

基于Web of Science的免疫抑制药基因组学研究的文献计量分析

马进原^{1,2}, 郑心怡¹, 张翠珍¹, 邱晓燕¹

1. 复旦大学附属华山医院药剂科 (上海 200040)
2. 同济大学附属上海皮肤病医院药剂科 (上海 200443)

【摘要】目的 分析免疫抑制药的药物基因组学研究领域现况。方法 检索 Web of Science 数据库中 2012 年 1 月—2022 年 5 月涉及免疫抑制药基因组学研究的相关文献, 采用文献计量学方法, 利用 CiteSpace 可视化软件对检索结果进行分析。结果 检索筛选后得到 1 062 篇相关文献。年发文量呈递增趋势, 年累积发文量稳步增长。美国发文最多占发文总量的 27.8%, 中国紧随其后占 15.6%, 但两国间未形成较为紧密的合作网络, 且中国与其他国家的合作关系不够紧密, 较为独立。美国哈佛医学院是本领域的主要研究机构, 学术合作圈均集中在各自地理区位相近的区域内, 跨区域合作较为薄弱, 尚未形成广泛的合作关系和学术共同体。发文量前 10 的作者大致分为两个研究团体, 分别以 Van Gelder Teun、Hesselink Dennis 等和 Israni Ajay 等为核心作者。研究多集中在他克莫司等钙调磷酸酶抑制药基因组学差异对个体代谢的影响, 所研究的免疫抑制药多在移植、炎症性肠病、肾小球肾炎等领域发挥作用。结论 免疫抑制药基因组学研究仍然处于上升趋势, 美国在该研究领域占据优势; 中国次之, 位列研究前沿, 研究相对独立。实体器官移植领域药物基因组学对钙调磷酸酶抑制药的药动学和药效学影响依然是相对主流的研究方向。

【关键词】免疫抑制药; 药物基因组学; 文献计量学; 科学引文索引

Bibliometric analysis of the research of immunosuppressive pharmacogenomics based on Web of Science Database

Jin-Yuan MA^{1,2}, Xin-Yi ZHENG¹, Cui-Zhen ZHANG¹, Xiao-Yan QIU¹

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Department of Pharmacy, Shanghai Skin Disease Hospital of Tongji University, Shanghai 200443, China

Corresponding author: Cui-Zhen ZHANG, Email: 15211030074@fudan.edu.cn; Xiao-Yan QIU, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the research status of immunosuppressive pharmacogenomics. Methods The Web of Science database was searched for relevant references on immunosuppressive pharmacogenomics studies from January 2012 to February 2022, and the search results were analyzed using bibliometric methods and CiteSpace visualization software.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304005

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”软科学研究领域重点项目 (19692107000)

通信作者: 张翠珍, 硕士, 主管药师, Email: 15211030074@fudan.edu.cn

邱晓燕, 博士, 主任药师, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

Results Totally 1 062 references were retrieved from the Web of Science database. The number of annual releases continued to increase, and the cumulative number of releases grew steadily. The United States had the largest share of 27.8% of the total number of published documents, followed by China with 15.6%. As the countries that publish the most papers, the U.S. and China have not yet formed a relatively close cooperation network. China's scientific research cooperation with other countries is not close enough and relatively independent. Harvard Medical School is a leading research institution in this field. Academic collaboration circles focus on geographically close areas. Cross-regional cooperation is relatively weak, and extensive cooperative relationships and academic communities have not yet been formed. The top 10 authors are roughly divided into two research groups, with Van Gelder Teun, Hesselink Dennis, and Israni Ajay as the core authors. Studies have focused on the impact of pharmacogenomic differences in calcineurin inhibitors such as tacrolimus on individual metabolism. The immunosuppressants studied mainly play a role in transplantation, inflammatory bowel disease, glomerulonephritis, and other fields. **Conclusion** Genomic research on immunosuppressive drugs is still on the rise, with the United States leading the way; China is second, at the forefront of research, and relatively independent. The effect of pharmacogenomics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors is still a relatively mature research direction in the field of solid organ transplantation.

【Keywords】 Immunosuppressant; Pharmacogenomics; Bibliometrics; Scientific Citation Index

免疫抑制药广泛应用于预防和治疗器官移植后排斥反应、自身免疫性疾病等领域^[1-2]。主要包括钙调磷酸酶抑制药（calcineurin inhibitor, CNI）如他克莫司和环孢素、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制药如西罗莫司（又名雷帕霉素）和依维莫司、细胞增殖抑制药如吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤以及皮质类固醇等^[3]。免疫抑制药的治疗窗较窄，患者个体差异大^[4-5]，通常采用治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM），通过测定药物体内浓度来调整给药剂量^[6]，但是TDM主要针对药代动力学（pharmacokinetics, PK）过程，在相同的治疗浓度范围下，患者的个体差异仍会体现出不同的治疗效果和不良反应，故针对药效动力学（pharmacodynamics, PD）的过程进行探讨，也是寻找个体化用药规律的重要方面。药物基因组学是一门研究人类基因组信息与药物反应之间关系的学科，对药物及其剂量的精确选择、靶向治疗和预防药品不良反应等方面具有重要作用^[7]。有研究^[8]表明多种基因多态性与免疫抑制药的PK/PD间存在关联。药物代谢酶、转运体和作用靶点的基因多态性通常是引起药物个体差异的原因^[9]，美国食品药品监督管理局（FDA）已经在

150多种上市药品的标签中加入了药物基因组学信息^[10]。2011年荷兰皇家药学会发布指南，建立了一个药物遗传学工作组，在系统文献综述的基础上制定了基于药物基因组学的治疗（剂量）建议^[11]并整合到电子处方系统中^[12-13]。

文献计量分析作为一种研究手段，是采用数学和统计学等的计量法，研究文献信息的结构分布、数量关系和变化规律，进而探讨科学技术的某些结构、特征和规律的一门科学^[14]，有助于研究者对相关研究领域的研究情况与热点趋势进行深入把握，如该领域较强的国家和地区、机构、科学家、被引频次较多的文章等情况^[15]。文献计量学已应用于多种疾病和科学研究，但目前在Web of Science和中国知网等文献数据库中，仅检索到一篇关于肾移植中应用免疫抑制药的文献计量学研究文献^[16]，而关于免疫抑制药基因组学方面尚未有文献计量学的分析。自1980年第一篇免疫抑制药基因组学的相关文献^[17]发表至今，该领域的发文量逐年递增，特别是近10年该领域的发文量达到了峰值。有必要对免疫抑制药基因组学研究领域近10年已发表的文献进行统计和定量分析。因此，本文利用文献计量学方法对近

10 年免疫抑制药基因组学研究的相关文献进行统计分析, 使用 CiteSpace 软件对统计结果可视化, 用于总结该领域的研究进展和热点, 帮助学者快速了解该领域的现状和热点并制定研究策略, 为基础医学和临床指导提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ① Web of Science 数据库中已公开发表的与免疫抑制药基因组学相关研究文献; ②语种为英文; ③论文种类为 article; ④ 2012 年 1 月—2022 年 5 月经同行评议后发表的相关研究文献。

排除标准: ①重复发表的文献; ②新闻专访、资讯、会议通知等无全文文献, 作者和年份信息不全等; ③研究主题为“HIV”和“肿瘤免疫抑制微环境”“微生物的免疫逃逸突变”“免疫抑制患者感染”, 以及兽医学相关等与免疫抑制药基因组学无关结果; ④非英文文献。

1.2 文献检索与数据来源

检索 2012 年 1 月—2022 年 5 月经同行评议后发表的, 收录于 Web of Science 数据库, 与免疫抑制药基因组学相关研究文献, 主要检索词为 immunosuppre*、pharmacogen*、gene* mutation、genetic* polymorphism。检索策略见框 1。

```
#1 TS=(immunosuppre*)
#2 TS=(pharmacogen* OR gene* mutation OR genetic*
polymorphism)
#3 DT=(Article)
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框 1 检索策略

Box 1. Search strategy

1.3 统计学分析

采用文献计量学方法进行分析, 利用 CiteSpace (6.1.R6 Advanced) 软件对发文数量与年度分布、高发文国家/地区、高发文机构、高发文科学家, 以及体现主要研究热点及变化趋势的关键词及突现指标、引用排名靠前的文献、文献共被引等指标进行计量分析, 生成引证关系图和关键词共现时区图, 分析免疫抑制药基因组学研究的发展趋势。CiteSpace 软件的设置如下: ①时间分区 (time slicing) 中, 时间跨度设置为 2012 年 1 月—2022 年 5 月, 时间切片设置为 1

年。②网络节点类型选择“Author”“Institution”“Keyword”“Reference”, ③阈值设定为 Top50 per slice。④在可视化设置中, 选择寻径网络法 (pathfinder 和 pruning sliced networks), 其余则均为默认设置, 对纳入研究的文献进行分析。

2 结果

2.1 发表年份分布

2012 年 1 月—2022 年 5 月, 免疫抑制药基因组学研究领域发表论文共计 1 062 篇, 发表论文数量逐年增加, 年发文量波动上升, 年累积发文量稳步增长。见图 1。这表明近 10 年在全球范围内, 该领域研究日益受到重视, 研究成果越来越多。

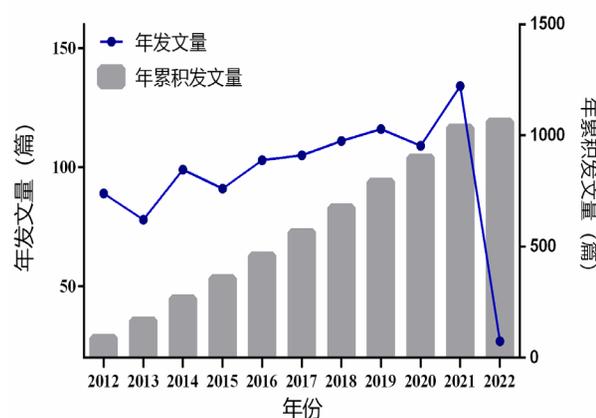


图 1 2012 年 1 月—2022 年 5 月免疫抑制药基因组学相关文献的年度发文量与年累积发文量
Figure 1. The annual number and cumulative number trends of references related to immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

2.2 发表国家分布

2.2.1 发文国家数量与分布

图 2 显示了该研究领域的国家排名情况, 美国以 295 篇 (27.8%) 文献结果展示了其在该领域研究的强大实力; 中国紧随其后, 贡献了 166 篇 (15.6%) 文献; 随后为德国、意大利和法国等发达国家。

2.2.2 研究国家合作网络分析

国家/地区科研合作网络分析可反映国家间的交流程度以及影响力。图 3 共有节点数 45, 即该领域的研究涉及 45 个国家/地区, 连线 170, 网络密度为 0.1717, 部分国家间存在密切合作。但也可以看出发文量最大的美国、德国和中国之

间并未形成较为紧密的合作网络。中介中心性最高的国家是英国(0.26),美国中介中心性为0.20。德国和中国仅为0.01,反映出德国和中国与其他国家的合作关系不够紧密,较为独立。

2.3 研究机构分布

2.3.1 发文机构数量与分布

图4为该领域全世界论文发表数量超过10篇的17家机构。美国哈佛医学院(Harvard Medical School)共发表了24篇文献,居于首位。发文量居第二位的是法国国家健康与医学研究院(Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm),共发表了21篇。第三位是中国复旦大学(Fudan University)和法国巴黎第五大学(Paris Descartes University),累积发表17篇。发文排名靠前的机构主要以高等院校和研究机构为主。

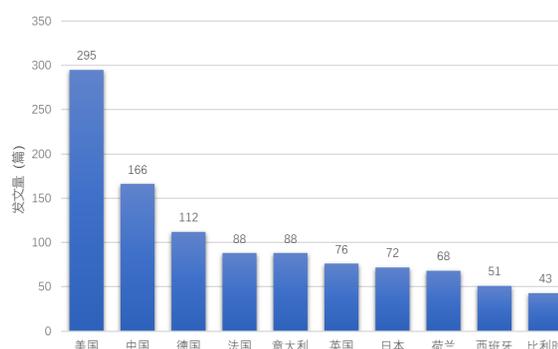
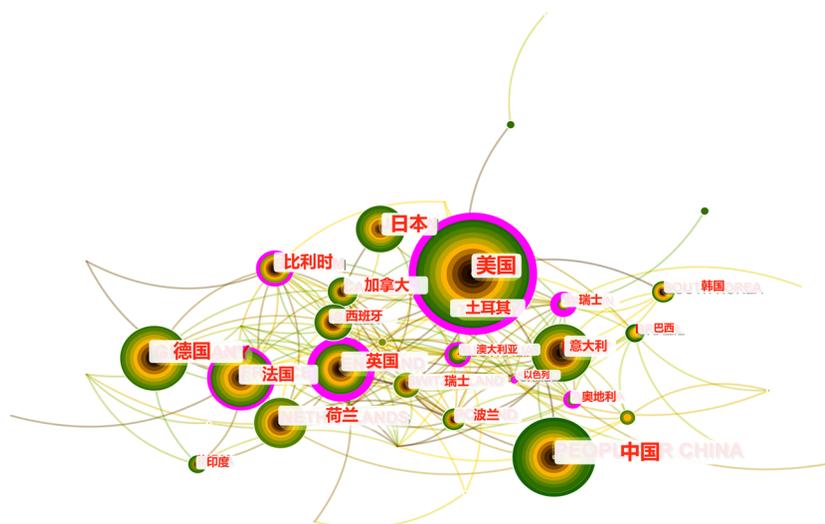


图2 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献发文量前10位的国家

Figure 2. Top 10 countries in the number of publications on immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022



CiteSpace

图3 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献国家科研合作网络

Figure 3. The national research cooperation network of immunosuppressive pharmacogenomics related references from January 2012 to May 2022

2.3.2 机构合作网络分析

机构合作网络分析见图5,共有节点数250,即该领域的研究涉及250家机构,连线654,网络密度为0.021,机构间存在合作。最大的节点是美国哈佛医学院,其次是法国国家健康与医学研究院、中国复旦大学和法国巴黎第五大学等机构。中心性最高的节点(0.19)是德国汉诺威医学院。提示本领域的学术合作圈均集中在各自地理区位相近的区域内,跨区域合作较为薄弱,尚未形成广泛的合作关系和学术共同体。

2.4 研究作者分布

2.4.1 研究作者发文量排名

发文量前10位的作者排名见图6。其中 van Gelder Teun 教授团队排名第一位,其在器官移植抗排斥领域的研究颇有建树,特别是在免疫抑制药的TDM和抗移植排斥单抗的临床研究等方面发表了很多高质量的文章。其次是以 Hesselink Dennis、van Schaik Ron、Israni Ajay、Haufrond Vincent、Vinks Alexander、Schladt David、Matas Arthur、Marquet Pierre、Jacobson Pamala 等高产作

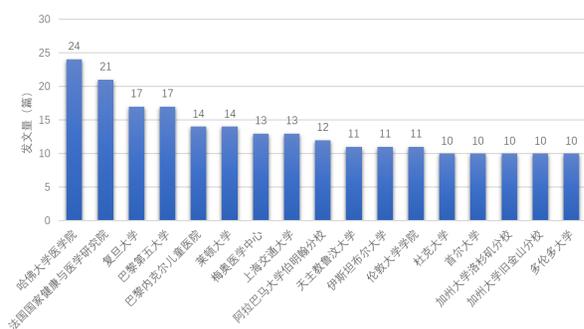


图4 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献发文章量前10位的机构
Figure 4. Top 10 institutions in the number of publications on immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

者为核心的研究团队。

2.4.2 核心作者及合作网络分析

考察作者间合作关系的知识图谱共得到 165 个节点，312 条连线，网络密度为 0.0231，作者间合作较为紧密，见图 7。前 10 位作者中，Van Gelder Teun（莱顿大学）、Hesselink Dennis（荷兰伊拉斯姆斯医学中心）、van Schaik Ron（鹿特丹伊拉斯谟大学）、Haufrond Vincent（天主教鲁汶大学）之间构成合作团体。Israni Ajay（明尼阿波利斯亨内平医疗中心）、Schladt David（明尼阿波利斯）、Matas Arthur（明尼苏达大学）、Jacobson Pamala（明尼苏达大学）之间形成合作关系（同属明尼苏达州研究机构）。Vinks Alexander（辛辛那提大学医学院）研究合作关系相对独立。

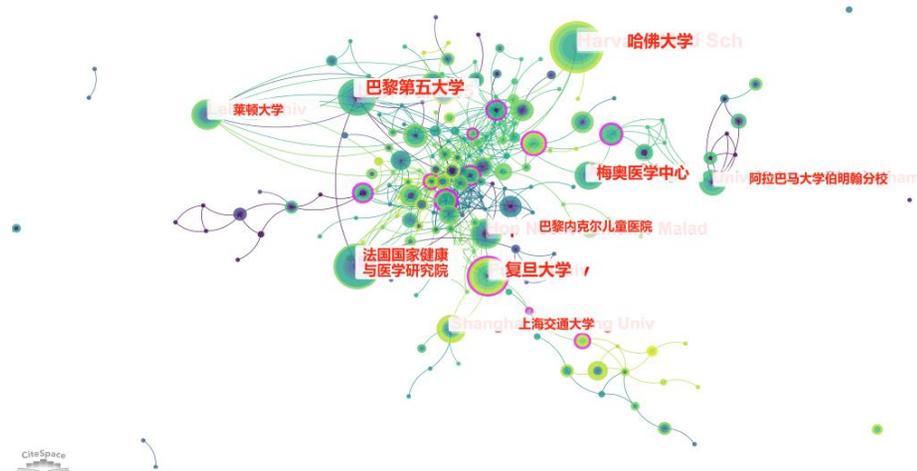


图5 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的机构科研合作网络
Figure 5. Institutional research cooperation network of immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

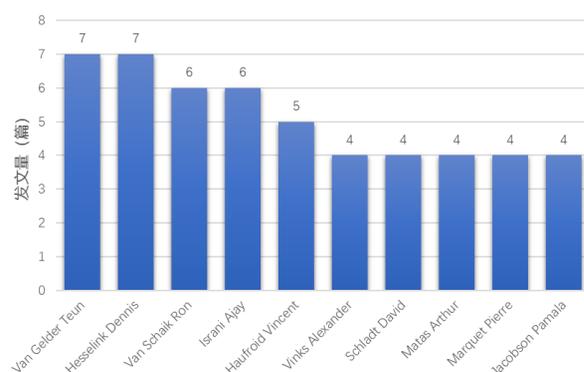


图6 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献发文章量排名前10位的作者
Figure 6. Top 10 authors in the number of publications on immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

2.5 研究热点与趋势分析

2.5.1 关键词共现图谱

关键词共现分析可呈现相关文章的高频关键词，见图 8。分析得到 389 个关键词。突变（mutation）、肾移植（renal transplantation）、药代动力学（pharmacokinetics）、环孢素（cyclosporine）、药物基因组学（pharmacogenetics）为出现频率最高的前 5 个关键词。中介中心性最高的词语为环孢素（0.12），作为“桥梁”对不同知识网络起着重要的连接作用。

2.5.2 关键词突现

突现词是指在某一时期内使用频次显著增加、具有突现强度的关键词，可以描述某一研究领域的重点、热点和前沿的转移与演进态势。



图7 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的作者科研合作网络

Figure 7. Author research cooperation network of immunosuppressive pharmacogenomics related references from January 2012 to May 2022

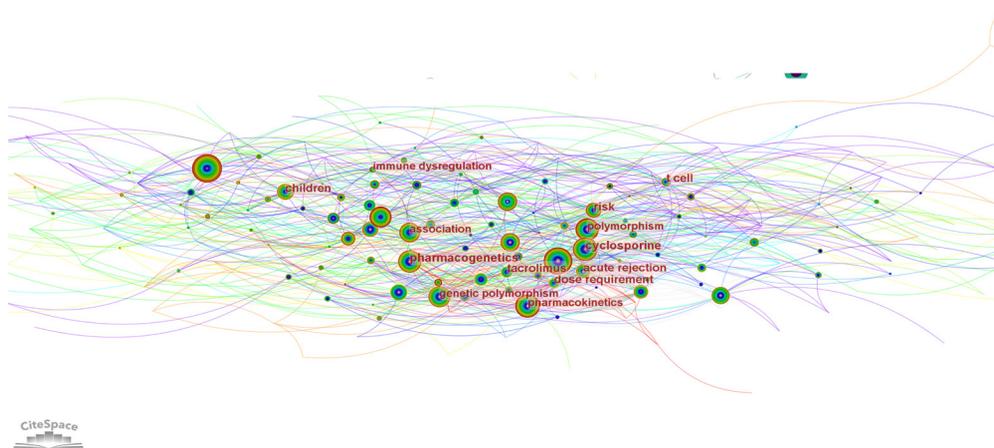


图8 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的关键词共现图谱
(紫色圆圈体现中介中心性)

Figure 8. Keywords co-occurrence map of immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022 (Purple circles represented for centrality)

图9为具有最强引用突现的前25个关键词，图中分别以数字和红色色带形式展示了该突现词爆发的年代分布情况，即开始时间(begin)和结束时间(end)，同时以突变强度(strength)代表该突现词在突现时间段内出现的频次。根据关键词突变强度和突变持续时间变化，按照时间顺序，最早出现且突变强度相对较大的关键词为受者(recipient, 6.57)、P糖蛋白(P-glycoprotein, 5.41)、人群(population, 4.21)等。近年来，诊断(diagnosis, 5.02)和CYP3A5基因型(CYP3A5

genotype, 4.51)同时作为突现强度大的词，出现时段较为一致，是近几年的研究热点。图10为关键词的共现图谱。

2.5.3 关键词聚类分析

关键词共现网络可有效反映该领域的研究热点。对关键词进行聚类分析，得到6项聚类，见表1和图11，聚类模块值 $Q=0.4211 > 0.3$ ，意味着聚类结构显著，聚类平均轮廓值 $S=0.776 > 0.7$ ，聚类结果是令人信服的。免疫抑制药基因组学相关文献的关键词聚类时间线图见图12。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2012 - 2022
recipient	2012	6.57	2012	2013	
p glycoprotein	2012	5.41	2012	2014	
population	2012	4.21	2012	2015	
drug interaction	2012	3.74	2012	2014	
susceptibility	2012	3.32	2012	2014	
population pharmacokinetics	2012	3.31	2012	2013	
clearance	2012	2.91	2012	2014	
pharmacodynamics	2012	2.79	2012	2013	
heart transplantation	2012	3.09	2013	2014	
in vitro	2012	3.02	2013	2015	
mycophenolate mofetil	2012	3.24	2014	2015	
gene expression	2012	2.96	2014	2016	
azathioprine	2012	2.97	2015	2017	
stem cell transplantation	2012	6.03	2016	2018	
deficiency	2012	4.53	2016	2017	
immune dysregulation	2012	3.45	2016	2018	
regulatory t cell	2012	3.45	2016	2018	
recurrence	2012	3.38	2017	2018	
antibody	2012	2.97	2017	2019	
diagnosis	2012	5.02	2018	2022	
cyp3a5 genotype	2012	4.51	2018	2022	
feature	2012	3.38	2018	2019	
outcm	2012	2.86	2018	2019	
efficacy	2012	2.93	2019	2020	
spectrum	2012	3.49	2020	2022	

图9 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献中的突变词出现年度排序
 Figure 9. Annual ranking of citation burst in immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

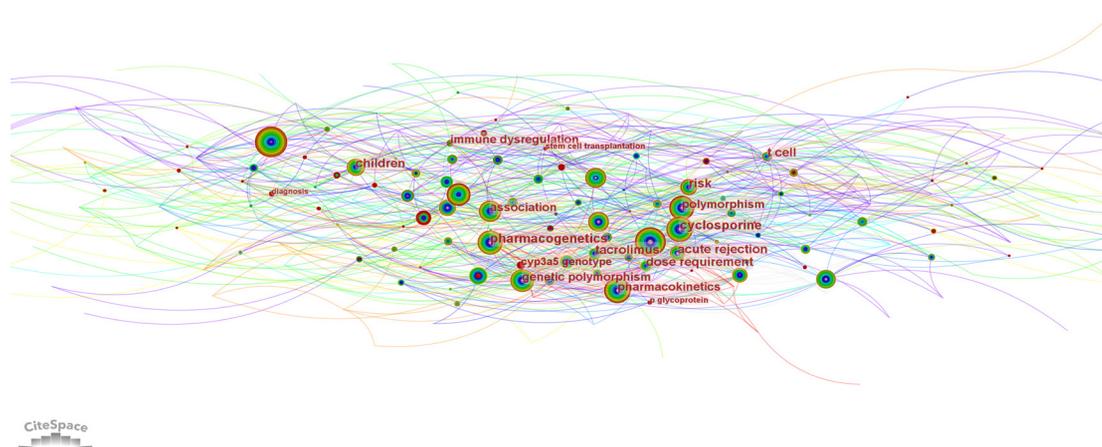


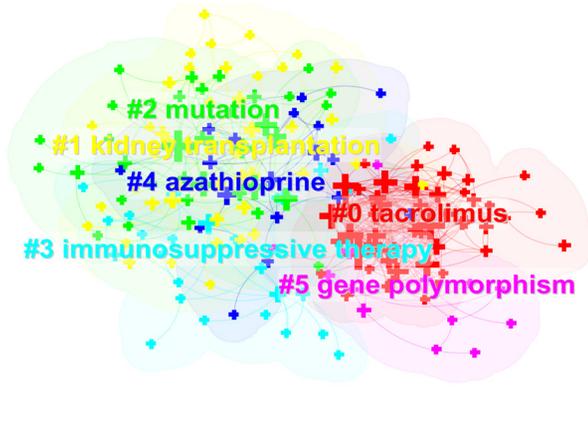
图10 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献关键词突现图谱 (红色圆点标记突现词)
 Figure 10. Keywords co-occurrence map of immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022 (Red dots represented for citation bursts)

聚类0: 他克莫司聚类下, 药物基因组学 (pharmacogenetics) 与药代动力学 (pharmacokinetics) 处于中介中心性 (0.10) 相对较高的节点, 贯穿时间线, 是研究围绕的主要内容。而肾移植 (renal transplantation) 也是他克莫司研究主要的应用领域。体外 (*in vitro*) 和 *CYP3A5* 的基因型 (*CYP3A5* genotype) 作为过程中的突现词, 随着时间的演进先后出现, 反映他克莫司相关研究所围绕的热点方向。2017 年前后他克莫司相关研究略微趋冷, 2022 年 5 月前后逐渐出现自体免疫性疾病 (autoimmune disease) 和肝 (liver) 相关领域的研究, 2022 年前后逐渐出现重视安全性 (safety) 方面的研究, 提示他克莫司的应用研究范围有所扩展。

表1 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的关键词聚类详情

Table 1. Keywords cluster of immunosuppressive pharmacogenomics related references published from January 2012 to May 2022

序号	聚类标签	聚类容量	剪切值
0	他克莫司 (tacrolimus)	52	0.874
1	肾移植 (kidney transplantation)	43	0.693
2	突变 (mutation)	38	0.810
3	免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy)	27	0.706
4	硫唑嘌呤 (azathioprine)	18	0.709
5	基因多态性 (gene polymorphism)	13	0.772



CiteSpace

图11 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献关键词聚类图

Figure 11. Keywords cluster map of immunosuppressive pharmacogenomics related references from January 2012 to May 2022

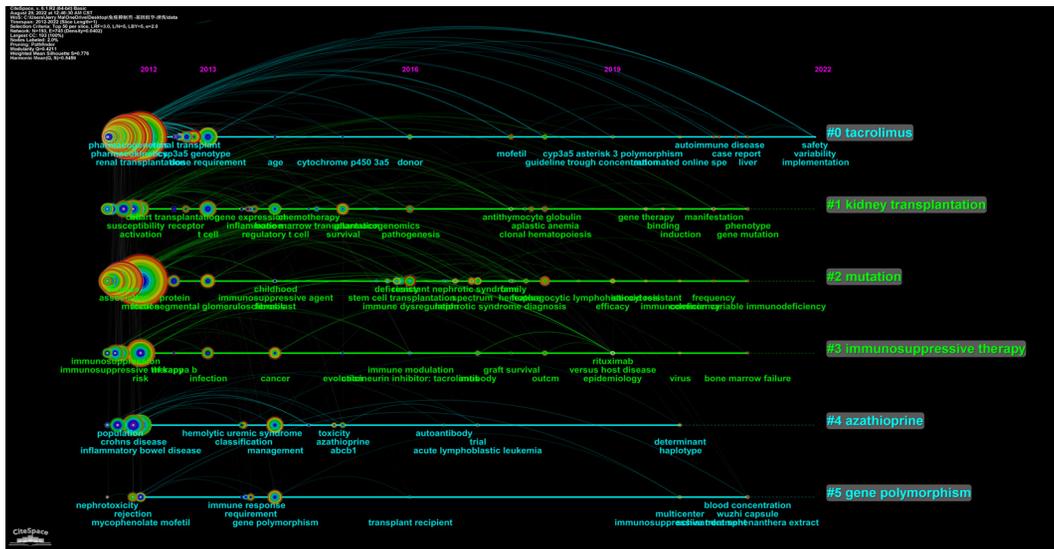


图12 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的关键词聚类时间线图

Figure 12. Timeline view of keyword cluster of immunosuppressive pharmacogenomics related references from January 2012 to May 2022

聚类 1: 肾移植 (kidney transplantation), 该聚类下的关键词包含了移植和炎症相关的疾病。溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis)、敏感性 (susceptibility)、心脏移植 (heart transplantation)、基因表达 (gene expression)、调节性 T 细胞 (regulatory t cell)、骨髓移植 (bone marrow transplantation) 先后突现。

聚类 2: 突变 (mutation) 为该聚类下出现频率最高的词, 该聚类下联系 (association)、疾病 (disease) 为早期出现中介中心性较高的词。2016 年起, 缺陷 (deficiency)、干细胞移植 (stem cell transplantation)、免疫失调 (immune dysregulation) 作为突现词同时出现。2018 年诊断 (diagnosis) 突现, 体现基于突变的诊断可能成为研究方向。

聚类 3: 免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy), 以免疫抑制 (immunosuppression)、免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy) 和危险 (risk)、危险因素 (risk factor) 作为起始。探讨免疫抑制治疗下感染和肿瘤等相关风险问题。2017 年抗体 (antibody) 成为突现词, 代表了在

2017—2019 年包含了利妥昔单抗 (rituximab) 等相关的抗 B 细胞抗体开始成为免疫抑制治疗关注的方向。

聚类 4: 硫唑嘌呤 (azathioprine), 该聚类下早期主要以克罗恩病 (Crohn's disease) 和炎症性肠病 (inflammatory bowel disease) 为讨论对象。随时间推移逐渐延伸至其他自身免疫性疾病的管理, 研究总体趋冷。

聚类 5: 基因多态性 (gene polymorphism), 自 2014 年前后出现研究基因多态性的小高潮, 后逐渐趋冷, 近年来出现了基于血药浓度作为监测指标的多中心临床试验。

2.6 被引文献分析

2.6.1 被引文献排名

表 2 列出了总被引次数前 10 位的文章, 文章的题目、摘要和作者等信息提示, 基于 *CYP3A* 和 *ABCB1* 单核苷酸多态性等药物基因组学的差异对 CNI 的 PK/PD 影响的文章引用率较高, 特别集中于实体器官移植领域。前 10 位文章的通讯作者均为国外专家, 表明我国在该领域还未见高影响力的文章。

表2 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献中被引次数前10位的文章

Table 2. Top 10 cited references in immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

序号	被引频次	发表时间	题目
1	31	2015年	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing
2	25	2014年	The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation
3	25	2010年	Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I
4	22	2010年	Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing
5	19	2016年	A randomized controlled trial comparing the efficacy of <i>CYP3A5</i> genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation
6	18	2011年	A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients
7	17	2019年	Therapeutic drug monitoring of tacrolimus—personalized therapy: second consensus report
8	16	2010年	Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part II
9	16	2015年	A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome
10	15	2015年	Effect of <i>CYP3A5</i> *3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies

2.6.2 文献共被引与聚类分析

文献共被引与聚类图谱见图 13、图 14，共有 761 个节点，2 188 条链接。得到的网络模块结构显著，聚类结果合理。根据被引文献的内容，可将该领域的研究内容总结为 10 个聚类。

聚类 0: CNI。主要研究 CNI 如他克莫司在肝肾移植中的 PK 及影响因素，如患者临床情况和基因多态性。

聚类 1: 细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450 enzymes)。主要研究 CYP450 酶系的多态性，主要包括但不限于他克莫司在内的免疫抑制药在肾移植等移植患者中代谢的差异。

聚类 2: 他克莫司 (tacrolimus)。主要研究了基因多态性对他克莫司在移植患者中代谢与不良反应和临床结局的差异。

聚类 3: 肾病综合征 (nephrotic syndrome)。主要探讨基因多态性与肾病综合征，特别是激素抵抗型的肾病综合征与其相应的免疫抑制药治疗策略推荐。

聚类 4: 氧化应激 (oxidative stress)。探讨 CNI 与单核苷酸多态性相关的 PK 行为与个体化治疗。

聚类 5: 肠病 (enteropathy)。探讨了炎症性肠病的表型和基因型特征关系。同型干细胞移植对炎症性肠病的治疗。

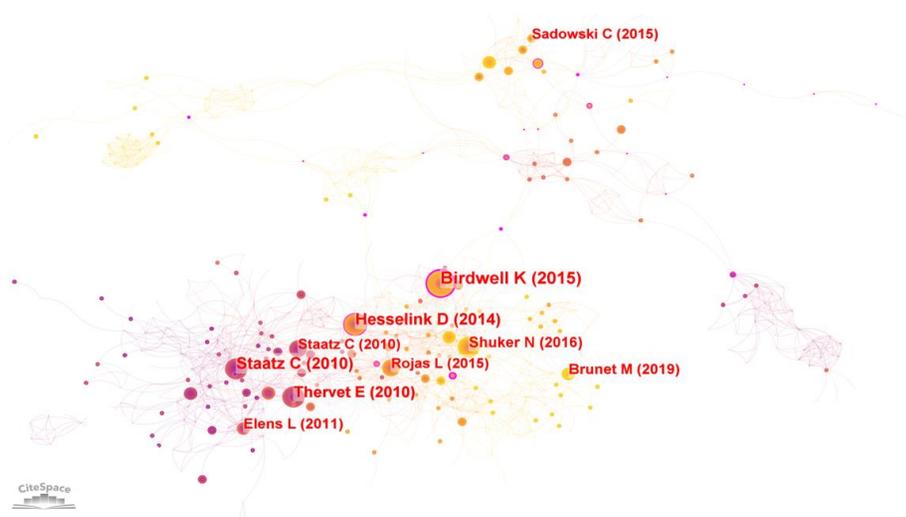


图13 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的共被引图谱

Figure 13. Co-citation map of immunosuppressive pharmacogenomics from January 2012 to May 2022

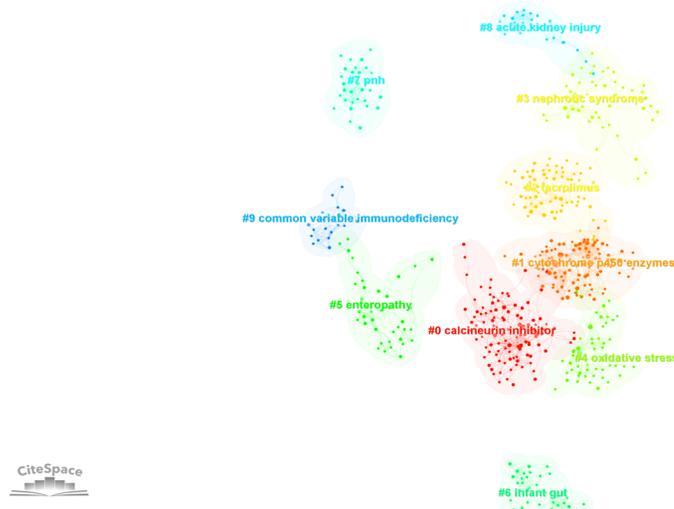


图14 2012年1月—2022年5月免疫抑制药基因组学相关文献的引用聚类网络图

Figure 14. Citation cluster network map of immunosuppressive pharmacogenomics related reference from January 2012 to May 2022

聚类 6: 婴儿肠道 (infant gut)。讨论了新生儿炎症性肠道疾病与基因突变的关系。

聚类 7: 阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)。讨论 PNH 及相关再生障碍性贫血与基因突变联系。

聚类 8: 急性肾损伤 (acute kidney injury)。讨论血浆置换和免疫抑制治疗改善儿童抗 h 因子自身抗体相关溶血性尿毒症综合征的预后。

聚类 9: 常见变异性免疫缺陷 (common variable immunodeficiency)。讨论了原发性免疫缺陷的诊断和包括免疫抑制单抗与抗代谢药物等在内的治疗。

3 讨论

近 10 年免疫抑制药基因组学领域年发文量波动上升, 年累积发文量稳步增长, 即总体上该领域的研究仍处于发展趋势。研究的重心集中于实体器官移植领域, 药物基因组学对 CNI 的 PK/PD 的影响^[18-19]。其他如肾病综合征、炎症性肝病等领域的药物基因组学研究也在发展中。

从国家、机构和作者分析, 跨区域学术共同体并不显著, 发文数量居于前 3 位的美国、中国、德国之间未形成紧密的合作。美国在该领域始终处于绝对优势, 哈佛医学院发表文献居于首位。前 10 名的核心作者形成两大合作网络, 一组同属位于荷兰的研究机构, 另一组同属美国明尼苏达州研究机构。中国的发文量位于第 2 位, 但合作网络未体现中介中心性, 研究相对独立, 即使在中国国内, 发文量最高的复旦大学和上海交通大学两家机构, 研究合作也并不紧密, 且未产生高产作者。纵观高引用文章, 也未发现来自于中国的研究。提示未来国内研究机构可以尝试加强国际与国内合作, 通过多中心合作产生高质量的研究。

引文分析显示, 实体器官移植基于 CYP3A 和 ABCB1 单核苷酸多态性等药物基因组学的差异对 CNI 的 PK/PD 影响的文章引用率较高^[18-22]。临床药物遗传学实施联盟 (CPIC) CYP3A5 基因型和他克莫司给药指南被认为是近 10 年来全球该领域研究的基础文献^[19], 他克莫司是实体器官和造血干细胞移植后使用的主要免疫抑制药, 该指南总结了支持 CYP3A5 不同代谢型与他克莫司谷浓度关联的已发表文献中的证据, 并根据 CYP3A5

基因型提供他克莫司的剂量建议。其他高被引文章也多为基于 CYP3A 对他克莫司给药剂量优化的综述和 Meta 分析, 2016 年后活体肾移植后基于 CYP3A5 基因型或体重进行他克莫司剂量调整两种方案的疗效的随机对照临床试验, 作为各项研究的基础也列于高被引文献^[18,23-26]。位列第 9 位的高被引文献探讨了 29.5% 的激素耐药性肾病综合征的单基因多态性, 高引用文献的聚类 #3 也印证了激素耐药的肾病综合征的诊疗可能是免疫抑制药基因组学研究的另一个不容忽视的方向^[25]。

高引用的聚类主要为 #0 CNI 和 #1 细胞色素 P450 酶系, 聚类 #2 他克莫司属于 CNI, 是目前移植领域主要的抗排斥药物, 而另一常用的 CNI 环孢素作为关键词分析中介中心性最高的词语, 作为“桥梁”对不同知识网络起着重要的连接作用, 环孢素的应用远早于他克莫司, 贯穿了实体器官移植领域免疫抑制药基因组学领域的研究。

研究热点及趋势分析显示, 药物基因组学研究领域上, 逐渐由肾移植领域延伸至其他实体器官移植和骨髓移植方向和自身免疫性疾病方向。免疫抑制药物方面, 除贯穿始终的钙调磷酸酶抑制药之外, 霉酚酸酯类、硫唑嘌呤突现, 随后, “抗体”一词突现, 体现了抗 B 细胞抗体类药物如利妥昔单抗等在易复发的肾病综合征等自身免疫性疾病领域的研究逐渐得到发展, 但热度不敌 CNI 在实体器官移植方面的研究。诊断和 CYP3A5 基因型同时作为突现强度大的词, 出现时段较为一致, 是近几年的研究热点。

本研究具有一定局限性, 纳入文献的发表时间为 2012 年 1 月—2022 年 5 月, 存在相关研究被遗漏的可能; 纳入的文献基本为英文文献, 国内相关文献较少, 数据不全, 可能导致结论不全面。后续研究需关注上述问题。

综上所述, 本文基于 CiteSpace 软件对 Web of Science 核心数据库中有关免疫抑制剂基因组学文献进行了系统分析, 展示了 2012 年 1 月—2022 年 5 月免疫抑制药基因组学的研究成果, 为研究者准确把握免疫抑制药研究现状和发展态势提供参考。

参考文献

- 1 Parlakpınar H, Gunata M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-

- related immunosuppressant drugs[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 43(6): 651–665. DOI: 10.1080/08923973.2021.1966033.
- 2 Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2015, 64: 82–90. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- 3 袁梅, 闫美玲, 张弋. 活化 T 细胞核因子调控基因在钙调磷酸酶抑制剂药效学监测中的研究进展 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3(3): 172–177. [Yuan M, Yan ML, Zhang Y. Research progress of activated T nuclear factor regulatory gene in pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitors[J]. *Practical Journal of Organ Transplantation (Electronic Version)*, 2015, 3(3): 172–177.] DOI: 10.3969/j.issn.2095–5332.2015.03.016.
- 4 Baraldo M. Meltdose tacrolimus pharmacokinetics[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(2): 420–423. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.02.002.
- 5 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1465–1496 e1417. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007.
- 6 胡伟明. 临床特殊治疗药物霉酚酸、他克莫司及万古霉素浓度监测的研究现状与进展 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(12): 1767–1771. [Hu WM. Research status and progress of concentration monitoring of mycophenolic acid, tacrolimus and vancomycin[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2020, 17(12): 1767–1771.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–9455.2020.12.042.
- 7 谢秋芬, 种姗, 胡琨, 等. 国内外药物基因组学相关指南的现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(16): 1954–1957. [Xie QF, Chong S, Hu K, et al. Current status of pharmacogenomic guidelines in the domestic and overseas[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(16): 1954–1957.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001–6821.2022.16.025.
- 8 吴云, 王家莹, 卢映蓉, 等. 器官移植患者他克莫司血药浓度影响因素的研究进展 [J]. *医药导报*, 2022, 41(5): 669–674. [Wu Y, Wang JY, Lu YR, et al. Research progress on influencing factors of tacrolimus concentration in patients undergoing organ transplant[J]. *Herald of Medicine*, 2022, 41(5): 669–674.] DOI: 10.3870/j.issn.1004–0781.2022.05.013.
- 9 Medeiros M, Castaneda–Hernandez G, Ross CJ, et al. Use of pharmacogenomics in pediatric renal transplant recipients[J]. *Front Genet*, 2015, 6: 41. DOI: 10.3389/fgene.2015.00041.
- 10 Kim T, Han N, Sohn M, et al. Pharmacogenomic biomarker information in FDA–approved paediatric drug labels[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(5): 438–444. DOI: 10.1111/bcpt.12341.
- 11 Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5): 662–673. DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
- 12 Overby CL, Tarczy–Homoch P, Hoath JJ, et al. Feasibility of incorporating genomic knowledge into electronic medical records for pharmacogenomic clinical decision support[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(Suppl 9): S10. DOI: 10.1186/1471–2105–11–S9–S10.
- 13 Birdwell KA, Grady B, Choi L, et al. The use of a DNA biobank linked to electronic medical records to characterize pharmacogenomic predictors of tacrolimus dose requirement in kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(1): 32–42. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834e1641.
- 14 熊滨, 罗绍清. 文献计量学的应用及其缺陷 [J]. *南昌大学学报 (人文社会科学版)*, 2005, 36(1): 158–160. [Xiong B, Luo SQ. Bibliometrical application and its limitation as a new means of exterior history research[J]. *Journal of Nanchang University (Humanities and Social Sciences Edition)*, 2005, 36(1): 158–160.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–0448.2005.01.032.
- 15 许培扬, 余嘉, 莫妮, 等. 医学文献计量分析研究进展 [J]. *医学情报工作*, 2000, 21(5): 7–11. [Xu PY, Yu J, Mo N, et al. Research progress in metrological analysis of medical literature[J]. *Journal of Medical Intelligence*, 2000, 21(5): 7–11.] DOI: 10.3969/j.issn.1673–6036.2000.05.004.
- 16 郭奕彤, 谭志刚. 肾移植与免疫抑制剂的应用研究: SCI 数据库 2001/2010 年收录文献检索分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(5): 885–894. [Guo YT, Tan ZG. Immunosuppressant medicines for renal transplantation: a literature analysis based on Science Citation Index database from 2001 to 2010[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2012, 16(5): 885–894.] DOI: 10.3969/j.issn.1673–8225.2012.05.030.

- 17 Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity[J]. *Am J Hum Genet*, 1980, 32(5): 651–662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7191632/>.
- 18 Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of *CYP3A* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part II[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(4): 207–221. DOI: 10.2165/11317550-000000000-00000.
- 19 Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for *CYP3A5* Genotype and Tacrolimus Dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1): 19–24. DOI: 10.1002/cpt.113.
- 20 Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(2): 123–139. DOI: 10.1007/s40262-013-0120-3.
- 21 Thervet E, Lorient MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(6): 721–726. DOI: 10.1038/clpt.2010.17.
- 22 Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of *CYP3A5* genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(7): 2085–2096. DOI: 10.1111/ajt.13691.
- 23 Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, et al. A new functional *CYP3A4* intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(11): 1574–1583. DOI: 10.1373/clinchem.2011.165613.
- 24 Brunet M, van Gelder T, Asberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus—personalized therapy: second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261–307. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000640.
- 25 Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1279–1289. DOI: 10.1681/ASN.2014050489.
- 26 Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of *CYP3A5**3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 15(1): 38–48. DOI: 10.1038/tpj.2014.38.

收稿日期: 2022 年 10 月 20 日 修回日期: 2023 年 02 月 17 日

本文编辑: 沈静怡 杨燕