

基于 Web of Science 的动物皮肤微生物研究文献计量和可视化分析

潘美烨^{1,2}, 崔甄甄^{1,2}, 陈荟群^{1,2}, 陈新斌^{1,2}, 黄华苑^{*1,2}

1 广西师范大学珍稀濒危动植物生态与环境保护教育部重点实验室, 广西 桂林 541006

2 广西珍稀濒危动物生态学重点实验室, 广西 桂林 541006

潘美烨, 崔甄甄, 陈荟群, 陈新斌, 黄华苑. 基于 Web of Science 的动物皮肤微生物研究文献计量和可视化分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(11): 4736-4753.

PAN Meiye, CUI Zhenzhen, CHEN Huiqun, CHEN Xinbin, HUANG Huayuan. Bibliometric and visual analysis of research on animal skin microbiome based on Web of Science[J]. Microbiology China, 2024, 51(11): 4736-4753.

摘要: 【背景】皮肤微生物与动物的平衡状态对宿主健康至关重要。皮肤微生物影响宿主的代谢和免疫过程, 赋予宿主特定的生理功能, 反之, 皮肤结构和功能的改变也会影响微生物群落的组成。【目的】通过可视化分析近 15 年(2009–2023 年)动物皮肤微生物领域的研究文献, 探索该领域的研究现状、前沿动态及未来趋势, 为未来的研究工作提供有价值的参考。【方法】采用文献计量学方法, 利用 CiteSpace 软件对 Web of Science (WOS)核心合集数据库中动物皮肤微生物相关的文献进行可视化分析, 包括研究进程、主要研究力量、研究热点及前沿 3 个方面。【结果】自 2012 年起, 动物皮肤微生物领域的年发文量呈现波动上升趋势, 表明该领域的研究正在不断深入和发展。该领域的研究已从微生物学基础学科向多个交叉学科扩展。在全球范围内, 美国在该领域的研究实力最为突出, 形成了以高校为中心的合作网络; 而中国在该领域的发文量位居全球第三, 显示出独特的地位和重要贡献。当前的研究热点主要集中在蛙壶菌(*Batrachochytrium dendrobatidis*, Bd)、壶菌病、皮肤细菌、皮肤真菌等方面, 并且常与肠道微生物研究相结合讨论。【结论】动物皮肤微生物研究领域仍处于快速发展阶段, 具有巨大的研究潜力。备受关注的微生物多样性、皮肤疾病、宿主健康、免疫防御等经典话题, 在今后仍会是该领域研究的重点发展方向。

关键词: 动物皮肤微生物; CiteSpace; 文献计量分析; 可视化分析

资助项目: 国家自然科学基金(31860609); 广西自然科学基金(2023GXNSFAA026501); 广西研究生教育创新计划(YCSW2023152)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31860609), the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (2023GXNSFAA026501), and the Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCSW2023152).

*Corresponding author. E-mail: hhy-121@163.com

Received: 2024-02-27; Accepted: 2024-03-14; Published online: 2024-04-07

Bibliometric and visual analysis of research on animal skin microbiome based on Web of Science

PAN Meiye^{1,2}, CUI Zhenzhen^{1,2}, CHEN Huiqun^{1,2}, CHEN Xinbin^{1,2}, HUANG Huayuan^{*1,2}

1 Key Laboratory of Ecology of Rare and Endangered Species and Environmental Protection, Ministry of Education, Guangxi Normal University, Guilin 541006, Guangxi, China

2 Guangxi Key Laboratory of Rare and Endangered Animal Ecology, Guilin 541006, Guangxi, China

Abstract: **[Background]** The balance between skin microbiome and animals is crucial for the health of the hosts. Skin microbiome affects the metabolic and immune processes of the host, endowing the host with specific physiological functions. Changes in the structure and function of the skin can affect the composition of the skin microbiome. **[Objective]** To explore the research progress, frontiers, and prospects in animal skin microbiome and shed light on the future research by visual analysis of articles in the field published during 2009–2023. **[Methods]** We employed CiteSpace to visually analyze the articles about animal skin microbiome published in the Web of Science (WOS) core collection from three aspects: research progress, main research strength, and research hotspots and frontiers. **[Results]** Since 2012, the annual number of publications in animal skin microbiome has risen with fluctuations, indicating that research in this field has been deepening and advancing. The research in this field has expanded from the basic discipline microbiology to interdisciplinary fields. Globally, the United States had the most prominent research strength in this field, forming a collaborative network centered on universities. China ranked third in the world in terms of publications, demonstrating unique status and significant contributions. The available studies in this field mainly focused on *Bartrachochytrium dendrobatidis*, chytridiomycosis, skin bacteria, skin fungi, etc., and often took gut microbiota into account. **[Conclusion]** The research on animal skin microbiome is still experiencing rapid development and has giant research potential. Classic topics such as microbial diversity, skin diseases, host health, and immune defense will still be key research directions in the future.

Keywords: animal skin microbiome; CiteSpace; bibliometric analysis; visual analysis

皮肤是动物与外界环境间的物理屏障器官，可抵御病原生物和异物入侵，也是一个生态系统，具有大部分无害的微生物，存在着极高多样性的微生物群落^[1]。宿主和皮肤微生物区系之间的平衡状态通常有助于维持宿主的健康^[2]。皮肤微生物对宿主的代谢和免疫过程具有重要影响，赋予宿主一定的生理功能；它们是宿主抵御病原体第一道防线的组成部分，能

分泌抗菌代谢物，促进宿主皮肤上化学屏障的形成^[3]。此外，皮肤微生物还有助于训练宿主的免疫系统，使其能够更有效地对抗病原微生物，在皮肤发挥相关的保护功能时必不可少^[4-5]。然而，皮肤结构功能的改变也会影响微生物群落的组成，如当皮肤受伤或发炎时，屏障功能受损，其表面的物理和化学环境会发生改变，微生物群落的组成可能会发生显著变化，表现

为某些微生物种类的过度生长或减少^[6-7]。大多数皮肤微生物对宿主有益，但部分皮肤微生物可能会对动物的生命健康造成威胁，如蛙壶菌(*Batrachochytrium dendrobatidis*, Bd)已成为全球两栖动物数量急剧减少的主要原因之一^[8]；金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)常定殖在人类和哺乳动物皮肤上，引起多种疾病^[9-10]。因此，深入研究动物皮肤微生物对于促进动物健康具有重要意义。

CiteSpace软件具备先进的数据处理系统及强大的可视化功能，涵盖结构性和时间性指标，确保高精确度的数据呈现^[11-12]。研究人员常借助这些指标对特定领域的研究热点及前沿进行深入地评估与分析，从而及时把握相关领域的研究动态、最新进展与发展趋势^[11-12]。因此，CiteSpace知识图谱凭借其优势，在各类科学领域的文献综述撰写中得到广泛应用，如在生物医学^[13-14]、生物生态学^[15-17]、环境科学^[18-19]等领域的前沿研究。

目前针对皮肤微生物的文献计量学分析主要以人类为研究主体，数量相对较少。这些研究致力于梳理并归纳人体皮肤微生物群的相关研究热点及其未来的发展趋势，探讨了当前微生物群落与过敏性疾病之间的关联性，包括其总体特征、研究热点、发展脉络以及新的研究方向等方面的内容^[11,20]。然而，当前对动物皮肤微生物相关研究的计量学分析较为稀缺，因此，本研究采用CiteSpace软件构建知识图谱，将动物皮肤微生物近15年的相关研究成果进行可视化分析，指出在动物皮肤微生物研究领域的热点与前沿，为深入了解该领域研究现状、前沿动态及发展趋势提供参考。

1 材料与方 法

1.1 数据来源

Web of Science 核心合集(Web of Science

Core Collection, WOSCC)是世界上最具影响力的基于引文的数据库，涵盖全面的研究类型，并被广泛用于文献计量分析^[21]。本研究基于WOSCC进行文献的选择和检索，将相关皮肤微生物的英文检索词(表1)整合到WOS主题检索式，检索日期范围设为2009-01-01–2023-12-31，

表1 文献检索词

Table 1 Literature query terms

序号 Number	文献检索词 Literature query terms
1	Skin bacteria
2	Skin bacterial communities
3	Skin commensal bacteria
4	Skin commensal microbiome
5	Skin fungi
6	Skin fungus
7	Skin fungus communities
8	Skin microbes
9	Skin microbial communities
10	Skin microbiome
11	Skin microbiota
12	Skin microecology
13	Skin probiotics
14	Skin symbiotic microbiota
15	Skin virus
16	Dermatophyte
17	Epidermal bacteria
18	Epidermal bacterial communities
19	Epidermal commensal bacteria
20	Epidermal commensal microbiome
21	Epidermal fungi
22	Epidermal fungus
23	Epidermal fungus communities
24	Epidermal microbes
25	Epidermal microbial communities
26	Epidermal microbiome
27	Epidermal microbiota
28	Epidermal microecology
29	Epidermal probiotics
30	Epidermal symbiotic microbiota
31	Epidermal virus

初步检索得到 4 689 条结果, 再对语种为英语且文章类型为研究型或综述型的文献进一步精练^[22]。考虑本研究聚焦于动物皮肤微生物的相关研究, 需排除涉及人类的文献, 但初步检索结果中包含大量属于人类传染病、人类医学、人类皮肤科等领域的文献, 因此, 经过人工筛选和去重, 最终筛选出 434 篇目标文献。这些文献的关键词、标题、摘要和正文部分均明确涉及动物皮肤微生物的相关内容。因此, 最终将 434 篇目标文献作为本研究分析的数据来源, 导出记录的格式为纯文本研究件, 记录内容包括全记录与引用的参考文献。

1.2 分析方法

本研究运用 CiteSpace 软件(v6.2.R7), 以及结合 WOS 数据库自带的检索结果分析和引文报告, 对动物皮肤微生物领域文献的发文量、学科类别、国家(地区)、机构分布、施引与共被引、关键词等构建可视化知识图谱, 从而掌握该领域的研究进程、主要研究力量、研究热点、前沿及未来发展趋势等^[22-23]。在 CiteSpace 知识图谱中, 节点的大小与其活跃程度呈正相关,

并且两个节点之间的距离也与它们之间的关联紧密程度成正比; 此外, 中介中心性是衡量一个节点在整个网络中发挥重要作用大小的关键指标, 节点的中介中心性越高, 在网络中的重要作用越强, 影响力越大^[24-25]。本研究所绘制的图谱中, 节点以年轮形式显示时, 其中年轮的颜色变化用于突显不同年份的活跃程度, 当节点的最外层显示紫色外圈, 表示这些节点具有较高的中介中心性^[24]。

2 结果与分析

2.1 研究进程分析

2.1.1 发文量统计分析

2009–2023 年, 相关动物皮肤微生物领域的英文发文量总体随着时间呈上升趋势, 近 10 年来有小幅波动(图 1)。2009–2011 年相关研究数量极少, 自 2012 年起相关研究有明显增加, 2017 年出现陡增, 发文量为 2016 年的 2 倍, 随后 3 年虽有下降但数量较稳定。自 2020 年起, 年发文量持续小幅增长, 2023 年的发文量最大(67 篇), 目前表现出稳步上升的趋势。

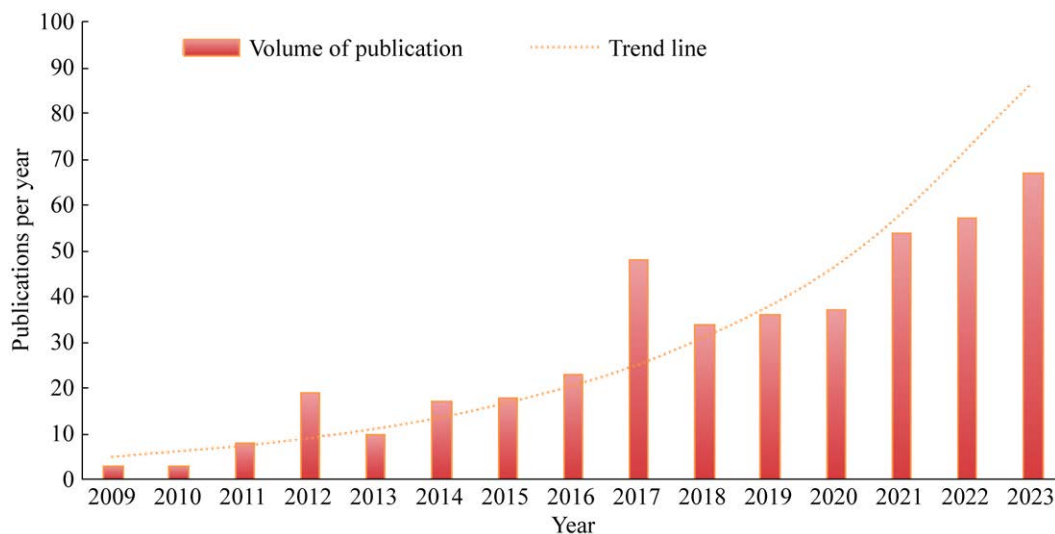


图 1 年度发文量及趋势

Figure 1 Annual volume of publication and trend.

2.1.2 文献施引与被引分析

WOSCC 数据库引文报告显示, 该研究领域的 434 篇文献, 施引文献合计 4 487 篇, 被引频次合计 10 739 次, 篇均被引频次为 24.74 次。

4 487 篇施引文献中有 4 225 篇来自 WOSCC, 文献类型包括研究型文献 3 548 篇、综述型文献 598 篇、其他类型文献 79 篇; 涉及研究方向 93 个; 来自 133 个国家或地区, 发达国家贡献较大, 美国(1 571 篇)最高, 中国(753 篇)其次, 德国(326 篇)第三。

结合发文量和文献被引频次看(图 2), 自 2013 年起, 该领域的文献被引频次开始有明显的增幅, 随后持续增长; 2016–2017 年, 这 2 个指标都经历了显著的上升, 表明学者们在该时期对于动物皮肤微生物领域的关注度有所提高。

被引频次最高的 3 篇文章(表 2)具有共同的特征, 均深入研究了动物皮肤微生物群的结构特点、影响因素以及与环境的相互关系。它们的高被引情况, 充分说明这些研究内容在该领域中具有极高的影响力, 作出了突出的贡献且受到广泛的认可和关注。这些研究成果不仅具有重要的参考价值, 而且在未来的研究中仍将

发挥积极的引领作用。

Kueneman 等于 2014 年发表在 *Molecular Ecology* 杂志的 *The amphibian skin-associated microbiome across species, space and life history stages*^[26]一文被引频次最高, 自 2014–2023 年合计被引 261 次, 并且在 2017 年期间达到峰值(40 次), 涵盖了生物化学与分子生物学、环境科学与生态、进化生物学等多个学科领域。该研究揭示了影响其皮肤微生物群的主要因素是两栖动物的物种差异和发育阶段, 皮肤细菌群落在变态过程中进行重组的同时使得寄主的免疫功能也发生变化, 而环境则是影响皮肤细菌群落的次要因素^[26]。

共被引文献之间存在一定的相似性, 通过共被引文献可视化, 将每篇文献视为一个节点, 如果两篇或多篇参考文献被同一篇其他文献引用, 它们之间通过连线连接, 形成共被引关系^[25]。在生成的共被引文献共现图谱(图 3)中, 共有节点 614 个, 连线 2 455 条, 网络密度为 0.013。图 3 显示, 2014–2016 年发表的文献的共被引频次较高, 这些文献主要探讨了影响宿主皮肤微生物群落动态的因素^[26,28], 表明在这个时期,

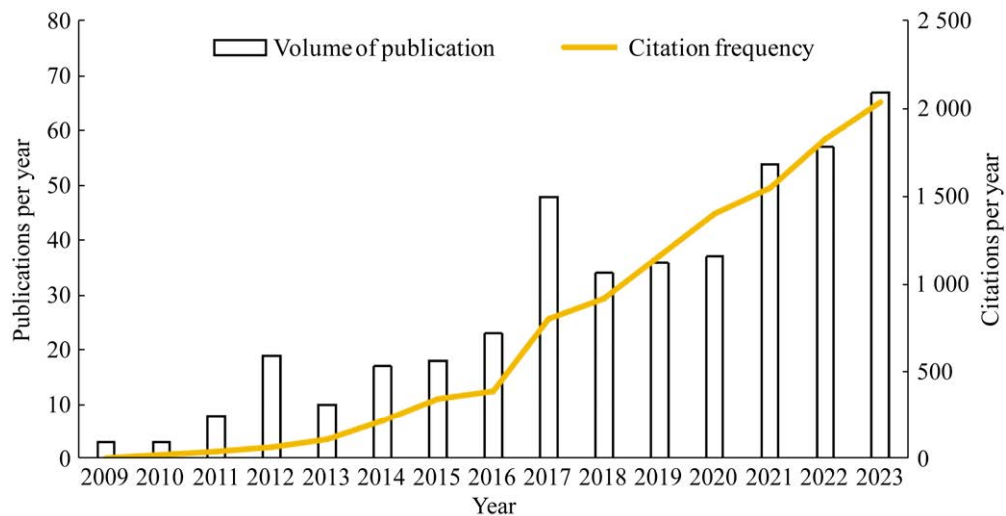


图 2 发文量和被引频次

Figure 2 Volume of publication and citation frequency.

表 2 被引频次前 3 的文献信息

Table 2 Literature information for the top three of citation frequency

序号 Number	文献题目 The literature topic	来源期刊 Source journal	发表年份 Publication year	总被引频次 Total citation frequency	最高被引年份(频次) Maximum cited year (frequency)
1	The amphibian skin-associated microbiome across species, space and life history stages ^[26]	<i>Molecular Ecology</i>	2014	261	2017 年(40)
2	Microbiome evolution along divergent branches of the vertebrate tree of life: what is known and unknown ^[27]	<i>Molecular Ecology</i>	2016	256	2022 年(52)
3	Microbial community dynamics and effect of environmental microbial reservoirs on red-backed salamanders (<i>Plethodon cinereus</i>) ^[28]	<i>Isme Journal</i>	2014	228	2017 年(33)

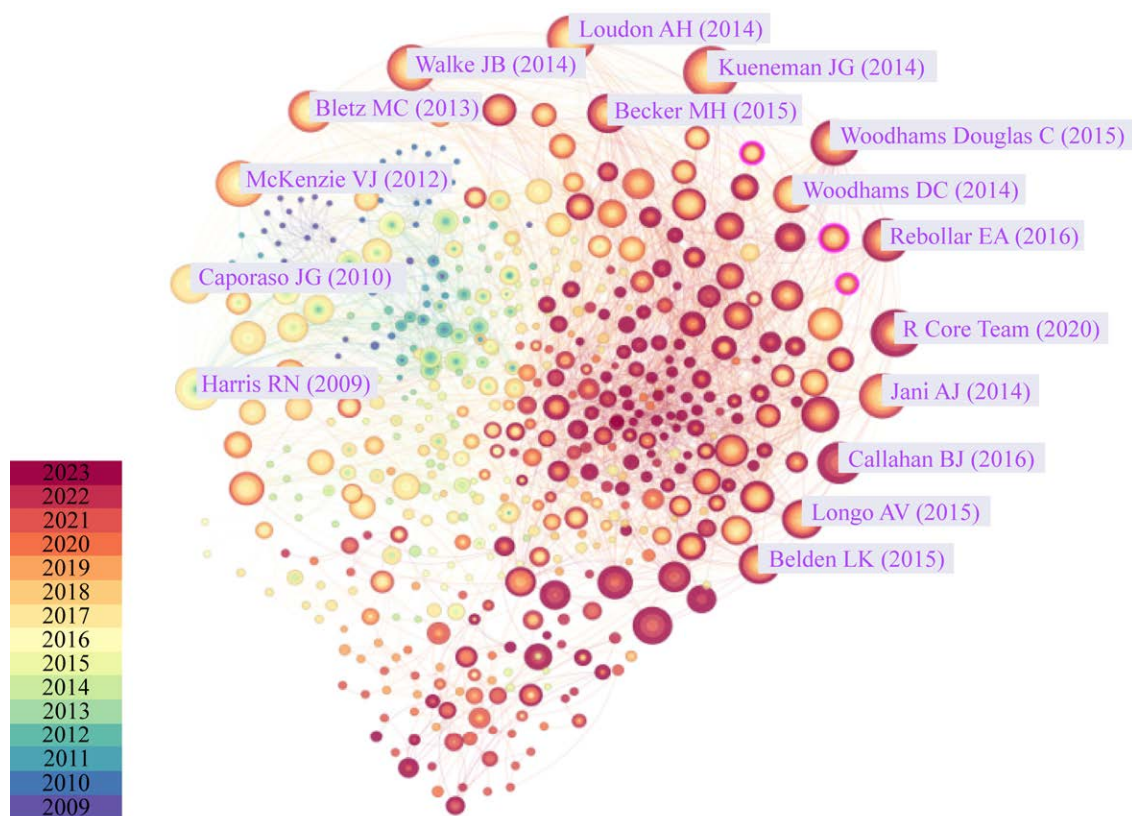


图 3 共被引文献共现图谱

Figure 3 Co-referenced literature co-occurrence map.

该领域已经取得了一些重要的研究成果，具有较大的参考价值。另外，部分较新发表的文献虽然共被引频次较低，但可能代表着新兴的研究领域，随着时间的推移有可能在未来发展成

为热门的研究方向。

2.2 主要研究力量分析

2.2.1 学科类别

分析相关研究的学科类别，有助于学者了

解该领域的学科分布特征。WOSCC 的分析检索结果显示(图 4), 相关研究覆盖了 38 个学科类别, 其中微生物学方向的发文量最为突出, 达到 176 篇, 环境科学生态学次之, 发文 124 篇。此外, 还有兽医学、科学技术、海洋淡水生物学、进化生物学等学科。这些数据表明, 目前该领域的研究成果主要集中在微生物学的基础学科及环境生态学领域。然而, 多学科的综合研究仍有待进一步拓展和深化。

2.2.2 国家(地区)和机构

为了解哪些国家(地区)和机构在动物皮肤微生物研究领域中的贡献情况, 进行了可视化共现分析。

WOSCC 检索结果分析显示, 发文量最高的 10 个国家(地区)中(表 3), 美国发文量为 221 篇, 约占总发文量的 50.92%, 居全球第一; 其次为德国, 共 39 篇, 其发文量约为美国约 17.6%; 中

国发文量为 38 篇, 约占总发文量的 8.76%, 位列第三。在国家(地区)共现图谱中(图 5), 共有 65 个节点即国家(地区), 节点间连线 201 条, 网络密度为 0.096 6。节点的大小代表发文数量的多少, 连线数量表明国家之间的合作关系密切程度。结果表明, 发文量越高的国家与其他国家的合作越密切。在发文量前 10 的国家中, 美国、德国、中国、西班牙、法国的中介中心性较高, 影响力较大。中国发文量位居全球第三, 位于发展中国家之首, 同时是发文量前 10 的国家中唯一的亚洲国家。这一事实突显了中国在动物皮肤微生物研究领域的独特地位和重要影响力。

该领域的文献来自 760 个机构, 发文量最高的前 10 个机构全部来自美国。其中, 加利福尼亚大学系统(University of California System)、史密森研究院(Smithsonian Institution)和弗吉尼亚理工学院暨州立大学(Virginia Polytechnic Institute

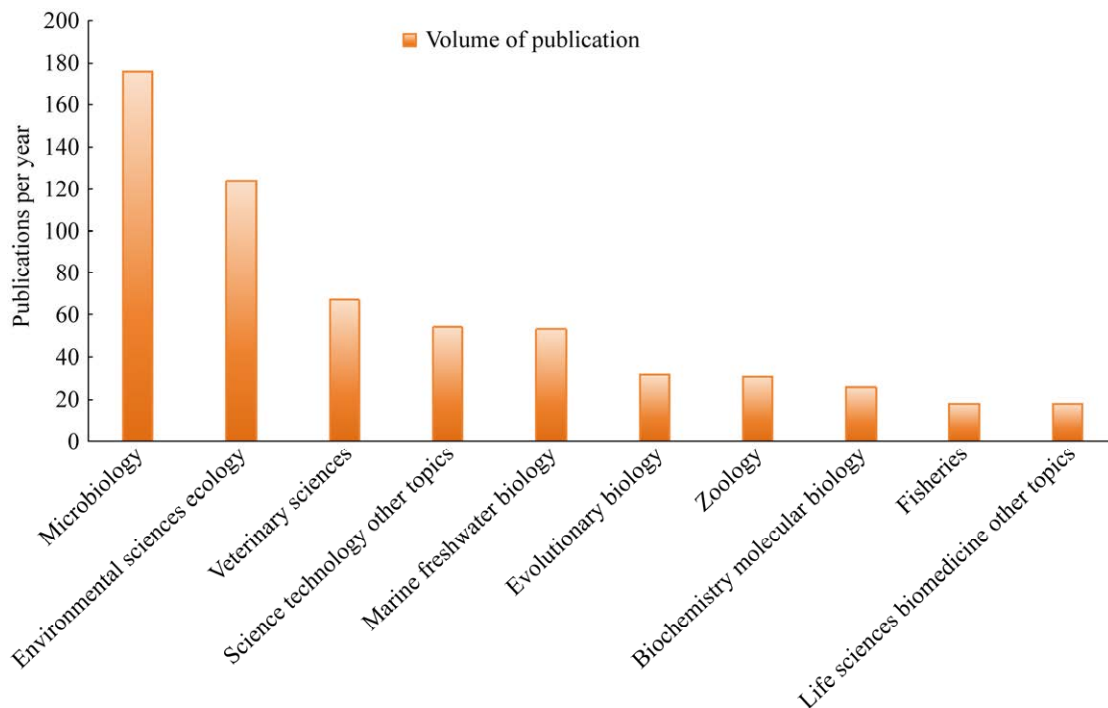


图 4 前 10 学科类别相应发文量

Figure 4 The corresponding publication volume of the top 10 subject categories.

表 3 发文量前 10 的国家(地区)

Table 3 The publication volume of the top 10 countries (regions)

序号 Number	国家(地区) Countries (regions)	发文量 Publication volume	占比 Proportion (%)
1	美国 USA	221	50.92
2	德国 Germany	39	8.99
3	中国 China	38	8.76
4	加拿大 Canada	27	6.22
5	英国 England	27	6.22
6	澳大利亚 Australia	26	5.99
7	巴西 Brazil	25	5.76
8	西班牙 Spain	20	4.61
9	法国 France	18	4.15
10	巴拿马 Panama	17	3.92

and State University), 分别位列前三, 相应发文量分别为 44、35、34 篇(表 4)。机构共现图谱中显示(图 6), 共有 261 个节点即发文机构, 节点间连线 748 条, 网络密度为 0.022, 各节点之间连接紧密, 表明许多机构之间具有密切合作。在发文量前 15 的机构中, 加利福尼亚大学系统(University of California System)、史密森学会

(Smithsonian Institution)、加州州立大学系统(California State University System)的中介中心性较高, 在该领域较为领先。

综上, 结合发文国家及机构的分析结果, 在动物皮肤微生物研究领域中, 美国为全球最主要的研究力量, 我国在发展中国家中处于领先地位。

2.3 研究热点及前沿分析

关键词表明对研究内容的高度概括和精练, 当某个关键词出现频率较高时, 说明该关键词所代表的研究内容得到广泛的关注^[29]。通过分析关键词, 能够了解该领域的研究热点变化甚至预测未来的研究热点, 从而为研究人员提供参考, 本研究对关键词进行了多种可视化分析, 包括共现、聚类、时间线和突现分析^[30]。

2.3.1 关键词共现分析

本研究对动物皮肤微生物领域的关键词建立共现图谱(图 7), 共有 374 个节点即关键词, 节点连线 1 603, 网络密度 0.023。结果显示, 自 2009 年以来, 对动物皮肤微生物的研究主要围绕“多样性(diversity)”“蛙壶菌 Bd”“壶菌病

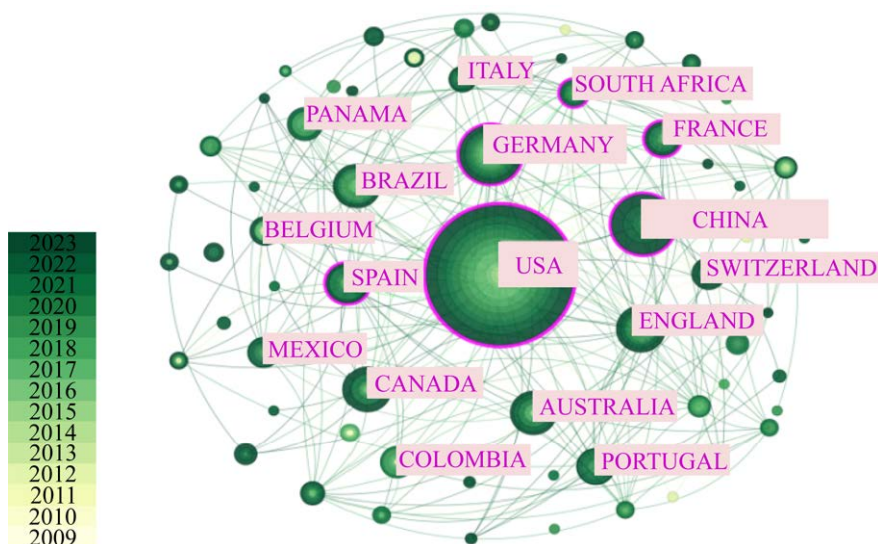


图 5 发文国家(地区)共现图谱

Figure 5 Publishing countries (regions) co-occurrence map.

表 4 发文量前 10 的机构

Table 4 The publication volume of the top 10 institutions

序号 Number	机构 Institution	发文量 Publication volume	占比 Proportion (%)
1	加州大学系统 University of California System	44	10.14
2	史密森学会 Smithsonian Institution	35	8.07
3	弗吉尼亚理工学院暨州立大学 Virginia Polytechnic Institute and State University	34	7.83
4	马萨诸塞大学系统 University of Massachusetts System	29	6.68
5	马萨诸塞大学波士顿分校 University of Massachusetts Boston	28	6.45
6	詹姆斯·麦迪逊大学 James Madison University	26	5.99
7	加州州立大学系统 California State University System	22	5.07
8	科罗拉多大学系统 University of Colorado System	21	4.84
9	史密森尼国家动物园保护生物学研究所 Smithsonian National Zoological Park Conservation Biology Institute	20	4.61
10	科罗拉多大学博尔德分校 University of Colorado Boulder	20	4.61

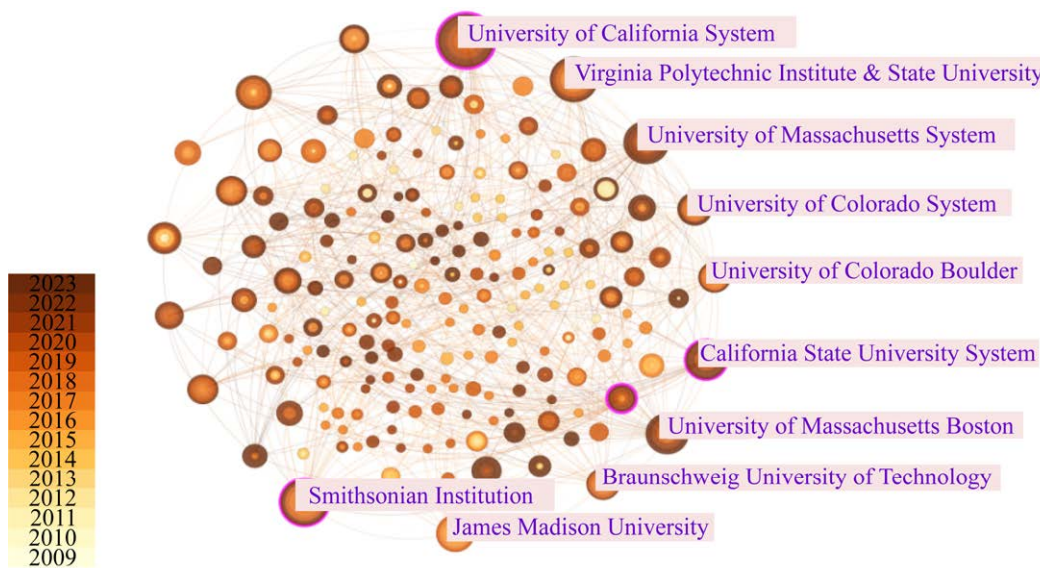


图 6 发文机构共现图谱

Figure 6 Publishing institution co-occurrence map.

(chytridiomycosis)” “皮肤细菌(cutaneous bacteria)”等关键词展开，这些关键词反映了该领域的研究重点和发展趋势。

自 2011 年开始出现的“多样性(diversity)”一词为最高频关键词(表 5)，表明其在该领域极受关注且被频繁讨论。随着分子生物学技术和生物信息学的进步，微生物多样性的研究得

到了极大的拓展，尤其在微生物多样性的分布格局与维持、群落构建机制以及生态功能等方面^[31]。在针对动物皮肤微生物群落特征的研究中，研究者常利用微生物多样性的变化分析宿主皮肤微生物特征与环境因素之间的关系^[32]，或用于揭示皮肤微生物特征与宿主健康状态的联系等^[33]。

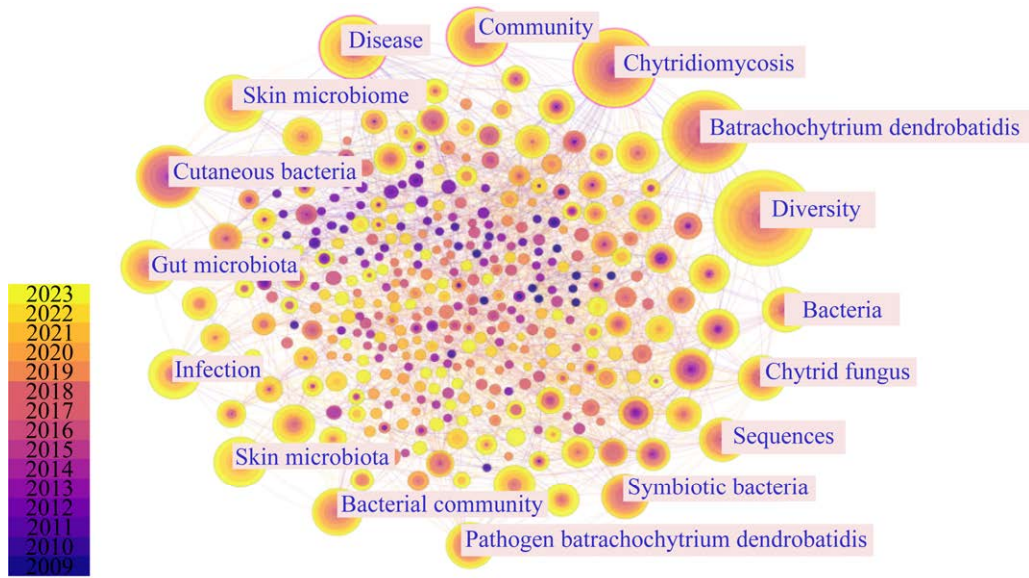


图 7 文献关键词共现图谱
Figure 7 Literature keywords co-occurrence map.

表 5 高频关键词分布情况(前 15)
Table 5 Distribution of high frequency keywords (top 15)

序号 Number	频度 Frequency	年份 Year	关键词 Keyword
1	149	2011	多样性 Diversity
2	116	2009	蛙壶菌 <i>Batrachochytrium dendrobatidis</i>
3	107	2009	壶菌病 Chytridiomycosis
4	67	2009	皮肤细菌 Cutaneous bacteria
5	65	2009	疾病 Disease
6	58	2014	群落 Community
7	54	2014	皮肤微生物组 Skin microbiome
8	49	2014	肠道微生物群 Gut microbiota
9	43	2012	传染 Infection
10	43	2017	皮肤微生物群 Skin microbiota
11	39	2013	细菌群落 Bacterial community
12	39	2009	蛙壶菌病原体 Pathogen <i>Batrachochytrium dendrobatidis</i>
13	37	2014	共生细菌 Symbiotic bacteria
14	34	2012	细菌 Bacteria
15	34	2012	壶菌 Chytrid fungus

在前 15 个高频关键词中，相关壶菌的关键词含有 4 个，并且“壶菌病 chytridiomycosis”为中心性最高关键词(0.12) (表 6)，说明壶菌及其引发的疾病在动物皮肤研究中具有极高的关注

度和重要的研究意义，为该领域的研究重点和热点之一。“蛙壶菌”是对两栖动物致命的皮肤真菌病原体，感染蛙壶菌已成为导致两栖动物死亡的主要原因^[9,34-35]，而两栖动物壶菌病的暴

发通常与宿主皮肤菌群结构密切相关^[36]。例如, 溪畔钝口螈(*Ambystoma rivulare*)壶菌感染的情况和皮肤菌群的组成高度相关, 其皮肤菌群丰度和抑制壶菌菌群的相对丰度均与壶菌感染程度呈负相关^[37]。蛙壶菌及其引发的疾病受到的广泛关注, 也从侧面说明了两栖动物作为动物皮肤微生物领域高度关注的研究对象。

前 15 个高频关键词和前 15 个高中心性关键词(表 5、表 6)均主要涉及皮肤微生物群落、多样性、壶菌、疾病、肠道微生物等多个维度。这些话题在该领域研究中具有紧密联系, 时常在探讨皮肤微生物与宿主疾病、宿主健康之间的关系中体现, 如 Belden 等^[38]通过分析巴拿马 3 种野生蛙类皮肤共生菌的群落结构, 深入探讨皮肤共生菌群落结构与其在壶菌病抗性中的功能之间的潜在联系。

表 6 高中心性关键词分布情况(前 15)

Table 6 Distribution of high betweenness centrality keywords (top 15)

序号 Number	中心性 Betweenness centrality	年份 Year	关键词 Keyword
1	0.12	2009	壶菌病 Chytridiomycosis
2	0.12	2009	疾病 Disease
3	0.10	2009	蛙壶菌 Bd
4	0.10	2014	群落 Community
5	0.10	2016	机制 Patterns
6	0.09	2014	测序 Sequence
7	0.09	2009	新发传染病 Emerging infectious disease
8	0.09	2009	两栖动物减少 Amphibian declines
9	0.08	2011	多样性 Diversity
10	0.08	2012	细菌 Bacteria
11	0.08	2012	皮肤细菌 Skin bacteria
12	0.08	2009	生态学 Ecology
13	0.08	2014	肠道微生物组 Gut microbiome
14	0.08	2010	猫科动物 Cats
15	0.07	2014	肠道微生物群 Gut microbiota

另外, “肠道微生物群(gut microbiota)”既为高频关键词又具较高中心性, 表明该关键词与皮肤微生物研究具有紧密联系。与皮肤相似, 肠道微生物同样与免疫系统协同工作, 对于保护宿主免受病原体的侵害至关重要, 并且动物肠道结构变化也与肠道共生微生物群的改变紧密相关; 此外, 通过比较皮肤菌群与肠道菌群, 可以更全面地了解微生物组与宿主之间的互动如何影响宿主健康^[39-40]。因此, 在动物皮肤微生物的相关研究中, 常将皮肤微生物与肠道微生物结合在一起共同探讨。例如, 在一项关于 4 种野生蛙类动物共生微生物群落季节动态的研究中, 作者探讨了宿主的行为和生活环境如何在外部(皮肤上)及内部(胃和肠道中)影响它们的共生微生物群^[41]; 此外, Santos 等^[42]将马达加斯加具有入侵性的黑眶蟾蜍(*Duttaphrynus melanostictus*)与本地物种非洲绿纹蛙(*Ptychadena mascareniensis*)的皮肤细菌和肠道细菌群落特征分别进行比较, 发现两者的皮肤细菌多样性存在差异而肠道细菌无差异, 还进一步讨论了微生物多样性与宿主适应能力的相关性。

2.3.2 关键词聚类和时间线分析

应用对数似然比算法(log-likelihood ratio, LLR)对关键词进行聚类分析^[11,23]。聚类图谱中, 聚类模块值(modularity, Q 值)大于 0.3 表明聚类结构显著, 平均轮廓值(silhouette, S 值)大于 0.7 表征聚类效果的合理性, 聚类编号数字越小, 代表该聚类下的文献研究越多, 规模越大^[12,23]。本研究对检索的文献通过关键词聚类运算可得到 23 个类别, 可视化结果显示(图 8), $Q=0.448$ 6 (>0.3), $S=0.759$ 0 (>0.7), 表征聚类显著且结果有效。本研究在图 8 中显示了前 8 个聚类明显的模块, 主要包括“#0 蛙壶菌(*Batrachochytrium dendrobatidis*)” “#1 皮肤真菌(Dermatophytes)” “#2 肠道微生物组(gut microbiome)” “#3 抗菌肽

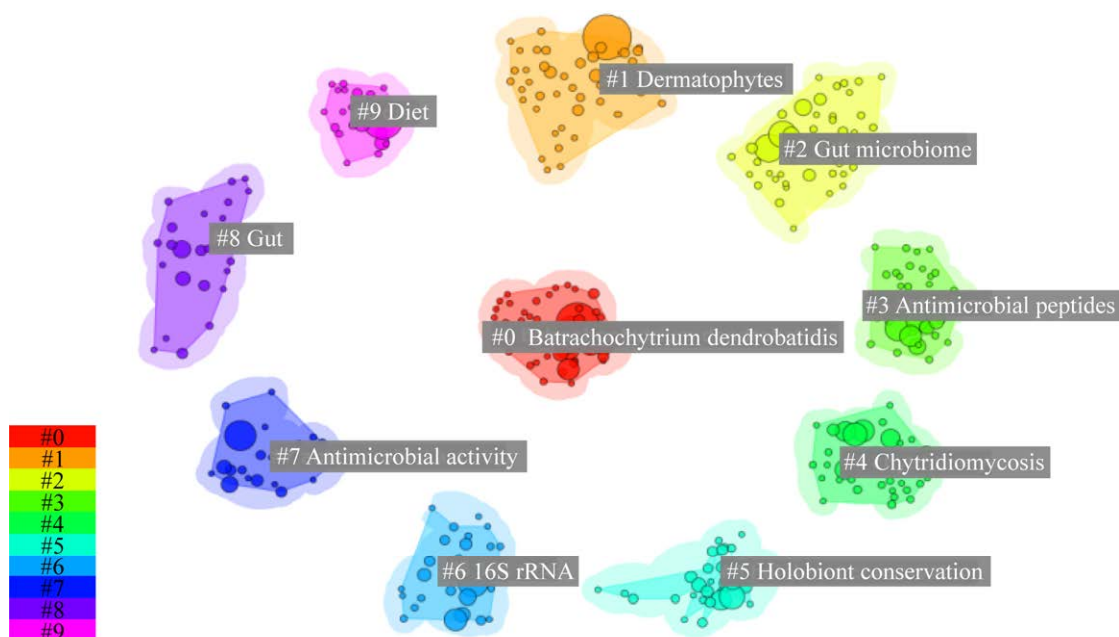


图 8 文献关键词聚类图谱

Figure 8 Literature keywords clustering map.

(antimicrobial peptides)” “#4 壶菌病 (chytridiomycosis)”等 10 个主题(图 8)。

将关键词聚类图谱(图 8)和时间线图(图 9)结合分析,在该领域的研究初期即 2009–2011 年,研究人员开始关注影响动物健康的皮肤真菌、壶菌、抗菌活性等几个主题,其中“蛙壶菌”“壶菌病(chytridiomycosis)”“多样性(diversity)”“疾病(disease)”等是从早期一直持续至 2023 年的高频词关键词,影响力较大。

相对新兴的研究主题是自 2014 年前后出现的“16S rRNA”。随着 16S rRNA 基因扩增子测序技术的发展,利用该技术的相关研究发文量在 2013 年前后迅速增长^[43],同时在动物皮肤微生物领域的应用也包括其中。因此,在该时期的皮肤微生物研究中,“16S rRNA”得到了高度关注和流行,广泛应用于鱼类^[44]、两栖类^[45-46]、哺乳类^[47]等动物皮肤微生物菌群结构和多样性的研究中,探讨微生物的组成以及与宿主的关系。在该主题下,频次最高的关键词“测序

(sequence)”一词,自 2014 年出现后持续具有一定热度,表明测序技术成为探索动物皮肤微生物的重要研究方法。随着测序技术的进步,微生物群的研究得以快速发展,从而能够更全面地了解微生物群体的组成^[48-49]。

总体上看,“蛙壶菌(Bd)”“肠道微生物组(gut microbiome)”“壶菌病(chytridiomycosis)”“全生物体保护(holobiont conservation)”等均为从早期至 2023 年受到持续关注的经典主题,可见,动物皮肤微生物与宿主之间的关系、动物皮肤健康和生物保护都是在该领域引起长期关注的研究方向,这些主题在该领域未来的研究中仍具有一定代表性。

2.3.3 关键词突现分析

CiteSpace 可探测文献关键词在某一段时间出现较大的变化情况即关键词突现,将某一个主题词、关键词出现或暴发的情况可视化,进而反映研究发展的前沿和趋势^[12]。本研究根据突现程度提取了前 15 个突现关键词,分别按突

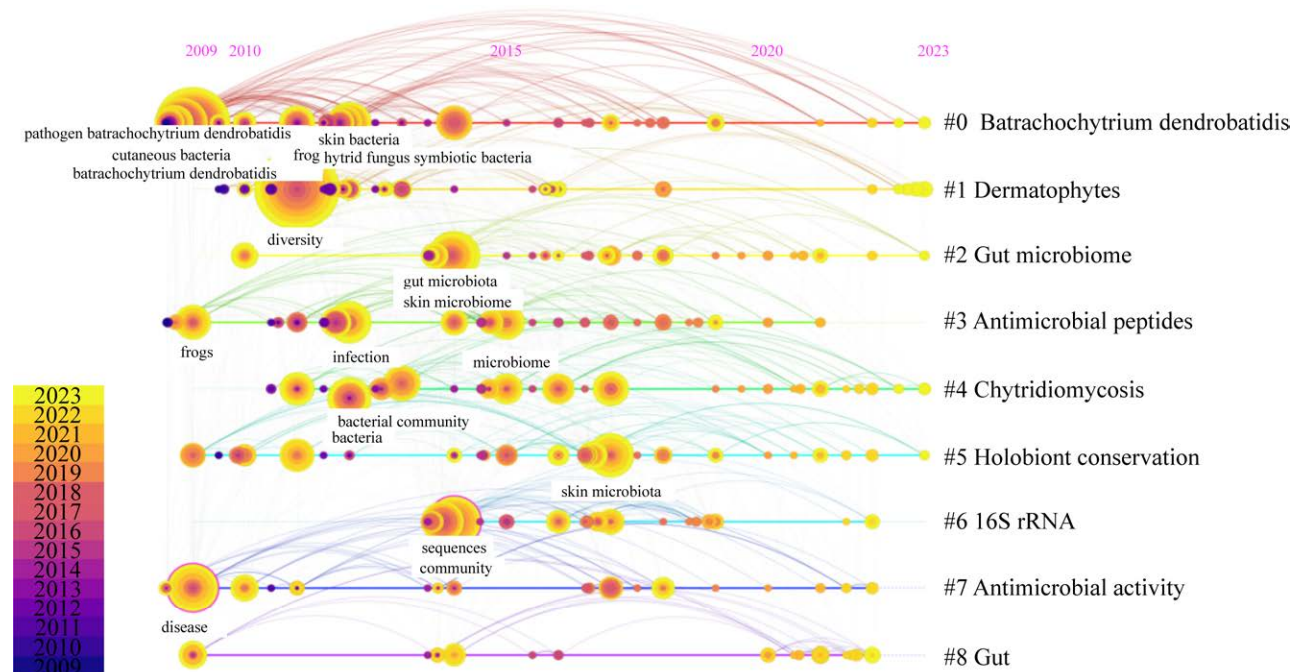


图9 文献关键词时间线图

Figure 9 Literature keywords timeline map.

现强度、突现持续时间和突现开始时间由高到低进行排序(图 10), 蓝色段表示该关键词出现年份, 红色段表示该关键词高度活跃年份。

其中突现强度最高的热点关键词为“皮肤细菌(cutaneous bacteria)” (strength=4.79), 2009 年出现, 在 2013–2015 年暴发(图 10A), 可见, 相关皮肤细菌的研究在此期间成为了流行话题。

突现强度较强且持续时间较长的关键词主要集中在 2009–2017 年, 如“新发传染病(emerging infectious disease)”“抗菌肽(antimicrobial peptides)”“皮肤细菌(skin bacteria)”“免疫防御(immune defenses)”。其中, “新发传染病(emerging infectious disease)”一词自 2009 年开始出现并暴发, 持续活跃 5 年, 为最早突现且持续活跃时间最长的关键词(图 10B)。这些话题具有强烈的暴发性及较长的持续时间, 几乎都与宿主的健康和疾病密切相关, 这表明学者们正试图从皮肤微生物这一微

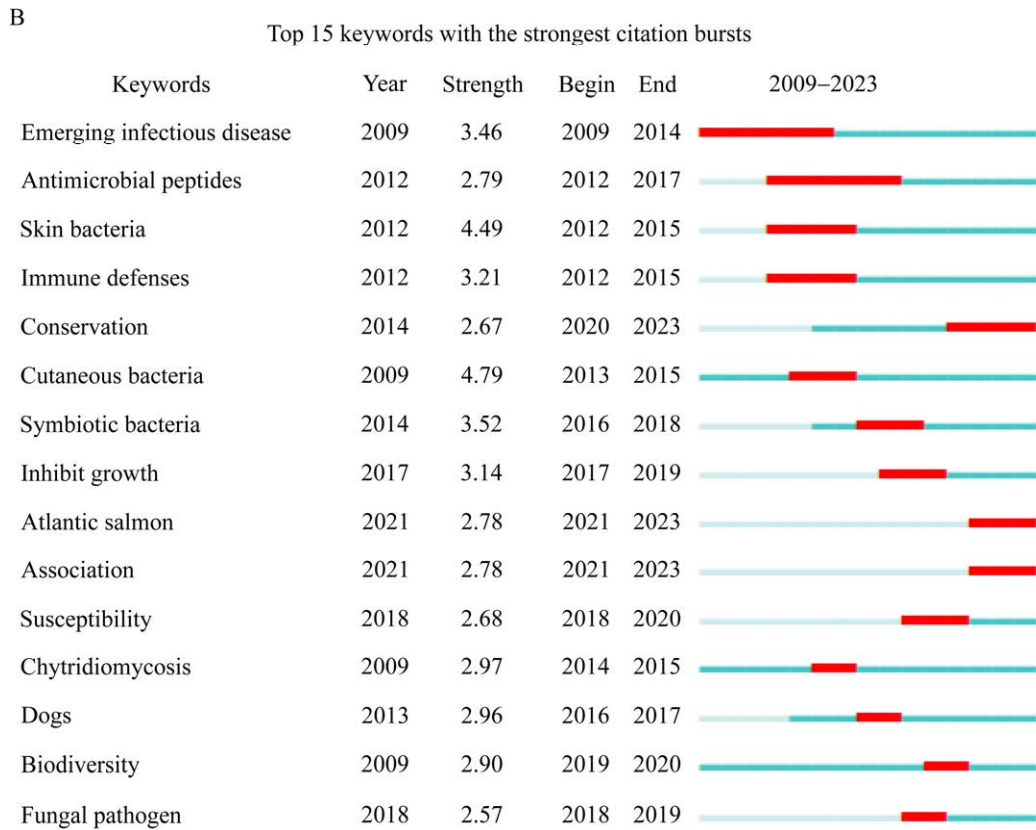
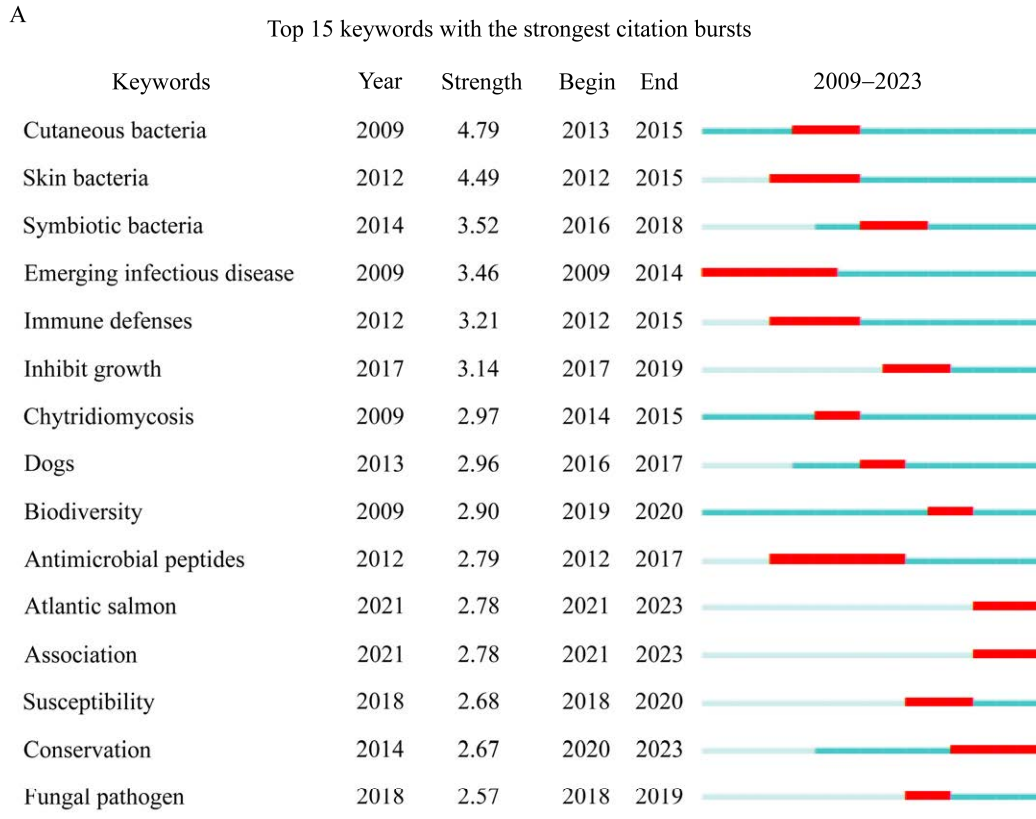
观层面深入探讨动物健康和动物保护问题。

一些较为新兴的关键词, 如“保护(conservation)”“大西洋鲑鱼(Atlantic salmon)”“关联(association)”等, 突现时间较晚且持续至 2023 年, 表现出持续活跃的趋势(图 10C)。这些关键词代表了该领域目前的前沿话题, 并且未来有可能成为热门的研究方向。

3 讨论与结论

本研究基于 2009–2023 年收录于 WOSCC 数据库中与动物皮肤微生物相关的检索文献数据记录、分析检索结果、引文报告, 以及通过 CiteSpace 软件对检索文献数据进行计量和可视化分析, 对该领域的研究进程、主要研究力量、研究热点、前沿及未来发展方向等进行了探讨。

从研究进程上看, 近 15 年来关于动物皮肤微生物的研究呈现出稳步上升的趋势。2009–2011 年



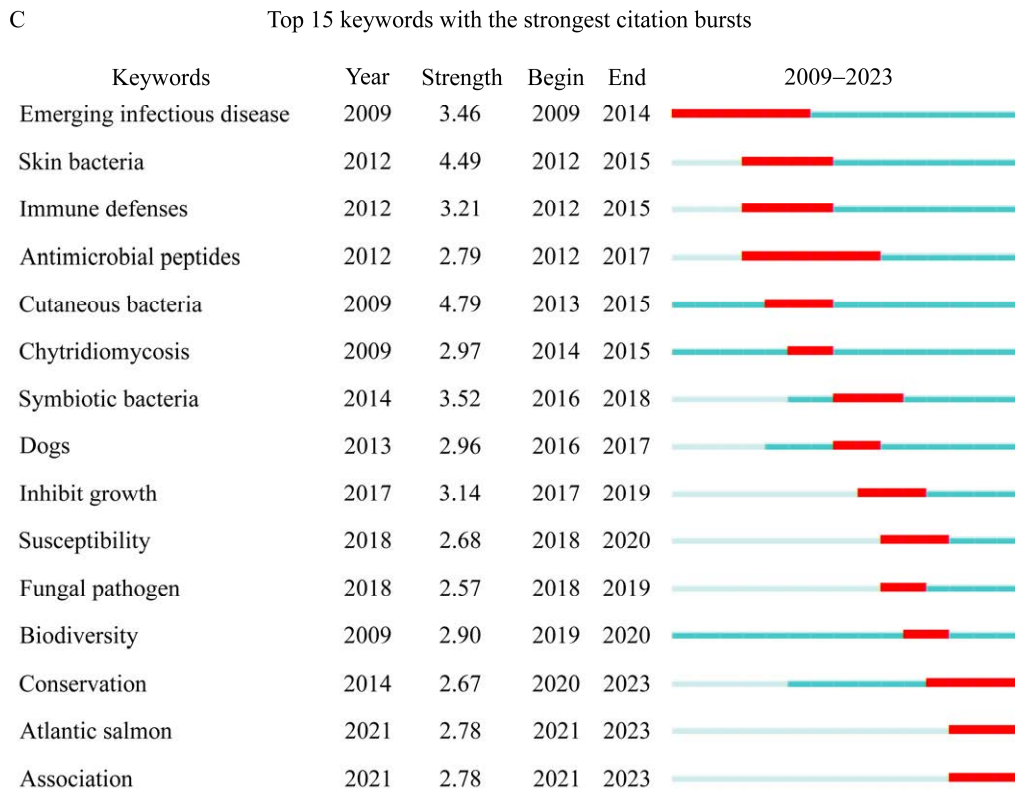


图 10 文献关键词突现图谱 A: 按突现强度排序. B: 按突现持续时间排序. C: 按突现开始年份排序

Figure 10 Literature keywords emergent map. A: Sorted by strengths of burst. B: Sorted by the duration of burst. C: Sorted by the beginning year of burst.

的发文量极少,处于初步探索的阶段;自2012年起,相关研究数量明显增加,该领域开始逐渐受到关注;2020年后发文量稳定增长,进入了稳定、快速的发展阶段。同时,文献被引情况也表明,该领域的研究成果质量和影响力逐渐提升,热度不断上涨。因此,对该领域的关注度在未来仍会持续增加。

从主要研究力量上看,相关动物皮肤微生物的研究主要集中在微生物学和环境科学领域,多学科交叉研究正在逐渐发展。国家、机构之间合作密切。发达国家在该领域贡献较大,美国是该领域的主要研究力量,发文量占总发文量的50.9%,以美国各高校为中心的发文机构具有较大影响力,如加利福尼亚大学系统、史密森学会、弗吉尼亚理工学院暨州立大学等。

中国在该领域的发文量为亚洲最高,发展中国家之首,全球排名第三,这充分展示了我国在该领域的独特地位和重要贡献。

研究热点和前沿主要通过关键词共现、聚类、时间线和突现分析。结果表明,该领域对蛙壶菌、壶菌病、皮肤细菌、皮肤真菌、肠道微生物等热门主题几乎贯穿整个研究历程,主要探讨动物皮肤微生物群落的结构特征、多样性、影响因素,以及微生物互作关系,研究内容紧密联系动物的疾病与健康。尤其是“蛙壶菌”及其引发的“壶菌病”作为两栖动物生存的主要威胁之一,受到极广泛的关注。此外,“肠道微生物群”作为与皮肤微生物紧密相关的研究领域,也受到研究者的重视。

随着高通量测序技术的不断成熟,尤其是

16S rRNA 基因测序技术的应用,使得动物皮肤微生物的相关研究在过去 10 年取得了显著的进展。皮肤微生物的重要性不仅体现在其对宿主健康的深远影响上,也反映在其独特的生态功能和演化意义上,因此该研究领域或将成为理解动物演化、生态互作及疾病防治的新关键点^[4]。

关于动物皮肤微生物的研究不仅在基础科学层面深化了我们对于微生物群落与宿主互作关系的理解,也在实际应用中展现了巨大的潜力。然而,由于动物皮肤微生物的复杂性和多样性,仍有许多问题有待深入研究,包括长期备受关注的微生物多样性、皮肤疾病、宿主健康、免疫防御等经典话题,将继续成为未来研究的热点。

REFERENCES

- [1] GRICE EA, SEGRE JA. The skin microbiome[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2011, 9(4): 244-253.
- [2] WEST AG, WAITE DW, DEINES P, BOURNE DG, DIGBY A, McKENZIE VJ, TAYLOR MW. The microbiome in threatened species conservation[J]. *Biological Conservation*, 2019, 229: 85-98.
- [3] BERNARDO-CRAVO AP, SCHMELLER DS, CHATZINOTAS A, VREDENBURG VT, LOYAU A. Environmental factors and host microbiomes shape host-pathogen dynamics[J]. *Trends in Parasitology*, 2020, 36(7): 616-633.
- [4] ROSS AA, HOFFMANN AR, NEUFELD JD. The skin microbiome of vertebrates[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 79.
- [5] BELKAID Y, HAND TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 121-141.
- [6] CHEN HZ, ZHAO Q, ZHONG Q, DUAN C, KRUTMANN J, WANG JC, XIA JJ. Skin microbiome, metabolome and skin phenome, from the perspectives of skin as an ecosystem[J]. *Phenomics*, 2022, 2(6): 363-382.
- [7] 申喻嘉, 任超璐, 滕依然, 陈晓燕, 李忻怡. 中国林蛙蝌蚪肠道及皮肤微生物多样性分析[J]. *动物学杂志*, 2021, 56(3): 417-431.
- SHEN YJ, REN CL, TENG YR, CHEN XY, LI XY. Analysis of skin and gut microbiota in the *Rana chensinensis* tadpoles[J]. *Chinese Journal of Zoology*, 2021, 56(3): 417-431 (in Chinese).
- [8] O'HANLON SJ, RIEUX A, FARRER RA, ROSA GM, WALDMAN B, BATAILLE A, KOSCH TA, MURRAY KA, BRANKOVICS B, FUMAGALLI M, MARTIN MD, WALES N, ALVARADO-RYBAK M, BATES KA, BERGER L, BÖLL S, BROOKES L, CLARE F, COURTOIS EA, CUNNINGHAM AA, et al. Recent Asian origin of chytrid fungi causing global amphibian declines[J]. *Science*, 2018, 360(6389): 621-627.
- [9] BRADLEY CW, MORRIS DO, RANKIN SC, CAIN CL, MISIC AM, HOUSER T, MAULDIN EA, GRICE EA. Longitudinal evaluation of the skin microbiome and association with microenvironment and treatment in canine atopic dermatitis[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016, 136(6): 1182-1190.
- [10] HAAG AF, FITZGERALD JR, PENADÉS JR. *Staphylococcus aureus* in animals[J]. *Microbiology Spectrum*, 2019, 7(3).
- [11] LV H, WANG YF, GAO ZA, LIU PQ, QIN DX, HUA QQ, XU Y. Knowledge mapping of the links between the microbiota and allergic diseases: a bibliometric analysis (2002-2021)[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1045795.
- [12] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 胡志刚, 王贤文. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. *科学学研究*, 2015, 33(2): 242-253.
- CHEN Y, CHEN CM, LIU ZY, HU ZG, WANG XW. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains[J]. *Studies in Science of Science*, 2015, 33(2): 242-253 (in Chinese).
- [13] 刘俊婉, 谢梦玥. 基于 CiteSpace 的青蒿素文献可视化分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2016, 41(10): 735-741.
- LIU JW, XIE MY. Visualization analysis on the research of artemisinin based on CiteSpace[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2016, 41(10): 735-741 (in Chinese).
- [14] FAN ZG, WU J, CHEN SY, ZHANG GY, KAI C, QIAN H, XU WR, XIAO Z. A swift expanding trend of extracellular vesicles in spinal cord injury research: a bibliometric analysis[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 289.
- [15] SHA J, XIONG HY, LI CJ, LU ZY, ZHANG JC, ZHONG H, ZHANG W, YAN B. Harmful algal blooms and their eco-environmental indication[J]. *Chemosphere*, 2021, 274: 129912.
- [16] 张增可, 王齐, 吴雅华, 刘兴诏, 黄柳菁. 基于 CiteSpace 植物功能性状的研究进展[J]. *生态学报*, 2020, 40(3): 1101-1112.
- ZHANG ZK, WANG Q, WU YH, LIU XZ, HUANG LJ.

- Research progress of plant functional traits based on CiteSpace[J]. *Acta Ecologica Sinica*, 2020, 40(3): 1101-1112 (in Chinese).
- [17] 宋洁, 刘学录. 基于 Web of Science 的国际应用生态学研究进展[J]. *应用生态学报*, 2019, 30(3): 1067-1078.
SONG J, LIU XL. Research progress on international studies on applied ecology based on Web of Science[J]. *Chinese Journal of Applied Ecology*, 2019, 30(3): 1067-1078 (in Chinese).
- [18] GAO Y, GE L, SHI SZ, SUN Y, LIU M, WANG B, SHANG Y, WU JR, TIAN JH. Global trends and future prospects of e-waste research: a bibliometric analysis[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(17): 17809-17820.
- [19] 夏鹏, 金琪, 司静宜, 巢铸, 黄楠楠, 李忠玉, 李杰, 冯承莲, 白英臣. 基于 CiteSpace 的中国水质基准研究热点分析[J]. *环境污染与防治*, 2022, 44(11): 1546-1550.
XIA P, JIN Q, SI JY, CHAO Z, HUANG NN, LI ZY, LI J, FENG CL, BAI YC. Research hotspots analysis of water quality criteria in China based on CiteSpace[J]. *Environmental Pollution & Control*, 2022, 44(11): 1546-1550 (in Chinese).
- [20] DENG TH, ZHENG HL, ZHU Y, LIU M, HE GJ, LI Y, LIU YC, WU JP, CHENG HB. Emerging trends and focus in human skin microbiome over the last decade: a bibliometric analysis and literature review[J]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2023, 16: 2153-2173.
- [21] ZHANG J, SONG LX, JIA JD, TIAN WD, LAI RM, ZHANG ZH, LI JG, JU JQ, XU H. Knowledge mapping of necroptosis from 2012 to 2021: a bibliometric analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 917155.
- [22] 段海煦, 曾维华, 陈家军. 基于可视化分析的“生态、环境、资源”承载力研究[J]. *中国环境科学*, 2023, 43(9): 5031-5040.
DUAN HX, ZENG WH, CHEN JJ. Study on the carrying capacity of “ecology, environment and resources” based on visualization analysis[J]. *China Environmental Science*, 2023, 43(9): 5031-5040 (in Chinese).
- [23] 谭茵, 周子豪, 黄锦龙, 武正军. 福寿螺属主要入侵种(*Pomacea canaliculata* 和 *Pomacea maculata*)研究趋势可视化[J]. *南京师大学报(自然科学版)*, 2023, 46(1): 88-99.
TAN Y, ZHOU ZH, HUANG JL, WU ZJ. Visualization of Research Trends of Main Invasive Species (*Pomacea canaliculata* and *Pomacea maculata*) of *Pomacea* genus[J]. *Journal of Nanjing Normal University (Natural Science Edition)*, 2023, 46(1): 88-99 (in Chinese).
- [24] 邢瑜, 侯泽海, 宗世祥. 基于 CiteSpace 的昆虫性别决定基因研究现状与热点分析[J]. *中国农业大学学报*, 2024, 29(2): 110-121.
XING Y, HOU ZH, ZONG SX. Current status and hot spots of insect sex determining gene researches based on CiteSpace analysis[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2024, 29(2): 110-121 (in Chinese).
- [25] CHEN CM. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(Suppl 1): 5303-5310.
- [26] KUENEMAN JG, PARFREY LW, WOODHAMS DC, ARCHER HM, KNIGHT R, MCKENZIE VJ. The amphibian skin-associated microbiome across species, space and life history stages[J]. *Molecular Ecology*, 2014, 23(6): 1238-1250.
- [27] COLSTON TJ, JACKSON CR. Microbiome evolution along divergent branches of the vertebrate tree of life: what is known and unknown[J]. *Molecular Ecology*, 2016, 25(16): 3776-3800.
- [28] LOUDON AH, WOODHAMS DC, PARFREY LW, ARCHER H, KNIGHT R, MCKENZIE V, HARRIS RN. Microbial community dynamics and effect of environmental microbial reservoirs on red-backed salamanders (*Plethodon cinereus*)[J]. *The ISME Journal*, 2014, 8(4): 830-840.
- [29] 陈莹, 黄春娟. 国外知识可视化研究的现状与启示: 基于 Citespace 和 Vosviewer 的知识图谱分析[J]. *大学图书馆学报*, 2015, 33(4): 93-99.
CHEN X, HUANG CJ. The status quo and revelation of the researches on knowledge visualization abroad: bibliometric analysis based on Citespace and Vosviewer[J]. *Journal of Academic Library and Information Science*, 2015, 33(4): 93-99 (in Chinese).
- [30] 张小丽, 陈泽柠, 武正军. 蜥蜴与气候变化的研究热点演变分析: 基于 Web of Science 数据库[J]. *广西师范大学学报(自然科学版)*, 2022, 40(5): 332-341.
ZHANG XL, CHEN ZN, WU ZJ. Analysis of the evolution of research hotspots on lizards and climate change: based on the web of science database[J]. *Journal of Guangxi Normal University (Natural Science Edition)*, 2022, 40(5): 332-341 (in Chinese).
- [31] 高程, 郭良栋. 微生物物种多样性、群落构建与功能性状研究进展[J]. *生物多样性*, 2022, 30(10): 168-180.
GAO C, GUO LD. Progress on microbial species diversity,

- community assembly and functional traits[J]. Biodiversity Science, 2022, 30(10): 168-180 (in Chinese).
- [32] CHEN HQ, HUANG YY, PANG GY, CUI ZZ, WU ZJ, HUANG HY. Ecological factors and anthropogenic disturbance may restructure the skin microbiota of Maoershan hynobiids (*Hynobius maoershanensis*)[J]. Diversity, 2023, 15(8): 932.
- [33] XIONG Y, WU Q, QIN XD, YANG CS, LUO SY, HE JS, CHENG QZ, WU ZJ. Identification of *Pseudomonas aeruginosa* from the skin ulcer disease of crocodile lizards (*Shinisaurus crocodilurus*) and probiotics as the control measure[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2022, 9: 850684.
- [34] CHENG TL, ROVITO SM, WAKE DB, VREDENBURG VT. Coincident mass extirpation of neotropical amphibians with the emergence of the infectious fungal pathogen *Batrachochytrium dendrobatidis*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(23): 9502-9507.
- [35] WOODHAMS DC, BLETZ M, KUENEMAN J, MCKENZIE V. Managing amphibian disease with skin microbiota[J]. Trends in Microbiology, 2016, 24(3): 161-164.
- [36] BATES KA, CLARE FC, O'HANLON S, BOSCH J, BROOKES L, HOPKINS K, McLAUGHLIN EJ, DANIEL O, GARNER TWJ, FISHER MC, HARRISON XA. Amphibian chytridiomycosis outbreak dynamics are linked with host skin bacterial community structure[J]. Nature Communications, 2018, 9: 693.
- [37] NAVA-GONZÁLEZ B, SUAZO-ORTUÑO I, LÓPEZ PB, MALDONADO-LÓPEZ Y, LOPEZ-TOLEDO L, RAGGI L, PARRA-OLEA G, ALVARADO-DÍAZ J, GÓMEZ-GIL B. Inhibition of *Batrachochytrium dendrobatidis* infection by skin bacterial communities in wild amphibian populations[J]. Microbial Ecology, 2021, 82(3): 666-676.
- [38] BELDEN LK, HUGHEY MC, REBOLLAR EA, UMILE TP, LOFTUS SC, BURZYNSKI EA, MINBIOLE KPC, HOUSE LL, JENSEN RV, BECKER MH, WALKE JB, MEDINA D, IBÁÑEZ R, HARRIS RN. Panamanian frog species host unique skin bacterial communities[J]. Frontiers in Microbiology, 2015, 6: 1171.
- [39] 周凡凡, 姚虔, 刘文杰, 张凌娟. 皮肤共生菌在皮肤健康和疾病中的作用研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(3): 1135-1146.
- ZHOU FF, YAO Q, LIU WJ, ZHANG LJ. Emerging roles of commensal bacteria in skin health and diseases[J]. Microbiology China, 2022, 49(3): 1135-1146 (in Chinese).
- [40] YANG B, CUI ZZ, NING MH, CHEN Y, WU ZJ, HUANG HY. Variation in the intestinal microbiota at different developmental stages of *Hynobius maoershanensis*[J]. Ecology and Evolution, 2022, 12(3): e8712.
- [41] XU LL, XIANG MM, ZHU W, ZHANG MJ, CHEN H, HUANG J, CHEN YH, CHANG Q, JIANG JP, ZHU LF. The behavior of amphibians shapes their symbiotic microbiomes[J]. mSystems, 2020, 5(4): e00626-20.
- [42] SANTOS B, BLETZ MC, SABINO-PINTO J, COCCA W, FIDY JFS, FREEMAN KL, KUENZEL S, NDRIANTSOA S, NOEL J, RAKOTONANAHARY T, VENCES M, CROTTINI A. Characterization of the microbiome of the invasive Asian toad in Madagascar across the expansion range and comparison with a native co-occurring species[J]. PeerJ, 2021, 9: e11532.
- [43] 黄志强, 邱景璇, 李杰, 许东坡, 刘箐. 基于 16S rRNA 基因测序分析微生物群落多样性[J]. 微生物学报, 2021, 61(5): 1044-1063.
- HUANG ZQ, QIU JX, LI J, XU DP, LIU Q. Exploration of microbial diversity based on 16S rRNA gene sequence analysis[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2021, 61(5): 1044-1063 (in Chinese).
- [44] MOHAMMED HH, ARIAS CR. Potassium permanganate elicits a shift of the external fish microbiome and increases host susceptibility to columnaris disease[J]. Veterinary Research, 2015, 46(1): 82.
- [45] VENCES M, DOHRMANN AB, KÜNZEL S, GRANZOW S, BAINES JF, TEBBE CC. Composition and variation of the skin microbiota in sympatric species of European newts (*Salamandridae*)[J]. Amphibia-Reptilia, 2015, 36(1): 5-12.
- [46] WALKE JB, BECKER MH, LOFTUS SC, HOUSE LL, CORMIER G, JENSEN RV, BELDEN LK. Amphibian skin may select for rare environmental microbes[J]. The ISME Journal, 2014, 8(11): 2207-2217.
- [47] PIEREZAN F, OLIVRY T, PAPS JS, LAWHON SD, WU J, STEINER JM, SUCHODOLSKI JS, RODRIGUES HOFFMANN A. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis[J]. Veterinary Dermatology, 2016, 27(5): 332-e82.
- [48] PETROSINO JF, HIGHLANDER S, LUNA RA, GIBBS RA, VERSALOVIC J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification[J]. Clinical Chemistry, 2009, 55(5): 856-866.
- [49] HOOPER LV, LITTMAN DR, MACPHERSON AJ. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. Science, 2012, 336(6086): 1268-1273.