

基于文献计量学氢吗啡酮研究现状与热点可视化分析

沈青松¹, 叶济世², 孙苗苗³, 夏中元², 陈璟莉^{1*}

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院 麻醉科, 湖北 武汉 430014

2. 武汉大学人民医院 疼痛科, 湖北 武汉 430000

3. 恩施市中心医院 疼痛科, 湖北 恩施 445000

摘要: **目的** 评估和分析 1984 年—2023 年关于氢吗啡酮研究的论文数量和研究现状、研究热点以及相关基因及疾病研究趋势。**方法** 采用文献计量学的方法检索 1984 年—2023 年 Web of Science 核心数据库 (WoS) 和中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 有关氢吗啡酮的文献, 利用多种文献计量学软件和公共数据库平台对国家、机构、作者、期刊、共被引文献、关键词、基因及疾病进行可视化分析。**结果** 近 40 年, 有关氢吗啡酮的研究发展迅速, 国内外数据库中氢吗啡酮相关研究均逐年增加, 近 10 年增长更快。中英文关键词聚类分析显示, 目前对氢吗啡酮的研究以慢性疼痛、术后镇痛、疼痛管理、麻醉为主; 氢吗啡酮研究相关基因进行聚类分析发现, 黏液型阿片样受体 (OPRM1)、肾素结合蛋白 (RENBP)、白细胞介素 6 (IL-6) 和 CYP450 2D6 酶 (CYP2D6) 热度较高。白蛋白 (ALB)、人胰岛素 (INS)、PPIG、细胞色素 P450 3A4 酶 (CYP3A4)、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、阿黑皮素原 (POMC)、OPRM1、细胞色素 P450 1A2 酶 (CYP1A2), 这些蛋白可能为与氢吗啡酮研究密切相关的核心蛋白。**结论** 氢吗啡酮相关研究的数量及质量均快速增长, 研究热点集中于癌性疼痛、急慢性疼痛管理、不良反应等。这些分析对深入理解氢吗啡酮的药效学和药动学及确定未来研究方向提供一定的借鉴。

关键词: 氢吗啡酮; 文献计量学; 癌痛; 疼痛管理; 不良反应; 麻醉

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0208-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.020

Research status and hot spot visual analysis of hydromorphone related research literature based on bibliometrics

SHEN Qingsong¹, YE Jishi², SUN Miaomiao³, XIA Zhongyuan², CHEN Jingli¹

1. Department of Anesthesiology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

2. Department of Pain, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

3. Department of Pain, Enshi Center Hospital, Enshi 445000, China

Abstract: Objective To evaluate and analyze the number of research papers on hydromorphone from 1984 to 2023, the research status, research hotspots, and research trends of related genes and diseases. **Methods** The literature related to hydromorphone studies from 1984 to 2023 in the Web of Science Core database (WoS) and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) was retrieved by bibliometrics method. A variety of bibliometrics software and public database platform were used to visually analyze countries, institutions, authors, journals, co-cited literatures, keywords, genes and diseases. **Results** Over the past 40 years, the research on hydromorphone has developed rapidly. And the research on hydromorphone in domestic and foreign databases has increased year by year, and the growth has been faster in the past decade. The current research on hydromorphone mainly focuses on chronic pain, postoperative analgesia, pain management, and anesthesia. Cluster analysis of genes related to hydromorphone study showed that

收稿日期: 2024-07-01

基金项目: 武汉市科技局 2022 年度知识创新专项基础研究项目 (2022020801010535); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目 (320.6750.2024-11-01)

作者简介: 沈青松, 男, 硕士, 主要从事麻醉药理学研究。E-mail: 1026594181@qq.com

*通信作者: 陈璟莉, 女, 主任医师, 主要从事麻醉药理学研究。E-mail: chenjinli2001@sina.com

OPRM1, RENBP, IL-6 and CYP2D6 were highly popular. ALB, INS, PPIG, CYP3A4, IL-6, TNF, PTGS2, POMC, OPRM1, CYP1A2 may be the core proteins closely related to hydromorphone research. **Conclusion** The quantity and quality of hydromorphone related research are increasing rapidly. Research hotspot focused on cancerous pain, acute or chronic pain management, adverse reactions, etc. These analyses provide some reference for further understanding of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of hydromorphone and for determining the future research direction.

Key words: hydromorphone; bibliometric analysis; cancer pain; pain management; adverse effect; anesthesia

在过去的数十年里,疼痛研究领域取得了很大的进展。与此同时,不同的疼痛相关药物也不断涌现。一般来说,镇痛药物可分为阿片类药物和非阿片类药物两大类。在众多阿片类药物中,氢吗啡酮占有重要地位。氢吗啡酮于 1921 年在德国首次合成,并于 1926 年被引入临床实践^[1]。氢吗啡酮是一种半合成阿片类药物,已广泛用于治疗急性疼痛、癌性疼痛和一些神经病理性疼痛。根据现有关于氢吗啡酮药动学和药效学研究,医药领域已开发出与氢吗啡酮相关的多种缓释口服制剂以及可以在静脉、皮下、硬膜外、鞘内等途径给药的剂型^[2-3]。当前镇痛药的研究仍然是一个十分活跃的研究领域,受到来自各国科研机构和制药公司的广泛关注和支持。因此,无论是动物实验还是临床试验,对氢吗啡酮镇痛机制以及成瘾性,器官保护的研究越来越多。然而,氢吗啡酮的研究现状和研究热点的动态变化尚未得到有效概括、梳理和分析,需要一个全面客观研究报告来总结评估。

文献计量学是一种利用科学图谱描述某一特定研究领域知识结构和 trends 的定量分析方法,已广泛用于回顾和总结某一特定领域的现有研究。例如在麻醉学^[4]、泌尿外学^[5]和药理学^[6]等学科,文献计量学已经对其研究领域的论文进行了定量和定性分析,从国家、机构、期刊,作者及其合作和关键词等方面评估了该领域科学研究的现状和新兴趋势,为未来的研究方向和思路提供了有益的参考。

目前文献计量学在氢吗啡酮研究领域的应用尚属空白。为全面了解氢吗啡酮研究领域的研究现状、研究热点以及相关基因及疾病研究趋势,本研究检索 1984—2023 年中国学术期刊全文数据库(CNKI)和 Web of Science 核心数据库(WoS)有关氢吗啡酮研究的相关文献,利用多种文献计量学软件和公共数据库平台对国家、机构、作者、期刊、共被引文献、关键词,基因及疾病进行可视化分析快速梳理该领域知识结构和研究趋势,以期为后续的研究提供借鉴。

1 资料来源与分析方法

1.1 数据来源

1.1.1 WoS 数据库 通过检索式 TS = Hydromorphone 检索 WoS 核心合集数据库,检索时间限定在 1984 年 1 月 1 日到 2023 年 12 月 31 日,语言限定为英语。纳入标准为与检索相关的论文和综述,排除信函、简报、书籍评论等,得到与主题关联的 1 854 篇文章。该数据用于国家/地区、机构、作者、期刊、共被引文献、关键词的可视化分析。

1.1.2 CNKI 中文文献 通过主题词“氢吗啡酮”检索 CNKI 数据库,检索时间限定在 1984 年 1 月 1 日到 2023 年 12 月 31 日。纳入标准为与检索相关的学术期刊文献,排除信函、简报、书籍评论等,共计 765 篇与主题关联的文章。该数据用于机构、作者、期刊和关键词的可视化分析。

1.1.3 基因和疾病来源于赛特新思 citexs 大数据分析平台 (<https://www.citexs.com>),用于基因和疾病的可视化分析。

1.2 检索流程图

中英文文献及基因、疾病数检索流程见图 1。

1.3 研究方法

采用文献计量学方法,将检索出的文献通过 VOSviewer 1.6.18 (Centre for Science and Technology Studies, Leiden University, The Netherlands)、Citespace 6.3.R1 (Chaomei Chen, China)、Pajek 64.5.16 (University of Ljubljana, Slovenia)、Scimago Graphica 1.0.35 (<https://www.graphica.app/>, USA)、R 包 Clusterprofiler、R 包 enrichplot、R 包 ggplot2、R 包 ComplexHeatmap 2.16.0、R 包 circlize 0.4.15 及 Microsoft Excel (Microsoft Office 2021, Microsoft, Redmond, WA) 软件对国家/地区、机构、作者、期刊、共被引文献、关键词、基因及疾病进行可视化分析,并绘制相关可视化图谱,分析本研究的研究现状、研究热点及趋势。

2 结果

2.1 年度发文量分析

1984—2023 年,关于氢吗啡酮的 CNKI 数据库

累计发文量为 765 篇，年均发文量为 19.61 篇；关于氢吗啡酮的 WoS 数据库累计发文量为 1 854 篇，年均发文量为 46.35 篇。由图 2 可知，WoS 数据的

年发文量增长率在 1991 年最高，2014 年和 2021 年发文量出现峰值，说明这几年关于氢吗啡酮研究的热度在全球范围较高。

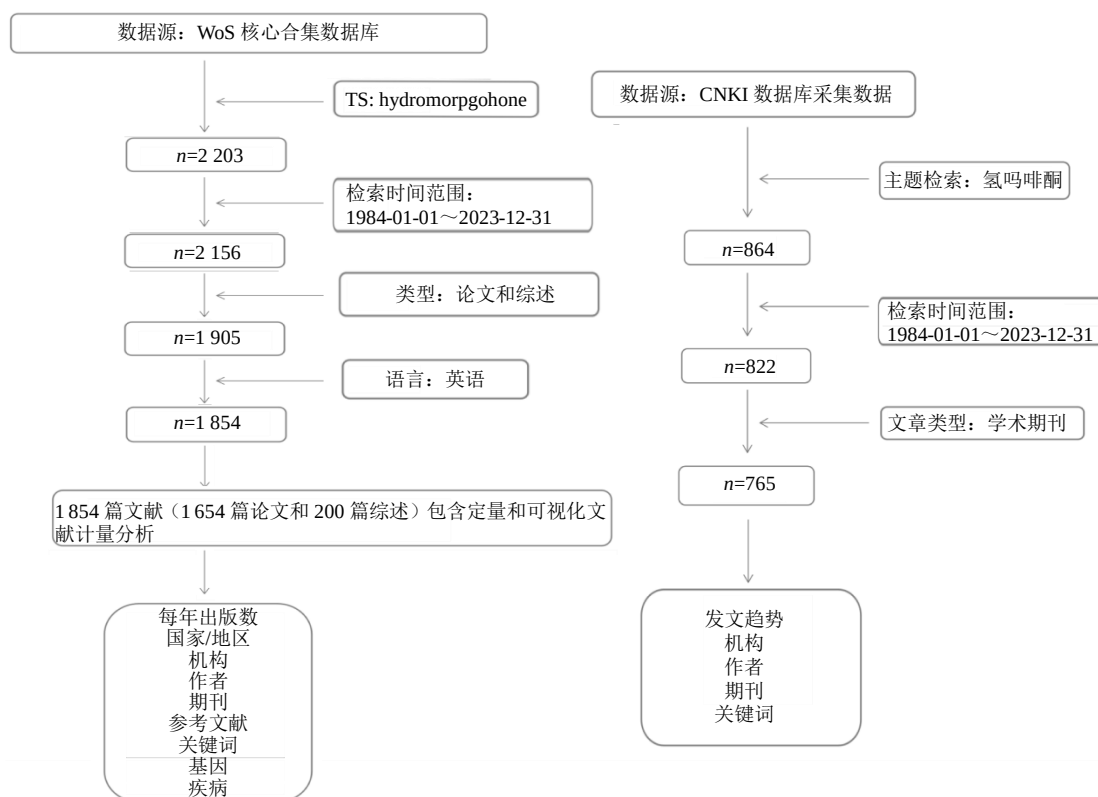


图 1 检索流程图

Fig. 1 Retrieval flow chart

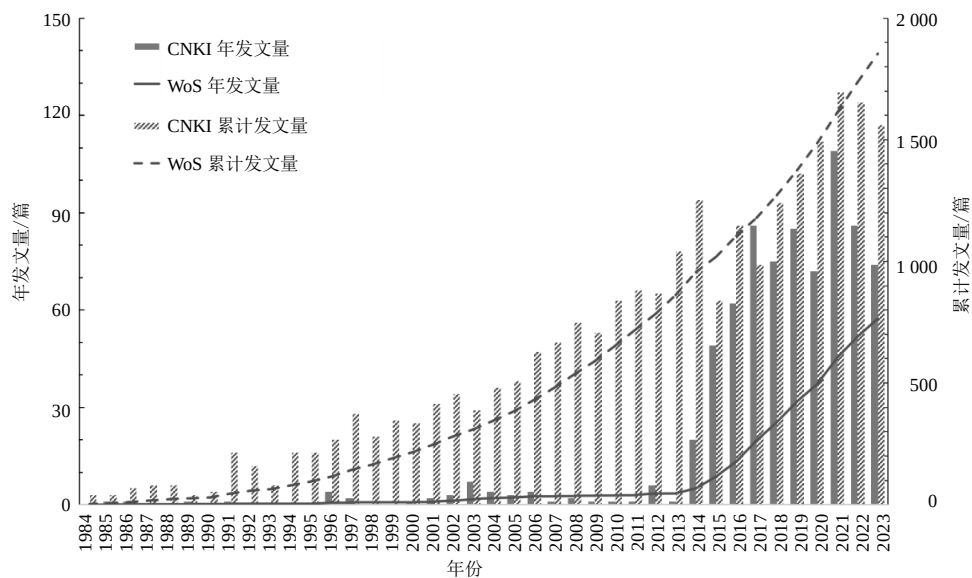


图 2 WoS 数据库和 CNKI 数据库发文趋势分析图

Fig. 2 WoS database and CNKI database publication trend analysis chart

CNKI 的年发文量增长率在 2014 年最高, 为 1900%, 2021 年发文量出现峰值, 为 109 篇, 说明这几年关于氢吗啡酮研究的热度在中国较高。分别创建了 CNKI 数据库和 WoS 数据库累计发文量增长趋势的函数: CNKI 数据库为 $y=0.9834e0.1605x$ ($R^2=0.9673$, x 代表第几年, y 为累计发文量); WoS 数据库为 $y=1.5651 \times 2 - 20.056x + 82.649$ ($R^2=0.9972$, x 代表第几年, y 为累计发文量), 拟合度均好。说明氢吗啡酮的研究热度逐年上升, CNKI 数据库和 WoS 数据库的累计发文量增长趋势可以通过函数有效地表征。

2.2 研究地区及机构关系分析

通过 VOSviewer 软件对发文地区进行可视化分析, 总共有 57 个国家或地区发表了 1854 篇氢吗啡酮相关研究的文章。其中渐变色代表该国家与其他国家的合作总强度; 圆圈大小与国家发文数量正相关; 圆圈间连线粗细代表国家之间合作强度。

如图 3 所示, University of British Columbia 与其他机构合作意愿最强, 其与 St Paul's Hospital 之间的合作最紧密 (查看标注黄色底纹的机构); University of Toronto 发文量最高, 为 71 篇, 位居第 1; 其次是 University of British Columbia 和 Johns Hopkins University, 发文量分别为 67 篇和 56 篇。

图 4 结果来自于 CNKI 数据库, 通过 VOSviewer 软件对研究发文机构进行可视化分析, 总共有 742 个机构发表了 765 篇氢吗啡酮相关研究的文章。图 4 中, 圆球和文字组成一个整体, 代表一个机构; 圆圈大小与机构发文数量正相关; 圆圈间连线代表机构之间合作共现; 圆圈间连线粗细代表机构之间

合作强度。涉及机构间合作的共计有 8 个机构, 其中华中科技大学同济医学院和郑州大学第一附属医院与其他机构合作意愿最强; 发文量最多的机构是郑州大学第一附属医院, 为 11 篇; 华中科技大学同济医学院、惠州市中心人民医院和承德医学院并列第 2, 发文量均为 9 篇。

图 5 为通过 CiteSpace 分析了 1984—2023 年关于氢吗啡酮研究的国家和机构引文突现 Top10, 图 5-A 是指在某一段时间内引文爆发最强的前 10 个国家, 图中红色区域表示每个国家引文激增的时间段。中国在 2018—2023 年出现引文激增, 其突现强度值最高, 达 17.64; 引文突现 Top10 国家的突现起始时间大多数在 2010 年以后, 说明对氢吗啡酮研究的热度在 2010—2023 年较高; 近 3 年出现引文激增的国家有中国, 法国和沙特阿拉伯, 说明这些国家的研究成果在近几年受到重视, 在氢吗啡酮研究领域表现出一定学术影响力。图 5-B 是指在某一段时间内被引文献爆发最强的前 10 个机构, 图中红色区域表示每个机构的文献被引激增的时间段。由图可得, 承德医学院的引文在 2015 年—2018 年出现激增, 突现强度最高, 为 3.02, 说明该机构的学术成果对氢吗啡酮领域的研究有较大影响力。军事医学科学院引文突现时间相对较长, 1996—2016 年, 长达 21 年, 说明这个机构发表的研究在较长的时间段持续对氢吗啡酮领域有学术影响力。近 2 年表现出引文激增的机构为武汉大学中南医院和郑州大学第一附属医院, 说明这 2 个机构发表的文献近 2 年在本领域研究中受到较高的重视。

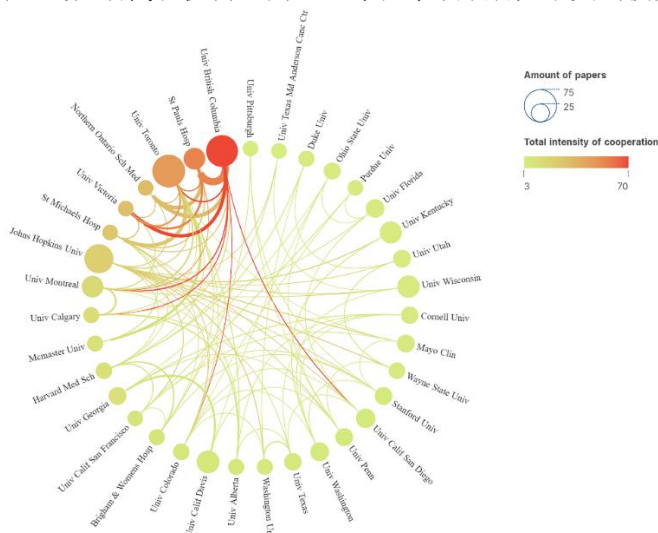


图 3 WoS 数据库机构分布

Fig. 3 Institutional distribution of WoS database

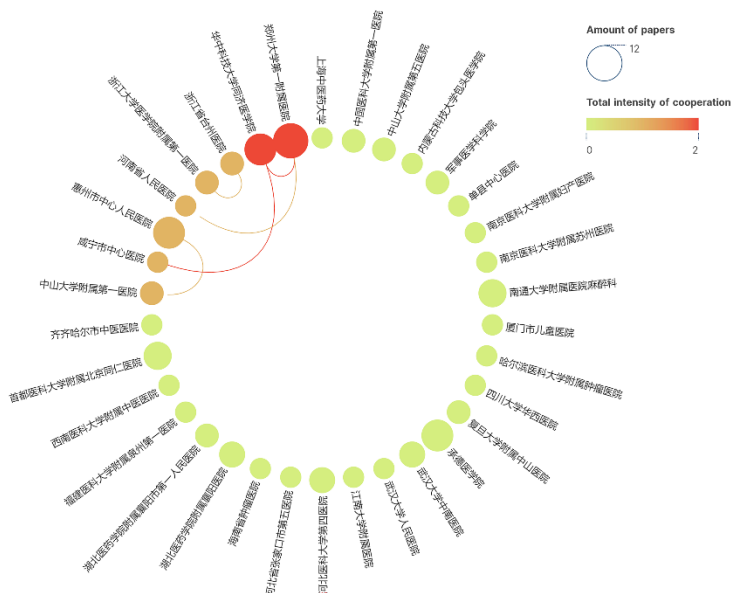
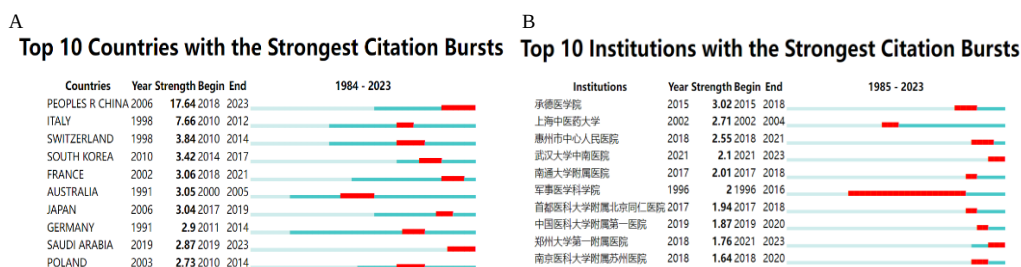


图 4 CNKI 数据库机构分布

Fig. 4 Institutional distribution of CNKI database



A-WoS 数据库; B-CNKI 数据库。

A-WoS; B-CNKI.

图 5 地区及机构关系分析

Fig. 5 Analysis of regional and institutional relationships

2.3 研究作者关系分析

通过 VOSviewer 软件对 WoS 数据库作者进行可视化分析, 7612 名作者共发表 1854 篇氢吗啡酮相关文章。设置作者最少发文量 5 篇, 得到对氢吗啡酮研究者合作图。

如图 6 所示, WoS 数据库中 Oviedo-Joekes, Eugenia 与其他作者合作意愿的相对强度排名第一, 其与 Schechter 与 Martin T. 之间建立了最为密切的合作关系; Schechter、Martin T 和 Bigelow Ge 发文量并列第一, 均为 28 篇。

通过 VOSviewer 软件对中文作者发文进行可视化分析, 2037 名作者共发表 765 篇氢吗啡酮相关文章。如图 7 所示, 所有作者间的合作关系中, 康宇、陈琦之间合作最为紧密 (查看标注蓝色底纹对应的作者), 与之并列第一的还有张邵和

董文理的合作强度值 (查看标注绿色底纹对应的作者); 李艳发文量最高, 为 9 篇; 其次是张英, 发文量分别为 6 篇; 发文量排名前 3 的作者中, 刘会长和张杨的平均发文时间较早, 说明这 2 位作者相对较早关注氢吗啡酮领域; 罗德兴则相对较晚开始氢吗啡酮研究, 其平均发文时间在 2019 年后。

图 8-A 为通过 CiteSpace 分析了 WoS 数据库中 1984—2023 年关于氢吗啡酮研究的作者引文突现 Top10, 该图是指在某一段时间内引文爆发最强的前 10 个作者, 图中红色区域表示每个作者引文激增的时间段。由图 4-B 可得在此时间段内, Bigelow Ge 在 1992—2003 年出现引文激增, 其突现强度最高, 达 10.24; 引文突现 Top10 作者中, Preston、KL 的引文突现时间段最长, 自 1985—1998 年, 长达 13 年; 2020 年后, 出现引文激增的作者有 Macdonald Scott、

Harrison Scott 和 Oviedo-jokes Eugenia。

图 8-B 为通过 CiteSpace 分析了 1984—2023 年 CNKI 数据库中关于氢吗啡酮研究的作者引文突现 TOP 10, 该图是指在某一段时间内引文爆发最强的前 10 个作者, 图中红色区域表示每个作者引文激增的时间段。由图 8-B 可得在此时间段内, 陈济民在 2001—2004 年出现引文激增, 其突现强度最高, 达

3.23; 引文突现 Top 10 作者中, 陈济民和林晓的引文突现时间段最长, 均为 2001—2004 年, 达 3 年, 说明这 2 位作者的研究成果对氢吗啡酮领域有持续较长时间的影响; 2022 年后, 出现引文激增的作者是刘娟兰, 说明该作者的研究成果在最近几年受到重视, 在氢吗啡酮研究领域表现出一定学术影响力。

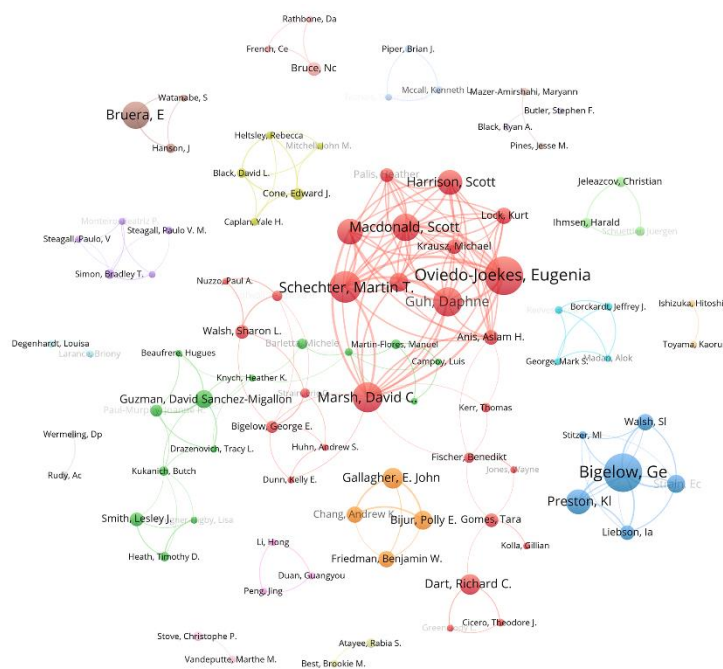


图 6 WoS 数据库研究者合作图

Fig. 6 WoS database researcher collaboration map

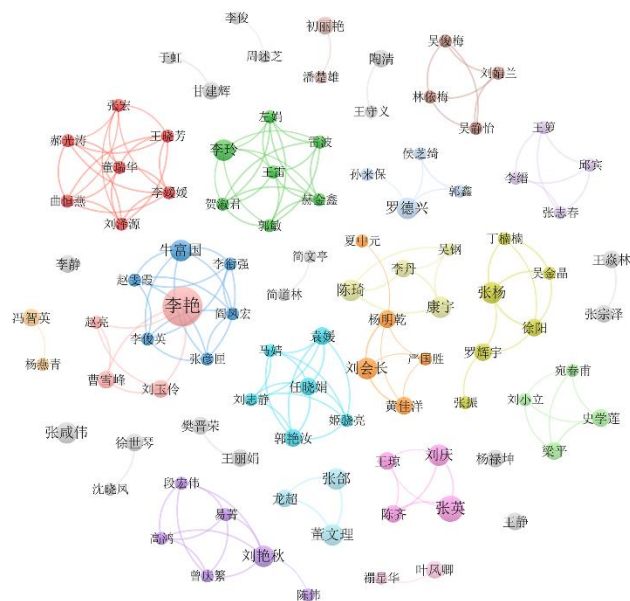


图 7 CNKI 数据库研究者合作图

Fig. 7 CNKI database researcher collaboration map

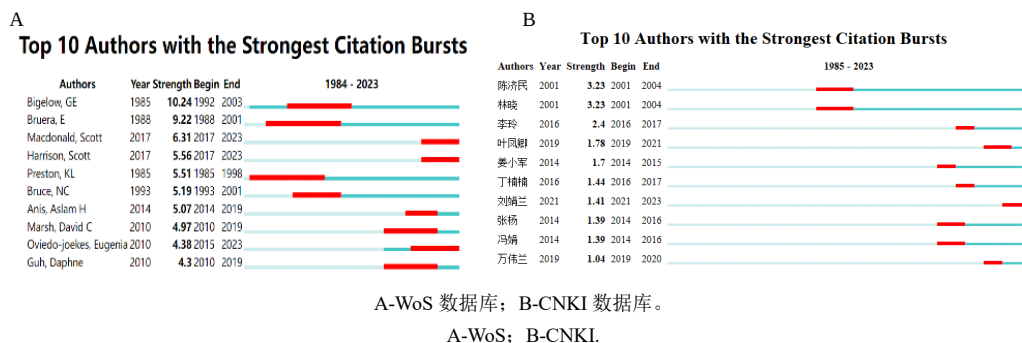


图 8 作者及相关期刊关系分析

Fig. 8 Analysis of relationship between authors and relevant journals

2.4 热点词频共现聚类分析

通过 CiteSpace 分析了 1984—2023 年 WoS 数据库中关于氢吗啡酮的热点词频聚类情况, CiteSpace 的参数设置如下: 时间切片 (1984—2023 年)、每切片年份 (1)、选择标准 ($k=20$)。Citespace 会依据网络结构和聚类的清晰度, 提供模块值 (Modularity, Q 值) 和平均轮廓值 (mean silhouette, S 值)。一般来说, 当 $Q>0.3$ 时表示聚类结构显著, 当 $S>0.5$ 时表示聚类是合理的。因此, 从图左上角区域可得知, 该聚类 Q 值=0.892 9, 平均 S 值=0.972 2, 即 Q 值 0.892 9 >0.3 且 S 值 0.972 2 >0.5 , 所以得出结论样本关键词聚类结构显著、聚类是令人信服的。由图可得, 这些热点词被聚类为 13 类, 分别为#0 cancer pain、#1 drug discrimination、#2 drug abuse、#3 opioid use disorder、#4 chronic pain、#5 postoperative analgesia、#7 pain management、#8 acute pain、#9 clinical trial、#10 palliative treatment、#11 adverse effects、#12 chronic iron-cancer pain 方向。见图 9。

图 10 为 1984—2023 年氢吗啡酮领域相关的关键词的热图分析。chronic pain、opioid analgesics 等

关键词的热度逐减降低; 相比之下, anesthesia、pain management 等关键词近年热度逐年升高。

通过 VOSviewer 软件对 CNKI 数据库里的中文文章关键词进行共现聚类分析, 设置每个关键词最少出现次数为 3 次 (将满足以上条件的关键词放入图中), 从 944 个 (关键词经过去重合并后剩下 854 个) 关键词中筛选 111 个关键词形成可视化图谱。其中红色聚类主要涉及氢吗啡酮研究方向, 热度最高的为镇痛; 绿色聚类热度最高的为氢吗啡酮; 蓝色聚类热度最高的为术后镇痛。见图 11。

取 1984—2023 年的文章关键词, 按照 10、10、5、5 年统计关键词出现频次并排名, 取每个时间段排名前 50 的关键词绘图, 得到共 40 年关键词热度趋势图。曲线波动反映排名变化趋势, 空心圆圈代表在 1984—2023 年时间段内, 关键词首次进入前 50 的时间段, 实心圆圈代表该关键词出现在前 50 的终止时间段。例如: fentanyl 首次进入前 50 的时间段为 1994—2003 年, 之后热度不断上升, 在 2019—2023 年热度排名第 5; hydromorphone 一直稳居高位, 持续保持较高的热度, 见图 12。

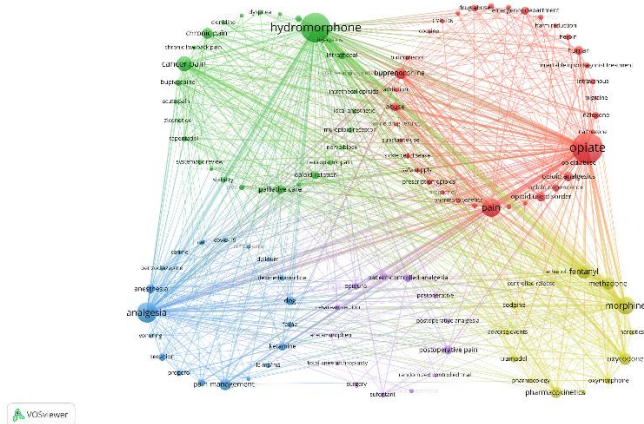


图 9 热点词频聚类分析图

Fig. 9 Hot word frequency clustering analysis chart

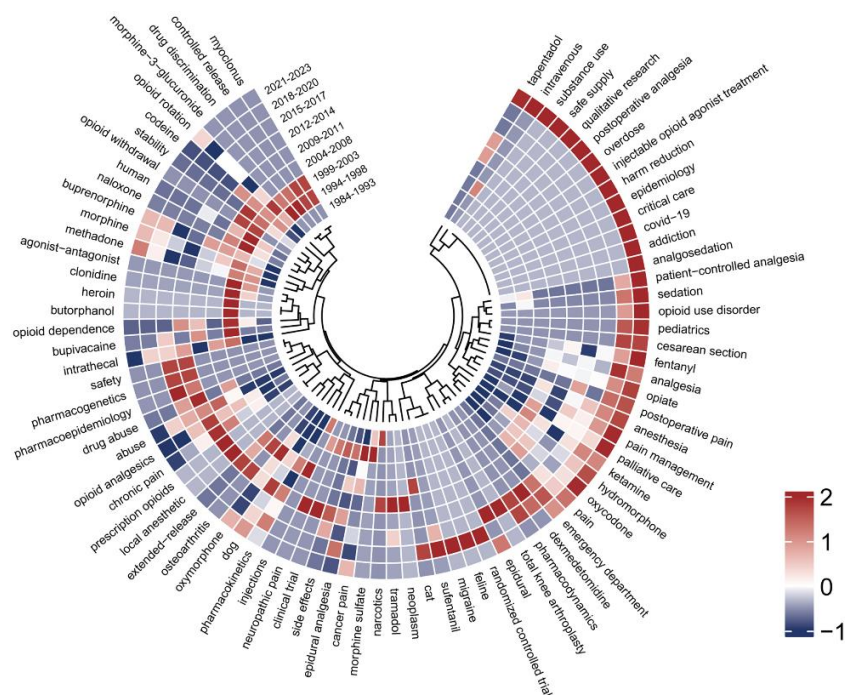


图 10 氢吗啡酮相关关键词热图分析

Fig. 10 Heat map analysis of keywords related to hydromorphone

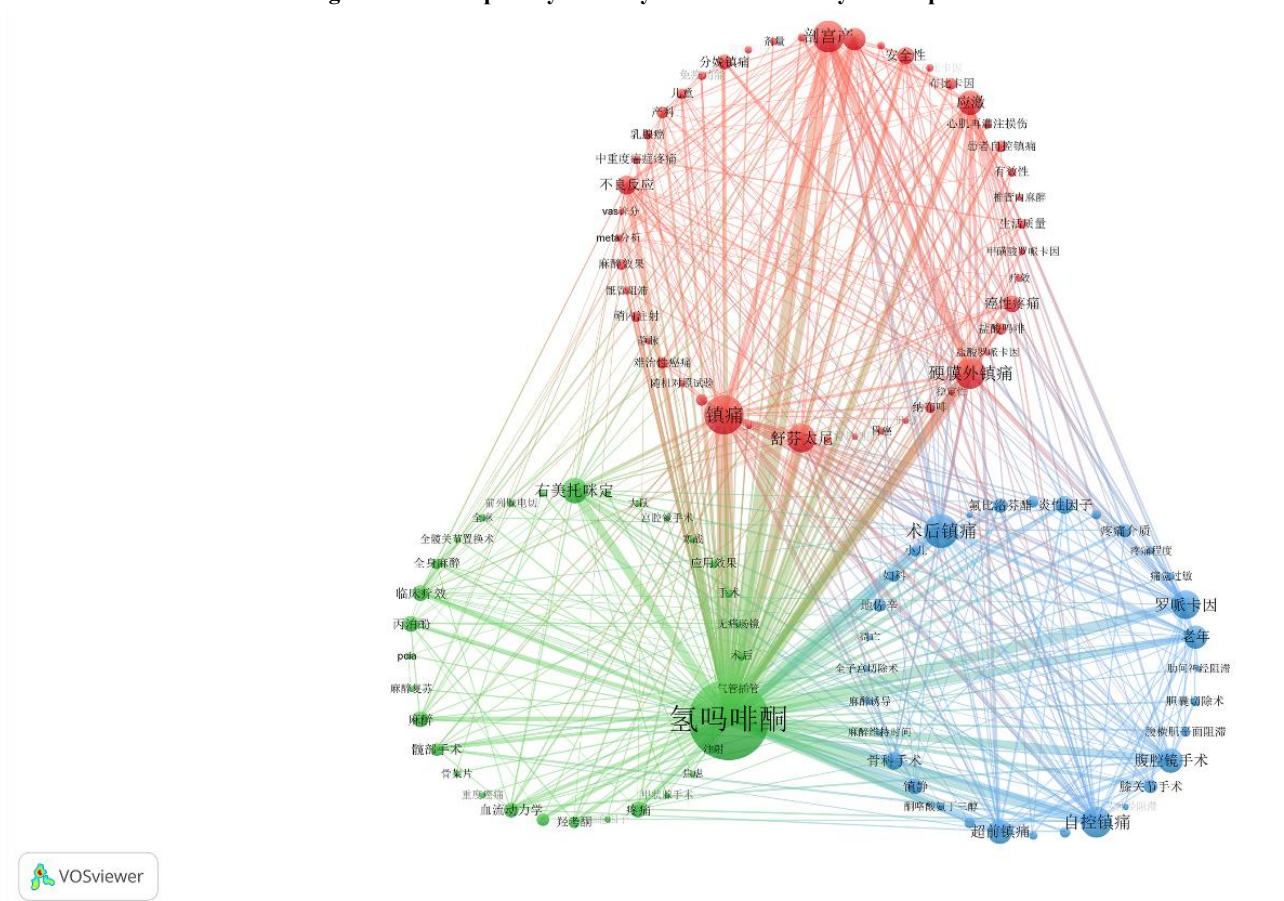


图 11 CNKI 数据库中文关键词聚类分析

Fig. 11 Cluster analysis of Chinese keywords in CNKI database

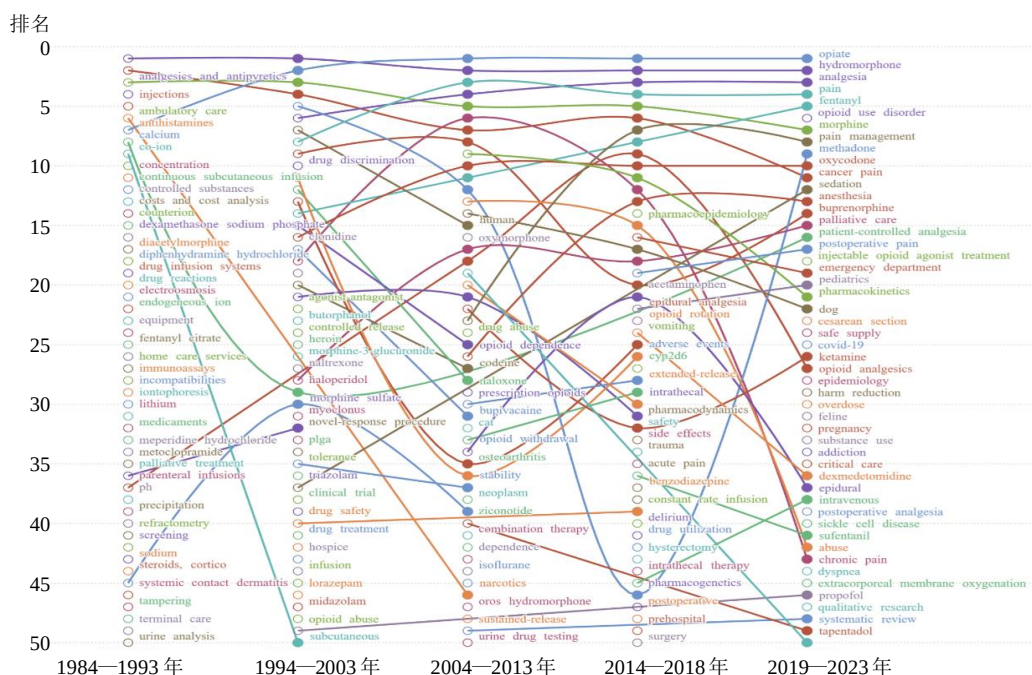


图 12 中英文文献热点词频共现聚类分析

Fig. 12 Clustering analysis of hot word frequency co-occurrence in Chinese and English literature

2.5 关联基因聚类分析和相关生物信息学分析

通过 VOSviewer 软件对氢吗啡酮研究相关基因进行共现聚类分析, citexs 大数据平台总共从 1 854 篇文章中提取得到了 471 个基因, 设置每个基因最少出现次数为 2 次(将满足以上条件的基因放入图中)形成可视化图谱。不同颜色分别代表不同领域的基因聚类, 其中红色聚类热度最高的为 OPRM1; 黄色聚类热度最高的为 RENBP; 绿色聚类热度最高的为 IL-6; 蓝色聚类热度最高的为 CYP2D6, 见图 13。

通过 `citexs` 大数据平台，将在文章中的基因进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG), 利用 R 包 `Clusterprofiler` 进行 GO 和 KEGG 富集分析的可视化。

在 GO 富集分析气泡图中，本课题涉及生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组成 (CC)。在 BP 中，基因显著富集于 response to xenobiotic stimulus 和 signal release 等生物过程；在 CC 中，基因显著富集于 neuronal cell body 细胞组成；在 MF 方面，基因显著富集于 G protein-coupled receptor binding 和 heme binding 等分子功能，见图 14。

KEGG 通路富集分析选取前 10 条信号通路并绘制柱状图，红色代表富集后显著的通路；蓝色代表低显著性通路。氢吗啡酮显著与 Neuroactive

ligand-receptor interaction 信号通路相关，见图 15。

通过 citexs 大数据平台, 将在文章中出现次数排名前 64 的蛋白导入 STRING 平台(蛋白最少出现次数为 3 次), 物种为“Homo sapiens”, 设置高置信度(0.400)的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络信息。得到的网络信息导入 Cytoscape 软件, 计算节点度值(degree)。说明: 将所筛选出的基因导入 STRING 数据库后, 得到 PPI 网络, 见图 16。其中共含有节点数 64 个, 边 347 条, 平均节点 degree 值为 10.8。通过 Cytoscape 软件, 计算节点 degree 值, 再根据 degree 值排序由小到大构建核心 PPI 网络图。排在前 10 名的蛋白分别是 ALB、INS、PPIG、CYP3A4、IL-6、TNF、PTGS2、POMC、OPRM1、CYP1A2, 这些蛋白可能为与氢吗啡酮研究密切相关的核心蛋白。

3 讨论

氢吗啡酮作为一类强效的 μ 阿片类受体激动剂, 因其强大的镇痛效果已被广泛应用于癌痛、急慢性疼痛治疗中。由于氢吗啡酮镇痛效价达到吗啡的 5~10 倍, 在许多患者使用吗啡效果不佳时, 氢吗啡酮可以作为吗啡的替代品, 在慢性和急性疼痛缓解领域发挥关键作用^[7]。它亦被纳入癌症继发疼痛管理的临床实践指南, 并作为术后疼痛的止痛药被充分研究^[8]。不过, 随着大量有关氢吗啡酮临床以及基础研究的文章被发表, 如何获取高质量的文

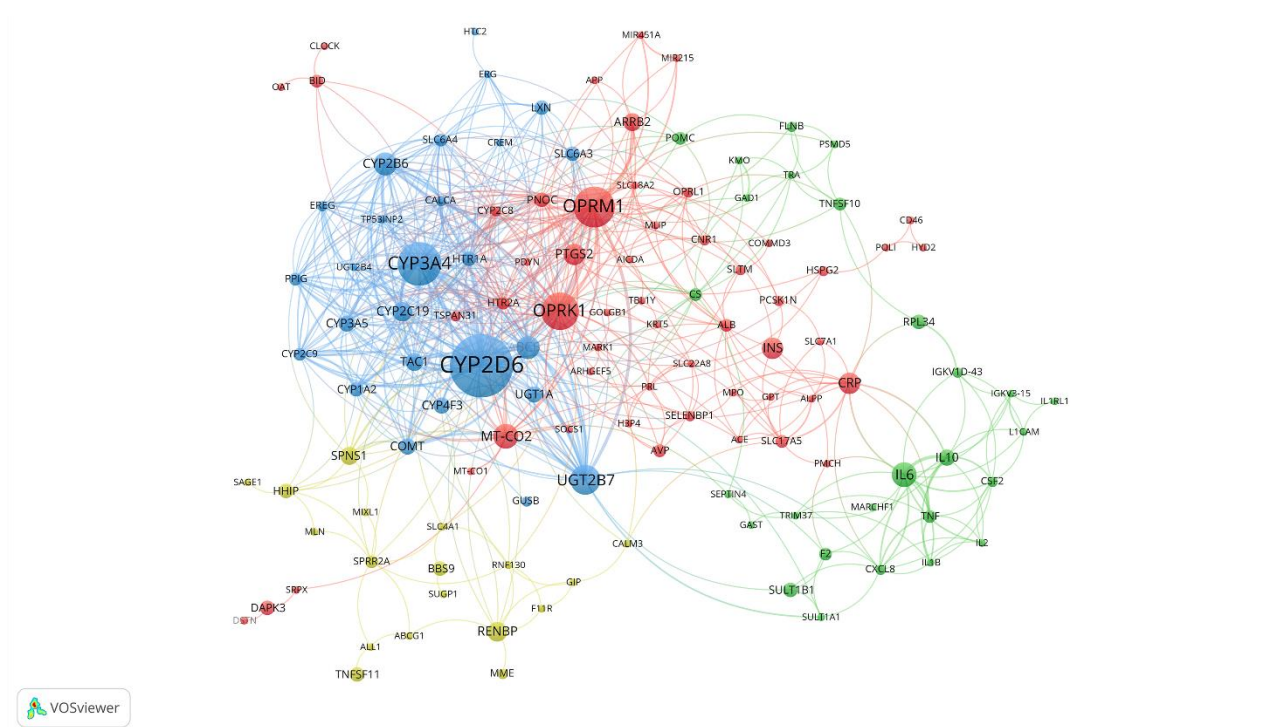


图 13 氢吗啡酮研究相关基因聚类分析

Fig. 13 Clustering analysis of genes related to hydromorphone research

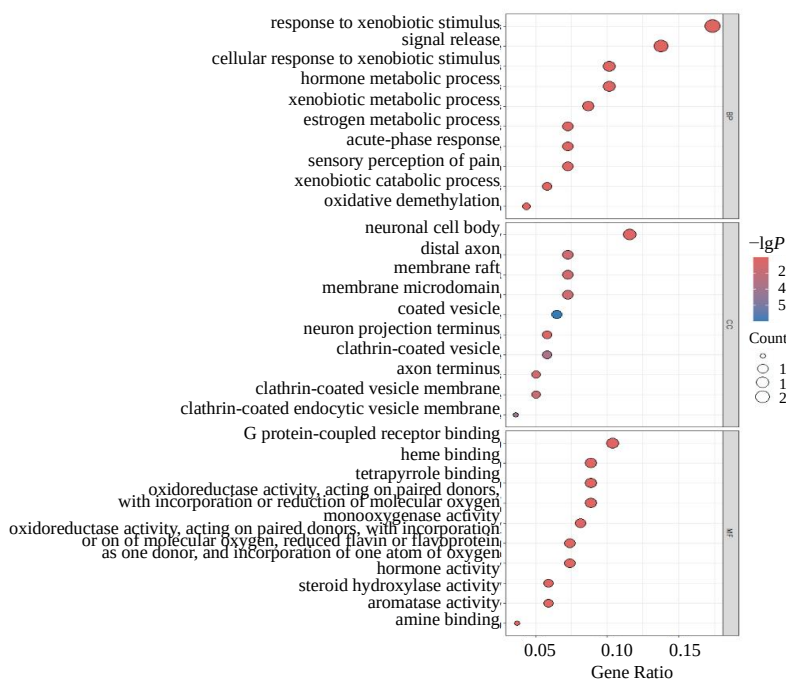


图 14 GO 分析

Fig. 14 GO analysis

献及明确该领域发展前沿具有一定的挑战性。

本研究采用文献计量学方法,利用多种软件对国内外数据库中氢吗啡酮研究领域的文献进行分析,结果显示:在 1984—2023 年期间,国内外氢吗

啡酮相关文献的发文量整体呈上升趋势,表明全球学者对氢吗啡酮的研究热度逐年上升,该领域的关注一直保持着较高的热度。无论从研究论文数量还是合作热度上,美国一直处于领先和中心的地位。

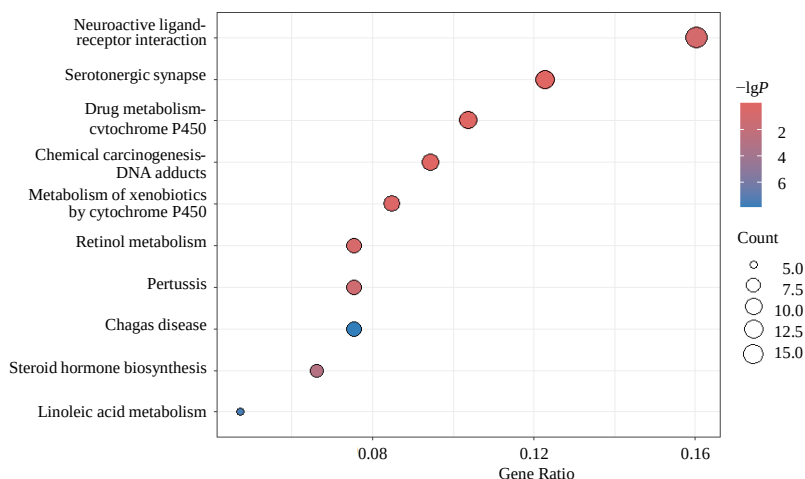


图 15 KEGG 分析

Fig. 15 KEGG analysis

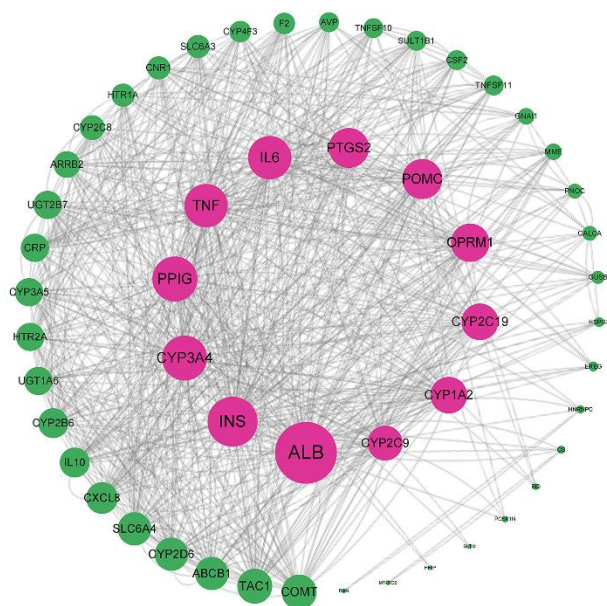


图 16 PPI 网络

Fig. 6 PPI network

全球研究机构中, 发文量最多的机构 University of Toronto, 具有最高引用数的机构是 Johns Hopkins University, 他们分别来自加拿大和美国。国内相关研究机构中, 华中科技大学同济医学院和郑州大学第一附属医院与其他机构合作意愿最强; 发文量最多的机构是郑州大学第一附属医院。研究作者中, Oviedo-Joekes, Eugenia 与其他作者合作意愿的相对强度排名第一, 其与 Schechter, Martin T. 之间建立了最为密切的合作关系; Schechter, Martin T 和 Bigelow Ge 发文量并列第一, 均为 28 篇。引文突现 Top10 作者中, Preston, KL 的引文突现时间段

最长, 自 1985—1998 年, 长达 13 年, 说明该作者的研究成果对氢吗啡酮领域有持续较长时间的影响; 2020 年后, 出现引文激增的作者有 Macdonald, Scott、Harrison Scott 和 Oviedo-jokes, Eugenia, 说明他们的研究成果在最近几年受到重视, 在氢吗啡酮研究领域表现出一定学术影响力。相较国外的学者而言, 国内研究氢吗啡酮的学者合作密切程度较小, 个人发表相关论文也明显少于国外学者。

在氢吗啡酮相关论文中, Bruera E 等研究人员于 1996 年发表于 *Cancer* 杂志的文章是被引次数最多的, 该文章回顾性地分析了阿片类药物美沙酮、氢吗啡酮和吗啡轮换治疗癌痛患者的剂量比^[9]。在癌痛患者镇痛治疗方面, 吗啡与氢吗啡酮的剂量比为 5.33, 和以往镇痛剂量表(吗啡: 氢吗啡酮=1: 5)是类似的。而美沙酮在癌痛患者中的镇痛效果比之前描述的更有效。另一篇高引的论文来自 Oviedo-Joekes E 于 2016 年发表在 *Jama Psychiat* 杂志。他们的研究证据表明, 注射氢吗啡酮相对于二乙酰吗啡对长期阿片类药物依赖具有非劣效性。若患者当前无法获得二乙酰吗啡或存在禁忌症, 氢吗啡酮可以作为替代方案^[10]。

综合国内外相关论文来看,关键词聚类分析中出现最多的关键词包括: cancer pain (癌痛)、morphine (吗啡)、hydromorphone (氢吗啡酮)、analgesia (镇痛)、postoperative pain (术后疼痛)、drug abuse (药物滥用)、palliative treatment (姑息治疗)等。这些都反映了目前氢吗啡酮相关研究的热点。在国外的一项系统综述中, Pigni 等^[11]评估了氢吗啡酮治疗中重度癌性疼痛的疗效和副作用。7 项

研究比较了氢吗啡酮与其他阿片类药物（5 项与吗啡，1 项与羟考酮，1 项与芬太尼和丁丙诺啡）。这些研究支持氢吗啡酮可以替代吗啡和羟考酮用于治疗中重度癌性疼痛，但没有证据表明它可以取代吗啡成为中重度癌性疼痛患者阿片类药物的首选。国内 Li 等^[12]学者的荟萃分析发现，与其他阿片类镇痛药（例如吗啡、羟考酮或芬太尼）相比，氢吗啡酮在治疗癌性疼痛的益处和副作用均类似，同样也存在如恶心、呕吐、头晕和便秘等不良事件。在术后镇痛方面，最新研究发现，与传统观念相反，手术期间减少阿片类药物的使用可能会增加术后疼痛和阿片类药物的消耗。相反，通过优化手术期间的阿片类药物给药，可以改善患者长期预后^[13]。该研究纳入 61 249 例手术患者，研究者发现术中芬太尼和氢吗啡酮增加均与麻醉后监护室最大疼痛评分降低相关。这两种药物术中使用量增加可以减少麻醉后监护室中阿片类药物给药的可能性和总剂量。此外，芬太尼剂量增加可以减少不受控制的疼痛频率，同时减少 3 个月内新增的慢性疼痛数量，并且减少了患者 30、90 和 180 d 的阿片类药物处方减少，减少新的持续使用阿片类药物且没有显著增加不良反应。

在对氢吗啡酮研究相关基因进行共现聚类分析中发现，*CYP2D6*（细胞色素 P450 2D6）基因出现的频率最高。*CYP2D6* 是一个重要的药物基因，参与了包括精神病学、疼痛管理、肿瘤学和心脏病学在内的广泛医学学科中约 20% 的常用药物的代谢。然而，*CYP2D6* 具有高度多态性的，包括增殖、缺失、串联排列和与无功能 *CYP2D7* 假基因的杂交。这些变异的频率因人群而异，它们显著影响 *CYP2D6* 的药物代谢酶功能^[14-15]。重要的是，*CYP2D6* 功能的改变与药物不良反应和药物疗效降低有关。在阿片类药物中，可待因、曲马多、羟考酮和美沙酮受 *CYP2D6* 代谢表型影响较大。对于 *CYP2D6* 中间代谢和差代谢表型的癌痛患者，其使用可待因、曲马多、羟考酮和美沙酮的止痛效果明显下降，这时吗啡和氢吗啡酮是可选的替代方案^[16]。

与此同时，根据相关聚类基因的生物信息学分析，本研究发现疼痛相关的研究显著的与 Neuroactive ligand-receptor interaction 信号通路相关。通过生物信息学分析，国内学者发现了带状疱疹后神经痛小鼠背根神经节差异性表达基因。通过

KEGG 通路富集分析，发现这些基因主要参与神经活性配体-受体相互作用和 JAK-STAT 信号通路^[17]。另一项研究利用转录组学发现紫杉醇诱导的周围神经病变大鼠背根神经节中存在炎症和神经元功能失调。GO 富集分析发现这些差异性表达基因主要参与神经肽活性、趋化因子受体活性、防御反应和炎症反应。KEGG 分析发现这些周围神经病变大鼠感觉神经元参与神经活性配体-受体相互作用和细胞因子-细胞因子受体相互作用。这些结果提示紫杉醇诱导的周围神经病变具有炎症性疼痛和神经性疼痛的共同特征^[18]。

当然本研究也存在一定的局限性：（1）本研究只选取了国内外各一个数据库，其他国内外数据库的结果本研究未采纳，可能存在一定偏倚；（2）本研究纳入文献的截至时间为 2023 年 12 月 31 日，近期的文献未被采纳，可能存在一定偏倚。

4 结论

综上所述，本研究利用文献计量学方法明确了氢吗啡酮研究领域近 40 年的发文趋势，研究现状、热点及前沿。国内外氢吗啡酮相关研究的数量及质量均快速增长，研究热点集中于癌性疼痛，急慢性疼痛管理，不良反应等。这些分析对深入理解氢吗啡酮的药效学和药动力学及确定未来研究方向提供一定的借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姬晓亮, 郭艳汝, 崔红伟, 等. 氢吗啡酮与吗啡对晚期恶性肿瘤患者呼吸困难的临床疗效比较 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(17): 62-65.
Ji X L, Guo Y R, Cui H W, et al. Clinical effect of hydromorphone versus morphine in treatment of dyspnea in patients with advanced malignant tumors [J]. J Clin Med Pract, 2023, 27(17): 62-65.
- [2] 范倩倩, 计根林, 聂煌, 等. 小剂量氢吗啡酮复合纳布啡用于胃肠道手术后患者自控静脉镇痛的效果 [J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(7): 719-724.
Fan Q Q, Ji G L, Nie H, et al. Efficacy of small dose of hydromorphone combined with nalbuphine for patient-controlled intravenous analgesia after gastrointestinal surgery [J]. J Clin Anesthesiol, 2023, 39(7): 719-724.
- [3] 郭艳汝, 袁媛, 任晓娟, 等. 氢吗啡酮联合右美托咪定治疗临终期病人重度癌痛的临床疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(10): 754-758, 765.
Guo Y R, Yuan Y, Ren X J, et al. The clinical observation

- of hydromorphone combined with dexmedetomidine in the treatment of severe cancer pain in terminal patients [J]. *Chin J Pain Med*, 2023, 29(10): 754-758, 765.
- [4] 梁建芬, 黑子清, 李响等. 我国麻醉学专业博士学位论文文献计量学分析 [J]. *中华医学教育杂志*, 2022, 42(10): 916-919.
- Liang J F, Hei Z Q, Li X. Bibliometric analysis of Chinese doctoral dissertations in anesthesiology [J]. *Chinese J Med Edu*, 2022, 42(10): 916-919.
- [5] 王悦琳, 高良云, 田荣荣, 等. 基于 Web of Science 数据库的慢性肾脏病肠道菌群研究的文献计量学分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(6): 510-512.
- Wang Y L, Gao L Y, Tian R R, et al. Bibliometric analysis of intestinal flora of chronic kidney disease based on Web of Science database [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2023, 24(6): 510-512.
- [6] 苏甦, 庞淇丹, 闫素英, 等. 基于可视化软件对老年多重用药在 Web of Science 数据库中研究热点与趋势的英文文献计量学分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(9): 56-61.
- Su S, Pang Q D, Yan S Y, et al. A bibliometric analysis of hotspots and trends of english literatures on geriatric polypharmacy through the Web of Science database on visualization software [J]. *Clin Med J*, 2023, 21(9): 44-50.
- [7] Nguyen H V, Mital S, Bugden S, et al. British Columbia's safer opioid supply policy and opioid outcomes [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(3): 256-264.
- [8] Gonella S, Sperlinga R, Sciannameo V, et al. Characteristics of breakthrough pain and its impact on quality of life in terminally ill cancer patients [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735419859095.
- [9] Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine [J]. *Cancer*, 1996, 78(4): 852-857.
- [10] Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, et al. Hydromorphone compared with diacetylmorphine for long-term opioid dependence: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(5): 447-455.
- [11] Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: A systematic review [J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5): 471-477.
- [12] Li Y, Ma J, Lu G J, et al. Hydromorphone for cancer pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 8(8): CD011108.
- [13] Santa Cruz Mercado L A, Liu R, Bharadwaj K M, et al. Association of intraoperative opioid administration with postoperative pain and opioid use [J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(8): 854-864.
- [14] Frear S, Sherman A, Rule D, et al. Prevalence of CYP2D6 structural variation in large retrospective study [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2024, 34(4): 135-138.
- [15] Knuijver T, Ter Heine R, Schellekens A F A, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibogaine in opioid use disorder patients [J]. *J Psychopharmacol*, 2024, 38(5): 481-488.
- [16] Reizine N, Danahey K, Schierer E, et al. Impact of CYP2D6 pharmacogenomic status on pain control among opioid-treated oncology patients [J]. *Oncologist*, 2021, 26(11): e2042-e2052.
- [17] Cui C Y, Liu X, Peng M H, et al. Identification of key candidate genes and biological pathways in neuropathic pain [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 150: 106135.
- [18] Sun W P, Yang S M, Wu S B, et al. Transcriptome analysis reveals dysregulation of inflammatory and neuronal function in dorsal root ganglion of paclitaxel-induced peripheral neuropathy rats [J]. *Mol Pain*, 2023, 19: 17448069221106167.

[责任编辑 齐静雯]