

# 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的吸入性三联药物治疗慢性阻塞性肺疾病的文献计量学分析

胡涵硕<sup>1,2</sup>, 王卓<sup>1,2</sup>, 刘晓东<sup>1,2\*</sup> (1.中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004; 2.中国医科大学药学院第二临床药学教研室, 沈阳 110001)

**摘要:** 目的 通过对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)吸入性三联药物进行文献计量学分析, 探索 2000 年以来三联药物领域的研究热点和研究趋势。方法 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 软件, 对 Web of Science 核心合集数据库进行检索, 将筛选所得文献的年度发文量、作者、机构、期刊和关键词等进行可视化分析, 并对机构的聚类情况、关键词的时间线和突显年份进行探讨。结果 2000—2022 年 COPD 吸入性三联药物相关文献发表量为 403 篇, 总体呈增长趋势, 主要集中在美国、英国、意大利、德国和加拿大等国; 发文量前 5 名的作者为 SINGH D、LIPSON D、MARTINEZ F、DORINSKY P 和 ISMAILA A, 与发文量前 5 位的研究机构 GlaxoSmithKline、AstraZeneca、The University of Manchester、University of Pennsylvania 和 McMaster University 相互吻合, 机构间合作密切; COPD 病理生理学、三联药物与相关临床试验、药物吸入器技术与种类等是 COPD 吸入性三联药物领域研究的热点与重点方向; 单吸入器三联疗法、多吸入器三联疗法、患者生存率、治疗有效性是三联药物的前沿研究内容。结论 2014 年以来 COPD 的吸入性三联药物越来越受到重视, 疾病的病理生理学、三联药物临床试验与主要结局指标、吸入器技术是该领域研究热点, 单吸入器三联疗法是该领域前沿研究方向。中国相关研究层次深度与国际影响力有待进一步提升。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 吸入性三联药物; Web of Science; CiteSpace; VOSviewer; 文献计量学

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)16-2306-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223026

引用本文: 胡涵硕, 王卓, 刘晓东. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的吸入性三联药物治疗慢性阻塞性肺疾病的文献计量学分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(16): 2306-2314.

## Bibliometric Analysis of Inhaled Triple Drug Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on CiteSpace and VOSviewer

HU Hanshuo<sup>1,2</sup>, WANG Zhuo<sup>1,2</sup>, LIU Xiaodong<sup>1,2\*</sup> (1.Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2.Department of the Second Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the research hotspots and research trends in the field of inhaled triple drugs therapy for chronic obstructive pulmonary disease(COPD) since 2000 by conducting a bibliometric analysis of triple therapy drugs. **METHODS** Based on CiteSpace and VOSviewer software, the core database of Web of Science was searched, and the annual publication volume, authors, institutions, journals and keywords of the filtered literature were visually analyzed, and the clustering of institutions and the timeline of keywords were analyzed. Discuss with the highlighted year. **RESULTS** From 2000 to 2022, the number of publications related to COPD inhaled triple therapy drugs was 403, showing an overall increasing trend, mainly in the United States, the United Kingdom, Italy, Germany, Canada and other countries; the top 5 authors with the number of published papers were SINGH D, LIPSON D, MARTINEZ F, DORINSKY P and ISMAILA A, which were consistent with GlaxoSmithKline, AstraZeneca, The University of Manchester, University of Pennsylvania and McMaster University, the top 5 research institutes with the largest number of publications. Related clinical trials, drug inhaler technology and types were the hot spots and key directions of research in the field of inhaled triple drugs therapy for COPD; single-inhaler triple therapy, multi-inhaler triple therapy, patient survival rate, and treatment effectiveness were the frontiers of triple therapy research content. **CONCLUSION** Since 2014, inhaled triple-drug therapy for COPD has received more and more attention. The pathophysiology of the disease, clinical trials and main outcome indicators of triple-drug therapy, and inhaler technology are the research hotspots in this field, and single-inhaler triple therapy is the frontier research direction in this field. The depth and international influence of Chinese related research needs to be further improved.

基金项目: 中国医科大学附属盛京医院 2020 盛京 345 人才计划(M0723)

作者简介: 胡涵硕, 女, 硕士生 E-mail: hu\_hanshuo@163.com \*通信作者: 刘晓东, 男, 博士, 副教授, 硕导 E-mail: liuxd@sj-hospital.org

**KEYWORDS:** chronic obstructive pulmonary disease; inhaled triple therapy drugs; Web of Science; CiteSpace; VOSviewer; bibliometrics

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的发病率、死亡率和社会经济负担持续受到关注, 上升趋势受吸烟习惯、职业暴露等因素影响明显<sup>[1-2]</sup>。近期一项分析过去 30 年全球 COPD 死亡率的研究表明<sup>[3]</sup>, 在大多数国家中, 男性死亡率稳步下降。尽管 COPD 的负担有所减轻, 但在社会人口学指数较低的国家中, 仍是一个尤为重要的公共卫生问题。

吸入性三联药物由长效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂(long-acting  $\beta_2$  agonist, LABA)、长效胆碱能受体拮抗剂(long-acting muscarinic antagonist, LAMA), 以及吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 3 种不同类型药物组合而成。GOLD 指南从 2018 版起推荐中重度 COPD 患者稳定期应用三联药物以预防急性加重<sup>[4]</sup>。同时, 三联药物较临床常用二联药物存在诸多益处, 可有效降低住院率或全因死亡率<sup>[5-6]</sup>。依据吸入器数量可分为多吸入器三联药物与单吸入器三联药物 2 类, 由于多吸入器应用于临床后存在患者使用不便与依从性不佳等情况, 市场逐渐出现单吸入器药物, 目前在中重度 COPD 患者治疗中被广泛推荐。

文献计量学分析通过对检索后文献条目中的研究方向、关键词和作者等信息进行可视化分析, 快速了解相关学术领域的发展脉络以及前沿热点。本研究关注 COPD 吸入性三联治疗药物已发表文献, 对其发展历史、核心内容、前沿领域进行梳理和计量学分析, 以获取更全面信息。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

检索英文 Web of Science 核心合集数据库, 吸入性三联药物相关文献的检索策略如下: #1 TS=(“Triple therapy” OR “Triple Combination Preparations” OR “Triple combination” OR “ICS/LABA/LAMA” OR “Multi-inhaler” OR “Open triple” OR “MITT” OR “Single-inhaler” OR “Fixed triple” OR “SITT” OR “Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol” OR “FF/UMEC/VI” OR “Trelegy Ellipta” OR “Trelegy” OR “Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol fumarate” OR “BGF” OR “BUD/GLY/FOR” OR “Breztri Aerosphere” OR “Breztri” OR “Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium” OR “Beclomethasone dipropionate/Formoterol fumarate/Glycopyrronium

bromide” OR “BDP/FOR/GLY” OR “BDP/FF/GB” OR “Trimbow”) AND #2 TS=(“Pulmonary Disease, Chronic Obstructive” OR “Chronic Obstructive Lung Disease” OR “Chronic Obstructive Pulmonary Diseases” OR “COAD” OR “COPD” OR “Chronic Obstructive Airway Disease” OR “Chronic Obstructive Pulmonary Disease” OR “Airflow Obstruction, Chronic” OR “Airflow Obstructions, Chronic” OR “Chronic Airflow Obstructions” OR “Chronic Airflow Obstruction”)。共检索到 853 条结果, 设置筛选条件后, 纳入 403 篇文献, 文献筛选流程图见图 1。

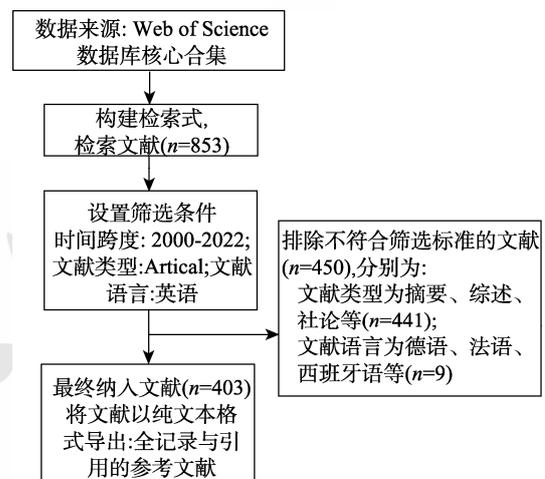


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of literature screening

### 1.2 研究工具

使用 CiteSpace 6.1.R3 与 VOSviewer 1.6.18 软件制作可视化知识图谱。陈超美教授开发的 CiteSpace 软件可将某一领域科研文献进行可视化分析, 进而发现该领域研究热点和主要研究方向<sup>[7]</sup>。VOSviewer 软件由荷兰莱顿大学科技研究中心学者 Nees Jan van Eck 与 Ludo Waltman 联合开发, 用于绘制知识图谱, 可对关键词、作者、国家等文献数据进行可视化分析<sup>[8]</sup>。本研究基于 CiteSpace 和 VOSviewer 2 种影响力较高的分析工具, 对 2000 年以来全球各国发表的 COPD 吸入性三联药物相关文献进行计量学分析。

### 1.3 研究方法

运用 Web of Science 统计 COPD 吸入性三联药物发表文献数量, 使用 Excel 2016 对纳入文献进行年发文量分析并绘制折线图。作者团队及合作

方面, 绘制 CiteSpace 网络图。依据普赖斯定律计算核心作者数量, 该定律认为某领域半数论文由一群高生产能力作者所撰写<sup>[9]</sup>, 公式  $N=0.749 \times (\eta_{\max})^{1/2}$ , 其中  $\eta_{\max}$  代表发文量最多作者所发表论文数量, 发文量  $>N$  篇的作者即为核心作者。科研机构聚类及合作方面, 运用 CiteSpace 软件进行聚类分析。发文期刊关系方面, 运用 VOSviewer 软件绘制聚类视图, 相同颜色代表研究的主题相同或近似, 节点间的连线代表存在合作关系。本研究后半部分聚焦关键词, 关键词代表文章的核心内容, 对纳入文献关键词进行分析可发现该研究领域的主题与热点。运用 VOSviewer 软件制作密度视图, 图谱节点亮度与关键词出现频次相关, 节点越亮代表频次越高, 研究热度较高。运用 CiteSpace 软件的 TimelineView 和 Burstness 功能绘制关键词时间线视图与突显分析, 时间线图可展现各聚类演变的时间跨度和研究进度, 关键词突显分析反映该领域的热点变化趋势, 可观测某一关键词在短期内的兴起或衰落情况。

参数设置方面, 在 CiteSpace 软件中分别以作者(Author)、机构(Institution)和关键词(Keyword)作为研究节点绘制相应图谱, 时间跨度选择 2000—2022 年, 以 1 年为一时间切片 (# Years Per Slice); 连接(Links)中, 强度(Strength)设为 Cosine 相似度算法, 范围(Scope)设为 Within Slices。设置筛选标准(Selection criteria) g-指数(g-index)中  $k=25$ ,  $k$  值大小与图谱中出现节点数成正比; Top  $N=50$ , 即每个时间切片中提取 50 个频次最高的条目; Top  $N\%=10.0\%$ , 即每个时间切片中频率在前 10% 的节点能够被可视化。为避免初期可视化结果杂乱, 采用寻径(Pathfinder)网络算法对整个网络图进行修剪以突出重要结构特征, 其余参数保持默认值。在 VOSviewer 软件中分别以期刊(Journal)、国家(Country)和关键词(Keyword)作为研究节点绘制相应图谱, 设置最小共现阈值为 1~4 不等, 使所得结果呈现最佳效果。归一化方法(Normalization Method)采用关联强度(Association strength)对关键词进行共现网络图分析; 布局方面, 吸引力(Attraction)设置为 0, 排斥力(Repulsion)设置为-9, 使节点分散均匀, 增加辨识度。

## 2 结果

### 2.1 发文趋势

文献数量的年度分布截至 2022 年 8 月 1 日,

共纳入相关文献 403 篇。在 Web of Science 核心合集数据库中, 与 COPD 吸入性三联药物相关文献首发于 2001 年, 年度发文量见图 2, 三联药物相关研究总体呈现增长趋势。2001—2013 年为该领域研究初始阶段, 文献发文量较少且增长缓慢; 随着单吸入器三联药物开启研制, 同时自 18 版 GOLD 指南对症状多、高风险 COPD 患者稳定期推荐应用吸入性三联药物<sup>[4]</sup>, 该领域关注度逐年增加。2014—2021 年为快速发展阶段, 2021 年发文量达最高峰(69 篇)。以年份为自变量, 每年发文量为因变量, 对 2013—2021 年文献数目进行回归分析, 得到  $R^2=0.9246$ , 证明模型对数据的拟合程度较好, 同时可以预见, 随着时间的推移, 三联药的相关研究将越来越受到重视, 未来的研究将有明显的增加趋势。

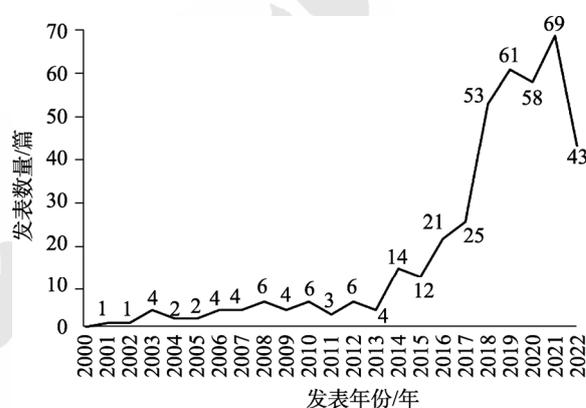


图 2 2000—2022 年 COPD 三联药物文献年度发文量分布  
Fig. 2 Distribution of annual publication volume of literature on triple drug therapy for COPD from 2000 to 2022

### 2.2 核心作者与合作网络分析

参与 COPD 三联药物文献研究的学者有 652 位, 发文量排名前 10 的作者见表 1, SINGH D 为发文量最多的作者(37 篇)。根据普赖斯定律确定  $N=4.56$ , 故将发文量  $\geq 5$  篇定为文献核心作者, 得到 57 位核心作者, 总发文数为 212 篇, 占总文献量的 52.6%, 符合普赖斯定律要求。利用 Citespace 构建核心作者网络展示, 见图 3。核心作者形成以 SINGH D、LIPSON D、MARTINEZ F、MIRAVITLLES M、CAZZOLA M 等人为中心的研究团队, 同时跨团体间的合作联系也相对较多。结果显示, Web of Science 中 COPD 三联药物治疗研究大部分来自国外作者, 在该领域发挥了核心作用, 其中美国作者在前 10 名中占据 6 个席位。核心作者发文以近 5 年居多, 展示出三联药物治疗是近年来的研究热点。结果见表 1 和图 3。

表 1 COPD 吸入性三联药物研究前 10 位核心作者信息

Tab. 1 Information on the top 10 core authors of the COPD inhaled triple therapy drug study

作者姓名	工作单位	发文章/篇	突现 启示年	突现 结束年	突显 强度
SINGH D	The Centre for Respiratory Medicine and Allergy, Manchester University NHS Foundation Hospital Trust, University of Manchester, Manchester, UK	37	2017	2022	3.63
LIPSON D	Clinical Sciences, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvania, PA, USA; Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, PA, USA	31	2020	2022	3.84
MARTINEZ F	Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA	24	2020	2022	4.45
DORINSKY P	Formerly of AstraZeneca, Durham, NC, USA	22	2018	2022	5.17
ISMAILA A	Value Evidence and Outcomes, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA; Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada	18	2018	2022	3.19
MIRAVITLLES M	Pneumology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain	17	2015	2018	2.09
CRINER G	Lewis Katz School of Medicine, Temple University, Philadelphia, PA, USA	17	2019	2022	5.16
DRANSFIELD M	Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Lung Health Center, University of Alabama at Birmingham, AL, USA	16	2020	2022	2.45
FERGUSON G	Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan, Farmington Hills, MI, USA	15	2018	2022	3.51
HALPIN D	University of Exeter Medical School, College of Medicine and Health, University of Exeters, Exeter, UK	15	2019	2022	4.54

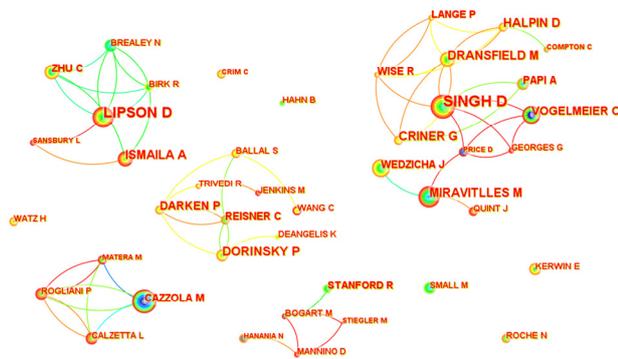


图 3 作者合作网络图  
Fig. 3 Author collaboration network map

2.3 科研机构合作聚类分析

相关研究机构共有 182 家，自 2000 年以来发表文章数量占比前 10 的科研机构汇总见表 2。从空间角度看，各机构未出现较强的地域内集聚现象，国家内部或国际均存在合作关系，跨区域合作丰富，具有较高的广泛性。合作群体多由药企研究所、大学及其附属医院构成。GlaxoSmithKline(71 篇)、AstraZeneca 和 The University of Manchester (各 36 篇)、University of Pennsylvania(29 篇)、McMaster University(20 篇)等为主要研究机构代表，与前 5 名核心作者所在工作单位基本吻合，且前 10 家科研机构发文章合计 270 篇，占总文献量 67.0%，份额庞大。

科研机构合作聚类图见图 4。用 CiteSpace 对机构聚类形成可视化图谱，可显示每个聚类的节点数、轮廓值、生成年份。使用软件内对数似然率(Log-likelihood rate, LLR)算法对关键词进行聚类，可得到 39 个聚类模块。软件提供聚类模块值 Q 值(Modularity Q)和聚类加权平均轮廓值 S 值

表 2 发文章前 10 家科研机构

Tab. 2 Top 10 scientific research institutions in terms of number of publications

机构	发文章/篇
GlaxoSmithKline	71
AstraZeneca	36
The University of Manchester	36
University of Pennsylvania	29
McMaster University	20
University College London	18
Temple University	16
Imperial College London	16
The University of Alabama at Birmingham	14
University of Leicester	14

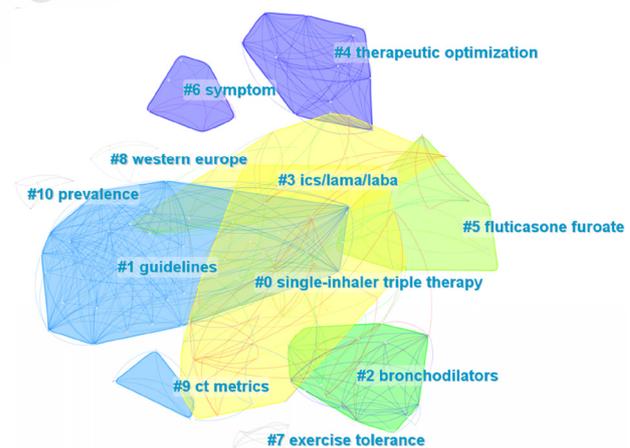


图 4 科研机构合作聚类图  
Fig. 4 Clustering map of research institutions cooperation

(Weighted mean silhouette S), 用于评估图谱结构和聚类的清晰度<sup>[10]</sup>, 通常  $Q>0.3$  代表聚类结构显著;  $S>0.7$  代表聚类结果令人信服。本图谱中  $Q=$

0.539 1、 $S=0.762 1$ ，证明聚类内部各机构研究同质性高，图谱效果较为理想。

聚类总结见表 3，仅对前 10 项进行展示，其中#0 single-inhaler triple therapy、#1 guidelines、#2 bronchodilators、#3 ics/lama/laba、#4 therapeutic optimization、#5 fluticasone furoate 的节点数均>10，代表关注此关键词的机构>10 家，各机构研究集中于 COPD 的病理生理学、指南准则、药物剂型与种类。并且，有 34 家机构开展单吸入器三联疗法的研究，该聚类标签于 2017 年出现，证实其在三联治疗药物中的显著地位与前沿性。在前 10 项聚类中，4 项与药品相关，如支气管扩张剂、氟替卡松等；另有 5 项关注 COPD 疾病管理与预后，如准则、治疗优化、运动耐力与 CT 指标等结局，与主题相关性较高，联系紧密。

#### 2.4 发文期刊关系网络图及发表国家分析

发文量前 10 名的期刊依次为：*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*、*Respiratory Medicine*、*Respiratory Research*、*Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*、*COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*、*Advances In Therapy*、*Expert Review of Respiratory Medicine*、*Chest*、*Npj Primary Care Respiratory Medicine* 以及 *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*；排名第一的《国际慢性阻塞性肺疾病杂志》发表吸入性三联药物相关文献数高达 97 篇，多数期刊与 COPD 或呼吸领域联系紧密，其结果的专业性与可靠程度较高。结果见图 5。

同时，对发文量前 10 名国家进行统计，依次为美国、英国、意大利、德国、加拿大、瑞典、

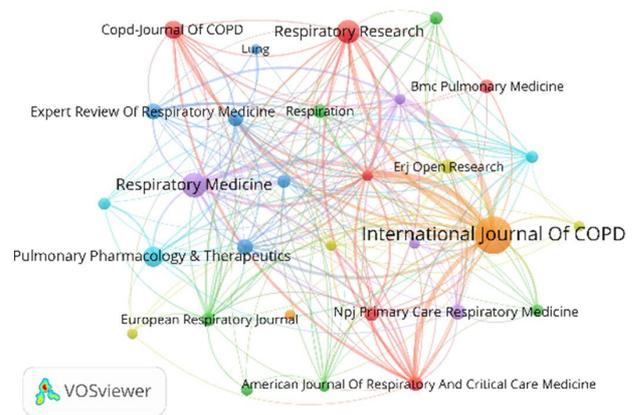


图 5 发文期刊关系网络图  
Fig. 5 Publishing journal relationship network map

西班牙、中国、法国与日本。美英两国发文总量高达 308 篇，为全部文献数目的 76.4%，而中国发文量 37 篇位列第八名，仍有进步空间。美英意德等国研究起步较早，其余国家文献以近 5 年居多。

#### 2.5 关键词密度视图分析

所纳入文献共涉及 1 255 个关键词，利用 VOSviewer 绘制关键词密度视图，共包含 206 个共现频率>4 的高频关键词，见图 6。出现频率前 10 位的关键词依次为 obstructive pulmonary-disease、COPD、triple therapy、double blind、exacerbations、tiotropium、chronic obstructive pulmonary disease、parallel-group、inhaled corticosteroids、efficacy。密度视图用来快速观察重要领域关键词及研究密度情况，图谱中关键词密度越高，颜色越接近明黄色乃至红色；密度越小则趋近为蓝色。密度大小依赖于周围区域关键词的数量以及重要性。由图 6 可观察到出现频率前 10 的关键词处于图中明黄色区域中，以 COPD 疾病、三联治疗、临床试验、药物剂型等作为关键词的文献占比较高。

表 3 科研机构合作聚类总结

Tab. 3 Summary of clustering of scientific research institutions cooperation

聚类 ID	节点	轮廓值	生成年份	聚类标签	主要机构
#0	34	0.937	2017	Single-inhaler triple therapy	GlaxoSmithKline, The University of Manchester
#1	22	1	2015	Guidelines	Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario Doctor Peset
#2	21	0.897	2016	Bronchodilators	Imperial College London, Hospital Universitari Vall d'Hebron
#3	15	0.951	2015	ICS/LAMA/LABA	Pulm Res Inst Southeast Michigan, Weill Cornell Medicine
#4	12	1	2014	Therapeutic optimization	University of Barcelona, University of Tubingen
#5	11	0.971	2013	Fluticasone furoate	University of Parma, Chiesi Farmaceutici SpA
#6	8	1	2013	Symptom	Keio University, Shinshu University
#7	5	1	2008	Exercise tolerance	Grosshansdorf Hospital, AstraZeneca R&D
#8	4	1	2006	Western europe	Monash University, The University of Adelaide
#9	4	1	2015	CT metrics	Harvard University, Brigham and Women's Hospital



要包括设立平行对照组、IMPACT 试验、血嗜酸性粒细胞数、生物标志物等；治疗方式为干粉吸入器、多吸入器三联疗法、单吸入器三联疗法等；主要结局指证关注患者负担、治疗费用、治疗风险、生存率、有效性等。

对关键词进行突现分析，以 1 年为一个时区划分。选取出现频率前 20 的关键词进行首次发文激增起始年及衰减的结束年突现探测，结合时区图分析，大致可分为 3 个阶段：①2003—2015 年，探究 COPD 病理过程及相应生活质量影响，为药物治疗和吸入器种类的起步阶段，研究多为单药与单吸入器；②2016—2018 年，集中于三联药物及随机对照试验等临床研究，结局指标关注肺功能和血嗜酸性粒细胞数，药物与试验文献数量逐渐增多，较前进展明显；③2019 年至 2022 年，发病机制及病理研究愈发深入，关注患者经济负担与维持治疗研究增多，并且提出组合治疗的理念，注重死亡率的降低，患者个体的重要性与人文的关怀程度逐步加强。结果见图 8。

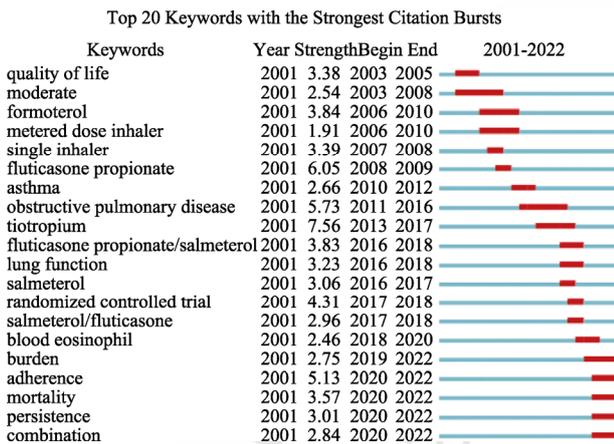


图 8 关键词突现年份图

Fig. 8 Keyword emergence year chart

### 3 讨论

#### 3.1 核心作者及团队

通过对 Web of Science COPD 吸入性三联药物研究的核心作者发文及合作网络分析，以 SINGH D、LIPSON D、MARTINEZ F、MIRAVITLLES M、CAZZOLA M 等为代表的研究团队在该领域发挥核心作用，形成了以 GlaxoSmithKline、AstraZeneca 和 The University of Manchester、University of Pennsylvania、McMaster University 等主要研究机构为中心的 5 个较大作者合作平台。

SINGH D 为首的团队，研究方向以 COPD

疾病的防治指南、二联疗法或三联疗法研究为主<sup>[11-13]</sup>。以 LIPSON D 为核心的研究团队，主要探索三联药物氟替美维(Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate, FF/UMEC/VI)临床效果及与二联药物的差异<sup>[5,14-15]</sup>。MARTINEZ F 等研究者探寻三联药物布地格福在临床试验中是否发挥治疗 COPD、延长质量生命年的作用<sup>[6,16-17]</sup>。以 MIRAVITLLES M 为核心的合作团队关注 COPD 的病理生理学、临床治疗的负担与个性化治疗等<sup>[18-20]</sup>。CAZZOLA M 所在团队探究 COPD 合并其他疾病时用药策略、COVID-19 大背景下 COPD 患者的管理,以及各类临床治疗药物的效果评估<sup>[21-22]</sup>。各作者团队内部与团队间合作均较多,全球合作紧密,学术交流互动较多,但中国的团队展露较少,中国有近亿名 COPD 患者,及时开展新领域研究有利于提升临床治疗效果。

#### 3.2 发文期刊与被引文献

发文期刊方面,多属于中国科学院文献情报中心期刊分区 3 区,其中也不乏 *Chest* 等 1 区期刊,文献多限制于呼吸领域乃至 COPD 相关领域,可选择范围小。关注被引文献可快速了解文献内容与质量。通过 VOSviewer 软件,引用量前 5 的文献被引用次数为 76~129 次,研究时长多为 26 周或 52 周的不同药物的临床试验,突出临床试验在药物研究、应用与开发中的重要价值。

LIPSON D 团队开展的 FULFIL 试验,对比 FF/UMEC/VI 与布地奈德/福莫特罗在治疗 COPD 患者肺功能方面的疗效,FF/UMEC/VI 较后者出现有统计学意义的好转<sup>[14]</sup>;Lipson 等<sup>[5]</sup>对 FF/UMEC/VI 与 FF/VI、UMEC/VI 也进行安全性对比,结果显示 FF/UMEC/VI 组的中重度加重率每年仅为 0.91,严重恶化住院的年发生率等较对照组更低,该试验命名为 IMPACT。Singh 等<sup>[13]</sup>的 TRILOGY 项目评价三联药物倍氯福格(Beclometasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrrolate, BDP/FF/GB)与 BDP/FF 二联药物治疗 COPD 的疗效,前者较后者疾病急性加重减少 23%,不良事件报告数类似。Vestbo 等<sup>[23]</sup>的 TRINITY 试验关注 BDP/FF/GB 与噻托溴铵、BDP/FF+噻托溴铵的疗效,BDP/FF/GB 的肺功能改善效果与疾病急性加重发生率优于单药,且不逊于组合用药。Calverley 等<sup>[24]</sup>进行的 3 年试验重点关注沙美特罗+丙酸氟替卡松

与安慰剂、沙美特罗、丙酸氟替卡松全因死亡率的不同,但数据差异无统计学意义。此篇文献也被广泛讨论与引用,体现出阴性结果的试验同样有着推动学科发展的作用。

### 3.3 关键词分析

从高频关键词及关键词聚类分析可知,COPD 相关三联治疗药物的研究主要集中在以下 3 个方面: COPD 病理生理学、三联药物相关临床试验、吸入药物剂型。

**3.3.1 COPD 病理生理学** 在 21 世纪初期已认为 COPD 与终生暴露于吸入的有毒气体、颗粒及适应性炎症免疫反应有关<sup>[25]</sup>。在治疗方面提倡戒烟、长期吸氧,以及肺移植、肺减容手术等外科手术<sup>[26]</sup>,但对于药物的应用仅停留于单用 LABA 或 LABA+ICS 组合的初期应用。而 20 年后的现在,组学成像技术的创新为了解 COPD 提供更有效方案,吸入性三联药物与生物标志物等新策略使治疗取得进展。同时,在 COVID-19 大流行时期,COPD 患者不但较健康人群面临更高的严重疾病风险,而且可能受到医疗保健服务中断与社会孤立的负面影响<sup>[27]</sup>。

**3.3.2 吸入性三联药物与相关临床试验研究** 除上述被引文献以外,相关 III 期临床试验还包括 BDP/FF/GB 的 TRIBUTE<sup>[28]</sup>项目,以及与布地格福相关的 ETHOS<sup>[6]</sup>和 KRONOS<sup>[29]</sup>项目,多为随机、双盲、多中心、平行组研究。随着近两年三联药物的上市及临床应用的推广后,真实世界研究也逐渐出现,以布地奈德为基础的三联疗法,与基于氟替卡松的三联疗法均有效减少疾病恶化<sup>[30]</sup>。预防 COPD 加重方面,LAMA+LABA 组合通常与 LAMA+LABA+ICS 一样有效。对于嗜酸性粒细胞增多或加重频繁的患者而言,应避免严重肺炎的发生,不伴有 ICS 的 LAMA+LABA 治疗方案更为可取<sup>[31]</sup>。

**3.3.3 药物吸入器技术与种类** 吸入器依从性的差异间接导致了单吸入器三联药物的产生,有关药物吸入器的研究也随之增多。布地格福的药理学显示,连续给药 7 d 后稳态药理学参数和 KRONOS 项目 24 周后的药理学参数相似<sup>[32]</sup>,表明其连续使用的稳态性,同时未出现药物与药物或制剂内药理学相互作用。另有研究应用功能性呼吸成像技术估算吸入药物的肺沉积,因小气道功能障碍与不良临床结局之间存在明显的相关性,故而在 COPD 吸入治疗中,小气道沉积有着

重要意义。BDP/FF/GB 3 种成分(ICS、LABA 和 LAMA)的中心与外周(小气道)沉积的比率均<1,表明外周大于中心沉积,且 3 种成分外周沉积均高于 FF/UMEC/VI<sup>[33]</sup>,证实 BDP/FF/GB 的超细颗粒气溶胶技术的优势。但患者在被训练使用各类型干粉吸入器后,FF/UMEC/VI 吸入器(ELLIPTA 易纳器)的严重错误率更低<sup>[34]</sup>。

## 4 结语

综上所述,COPD 吸入性三联药物发展不到 30 年,领域内总体发文量相对较少,在 Web of Science 库中中国发文量位居世界第八,距美英等国仍有较大差距。相关三联药物的原研药以美英等国公司为首,国内以应用性或循证研究居多。本研究对 COPD 吸入性三联药物领域历史进展及热点进行了全面分析,但仍存在一定的不足,如 2022 年的文献尚未被全部纳入,可能遗漏最新研究与发现,后续仍需持续关注相关发表文献,以了解该研究领域的最新进展。

## REFERENCES

- [1] GRAHN K, GUSTAVSSON P, ANDERSSON T, et al. Occupational exposure to particles and increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A population-based cohort study in Stockholm, Sweden[J]. *Environ Res*, 2021(200): 111739.
- [2] LANGE P, AHMED E, LAHMAR Z M, et al. Natural history and mechanisms of COPD[J]. *Respirology*, 2021, 26(4): 298-321.
- [3] MEI F, DALMARTELLO M, BONIFAZI M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality trends worldwide: An update to 2019[J]. *Respirology*, 2022, 27(11): 941-950.
- [4] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2018 report[EB/OL]. (2018-11-15). [www.goldcopd.org/archived-reports/](http://www.goldcopd.org/archived-reports/).
- [5] LIPSON D A, BARNHART F, BREALEY N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18): 1671-1680.
- [6] MARTINEZ F J, RABE K F, FERGUSON G T, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(5): 553-564.
- [7] SYNNESTVEDT M B, CHEN C M, HOLMES J H. CiteSpace II: Visualization and knowledge discovery in bibliographic databases[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2005(2005): 724-728.
- [8] VAN ECK N J, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping[J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523-538.

- [9] PRICE D J. Little Science, Big Science[M]. New York: Columbia University Press, 1963.
- [10] CHEN Y, CHEN C M, LIU Z Y, et al. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains[J]. Stud Sci Sci(科学学研究), 2015, 33(2): 242-253.
- [11] D'URZO A D, SINGH D, DONOHUE J F, et al. Acclidinium bromide/formoterol fumarate as a treatment for COPD: An update[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(9): 1093-1106.
- [12] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD science committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1900164.
- [13] SINGH D, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10048): 963-973.
- [14] LIPSON D A, BARNACLE H, BIRK R, et al. FULFIL trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(4): 438-446.
- [15] LIPSON D A, CRIM C, CRINER G J, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(12): 1508-1516.
- [16] MARTINEZ F J, AGUSTI A, CELLI B R, et al. Treatment trials in young patients with chronic obstructive pulmonary disease and pre-chronic obstructive pulmonary disease patients: Time to move forward[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(3): 275-287.
- [17] RABE K F, MARTINEZ F J, FERGUSON G T, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD[J]. N Engl J Med, 2020, 383(1): 35-48.
- [18] MIRAVITLLES M, CALLE M, MOLINA J, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD[J]. Arch Bronconeumol, 2022, 58(1): 69-81.
- [19] MIRAVITLLES M, CALLE M, SOLER-CATALUÑA J J. GesEPOC 2021: One more step towards personalized treatment of COPD[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2021, 57(1): 9-10.
- [20] MIRAVITLLES M, RIBERA A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 67.
- [21] CAZZOLA M, ORA J, BIANCO A, et al. Management of COPD patients during COVID: Difficulties and experiences[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(8): 1025-1033.
- [22] CAZZOLA M, ROGLIANI P, PUXEDDU E, et al. An overview of the current management of chronic obstructive pulmonary disease: Can we go beyond the GOLD recommendations?[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(1): 43-54.
- [23] VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1919-1929.
- [24] CALVERLEY P M, ANDERSON J A, CELLI B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(8): 775-789.
- [25] HOGG J C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2004, 364(9435): 709-721.
- [26] HANANIA N A. The impact of inhaled corticosteroid and long-acting  $\beta$ -agonist combination therapy on outcomes in COPD[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(3): 540-550.
- [27] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [28] PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1076-1084.
- [29] FERGUSON G T, RABE K F, MARTINEZ F J, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): A double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(10): 747-758.
- [30] SUISSA S, DELL'ANIELLO S, ERNST P. Fluticasone-based versus budesonide-based triple therapies in COPD: Real-world comparative effectiveness and safety[J]. COPD, 2022, 19(1): 109-117.
- [31] SUISSA S, DELL'ANIELLO S, ERNST P. Comparative effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD: Cohort study in real-world clinical practice[J]. Chest, 2020, 157(4): 846-855.
- [32] DUNN L J, KERWIN E M, DEANGELIS K, et al. Pharmacokinetics of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology after single and chronic dosing in patients with COPD[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2020(60): 101873.
- [33] USMANI O S, SCICHLONE N, MIGNOT B, et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020(15): 2433-2440.
- [34] COLLIER D J, WIELDERS P, VAN DER PALEN J, et al. Critical error frequency and the impact of training with inhalers commonly used for maintenance treatment in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020(15): 1301-1313.

收稿日期: 2022-08-25  
(本文责编: 李艳芳)