

国际药物警戒风险管理领域知识图谱研究 ——基于 WOS 期刊文献计量分析

闵霄琪¹,袁小量^{1,2}

(沈阳药科大学 1 工商管理学院,2 药品监管科学研究院,沈阳 110016)

[摘要] 本文以 Web of Science 核心数据库中 2002—2021 年药物警戒风险管理领域相关文献作为样本数据,使用 Excel 和 Cite Space 软件对相关文献的研究趋势、文献来源、研究主体和研究热点进行文献计量分析,构建国际药物警戒风险管理领域知识图谱。研究发现国际药物警戒风险管理领域研究整体呈现较明显的阶段性递增特征;研究机构形成美国、法国、荷兰和意大利四大合作群,合作关系较紧密的群体一般呈高校-高校、高校-医疗机构、政府机关-医疗机构 3 种模式,且机构间合作关系逐渐增强;研究热点集中在药品不良反应、信号检测和药物流行病学等方面。借鉴国际药物警戒风险管理研究成果,我国药物警戒风险管理领域的发展可从研究主体和研究热点方面得到启示。

[关键词] 知识图谱;风险管理;药物警戒;药品不良反应监测

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0210-07

Knowledge map study of international pharmacovigilance risk management: Bibliometric analysis based on Web of Science Core Collection

MIN Xiao-qi¹, YUAN Xiao-liang^{1,2}

(1 School of Business Administration, 2 Research Institute of Drug Regulatory Science, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] Taken literature in the field of pharmacovigilance risk management from 2002 to 2021 in the Web of Science Core Collection database as sample data, used Excel and Cite Space software to conduct bibliometric analysis on research trends, literature sources, research subjects and research hot spots of relevant literature, and to construct the knowledge map in the field of international pharmacovigilance risk management. Study shows that the field of international pharmacovigilance risk management presents obvious phase increasing characteristics overall. The research institutions are divided into four cooperative groups: the United States, France, the Netherlands, and Italy. There are three models of groups with close cooperative relationships: university-university, university-medical institution, and government agency-medical institution, and the cooperative relationship among institutions has been gradually strengthened. Research hot spots are focused on adverse drug reactions, signal detection, pharmacoepidemiology, etc. Drawing on the international research results, the development of pharmacovigilance risk management in China can be enlightened from their research subjects and research hot spots.

[Key words] knowledge map; risk management; pharmacovigilance; adverse drug reaction monitoring

[基金项目] 辽宁省 2021 年度科学事业公益研究基金(软科学研究计划)(2021JH4/10100055);辽宁省教育厅科学研究经费项目(2020WJC01);沈阳药科大学工商管理学院学科建设课题(2021-sygsxk-03);沈阳药科大学中青年教师事业发展支持计划(ZQN202209)

[作者简介] 闵霄琪,女,本科,研究方向:药品监管科学与药物警戒。E-mail: mxq2023@163.com。

[通讯作者] 袁小量,女,博士,副教授,研究方向:药事管理。E-mail: yxl19840806@163.com。

2002年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)正式提出药物警戒(pharmacovigilance, PV)的概念,将其定义为:“检测、评估、理解和预防不良反应,或其他任何药物相关问题的科学研究与活动。”^[1]各国先后建立药物警戒中心,将药物警戒活动的范围从药品不良反应监测中拓展开来,逐渐形成完整的药物警戒制度和体系。其中,美国、日本等发达国家在20世纪80年代开始逐步探索药物警戒风险管理领域,尝试出台各自的政策指南和试点活动,大大推动药物警戒风险管理领域的发展,也为国际药物警戒研究指明方向^[2]。

我国药物警戒经过20多年的发展,已基本建立药物警戒制度框架。2021年12月1日《药物警戒质量管理规范》正式执行后,我国药物警戒体系进入整合、落实和发展的新阶段,但药物警戒风险管理相关技术、标准与国际先进水平尚未接轨,相关研究有待深入。本文通过知识图谱和文献计量学分析,利用Web of Science核心数据库(以下简称WOS数据库)科学引文索引(science citation index, SCI)和社会科学引文索引(social science citation index, SSCI)期刊数据库中药物警戒风险管理领域相关文献,分析国际药物警戒风险管理的发展状况和研究态势,并尝试探讨对我国药物警戒风险管理的启示。

1 数据与方法

1.1 数据来源与处理

本文以WOS核心数据库作为文献数据源,对其中的SCI和SSCI期刊数据库中的相关文献进行检索。由于以“pharmacovigilance and risk management”为主题的文献较少,采用“所有字段”检索得到的研究多数与“pharmacovigilance”和“risk management”缺

乏相关性。因此本文选择在WOS数据库中以“pharmacovigilance and risk”或“pharmacovigilance and signal”为主题检索,文献类型限定为article,论文检索时间起始时间为2002年1月1日,截止时间为2021年12月31日,共检索到文献2883篇,将数据直接导入Cite Space软件进行去重转换,针对文献的关键词、作者和机构等字段进行清洗,最终得到有效文献2459篇,以这些文献构建样本数据库。对样本数据库中关键词、机构等数据进行标准化处理,在Cite Space生成的图谱中进行意义相似词合并,例如:将“Reaction Reporting System”合并修改为“Adverse Drug Reaction Reporting System”,“CHU Toulouse”合并修改为“Ctr Hosp Univ Toulouse”。

1.2 研究方法

本文采用Excel软件和陈超美教授基于JAVA平台开发的Cite Space软件,对国际药物警戒风险管理领域文献进行年发文量、文献来源、研究机构、共被引文献和关键词共现分析,借助表格和知识图谱展现国际药物警戒风险管理领域相关研究的热点和发展趋势,以此为讨论基础。其中研究机构合作图谱、共被引文献图谱和关键词共现图谱由机构、研究文献和关键词之间的合作关系或共现关系形成,通过知识图谱分析网络中个体间合作强度和个体的重要程度^[3]。

2 分析及结果

2.1 研究趋势分析

为了解国际药物警戒风险管理领域的整体研究趋势,对样本数据库中的2459篇文献按发表年份进行统计,可见国际相关研究发文量呈逐年递增的态势,且增速加快,见图1。

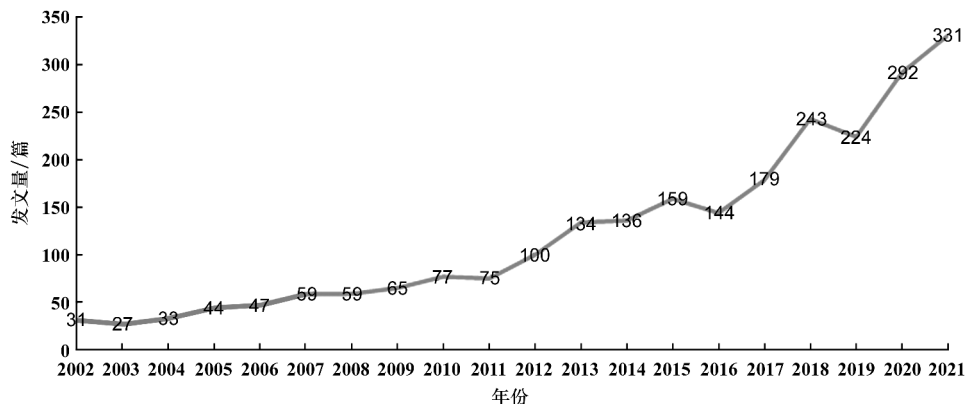


图1 国际药物警戒风险管理领域年发文量趋势

2.2 文献来源分析

对文献来源进行统计,发现 2002 年以来国际收录药物警戒风险管理领域相关文献的期刊共 601 个,其中发文量前 10 名的期刊见表 1,约占总发文量的 37.29%。

表 1 国际药物警戒风险管理领域发文量前 10 名的期刊

序号	期刊名称	发文量/篇
1	<i>Drug Safety</i>	342
2	<i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>	207
3	<i>Therapie</i>	123
4	<i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>	97
5	<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>	94
6	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	59
7	<i>Plos One</i>	43
8	<i>Expert Opinion on Drug Safety</i>	39
9	<i>Fundamental & Clinical Pharmacology</i>	36
10	<i>Clinical Pharmacology & Therapeutics</i>	35

前 5 名期刊中,*Drug safety* 影响因子为 5.606,

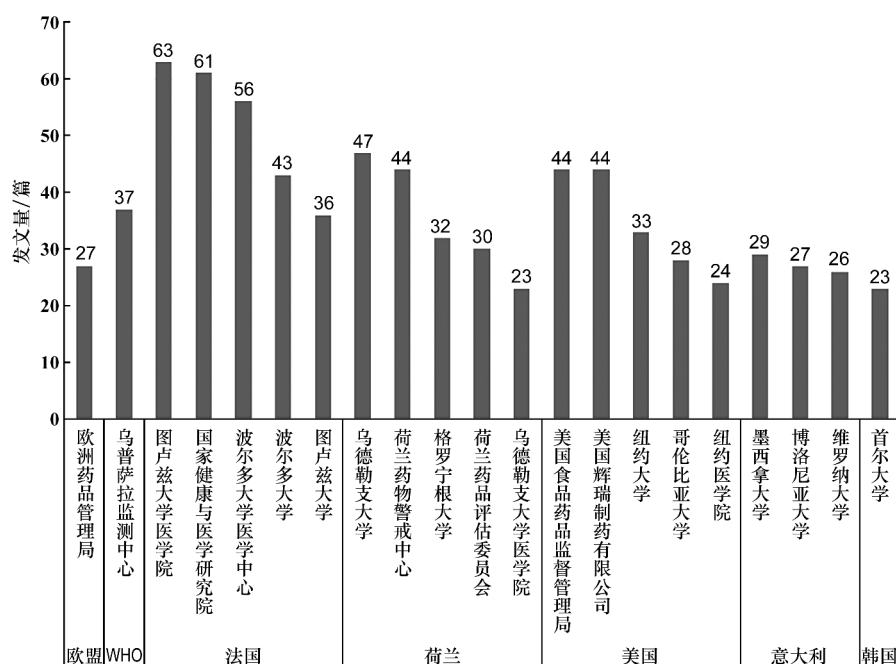


图 2 国际药物警戒风险管理领域发文量 top20 研究机构

2.3.2 研究机构合作分析 通过研究机构间合作规模和合作程度的分析,可为药物警戒风险管理的发展状况提供参考,见图 3。根据图 3 中节点分布可知,机构间合作以国内合作为主,国际合作较少。其次,根据节点的大小和外围凸显程度寻找关键节

British Journal of Clinical Pharmacology 为 4.335, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *Therapie* 和 *European Journal of Clinical Pharmacology* 影响因子均在 2.000 以上。这些期刊为药物警戒风险管理领域的研究及学术交流提供了良好的平台。

2.3 研究主体分析

2.3.1 主要研究机构分析 研究机构是某一研究领域创新和发展的动力,通过对研究机构分布和发文量的研究,可得国际药物警戒风险管理领域的动力所在。以国别为分类标准,对发文量排名前 20 位的研究机构进行汇总分析,见图 2。由图 2 可得,药物警戒风险管理相关主要研究机构重点分布在法国、荷兰和美国,且机构类型以政府机关、职能组织和高校为主。其中美国辉瑞制药有限公司作为医药企业于 2004 年首次发表药品风险管理相关文章,至 2021 年 12 月 31 日发文量达到 44 篇,其研究以药物警戒、数据挖掘为重点,与国际药物警戒风险管理研究趋势一致,发挥了医药企业在相关领域研究中的推动作用。

点,节点越大,机构发文量越多;节点外围越凸显,机构在合作网络中越重要;节点间连线越粗,合作强度越大^[3]。“Ctr Hosp Univ Toulouse”,“Univ Bordeaux”,“Univ Utrecht”,“Uppsala Monitoring Ctr”4 个节点外围明显突出,且与“Univ Toulouse”等节

点合作紧密,说明他们在合作网络中具有重要作用,是研究机构合作网络的枢纽。综上,机构间的合作整体呈现出3个明显特征:① 国别特征,可分为美国、法国、荷兰和意大利四大合作群。② 机构特

征,合作关系较紧密的群体一般为高校-高校、高校-医疗机构、政府机关-医疗机构3种模式。③ 趋势特征,机构间合作关系逐渐紧密,合作强度也随之增强。

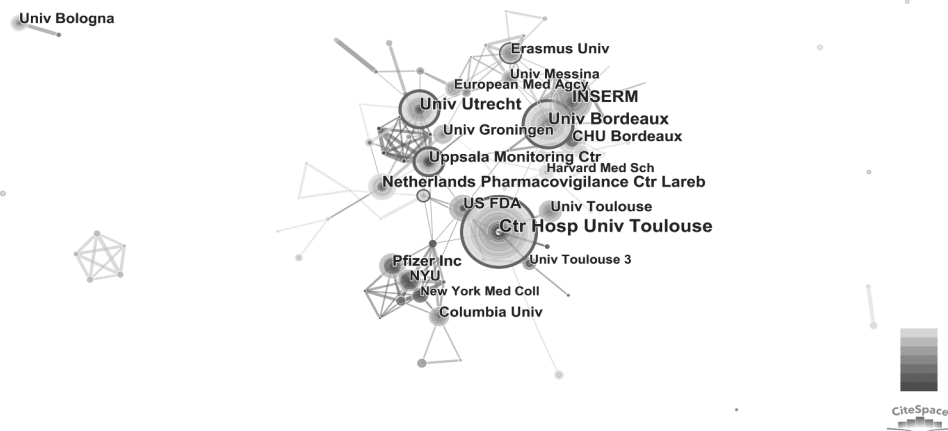


图3 国际药物警戒风险管理领域主要研究机构合作图谱

2.4 研究热点分析

2.4.1 共被引文献分析 共被引关系指两篇文献同时出现在第3篇施引文献的参考文献目录中,共被引次数越高,该文献在该研究领域内影响力越大、重要程度越高,对该领域研究热点和研究趋势具有导向作用^[3]。对样本数据进行文献共被引分析和聚类处理,见图4。图4中每一节点代表1篇文献,节点圆圈的厚度与相应年份文献被引次数成正比^[3],重要节点外围明显凸出。共有15篇文献凸出来,构成该领域的研究基础,其中对被引用频次最

高的5篇文献信息列表,见表2。对图中节点进行聚类处理,形成的每一色块代表不同的研究主题,处于色块交界处的节点表明其对多个研究主题均有影响,如“Harpaz R(2012)”和“Stang PE(2010)”等节点代表的文献可作为研究热点的参考。综上,国际药物警戒风险管理领域研究热点集中在信号检测、数据挖掘和信号生成方面,其内容以改进药品不良反应报告算法、提高信号检测准确性、简易性和信号预测的合理性为主,研究向提前发现危险信号,更有利于保护公众用药安全方向发展^[4-5]。

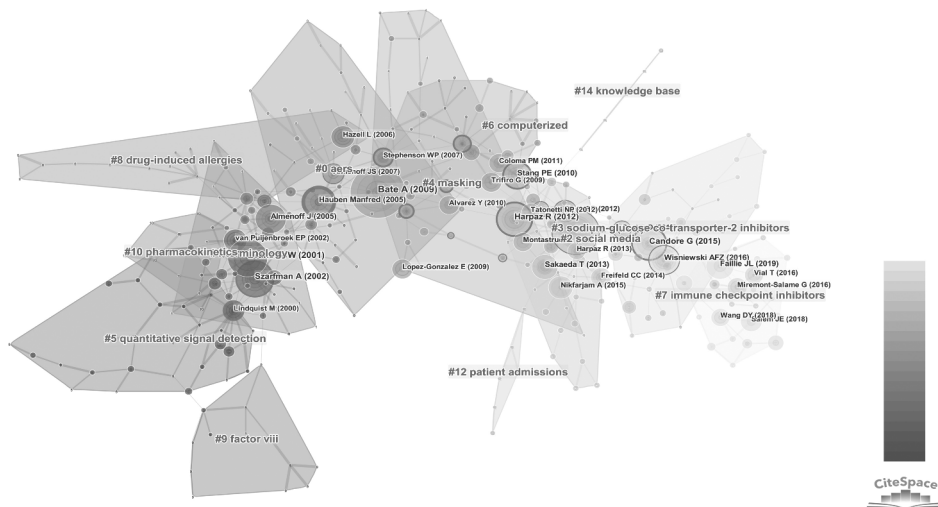


图4 国际药物警戒风险管理领域文献共被引图谱

关机构对药物警戒领域指导性文件的发布与修订密切相关,如2012年欧洲药品管理局制定了《药物警戒实践指南》(“Guideline on Good Pharmacovigilance Practices”,GVP)作为新的药物警戒法规,2017年GVP修订风险管理和信号管理模块内容等。

根据文献来源分布,国际对药物警戒风险管理领域已达到一定的重视程度,以*Drug Safety*为代表的一类期刊收录相关文献,并已在国际研究领域产生一定影响力,为前沿研究发展提供良好的学术交流平台。

3.2 研究主体特征

从国际药物警戒风险管理主要研究机构及其合作网络分析来看,国际药物警戒风险管理的研究机构以高校及其附属医院、政府职能机构为主,并形成美国、法国、荷兰和意大利4个研究机构合作群体。研究机构间合作趋势持续增强,合作紧密度增加。虽然美国辉瑞公司等医药企业与其他研究机构合作较少,但基于药品上市许可持有人制度相关要求,持续进行企业药物警戒系统搭建、风险信号与数据挖掘研究等活动,推动药物警戒风险管理领域的发展。

3.3 研究热点特征

由国际药物警戒风险管理领域高被引文献及关键词共现分析可得,国际药物警戒风险管理领域的研究热点主要集中在药品不良反应、信号检测、药品安全性及药物流行病学等方面,具体体现为:①基于药品不良反应自发呈报系统的数据挖掘算法研究,通过研究数据库规模、构建深度学习体系、定制不良事件报告卡等方式提高药品不良反应报告数据可利用价值,保证数据挖掘结果稳健^[6-8]。②基于数据库和比例失衡法的信号检测研究,利用各国药品不良反应数据库,利用比例失衡法对某一种药品的不良反应信号进行分析,对计算得到的信号检测结果与真实世界不良反应数据进行比较并加以证实,体现药物警戒在现实世界中的有效性^[9-11]。③基于药物流行病学的药品安全性实践研究,通过不成比例分析等药物流行病学研究方法对药品安全性信号进行评估,其中对儿童、孕妇等特殊人群及疫苗安全性的研究逐年增加^[12-14]。

4 启示

自2002年,我国有关药物警戒风险管理领域的研究已从学习、借鉴国外体系和制度走向探索我国药物警戒风险管理制度的建设。我国整体研究发展趋势与国际趋同,通过对国际药物警戒风险管理领

域文献计量分析,我国可在研究主体和研究热点方面得到以下启示。

4.1 加大政策引导,鼓励机构合作

2019版《药品管理法》出台后,我国开始从国家层面重视药品风险管理,相关研究者通过借鉴美国等国家的先进经验^[15],提出我国药物警戒风险管理的发展之计,在未来研究中我国还应加大在药物警戒风险管理领域的政策引导和支持,以保持现有的良好发展态势。通过借鉴国际研究机构合作群体的经验,我国政府应充分发挥政府协调沟通、配置资源的作用,加强高校与政府、高校与医疗机构、医疗机构与企业之间等研究机构的合作关系^[16],扩大我国已有的研究合作网络,加快完善药物警戒风险管理领域的制度建设。

4.2 增强企业责任,加速主体转换

基于WHO有关医药企业对药品安全责任的要求^[17],我国药物警戒领域已开始将主体责任由医疗机构^[18]向医药企业转移,在《药物警戒质量管理规范》中设立药品上市许可持有人制度,将我国药品管理法规与国际接轨^[19]。从美国辉瑞制药公司在药物警戒风险管理方面的发展来看,一方面我国还需跟进风险管理相关配套措施,落实企业药品上市许可持有人责任,为企业搭建药物警戒体系提供社会环境;另一方面还应鼓励企业结合自身发展状况进行理论研究,与医疗机构、高校等其他研究机构合作,保持研究成果与现实需求一致。

4.3 健全数据体系,发展信号检测

4.3.1 稳健数据挖掘结果 有效的数据是数据挖掘的基础。通过药品不良反应自发呈报(spontaneous reporting system,SRS)系统,我国已形成一定规模的真实世界数据库。基于大量药品不良反应报告的数据挖掘,如何通过改进程序算法、利用大数据提高用户数据转换等方式提高药品不良反应报告质量和可利用价值,保证数据挖掘结果的稳健,可作为我国相关研究者的研究重点。

4.3.2 扩大分析数据来源 比例失衡法是目前国际信号检测研究的主要方法。我国2009年开始引进相关方法^[20],2013年起使用比例失衡法对单一药物进行信号检测的相关研究逐渐增多^[21],且以美国药品不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System,FAERS)为主要数据源,与国际研究发展趋势大体一致,相关文献数量有待增加。根据目前国际信号检测研究成果,我国相关研究者可尝

试扩大数据来源,不同数据库内容公开程度、样本来源均存在差异,药物种族脆弱性^[22]等情况也应该纳入药物警戒风险管理研究中,以提高信号检测结果的有效性。

4.3.3 发展药物流行病学 药物流行病学是一门以流行病学为基础,评价药物及医疗产品在人群中使用安全性和有效性的应用性学科,与药物警戒关系密切^[23]。我国药物流行病学的研究还处于兴起阶段,选题以不良反应相关研究为主^[24],并逐渐开始对药物流行病学研究方法等问题进行研究。与国际药物流行病学领域研究热点相比,我国数据库与药物流行病学的结合应用尚待发展,利用我国数据库进行安全性信号检测,并采用药物流行病学研究方法进行信号验证可为我国药物警戒风险管理带来新的发展机遇^[25-26]。

[参 考 文 献]

[1] World Health Organization. The importance of pharmacovigilance—Safety Monitoring of medicinal products [M]. Geneva: World Health Organization, 2002.

[2] 施雯慧,巴磊,周健,等. 欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系比较研究[J]. 中国药房, 2021, 32(4): 406-412.

[3] 李杰,陈超美. Cite Space 科技文本挖掘及可视化[M]. 北京: 首都经济贸易大学出版社, 2016: 84-108, 194-206.

[4] HARPAZ R, DUMOUCHEL W, LEPENDU P, et al. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(6): 539-546.

[5] BATE A, EVANS SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427-436.

[6] CASTER O, AOKI Y, GATTEPAILLE LM, et al. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(5): 479-487.

[7] WUNNAVA S, QIN X, KAKAR T, et al. Adverse drug event detection from electronic health records using hierarchical recurrent neural networks with dual-level embedding[J]. *Drug Saf*, 2019, 42(1): 113-122.

[8] DE LUSIGNAN S, FERREIRA F, DAMASO S, et al. Enhanced passive surveillance of influenza vaccination in England, 2016-2017-an observational study using an adverse event reporting card [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5): 1048-1059.

[9] SCHIFANO F, CHIAPPINI S, CORKERY JM, et al. An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European medicines agency database of suspected adverse drug reactions[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(4):

270-277.

[10] HUANG J, MENG L, YANG B, et al. Safety profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system[J]. *Sci Reports*, 2020, 10(1): 1-9.

[11] HOSOHATA K, INADA A, OYAMA S, et al. Adverse cutaneous drug reactions associated with old-and new-generation antiepileptic drugs using the Japanese pharmacovigilance database[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(4): 363-368.

[12] MONTASTRUC JL, BENEVENT J, MONTASTRUC F, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications[J]. *Therapies*, 2019, 74(2): 169-174.

[13] STAR K, SANDBERG L, BERGVALL T, et al. Paediatric safety signals identified in Vigibase: methods and results from Uppsala Monitoring Centre[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(5): 680-689.

[14] CHOUGHANA L, BEEKER N, TRELUYER JM. Is there a safety signal for dolutegravir and integrase inhibitors during pregnancy? [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2019, 81(4): 481-486.

[15] 施雯慧,巴磊,周健,等. 欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系比较研究[J]. 中国药房, 2021, 32(4): 406-412.

[16] 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.

[17] 徐向阳,毛睿,任贤. 国际药物警戒开展现状对我国药品风险管理的启示[J]. 药品评价, 2012, 9(2): 32-35,39.

[18] 王丹,任经天,董铎,等. 药品不良反应监测年度报告十年趋势分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 276-283.

[19] 王丹,任经天,吴桂芝,等. 《药物警戒质量管理规范》对我国构建药物警戒制度的意义[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 501-503.

[20] 孙亚林,李永昌,杜文民,等. 药物警戒中不相称性测定理论应用问题分析[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(3): 147-150.

[21] 黎元元,向永洋,谢雁鸣,等. 基于自发呈报系统1390例灯盏细辛注射液不良反应报告预警分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2998-3002.

[22] WAKAO R, TAAVOLA H, SANDBERG L, et al. Data-driven identification of adverse event reporting patterns for Japan in Vigibase, the WHO global database of individual case safety reports [J]. *Drug Saf*, 2019, 42(12): 1487-1498.

[23] 曾繁典. 药物流行病学与药物警戒[J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13(6): 285-287.

[24] 程虹,沈智文,贾敏,等. 近10年药物流行病学研究国内外选题的辨析与启示[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 79-84, 120.

[25] 吴明智,史国兵,徐莉莉,等. 药物流行病学研究热点的可视化分析——基于文献计量和内容分析[J]. 医药导报, 2021, 40(4): 461-466.

[26] 王巍巍,张格,杨智荣,等. 医疗保健数据库的安全信号检测方法概述[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 475-481.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-07-04