

杨加辉,林萌,喻松仁,等. 基于 CiteSpace 科学知识图谱分析 KM 小鼠研究现状及热点 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(1): 80-91.

YANG J H, LIN M, YU S R, et al. Present situation and hotspots of KM mouse research based on the CiteSpace map of scientific knowledge [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(1): 80-91.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.01.011

基于 CiteSpace 科学知识图谱分析 KM 小鼠研究 现状及热点

杨加辉,林萌,喻松仁*,罗小泉*

(江西中医药大学,南昌 330004)

【摘要】 目的 利用 CiteSpace 文献计量学软件,本文对 KM 小鼠的研究现状和热点进行了可视化分析,旨在为国内 KM 小鼠研究的突破和创新提供依据。方法 本文基于中国知网和 Web of Science 两个数据库,纳入了 2004 年 1 月 1 日 ~ 2023 年 6 月 10 日的 3981 篇 KM 小鼠相关文献,分析了其发文量、国家(地区)、机构、作者合作网络、关键词共现、聚类、突现词和英文文献被引情况。结果 KM 小鼠研究中文文献发文量波动下降,英文文献发文量逐渐上升,国内外对于 KM 小鼠的研究热度不同。发文最多的 3 个国家是中国、美国和日本,国内的主要研究机构有中国农业大学、南京中医药大学以及中国科学院等,发文量较多的作者主要是刘慧雯、李光武和赵欣等。国内期刊研究内容主要集中于 KM 小鼠毒理学、免疫学和生殖学方面,国外期刊研究主要集中于 KM 小鼠细胞生物学、生理学方面。结论 目前,KM 小鼠在我国已有 80 余年的应用与推广历史,主要集中在毒理学、免疫学和生殖学方面研究。KM 小鼠虽在实验方面有一定成果,但规范化种群培育、优势研究领域发掘以及动物伦理的进一步推进是未来需要继续解决的问题。

【关键词】 KM 小鼠;文献计量学;可视化分析

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 01-0080-12

Present situation and hotspots of KM mouse research based on the CiteSpace map of scientific knowledge

YANG Jiahui, LIN Meng, YU Songren*, LUO Xiaoquan*

(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Corresponding author: YU Songren. E-mail: 48877086@qq.com; LUO Xiaoquan. E-mail: lxqdl@126.com

【Abstract】 **Objective** The present situation and hotspots of KM mouse research were visualized by CiteSpace software, which provided a reference for breaking through the bottleneck of KM mouse research and finding new ideas in China. **Methods** A total of 3981 articles were retrieved from CNKI and Web of Science databases from January 1, 2004 to June 10, 2023, of which the number of publications, countries (regions), institutions, author cooperation network, keyword co-occurrence, clustering, burst words, and cited English literature for analysis. **Results** The number of documents published in Chinese was decreased and the number of documents published in English was increased gradually in KM mouse research. The three countries with the most published articles were China, the United States, and Japan,

【基金项目】 江西省科技基础条件平台(2021BCD46005)。

Funded by the Jiangxi Science and Technology Basic Condition Platform (2021BCD46005).

【作者简介】 杨加辉,男,硕士,研究方向:实验动物学与动物模型研究。Email:1549284536@qq.com

【通信作者】 喻松仁,男,教授,博士生导师,研究方向:中医诊断及实验动物教学研究。Email:48877086@qq.com;

罗小泉,男,教授,硕士生导师,研究方向:实验动物教学研究。Email:lxqdl@126.com。

* 共同通信作者

where the leading research institutions were the China Agricultural University, Chinese Academy of Sciences, and Nanjing University of Chinese Medicine. The main authors at home and abroad were Liu Weihui, Li Guangwu, and Zhao Xin. The domestic research focused on the toxicology, immunology, and reproduction of KM mouse, and the foreign research focused on the cell biology and physiology of KM mouse. **Conclusions** KM mouse have been used and popularized in our country for more than 70 years, mainly focusing on toxicology, immunology, and reproduction. Although the use of KM mouse has led to have made some achievements in experiments, certain it is necessary to solve their problems in the future, such as the standardization of population breeding, the discovery of the dominant research fields, and the further promotion of animal ethics, should be resolved.

【Keywords】 KM mouse; literature dosimetry; visual analysis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

KM 小鼠源于 1944 年,由汤飞凡教授从印度 Hoffkine 研究所引入我国的一种瑞士小鼠^[1]。自从引进中国后,KM 小鼠经过了 6 个阶段的发展,成为了我国生物医学研究中最常用的小鼠品系之一。KM 小鼠具有低肿瘤自发率、高抗病力、高适应力、高繁殖率和快速生长发育等特点,为我国生物医学研究提供了优良的实验动物。CiteSpace 是陈超美教授和 Wise 实验室联合的基于 Java 语言开发的一款信息可视化科学知识图谱软件^[2],是一种结合数学、视觉和哲学思维的方法,能够清晰地展示某研究领域的发展历程和研究热点。

本研究利用 CiteSpace 软件,分析了中国知网和 Web of Science 两个数据库中的中英文 KM 小鼠文献,可视化展示了其发文量、国家地区、机构、作者合作网络、关键词共现、聚类、突现词和英文文献被引情况,以此分析 KM 小鼠研究的现状和热点,为国内 KM 小鼠领域的突破和创新提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料来源及检索策略

本研究以“KM 小鼠”OR“昆明小鼠”为主题,从 CNKI 数据库检索 2004 年 1 月 1 日 ~ 2023 年 6 月 10 日的中文文献,共 1678 条,排除不相关内容、会议、新闻、报纸等文献,以及重复文献后,纳入 1230 篇。从 Web of Science(WOS)核心数据库检索同一时间段的英文文献,主题为 TS = “Kunming mice” OR “KM mice”,共 2790 篇。文献收录类型为报道(article)和回顾(review),语言设置为英语,排除不相关内容以及重复文献后,纳入 2751 篇。

1.2 数据处理

本研究采用 CiteSpace 6.2. R3(64bit) Advanced 软件对文献数据进行可视化分析,其中 CNKI 中的文献以 Refwork 格式导出,WOS 中的文献以纯文本

格式导出。经过 CiteSpace 软件数据格式转化、除重后,纳入中文文献 1230 篇,英文文献 2751 篇。软件分析具体设置如下:时间划分(time slicing)为 2004 年 1 月 ~ 2023 年 6 月,每年为一个时间节点(years per slice);主题词来源(term source)为主题、摘要、关键词;阈值(top N per slice)为 25;采用 pathfinder 算法对图谱进行简化,其余均为默认设置。

2 结果

2.1 年度发文量及发文趋势

2004 ~ 2023 年 CNKI 和 WOS 中 KM 小鼠的年度发文量见图 1。可以看出近 20 年来 KM 小鼠研究年度总发文量呈波动上升趋势,并在 2019 与 2022 年达到年度发文量的较高水平,其中 2023 年数据因时间关系只分析到了 2023 年 6 月,故出现下降样式。WOS 和 CNKI 两个数据库中,KM 小鼠的发文量在 2008 年出现了分岔,WOS 超过了 CNKI 并且越来越高,而 CNKI 则逐渐下降。由此可见,国内期刊对于 KM 小鼠研究的关注度持续下滑,但是国外期刊对 KM 小鼠的关注度却不断攀升。

2.2 国家(地区)、机构和作者分析

2.2.1 国家(地区)合作网络

根据 WOS 数据库的分析,KM 小鼠研究涉及全球 84 个国家(地区),其中发文量最多的 10 个国家及其中介中心性数值如图 2 所示。KM 小鼠研究领域发文量最多的三个国家分别是中国、美国和日本。中国是 KM 小鼠年度发文量最高的国家,这可能是因为中国是 KM 小鼠的引进地和主要保种地,是中国生产量、使用量最大的实验小鼠品系,有较长的历史和丰富的经验。

根据对数据库的分析研究人员制作出了图 3,可以看出 KM 小鼠研究的国家(地区)合作网络,共有 84 个节点和 287 条连线,网络密度为 0.0823。在



图 1 2004 ~ 2023 年国内 KM 小鼠研究年度发文章数

Figure 1 Annual publication volume of domestic KM mouse research from 2004 to 2023

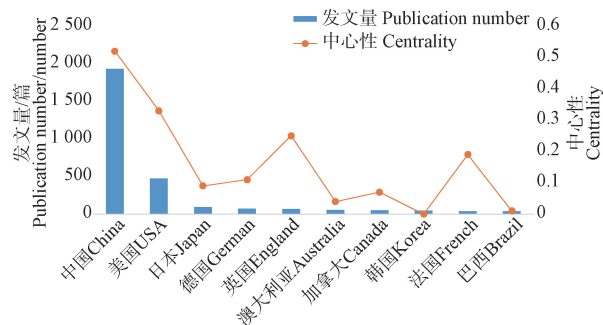


图 2 KM 小鼠研究发文章数排名前 10 的国家(地区)及其中介中心性

Figure 2 Top 10 countries and betweenness centrality of KM mouse research publications

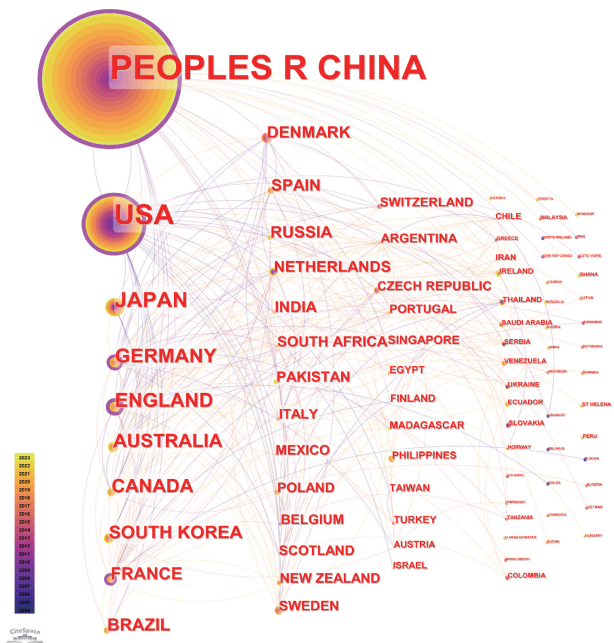


图 3 KM 小鼠研究国家(地区)合作网络

Figure 3 National (regional) cooperation network for KM mouse research

CiteSpace 软件中节点的大小和颜色反映了发文章数和年份;紫色的节点是关键节点,有很大的中介中心性;连线的颜色和粗细反映了合作的年份和频次。在发文章数和中介中心性在国家(地区)合作网络中排名第一与第二的国家为中国和美国;日本发文章数虽排在第 3 位,但中介中心性却排在第 7 位;英国发文章数虽然较低,但是中介中心性仅次于中美两国,占据重要地位。结果表明中国在 KM 小鼠研究中具有巨大的影响力,但也应该提高研究质量,并且加强国际交流与合作。

2. 2. 2 机构合作网络

CNKI 中发文章数前 10 的机构见表 1。其中发文章数最多的是中国农业大学(7 篇)、南京中医药大学(7 篇)、东北农业大学(7 篇),以及中国食品药品检定研究院(6 篇)。机构合作网络包含 286 个节点,147 条连线,密度为 0.0036。由密度和连线可以看出各机构间合作较少,发文章最多的中国农业大学也仅限于与机构内部合作,南京中医药大学、东北农业大学发文章较多,但与其他机构合作较少。中国食品药品检定研究院是合作程度最高的机构,中国农业大学是我国高等院校中最早成立的兽医学科的院校之一,有着悠久的历史 and 深厚的积淀,成为率先使用 KM 小鼠的机构,并在该领域发表了许多文献。此外,各科研机构应该积极加强不同地区之间的协作,以促进 KM 小鼠研究领域的创新与进步。

根据 WOS 数据,研究者统计了 KM 小鼠研究发文章数前 10 的机构(表 1)。其中发文章数前十的发文机构均来自于中国。发文章最多的 3 个机构分别是^[3]中国科学院(104 篇)、中国农业科学院(56 篇)、中山大学(50 篇)。如图 4 所示,WOS 中机构合作网络包含 452 个节点,744 条连线,密度为

表 1 CNKI 和 WOS 中 KM 小鼠研究发文量排名前 10 的科研机构

Table 1 Top 10 research institutions in CNKI and WOS for KM mouse research publications

排名 Ranking	CNKI		WOS	
	机构 Institution	发文量/篇 Publication number/number	机构 Institution	发文量/篇 Publication number/number
1	中国农业大学 China Agricultural University	7	中国科学院 Chinese Academy of Sciences	104
2	南京中医药大学 Nanjing University of Chinese Medicine	7	中国农业科学院 Chinese Academy of Agricultural Sciences	56
3	东北农业大学 Northeast Agricultural University	7	中山大学 Sun Yat Sen University	50
4	中国食品药品检定研究院 China Institute for Food and Drug Control	6	华中科技大学 Huazhong University of Science Technology	50
5	延边大学 Yanbian University	6	山东大学 Shandong University	43
6	安徽医科大学第一附属医院 the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University	6	四川大学 Sichuan University	43
7	中国医科大学 China Medical University	5	武汉大学 Wuhan University	35
8	山东省疾病预防控制中心 Shandong Center for Disease Control and Prevention	5	安徽医科大学 Anhui Medical University	34
9	河南农业大学 Henan Agricultural University	5	兰州兽医研究所 Lanzhou Veterinary Research Institute	33
10	西南林学院 Southwest Forestry University	4	华中农业大学 Huazhong Agricultural University	31

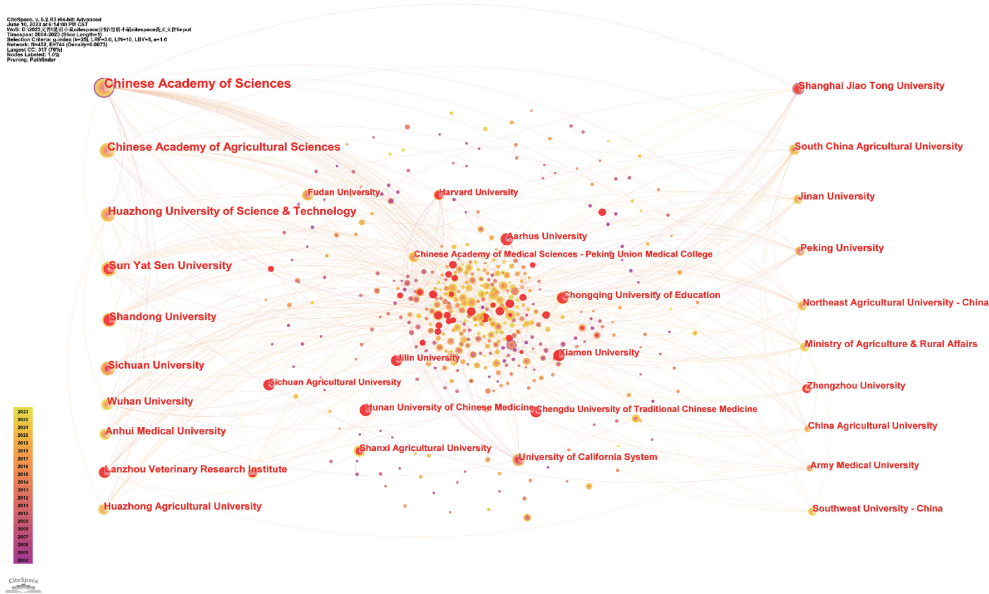


图 4 WOS 中 KM 小鼠研究机构合作网络

Figure 4 Cooperation network of KM mouse research institutions in WOS

0.0073。WOS 合作网络图谱中的节点密度远超 CNKI 的机构,这说明国外期刊 KM 小鼠研究上有着更紧密的交流和合作,而国内期刊则需要加强与国际同行的联系和沟通。

2. 2. 3 作者合作网络

CNKI 中的 1230 篇文献来自 652 位不同的作者。如图 5 所示,作者合作网络包含 723 个节点,710 条连线,密度为 0.0033。其中发文量第一的作

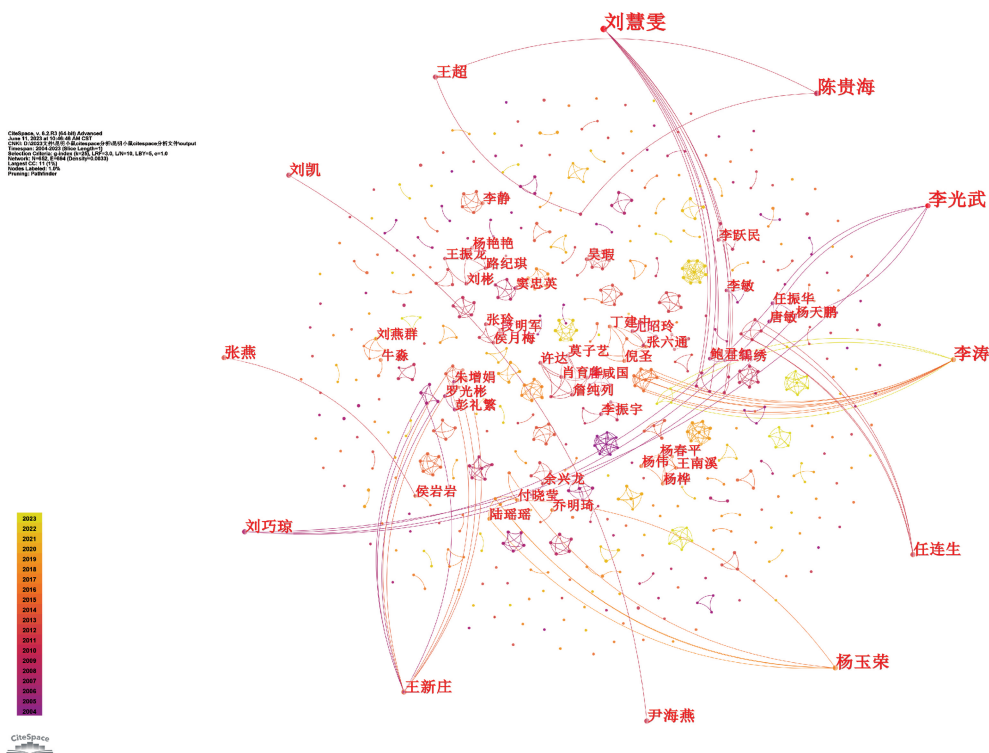


图 5 CNKI 中 KM 小鼠研究作者合作网络

Figure 5 Collaborative network of KM mouse research authors in CNKI

者为刘慧雯(7 篇),其次是陈贵海(6 篇)与李光武(6 篇)。发文最多的作者刘慧雯来自于哈尔滨医科大学,主要研究方向为 KM 小鼠胚胎干细胞以及 KM 小鼠脑组织在发育过程中的表达。陈贵海来自于安徽医科大学附属巢湖医院,主要研究方向为 KM 小鼠记忆能力与年龄相关性方面研究。李光武

来自于南通香境生物医药科技有限公司,主要研究方向为丁香酚对 KM 小鼠行为学以及 KM 小鼠嗅球相关方面的研究。

WOS 中的 2751 篇关于 KM 小鼠研究的科学文献共来自于 808 位不同的作者。利用 CiteSpace 软件制作了图 6,其中作者合作网络包含 808 个节点,

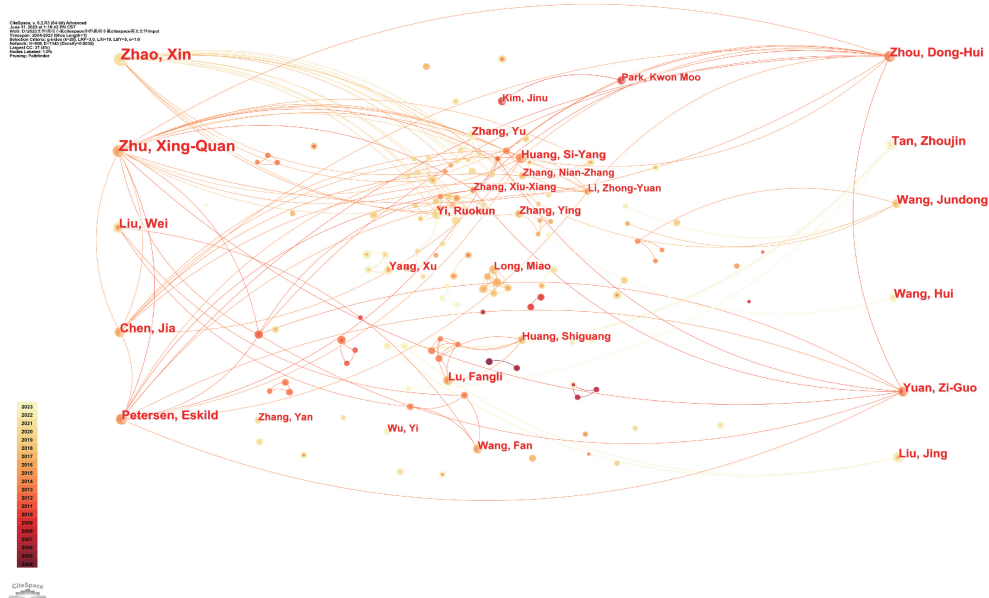


图 6 WOS 中 KM 小鼠研究作者合作网络图

Figure 6 Author cooperation network diagram of KM mouse research in WOS

1143 条连线,密度为 0.0035。可以看出发文量前十的作者中普遍来自于中国,赵欣是发文量最高的作者,高达 27 篇,其次是朱兴权(26 篇)与刘伟(14 篇)。赵欣的主要研究内容为发酵乳杆菌^[4]、植物乳杆菌^[5-8]对 KM 小鼠胃肠道和食道疾病方面以及 KM 小鼠炎症性肠病方面研究^[9]。朱兴权主要研究方向为利用 KM 小鼠探讨刚地弓形虫感染的潜在机制以及治疗方法^[10-12]。刘伟主要研究方向为挥发性有机化合物对 KM 小鼠的影响^[13-15]以及 KM 小鼠视网膜膜方面研究^[16-17]。

2.3 关键词分析

关键词是对科研论文议题的高度总结,它可以让学者迅速掌握研究中的核心内容。而 CtieSpace 则是通过筛选数据库中 KM 小鼠研究论文的核心词汇,构建共现网络图,从而清晰地展示该领域的研究方向。

CNKI 中 KM 小鼠科学文献关键词共现图谱由 565 个节点组成,746 条连线,密度为 0.0047(图 7)。其中,研究最多的是毒理学(急性毒性、遗传毒性、安全性等),其次是免疫学(免疫功能、抗炎、弓形虫、抑菌等)、生殖学(卵母细胞、体外受精、体外培养)的研究,最后是生理学与细胞学的应用。

WOS 中 KM 小鼠相关的科学文献关键词共现图谱有 672 个节点组成,2561 条连线,密度为

0.0114,见图 8。与 CNKI 数据库所显示的不同,在 WOS 中细胞生物学(cells, apoptosis, activation, inhibition, metabolism, *in vitro*, protein, growth, identification)是研究最多的主题,其次是生理学(oxidative stress, inflammation, toxicity, cancer, disease, mechanisms, injury, damage)的研究,最后是分子生物学方面的应用。

2.4 关键词聚类及时间线分析

研究人员通过基于关键词共现图谱的聚类分析和时间序列分析,可以有效地揭示该领域的研究动态和热点问题,从而对该领域的发展趋势和前沿方向有更深入的认识^[18]。

利用对数似然法(logarithmic likelihood method, LLR)对 CNKI 中的 565 个关键词进行聚类分析,得到 13 个聚类结果,如图 9 所示。聚类的模块度(聚类模块值)为 0.87(聚类模块值 > 0.3),平均轮廓系数(聚类平均轮廓值)为 0.999 39(聚类平均轮廓值 > 0.7),表明聚类效果较好,具有较高的可信度。聚类#0(KM 小鼠)、聚类#1(小鼠)、聚类#12(SD 大鼠)主要和实验动物品种相关;聚类#2(卵母细胞)、聚类#8(微量元素)、聚类#9(自由基)主要和生物学相关;聚类#3(动物)、聚类#5(动物模型)、聚类#6(实验动物),聚类#10(动物实验)主要和基础实验相关;聚类#4(急性毒性)、聚类#7(弓形虫)、聚类#

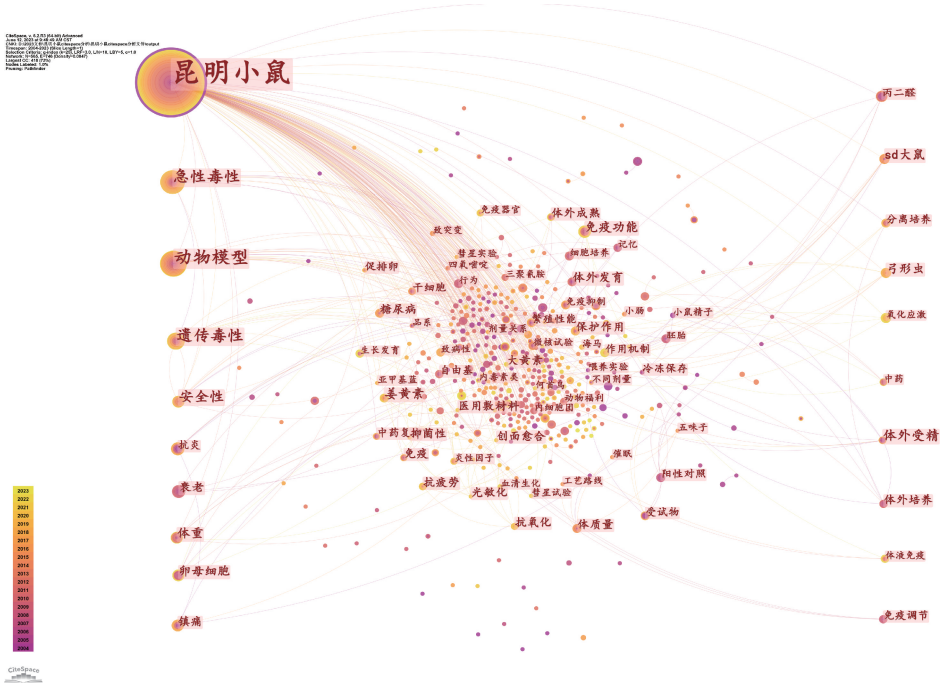


图 7 CNKI 中 KM 小鼠研究关键词共现图谱

Figure 7 Co-occurrence map of KM mouse research keywords in CNKI

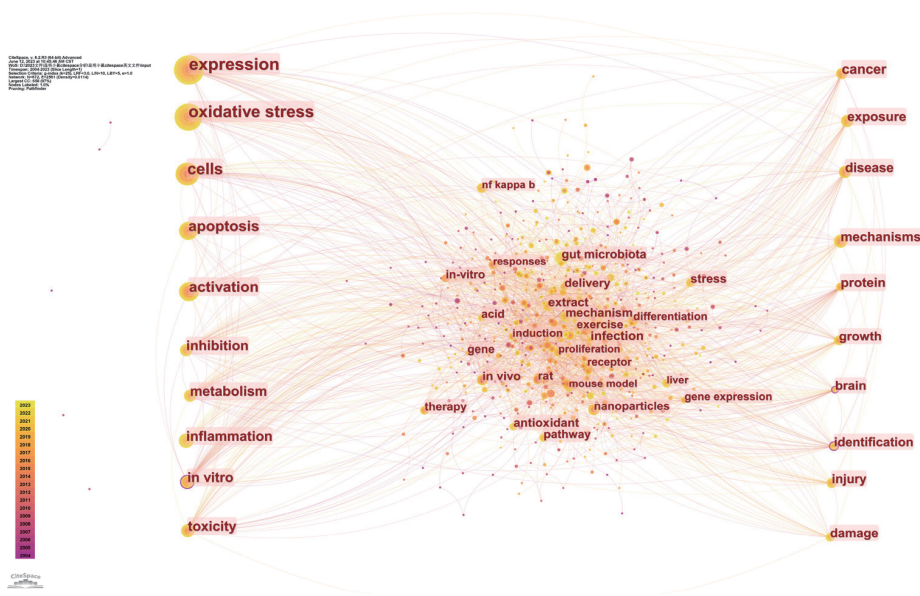


图 8 WOS 中 KM 小鼠研究关键词共现图谱

Figure 8 Co-occurrence map of KM mouse research keywords in WOS

11(遗传毒性)主要和疾病与毒性相关。聚类#13(中药)、聚类#11(遗传毒性)是 KM 小鼠研究的两个重要方向,但在过去的 20 年里,这两个方向的文献发表量并不多,这说明这两个方向还有很大的研究空间和潜力,值得国内外学者深入探讨和挖掘。

将 WOS 中的 672 个关键词利用 LLR 进行聚类,共生成聚类 13 个,见图 10。聚类模块值 = 0.7648(聚类模块值 > 0.3),聚类平均轮廓值 = 0.8962(聚类平均轮廓值 > 0.7),说明聚类是高效率令人信服的。聚类 #0 (human monoclonal antibody)、聚类 #2 (sirt1)、聚类 #4 (anti-inflammatory)、聚类#5(neuroinflammation)、聚类#6(binding)、聚类#8(genetic structure)、聚类#10(oxidative stress)、聚类#12(oxidative damage)主要为生物学以及药理学研究;聚类#3(toxoplasma gondii)、聚类#7(breast cancer)、聚类#11(heart failure)主要为疾病方面研究;聚类#1(animal model)为动物模型相关研究;聚类#9(cell culture)为细胞学方面研究。聚类#0(human monoclonal antibody)、聚类#3(toxoplasma gondii)、聚类#4(anti-inflammatory)研究发文量多,持续时间长。

2.5 关键词突变分析

CiteSpace 是一种能够识别出研究领域关键词随时间的变化及突变情况的工具,可以显示出关键词的突现年份、突现强度和持续时间,从而清楚地看到过去和现在的研究热点的变化^[19]。

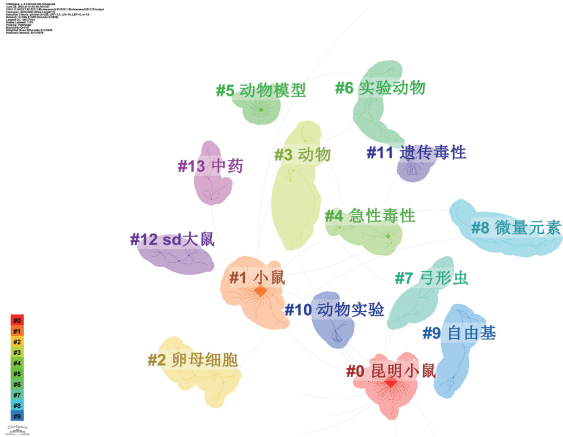


图 9 CNKI 中 KM 小鼠研究关键词聚类图

Figure 9 KM mouse research keyword clustering diagram in CNKI

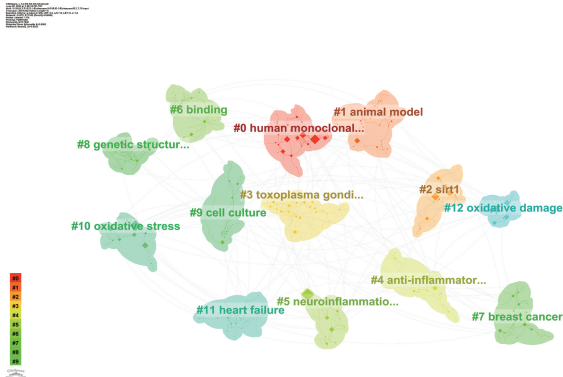


图 10 WOS 中 KM 小鼠研究关键词聚类图

Figure 10 KM mouse research keyword clustering diagram in WOS

利用 CiteSpace 软件对 CNKI 中的文献进行关键词分析,研究人员制作了图 11,共得到 5 个 KM 小鼠研究突现关键词。2004 ~ 2006 年 KM 小鼠主要集中在毒性方面研究,2006 ~ 2010 年后出现了衰老和丙二醛。2017 ~ 2019 年的突现关键词是急性

毒性,2018 ~ 2023 年氧化应激成为了新的研究热点,说明国内对于 KM 小鼠的研究已经变得更加细致具体。

利用 CiteSpace 软件对 WOS 中的文献进行关键词分析,研究人员制作了图 12,得到 25 个突现关键词

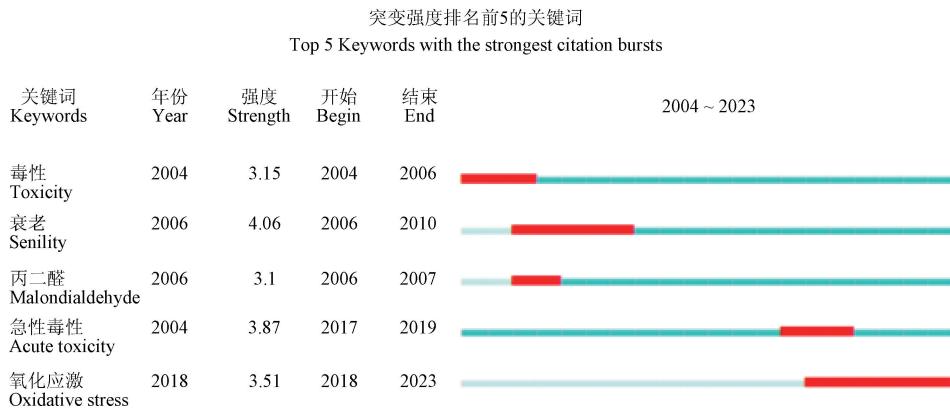


图 11 CNKI 中 KM 小鼠研究突现关键词
Figure 11 Emerging keywords of KM mouse research in CNKI

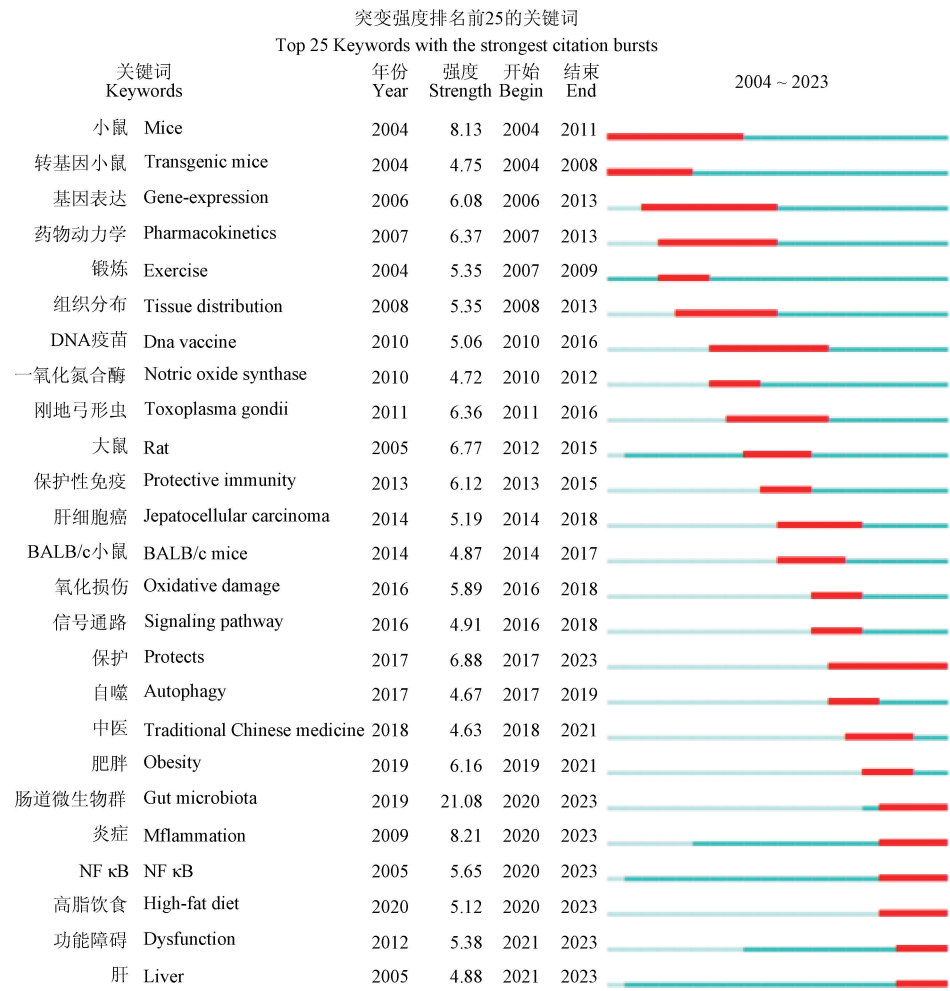


图 12 WOS 中 KM 小鼠研究突现关键词
Figure 12 Emerging keywords for KM mouse research in WOS

词。大致可以分为 KM 小鼠的基因表达和转基因技术、药物代谢和药效学、感染和免疫、肝病和自噬以及信号通路方面。2017 ~ 2023 年 WOS 中有 10 个突现关键词, 分别是 protects、autophagy、traditional chinese medicine、obesity、gut microbiota、inflammation、NF-κB、high-fat diet、dysfunction 以及 liver, 主要跟肠道菌群、炎症和传统中医等方面有关。

2.6 文献共被引分析

普赖斯将一个领域的共被引文献定义为研究基础, 认为研究基础反映了该领域的知识结构和学术共识, 从而可以揭示研究的前沿和发展趋势^[2]。通过对 WOS 数据库中相关数据的参考文献进行共被引分析, 研究人员在表 2 中列举出了被引用次数排名前 10 的参考文献。此外, 利用 Citespace 软件对其进行分析, 共得到了 14 个聚类结果, 如图 13 所示。聚类模块值为 0.6717 (聚类模块值 > 0.3), 平均轮廓系数 (聚类平均轮廓值) 为 0.8223 (聚类平均轮廓值 > 0.7), 表明聚类效果较好, 具有较高的可信度。

聚类#0 (gut microbiota)、聚类#1 (lactobacillus

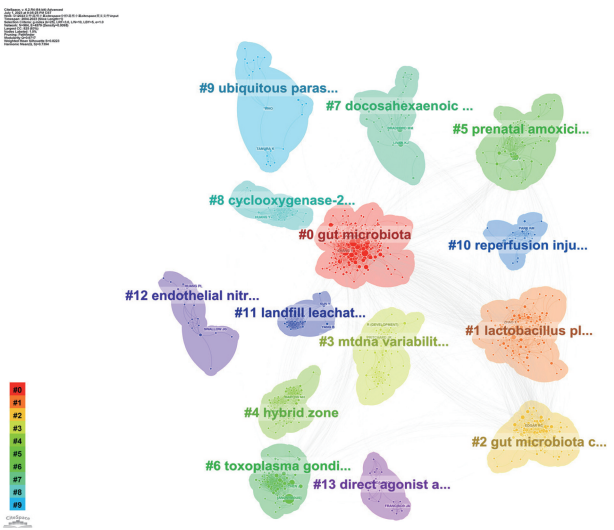


图 13 WOS 中 KM 小鼠研究共被引文献聚类图
Figure 13 Clustering diagram of CO-cited articles on KM mouse research in WOS

plantarum ksfy06)、聚类 #2 (gut microbiota composition) 主要为肠道菌群相关研究; 聚类 #4 (hybrid zone)、聚类 #5 (prenatal amoxicillin exposure) 聚类 #7 (docosaheaxaenoic acid)、聚类 #8 (cyclooxygenase-2 induction)、聚类 #10 (reperfusion

表 2 WOS 中 KM 小鼠研究共被引频次排名前 10 的文献
Table 2 Top 10 most cited papers on KM mouse research in WOS

排名 Ranking	参考文献 References	频数/次 Frequency/number
1	结直肠癌统计数据, 2020 Colorectal cancer statistics, 2020	17
2	刚地弓形虫疫苗: 新进展和前景 Vaccines against toxoplasma gondii: new developments and perspectives	13
3	小鼠弓形虫病的潜在候选疫苗-刚地弓形虫微素蛋白 6 (MIC6) Toxoplasma gondii microneme protein 6 (MIC6) is a potential vaccine candidate against toxoplasmosis in mice	13
4	刚地弓形虫 ROP18 基因 DNA 免疫对小鼠弓形虫病的保护作用 Protective effect against toxoplasmosis in mice induced by DNA immunization with gene encoding toxoplasma gondii ROP18	12
5	弓形虫病的流行病学及诊断策略 Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis	11
6	刚地弓形虫虫体蛋白 16 诱导小鼠对弓形虫病的保护性免疫 Protective immunity induced by toxoplasma gondii rhoptry protein 16 against toxoplasmosis in mice	9
7	表达刚地弓形虫 eIF4A 的 DNA 疫苗诱导小鼠对急性弓形虫病的保护性免疫 Protective immunity induced by a DNA vaccine expressing eIF4A of toxoplasma gondii against acute toxoplasmosis in mice	9
8	中国人群刚地弓形虫感染情况 Toxoplasma gondii infection in humans in China	8
9	编码穿孔素样蛋白 1 和 MIC6 的 DNA 疫苗接种可诱导对弓形虫的显著保护性免疫 Vaccination with a DNA vaccine coding for perforin-like protein 1 and MIC6 induces significant protective immunity against toxoplasma gondii	8
10	刚地弓形虫疫苗接种: 合作研究日益优先? Vaccination against toxoplasma gondii: an increasing priority for collaborative research?	8

injury)、聚类#11(landfill leachate) 聚类#13(direct agonist antibody) 主要为生物学以及毒理学研究; 聚类#3(mtDNA variability)、聚类#12(endothelial nitric oxide synthase knockout mice)、主要为遗传学方面研究; 聚类#6(toxoplasma gondii) 聚类#9(ubiquitous parasite-driven major histocompatibility complex selection mechanism) 为寄生虫方面研究。

3 讨论

3.1 研究现状

从 KM 小鼠研究领域国内外已发表的文献基本信息来看, CNKI 与 WOS 中 KM 小鼠研究存在一定的差异。国内发文量较少, 呈波动下降趋势; 而国际发文量较多, 呈上升趋势。自 2008 年后, 国外(WOS) 发文量首次超越了国内(CNKI) 发文量, 呈现出高速上涨趋势, 发文量与影响力最高的国家为中国与美国。中国农业大学、南京中医药大学为国内发文量与影响力最高的发文机构; 另外也出现了以刘慧雯、李光武等为代表的发文作者。国内期刊这些主要的发文机构与作者集中在与自己研究方向相关的机构或作者进行合作, 从一定程度上限制了国内 KM 小鼠相关研究的进一步发展。

CNKI 和 WOS 两个数据库中, KM 小鼠研究的关键词和文献被引情况具有显著性的差异, 这反映了国内外学者在 KM 小鼠研究上有不同侧重点。国内外在 KM 小鼠研究上有着不同的研究方向和发展趋势。国内期刊(CNKI) 的研究主要集中在 KM 小鼠的毒理学、免疫学和生殖学方面, 这些方向的研究起步较早, 但是缺乏突破性的进展, 研究分散, 影响力不高。国外期刊(WOS) 的研究则更关注 KM 小鼠的细胞生物学、生理学方面, 这些方向的研究虽然起步较晚, 但是在 2008 年后迅速增长, 涉及生物学和药理学的多个领域, 展现出较高的创新性和影响力。

3.2 研究热点与趋势

3.2.1 急性毒性

通过对 CNKI 数据库 KM 小鼠研究的中文文献关键词分析, 得出“急性毒性”是突变强度最高的关键词。急性毒性实验是评价外源化学物对机体的急性毒害效应的基础, 也是毒理学安全性评价的首要步骤^[20]。近年来, 利用 KM 小鼠进行急性毒性实验是目前国内毒理学实验的主要手段, 能够帮助研究者们确定某种化学物质有无毒性或毒性高低。

南旭梅等^[21]通过急性毒性实验观察青蒿浸膏对 KM 小鼠及 Wistar 大鼠的毒性和死亡情况, 证实青蒿浸膏为无毒物质。朱琦等^[22]发现趋化素样因子 19(CKLF1) 的多肽 CKLF1-C19 对 KM 小鼠不具有毒性作用。

3.2.2 氧化应激

中英文关键词突变分析均出现“氧化应激”, 这表明“氧化应激”所导致的相关损伤是近年来的研究热点。氧化应激是当机体细胞中自由基过多而抗氧化剂失去平衡时所出现的一种情况, 能够损伤多种组织, 进而导致疾病的发生。但是通过阅读文献发现, 目前利用 KM 小鼠所进行的氧化应激相关研究大多数都集中在毒性损伤、环境影响、对神经系统或神经行为学的影响等方面, 较少涉及到预防与治疗氧化应激所导致的损伤。这表明目前 KM 小鼠在氧化应激方面的研究还比较浅显、分散, 对于氧化应激相关领域还有很大的提升空间, 亟待克服的挑战是不可回避的困境, 也是未来研究的重要趋势。

3.2.3 刚地弓形虫

根据对 WOS 数据库中 KM 小鼠相关文献进行分析, 其被引文章聚类分析和参考文献共被引高频文献统计结果都显示与“刚地弓形虫”这一关键词密切相关。刚地弓形虫是一种寄生虫, 可以从受感染的猫或受感染的肉的粪便中感染而致病。它通常是无害的, 但可能会对怀孕人群和免疫力低下人群造成严重的健康问题, 弓形虫和小鼠之间的关系很复杂, 取决于寄生虫的菌株、小鼠的遗传背景和感染阶段。目前相关研究表明: 弓形虫可以改变小鼠的行为, 还可引起小鼠慢性恶病质(消耗综合症) 和生态失调(肠道微生物群失衡), 这可能会损害其免疫系统并影响其健康。此外, 刚地弓形虫还可以根据小鼠的遗传背景诱导不同的免疫反应和神经病理学。而 KM 小鼠是我国广泛使用的近交实验小鼠品系, 目前我国研究团队对其进行的研究主要集中于使用编码弓形虫及其 DNA 疫苗对弓形虫感染引起的免疫反应和保护作用相关机制进行阐述。

3.2.4 肠道菌群

根据 Citespace 所进行的关键词突变分析以及 WOS 数据库文献共被引聚类分析结果可看出, 有关于肠道菌群、肠道微生物的相关研究已成为近年来的热点方向。肠道微生物组指的是栖息在人体肠道内的微生物种类, 在数量方面达到了 40 万亿这一

水平,相当于基因总量有人自身基因数目的 150 倍那么多^[23],因此肠道菌群也被称作人体的“第二基因组”“第二大脑”“肠脑”。肠道菌群失衡会导致宿主-微生物相互作用紊乱,从而引发许多炎症性疾病和感染,并进而影响宿主的肠道功能和全身健康^[24]。目前使用 KM 小鼠作为实验动物所进行的肠道菌群相关研究,主要体现在某种药物成分或某一具体的菌种在肠道菌群方面的作用或相关机制。如姬妍茹等^[25]利用 KM 小鼠进行研究,发现黑菊芋对小鼠肠道菌群及其短链脂肪酸会产生影响,摄入适宜剂量(0.05 ~ 0.1 g)黑菊芋可以改善小鼠的肠道健康,增加抗炎能力。而杨家军等^[26]则发现罗伊氏乳杆菌可提高 KM 小鼠生长性能,改善攻毒后机体抗氧化力和盲肠菌群结构,降低血清大肠杆菌肠毒素含量和小鼠死亡率,有效降低致病性大肠杆菌的感染造成的死亡率,证实益生罗伊氏乳杆菌能够抑制致病性大肠杆菌感染。

4 存在问题与展望

KM 小鼠自 20 世纪 40 年代引入我国后,已有 80 多年的实验研究和推广应用历史,在临床和实验方面都取得了一定的成果。然而,目前 KM 小鼠的研究和应用仍面临一些问题:一是 KM 小鼠的种群培育缺乏规范化的、适用于广泛推广的行业标准,导致不同机构培育的 KM 小鼠质量参差不齐,影响了 KM 小鼠相关研究的深入发展;二是实验动物品种繁多,各有其适用的研究领域,而目前 KM 小鼠具有较高的可替代性;三是目前有关于 KM 小鼠的相关研究都较为独立的局限在某个国家或某一研究团队,缺乏深入交流,这在一定程度上也限制了 KM 小鼠的发展。

面对以上问题,本文旨在通过文献计量分析的方法为国内 KM 小鼠研究的突破与创新提供部分解决方案。首先,在日后的研究中,可以建立统一的培育标准及质量把控体系,以确保 KM 小鼠的品质以便进行更准确的研究。其次,在未来的研究中,则需要进一步挖掘和开发 KM 小鼠的优势研究领域,尽可能降低在这些领域其他动物的可替代性;可以通过对 KM 小鼠的基因组、行为学等进行更加深入的研究,揭示其独特的生物学特性,进而来探索 KM 小鼠在不同疾病模型建立、药物筛选、毒理实验等优势领域的应用潜力及应用价值。最后为解决各个国家机构间合作不够深入这一问题,研究人

员应该开展积极的国际间或不同团队间的合作,引入更为先进的研究方法和技术,发挥各自优势,共同推动 KM 小鼠的研究进展。

此外,我国各研究机构在研究层次和水平上存在差异,使得利用 KM 小鼠进行动物实验时难以保障实验动物的福利和伦理。为了保障动物福利及伦理,就需要加强此方面的监管力度,从而减少实验动物不必要的痛苦。

参 考 文 献 (References)

- [1] 宿艳敏. Morris 水迷宫实验中三种小鼠的学习能力及其性别差异 [D]. 石家庄: 河北医科大学; 2013.
SU Y M. Gender difference of learning ability in three strains of mice tested in Morris water maze [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University; 2013.
- [2] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. 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 C M, LIU Z Y, et al. The methodology function of Cite Space mapping knowledge domains [J]. Stud Sci Sci, 2015, 33(2): 242-253.
- [3] 刘成娟, 黄盛洁, 杜瑞姣, 等. 基于 CiteSpace 对红景天研究进展的可视化分析 [J]. 中南药学, 2022, 20(5): 1192-1197.
LIU C J, HUANG S J, DU R J, et al. Visual analysis of research progress in *Rhodiola* based on CiteSpace [J]. Central South Pharm, 2022, 20(5): 1192-1197.
- [4] WANG R, ZHOU K, XIONG R, et al. Pretreatment with *Lactobacillus fermentum* XY18 relieves gastric injury induced by HCl/ethanol in mice via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5721-5734.
- [5] WANG R, ZENG X, LIU B, et al. Prophylactic effect of *Lactobacillus plantarum* KSFY06 on HCl/ethanol-induced gastric injury in mice [J]. Food Funct, 2020, 11(3): 2679-2692.
- [6] YI R, PENG P, ZHANG J, et al. *Lactobacillus plantarum* CQPC02-fermented soybean milk improves loperamide-induced constipation in mice [J]. J Med Food, 2019, 22(12): 1208-1221.
- [7] ZHAO X, QIAN Y, LI G, et al. *Lactobacillus plantarum* YS2 (yak yogurt *Lactobacillus*) exhibited an activity to attenuate activated carbon-induced constipation in male Kunming mice [J]. J Dairy Sci, 2019, 102(1): 26-36.
- [8] ZHAO X, YI R, QIAN Y, et al. *Lactobacillus plantarum* YS-3 prevents activated carbon-induced constipation in mice [J]. J Med Food, 2018, 21(6): 575-584.
- [9] WANG Y, GUAN M, ZHAO X, et al. Effects of garlic polysaccharide on alcoholic liver fibrosis and intestinal microflora in mice [J]. Pharm Biol, 2018, 56(1): 325-332.
- [10] YANG W B, ZHOU D H, ZOU Y, et al. Vaccination with a DNA vaccine encoding *Toxoplasma gondii* ROP54 induces protective immunity against toxoplasmosis in mice [J]. Acta Trop, 2017, 176: 427-432.

[11]

WANG J L, LIANG Q L, LI T T, et al. *Toxoplasma gondii* tk1 deletion mutant is a promising vaccine against acute, chronic, and congenital toxoplasmosis in mice [J]. J Immunol, 2020, 204(6): 1562–1570.

[12]

XU X P, LIU W G, XU Q M, et al. Evaluation of immune protection against *Toxoplasma gondii* infection in mice induced by a multi-antigenic DNA vaccine containing TgGRA24, TgGRA25 and TgMIC6 [J]. Parasite, 2019, 26: 58.

[13]

WANG F, LI C, LIU W, et al. Effects of subchronic exposure to low-dose volatile organic compounds on lung inflammation in mice [J]. Environ Toxicol, 2014, 29(9): 1089–1097.

[14]

WANG F, LI C, LIU W, et al. Oxidative damage and genotoxic effect in mice caused by sub-chronic exposure to low-dose volatile organic compounds [J]. Inhal Toxicol, 2013, 25 (5): 235–242.

[15]

WANG F, LI C, LIU W, et al. Effect of exposure to volatile organic compounds (VOCs) on airway inflammatory response in mice [J]. J Toxicol Sci, 2012, 37(4): 739–748.

[16]

YAN W, LONG P, CHEN T, et al. A natural occurring mouse model with Adgrv1 mutation of usher syndrome 2C and characterization of its recombinant inbred strains [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(5): 1883–1897.

[17]

YAO L, ZHANG L, QI L S, et al. The time course of deafness and retinal degeneration in a Kunming mouse model for usher syndrome [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155619.

[18]

唐荣, 魏欣, 马江, 等. 基于 CiteSpace 科学知识图谱分析石榴皮研究现状及热点 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3949–3961.
TANG R, WEI X, MA J, et al. Research status and hotspot of Granati Pericarpium based on CiteSpace scientific knowledge graph analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(12): 3949–3961.

[19]

张勇. 我国高校阅读推广研究演进路径、热点与趋势分析 [J]. 图书馆工作与研究, 2020, 1(8): 87–97.
ZHANG Y. Research on reading promotion of Chinese universities evolution path, hotspots and trends [J]. Lib Work Stud, 2020, 1(8): 87–97.

[20]

贾祺祥. 巴豆醛对雄性大鼠的毒性研究 [D]. 济南: 济南大学; 2016.
JIA Q X. Toxicity studies of crotonaldehyde in male rats [D]. Jinan: University of Jinan; 2016.

[21]

南旭梅, 张敬, 金小雪, 等. 青蒿浸膏对昆明小鼠和 Wistar 大鼠的急性毒性试验 [J]. 中国兽医科学, 2018, 48(2): 247–255.
NAN X M, ZHANG J, JIN X X, et al. Acute toxicity tests of the extract from *Artemisia annua* in KM mice and Wistar rat [J]. Chin Vet Sci, 2018, 48(2): 247–255.

[22]

朱琦, 陈涛, 刘蓉, 等. CKLF1-C19 对昆明小鼠的急性毒性研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(11): 19–23.
ZHU Q, CHEN T, LIU R, et al. Exploration of acute toxicity effect of CKLF1-C19 on KM mice [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(11): 19–23.

[23]

刘薇薇, 于洋, 闻德亮. 慢性昼夜节律紊乱实验动物造模及其致病机制研究进展 [J]. 实验动物科学, 2022, 39(4): 59–63, 68.
LIU W W, YU Y, WEN D L. Progress in experimental animals with chronic circadian disturbances and its pathogenesis [J]. Lab Anim Sci, 2022, 39(4): 59–63, 68.

[24]

赵宝宝, 李兴勇. 肠道菌群微生物对骨重建与骨质疏松症的影响 [J]. 甘肃科技, 2023, 39(5): 96–98, 101.
ZHAO B B, LI X Y. Effect of intestinal microflora on bone remodeling and osteoporosis [J]. Gansu Sci Technol, 2023, 39 (5): 96–98, 101.

[25]

姬妍茹, 张正海, 杨庆丽, 等. 黑菊芋对小鼠肠道菌群及其短链脂肪酸产生的影响 [J]. 中国食品学报, 2021, 21(8): 159–165.
JI Y R, ZHANG Z H, YANG Q L, et al. Effects of black Jerusalem artichoke on intestinal flora and its production of short-chain fatty acids in mice [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2021, 21(8): 159–165.

[26]

杨家军, 钱坤, 李庆岗, 等. 罗伊氏乳杆菌抑制致病性大肠杆菌感染效果的研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(8): 2431–2436.
YANG J J, QIAN K, LI Q G, et al. Effects of *Lactobacillus reuteri* supplementation on inhibition of pathogenic *Escherichia coli* in Kunming mice [J]. Chin Anim Husb Vet Med, 2017, 44 (8): 2431–2436.

[收稿日期] 2023–07–18