

基于 VOSviewer 和 CiteSpace 知识图谱的水蛭可视化分析

连妍洁^{1,2}, 商 钰^{1,4}, 刘红旭^{1*}, 尚菊菊¹, 来晓磊¹, 周明学³

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

2. 首都医科大学, 北京 100069

3. 北京市中医研究所, 北京 100010

4. 北京中医药大学, 北京 100026

摘要: **目的** 分析破血消癥代表药水蛭在中医药领域相关研究文献, 了解该药的研究脉络、热点和发展趋势。**方法** 计算机检索中国知网 (CNKI)、Web of Science, 1963 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 5 日收录的水蛭涉及中医药领域的中、英文文献。采用 VOSviewer1.6.18 绘制核心作者、机构合作网络及高频关键词排序, 运用 CiteSpace6.1.R3 进行关键词共现、聚类及突现展示。**结果** 共纳入中文文献 943 篇, 英文文献 43 篇。结果提示核心作者较少, 合作网络显示团队内部合作较多, 缺乏团队间合作。中、英文关键词共现及聚类分析显示水蛭在中医药领域的研究热点主要为名医经验、临床研究、数据挖掘等, 关键词突现提示冠心病、作用机制、数据库可能是未来发展的方向。**结论** 近年来水蛭在中医药领域的相关研究热度不断上升, 名医经验与临床研究、数据挖掘、制剂研发及对于各类疾病的作用研究为其主流研究热点。以冠心病为主的心血管病临床研究、水蛭的作用机制研究以及基因组数据库的构建可能是未来研究趋势。

关键词: 水蛭; 中医药; 可视化分析; VOSviewer; CiteSpace; 冠心病

中图分类号: R282.74 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)06-1896-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.06.022

Visual analysis of *Hirudo* based on VOSviewer and CiteSpace knowledge graph

LIAN Yan-jie^{1,2}, SHANG Yu^{1,4}, LIU Hong-xu¹, SHANG Ju-ju¹, LAI Xiao-lei¹, ZHOU Ming-xue³

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Capital Medical University, Beijing 100069, China

3. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China

4. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100026, China

Abstract: **Objective** To analyze the relevant literature of Shuizhi (*Hirudo*, leech), which is on behalf of the medicinal for breaking blood stasis and resolving mass in the field of traditional Chinese medicine (TCM), to comprehend the research thread, hotspot and development trend of *Hirudo*. **Methods** The Chinese and English literature which was about *Hirudo* in the field of TCM were systematically searched in Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science, since January 1, 1963 to August 5, 2022. VOSviewer1.6.18 was used to draw the network of core authors and institutions, sort the key words in order from most to least frequent. CiteSpace 6.1.R3 was used for key words co-occurrence, clustering and emergence display. **Results** A total of 943 Chinese literature and 43 English literatures were included in this study. The results showed that there were small number of core authors, the collaboration network showed that there were more intra-team cooperation, but less inter-team cooperation. The co-occurrence and cluster analysis of Chinese and English key words showed that the main research hotspots of *Hirudo* in field of TCM were experience of famous doctors, clinical research, data mining, etc. The emergent of key words suggested that coronary heart disease, mechanism of action, database could be for future directions. **Conclusion** The research on *Hirudo* in field of TCM

收稿日期: 2022-10-17

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目: 专科专病循证能力提升 (2019XZZX-XXG001); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划 (ZYLX201817)

作者简介: 连妍洁 (1997—), 汉族, 女, 福建南平人, 在读博士研究生, 研究方向为中医药防治心血管病临床与基础研究。

Tel: (010)87906633 E-mail: lianyanjiebcm@163.com

*通信作者: 刘红旭, 男, 教授, 博士研究生导师。E-mail: lhx_@263.net

has been increasing in recent year, with the experience of famous doctors, clinical research, data mining, preparation development and the studies on the effects of various diseases, being the mainstream research hotspots. The clinical study of cardiovascular diseases which is focused on coronary heart disease, the mechanism of *Hirudo* and the construction of genome database may be the future research trends.

Key words: *Hirudo*; traditional Chinese medicine; visual analysis; VOSviewer; CiteSpace; coronary heart disease

水蛭为水蛭科蚂蟥属动物蚂蟥 *Whitmania pigra* Whitman、水蛭 *Hirudo nipponica* Whitman 或柳叶蚂蟥 *W. acranulata* Whitman 的干燥全体, 是我国传统的动物类中药。水蛭味咸、苦, 性平; 归肝经, 具有破血通经、逐瘀消癥的功效, 主治血瘀经闭、癥瘕积聚、跌打损伤、心腹疼痛^[1]。现代药理研究表明, 水蛭具有抗凝血、抗血栓、抗动脉粥样硬化作用, 此外还有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化、调血脂等多种药理活性^[2]。《伤寒论》中应用水蛭配伍形成诸多名方, 如抵当汤、抵当丸、大黄蛰虫丸等, 现广泛应用于心脑血管疾病、男科疾病、代谢性疾病等。在世界范围内, 水蛭的药用价值同样得到了认可, 欧洲、印度都有用水蛭治疗疾病的情况^[3]。

近年来, 在中医药领域有关水蛭的研究不断增多, 不仅研发出了多种中成药, 更是围绕其功效机制进行了深入的研究, 这为水蛭的基础研究和合理开发利用提供了坚实的理论基础。知识图谱属于文献科学计量学, 是对科学知识的可视化呈现, 能从小时间和空间维度挖掘、分析、归纳知识发展进程及结构。本研究采用文献计量学方法, 综合 VOSviewer 和 CiteSpace 软件的不同侧重点和优势算法, 对有关水蛭的中、英文文献的研究热点与发展趋势进行可视化分析, 以期对相关领域研究提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

中文文献以中国知网 (CNKI) 为数据来源, 检索式: 主题 = (“水蛭” OR “蚂蝗”) AND (“中医” OR “中药” OR “中医药” OR “药材”), 共检索到中文文献 965 篇。将相关文献题录以 Refwork 格式导出。英文文献检索 Web of Science 核心合集数据库 (WOS), 检索式: (TS = “leech” OR “hirudo” OR “bloodsucker” OR “*Whitmania pigra* Whitman” OR “*Whitmania acranulata* Whitman” OR “*Hirudonipponica* Whitman” OR “Shuizhi” OR “ShuiZhi”) AND (TS = “traditional Chinese medicine” OR “TCM” OR “traditional Chinese medicine materials”), 共检索到英文文献 83 篇。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、制表符格式导出。检索日期截至 2022 年 8 月 5 日。

1.2 数据筛选

筛选出水蛭在中医药领域研究的主题文献, 如与中医药主题相关水蛭的临床应用、方剂分析、成分研究类等。根据文献题目、摘要、正文, 剔除与本研究主题不符合的文献, 如会议论文、杂志介绍等。最终得到中文文献 943 篇, 英文文献 43 篇。

1.3 研究方法

付健等^[4]从算法原理的角度, 对当前 2 款热门的知识图谱软件 CiteSpace 和 VOSviewer 进行分析, 在绘制共现数据要求较高或者数据量大的情况下建议使用 VOSviewer 软件, 当用于揭示学科的研究规律和研究方向时建议选择 CiteSpace 软件构造知识图谱。故本研究利用 VOSviewer1.6.18 进行研究主体 (国家/地区、机构和核心作者) 合作网络分析及关键词共现分析, 基于 CiteSpace6.1.R3 完成关键词聚类分析, 客观评述水蛭在中医药研究领域的发展现状。

2 结果与分析

2.1 发文量统计

本研究统计了 1963 年 1 月 1 日—2022 年 8 月 5 日中、英文文献发文数量, 并绘制曲线进行对比分析, 见图 1。由图 1 可知, 1963 年发表了第 1 篇有关水蛭的中文文献, 1963—1993 年有关水蛭的文献较少, 1993 年以后发文量虽有波动 (2011 年发文量只有 26 篇), 但整体呈明显上升趋势。2007 年出现了第 1 篇有关水蛭在中医药领域研究的英文文献, 此后总体呈缓慢上升趋势。发文量的变化说明随着中医药现代化水平提高, 学者们对水蛭化学成分以及药理作用进行了更为广泛和深入的研究, 使得水蛭在中医药领域的研究也受到了更多的关注。

2.2 合作情况

2.2.1 发文作者 在作者合作图谱中, 不同的颜色代表不同的合作团队, 通过连线数量表示合作的紧密程度。依据普赖斯定律计算核心作者的数量, 计算公式 $N = 0.749 \times (\eta_{\max})^{1/2}$, 其中 $\eta_{\max}$ 代表发文量

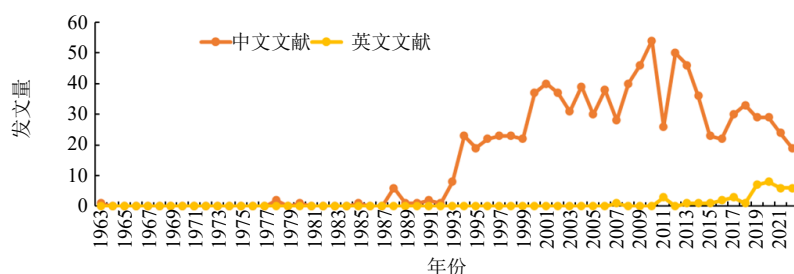


图 1 水蛭在中医药领域研究的中英文文献发文量比较

Fig. 1 Comparison on number between published Chinese and English literatures on study of *Hirudo* in field of TCM

最多的作者所发的论文数量,发文量 $>N$ 篇的作者为核心作者。943 篇中文文献涉及 806 位作者,其中杨瑶琨、李军均发文 6 篇(王志刚为重名不计入),全小林、史伟、丁立威、任现志均发文 5 篇。由普赖斯定律可得 $N \approx 1.83$, 故中文文献中发文量 ≥ 2 篇的

作者可视为核心作者,共 212 位。发文量 ≥ 3 的核心作者合作图谱见图 2。

43 篇英文文献涉及 189 位作者,其中发文量最高仅为 2 篇,提示英文文献的核心研究者尚未形成,作者(发文量 ≥ 2 篇)合作图谱见图 3。可知该领域

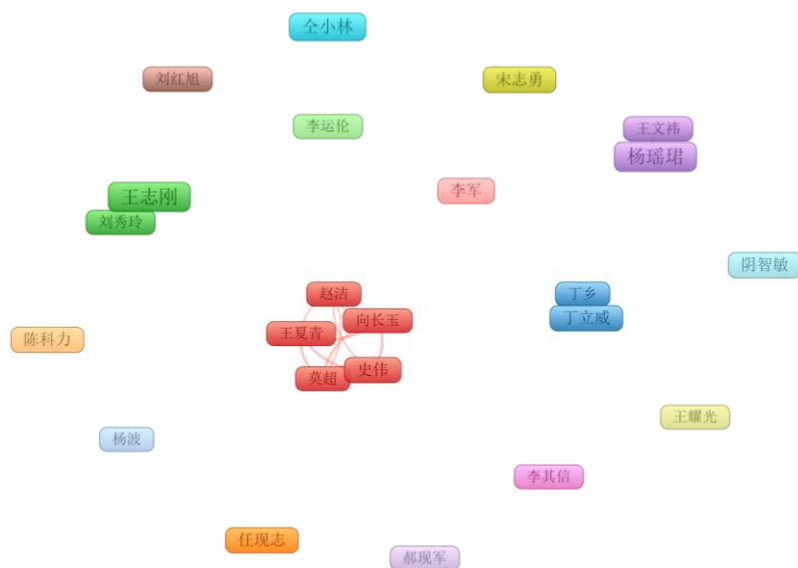


图 2 中文文献作者合作图谱

Fig. 2 Atlas of authors' cooperation in Chinese literature

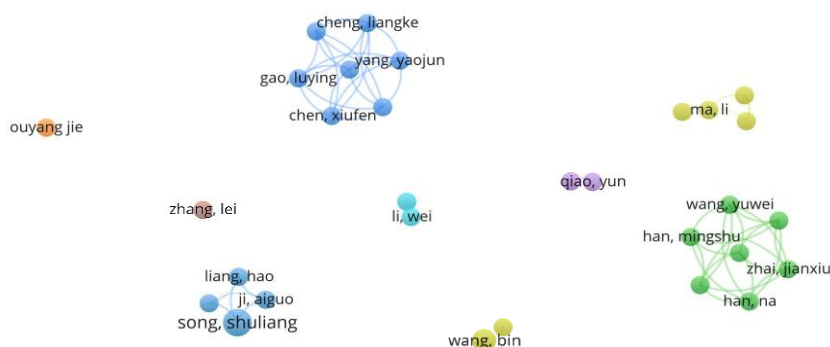


图 3 英文文献作者合作图谱

Fig. 3 Atlas of authors' cooperation in English literature

研究仍以中国学者为核心,其中 Chen Xiufen (陈秀芬)、Wang Bin (王彬)均来自北京中医药大学(含附属医院)、Song Shuliang (宋淑亮)来自于山东大学、Zhai Jianxiu (翟健秀)来自沈阳药科大学。

2.2.2 发文机构 通过 VOSviewer 对水蛭相关研究的中、英文文献研究机构进行合作网络分析可知,发文机构均以医药类大学(含附属医院)为主。中文文献中,北京中医药大学发文量最多(44 篇),其次为山东中医药大学(32 篇)、天津中医药大学(24 篇)。英文文献中,北京中医药大学发文最多(5 篇),其次为山东大学(4 篇),再者为沈阳药科大学、湖北中医药大学(3 篇)。在 VOSviewer 中,机构节点区域越大代表发文量越多,表明在该领域越

具备影响力,颜色越接近黄色代表合作越紧密,由图 4 可知,北京中医药大学中英文发文量均最多,且与其他机构合作较为紧密,是研究机构合作图谱中的重要节点。对英文文献的发文单位进行进一步分析,可知有不同国家地区的学者对水蛭在中医药领域的发展进行了相关研究,具体见表 1。

2.3 关键词分析

2.3.1 关键词共现分析 关键词是文献主题的提炼表达,其出现频次常与该领域的研究热点呈正相关。本研究对关键词进行可视化分析,见图 5。选择频次排名前 20 位的中英文关键词进行展示,见表 2。通过高频关键词可知,中文文献侧重于探究水蛭的临床应用,对名医经验、水蛭制剂、临床

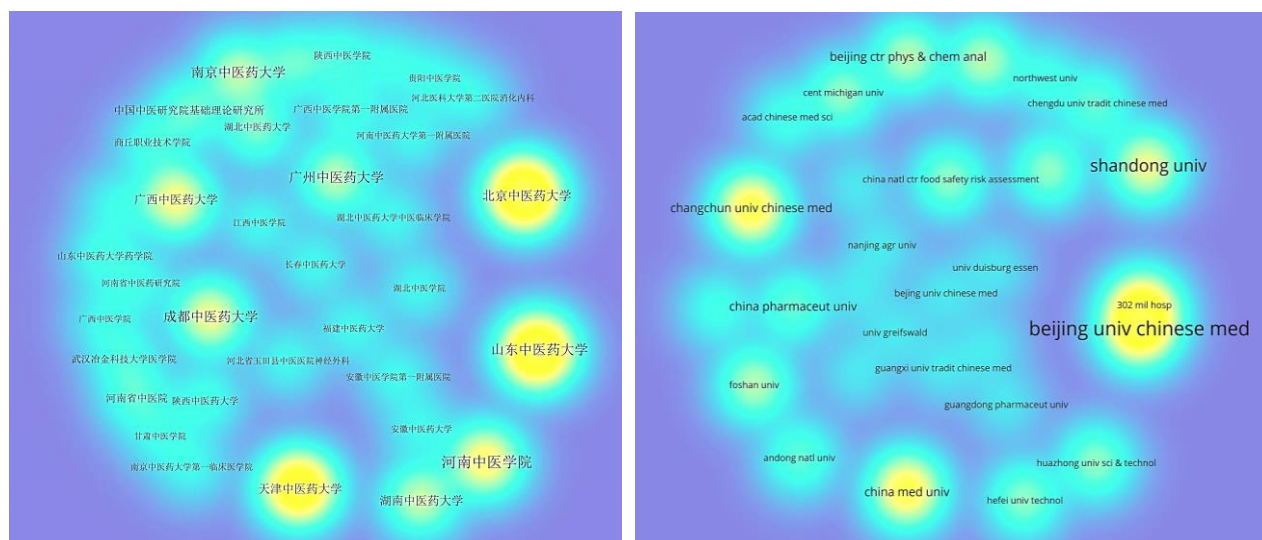


图 4 中文(左)和英文(右)文献发文机构密度视图

Fig. 4 Density view of Chinese (left) and English (right) literatures

表 1 英文文献不同国家或地区文献产出量

Table 1 English literature output in different countries and regions

序号	国家	首次发文年份	发文量
1	China (中国)	2007	36
2	USA (美国)	2019	2
3	Germany (德国)	2011	2
4	Japan (日本)	2007	2
5	India (印度)	2020	2
6	Thailand (泰国)	2022	1
7	Finland (芬兰)	2020	1
8	South Korea (韩国)	2020	1
9	Serbia (塞尔维亚)	2016	1

应用、相关疾病有较高的关注度。英文文献涉及血管再生的研究较多,侧重于从基因层面、细胞层面进行分子机制以及药理作用的研究。此外,除了临床研究、基础研究外,数据挖掘与网络药理学等基于数据库的方法在水蛭的研究中起着重要作用。

2.3.2 关键词聚类分析 关键词聚类分析有助于发现一个领域相关研究分布情况,本研究采用 LLR 检验算法对关键词进行聚类分析。聚类编号越小,表明该聚类下的文献研究规模越大,研究热度越高。中文文献 Modularity $Q=0.9176$, 英文文献 Modularity $Q=0.9551$, 均大于 0.3, 表明该聚类显著;中文文献 Mean Silhouette $=0.8068$, 英文文献 Mean Silhouette $=0.8954$, 均大于 0.7, 提示该聚类

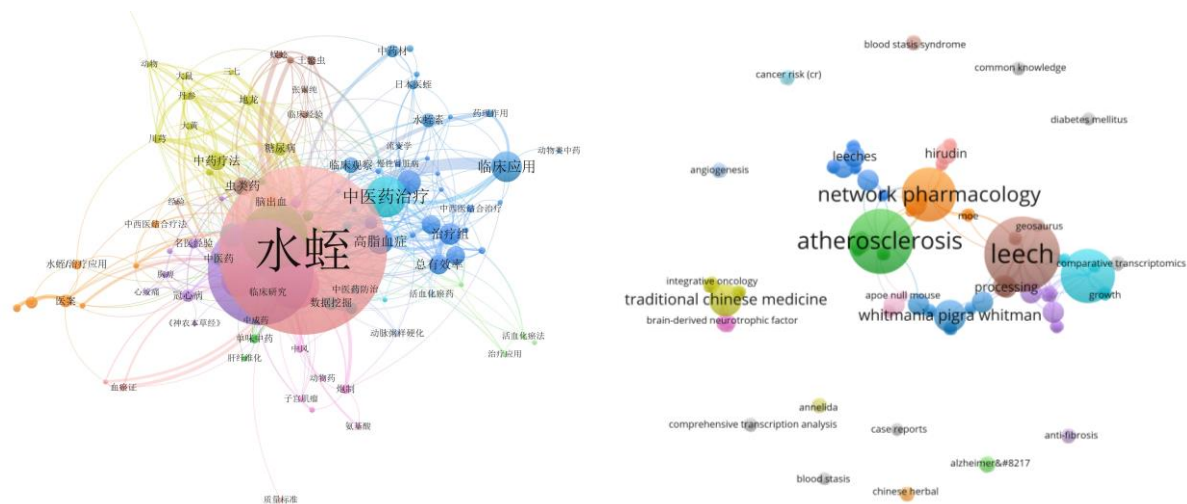


图 5 中文 (左) 和英文 (右) 文献关键词共现网络

Fig. 5 Key words co-occurrence network of Chinese (left) and English (right) literatures

表 2 中医药领域水蛭研究文献关键词 (前 20 位)

Table 2 Key words of *Hirudo* research literature in field of traditional Chinese medicine (top 20)

序号	中文文献		英文文献	
	关键词	频次	关键词	频次
1	水蛭	167	expression (表达)	6
2	综述	57	medicinal leech (医用水蛭)	4
3	中药	61	endothelial cell (内皮细胞)	3
4	中医药治疗	56	identification (辨认)	3
5	临床观察	50	extract (提取物)	3
6	临床应用	31	nitric oxide (氮氧化合物)	3
7	活血化瘀	26	amino acid sequence (氨基酸序列)	3
8	水蛭粉	18	<i>Whitmania pigra</i>	3
9	高脂血症	14	database (数据库)	3
10	中医药	13	disease (疾病)	3
11	医案	13	angiogenesis (血管生成)	2
12	冠心病	13	activation (激活)	2
13	中医疗法	12	cell (细胞)	2
14	数据挖掘	12	traditional Chinese medicine (中医药)	2
15	地龙	11	cadmium (镉)	2
16	虫类药	11	<i>in vitro</i> (在体外)	2
17	实验研究	11	oxidative stress (氧化应激)	2
18	名医经验	10	network pharmacology (网络药理学)	2
19	糖尿病	9	anticoagulant (抗凝剂)	2
20	用药规律	9	endothelial progenitor cell (内皮祖细胞)	2

结果令人信服^[5], 见图 6。对聚类模块探讨的主要标签内容进行提取, 见表 3、4。在中文文献中, #0、#2、#7 为水蛭等虫类药以及其他活血化瘀类药物的

应用; #1、#9 主要为含水蛭方剂的临床研究; #3、#6 是通过名医医案及数据挖掘总结名医经验; #4 以鼠类动物模型为主的基础研究; #5、#8 是开展水蛭



图 6 中文 (左) 和英文 (右) 文献关键词聚类可视化

Fig. 6 Key words cluster graph of Chinese (left) and English (right) literatures

表 3 中文文献关键词聚类标签

Table 3 Key word clustering labels in Chinese literature

聚类 ID	节点数量	轮廓值	年份	聚类标签内容
0	75	0.937	2008	水蛭; 全蝎; 蜈蚣; 僵蚕; 单味中药
1	51	0.935	2000	治疗组; 总有效率; 水蛭; 高脂血症; 决明子
2	47	0.833	2004	综述; 活血化瘀; 三七; 丹参; 大黄
3	45	0.853	2009	用药规律; 中药; 数据挖掘; 医案; 关联规则
4	40	0.882	2008	中药疗法; 地龙; 大鼠; 川芎; 糖尿病
5	37	0.949	1998	日本医蛭; 水蛭粉; 水蛭胶囊; 动物药材; 中药材
6	34	0.947	2012	名医经验; 药对; 归经; 中医; 中医疗法
7	30	0.961	2010	川牛膝; 土鳖虫; 消渴病; 宫外孕; 下肢肌力
8	23	0.914	2003	临床应用; 中药制剂; 性能特点; 重组水蛭素; 作用
9	19	0.962	1990	临床观察; 中医分型; 动物实验; 心绞痛; 精神症状
10	15	0.989	1990	理冲汤; 胶艾四物汤; 制附片; 鸡内金; 中风后遗症
11	11	0.976	2014	冠心病; 临床效果; 补阳还五汤; 土元加减; 肾脏出血

表 4 英文文献关键词聚类标签

Table 4 Key word clustering labels in English literature

聚类 ID	节点数量	轮廓值	年份	聚类标签内容
0	24	0.994	2019	基因表达; 铅污染; 培养环境; 抗血栓形成; 肽
1	17	0.874	2014	水蛭; 第一份报告; 蜱虫; 放大
2	16	0.993	2013	破血化瘀和填精补肾; 酪氨酸激酶 b; 脑出血; 脑源性神经营养因子
3	16	0.974	2019	时间序列分析; Degr (differentially expressed genes, 差异表达基因); 水蛭素; 水蛭; 水蛭素样因子
4	15	0.954	2020	高脂饮食; 血管生成; 糖尿病缺血; 淀粉样 β
5	15	0.953	2011	中草药; 中西医结合; 中西医结合; 循证医学; 针灸
6	14	0.941	2018	血管平滑肌细胞; 动脉粥样硬化; 血管紧张素 II; 纤维化; 心脏
7	12	0.938	2020	MOE (molecular operating environment, 分子操作环境); 网络药理学; 糖尿病性勃起功能障碍; 蜈蚣; 水蛭

制剂的相关研究；#10、#11 为含水蛭的经典方剂在心脑血管疾病方面的临床应用。在英文文献中，#0、#1、#3 主要为水蛭的基因表达、分子层面的研究；#2、#5 是基于中医基础理论研究水蛭的临床应用，包括中医治法、应用疾病；#4、#6 为疾病研究，包括高脂血症、糖尿病、动脉粥样硬化等；#7 是基于网络药理学探究水蛭等虫类药治疗糖尿病性勃起功能障碍的作用机制。

2.3.3 关键词突现分析 通过对关键词进行突发性探测可以明确某一时间段内的研究重点与热点，研究主题的分布及演化^[6]，关键词突现分析结果见图 7、8。其中中文文献有 15 个突现词、英文文献有 10 个突现词。水蛭在中医药领域相关的中文文献大致可分为 3 个研究阶段：1963—2000 年为水蛭研究的初始阶段，该阶段突现关键词呈现较少，研究热点关键词为“水蛭粉”“临床应用”“水蛭素”“总有效率”和“高脂血症”，这 5 个关键词也是出现频次排名靠前的关键词，表明在这一时期内研究学者关注水蛭粉、水蛭的临床应用等，治疗疾病以高脂血症为主。2000—2010 年关键词相对丰富，是研究的快速发展阶段，热点关键词包括“综述”“活

血化瘀”“中药/中药疗法”“糖尿病”等关键词，表明这一阶段治疗疾病以糖尿病为主，研究者通过临床研究、实验研究、医案总结等不同手段进行研究。而在 2015—2022 年，关键词主要集中在“虫类药”“冠心病”和“数据挖掘”。通过对文献的归纳可知，在这一时期关于水蛭的研究常伴随其他虫类中药（如地龙）的出现；疾病研究逐步转为冠心病等心血管疾病；数据挖掘成为了这一时期的新兴研究方法。在英文文献中，2017—2020 年热点关键词包括“nitric oxide”“oxidative stress”“endothelial cell”“anticoagulant”以及“endothelial progenitor cell”等。其中“nitric oxide”“oxidative stress”的出现提示水蛭在治疗疾病过程中的应激反应逐渐成为研究热点。这一阶段大多数文章围绕分子机制和信号通路的激活和抑制展开，其中分子机制研究热点集中在氧化应激、血管内皮细胞再生等方面，作用靶点主要包括内皮细胞、内皮祖细胞。而在 2020—2022 年，关键词主要集中在“database”“expression”“disease”和“cell”。通过文献可知水蛭治疗心脑血管疾病，尤其是冠心病、脑出血等的机制研究逐渐得到了广大研究者的重视。

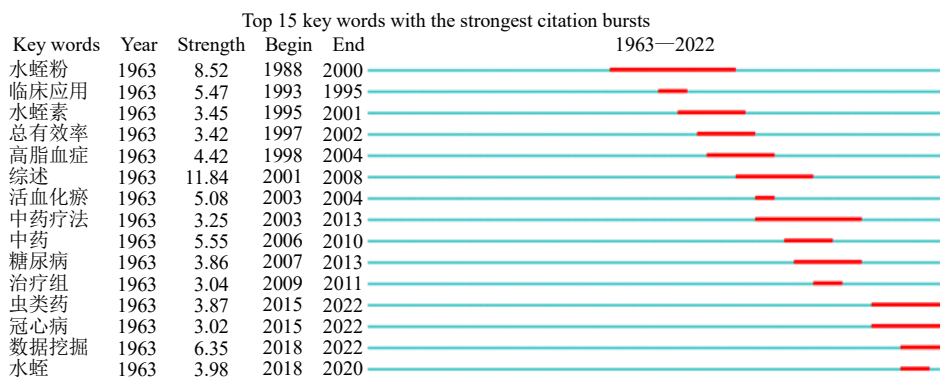


图 7 中文文献关键词突现

Fig. 7 Key words emergent atlas of Chinese literature

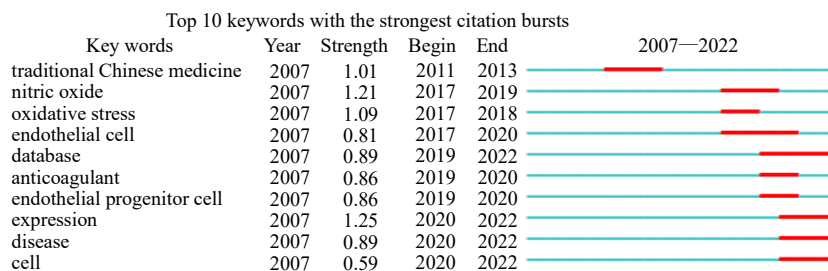


图 8 英文文献关键词突现

Fig. 8 Key words emergent atlas of English literature

3 讨论

3.1 研究基本情况

从发文数量看,中、英文文献核心作者占比均较低、最高发文量较少,英文文献大部分作者来自中国。近几年,随着中医药在国际医学地位的提升,越来越多国家的学者关注水蛭在中医药领域的研究,故加强不同国家、学者间的合作有助于创造更多有价值的研究成果。

通过对 CNKI 的核心作者发文及合作网络分析,以杨瑶琨、史伟等为代表的研究团队在该领域发挥核心作用,形成了以北京中医药大学、天津中医药大学、山东中医药大学等医药类大学、河南中医学院(含其附属医院)为核心的 4 个较大的作者合作平台。VOSviewer 中核心作者发文及合作网络显示以陈秀芬、王彬、宋淑亮为核心研究者,形成了以北京中医药大学、山东大学(含其附属医院)、沈阳药科大学为核心的 3 个较大的作者合作平台。以史伟为核心的团队致力于探究水蛭治疗免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病的机制,挖掘水蛭在 IgA 肾病领域的应用价值。以杨瑶琨为核心的团队偏向于研究重金属元素残留对水蛭的抗凝成分影响。宋淑亮所在的合作团队主要基于转录组测序研究水蛭肽对动脉粥样硬化巨噬细胞的调控作用。以王彬为核心的团队主要研究水蛭等虫类药物在男科疾病中的应用。陈秀芬所在合作团队基于体外实验探讨了重金属对水蛭抗凝血作用的影响。但合作多局限于机构内部,而机构间的较少,表明不同地区、机构团队间应加强合作及学术交流,发挥各自领域的优势,以提高中药的研究深度。

3.2 水蛭在中医药领域的研究热点

3.2.1 名医经验与临床观察 水蛭是活血化瘀的代表药物,具有广泛的应用前景^[7],可用于内、外、妇、男科疾病等。众多医家在临床诊疗中针对血瘀证灵活应用水蛭等虫类药进行加减,收获了良好的疗效。此外,多位研究者进行了含水蛭方剂、中成药的临床疗效观察,结果显示使用含水蛭的复方可以较好地改善患者的心脏、肾脏功能,疗效确切。

3.2.2 数据挖掘与网络药理学 与水蛭有关的数据挖掘分析多是研究血瘀相关疾病的用药规律和配伍特点,或是基于名医分析其遣方用药经验^[8],而疾病治疗则以心血管疾病、肾脏疾病为主^[9-10],此外还有关于含水蛭的中成药配伍规律研究^[11]。通过挖掘证-药关系、中药-疾病关系,可以较好地揭示水蛭

临床应用特点及与其他药物联合应用的情况,为水蛭的临床使用以及中药复方进一步开发提供参考。近些年来国家大力扶持中医药发展,进一步促进了中医药与生物学、计算机科学等结合,部分学者利用网络药理学方法预测水蛭与其他药物配伍(如黄芪、大黄)治疗各类疾病的主要活性成分、作用靶点、信号通路与作用机制^[12-13],为后续的机制研究提供了一定的基础。

3.2.3 水蛭制剂的研发 水蛭素作为最早发现且研究最为透彻的天然凝血酶抑制剂^[14],是 Haycraft 于 1884 年从医蛭的唾液腺中分离得到的。由于其含量甚微,且存在生物利用度低、胃肠反应大等缺点,使其在临床使用受到一定的限制。经过多年的研究,现已能通过基因工程技术对天然水蛭素进行各种类型的结构改造和修饰,合成了多种重组水蛭素。在药理作用上,天然水蛭素和重组水蛭素均具有抗凝、抗血栓、抗纤维化、抗痛风等作用^[15],且重组水蛭素的生物利用度得到了提高,不良反应较少。此外,随着水蛭药用范围的不断扩大,在中医临床上常用水蛭单味药或配伍复方制剂,含水蛭的中成药如脉血康胶囊、脑血康口服液、芪蛭胶囊、逐瘀活血胶囊等亦被广泛用于临床。

3.2.4 水蛭及其制剂对各类疾病的作用

(1) 心血管系统疾病:心血管疾病是一类严重威胁人类健康的慢性疾病,其包括冠心病、高脂血症、动脉粥样硬化等,抗血栓是临床上防治心脏病最常用的手段之一。水蛭抗凝、抗血小板聚集作用显著,使其在心血管疾病的治疗中贡献颇多。薛凤等^[16]应用水蛭粉口服治疗高黏血症患者 30 例,结果显示其血脂、血黏度、血小板的降低及临床症状改善均优于阿司匹林组。范胜代等^[17]在对 60 例不稳定心绞痛的患者临床观察中发现,水蛭提取物胶囊相较于欣复康胶囊在改善心绞痛程度和心电图、血流变学等指标方面疗效显著。

(2) 糖尿病及其并发症:邓仲麒等^[18]发现水蛭配方颗粒能显著降低 2 型糖尿病周围神经病变患者的血糖、糖化血红蛋白等指标,对于糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度有显著的改善作用。凌冰等^[19]通过对 92 例糖尿病足 I-II 级患者的临床观察发现水蛭地龙注射液能够有效地改善微循环障碍,提高糖尿病足的临床治愈率。

(3) 慢性肾脏病:随着现代药理学的深入研究,诸多研究表明水蛭治疗慢性肾脏病的疗效确

切。蛋白尿、血尿是慢性肾脏病患者常见症状,李昭永等^[20]在中西医结合治疗 36 例肾炎蛋白尿临床观察中发现水蛭能通过抗凝血作用有效降低蛋白尿。张晶^[21]研究表明水蛭素能不同程度降低阿霉素肾病、肾硬化大鼠尿蛋白、血肌酐、尿素氮等,这可能是通过其直接活血化瘀、抗凝、调脂作用,间接抗炎、抗增殖作用,降低转化生长因子- β 1 表达,延缓肾脏损害的进展。

(4) 下肢血管疾病:抗凝治疗是目前应对血栓栓塞性疾病的主要措施,但常用的抗凝药物如肝素、华法林等,有减少血小板、出血等风险。苏一飞等^[22]研究表明以水蛭为主药的水蛭丸临床疗效与口服传统抗凝药华法林相当,且不良反应发生率明显低于口服华法林,无须监测凝血功能。李慧园^[23]研究表明菲牛蛭冻干粉对可有效缓解血栓型化疗性静脉炎患者的临床症状,改善 D-二聚体、纤维蛋白原等指标。

3.3 研究热点预测

3.3.1 以冠心病为主的疾病治疗 《神农本草经》云:“水蛭主逐恶血、瘀血、月闭、破血积聚、无子、利水道”。《名医别录》谓:“堕胎”。《本草衍义》:“治折伤”。水蛭的主治特点一在破瘀血,二在通经络,区别于古代医家运用水蛭治疗妇科、外科、肿瘤、泌尿系统等疾病,现代医学更偏向于对其治疗内科疾病的研究。早期主要集中于代谢性疾病的研究,如高脂血症。近 20 年来,随着各医家对血瘀证的认识以及对水蛭药理作用研究的深入,水蛭的疾病谱也愈加广泛,除了用于治疗高脂血症,还用于治疗糖尿病、冠心病等,其中“冠心病”热度持续至今,表明以治疗冠心病为主的心血管疾病仍为水蛭未来一段时间的研究热点。但目前水蛭的临床研究存在样本数量偏少、缺少合理的研究设计的问题,故建议在下一步临床观察中应扩大样本量,使用更科学严谨的随机对照试验进行临床研究。

3.3.2 水蛭作用机制的研究 早期有学者对水蛭及其复方的作用机制进行探索,如水蛭可以通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路干预早期动脉粥样硬化大鼠动脉粥样硬化进程^[24],通过 Janus 激酶 2 (Janus kinase, JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路抑制糖尿病大鼠心肌细胞肥大^[25]及改善肾功能^[26],通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-

hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路改善局灶性脑缺血再灌注模型 MCAO/R 小鼠脑缺血半暗带神经元损伤^[27]。除了基础动物实验研究,近年来还新增了以内皮细胞、内皮祖细胞为代表的体外细胞实验研究以及网络药理学的靶点-通路预测研究。网络药理学能够深入揭示药物作用机制,符合中药多成分、多靶点、多途径作用的特点,为中医药的现代化研究提供了一个新的策略和方向^[28]。部分学者通过网络药理学预测水蛭及其复方的作用机制,预测水蛭可能通过 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路、micro-RNA 信号通路、缺氧诱导因子-1 信号通路等干预疾病。由此预测基于细胞层面探究水蛭对疾病的干预机制或基于网络药理学筛选的结果进行靶点-通路的验证,可能是下一步学者们的研究方向。

3.3.3 基因组数据库的建立 蛋白质组学是继基因组研究之后的又一核心学科。对于非模式生物,缺乏基因组数据库是进行蛋白质组学分析的一大挑战。李阳等^[29]利用菲牛蛭转录组建立蛋白质数据库,在一定程度上可以解决这些问题,但因研究数量少,研究局限,筛选出来的差异蛋白还有待进一步验证。因此,建议进一步对这些新发现的活性蛋白质和多肽进行进一步药理学研究。NCBI 数据库中的水蛭的部分序列缺乏准确性,给后续研究造成了一定偏差,陶静等^[30]通过引物巢式 PCR 方法,结合 Sanger 测序技术,测定了 5 种水蛭组分并建立了对应的 COI 数据库,扩大了水蛭基因数据库,扩充后的蛋白质数据库能够显著提高蛋白和肽段的鉴定效率。《中国药典》2020 年版规定的能入药的水蛭为蚂蟥 *W. pigra*、水蛭 *H. nipponica* 或柳叶蚂蟥 *W. acranulata*,但目前关于水蛭蛋白质组研究主要集中于伪品菲牛蛭,而入药水蛭的蛋白质组研究相对较少,这就使得在药物真伪鉴定方面存在一定困难。由此可见,关于水蛭的蛋白质组学研究尚处于起步阶段,未来研究应丰富各种水蛭的组分及基因数据库,以便进一步探讨水蛭治疗各类疾病的机制。

4 结论

本研究基于文献计量学方法,应用 CiteSpace 和 VOSviewer 对中药水蛭研究的中、英文文献研究情况进行作者、机构、关键词的可视化分析。结果显示随着研究的深入,关于水蛭在中医药领域的研究重点发生了一定的转变,名医经验与临床研究、数

据挖掘、制剂研发及对于各类疾病的作用研究为目前的主流研究热点。预测以冠心病为主的心血管病临床研究、水蛭的作用机制研究以及基因组数据库的构建可能是未来研究趋势。这为日后水蛭研究方向提供理论依据,同时促进含水蛭的中成药及新药的研发与利用。

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]. 一部. 2020: 87.
- [2] 姜秋, 王玲娜, 刘谦, 等. 水蛭的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(21): 5806-5816.
- [3] 丁钊, 陈科力, 余瑶瑶, 等. 药用水蛭种类及水蛭多肽研究现状 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(8): 1588-1594.
- [4] 付健, 丁敬达. Citespace 和 VOSviewer 软件的可视化原理比较 [J]. 农业图书情报, 2019, 31(10): 31-37.
- [5] 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.
- [6] 陈超美著, 陈悦译, 侯剑华译, 等. CiteSpace II: 科学文献中新趋势与新动态的识别与可视化 [J]. 情报学报, 2009(3): 401-421.
- [7] 方心怡, 吴浩然, 丁齐义, 等. 破血逐瘀通络治法的临床应用概况 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2448-2452.
- [8] 张玥, 侯光敏, 刘效敏, 等. 基于数据挖掘含虫类药物组方治疗深静脉血栓形成的用药规律研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 15-18.
- [9] 田广宇. 基于数据挖掘的国医大师应用活血类药物的剂量及相关研究 [D]. 湖北中医药大学, 2020.
- [10] 黄子微. 基于数据挖掘的马鸿杰主任医师治疗特发性膜性肾病用药规律分析 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [11] 连妍洁, 刘思娜, 刘红旭, 等. 基于数据挖掘分析含水蛭中成药的配伍规律 [J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 505-511.
- [12] 娄妍, 连妍洁, 佟彤, 等. 基于网络药理学分析“黄芪-水蛭”药对治疗气虚血瘀型冠心病作用机制 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2): 306-315, 320.
- [13] 王旭昀, 胡志伟, 蒋子康, 等. 基于网络药理学的水蛭-蜈蚣药对治疗糖尿病性勃起功能障碍的作用机制研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(30): 158-162.
- [14] 张士斌. 水蛭素的基础研究现状及临床应用展望 [J]. 北京医学, 2006, 28(3): 173-174.
- [15] 刘喜华, 赵应学, 周元明, 等. 水蛭素抗痛风作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1365-1370.
- [16] 薛凤, 赵圣美. 单味中药水蛭治疗高粘血症 30 例 [J]. 山东医药, 1997, 37(4): 51-52.
- [17] 范胜代, 陈昱. 水蛭提取物胶囊治疗不稳定心绞痛 60 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(4): 217.
- [18] 邓仲麒, 黄波贞, 韦俊全. 水蛭配方颗粒治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床观察 [A] // 中华中医药学会糖尿病分会全国中医药糖尿病大会论文集 [C]. 合肥: 中华中医药学会, 2018: 134-135.
- [19] 凌冰, 易吉秀. 水蛭地龙注射液治疗糖尿病足临床观察 [J]. 中国保健营养, 2012, 22(22): 5241-5242.
- [20] 李昭永, 胡贤琼. 水蛭在治疗肾小球性蛋白尿中的应用 [J]. 中医研究, 2002, 15(2): 33-34.
- [21] 张晶. 水蛭素对阿霉素肾病、肾硬化大鼠模型 TGF- β 1 影响的实验研究 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2014.
- [22] 苏一飞, 黄沛健. 水蛭丸治疗下肢静脉血栓形成的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(21): 44-45.
- [23] 李慧园. 水蛭治疗血瘀型化疗性静脉炎的临床研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [24] 吴晶魁, 杨乔, 李洋洋, 等. 水蛭通过 p38MAPK 信号通路对早期动脉粥样硬化大鼠 VSMCs 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3191-3197.
- [25] 张凯, 储全根, 毕华剑, 等. 抵当汤对糖尿病大鼠心肌组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(2): 65-69.
- [26] 杨帆, 曹晨, 方敬, 等. 水蛭冻干粉对糖尿病肾病大鼠肾组织损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1020-1025.
- [27] 赵磊, 袁庆, 张彤, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探讨水蛭、地龙提取物对 MCAO/R 小鼠脑缺血半暗带神经元的保护作用 [J]. 天津中医药, 2022, 39(8): 1057-1063.
- [28] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [29] 李阳, 顾福根, 郭桃桃, 等. 菲牛蛭抗凝提取物活性成分的研究 [J]. 中药材, 2021, 44(12): 2850-2855.
- [30] 陶静, 丁威, 韩蓉, 等. 基于巢式 PCR 方法联合 Sanger 测序技术对大黄蛰虫丸中水蛭成分真伪的鉴定 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(1): 30-37.

[责任编辑 潘明佳]