

基于 VOSviewer 和 CiteSpace 对中药注射剂类过敏反应研究热点和趋势的可视化分析

邓国艳¹, 米 惠¹, 刘红宇¹, 欧阳林旗^{1,2*}, 肖小河^{2,3*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院 药学部, 湖南 长沙 410007

2. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

3. 中国人民解放军总医院第五医学中心 全军中医药研究所, 北京 100039

摘 要: 目的 分析中药注射剂 (traditional Chinese medicine injections, TCMI) 致类过敏反应 (anaphylactoid reactions, ARs) 相关研究文献, 了解其研究脉络、热点和发展趋势。方法 检索中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (Wanfang)、Web of Science (WOS)、PubMed 数据库中 2023 年 5 月 1 日收录的 TCMI 相关 ARs 的中、英文文献, 采用 VOSviewer 1.6.18 绘制核心作者、机构合作及关键词共现网络, 运用 CiteSpace 5.7.R5 进行关键词聚类及突现展示。结果 共纳入中文文献 190 篇, 英文文献 48 篇, 文献发文量总体呈波浪式上升又缓慢下降趋势; 发表机构以中国中医科学院中药研究所为主, 发表文献高达 41 篇; 形成了 52 位核心作者及梁爱华、易艳等代表性研究团队; 研究机构间的合作以中医药大学及附属医院为主; 关键词共现与聚类分析显示研究内容侧重于 TCMI 相关 ARs 的作用机制、模型建立、评价方法、检测指标、质量控制; 关键词突现分析提示大分子物质、G 蛋白偶联受体 B2 (Mas-related G protein-coupled receptor B2, MRGPRB2)、安全性评价是 TCMI 相关 ARs 未来研究领域的发展趋势。结论 TCMI 相关 ARs 研究热点主要围绕其作用机制、安全性评价展开, 体现在 TCMI 致 ARs 成分的筛选、剂量选择及相关通路、受体分析, 但此方面研究尚浅, 需要借助新的技术手段进行系统挖掘, 促进 TCMI 相关 ARs 研究领域的深入发展。

关键词: 中药注射剂; 类过敏反应; CiteSpace; VOSviewer; 作用机制; 安全性评价; 可视化分析

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)03-0907-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.03.021

Visualization analysis of hot spots and trends in research on anaphylactoid reactions of traditional Chinese medicine injection based on VOSviewer and CiteSpace

DENG Guoyan¹, MI Hui¹, LIU Hongyu¹, OUYANG Linqi^{1,2*}, XIAO Xiaohu^{2,3*}

1. Department of Pharmacy, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

2. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. PLA Institute of Traditional Chinese Medicine, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To analyze the research literature related to anaphylactoid reactions (ARs) caused by traditional medicine injections (TCMI) and to understand the research trends, hot spots and development trends. **Methods** The Chinese and English literature of TCMI-related ARs were retrieved from China National Knowledge Internet (CNKI), Vipshop (VIP), Wanfang, Web of Science (WOS), and PubMed databases, built up to May 1, 2023, and the core authors, institutional cooperation and keyword co-occurrence network were drawn using VOSviewer 1.6.18 The keyword clustering and emergent display were performed using CiteSpace 5.7.R5. **Results** A total of 190 articles in Chinese and 48 articles in English were included. The results suggest that the

收稿日期: 2023-07-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82174069); 湖南省教育厅科学研究项目 (21B0375); 湖南省卫健委科研计划课题 (C202313057956); 湖南省中医重点专科中药学建设项目 (湘中医药函 [2023]4 号)

作者简介: 邓国艳 (1999—), 女, 硕士研究生, 从事临床中药学研究。E-mail: 2798271082@qq.com

*通信作者: 肖小河, 主要从事临床中药学和药物安全性评价研究。Tel: (010)66933322 E-mail: pharmacy302xxh@126.com

欧阳林旗, 主要从事临床中药学研究。Tel: (0731)85369137 E-mail: oylqzyfy03@hnu.edu.cn

overall number of publications showed a wave-like upward trend and then slowly declined; the publishing institutions were mainly the Institute of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, with 41 publications; 52 Core authors and representative research teams such as Aihua Liang and Yan Yi were formed; the cooperation between research institutions was mainly in traditional Chinese medicine universities and affiliated hospitals; Keyword co-occurrence and cluster analysis showed that the research content focused on the mechanism of action, modeling, evaluation methods, detection indexes, quality control of TCMIs-related ARs. The keyword co-occurrence and clustering analysis showed that the research content focused on the mechanism of action, modeling, evaluation methods, detection indexes, and quality control of ARs related to TCMIs; The keyword emergence analysis suggested that macromolecules, Mas-related G protein-coupled receptor B2 (MRGPRB2), and safety evaluation represented the future research trends in the field of ARs related to TCMIs. **Conclusion** At present, the research hotspots of TCMIs-related ARs mainly revolve around their mechanism of action and safety evaluation, which are reflected in the screening, dose selection and analysis of relevant pathways and receptors of TCMIs-causing ARs components, but the research in this area is still shallow and needs to be systematically explored with new technical means to promote the in-depth development of the research field of TCMIs-related ARs.

Key words: traditional Chinese medicine injection; anaphylactoid reaction; CiteSpace; VOSviewer; mechanism of action; safety evaluation; visualization analysis

中药注射剂 (traditional Chinese medicine injections, TCMIs) 近年来引起不良反应高居中药制剂之首, 报道最多是过敏反应, 其中类过敏反应 (anaphylactoid reactions, ARs) 约占急性过敏反应的 77%^[1]。ARs 不依赖特异性免疫机制, 首次用药后即可发生, 具有明显量效关系, 症状涉及皮肤、消化、神经、呼吸等全身多个系统^[2], 与 I 型过敏反应临床表现相似, 难以区分。此外, ARs 发生机制尚未完全明确, 其常规评价标准及风险防控措施还存在一定局限性, 且致类过敏成分不清楚、中西药配伍不合理等^[3], 进一步制约了 TCMIs 的临床应用和相关产业的发展。

目前, TCMIs 相关 ARs 在中医药研究领域的发文量逐渐增多^[4], 但其相关的文献计量学研究尚未见报道。荷兰莱顿大学 van Eck 等^[5]开发的 VOSviewer 和美国 Drexel 大学陈超美等^[6]开发 CiteSpace 是目前各研究领域常用的文献计量学软件^[7], 其中 VOSviewer 对研究领域关键词之间的合作及关联强度呈现更为清晰, CiteSpace 对研究领域的发展规律、研究热点及趋势可更好地予以揭示^[8]。因此, 本研究采用 VOSviewer 1.6.18 软件、CiteSpace 5.7.R5 软件对中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (Wanfang)、Web of Science (WOS)、PubMed 数据库中 TCMIs 致 ARs 相关文献进行计量学分析, 绘制可视化知识图谱, 并对其研究热点及前沿进行系统地阐述, 以期后续研究提供思路和参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略

数据来源于 CNKI、VIP、Wanfang、WOS、

PubMed。中文数据库检索词包括类过敏反应、假性过敏反应、过敏样反应、不良反应、中药注射剂、中药注射液、注射用中药冻干粉。英文数据库检索词包括 nonimmune anaphylaxis、allergylike reaction、anaphylactoid reaction、pseudoallergic reaction、traditional Chinese medicine injection。最终确定 CNKI、VIP、Wanfang 及 WOS、PubMed 的检索式分别为 $SU = ('类过敏反应' + '假性过敏反应' + '过敏样反应' + '不良反应') * ('中药注射剂' + '中药注射液' + '注射用中药冻干粉')$ 、 $M = (类过敏反应 OR 假性过敏反应 OR 过敏样反应 OR 不良反应) AND (中药注射剂 OR 中药注射液 OR 注射用中药冻干粉)$ 、主题 = (类过敏反应 or 假性过敏反应 or 过敏样反应 or 不良反应) and (中药注射剂 or 中药注射液 or 注射用中药冻干粉)、 $TS = (nonimmune\ anaphylaxis\ OR\ allergylike\ reaction\ OR\ anaphylactoid\ reaction\ OR\ pseudoallergic\ reaction\ OR\ adverse\ reactions) AND TS = (traditional\ Chinese\ medicine\ injection)$ 、MeSH Major Topic (nonimmune anaphylaxis OR allergylike reaction OR anaphylactoid reaction OR pseudoallergic reaction OR adverse reactions) AND (traditional Chinese medicine injection)。检索时间范围为建库至 2023 年 5 月 1 日, 文献类型为期刊、硕博论文, 文献分类目录为医药卫生, 共检索出文献 13 538 篇, 剔除报纸、会议论文、专利成果等, 通过 NoteExpress 软件进行去重处理后, 再经人工复核与主题无关的文献后, 将获得的有效中文文献 190 篇和英文文献 48 篇纳入本研究。

1.2 统计分析

将纳入的中、英文文献年度发文量导入 Excel 2021, 对 TCMIIs 相关 ARs 研究进行年度发文量趋势分析, 并利用 VOSviewer 1.6.18 对核心作者、机构合作及关键词进行共现分析, 其中核心作者根据普莱斯定律 ($N=0.74 \times \sqrt{N_{\max}}$, $N_{\max}$ 表示发文量最多的作者的文献量) 予以确定, 即发文量 $>N$ 篇为核心作者。同时采用 CiteSpace 5.7.R 进行关键词聚类、突现和时间线图可视化分析, 时间分区为 2001—2023 年, 时间切片 (year per slice) 为“1”, 节点类型 (node type) 选择“keyword”, top N 选择“50”进行参数设置。

2 结果

2.1 发文量趋势

历年的文献数量变化情况反映了该领域学术

研究的理论水平和发展速度, 是衡量领域学术研究情况的重要指标^[9]。统计各数据库建库至 2023 (截至 2023 年 5 月 1 日) 年 TCMIIs 相关 ARs 研究领域的年发文量分布情况, 见图 1。由图 1 可知, 在 TCMIIs 相关 ARs 的研究中, 2001—2007 年为该领域研究初始阶段, 中文文献发文量较少; 2008—2014 年为快速发展阶段, 也是英文文献的初始阶段; 2015—2020 年中文文献逐渐下降, 而英文文献不断增加; 2021—2023 年中、英文文献都减少, 但总体趋势显示中文发文量高于英文。其中, 2014、2015 年为中、英文发文量达最高峰 (24、9 篇)。由中、英文发文趋势说明随着中医药现代化水平提高, 学者们对 TCMIIs 相关 ARs 进行了较为广泛和深入的研究, 使其在中医药领域的研究也受到了更多的关注。

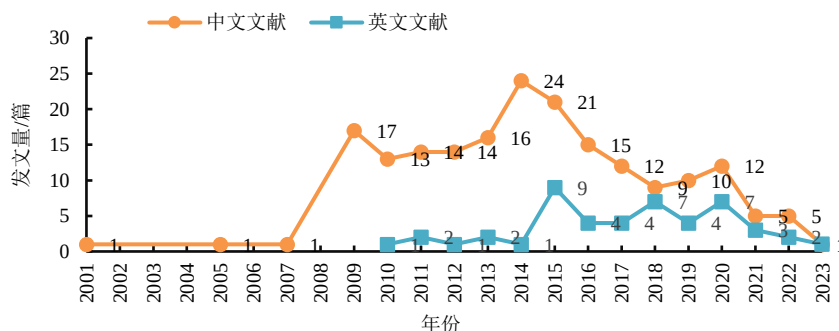


图 1 2001—2023 年 TCMIIs 相关 ARs 年发文量趋势

Fig. 1 Annual publication trend of TCMIIs-related ARs from 2001 to 2023

2.2 作者合作网络分析

参与 TCMIIs 相关 ARs 中、英文文献研究的学者分别为 410、206 位, 且选择发文量排名前 10 的作者进行展示, 见表 1。其中中文以易艳最多 (25 篇), 英文以 LIC Y (李春英) 发文最多 (11 篇)。根据普赖斯定律确定 $N=3.745$ (中文)、 $N=2.454$ (英文), 故将发量 ≥ 4 和 3 篇分别定为中、英文文献核心作者, 其中中文核心作者 30 位, 英文核心作者 22 位, 利用 VOSviewer 1.6.18 构建核心作者网络, 见图 2、3。在作者合作网络图谱中, 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^[10]。30 位中文文献核心作者形成了以梁爱华、易艳、康黎静、李德坤、李贻奎等为代表的研究团队, 22 位英文文献核心作者形成了以 LIC Y (李春英)、LIANG AH (梁爱华)、ZHAO Y (赵雍)、DOU DQ (窦德强)、HAN SL (韩省力)、ZHANG

XY (张信岳) 等为代表的研究团队。由表 1、图 2、3 可以看出, TCMIIs 相关 ARs 研究属于中国作者, 在该领域发挥了核心作用, 其中以梁爱华为核心的合作团队中、英文发文量均较多。

2.3 机构合作网络分析

通过 VOSviewer 对 TCMIIs 相关 ARs 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研究院及大学 (含附属医院) 为主。中文文献中, 中国中医科学院中药研究所发文量最多 (33 篇), 其次为上海中医药大学 (15 篇)、广州中医药大学 (10 篇)。英文文献中, 西安交通大学发文最多 (10 篇), 其次为中国中医科学院中药研究院 (8 篇) 和辽宁中医药大学 (5 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^[10], 由图 4、5 可知, 中国中医科学院中药研究所中英文发文

表 1 TCMIs 相关 ARs 中、英文文献发文量前 10 位作者

Table 1 Top 10 authors in terms of publication volume for Chinese and English literature on TCMIs-related ARs

序号	中文			英文		
	作者	发文量/篇	机构	作者	发文量/篇	机构
1	易艳	25	中国中医科学院中药研究所	LI CY	11	中国中医科学院中药研究所
2	梁爱华	24	中国中医科学院中药研究所	ZHAO Y	9	中国中医科学院中药研究所
3	李春英	23	中国中医科学院中药研究所	YI Y	9	中国中医科学院中药研究所
4	赵雍	17	中国中医科学院中药研究所	LIANG AH	9	中国中医科学院中药研究所
5	张宇实	12	中国中医科学院中药研究所	HAN SL	6	西安交通大学
6	韩佳寅	12	中国中医科学院中药研究所	Dou DQ	5	辽宁中医药大学
7	田婧卓	7	中国中医科学院中药研究所	HAN JY	5	中国中医科学院中药研究所
8	刘婷	7	中国中医科学院中药研究所	ZHANG YS	5	中国中医科学院中药研究所
9	卢禹婷	7	中国中医科学院中药研究所	LV YN	4	西安交通大学
10	李桂琴	7	中国中医科学院中药研究所	XU YB	4	辽宁中医药大学

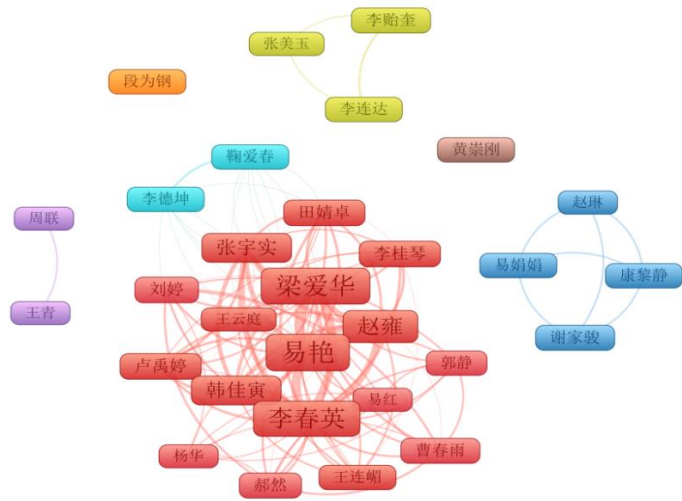


图 2 TCMIs 相关 ARs 中文文献作者合作网络

Fig. 2 Collaborative network of authors in Chinese literatures on TCMIs-related ARs

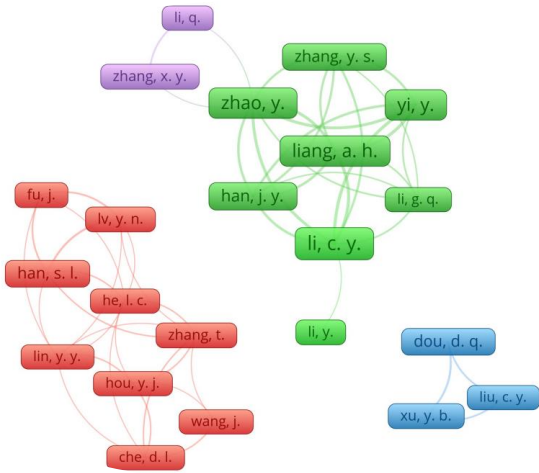


图 3 TCMIs 相关 ARs 英文文献作者合作网络

Fig. 3 Collaborative network of authors in English literature on TCMIs-related ARs

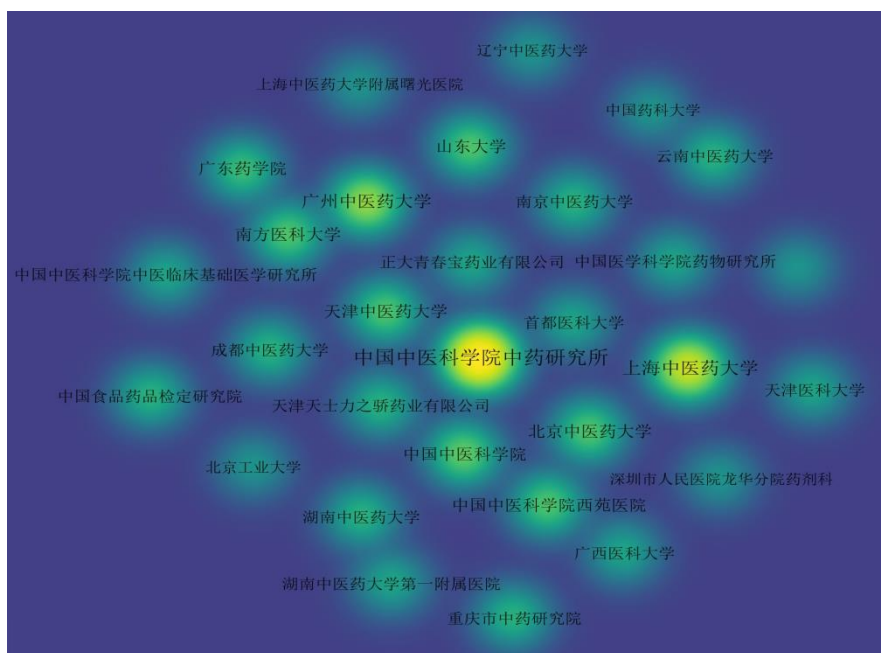


图 4 TCMIs 相关 ARs 中文文献机构密度视图

Fig. 4 Institutional density view of Chinese literatures on TCMIs-related ARs

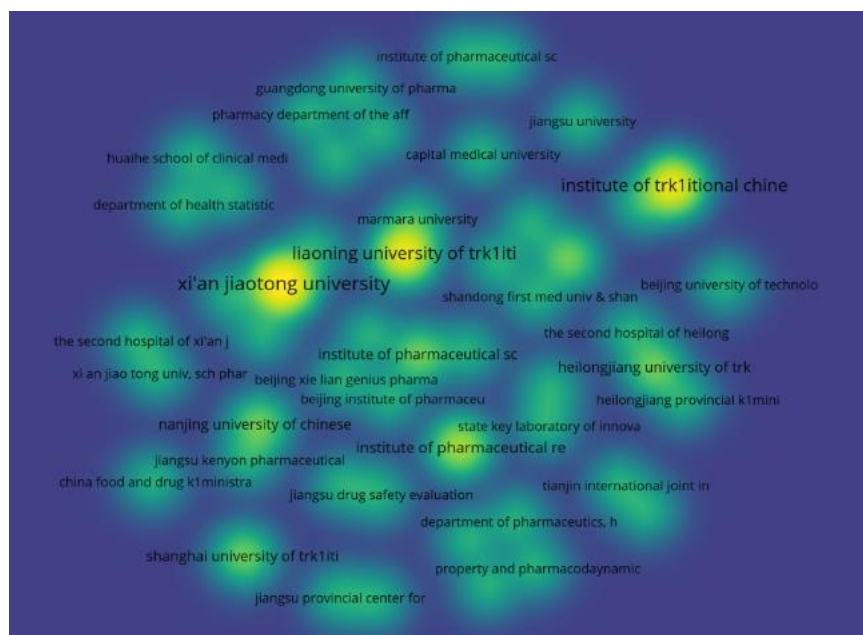


图 5 TCMIs 相关 ARs 英文文献机构密度视图

Fig. 5 Institutional density view of English literatures on TCMIs-related ARs

量排名均靠前，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。

2.4 关键词

2.4.1 关键词共现分析 关键词是对纳入文献核心观点及主题的高度归纳与概括，可反映该领域的热点和前沿^[1]。本研究纳入 TCMIs 相关 ARs 中文文献关键词 296 个，英文文献关键词 125 个，对关

键词进行可视化分析，见图 6、7；展示频次排名前 20 位的中、英文关键词，见表 2。结果表明，TCMIs 相关 ARs 研究主要包括作用机制、模型建立、评价指标、检测方法、质量控制等，其中 TCMIs 致 ARs 作用机制主要是致敏成分、辅料（如聚山梨酯 80）、大分子物质等直接刺激或通过补体途径、Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关的含蛋白激酶的螺旋结构



Fig. 6 Co-occurrence map of keywords in Chinese literatures on TCMI-related ARs

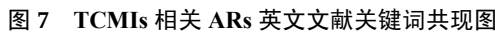


Fig. 7 Co-occurrence map of keywords in English literatures on TCMIs-related ARs

细胞;检测指标有组胺、类胰蛋白酶、补体(如 SC5b-9)、 β -氨基己糖苷酶、免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)等;检测方法有皮试、被动皮肤过敏试验、主动全身过敏试验、耳廓蓝染法、酶联免疫吸附法,还结合现代技术(如代谢组学、实时细胞分析技术、膜色谱法)进一步研究 TCMI 相关 ARs;并且 TCMI 成分复杂,内含多种辅料,还会引发其他的不良反应,以 I 型过敏反应居多,ARs 虽然跟 I 型

表 2 TCMIs 相关 ARs 文献关键词 (前 20 位)
Table 2 Keywords in literatures on TCMIs-related ARs (top 20)

序号	中文文献		英文文献	
	关键词	频次	关键词	频次
1	类过敏反应	129	anaphylactoid reactions	33
2	中药注射剂	104	traditional Chinese medicine injection	10
3	不良反应	58	anaphylactoid components	7
4	过敏反应	40	histamine	6
5	双黄连注射液	22	cell degranulation	6
6	动物模型	20	shuanghuanglian injection	6
7	安全性评价	15	cell membrane chromatography	5
8	组胺	14	IgE	4
9	RBL-2H3 细胞	14	metabolomics	3
10	鱼腥草注射液	13	polysorbate 80	3
11	作用机制	11	adverse reactions	3
12	清开灵注射液	9	animal model	3
13	脱颗粒	9	SC5b-9	3
14	IgE	8	harpagoside	2
15	聚山梨酯 80	8	MRGPRB2	2
16	β -氨基己糖苷酶	7	ginsenoside	2
17	肥大细胞	7	spectrum-effect relationships	2
18	血管通透性	7	vasopermeability	2
19	比格犬	6	RBL-2H3 cell	2
20	补体激活系统	6	tryptase	2

过敏反应的作用机制不同,但临床症状相似,难以区分,因此启动 TCMIs 相关 ARs 临床安全性再评价工作十分重要。

2.4.2 关键词聚类分析 运用 CiteSpace 中的 lik lihood ratio (LLR) 算法对 TCMIs 相关 ARs 中文文献关键词进行聚类分析,见图 8。中、英文文献关键词分别形成 12、6 个有意义的聚类,中文文献关键词聚类模块化 Q (modularity Q) = 0.819 > 0.3, 平均轮廓值 (mean silhouette) = 0.951 > 0.7; 英文文献关键词聚类模块化 Q = 0.661 > 0.3, 平均轮廓值 = 0.882 > 0.7, 说明中、英文文献关键词均聚类显著,且聚类结果合理^[12]。中文文献的聚类有 #0 不良反应、#1 过敏反应、#2 补体激活系统、#3 生脉注射液、#4 细胞因子、#5 中药注射剂、#6 双黄连注射液、#7 注射用益气复脉(冻干)、#8 参麦注射液、#9 指纹图谱、#10 RBL-2H3 细胞、#11 被动皮肤过敏反应。其中, #0、#1 涉及 TCMIs 临床研究, #2、#4 涉及 TCMIs 相关 ARs 的作用机制, #3、#5、#6、

#7、#8 涉及 TCMIs 相关 ARs 的种类及其致敏因素, #9 涉及 TCMIs 相关 ARs 新技术应用, #10、#11 涉及体内外实验模型建立对 TCMIs 相关 ARs 评价。英文文献的聚类有 #0 traditional Chinese medicine injection、#1 IgE、#2 UPLC-TOF-MS (超高效液相色谱法联用质谱)、#3 membrane chromatography (膜色谱)、#4 anaphylactoid reactions、#5 anaphylactoid components (致类过敏成分)。其中, #0 涉及 TCMIs 的安全性研究, #1 涉及 TCMIs 相关 ARs 检测指标, #2、#5 涉及 TCMIs 致敏成分筛选, #3、#4 涉及体内外模型对 TCMIs 相关 ARs 的评价。对聚类模块探讨的主要内容进行归纳见表 3、4。

2.4.3 关键词时间线分析 时间线视图 X 轴为聚类中关键词的出现年份, Y 轴为各关键词聚类, 可进一步展示各聚类出现、结束和时间趋势, 能体现某一聚类的重要程度及分布时间跨度^[13]。在中、英文关键词共现的基础上进行时间线视图分析, 见图 9、10。中文关键词的聚类主题 #1 不良反应、#2 过敏反

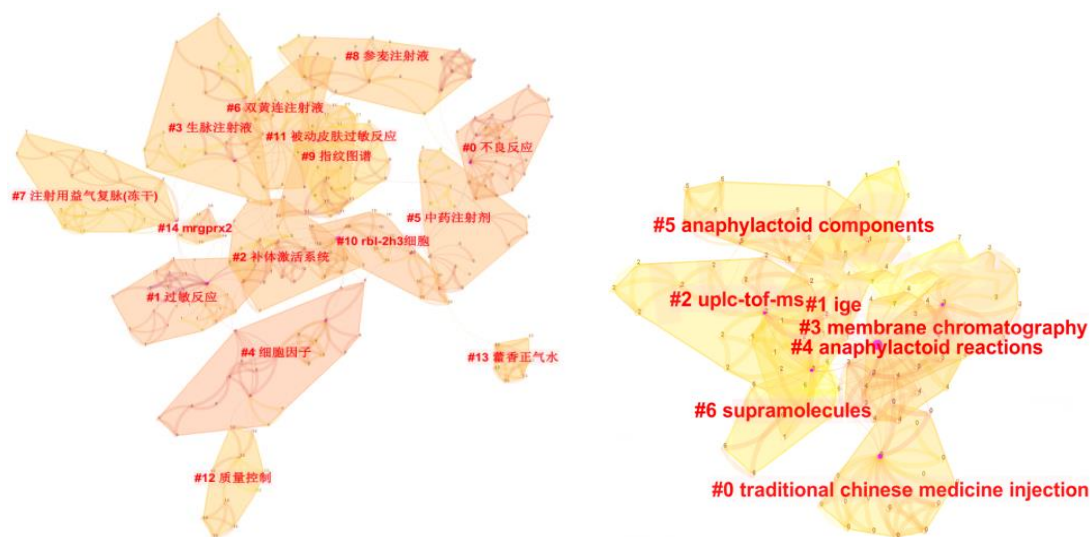


图 8 TCMIs 相关 ARs 中文 (左) 和英文 (右) 文献关键词聚类图
Fig. 8 Keyword clustering diagram of Chinese (left) and English (right) literatures on TCMIs-related ARs

表 3 TCMIs 相关 ARs 中文文献关键词聚类
Table 3 Keyword clustering of Chinese literatures on TCMIs-related ARs

聚类 ID	节点数量	轮廓值	平均年份	聚类标签内容
0	27	1.000	2012	不良反应; 食品药品监督管理局; 副作用; 药不对证; 风险因素统
1	27	0.977	2012	过敏反应; 临床表现; 过敏性休克; 消化系统; 神经系
2	26	0.987	2012	补体激活系统; IgE; 组胺; 类胰蛋白酶; 作用机制
3	25	0.893	2015	生脉注射液; 注射剂; 中药; 大分子物质; 脱颗粒
4	24	0.902	2012	细胞因子; 豚窝淋巴结试验; 小鼠; 致敏性; 物质基础
5	21	1.000	2014	中药注射剂; 类过敏反应; 静脉注射; 中药现代化; 影响因素
6	20	0.931	2015	双黄连注射液; 代谢组学; 蛋白质组学; 中西药联用; 致敏标志物
7	20	0.995	2016	注射用的益气复脉(冻干); C48/80; 方法学评价; 大鼠类过敏试验; 聚山梨酯 80
8	20	0.942	2014	参麦注射液; 安全性评价; 风险调控; 临床应用; 有效成分
9	19	0.886	2017	指纹图谱; 物质筛选; 实时细胞分析技术; 谱-效关系; 模式识别
10	15	0.883	2013	RBL-2H3 细胞; 清开灵注射液; 血必净注射液; 酶联免疫吸附法; 生物特性
11	15	0.948	2014	被动皮肤过敏反应; 动物模型; 过敏试验; 医药领域; 临床用药安全

表 4 TCMIs 相关 ARs 英文文献关键词聚类
Table 4 Keyword clustering of English literatures on TCMIs-related ARs

聚类 ID	节点数量	轮廓值	平均年份	聚类标签内容
0	18	0.884	2016	traditional Chinese medicine injection; adverse reaction; safety; afety re-evaluatione; adverse drug reaction
1	16	0.902	2017	IgE; tryptase; histamine; C3; scb-9
2	16	0.856	2016	UPLC-TOF-MS; shuanghuanglian injection; spectrum-effect relationship; herbal extract mixture; fingerprint
3	15	0.796	2015	embrane chromatography; cell degranulation; RBL-2H3 cell; hig content system; <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> models
4	14	1.000	2016	anaphylactoid reactions; real time cell analysis technology; rat shin anaphylactoid test; mast cell; animal models
5	14	0.790	2017	anaphylactoidcomponents; harpagoside; ploysorbate 80; supramolecule; ginsenoside

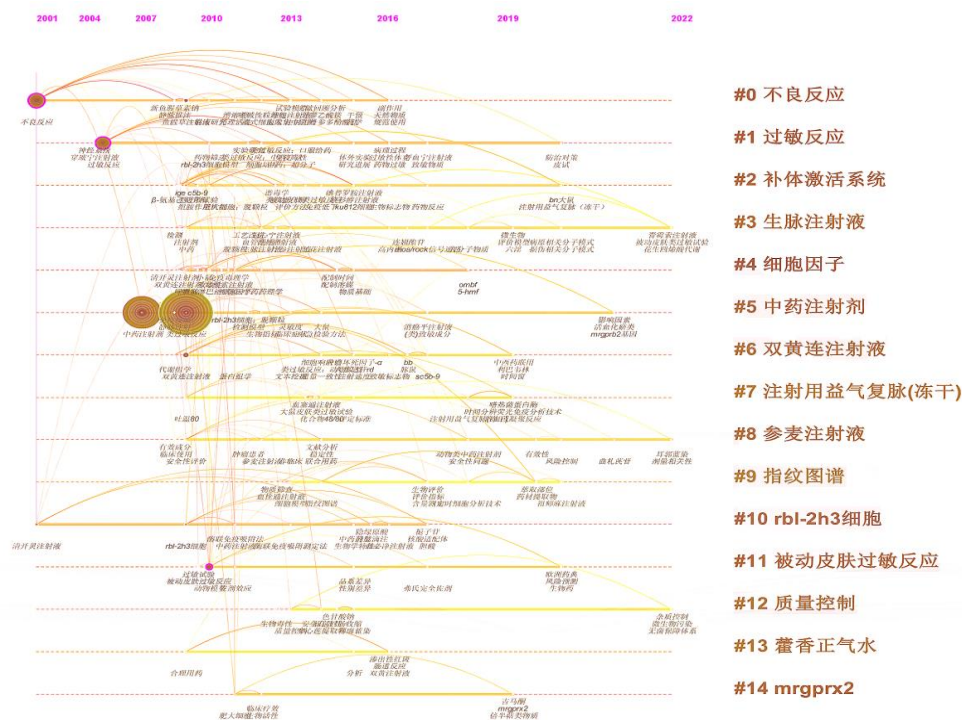


图 9 TCMI 相关 ARs 中文文献关键词时间分布图

Fig. 9 Time distribution of keywords in Chinese literature on TCMI-related ARs

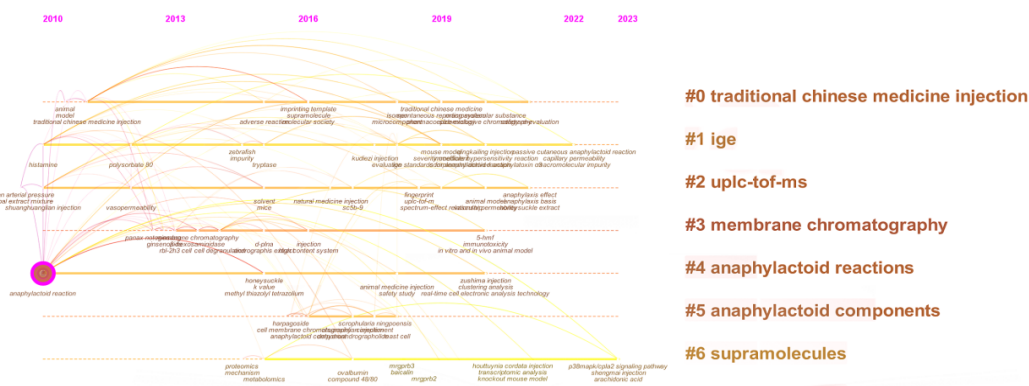


图 10 TCMI 相关 ARs 英文文献关键词时间分布

Fig. 10 Time distribution of keywords in English literature on TCMI-related ARs

应、#5 中药注射剂、#10RBL-2H3 细胞均出现较早，除#13 藿香正气水外其余聚类持续到现在且热度较高。英文关键词的聚类主题#0 traditional Chinese medicine injection、#1 IgE、#2 UPLC-TOF-MS、#4 anaphylactoid reactions 出现较早，而持续到现在是#6 supramolecules。结合各聚类关键词表明，近年来关于 TCMI 相关 ARs 的主要研究内容是安全性评价及作用机制。

2.4.4 关键词突现分析 关键词突现分析主要是通过算法推导出能够反映时间段内兴起的或者持续受

到关注的研究热点，反应研究领域内的热点变化及趋势^[14]。在关键词共现的基础上分别调整 γ 值，进行关键词突现分析，见图 11、12。中、英文文献突现强度较高、较早关键词是鱼腥草注射液、动物模型、脱颗粒、被动皮肤过敏试验、histamine、vasopermeability，提示 TCMI 相关 ARs 的早期研究主要是建立体内模型，并采用的 I 型过敏反应检测方法对其进行评价；后续突现强度较高的关键词有肥大细胞、细胞因子、大鼠类过敏试验、耳廓蓝染法、RBL-2H3 cell、cell membrane chromatography、

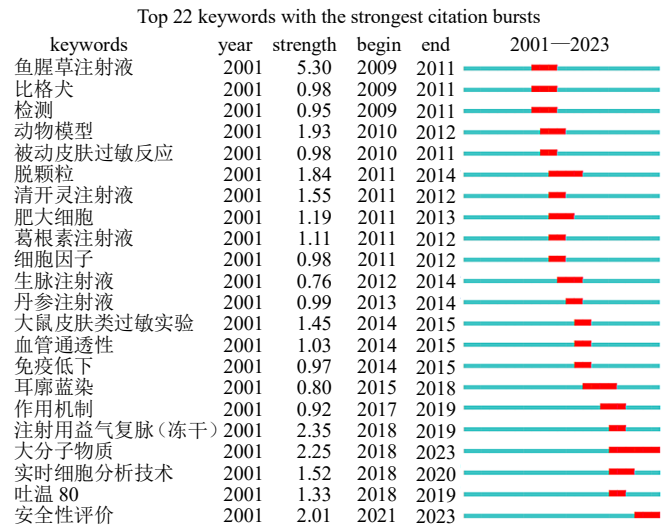


图 11 TCMI 相关 ARs 中文文献关键词突现图

Fig. 11 Keyword emergence map of Chinese literatures on TCMI-related ARs

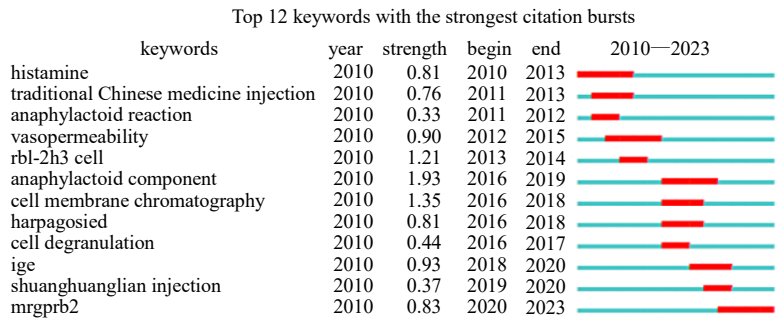


图 12 TCMI 相关 ARs 英文文献关键词突现图

Fig. 12 Keyword emergence map of English literature on TCMI-related ARs

anaphylactoid components, 采用体外实验对 TCMI 相关 ARs 进行验证, 同时对体内实验检测方法进行改进。此外, 大分子物质、安全性评价、G 蛋白偶联受体 B2 (Mas-related G protein-coupled receptor B2, MRGPRB2) 作为近几年来 TCMI 相关 ARs 高强度词汇, 反映了目前 TCMI 相关 ARs 研究热点主要围绕其作用机制、安全性评价展开。

3 讨论

本研究通过文献挖掘技术与 VOSviewer、CiteSpace 软件有效、直观地对 TCMI 相关 ARs 研究领域的作者、机构、研究热点及研究趋势进行分析。中、英文文献发文趋势分析结果显示, TCMI 相关 ARs 研究领域的发文量整体呈持续波浪式上升及缓慢下降趋势, 说明随着中医药现代化水平提高, 学者们对 TCMI 相关 ARs 进行了较为广泛和深入的研究, 使其在中医药领域的研究也受到了更

多的关注。对作者合作图谱结果分析可知, 形成了以梁爱华、易艳、康黎静、李德坤、李贻、窦德强、韩省力、张信岳等为代表的研究团队, 但团队内部合作较为紧密、团队之间合作却存在疏散的现象, 提示应加大团队间的交流协作, 以拓展研究思维, 取长补短、提高研究深度; 从研究机构角度分析, 中国中医科学院研究院、广东中医药大学、上海中医药大学和西安交通大学发文量较多, 但机构之间合作发文较少, 且研究多集中于各大中医药高校及附属单位, 提示可能受高校强大学术资源和浓厚的科研气氛影响。

由关键词共现及其聚类分析可知, TCMI 相关 ARs 的研究主要集中在其作用机制、模型建立、评价指标、检测方法、质量控制。TCMI 疗效确切、生物利用度高、起效快, 解决了中医临床没有急症用药的痼疾, 但随着中药注射剂的不断推广应用,

其临床上报道的不良反应以过敏反应最具危害性。TCMIs 引起的过敏反应主要是 I 型过敏反应和 ARs^[15-16]，虽然 ARs 和 I 型过敏反应的机制不同，但症状相似，难以区分。因此，了解作用机制、建立相关评价方法对 TCMIs 相关 ARs 安全性再评价工作十分重要，也是近年来 TCMIs 致 ARs 相关文献研究热点和趋势。在作用机制方面，TCMIs 致敏成分、辅料（如聚山梨酯 80）、大分子物质等直接刺激或通过补体途径、RhoA/ROCK 通路致肥大细胞脱颗粒，释放相关生物活性物质进入细胞外液，引起血管通透性增加等而发生 ARs。在相关实验中，早期沿用 I 型过敏实验的模型（比格犬）、检测方法（被动皮肤过敏试验、主动全身过敏试验）、生物指标（组胺），随着对 TCMIs 相关 ARs 较多研究，发现这些不能对其进行有效检测^[17]。后续增加耳廓蓝染、病理组织检测法对 TCMIs 相关 ARs 进行评价，以及开展体外实验（RBL-2H3 细胞、Ku815 细胞、小鼠肥大细胞）加以验证，但是至今仍然没有可靠的 ARs 动物模型和评价方法^[18]。近年来，为了更深入探索 ARs 发生机制，寻找更加可靠的生物学诊断指标，建立 ARs 公认的检测方法及模型，加强了新技术在 TCMIs 相关 ARs 的应用，如代谢组学、实时细胞分析技术、膜色谱法等^[19-20]。

关键词时间线和突现分析可见大分子物质、安全性评价、MRGPRB2 作为近几年来 TCMIs 相关 ARs 高强度词汇，反映了目前 TCMIs 相关 ARs 研究热点主要围绕其作用机制、安全性评价展开。研究发现 ARs 主要与大分子物质有关，TCMIs 由于具有生物提取物的特征，多采用煎煮法，能够较彻底破坏细胞结构和比较完整提取活性成分，但难以避免地会提取到药材中蛋白质、多糖、核酸、缩合鞣质、树脂等大分子物质^[21]，且 TCMIs 相比于口服制剂，避开首关效应，更容易接触大分子物质。且相关实验证实，TCMIs 去除大分子物质后，不仅不会过多影响物质基础和主要功效^[22-23]，其多种安全性也会得到明显改善^[24]。另外，近年来发现肥大细胞上 MRGPRX2 负责致敏药物反应，并参与皮肤和黏膜疾病，作为 ARs 新型药物靶点备受关注^[25-27]，并在小鼠的肥大细胞中找到 MRGPRX2 的同源基因 MRGPRB2^[28]，其可以作为鉴定结缔组织肥大细胞的一个标志，基于该靶点建立高表达 MRGPRB2/细胞膜色谱（cell membrane chromatography, CMC）模型及有效的临床前药物安全评价方法，用于

TCMIs 潜在致 ARs 成分筛选和程度评价是未来研究的重要方向^[29]，有望为临床 TCMIs 相关 ARs 的早期识别、风险防控提供新思路。

4 结论

本研究运用文献计量学软件 VOSviewer 和 CiteSpace 对 CNKI、VIP、Wanfang、WOS、PubMed 数据库的 TCMIs 相关 ARs 研究文献进行可视化分析，分别从发文量变化、作者、机构合作以及关键词等方面绘制图谱分析，展示该领域的研究现状、研究热点及研究趋势。研究依据的数据库相对而言比较完整，纳入、排除标准也较合理，但符合标准英文文献仅有 48 篇，占比少且与部分中文文献重复交叉，少量高质量文献在本研究中未充分体现，人为排除与研究主题无关文献存在一定主观性，可能造成部分文献遗漏或误排除，对作者、机构共现网络、领域热点及研究趋势方向分析不全面。关键词突现分析提示作用机制、安全性评价深入研究可能是 TCMIs 相关 ARs 涉及的重点方向，而 MRGPRB2、大分子物质是 TCMIs 相关 ARs 作用机制、安全性评价研究热点内容，如何利用新技术深入研究 TCMIs 相关 ARs 致敏成分、受体及通路，推动 TCMIs 相关 ARs 安全性再评价工作开展，未来值得重点关注。总体而言，本研究系统展示了 TCMIs 相关 ARs 研究现状，以期对该领域相关研究提供思路和方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li H N, Deng J X, Deng L W, *et al.* Safety profile of traditional Chinese herbal injection: An analysis of a spontaneous reporting system in China [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(7): 1002-1013.
- [2] 杨奇涛, 吴畅, 林新丽, 等. 药物类过敏反应及其机制的研究进展 [J]. *药学与临床研究*, 2023, 31(2): 159-163.
- [3] 易艳, 田婧卓, 李春英, 等. 中药注射剂上市后非临床安全性再评价类过敏反应相关研究 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(2): 185-188.
- [4] 邓国艳, 周鑫, 刘红宇, 等. 中药注射剂类过敏反应的实验方法研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(8): 1787-1793.
- [5] van Eck N J, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping [J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523-538.
- [6] Chen C M. Searching for intellectual turning points: Progressive knowledge domain visualization [J]. *Proc Natl*

- Acad Sci USA*, 2004, 101(Suppl 1): 5303-5310.
- [7] 孙帅, 钱琪, 王鑫国, 等. 基于文献计量学的黄芩研究现状及热点分析 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 198-207.
- [8] 李仙仙, 邓清月, 和映玉, 等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化分析药食同源中药罗汉果的发展态势 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5664-5676.
- [9] 许智勇, 董志强. 近 40 年世界肺癌研究文献计量分析 [J]. 科技导报, 2019, 37(22): 113-125.
- [10] 连妍洁, 商钰, 刘红旭, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 知识图谱的水蛭可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1896-1905.
- [11] 魏燕, 童丽梅, 王熙玮, 等. 枸杞多糖类物质研究现状及发展动态的文献计量学分析 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7843-7854.
- [12] 高风, 郭丽君, 张宏伟, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 中医药领域细胞焦亡的知识图谱分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1098-1107.
- [13] 谭令, 龙霖梓, 邓秘, 等. 抗血小板活化的文献计量学及可视化分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(1): 195-208.
- [14] 和映玉, 邓清月, 李仙仙, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 的菟丝子知识图谱可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 4958-4972.
- [15] 谷旭放, 黄宇虹. 中药注射剂类过敏反应研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 96-99.
- [16] 文雯, 梁慧慧, 余格, 等. 中药注射剂类过敏反应研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1): 117-122.
- [17] 刘素彦, 易艳, 于辉, 等. 中药注射剂的有效性、安全性及风险控制 [J]. 中国食品药品监管, 2020(9): 16-29.
- [18] 陈梦, 李伟, 王雪, 等. 药物类过敏反应发生机制及临床前评价方法研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 51-59.
- [19] 练雪萍. 中药注射剂类过敏反应致敏原筛查及其代谢组学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [20] 张雨恬, 王韧, 李文姣, 等. 中药注射剂(类)致敏成分检测技术进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(9): 1185-1190.
- [21] 段为钢, 张陆勇. 中药注射剂大分子杂质与类过敏反应: 线索与原理 [J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(1): 93-97.
- [22] 柯瑾, 张陆勇, 殷华, 等. 大分子物质对中药注射剂的安全性影响 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 855-859.
- [23] 殷华, 王俊杰, 司季青, 等. 4 种去大分子中药注射液与原液的主要疗效对比实验研究 [J]. 中医药导报, 2017, 23(3): 62-65.
- [24] 殷华, 李月, 司季青, 等. 4 种中药注射剂大分子富集液的重复给药毒性实验研究 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(4): 14-20.
- [25] Liu R, Che D L, Zhao T T, *et al.* MRGPRX2 is essential for sinomenine hydrochloride induced anaphylactoid reactions [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 146: 214-223.
- [26] Kumar M, Singh K, Duraisamy K, *et al.* Protective effect of genistein against compound 48/80 induced anaphylactoid shock via inhibiting MAS related G protein-coupled receptor X2 (MRGPRX2) [J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1028.
- [27] Al Hamwi G, Riedel Y K, Clemens S, *et al.* MAS-related G protein-coupled receptors X (MRGPRX): Orphan GPCRs with potential as targets for future drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108259.
- [28] 胡剑江, 侯燕鸣, 张倩, 等. 肥大细胞类过敏反应脱颗粒的实时动态检测方法 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(14): 1860-1864.
- [29] 庞菲, 王弯弯, 郝瑞瑞, 等. 香丹注射液中致类过敏反应成分筛选及机制初探 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6500-6508.

[责任编辑 潘明佳]