

• 数据挖掘与循证医学 •

基于 CiteSpace 知识网络图谱的中药复方量效关系可视化分析

付进杰^{1,2}, 刘馨雅^{3,4}, 郝 征², 宋文杰^{2*}, 傅延龄⁵

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617
2. 天津中医药大学中医学院, 天津 300192
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381
4. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381
5. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029

摘要: **目的** 探究中药复方量效关系这一领域的研究现状、研究热点和未来前沿, 为今后的研究提供参考。**方法** 收集中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP) 自建库至 2022 年 9 月 16 日与中药复方量效关系相关的文献, 通过 NoteExpress V3.6 进行文献数据整合并建立中药复方量效关系数据库, 以文献计量学为理论支持, 利用 CiteSpace6.1.R3 Advanced 最新版本绘制 3D 图谱, 微软 Excel 2016 列表, 对发文趋势、作者、机构、关键词、爆发词、术语等内容进行可视化分析。**结果** 最终纳入文献 2656 篇。年度发文量整体呈波动型上升, 并在 2010 年达到顶峰。共有 7606 名学者参与了该领域的研究, 其中全小林院士、傅延龄教授发文量与平均被引次数较高, 为中药复方量效关系研究领域的核心学者, 具有较高影响力。涉及 690 个机构, 北京中医药大学为领头机构。经关键词、术语等综合分析显示, “经方” “药对” “实验研究” “数据挖掘” 为研究热点, 而 “药对” “数据挖掘” “半夏” 近几年呈现较高爆发强度, 预计成为该领域的前沿。另外, 建议以中药配伍 “十八反” 中功效-剂量-毒性拐点的研究为切入点, 拓展该领域的研究。**结论** 中药复方量效关系的研究逐步走向现代化, 建议加强各研究团队间的学术交流, 以推动该领域的发展, 希望中药复方量效研究走出一条以中医药思路为基础结合现代科技发展, 且适合自身的科研之路。

关键词: 中药复方; 量效关系; 剂量; 可视化分析; 数据挖掘

中图分类号: R285; G353 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)04-1208-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.021

Visualization and analysis of dose-effect relationship of traditional Chinese medicine compound prescriptions based on CiteSpace knowledge network mapping

FU Jin-jie^{1,2}, LIU Xin-ya^{3,4}, HAO Zheng², SONG Wen-jie², FU Yan-ling⁵

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China
3. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China
4. National Clinical Medical Research Center for Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China
5. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To investigate the current status, research hotspots, and future frontiers in the field of dose-activity relationships of traditional Chinese medicine compound prescriptions (TCMCPs), and to provide references for future research. **Methods** The literature related to the dose-effect relationship of TCMCPs were collected from China Knowledge Network (CNKI), Wanfang, and VIP since the establishment of the library to September 16, 2022; The literature data was integrated through NoteExpress V3.6 and the database of the dose-effect relationship of TCMCPs was established. Based on the theoretical support of bibliometrics, the latest version of CiteSpace 6.1.R3 Advanced was used to draw 3D map and Microsoft Excel 2016 list, and visual analysis was carried out on the publication trend, authors, institutions, key words, outburst words, terms and other contents. **Results** A total of 2656 articles were eventually included. The

收稿日期: 2022-10-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104818)

作者简介: 付进杰 (2000—), 男, 甘肃武威人, 硕士研究生。Tel: 17320071260 E-mail: 1092867422@qq.com

*通信作者: 宋文杰, 讲师, 主要从事中医《金匮》杂病证治与经方研究。Tel: 19526799961 E-mail: songwenjie@tjutc.edu.cn

number of annual publications showed a fluctuating increase overall and reached a peak in 2010. A total of 7606 scholars were involved in this field of research, among which Academician Tong Xiao-lin and Professor Fu Yan-ling had a high number of publications and average citations, and were the core scholars in the field of the dose-effect relationship of TCMCPs with high influence. A total of 690 institutions were involved, with the Beijing University of Chinese Medicine as the leading institution. A comprehensive analysis of key words and terms showed that the research hotspots were “Jingfang”, “medicine pairs”, “experimental research” and “data mining”, and “medicine pairs”, “data mining” and “pinellia ternate” showed a high intensity of explosion in recent years and were expected to become the frontier of the field. In addition, it was suggested that the study of the efficacy-dose-toxicity inflection point in the “eighteen inverse” of TCM compatibility should be used as an entry point to expand the research in this field. **Conclusion** The research on the dose-effect relationship of TCMCPs is gradually modernizing, and it is recommended that academic exchanges between research teams should be strengthened to promote the development of this field, in the hope that the research on the dose-effect of TCMCPs will develop a research path based on the ideas of TCM combined with the development of modern technology and suitable for itself.

Key words: traditional Chinese medicine compound prescriptions; dose-effect relationship; dosage; visual analysis; data mining

药物量效一词源于西方药理学,指的是在一定范围内药物的剂量(或浓度)增加或减少时,药物的效应随之增强或减弱^[1]。而在中国古代有关中药量效的研究,早在《伤寒杂病论》中就有记载,单味中药桂枝在桂枝汤、桂枝加桂汤、桂枝甘草汤、桂枝麻黄各半汤中由于其用量、配伍不同,导致其功效也有所不同;明代《本草蒙筌·卷之三》言红花:“多用破血通经,酒煮方妙;少用则入心养血,水煎却宜”。现有研究显示,中药量效不可一味地用西医药物量效理论所概括,相比西医量效而言,中药量效涉及范围较广,更有学者指出中药量效关系是具有中医特色的药物量效关系^[2]。

“中医不传之秘在于量”,中药剂量的多少对中医临床疗效有着直接的影响。目前为止,对于单味中药的量效研究已有所突破,而药对配伍、复方中药的量效研究刚从经验积累和个案分析阶段,进入科学方法体系的探索阶段,其研究方法也是仁者见仁,前有仝小林^[3]、傅延龄^[4]、段金廛^[5]、邓海山^[6]等中医大家提出建立以临床疗效评价为中心,文献与实验研究相结合的多学科方药量效关系等研究思路,后有数据挖掘、临床实践、效应物质等方法的涌现^[7]。随着生物信息学及大数据、人工智能的高速发展,数据挖掘等技术逐渐涉及各个学科领域。在数据挖掘方面,广州中医药大学采用 SPSS 19.0 软件对茵陈蒿汤的剂量配比进行研究^[8];成都中医药大学采用 PASW Statistics 18 统计软件对四逆汤加减剂量进行分析^[9],但尚未有研究人员利用 CiteSpace 及文献计量学对该领域进行分析与总结。

CiteSpace 是德雷克塞尔大学陈超美教授使用 Java 语言,基于科学计量学和数据可视化分析开发的引文分析软件,能够对研究领域的相关文献进行

定量、定性分析,从而明确该领域的研究现状与热点分布^[10-12]。本研究采用 CiteSpace 6.1.R3 Advanced(陈超美教授的最新版本,该版本打破原来固有的单维度制图,所有绘图均采用 3D 图像)对中药复方量效关系进行文献计量学研究,将检索的该领域文献绘制成作者、机构、关键词、术语图谱,并进行可视化分析,为今后确保中药用药安全、提高中药临床疗效、避免中药无效应用提供有价值的参考^[13],同时为推动中医药的发展与进步打下坚实的基础。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究选取中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)作为数据来源,为了进一步确保检索结果的准确无误,经多次预检索后,确定检索主题为“中药配伍”“中药复方”“量效”“剂量”“用量”。CNKI 检索式:SU=(中药配伍+中药复方)AND SU=(量效+剂量+用量),限制学科范围为中药学、中医学、中西医结合;Wanfang 检索式:主题=(中药配伍 or 中药复方)and 主题=(量效 or 剂量 or 用量),限制学科范围为医药、卫生;VIP 检索式:M=(中药配伍 OR 中药复方)AND M=(量效 OR 剂量 OR 用量),限制学科范围为医药、卫生。时间跨度从各数据库建库至 2022 年 9 月 16 日,检索截至时间为 2022 年 9 月 16 日 12:00,共获得相关文献 4341 篇。

1.2 纳入标准

研究主题为中药复方量效关系的学术期刊论文。

1.3 排除标准

①学位论文(982 篇);②无效类型文献:会议(161 篇)、报纸(6 篇)、成果(9 篇)、特色期刊(10 篇);③研究主题无关的文献(105 篇);

④重复文献 (397 篇); ⑤成分不完整文献: 作者缺失 (15 篇)。

1.4 处理数据

将 CNKI、Wanfang、VIP 中所整合的数据导入 NoteExpress V3.6 中进行文献数据管理, 检查相关文献标题、作者、机构、关键词、出版时间的完整度, 通过 NoteExpress V3.6 去除无作者文献、重复文献, 最终确定纳入文献 2656 篇 (筛选流程见图 1), 并保存该项数据建立中药复方量效关系数据库。将最终数据从 NoteExpress V3.6 中以 Refworks-CiteSpace 2021 格式导出保存为 txt 文件, 统一以 download_* 进行命名后, 利用 CiteSpace 6.1.R3 Advanced 版本进行数据分析。设置参数为时间分段 (time slicing) 为 1961 年 1 月至 2022 年 9 月, 时间切片 (years per slice) 为 1 年, 节点类型 (node types)

分别为作者、机构、关键词、术语, 并分 4 次对不同类型节点进行可视化图谱绘制, 设置比例系数 (k) = 25, 阈值 (top N per slice) 设为 50。所绘制可视化图谱中, 节点大小表示所研究节点类型出现的频率, 节点之间连线的粗细表示联系程度的紧密。同时利用微软 Excel 2016 (雷德蒙德, 华盛顿州, 美国) 通过表格的形式来展示所获得的数据。

2 结果

2.1 发文趋势

中药复方量效关系研究领域逐年的发文量及趋势见图 2。其整体发展趋势可分为 3 个阶段, 第 1 阶段: 1961—1997 呈现平稳低发文量状态, 总发文量有所增加, 但增长趋势不明显, 平均每年发文 5 篇; 第 2 阶段: 1998—2010 总体呈现增长式的高水平波动状态, 2010 年达到高峰 (153 篇); 第 3 阶

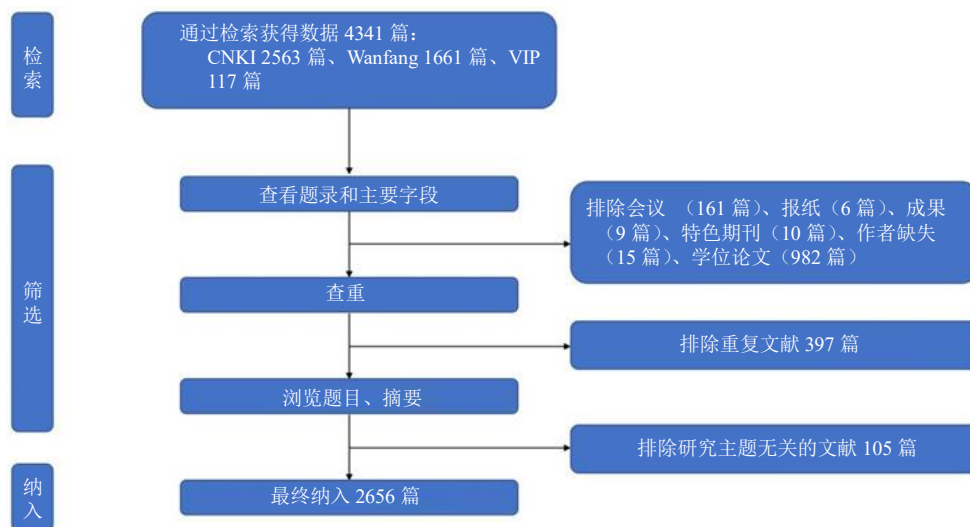


图 1 文献数据筛选过程

Fig. 1 Literature data screening process

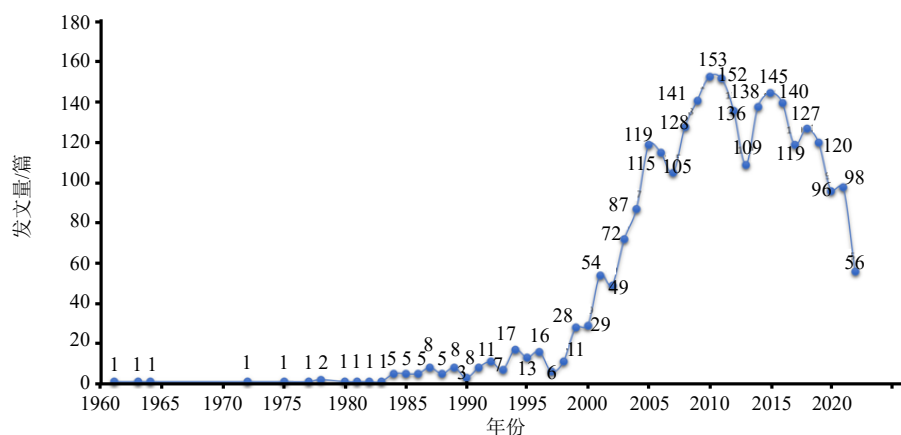


图 2 中药复方量效关系的发文量及趋势

Fig. 2 Volume and trend of publication on dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions

段: 2011 至今, 整体每年发文量有所回落, 但年均发文量 ≥ 119 篇, 推测“中药复方量效关系”的研究依然存在很多亟待解决的关键性问题。具体而言, 1983 年之前, 该领域每年发文量持续徘徊在 1 篇左右, 并在 1964—1972 出现了该领域发文量的空白期, 可见该时期相关学者对中药复方量效关系这一领域的关注度不足, 值得一提的是 1961 年出现了该领域的第 1 篇相关文献“汉今方剂剂量在临证应用时折算之探讨”, 是由吴怀棠等^[14]所撰写, 文中详细论述了中药汉代度量衡、经方中药量效差异、中药剂量影响因素等问题。随后在 1963 年胡涣章^[15]在“中药剂量的使用意义”一文中又阐述了剂量改变导致方剂性质的改变、君药主导作用和量的关系等观点, 标志着该领域研究的开启。1998—2010 年发文量经增长后呈波动趋势, 在此期间段金廛教授^[16]于 2009 年发表的“中药及方剂量效关系的研究进展与思考”对方剂量效研究首次进行了系统性总结, 认为前期研究主要停留在中药剂量与功效的理论阐述和评价方法, 虽然涉及部分实验研究, 但过于表浅并未系统深入的研究, 复方及单味中药的量效研究没有明显提

升, 同时对于复方量效关系现代研究思路与方法提出了独特的见解。2010—2011 年是该领域发文量最多的 2 年, 利用 NoteExpress 集中对 2010—2011 年文献进行关键词词频云图分析(图 3), 发现该时间段内中药复方量效关系的研究开始大规模借助现代科学技术, 按照国际标准规范中医科研方法, 其中最为突出就是中药复方的实验研究。2011 年全小林院士^[17]发表的“中药复方实验研究量效关系的进展与思考”从复方总剂量、复方剂量比、复方时间量、拆方合方分别与疗效的关系来对中药复方实验研究进行综述, 并提出剂量阈、治疗窗阈的概念。与此同时, 中药复方药物成分复杂、作用靶点广泛、临床给药途径多变、影响因素众多等一系列问题的出现使学者们发觉, 中药复方与现代医药在指导思想上存在根本性的差别, 如何选择适宜的切入点, 如何走出一条适合中药复方量效自身特点的科研之路, 如何将中医药古代复方量效规律与现代疾病诊疗方法相结合, 成为该领域的重点与难点。这也致使 2012 年至今中药复方量效关系的研究一直处于瓶颈阶段, 发文量整体有所减少。



图3 2010—2011年中药复方量效关系相关研究关键词词频云图

Fig. 3 Key word frequency cloud chart on dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions in 2010—2011

2.2 作者分析

经 NoteExpress 统计, 共有 7606 名学者参与发表有关中药复方量效关系的文章。利用微软 Excel 2016 将发文量排名前 10 的作者进行罗列, 如表 1 所示。北京中医药大学傅延龄教授发文量最多, 高达 34 篇, 总被引次数 408 次; 排名第 2 的是河南中医药大学的王付教授, 总发文量 30 篇; 其次是全小

林院士,在该领域发文量共计 29 篇,平均被引次数 20.93 次。其中,平均被引次数最高的是南京中医药大学段金廛教授,达 32.75 次。通过 CiteSpace 6.1.R3 Advanced 获得作者之间的可视化关系图谱(图 4),在发文量前 10 的作者(表 1)中傅延龄教授、张林教授为一个研究团队,仝小林院士、焦拥政教授为一个研究团队,并且 2 个团队之间存在学术交流与

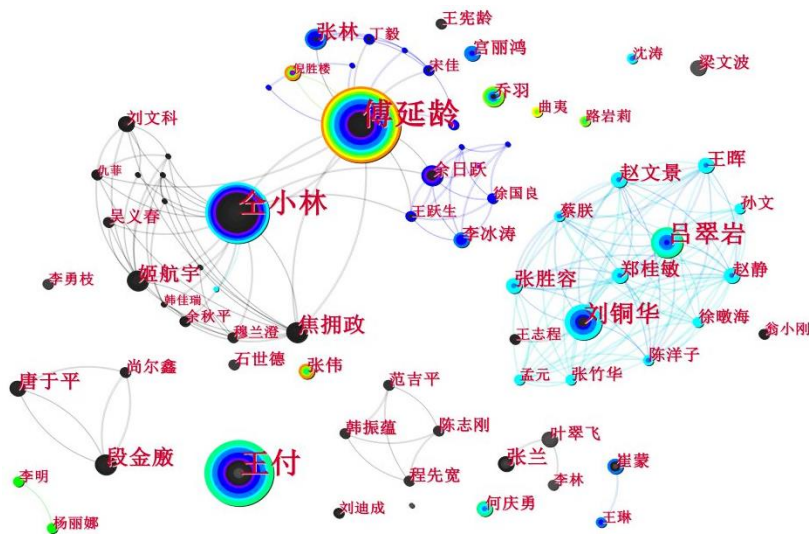


图 4 中药复方量效关系相关研究发文作者关系图谱

Fig. 4 Author relationship mapping related to dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions

表 1 中药复方量效关系发文量前 10 的作者

Table 1 Top 10 authors of dose-effective relationships of Chinese medicine compound prescriptions publication

序号	作者	发文量	首篇文献发表年份	总被引次数	平均被引次数
1	傅延龄	34	2010	408	12.00
2	王付	30	2000	238	7.93
3	仝小林	29	2006	607	20.93
4	刘铜华	18	2009	140	7.78
5	吕翠岩	14	2014	125	8.93
6	段金廛	12	2009	393	32.75
7	焦拥政	10	2011	151	15.10
8	张林	9	2012	91	10.11
9	张兰	8	2002	111	13.88
10	唐于平	8	2009	193	24.13

合作。除此之外，刘铜华与吕翠岩、段金廛与唐于平分别为 2 个不同的研究团队。

由作者关系图谱可知，仝小林院士团队、傅延龄教授团队为该领域的核心团队，刘铜华教授与吕翠岩教授团队为该领域的重要研究力量，其中仝小林院士团队研究主要集中在中药复方量效关系研究思路^[3,18]、炮制、煎煮与剂型对复方量效关系的影响^[19-21]、方药剂量的折算^[22-24]方面，而刘铜华教授团队研究主要在糖尿病方面^[25-27]。由图 4 可知，两大团队合作与交流较少，同样，各大研究机构也存在同样的问题。因此，针对复方量效关系所涉及的研究病种、研究领域、研究结构较为局限，建议研究团队与机构应“走出去”加强学术交流，在保持自身优势的前提下，主动将各个团队优势“引进

来”，形成更加开放、创新、多样化的合作交流网络。

依据 Price's Law, $m=0.749 \times \sqrt{n_{\max}}$ 其中 $n_{\max}$ 表示研究领域中文发最多作者的文章数量，可知满足该领域核心作者的最低发文量 $m=0.749 \times \sqrt{34} \approx 4.37$ ，即中药复方量效关系领域核心作者的最低发文量为 5 篇，符合该条件的作者共计 189 位，累计发文 1395 篇，占总发文量的 52.5%，将所得数据代入洛卡特定律计算公式 $\sum_{m+1}^I n(x) = \sqrt{N}$ (N 表示作者的总数， $I=n_{\max}$) 中可知，核心作者人数不符合该定律，即 $\sqrt{N}=87$, $\sum_{m+1}^I n(x)=189$ 。根据洛卡特定律规定核心作者总发文量占总发文量 50% 以上，即表明形成了较为稳定的作者合作群体^[28]。所以中药复方量效关系领域形成了较为稳定的作者合作群体，但核心作者数量过多。

2.3 机构分布情况

2656 篇文献涉及 690 个机构，在 CiteSpace 6.1.R3Advanced 机构关系图谱上形成 690 个节点 305 条连线，如图 5 所示，将排名前 10 的机构通过微软 Excel 2016 排列，如表 2 所示。其中发文量最多的机构为北京中医药大学，累计 120 篇，占总发文量的 4.52%，同时与其他机构有着较为活跃的合作与交流，为该研究领域的核心机构，

对该领域的影响较大。排名第 2 位的是辽宁中医药大学（64 篇），第 3 名是成都中医药大学（59 篇）。南京中医药大学、广州中医药大学、黑龙江中医药大学总发文量虽然排名靠前，但 3 所机构与其他机构的学术交流较少，不利于其在该领域内的发展，因此，建议 3 所机构在保持各自研究优势的情况下，与其他机构相互沟通、学习，以促进该领域的发展。

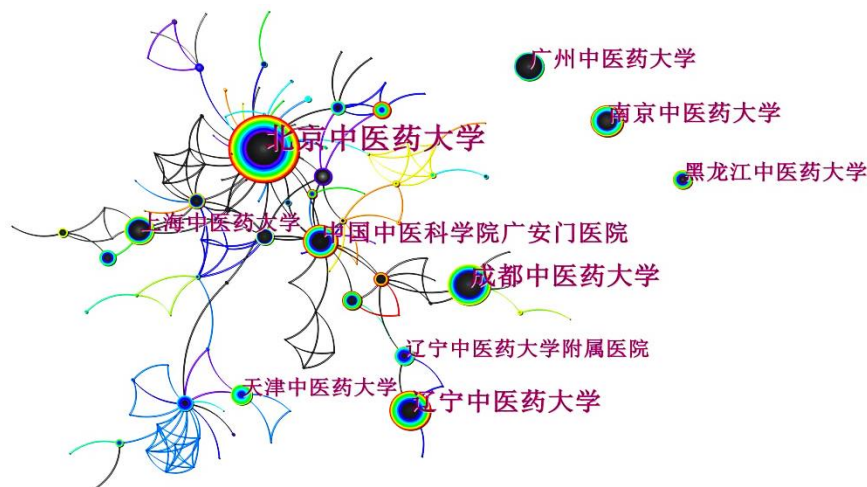


图 5 中药复方量效关系相关机构关系图谱

Fig. 5 Relationship mapping of institutions related to dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions

表 2 中药复方量效关系发文量前 10 的机构

Table 2 Top 10 institutions of dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions publication

序号	机构	发文量	首篇文献发表年份
1	北京中医药大学	120	1996
2	辽宁中医药大学	64	2006
3	成都中医药大学	59	1999
4	中国中医科学院广安门医院	50	2006
5	南京中医药大学	43	2000
6	广州中医药大学	36	1996
7	黑龙江中医药大学	29	1997
8	上海中医药大学	29	1995
9	天津中医药大学	27	2010
10	辽宁中医药大学附属医院	27	2006

2.4 研究现状及热点

2.4.1 关键词共现 2656 篇文献涉及 5872 个关键词，经 CiteSpace 6.1.R3 Advanced 对文献关键词部分取舍后在关键词共现图谱上形成 202 个节点以及 222 条连线（图 6），并将出现频次前 15 的关键词通

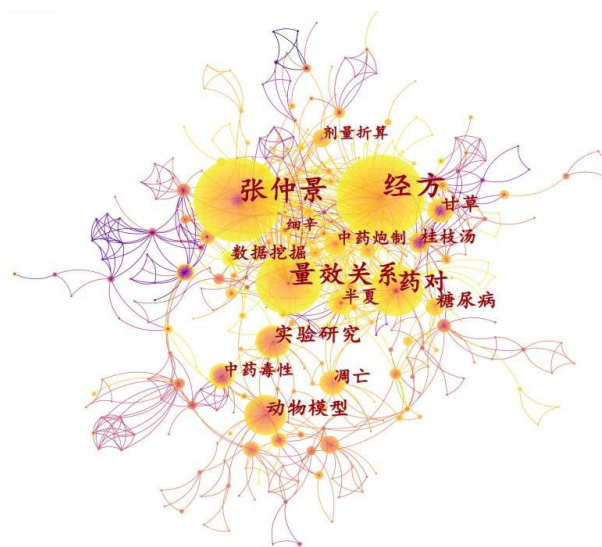


图 6 中药复方量效关系的关键词共现图谱

Fig. 6 Key words co-occurrence mapping of dose-effect relationships of Chinese medicine compound prescriptions

过微软 Excel 2016 列表显示，如表 3 所示，出现频次最高的关键词为“经方”（135 次），同时其中介中心性也较为突出，为 0.19，表示经方研究为该领

表 3 中药复方量效关系研究中排名前 15 的关键词

Table 3 Top 15 key words in study of dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions

序号	关键词	频次	中介中心性	最初发表年份
1	经方	135	0.19	2002
2	量效关系	73	0.19	1985
3	药对	54	0.11	1983
4	实验研究	27	0.08	1992
5	动物模型	21	0.05	1992
6	糖尿病	20	0.03	2010
7	甘草	17	0.02	1963
8	桂枝汤	16	0.06	1984
9	半夏	15	0.09	1987
10	凋亡	15	0.07	2001
11	数据挖掘	15	0.01	2015
12	中药毒性	13	0.02	1990
13	中药炮制	13	0.01	2003
14	细辛	10	0.00	1993
15	剂量折算	10	0.01	1987

域核心并在众多研究方向中起着桥梁作用。除此之外,依次是量效关系(73次)、药对(54次)、实验研究(27次)、动物模型(21次)、糖尿病(20次)、甘草(17次)、桂枝汤(16次)、半夏(15次)、凋亡(15次)、数据挖掘(15次)、中药毒性(13次)、中药炮制(13次)、细辛(10次)、剂量折算(10次)。可以看出,中药复方量效关系的热点研究可总结归纳为2大部分,第1部分为研究对象,第2部分为研究方法。而在中药复方量效关系的研究对象中,经方、药对、糖尿病、桂枝汤、甘草、半夏、细辛、中药毒性、中药炮制这些方面又是其中的研究重点,值得深度挖掘;而在中药复方量效关系的研究方法中,学者们较为感兴趣的是实验研究、动物模型以及数据挖掘。

2.4.2 关键词聚类及时间线图 在关键词共现图谱的基础上,对202个关键词进行聚类,采用LSI算法,模块聚类值(Q)=0.7119(>0.3),平均轮廓(S)=0.91429(>0.7),其中 $Q>0.3$ 提示聚类有效、 $S>0.5$ 提示聚类合理、 $S>0.7$ 提示聚类可信^[29],最终形成11个大小、颜色不同的聚类,聚类重叠部分代表其联系密切(图7)。聚类最大为#0经方,含有61个关键词,其次是#1配伍(54)、#2量效关系(46)、#3实验研究(45)、#4小剂量(43)、#5均匀设计(35)、#6桂枝汤(34)、#7糖尿病(20)、#8单味药

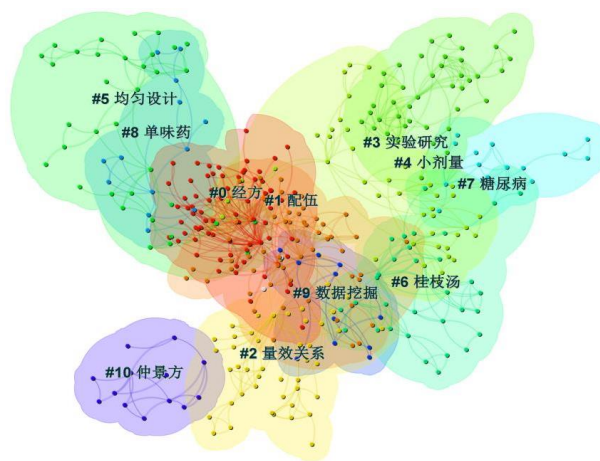


图 7 中药复方量效关系的关键词聚类图谱

Fig. 7 Key word clustering mapping of dose-effect relationships of Chinese medicine compound prescriptions

(15)、#9 数据挖掘(14)、#10 仲景方(13)。

在关键词聚类的基础上,本研究利用CiteSpace 6.1.R3 Advanced绘制了时间线图(图8),从时间角度来剖析中药复方量效关系研究领域每一个聚类下的关键词演变过程,从而能够更深入了解该领域的主题变化。①首篇。出现时间最早的聚类为#10 仲景方,该聚类中含有最早出现的关键词为“临证应用”“小青龙汤”,出现时间为1961年,源于该领域首篇文献“汉今方剂剂量在临证应用时折算之探讨”^[14],这表明了这一领域初期的研究方向集中在中药剂量古今的折算。②趋热。聚类#0 经方、#1 配伍从一开始,其研究成果就在不断增加,至今依然受学者们的关注。而聚类#9 数据挖掘,其关注度及成果则随着科技及计算机新型软件的更新迭代呈现波动形式。③趋冷。聚类#10 仲景方出现时间最早,但后来研究人员对其关注度逐渐减低,随之被#0 经方所替代。④标志。聚类#1 配伍所涵盖的关键词中,“药对”为标志性节点,相关文献“黄芪与当归药对配伍理论的实验研究”被引次数36次;“药对量效关系研究的认识与思考”被引次数36次;“中药量效关系特征问题的探讨”被引次数74次,这些文献对后来各家对于复方量效在药对配伍方面的研究产生积极的推动作用。

2.4.3 关键词突现 通过CiteSpace 6.1.R3 Advanced整理获得爆发强度前25的爆发词(图9),其爆发强度均在2.4以上。整体而言,中药复方量效关系研究的爆发词主要分布在1999以后,并在1999—2022年均匀分布。爆发词持续时间最长的是

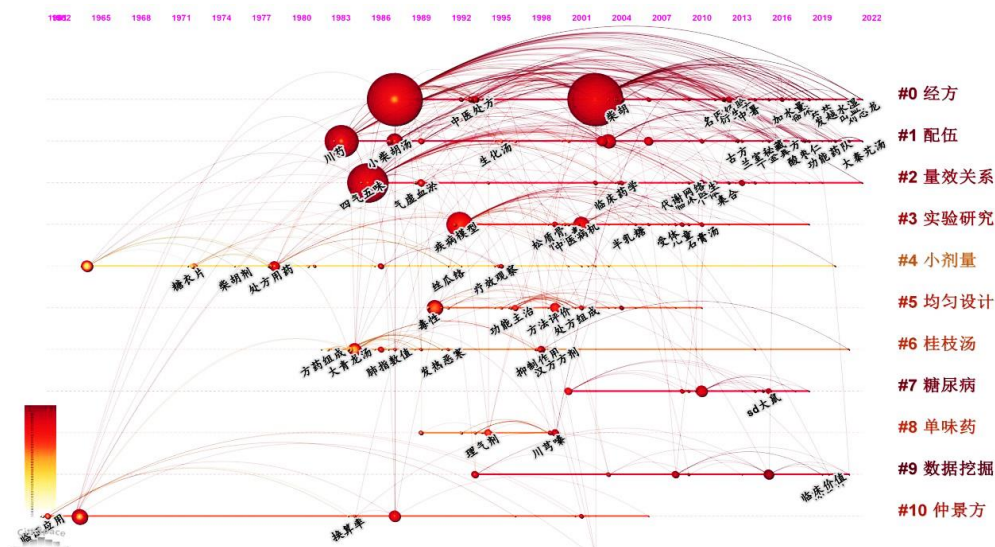


图 8 中药复方量效关系研究的关键词时间线图

Fig. 8 Key word timeline mapping of study of dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescriptions

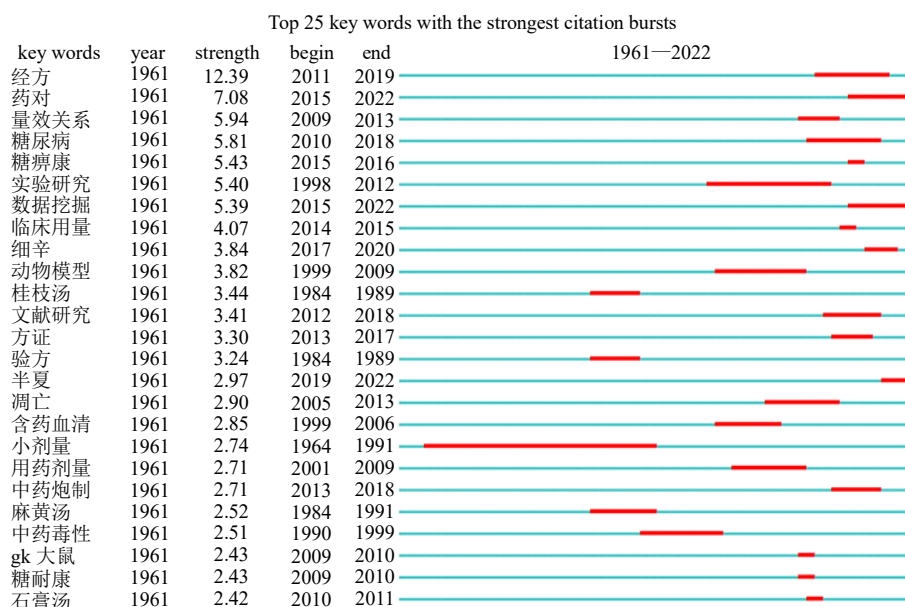


图 9 中药复方量效关系研究的关键词突现图谱

Fig. 9 Key word emergent mapping of study of dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescription

“小剂量”为 28 年，其次是实验研究”（15 年）、“动物模型”（11 年）、“中药毒性”（10 年）。爆发强度最强的关键词为“经方”，高达 13.39，其次是“药对”（7.08）、“糖尿病”（5.81）、“糖痹康”（5.43）、“实验研究”（5.4）、“数据挖掘”（5.39）。而“药对”“数据挖掘”“半夏”近几年呈现较高爆发强度，预计成为该领域新的研究热点。

2.5 术语共现分析

术语共现是指 CiteSpace 6.1.R3 Advanced 通过自

然语言处理，在文献标题、摘要、关键词 3 部分内容中提取名词性术语来标记所研究的主题情况。在 Term Source 中选取 title、abstract、key words 选项，设置 Term Type 为 noun phrases，然后绘制主题关系图谱，生成 343 个节点，319 条连线。图 10 中显示了排名前 15 的术语研究，可以从图中得出结论，中药复方量效关系研究的术语主要分布在《伤寒杂病论》、经方、药对、糖尿病、糖痹康、实验研究、数据挖掘、用药规律、半夏、甘草、细辛、桂枝汤。

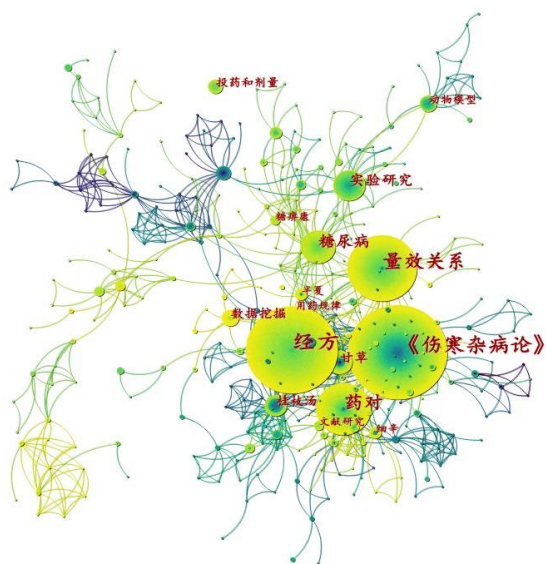


图 10 中药复方量效关系研究的术语图谱

Fig. 10 Terminology mapping of study of dose-effect relationship of Chinese medicine compound prescription

3 讨论

通过对关键词共现、关键词聚类、关键词突现以及术语共现 4 个主要板块的分析可知，中药复方量效关系的研究主要集中在研究方法与研究对象。因此，如何选择适宜的切入点，如何走出一条适合中药复方量效自身特点的科研之路，亟待去解决。

3.1 中药配伍“十八反”中，功效-剂量-毒性拐点的研究

在关键词共现分析中出现频次最高的关键词为经方（135 次），其次是药对（54 次），同时两者中介中心性也较为突出分别为 0.19、0.11；在聚类分析排名中依次是#0 经方（61）和#1 配伍（54）；在关键词突现中，爆发强度排名最强的分别是经方（12.39）和药对（7.08）。由此表明经方、药对的研究为该领域研究的核心，在众多研究方向中起着桥梁作用。但究其切入点，主要在常用经方剂量的折算^[30-33]、经方中常见中药的量效特点^[34-35]、中药经方量效关系在临床中的应用^[36-39]。通过对所得到的数据结果分析发现，中药复方量效关系研究中有关中药毒性的相关研究较少，且主要是附子^[40]、细辛^[41]、半夏等单味药，对于经方量效关系中“十八反”配伍的系统性研究几乎是寥寥无几。

《千金要方》《千金翼方》《伤寒杂病论》等古籍均存在相反药物同用的处方，如大五饮丸方中既用

人参、苦参、细辛、芍药配藜芦，又用半夏、贝母、栝楼根配附子，还用甘遂、大戟、芫花配甘草；赤丸用乌头配半夏；甘遂半夏汤用甘遂配甘草；附子粳米汤用附子配半夏；栝楼瞿麦丸用附子配栝楼根。以《金匮要略》的甘遂半夏汤为例，其原文记载甘遂大者 3 枚，甘草如指大 1 枚，并未明确具体剂量。现代动物实验研究表明，甘草用量等于或少于甘遂用量时，则无相反作用，甚至还能减轻甘遂的不良反应，但如果甘草用量大于甘遂时，则有相反作用，且甘草用量越大，毒性越大，因此两者配比存在明显的功效-剂量-毒性转折点^[42]。还有学者以甘遂半夏汤作为主方统计其在临床的应用剂量，发现甘遂与半夏用量之比在 1:1~1:1.5 较为安全，约占该处方临床总量的 76.1%，其中 1:1 最为常见^[43]。所以，在复方量效关系研究的未来发展中，药物剂量变化对配伍效果所产生不同影响的相关研究应该给予更多关注，为临床安全使用“十八反”配伍药物提供强有力的科学根据，从而拓展中药临床应用的广度与深度。

3.2 以中医药理论为核心，结合现代科技手段

适宜切入点的选取是复方量效关系研究取得突破的关键所在，而“经方”与“药对”的量效关系已成为该领域的重点研究对象，但纵观其现有的研究方法，以实验研究^[44-46]和数据挖掘^[44,47-49]最为多见，尚无法对其研究起到显著的推动作用，所以笔者认为是否应该溯本求源，从中医药理论的源头探寻答案。河图洛书为东方独特文明，素有阴阳五行术数之源的称呼，对中医药理论的形成与发展起到不可或缺的作用。《素问·金匱真言论》：“东方青色，入通于肝……其数八。南方赤色入通于心……其数七。中央黄色入通于脾……其数五。西方白色入通于肺……其数九。北方黑色入通于肾……其数六”，便是与河图数理“天一生水，地二生火，天三生木，地四生金……地六成水，天七成火，地八成木，天九成金……天五生土”如出一辙^[50]。《素问·阴阳应象大论》曰：“水火者，阴阳之征兆也。”水和火反映了阴、阳的基本特性，是阴、阳的代表，同时水、火在河图中的成数为六、七，而张仲景在《伤寒论》曰：“病有发热恶寒者，发于阳也，无热恶寒者，发于阴也，发于阳，七日愈，发于阴，六日愈，以阳数七，阴数六故也。”恰好将阳数七阴数六来预测疾病发展的病程，可见仲景亦受到河图洛书的影响^[51]。王永炎院士从气的角度论述了河

图洛书对于中医的影响,认为河图洛书代表了人体气机变化与天地自然之气象^[52];曹东义教授根据河图洛书整体思想,概括说明体内外、表里、阴阳、脏腑之间是一个完整的整体^[53];李忠教授以河图洛书为指导对中医治癌的思路进行探讨^[54]。目前为止,未曾有学者基于河图洛书对方药量效关系进行系统性论述。

《伤寒论·序》言:“余素尚方术,请事斯语”^[55],河洛文化与经方组方规律之间关系密切。因河图洛书有图无文,“以图解方”则是经方量效关系研究的重要法度。如《伤寒论》第 311 条:“少阴病二三日,咽痛者,可与甘草汤;不差者,与桔梗汤。甘草汤方甘草二两”“桔梗汤方桔梗一两甘草二两”,有学者认为甘草为补水之品,治疗少阴咽痛,排列北方水位,用量为二两,“二”为河图洛书中火之成数,所以甘草二两有引水济火之意;桔梗汤外加桔梗,桔梗味苦入心,排列南方火位,用量为一两,“一”为河图洛书中水之成数,即有降火济水之意。因此,桔梗汤含水火既济之意^[56]。“以图解方”能够通过中医思维充分合理地解释方药的量效关系,由于目前对其研究较为浅表,无法对全部复方量效关系加以分析研究,但该方法值得深入探究。中药复方量效关系的研究是否应该从其根本来寻找方法,进而对临床组方、用量起到指导作用。

3.3 研究的不足之处

在数据收集方面,最终所得数据库来源仅仅局限于中文,但由于中药复方量效研究在外文期刊的发文量较少,该领域的核心学者及研究机构仍在国内,因此,所遗漏的外文文献对整体研究影响较小。另外,在数据处理中,考虑到学位论文内容与学术期刊存在重复的可能性,以至于影响最终作者、机构、关键词等信息的整合与分析,本研究只选取学术期刊文献作为本研究的数据来源,但同时会忽视学位论文中其他内容。因此,笔者会在后续的研究中,持续关注中药复方量效关系研究在外文期刊的发表情况,并定期进行收集和整理,同时查阅并汇总学位论文中该领域有价值的内容。

4 结语

经方、药对的量效研究仍是该领域研究内容的重点,半夏、甘草、桂枝汤等为代表方药,建议以中药配伍“十八反”中,功效-剂量-毒性拐点的研究

为切入点,对该领域的研究进行拓展。在病种方面,糖尿病为中药复方量效关系研究中的热点病种,糖痹康、葛根芩连汤等复方受到刘铜华、吕翠岩等众多学者的关注,预计未来会涉及更多的病种研究。在研究方法方面,除了以临床疗效为核心,重视文献理论考究外,实验研究、动物模型、数据挖掘已然成为了愈发成熟的现代研究手段,但建议对于中药复方量效关系的研究应溯本求源。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨世杰. 药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 7-8.
- [2] 吴彤, 贾春华. 中药特色量效关系钩沉 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(11): 900-904.
- [3] 仝小林, 王跃生, 傅延龄, 等. 方药量效关系研究思路探讨 [J]. 中医杂志, 2010, 51(11): 965-967.
- [4] 傅延龄, 蔡坤坐, 宋佳. 方药量效关系文献与理论研究思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(9): 601-605.
- [5] 段金廛, 吴勉华, 范欣生, 等. 中医方药量-效关系科学问题的探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(1): 1-6.
- [6] 邓海山, 段金廛, 尚尔鑫, 等. 代谢组学的研究现状及其在方剂量效关系中的应用 [J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(3): 198-203.
- [7] 朱春胜, 聂安政, 王笑, 等. 中药量效关系的研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1708-1712.
- [8] 魏泽辉. 古代治疗黄疸方药量效关系研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [9] 李雷兵, 张琦, 闫旭. 从数据挖掘探析四逆汤加减运用规律 [J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(9): 15-16.
- [10] Synnvestedt M B, Chen C M, Holmes J H. CiteSpace II: Visualization and knowledge discovery in bibliographic databases [J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2005, 2005: 724-728.
- [11] 李杰, 陈超美. CiteSpace: 科技文本挖掘及可视化 [M]. 第 2 版. 北京: 首都经济贸易大学出版社, 2017: 2-8.
- [12] 荣红国, 马伊昕, 杜美皎, 等. 基于 CiteSpace 可视化图谱的我国中药药事管理研究的热点与前沿分析 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4075-4083.
- [13] 傅延龄. 中药量效关系核心科学问题及其研究思路 [J]. 北京中医药, 2016, 35(6): 513-516.
- [14] 吴怀棠, 沙星垣. 汉方剂剂量在临证应用时折算之探讨 [J]. 江苏中医, 1961(12): 2.

- [15] 胡焕章. 中药剂量的使用意义 [J]. 天津医药, 1963(2): 121-123.
- [16] 段金廛, 范欣生, 宿树兰, 等. 中药及方剂量效关系的研究进展与思考 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(4): 241-245.
- [17] 于淼, 焦拥政, 仝小林, 等. 中药复方实验研究量效关系的进展与思考 [J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1517-1520.
- [18] 仝小林, 郭敬, 赵林华. 中医方药量效关系研究进展: “973” 计划 “以量-效关系为主的经典名方相关基础研究” 项目研究进展 [J]. 中国基础科学, 2014, 16(6): 10-13.
- [19] 刘峰, 穆兰澄, 仝小林. 煎煮过程对中药复方汤剂临床效果影响的因子分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(7): 111-112.
- [20] 刘起华, 文谨, 陈弘东, 等. 从《伤寒论》煎煮法探讨经方剂量的合理使用 [J]. 中医杂志, 2016, 57(13): 1081-1085.
- [21] 余秋平, 刘阳, 仝小林. 剂型对经方量效关系的影响 [J]. 中医杂志, 2012, 53(21): 1805-1807.
- [22] 徐立鹏, 穆兰澄, 郭允, 等. 论药材含水量对经方剂量折算的影响 [J]. 世界中医药, 2015, 10(5): 784-787.
- [23] 仝小林, 穆兰澄, 姬航宇, 等. 《伤寒论》药物剂量考 [J]. 中医杂志, 2009, 50(4): 368-372.
- [24] 仝小林, 穆兰澄, 吴义春, 等. 《伤寒论》方剂中非计量单位药物重量的现代实测研究 [J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 1-2.
- [25] 吕翠岩, 张胜容, 蔡朕, 等. 中药复方糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 NGF、BDNF 及 NT-3 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3946-3949.
- [26] 吕翠岩, 张胜容, 徐敬海, 等. 中药复方糖痹康改善氧化应激的分子机制探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 529-531.
- [27] 吕翠岩, 张胜容, 徐敬海, 等. 复方中药糖痹康对糖尿病周围神经病变大鼠 PAI-1 的影响 [J]. 北京中医药, 2016, 35(3): 222-224.
- [28] Lotka A J. The frequency distribution of scientific productivity [J]. *J Frankl Inst*, 1926, 202(2): 271.
- [29] 郝嘉树. 基于关键词聚类的领域本体层次关系半自动构建研究 [J]. 情报科学, 2016, 34(4): 59-61.
- [30] 刘吉善. 张仲景所用方剂古今剂量折算的新认识 [J]. 河南中医, 1987, 7(4): 15-16.
- [31] 宋佳, 谭曦然, 傅延龄. 宋代至清代经方本原剂量研究概述 [J]. 中医杂志, 2013, 54(21): 1804-1807.
- [32] 王付. 经方用量探索与实践 [J]. 中医杂志, 2012, 53(22): 1899-1901.
- [33] 丁沛, 袁红霞. 从桂枝汤推测经方之剂量 [J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 892-894.
- [34] 马源, 林雪宇, 李剑, 等. 张仲景经方中生姜量效关系探讨 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 137-140.
- [35] 林丽婷, 罗霄, 王继森, 等. 基于 Copula 函数研究莪术-三棱药对治疗 “气滞血瘀” 证的方剂剂量耦合效应 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3425-3431.
- [36] 余秋平, 韩佳瑞, 焦拥政, 等. 中药炮制方法对经方量效关系的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1916-1917.
- [37] 姬航宇, 焦拥政, 连凤梅, 等. 《伤寒论》及《金匱要略》用量策略的文本挖掘研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 19-22.
- [38] 仝小林, 吴义春, 姬航宇, 等. 发现经方剂量 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(11): 1-4.
- [39] 余秋平, 韩佳瑞, 焦拥政, 等. 论经方煎煮法中的量效关系 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 187-189.
- [40] 范丽丽, 郑作文, 杨柯, 等. 毒性中药附子量效关系的实验研究 [J]. 四川中医, 2011, 29(5): 53-57.
- [41] 曹兰秀. 控制复方中细辛功效发挥方向及毒性的诸因素研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [42] 王茜. 甘遂半夏汤中甘遂与甘草反药组合的配伍禁忌条件实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [43] 赵桐, 钟赣生, 张建美, 等. 含甘遂-甘草反药组合的甘遂半夏汤临床用药分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2014, 42(12): 89-91.
- [44] 张金莲, 张忠伟, 王颖怡. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病大鼠肾脏的量效关系研究 [J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(4): 61-64.
- [45] 吕翠岩, 张胜容, 赵文景, 等. 中药复方糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 BDNF 蛋白及 BDNF mRNA 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(2): 168-171.
- [46] 李洪雷, 王媛, 刘彩红, 等. 瓜蒌薤白半夏汤本原剂量与现代剂量对痰浊壅塞证大鼠心肌梗死后心功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5388-5391.
- [47] 任海琴, 孔祥鹏, 王颖莉. 基于古今方剂数据挖掘的酸枣仁-远志药对配伍特点及外延分析 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4065-4074.
- [48] 王妍, 宋亚南, 陈丽名, 等. 基于数据挖掘的酸枣仁现代临床量效关系初探 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3729-3732.
- [49] 殷胜骏, 贾德贤, 常丹, 等. 基于唐代至民国时期文献的人参安全剂量研究 [J]. 中华全科医师杂志, 2019,

- 18(3): 246-249.
- [50] 张建伟, 李亚军. 河洛数理对中医学的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(3): 383-386.
- [51] 李兴锋, 韦小年, 唐若飞, 等. 从小柴胡汤推测经方剂量 [J]. 中医杂志, 2015, 56(20): 1798-1799.
- [52] 纪鑫毓, 张华敏, 王永炎. 浅谈河图洛书对中医认识气的启发 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2418-2420.
- [53] 张相鹏, 王红霞, 武宁, 等. 基于河图洛书的中医内外相关学说探讨 [J]. 河北中医药学报, 2018, 33(4): 10-13.
- [54] 罗安明, 李忠. 以河图洛书为指导的中医治癌思路探索 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2578-2581.
- [55] 汉·张仲景述. 晋·王叔和, 撰次. 伤寒论 [M]. 钱超尘等, 校. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 13-14.
- [56] 魏赓权, 关瑞花, 谭妍妍, 等. 图解经方初探 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1140-1144.

[责任编辑 潘明佳]