

基于 CiteSpace 的 2016—2021 年国内外中药质量标志物研究文献的计量学分析

朱素梅¹, 覃仕娜¹, 覃淼¹, 黄金梅¹, 莫钧茹¹, 李泊村¹, 梁健钦^{1,2}, 奉建芳^{1,2*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西优势中成药与民族药开发工程技术研究中心, 广西 南宁 530200

摘要: 目的 归纳总结中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 研究现状及预测其发展趋势。方法 利用中国知网 (CNKI) 和 Web of Science 核心集数据库, 检索中药 Q-Marker 的相关文献, 运用文献计量学及 CiteSpace 5.7.R5 软件对研究作者、研究机构及关键词等内容进行可视化展示。**结果** 经过筛选最终入选中文文献 279 篇、英文文献 70 篇。中、英文文献作者合作网络分析显示, 刘昌孝是 Q-Marker 研究领域发文量最多的作者, 并能形成稳定的核心研究团队; 发文机构分析显示, 天津药物研究院和天津中医药大学是 Q-Marker 研究的重要科研机构, 机构间合作较多; 中、英文文献关键词分析显示, Q-Marker 的研究内容主要集中在质量标准、指纹图谱、质量控制、一测多评、网络药理学等相关领域。**结论** 通过网络药理学、代谢组学、化学物质组学结合现代分析技术辨识中药及复方、经典名方的 Q-Marker, 并用于质量控制是当前研究热点。中药 Q-Marker 的研究处于高速发展时期, 未来在蛋白、基因和信号通路层面辨识和验证 Q-Marker 是发展趋势。

关键词: 中药质量标志物; 文献计量学; 可视化分析; 知识图谱; CiteSpace

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2575-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.009

Bibliometric analysis of literatures on quality marker of Chinese medicine at domestic and abroad from 2016 to 2021 based on CiteSpace

ZHU Su-mei¹, QIN Shi-na¹, QIN Miao¹, HUANG Jin-mei¹, MO Jun-ru¹, LI Bo-cun¹, LIANG Jian-qin^{1,2}, FENG Jian-fang^{1,2}

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi Superior Proprietary Chinese Medicine and Ethnic Medicine Development Engineering Technology Research Center, Nanning 530200, China

Abstract: Objective To summarize the research status and predict the development trend of quality marker (Q-marker) in traditional Chinese medicine. **Methods** CNKI and Web of Science core database were used to search the related literatures of Q-Marker. Bibliometrics and CiteSpace 5.7.R5 software were used to visualize the research authors, research institutions, and keywords. **Results** After screening, a total of 279 Chinese and 70 English literatures were selected. According to the analysis of the collaboration network of Chinese and English literature authors, Chang-xiao Liu was the most prolific author in Q-Marker research field, who can form a stable core research team. The analysis of the issuing institutions showed that Tianjin Institute of Pharmaceutical Research and Tianjin University of Traditional Chinese Medicine were important scientific research institutions of Q-Marker research, with more cooperation among them. The keywords analysis of Chinese and English literature showed that the research related to Q-Marker mainly focused on quality standard, fingerprint, quality control, one test multiple evaluation, network pharmacology, and other related fields. **Conclusion** It is a hot topic to identify the Q-Marker of traditional Chinese medicine, compound prescription and classic prescription through network pharmacology, metabonomics, chemical matter omics combined with modern analytical technology, and applied it to quality control. The research on Q-Marker of traditional Chinese was in a period

收稿日期: 2021-03-24

基金项目: 中国科学院科技服务网络计划 (STS 计划) 区域重点项目 (KFJ-STZ-QYZD-2021-03-002); 广西自然科学基金项目 (2020GXNSFAA238035); 广西科技基地和人才专项 (桂科 AD20238058)

作者简介: 朱素梅 (1996—), 女, 2020 级在读硕士生, 从事中药新药开发。Tel: 15177589769 E-mail: 1627555900@qq.com

*通信作者: 奉建芳, 教授, 博士生导师。Tel: 13817588549 E-mail: fengjianfang@vip.163.com

of rapid development. In the future, it will be the development trend to identify and verify Q-Marker at protein, gene and signaling pathway scale.

Key words: quality marker; Q-Marker; literature metrological analysis; information visualization; knowledge map; CiteSpace

中药质量是中药发挥临床疗效的重要保障,是中药产业可持续高质量发展的生命线,是中医药界广大人员关注的焦点。如何精准控制中药质量,以确保中药安全性和有效性至关重要。2016年,刘昌孝院士首次提出中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)的新概念^[1],经过多年研究, Q-Marker理论不断发展和完善,比如 Q-Marker的“五要素”属性(即有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍)有效关联了“中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分”^[2-3],开创中药质量研究新模式,在中药制药领域引起强烈的反响。中药 Q-Marker从概念提出到理论深化再发展到实际应用,尝试从多维度揭示一些中药治疗疾病本质的科学内涵,成为近5年来中药质量评价、质量控制领域的热点。有关中药 Q-Marker的研究越来越多,发文量逐年上升,但相关的文献计量学研究工作未见报道。

CiteSpace是由美国德雷塞尔大学陈超美博士在2003年开发的一款基于Java程序的可视化知识图谱分析工具,可对某个领域已有文献进行分析,更直观地了解该领域趋势和现状,在信息分析领域已成为影响力较大的软件,被广泛应用于医药学领域^[4-7]。

本研究以Web of Science(WOS)核心合集数据库和中国知网(CNKI)全文数据库为数据来源,收集了自2016年至2021年3月10日关于中药 Q-Marker研究的相关文献,利用最新版本CiteSpace 5.7.R5(<https://citespace.podia.com/courses/download>)对文献的年发文量、作者、研究机构和关键词等进行文献计量分析,构建可视化图谱,展示近5年中中药 Q-Marker研究的现状、发展脉络及热点。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究将国内论文收录数量最多、规模最大的CNKI中文数据库和全球最大、覆盖学科最多的WOS英文数据库,作为本研究的来源数据库。

CNKI数据库检索中文文献,检索条件设定为:主题(topical subject, SU)=质量标志物 or SU=Q-marker or SU=quality marker,检索日期为2016年1月1日—2021年3月10日,共得到相关中文

文献545篇。对检索结果人工进行筛选,删除新闻、会议征稿、通知等非学术性文献和与主题不相关的无效性文献,最后得到279篇有效文献。将相关文献题录以Refwork格式导出,并通过CiteSpace 5.7.R5完成数据转换。

WOS平台选取web of science core collection数据库,检索策略:SU=“quality marker” or SU“Q-marker” not SU “marker”,时间范围设置为2016年5月1日—2021年3月10日,对所得文献进行整理,去除与“quality marker”或“Q-marker”无关的文献,获得70篇有效文献。每条数据下载记录内容为全记录与引用的参考文献,以纯文本格式导出。

1.2 文献分析方法

使用基于Java平台的文献计量分析软件CiteSpace 5.7.R5进行分析。首先,用该软件对原始数据进行去重复等转换,阈值参数设置:“Node Types”值分别设定为author、institute、keyword,“Top N”值设定为50,剪枝策略选择PruningSlice Network。然后,在相关研究中选择作者(author)、关键词(keyword)、机构(institute)等节点进行分析。

1.3 数据可视化

根据各设置参数,对纳入的279篇中药 Q-Marker的中文文献和70篇英文文献进行发文趋势分析、作者合作网络分析、机构合作网络分析,对关键词进行共现分析、聚类分析及突现分析,并基于软件提示,结合人工文献阅读和信息整合对图谱信息进行深入分析。

2 结果

2.1 近5年发文趋势

对中药 Q-Marker中英文文献的发文趋势进行分析,如图1可知,自2016年刘昌孝院士^[1]首次提出中药 Q-Marker的概念以来,2016至2020年期间中文发文量均呈逐年增长,2019、2020年能保持80篇以上。值得注意的是,与2020年1~2月发文量4篇相比,2021年1~2月发文量高达16篇,预测2021年发文保持持续增长态势。

此外,与中文文献相比,中药 Q-Marker国外发文量较少,2018年发文数量最大,此后2年减少。

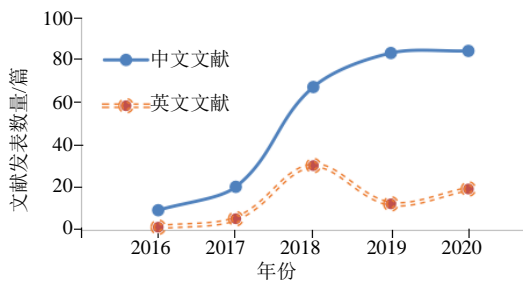


图1 中药 Q-marker 的中英文文献发文量年度分布

Fig. 1 Annual distribution of Chinese and English literature on Q-marker

2.2 作者合作网络分析

研究作者共现图谱可以反映该研究领域的核心作者、合作强度及其互引关系，可为评价研究学者的学术影响力提供参考^[8]。对发文作者的定量分析，可以在分析某一研究主题核心作者的同时，进一步分析研究共同体的研究状况^[9]。本研究使用 CiteSpace 5.7 R5 分别对 CNKI 和 WOS 数据库的相关文献进行分析，获得了中药 Q-Marker 研究作者的合作网络图谱。网络中，每个作者姓名的字体大小与相应的节点有关，节点代表论文数量，节点越大，表示发文量越多，也间接反映了该作者的影响力；弯曲的连接线代表作者之间的协作关系^[10-11]。

如图 2 所示，中文文献作者合作网络包括 187 个节点、447 条连线，英文文献作者合作网络包括 163 个节点、417 条连线。中文文献作者合作网络中，可看到大约 6 个大团队及多个小团队，这些团队相对独立的团队，团队间未能展现合作关系，它们是刘昌孝、陆兔林、秦雪梅、王玉、冯利梅、刘良等团队。

其中，以刘昌孝（天津药物研究院、天津中医药大学）领衔的团队包括 53 个节点，连接线紧密，提示该团队是中药 Q-Marker 研究领域最具影响力、竞争力的团队，发文量高（见表 1），不同的作者之间合作紧密。刘昌孝团队内部还可以形成几个子网络，比如彭代银（安徽中医药大学）团队、邓家刚（广西中医药大学）团队、肖小河（中国人民解放军第三〇二医院全军中药研究所）团队等，这些团队致力于中药生物属性、制造过程及配伍理论等中医药体系的研究，先后提出中药 Q-Marker 的概念，系统开展中药“有效性-物质基础-质量控制标志性成分”研究，着眼于全过程物质基础的特有、差异、动态变化和质量的传递性、溯源性，使中药质量研究得到了长足的进步，是推动中药 Q-Marker 理论研究的中坚力量。其他几个团队虽没有相互协作，但依然是中药 Q-Marker 理论研究领域重要组成部分，不可或缺的力量。

在外文文献作者合作网络中，可分成 5 个团队，但是不难发现这些外文研究作者大部分还是来自中国，刘昌孝组成的团队依然是最核心、最庞大的网络。与中文文献作者合作网络相比，王喜军/张爱华（黑龙江中医药大学）、贺福元（湖南中医药大学）团队主要发表外文，而中文论文发文量相对较少。以上提示，国外尚未形成有影响力的 Q-Marker 研究团队，担负起对外交流任务的主要还是刘昌孝、王喜军、张爱华等中医药专家。

2.3 机构合作网络分析

利用软件 CiteSpace 5.7 R5 对纳入的 2016 年—2021 年 3 月的研究文献包含的机构进行统计，绘制机构合作共现图，了解关于中药 Q-Marker 研究的机

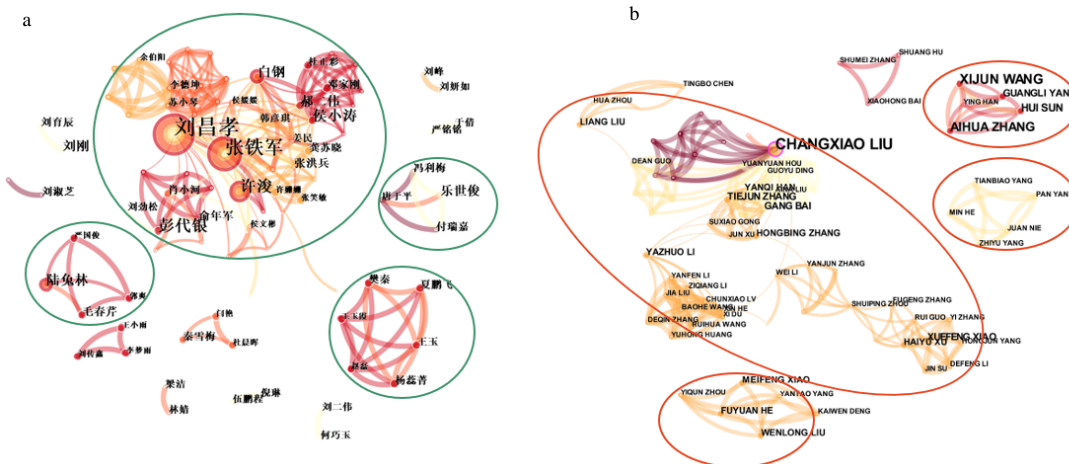


图2 中药 Q-marker 研究中文 (a) 和英文 (b) 文献作者合作图谱

Fig. 2 Collaborative author atlas of Chinese (a) and English (b) literatures on Q-marker researches

表 1 前 10 的作者和发文量

Table 1 Top 10 authors and publications of Chinese and English literatures

| 序号 | 中文文献 | | 英文文献 | |
|----|------|-----|-----------------|-----|
| | 作者 | 发文量 | 作者 | 发文量 |
| 1 | 刘昌孝 | 37 | LIU Chang-xiao | 12 |
| 2 | 张铁军 | 27 | WANG Xi jun | 7 |
| 3 | 许浚 | 16 | ZHANG Ai-hua | 6 |
| 4 | 侯小涛 | 9 | SUN Hui | 5 |
| 5 | 陆兔林 | 9 | XIAO Xue-feng | 4 |
| 6 | 郝二伟 | 9 | YAN Guang-li | 4 |
| 7 | 龚苏晓 | 9 | BAI Gang | 4 |
| 8 | 白钢 | 8 | ZHANG Tie-jun | 4 |
| 9 | 张洪兵 | 8 | XIAO Mei-feng | 3 |
| 10 | 邓家刚 | 8 | ZHANG Hong-bing | 3 |

构分布情况及合作情况。

由图 3 可见，共有 164 家机构参与 Q-marker 的研究。中文论文发文超过 10 篇的有 5 个单位：甘肃中医药大学（16 篇）、北京中医药大学中药学院（11 篇）、广西中医药大学（13 篇）、天津药物研究院（13 篇）、天津中医药大学（10 篇）。英文论文发文超过 10 篇的有 3 个单位：天津中医药大学（18 篇）、天津药物研究院（13 篇）、澳门科技大学（11 篇）。以上提示，目前研究中药 Q-Marker 的最主要机构是天津中医药大学、天津药物研究院。

通过网络中介中性值分析发现，具有影响力的科研机构为天津药物研究院（中文/外文论文中介中性值分别为 0.19、0.50）、天津中医药大学（中文/外文论文中介中性值分别为 0.16、0.23）、澳门科技大学（外文论文中介中性值为 0.41）、中国中医科学

院（中文论文中介中性值为 0.19）、广州中医药大学（中文论文中介中性值为 0.13）、北京大学中医药学院（中文论文中介中性值为 0.13）。

值得注意的是，甘肃中医药大学发文量靠前但中介中性值偏低，提示其影响力较低。与甘肃中医药大学相反的是，澳门科技大学在中文发文量很少，但其在英文论文发文上占有绝对优势，且其与国内天津中医药大学等主要机构均有协作，可见澳门科技大学在中药 Q-Marker 领域还是颇具有影响力。

此外，从中文/外文文献机构网络连接线可知，在中药 Q-Marker 研究领域，天津中医药大学、天津药物研究院与广西中医药大学、中国中医科学院中药研究所、北京中医药大学、中国食品药品检定研究院、中国人民解放军总医院第五医学中心、澳门科技大学、黑龙江中医药大学、广州中医药大学、

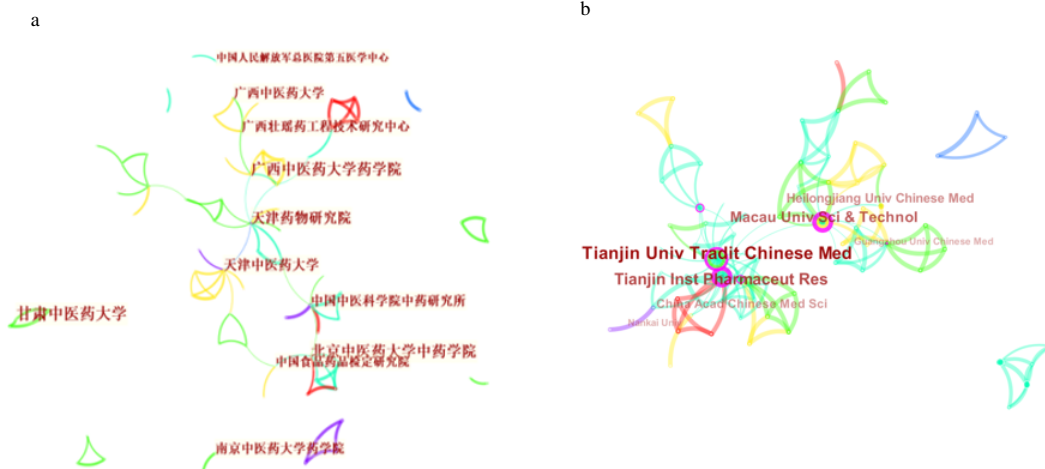


图 3 中文 (a) 和英文 (b) 文献机构合作图谱

Fig. 3 Collaborative institution atlas of Chinese (a) and English (b) literature

南开大学的中医药研究机构建立良好的合作关系。甘肃中医药大学、南京中医药大学是相对独立地开展 Q-Marker 研究。

2.4 关键词分析

2.4.1 关键词共现分析 关键词是对论文主题的高度概括，研究领域内广受关注的核心问题探索会形成高频次、高中心性的论文关键词，可以借此来确定某研究领域的热点^[12]。在 Citespace 5.7 R5 绘制的关键词共现图谱中，关键词之间的连线表示二者的共现关系，连线的粗细表示二者共现次数的多少。根据 T 值来划分高、低频词，公式为 $T = [-1 + (1 + 8I)^{1/2}] / 2$ (T 为高频词出现的最低次数， I 为关键词的个数)。

由图 4 可见，中文、英文关键词共现分析网络分别由 261 个节点、746 条连线和 171 个节点、568 条连线组成， T 值分别为 22.35、18.00，提示中文、外文关键词分别出现 22 次、18 次以上的是高频关键词。

由表 2 可见，中文高频关键词为“中药质量标志物”(246 次)、“质量控制”(50 次)、“指纹图谱”(49 次)、“化学成分”(45 次)、“网络药理学”(44 次)、“质量标准”(42 次)、“一测多评”(39 次)、“药理作用”(33 次)、“质量评价”(29 次)、“中药”(25 次)；英文高频关键词只有“quality marker”(45 次)。高中介中心性的中文关键词为：“质量控制”(0.33)、“指纹图谱”(0.28)、“中药质量标志物”(0.22)、“一测多评”(0.22)、“质量标准”(0.21)、“质量评价”(0.17)、“网络药理学”(0.16)、“中药”(0.12)、“含量测定”(0.11)；高中介中心性的英文

关键词为“quality marker”(0.38)、“identification”(0.24)、“fingerprint”(0.2)、“performance liquid chromatography”(0.18)、“mass spectrometry”(0.17)、“flavonoid”(0.16)、“quality control”(0.15)、“metabolomics”(0.12)、“constituent”(0.11)、“endometriosis”(0.10)。

综合分析高频次、高中心性关键词分布，可以基本确定当前研究 Q-Marker 热点为：通过指纹图谱、一测多评、网络药理学等多技术应用，预测中药 Q-Marker，为中药及其制剂建立质量标准、进行质量控制。

2.4.2 关键词聚类分析 在共现网络的基础上，采用对数似然比(log-likelihood rate, LLR)方法对文献中关系紧密的关键词进行聚类分析。一般认为，聚类模块值(Q) > 0.3，提示聚类结构显著；平均轮廓值(S) > 0.7 意味着聚类是令人信服的^[13]。如图 5 所示，中文文献纳入关键词 261 个，连线 746 条，共形成 7 个聚类，聚类模块值 Q 为 0.598 5，经聚类分析得到的研究重点分别为化学成分、质量标准、HPLC、含量测定、饮片、桂枝、5-二咖啡酰奎宁酸；英文文献纳入关键词 171 个，连线 568 条，形成 8 个聚类，聚类模块值 Q 为 0.581 4，经聚类分析得到的研究重点分别为 chinmedomics (中医方证代谢组学)、pharmacokinetics (药动学)、multicomponent determination (多组分测定)、in silico spectra (仿真光谱)、deep eutectic solvent (深共熔溶剂)、zebrafish thrombosis model (斑马鱼血栓模型)。中文、英文关键词的聚类 S 值分别为 0.827 8、

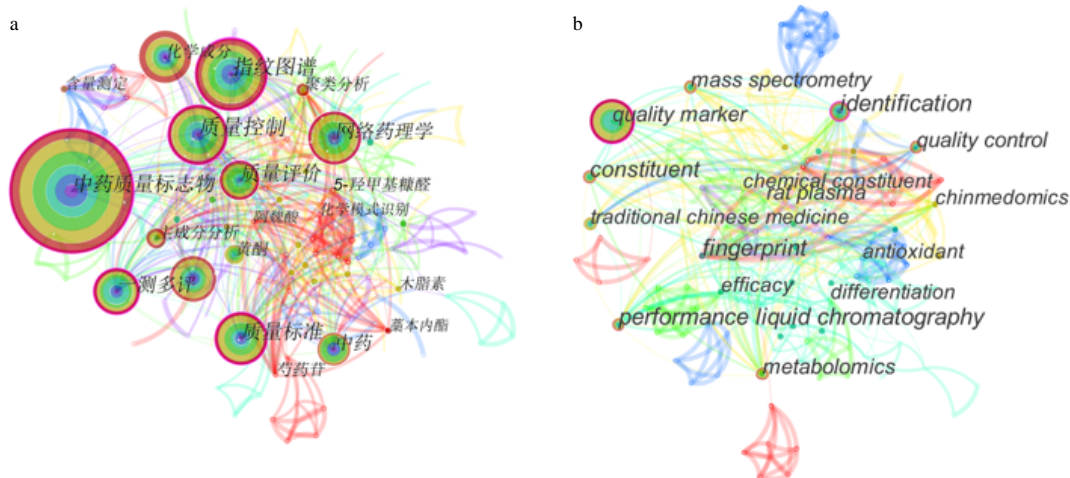


图 4 中文 (a) 和英文 (b) 文献关键词共现关系

Fig. 4 Co-occurrence relationship of key words in Chinese (a) and English (b) literature

表 2 排名前 15 位中英文文献关键词

Table 2 Top 15 keywords information in English and Chinese literature

| 序号 | 中文文献关键分析词 | | | 英文文献关键分析词 | | |
|----|-----------|-----|------|-----------------------------------|----|------|
| | 关键词 | 词频 | 中心性 | 关键词 | 词频 | 中心性 |
| 1 | 中药质量标志物 | 246 | 0.22 | quality marker | 45 | 0.38 |
| 2 | 质量控制 | 50 | 0.33 | tradition Chinese medicine | 14 | 0.06 |
| 3 | 指纹图谱 | 49 | 0.28 | identification | 12 | 0.24 |
| 4 | 化学成分 | 45 | 0.05 | quality control | 12 | 0.15 |
| 5 | 网络药理学 | 44 | 0.16 | performance liquid chromatography | 9 | 0.18 |
| 6 | 质量标准 | 42 | 0.21 | metabolomics | 9 | 0.12 |
| 7 | 一测多评 | 39 | 0.22 | constituent | 9 | 0.11 |
| 8 | 药理作用 | 33 | 0.03 | mass spectrometry | 7 | 0.17 |
| 9 | 质量评价 | 29 | 0.17 | quantitative analysis | 6 | 0.05 |
| 10 | 中药 | 25 | 0.12 | fingerprint | 6 | 0.20 |
| 11 | 主成分分析 | 17 | 0.01 | chemometrics | 5 | 0.04 |
| 12 | 黄酮 | 15 | 0.03 | pharmacokinetics | 5 | 0.01 |
| 13 | 聚类分析 | 13 | 0.01 | chemometrics | 5 | 0.08 |
| 14 | 含量测定 | 11 | 0.11 | efficacy | 5 | 0.08 |
| 15 | 临床应用 | 10 | 0.00 | medicine | 5 | 0.03 |

0.835 7, 表明聚类结果是可信的。导出聚类明细表, 提取关键词并对其归纳, 见表 3、4。

通过对比中文、外文关键词聚类结果发现, 中文、外文研究重点(体现在关键词上)差别较大, 中文研究内容和方向更倾向于中药质量控制, 而外文则集中在应用高通量分析技术(比如代谢组学、质谱、仿真光谱)检测成分, 重点有所不同。

2.4.3 关键词突现分析 关键词是论文的核心概

括, 关键词突现则是指关键词在较短时间内使用频次显著增加, 通过对关键词行突现分析可以明确某一时间段内的研究重点与热点, 判断研究的发展动向与前沿研究^[14]。突变的开始时间和结束时间分别用“begin”和“end”表示, “strength”是关键词突现强度, 强度越高表示影响力越大。关键词突现(图 6、7)中, 浅蓝色部分代表本研究纳入文献的时间跨度, 红色部分代表某关键词爆发的起止时间。

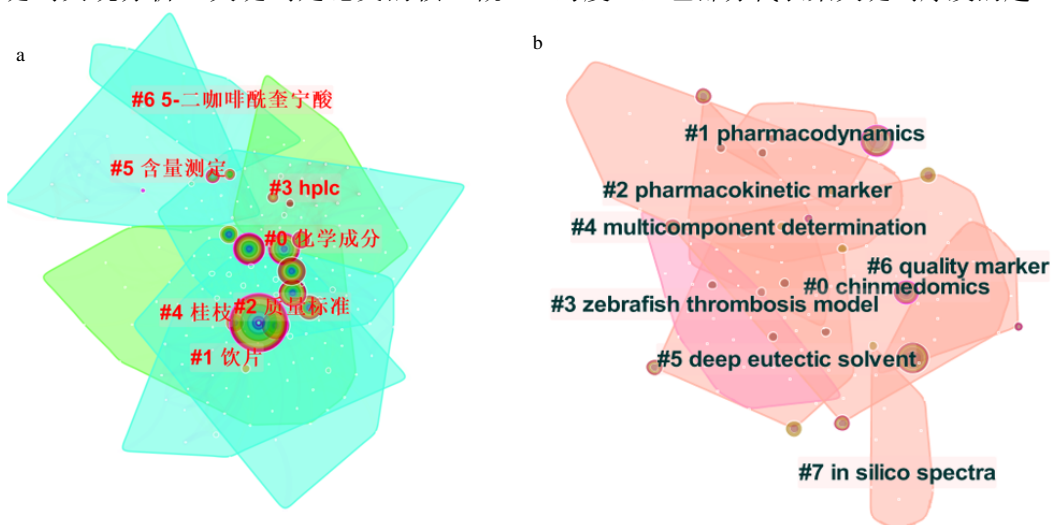


图 5 中文 (a) 和英文 (b) 文献关键词聚类图

Fig. 5 Key words cluster diagram of Chinese (a) and English (b) literatures

表3 中文文献关键词前8个聚类信息

Table 3 Top eight clusters detail on Chinese literatures

| 聚类号 | 文献量 | 轮廓值 | 平均年份 | 标签词 |
|-----|-----|-------|------|---|
| 0 | 44 | 0.909 | 2018 | 质量标志物; 外观性状; 中药材商品等级; 专家共识法; 棕矢车菊素; 网络药理学; 6"-香豆酰京尼平龙胆二糖苷; 鸡屎藤次苷甲酯; Nf- κ b 通路; 肝毒质量标志物; 葛根苓连汤; 溃疡性结肠炎相关结肠癌; 指标成分组合物; 入血分析; 4-O-反式-咖啡酰葡萄糖酸; 2-O-反式-咖啡酰葡萄糖酸; 3-O-反式-咖啡酰葡萄糖酸 |
| 1 | 38 | 0.86 | 2017 | 质量标志物; 免疫调节; 谱效筛选; 网络药理学; 中药质量; 质量评价; 优质产品; 去甲氧基姜黄素; 双去甲氧基姜黄素; 质量标准; 三萜皂苷类; formulation; 谱效筛选; secondary metabolites; quality marker; quantitative analysis; quality administration |
| 2 | 29 | 0.774 | 2018 | 质量标志物; 灰色关联度分析法; 药效标志物; 中药代谢组学; 化学物质组; 海马补肾丸; 莪术二酮; 药效物质基础; 京尼平苷酸; 质量评价; 作用机制; 元胡止痛滴丸; 研究思路; 饮片质量控制; 多成分定量测定; β -榄香烯; 呋喃二烯; 指纹图谱 |
| 3 | 28 | 0.55 | 2017 | 一测多评法; 质量评价; 丁蔻理中丸; 校正因子; 白术内酯 I; 复方丹参片; 相关性分析; 丹参酮 II _A ; 丹参酮 I; 隐丹参酮; 质量标志物; 次生代谢物; 质量标准; 药用资源; 质量管理; 美多罗米; uhplc |
| 4 | 27 | 0.829 | 2017 | 质量标志物; 化学成分; 药理作用; 质量评价; 酸枣仁汤; 中药配方颗粒; 中药汤剂; 当归补血汤; 王不留行; 质量控制; 经典名方; 桃红四物汤 |
| 5 | 24 | 0.854 | 2019 | 苦杏仁苷; 5-羟甲基糠醛; 偏最小二乘法-判别分析; 冷冻干燥; 经典名方; 桃红四物汤; 标准汤剂; 异甘草苷; 制备工艺; 芹糖异甘草苷 |
| 6 | 12 | 0.961 | 2017 | 含量测定; hplc-ms/ms; 成分转移; 定量制剂质量标志物 |
| 7 | 4 | 0.987 | 2017 | 元胡止痛方; 延胡索; 白芷; 质量标志物; 配伍; 延胡索甲素; 延胡索乙素; 原阿片碱; 欧前胡素; 异欧前胡素; 脑组织分布 |

由图6可见,以时间跨度为2年进行统计时,每个阶段的研究重点和热点均不同。2016年关键词突现“药效”“中药资源”;2017—2018年关键词突现“一测多评”“多元统计”;2018—2019年关键词突现“代谢组学”;2020—2021年关键词突现“抗肿瘤”“抗炎”“挥发油”和“生物碱”。

由图7可见,英文文献关键词突现图中,2016年突现“chemometrics”(化学计量学)、“identification”(鉴别),2017年突现关键词“acid”(酸),2018年突现“medicine”(药物)“component”(成分),

2019年突现“chinmedomics”(中医方证代谢组学)、“metabolomics”(代谢组学)、“rat plasma”(大鼠血浆)“quality marker”(Q-marker),2020年突现“target”(靶点)“pathway”(通路)。

由图6、7所示,以时间跨度为1年进行统计分析,每个阶段的研究重点和热点均不同。2016年,刘昌孝刚提出基于药效的Q-marker的理念,并希望应用在包括中药资源在内的质量控制领域,关键词突现“药效”“中药资源”“chemometrics”(化学计量学)“identification”(鉴别);2017—2018年,重

表4 英文文献关键词前8个聚类类团信息表
Table 4 Top eight clusters detail on English literature

| 聚类号 | 文献量 | 轮廓值 | 平均年份 | 标签词 |
|-----|-----|-------|------|--|
| 0 | 29 | 0.719 | 2018 | chinmedomics; quality control; <i>Panax quinquefolius</i> ; spleen qi deficiency syndrome; myocardial infarction; <i>Citri reticulatae pericarpium</i> ; <i>macrostemonis bulbus</i> ; chemical fingerprint; traditional Chinese medicine; multi component; quality-marker; Sijunzi Decoction; <i>Trichosanthis Fructus</i> ; Gualou Xiebai Decoction; formula |
| 1 | 20 | 0.839 | 2018 | time of-flight mass spectrometry; <i>Curcuma wenyujin</i> ; vinegar; ultra-performance liquid chromatography; rhizome; multivariate statistical analysis; intestinal obstruction; pharmacodynamics; diseases; chronic heart failure; cheng-qi decoction; network pharmacology; bioequivalence; <i>Panax ginseng</i> ; age discrimination |
| 2 | 19 | 0.83 | 2018 | pharmacokinetic marker; Tangzhiqing Tablet; paeoniflorin; quality marker; vivo correlation; vitro; pyelonephritis; quality control; Zishen Tongguan Capsule; benign prostatic hyperplasia |
| 3 | 19 | 0.76 | 2017 | quality control; anti-inflammatory activity; flos chrysanthemi; quality markers; infrared spectroscopy; <i>p-coumaric acid</i> ; Q-Markers; transitivity |
| 4 | 16 | 0.803 | 2018 | traditional Chinese medicine; quality control marker; alkaloid biosynthesis; drug discovery; performance liquid chromatography; <i>Phellodendri amurensis</i> ; systems pharmacology; infrared spectroscopy; multicomponent determination; quality marker; Shenxian Shengmai; oral liquid; network pharmacology; TOF-MS; fingerprint |
| 5 | 14 | 0.802 | 2018 | <i>Astragali Radix</i> ; quality control; fingerprint analysis; process analysis; quality markers; hollow fiber liquid-phase microextraction; high performance liquid chromatography; binding rate; traditional Chinese medicine; plasma protein |
| 6 | 12 | 0.872 | 2018 | quality marker; correlation analysis; bioinformation analysis; <i>Schisandra chinensis</i> ; turcz; metabolomics; network pharmacology; Qingzao Jiufei Decoction; acute lung injury |
| 7 | 12 | 0.996 | 2018 | liang-wai gan cao; flavonoids; in silico spectra; accurate mass; fragmentation pathway; features quantify |

点是中药化学成分检测方面, 关键词突现“一测多评”“多元统计”“component”(成分); 2018—2019年, 重点是利用组学技术测定入血成分及治病机制研究, 建立成分-作用机制的关系, 关键词突现“代谢组学”“chinmedomics”(中医方证代谢组学)、“metabolomics”(代谢组学)、“rat plasma”(大鼠血浆); 2020—2021年, Q-Marker理念已经初步应用到中药多种活性相关Q-Marker挖掘和Q-Marker作用机制方面, 涉及中药大类成分抗肿瘤、抗炎活性, 关键词突现“抗肿瘤”“抗炎”“挥发油”“生物碱”“target”(靶点)“pathway”(通路)。可见, 短短几年, 中药Q-Marker的研究从2016年概念提出, 历

经化学成分和入血成分研究(可测性)、Q-Marker的药效评价, 到基因、蛋白、通路层面的研究, 每阶段的研究重点和方向均不同, Q-Marker的研究无论是广度, 还是深度, 都得到极大发展。

此外, 本研究绘制时区图谱来呈现研究主题随年份演化的脉络。由图8、9可见, 2016年以后各个阶段突现的关键词, 均与2016年度热点关键词相关联, 包括“指纹图谱”“质量控制”“质量标准”“一测多评”“化学成分”“网络药理学”“聚类分析”“主成分分析”“代谢组学”, 提示Q-Marker的研究主方向不变。

2.4.4 关键词时间线视图 对关键词进行网格分

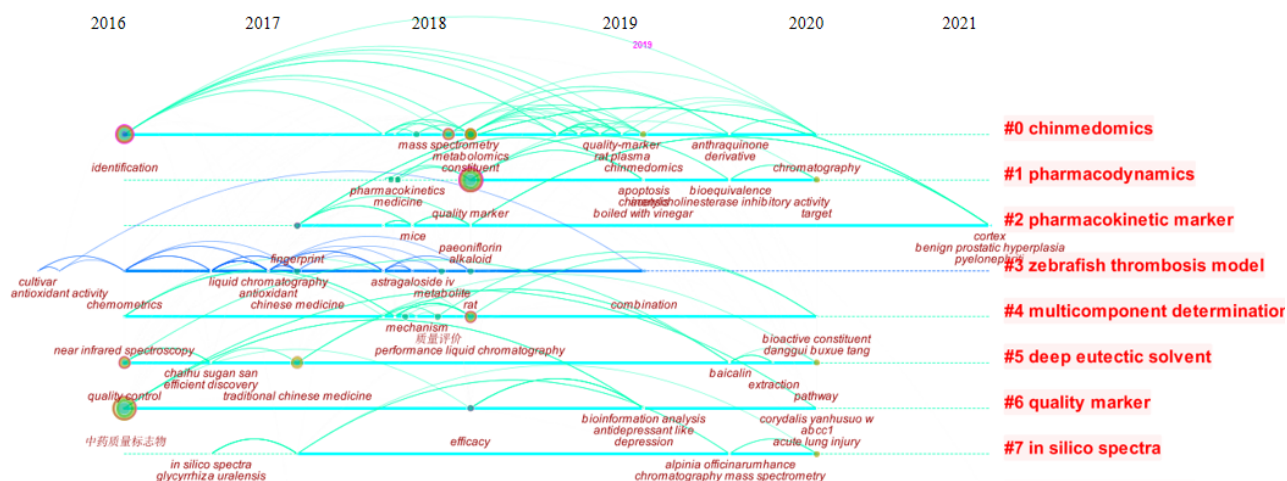


图 11 英文文献关键词时间线图

Fig. 11 Timeline of keywords in English literature

许浚、白钢等，他们是近 5 年活跃在中药 Q-marker 研究的知名学者，他们是该领域的学术引领者，使中药质量研究得到了长足的进步。研究机构分析显示，中心性排名第一的均是天津药物研究院，而且合作网络图显示其与国内其他机构合作紧密，在中药 Q-Marker 研究领域发挥着关键作用。

3.1 中药 Q-Marker 研究的起始阶段

由关键词的共现关系图（图 4）、聚类图谱（图 5）、突现图谱（图 6、7）以及时间线视图（图 10、11）结合分析可知，在 2016 年~2017 年，大多数的研究是通过文献总结某中药材的化学成分和药理作用，并基于“五原则”预测其 Q-Marker。比如，姜程曦等^[16]对黄精资源、化学成分、药理进行总结并基于原植物亲缘学及化学成分特有性、化学成分有效性开展黄精的 Q-Marker 研究；熊亮等^[17]从药效物质基础研究、化学成分专属性研究、化学结构和生物活性研究、可测性研究、指纹图谱辨析了益母草和赶黄草的 Q-Marker。正因为从文献得到的成分数量少，因此，一些学者利用现代仪器分析手段检测成分，弥补了上述缺点，然后结合 Q-Marker 的理念预测潜在的 Q-Marker 库。比如，周秀娟等^[18]使用 UPLC/QExactive 四级杆-静电场轨道阱高分辨液质联用技术识别和鉴定清热灵颗粒主要化学成分并建立潜在 Q-Marker；杨静等^[19]采用定量核磁共振技术、UPLC-UV、火焰原子吸收分光光度法综合利用活性评价、稳定性研究含量、测定研究等构建了“蛛网模式”辨析丹红注射液的 Q-Marker；王琼琚等^[20]通过 UPLC-TOF-MS 鉴别双黄连制剂（胶囊、

颗粒、口服液）的化学成分、分析化学物质生源途径、成分特异性及相关药理作用筛选该制剂的 Q-Marker 成分。

只有极少数团队依据 Q-Marker 的核心理论进行了系统高质量的研究，如张铁军等^[21]从网络药理学、代谢组学和药动学等多个角度开展元胡止痛滴丸的药味（性）物质基础研究，基于“性-效-物”确定了元胡止痛滴丸的 Q-Marker，并于 2018 年由武欣等^[22]通过大鼠实验进行验证。

可见，这一阶段主要是基于中药 Q-Marker 的理念，通过文献、中药指纹图谱、质谱等手段获得化学成分，并利用一测多评、多元统计分析等，预测中药 Q-Marker，为建立质量标准和质量控制提供依据。

3.2 中药 Q-Marker 研究的发展阶段

Q-Marker 理念提出的第 2 年，掀起了研究的热潮，刊载了较多关于中药 Q-Marker 的论文，进一步丰富了 Q-Marker 的理论。尤其是张铁军等^[2]提出基于“五原则”的复方中药 Q-Marker 研究路径，指出辨识 Q-Marker 的研究方法。但是，应用这些技术，仍然存在 Q-Marker 辨识能力低、效率低的难题。此后，部分学者将重点转移到借助网络药理学、代谢组学以及化学物质组学等多学科联合研究中药 Q-Marker，并用于中药的质量评价，以及用于药材真伪、优劣的辨别。

该阶段预测中药 Q-Marker 有以下 2 种方法：一是通过总结中药的化学成分和药理作用并结合 Q-Marker 的概念，从植物亲缘学及化学成分特有性、化学成分可测性、传统功效和药性等几个方面

进行分析,预测其中药 Q-Marker。如 Sun 等^[23]基于植物化学成分和抗炎筛选黄檀的 Q-Marker 并采用 UHPLC-Q-Orbitap HRMS 控制其质量; Li 等^[24]通过 HPLC 确定化学组分差异、用分子对接方法评估滇丹参抗血小板聚集的 Q-Marker; Wang 等^[25]采用高效液相色谱和生物分析相结合的方法,测定郁金香药材的 Q-Marker。

二是代谢组学、蛋白组学等快速、高灵敏度、高通量测定技术的组合应用。一测多评测定化学组分的含量并建立指纹图谱,进行聚类分析、主成分分析等多元统计分析,利用正交偏最小乘判别分析样品中的指纹信息的动态变化,并结合网络药理学、代谢组学分析,筛选作用的靶点和通路,构建“成分-靶点-代谢”,预测某中药潜在 Q-Marker。如 Wang 等^[26]采用多系统结合网络药理学-代谢组学-PK/PD 模式筛选中药清燥救肺汤治疗急性肺损伤的 Q-Marker; Xu 等^[27]基于茉莉花的止泻和消炎作用,采用作用靶标隶属关系-可追溯性-药动力学策略选择茉莉花的 Q-Marker; Chang 等^[28]结合网络药理学并通过超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱仪测定舒脑心安丸的成分,发现阿魏酸和藁本内酯起主要的抗氧化作用,可作为舒脑心安丸抗慢性脑缺血的抗氧化剂和 Q-Marker。值得关注的是,在该阶段,中医方证代谢组学(Chinmedomics)的理论得到快速发展。中医方证代谢组学是王喜军教授在 2010 年提出的解决中药有效性等问题的理论和策略,能有效建立“方剂(复方)”治疗“证候”的“证候诊断-方剂效应评价-药效物质基础发现”关系^[29],该策略与 Q-Marker 的内涵有相似之处。

3.3 中药 Q-Marker 的应用探索阶段

随着对 Q-Marker 研究的不断深入,理论日益丰富,张铁军、刘昌孝等^[30-31]提出中药 Q-Marker 核心理论和研究方法,总结凝练研究思路、方法和研究模式,为 Q-Marker 与中药质量控制的融合提供有益的借鉴,此时,中药 Q-Marker 的研究进入到应用探索阶段。

一方面,在中药、中药复方的质量控制等方面的应用探索。研究人员从筛选单味中药的化学成分和药理作用出发,基于植物亲缘学及化学成分特异性、传统功效和药性、入血成分、化学成分可测性、不同加工炮制方法等几个方面预测分析其 Q-Marker,用于药材真伪鉴别、优劣分辨等,用于复方的质量控制。如吴茱萸^[32]、黄芪^[33]、酸枣仁^[34]、

栀子^[35]、大黄^[36]、菊花^[37]、瓜蒌^[38]、白术^[39]、泽泻^[40]、葛根^[41]、玄参^[42],等。图 10 展示的关键词中,包含中药复方化学成分群、当归四逆汤、莢连汤、丹荷颗粒等,是中药复方制剂 Q-Marker 研究的代表,研究成果均在 2020—2021 年发表^[43-45]。此外,关键词中出现牡丹皮、桂枝、黄芩、白术、甘草、当归、白芍、肉桂等,均是国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录》中的药材,它们的 Q-Marker 方面的论文均有发表^[46-50]。根据关键词的共现关系以及突现图,化学成分、药理作用、质量标准、质量控制等关键词的词频、中心性均较高,表示这仍然是目前研究的热点和趋势。

另一方面,在指导中药新药研发中的应用探索。从药品全生命周期的角度看,包括中药新药的制备(中药基原植物→药材→饮片→提取物→制剂)、药物传输、体内过程直至发挥临床疗效多个递进过程,而中药 Q-Marker 与中药的有效性高度关联,并且具有整体、多元质控的特点,着眼于中药生产全过程的质量传递和溯源,遵循中医药理论,尊重中医药传统经验和特色。从国家药品监督管理局药品审评中心 2020 年 10 月发布的《中药新药材质量控制研究技术指导原则(试用)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》以及 2021 年 1 月发布的《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》来看,中药 Q-Marker 的理念、核心理论和研究方法与上述技术指导原则的一些思想相符。

4 结论

综合分析,利用网络药理学、代谢组学、化学物质组学结合现代分析技术辨识中药及复方、经典名方的 Q-Marker,并用于质量控制,依然是中药 Q-Marker 研究主线,也是未来研究热点。在蛋白、基因和信号通路层面更深入辨识和验证 Q-Marker 是未来研究趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] 张铁军,白钢,陈常青,等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [3] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.

- [4] Ping Q, He J G, Chen C M. How many ways to use CiteSpace? A study of user interactive events over 14 months [J]. *J Assoc Inf Sci Technol*, 2017, 68(5): 1234-1256.
- [5] 林睿, 徐浩. 基于 CiteSpace 软件中医数据挖掘文献的可视化分析研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 46-51.
- [6] 白京, 李军, 陈恒文, 等. 冠心病血瘀证分子生物学的文献计量学研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(11): 3833-3838.
- [7] 陈功森, 倪健, 罗菊元, 等. 基于 CNKI 的冬凌草甲素研究文献计量学分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(9): 104-109.
- [8] 开滨. 近十年来《情报科学》作者合作可视化分析 [J]. 情报科学, 2016, 34(8): 110-115.
- [9] 张铭凯, 靳玉乐. 我国教科书研究的新世纪图景: 基于 CiteSpace 知识图谱的分析 [J]. 全球教育展望, 2017, 46(3): 54-66.
- [10] 吕晓赞. 文献计量学视角下跨学科研究的知识生产模式研究: 以大数据研究为例 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [11] 李立新, 申富英. 基于 CiteSpace 科学知识图谱的 A.S. 拜厄特研究 [J]. 外语电化教学, 2017(5): 68-73,96.
- [12] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能 [J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253.
- [13] 熊金璐, 于迪, 宋来辉, 等. 基于 CiteSpace 的矿物药研究现状可视化分析 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1105-1116.
- [14] 毕奕侃, 韩毅. 关键词时间分布特征视角下的研究前沿探测研究 [J]. 西华大学学报: 哲学社会科学版, 2020, 39(2): 105-114.
- [15] 郭芳琪. 前瞻性科学前沿的界定与识别指标的文献计量研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2018.
- [16] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.
- [17] 熊亮, 彭成. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的基本条件研究益母草和赶黄草的 Q-Marker [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [18] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 67-74.
- [19] 杨静, 江振作, 柴欣, 等. 中药注射液“Q-Markers”的辨析研究: 丹红注射液研究实例 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(12): 2056-2061.
- [20] 王琼琚, 谢伟容, 邝妮妮, 等. 基于 Q-Marker 成分定性与定量的双黄连制剂质量评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 36-46.
- [21] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [22] 武欣, 张洪兵, 许浚, 等. 基于质量标志物的元胡止痛方配伍大鼠脑组织分布研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 45-49.
- [23] Sun K, Su C N, Li W J, et al. Quality markers based on phytochemical analysis and anti-inflammatory screening: An integrated strategy for the quality control of *Dalbergia odorifera* by UHPLC-Q-Orbitrap HRMS [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153511.
- [24] Li Y, Zhang Y R, Cao B, et al. Screening for the antiplatelet aggregation quality markers of *Salvia yunnanensis* based on an integrated approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 188: 113383.
- [25] Wang L, Huang B, Li C Z, et al. The combination of HPLC and biological analysis to determine the quality markers and its structural composition of *Eclipta prostrata* L [J]. *Phytochem Anal*, 2020, 31(6): 968-981.
- [26] Wang T Y, Lin S, Li H, et al. A stepwise integrated multi-system to screen quality markers of Chinese classic prescription Qingzao Jiufei decoction on the treatment of acute lung injury by combining ‘network pharmacology-metabolomics-PK/PD modeling’ [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153313.
- [27] Xu A L, Liu B M, Sun D M, et al. Selection of quality markers of *Jasminum amplexicaule* based on its anti-diarrheal and anti-inflammatory activities: Effect-target affiliation-traceability-pharmacokinetics strategy [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 379-386.
- [28] Chang N W, Cheng D D, Ni J N, et al. Integrated network pharmacology and antioxidant activity-guided screen system to exploring antioxidants and quality markers of Shunaoxin pills against chronic cerebral ischemia [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2019, 5(1): 1-8.
- [29] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学: 中医方证代谢组学 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13-17.
- [30] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196, 186.
- [31] 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 185-186.
- [32] 王亮, 孙凯滨, 吴晓文, 等. 吴茱萸水煎液肝毒质量标志物确认研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4547-4555.
- [33] 薛倩倩, 李爱平, 李科, 等. 黄芪的质量评价研究概述及质量标志物研究策略初探 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2459-2463.

- [34] 崔小芳, 杜晨晖, 裴香萍, 等. 基于肠道菌群转化的酸枣仁质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4634-4642.
- [35] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [36] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [37] 周衡朴, 任敏霞, 管家齐, 等. 菊花化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4785-4795.
- [38] 和焕香, 郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4808-4820.
- [39] 姚兆敏, 陈卫东, 仰忠华, 等. 白术研究进展及其质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4796-4807.
- [40] 张慧娟, 龚苏晓, 许浚, 等. 泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4741-4751.
- [41] 朱卫丰, 邹斌, 管咏梅, 等. 葛根质量标志物(Q-marker)探讨分析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 775-777.
- [42] 李翎熙, 陈迪路, 周小江. 玄参化学成分、药理活性研究进展及其质量标志物分析预测 [J]. 中成药, 2020, 42(9): 2417-2426.
- [43] 夏金鑫, 梅茜, 郭爽, 等. 基于指纹图谱和网络药理学对当归四逆汤中桂枝的 Q-marker 预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2634-2641.
- [44] 李涛, 赵小亮, 沈硕, 等. 黄连汤的定量“制剂质量标志物”研究[J/OL]. 中国中药杂志, 2021-03-20. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210225.302.html>.
- [45] 马兆臣, 陈奎奎, 潘琦雪, 等. 丹荷颗粒治疗高脂血症质量标志物发现研究 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 43-49.
- [46] 王志强. 牡丹皮质量评价及基于高通量测序有效成分活性筛选初步研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [47] 赵秋龙. 桂枝茯苓胶囊中茯苓、牡丹皮及白芍质量标志物研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [48] 侯小涛, 郝二伟, 秦健峰, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 20-34.
- [49] 黄光强, 梁洁, 林婧, 等. 以黄芩为例的中药质量标志物预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(3): 285-292.
- [50] 李欢欢, 林丽, 郭爽, 等. 基于网络药理学及定性定量研究的甘草质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2680-2688.

[责任编辑 王文倩]