

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.008

论著 · 临床研究

近 10 年国内外儿童结核性脑膜炎 研究论文的可视化研究

甘靖 叶少林 罗蓉 母得志 万朝敏

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 将共词分析引入儿童结核性脑膜炎的现状研究, 比较近 10 年该研究领域国内外研究主题的异同, 寻找中国该研究领域的优势和薄弱环节。**方法** 检索 Pubmed、中国知网、维普、万方数据库并纳入符合研究标准的文献, 利用 Ucinet 6.0 及 Netdraw 绘制共现分析图, 将高频关键词之间的共篇关系可视化。**结果** 共查得儿童结核性脑膜炎国外相关研究文献 226 篇, 国内研究文献 186 篇, 成功建立国内外儿童结核性脑膜炎研究论文高频关键词的共现分析图。国外相关研究较国内更为丰富与充分, 其在耐药结核、结核与艾滋病、结核流行病学研究方面多于国内研究, 关键词也更为规范; 国内研究则更注重结核的预防接种、护理方面的研究。**结论** 国内外关于儿童结核性脑膜炎的研究总体方向基本相同, 国外文献的网络图更为复杂, 主题词的使用更为规范。中国儿童结核性脑膜炎学科发展处于良好状态, 未来需在耐药结核、结核流行病学、结核与艾滋病的关系等方面进行更多的研究。
[中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 415-420]

[关键词] 结核性脑膜炎; 共词分析; 研究现状; 对比研究; 儿童

A visualization study of research papers on childhood tuberculous meningitis in China and abroad over the past decade

GAN Jing, YE Shao-Lin, LUO Rong, MU De-Zhi, WAN Chao-Min. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wan C-M, Email: wcm0220@sina.com)

Abstract: Objective To introduce co-word analysis into the analysis of the current research status of childhood tuberculous meningitis, to compare the similarities and differences in research topics of the field in China and abroad over the past decade, and to discover the advantages and weak links in the study field in China. **Methods** PubMed, CNKI, VIP, and Wanfang Data were searched for the articles which met the inclusion criteria. Ucinet 6.0 and Netdraw were used for co-occurrence analysis, and the co-article relationship between high-frequency key words was visualized. **Results** A total of 226 articles abroad and 186 Chinese articles on childhood tuberculous meningitis were obtained. The figures for co-occurrence analysis of high-frequency key words in research articles on childhood tuberculous meningitis in China and abroad were successfully plotted. Compared with the studies in China, the studies abroad were more sophisticated and well-developed, with more studies on drug-resistant tuberculosis, the relationship between tuberculosis and AIDS, and the epidemiology of tuberculosis. The key words listed in the studies abroad were more standard. The studies in China on childhood tuberculous meningitis concentrated on vaccination and nursing. **Conclusions** In general, the studies on childhood tuberculous meningitis in China and abroad have the same directions. The studies abroad have a complicated network and use more standard key words. The studies on childhood tuberculous meningitis are well conducted in China. However, more studies are needed for drug-resistant tuberculosis, the relationship between tuberculosis and AIDS, and the epidemiology of tuberculosis in future.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(5): 415-420]

Key words: Tuberculous meningitis; Co-word analysis; Research status; Comparative study; Child

[收稿日期] 2016-01-26; **[接受日期]** 2016-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81501301); 教育部科研基金(IRT0935); 国家临床重点专科建设项目(1311200003303)。

[作者简介] 甘靖, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 万朝敏, 女, 教授。

结核性脑膜炎是造成儿童死亡及伤残的重要原因,也是近年国内外的研究重点,但目前仍缺乏对全国儿童结核性脑膜炎领域研究现状的全面分析和评估,并且缺乏与国外相同领域研究现状的比较分析。

从诞生到成熟,共词分析法已走过了40余年。但对于国内医学领域来说,共词分析法还是很新颖的一种统计学方法。它主要通过分析高频关键词之间的共词关系来确立此研究领域的热点并客观地反映研究热点之间的内在联系,再通过可视化研究的方法深入浅出地转换为直观的图形,从而了解该学科发展历史、整体知识架构以及前沿领域,为学科发展提供参考。关键词在所有文献中出现的频率越高,代表其在该领域的研究越处于中心位置,而关键词对在同一文献中出现的次数越多,代表它们的关系越紧密^[1-2]。本文将共词分析法引入儿童结核性脑膜炎研究领域,对国内外2005~2015这10年间儿童结核性脑膜炎领域相关的专家所发表的文献通过共词分析进行梳理,找出儿童结核性脑膜炎领域的热点词汇,从这些热点词汇对国内外近10年儿童结核性脑膜炎研究现状进行分析,以了解国内外的研究差距所在,为国内该领域今后的研究方向提供参考。

1 资料与方法

在中国知网、维普、万方数据库搜索项中输入关键词“结核性脑膜炎”以及“儿童”,在Pubmed数据库中输入关键词“child”“tubercular meningitis”,并且对儿童结核性脑膜炎领域中相关文献的发表时间做出了规定:从2005年5月到2015年4月这10年期间,Pubmed数据库所查得第一作者为中国作者的文献划为国内研究论文。对文献进行评估及查重后,排除综述、重复文献、会议记录、摘要、非儿童结核性脑膜炎研究等无关文献,最终纳入与儿童结核性脑膜炎相关的全部文献(国外226篇,国内186篇)。利用Excel 2013录入所有文献关键词并进行整理,通过阅读文献内容,在该领域专家的指导下将具有相同意义的但却用不同形式进行表达的热点词汇统一用一个医学领域统一的词汇进行表示(比如用“结核性脑膜炎”来代替“结脑”,将“核磁共振”

置换为“MRI”,并将“儿童”“结核性脑膜炎”合并为“儿童结核性脑膜炎”),使用微软公司推出的办公产品Excel软件中数据透视表对上述的热点词汇在相关文献中出现的频率进行统计,并利用Donohue给出的能够通过词汇出现的频数对词汇的重要性进行判断的公式对得到的所有词汇的频数进行热点判别^[3]。

通过Excel软件提供的矩阵分析功能对找出的所有的热点词汇之间的关联进行相关性分析,并通过Ucinet 6.0^[4]软件绘制热点词汇关系的二维图像,方便人们迅速地对儿童结核性脑膜炎的热点词汇之间的关系进行了解。在对所得到的二维图像进行分析时,应该要注意以下几点:一是在二维图像重心位置的词汇是该研究领域中最主要的词汇,二是二维图像中点的形状越大,表示该词汇出现的频率越高,三是点与点之间的距离的远近表示其所代表的词汇之间的相关性的大小。

2 结果

2.1 儿童结核性脑膜炎研究文献分布特征

国内关于儿童结核性脑膜炎的研究文献高峰出现在2010年,考虑可能与2010年为第五次全国结核流行病学研究有关;国外研究文献高峰在2009年及2013年(图1),考虑可能与此期间 γ -干扰素释放试验在全球推广有关。近10年国内外所发表的儿童结核性脑膜炎相关研究文献呈快速上升的趋势,且国内外的发文量相当(图2)。单从发文量来看,对于儿童结核性脑膜炎的关注度,国内研究的力度是十分大的,这也与我国是结核病高发病地区有关。

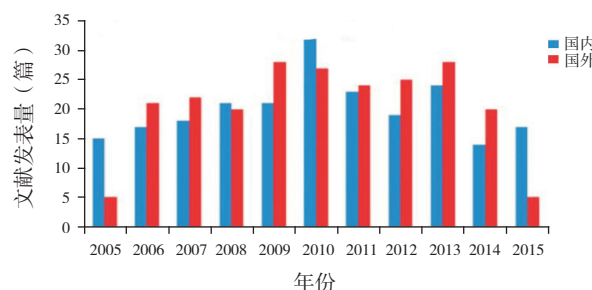


图1 国内外儿童结核性脑膜炎各年文献发表量 国内研究文献高峰出现在2010年,国外研究文献高峰在2009年及2013年。

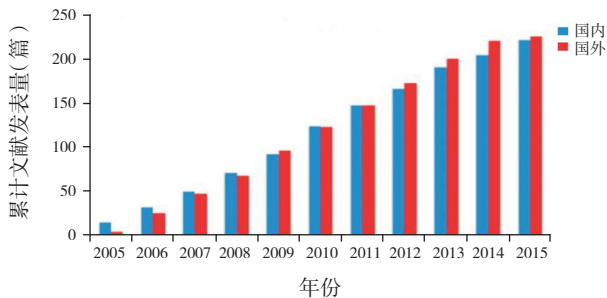


图 2 国内外儿童结核性脑膜炎各年累计发文量 近 10 年来国内外所发表的相关文献呈快速上升的趋势,且国内外的发文量相当。

2.2 高频关键词

由数据透视得到的结果可知,国内文献相关

词频为 1 的关键词有 91 个,则 $I_1=91$;通过公式计算可得 $T=12.5$,统计词频 ≥ 13 的高频关键词共 17 个,分别为“儿童结核性脑膜炎”“脑脊液检查”“卡介苗”“接触史”“发病率”“临床分析”“早期诊断”“脑脊液置换”“化脓性脑膜炎”“病毒性脑炎”“鞘内注药”“肺外结核”“诊断”“预防接种”“原发性肺结核”“治疗”“护理”。但由于高频关键词数目较少,并不能显示目前国内研究的全貌,在满足研究结果内容丰富全面的前提下,限制高频关键词过多会影响分析结果。故取词频 ≥ 5 的关键词作为高频关键词,共 38 个(表 1)。同理,取国外文献词频 ≥ 8 的关键词作为高频关键词,共 64 个(表 2)。

表 1 国内文献高频关键词词频及比例

关键词	词频	百分比	关键词	词频	百分比	关键词	词频	百分比
儿童结核性脑膜炎	270	33.7	预防接种	15	1.9	并发症	6	0.8
脑脊液检查	48	6.0	原发性肺结核	14	1.8	脑室-腹腔分流术	6	0.8
卡介苗	44	5.5	治疗	14	1.8	重症结核	6	0.8
接触史	31	3.9	护理	13	1.6	基因	6	0.8
发病率	27	3.4	血行播散型肺结核	12	1.5	误诊	6	0.8
临床分析	26	3.3	回顾性研究	12	1.5	阳转率	6	0.8
早期诊断	25	3.1	结核病	12	1.5	接种不良反应	6	0.8
脑脊液置换	24	3.0	队列研究	10	1.3	MRI	5	0.6
化脓性脑膜炎	24	3.0	抗结核药物	9	1.1	成人	5	0.6
病毒性脑炎	21	2.6	粟粒型结核	8	1.0	继发性肺结核	5	0.6
鞘内注药	20	2.5	预后	7	0.9	脑干听觉诱发电位	5	0.6
肺外结核	17	2.1	CT	7	0.9	少数民族	5	0.6
诊断	17	2.1	耐药结核	7	0.9			

表 2 国外文献部分高频关键词词频及比例

关键词	词频	百分比	关键词	词频	百分比	关键词	词频	百分比
儿童结核性脑膜炎	111	8.2	磁共振	18	1.3	脑脊液 / 微生物学	11	0.8
结核性脑膜炎 / 诊断	103	7.6	X 线断层扫描	18	1.3	HIV 感染 / 并发症	11	0.8
耐药结核	95	7.0	前瞻性研究	18	1.3	早期诊断	11	0.8
婴儿, 新生儿	68	5.0	脑积水 / 手术	17	1.3	抗结核药 / 药理学	11	0.8
结核性脑膜炎 / 药物治疗	58	4.3	结核分支杆菌 / 遗传学	17	1.3	疾病严重指标	10	0.7
结核性脑膜炎 / 并发症	57	4.2	随访研究	15	1.1	病例对照研究	10	0.7
回顾性研究	50	3.7	危险因素	15	1.1	脑积水 / 微生物学	9	0.7
抗结核药 / 治疗用途	42	3.1	脑积水 / 病因学	15	1.1	结核性脑膜炎 / 血	9	0.7
治疗结局	39	2.9	结核性脑膜炎 / 手术	14	1.0	生物标志 / 脑脊液	9	0.7
结核分支杆菌 / 分离和纯化	38	2.8	结核性脑膜炎 / 免疫学	14	1.0	联合用药	9	0.7
结核分支杆菌 / 流行病学	37	2.7	结核性脑膜炎 / 影像学	14	1.0	队列研究	9	0.7
结核分支杆菌 / 脑脊液	37	2.7	异烟肼 / 治疗用途	14	1.0	疾病进展	9	0.7
结核分支杆菌 / 微生物学	34	2.5	结核分支杆菌 / 药物作用	14	1.0	微生物药敏试验	9	0.7

由图3可以看到,在整个国内研究领域中以“儿童结核性脑膜炎”为核心,“早期诊断”“接触史”“发病率”“脑脊液检查”“脑脊液置换”“卡介苗”“护理”为主要研究热点,其余大部分研

究集中在“抗结核药物”“临床分析”“脑室-腹腔分流术”“预后”等方面。在整个关键词共词分析网络中,关系较为亲密的是“儿童结核性脑膜炎”与“卡介苗”、“儿童结核性脑膜炎”以及“接触史”“脑脊液检查”与“早期诊断”等。

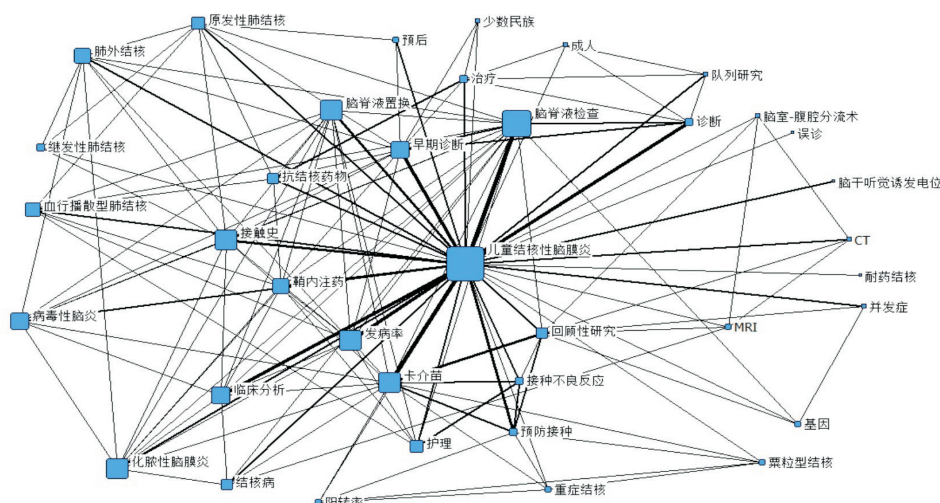


图3 国内文献高频关键词的共现分析图 以“儿童结核性脑膜炎”为核心,“早期诊断”“接触史”“发病率”“脑脊液检查”“脑脊液置换”“卡介苗”“护理”为研究热点。

国外文献的网络图更为复杂,主题词的使用更为规范。在整个国外研究领域中仍以“儿童结核性脑膜炎”为核心,“诊断”“药物治疗”“流行病学”“脑脊液检查”“结核与 HIV 感染”“耐药结核”“病原微生物学”“预后”为主要研究热点,

其余大部分研究集中在“病理学”“回顾性研究”“影像学检查”“死亡率”及“疾病进展”等方面。在整个关键词共词分析网络中,关系较为亲密的是“耐药结核”与“药物治疗”、“MRI”与“预后”、“脑脊液检查”与“早期诊断”等(图4)。

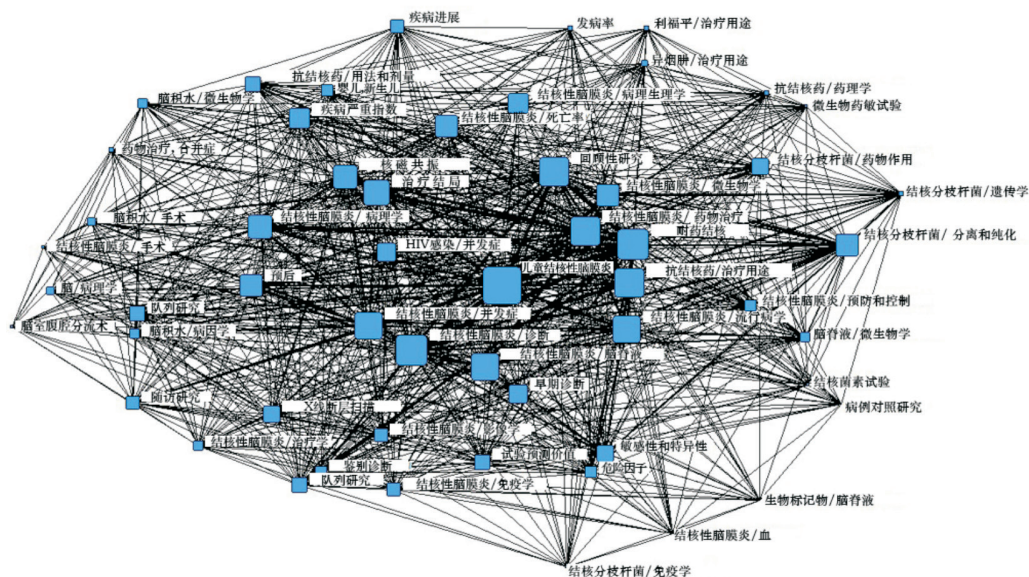


图4 国外文献高频关键词的共现分析图 以“儿童结核性脑膜炎”为核心,“诊断”“药物治疗”“流行病学”“脑脊液检查”“结核与HIV感染”“耐药结核”“病原微生物学”“预后”为主要研究热点。

3 讨论

共词分析方法基于统计学基础的一种能够对当前所有的研究领域中热点现象以及该领域的结构特征做出分析的一种方法。它的主要思想是利用该研究领域中热点词汇之间的联系来对该领域如今的发展方向以及发展进程做出预测与估计^[1]。可视化研究可直观反映国内外儿童结核性脑膜炎研究主题发展及衍变情况。本研究通过基于共词分析的可视化研究证实,国内外儿童结核性脑膜炎研究的原始驱动力均为临床需求,进而推动流行病学、病因学、预防、诊断、临床表现、药物治疗、手术治疗、预后等方面的研究和发展。作为一门需要临床流行病学及实验室辅助科室支持的学科,相关技术领域的突破必将服务于临床需求,进一步推动学科间相互发展。

对比国内外文献高频关键词的共现分析图可以发现几个相同的核心主题,如“早期诊断”“临床表现”“药物治疗”“预后”等,表明国内外的研究总体方向基本相同,中国儿童结核性脑膜炎学科发展处于良好状态,其他不同研究主题则提示国内外相关研究各具特点。早期诊断与治疗对于成功治疗儿童结核性脑膜炎,改善预后,减少其致残率及病死率至关重要,这是国内外研究的重点之一^[5-6]。儿童结核性脑膜炎早期诊断的科学基础必须建立在实验室检测技术水平突破性进展及合理应用各项技术学之上,国内外学者在这方面都做了大量工作^[6-9]。 γ -干扰素释放试验、腺苷脱氨酶检测以及人体脑脊液中乳酸盐含量分析都可以诊断出儿童是否患有结核性脑膜炎,并且和传统的方法相比,这些诊断方法具有很高的灵敏度。另外,胸部X片、头颅CT和MRI可以提高对儿童结核性脑膜炎诊断的准确性^[10]。但目前国内关于CT、MRI的研究方法较为单一,仅为同一结论的简单重复,所得结论高度统一,尚缺少关于CT、MRI在儿童结核性脑膜炎早期诊断价值中的对比研究。因此,关于影像学对儿童结核性脑膜炎早期诊断价值的系统评价是将来研究的一个重点。“结核药物治疗”仍是国内外近10年研究的核心^[5-6],非药物治疗的研究也提示均能取得较好的疗效^[6,11],值得推广,但同时需要更多的随机对照试验及系统评价来研究其有效性及安全性。

国内学者研究发现年龄、脑膜刺激征、临床分期、住院时间长短、抽搐、脑干听觉诱发电位、头颅CT、肢体瘫痪、意识障碍等临床特征对儿童结核性脑膜炎预后提示作用^[12-13],但这些都是针对儿童结核性脑膜炎近期预后的研究,尚无针对长期预后的前瞻性研究或回顾性研究,国外学者在对这些方面所做的工作就显得更多一些^[14]。

除上述相同的核心主题研究外,国外学者近10年来还着重对于“结核流行病学”“耐药结核”“结核与艾滋病”等方面进行了更多、更深入的研究,而这些方面恰恰是国内研究相对较为薄弱的环节。

世界卫生组织出版的《2014年全球结核病报告》中指出:在2013年,全球202个国家共有900万人感染结核,并有150万人死亡^[15]。中国患有结核病的人数仅次于印度居世界第2位^[12,15],但目前缺少最新的全国儿童结核性脑膜炎的发病率、发病年龄、病死率、致残率等流行病学资料^[16]。2010年第五次全国结核流行病学研究仅调查了15岁以上人群,并未对15岁以下儿童人群结核患病情况进行调查。目前国内关于儿童结核性脑膜炎的流行病学研究主要以区域性研究为主,如吉林市、汕头市、广州市儿童结核性脑膜炎流行病学的回顾性研究^[17-18],尚缺乏全国范围的儿童结核性脑膜炎流行病学研究。

耐药结核及耐多药结核问题目前已成为全球结核病控制及治疗的重要问题。世界卫生组织估计,2011年全世界约有50万耐多药结核病新发病例。这些病例中,约有60%发生在印度、中国、巴西、俄罗斯联邦和南非,其中印度和中国约占一半^[15]。Zignol等^[19]研究发现东欧和中亚存在一个耐多药结核病带,但该地区许多国家仍然缺乏可靠的耐多药结核病监测系统,而耐多药结核病监测工作对于疾病和死亡负担、治疗结果、筹资机制以及新的耐药结核病诊断工具、药物和疫苗等信息起着至关重要的作用。另外,研究学者们认为耐多药结核病与HIV感染很可能也有关联,但在全世界确诊结核病人中,只有34%的病人接受了HIV检测^[20],无法获得准确的全世界HIV血清检测数据,因此还并未能证实两者之间联系^[19]。本研究发现国内文献中“耐药结核”所占高频词比例较低,离整个网络图中心也较远,说明近10年国内对于耐药结核、耐多药结核的研究偏少,国内学

者对于儿童耐药性结核性脑膜炎的流行病学、诊断、治疗、预后的研究需要更多的投入。国内学者关于儿童结核性脑膜炎与艾滋病的研究也较少,可能与儿童期艾滋病发病率低及国内学者对此重视不够有关。

结核的预防是结核控制工作中的一项重要内容,在世界卫生组织“控制结核战略”专门提到支持开发有效预防结核的新工具,以保证实现2006~2015年控制结核全球计划^[21]。但通过共现分析图的对比可以发现,国外文献对于儿童结核性脑膜炎的预防及疫苗接种的相关研究相对较少,并未出现在高频关键词之列;而国内文献的相关研究报道较丰富。自上世纪70年代以来,世界医疗卫生组织就开始开展了全球范围内的计划免疫,并且该计划中一项重要的内容就是要求世界各国都应该对本国刚出生的婴幼儿及早注射卡介苗,增强儿童抗结核病的能力。多重耐药结核、合并HIV感染、移民等诸多问题,使结核病的防治更加棘手,而结核的控制须靠有效的疫苗。另外从图3中可看到,国内文献关于“接种不良反应”及“阳转率”的研究也不在少数,较多的护理相关的文献对于接种常见问题分析、接种不良反应原因分析及处理、接种技术的改进等方面有丰富的内容。此外,国内“护理”相关的研究也比国外文献更为丰富,“护理”在国内文献高频关键词中所占比例达1.62%,说明国内学者更为注重儿童结核性脑膜炎的护理研究^[22]。

本研究通过基于共词分析的可视化研究,初步展示了国内外儿童结核性脑膜炎的研究结构现状与热点,借此发现国内外的研究差距所在,希望能为国内该领域今后的研究方向提供参考。虽然检索的数据库有限,检索结果不能囊括现有的全部研究,但其对整体宏观研究的影响较小,本研究的可信度依然较高。另外,本研究发现国内文献的主题词使用不规范是一类较大的问题,建议国内学者将来撰写论文时可参考Mesh主题词,这样更有利于与国际研究接轨。最后,本研究从检索文献到文章发表至少有8个月时间,使得研究结果有一定的信息滞后性,但对于可视化网络整体结构不会产生较大影响。

[参考文献]

- [1] 苏敬勤,许昕傲,李晓昂.基于共词分析的我国技术创新政策结构关系研究[J].科技进步与对策,2013,30(9):110-115.
- [2] 鲍珊,杨晓燕,唐军,等.新生儿黄疸研究现状的共词分析[J].中国当代儿科杂志,2014,16(8):820-823.
- [3] 包惠民,李智.CNKI数据实现ucinet共现分析的方法及实证分析[J].软件导刊(教育技术),2012,11(1):91-93.
- [4] JJ V. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1): 110-124.
- [5] Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(10): 947-957.
- [6] Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(10): 999-1010.
- [7] 王春雨,王振国,刘金华,等.应用TaqMan荧光定量PCR检测牛分枝杆菌[J].中国预防兽医学报,2011,33(2):133-136.
- [8] 张昆南,许自强,王朝东,等.脑脊液中检测结核分枝杆菌特异性抗原对结核性脑膜炎的诊断意义[J].中华神经科杂志,2011,44(2):86-90.
- [9] Blok N, Visser DH, Solomons R, et al. Lipoarabinomannan enzyme-linked immunosorbent assay for early diagnosis of childhood tuberculous meningitis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(2): 205-210.
- [10] Torres C, Riascos R, Figueroa R, et al. Central nervous system tuberculosis[J]. Top Magn Reson Imaging, 2014, 23(3): 173-189.
- [11] Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review[J]. Acta Neurochir (Wien), 2015, 157(10): 1665-1678.
- [12] 廖琼,邓建军,邓思燕,等.儿童结核性脑膜炎近期预后的影响因素[J].中国当代儿科杂志,2012,14(5):328-331.
- [13] 冒青,李磊,李娟.脑干听觉诱发电位对结核性脑膜炎的预后评估价值[J].实用儿科临床杂志,2011,26(16):1283-1285.
- [14] Jain SK, Ordonez A, Kinikar A, et al. Pediatric tuberculosis in young children in India: a prospective study[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 783698.
- [15] World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. WHO [EB/OL]. [Oct 27, 2015]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/zh/.
- [16] 游永红,端木宏谨.我国儿童结核病流行和防治重点[J].中华儿科杂志,2006,44(4):243-245.
- [17] 宫平,于明霞,桑旭文.吉林市573例儿童结核性脑膜炎发病情况回顾性研究[J].中国实用医药,2013,8(29):94-95.
- [18] 卓少宏,杨仪,伍成峰,等.汕头市2005~2010年儿童结核病流行病学与临床分析[J].中国热带医学,2012,12(6):688-690.
- [19] Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010[J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(2): 111-119D.
- [20] World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011[J]. Aust NZ J Public Health, 2011, 36(5): 497-498.
- [21] Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy[J]. Lancet, 2006, 367(9514): 952-955.
- [22] 吴莹.儿童结核性脑膜炎的临床观察及护理[J].全科护理,2014,12(30):2809-2811.

(本文编辑:邓芳明)