

# 脓毒症与肠道微生物疗法的文献计量学和可视化分析

周飞<sup>#1</sup>, 罗利亚<sup>#2</sup>, 陈雷<sup>2</sup>, 刘紫怡<sup>2</sup>, 张婧<sup>2</sup>, 党倩倩<sup>2</sup>, 洛松巴宗<sup>2</sup>, 董晨明<sup>\*1</sup>

1 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030

2 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

周飞, 罗利亚, 陈雷, 刘紫怡, 张婧, 党倩倩, 洛松巴宗, 董晨明. 脓毒症与肠道微生物疗法的文献计量学和可视化分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(9): 3706-3723.

ZHOU Fei, LUO Liya, CHEN Lei, LIU Ziyi, ZHANG Jing, DANG Qianqian, Luosongbazong, DONG Chenming. Bibliometric and visual analyses of sepsis and gut microbial therapy[J]. Microbiology China, 2024, 51(9): 3706-3723.

**摘要:**【背景】肠道微生物在脓毒症发生发展中的机制已被广泛报道, 基于肠道微生物群在脓毒症中的重要作用, 微生物疗法通过调节肠道微生物群结构或产物的方式或许能够成为脓毒症常规治疗之外的有效补充, 然而微生物疗法的安全性问题一直是限制其大规模应用的主要因素。我国脓毒症患者的数量众多, 并且在脓毒症与微生物疗法相关研究领域起步较晚, 通过分析和借鉴国际上有关于脓毒症与肠道微生物疗法的相关研究, 对推动我国在该领域的深入发展具有重要意义。

【目的】分析脓毒症与肠道微生物疗法的研究现状、研究热点与前沿趋势。【方法】检索 Web of Science (WOS)核心合集数据库和中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)数据库中 2001 年 1 月至 2023 年 11 月期间收录的关于脓毒症与肠道微生物疗法的相关文献, 通过 CiteSpace 软件对其发文量、发文国家、发文机构、发文作者、期刊和关键词等进行可视化分析。【结果】经过数据检索和筛选, 最终于 WOS 核心合集数据库纳入可供分析的文献 807 篇、CNKI 数据库 49 篇。从 WOS 发现, 在脓毒症与肠道微生物疗法研究中发文量最多的国家为美国(the United States, the US), 中心度最高的国家为瑞典(Sweden); 发文量最多的机构为西澳大学(University of Western Australia), 而中心度最高的为伦敦大学(University of London), 高产作者有 PATOLE S、RAO S、ATHALYEJAPE G 和 FANG H 等, 高频关键词包括 necrotizing enterocolitis、sepsis、double blind、preterm infants 和 gut microbiota 等, 主要聚类方向有#0 necrotizing enterocolitis、#1 enteral nutrition、#2 preterm infants、#3 fecal microbiota transplantation、#4 critical care、#5 *Escherichia coli*、#6 sepsis 和#7 acute pancreatitis 等。从 CNKI 可知, 国内主要研究机构有南方医科大学、郑州大学和河北医

资助项目: 兰州大学第二医院“萃英学子科研培育”计划(CYZX2023-54); 中国研究型医院学会科研项目(Y2023FH-WZYX04-05)

<sup>#</sup>对本文贡献相同

This work was supported by the Cuiying Scientific Training Program for Undergraduates of Lanzhou University Second Hospital (CYZX2023-54) and the Scientific Research Project of China Research Hospital Association (Y2023FH-WZYX04-05).

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Corresponding author. E-mail: ery\_dongchm@lzu.edu.cn

Received: 2023-12-14; Accepted: 2024-01-10; Published online: 2024-03-26

科大学等, 关键词包括脓毒症、益生菌、肠道菌群和肠内营养等, 主要聚类方向为#0 免疫功能、#1 肠道菌群、#2 肠内营养、#3 脓毒症、#4 感染和#5 粪菌移植等。【结论】利用 CiteSpace 软件对脓毒症与肠道微生物疗法的研究进行文献计量及可视化分析, 发现该研究方向持续受到全球各科研机构及研究者的关注, 脓毒症和 necrotizing enterocolitis 这两个关键词分别代表了国内外脓毒症与肠道微生物疗法相关研究中的热点词, 并且该领域的研究正逐步从探索研究阶段向临床应用转变。关键词: 脓毒症; 益生菌; 肠道菌群; 微生物疗法; 坏死性小肠结肠炎; 文献计量学; 可视化分析

## Bibliometric and visual analyses of sepsis and gut microbial therapy

ZHOU Fei<sup>#1</sup>, LUO Liya<sup>#2</sup>, CHEN Lei<sup>2</sup>, LIU Ziyi<sup>2</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, DANG Qianqian<sup>2</sup>, Luosongbazong<sup>2</sup>, DONG Chenming<sup>\*1</sup>

1 The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

2 The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

**Abstract:** [Background] The role of gut microbiota in the occurrence and development of sepsis has been extensively reported. Considering the important role of gut microbiota in sepsis, it may be a new way to treat sepsis by regulating the structure or products of gut microbiota. However, the safety issue has been a main factor limiting the large-scale application of the microbial therapy. China has a number of sepsis patients, while the research on the microbial therapy for sepsis starts late. Reviewing the international studies about sepsis and gut microbial therapy is of great significance for promoting China's research in this field. [Objective] To analyze the research status, hotspots, and frontiers of sepsis and gut microbial therapy. [Methods] We retrieved the articles about gut microbial therapy and sepsis from Web of Science (WOS) core collection and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) with the time interval from January 2001 to November 2023. CiteSpace was used to perform visual analysis of the number of publications, publishing countries, publishing institutions, authors, journals, and keywords and establish the visual diagrams. [Results] After data retrieval and screening, 807 articles from WOS and 49 articles from CNKI were included for analysis. Within the global range, the country with the largest number of publications about sepsis and gut microbial therapy was the United States, and the country with the highest centrality was Sweden; the most prolific institution was the University of Western Australia, while the institution with the highest centrality was the University of London; the highly productive authors included PATOLES, RAOS, ATHALYEJAPE G, and FANG H; the high-frequency keywords included necrotizing enterocolitis, sepsis, double blind, preterm infants, and gut microbiota; the main clusters were #0 necrotizing enterocolitis, #1 enteral nutrition, #2 preterm infants, #3 fecal microbiota transplantation, #4 critical care, #5 *Escherichia coli*, #6 sepsis, #7 acute pancreatitis, etc. In China, the main research institutions in this field included Southern Medical University, Zhengzhou University, and Hebei Medical University; the keywords included sepsis, probiotics,

gut microbiota, and enteral nutrition; the main clusters were #0 immune function, #1 gut microbiota, #2 enteral nutrition, #3 sepsis, #4 infection, #5 fecal microbiota transplantation, etc. **[Conclusion]** CiteSpace was used to conduct bibliometric and visual analyses of the research on gut microbial therapy and sepsis. The research in this field continued to attract the attention of research institutions and researchers around the world. Sepsis and necrotizing enterocolitis represent the hot words in the research of gut microbial therapy and sepsis in China and the world, respectively. The research in this field is evolving from basic exploration to clinical application.

**Keywords:** sepsis; probiotics; gut microbiota; microbial therapy; necrotizing enterocolitis; bibliometrics; visual analysis

脓毒症被定义为宿主对感染的反应失调导致的多器官功能障碍性疾病<sup>[1]</sup>, 在中国由脓毒症导致的年死亡人数已超过 100 万人<sup>[2]</sup>, 来源于全球的研究数据也显示即使在接受治疗的患者中, 仍有 26.7%–41.9% 的患者因脓毒症而死亡, 极大地增加了家庭和医疗系统的负担<sup>[3]</sup>。

肠道微生物群已被证明可直接或间接通过其产物影响脓毒症的发生和发展, 而脓毒症疾病的恶化又可进一步加重肠道微生物群紊乱, 由此形成恶性循环<sup>[4-5]</sup>。因此, 通过调节肠道微生物群以治疗脓毒症的方法越来越多地被人们所关注, 然而, 由于在危重患者中应用肠道微生物疗法的安全性难以评估, 目前脓毒症与肠道微生物疗法的相关研究多基于动物实验模型, 来源于人体研究的资料尚少。本研究拟基于 CiteSpace 软件对全球相关研究成果进行可视化分析, 并总结脓毒症与肠道微生物疗法的研究现状、热点及趋势, 以期能为国内相关研究提供一定参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据来源

本研究的全球数据取自于 WOS 核心合集数据库 Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), 以检索式 TS=(“sepsis” or “septic”) AND TS= (“probiotics” or “probiotic” or “prebiotic” or “prebiotics” or “biostime” or

“fecal microbiota transplantation” or “fecal microbiota transplant” or “fecal microbiome transplant” or “fecal transplant” or “intestinal microbiome transplant” or “intestinal microbiota transplant” or “selective digestive decontamination” or “selective decontamination of the digestive” or “SDD” or “microbial therapy”)检索发表于 2001 年 1 月至 2023 年 11 月的 Article 和 Review 文献, 并设定排除标准为: (1) 非 Article 和非 Review 类文献; (2) 撤稿文献、重复文献; (3) 非英文 (WOS) 或非中文 (CNKI) 文献。为求数据可靠, 本研究数据均由两位作者独立按照纳排标准进行筛选, 如发生意见分歧则由第 3 位作者再次进行筛选确认, 以确保所纳入文献的报告内容皆与本研究主题相关 (图 1), 经过筛选最终纳入可分析英文文献 807 篇, 将纳入的文献以“全记录与引用的参考文献”和“纯文本格式”导出。中文文献数据来源于 CNKI 数据库, 通过检索式: (主题: 脓毒症) AND (主题: 益生菌+益生元+合生元+肠道菌群移植+肠道微生物疗法+微生物疗法+消化道去污+靶向肠道治疗) 搜索发表于 CNKI 数据库的研究性论文和综述, 筛选过程同上, 最终纳入可分析中文文献 49 篇, 发表时间为 2009 年至 2023 年, 晚于 WOS 核心合集的收录时间, 并以纯文本的格式导出。文中所有数据均在 2023 年 11 月 30 日同一天提取, 以避免数据库的每日更新而导致的偏差。

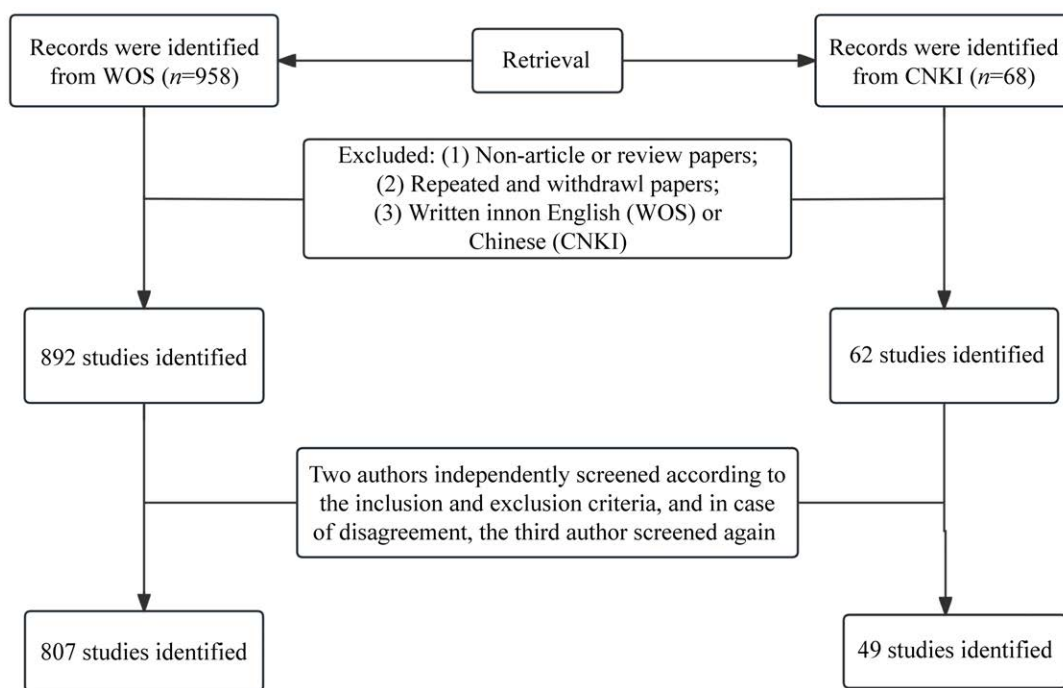


图 1 文献数据筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature data screening.

## 1.2 参数设置

CiteSpace 软件分析时间切片设置为 2001 年 1 月至 2023 年 11 月, 年选择为“1”, 节点筛选方式为  $g$ -index,  $k$  值设置为 25, 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。

## 1.3 研究方法

分别对发表于 WOS 核心合集数据库和 CNKI 数据库的文献中发文国家、发文机构、发文作者、期刊和关键词等进行可视化分析, 并做出可视化图表, 结合数据库数据进行深度分析, 总结当前脓毒症与肠道微生物疗法的研究现状、热点和前沿趋势。

# 2 结果与分析

## 2.1 总发文量分析

为了解全球脓毒症与肠道微生物疗法的研究趋势, 分别对发表于 WOS 核心合集数据库和

CNKI 数据库的文献进行统计分析(图 2), 发现 WOS 核心合集数据库中脓毒症与肠道微生物疗法相关研究的发文量总体呈现持续上升趋势, 并在 2019 年和 2020 年两年间分别以 78 篇和 79 篇的年发文量达到高峰, 随后在 2021 年至 2023 年间发文量稍有下降但仍保持在 60 篇以上, 提示全球研究者对该领域研究的关注程度持续增加。

来自中国学者的发文始于 2009 年, 并在 2013 年开始收录于 WOS 核心合集数据库, 之后的年发文量趋势与总发文趋势相似, 分别于 2019 年和 2020 年发表了 19 篇和 16 篇相关文献, 并在 2023 年的发文量达到 21 篇, 占总发文量的 31.3%。来自 CNKI 数据库的数据还显示, 发表于中文期刊的文献也呈逐年上升趋势, 从以上数据可以看出, 脓毒症与肠道微生物疗法的研究在国内外持续受到关注, 国内的相关研究虽然起步较晚, 但其发展迅速, 在推动此

领域的全球发展中具有重要地位。

2.2 国家发文量分析

WOS 核心合集数据库国家发文量统计及可视化分析见表 1 和图 3, 可见美国的总发文量最高达到 206 篇, 并且其 *H* 指数为 54, 提示来源于美国的文献最多且被较多文献所引用, 其次是中国和澳大利亚分别为 123 篇和 69 篇。而在

中心度排名中, 瑞典(Sweden)、法国(France)和英国(England)分别排名前三, 提示该 3 国在此领域的学术研究中具有较多的国际合作, 而美国和中国虽然是发文量最多的国家, 但其中心度值并不理想。发文量突现国家为奥地利(Austria)和土耳其(Turkey), 来源于该两国的发文量突然增多, 提示可能具有新的学者或者研究团体加入。

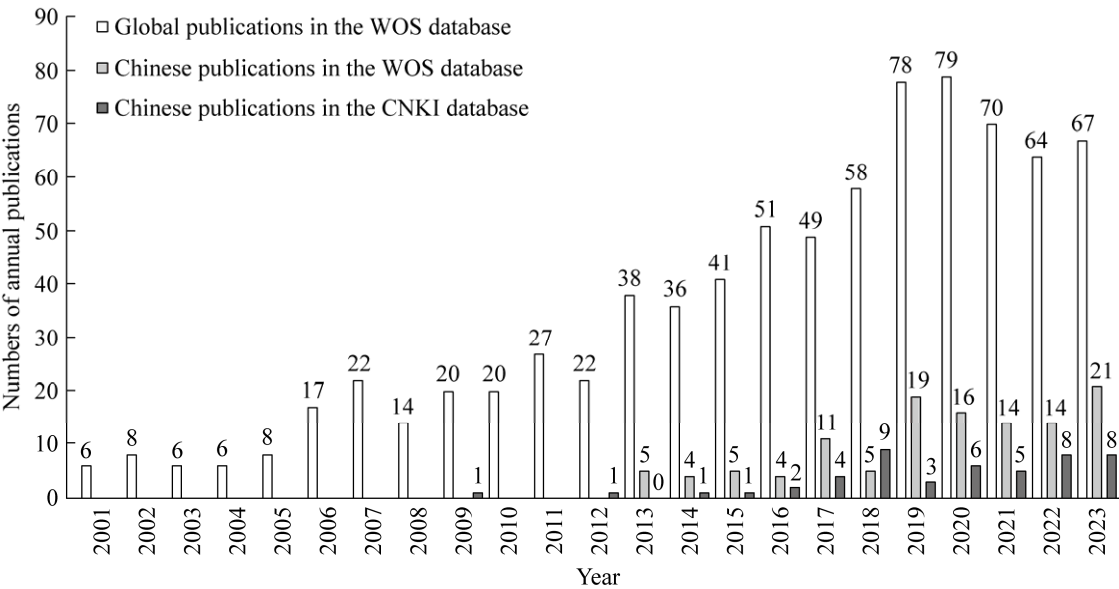


图 2 2001–2023 年脓毒症与肠道微生物疗法相关研究的年发文量

Figure 2 Number of publications yearly related to microbial therapy and sepsis from 2001 to 2023.

表 1 WOS 核心合集数据库中脓毒症与肠道微生物疗法相关研究排名前 10 的国家

Table 1 Top 10 countries in the WOS Core Collection database for research on sepsis and gut microbiota therapy

排名 Rank	发文 Publication				中心度 Centrality	
	国家 Country	篇数 Numbers	被引次数 Number of citations	<i>H</i> 指数 <i>H</i> index	国家 Country	中心度 Centrality
1	USA	206	42.93	54	Sweden	0.52
2	China	123	24.17	32	France	0.50
3	Australia	69	46.63	30	England	0.48
4	England	67	73.09	34	Israel	0.37
5	Germany	57	43.58	25	Croatia	0.33
6	Italy	50	56.90	26	Belgium	0.29
7	Canada	44	63.09	23	Greece	0.28
8	Spain	36	40.14	21	Germany	0.28
9	Japan	31	40.71	16	Italy	0.27
10	Netherlands	30	45.21	23	USA	0.25

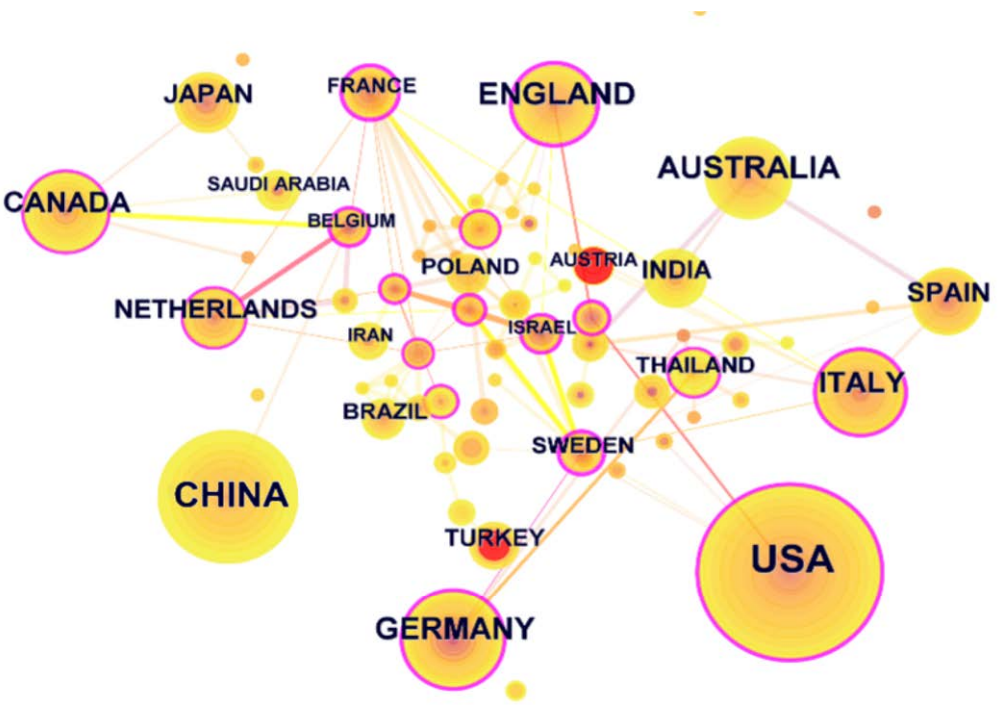


图 3 脓毒症与肠道微生物疗法相关研究国家共现图谱 节点大小代表国家发文量的多少；节点中间的红色代表该国发文量突然增多；节点外侧紫色代表中心度，即该国处于国家合作网络的中心位置

Figure 3 National co-occurrence map of gut microbial therapy and sepsis research. The node size represents the number of papers published by the country; The red color in the middle of the node represents a sudden increase in the number of articles published in the country; The purple color on the outside of the node represents centrality, indicating that the country is at the center of the cooperative network.

2.3 发文机构分析

发文机构的统计及共现图见表2、表3和图4、图5，在WOS核心合集数据库中，发文量最多的机构为来自澳大利亚的西澳大学(University of Western Australia)，达到28篇，而中心度最高的为位于英国的伦敦大学(University of London)，提示其与各机构间的合作最为密切。国内发文量最多的机构为南方医科大学(Southern Medical University)和郑州大学(Zhengzhou University)，皆为8篇。在CNKI数据库中，发文量最多的机构为山东大学和河北医科大学，但中文发文量均未超过3篇，且由于发文量较少，国内各发文机构之间未见明显合作网络关系。

表 2 WOS 核心合集数据库发文机构统计表  
Table 2 Statistics of the issuing institution in WOS core collection database

排名 Rank	发文机构 Institution	发文量 Number of publications	中心度 Centrality
1	University of Western Australia	28	0.03
2	King Edward Memorial Hospital	22	0.01
3	University of London	19	0.14
4	University of California System	17	0.09
5	University of Toronto	12	0.05
6	Baylor College of Medicine	12	0.11
7	Chulalongkorn University	12	0.01
8	University College London	11	0.01
...	...	...	...
15	Southern Medical University-China	8	0.04
16	Zhengzhou University	8	0.01



表 3 CNKI 数据库发文机构统计表  
Table 3 Statistics of the issuing institution in CNKI database

排名 Rank	发文机构 Institution	发文量 Number of publications
1	山东大学 Shandong University	3
2	河北医科大学 Hebei Medical University	3
3	宁夏医科大学 Ningxia Medical University	2
4	南京医科大学 Nanjing Medical University	2
5	浙江大学 Zhejiang University	2
6	黑龙江中医药大学 Heilongjiang University of Chinese Medicine	2
7	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 Shanghai Children's Medical Center (SCMC)	1
8	南方医科大学珠江医院重症医学科 Zhujiang Hospital of Southern Medical University	1
...	中山大学附属第一医院重症医学科 The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University	1
15	兰州大学基础医学院 School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University	1
16	南京中医药大学无锡附属医院 ICU Nanjing University of Chinese Medicine	1

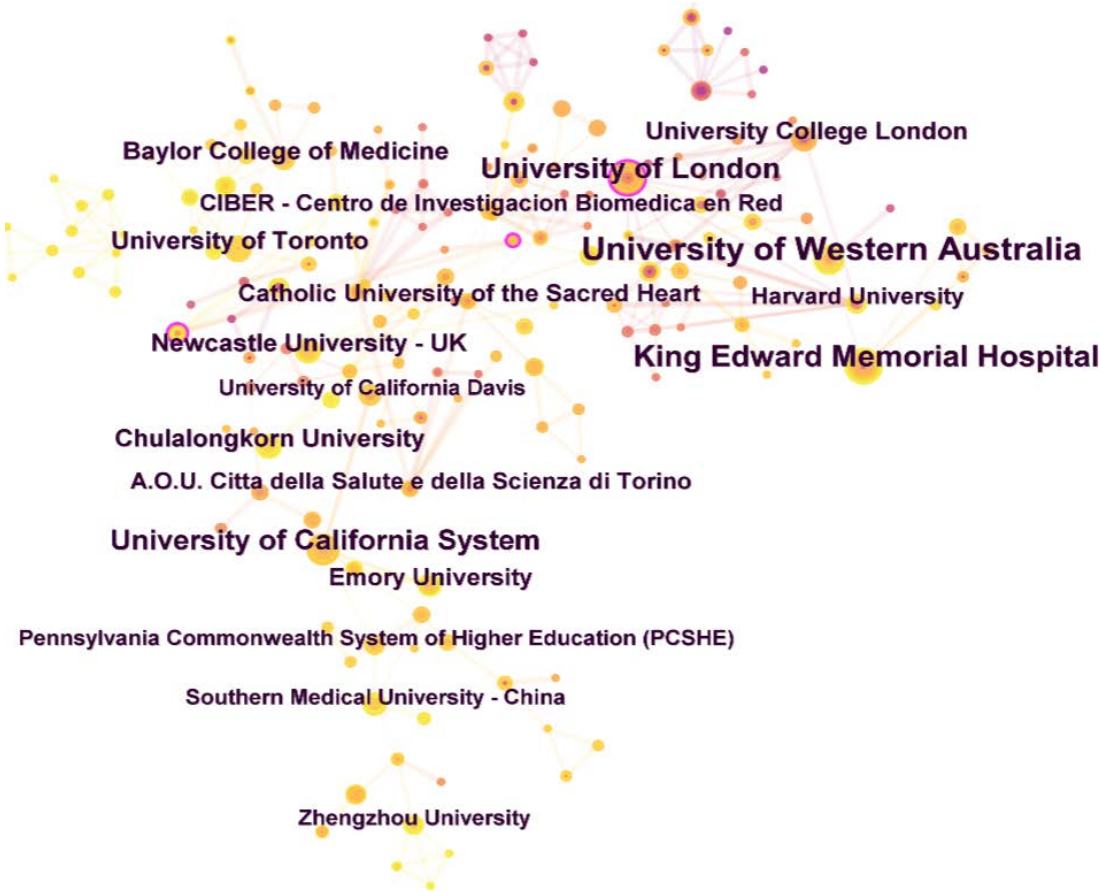


图 4 WOS 核心合集数据库发文机构共现图谱  
Figure 4 The agencies co-occurrence graph in WOS core collection database.



图 5 CNKI 数据库发文机构共现图谱

Figure 5 The agencies co-occurrence graph in CNKI database.

## 2.4 发文作者分析

发文作者统计及聚类图谱见表 4、表 5 和图 6、图 7，对发文作者分析发现，在该领域发表相关论文最多的作者为 PATOLE S，以 14 篇的发文量位居第一，进一步分析发现其与 Deshpande 等<sup>[6]</sup>、Rao 等<sup>[7]</sup>和 Deshmukh 等<sup>[8]</sup>的合作紧密，并且其主要研究内容为新生儿应用益生菌与迟发型脓毒症及坏死性小肠结肠炎的研究。来源于南方医科大学的作者 FANG H 以 5 篇的发文量位居第五，其所研究的内容主要涉及肠道菌群与脓毒症的易感性，以及基于肠道菌群的治疗方面<sup>[9-11]</sup>，作者聚类显示，主要的研究方向还有随机实验、急性胰腺炎、预防菌群易位和选择性去污等方面。来源于 CNKI 数据库的数据显示，国内共有 6 位作者分别发表了两篇中文相关文献，其中 4 篇作为硕士论文发表，作者聚类图谱显示国内主要研究内容有脓毒症、治疗、肠道微环境、免疫(炎症因子、胸腺五肽)和预后评估等方面。

表 4 WOS 核心合集数据库发文作者统计

Table 4 Statistics of authors in WOS core collection database

作者	发文量	年份
Author	Number of publications	Year
PATOLE S	14	2007
RAO S	7	2013
ATHALYEJAP E G	7	2014
BENGMARK S	7	2007
ACETI A	5	2013
FANG H	5	2020

表 5 CNKI 数据库发文作者统计

Table 5 Statistics of authors in CNKI database

作者	发文量	年份
Author	Number of publications	Year
李晗宇 LI HY	2	2017
杨立山 YANG LS	2	2018
梁群 LIANG Q	2	2022
李素彦 LI SY	2	2015
熊小伟 XIONG XW	2	2012
徐剑 XU J	2	2017



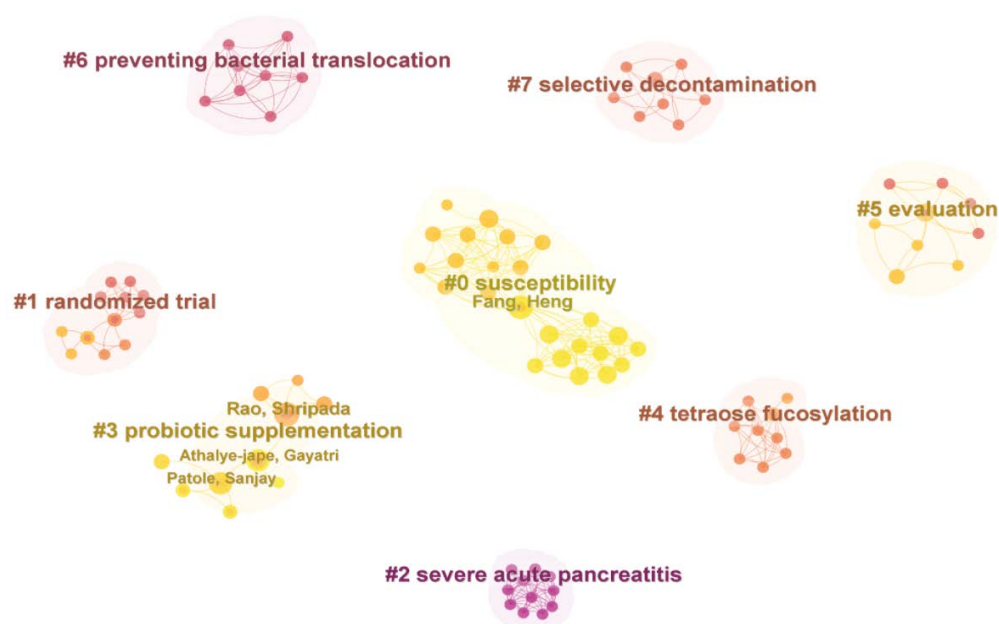


图 6 WOS 核心合集数据库发文作者聚类图谱概况

Figure 6 Overview of the clustering map of published authors in WOS core collection database.

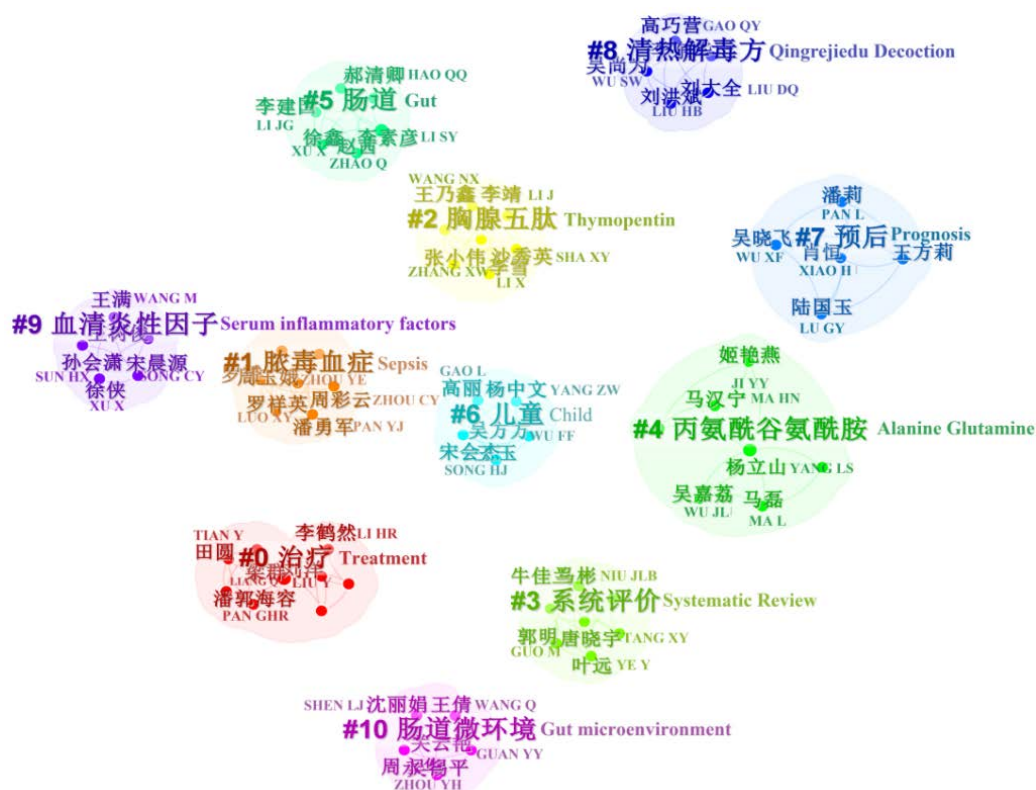


图 7 CNKI 数据库发文作者聚类图谱概况

Figure 7 Overview of the clustering map of published authors in CNKI database.

2.5 发文量及共被引分析

来自于 WOS 核心合集数据库的数据显示全球共有 196 种英文期刊刊载了脓毒症与肠道微生物疗法相关研究的学术论文, 其中 *Nutrients* 以 32 篇的发文量成为载文量最多的期刊(表 6, 表 7), 而被引用的参考文献来源最多的期刊为 *Lancet*, 总被引频次为 385 次。来源于 CNKI 数据库的数据显示以中文发表的相关文献较少, 中华危重症医学杂志(电子版) (2 篇)、中国循证儿科杂志(2 篇)和肠外与肠内营养杂志(2 篇), 而在被引期刊排名的统计上未见明显差异, 这也提示国内相关研究有待进一步发展。

2.6 高被引文献分析

高被引论文统计见表 8 和表 9, 可见来源于 WOS 和 CNKI 的数据均显示, 在高被引用的论文中关于早产儿或新生儿应用益生菌的文献最多, 主要研究内容为观察益生菌对早产儿或新生儿迟发型脓毒症和坏死性小肠结肠炎的疗效。

2.7 关键词共现分析

关键词统计及共现谱图见表 10、表 11 和图 8、图 9, 关键词出现的频次代表该研究领域所围绕的研究主题, 而中心度代表研究的关注中心。收录于 WOS 核心合集数据库的文献中出

表 6 WOS 核心合集数据库发文量及共被引前 10 的期刊

Table 6 Top 10 journals of publications and cited in WOS core collection database		
排名	期刊/发文量	期刊/总被引频次
Rank	Journal/Number of publications	Journal/Frequency
1	<i>Nutrients</i> /32	<i>Lancet</i> /385
2	<i>Cochrane Database of Systematic Review</i> /18	<i>PLoS One</i> /368
3	<i>PLoS One</i> /16	<i>Pediatrics</i> /363
4	<i>Pediatrics</i> /12	<i>Clinical Infectious Diseases</i> /338
5	<i>Critical Care</i> /11	<i>New England Journal of Medicine</i> /304
6	<i>Journal of Pediatrics</i> /11	<i>Journal of Pediatrics</i> 302
7	<i>Acta Paediatrica</i> /10	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> /285
8	<i>Early Human Development</i> /10	<i>Gut</i> /278
9	<i>Frontiers in Immunology</i> /10	<i>American Journal of Clinical Nutrition</i> /265
10	<i>Journal of Parenteral and Enteral Nutrition</i> /10	<i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> /263

表 7 CNKI 数据库发文量前 10 的期刊

Table 7 Top 10 journals with the highest publication volume in the CNKI database	
排名 期刊/发文量	排名 期刊/发文量
Rank Journal/Number of publications	Rank Journal/Number of publications
1 中华危重症医学杂志(电子版)/2 <i>Chinese Journal of Critical Care Medicine</i> (Electronic Edition)/2	5 实用休克杂志(中英文)/1 <i>Journal of Practical Shock</i> /1
2 中国循证儿科杂志/2 <i>Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics</i> /2	6 创伤与急危重病医学/1 <i>Trauma and Critical Care Medicine</i> /1
3 肠外与肠内营养/2 <i>Parenteral &amp; Enteral Nutrition</i> /2	7 中国免疫学杂志/1 <i>Chinese Journal of Immunology</i> /1
4 基础医学与临床/1 <i>Basic &amp; Clinical Medicine</i> /1	8 中国感染与化疗杂志/1 <i>Chinese Journal of Infection and Chemotherapy</i> /1

表 8 WOS 核心合集数据库高被引文献

Table 8 High cited literature in WOS core collection database

标题 Title	作者 Author	期刊 Journal	被引次数 Citation	发表年份 Year
<i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial	COSTELOE K	<i>Lancet</i>	36	2016
Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	ALFALEH K	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	32	2014
Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial	JACOBS SE	<i>Pediatrics</i>	29	2013
The “Golden Age” of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants	DERMYSHI E	<i>Neonatology</i>	22	2013
Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1 500 g in the prevention of necrotising enterocolitis	FERNANDEZ-CARROCERA LA	<i>Archives of Disease in Childhood-fetal and Neonatal Edition</i>	22	2017

表 9 CNKI 数据库高被引文献统计

Table 9 High cited literature statistics in CNKI database

标题 Title	作者 Author	期刊 Journal	被引次数 Citation	年份 Year
口服益生菌预防早产儿严重坏死性小肠结肠炎疗效和安全性的 Meta 分析 The effect of oral probiotics on the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis of its efficacy and safety	程国强 CHEN GQ	中国循证儿科杂志 <i>Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics</i>	42	2009
肠道微生态与脓毒症 Intestinal microecology and sepsis	王慧芳 WANG HF	中华危重症医学杂志 <i>Chinese Journal of Critical Care Medicine</i> (Electronic Edition)	30	2018
不同时期应用益生菌对脓毒症患者肠道菌群及短链脂肪酸的影响 Effect of probiotics applied at different stages on gut microbiota and short chain fatty acids in septic patients	李素彦 LI SY	河北医药 <i>Hebei Medical Journal</i>	22	2015
益生菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的系统评价和 Meta 分析 Prophylactic probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis	郭明 GUO M	中国循证儿科杂志 <i>Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics</i>	21	2016
益生菌联合早期肠内营养对老年脓毒症患者炎症反应及免疫功能的影响 Effect of probiotics combined with early enteral nutrition on inflammatory response and immune function in elderly patients with sepsis	赵辉 ZHAO H	中国老年学杂志 <i>Chinese Journal of Gerontology</i>	16	2018

现频次排名前 5 的关键词分别为坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis)、脓毒症(sepsis)、双盲(double blind)、早产儿(preterm infants)和肠道微生物群(gut microbiota), 中心度排名前 5 的为菌群易位(bacterial translocation)、微生物群

(microbiome)、模型(model)、新生儿脓毒症(neonatal sepsis)和菌血症(bacteremia), 可见该领域目前研究探讨最多的是早产儿坏死性小肠结肠炎与脓毒症, 并以肠道微生物群、菌群易位和新生儿脓毒症为中心展开。

表 10 WOS 核心合集数据库关键词统计表  
Table 10 Keywords statistics in WOS core collection database

排名	关键词	频次	中心度排名	中心度
Rank	Keyword	Frequency	Centrality rank	Centrality
1	Necrotizing enterocolitis	193	Bacterial translocation	0.18
2	Sepsis	179	Microbiome	0.15
3	Double blind	155	Model	0.15
4	Preterm infants	147	Neonatal sepsis	0.15
5	Gut microbiota	133	Bacteremia	0.14

CNKI 数据库收录的中文文献中高频关键词主要有脓毒症、益生菌、肠内营养、肠道菌群和粪菌移植等，其中脓毒症和益生菌的中心度分别为 1.17 和 0.65，表明国内相关研究主要围绕着脓毒症与益生菌展开。

表 11 CNKI 数据库关键词统计表  
Table 11 Keywords statistics in CNKI database

排名	关键词	频次	中心度
Rank	Keyword	Frequency	Centrality
1	脓毒症 Sepsis	38	1.17
2	益生菌 Probiotics	32	0.65
3	肠内营养 Enteral nutrition	8	0.04
4	肠道微生物群 Gut microbiota	5	0.01
5	粪菌移植 Fecal microbiota transplantation	4	0.03

2.8 关键词聚类分析

CiteSpace 软件将关键词的每一个聚类视为该领域研究的一个主要方向或内容，来源于 WOS 核心合集数据库的文献关键词聚类图谱见图 10，可见#0 necrotizing enterocolitis、#1 enteral nutrition、#2 preterm infants、#3 fecal

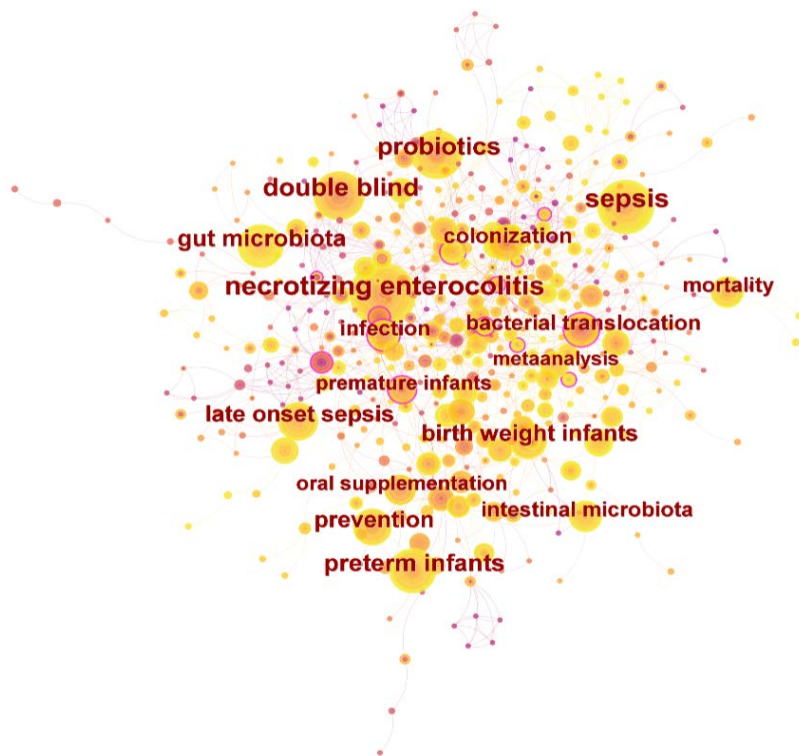


图 8 WOS 核心合集数据库关键词共现图谱  
Figure 8 Keywords co-occurrence mapping in WOS core collection database.

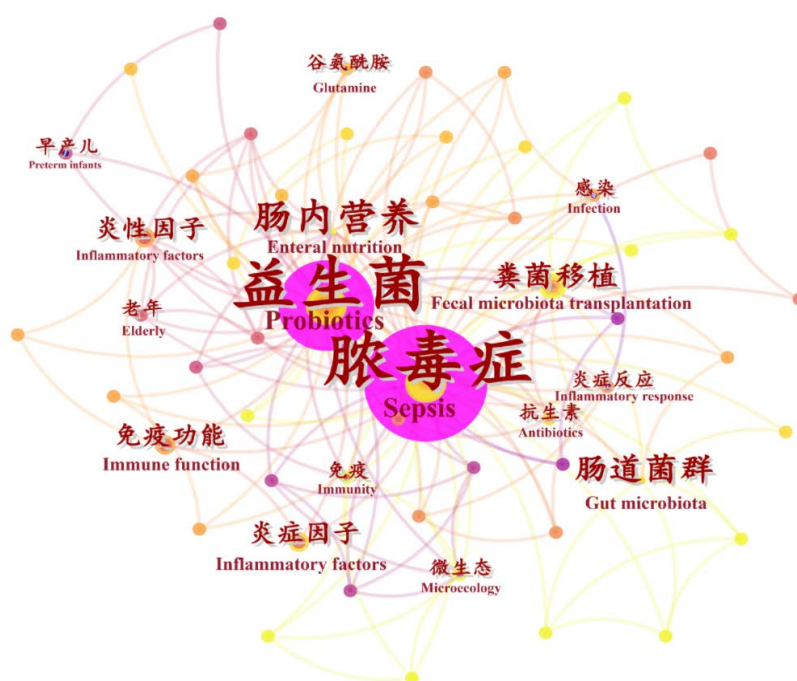


图9 CNKI数据库关键词共现图谱

Figure 9 Keywords co-occurrence map in CNKI database.

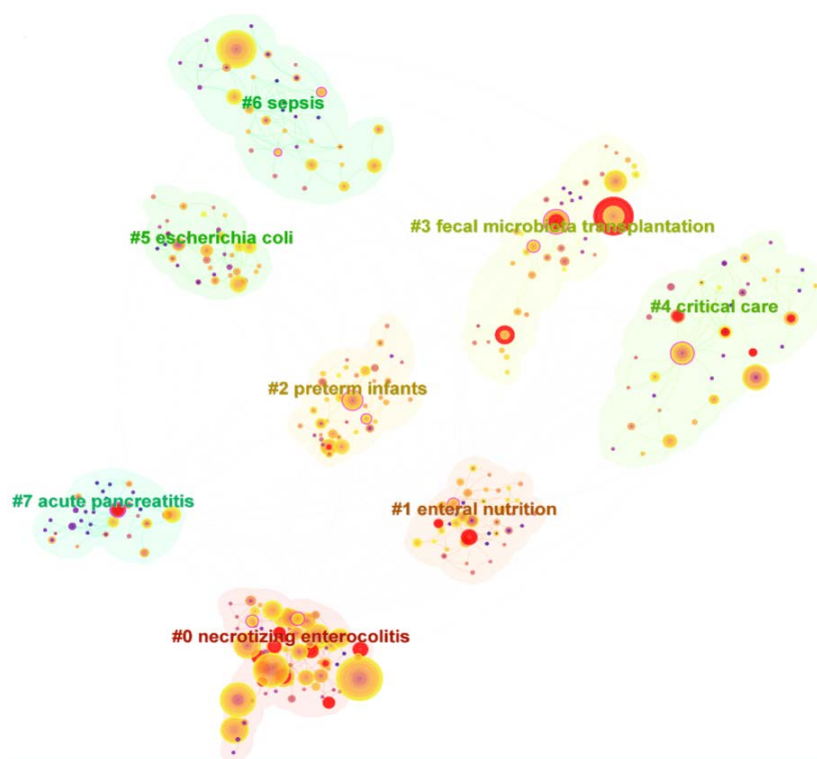


图10 WOS核心合集数据库文献关键词聚类图谱

Figure 10 Clustering map of keywords in WOS core collection database.



microbiota transplantation、#4 critical care、#5 *Escherichia coli*、#6 sepsis 和#7 acute pancreatitis 这 8 个方面为该领域全球研究的主要关注内容,而 CNKI 数据库的数据显示#0 免疫功能、#1 肠道菌群、#2 肠内营养、#3 脓毒症、#4 感染和#5 粪菌移植这 6 个方面为国内相关研究的主要内容(图 11)。通过对比两个数据库数据发现,肠内营养、脓毒症和粪菌移植是国内外研究的共同关注点。

## 2.9 关键词突现分析

关键词突现是指一个关键词出现的频次在短期内大幅增加,CiteSpace 软件将这种突变信息视为研究的转变和演进,代表研究中新出现的热点。源于 WOS 核心合集数据库的突现词共现见图 12 和图 13,图 12 中红色段代表该突现词突现的起止时间,蓝色段表示该突现词持续存在的时间,可见微生物群(microflora)、细菌移位(bacterial translocation)、急性胰腺炎(acute

pancreatitis)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)是该领域早期讨论的热点研究内容,之后逐渐过渡到风险评估(risk)、肠道菌群(gut microbiome、microbiota)、损伤(injury)、治疗(therapy)和粪菌移植(fecal microbiota transplantation),从突现词的整体演进可以看出脓毒症与肠道微生物疗法的研究持续受到关注,并从最初的研究探索阶段逐步向临床应用转变。

## 2.10 关键词聚类时区分析

WOS 核心合集数据库关键词聚类时区图见图 14 和图 15,图中曲线表示聚类中该关键词持续出现的时间。通过分析脓毒症与肠道微生物疗法相关研究的时间线视图,可见全球研究者对于脓毒症与肠道微生物疗法的探索贯穿整个研究历程,其中对新生儿坏死性小肠结肠炎、肠内营养、粪菌移植和大肠杆菌的研究作为主要的研究内容推动该领域的持续发展。CNKI 数据库来源的数据显示,益生菌与免疫功能的

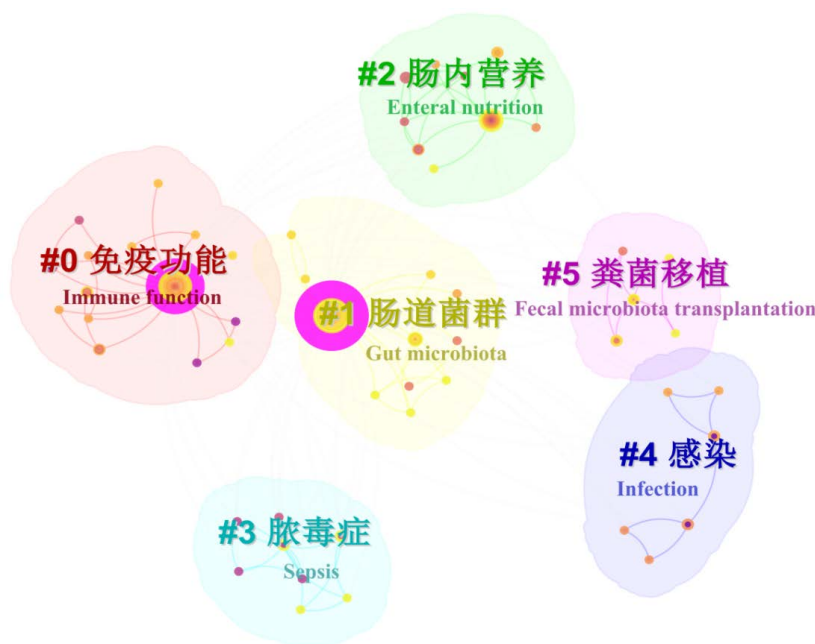


图 11 CNKI 数据库文献关键词聚类图谱

Figure 11 Clustering map of keywords in CNKI database.

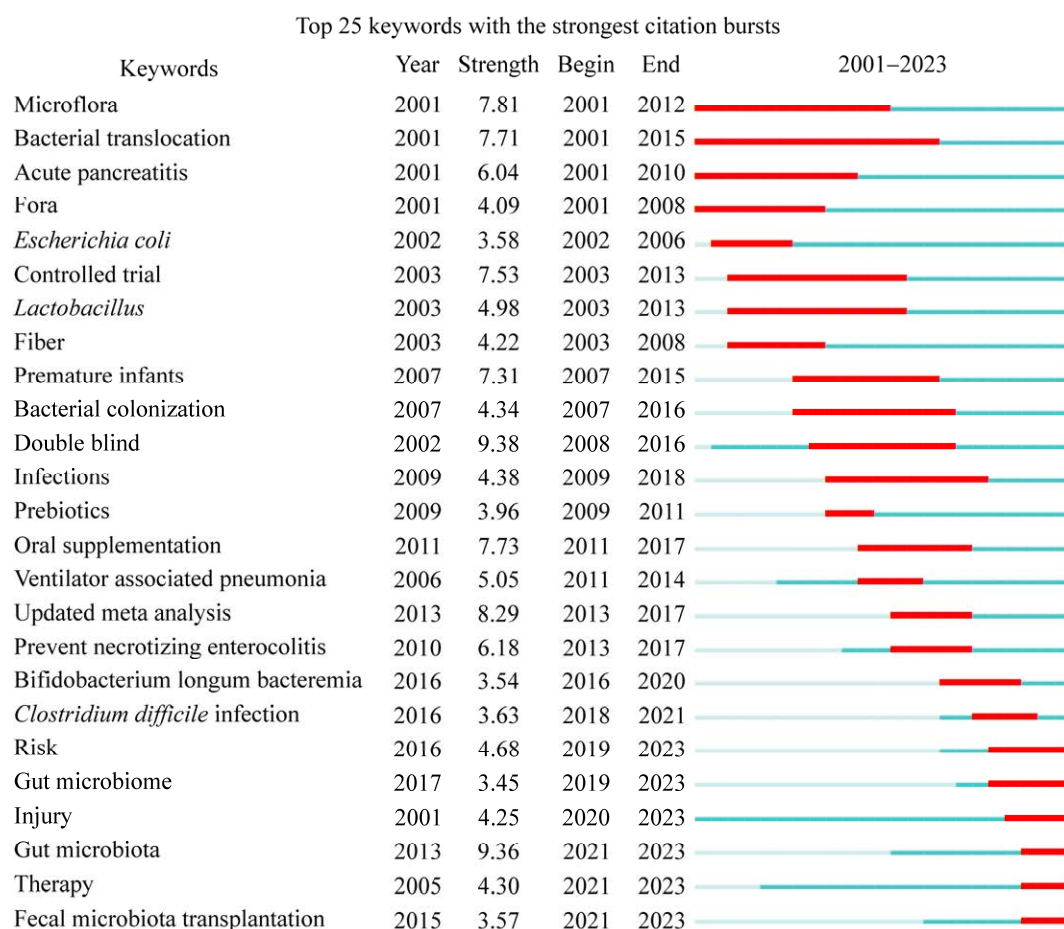


图 12 WOS 核心合集数据库文献关键词突现时间图 Year 表示该关键词第一次出现的年份; Begin 和 End 以及红色段代表该关键词出现的频率突然增加的起止年份; 蓝色段表示该关键词持续存在的时间; 浅蓝色段表示该关键词尚未出现

Figure 12 Time map of burst keywords in WOS core collection database. Year represents the year when the keyword first appeared, Begin, End and red segments represent the beginning and ending years when the frequency of the keyword suddenly increased, dark blue segments indicate the time when the keyword persisted, and light blue segments indicate that the keyword has not appeared.

研究、肠道菌群与脓毒症的研究一直是国内的研究热点, 同时也涉及了对肠内营养与器官损伤等的研究。

### 3 讨论与结论

本研究通过对国内外的相关文献进行可视化分析, 发现全球范围内对脓毒症与肠道微生物疗法的研究以美国为首并逐年增多, 我国在

该研究领域虽然起步较晚, 但从发文数据来看, 国内的相关研究发展迅速, 以南方医科大学方恒等学者为主的国内研究团队在肠道微生物群与脓毒症的研究方面取得一定成果, 其他各医学院校及医疗机构的散在发文也提示国内对脓毒症与肠道微生物群的研究关注度不断提高。但从中心度来看, 瑞典、法国和英国等欧洲国家之间的交流更加密切, 我国与其他国家的合作

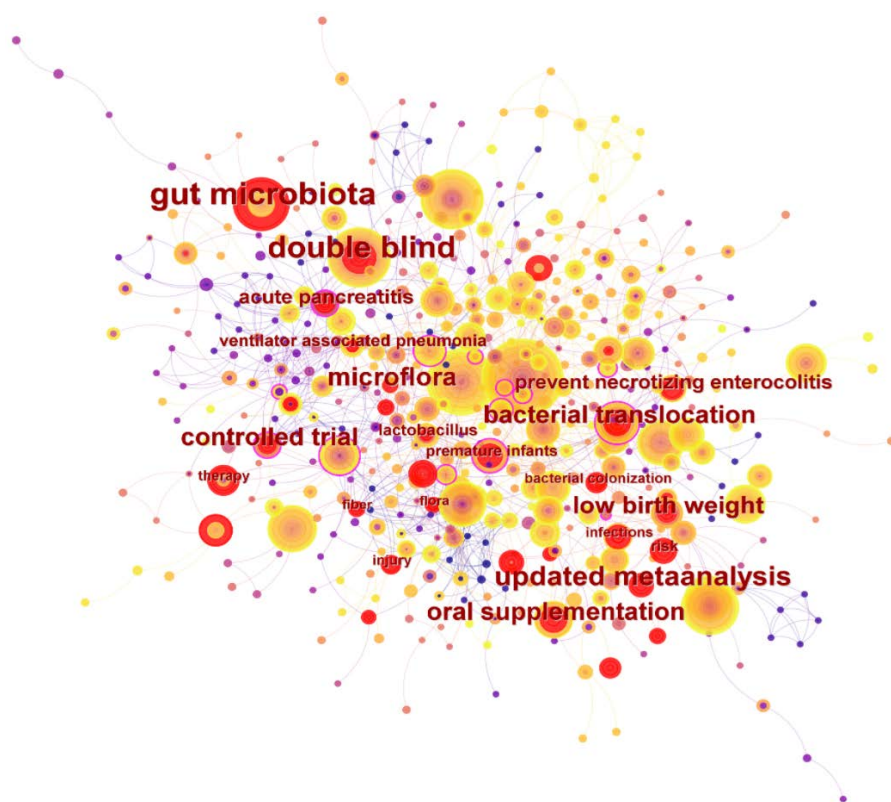


图 13 WOS 核心合集数据库文献关键词突现图谱 节点的大小代表关键词出现频率的多少；红色及其与中心的距离代表该关键词突显的时间

Figure 13 Burst keywords map in WOS core collection database. The size of the node represents the frequency of keywords; The red color and distance from the center represent the time when the keyword burst.

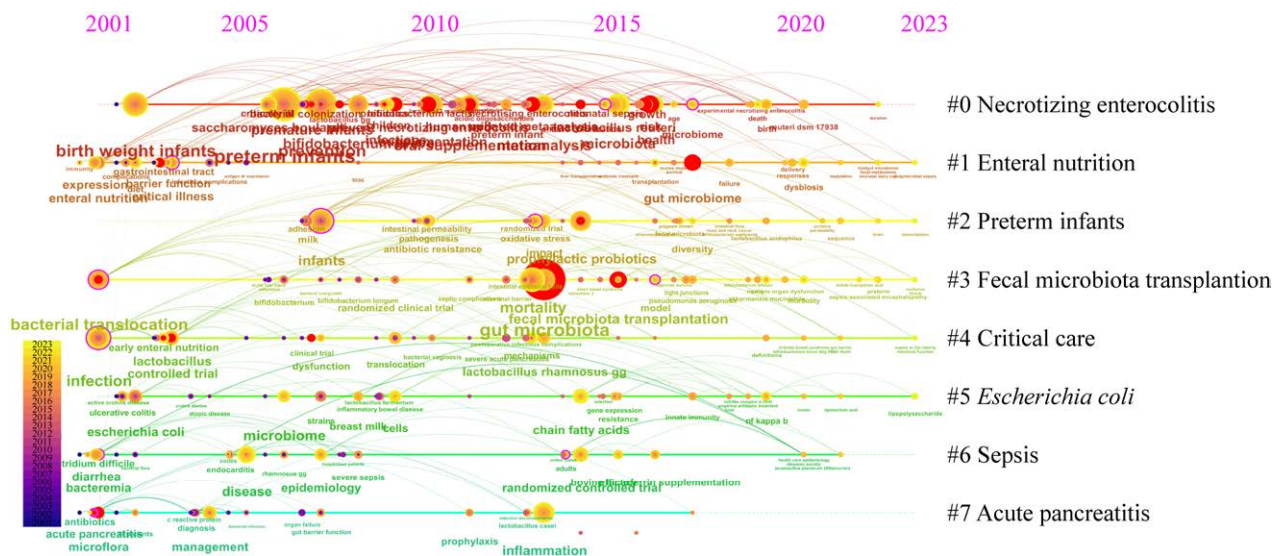


图 14 WOS 核心合集数据库关键词聚类时区共现图

Figure 14 Keywords cluster time zone co-occurrence map in WOS core collection database.



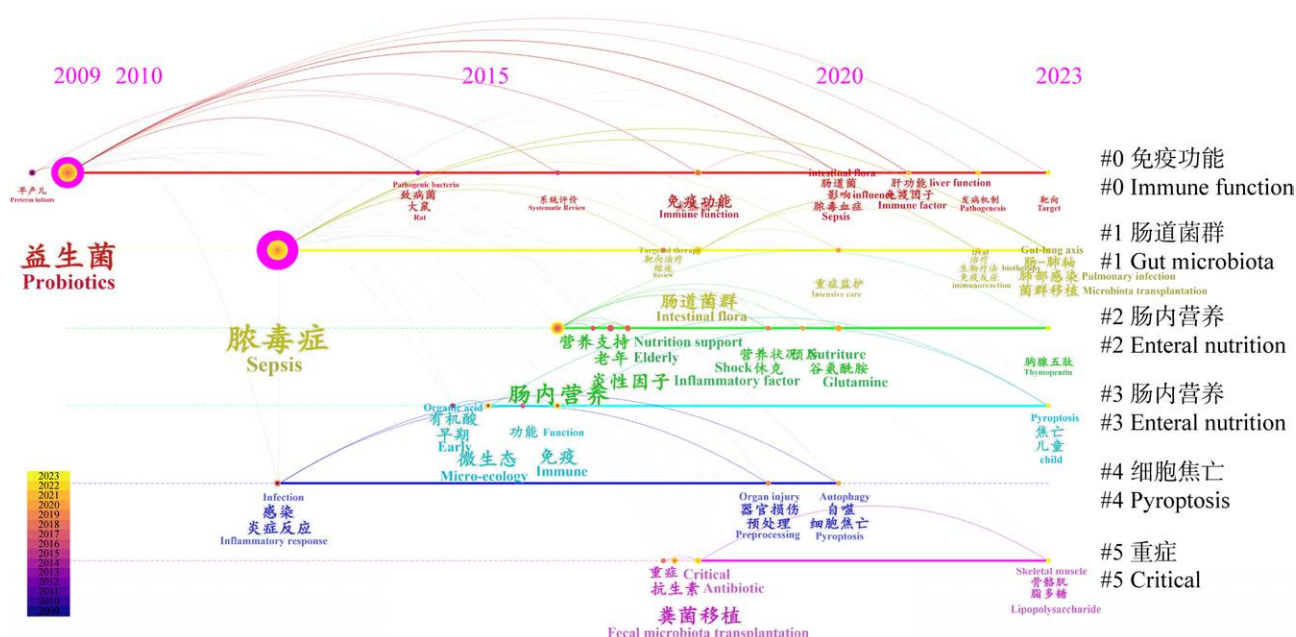


图 15 CNKI 数据库关键词聚类时区共现图

Figure 15 Keywords cluster time zone co-occurrence map in CNKI database.

尚待进一步加深。Patole S 是脓毒症与微生物疗法研究领域发文最早也是最多的作者<sup>[8]</sup>, 但其研究内容多与婴幼儿应用益生菌与脓毒症和坏死性结肠炎的发生相关。随后出现的文章中关于肠道微生物群和脓毒症的机制探索, 以及基于肠道微生物治疗方法的研究内容逐渐增多, 提示该领域的研究从最初的观察性研究逐步深入到病理生理机制和治疗方法的探索, 并逐渐应用到临床治疗。

在研究内容上, 本研究发现早期的发文主要集中在 Patole 等对婴幼儿施用肠道益生菌预防坏死性结肠炎和脓毒症的研究方面, 随后, 研究逐渐转向对肠道菌群与脓毒症的相关性以及基于肠道菌群的治疗方面, 从关键词突现图也可见双盲实验(double blind)从研究的伊始贯穿整个研究历程, 并于 2008–2016 年高频突现, 表明人们对微生物疗法的相关实验研究持续关注, 但随着有关益生菌可能造成脓毒症等危重患者的菌群易位以及感染加重的报道增多, 人

们对应用益生菌的利弊进行了更深层次的思考, 这可能影响了其进一步发展<sup>[12]</sup>, 但从整体来看, 益生菌与粪菌移植等微生物疗法的研究热度持续未减<sup>[13]</sup>。从 CNKI 数据库可见, 国内相关研究虽少, 但也紧贴国际热点并集中在探索肠道菌群与脓毒症病理生理机制, 以及微生物疗法方面, 但研究内容有待进一步加深。

总的来说, 脓毒症期间肠道微生物群的严重紊乱增加了患者多器官功能障碍的易感性和死亡率, 然而到目前为止, 有关肠道微生物群作为预后或治疗目的的实验尚无统一论<sup>[14]</sup>。通过施用益生菌和粪便微生物移植重塑肠道菌群, 或者通过饮食干预和益生元改善肠道微环境的方法, 可能降低脓毒症的发病率并改善脓毒症的结局, 但其安全性和有效性值得进一步研究验证<sup>[15]</sup>, 这可能是接下来的研究热点之一。

本研究应用 CiteSpace 软件对脓毒症与肠道微生物疗法相关研究进行可视化分析, 通过图谱的呈现使研究人员快速了解此研究领域的

热点及演变趋势,发现不同时期研究重点的转移,帮助人们更直观地了解和制定下一步研究计划,但本研究主要是对发文量和文章的高频关键词进行定量分析,未对文献的研究方法和结论进行更全面的探讨,若能结合更多传统综述的定性分析,相信能为脓毒症与肠道微生物疗法这一重要的研究方向提供更多的参考。

## REFERENCES

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, SHANKAR-HARI M, ANNANE D, BAUER M, BELLOMO R, BERNARD GR, CHICHE JD, COOPERSMITH CM, HOTCHKISS RS, LEVY MM, MARSHALL JC, MARTIN GS, OPAL SM, RUBENFELD GD, van der POLL T, VINCENT JL, ANGUS DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] WENG L, ZENG XY, YIN P, WANG LJ, WANG CY, JIANG W, ZHOU MG, DU B, China Critical Care Clinical Trials Group. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2018, 44(7): 1071-1080.
- [3] FLEISCHMANN-STRUZEK C, MELLHAMMAR L, ROSE N, CASSINI A, RUDD KE, SCHLATTMANN P, ALLEGRIANZI B, REINHART K. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(8): 1552-1562.
- [4] NIU MW, CHEN P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis[J]. *Burns & Trauma*, 2021, 9: tkab036.
- [5] ADELMAN MW, WOODWORTH MH, LANGELIER C, BUSCH LM, KEMPKER JA, KRAFT CS, MARTIN GS. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. *Critical Care*, 2020, 24(1): 278.
- [6] DESHPANDE G, RAO S, PATOLE S, BULSARA M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): 921-930.
- [7] RAO SC, ATHALYE-JAPE GK, DESHPANDE GC, SIMMER KN, PATOLE SK. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(3): e20153684.
- [8] DESHMUKH M, PATOLE S. Prophylactic probiotic supplementation for preterm neonates—a systematic review and meta-analysis of nonrandomized studies[J]. *Advances in Nutrition*, 2021, 12(4): 1411-1423.
- [9] LIU ZG, LI N, FANG H, CHEN XJ, GUO YX, GONG SH, NIU MW, ZHOU HW, JIANG Y, CHANG P, CHEN P. Enteric dysbiosis is associated with sepsis in patients[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(11): 12299-12310.
- [10] FANG H, FANG MX, WANG YR, ZHANG HD, LI JX, CHEN JC, WU QR, HE LL, XU J, DENG J, LIU MT, DENG YY, CHEN CB. Indole-3-propionic acid as a potential therapeutic agent for sepsis-induced gut microbiota disturbance[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(3): e0012522.
- [11] FANG H, WANG YR, DENG J, ZHANG HD, WU QR, HE LL, XU J, SHAO X, OUYANG X, HE ZM, ZHOU QP, WANG HF, DENG YY, CHEN CB. Sepsis-induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice[J]. *mSystems*, 2022, 7(3): e0139921.
- [12] YELIN I, FLETT KB, MERAKOU C, MEHROTRA P, STAM J, SNESRUD E, HINKLE M, LESH O, McGANN P, McADAM AJ, SANDORA TJ, KISHONY R, PRIEBE GP. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25: 1728-1732.
- [13] 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).
- [14] BIEMOND JJ, McDONALD B, HAAK BW. Leveraging the microbiome in the treatment of sepsis: potential pitfalls and new perspectives[J]. *Current Opinion in Critical Care*, 2023, 29(2): 123-129.
- [15] HAAK BW, PRESCOTT HC, WIERSINGA WJ. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2042.