,暗示其各自之间的研究是较为独立的。见表1。

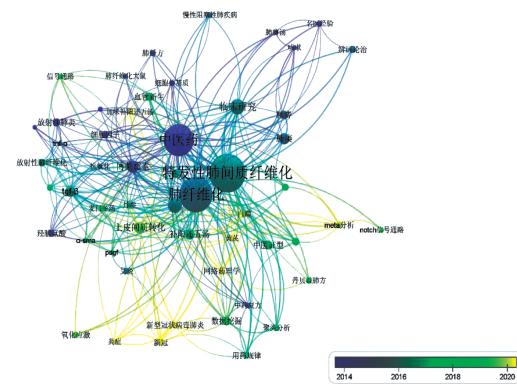


图4 关键词共现标签视图

表1 出现频次排名前20位的关键词分布和连接强度

序号	关键词	出现频次	连接强度
1	特发性肺间质纤维化	375	471
2	肺纤维化	314	466
3	中医药	262	395
4	病因病机	55	108
5	临床研究	58	85
6	博来霉素	40	80
7	TGF-β	28	70
8	上皮间质转化	34	70
9	肺痿	31	61
10	补阳还五汤	26	48
11	数据挖掘	18	47
12	肺痹	17	43
13	中医证型	19	30
14	新型冠状病毒	10	28
15	用药规律	10	28
16	细胞因子	14	28
17	网络药理学	11	27
18	血管新生	16	27
19	间质性肺疾病	17	27
20	络病理论	15	26

### 3 讨论

根据中医药防治肺纤维化领域刊发的期刊文献时间分布,能够了解中文期刊对中医药防治肺纤维化的关注度与演化进程。基于本次文献分析,可知自1995年以来,中医药治疗肺纤维化研究主题在2020年发文数量达到顶峰,可能受2019年底新冠疫情的影响以及对新冠感染研究的深入<sup>[5]</sup>,中医药治疗肺纤维化方向有了新的发展。

结合文献来源的分析可知,北京中医药大学、

山东中医药大学对该领域的关注度最高,不同作者研究有形成大小不一的团队研究倾向。

结合关键词共现标签视图和关键词分布图可知,该领域的最近几年研究热点一方面主要围绕新冠感染与肺纤维化之间的相互关系展开,由于近年来肺部疾病的高发,这也有可能是未来的研究热点之一;另一方面则是围绕单味中药乃至复方是否有阻断上皮细胞间质转化,能否有效发挥对肺纤维化的治疗效果展开。尝试通过在原有中药复方的基础上加几味或多味中草药的方式增强或者改善治疗效果的研究,或许是未来研究的方向。

通过对纳入文献的解读,可以进一步归纳出以下结论。曾宪升等<sup>[6]</sup>认为,来自中药的活性剂,特别是黄酮类化合物,萜烯和生物碱,对治疗PF具有潜在的益处,其生物学效应涉及炎症、氧化应激和促纤维化信号通路的调节。目前研究证实,一些植物源性提取物对PF疾病有较好的疗效,如绿茶提取物(green tea extract, GTE)对内皮素(endothelin-1, ET-1)的表达有抑制作用,对百草枯(PQ)导致的大鼠氧化应激损伤有一定的减弱,抑制PF发生<sup>[7]</sup>;葡萄籽提取物(grape seed extract, GSE)能够通过抑制肺基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和TGF-β1的表达,从而抑制博来霉素诱导的PF<sup>[8]</sup>;柑橘提取物(citrus extract, CE)能够加强MMP-9的表达,抑制BLM诱导的肿瘤坏死因子(TNF)-α基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)的表达,从而抑制大鼠PF的发生进程<sup>[9]</sup>;植物武(plant glycosides)能够通过激活NF-E2相关因子(Nrf2)通路<sup>[10]</sup>,从而调控炎症分子水平和抑制纤维化分子表达,进而抑制BLM诱导的大鼠PF的发生进程<sup>[11]</sup>;植物三萜(plant triterpene)如雷公藤内酯(triptolide)具有抗增殖和免疫抑制作用,减少肌成纤维细胞的增殖和TGF-β水平,是治疗PF的潜在药物<sup>[12]</sup>;植物源性多酚类抗氧化剂槲皮素(quercetin)能够通过激活Nrf2,进而上调血红素加氧酶-1(HO-1)的表达抑制TGF-β诱导的胶原蛋白的产生,进而抑制PF的发生<sup>[13]</sup>。但每一种植物源性提取物中包含有较多有效化合物,具体抑制PF发生进程的单分子化合物有待进一步的实验验证<sup>[14]</sup>。

气体信号分子例如一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)、硫化氢(H<sub>2</sub>S)等,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。NO可通过S-亚硝基化的方式抑制NLRP3炎症小体的组装,抑制白细胞介素(interleukin, IL)-1β的分泌,进而改善肺纤维化<sup>[15-17]</sup>;CO可以通过增加

p21Cip1 的表达或降低细胞周期调节蛋白 A 和 D 水平, 从而抑制成纤维细胞的增殖而减缓肺纤维化<sup>[18]</sup>; H<sub>2</sub>S 可通过促使 Nrf2 的核转移, 上调肺组织中 HO-1 和硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx-1)的蛋白表达, 增强对氧化应激反应的耐受性, 进而抑制肺纤维化的进程<sup>[19-20]</sup>。

鉴于中药成分复杂, 尤其是草药配方, 探索治疗 PF 的潜在中药是一项十分艰巨的工作。如果成分是中药的单体, 我们首先需要做大量的实验来证明其在动物或细胞模型中的抗纤维化作用。为增强疗效, 减轻药物的毒副作用, 对中药潜在有效药剂进行适当的结构改善, 然后进行衍生物之间的对比实验可能具有一定价值。同时, 如果抗纤维化药是中药复方, 我们则需根据 PF 中涉及的富集信号通路, 进行一系列工作来比较单体间的活性, 一方面确定单体与总提取物的活性程度, 另一方面确定各种单体的几种不同比例的最高效的复方等。然而, 为了指导这些药理学工作, 迫切需要网络药理学的支持<sup>[21-22]</sup>。

虽然大量研究工作已经表明中医药在治疗 PF 中的优势, 但仍有不足, 应开展更多的持续研究, 以澄清未经证实的化学成分、化学通路以及调节机制, 进行标准的临床试验, 并评估有可能的副作用。

**作者声明** 本文无实际或潜在的利益冲突

## 参考文献

[1] 赵凤莲. MiR-21 通过调控 PDCD4/JNK/c-Jun 信号通路促进糖尿病肺损伤的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.

[2] 郭忠, 周荣伟, 边巍. 涎液化糖链抗原 6 在急性加重期特发性间质性肺炎患者中的变化及与预后的关系[J]. 医学综述, 2022, 28(9): 1814-1818.

[3] 高玉菊, 李留成, 许亮, 等. 中药活性成分抗肺纤维化及机制研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(02): 183-190.

[4] 王博龙, 钟叶, 胡永生, 等. 基于文献计量学的当归研究热点与趋势[J]. 邵阳学院学报(自然科学版), 2022, 19(6): 95-102.

[5] 张宇, 张华敏, 刘思鸿, 等. 基于 CNKI 的中医药防治新冠肺炎载文特点及主题聚类分析[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2021, 45(1): 1-6.

[6] 曾宪升. 人骨髓间充质干细胞对间质性肺纤维化的抗损伤治疗机制及黄酮化合物的协同效应[D]. 广州: 广州医学院, 2011.

[7] KIM H R, PARK B K, OH Y M, et al. Green tea extract inhibits paraquat-induced pulmonary fibrosis by suppression of oxidative stress and endothelin-1 expression [J]. Lung, 2006, 184(5): 287-295.

[8] LIU Q, JIANG J X, LIU Y N, et al. Grape seed extract ameliorates bleomycin-induced mouse pulmonary fibrosis [J]. Toxicol Lett, 2017, 273: 1-9.

[9] ZHOU X M, WEN G Y, ZHAO Y, et al. Inhibitory effects of alkaline extract of Citrus reticulata on pulmonary fibrosis [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(1): 372-378.

[10] 陈雁, 王玉敏. Nrf2 在肺纤维化治疗中作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1253-1256.

[11] KANDHARE A D, BODHANKAR S L, MOHAN V, et al. Effect of glycosides based standardized fenugreek seed extract in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: Decisive role of Bax, Nrf2, NF- $\kappa$ B, Muc5ac, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  [J]. Chem Biol Interact, 2015, 237: 151-165.

[12] KRISHNA G, LIU K, SHIGEMITSU H, et al. PG490-88, a derivative of triptolide, blocks bleomycin-induced lung fibrosis [J]. Am J Pathol, 2001, 158(3): 997-1004.

[13] NAKAMURA T, MATSUSHIMA M, HAYASHI Y, et al. Attenuation of transforming growth factor- $\beta$ -stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced heme oxygenase-1 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(5): 614-620.

[14] 陈雁, 王玉敏. 抗肺纤维化植物提取物的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 230-232.

[15] HU S, PI Q, LUO M, et al. Contribution of the NLRP3/IL-1 $\beta$  axis to impaired vasodilation in sepsis through facilitation of eNOS proteolysis and the protective role of melatonin [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 93: 107388.

[16] PENG L, WEN L, SHI Q F, et al. Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 978.

[17] ZAAFAN M A, HARIDY A R, ABDELHAMID A M. Amitriptyline attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis: modulation of the expression of NF- $\kappa$ B, iNOS, and Nrf2 [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2019, 392(3): 279-286.

[18] ZHOU Z, SONG R, FATTMAN C L, et al. Carbon monoxide suppresses bleomycin-induced lung fibrosis [J]. Am J Pathol, 2005, 166(1): 27-37.

[19] ZHOU X, AN G, CHEN J. Inhibitory effects of hydrogen sulphide on pulmonary fibrosis in smoking rats via attenuation of oxidative stress and inflammation [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(6): 1098-1103.

[20] 李傲寒, 白羽, 王茜茜, 等. 气体信号分子对特发性肺纤维化的作用机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(28): 41-45.

[21] POORNIMA P, KUMAR J D, ZHAO Q, et al. Network pharmacology of cancer: from understanding of complex interactomes to the design of multi-target specific therapeutics from nature [J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 290-302.

[22] ZHOU W, CHENG X, ZHANG Y. Effect of Liuwei Dihuang decoction, a traditional Chinese medicinal prescription, on the neuroendocrine immunomodulation network [J]. Pharmacol Ther, 2016, 162: 170-178.

收稿日期: 2023-03-10