

粪菌移植研究的文献计量学和可视化分析

尹硕鑫¹, 张涛², 卢鑫¹, 王舒萍¹, 黄旭平², 尹梦影¹, 杨玉伟¹, 毛志华¹, 陈远能^{*2}

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530001

2 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 广西 南宁 530011

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 Shuoxin, Zhang Tao, Lu Xin, Wang Shuping, Huang Xuping, Yin Mengying, Yang Yuwei, Mao Zhihua, Chen Yuanneng. Bibliometric and visualized analysis of research on fecal microbiota transplantation[J]. Microbiology China, 2022, 49(7): 2875-2887

摘要: 【背景】粪菌移植是近年医学领域研究的热点, 不但能够治疗消化系统疾病, 而且在神经及精神系统、心血管系统相关疾病的治疗中均有不错的疗效, 有着广阔的应用前景。【目的】掌握国内外粪菌移植的研究现状、热点及发展趋势, 为相关领域科研工作者的研究提供参考。【方法】基于 Web of Science 核心数据库, 通过 CiteSpace 对 2011–2021 年的年度发文量、作者、国家、期刊、被引情况和关键词等进行可视化分析。【结果】筛选后共纳入 4 905 篇文献, 目前全球粪菌移植研究的文献数量呈快速增长趋势; 美国和中国是发文量最多的国家。中国学者的总发文量虽然位居世界第二, 但中心度和篇均被引频次较低, 说明受关注程度及学术影响力不足, 在发文质量上还有待提高; *Gastroenterology* 是国内外学者发文量最多的期刊, *Frontiers in Microbiology* 是中国学者发文量最多的期刊; 粪菌移植呈现出多学科交叉的发展特点; 粪菌移植目前的研究热点主要与肠内疾病(炎症性肠病、艰难梭菌感染)和肠外疾病(如抑郁、冠状动脉粥样硬化等)有关; 粪菌移植在未成年人中的应用、对胰岛素敏感度的影响、测序技术在肠道菌群的应用及粪菌移植更加精确的治疗策略可能会成为未来的研究趋势。【结论】粪菌移植研究目前正处于快速上升阶段, 近年来的研究热点也逐渐从肠内疾病向肠外疾病扩展, 未来把粪菌移植更加精确地应用到更多疾病的治疗中是必然的发展趋势。

关键词: 粪菌移植; 肠道菌群; 炎症性肠病; 艰难梭菌; 胰岛素敏感性; 文献计量学; 可视化分析; CiteSpace

基金项目: 国家自然科学基金(81360531); 广西自然科学基金(2020GXNSFAA238030); 广西一流学科建设重点项目(2019XK166); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSZ2022018)

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81360531); Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (2020GXNSFAA238030); Key Project of First-Class Discipline Construction in Guangxi (2019XK166); Innovation Project of Guangxi Graduate Education of GXUCM (YCSZ2022018)

*Corresponding author: E-mail: cyn60668@aliyun.com

Received: 2021-11-23; Accepted: 2022-01-03; Published online: 2022-01-30

Bibliometric and visualized analysis of research on fecal microbiota transplantation

YIN Shuoxin¹, ZHANG Tao², LU Xin¹, WANG Shuping¹, HUANG Xuping², YIN Mengying¹, YANG Yuwei¹, MAO Zhihua¹, CHEN Yuanneng^{*2}

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China

2 Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi, China

Abstract: [Background] Fecal microbiota transplantation is a hot research topic in medical field in recent years. It can not only treat digestive system diseases but also have significant efficacy for neuropsychiatric disorders and cardiovascular diseases. [Objective] To learn the latest research status, hot spots, development trends of fecal microbiota transplantation and to provide reference for researchers in related fields. [Methods] CiteSpace was employed to conduct the visualized analysis of annual publications, authors, countries, journals, citations and keywords of the related papers from 2011 to 2021 in the Web of Science Core Collection. [Results] A total of 4 905 papers were included for analysis after screening. The annual publications increased rapidly, and the United States and China were the top contributors. Although the total number of papers published by Chinese researchers ranks the second in the world, the papers had low centrality and citation frequency, which indicated low quality and weak academic influence. *Gastroenterology* was the journal with the largest number of articles published, and *Frontiers in Microbiology* was the journal with the largest number of articles published by Chinese researchers. Fecal microbiota transplantation presented the trend of interdisciplinary development. The current studies about fecal microbiota transplantation mainly focused on intestinal diseases (e.g., inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection) and extragastrointestinal diseases (e.g., depression and coronary atherosclerosis). The application of fecal microbiota transplantation in juveniles, influence of fecal microbiota transplantation on insulin sensitivity, application of sequencing technology in intestinal flora research, and more accurate therapies with fecal microbiota transplantation may become the hot spots in the future. [Conclusion] The research on fecal microbiota transplantation is advancing rapidly, with the focus gradually expanding from intestinal diseases to extragastrointestinal diseases. It is an inevitable trend to accurately apply fecal microbiota transplantation to the treatment of other diseases in the future.

Keywords: fecal microbiota transplantation; intestinal flora; inflammatory bowel disease; *Clostridium difficile*; insulin sensitivity; bibliometrics; visualized analysis; CiteSpace

肠道微生物群是一个复杂的生态系统, 在健康成年人的肠道中有多达 1×10^{14} 个微生物, 正常的肠道微生物群有助于人类健康, 而失调的肠道微生物群则会影响肠道的通透性、消化代谢和免疫反应等, 从而导致疾病的发生^[1-2]。

目前肠道微生物群的失调参与诸多疾病, 如肠易激综合征^[3]、抑郁^[4]和冠状动脉粥样硬化等^[5], 因此, 通过调节肠道微生物可能会成为一种新的治疗策略。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation,

FMT)是一种将健康人的粪便菌群移植到患者体内的治疗过程,可以通过恢复肠道微生物群的平衡来治疗相关疾病^[6]。目前研究发现 FMT 不仅在治疗如艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)^[7]和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[8]等消化系统疾病时有良好的效果,并且在其他系统疾病的治疗中同样有效。本文以 Web of Science 核心集数据库为数据来源,运用 CiteSpace (V5.8R3)软件从年度发文量、国家、期刊、作者、被引情况和关键词等方面对 FMT 研究领域的文献进行计量分析^[9],了解期刊分布、核心作者、核心文献的脉络发展,并梳理 FMT 研究领域的热点和前沿,以期对相关科研工作者提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本文所有数据均来源于 Web of Science (WOS)核心数据库,包括 SCI-EXPANDED 和 SSCI 数据库,是学术和文献计量研究中使用最广泛的数据库之一。

将检索项设置为 TS=(Fecal microbiota transplantation or Intestinal microbiota transfer or Fecal transplantation or Donor feces infusion or Fecal microbiota transplant or Feces transplant or Washed microbiota transplantation),语言为英语,类型为所有类型,检索日期为 2011–2021 年,最终共获得 4 905 篇文献。其中 Article 和 Review 分别有 2 689 篇和 1 209 篇,分别占总发文量的 54.82%和 24.65%。其他文献类型还包括 Meeting abstract、Editorial material、Letter 和 Early access 等。以此作为后续计量分析的样本。文中所有数据均在 2021 年 12 月 14 日同一天提取,以避免数据库的每日更新而导致的偏差。

1.2 研究方法

使用 WOS 系统自带的统计分析功能对年度发文量、国家、期刊、作者、被引情况进行量化分析。由于一篇文献可能由不同国家的作者合作完成,WOS 平台会将这些信息自动算入该国家的数据中,虽然在一定程度上会导致数据重合,但不会对研究现状的总体分析产生明显影响。从 WOS 核心数据库将所有相关文献信息导出并保存为 txt 格式,通过 CiteSpace 软件对国家、机构、作者合作关系及关键词进行分析,从而阐明不同时期的研究热点及未来的研究趋势。

1.3 研究指标

本文从发文量、被引频次、影响因子等指标对研究成果的数量和质量进行评价,这些指标在一定程度上能够反映国家或作者在某领域的研究水平和学术地位。论文的发表数量是评价科研产出能力的重要指标。被引频次是指该统计项目的某篇论文被其他论文所引用的次数,能够反映论文在该领域的价值和被关注的程度。H 指数是指将相关统计项目所发表的文章按照被引频次从高到低进行排序,至少有 h 篇文献被引用了至少 h 次,该指标已成为评估该项目在一定时期内的科研产出数量与研究质量的衡量标准。期刊影响因子和 JCR 分区收集自 2020 年公布的期刊引文报告,是反映期刊的学术水平和论文质量的重要指标。

2 结果与分析

2.1 发文量的变化趋势

为了解 FMT 研究领域的发展速度,对发文量随年份的变化进行可视化分析。全球在 2011–2012 年的 2 年间仅发表了 135 篇 FMT 方面的文献,随后每年以近百篇的数量增加。2020 年,全球发文量高达 873 篇,当年发文量占

2011–2021 年总发文量的 17.80%，表明 FMT 研究已经成为当下全球关注的焦点。全球发文量的飞速增长在很大程度上得益于我国在 FMT 研究领域的快速发展。2011–2015 年的 5 年间，国内学者的发文量仅有 54 篇，占全球总发文量的 1.1%。然而，随着 2016 年前后国内进入研究的快速增长期，截至 2021 年中国发文量已经达到了 916 篇，占全球总发文量的 18.67%，仅次于美国，位居世界第二，说明国内学者对 FMT 研究的重视程度在不断增加。利用 Excel 绘制 2011–2021 年国内外在 FMT 领域发文量的变化趋势图。通过图 1 可以看出，截止到 2021 年 12 月 14 日，WOS 核心数据库收录的全球 2021 年实际发文量已达到 872 篇，其中中国有 291 篇，预计 2022 年全球发文量将会较去年有大幅提升。

2.2 发文国家及机构合作

2011–2021 年间，全球共有 95 个国家发表了 FMT 相关研究的论文，其中发文量排名前 10 的国家如表 1 所示。美国和中国分别以 1 928 篇和 916 篇位列发文量的前两位，分别占总发文量的 39.30% 和 18.67%，遥遥领先于第 3 名的加拿大(307 篇，6.25%)。同时，美国和中国位列 H 指数的前两名。中国的总被引频次位列第三，但篇均被引频次(18.49)位于发文量前 10 国家的末位。

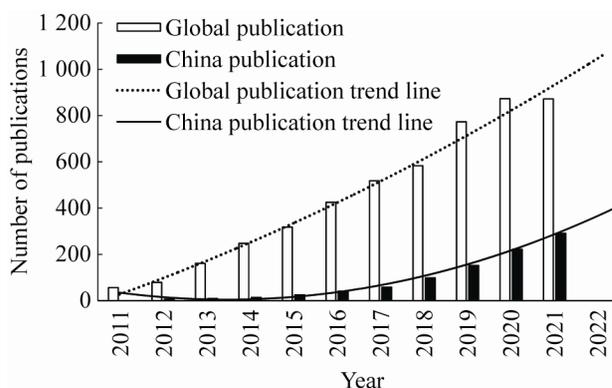


图 1 中国及全球粪菌移植研究的发文量及增长趋势

Figure 1 Chinese and global fecal microbiota transplantation research publication volume and growth trends.

运用 CiteSpace 软件对发文国家进行共现网络分析，见图 2。图 2 中每个节点代表一个国家，节点大小代表该国发文数量，节点越大则发文数量越多；各节点间的连线表示各国的合作或在文章中的共现关系；最外圈的紫色环表示该节点为中心性节点，即该机构与其他机构合作处中心性位置，如美国和法国。美国居于 FMT 研究的核心地位，与大部分国家有着学术研究的合作。中国主要与美国、日本和瑞士的国际合作较为密切。将图 2 中的信息导出，形

表 1 发文量前 10 国家的各项指标

Table 1 Indicators of the top 10 countries by the number of publications

排名	国家	发文量	总被引次数	篇均被引次数	H 指数
Rank	Country	Number of publications	Total cited frequency	Average cited frequency per paper	H-index
1	USA	1 928	73 830	38.29	123
2	China	916	16 937	18.49	61
3	Canada	307	13 225	43.08	56
4	Germany	264	10 129	38.37	50
5	France	257	18 394	71.57	53
6	Italy	256	7 149	27.93	43
7	England	214	9 819	45.88	50
8	Australia	182	7 409	40.71	41
9	Japan	173	4 375	25.29	36
10	Netherlands	160	12 263	76.64	49

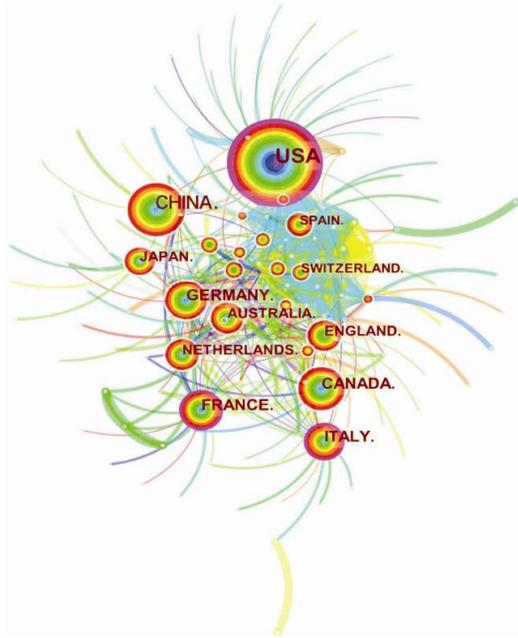


图2 粪菌移植研究国家共现图谱

Figure 2 National co-occurrence map of fecal microbiota transplantation research.

成国家发文中心度排名表, 见表 2。中介中心度是指网络中经过某点并连接这两点的最短路径占这两点之间的最短路径线总数之比, 是用来刻画节点重要性的指标, 数值越大, 则说明该节点在网络中处于关键位置、影响力越大^[10]。在本文中, 中介中心度则是用来反映某个国家在合作网络中的重要性。中心度排名前 5 的国家中, 美国是最早开始探索并形成一定研究规模的国家; 中国的发文量虽然居第 2 位, 但中心度值却远远低于其他国家。综合中国的篇均被引频次和中介中心度可以看出, 虽然近年来中国在 FMT 研究领域产出了较多的成果, 但成果的受关注程度和学术影响力仍落后于其他国家, 在整体研究质量的可靠性、研究的扎实度和创新性上还需要进一步提升。

机构之间的学术合作对加强学者之间的交流及先进经验的传播具有重要意义。本研究使用 CiteSpace 软件对发文机构进行网络共现分

表2 粪菌移植研究领域国家发文中心度排名(前5)
Table 2 Ranking of the centrality of national publications in the field of fecal microbiota transplantation (top 5)

国家	年份	中心度	发文量
Country	Year	Centrality	Number of publications
USA	2011	0.39	1 928
France	2011	0.11	257
Italy	2011	0.11	256
England	2011	0.10	214
Spain	2011	0.08	130

析, 如图 3 所示。图 3 中的节点代表不同的机构, 其大小代表发文量, 最外圈的紫色环表示该节点为中心性节点, 即该机构与其他机构合作处中心性位置。连线表示各机构间存在合作, 颜色不同代表机构间合作发表文献年份的不同。由图 3 可见, 南京医科大学与第四军医大学、深圳华大基因研究院、江南大学等科研院校之间均有合作。哈佛医学院与密歇根大学、波士顿儿童医院、布列根和妇女医院间均有合作。

2.3 发文作者及合作关系

全球在 FMT 研究领域发表文章的学者有 21 133 名, 其中有 13 名学者的发文量在 40 篇以上。发文量前 10 的学者中有 6 名来自美国, 2 名来自意大利, 各有 1 名学者来自中国和英国, 见表 3。美国德克萨斯大学的 Kassam Z 以 113 篇的发文量位居第一。同样是来自美国的 Allegretti JR 和 Fischer M 分别以 94 篇和 78 篇的发文量位列二、三位。在被引频次上, 美国的 Khoruts A (4 560)、Kassam Z (2 761) 与 Kelly CR (2 277) 位列总被引频次的前三位, 展现出这几位学者在 FMT 研究领域的绝对优势和影响力。从国内学者来看, 南京医科大学的张发明 (Zhang FM)、崔伯塔 (Cui BT) 和中国农业大学的李娜 (Li N) 分别以 55、40 和 37 篇的发文量列于国内该方向发文量的前三, 分别排在世界发文量的第 7、13 和 14 位, 其中张发明的总被引频

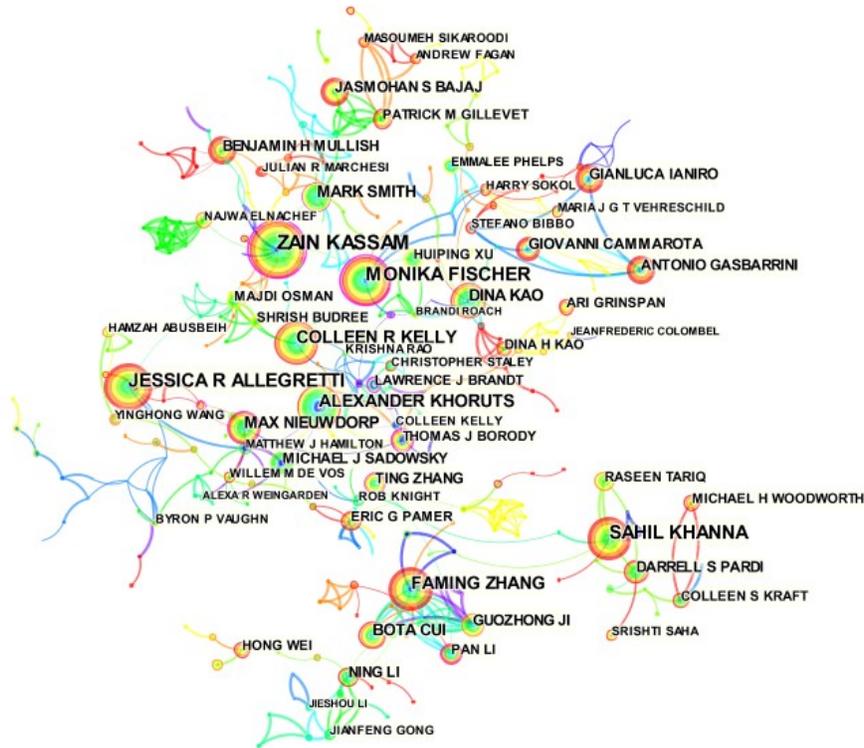


图 4 粪菌移植研究高发文量作者间合作网络

Figure 4 Collaborative network among authors with high publication volume of fecal transplantation research.

来自中国的魏宏(Wei H)等。如果能够加强作者之间,尤其是来自不同国家或机构的作者之间的合作研究,可以极大地促进研究领域学术思想的交流和创新。

2.4 发文期刊

作为研究成果交流的媒介,期刊在促进国际合作及科研水平进步中发挥着至关重要的作用。2011–2021年间,全球共有802种期刊出版了FMT方面的学术论文,其中发文量前10期刊的出版量均在70篇以上,占总发文量的23.93%,见表4。*Gastroenterology*以311篇的发文量成为发表FMT研究成果最多的期刊,占总发文量的6.34%,其次为*American Journal of Gastroenterology*和*Frontiers in Microbiology*,分别发表了231篇和96篇,占总发文量的4.70%和1.96%。此外,*Clinical Infectious Diseases*和

*PLoS One*分别位居篇均被引频次和H指数的首位。在这10种期刊中,其中7种期刊为Q1分区,3种为Q2分区,影响因子分布在3.24–22.68之间,*Gastroenterology*的影响因子最高。分析表明,这些期刊是出版FMT研究成果最具影响力和学术权威性的国际期刊,更容易受到各国学者的关注。

表5列举了中国学者发文量前10的期刊,*Frontiers in Microbiology*以41篇的发文量位居第一,属于Q1区,影响因子为5.64;*World Journal of Gastroenterology*和*Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*的发文量分别为23篇和22篇,位列发文量的第二和第三,分区均为Q2区。此外,中国学者发文量前10的期刊中,除了*Medicine*属于Q3区且影响因子为1.88外,其余9种期刊集中在Q1区和Q2

表 4 粪菌移植研究发文量前十期刊

Table 4 Top 10 journals with published papers on fecal microbiota transplantation

排名 Rank	期刊 Journal	发文量 Number of publications	篇均被引次数 Average cited frequency per paper	H 指数 H-index	影响因子 Impact factors	JCR 分区 JCR partition
1	<i>Gastroenterology</i>	311	21.09	30	22.68	Q1
2	<i>American Journal of Gastroenterology</i>	231	18.21	24	10.86	Q1
3	<i>Frontiers in Microbiology</i>	96	26.78	25	5.64	Q1
4	<i>PLoS One</i>	95	29.36	32	3.24	Q2
5	<i>Gut Microbes</i>	82	21.94	22	10.24	Q1
6	<i>Scientific Reports</i>	76	34.61	25	4.37	Q1
7	<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>	74	25.07	24	5.32	Q2
8	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	72	57.71	25	9.07	Q1
9	<i>World Journal of Gastroenterology</i>	70	51.31	30	5.74	Q2
10	<i>Frontiers in Immunology</i>	70	17.13	19	7.56	Q1

表 5 中国学者粪菌移植研究发文量前 10 期刊

Table 5 Top 10 journals published by Chinese scholars on fecal microbiota transplantation

排名 Rank	期刊 Journal	发文量 Number of publications	影响因子 Impact factors	JCR 分区 JCR partition
1	<i>Frontiers in Microbiology</i>	41	5.64	Q1
2	<i>World Journal of Gastroenterology</i>	23	5.74	Q2
3	<i>Frontiers in Cellular and Infection Microbiology</i>	22	5.29	Q2
4	<i>Microbiome</i>	20	14.65	Q1
5	<i>Scientific Reports</i>	19	4.37	Q1
6	<i>Gut Microbes</i>	16	10.24	Q1
7	<i>Frontiers in Immunology</i>	15	7.56	Q1
8	<i>Food Function</i>	15	5.39	Q2
9	<i>Aging US</i>	14	5.68	Q2
10	<i>Medicine</i>	14	1.88	Q3

区, 影响因子分布在 4.37–14.65 之间, 这些期刊也是中国学者发表 FMT 研究成果时关注最多的国际期刊。

2.5 研究方向

WOS 平台将本次研究的 4 905 篇文献归类为 66 个研究方向。需要指出的是, 所有研究方向的百分比总和大于 100%, 这是由于同一篇文章可能被划分为多个类别。近年来重点研究方向的变化趋势如图 5 所示。显然, 胃肠病学和肝病学的发文量最多, 共发表 1 442 篇文

献, 占总发文量的 29.40%; 其次是微生物学和免疫学方向, 分别发表了 833 篇和 549 篇文献; 随后是传染病学和内科学。此外, 科学技术其他主题、药理学、试验药物研究、生物化学方向的发文量均超过了 200 篇。由此可见, FMT 研究领域呈现出多学科交叉的发展特点。从各研究方向的发文量随时间演变来看, 胃肠病学和肝病学的发文量经历了 2012–2017 年和 2018–2020 年这 2 个快速增加的阶段; 微生物学方向在 2015–2017 年和 2019–2021 年的 2 个

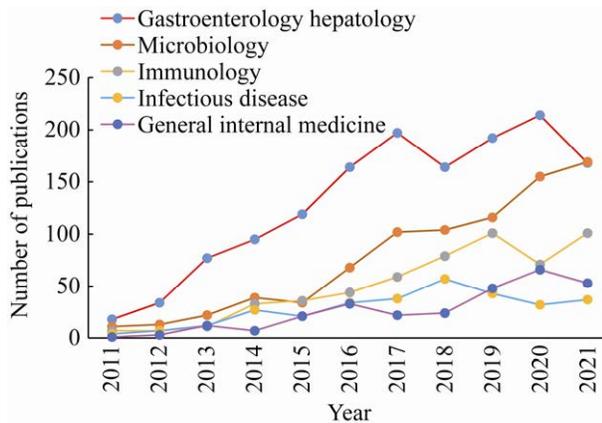


图 5 粪菌移植研究主要研究方向发文量随时间变化曲线

Figure 5 Variation curve of the number of published papers in the main research directions of fecal microbiota transplantation over time.

时间段里发文量显著增加;免疫学方向在2014–2019年间发文量增加显著,而其他方向的发文量则显示出波动中缓慢增加的变化趋势。

2.6 关键词分析

利用 CiteSpace 进行关键词分析,把 Node types 设定为 Keyword,时间区间为 2011–2021 年,时间切片为 1 年,分析出现频率前 20 的关键词,见表 6。高频关键词提示 FMT 与 IBD 和 CDI 的研究密切相关。CDI 常与抗生素治疗导致的肠内微生态失衡有关,但推荐的首选治疗方案依然是用万古霉素、甲硝唑等抗生素来控制症状^[11]。然而 CDI 的复发率极高,并且复发后单用抗生素很难控制症状^[12]。微生物的生态失调主要表现为生物多样性减少、组成异常、空间分布改变,以及微生物群间、不同菌株间、与宿主间的相互作用失调^[13]。然而 FMT 通过恢复肠道微生物群的多样性,对复发性 CDI 的治愈率高达 90%^[14]。IBD 是一种自身免疫性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,被认为是环境、微生物和免疫介导因子在遗传易感宿主中相互作用的结果,尤其是微生态缺陷及其相关的代

谢途径和分子机制在 IBD 的肠道黏膜固有免疫中发挥着重要作用^[15-16]。研究也证实了 FMT 是治疗 IBD 的一种安全有效的方案^[17-18]。

关键词的聚类分析是将彼此联系紧密的关键词进行聚类,能够反映某领域当前的研究热点。本文通过 CiteSpace 对关键词进行 K 均值聚类分析,共得出 18 个聚类,见表 7。FMT 领域的关键词共现网络见图 6。网络模块度与剪切值(即同质性)是评估网络整体结构性的重要指标。网络模块度 0.779 6 (>0.3),平均剪切值 0.908 2,说明聚类有效且聚类成员间一致性较高。目前主要的研究方向可以归为如下几类: #0 (艰难梭菌)、#2 (肠易激综合征)、#6 (抑郁)、#13 (抗生素耐药)、#16 (炎症性肠病)、#17 (动脉粥样硬化)归为 FMT 目前主要应用的疾病; #1 (粪菌移植)、#4 (分化)、#10 (肠道菌群)、#11 (洗涤菌群移植)、#15 (口服)归为 FMT 的制备方法 & 给药途径; #5 (谷氨酸)、#7 (受体)、#8 (基因)、#9 (生理学)归为 FMT 的作用机制; #12 (住院病人)、#14 (小鼠)归为 FMT 的研究对象; #3

表 6 粪菌移植研究前 20 高频关键词

Table 6 Top 20 high-frequency keywords in fecal microbiota transplantation research

关键词	频率	关键词	频率
Keywords	Frequency	Keywords	Frequency
Gut microbiota	384	Diversity	184
Fecal microbiota transplantation	378	Mice	156
Inflammatory bowel disease	330	Expression	141
Intestinal microbiota	306	Diarrhea	138
Disease	271	Health	137
Microbiota	258	Colitis	119
<i>Clostridioides difficile</i> infection	216	Colonization	116
Infection	214	Epidemiology	112
Inflammation	211	Cell	109
Bacteria	196	Risk	108

表 7 粪菌移植研究关键词聚类

Table 7 Keyword clustering of fecal microbiota transplantation research

聚类号 Cluster ID	数量 Number	剪切值 Silhouette	年份 Year	聚类名称 Clustering name
#0	48	0.911	2014	<i>Clostridioides difficile</i>
#1	38	0.968	2014	FMT
#2	36	0.937	2014	Irritable bowel syndrome
#3	35	0.890	2017	Metronidazole
#4	32	0.835	2015	Differentiation
#5	32	0.905	2014	Glutamate
#6	32	0.900	2018	Depression
#7	31	0.892	2015	Receptor
#8	30	0.869	2015	Gene
#9	30	0.878	2017	Physiology
#10	29	0.852	2014	Intestinal microbiota
#11	28	0.967	2018	Washed microbiota transplantation
#12	26	0.926	2016	Hospitalized patient
#13	21	0.952	2016	Antibiotic resistance
#14	20	0.898	2014	Mice
#15	20	0.930	2013	Diet
#16	20	0.931	2015	Inflammatory bowel disease
#17	12	0.938	2017	Atherosclerosis

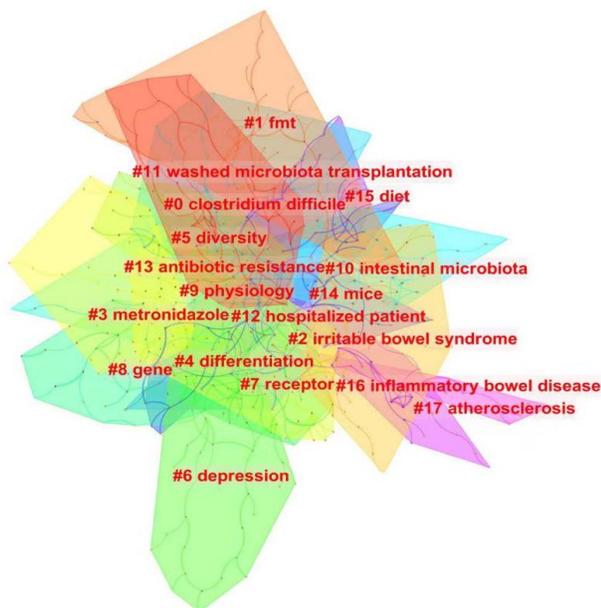


图 6 粪菌移植研究关键词聚类图

Figure 6 Cluster map of key words in fecal bacteria transplantation research.

(甲硝唑)为治疗 CDI 的首选药物, 当其无效时则选用 FMT。这 18 种聚类基本可以概括 FMT 研究的发展进程, 同时也可看出当前的研究热点。肠道菌群在形成、组织和维持心理功能方面发挥着重要作用, 并且与大脑功能之间存在强烈的双向调节作用^[19]。抑郁症是复杂的基因和环境相互作用的结果, 研究发现抑郁患者肠道内的厚壁菌、放线菌和拟杆菌含量与健康人相比存在显著差异, 肠道微生物群的失调可能是通过宿主的代谢介导的, 在抑郁症的发展中具有因果关系^[20]。氧化三甲胺与发生动脉粥样硬化的风险密切相关^[21]。肠道微生物群的重塑能够增加肝脏胆汁酸合成, 从而降低氧化三甲胺水平, 最终达到预防动脉粥样硬化的效果^[22]。此外, 高血压也是冠状动脉粥样硬化的重要危险因素之一, 而肠道微生物中的双歧杆菌、乳

酸杆菌、链球菌和大肠杆菌可使自主神经系统产生神经递质, 从而改变血管张力, 导致血压升高, 进一步可发展为冠状动脉硬化^[23]。基于上述这些机制, 学者们开展了不少关于 FMT 治疗神经及精神系统、心血管系统疾病的研究。一项 Meta 分析结果表明, 抑郁和焦虑患者经 FMT 治疗后相关症状和行为明显减少^[24]。另一项研究也表明 FMT 能够通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症^[25]。在心血管系统中, FMT 不仅与高血压和冠心病有关, 还能通过恢复肠内微生物群从而达到治疗心肌炎的效果^[26]。

此外, 根据软件分析及阅读近年来 FMT 研究领域的文献, 推测 FMT 在未成年人中的应用、FMT 对胰岛素敏感性的影响、测序技术在 FMT 中的应用及更加完善的 FMT 治疗策略是目前及未来的研究趋势。尽管 FMT 在成年人中的应用已经很成熟, 但缺乏在未成年人中的应用经验。与成年人不同的是, 在婴儿肠道菌群发育期间, 微生物菌株的灭绝和定殖对建立正常代谢和宿主免疫反应的发展至关重要^[27]。一项研究表明, 17 例过敏性结肠炎的患儿经灌肠进行 FMT 后, 2 d 内腹泻、便血症状缓解, 随访 15 个月无复发, 16S rRNA 基因测序分析移植前后粪便微生物菌群有显著差异^[28], 这也表明 FMT 在未成年人中的应用同样有效。2 型糖尿病是一种常见的与胰岛素抵抗或胰岛素相对分泌不足有关的代谢紊乱, 其原因是胰岛素敏感性降低^[29]。一项研究发现 FMT 治疗后 2 型糖尿病小鼠的胰岛素抵抗有所改善, 并且通过修复受损的胰岛来控制血糖水平^[30]。由于 FMT 在供体的选择、制备和给药方式及患者的依从性上有一定的局限性, 为了克服这种局限性, 一项研究从健康捐献者的粪便中分离出几十种益生菌并进行选择性菌群移植, 结果表明选择性菌群移植能够诱导放射性直肠炎的临床和内镜

缓解^[31]。目前 FMT 在治疗不同系统疾病时均有不错的疗效, 因此, 探索粪便微生物群的成分, 不仅有利于阐明 FMT 治疗相关疾病的作用机制, 而且有助于开发新的更加精确的治疗策略。然而测序技术恰恰能够识别和量化肠道微生物的种类和数量^[32], 其应用能够使 FMT 在未来的临床应用中更加精确, 并有助于开发更加安全和有效的治疗策略。

3 讨论与结论

近 10 年 FMT 研究正处于稳步上升的阶段, 虽然中国的发文量快速增长, 但国内学者的文章篇均被引次数偏少, 中介中心度较低, 研究成果的受关注程度和学术影响力仍落后于其他国家, 在整体研究质量的可靠性、研究的扎实度和创新性上还需要进一步提升。关键词分析显示 FMT 的研究热点主要有肠道微生物群的多样性及对免疫系统的影响, 治疗的疾病主要有复发性 CDI、IBD、肠易激综合征、抑郁和冠状动脉硬化等。目前及未来可能的研究重点为 FMT 在未成年人中的应用、FMT 对胰岛素敏感性的影响、测序技术在 FMT 中的应用及更加完善的 FMT 治疗策略。研究表明, FMT 能够通过降低结肠中促炎标志物如干扰素- γ 、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1b、白细胞介素-17 和白细胞介素-6 的表达, 从而控制肠道炎症^[33]。另一项动物实验也表明经 FMT 治疗后, 小鼠结肠中分离的 T 细胞促炎表型下降, 从而达到治疗 IBD 的目的^[34]。FMT 不仅可以有效地控制肠内疾病, 而且在肠外疾病的应用中同样有效。微生物-肠-脑轴是胃肠道和中枢神经系统之间的双向信号机制, 能够通过不同途径(如免疫系统、迷走神经和微生物代谢物等)干预神经精神疾病如抑郁和焦虑的发生^[24,35]。此外, FMT 还与多囊卵巢综合征、糖尿病和心血管并发症等

疾病密切相关,甚至能够延长小鼠的寿命^[36-38]。

综上所述,FMT是一种能够干预多个系统疾病的治疗策略。在临床及动物模型中均有良好疗效,值得研究者关注。未来还需进一步探索FMT治疗相关疾病的作用机制,为其临床应用提供更多的理论和实践支持。此外,本研究未分析国内数据库中相关文献,后续可进一步结合国内数据库探究国内FMT研究领域发展现状及趋势。文章应用CiteSpace软件对Web of Science数据库来源的FMT数据进行文献计量学及可视化分析,能够相对直观、具体地向读者展示该领域研究发展的热点和趋势,能够为相关科研工作者在研究的选题和发展方向上提供参考和借鉴,结果具有一定意义。

REFERENCES

- [1] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(1): 55-71
- [2] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2020, 113(12): 2019-2040
- [3] Ancona A, Petito C, Iavarone I, Petito V, Galasso L, Leonetti A, Turchini L, Belemma D, Ferrarrese D, Addolorato G, et al. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2021, 53(3): 298-305
- [4] Konjevod M, Nikolac Perkovic M, Sáiz J, Svob Strac D, Barbas C, Rojo D. Metabolomics analysis of microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative and psychiatric diseases[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2021, 194: 113681
- [5] Anselmi G, Gagliardi L, Egidio G, Leone S, Gasbarrini A, Miggiano GAD, Galiuto L. Gut microbiota and cardiovascular diseases: a critical review[J]. *Cardiology in Review*, 2021, 29(4): 195-204
- [6] Hassouneh R, Bajaj JS. Gut microbiota modulation and fecal transplantation: an overview on innovative strategies for hepatic encephalopathy treatment[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(2): 330
- [7] Kelly CR, Yen EF, Grinspan AM, Kahn SA, Atreja A, Lewis JD, Moore TA, Rubin DT, Kim AM, Serra S, et al. Fecal microbiota transplantation is highly effective in real-world practice: initial results from the FMT national registry[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 183-192.e3
- [8] De Fátima Caldeira L, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238910
- [9] 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)
- [10] 陈悦. 引文空间分析原理与应用: CiteSpace实用指南[M]. 北京: 科学出版社, 2014
- Chen Y. Principle and Application of Citation Spatial Analysis: CiteSpace Practical Guide[M]. Beijing: Science Press, 2014 (in Chinese)
- [11] Mounsey A, Lacy Smith K, Reddy VC, Nickolich S. *Clostridioides difficile* infection: update on management[J]. *American Family Physician*, 2020, 101(3): 168-175
- [12] Oksi J, Anttila VJ, Mattila E. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection[J]. *Annals of Medicine*, 2020, 52(1/2): 12-20
- [13] Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2020, 21(3): 147-159
- [14] Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(1): 67-80
- [15] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(1): 16-27
- [16] Lee M, Chang EB. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome — searching the crime scene for clues[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 524-537
- [17] Chen M, Liu XL, Zhang YJ, Nie YZ, Wu KC, Shi YQ. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation by washed preparation in patients with moderate to severely active ulcerative colitis[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2020, 21(11): 621-628
- [18] Xiang LY, Ding X, Li QQ, Wu X, Dai M, Long CY, He Z, Cui BT, Zhang FM. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment?[J]. *Microbial Biotechnology*, 2020, 13(3):

- 760-769
- [19] Evrensel A, Tarhan KN. Emerging role of gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2021, 106: 110138
- [20] Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, Zeng L, Chen J, Fan S, Du X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(6): 786-796
- [21] Wu P, Chen JN, Chen JJ, Tao J, Wu SY, Xu GS, Wang Z, Wei DH, Yin WD. Trimethylamine N-oxide promotes apoE^{-/-} mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(10): 6582-6591
- [22] Chen ML, Yi L, Zhang Y, Zhou X, Ran L, Yang JN, Zhu JD, Zhang QY, Mi MT. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. *mBio*, 2016, 7(2): e2210-e2215
- [23] Li J, Zhao FQ, Wang YD, Chen JR, Tao J, Tian G, Wu SL, Liu WB, Cui QH, Geng B, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14
- [24] Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 299
- [25] 张艺, 许宁宁, 彭子翀, 陈容平. 粪菌移植通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(2): 756-768
Zhang Y, Xu NN, Peng ZC, Chen RP. Fecal microbiota transplantation to improve depression by modulating microbiota-gut-brain axis: a review[J]. *Microbiology China*, 2022, 49(2): 756-768 (in Chinese)
- [26] Hu XF, Zhang WY, Wen Q, Chen WJ, Wang ZM, Chen J, Zhu F, Liu K, Cheng LX, Yang J, et al. Fecal microbiota transplantation alleviates myocardial damage in myocarditis by restoring the microbiota composition[J]. *Pharmacological Research*, 2019, 139: 412-421
- [27] Koo H, Crossman DK, Morrow CD. Strain tracking to identify individualized patterns of microbial strain stability in the developing infant gut ecosystem[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2020, 8: 549844
- [28] Liu SX, Li YH, Dai WK, Li XS, Qiu CZ, Ruan ML, Zou B, Dong C, Liu YH, He JY, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(48): 8570-8581
- [29] Bar-Tana J. Type 2 diabetes-unmet need, unresolved pathogenesis, mTORC1-centric paradigm[J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2020, 21(4): 613-629
- [30] Wang H, Lu Y, Yan Y, Tian SS, Zheng DJ, Leng DJ, Wang C, Jiao JF, Wang ZG, Bai YL. Promising treatment for type 2 diabetes: fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired islets[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 9: 455
- [31] Zhang FM, Ding X, Li P, Li QQ, Cui BT, Ting Z. Tu1883-selective microbiota transplantation induces radiation proctitis improvement: a pilot study[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): S-1159
- [32] Galloway-Peña J, Hanson B. Tools for analysis of the microbiome[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2020, 65(3): 674-685
- [33] Tan PF, Li XG, Shen J, Feng Q. Fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 574533
- [34] Burrello C, Giuffrè MR, Macandog AD, Diaz-Basabe A, Cribiù FM, Lopez G, Borgo F, Nezi L, Caprioli F, Vecchi M, et al. Fecal microbiota transplantation controls murine chronic intestinal inflammation by modulating immune cell functions and gut microbiota composition[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 517
- [35] Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders[J]. *Revista Brasileira De Psiquiatria: Sao Paulo, Brazil*: 1999, 2021, 43(3): 293-305
- [36] Qi XY, Yun CY, Sun LL, Xia JL, Wu Q, Wang Y, Wang LN, Zhang YM, Liang XY, Wang LY, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(8): 1225-1233
- [37] Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, Garabaya C, Durand S, Rodríguez F, Fernández-García MT, Salazar N, Nogacka AM, Garatachea N, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(8): 1234-1242
- [38] Leustean AM, Ciocoiu M, Sava A, Costea CF, Floria M, Tarniceriu CC, Tanase DM. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2018: 5205126