

# 基于CiteSpace文献计量学的肠道菌群文献可视化图谱分析

谢珂, 杜京晏, 陈海宁, 马晶鑫, 全德森, 田维毅, 蔡琨\*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月11日; 发布日期: 2022年10月19日

## 摘要

目的: 通过系统的文献综述确定肠道菌群相关研究的知识基础和研究基础, 分析肠道菌群研究的发展趋势。方法: 以Web of Science核心合集数据库检索建库至今发表的有关肠道菌群的科学论文为研究对象, 利用CiteSpace技术对国际肠道菌群领域的相关文献进行深度挖掘, 定量分析近年来国内外肠道菌群领域的研究现状。结果: 经检索获得关于intestinal flora相关文献共6790篇, 其被引频次共计298,263次, 每项平均引用次数是43.88次, h-index: 228, 共有181个国家或者地区, 1096个机构的研究人员发表了关于intestinal flora的文章。结论: 肠道菌群领域是近几年的研究热点, 但整体上仍处于起步阶段, 研究热点聚焦在肠道微生物组、炎症、益生菌等方面, 但都不具有足够的影响力。从论文数量看我国暂处于领先, 尤其在肠道菌群的调节效应上, 但其主导性仍需加强。

## 关键词

肠道菌群, CiteSpace, 知识图谱

# Visual Atlas Analysis on Literature of Intestinal Flora Based on CiteSpace Bibliometrics

Ke Xie, Jingyan Du, Haining Chen, Jingxin Ma, Desen Quan, Weiyi Tian, Kun Cai\*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Sep. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 19<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To determine the knowledge and research basis of intestinal microbiota related re-  
\*通讯作者。

文章引用: 谢珂, 杜京晏, 陈海宁, 马晶鑫, 全德森, 田维毅, 蔡琨. 基于 CiteSpace 文献计量学的肠道菌群文献可视化图谱分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9352-9362. DOI: 10.12677/acm.2022.12101353

search through systematic literature review, and analyze the development trend of intestinal microbiota research. Method: Taking the scientific papers on intestinal flora published in the core collection database of Web of Science as the research object. The CiteSpace technology was used to deeply excavate the relevant literatures in the field of intestinal flora in recent years and quantitatively analyze the research status of intestinal flora at home and abroad. Results: There were 6790 literatures related to intestinal flora. A total of 298,263 citation times were reported, with the average citation times of each item being 43.88 (h-index: 228). A total of 181 countries or regions and 1096 institutions published articles on intestinal flora. Conclusion: The intestinal flora area is the research hotspot in recent years, but the overall is still in its infancy, research hotspot focused on intestinal probiotics microbiome inflammation, etc., but don't have enough influence. In terms of the number of papers, China is in the lead, especially in the regulation effect of intestinal flora, but its dominance still needs to be strengthened.

## Keywords

Intestinal Flora, CiteSpace, Knowledge Map

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在以人体为宿主的微生态系统中, 微生物种类丰富, 而且包含有比人类基因组更丰富的遗传信息。一项研究精确估计得出了 1.3 个细菌细胞与 1 个人体细胞的比例[1]。因此微生物比人类基因组更具有遗传多样性及灵活性, 而肠道菌群是其中最为庞大的系统[2]。而且不同的人拥有完全不同的微生物集合, 这些微生物的密度甚至在保守的类群之间也有很大的差异[3], 随着时间的推移一个人内部或不同人之间的差异是如何影响健康的维持或疾病的发病和进展的具体机制尚不明确。虽然有大量的研究发现肠道菌群会对机体的代谢和免疫系统产生影响[4] [5]。例如肠道菌群有助于抵御条件致病菌, 维持宿主的食物耐受性和代谢平衡, 同时微生物群落稳态的破坏可能导致神经系统疾病、代谢、心血管疾病和胃肠道疾病等。

知识图谱是以知识域为对象, 通过显示科学知识的发展进程与结构关系为学科研究提供参考的可视化图像[6], CiteSpace 就是其中一款基于文献计量学和数据可视化技术的引文分析软件, 其核心目的在于对研究领域或学科的学术文献进行可视化分析研究, 探索和发现文献分析中蕴含的潜在知识与联系[7] [8]。

## 2. 研究方法

### 2.1. 文献来源与检索方式

文献来源于 Web of Science Core Collection (WoSCC)数据库, 主题词搜索条件为 intestinal flora。纳入标准: 出版年份时间跨度为 1900~2021, 文献类型为 Article, 索引: 于 WoSCC 中以纯文本的格式导出检索结果的全记录(包含全部作者标题来源期刊关键词)与引用的参考文献检索及下载数据工作在 1 天内完成(2021 年 8 月 30 日), 避免由于每天更新数据库而产生的变化。

### 2.2. 分析方法

本研究使用 CiteSpace 5.8.R1 软件对收集到的文献进行除重后, 设置 CiteSpace 年份切片为 1 年, 分

别绘制文献的发表的国家(Country)、机构(Institution)、期刊(Journal)、关键词(Keyword)图谱及文献共被引图谱,进行可视化分析,同时借助 Microsoft Excel 软件对主要研究地区发文期刊和文献被引量有关数据进行统计整理。在图谱中,节点分别代表国家、机构、关键词或共被引期刊与文献,各个节点之间的链接通常代表合作或共被引关系,根据不同年限,节点和连线的颜色会发生变化 CiteSpace 软件能够展示文献之间的趋势和动态,并提取出研究领域的关键节点。

### 3. 研究结果

#### 3.1. 一般结果和年度发文与被引量分析

经检索获得关于 intestinal flora 相关文献共 6790 篇,其被引频次共计 298,263 次,每项平均引用次数是 43.88 次, h-index: 228, Web of Science Core Collection (WoSCC)数据库中最早关于肠道菌群的文献为 1902 年的 The intestinal flora of infants in the various regions of the intestine in a normal and pathological condition 这篇文章。此后发文数量呈整体上升趋势。将建库至今的发文量数据柱状图(如图 1(a)),文献发文量均呈现逐年上升趋势。1991 年开始,文献数量快速增长,至 2019 年再次出现发文量大量增加,于 2020 年发文量达到顶峰,共有 523 篇文献,2021 年尚未至年末,故 2021 年发文量极大可能创造新高。将其被引频次进行分析后(如图 1(b))发现,总体趋势与发文量一致。以上结果说明肠道菌群研究正处于研究热潮中,为近几年研究的热点项目。

#### 3.2. 可视化分析

##### 3.2.1. 发文国家和地区合作及机构合作网络可视化分析

中介中心性(Centrality)是判定网络中节点重要性的指标,是节点重要性的量化指标在本研究中,CiteSpace 中使用此指标来发现和衡量文献的重要性,并用紫色圈对该类文献(或作者、期刊以及机构等)进行重点进行标注,图中的节点以年轮形式呈现,发表的论文越多,则年轮在该年越宽。用 CiteSpace 软件生成国家合作(图 1(c), N = 181 E = 526)图谱和机构合作(图 1(d), N = 1096 E = 1195)图谱,共有 181 个国家或者地区,1096 个机构的研究人员发表了关于 intestinal flora 的文章。其中从论文数量看我国暂处于领先,但其中心性不足,主导性仍需加强(表 1)。

按机构排名时,INRA 法国国家农业科学研究中心的中心性及发文量均最高,但其发文年代较早,而近几年该机构对 intestinal flora 相关领域的关注度不高,而 CHINESE ACAD SCI 中国科学院位于中心性第五位和发文量第二位,且其主要发文年集中与近几年,该机构近期对 intestinal flora 关注度高,有持续关注倾向,近几年对肠道菌群领域研究较为关注的机构中多为国内的机构,国外机构似乎对肠道菌群领域的关注度并不高(表 2)。肠道菌群领域发文量巨大但所有国家与机构发文均处于中介中心性不强。

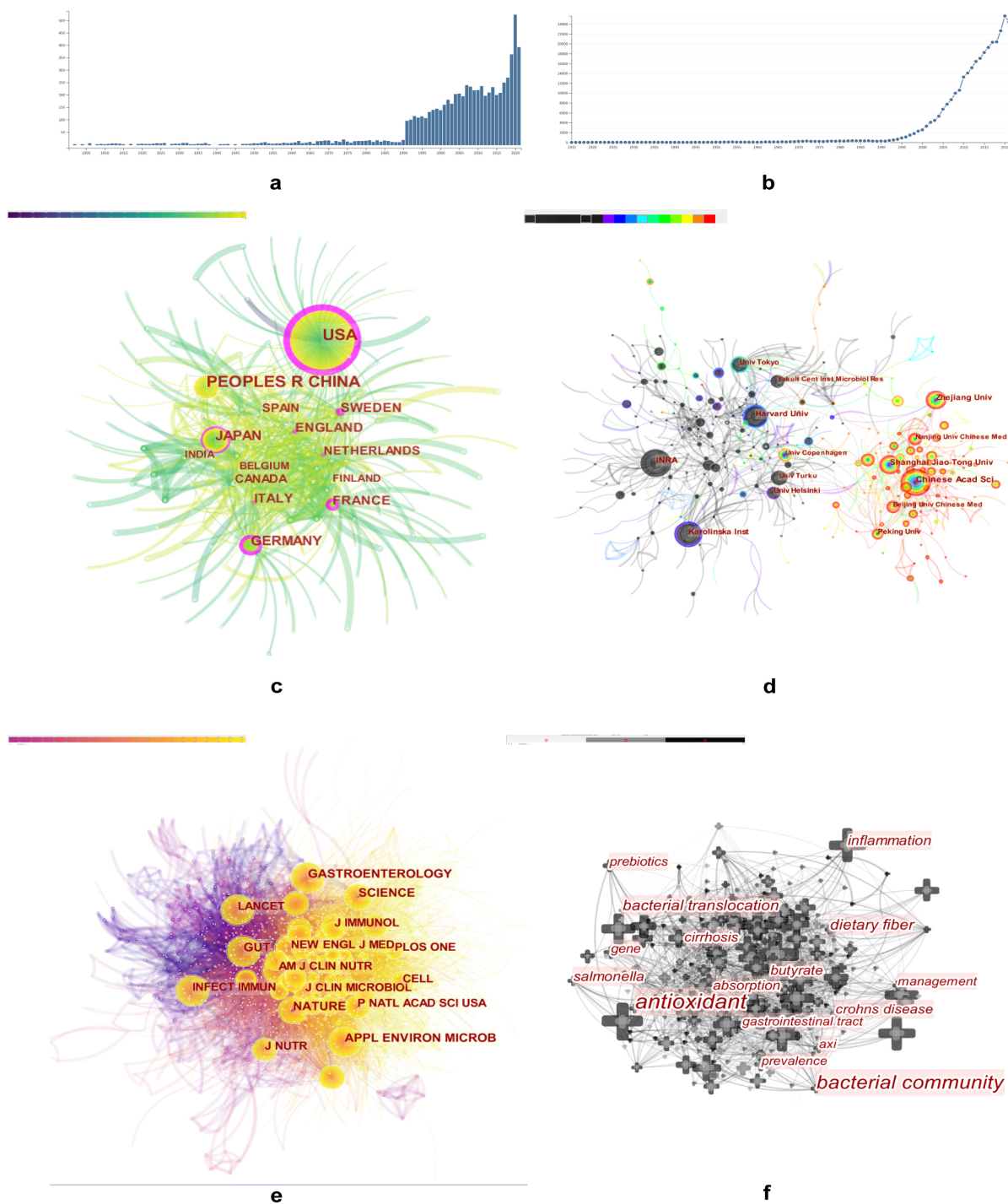
##### 3.2.2. 共被引期刊网络分析及关键词可视化分析

共被引是指两本期刊共同被后来一篇或多篇文献所引用的现象,圆环反映下载的期刊被引情况。表 3 中我们列举了在该领域被引频,次最高和中心性最强的前 5 本期刊。图 1(e)中的期刊为对肠道菌群关注度较高的期刊。

为分析近三年研究的热点范围,将 CiteSpace 时间设置为 2019 年 1 月~2021 年 8 月,进行关键词可视化分析。图 1(f)中按照关键词的中心性显示标签,标签大小表示中心性大小。节点大小则表示该关键词使用频率越多。表 4 列出了被使用频次最高的 5 个关键词和中心性最高的 5 个关键词。

根据关键词分析可知近三年 inflammation 炎症、prebiotics 益生元、bacterial translocation 细菌易位、dietary fiber 膳食纤维、cirrhosis 硬化、gene 基因、butyrate 丁酸盐、salmonella 沙门氏菌、management 细菌管理、absorption 吸收、antioxidant 抗氧化剂、crohns disease 克隆恩氏病、gastrointestinal tract 胃肠道、

axi 轴、prevalence 患病率、bacterial community 细菌群落等关键词中心性较高，相关的文章质量及受关注度较高。



(注：a 发文量统计柱状图；b 被引量折线图；c 国家合作网络可视化图；d 机构合作网络可视化图；e 共被引期刊图；f 近三年关键词可视化分析图，左上角颜色从左至右为时间从远至近)。

Figure 1. Published articles and citations analysis chart

图 1. 发文与被引量分析图

**Table 1.** The national cooperation network table is sorted by volume on the left, and sorted by centrality on the right  
**表 1.** 国家合作网络表格左为按照发文量排序, 右为按照中心性排序

序号	发文量	中心性	年份	国家	序号	发文量	中心性	年份	国家
1	1395	0.08	1998	PEOPLES R CHINA	1	1246	0.54	1921	USA
2	1246	0.54	1921	USA	2	385	0.29	1972	FRANCE
3	582	0.13	1973	JAPAN	3	247	0.23	1973	SWEDEN
4	433	0.22	1975	GERMANY	4	433	0.22	1975	GERMANY
5	385	0.29	1972	FRANCE	5	255	0.16	1972	ENGLAND

**Table 2.** The institutional cooperation network table is sorted by volume on the left, and sorted by centrality on the right  
**表 2.** 机构合作网络表格左为按照发文量排序, 右为按照中心性排序

序号	发文量	中心性	年份	机构	序号	发文量	中心性	年份	机构
1	87	0.09	1974	INRA	1	87	0.09	1974	INRA
2	64	0.05	2010	Chinese Acad Sci	2	33	0.08	1999	Univ Copenhagen
3	55	0.07	1999	Karolinska Inst	3	55	0.07	1999	Karolinska Inst
4	47	0.04	2000	Harvard Univ	4	35	0.06	2010	Peking Univ
5	46	0.01	2007	Shanghai Jiao Tong Univ	5	64	0.05	2010	Chinese Acad Sci

**Table 3.** The journal citation network table is sorted by the number of citations on the left, and sorted by centrality on the right  
**表 3.** 期刊被引网络表格左为按照被引次数排序, 右为按照中心性排序

序号	被引量	中心性	年份	期刊	序号	被引量	中心性	年份	期刊
1	2282	0.04	1950	GASTROENTEROLOGY	1	801	0.08	1921	J BACTERIOL
2	2273	0.02	1979	APPL ENVIRON MICROB	2	253	0.08	1923	AM J PHYSIOL
3	2184	0.01	1969	GUT	3	947	0.07	1921	J BIOL CHEM
4	1932	0.04	1948	NATURE	4	810	0.07	1921	J INFECT DIS
5	1855	0.03	1931	SCIENCE	5	405	0.06	1951	ANN NY ACAD SCI

**Table 4.** The keyword usage network table is sorted by frequency on the left, and sorted by centrality on the right  
**表 4.** 关键词使用网络表格左为按照频次排序, 右为按照中心性排序

序号	频次	中心性	年份	关键词	序号	频次	中心性	年份	关键词
1	944	0.02	1991	flora	1	714	0.06	1981	intestinal flora
2	714	0.06	1981	intestinal flora	2	352	0.04	1990	crohns disease
3	656	0.01	2007	gut microbiota	3	191	0.04	1991	diet
4	632	0.02	1991	bacteria	4	177	0.04	1991	antibiotics
5	580	0.02	1997	probiotics	5	501	0.03	1991	inflammatory bowel disease

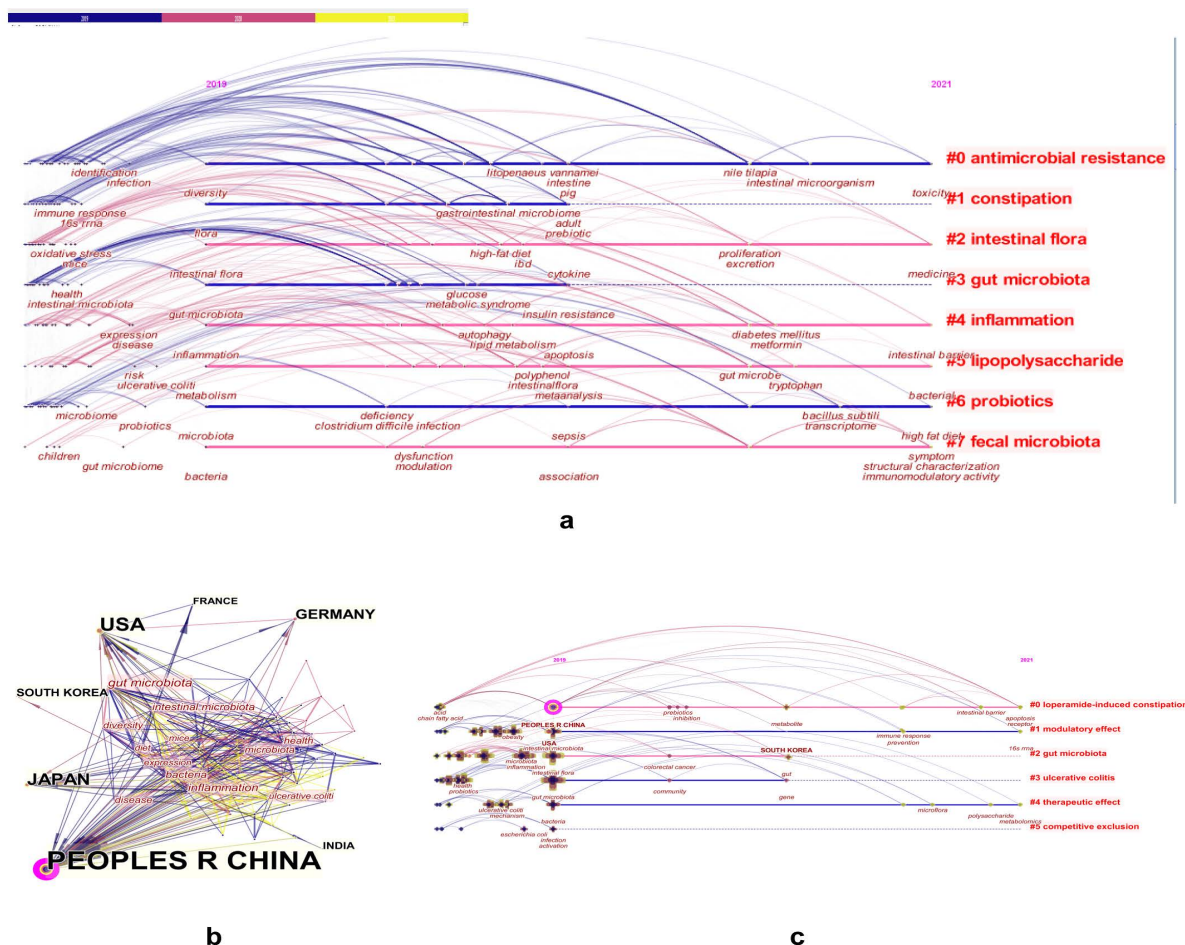
### 3.2.3. 国家、机构与关键词共同分析

为了解学者对于肠道菌群的不同方向的关注度, 我们将肠道菌群领域近三年内的国家、机构与关键词进行共同分析聚类。首先我们将所有关键词进行聚类, 多次聚类将图形充分集中, 关注度集中于抗菌



素耐药性、肠道菌群、炎症、肠道微生物群、脂多糖、益生菌、便秘、粪便微生物群等领域。将其按照时间轴梳理其发展情况(图 2(a)), 既将聚类所包含的关键词按时间铺开, 从而显示关键词的发展情况。我们再将近三年内的国家与关键词进行共同分析聚类(图 2(b)), 研究近三年内不同国家对关键词之间的相互联系, 以及不同国家对某些领域研究的关注情况。

通过对关键词的铺开, 图中展示部分与聚类关联密切的关键词, 并体现近三年的时间关系。其中在抗菌素耐药性研究上, 是基于凡纳滨对虾、尼罗罗非鱼及毒性等关键词进行研究; 在便秘聚类中的关键词, 则是免疫应答、16s rRNA、胃肠道、成年人、益生菌等; 在肠道微生物群聚类中, 则由氧化应激、肠道微生物、高脂饮食、炎性肠病、细胞因子、增殖、排泄及药物等关键词; 肠道微生物组聚类中, 则是基于健康状态, 肠道微生物组、葡萄糖、代谢性疾病、胰岛素抵抗等的关键词的研究进行聚类; 而在炎症聚类, 与炎症、自噬、类脂物代谢作用、细胞凋亡、糖尿病、二甲双胍及肠屏障等相关; 在脂多糖聚类中, 风险、溃疡性结肠炎、新陈代谢、多酚、肠道微生物群、meta 分析、肠道细菌、色氨酸、细菌等关键词; 在益生菌聚类中, 微生物组、益生菌、微生物群、缺乏、艰难梭状芽胞杆菌感染、败血症、枯草芽孢杆菌、转录组、高脂饮食等相关; 在粪便微生物聚类中, 则是从肠道微生物、细菌、功能紊乱、调节、联合、症状、结构表征、免疫调节活动等。



(注: a 三年关键词聚类分析; b 关键词与国家共现分析; c 国家与关键词共现时间轴聚类分析左上角颜色从左至右为时间从远至近)。

Figure 2. Keyword and country timeline analysis chart

图 2. 关键词与国家时间轴分析图

就其中的炎症聚类来说,将关键词按照时间铺开,近三年内肠道菌群炎症聚类中基于的研究包括由脂质代谢,糖尿病等疾病相关,也有大量文献与炎症,自噬,细胞凋亡等进行相关研究,而肠屏障功能则是关键。肠屏障关系着肠道菌群的生存环境,肠屏障功能,包括肠道本身的结构与分泌物均会对肠道健康与肠道菌群产生影响,例如肠道粘液层具有预防机械、化学和生物伤害的作用,有助于维持肠道平衡[9],同时创造了一个覆盖肠道细胞的外衣,保护它们免受有毒物质、消化酶和细菌的接触[10]。并与免疫系统协作构成先天性粘膜肠道屏障的一部分[11],与肠道菌群之间形成相互作用。粘液可以为肠道菌群提供黏附点,并对抗有害物质等,构成肠道免疫的第一道防线,有效维持肠道的菌群稳定。甚至在无饮食时作为肠道菌群的营养来由[12]。而肠道粘液的释放也需要肠道菌群的辅助[13]。而在粘液的降解中,肠道微生物所产生的酶类对粘液的降解等也具有辅助作用[14]。其中部分可以通过发酵产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA),部分的肠道菌可以吸收和使用 SCFA 来回收部分能量用于粘液的合成[15][16]。

不仅如此,根据对关键词近三年时间轴的分析,对于肠道菌群领域,炎症方向的脂多糖仍然具有研究的高研究价值,例如出现时间较晚,研究不够充分的色氨酸与肠道微生物以及肠道屏障功能之间的具体联系等。

进一步将近三年关键词与国家进行共同分析时(图 2(c)),其聚类为洛哌丁胺引起的便秘、调节效应、肠道微生物组、溃疡性结肠炎、治疗效果、竞争排斥,其中我国的关键词与调节效应的聚类相关,其中不乏中医药与肠道菌群相关文献。

#### 4. 讨论

学者们对于肠道菌群的研究自 1902 年开始,于 1991 年开始有大量的学者涌入肠道菌群领域相互合作,产出大量文献,为后来的研究者们不断提供研究的依据与理论。但是经过我们的研究及人工对与文献的筛选,发现早期人们利用传统的细菌方法对细菌进行研究,其结果大多具有一定的局限性。至新一代测序技术(NGS)的得到进步,肠道菌群基因得到研究,至 2018 年,关于肠道菌群多样性及丰度相关文献大量涌现。但是所有肠道菌群相关文献都出现了同样一个问题,至我们统计文献为止的所有文献均不具有较高的中心性,即说明其不足以对整个肠道菌群的领域中不具有足够的影响力,以至于没有产生突破性的意义。

肠道菌群与免疫系统的关系,早在新生儿时期就出现关联了,定殖微生物诱导出生后免疫系统成熟[17][18]。而在婴幼儿时期肠道微生物与宿主之间的平衡状态[19][20],也会影响到未来个体患炎症和代谢性疾病的可能性[21][22]。除足月分娩、阴道分娩(VD)和母乳喂养外[23][24],而在新生儿的出生及发育过程中,目前尚不清楚是哪些宿主因素对肠道免疫和初始肠道微生物定植之间的相互作用产生影响。而一些研究则表明在生命前 8 个月建立能够建立胃肠道中的微生物生态群落关系[25][26]。免疫形成过程的缺失而导致未来婴幼儿营养不良[27]等疾病高发的可能性。例如近期 Maiké Willers [28]等根据新生儿 S100 启动的单核细胞的入侵以及在母乳中 S100A8-A9 的高水平[29]发现健康的新生儿的内源性 Toll 样受体 4 的配体能诱导血液单核细胞处于微生物低反应状态,从而形成对 S100A8 和 S100A9 应激耐受性[30]。

肠道菌群的致病途径可能是通过炎症、氧化应激、自噬等。这些原因会对肠道环境产生影响,导致疾病的发生与发展。其中炎症肠病(IBD),如克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)中,肠道屏障功能就是关键性影响因素[31][32]。故有大量研究集中于肠道菌群与 IBD 之间,探究其相互作用关系,及 IBD 中肠道菌群丰度及多样性变化,以及当多样性变化时肠道中各类细胞因子及肠道粘液层的结构等变化情况,其中要特别考虑脂多糖(LPS)的刺激[33]。在正常情况下,肠道上皮可以通过特定分子模式的存在与微生物(如模式识别受体)区分共生和致病微生物群,这些微生物能够激活炎症途径应对病原体入侵和感染

[34]。不仅仅是 IBD 这样肠道疾病，在其他疾病中，肠道微生物也发挥着生理学作用。有大量的学者研究基于肠道微生物的组成与许多疾病的相关性，如胃肠病、神经系统疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、肝脏疾病和心血管疾病[35]，并提出了心-肠轴、脑-肠轴，同样拥有大量微生物的肺-肠轴，以及第一个遇到跨越肠道上皮屏障的微生物产物的器官的肝-肠轴等。

在这些疾病中，高脂饮食诱导以及糖尿病的研究较为广泛，肠道菌群与免疫之间的关系值得深入挖掘，肠道免疫系统和肠道微生物可相互影响，促进对膳食抗原耐受性和对有害病原体保护之间的平衡[36] [37]。位于粘膜表面的抗原呈现细胞一旦被抗原激活，可以通过促进 T 细胞分化到调节 T 细胞(Tregs)来调节免疫耐受性[38]。肠道微生物群的数量和功能可能调节肠道免疫耐受性机制[39]，这些相互作用也可能调节全身炎症，并影响自身免疫性疾病的发生发展[40]。其中 SCFA 可以通过神经系统间接影响外周器官，充当全身抗炎或免疫抑制功能[41]。

其中，肥胖[42]，抗生素[43]使用等，往往是作为危险因素，现在基础的研究中利用了基因敲除小鼠，配合特殊的饮食状态[44]，以达到所需模型结构，对肠道菌群与疾病之间的研究已经是常用的方法了。但我们依然希望从已有的研究现状来发现研究的空白区域。

饮食、抗生素以及其他因素，诱发肠道微生物群成分的变化，特别是个体内微生物多样性的丧失，并伴有较高的个体间差异[45]。尤其是抗生素的使用，往往造成耐药性的发生，肠道是肠道细菌病原体抗菌抗药性产生和传播的关键，通过对其的研究，可以对细菌的耐药进行预测[46] [47]或者将基因组学利用在耐药微生物上[48]，以及利用噬菌体对耐药基因进行修饰[49]，均值得深入研究。而益生菌作为抗生素的替代品具有相当大的潜力。现阶段基于肠道菌群的一些治疗手段往往是与饮食干预相结合，益生菌补充剂使用潜力巨大，最主要的是乳球菌，乳酸杆菌和双歧杆菌[50]。双歧杆菌[51]与乳酸杆菌[52]可用于预防、改善或维持保护性肠道粘液层[53]。益生菌不仅仅有调节肠道菌群的作用，与宿主形成了更强的相互作用，从而识别宿主的益生菌并刺激宿主的免疫反应[54] [55]，预防抗生素相关性腹泻，治疗炎症性肠病(IBD)和肠易激综合征(IBS)，减轻乳糖不耐受，降低胆固醇水平，预防威胁生命的胃肠道感染，还能通过竞争抑制病原微生物在肠道内的定植[56]，有效改善肠道微生物平衡[57]。

## 5. 结论

新一代测序技术(NGS)的出现使得研究者们可以通过扩增子测序和全基因组宏基因组学更好地探索 and 了解人类微生物群落。事实上，能够快速分析的 NGS 已经迅速取代了传统的培养技术。但是具有局限性。许多研究将高通量培养与宏基因组学结合起来，并通过分离和测序以前未培养的物种来减少与宏基因组学相关的物质。我们认为基于高通量测序有效减小模型或药物肠道微生物范围，并结合传统培养技术，能对微生物的研究更有效率。

无论是基于生理或者病理的研究中，绝大多数的研究并没有清晰地说明肠道微生物作用的物质基础。但是我们也发现，在新兴的药理微生物学这个领域，它研究人类肠道微生物群内变化对药物的影响[58]。基于现在基因组学的发展，肠道微物领域将基因组学与代谢组学联合研究的必要性日益增长，个体在微生物群系的组成和代谢能力上的变异性，在确定各种药物的生物可用性、临床疗效和毒性方面具有独特的作用。这种变异之所以出现，是因为摄入药物的化学结构的具体、直接的改变取决于人类肠道微生物群的组成及其集体酶活性[59] [60]。而且便于针对不同的疾病与状态，研究不同的微生物，发掘微生物药物作为抗生素耐药替代药物，以及在疾病的靶向治疗上的潜力。

## 利益冲突

本文无利益冲突。



## 基金项目

贵州省中医药调控肠道菌群防治重大疾病科技创新人才团队合同编号黔科合人才平台[2020] 5010; 贵州中医药大学 2021 年度科研创新和探索专项“民族医药传统工艺发酵淡豆豉抗 AS 分子机制研究”(2019YFC171250301); 贵州省省级工程研究中心项目(黔发改[2020] 896 号); 贵阳中医学院博士启动资金(201922)。

## 参考文献

- [1] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, **164**, 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- [2] Locey, K.J. and Lennon, J.T. (2016) Scaling Laws Predict Global Microbial Diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 5970-5975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521291113>
- [3] Gilbert, J.A., Blaser, M.J., Caporaso, J.G., et al. (2018) Current Understanding of the Human Microbiome. *Nature Medicine*, **24**, 392-400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- [4] Lu, D., Huang, Y., Kong, Y., et al. (2020) Gut Microecology: Why Our Microbes Could Be Key to Our Health. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110784. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110784>
- [5] Nie, Y., Luo, F. and Lin, Q. (2018) Dietary Nutrition and Gut Microflora: A Promising Target for Treating Diseases. *Trends in Food Science & Technology*, **75**, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.002>
- [6] 王璐瑶. 知识图谱在撰写研究综述中的应用——以国内非物质文化遗产研究为例[J]. 机电兵船档案, 2019(1): 64-67.
- [7] Chen, C. (2004) Searching for Intellectual Turning Points: Progressive Knowledge Domain Visualization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 5303-5310. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307513100>
- [8] Chen, C.M. (2006) CiteSpace II: Detecting and Visualizing Emerging Trends and Transient Patterns in Scientific Literature. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, **57**, 359-377. <https://doi.org/10.1002/asi.20317>
- [9] Cornick, S., Tawiah, A. and Chadee, K. (2015) Roles and Regulation of the Mucus Barrier in the Gut. *Tissue Barriers*, **3**, e982426. <https://doi.org/10.4161/21688370.2014.982426>
- [10] Ciccia, F., Guggino, G., Rizzo, A., et al. (2017) Dysbiosis and Zonulin Upregulation Alter Gut Epithelial and Vascular Barriers in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1123-1132. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210000>
- [11] Corfield, A.P. (2015) Mucins: A Biologically Relevant Glycan Barrier in Mucosal Protection. *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects*, **1850**, 236-252. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.05.003>
- [12] Martens, E.C., Neumann, M. and Desai, M.S. (2018) Interactions of Commensal and Pathogenic Microorganisms with the Intestinal Mucosal Barrier. *Nature Reviews Microbiology*, **216**, 457-470. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0036-x>
- [13] Johansson, M.E.V., Jakobsson, H.E., Holmen-Larsson, J., et al. (2015) Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host & Microbe*, **18**, 582-592. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.10.007>
- [14] Johansson, M.E.V., Ambort, D., Pelaseyed, T., et al. (2011) Composition and Functional Role of the Mucus Layers in the Intestine. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **68**, 3635-3641. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0822-3>
- [15] Hansson, G.C. (2019) Mucus and Mucins in Diseases of the Intestinal and Respiratory Tracts. *Journal of Internal Medicine*, **285**, 479-490. <https://doi.org/10.1111/joim.12910>
- [16] Birchenough, G., Schroeder, B.O., Backhed, F., et al. (2019) Dietary Destabilisation of the Balance between the Microbiota and the Colonic Mucus Barrier. *Gut Microbes*, **10**, 246-250. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1513765>
- [17] Gensollen, T., Iyer, S.S., Kasper, D.L., et al. (2016) How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science*, **352**, 539-544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- [18] Macpherson, A.J., de Agueero, M.G. and Ganal-Vonarburg, S.C. (2017) How Nutrition and the Maternal Microbiota Shape the Neonatal Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 508-517. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.58>
- [19] Belkaid, Y. and Harrison, O.J. (2017) Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, **46**, 562-576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- [20] Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunencko, T., et al. (2009) A Core Gut Microbiome in Obese and Lean Twins. *Nature*,

- 457, 480-487. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- [21] Penders, J., Thijs, C., van den Brandt, P.A., *et al.* (2007) Gut Microbiota Composition and Development of Atopic Manifestations in Infancy: The Koala Birth Cohort Study. *Gut*, **56**, 661-667. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.100164>
- [22] Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., *et al.* (2015) Disentangling Type 2 Diabetes and Metformin Treatment Signatures in the Human Gut Microbiota. *Nature*, **528**, 262-266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>
- [23] Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., *et al.* (2010) Delivery Mode Shapes the Acquisition and Structure of the Initial Microbiota across Multiple Body Habitats in Newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- [24] Gronlund, M.M., Lehtonen, O.P., Eerola, E., *et al.* (1999) Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora after Cesarean Delivery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **28**, 19-25. <https://doi.org/10.1097/00005176-199901000-00007>
- [25] Lederberg, J. and McCray, A.T. (2001) "Ome Sweet" Omics—A Genealogical Treasury of Words. *Scientist*, **15**, Article No. 8.
- [26] Yatsunenko, T., Rey, F.E., Manary, M.J., *et al.* (2012) Human Gut Microbiome Viewed across Age and Geography. *Nature*, **486**, 222-227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>
- [27] Velly, H., Britton, R.A. and Preidis, G.A. (2017) Mechanisms of Cross-Talk between the Diet, the Intestinal Microbiome, and the Undernourished Host. *Gut Microbes*, **8**, 98-112. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1267888>
- [28] Willers, M., Ulas, T., Voellger, L., *et al.* (2020) S100A8 and S100A9 Are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. *Gastroenterology*, **159**, 2130-2145.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.019>
- [29] Vogl, T., Stratis, A., Wixler, V., *et al.* (2018) Autoinhibitory Regulation of S100A8/S100A9 Alarmin Activity Locally Restricts Sterile Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 1852-1866. <https://doi.org/10.1172/JCI89867>
- [30] Heinemann, A.S., Pirr, S., Fehlhaber, B., *et al.* (2017) In Neonates S100A8/S100A9 Alarmins Prevent the Expansion of a Specific Inflammatory Monocyte Population Promoting Septic Shock. *FASEB Journal*, **31**, 1153-1164. <https://doi.org/10.1096/fj.201601083R>
- [31] Wells, J.M., Brummer, R.J., Derrien, M., *et al.* (2017) Homeostasis of the Gut Barrier and Potential Biomarkers. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **312**, G171-G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>
- [32] van der Post, S., Jabbar, K.S., Birchenough, G., *et al.* (2019) Structural Weakening of the Colonic Mucus Barrier Is an Early Event in Ulcerative Colitis Pathogenesis. *Gut*, **68**, 2142-2151. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317571>
- [33] Petersson, J., Schreiber, O., Hansson, G.C., *et al.* (2011) Importance and Regulation of the Colonic Mucus Barrier in a Mouse Model of Colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **300**, G327-G333. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00422.2010>
- [34] Donaldson, G.P., Lee, S.M. and Mazmanian, S.K. (2016) Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, **14**, 20-32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
- [35] Lynch, S.V. and Pedersen, O. (2016) The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2369-2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266>
- [36] Kalinkovich, A. and Livshits, G. (2019) A Cross Talk between Dysbiosis and Gut-Associated Immune System Governs the Development of Inflammatory Arthropathies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **49**, 474-484. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.007>
- [37] Van de Wiele, T., Van Praet, J.T., Marzorati, M., *et al.* (2016) How the Microbiota Shapes Rheumatic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 398-411. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.85>
- [38] Tanoue, T., Atarashi, K. and Honda, K. (2016) Development and Maintenance of Intestinal Regulatory T Cells. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 295-309. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.36>
- [39] Opazo, M.C., Ortega-Rocha, E.M., Coronado-Arrazola, I., *et al.* (2018) Intestinal Microbiota Influences Non-Intestinal Related Autoimmune Diseases. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 432. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
- [40] Shi, N., Li, N., Duan, X., *et al.* (2017) Interaction between the Gut Microbiome and Mucosal Immune System. *Military Medical Research*, **4**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>
- [41] Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., *et al.* (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, **165**, 1332-1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- [42] Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., *et al.* (2013) Cross-Talk between *Akkermansia muciniphila* and Intestinal Epithelium Controls Diet-Induced Obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 9066-9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>

- [43] Ramirez, J., Guarner, F., Fernandez, L.B., *et al.* (2020) Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article ID: 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
- [44] Araujo, J.R., Tomas, J., Brenner, C., *et al.* (2017) Impact of High-Fat Diet on the Intestinal Microbiota and Small Intestinal Physiology before and after the Onset of Obesity. *Biochimie*, **141**, 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.05.019>
- [45] Kolodziejczyk, A.A., Zheng, D. and Elinav, E. (2019) Diet-Microbiota Interactions and Personalized Nutrition. *Nature Reviews Microbiology*, **17**, 742-753. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
- [46] Sukhum, K.V., Diorio-Toth, L. and Dantas, G. (2019) Genomic and Metagenomic Approaches for Predictive Surveillance of Emerging Pathogens and Antibiotic Resistance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **106**, 512-524. <https://doi.org/10.1002/cpt.1535>
- [47] Boolchandani, M., D'Souza, A.W. and Dantas, G. (2019) Sequencing-Based Methods and Resources to Study Antimicrobial Resistance. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 356-370. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0108-4>
- [48] Doyle, R.M., O'Sullivan, D.M., Aller, S.D., *et al.* (2020) Discordant Bioinformatic Predictions of Antimicrobial Resistance from Whole-Genome Sequencing Data of Bacterial Isolates: An Inter-Laboratory Study. *Microbial Genomics*, **6**, Article ID: 0003352. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000335>
- [49] Rohde, C., Wittmann, J. and Kutter, E. (2018) Bacteriophages: A Therapy Concept against Multi-Drug-Resistant Bacteria. *Surgical Infections*, **19**, 737-744. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.184>
- [50] Bermudez-Brito, M., Plaza-Diaz, J., Munoz-Quezada, S., *et al.* (2012) Probiotic Mechanisms of Action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **61**, 160-174. <https://doi.org/10.1159/000342079>
- [51] Bron, P.A., Kleerebezem, M., Brummer, R., *et al.* (2017) Can Probiotics Modulate Human Disease by Impacting Intestinal Barrier Function? *British Journal of Nutrition*, **117**, 93-107. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004037>
- [52] Schroeder, B.O., Birchenough, G.M.H., Stahlman, M., *et al.* (2018) Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. *Cell Host & Microbe*, **23**, 27-40.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.004>
- [53] Cani, P.D. (2018) Human Gut Microbiome: Hopes, Threats and Promises. *Gut*, **67**, 1716-1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- [54] Dunne, C., O'Mahony, L., Murphy, L., *et al.* (2001) *In Vitro* Selection Criteria for Probiotic Bacteria of Human Origin: Correlation with *In Vivo* Findings. *American Journal of Clinical Nutrition*, **73**, 386S-392S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.386s>
- [55] Denou, E., Pridmore, R.D., Berger, B., *et al.* (2008) Identification of Genes Associated with the Long-Gut-Persistence Phenotype of the Probiotic *Lactobacillus johnsonii* Strain NCC533 Using a Combination of Genomics and Transcriptome Analysis. *Journal of Bacteriology*, **190**, 3161-3168. <https://doi.org/10.1128/JB.01637-07>
- [56] Mathipa, M.G. and Thantsha, M.S. (2017) Probiotic Engineering: Towards Development of Robust Probiotic Strains with Enhanced Functional Properties and for Targeted Control of Enteric Pathogens. *Gut Pathogens*, **9**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0178-9>
- [57] Plaza-Diaz, J., Javier Ruiz-Ojeda, F., Gil-Campos, M., *et al.* (2019) Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, **101**, S49-S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- [58] Scher, J.U., Nayak, R.R., Ubeda, C., *et al.* (2020) Pharmacomicrobiomics in Inflammatory Arthritis: Gut Microbiome as Modulator of Therapeutic Response. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 282-292. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0395-3>
- [59] Sousa, T., Paterson, R., Moore, V., *et al.* (2008) The Gastrointestinal Microbiota as a Site for the Biotransformation of Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **363**, 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.07.009>
- [60] Birer, C. and Wright, E.S. (2019) Capturing the Complex Interplay between Drugs and the Intestinal Microbiome. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **106**, 501-504. <https://doi.org/10.1002/cpt.1505>