

基于 Web of Science 数据库可视化分析雷公藤甲素的研究趋势

严小练, 赵 颖 (通信作者)
(重庆理工大学药学与生物工程学院 重庆 400054)

【摘要】目的: 基于数据挖掘分析雷公藤甲素 (triptolide, TP) 的研究领域、热点及趋势, 为 TP 的深入研究和应用提供参考。方法: 采用 CiteSpace 软件, 从发文量、国家、机构、作者、期刊、关键词等研究主题对 Web of Science (WOS) 数据库收录的 2000 年 1 月—2022 年 12 月 TP 相关文献进行可视化分析。结果: 最终纳入英文文献 1 854 篇, TP 相关研究领域年度发文量逐年上升, 表现为动态发展走高趋势。TP 的研究方向主要集中于药理毒理、新型递送系统、临床应用等相关领域; 研究热点涉及抗肿瘤活性、毒性机制、增效减毒、类风湿关节炎、药物相互作用及药物递送系统等。通过药物新型递送系统发挥减毒增效作用、体内抗肿瘤活性及毒性机制等方面的阐释是今后的研究趋势。结论: TP 的研究仍处于发展上升阶段, 其研究领域、热点及趋势的阐明可为 TP 相关研究者提供参考, 适时调整研究方向和计划, 也可为同属类似化合物的研究提供借鉴。

【关键词】雷公藤甲素; Web of Science; CiteSpace; 研究趋势

【中图分类号】R917

【文献标识码】A

【文章编号】2095-1752 (2023) 06-0050-04

Visual analysis research trends of triptolide based on Web of Science database

YAN Xiaolian, ZHAO Ying (Corresponding author)

School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

【Abstract】 Objective We are using data mining method to explore the research field, hotspots and trends of Triptolide (TP). Method Using CiteSpace software, a visual analysis was conducted on TP related literature collected from the Web of Science (WOS) database from January 2000 to December 2022, based on research topics such as publication volume, country, institution, author, journal, and keywords. Result A total of 1854 English literatures were finally included. The annual publication volume of TP-related research fields is increasing year by year, showing a trend of dynamic development. The research direction focused on pharmacological action and mechanism, hepatotoxicity and clinical effects of TP. Research focuses include antitumor activity, toxicity mechanism, enhancing efficacy and reducing toxicity, rheumatoid arthritis, drug-drug interaction and Drug delivery system and others. Conclusion The overall research of TP is still in the rising stage of development, and the clarification of its research fields, hotspots and trends can provide reference for TP related researchers, and adjust the research direction, and also provide a reference for the research of compounds with similar tripterygium.

【Key words】 Triptolide; Web of science; CiteSpace; Research trends

雷公藤甲素 (triptolide, TP) 为环氧二萜内酯类化合物, 主要存在于卫矛科雷公藤属植物中^[1]。研究显示, TP 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化以及免疫抑制等多种生物活性^[2]; 对类风湿性关节炎等自身免疫性疾病具有良好治疗效果^[3-5]。由于 TP 会诱导严重的肝肾毒性, 因此制约了 TP 在临床上的应用^[6]。CiteSpace 软件是基于 java 语言研发出的一款用于文献分析的软件, 可用于文献的信息分析及解读等。因此, 本文运用 CiteSpace 软件对 TP 研究文献进行分析, 通过探讨 TP 的研究现状、热点及趋势, 为其深入研究和临床应用及同属类似化合物的研究提供借鉴和参考。

1 数据来源与检索方法

1.1 数据来源

检索 Web of Science (WOS) 核心合集中关于 TP 的相关文献。检索时限为 2000 年 1 月—2022 年 12 月。WOS (核心合集) 数据库内检索式: topic=Triptolide; 文献类型=article & review; 语种=English, 共检索出英文

文献 1 854 篇, 经 Date 项查重, 最终纳入英文文献 1 854 篇。

1.2 文献数据处理分析

时间分段设定为 2000 年 1 月—2022 年 12 月; 时间切片设定为 1 年; 修剪方式设定为 pathfinder 和 pruning sliced networks; 随后对文献的发文量、基金资助、国家、机构、研究者、发表期刊及关键词等主题进行信息解读及分析。

2 结果

2.1 发文分析

2.1.1 发文量分布

过去 20 年中, TP 的年度文献发文量及年度基金文献发文量呈现逐步上升趋势, 其发展态势较好, 如图 1。2000 年—2005 年, TP 相关研究发展相对平缓。2005 年—2019 年, 发文量呈现急剧上升走势; 2019 年—2022 年的发文量逐渐平缓, 年均发文量达到 172 篇, 年度基金发文量为 110 篇, 为过去 20 年的发文量高峰期。其中, 基金或项目资助数量排名前五的为中

国家自然科学基金(704项)、美国卫生公众服务项目(173项)、美国国立卫生研究院项目(172项)、美国国家癌症研究所项目(94项)、国家重点基础研究发展计划(52项)。结果表明,近20年里TP研究热度一直保持较高态势,发文量呈现持续波动上升趋势,其中近四年为TP研究发文量高峰阶段,并有进一步上升趋势,提示TP研究领域受到了医药学界的广泛关注。

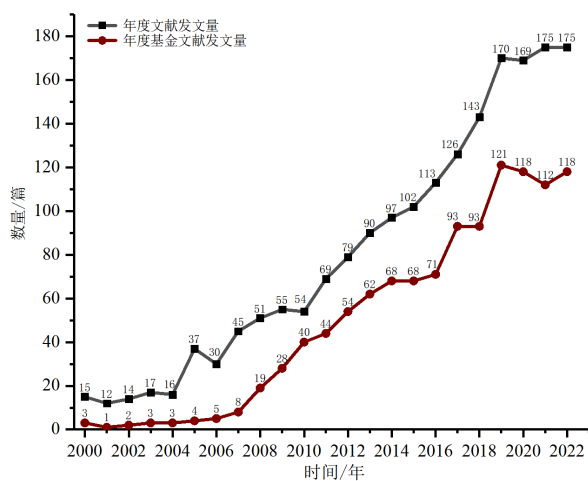


图1 2000年1月—2022年12月TP文献年度发文量

2.2 合作分析

2.2.1 国家合作分析

对纳入的所有文献进行国家分析。结果表明共有71个国家或地区开展TP研究。其中,总发文量前五的国家为中国(1439篇)、美国(310篇)、韩国(44篇)、日本(40篇)、德国(27篇)。分析显示,中国、美国、韩国、日本等国家的研究合作较频繁,其余国家之间缺乏合作交流。

2.2.2 研究机构分析

对所纳入的文献进行机构分析。结果显示共有515个研究机构参与TP研究。其中,总发文量前三的机构为中国科学院(115篇)、中国药科大学(93篇)、南京大学(58篇);近3年发文量前三的机构为中国科学院(25篇)、中国药科大学(28篇)、浙江大学(18篇);综合影响力前三的研究机构为中国科学院、中国药科大学、浙江大学。

2.2.3 研究作者分析

对纳入的文献进行作者分析。结果显示,总发文量前五的作者分别是ZHANG L Y(38篇)、JIANG Z Z(36篇)、SULAGNA BANERJEE(29篇)、VIKAS DUDEJA(28篇)、ASHOK K SALUJA(27篇)。其中,形成了两个较大的作者合作团体。分别是:以作者

ZHANG L Y与JIANG Z Z为核心的合作团体,年均发文4篇,发文时间集中于2011年1月—2022年12月,主要研究方向为TP毒性机制研究及评价;以SULAGNA BANERJEE、VIKAS DUDEJA以及ASHOK K SALUJA为核心的合作团体,年均发文3篇,发文时间集中于2013年1月—2017年12月,研究方向广泛且多涉及药理毒理领域。其余研究者之间相对独立,缺乏一定联系与合作。

2.3 共被引分析

2.3.1 文献共被引分析

将纳入的文献进行文献共被引分析。分析显示,被引率前十的文献中,6篇为综述型文章,4篇为研究型文章。其中,6篇综述型文章分别为药理研究(一篇)^[2]、毒理学分子机制研究(两篇)^[7,8]、构效关系研究(两篇)^[9-10]、结构修饰及作用靶点研究^[11](一篇);研究型文章分别为XPB靶标研究(一篇)^[12]、诱导凋亡^[13]及抗胰腺肿瘤活性^[14-15](两篇)有关。文献共被引分析提示,TP的高被引文章集中于药理毒理、肿瘤以及构效关系等方面,是研究者高度重视的研究领域。

2.3.2 期刊共被引分析

将纳入的文献进行期刊共被引分析,总被引率前五的期刊为J Biol Chem、P Natl Acad Sci USA、Plos One、Cancer Res、Cancer Lett。分析显示,TP研究被引期刊主要以综合类期刊为主,其次为临床医学(肿瘤类)、生物学以及药理学与毒物学等期刊;近3年被引率较高的期刊主要为药学类期刊,提示了TP近期研究的方向和内容集中在药学研究领域。

2.4 关键词分析

2.4.1 关键词共现分析

关键词分析可折射研究领域所涉及的研究内容。结果显示,出现频率前10的关键词为细胞凋亡、激活、体外试验、细胞、免疫抑制、核因子NF- κ B、信号通路、类风湿性关节炎、机制、生长。以“TP”为中心节点的高频率共现关键词包括雷公藤、抑制剂、肿瘤、递送、关节炎、细胞周期、T细胞等。结果表明,TP研究以体外研究为主,从生物活性进行展开,在抗炎、诱导细胞凋亡、生殖抑制、药物递送、抗肿瘤等方面进行了全面研究。

2.4.2 关键词聚类分析

聚类分析是基于研究内容对文献进行聚类划分,每一个聚类代表相似的数据点集合。聚类划分结果显示TP研究领域共有13个聚类,分别为凋亡(#0)、相互作用

(#1)、核因子NF- κ B (#2)、免疫抑制 (#3)、氧化应激 (#4)、雷公藤 (#5)、细胞因子 (#6)、组蛋白甲基转移酶 (#7)、磷酸酯酶-1 (#8)、雷公藤甲素 (#9)、RNA 聚合酶 II (#10)、药物递送 (#11)、pH 染色体 (#12)。其中, 聚类 #5、#9 代表天然来源与提取分离研究; 聚类 #0、#1、#3、#4 代表生物活性研究; 聚类 #2、#6、#7、#8、#10、#12 代表分子机制研究; 聚类 #11 代表药物剂型及应用研究。聚类提示, TP 主要研究方向集中在生物活性研究及药物剂型设计及应用等方面, 包括自身免疫性疾病的抗炎机制研究、抗肿瘤机制研究及药物递送治疗等。

2.4.3 关键词时区分析

关键词时区是基于时间先后顺序对关键词进行排列, 可揭示研究领域的演化趋势。结果显示, 2000年1月—2010年12月, TP 研究集中于抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等药理机制方面, 包括炎症、肿瘤细胞、细胞凋亡、T 细胞等, 其研究领域从抗炎逐渐迁移至抗肿瘤研究, 研究方向从疾病适应谱研究逐渐过渡到分子机制研究。2011年1月—2022年12月, TP 研究集中于肝损伤机制及药物剂型设计和递送系统的构建, 其研究方向逐渐由中药学、药理学过渡到毒理学、药剂学等。近期研究表明, TP 诱导肝损伤可能与 Drp1 或炎症小体的激活有关联, 并通过细胞凋亡和自噬来诱导肝毒性的产生^[16-18]。通过构建药物递送系统能够显著降低了药物对肝肾的损伤^[19-20]。提示 TP 药理毒理机制探索以及构建 TP 新型药物递送系统来达到增效减毒的作用是 TP 重点研究领域。

2.4.4 关键词突现分析

关键词突现能够凸显研究热点的演变及拐点, 揭示研究趋势。将纳入的文献进行关键词突现可视化分析, 如图2。结果显示, TP 早期研究集中在 T 细胞活性基础研究, 此外还包括类似化合物的提取分离等; 2004年1月—2014年12月, TP 研究集中于信号通路、细胞凋亡、炎症损伤等方面。2017年1月—2022年12月, TP 研究集中于新陈代谢、药物递送以及网络药理学探讨潜在分子机制等方面。其中, 近三年突现强度最高为“delivery”, 突现强度为9.02, 提示 TP 在药物递送研究呈现火热态势。研究发现, 通过构建纳米载体负载药物具有增效减毒的作用, 这可能源于纳米颗粒能在病灶部位实现有效富集, 提高病灶部位的药物剂量, 以及肝脏中的巨噬细胞会对游离在肝脏处的纳米药物进行吞噬, 从而降低了药物对肝脏的损伤^[21]。因此, 纳米制剂的设计及药物递送系统的构建可能是有效降低 TP 毒副作用的

潜在方法。

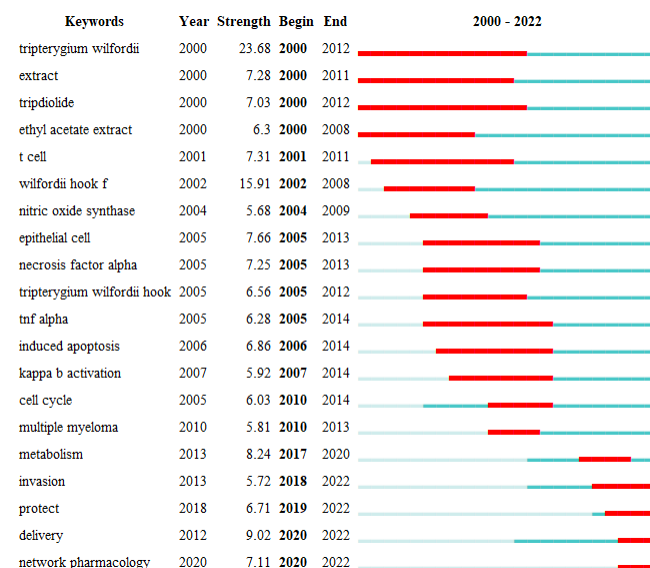


图2 雷公藤甲素的关键词突现

3 讨论

目前, TP 的研究热点和前沿领域集中于抗肿瘤分子机制研究、构建药物递送系统、调控新陈代谢以及肝损伤机制深入探索等。袁博等^[22]对近10年CNKI数据库发表的TP文献进行了分析。结果表明, CNKI数据库集中于TP临床前治疗效果评价、细胞增殖和凋亡机制探索以及疾病适用谱研究, 在增效减毒领域仍在深入探索。在配伍减毒、结构修饰、剂型设计与给药方式等方面尚未有明显成果。而WOS数据库在前者的研究基础上包含了药物递送系统、增效减毒以及毒性、抗肿瘤分子机制的深入探索等。在剂型设计、给药方式、毒性分子机制、抗肿瘤机制等方面取得了显著性成果。分析显示, 近20年TP的研究方向集中在中药学、药理学、药剂学、医学等多个学科, 并逐渐形成中药学到药剂学的学科研究迁移趋势。其研究内容从早期的临床基础研究逐渐过渡至体内外抗肿瘤等生物活性的分子机制研究; 近4年则围绕药物递送系统的构建以及肝损伤机制进行探索。此外, TP的体内药代药动研究、改善脑、脊髓损伤以及抑制肝脏脂质积累等近年来也逐渐受到研究者关注, 具有潜在的研究价值。

TP较差的水溶性及肝肾毒性限制了其临床应用, 如何解决这些问题则是TP向临床药物转化的关键。如今, 随着疾病与药物数据的不断整合, 通过构建“疾病-基因-药物”之间的生物网络模型来揭示药物作用机制的网络药理学等新兴学科具有整体性、系统性等特点。将

传统药理学与网络药理学等进行联合来加强 TP 在有效性、毒性、代谢特性等方面的基础研究,并结合代谢组学、蛋白组学、系统生物学等去阐明 TP 治疗各类临床适应证的作用靶标以及机制,为 TP 临床应用提供科学理论。此外,应持续重视 TP 的增效减毒研究,通过药物配伍筛选、药物剂型设计及递送系统的构建、衍生物的结构修饰以及药物共晶的筛选等来加强 TP 的靶向性以及生物相容性等来达到理想的增溶减毒增效的效果,为进一步扩大 TP 的应用提供参考依据。

【参考文献】

- [1] SM K, WA C, JR D, et al. Triptolide and triptidiolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from tripterygium wilfordii [J]. *J Am Chem Soc*, 1972,94(20): 7194-7195.
- [2] LIU Q Y. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011,11(3): 377-383.
- [3] LIPSKY P E, TAO X L. A potential new treatment for rheumatoid arthritis: thunder God vine [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1997,26(5): 713-723.
- [4] WU R, LI Y, GUO Z, et al. Triptolide ameliorates ileocolonic anastomosis inflammation in IL-10 deficient mice by mechanism involving suppression of miR-155/SHIP-1 signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2013,56(4): 340-346.
- [5] WEN H L, LIANG Z S, ZHANG R, et al. Anti-inflammatory effects of triptolide improve left ventricular function in a rat model of diabetic cardiomyopathy [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013(12): 50. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-50>.
- [6] DENG X L, ZENG T, LI J W, et al. Kidney-targeted triptolide-encapsulated mesoscale nanoparticles for high-efficiency treatment of kidney injury [J]. *Biomater Sci*, 2019,7(12): 5312-5323.
- [7] LI X J, JIANG Z Z, ZHANG L Y. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014,155(1): 67-79.
- [8] XI C, PENG S J, WU Z P, et al. Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017(90): 531-541.
- [9] ZHOU Z L, YANG Y X, DING J, et al. Triptolide: structural modifications, structure-activity relationships, bioactivities, clinical development and mechanisms [J]. *Nat Prod Rep*, 2012,29(4): 457-475.
- [10] NOEL P, VON HOFF D D, SALUJA A K, et al. Triptolide and its derivatives as cancer therapies [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019,40(5): 327-341.
- [11] CHEN S R, DAI Y, ZHAO J, et al. A mechanistic overview of triptolide and celastrol, natural products from *Tripterygium wilfordii hook* F [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018(9): 104. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00104>.
- [12] TITOV D V, GILMAN B, HE Q L, et al. XPB, a subunit of TFIIH, is a target of the natural product triptolide [J]. *Nat Chem Biol*, 2011,7(3): 182-188.
- [13] CARTER B Z, MAK D H, SCHOBBER W D, et al. Triptolide induces caspase-dependent cell death mediated via the mitochondrial pathway in leukemic cells [J]. *Blood*, 2006,108(2): 630-637.
- [14] CHUGH R, SANGWAN V, PATIL S P, et al. A preclinical evaluation of Minnelide as a therapeutic agent against pancreatic cancer [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2012,4(156): 156ra139. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004334>.
- [15] PHILLIPS P A, DUDEJA V, MCCARROLL J A, et al. Triptolide induces pancreatic cancer cell death via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Cancer Res*, 2007,67(19): 9407-9416.
- [16] VLEIAGENTHART A D B, WEI C M, BUCKLEY C, et al. Characterization of triptolide-induced hepatotoxicity by imaging and transcriptomics in a novel zebrafish model [J]. *Toxicol Sci*, 2017,159(2): 380-391.
- [17] HUO J T, YU Q W, ZHANG Y, et al. Triptolide-induced hepatotoxicity via apoptosis and autophagy in zebrafish [J]. *J Appl Toxicol*, 2019,39(11): 1532-1540.
- [18] LI C, ZHANG C Q, ZHU C Y, et al. Inflammation aggravated the hepatotoxicity of triptolide by oxidative stress, lipid metabolism disorder, autophagy, and apoptosis in zebrafish [J]. *Front Pharmacol*, 2022(13): 949312.
- [19] HENDAWY O M. Nano-delivery systems for improving therapeutic efficiency of dietary polyphenols [J]. *Altern Ther Health Med*, 2021,27(S1): 162-177.
- [20] PANDEY S, RAI N, MAHTAB A, et al. Hyaluronate-functionalized hydroxyapatite nanoparticles laden with methotrexate and teriflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021(171): 502-513.
- [21] YANG F F, MEDIK Y, LI L T, et al. Nanoparticle drug delivery can reduce the hepatotoxicity of therapeutic cargo [J/OL]. *Small*, 2020,16(7): e1906360. <https://doi.org/10.1002/sml.201906360>.
- [22] 袁博, 智恺, 崔玮璐, 等. 基于知识图谱分析近 10 年雷公藤甲素的研究趋势与热点 [J]. *中国医药导报*, 2022,19(15): 23-28.