

基于CiteSpace软件的奥司他韦安全性研究可视化分析

周虹,于晓佳,安卓玲,宫丽丽,刘丽宏*

首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部,北京 100020

【摘要】目的 通过分析现有奥司他韦安全性的研究文献,了解该领域的研究现状及热点,为后续研究提供参考。**方法** 以Web of Science为检索平台,检索时间为建库至2020年2月1日,纳入与奥司他韦安全性相关的文献,利用检索平台提供的文献分析功能,结合CiteSpace 5.6.R3软件对奥司他韦安全性的相关文献进行分析。**结果** 共纳入国外文献390篇,国际上与奥司他韦安全性相关的文献起步于1999年,年度发文量的变化与流行性感流趋势一致。国际学者之间合作少,尚未形成密切的合作网络。发文量前10位的机构以企业为主,研究机构间的合作主要为企业联合高校。国际上专门针对奥司他韦安全性的研究较少,多数研究是在有效性研究的基础上开展的,收集的安全性信息有限。**结论** 奥司他韦的安全性研究仍处于初期阶段,需要通过上市后监测不断累积更多的信息。

【关键词】 奥司他韦;安全性;可视化分析

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0041-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.008

Visual analysis on Oseltamivir safety studies using CiteSpace software

ZHOU Hong, YU Xiao-jia, AN Zhuo-ling, GONG Li-li, LIU Li-hong*

Department of Pharmaceutical Affairs, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】Objective This study aimed to analyze the safety research status and hotspots of Oseltamivir, and to provide ideas for further studies. **Methods** Using Web of Science as the retrieval platform, the retrieval time is from the establishment of the database to February 1, 2020, the literatures related to Oseltamivir security were included and analyzed with CiteSpace 5.6.R3 software. **Results** A total of 390 international literatures were included. International literatures related to the safety of Oseltamivir started in 1999, and changes in annual publications were consistent with the trend of influenza. There was little cooperation between international scholars and a close cooperation network had not been formed. Top 10 institutions were mainly enterprises, and the cooperation among research institutions was mainly enterprise joint universities. There were few studies on the safety of Oseltamivir in the world, most of which were based on the effectiveness study, and the safety information was limited. **Conclusion** Safety studies of Oseltamivir are still in their early stages and more information will continue to accumulate through post-market surveillance.

【Key words】 Oseltamivir; safety; visual analysis

流行性感流(流感)是由流感病毒引起的一种急性上呼吸道传染性疾。全球每年有5%~10%的成人和20%~30%的儿童发生流感,重症流感病例数达到300~500万^[1]。该疾是人类面临的一项公共健康问题,每一次流感大流行均给人类健康和社会经济

带来沉重的打击,有效抗病毒药物的研发在抗击流感中有着重要的意义。

我国2018年版流行性感流诊疗方案中推荐的针对流感治疗的药物主要有神经氨酸酶抑制剂类(neuraminidase inhibitor, NAI)及中医辨证治疗^[2]。NAI也

*通信作者:刘丽宏, E-mail: liulihong@bjcyh.com

是世界卫生组织、美国疾病预防与控制中心和美国儿科协会等机构推荐的作为一线抗流感病毒的治疗用药^[3-4]。目前此类药物中,奥司他韦在临床中使用最为广泛,适用人群较广,在相关指南中列为针对流感病毒的首选药物。尽管奥司他韦的使用广泛,但其安全性仍然存在争议。在21世纪初就有报告提出了奥司他韦可能导致精神方面的不良事件,报告的事件包括行为异常、精神病和自杀^[5],故逐渐引起人们的重视。

CiteSpace是由美国德雷塞尔大学陈超美博士开发的一款可视化分析软件,其利用可视化的手段,以科学知识图谱的形式呈现了科学知识的结构、规律和分布情况,在权威数据库的支持下有利于快速获取某领域的研究趋势、分布、热点和前沿^[6-7]。本研究基于CiteSpace软件对国际上奥司他韦的安全性研究现状进行分析,以期了解该药物上市后安全性研究的发展趋势和研究热点,为临床安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

以Web of Science(WOS)为检索平台,获取WOS核心数据库合集中奥司他韦的安全性研究,检索式为TS=[oseltamivir AND (“AE” or “ADR” or “safety” or “adverse event” or “adverse drug reaction”)],限制文献类型为“Article”,语言不限,时间跨度限定为从建库至2020年2月1日。

文献纳入与排除标准:纳入与奥司他韦安全性相关的文献,排除会议、新闻稿件、重复发表及与主题无关的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献处理 结合WOS自带的文献分析功能,使用Microsoft Excel 2016软件对原始数据进行初步的计量分析。使用CiteSpace 5.6. R3软件对奥司他韦安全性相关文献进行可视化处理,包括年度发文量、作者、机构、关键词共现和文献共被引分析的数据等。绘制相关的科学知识图谱,对奥司他韦安全性的研究现状和研究热点进行分析总结。

1.2.2 CiteSpace 5.6. R3软件基础参数设置 导入数据的时间范围设定为1999—2020年,时区分割设置为1年。节点类型分别选取作者、机构、国家及关

键词。阈值设定为50,即每个时间切片内被引频次排序前50位的数据,其他参数为系统默认值。修剪选项包括:关键路径、修剪后合并图形。

2 结果

2.1 年度发文量分析

国际上与奥司他韦安全性相关的文献起步于1999年,与奥司他韦被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的时间一致。1999年,Hayden等^[8]最早进行了奥司他韦的安全性研究,总结了1997年6—7月间进行的2项随机、双盲、安慰剂对照试验的结果,发现与安慰剂相比,奥司他韦的不良反应发生风险并未增加,在奥司他韦组和安慰剂组分别观察到17%和7%的患者出现暂时性的轻至中度恶心($P<0.05$)。该研究为奥司他韦的临床应用奠定了基础。奥司他韦安全性相关研究的年度发文量见图1,共计390篇。从图中可知相关研究的发文量具有时间特异性,与流感的流行时间相符。2009—2010年甲型H1N1流感大流行期间,奥司他韦的发文量急剧上升,与该时期奥司他韦的用量显著增加有关^[9]。2010年后年度发文量相对稳定,较2009年流感大流行前数量上升,提示了该次世界范围内的流感大爆发引起了人们对奥司他韦的重视。2015、2018年时发文量均出现了小范围的上升,与流感的流行趋势一致。

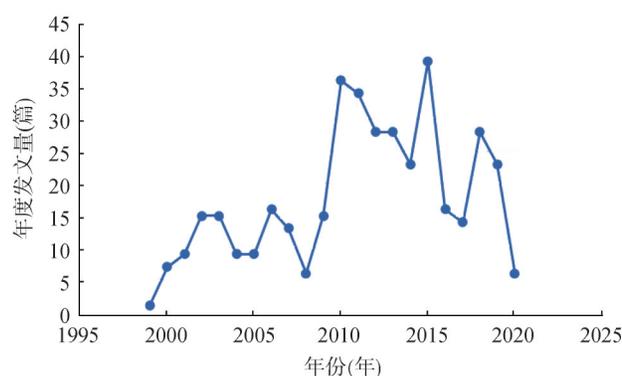


图1 1999—2020年奥司他韦安全性研究的发文量

2.2 主要作者分析

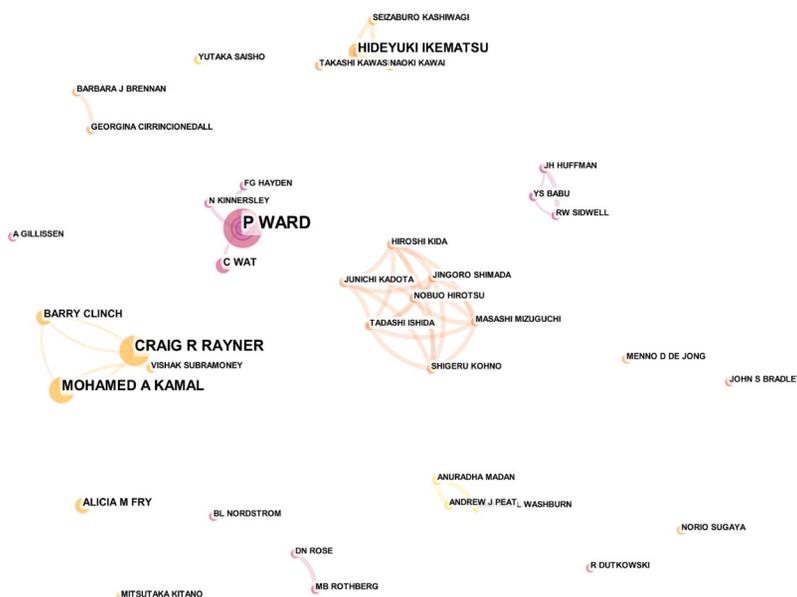
纳入的文献中,来自日本的Ikematsu和来自美国的Rayner发文量最多,均为12篇。以发文作者为网络研究节点,使用CiteSpace 5.6. R3软件获得

1999年1月至2020年2月奥司他韦安全性领域文献的合作作者可视化知识图谱,见图2。图中显示各节点分布松散,说明作者之间合作少,未形成密切的合作网络。

2.3 研究机构情况

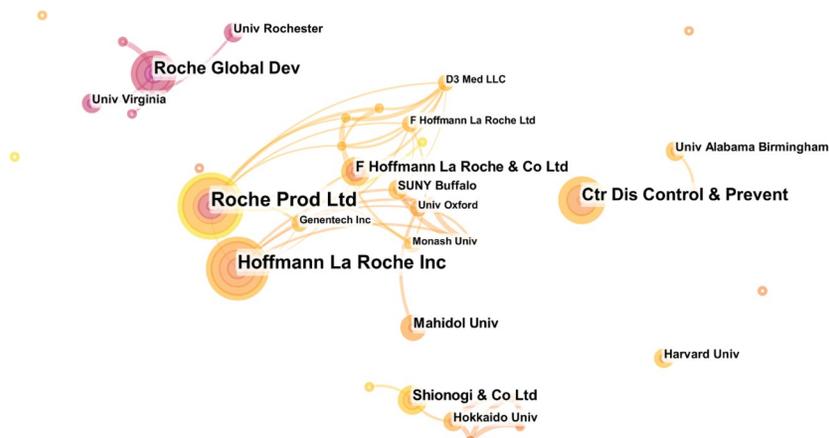
以研究机构为网络研究节点,分析获得1999年1月至2020年2月奥司他韦安全性领域的合作机构可视化图谱,见图3。累积发文量最多的机构为罗氏制药62篇,这可能与国外不良反应上报主体为企业有关。罗氏制药关于奥司他韦的安全性研究分为多个方向,包括奥司他韦不同剂量时的药物代谢动力学和药物效应动力学研究^[10],奥司他韦静脉制剂的安全

性^[11],奥司他韦在婴儿、孕妇等特殊人群中的安全性等^[12-13],这些研究均为近10年内开展。可见,为了扩大市场,罗氏制药正致力于不断扩大奥司他韦的适用人群,丰富临床给药方案。美国疾病控制与预防中心的发文量仅次于罗氏制药,具有特色性的研究主题包括从国家层面研究奥司他韦的有效性和安全性^[14],以及利用数据库探讨不良事件与奥司他韦的相关性^[15]。由图3可见,以罗氏制药为代表的药品生产企业与高校之间合作密切。研究主体为企业,在企业的牵头下,高校之间存在间接合作,结果与发文量前10位的机构主要为药品生产企业相符。



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图2 作者合作网络图谱

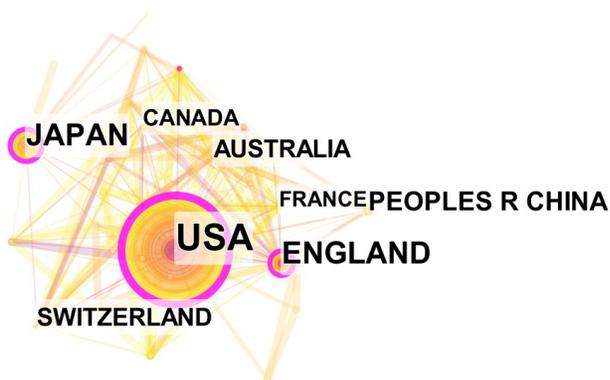


注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图3 研究机构合作网络图谱

2.4 国家合作情况

将CiteSpace中节点类型设置为国家和地区,对不同国家之间的合作网络进行分析,见图4。由图4可见,各个国家之间的合作密切,可能与流感大范围流行的特点有关,抗流感治疗是全球范围内的行动。美国、英国、日本以及中国的发文量处于世界领先地位。中国的多个研究比较了中成药和奥司他韦的有效性和安全性,涉及的药物有连花清瘟胶囊^[16]、麻杏石甘-银翘散^[17],具有中国特色。



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图4 国家合作网络图谱

2.5 关键词共现分析

2.5.1 高频关键词分析 关键词是文献核心的高度概括,高频关键词可反映该研究领域的热点问题^[18]。中心度最高的关键词为“efficacy”,目前的研究以有效性

研究为主,多为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),而专门针对安全性的研究较少,一般在有效性研究的基础上开展,可获得的安全性信息有限。经合并同义词后出现频次前5位的关键词见表1。

表1 累积引用频次排名前5位的关键词

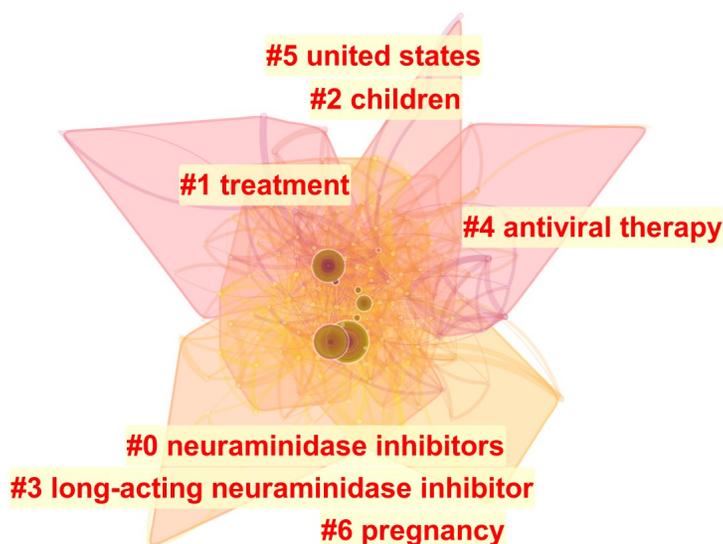
关键词	词频(次)	中心度
疗效	196	0.11
神经氨酸酶抑制剂	77	0.04
随机对照试验	77	0.04
扎那米韦	69	0.05
儿童	59	0.09

2.5.2 关键词聚类分析

关键词聚类是把相同或相近的主题词进行归纳聚类,可反映某一研究领域各个研究主题的组成情况^[19]。关键词共现网络图谱见图5,网络模块值Q=0.2786,聚类平均模块值S=0.5444,较大聚类为NAI、治疗、儿童、长效神经氨酸酶抑制剂、抗病毒治疗、美国及孕妇,与国家发文量及高频关键词相符。

3 讨论

通过CiteSpace软件对1999年1月至2020年2月390篇有关奥司他韦安全性的文献进行可视化分析,较客观地对20余年来该领域的研究进行了梳理,



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图5 关键词共现网络图谱

研究发现国际上奥司他韦安全性的研究起步于1999年,年度发文量与流感的流行趋势一致。国际上专门针对奥司他韦安全性的研究较少,多数研究是在有效性研究的基础上开展的,收集的安全性信息有限。各学者之间合作少,尚未形成专门的研究团队,不利于科研成果的转换及进一步研究的开展。该领域的研究主力为各大药品生产企业,主要致力于扩展奥司他韦的适用范围和研发等效药物。奥司他韦用于流感预防时的安全性以及奥司他韦用于孕妇的安全性是这一领域目前的研究热点。总的来说,奥司他韦的安全性研究仍处于初期阶段,需要通过上市后监测不断累积更多的信息。

利用CiteSpace软件可快速获取某一领域的研究现状、研究趋势,但不能完全替代系统检索,更为准确的文献分析应在CiteSpace构建的大致框架基础上,结合具体文献进行阐述。另外,与SATI、Netdraw等可视化文献分析软件相比,CiteSpace软件可以对无意义的关键词进行剔除处理来进行关键词词频统计,图谱功能多、内涵丰富,但是其对数量和格式要求高,软件操作复杂。本研究基于CiteSpace软件对奥司他韦安全性研究的现状进行了分析,并总结了当前研究的热点,但尚存在一定的局限性,如知识图谱分析的结果受限于数据库的选择,但并不影响分析方法的使用及其结果的借鉴,又如检索未纳入各国药监部门的安全性报告数据,一定程度上未能全面反映某一品种的综合结果。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Influenza (seasonal) [EB/OL]. (2018-11-06) [2020-03-01]. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- [2] 国家卫生和计划生育委员会,国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2018年版) [EB/OL]. (2018-01-08) [2018-01-11]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3594q/201801/5737c258bb0c4a0493cb4f65fcf11bel.shtml>.
- [3] Fiore A E, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the advisory committee on immunization practices (acic) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60(1):1-24.
- [4] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019 [J]. *Pediatrics*, 2018, 142(4): e20182367.
- [5] Harrington R, Adimadhyam S, Lee T A, et al. The relationship between oseltamivir and suicide in pediatric patients [J]. *Ann Fam Med*, 2018, 16(2):145-148.
- [6] 范婷,杨树,赵志刚. 基于Citespace的国内外抗菌药物透过血脑屏障的研究进展及可视化分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(7):868-875.
- [7] Liu S, Sun Y P, Gao X L, et al. Knowledge domain and emerging trends in Alzheimer's disease: a scientometric review based on CiteSpace analysis [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1643-1650.
- [8] Hayden F G, Treanor J J, Fritz R S, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment [J]. *JAMA*, 1999, 282(13):1240-1246.
- [9] Liu C H, Wang J L, Su C P, et al. Oseltamivir use and outcomes during the 2009 influenza A H1N1 pandemic in Taiwan [J]. *BMC Public Health*, 2013, 12(13):646.
- [10] Bautista F, Engelhard D, Rizzari C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conventional-dose vs. triple-dose oseltamivir in severely immunocompromised children with influenza [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(10):ofz430.
- [11] Varkonyi I, Chappey C, Giraudon M, et al. A part-randomized study of intravenous oseltamivir in adolescents and adults [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(6):1181-1188.
- [12] Rath B A, Blumentals W A, Miller M K, et al. A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤ 24 months [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(3):286-296.
- [13] Ehrenstein V, Kristensen N R, Monz B U, et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):519.
- [14] Dawood F S, Jara J, Gonzalez R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety of early oseltamivir treatment among children 0-9 years of age hospitalized with influenza in El Salvador and Panama [J]. *Antiviral Res*, 2016, 133(21):85-94.
- [15] Greene S K, Li L, Shay D K, et al. Risk of adverse events following oseltamivir treatment in influenza outpatients, vaccine safety datalink project, 2007-2010 [J]. *Pharmacoepidemiology Drug Saf*, 2013, 22(4):335-344.
- [16] Duan Z P, Jia Z H, Zhang J, et al. Natural herbal medicine lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(18):2925-2933.
- [17] Wang C, Cao B, Liu Q Q, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4):217-225.
- [18] 周鑫,陈媛媛. 关键词词频变化视角下学科研究发展趋势分析以国内情报学研究为例 [J]. *情报杂志*, 2016, 35(5):133-140.
- [19] 孔祥军,岳芸. 我国医学生心理健康研究现状与热点分析基于CiteSpace软件知识图谱分析 [J]. *中国高等医学教育*, 2018(11):51-52.

收稿日期:2021-01-15

本文编辑:蒋少薇