

熊果酸研究热点与前沿的文献计量学分析[△]

赵俊^{1*}, 张小蕾¹, 倪倍倍¹, 杨雪¹, 王凯¹, 张传洲¹, 刘广伟^{2#} (1. 青岛大学附属医院药学部, 山东青岛 266003; 2. 青岛大学附属医院胃肠外科, 山东青岛 266003)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)17-2102-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.17.11



摘要 目的 探讨近20年熊果酸的研究热点与前沿,为该领域的研究者提供参考。方法 搜集Web of Science数据库中熊果酸的相关研究文献,检索时限设定为2002年1月1日至2021年12月31日,采用科学计量学软件CiteSpace对文献中涉及的国家或地区、研究机构、作者、期刊和关键词等进行可视化分析,获取熊果酸的时空分布、研究前沿,通过分析关键词共现、关键词实现、关键词聚类进一步分析熊果酸的研究现状和发展前沿。**结果与结论** 最终纳入有效文献3 528篇,发文量前3位的国家为中国、印度和美国;发文机构分析显示,中国科学院、卡拉奇大学、中国医科大学为发文量排名前3位的研究机构;发文章期刊分析显示,*Molecules* (127篇)、*Journal of Ethnopharmacology* (90篇)、*Journal of Agricultural and Food Chemistry* (75篇)是研究发文量较高的3个期刊;关键词分析显示,熊果酸的抗肿瘤活性、抗氧化活性、抗菌活性、抗炎活性等药理作用一直是研究的重点,熊果酸诱导细胞凋亡、氧化应激、自噬等作用机制以及熊果酸纳米颗粒等药物输送方式的研究是未来一段时间的研究方向。

关键词 熊果酸;文献计量学;研究热点;研究前沿;抗肿瘤活性;抗氧化活性;抗炎活性;抗菌活性

Bibliometric analysis for research hotspot and frontier of ursolic acid

ZHAO Jun¹, ZHANG Xiaolei¹, NI Beibe¹, YANG Xue¹, WANG Kai¹, ZHANG Chuangzhou¹, LIU Guangwei² (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the research hotspots and development frontiers of ursolic acid in recent 20 years, and to provide reference for researchers in this field. **METHODS** Research literatures related to ursolic acid in Web of Science from Jan. 1, 2002 to Dec. 31, 2021 were collected, and visualization analysis was performed on countries or regions, research institutions, authors, journals and keywords involved in the literatures using CiteSpace software, to obtain the spatial and temporal distribution of ursolic acid and research frontiers. The research status and development frontier of ursolic acid were further analyzed by analyzing keywords co-occurrence, keyword emergence, keyword clustering, etc. **RESULTS & CONCLUSIONS** Totally 3 528 valid papers were included in this study, and the top three countries were China, India and the United States. Analysis of publishing institutions showed that Chinese Academy of Sciences, University of Karachi and China Medical University were the top 3 research institutions in the list of publication amount. Analysis of published journals showed that *Molecules* (127 articles), *Journal of Ethnopharmacology* (90 articles), *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (75 articles) had high number of literatures on ursolic acid. The analysis of keyword analysis showed that pharmacological effects, such as antitumor activity of ursolic acid, antioxidant activity, antibacterial activity and anti-inflammatory activity, are always the focus of the research; the mechanism ursolic acid induced apoptosis, oxidative stress and autophagy, the research on ursolic acid signaling pathway, drug delivery of ursolic acid nanoparticles were the research direction in the future.

KEYWORDS ursolic acid; bibliometrics; research hotspot; development frontier; antitumor activity; antioxidant activity; anti-inflammatory activity; antibacterial activity

熊果酸(ursolic acid)属于乌苏烷型五环三萜类化合物,存在于熊果、女贞子、野蔷薇果、白花蛇舌草、车前草等自然界广泛分布的天然植物中,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等多种功效,因其价格低廉、疗效稳定且不

良反应少而备受关注,并且已有多年的应用历史^[1]。近年来,有大量关于熊果酸药理作用机制以及研究进展的文献被报道。

文献计量学是一门利用统计学和数学工具对文献数据进行定量分析的交叉学科,旨在利用客观信息分析特定的研究领域^[2]。科学知识图谱是文献科学计量学中具有前景的研究方向,是科学知识的可视化呈现^[3],可帮助科研分析人员更直观、准确、快捷地对某一科学领域进行定量、定性研究,发现其知识结构和探测其潜在新

[△] 基金项目 山东省自然科学基金项目(No.ZR2021QH205, No.ZR2019PF017);山东省中医药科技项目(No.2021M171)

* 第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:中药临床药理学。E-mail: zhaojun@qduhospital.cn

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:胃肠道肿瘤基础与临床。E-mail: liuwei8057@163.com

趋势。随着科技的发展,针对熊果酸的研究也不断深入,因此,本研究采用CiteSpace科学知识图谱方法梳理Web of Science(WOS)数据库中熊果酸文献研究现状及发展历程,探讨熊果酸的研究热点与发展趋势,以期对相关领域的研究提供一定参考。

1 数据来源

以WOS为检索核心数据库,具体数据库包括SCI-EXPANDED、SSCI、CPCI-S、CPCI-SSH等,使用“ursolic acid”为检索主题进行检索,文献类型为“article”和“article review”,语种设定为英文,文章检索时限设置为2002年1月1日至2021年12月31日。经过剔除文献中的信函、会议摘要、新闻等内容,共得到有效文献3 528篇。将选择的文献选择为全记录与引用的参考文献,以“txt”文本格式导出。

2 方法

本研究采用CiteSpace 5.8.R3软件进行数据分析。时间分段(time slicing)为2002—2021年,时间分割设置为1年;节点类型(node types)为作者(author)、机构(institution)、关键词(keywords)。作者的节点设置如下:阈值(top N per slice)=25,修剪(pruning)=无;机构的节点设置如下:阈值(top N per slice)=25,修剪(pruning)=无;关键词的节点设置如下:阈值(top N per slice)=25,修剪(pruning)=pathfinder+pruning the merged network;突现分析参数设置如下:control panel→burstiness→ $Y[1, 0]=2.0$, minimum duration=4;文献共被引分析将节点类型设置为“reference”。根据各节点参数设置进行分析,分别生成熊果酸研究的国家或地区、作者、机构合作的结果;进行关键词的共现、突现、聚类知识图谱分析,并进行文献共被引分析。

3 结果

3.1 发文量分析

统计2002—2021年WOS数据库中熊果酸文献的发文量,如图1所示。其中,2002—2007年的发文量较少,每年不超过100篇。从2008年开始,研究熊果酸的文献突增,年发文量均超过100篇;期间熊果酸研究年发文量虽有波动,但总体呈上升趋势。从2013年起发文量超过200篇,2020年和2021年的发文量均超过了300篇,说明随着中医药研究的逐渐深入,越来越多的学者开始重视熊果酸的研究价值,熊果酸在国际上的认可度也在逐渐提升。这提示熊果酸的研究前景良好,未来可能会有更多的研究文献出现。

3.2 国家或地区分析

对国家或地区进行发文量及可视化网络分析,发文量排名前10位的国家或地区见表1。结果表明,共有174个国家或地区发表了熊果酸相关的文章,中国是熊果酸研究最多的国家,其次是印度和美国。原因可能为熊果酸为传统中药活性成分,而我国是中医药研究领域

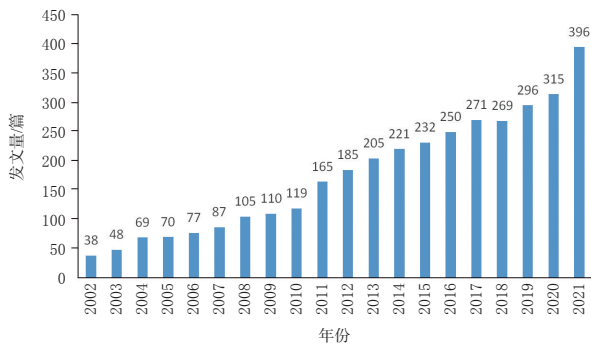


图1 2002—2021年熊果酸研究年度发文量

的大国,对中医药的研究起到了引领作用。由研究年份可以看出,美国相关研究开始时间较早,其余国家开始研究的时间差距不大。中心性是评价网络节点在网络中位置重要性的指标,其值 ≥ 0.1 表示该值对应的评价指标在知识结构的演变中扮演重要的角色^[4]。在中心性分析结果中,美国的中心性值最高,其次是中国,表明美国和中国在该领域的研究重要程度较高。

表1 发文量排名前10位的国家或地区

| 排序 | 国家或地区 | 发文量/篇 | 研究起始年份 | 中心性 |
|----|-------|-------|--------|------|
| 1 | 中国 | 1 017 | 2007 | 0.10 |
| 2 | 印度 | 345 | 2007 | 0.07 |
| 3 | 美国 | 331 | 2002 | 0.94 |
| 4 | 巴西 | 198 | 2008 | 0.05 |
| 5 | 韩国 | 195 | 2008 | 0.04 |
| 6 | 中国台湾 | 109 | 2008 | 0.02 |
| 7 | 巴基斯坦 | 108 | 2007 | 0.07 |
| 8 | 波兰 | 101 | 2007 | 0.06 |
| 9 | 德国 | 100 | 2008 | 0.07 |
| 10 | 日本 | 100 | 2008 | 0.04 |

3.3 作者分析

本研究对作者进行发文量及可视化网络分析,共生成855个节点、1 068条连线,构成了网络密度为0.002 9的作者合作知识图谱,得到了作者合作网络的分布及作者的发文量,其中发文量排名前10位的作者见表2。由表2可知,在熊果酸研究领域中,发文量排名前3位的作者为Jingwei Shao、Rene Csuk、Ruirui Zhao,其发文量分别为26、17、13篇。可视化网络分析中,节点越大说明作者出现次数越多;节点间连线表示共现关系,两者之间的连线越粗表明其共现关系越强^[5]。作者合作网络图见图2。由图2可见,作者之间形成了6个研究团队。其中以Jingwei Shao、Ruirui Zhao等为核心的团队是熊果酸研究中规模最大的团队,该团队的研究内容为熊果酸的药理作用,特别是抗癌作用及其相关模型的应用^[6-8];第二大团队为Codruta Soica等学者的团队,该团队主要进行熊果酸的研发、活性研究和临床分析^[9-10]。

3.4 机构分析

本研究对研究机构进行共现图谱分析,共生成582个节点、663条连线,网络密度为0.003 9,结果见图3。从研究机构数量来看,共有582个机构发表了关于熊果

表2 发文量排名前10位的作者

| 排序 | 作者 | 发文量/篇 | 首次研究发表年份 |
|----|---------------|-------|----------|
| 1 | Jingwei Shao | 26 | 2015 |
| 2 | Rene Csuk | 17 | 2014 |
| 3 | Ruirui Zhao | 13 | 2017 |
| 4 | Guirong Zheng | 11 | 2017 |
| 5 | A Malik | 11 | 2007 |
| 6 | Mingchi Wei | 10 | 2013 |
| 7 | Yuchiao Yang | 10 | 2013 |
| 8 | Codruta Soica | 9 | 2014 |
| 9 | Lulu Fan | 9 | 2017 |
| 10 | Lee Jia | 9 | 2015 |

表3 发文量排名前10位的机构

| 排序 | 机构名称(英文名) | 发文量/篇 | 首次研究发表年份 | 中心性 |
|----|---|-------|----------|------|
| 1 | 中国科学院(Chinese Academy of Sciences) | 92 | 2002 | 0.22 |
| 2 | 卡拉奇大学(University of Karachi) | 74 | 2002 | 0.14 |
| 3 | 中国医科大学(China Medical University) | 69 | 2007 | 0.06 |
| 4 | 中国药科大学(China Pharmaceutical University) | 46 | 2005 | 0.03 |
| 5 | 圣保罗大学(University of Sao Paulo) | 40 | 2003 | 0.06 |
| 6 | 福州大学(Fuzhou University) | 36 | 2007 | 0.03 |
| 7 | 庆熙大学(Kyung Hee University) | 35 | 2002 | 0.03 |
| 8 | 俄罗斯科学院(Russian Academy of Sciences) | 32 | 2011 | 0.02 |
| 9 | 高雄医学大学(Kaohsiung Medical University) | 30 | 2003 | 0.02 |
| 10 | 南昌大学(Nanchang University) | 27 | 2011 | 0.01 |

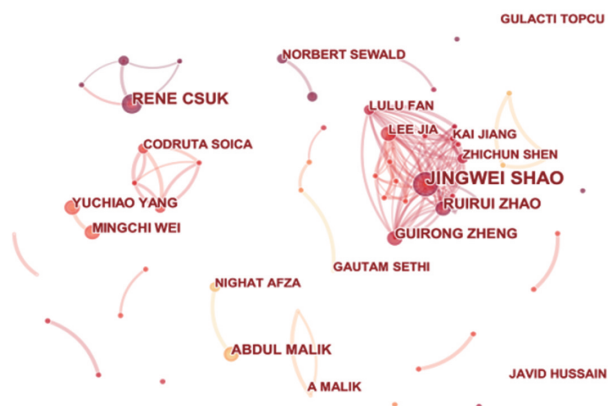


图2 作者合作网络图

酸的文章,发文量排名前10位的研究机构如表3所示。其中,发文量排名前3位的机构分别为中国科学院(Chinese Academy of Sciences)、卡拉奇大学(University of Karachi)、中国医科大学(China Medical University),发文量分别为92、74、69篇。发文量排名前10位的研究机构(表3)多为中国机构,由此可见中国机构对熊果酸研究十分重视,并且已经取得了丰硕成果。发文机构主要是综合性大学、医科大学、药科大学等,这可能与高校强大的学术氛围有关。各个研究机构间有一定的合作关系,但合作较紧密的多为同一地区的机构,在今后的研究中可以加强不同地区间机构的合作。

3.5 期刊分析

共有896种期刊发表了关于熊果酸的文章,发文量排名前10位的期刊见表4。其中,排名前3位的期刊分别为 *Molecules* (127篇)、*Journal of Ethnopharmacology* (90篇)、*Journal of Agricultural and Food Chemistry* (75篇)。发文量排名前10位的期刊主要为天然产物相关期刊,多为《期刊引用报告》(*Journal Citation Reports, JCR*) Q2、Q3区期刊,Q1、Q4区期刊较少。

表4 发文量排名前10位的期刊

| 排序 | 期刊 | 发文量/篇 | 占比/% | 影响因子(JCR分区) |
|----|---|-------|------|-------------|
| 1 | <i>Molecules</i> | 127 | 3.60 | 4.411(Q2) |
| 2 | <i>Journal of Ethnopharmacology</i> | 90 | 2.55 | 4.360(Q2) |
| 3 | <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> | 75 | 2.13 | 5.279(Q1) |
| 4 | <i>Natural Product Research</i> | 74 | 2.10 | 2.867(Q2) |
| 5 | <i>Natural Product Communications</i> | 54 | 1.53 | 0.986(Q4) |
| 6 | <i>Planta Medica</i> | 39 | 1.11 | 3.352(Q2) |
| 7 | <i>Fitoterapia</i> | 38 | 1.08 | 2.882(Q3) |
| 8 | <i>PLoS One</i> | 38 | 1.08 | 3.240(Q2) |
| 9 | <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> | 37 | 1.05 | 2.823(Q3) |
| 10 | <i>Food Chemistry</i> | 37 | 1.05 | 7.514(Q1) |

3.6 关键词分析

3.6.1 关键词共现 关键词进行共现分析经裁剪后生成672个节点、1108条连线、网络密度为0.0049的关键词共现图谱(图4)。该图谱有共现关键词672个,其主要热点词依次为 ursolic acid(熊果酸,1170次)、oleanolic acid(齐墩果酸,629次)、in vitro(体外,358次)、apoptosis(凋亡,335次)、constituent(成分,281次)、activation(激活,258次)、inhibition(抑制,251次)、expression(表达,243次)、derivative(衍生物,239次)、extract(提取,236次)、cell(细胞,205次),这些词出现的频率较高(都超过了200次)。具有较高中心性的关键词依次为 ursolic acid(熊果酸,0.53)、oleanolic acid(齐墩果酸,0.38)、apoptosis(细胞凋亡,0.26)、expression(表达,0.26)、activation(激活,0.25)、constituent(成分,0.18)、in vitro(体外,0.17)、derivative(衍生物,0.14)、antioxidant(抗氧化剂,0.14)、leave(分离,0.14)、pathway(通路,0.12)、flavonoid(黄酮类,0.10),详见表5。可见,熊果酸的研究热点主要集中在熊果酸相关作用的体外实验,包括熊果酸对细胞凋亡的抑制作用,熊果酸的提取、抗氧化作用、信号通路调控作用等方面。



图3 机构合作网络图

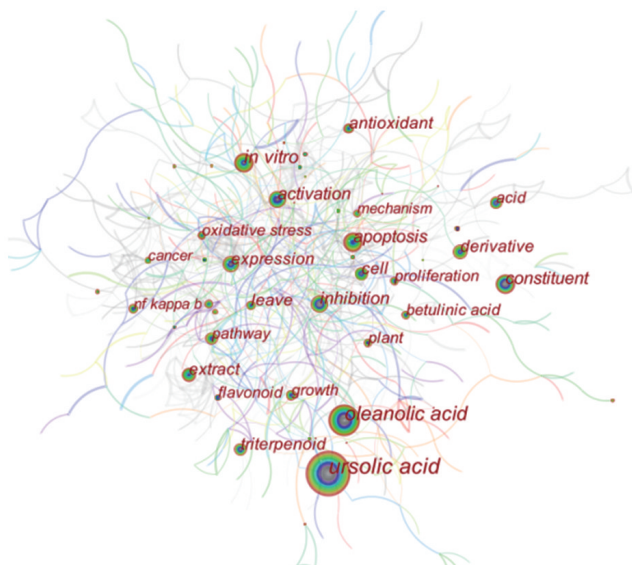


图4 关键词共现图谱

表5 熊果酸研究文献频次>100的关键词

| 关键词 | 频次 | 中心性 | 关键词 | 频次 | 中心性 |
|--------------|------|------|------------------|-----|------|
| ursolic acid | 1170 | 0.53 | growth | 169 | 0.05 |
| oleonic acid | 629 | 0.38 | pathway | 163 | 0.12 |
| in vitro | 358 | 0.17 | acid | 162 | 0.05 |
| apoptosis | 335 | 0.26 | plant | 152 | 0.07 |
| constituent | 281 | 0.18 | oxidative stress | 140 | 0.04 |
| activation | 258 | 0.25 | betulinic acid | 137 | 0.02 |
| inhibition | 251 | 0.04 | proliferation | 132 | 0.06 |
| expression | 243 | 0.26 | flavonoid | 128 | 0.10 |
| derivative | 239 | 0.14 | mechanism | 125 | 0.09 |
| extract | 236 | 0.02 | NF-κ B | 125 | 0.03 |
| cell | 205 | 0.07 | cancer | 119 | 0.06 |
| antioxidant | 182 | 0.14 | mice | 112 | 0.06 |
| triterpenoid | 181 | 0.07 | triterpene | 110 | 0.00 |
| leave | 179 | 0.14 | cancer cell | 110 | 0.09 |

3.6.2 关键词突现 对关键词进行突现分析共得到17个突现词,见图5。突现度排名前5位的关键词依次为 inhibition(抑制, 14.60)、constituent(成分, 10.72)、triterpenoid(三萜类化合物, 9.16)、triterpene(三萜烯, 8.64)、acid(酸, 7.73)。近2年突现度较高的突现词为 nanoparticle(纳米颗粒, 7.22)、drug delivery(药物输送, 7.70),表明熊果酸纳米颗粒剂型、熊果酸药物输送方式是目前研究的热点。

3.6.3 关键词聚类 对关键词进行聚类分析,结果显示,聚类模块指数 modularity(Q)=0.753 2,聚类轮廓指数 silhouette(S)=0.891 2。Q是评价网络模块结构的指标,取值区间为[0, 1],当Q>0.3时认为得到的网络模块结构是显著的^[11]。S是评价网络同质性的指标,S越接近1,说明网络的同质性越高;当S>0.5时认为聚类结果是合理的^[11]。本研究结果显示,该图谱模块性较好,聚类内联系较紧密,不同聚类间的分界较为清晰。聚类序号与聚类大小成反比,序号越小则每个聚类的节点数越多,代表其研究热点越高^[12]。根据上述分析,证明该聚类效果较好,共有15个重要的聚类标签,聚类图谱见图

Top 17 Keywords with the Strongest Citation Bursts

| Keywords | Year | Strength | Begin | End | 2002 - 2021 |
|-----------------------------------|------|----------|-------|------|-------------|
| constituent | 2002 | 10.72 | 2002 | 2008 | |
| triterpenoid | 2002 | 9.16 | 2002 | 2009 | |
| acid | 2002 | 7.73 | 2002 | 2009 | |
| glycoside | 2002 | 6.98 | 2002 | 2013 | |
| inhibition | 2002 | 14.6 | 2003 | 2010 | |
| triterpene | 2002 | 8.64 | 2003 | 2012 | |
| nitric oxide production | 2002 | 6.58 | 2003 | 2012 | |
| mouse macrophage | 2002 | 6.1 | 2003 | 2009 | |
| flavonoid | 2002 | 6.43 | 2005 | 2010 | |
| lipid peroxidation | 2002 | 6.77 | 2006 | 2012 | |
| epithelial cell | 2002 | 6.77 | 2006 | 2012 | |
| triterpene acid | 2002 | 6.57 | 2006 | 2011 | |
| bcl 2 | 2002 | 6.54 | 2006 | 2013 | |
| phosphorylation | 2002 | 6.23 | 2010 | 2015 | |
| performance liquid chromatography | 2002 | 6.7 | 2011 | 2014 | |
| nanoparticle | 2002 | 7.22 | 2016 | 2021 | |
| drug delivery | 2002 | 7.7 | 2017 | 2021 | |

浅蓝色条带:所统计文献的时间跨度;红色条带:某关键词突现的起止时间

图5 关键词突现图谱

6。其中,#0、#7涉及熊果酸抗炎抗氧化药理作用的研究,#1、#5、#6涉及熊果酸化学成分的研究,#4、#9、#10、#12涉及熊果酸对肿瘤细胞作用的研究,#2、#3、#8、#11、#13、#14涉及熊果酸作用机制的研究,说明关于熊果酸的研究主要围绕这些聚类展开。

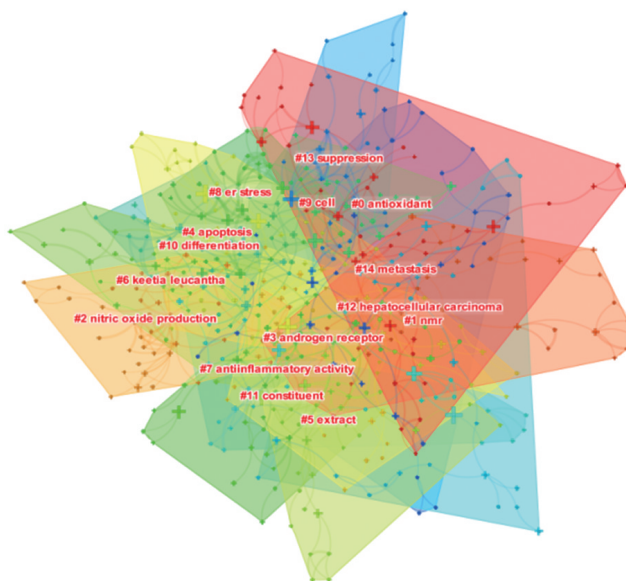


图6 关键词聚类图谱

3.7 文献共被引分析

排名前5位的共被引文献统计见表7。由表7可知,共被引排名第1位的文献来自新加坡国立大学医学院药理学系的Shanmugam教授于2013年发表在 *Biochemical Pharmacology* 上的关于熊果酸预防和治疗癌症(分子靶点、药动学和临床研究)的文章^[13],该文献共被引115次。共被引次数较高的文献主要是研究熊果酸的功能活性、药理作用、治疗潜力,说明这些领域为熊果酸研究者所共同关注的热点。共被引次数较多的文献对熊果酸领域的研究有着深远的指导意义。

表7 熊果酸研究排名前5位的共被引文献

| 共被引文献题目 | 第一作者 | 发表年份 | 期刊 | 共被引次数 |
|---|-----------|------|-------------------------------------|-------|
| Ursolic acid in cancer prevention and treatment; molecular targets, pharmacokinetics and clinical studies | Shanmugam | 2013 | <i>Biochemical Pharmacology</i> | 115 |
| Ursolic acid (UA): a metabolite with promising therapeutic potential | Kashyap | 2016 | <i>Life Sciences</i> | 112 |
| Ursolic acid; a pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities | Wozniak | 2015 | <i>Molecules</i> | 86 |
| Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives | Liu | 2005 | <i>Journal of Ethnopharmacology</i> | 76 |
| Ursolic acid from apple pomace and traditional plants; a valuable triterpenoid with functional properties | Cargnin | 2017 | <i>Food Chemistry</i> | 64 |

4 讨论

本研究基于文献计量学的相关理论,借助CiteSpace可视化分析工具,对文献质量较高、研究较集中的WOS数据库近20年收录的熊果酸相关领域的研究文献进行了可视化分析,并对可视化图谱节点背后的信息进行了挖掘与整理,直观地展示出了近年来熊果酸研究领域文献发文趋势、作者与机构合作特征,展示了熊果酸领域目前主要研究内容、研究热点及未来研究方向。

本研究显示,熊果酸在国际研究中受到持续关注。中国学者和中国机构为研究熊果酸的主要群体,这与熊果酸作为传统中药活性成分的情况相符。抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗炎等药理作用一直是熊果酸领域的研究重点,诱导细胞凋亡、氧化应激、自噬等作用机制以及纳米颗粒等药物输送方式是未来一段时间的研究方向。

近年来,熊果酸药理学研究集中在其抗肿瘤作用,包括大肠癌、肝癌、非小细胞肺癌、口腔癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌等多个癌种。在熊果酸的抗癌作用机制中,诱导细胞凋亡和激活细胞自噬是学者们最为关注的方面^[14-15]。熊果酸诱导细胞凋亡是其发挥抗肿瘤特性的主要机制,而其激活细胞自噬可能成为“诱导细胞凋亡疗法”治疗恶性肿瘤的一种补充机制。此外,熊果酸的氧化应激机制研究也较为广泛,除了在癌症中的研究外,在缺血性疾病、精神疾病和神经退行性疾病的防治中也开展了大量的研究^[16]。

结合关键词时区图(具体结构图略)可知,在抗菌活性方面,过去有文献报道,熊果酸与 β -内酰胺类、四环素类抗菌药物有协同抗菌潜力^[17]。近年来,熊果酸对致病菌的直接抗菌活性受到越来越多学者的关注。有报道,熊果酸可影响细菌膜的完整性,可抑制蛋白质的合成和代谢,从而发挥抗耐甲氧西林金葡菌的作用^[18],由此可见,熊果酸作为一种有研究潜力的抗菌剂,也成为了学者们关注的热点。另有报道显示,熊果酸可通过外排泵逆转耐药大肠杆菌和耐多药大肠杆菌的耐药潜力,可作

为治疗多重耐药革兰氏阴性杆菌感染的增效剂^[19],其对病原菌耐药性的调节作用可能是未来学者们研究的方向。有报道,熊果酸通过生成活性氧和一氧化氮来显著降低细胞内结核分枝杆菌数量,通过多药耐药相关蛋白8诱导激活人单核细胞的吞噬过程,参与了分枝杆菌感染过程中巨噬细胞的胞内杀伤作用^[20]。有研究表明,熊果酸能够抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成,影响生物膜的整体结构^[21]。可见,熊果酸抗菌效果显著,随着近年来其发挥抗菌作用的结构、抗菌机制、协同抗菌效应逐渐被发现,为其作为临床抗菌药物的开发利用提供了理论基础。

在抗氧化及抗炎活性方面的研究表明,熊果酸与拓扑异构酶II的三磷酸腺苷酶活性位点有较强的亲和力,可发挥高效的抗氧化、抗细胞增殖的作用^[22]。有研究表明,熊果酸可通过核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路阻断线粒体通透性转换孔诱导的多巴胺能神经元变性而发挥抗炎活性^[23];此外,熊果酸还可通过调节NF- κ B/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体途径显示出其抗炎特性,从而改善骨关节炎^[24]。由此可见,熊果酸在多种慢性炎症性疾病中的治疗作用是学者们研究的重点。

熊果酸治疗人类疾病的潜力巨大,但低生物利用度和低溶解度一直是其在临床广泛应用的瓶颈,其低渗透性和低水溶性导致治疗效果低、生物利用度有限^[25]。学者们对熊果酸的化学性质进行了大量研究,并对其结构进行了分子修饰^[26],同时研究了纳米颗粒等药物输送载体,为临床使用该药奠定了基础。

综上所述,本研究较为直观地展示了熊果酸国际研究动态发展变化并预测了其未来研究的趋势。由于文献检索范围仅限于WOS数据库,未对国内相关文献进行系统检索,故未来的研究可通过搜索多个文献数据库,扩大样本范围,对比中外研究,对熊果酸整体研究热点与趋势再进行深入探索与分析。

参考文献

- [1] 黄镜,孙燕.熊果酸的抗肿瘤活性[J].中国新药杂志,1997,6(2):23-26.
- [2] THOMPSON D F, WALKER C K. A descriptive and historical review of bibliometrics with applications to medical sciences[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(6):551-559.
- [3] 闫园园,唐红波,阴赫宏,等.基于CiteSpace的国内外妊娠期用药研究文献分析[J].中国药房,2020,31(10):1239-1246.
- [4] 刘则渊,陈悦,侯海燕,等.科学知识图谱方法与应用[M].北京:人民出版社,2008:110.
- [5] 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.
- [6] ZOU J J, LIN J F, LI C, et al. Ursolic acid in cancer treatment and metastatic chemoprevention: from synthesized derivatives to nanoformulations in preclinical studies[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(4):245-256.
- [7] SHAO J W, FANG Y F, ZHAO R R, et al. Evolution from small molecule to nano-drug delivery systems: an emerging approach for cancer therapy of ursolic acid[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(6):685-700.
- [8] SHEN Z C, LI B W, LIU Y J, et al. A self-assembly nano-drug delivery system based on amphiphilic low generations of PAMAM dendrimers-ursolic acid conjugate modified by lactobionic acid for HCC targeting therapy[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(2):227-236.
- [9] OPREAN C, MIOC M, CSÁNYI E, et al. Improvement of ursolic and oleanolic acids' antitumor activity by complexation with hydrophilic cyclodextrins[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83:1095-1104.
- [10] SOICA C, OPREAN C, BORCAN F, et al. The synergistic biologic activity of oleanolic and ursolic acids in complex with hydroxypropyl- γ -cyclodextrin[J]. *Molecules*, 2014, 19(4):4924-4940.
- [11] 段蓉, 李正翔. 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(1):116-122.
- [12] 林志健, 王雨, 郭凡帆, 等. 菊苣研究进展的CiteSpace知识图谱分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(18):4490-4499.
- [13] SHANMUGAM M K, DAI X Y, KUMAR A P, et al. Ursolic acid in cancer prevention and treatment: molecular targets, pharmacokinetics and clinical studies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(11):1579-1587.
- [14] KIM K, SHIN E A, JUNG J H, et al. Ursolic acid induces apoptosis in colorectal cancer cells partially via upregulation of microRNA-4500 and inhibition of JAK2/STAT3 phosphorylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1):E114.
- [15] HE M, ZHANG M, SUN Q, et al. Mechanism of ursolic acid in regulating colorectal cancer cell HCT116 autophagy through hedgehog signaling pathway[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2021, 46(5):1217-1223.
- [16] RAMOS-HRYB A B, PAZINI F L, KASTER M P, et al. Therapeutic Potential of ursolic acid to manage neurodegenerative and psychiatric diseases[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(12):1029-1041.
- [17] WANG C M, CHEN H T, WU Z Y, et al. Antibacterial and synergistic activity of pentacyclic triterpenoids isolated from *Alstonia scholaris*[J]. *Molecules*, 2016, 21(2):139.
- [18] WANG C M, JHAN Y L, TSAI S J, et al. The pleiotropic antibacterial mechanisms of ursolic acid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Molecules*, 2016, 21(7):E884.
- [19] DWIVEDI G R, MAURYA A, YADAV D K, et al. Drug resistance reversal potential of ursolic acid derivatives against nalidixic acid-and multidrug-resistant *Escherichia coli*[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86(3):272-283.
- [20] PODDER B, JANG W S, NAM K W, et al. Ursolic acid activates intracellular killing effect of macrophages during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25(5):738-744.
- [21] PAUL BHATTACHARYA S, MITRA A, BHATTACHARYA A, et al. Quorum quenching activity of pentacyclic triterpenoids leads to inhibition of biofilm formation by *Acinetobacter baumannii*[J]. *Biofouling*, 2020, 36(8):922-937.
- [22] SRINIVASAN R, ARUNA A, LEE J S, et al. Antioxidant and antiproliferative potential of bioactive molecules ursolic acid and thujone isolated from *Memecylon edule* and *Elaeagnus indica* and their inhibitory effect on topoisomerase II by molecular docking approach[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8716927.
- [23] RAI S N, ZAHRA W, SINGH S S, et al. Anti-inflammatory activity of ursolic acid in MPTP-induced parkinsonian mouse model[J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(3):452-462.
- [24] WANG C L, GAO Y, ZHANG Z K, et al. Ursolic acid protects chondrocytes, exhibits anti-inflammatory properties via regulation of the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway and ameliorates osteoarthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130:110568.
- [25] MLALA S, OYEDEJI A O, GONDWE M, et al. Ursolic acid and its derivatives as bioactive agents[J]. *Molecules*, 2019, 24(15):E2751.
- [26] SON J, LEE S Y. Therapeutic potential of ursolic acid: comparison with ursolic acid[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11):1505.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-07-18)

(编辑:刘明伟)