

基于文献计量学分析青藤碱的研究现状及前沿趋势

梅佳华¹, 张 权^{1#}, 许嘉威¹, 张胜豪¹, 徐晨硕¹, 王勇森¹, 杨红云¹, 马云淑^{1,2*}

1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

2. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南省药食同源饮片工程中心, 云南 昆明 650500

摘要: **目的** 采用文献计量学方法对青藤碱的研究现状与热点进行全面分析, 为未来青藤碱的深入研究与应用提供理论指导。**方法** 以青藤碱为关键词, 检索中国知网 (CNKI)、Web of Science (WOS) 2 个数据库, 将文献导入 NoteExpress 文献管理软件中进行筛选。使用 Excel、CiteSpace、VOSviewer 等软件, 从发文趋势与国家分布、发文机构、发文作者、关键词等层面, 对国内外青藤碱研究现状进行可视化分析。**结果** 共检索到符合要求的中文文献 710 篇, 英文文献 471 篇。青藤碱的研究以中国为主, 近年来国际关注度也逐年提高, 整体研究呈现出持续发展态势。青藤碱研究的核心团队已初步形成, 合作多在机构内部或同一地区开展, 跨区域合作较少。青藤碱领域的中英文文献均重点关注青藤碱的抗关节炎等药理作用和机制, 而中文文献同时关注了青藤碱的提取分离、质量标准、制剂开发等。**结论** 青藤碱的研究目前仍较受关注, 多组学驱动的机制解析、精准医疗导向的剂型创新、新适应证的扩展可能是未来青藤碱的研究热点。此外, 青藤碱的研究应加强多学科合作, 应用新技术, 以全面挖掘青藤碱的潜力。

关键词: 青藤碱; 文献计量学; 可视化分析; CiteSpace; VOSviewer; 类风湿性关节炎

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)16-6482-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.021

Research status and frontier trends of sinomenine based on bibliometrics

MEI Jiahua¹, ZHANG Quan¹, XU Jiawei¹, ZHANG Shenghao¹, XU Chenshuo¹, WANG Yongsen¹, YANG Honyun¹, MA Yunshu^{1,2}

1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Yunnan Province Engineering Research Center for Medicine and Food Homologous Beverage, Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicines, Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in University of Yunnan Province, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To comprehensively analyse the research status and hotspots of sinomenine by using bibliometric methods, and provide theoretical guidance for the future in-depth research and application of sinomenine. **Methods** A total of two databases of China Knowledge Network (CNKI) and Web of Science (WOS) were searched using sinomenine as the keyword, and the literature was imported into NoteExpress literature management software for screening. The analysis employed tools such as Excel, CiteSpace, and VOSviewer to visualize the current status of domestic and international research on sinomenine across various dimensions, including publication trends and national distribution, publishing institutions, publishing authors and keywords. **Results** A total of 710 Chinese and 471 English literature were retrieved that met the requirements. The research of sinomenine is mainly in China, and the international attention has also increased year by year in recent years, and the overall research has shown a continuous development trend. The core team of sinomenine research has been initially formed, and the cooperation is mostly carried out within the institution or in the same region, with less cross-regional cooperation. Both Chinese and English literature in the field of sinomenine focus on the

收稿日期: 2025-10-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174065); 云南省科技厅社会发展专项-重点研发计划项目 (202303AC100025); 国家中医药管理局“十二五”重点学科—傣药学; 云南省教育厅科学研究基金项目 (2024Y379); 云南省中西医结合慢病防治重点实验室开放基金资助项目 (YPKLG2024-016); 云南省傣医药与彝医药重点实验室资助项目 (2024SS24074)

作者简介: 梅佳华, 男, 博士研究生, 主要从事中药新制剂及新产品开发研究。E-mail: Highwaydo@163.com

#共同第一作者: 张 权, 男, 本科生, 主要从事中药学研究。E-mail: 1668076761@qq.com

***通信作者:** 马云淑, 女, 博士, 教授, 主要从事中药新制剂及新产品开发研究。E-mail: yunshuma2@126.com

pharmacological effects and mechanisms of sinomenine, such as anti-arthritis, while Chinese literature also focuses on the extraction and separation of sinomenine, quality standards, and formulation development. **Conclusion** The research of sinomenine is still in the limelight, and multi-omics-driven mechanism analysis, precision medicine-orientated dosage form innovation, and the expansion of new indications may be the hot spots of sinomenine research in the future. In addition, the research of sinomenine should strengthen multidisciplinary co-operation and apply new technologies in order to fully explore the potential of sinomenine.

Key words: sinomenine; bibliometrics; visual analysis; CiteSpace; VOSviewer; rheumatoid arthritis

青藤碱 (sinomenine) 是从防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils.、华防己 *Diploclisia chinensis* Merr. 或毛青藤 *S. scutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *citrinereum* Rehd. et Wils. 的藤茎中提取到的生物碱, 具有抗炎、镇痛、免疫抑制等多种药理作用^[1-2], 尤其在治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 方面疗效显著, 主要通过缓解炎症、抑制滑膜增生、减轻软骨破坏等途径发挥作用^[3-6]。近年来, 青藤碱的研究领域不断扩大, 已有较丰富的文献资料, 但未见基于文献计量学分析的系统报道。

文献计量学是以数学和统计学方法研究文献分布规律、知识传播特征及学术生态演变的交叉学科^[7]。其核心在于通过出版物数量、作者合作网络、引文关联等量化指标, 揭示内在的动态规律^[8], 有助于提高研究者对研究领域的认知和理解, 可用于中药、中药成分等领域来评估其研究现状和趋势^[9]。本研究利用 CiteSpace 和 VOSviewer 软件对青藤碱进行文献计量学分析, 旨在阐明青藤碱的研究现状以及未来的研究趋势与热点, 为后续该领域的深入研究提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索策略

中文文献来源于中国知网 (CNKI) 数据库, 英文文献来源于 Web of Science (WOS) 数据库。文献检索时间范围均为 1963 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 31 日。青藤碱的相关研究大多数集中于中医药领域, 因此, 在 CNKI 数据库中设置检索条件: 主题=青藤碱, 以“学术期刊”为数据核心, 排除会议、报纸、年鉴、专利、成果等文献, 对不属于该研究领域的论文进行人工筛选。WOS 数据库使用检索主题=sinomenine, 文章类型: 论文和综述文章。

1.2 应用软件

采用 CiteSpace 和 VOSviewer 2 款科学计量工具进行文献分析。其中, CiteSpace 6.1.6 通过其独特的可视化算法对青藤碱研究领域的中英文文献展开多维分析: 通过构建机构协作网络图谱揭示科研

合作特征, 借助作者共现网络展现核心研究群体, 运用关键词时间线追踪学术热点演变轨迹, 基于关键词突现图谱捕捉领域研究前沿^[10]。该软件特有的可视化分析功能可有效辅助挖掘青藤碱领域重要学术成果及梳理期研究脉络^[11]。同时, 运用 VOSviewer 1.6.19 构建知识网络, 通过智能聚类算法对文献关键词进行共现分析, 以密度视图与网络图谱相结合的方式直观呈现青藤碱研究的关联与知识结构特征^[12], 有效揭示隐含在大量文献数据中的关联, 为了解学科发展动态提供量化依据。

1.3 应用软件参数设置

CiteSpace 的参数设置如下: 时间范围设置根据所筛选的文献时间决定, 中文文献最早的年份为 1963 年, 英文文献最早的年份为 1994 年, 故中文文献时间范围为 1963—2024 年, 英文文献时间范围为 1994—2024 年。节点类型为机构、作者、国家或关键词时, 剪切方式均统一选择 Pathfinder 和 Pruning the merged network, 以简化网络并突出核心结构, 其他参数保持默认设置。

2 结果

2.1 发文趋势和国家分布

经过筛选符合条件的中文文献 710 篇, 英文文献 471 篇, 共 1 189 篇被纳入。如图 1 所示, 青藤碱领域发文量逐年递增, 但在 1994 年之前几乎没有英文文献, 直至 2007 年才开始有英文文献连续发表, 说明青藤碱一开始在国际方面不受重视。2011 年英文文献的发文量呈现爆发性增长, 2016 年英文文献年发文量与中文文献持平, 而中文文献年发文量呈波动调整, 总体年均发文量在 20 篇左右, 在 2018 年到达顶峰, 年发文量为 43 篇。同一年, 英文文献年发文量 (46 篇) 超过了中文文献, 此后持续超过, 这说明青藤碱的研究在国际方面越来越受关注。

2.2 国家发文与合作

青藤碱研究覆盖 32 个国家, 涉及全球 6 大洲, 说明青藤碱研究的全球关注度比较高。其中, 亚洲、北美洲在该领域较为活跃, 前 5 名分别是中国、美

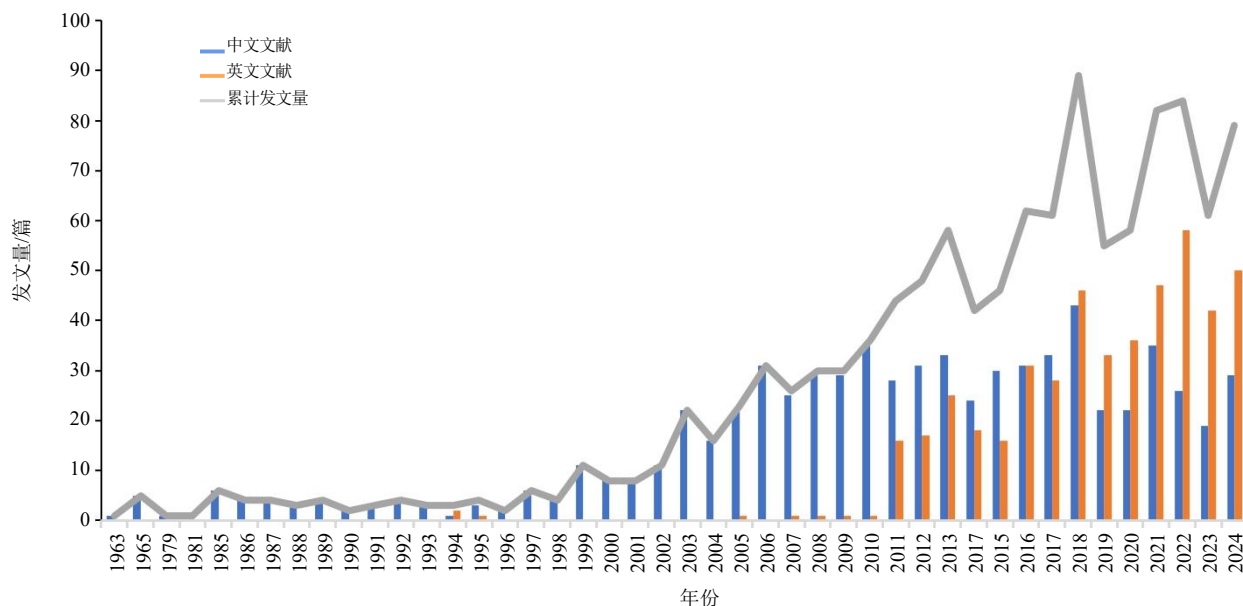


图 1 中英文文献发文量趋势

Fig. 1 Trend of Chinese and English literature publications

国、日本、韩国和印度。如图 2 所示，中国排名第 1，发文量 399 篇，说明许多中国学者选择在英文期刊上发表关于青藤碱的文章；其次是美国，发文量为 18 篇；第 3 位是日本，发文量为 14 篇。

在 CiteSpace 数据分析中，中心度是衡量节点地位的核心指标，具体为某节点与其相邻节点间的直接关系数量。该指标通过量化节点在局部网络中的连接密度，有效评估其在信息传递、资源控制等方面的结构影响力，通常被视为网络关键枢纽节点的判别依据^[13]。如表 1 所示，中国以中心度 0.9 排名第 1，德国以 0.48 排名第 2，英格兰以 0.37 排名第 3。

第 3。中国作为中医药的传统国家，具有高发文量和高中心度，与其他国家产生很多合作；而德国和英格兰虽然发文量不多，但同样具有较高的中心度，可能是由于拥有顶尖的研究团队或平台，吸引各国研究者进行高质量的国际合作，在知识传播和资源整合中扮演了关键枢纽的角色。

在 VOSviewer 分析中，以节点代表国家，线表示国家间存在合作关系；线的权重（即连线的粗细）与合作数量成正比，权重越大，连线越粗，表明双方合作规模或频次越高。由图 3 可见，中美合作在合作网络中尤为突出。另外，以中国为中心，分别

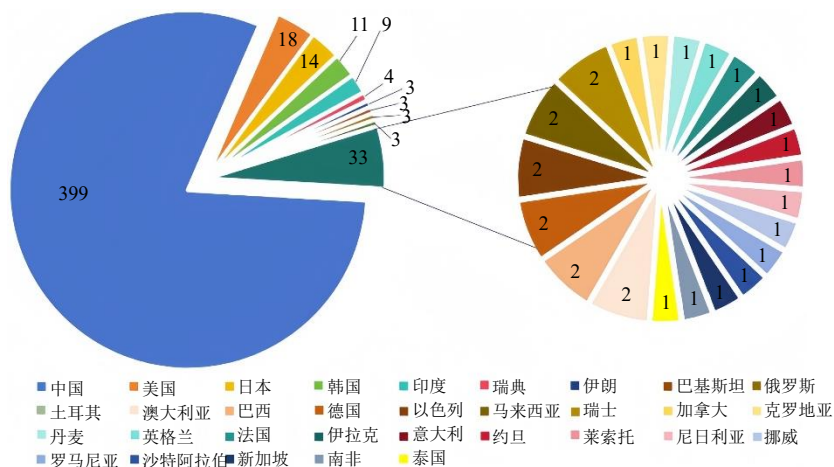


图 2 英文文献国家发文量分布

Fig. 2 Distribution of national publications number in English literature

表 1 英文文献发量前 10 的国家

Table 1 Top 10 countries in term of publications number of English literature

序号	发文量/篇	中心度	年份	国家
1	424	0.90	2005	中国
2	21	0.00	2005	美国
3	13	0.11	1994	日本
4	9	0.00	2011	韩国
5	8	0.11	2011	印度
6	4	0.00	2020	伊朗
7	3	0.00	2014	土耳其
8	3	0.00	2013	瑞典
9	2	0.48	2021	德国
10	2	0.37	2021	英格兰

与英国、德国、丹麦、印度和日本等国家开展合作。德国作为青藤碱英文文献中心度排名第 2 的国家，与英国、新西兰、新加坡等国开展了较多合作。

2.3 机构发文与合作

对中文文献的发文机构进行可视化分析（表 2、图 4），发文机构共 611 个，产生 339 条合作连线。发文数量位于前 3 的有广州中医药大学（47 篇）、南华大学（35 篇）、南方医科大学（23 篇）。对英文文献的发文机构进行可视化分析（表 3、图 5），发文机构共 323 个，产生 265 条合作连线。Macau University of Science and Technology 是发表文献数量最多的机构，发表 32 篇，其次是 Guangzhou University of Chinese Medicine（26 篇），Xi'an Jiaotong University（22 篇）。相较于中文文献，英文文献

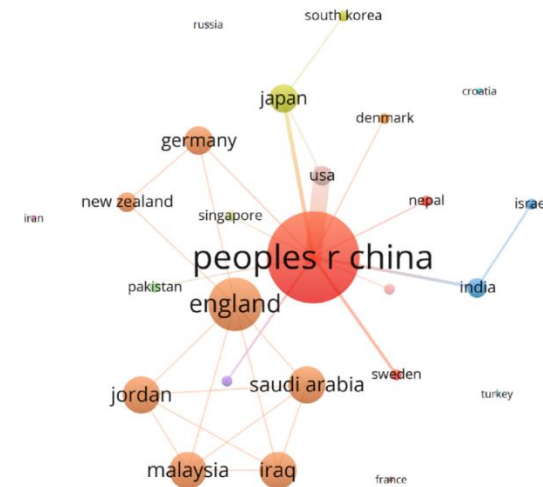


图 3 英文文献国家合作网络

Fig. 3 National cooperation network of English literature

表 2 中文文献发量前 10 位的机构

Table 2 Top 10 institutions in term of publications number of Chinese literature

序号	发文量/篇	年份	机构
1	47	1998	广州中医药大学
2	35	2003	南华大学
3	23	2004	南方医科大学
4	22	2016	陕西中医药大学
5	18	2001	武汉大学
6	15	2011	南京军区南京总医院
7	14	2011	中南大学
8	12	2005	成都中医药大学
9	47	1998	广州中医药大学
10	35	2003	南华大学

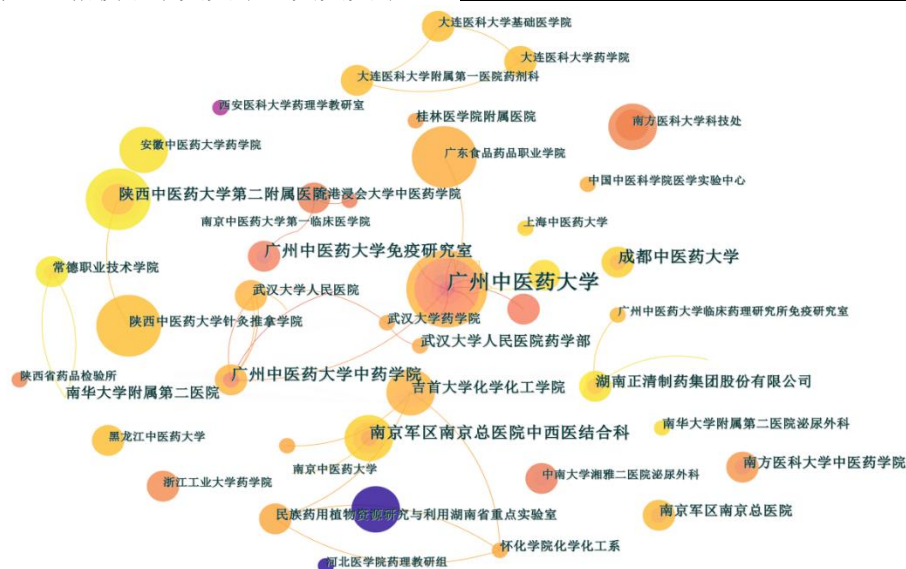


图 4 中文文献发表机构合作网络

Fig. 4 Cooperation network of publishing institutions in Chinese literature

表 3 英文文献发文章量前 10 位的机构
Table 3 Top 10 institutions in term of publications number of English literature

序号	发文章量/篇	机构
1	32	Macau University of Science and Technology
2	26	Guangzhou University of Chinese Medicine
3	22	Xi'an Jiaotong University
4	18	Nanjing University
5	17	Chinese Academy of Sciences
6	16	China Pharmaceutical University
7	15	Anhui University of Chinese Medicine
8	13	China Academy of Chinese Medical Sciences
9	9	Xiangya School of Medicine, Central South University
10	9	Hunan University of Chinese Medicine

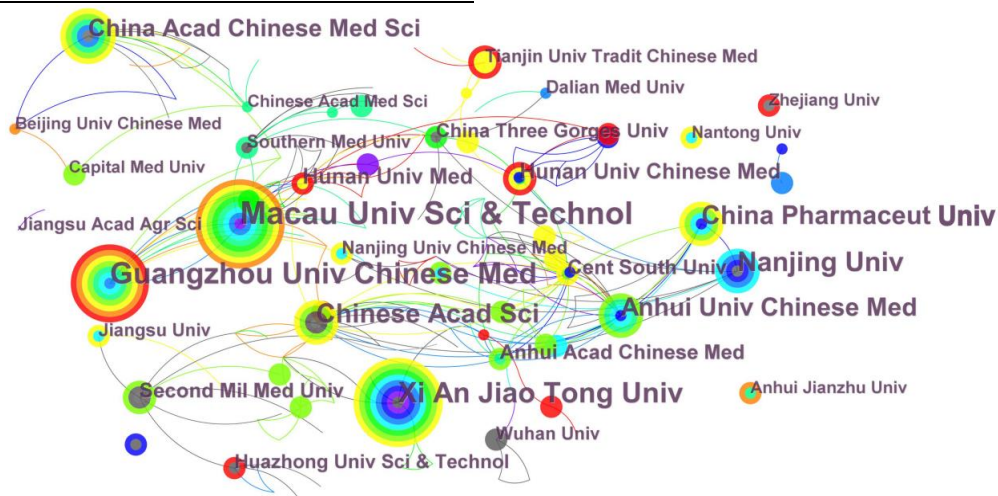


图 5 英文文献发表机构合作网络

Fig. 5 Cooperation network of publishing institutions in English literature

数据共享平台、与海外顶尖团队共建联合实验室、项目申请和评价向跨区域合作倾斜等方式来促进跨地域、跨学科的国际合作，提升青藤碱研究的广度和深度。

2.4 作者发文与合作

对中文文献发文作者进行可视化分析（表 4、图 6），发文作者共 773 位，产生 1 005 条合作连线。其中，周莉玲、蔡辉、刘强、姚茹冰、莫志贤、罗志刚发文量均超过 10 篇。如图 6 所示，青藤碱领域的研究已经形成了较为明显的学者团体网络。以广州中医药大学免疫研究室的李晓娟和王培训为主的研究团队，在 2002—2008 年发表了 16 篇论文，主要研究了青藤碱抗炎、抗 RA 的作用机制等，其中论文“青藤碱抗炎机理——青藤碱对人外周血单个核细胞环氧化酶活性及其基因表达的影响”被引频率超过 150 次^[14]。周莉玲团队 1997—2013 年发表了 34 篇青藤碱主题的中文文献，团队成员亦

在参与研究的机构总数上呈现较低水平，但其机构之间的协作更高（英文合作连线与机构占比 82.04%，中文合作连线与机构占比 55.48%），显示出更强的学术联动性。进行青藤碱研究的机构主体，除了专业的中医药院校外，众多科研平台均深度介入该领域，反映出其研究价值已获得多方面的学术认同。然而机构合作网络分析显示，机构之间合作与创新明显存在一定的地域依赖性，其在国际合作节点上稀疏且连结强度较弱。当前机构的合作模式以学术机构与其附属临床单位的内部合作为主要形式，与其他地方区域的合作并不显著。基于此，可以通过设立国际联合研究基金、构建国家级

表 4 中文文献发文章量前 10 位的作者

Table 4 Top 10 authors in term of publications number of Chinese literature

序号	发文章量/篇	作者
1	19	周莉玲（广州中医药大学）
2	15	蔡辉（南京军区南京总医院）
3	12	刘强（广州中医药大学）
4	12	姚茹冰（南京军区南京总医院）
5	11	莫志贤（南方医科大学）
6	10	罗志刚（南华大学）
7	9	王勇（中国人民解放军总医院）
8	9	寇久社（陕西中医药大学）
9	9	赵更生（西安交通大学）
10	9	方勇飞（中国人民解放军总医院）

是来自广州中医药大学的研究者，主要聚焦于青藤碱贴膏的经皮渗透研究、青藤碱在家兔体内的药动-药效学、利用微透析技术对青藤碱贴剂进行生物等效性研究等方面。来自南京军区南京总医院

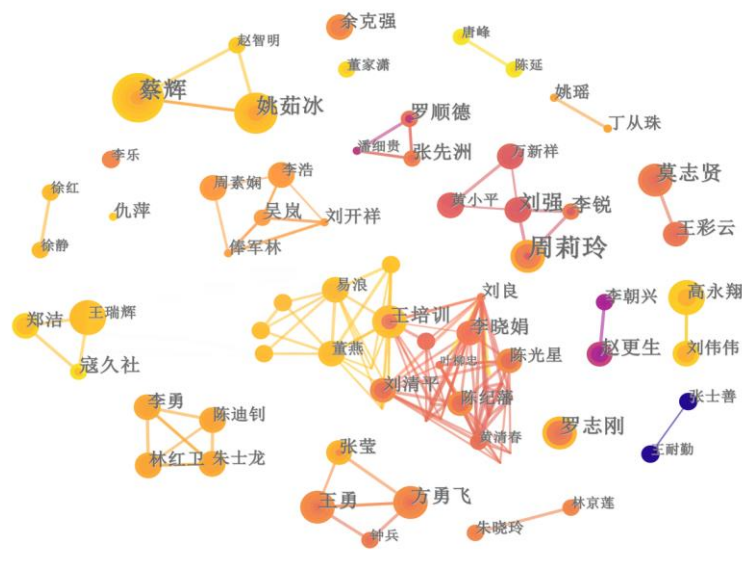


图 6 中文文献作者合作网络

Fig. 6 Cooperation network of authors in Chinese literature

的蔡辉和姚茹冰团队 2011—2018 年发表青藤碱相关中文文献 18 篇，研究主要集中在青藤碱对小鼠关节炎的影响、青藤碱抑制类风湿关节炎滑膜细胞增殖与诱导凋亡的研究等方面。由此可见，研究团队的形成主要依赖于同单位之间的密切合作，不同研究团队之间的合作可以在研究方向进行交叉融合，扩展视野，但其在跨机构和跨地域方面的合作仍需加强。

对英文文献发文作者进行可视化分析（表 5、图 7），发文作者共 449 位，产生 679 条合作连线。Liu Liang、Zhou Hua、Dong Yan 发文量均超过 10 篇。与中文文献合作网络相比，英文文献中科研团队较为明显，交流与合作更多。其中，Liu Liang、Zhou Hua、Dong Yan 团队自 2014 年 9 月共发表青藤碱英文文献 31 篇，研究主要集中在青藤碱衍生物与青藤碱的异同性、青藤碱的抗关节炎作用与机制等方面。相关论文的被引频次均超过 20 次^[15-16]。Gui Shuangying 团队 2010—2022 年发表青藤碱英文文献 8 篇，主要涉及青风藤中青藤碱的提取效率、青藤碱微针给药技术、青藤碱的体外渗透等内容。

2.5 关键词

2.5.1 关键词共现分析 关键词检测是识别特定领域前沿的有力工具^[17]。对中英文关键词进行可视化知识图谱分析显示，出现频次超过 20 的中英文关键词分别有 9、25 个（表 6、7）。本研究的数据较为集中，中文文献数量是英文文献的 2 倍，但频

表 5 英文文献发文量前 10 位的作者

Table 5 Top 10 authors in term of publications number of English literature

序号	发文量/篇	作者
1	24	Liu Liang
2	22	Zhou Hua
3	12	Dong Yan
4	8	Gui Shuangying
5	5	Li Wenlong
6	5	Huang Yong
7	5	Chen Xin
8	5	Duan Yanwen
9	4	Bai Shasha
10	4	Zhao Yang

次超过 20 的关键词数量是英文文献的 1/3，说明中文文献研究主题相对分散，两者在研究范式上存在差异。中文文献虽数量占优，但主题分散于提取工艺、剂型开发等多应用环节；而英文文献则更聚焦于细胞凋亡、自噬等核心机制的纵深探索等方面，呈现出“应用广度”与“机制深度”的不同研究取向。中文文献关键词共现网络图中显示了共现次数超过 6 次的关键词（图 8-A），英文文献关键词共现网络图中显示了共现次数超过 10 次的关键词（图 8-B）。图中的连线越粗说明该组关键词共现次数越多。

由图 8-A 可知，骨关节炎、抗癌、氧化应激、肝癌、抗肿瘤、痛风性关节炎是中文文献中近几年较为热门的研究方向。英文文献热门研究方向则是



图 7 英文文献作者合作网络

Fig. 7 Cooperation network of authors in English literature

表 6 中文文献中出现次数≥20 的关键词

Table 6 Keywords with frequency ≥ 20 in Chinese literature

序号	关键词	出现频次
1	青藤碱	626
2	类风湿关节炎	76
3	凋亡	36
4	青风藤	35
5	高效液相色谱法	34
6	大鼠	26
7	细胞凋亡	26
8	关节炎	20
9	增殖	20

sinomenine hydrochloride (盐酸青藤碱)、rheumatoid arthritis (类风湿性关节炎)、autophagy (自噬) 等 (图 8-B)。中英文文献的研究方向虽有相同的地方，但青藤碱的中文文献近几年更多关注关节炎与抗肿瘤等药理作用，而英文文献则更多聚焦于细胞凋亡、自噬等方面。

关键词出现的频次可以从一定程度上反映出相关领域的研究热度，合作共现网络图中的节点越大说明该关键词出现的频次越高，是该领域内的核心^[18]。本研究对中英文文献中超过 20 次的关键词进行分析。如表 6 所示，中文文献中除青藤碱以外，最常出现关键词是类风湿关节炎、凋亡、青风藤、高效液相色谱法、关节炎、增殖。结合高频关键词文献可以得出，在高效液相色谱法、微透析等技术的加持下，研究者对青藤碱及其生物物的分离及体

表 7 英文文献中出现次数≥20 的关键词

Table 7 Keywords with frequency ≥ 20 in English literature

序号	关键词	出现频次
1	sinomenine	301
2	activation	100
3	expression	100
4	inflammation	83
5	rheumatoid arthritis	79
6	apoptosis	74
7	NF-κB	54
8	cells	49
9	inhibition	43
10	<i>in vitro</i>	40
11	oxidative stress	39
12	arthritis	37
13	proliferation	36
14	mice	33
15	pharmacokinetics	27
16	rats	26
17	injury	25
18	collagen-induced arthritis	24
19	cytokines	24
20	autophagy	22
21	macrophages	21
22	mechanisms	21
23	model	21
24	pathway	20
25	pharmacology	20

内过程进行深入研究，青藤碱贴剂、青藤碱微乳凝胶、青藤碱涂膜剂等制剂在 RA、痛风性关节炎中的应用取得一定进展。

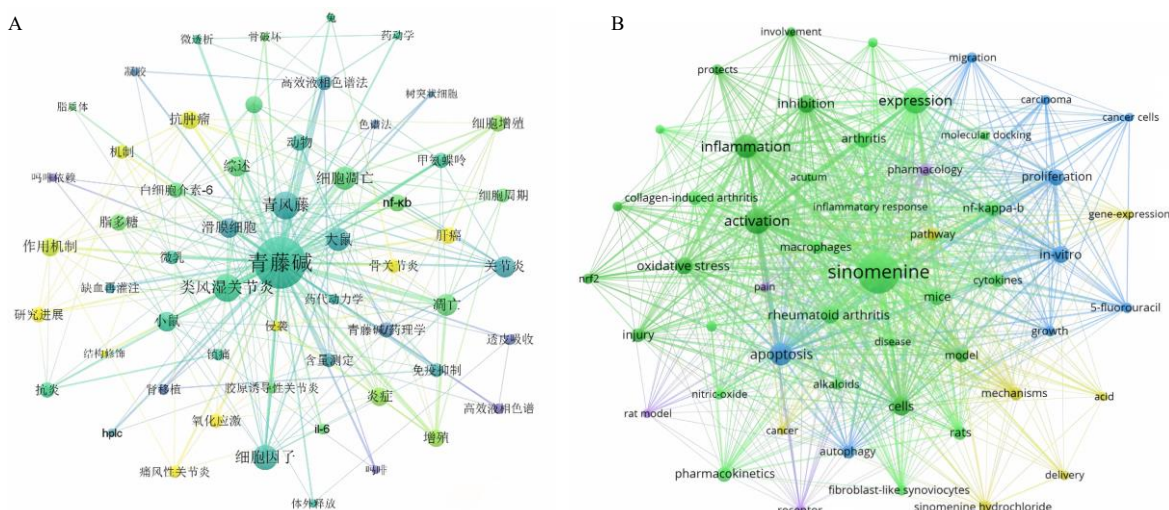


图 8 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词共现网络

Fig. 8 Co-occurrence network of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

如表 7 所示, 英文文献中除 sinomenine (青藤碱) 外, 最常出现的关键词包括 activation (激活)、expression (表达)、inflammation (炎症)、apoptosis (细胞凋亡)、cells (细胞)、inhibition (抑制)、in vitro (体外)、oxidative stress (氧化应激)、rheumatoid-arthritis (类风湿性关节炎)、arthritis (关节炎)、proliferation (增殖)、mice (小鼠)、pharmacokinetics (药动学)、rats (大鼠)、injury (损伤) 等。结合高频关键词文献可以得出, 英文文献主要聚焦于青藤碱的药理作用及其作用机制研究等方面, 研究多通过体外细胞实验探讨青藤碱对细胞凋亡、炎症反应和氧化应激等过程的调控作用及机制。

2.5.2 关键词时间线图 为了全面分析研究主题的迭代发展变化并确定研究前沿, 使用 CiteSpace 中的对数似然比算法对中英文文献进行聚类分析。

中文文献关键词时间线图如图 9 所示, 共得到 536 个节点和 832 条连线, 展示出了 11 个聚类主题, 见表 8。聚类模块化值 (Q) 为 0.822 6 (>0.4), 说明聚类有效; 平均轮廓值 (S) 为 0.980 8 (>0.5), 说明聚类合理。关键词时间线图通过时间顺序解析了不同关键词主题的演化轨迹, 覆盖了从概念开始到关注度顶峰的完整周期^[19], 标注了各关键词主题截至 2024 年 12 月时的发展状态。该关键词时间线图谱中每一个棱形的节点反映了关键词的热度指数, 颜色变化遵循由冷至暖的色谱, 反映出研究热点的时序分布特征。节点之间的关联网络通过粗细不同的连接线呈现, 连线的粗细与关键词组合的共

现强度构成正比关系, 有效揭示关键词组之间的共现关系^[20]。

中文文献关键词聚类信息如表 8 所示, 聚类#1 凋亡、#5 抗炎、#9 免疫抑制主要展现了青藤碱的药理作用和机制研究, 其中, #9 免疫抑制中“器官移植”提示青藤碱在抗排斥治疗中的潜在价值; 聚类#8 肝癌、#3 大鼠主要展示了青藤碱所治疗的疾病模型; 聚类#2 纳米粒、#6 微透析显现出青藤碱新型透皮制剂的开发。其中, #0 青藤碱、#1 凋亡、#3 大鼠、#4 小鼠、#5 抗炎、#6 微透析、#8 肝癌这些聚类主题一直持续到 2024 年 12 月, 反映了青藤碱研究从基础到临床的完整价值链。#0 青藤碱作为核心物质基础, 其研究自然贯穿始终; #1 凋亡与#5 抗炎是其发挥作用的根本药理机制, 是解释其疗效的理论基石; #3 大鼠与#4 小鼠作为关键的临床前模型, 为机制验证提供了不可或缺的实践平台; #6 微透析等先进技术手段的应用, 推动了药动学研究的精深化; 而#8 肝癌则表明其从传统风湿病治疗向抗肿瘤等重大疾病领域的成功拓展。这些主题共同构成了“物质-机制-模型-技术-应用”的完整研究体系, 其持续热度印证了青藤碱深厚的研究潜力与广阔的转化前景。

图 10 展示了英文文献中 16 条关键词时间线的迭代情况, 共包括 386 个节点和 782 条连线。 Q 值为 0.742 6 (>0.4), 说明聚类有效; S 为 0.902 0 (>0.5), 说明聚类合理。聚类共分为 16 个聚类主题, 见表 9。相较于中文关键词, 英文关键词的主

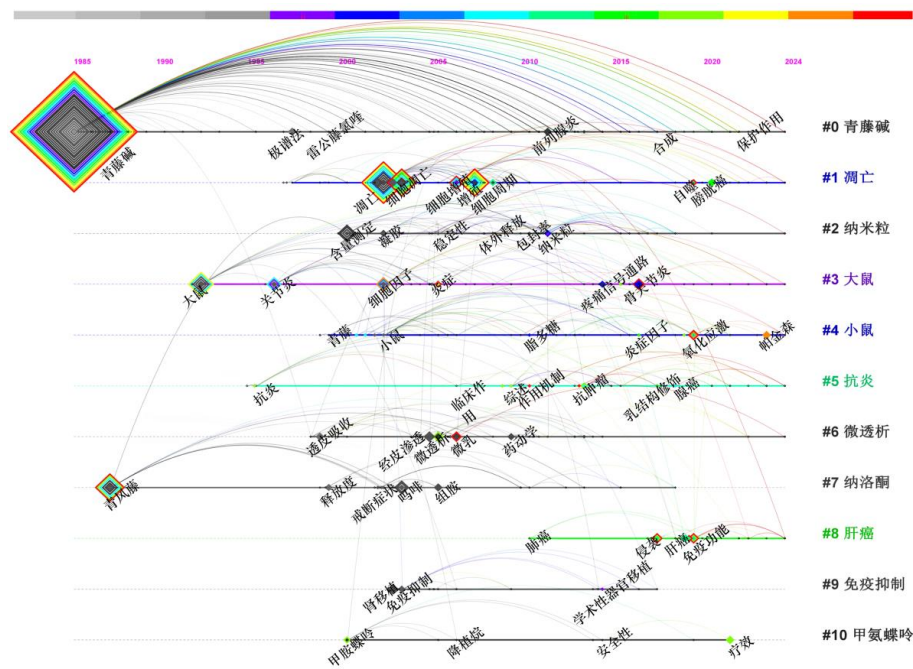


图 9 中文文献关键词时间线图
Fig. 9 Timeline map of keywords in Chinese literature

表 8 中文文献关键词聚类信息

Table 8 Clustering information of keywords in Chinese literature

聚类序号	S 值	聚类名称	聚类包含关键词
0	0.990	青藤碱	青藤碱、凋亡、细胞凋亡、IL-6、关节炎
1	0.992	凋亡	凋亡、增殖、细胞周期、细胞增殖、滑膜细胞
2	0.986	纳米粒	纳米粒、包封率、稳定性、脂质体、体外释放
3	0.988	大鼠	大鼠、细胞因子、关节炎、骨关节炎、炎症
4	0.960	小鼠	小鼠、生物碱类、青藤、动物、疾病模型
5	0.950	抗炎	抗炎、镇痛、抗肿瘤、研究进展、临床应用
6	0.985	微透析	微透析、微乳、电致孔、经皮给药、透皮吸收
7	1.000	纳洛酮	纳洛酮、吗啡、青风藤、吗啡依赖、戒断症状
8	0.910	肝癌	肝癌、侵袭、转移、免疫功能、肿瘤生长
9	0.952	免疫抑制	免疫抑制、器官移植、肾移植、生存时间、滑膜
10	0.973	甲氨蝶呤	甲氨蝶呤、安全性、类风湿关节炎、骨保护素、核因子- κ B 受体活化因子配体

题聚类更多，说明研究领域更分散。聚类#1 sinomenine hydrochloride (盐酸青藤碱)主要研究了青藤碱的透皮给药机制及其对特定酶的影响；聚类#3 anti-inflammatory (抗炎)探讨了青藤碱在白血病治疗中的抗炎和免疫抑制机制；聚类#6 acute lung injury (急性肺损伤)主要研究青藤碱治疗关节炎与肠道菌群的关系；聚类#13 Alzheimer's disease (阿尔茨海默病)主要研究青藤碱及其代谢物在神经疾病和癌症中的作用。

由图 10 可知，聚类#0 sepsis (脓毒症)、#1 sinomenine hydrochloride、#2 fluorescence quenching

(荧光猝灭)、#3 anti-inflammatory、#4 expression (表达)、#5 nuclear factor- κ B (核因子- κ B)、#6 acute lung injury (急性肺损伤)、#7 oxidative stress (氧化应激)、#8 osteoarthritis (骨关节炎)、#9 gene expression (基因表达)、#10 Alzheimer's disease、#11 lignan (木脂素)，这些聚类主题一直持续到 2024 年 12 月，长期受到关注，这与其在青藤碱研究中的核心药理机制和疾病应用密切相关。抗炎、氧化应激、NF- κ B 等是青藤碱作用的关键通路，与其治疗 RA、骨关节炎等疾病的机制高度相关；脓毒症、急性肺损伤、阿尔茨海默病等则反映了青藤碱在免疫调节、神经

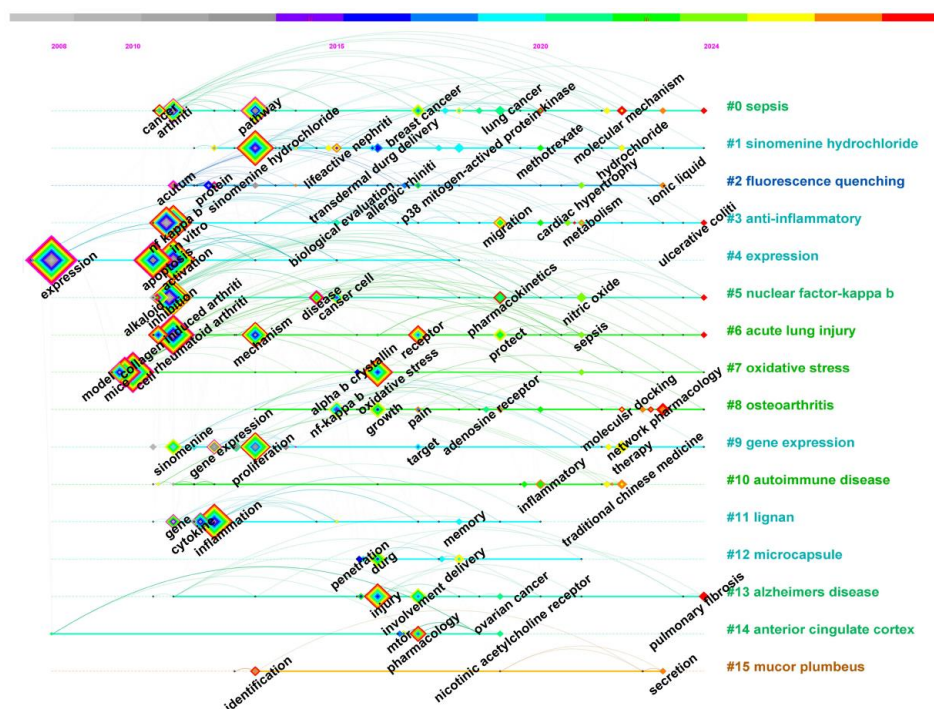


图 10 英文文献关键词时间线图

Fig. 10 Timeline map of keywords in English literature

表 9 英文文献关键词聚类信息

Table 9 Clustering information of keywords in English literature

聚类序号	S 值	聚类名称	聚类包含关键词
0	0.830	sepsis	sepsis, autophagy, pathway, inflammation, cancer
1	0.935	sinomenine hydrochloride	sinomenine hydrochloride, transdermal drug delivery, p38 mitogen-activated protein kinases, sinomenium, 5 alpha-reductase 2
2	0.971	fluorescence quenching	fluorescence quenching, three-dimensional fluorescence, urea, process optimization, human serum albumin
3	0.857	anti-inflammatory	anti-inflammatory, immunosuppressive, leukemia, cytokines, sinomenine hydrochloride
4	0.930	expression	expression, chondrocyte, 5-fluorouracil, experimental autoimmune encephalomyelitis, fluid
5	0.820	nuclear factor-κB	nuclear factor-κB, pharmacokinetics, ultrasonic-assisted extraction, sinomenine N-oxide, paeoniflorin
6	0.900	acute lung injury	acute lung injury, rheumatoid arthritis, arthritis, gut microbiota, adenosine A2A receptor
7	0.919	oxidative stress	oxidative stress, model, inflammatory response, ischemia reperfusion injury, immunomodulating activity
8	0.905	osteoarthritis	osteoarthritis, molecular docking, mPGES-1, inflammation, NF-κB
9	0.916	gene expression	gene expression, root resorption, tooth movement, osteogenesis, monohydrate
10	0.925	autoimmune disease	autoimmune disease, cyclosporine a, IFN-γ, cyclosporin a, alkaloid sinomenine
11	0.860	lignan	lignan, carboranyl sinomenine, boron neutron capture synovectomy (BNCS), herbal alkaloids, antioxidant surface
12	0.918	microcapsule	microcapsule, percutaneous permeation, HO-1, surface molecular imprinting, pluronic lecithin organogels
13	0.951	Alzheimer's disease	Alzheimer's disease, ovarian cancer, anti-allodynic effect, active metabolite, rat microglia
14	0.914	anterior cingulate cortex	anterior cingulate cortex, MRGPRX2, anaphylactoid reactions, sinomenine hydrochloride (SH), aninociception
15	0.971	mucor plumbeus	Mucor plumbeus, N-deprotection, RAW264.7 cells, Absidia corymbifera

保护及多系统炎症疾病中的拓展潜力；盐酸青藤碱作为常用衍生物，荧光猝灭等技术手段支撑了其药动学和作用机制的研究深入。这些主题共同构成了青藤碱从基础到临床、从传统应用到现代拓展的持续研究热点。

2.5.3 关键词突现分析 关键词突现是通过追踪特定术语的引用频次在一段时间内的增加，直观反映出这一时间段内该领域的变化，判断不同研究方向的变化规律，对未来方向做出预测^[21]。如图 11 所示，在青藤碱研究的关键词突现图谱中，颜色的变化直观地呈现出研究热点的活跃周期，红色色带代表该关键词的突现时间段，蓝色色带的跨度与该领域关键词的关注时间呈正比，可以看出青藤碱中某个时间段的关键词热度，为青藤碱的后续研究提供方向。

由图 11-A 可知，青藤碱中文文献研究分为 3 个阶段。早期研究热点（1985—2000 年）：“贴片”（1999—2000 年，强度 2.67），主要反映青藤碱透皮给药技术的初期探索。中期研究进展（2001—2010 年）：“关节炎”（2002—2005 年，强度 2.68），主要提示青藤碱治疗风湿病研究中关注度的提升；“基因表达”（2002—2007，强度 2.52），“细胞因子”（2002—2008 年，强度 2.51），“免疫抑制”（2003—2006 年，强度 2.62），展示了青藤碱中基因组学与免疫调控研究的兴起。近期研究热点（2011—2024

年）：“肝癌”（2019—2024 年，强度 3.98），“侵袭”（2019—2024 年，强度 3.73），“氧化应激”（2019—2024 年，强度 3.53），主要反映了青藤碱对于肿瘤微环境与细胞应激机制的探索；“纳米粒”（2015—2016 年，强度 2.36），“微透析”（2013—2014 年，强度 2.44），主要研究纳米技术与精准给药系统用于制备青藤碱新剂型的技术。截至 2024 年 12 月，肝癌、侵袭、氧化应激、炎症反应等关键词仍处于突现状态。青藤碱可通过直接诱导癌细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制上皮-间质转化和基质金属蛋白酶活性显著降低癌细胞的侵袭与转移能力。此外，青藤碱对氧化应激产生双向调节作用，在癌细胞内诱导活性氧爆发从而触发线粒体凋亡通路，而对正常组织则发挥抗氧化保护作用。同时，青藤碱通过阻断炎症因子级联反应，有效破坏促进肿瘤生长的微环境。这些机制共同构成青藤碱抗肝癌的多维作用网络。未来研究将聚焦于其化疗增敏剂的开发方面，通过纳米递送系统提升靶向性，探索其在清除肝癌干细胞和预防癌前病变进展方面的潜力，为肝癌综合治疗提供新策略。

由图 11-B 可知，青藤碱英文文献研究大致分为 3 个阶段。基础研究阶段（2011—2017 年）：“NF- κ B”（2011—2013 年，强度 3.02）与“Cox-2 expression”（2011—2012，强度 1.86）反映了青藤

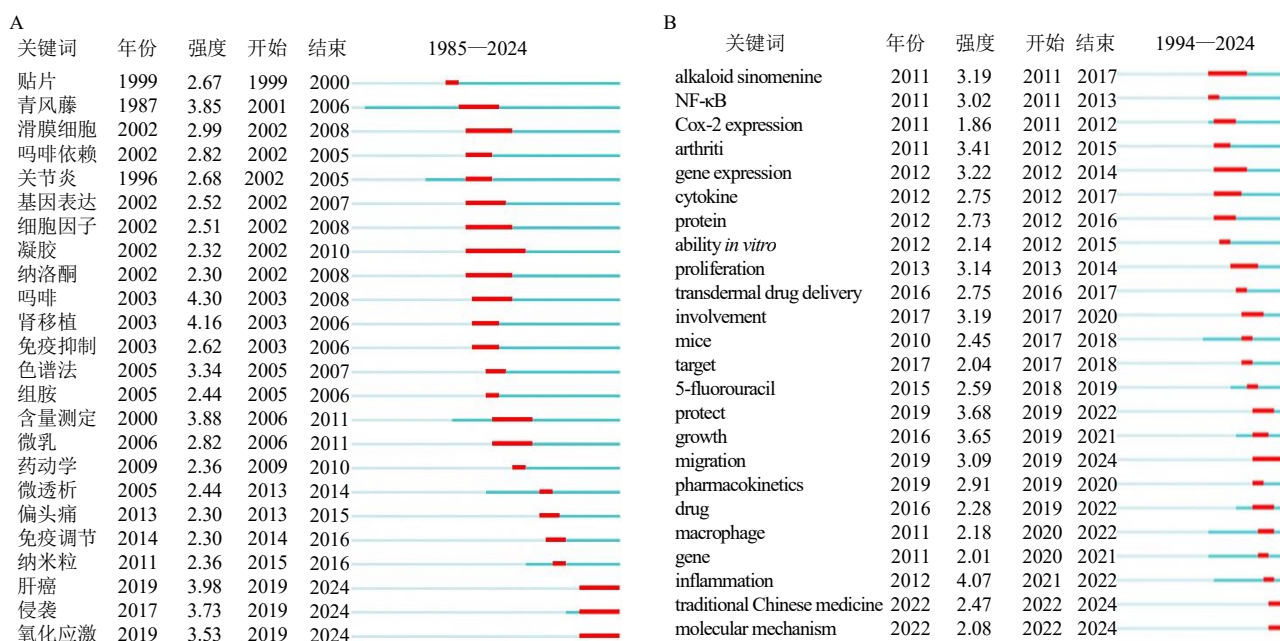


图 11 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词突现图谱 (Top 24)

Fig. 11 Emergence maps of keywords in Chinese (A) and English (B) literature (Top 24)

碱对炎症信号通路的抑制作用；“alkaloid sinomenine”（2011—2017 年，强度 3.19）标志着青藤碱作为天然产物的研究兴起；“gene expression”（2012—2014 年，强度 3.22）与“cytokine”（2012—2017 年，强度 2.75）显示了青藤碱在基因表达中的发展；“transdermal drug delivery”（2016—2017 年，强度 2.75）主要展示了青藤碱透皮给药技术的创新。中期研究进展（2018—2020 年）：“pharmacokinetics”（2019—2020 年，强度 2.91）展现了青藤碱的药物代谢动力学研究；“5-fluorouracil”（2018—2019 年，强度 2.59）主要研究了青藤碱与化疗药物联用的效果。当前研究前沿（2021—2024 年）：“traditional Chinese medicine”（2022—2024 年，强度 2.47）与“molecular mechanism”（2022—2024 年，强度 2.08）结合，主要指向青藤碱经皮给药的分子机制；“inflammation”（2021—2022 年，强度 4.07）主要展示了青藤碱在炎症方面的作用。Migration、traditional Chinese medicine、molecular mechanism 等关键词的突现持续到 2024 年 12 月，表明这些主题可能会持续作为研究热点。

3 讨论

3.1 研究领域现状

根据青藤碱发文量及趋势，青藤碱的研究自 20 世纪 90 年代开始受到关注，至 2024 年热度不减。从发文国家分析，涉及青藤碱研究的国家或地区众多，除中国的中心度最高外，美国、日本也有较高的中心度，这些国家在全球青藤碱研究网络中发挥重要作用。从发文机构和作者来看，开展青藤碱研究的主要是国内机构和作者，且核心团队已初步形成，相关合作主要集中在机构内部或区域内，跨区域合作较少。从关键词角度来看，青藤碱领域的中英文文献均重点关注了青藤碱抗关节炎等药理作用和机制研究。而中文文献还同时关注了青藤碱的提取分离、质量标准、制剂开发等方面。中英文文献在青藤碱研究中的差异深层次反映了不同科研体系的价值导向和资源优势。中文文献多聚焦于提取分离与制剂开发等方面，体现出鲜明的应用转化导向。这一特征的形成主要有 2 方面原因：（1）我国丰富的中药资源禀赋和悠久的传统用药经验，使研究者天然倾向于围绕从原料处理到剂型优化的完整技术链条进行布局；（2）国内科研评价体系对技术创新和产业落地价值的高度重视，也从制度层面驱动了这一应用取向。而英文文献更聚焦于药理

机制探讨等方面，这既符合西方对作用机制深入阐释的学术偏好，也因其缺乏中药应用背景而更关注在通用疾病模型上实现理论突破。对青藤碱中英文文献的关键词突现分析进行对比，发现多组学驱动的机制解析、精准医疗导向的剂型创新和适应症的扩展可能会成为青藤碱今后的研究热点。

3.2 研究热点与趋势

3.2.1 多组学驱动的机制解析 青藤碱对 RA 具有良好的活性，基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学技术的应用为其机制的研究从单一通路分析转向多组学整合的精准解析提供了新视角^[22]。单细胞测序研究表明，青藤碱可显著抑制 RA 模型中 Th17 细胞特异性转录因子维甲酸受体相关孤儿受体 γ t（retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t, ROR γ t）的表达，同时上调 Treg 细胞标志物叉头框蛋白 P3（forkhead box P3, Foxp3），通过信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin, mTOR）通路恢复免疫稳态^[23]，突破了传统转录组学的细胞异质性盲区，精准定位青藤碱作用的目标细胞亚群。蛋白质组学研究发现，青藤碱通过竞争性结合鸟苷酸结合蛋白 5（guanylate-binding protein 5, GBP5）和下调嘌呤能受体 P2X7（recombinant purinergic receptor P2X, P2X7R）蛋白表达来抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）相关通路的活性，最终导致白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）和 IL-18 的产生减少。青藤碱与 GBP5 结合的特异性及其对 GBP5 活性的抑制作用表明青藤碱具有很大的潜力作为 GBP5 的特异性拮抗剂^[24]。代谢组学联合肠道菌群分析表明，青藤碱可通过提高特定肠道菌群衍生的吲哚类色氨酸代谢产物，激活芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor, AhR），调节 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）通路从而减轻 RA 相关的炎症和免疫反应^[25]。代谢组学数据易受饮食、肠道菌群等因素干扰，需结合无菌动物模型或粪菌移植实验验证青藤碱的直接代谢调控作用^[26]。在未来的研究中，可采用空间转录组学定位青藤碱在关节滑膜-软骨界面的作用梯度，结合动态代谢组学追踪药物代谢的时空特征^[27]。建立 RA 来源的滑膜类器官模型，通过单细胞多组学解

析青藤碱的表观遗传调控机制^[28]。利用神经网络整合多组学,预测“青藤碱-宿主-微生物群”的互作新靶点^[29]。

3.2.2 精准医疗导向的剂型创新 青藤碱作为 RA 治疗的重要天然药物,其临床应用受限于生物利用度低、非特异性分布及剂量相关性不良反应。

(1) 响应性纳米递送系统:利用炎症关节微环境与正常组织 pH 的差异,采用 pH 敏感材料(如壳聚糖、聚乙二醇-聚丙烯酸共聚物)实现靶向释药^[30]。谢询等^[31]构建透明质酸(hyaluronic acid, HA)修饰的青藤碱脂质体可溶性微针,在体外展现出良好的细胞摄取能力、透皮性能和抗炎活性。在 RA 关节中,滑膜组织中 ROS 水平较正常组织高,采用硫缩酮或硒化物等 ROS 敏感连接器构建纳米载体可实现 ROS 响应性纳米递送系统。尚文翠^[32]将氨基功能化聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、阿仑膦酸钠(alendronate sodium, Ald)和 L-蛋氨酸乙酯盐酸盐(L-methionine ethyl ester hydrochloride, L-Met-OEt-HCl)结合到 HA 的羧基上得到 PEG/Ald/Met-HA (PAM-HA) 聚合物,再采用改进的纳米沉淀/自组装方法制备 PAM-HA@Sin NPs,得到具有 ROS 响应性及优异 H₂O₂ 清除能力的纳米粒,可有效延长青藤碱在关节腔中的保留时间,减轻胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠的关节肿胀和软骨破坏,抑制 NF- κ B 信号通路的表达。此外,针对 RA 关节中过表达的基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-9),设计酶切敏感型纳米载体^[33]。MMP-9 可裂解肽修饰的介孔二氧化硅纳米粒,纳米粒表面修饰 GPLGIAGQ 肽链, MMP-9 酶切后释放青藤碱,可提高滑膜组织中药物的含量^[34]。响应性纳米递送系统为青藤碱的精准治疗提供了新型工具,但其发展仍受限于材料生物相容性、工艺复杂性及转化医学研究不足。未来需聚焦以下方向:①开发临床友好的可降解纳米材料(如天然多糖衍生物);②构建“诊断-治疗一体化”系统(如磁共振成像可见的载药纳米粒)。

(2) 新型经皮给药制剂的开发:青藤碱传统口服和注射剂型存在生物利用度低、半衰期短及全身毒副作用等问题。经皮给药系统因其可局部靶向递药、避免首过效应和减少毒性等,对关节炎等疾病的治疗具有独特的优势。王景雁等^[35]利用气泡微针技术及温敏型材料设计制备青藤碱温敏型贮库式微针,在模拟皮肤温度的条件下,该微针可较大程

度地释放青藤碱,呈现出扩散和骨架溶蚀的释药特征,同时促进药物的经皮吸收。高勤等^[36]制备了工艺稳定、载药量高、透皮吸收且抗炎效果好的青藤碱微乳;基于此,丁杨等^[37]采用微透析技术证实,青藤碱微乳经皮给药后能够缓慢持续释放青藤碱,可在皮肤中形成储库效应。魏燕等^[38]制备的青藤碱传递体,经皮给药可显著减轻由 RA 引起的关节肿胀,显著减少血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-1 β 的水平,明显减轻炎症反应并有效改善踝关节部位的病理组织形态。可注射水凝胶可以结合局部给药的精准性和材料响应性,成为经皮给药治疗骨关节炎的新兴研究方向^[39]。Arra 等^[40]合成了 3-氨基苯硼酸修饰的 HA,并与含羟基的聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)交联,构建了一种双重动态共价交联水凝胶(oHA-PBA-PVA gel),能够改善骨关节炎小鼠的运动能力和降低炎症因子表达水平,对骨关节炎治疗具有显著的潜力。Yang 等^[41]将黄芩苷与丙烯酸 2-羟乙基酯通过酯化反应形成可聚合单体,再通过可逆的加成-碎片链转移聚合产生基于黄芩苷的聚合物,其能够作为润滑剂和营养物质,延长白蛋白在关节的滞留时间,从而减少软骨降解和减轻滑膜炎。同时,通过靶向 Yes 相关蛋白 1(yes-associated protein 1, YAP1)信号,抑制巨噬细胞募集和极化,从而减轻关节疼痛。可见,将青藤碱结合可注射水凝胶可以发挥抗炎和润滑双重效果,为骨关节炎治疗提供了新的可能性。

青藤碱新型经皮给药制剂在局部靶向、缓释增效及减少不良反应方面展现出显著优势,但仍需突破材料学与转化医学交叉的难题。未来应聚焦智能响应系统、工业化生产标准及多中心临床验证,加速其从实验室到临床的应用进程。

3.2.3 适应证扩展 青藤碱的药理作用已从 RA 逐步拓展至神经系统疾病、纤维化疾病、其他炎症性疾病等多个领域。近年来,随着新技术与 AI 的发展,青藤碱的潜在适应证将不断被揭示。

(1) 肾移植方面的免疫抑制:器官移植排斥反应主要是由 T 细胞免疫反应的活化引起的,该活化依赖于第 1 信号和第 2 信号的共同激活,缺一不可^[42]。单克隆抗体细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 免疫球蛋白(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin, CTLA4Ig)能通过竞争性抑制 CD28 与 B7 分子的结合,抑制 T 细胞免疫反应的

激活, 并通过诱导免疫耐受来延长移植物的存活时间^[43]。研究发现, 青藤碱可延长移植肾存活时间和受体鼠肾存活时间^[44], 对肾移植大鼠具有一定抗急性排斥反应作用, 这可能是通过抑制细胞外信号调节激酶 1 (extracellular signal-regulated kinase 1, ERK1) /2-糖原合酶激酶-3 β -核因子- κ B (2-glycogen synthase kinase-3 beta-nuclear factor- κ B, 2-GSK3 β -NF- κ B) 信号通路发挥此作用^[45]。

(2) 神经炎症与神经系统疾病: 阿尔茨海默病是一种常见的破坏性神经退行性疾病, 临床特征为学习、记忆功能衰退以及认知功能障碍^[46]。青藤碱显著抑制了东莨菪碱引起的小鼠认知能力下降、胆碱能系统失调、外周和中枢炎症、生物屏障损伤以及肠道菌群紊乱。同时, 其可有效地调节胆碱能抗炎途径, 抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 的激活, 保护脑和肠道的稳态, 缓解认知障碍^[47]。

(3) 纤维化疾病的干预: 青藤碱对多种组织纤维化具有改善作用。刘理静等^[48]研究发现, 青藤碱可通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) /核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路抑制氧化应激损伤, 减轻大鼠肺纤维化。同时能够通过阻断微小 RNA-21 (microRNA-21, miR-21) /I 型血小板结合蛋白基序的去整合素金属蛋白酶 1 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 1, ADAMTS-1) 途径促进 I 型胶原蛋白 (collagen type I, Col1) 和 Col3 降解, 抑制大鼠肺纤维化^[49]。青藤碱亦可通过抑制 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /STAT3/细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, JAK2/STAT3/SOCS1) 信号通路, 减轻慢性心力衰竭大鼠心肌组织氧化应激损伤, 阻逆心肌纤维化进程^[50], 通过抑制 TLR4/NOX4 通路减轻心房颤动大鼠的炎症反应及心肌纤维化^[51]。

(4) 其他炎症性疾病: 谢小荣等^[52]研究发现, 青藤碱可改善葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道的炎症损伤, 这可能与青藤碱能够部分解除炎症所致的自噬抑制状态有关。此外, 青藤碱可通过 Hedgehog 或 Notch 通路治疗小鼠溃疡性结肠炎, 改善结肠炎症反应^[53-54]。青藤碱对变应性鼻炎小鼠模型也具有一定的作用, 其机制可能通过改善 Th1/Th2 细胞失衡发挥作用^[55]。青藤碱的适应证扩

展已突破传统风湿病领域, 向神经退行性疾病、纤维化等重大疾病延伸。未来研究需聚焦跨尺度机制解析、临床转化验证及新型递送技术开发等方面, 以充分释放其治疗潜力。

4 结论

本研究通过文献计量学分析系统揭示了青藤碱研究的发展轨迹与前沿动态。基于当前研究现状与趋势, 未来考虑从以下 3 个维度实现突破性进展: 在研究范式上, 突破单一学科局限, 建立多组学驱动的综合研究体系, 运用空间转录组学、单细胞测序等前沿技术, 深入解析青藤碱在“药物-宿主-微生物”多维网络中的作用机制; 在技术创新层面, 亟需发展精准医疗导向的新型递药系统, 重点突破微环境响应型纳米制剂、智能水凝胶等先进剂型的核心技术瓶颈, 实现药物的精准靶向与可控释放; 在临床应用方面, 应拓展其在神经退行性疾病、器官纤维化等重大慢性病领域的治疗价值, 同时开展符合国际规范的临床研究, 为中医药现代化提供高级别循证证据。建议整合跨学科优势资源, 构建“基础发现-剂型创新-临床验证”的协同创新体系, 推动青藤碱从传统中药成分向现代精准治疗药物的转化, 为中医药国际化提供新模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 但武龙, 杨菁, 陈智勇, 等. 白及多糖和甘草酸共稳定的青藤碱纳米乳的制备及其体外抗炎评价 [J]. 中草药, 2026, 57(1): 95-108.
- [2] Hou W, Huang L J, Huang H, *et al.* Bioactivities and mechanisms of action of sinomenine and its derivatives: A comprehensive review [J]. *Molecules*, 2024, 29(2): 540.
- [3] Wang S J, Lai F L, Xiang T, *et al.* Integrated network pharmacology, molecular docking, and experimental validation to explore potential mechanisms of sinomenine in the treatment of osteoarthritis [J]. *Nat Prod Commun*, 2024, 19(7): 1934578X241262909.
- [4] 冯霞, 李振, 申彤, 等. 青藤碱通过 LncRNA NEAT1/HMGB1-NF- κ B p65 途径治疗胶原诱导性关节炎大鼠的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(19): 7068-7078.
- [5] 聂明军, 张庆, 毕士奇, 等. 青藤碱对膝关节炎大鼠软骨退变和滑膜巨噬细胞极化的影响及机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2026, 38(7): 1518-1525.
- [6] 胡剑威, 丁超, 吴莹, 等. 青藤碱及其制剂治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2024, 47(3): 1-7.

- [7] 王悦宸, 侯亚威, 王振国. 基于文献计量学的丹参研究现状与热点分析 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1318-1337.
- [8] 施江南, 温乐乐, 江丽洁, 等. 基于文献计量学的覆盆子研究热点与趋势分析 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 598-616.
- [9] 凌娜, 郭春秋, 田海燕, 等. 基于文献计量学的沙棘多糖研究现状与发展动态的可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 7047-7061.
- [10] 何国浩, 杨云, 曾琳, 等. 基于 Citespace 和 VOSviewer 可视化分析沉香研究的发展态势 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 7033-7046.
- [11] 陈琼如, 程锴溪, 李思雅, 等. 大戟属植物研究的知识脉络、专利布局与前沿拓展分析 [J]. 中草药, 2026, 57(12): 4780-4800.
- [12] 梅佳华, 陈浩, 商小乐, 等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的中医药防治膝关节研究趋势与热点的可视化分析 [J]. 中草药, 2026, 57(13): 5164-5182.
- [13] 陈元惠, 罗霄, 廖婉, 等. 基于 CiteSpace 可视化图谱分析香附的研究动态及热点 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1717-1730.
- [14] 王文君, 王培训, 李晓娟. 青藤碱抗炎机理——青藤碱对外周血单个核细胞环氧化酶活性及其基因表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 67-70.
- [15] Bai S S, Wen W H, Hou X N, et al. Inhibitory effect of sinomenine on lung cancer cells via negative regulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(4): 843-852.
- [16] Liao K S, Su X H, Lei K W, et al. Sinomenine protects bone from destruction to ameliorate arthritis via activating p62(Thr269/Ser272)-Keap1-Nrf2 feedback loop [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111195.
- [17] 冯嘉铭, 詹微羽, 顾凡若, 等. 白术的研究进展与发展趋势的文献计量学分析 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6698-6712.
- [18] 刘少华, 吴春兴, 孙法瑞, 等. 基于 VOSviewer 与 CiteSpace 的仿制药研究现状与趋势 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 746-756.
- [19] Xu M D, Li G Z, Li J Z, et al. Pharmacovigilance for rare diseases: A bibliometrics and knowledge-map analysis based on web of science [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 303.
- [20] Wang J Y, Dong P, Zheng S Q, et al. Advances in gut microbiome in metabonomics perspective: Based on bibliometrics methods and visualization analysis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1196967.
- [21] Li X, Xiang P, Liang J F, et al. Global trends and hotspots in esketamine research: A bibliometric analysis of past and estimation of future trends [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2022, 16: 1131-1142.
- [22] Gong X J, Su L Q, Huang J B, et al. An overview of multi-omics technologies in rheumatoid arthritis: Applications in biomarker and pathway discovery [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1381272.
- [23] Xu Y Y, Wang D M, Liang H S, et al. The role of Th17/treg axis in the traditional Chinese medicine intervention on immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 535-558.
- [24] Li J M, Deng H S, Yao Y D, et al. Sinomenine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by targeting GBP5 and regulating the P2X7 receptor to suppress NLRP3-related signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(12): 2504-2524.
- [25] Jiang Z M, Zeng S L, Huang T Q, et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation [J]. *Sci Bull*, 2023, 68(14): 1540-1555.
- [26] Yu J W, Wang Q Y, Nong Y Y, et al. Metabolomics analysis of urine and 16S rRNA sequencing of gut microbiota in rats with blood stasis syndrome after intervention with Danggui-Guizhi Decoction and dispensing granules [J]. *Phytochem Anal*, 2025, 36(5): 1416-1434.
- [27] 文科涵, 陈叶青, 范欣生. 组学及多组学联用于方剂研究应用的进展 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(12): 2326-2331.
- [28] Zhou J M, Wang W. Single-cell multi-omics tell the secrets of plant immunity [J]. *Mol Cell*, 2025, 85(5): 862-864.
- [29] Hashemi A, Izadkhah A. A graph neural network simulation of dispersed systems [J]. *Mach Learn Sci Technol*, 2025, 6(1): 015044.
- [30] 曾凡行, 徐畅, 董旭峰, 等. 具有 pH 响应性的 Cu/ZIF-8@Cur 纳米颗粒的制备及抗菌性能研究 [J]. 功能材料, 2025, 56(2): 2091-2098.
- [31] 谢询, 钟倪俊, 莫静媛, 等. 透明质酸修饰的盐酸青藤碱脂质体可溶性微针的制备、表征及体外评价 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(9): 1428-1436.
- [32] 尚文翠. 活性氧响应青藤碱纳米粒的构建及其治疗类风湿关节炎的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [33] Akram A, Ara N, Bhattarai P, et al. MMP-sensitive macrophage-targeted coenzyme Q10 nanomedicine for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Mol Pharm*, 2025, 22(9): 5638-5651.
- [34] Ou Y Q, Li W D, Li X J, et al. Sinomenine reduces invasion and migration ability in fibroblast-like synoviocytes cells co-cultured with activated human monocytic THP-1 cells by inhibiting the expression of MMP-2, MMP-9, CD147 [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(11): 1131-1142.

- 1479-1485.
- [35] 王景雁, 邓莉莉, 陈佳佳, 等. 温敏型盐酸青藤碱贮库式微针的制备及体内外评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(7): 1025-1033.
- [36] 高勤, 陈楠, 贾乐彤, 等. D-最优混料设计制备青藤碱微乳及其药效学初步考察 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(4): 391-398.
- [37] 丁杨, 钱珊珊, 郭健, 等. 基于双位点同步微透析技术的青藤碱微乳凝胶皮肤及血液药代动力学研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(11): 1050-1055.
- [38] 魏燕, 张永生, 郑杭生, 等. 盐酸青藤碱传递体的制备及其对大鼠类风湿性关节炎的药效评价 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4872-4879.
- [39] Quan H Y, Ren C C, Xie H K, *et al.* An injectable hydrogel loaded with miRNA nanocarriers promotes vessel-associated osteoclast (VAO)-mediated angiogenesis and bone regeneration in osteonecrosis of the rat femoral head [J]. *Biomaterials*, 2025, 320: 123252.
- [40] Arra M, Swarnkar G, Ke K, *et al.* LDHA-mediated ROS generation in chondrocytes is a potential therapeutic target for osteoarthritis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 3427.
- [41] Yang Y, Hu Q, Shao Q, *et al.* A baicalin-based functional polymer in dynamic reversible networks alleviates osteoarthritis by cellular interactions [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(10): e2410951.
- [42] Sun J J, Yu Y Q, Huang F, *et al.* Network Meta-analysis of pharmacological treatment for antibody-mediated rejection after organ transplantation [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1451907.
- [43] 李建军, 陈选才, 谭书波, 等. CTLA4Ig 联合青藤碱对异种移植肾存活时间的影响研究 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(15): 2276-2278.
- [44] 王毅, 陈正, 熊烈, 等. 青藤碱对肾移植大鼠急性排斥反应及 T 细胞增殖的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2004(5): 62-63.
- [45] 王晓勃, 王长安, 吴秋杰. 青藤碱通过 ERK1/2-GSK3 β -NF κ B 信号通路对肾移植大鼠急性排斥反应的作用及机制研究 [J]. 中医学报, 2022, 37(4): 817-823.
- [46] Teunissen C E, Verberk I M W, Thijssen E H, *et al.* Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Towards clinical implementation [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(1): 66-77.
- [47] Ni H J, Liu M Q, Cao M D, *et al.* Sinomenine regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway to inhibit TLR4/NF- κ B pathway and protect the homeostasis in brain and gut in scopolamine-induced Alzheimer's disease mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116190.
- [48] 刘理静, 钱红, 孟庆欣, 等. 青藤碱激活 Keap1/Nrf2 信号通路抑制氧化应激和肺纤维化 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(9): 979-987.
- [49] 刘理静, 钱红, 孟庆欣, 等. 青藤碱阻断 miR-21/ADAMTS-1 信号通路改善博来霉素 A5 诱导的大鼠肺纤维化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(8): 721-728.
- [50] 王霞, 孙剑, 于明艳, 等. 青藤碱调节 JAK2/STAT3/SOCS1 信号通路对心力衰竭大鼠氧化应激和心肌纤维化的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(3): 364-370.
- [51] 王霞, 赵丽, 杜庆玲, 等. 青藤碱调控 TLR4/NOX4 信号通路对心房颤动大鼠炎症反应及心肌纤维化的影响 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(5): 1092-1098.
- [52] 谢小荣, 吕晓丹, 范俊华, 等. 盐酸青藤碱对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠肠道炎症损伤的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2023, 63(1): 15-18.
- [53] 徐峰, 徐琳霞, 刘伟, 等. 盐酸青藤碱介导 Hedgehog 信号通路治疗小鼠溃疡性结肠炎分子机制的研究 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(10): 1654-1657.
- [54] 徐琳霞. 盐酸青藤碱介导 Notch 信号通路治疗小鼠溃疡性结肠炎分子机制的研究 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2022.
- [55] 陈哲, 陶泽璋, 章哪哪, 等. 青藤碱对变应性鼻炎小鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(2): 81-84.

[责任编辑 潘明佳]