

近 10 年中药药物警戒文献计量分析

李丽敏, 肖 霄[#], 吴文宇, 吴建茹, 魏芬芳, 唐碧雨

深圳市药物警戒和风险管理研究院, 广东 深圳 518000

摘 要: **目的** 探讨我国近 10 年中药药物警戒的研究现状与热点, 为开展中药药物警戒相关研究提供参考。**方法** 自中国知网和万方数据库中检索中药药物警戒相关关键词, 检索时限为 2012 年 1 月至 2022 年 6 月。利用 R 语言等多个软件对年度发文量、作者、机构以及关键词的共现、聚类 and 突现情况等方面进行可视化分析。**结果** 共纳入研究文献 4632 篇, 作者和机构之间合作关系较为薄弱。中药注射剂、中药疗法、分析、疗效、中西医结合等关键词是中药药物警戒领域的高频词, 对关键词进行归纳, 该领域主要分为管理、机制及方法学 3 个研究方向。其中, 管理研究热点包括药事管理、药房管理、风险管理、预防措施等; 机制研究热点主要为毒性、配伍、辨证论治、代谢组学、炮制等; 方法学研究热点包括处方分析、处方点评、报告分析、回顾性分析、调查分析等。**结论** 当前高校、企业、监管机构、监测机构在中药的技术交流、全产业链监督、管理、监测、风险评估、预测等方面未形成有效合作网络, 各机构应通过搭建信息共享平台, 促进数据、技术互联互通, 增进学术交流等进一步扩大研究规模与深度, 共同推动我国中药药物警戒领域的发展。

关键词: 中药; 药物警戒; 文献计量分析; 药事管理; 风险管理; 全产业链

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2208-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.021

Bibliometric analysis of traditional Chinese medicine pharmacovigilance in recent 10 years

LI Li-min, XIAO Xiao, WU Wen-yu, WU Jian-ru, WEI Fen-fang, TANG Bi-yu

Shenzhen Institute of Pharmacovigilance and Risk Management, Shenzhen 518000, China

Abstract: Objective To explore the current situation and hotspots on pharmacovigilance of traditional Chinese medicine (TCM) in China in recent 10 years, and provide reference for conducting relevant research on pharmacovigilance. **Methods** The keywords related to pharmacovigilance of TCM were retrieved from CNKI and Wanfang databases from January 2012 to June 2022. The annual number of publications, authors, institutions and co-occurrence, clustering and emergence of keywords were analyzed visually by R language and other software. **Results** A total of 4632 literatures were included. The cooperative relationship between authors and institutions was weak. Keywords such as TCM injection, TCM therapy, analysis, curative effect, integrated traditional Chinese and western medicine were the high-frequency words in the field of TCM pharmacovigilance. According to the summary of keywords, the field could be divided into three research directions: management, mechanism and methodology. Pharmaceutical management, pharmacy management, risk management and preventive measures were hotspots of management research; Toxicity, compatibility, syndrome differentiation and treatment, metabolomics, processing were the main hotspots of mechanism research. Prescription analysis, prescription comment, report analysis, retrospective analysis, survey analysis and so on were the main hotspots of methodological research. **Conclusion** The effective cooperation network in technical communication, the supervision of the whole industry chain, management, monitoring, risk assessment and prediction of TCM have not been established among universities, enterprises and regulator. The agencies should build an information sharing platform, promote data and technology interconnection, enhance academic exchanges and further expand the scale and depth of research, so as to jointly promote the development of TCM pharmacovigilance.

Key words: traditional Chinese medicine; pharmacovigilance; bibliometric analysis; pharmaceutical administration; risk administration; whole industrial chain

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 广东省药品监督管理局 2021 年科技创新项目(2021TDB06, 2021ZDB01); 广东省药品监督管理局 2022 年科技创新项目(2022TDB16)

作者简介: 李丽敏, 女, 主管中药师(执业中药师), 主要研究方向为中药药物警戒理论。Tel: (0755)83549371 E-mail: Lilm3@mail.amr.sz.gov.cn

[#]共同第一作者: 肖 霄, 主管药师, 从事药物警戒、药品风险管理研究工作。Tel: (0755)83549684 E-mail: xiaoxiao1@mail.amr.sz.gov.cn

中药药物警戒是现代药物警戒理论与传统中药药物警戒思想相互融合而形成的中药安全用药理论体系。依据药物警戒的定义,中药药物警戒指与中药安全性相关的一切科学与活动^[1]。中医学自古重视用药安全问题,近年来随着公众对中医药认可度的提升,中药的使用率日益提升,我国医药行业对于中药药物警戒也越来越重视,关于中药药物警戒相关研究的关注度也逐渐提高^[2]。因此,中药药物警戒的研究现状、热点和未来趋势不仅是制度、实践、时代必不可少的内在需求,也是推进中药现代化和创新发展的的重要途径之一^[3-4]。基于此,本研究应用文献计量研究相关方法和工具,系统检索和分析中药药物警戒领域的研究现状、热点和不足,以期研究者获取中药药物警戒相关研究的动态、发展趋势和方向提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

文献检索自中国知网和万方数据库,检索时间为 2012 年 1 月—2022 年 6 月。万方数据库专业检索式为(中药 and 安全性) or (中药 and 配伍禁忌) or (中药 and 上市后监测) or (中药 and 药物警戒) or (中药 and 风险) or (中药 and 不良反应) or (中药 and 不良反应信号) or (中药 and 合理用药) or (中药 and 毒性);中国知网检索式为中药*药物警戒+中药*风险+中药*不良反应+中药*副作用+中药*配伍禁忌+中药*毒性+中药*安全性+中药*上市后监测。手动筛选剔除新闻、会议通知、国际安全警示、生产工艺及作者和年份信息不全、重复等无效文献。

1.2 分析工具

应用 R 语言 bibliometrix 包、ggraph 包和 Excel 2019 进行文献归整、分析和可视化。分析方法包括发文量分析、机构分析、关键词分析等;利用社区发现算法对该研究领域的作者、机构网络进行可视化;利用复杂网络可视化关键词之间的关系;利用关联分析方法透视作者与关键词之间的关系,发掘研究热点及方向。

2 结果

2.1 文献发表时间分布

共纳入中药药物警戒领域相关有效文献 4632 篇,10 年来文献发表数量呈波动下降趋势。见图 1。

2.2 文献空间分布分析

2.2.1 作者分析

检索到的文献共涉及作者 12 137

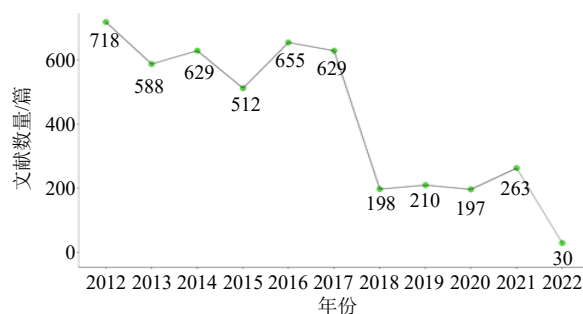


图 1 中药药物警戒领域近 10 年发文量年度分布

Fig. 1 Annual distribution of publication number in field of TCM pharmacovigilance in recent 10 years

位,发文量前 10 的有张斌(64 篇)、张晓朦(41 篇)、林志健(41 篇)、谢雁鸣(19 篇)、马双成(18 篇)、李莉(18 篇)、张磊(16 篇)、杜冠华(15 篇)、肖小河(14 篇)、张静(13 篇)。为挖掘核心作者团队及其合作关系,采用 R 语言 ggraph 包绘制作者合作关系网络并进行关联(图 2),同时通过社区发现算法(walktrap.community)对作者进行聚类。结果显示该领域的作者可以分为 9 个联系较为密切的学术群体,包含张冰、马双成、叶祖光等学者。其中,张冰教授领衔的主要研究项目围绕中药药性认知展开系统研究,提出“中药药性是中药作用于不同状态机体的,与化学成分相关的正负生物学效应的概括和归纳”的假说,构建了基于“三要素”的药性认知模式。

2.2.2 机构分析 结果显示,发文量前 5 的机构分别为北京中医药大学(117)、南京中医药大学(69)、天津中医药大学(60)、山东中医药大学(42)、中国中医科学院广安门医院(26)。使用 ggraph 包和社区发现算法对研究机构进行聚类与可视化,研究机构可分为 9 个群体(图 3),主要以医院为主。与其他机构合作最多的为北京中医药大学中药学院、北京中医药大学中药药物警戒与合理用药研究中心、北京中医药大学等。

2.3 研究热点分析

通过对关键词进行频次分析和可视化展示,可以探寻中药药物警戒领域研究热点,通过对关键词的概括、划分、层层分析,细分其研究内容,有利于该领域的深入研究。

2.3.1 关键词频次分析 结果显示,出现频次较高的关键词为中药注射剂(371)、中药疗法(129)、分析(114)、疗效(106)、中西医结合(83)、中药



图 2 中药药物警戒相关研究领域的作者合作关网络

Fig. 2 Cooperative association network of authors in field of TCM pharmacovigilance



图 3 中药药物警戒研究领域的机构合作网络

Fig. 3 Institutional cooperation network in field of TCM pharmacovigilance

饮片 (76) 等 (图 4)。

2.3.2 关键词分类分析 对关键词进行归类, 中药药物警戒相关领域可分为 3 个研究方向, 一是管理研究, 主要包括的关键词有药学服务、原因、风险

评估、对策、安全性评价等; 二是机制研究, 包括作用机制、炮制、代谢组学、联合用药等关键词; 三是研究方法, 包括处方分析、处方点评、报告分析、回顾性分析、调查分析、网络药理学、实验研

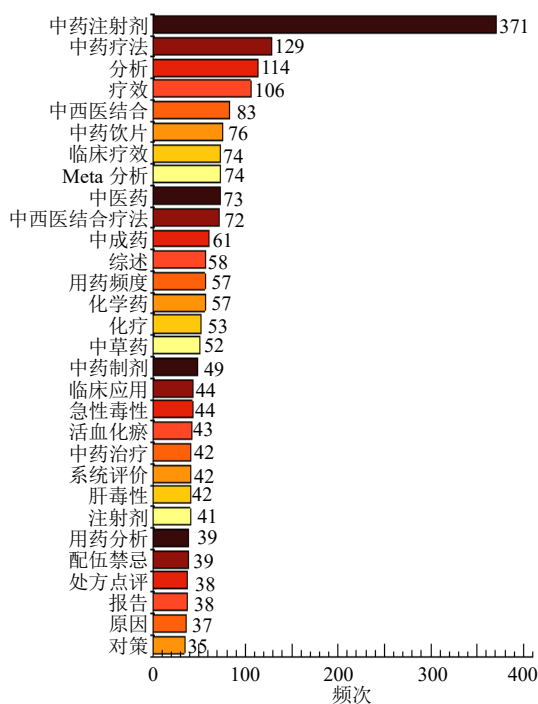


图4 中药药物警戒领域的主要关键词频次 (排除检索关键词)
Fig. 4 Frequency of main keywords in field of TCM vigilance (excluding search keywords)

究、文献分析、文献研究等。

(1) 对于中药药物警戒的管理研究：将关键词中包含“管理”“制度”“措施”“办法”“监测”等字符的关键词与其同时出现的关键词筛选出来并进行可视化（图5）。可以看出，研究对象主要包括中药临床应用的安全性、合理用药、药房管理、药事管理等。此外，从图5可见，节点较大的关键词为药事管理、药房管理、风险管理、预防措施、不良反应，是中药药物警戒在管理层面的研究热点。

(2) 对于中药药物警戒的机制研究: 分析结果显示该研究量多面广, 研究方向多样化。与机制研究相关的高频关键词主要为毒性、配伍、辨证论治、代谢组学、炮制等, 将这些关键词与其同时出现的关键词进行关联分析, 利用 **ggraph** 包进一步可视化。

如图 6-A 所示,毒性研究关键词包括急性毒性、肝毒性、肾毒性、神经毒性、心脏毒性等,研究路径包括化学成分、中医传统理论的性味、配伍等,也有针对单一中药毒性(如半夏、川楝子、雷公藤等)或分子作用机制等方面的研究。从图 6-B 可以看出,与配伍研究相关的关键词包括毒性、禁忌、解毒、十八反、十九畏、处方点评、甘草等。以“十八反”“十九畏”为配伍禁忌的理论基础,通过阐述

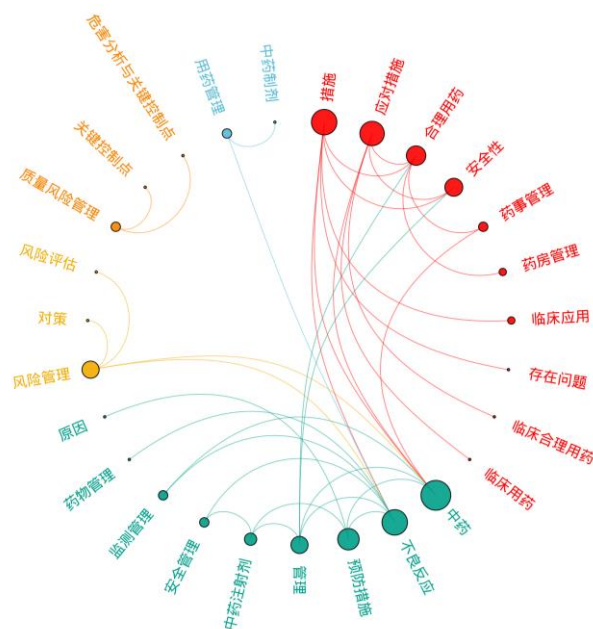


图5 中药药物警戒领域的管理研究相关关键词网络
Fig. 5 Management research related keywords network in field of TCM pharmacovigilance

配伍解毒内涵，将配伍禁忌应用于处方点评，推进中药在临床上的安全应用。如图 6-C 所示，炮制主要研究内容包括毒性药品（如天南星、细辛、甘遂等）、炮制后的验证（如斑马鱼模型^[5]、高效液相色谱法等）、总结传统医学（如《续名医类案》、本草考证、用药经验等）的炮制机制。代谢组学是生物学研究的前沿技术，新方法、新手段的应用可以为中药药物警戒研究带来新的研究方向与发展。从图 6-D 可以看出，代谢组学配合中药传统理论从基因层面对中药的毒性和药效进行研究。

(3) 对于中药药物警戒的方法学研究: 将研究方法的关键词与其关联的关键词筛选后可以看出, 近 10 年来在中药药物警戒领域最常用的分析方法为处方分析、处方点评、报告分析、回顾性分析、调查分析(图 7)。中药处方分析是中药药学服务的重要环节, 采取处方分析的方法, 可减少不合理用药, 更好地提高用药的准确性和安全性^[6]。另外, 网络药理学^[7]作为一项新兴的技术应用较少。

2.4 研究前沿分析

突现词是指某段时间内频率变化较大的关键词,突现词分析可以反映该领域研究前沿和发展趋势,突变强度越高表明该研究主题越活跃。对文献关键词进行突现性分析,共得到 26 个突现词(图 8)。根据关键词突现可以看出,2012—2015 年中药

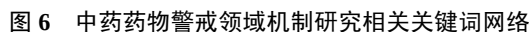


Fig. 6 Mechanism research related keywords network in field of TCM pharmacovigilance

授的主要研究方向为中药化学成分分离、结构鉴定、中药新药的研发等；叶祖光教授主要研究方向为中药药理毒理学；肖小河教授主要研究方向为面向临床的中药现代化与肝病创新药物研究，在国际上首次建立了慢性药物性肝损伤延时恢复的预测模型，为慢性药物性肝损伤预后预测及安全用药警戒提供了客观数据化的手段；苗明三教授主要从事中药外用及外治理论研究，中药防治缺血性、代谢性疾病分子机制研究，中药免疫调节研究。可以看出国内

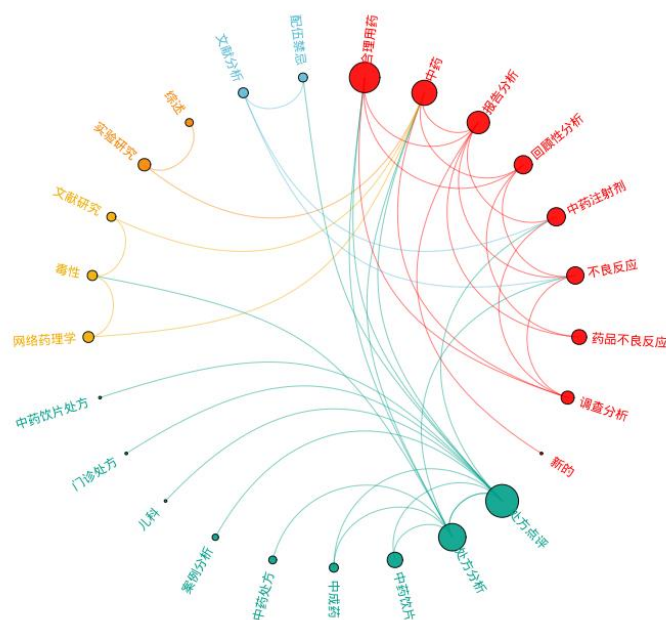


图 7 中药药物警戒领域方法学研究相关关键词网络

Fig. 7 Methodological research related keywords network in field of TCM pharmacovigilance

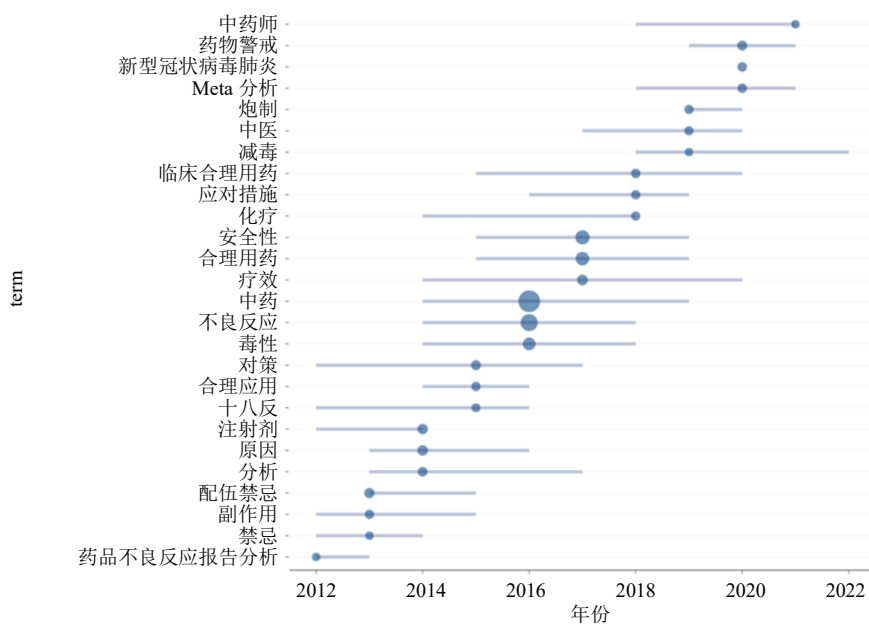


图 8 中药药物警戒领域关键词突现图谱

Fig. 8 Emergence map of keywords in field of TCM pharmacovigilance

中药药物警戒领域各研究群体的研究方向包含了中药合理用药、传承研究、毒性研究、分子机制研究、预测模型等，研究面较广。

3 讨论

3.1 中药药物警戒领域研究现状

本研究通过对国内中药药物警戒研究领域文献

知识图谱可视化分析，解读我国中药药物警戒领域研究热点、研究深度、研究前沿，探寻未来中药药物警戒的发展方向。总体来看，近 10 年来我国中药药物警戒相关研究在政策的推动下，在中医药发展的大好形势下，新方法、新技术不断被引入与应用，多个知名团队在中药药物警戒内涵与外延界定、中

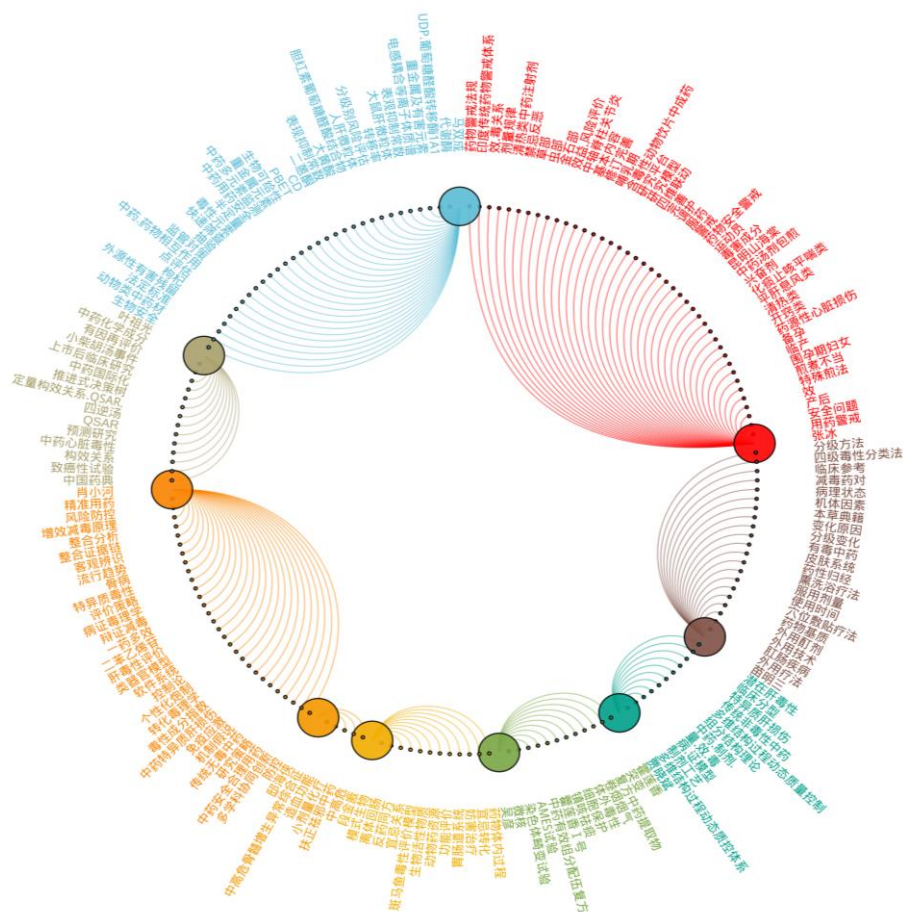


图 9 中药药物警戒领域作者与关键词关联网络

Fig. 9 Authors and keywords association network in field of TCM pharmacovigilance

药安全性评价等方面多有建树^[8]。但从作者、机构及作者与关键词的关联分析来看,国内中药药物警戒领域核心作者团队逐步形成,但不同机构学者间合作较少,而且合作单位中高校、医院居多,监管机构、企业较少甚至未见。建议不同机构通过搭建信息共享平台,促进数据、技术互联互通,增进学术交流,进一步扩大研究规模与深度,共同推动我国中药药物警戒领域的发展。

3.2 中药药物警戒领域研究热点

3.2.1 管理方面 2019 年修订的《中华人民共和国药品管理法》明确指出:“国家建立药物警戒制度,对药品不良反应(ADR)及其他与用药有关有害反应进行监测、识别、评估和控制”。2020 年 12 月,国家药品监督管理局发布《关于促进中药传承创新发展的实施意见》,在加强中药安全性研究方面,提出应“建立符合中药特点的安全性评价方法和标准体系,建立以中医临床为导向的中药安全性分类分级评价策略”。2021 年 7 月 23 日正式发布的《上市

中成药说明书安全信息项目修订技术规范》的发布与实施,对解决中成药说明书“尚不明确”等问题提出了有效措施,指导药品持有人开展说明书修订,也推进药品持有人有针对性地开展有效性、安全性再评价,帮助中成药产业快速、持续、稳健发展。但现阶段我国中药药物警戒研究处于发展初期^[8],有待进一步构建具有中医药特色的药物警戒研究平台与体系以及对其具体的表述^[9]。

“不以规矩,不成方圆”,完善管理制度才有利于指导中药药物警戒工作具体实施与开展。当前,应明确中药药物警戒第一线的重要职责,理性认识中药治疗中出现的不良反应,提升不良反应数据质量,重视中药研发过程评价,实施基于中药药物警戒的临床药学服务。目前,中药药物警戒在部分环节还存在着如下问题:在不良反应上报过程中缺乏专人专职;上报数据质量不高;中药注射液说明书与不良反应相关内容常提示“尚不明确”,或者缺乏相应的理论依据判定;在中药生产环节缺乏对中药

处方组成、剂型、制备工艺、原料药材及辅料、制剂质量、药效学、药动学、药物的相互作用、药物的安全性等进行评价^[10]。建议完善中药药物警戒体系，规范药事、药房管理，加强药学服务，保证主动监测数据上报质量，做好中药研发过程的安全风险评估以及中药上市后的科学监管，进一步规范并完善中药说明书。

3.2.2 机制研究 从关键词分类分析可知，炮制解毒和配伍禁忌是我国中药警戒的传统方法，对这方面经验的总结和传承有益于中药的解毒增效和安全生产。中药的毒性机制各不相同，针对不同的有毒中药需采用独特的炮制方法解毒。然而许多地方医学流派（如孟河医派、樟帮等）独特的毒性中药炮制方法在传承方面出现了严重的断层和脱节，面临逐渐流失的危险，急需进行收集、整理和挖掘，厘清发展脉络，遴选特色的炮制方法，并围绕其开展规范化研究^[11]。中药炮制不仅需要考虑药物本身的特征，还需要考虑药物与药物之间的相互作用。基于辅料作用的炮制增效减毒机制研究是当前新的研究热点^[12]。而中药配伍禁忌理论核心内容是“十八反、十九畏”，主要是为了规避反药合用导致人体受害和干扰药物功效。国家重点基础研究发展计划项目“基于十八反的中药配伍禁忌理论基础研究”推进了中药配伍禁忌的研究。有关配伍禁忌的研究揭示了其致毒、增毒、降效、减效的 4 种表现形式。

3.2.3 前沿技术 本研究结果显示，处方分析、代谢组学、网络药理学是中药药物警戒研究领域应用到的最新技术。处方分析是以用药合理性为目标，对药物相对作用、处方书写、用法用量、配伍禁忌等方面形成的综合评价。通过处方分析能够及时发现用药不合理的问题。现代信息化管理下的处方分析通过考虑患者病情、个体化差异等对药物合理配伍，纠正中药处方调剂偏差，优化临床中药学服务^[13]。代谢组学可应用于中药毒性机制的研究，对中药的应用做出安全性评价^[14]。同时，代谢组学结合网络药理学能够快速、高效预测并筛选中药的有效成分，分析成分之间可能的相互作用，并探讨药物可能通过调节哪些生物网络发挥药效，极大地简化了药效物质及其作用机制的发现过程，为指导中药的质控与精准用药提供新的科学依据和技术支持。网络药理学虽然目前在中药药物警戒领域的应用较少，但是在生物医药大数据、人工智能的时代背景下，会受到越来越多的关注。

4 结论与展望

目前我国药品上市后不良反应的收集、监测、评估、宣传等相关工作发展较为成熟，建立了较为健全的药物不良反应自发报告系统，其中包含中药不良反应^[15-16]，但是该系统尚不能充分体现中药复杂性的特点。从中药药物警戒整个领域的研究现状来看，应结合实际建立类似于美国 FDA 的药物评估和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）数据平台的药物警戒系统，使其符合中药复杂性特点，汇总与公开生产、流通、使用环节过程中涉及试验、监测、临床使用的安全事件数据。从数据方面确保各相关单位对安全事件数据及时准确上传，从而挖掘中药安全事件与各影响因素之间的关联，为监管部门提供精准预警信息。同时加强该领域数字化与信息化建设，打破学术空间（时空、地区、学科）限制，推动中药药物警戒与国际接轨。

今后我国中药药物警戒的研究将会在炮制解毒、中药学服务、管理体系建设方面快速发展。随着大数据的应用，算法的优化，网络药理学、代谢组学的兴起，研究由表观特征到化学成分、分子机制的不断深入，药物与药物相互作用的规律被深入挖掘，中药的毒性机制不断被阐明，新的配伍方法、特色炮制手段将进一步补充，中药药物警戒将由被动报告向主动监测及预警转变。

综上所述，本研究基于中国知网和万方 2 个国内核心数据库对近 10 年中药药物警戒相关文献进行计量学分析，有助于相关学者了解中药药物警戒研究领域的学科研究现状、聚焦研究热点及跟踪研究动态。同时，由于本研究仅检索了国内的数据库，存在一定的局限性，若需要充分探讨中药药物警戒，需综合考虑国内外的研究情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴嘉瑞, 张冰. 中药药物警戒理论内涵探讨 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(5): 312-315.
- [2] 崔鑫, 王连心, 刘光宇, 谢雁鸣. 国际药物警戒体系对中药药物警戒体系建立的启示 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5450-5455.
- [3] 孙骏, 郭立玮. 药物警戒机制在中药现代化进程中的保障作用 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(5): 421-424.
- [4] 中医药发展“十三五”规划印发: 为推进中医药振兴发展 [J]. 中医药通报, 2016, 15(4): 2.

- [5] 范琦琦, 李芝奇, 陈美琳, 等. 基于斑马鱼模型的中药安全性评价研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 278-287.
- [6] 顾冬梅, 张传军. 中药处方分析在中药房药事服务中的应用 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(22): 133-135.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] 张冰, 林志健, 张晓朦, 等. 中药药物警戒思想的挖掘与实践 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(7): 405-408.
- [9] 张丹, 吕锦涛, 张冰, 等. 中药药物警戒“四维联动”研究平台的构建与应用 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 416-421.
- [10] 方志娥, 李强, 李艳艳, 等. 基于药物警戒指导下的中药临床药学安全观 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(3): 232-235.
- [11] 颜晓静, 刘产明, 曹震, 等. 孟河医派毒性中药临方炮制特色 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3772-3773.
- [12] 杨冰, 杨陆, 周滨滨, 等. 新世纪 20 年: 中药炮制机制研究热点与前沿分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1161-1169.
- [13] 刘静. 处方分析在中药调剂中的实施效果评价 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(5): 55-57.
- [14] 王曼姝, 孙思彤, 袁宇, 等. 功能代谢组学在中药毒性评价中的研究策略及其应用 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 349-358.
- [15] 庄雪梅, 马宝花, 郝赛, 等. 厚朴排气合剂所致药品不良反应文献分析及主动监测策略研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 241-243.
- [16] 王广平, 胡骏, 丁静. 药物警戒制度的信息机制分析 [J]. 中国医药导刊, 2020, 22(10): 709-713.

[责任编辑 潘明佳]