基于 CiteSpace 的酒精性肝病知识图谱可视化分析

王桂霞¹,郭雨璐²,刘子强²,刘 宏²,黄 祯²,王岐本¹ (湘南学院基础医学院¹,临床学院²,湖南 郴州 423000)

摘要:目的 对我国近 10 年来酒精性肝病相关文献进行计量、可视化分析,探究其研究热点和发展趋势。方法 检索中国知网 (CNKI)检索收录的 2012-2021 年酒精性肝病研究相关文献,运用 CiteSpace6.1.R2 软件通过文献计量学方法对发文量、作者、机构、关键词等进行可视化分析。结果 研究共筛选纳入 974 篇文献,年度发文量平稳输出,形成以邹正升、李保森、郝书理、黄昂等作者为代表的较稳定的研究团队,团队内合作紧密,但团队间缺乏合作;发文机构分析显示,中国医科大学附属第一医院是发文量最多的机构,机构合作呈现的主要研究力量是中医学类高校及其附属医院,集中在北京,跨地区合作较少;关键词分析显示,酒精性肝病主要在发病机制、动物模型、中医治疗、中西医联合治疗等方面开展大量研究。结论 中医治疗、中西医联合治疗与发病机制研究为酒精性肝病热点趋势。

关键词:酒精性肝病;中西医联合治疗;乙醇代谢;CiteSpace

中图分类号:R575

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.004

文章编号:1006-1959(2024)05-0027-06

Visualization Analysis of Alcoholic Liver Disease Knowledge Map Based on CiteSpace

 $WANG~Gui-xia^1, GUO~Yu-lu^2, LIU~Zi-qiang^2, LIU~Hong^2, HUANG~Zhen^2, WANG~Qi-ben^1$

(Basic Medical College¹, Clinical College², Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan, China)

Abstract: Objective To conduct a quantitative and visual analysis of the literature related to alcoholic liver disease in China in the past decade, and to explore its research hotspots and development trends. Methods The literatures related to alcoholic liver disease research from 2012 to 2021 were retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI). The CiteSpace6.1.R2 software was used to visually analyze the number of publications, authors, institutions, keywords, etc. through bibliometric methods. Results A total of 974 literatures were screened and included in the study. The annual output of the literatures was stable, forming a relatively stable research team represented by ZOU Zheng-sheng, LI Bao-sen, HAO Shu-li, HUANG Ang and other authors. The cooperation within the team was close, but there was a lack of cooperation between the teams. The analysis of publishing institutions showed that the First Affiliated Hospital of China Medical University was the institution with the largest number of publications. The main research force of institutional cooperation was TCM universities and their affiliated hospitals, which were concentrated in Beijing, but its had less cross-regional cooperation. Keyword analysis showed that alcoholic liver disease mainly carried out a lot of research in the pathogenesis, animal models, traditional Chinese medicine treatment, combined treatment of traditional Chinese and Western medicine. Conclusion Traditional Chinese medicine treatment, combined treatment of traditional Chinese and pathogenesis research are the hot trends of alcoholic liver disease.

Key words: Alcoholic liver disease; Combined treatment of traditional Chinese and western medicine; Ethanol metabolism; CiteSpace

酒精性肝病(alcoholic liver diseases, ALD)是由于长期且过量的饮酒而造成的肝损伤,包括酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化等,目前尚无治疗 ALD 的特效药物。而中医药治疗显现出巨大优势与特色,以除酒毒、调肝气、清湿热为主应用于临

床治疗,在思路上与现代医学抑制甘油三酯合成、保肝降酶、改善肝肾功能等有相似之处[1.2]。近年来,ALD 领域的热度持续升温,但内容丰富详细的文献计量学研究报道较为少见。故本研究基于文献计量学,运用 CiteSpace 软件[3]对中国知网(CNKI)数据库中现有的 ALD 相关文献进行可视化分析,根据其科学知识的结构和分布,旨在初步了解 ALD 研究的关键点、转折点以及热点趋势,以期为未来的研究提供一定的思路和参考。

基金项目:1.2019 年度湖南省高校思想政治工作精品项目(编号:19JP026);2.2021 年度湖南省大学生创新创业训练计划项目(编号:湘教通[2021]179号);3.2021 年度湖南省教育厅科学研究项目一般项目(编号:21C0726)

作者简介:王桂霞(1980.6-),女,山西朔州人,硕士,实验师,主要从 事中药药理研究

通讯作者:王岐本(1967.8-),男,湖南邵阳人,硕士,教授,主要从事临床应用解剖研究

1资料与方法

1.1 资料来源 检索中国知网(CNKI)数据库中有关 ALD 研究的相关文献,检索条件:"主题"精确,检索 词输入"ALD";选中"中英文扩展";检索时间段为 2012年1月1日-2022年1月1日;更新时间设置

"不限";检索后在主题中选中主要主题为"ALD"。共 计检索到 1046 篇文章, 去除不相关的文献及会议论 文、报纸等,最终得到文献1002篇。

1.2 方法 将文献以 Refworks 格式导出,并以"download.txt"命名,运用CiteSpace 6.1.R2 软件内部的格 式转换功能进行文献的转换,同时进行去重,得到文 献 974 篇。基于 CiteSpace 6.1.R2 软件, 对纳入的 974 篇文献进行发文趋势分析、关键词共现分析、关 键词聚类分析、关键词突现分析、机构合作网络分 析、作者合作网络分析,制作近 10 年研究 ALD 的可 视化分析图谱,并结合对纳入文献的阅读进行更深 一步的分析。在 CiteSpace 6.1.R2 软件中,设置文献 时间区域为 2012-2022 年, 时间切片 (Years of Slice)为1年,节点类型(Node Types)为 Author、Institution、Keyword。选择标准 (Selection Criteria)中 Top N 均设置为 50,图谱修剪算法(Pruning)设置为 Pathfinder、Pruning sliced networks 和 Pruing the merged network.

2 结果

2.1 发文趋势分析 近 10 年研究 ALD 的中文文献 发文趋势见图 1,大致可以分为 2 个阶段:2012 年是 近 10 年发文量最高的 1 年, 高达 126 篇;2013-2021年发文量略有下降,呈小幅度波动变化,其中 2021年发文量最低,有79篇,在这一阶段,发文量 虽然有所下降,但平均发文量高达93.8篇。由图1 可见,近10年发文趋势趋于平稳,且发文量仍然可

观,说明该领域的研究仍然持有一定的热度。

2.2 研究机构分析 机构合作网络图见图 2,得到 285 个节点和 90 条连线, 网络密度 (Density)= 0.0022,表明各机构之间合作不紧密,大多为两两之 间。发文量前10的机构见表1,发文量最高的是中 国医科大学附属第一医院消化内科, 但并未与其他 机构联系。北京中医药大学东直门医院、北京地坛医 院中西医结合科、中国中医科学院中医临床基础医 学研究院、北京中医药大学中医学院、中国中医科学 院广安门医院、北京中医药大学第三附属医院消化 内科和北京中医药大学联合较为紧密, 但机构所在 位置都在北京, 受地域或机构之间相互关系的影响 从而联系紧密,与外地的机构联系较少,跨地域机构 之间应当加强联系。



图 1 2012-2022 年 CNKI 中研究酒精性肝病的 年度发文量

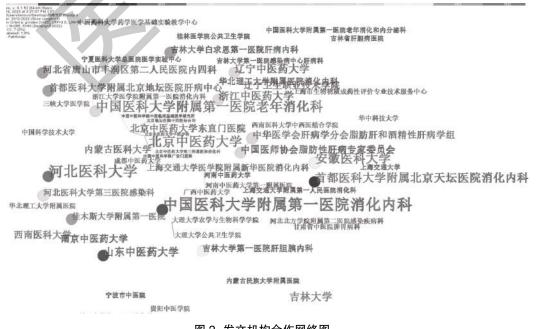


图 2 发文机构合作网络图

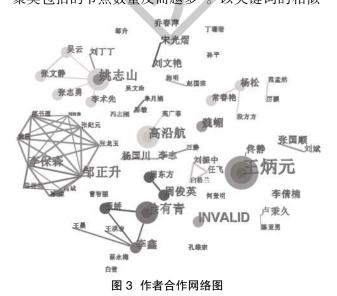
表 1 发文量前 10 的研究机构

序号	机构名称	发文量(篇)	序号	机构名称	发文量(篇)
1	中国医科大学附属第一医院消化内科	13	6	首都医科大学附属北京天坛医院消化内科	5
2	河北医科大学	11	7	山东中医药大学	5
3	北京中医药大学	8	8	浙江中医药大学	5
4	中国医科大学附属第一医院老年消化科	7	9	吉林大学	5
5	安徽医科大学	6	10	辽宁中医药大学	5

2.3 作者合作分析 对 378 位作者进行合作可视化 分析,见图 3,节点的大小代表与该节点联系的作者 数量,联系数量越多节点越大。初步形成了以邹正 升、姚志山、徐有青为代表的团队合作网络,团队内合作关系较密切,但团队间的合作较为少见,还未形成广泛的合作联系,可能与不同团队的研究方向不同有关。发文量排名前 10 的作者见表 2。

2.4 关键词共现分析 关键词共现图谱得到 287 个 关键词,包括 287 个节点、253 条连线,网络密度 (Density)为 0.0062,见图 4。其中 23 个关键词研究 发文量≥10 篇,见表 3。出现频次前 5 的关键词依次为酒精性、肝疾病、肝功能、治疗和肝纤维化。中心性排名前 5 的关键词依次为综述、发病机制、肝纤维化、肝疾病、中药。可见 ALD 的研究热点主要集中在综述讨论、发病机制、相关酒精性疾病、中医药治疗和临床试验等方面。

2.5 关键词聚类分析 基于关键词共现聚类分析,选择 like lihood ratio(LLR)算法,见图 5。结果显示聚类模块值 Q=0.8718,平均轮廓值 S=0.972。关键词聚类分析得到 12 个聚类,一定程度上呈现出该研究领域的知识框架和动态改变。聚类编号越小,说明该聚类包括的节点数量反而越多的。以关键词的相似



程度进一步聚类分析,对每一个聚类的研究热点进行归纳,结果把12个聚类分成4个大类:①#0、#3为酒精导致的肝脏疾病,其中包括肝衰竭、肝炎、肝硬化等关键词;②#1、#2、#6为ALD的中药理论研究和动物实验研究,其中包括网络药理学、发生机制、脂质过氧化、基因表达、四君子汤、大鼠、小鼠等关键词;③#4、#5、#7、#8、#9为ALD的中西医治疗,其中包括美他多辛、多烯磷脂酰胆碱、名医经验、指南、中医治疗等关键词;④#10、#11为导致ALD发生的危险因素,其中包括双歧杆菌、酒精性、乙型肝炎病毒感染、炎性因子等关键词。

2.6 关键词突现分析 通过对关键词在一定时期内研究频次骤增情况的反映,可以分析其研究范畴的热点,并发现其随时间变化的具体情况,从而预测该领域的研究趋势。Begin 为突现词的出现时间,End为突变结束的时间,Strength 为突变强度,突变强度与数值呈正相关。其中肠道菌群、脂质代谢、细胞因子为爆发强度前3的关键词,爆发强度依次为5.07、2.64、2.52,说明这3个关键词与ALD有着密切联系。而炎症,代谢组学,不良反应,肠道菌群的研究时间线均持续至2022年,可能是未来的研究热点,见图 6。

表 2 发文量前 10 的作者

		77 - 3074 <u>—</u> 137 - 1371 - 1		
序号	作者	机构	发文量	年份
			(篇)	(年)
1	王炳元	中国医科大学附属第一医院	21	2012
2	邹正升	北京市解放军第 302 医院	8	2014
3	姚志山	唐山市丰润区第二人民医院	8	2016
4	高沿航	吉林大学第一医院	7	2020
5	徐有青	首都医科大学附属北京天坛医院	7	2012
6	李保森	北京市解放军第 302 医院	6	2014
7	李 鑫	首都医科大学附属北京天坛医院	5	2012
8	周俊英	河北医科大学第三医院	5	2012
9	李 志	西南医科大学附属中医医院	4	2017
10	杨国川	西南医科大学附属中医医院	4	2017



图 4 关键词共现图谱

表 3 频次≥10 的关键词

序号	关键词	频次	中心性	序号	关键词	频次	中心性
1	酒精性	126	0.08	13	综述	20	0.16
2	肝疾病	100	0.32	14	发病机制	19	0.1
3	肝功能	51	0.11	15	肝硬化	19	0.03
4	治疗	41	0.23	16	诊断	18	0.05
5	肝纤维化	29	0.1	17	大鼠	15	0.04
6	硫普罗宁	28	0.09	18	脂肪肝	14	0.05
7	氧化应激	28	0.07	19	危险因素	13	0.04
8	肠道菌群	26	0.05	20	中医药	13	0.01
9	疗效	25	0.03	22	肝炎	11	0.03
10	美他多辛	22	0.03	21	临床研究	11	0.02
11	临床疗效	21	0.02	23	临床观察	10	0.01
12	肝病	21	0.05				



图 5 关键词聚类图谱

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2012 - 2022
肝病	2012	3.46	2012	2014	
户理	2012	1.97	2012	2014	
F硬化	2012	1.92	2012	2013	_
H炎	2012	1.51	2012	2015	
F性脑病	2012	1.88	2013	2014	
	2012	3.59	2014	2015	
临床疗效	2012	3.54	2014	2015	
う 效观察	2012	1.79	2014	2016	
酉精肝	2012	2.75	2015	2016	
旨质代谢	2012	2.64	2015	2017	
中医药	2012	2.25	2015	2017	
生卡尼汀	2012	1.32	2015	2017	
葛黄颗粒	2012	2.52	2016	2017	
細胞因子	2012	2.52	2016	2017	
己险因素	2012	2.38	2016	2018	
与秉久	2012	1.58	2016	2018	
以歧杆菌	2012	1.43	2017	2018	
汤道菌群	2012	5.07	2018	2022	
炎症因子	2012	2.03	2018	2019	
旨南	2012	1.7	2018	2020	
H衰竭	2012	1.68	2018	2020	
西精	2012	1.66	2018	2019	
炎症	2012	1.73	2019	2022	
弋谢组学	2012	1.64	2019	2022	
不良反应	2012	1.54	2020	2022	

图 6 关键词突现图谱

3 讨论

酒精易成瘾,ALD 是我国常见的慢性肝脏疾病 之一,引起全社会的广泛关注。在 ALD 的临床治疗 过程中,长期有效且副作用小的天然药物具有明显 的潜力,可避免再次加重肝脏负担及因药物间相互 作用而引起的毒副作用。

3.1 作者分析 以邹正升、李保森、郝书理、黄昂为核心的团队研究规模较大,团队内部研究内容聚焦、合作密切,其研究分析了近 10 年 ALD 患者的临床特征及变化趋势、ALD 的发病机理和新的治疗靶点。

3.2 关键词共现和关键词聚类分析

3.2.1 酒精性肝疾病的发病机制 ALD 的主要发病原因是乙醇的过分摄取,其发病机制较复杂,涉及到乙醇代谢、免疫应答、脂质分解代谢及氧化应激等。乙醇不但直接损害肝细胞和其内的细胞器,且氧化后变成乙醛,其高毒性与高活性也间接损伤肝脏。乙醇被氧化成乙醛的过程中,肝脏中 NADH/NAD+的比值升高,通过促进脂肪酸合成而抑制脂肪酸的氧化,引起肝脏发生脂肪变。另外,乙醇分解代谢时生成许多自由基,当机体不足以清除这些自由基时,便会诱发肝脏的氧化应激反应,进而导致酒精性肝

炎、脂肪肝和肝硬化,甚至肝癌^[5]。若长期饮酒,酒精 及其相应代谢产物会引起肠道菌群平衡失调,进一 步激活宿主的免疫反应,诱导肝脏生成一系列促炎 因子,加速酒精性肝损伤的发生发展^[6]。

3.2.2 模型研究与动物实验 目前已建立了多种啮齿 动物 ALD 模型用于 ALD 机制的研究和潜在药物的 评价。比如以慢性酒精喂养加急性酒精灌胃模型 (Gao-binge 模型)来模拟人类酒精性脂肪肝和肝 炎,可获得比较全面的病理性指标。新型 ALD 小鼠 模型建立耗时少,便于操作,可以很好地呈现 ALD 患者的饮酒习惯与发病过程,可用于研究 ALD 的发 病机制图。酒精性肝纤维化模型可作为研究骨髓衍 生肝干细胞对酒精性肝损伤的修复的模型网。以上 模型可作为探索有潜力的 ALD 治疗新靶点的有力 工具。然而,大多数 ALD 模型都存在实验成本高、与 单纯酒精诱发的机制可能存在一定的差异和未完全 规避动物厌恶酒精的天性等缺陷, 因此亟需建立与 人类酒精性肝损伤病变发展过程相似的动物模型。 3.2.3 酒精性肝病中西医治疗和临床研究 ALD 的 发生发展大致分成3个阶段:第1阶段为酒精性脂 肪肝,一般无需进行特殊治疗,患者在戒酒后即可恢 复。第2阶段为酒精性肝炎,应行保肝治疗。近年来, 临床上将大量药用草药和中药产品用于治疗慢性肝 损伤。乌药的提取物有抗氧化与抗炎症效果,可抑制 血清天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT), 从而预防 ALD^[10]。西药美他多辛能降低血总胆固醇 和甘油三酯,可显著改善乙醛诱导的肝损伤[14]。硫普 罗宁可活化超氧化物歧化酶(SOD)、清除氧自由基、 稳定肝细胞膜和线粒体膜,因此可对抗各种损伤,改 善肝功能[1]。第3阶段为肝硬化,患者一旦进入该阶 段便会增大恢复难度。大部分患者代偿性肝硬化难 以逆转,严重者需替换人工肝甚至行肝手术移植。 3.3 关键词突现分析 本研究结果显示,2012-2016年 对酒精损害肝脏所导致的疾病研究较多,包括肝硬 化、肝炎、肝性脑病、酒精肝等,该时期主要侧重于研 究 ALD 的护理和临床疗效,但是未深入研究其发生 机制,可见该时期研究较为表浅。2017-2021年,相 关的分子机制研究爆发强度较大,如脂质代谢、细胞 因子、肠道菌群、炎症因子、炎症等,其中肠道菌群的 力量最强,并持续爆发至2022年,说明酒精引起肠 道菌群失调与促进 ALD 发生发展的联系已得到国 内学者的广泛关注。此外,这一阶段西医主要是根据

不同人群进行药物联合治疗,有关左卡尼汀联合其他药物治疗 ALD 的研究较多[12.13]。在 ALD 防治指南[14]中,主要用美他多辛、S-腺苷蛋氨酸和多烯磷脂酰胆碱联合治疗 ALD。而中医药在防治 ALD 方面有其独特优势,有学者在 2016-2018 年发表多篇相关文献[15-18],主张采用分期疗法,说明当时 ALD 的主流中医治疗方式是分期治疗。国内研究证实中医药在治疗 ALD 方面取得了较好的疗效[19.20],说明中医药在治疗 ALD 方面取得了较好的疗效[19.20],说明中医药在治疗 ALD 方面有着广阔的应用前景。其中葛黄颗粒有"醒酒解毒、健脾疏肝、清热利湿"之功,对治疗 ALD 有着较好效果[21]。研究发现[21-23],葛黄颗粒治疗 ALD 的机制与美他多辛相似,能抑制 ALD 模型大鼠体内的炎症反应。

中医在治疗 ALD 时,多采用分期治疗^[24,25],而西 医则是通过戒酒、营养支持、药物治疗、必要时进行 肝移植等方法治疗^[14]。目前越来越多的临床研究表明。研究发现还原型谷胱甘肽结合中药治疗效果优于单纯西药治疗,且治疗后 ALD 患者 ALT、AST 等相关血清指标改善更明显^[26],提示中西医联合治疗疗效优于单纯西医或中医治疗,或将渐渐成为未来研究的重要方向。洪致等^[27]研究显示清肝化湿活血汤和复方甘草酸苷片联合用药的有效率显著高于纯西药,提示联合用药可作为 ALD 的有效治疗手段。

综上所述,发生机制在关键词中较突出,体现了现代研究者主要关注点之一是寻找治疗 ALD 的科学依据和潜在的治疗新靶点。中西医联合治疗 ALD 疗效显著,且逐渐成为本领域研究的一大热点,中西医联合有望成为未来治疗 ALD 的新模式。

参考文献:

[1]南然,李宜璇,清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊对酒精性 肝病患者肝纤维化指标的影响[J].实用医学杂志,2022,38(8):

[2]张晓晶,武瑞,黄伟,等.还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病临床疗效观察 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022,32(21):2603-2605,2609.

[3]曾思雨,高谨椤,彭晨宇,等.基于 CiteSpace 的尘肺病国内外研究热点分析[]].湘南学院学报(医学版),2022,24(3):36-42.

[4]张昕洋,廖星,刘雪梅,等.中药复方治疗脑小血管病相关认知功能障碍随机对照试验的结局指标分析[J].中国中药杂志,2020,45(23):5804-5818.

[5]伍翔群.没食子酸卵磷脂复合物的制备及对小鼠酒精性肝病铁过载保护作用研究[D].长春:吉林大学,2019.

[6]相君妍.五味子提取物对酒精性肝病小鼠的干预作用及其机制研究[D].长春:吉林大学,2022.

[7]张译文,李昱锦,胡冰芳,等.三种小鼠酒精性肝病短期模型的评价[J].药学学报,2018,53(2):236-243.

[8]黄东东,沃璐璐,阮昕,等.新型酒精性肝病小鼠模型的建立[]].上海交通大学学报(医学版),2017,37(7):906-913.

[9]苏俊.小鼠酒精性肝纤维化模型的建立及酒精性肝病的临床分析[D].广州:第一军医大学,2007.

[10]于泓洋,刘孟奇,曲仕钊,等.美他多辛对酒精性肝病的保护作用[J].齐齐哈尔医学院学报,2022,43(23):2209-2212.

[11]方永光.异甘草酸镁、硫普罗宁治疗酒精性肝病的疗效对比[J].吉林医学,2010,31(17):2624-2625.

[12]林松挺,陈正义.左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱对酒精性 肝病的疗效[[].贵阳医学院学报,2015,40(8):882-885.

[13]毕德飞,杨琼芬,蒋俊,等.左卡尼汀联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病的效果[[].云南医药,2015,36(4):466-467.

[14]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018 年更新版)[]].临床肝胆病杂志,2018,34(5):939-946.

[15]相芳萍,卢秉久.卢秉久治疗酒精性肝病经验[J].山东中医杂志,2016,35(3):237-238.

[16]陈亚男,卢秉久.卢秉久疏肝理牌辩治酒精性肝病经验[J]. 湖南中医杂志,2018,34(1):27-29.

[17]于立红,卢秉久.卢秉久教授配伍运用楮实子与枳椇子治疗酒精性肝病经验[]].浙江中医药大学学报,2013,37(7):884-885.

[18]于成文,卢秉久.中医药辨证治疗酒精性肝病浅析[J].实用中医内科杂志,2011,25(2):60.

[19]马彦平.化浊祛瘀汤治疗酒精性肝病的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2009,4(10):707-709.

[20]王林元,屈胜胜,王景霞,等.巴西莓对大鼠慢性酒精性肝损伤的保护作用及对 $TGF-\beta1$ 、CD68 的影响 [J]. 卫生研究, 2014,43(6):1018-1021.

[21]郎涵,魏嵋,汪静,等.葛黄颗粒对酒精性肝病模型大鼠的防治作用[[].重庆医学,2017,46(3):305-307.

[22]沈菲.葛黄颗粒对酒精性肝病模型大鼠的防治作用及其机制研究[D].泸州:西南医科大学,2016.

[23]梁杨.葛黄颗粒对酒精性肝病模型大鼠的药效学研究[D]. 泸州:西南医科大学,2017.

[24]陈晓琳,王希利.王希利教授治疗酒精性肝病经验撷要[J]. 实用中医内科杂志,2008,(7):18-19.

[25]舒发明,黄英,刘业方,等.从伏邪学说探讨酒精性肝病治疗 思路[]].时珍国医国药,2015,26(7):1708-1710.

[26]谢函君,叶志伟.中西医结合治疗酒精性肝病疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报,2015,17(6):71-73.

[27]洪玫,段宏宪,杨敏.清肝化湿活血汤联合复方甘草酸苷片治疗酒精性肝病的临床疗效及对患者肝功能的影响[J].医药论坛杂志,2023,44(2):87-89,93.

收稿日期:2023-03-29;修回日期:2023-04-28 编辑/王萌