基于 VOSviewer 与 CiteSpace 的仿制药研究现状及趋势

刘少华[1,3]，吴春兴[4]，孙法瑞[2,3*]，舒成仁[1,3]，王雨来[1,3]，邵碧波[1,3]

1. 黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院 药学部，湖北 黄石 435000
2. 黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院 骨科，湖北 黄石 435000
3. 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室，湖北 黄石 435000
4. 滨州市中心医院 药剂科，山东 滨州 251700

摘 要：目的 基于文献计量学总结国内外仿制药领域的研究现状及趋势，为进一步研究提供参考。**方法** 通过检索收集中国学术期刊全文数据库（CNKI）、Web of Science 数据库中收录的相关文献，借助 CiteSpace6.3R2、VOSview1.6.20、文献计量学在线分析平台等探讨本领域的作者机构合作、国家合作概况，并分析关键词共现、聚类、突现等，并对分析结果可视化展示。**结果** 共纳入 2 564 篇文献，其中中文文献 641 篇，英文文献 1 923 篇。刊文趋势表明，国内外仿制药领域研究的发展趋势基本相同。目前本领域研究已有国际化趋势，但我国的国际合作中心性为 0。关键词分析显示，国内外仿制药领域研究内容在保持一致的前提下各有侧重，其研究内容与热点可相互补充借鉴。**结论** 系统分析了 2000—2024 年间仿制药领域的相关文献，总结了目前全球仿制药领域的研究现状及趋势，并进一步指出国内外研究的异同，可为本领域的进一步研究提供指导。

关键词：仿制药；文献计量学；VOS viewer；CiteSpace；一致性评价；生物等效性

中图分类号：R914 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2025)03 - 0746 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.021

Research status and trends of generic drug based on CiteSpace and VOSviewer

LIU Shaohua[1,2], WU Chunxing[3], SUN Farui[1,2], SHU Chengren[1,2], WANG Yulai[1,2], SHAO Bibo[1,2]

1. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China
2. Department of Orthopedics, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China
3. Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Huangshi 435000, China
4. Department of Pharmacy, Binzhou Central Hospital, Binzhou 251700, China

Abstract: Objective To explore and summarize the research status and trends in the field of generic drug both at home and abroad based on bibliometrics, and provide certain references for the further research in this field. **Methods** The relevant articles were searched and collected from China National Knowledge Infrastructure and Web of Science, and CiteSpace6.3R2, VOSview1.6.20, and bibliometric online analysis platforms were utilized to explore the author (institution) cooperation and national cooperation in this field, and visualize the analysis results of keyword co-occurrence, clustering and emergence. **Results** A total of 2 564 articles were included, including 641 Chinese and 1 923 English articles. The trend of publication indicated that the development trend of this field was basically the same. At present, there was a trend of international cooperation in this field, but the centrality of international cooperation in China was zero. The results of keyword analysis implied that the research content in this field had their own focus while maintaining consistency, which could complement and draw on each other. **Conclusion** This study systematically analyzes the relevant articles in the field of generic drug from 2000 to 2024, summarizes the current research status and trends as well, and further pointes out the similarities and differences between domestic and foreign research, which can provide guidance for the further research in this field.

Key words: generic drug; bibliometrics; VOSviewer; CiteSpace; consistency evaluation; bioequivalence

收稿日期：2024-10-11

基金项目：湖北省卫生健康委联合基金（WJ2019H181）；湖北省自然科学基金（2022CFD060）；中国药学会全国医药经济信息网科普研究重点项目（CMEI2020KPYJ00318）

作者简介：刘少华（1984—），男，主管药师，硕士，从事临床药学研究。E-mail: 283737547@qq.com

***通信作者：**孙法瑞（1981—），男，副主任医师，硕士，主要从事医院管理相关工作。E-mail: 226237448@qq.com

仿制药（generic drug）指的是境内申请人仿制境内外已上市原研药品的药品[1]，《国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告》中指出仿制药品应与参比制剂在质量以及疗效上保持一致。另外，仿制药具有开发成本低、周期短、风险低等特点，这使得全球多个国家和地区已将仿制药作为临床首选[2-3]。受国家政策及研发能力的多重影响，仿制药在我国占据着医药领域的大部分市场份额，同时因其具有价格成本优势且疗效等效极大地提高了我国的药品可及性；在降低患者医疗负担实现仿制药社会价值的同时，也极大地促进了我国医药制造行业的创新发展[4-5]。在实施药品集中采购及国家基本药物目录制度的背景下，我国的仿制药研究进入新时期；相关部门先后出台多项措施以期从仿制药研发、审批、监管等多维度完善仿制药审评体系，保障用药安全。与此同时，世界其他国家和地区也在积极实施仿制药开发激励政策、仿制药使用鼓励措施等，以促进仿制药研发及增加药品可及性[6-7]。目前全球有关仿制药的等效性评价、审批政策、临床应用以及安全性的研究报道虽层出不穷，但仿制药领域的文献计量学研究尚未见报道。基于此，本研究拟以国内外已发表的仿制药领域相关文献为数据来源，运用文献计量学探讨总结本领域的发展现状及趋势，为仿制药政策制定、研发、生产和应用等提供相应参考。

1　数据与方法

1.1　文献来源与甄选

本研究以中国学术期刊全文数据库（CNKI）和 Web of Science 为数据来源，中文文献检索策略为主题词加同义词拓展模式，即在 CNKI 的高级检索页面以“仿制药”为主题词同时勾选同义词拓展选项进行文献检索，检索领域为医药卫生科技，文献时间范围为 2000—2024 年，检索时间为 2024 年 7 月 1 日，检索得到 2 131 篇文献。排除主题非相关性文献、书评、短篇报道、科普文章、杂志目录等，最终纳入 641 篇符合要求的文献。

英文文献的检索策略为主题词加自由词的组合模式，即在 Web of Science Core Collection 的“Advanced search”页面以 TS=("generic drug") OR TS=("generic drugs") OR TS=("generic medicines") OR TS=("generic medicine") OR TS=("generic medication") OR TS=("non-patent drugs") OR TS=("non-patent drug") OR TS=("generic medications")为检索式同时勾选“Exact search”，文献时间范围为 2000—2024 年，检索得到 3 421 篇文献。排除主题（Category）为“Plant Science”“Chemistry”“Engineer”等主题或内容非相关文献，并纳入文献类型（Types）为“Article”和“Review”且语种为“English”的文献，共计 1 923 篇。

1.2　数据转换及规范

将符合要求的中文文献数据以“Refworks”的格式导出；英文文献的导出格式为“Plain text file”，所有文件统一命名为“download_*”形式，建立数据源。由于 CiteSpace6.3.R2（标准版，下同）软件无法直接识别下载的中文文献数据，因此需要借助其内置的“CNKI Format Conversion”转换功能将中文文献转置为软件可识别的格式，英文文献数据无需处理。为保证分析结果的准确，在关键词共现分析时应合并同义或近义关键词，如“仿制药品”“仿制药物”“非专利药”“仿制药”等统一为“仿制药”；“generic drug”“generic drugs”“generic medicine”“generic medication”“non-patent drug”统一为“generic drug”。机构分析时，也应合并同一科研机构的不同表达，并只保留大学或科研院所的一级机构，如“国家药监局”“国家食品药品监督管理总局”“国家药品监督管理局”“CFDA”等统一为“国家药品监督管理局”，“北京大学药学院药事管理与临床药学系”“北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系”“北京大学药学院天然药物及仿生药物国家重点实验室”等合并为“北京大学”。

1.3　数据分析

首先借助 CiteSpace 软件的“Remove Duplicates”功能获得中英文文献的各年度发文量并利用 Microsoft Office Excel 2017 构建发文占比饼图及年度刊文散点图。作为文献计量学中常用的两款可视化软件，VOSviewer 与 CiteSpace 均是基于 Java 开发的可视化工具。本研究借助 VOSviewer1.6.20 展示中文文献作者合作共现网络，利用文献计量在线分析平台（https://bibliometric.com/）获得英文文献的国家合作共现图谱，并统计各国的年度发文量。根据文献纳入时间范围，本研究 CiteSpace 软件的时间跨度（Time Slicing）设置为 2000—2024 年，时间切片（Years per slice）选择每 1 年；阈值（top N per slice）设为 50，连接强度（Cosine）以及范围（With Slices）等参数保持默认。由于最小生成树（minimum spanning tree）算法较寻径网络

（pathfinder network）算法所得的关键词共现图谱更简洁[8]，本研究在关键词共现分析时选择最小生成树算法。

2 结果

本研究将从刊文趋势、作者机构合作、国家合作、关键词共现及聚类等多层面探讨总结目前全球仿制药领域的研究现状及热点。

2.1 刊文趋势分析

统计表明，2000—2024 年国内外仿制药领域共刊载 2 564 篇相关报道，年均发文量为 103 篇；其中中文文献 641 篇，占比为 25%；英文文献 1 923 篇，占比为 75%，见图 1-A。借助 CiteSpace6.3R2 的“Remove Duplicates”功能统计了本领域 2000—2024 年各年度发文量，同时基于 Microsoft Office Excel 2017 并以年份为横坐标发文量为纵坐标，绘制本领域刊文趋势散点图，见图 1-B。可见，国内仿制药的相关研究开始稍晚，并以 2023 年的发文量最多，为 80 篇；英文文献方面以 2021 年的发文量最多，为 133 篇。同时刊文趋势表明，国内外仿制药领域的研究一直备受学者关注，其发展趋势基本相同，且近年来国内外仿制药领域的发文量均呈高产出态势。

2.2 作者合作分析

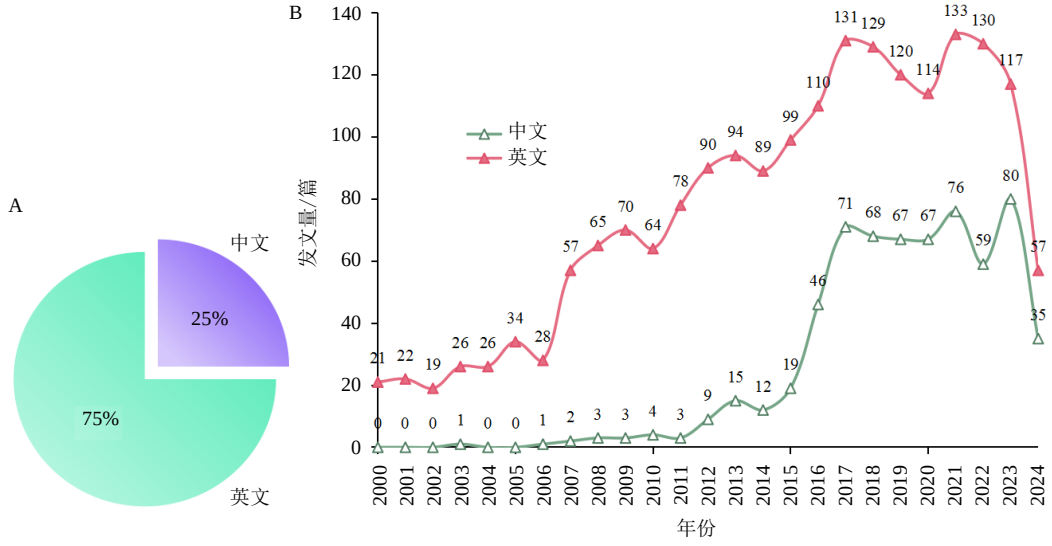
统计表明，中文文献涉及 417 位作者，其合作共现网络见图 2-A。其中发文量≥3 篇的作者有 64 位，以许鸣镝（22 篇）、牛剑钊（14 篇）、邵蓉（14 篇）、杨进波（13 篇）、刘冬（11 篇）、杨东升（11 篇）等作者的发文量较多。英文文献涉及 769 位作者，其合作可视化展示见图 2-B。其中发文量≥5 篇的作者有 35 位，以 Kesselheim, Aaron S（42 篇）、Zhao, Liang（29 篇）、Jiang, Wenlei（17 篇）、Gagne, Joshua J（15 篇）、Fang, Lanyan（13 篇）、Avorn, Jerry（12 篇）等为代表。同时各学者团队内部合作关系较为紧密，而不同研究团队之间的合作交流则较少。

2.3 机构合作分析

机构合并后发现，国内仿制药领域共涉及 167 家机构，其中发文量≥10 篇的机构共 6 家，以国家药品监督管理局（95 篇）、中国药科大学（45 篇）、中国食品药品检定研究院（37 篇）等为代表。英文文献方面共涉及机构 385 家，其中发文量≥20 篇的机构共 11 家，以 US Food & Drug Administration（156 篇）、Harvard University（128 篇）、Harvard Medical School（92 篇）、Brigham & Women's Hospital（86 篇）等为代表。发文较多的机构及其中心性见表 1，国内外机构合作可视化见图 3。

2.4 国家合作分析

以文献的“Plain text file”格式为基础，借助文献计量在线分析平台（https://bibliometric.com/）得到仿制药领域的国家合作关系网络，见图 4-A。统计表明，全球共有 121 个国家（或地区）参与了仿

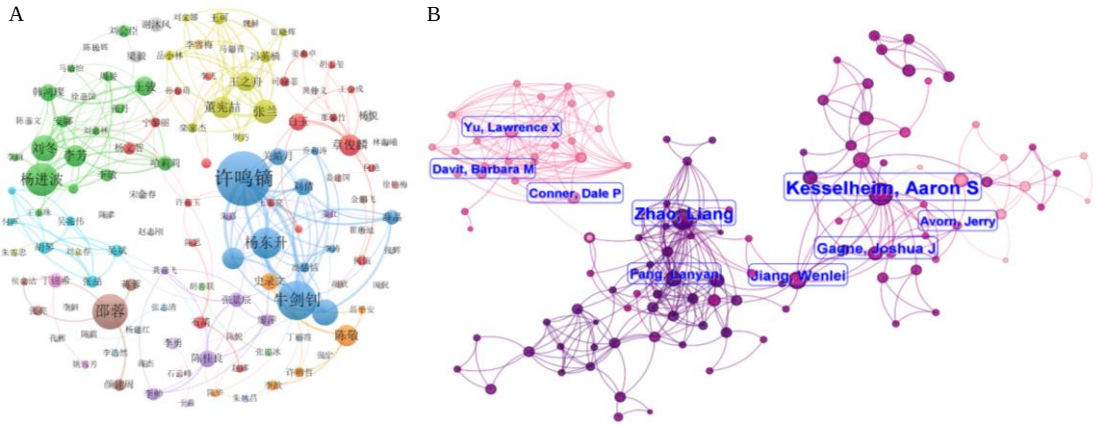


A-发文百分比；B-发文趋势。

A-article percentage; B-article trend.

图 1 发文量及趋势散点图

Fig. 1 Publication volume and scatter plot of trend



A-中文文献；B-英文文献。

A-Chinese article; B-English article.

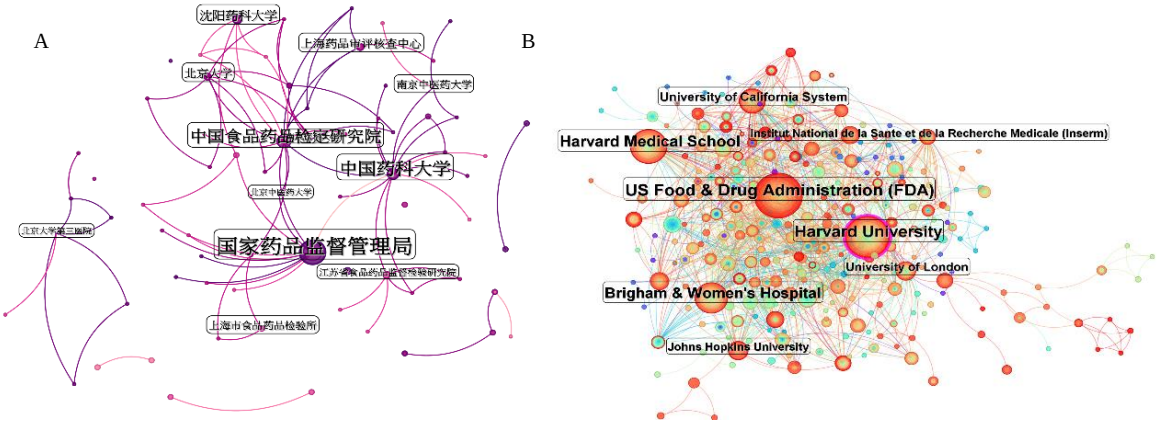
图 2　作者合作可视化

Fig. 2　Visualization of author collaboration

表 1　发文量较多的机构信息

Table 1　Information on institutions with a high volume of publications

中文机构	发文量/篇	中心性	英文机构	发文量/篇	中心性
国家药品监督管理局	95	0.02	US Food & Drug Administration	156	0.08
中国药科大学	45	0.03	Harvard University	128	0.12
中国食品药品检定研究院	37	0.04	Harvard Medical School	92	0.03
沈阳药科大学	13	0	Brigham & Women's Hospital	86	0.05
北京大学	11	0	University of California System	36	0.07



A-中文文献；B-英文文献。

A-Chinese article; B-English article.

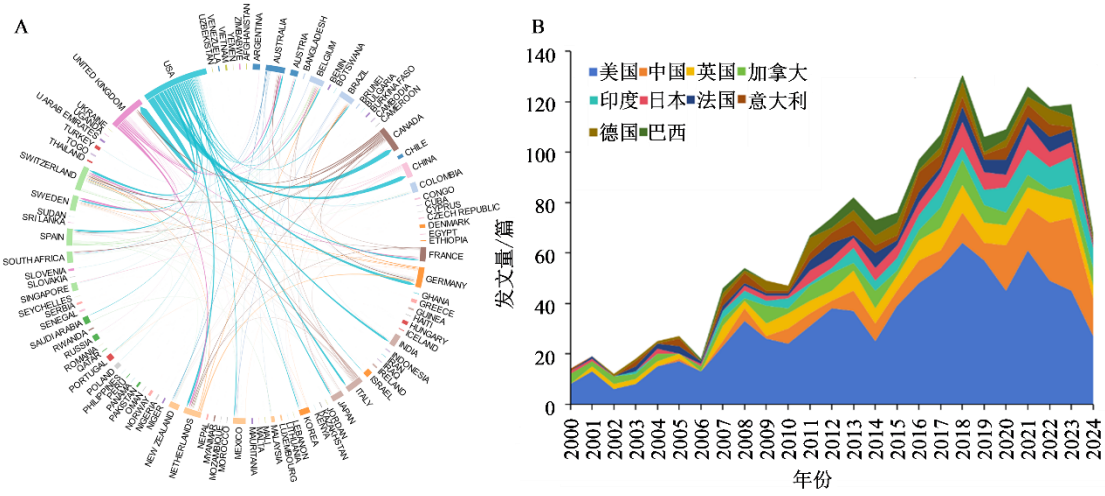
图 3　机构合作可视化

Fig. 3　Visualization of institution collaboration

制药的相关研究，其中美国（806 篇，41.91%）、中国（181 篇，9.41%）、英国（134 篇，6.97%）、加拿大（109 篇，5.67%）、印度（102 篇，5.30%）等国家的发文量较多，排名前 10 的各国历年发文量见图 4-B。发文量较多的国家及其中心性见表 2，可见仿制药的研究具有国际化合作的特点，美国的合作中心性最大；而中国虽然在发文量上排名第 2，但国际化合作程度并不明显。

2.5　关键词共现分析

经关键词同义合并后，借助 CiteSpace6.3R2 展



A-国家合作关系；B-历年发文量。

A-country partnerships; B-number of articles issued in previous years.

图 4 国家合作及历年发文量

Fig. 4 Country partnerships and number of articles issued in previous years

表 2 发文量较多的国家及合作中心性

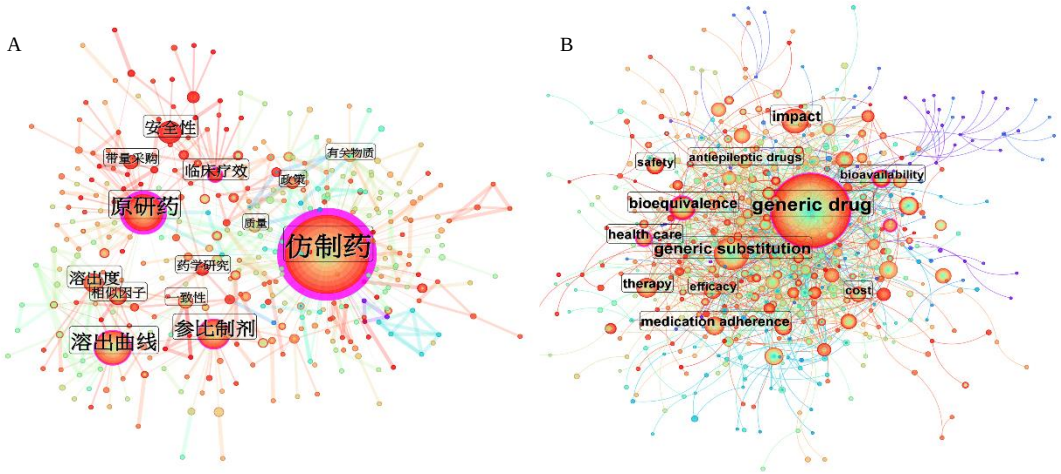
Table 2 Countries with high publication volume and its cooperation centrality

国家	发文量/篇	中心性	国家	发文量/篇	中心性
美国	806	0.38	日本	89	0.03
中国	181	0	法国	71	0.08
英国	134	0.18	意大利	69	0.09
加拿大	109	0.16	德国	63	0.02
印度	102	0.24	巴西	58	0.04

示仿制药领域的关键词共现网络，见图 5。中文文献关键词共现网络共涉及 427 个节点，562 条连线，图谱密度为 0.007 3；英文文献共现网络共涉及 726 个节点以及 1 320 条连线，图谱密度为 0.005 0。关键词中心性是衡量节点在网络中重要程度的关键指标，通常认为出现频次高且中心性＞0.1 的关键词在共现网络中居于枢纽地位，也揭示着本领域的研究重点[9]。高频关键词的出现频次及其中心性见表 3，本研究中仿制药（generic drug）、原研药、生物等效性（bioequivalence）、临床疗效、影响（impact）、溶出曲线、治疗（therapy）、安全性（safety）、参比制剂、一致性、生物利用度（bioavailability）等关键词的出现频次及中心性均较高，并形成了以它们为核心的共现网络。同时，这些重要的关键词可反映国内外仿制药领域的研究重点除涉及仿制药的临床疗效及安全性外，二者的研究也各有侧重。如作为仿制药一致性评价的主要研究内容，国内研究主要关注仿制药稳定性一致及溶出规律一致；而仿制药的生物等效性则是本领域国外研究的重点方面。

2.6 关键词聚类分析及时间线分析

聚类分析是在关键词共现图谱的基础上将联系较为紧密的关键词归为一类的操作，其常用的方法为基于 CiteSpace 的对数似然比（LLR）算法。通过关键词聚类分析可明确仿制药领域的主要研究内容，本研究借助 LLR 算法得到中英文文献的聚类结果，见图 6，中英文文献关键词聚类均得到 10 个（#0～#9）聚类模块，各聚类模块的详细信息见表 4～5。其中中文聚类结果的 Modularity（Q）值为 0.686 4，Silhouette（S）值为 0.959 2；英文聚类结果的 Q=0.546 6，S=0.801 7，这说明所得的聚类结果结构合理主题集中，整体聚类效果可信度较高[10]。各聚类结果所代表的研究方向在时间上的连续性见图 7，可知仿制药（#0）、generic substitution（#0）、medication adherence（#1）、absorption（#2）、genericdrugs（#7）等聚类的研究时间得以保证，是本领域的重点方向；而原研药（#1）、溶出曲线（#2）、



A-中文文献；B-英文文献。

A-Chinese article; B-English article.

图 5　关键词共现网络

Fig. 5　Keyword co-occurrence network

表 3　高频关键词及中心性

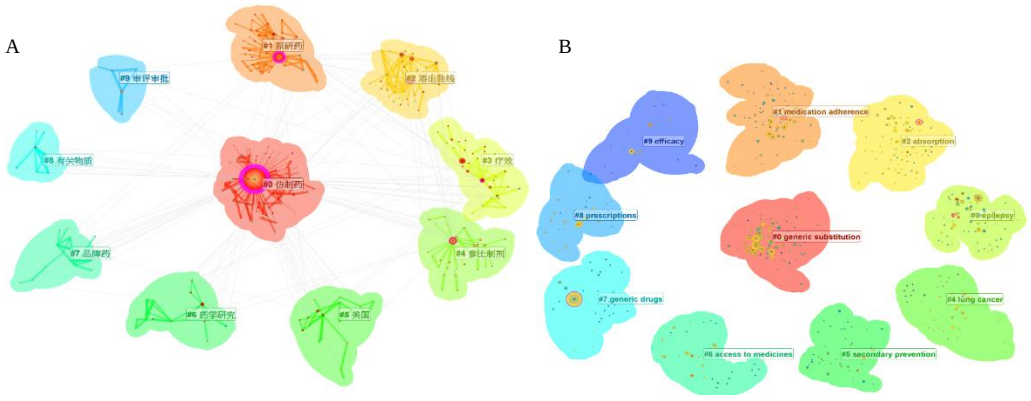
Table 3　Frequency and centrality of keywords

中文文献关键词	频次	中心性	英文文献关键词	频次	中心性
仿制药	369	1.12	generic drug	663	0.18
原研药	192	0.44	generic substitution	167	0.06
溶出曲线	72	0.15	bioequivalence	114	0.14
参比制剂	52	0.16	impact	113	0.17
安全性	27	0.15	medication adherence	87	0.05
溶出度	25	0.03	health care	83	0.12
临床疗效	21	0.11	therapy	71	0.18
相似因子	14	0.13	cost	60	0.04
一致性	12	0.10	safety	53	0.06
药学研究	11	0.04	bioavailability	51	0.12

疗效（#3）、secondary prevention（#5）、prescriptions（#8）等聚类虽然持续时间较短，但也是国内外的重点研究方向。基于 LLR 算法的标签词是对各聚类结果的解释和说明，结合各聚类结果可知，国内外仿制药领域的研究具有相似性，如二者都关注仿制药的临床疗效及可及性，相关聚类包括疗效（#3）、epilepsy（#3）、lung cancer（#4）、access to medicines（#6）、efficacy（#9）等以及临床疗效、安全性、可及性、drug utilization、epilepsy/drug therapy、safety、clinical effect 等标签词。同时，国内外研究也各有侧重，如本领域的国内研究主要侧重于仿制药与参比制剂稳定性一致、溶出规律一致的评价及仿制药的研发审评审批等领域；而仿制药的生物等效性以及临床患者依从性则是英文文献的主要关注领域。

2.7　关键词突现分析

CiteSpace 软件的“Burstness”功能可实现关键词的突现分析，进而展示本领域研究的热点演进及变化。仿制药领域的国内外关键词突现结果见图 8，各关键词依突变“End”时间排列。图中“Strength”表示关键词的突变强度，其突变强度越大说明热度越高；“Begin”“End”表示关键词突变开始及结束的时间，红色区域表示关键词在这段时间内突现，是这一时期的研究热点。中文文献较高突现的关键词提示国内本领域研究热点经历了由仿制药稳定性一致、溶出规律一致及生物等效性评价到仿制药药学等效性的转变；而英文高突现关键词则表明国外仿制药的研究热点经历了由治疗等效性研究的宏观层面到以仿制药体外吸收溶出等试验为代表的微观层面转变。



A-中文文献；B-英文文献。

A-Chinese article; B-English article.

图 6 关键词聚类可视化

Fig. 6 Keyword clustering network

表 4 中文关键词聚类结果

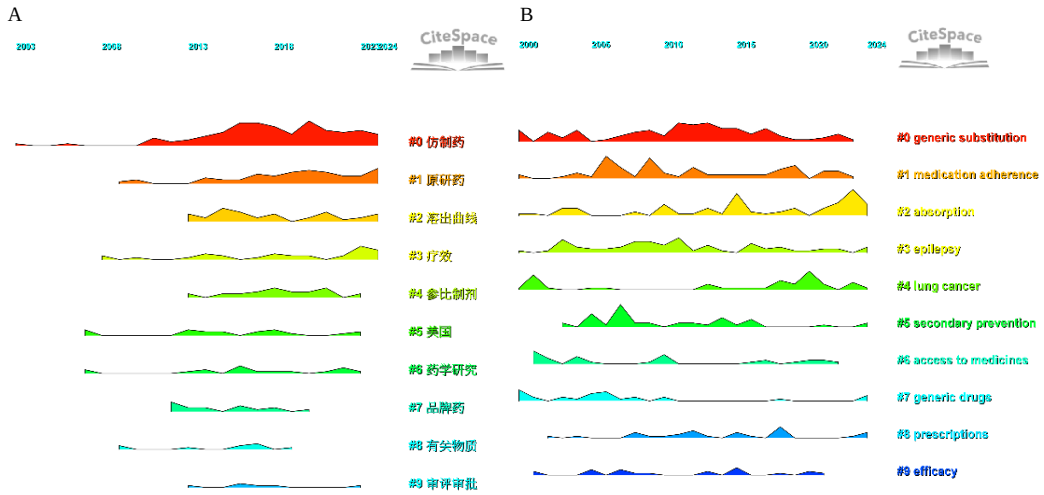
Table 4 Chinese keyword clustering results

ID	节点数	聚类标签	聚类标签词（LLR）
#0	105	仿制药	溶出曲线、一致性评价、原研药、溶出度、带量采购
#1	54	原研药	费用节省、价格比、安全
#2	38	溶出曲线	溶出度、相似因子、一致性、舍曲林、吲达帕胺、格列吡嗪、布洛芬、万艾可
#3	31	疗效	临床疗效、安全性、经济性、评价、质量
#4	27	参比制剂	注射剂、橙皮书、欧盟、可及性、配伍稳定性
#5	19	美国	实施效果、中国、政策、竞争性仿制药激励制度、制度借鉴
#6	17	药学研究	处方工艺、释放度、质量控制、缓释制剂、释放曲线、毒性试验
#7	16	品牌药	知识产权、专利、销售额、简化新药申请、立普妥
#8	9	有关物质	含量、抗癫痫药物、稳定性、比清、理化性质
#9	6	审评审批	生物等效、仿制药产业发展、审核过程、新药研发、临床可替代

表 5 英文关键词聚类结果

Table 5 English keyword clustering results

ID	节点数	聚类标签	聚类标签词（LLR）
#0	103	generic substitution	generic drug; competition; perceptions; pharmaceutical industry
#1	78	medication adherence	health care; cost; risk; drug utilization; prescription drugs; behavioral change
#2	77	absorption	absorption model; bioequivalence; biopredictive dissolution method; generic drug products; comparative bioavailability; bioequivalence approach
#3	68	epilepsy	antiepileptic drugs; carbamazepine; scaled average bioequivalence; oxcarbazepine; epilepsy/drug therapy
#4	45	lung cancer	cxc chemokine receptor 4; protein-coupled receptor; small molecules; epidermal growth factor; missense mutation; cytarabine; prioritization; afatinib
#5	44	secondary prevention	Nevirapine; cardiovascular disease; therapeutic equivalency; adverse effects; acute coronary syndrome; drug expenditure
#6	30	access to medicines	HIV/AIDS; prevention; COVID-19; aging; antimicrobials; psychotropic medicine
#7	29	generic drugs	drug discovery; brand-name drugs; relative bioavailability; pharmacokinetics; innovations; price competition; reference price
#8	28	prescriptions	over the counter; united states; healthcare rationing; pharma supply chain; effectiveness analysis
#9	20	efficacy	pravastatin; safety; clinical effect; serum concentration; bioequivalence

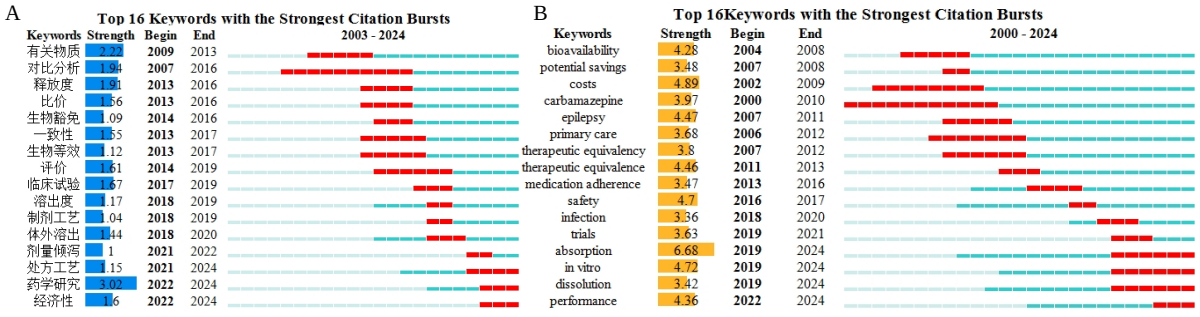


A-中文文献；B-英文文献。

A-Chinese article; B-English article.

图 7　关键词聚类结果时间线分析

Fig. 7　Timeline analysis of keyword clustering results



A-中文文献；B-英文文献。

A-Chinese article; B-English article.

图 8　关键词突现分析可视化

Fig. 8　Visualization of keyword emergent

3　讨论

发文量结果表明仿制药领域的成果报道以英文为主，英文发文量占比高达 75%。同时，国内外仿制药领域的相关研究在 2000—2017 年间处于快速发展阶段，这一时期的发文量急剧增加；2018 年至今本领域发文量处于相对高产期。这说明仿制药领域的相关研究具有一定学术及临床价值，近年来与之相关的研究课题及方向一直备受学者关注。进入 21 世纪后，国内第一篇仿制药相关报道刊发于 2003 年[11]，该研究探讨了美国新药与仿制药上市审评的差异以及对我国的启示，并进一步指出仿制药审评过程中最为特殊的环节是仿制药生物等效性的审评。近年来国内外有关仿制药研发、可及性、安全性、有效性以及药动学等的研究屡见报道，如 Larpparisuth 等[12]对比分析了吗替麦考酚酯仿制药与原研药在肾移植患者体内的药动学差异，结果发现价格较低的仿制药可提供与原研药相同的药时曲线下面积（AUC），因此在中低收入国家使用吗替麦考酚酯仿制药在经济上是可行的。本研究以 CNKI 以及 Web of Science Core Collection 数据库中已发表的仿制药相关文献为数据来源，基于文献计量学的原理与方法并利用 CiteSpace6.3R2、VOSviewer1.6.20、文献计量在线分析平台等探讨总结本领域的研究现状及趋势，以期为本领域的未来研究提供相应参考。

作者合作共现分析显示纳入的 641 篇中文文献

涉及 417 位作者，人均发文 1.54 篇，并有 252 位学者的发文量为 1 篇。英文文献方面涉及 769 位学者，人均发文 2.5 篇，另有 464 位学者的发文量为 1 篇。中英文文献分别形成了以许鸣镝、牛剑钊、邵蓉、杨进波、刘冬、杨东升、Kesselheim, Aaron S、Zhao, Liang、Jiang, Wenlei、Gagne, Joshua J、Fang, Lanyan 等学者为代表的研究团队，虽然不同研究团队之间的合作交流则较少，但各研究团队各具特色。如以 Zhao, Liang、Fang, Lanyan 等为代表的作者团队主要关注仿制药的开发及药效评价[13-14]；以何静雯、杨东升等为代表的研究团队则侧重于仿制药的一致性评价研究[15-16]。国家发文量分析表明，虽然我国在仿制药领域的研究起步较晚，但所得的研究成果较为丰富，发文量仅次于美国。国家合作分析显示仿制药领域的研究已具有国际化的特点，全球已有超过 100 个国家和地区参与了仿制药领域的研究，且美国的合作中心性较高。在共现网络中，中心性是衡量节点参与程度的重要指标[17]，但国家或地区合作层面我国的合作中心性为 0，这提示在仿制药研究领域我国尚游离于国际化合作趋势之外，国际间的合作有限。未来应加强与仿制药研究高质量国家或地区间的合作与交流，提升我国仿制药研究的能力与水平。

在关注领域方面结合关键词共现及聚类分析结果可知，仿制药领域的研究内容主要集中在以下几个方面：（1）仿制药的临床疗效及安全性，这是国内外学者共同关注的领域。作为与原研药具有相同活性成分、剂型、给药途径及治疗作用的药品[18]，仿制药在质量和疗效上可与原研药保持一致，因此在临床应用上仿制药可替代原研药。同时，由于仿制药的人体等效性试验对象多是健康受试者[19]，因此在患者人群中广泛仿制药应用时，患者的病理及心理状态是否会对药效及其安全性造成影响仍需大量样本数据支持。如有研究显示奈比洛尔仿制药较原研药的不良反应发生概率略高，这提示两者的安全性存在差异[20]。因此，在仿制药广泛使用的背景下立足于仿制药应用实际的大样本数据并在此基础上开展仿制药真实世界疗效与安全性的确证研究，就显得尤为必要。

（2）仿制药稳定性一致、溶出规律一致以及仿制药人体生物等效性研究，这是国内外研究的不同侧重。仿制药一致性评价包括药学等效性、稳定性一致、溶出规律一致以及生物等效性等诸多方面，其是对已批准上市的仿制药按与原研药质量和疗效一致的原则分期分批进行一致性评价，即要求仿制药在质量与药效上需达到与原研药一致的水平[21]。作为仿制药在人体吸收、代谢等方面与原研药（参比制剂）在药动学参数上的直观反映，人体生物等效性不仅是评价仿制药对某种疾病患者有效性及安全性是否与原研药保持一致的依据，也是仿制药治疗等效性及临床应用的前提[22]。我国作为仿制药生产及使用大国，自 2012 年首次提出仿制药一致性评价以来，该专项工作的政策实施及落实已成常态。生物等效是评价仿制药与原研药是否一致（质量与疗效）的基石[23]，同时仿制药生物等效与药学等效共同构成了仿制药治疗等效判定的重要考量[24]。目前我国在《药品注册管理办法》中明确要求仿制药进行生物等效性试验以确保仿制药的质量与疗效与参比制剂保持一致。美国食品药品监督管理局以及欧洲药品管理局也对仿制药生物等效性研究做出了明确要求与规范，并提出了群体生物等效及个体生物等效的概念。研究[25]显示，个体生物等效是一种精确的药物评价方法，而群体生物等效则多用于评估不同类别的仿制药。

（3）仿制药审评审批是国内重点的研究领域。2015 年《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》的发布标志着我国开始了药品审评审批制度的改革[21,26]，目前我国已连续发布了两批“鼓励仿制药品目录”[27]，并明确提出优先审评审批目录中的仿制药，这无疑会提高我国仿制药品的可及性，在改善仿制药供应水平的同时也实现了仿制药的社会价值。

随时间突现的关键词揭示了仿制药领域的研究热点变化过程，国内本领域的前期研究热点为包括稳定性一致、溶出规律一致及生物等效性等在内的仿制药一致性评价内容；近年来仿制药的药学等效性研究已成为热点，相关突现词包括药学研究、处方工艺、制剂工艺、经济性等。处方工艺不仅是仿制药研究的核心议题，也是仿制制剂（药）起步研究及深入开发的前提。在我国仿制药审评审批理念逐渐由重质量轻工艺过渡至工艺与质量并重的大背景下，处方工艺设计的合理性、工业化大生产的可行性及可控性等在仿制药审评审批过程的重要性越来越凸显[24,28]。而国外研究目前的强突现关键词主要有 absorption、*in vitro*、performance、dissolution 等，这提示仿制药的吸收及溶出实验等研究已成为国外的热点领域。体外溶出实验是仿制药等效性评价的重要内容之一，作为预测药物生物

利用度的主要手段，在某些情况下，溶出度与药物的生物等效性间具有互换性[29]。如在口服固体仿制制剂审评审批时，体外溶出度是其最核心的评价指标，它代表了固体仿制制剂的质量属性。Altoum 等[30]以体外溶出度作为仿制药质量控制的标准探讨了维格列汀仿制药与原研药的生物等效性，结果发现两个仿制药品种的溶出度均与原研药相当，该研究进一步证实了仿制药体外溶出实验可为其质量评价提供依据。由此可见，目前仿制药领域的国内外研究热点各有侧重，国内研究经历了由仿制药稳定性一致、溶出规律一致及生物等效性评价到仿制药药学等效性的转变，这些热点变化凸显了我国在仿制药一致性评价领域的研究较为全面。而国外研究则在仿制药等效性及溶出试验等层面具有优势。国内外研究的不同内容及侧重是仿制药领域研究的有机组成部分，二者可相互借鉴补充。

4　结语

本研究基于文献计量学并运用 CiteSpace、VOSviewer 等多种文献计量学软件探讨总结了仿制药领域的研究现状及内容，研究发现国内外仿制药领域的研究趋势基本相同，本领域研究在备受学者广泛关注的同时，也形成了国际化合作的趋势。另一方面，本领域国内外研究在共同关注仿制药临床疗效及安全性的基础上也存在各自的研究侧重，这可为本领域的深入研究提供相互借鉴。此外本研究也存在一些不足之处，如在文献检索时由于部分仿制药开发仅以商品名或通用名命名，并可能在文献题目及关键词中均未涉及本研究所指定的“仿制药（generic drug）”“非专利药（non-patent drug）”等检索词，进而导致本研究在文献纳入时可能存在遗漏，这可能带来部分分析结果的偏差。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告 [EB/OL]. (2020-06-29)[2024-11-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630180301525.html.
National Medical Products Administration. Circular on the issuance of registration classification and application requirements for chemical drugs [EB/OL]. (2020-06-29)[2024-11-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630180301525.html.

[2] 曾俊芬, 宋金春. 仿制药质量和疗效一致性评价思考 [J]. 医药导报, 2019, 38(7): 884-887.
Zeng J F, Song J C. Revisted on quality and efficacy consistency evaluation of generic drugs [J]. Her Med, 2019, 38(7): 884-887.

[3] Swakowska K, Religioni U, Staniszewska A. Opinion of Polish patients with epilepsy on generic medications [J]. Healthcare, 2023, 11(20): 2717.

[4] 董慧秋, 汤少梁. 集采常态化背景下仿制药质量安全应急管理能力评估指标体系构建 [J]. 中国药房, 2024, 35(13): 1545-1551.
Dong H Q, Tang S L. Construction of an index system for assessing generic drug quality and safety emergency management capacity in the context of the normalization of centralized procurement [J]. China Pharm, 2024, 35(13): 1545-1551.

[5] Liu Q, Huang Z, Mao Z B. Has the consistency evaluation policy of generic drugs promoted the innovation quality of Chinese pharmaceutical manufacturing industry? An empirical study based on the difference-in-differences model [J]. Front Public Health, 2023, 11: 1265756.

[6] Lee C Y, Chen X H, Romanelli R J, et al. Forces influencing generic drug development in the United States: A narrative review [J]. J Pharm Policy Pract, 2016, 9: 26.

[7] Howard J N, Harris I, Frank G, et al. Influencers of generic drug utilization: A systematic review [J]. Res Social Adm Pharm, 2018, 14(7): 619-627.

[8] 吴春兴. 基于文献计量和数据挖掘探讨石菖蒲的研究热点及应用规律 [D]. 宜春:宜春学院, 2023.
Wu C X. Study on the research hot spots and application rules of *Acori Tatarinowii Rhizoma* based on bibliometrics and data mining [D]. Yichun: Yichun University, 2023.

[9] 吴春兴, 詹雪, 王博龙. 石菖蒲研究热点及前沿的文献计量学分析 [J]. 佛山科学技术学院学报: 自然科学版, 2023, 41(5): 42-52.
Wu C X, Zhan X, Wang B L. The research hot spots and frontiers of *Acori Tatarinowii Rhizoma* based on bibliometrics [J]. J Foshan Univ Nat Sci Ed, 2023, 41(5): 42-52.

[10] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能 [J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253.
Chen Y, Chen C M, Liu Z Y, et al. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains [J]. Stud Sci Sci, 2015, 33(2): 242-253.

[11] 翁新愚. 美国新药和仿制药审评程序的比较分析 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2003, 25(1): 3-8, 21.
Weng X Y. Comparative analysis of evaluation procedures of new drugs and generic drugs in the United States [J]. Int J Tradit Chin Med, 2003, 25(1): 3-8, 21.

[12] Larpparisuth N, Pinpaiboon S, Ratchawang N, et al. A study of the pharmacokinetic comparison between the generic and original form of mycophenolate mofetil among Thai renal transplant patients [J]. Transplant Proc, 2019, 51(8): 2629-2632.

[13] Lee J, Feng K R, Xu M J, et al. Applications of adaptive designs in generic drug development [J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(1): 32-35.

[14] Zhao L, Kim M J, Zhang L, et al. Generating model integrated evidence for generic drug development and assessment [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(2): 338-349.

[15] Yang D S, Wei N Y, Niu J Z, et al. The introduction of therapeutic equivalence evaluation codes and its influence on the selection of the reference listed drugs in China [J]. J Chin Pharm Sci, 2022, 31(8): 646-651.

[16] 何静雯, 吴艺, 蒋蓉, 等. 政策工具视角下仿制药替代政策文本分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(23): 2515-2519.
He J W, Wu Y, Jiang R, et al. Analysis of the policy text of generic drug substitution from the perspective of policy tools [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(23): 2515-2519.

[17] Xu M D, Li G Z, Li J Z, et al. Pharmacovigilance for rare diseases: A bibliometrics and knowledge-map analysis based on web of science [J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 303.

[18] Sayah R, Awada S, Ismaiil L, et al. Assessment of the differences between generic and biosimilar drugs: A brief literature review [J]. J Generic Med, 2023, 19(3): 124-129.

[19] 邢晓璇, 王可, 张晓彤, 等. 他汀类药物仿制药与原研药的疗效和安全性比较的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(5): 588-593.
Xing X X, Wang K, Zhang X T, et al. Systematic review on efficacy and safety of generic and original statins [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2024, 24(5): 588-593.

[20] Wang H L, Zhong G Z, Ji H H, et al. Contrastive analysis on the safety of brand and generic nebivolol: A real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1280201.

[21] 国务院办公厅. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见: 国发[2015]44 号 [EB/OL]. (2015-08-09) [2024-07-10] https://www.gov.cn/gongbao/content/2015/ content_2924002.htm.
General Office of the State Council. Opinions of the State Council on Reforming the Drug and Medical Device Evaluation and Approval System: Guofa [2015] No. 44 [EB/OL]. (2015-08-09) [2024-07-10] https://www.gov.cn/gongbao/content/2015/content_2924002.htm.

[22] Jouni F, Mansour M, Hatem G, et al. A comprehensive review addressing the factors influencing generic drug substitution [J]. J Generic Med, 2024, 20(1): 5-9.

[23] 陈思煌, 谢菡, 魏璟璇, 等. 药品集中采购政策背景下仿制药与原研药有效性和安全性对比的系统综述 [J]. 中南药学, 2023, 21(10): 2787-2792.
Chen S H, Xie H, Wei J X, et al. Clinical efficacy and safety between generic and original drugs under the centralized drug procurement policy: A systematic review [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(10): 2787-2792.

[24] 苏华, 郭瑞臣. 仿制药一致性评价的背景、实施及结局 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1502-1505.
Su H, Guo R C. The background, implementation and outcome of the consistency evaluation of generic drugs [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(14): 1502-1505.

[25] Micheal F, Sayana M, Motial B M. Current regulatory standpoint on evaluating the bioequivalence of different classes of generic drugs-is the evaluation in the right direction? [J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(10): 835-844.

[26] 吕奕, 张怡萌, 茅宁莹. 我国化学药改良型新药申报审批情况分析与思考 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(15): 1523-1530.
Lü Y, Zhang Y M, Mao N Y. Analysis and thinking on the application and approval of improved new chemical drugs in China [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(15): 1523-1530.

[27] 王乾, 杨浩宇, 田侃. 我国鼓励仿制药品目录政策实施效果及优化 [J]. 中国卫生经济, 2023, 42(12): 16-20, 101.
Wang Q, Yang H Y, Tian K. The implementation effect and optimization of the policy of encouraging generic drug catalogue in China [J]. Chin Health Econ, 2023, 42(12): 16-20, 101.

[28] 刘超, 宗剑飞, 孟庆廷. 化学仿制制剂处方工艺设计与质量控制分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(3): 299-311.
Liu C, Zong J F, Meng Q T. Formulation and process design and quality control analysis of chemical generic preparations [J]. Chin J Pharm, 2021, 52(3): 299-311.

[29] Al Ameri M N, Nayuni N, Anil Kumar K G, et al. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: *In-vitro* dissolution testing [J]. Results Pharma Sci, 2011, 2: 1-8.

[30] Altoum G H, Al-Enazi F K, Abudahash M M, et al. A comparative study on vildagliptin brand and its generic equivalents using dissolution test as quality control measure tool [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 2636.

[责任编辑 齐静雯]