

· 论著 · 二次研究 ·

药品上市后安全性主动监测文献计量学分析



王聪慧¹, 杨子铭^{2,3}, 王振兴¹, 世伟¹, 阿拉腾花¹, 席成伟¹, 皮松宁¹, 袁新敏¹, 詹思延^{2,3,4,5}

1. 内蒙古自治区药物警戒中心(呼和浩特 010010)
2. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(北京 100191)
3. 重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学)(北京 100191)
4. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心(北京 100191)
5. 北京大学人工智能研究院智慧公众健康研究中心(北京 100871)

【摘要】目的 对国内外药品上市后安全性主动监测文献进行文献计量学可视化分析,展示领域热点现状与趋势,为未来我国研究开展和主动监测管理体系的完善提供参考。**方法** 系统检索 Web of Science 和 CNKI 数据库中药品上市后安全性主动监测的英文与中文文献,导入 CiteSpace 6.3.R2 软件进行发文量、作者、机构和国家合作网络分析,并进行关键词共现、聚类和突现分析。**结果** 经筛选共纳入中文文献 415 篇,英文文献 676 篇,年发文量整体呈增加趋势。中文文献作者合作网络相对于英文文献规模较小,合作关系网络较为稀疏,无强中心性机构。中文文献中,国内药品监管机构发挥了重要作用,而药企对自身产品的监测研究仍较少。研究内容涵盖主动监测体系与技术方法研究和特定药物与疾病的药品安全性主动监测实践研究。**结论** 药品上市后安全性主动监测被世界各国广泛关注,我国研究活动热度呈现明显增长趋势,但与国际前沿相比仍有差距,需要进一步加强合作,促进我国主动监测管理体系完善。

【关键词】 药品上市后安全性监测; 主动监测; 药物警戒; 文献计量学; 可视化分析

Bibliometric analysis of active surveillance of post-marketing drug safety

WANG Conghui¹, YANG Ziming^{2,3}, WANG Zhenxing¹, SHI Wei¹, ALATENG Hua¹, XI Chengwei¹, PI Songning¹, YUAN Xinmin¹, ZHAN Siyan^{2,3,4,5}

1. Inner Mongolia Pharmacovigilance Center, Hohhot 010010, China
2. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China
3. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China
4. Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
5. Center for Intelligent Public Health, Institute for Artificial Intelligence, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: ZHAN Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407027

基金项目: 内蒙古自治区药品监督管理局药品安全监管科研项目(NMYJ-KJ-202306)
通信作者: 詹思延, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To conduct bibliometric visualization analyses of the literature domestic and overseas on active surveillance of post-marketing safety of drugs, aiming to display the current status and trend of hotspots in this field and to provide references for future research and the improvement of the Chinese management system of active surveillance. **Methods** The English and Chinese literature on active surveillance of post-marketing safety of drugs were searched in Web of Science and CNKI respectively and imported into CiteSpace 6.3.R2 software for the analysis of the number of publications, authors, institutions, and national cooperative networks, and the analysis of keyword co-occurrence, clustering and emergence. **Results** 415 Chinese and 676 English literature were included, with an overall increasing trend in annual publication volume. The author collaboration network of Chinese literature was smaller than that of English literature, and the partnership network was sparse, with no strong centralized institution. Domestic drug regulatory agencies played an important role in the field, while drug companies' monitoring research on their own products was still relatively scarce. The research topic covered active surveillance systems, technical method research, and drug safety active surveillance practice research for specific drugs and diseases. **Conclusion** Countries worldwide have widely considered active surveillance of post-marketing drug safety. The heat of research activities in China has shown a significant growth trend. However, there is still a significant gap compared with the international frontiers. Further cooperation needs to be strengthened to promote the improvement of the active surveillance management system in China.

【Keywords】 Surveillance of post-marketing safety of drugs; Active surveillance; Pharmacovigilance; Bibliometrics; Visualization analysis

在药品安全性评价方面,上市前临床试验存在多种局限,包括难以监测到较为罕见的不良反应,缺乏对特殊人群、特殊病种和药物相互作用、长期用药状况的监测。因此,开展药品上市后监测研究十分必要,能够对上市前试验证据实现补充和扩展^[1]。药品上市后安全性监测包括被动监测与主动监测两种模式。被动监测依赖医疗机构等自发上报药品不良反应,其优势在于易于实施,已被世界各国药品监管机构广泛采用,但存在漏报、迟报、无法估计不良反应发生率、风险信号识别滞后、风险关联强度验证和因果推断能力较弱等固有局限^[2-3]。主动监测能够通过长期、连续、有组织的流程,主动全面地收集药品不良反应信息,从而弥补被动监测的不足。近年来,已有多个国家持续加大主动监测的研究与实践力度,我国在这一领域也已积极开展探索并积累了一定的实践经验^[4]。

文献计量是结合数学和统计学的方法,对文献的发文机构、作者、引文信息、关键词等特征进行定量分析的方法^[5]。文献计量可视化能够通过图形直观展示复杂的数量关系,有助于研究者

快速识别研究领域中的热点模式和发展趋势^[6],如该领域较强的国家和地区、机构、科学家等情况^[7]。CiteSpace 软件支持多种类型的文献计量学研究,包括合作网络分析、共词分析、作者共引分析、文档共引分析以及文本可视化等功能^[8]。

目前尚未见上市后药品安全性主动监测文献计量学相关研究报道。本研究旨在通过系统检索并采用 CiteSpace 6.3.R2 软件进行文献计量学分析,以可视化的方式展示国内外药品上市后主动监测领域的研究热点和发展趋势,以期为研究者了解我国主动监测发展现状和趋势以及未来主动监测体系的建设和优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:① CNKI 和 Web of Science 核心合集中已公开发表的药品上市后安全性主动监测相关研究文献;② 论文语言为中文或英文;③ 文献类型为期刊论文;④ 文献发表时间为建库至 2024 年 5 月 10 日。

排除标准：①重复文献；②宣传报道；③疫苗相关文献；④疾病主动监测等研究主题非药品上市后安全性主动监测的文献。

1.2 文献检索策略

在CNKI中以“药品”“药物”“不良反应”“不良事件”“药物警戒”“安全性”“上市后”“主动监测”“自动监测”“主动药物警戒”“集中监测”“处方事件监测”为关键词构建检索式进行主题检索。在Web of Science核心合集中以“drug*”“medicine*”“adverse reaction*”“adverse event*”“saf*”“postmarket*”“active surveillance*”“active pharmacovigilance*”“intensive monitor*”“prescription event monitor*”等关键词构建检索式进行主题检索。以CNKI为例检索策略见框1。

```
#1 SU%=(药品+药物)
#2 SU%=(不良反应+不良事件+安全+警戒+上市后)
#3 SU%=(主动监测+主动药物警戒+自动监测+集中监测+
  处方事件监测+注册登记+哨点监测+计算机监测)
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 CNKI检索策略

Box 1. Search strategy of CNKI

1.3 资料提取与分析

利用NoteExpress软件管理文献，利用CiteSpace 6.3.R2软件提取文献题目、作者、机构、国家、发表年份、关键词等基本信息，并经过人工审核确定发文机构类型。文献筛查及发文机构类型审核由2名研究者独立判断，产生的分歧由双方讨论协商或咨询经验丰富的专家后确定。

采用频数和构成比描述计数资料。采用CiteSpace 6.3.R2软件对纳入文献进行可视化分析，以refworks、txt格式导入软件。描述年度发文量趋势，并开展作者、机构与国家合作网络分析，参数设置：单位时间切片为1年，选择g-index，k=25，其余为默认值。利用中介中心性描述节点（如学者或机构）在社交网络中控制信息流的能力。节点在网络中的中心性高，意味着它在网络中的最短路径上占据重要位置。在Citespace 6.3.R2软件中高中心性（ ≥ 0.1 ）的节点以周围出现粉红色圆圈显示。在特定的学科领域或社会网络中，高中心性节点代表着领域内的重要人物、核心组织或关键概念，对领域的发展和变化有着显著的影响^[9]。在关

键词共现、聚类和突现分析中，人工审查排除无实际意义的词后采用pathfinder、综合网络整体算法。关键词聚类模块值(Q值) > 0.3 表示聚类结构显著，平均轮廓值(S值) > 0.5 提示聚类合理。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索中英文数据库共获得1 725篇文献，其中CNKI 435篇，Web of Science 1 290篇。经NoteExpress软件自动去除重复，并按照纳入排除标准进行人工筛查后，最终纳入1 091篇文献，包括中文文献415篇，英文文献676篇。

2.2 文献数量年度分布

中英文文献年发文量整体均呈波动增长趋势。中文文献最早出现于1989年，1997—2009年发文数量逐渐缓慢增长，是研究的起始阶段；2010年开始发文数量增长较快，2019年达到最高点42篇，是研究的发展阶段，随后数量略有下降。英文文献最早发表于1971年，1991—2001年数量持续增长，2002年以后有两次峰值，分别是2012年的50篇和2021年的31篇。具体见图1。

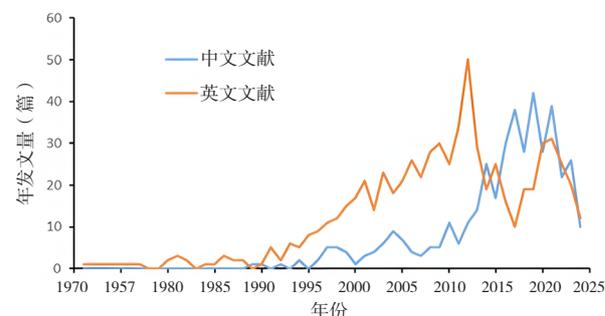


图1 文献年度分布图

Figure 1. Annual distribution of literature

2.3 机构、作者和国家合作网络

中文文献共涉及359个机构及其附属部门，发文数量前五位的分别是国家药品监督管理局药品评价中心（34篇）、中国中医科学院中医临床基础医学研究所（27篇）、重庆医科大学药学院（23篇）、解放军总医院药品保障中心（14篇）和解放军总医院药品供应中心（12篇）。英文文献共涉及468个机构及其附属部门，前五位包括哈佛大学（50篇）、波士顿大学（48篇）、伦敦大学（45篇）、鹿特丹伊拉斯姆斯大学（38篇）、南安普顿大学（37篇）。英文文献中心性 ≥ 0.1 的机构有麦吉尔大学、布列根和妇女医

院等；中文文献无中心性 ≥ 0.1 的机构。

中文文献作者共 528 位，作者群规模较小，合作关系网络较为稀疏，许多小型学者群独立分布于合作网络边缘，合作对象相对固化(图 2)。3 个最大的作者合作网络分别为：①解放军总医院以郭代红为中心的作者群，基于医疗机构真实世界数据和主动监测信息化系统开展药品不良反应主动监测实践研究，并对主动监测工具进行优化研究^[10-11]；②国家药品监督管理局药品评价中心的李馨龄等作者群，研究内容涵盖主动监测国际经验、法律法规、监测模式、工作构想、技术实现等多个方面^[12]；③中国中医科学院中医临床基础医学研究所谢雁鸣为中心的作者群，关注真实世界中不良反应主动监测实践和相关规范的制定^[13-14]。

英文文献作者共 841 人，合作网络相对更加庞大、丰富，合作关系更为紧密，合作对象也更为多样(图 2)。其中最大的 3 个作者合作网络是分别为：①英国南安普敦药物安全性研究中心的 Wilton 等作者群，使用处方事件监测方法评估医疗实践中使用的各种药物的安全性^[15]；②以波士顿大学医学中心 Jick 为中心的作者群，在波士顿合作药物监测计划下利用了英国的全科医学研究数据库开展的药品不良反应发生率、与药物使用相关的特定疾病的风险、特定药物的安全性研究^[16]；③美国、英国、加拿大等国家大学和医院的研究者群，利用 Mini-sentinel 分布式数据库^[17]等数据库合作开展了针对特定药品上市后的安全性评估和工具、方法研究。

中英文文献中各类机构的发文频数和构成比存在明显差异，且英文文献的机构类型分布也更为丰富(表 1)。中文文献中医疗机构占主导(50.7%)，而英文文献以大学等教育机构(61.6%)为主。中文文献中监管部门与监测机构占比 15.3%，明显高于英文文献的 4.3%，体现了我国监管部门的引导性。而英文文献中制药企业占比 6.5%，明显高于中文文献的 1.9%，也体现出我国药企在上市药品开展自我监测工作方面有待加强。

国家合作网络显示研究涉及 77 个国家和地区，发文量排名前三位的是美国(247 篇)、英国(206 篇)、荷兰(74 篇)。中国学者发表英文文献 26 篇，排名第十。

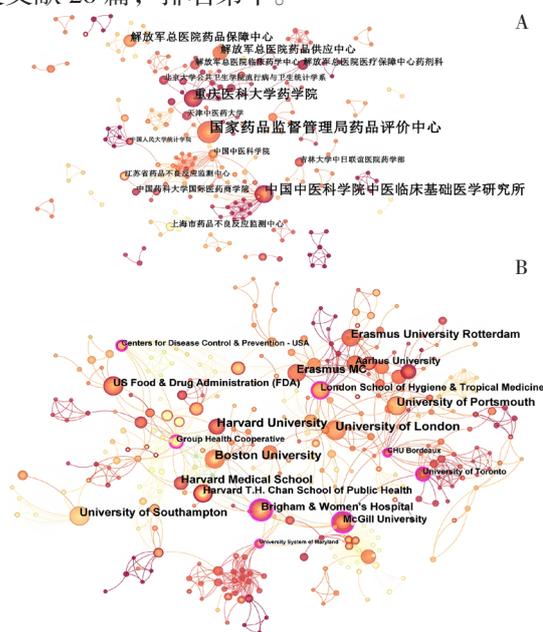


图2 机构合作网络

Figure 2. Institutional collaboration network

注：A. 中文文献；B. 英文文献。

表1 中英文文献发文机构类型分布比较

Table 1. Comparison of publishing institution types

机构类型	频数 (构成比, %)	
	中文文献	英文文献
医疗机构	289 (50.70)	250 (16.36)
大学等教育机构	129 (22.63)	941 (61.58)
监管/监测机构/公共卫生机构	87 (15.26)	66 (4.32)
研究机构/学术组织	44 (7.72)	108 (7.07)
制药企业/药品上市许可持有人	11 (1.93)	99 (6.48)
信息技术企业	8 (1.40)	-
医疗保健服务提供者、健康合作组织、健康维护组织	-	51 (3.34)
国际组织	-	8 (0.52)
其他	2 (0.35)	5 (0.33)

2.4 关键词共现

中文文献共提取到关键词 279 个, 频数前 5 位为主动监测 (82)、不良反应 (53)、自动监测 (46)、药物警戒 (38)、合理用药 (22), 见表 2。中文关键词共现显示的主动监测研究内容: ①合理用药、风险管理, 旨在提高上市后药品临床应用中药物使用的安全性; ②采用计算机和数据挖掘技术等信息学手段分析和处理数据并识别药品安全信号; ③利用真实世界大数据开展集中监测和重点监测 (哨点监测), 临床药师可在研究中发挥重要作用; ④特定药物 (中成药、中药)、特定不良反应 (肝损伤等) 及特定人群 (儿童) 的药物安全性研究。

英文文献共提取到 549 个关键词, 频数前 5 位

的分别是 adverse drug reaction (66)、prescription event monitoring (49)、postmarketing surveillance (22)、active surveillance (20)、adverse drug event (18), 见表 2。共现性分析显示研究内容包括: 主动监测药品不良反应/事件、用药错误、药物相互作用、药物毒性等药品安全相关的重要问题; 针对特定疾病和药物的研究实践 (如心肌梗死、环氧合酶-2 选择性抑制剂、质子泵抑制剂、降糖药、抗高血压药); 电子健康记录、电子病历、英国全科医学研究数据库、行政索赔数据等数据来源; 处方事件监测等主动监测研究方法; 利用大数据技术和统计方法从海量医疗数据中开展数据挖掘与信号检测以识别不良事件, 以及利用编码算法开展数据治理等主动监测实施中的关键技术。

表2 频数排名前20位的关键词

Table 2. Top 20 keywords by frequency

中文文献			英文文献		
关键词	频数	中心性	关键词	频数	中心性
主动监测	82	0.28	adverse drug reaction (药品不良反应)	66	0.35
不良反应	53	0.19	prescription event monitoring (处方事件监测)	49	0.19
自动监测	46	0.34	postmarketing surveillance (上市后监测)	22	0.37
药物警戒	38	0.71	active surveillance (主动监测)	20	0.15
合理用药	22	0.34	adverse drug event (药品不良事件)	18	0.18
集中监测	17	0.10	data mining (数据挖掘)	11	0.05
数据挖掘	13	0.49	signal detection (信号检测)	11	0.03
中成药	10	0.12	electronic health records (电子健康记录)	9	0.03
儿童	9	0.09	general practice research database (全科医学研究数据库)	6	0.07
不良事件	8	0.01	medication errors (用药错误)	5	0.12
临床药师	6	0.07	drug-drug interactions (药物相互作用)	5	0.05
风险管理	6	0.10	COX-2 selective inhibitors (环氧合酶-2选择性抑制剂)	5	0.00
重点监测	6	0.01	coding algorithm (编码算法)	5	0.00
药品安全	6	0.01	administrative and claims data (行政索赔数据)	5	0.00
临床应用	6	0.03	electronic medical records (电子病历)	4	0.05
真实世界	6	0.02	myocardial infarction (心肌梗死)	4	0.04
哨点医院	6	0.01	proton pump inhibitors (质子泵抑制剂)	4	0.03
肝损伤	6	0.00	antidiabetic drug (降糖药物)	4	0.01
中药	5	0.11	antihypertensive agents (抗高血压药)	4	0.01
大数据	5	0.00	drug toxicity (药物毒性)	4	0.01

2.5 关键词聚类

中文关键词共形成 11 个聚类模块, 聚类模块值 $Q=0.86$, 平均轮廓值 $S=0.97$; 英文关键词聚类形成 13 个聚类模块, 聚类模块值 $Q=0.89$, 平均轮廓值 $S=0.97$, 均表现出良好的聚类效果。中文和英文关键词前 10 位聚类如表 3。

中文关键词聚类 #0、#1、#2、#3、#6、#7 集中在特定药物的安全性主动监测、被动监测和自动监测实践研究。#4 展示了数据挖掘技术、真实世界数据、电子病例系统在主动监测中的应用。#5 集中于中药 (中成药) 的临床安全性再评价、循证证据形成、监测技术规范指南制定和风险管理

理等内容。#8 探讨不同国家和地区的药品警戒制度、体系、实践的特点和异同，提出了实施主动监测的必要性与可行性。#9 关注医疗机构监测工作以及哨点建设。

表3 前10位关键词聚类

Table 3. Top 10 of keyword clusters

文献语言	聚类编号	节点数	聚类标签	平均年份	主要关键词
中文	#0	33	自动监测	2017	自动监测、肝损伤、肾损伤、主动监测、兰索拉唑
	#1	27	主动监测	2018	主动监测、不良反应、中国医院药物警戒系统、靶向药物、被动监测
	#2	24	监测	2009	监测、分析、数据库、计算机、主动监测
	#3	23	安全性	2014	安全性、儿童、医院集中监测、药品不良反应、技术规范
	#4	23	数据挖掘	2012	数据挖掘、合理用药、用药安全、真实世界研究、集中监测
	#5	20	中成药	2013	中成药、上市后、中药、质量控制、真实世界
	#6	20	药品警戒	2018	药品警戒、药品安全、仿制药、大数据、注射剂
	#7	19	不良反应	2015	不良反应、临床应用、系统评价、主动监测、监测哨点
	#8	13	美国	2015	美国、欧盟、中国、启示、日本
英文	#0	53	adverse drug reaction (药品不良反应)	2011	adverse drug reaction、public health、prescription event monitoring、traditional Chinese medicine、Stevens-Johnson syndrome
	#1	47	drug safety (药物安全性)	2008	drug safety、adverse event、COX-2 selective inhibitors、rofecoxib、meloxicam
	#2	36	medication error (用药错误)	2009	medication error、patient safety、safety management、critical care intensive care unit、adverse drug event
	#3	34	general practice research database (行政索赔数据)	2010	general practice research database、electronic medical records、data mining、OMOP、linear mixed models
	#4	27	active surveillance (主动监测)	2009	active surveillance、spontaneous reporting、cyproterone acetate、infliximab、Delphi method
	#5	27	postmarketing surveillance (上市后监测)	2004	postmarketing surveillance、lamotrigine、serotonin uptake inhibitors、myocardial infarction、computerized
	#6	26	prescription event monitoring (处方事件监测)	2000	prescription event monitoring、primary care、fluvoxamine、paroxetine、aggression
	#7	20	drug monitoring (药物监测)	2011	drug monitoring、drug-drug interactions、hospital、drug-related side effect and adverse reaction、drug utilisation
	#8	18	metformin (二甲双胍)	2007	metformin、antidiabetic drug、insulin、drug surveillance、diabetes mellitus
	#9	17	hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂)	2005	hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors、general practice research database、bladder neoplasms、clinical decision support、paracetamol

英文关键词聚类涉及药物安全性主动监测的多方位实践，包括对特定疾病、药物和人群的研究。#0、#1 研究表明主动监测研究可以识别和监测药品不良反应，如史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome)、心肌梗死 (myocardial infarction)；#1、#2、#4、#5、#6、

#8、#9 表明研究热点药物包括环氧合酶-2 选择性抑制剂 (COX-2 selective inhibitors)、罗非昔布 (rofecoxib)、美洛昔康 (meloxicam)、醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate)、英夫利昔单抗 (infliximab)、拉莫三嗪 (lamotrigine) 等，热点研究疾病为糖尿病 (diabetes mellitus) 和膀胱

肿瘤 (bladder neoplasms), 处方事件监测是常用的研究方法。#3、#9 表明研究利用了电子病历、英国全科医学研究数据库等数据源, 利用美国观察性医疗结果合作组织 (Observational Medical Outcomes Partnership, OMOP) 的通用数据模型, 通过数据挖掘技术识别药物安全性问题, 并运用线性混合模型 (linear mixed models) 等统计模型来分析数据。#0、#2 和 #9 表明主动监测研究与公共卫生、患者安全、临床决策支持 (clinical

decision support) 密切相关。

2.6 关键词突现

关键词突现分析显示主动监测、药物警戒、数据挖掘、信号检验是最新出现的热点关键词 (图3), 说明我国近年来主动监测的理念与方法越来越受到学界和监管部门的青睐, 利用数据挖掘技术开展安全性风险信号识别逐渐成为国际热点。此外, 中文文献各关键词出现的平均年份也明显晚于英文文献中相似含义关键词出现的年份。

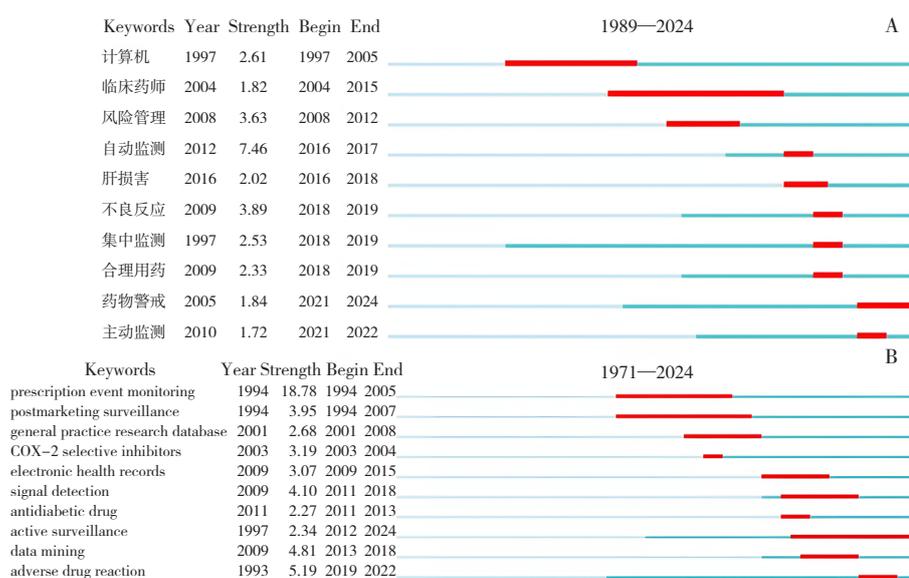


图3 关键词突现分析

Figure 3. Analysis of keyword emergence

注: A. 中文文献; B. 英文文献。

3 讨论

3.1 主动监测研究的活跃度

中文文献研究相对于英文文献研究起步稍晚, 但近年来数量迅速增加, 文献数量曾超过或与英文文献数量相近, 显示该领域研究的在我国较高的活跃程度。英文文献研究起始较早, 两次峰值可能反映了该领域在国际上经历的两个研究热潮, 2012 年的峰值相关研究内容涵盖使用电子健康数据库和索赔数据进行药物安全性监测、药物安全信号检测的方法研究、验证和实践。可能与美国的 mini-sentinel^[18] 及欧洲的 EU-ADR^[19] 项目有关, 这两个项目均于 2008 年启动。两种语言的研究文献都在逐年增加, 显示该领域持续受到了研究者的重视。

3.2 合作网络规模与主动监测系统建设

作者、机构和国家合作网络分析显示, 与国

际主动监测研究相比, 我国的合作规模较小, 合作关系还不够紧密、多样, 合作对象较为固化。国际主动监测研究起始较早, 更早形成了研究合作关系可能是原因之一。同时, 葛斯羿等^[20] 的研究指出美国的主动监测系统建设引入了公私合作伙伴 (public-private partnership, PPP) 机制, 涉及政府、学术机构、医疗机构、私营企业、非盈利组织、医疗保健团体和患者代表等多方参与。这种模式鼓励多种利益相关方参与监测系统的发起、管理、执行、监督等工作, 实现了资源共享、优势互补。中国的主动监测系统则采取政府直接管理模式, 参与主体主要为药监部门、医疗机构与学术机构。这可能是相比我国合作规模较小的原因。学习和借鉴国际先进的“政产学研用”合作机制, 可能有助于我国主动监测体系的完善, 推动监测技术的进步, 促进我国药物安全性主动监测研究水平的提升。

本研究显示我国监管和监测机构在促进相关政策的制定和实施方面起到了重要作用,但医药企业对产品的自身监测开展仍较少,当然这也可能与企业主动监测成果不一定会以学术论文的形式呈现有关。药品上市许可持有人负有药物警戒主体责任^[21],我国药企应当采取更积极的措施,如与高校或研究机构合作,通过主动监测更有效地收集和分析药品上市后安全性数据,并加强与医疗专业人员、患者和监管部门的沟通与合作,采取更合理的风险管理措施,共同促进患者用药安全。

3.3 主动监测的方法与技术

药品上市后主动监测研究内容十分广泛,包括对特定药物、疾病和人群用药安全性的监测和风险管理。与国际研究相比,我国学者更关注主动监测制度与体系研究和中药安全性监测研究。主动监测实践的数据来源是电子病历、医疗保健记录、行政索赔数据库等真实世界数据。在监测方法与技术方面,与相关研究一致的是,主动监测技术涉及信号检测、文本挖掘等,信息技术在发现和分析潜在的不良反应方面的作用不断增强^[22-23]。通用数据模型在药品安全性主动监测中得到了越来越多的利用^[24],通用数据模型能整合和标准化多中心、多来源数据,使得分析能够快速、一致且可比较,这对于药物安全性监管和效果评估至关重要^[25-26]。由此可见,基于分布式计算的通用数据模型建设与完善将对我国未来开展多中心、跨区域大数据主动监测具有重要保障价值。

中外学者开展药品上市后主动监测的研究内容存在差异。目前我国开展的研究较多为某特定药物的单中心主动监测实践以发现风险信号、主动监测制度与体系研究和中药安全性监测研究。例如刘宏尉等^[27]应用中国医院药物警戒系统(Chinese Hospital Pharmacovigilance System, CHPS)对左氧氟沙星导致的皮肤相关不良反应实施主动监测。郑轶^[28]的研究指出 CHPS 系统目前的通用数据模型尚较为基础,仅能将数据进行简单整合,还不能提供可直接统计分析的标准化格式数据,导致目前基于 CHPS 数据开展的研究多利用一家医院数据进行,尚未打破各家医院的数据壁垒,实现基于大数据开展药品不良反应监测。国外学者开展基于多中心大数据的药品不良反应

主动监测及基于机器学习的监测方法学研究更多见。如 Choudhury 等^[29]探索利用联邦学习技术实现隐私保护前提下的多中心数据整合,开展阿片类药物和抗精神病药不良反应监测与预测,并比较各种机器学习模型的预测性能,结果显示单层感知机和支持向量机较传统的 logistic 模型能实现更及时、准确的预测。因此,打破医疗机构间的数据壁垒,实现数据的互联互通,建立更加完善的通用数据模型,以支持多中心、跨区域的药品安全性大数据主动监测是我国开展主动监测需要解决的问题,相关技术、法规、标准和共享机制是未来可探索的研究方向。此外,国外学者在主动监测中采用新兴的机器学习方法也值得我国学者借鉴^[30]。

本研究显示领域内涵盖药学、基础医学、临床医学、公共卫生政策、计算机与数据科学等多个学科。未来对主动监测体系的完善或可从主动监测涉及的领域和学科出发,对药品不良反应研究与监管相关机构的管理制度、培训内容等方面提出完善建议,不断提高主动监测人才素质和合作效率,促进药品安全监管体系水平提升。

3.4 优势与局限性

本研究的优势包括:①将研究合作网络和关键词进行可视化,直观地展示了研究热点内容和趋势;②研究采用中外对比的思路开展,有助于国内领域学者借鉴国际先进研究经验与方法。局限性包括:①纳入的文献均为学术论文,不能涵盖领域的全部话题,例如监测成果向监管决策转化的路径、实例等研究;②基于关键词层面的分析可能无法全面反映文献的内容和研究特点。

主动监测是监测药品安全性的有效手段,促进主动监测体系的完善对药品安全监管至关重要。本研究利用文献计量学可视化技术展示国内外上市后药品安全性主动监测研究现状和热点变化趋势,为主动监测管理体系完善提供了参考思路。

参考文献

- 1 袁林,沈传勇,主编.风险识别、评估与控制[M].北京:中国医药科技出版社,2022:80.
- 2 王丹.药品不良反应主动监测及其发展趋势[J].中国药物警戒,2015,12(10):600-602,610.[Wang D. Active surveillance of adverse drug reaction and its development trend[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance,

- 2015, 12(10): 600–602, 610.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2015.10.007](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2015.10.007).
- 3 Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020, 11: 585480547. DOI: [10.1177/2042098620938595](https://doi.org/10.1177/2042098620938595).
 - 4 孙一鑫, 聂晓璐, 王晓玲, 等. 国内外基于真实世界数据的药品上市后安全性主动监测系统对比分析 [J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(8): 892–899. [Sun YX, Nie XL, Wang XL, et al. Comparative research on active post-marketing drug safety surveillance systems worldwide based on real-world data[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2024, 21(8): 892–899.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20240376](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20240376).
 - 5 王晶晶. 基于多维计量的图书情报学与教育学学科交叉可视化研究 [D]. 太原: 山西财经大学, 2023. DOI: [10.27283/d.cnki.gsxcc.2023.001469](https://doi.org/10.27283/d.cnki.gsxcc.2023.001469).
 - 6 Thompson DF, Walker CK. A descriptive and historical review of bibliometrics with applications to medical science[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(6): 551–559. DOI: [10.1002/phar.1586](https://doi.org/10.1002/phar.1586).
 - 7 马进原, 郑心怡, 张翠珍, 等. 基于 Web of Science 的免疫抑制药基因组学研究的文献计量分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(4): 391–403. [Ma JY, Zheng XY, Zhang CZ, et al. Bibliometric analysis of the research of immunosuppressive pharmacogenomics based on Web of Science Database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(4): 391–403.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202304005](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202304005).
 - 8 Chen C. Science mapping: a systematic review of the literature[J]. *J Data Inform Sci*, 2017, 2(2): 1–40. DOI: [10.1515/jdis-2017-0006](https://doi.org/10.1515/jdis-2017-0006).
 - 9 Barthelemy M, eds. *Spatial networks: a complete introduction: from Graph theory and statistical physics to real-world applications*[M]. Cham: Springer International Publishing, 2022: 65–108. DOI: [10.1007/978-3-030-94106-2_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-94106-2_5).
 - 10 赵安琪, 郭代红, 朱曼, 等. 基于 HIS 数据的药物相关肌肉不良反应自动监测模块建立与优化 [J]. *中国药物应用与监测*, 2023, 20(3): 176–179. [Zhao AQ, Guo DH, Zhu M, et al. Establishment and optimization of a module for automatic monitoring drug-associated muscle adverse reactions based on HIS[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2023, 20(3): 176–179.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2023.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2023.03.011).
 - 11 李超, 郭代红, 朱曼, 等. 三唑类抗真菌药相关肝损伤不良事件监测及风险因素分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(8): 1182–1185. [Li C, Guo DH, Zhu M, et al. Monitoring of adverse events and risk factors of liver injury related to triazole antifungal drugs[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39(8): 1182–1185.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.08.025](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.08.025).
 - 12 侯永芳, 宋海波, 刘红亮, 等. 基于中国医院药物警戒系统开展主动监测的实践与探讨 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(4): 212–214. [Hou YF, Song HB, Liu HL, et al. Practice and discussion on active surveillance by China Hospital Pharmacovigilance System [J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2019, 16(4): 212–214.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8629.2019.04.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8629.2019.04.005).
 - 13 王连心, 杨硕, 王萌萌, 等. 100 249 例热毒宁注射液儿童用药临床安全性的前瞻性、多中心、大样本医院集中监测 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(12): 3396–3403. [Wang LX, Yang S, Wang MM, et al. Prospective, multicenter, large-scale hospital centralized monitoring of clinical safety of Reduning Injection in 100 249 children cases[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(12): 3396–3403.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcmm.20240306.501](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240306.501).
 - 14 廖星, 谢雁鸣, 王连心, 等. 中成药上市后临床安全性医院集中监测报告规范的建议 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(2): 242–248. [Liao X, Xie YM, Wang LX, et al. A proposed standards for reporting intensive hospital monitoring of traditional chinese patent medicines [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2019, 39(2): 242–248.] DOI: [10.7661/j.cjim.20180523.052](https://doi.org/10.7661/j.cjim.20180523.052).
 - 15 Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England[J]. *J psychopharmacol*, 2003, 17(1): 121–126. DOI: [10.1177/0269881103017001716](https://doi.org/10.1177/0269881103017001716).
 - 16 Meier CR, Jick H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK[J]. *Thorax*, 1997, 52(7): 612–617. DOI: [10.1136/thx.52.7.612](https://doi.org/10.1136/thx.52.7.612).
 - 17 Chrischilles EA, Gagne JJ, Fireman B, et al. Prospective surveillance pilot of rivaroxaban safety within the US Food and Drug Administration Sentinel System[J].

- Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2018, 27(3): 263–271. DOI: [10.1002/pds.4375](https://doi.org/10.1002/pds.4375).
- 18 Ball R, Toh S, Nolan J, et al. Evaluating automated approaches to anaphylaxis case classification using unstructured data from the FDA Sentinel System[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(10): 1077–1084. DOI: [10.1002/pds.4645](https://doi.org/10.1002/pds.4645).
- 19 Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma PM, et al. Can electronic health records databases complement spontaneous reporting system databases? a historical–reconstruction of the association of rofecoxib and acute myocardial infarction[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 594. DOI: [10.3389/fphar.2018.00594](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00594).
- 20 葛斯羿, 梁毅. 中美药品安全性主动监测实践对比研究 [J]. *中国医药导刊*, 2023, 25(4): 355–361. [Ge SY, Liang Y. Comparative study on active drug safety surveillance practice of China and the United States[J]. *Chinese Journal of Medical Guide*, 2023, 25(4): 355–361.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0959.2023.04.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0959.2023.04.002).
- 21 吴广杰, 张程亮, 蔡沅璇, 等. 基于 WHO 药物警戒指标对我国药物警戒体系现状的评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(5): 303–308. [Wu GJ, Zhang CL, Cai YX, et al. Evaluation of current pharmacovigilance system in China: Based on WHO pharmacovigilance indicators[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(5): 303–308.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.003](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.003).
- 22 Natsiavas P, Gavriilidis GI, Linardaki Z, et al. Supporting active pharmacovigilance via IT Tools in the clinical setting and beyond: regulatory and management aspects[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2020, 272: 342–345. DOI: [10.3233/SHTI200565](https://doi.org/10.3233/SHTI200565).
- 23 Shin H, Cha J, Lee C, et al. The 2011–2020 trends of data–driven approaches in medical informatics for active pharmacovigilance[J]. *Applied Sci*, 2021, 11(5): 2249. DOI: [10.3390/app11052249](https://doi.org/10.3390/app11052249).
- 24 Ward R, Hallinan CM, Ormiston–Smith D, et al. The OMOP common data model in Australian primary care data: Building a quality research ready harmonised dataset[J]. *PLoS One*, 2024, 19(4): e0301557. DOI: [10.1371/journal.pone.0301557](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301557).
- 25 Reisinger SJ, Ryan PB, O'Hara DJ, et al. Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare databases[J]. *JAMA*, 2010, 17(6): 652–662. DOI: [10.1136/jamia.2009.002477](https://doi.org/10.1136/jamia.2009.002477).
- 26 Zhou X, Murugesan S, Bhullar H, et al. An evaluation of the THIN database in the OMOP Common Data Model for active drug safety surveillance[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(2): 119–134. DOI: [10.1007/s40264-012-0009-3](https://doi.org/10.1007/s40264-012-0009-3).
- 27 刘宏尉, 杨嘉永, 颜志文. 应用中国医院药物警戒系统对左氧氟沙星导致皮肤相关不良反应的主动监测研究[J]. *海峡药学*, 2022, 34(9): 135–138. [Liu HW, Yang JY, Yan ZW. Automatic monitoring study of levofloxacin–induced skin–related ADRs based on the China Hospital Pharmacovigilance System[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2022, 34(9): 135–138.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2022.09.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2022.09.039).
- 28 郑轶. 基于中国医院药物警戒系统数据的药品不良反应主动监测探索 [D]. 上海: 海军军医大学, 2023. DOI: [10.26998/d.cnki.gjyuy.2023.000310](https://doi.org/10.26998/d.cnki.gjyuy.2023.000310).
- 29 Choudhury O, Park Y, Saloniadis T, et al. Predicting adverse drug reactions on distributed health data using federated learning[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2019, 2019: 313–322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308824/>.
- 30 Tang Y, Yang J, Ang PS, et al. Detecting adverse drug reactions in discharge summaries of electronic medical records using Readpeer[J]. *Int J Med Inform*, 2019, 128: 62–70. DOI: [10.1016/j.ijmedinf.2019.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.04.017).

收稿日期: 2024 年 07 月 11 日 修回日期: 2024 年 08 月 26 日
 本文编辑: 洗静怡 杨燕