

# 肠道菌群与溃疡性结肠炎相关性研究的文献计量及可视化分析

陈琴, 娄龙, 杨文治, 万伟萍, 谭玟, 张志云\*

云南中医药大学第三附属医院 昆明市中医医院, 云南 昆明 650011

陈琴, 娄龙, 杨文治, 万伟萍, 谭玟, 张志云. 肠道菌群与溃疡性结肠炎相关性研究的文献计量及可视化分析[J]. 微生物学通报, 2022, 49(11): 4918-4933

Chen Qin, Lou Long, Yang Wenzhi, Wan Weiping, Tan Wen, Zhang Zhiyun. Bibliometric and visual analysis on the association between the gut microbiota and ulcerative colitis[J]. Microbiology China, 2022, 49(11): 4918-4933

**摘要:**【背景】肠道菌群是溃疡性结肠炎发病的重要影响因素, 一直是研究者关注的焦点。【目的】全面分析近 20 年肠道菌群与溃疡性结肠炎相关性研究的前沿热点和发展趋势, 为今后研究提供参考。【方法】从 WoSCC 检索 2000–2020 年的文献, 并使用 VOSviewer 1.6.17、CiteSpace 5.8.R1 和在线文献计量分析平台进行分析。【结果】共获得 3 146 篇出版物。每年的出版物数量和被引用的频率均呈上升趋势。美国在出版物产出、*H* 指数和国际合作方面显示出一定的优势。最有影响力的研究机构和学者分别是美国的哈佛大学和 Xavier RJ。期刊共被引分析显示, 胃肠道领域的高分专业期刊 *Gastroenterology* 位居第一。关键词共现中的“expression”“probiotics”及“*Escherichia coli*”成为研究的热点。关键词突发检测发现“dysbiosis”“microbiome”和“fecal microbiota transplantation”是最新的研究前沿。【结论】本研究从最新的文献计量学角度分析了肠道菌群与溃疡性结肠炎关系的研究现状和发展趋势, 其结果可能有助于研究人员选择合适的期刊和合作者, 促进对该领域研究热点和前沿进行更深入的探索。

**关键词:** 肠道菌群; 溃疡性结肠炎; 文献计量; 可视化分析; CiteSpace; VOSviewer; 粪菌移植

基金项目: 云南省科技厅中医联合专项面上项目(201901G070130, 202101AG070009)

Supported by: Yunnan Provincial Science and Technology Department-Applied Basic Research Joint Special Funds of Chinese Medicine (201901G070130, 202101AG070009)

\*Corresponding author: E-mail: zhangzhiyun120@163.com

Received: 2022-04-10; Accepted: 2022-05-11; Published online: 2022-06-15

## Bibliometric and visual analysis on the association between the gut microbiota and ulcerative colitis

CHEN Qin, LOU Long, YANG Wenzhi, WAN Weiping, TAN Wen, ZHANG Zhiyun\*

The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, Yunnan, China

**Abstract:** [Background] A disturbance in the gut microbiota is an important influencing factor in the development of ulcerative colitis, and is a focal point for many researchers. [Objective] This study aimed to comprehensively analyze the frontiers, as well as developmental research trends in the association between the gut microbiota and ulcerative colitis over the past 20 years. The data from this study will provide guidance for future research. [Methods] Relevant publications between 2000 and 2020 were retrieved from the Web of Science Core Collection (WoSCC) search engine, and analyzed using VOSviewer 1.6.17, CiteSpace 5.8.R1, as well as an online bibliometric analysis platform. [Results] An extensive online search yielded a total of 3146 publications. Our analysis revealed a positive trend in the annual number of publications, and the frequency of citations. The United States was the country that excelled terms of publication output, *H* index and international collaboration. The most influential research institution was Harvard University, and the most influential author was Xavier RJ. Journal co-citation analysis demonstrated that *Gastroenterology*, a highly-rated specialized journal in the field of gastrointestinal tract, had the highest number of publications, and was the journal most likely to contain relevant publications. Research hotspots included the keywords “expression,” “probiotics,” and “*Escherichia coli*”. Keyword burst detection analysis found “dysbiosis,” “microbiome,” and “fecal microbiota transplantation” were the most current research frontiers. [Conclusion] The current status, and developmental trends in the field of gut microbiota and ulcerative colitis yielded insightful results. The results from this study will aid researchers in selecting suitable journals and collaborators. It also provides an overall picture of the research that has been done, and an in-depth analysis of hotspots in this field.

**Keywords:** gut microbiota; ulcerative colitis; bibliometrics; visual analysis; CiteSpace; VOSviewer; fecal microbiota transplantation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结直肠炎症性疾病,被世界卫生组织列为“现代难治性疾病”。其主要临床症状为腹痛、腹泻、便血等,病情迁延难愈,甚至有癌变风险,给患者造成了很大的生活负担<sup>[1-2]</sup>。目前 UC 的病因尚未完全明确,有报道显示,肠道菌群紊乱在溃疡性结肠炎疾病的发生、发展过程中发挥重要作用,而且多数溃疡性结肠

炎患者均存在内环境紊乱现象<sup>[3-4]</sup>。如果菌群紊乱,可能通过炎性因子的异常表达、菌群代谢产物异常等影响肠上皮细胞,破坏上皮屏障,导致肠黏膜屏障功能低下,诱发炎症反应<sup>[5-6]</sup>,以促进 UC 的发生。多数学者认为,纠正溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱对提高治疗效果具有关键性作用。在过去 20 年中,研究者已经发表了数千篇关于肠道菌群和 UC 的相关研究,

但尚无研究从文献计量分析的角度对其进行总结, 分析该领域的热点前沿。

本研究通过文献计量学的可视化分析, 全面探索近 20 年来 UC 领域肠道菌群出版物的产出、增长趋势及被引频次, 分别构建国家/地区、机构和作者的共现网络图及期刊共引分析, 以确定最重要的国家/地区、机构、研究人员和高被引期刊, 为寻找潜在合作的研究团队和机构提供数据参考。同时, 本研究还分析了关键词的共现与突现, 探索了该领域研究热点和发展前沿, 以期对未来研究提供一定的指导作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据来源和搜索策略

Web of Science Core Collection (WoSCC) 作为最著名且最具影响力的科学文献数据库, 是文献计量分析的首选数据库<sup>[7]</sup>。搜索策略如下: TS=((((gut OR intestin\* OR gastrointestinal\* OR gastro-intestin\*) AND (microbiot\* OR microbiome\* OR microbiota\* OR microflora\* OR flora\* OR bacteria\*)) AND TS=(Colitis, Ulcerative OR Ulcerative Colitis))。搜索日期设定为 2000–2020 年, 出版类型限制为“article”, 语言为“English”。共纳入 3 146 篇文章(图 1)。这项研究未涉及动物或人类实验, 因此这里未显示伦理声明。

### 1.2 分析方法

基于 WoSCC 数据库检索报告及引文分析报告获取检索结果的基本信息。分析年度出版物数量及其被引频次, 以及国家/地区、机构、作者的  $H$  指数( $H$ -index)和期刊的影响因子。 $H$ -index 被提出用于根据论文数量和高被引论文的引用情况来评估研究者的发表数量和质量<sup>[8]</sup>。意即发表的  $h$  篇论文的数量, 每个论文至少被引用了  $h$  次。例如, 某位作者发表了 10 篇文章, 每篇文章至少引用 10 次, 其  $H$  指数则

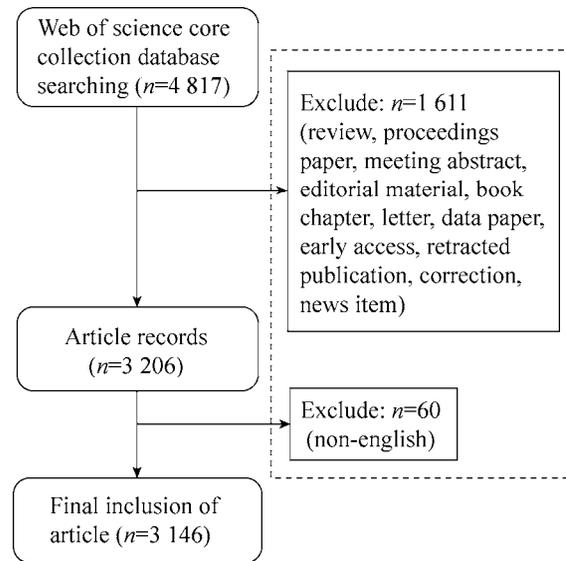


图 1 纳入和排除文献的流程图

Figure 1 Flow chart for the inclusion and exclusion of literature.

为 10<sup>[9]</sup>。 $H$  指数在预测未来科学成就方面优于其他考虑的指标(总引用数、每篇论文的引用数和总论文数)<sup>[10]</sup>。汤森路透(Thomson Reuters)的 IF (impact factor)表示期刊影响因子, 指的是特定年份某一特定期刊上发表的文章收到的引用次数<sup>[11]</sup>。 $H$ -index 和 IF 2 个指标是评价研究成果质量的重要工具。从 WoSCC 数据库下载完整记录 and 引用的参考文献, 以不同格式导入 VOSviewer、CiteSpace 和在线文献计量分析平台 (<https://bibliometric.com>) 进行分析。利用 VOSviewer 1.6.17 可视化机构、作者、共引期刊及关键词的聚类网络图谱。CiteSpace 5.8.R1 用于国家/地区共现、关键词共现和突现分析。在线文献计量分析平台用于分析国家间的国际合作。Microsoft Excel 2019 绘制每年发文量的柱状图及每年被引频次的折线图。

VOSviewer 是文献计量学的常用定量分析工具之一, 由荷兰莱顿大学科技研究中心开发, 可用于文献的聚类视图、叠加视图和密度视图, 以评估文献的研究方向和热点<sup>[12]</sup>。本研究通过

VOSviewer 1.6.17 使用的基本参数如下: 可视化权重(引用)、归一化(关联强度)、聚类分辨率(1.00)、最小聚类大小(1)、最小线强度(0)和最大行数(1 000)。作为另一个文献计量常用工具, CiteSpace 是 Drexel 大学陈美超教授基于 Java 语言发明的可视化知识图谱文献计量学工具<sup>[13-14]</sup>。CiteSpace 有 3 个核心概念: 突发检测、中介中心性和异构网络, 该软件可通过从标题、摘要、描述符和书目记录的标识符中提取突发术语来识别当前研究的前沿领域<sup>[15]</sup>。突现分析中, 其突现的强度用数值表示, 数值越大则突变的强度越大, 与该突变词相关的主题发展趋势也越明显<sup>[16]</sup>。本文利用 CiteSpace 5.8.R1 软件设置参数: 时间切片(2000–2020)、每个切片的年数(1)、术语来源(所有选择)、节点类型(一次选择一个)、选择标准(前 50 个对象)和修剪(内容包括寻径、修剪切片网络和修剪合并网络)。

## 2 结果与分析

### 2.1 研究出版物和引用的成果

在 2000–2020 年间, 共发表 3 146 篇 article。

发文数量从 2000 年的 40 篇迅速增长到 2020 年的 375 篇。在过去 20 年里, 肠道菌群与溃疡性结肠炎相关性研究的文献发文情况可分为两个阶段: 初期(2000–2009 年), 发展速度相对缓慢, 2000 年发表的论文最少(40), 平均每年发表 76 篇。近 10 年, 处于快速发展期(2010–2020), 平均每年发表 217 篇, 共发表 2 383 篇, 占比为 75.5% (图 2)。就 WoSCC 中的引文数量而言, 自 2000 年来, 文献引用频率一直呈倍数增长。2000 年的文献引用仅为 21 篇, 2020 年则达到了峰值, 共 24 944 篇, 20 年来增长了 1 000 余倍, 足见这一领域的研究热度很高(图 3)。

### 2.2 国家/地区、机构和研究人员

共有 76 个国家/地区参与了肠道菌群与溃疡性结肠炎相关性研究的出版物。表 1 列出了按出版物数量排列前 10 的国家/地区。美国以发表 961 篇文献高居榜首, 其次是中国(458)、德国(292)、英国(249)、日本(227)、加拿大(224)、意大利(217)、法国(173)、瑞典(124)和澳大利亚(109), 发文量均在 100 篇以上(图 4)。在中介中心性方面, 中国(0.16)大于美国(0.05)。在  $H$  指数方面, 美国最高(132), 德国(87)和英国(71)

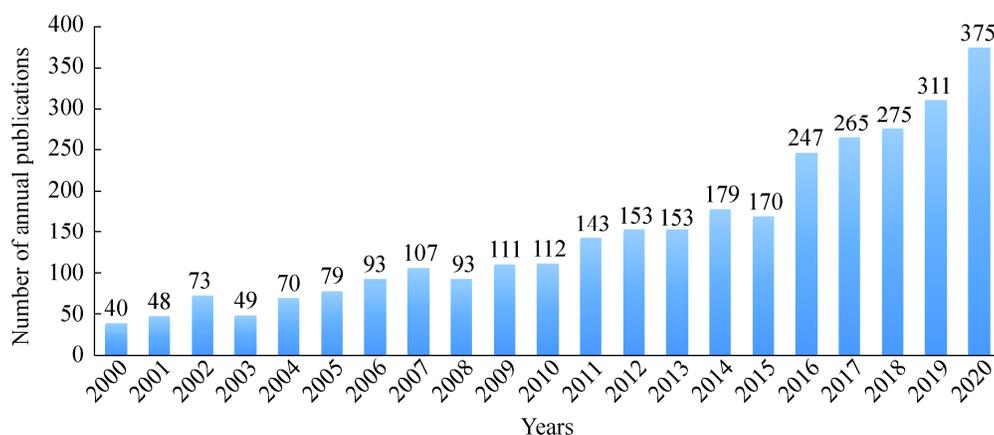


图 2 2000 年至 2020 年肠道微生物群和溃疡性结肠炎领域的每年出版物数量

Figure 2 Number of publications per year in the field of gut microbiota and ulcerative colitis from 2000 to 2020.

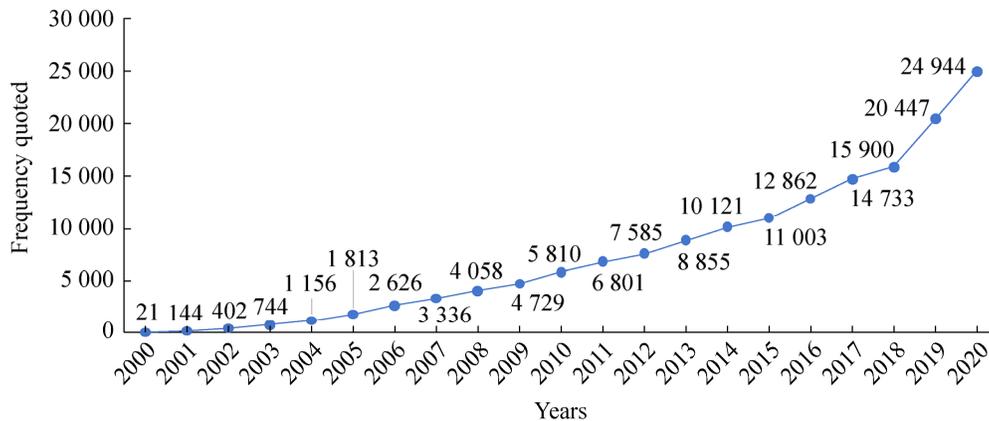


图3 2000–2020年肠道微生物群和溃疡性结肠炎领域的每年被引用频率

Figure 3 Annual frequency of citations in the field of gut microbiota and ulcerative colitis from 2000 to 2020.

分别位列第二和第三。从国际合作网络图可知, 76个国家中共有70个国家间具有合作关系, 美国参与国际合作的频率最高, 其次是英国、德国和法国。中国与美国、澳大利亚和加拿大的合作更为密切(图5)。

发文量在10篇以上的机构共有81个, 贡献最大的5个机构是Harvard Univ (78)、Massachusetts Gen Hosp (52)、Univ N Carolina (46)、Univ Alberta (42)和INRA (41), 发文量均在40篇以上。Harvard Univ的H指数仍然最高(45), 第二是Univ N Carolina (37), 第三是Massachusetts Gen Hosp (36)。虽然INRA发文

量最少, 但其中介中心度与Harvard Univ相同(0.12)(表2)。从机构合作网络图可知, 作为发文量排名前2的两个机构Harvard Univ和Massachusetts Gen Hosp在同一个研究团队, 合作最多且较显著, 表明两家机构有紧密的学术交流。其次是Univ Alberta和INRA在另外一个研究团队, 两者也有一定的合作关系。Univ N Carolina则是另外一个团队的成员之一。5个机构所在的3个团队之间也有少量的合作关系(图6)。

表1 出版物数量最多的10个国家/地区

Table 1 The top 10 countries/regions in terms of publications

排名	国家	频次	中心度	年份	H指数
Ranking	Country	Counts	Centrality	Year	H-index
1	USA	961	0.05	2000	132
2	China	458	0.16	2004	52
3	Germany	292	0.09	2000	87
4	England	249	0.00	2000	71
5	Japan	227	0.05	2000	54
6	Canada	224	0.26	2000	61
7	Italy	217	0.11	2000	56
8	France	173	0.11	2000	56
9	Sweden	124	0.08	2000	45
10	Australia	109	0.37	2002	40

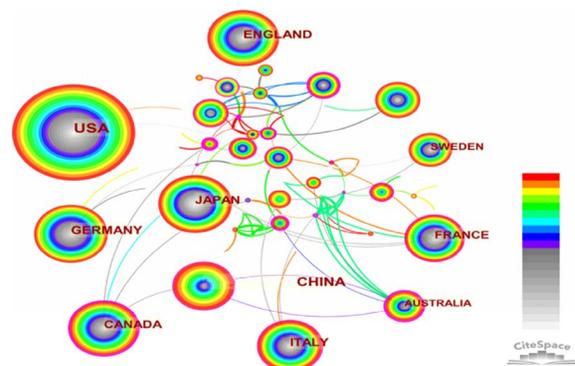


图4 网络共现的前10个国家/地区 圆圈的大小代表国家出现的频率, 频率越高, 圆圈越大

Figure 4 The top 10 countries/regions co-occurring in the network. The size of the circles represents the frequency of country occurrences, the higher the frequency, the larger the circle.

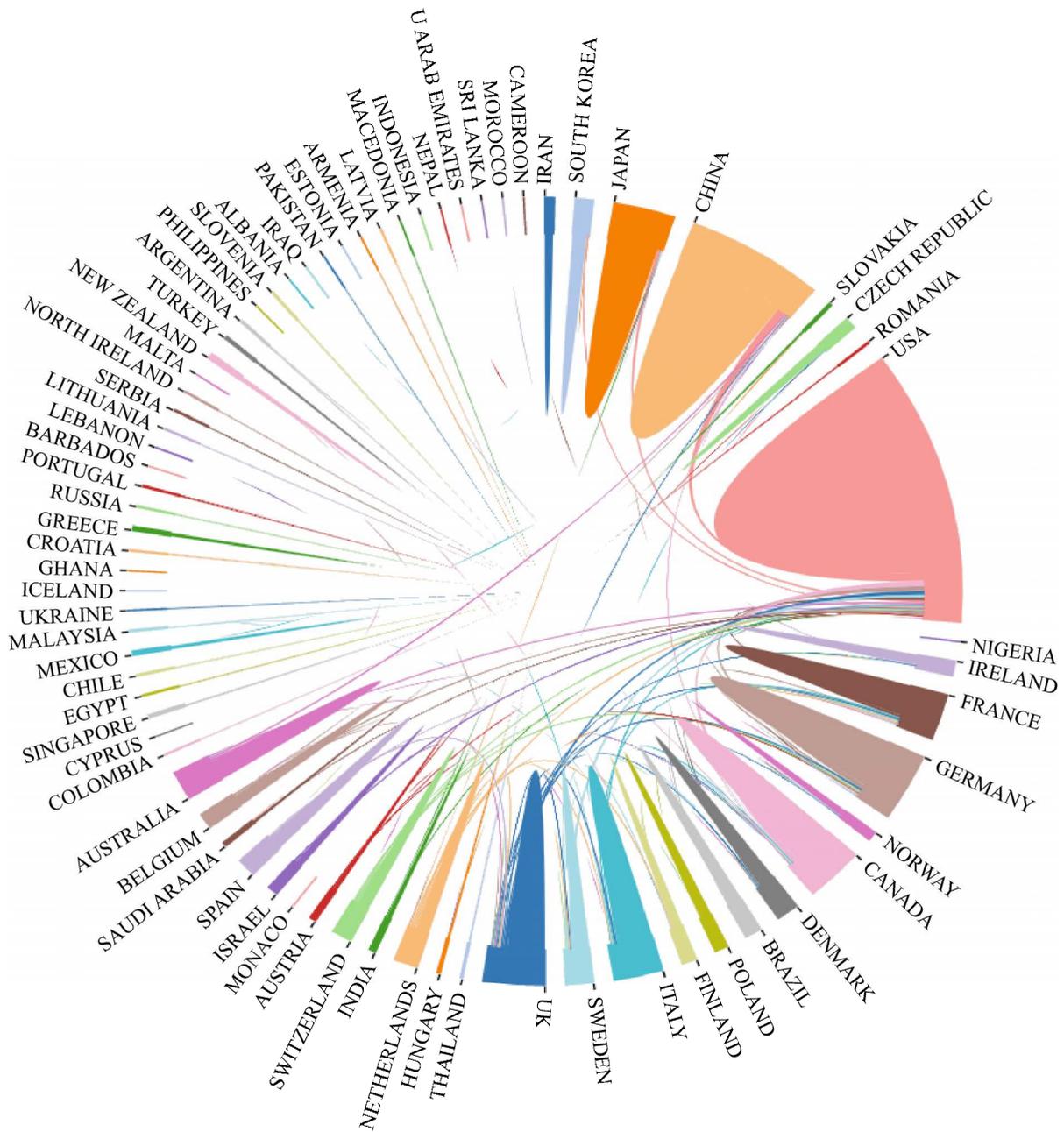


图 5 70 个国家之间的国际合作网络图 不同的国家用不同的颜色标记。链接代表国际合作，线条越多越粗，国家间的合作越强

Figure 5 Map of the international cooperation network among the 70 countries. Different countries are marked with different colors. Links represent international cooperation. The thicker the line, the stronger the cooperation.

考虑到引文作者数量较多，根据普莱斯定律确定核心作者发表文章的最小数量，具体公式为  $M=0.749\sqrt{N_{max}}$ ，其中  $M$  代表一个研究领

域中核心作者发表文章的最小数量， $N_{max}$  代表该领域中核心作者发表文章的最大数量。在本研究中，已知  $N_{max}$  为 22，根据公式计算  $M$  为

4.69, 因此可以确定核心作者为 5, 总共有 228 名作者。表 3 列出了发文数最多的前 10 位作者。美国的 Xavier RJ 发文量排名第一(22), 其次是德国的 Haller D (21)和 Wehkamp J (17), 同时 Xavier RJ 的文章总被引用次数(6 328)和平均被引用次数(288)均最高。 $H$  指数为 21, 远高于其他作者。由 228 位核心作者组成的共现密度图(图 7)可知, 核心作者之间形成了以 Xavier RJ、Haller D、Wehkamp J、Bernstein CN、Rogler G 等为代表的研究团队。发文最多的作

表 2 发表文章最多的 5 家机构

Table 2 The top 5 institutions in terms of publications

排名	机构	频次	中心度	国家	$H$ 指数
Ranking	Institutions	Counts	Centrality	Country	$H$ -index
1	Harvard Univ	78	0.12	USA	45
2	Massachusetts Gen Hosp	52	0.06	USA	36
3	Univ N Carolina	46	0.07	USA	37
4	Univ Alberta	42	0.02	Canada	26
5	INRA	41	0.12	France	31

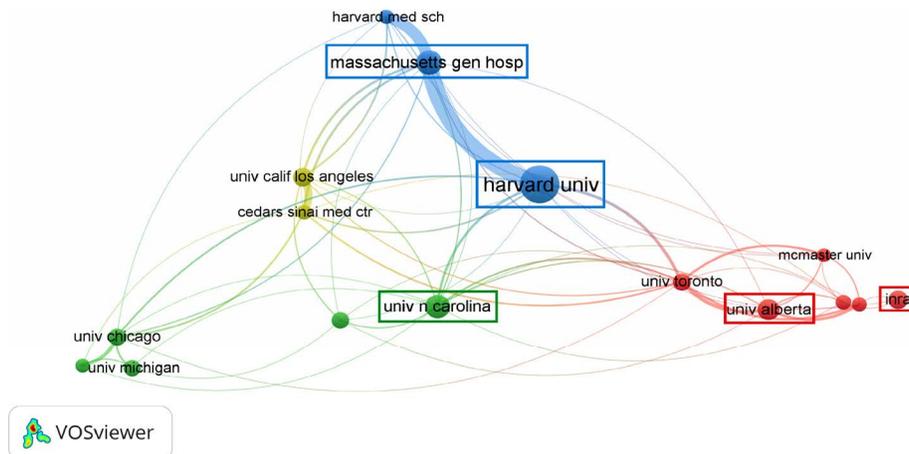


图 6 前 5 名机构合作网络图 节点间线的粗细代表合作关系的强度

Figure 6 Map of the top five institutional collaborative networks. The thickness of the lines between the nodes represents the strength of the partnership.

表 3 发表文章最多的 10 位作者

Table 3 The top 10 authors in terms of publications

排名	作者	频次	总被引次数	平均被引次数	$H$ 指数
Ranking	Author	Counts	Total citations	Average citations	$H$ -index
1	Xavier Ramnik J	22	6 328	288	21
2	Haller Dirk	21	1 077	51	14
3	Wehkamp Jan	17	1 678	61	15
4	Bernstein Charles N	17	1 038	33	13
5	Rogler Gerhard	17	560	99	13
6	Shanahan Fergus	16	1 687	58	15
7	Sartor R. Balfour	16	1 616	101	12
8	Andoh Akira	16	933	105	14
9	Chang Eugene B	15	630	42	12
10	Dieleman Levinus A	14	572	41	14

注: 当出版物总数相同时, 根据总引用率排序

Note: When the total publications is the same, the ranking is based on the total citations.

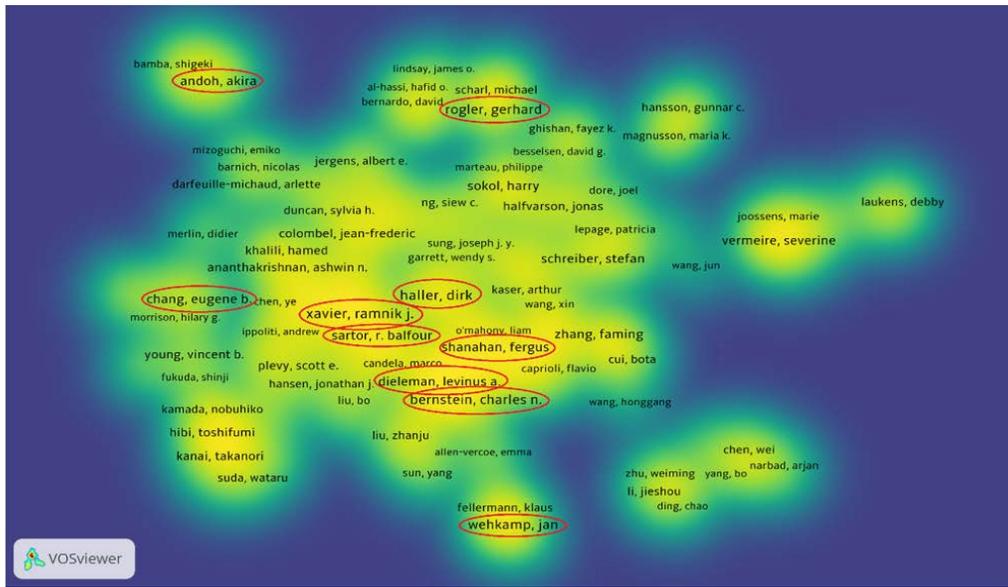


图 7 228 位核心作者的密度图 相邻项目的数量越大，项目在点中的权重越高，可视化中点的颜色越接近于黄色

Figure 7 Density plot of 228 core authors. The larger the number of adjacent items, the higher the weight of the items in the points, and the closer the color of the points in the visualization is to yellow.

者 Xavier RJ 与其他作者合作也更广泛，分别有 Haller D、Chang EB、Sartor RB、Shanahan F、Dieleman LA 和 Bernstein CN。

### 2.3 期刊共被引

期刊共被引分析首先由麦凯恩于 1991 年提出<sup>[17]</sup>。根据共被引总次数排序，表 4 列出了 UC 领域肠道菌群研究的前 10 共被引期刊。其

中，位列前三的期刊分别为 *Gastroenterology* (引文: 11 033; IF: 22.682)、*Gut* (引文: 8 749; IF: 23.059)、*Inflammatory Bowel Diseases* (引文: 6 463; IF: 5.325)。为了进一步深入分析，设置共被引次数至少 50 次，筛选出 391 种共被引期刊，并生成了共被引模式的网络图(图 8)，这些期刊可分为三大类：红色聚类包含 225 种期

表 4 按发表量计算的前 10 名共被引用的期刊

Table 4 The top 10 co-cited journals in terms of publications

排名	期刊	国家	频次	簇	影响因子
Ranking	Journal	County	Counts	Cluster	IF (2021)
1	<i>Gastroenterology</i>	USA	11 033	Blue	22.682
2	<i>Gut</i>	England	8 749	Blue	23.059
3	<i>Inflamm Bowel Dis eases</i>	England	6 463	Blue	5.325
4	<i>Nature</i>	England	4 442	Green	49.962
5	<i>Am J Gastroenterol</i>	USA	3 691	Blue	10.864
6	<i>P Natl Acad Sci Usa</i>	USA	3 402	Red	11.205
7	<i>J Immunol</i>	USA	3 155	Green	5.422
8	<i>PLoS One</i>	USA	3 083	Red	3.240
9	<i>Science</i>	USA	2 780	Green	47.728
10	<i>Infect Immun</i>	USA	2 242	Green	3.441

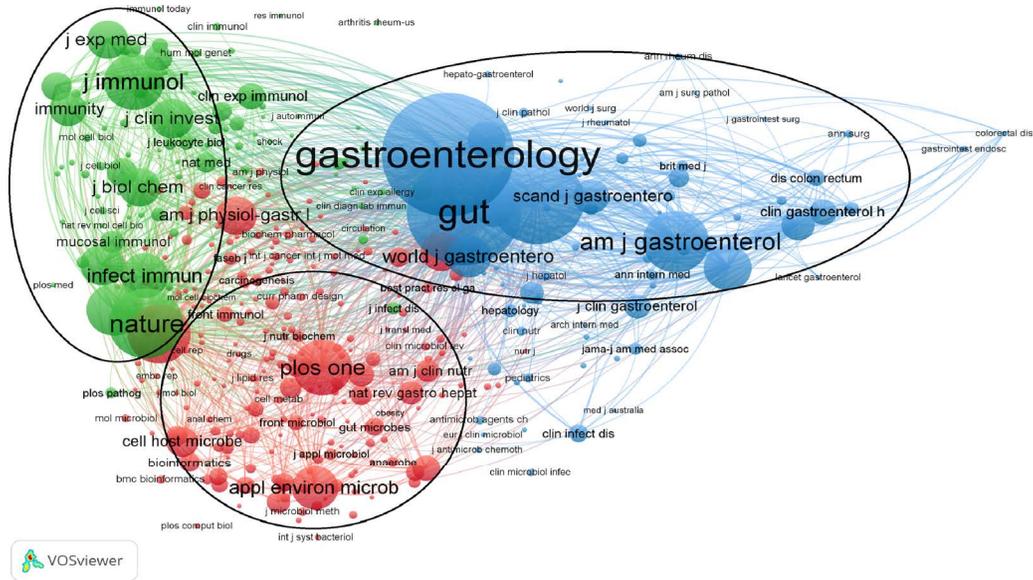


图 8 391 篇共被引期刊的网络共现图

Figure 8 Network co-occurrence graph of 391 co-cited journals.

刊, 以综合性期刊 *PNAS* 及 *PLoS One* 为主; 绿色聚类包含 88 种期刊, 汇聚了综合性顶级期刊 *Nature*、*Science*、*Cell* 等; 蓝色聚类包含 78 种期刊, 主要包括胃肠道领域的专业期刊 *Gastroenterology*、*Gut*、*Inflammatory Bowel Diseases*, 以及位列世界四大权威临床医学杂志的 *Lancet* 和 *New Engl J Med*。

## 2.4 关键词共现

关键词共现指其出现的次数, 设定频次 $\geq 50$  次为高频关键词, 删除频次高但无分析意义的关键词, 最终纳入 80 个高频关键词进行分析。频次排在前 10 的分别为 expression (331)、probiotics (271)、*Escherichia coli* (241)、mice (235)、pathogenesis (207)、double-blind (191)、diversity (167)、cells (165)、dysbiosis (147) 和 NF-kappa-B (145)。建立共词矩阵并绘制关键词共现聚类网络图谱。纳入的关键词分为 4 个聚类: 1# (红色), 频次位列前 10 的关键词中, 有 4 个都出现在 1# 聚类块, 该聚类围绕动物和细胞实验、免疫细胞、信号通路等基础实验研究

为主; 2# (绿色) 以研究发病机制为主, 并研究其流行病学、发病率、艰难梭状芽胞杆菌感染后的粪菌移植治疗、长期不愈发生的结肠癌相关风险等; 3# (蓝色) 主要研究全基因组关联, 以及与之相关的细菌及核糖核酸等; 4# (黄色) 着重研究益生元和益生菌, 维持缓解和治疗情况等, 具体见表 5 和图 9。

表 5 发表文章最多的 10 个关键词

Table 5 The top 10 Keywords in terms of publications

排名	关键词	频率	簇
Ranking	Keyword	Frequency	Cluster
1	Expression	331	1#
2	Probiotics	271	4#
3	<i>Escherichia coli</i>	241	4#
4	Mice	235	1#
5	Pathogenesis	207	2#
6	Double-blind	191	4#
7	Diversity	167	2#
8	Cells	165	1#
9	Dysbiosis	147	2#
10	NF-kappa-B	145	1#



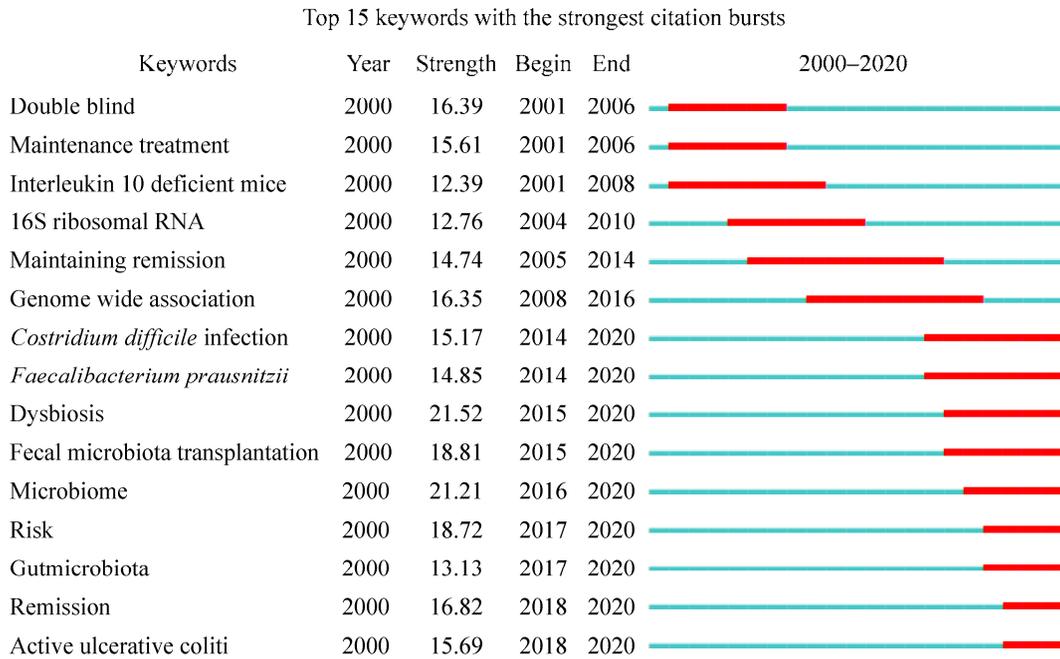


图 10 关键词突现图 蓝线表示时间间隔，红线表示出现的关键词的时间间隔

Figure 10 Keyword emergence graph. The blue line indicates the time interval, and the red line indicates the time interval of the appearing keywords.

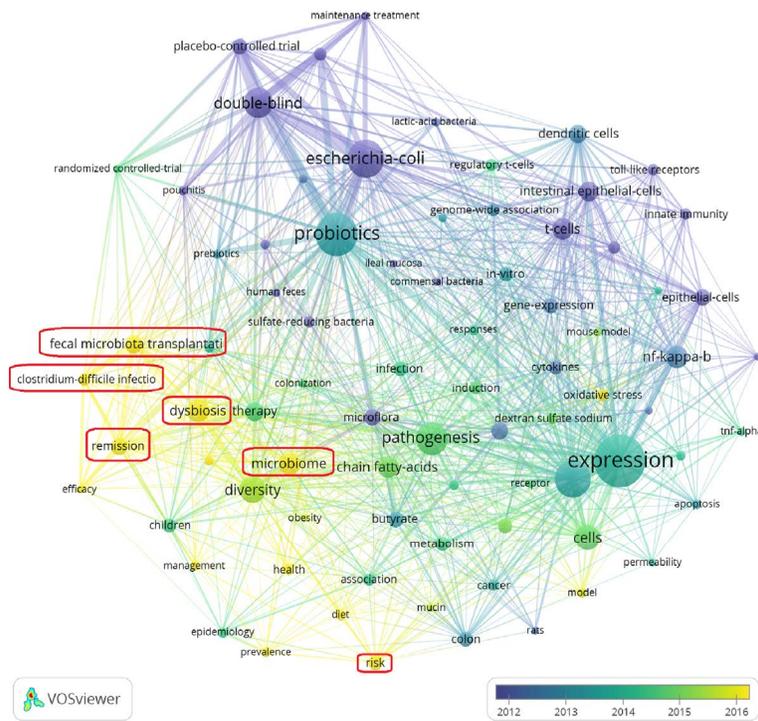


图 11 关键词时间叠加图 不同的颜色对应于该关键词在文献中出现的平均年份

Figure 11 Keyword time overlay graph. The different colors correspond to the average year in which the keyword appears in the literature.

### 3 讨论

本文对 WoSCC 数据库中近 20 年来肠道菌群与 UC 相关性研究的文献进行全面分析, 并以可视化图谱展示了出版物和引用的成果和国家/地区、机构和研究人员合作网络, 以及期刊共被引和关键词共现、突现。研究结果为相关领域提供了一定的借鉴。

#### 3.1 出版物和引用的成果分析

自 2000 年以来, 肠道菌群与 UC 相关性研究的出版物数量总体上呈增长趋势, 尤其近 10 年来处于快速增长期, 几乎呈倍数级增长。同样, 该出版物的引文数量也随年份增加而呈现迅猛增长趋势。2020 年的引文数甚至高达 24 944, 推测未来肠道菌群在 UC 领域仍然会保持较高的研究热度。

#### 3.2 国家/地区、机构和研究人员合作网络分析

在不同国家/地区、机构及作者之间, 相关出版物的数量、*H-index* 等存在一定的差异。从国家/地区来说, 在综合发文量和 *H-index* 上, 美国均位居第一, 占有绝对优势。值得注意的是, 中国发文量位居第二。虽然 *H-index* 较低, 但中介中心性超过 0.10 (0.16), 表明中国重视与其他国家之间的合作, 而且与美国、澳大利亚和加拿大的合作更密切。作为发展中国家, 未来中国在这一领域会有更广泛的发展空间, 其影响力也会逐步增高。在机构研究方面, 贡献最大的机构是美国的 Harvard Univ, 其发文量最多, 中介中心度及 *H-index* 也最大。作为世界最顶尖的研究机构之一, Harvard Univ 不仅自身实力强, 而且也善于与其他机构进行合作和学术交流。发文量位列第一的作者 Xavier RJ, 来自美国 Harvard Univ 的胃肠和炎症性肠病研究中心(Gastrointestinal Unit and Center for the

Study of Inflammatory Bowel Disease), 其论文的总引用数(6 328)和平均引用数(288)远远超越其他作者, *H-index* (21)也最高。Xavier RJ 发表的大多数论文都集中在胃肠病学和微生物学方面, 其基金资助主要来自于美国国家卫生研究院(National Institutes of Health)、美国卫生和人类服务部(United States Department of Health Human Service), 在肠道菌群和胃肠病领域的研究方面具有一定的权威。此外, Xavier RJ 在学术领域方面较活跃, 还广泛地与其他国家的研究者交流合作。

#### 3.3 期刊共被引分析

期刊共被引分析可对期刊进行定位和分类, 以确定期刊在学科中的核心或边缘位置。通过期刊共被引分析, 我们发现位居前 10 的期刊发表的文献占共被引频次 $\geq 50$  的所有期刊出版物的 33%。期刊排名高居榜首的是 *Gastroenterology*, 其次是 *Gut* 及 *Inflammatory Bowel Diseases*。这 3 本期刊均为胃肠道领域的专业期刊, 尤其是 *Gastroenterology* 和 *Gut*, 其影响因子均在 22 以上, 是该领域的优秀期刊。在期刊排名前 10 中, 还包含了综合性顶级期刊 *Nature*、*Science*、*Cell*, 其中 *Nature* 排第四(被引 4 442 次), *Science* 排第九(被引 2 780 次)。位居前 10 的期刊几乎涵盖了 UC 研究的临床、基础及综合类顶级期刊, 这些期刊上发表的文章反映了肠道菌群在 UC 研究领域的重要内容和成果, 具有一定的权威性。

#### 3.4 研究热点

关键词共现中的高频关键词在一定程度上反映了某一领域的研究热点。本研究关键词共现分析排列前 10 的关键词分别为 expression (表达)、probiotics (益生菌)、*Escherichia coli* (大肠杆菌)、mice (小鼠)、pathogenesis (发病机制)、double-blind (双盲)、diversity (多样性)、cells (细胞)、dysbiosis (菌群失调)和 NF-kappa B 信号通

路(NF- $\kappa$ B), 代表了近 20 年来该领域的研究热点。最重要的研究热点是 expression, 包括了实验中各种基因、蛋白、生物标志物等的表达情况。其次是关键词 pathogenesis、diversity 和 dysbiosis, 主要围绕肠道菌群与 UC 发病机制进行研究。肠道菌群是由细菌、真菌、古细菌和病毒组成的多样性和密集的微生物群落<sup>[18]</sup>。与肠道生理学上的负面功能结果(例如局部炎症或紊乱的代谢处理)相关的微生物群的变化被称为肠道生态失调, 其特征表现在微生物组成、丰度、多样性、代谢和功能的显著变化<sup>[19-20]</sup>。UC 的病因和发病机制尚未完全阐明, 但被认为是由遗传易感个体中肠道菌群、肠上皮和宿主免疫系统之间的有害相互作用引起的。肠道菌群失调是 UC 影响宿主黏膜免疫的重要病理因素<sup>[21]</sup>。许多临床和基础研究表明, 肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的发病有关<sup>[22]</sup>。如 UC 患者肠道细菌的生物多样性显著降低, 肠道中破坏性微生物群的增加导致肠道环境紊乱<sup>[23]</sup>。UC 患者和健康受试者之间肠道菌群的组成和功能具有差异, 特别是在微生物多样性、丰富度和特定细菌类群的相对丰度方面<sup>[24]</sup>。研究热点中还包括关键词 probiotics 和 *Escherichia coli*。益生菌具有恢复肠道菌群组成和将有益功能引入肠道菌群的能力, 其有益功能包括抑制病原体、调节免疫系统、强化肠屏障以及通过分泌特定细菌酶或代谢物来发挥不同的代谢作用<sup>[25]</sup>。乳杆菌属和双歧杆菌属的成员是人类最常用的益生菌。益生菌还对肠道微生物组成和多样性及全球宿主代谢功能具有直接和间接的影响<sup>[26]</sup>。与健康个体相比, 观察到 UC 患者有数量增加的致病性微生物群, 例如变形菌属、肠球菌属、普氏杆菌属、拟杆菌属、埃希氏菌属和志贺菌属<sup>[24]</sup>。其中, 大肠杆菌为埃希氏菌属的代表菌。大肠杆菌、脆弱拟杆菌、螺杆菌等在 UC 患者

肠道内繁殖的数量明显多于健康个体, 这可能导致了 UC 的发生<sup>[27]</sup>。

### 3.5 研究前沿

突现关键词是指文章在一定时期内出现频率骤增的关键词, 反映了该领域内研究前沿的发展趋势<sup>[14]</sup>。本研究分析了随着时间的推移关键词的发展变化情况, 揭示了近 20 年来肠道菌群在 UC 领域的研究前沿。最早突现的关键词出现在 2001 年, 包括 double blind (双盲)、maintenance treatment (维持治疗)和 interleukin 10 deficient mice (白细胞介素 10 缺陷小鼠), 突现强度均在 12 以上。提示这一时期已开展随机双盲实验比较各种口服药物的疗效并探索其维持治疗的情况。基础研究中, 采用白细胞介素 10 缺陷小鼠作为研究对象。白细胞介素 10 缺陷小鼠缺乏调节性细胞因子白细胞介素 10 并自发地引起肠道炎症<sup>[28]</sup>。从 2004、2005 及 2008 年来, 又逐渐向 16S ribosomal RNA (16S rRNA, 16S 核糖体 RNA)、maintaining remission (维持缓解)和 genome wide association (全基因组关联)发展, 其中 16S rRNA 用于检测肠道菌群变化。Maintaining remission 突现持续的时间长达 9 年, 可见 UC 作为终身难愈性疾病, 研究者已重点关注如何维持其病情缓解。有研究指出, 从关注症状改善到持续控制炎症是 UC 的治疗目标<sup>[29]</sup>。在 2014–2018 年间, 每年都会出现突现关键词。突现强度位列前 3 的关键词分别为 dysbiosis (菌群失调)、microbiome (微生物群)和 fecal microbiota transplantation (FMT, 粪菌移植), 突现时间也较接近, 这反映了 UC 的最新研究前沿。

FMT 是指将来自健康供体的粪便悬浮液注入到患者的胃肠道中以恢复健康的菌群并治愈疾病<sup>[30]</sup>。FMT 在 UC 中也显示出前景<sup>[31]</sup>。鉴于胃肠道菌群在驱动 UC 炎症中的作用, 已有学

者研究了 FMT 以改变结肠菌群并诱导结肠黏膜的有益变化<sup>[32]</sup>。FMT 可降低肠道通透性,从而减轻人类 UC 的严重程度,表明肠道菌群和胃肠道疾病之间的重要关系<sup>[33]</sup>。2017 年,欧洲粪菌移植临床实践共识会议强烈建议实施 FMT 中心来治疗艰难梭菌感染,以及追踪技术性、监管、行政和实验室要求的准则<sup>[34]</sup>。在并发症方面,FMT 在治疗 UC 中产生有利的结果而无明显的不良反应<sup>[24]</sup>。最近的一项系统回顾和 Meta 分析显示,FMT 在短期内治疗活动性 UC 显示出具有安全性和有利临床疗效的前景<sup>[35]</sup>。未来需要更多的随机对照研究来检验和完善 FMT 治疗 UC 的疗效和安全性。同时,作为医学领域的研究热点,FMT 正快速发展,已逐渐从肠内疾病向肠外疾病扩展<sup>[36]</sup>。

## 4 局限性

虽然我们严格地遵循了文献计量学的分析方法和研究策略,但目前的研究仍存在一些局限性。首先,仅使用 WoSCC 数据库检索近 20 年来发表的英文 article,可能导致文献搜索不完整,以及语言和出版的片面。其次,检索策略的制定不一定最完善,可能会遗漏一些文献。同时,对于纳入的所有文献,我们无法保证每篇文献都与研究主题完全相关。然而,尽管存在以上的局限性,本研究中收集分析的文献数量足够多,我们相信相关研究结果在一定程度上反映了肠道菌群在 UC 研究领域的研究热点和发展前沿,并为该领域的研究提供有益的借鉴。

## 5 结论

本文对近 20 年来 UC 领域的肠道菌群研究进行了文献计量和可视化分析。总体研究发现,该领域的年度出版物数量一直呈快速增长。美

国在这一领域相对处于领先地位,作为发展中国家的中国正在积极发展中,在该领域也做出了一定的贡献。最大的研究热点“expression”反映了这一领域的重要研究基础。“dysbiosis”“microbiome”和“fecal microbiota transplantation”成为该领域的最新研究前沿,为未来的研究课题指出了明确的研究方向。

## REFERENCES

- [1] Dahal LN, Gadd A, Edwards AD, Cragg MS, Beers SA. UC-1V150, a potent TLR7 agonist capable of activating macrophages and potentiating mAb-mediated target cell deletion[J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2018, 87(6): e12666
- [2] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 13(2): 144-164
- [3] Wu MN, Li PZ, An YY, Ren J, Yan D, Cui JZ, Li D, Li M, Wang MY, Zhong GS. Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota[J]. *Pharmacological Research*, 2019, 150: 104489
- [4] Cordes F, Laumeyer T, Gerst J, Brückner M, Lenze F, Nowacki T, Rijcken E, Tepasse P, Schmidt H, Kucharzik T, et al. Distinct disease phenotype of ulcerative colitis in patients with coincident primary sclerosing cholangitis: evidence from a large retrospective study with matched cohorts[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2019, 62(12): 1494-1504
- [5] Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(5): 1107-1114
- [6] Arima K, Watanabe M, Iwatsuki M, Ida S, Ishimoto T, Nagai Y, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, et al. Volvulus of an ileal pouch-rectal anastomosis after subtotal colectomy for ulcerative colitis: report of a case[J]. *Surgery Today*, 2014, 44(12): 2382-2384
- [7] Ke LX, Lu CC, Shen R, Lu TT, Ma B, Hua YP. Knowledge mapping of drug-induced liver injury: a scientometric investigation (2010-2019)[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 842

- [8] Kong XJ, Liu L, Yu S, Yang AD, Bai XM, Xu B. Skill ranking of researchers via hypergraph[J]. PeerJ Computer Science, 2019, 5: e182
- [9] Nguyen V, Marmor RA, Ramamoorthy SL, Blair SL, Clary BM, Sicklick JK. Academic surgical oncologists' productivity correlates with gender, grant funding, and institutional NCI comprehensive cancer center affiliation[J]. Annals of Surgical Oncology, 2018, 25(7): 1852-1859
- [10] Hirsch JE. Does the H index have predictive power?[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(49): 19193-19198
- [11] Bian JT, Abdelrahman S, Shi JL, Del Fiore G. Automatic identification of recent high impact clinical articles in PubMed to support clinical decision making using time-agnostic features[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2019, 89: 1-10
- [12] Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping[J]. Scientometrics, 2010, 84(2): 523-538
- [13] Chen CM, Song M. Visualizing a field of research: a methodology of systematic scientometric reviews[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223994
- [14] Chen CM. CiteSpace II: detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature[J]. Journal of the American Society for Information Science and Technology, 2006, 57(3): 359-377
- [15] Liu S, Sun YP, Gao XL, Sui Y. Knowledge domain and emerging trends in Alzheimer's disease: a scientometric review based on CiteSpace analysis[J]. Neural Regeneration Research, 2019, 14(9): 1643-1650
- [16] Chen CM. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization[J]. PNAS, 2004, 101(Suppl 1): 5303-5310
- [17] McCain KW. Mapping economics through the journal literature: an experiment in journal cocitation analysis[J]. Journal of the American Society for Information Science, 1991, 42(4): 290-296
- [18] Atashgahi S, Shetty SA, Smidt H, De Vos WM. Flux, impact, and fate of halogenated xenobiotic compounds in the gut[J]. Frontiers in Physiology, 2018, 9: 888
- [19] Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 2
- [20] De Sant'Ana LP, Ribeiro DJS, Martins AMA, Dos Santos FN, Corrêa R, Almeida RDN, Eberlin MN, Maurice CF, Magalhães KG. Absence of the caspases 1/11 modulates liver global lipid profile and gut microbiota in high-fat-diet-induced obese mice[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 10: 2926
- [21] Qi Q, Liu YN, Jin XM, Zhang LS, Wang C, Bao CH, Liu HR, Wu HG, Wang XM. Moxibustion treatment modulates the gut microbiota and immune function in a dextran sulphate sodium-induced colitis rat model[J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(28): 3130-3144
- [22] Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2010, 16(15): 1908-1915
- [23] Zhang YL, Cai LT, Qi JY, Lin YZ, Dai YC, Jiao N, Chen YL, Zheng L, Wang BB, Zhu LX, et al. Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(25): 3242-3255
- [24] Sun ZM, Li JX, Dai Y, Wang WT, Shi R, Wang ZB, Ding PH, Lu QQ, Jiang H, Pei WJ, et al. Indigo naturalis alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats via altering gut microbiota[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 731
- [25] Röth D, Chiang AJ, Hu WD, Gugiu GB, Morra CN, Versalovic J, Kalkum M. Two-carbon folate cycle of commensal *Lactobacillus reuteri* 6475 gives rise to immunomodulatory ethionine, a source for histone ethylation[J]. The FASEB Journal, 2019, 33(3): 3536-3548
- [26] Gupta S, Fečkaninová A, Lokesh J, Koščová J, Sørensen M, Fernandes J, Kiron V. *Lactobacillus* dominate in the intestine of atlantic salmon fed dietary probiotics[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 9: 3247
- [27] Wu H, Rao Q, Ma GC, Yu XH, Zhang CE, Ma ZJ. Effect of triptolide on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis and gut microbiota in mice[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 10: 1652
- [28] Bolsega S, Basic M, Smoczek A, Buettner M, Eberl C, Ahrens D, Odum KA, Stecher B, Bleich A. Composition of the intestinal microbiota determines the outcome of virus-triggered colitis in mice[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 1708
- [29] Rubin DT, Huo DZ, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, Raun-Royer EP, Cohen RD, Hanauer SB, Hart J, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study[J]. Clinical

- Gastroenterology and Hepatology, 2013, 11(12): 1601-1608.e4
- [30] Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut[J]. *Blood*, 2016, 128(16): 2083-2088
- [31] Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(1): 5-14
- [32] Ni XD, Fan SX, Zhang YL, Wang ZM, Ding L, Li YS, Li JS. Coordinated hospital-home fecal microbiota transplantation via percutaneous endoscopic cecostomy for recurrent steroid-dependent ulcerative colitis[J]. *Gut and Liver*, 2016, 10(6): 975-980
- [33] Guo JZ, Li PF, Zhang K, Zhang L, Wang XL, Li L, Zhang HP. Distinct stage changes in early-life colonization and acquisition of the gut microbiota and its correlations with volatile fatty acids in goat kids[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 584742
- [34] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580
- [35] Narula N, Kassam Z, Yuan YH, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis: fecal microbiota transplantation for treatment of active ulcerative colitis[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2017, 23(10): 1702-1709
- [36] 尹硕鑫, 张涛, 卢鑫, 王舒萍, 黄旭平, 尹梦影, 杨玉伟, 毛志华, 陈远能. 粪菌移植研究的文献计量学和可视化分析[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(7): 2875-2887  
Yin SX, Zhang T, Lu X, Wang SP, Huang XP, Yin MY, Yang YW, Mao ZH, Chen YN. Bibliometric and visualized analysis of research on fecal microbiota transplantation[J]. *Microbiology China*, 2022, 49(7): 2875-2887 (in Chinese)