

基于 CiteSpace 对中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的可视化分析

孔一帆¹, 卫晓红¹, 张迪², 陈卓¹, 许倩倩¹, 樊晓丹¹, 商洪才^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部重点实验室, 北京 100700

2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 通过文献计量学方法, 评估中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的研究趋势, 并探讨机构合作、研究热点和前沿趋势。**方法** 计算机检索 Web of Science、中国知网 (CNKI)、万方、中国生物医学 (CBM) 和维普 (VIP) 数据库, 检索 2000 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日发表的关于中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的中英文文献。运用文献计量学软件 CiteSpace 对国家、机构、期刊、作者、被引文献和关键词进行可视化分析。**结果** 检索到 1134 篇关于中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的论文, 其中英文文献 237 篇, 中文文献 897 篇。该领域发文量逐年增加, 发文量最多的国家是中国 (117 篇); 英文文献中发文量最多的机构是阿卜杜勒·阿齐兹国王大学 (9 篇), 中文文献发文量最多的机构是湖南中医药大学 (45 篇)。中医药治疗蒽环类心脏毒性主要以中成药研究为主, 主要的治疗方向是蒽环类所致的心力衰竭和心肌病, 心脏毒性早期更关注心肌损害, 之后更关注心力衰竭。蒽环类心脏毒性研究分为临床研究和实验研究。该领域的早期研究主要集中在临床研究, 近 10 年主要以分子机制研究为主; 实验研究的早期主要以动物实验为主, 近 4 年更关注细胞实验。氧化应激一直是该领域研究的主要趋势, 氧化应激、凋亡和自噬分子机制及三者之间的关系研究将是该领域研究的主流趋势。**结论** 分子机制研究及氧化应激、凋亡和自噬机制之间的关系是中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的研究热点和趋势, 文献计量学分析结果为中医药研究人员提供了有价值信息, 有助于研究者发现潜在的合作者和机构, 发现该领域的热点问题和探索新的研究方向。**关键词:** 中医药; 蒽环类药物; 心脏毒性; 文献计量学; CiteSpace

中图分类号: R285; TP391 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)19-6400-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.021

Traditional Chinese medicine in treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity: A bibliometric analysis via CiteSpace

KONG Yi-fan¹, WEI Xiao-hong¹, ZHANG Di², CHEN Zhuo¹, XU Qian-qian¹, FAN Xiao-dan¹, SHANG Hong-cai¹

1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Education Ministry, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Institute of Clinical Basic Medical Research of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the global research trend of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity through bibliometric methods, and explore international cooperation, research hotspots and frontier trends. **Methods** The Chinese and English articles on TCM in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity published from January 1, 2000 to October 31, 2022 were searched by Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, Chinese Biomedical Database (CBM) and Weipu Database (VIP). The bibliometrics software CiteSpace was used for visual analysis of countries, institutions, journals, authors, cited references and keywords. **Results** A total of 1134 papers on TCM in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity were searched, including 237 papers in English and 897 papers in Chinese. In this field, the number of publications increased gradually throughout the year, China had the largest number of publications (117); King Abdulaziz University (9) had the largest number of publications in English and Hunan University of Chinese Medicine (45) had the largest number of publications in Chinese. TCM in treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity was mainly based on the research of Chinese patent medicines, and the main treatment

收稿日期: 2023-05-20

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目 (81725024); 国家中医药管理局岐黄学者支持项目

作者简介: 孔一帆, 博士, 研究生在读, 研究方向为中西医结合防治肿瘤心脏病。E-mail: 20210941135@bucm.edu.cn

*通信作者: 商洪才, 博士, 研究员, 从事中医药防治心血管疾病的临床和基础研究。E-mail: shanghongcai@126.com

direction was heart failure and cardiomyopathy caused by anthracyclines. The research on cardiotoxicity focuses more on myocardial damage in the early stage, and more on heart failure afterwards. Anthracycline cardiotoxicity research was divided into clinical research and experimental research. Clinical research was mainly concentrated in the early stage of the study, and in the last 10 years, it was mostly focused on the study of molecular mechanisms. Experimental studies were mainly concerned with animal studies, and in the last four years, more attention had been paid to cellular experiments. Oxidative stress has always been the main trend of research, and the molecular mechanism of oxidative stress, apoptosis and autophagy as well as the relationship among them would be the mainstream trend in this field. **Conclusion** The study of molecular mechanisms and the relationship among oxidative stress, apoptosis, and autophagy mechanisms were the hot spots and trends in the study of TCM in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. The results of bibliometric analysis provided valuable information for TCM researchers, helped researchers to find potential collaborators and institutions, discover hot issues in this field, and explore new research directions.

Key words: traditional Chinese medicine; anthracyclines; cardiotoxicity; bibliometrics; CiteSpace

随着全球恶性肿瘤生存率的提高,心血管疾病目前是影响癌症幸存者长期发病率和死亡率的主要原因^[1]。癌症导致的心血管并发症主要包括心肌功能不全和心力衰竭、冠状动脉疾病、瓣膜病、心律失常、高血压、栓塞性疾病、周围血管病和卒中、肺动脉高压、心包并发症 9 大类。恶性肿瘤患者由于抗肿瘤治疗引起心脏毒性的高发病率和死亡率不容忽视,蒽环类药物是治疗实体瘤和多种血液恶性肿瘤等癌症的基础化疗药物,也是临床上最常诱发心脏毒性的化疗药物,主要代表药物有阿霉素、表阿霉素和柔红霉素等^[2]。蒽环类药物在化疗的同时会损伤心脏及其亚结构,并且呈剂量相关性,多柔比星(doxorubicin, DOX)在 400、550 和 700 mg/m² 时可使充血性心力衰竭发生率分别增加 4.7%、26% 和 48%,其治疗的有效性也受到累积心脏毒性的限制^[3-4]。目前防治蒽环类药物导致心脏损伤的药物主要是右丙亚胺,其可以降低蒽环类药物所致心力衰竭的风险,但易致肾脏损伤和骨髓抑制,且价格昂贵,临床应用受限^[5-7]。

中医药在防治抗肿瘤药物相关的心脏毒性方面具有独特的优势和临床疗效,中医学将各种化疗、放疗均归类为“毒邪”,认为蒽环类化疗药物所致心脏毒性属“毒毒”,鉴于临床症状和体征可将其归于“心悸”“胸痹”等范畴。中医药可以有效改善蒽环类药物造成的心功能降低、左心射血分数下降、心电图异常、生物学指标异常等,与化疗药共同使用更具有减毒增效的作用,能够显著降低抗肿瘤药物导致的不良反应,提高药物的临床疗效,改善肿瘤患者的生活质量^[8-13]。近年来,中医药治疗在蒽环类所致心脏毒性的临床应用越来越广泛,中西医结合治疗癌症的减毒增效作用逐渐成为研究的热点,但中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的相关文献较为分

散、冗杂,目前尚未有相关研究对其进行归纳总结和分析。

CiteSpace^[14-15]是美国德雷塞尔大学陈超美教授开发的一种 Java 语言环境下的可视化文献计量分析工具,该软件包含了合作图谱、共现图谱、共引图谱和突现词探测等多种功能,可发现、挖掘某特定领域内的研究热点、演变路径和发展趋势。因此,本研究拟采用 CiteSpace 软件,对在中国知网(CNKI)、万方、中国生物医学(CBM)、维普(VIP)、Web of Science 数据库的中、英文研究文献进行归纳整理,通过可视化文献计量学研究分析,探讨近 20 年中医药干预蒽环类所致心脏毒性的研究现状和趋势,以期为进一步相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据收集

文献计量分析基于文献数据库,英文数据库主要是 Web of Science,包括 SCI-Expanded、SSCI 和 CPCI-S。中文数据库主要包括 CNKI、万方、CBM 和 VIP。

英文检索词包括“anthracyclines”“anthracycline antibiotics”“adriamycin”“pharmorubicin”“epirubicin”“aclacinomycin”“daunorubicin”“idarubicin”“pirarubicin”“amrubicin”和“cardiotoxicity”“cardiac trauma”“myocardial injury”“heart failure”“arrhythmia”“myocarditis”“cardiomyopathy”“myocardiopathy”“pericarditis”;中文检索词包括“蒽环类药物”“蒽环类抗生素”“阿霉素”“表阿霉素”“阿克拉霉素”“柔红霉素”“去甲氧基柔红霉素”“吡柔比星”“氨柔比星”和“心脏毒性”“心脏创伤”“心肌损伤”“心力衰竭”“心律失常”“心肌炎”“心肌病”“心包炎”。英文数据库不做限定,中文数据库学科分类限定中医药、中

药学或中西医结合,文献类型选择期刊文献。检索时间限定为 2000 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日,研究资料于 2022 年 10 月 31 日下载。英文数据库记录以纯文本文件格式保存文献全纪录与引用的参考文献。中文数据库记录以 Refworks 格式保存文献题目、摘要、关键词、作者、机构、期刊。

1.2 纳入标准

(1) 中医药治疗蒺环类心脏毒性文献,包括临床研究和基础研究;(2) 相关综述文献;(3) 发表年限自 2000—2022 年。

1.3 排除标准

(1) 重复发表文献;(2) 非公开发表文献;(3) 信息缺失文献;(4) 不相关文献。

1.4 分析工具

CiteSpace 包括多种文献计量分析方法,如作者、机构、国家、关键词和共引分析,并且能够生成可视化图。可视化知识图谱主要包括节点和连线。图中不同的节点代表一个元素,如作者、机构、国家或者参考文献。节点以圆圈表示,圆圈的大小代表节点引用的频率,节点不同的颜色代表不同的年份,颜色越浅代表引用的年份越早,最浅为白色,颜色越深代表引用的年份越近,最深为红色。节点之间的连线代表共合作、共现或者共引关系,连线之间的颜色代表意义同节点颜色。中心性是评价某节点在网络中重要性的指标,取值在 0~1,一般认为中心性>0.1 为有意义的中心媒介。本研究使用的 CiteSpace 版本为 6.1 R3(64-bit)。CiteSpace 参数设置如下:时间分区(time slicing)为 2000—2022 年,时间切片(years per slice)为“1”,术语来源(term source)为全选,节点类型(node types)依次选择期刊、国家、作者、机构和关键词,阈值(top n select)设置为“50”,修剪方式(pruning)选择“pathfinder”。

2 结果和讨论

2.1 年度发文量

共检索到英文文献 4309 篇,纳入研究 237 篇,中文文献 2742 篇,纳入研究 897 篇,年度发表文献量见图 1。英文文献从 2000 年的 1 篇增长到 2022 年的 17 篇,呈现一定的波动性。发表的趋势可分为 3 个阶段,起始阶段(2000—2007 年)有一个稳步的增长;波动阶段(2008—2013 年)有一定幅度的降低,随后开始逐步增长;平稳增长阶段(2014—2022 年),发文量平稳增加,至 2021 年达到顶峰。中文文献发表趋势也分为 3 个阶段,快速增长阶段

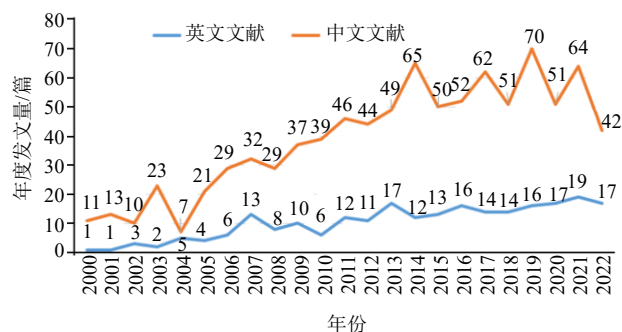


图 1 2000—2022 年发文量

Fig. 1 Number of publications from 2000 to 2022

(2000—2003 年),短暂快速的发文量增加;平稳增加阶段(2004—2014 年),2004 年发文量经过短暂的降低之后,逐步进入稳定增长阶段;波动阶段(2015—2022 年),发文量呈锯齿状增长,至 2019 年达到顶峰。

2.2 期刊和被引期刊分析

中医药治疗蒺环类所致心脏毒性的英文文献(237 篇)中涉及期刊共 140 种。大部分期刊为药理学,其他还有植物治疗学、毒理学、心脏病学。按发文量排名前 5 位的期刊见表 1。*Phytotherapy Research* 在期刊出现频率中排首位,*Phytomedicine* 在期刊影响因子中排首位。影响因子超过 5 的期刊有 3 个,平均影响因子约为 4.93。

表 1 英文期刊频次最高的前 5 位期刊

Table 1 Top five English journals with highest frequency

序号	频次	期刊	2021 年影响因子
1	10	<i>Phytotherapy Research</i>	6.388
2	8	<i>Evidence-based Complementary and Alternative medicine</i>	2.650
3	7	<i>Phytomedicine</i>	6.656
4	5	<i>PLoS One</i>	3.752
5	5	<i>European Journal of Pharmacology</i>	5.195

中文文献(897 篇)中涉及期刊 311 种,大部分为中医药相关期刊,按发文量排名前 5 位的期刊见表 2。《中西医结合心脑血管病杂志》在期刊出现频率中排首位,《中国实验方剂学杂志》在期刊复合影响因子中排首位。2 个期刊复合影响因子超过 2,平均复合影响因子约为 1.70。

共引期刊是指被其他研究者共同引用的期刊,期刊共引分析可以得到某一领域关键知识来源的分布情况。表 3 列出了中医药治疗蒺环类所致心脏毒

表 2 中文期刊频次最高的前 5 位期刊
Table 2 Top five Chinese journals with highest frequency

序号	频次	期刊	2021 年复合影响因子
1	39	中西医结合心脑血管病杂志	0.980
2	34	中国实验方剂学杂志	3.038
3	25	时珍国医国药	1.136
4	20	中国中医急症	1.317
5	17	中华中医药学刊	2.010

表 3 被引频次和中心性最高的前 5 位期刊
Table 3 Top five journals with highest cited frequency and centrality

序号	频次	被引期刊	2021 年影响因子	序号	中心性	被引期刊	2021 年影响因子
1	112	<i>Journal of Biological Chemistry</i>	5.486	1	0.10	<i>Analytical Biochemistry</i>	3.191
2	106	<i>Journal of Molecular and Cellular Cardiology</i>	5.763	2	0.09	<i>Biochemical Pharmacology</i>	6.100
3	101	<i>Biochemical Pharmacology</i>	6.100	3	0.09	<i>Circulation Research</i>	23.213
4	97	<i>Circulation</i>	39.918	4	0.08	<i>Pharmacological Research</i>	10.334
5	90	<i>Cancer Research</i>	13.312	5	0.08	<i>American Journal of Pathology</i>	5.770

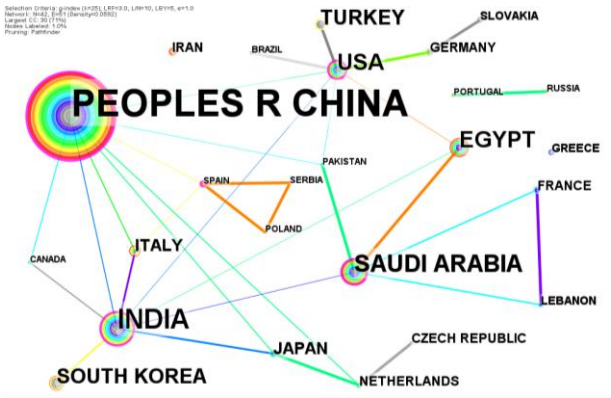


图 2 2000—2022 年国家合作共现图
Fig. 2 Country cooperation co-occurrence map from 2000 to 2022

117 篇文献由中国发表，中国是研究中医药治疗葱环类所致心脏毒性最多的国家。中心性排名前 5 的国家是中国（0.42）、美国（0.39）、印度（0.32）、沙特阿拉伯（0.25）、西班牙（0.24）。排名前 5 的国家中心性都>0.1，说明这些国家在中医药治疗葱环类所致心脏毒性研究中具有一定的影响力。

2.3.2 机构分布 使用 CiteSpace 生成机构分布图，英文文献共得到 318 个节点和 369 条连线（图 3）。237 篇文献由 318 个机构发表，排名前 5 的机构分别是阿卜杜勒·阿齐兹国王大学、中国医科大学、吉林大学、长庚大学、开罗大学。中心性排名前 5 的

性研究频率和中心性最高的 5 种被引期刊。被引频次最高的期刊为 *Journal of Biological Chemistry*，中心性最高的期刊为 *Analytical Biochemistry*。

2.3 国家和机构分布

2.3.1 国家分布 使用 CiteSpace 生成国家分布图，共得到 42 个节点和 51 条连线（图 2）。237 篇英文文献由 42 个国家的研究团队发表。排名前 5 的国家分别是中国、印度、沙特阿拉伯、埃及、美国。

机构是中国医科大学（0.01）、吉林大学（0.01）、锦州医科大学（0.01）、中国中医科学院（0.01）、长春中医药大学（0.01）。发文量和中心性排名提示中医药治疗葱环类所致心脏毒性主要研究机构为中国医科大学和吉林大学。

中文文献共得到 534 个节点和 299 条连线（图 4）。897 篇文献由 534 个机构发表，排名前 5 的机构分别是湖南中医药大学、黑龙江中医药大学、南京中医药大学、上海中医药大学、天津中医药大学。中心性排名前 5 的机构是天津中医药大学（0.02）、中国药科大学（0.02）、南通大学（0.02）、黑龙江中医药大学（0.01）、南京中医药大学（0.01）。综上，研究中医药治疗葱环类所致心脏毒性的机构主要集中在大学。

2.4 作者和被引作者分析

2.4.1 作者分析 知识图谱可以提供潜在有影响力的研究团队和合作作者信息，帮助科研人员建立合作。使用 CiteSpace 构建英文文献合作作者图，共包括 476 个节点和 874 条连线（图 5）。表 4 列出了中医药治疗葱环类所致心脏毒性相关文献的前 5 位作者。发文量最高的是上海交通大学的 Chen Yu，探索了中成药生脉注射液治疗葱环类所致心肌损伤的机制^[16]。

使用 CiteSpace 构建中文文献合作作者图，共包括 706 个节点和 848 条连线（图 6）。表 5 列出了

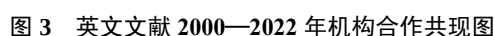


Fig. 3 Institution cooperation co-occurrence map from 2000 to 2022 (English literature)

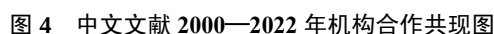


Fig. 4 Institution cooperation co-occurrence map from 2000 to 2022 (Chinese literature)

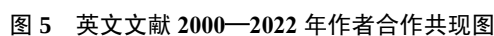


Fig. 5 Co-author co-occurrence map from 2000 to 2022 (English literature)

表 4 英文文献排名前 5 作者

Table 4 Top five authors (English literature)

序号	频次	作者	中心性	作者
1	9	Chen Yu	0.06	Chen Yu
2	8	Chen Xinyu	0.03	Zhang Yandong
3	6	Zhang Yandong	0.03	Chen Bing
4	5	Gnanaprasam Arunachalam	0.03	Chen Hua
5	5	Devaki Thiruvengadern	0.02	Liu Chunshui

中医药治疗蒽环类所致心脏毒性相关文献的前 10 位作者。发文量最高的是湖南中医药大学的陈新宇，其主要研究中成药温阳振衰颗粒对蒽环类所致心力衰竭的机制研究^[17]。发文量第 2 的是黑龙江中医药大学刘莉，主要研究中成药利心 I 号对蒽环类所致心力衰竭心肌细胞凋亡的影响^[18]，但与陈新宇团队的合作不强。此类合作的中心性为 0，提示研究作者之间的合作还不够。

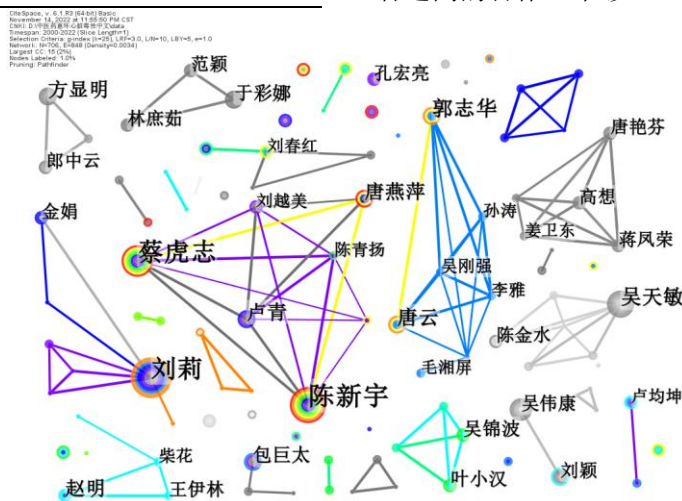


图 6 中文文献 2000—2022 年作者合作共现图

Fig. 6 Co-author co-occurrence map from 2000 to 2022 (Chinese literature)

表 5 中文文献排名前 10 作者

Table 5 Top ten authors (Chinese literature)

序号	频次	作者	序号	频次	作者
1	19	陈新宇	6	9	唐燕萍
2	17	蔡虎志	7	8	卢青
3	16	刘莉	8	8	唐艳芬
4	10	郭志华	9	8	方显明
5	9	吴天敏	10	8	赵明

2.4.2 共引作者分析 使用 CiteSpace 生成共引作者图，包含 641 个节点和 2605 条连线（图 7）。被引频次最高的是 Singal Pawan K (67)，中心性排名第 1 位的作者是 Doroshov James H（表 6）。Singal Pawan K、Minotti Giorgio 和 Doroshov James H 是核心研究者。Singal Pawan K 详细阐明了阿霉素所致心肌病的病因、诊断和管理^[19]。Minotti Giorgio 从基础和临床药理学角度梳理了蒽环类药物的抗肿瘤

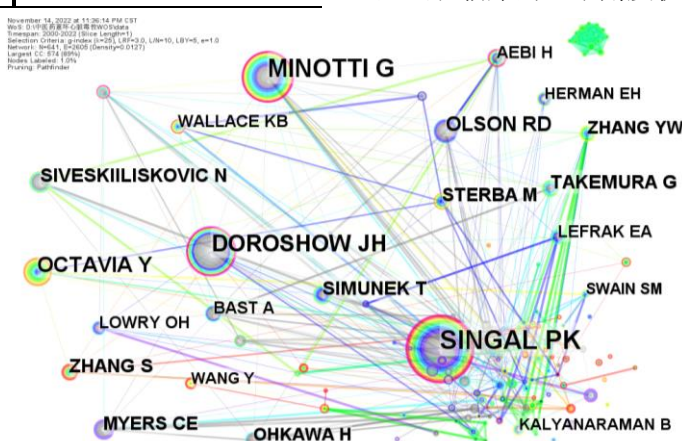


图 7 2000—2022 年被引作者共现图

Fig. 7 Co-occurrence map of cited authors from 2000 to 2022

表 6 排名前 5 被引作者

Table 6 Top five cited authors

序号	频次	被引作者	中心性	被引作者
1	67	Singal Pawan K	0.27	Doroshov James H
2	53	Minotti Giorgio	0.18	Singal Pawan K
3	43	Doroshov James H	0.16	Minotti Giorgio
4	29	Octavia Yanti	0.15	Buege John A
5	22	Olson Richard D	0.12	Myers Charles Edwin

表 7 被引频次最高的前 5 位引文

Table 7 Top five cited references with highest frequency

序号	频次	引文	作者 (发表年份)
1	13	Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies	Octavia <i>et al</i> (2012)
2	10	Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection	Sterba <i>et al</i> (2013)
3	9	Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron	Simunek <i>et al</i> (2009)
4	8	Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity	Minotti <i>et al</i> (2004)
5	8	Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity	Mcgowan <i>et al</i> (2017)

表 8 中心性最高的前 5 位引文

Table 8 Top five cited references with highest centrality

序号	中心性	引文	作者 (发表年份)
1	0.43	Mechanisms of cardioprotective effect of aged garlic extract against Doxorubicin-induced cardiotoxicity	Alkreathy <i>et al</i> (2012)
2	0.33	Cardioprotective mechanisms of phytochemicals against doxorubicin-induced cardiotoxicity	Abushouk <i>et al</i> (2017)
3	0.28	Cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats	Elberry <i>et al</i> (2010)
4	0.26	Aged garlic extract protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats	Alkreathy <i>et al</i> (2010)
5	0.25	Amelioration of adriamycin-induced cardiotoxicity by <i>Salsola kali</i> aqueous extract is mediated by lowering oxidative stress	Aniss <i>et al</i> (2014)

Yanti 详细解释了多柔比星诱发心肌病的分子机制和治疗策略,重点讨论了减少氧化应激干预在降低心脏毒性中的作用,可预防心力衰竭的发生。关于被引文献中心性,排名第 1 的为“Mechanisms of cardioprotective effect of aged garlic extract against Doxorubicin-induced cardiotoxicity”^[22]。作者描述了中药大蒜可以对抗阿霉素激活 p53 介导的凋亡信号通路,保留心肌细胞的活力,保护心脏免受阿霉素的严重毒性。同时,不影响多柔比星的抗肿瘤活性。

2.6 关键词分析

2.6.1 英文文献 通过分析关键词的频次和中心性

活性和心脏毒性研究进展^[20]。

2.5 引文分析

频次和中心性排名前 5 的文献见表 7、8。按被引文献的频次排序,多数为综述型文献,按被引文献的中心性排序,多数为原创性研究文献。被引频次排名第 1 的论文为“Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies”^[21]。在这篇综述中,Octavia

可以识别本领域的研究前沿。使用 CiteSpace 生成英文文献关键词共现图,包括 372 个节点和 1807 条连线(图 8)。氧化应激是频次最高的关键词,蒽环类所致心脏毒性与氧化应激关系密切,高活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平激活细胞毒性信号,导致 DNA 损害、线粒体功能障碍、影响蛋白质合成和钙超载,最终导致不可逆的心肌细胞损伤^[23-24]。ROS 和抗氧化酶之间的不平衡是阿霉素诱导心脏毒性的重要机制^[25]。五味子乙素(schisandrin B)可以通过增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,减少丙二醛(malondialdehyde, MDA)、ROS 和自由基水平,发

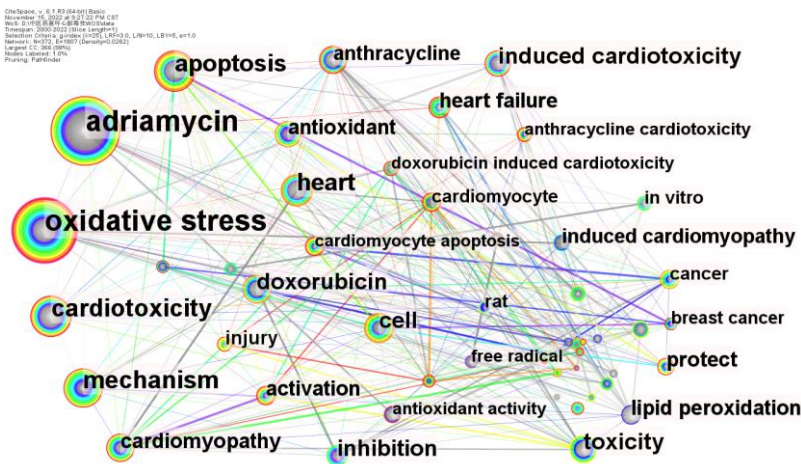


图 8 英文文献 2000—2022 年关键词共现图

Fig. 8 Keyword co-occurrence map from 2000 to 2022 (English literature)

挥抗氧化作用，拮抗吡柔比星的心脏毒性作用^[26]。著草 *Achillea fragrantissima* (Forssk.) 可以增加谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性，发挥抗氧化应激作用，减轻阿霉素诱导心脏毒性^[27-28]。积雪草酸 (asiatic acid) 通过抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路，恢复核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 活性，抑制氧化损伤，改善阿霉素诱导的心肌病^[29]。

除了阿霉素和心脏毒性，其他关键词还有机制和凋亡。中医药治疗蒽环类所致心脏毒性主要集中在分子机制研究。在蒽环类所致的急性和慢性心脏毒性发病机制中，已经确定的发病机制有氧化应激、细胞凋亡、铁代谢改变和钙稳态失调等，其中中医药治疗最关注的是氧化应激和细胞凋亡^[30]。丹红注射液可以增加 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 水平，抑制 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸酶-3 (cysteine aspartase-3, Caspase-3) 表达，抑制细胞凋亡，减轻阿霉素诱导的心脏毒性^[31]。益心泰丸可能通过上调磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /Akt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 通路抑制阿霉素诱导的大鼠心肌细胞凋亡，保护心脏功能^[32]。根据出现频次和中心性，其他流行关键词为心脏、细胞、毒性、抗氧化剂、心肌病、心力衰竭和脂质过氧化 (表 9)。

突现词是指在某一时段内引用量出现急剧变化的关键词，其代表某一科学研究的发展趋势。对英文文献中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的关键词进

表 9 英文文献排名前 10 关键词

Table 9 Top 10 keywords (English literature)

序号	频次	关键词	中心性	关键词
1	77	氧化应激	0.22	氧化应激
2	70	阿霉素	0.18	心脏毒性
3	37	心脏毒性	0.18	凋亡
4	36	机制	0.17	阿霉素
5	33	凋亡	0.13	抗氧化剂
6	32	心脏	0.12	诱导的心脏毒性
7	27	细胞	0.12	心肌病
8	26	毒性	0.11	机制
9	25	多柔比星	0.11	心力衰竭
10	25	诱导的心脏毒性	0.11	脂质过氧化

行突现分析，2000—2022 年被引频次最多的前 21 个关键词见图 9。Strength 代表突现强度，突现值越大，代表突现词在某一时期突现可信度越高。红色条代表该关键词被引频次高，绿色代表该关键词被引频次低。自噬、细胞、炎症、凋亡是未来的研究趋势。

(1) 自噬：研究表明单纯抑制氧化应激并不能预防心力衰竭^[33-35]，自噬功能障碍在阿霉素引起的心脏毒性中也起着重要作用^[36]，抑制自噬在阿霉素诱导的心肌病中具有益处，其中 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路可能在其中发挥重要作用^[37-38]。mTOR 是与蛋白质合成和细胞存活相关的重要调节因子，也是自噬的重要负性调节因子。黄芪甲苷 (astragaloside IV) 可以刺激 PI3K 和 Akt，激活下游 mTOR 蛋白，从而减少自噬水平，起到保护阿霉素

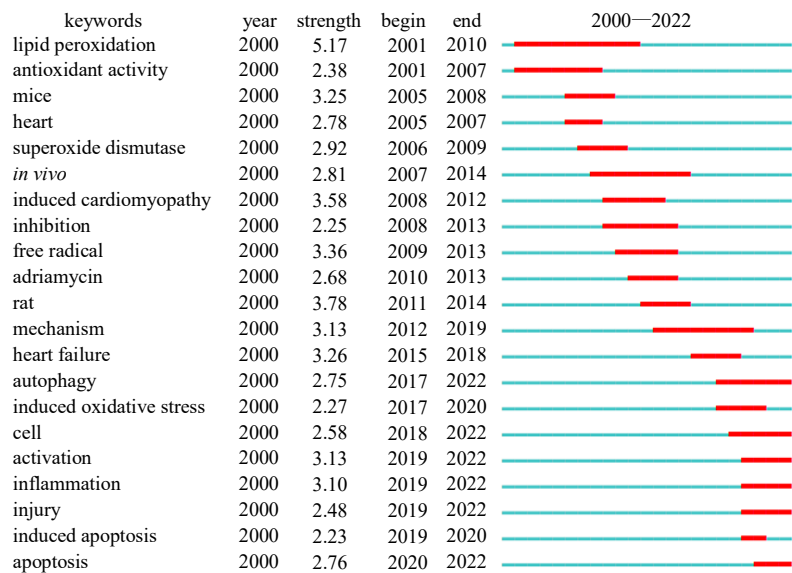


图 9 英文文献被引频次最强的前 21 的关键词

Fig. 9 Top 21 keywords with strongest citation frequency (English literature)

诱导引起的心肌损伤作用^[39]。芪参还五胶囊可激活 PI3K/Akt/mTOR 通路，抑制过度自噬，减轻吡柔比星引起的心肌损伤^[40]。

(2) 细胞：中医药治疗蒺藜类所致心脏毒性的研究近 4 年以细胞模型为主，常使用的细胞包括原代心肌细胞、H9c2 心肌细胞等，主要的检测指标以细胞活力、ROS、微小核糖核酸-143 (micro ribonucleic acid-143, miR-143)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 为主^[41-43]。

(3) 炎症：越来越多的证据表明蒺藜类在心肌中引起炎症反应，诱导产生一些促炎介质的释放。阿霉素通过上调核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 的表达诱导心肌和血管炎症，促进炎症细胞因子分泌，如肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、IL-6 和 IL-8，引起组织炎症反应，导致心肌病^[44-45]。参麦注射液和蓍草可以减少血清中 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 表达，通过抗炎机制改善阿霉素引起的心脏毒性^[29,46]。

(4) 凋亡：过度的 ROS 导致线粒体介导的凋亡信号通路激活，从而激活 Caspase-3 介导的内源性心肌细胞凋亡^[47-49]。大蒜素抑制 Caspase-3 和环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达，恢复心脏结构，减轻急性阿霉素中毒引起的心脏毒性^[50]。芹菜素 (apigenin) 抑制凋亡相关蛋白 Bax 表达，增加 Bcl-2 表达，减轻阿霉素诱导的心脏毒性^[51]。

2.6.2 中文文献 使用 CiteSpace 生成中文文献关键词共现图，包括 399 个节点和 1049 条连线 (图 10)。除了阿霉素和心脏毒性，心力衰竭是最常出现的关键词。心力衰竭是蒺藜类药物最常见的心脏毒性，中医药对于阿霉素所致心力衰竭出现的心气虚证效果尤佳^[2,52-53]。研究表明，参芪扶正注射液可以通过上调 PI3K-Akt 信号通路蛋白表达，改善阿霉素所致心脏毒性^[54]。根据出现频次和中心性，其他流行关键词为凋亡、大鼠、心肌损伤、心脏功能、心肌细胞、乳腺癌、化学疗法 (表 10)。

将中文文献中医药治疗蒺藜类所致心脏毒性的关键词进行突现分析，2000—2022 年被引频次最多的前 22 个关键词见图 11。自噬、心脏功能、凋亡、氧化应激是未来的发展趋势。中文文献发展趋势与英文文献类似，但更关注心功能，可能与中文文献研究更关注蒺藜类所致心力衰竭有关。

3 结论

从过去近 20 年中医药治疗蒺藜类所致心脏毒性的文献计量学分析可以看出，总体上，中英文文献的发表数量在不断增加；大部分期刊主要是本草学领域，其他领域还有药理学、中医学和补充替代医学。Phytotherapy Research 和中西医结合心脑血管病杂志分别在中英文期刊的频次中居首位，说明以上 2 本期刊在该领域的研究中具有一定的影响力。中国、印度和沙特阿拉伯是发文率较高的国家，中国、美国和印度是发文中心性较高的国家。国家

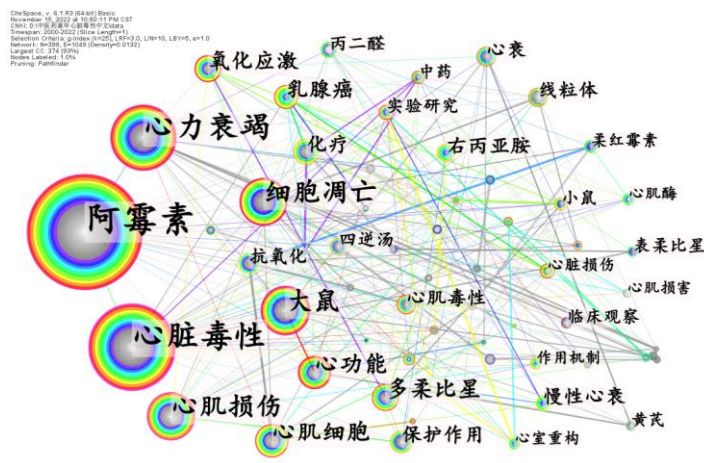


图 10 中文文献 2000—2022 年关键词共现图

Fig. 10 Keyword co-occurrence map from 2000 to 2022 (Chinese literature)

表 10 中文文献排名前 10 的关键词				
Table 10 Top 10 keywords (Chinese literature)				
序号	频次	关键词	中心性	关键词
1	348	阿霉素	0.42	心脏毒性
2	197	心脏毒性	0.35	阿霉素
3	138	心力衰竭	0.27	心力衰竭
4	87	凋亡	0.26	心肌损伤
5	77	大鼠	0.22	凋亡
6	49	心肌损伤	0.22	大鼠
7	42	心功能	0.11	心功能
8	42	心肌细胞	0.11	心肌细胞
9	37	多柔比星	0.10	多柔比星
10	33	乳腺癌	0.08	化学疗法

间的合作以两两合作为主，缺乏大规模国家之间的沟通；发文量最多的机构分别是阿卜杜勒·阿齐兹国王大学和湖南中医药大学。机构的中心性都较低，说明各个机构之间合作并不紧密，多以内部合作为主，表明目前中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的研究力量还未形成合力，一定程度上制约了其长期发展。应加强多国家、多机构之间的交流与合作，促进研究的不断发展。发文最多的作者分别是来自中国的 Chen Yu 和陈新宇，被引用最多的作者是来自加拿大的 Singal Pawan K，为中医药的作用机制研究做出了贡献。根据所引用的文献，大部分是关于

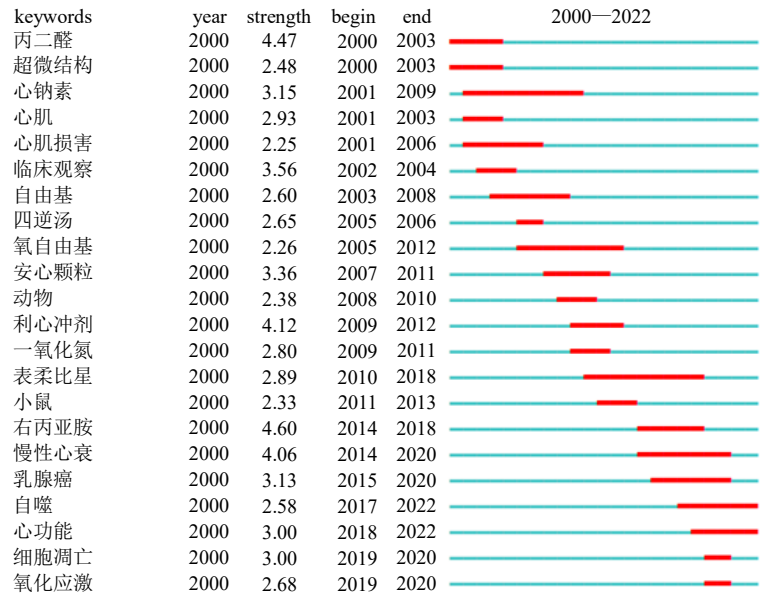


图 11 中文文献被引频次最高的前 22 的关键词

Fig. 11 Top 22 keywords with strongest citation frequency (Chinese literature)

中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的实验研究,探索中医药治疗的分子机制。

关键词分析结果显示,研究热点可以归纳以下几个方面:(1)关于中医药治疗蒽环类所致心脏毒性研究最多的是分子机制,其中最受关注的是氧化应激。蒽环类诱导产生的 ROS 导致的氧化和抗氧化酶之间的失衡,是氧化应激引起心肌损伤的主要方式。(2)细胞凋亡是在氧化应激基础上,引起自由基蓄积、脂质过氧化和膜破坏,通过内在线粒体途径诱导细胞凋亡,导致线粒体损伤和心功能障碍。细胞凋亡是氧化应激的继发分子机制。(3)中文文献更关注中医药治疗心力衰竭症状和改善心功能方面。心力衰竭主要是以心脏结构和心功能受损为主,主要症状是心悸和乏力,中医药在改善心力衰竭症状和心功能上具有优势。(4)实验研究中,英文文献主要偏向于细胞研究,中文文献主要偏向于以大鼠为模型的研究。

突现词可以反映研究领域的前沿主题,从这些关键词的演变可以看出中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的研究历史。氧化应激一直是该领域研究的主要趋势,早期研究更关注心肌损害,之后更关注心力衰竭。临床研究主要集中在该领域研究的早期,近 10 年主要以分子机制研究为主。实验研究主要以动物研究为主,近 4 年更关注细胞相关的实验研究。氧化应激、凋亡和自噬分子机制及三者之间的关系研究将是该领域研究的主流趋势。

综上所述,本研究为潜在的合作者和机构提供了有效信息,为研究者发现中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的发展趋势,进一步研究提供了方向,为探索和更好理解中医药治疗蒽环类所致心脏毒性机制提供可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zamorano J L, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [2] McGowan J V, Chung R, Maulik A, *et al.* Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63-75.
- [3] Swain S M, Whaley F S, Ewer M S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials [J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2869-2879.
- [4] Sala V, Della Sala A, Hirsch E, *et al.* Signaling pathways underlying anthracycline cardiotoxicity [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(15): 1098-1114.
- [5] Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, *et al.* Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(12): 3112-3120.
- [6] Marty M, Espié M, Llombart A, *et al.* Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(4): 614-622.
- [7] Lipshultz S E, Rifai N, Dalton V M, *et al.* The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(2): 145-153.
- [8] Yang X Y, Liu N, Li X Y, *et al.* A review on the effect of traditional Chinese medicine against anthracycline-induced cardiac toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 444.
- [9] Hao W, Shi Y Y, Qin Y N, *et al.* Cardioprotective effect of Chinese herbal medicine for anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients: A Meta-analysis of prospective studies [J]. *Medicine*, 2022, 101(30): e29691.
- [10] Li M X, Li H D, Liu H X, *et al.* Efficacy of Chinese medicine injection for cardiotoxic injury of anthracycline chemotherapy drugs: A network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5800575.
- [11] 张琴, 杨欣宇, 张晓雨, 等. 中药防治蒽环类药物引发心律失常疗效的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(6): 604-609.
- [12] 刘璨, 邢雁伟, 苏鑫, 等. 中医药对肿瘤蒽环类化疗导致心脏毒性保护作用的 Meta 分析 [J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(5): 377-389.
- [13] 郭松霖, 乔元勋, 于淼, 等. 中医药防治化疗药物心脏毒性研究进展 [J]. *中医学报*, 2021, 36(8): 1668-1673.
- [14] Chen C M. Searching for intellectual turning points: Progressive knowledge domain visualization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(Suppl 1): 5303-5310.
- [15] Chen C M, Song M. Visualizing a field of research: A methodology of systematic scientometric reviews [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223994.

- [16] Chen Y, Tang Y, Zhang Y C, *et al.* A metabolomic study of rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy and Shengmai Injection treatment [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125209.
- [17] 陈新宇, 蔡虎志, 史微, 等. 温阳振衰颗粒对阿霉素诱导慢性心衰兔心肌细胞外信号调节激酶 5 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(1): 14-18.
- [18] 刘莉, 顾焕, 邹国良, 等. 利心 I 号对充血性心力衰竭大鼠心肌细胞 Bax、Bcl-2 表达的影响 [J]. 中医药信息, 2006, 23(1): 57-59.
- [19] Singal P K, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(13): 900-905.
- [20] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, *et al.* Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(2): 185-229.
- [21] Octavia Y, Tocchetti C G, Gabrielson K L, *et al.* Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(6): 1213-1225.
- [22] Alkreathy H M, Damanhour Z A, Ahmed N, *et al.* Mechanisms of cardioprotective effect of aged garlic extract against doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Integr Cancer Ther*, 2012, 11(4): 364-370.
- [23] Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, *et al.* Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: A common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1-13.
- [24] Farias J, Molina V, Carrasco R, *et al.* Antioxidant therapeutic strategies for cardiovascular conditions associated with oxidative stress [J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 966.
- [25] Asensio-López M C, Soler F, Pascual-Figal D, *et al.* Doxorubicin-induced oxidative stress: The protective effect of nicorandil on HL-1 cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172803.
- [26] Tang H, Zhao J H, Feng R, *et al.* Reducing oxidative stress may be important for treating pirarubicin-induced cardiotoxicity with schisandrin B [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 23: 68.
- [27] Chen L Y, Liu P, Feng X, *et al.* Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3178-3189.
- [28] Hijazi M A, Jambi H A, Aljehany B M, *et al.* Potential protective effect of *Achillea fragrantissima* against adriamycin-induced cardiotoxicity in rats via an antioxidant and anti-inflammatory pathway [J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019: 1-10.
- [29] Hu X P, Li B J, Li L C, *et al.* Asiatic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5347204.
- [30] dos Santos D S, dos Santos Goldenberg R C. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: From mechanisms to development of efficient therapy [A] // *Cardiotoxicity* [M]. London: InTechOpen, 2018: 3-24.
- [31] Yi X J, Wang F G, Feng Y, *et al.* Danhong Injection attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of apoptosis: Network pharmacology analysis and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 929302.
- [32] Zhang L, Chen D, Peng M, *et al.* Effects of Yixintai Pills on myocardial cell apoptosis in rats with adriamycin-induced heart failure [J]. *Heart Surg Forum*, 2020, 23(2): E234-E238.
- [33] Sun A J, Cheng Y, Zhang Y M, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 ameliorates doxorubicin-induced myocardial dysfunction through detoxification of 4-HNE and suppression of autophagy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 71: 92-104.
- [34] Khadka D, Kim H J, Oh G S, *et al.* Augmentation of NAD⁺ levels by enzymatic action of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 attenuates adriamycin-induced cardiac dysfunction in mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124: 45-57.
- [35] Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? [J]. *Redox Biol*, 2020, 29: 101394.
- [36] Xu H X, Yu W J, Sun S Q, *et al.* Luteolin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity through promoting mitochondrial autophagy [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 113.
- [37] Yu W, Qin X, Zhang Y C, *et al.* Curcumin suppresses doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via a PI3K/Akt/mTOR-dependent manner [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(4): 752-769.
- [38] Ma Y Y, Yang L F, Ma J P, *et al.* Rutin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating autophagy and apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1904-1911.
- [39] Luo L F, Qin L Y, Wang J X, *et al.* Astragaloside IV attenuates the myocardial injury caused by adriamycin by inhibiting autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 669782.
- [40] Wang F, Wang L X, Jiao Y E, *et al.* Qishen Huanwu Capsule reduces pirarubicin-induced cardiotoxicity in rats

- by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3453-3461.
- [41] Monahan D S, Flaherty E, Hameed A, *et al.* Resveratrol significantly improves cell survival in comparison to dexrazoxane and carvedilol in a H9c2 model of doxorubicin induced cardiotoxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111702.
- [42] Moukette B M, Castelão-Baptista J P, Ferreira L, *et al.* *Afrotyrax lepidophyllus* mildbr. and *Monodora myristica* (Gaertn.) dunal extracts decrease doxorubicin cytotoxicity on H9c2 cardiomyoblasts [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021: 1-12.
- [43] Harishkumar R, Selvaraj C I. Lotusine, an alkaloid from *Nelumbo nucifera* (Gaertn.), attenuates doxorubicin-induced toxicity in embryonically derived H9c2 cells [J]. *Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(5): 367-377.
- [44] Gao Y W, Xu Y, Hua S W, *et al.* ALDH2 attenuates Dox-induced cardiotoxicity by inhibiting cardiac apoptosis and oxidative stress [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 6794-6803.
- [45] Mantawy E M, El-Bakly W M, Esmat A, *et al.* Chrysin alleviates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 107-118.
- [46] Zhang S, You Z Q, Yang L, *et al.* Protective effect of Shenmai injection on doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulation of inflammatory mediators [J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2019, 19(1): 317.
- [47] Childs A C, Phaneuf S L, Dirks A J, *et al.* Doxorubicin treatment *in vivo* causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2: Bax ratio [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4592-4598.
- [48] Doroshow J H. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart [J]. *Cancer Res*, 1983, 43(2): 460-472.
- [49] Mimnaugh E G, Trush M A, Bhatnagar M, *et al.* Enhancement of reactive oxygen-dependent mitochondrial membrane lipid peroxidation by the anticancer drug adriamycin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1985, 34(6): 847-856.
- [50] Abdel-Daim M M, Kilany O E, Khalifa H A, *et al.* Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 745-753.
- [51] Yu W, Sun H R, Zha W L, *et al.* Apigenin attenuates adriamycin-induced cardiomyocyte apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2017, 2017: 1-9.
- [52] Armenian S, Bhatia S. Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018(38): 3-12.
- [53] 胡晓冬, 龚伟. 参芪扶正注射液辅助治疗慢性阻塞性肺疾病合并右心衰竭疗效分析 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(11): 1954-1956.
- [54] 何靖, 余莹, 罗曼, 等. 基于 PI3K/Akt 通路对参芪扶正注射液防治阿霉素所致心脏毒性的作用机制研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(3): 285-291.

[责任编辑 潘明佳]