

含药血清研究热点与趋势的文献计量分析

郭锦琨¹ 张玲² 郭锦嫣³ 赵蕴滔¹ 郑昌平¹ 米雷^{4*}

1. 平江县第二人民医院 骨外科, 湖南 平江 410400

2. 中南大学湘雅三医院 护理部, 湖南 长沙 410013

3. 长治市同康眼科医院 眼科, 山西, 长治 046000

4. 湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)骨科, 湖南 长沙 410007

摘要: 目的: 基于文献计量学方法对含药血清研究领域研究热点及发展趋势进行分析。方法: 检索中国知网(CNKI)和Web of Science(WOS)核心数据库中1975年-2023年收集的含药血清相关文献, 应用文献鸟软件文献大分析功能对年发文量、期刊分布、作者及机构合作网络、关键词、高被引文献进行分析, 绘制可视化图谱。结果: 总共纳入相关文献258篇, 年发文量自2007年-2023年呈上升波动趋势, 2023年发文最多, 中文发文量多于英文。前十名期刊排名中, 中文文献达50%。发文量前3名机构是北京中医药大学、浙江中医药大学、安徽中医药大学。影响因子前三名机构是浙江中医药大学、北京中医药大学、成都中医药大学。关键词出现频率最高是血清(serum)、信号通路(signaling pathway)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem)与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)。结论: 现阶段含药血清基础研究逐步进入深入研究阶段, 特别是其对细胞、生长因子和信号通路等方面展开了广泛研究, 为中药含药血清进一步应用于临床精准治疗提供相应理论依据。

关键词: 含药血清; 文献计量学; 文献鸟软件

引言

含药血清(Drug-containing serum)是指通过给动物或人类服用特定药物一段时间后采集的血液, 并经过分离得到血清, 其中含有药物原型及其代谢产物, 被视为实际发挥药效的“活性制剂”^[1]。此血清含有药物成分及其体内代谢物, 能够精确模拟人体服药后的生理状态, 具备贴近实际、降低干扰、提升研究效率及促进细胞实验便利性等优势^[2]。含药血清作为药理学研究中一个关键的未来工具, 发挥着不可或缺的重要作用。

文献计量学(Bibliometrics)是研究文献出版及其传播和利用规律的科学。通过统计和分析文献的数量、形式、内容、引文等方面的数据, 揭示学术文献的分布、增长、影响及其相互关系^[3]。文献计量学能够用于评估学术研究成果的数量与质量, 揭示研究领域的热点话题, 追踪学术动态的演进趋势, 并衡量研究机构或个人在学术界的影响力^[4]。近年来, 文献计量学在中医药领域得到了广泛应用, 涵盖了论文统计分析、发表趋势的洞察以及研究机构影响力评估等方面, 有效归纳了中医药研究的热门议题, 深化了对中医药领域发展历程的全面理解和认知^[5]。目前通过文献计量学方法对含药血清的研究热点及趋势分析不多见。因此, 本文采用文献计量学方法, 对含药血清研究的相关文献进行系统分析, 基于当前证据对含药血清研究热点进行追踪, 以期为进一步发现含药血清研究热点提供理论依据。

1 方法

1.1 文献来源与检索策略

采用文献鸟软件文献大分析功能检索, 中文以“含药血清”, 英文以“Drug-containing serum”为检索词进行检索, 检索时限设置为1975年—2023年。中文限定文献类型为学术期刊, 英文限定文献类型为论文(article)和综述(review)。

1.2 文献筛选标准

纳入标准: ①含药血清相关文献; ②公开发表的中、英文文献。排除标准: 学位论文、会议论文、报纸、图书等。

1.3 数据整理及分析

在Excel 2019中汇总文献信息, 包括发表时间、期刊、文献类型、地点、作者、机构、疾病、表型等。对文献鸟软件的文献大分析功能可视化图表进行分析。

2 结果

2.1 年度论文发表数量分析

如图1所示: 共检索到258条相关文献。含药血清研究领域发展阶段呈现如下特征: ①1975—1999年, 相关文献较少, 年发文量几乎处于平坦状态; ②2003—2007年, 相关研究逐渐增多, 年发文量出现阶段上升, 2007年研究较; ③2007年—2023年相关文献数量快速增多, 2023年发文量最多。总体而言, 近20年来, 特别是2007年后, 含药血清的研究热度呈阶段上升趋势, 上升比例达25%。见图2。

Trend (N=258)

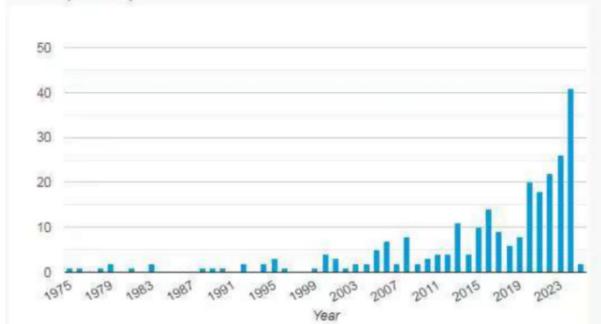


图 1：含药血清年度发文量趋势



图 2：含药血清发文量上升比例

2.2 含药血清研究论文发表地域及发表期刊可视化分析

258 篇文献主要来自中国、美国、日本、意大利、印度、埃及、德国、瑞典、荷兰、法国、土耳其等 11 个国家，见图 4。中国研究最为密集，见图 3。150~200 篇文献来自中国，50 篇文献来自美国，见图 4。258 篇文献源自 41 种期刊，包括 33 种英文期刊和 8 种中文期刊。在发文量排名前 10 期刊中，中文与英文期刊各占一半。影响因子主要集中在 1.6~6.7 之间，中文期刊主要为核心期刊（见表 1）。

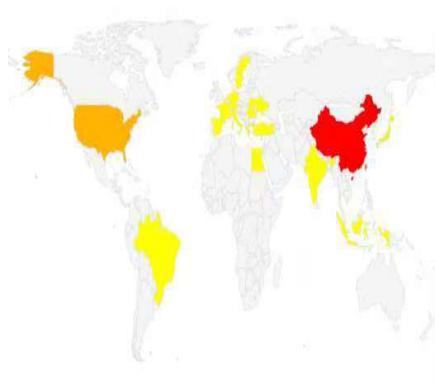


图 3：相关区域含药血清文献发表集中地

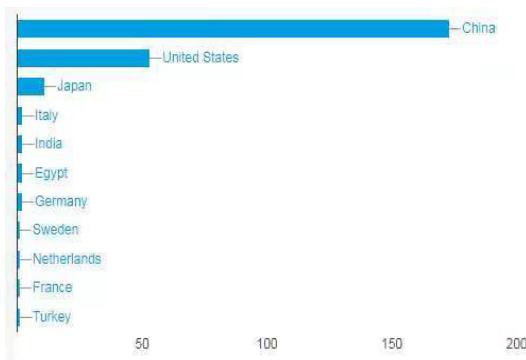


图 4：相关区域国家含药血清文献发表数量

表1 含药血清发文量前十的期刊

排序	期刊	发文量	影响因子
1	J Ethnopharmacol	31	4.8
2	Zhongguo Zhong Yao Za Zhi	20	0
3	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi	19	0
4	Evid Based Complement Alternat Med	10	2.7
5	Phytomedicine	7	6.7
6	Front Pharmacol	7	4.4
7	Zhong Yao Cai	6	0
8	Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao	5	0
9	Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao	4	0
10	Comb Chen High Throughput Screen	4	1.6

2.3 作者、机构可视化分析

统计分析显示，1975 年至 2023 年间，发文量排名前三机构依次为北京中医药大学、浙江中医药大学和安徽中医药大学。影响因子排名前三机构为浙江中医药大学、北京中医药大学及成都中医药大学（见图 5）。以“作者”为节点构建合作图谱包含 96 名作者和 45 条连线，揭示中文成果作者合作紧密度高于英文成果作者。图 6 展示了合作关联性最强部分机构。北京中医药大学、浙江中医药大学和成都中医药大学等单位在含药血清研究领域具有较高的学术影响力（见图 5）。

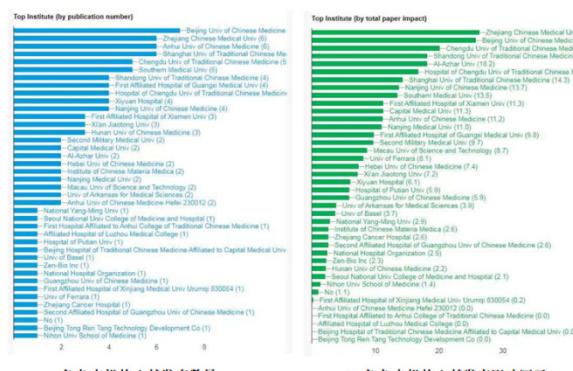


图 5 含药血清文献杂志发表情况

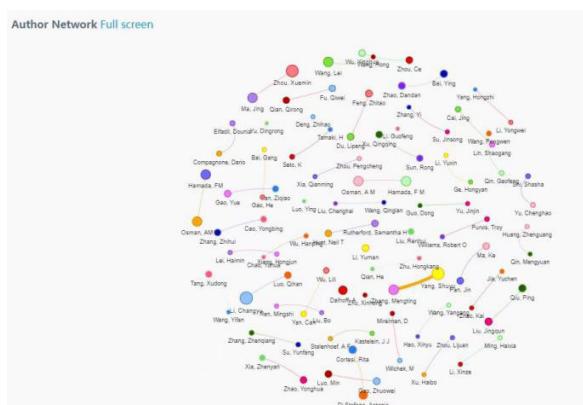


图 6 作者网络全屏

2.4 关键词可视化分析

针对含药血清相关文献，识别出四种高显著性突现关键词组合，涵盖单个至四个关键词的情况。如图 7 所示，单个关键词中，“血清”（serum）突现频率最高，达 8 次。两个关键词组合中，“信号通路”（signaling pathway）突现最为频繁，共 23 次。三

个关键词组合则以“间充质干细胞”(mesenchymal stem cells)为主, 突现5次。在四个关键词组合中, “骨髓间充质干细胞”(bone marrow mesenchymal stem)与“血管内皮生长因子”(vascular endothelial growth factor)共同突现3次。

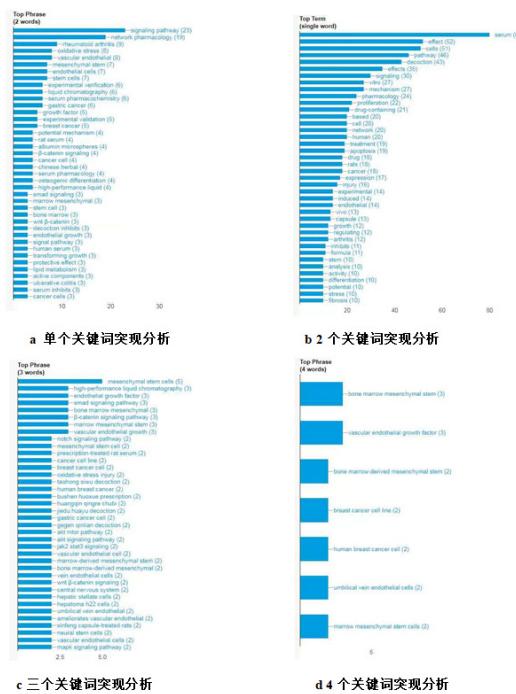


图7 关键词突现分析

2.5 临床研究可视化分析

通过文献鸟软件对临床文献的疾病种类进行统计分析, 结果显示含药血清研究涉及40余种疾病。如图8所示, 关节炎、应激反应、类风湿关节炎、胃癌、乳腺癌、抑郁症、结肠炎、骨髓疾病及溃疡性结肠炎等疾病的临床研究较为丰富。相比之下, 肺纤维化、牛皮癣、前列腺癌、骨质疏松、骨髓炎、骨关节炎、脓毒症、肝病、心脏病及糖尿病等疾病的临床研究相对较少。

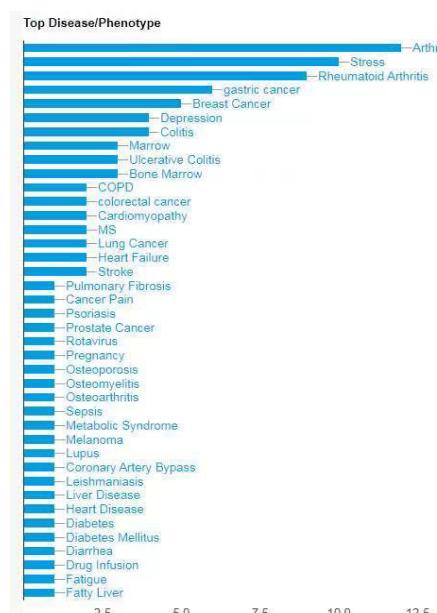


图8 含药血清临床研究相关疾病

3 讨论

3.1 发文量分析

19世纪80年代至21世纪初的29年间, 含药血清领域的发文量保持平稳。自2003年起, 相关文献发表量开始呈现增长态势, 且自2019年以来, 这一增长趋势尤为显著。至2023年, 含药血清的研究发文量仍持续攀升, 表明该领域正逐步成为研究热点。含药血清发文量激增或许归因于中药研究的深化、实验技术的革新, 以及中医药在现代医学领域广泛应用。随着对中药作用机理理解增强, 采用含药血清进行实验以模拟体内药效成为研究新趋势。贺抒, 熊雯^[6]等展望了含药血清制备技术、分析方法、应用领域问题与发展趋势。研究方法上, 液相色谱-质谱联用技术(LC-MS/MS)等在成分鉴定应用显著, 促进了研究进展。为此, 伴随中医药全球认可度提升, 促使中药复方在现代医学中应用研究增多。含药血清作为中药与现代医学融合的桥梁, 其研究将持续获重视。

3.2 含药血清文献来源发文分析

中国在含药血清领域的研究最为集中, 已发表相关论文150至200篇, 远超美国的50篇及其他国家合计不足50篇的发表量。分析发文量排名前10的期刊, 中文期刊与英文期刊各占半数, 分别贡献54篇和59篇论文。这一数据表明, 中国学者对含药血清的研究与认识给予了高度重视。此现象的主要成因涉及科研资金增长、生物医药产业蓬勃发展、研究人员队伍迅速扩张, 以及“关系”文化作用。文献分析显示, 发文排名依据主要为发文数量与最高影响因子。北京中医药大学、浙江中医药大学、成都中医药大学等机构在含药血清研究领域具有较高学术影响力。合作图谱显示, 中文成果作者间的合作紧密度高于英文成果作者。综合分析作者与机构, 国内含药血清研究显著领先于国外。主要是中医药独特性、政策扶持、研究积累、疾病需求及学术国际交流等因素共同推动了其发展。当前, 中国政府对生命科学领域的资金投入持续加大, 2022年中国生物医学研究经费总额突破2000亿元人民币, 年度增长率近10%, 这一趋势直接促进了实验动物及其相关产品需求的增长。此外, 医药行业的科研投入增加, 为含药血清等中医药研究方法提供了坚实的资金与技术支撑。

3.3 含药血清临床研究结合基础研究分析

在含药血清的临床研究中, 关节炎、应激反应及类风湿关节炎等疾病是研究的重点。研究发现, 含药血清治疗关节性疾病与血清(serum)、信号通路(signaling pathway)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells)、特别是骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)等关键词紧密相连, 同时涉及细胞(cell)、网络药理学(network pharmacology)、内皮生长因子(endothelial growth factor)等多个领域。这反映了含药血清的研究热点正从临

床视角向基础实验多元化拓展，并显示出研究方法的多样性增强。

“血清”、“信号通路”及“间充质干细胞”为含药血清研究的核心热点。血清乃血液凝固后，经去除纤维蛋白原及部分凝血因子所得之淡黄色透明液体，即纤维蛋白原缺失的血浆。其主要组分涵盖水、血浆蛋白（诸如白蛋白、球蛋白）、生长因子、激素、无机成分、脂质及碳水化合物等^[7]。研究者通过研究发现，血清种类主要包括大鼠血清、牛血清、人血清、阳性血清、分离血清、含药血清、胎牛血清等。其中部分血清常用于细胞培养，提供细胞所需营养物质、激素、生长因子等^[8]。信号通路是细胞感知并响应外部刺激生物化学过程。当细胞需要响应特定环境变化时，会接收来自细胞外信号，传递至细胞内部，引导细胞产生相应反应^[9]。这一概念起源可追溯至1972年，当时被命名为信号转换（Signal Transmission）。1980年，M.Rodbell在一篇综述文章中首次提出了信号转导（Signal Transduction）这一术语，该术语随后被广泛采纳^[10]。其中常用的信号通路主要包括，AMPK信号通路、Hedgehog信号通路、Hippo信号通路、JAK/STAT信号通路、MAPK信号通路、NF-κB信号通路、Notch信号通路、PI3K/ALK信号通路、TGF-β超家族信号通路、Wnt信号通路等。间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cells, MSCs）作为干细胞家族关键构成，凭借其自我更新及多向分化潜能，在临床应用中展现出显著潜力。这些干细胞可以从多种组织中提取，包括脐带、胎盘、脂肪、骨髓、牙髓以及胚胎等^[11]。比如，骨髓间充质干细胞^[12]（bone marrow-derived mesenchymal stem）是作为最早被识别的间充质干细胞类型之一，其衍生外泌体通过microRNA-210展现出对小鼠心肌梗死具有保护作用。此外，骨髓间充质干细胞（BMSCs）可促进脊髓损伤小鼠触液神经元的增殖，加速运动功能恢复，并激活Sonic hedgehog（Shh）/胶质瘤相关癌基因蛋白（Gli）1信号通路^[13]。刘志青等^[14]基于WOS核心数据库，利用CiteSpace工具对近三十年全球人源骨髓间充质干细胞（hBMMSC）的研究现状与趋势进行了量化分析。结果显示，hBMMSC相关研究在过去三十年间持续增长，研究重心逐渐从早期的分子机制、病理生理特征、发育生物学等基础研究走向深入研究，特别是组织工程开发、hBMMSC微泡研究以及hBMMSC与癌症关系的探讨。这表明，尽管当前含药血清在间充质干细胞领域的研究仍以基础研究为主。

4 结论

当前，含药血清的基础研究正不断深化，尤其聚焦于细胞、生长因子及信号通路等领域，成为研究的新热点。鉴于2007年前相关文献稀缺，故未纳入分析范畴。未来，含药血清的研究应融合基础医学进展，利用细胞建模等前沿科技强化基础实验探究，深入剖析其调节机制。同时，需深化对其治疗信号通路药效及机制的探索，旨在发掘新的临床适应症。

参考文献：

- [1] ASHTARI F, MADANIAN R, ZARKESH S H, et al. Serum levels of interleukin-6 and Vitamin D at the onset of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A pilot study[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2022;27:67.
- [2] MINAMOTO Y, OTONI C C, STEELMAN S M, et al. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2015, 6(1): 33–47.
- [3] ROYLE P, WAUGH N. Bibliometrics of NIHR HTA monographs and their related journal articles[J]. BMJ Open, 2015, 5(2): e006595.
- [4] GASPARYAN A Y, YESSIRKEPOV M, VORONOV A A, et al. Article-Level Metrics[J]. Journal of Korean Medical Science, 2021, 36(11): e74.
- [5] YUAN J, LIU Y, ZHANG T, et al. Traditional Chinese medicine for breast cancer treatment: a bibliometric and visualization analysis[J]. Pharmaceutical Biology, 2024, 62(1): 499–512.
- [6] 贺抒,熊雯.中药血清药物化学研究现状[C]//南京康复医学会.第七届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(四).成都市药品检验研究院;2024.004300.
- [7] 陈磊,聂维齐,单秀慧.颈动脉超声与血清IL-18、SAA1联合诊断OCT定义的冠状动脉易损斑块的价值观察[J].中国分子心脏病学杂志,2023,23(06):5742–5748.
- [8] 田光明,张高峰,杨俊杰,等.血清4型禽腺病毒的分离鉴定及致病性分析[J].畜牧与兽医,2024,56(09):75–83.
- [9] 张梦玥,周建国.支气管肺发育不良发生机制中肺泡上皮细胞转分化的关键信号通路研究进展[J].复旦学报(医学版),1–6[2024–12–25].
- [10] 贺梦可,徐子真,李军民.内质网应激PERK-eIF2α-AFT4-CHOP信号通路在血液肿瘤中的研究进展[J].肿瘤防治研究,2024,51(02):140–146.
- [11] 姚兰宣,王雪菲,刘洋,等.间充质干细胞及其衍生细胞外囊泡靶向巨噬细胞干预自身免疫性疾病[J].中国组织工程研究,1–10[2024–12–25].
- [12] 陈家康,周正新,朱磊,等.骨痹通消颗粒对糖皮质激素致人骨髓间充质干细胞损伤的干预作用[J].中医药导报,2024,30(11):48–52+81.
- [13] 潘廷辉,陈成贤,郭系文,等.骨髓间充质干细胞(MSCs)对氧糖剥夺(OGD)损伤后海马神经元自噬的作用[J].中国典型病例大全,1–6[2024–12–25].
- [14] 刘志青,王冬梅,王一.基于WOS核心数据库进行CiteSpace全球人源骨髓间充质干细胞研究热点及可视化分析[J].临床输血与检验,2024,26(06):797–805.