doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.021

· 论著 ·

# 基于 Web of Science 进行生物制剂治疗慢性鼻窦炎文献计量学分析

李阳松[1,2],袁发洋[1,2],杨艳[1,2],张田[1,2],喻国冻[1,2]
1.贵州医科大学附属医院 耳鼻咽喉头颈外科,贵州 贵阳 550004
2.贵州医科大学临床医学院,贵州 贵阳 550004

**摘要:目的** 通过文献计量学分析,探讨生物制剂治疗慢性鼻窦炎的研究现状、热点及发展趋势,以期为该领域的研究提供参考。**方法** 检索 Web of Science 核心合集数据库中 2004—2023 年生物制剂治疗慢性鼻窦炎的相关文献,基于 CiteSpace 和 VOSviewer 软件对纳入文献进行国家或地区、机构、作者、关键词、期刊及文献共被引进行分析。**结果** 共纳入 761 篇文献,发文量整体呈上升趋势;发文量最多的国家、机构、作者分别是美国、根特大学、Bachert C;该领域最高产的期刊是《国际过敏与鼻科学论坛》《过敏与临床免疫学杂志-实践》;研究热点主要集中在生物制剂在慢性鼻窦炎伴鼻息及哮喘中的应用,以及慢性鼻窦炎的病理生理;研究前沿主要集中在度普利尤单抗及美泊利珠单抗。**结论** 生物制剂用于慢性鼻窦炎的治疗疗效明确,逐渐得到广大学者的重视,具有良好的应用前景。

**关键词:**慢性鼻窦炎;生物制剂;文献计量学;可视化分析;Web of Science
**中图分类号:**R459.9  **文献标志码:**A  **文章编号:**1673-3770(2025)06-0054-11

**引用格式:**李阳松,袁发洋,杨艳,等. 基于 Web of Science 进行生物制剂治疗慢性鼻窦炎文献计量学分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(6):54-64. LI Yangsong, YUAN Fayang, YANG Yan, et al. Bibliometric analysis of biologic agents for the treatment of chronic rhinosinusitis based on the Web of Science database[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(6):54-64.

## Bibliometric analysis of biologic agents for the treatment of chronic rhinosinusitis based on the Web of Science database

LI Yangsong[1,2], YUAN Fayang[1,2], YANG Yan[1,2], ZHANG Tian[1,2], YU Guodong[1,2]
1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China
2. Department of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China

**Abstract: Objective** Through bibliometric analysis, this paper discussed the research status, hotspots, and development trends of biological agents in the treatment of chronic rhinosinusitis to provide a reference for research in this field. **Methods** Relevant literatures on the treatment of chronic rhinosinusitis with biological agents from 2004 to 2023 were retrieved from the Web of Science core collection database were retrieved. Using CiteSpace and VOSviewer software, the included literature was analyzed by country/region, institution, author, keyword, journal, and literature co-citation. **Results** A total of 761 articles were included, and the total number of articles was increasing. The countries, institutions and authors with the highest number of publications were the United States, Ghent University and Bachert C. The top journals in this field are International Forum of Allergy & Rhinology and Journal of Allergy And Clinical Immunology-InPractice; the research hotspots mainly focus on the application of biological agents in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma, as well as the pathophysiology of chronic rhinosinusitis; the research frontiers mainly focus on dupilumab and mepolizumab. **Conclusion** The curative effect of biological agents in the treatment of chronic rhinosinusitis is clear, which has gradually attracted the attention of scholars and has a good prospect of application.

**Key words:** Chronic rhinosinusitis; Biologics; Bibliometric; Visual analysis; Web of Science

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是以鼻腔鼻窦黏膜持续性炎症为特征的高度异质性疾病,其发病机制复杂,主要症状为鼻塞、流涕、头面部胀痛、嗅觉障碍等[1],严重损害患者的身心健康,而且带来沉重的经济负担[2]。目前药物治疗以皮质类固醇为主、手术以鼻内窥镜治疗为主[3]。

**收稿日期:**2024-01-10
**基金课题:**国家自然科学基金资助项目(82260219)
**通信作者:**喻国冻。E-mail:yuguodongent@163.com

长期药物治疗易导致耐药、肝肾功受损等问题,而术后复发率高[4]。因此,新型药物亟待开发以提高治疗效果。近年来,随着对 CRS 发病机制的深入研究,基于 CRS 内型的精准治疗成为研究热点,生物制剂用于治疗 CRS 逐渐得到重视,为中重度慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)以及不愿手术的患者提供了新的选择,可能会改变传统 CRSwNP 的治疗模式[5]。欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书 2020 明确提出 CRSwNP 应用生物制剂的指征和疗效评估标准[6],为临床应用生物制剂给予很好的指导。为直观了解生物制剂治疗 CRS 的现状、研究热点及预测发展趋势,本研究采用文献计量的方法分析了 Web of Science 核心合集数据库中 2004~2023 年生物制剂治疗 CRS 的相关文献,对发文量趋势、国家或地区、机构、作者、期刊、关键词及文献共被引等方面进行统计分析,以期为该领域的研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

检索 Web of Science 核心合集数据库中科学引文索引扩展和社会科学引文索引收录的有关生物制剂治疗 CRS 的文献,检索时限为 2004 年 1 月 1 日至 2023 年 11 月 26 日。检索主题词为:“biologics *” OR“biologic * product *” OR“biologic * therapy *” OR “biotherapy *” OR “biological * agent *” OR “Dupilumab” OR “Mepolizumab” OR “Omalizumab” OR“Depemokimab” OR“Benralizumab” AND“chronic rhinosinusitis” OR“chronic sinusitis”;文献类型设置为:“论著”或“综述”;文献语种设置为:“英语”。纳入符合标准的文献,排除会议文章、书籍、书信、新闻稿件等,以及重复发表、与研究主题无关的文献。为避免数据库更新造成偏差,所有数据均于 2023 年 11 月 26 日完成下载。

### 1.2 研究方法

将所有数据转换为纯文本文件并导入 CiteSpace5.8.R3、VOSviewer 1.6.16 和文献计量学在线分析平台(http://bibliometric.com/),用以识别国家或地区、机构、期刊、作者、共被引文献和关键词等特征,并绘制可视化图谱对结果进行分析。通过查询 H 指数、影响因子及分区。关键词为文献的核心,是对文献的高度概括。关键词共现基于关键词出现的频率,揭示关键词之间的内在联系,发现研究领域的热点。关键词聚类将主题相似的关键词聚集在同一集群,把握研究领域的发展趋势及动态。关键词突现指某一时间段内出现的高频关键词,反映研究领域前沿及趋势。共被引分析通过文献共被引次数来测定文献之间的相关性,反映该领域整体知识基础,挖掘研究热点及方向。期刊叠加图反应期刊间相互合作及参考文献的来源。CiteSpace 通过可视化手段来呈现研究领域的结构、规律及分布情况,网络图中节点越大表示出现的频率越高,节点连线越粗表示合作关系越紧密,以不同颜色表示不同的聚类。VOSviewer 通过构建科学网络图谱,对关键词进行分析,不同颜色代表不同的聚类,可视化研究领域的热点。

## 2 结 果

### 2.1 文献年份分布

2004~2023 年生物制剂治疗 CRS 的相关文献共发表 761 篇,其中 446 篇可开放获取,占(58.9%),对科研成果的传播有一定的限制。2004~2014 年,年发文量均未超过 10 篇,说明该时间段 CRS 生物制剂治疗发展缓慢;2015 年开始呈稳步上升趋势,2020 年起出现暴发式增长,2020 年超过 100 篇,此后发文量一直维持在百篇以上,2023 年达到顶峰,为 168 篇,见图 1。其中 2020~2023 年发文量(539 篇)占近 20 年总发文量的 70.83%,说明生物制剂应用于 CRS 得到广泛关注,且在近 5 年迅猛发展。

### 2.2 国家或地区分布

共 54 个国家或地区的研究者发表了相关文献,发文量前 10 的国家或地区,见表 1。发文量最多的前 3 位或地区国家分别是美国(292 篇)、意大利(144 篇)、中国(105 篇);被引总频次最多的前 3 位国家或地区分别为美国(10 619 次)、比利时(5 603 次)、瑞典(5 068 次),表明美国在生物制剂治疗 CRS 领域具有较大影响力;平均被引频次最多的前 3 位国家或地区分别是瑞典(72.40 次/篇)、比利时(60.90 次/篇)、西班牙(45.97 次/篇);中国总被引频数排第 9,平均被引频数排第 10,生物制剂在我国的研究相对有限,尚缺乏影响力。图 2 为国家或地区间合作网络图,不同颜色代表不同国家或地区,颜色面积大小表示发文量多少,连线表示国家或地区间的相互合作,比利时和美国与其他国家或地区的合作最为密切。CRS 的生物制剂治疗在全球范围内得到广泛重视,各国或地区需更加密切的合作,促进该领域的进步。

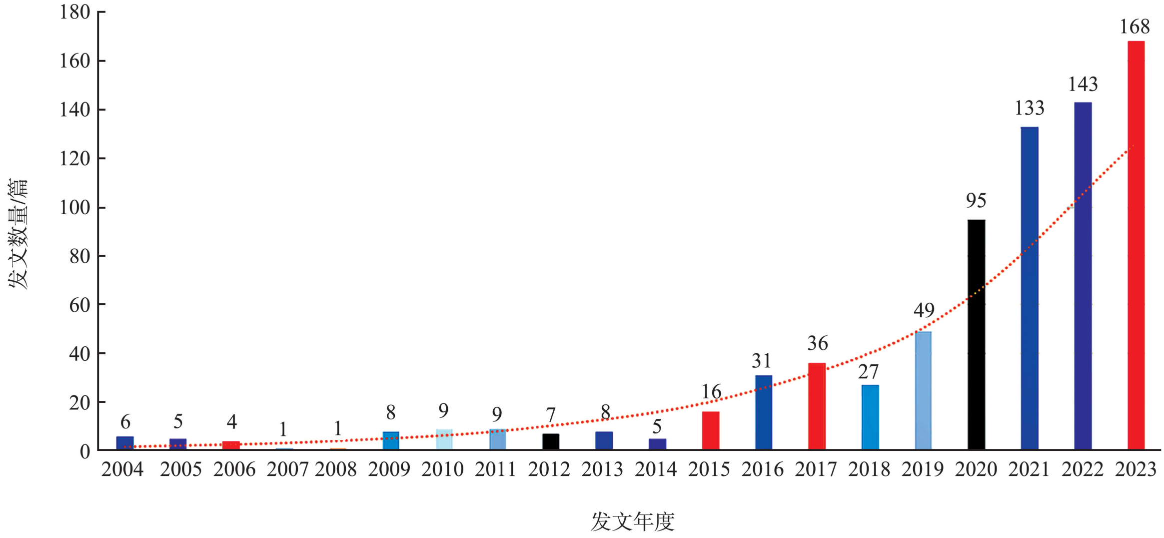


图 1　2004—2023 年生物制剂用于 CRS 的文献数量分布
Figure 1　Distribution of literatures on biologics for CRS from 2004 to 2023

表 1　发文量排名前 10 的国家或地区
Table 1　Top 10 countries by number of publications

| 国家或地区 | 发文量/篇 | 被引总频次 | 平均被引频次 |
|---|---|---|---|
| 美国 | 292 | 10 619 | 36.37 |
| 意大利 | 144 | 3 466 | 24.07 |
| 中国 | 105 | 2 136 | 20.34 |
| 比利时 | 92 | 5 603 | 60.90 |
| 英国 | 80 | 3 342 | 41.78 |
| 德国 | 80 | 3 178 | 39.73 |
| 法国 | 77 | 3 248 | 42.18 |
| 瑞典 | 70 | 5 068 | 72.40 |
| 西班牙 | 66 | 3 034 | 45.97 |
| 日本 | 55 | 1 911 | 34.75 |

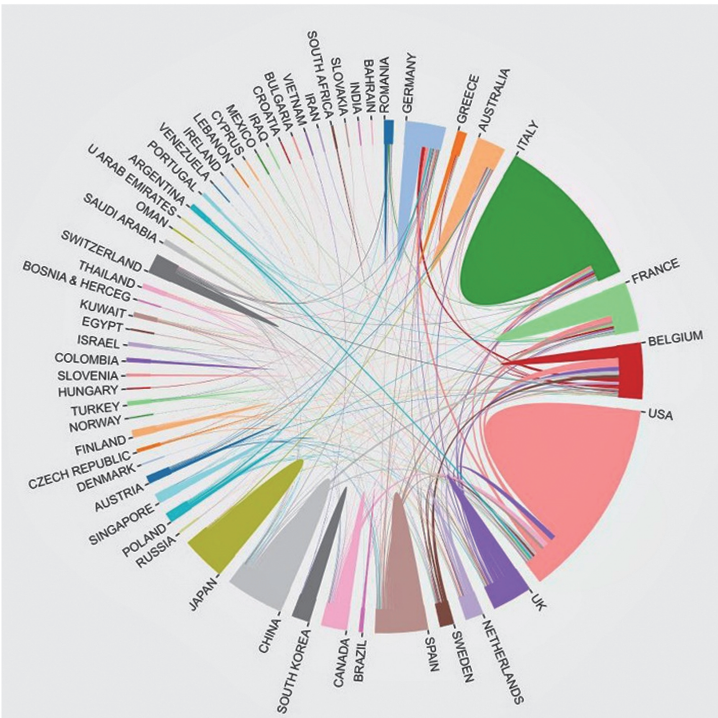


图 2　国家或地区合作关系图
Figure 2　Cooperation between countries

### 2.3 机构分布

文献是科研成果的重要物化形式之一,也是机构学术水平与科研能力的重要体现。2004~2023 年生物制剂治疗 CRS 文献发文量排名前 10 的研究机构,见表 2。发文量最多的机构分别是根特大学(80 篇),其次是卡罗林斯卡学院(56 篇)和哈佛大学(55 篇),这 3 个机构的发文量占总发文量的 25.10%。图 3 为机构间合作网络图,可见根特大学、哈佛大学、西北大学与其他机构之间开展的合作最为广泛,表明这 3 个机构在该领域具有较大影响力。机构之间密切合作,促进了生物制剂在治疗 CRS 中的不断发展,全球科研机构与医疗机构之间的相互合作已成为医学研究的发展趋势。

表 2　发文量排名前 10 的机构
Table 2　Top 10 institutions with publications

| 研究机构 | 国家或地区 | 发文量/篇 |
|---|---|---|
| 根特大学 | 比利时 | 80 |
| 卡罗林斯卡学院 | 瑞典 | 56 |
| 哈佛大学 | 美国 | 55 |
| 西北大学 | 美国 | 54 |
| 赛诺菲-安万特 | 法国 | 44 |
| 再生元制药公司 | 美国 | 42 |
| 巴塞罗那大学 | 西班牙 | 39 |
| 阿姆斯特丹大学 | 荷兰 | 38 |
| 盖伊和圣托马斯医院系统 | 英国 | 37 |
| 布莱根女子医院 | 美国 | 36 |


图 3　机构合作网络图
Figure 3　Inter-institution cooperation networkmap

### 2.4 作者贡献

所纳入的 761 篇文献中,共涵盖 2 622 位作者,发文量排名前 10 的研究者,见表 3。发文量前 3 的作者分别是 Bachert C(69 篇)、Hopkins C(35 篇)、Mullol J(34 篇)。Bachert C 为最高产作者,其文献总被引次数最多(5 117 次),H-指数最高(32),远超其他研究者,说明 Bachert C 为该领域的领军人物,Gevaert P 的文章平均被引频次最多。前 10 位作者共发表相关文献 305 篇(占 40.08%),其中比利时 3 名、美国 2 名、英国 2 名,法国、意大利和西班牙各 1 名。图 4 为作者间合作网络图谱,作者发文量通过节点的大小表示,节点越大,表示发表论文越多,节点之间的连线代表了作者间的合作关系,连线越粗表示合作越紧密,可见 Bachert C 与其他作者间的合作最为密切。

表 3　发文量排名前 10 的作者
Table 3　Top 10 authors with publications

| 作者 | 国家或地区 | 发文量/篇 | 总被引频次 | 平均被引频次 | H 指数 |
|---|---|---|---|---|---|
| Bachert C | 比利时 | 69 | 5 117 | 74.16 | 32 |
| Hopkins C | 英国 | 35 | 1 839 | 52.54 | 16 |
| Mullol J | 西班牙 | 34 | 2 273 | 66.85 | 17 |
| Gevaert P | 比利时 | 27 | 2 240 | 82.96 | 19 |
| Hellings PW | 比利时 | 26 | 1 976 | 76.00 | 14 |
| Heffler E | 英国 | 25 | 972 | 38.88 | 13 |
| Peters AT | 美国 | 24 | 508 | 21.17 | 9 |
| Han JK | 美国 | 22 | 1 406 | 63.91 | 12 |
| Mannent LP | 法国 | 22 | 1 361 | 61.86 | 16 |
| DeCorso E | 意大利 | 21 | 187 | 8.90 | 8 |

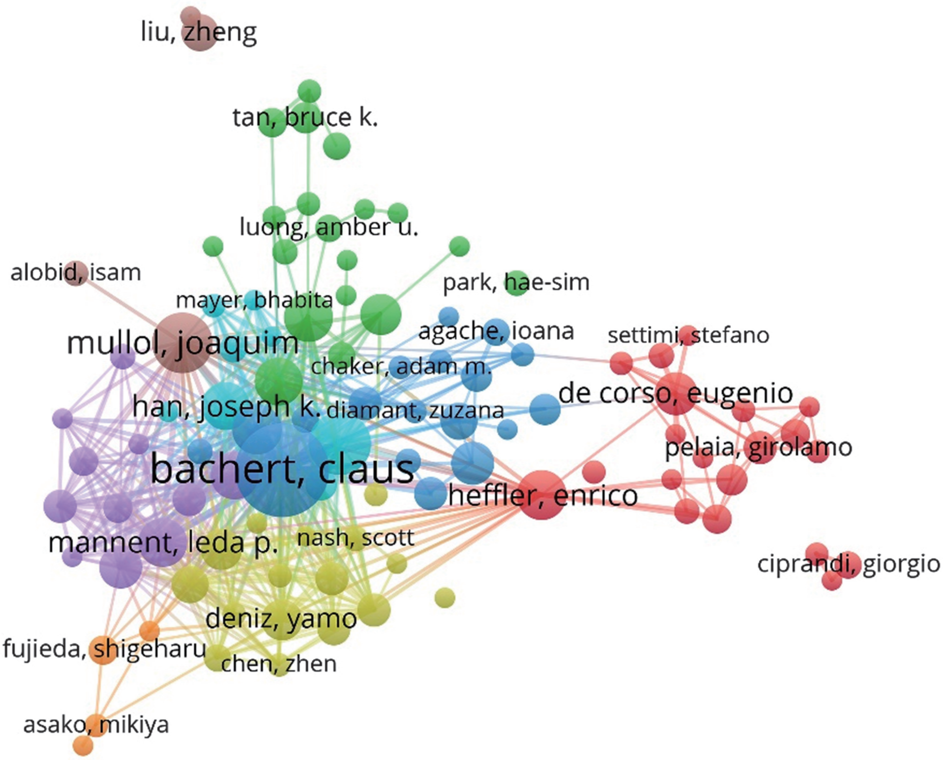


图 4　作者合作网络图
Figure 4　Cooperation network diagram between authors

### 2.5　来源期刊分析

表 4 显示了发文量排名前 10 的期刊(含并列),其中一半的期刊来源于美国,最活跃的 10 个期刊收录文献 247 篇(占 32.46%),文献都集中在 Q1 区(占 66.31%)和 Q2 区(占 33.69%),均属于高质量文章。发文量最多的期刊是《国际过敏与鼻科学论坛》(占 5.26%)和《过敏与临床免疫学杂志-实践》(占 5.26%,其次是《美国鼻科学与过敏杂志》(占 5.00%);《过敏与临床免疫学杂志》是总被引频次和平均被引频次均最高的期刊;IF 最高的《变态反应》发文 30 篇(占 3.94%);H-指数最高的《过敏与临床免疫学杂志》发文 35 篇(占 4.60%)。期刊双图叠加描述了不同期刊之间的相互合作以及参考文献的来源,反映学术期刊的学科分布,左侧为施引期刊。右侧为被引期刊,二者之间的联系由彩色线条表示,图 5 中显示了 4 条主要引用路径:2 条绿色,1 条灰色,1 条橙色。发表在免疫学、分子生物学、遗传学期刊上的文献被引用的频率最高,这几门学科是 CRS 生物制剂治疗的基础和核心学科。

表 4 发文量前 10 的期刊
Table 4 Top 10 journals with publications

| 期刊 | 发文量/篇 | 国家或地区 | JCR 分区 | 影响因子 | 总被引频次 | 平均被引频次 | H 指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国际过敏与鼻科学论坛 | 40 | 美国 | Q1 | 6.40 | 512 | 12.80 | 15 |
| 过敏与临床免疫学杂志-实践 | 40 | 荷兰 | Q1 | 9.40 | 840 | 21.00 | 14 |
| 美国鼻科学与过敏杂志 | 38 | 美国 | Q2 | 2.60 | 433 | 11.39 | 11 |
| 过敏与临床免疫学杂志 | 35 | 美国 | Q1 | 14.20 | 2 635 | 75.29 | 22 |
| 变态反应 | 30 | 英国 | Q1 | 12.40 | 1 596 | 53.20 | 20 |
| 鼻科学 | 23 | 荷兰 | Q1 | 6.70 | 384 | 16.70 | 11 |
| 临床免疫学专家评论 | 22 | 美国 | Q2 | 4.40 | 413 | 18.77 | 8 |
| 临床及实验过敏 | 19 | 英国 | Q1 | 6.10 | 978 | 51.47 | 13 |
| 当前过敏和哮喘报道 | 19 | 美国 | Q2 | 5.50 | 307 | 16.16 | 11 |
| 欧洲耳鼻喉科档案 | 16 | 德国 | Q2 | 2.60 | 87 | 5.44 | 6 |

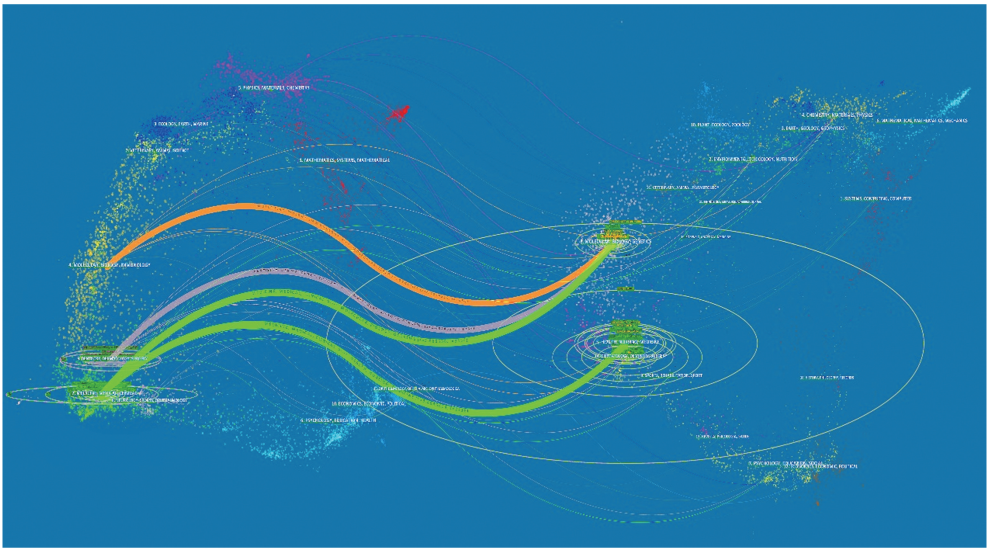

图 5 期刊双叠图
Figure 5 The dual-map overlay of journals

## 2.6 共被引文献分析

文献共被引分析是文献计量学研究的重要组成部分,可用于衡量文献之间的关系,识别在某一领域中受到广泛认可的关键论文,进而了解该领域的研究热点和发展方向。表 5 展示了共被引排名前 10 的文献,除两篇为度普利尤单抗的临床试验外,其余几篇多为病理生理方面的研究,如慢性鼻窦炎的发病机制研究、慢性鼻窦炎的分型探讨等。这说明学者们在重视生物制剂疗效的同时,也十分注重 CRS 基于病理生理的分型方面的研究。被引频次最高的文献是 Bachert C 在 2019 年发表的一篇有关度普利尤单抗在重度 CRSwNP 3 期试验中疗效及安全性的分析。共被引最多前 10 篇文献中,JCR 分区 Q1 区 9 篇(占 90%),Q3 区 1 篇(10%);有 2 篇发表在 IF>100 的期刊上,4 篇发表在 IF>20 的期刊上,均为高质量文章;有 3 篇文献共被引超过 500 次。图 6A 显示了共被引文献的可视化网络,该网络由 264 个节点和 350 个链接组成,每个节点代表一篇被引用的文章,节点直径与文献被引频率成正比,节点之间的链接表示同一篇参考文献被引用的频率,这些被紫色环围绕的节点可以用来连接一个领域的成长阶段,红色环表示文献引用频次快速增长,然后通过对共被引文献进行分层排序识别研究热点。图 6B 为共被引聚类图,展示了最大的 10 个聚类,包括:免疫球蛋白 E、奥马珠单抗治疗、表型、特应性皮炎、度普利尤单抗、鼻窦炎、贝那利珠单抗、临床指标、T 细胞、哮喘,聚类的模块化值 $Q=0.87$, $S=0.964\ 4$,说明聚类具有说服力。图 7 以时间轴的形式展示了前 10 个集群,该时间轴将集群与水平时间轴按降序排列,从而表明了参考文献的相关性,揭示研究领域的发展历程及新兴热点。

表 5　共被引前 10 的文献
Table 5　Top 10 most co-cited references

| 作者 | 期刊 | JCR 分区 | 影响因子 | 被引频次 |
|---|---|---|---|---|
| Bachert C 等[7] | Lancet | Q1 | 168.9 | 663 |
| Bachert C 等[8] | Jama-Journal of The American Medical Association | Q1 | 120.7 | 544 |
| Noone PG 等[9] | American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine | Q1 | 24.7 | 506 |
| Akdis CA 等[10] | Journal of Allergy And Clinical Immunology | Q1 | 14.2 | 413 |
| Pires A 等[11] | Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences | Q3 | 2.7 | 411 |
| Bal SM 等[12] | Nature Immunology | Q1 | 30.5 | 334 |
| Gevaert P 等[13] | Journal of Allergy And Clinical Immunology | Q1 | 14.2 | 333 |
| Schleim RP 等[14] | Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease | Q1 | 36.2 | 295 |
| Ordovas-Montanes J 等[15] | Nature | Q1 | 64.8 | 274 |
| Dougherty RH 等[16] | Clinical And Experimental Allergy | Q1 | 6.1 | 269 |

A　B

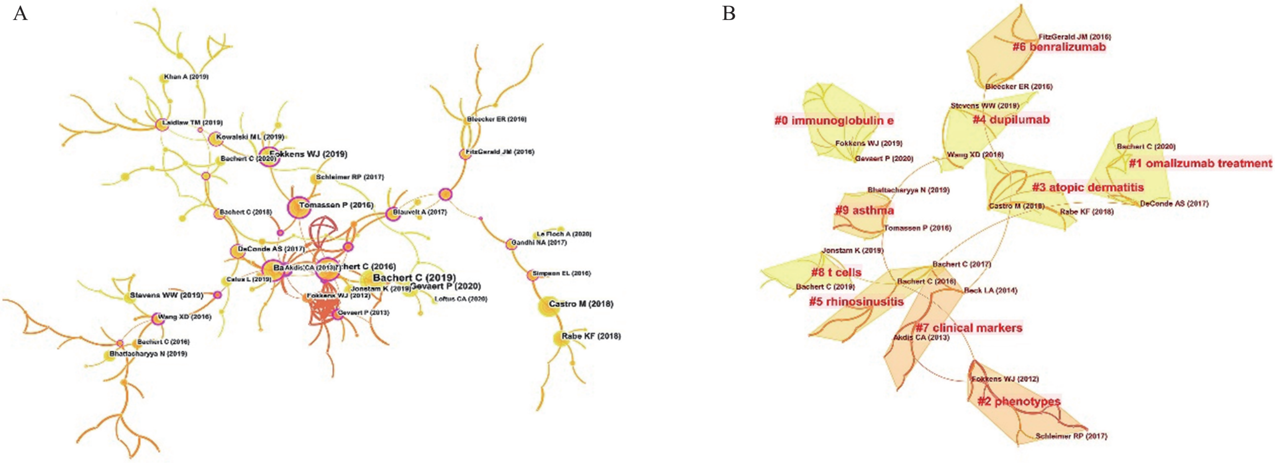


图 6　共被引文献图谱(A)与共被引文献聚类图(B)
Figure 6　Co-cited literature mapping (A) and co-cited literature clustering (B)

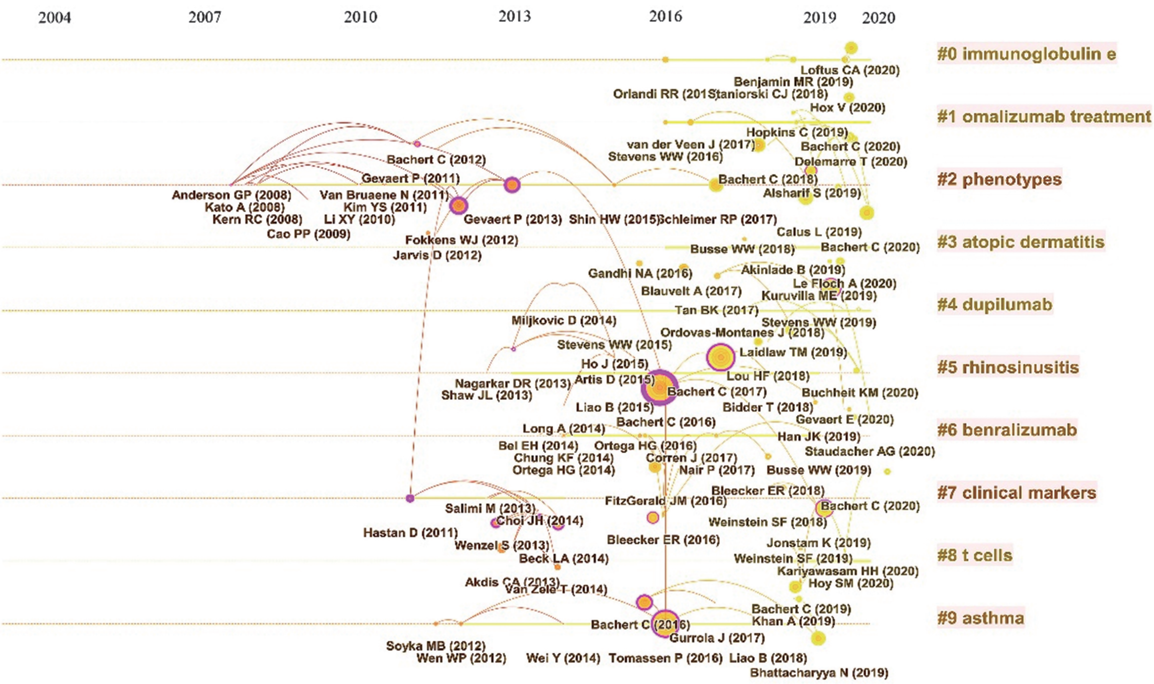


图 7　具有聚类标签的共被引聚类的时间线图
Figure 7　Timeline view of co-cited clusters with cluster labels

### 2.7 关键词分析

2004~2023 年有关生物制剂治疗 CRS 的文献共出现 2 622 个关键词,其中出现频次 10 次以上的关键词 132 个。图 8A 为关键词共现网络可视化图,相同颜色为同一聚类,可分为 5 个集群,高频关键词包括慢性鼻窦炎(417 次)、哮喘(267 次)、鼻息肉(248 次)、生物制剂(173 次)、度普利尤单抗(138 次)、美泊利单抗(122 次)、鼻内窥镜手术(119 次)、奥马珠单抗(108 次)、鼻息肉病(102 次)、双盲(101 次),将主题相近的关键词归为一类,大致可分为 5 个合集:疾病、发病机制、内型、治疗、生物制剂,说明研究热点集中于生物制剂在 CRSwNP 和哮喘中的应用以及 CRS 的病理生理方面研究,多采用双盲试验的研究方法;图 8B 展示了关键词按时间顺序的分布情况,蓝色表示时间越靠前,黄色表示新近出现的,显示出了该领域的研究趋势,2020 年之前的研究多聚焦在"发病机制"和"内型"上,而最近"生物制剂"和"治疗"成为研究重点;图 8C 为基于关键词出现频率的密度图,色调接近红色,表示密度越高;图 8D 为关键词的突现图,可以了解研究的前沿情况、研究焦点的转变和最新的研究热点动态,并帮助预测后续的发展趋势,蓝线表示总时间跨度,红线表示该关键词成为研究热点的持续时间。"鼻窦炎"作为研究热点持续时间最长(11 年),近年来"双盲试验""度普利尤单抗""美泊利珠单抗"成为研究前沿,度普利尤单抗作为首个被美国食品药品监督管理局批准用于 CRSwNP 的生物制剂,表现出最大的爆发强度(22.22)。随着时间的推移,这些变化表现出研究重点的转移。

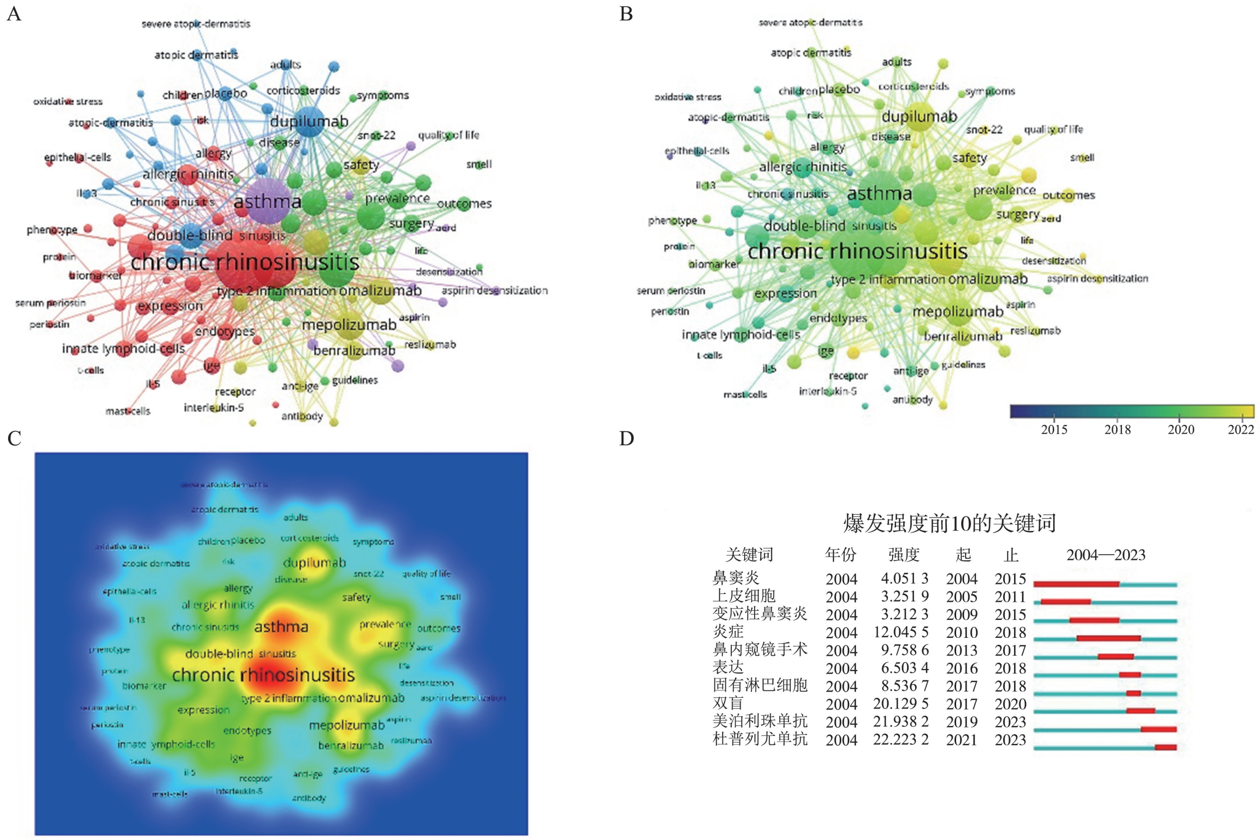


图 8　CRS 生物制剂治疗研究相关文献的关键词分析

A:关键词共现图; B:关键词出现的时间顺序; C:关键词平均出现频率分布; D:关键词突现图

Figure 8　Keywords analysis of literature related to CRS biological agent therapy

A: keywords co-occurrence map; B: Distribution of keywords according to the chronological order of appearance; C: Distribution of keywords according to the mean frequency of appearance; D: Keywords with the strongest citation bursts

## 3　讨　论

CRS 为耳鼻喉科常见病之一,尽管目前的治疗策略疗效明确,但仍存在一定的缺陷,抗生素、糖皮质激素的长期使用及术后复发率高等问题一直困扰着临床,随着对发病机制的深入研究,治疗手段不断进步。近年来,生物制剂展现出巨大的优势,为更好地了解生物制剂治疗 CRS 的研究现状、热点及发展

趋势,本研究对 2004～2023 年生物制剂治疗 CRS 的相关文献进行计量学分析。研究显示,该领域发文量整体呈稳步上升趋势,受重视及关注程度不断增加,在一定程度上反映出生物制剂在临床上具有较高的应用价值。

从国家或地区角度看,美国发文量处于领先地位,贡献了约 38.4% 的文献,远超其他国家,且总被引频次最多,说明美国在该领域研究较多,来自瑞典的文献平均被引频数最高。生物制剂在我国研究起步相对较晚,发文量虽排第三,但平均被引频次最低,表明影响力不足,但具有较大潜力,还需加大科研投入,深入研究。从发文机构来看,比利时根特大学为最高产的机构,发文 80 篇,占比 10.5%,发文量前 10 的机构主要集中在欧洲和美国,全球机构分布不平衡;目前的生物制剂多针对 2 型 CRS,欧美国家 CRS 以 2 型炎症为主,其经济水平发达,科研经费相对充足,在该领域投入较多,也侧面反映出对生物制剂治疗 CRS 的迫切需求;从机构间合作图谱可以看出根特大学在该领域具有较大影响力,且与其他机构合作密切。通过作者分布来看,Bachert C 为最高产学者,且其 H-指数最高、文献总被引次数最多,为该领域的领军人物,平均被引频次最多的为比利时根特大学 Gevaert P 的文章,最高产的前 5 位研究者中 3 位来自比利时根特大学,说明该领域的核心作者群已经形成,根特大学在生物制剂治疗 CRS 领域处于核心地位,机构内部联系紧密,其他学者可以加强和根特大学团队的合作,促进 CRS 生物制剂研究的快速发展。通过期刊来源分析发现,《国际过敏与鼻科学论坛》和《过敏与临床免疫学杂志-实践》收录的文献最多,我们推测这两个期刊是该领域最受欢迎的杂志,具有较大的影响力,美国的《过敏与临床免疫学杂志》杂志,平均被引次数最多(75.29 次/篇),具有重要的参考价值,贡献最大的 10 个期刊主要分布在与变态反应、免疫及鼻科学等相关的专业期刊,这一趋势表明,变态反应、免疫与 CRS 的生物制剂治疗密切相关,研究鼻科和变态反应的期刊对于学者更具有吸引力。

关键词共现聚类分析帮助识别文献中关注度较高的研究热点和趋势,揭示研究主题及内在联系,有助于及时了解学科的发展动态。研究发现,排名前 10 的高频关键词为慢性鼻窦炎、哮喘、鼻息肉、生物制剂、度普利尤单抗、美泊利珠单抗、鼻内窥镜手术、奥马珠单抗、鼻息肉病、双盲,研究热点主要集中在生物制的临床应用、CRS 的发病机制,度普利尤单抗、美泊利珠单抗成为研究前沿,鼻内镜手术目前仍然是治疗 CRSwNP 的主要手段[17]。CRSwNP 和哮喘存在明显相关性,有 30%～70%的 CRSwNP 患者合并哮喘,根据“统一气道”的理念,CRSwNP 和哮喘有相似的发生机制[18],生物制剂在哮喘中的研究相对成熟,为 CRS 的生物制剂治疗打下了坚实的基础。文献共被引分析发现,高被引文献主要研究内容为生物制剂用于 CRS 的临床研究以及发病机制的基础研究,发表在免疫学、遗传学等期刊的文献作为 CRS 生物制剂治疗研究的基础被引频率较高,基础研究为临床研究提供科学依据,揭示疾病发生发展机制,提供新的诊断标志物和治疗靶点,而临床研究将基础研究推向实践,二者相互关联,共同促进生物制剂研究向前发展。精准医疗已成为全球热门话题[19],其本质是通过基因组、蛋白组等组学技术和医学前沿技术,对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证与应用,从而精准找到疾病的原因和治疗靶点,并对一种疾病的不同状态和过程进行精准亚分类,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精确治疗的目的,提高疾病诊治与预防的效益。生物制剂针对 CRSwNP 特定的靶点进行精确定位治疗,已在全世界得到广泛关注[20-21]。2 型 CRS 在亚洲国家发病率呈上升趋势[22]。2 型 CRS 表现出更多的嗜酸性粒细胞浸润,以及更严重的症状、更高的并发症、复发率以及更低的生活质量[23],越来越得到研究者的重视。获批上市的生物制剂主要是针对 IL-4、IL-5 及 IgE 等 2 型炎症的关键驱动因子[24],预测在未来的研究中,越来越多的生物制剂针对更多的生物标记物将得到开发,不同内型的 CRS 患者将从中获益。目前用于临床的生物制剂多针对炎症下游靶点,针对炎症上游靶点的产品尚有待开发。我国 CRS 以非 2 型为主,研究者可以考虑以 TNF-α 等 1 型炎症因子和 IL-17、IL-22 等 3 型炎症因子为突破口,开发适于国人的生物制剂。生物制剂治疗与传统治疗方法相比,具有更为精准和个体化的特点。其能够直接干预免疫系统的特定通路,减少对非病理性免疫反应的干扰,且用于 CRSwNP 患者显效快,2～3 个月即可明显缩小鼻息肉,改善嗅觉,减少皮质类固醇的使用和对手术的需要[25]。不良反应发生率低,停药后疗效持续时间长[26],但其使用疗程长,价格昂贵。在美国度普利尤等单抗治疗的费用约 3.7 万美元/年,远高于手术治疗的花费(约 0.7 万美元/年)[27],需要进行成本效益分析[28]。欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书 2020 建议在 4 个月时进行疗效评估,决定是否继续用药[6],期待我国产品在价格方面更加亲民,让

更多患者能够享受到高质量的医疗服务。生物制剂针对病因及生物标记物进行精准治疗,凸显出良好的应用前景,可能成为替代传统治疗的一种革命性药物治疗方式[29]。生物制剂用于 CRS 尚处于不断探索和发展阶段,还存在诸多问题:目前获批上市的产品主要用于成人难以控制的 CRSwNP,对于 CRSsNP 还没有针对性的生物制剂[30]。崇维琨等[31]研究表明奥马珠单抗可改善儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦的临床表现,但生物制剂用于无其他合并症的儿童慢性鼻窦炎还未进行深入探究;目前的研究多聚焦在术后复发[32],对于未手术患者使用生物制剂的适应症要求更加严格,用药的最佳时机尚需进一步探索;生物制剂对免疫系统的影响,需要长期随访进行评估[33]。

综上所述,目前 CRS 生物制剂治疗正处于蓬勃发展的时期,欧美国家在该领域处于领先地位,多种生物制剂已相继问世,并显示出巨大的优势,为 CRS 的治疗开辟出一条新的道路;生物制剂在 CRSwNP 和哮喘中的应用以及 CRS 的病理生理是当前的研究热点,美泊利珠单抗和度普利尤单抗是研究的前沿;全球的研究者需要更加紧密地合作,共同推动生物制剂治疗 CRS 的发展,为不同内型的 CRS 患者提供个性化的精准治疗。本研究存在一定的局限性,仅检索了 Web of Science 中的英文文献,其他数据库及语种的文献未纳入研究。

## 参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001
Subspecialty Group of Rhinology Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head, Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology Society of Otorhinolaryngology Head, NECK Surgery. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001

[2] Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 127-134. doi:10.2147/jaa.s290424

[3] Brzost J, Czerwaty K, Dżaman K, et al. Perspectives in therapy of chronic rhinosinusitis[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(10): 2301. doi:10.3390/diagnostics12102301

[4] De Corso E, Settimi S, Montuori C, et al. How to manage recurrences after surgery in CRSwNP patients in the biologic era: a narrative review[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2023, 43(suppl. 1): S3-S13. doi:10.14639/0392-100x-suppl.1-43-2023-01

[5] 石帅, 郑泉. 度普利尤单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉治疗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 36-42. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.565
SHI Shuai, ZHENG Quan. Research advances of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(3): 36-42. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.565

[6] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. Rhinology, 2020, 58(suppl s29): 1-464. doi:10.4193/rhin20.600

[7] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (liberty np sinus-24 and liberty np sinus-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. Lancet, 2019, 394(10209): 1638-1650. doi:10.1016/s0140-6736(19)31881-1

[8] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(5): 469-479. doi:10.1001/jama.2015.19330

[9] Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(4): 459-467. doi:10.1164/rccm.200303-365oc

[10] Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(6): 1479-1490. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.036

[11] Pires A, Fortuna A, Alves G, et al. Intranasal drug delivery: how, why and what for? [J]. J Pharm Pharm Sci, 2009, 12(3): 288-311. doi:10.18433/j3nc79

[12] Bal SM, Bernink JH, Nagasawa M, et al. IL-1β, IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs[J]. Nat Immunol, 2016, 17: 636-645. doi:10.1038/ni.3444

[13] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti - IL-5 treatment in patients with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 1133-1141. doi:10.1016/j.jaci.2006.05.031

[14] Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. Annu Rev Pathol, 2017, 12: 331-357. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100401

[15] Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells[J]. Nature, 2018, 560: 649-654. doi:10.1038/s41586-018-0449-8

[16] Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(2): 193-202. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03157.x

[17] 李华斌, 赖玉婷. 慢性鼻-鼻窦炎的发病机制及诊疗进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 4(3): 4-9. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2018.004
LI Huabin, LAI Yuting. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2018, 4(3): 4-9. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2018.004

[18] de Benedictis FM, Bush A. Janus looks both ways: how do the upper and lower airways interact? [J]. Paediatr Respir Rev, 2020, 34: 59-66. doi:10.1016/j.prrv.2019.06.004

[19] König IR, Fuchs O, Hansen G, et al. What is precision medicine? [J]. Eur Respir J, 2017, 50(4): 1700391. doi:10.1183/13993003.00391-2017

[20] Tai J, Han M, Kim TH. Therapeutic strategies of biologics in chronic rhinosinusitis: current options and future targets[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5523. doi:10.3390/ijms23105523

[21] Thamboo A, Kilty S, Witterick I, et al. Canadian Rhinology Working Group consensus statement: biologic therapies for chronic rhinosinusitis[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 50(1): 15. doi: 10.1186/s40463-021-00493-2

[22] Zhang Y, Gevaert E, Lou HF, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(5): 1230-1239. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.009

[23] Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(3): 1133-1141. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.063

[24] Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 124(4): 326-332. doi: 10.1016/j.anai.2019.12.001

[25] Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 29-36. doi:10.1016/j.jaci.2020.11.013

[26] Gevaert P, Saenz R, Corren J, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(3): 957-965. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.045

[27] Roland LT, Smith TL, Schlosser RJ, et al. Guidance for contemporary use of biologics in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: discussion from a National Institutes of Health-sponsored workshop[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(9): 1037-1042. doi:10.1002/alr.22633

[28] Brown WC, Senior B. A critical look at the efficacy and costs of biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020, 20(6): 16. doi:10.1007/s11882-020-00910-y

[29] 王成硕, 张罗. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉进入生物制剂治疗时代[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(10): 1023-1027. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210509-00260
WANG Chengshuo, ZHANG Luo. Biologics: a new option in treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 56(10): 1023-1027. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20210509-00260

[30] Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma[J]. Allergy, 2019, 74(12): 2312-2319. doi:10.1111/all.13875

[31] 崇维琨, 王娟. 联合应用奥马珠单抗在儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎中的疗效观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1): 21-26. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.544
CHONG Weikun, WANG Juan. Efficacy of Omalizumab in children with moderate and severe allergic asthma and chronic sinusitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1): 21-26. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.544

[32] Rizzi A, Gammeri L, Cordiano R, et al. Therapeutic strategies to prevent the recurrence of nasal polyps after surgical treatment: an update and in vitro study on growth inhibition of fibroblasts[J]. J Clin Med, 2023, 12(8): 2841. doi:10.3390/jcm12082841

[33] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10371): 105-117. doi:10.1016/s0140-6736(22)02420-5

(编辑:王磊)