

基于 CiteSpace 知识图谱分析凝胶贴膏制剂的研究动态与发展趋势

张宇¹, 王峰³, 姜垦¹, 孙悦¹, 包旭宏^{2,3*}

1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃奇正藏药有限公司, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省中药现代制药工程研究院有限公司, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 基于 CiteSpace 知识图谱对凝胶贴膏制剂的研究动态与发展趋势进行可视化分析, 为凝胶贴膏制剂突破发展瓶颈与创新研究提供参考。**方法** 以“凝胶贴膏 OR 凝胶膏剂 OR 巴布剂”为主题检索词, 分别检索中国知网数据库 (CNKI) 和 Web of Science 核心合集数据库 2000—2022 年收录的中英文文献, 利用 CiteSpace V6.1.R1 软件及 Origin 2021 版软件对纳入文献的发文量、作者、合作机构、期刊、基金项目及关键词的共现、聚类、突现网络视图进行可视化分析。**结果** 最终纳入有效文献中文 1193 篇, 英文 367 篇。国内发文量呈现先增后减的趋势; 国外起步阶段发展缓慢, 近年来发展迅速。形成了国内以刘淑芝、杜守颖为核心, 国外以 Ryan F Donnelly、Naoki Okada 为主的核心研究团队, 发文量多且特色期刊占比高。研究热点国内外各有侧重, 国内专于制剂制备工艺、基质、化学成分、质量标准及临床应用研究, 国外偏向于靶向及微针等新型透皮制剂给药技术研究, 在疫苗无创经皮接种、外伤愈合、痤疮、安全评价等领域研究甚多。**结论** 国内研究以中药凝胶贴膏为主, 中药复方的复杂性、新型制剂技术应用的匮乏及缺少与国外研究团队的交流合作, 既是限制凝胶贴膏制剂发展的因素, 也是该领域未来发展创新改革的热点与趋势。

关键词: 凝胶贴膏; CiteSpace 知识图谱; 中药; 可视化分析; 新型制剂技术

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)17-5459-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.022

Analysis on research trends and development tendency of gel plaster preparation based on CiteSpace knowledge graph

ZHANG Yu¹, WANG Feng³, JIANG Ken¹, SUN Yue¹, BAO Xu-hong^{2,3}

1. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Qizheng Tibetan Medicine Co., Ltd., Lanzhou 730000, China

3. Gansu Pharmaceutical Engineering Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To visually analyze the research trends and development trend of gel plaster e based on CiteSpace knowledge graph, and to provide reference for breakthrough development bottleneck and innovation research of gel plaster. **Methods** The Chinese and English literatures collected from CNKI and Web of Science from 2000 to 2022 were retrieved with the subject search words “gel patch OR gel plaster OR cataplasm”. CiteSpace V6.1.R1 software and Origin 2021 software were used for visual analysis of the network view of the number of articles, authors, cooperative institutions, journals, fund projects and key words co-occurrence, clustering and emergence. **Results** A total of 1193 articles in Chinese and 367 articles in English were included in the valid literature. The number of articles published in China increased first and then decreased. The development of foreign countries was slow in the initial stage and rapid in recent years. It has formed a core research team with LIU Shu-zhi and DU Shou-ying as the core in China and Ryan F Donnelly and Naoki Okada as the core in foreign countries, with a large number of publications and a high proportion of featured journals. Domestic research focused on preparation technology, matrix, chemical composition, quality standards and clinical application, while foreign research tends to target and microneedle and other new transdermal drug delivery technology. There were many researches on non-invasive percutaneous

收稿日期: 2022-04-21

基金项目: 甘肃省科技重大专项计划 (17ZD2FA014)

作者简介: 张宇 (1996—), 男 (汉族), 甘肃定西人, 在读硕士研究生, 从事中药制药工艺研究。

Tel: 18893812058 E-mail: zy18893812058@163.com

*通信作者: 包旭宏 (1975—), 男 (汉族), 甘肃天水人, 正高级工程师, 研究方向为中藏药新药研究。E-mail: 276693312@qq.com

vaccination of vaccine, wound healing, acne, safety evaluation and other fields. **Conclusion** Traditional Chinese medicine gel plaster was the main research field in China. The complexity of traditional Chinese medicine compound, the lack of new preparation technology application and the lack of cooperation and exchange with foreign research teams were not only the factors limiting the development of gel patch, but also the hot spot and trend of future development and innovation in this field.

Key words: gel plasters; CiteSpace knowledge graph; traditional Chinese medicine; visualized analysis; new preparation technology

凝胶贴膏 (gel plasters) 原称巴布膏剂 (简称巴布剂), 系指中药提取物、饮片细粉和化学药物与适宜的亲水性基质混匀后, 涂布于背衬材料上制成的贴膏剂^[1]。最先发展于日本, 20 世纪 80 年代引入中国, 《中国药典》2000 年版首次被收录, 称“巴布剂”, 《中国药典》2010 年版将其修订为“凝胶膏剂”^[2], 《中国药典》2015 年版又修订为“凝胶贴膏”^[3]。凝胶贴膏载药量大, 与皮肤相容性好, 无刺激, 药物透皮吸收效率高、对衣物无污染、患者接受程度高、克服了传统外用贴膏剂的缺点, 在中药外用制剂中占据重要地位, 推动了外用制剂领域研究的新发展。随着中药凝胶贴膏研究的不断推进与发展, 出现了基质组成复杂多样、制剂技术应用匮乏及缺少客观准确的评价方法等技术难点^[4], 加之中药成分复杂、制剂工艺难控制, 直接影响了凝胶贴膏的生产与质量控制。近年来, 新型制剂技术、设备的出现与应用, 为凝胶贴膏持续发展带来转机^[5-6], 因此, 进一步分析凝胶贴膏中外研究的动态和差异, 对国内突破凝胶贴膏发展瓶颈, 实现不断创新改革尤为重要。

CiteSpace 是一款由陈超美教授支持研发, 应用于科学文献识别及显示其科学发展新趋势与新动态的文献计量学软件, 对寻找某一学科领域的研究热点与动态发展具有实质性意义^[7], 是发掘其领域知识基础、研究前沿及发展走向的数据可视化分析工具。目前国内学者常将其用于分析某一中药或疾病治疗的中外研究现状、临床应用及不同领域研究的对比差异^[8-10]。本研究使用 CiteSpace V 6.1.R1 软件对中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) 和 Web of Science (WOS) 数据库检索到的凝胶贴膏国内外发展趋势的文献进行发文量、作者、合作机构、期刊、基金项目、关键词知识图谱的可视化分析, 梳理凝胶贴膏的知识基础与发展动态, 为中药凝胶贴膏的创新提供思路参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索

中文文献来源于 CNKI 数据库。进入高级检索

界面, 输入检索条件: 主题 (精确) “巴布剂” OR 主题 (精确) “凝胶膏剂” OR 主题 (精确) “凝胶贴膏”, 检索时限设置为 2000 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 3 日, 检索出文献 1595 篇。英文文献来源于 WOS 核心合集数据库, 进入基本检索窗口, 设置检索条件: TS=“gel patch” OR TS=“hydrogel patch” OR TS=“transdermal patch” OR TS=“cataplasm”, 时间范围自定义为 2000 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 3 日, 文献类型为论文、综述论文、会议录论文, 合计 1072 篇。

1.2 数据筛选与整理

将检索出的中英文文献进行筛选, 剔除科技获奖通知、文件修订公告、经济导报、证券及股市动态分析、品牌营销等文献 402 篇, 共纳入有效题录 1193 篇, 以“Refworks”格式导出, 文件重命名为“download_CNKI_txt”格式, 新建 input 和 output 文件夹, 转换为适合 CiteSpace 软件可以识别处理的格式。对 WOS 中检索出的英文文献剔除信函、新闻、谈论等文献 705 篇, 共得有效文献 367 篇, 以纯文本形式导出, 并以“download_WOS_txt”命名。

1.3 CiteSpace 运行参数设置

CiteSpace V 6.1.R1 中文时间分区 (time slicing) 为 2000—2022 年, 时间切片 (year per slice) 为“1”, 节点类型 (node types) 选择作者 (author)、机构 (institution)、关键词 (key word), 阈值 (top N per slice) 设置为 30, 关键词使用 pruning 项下 pathfinder、pruning the merged network、pruning sliced networks, 以简化图谱。节点与字体的大小表示该节点出现的频次, 节点年轮的颜色决定其出现的年份, 节点之间的连线代表二者之间有合作关系, 连线越粗, 二者合作关系越强, 以此进行文献发文量、作者、合作机构共线、关键词的共线、聚类、突现图谱的可视化分析。

2 结果

2.1 文献发表趋势

对 2000—2022 年发表的中英文文献年度发文量进行分析, 见图 1。该时间区段内中文文献年度发文

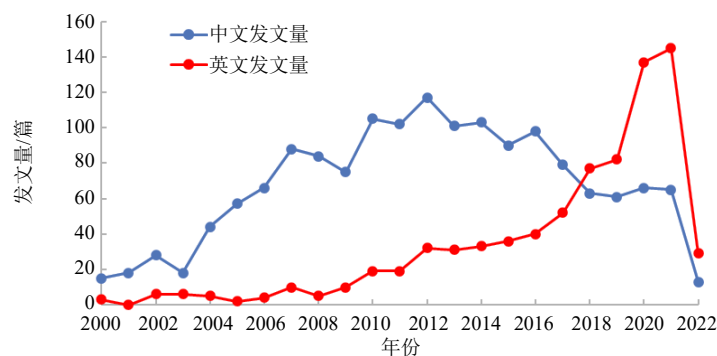


图 1 2000—2022 年凝胶贴膏中英文文献发文量年度分布情况

Fig. 1 Annual distribution of Chinese and English articles published on gel plaster from 2000 to 2021

量成阶段式变化, 2000—2003 年, 发文量处于平淡期, 在 20 篇左右有轻微波动; 2004—2011 年逐年上升, 2012 年最高达 117 篇; 2013—2018 年发文量下滑, 2019—2021 年发文量呈动态稳定, 维持在 60 篇左右轻微波动。英文文献 2000—2009 年发文量处于稳态发展阶段, 年发文量 < 10 篇, 2010 年开始迅速上升, 2012 年发文量超过 40 篇; 2012—2016 年上升波动微小, 2017—2021 年迅速上升, 2021 年最高发文量达 145 篇, 由于文献检索时间限定为 2022 年 4 月, 故 2022 年发文量呈直线下降趋势。

2.2 作者共现网络分析

以“author”为视图节点, 研究纳入作者 652 位, 连线 871 条, 网络密度 (density) = 0.004 1, 见图 2。中文文献累计发文量最高的作者为杜守颖 (35 篇), 其次为刘淑芝 (32 篇), 发文量超过 10 篇以上作者有 13 位, 且中高产作者之间存在合作关系, 连线越粗, 合作关系越强, 形成了以杜守颖、刘淑芝、唐明、张伟、杨全伟、朱力阳等为核心的研究团队。杜守颖教授团队专注于凝胶贴膏的制备工艺、体外释放和体外透皮吸收及透皮渗透剂研究^[11]; 刘淑芝教授团队偏向凝胶贴膏基质处方、工艺和临床药效学研

究^[12]。英文图谱共纳入作者 368 位, 连线 1150 条, 网络密度为 0.006 5, 发文作者数量多且合作关系紧密, Ryan F Donnelly 是发文量最高的作者, 达 59 篇, 形成了以 Ryan F Donnelly、Naoki Okada 为主的核心研究团队, Ryan F Donnelly 团队致力于新型水凝胶成型微针贴片经皮和黏膜给药研究^[13], 在增强药物皮内和透皮给药、新型制剂技术应用方面具有突出性成就; Naoki Okada 团队倾向于微针贴剂和凝胶贴剂无创经皮免疫系统疫苗的开发与研究^[14]。

2.3 合作机构网络共现分析

对中英文文献发文机构进行共现分析, 中文文献发文量 10 篇以上机构 13 个, 北京中医药大学中药学院稳居首位, 发文量高且研究时间最早。由可视化图谱可知, 2000—2022 年国内主流发文机构多为中医药类院校, 其次为医药公司, 见图 3。国内纳入研究的机构 491 个, 连线 256 条, 网络密度 0.002 1, 说明研究机构多且不同机构之间合作分散。从国外机构知识图谱来看, 机构共计 398 个, 连线 375 条, 网络密度 0.004 7, 依旧存在合作关系疏散的现象, 对比国内外合作机构, 加强机构之间的交流合作是拓展该领域全方位深入研究的基础。



图 2 凝胶贴膏中文 (左) 和英文 (右) 文献作者合作图谱

Fig. 2 Collaborative author atlas of Chinese (left) and English (right) literatures on gel plaster



图 3 凝胶贴膏中文 (左) 和英文 (右) 文献机构合作图谱

Fig. 3 Collaborative institution atlas of Chinese (left) and English (right) literatures on gel plaster

2.4 发文期刊分析

2000—2022 年国内载文量超过 10 篇的期刊有 30 个, 见图 4。其中《中国实验方剂学杂志》刊载量最高 (63 篇), 载文量超过 30 篇的期刊有《中国实验方剂学杂志》《中成药》《中国医院药学杂志》《时珍国医国药》《中草药》《中国中医药信息杂志》。统计 10 篇以上期刊发现, 中医药研究领域核心期刊占比 53.02%, 说明目前国内凝胶贴膏的发展水平较高, 反映出该领域的最新成果和前沿动态学术研究意义深远。WOS 发表凝胶贴膏共计 367 篇, 刊载于 49 个期刊, 累计发文量最高的期刊为 *International Journal of Pharmaceutics* Kidlington, 刊载 64 篇, *Official Journal of the Controlled Release*

Society、*Aaps pharmscitech* 期刊累计发表文献均超过 30 篇, 占总文献量 41.69%, 见表 1。

2.5 基金项目分析

研究纳入的 1193 篇凝胶贴膏中文文献中有 673 篇受 73 种不同类型基金项目资助, 占纳入总文献量的 50% 以上, 见表 2。其中国家自然科学基金资助量最多 (64), 其次为广东省中医药局建设中医药强省科研课题项目和浙江省中医药科技计划项目, 均为 20 篇以上, 资助量 10 篇以下为各省级基金资助项目。根据基金项目分布及资助情况看, 凝胶贴膏的国内研究不仅在北京、广东、浙江等省市研究热度高, 近年来其他各省份也掀起了研究的热潮, 对未来凝胶贴膏的发展具有积极意义。国外纳入文

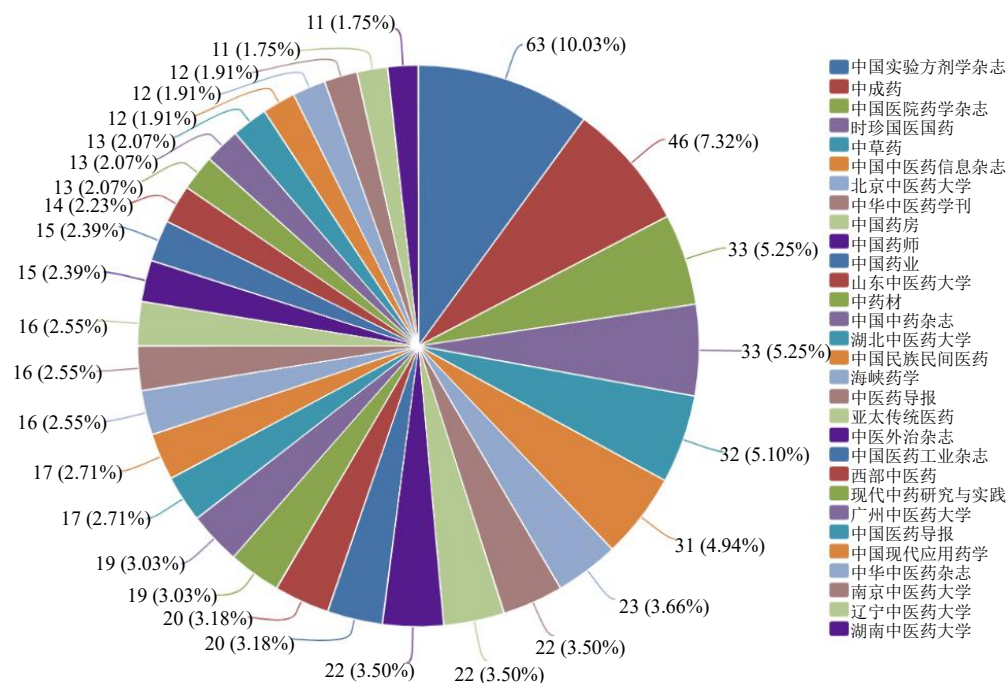


图 4 CNKI 中凝胶贴膏研究的发文期刊分布情况

Fig. 4 Distribution of published journals on gel plaster research in CNKI

表 1 WOS 中凝胶贴膏研究的发文期刊分布情况

Table 1 Distribution of published journals on gel plaster research in WOS

期刊名称	载文量	占比/%
<i>International Journal of Pharmaceutics</i>	64	17.44
<i>Kidlington</i>		
<i>Official Journal of the Controlled Release Society</i>	52	14.17
<i>Aaps Pharmscitech</i>	37	10.08
<i>Contact Dermatitis</i>	25	6.81
<i>Journal of Pharmaceutical Science</i>	16	4.36
<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	14	3.83
<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	12	3.27
<i>Pharmaceutical Research</i>	12	3.27
<i>Journal of Drug Delivery Science and Technology</i>	11	2.99
其他	124	33.78

献中基金覆盖率达 58.6%，其中资助量超过 10 篇的有 6 项，最高为美国卫生与公众服务部（36 篇），其次为美国国立卫生研究院（34 篇），其中有 2 项来自中国，为国家自然科学基金项目和中国博士后科学基金面上项目，分别为 31 篇和 16 篇，占纳入文献基金项目资助的 21.9%。

2.6 关键词分析

2.6.1 共现分析 关键词是论文的核心概括，对高频次、高中心性的关键词进行分析，可以发掘该领域的研究热点与前沿动态。关键词可视化图谱中，节点的大小与关键词的频次呈正比，中心性强弱与节点周围紫色年轮的厚度呈正比，若关键词中心性值 ≥ 0.1 ，说明该节点在知识图谱的网络结构中作用越大，影响力越高。此外，节点年轮的颜色越浅，文献研究的年代越久远，颜色越深，年代越近。

运用 CiteSpace 软件“Key word”功能对中文文献进行可视化图谱分析，见图 5。出现频次前 10 的关键词见表 3 所示。可视化图谱中节点 442 个，连

表 2 凝胶贴膏中英文文献研究的资助基金分布情况

Table 2 Distribution of funding funds for Chinese and English literature research on gel paste

国内基金项目名称	资助数量	占比/%	国外基金项目名称	资助数量	占比/%
国家自然科学基金	64	9.4	美国卫生与公众服务部	36	16.7
广东中医药局建设中医药强省科研课题	31	4.6	美国国立卫生研究院	34	15.8
浙江省中医药科技计划项目	23	3.4	国家自然科学基金	31	14.5
国家科技支持计划	17	2.5	德国研究基金会	27	12.6
浙江省科技计划	14	2.1	美国国家科学基金会	21	9.7
国家科研院所技术开发研究专项基金	13	1.9	中国博士后科学基金面上项目	16	7.4
高等学校博士学科点专项科研基金	11	1.6			

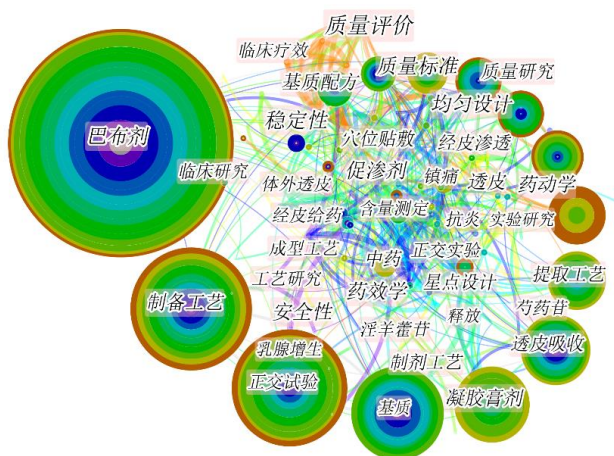


图 5 凝胶贴膏中文文献关键词的共现分析

Fig. 5 Co-occurrence analysis of key words in Chinese literature of gel plaster

表 3 凝胶贴膏中英文文献出现频次前 10 个关键词

Table 3 Top 10 keywords in frequency of gel sticking paste in Chinese and English literature

中文关键词	频次	中心性	英文关键词	频次	中心性
巴布剂	293	0.47	transdermal patch	57	0.27
制备工艺	104	0.14	drug delivery	48	0.24
正交试验	98	0.14	system	44	0.21
基质	85	0.08	skin	39	0.16
凝胶膏剂	83	0.14	deliver	38	0.14
透皮吸收	74	0.14	<i>in vitro</i>	35	0.14
质量标准	54	0.12	pharmacokinetics	29	0.19
基质处方	52	0.02	double blind	26	0.20
凝胶贴膏	46	0.05	permeation	26	0.09
质量评价	44	0.08	formulation	25	0.10

线 2372 条, 网络密度为 0.024 3, 说明关键词研究联系程度紧密。结合高频次关键词及知识图谱分析, 凝胶贴膏的研究热点集中在基质 (关键词: 基质、基质处方、配方), 工艺 (关键词: 制备工艺、成型工艺、制剂工艺), 经皮渗透特性 (关键词: 体外透皮、经皮渗透、经皮给药), 以及质量研究方向 (关键词: 质量标准、质量评价), 研究方法为正交试验设计 (关键词: 正交试验、正交设计)。其中高中心性的关键词为巴布剂 (0.47)、制备工艺 (0.14)、正交试验 (0.14)、凝胶贴膏 (0.14)、透皮吸收 (0.14)、质量标准 (0.12), 提示制备工艺、质量标准与透皮吸收是凝胶贴膏研究的重要内容。

对英文文献的关键词进行可视化图谱分析, 见图 6, 出现频次前 10 的关键词如表 3 所示。英文文献可视化图谱中, 共计节点 498 个, 连线 2299 条,

网络密度为 0.018 6, 说明关键词之间联系紧密。研究的主要内容为凝胶贴剂经皮给药 (关键词: drug delivery、skin、*in vitro*), 透皮吸收 (关键词: percutaneous absorption) 及经皮给药的安全性研究 (关键词: safety、efficacy)。对比中文关键词可视化分析, 英文文献侧重于经皮给药、无创经皮接种疫苗系统及透皮制剂新型微针技术的研究。

2.6.2 聚类分析 关键词聚类图谱是在共线图谱的基础上, 运用 Log-likelihood ratio (LLR) 算法分析聚类视图中各聚类间的结构特征、关键节点和联系程度, 通过高频词反映出不同年代该领域研究的热点和动态变化。中文文献关键词聚类分析图谱中, 聚类模块值 $Q=0.396\ 0$, 说明聚类结构显著; 聚类平均轮廓值 $S=0.748\ 8$, 说明聚类结果令人信服。聚类网络结果显示共得到 10 个聚类模块, 见图 7,

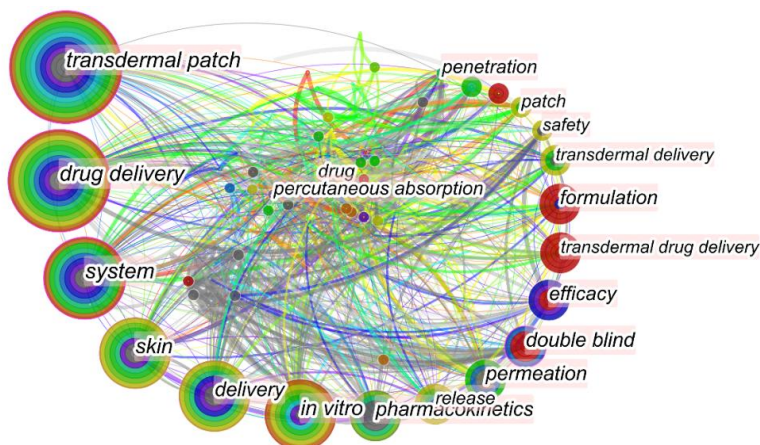


图 6 凝胶贴膏英文文献关键词的共现分析

Fig. 6 Co-occurrence analysis of key words in English literature of gel plaster

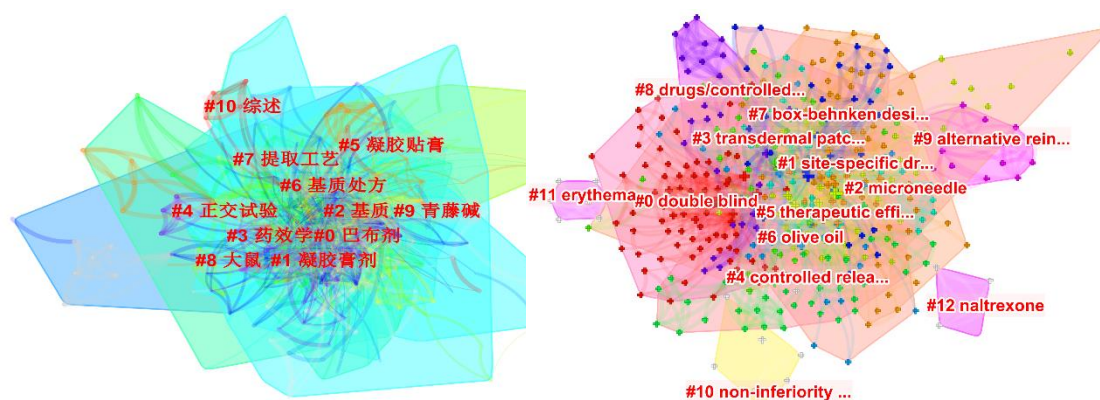


图 7 凝胶贴膏中文 (左) 和英文 (右) 文献关键词的聚类分析

Fig. 7 Cluster analysis of Chinese (left) and English (right) literature keywords in gel plaster

各聚类重叠部分较多,提示各聚类之间联系紧密度高,研究热点集中。根据不同聚类模块中关键词的归纳梳理,将 10 个聚类模块分为 2 大类:第 1 类包括 #0、#3、#4、#6、#8,为巴布剂的研究,主要关键词是巴布剂的临床观察、制备工艺、正交试验、基质配比、含量测定等,提示巴布剂更名凝胶膏剂前,以制备工艺、基质研究及临床观察研究居多。第 2 类包括 #1、#2、#5、#7、#9、#10 均为凝胶膏剂的研究,主要关键词是氮酮、透皮吸收、透皮特性、药效学,弹性模量、黏性模量、基质处方、均匀设计、体外透皮、剥离强度等,提示流变学、均匀设计等交叉学科知识逐步应用到制备工艺研究中^[15],并通过体外透皮吸收实验,总结凝胶贴膏的透皮特性,反映其性能的优劣。

英文文献关键词聚类分析图谱中,聚类模块值 $Q=0.5162$,说明聚类结构显著;聚类平均轮廓值 $S=0.8089$,说明聚类结果很令人信服。聚类网络结果共得到 12 个聚类模块,见图 7,对 12 个模块总结分析,site-specific drug delivery (#1)、naltrexone (#12)、microneedle (#2)、transdermal patch (#3)、controlled release (#4)、drugs/controlled release (#8) 代表药物经皮递送,主要是无创经皮接种疫苗系统、微针经皮给药技术、糖尿病及男性性功能减退经皮递送给药研究。Double blind (#0)、non-inferiority trial design (#10)、trythema (#11)、therapeutic efficacy (#5) 代表药物临床研究方法与治疗效能,主要研究药物临床应用的毒性与安全性、临床试验方法的合理性。Box-behnken design (#7) 代表经皮给药及临床研究的响应面试验设计方法。Olive oil (#6)、alternative reinforcer (#9) 代表经皮给

药中应用范围更广的药物。

2.6.3 突现分析 关键词突现是指某个时间跨度内关键词出现频率显著增加,用突变强度 (strength) 表示,strength 值越大,突现强度越高,提示关键词影响力越大,是该时间跨度内该领域研究的热点。“begin”和“end”表示关键词突变的起始和终止时间,凝胶贴膏中、英文文献关键词突现分析图谱见图 8。

中文文献共出现 22 个突现词,根据时间排序,2000—2010 年,研究热点为巴布剂的制备工艺(关键词:基质、大鼠、卡波姆、黏着力、淫羊藿苷、经皮给药),研究内容集中在基质筛选和经皮给药方向;由于《中国药典》2010 年版将巴布剂更名为凝胶膏剂^[2],2012—2019 年研究内容迅速集中于凝胶膏剂的临床应用和透皮吸收研究方向(关键词:临床观察、临床疗效、透皮试验)。《中国药典》2015 年版将凝胶膏剂更名为凝胶贴膏后^[3],研究热点逐渐转向凝胶贴膏的质量标准、抗炎镇痛及挥发性成分方面(关键词:质量标准、挥发油、穴位贴敷、骨关节炎),并一直持续至今。

英文文献共出现 21 个突现词,2006—2011 年重视凝胶贴膏临床药效、药物耐受性及经皮渗透促进剂的研究(关键词:efficacy、tolerability、penetration enhancer);2012—2016 年研究热点集中在药物经皮渗透、经皮给药和安全性研究(关键词:safety、skin permeation、delivery);2017 年开始至今研究热点依旧重视经皮给药系统,并且涉及纳米颗粒和缓控释技术研究(关键词:fabrication、nanoparticle、transdermal drug delivery)。

2.6.4 时间线图分析 时间线图分析是对每个聚类

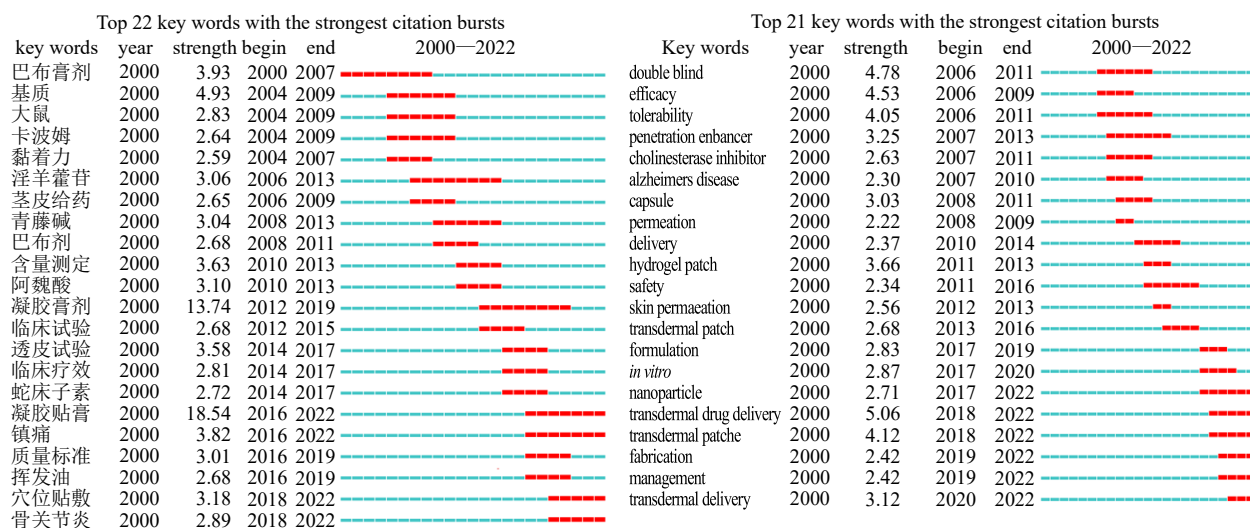


图 8 凝胶贴膏中文 (左) 和英文 (右) 文献关键词的突现分析

Fig. 8 Emergent analysis of Chinese (left) and English (right) literature keywords in gel plaster

模块中关键词随时间变化发生趋新或趋老变化的分析,不仅可以表达该领域发展的演变,还侧重于构建聚类之间的关系。从中文文献时间线图看,如图 9 所示,巴布剂 (#0) 的延续性和时间跨度比较好,2000—2012 年,巴布剂研究范围涉及多个聚类模块,包括制备工艺、基质、镇痛、大鼠等;2013—2022 年研究走势减缓。2001—2022 年,制备工艺聚

类模块成果标志性地增多,重视度迅速提高,研究热度居高。2010、2015 年分别出现高频关键词凝胶膏剂、凝胶贴膏,提示关注度升高,研究热度增加。此外,制备工艺、基质、透皮吸收等聚类模块延续性好,时间跨度高,至今依旧是国内凝胶贴膏研究的热点。

英文文献时间线图显示,如图 10 所示,2000

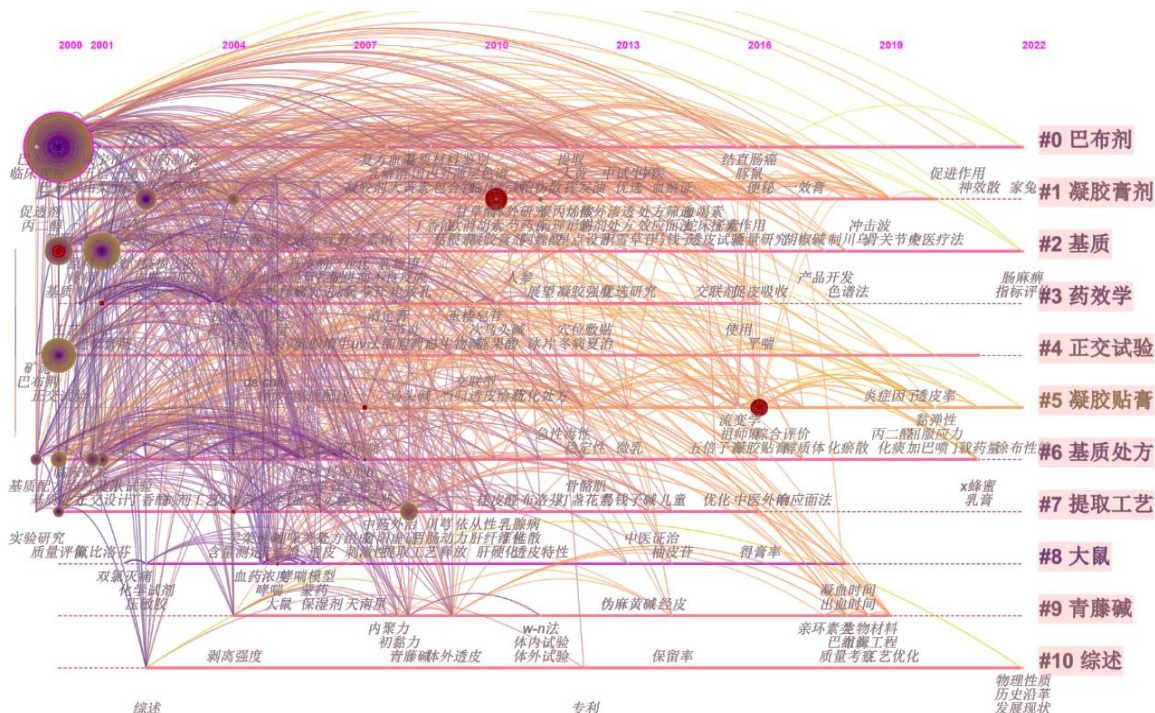


图 9 凝胶贴膏中文文献聚类模块的时间线图分析

Fig. 9 Time line diagram analysis of Chinese literature cluster module of gel plaster

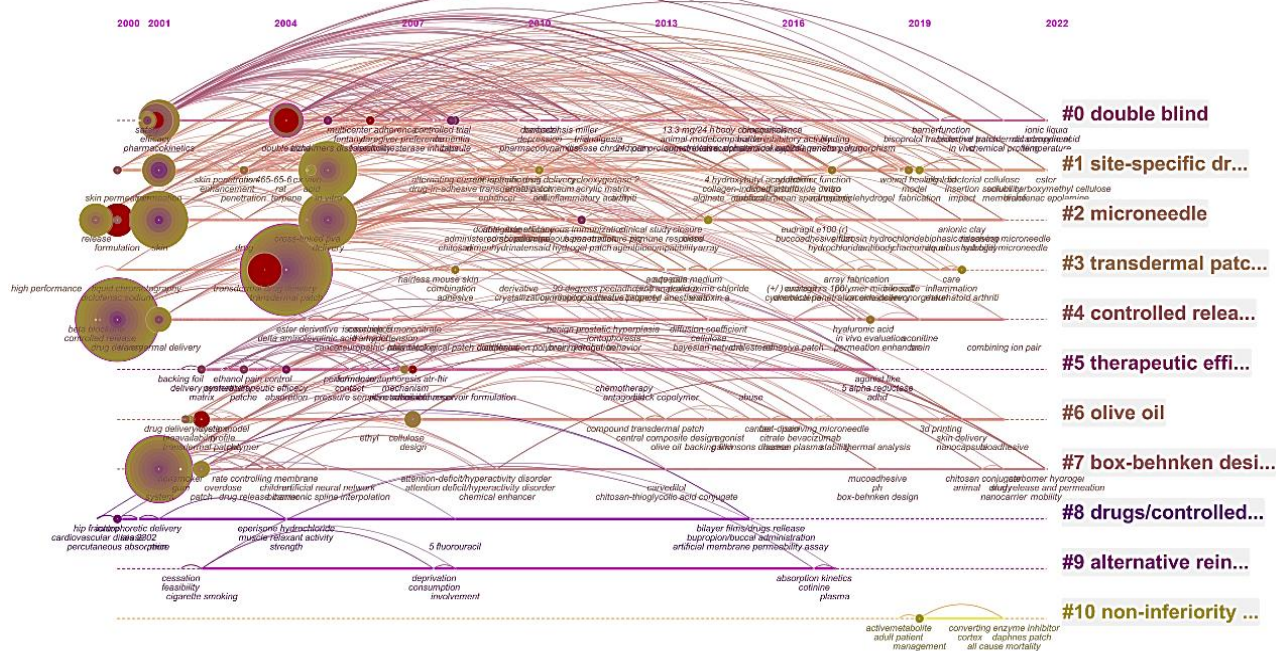


图 10 凝胶贴膏英文文献聚类模块的时间线图分析

Fig. 10 Time line diagram analysis of English literature cluster module of gel plaster

年, controlled release 聚类模块出现标志性关键词“transdermal drug delivery”, 时间跨度直至 2022 年, 研究热度高居不下。2001 年始, 聚类模块首次出现 efficacy、permeation、skin、system, 研究成果显著性增多, 至今发展形势并未出现趋老。2005 年, 体外经皮给药得到重视, 并迅速发展起来, 微针给药及体外无创经皮接种疫苗成为目前国外研究的主要热点和高度关注点; 相反, 凝胶贴膏经皮缓、控释技术出现年份迟, 热点关注度低, 尚未形成连续规律性的研究热潮。

3 讨论

巴布剂自 20 世纪 80 年代引入国内市场以来, 受科研条件和技术缺陷的影响, 尚未迅速发展起来, 21 世纪初, 由国家中医药管理局立项, 中国中医科学院中药研究所承担的中药巴布剂剂型研究使国内凝胶贴膏的研究迎来曙光。截止目前, 国内研究凝胶贴膏 20 余年, 研究力度小、研究领域相对狭窄、开放空间大, 通过文献发掘和 CiteSpace 知识图谱软件分析, 能够直观、清晰地了解该领域研究的热点和未来发展的态势。从发表的期刊和基金资助项目来看, 凝胶贴膏的发展备受国家和地方政府的支持, 科研水平持续提高, 对该领域的发展产生了积极作用。

从发文量、发文作者及机构分布可知, 国内外

发文量差异较大, 国内呈现先增后减的趋势, 可能与基质组方复杂、工艺条件难控制、评价方法主观等技术难点相关^[4]。国外前期研究进展缓慢, 近年来发文量迅速增高。此外, 国内外均出现发文作者数量多, 且研究相对独立的现象, 团队之间合作不强, 联系程度松散, 提示国内各机构之间应该加强团队合作关系, 同时积极保持与国外机构的深入交流, 共克时艰, 解决影响国内凝胶贴膏发展的瓶颈问题和技术难点。

对关键词分析可知, 国内外研究存在较大差异。从研究内容来看, 国内专于中药凝胶贴膏的研究, 国外以化学药物凝胶贴剂为主; 从研究的方向来说, 中药凝胶贴膏集中于提取、成型工艺、基质配方、透皮性能及临床药效方面, 国外在凝胶成型微针给药等新型制剂技术和经皮免疫系统方向研究颇深, 在无创经皮接种疫苗和微针经皮给药领域具有突破性成果; 从研究的时间跨度来说, 国内对某一关键词的研究相对集中, 但时间跨度短, 相反, 国外研究不集中, 但时间跨度长, 研究程度深。综上, 国内外研究均推动了该领域的发展, 加强彼此合作, 优势互补, 才能实现凝胶贴膏国内外研究发展共赢。

本研究使用 CiteSpace 软件对 CNKI 数据库和 WOS 数据库中中英文文献分析研究发现, 该软件对挖掘某一领域知识基础、研究热点和发展态势具有

重要作用,实现了文献的可视化、数据化及主体之间的内在关联性,是初学研究工作提高自身的学习能力、构建科研思维的有效手段。但受软件功能的影响,文献处理相对机械化、缺乏理论性、对中文文献分析会存在一定的不足,能够同时识别中英文关键词,因此,在进行关键词共线、聚类、突现分析时,需要提前手动剔除英文关键词和与主题不相关的文献,导致分析结果客观性不强等问题。当然,随着软件版本的不断更新,CiteSpace软件会成为广大学者文献数据可视化分析及研究热点发掘的重要工具。

4 结论

运用 CiteSpace 软件从发文量、作者机构、关键词对凝胶贴膏的研究热点分析可知,国内侧重凝胶贴膏的工艺、透皮效果、临床应用研究,国外注重新型制剂技术、经皮给药系统研究,中外研究热点存在较大差异。近年来,凝胶贴膏的安全性高^[16]、疗效好、患者接受程度高等推动了国内凝胶贴膏的迅速发展,充分发挥了中医药内病外治的理念。然而,凝胶贴膏作为新型经皮给药制剂,在研究和应用过程中仍存在问题亟待解决。①国内凝胶贴膏多为中药复方制剂,工艺研究复杂,发展壁垒高,需要与新型、高性能辅料及微乳、包合超微粉碎等新型制剂技术共进步^[5];②缺乏系统性和较深层次的促渗技术研究,经皮给药的研究仅停留在透皮效果的考察,对有效成分的渗透机制及渗透规律研究较少,缺少离子导入法、超声微波导入等新型促渗技术的应用;③缺乏合理标准的指标检测和质量控制方法,药膏成分复杂,单一成分的检测并不能科学地评价凝胶贴膏的质量。因此,新型药物制剂技术、促渗透技术以及物理流变学、体内药物代谢动力学等交叉学科的应用,将会是凝胶贴膏未来创新的主要研究热点和发展方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 22.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 697.

- [3] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 22.
- [4] 杨华生,黎晓丽,吴璐,等. 中药凝胶贴膏质量研究进展与思考 [J]. 中医外治杂志, 2016, 25(3): 3-5.
- [5] 韩霜,冯松浩,马旭伟,等. 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5197-5204.
- [6] 胡晓歌,杜建靓,安娜,等. 被动和主动促透技术在中药经皮给药领域的应用进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(3): 93-96.
- [7] Chen C M. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J]. *J Am Soc Inf Sci Technol*, 2006, 57(3): 359-377.
- [8] 陈定芳,吴月峰,李海英,等. 基于 CiteSpace 文献计量法的中西医治疗痉挛型脑瘫文献可视化图谱分析 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4318-4326.
- [9] 杨婷,张晓滕,张冰,等. 国内外痛风性关节炎的研究现状: 基于 CiteSpace 软件的可视化分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 169-177.
- [10] 康世奇,杨京航,苏晓慧,等. 中药马钱子研究进展的 CiteSpace 知识图谱分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1043-1052.
- [11] 杜守颖,陆洋,任晓慧,等. 风湿骨痛凝胶贴膏中青藤碱体外释放及透皮吸收研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(3): 1652-1655.
- [12] 王明硕,杜茂波,沈硕,等. 椒姜凝胶贴膏的体外释药动力学与药效学评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 141-147.
- [13] Donnelly R F, Singh T R R, Garland M J, et al. Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery [J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22(23): 4879-4890.
- [14] Ishii Y, Nakae T, Sakamoto F, et al. A transcutaneous vaccination system using a hydrogel patch for viral and bacterial infection [J]. *J Control Release*, 2008, 131(2): 113-120.
- [15] 万玲娟,李真真,魏舒畅,等. 基于流变学指标的后交联祖师麻凝胶贴膏剂混合工艺研究 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3187-3193.
- [16] 宗琪,董丽华,薛瑞,等. 凝胶贴膏剂的基质及体内外评价研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 814-820.

[责任编辑 潘明佳]