

基于 VOSviewer 和 CiteSpace 的抗结核药致药物性肝损伤研究热点与可视化分析

张 婷¹, 栾 飞², 吕海珍^{1*}

1. 陕西省结核病防治院 (陕西省第五人民医院) 药剂科, 陕西 西安 710100

2. 陕西中医药大学 药学院, 陕西 咸阳 712046

摘 要: **目的** 系统梳理国内外抗结核药所致药物性肝损伤 (ATB-DILI) 的研究现状及核心热点, 明确该领域研究格局与核心方向, 为学术选题与临床实践决策提供指引。**方法** 检索 Web of Science (WOS) 和中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 中 ATB-DILI 相关的中文和英文文献, 并导入 CiteSpace 6.2.R4 和 VOSviewer (1.6.18) 软件进行分析。主要对文献的发表年份、数量、期刊分布、作者、机构及关键词共现进行文献计量学分析, 并绘制可视化网络图谱。**结果** 共检索到 841 篇文献, 排除重复和不相关文献后, 最终纳入 638 篇文献, 其中中文文献 408 篇, 英文文献 230 篇。研究显示, 1997—2024 年间文献发表数量逐年增加, 2012—2023 年为研究活跃期。中国在发文量和引用次数方面均居首位, 凸显其在全球 ATB-DILI 研究中的主导地位。关键词共现与突现分析表明, 研究热点从药物毒性机制逐步拓展至个体易感性、风险因素、临床管理及防治策略, 并显示出“单核苷酸多态性”“药物研发”“预测模型”等新兴方向。**结论** ATB-DILI 研究已逐步从疾病相关性探讨转向个体化治疗与预防策略的深度探索, 数据驱动的研究方法有望进一步推动该领域发展。

关键词: 抗结核药物; 药物性肝损伤; 遗传多态性; 个体化治疗; CiteSpace; VOSviewer; 可视化分析

中图分类号: G350; R978.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3330-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.025

Research hotspots and visualization analysis of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs based on VOSviewer and CiteSpace

ZHANG Ting¹, LUAN Fei², LÜ Haizhen¹

1. Department of Pharmacy, Shaanxi Tuberculosis Prevention and Control Institute (The Fifth People's Hospital of Shaanxi Province), Xi'an 710100, China

2. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Objective To systematically review the current research status and core hotspots of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) both domestically and internationally, clarify the research landscape and core directions in this field, and provide guidance for academic topic selection and clinical practice decision-making. **Methods** Chinese and English literature related to ATB-DILI was retrieved from the Web of Science (WOS) and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases and imported into CiteSpace 6.2.R4 and VOSviewer 1.6.18 software for analysis. Bibliometric analysis was conducted on the publication year, quantity, journal distribution, authors, institutions, and co-occurrence of keywords of the literature, and visual network maps were drawn. **Results** A total of 841 articles were retrieved. After excluding duplicates and irrelevant articles, 638 articles were finally included, including 408 Chinese articles and 230 English articles. The research shows that the number of published articles has increased year by year from 1997 to 2024, and the period from 2012 to 2023 was the active research period. China ranked first in terms of the number of published articles and citation frequency, highlighting its leading position in global ATB-DILI research. Co-occurrence and burst analysis of keywords indicated that research hotspots have gradually expanded from drug toxicity mechanisms to individual susceptibility, risk factors, clinical management, and prevention strategies, and emerging directions such as “single nucleotide polymorphism”, “drug development”, and “predictive models” have emerged. **Conclusion** ATB-DILI research has gradually shifted

收稿日期: 2025-05-12

基金项目: 陕西省中医药管理局中医药科研项目 (SZY-KJCYC-2025-JC-043)

作者简介: 张 婷, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为结核病临床合理用药。E-mail: zhangting880412@163.com

*通信作者: 吕海珍, 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为结核病临床合理用药。E-mail: lhz028@126.com

from exploring disease correlations to in-depth exploration of individualized treatment and prevention strategies. Data-driven research methods are expected to further promote the development of this field.

Key words: anti-tuberculosis drugs; drug-induced liver injury; genetic polymorphism; individualized treatment; CiteSpace; VOSviewer; visualized analysis

结核病是全球范围内亟待应对的重大公共卫生挑战,2020 年全球新发病例约 990 万,死亡人数达 150 万^[1]。在抗结核治疗过程中,因用药周期长、药物剂量大及药物本身特性等因素,易引发多种药物不良反应,其中,抗结核药所致药物性肝损伤(ATB-DILI)最为常见且严重,亦是我国药物性肝损伤的重要诱因之一^[2-4]。深入探究 ATB-DILI 的发病机制、风险因素及防治策略,对改善结核病患者预后具有重要意义。然而,受其复杂性制约,当前对 ATB-DILI 的全面认知仍有待深化,尤其在不同种族、地区及人群中,ATB-DILI 的临床表现与影响因素可能存在差异,而遗传因素正是导致个体差异的重要决定因素之一^[5]。因此,进一步加强相关临床研究、制定有效的风险管理策略,对该领域发展至关重要。

文献计量学的核心优势在于整合数理统计与可视化技术,既能保障文献数据的客观性与完整性,又能为系统梳理国内外研究现状、精准识别研究趋势与热点提供有力支撑,进而为后续研究及临床实践提供可靠参考^[6-8]。自 Garfield 于 1987 年首次提出该方法以来,其因上述优势已被广泛应用于医学研究趋势分析领域,形成了成熟的实践基础^[9-11]。基于此,本研究依托 VOSviewer 与 CiteSpace 软件,对 Web of Science (WOS) 和中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 中“抗结核药物性肝损伤”领域的相关文献开展统计与可视化分析,旨在揭示该领域的研究现状、热点及发展趋势,探讨关键科学问题与未来研究方向,最终为相关研究提供参考与启示^[12-13]。

1 资料与方法

1.1 数据来源

文献来源均基于数据库。其中,中文文献的选取来自于 CNKI。检索主题为“抗结核药物性肝损伤”,并启用同义扩展选项,文献发表起止时间设定为 1997—2024 年。初步检索到文献 589 篇,在剔除学术论文、会议、报纸、图书等无关文献后,删除重复文献,最终获取了 408 篇中文文献,并以 RefWorks 格式下载。

英文文献选取来自于 WOS 数据库。检索策略:主题检索词为“anti-tuberculosis drug-induced liver injury”,文献类型为“article”和“review”,语言为“English”。检索了 1997—2024 年发表的对该领域的研究,于检索当日完成数据下载。初步文献检索共检索到 252 篇文章,并将其确定为潜在的收录对象。随后,22 篇论文被排除在外,其中包括非英文论文和不适合进行文献计量分析的其他类型出版物(如:论文集、论文、更正、编辑材料、连接、增补、信件、被撤回的出版物、撤回、传记项目)。剩余的 200 篇研究论文和 30 篇评论被用于文献计量分析,并以 Plain Text File 格式下载。

1.2 数据处理

本研究对收集到的出版物进行分析时使用了两个文献计量软件包:VOSviewer (1.6.18) 和 CiteSpace (6.1.R3)。通过对作者、国家/地区、机构、期刊、关键词等进行可视化分析,深入探讨并研究 ATB-DILI 的研究现状、未来趋势和前景。该方法将数理统计技术与可视化分析相结合,从而为学术研究和创新提供有价值的见解。

将中文文献的 RefWorks 文档导入 CiteSpace 6.1.R3W (64-bit) Basic 软件,利用“Data”项下的功能进行格式转化、除重,并以软件可识别的格式命名为“download_***”,保存为纯文本格式输出。软件参数设置:时间跨度(time slicing)设置为 1997 年 1 月—2024 年 10 月,时间切片(years per slice)设置为 2 年;术语来源(term source)选择全选,节点类型(node types)依次选择“author”(作者)、“institution”(机构)、“country”(国家)、“keyword”(关键词);根据节点数量进行调整,设置选择标准(selection criteria)中的 g 指数比例因子 k 值;将 visualization 设置为 cluster view-static,选择 show merged network,其他参数保持系统默认设置,对中、英文文献中国家、关键词、机构等分别进行知识网络可视化分析,以及采用对数似然(LLR)算法进行关键词时间线聚类分析和关键词突现分析。

将英文文献所有的纯文本格式合并至同一个

新建“txt”文档中以备软件识别并绘图,在 Create map>Create a map based on bibliographic data>Read data from bibliographic database files 选择好对应的数据文件后,设置分析类型 Type of analysis,设置分析单元 Unit of analysis,设置研究者在文献数据中出现的最少次数,并设置研究者的最小引文数量为 0 后,即设置完所有的阈值参数,随后进行研究者数量设置、研究者手动筛选、无链接项设置的调整最终生成 VOS 研究图谱。

2 结果与分析

共检索到 841 篇文献,其中英文文献 252 篇,中文文献 589 篇。根据题目及纳入标准排除重复和不相关文献后,最终纳入 638 篇,其中 WOS 收录 230 篇(原创研究 200 篇,占 86.9%;综述 30 篇,占 13.1%),CNKI 收录 408 篇。

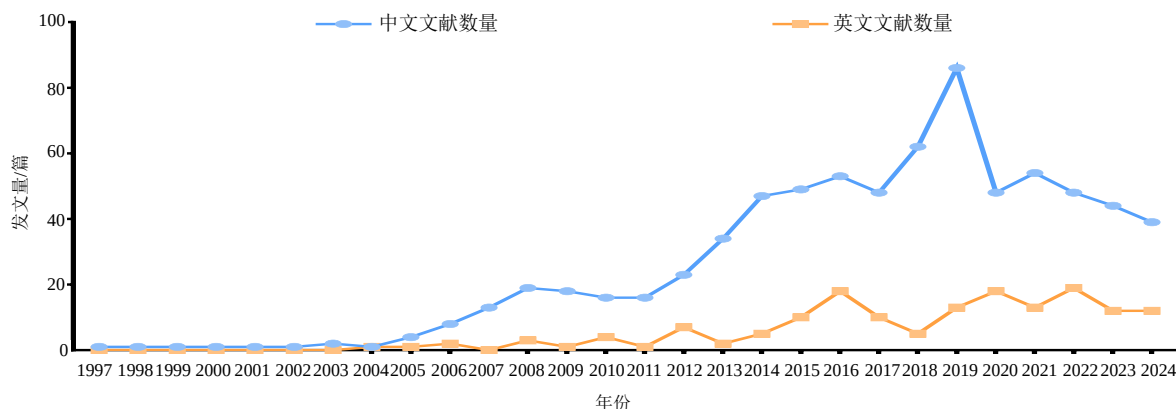


图 1 1997—2024 年 ATB-DILI 研究文献发表情况

Fig. 1 Publication status of research literature on ATB-DILI from 1997 to 2024

2.2 发文期刊分析

ATB-DILI 研究文献分布于 545 种期刊,其中中文期刊 403 种,英文期刊 142 种。英文期刊以医学和综合性为主;中文期刊则覆盖医学、药学、公共卫生及部分交叉领域。例如,《中国煤炭工业医学杂志》刊发的研究探讨了环状 RNA—circCPSF1 (has_circ_0086093) 在 ATB-DILI 发生中的作用及机制。发文量排名前 10 的中、英文期刊如表 1 所示。从表中数据可以看出英文期刊的影响因子为 1.4~6.0,其中前 10 期刊中 4 个期刊均为综合性期刊。中文期刊多为双核心期刊(中文核心期刊/科技核心期刊),提示我国该领域成果虽有广泛影响,但在高影响力期刊上的传播仍有限。

2.3 发文作者的国家合作网络分析

在 ATB-DILI 相关研究领域,共有 43 个国家和

2.1 发文量分析

ATB-DILI 研究领域的发展阶段呈现如下特征(图 1):中文文献最早发表于 1997 年,英文文献则始于 2004 年,该时间差表明我国学者较早关注 ATB-DILI 研究。1997—2011 年,相关文献产出量较少,但整体呈缓慢上升趋势,说明此阶段 ATB-DILI 研究已初步启动,领域探索处于起步阶段。2012—2023 年为研究活跃期,其中 2012—2022 年文献数量呈波动性上升,整体处于研究高峰期;该趋势表明学术界对 ATB-DILI 的关注度持续提升,领域知识体系逐步完善。2024 年因统计周期未结束,数据尚不完整,暂无法明确其阶段特征。总体而言,全周期内英文文献数量始终少于中文文献,结合前文发文量与引用次数数据,进一步印证中国在 ATB-DILI 研究领域的领先地位。

地区绘制出国家合作网络图谱(图 2)。根据表 2 中的数据,中国以 130 篇文献的出版量领先,其次是印度、英国、韩国。从引用次数来看,与出版物数量的趋势类似,中国同样位居第 1,美国 and 英国分列第 2、第 3。值得注意的是,美国虽然仅发表 10 篇文献(第 6 位),但总被引 396 次,平均引用率排名第 2,显示其研究质量较高。

2.4 发文作者分析

基于 WOS 数据库(1997—2024 年),发文量排名前 3 的作者为唐少文(南京医科大学)、冯福民(华北理工大学)和陆利欢(常熟市第二人民医院)(表 3)。基于 VOSviewer 软件生成的作者协作图(图 3-A)显示,唐少文、陆利欢带领的团队与北京大学的詹思延具有强合作性。而冯福民团队合作相对较少,应进一步加强交流,以提升本研究

表 1 中、英文文献发文量前 10 位的期刊

Table 1 Top 10 journals publishing articles in Chinese and English literature

序号	中文期刊名称	发文量/篇	序号	英文期刊名称	发文量/篇
1	中国防痨杂志	21	1	International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	13
2	临床肺科杂志	17	2	Plos One	11
3	实用肝脏病杂志	13	3	Frontiers in Pharmacology	8
4	中西医结合肝病杂志	10	4	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	8
5	中国实用医药	10	5	Infection Genetics and Evolution	6
6	肝脏	8	6	Scientific Reports	5
7	中国现代药物应用	8	7	International Journal of Molecular Sciences	4
8	抗感染药学	7	8	Liver International	4
9	昆明医科大学学报	5	9	Medicine	4
10	中国医院药学杂志	5	10	Tuberculosis	4

表 3 英文文献发文量前 10 位的作者

Table 3 Top 10 authors in terms of number of English literature publications

序号	作者	国家	发文量/篇
1	Tang, Shaowen	中国	17
2	Feng, Fumin	中国	12
3	Lu, Lihuan	中国	10
4	He, Jianqing	中国	10
5	He, Xiaomin	中国	9
6	Pan, Hongqiu	中国	9
7	Yi, Honggang	中国	9
8	Li, Yuhong	中国	8
9	Ren, Qi	中国	8
10	Ying, Binwu	中国	7

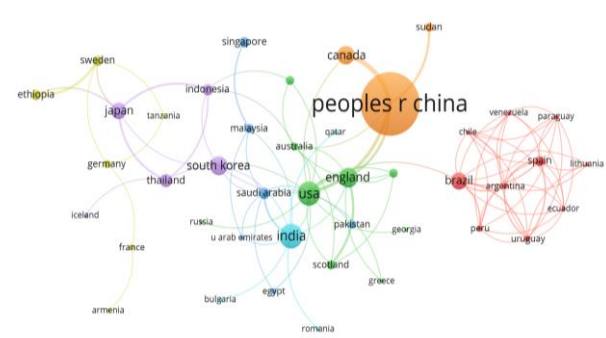


图 2 国家协作地图

Fig. 2 National collaboration map

表 2 中、英文文献发文量前 10 位的国家

Table 2 Top 10 countries in terms of number of Chinese and English literature publications

序号	国家	发文量/篇	引用次数
1	中国	130	2 050
2	印度	14	234
3	英国	15	369
4	韩国	13	291
5	加拿大	10	271
6	美国	10	396
7	巴西	9	127
8	印度尼西亚	9	114
9	日本	9	179
10	巴基斯坦	8	41

领域的学科交叉。基于 CNKI 数据库，1997—2024 年 ATB-DILI 相关研究发文量最多的作者为冯福民（华北理工大学）、陆霓虹（昆明市第三人民医院）和刘洪璐（昆明市第三人民医院）（表 4）。Citespace 绘制的合作图（图 3-B）显示，这些作者是中国 ATB-DILI 研究的重要代表。

2.5 发文机构分析

利用 VOSviewer 和 Cite Space 分析文献发文机构可知，在英文文献发表机构数据中（表 5），四川大学以 22 篇的发文量位居榜首处于核心位置，与南京医科大学、北京医科大学等机构存在紧密的合作关系，形成了一个相对稳定的研究合作网络，且这些高产机构主要分布在中国的东部和南部地区，如四川、江苏、北京等地，这些地区的科研资源相对丰富，科研氛围浓厚，为相关研究提供了良好的条件（图 4-A）；在中文文献机构共现图谱中（图 4-B），华北理工大学公共卫生学院以 5 篇发文量排名第一（表 6），处于核心位置，与周边机构存在较多的连线，反映了其在该领域的引领作用和广泛合作，同时昆明市第三人民医院云南省传染性疾病临床医学中心等机构也显示出一定的合作活跃度，而中文文献高产机构主要集中在华北和西南地区，如河北、云南、北京等地，不同地区的科研

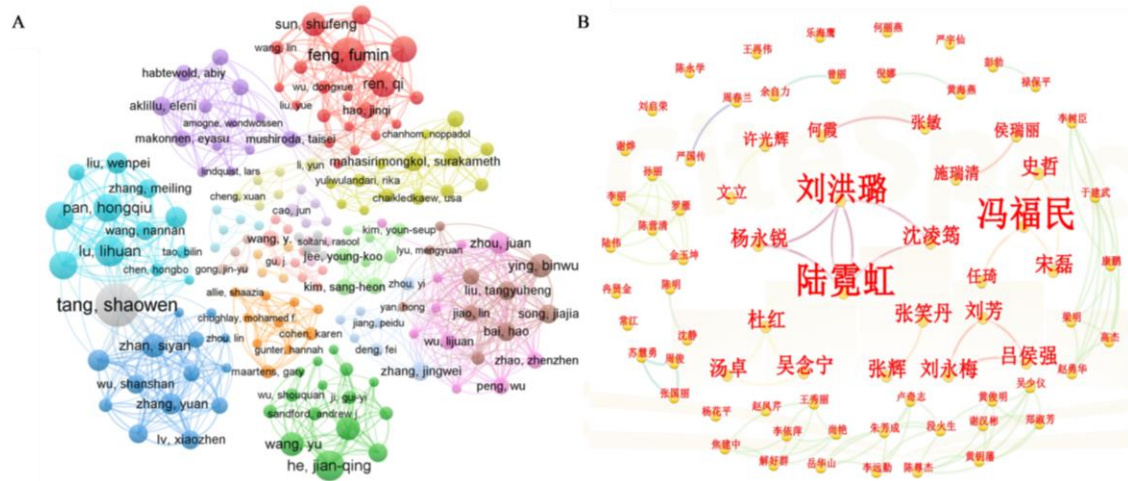


图 3 英文文献 (A) 和中文文献 (B) 作者合作网络

Fig. 3 Author collaboration network of English (A) and Chinese (B) literature

表 4 中文文献发文量前 10 位的作者

Table 4 Top 10 authors in terms of number of Chinese literature publications

序号	作者	国家	发文量/篇
1	冯福民	中国	10
2	陆霓虹	中国	10
3	刘洪璐	中国	8
4	刘永梅	中国	3
5	刘芳	中国	3
6	史哲	中国	3
7	吕侯强	中国	3
8	吴念宁	中国	3
9	宋磊	中国	3
10	张笑丹	中国	3

表 5 英文文献发文量前 10 的机构

Table 5 Top 10 institutions in terms of number of English literature publications

序号	机构	发文量/篇
1	Sichuan University	22
2	Nanjing Medical University	19
3	North China University of Science and Technology	12
4	Peking Univ	11
5	Second Peoples Hosp Changshu	10
6	Jiangsu University	9
7	Taixing People's Hospital	9
8	Central South University	7
9	Chinese Center for Disease Control and Prevention	7
10	Beijing Institute of Tuberculosis Control	6

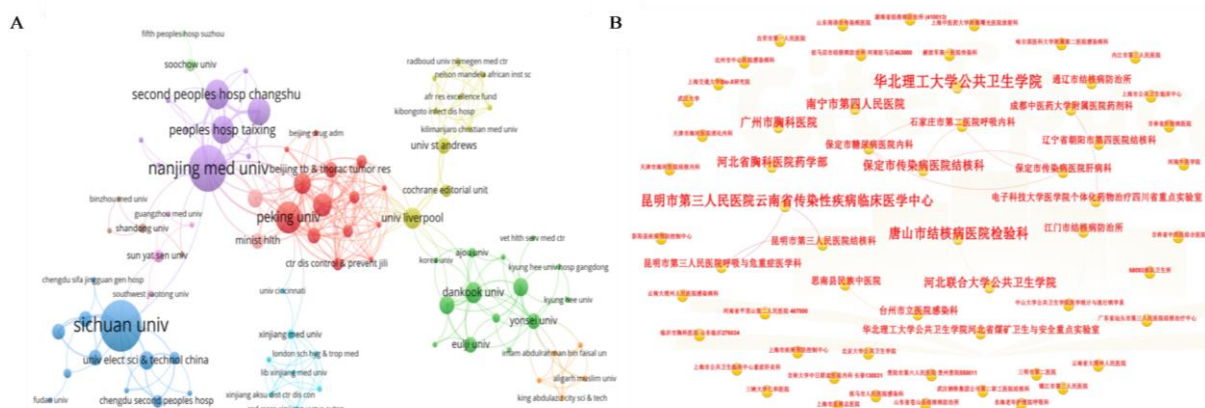


图 4 英文文献 (A) 和中文文献 (B) 研究机构合作网络

Fig. 4 Cooperation network of institutions in English (A) and Chinese (B) literature

表 6 中文文献发文量前 10 的机构
Table 6 Top 10 institutions in terms of number of Chinese literature publications

序号	机构	发文量/篇
1	华北理工大学公共卫生学院	5
2	唐山市结核病医院检验科	4
3	昆明市第三人民医院云南省传 染性疾病临床医学中心	4
4	河北省胸科医院药学部	3
5	河北联合大学公共卫生学院	3
6	广州市胸科医院	3
7	保定市传染病医院结核科	3
8	南宁市第四人民医院	3
9	保定市传染病医院肝病科	2
10	电子科技大学医学院个体化药物 治疗四川省重点实验室	2

机构根据自身的地理和资源优势，对结核病防治等公共卫生问题给予了高度关注。总体来看，无论是英文还是中文文献，核心机构与其他机构的广泛合作都有助于整合资源、优势互补，加速研究成果的

产出和应用，且各地的结核病流行情况、科研基础设施以及政策支持等因素可能也是造成发文机构地域差异的重要原因。

2.6 关键词共现和突现分析

关键词数据为抗结核研究领域的热点与趋势提供了清晰概况：关键词出现频次越高、中介中心性值越大，表明其研究热度越高，其中中心性 ≥ 0.1 被认为具有较高影响力^[14]。在英文文献中，核心关键词“induced liver injury”以 46 次频次位列第一，中心性达 0.30，凸显肝损伤相关研究的核心地位；研究主题词“anti-tuberculosis drugs”频次 35 次、中心性 0.42，体现该主题的高关注度；“hepatotoxicity”“drug-induced liver injury”等关键词同样高频，进一步反映研究对“抗结核药物肝毒性”的深入探讨。而在中文文献中，关键词“肝损伤”以 238 次高频居首，中心性 0.33，为绝对核心研究方向；“抗结核药物”（频次 98 次、中心性 0.24）与“异烟肼”（频次 44 次、中心性 0.12）紧随其后，凸显一线抗结核药物及相关肝损伤问题的研究重要性（表 7）。

表 7 中、英文文献频次排名前 10 的关键词
Table 7 Top 10 keywords in terms of frequency in Chinese and English literature

序号	英文关键词	中心性	频次	序号	中文关键词	中心性	频次
1	induced liver injury	0.30	46	1	肝损伤	0.33	238
2	anti-tuberculosis drugs	0.42	35	2	抗结核药物	0.24	98
3	hepatotoxicity	0.21	30	3	异烟肼	0.12	44
4	drug-induced liver injury	0.16	23	4	肝功能	0.31	44
5	susceptibility	0.06	20	5	双环醇	0.08	43
6	genetic polymorphism	0.10	18	6	危险因素	0.16	42
7	risk factors	0.12	18	7	结核病	0.10	39
8	oxidative stress	0.08	17	8	肝炎	0.04	39
9	cytochrome P450 2E1	0.04	15	9	结核	0.15	39
10	N-acetyltransferase 2	0.06	12	10	药物诱导	0.06	23

通过关键词共现图谱分析（图 5），当前抗结核研究围绕 4 大方向展开，中、英文文献的研究逻辑与重点高度统一：首先是抗结核药物的肝毒性机制研究，两类文献均聚焦于异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等一线抗结核药物，这类药物在代谢过程中会产生有毒中间产物，通过氧化应激、线粒体损伤及免疫反应 3 大途径，诱发肝细胞损伤甚至凋亡，其中英文文献特别提及 *CYP2E1*、*NAT2* 基因多态性的关键作用，指出其与药物代谢效率及肝毒性发生风险直接相关。其次是 ATB-DILI 的临床特征与管理研究，核心内容涵盖 ATB-DILI 的临床表现、诊断

标准及治疗策略，重点解决“临床监测与方案优化”问题，即如何在抗结核治疗过程中实时监测肝损伤指标，以及在出现肝毒性时及时调整药物剂量或更换治疗方案，最终保障患者治疗的可持续性与安全性，提升整体临床管理水平。第 3 是 ATB-DILI 的流行病学特征研究，两类文献一致指出 ATB-DILI 是结核治疗中最常见的不良反应，其发生率与患者年龄、性别、基础肝脏功能（或基础肝脏状况）、营养状况（或营养水平）及药物剂量密切相关，且多数病例集中在治疗早期（尤其是前 1~3 个月），因此该阶段被明确为“需加强监测与干预的关键

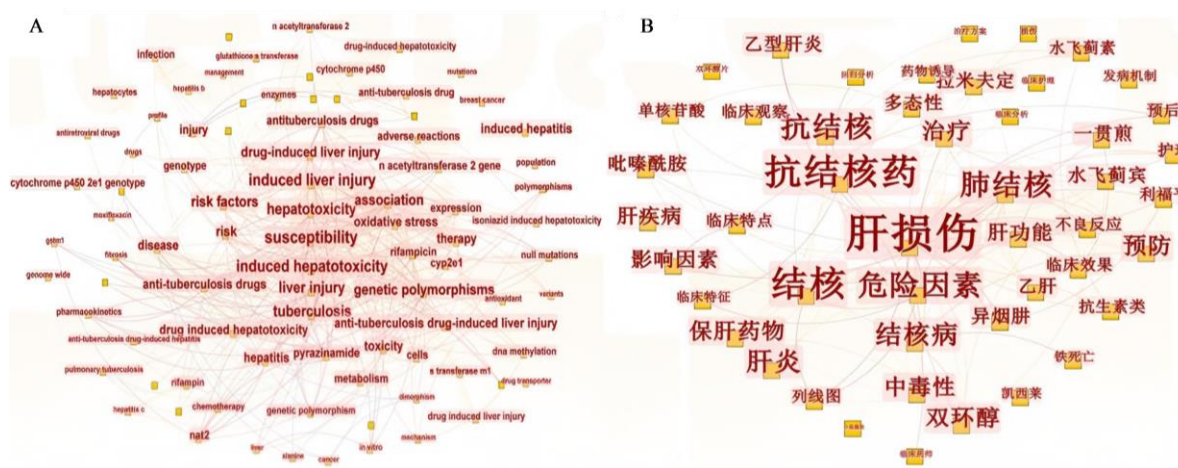


图 5 中文文献 (A) 和英文文献 (B) 关键词共现图

Fig. 5 Co-occurrence diagram of research keywords in Chinese (A) and English (B)

时期”。第 4 是 ATB-DILI 的预防与治疗研究，中英文文献均承认当前缺乏 ATB-DILI 的特异性治疗手段，研究重点统一集中于 3 方面：一是个体化风险评估（如英文文献提及的基因多态性、生物标志物检测）；二是早期预警与动态监测体系构建；三是综合干预措施优化（如联合抗氧化剂、调整药物剂量）及长期管理策略制定。中、英文文献中高频次与高中心性，充分证实 ATB-DILI 是当前抗结核研究领域的核心重点。该领域的研究成果，对深入解析抗结核药物肝毒性机制、优化临床管理策略、提升抗结核治疗的安全性及有效性具有重要指导意义。

对关键词突现图谱的分析显示，中、英文文献在抗结核药物相关研究的突现热点与主题方向上存在差异，但整体均呈现研究重心的阶段性转变。在抗结核药物相关英文文献关键词突现图谱中（图 6），“risk factors”为突现强度最大的关键词，突现强度达 4.74，持续时长 3 年（2014—2017 年），其关联的研究热点主题可归纳为 4 方面：一是遗传多态性与毒性机制，高频关键词如“genetic polymorphisms”“s transferase m1”“cytochrome p450 2e1 genotype”等，体现研究者对 *CYP2E1*、*NAT2* 等抗结核药物代谢相关基因多态性与药物毒性关联的关注；二是药物诱导的肝损伤，“drug-induced liver injury”“induced hepatitis”“hepatotoxicity”等关键词表明，研究聚焦于异烟肼、吡嗪酰胺等药物引发肝损伤的机制，包括氧化应激与线粒体损伤；三是风险评估与易感性分析，“susceptibility”“risk factors”等关键词揭示，研究者重视遗传背景、代谢

酶活性及患者个体差异对药物毒性的影响；四是临床管理与治疗优化，“therapy”“management”等关键词显示，探索通过早期监测与个体化治疗方案降低抗结核药物性肝损伤发生率，是该阶段的重要研究方向。

中文文献关键词突现分析图谱中，“肺结核”的突现强度最高，达 5.01，持续时长达 3 年（2021—2024），对应的热点主题主要包括：其一为抗结核药物的不良反应与管理，“不良反应”“毒性”“临床特征”等关键词表明，研究者持续关注抗结核药物不良反应，尤其聚焦药物性肝损伤的临床表现与管理策略；其二为肺结核的治疗与药物研发，“治疗”“抗结核”“肺结核”等关键词显示，优化抗结核治疗方案、探索新药以应对耐药性问题，是研究重点；其三为危险因素与易感性分析，“危险因素”“异烟肼”等关键词揭示，研究者关注患者个体差异（如遗传背景、代谢能力）对药物疗效与毒性的影响；其四为新型干预措施的探索，“水飞蓟宾”等关键词表明，探索具有保肝作用的辅助治疗手段以降低抗结核药物肝毒性，成为研究方向之一。总体来看，抗结核药物相关研究的热点呈现明显的阶段性转变：从早期聚焦药物毒性机制，逐步转向临床管理优化、风险评估体系构建及新型治疗策略开发，且在后期研究中，对耐药性问题的应对与个体化治疗方案的完善，成为愈发重要的关注方向。

3 讨论

本研究通过文献计量学的方法对 ATB-DILI 的研究现状进行了系统的分析，旨在揭示该领域的研究趋势与热点。通过 CNKI 和 WOS 数据库相关文

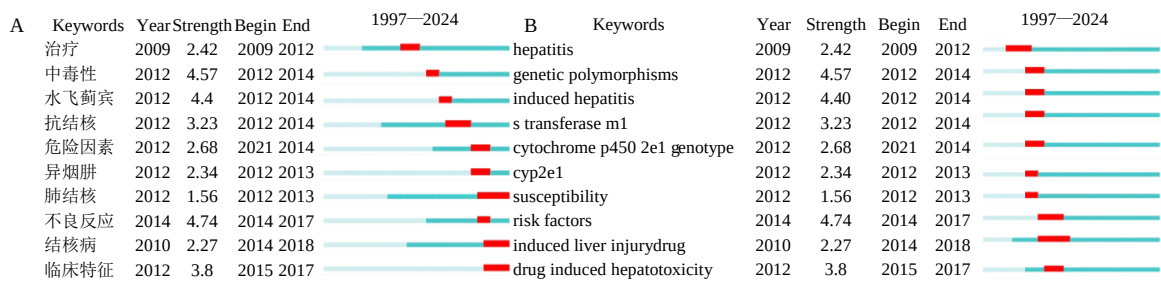


图 6 中文 (A) 与英文 (B) 文献关键词突现图谱
Fig. 6 Emergent network of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

献的系统检索与对比分析,可以发现该领域的研究在时间演进、国家与地区分布、期刊发表以及作者与机构合作等方面均呈现出鲜明特征。

从时间分布来看,中国在 1997 年即发表了首篇相关文献,较其他国家研究起步更早,而英文文献则始于 2004 年。2012—2023 年间研究进入高峰期,文献数量持续增长,表明学术界对 ATB-DILI 的关注度不断提升。在国家分布方面,中国在该领域的发文量和引用次数均居首位,凸显其在全球 ATB-DILI 研究中的主导地位,美国虽发文数量有限,但引用率居前,反映其研究质量较高并具有国际影响力。期刊分析显示,该领域成果已发表于 545 种中、英文期刊,涵盖医学、药学及公共健康等多个方向,其中中文期刊多为双核心期刊,英文期刊影响因子集中在 1.4~6.0,体现出研究的国际传播力和学术价值。在作者与机构层面,南京医科大学、华北理工大学和北京大学等研究机构具有较高的学术影响力。值得注意的是,中国团队在英文文献中合作网络较为紧密,而中文研究中团队之间的协作仍显不足,提示未来应进一步加强跨机构与跨地区合作,以推动该领域研究的深度与广度发展。

在研究内容方面,中国学者在 ATB-DILI 领域贡献突出。冯福民教授团队围绕细胞色素 P450 酶系 (CYP450) 及其基因多态性与 ATB-DILI 风险的关系开展了系统研究^[15],探讨了异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等药物的直接肝毒性作用及免疫介导机制^[16],同时开展了流行病学调查以识别发病率、危险因素和预后特征^[17],并结合药物干预 ATB-DILI 的药理作用机制^[18],为临床预防与治疗提供了重要依据。唐少文教授团队主要聚焦于药物代谢、转运及免疫反应相关基因多态性,阐明了其与中国人群 ATB-DILI 易感性的关联^[19],并结合临床特征和预后因素的研究^[20],为个体化风险预测及临床预防和治疗提供了重要参

考。陆利欢教授则重点研究了 *HMOX1*、*NQO1*、*UGT1A1*、*NAT2* 等基因的遗传多态性^[21-22]及其对个体易感性的影响^[23],并进一步探索了氧化应激和炎症反应在肝损伤发生中的作用^[24]。这些研究成果表明,基因多态性、药物代谢机制以及分子病理过程正成为 ATB-DILI 研究的核心议题。

在机构贡献方面,四川大学在 WOS 数据库中排名靠前,其研究聚焦于遗传因素与 ATB-DILI 风险的关系,涵盖转化生长因子- β 1 (*TGF- β 1*)^[25]、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 2B7 (*UGT2B7*)^[26]、信号转导和激活转录因子 4 (*STAT4*)^[27]、谷胱甘肽 S-转移酶 P1 (*GSTP1*)^[28]等多个基因的多态性研究。进一步对药物代谢酶和转运蛋白的基因多态性进行研究,探讨了药物代谢酶和转运蛋白 (如 CYP2B6、*GSTP1* 等) 的基因多态性对 ATB-DILI 风险的影响,以理解药物代谢和排泄过程中的个体差异^[28-29],并结合临床数据和实验室指标构建了预测模型,提高了早期诊断和预防的准确性。同时,该团队也关注抗结核药物对胆汁分泌和摄取功能的影响,并探索天然产物如丹参酮 II_A 在药物性肝损伤防治中的潜在作用^[30-31],形成了从基础机制到临床应用的多层次研究格局^[32-33]。通过这些研究,四川大学为理解 ATB-DILI 的分子机制、开发新的预防和治疗策略提供了重要的科学依据。

关键词共现分析不仅能够揭示学科领域的研究趋势与热点,还能帮助研究人员梳理研究进程、识别关键文献及主要研究团队,同时通过监测突发词捕捉新兴研究方向。在 ATB-DILI 领域,研究热点主要集中在药物肝毒性机制、临床特征与管理、流行病学特征以及预防与治疗等方面,这些关键词频繁出现在相关文献的标题、摘要和关键词中,为后续研究提供了重要参考。关键词的爆发性增长往往代表着特定研究主题的快速兴起,其在近年来被反复引用也进一步证明了这一点^[34]。

在 CNKI 数据库中,“肺结核”(5.01)、“抗结核”(3.6)和“危险因素”(2.87)的爆发强度最高,表明 2003—2024 年间与肝损伤相关的研究数量显著增加,尤其是在“抗结核药”“肺结核”和“结核”等关键词的关联下,凸显出 ATB-DILI 作为持续关注领域的重要性。近年来,“异烟肼”(2020—2022)、“不良反应”(2021—2022)、“结核病”(2022—2024)和“临床特征”(2022—2024)等关键词受到广泛关注,显示出抗结核药物仍然是导致肝损伤的核心因素,而结核病本身与药物性肝损伤的关系也逐渐成为研究重点。同时,“危险因素”的高频出现提示学者们正在系统识别影响肝损伤发生的多重因素;与“双环醇”和“吡嗪酰胺”等药物相关的研究则显示其在治疗或诱发肝损伤方面的重要作用;“临床特征”和“临床观察”等关键词的出现反映研究正从宏观疾病关联逐步转向更细致的临床特征分析。随着“单核苷酸多态性”^[35]“多态性”^[36]等关键词的不断涌现,未来研究将更加强调个体差异,深入探索基因多态性对药物反应的影响,从而推动个体化治疗的发展。“药物研发”^[37]相关的研究可能会增加,以寻找更安全、更有效的抗结核药物,降低肝损伤的风险。同时,“保肝药物”和“影响因素”^[38]等关键词的出现表明研究正在探索多层面的防治策略,包括药物干预和生活方式调整。值得注意的是,“回归分析”“列线图”^[39]等关键词提示未来研究将更加依赖数据分析与预测模型的构建,以提高风险预测和临床决策的科学性。

WOS 数据库的分析结果与此相呼应,“risk factors”(4.74)“genetic polymorphisms”(4.57)和“induced hepatitis”(4.4)的爆发强度最高,表明在 2012—2017 年间研究主要集中于 ATB-DILI 的发病机制及致病因素等方面。“susceptibility”(易感性)频繁出现,显示研究正关注不同个体对 ATB-DILI 的易感差异^[40]。“drug-induced liver injury”^[41](药物诱导的肝损伤)和“anti-tuberculosis drug-induced liver injury”(抗结核药物诱导的肝损伤)则反映学界普遍聚焦于药物对肝脏的损伤作用。“oxidative stress”(氧化应激)和“metabolism”^[42](代谢)的高频出现提示研究者正从分子层面探讨药物性肝损伤的内在机制。与此同时,“genetic polymorphisms”(遗传多态性)^[40]和“dna methylation”(DNA 甲基化)^[43]等关键词的出现预

示未来研究将更加重视基因差异对药物反应的影响,并推动个体化医疗的发展。“mechanism”(机制)和“cytochrome p450 2e1 genotype”(细胞色素 P450 2E1 基因型)^[44]等关键词则表明对机制层面的深入研究仍将是热点。“infection”(感染)和“cells”(细胞)的出现说明该领域的研究正逐渐拓展至感染病学、细胞生物学和药理学等跨学科方向。值得注意的是,一些关键词在特定时期内集中出现后研究热度有所下降,如“STRANSFERASE M1”(2012—2014)、“HEPATOTOXICITY”(2015—2017)、“CYTOCHROME P450 2E1”(2012—2014)和“CYP2E1”(2012—2013)。这种变化可能意味着相关问题已得到阶段性解答,或新的研究热点逐渐出现,从而转移了学者的关注。例如,“CYP2E1”相关研究热度下降提示研究者已对该酶在 ATB-DILI 中的作用有了更深入理解,研究重点逐步转向其他潜在的生物标志物或机制。

总体而言,ATB-DILI 研究正从疾病关联层面逐步延伸至个体化治疗与预防策略的构建,同时数据驱动的分析方法和跨学科研究模式预计将在未来发挥更加重要的作用。

本研究仍也存在一定局限性。首先,数据来源可能带来潜在偏差。本研究主要依托 WOS 和 CNKI 数据库,并仅纳入期刊发表的研究论文与评论,虽然这两个数据库涵盖了大部分相关成果,但仍有可能遗漏部分重要研究。然而,鉴于其在国内外学术研究中的代表性,此类偏差对整体趋势分析的影响相对有限。其次,早期文献的整理存在一定挑战,由于当时的出版格式与现行标准存在差异,部分信息可能未能被完整提取。此外,在数据分析过程中,高被引文献往往更易受到关注,而近期发表但尚未获得较多引用的研究可能被低估,从而在一定程度上影响了对前沿动态的全面呈现。尽管如此,本研究在揭示 ATB-DILI 全球研究趋势与研究热点方面仍具有重要参考价值,可为相关学者提供系统性视角,并在期刊选择及研究方向把握上提供有益借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 舒薇,刘宇红.世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》解读[J].结核与肺部疾病杂志,2024,5(1): 15-19. Shu W, Liu Y H. Interpretation of WHO global tuberculosis report 2023 [J]. J Tuberc Lung Dis, 2024, 5(1): 15-19.

- [2] Liu Y H, Guo Y, Xu H, et al. Impact of non-alcoholic simple fatty liver disease on antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 3667-3671.
- [3] Huang C K, Huang J Y, Chang C H, et al. The effect of statins on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with active tuberculosis: A cohort study [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2024, 57(3): 498-508.
- [4] 李东良, 周晓玲, 敖秀兰. 间接型药物性肝损伤: 新类型与新挑战 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 921-926.
Li D L, Zhou X L, Ao X L. Indirect drug-induced liver injury: New types and new challenges [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(5): 921-926.
- [5] Chen R, Wang J, Zhang Y, et al. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 883-897.
- [6] Xu Y, Cao Z Q, Chen T, et al. Trends in metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: A bibliometric analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1245719.
- [7] Guo J S, Wang H, Li Y, et al. Nanotechnology in coronary heart disease [J]. *Acta Biomater*, 2023, 171: 37-67.
- [8] Allen L, Jones C, Dolby K, et al. Looking for landmarks: The role of expert review and bibliometric analysis in evaluating scientific publication outputs [J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5910.
- [9] Garfield E. 100 citation classics from the journal of the American medical association [J]. *JAMA*, 1987, 257(1): 52-59.
- [10] Celik E, Dokur M. The most cited articles on cancer immunotherapy: An update study [J]. *J BUON*, 2020, 25(2): 1178-1192.
- [11] Suzan V, Suzan A A. A bibliometric analysis of sarcopenia: Top 100 articles [J]. *Eur Geriatr Med*, 2021, 12(1): 185-191.
- [12] Donthu N, Kumar S, Mukherjee D, et al. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines [J]. *J Bus Res*, 2021, 133: 285-296.
- [13] Song B, Lin Z Y, Feng C Y, et al. Global research landscape and trends of papillary thyroid cancer therapy: A bibliometric analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1252389.
- [14] 王萍, 李雅凡, 易香芮, 等. 基于 CiteSpace 对蒙药草乌相关研究进展及炮制减毒原理的可视化分析 [J]. *中草药*, 2025, 56(15): 5538-5550.
Wang P, Li Y F, Yi X R, et al. Visual analysis of research progress on Mongolian medicine *Aconiti Kusnezoffii Radix* and principles of detoxification by processing based on CiteSpace [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(15): 5538-5550.
- [15] 郭桐君, 李玉红, 朱凌妍, 等. *CYP3A5*3* 和 *CYP3A4*18B* 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的关系 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(9): 897-900, 909.
Guo T J, Li Y H, Zhu L Y, et al. Association between *CYP3A5*3/CYP3A4*18-B* gene polymorphisms and liver injury induced by anti-tuberculosis drugs [J]. *Chin J Dis Contr Prev*, 2016, 20(9): 897-900, 909.
- [16] 徐杰, 张一杨, 马玉, 等. SIRT1 及炎症细胞因子在不同抗结核药物致肝损伤中的作用 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(11): 983-989.
Xu J, Zhang Y Y, Ma Y, et al. Role of SIRT1 and inflammatory factors in liver injury induced by different anti-tuberculosis drugs [J]. *J China Med Univ*, 2019, 48(11): 983-989.
- [17] 李标, 孔化文, 李玉红, 等. IL-10 启动子区基因多态性与抗结核药物性肝损伤关系 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(1): 56-59, 74.
Li B, Kong H W, Li Y H, et al. Relationship between genetic polymorphisms of IL-10 promoter and antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *Chin J Dis Contr Prev*, 2019, 23(1): 56-59, 74.
- [18] 李金凤, 崔梦祥, 龙奕妃, 等. NADH 通过 SIRT1/Nrf2 通路缓解小鼠抗结核药物性肝损伤及凋亡 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(12): 2089-2094.
Li J F, Cui M X, Long Y F, et al. NADH alleviates anti-tuberculosis drug-induced liver injury and apoptosis in mice through SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(12): 2089-2094.
- [19] 陆利欢, 陈诗娴, 龚婧晔, 等. *MnSOD* 基因多态性与常熟地区抗结核药致肝损害的关系 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2017, 27(2): 142-145, 149.
Lu L H, Chen S X, Gong J Y, et al. *MnSOD* polymorphisms and antituberculosis drug-induced liver injury in Changshu [J]. *J Jiangsu Univ Med Ed*, 2017, 27(2): 142-145, 149.
- [20] 吴雪娇, 彭江丽, 樊浩, 等. 310 例抗结核药物性肝损伤患者临床特点及预后影响因素分析 [J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(3): 157-165.
Wu X J, Peng J L, Fan H, et al. Clinical features and prognostic factors of 310 patients with antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *J Kunming Med Univ*, 2024, 45(3): 157-165.
- [21] Liu W P, Lu L H, Pan H Q, et al. Heme oxygenase-1 and hemopexin gene polymorphisms and the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in China [J]. *Pharmacogenomics*, 2022, 23(7): 431-441.
- [22] Yang M M, Pan H Q, Chen H B, et al. Association between

- NR1I2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in an Eastern Chinese Han population: A case-control study [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 83: 104349.
- [23] Ji G Y, Wang Y, Wu S Q, et al. Association between TXNRD1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a prospective study [J]. *Genet Mol Res*, 2016, doi:10.4238/gmr.15038296.
- [24] Han B, He Y W, Zhu M, et al. Association of gene polymorphisms and serum levels of ALAS1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury [J]. *J Clin Pharmacol*, 2025, 65(2): 197-205.
- [25] Wu S Q, Wang Y, Zhang M M, et al. Transforming growth factor-beta 1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced liver injury. Polymorphisms in TGFβ1 and its relationship with anti-tuberculosis drug-induced liver injury [J]. *Therapie*, 2019, 74(3): 399-406.
- [26] Chen G, Wu S Q, Feng M, et al. Association of UGT2B7 polymorphisms with risk of induced liver injury by anti-tuberculosis drugs in Chinese Han [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(4): 434-438.
- [27] Chen G, Mao W, Wu S Q, et al. Rs7574865 polymorphism of STAT4 and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese Han [J]. *Genes Genom*, 2017, 39(11): 1249-1254.
- [28] Wu S Q, Wang Y J, Tang X Y, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) and the incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157478.
- [29] Wang Y, Xiang X, Wu S Q, et al. Association of *CYP2B6* gene polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese population [J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 51: 198-202.
- [30] Zhang J W, Zhou W, Ma S J, et al. Combined electronic medical records and gene polymorphism characteristics to establish an anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury (ATDH) prediction model and evaluate the prediction value [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(20): 1114.
- [31] Wang M G, Wu S Q, Zhang M M, et al. Urine metabolomics and microbiome analyses reveal the mechanism of anti-tuberculosis drug-induced liver injury, as assessed for causality using the updated RUCAM: A prospective study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1002126.
- [32] Chen X, Zhang C, Wang H, et al. Altered integrity and decreased expression of hepatocyte tight junctions in rifampicin-induced cholestasis in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 240(1): 26-36.
- [33] Yang Y, Liu L, Xu M, et al. Tanshinone II_A may alleviate rifampin-induced cholestasis by regulating the expression and function of NTCP [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(6): 1003-1011.
- [34] Miao Y, Zhang Y, Yin L H. Trends in hepatocellular carcinoma research from 2008 to 2017: A bibliometric analysis [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5477.
- [35] 江硕, 赵珍珍, 周娟, 等. *HLA-DQB2* 基因多态性与中国西部人群抗结核药物致肝损伤的关联性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(4): 491-496, 501.
Jiang S, Zhao Z Z, Zhou J, et al. Relationship between *HLA-DQB2* gene polymorphism and anti-tuberculosis drugs-induced hepatotoxicity in western Chinese population [J]. *Int J Lab Med*, 2022, 43(4): 491-496, 501.
- [36] 王登朝, 宋佳佳, 白浩, 等. *HKDC-1* 基因多态性与中国西部结核病患者一线抗结核药物性肝损伤的相关性研究 [J]. *华西医学*, 2019, 34(8): 878-884.
Wang D C, Song J J, Bai H, et al. Genetic variants of *HKDC-1* associated with first-line anti-tuberculosis drug-induced liver injury in tuberculosis patients in western China [J]. *West China Med J*, 2019, 34(8): 878-884.
- [37] 李思云, 麦穗晴, 林迎瑶, 等. 水飞蓟宾改善 INH/RFP 致肝损伤模型中原卟啉 IX 的作用及其机制 [J]. *解剖学研究*, 2022, 44(2): 151-155.
Li S Y, Mai S Q, Lin Y Y, et al. Study on the mechanism of Silybin improving the accumulation of protoporphyrin IX in INH/RFP induced liver injury model [J]. *Anat Res*, 2022, 44(2): 151-155.
- [38] 陈木兴, 吴迪, 林友飞, 等. 抗结核药物引发肝损伤的影响因素研究进展 [J]. *抗感染药学*, 2023, 20(10): 1046-1050.
Chen M X, Wu D, Lin Y F, et al. Research progress in influencing factors of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs [J]. *Anti Infect Pharm*, 2023, 20(10): 1046-1050.
- [39] 耿俊玲, 张伊楠, 潘洪秋. 结核病患者发生药物性肝损伤风险预测模型的构建与验证 [J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(6): 699-706.
Geng J L, Zhang Y N, Pan H Q. Establishment and validation of a risk prediction model for drug-induced liver injury in patients with tuberculosis [J]. *Chin J Antituberc*, 2024, 46(6): 699-706.
- [40] Sun F, Chen Y, Xiang Y, et al. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A Meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(9): 994-1002.
- [41] Wang P C, Pradhan K, Zhong X B, et al. Isoniazid

- metabolism and hepatotoxicity [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 384-392.
- [42] Tafazoli S, Mashregi M, O'Brien P J. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 229(1): 94-101.
- [43] He L, Gao L, Shi Z, et al. Involvement of cytochrome P450 1A1 and glutathione S-transferase P1 polymorphisms and promoter hypermethylation in the progression of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A case-control study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119481.
- [44] 米玉倩, 梁晓峰, 吴静. 中国人群细胞色素 P450 2E1(*CYP 2E1*)基因多态性与胃癌易感性的 Meta 分析 [J]. *卫生研究*, 2018, 47(3): 476-481.
- Mi Y Q, Liang X F, Wu J. Meta-analysis on association between genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1 and susceptibility to Chinese gastric cancer [J]. *J Hyg Res*, 2018, 47(3): 476-481.

[责任编辑 孙英杰]