

2000—2017年国际HIV暴露后预防研究热点的文献计量分析

陆天意 毛翔 彭二磊 李佳明 耿文清 姜拥军 徐俊杰

110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院检验科 国家卫生健康委员会艾滋病免疫学重点实验室 辽宁省艾滋病免疫学重点实验室 中国医学科学院艾滋病免疫学重点实验室

通信作者:徐俊杰, Email: xjjcmu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.11.016

【摘要】 目的 从文献计量分析角度对国际HIV暴露后预防(post-exposure prophylaxis, PEP)的发量、研究热点及其变化趋势等方面进行分析和研究,旨在为我国相关研究开展及防治条例制订提供参考依据。**方法** 利用CiteSpace 5.1软件对Web of Science核心合集数据库收录的2000—2017年间所有PEP相关文献进行可视化分析。**结果** 国际上PEP相关研究发量平均增速为10.78%,2016年发量达到顶峰(34篇),近年相关研究热点从预防HIV职业暴露向MSM等高危人群的HIV非职业暴露后阻断转移,聚类分析显示PEP研究热点主要集中于强化干预减少HIV感染风险、全球HIV PEP的形势、德国-奥地利预防指南3个领域。**结论** 近年高危人群尤其MSM人群的HIV非职业暴露后预防日益受到国际关注,相关研究主要集中于提高PEP在MSM人群中的知晓和使用度以及服药过程中的依从性等方面。在我国MSM人群HIV疫情较为严峻且未得到有效控制的背景下应加强PEP对MSM人群HIV感染风险的评估和探索,以便为医务人员实施HIV非职业暴露阻断及相关部门制定PEP用药指南提供参考依据。

【关键词】 HIV暴露后预防;可视化分析;前沿演进;聚类分析

基金项目:国家科技重大专项(2017ZX10201101-002-007);国家重点研发计划“华北地区中国人类遗传资源样本库集群建设”(2016YFC1201703)

Bibliometric analysis on research hotspots on HIV post-exposure prophylaxis related articles in the world, 2000–2017 Lu Tianyi, Mao Xiang, Peng Erlei, Li Jiaming, Geng Wenqing, Jiang Yongjun, Xu Junjie

Department of Laboratory Medicine, Key Laboratory of AIDS Immunology of National Health Commission, Key Laboratory of AIDS Immunology of Liaoning Province, Key Laboratory of AIDS Immunology of Chinese Academy of Medical Sciences, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Xu Junjie, Email: xjjcmu@163.com

【Abstract】 Objective To analyze and reveal the distribution, research hotspots and study trend of worldwide published articles correlated with HIV/AIDS post-exposure prophylaxis (PEP), and provide information for related studies in China. **Methods** CiteSpace software 5.1 was used to visualize all related papers in the web of science database published during 2000–2017. **Results** The average growth rate of international PEP-related papers was 10.78%, and number of published papers in 2016 was highest ($n=34$), relevant research hotspots have shifted from the prevention of occupational HIV exposure to the prevention of non-occupational HIV exposure in group at high risk, such as MSM, in recent years. Clustering analysis classified research hotspots into three categories, including risk reduction through enhanced intervention, current status of global HIV PEP and German-Austrian Recommendation. **Conclusions** Non-occupational HIV PEP in groups at high-risk, especially MSM, has received increasing attention in recent years, the research of PEP mainly focus on improving the awareness and use of PEP in MSM and compliance in the course of medication. In the context of severe HIV epidemic in MSM without effective control in China, PEP should be strengthened to assess and explore the risk of HIV infection in MSM to provide reference for medical personnel and related departments to implement HIV non-occupation exposure blockade and formulate PEP medication.

【Key words】 HIV post-exposure prophylaxis; Visual analysis; Frontier evolution; Clustering analysis

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10201101-002-007); The National Key Research and Development Program of China; The Net Construction of Human Genetic Resource Bio-bank in North China (2016YEC1201703)

HIV 感染是国际上重要的公共卫生问题。截至 2016 年,全球 HIV 感染者约为 3 670 万,仅 2016 年新发现的 HIV 感染者达 180 万^[1]。暴露后预防 (post-exposure prophylaxis, PEP) 由 28 d 抗反转录病毒疗法组成,适用于 72 h 内存在 HIV 暴露风险的个体的 HIV 阻断^[2],已被 WHO 推荐用于职业或非职业性暴露后的 HIV 阻断^[3-4]。近年我国 MSM 人群 HIV 感染率呈上升趋势,MSM 对 HIV 非职业暴露后预防 (non-occupation post-exposure prophylaxis, nPEP) 需求强烈。虽然我国 2004 年就制定了 PEP 指南,但由于缺乏研究数据,至今仍未制定针对高危人群的 nPEP 指南,MSM 等高危人群的 PEP 需求与相关医疗支持不足之间的矛盾尚未得到充分解决。另外,PEP 在国际上的应用也存在一定争议性,PEP 的阻断效果受到多种因素的影响,如当事人对 PEP 知识的缺乏^[5];暴露行为发生后未及时寻求 PEP^[6-7];服药过程中依从性较低^[8-9]等。为进一步了解国际上 PEP 研究和应用的发文量、热点问题及其变化趋势等,本研究利用 Web of Science 核心合集数据库对近年来国际上 PEP 的相关文献进行了文献计量分析,旨在为我国 PEP 相关科研和 HIV 防治工作的顺利开展提供参考依据。

资料与方法

1. 数据来源: Web of Science 核心合集发表的 HIV PEP 相关科研文献。

2. 方法:从 Web of Science 核心合集中,以“HIV or AIDS”和“Post-exposure prophylaxis”为主题词,时间跨度为 2000—2017 年,检索数据库中发表的所

有 PEP 相关研究的文献。

3. 研究方法:利用文献计量分析信息可视化软件 CiteSpace 5.1 软件,对 Web of Science 核心合集中基于 HIV 暴露后预防的文献进行共被引分析,研究其前沿和演进过程等信息,同时利用突变检测 (Detect Bursts) 功能探索研究中关键词的突变点。

结果

1. 发文量及变化趋势:共检索得到 492 篇文献,在剔除诸如会议记录、综述、勘误、书信、编辑素材等不符合要求的文献后,得到论著文献 343 篇。其中 2000 年发文量为 12 篇,到 2016 年达到最高(34 篇),2011 年后年发表文献总体维持在 20 篇以上(图 1),文献被引频次自 2000 年起呈逐年上升趋势。对发文年份与发文量和被引频次进行相关性分析,发现发文年份与发文量($r=0.809, P<0.001$)和被引频次($r=0.989, P<0.001$)之间均呈正相关,发文量和被引频次随发表年份总体呈逐年上升趋势。

2. 国家分布:对发文国别进行统计分析,PEP 研究主要集中在欧美国家,发文量前三的国家分别为美国 83 篇,占 24.20%;英国 67 篇,占 19.53%;法国 23 篇,占 6.71%;中国发文量仅为 5 篇,占 1.46%。

3. 作者分布:涉及该主题研究的作者总计 232 人,其中发表 1 篇论文的有 147 人,占总发文人数的 63.36%;发表 ≥ 2 篇的有 81 人,占总发文人数的 34.91%;发表 ≥ 5 篇的有 4 人,占总发文人数的 1.73%。

4. 国际 HIV PEP 研究现状:对近年来国内外开展的药物研究的部分文献梳理发现(表 1),对于医



图 1 HIV 暴露后预防相关文献的发表量及被引频次变化趋势

表1 国际HIV暴露后预防研究现状

主要研究者	发表或调查年份	服药种类及样本量	入组标准	服药方案	结果
Valin等 ^[10]	2016	FTC/TDF/ Elvitegravir/ Cobicistat:234	HIV 阴性;年龄≥18岁; 过去48 h内发生过HIV 相关高危性行为	FTC/TDF/ Elvitegravir/ Cobicistat 4周	1.28%因副作用退出队列; 91.88%完成四 周疗程; 63.25%报告副作用;无血清阳转
Inciarte等 ^[11]	2017	LPV/RTV+TDF/ RTV:38; Elvitegravir/ Cobicistat+TDF/ RTV:119	年龄≥18岁; 符合西班牙 PEP 指南的 对象	LPV/RTV+TDF/ RTV 4周; Elvitegravir/ Cobicistat+TDF/ RTV 4周	LPV 组:2.63%因副作用退出队列;52.63% 完成4周疗程; 89.47%报告副作用;无血清 阳转。Elvitegravir 组:0.84%因副作用退出 队列; 66.39%完成4周疗程; 48.74%报告 副作用; 1例血清阳转
Leal等 ^[12]	2016	TDF/FTC+LPV/ RTV:117; TDF/FTC+ Maraviroc:120	年龄≥18岁;居住在巴 塞罗那;符合西班牙 PEP 指南的对象	TDF/FTC+LPV/ RTV 4周; TDF/FTC+ Maraviroc 4周	LPV 组:4.27%因副作用退出队列;56.41% 完成4周疗程; 71.79%报告副作用。 Maraviroc 组:0.83%因副作用退出队列; 68.33%完成4周疗程; 50.83%报告副作 用。两组均无血清阳转
Cai等 ^[13]	2014	AZT+3TC+LPV/ RTV:26	HIV 阴性;过去48 h发生 职业暴露的医护人员	AZT+3TC+LPV/ RTV 4周	3.84%因副作用退出队列; 96.15%完成4周 疗程; 88.46%报告副作用; 无血清阳转
McAllister等 ^[14]	2014	RAL/FTC/TDF:86 FTC/TDF:34	HIV 阴性;年龄≥18岁; 过去48 h内发生过HIV 相关高危性行为;MSM	RAL/FTC/TDF 4周; FTC/TDF 4周	RAL 组:2.33%因副作用退出队列; 91.86% 完成4周疗程; 89.53%报告副作用。FTC/ TDF 组:2.94%因副作用退出队列; 91.18% 完成4周疗程; 91.17%报告副作用。两组 均无血清阳转
Brumme等 ^[15]	2012	TDF/FTC+RAL: 100	年龄≥18岁;过去72 h 内发生过HIV 相关高危 性行为	TDF/FTC+RAL 4周	无调查对象因副作用退出队列; 84%完成 4周疗程; 无血清阳转
Diaz-Brito等 ^[16]	2012	ZDV/3TC+LPV/ RTV:102;ZDV/ 3TC+ATZ:9	年龄≥18岁;符合西班 牙 PEP 指南的对象;发生 职业或非职业暴露	ZDV/3TC+LPV/ RTV 4周; ZDV/3TC+ATZ 4周	LPV 组:15.69%因副作用退出队列; 63.73%完成4周疗程。ATZ 组17.35%因副 作用退出队列; 64.29%完成4周疗程; 两组 均无血清阳转

注:3TC:拉米夫定;AZT:阿扎那韦;FPV:福沙那韦;FTC:恩曲他宾;LPV:洛匹那韦;NFV:那非那韦;PI:蛋白酶抑制剂;RAL:雷特格韦;RTV:利托那韦;TDF:替诺福韦;ZDV:齐多夫定;Elvitegravir:拉替拉韦;Cobicistat:可比司他;Maraviroc:马拉维若

护工作人员、MSM以及其他潜在的HIV高风险感染人群,PEP具有较高的HIV阻断率。不同的药物种类和服用方式产生副作用的比例虽然不同,但都处于相对较高的阶段,而MSM是近年来PEP主要的研究对象。

5. 高频关键词词频分析:利用Citespace 5.1软件对343条文献做共词分析,主题词出现的频次≥10次的研究热点共有28个,占关键词总频次的71.74%(表2),主要关键词按频次大小依次为艾滋病、感染、暴露后预防、人类免疫缺陷病毒或艾滋病病毒、卫生保健工作者、传播、预防、风险、职业暴露等。关键词图谱也直观地展示了这一结果,其中关键词“HIV”出现的频次最高,其字体与圆圈也最大,其次是“感染”与“暴露后预防”(图2)。

6. PEP研究前沿演进热点分析:PEP研究的相关国际前沿演进:①2000—2008年,研究热点主要集中于卫生保健工作者、HIV-1、暴露、暴露后预防、感染、齐多夫定等方面;②2013—2017年,研究热点主要集中于男性高危人群的PEP研究。见图3。

7. 文献共引分析:以检索出的343篇文献的参考文献为分析对象,利用Citespace 5.1软件对其进

行文献共引分析,PEP的聚类分析见图4。合并网络由295个节点和895条连线组成。每个节点表示1篇引文,节点向外延伸节点与作者名字的大小与共被引次数成正比。选取聚类分析的前3大类进行具体描述,种类#0为最大类,由49篇文献构成,主要涉及通过强化干预减少HIV感染风险;种类#1为第二大类,由48篇文献构成,主要涉及全球HIV暴露后预防的形势;种类#2为第三大类,由41篇文献构成,主要涉及德国-奥地利预防指南,对不同种类的抗反转录病毒药物的组合以及药物浓度或剂量对治疗效果的影响进行了进一步的探索。

讨 论

本研究开展了针对PEP主题文献计量分析,研究显示近年国际上PEP研究的文献数量和被引频次总体呈快速上升趋势,其中发表文献年平均增速为10.78%。PEP在HIV阻断率上效果明显,但服药过程中的副作用较大。研究的高频词汇集中于“感染”、“职业暴露”和“暴露后预防”等领域。

近年国际PEP研究前沿演进由传统的职业暴露向MSM等非职业高危暴露人群转变。PEP在职业

象,在了解其暴露细节与背景,制订防治计划的基础上,进一步加强干预,可有效减少其高危性行为并提高用药过程中的依从性^[22]。当前,国际上高危人群在利用PEP对自身HIV感染方面仍存在很多困境和障碍,如知晓与认可度不高、寻求用药过程的阻碍较多以及服药依从性低等。虽然PEP在职业暴露中的效果早已得到验证^[3],但受道德和伦理的限制,仍然缺乏临床随机对照实验明确评价其有效性^[23];其次,当事人对其性伴的HIV感染状况不了解或其性伴故意隐瞒HIV感染状况而导致暴露后没有第一时间寻求PEP^[6]以及暴露行为发生后难以在72 h内获得PEP药物^[4]等障碍会导致错过服药的最佳时间;最后,服药依从性低也会影响到PEP对非职业HIV高危人群暴露的保护效果。Meta分析显示,MSM作为PEP的主要对象,完成率仅为67.3%^[24],服药过程中产生的不良反应是导致停止服药的主要原因^[25]。综上所述,如何提高PEP在非职业暴露人群尤其是MSM人群中的知晓和使用度以及服药过程中的依从性都将是未来研究中的重点。

虽然WHO、联合国艾滋病规划署(UNAIDS)等组织以及美国、英国、澳大利亚等国家早已开展了HIV非职业暴露后阻断,但现阶段国内针对nPEP的研究较少,且仅局限于高危人群PEP知晓度研究、意愿性调查、需求及影响因素等方面,尚无开展PEP对高危人群HIV感染的预防效果及毒副作用的研究与报道。尽管国内一些临床医生参照国外PEP指南实施了PEP用药的相关阻断,但由于国内缺少高水平的研究数据支持,至今我国卫生部门尚未制定国家水平PEP防治指南,表明相关科研机构仍需开展深入研究以获得一手证据,以便为我国相关防控卫生决策提供指导依据。

本研究存在不足,Web of Science通过每年评估和发布所收录期刊的影响因子(IF)而在国际学术参考中占主导地位^[26]。同时,Web of Science还包含了文献引文信息,而PubMed数据库则不具备引文分析的功能,因此本研究选择前者数据库开展了相关主题词文献及其引文的文献计量分析研究。另外我国尚未开展深入的PEP研究,因此未纳入中文期刊开展研究。尽管可反映国际最高水平研究进展及演进,但计量分析结果的代表性仍然存在一定偏差,对研究结果的解读需要考虑本局限性。

综上所述,本文采用文献计量分析的手段分析了国际上PEP开展以来的研究热点、现状和趋势,对PEP的研究现状进行了可视化的展示,为我国开展HIV

暴露后预防相关科研工作提供了重要参考信息。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] UNAIDS. Fact sheet-World AIDS day 2017 [EB/OL]. (2017-12-01) [2018-04-25]. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
- [2] Cresswell F, Waters L, Briggs E, et al. UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015[J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27(9): 713-738. DOI: 10.1177/0956462416641813.
- [3] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(21): 1485-1490. DOI: 10.1056/NEJM199711203372101.
- [4] Merchant RC. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States [J]. *Ann Emerg Med*, 2005, 46(1): 82-84. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.04.005.
- [5] Liu AY, Kittredge PV, Vittinghoff E, et al. Limited knowledge and use of HIV post-and pre-exposure prophylaxis among gay and bisexual men [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47(2): 241-247. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31815e4041.
- [6] Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35(5): 519-525. DOI: 10.1097/00126334-200404150-00010.
- [7] Palich R, Martin-Blondel G, Cuzin L, et al. Experiences of HIV postexposure prophylaxis (PEP) among highly exposed men who have sex with men (MSM) [J]. *Sex Transm Infect*, 2017, 93(7): 493-498. DOI: 10.1136/sextrans-2016-052901.
- [8] Malinverni S, Gennotte AF, Schuster M, et al. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis: A multivariate regression analysis of a 5 years prospective cohort [J]. *J Infect*, 2018, 76(1): 78-85. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.10.008.
- [9] Oz N, Alon D, Stein GY, et al. Adherence and characteristics of HIV post-exposure prophylaxis for a population in Tel Aviv of men who have sex with men [J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(4): 257-261.
- [10] Valin N, Fonquernie L, Dagueneil A, et al. Evaluation of tolerability with the co-formulation elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for post-HIV exposure prophylaxis [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 718. DOI: 10.1186/s12879-016-2056-3.
- [11] Inciarte A, Leal L, González E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2857-2861. DOI: 10.1093/jac/dkx246.
- [12] Leal L, León A, Torres B, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus maraviroc each

- with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (7) : 1987–1993. DOI:10.1093/jac/dkw049.
- [13] Cai J, Xiao J, Zhang Q. Side effects and tolerability of post-exposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and lopinavir/ritonavir: a comparative study with HIV/AIDS patients [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(14):2632–2636. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366–6999.20140538.
- [14] McAllister J, Read P, McNulty A, et al. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence [J]. *HIV Med*, 2014, 15(1):13–22. DOI:10.1111/hiv.12075.
- [15] Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4 — using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(3):466–474. DOI:10.1086/431519.
- [16] Diaz-Brito V, León A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine [J]. *Antivir Ther*, 2012, 17 (2) : 337–346. DOI: 10.3851/IMP1955.
- [17] UNAIDS. Global AIDS response reporting 2015 country progress report Australia [EB/OL]. (2015–03–01) [2018–04–28]. http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/AUS_narrative_report_2015.pdf.
- [18] 《中国护理管理》编辑部.《中国艾滋病防治联合评估报告(2007年)》概要[J]. *中国护理管理*, 2008, 8(7): 18–19. DOI:10.3969/j.issn.1672–1756.2008.07.009.
- Chinese Nursing Management. Joint Assessment Report on AIDS Prevention and Control in China (2007) [J]. *Chin Nurs Manag*, 2008, 8(7): 18–19. DOI:10.3969/j.issn.1672–1756.2008.07.009.
- [19] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心,性病控制中心. 2017年12月全国艾滋病性病疫情[J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(2): 111. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2018.02.01.
- National Center for AIDS/STD Control and Prevention, National Center for STD Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Update on the AIDS/STD epidemic in China in December 2017 [J]. *Chin J AIDS STD*, 2018, 24(2): 111. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.02.01.
- [20] Minas B, Laing S, Jordan H, et al. Improved awareness and appropriate use of non-occupational post-exposure prophylaxis (nPEP) for HIV prevention following a multi-modal communication strategy [J]. *BMC Public Health*, 2012, 12 (1) : 1–7. DOI:10.1186/1471–2458–12–906.
- [21] Heuker J, Sonder GJB, Stolte I, et al. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000–2009: indications for ongoing sexual risk behaviour [J]. *AIDS*, 2012, 26(4):505–512. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834f32d8.
- [22] Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(1):76–83. DOI:10.1093/cid/cir333.
- [23] Krakower DS, Jain S, Mayer KH. Antiretrovirals for primary HIV prevention: the current status of pre-and post-exposure prophylaxis [J]. *Curr HIV-AIDS Rep*, 2015, 12 (1) : 127–138. DOI:10.1007/s11904–014–0253–5.
- [24] Ford N, Irvine C, Shubber Z, et al. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *AIDS*, 2014, 28(18): 2721–2727. DOI:10.1097/QAD.0000000000000505.
- [25] Armishaw J, Hoy JF, Watson KM, et al. Non-occupational post-exposure prophylaxis in Victoria, Australia: responding to high rates of re-presentation and low rates of follow-up [J]. *Int J STD AIDS*, 2011, 22 (12) : 714–718. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011174.
- [26] 王丹. 比较 PubMed, Scopus, Web of Science 和 Google Scholar 的优点和缺点 [J]. *农业图书情报学刊*, 2010, 22(2): 109–112. DOI:10.13998/j.cnki.issn1002–1248.2010.02.039.
- Wang D. Comparison of the strengths and weaknesses of PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar [J]. *J Lib Inform Sci Agric*, 2010, 22(2): 109–112. DOI: 10.13998/j.cnki.issn1002–1248.2010.02.039.

(收稿日期:2018–05–10)

(本文编辑:斗智)