

基于文献计量分析的疟疾疫苗研究现状及展望

周 晔^{1▲} 侯雪林^{3,4▲} 王新宇^{1,2△} 辛继宾^{3,4△}

(¹复旦大学附属华山医院感染科 上海 200040; ²国家传染病医学中心 上海 200040;

³复旦大学大健康信息研究中心 上海 200032; ⁴复旦大学图书馆 上海 200433)

【摘要】 目的 采用文献计量分析对2019—2024年疟疾疫苗研究现状进行分析。方法 基于Web of Science核心合集数据库,借助VOSviewer软件对疟疾疫苗研究的发文趋势、发文期刊、国际合作情况、机构发文情况及研究热点进行可视化分析。结果 检索得到相关文献2 467篇,年度发文量呈现平稳趋势。不同国家发文量差异较大,顶部效应明显,其中美国发文数量最多(1 032篇,41.83%),国际科研合作形成了以美国、英国、印度、澳大利亚、中国等为中心的地域性合作联盟。通过关键词共现聚类发现,目前疟疾疫苗领域的研究主要为潜在疫苗关键位点及作用机制的基础研究、新疫苗的临床研究、疟疾疫苗对疟疾传播影响的流行病学研究等。结论 近年来疟疾疫苗研究持续受到关注,当前疟疾疫苗临床研究转化加速,儿童、妇女仍是重点关注人群。

【关键词】 疟疾; 疫苗; 文献计量分析; VOSviewer; 研究现状

【中图分类号】 R511 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2025.02.004

Current status and prospects of malaria vaccine research based on bibliometric analysis

ZHOU Xian^{1▲}, HOU Xue-lin^{3,4▲}, WANG Xin-yu^{1,2△}, XIN Ji-bin^{3,4△}

(¹Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²National Medical Center for Infectious Diseases, Shanghai 200040, China; ³Big Health Informatics Research Center, Fudan University, Shanghai 200032, China; ⁴Fudan University Library, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the current status of malaria vaccine research from 2019 to 2024 by using bibliometric methods. **Methods** Based on the Web of Science core collection database, we used VOSviewer to conduct a visual analysis of the publishing trends, publishing journals, international cooperation status, institutions and research hotspots of malaria vaccine research. **Results** A total of 2 467 relevant articles were retrieved, and the annual number of publications showed a stable trend. The number of articles published by different countries/regions varied greatly, and the top effect was obvious. The United States published the most papers (1 032 articles, 41.83%). The international cooperation network reflected the regional collaborative relationships in malaria vaccine research, predominantly involving the United States, the United Kingdom, Australia, India and China. Through keyword co-occurrence clustering, the current research hotspots in the field of malaria vaccines were basic research on key sites and mechanisms of potential vaccines, clinical research on new vaccines, epidemiological studies on the impact of malaria vaccines on malaria transmission, etc. **Conclusion** In recent years, malaria vaccine research has received sustained attention. The translation of clinical research on malaria vaccine was currently

上海市加强公共卫生体系建设三年(2023—2025年)行动计划(GWVI-11.1-13)

▲ZHOU Xian and HOU Xue-lin contributed equally to this work

△Corresponding authors E-mail: snowmed@163.com (WANG Xin-yu); jbxin@fudan.edu.cn (XIN Ji-bin)

网络首发时间:2024-12-23 15:19:21 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241222.1902.002

accelerating, and children and women were still the key groups of concern.

【Key words】 malaria; vaccine; bibliometric analysis; VOSviewer; research status

* This work was supported by the Shanghai Municipal Three-year Action Plan (2023–2025) for Strengthening Public Health System Construction (GWV1-11.1-13).

疟疾(malaria)是由疟原虫感染导致的地方性传染病,主要流行于热带和亚热带地区。疟疾不仅带来巨大的社会和经济负担,而且严重影响社会健康、福利和发展,在许多疟疾流行国家,它也是导致疾病和死亡的主要原因。《2016—2030年全球疟疾技术战略》提到2030年疟疾控制的主要目标包括:将全球疟疾发病率和死亡率至少降低90%;在至少35个国家消除疟疾;防止已消除疟疾的国家再次出现疟疾传播。然而,最新进展显示,许多国家未能实现2020年将疟疾发病率和死亡率降低40%的目标,相较于2015年全球疟疾病例仅下降3%,死亡率下降22%,远低于40%的目标。虽然《世界疟疾报告2023》指出,2000—2022年,全球疟疾发病率下降28%,死亡率下降50%,避免了21亿例疟疾发病病例和1170万死亡病例,且大部分出现在非洲区域^[1],但2022年疟疾发病率和死亡率却均略有上升。相比2021年,2022年全球新增500万疟疾病例,总计约2.49亿例,比2019年新冠疫情暴发前高出1600万例^[1-2]。

按照目前的趋势,实现2030年将疟疾发病率和死亡率降低90%的目标面临巨大挑战,亟待全球各国采取紧急和协调一致的行动。例如基于国情制定针对性干预措施,加大对疟疾研发和控制项目的投入,加快创新性工具和策略的开发及应用等,以扭转当前疟疾防控进展的停滞局面。

接种疫苗是传染病防控最有效的手段,但疟疾疫苗研发一直非常迟缓。到2021年,疟疾疫苗研发已持续了近60年,然而寄生虫复杂的生命周期、遗传多样性、病理生理复杂性和各种免疫逃逸机制等导致了抗原变异等问题,使疟疾疫苗的研发异常艰难。在过去几年中,疟疾防治最亮眼的成就是疟疾疫苗的研发和部署。WHO继2021年推荐了RTS,S/AS01(商品名Mosquirix)疫苗后^[3],2023年又推荐了新疫苗R21/Matrix-M用于预防儿童疟疾^[1],使得疟疾防控进入了一个崭新的阶段。

为了深入认识疟疾疫苗领域的研究概况,本研究以2019—2024年疟疾疫苗相关研究论文和综述为对

象,借助VOSviewer软件从多个维度分析近五年来本领域的发文趋势、国家合作情况、机构发文情况及研究热点等,希望为我国疟疾疫苗研究提供参考。

资料和方法

数据来源 Web of Science核心合集数据库包含丰富的跨学科研究成果,被广泛应用于文献计量学研究。为全面了解疟疾疫苗的研究现状,选取Web of Science核心合集数据库作为数据来源进行主题检索,检索时间为2024年3月12日,检索式为TS=[("Malaria" OR "Plasmodium" OR "Paludism") AND Vaccin*],文献发表时间为2019年1月1日至2024年3月12日。将文献检索结果导出为纯文本文件,记录内容选择“全记录与引用的参考文献”。文献类型为论文(article)或综述(review),通过人工筛选最终共纳入2467篇有效文献,包括论文(article)1938篇和综述(review)529篇。

分析方法 借助文献计量分析方法,综合利用VOSviewer1.6.20软件、Web of Science数据库分析功能,以文献的外部特征(发文量、期刊、国家/地区、关键词等)为研究对象,用客观数据揭示文献的数量特征和变化规律,并据此描述、评价和预测全球疟疾疫苗研究的发展现状及趋势。

VOSviewer作为一款常用的科学知识图谱工具,通过对文献知识单元的关系揭示和图形化呈现,可直观反映某领域的研究结构及其变化过程等^[4]。本文采用的两种主要分析方法包括:(1)关键词共现分析。关键词在一定程度上反映了研究内容和主题,通过关键词共现分析可以呈现某一领域的高频关键词及相关关系并形成不同颜色的类簇,可用于识别疟疾疫苗的研究热点。节点越大表示关键词出现频次越高,越靠近类簇中心位置说明关键词的重要性越高^[5]。(2)国家合作网络分析。该方法可揭示不同国家/地区科研人员之间因共同发表论文而形成的社会网络关系,有助于了解疟疾疫苗领域论文的国际合作情况。其中,节点代表国家/

地区,节点越大表明该国家/地区发文数量越多,连线越密集代表合作关系越强。

结 果

年度发文情况分析 发文数量是衡量研究发展情况的重要指标之一,对揭示疟疾疫苗领域发展变化趋势具有重要意义。由于2024年数据尚未收录完整,故本小节暂不纳入分析。通过对2019—2023年纳入文献分析发现,疟疾疫苗研究年发文量稳定在400~550篇,虽有小幅上下波动,但整体处于相对平稳的状态,总被引频次逐年上升。2021年

WHO批准全球首款疟疾疫苗RTS,S/AS01,从而推动疟疾疫苗研究高潮,发文量从444篇(2019年)、492篇(2020年)攀升至537篇,之后则略有下降,2022年为514篇,2023年仅有425篇。

发文期刊分析 统计发现,2467篇文献共来自694种期刊,发文量超过50篇的期刊有8种(表1)。其中,*Malar J*、*Front Immunol*、*Vaccine*发文量位居前3位。相对而言,发表疟疾疫苗研究成果较多的期刊,其平均引用次数和影响因子并不高,一定程度上反映疟疾疫苗研究还是相对较为小众的领域。

表1 2019—2024年疟疾疫苗领域发文量>50篇的期刊

Tab 1 Journals with more than 50 publications in the field of malaria vaccines area during 2019–2024

No.	Periodical	Quantity	Average citation frequency	Impact factor (2023)	JCR quartile
1	<i>Malar J</i>	152	5.84	2.4	Q2/Q3
2	<i>Front Immunol</i>	146	9.76	5.7	Q1
3	<i>Vaccine</i>	78	8.29	4.5	Q2
4	<i>Sci Rep</i>	70	8.06	3.8	Q2
5	<i>PLoS One</i>	66	6.29	2.9	Q2
6	<i>Vaccines</i>	64	7.03	5.2	Q1
7	<i>Front Cell Infect Microbiol</i>	58	6.07	4.6	Q1/Q2
8	<i>NPJ Vaccines</i>	53	14.83	6.9	Q1

作者国别分析 2467篇文献的所有作者归属共涉及137个国家,发文量排名前20的国家见表2。美国作者在疟疾疫苗研究领域发文数量最多(1032篇,41.83%),篇均被引13.82;其次为英国(433篇,17.55%)、印度(235篇,9.53%)、澳大利亚(227篇,9.20%);中国发文量排名第5(190篇,7.70%),篇均被引为9.83。在发文数前10位的国家中,除印度和巴西外,包括中国在内的其他8个国家均没有本地疟疾流行。提示这些国家研究疟疾疫苗的目的并不是为了控制本国的疟疾疫情,而是着眼于全球视角,以期遏制疟疾流行、减少对人类的危害。

借助VOSviewer软件进行国家合作网络分析,出现频次≥5次的国家间发文合作关系聚类如图1所示。借助OriginPro 2024直观展示不同国家的发文合作图(频次≥30次)(图2)。我们发现不同国家/地区间发文量差异较大,顶部效应明显,且呈现一定的地域性合作特点。图1中的绿色区域表明美国与英国、瑞士、比利时等国家间合作紧密,且与肯尼亚、加纳、坦桑尼亚等非洲国家建立了广泛合作;

蓝色区域反映了荷兰、德国、丹麦、法国等欧洲国家形成了紧密的研究合作体;红色区域反映印度、中国、巴西、韩国等国家间合作较多;黄色区域表示澳大利亚、日本、泰国等国家间合作密切。可见美国、英国疟疾疫苗的相关研究主要依赖于全球合作,而我国的国际合作,尤其与非洲疟疾流行最为严重的国家间的合作落后于欧美国家。

机构情况分析 2467篇纳入文献共涉及3755个机构,发文量位居前10的机构见图3。高产机构主要来自美国、英国、澳大利亚、加纳,包括研究所、高校和公司,高校占比较大。美国国家过敏症和传染病研究所、英国牛津大学、伦敦卫生与热带医学院在疟疾疫苗领域发文数量最多(>100篇),且与其他机构合作频繁。其中,美国研究所、高校、企业占据高产机构前10位的一半,美国国家过敏症和传染病研究所独占鳌头,这也间接说明美国不同层面对于疟疾疫苗研究的资助力度。我国目前未见学术机构进入前10位。

高被引论文分析 将文献按照被引用次数排

表 2 2019—2024年疟疾疫苗相关发文量排名前 20 位的国家

Tab 2 The top 20 countries in the quantity of publishing malaria vaccines papers during 2019–2024

No.	Country	Quantity (%)	Average citation frequency	No.	Country	Quantity (%)	Average citation frequency
1	USA	1 032 (41.83)	13.82	11	Kenya	127 (5.15)	13.13
2	UK	433 (17.55)	15.62	12	Ghana	113 (4.58)	10.40
3	India	235 (9.53)	10.91	13	Japan	109 (4.42)	8.14
4	Australia	227 (9.20)	15.85	14	Thailand	90 (3.65)	6.44
5	China	190 (7.70)	9.83	15	Spain	87 (3.53)	13.84
6	Germany	189 (7.66)	15.99	16	Denmark	82 (3.32)	19.70
7	Netherlands	159 (6.45)	16.84	17	Canada	80 (3.24)	14.55
8	France	152 (6.16)	12.49	18	Tanzania	77 (3.12)	16.16
9	Switzerland	137 (5.55)	15.76	19	Belgium	72 (2.92)	14.97
10	Brazil	128 (5.19)	10.07	20	Nigeria	70 (2.84)	12.29

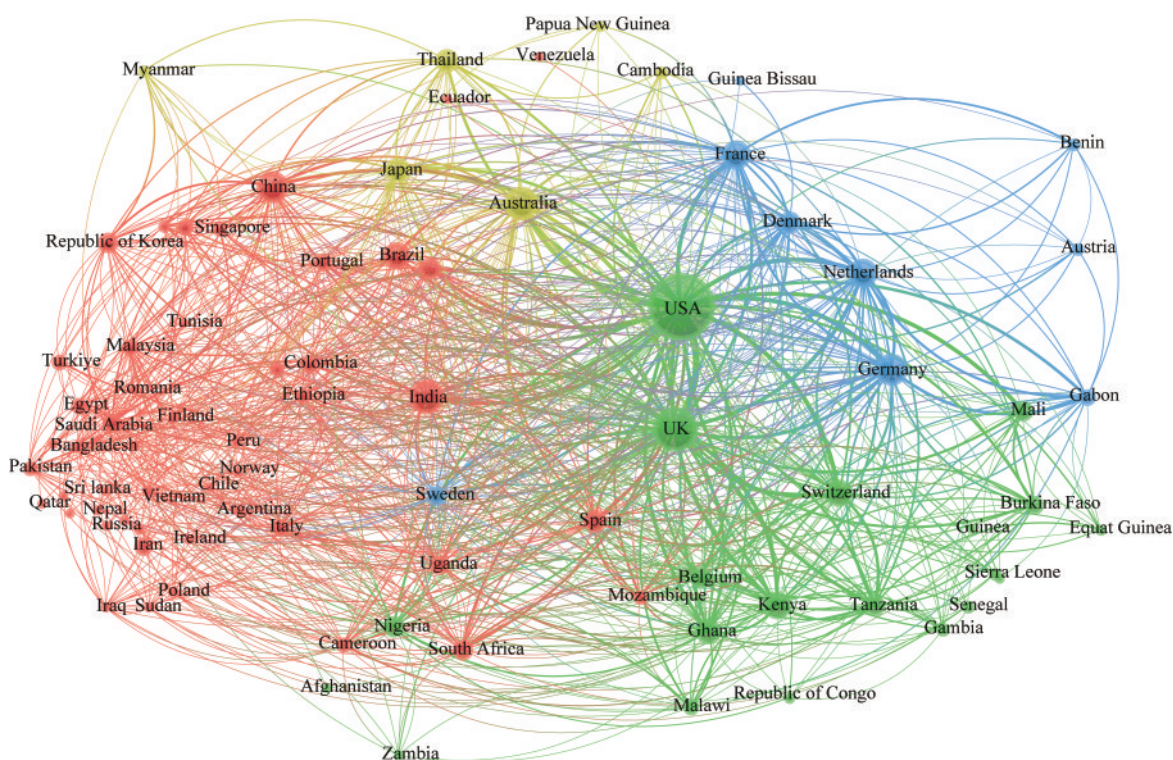


图 1 2019—2024年疟疾疫苗研究领域国家/地区的社会网络图(频率≥5次)

Fig 1 Social network of countries in the field of malaria vaccines junction (frequency≥5) during 2019 and 2024

序,经人工阅读并参考ESI高被引论文和热点论文指标,筛选被引频次超过80次的疟疾疫苗领域高被引论文10篇,总被引频次1 206次,篇均被引120.6次,其中文献2、5、6为综述类论文,主要信息见表3。发现高被引论文主要来自美国、英国等,内容主要是疟疾疫苗的临床研究、基础研究和传播模型。其中已经进入应用的疟疾疫苗最受关注,高被引文献1和10为R21疫苗的临床研究^[6-7],高被引文献2、7、9则均与RTS疫苗相关,分别是RTS疫苗的研发历

程综述、临床RCT研究以及其产生的体液免疫相关基础研究^[8-10]。高被引文献3、4、5、6、8则分别为疟疾疫苗的临床研究、疟疾传播与疫苗作用研究、疟疾T细胞免疫研究、疟疾疫苗研究进展以及针对妊娠妇女的疟疾预防疫苗^[11-15]。

高被引文献1是R21疫苗的随机双盲2b期临床研究,其最受瞩目的结果为接种1年后疫苗效力可达到77%^[6]。高被引文献10公布的进一步随访数据表明,1年后低剂量佐剂组的疫苗效力为71%

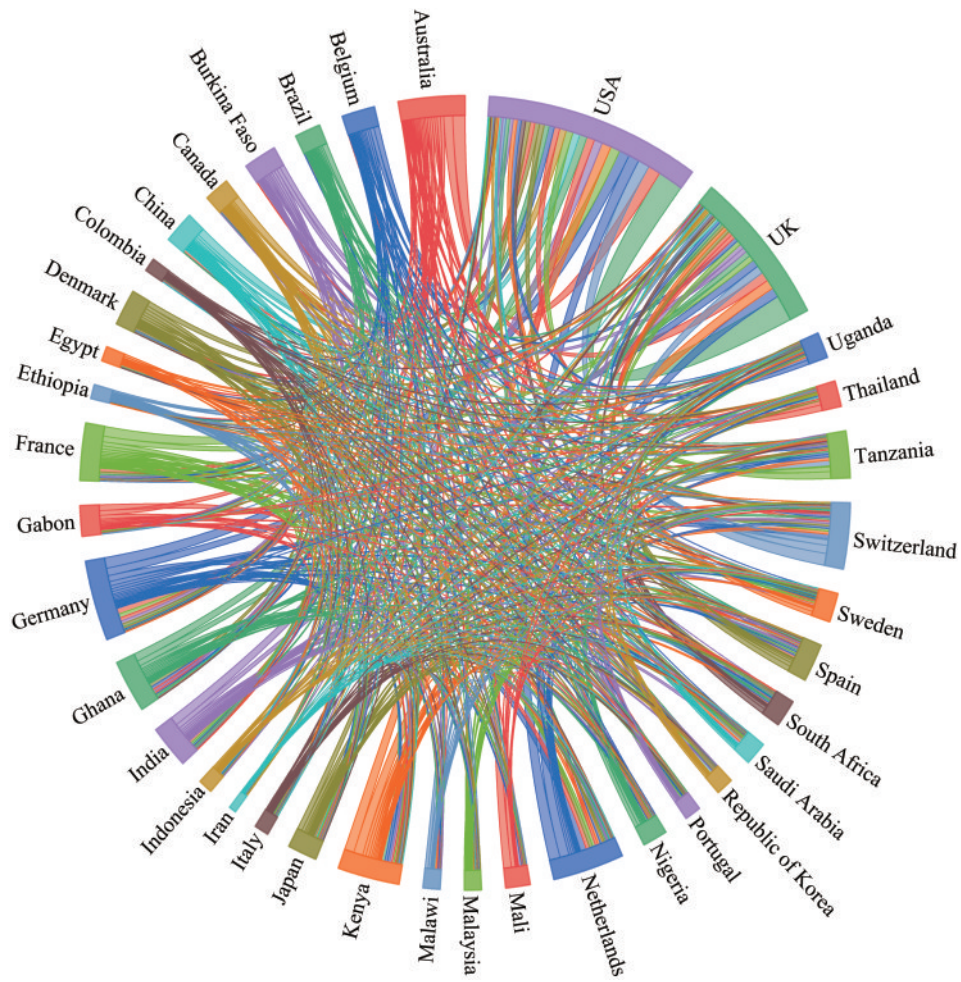


图2 2019—2024年疟疾疫苗研究领域不同国家的发文合作图(频率≥30次)

Fig 2 Cross-country collaborations visualization map of malaria vaccines area (frequency≥30) during 2019 and 2024

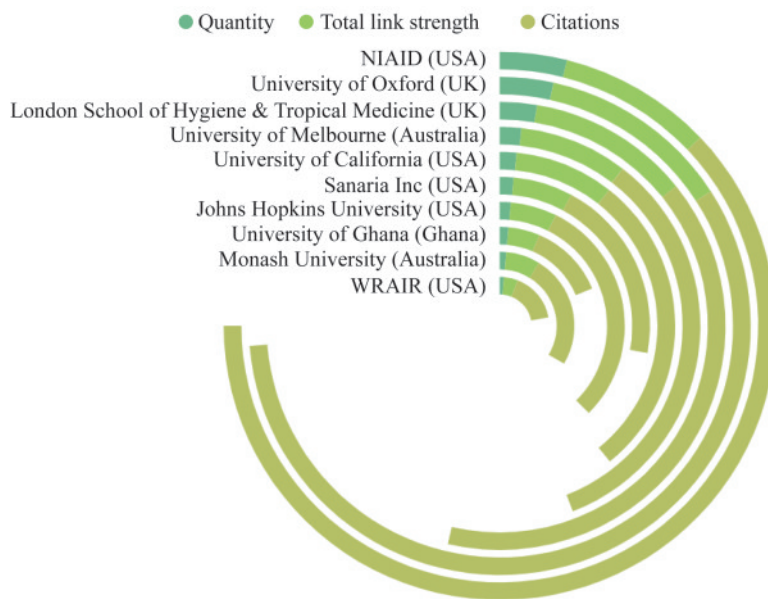


图3 2019—2024年疟疾疫苗研究领域排名前十的机构的发文数量、总合作强度和总被引用次数

Fig 3 Quantity, total link strength and total citations of the top 10 institutions in the field of malaria vaccines during 2019 and 2024

表3 2019—2024年疟疾疫苗高被引论文(被引次数 ≥ 80 次)
Tab 3 Highly cited papers in malaria vaccines area during 2019–2024 (frequency ≥ 80)

No.	Title	Corresponding author	Institute/Country	Year	Periodical	Citation frequency
1	Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial	Tinto H Hill AVS	Inst Rech Sci Sante, Burkina Faso Univ Oxford, UK	2021	<i>Lancet</i>	188
2	RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview	Laurens MB	Univ Maryland, USA	2020	<i>Hum Vacc Immunother</i>	182
3	Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination	Sauerwein RW	Radboud Univ Nijmegen, Netherlands	2019	<i>Nat Commun</i>	144
4	A new fractional SIRS-SI malaria disease model with application of vaccines, antimalarial drugs, and spraying	Kumar D	Univ Rajasthan, India	2019	<i>Adv Differ Equ</i>	135
5	T cell-mediated immunity to malaria	Harty JT	Univ Iowa, USA	2019	<i>Nat Rev Immunol</i>	118
6	Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products	Duffy PE	NIAID, USA	2020	<i>NPJ Vaccines</i>	107
7	Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention	Chandramohan D	London Sch Hyg & Trop Med, UK	2021	<i>N Engl J Med</i>	87
8	First-in-human, Randomized, Double-blind Clinical Trial of Differentially Adjuvanted PAMVAC, A Vaccine Candidate to Prevent Pregnancy-associated Malaria	Nielsen MA	Univ Copenhagen & Copenhagen Univ Hosp, Denmark	2019	<i>Clin Infect Dis</i>	85
9	Mapping functional humoral correlates of protection against malaria challenge following RTS,S/AS01 vaccination	Alter G Wille-Reece U Jongert E	Ragon Inst MGH Harvard & MIT, USA PATHs Malaria Vaccine Initiat, USA GSK Vaccine, Belgium	2020	<i>Sci Transl Med</i>	80
10	Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial	Hill AVS Tinto H	Univ Oxford, UK Inst Rech Sci Sante, Burkina Faso	2022	<i>Lancet Infect Dis</i>	80

(95%CI:60%~78%),高剂量佐剂组的疫苗效力为80%(95%CI:72%~85%)^[7]。这一研究结果达到WHO规定的75%或更高的有效性目标。

高被引文献2是关于RTS疫苗的综述,RTS,S/AS01疫苗可以追溯至1987年,前期研究漫长而艰苦,综述详尽总结了RTS疫苗近40年的研发历程及每一阶段的主要研究结果^[8]。在WHO批准RTS疫苗的前夕发布这一综述可谓恰逢其时。推动RTS获批的主要研究在2019年以前,因此未进入本文的高被引文献列表。高被引文献7为评估季节性接种RTS疫苗在预防无并发症疟疾方面与化学预防的比较,Ⅲ期临床研究的结果显示RTS效果不逊于化学预防,且和化学预防联合使用显著降低了无并发症疟疾、重症疟疾和疟疾死亡率^[9]。高被引文献9是使用抗体Fc功能分析方法来确定接

种RTS疫苗后对受控疟疾感染免疫保护相关性^[10],该研究开发了评估抗体多种保护作用与不同维度指标的平台,尤其是抗体进一步激活了先天免疫细胞的能力和程度。

此外,高被引文献3为研究卡介苗(Bacille Calmette-Guérin,BCG)接种后受控疟疾感染免疫反应的随机对照Ⅰ期临床研究^[11]。与对照组相比,10名接受过BCG接种的志愿者在疟疾受控感染后早期的NK细胞和单核细胞活化更为明显,寄生虫血症水平更低。虽然是结核疫苗,却显示出对疟疾的保护作用,这为临床疟疾疫苗研发开辟了新思路。高被引文献4发布了一种新的疟疾传播SIRS-SI流行病学动力模型,模型使用Caputo-Fabrizio分数阶导数并包含了记忆效应^[12]。该模型表明使用疫苗、抗疟药物和驱蚊措施对控制疟疾均非常重

要。高被引文献5是发表在*Nat Rev Immunol*上关于疟疾相关T细胞免疫的综述,详细阐释了对疟原虫特异性 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ T细胞亚群用促进或阻碍疟疾免疫控制机制的最新理解,包括协调抗疟疾能力的相关炎症介质等^[13]。该综述还特别总结了8个关于疟疾T细胞介导免疫的关键待解决问题,包括应重点关注肝脏驻留记忆 $CD8^+$ T细胞、循环记忆 $CD4^+$ T_H1 细胞和 T_{FH} 细胞的形成和持久性机制。高被引文献6是疟疾疫苗研究进展的综述,围绕2000年以来靶向疟疾不同生命周期的疟疾疫苗展开^[14],这是近年来总结疟疾疫苗临床研究较为全面的综述,从各类各种疫苗的原理到目前的进展数据都有较为详尽的表述,对相关研究者有重要参考价值。高被引文献8是丹麦哥本哈根的一个关于妊娠妇女疟疾预防疫苗的研究,鉴于妊娠期疟疾对母亲和儿童的健康有重大影响,该研究的候选疫苗PAMVAC基于VAR2CSA的重组片段,而VAR2CSA是恶性疟原虫蛋白,负责通过硫酸软骨素A与胎盘结合^[15]。该疫苗旨在减少胎盘中无性“血期”寄生虫的隔离,这是妊娠期疟疾主要的致病机制。该研究是这种不同于其他疟疾疫苗靶点的胎盘疫苗首个用于人类的随机双盲对照研究,并且刊登于*Clin Infect Dis*,可能是其高被引的原因。

关键词共现分析 关键词是论文核心内容的精炼,通过关键词词频及关系分析能够揭示某一学科领域的研究热点。Web of Science核心合集数据库提供author keywords和keywords plus两类关键词,后者是数据库根据收录文献的参考文献自动标引的关键词。有研究^[16]表明keywords plus从更深更广层面描述了文章内容。经过多次预试验发现,基于keywords plus的共现分析有助于清晰揭示疟疾疫苗研究脉络。与文献信息学、传染病学专家反复讨论后,本研究以keywords plus为对象进行共现分析。

借助VOSviewer软件对纳入文献的关键词进行提取和统计,共计4817个关键词。之后由2名专业人员进行关键词合并(比如将 $CD4^+$ T-cells、 $CD8^+$ T-cells等下位词统一合并为T-cells,将immunoglobulin G、igg等统一为IgG等),并剔除无意义的关键词(如area、access等)及检索词(如Malaria、Vaccine等)。进一步筛选出现15次以上的关键词,共提取160个关键词并进行共现聚类分析,

获得3个聚类簇,可视化分析结果如图5所示。疟疾疫苗领域的主要研究集中在以下3个方面。

(1) 聚类#1显示了疟疾疫苗的前沿基础研究,红色区域主要包括“抗原”“抗体”“结合蛋白”“表达”等关键词,表明寻找有效的作用位点仍然是疟疾疫苗基础研究的关键问题。疟疾的历史非常悠久,考古证据显示,疟疾可能已经存在了至少几千年,而疟疾疫苗在现代免疫学发展后的100多年时间里一直没有被攻克,其主要原因之一就在于疟疾抗原的复杂性。寄生虫的抗原变异性和逃避免疫系统的能力,使得疫苗研发异常困难。而疟疾疫苗的突破也依赖于本世纪初免疫学相关研究的进展。

(2) 聚类#2主要围绕疟疾疫苗的临床研究展开,绿色区域涵盖了“安全性”“效能”“免疫原性”“免疫反应”等关键词,2021年后学者尤其关注“安全性”“效能”等问题。这些都是疟疾疫苗临床研究的主要评价指标,提示已有较多疟疾疫苗进入临床研究阶段。而获批的两款疟疾疫苗,分别采用AS01和Matrix-M两种新型佐剂大大增强了疫苗的免疫源性,这也是两者获得成功的关键因素,并为今后新的疫苗研发指明了方向。

(3) 聚类#3以“儿童”“传播”“感染”“模型”“动力学”等关键词为中心,说明研究聚焦疟疾疫苗在不同人群中对于阻断疟疾传播的效果和意义,涉及流行病学模型预测等。尤其“儿童”“传播”是2021年来的关注热点,表明在流行病学领域,疟疾在儿童中的传播及疟疾疫苗的预防效果近年来最受关注。疟疾对儿童健康的危害非常大,它会导致严重的贫血、发育迟缓和认知障碍,是撒哈拉以南非洲地区儿童死亡的主要原因之一。而目前获批的两款疫苗适用人群也是婴幼儿,本文聚类结果也很好印证了这一点。

讨 论

RTS,S/AS01和R21/Matrix-M是目前WHO推荐用于预防儿童疟疾的两种疫苗。RTS,S/AS01疫苗于2021年10月率先获得WHO推荐,已为加纳、肯尼亚和马拉维100多万儿童接种,将严重疟疾的住院率降低约30%,5~17月龄儿童死亡率降低15%。R21/Matrix-MTM疫苗于2023年10月成为WHO推荐的第二个疟疾疫苗,初步试验显示疫苗

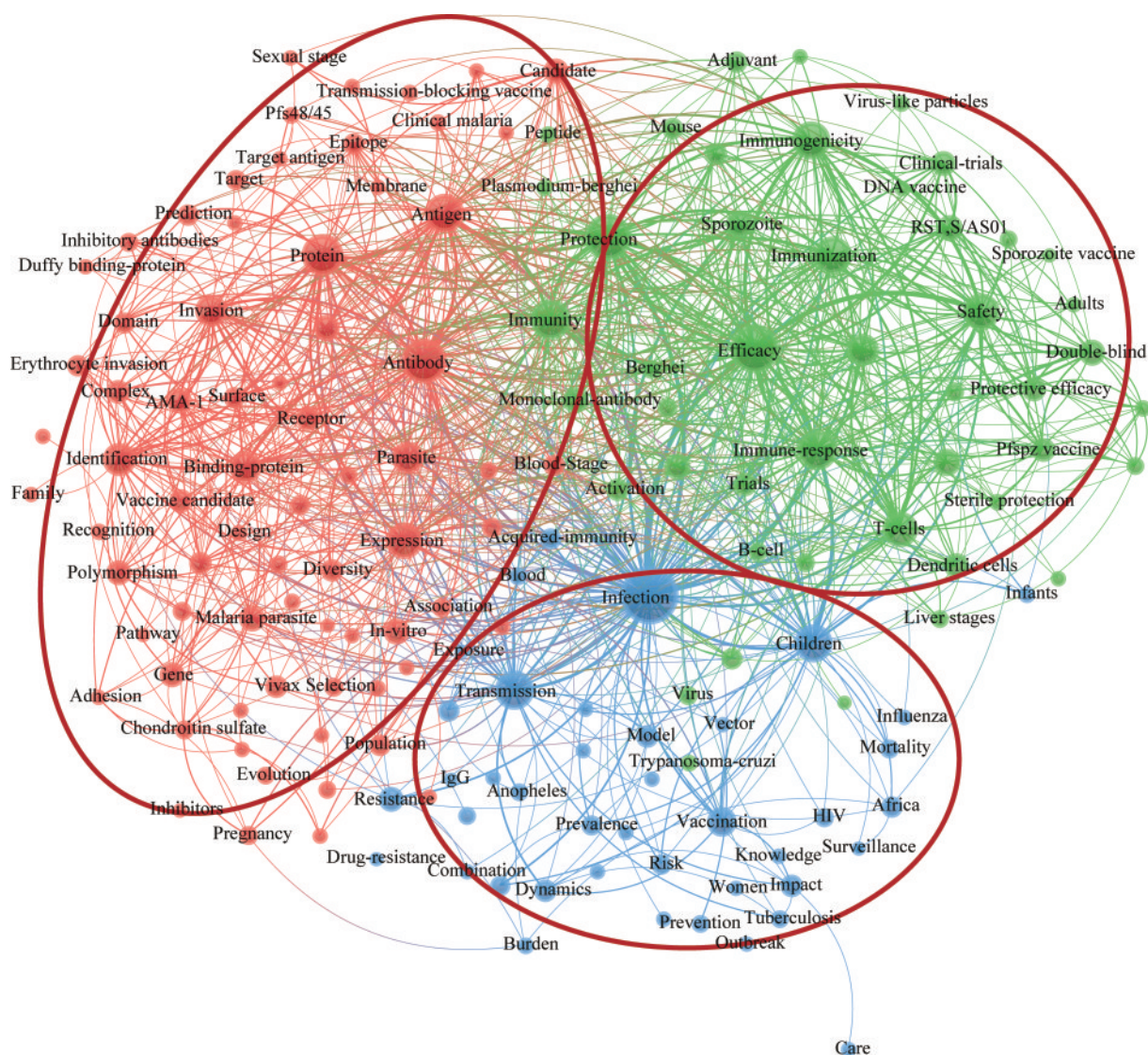


图4 2019—2024年疟疾疫苗相关研究关键词共现网络视图

Fig 4 Network view of keywords plus co-occurrence in malaria vaccines research during 2019 and 2024

效力可达77%，明显高于RTS,S疫苗，且在疟疾高度季节性传播地区接种3剂疫苗后12个月内可使有症状疟疾病例减少75%，目前已在加纳、尼日利亚等国获批用于5个月至3岁儿童。这两种疫苗都通过靶向疟原虫生命周期的早期阶段(子孢子期)来预防疟疾，被证明对儿童疟疾安全有效。随着R21疫苗的引入，有望缓解RTS,S疫苗供不应求的局面。WHO建议：疫苗的选择应基于项目特点、供应情况和经济性等因素，通过大规模接种来挽救儿童生命。

本研究基于近5年疟疾疫苗研究的2467篇论文数据，以文献计量分析为主要研究方法，借助VOSviewer绘制知识图谱，初步揭示了该领域的研

究现状。根据统计数据可知，疟疾疫苗相关的论文数量基本保持在每年500篇左右。无论是2021年疟疾疫苗发文数量的小高峰，还是近半数高被引论文的主题分析，均反映出被WHO推荐进入应用的主题分析，均反映出被WHO推荐进入应用的R21和RTS,S疟疾疫苗引发了学界的高度关注。两种疟疾疫苗使用了相同的免疫抗原：存在于疟原虫恶性疟原虫外层的环孢子蛋白。其中，RTS,S/AS01疫苗可以追溯至1987年，经过漫长的前期探索与不断优化，其Ⅲ期临床研究结果显示，其在每1000名接种疫苗的幼儿和婴儿中平均分别减少了829例和449例临床疟疾^[17-18]。R21/Matrix-MTM疟疾疫苗由牛津大学和Novavax合作开发，在Ⅱ期临床试验中显示出疫苗效力超过75%^[6-7]。与RTS,

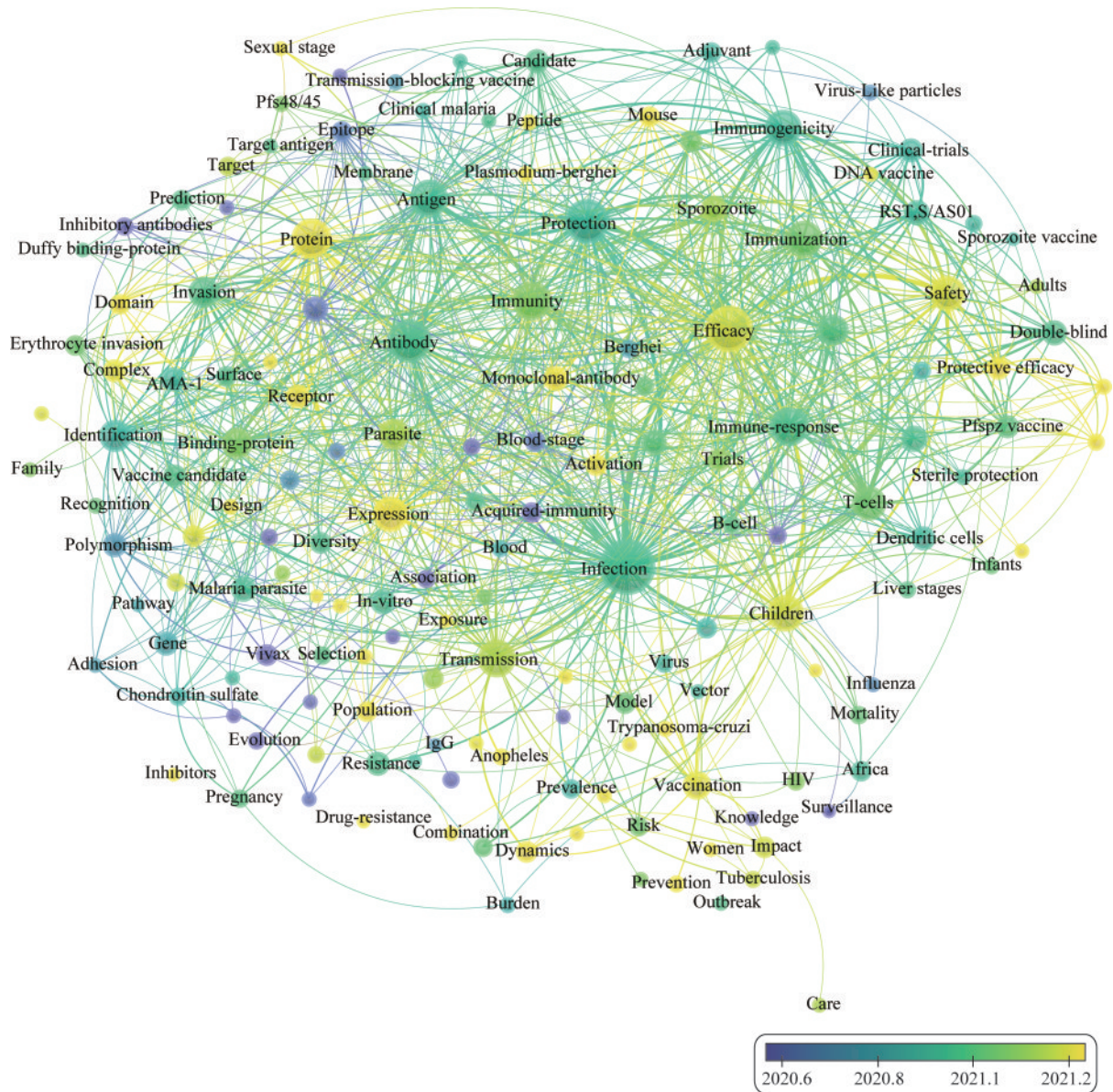


图5 2019—2024年疟疾疫苗相关研究关键词时序图

Fig 5 Time series graph of keywords in the field of malaria vaccines research during 2019 and 2024

S疫苗相比,R21/Matrix-M™疫苗功效可以很好地维持至18个月^[19]。这两种疫苗尚未经过头对头试验。虽然目前研究表明RTS,S长期效力可能明显减弱,但就开展接种地区的数据显示,与未接种疫苗的地区相比,接种疫苗的地区严重疟疾大幅减少,幼儿期全因死亡人数下降了13%^[1]。由于RTS,S的可用供应有限,将R21添加至WHO推荐的疟疾疫苗清单将带来充足的疫苗供应,使生活在疟疾构成公共卫生风险地区的所有儿童受益。

从作者国别分析来看,美国、英国、印度、澳大利亚和中国是发文量最大的5个国家,其中美国和

英国两国相加发文量占半数以上,排名前10的发文机构中英美两国占有7席,顶部效应明显;国家合作网络分析还显示出美英等国家与肯尼亚、加纳、坦桑尼亚等非洲国家合作密切。另一方面,印度、中国、巴西和韩国等国之间的合作显示出新兴经济体在疟疾疫苗研究中的积极参与和相互支持。此外,澳大利亚、日本和泰国等亚太国家的密切合作,也反映了该地区在疟疾疫苗研究中的重要地位和对区域性健康问题的关注。总之,不同国家间的合作模式呈现显著的地域性特点,这既与地理位置有关,也与各国在疟疾疫苗研究中的战略和资源分配有关。未来,进一步加强国际合作尤其是跨区域的

合作,将有助于整合全球资源,加速疟疾疫苗的研发进程。

关键词聚类结果的3个聚类簇清晰地呈现了疟疾基础研究、临床研究、流行病学研究的研究热点。寻找和优化有效的抗原以诱导产生有效保护性抗体是疟疾疫苗基础研究的核心问题。临床研究中学界尤其关注疫苗的安全性和效能,一方面这是任何疫苗能够推广应用的关键指标,同时时序图也表明已有较多疟疾疫苗进入临床研究的阶段。除了RTS,S/AS01和R21/Matrix-MTM以外,恶性疟原虫子孢子(PfSPZ)疫苗^[20]、红内期疫苗PfRH5^[21]、传播阻断疫苗Pfs230-EPA^[22]等均已进入临床试验。而疟疾疫苗对传播的影响研究重点评估了疟疾疫苗对人群尤其是儿童的实际预防效果。通过流行病学模型和实地数据,研究人员能够评估疫苗在阻断疟疾传播和减少发病率方面的效果。儿童作为疟疾高危人群,疫苗对他们的保护效果尤其受到关注。

综上所述,本文通过分析2019—2024年疟疾疫苗的研究现状,以期为政府卫生管理部门、相关研究机构、学者提供参考。近5年来,疟疾疫苗相关的发文量和被引频次都保持在较高水平,表明学界对疟疾疫苗保持持续关注。发文作者国别分析也显示了国家间密切的科研合作,我国在疟疾疫苗领域保持了全球第5位的高发文量,展现出我国在该领域科研实力与创新能力的显著提升,以及应对全球公共卫生挑战所做出的积极贡献。从内容层面来看,近几年疟疾疫苗临床研究转化加速,部分疫苗的高水平临床研究取得了突破性的积极成果,成为疟疾疫苗正式进入临床应用的循证证据。具体而言,当前疟疾疫苗的临床研究聚焦于潜在疫苗关键位点及作用机制的基础研究、新疫苗的临床研究、疟疾疫苗对疟疾传播影响的流行病学研究等方面。本文也存在一定的局限性,仅借助VOSviewer对近5年疟疾疫苗研究情况进行了分析,后续研究中仍需进一步拓展数据范围和分析维度。

作者贡献声明 周颀 数据整理,文献分析,论文撰写。侯雪林 数据检索和分析,论文撰写。王新宇 研究设计和指导,论文修改。辛继宾 数据检索和分析指导,论文修改。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] WHO. World malaria report 2023[EB/OL].(2023-11-30)[2024-5-27]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086173>.
- [2] 国家传染病医学中心.疟疾诊疗指南[J].中华传染病杂志,2022,40(8):449-456.
- [3] WHO.WHO malaria policy advisory group (MPAG) meeting: meeting report [EB/OL].(2024-02-21)[2024-5-27].<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341440/9789240027350-eng.pdf>.
- [4] VAN ECK NJ, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping [J].*Scientometrics*,2010,84(2):523-538.
- [5] 余先明,尤剑,孟猛,等.国外冲突性健康信息研究热点与前沿分析[J].现代情报,2024,44(11):168-177.
- [6] DATOO MS,NATAMA MH,SOMÉ A, *et al.*Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial [J].*Lancet*,2021,397(10287):1809-1818.
- [7] DATOO MS, NATAMA HM, SOMÉ A, *et al.* Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial [J].*Lancet Infect Dis*,2022,22(12):1728-1736.
- [8] LAURENS MB.RTS,S/AS01 vaccine (MosquirixTM): an overview [J].*Hum Vaccin Immunother*,2020,16(3):480-489.
- [9] CHANDRAMOHAN D,ZONGO I,SAGARA I, *et al.* Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention [J].*N Engl J Med*,2021,385(11):1005-1017.
- [10] SUSCOVICH TJ,FALLON JK,DAS J, *et al.* Mapping functional humoral correlates of protection against malaria challenge following RTS,S/AS01 vaccination [J].*Sci Trans Med*,2020,12(553):eabb4757.
- [11] WALK J, DE BREE LC, GRAUMANS W, *et al.* Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination[J].*Nat Commun*,2019,10(1):874.
- [12] KUMAR D, SINGH J, QURASHI MAL, *et al.* A new fractional SIRS-SI malaria disease model with application of vaccines, antimalarial drugs, and spraying [J].*Adv Diff Equat* 2019,2019:278.
- [13] KURUP SP, BUTLER NS, HARTY JT. T cell-mediated immunity to malaria [J].*Nat Rev Immunol*,2019:19(7):457-471.

- [14] DUFFY PE, PATRICK GORRES J. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products[J]. *NPJ Vaccines*, 2020, 5(1): 48.
- [15] MORDMÜLLER B, SULYOK M, EGGER-ADAM D, *et al.* First-in-human, randomized, double-blind clinical trial of differentially adjuvanted PAMVAC, a vaccine candidate to prevent pregnancy-associated malaria[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(9): 1509-1516.
- [16] ZHANG J, YU Q, ZHENG F, *et al.* Comparing keywords plus of WOS and author keywords: a case study of patient adherence research[J]. *J Assoc Informat Sci Technol*, 2016, 67(4): 967-972.
- [17] RTS, Clinical Trials Partnership S. Efficacy and safety of RTS, S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 31-45.
- [18] RTS, CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. Efficacy and safety of the RTS, S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(7): e1001685.
- [19] DATOO MS, DICKO A, TINTO H, *et al.* Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10426): 533-544.
- [20] SISSOKO MS, HEALY SA, KATILE A, *et al.* Safety and efficacy of a three-dose regimen of Plasmodium falciparum sporozoite vaccine in adults during an intense malaria transmission season in Mali: a randomised, controlled phase 1 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(3): 377-389.
- [21] MINASSIAN AM, SILK SE, BARRETT JR, *et al.* Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination [J]. *Med*, 2021, 2(6): 701-719.
- [22] SAGARA I, HEALY SA, ASSADOU MH, *et al.* Malaria transmission-blocking vaccines Pfs230D1-EPA and Pfs25-EPA in Alhydrogel in healthy Malian adults; a phase 1, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(11): 1266-1279.

(收稿日期: 2024-06-08; 编辑: 王蔚)

(上接第 179 页)

- [15] CHENG K, ZHOU Y, WU H. Bibliometric analysis of global research trends on monkeypox: are we ready to face this challenge? [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e27892.
- [16] ZEESHAN HM, RUBAB A, DHLAKAMA H, *et al.* Global research trends on monkeypox virus: a bibliometric and visualized study [J]. *Trop Med Infect Dis*, 2022, 7(12): 402.
- [17] KAMAL MA, FARAHAT RA, AWAD AK, *et al.* Global trends of monkeypox-related articles: a bibliometric analysis over the last five decades (1964–July 14, 2022) [J]. *J Infect Public Health*, 2023, 16(9): 1333-1340.
- [18] ZUCKER J, FISCHER WA 2nd, WILKIN T. Tecovirimat for mpox-promise and limitations [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(3): 279-280.
- [19] HAZRA A, ZUCKER J, BELL E, *et al.* Mpox in people with past infection or a complete vaccination course: a global case series [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(1): 57-64.
- [20] ZAECK LM, LAMERS MM, VERSTREPEN BE, *et al.* Low levels of monkeypox virus-neutralizing antibodies after MVA-BN vaccination in healthy individuals [J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 270-278.
- [21] DEPUTY NP, DECKERT J, CHARD AN, *et al.* Vaccine effectiveness of JYNNEOS against mpox disease in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(26): 2434-2443.
- [22] STAFFORD A, RIMMER S, GILCHRIST M, *et al.* Use of cidofovir in a patient with severe mpox and uncontrolled HIV infection [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(6): e218-e226.
- [23] MAAN I, KOHLI M, GILSON R. Mpox in people living with HIV [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2024, 37(1): 1-7.
- [24] ALDRED B, LYLES RH, SCOTT JY, *et al.* Early tecovirimat treatment for mpox disease among people with HIV [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(3): 275-279.
- [25] NÚÑEZ I, VALDÉS-FERRER SI. Fulminant mpox as an AIDS-defining condition: useful or stigmatising? [J]. *Lancet*, 2023, 401(10380): 881-884.
- [26] MITJÀ O, ALEMANY A, MARKS M, *et al.* Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series [J]. *Lancet*, 2023, 401(10380): 939-949.
- [27] DASKALAKIS D, ROMANIK N, JHA AK. Lessons from the mpox response [J]. *JAMA*, 2024, 331(5): 387-388.
- [28] ADAMS C, KIRBY AE, BIAS M, *et al.* Detecting mpox cases through wastewater surveillance—United States, August 2022–May 2023 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024, 73(2): 37-43.

(收稿日期: 2024-05-27; 编辑: 张秀峰)