

炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的文献计量学和可视化分析

肖思南, 沙素梅, 王美, 王深皓, 史海涛*, 刘欣*

西安交通大学第二附属医院消化内科, 陕西 西安 710004

肖思南, 沙素梅, 王美, 王深皓, 史海涛, 刘欣. 炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的文献计量学和可视化分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(2): 669-682.

XIAO Sinan, SHA Sumei, WANG Mei, WANG Shenhao, SHI Haitao, LIU Xin. Bibliometric and visual analysis on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection[J]. Microbiology China, 2024, 51(2): 669-682.

摘要: 【背景】近年来, 炎症性肠病患者中艰难梭菌(*Clostridium difficile*)感染率逐年上升, 受到国内外学者广泛关注。我国在该领域的研究起步较晚, 但患者数量众多, 学习国际上对于炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究, 对推动我国在该领域的深入发展具有重要意义。【目的】通过文献计量和可视化分析帮助研究者把握炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究中的研究主题、方向、热点与前沿。【方法】同时检索 Web of Science (WOS) 中 Science Citation Index Expanded (SCI-E) 和 CNKI 中收录的关于炎症性肠病和艰难梭菌的相关文献, 应用 CiteSpace 6.2.2r 软件进行国家/地区、机构、作者、关键词共现及被引文献、期刊共被引分析, 同时进行可视化分析。【结果】经过数据检索和查重, 最终可供分析的文献为 WOS 数据库 1 030 篇、CNKI 数据库 80 篇。全球范围内, 发文最多的国家是美国, 主要研究机构有 Harvard University、University of California System 和 Mayo Clinic 等, 高产作者有 Khanna S、Shen B 和 Ananthakrishnan AN 等, 高频关键词包括 Inflammatory bowel disease、Ulcerative colitis、*Clostridium difficile*、*Clostridium difficile* infection 和 Crohn's disease 等, 聚类方向有#0 Diarrhea、#1 Ulcerative colitis、#2 Probiotics、#3 Pouchitis、#4 Gut microbiota、#5 Fecal microbiota transplantation、#6 Depression、#7 *Entamoeba histolytica*、#8 Pseudomembranous colitis、#9 *Clostridium difficile* 和#10 Clindamycin。国内主要研究机构有南方医科大学和河北医科大学, 高产作者有王浦、王斯淇等, 高频关键词包括粪菌移植、艰难梭菌、肠道菌群、危险因素和克罗恩病等, 聚类方向有#0 艰难梭菌、#1 益生菌、#2 危险因素、#3 腹泻和#4 粪菌移植。【结论】利用 CiteSpace 软件对炎症性肠病和艰难梭菌感染相关性研究进行计量及可视化分析可知, 该方向仍得到全球各医疗机构及研究者的关注, 腹泻及粪菌移植这两个关键词分别代表了 WOS 数据库和 CNKI 数据库关于炎症性肠病合并艰难梭菌感染研究的热点。

关键词: 炎症性肠病; 文献计量学; 艰难梭菌; 肠道微生物群; 腹泻; 可视化分析; CiteSpace

资助项目: 陕西省重点研发计划(2022SF-195)

This work was supported by the Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2022SF-195).

*Corresponding authors. E-mail: LIU Xin, docliuxin126@xjtu.edu.cn; SHI Haitao, shihaitao7@xjtu.edu.cn

Received: 2023-08-10; Accepted: 2023-09-02; Published online: 2023-10-12

Bibliometric and visual analysis on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection

XIAO Sinan, SHA Sumei, WANG Mei, WANG Shenhao, SHI Haitao^{*}, LIU Xin^{*}

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

Abstract: **[Background]** The recent years have witnessed the increasing incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) in patients with inflammatory bowel disease (IBD), which has attracted widespread attention from scholars. China started the research late in this field, while there were a large number of patients. Learning from international research on IBD combined with CDI is of great significance for improving China's research in this field. **[Objective]** To help researchers grasp the research topics, directions, hotspots, and frontiers in the correlation between IBD and CDI by bibliometric and visual analysis. **[Methods]** The articles about CDI and IBD were searched against the Science Citation Index-Expanded (SCI-E) in the Web of Science (WOS) and CNKI. CiteSpace 6.2.2r was employed to analyze the authors, research institutions, countries, and keyword co-occurrence, citations, and journal co-citation, and the results were visualized. **[Results]** After data retrieval and duplicate checking, 1 030 articles published by WOS and 80 articles by CNKI were included for analysis. On a global scale, the United States was the country with the most publications. The major research institutions included Harvard University, University of California System, and Mayo Clinic. The prolific authors included Khanna S, Shen B, and Ananthakrishnan AN. High-frequency keywords included Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* infection, and Crohn's disease. The articles were clustered into the categories of Diarrhea, Ulcerative colitis, Probiotics, Pouchitis, Gut microbiota, Fecal microbiota transplantation, Depression, *Entamoeba histolytica*, Pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, and Clindamycin. In China, the major research institutions included Southern Medical University and Hebei Medical University, and the prolific authors included WANG Pu and WANG Siqi. The high-frequency keywords included Fecal bacteria transplantation, *Clostridium difficile*, Gut microbiota, Risk factors, and Crohn's disease. The articles in Chinese were clustered into the categories of *Clostridium difficile*, Probiotics, Risk factors, Diarrhea, and Fecal bacteria transplantation. **[Conclusion]** The CiteSpace-based visual analysis of the correlation between CDI and IBD shows that this research direction still receives the attention from medical institutions and researchers worldwide. The keywords of Diarrhea and Fecal microbiota transplantation represent the research hotspots in the WOS and CNKI, respectively. **Keywords:** inflammatory bowel disease; bibliometrics; *Clostridium difficile*; gut microbiota; diarrhea; visual analysis; CiteSpace

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种主要累及胃肠道的慢性、非特异性、复发性、炎症性疾病^[1]。在 20 世纪,IBD 被认为是多发于北美和欧洲人群的一种西方疾病。进入 21 世纪以后,IBD 在亚洲人群中的患病率逐渐增加,且相较于西方而言,亚洲患者的临床表现更倾向于并发症,这给治疗带来了一定的难度。同时,由于其慢性、进行性及治疗昂贵性的特点,IBD 患者的增加带来了越来越大的社会经济负担,引起亚洲各国的重视^[2-3]。目前认为 IBD 的病因与环境改变、肠道微生态变化、遗传易感性和免疫调节失衡等因素相互作用有关^[4]。早期应用的糖皮质激素和免疫抑制剂以及生物制剂虽然使 IBD 的治疗效果取得了长足的进步,但却增加了机会性感染的风险^[5]。一项基于人群的大型回顾性分析显示,IBD 患者中发病率最高的机会性感染致病菌是艰难梭菌(*Clostridium difficile*)^[6]。艰难梭菌是一种引起肠道感染的病原体,被认为是抗生素相关性腹泻和结肠炎的主要原因,其感染也是 IBD 的重要并发症^[7]。流行病学研究发现,IBD 成年住院患者中艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的发病率不断上升,在 21 世纪初增加了 2-3 倍,在儿科中则增加更多^[8]。一方面,IBD 患者肠道黏膜屏障被破坏、肠道菌群失调,治疗需长期用药,激素及免疫抑制剂治疗可能诱发 CDI^[7,9]。另一方面,一旦 IBD 患者出现 CDI,往往会导致肠道微生物群紊乱,治疗难度上升,住院时间延长,医疗支出增加,二者互为因果形成恶性循环。因此,探究 IBD 合并 CDI 的临床特征、危险因素、治疗等对于临床实践至关重要。

CiteSpace 通过一种先进的知识领域可视化

方法来检测和展示科学文献中的趋势和模式,将高引用的文献、专业领域和研究主题可视化地映射出来,展示出研究领域发展的演变过程^[10]。本文将通过对相关文献的可视化分析,为深入了解 IBD 与 CDI 相关性研究的现状和前沿趋势提供信息和参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

全球研究数据取自 WOS 数据库的核心合集,检索式为:(TS=(inflammatory bowel disease) OR TS=(IBD) OR TS=(ulcerative colitis) OR TS=(Crohn's disease)) AND (TS=(*Clostridium difficile* infection) OR TS=(*Clostridium difficile*) OR TS=(CDI)),数据时间选择 1999 年至 2023 年 7 月 9 日,文献类型选择 Article。通过检索初步获得 1 031 篇文献,经 CiteSpace 处理后,最终可供分析的文献数为 1 030 篇。筛选后发现 WOS 数据库中中国作者共发表 101 篇,居世界第二位。国内研究数据取自 CNKI 数据库,检索式为:TKA='炎症性肠病'+ '克罗恩病'+ '克罗恩氏病'+ '溃疡性结肠炎' AND TKA='艰难梭菌'+ '艰难梭状菌'+ '艰难杆菌'+ '艰难梭状芽孢杆菌'+ '难辨梭状芽孢杆菌',文献类型选择研究论文,通过检索获得 80 篇文献,其中包括 30 篇学术期刊和 50 篇学位论文,发表时间为 2013 年至 2023 年 7 月 9 日,晚于 WOS 收录的文献。

1.2 参数设置

时间切片自 1999 年至 2023 年选择为“1”,数据筛选为 Top50。主题词来源默认全选,阈值维持系统默认,并用关键路径法简化路径。

2 结果与分析

2.1 发文量

利用 GraphPad Prism 绘制 1999-2023 年 7 月

9 日之间全球及国内在 IBD 与 CDI 相关性研究领域发文量的变化趋势图。如图 1 所示, 在 1999–2007 年间, 全球在 IBD 与 CDI 的相关性研究方面热度不高, 每年发文量均不超过 20 篇。2008–2018 年是 IBD 与 CDI 相关性研究的快速发展阶段, 2018 年达到峰值 97 篇, 说明全球学者对此研究的重视程度不断增加。此后每年发文量略有减少, 但研究热度较为稳定, 保持在 70 篇左右。

国内作者在此领域的文章发表开始于 2012 年, 最初收录于 WOS 数据库中。2013 年开始, 国内作者发表的文章开始收录于 CNKI 数据库中, 此后发文量逐年上升。中国作者被 WOS 收录文献数占当年外文文献总量的占比由 2012 年的 3.85% 上升至 2022 年的 30.77%, 说明中国作者在推动此领域发展的过程中具有重要地位。

2.2 国家/地区分布

IBD 与 CDI 相关性研究的国家/地区共现数据见表 1。WOS 数据库中美国出现的频次最多, 即在此领域的发文量最高, 其次是中国, 加拿大发文量排名第三。中心度排名中, 美国最高, 其次是英国, 加拿大、西班牙和瑞士并列第三。可见, 美国不仅是发文量最多的国家, 同时也是该领域中影响力最深远的国家。中国发文量虽然居第二位, 但中心度值(0.01)远低于其他国家, 提示我国对 IBD 与 CDI 相关性研究的深度还需要进一步加强。

2.3 发文机构

IBD 与 CDI 相关性研究的机构共现数据见表 2。WOS 数据库中 Harvard University 发文量最高, 第二是 University of California System, 第三是 Mayo Clinic。根据原始数据可知, UDICE-French Research Universities 是中心度排名最高的

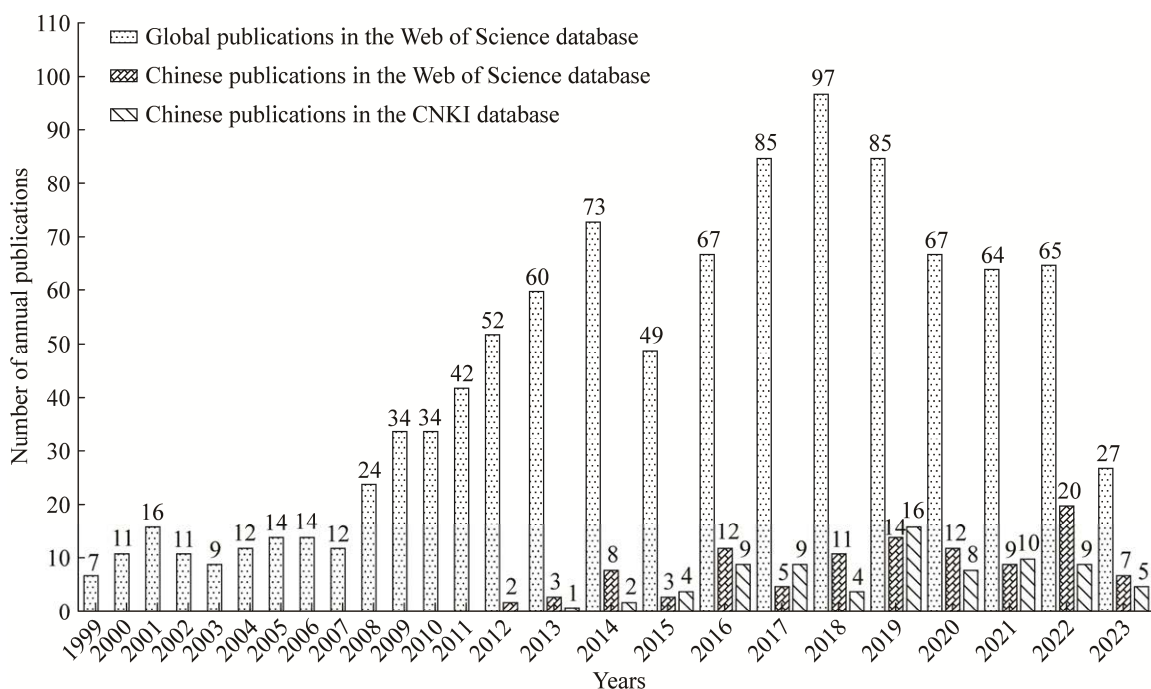


图 1 1999–2023 年炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的发文量

Figure 1 Number of annual publications on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection from 1999 to 2023.

表 1 Web of Science 数据库中炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的国家/地区共现前 5 位

Table 1 The top 5 countries/regions on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection in the Web of Science database

排名	按频次排序	频次	按中心度排序	中心度
Rank	Sort by frequency	Frequency	Sort by centrality	Centrality
1	USA	515	USA	0.25
2	China	101	England	0.19
3	Canada	90	Canada	0.16
4	Germany	70	Spain	0.16
5	England	57	Switzerland	0.16

机构，中心度排名第二的是 University of California System。可见美国不仅是发文量最高的国家，而且拥有该领域发文量最高机构，即 Harvard University。CNKI 数据库收录的中文文献中南方

医科大学发文量最高，其次是河北医科大学。

2.4 作者及来源出版物

IBD 与 CDI 相关性研究的作者共现数据见表 3，WOS 数据库中发文量最高的是 Khanna S 和 Shen B，发文量为 17 篇；排序第三的是 Ananthakrishnan AN，发文量 14 篇。由原始数据可知，中心度排名最高的作者有七位，分别是 Ananthakrishnan AN、Fischer M、Sokol H、Kassam Z、Kao D、Alric L 和 Barto A。他们发文的中心度值均为 0.02。CNKI 数据库收录的中文文献中发文量最高的作者是王浦，发文量为 3 篇，第二名是作者王斯淇，发文量为 2 篇，其余作者发文量均为 1 篇。

在来源出版物方面，WOS 数据库中引用次数最多的杂志是 *Gastroenterology*，引用 761 次。

表 2 Web of Science 和 CNKI 数据库中炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的机构共现前 5 位

Table 2 The top 5 institutions on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection in the Web of Science and CNKI databases

排名	Web of Science			CNKI	
	按频次排序	频次	中心度	按频次排序	频次
Rank	Sort by frequency	Frequency	Centrality	Sort by frequency	Frequency
1	Harvard University	145	0.07	南方医科大学 Southern Medical University	5
2	University of California System	35	0.12	河北医科大学 Hebei Medical University	4
3	Mayo Clinic	34	0.03	南京大学 Nanjing University	3
4	Cleveland Clinic Foundation	33	0.05	山东大学 Shandong University	3
5	Massachusetts General Hospital	28	0.03	上海交通大学 Shanghai Jiao Tong University	3

表 3 Web of Science 和 CNKI 数据库中炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的作者共现前 5 位

Table 3 The top 5 authors on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection in the Web of Science and CNKI databases

排名	Web of Science			CNKI	
	按频次排序	频次	中心度	按频次排序	频次
Rank	Sort by frequency	Frequency	Centrality	Sort by frequency	Frequency
1	Khanna S	17	0.00	王浦 Wang P	3
2	Shen B	17	0.00	王斯淇 Wang SQ	2
3	Ananthakrishnan AN	14	0.02	向导 Xiang D	1
4	Allegretti JR	12	0.00	吴晓尉 Wu XW	1
5	Fischer M	11	0.02	戴颖欣 Dai YX	1

2.5 论文引用

一个研究领域中引次数越多的文献越能够反映出该领域的知识框架和学科本质,能帮助研究者了解研究基本论点和当下热点。WOS 数据库和 CNKI 数据库中的高被引文献前 5 名见表 4。

2.6 研究热点概况

IBD 与 CDI 相关性研究的关键词共现数据见表 5, WOS 数据库收录的文献中高频关键词前 5 名分别是炎症性肠病(Inflammatory bowel disease)、溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis)、艰

表 4 Web of Science 数据库和 CNKI 数据库收录的被引频次前 5 位的文献信息

Table 4 The top 5 cited literatures in the Web of Science and CNKI databases

标题 Title	作者 Author	期刊 Journal	被引次数 Citation
All relevant literatures included in the Web of Science database			
Clinical practice guidelines for <i>Clostridium difficile</i> infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of America (idsa) and society for healthcare epidemiology of America (shea)	Mcdonald LC, <i>et al</i>	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	1 631
Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United states	Peery AF, <i>et al</i>	<i>Gastroenterology</i>	1 328
British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults	Lamb CA, <i>et al</i>	<i>Gut</i>	895
Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 1: initial diagnosis, monitoring of known ibd, detection of complications	Maaser C, <i>et al</i>	<i>Journal of Crohns & Colitis</i>	684
Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study	Kang D, <i>et al</i>	<i>Microbiome</i>	661
Relevant literatures published by Chinese authors included in the Web of Science database			
Effect of oral capsule-vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection a randomized clinical trial	Kao D, <i>et al</i>	<i>Jama-Journal of the American Medical Association</i>	328
Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation	Hasan N, <i>et al</i>	<i>PeerJ</i>	227
Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders	Xu MQ, <i>et al</i>	<i>World Journal of Gastroenterology</i>	151
Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis	Cui BT, <i>et al</i>	<i>Journal of Translational Medicine</i>	105
Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and <i>in vitro</i> screening	Zhang T, <i>et al</i>	<i>Protein & Cell</i>	96
All relevant literatures included in the CNKI database			
粪便菌群移植治疗艰难梭菌感染有效性和安全性的 Meta 分析 Fecal microbiota transplantation for <i>Clostridium difficile</i> infection: a Meta-analysis	郑晗晗, 等 Zheng HH, <i>et al</i>	中国全科医学 <i>Chinese General Practice</i>	26
基于代谢组学的溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态变化及安肠汤干预机制研究 Research on the intervention mechanism of anchang decoction on colonic mucosa metabolic changes in rats with ulcerative colitis	孙平良 Sun PL	广西医科大学 <i>Guangxi Medical University</i>	26
抗生素相关性腹泻模型的构建 Animal model of antibiotic-associated diarrhea	张文娣 Zhang WD	南方医科大学 <i>Southern Medical University</i>	25
儿童抗生素相关性艰难梭菌腹泻的病例对照研究 A case-control study of <i>Clostridium difficile</i> infection in children with antibiotic-associated diarrhea	关俊, 等 Guan J, <i>et al</i>	中国循证儿科杂志 <i>Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics</i>	14
中国成人炎症性肠病合并艰难梭菌感染处理专家共识 Expert consensus on the management of adult inflammatory bowel disease combined with <i>Clostridium difficile</i> infection in China	王浦, 等 Wang P, <i>et al</i>	现代消化及介入诊疗 <i>Modern Digestion & Intervention</i>	12

表 5 Web of Science 和 CNKI 数据库中炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的关键词共现前 10 位
Table 5 The top 10 keywords on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection in the Web of Science and CNKI databases

排名 Rank	Web of Science			CNKI		
	关键词 Keywords	频次 Frequency	中心度 Centrality	关键词 Keywords	频次 Frequency	中心度 Centrality
1	Inflammatory bowel disease	515	0.13	粪菌移植 Fecal microbiota transplantation	21	0.51
2	Ulcerative colitis	401	0.13	艰难梭菌 <i>Clostridium difficile</i>	18	0.58
3	<i>Clostridium difficile</i>	342	0.12	肠道菌群 Gut microbiota	15	0.48
4	<i>Clostridium difficile</i> infection	273	0.05	危险因素 Risk factors	12	0.13
5	Crohn's disease	230	0.15	克罗恩病 Crohn's disease	11	0.16
6	Diarrhea	140	0.14	临床特征 Clinical features	7	0.09
7	Fecal microbiota transplantation	121	0.03	儿童 Children	5	0.12
8	Impact	112	0.07	腹泻 Diarrhea	4	0.18
9	Infection	111	0.07	感染 Infection	3	0.04
10	Epidemiology	107	0.07	不良反应 Adverse reactions	3	0.01

难梭菌(*Clostridium difficile*)、艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection)和克罗恩病(Crohn's disease);中心度排名最高的关键词有两个,分别是克罗恩病(Crohn's disease)和毒素(Toxin);CNKI 数据库收录的中文文献中高频关键词前 5 名分别是粪菌移植、艰难梭菌、肠道菌群、危险因素和克罗恩病,中心度排名最高的关键词是艰难梭菌。

2.7 研究热点聚类(关键词聚类)

对 WOS 数据库和 CNKI 数据库收录的文献进行关键词聚类分析如图 2 所示。图 2A 共显示 707 个节点,1 673 条连线,网络密度为 0.006 7,模块值(modularity,简称 Q 值)为 0.530 8,介于 0-1 之间且大于 0.3,说明划分出来的社团结构是显著的;平均轮廓值(silhouette,简称 S 值)为 0.849 0,说明此次聚类是高效率且令人信服的^[11]。以下 11 个聚类代表 11 个重要方面,分别是 #0 Diarrhea、#1 Ulcerative colitis、#2 Probiotics、#3 Pouchitis、#4 Gut microbiota、#5

Fecal microbiota transplantation、#6 Depression、#7 *Entamoeba histolytica*、#8 Pseudomembranous colitis、#9 *Clostridium difficile*、#10 Clindamycin。图 2B 共显示 102 个节点,192 条连线,网络密度为 0.037 3,Q 值为 0.623 0,S 值为 0.889 3。以下 5 个聚类代表 5 个重要方面,分别是#0 艰难梭菌、#1 益生菌、#2 危险因素、#3 腹泻、#4 粪菌移植。对比两个数据库发现,全球研究者在关注粪菌移植的同时,更着重阐述腹泻这一重要症状,而国内研究者更关注以益生菌和粪菌移植为代表的治疗方案。

2.8 突现词

突现(burst detection)是指一个变量的值在短期内有很大变化,CiteSpace 将这种突变信息视为研究的转变。两个数据库的突现词探测分别见表 6 和表 7。

2.9 研究热点演进(关键词聚类时区图)

如图 3 所示,通过分析 IBD 与 CDI 相关性研究的时间线视图,可以得到各个聚类中文献

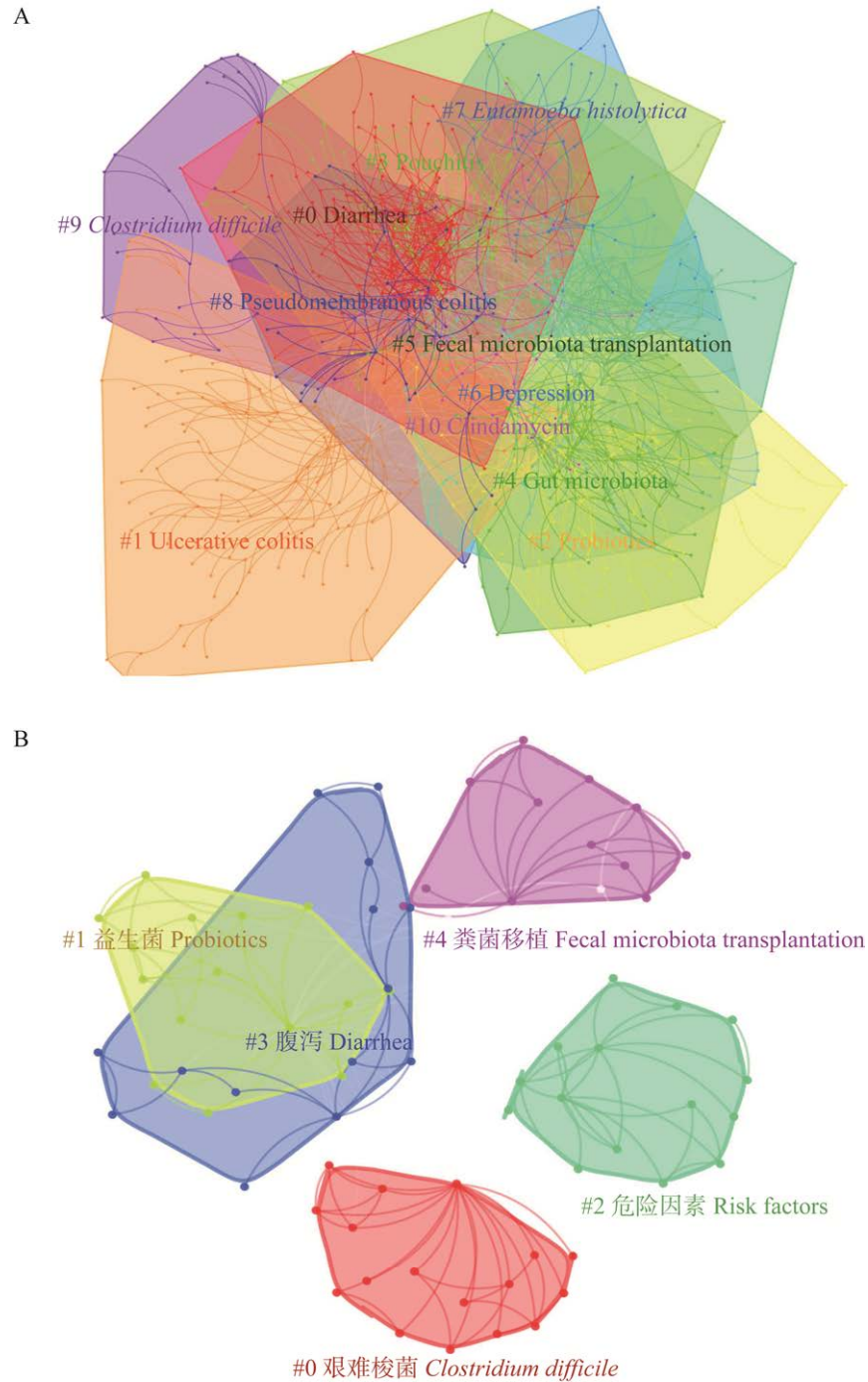


图2 炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的关键词聚类分析 A: Web of Science 数据库收录文献的关键词聚类结果. B: CNKI 数据库收录文献的关键词聚类结果

Figure 2 Keywords clustering analysis on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. A: Keywords clustering result of the literature published in the Web of Science database. B: Keywords clustering result of the literature published in the CNKI database.

表 6 Web of Science 数据库中炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的突现词

Table 6 Emergent keywords on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection in the Web of Science database

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1999–2023
<i>Clostridium difficile</i> toxin	1999	16.72	1999	2010	
Double blind	1999	7.33	1999	2013	
<i>Clostridium difficile</i> colitis	2000	8.60	2000	2008	
Pseudomembranous colitis	2000	7.76	2000	2011	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	2000	7.69	2000	2009	
Antibiotic associated diarrhea	2000	6.39	2000	2014	
Colitis	2000	4.00	2000	2011	
Placebo controlled trial	2001	5.51	2001	2014	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2001	4.76	2001	2008	
Prevention	2001	3.41	2001	2002	
Maintenance treatment	2002	3.05	2002	2008	
Bowel disease	2003	3.00	2003	2011	
Epidemic	2007	5.04	2007	2013	
Relapse	2008	3.32	2008	2011	
<i>Clostridium difficile</i>	1999	5.40	2009	2013	
Stool	2009	4.48	2009	2011	
United states	2009	4.20	2009	2010	
Strain	2009	3.99	2009	2013	
Toxin a	2009	3.01	2009	2014	
Diarrhea	1999	6.03	2010	2013	
Proton pump inhibitors	2011	3.48	2011	2012	
Maintaining remission	2011	2.95	2011	2015	
Dendritic cells	2011	2.95	2011	2015	
Cytomegalovirus infection	2012	3.58	2012	2014	
Ulcerative colitis patients	2012	3.06	2012	2014	
Diversity	2012	3.06	2012	2014	
Bacteriotherapy	2010	8.03	2013	2017	
Flora	2002	4.69	2013	2015	
Fecal microbiota	2011	4.11	2013	2019	
Recurrent <i>Clostridium difficile</i>	2013	2.94	2013	2018	
Mortality	2009	4.92	2014	2017	
Pathogenesis	2014	3.07	2014	2019	
Therapy	2009	7.64	2015	2017	
Burden	2014	5.29	2016	2020	
Antibiotics	2005	3.87	2016	2019	
Term follow up	2016	3.62	2016	2021	
Dysbiosis	2016	2.95	2016	2023	
Recurrent	2015	5.39	2017	2023	
Randomized controlled trial	2008	5.05	2017	2018	
Transplantation	2017	3.94	2017	2023	
Fecal microbiota transplant	2017	3.80	2017	2021	

(待续)

(续表 6)

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1999–2023
Meta analysis	2009	3.62	2017	2018	
Pouch anal anastomosis	2017	3.32	2017	2019	
Commensal bacteria	2017	3.32	2017	2019	
Carriage	2014	3.18	2017	2019	
Community	2017	2.99	2017	2018	
Active ulcerative colitis	2010	10.10	2018	2023	
Evidence based consensus	2015	4.66	2018	2019	
Ibd	2018	3.52	2018	2020	
Susceptibility	2012	3.18	2018	2019	
Insulin sensitivity	2018	3.08	2018	2020	
Efficacy	2007	9.09	2019	2023	
Frozen	2016	5.96	2019	2021	
Remission	2015	5.88	2019	2023	
Update	2013	4.57	2019	2023	
Clinical practice guidelines	2019	4.35	2019	2020	
Predictors	2010	3.61	2019	2023	
Health care epidemiology	2019	3.26	2019	2020	
Gut microbiome	2014	3.08	2019	2021	
Clostridium difficile	2020	15.63	2020	2023	
Clostridium difficile infection	2019	9.56	2021	2023	
Gut microbiota	2010	5.55	2021	2023	

Year 表示该关键词第一次出现的年份; Begin 和 End 表示该关键词作为前沿的起始和终止年份; Strength 表示突现强度; 红色线条代表该关键词成为学术研究热点的具体历时阶段; 浅蓝色代表关键词还未出现; 深蓝色表示关键词开始出现
Year represents the year when the keyword first appeared; Begin and End represent the starting and ending year of the keyword as a frontier; Strength represents the strength of the emergence; The red line represents the specific period during which the keyword became a hot topic in academic research; Light blue indicates that the keyword has not yet appeared; Dark blue indicates the beginning of keywords appearing.

表 7 CNKI 数据库中炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的突现词

Table 7 Emergent keywords on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection in the CNKI database

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2013–2023
治疗 Therapy	2014	1.00	2014	2016	
感染率 Infection rate	2016	0.93	2016	2017	
艰难梭菌 Clostridium difficile	2013	0.66	2016	2017	
粪菌移植 Fecal microbiota transplantation	2016	1.09	2018	2019	
克罗恩病 Crohn's disease	2013	1.02	2019	2020	
临床特征 Clinical features	2017	0.39	2020	2021	

情况以及与时间的对应关系。分析节点大小与时间线可见，全球研究者对于 IBD 合并 CDI 的腹泻这一症状的讨论不仅是研究重点，并且时间跨度较大，从研究初始持续至 2023 年，贯穿本领域的整个研究历程。

3 讨论与结论

本研究发现，IBD 与 CDI 相关性研究在 2008–2018 年呈快速发展趋势，这或许与近年来世界范围内炎症性肠病患者中艰难梭菌感染

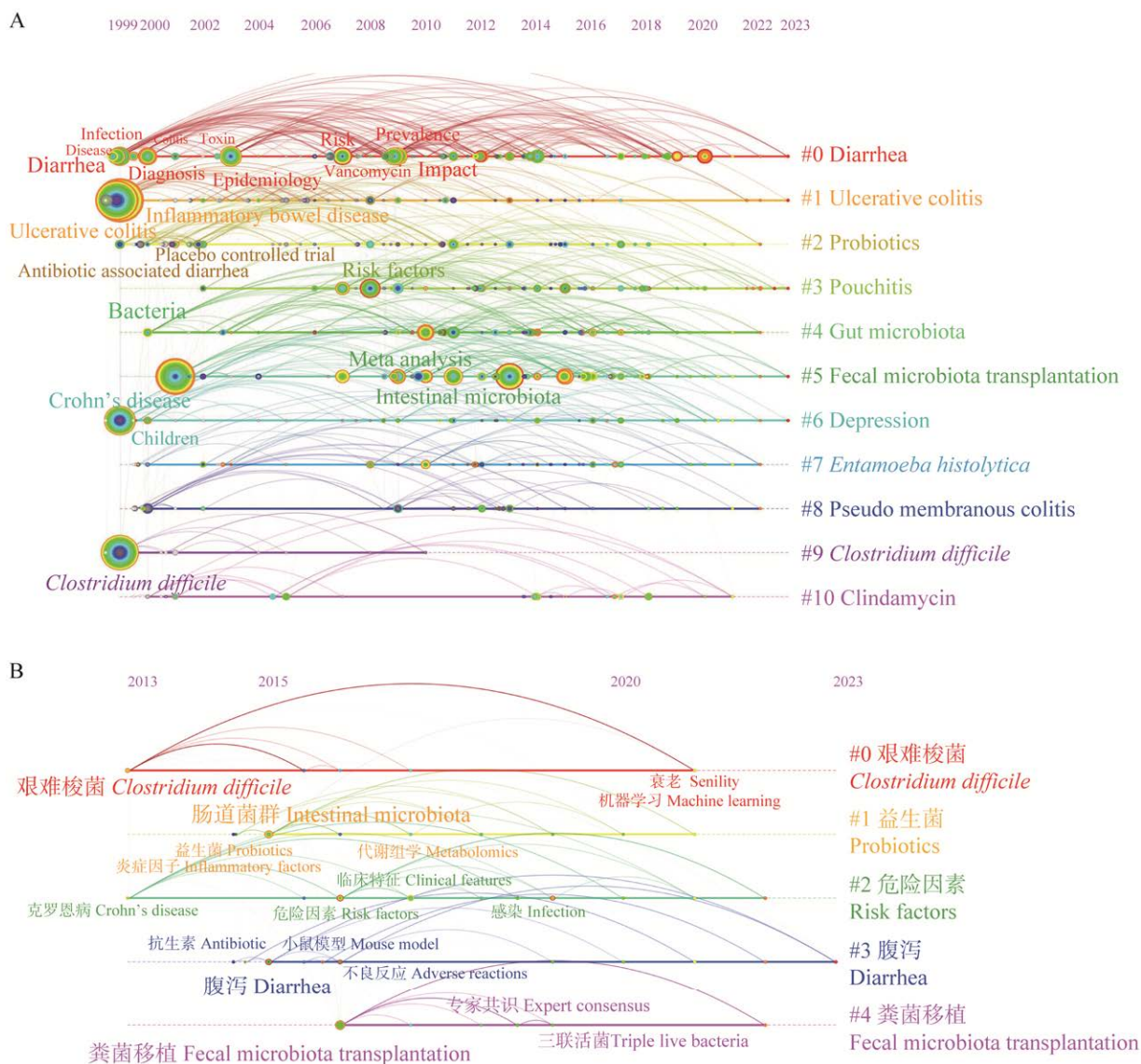


图3 炎症性肠病与艰难梭菌感染相关性研究的关键词聚类时区图 A: Web of Science 数据库收录文献的关键词聚类时区图. B: CNKI 数据库收录文献的关键词聚类时区图

Figure 3 Keyword clustering time zone graph on the association between inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. A: Keyword clustering time zone graph of the literature published in the Web of Science database. B: Keyword clustering time zone graph of the literature published in the CNKI database.

率的增加趋势密不可分^[8,12-13]。在本领域的研究国家和机构中,美国的 Harvard University 无论是在发文量还是在合作紧密程度上都居于首位。中国的发文量居于第二位,但中心度值为 0.01,这提示我国研究者在 IBD 与 CDI 相关

性研究的深度上应该予以更多的重视。

根据关键词共现分析,本研究发现全球研究者在 IBD 与 CDI 研究中的热点主要聚焦在腹泻、假膜性肠炎、结肠袋炎等症状学,以及粪菌移植、克林霉素等治疗探索两方面。相较而

言,国内研究者则更关注治疗方案的选择以及相应的不良反应。结合关键词聚类时区图分析,本研究发现聚类#0 腹泻中高频关键词频繁出现,关键词之间共引关系的高峰主要出现在 2014 年之前,尤其是 1999–2008 年,结合表 6 突现词图谱的分析,可判断以腹泻为代表的症状群和相关流行病学调查是此阶段的研究重点。更重要的是,曾引起北美和欧洲地区出现多次 CDI 暴发的 B1/NAP1/027 型高致病菌株^[14],在 2014 年首次从我国临床溃疡性结肠炎患者腹泻粪便标本中分离得到^[15],这提示我国研究者们需警惕国内 CDI 暴发流行的可能性,而一旦出现高致病菌株的广泛流行,不仅会使 IBD 患者病情加重,还可能加重医疗保障的负担。因此 IBD 合并 CDI 治疗方案的探索迫在眉睫,这也在一定程度上造成研究者们研究重点的转移。因此,本研究发现在 WOS 数据库中的关键词聚类#2 益生菌、#4 肠道菌群、#5 粪菌移植、#10 克林霉素,以及 CNKI 数据库中的关键词聚类#1 益生菌、#4 粪菌移植都是关于 IBD 合并 CDI 的治疗手段。其中最值得注意的是聚类#5 粪菌移植中论文数量较多,包含的高频关键词数量多,尤其是在 2014 年前后细菌疗法、肠道细菌等关键词出现后,高频关键词之间的共引关系愈加丰富且时间跨度大,持续到 2023 年。这说明在研究者们重心转移之后,围绕粪菌移植相关的研究逐渐成为了本领域的热点和前沿。此外,聚类#1 溃疡性结肠炎和#9 艰难梭菌中有本领域高频关键词的前三名,且出现时间大致在 2000 年前后,在本领域研究历程的最初奠定了最基本的理论基础。

结合突现词和关键词聚类时区图,本研究认为全球研究者对 IBD 与 CDI 相关性的研究历程可大致分为 3 个阶段:第 1 个阶段是 1999–2008 年,研究焦点主要聚集于 IBD 与 CDI

的相关性研究,突现词包括艰难梭菌毒素、双盲试验和艰难梭菌性肠炎等;第 2 个阶段是 2009–2014 年,研究焦点更加细化地聚集于 IBD 与 CDI 的症状学及预后,突现词包括腹泻、抗生素相关性腹泻、复发和死亡率等;第 3 个阶段是 2015–2023 年,研究焦点主要聚集于 IBD 合并 CDI 治疗方案的探索和循证医学证据,突现词包括抗生素、细菌疗法、肠道菌群、粪菌移植、Meta 分析和临床实践指南等。这 3 个阶段相对独立又互相穿插,呈现出本领域研究历程的一条清晰脉络:从初步探索到深入挖掘,再到大胆创新。整个历程也为未来的研究提供了道路和方向。国内关于 IBD 合并 CDI 的研究起步较晚,但发展迅速,关注重点明确且全面。从 2013 年起与国际步伐一致,研究焦点聚集于治疗方案的选择。

从关键词共现和关键词聚类时区图可以看出,无论国内还是国外,肠道菌群和益生菌的应用都是目前研究的热点之一。有研究表明,IBD 患者的肠道菌群多样性下降,细菌分类占比发生改变,主要表现为变形菌门丰度的增加以及厚壁菌门和拟杆菌门丰度的降低^[16–17]。详细查看 WOS 数据库中 IBD 与 CDI 相关研究的关键词共现列表发现,除目前已应用于临床治疗的益生菌如布拉氏酵母菌以外,普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)出现频次相对较多,受到研究者的重视。作为厚壁菌门主要成员的普拉梭菌是短链脂肪酸的产生者之一^[18],能保护消化系统免受肠道病原体的侵害。研究表明,IBD 患者体内普拉梭菌数量减少,相应的短链脂肪酸浓度下降,短链脂肪酸对艰难梭菌的直接抑制作用就会减弱,从而产生了有利于艰难梭菌生长的环境^[19]。目前用普拉梭菌治疗炎症性肠病、肠易激综合征等肠道疾病正处于动物试验阶段^[20],或许在不久的将来,普拉梭

菌能成为下一代广泛应用的益生菌。

本研究应用 CiteSpace 软件对 IBD 合并 CDI 进行分析,通过图谱的可视化使研究人员快速了解此研究领域的基础知识及演变脉络,发现不同时期研究重点的转移,帮助研究者们提取此领域的研究热点与前沿,具有一定的参考意义。

本研究对 WOS 和 CNKI 数据库中有关 IBD 合并 CDI 的文献进行了较为全面的文献计量分析,但主要是对文章的高频关键词进行定量分析,未能对全文的研究方法和结论进行更为全面的讨论,若能与传统综述的定性分析相结合,相信能对炎症性肠病合并艰难梭菌感染这一重要研究方向提供更有价值的参考。

REFERENCES

- [1] 鲁香凤, 秦伟娜, 耿运玲. 溃疡性结肠炎的病因、影响因素及机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 6140-6144.
LU XF, QIN WN, GENG YL. On the etiology, influencing factors and pathological mechanism of ulcerative colitis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(10): 6140-6144 (in Chinese).
- [2] PARK J, CHEON JH. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia[J]. Yonsei Medical Journal, 2021, 62(2): 99-108.
- [3] MAK WY, ZHAO M, NG SC, BURISCH J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 35(3): 380-389.
- [4] 胡彤, 庞智. 炎症性肠病与肠道微生态[J]. 医学新知, 2022, 32(4): 296-302.
HU T, PANG Z. Inflammatory bowel disease and intestinal microecology[J]. New Medicine, 2022, 32(4): 296-302 (in Chinese).
- [5] 张宇娇, 霍丽娟. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染危险因素的研究进展[J]. 胃肠病学, 2020, 25(2): 125-128.
ZHANG YJ, HUO LJ. Advances in studies on risk factors of inflammatory bowel disease complicated with *Clostridium difficile* infection[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2020, 25(2): 125-128 (in Chinese).
- [6] SHERIFF MZ, MANSOOR E, LUTHER J, ANANTHAKRISHNAN AN, ABOU SALEH M, HO E, BRIGGS FBS, DAVE M. Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2020, 26(2): 291-300.
- [7] RODRÍGUEZ C, ROMERO E, GARRIDO-SANCHEZ L, ALCAÍN-MARTÍNEZ G, ANDRADE R, TAMINIAU B, DAUBE G, GARCÍA-FUENTES E. Microbiota insights in *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1725220.
- [8] D'AOUST J, BATTAT R, BESSISSOW T. Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(27): 4986-5003.
- [9] 魏勇军, 李晓琪, 戢博阳, 屈凌波. 肠道菌群与宿主关系解析及肠道菌群调控/合成研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(2): 249-265.
WEI YJ, LI XQ, JI BY, QU LB. Recent advances on the recovery, modulation and synthetic biology of gut microbiota and hosts[J]. Scientia Sinica (Vitae), 2022, 52(2): 249-265 (in Chinese).
- [10] 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.
- [11] 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).
- [12] 王莉, 黄海辉. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 716-720.
WANG L, HUANG HH. Research updates on inflammatory bowel disease complicated with *Clostridium difficile* infection[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(6): 716-720 (in Chinese).
- [13] 杨红, 冉志华, 刘玉兰, 吴开春, 吴小平, 何瑶, 刘占举. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(4): 303-316.
YANG H, RAN ZH, LIU YL, WU KC, WU XP, HE Y, LIU ZJ. Chinese evidence-based consensus on

- opportunistic infections in inflammatory bowel disease[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2017, 37(4): 303-316 (in Chinese).
- [14] WANG P, ZHOU YL, WANG ZQ, XIE S, CHEN Y, JIANG B, ZHANG T, LIN MY, LI RH, TAN JS. Identification of *Clostridium difficile* ribotype 027 for the first time in mainland China[J]. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2014, 35(1): 95-98.
- [15] HE M, MIYAJIMA F, ROBERTS P, ELLISON L, PICKARD DJ, MARTIN MJ, CONNOR TR, HARRIS SR, FAIRLEY D, BAMFORD KB, D'ARC S, BRAZIER J, BROWN D, COIA JE, DOUCE G, GERDING D, KIM HJ, KOH TH, KATO H, SENOH M, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*[J]. Nature Genetics, 2013, 45(1): 109-113.
- [16] ALAM MT, AMOS GCA, MURPHY ARJ, MURCH S, WELLINGTON EMH, ARASARADNAM RP. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels[J]. Gut Pathogens, 2020, 12: 1.
- [17] ZAKERSKA-BANASZAK O, TOMCZAK H, GABRYEL M, BATURO A, WOLKO L, MICHALAK M, MALINSKA N, MANKOWSKA-WIERZBICKA D, EDER P, DOBROWOLSKA A, SLOMSKI R, SKRZYPCZAK-ZIELINSKA M. Dysbiosis of gut microbiota in Polish patients with ulcerative colitis: a pilot study[J]. Scientific Reports, 2021, 11: 2166.
- [18] LOUIS P, FLINT HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota[J]. Environmental Microbiology, 2017, 19(1): 29-41.
- [19] GREGORY AL, PENSINGER DA, HRYCKOWIAN AJ. A short chain fatty acid-centric view of *Clostridioides difficile* pathogenesis[J]. PLoS Pathogens, 2021, 17(10): e1009959.
- [20] 李有宸, 高海女, 李兰娟. 从粪菌移植到下一代益生菌: 挑战与进展[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(2): 223-227.
- LI YC, GAO HN, LI LJ. From fecal microbiota transplantation to next-generation probiotics: challenges and progress[J]. Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(2): 223-227 (in Chinese).