

【 循证研究与数据挖掘 】

孤儿药研究现状及趋势的可视化分析

吴春兴¹, 胡贝贝², 康吉云¹, 段福永¹, 王 腾¹, 姚 明^{1*}

1. 滨州市中心医院, 山东 滨州 251700

2. 惠民县人民医院, 山东 滨州 251700

摘 要: **目的** 探讨总结孤儿药的研究现状及趋势, 为本领域的未来发展提供相应的参考。**方法** 以中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、Web of Science 数据库并以孤儿药及其同义词为检索词收集 2000—2024 年发表的文献, 借助 Microsoft Office Excel 2017 统计各年度发文量和高被引文献, 利用 VOSviewer1.6.20、CiteSpace6.3R2 展示作者、机构以及国家 (地区) 间的合作关系, 并对关键词进行分析以明确孤儿药领域的研究现状及热点。**结果** 共纳入 263 篇中文文献以 3 335 篇英文文献。中文发文趋势基本呈持续上升态势, 英文文献则进入发展缓慢期。整体而言, 孤儿药研究领域尚未形成规模较大且有影响力的学者; 而国际机构间的合作较为成熟。同时, 我国在本领域虽发文量较多, 但尚缺乏国际合作。分析表明, 国内外研究在孤儿药的临床试验及用药保障方面保持一致; 而国外研究在孤儿药研发方面优势明显。突现分析显示, 目前孤儿药的临床用药保障已成为国内外关注的热点领域。**结论** 国内外孤儿药研究既有一致性, 也存在差异。目前国内外的研究热点均聚焦在孤儿药的用药保障上, 而孤儿药研发及相关药物发现方面仍是国内研究的短板领域, 需待加强。

关键词: 孤儿药; 罕见病; 文献计量学; 用药保障; 孤儿药研发

中图分类号: R987 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)04-0990-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.022

Visual research of status and trends on orphan drug

WU Chunxing¹, HU Beibei², KANG Jiyun¹, DUAN Fuyong¹, WANG Teng¹, YAO Ming¹

1. Binzhou Central Hospital, Binzhou 251700, China

2. The People's Hospital of Huimin County, Binzhou 251700, China

Abstract: Objective To explore and summarize the research status and trends in the field of orphan drug, and provide corresponding references for the future development of this field. **Methods** The related literature published from 2000 to 2024 in China National Knowledge Infrastructure and Web of Science databases was collected by using orphan drug and its synonyms as search terms. Microsoft Office Excel 2017 was applied to calculate the number of annual publication volume and highly cited articles. VOSviewer 1.6.20 and CiteSpace 6.3R2 were used to display the collaborative relationships between authors, institutions, and countries (regions), and keywords were analyzed to clarify the research status and hotspots in the field of orphan drug. **Results** Finally, a total of 263 Chinese literature and 3 335 English literature were included. The trend of Chinese publications was generally on the rise, while English literature had entered a period of slow development. Generally speaking, the field of orphan drug had not yet formed a large-scale and influential authors; While the cooperation between international institutions was relatively mature. At the same time, although China had published a large number of articles in this field, there was still a lack of international cooperation. The results demonstrated that domestic and foreign research was consistent in the clinical trials and medication guarantee of orphan drugs. However, foreign research had obvious advantages in the development of orphan drugs. Keyword emergence analysis showed that the clinical medication guarantees of orphan drugs had become a hot topic of concern both domestically and internationally. **Conclusion** This study systematically summarizes and explores the current research status and hot trends in the global orphan drug field by analyzing the relevant literature from 2000 to 2024 based on bibliometric, and further points out the similarities and differences in orphan drug research at home and abroad, which can provide corresponding references for future research in this field.

Key words: orphan drug; rare disease; bibliometrics; medication guarantee; orphan drug researched from development

收稿日期: 2024-10-15

作者简介: 吴春兴, 男, 初级药师, 硕士, 研究方向为临床药学、文献计量学。E-mail: yurenchunxing@126.com

*通信作者: 姚 明, 男, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: bz13365430877@163.com

目前医学界对罕见病尚无统一定义,一般认为其是发病率极低的一类疾病的统称^[1]。《中国罕见病定义研究报告 2021》指出新生儿发病率小于万分之一、患病率小于万分之一或患病人数小于 14 万的疾病均应划入罕见病范围,如 21-羟化酶缺乏症、先天性肌无力综合征、戈谢病、肢端肥大症、黑色素瘤等^[2-3]。孤儿药是指用于预防、治疗及诊断罕见病的一类药品,又称罕见药、罕用药等。虽然罕见病的单病患病率极低,但目前全球已知的罕见病远超 7 000 种,其背后的患者更是一个庞大的数字^[4]。据不完全统计,全球罕见病的患病率在 4.5%左右,我国约有 2 000 万罕见病患者^[4-5]。众所周知,罕见病本就缺乏行之有效的治疗手段;这更凸显了孤儿药研究的紧迫性、必要性以及公益性。我国于 2018 年发布了《第一批罕见病目录》^[2],自此之后治疗罕见病的孤儿药物在国内获批上市的数目与日俱增,极大地满足了广大罕见病患者的用药需求。目前全球有关孤儿药领域的政策研究、药物发现、可及性分析、临床应用等屡见报道,随着基因组测序、基因治疗、通路调控等新技术新手段取得突破性进展,并在孤儿药研发中得到广泛应用,一些具有治疗潜力的孤儿药或被批准上市^[6]。文献计量学是一种系统评价和定量分析科研文献的方法,基于文献计量学的研究可全面呈现全球孤儿药目前所取得的科研成果,并可指出孤儿药研究领域的研究侧重及热点趋势,这将对本领域研究的未来发展大有裨益。鉴于孤儿药领域的文献计量学分析尚未见报道,本研究拟以已发表的孤儿药相关文献为数据来源并利用关键词共现、聚类、突现等文献计量学方法对比国内外孤儿药领域所取得的成果并探讨孤儿药领域的研究重点及趋势,以期为我国孤儿药领域的进一步研究提供参考。

1 数据来源与方法

1.1 文献检索与纳排

本研究的中文文献以中国学术期刊全文数据库(CNKI)为数据来源,在高级检索页面以“孤儿药”OR“孤儿药物”OR“罕见药”OR“罕用药”OR“罕见病药物”等为关键词进行主题检索,为保证纳入文献的查全率及准确性,文献检索时应勾选“同义词拓展”选项。检索范围为“医药卫生科技”领域,检索日期为 2024 年 6 月 21 日,检索时间范围为 2000—2024 年。结果检索得到 830 篇,排除非中文文献、杂志目录、短篇报道以及主题为罕见

病的报道后纳入 263 篇符合要求的中文文献。

英文文献以 Web of Science 为数据来源,检索策略为: Topic="rare drug*" OR "orphan drug*" OR "orphan drug designation"等同义词,文献类型(Document Types)选择“Article”AND“Review”,语种(Language)限定为“English”,检索时间范围(Date)为 2000—2024。结果检索得到 5 125 篇文献,排除与主题不相关的文献后最终纳入 3 335 篇符合要求的英文文献。

1.2 数据处理

根据 CiteSpace 软件的文献识别类型,中文数据下载文献的“Refworks”格式;英文数据下载文献的“Plain text file”格式,并选择“Full Record and Cited References”,所有文献数据统一命名为“download_XX”格式。利用 CiteSpace6.3R2(Advanced 版,下同)内置的“CNKI Format Conversion”转换功能将中文文献转置为“converted”格式,以备分析;英文文献无需转置。关键词共现分析时,由于关键词同义或近义会对后续研究结果造成干扰,本研究在关键词分析前首先对文献中出现的同义词或近义词进行统一。如“孤儿药”“孤儿药物”“罕见药”“罕用药”“罕见病药物”等统一为“孤儿药”;“rare drug”“orphan drug”“orphan drug designation”等统一为“orphan drug”。机构共现时也应排除同一机构不同从属单位对分析结果的干扰,即只保留相应机构的一级单位,如“国家药品监督管理局药品审评中心”“国家药品监督管理局食品药品查验中心”“国家药品监督管理局创新药物研究与评价重点实验室”“国家食品药品监督管理局总局信息中心”等统一为“国家药品监督管理局”。

1.3 数据分析及可视化

利用 CiteSpace 内置的“Remove Duplicates”功能获得各年度发文量,并借助 Microsoft Office Excel 2017 表绘制年度发文量散点图。VOSviewer 与 CiteSpace 均是文献计量学领域常用的两款数据可视化软件,本研究利用 VOSviewer1.6.20 与 CiteSpace6.3R2 分析中英文文献的作者、机构以及国家合作关系,并对关键词进行共现分析、聚类分析、突现分析等以明确孤儿药领域的研究现状及趋势。进行上述分析时除根据需要依次选择“Author”“Institution”“Keyword”“Burstness”等节点外,CiteSpace 软件的其余参数设置如下:根据文献纳入时间本研究的 Time Slicing(时间跨度)设置为

2000—2024 年, Years per slice(时间切片)为每 1 年, 研究对象的 Cosine (连接强度)、With Slices (连接范围) 保持默认, 其阈值 (top N per slice) =25。此外, 关键词共现时, 其修剪模块选择 “Pathfinder” + “Pruning sliced networks”。

2 结果

2.1 发文量分析

发文量是某领域研究现状的直观反映, 本研究统计了 2 000 年以来发表在 CNKI 以及 Web of Science 中孤儿药研究的相关文献。结果表明, 本领域共筛选得到 3 598 篇文献, 其中中文文献 263 篇, 占比 7%; 英文文献 3 335 篇, 占比 93%。孤儿药领域的发文趋势见图 1, 可见中文发文趋势基本呈持续上升态势, 且以 2023 年的发文量最多, 为 32 篇。英文文献方面的年均发文量约为 136 篇, 且以 2015 年的发文量最多 (266 篇)。发文趋势显示, 孤儿药研究领域的英文文献以 2015 年为界大致经历了两个时期, 近 10 年来英文文献的发文量急剧下降, 其发展进入缓慢期。

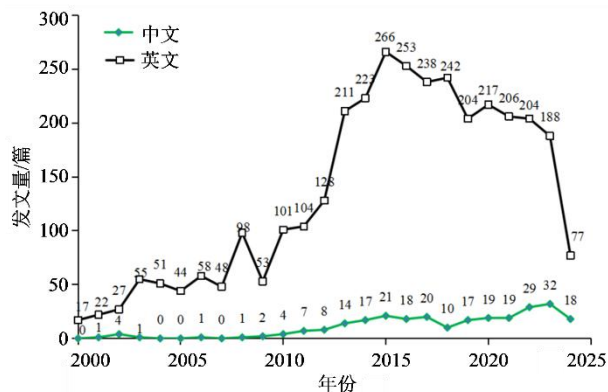


图 1 发文趋势

Fig. 1 Posting trends

2.2 作者合作分析

统计表明, 中文文献共有 249 位学者参与了孤儿药领域的研究, 发文量较多学者的合作共现网络见图 2。英文文献方面共有 503 位学者参与了孤儿药领域的研究, 其共现网络见图 3。该图是由 503 个节点以及 600 条连线组成, 图谱密度仅为 0.004 8。中文文献以张波 (13 篇)、刘鑫 (12 篇)、张抒扬 (8 篇)、龚时薇 (8 篇) 等的发文量最多, 英文文献则以 Simoens, Steven (14 篇)、Antoniou, Sabina (8 篇)、Cassiman, David (7 篇) 等为代表。可见目前国内外孤儿药研究领域尚未形成规模较大且具有影响力

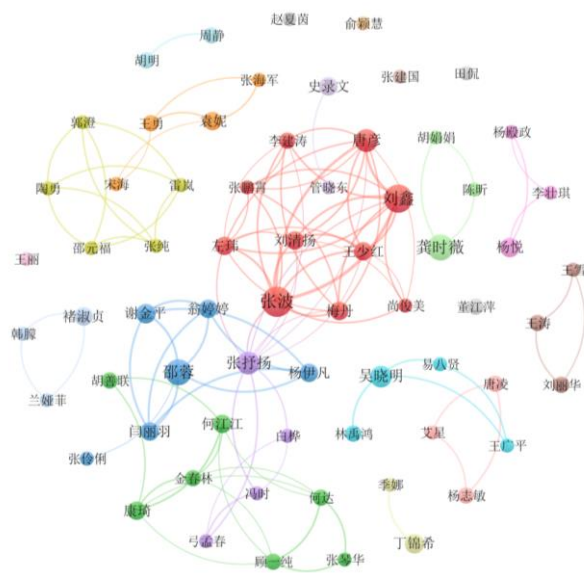


图 2 中文作者合作共现

Fig. 2 Collaboration co-occurrence of Chinese authors

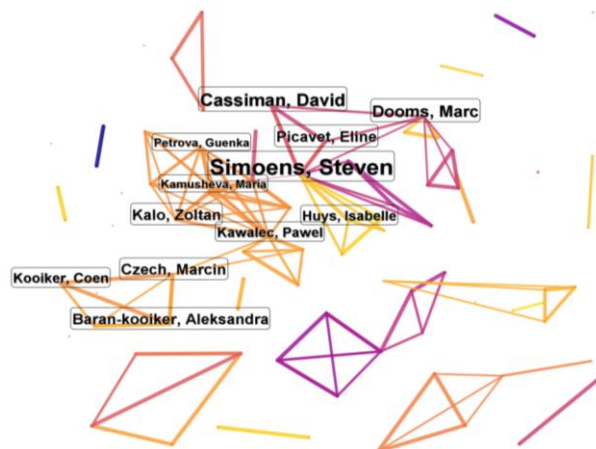


图 3 英文作者合作共现

Fig. 3 Collaboration co-occurrence of English authors

的学者团队, 但一些研究团队已具雏形, 预示着孤儿药的研究或有较大发展潜力。

2.3 机构合作分析

统计表明, 中文文献共涉及 185 家机构, 以中国药科大学 (50 篇)、中国医学科学院北京协和医院 (19 篇)、国家药品监督管理局 (17 篇)、沈阳药科大学 (17 篇)、上海市卫生和健康发展研究中心 (11 篇) 等机构的发文量最多, 其共现可视化见图 4。英文文献方面共有 354 家机构参与了孤儿药领域的研究, 其共现网络见图 5。该图是由 354 个节点以及 562 条连线组成, 图谱密度为 0.009 0。WOS 数据库中发文量最多的机构有 KU Leuven (28 篇)、US Food & Drug Administration (25 篇)、Utrecht

University (18 篇)、University of London (15 篇) 等。可见,国内孤儿药研究机构间的合作交流较少,而国际孤儿药研究机构业已形成成熟的合作关系,机构间的经验交流与合作互补得到加强,这有利于本领域研究的发展。

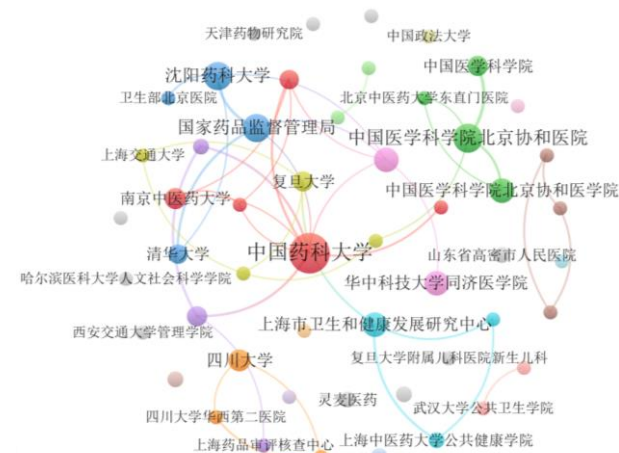


图 4 中文机构合作共现

Fig. 4 Collaboration co-occurrence of Chinese institutions

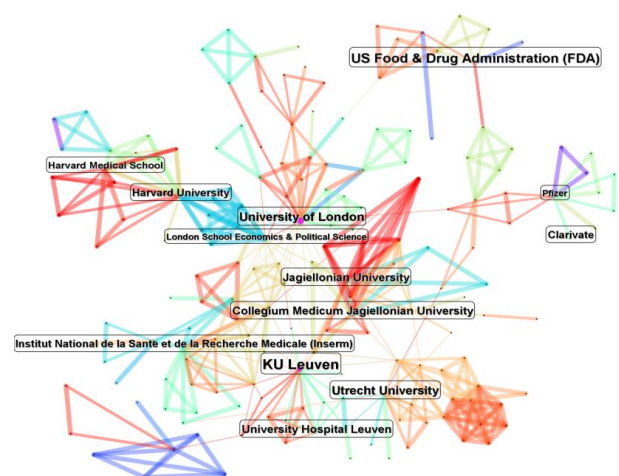


图 5 英文机构合作共现

Fig. 5 Collaboration co-occurrence of English institutions

2.4 国家/地区合作分析

分析各研究学者所在的国家(地区)有助于了解全球孤儿药研究领域的现状以及研究热度。统计表明,孤儿药研究领域的学者来自全球 63 个国家(地区),各国家合作共现网络见图 6,发文量较多的国家及其中心性见表 1。可见,孤儿药领域的国际化研究与合作已初具规模,各国在本领域研究中均贡献了一定热度,且以美国、英国、荷兰等国家的发文量及中心性较高;而中国的发文量虽然较多,

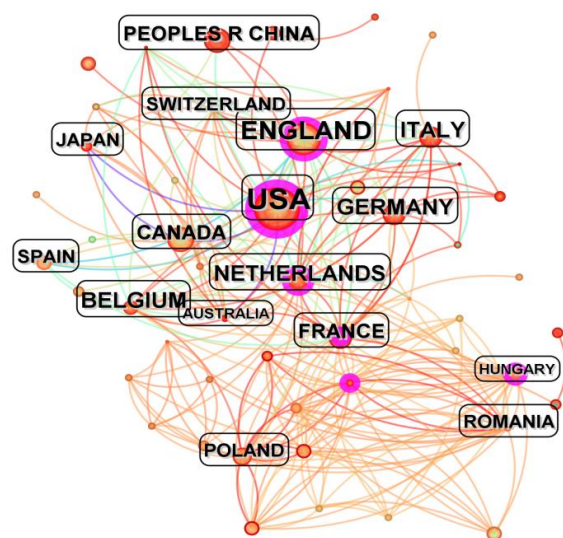


图 6 国家合作可视化

Fig. 6 Visualization of national cooperation

表 1 发文较多的国家及其中心性

Table 1 Countries with more posts and centrality

序号	国家	发文量	中心性
1	美国	246	0.21
2	英国	101	0.19
3	荷兰	63	0.17
4	比利时	39	0.09
5	意大利	35	0.09
6	德国	34	0.02
7	加拿大	32	0.07
8	中国	30	0.00
9	法国	28	0.10
10	波兰	22	0.07

但中心性为 0。这提示在孤儿药研究已国际化的大背景下,我国学者尚游离于国际化合作趋势之外;未来应在前期研究的基础上进一步加强国际合作,以推动我国孤儿药研究的高质量发展。

2.5 文献高被引及突现分析

文献引用量可反映某研究领域目前的整体研究状况,高被引文献是本领域研究的知识基础;而引文突现分析又可将特定时间段内备受关注的文献识别出来^[7]。孤儿药研究领域的中英文高被引文献见表 2 和 3;可见,国内高被引文献的内容主要集中在孤儿药的发展现状以及国内外对比研究的综述;如邵文斌等^[8]发现我国罕见病患者一直饱受孤儿药可及性问题的困扰,统计显示在我国约有 11% 的罕见病种的治疗药品未纳入我国医保支付范围。

表 2 被引频次较高的中文文献
Table 2 High cited Chinese articles

序号	题目	发表期刊	被引频次
1	欧盟罕见病及孤儿药管理现状的研究	中国药学杂志	40
2	中国罕见病用药现状研究	北京医学	33
3	中国罕见病药品可及性现状及解决建议	中国食品药品监管	31
4	国外罕见病药物政策发展现状对比分析	卫生软科学	30
5	中国孤儿药现状及与国外对比分析研究	中国药学杂志	30
6	美国孤儿药法案 30 年历程与我国新药创新制度体系完善	中国新药杂志	26
7	国外孤儿药管理制度对比研究及对我国的政策建议	中国新药杂志	25
8	国内外罕见病用药保障模式的评述	中国卫生政策研究	25
9	罕见病药物政策和药物经济学研究的特征	国际药学研究杂志	24
10	国内外孤儿药注册制度比较研究	中国药学杂志	23

表 3 被引频次较高的英文文献
Table 3 High cited English articles

序号	题目	发表期刊	被引频次
1	The PPARs: From orphan receptors to drug discovery	Journal of Medicinal Chemistry	2 247
2	Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate	Proceedings of the National Academy of Sciences	422
3	Assessing the economic challenges posed by orphan drugs	International Journal of Technology Assessment in Health Care	355
4	Pricing and reimbursement of orphan drugs: The need for more transparency	Orphanet Journal of Rare Diseases	322
5	Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries	Plos One	291
6	Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?	BMJ (Clinical Research ed.)	288
7	Dichloroacetate and cancer: New home for an orphan drug?	Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer	279
8	Drugs for exceptionally rare diseases: Do they deserve special status for funding?	QJM: An International Journal of Medicine	270
9	Drug repositioning for orphan diseases	Briefings in Bioinformatics	265
10	Orphan drugs and rare diseases: A scientometric review (2000-2014)	Expert Opinion on Orphan Drugs	213

而英文文献的高被引文献的研究内容主要倾向于孤儿药的可及性（access OR availability）以及孤儿药的研发（reposition OR discovery）。同时，引文突现表明，Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries（Gammie T, 2015, PLOS ONE, V10, P0）等 5 篇文献近年来突现增加，这几篇突现强度较高的文献主要探讨了孤儿药的用药保障，涉及孤儿药的可及性、孤儿药的获取及报销等方面，见图 7。如 Chan AYL（Czech M, 2020, FRONT PUBLIC HEALTH, V7, P0）等^[9]探讨了欧亚多国孤儿药的实施政策及报销制度，结果发现 2013 年以来建立孤儿药政策保障的国家数量在迅速增长，各国也在监管孤儿药价格、激励市场供应

以及鼓励研发等方面加强投入，以改善孤儿药的可及性。

2.6 关键词共现分析

经关键词同义合并后，中文文献涉及 287 个关键词，累计出现 785 次。英文文献涉及 608 个关键词，累计出现 2 976 次。利用 CiteSpace 软件的“Keyword”运算节点获得孤儿药研究领域的中英文关键词共现网络，见图 8、9。图中节点大小与关键词出现频次有关，其中中文关键词共现网络由 287 个节点以及 536 条连线组成，图谱密度为 0.013 1。英文关键词共现网络由 608 个节点以及 1 531 条连线组成，图谱密度为 0.008 3。关键词的出现频次以及其中心性是衡量其重要性的关键指标，其中出现频次越高说明研究关注程度越高；中心性>0.1 说明其

Top 20 References with the Strongest Citation Bursts

References	Strength	Begin	End	2000 - 2024
Hughes DA. 2005. QJM-INT J MED. V98. P829. DOI	5.78	2006	2013	
Dear JW. 2006. BRIT J CLIN PHARMACO. V62. P264. DOI	7.08	2008	2013	
Haffner ME. 2006. NEW ENGL J MED. V354. P445. DOI	6.06	2008	2013	
Drummond MF. 2007. INT J TECHNOL ASSESS. V23. P36. DOI	10.12	2009	2015	
McCabe C. 2005. BRIT MED J. V331. P1016. DOI	6.84	2009	2013	
Schieppati A. 2008. LANCET. V371. P2039. DOI	6.69	2010	2016	
Joppi R. 2009. BRIT J CLIN PHARMACO. V67. P494. DOI	6.58	2010	2014	
Tambuvzer E. 2010. NAT REV DRUG DISCOV. V9. P921. DOI	6.42	2011	2017	
Braun MM. 2010. NAT REV DRUG DISCOV. V9. P519. DOI	6.05	2011	2017	
Simoons S. 2011. ORPHANET J RARE DIS. V6. P0. DOI	9.8	2012	2019	
Schev C. 2011. ORPHANET J RARE DIS. V6. P0. DOI	6.82	2012	2019	
Hughes-Wilson W. 2012. ORPHANET J RARE DIS. V7. P0. DOI	6.58	2013	2020	
Meekings KN. 2012. DRUG DISCOV TODAY. V17. P660. DOI	6.14	2013	2019	
Sussex J. 2013. VALUE HEALTH. V16. P1163. DOI	5.72	2014	2019	
Franco P. 2013. DRUG DISCOV TODAY. V18. P163. DOI	8.7	2016	2020	
Gammie T. 2015. PLOS ONE. V10. P0. DOI	8.66	2017	2024	
Zamora B. 2019. ORPHANET J RARE DIS. V14. P0. DOI	7.44	2020	2024	
Czech M. 2020. FRONT PUBLIC HEALTH. V7. P0. DOI	6.85	2021	2024	
Miller KL. 2021. ORPHANET J RARE DIS. V16. P0. DOI	8.95	2022	2024	
Chan AYL. 2020. VALUE HEALTH. V23. P1580. DOI	5.8	2022	2024	

图 7 英文文献突现分析

Fig. 7 English literature emergence

在共现网络中处于中心地位^[10]。本研究中孤儿药 (orphan drug)、罕见病 (rare disease)、药物研发、可及性 (access)、health technology assessment、临床试验 (clinical trials)、drug development 等关键词的频次及中心性均较高, 也形成了以它们为核心的共现网络。这些关键词主要涉及孤儿药的研发及临床应用等方面。见表 4。

2.7 关键词突现分析

突现词是关键词在特定时间内急剧增加的现象, 它反映的是关键词在这一时期受关注的程度, 也揭示了本领域的研究演进及研究热点^[11]。利用 CiteSpace 软件的“Burstness”功能获得孤儿药领域的突现关键词, 见图 10、11, 图中“Strength”为突现强度, 红色区域表示关键词在这一时期突现, 是这段时间的研究热点。中文文献方面, 用药保障 (2022—2024, 2.53)、管理制度 (2002—2013, 2.08)、激励政策 (2015—2019, 1.81)、药物政策 (2015—2019, 1.81)、临床试验 (2018—2024, 1.75)、可负担性 (2021—2024, 1.72)、可及性 (2020—2024, 1.48)、研发现状 (2012—2015, 1.38) 等突变强度较高的关键词提示我国孤儿药领域的研究经历了由政策及数据管理到孤儿药临床试验及用药保障的转变。英文文献方面, clinical trials (2009—2011, 2.95)、pregnane x receptor (2001—2010, 2.7)、drug discovery (2003—2008, 1.93)、molecular-cloning (2004—2012, 1.51) 等突现关键词提示国外本领域的前期研究主要以孤儿药的药物发现为主。而近年来孤儿药领域的研究则侧重于孤儿药的用药保障, 相关突现词包括 reimbursement (2015—2020,

4.41)、availability (2017—2020, 2.83)、coverage (2020—2022, 2.74)、cost (2020—2024, 2.67)、access (2022—2024, 2.51) 等。

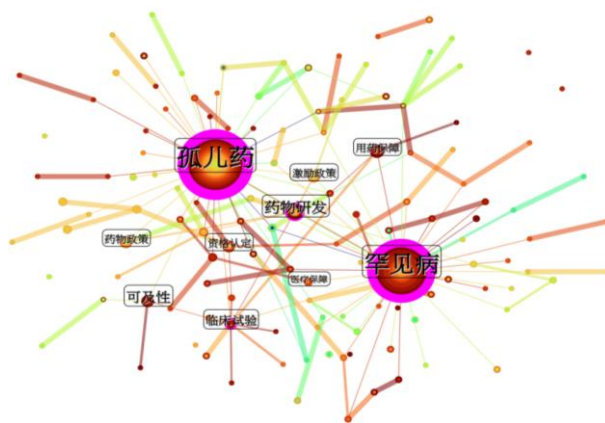


图 8 中文关键词共现网络

Fig. 8 Co-occurrence network of Chinese keywords

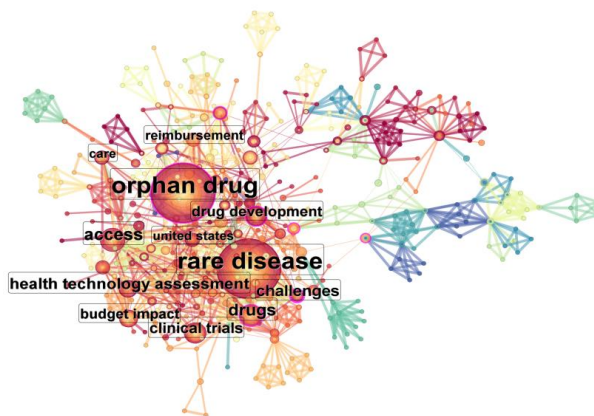


图 9 英文关键词共现网络

Fig. 9 Co-occurrence network of English keywords

表 4 关键词频次及中心性

Table 4 Frequency and centrality of keywords

中文文献				英文文献			
序号	关键词	频次	中心性	序号	关键词	频次	中心性
1	孤儿药	165	0.97	1	orphan drug	861	0.29
2	罕见病	162	0.10	2	rare disease	743	0.07
3	药物研发	19	0.12	3	access	234	0.11
4	可及性	15	0.07	4	drugs	164	0.03
5	临床试验	12	0.10	5	health technology assessment	124	0.06
6	用药保障	8	0.17	6	challenges	113	0.25
7	药物政策	7	0.10	7	clinical trials	96	0.15
8	激励政策	7	0.03	8	drug development	88	0.11
9	资格认定	7	0.01	9	budget impact	80	0.09
10	医疗保障	6	0.02	10	reimbursement	64	0.01

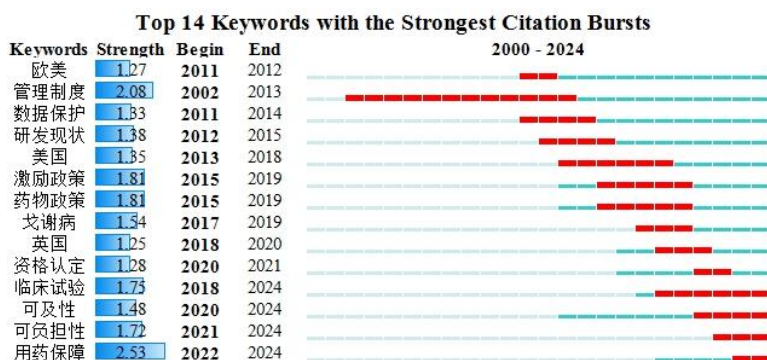


图 10 中文突现词

Fig. 10 Chinese emergence keywords

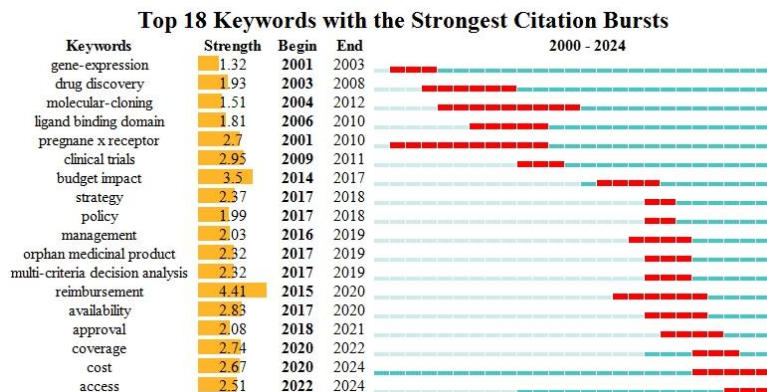


图 11 英文突现词

Fig. 11 English emergence keywords

2.8 关键词聚类分析

聚类分析是以关键词共现为基础，将关系较为紧密的关键词进行分类。利用 CiteSpace 的对数似然比（LLR）方法对关键词进行 K 均值聚类分析，并展示中英文文献聚类结果，见图 12、13。结果显示，中文文献获得 10 个（#0-#9）聚类，其聚类

$Q=0.6270$ ， $S=0.7579$ 。英文文献得到 9 个（#0-#8）聚类，其聚类 $Q=0.7681$ ， $S=0.9158$ 。这说明所得的各聚类结果同质性高且联系紧密，聚类合理。利用“Landscape”展示各聚类结果所代表的研究方向在时间上的连续性，结果如图 14、15 所示。可知中文文献方面，治疗（#0）、孤儿药（#1）、可及性

(#3) 等聚类所代表的研究方向在时间连续上得以保障,是孤儿药领域较为稳定的研究方向;而英文文献方面以 rare diseases(#0)、drug discovery(#1)、orphan drug designation(#2)、clinical trials(#4)等聚类所代表的研究方向较为稳定。各聚类结果及其标签词释义见表 5、6,结合基于 LLR 算法的聚类标签词可知中英文文献的研究具有一致性,如二者都关注孤儿药临床试验及用药保障等方面,相关聚类包括治疗(#0)、临床试验(#2)、可及性(#3)、戈谢病(#6)、用药保障(#8)、rare diseases(#0)、clinical trials(#4)、drug repurposing(#5)等;与之相关的聚类标签词涉及预算影响分析、供应保障、覆盖、医疗保险、特殊审批、注册特点、可获得性、优先药物、重磅药物、reimbursement(报销)、availability(可获得性)、priority review vouchers(优先审评凭证)、drug approval(药物审批)、clinical trials(临床试验)等。同时,中英文文献的研究又各有侧重,如中文文献在孤儿药研究政策方面较为突出,与之有关的聚类包括政策(#4)、激励机制(#5)、日本(#7)、英国(#9)等;相关标签词有国际对比、策略研究、最优策略、激励、激励措施、研发激励等。英文文献在孤儿药的研发方面展现出了优势,涉及聚类 drug discovery(#1)、pregnane x receptor(#3)、marin compound(#7)等;聚类标签词则包括 pharmaceutical industry(制药行业)、agonists(激动剂)、protein-coupled receptors(蛋白偶连受体)、drug development(药物研发)、investment(研发投资)、pregnane x receptor(孕酮 x 受体)等。

3 讨论

本研究基于文献计量学分析了 2000—2024 年孤儿药的相关研究文献,从发文趋势、作者机构及国家合作、关键词共现及突现等角度进行了探讨总结。结果发现,孤儿药领域的研究国内虽呈持续上升态势,但仍以国外为主。同时,本领域的研究内容涉及孤儿药的可及性、临床应用、孤儿药研发以及孤儿药用药保障等多个层面;国内外研究侧重既有共性也有差异,研究结果可为本领域的进一步发展提供借鉴。

统计表明,孤儿药研究领域共纳入 3 598 篇符合要求的文献,其中英文文献占比高达 93%。可见虽然孤儿药领域的研究成果较为丰硕,相关学术报道层出不穷;但仍以国外研究为主。最新统计^[12]表

明美国食品药品监督管理局(FDA)对新型孤儿药的上市申请审查时间为 244 d,而新型孤儿药的临

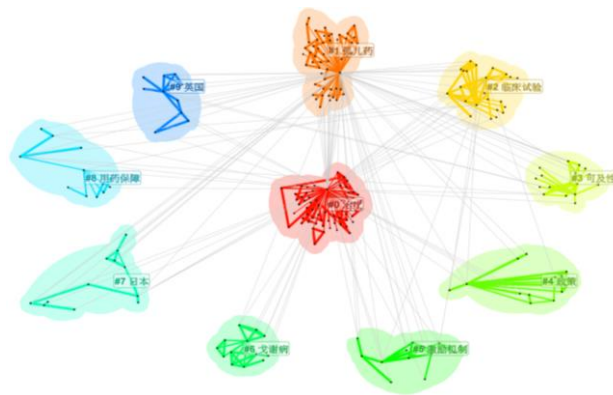


图 12 中文关键词聚类

Fig. 12 Clustering results of Chinese keywords

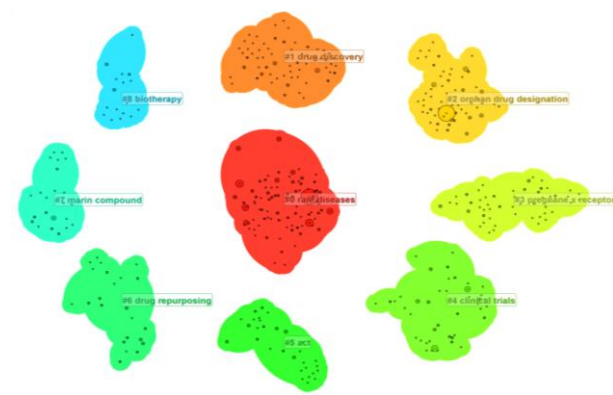


图 13 英文关键词聚类

Fig. 13 Clustering results of English keywords

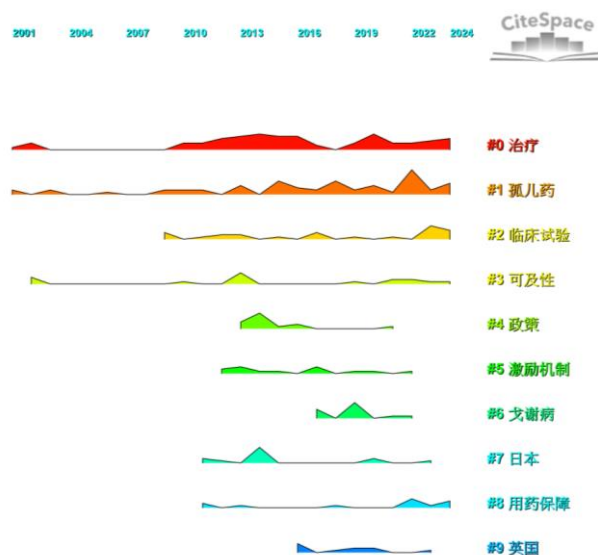


图 14 中文聚类概览

Fig. 14 Overview of Chinese clustering

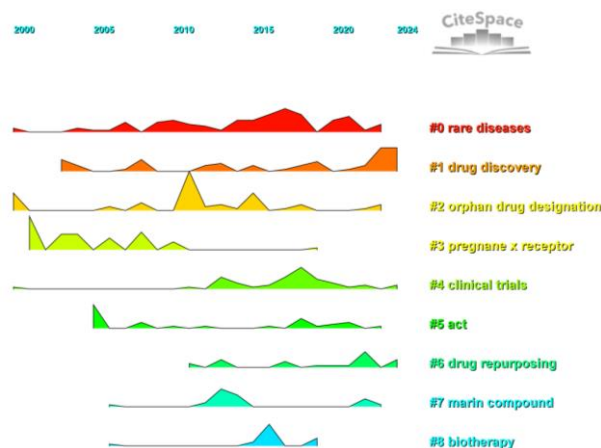


图 15 英文聚类概览

Fig. 15 Overview of English clustering

床开发时间约为 7.2 年。同时，发文趋势提示国内孤儿药研究基本呈持续上升态势；而国际孤儿药领域的年均发文量约为 136 篇。这足见孤儿药领域研究具有一定的学术价值及临床意义，但近 10 年来英文文献的发文量急剧下降，其发展进入缓慢期，亟需发掘本领域的研究热点。

结果表明，中文高被引文献的研究内容主要涉及孤儿药的发展现状以及国内外对比研究，相关学者以张波、刘鑫、张抒扬、龚时薇等为代表。如刘鑫等^[13]探讨了国内外孤儿药的应用现状，结果发现我国上市的孤儿药中有 51.85% 完全依赖进口，我国孤儿药的研发、仿制水平与国际发达国家及地区相比仍有较大差距。高被引英文文献的研究侧重于孤

表 5 中文聚类结果

Table 5 Clustering results of Chinese articles

聚类 ID	节点数	轮廓值	聚类标签	聚类标签词 (LLR)
#0	67	0.989	治疗	罕见病药物、预算影响分析、覆盖、医疗保险、罕见病、临床试验
#1	57	0.945	孤儿药	药品管理、创新药品、特殊审批、支付阈值
#2	44	0.961	临床试验	我国、国外、注册特点、优先药物、重磅药物
#3	26	0.895	可及性	可获得性、影响因素、国际对比、策略研究、供应保障
#4	24	0.932	政策	动态博弈、供给、最优策略、激励
#5	23	0.920	激励机制	美国、激励政策、研发激励、优先审评制度
#6	13	0.984	戈谢病	浙江、保障、上海、药物
#7	13	0.969	日本	数据保护、激励措施、制度评价、作用机制
#8	12	0.939	用药保障	跨界-赋能、市场失灵、健康中国、药品支付、医保报销
#9	10	0.915	英国	价格谈判、比利时、准入机制、医保准入

表 6 英文聚类结果

Table 6 Clustering results of English articles

聚类 ID	节点数	轮廓值	聚类标签	聚类标签词 (LLR)
#0	91	0.820	rare diseases	cost of health care, reimbursement, availability, pharmaceutical industry, orphan medicinal products
#1	63	0.970	drug discovery	central nervous system, agonists, gpr88, neurotherapeutics, protein-coupled receptors
#2	58	0.917	orphan drug designation	antiepileptic drugs, european medicines agency, gene therapy, priority review vouchers, orphan drug exclusivity
#3	53	0.972	pregnane x receptor	pregnane x receptor, peroxisome proliferator, fret assay, orphan nuclear receptor
#4	44	0.858	clinical trials	drug development, drug approval, artificial intelligence, external collaboration, investment
#5	30	0.902	act	projections, drug administration, sub-saharan africa, investors
#6	24	0.902	drug repurposing	combination therapy, public sector, cancer drugs, accelerated approval, clinical trial, targeted therapy
#7	23	0.941	marin compound	expert opinion, beta thalassemia, al amyloidosis
#8	18	0.973	biotherapy	antifungal agents, anti-cd20 agent, antifungal treatment, infliximab, hematopoietic growth factor, autoimmune disease

儿药的可及性以及研发, 其中 Simoens, Steven、Antoniou, Sabina、Cassiman, David 等为发文量较多的学者。由于罕见病的发病率极低, 其治疗药物(孤儿药)的临床试验成本高、目标市场小, 加之孤儿药临床试验设计中难以应用随机化和对照研究、患者地理分布分散等因素导致孤儿药的研发较其他药物专业性更强也更具挑战性^[14]。目前孤儿药研究领域的学者来自全球 63 个国家和地区, 可见孤儿药领域的研究已具有国际化合作的趋势。值得注意的是我国在孤儿药领域的成果虽然较为可喜, 但其国际化合作尚待加强。结合关键词的分析结果可知, 孤儿药领域的国内外研究异同主要集中在以下几个方面。

(1) 孤儿药的临床试验及用药保障(可及性), 这是国内外研究的共同关注领域。作为药物研发的必经阶段, 临床试验是治疗药物开发的基础, 也是保证临床用药的前提。整体来看, 孤儿药的临床试验由于疾病样本量、研发成本、目标人群等诸多因素而成为孤儿药研发的瓶颈^[15], 美国《孤儿药法案》的颁布给罕见病的治疗及孤儿药的研究注入了强大动力, 也为相关患者的用药提供了保障^[16]。目前罕见病药物临床试验虽然仍存在规模小、证据质量不高等缺点^[17], 但 2018 年 FDA 批准了 34 个新孤儿药, 这也是历史上首次自《孤儿药法案》颁布之后孤儿药在新药审批的占比中超过半数^[18]; 且与肿瘤、儿科及神经系统等罕见病相关孤儿药的研发比例显著增加^[19]。另一方面, 从文献内容上看, 我国关键词为临床试验类的文献报道多为综述性研究, 与本领域国外的高质量试验性研究依然存在较大差距。不过我国自 1999 年首次提及孤儿药的审批审评工作以来, 已连续发布了涉及超 200 种的罕见病目录, 并在孤儿药用药保障方面也明确了孤儿药品的上市优惠政策^[20]。截止 2022 年 10 月, 我国已上市 194 种通用名共计 219 个剂型的孤儿药, 其中 165 个药品被国家基本医疗保险目录覆盖^[21-22]。可见, 国内外众多有益举措的落地实施无疑都促进了孤儿药的试验研发及用药保障。

(2) 国外本领域文献主要侧重于报道孤儿药研发及药物发现等。作为诊断、治疗或预防罕见病的药物, 孤儿药又有着区别于其他常见药物的独有特点, 如研发成本高、周期长、市场需求小等, 这也导致孤儿药品的研发及罕见病的治疗常遇挑战。调查^[23]发现, 虽然日本政府早已出台相关措施

鼓励罕见病治疗药物研发, 但日本国内难治性或罕见病的孤儿药供应仍然饱受“药物滞后”现象的困扰。同时, 孤儿药的研发又是充满不确定性及风险性的, 但来自监管机构的激励措施给孤儿药的研发扫除了部分障碍^[24-25]。目前欧美等国家的众多药企依然是孤儿药研发的主要参与者, 如欧盟在引入了孤儿药认定申请后从罕见病研究到成功转化为孤儿药发现的案例不断增多^[26-27]。同时一些新的研发策略及技术, 如蛋白质替代疗法、单克隆抗体、反义寡核苷酸等^[28-29]也极大地加速相关孤儿药的研发进程。

(3) 国内文献报道则着眼于孤儿药用药政策方面, 而孤儿药的研发、药物发现等层面却鲜有涉及。这说明, 我国孤儿药领域的药物研发已严重滞后于欧美等发达国家。方中坚等^[30]对比发现我国孤儿药的使用主要依赖进口以及仿制药, 孤儿药研发尚处于初级阶段。但随着对孤儿药研发紧迫性及必要性认识的加强, 目前我国已发布《罕见疾病药物临床研究技术指导原则》及《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则(试行)》等措施并出台相应激励政策和加大技术资金投入等用以鼓励儿童专用创新药、用于治疗罕见病的创新药(孤儿药)及纳入突破性治疗药物程序的创新药研发, 并通过缩短包括孤儿药在内的创新药的审批时间以加快其上市速度。这一定程度说明我国目前已具备孤儿药研发的良好土壤, 相信在国家政策倾斜及加大投入的前提下我国孤儿药的研发必将迈入新阶段。

由此可见, 国内外孤儿药领域的研究范围较为广泛且全面, 基本涵盖了孤儿药从研发到临床的各个维度。另一方面, 突现关键词也进一步揭示了国内外孤儿药领域研究的发展进程, 即本领域国内研究经历了由政策及数据管理到孤儿药临床试验及用药保障的转变。而国外前期研究则以孤儿药的药物发现为主, 近年来的研究侧重则转变为孤儿药的用药保障。可见, 本领域国内外研究的不同侧重及内容共同构成了孤儿药研究的主要研究方向, 二者可相互借鉴。

综上, 本研究基于文献计量学探讨了目前全球孤儿药领域的研究现状, 研究指出国内外孤儿药研究既有一致性, 也存在差异。目前国内外的研究热点均聚焦在孤儿药的用药保障上, 而孤儿药研发及相关药物发现方面仍是国内研究的短板领域, 需待加强。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ferreira C R. The burden of rare diseases [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(6): 885-892.
- [2] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL].(2018-06-08)[2024-10-18]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.
Medical Administration Bureau of the National Health Commission, Ministry of Science and Technology, Ministry of Industry and Information Technology, et al. Notice on the publication of the first list of rare diseases [EB/OL]. (2018-06-08) [2024-10-18]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.
- [3] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等. 关于公布第二批罕见病目录的通知 [EB/OL]. (2023-09-18) [2024-10-18]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202309/content-6905273.htm>.
Medical Administration Bureau of the National Health Commission, Ministry of Science and Technology, Ministry of Industry and Information Technology, et al. Notice on the publication of the second list of rare diseases [EB/OL]. (2023-09-18) [2024-10-18]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202309/content-6905273.htm>.
- [4] Ferreira C R. The burden of rare diseases [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(6): 885-892.
- [5] Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(2): 77-78.
- [6] Chirmule N, Feng H, Cyril E, et al. Orphan drug development: Challenges, regulation, and success stories [J]. J Biosci, 2024, 49: 30.
- [7] Lu C C, Liu M, Shang W R, et al. Knowledge mapping of *Angelica sinensis* (oliv.) diels (Danggui) research: A scientometric study [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 294.
- [8] 邵文斌,李杨阳,王菲,等. 中国罕见病药品可及性现状及解决建议 [J]. 中国食品药品监管, 2019(2): 8-15
Shao W B, Li Y Y, Wang F, et al. Current situation and solutions of drug accessibility for rare diseases in China [J]. China Food Drug Adm Mag, 2019(2): 8-15.
- [9] Chan A Y L, Chan V K Y, Olsson S, et al. Access and unmet needs of orphan drugs in 194 countries and 6 areas: A global policy review with content analysis [J]. Value Health, 2020, 23(12): 1580-1591.
- [10] 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.
- [11] Xu D, Wang Y L, Wang K T, et al. A scientometrics analysis and visualization of depressive disorder [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(6): 766-786.
- [12] Demirci E, Knicley J, Fiorentino L. Clinical development and marketing application review times for novel orphan-designated drugs [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1404922.
- [13] 刘鑫,李建涛,张鹏霄,等. 中国孤儿药现状及与国外对比分析研究 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(10): 839-846.
Liu X, Li J T, Zhang P X, et al. Current status of orphan drugs in China and comparative analysis with foreign countries [J]. Chin Pharm J, 2019, 54(10): 839-846.
- [14] Feng S, Liu S, Zhu C, et al. National rare diseases registry system of China and related cohort studies: Vision and roadmap [J]. Hum Gene Ther, 2018, 29(2): 128-135.
- [15] Bell S A, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: An analysis of ClinicalTrials.gov [J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 170.
- [16] Mikami K. Orphans in the market: The history of orphan drug policy [J]. Soc Hist Med, 2019, 32(3): 609-630.
- [17] Kubota Y, Narukawa M. Randomized controlled trial data for new drug application for rare diseases in Japan [J]. Ther Innov Regul Sci, 2022, 56(4): 659-666.
- [18] 唐苑晨,王迎利. 2018 年欧美批准新药情况分析 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(1): 73-76.
Tang W C, Wang Y L. Analysis of the new drugs approved by FDA and EMA in 2018 [J]. Chin J Drug Eval, 2019, 36(1): 73-76.
- [19] Miller K L, Fermaglich L J, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: Substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 265.
- [20] 财政部,海关总署,税务总局,等.《关于罕见病药品增值税政策的通知》[EB/OL]. (2019-02-20)[2024-10-18]. http://www.mof.gov.cn/gkml/caizhengwengao/wg201901/2019wg03/201907/t20190709_3293061.htm.
Ministry of Finance, General Administration of Customs of the People's Republic of China, State Taxation Administration of The People's Republic of China, et al. Notice on the value added tax policy for orphan drugs [EB/OL]. (2019-02-20) [2024-10-18]. http://www.mof.gov.cn/gkml/caizhengwengao/wg201901/2019wg03/201907/t20190709_3293061.htm.

- gov.cn/gkml/caizhengwengao/wg201901/2019wg03/201907/t20190709_3293061.htm.
- [21] 罗仕俊, 朱玉琳, 丁玉峰, 等. 我国 121 种罕见病的治疗药品及其医疗保障现状分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(10): 1192-1198, 1220.
- Luo S J, Zhu Y L, Ding Y F, et al. Analysis of treatment drugs for 121 rare diseases in China and their medical coverage status [J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(10): 1192-1198, 1220.
- [22] He J J, Song P P, Kang Q, et al. Overview on social security system of rare diseases in China [J]. Biosci Trends, 2019, 13(4): 314-323.
- [23] Song P P, Gao J J, Kokudo N, et al. New opportunity for orphan drug development in Japan: Early exploratory clinical trial bases promote drug translation from basic studies to clinical application [J]. Intractable Rare Dis Res, 2012, 1(2): 95-97.
- [24] Bouwman L, Sepodes B, Leufkens H, et al. Trends in orphan medicinal products approvals in the European Union between 2010-2022 [J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 91.
- [25] Hunter N L, Rao G R, Sherman R E. Flexibility in the FDA approach to orphan drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(11): 737-738.
- [26] Enya K, Lim Y, Sengoku S, et al. Increasing orphan drug loss in Japan: Trends and R&D strategy for rare diseases [J]. Drug Discov Today, 2023, 28(10): 103755.
- [27] Micallef J, Blin O. Orphan drug designation in Europe: A booster for the research and development of drugs in rare diseases [J]. Therapie, 2020, 75(2): 133-139.
- [28] Yoo H W. Development of orphan drugs for rare diseases [J]. Clin Exp Pediatr, 2024, 67(7): 315-327.
- [29] Irissarry C, Burger-Helmchen T. Using artificial intelligence to advance the research and development of orphan drugs [J]. Businesses, 2024, 4(3): 453-472.
- [30] 方中坚, 林乐婷, 王彩依, 等. 国内外孤儿药注册制度探究与启示 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(10): 978-983.
- Fang Z J, Lin L T, Wang C Y, et al. Exploration and inspiration of orphan drug registration systems at home and abroad [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(10): 978-983.

[责任编辑 齐静雯]