

百合地黄汤的研究现状及研究热点 可视化分析

范希然^{1,2*}, 李多多², 钱真真¹, 姜燕华¹, 朱健¹, 吴广¹, 荆志伟¹, 武红莉^{1#}

¹中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京

²北京中医药大学第一临床医学院, 北京

收稿日期: 2022年10月30日; 录用日期: 2022年11月21日; 发布日期: 2022年11月29日

摘要

目的: 通过对文献计量学可视化分析, 探讨百合地黄汤的研究现状及研究热点。方法: 检索CNKI、CNKI引文数据库、万方数据库、维普数据库和PubMed英文文献数据库自数据库建立至2021年12月31日收录的以百合地黄汤为主题的相关文献, 基于中文多库融合数据进行年度发文量统计, 并采用CiteSpace软件对其作者、机构、关键词等进行可视化分析, 基于聚类分析和突显词分析探讨研究趋势和研究热点。结果: 共纳入中文文献683篇, 英文文献6篇。发文量总体呈波折上升趋势, 广州中医药大学全世建是被引频次最高的作者, 受基金资助的论文占11.52%, 其中受国家自然科学基金资助最多(3.66%)。中文文献的关键词主要包括百合病、失眠(不寐/失眠症/睡眠障碍)、抑郁症、临床应用/临床经验、名医经验等, 其研究热点集中在基础理论、临床应用研究(以抑郁为主, 其次是失眠及更年期综合征)。英文文献研究均为百合地黄汤治疗抑郁症的机制研究。结论: 百合地黄汤年发文量较少, 近年来以临床应用研究为主, 作为经典名方其成药的开发利用可能成为未来的研究趋势。

关键词

百合地黄汤, CiteSpace, 可视化分析, 经典名方

Visualized Analysis of Research Trends and Hotspots of Lili and Rehmanniae Decoction

Xiran Fan^{1,2*}, Duoduo Li², Zhenzhen Qian¹, Yanhua Jiang¹, Jian Zhu¹, Guang Wu¹,
Zhiwei Jing¹, Hongli Wu^{1#}

¹Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 范希然, 李多多, 钱真真, 姜燕华, 朱健, 吴广, 荆志伟, 武红莉. 百合地黄汤的研究现状及研究热点可视化分析[J]. 中医学, 2022, 11(6): 1309-1319. DOI: 10.12677/tcm.2022.116190

²The First Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

Received: Oct. 30th, 2022; accepted: Nov. 21st, 2022; published: Nov. 29th, 2022

Abstract

Objective: To analyze the development tendency and research hotspot of lili and rehmanniae decoction based on bibliometric method. **Methods:** Five databases, *i.e.*, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), CNKI Chinese citation database, VIP, Wanfang Data and PubMed, were searched for lili and rehmanniae decoction published from database inception to December 31th 2021. CiteSpace was used to visualize and construct networks based on co-authorship and co-institutions, co-occurrence of keywords, and Cluster analysis and burst rate showed the decoction's research trends and hotspots. **Results:** A total of 683 Chinese literatures and 6 English literatures were retrieved. The literature analysis shows that Shijian Quan from Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine was the author with the highest citation frequency, the citation rate of the total funded papers was 11.52%, and the papers supported by National Natural Science Foundation of China has the highest citation frequency 3.66%. The keywords of Chinese literatures were ranked as bulbus lili syndrome, insomnia, depressive disorder, clinical application, experience of famous docto, etc., the hotspots included basic theory and clinical application (the most common disease was depression, and then insomnia and climacteric syndrome), and that of English literatures were all therapeutic mechanisms of lili and rehmanniae decoction in the treatment of depression. **Conclusion:** The annual publication volume of lili and rehmanniae decoction was fluctuating and increasing, Clinical application was the main study, and developing the patent Medicine of the famous classical formula will be the future trends.

Keywords

Lilii and Rehmanniae Decoction, CiteSpace, Visualized Analysis, Famous Classical Formula

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中医药经典名方的开发随着新政策法规的出台已成为当下中医药领域的研究热点之一。百合地黄汤在 2018 年 4 月国家中医药管理局发布《古代经典名方目录(第一批)》100 首经典名方中就被收录, 同年得到了“重大新药创制”科技重大专项的支持[1]。

百合地黄汤首载于汉代张仲景《金匱要略方论·百合狐惑阴阳毒病证治篇》[2]。为了解百合地黄汤的现代研究现状和研究热点, 本文应用科学文献可视化分析软件 CiteSpace 5.8R [3]。CiteSpace 是应用 Java 语言开发的一款信息可视化软件, 它主要基于共引分析理论(co-ciation)和寻径网络算法(path Finder)等, 对特定领域文献(集合)进行计量, 以探寻出学科领域演化的关键路径及其知识拐点, 并通过一系列可视化图谱的绘制来形成对学科演化潜在动力机制的分析和学科发展前沿的探测[4]。

本研究通过可视化的手段呈现科学知识的结构、规律和分布情况, 把复杂的知识领域通过数据挖掘、信息处理、知识计量和图形绘制进而显示出来, 可以为百合地黄汤成药开发提供文献学支持, 为经典名

方的现代研究提供新的研究方向。

2. 资料与方法

2.1. 文献来源

采用专业检索方法,选择中国知识总库(CNKI)、中国知识引文数据库(CNKI 引文数据库)、中国学术期刊数据库(万方数据库)、中文科技期刊数据库(维普数据库)和 PubMed 英文文献数据库。

2.2. 检索策略

采用主题检索的方式检索整个文献库,检索式具体如下:检索主题或关键词为“百合地黄汤”的文献,检索时间为自建库至 2021 年 12 月 31 日。

检索 PubMed 英文文献数据库,输入检索式: (“Baihe” [All Fields] AND “Dihuang” [All Fields] AND “Tang” [All Fields]) OR (“Baihe” [All Fields] AND “Dihuang” [All Fields] AND (“powders” [All Fields] OR “powdered” [All Fields] OR “powdering” [All Fields] OR “powders” [MeSH Terms] OR “powders” [All Fields] OR “powder” [All Fields])) OR (“Baihe” [All Fields] AND “Dihuang” [All Fields] AND (“decoct” [All Fields] OR “decocted” [All Fields] OR “decocting” [All Fields] OR “decoction” [All Fields] OR “decoctions” [All Fields] OR “decocts” [All Fields])),检索时间为自建库至 2021 年 12 月 31 日。

2.3. 纳排标准

纳入与百合地黄汤有关的基础研究、临床研究及综述报道,包括期刊文献(article)、综述(review)、会议论文(proceedings paper)。排除新闻、信件,信息不全,重复发表以及与研究关联性欠佳的文章。

2.4. 数据下载及转换

将四个数据库导出的数据导入 noteexpress 文献管理软件,按照 CiteSpace 对数据的要求,以 Refworks 格式导出整理后的文献,按照 CiteSpace 要求的格式保存为“download_XXX.txt”;同时以 Excel 格式导出 CNKI 引文数据库中来源库、题名、作者、单位、文献来源、关键词、摘要、发表时间等信息。PubMed 数据库一共检索出 6 篇文献,不具有共现分析意义。

运用 CiteSpace 软件自带格式转换工具,将导出的“download_XXX.txt”导入 CiteSpace 软件进行格式转换,再导入 CiteSpace 进行分析。

2.5. 分析内容及方法

本研究使用的软件版本为 CiteSpace 5.8R,基于纳入文献的发表时间范围,时间分区为 1959 年 1 月~2021 年 12 月,以 1 年为一个时间切片,选取关键词进行共现分析,选取作者进行科研合作网络分析,阈值设定为每个切片时间段内的前 50 位和排名前 10%的数据,剪切方式设定为“无剪切”,绘制相应的可视化图谱。

此外运用 Excel 表对 CNKI 引文数据库被引作者、被引文献,被引出版物进行描述性分析,弥补 CiteSpace 软件无法对中文数据库进行共被引分析。

3. 结果

3.1. 检索结果

按照检索策略得到结果如下:CNKI 数据库 450 篇,CNKI 引文数据库 542 篇,万方数据库 377 篇,

维普数据库 230 篇, PubMed 英文文献数据库 6 篇。逐一查看摘要或全文, 根据纳排标准筛选文献, 获得中文文献 683 条, 英文有效文献 6 篇。筛选文献流程见图 1。

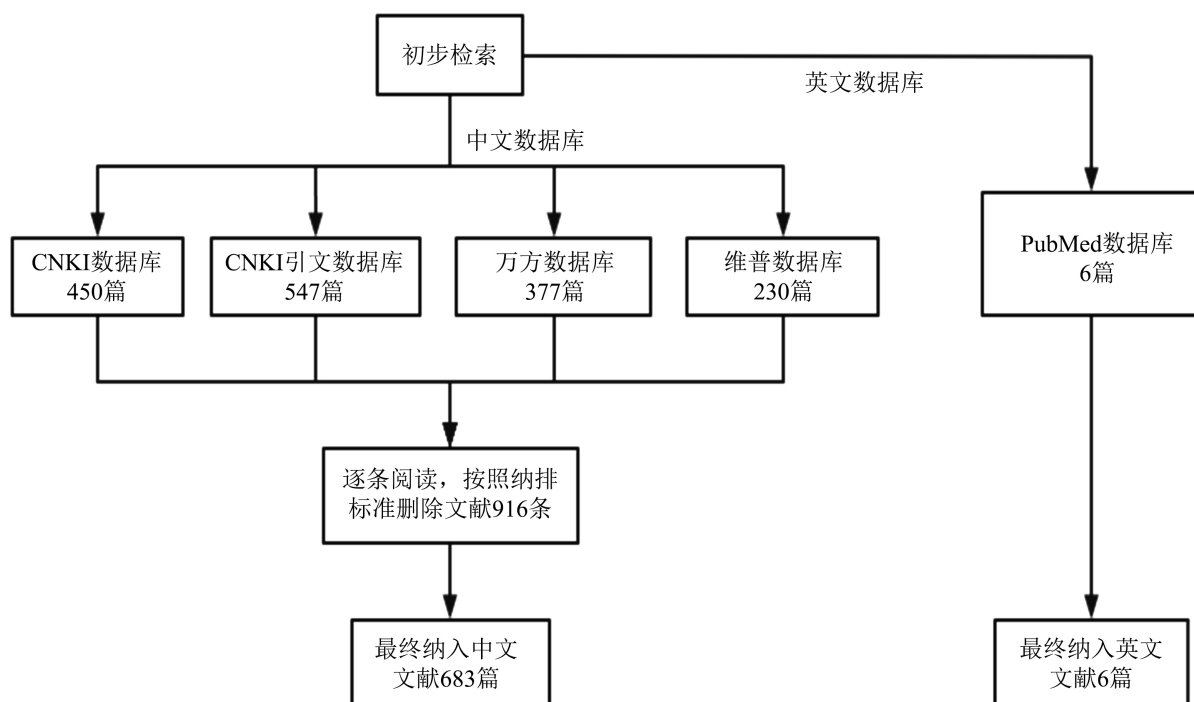


Figure 1. Literature screening process

图 1. 文献筛选流程

3.2. 年度发文量

年度发文量可以用来衡量一个行业的年度发展总体情况, 将近 30 年年度发文量绘制成折线图, 见图 2。从图 2 可以看出近 30 年每年都有相关研究发表, 在 1996 年之前较平稳, 每年发文量均小于 10 篇, 之后总体呈上升趋势, 但可以看到有数个小高峰, 且近 2 年呈上升趋势。

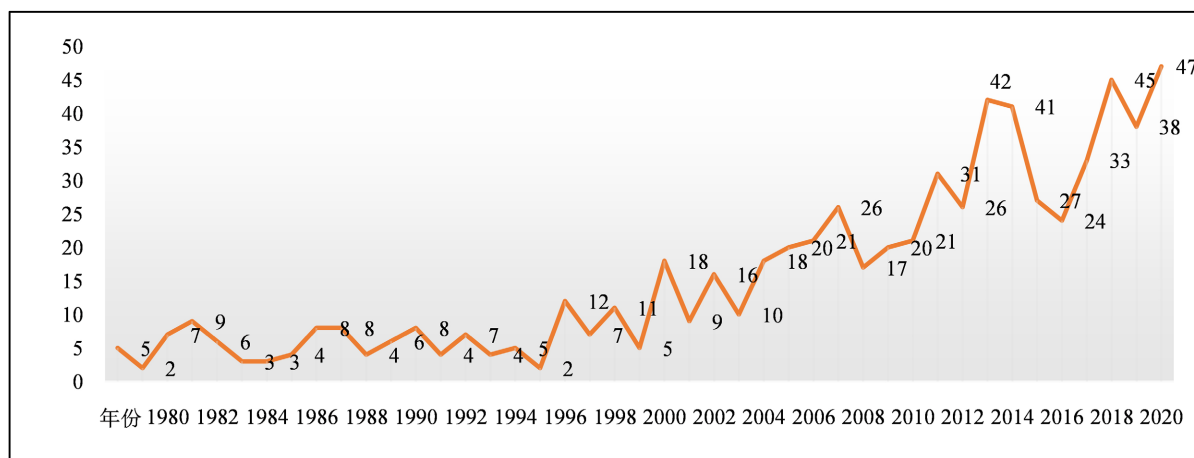


Figure 2. Trend of publications related to lili and rehmanniae decoction from 1959 to 2021

图 2. 百合地黄汤相关文献发文量趋势(1959~2021)

3.3. 被引作者

基于 CNKI 引文数据库统计被引作者信息表, 被引次数最多的十位作者见表 1。可以发现被引最多的作者是全世建, 他于 1999 年发表的《百合地黄汤加减治疗抑郁症 30 例疗效观察》[5]被引次数最多为 159 次, 占总被引的 3.36%。张有志、胡愉、聂惠民、何维、张德昌、付延龄共同发表了《柴胡加龙骨牡蛎汤等经方治疗抑郁症的动物行为学研究》[6]。

Table 1. Top 10 high-cited authors

表 1. 前 10 高被引作者

序号	作者/单位	文献数	被引次数	被引百分比%
1	全世建, 广州中医药大学	1	159	3.36
2	钱丽旗, 解放军总医院第四医学中心	1	155	3.27
3	张有志, 军事医学科学院	2	141	2.98
4	胡愉, 中国医学科学院中国协和医科大学 基础医学研究所	1	136	2.87
5	聂惠民, 北京中医药大学	1	136	2.87
6	何维, 中国医学科学院基础医学研究所	1	136	2.87
7	张德昌, 中国医学科学院基础医学研究所	1	136	2.87
8	付延龄, 北京中医药大学	1	136	2.87
9	管家齐, 浙江中医药大学	3	103	2.17
10	武嫣斐, 山西医科大学第一医院	4	102	2.15

3.4. 被引文献

基于 CNKI 引文数据库, 统计被引次数最多的前十篇文献, 见表 2。被引文献可以体现该研究领域中研究重点, 被引用最高的文献是《百合地黄汤加减治疗抑郁症 30 例疗效观察》[5], 被引用 159 次。被引次数前十的研究主题在抑郁症和焦虑状态等精神方面的疾病, 可以看出用百合地黄汤治疗精神疾病是当前领域的一个研究重点。

3.5. 被引出版物

通过 CNKI 引文数据库, 统计被引次数最多的前十个核心期刊, 见表 3。出版物可以看出该研究领域中影响力最高的核心期刊, 由表 3 可以看出《江苏中医药》刊载相关文献 6 篇, 被引用次数最多高达 217 次。

3.6. 被引基金

通过 CNKI 引文数据库, 统计被引次数最多的前十个基金, 见表 4。受基金资助的被引论文较少 (11.52%), 其中受国家自然科学基金资助最多 (3.66%)。

Table 2. Top 10 high-cited literatures
表 2. 前 10 高被引文献

排序	题名	作者	被引频次
1	百合地黄汤加减治疗抑郁症 30 例疗效观察	全世建	159
2	姜坤从肝论治更年期综合征经验	钱丽旗	155
3	柴胡加龙骨牡蛎汤等经方治疗抑郁症的动物行为学研究	张有志, 聂惠民, 张德昌, 何维, 付延龄, 胡愉	136
4	经方辨治脑卒中中性抑郁症	吕向阳, 张向东	89
5	百合地黄汤治疗脑卒中后抑郁症的疗效观察	陈微, 赵树华, 许淑芬, 王秋艳	88
6	加味百合地黄汤治疗抑郁性神经症 35 例	金杰, 陈海燕, 赵铎, 郑绍周	60
7	百合地黄汤加减治疗老年抑郁症 32 例	徐文君, 吴国伟, 胡云英	58
8	百合地黄汤对抑郁模型小鼠脑内单胺类神经递质的影响	管家齐, 孙燕, 陈文东	58
9	百合地黄汤加味治疗广泛性焦虑 52 例	闫福庆	57
10	百合地黄汤治疗更年期抑郁症的临床疗效及对神经内分泌系统的影响	郭利红, 姚华强, 康震	52

Table 3. Top 10 high-cited core journals
表 3. 前 10 高被引核心期刊

序号	被引出版物	文献数	文献数百分比%	被引	被引百分比%
1	江苏中医药	6	1.17	217	4.64
2	中国中医基础医学杂志	4	0.78	157	3.36
3	中医杂志	12	2.33	134	2.87
4	国医论坛	6	1.17	118	2.52
5	中医药导报	3	0.58	91	1.95
6	中草药	4	0.78	89	1.9
7	北京中医药大学学报	11	2.14	80	1.71
8	中华中医药杂志	11	2.14	79	1.69
9	中国实验方剂学杂志	4	0.78	71	1.52
10	中成药	2	0.39	66	1.41

Table 4. Top 10 funding funds
表 4. 前 10 资助基金

序号	被引基金	文献数	文献数百分比%	被引	被引百分比%
1	国家自然科学基金	20	3.69	198	4.18
2	浙江省中医药科技计划项目	5	0.92	142	3
3	河南省科技攻关计划	3	0.55	55	1.16
4	浙江省科技计划	2	0.37	53	1.12
5	国家重点基础研究发展规划(973 计划)	3	0.55	36	0.76
6	湖南省科技计划项目	2	0.37	35	0.74
7	四川省科技计划	4	0.74	27	0.57
8	河北省科技攻关计划	1	0.18	23	0.49
9	国家科技重大专项	4	0.74	12	0.25
10	湖南省自然科学基金项目	3	0.55	11	0.23

3.7. 研究领域

1) 关键词共现图

关键词可以反映该研究领域的研究热点、研究趋势等，去除无意义的关键词如金匱、伤寒论、张仲景等进行共现分析，绘制图谱，见图 3，显示节点数 722，连线数 1901。透过节点中心度(Centrality)可直观呈现网络图的关键文献信息，阐明关键词间的内在联系。关键词网络图中的节点中介中心度与其链接效果正相关，即节点中介中心度越高，关联的关键词越多，网络图中的媒体功能越强[7]。

将同义词合并后，统计出现频次前 10 的关键词是，见表 5。出现频率最多的是百合病，其次是失眠(不寐/失眠症/睡眠障碍)、抑郁症等。

CiteSpace, v. 5.8.R3 (32-bit)
January 27, 2022 6:49:10 PM CST
CSSL: D:\data
Timespan: 1959-2021 (Slice Length=1)
Selection Criteria: g-index (k=25), LRF=3.0, L/N=10, LB=5, e=1.0
Network: N=722, E=1901 (Density=0.0073)
Largest CC: 567 (78%)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: None

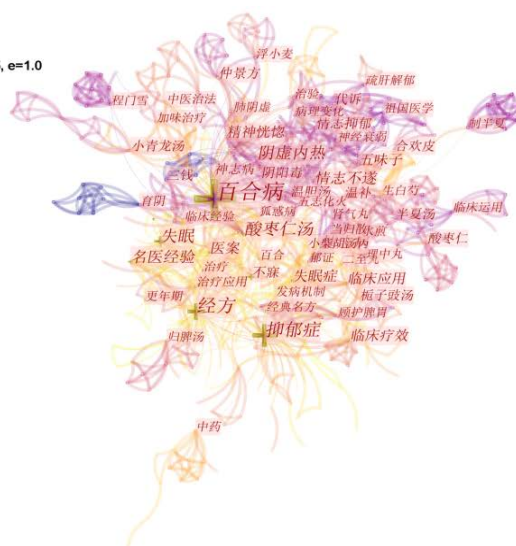


Figure 3. The co-occurrence network of keywords
图 3. 关键词共现图

Table 5. Top 10 high-frequency keywords
表 5. 前 10 高频关键词

序号	关键词 Keyword	频次
1	百合病	91
2	失眠/不寐/失眠症/睡眠障碍	37 + 16 + 11 + 2 = 66
3	抑郁症	57
4	临床应用/临床经验	16 + 10 = 26
5	名医经验	21
6	酸枣仁汤	18
7	医案	12
8	情志病	12
9	临床疗效	11
10	更年期	9

2) 关键词聚类

聚类分析可以看出该研究领域的研究方向，通过软件绘制图谱，见图 4。从图中可以看出，该研究有 17 个聚类，分别是“失眠”、“抑郁症”、“临床应用”、“百合病”、“张仲景”、“情志抑郁”、“导赤散”、“小柴胡汤”、“金匱”、“神经衰弱”、“生白芍”、“仲景方”、“临床疗效”、“临证”、“中药”、“火麻仁”、“复方多法”。

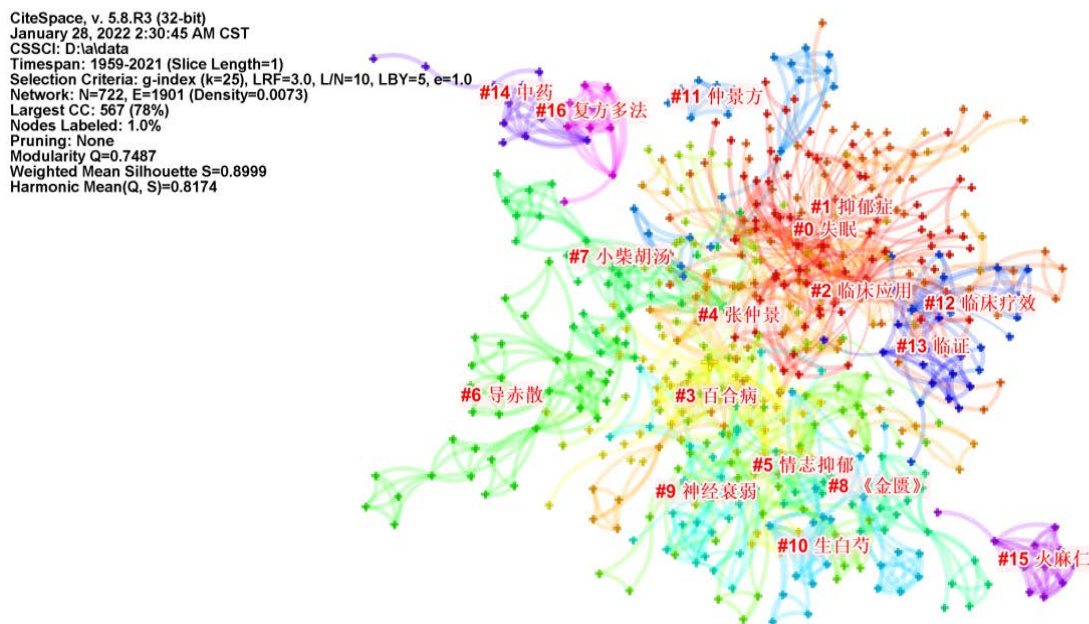


Figure 4. Clustering analysis of keywords
图 4. 关键词聚类分析

3) 关键词显著性检测

CiteSpace 软件通过分析关键词进入研究中心和退出研究中心的时间跨度, 可以判断一个关键词所代表的热点持续时间, 和研究趋势[8]。使用关键词显著性检测, 获得前 20 个高显著性词, 见图 5。1959 年至 1978 年总共发表 3 篇文章, 所以显著性检测时间设置为 1978 年至 2021 年。结合年度发文量变化图, 可以发现研究热点变化和年度发文量变化趋势基本吻合。

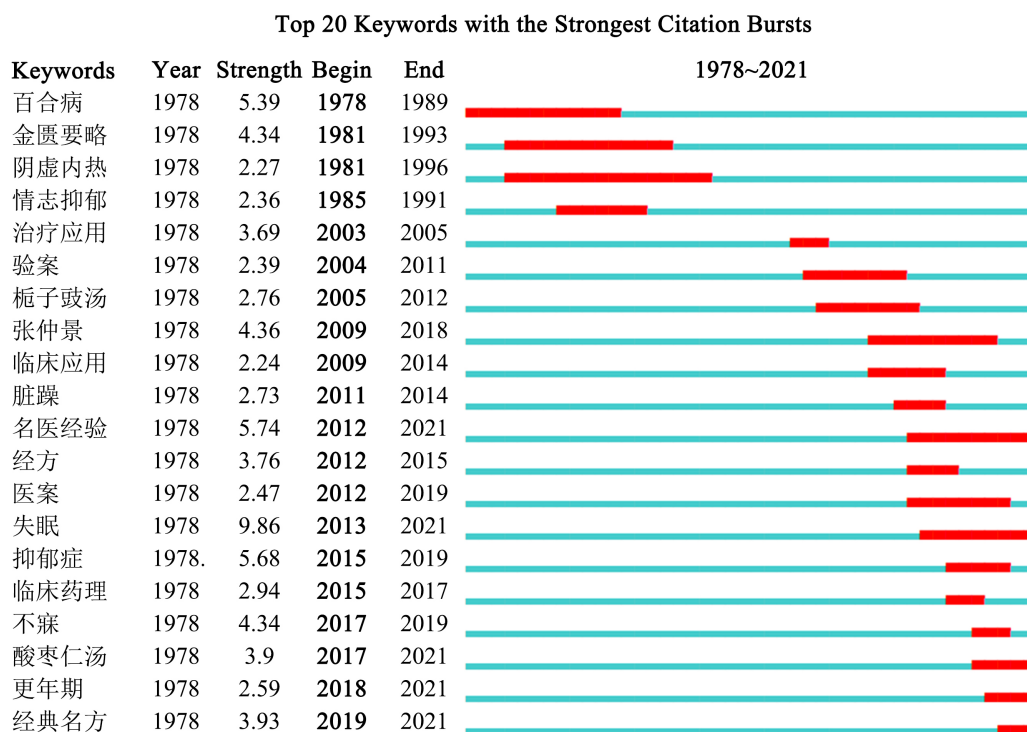


Figure 5. Burst word analysis
图 5. 突显词分析

3.8. 英文文献

英文文献共检索出 6 篇文章, 发现研究领域均在百合地黄汤治疗抑郁症的机制研究, 且第一作者国籍均为中国, 表明国外尚未开展对百合地黄汤的研究。

4. 讨论

年发文量较少, 总体呈上升趋势, 可以看到有多个小高峰, 且近 2 年呈明显上升趋势。这与研究热点及国家政策密切相关, 通过关键词显著性检测可以看出, 1996 年之前百合地黄汤的研究主要集中在基础理论, 自 2003 年开始至今主要集中在临床应用研究, 临床治疗以抑郁为主, 其次是失眠(失眠症、不寐)及更年期综合征。2015 年出现百合地黄汤的机制研究, 随着国家“重大新药创制”科技重大专项的开展, 2019 年起百合地黄汤作为经典名方的开发利用可能成为未来几年的研究趋势。

百合地黄汤在《金匱要略》中用于治疗百合病, 而百合病情志症状与现代抑郁症的临床表现相类似, 现代医学常用百合地黄汤及其加减方或联合抗抑郁西药治疗各种病因诱发的抑郁症, 效果显著[9]。在中医中抑郁症属于“情志病”的范畴, 在中医古籍文献中散布于“癡”、“不寐”、“脏躁”、“百合病”、“奔豚”、“梅核气”、“卑蝶”、“郁”等[10]。通过被引最多文献和被引最多作者的研究领域不难看出

出抑郁症仍是百合地黄汤的主要适应症。有关百合地黄汤治疗抑郁症的机制研究也是热点之一,有研究者提出单胺-非单胺长反馈神经环路候选假说,认为该环路的快速启动激活以及持续的正性强化可能是快速抗抑郁的重要机制,这使PFC等脑区快速达到E/I平衡,并通过BDNF-mTOR通路等快速增强突触可塑性[11],而现代研究表明百合地黄汤能显著增加小鼠脑组织内单胺类神经递质DA、5-HT含量,说明百合地黄汤对抑郁有很好的抑制作用[12];且百合地黄汤对CUMS抑郁模型大鼠具有明显的抗抑郁作用,该研究者认为其抗抑郁机制与抑制单胺氧化酶活性,从而增加脑内单胺类神经递质含量有关[13]。

百合地黄汤临床也应用于更年期的治疗,但多于更年期抑郁症相关。根据关键词显著性检测分析可以看出有关更年期治疗的研究兴起于2018年,或许与现代社会中更年期的妇女承受着生理和心理上的双重压力有关。当患者心理较脆弱、性格内向、敏感者,不能适应这种压力时,就会引起心理、情绪上的障碍,进而发展为更年期抑郁症[14]。百合地黄汤临床亦用于失眠的治疗,历代医家多以百合为君,取其清肺泻热,安心补神之效;生地黄为臣,取其泻下瘀浊,以去血中之热[15]。

百合地黄汤临床应用多为其加减方,通过关键词聚类分析可以发现有一个模块为“复方多法”,关键词显著性检测可以发现“阴虚内热”是其突变词之一,可知百合地黄汤常合并其他基础方治疗不同疾病中阴虚内热型,结合出现频率前10的关键词“酸枣仁汤”,例如百合地黄汤合并酸枣仁汤治疗失眠阴虚火旺型[16]。

在引文分析中文献的被引次数是最基本的衡量指标,文献被引用是该文献的质量、重要性以及影响力的体现,论文的被引次数是衡量论文受关注程度和学术影响力的重要指标[17]。CiteSpace软件无法对直接对中文数据库进行多库融合数据分析及共被引分析,本研究成功实现了多库融合数据的分析,但中文数据的共被引分析仍需进一步探索。

基金项目

国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721005-004-007);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(Z0547)。

参考文献

- [1] 兰青山,肖苏萍,等.谈经典方现阶段政策法规之启示[J].中国现代中药,2018,20(7):780-784.
- [2] 张仲景.述.新编金匱要略方论[M].北京:商务印书馆,1959.
- [3] 李杰,陈超美.CiteSpace:科技文本挖掘及可视[M].北京:首都经济贸易大学出版社,2006:1-244.
- [4] 陈悦,陈超美,刘则渊,胡志刚,王贤文.CiteSpace知识图谱的方法论功能[J].2015,33(2):242-253.
- [5] 全世建.百合地黄汤加减治疗抑郁症30例疗效观察[J].新中医,1999,31(2):16-17.
- [6] 张有志,聂惠民,张德昌,何维,付延龄,胡愉.柴胡加龙骨牡蛎汤等经方治疗抑郁症的动物行为学研究[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(7):30-32.
- [7] 赵俊芳,安泽会.我国大学学术权力研究热点及知识可视化图谱分析[J].复旦教育论坛,2014,12(5):77-83.
- [8] 李文杰.我国老年人长期照护研究热点与趋势——基于Citespace的可视化分析[J].武汉理工大学学报(社会科学版),2017,30(3):81-87.
- [9] 赵嫣虹,范慧淇,唐朝.百合地黄汤治疗抑郁研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(15):79-81.
- [10] 李雅新,刘向哲.抑郁症中医治疗研究进展[J].中医研究,2017,30(8):78-80.
- [11] 李云峰.快速起效抗抑郁药研发策略:单胺(5-HT)-非单胺(Glu/GABA)长反馈神经环路候选假说的提出[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(3):161-173.
- [12] 管家齐,孙燕,陈文东.百合地黄汤对抑郁模型小鼠脑内单胺类神经递质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(9):131-133.
- [13] 薛剑.百合地黄汤对CUMS抑郁模型大鼠的作用及机理研究[D]:[博士学位论文].哈尔滨:黑龙江中医药大学,

2018.

- [14] 李锋, 李转珍. 妇科更年期抑郁症 100 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(4): 617-618.
- [15] 范希然, 李多多, 许刚, 武红莉. 百合地黄汤的历史沿革研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3660-3664.
- [16] 杜邱云, 兰颖, 李松桂. 百合地黄汤结合针灸治疗阴虚火旺型失眠的机制探讨及医案举隅[J]. 中医临床研究, 2021, 13(21): 139-141.
- [17] 刘俊婉. 高被引科学家论文产出力的计量分析[J]. 情报杂志, 2013, 32(10): 67-71.