

药物警戒数字化研究的知识图谱分析及其启示

茅鸞对¹, 朱价^{2*} (1.浙江药科职业大学, 浙江 宁波 315000; 2.浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310052)

摘要: 目的 通过分析药物警戒数字化研究领域的文献, 总结该领域研究热点及演化趋势并提出启示。方法 在 Web of Science 数据库检索 2002—2022 年全球药物警戒数字化研究领域的核心文献, 利用 CiteSpace V 软件对其时间分布、空间分布、关键词共现、关键词聚类、关键词突现进行知识图谱分析。结果 研究共纳入 1 103 篇文献, 近 5 年发文量高速增长, 发文数量最高的国家是美国、中国、英国、法国及意大利, 发文数量最高的机构是乌普萨拉监测中心、法国国家健康与医学研究院及美国食品药品监督管理局。研究热点聚焦于药物不良反应信号检测、药物安全与风险评估、报告系统与数据库信息挖掘等方面, 未来研究趋势为探索社交媒体、深度学习、人工智能、物联网等在药物警戒中的应用。结论 药物警戒数字化研究处于发展阶段, 构建药物警戒数字生态体系、加强多元复合型人才培养力度、优化药物警戒数字化技术三大措施有助于提高药物警戒的效率和水平。

关键词: 药物警戒; 药品不良反应; 数字化; 知识图谱; CiteSpace

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)22-3009-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.017

引用本文: 茅鸞对, 朱价. 药物警戒数字化研究的知识图谱分析及其启示[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 3009-3013.

Knowledge Graph Analysis of Pharmacovigilance Digitization Research and Its Enlightenment

MAO Yangdui¹, ZHU Jia^{2*} (1.Zhejiang Pharmaceutical University, Ningbo 315000, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the research hotspots and evolution trends in the field of pharmacovigilance digitization and put forward the enlightenment by analyzing the literature in the field of pharmacovigilance digitization research.

METHODS The core literatures in the field of global pharmacovigilance digital research from 2002 to 2022 were retrieved from Web of Science database. Knowledge Graph analysis of the temporal distribution, spatial distribution, keyword co-occurrence, keyword clustering and keyword emergence of the study was performed using CiteSpace V Software. **RESULTS** A total of 1 103 articles were included in the study, and the number of publications increased rapidly in the past five years. The countries with the highest number of publications were the United States, China, Britain, France and Italy, and the institutions with the highest number of publications were the Uppsala Monitoring Center, the French National Institute of Health and Medical Research and the U.S. Food and Drug Administration. Research hotspots focused on adverse drug reaction signal detection, drug safety and risk assessment, reporting system and database information mining, etc. Future research trends were to explore the application of social media, deep learning, artificial intelligence, internet of things in pharmacovigilance.

CONCLUSION The research of pharmacovigilance digitization is in the developing stage and it's helpful to improve the efficiency and level of pharmacovigilance by constructing a digital ecosystem for pharmacovigilance, strengthening the cultivation of diversified and complex talents and optimizing pharmacovigilance digital technology.

KEYWORDS: pharmacovigilance; adverse drug reaction; digitalization; knowledge map; CiteSpace

药物警戒旨在通过收集、监测、研究、评估和评价相关信息来降低药品不良反应的发生率和严重程度^[1], 它在改善临床护理、药物监管和公共卫生以及预防批准药品的潜在危害方面发挥着重要作用^[2]。充分运用数字化技术能够有效推动药物警戒体系的运行效率与合规水平提升, 目前有许多数字技术公司或者医药企业开始探索药物警戒工作中的信息化技术开发及应用, 譬如基于大数据与人工智能(artificial intelligence, AI)算法的药

物警戒信号管理、药物警戒数据库的数据挖掘、上市后药物风险预警等^[3]。目前国内外药物警戒数字化平台逐渐崭露头角, 拜耳集团(Bayer)与简柏特集团(Genpact)合作开发药物警戒 AI 产品, 使用 AI 来加速患者安全数据监控, 希望提前发现任何潜在的与药物相关不良反应;“洞悉网络”是国内第一个使用 AI、大数据、云计算, 为中国药械企业提供综合性、一站式全生命周期安全服务的 SaaS 平台, 主要包括 HoloX[®] PVTM 临床/上市后药物

基金项目: 浙江省哲学社会科学规划项目(23NDJC446YBM、19NDJC404YBM); 浙江省药品监管系统科技计划项目(2021032)

作者简介: 茅鸞对, 女, 硕士, 副教授 E-mail: maoyangdui@126.com

*通信作者: 朱价, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: zhu_jia2008@163.com

警戒平台、HoloX[®] AI, MonitorTM 主动监测服务平台、HoloX[®] AISafteTM AI 舆情平台、HoloX[®] INTM 真实世界研究人工智能平台,即从临床到真实世界研究打通全产业链式的产品布局;太美医疗科技开发的 eSafety 平台覆盖药物警戒工作全流程,建立完整的产品安全性信息数据库,利用人工智能高质高效控制风险,保障患者用药安全。该公司基于区块链技术开发“药物安全链”,加强患者、患者家属、医师、医疗机构、第三方供应商等所有药物接触人群与制药企业之间的互动;徕博科(Labcorp)拥有的药物警戒自动化工具能够实现基本流程自动化、机器人过程自动化、认知自动化;深度智耀开发的药物警戒系统能帮助企业快速录入与上报不良反应数据、AI 智能检测及预警风险信号、提出风险管理建议,智能化撰写定期安全性风险更新报告及持有人药物警戒年度报告。

实践表明已有技术能大幅提升药物警戒工作效率,减少差错,避免漏洞的发生,当前有必要对全球药物警戒数字化研究的发展脉络及演化趋势进行梳理和研判,在此基础上提出契合中国医药行业发展阶段的药物警戒数字化实践启示。

1 数据来源和研究方法

1.1 数据来源

文献检索流程见图 1,即在 Web of Science (WOS)数据库中,选择核心合集,引文索引=ALL (SCI-EXPANDED、SSCI、CCR-EXPANDED、IC),主题=“pharmacovigilance”or “adverse drug reaction*”or “adverse reaction* of drug*”or “ADR”or “drug side-effect*”or “side effect* of drug*”AND “signal detection”or “digital”or “digital technology”or “digital technique”or “digitizing”or “digitization”or “artificial intelligence”or “AI”or “machine learning”or “deep learning”or “knowledge graph”or “big data”or “cloud computing”or “block chain”or “5G”or “internet of thing*”or “virtualization technology”or “virtual simulation”,剔除社论材料、信函、修订、数据论文、数据评论、新闻类文献,获取 2002 年 1 月 1 日—2022 年 8 月 29 日之间的 1 154 篇文献,提取完整题录信息,利用 CiteSpace V 软件除重后得到有效文献 1 103 篇。

1.2 研究方法

针对药物警戒数字化研究领域,利用 Citespace V 软件作为知识图谱的可视化分析工具,

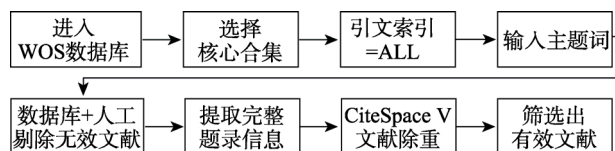


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

从文献的时间分布、空间分布、关键词共现分析、聚类分析及突现分析等方面来探索国际药物警戒数字化的研究现状、热点与演化路径。

2 数据分析和结果

2.1 药物警戒数字化研究的时间分布

该领域的发文量能够直接反映理论水平和发展速度,从 2002 年 1 月 1 日—2022 年 8 月 29 日,全球对药物警戒数字化的研究热度逐年递增,见图 2。尤其在 2018 年开始剧增,近 5 年始终保持高位产出状态,年均发文量为 131 篇,这与国际上对药物警戒体系的建设及法规制度的完善,企业对药物警戒工作的重视程度与日俱增等因素息息相关。

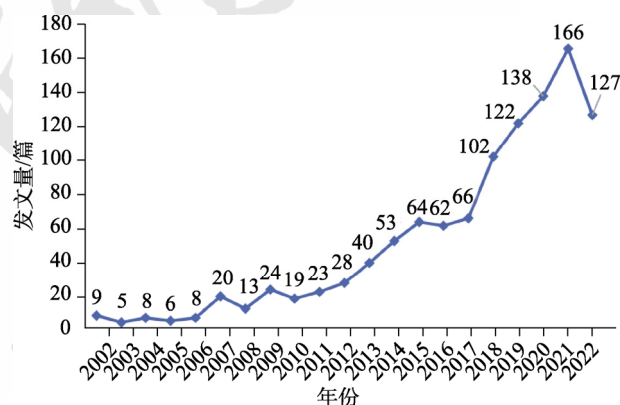


图 2 2002—2022 年药物警戒数字化研究发文量趋势

Fig. 2 Trends of publications on digital pharmacovigilance research from 2002 to 2022

2.2 药物警戒数字化研究的空间分布

以 2002 年—2022 年为时间跨度,时间切片为 1,利用寻径网络算法(Pathfinder)、修剪切片网络算法(Pruning sliced networks)和修剪合并网络(Pruning the merged network)进行裁剪,生成该研究领域的国家共现网络分析,发现文献共来自 91 个国家,其中发文数量排名前五的国家是美国(336 篇)、中国(163 篇)、英国(143 篇)、法国(113 篇)、意大利(94 篇);文献共来自 507 个研究机构,见图 3,每个节点代表一个研究机构,节点越大代表发文频率越高,其中发文数量排名前十的机构是乌普萨拉监测中心(29 篇)、法国国家健康与医学研

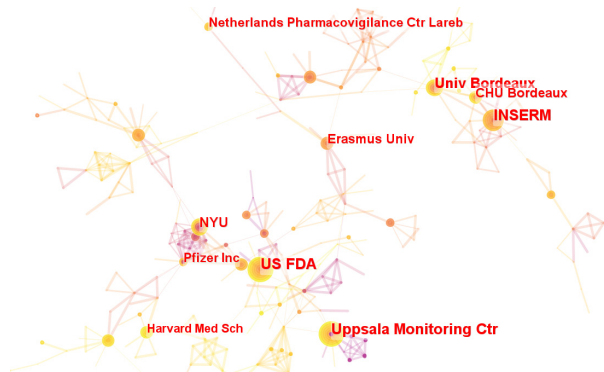


图3 药物警戒数字化研究机构共现网络

Fig. 3 Co-occurrence network of pharmacovigilance digital research institutions

究院(29 篇)、美国食品药品监督管理局(28 篇)、波尔多大学(26 篇)、纽约大学(22 篇)、波尔多高校医学中心(21 篇)、鹿特丹伊拉斯姆斯大学(20 篇)、辉瑞制药(18 篇)、荷兰药物预警中心(16 篇)、哈佛医学院(15 篇),由此可见,监管部门、高校、科研机构及企业各方均高度重视数字技术在药物警戒中的突破性应用。

2.3 药物警戒数字化研究的关键词共现分析

关键词是对文献整体的高度凝练,是文献主要内容核心词汇,通过关键词共现分析能探索该研究领域的知识结构及研究热点。利用 Citespace V 软件,选取 TOP N=50,时间切片为 1 年,节点类型选择 keyword,同样利用上述 3 种算法进行裁剪,其他选项为默认值,生成该研究领域以关键词为节点的共现网络,结果显示共有 632 个网络节点,1 199 条网络连接路径。该领域的高频关键词见表 1,研究热点集中在信号检测、药品不良反应、药物警戒、安全性、风险、系统、数据库、事件、比例失衡、药物安全等。这表明当前药物警戒工作持续攻克的重点工作在于寻求识别药物风险信号并开展风险预警的技巧,探索药物监测信息精准高效上报系统的方法,挖掘与利用国内外各个数据库呈现的风险信息等方面。

2.4 药物警戒数字化研究的关键词聚类分析

在关键词共现的基础上进行关键词聚类分析,最终得到 43 个聚类簇,模块值 Modularity=0.834 6(模块值>0.3,意味着聚类结构显著),聚类平均轮廓 Weight Mean Silhouette=0.917 7(聚类平均轮廓值 S>0.7 意味着聚类令人信服^[4]),Harmonic Mean(Q, S)=0.874 2 表明本次分析所形成的聚类网络结构显著且可信。关键词聚类的可视化结果(K=10)见图 4,基于关键词的对数似然比法得到的

表 1 药物警戒数字化研究的高频关键词

Tab. 1 High frequency keywords of pharmacovigilance digitization research

序号	关键词	词频	中心度
1	信号检测	319	0.07
2	药品不良反应	263	0.04
3	药物警戒	242	0.07
4	安全性	124	0.17
5	风险	119	0.31
6	系统	110	0.05
7	数据库	97	0.04
8	事件	90	0.09
9	比例失衡	79	0.06
10	药物安全	67	0.36

聚类簇及关键词举例情况如下: #0 药品(药品、不良反应、信息、病例), #1 药物不良反应报告系统(药物不良反应报告系统、报告比值比、不良反应事件), #2 药师(药师、医师、自发报告、风险管理), #3 药物安全(药物安全、美国 FDA、系统)、#4 物联网(物联网、远程广域网、自适应数据速率、流动性)、#5 提取(提取、社交媒体、情感分析、信号检测)、#6 AI(AI、药物研发、文本挖掘技术、药物、系统药理学)、#7 深度学习(深度学习、自然语言处理、关系提取、数据挖掘、特征提取)、#8 保健(保健、不良反应、移动医疗、本体论、获益-风险评估)、#9 结肠镜检查(结肠镜检查、结肠筛查、结肠癌)。

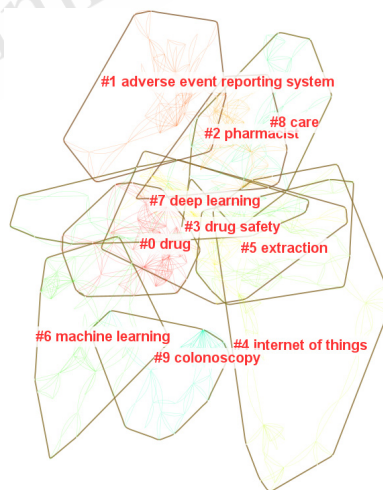


图4 药物警戒数字化研究的关键词聚类分析

Fig. 4 Keyword clustering analysis of pharmacovigilance digitization research

上述结果表明,二十年来许多研究集聚于探索在药物警戒工作中如何利用信息技术、AI、物联网等数字化技术提高药物安全监测能力,其中至关重要的工作便是寻找精准有效的信号检测方

样方差和报告偏倚^[11]，这对人类用药安全影响较大，可能使得公众陷入未知风险。究其根本原因是缺乏药物警戒专业化人才，在数字技术盛行的当下，建议适当增加教育投资，多培养掌握医学、流行病学、药理学、临床药学、数字技术、医学信息学、统计学、伦理学等跨学科复合型实用人才，尽可能增加专业化培训机会，提高药物警戒专业水平。同时要求其具备国际视野，长期监测国内外药品不良反应数据库、文献及医疗电子健康档案等信息，提高药物安全风险敏锐度，能够利用 AI、远程医疗等工具识别风险信号，判断药物与不良事件之间的关联，具备技术工具使用技巧，能够利用专业知识和能力辨析数字技术工具结果的真实性和有效性。

3.3 优化药物警戒数字化技术

目前药物警戒数字化发展仍在初级阶段，不断优化与迭代数字技术势在必行。首先，需要提升技术融合度，提高新技术与新方法的运营效能，技术必须是紧密结合药物警戒不同应用场景，让机器在获取更多专业知识的基础上更好地训练，加强信号检测能力，提高风险预警效能。提高药物警戒数字化载体的可及性，降低数字技术平台应用门槛，相关软件或数据库在设计时界面应更为友好，使用更为便捷，以便大幅提升报告自主性及报告效率；其次，建议国家出台药物警戒数字技术指导原则等规范性文件，统一规定药物警戒数据的集成、标注及规范化工作，引导行业提高数据标注质量、数据处理能力及智能技术的规范性。例如，美国药物警戒哨点实施中心合作机构利用通用数据模型实现以相同的标准化计算机程序对数据进行处理^[12]。充分利用世界卫生组织 VigiBase 数据库、美国 FAERS 数据库、日本 JADER 数据库、欧盟 EudraVigilance 数据库等资源，结合现有成熟数字化平台，加强数据库隐私保护^[13]。最后，要尽可能避免技术偏差带来的可能后果与危害，因为偏差会使药品不良反应案例和药物警戒信号的解释变得困难。因此需尽可能广泛采集不同类型人群的数据，提高数据库的数据质量，引入严格的算法审计，借鉴国际先进技术，实现公平、可信任、可解释的技术创新。

4 小结

在医药产业数字化转型的攻坚之际，药物警戒工作在融合数字技术之后，将大幅提升药物安全监测效率，增加药物风险信号识别能力，让警戒工作参与者从繁重的信息填报与统计工作中解脱出来，拥有更充沛的时间聚焦于评估药物本身带给患者

的受益效果，监控可能引发的安全风险，提高患者医疗保健质量和水平。数字技术纷繁复杂，技术本身需要不断革新与进步，譬如解决技术偏差、提升结果可解释性、提高精准度及鲁棒性等问题。在完善中国药物警戒法规体系的基础上，建议多开展跨国界、跨地域、跨人种的药物警戒成果与经验交流，包括法规与政策的借鉴，多方数据的共享与验证^[14]，数字技术开放源码的共用等。建议利用数字技术打造高效便捷的药物警戒管理系统，逐步实现药物风险管理的精准化、规范化，从根本上做到“以患者为本”，保障用药安全。

REFERENCES

- [1] ZLUO Y, THOMPSON W K, HERR T M, et al. Natural language processing for EHR-based pharmacovigilance: A structured review[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(11): 1075-1089.
- [2] ZHANG Y J, CHEN H, YANG Y. Preliminary thinking on the establishment of China's future pharmacovigilance system[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2021, 30(22): 2017-2023.
- [3] HAUBEN M, HARTFORD C G. Artificial intelligence in pharmacovigilance: Scoping points to consider[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(2): 372-379.
- [4] ARYADOUST V, ZAKARIA A, LIM M H, et al. An extensive knowledge mapping review of measurement and validity in language assessment and SLA research[J]. *Front Psychol*, 2020(11): 1941.
- [5] GAO Y, DUAN W J, RUI H X. Does social media accelerate product recalls? evidence from the pharmaceutical industry[J]. *Inf Syst Res*, 2022, 33(3): 954-977.
- [6] BOLLEGALA D, MASKELL S, SLOANE R, et al. Causality patterns for detecting adverse drug reactions from social media: Text mining approach[J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2018, 4(2): e51.
- [7] SLOANE R, OSANLOU O, LEWIS D, et al. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(4): 910-920.
- [8] XIN Y, LI F Q, LI Z F. Knowledge graph and evolution research of China's digital economy research—Analysis based on bibliometric methods[J]. *Price Theory Pract*(价格理论与实践), 2022(3): 63-67, 203.
- [9] WANG G P. Research on knowledge system of pharmacovigilance system[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2022, 39(13): 1755-1761.
- [10] MOCKUTE R, DESAI S, PERERA S, et al. Artificial intelligence within pharmacovigilance: A means to identify cognitive services and the framework for their validation[J]. *Pharmaceut Med*, 2019, 33(2): 109-120.
- [11] TATONETTI N P, YE P P, DANESHJOU R, et al. Data-driven prediction of drug effects and interactions[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(125): 125ra31.
- [12] SHEN C Y, QIU M Z, GU M, et al. Pharmacovigilance research based on big data: The latest research progress of the US Food and Drug Administration and enlightenment to China[J]. *Pharm Care Res*(药学服务与研究), 2021, 21(5): 389-391.
- [13] LI Z Y, JING Y X, LI C X, et al. Research and experience reference of foreign typical pharmacovigilance database[J]. *Chin J Drug Eval*(中国药物评价), 2021, 38(4): 265-273.
- [14] LIANG L, HU J, SUN G, et al. Artificial intelligence-based pharmacovigilance in the setting of limited resources[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(5): 511-519.

收稿日期: 2022-08-31
(本文责编: 沈倩)