

# 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析

段 蓉\*,李正翔<sup>#</sup>(天津医科大学总医院药剂科,天津 300052)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)01-0116-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.20



**摘要** 目的 探讨国内外药物警戒的研究现状与热点前沿,为科学评价药品安全性提供参考。方法 在Web of Science和中国知网数据库中检索药物警戒相关文献,检索时限均为建库起至2021年3月31日。采用Excel 2019软件、CiteSpace 5.7R2软件对年度发文量、研究者、国家/地区、机构以及关键词的共现、聚类和突现情况进行可视化处理并分析。结果与结论 共纳入国外文献5 422篇、国内文献966篇,国内外发文量均呈逐年增加趋势。国外研究者之间的合作较为紧密,而国内研究者合作较少。各国之间构建了密切的合作网络,主要集中在欧美等国。我国在该研究领域虽起步较晚,但自2018年起呈现较为迅猛的发展态势且持续至今。国内文献中,发文量较高的主要为国家药品监督管理机构、研究所及高校,但各机构合作关系较为薄弱。药品不良反应、安全性及相关高危因素是目前国外药物警戒的研究热点,前沿主要为针对疫苗、药物及治疗方法的药物警戒研究;国内药物警戒目前的研究热点为药品不良反应,且特别关注中药的安全性,建立“药品上市许可持有人”药物警戒体系是研究前沿。在药品安全性评价过程中不可仅局限于药品不良反应监测和报告,更应重视药物警戒的多环节、多维度研究证据的评价和应用,以有效促进安全合理用药。

**关键词** 药物警戒;安全性;药品不良反应;文献计量学;CiteSpace

## Bibliometric analysis of status quo and hot spots of domestic and foreign pharmacovigilance research

DUAN Rong, LI Zhengxiang (Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical College General Hospital, Tianjin 300052, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the status quo and hot spots of domestic and foreign pharmacovigilance research, so as to provide reference for scientific evaluation of drug safety. **METHODS** Relevant literature were searched from Web of Science and CNKI during the inception to Mar. 31st, 2021. Excel 2019 software and CiteSpace 5.7R2 software were used to visualize and analyze the co-occurrence, clustering and burst of annual document volume, researchers, countries/regions, institutions and keywords. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 5 422 foreign literature and 966 domestic literature were included, with an increasing trend year by year. The cooperation between foreign researchers was relatively close, while the cooperation between domestic researchers was less. A close network of cooperation was set up, mainly in Europe and the United States. China although the late start, but since 2018, there was a relatively rapid development trend and has continued so far. In domestic literature, the organizations with a large number of published literature were mainly national medicine regulatory authorities, research institute, colleges and universities, the cooperation of them was relatively weak. ADR, drug safety and relevant risk factors are the research hotspots of pharmacovigilance abroad; the frontier mainly focuses on pharmacovigilance research for vaccines, drugs and therapeutic methods. The current research hotspot in China is ADR, and special attention is paid to the safety of traditional Chinese medicine. The establishment of pharmacovigilance system of “Drug Marketing Authorization Holders” is the research frontier. In the process of drug safety evaluation, attention should be paid not only to the monitoring and reporting of ADR, but also to the evaluation and application of multi-link and multi-dimensional research evidence of pharmacovigilance, so as to effectively promote safe and rational drug use.

**KEYWORDS** pharmacovigilance; safety; ADR; bibliometrics; CiteSpace

药物警戒(pharmacovigilance)的概念由法国科学家于1974年首次提出<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2002年对药物警戒进行了完整定义:药物警戒是发现、评估、理解和预防药品不良反应

(adverse drug reaction)或任何其他与药物相关问题的活动和科学<sup>[2]</sup>。由此定义可见,药品不良反应是药物警戒的重要组成部分,但并非是其全部工作内容,两者存在一定的差异<sup>[3]</sup>。1999年11月,我国颁布了《药品不良反应监测管理办法(试行)》,2002年底各省、自治区、直辖市先后建立了各自的药品不良反应监测中心,我国药物警戒工作进入了规范化发展阶段。随着各国药物警戒体系的建立和不断完善,以及相关研究的不断进展<sup>[4-7]</sup>,如何应用其研究成果,科学、客观地评价药品安

\* 副主任药师,硕士。研究方向:医院药学、循证药学、药物经济学。电话:022-60362568。E-mail:duanrong2001@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学、循证药学、药物经济学。电话:022-60363702。E-mail:13820893896@163.com

全性以促进临床合理用药,成为重要的课题。

文献计量分析是一种定量分析方法<sup>[8]</sup>,它利用科学知识图谱,获取研究领域的发展动态及规律、展现研究热点,把控该领域的发展规律和未来研究方向<sup>[9-10]</sup>。基于此,本研究使用CiteSpace可视化知识图谱软件,对国内外药物警戒的研究现状进行文献计量学分析,并总结当前该领域的研究热点和前沿,旨在为客观科学地评价药物安全性提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

国外文献数据的检索平台为Web of Science (WOS),数据库来源为Web of Science Core Collection。国内文献数据的检索平台为中国知网,数据库来源为《中国科学引文数据库》《中文社会科学引文索引》《中文核心期刊要目总览》《科学引文索引》《工程索引》等。

英文检索主题为“pharmacovigilance”,同时补充检索“adverse reaction”;中文检索主题为“药物警戒”,同时补充检索“不良反应”。文献类型为“article”和“review”;纳入研究的语种限制为中英文。各数据库的检索年限为建库起至2021年3月31日。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究纳入标准为药物警戒相关的研究文献。本研究排除标准包括:会议、报纸、年鉴、专利、成果等类型文献;重复发表文献;与药物警戒无关的文献;具体药品的不良反应相关研究。

### 1.3 分析方法

采用Excel 2019软件对药物警戒相关研究文献的年度发文量进行统计分析。采用CiteSpace 5.7R2软件分别以研究者、国家/地区、机构为节点进行合作网络分析;以关键词为节点进行共现分析、聚类分析和突现(burst)分析;对结果进行可视化处理并绘制相关的科学知识图谱。

CiteSpace软件的相关参数设定如下:由于国内、国外相关文献起始发表时间不同,国外数据导入时间范围设定为1974年1月—2021年3月,国内数据导入时间范围设定为1997年1月—2021年3月;时区分割设置为1年,设定阈值为“TOP N=50”;其他参数为系统默认值。

## 2 结果与分析

### 2.1 年度发文量

按照中英文检索相关主题词,共检索到5 678篇国外文献、1 085篇国内文献;遵循纳入与排除标准,排除256篇国外文献、119篇国内文献。最终,本研究共纳入5 422篇国外文献、966篇国内文献,国外文献数量显著多于国内文献。在文献发表时间上,国外在1974年出现与药物警戒有关的文献,而国内直至1997年才有相关文献发表,由此可见,国内关于药物警戒的研究远远晚于国外。在总体趋势方面,国内外发文量均有所增加,但国外的增长趋势更明显。这表明国内外对药物警戒的重视程度均有所提高,但国内对其研究仍有待加强。国

内外相关研究年度发文量见图1(因检索时间截至2021年3月,故年度发文量统计中不计入2021年发表的文献)。

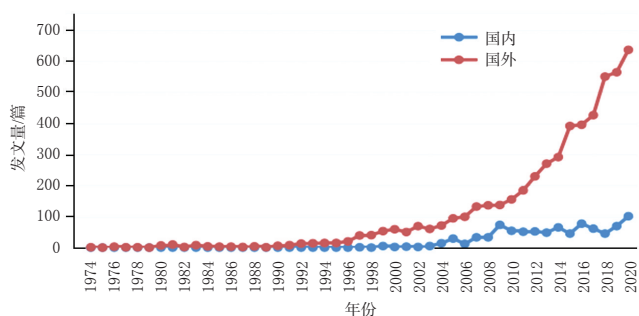


图1 国内外药物警戒相关研究的年度发文量

### 2.2 作者合作网络分析

通过作者合作网络可以分析出在该研究领域具有影响力的作者,以便于研究者寻找潜在合作者<sup>[11]</sup>。应用CiteSpace 5.7R2软件对作者的合作网络进行分析,结果见图2、图3。在图中,每个节点代表1个作者,以节点大小表示作者的发文量,以节点之间的连接表示作者的合作关系。在网络中的重要作用以中心度表示,即中介中心性<sup>[12]</sup>。

由图2可见,纳入的国外文献中,发文量排名第1位的作者为Montastruc,发文量为187篇(3.45%);其次为Lapeyremestre,发文量为90篇(1.66%);再次为Bagheri,发文量为81篇(1.49%)。发文较多的作者之间具有一定的合作性,但合作网络呈现为两个部分,且分界明显,这可能与研究国家/地区相关。在中心度方面,排名最高的为Montastruc(0.15);其次为Lapeyremestre(0.13)。由此结果推断,在药物警戒领域的主要研究者之间的合作可促进该领域的快速发展及深入研究。

由图3可见,国内文献中,发文量排名第1位的作者为张冰,发文量为59篇(6.11%);其次为张晓朦,发文量为33篇(3.42%);而大多数作者仅发表1~2篇文献。国内研究作者集中度较低,且尚未形成具有规模的合作团队。在中心度方面,排名最高的有宋海波、董铎、杜文民和侯永芳,但均仅为0.03。据此分析结果推断,我国相关研究者较为独立,尚未形成深入交流合作,这对药物警戒的深入研究及证据利用可能产生限制作用。

### 2.3 国家及机构合作网络分析

通过国家及机构合作网络可以分析出研究药物警戒较为集中的国家和机构,对完善体系建设和合理应用研究证据具有重要意义。本文应用CiteSpace 5.7R2软件对国外文献进行国家合作网络分析,对国内文献进行机构合作网络分析。国外文献的国家合作网络分析结果见表1、图4,包含中国在内的全球药物警戒相关文献排名前5位的国家突现情况见图5;国内文献的机构合作网络分析结果见图6。图4、图6中每个节点代表1个国家/机构,国家/机构发文量的多少由节点的大小表示,两个国家/机构存在合作关系以节点之间的连线表示。

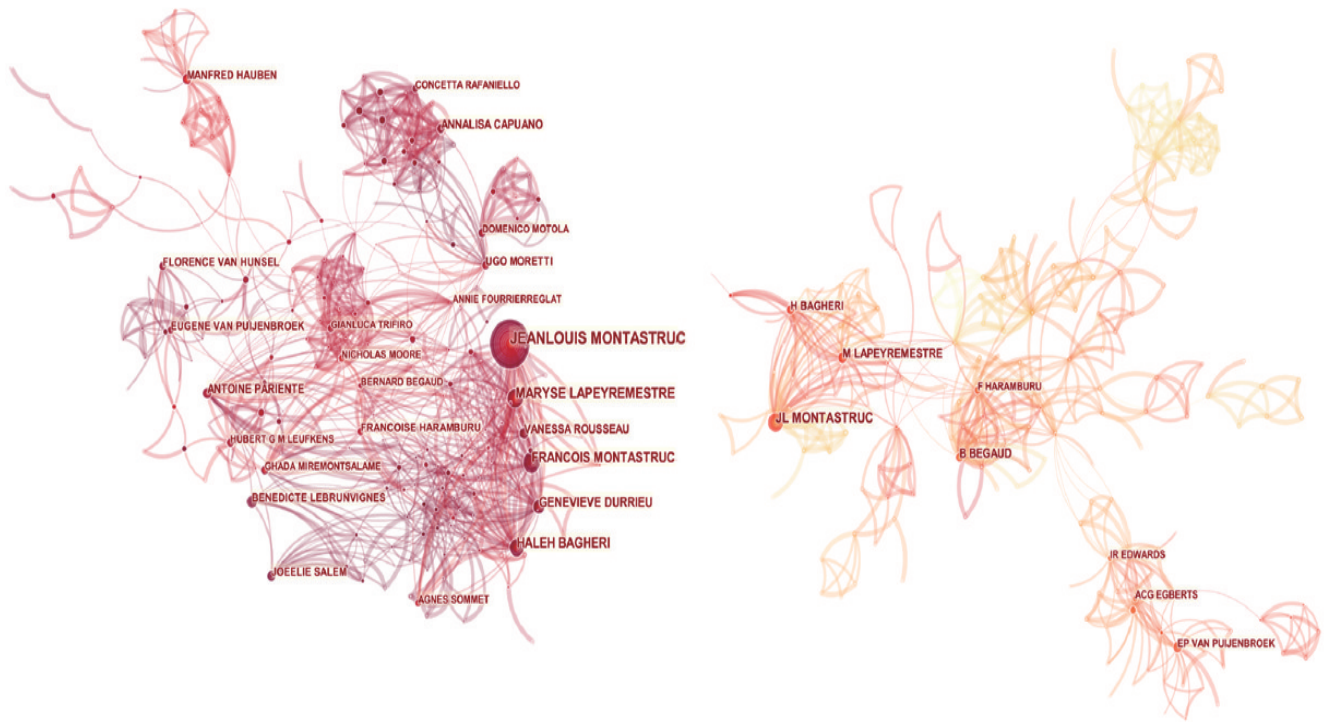


图2 国外药物警戒相关文献的作者合作网络



图3 国内药物警戒相关文献的作者合作网络

由表1和图4可见,国外文献中,各国之间的合作较为紧密。发文量及中心度排名前3位的国家均为法国、美国和英国。这在一定程度上表明,欧美国家建立了较为完善且成熟的药物警戒体系,且对全球的药品安全性监测具有重要影响和意义。而从图5可见,我国在药物警戒研究方面虽起步较晚,但自2018年起呈现较为迅猛的发展态势,且持续至今,说明我国对药物警戒的认识和研究已得到重视和提升,对加快建设及不断完善我国药物警戒体系、提高用药安全性具有重要意义。

表1 国外药物警戒相关文献发文量排名前5位的国家

国家	发文量/篇	中心度	占比/%
法国	1 025	0.29	18.90
美国	1 024	0.24	18.89
英国	666	0.15	12.28
意大利	413	0.06	7.62
荷兰	373	0.04	6.88

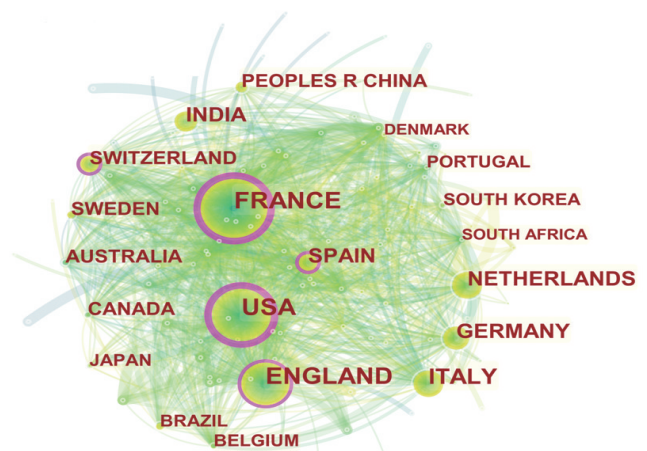
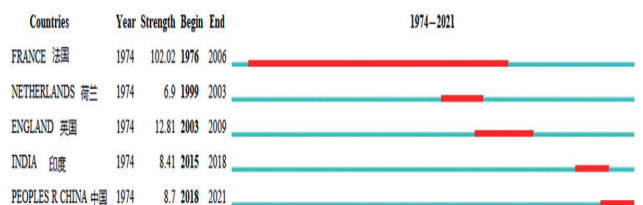


图4 国外药物警戒相关文献的国家合作网络



红色线段: 该突现的起止时间

图5 全球药物警戒相关文献排名前5位的国家突现情况(包含中国在内)



图6 国内药物警戒相关文献的机构合作网络

由图6可见,国内文献中,发文量较高的主要为国家药品监督管理局(包括国家食品药品监督管理局、国家食品药品监督管理局)药品评价中心、国家药品不良反应监测中心、北京中医药大学中药药物警戒与合理用药研究中心、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、北京中医药大学中药学院等,但合作关系也较为薄弱。该结论与前文中研究者之间的合作较少、没有形成具有规模的合作团队的结论一致。同时,值得关注的是,医疗机构相关研究发文量较少,但医疗机构作为药品临床应用的一线责任单位,应对药物警戒给予足够重视,加强相关研究。

## 2.4 关键词分析

2.4.1 共现性 关键词共现性分析是通过统计分析一组词的共现频率,以推测其联系疏密性的方法<sup>[12]</sup>。本文采用CiteSpace 5.7R2软件进行关键词共现性分析,结果见图7、图8(图中均排除了检索策略中包含的关键词)。

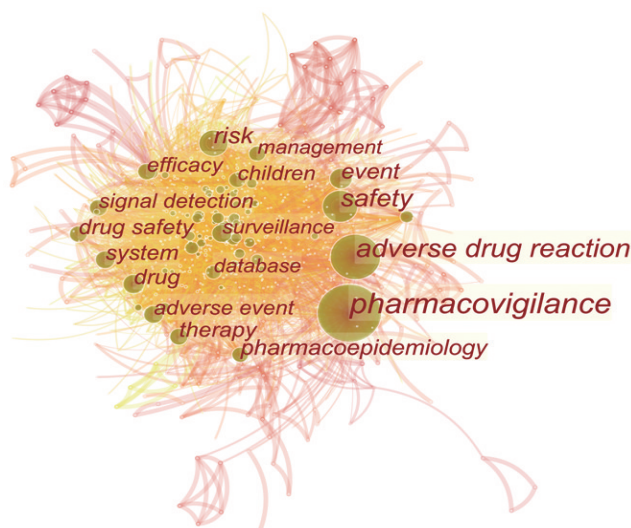


图7 国外药物警戒相关文献关键词共现网络

由图7可见,国外文献中共现次数排名前3位的关键词依次为“adverse drug reaction”(1 182篇)、“safety”(677篇)、“risk”(504篇);中心度排名前3位的关键词依次为“therapy”(0.12)、“adverse drug reaction”(0.08)、



图8 国内药物警戒相关文献关键词共现网络

“safety”(0.06)。通过对国外文献热门关键词进行深入分析,可以推测出药品不良反应、安全性及相关高危因素是目前药物警戒的研究热点。

由图8可见,国内文献中,共现次数排名前3位的关键词依次是“药品不良反应”(含“不良反应”,262篇)、“中药”(98篇)、“合理用药”(51篇);中心度排名前3位的关键词是“不良反应”(0.43)、“欧洲药品管理局”(0.22)、“FDA”(即美国食品药品监督管理局, Food and Drug Administration, 0.18)。通过对国内文献热门关键词进行深入分析,可以推测出药品不良反应是目前国内药物警戒的研究热点,与国外研究趋同。同时,国内研究更为关注中药的安全性,以及药物警戒对合理用药的作用和意义。通过中心度分析可见,欧美国家在药物警戒的体系建设和研究成果应用方面对我国具有重要的借鉴价值。

值得关注的是,目前国内外药物警戒研究仍主要针对药品不良反应。然而,从WHO的定义来看,药物警戒不应仅限于药物的不良反应,还应包括药物使用错误、假冒伪劣药品、药物效力低下、滥用药物和药物间相互作用等<sup>[13]</sup>。因此,在未来的研究中有待对药物警戒进行全维度、全环节的深入探索研究。

2.4.2 聚类分析 使用CiteSpace 5.7R2软件进行关键词聚类分析,绘制聚类图谱,结果见图9、图10。图中,网络的模块度用Modularity  $Q$ 表示,取值范围为0~1,  $Modularity\ Q > 0.3$ 表明该关键词聚类图具有显著的网络聚类结构;该值越接近1,表明关键词聚类图具有越密切的聚类间联系,聚类结果越好<sup>[12]</sup>。图中, Silhouette  $S$ 为用于衡量网络同质性的轮廓值,取值范围为-1~1,该值大于0.7即表示聚类效果是令人信服的,且同质性和聚类结果可信度与该数值呈正相关<sup>[12]</sup>。

由图9可见,国外文献的关键词聚类分析得到12个关键词聚类群标签,聚类的Modularity  $Q$ 值为0.357 2 ( $> 0.3$ ), Silhouette  $S$ 值为0.709 3 ( $> 0.7$ ),这意味着网络模块结构显著,具有较好的同质性和聚类效果。按频次

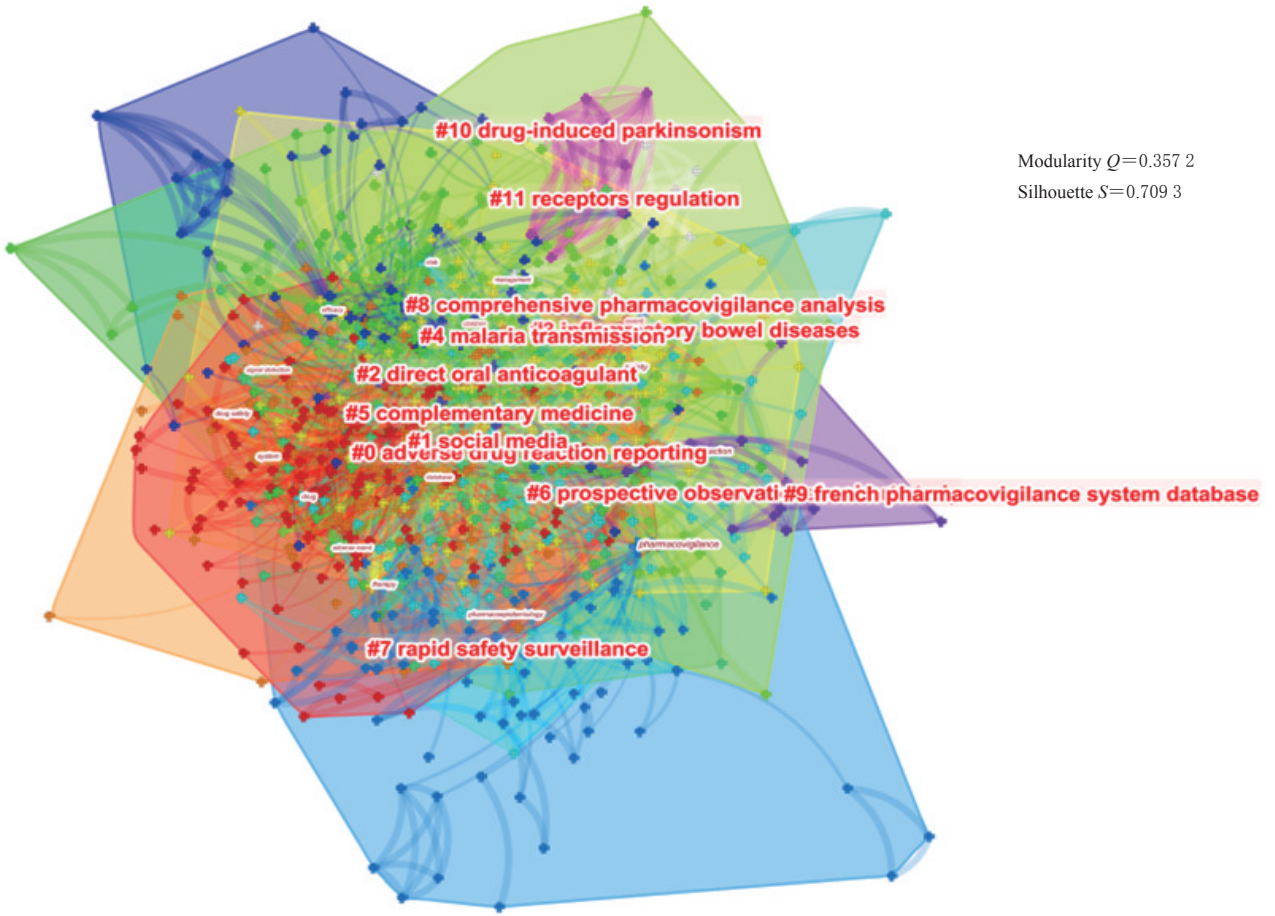


图9 国外药物警戒相关文献关键词聚类分析

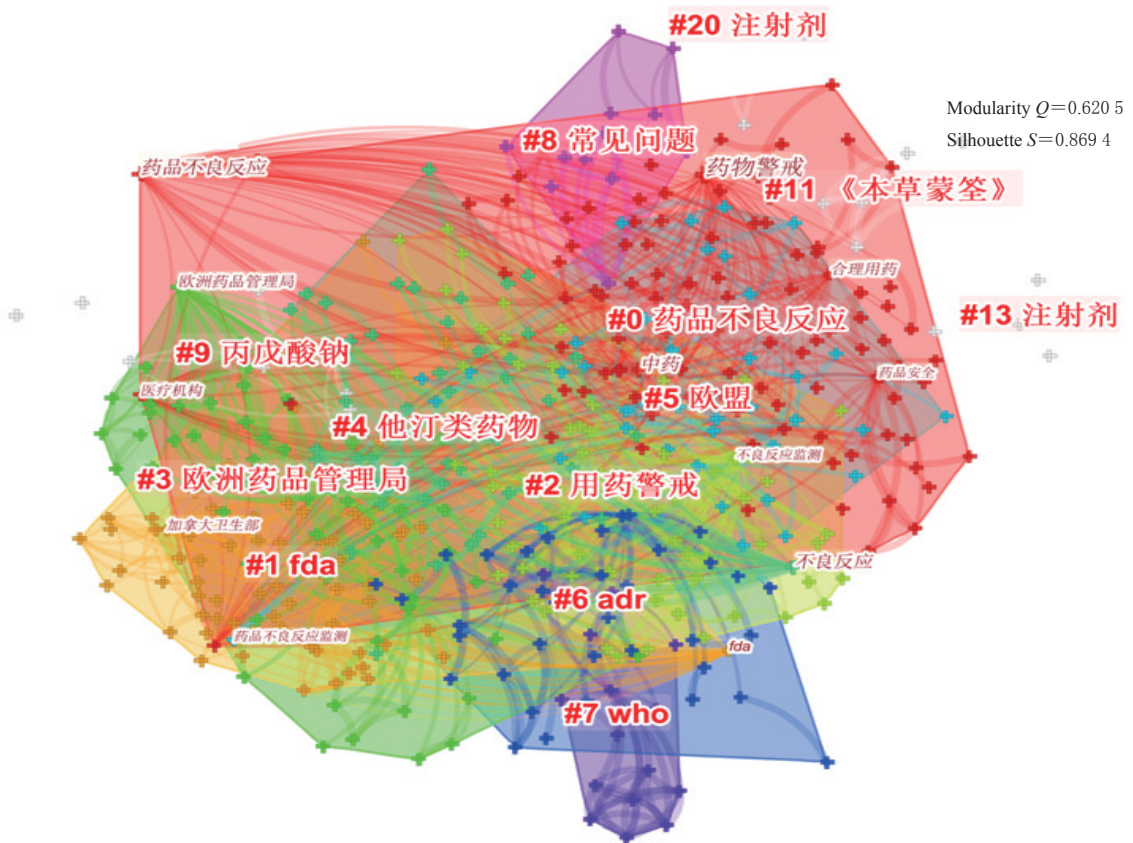


图10 国内药物警戒相关文献关键词聚类分析

对每个组中的关键词进行排序,结果排名前10位的聚类见表2。表中Size值为该聚类中所含文献的数量;S值为衡量该聚类成员同质性的指标,该数值越大,则代表该聚类成员的相似性越高。通过对表2数据深入分析后发现,目前国外研究中药物警戒研究多以药品不良反应报告的形式体现;对直接口服抗凝剂及炎症性肠病的研究较为集中;在研究方式上,以前瞻性观察队列研究为主。同时,结合前文国家合作网络分析可见,法国药物安全系统数据库的建设可能极大促进了法国药物警戒的深入研究,提示各国应注重药物监测系统数据库的建设和应用。

表2 国外药物警戒相关文献中排名前10位的关键词聚类表

聚类序号	聚类名称	Size	S
0	adverse drug reaction reporting(药品不良反应报告)	134	0.717
1	social media(社交媒体)	131	0.691
2	direct oral anticoagulant(直接口服抗凝剂)	124	0.611
3	inflammatory bowel diseases(炎症性肠病)	111	0.685
4	malaria transmission(疟疾传播)	96	0.710
5	complementary medicine(补充医学)	96	0.675
6	prospective observational cohort study(前瞻性观察队列研究)	85	0.711
7	rapid safety surveillance(快速安全监视)	79	0.794
8	ocular adverse event(眼部不良事件)	73	0.761
9	French Pharmacovigilance System Database(法国药物安全系统数据库)	12	0.986

由图10可见,国内文献的关键词聚类分析得到59个关键词聚类群标签,但多数频次较低。聚类的Modularity Q值为0.620 5(>0.3),Silhouette S值为0.869 4(>0.7),这意味着网络模块结构相对显著,具有较好的同质性和聚类效果。按频次对每个组中的关键词进行排序,排名前10位的关键词聚类结果见表3。通过对表3数据深入分析后发现,目前国内研究中药物警戒研究多以药品不良反应报告的形式体现,与国外文献类似;FDA、欧洲药品管理局与WHO工作方法及体系构建对国内药物警戒的研究具有重要参考价值。

表3 国内药物警戒相关文献中排名前10位的关键词聚类表

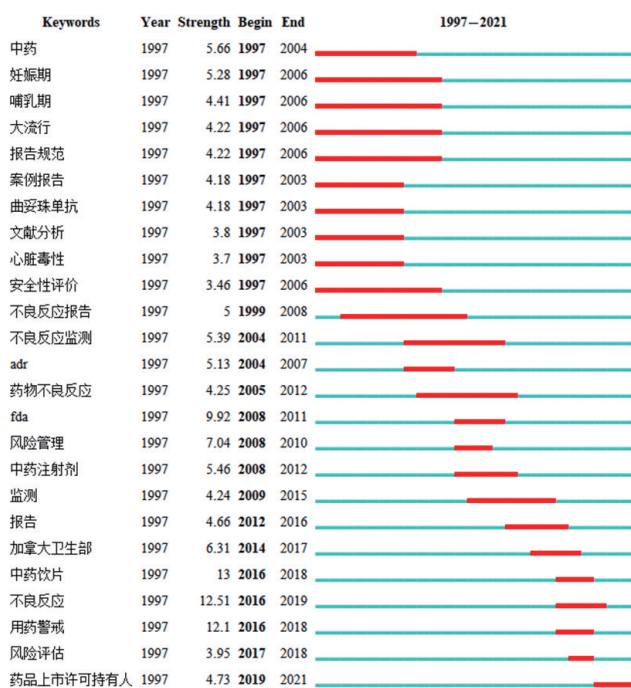
聚类序号	聚类名称	Size	S
0	药品不良反应	110	0.905
1	FDA	73	0.856
2	用药警戒	68	0.835
3	欧洲药品管理局	56	0.858
4	他汀类药物	49	0.791
5	欧盟	41	0.847
6	ADR	36	0.862
7	WHO	16	0.943
8	常见问题	12	0.961
9	丙戊酸钠	9	0.978

2.4.3 突现分析 应用CiteSpace 5.7R2软件对药物警戒研究的关键词进行突现分析,该分析通过对关键词出现的时间分布和动态变化进行分析,可反映药物警戒的研究前沿和发展趋势<sup>[12]</sup>。国外文献关键词突现时间排序见图11,国内文献关键词突现时间排序见图12。



红色线段:该突现的起止时间

图11 国外药物警戒相关文献关键词突现时间排序



红色线段:该突现的起止时间

图12 国内药物警戒相关文献关键词突现时间排序

由图11可见,国外药物警戒的研究前沿主要为针对免疫疗法(immunotherapy)、单克隆抗体药物(nivolumab)、疫苗接种(vaccination)、阿片类药物(opioid)的药物警戒研究;由图12可见,国内药物警戒的研究前沿领域主要是“药品上市许可持有人”药物警戒体系和制度建设。通过对比分析可见,国外未来对药物警戒的研究可能会更集中于探讨新型药物、新型疗法的安全性评估,并对疫苗的安全性认识和重视程度逐步提高;而国内现阶段更侧重于制度体系建设和完善。

### 3 讨论

药物警戒的目的是加强药物的合理使用、减少药物风险,并使患者最大限度地受益<sup>[14]</sup>。因此,对于药物警戒的深入研究及结果证据的有效应用为促进合理用药、制订科学的诊疗方案、确保患者治疗的有效性和安全性提供了重要保障。

本文从文献计量学角度,可视化地分析国内外药物警戒领域研究的文献。因考虑不良反应为药物警戒的重要组成部分,本研究以“不良反应”为补充检索词进行文献资料检索;但本研究的主要研究目的为分析国内外药物警戒的研究现状与热点,因此排除“具体药物相关不良反应研究”及“与药物警戒无关”的文献。

国外药物警戒研究起步较早,欧美国家建立了较为完善成熟的药物警戒体系,且各国及主要研究者之间合作较为紧密,在一定程度上促进了该领域的快速发展及深入研究,具有重要的借鉴价值。药品不良反应、安全性及相关高危因素是目前国外药物警戒的研究热点,前沿主要为针对疫苗、药物及治疗方法的药物警戒研究。

我国对药物警戒的研究晚于国外,各机构及作者之间未形成深入的交流合作,这可能会限制国内药物警戒的深入研究及证据利用。但自2018年起其呈现较为迅猛的发展态势且持续至今,说明我国对药物警戒的认识和研究已得到重视。目前国内药物警戒的研究热点为药品不良反应,且特别关注中药的安全性,研究前沿则注重于药物警戒体系建设和完善。

值得关注的是,虽然目前药品不良反应成为国内外药物警戒领域的研究热点,但药物警戒应贯穿于药品研发、流通、使用等全生命周期中,而不可仅局限于药品不良反应监测和报告等工作。

目前,我国已将建设和完善药物警戒体系和制度工作提高到一定高度,并持续推进。2018年9月,国家药品监督管理局发布《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》<sup>[15]</sup>,提出要进一步完善药品不良反应监测制度,落实我国药品上市许可持有人的药品不良反应报告主体责任。国务院办公厅也于2021年5月10日印发《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》<sup>[16]</sup>。这一意见明确了6个方面18项重点工作,其中建设国家药物警戒体系是重点工作之一。2021年5月,国家药品监督管理局发布《药物警戒质量管理规范》<sup>[17]</sup>,要求药品上市许可持有人和药品注册申请人应当积极做好执行《药物警戒质量管理规范》的准备工作,按要求建立并持续完善药物警戒体系,规范开展药物警戒活动。各项政策文件均明确了我国药物警戒体系建立的必要性,并在制度水平上保障了其规范性。

综上所述,本文通过文献计量学研究及可视化分析,较为科学、客观地对比分析国内外药物警戒的研究现状、热点和趋势,可为科学应用药物警戒研究证据、客观评价药品安全性提供参考和依据。药物警戒的研究

日益受到学者的重视,在借鉴成熟体系及研究成果的基础上,应加强研究机构及学者间的交流合作,促进我国药物警戒体系建设及研究成果的科学合理应用。

### 参考文献

- [1] 彭丽丽,王丹,沈璐,等.药物警戒的起源与发展[J].中国药物警戒,2016,13(7):410-413.
- [2] 刘巍,陈易新.药物警戒的概念与起源[J].中国执业药师,2008,5(7):16-18.
- [3] 王静.比较药物警戒与我国不良反应监测工作的区别[J].家庭医药(就医选药),2018(5):355-356.
- [4] 祝晓雨,张伟光,孙树森,等.中国药物警戒的发展及文献计量分析[J].医药导报,2019,38(6):820-825.
- [5] 葛楠,罗兴洪.我国药物警戒体系建设的发展与未来[J].中国食品药品监管,2019(2):21-25.
- [6] 黄桂华,杜化荣,宫丽昆.近五年药物警戒国际领域研究态势分析及对我国的启示[J].中国药物警戒,2018,15(5):268-275.
- [7] 魏芬芳,毛秋荣,成斌,等.世界卫生组织国际药物警戒合作中心的简介与启示[J].中国药物警戒,2020,17(9):567-571.
- [8] 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.
- [9] 刘则渊,王贤文,陈超美.科学知识图谱方法及其在科技情报中的应用[J].数字图书馆论坛,2009(10):14-34.
- [10] CHEN C M, SONG M. Visualizing a field of research: a methodology of systematic scientometric reviews[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223994.
- [11] ZHENG K Y, DAI G Y, LAN Y, et al. Trends of repetitive transcranial magnetic stimulation from 2009 to 2018: a bibliometric analysis[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 106.
- [12] 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.
- [13] 曾繁典.世界卫生组织药物警戒指标及其应用[J].医药导报,2016,35(11):1159-1163.
- [14] HÄRMARK L, VAN GROOTHEEST A C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(8): 743-752.
- [15] 国家药品监督管理局.关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告:2018年第66号[EB/OL]. (2018-09-29) [2021-06-01]. [https://www.sohu.com/a/257218516\\_733746](https://www.sohu.com/a/257218516_733746).
- [16] 国务院办公厅.国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见:国办发〔2021〕16号[EB/OL]. (2021-05-10)[2021-06-01]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content\\_5605628.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm).
- [17] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告:2021年第65号(2021-05-13)[2021-06-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/2021-0513151827179.html>.

(收稿日期:2021-06-30 修回日期:2021-11-23)

(编辑:刘明伟)