·论　著·

肾脏替代治疗患者中万古霉素使用研究的文献计量和可视化分析Δ

范淑盼[1*],谢文敏[1,2],陈美琪[1],丁　楠[1#1],王　卓[1,2#2](1.海军军医大学第一附属医院药剂科,上海　200433;2.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院,沈阳　110016)

中图分类号　R978.1　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2024)05-0513-07
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.001

摘　要　目的:探讨肾脏替代治疗患者中万古霉素使用研究领域的现况和趋势。方法:基于 Web of Science Core Collection,对2007年1月1日至2023年10月11日发表的肾脏替代治疗患者中万古霉素使用研究的相关文献进行检索。采用 VOSviewer 和 CiteSpace 软件进行文献计量学和可视化分析,涉及发表趋势、地理分布特征、作者及机构、期刊分布特征和关键词信息等。结果:共纳入747篇文献。2007年以来,相关领域发文量波动上升,美国(264篇)是发文量最多的国家,其次为澳大利亚(76篇)和中国(71篇)。昆士兰大学(49篇)出版物最多。Jason A Roberts(24篇)、David W Johnson(19篇)和 Jeffrey Lipman(19篇)是发文量居前3位的作者。《Peritoneal Dialysis International》(47篇)是发表相关文献最多的期刊。近年来的关键词聚焦于急性肾损伤、给药方案、治疗药物监测、群体药动学以及连续肾脏替代治疗等主题。结论:肾脏替代治疗患者中万古霉素的最佳使用剂量尚不清楚。通过治疗药物监测及群体药动学建模等方法,给予患者合适的给药方案,从而达到抗感染疗效并规避不良反应是该领域的热点和趋势。我国的研究机构与国际间缺乏紧密的合作交流。

关键词　肾脏替代治疗;万古霉素;文献计量学;给药剂量;治疗药物监测

Bibliometric and Visual Analysis of Vancomycin Use in Patients with Renal Replacement Therapy Δ

FAN Shupan[1], XIE Wenmin[1,2], CHEN Meiqi[1], DING Nan[1], WANG Zhuo[1,2](1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Navy Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To explore the current status and trends on vancomycin use in patients with renal replacement therapy. METHODS: Based on the Web of Science Core Collection, literature related to vancomycin use in patients with renal replacement therapy published from Jan. 1st, 2007 to Oct. 11th, 2023 was searched. Bibliometric and visualization analysis were performed by using VOSviewer and CiteSpace software, including publication trends, geographic distribution characteristics, authors and institutions, journal distribution characteristics, and keyword information. RESULTS: A total of 747 publications were included. Since 2007, the number of publications in related fields had fluctuated and increased, with the United States (264 publications) being the country with the most publications, followed by Australia (76 publications) and China (71 publications). The University of Queensland (49 publications) had the most publications. Jason A Roberts(24 publications), David W Johnson (19 publications) and Jeffrey Lipman (19 publications) were the top 3 authors with the highest number of publications. *Peritoneal Dialysis International* (47 publications) was the the journal that had published the most relevant literature. Keywords in recent years had focused on topics such as acute renal injury, dosing regimens, therapeutic drug monitoring, population pharmacokinetics, and continuous renal replacement therapy. CONCLUSIONS: The optimal dose of vancomycin in patients on renal replacement therapy is unknown. It is a hot topic and trend in the field to give patients the appropriate dosing regimen through therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic modeling to achieve anti-infective efficacy and avoid adverse drug reactions. There is a lack of close cooperation and communication between Chinese research organizations and the international community.

KEYWORDS　Renal replacement therapy; Vancomycin; Bibliometrics; Dosing regimens; Therapeutic drug monitoring

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82300017);海军军医大学第一附属医院"十四五"学科固海计划项目(No. GH145-38)
* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:fansp066@163.com
# 通信作者1:主管药师。研究方向:药剂学。E-mail:609123572@qq.com
# 通信作者2:主任药师,博士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:wangzhuo088@163.com

肾脏替代治疗(renal replacement therapy,RRT)是慢性肾脏疾病和急性肾损伤患者常用的治疗手段,治疗模式包括腹膜透析、间歇性血液透析、延长间歇性 RRT 以及连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT),具有减轻水肿、维持电解质平衡、清除尿素和肌酐等代谢废物以及清除感染引起的炎症介质的作用[1-2]。感染是 RRT 患者常见的并发症,病死率高,且阳性菌感染较为常见[3-4]。相关指南指出,RRT 患者发生感染时,应考虑耐药阳性菌,并选用能覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的药物,如万古霉素[5-6]。万古霉素是糖肽类抗菌药物,可抑制革兰阳性菌的细胞壁合成,对 MRSA 感染具有良好的治疗作用,是耐药阳性菌感染的一线治疗药物[7]。由于万古霉素的治疗窗窄,个体差异大,剂量过大会导致肾毒性、耳毒性等严重的不良反应风险;而剂量不足会导致亚治疗浓度,影响抗感染治疗效果,并易产生细菌耐药。在实际临床对 RRT 患者的治疗中,万古霉素常存在剂量不足和过度用药的情况[8-9]。因此,需要对该类患者万古霉素的使用量进行准确控制。目前,该领域的研究热度不减,不断有机构在探索 RRT 患者中万古霉素的精确使用。因此,有必要对该领域科学出版物的质量、研究的重点和趋势进行统计和定量分析。文献计量分析是指利用数学和统计学方法对所有知识载体进行定量分析的交叉学科,可以为读者提供客观的领域发展趋势和前沿热点,并为进一步研究指明新的重点和突破口[10-11]。本研究旨在通过优势互补的 VOSviewer 和 CiteSpace 2 个文献计量学软件[12],分析 RRT 患者中万古霉素使用情况,确定 2007 年以来的研究趋势和前沿热点,为后续研究提供建议和参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

对 Web of Science 核心数据集进行检索,检索时间为 2007 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 11 日。具体检索策略:数据库 = Web of Science Core Collection;主题 1 =“vancomycin”,主题 2 =“RRT” OR “renal replacement therapy” OR “dialysis” OR “CRRT” OR “continuous renal replacement therapy” OR “hemofiltration” OR “hemodiafiltration” OR “haemodialysis” OR “hemodialysis”。所有电子检索都在同一时间进行(2023 年 10 月 11 日),以尽可能避免引文率的变化。纳入标准:文献类型为“article and review”,语言为英语。排除标准:其他语言的文献、会议摘要、科普和新闻报道。

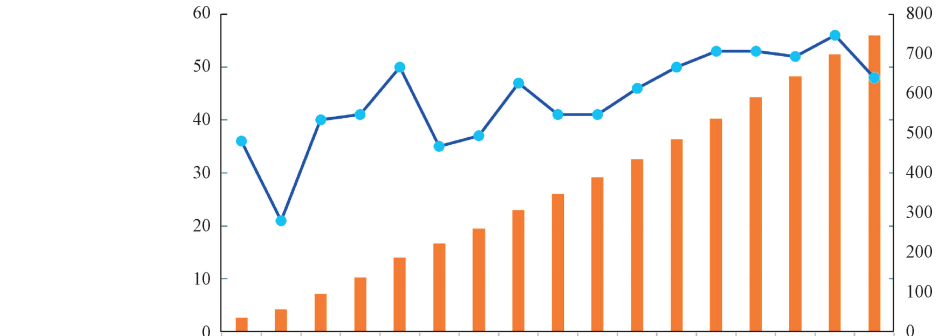
1.2 数据处理和可视化分析

使用 CiteSpace(6.2.R4 Advanced)和 VOSviewer 软件(NLv.1.6.18)进行文献计量和可视化分析。

2 结果

2.1 文献发展趋势

共检索到 747 篇关于 RRT 患者中万古霉素使用研究领域的英文文献。自 2007 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 11 日,相关研究领域年发文量呈现波动上升趋势,年累积发文量稳步升高,见图 1。除 2008 年外,年发文量均在 30~60 篇,表明近 17 年来全球对该研究领域的关注热度不减。纳入的文献中,研究性文献(article)为 647 篇(占 86.7%)。



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
年累积发文量/篇	36	57	97	138	188	223	260	307	348	389	435	485	538	591	643	699	747
年发文量/篇	36	21	40	41	50	35	37	47	41	41	46	50	53	53	52	56	48

图 1 RRT 患者中万古霉素使用研究的各年累积发文量变化趋势
(2007 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 11 日)

2.2 地理分布特征

所有文献分布在 292 个国家/地区,主要为美国、澳大利亚、中国和一些欧洲国家。美国(264 篇,占 35.34%)发表的文献最多,其发文量超过第 2—5 位国家发文量的总和,见表 1。本研究还分析了国家/地区合作网络,结果显示,国际间的相互合作密切,见图 2。美国和澳大利亚在该研究领域与其他国家的合作强度最高。结果表明,RRT 患者中万古霉素使用研究受到了全球学者的广泛关注。

表 1 发文量排序居前 10 位的国家/地区

排序	国家	发文量/篇	占总发文量的比例/%	排序	国家	发文量/篇	占总发文量的比例/%
1	美国	264	35.34	6	加拿大	37	4.95
2	澳大利亚	76	10.17	7	德国	36	4.82
3	中国	71	9.50	8	巴西	31	4.15
4	日本	51	6.83	9	比利时	28	3.75
5	法国	38	5.09	10	韩国	26	3.48

发文量排序居前 5 位的发文机构为昆士兰大学(49 篇,占 6.56%)、布里斯班皇家妇女医院(26 篇,占 3.48%)、密歇根大学(26 篇,占 3.48%)、蒙纳士大学(17 篇,占 2.28%)和香港中文大学(13 篇,占 1.74%)。本研究分析了发文量>4 篇的机构之间的合作关系,结果显示,国际间机构合作紧密,这些机构大

多位于美国和澳大利亚，见图 3。合作网络确定了 8 个机构群体。其中昆士兰大学、布里斯班皇家妇女医院和墨尔本医院拥有最多的合作伙伴。昆士兰大学是合作密度和强度指标最高的节点。中国发文最多的机构是香港中文大学，其与澳大利亚和美国的多个研究机构紧密合作。值得注意的是，国内的其他机构与国际间合作强度不高，多为国内间合作。

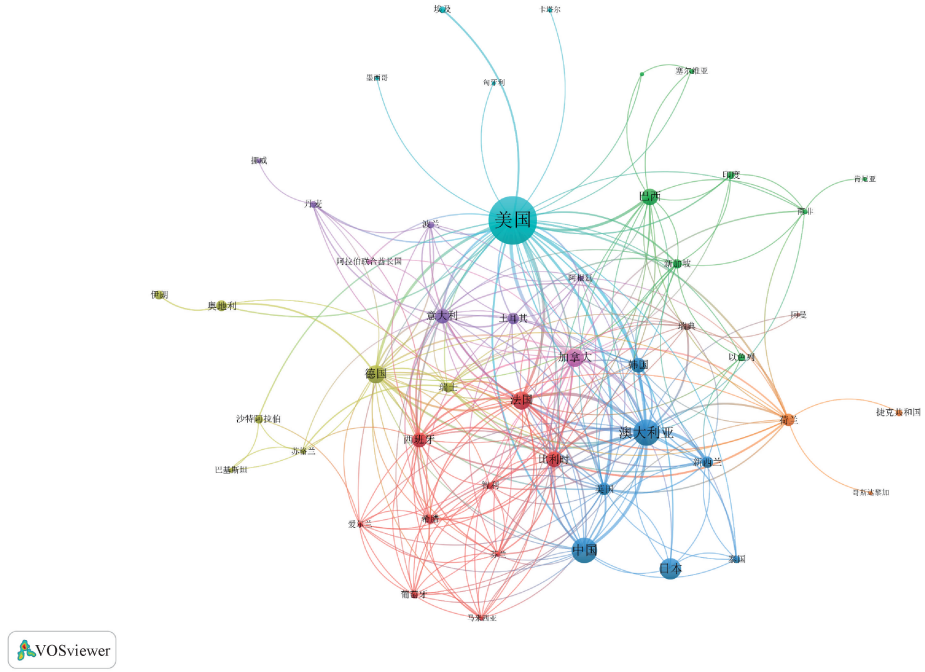


图 2　国家/地区合作网络

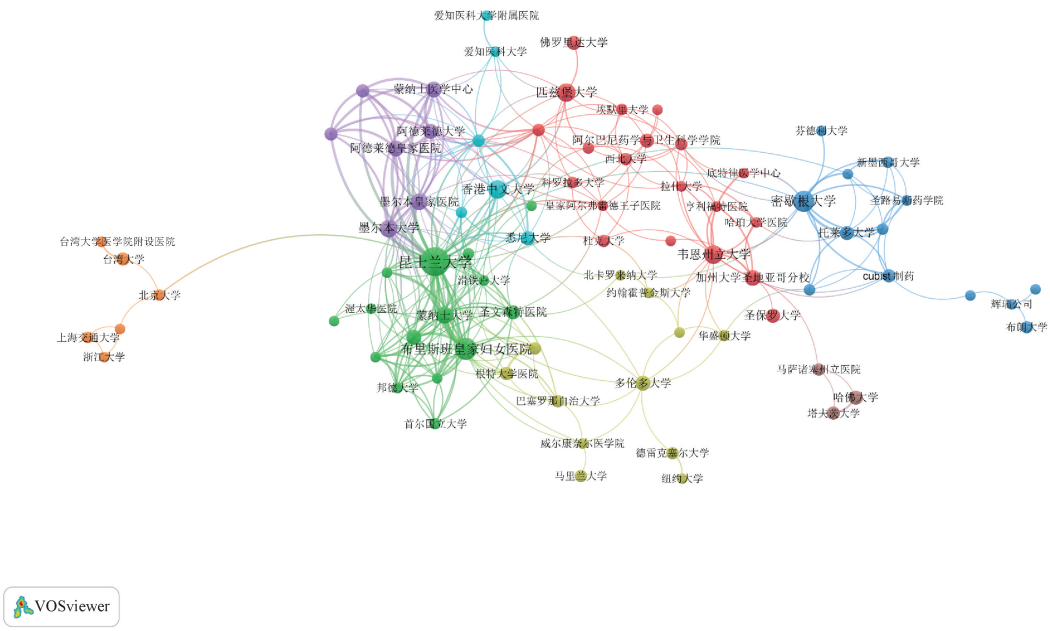


图 3　机构合作网络

2.3　作者分析

Jason A Roberts 和 David W Johnson 是发文量最多的作者，分别发表了 24 和 19 篇文章，共 802 和 1 332 次引用，H 指数分别为 76 和 72，见表 2。在发表 3 篇文章以上的作者中，Jason A Roberts 与 Jeffrey Lipman、Steven C Wallis 和 Rinaldo Bellomo 等合作密切，见图 4。

2.4　期刊分析

发文量排序居前 10 位的期刊中，8 个期刊被归类为期刊引文指标（JCR）分区的 1 区或 2 区，表明 RRT 患者中万古霉素使用相关文献发表的期刊出版质量标准相对较高，该研究领域在全球研究领域中具有重要价值，见表 3。

表 2　发文量排序居前 10 位的作者

作者	发文量/篇	总被引频次/次	H 指数	篇平均被引频次/次
Jason A Roberts	24	802	76	33.42
David W Johnson	19	1332	72	70.11
Jeffrey Lipman	19	917	25	48.26
Bruce A Mueller	15	397	33	26.47
Kathryn J Wiggins	11	586	30	53.27
Stephen P McDonald	10	538	51	53.80
Kym M Bannister	9	525	29	58.33
Fiona G Brown	9	525	33	58.33
Carmel M Hawley	9	358	57	39.78
Steven C Wallis	9	139	36	15.44

2.5　资助机构

发文量排序居前 10 位的资助机构中，有 6 家来自国家性的公共组织，4 家来自知名医疗器械或制药公司，表明国家研究计划和大型医药企业对 RRT 患者中万古霉素使用研究的重视，见表 4。

2.6　关键词和热点分析

2.6.1　关键词共现与聚类分析：关键词的共现图谱中，紫色圆圈代表中介中心性，红色代表突现词，共包含 233 个关键词，1 080 个链接，见图 5。万古霉素（vancomycin）、药动学

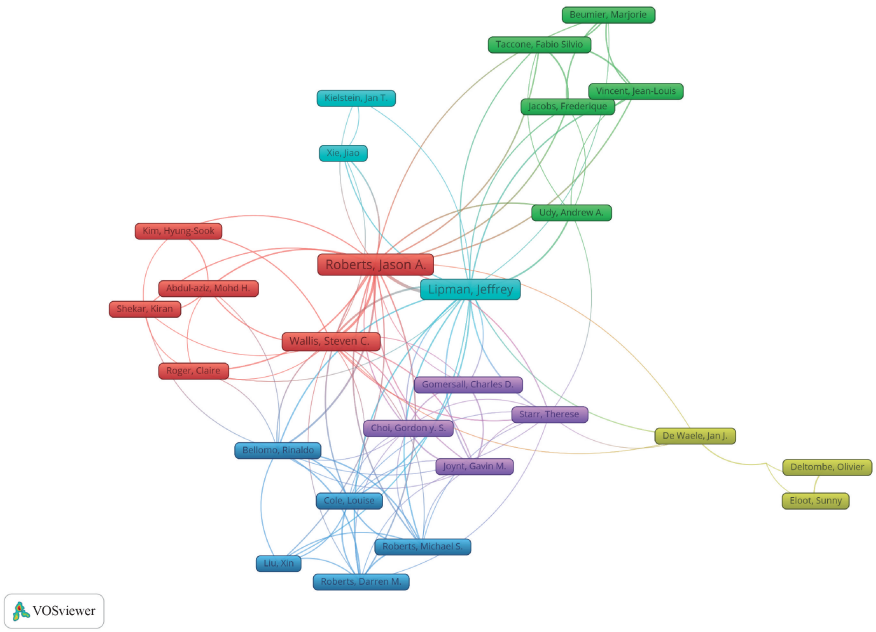


图 4　作者合作网络

表 3　发文量排序居前 10 位的期刊

期刊	发文量/篇	总被引频次/次	期刊影响因子(2022 年)	JCR 分区
Peritoneal Dialysis International	47	1 371	2.8	UROLOGY & NEPHROLOGY Q2
International Journal of Antimicrobial Agents	19	555	10.8	PHARMACOLOGY & PHARMACY Q1
Pharmacotherapy	19	725	4.0	PHARMACOLOGY & PHARMACY Q2
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	18	936	4.9	PHARMACOLOGY & PHARMACY Q1
BMC infectious diseases	16	263	3.7	INFECTIOUS DISEASES Q3
Clinical Infectious Diseases	14	1 295	11.8	INFECTIOUS DISEASES Q1
Clinical Nephrology	14	99	1.1	UROLOGY & NEPHROLOGY Q4
Therapeutic Drug Monitoring	14	167	2.5	MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY Q2
American Journal of Kidney Diseases	13	468	13.2	UROLOGY & NEPHROLOGY Q1
The Journal of Antimicrobial Chemotherapy	13	345	5.4	PHARMACOLOGY & PHARMACY Q1

表 4　发文量排序居前 10 位的基金资助机构

资助机构	发文量/篇	国家/地区
美国卫生与公众服务部	46	美国
美国国立卫生研究院	43	美国
澳大利亚国家健康与医学研究委员会	28	澳大利亚
诺华制药	16	美国
辉瑞制药	15	美国
美国国家过敏与传染病研究所	13	美国
日本文部科学省	11	日本
安斯泰来制药公司	10	日本
费森尤斯医疗用品公司	10	德国
美国卫生保健研究与质量机构	8	美国

（pharmacokinetics，PK）、感染（infections）、危重症患者（critically ill patients）和危险因素（risk factors）为出现频率最高的前 5 个关键词。中介中心性最高的词语为抗菌药物耐药性（antibiotic resistance）（0.12）。本研究使用对数似然比（LLR）方法对关键词进行聚类分析，得到 11 项聚类，编号为 0—10；聚类模块值 Q=0.745 4>0.3，意味着聚类结构显著，聚类平均轮廓值 S=0.917 4>0.7，聚类结果是令人信服的；关键词的聚类提供了该领域的研究兴趣的概述，包括 CRRT、治疗药物监测、危险因素和急性肾损伤等，见表 5。

2.6.2　关键词突现：突现词是指在某一时期内使用频次显著增加、具有突现强度的关键词，可能意味着发展趋势的一个关键方向，从而描述某一研究领域的重点、热点和前沿的转移与演进态势。图 6 呈现了具有最强引用突现的前 25 个关键词，图中分别以数字和红线形式展示了该突现词爆发的年代分布情况。持续至 2023 年 10 月 11 日的突现关键词包括急性肾

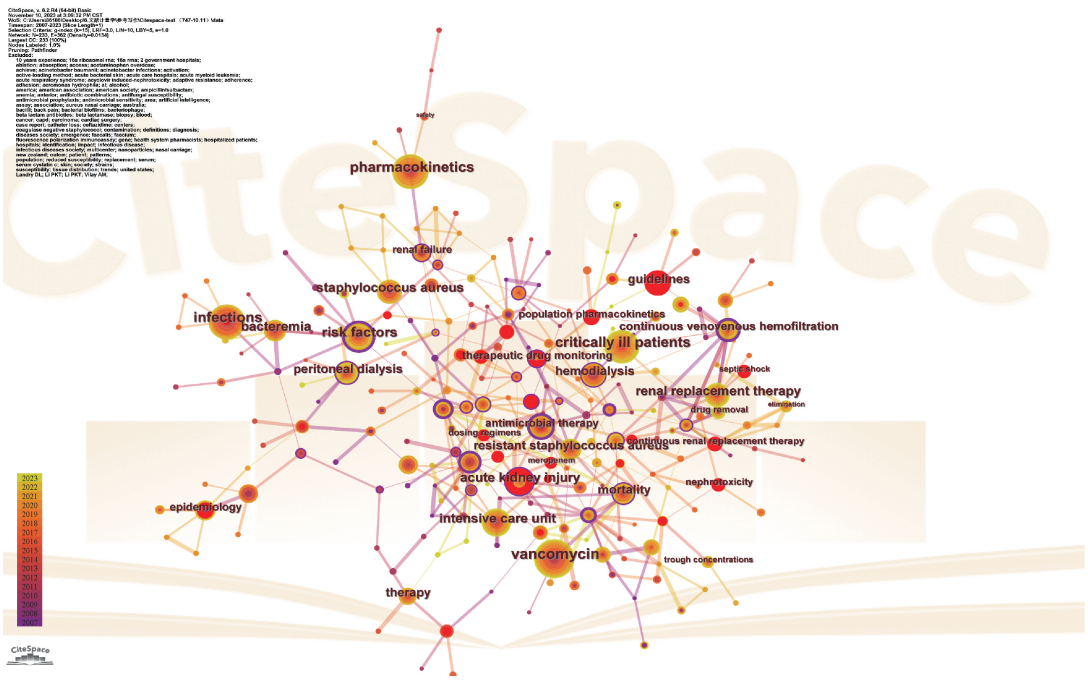


图 5　共现关键词的可视化图

表 5　RRT 患者中万古霉素使用研究领域的关键词聚类分析

编号	聚类标签	容量	剪切值
0	continuous renal replacement therapy	28	0. 961
1	therapeutic drug monitoring	23	0. 797
2	risk factors	22	0. 966
3	acute kidney injury	21	0. 936
4	catheter-related bloodstream infection	20	0. 923
5	recommendations	19	0. 944
6	pharmacokinetics	19	0. 961
7	peritoneal dialysis	18	0. 795
8	resistant staphylococcus aureus	18	0. 908
9	cotrimoxazole	17	0. 886
10	methicillin-resistant	17	0. 967

损伤(acute kidney injury,6. 10)、治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,5. 98)、用药指南(guidelines,5. 45)、群体药动学(population pharmacokinetics,PPK,4. 75)、给药方案(dosing regimens,4. 53)、脓毒性休克(septic shock,3. 89)和 CRRT(continuous renal replacement therapy,3. 01)等,反映了最近 RRT 患者中万古霉素使用领域的研究热点。同时,近年来 RRT 中万古霉素与其他抗菌药物如美罗培南(meropenem,3. 67)的联合应用(combination,4. 12),在临床上也十分常见。

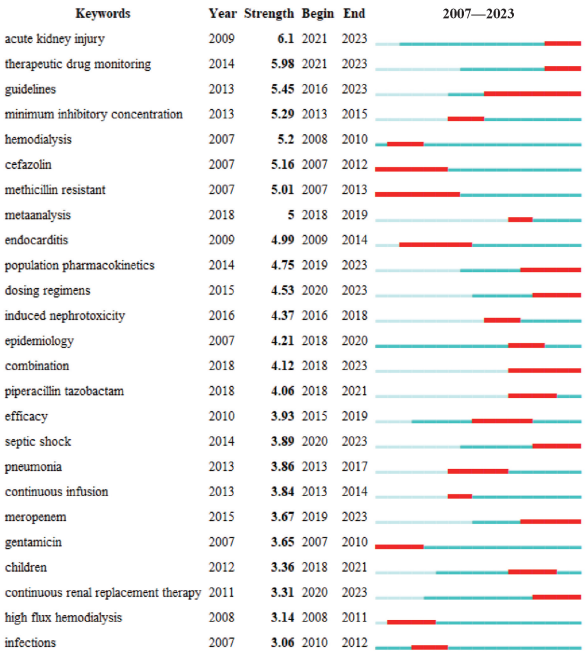


图 6　突现强度排序居前 25 位的关键词

3　讨论

3. 1　研究现状分析

RRT 患者中万古霉素使用研究的热度持续不减,国际间的交流合作密切。除香港中文大学外,中国的其他机构缺少与国际间的合作交流。2016 年,Roberts 等[13]发表了第 1 篇关于多国 RRT 患者中抗菌药物 PK 的观察性研究,旨在确定影响万古霉素、利奈唑胺、哌拉西林他唑巴坦和美罗培南等抗菌药物浓度的危险因素,并生成模型来预测浓度变化,从而改进临床指南。2021 年,1 项由 14 个国家和 55 个研究机构发起的前瞻性国际性 PK 研究发现,在接受 RRT 治疗的危重患者中,万古霉素的给药方案、RRT 处方和总肾脏清除率差异显著,药物浓度高度可变,许多患者未能达到治疗目标,接受 RRT 治疗的危重患者中抗菌药物的最佳剂量尚不清楚[14]。

3. 2　热点与前沿

3. 2. 1　急性肾损伤:接受 RRT 的急性肾损伤患者住院死亡率高[15]。在该类患者中合理应用抗菌药物,从而达到充分的抗感染效果至关重要。此外,接受 RRT 治疗的肾功能不全患者中,当万古霉素出现过度用药情况时,易导致肾损伤进一步加重,出现万古霉素诱导的急性肾损伤。有研究发现,高万古霉素血药谷浓度与万古霉素诱导的肾毒性有关,且万古霉素谷浓

度>20 mg/L时急性肾损伤发病率最高。Lodise等[16]的研究结果显示,万古霉素24 h药时曲线下面积/最低抑菌浓度($AUC_{24\,h}$/MIC)的范围在400~600 mg·h/L时最易取得理想的临床疗效,而当$AUC_{24\,h}$/MIC超过600~800 mg·h/L的范围时,万古霉素诱导的肾毒性风险增加。急性肾损伤作为关键词分析中突现强度最大的关键词,以及关键词聚类#3的代表,反映出研究者们对于万古霉素剂量合理使用重要性的关注。

3.2.2 给药方案及治疗药物监测:在具体的给药方案上,2020年美国发布的万古霉素治疗药物监测指南中涉及间歇性血液透析、持续低效透析以及CRRT的用药方案[6]。然而在3种RRT用药方案中,仅提到透析前浓度的维持、负荷剂量或初始维持剂量的使用,随后的维持剂量和给药间隔则提出应基于治疗药物监测得到。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》中指出,由于在实际临床情境中RRT使用模式复杂,并没有形成统一的推荐给药剂量,建议进行治疗药物监测[17]。由此可见,美国和中国指南对于万古霉素的使用并没有制定明确完善的给药剂量,而是推荐对RRT的患者开展治疗药物监测。通过治疗药物监测调整给药剂量,使$AUC_{24\,h}$/MIC维持在400~650 mg·h/L,谷浓度维持在10~20 mg/L,可以有效地规避不良反应。一项来自首都医科大学的研究结果显示,接受CRRT治疗的患者中,只有不到50%的患者常规接受万古霉素治疗药物监测,没有实现最佳的万古霉素管理[8]。提示我国部分医疗机构中RRT患者的万古霉素治疗药物监测水平有待加强。

3.2.3 PPK:PPK模型是个体剂量优化和支持特定人群剂量方案选择的有力工具,其有助于估计总体的PK参数,并识别能够估计参数的相关协变量[18]。当确定了足够的总体模型来描述人群中的药物PK数据时,该模型可用于研究不同给药方案实现PK/药效学(PD)目标的可行性。从2019年开始,PPK成为突现词。近年来,关于PPK建模及给药计划的模拟成为该领域研究的主题。Coulibaly等[19]使用Pmetrics软件对马里和法国的血液透析患者进行PPK分析,并进行最佳负荷剂量的模拟。也有研究采用蒙特卡罗模拟技术,根据不同RRT模式对药物清除的机制,建立合适的PPK模型,最终确定最佳治疗方案[20-21]。北京大学在重症监护病房进行前瞻性人群PK分析,使用NONMEM软件开发非线性混合效应模型,采用蒙特卡罗模拟技术优化万古霉素给药方案,对不同白蛋白和不同流速的CRRT患者推荐了万古霉素的剂量方案[22]。

3.2.4 CRRT:CRRT因其维持液体和溶质平衡的优秀性能已经越来越多地被应用于重症监护室急性肾损伤患者[23]。CRRT包括不同的模式,如连续性静脉-静脉血液滤过、连续性静脉-静脉血液透析和连续性静脉-静脉血液透析滤过。对于接受CRRT的危重患者,万古霉素的给药方案仍存在争议[20]。由于在接受CRRT的重症监护室患者中,万古霉素的暴露-疗效关系尚未明确,有研究探索了接受CRRT的重症监护室患者中的最佳万古霉素PK/PD目标[24]。由于CRRT治疗模式的复杂性,以及给药剂量的多变性,许多机构开展了前瞻性临床研究对相应的PK/PD及用药剂量进行了探索[14,22,25]。

3.3 建议与局限

结合以上分析,对未来RRT患者中万古霉素使用研究的发展提出几点建议:(1)针对RRT患者中万古霉素的使用,有必要开展更多的前瞻性临床研究,探索合理的治疗药物监测方案;(2)目前临床上万古霉素治疗药物监测的PK/PD目标大多基于谷浓度,更多关于$AUC_{24\,h}$/MIC的研究有待开展;(3)通过PPK建模进一步探索不同RRT设定模式下的最佳万古霉素剂量调整方案,从而实现精准用药。

本研究具有一些局限性:(1)由于文献计量分析软件难以分析来自多个数据库的数据,因此,本研究仅包括WOS核心数据库,但在综合分析中还需要来自Scopus、PubMed和中国知网的数据;(2)本研究只纳入了英文文献,没有纳入其他语种的文献报道,因此可能遗漏了部分研究热点。

参考文献

[1] MATSUURA R, DOI K, HAMASAKI Y, et al. RRT Selection for AKI Patients With Critical Illness[J]. Semin Nephrol, 2020, 40(5): 498-505.

[2] BRAUN M M, KHAYAT M. Kidney Disease: End-Stage Renal Disease[J]. FP Essent, 2021, 509: 26-32.

[3] SINCLAIR M R, SOULI M, RUFFIN F, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia Among Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: Trends in Clinical Characteristics and Outcomes[J]. Am J Kidney Dis, 2022, 79(3): 393-403.

[4] VANEGAS J M, SALAZAR-OSPINA L, GALLEGO M A, et al. A longitudinal study shows intermittent colonization by Staphylococcus aureus with a high genetic diversity in hemodialysis patients[J]. Int J Med Microbiol, 2021, 311(1): 151471.

[5] LOK C E, HUBER T S, LEE T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(4 Suppl 2): S1-S164.

[6] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 363-367.

[7] MOELLERING R J. Vancomycin: a 50-year reassessment[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42 Suppl 1: S3-S4.

[8] LIU Y, JIANG L, LOU R, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring in patients on continuous renal replacement therapy: a retrospective study[J]. J Int Med Res, 2022, 50(9): 665779497.

[9] HELSET E, NORDOY I, SPORSEM H, et al. Factors increasing the risk of inappropriate vancomycin therapy in ICU patients: A prospective observational study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2020, 64(9): 1295-1304.

[10] HICKS D, WOUTERS P, WALTMAN L, et al. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics[J]. Nature, 2015, 520(7548): 429-431.

[11] NINKOV A, FRANK J R, MAGGIO L A. Bibliometrics: Methods for studying academic publishing[J]. Perspect Med Educ, 2022, 11(3): 173-176.

[12] 付健,丁敬达. Citespace和VOSviewer软件的可视化原理比较[J]. 农业图书情报学报, 2019, 31(10): 31-37.

(下转第525页)