

中图分类号: R932; R563.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)14-0047-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.011



中医药治疗新型冠状病毒感染文献计量学研究*

马如瑜^{1,2}, 姚 晖^{1,2Δ}, 王 勇³, 郑雅婷⁴, 成 巧²

(1. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000; 2. 广东省佛山市第二人民医院, 广东 佛山 528000; 3. 广东省药学会, 广东 广州 510084; 4. 广东省妇幼保健院, 广东 广州 510010)

摘要:目的 为开展中医药治疗新型冠状病毒感染(简称新冠病毒感染)的临床研究提供参考。方法 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方医学网,检索时限为2020年1月1日至2021年12月31日,纳入中医药治疗新冠病毒感染的临床研究类文献,统计纳入文献的基本信息、用药方案和结局指标等,随机及非随机对照研究分别采用Jadad量表和纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行方法学质量评价。采用CiteSpace 5.8.R3软件分析作者、发文机构之间合作关系,并以可视化图谱形式展现。结果 共纳入文献142篇,其中随机对照研究33篇。纳入文献Jadad量表评分为(2.06±1.09)分,NOS评分为(4.79±0.99)分,发文机构主要集中在湖北省,且多为医院。各文献作者及其单位之间合作较少。共涉及中药方剂182个,其中清肺排毒汤使用频次最高。结局指标中主要症状(发热、咳嗽、乏力)改善率、临床总有效率、淋巴细胞总数变化率等受关注较多。目前,中医药治疗新冠病毒感染的临床研究存在样本量小、未实施盲法、分配隐藏、随机化不合理等问题。结论 中药方剂治疗新冠病毒感染重视分期论治,疗效较好,但缺乏高质量临床研究,建议进一步规范中医药临床循证研究的设计和和实施。

关键词:新型冠状病毒感染;中医药;临床研究;文献计量学;可视化分析

Bibliometrics Study of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019

MA Ruyi^{1,2}, YAO Hui^{1,2}, WANG Yong³, ZHENG Yating⁴, CHENG Qiao²

(1. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, China 563000; 2. Foshan Second People's Hospital, Foshan, Guangdong, China 528000; 3. Guangdong Pharmaceutical Association, Guangzhou, Guangdong, China 510084; 4. Guangdong Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou, Guangdong, China 510010)

Abstract: Objective To provide a reference for the development of clinical research of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of corona virus disease 2019 (COVID - 19). **Methods** The clinical researches of TCM in the treatment of COVID - 19 in the CNKI, WanFang, VIP, SinoMed and WanFang Med Online from January 1, 2020 to December 31, 2021 were searched. Basic information, medication regimens and outcome indicators were extracted from the included studies. The Jadad Scale and the Newcastle - Ottawa Scale (NOS) were used in the randomized controlled trials (RCTs) and non - RCTs for the quality evaluation of methodology, respectively. The author cooperation and the cooperation of institutions publishing study were analyzed and visualized by the CiteSpace 5.8.R3 software. **Results** A total of 142 studies were included, including 33 RCTs. The Jadad Scale score of the included studies was (2.06 ± 1.09) points, and the NOS score was (4.79 ± 0.99) points. The institutions publishing study were mainly in Hubei province and mostly hospitals. There was less cooperation of authors in various studies, as well as their research institutions. There were a total of 182 TCM formulas involved, of which Qingfei Paidu Decoction was used the most frequently. Among the outcome indicators, the improvement rate of main symptoms (fever, cough, fatigue), total clinical effective rate, change rate of lymphocyte count received much attention. At present, the clinical researches of TCM in the treatment of COVID - 19 had problems such as small sample size, not implementing blind method, unreasonable allocation concealment and randomization. **Conclusion** TCM in the treatment of COVID - 19 emphasizes the treatment by stages, and the efficacy was good, but lack of high - quality research. It is suggested that we should further standardize the design and implementation of evidence - based clinical research on TCM.

Key words: corona virus disease 2019; traditional Chinese medicine; clinical research; bibliometrics; visual analysis

中医药在抗击新型冠状病毒感染(简称新冠病毒感染,曾称新冠病毒肺炎)方面发挥着重要作用,确诊病例使用率超90%^[1],特别是《新型冠状病毒感染的肺

炎诊疗方案(试行第7版)》中推荐的“三药三方”,显示出良好的临床治疗效果^[2]。本研究中选取2020年1月1日至2021年12月31日中医药治疗新冠病毒感染的临

*基金项目:广东省医院药学研究基金(澳美基金)[2021A41];广东省佛山市“十四五”高水平医学重点专科项目[FSGSP145068]。

第一作者:马如瑜,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)18637855970@163.com。

Δ通信作者:姚晖,男,博士研究生,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fsyaohui@126.com。

床研究,利用文献计量学方法并结合可视化软件CiteSpace,分析其整体研究情况及临床效果,为中医药治疗新冠病毒感染的药物选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

研究类型包括中药或中成药治疗新冠病毒感染的临床研究,语种限中文。检索词包括“疾病”和“干预措施”2个方面的关键词,#1“新冠肺炎”OR“新型冠状病毒肺炎”OR“COVID-19”;#2“中医”OR“中药”OR“汤”OR“散”OR“方剂”OR“合剂”OR“中西医结合”OR“颗粒”OR“胶囊”OR“口服液”OR“注射液”OR“抗病毒治疗”OR“西医常规治疗”等,检索式为#1 AND #2,根据不同数据库适当调整。计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方医学网。检索时限为2020年1月1日至2021年12月31日。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象须经临床确诊为新冠病毒感染;研究内容与新冠病毒感染治疗相关;研究类型为临床研究;研究干预措施为口服或注射中药制剂。

排除标准:结局指标数据不全、无法提取或不能获得全文;中医证候调查研究;主症为非新冠病毒感染。

1.3 文献数据提取

采用Excel 2021软件和NoteExpress文献管理软件对纳入文献的相关数据进行筛选与提取。提取数据包含出版信息(作者、发文机构、研究类型、收稿日期等);基本信息(研究对象的性别及年龄、文章被引频次、用药方案、治疗时间);结局指标,包括①主要症状改善率、②其他症状改善率、③普通型转重型发生率、④核酸转阴率、⑤中医证候积分改善率、⑥临床总有效率、⑦CT影像学变化、⑧淋巴细胞总数变化率、⑨C反应蛋白变化、⑩白细胞总数变化率、⑪不良反应发生率。

1.4 文献分析方法

采用文献计量学方法,对纳入文献的收稿日期、临床研究类型、患者的年龄和性别、用药方案、治疗时间、结局指标等方面进行统计和分析,分别以平均数、频次、百分比表示或行描述性分析。采用CiteSpace 5.8.R3软件分析纳入文献的作者及发文机构,生成可视化知识图谱,以直观显示各研究节点间的关系^[3]。对纳入研究行方法学质量评估,随机对照研究使用Jadad量表评分,4~7分为高质量文献;非随机对照研究使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分,7~9分为高质量文献。

2 结果

2.1 文献检索及筛选

初步检索获得相关文献13 261篇,按流程筛选后最终纳入142篇文献,文献筛选流程与结果见图1。

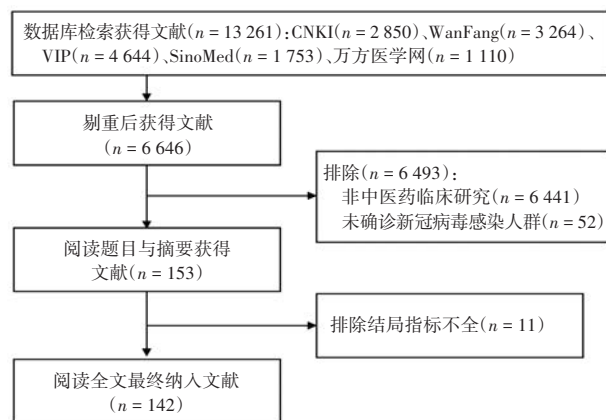


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of study screening

2.2 纳入研究基本特征

纳入文献按是否随机化分为随机对照研究(33篇)和非随机对照研究(109篇)。共涉及患者13 433例,其中男7 026例,女6 407例,男女比例约1.1:1,平均年龄 (51.10 ± 9.87) 岁。

2.3 发文机构及作者合作网络

纳入文献的作者来自70个单位,发文机构主要集中在湖北省,且多为医院。从合作网络来看,各发文机构之间存在一定的合作关系,其中主要以湖北中医药大学和湖北省中医院为中心开展合作。见图2。

作者合作网络见图3。图中共有94个节点,252条连接线,图谱密度为0.0577,表明作者合作关系整体并不紧密;但有多多个小规模学术团队,团队内部合作较紧密,其中最大的合作网络是以左新河、冯毅为中心的团队,团队内成员均隶属于湖北省的医院及高校。

2.4 文献质量评价

33篇随机对照研究Jadad量表平均分为 (2.06 ± 1.09) 分,文献质量低的原因未描述具体的随机方法,未实施盲法及分配隐藏,未提及失访或退出情况。仅1篇高质量文献^[4](采用随机数字表法,分配隐藏详细,双盲,提及失访/退出,Jadad量表评分为6分)。

109篇非随机对照研究NOS平均分为 (4.79 ± 0.99) 分,仅5篇高质量文献^[5-9](均为7分,详见表1。表中I为暴露组代表性,II为非暴露组的选择,III为暴露组的确定,IV为研究开始前未设定结局指标,V为暴露组和非暴露组的可比性,VI为结果的评估,VII为充足的随访时间,VIII为随访的充分性)。导致文献质量低的原因研究类型的局限,可能影响组间可比性,未提及充足的随访时间、随访的充分性。

被引频次 ≥ 10 次的文献有19篇,其中大部分集中在10~20次之间,被引频次最高为221次。



图2 发文机构合作网络图

Fig. 2 Network of cooperation of institutions publishing study

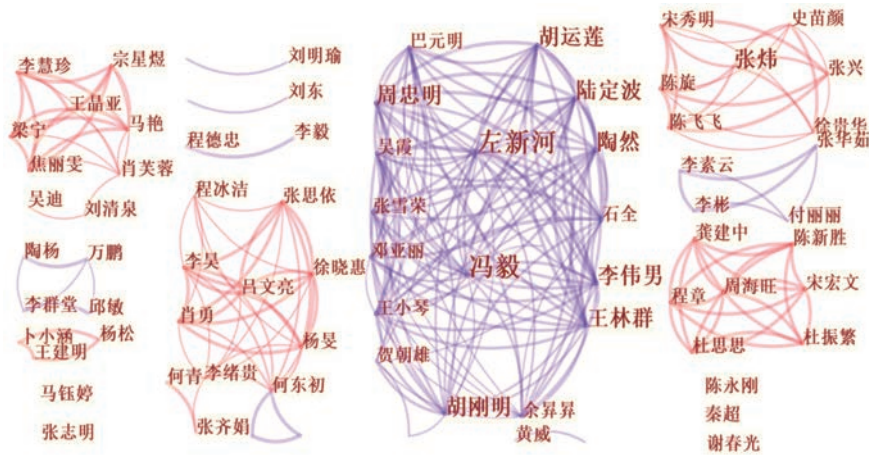


图3 作者合作网络图

Fig. 3 Network of author cooperation

表1 纳入高质量非随机对照研究偏倚风险评估结果

Tab. 1 Results of bias risk assessment for included high - quality non - RCTs

第一作者	研究人群选择评分				组间可比性评分 V	结果评价评分			NOS 评分
	I	II	III	IV		VI	VII	VIII	
程德忠 ^[5]	1	1	1	1	2	1	0	0	7
卢云 ^[6]	1	1	1	1	2	1	0	0	7
秦冷曦 ^[7]	1	1	1	1	2	1	0	0	7
孙易娜 ^[8]	1	1	1	1	2	1	0	0	7
张军 ^[9]	1	1	1	1	2	1	0	0	7

2.5 用药分析

纳入研究共涉及中药方剂182个,其中中药复方140个,中成药36种,中药注射剂6种。统计使用频次排名前10(6~59次)的中药复方及其应用阶段(见表2)。恢复期与患病期的中药用药方案存在差异;中药处方对新冠病毒感染不同分型存在不同的适应性,各方皆可

用于多个阶段,侧重各有不同。如清肺排毒汤解表宣肺、排毒平喘,可用于除恢复期外的各疾病进展阶段;连花清瘟胶囊(颗粒)清热解毒、宣肺泄热,主要用于轻型/普通型,也可用于恢复期;血必净注射液化瘀解毒,主要用于重型/危重型;参苓白术散偏于利湿,适用于脾虚湿邪偏盛,主要用于恢复期。

2.6 结局指标

各结局指标涉及研究数量见图4,较多的为主要症状(发热、咳嗽、乏力)改善率、临床总有效率、淋巴细胞总数变化率,部分文献还研究了凝血参数[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白降解产物和D-二聚体]、免疫相关指标[白细胞介素6(IL-6), T淋巴细胞CD₄⁺、CD₈⁺等]及肝肾功能等。不良反应,多为消化道不良反应(恶心、呕吐、腹泻),肝肾功能异常,停药后症状消失,其中55篇显示暴露组(中医药组)与非暴露组不良反应发生率相当(P > 0.05),表明中医药

表2 使用频次排名前10的中药复方及其应用阶段分布(次)
Tab.2 Top 10 TCM formulas with higher use frequency and the distribution of their use stages (time)

中药复方	轻型	普通型	重型	危重型	恢复期	频次
清肺排毒汤	15	19	15	10	0	59
连花清瘟胶囊(颗粒)	10	18	8	4	2	42
血必净注射液	1	4	12	7	0	24
麻杏石甘汤	4	6	2	1	0	13
藿朴夏苓汤	3	7	3	0	0	13
小柴胡汤	1	4	4	2	1	12
达源饮	3	4	5	0	0	12
金花清感颗粒	2	3	2	2	0	9
疏风解毒胶囊	3	4	1	0	0	8
参苓白术散	2	0	0	0	4	6

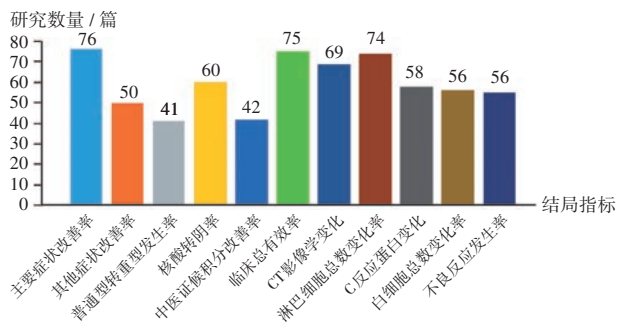


图4 各结局指标涉及研究数量

Fig.4 Number of studies involved in each outcome indicator

安全性良好。

3 讨论

3.1 纳入文献的基本特征与质量

本研究基于循证医学检索策略,通过文献计量学、CiteSpace分析软件,对中医药治疗新冠病毒感染临床研究的各方面信息进行分析。纳入文献收稿日期主要集中在2020年3月,正处于新冠病毒感染高发期间。同时由于新冠病毒感染病例初期集中于湖北省,故研究单位主要集中在湖北省,但较独立分散,缺少合作,存在局限性。

统计发现,除夏文广等^[10]的研究被引频次较高(221次)外,其他同类文献普遍偏低,且引用作者多为国内作者(国外作者仅引用1次)。引证文献涉及了工程科技、哲学与人文科学、社会科学和信息科学等多学科,反映了中医药治疗新冠病毒感染的优势被国内各学科广泛认可,有较高的学术影响力,但国外对中医药治疗新冠病毒感染的临床疗效认可度有待提高。

纳入文献的质量评价结果显示,存在部分研究样本量小、未实施盲法及分配隐藏、随机化不合理、基线数据不足等问题。这可能与新冠病毒感染为突发公共卫生事件^[11]有关,结合实际情况,盲法及分配隐藏的实

施确有困难。在随机化方面,部分文献仅标明“随机”,未明确提及随机分组的具体方法。故盲法与分配隐藏不明,随机化不合理,可能导致风险偏倚较高。从研究类型对比来看,非随机对照试验研究类型的局限可能影响组间可比性,且未进行随访导致质量不高;回顾性研究占比高于前瞻性研究,可能造成临床数据的部分缺失及不准确性,导致回忆性偏倚^[12]。

3.2 用药分析

新冠病毒感染属中医“疫病”范畴,病因为感受“疫戾”之气^[13],其主要病性特点为湿毒,可称之为“湿毒疫”^[14]。本研究中纳入文献共涉及182个中药方剂,治疗以清热解毒、清气分热为主,又加之宣肺、燥湿,在极期(闭症)则开闭醒神之疗法。182个中药方剂包含205味中药,功效主要为清热、化痰、止咳、平喘、补虚、化湿等。清热药,清解里热,针对发热症状;化痰、止咳、平喘药,常用以治疗痰证,及咳嗽咳痰等表证;“邪之所凑、其气必虚”,补虚药可扶助正气,补益精微,救保温病所伤之阴;新冠病毒感染以湿邪为主,使用化湿、利水渗湿药,宣畅气机,给邪以出路。同时本研究分析结果也证实中药处方对不同分型存在不同的适应性。如金花清感颗粒和连花清瘟胶囊(颗粒)均由麻杏石甘汤和银翘散为基础方加减化裁而来,其中金花清感颗粒疏风宣肺、清热解毒,适用于温病初起,多用于轻型、普通型患者;连花清瘟胶囊(颗粒)清瘟解毒、宣肺泄热,以清热解毒、祛瘀、利湿为治则,亦多用于轻型、普通型患者;而清肺排毒汤为通用方,全方寒温并用,表里兼调,有宣肺泄热、健脾祛湿、调畅气机的功效^[15],可直接用于轻型、普通型、重型患者,而危重型患者须结合实际情况合理应用。

本研究也发现患病期与恢复期患者的中药用药方案存在差异。发病期,疫戾之邪夹湿侵犯机体,多见恶寒发热、咳嗽气喘、头身酸痛等表证。如使用麻杏石甘汤清肺平喘,藿朴夏苓汤化湿解毒、宣肺透邪,疏风解毒胶囊疏风清热、解毒利咽,多用于轻型、普通型患者。重型及危重型患者则可考虑血必净注射液,该方经血府逐瘀汤化裁而来,化瘀解毒,抗炎、提高免疫力、扩张血管。在患病期与恢复期,疫毒之邪由外表入侵直犯少阳,少阳证贯穿整个疾病期,而小柴胡汤是少阳病的经典方,可全方寒热并用,和解少阳,解表散热、疏肝和胃。在恢复期如脾肺气虚,则以益气养阴,补脾益肺为治则,使用参苓白术散健脾益肺。可见,中药处方辨证论治、分型论治,根据不同的疾病分型及症状,加减化裁,灵活多变,适应性较好。该结果与李逸雯等^[16]的研究结果(轻型/普通型与重型/危重型患者用药方案无明显差异)不同。本研究与该文献在纳入文献质量、结

局指标结论方面大体一致,差异主要在于纳入文献数量(多95篇)和检索文献时间跨度(长9个月)相差较大,导致用药方案的分析出现差异有关。

3.3 主要临床指标分析

多项临床研究发现,中药在改善临床症状,缩短住院时间,降低总死亡率,防止疾病进展等方面发挥重要作用^[17-19]。6篇高质量文献中有4篇^[5,7-9]采用了CT影像学变化,4篇^[4-5,7,9]采用了临床总有效率,3篇^[6-7,9]采用了实验室指标(白细胞计数、淋巴细胞总数变化率)等。有效的生物标志物将有助于筛查、临床治疗和预防严重并发症^[20]。常见的实验室指标有白细胞计数、淋巴细胞总数、C反应蛋白等,同时部分文献也添加了凝血参数及免疫相关指标,并发现中药能显著改善上述两类指标。有研究表明,细胞因子含量增加与新冠病毒感染患者的肺部炎症和肺损伤程度有关^[21];D-二聚体水平和PT与预后不良有关,与疾病恶化和死亡风险增加相关,需持续警惕和及时干预^[22-24];T淋巴细胞CD₄⁺和CD₈⁺水平与疾病严重程度相关;特别是IL-6作为新冠病毒感染进展的潜在生物标志物之一,与呼吸衰竭、不良结局和死亡率相关,并在细胞因子风暴中起中心作用^[25-27];有轻微或严重的细胞因子风暴,是导致患者死亡的重要原因^[2]。不过本研究中发现仅12篇文献报告了细胞因子水平变化情况,生化指标检测数据尚显不足。

3.4 小结

现有文献分析显示,中药方剂治疗新冠病毒感染重视分期论治,疗效较好,但存在研究团队之间合作不足,缺乏高质量临床研究,研究结局指标不统一等问题。建议进一步规范和完善中医药临床研究设计,制订符合循证标准的研究指南和结局指标,为中医药治疗急性传染性疾病预防提供临床决策和循证证据。

参考文献

[1] 中国中医科学院中医临床基础医学研究所新型冠状病毒肺炎协作组. 基于循证的新型冠状病毒肺炎中医治疗建议[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(21): 1611-1616.

[2] 蔡羽, 曾珉, 陈运中. 基于网络药理学中药复方“三方三方”治疗新冠肺炎的分期治疗分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(2): 358-384.

[3] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253.

[4] 孙仕奇, 陈飞飞, 尹成伟, 等. 六神丸联合常规治疗对 COVID-19 患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2277-2280.

[5] 程德忠, 王文菊, 李毅, 等. 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用中药莲花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究[J]. 天津中医药, 2020, 37(5): 509-516.

[6] 卢云, 张梦月, 夏赫, 等. 基于 LightGBM 及 SHAP 对 1055 例新型冠状病毒肺炎重症患者中西医结合及西医治疗的多中心回顾性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(12): 1098-1107.

[7] 秦冷曦, 吕文亮, 杨昊, 等. 605 例湖北地区重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的临床特点、药物治疗与预后的多中心回顾性队列研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 89-95.

[8] 孙易娜, 吕文亮, 李昊, 等. 清肺排毒汤治疗轻型/普通型新型冠状病毒肺炎 295 例多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 599-603.

[9] 张军, 舒婷婷, 罗卫东, 等. 中药早期干预对新型冠状病毒肺炎重症患者疾病转归影响的回顾性临床研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(12): 1046-1051.

[10] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375-382.

[11] 陈亚杨, 张智雄. 突发公共卫生事件下国际科研成果开放共享的主要发展历程[J]. 图书情报工作, 2020, 64(15): 90-103.

[12] 蔡伟晴, 金信妍, 刘建平. 回顾性治疗结局研究设计及其在中医学领域的应用展望[J]. 中医杂志, 2023, 64(8): 799-804.

[13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2): 81-88.

[14] 黄明, 杨丰文, 张磊, 等. 中医药治疗新型冠状病毒肺炎的经验与策略——张伯礼院士武汉一线抗疫思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(24): 2117-2120.

[15] 谢鸣. 对中医药防治新型冠状病毒肺炎清肺排毒汤制方及运用的思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1105-1109.

[16] 李逸雯, 刘玥, 吕诚, 等. 新型冠状病毒肺炎的中医药临床研究: 基于文献计量学分析的解读与思考[J]. 科学通报, 2021, 66(26): 3385-3394.

[17] 王晶亚, 李慧珍, 郭玉娜, 等. 清肺排毒汤联合西医常规疗法治疗老年新型冠状病毒肺炎 157 例临床疗效回顾性研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(20): 1788-1794.

[18] WANG DC, YU M, XIE WX, et al. Meta-analysis on the effect of combining Lianhua Qingwen with Western medicine to treat coronavirus disease 2019 [J]. Journal of Integrative Medicine, 2021, 20(1): 26-33.

[19] 王倩飞, 梅建强, 王晨曦, 等. 中西医联合治疗新型冠状病毒肺炎 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(6): 714-720.

[20] TANG N, LI D, WANG X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. J Thromb Haemost, 2020, 4: 844-847.

[21] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.

[22] PONTI G, MACCAFERRI M, RUINI C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression [J]. Crit Rev