中图分类号：R983　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)19－0064－08
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.19.014

Web of Science核心合集中托伐普坦治疗多囊肾病的文献计量学分析*

刘　恒，侯丽芳，林文文，刘　欢，王红梅△

（四川省交通医院，四川 成都　611730）

摘要：目的　总结托伐普坦治疗多囊肾病的研究热点及研究现状，为托伐普坦的临床应用与进一步研究提供参考。**方法**　采用计算机检索Web of Science核心合集中的Science Citation Index Expanded(SCI－E)数据库中自建库起至2023年12月31日的托伐普坦治疗多囊肾病的相关文献，采用VoSviewer 1.6.18软件及CiteSpace 6.2.R5软件对发文国家、机构、作者、高被引论文、关键词等进行文献计量学分析。**结果**　共纳入405篇文献，发文量总体呈逐年上升趋势。共涉及36个国家、677个机构，其中发文量最多的国家及机构分别为美国(180篇)和梅奥医学中心(68篇)。来自美国梅奥医学中心的TORRES VE的发文量最多(51篇)，总被引频次最高(3 644次)。近年来，该领域的研究重点为托伐普坦对常染色体显性多囊肾病(ADPKD)进展的作用及其作用机制；研究热点为托伐普坦对ADPKD患者肾功能及生活质量的影响，托伐普坦代谢相关研究，托伐普坦对超重患者多囊肾病的治疗作用等。**结论**　欧美国家在托伐普坦治疗多囊肾病的研究领域已处于领先水平，作者之间和各研究机构之间的合作较紧密。我国未来应加强国际合作，针对亚太人群开展相关研究，为进一步全面、深入研究提供了参考。

关键词：托伐普坦；多囊肾病；Web of Science核心合集；文献计量学；可视化分析

Bibliometric Analysis of Tolvaptan in the Treatment of Polycystic Kidney Disease Based on the Web of Science Core Collection

LIU Heng, HOU Lifang, LIN Wenwen, LIU Huan, WANG Hongmei

(Sichuan Jiaotong Hospital, Chengdu, Sichuan, China　611730)

Abstract: Objective　To summarize the research hotspots and current status of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease, and to provide a reference for the clinical application and further research of tolvaptan. **Methods**　The literature related to tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease in the Science Citation Index Expanded (SCI－E) database in the Web of Science Core Collection was searched from the inception to December 31, 2023. VoSviewer 1.6.18 software and CiteSpace 6.2.R5 software were used for bibliometric analysis of the countries, institutions, authors, highly cited papers, keywords, etc. **Results**　A total of 405 articles were included, and the overall publication volume showed an increasing trend year by year. The articles was published from 677 institutions in 36 countries, the country with the largest number of studies was the United States of American (180 articles), and institutions with the largest number of studies was the Mayo Clinic (68 articles). TORRES VE from the Mayo Clinic was the leading author with the most articles (51 articles) and widely cited articles (3 644 times) in this area. In recent years, the research has focused on the effect and its mechanism of tolvaptan on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). The research hotspots included the effect of tolvaptan on renal function and quality of life in ADPKD patients, studies on metabolism of tolvaptan, and the therapeutic effect of tolvaptan on polycystic kidney disease in overweight patients. **Conclusion**　Researches on tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease in European and American countries are at the leading level, with close cooperation between authors and various research institutions. In the future, China should strengthen international cooperation and conduct relevant research on the Asia Pacific population to provide a reference for further comprehensive and in－depth research.

Key words: tolvaptan; polycystic kidney disease; Web of Science Core Collection; bibliometrics; visual analysis

多囊肾病是单基因遗传肾病，主要表现为肾脏出现多个充满液体且进行性长大的囊肿，引起腰痛、血尿、泌尿系统感染等症状，最终可发展为慢性肾病和终末期肾病，严重影响患者的生活质量，增加社会经济负担[1]。其分为常染色体显性多囊肾病(ADPKD)和常染色体隐性多囊肾病(ARPKD)[2]，其中ADPKD主要由*PKD1*或*PKD2*基因突变引起，是好发于成年人的常见多囊肾病类型[1,3]。欧洲肾脏病协会/欧洲透析和移植

*基金项目：成都药学会——赞邦药学科研基金[202116]。

第一作者：刘恒，女，大学本科，主管药师，研究方向为合理用药与药事管理学，(电子信箱)13551130681@163.com。

△通信作者：王红梅，女，大学本科，副主任药师，研究方向为医院管理与临床合理用药，(电子信箱)316535478@qq.com。

协会(ERA / EDTA)的登记数据显示,估计19个欧盟国家ADPKD的患病率为0.40‰[4]。另有研究发现,ADPKD的全因死亡率较普通人群高1.6~3.2倍,预计在全球范围内受影响人群超1 000万人[1,5]。ARPKD较罕见,患病人群主要是围产期胎儿及新生儿[1]。目前,多囊肾病的治疗方法主要有调整生活方式,针对疼痛及血尿等的对症治疗,延缓囊肿生长的药物治疗,肾移植,肾透析等[1],采用有效药物延缓多囊肾病的疾病进展可使多数患者获益。托伐普坦(商品名苏麦卡)是由日本大冢公司研发的一种口服血管加压素V_2受体拮抗剂,可通过抑制肾集合管对钠的重吸收增加尿液生成,从而发挥利尿保钠作用,临床主要用于治疗心力衰竭、肝硬化或抗利尿激素分泌异常综合征患者的低钠血症[6-8]。近年来,多项临床试验的结果均显示,托伐普坦可减缓ADPKD患者肾脏总体积的增加和肾功能的下降[9-11],先后获得欧洲药品管理局(EMA)[12]、美国食品和药物管理局(FDA)[13]用于治疗ADPKD的批准。且ERA / EDTA发布的最新专家共识也增加了托伐普坦用于ADPKD治疗有效性的证据,并更新了其临床应用的建议[14]。作为当前唯一获批的多囊肾病治疗特效药,托伐普坦的研究受到越来越多的关注,但目前尚未见对该领域研究现状及热点等进行文献计量学分析。文献计量学分析可全面、准确地展现该领域的研究现状、研究热点、发展趋势等内容,VoSviewer及CiteSpace是当前最常用的可视化软件,VoSviewer常用于构建国家、机构、作者合作网络,CiteSpace可将文献中关键词等信息转化为可视化图谱,以展示该领域的研究进程、热点等内容。本研究中采用VoSviewer结合CiteSpace软件,对Web of Science核心合集中托伐普坦治疗多囊肾病的相关文献进行数据收集和可视化分析,以了解该领域的研究概况及热点,为未来进一步开展相关研究提供参考。现报道如下。

1 方法

1.1 文献来源与检索策略

检索Web of Science核心合集中的Science Citation Index Expanded(SCI-E)数据库的数据;检索式为TS=[“Tolvaptan” AND (“Polycystic Kidney Disease” OR “Polycystic Renal Disease” OR “Polycystic Kidney” OR “Autosomal Dominant Polycystic Kidney” OR “ADPKD”)];检索时限为自建库起至2023年12月31日;检索日期为2024年2月17日;文献类型限定为研究论文和综述;文献语言限定为英文。将筛选出的文献以“全记录与引用的参考文献”方式导出纯文本格式,以“download_01”命名。

1.2 数据分析

采用Microsoft Excel 2016软件对纳入文献的年度发文量进行分析及绘图,采用VoSviewer 1.6.18软件及CiteSpace 6.2.R5软件对导出文献进行可视化分析。其中,VoSviewer软件主要用于国家、作者、机构合作的分析;CiteSpace软件主要用于分析关键词聚类和突现及时间线分析,时间分区为2006年至2023年,时间切片设置为1年。

2 结果

2.1 年度发文量

初检获得文献538篇,剔除会议论文、报纸、书籍章节等133篇,经人工复核并去除重复文献后,最终纳入相关文献405篇,包括研究论文317篇(78.27%)和综述88篇(21.73%)。由图1可知,托伐普坦治疗多囊肾病的文献最早发表于2006年,发文量总体呈上升趋势。2006年至2014年,该研究领域尚处于初始发展阶段,年度发文量较低;自2015年起,该领域快速发展,至2020年发文量增至51篇;2020年至2023年,发文量总体趋于平稳,2022年达到最高(56篇)。

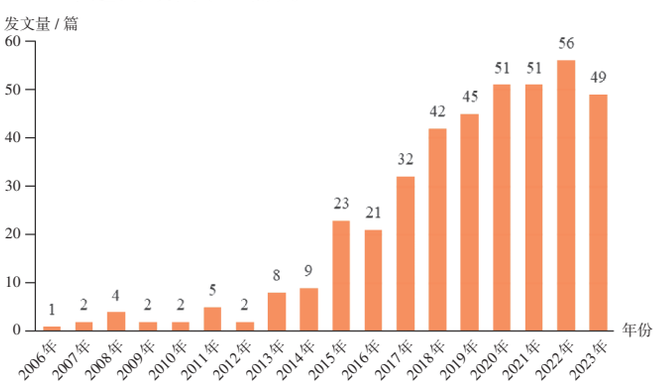


图1 托伐普坦治疗多囊肾病相关研究的年度发文量

Fig. 1 Annual publication volume of articles related to tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

2.2 国家

采用VoSviewer 1.6.18软件对国家合作网络进行可视化分析,截至2023年12月,共36个国家发表了托伐普坦治疗多囊肾病的相关文献。国家合作网络见图2,其中每个节点代表1个国家,节点越大发文量越高,节点间的连线代表国际合作,线条粗细代表合作强度。发文量排名前10的国家见表1,其中美国发文量最多(44.44%),其次为日本(15.56%)、荷兰(15.31%)等;比利时(5.93%)和瑞士(6.67%)发文量虽不多,但篇均被引频次分别居第1(85次)和第2(80次),表明其文献对该研究领域影响较大;中国发文量(5.93%)及篇均被引频次(6次)均较低。在发文量排名前10的国家中,美国(连线数23)和英国(连线数23)与其他国家间的合作最密切,而中国的国际交流较少(连线数8),可在未来增加与其他国家的交流合作。

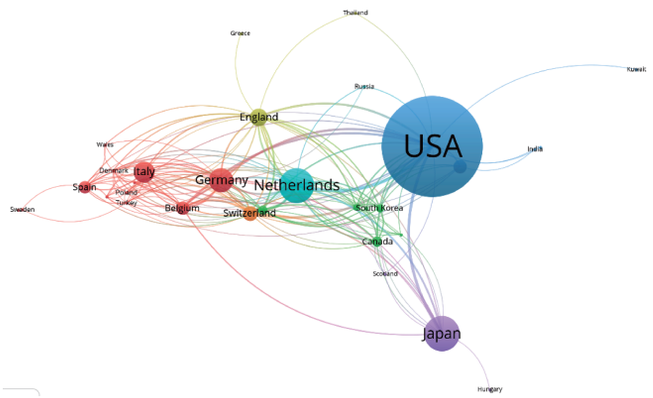


图2 托伐普坦治疗多囊肾病相关文献的国家合作关系网络

Fig. 2 Collaborative network of countries in articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

表1 相关文献发文量排名前10的国家（n = 405）

Tab. 1 Top 10 countries with the highest number of published articles（n = 405）

排序	国家	发文量[篇(%)]	总被引频次	篇均被引频次
1	美国	180(44.44)	5 685	32
2	日本	63(15.56)	2 128	34
3	荷兰	62(15.31)	2 884	47
4	德国	43(10.62)	943	22
5	意大利	38(9.38)	776	20
6	英国	31(7.65)	490	16
7	瑞士	27(6.67)	2 165	80
8	比利时	24(5.93)	2 045	85
9	中国	24(5.93)	136	6
10	西班牙	22(5.43)	412	19

注：部分文献由不同国家机构合作完成，故按国家统计发文量超过405篇。

Note:Some articles were co - authored by institutions from different countries,resulting in over 405 articles according to national statistics.

2.3 机构

采用VoSviewer 1.6.18软件对机构合作网络进行可视化分析，截至2023年12月，共677个机构参与托伐普坦治疗多囊肾病的研究。详见图3，每个节点代表1个机构，节点越大发文量越高，节点间的连线代表机构间的合作。各机构间有不同程度的交流合作，其中梅奥医学中心与其他机构的交流合作最多（连线数24）。由表2可知，发文量排名前10的机构主要来自美国、荷兰、日本、瑞士，其中梅奥医学中心发文量最多（16.79%），表明其对该研究领域有突出贡献。发文量排名靠前的机构还有格罗宁根大学（9.38%）、大冢制药研发有限公司（8.64%）、塔夫茨大学（5.19%）等。总被引频次排名前3的机构分别为梅奥医学中心（3 684次）、格罗宁根大学（2 293次）、堪萨斯大学（2 066次）；篇均被引频次排名前3的机构分别为堪萨斯大学（122次）、苏黎世大学（109次）、杏林大学（86次），表明这3个机构的发文质量较高，对该领域研究有重要影响。

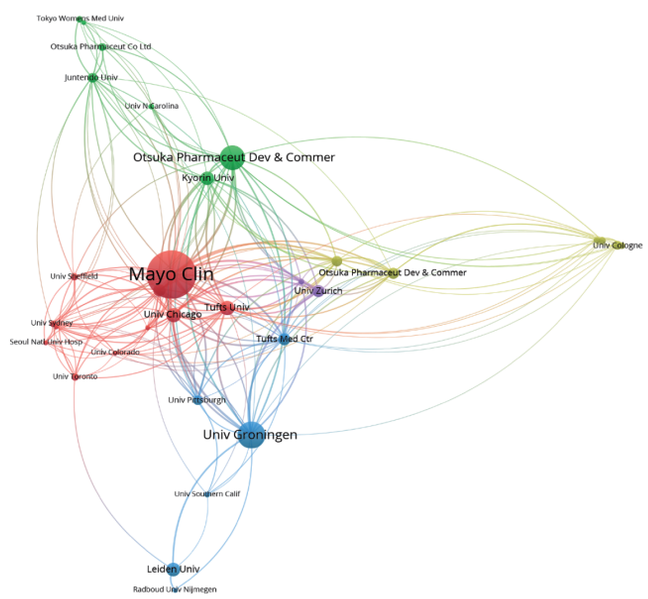


图3 托伐普坦治疗多囊肾病相关文献的机构合作关系网络

Fig. 3 Collaborative network of institutions in articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

表2 相关文献发文量排名前10的机构（n = 405）

Tab. 2 Top 10 institutions with the highest number of published articles（n = 405）

排序	机构	国家	发文量[篇(%)]	总被引频次	篇均被引频次
1	Mayo Clinic(梅奥医学中心)	美国	68(16.79)	3 684	54
2	University of Groningen(格罗宁根大学)	荷兰	38(9.38)	2 293	60
3	Otsuka Pharmaceut Dev & Commercializat Inc（大冢制药研发有限公司）	日本	35(8.64)	975	28
4	Tufts University(塔夫茨大学)	美国	21(5.19)	1 575	75
5	University of Chicago(芝加哥大学)	美国	21(5.19)	891	42
6	Kyorin University(杏林大学)	日本	19(4.69)	1 629	86
7	Leiden University(莱顿大学)	荷兰	19(4.69)	406	21
8	University of Zurich(苏黎世大学)	瑞士	17(4.20)	1 857	109
9	University of Kansas(堪萨斯大学)	美国	17(4.20)	2 066	122
10	Tufts Medical Center(塔夫茨医疗中心)	美国	17(4.20)	706	42

2.4 作者

采用VoSviewer 1.6.18软件对机构合作网络进行可视化分析，结果见表3。可见，共1 991位研究者参与了托伐普坦治疗多囊肾病的研究，发文量最多的作者为TORRES VE（12.59%），表明其对该研究做出了较大贡献；DEVUYST O发文量较少（4.69%），但篇均被引频次排第1（117次），表明其研究在该领域影响较大。根据普赖斯定律计算核心作者最低发文量为5.35次（$N = 0.749\sqrt{M_{max}}$，其中M_{max}为作者最高发文量），即发文量不少于6篇的为核心作者。由核心作者合作关系网络（图4）可知，研究托伐普坦治疗多囊肾病的核心作者共

表 3 相关文献发文量排名前 10 的作者（n = 405）

Tab. 3 Top 10 authors with the highest number of published articles（n = 405）

排序	作者	发文量[篇(%)]	总被引频次	篇均被引频次
1	TORRES VE	51(12.59)	3 644	71
2	GANSEVOORT RT	40(9.88)	2 553	64
3	PERRONE RD	29(7.16)	2 277	79
4	CHAPMAN AB	27(6.67)	2 710	100
5	OUYANG J	27(6.67)	2 359	87
6	MEIJER E	24(5.93)	652	27
7	CZERWIEC FS	23(5.68)	2 507	109
8	HIGASHIHARA E	20(4.94)	1 727	86
9	DEVUYST O	19(4.69)	2 230	117
10	PETERS DJM	19(4.69)	403	21

52 位。采用 VoSviewer 1.6.18 软件对核心作者进行聚类分析，形成以 TORRES VE, GANSEVOORT RT, PERRONE RD, HIGASHIHARA E, DEVUYST O, SHOAF SE 等高产作者为代表的 6 个研究团体，各团体内部及不同团体间均有较密切的合作。

2.5 高被引论文

由表 4 可知，10 篇高被引论文中，4 篇来自梅奥医学中心 TORRES VE 团队的研究成果，总被引频次达 306 次，表明该团队在托伐普坦治疗多囊肾病的研究中具有权威性，在该领域的贡献突出。

2.6 关键词分析

共现分析：采用 CiteSpace 6.2.R5 软件进行关键词

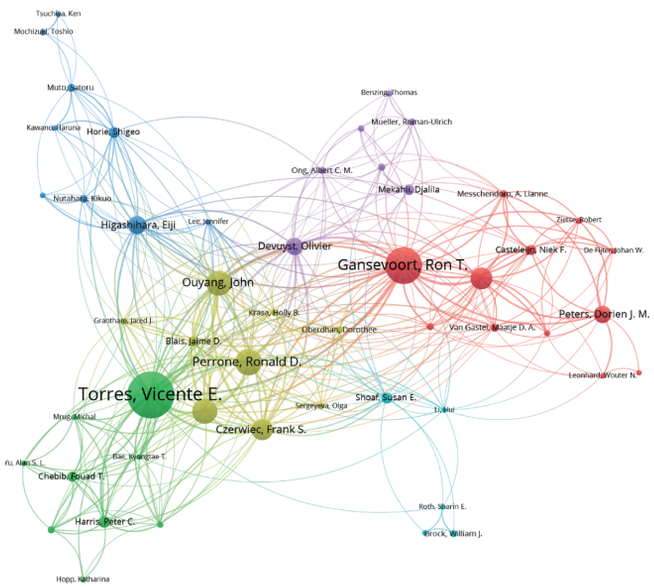


图 4 托伐普坦治疗多囊肾病相关文献的核心作者合作关系网络

Fig. 4 Collaborative network of authors for the articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

共现分析，共得到 246 个节点和 1 077 条连线（图 5）。每个节点代表 1 个关键词，节点越大，关键词出现频次越高，为该领域的重点关注内容；紫色环代表关键词的中介中心性，环的粗细代表中介中心性的大小，当中介中心性不低于 0.1 时认为该节点为重要节点，且数值越大对研究领域的影响力越大。由高频及高中介中心性关键词可知，该研究领域主要关注托伐普坦对 ADPKD 疾病进展的作用及其作用机制。详见表 5。

表 4 托伐普坦治疗多囊肾病相关文献总被引频次排名前 10 的高被引论文

Tab. 4 Top 10 highly-cited articles in the terms of the total citation frequency of articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

排序	被引文献	作者	期刊	被引频次
1	*Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease*	TORRES VE	*The New England Journal of Medicine*	135
2	*Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*	TORRES VE	*The New England Journal of Medicine*	87
3	*Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on inherited kidney disorders and european renal best practice*	GANSEVOORT RT	*Nephrology Dialysis Transplantation*	66
4	*Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials*	IRAZABAL MV	*Journal of the American Society of Nephrology*	62
5	*Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial*	TORRES VE	*Nephrology Dialysis Transplantation*	48
6	*A Practical Guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan*	CHEBIB FT	*Journal of the American Society of Nephrology*	46
7	*The PROPKD Score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease*	CORNEC-LE GALL E	*Journal of the American Society of Nephrology*	41
8	*Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference*	CHAPMAN AB	*Kidney International*	41
9	*Autosomal dominant polycystic kidney disease*	CORNEC-LE GALL E	*Lancet*	39
10	*Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 Trial*	TORRES VE	*Clinical Journal of the American Society of Nephrology*	36

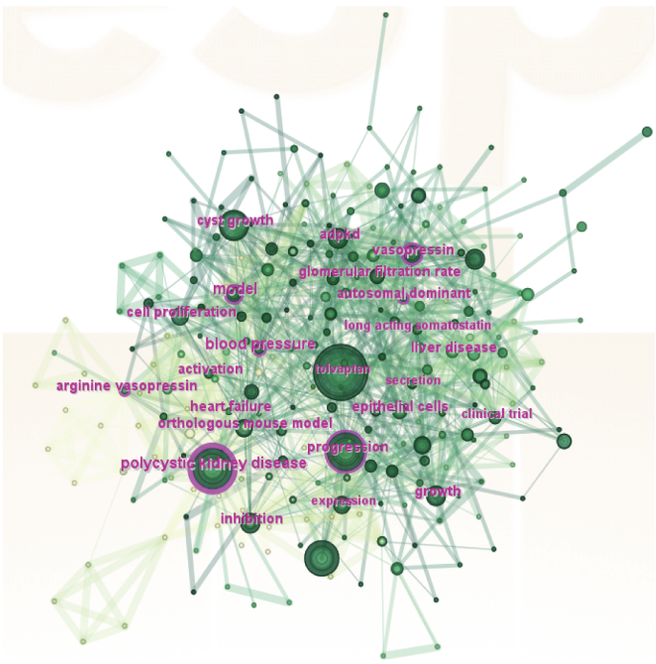


图 5　托伐普坦治疗多囊肾病相关文献的关键词共现网络

Fig. 5　Keyword co－occurrence network of articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

表 5　相关文献中出现频次及中介中心性排名前 10 的关键词

Tab. 5　Top 10 keywords in terms of frequency and intermediary centrality

排序	出现频次	关键词	中介中心性	关键词
1	195	tolvaptan(托伐普坦)	0.28	polycystic kidney disease(多囊肾病)
2	132	polycystic kidney disease(多囊肾病)	0.18	blood pressure(血压)
3	114	progression(进展)	0.16	arginine vasopressin(精氨酸加压素)
4	83	volume(体积)	0.14	model(模型)
5	64	cyst growth(囊肿生长)	0.13	progression(进展)
6	50	ADPKD	0.12	vasopressin(血管加压素)
7	47	model(模型)	0.11	autosomal dominant(常染色体显性)
8	47	growth(生长)	0.10	activation(激活)
9	45	vasopressin(血管加压素)	0.09	growth(生长)
10	33	inhibition(抑制)	0.09	orthologous mouse model (直系同源小鼠模型)

突现分析：关键词突现是指在特定时期内关键词被高频使用，可反映当时学术研究的重点。采用 CiteSpace 6. 2. R5 软件进行关键词突现分析，结果见图 6。可见，早期研究主要关注 double blind（双盲）、heart failure（心力衰竭）、arginine vasopressin（精氨酸加压素）等；突现强度最强的关键词为 long acting somatostatin（长效生长抑素）；突现时间最持久的关键词为 arginine vasopressin(精氨酸加压素)，突现时间为2007年至2017年；近 5 年来主要关注 excretion（排泄）、prevalence（患病率）、dominant polycystic kidney（多囊肾病）、hypertension（高血压）、disease（疾病）、quality of life（生活质量）、cell proliferation（细胞增殖）。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2006 - 2023
double blind	2006	2.6	2006	2010	
heart failure	2006	2.25	2006	2010	
arginine vasopressin	2007	3.23	2007	2017	
antagonist	2008	2.52	2008	2016	
oral tolvaptan	2010	3.31	2010	2015	
volume progression	2011	3.65	2011	2013	
long acting somatostatin	2012	4.75	2012	2015	
liver disease	2012	3.93	2012	2015	
cyst growth	2012	3.34	2012	2014	
v2 receptor antagonist	2013	3.35	2013	2017	
cells	2013	3.35	2013	2017	
clinical trials	2016	2.77	2016	2018	
diagnosis	2016	2.53	2016	2018	
blood pressure	2008	2.16	2016	2017	
renal disease	2016	2.12	2016	2017	
renal replacement therapy	2017	2.77	2017	2019	
mutations	2017	2.77	2017	2019	
pkd1	2017	2.25	2017	2021	
excretion	2018	2.45	2018	2021	
prevalence	2018	2.14	2018	2020	
dominant polycystic kidney	2019	3.29	2019	2021	
hypertension	2019	2.19	2019	2021	
disease	2008	3.07	2020	2023	
quality of life	2020	2.8	2020	2023	
cell proliferation	2013	2.1	2021	2023	

图 6　托伐普坦治疗多囊肾病相关文献排名前 25 的突现词

Fig. 6　Top 25 keywords with the strongest citation bursts in articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

时间线图：采用 CiteSpace 6. 2. R5 软件绘制关键词时间线图，共得到 246 个节点和 1 077 条连线，结果见图 7。可见，关键词时间线图中共得到 9 个聚类，包括 #0 hyponatremia（低钠血症）、#1 vasopressin（血管加压素）、#2 diet（饮食）、#3 fluid secretion（液体分泌）、#4 pharmacodynamics（药效动力学）、#5 *in vitro*（体外）、#6 ADPKD、#7 total kindney volum（肾脏总容积）、#8 drug repurposing（药物再利用），表明托伐普坦治疗多囊肾病的药效动力学、作用机制、对疾病进程的影响、用药期间饮食等受到广泛关注。2020 年至 2023 年，quality of life（生活质量）、kidney function（肾功能）、metabolism（代谢）、ampk（AMP 依赖的蛋白激酶）、overweight（超重）、risk（风险）等关键词出现的频率及中介中心性较高，表明近年来主要关注托伐普坦对 ADPKD 患者肾功能及生活质量的影响，托伐普坦代谢相关研究，托伐普坦对超重患者多囊肾病的治疗作用等方向。

3　讨论

本研究中采用 CiteSpase 和 VoSviewer 软件对纳入文献进行可视化分析，结果显示，2013 年至 2023 年该领域发文量呈上升趋势，表明国内外研究人员对此领域的关注度逐渐上升。其中，该领域在 2015 年出现发文量

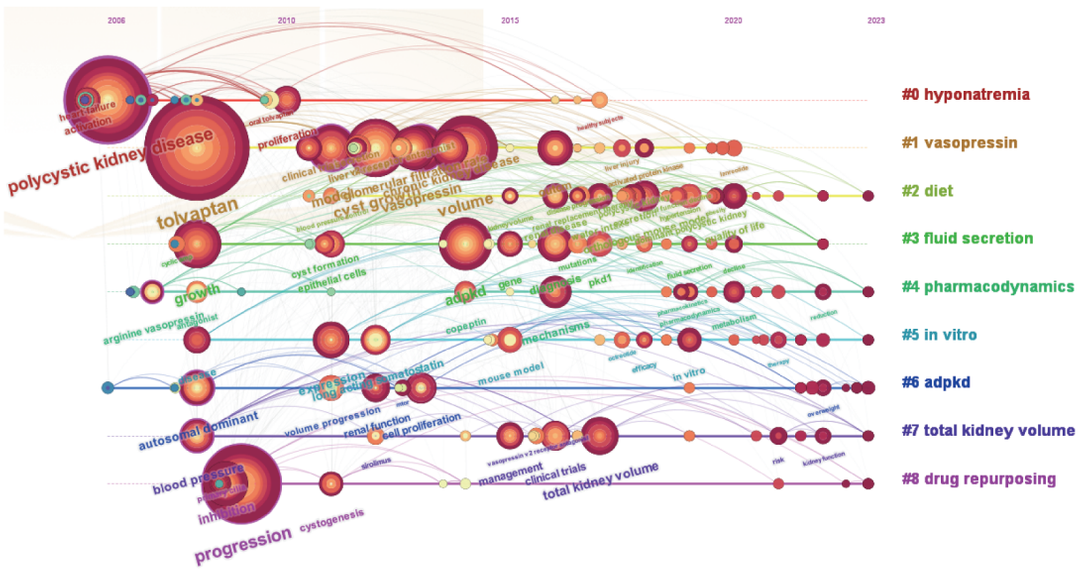


图 7　托代普坦治疗多囊肾病相关文献的关键词时间线图

Fig. 7　Timeline view of keywords in articles of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease

急剧升高的情况，可能与 2015 年 EMA 批准托伐普坦用于多囊肾病的治疗有关，这一决策引起了广大研究者对该领域的研究兴趣。

美国是发文量最多的国家，这可能与多囊肾病在美国的患病率（0.10%～0.25%）较高相关[1]。有研究显示，由多囊肾病导致的终末期肾病在白种人（57.9%）中的占比显著高于黑种人（28.6%），这一疾病的种族特征可能与以白种人为主要人群的欧美国家对该病的关注度更高相关[15-16]。此外，欧美国家经济与医药事业技术均在全球处于领先水平，也是欧美国家在该领域的研究成果领先的原因。中国发文量与欧美国家有一定差距，但也跻身前 10，可在未来增强国际合作，以加强对该领域的研究。目前针对亚太人群的多囊肾病的研究较少，但由于亚洲人群与西方人群在遗传背景、种族、气候、文化、生活方式等方面存在差异，亚洲人群在多囊肾病的发生、发展、药物治疗反应等方面可能与欧美人群有所不同，故认为对这一研究缺口的研究有较高的临床价值[17]。

梅奥医学中心对该领域的贡献在所有机构中位居第 1。根据《美国新闻与世界报道》，梅奥医学中心是上榜全美排名第 1 次数最多的医院，可见该机构拥有足够的资源与号召力，可招募更多患者或志愿者参与大规模的临床试验，具有足够实力在该领域产出高影响力的研究成果。进一步分析发现，来自该机构的 TORRES VE 教授是该领域发文量最多的作者，对该领域贡献突出。2012 年，该团队研究发现，托伐普坦减缓了早期 ADPKD 患者 3 年期肾脏总体积的增加和肾功能的下降，这一发现为该药未来用于多囊肾病的临床治疗提供了重要证据[9]。2017 年，该团队进一步针对晚期 ADPKD 患者对托伐普坦的疗效及不良反应进行了临床研究，其研究结果证明了托伐普坦能降低晚期 ADPKD 患者 1 年期估算肾小球滤过率水平的下降速率[10]。这些研究成果为托伐普坦用于 ADPKD 治疗的研究领域带来了巨大动力，也成为该领域被引频次排名前 10 的文献。

为了解该领域的研究现状及热点，进一步进行了高频及高中介中心性关键词分析发现，该领域研究主要关注托伐普坦对 ADPKD 疾病进展的作用及其作用机制。对多囊肾病的作用机制研究发现，血管加压素可激活环磷腺苷，从而加速囊肿的生长和肾脏总体积的增大[15]。托伐普坦作为血管加压素 V_2 受体拮抗剂，可通过抑制这一过程而延缓疾病进展，起到减慢囊肿生长及肾脏体积增长速率的作用[18]。此外，高血压是 ADPKD 的早期表现，降低血压也是 ADPKD 的管理目标之一。临床试验结果提示，长期使用托伐普坦可降低 ADPKD 患者的血压，证明该药在 ADPKD 中可起到减缓疾病继发症状进展的作用[19-20]。关键词突现分析结果显示，long acting somatostatin（长效生长抑素）为突现强度最强的关键词，表明研究者在研究托伐普坦用于多囊肾病治疗的同时，也高度关注生长抑素对多囊肾病的作用。早期研究发现，长效生长抑素在减缓肾囊肿的生长及减小肾脏总体积方面可起一定作用，但其导致的腹泻、恶心、胆石症、高血糖等不良反应限制了生长抑素类似物的使用[21]。但最新临床研究发现，生长抑素类似物奥曲肽联合托伐普坦用于 ADPKD，不但可延缓患者的肾功能下降和减少肾脏体积，还能减弱托伐普坦的利尿作用，提高患者的耐受性[22]。关键词时间线图结果显示，近年来该领域更加关注 quality of life（生活质量）、overweight（超重）等内容。其中，托伐普坦的利尿作用导致

的尿频、夜尿多等问题可能造成患者中断治疗，这也引发了研究者对用药期间患者生活质量的关注[23]。目前，尚无足够的证据表明托伐普坦的使用与患者生活质量下降相关。最近的研究发现，对接受托伐普坦治疗的ADPKD患者进行饮食干预可起到改善生活质量的作用[23-24]。此外，研究发现，超重或肥胖与ADPKD的疾病进展密切相关，且肥胖对药物体内代谢过程会产生影响。但目前的临床研究结果发现，ADPKD患者的体质量指数对托伐普坦的疗效无显著影响[25]。因此，肥胖患者减轻体质量是否会影响托伐普坦的疗效尚不清楚，未来应进一步研究。

近年来，我国对ADPKD的研究也越来越多，关注度较高的一项研究报道了核因子E2相关因子2（NRF2）的失活突变可能在多囊肾病进程中发挥关键作用，激活NRF2通路可减缓模型小鼠的疾病进展[26]，这一发现对未来该领域的药物研发具有启示作用。此外，我国也在加强针对ADPKD研究的国际合作。2022年，我国与梅奥医学中心合作，运用测序技术共同发现了单等位基因IFT140变异导致不典型的轻度ADPKD，IFT复合体蛋白与ADPKD谱系的关联加强了纤毛缺陷与ADPKD间的联系，这可能有助于理解更广泛的ADPKD谱系疾病的发病机制[27]。

本研究中采用文献计量学方法对有关托伐普坦治疗多囊肾病的相关文献进行了分析，从研究国家、机构、作者、高被引论文、关键词等方面分析了该领域的研究现状，可为未来该领域的进一步研究提供参考。但本研究主要基于Web of Science核心合集对英文文献进行分析，未纳入非英文文献的研究成果，研究结论具有局限性，未来应进一步扩大检索范围，以进行更全面的分析。

参考文献

[1] BERGMANN C, GUAY-WOODFORD LM, HARRIS PC, et al. Polycystic kidney disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 50.
[2] HARRIS PC, TORRES VE. Polycystic kidney disease[J]. Annu Rev Med, 2009, 60: 321-37.
[3] MA S, GUAN KL. Polycystic kidney disease: a Hippo connection[J]. Genes Dev, 2018, 32(11/12): 737-739.
[4] WILLEY CJ, BLAIS JD, HALL AK, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(8): 1356-1363.
[5] HUNG PH, LIN CH, HUNG KY, et al. Clinical burden of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(4): 3899-3910.
[6] PLOSKER G. Tolvaptan[J]. Drugs, 2010, 70(4): 443-454.
[7] 仓怀芹，门　鹏，王艳红，等. 托伐普坦治疗心力衰竭的快速卫生技术评估[J]. 药物流行病学杂志，2020，29(8)：528-532.
[8] 王仪昆，赵　旭，苗立成. 1例垂体后叶素致低钠性脑病患者的药学监护[J]. 中国药师，2016，19(10)：1932-1934.
[9] TORRES VE, CHAPMAN AB, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(25): 2407-2418.
[10] TORRES VE, CHAPMAN AB, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(20): 1930-1942.
[11] TORRES VE, CHAPMAN AB, DEVUYST O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4: 4 Trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(3): 477-489.
[12] SOMMERER C, ZEIER M. Clinical Manifestation and Management of ADPKD in Western Countries[J]. Kidney Diseases (Basel, Switzerland), 2016, 2(3): 120-127.
[13] ZHOU J, TORRES V. Drug repurposing in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Kidney International, 2023, 103(5): 859-871.
[14] MÜLLER RU, MESSCHENDORP AL, BIRN H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(5): 825-839.
[15] BELIBI F, REIF G, WALLACE D, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells[J]. Kidney International, 2004, 66(3): 964-973.
[16] CORNEC-LE GALL E, ALAM A, PERRONE RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Lancet, 2019, 393(10174): 919-935.
[17] RYU H, PARK HC, OH YK, et al. RAPID-ADPKD (Retrospective epidemiological study of Asia-Pacific patients with rapid Disease progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease): study protocol for a multinational, retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2020, 10(2): e034103.
[18] PARK HC, OH YK. Practical Issues in the Management of Polycystic Kidney Disease:Blood Pressure and Water Balance[J]. Electrolyte Blood Press, 2022, 20(1): 10-16.
[19] CHAN T, VAN DER MERWE W, DE ZOYSA J. Delay in funding of tolvaptan for polycystic kidney disease in Aotearoa New Zealand[J]. The New Zealand Medical Journal, 2022, 135(1559): 112-117.
[20] HEIDA JE, GANSEVOORT RT, TORRES VE, et al. The Effect of Tolvaptan on BP in Polycystic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of the TEMPO 3:4 Trial[J]. J Am Soc Nephrol,