

肺癌中药治疗研究文献计量学分析

张启佳， 徐瀚峰， 万 莉， 魏 娟， 郑 勤*
(南京中医药大学附属南京医院，南京市第二医院，南京市肿瘤医院肿瘤科，江苏 南京 210003)

摘要：**目的** 探究最近 20 年肺癌中药治疗的研究现状及研究热点。**方法** 检索 Web of Science 核心数据库（WoSCC）中 2001 年至 2020 年发表的肺癌中药治疗研究的相关文献，应用 CiteSpace5.7.R5 软件绘制作者、研究机构、国家地区合作网络以及期刊、关键词可视化知识图谱，进行文献计量分析。**结果** 共获得 980 篇肺癌中药治疗研究相关文献，发文量呈逐年上升趋势。中国发文量最多，文献影响力高于其他国家。发文量最多的期刊是 J Ethnopharmacol，被引频次最高的期刊是 Cancer Res。热点关键词为凋亡、表达、化疗、体外、生长、激活、转移、增殖、抑制、通路。关键词突现显示从分子水平深入地研究中药治疗生物学机制和基于网络药理学、数据挖掘研究肺癌中药治疗，成为该领域的研究前沿。**结论** 中国在肺癌中药治疗研究领域处于领先，作用机制是该领域的研究热点前沿，各研究机构应进一步加强合作，共同促进该领域的快速发展。

关键词：中药；肺癌；文献计量学；可视化分析；CiteSpace

中图分类号：R273 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2023)02-0665-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.02.060

近年来，恶性肿瘤发病率仍呈上升趋势，严重威胁着人类的健康及生命，其中肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。随着越来越多的分子靶向药物、免疫检查点抑制剂应用于临床，晚期肺癌患者的生存期不断延长。而中药作为有效的辅助治疗，在肺癌的治疗中发挥着重要的作用，主要表现在控制肿瘤生长、缓解症状、逆转耐药、增强放化疗及靶向免疫治疗效果，增强机体免疫功能、提高生活质量、减轻药物毒副作用等方面^[2]。

文献计量学是将文献学、数学及统计学融合一体的科学量化分析方法，分析科学文献信息的分布结构、数量关系及变化规律^[3]。CiteSpace 是美国华裔科学家陈超美教授基于 Java 语言开发的一款可视化文献分析软件，通过共引分析理论，绘制可视化知识图谱，进行计量分析，可针对本研究领域的文献，定量可视化分析该领域的研究现状、研究热点和前沿，预测该领域的研究发展趋势^[4]。

为全面了解肺癌中药治疗研究领域的研究现状、热点前沿，探究该领域研究发展及趋势，本研究采用文献计量的方法检索 Web of Science 核心数据库（WoSCC）2001 年至 2020 年的肺癌中药治疗研究相关文献，对文献的总体情况、作者、机构、国家地区、关键词等进行文献计量和可视化网络分析，快速梳理该领域研究现状，分析研究热点及发展趋势，以期后续的提供借鉴^[5]。

1 方法

1.1 数据来源 数据来源于 WoSCC，检索时间为 2021 年 4 月 15 日，时间跨度为 2001 年至 2020 年，检索式为“主题：（Traditional Chinese Medicine OR herbal medicine OR

Chinese herbal）AND 主题：（Lung Neoplasms OR lung cancer OR pulmonary cancer）”，语言设置为 English，文献类型为 article，共获得 980 篇文献。这些文献在二十年被引用 15 633 次，每篇平均引用次数为 15.95 次，H-index 为 54。

1.2 参数设置 运用 CiteSpace5.7.R5 和 WoSCC 自身的文献统计软件对肺癌中药治疗研究相关文献进行梳理统计及可视化分析。WoSCC 文献每条数据下载记录为全记录与引用参考文献，格式是纯文本，可直接导入 CiteSpace。参数设置中时间跨度从 2001 年至 2020 年。关联强度为 cosine，每个时间切片选择阈值 Top N=50。根据研究内容不同，设置不同节点类型，分别对作者、研究机构、国家地区进行合作网络分析，对期刊、被引文献绘制共被引图谱，对关键词进行共现分析、聚类分析，聚类分析采用 LLR 算法进行加权计算。图谱中节点半径的大小在作者、机构、国家地区合作网络中代表发表文章数量的多少，在关键词共现网络中代表关键词的出现频次；节点间的连线（Link）表示存在合作或共现的关系^[6]。中介中心度表示节点（作者、国家、机构、文献、关键词）在知识网络图谱中的中心地位^[7]。

2 结果

2.1 发文量时间分布 2001 年至 2020 年 WoSCC 共收录肺癌中药治疗相关文献 980 篇，2001 年发文量仅为 1 篇，此后发文量呈上升趋势，2009 年达 24 篇，2016 年增长至 125 篇，2020 发文量达 141 篇（图 1），可见近年来对肺癌中药治疗研究关注度逐年增加，仍是肺癌治疗领域的研究热点。

收稿日期：2021-12-24

作者简介：张启佳（1985—），男，硕士，主治医师，从事肺癌规范化综合诊疗及中药治疗肺癌方面研究

*** 通信作者：**郑 勤（1967—），男，博士，主任医师，从事肿瘤内科综合诊疗和转化研究

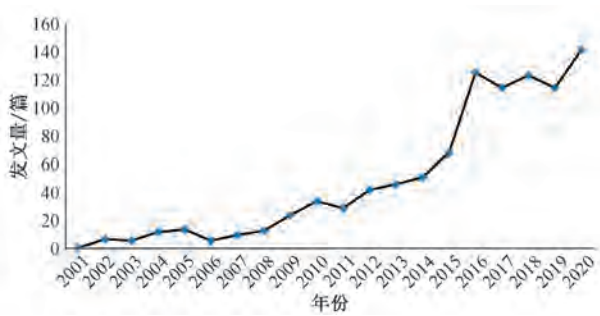


图 1 肺癌中药治疗研究相关文献发文量时间分布图

2.2 文献研究类型分析 为进一步分析肺癌中药研究的文献类型，从全部 980 篇文献中进一步分类检索，以了解临床研究、体外细胞研究以及体内动物研究的分布情况。以主题词“Randomized Controlled Trials” OR “Clinical Trials”检索，共获得 55 篇文献，临床研究主要涉及中药联合化疗，以提高生活质量、减轻患者症状为目的，主要药物有黄芪多糖、康莱特、鸦胆子、消癌平、参麦、康艾、参芪扶正等中药。以主题词“in vitro”检索，共获得 364 篇文献，为涉及细胞实验的体外研究。以主题词“in vivo”检索，共获得 252 篇文献，为涉及动物实验的体内研究。进一步以主题词“in vitro” AND “in vivo”检索，共获得 193 篇文献。结果表明，WoSCC 收录的中药治疗肺癌研究以体外细胞实验为主，大规模的随机对照临床研究较少。

2.3 作者合作网络分析 基于 CiteSpace 软件，设定网络节点类型为“Author”，绘制作者合作网络图谱（图 2），共 628 个节点，1 067 条连线，网络密度值为 0.005 7，表示发文作者共 628 位，作者间合作线 1 067 条。可以看出发文作者多数是中国作者，其中上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤科许玲教授发文量最多（16 篇），发文量作者排名前 10，见表 1。从作者合作网络图谱看，作者中心性较低，说明作者之间的合作较少，本研究领域没有形成广泛的作者合作网络。主要表现为多个研究团队，不同团队间合作较少，但团队内合作密切，如上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤科许玲团队、广东省中医院 SWEI SUNNY HANN 和吴万垠团队、上海中医药大学基础医学院朱诗国团队等。同时，图谱中还有一部分学者以两两合作的方式进行研究，如 LIU XUAN 和 YANG MING，HAN SHUYAN 和 LI PINGPING 等。

表 1 WoSCC 肺癌中药治疗研究发文量前 10 位作者

排名	作者	文献数/篇
1	LING XU	16
2	SWEI SUNNY HANN	9
3	LIJING JIAO	8
4	WANYIN WU	8
5	XUAN LIU	7
5	SHUYAN HAN	6
5	YABIN GONG	6
5	AEYUNG KIM	6
9	WEI ZHANG	6
10	HWASEUNG YOO	6

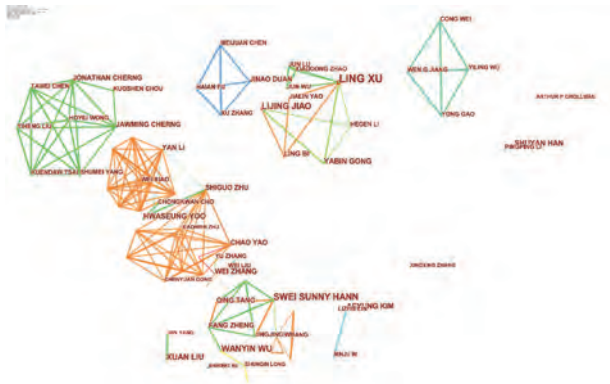


图 2 作者合作网络图谱

2.4 研究机构合作网络分析 基于 CiteSpace 软件，设定网络节点类型“Institution”，绘制研究机构的合作网络图谱（图 3）。该网络共 411 个节点，393 条连线，网络密度值为 0.004 7。发文量前 10 的机构均来自亚洲（图 4）。发文量第一的来自上海中医药大学（55 篇），随后是第二位的台湾中国医科大学（49 篇），第三位的南京中医药大学（39 篇）。中医药大学及附属医院是肺癌中药治疗研究的主要机构。从中介中心性来看，复旦大学（0.17）、中国科学院（0.14）、首都医科大学（0.14）、安徽医科大学（0.14）、中南（0.14）这 5 家研究机构与其他机构相互合作紧密。其中，上海中医药大学与复旦大学、上海交通大学、南京中医药大学等研究机构存在着合作关系。这些研究机构存在着比较广泛的联系，但多数限于国内，跨国间的合作较少，网络密度仅为 0.004 7。使用突现功能后有 6 个机构出现突现，突现值最大的机构为广州中医药大学，在 2017-2010 年突现显著，发文量明显增加。

2.5 国家或地区分布 基于 CiteSpace 软件，设定网络节点类型为“Country”，绘制国家地区合作图谱（图 5），共 52 个节点，92 条连线，网络密度 0.069 4。发文作者分布在 52 个国家，中国发文量最多（655 篇），第二到第五名中除美国外均位于亚洲（图 6）。网络节点的大小反映该国家对该领域的贡献大小，连接线代表国家间存在合作关系，中介中心性大于 0.1 的节点表示处于核心、连接不同领域的关键枢纽^[8]。从中介中心性来看，中国（0.69）、美国（0.34）、澳大利亚（0.28）、德国（0.23）、英国（0.11）与其他国家相互合作密切，研究成果更受到其他国家认可。中国与日本、韩国、美国、德国、澳大利亚、英国都存在着合作关系。

2.6 期刊发文量与期刊共被引用分析 WoSCC 共有 326 种期刊发表肺癌中药治疗研究相关文献，排名前 10 位的期刊，主要涉及药理学、分子学、中药学等学科（表 2）。基于 CiteSpace 软件，设定网络节点类型为“Cited Journal”，绘制期刊共被引图谱（图 7），共 574 节点，1 137 条连线，网络密度 0.006 9。发表肺癌中药治疗研究文献的期刊存在比较广泛地引用关系。共被引排名前五的期刊中，排名第一的是 Cancer Res，影响因子 9.727（2020），被引率最大

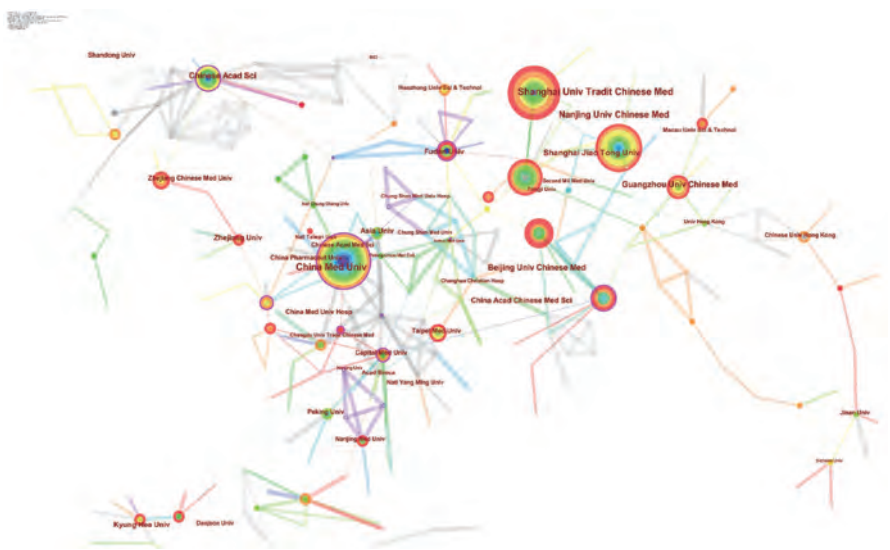


图 3 研究机构合作网络图谱

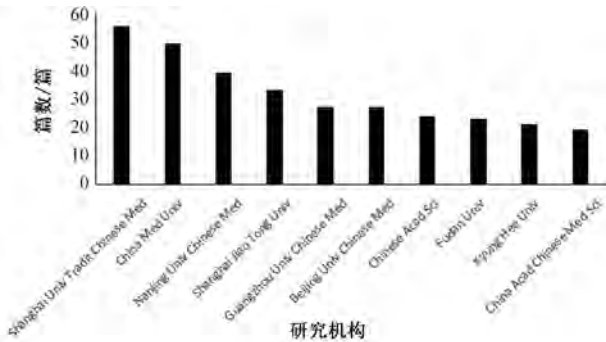


图 4 肺癌中药治疗研究发文量前 10 位研究机构

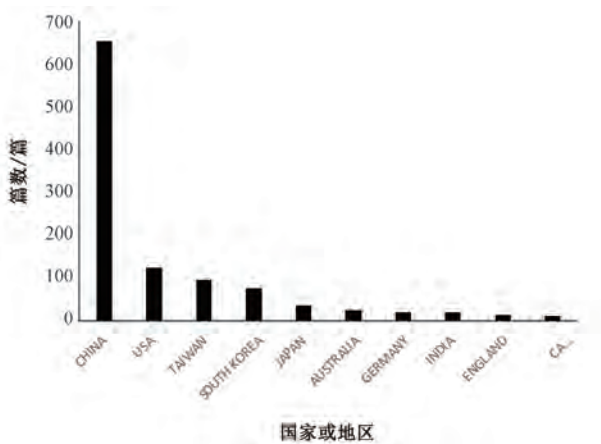


图 6 肺癌中药治疗研究发文量前 10 位国家或地区



图 5 国家地区合作网络图谱

表 2 肺癌中药治疗研究发文量前 10 位期刊

排名	期刊	文献数/篇	占比/%
1	J Ethnopharmacol	52	5.306
2	Evid Based Complement Alternat Med	47	4.796
3	Oncol Lett	27	2.755
4	Molecules	21	2.143
5	BMC Complement Altern Med	20	2.041
5	Front Pharmacol	20	2.041
5	Integr Cancer Ther	20	2.041
5	Mol Med Rep	20	2.041
9	Oncotarget	19	1.939
10	Am J Chin Med	18	1.837

(400 次)，排名第二至第五的依次是 J Ethnopharmacol、PLoS One、CA Cancer J Clin、Cancer Lett。

2.7 关键词分析

2.7.1 共现分析 领域的研究热点是某一时段内该领域大量学者共同关注的、有内在联系的、数量相对较多的一组论文所探讨的科学问题或专题。关键词是对文献研究主题和核心内容的高度概括，基于关键词共现分析，可以了解该领域研究热点^[9]。对来源于 WoSCC 肺癌中药治疗相关 980 篇英文文章中的关键词进行共现分析，来了解 2001 年

至 2020 年间中药治疗肺癌的研究热点。基于 CiteSpace，设定网络节点为“Keyword”，运行软件后绘制关键词共现图谱（图 8）。关键词节点 547 个，连线 1 121 个，密度值为 0.007 5。词频最高关键词是“apoptosis”，鉴于排名靠前的“lung cancer”“cancer”“traditional Chinese medicine”属于疾病和药物本身，予以排除。按词频由高到低分别为凋亡、表达、化疗、体外、生长、激活、转移、增殖、抑制、通



路等,可以看出该领域研究热点主要是体外抑制肿瘤细胞生长转移以及诱导凋亡、激活表达、分子通路等机制研究。

仔细分析关键词共现,发现中药治疗肺癌研究药物主要集中在中药提取物和中药活性成分,其中提取物(extract)词频数为56。中药活性成分主要涉及到姜黄素、黄酮类、人参皂苷、雷公藤内酯等。

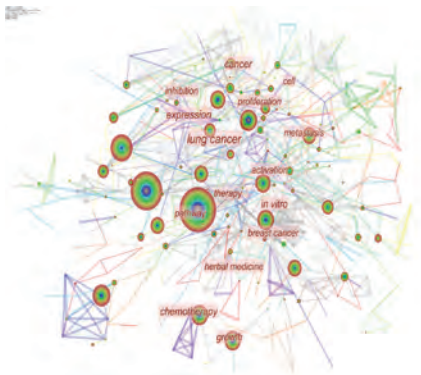


图 8 关键词共现图谱

2.7.2 聚类分析 关键词聚类分析可进一步了解该领域的研究进展。选用 CiteSpace 软件中 LLR 算法进行关键词聚类分析,生成关键词聚类分析图谱,共得到 20 个聚类(图 9),模块 Q 值 0.767 8,聚类是显著的,平均轮廓值 S 为 0.907 3,说明聚类是合理的。

从引文中提取每个聚类的标签主题, 标签编号从 0 到 19, 数字越小, 其中包含的关键词越多, 故最大的聚类集群为#0 (cytotoxicity), 其聚类大小为 48, 主要包含中草药、肺癌细胞、侵袭等关键词。从聚类图谱可了解到, 中药治疗肺癌研究主要集中在以下几个方面。聚类#0、#4、#7、#14、#17、#18 侧重于中药及其联合化疗靶向药物等

肺癌治疗方面的研究。聚类#2、#4、#5、#6、#8、#9、#11、#14、#15、#16、#19 侧重于中药治疗肺癌机制研究,如抑制增殖迁移、诱导凋亡、抑制血管生成、调节自噬、上皮细胞间质转化等。随着分子生物技术不断发展,肺癌中药治疗研究已进入分子水平,如有研究表明中药茵陈可以增加 caspaseG3 和 caspaseG9 蛋白的表达,通过激活内在线粒体途径抑制肿瘤细胞增殖。聚类#12 为网络药理学。近年来,运用网络药理学可基于系统层面研究中医药,揭示“药物-靶点-疾病”关系。网络药理学与中医药研究相结合,从整体、协同水平上探讨中医方证关系,与中医学“整体观”和“辨证施治”相融合,为科学阐释中医的理、法、方、药提供了新思路和新方法^[10]。

2.7.3 突现分析 关键词突现分析可推断该领域最前沿的研究方向,即研究前沿。将检索到的文献导入 CiteSpace,提取关键词。关键词与年份相匹配,表明对应年份中,关键词所对应的研究方向为当年的研究热点。2001 年至 2020 年间,共检测到 19 个突现关键词(图 10),图中 Begin 表示突现关键词出现的时间,End 为突现结束时间,Strength 表示突现强度,其数值越大,则突现强度越大,其中前五位(其中“cancer”是疾病名称,予以排除)分别为“kinase (2013-2016)”“antitumor activity (2003-2014)”“arrest (2002-2011)”“*in vivo* (2010-2015)”和“P53 (2003-2014)”。说明 2001 年至 2020 年间“激酶”“抗肿瘤作用”“阻滞”“体内”和“P53”是研究热点。在 2016 年至 2020 年间“up regulation (上调)”“stat3 (信号传导与转录激活因子-3)”“Management (调控)”“statistics (统计)”为强突现词。说明该领域近年来,一方面,更多地从分子水平深入地研究中中药治疗的生物学机制;另一方面,基于网络药理学、数据挖掘研究肺癌中药治疗,也成



图 9 关键词聚类图谱

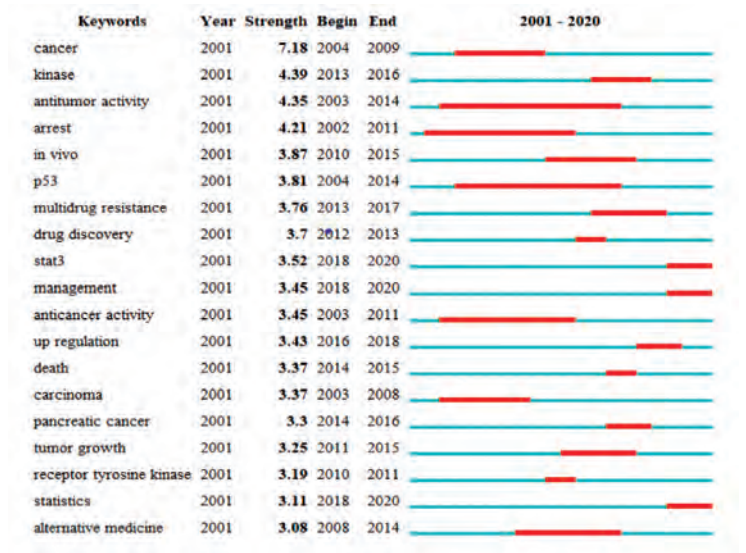


图 10 肺癌中药治疗研究突现关键词

为该领域的研究前沿。

2.8 文献引用分析 本研究利用 WoSCC 中的“被引频次”标签进行排序可知，Nikolovska-Coleska 等^[11]2004 年发表文章引用率最高，排名第二的是 Wu 等^[12]2010 发表的文章，排名第三的是 Meng 等^[13]2009 年发表的文章，排名第四的是 Faried 等^[14]2007 年发表的文章，排名第五的是 McCulloch 等^[15]2006 年发表的文章。

3 讨论

本研究使用文献计量学方法对 Web of Science 核心集数据库中肺癌中药治疗相关文献进行分析，发现该领域文献发表量呈逐年上升趋势。发文量前十的机构均来自亚洲，发文量最多的机构来自上海中医药大学，排名靠前的多为中医药大学及其附属医院。上海中医药大学许玲教授发文量最多，近年来许教授关注中药治疗肺癌机制研究^[16]以及中药联合靶向药物临床研究^[17]。结合作者及研究机构合作网络可以看出，虽然没有形成广泛联系的合作网络，却出现多个重要的研究团队，团队内合作比较密切，这些高产机构之间也存在着一些合作关系，但普遍联系不够密切。中国在该领域的发文数量明显高于其他国家，而且中介中心性也高于其他国家，说明中国在该领域的影响力最大。

关键词共现和聚类图谱反映中药治疗肺癌热点及前沿趋势，中药治疗肺癌研究药物主要集中在中药提取物和中药活性成分。从高频关键词可见，抑制肿瘤细胞生长转移以及诱导凋亡等机制研究是该领域的研究热点，即从分子水平深入研究中药治疗肺癌的机制研究已成为该领域的研究热点。

关键词聚类分析显示，中药治疗肺癌研究热点主要包

括中药及其联合化疗、靶向药物等方面的临床研究，如中药联合化疗治疗Ⅱ-ⅢA手术的NSCLC，可改善患者DFS^[18]；中药可延长EGFR-TKI治疗的EGFR突变NSCLC患者的PFS^[19]；中药治疗肺癌机制研究，如抑制增殖迁移、抑制血管生成、调节自噬等；基于网络药理学研究中中药治疗肺癌物质基础及分子机制。网络药理学基于系统整体层面研究中药，有效地揭示“药物-靶点-疾病”关系，在中医药现代化中具有重要的应用价值。网络药理学不仅关注网络分析和预测，而且越来越多研究对分析结果进一步验证^[20-22]。

从突现词来看，从分子水平上研究肺癌中药治疗机制成为研究前沿。另一方面，基于网络药理学、数据挖掘进行肺癌中药治疗研究，也成为该领域的热点前沿。

综上所述，本研究通过文献计量方法系统分析WoSCC有关肺癌中药治疗方面的文献，可视化计量展示了最近20年该领域的研究现状、热点及前沿。发现中药及其联合治疗肺癌、生物学机制研究以及基于网络药理学、数据挖掘研究是该领域的研究前沿，对深入挖掘中药治疗肺癌及确定未来研究方向提供一定的借鉴。

参考文献：

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[2] Su X L, Wang J W, Che H, *et al.* Clinical application and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer[J]. *Chin Med J*, 2020, 133(24): 2987-2997.

[3] 张泽华,郭姗姗,赵志刚,等. 基于 CiteSpace 的新冠肺炎研究文献计量分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(19): 2029-2035.

[4] Chen C, Song M. Visualizing a field of research: A methodology of systematic scientometric reviews[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223994.

[5] 王 敏, 万长秀, 田苓华, 等. 基于 CiteSpace 的我国运动想象疗法的可视化分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(18): 28-32.

[6] 姜思雨, 黄晓铨, 陈世耀. 肝硬化伴门静脉血栓研究热点前沿的可视化分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(3): 298-302.

[7] 张 强, 朱 婵. 近 5 年骨质疏松英文文献的计量学及可视化分析: Web of Science 来源数据[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2752-2758.

[8] 陈大洋, 宗曾艳, 熊 丹, 等. 基于 CiteSpace 的鼻咽癌研究文献计量学分析[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8): 596-599.

[9] 韦妮娜, 徐曼曼, 潘菊华, 等. 基于 CiteSpace 脑白质病的相关文献分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(17): 9-14; 20.

[10] 郭 齐, 胡春艳, 毛 庆, 等. 近 10 年网络药理学应用于中医药研究的文献计量学分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 9-13; 259.

[11] Nikolovska-Coleska Z, Xu L, Hu Z, *et al.* Discovery of embelin

as a cell-permeable, small-molecular weight inhibitor of XIAP through structure-based computational screening of a traditional herbal medicine three-dimensional structure database[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(10): 2430-2440.

[12] Wu S H, Hang L W, Yang J S, *et al.* Curcumin induces apoptosis in human non-small cell lung cancer NCI-H460 cells through ER stress and caspase cascade- and mitochondria-dependent pathways [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(6): 2125-2133.

[13] Meng Z, Yang P, Shen Y, *et al.* Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115(22): 5309-5318.

[14] Faried A, Kurnia D, Faried L S, *et al.* Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2007, 30(3): 605-613.

[15] McCulloch M, See C, Shu X J, *et al.* Astragalus-based Chinese herbs and platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 419-430.

[16] Yang W, Kang Y, Zhao Q, *et al.* Herbal formula Yangyinjiedu induces lung cancer cell apoptosis *via* activation of early growth response 1[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6193-6202.

[17] Jiao L, Xu J, Sun J, *et al.* Chinese herbal medicine combined with EGFR-TKI in EGFR mutation-positive advanced pulmonary adenocarcinoma (CATLA): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 732.

[18] Zhao X, Dai X, Wang S, *et al.* Traditional Chinese medicine integrated with chemotherapy for stageⅡ-ⅢA patients with non-small-cell lung cancer after radical surgery: a retrospective clinical analysis with small sample size [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 4369027.

[19] Tang M, Wang S, Zhao B, *et al.* Traditional Chinese medicine prolongs progression-free survival and enhances therapeutic effects in epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients harboring egfr mutations[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8430-8437.

[20] Zhang Q, Liu J, Li R, *et al.* A network pharmacology approach to investigate the anticancer mechanism and potential active ingredients of *Rheum palmatum* L. against lung cancer *via* induction of apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 528308.

[21] Li X, Lin B, Lin Z, *et al.* Exploration in the mechanism of fucosterol for the treatment of non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4901.

[22] Yuan C, Wang M H, Wang F, *et al.* Network pharmacology and molecular docking reveal the mechanism of scopoletin against non-small cell lung cancer[J]. *Life Sci*, 2021, 270: 119105.