·临床研究·

# 湿疹患儿肠道菌群改变及其与Th1/Th2、Th17/Treg免疫平衡的相关关系

张维维　章惠彬　刘云凤　葛红昷　张雯雯

**[摘要]　目的**　探讨湿疹患儿肠道菌群改变及其与Th1/Th2、Th17/Treg免疫平衡的相关关系。**方法**　选择确诊的湿疹患儿219例作为湿疹组,71例健康体检小儿作为对照组。检测两组患儿粪便标本中肠道菌群(大肠埃希菌、双歧杆菌、乳酸杆菌)的分布量和外周血Th1/Th2细胞、Th17/Treg细胞分布情况,并分析肠道菌群与Th1/Th2、Th17/Treg免疫平衡的相关关系。**结果**　湿疹组患儿粪便标本中大肠埃希菌的分布量高于对照组,双歧杆菌、乳酸杆菌的分布量低于对照组($t$分别=-3.92、6.52、6.19,$P$均<0.05)。*Pearson*相关性分析显示,湿疹患者粪便标本中大肠埃希菌分布量与外周血中Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值呈负相关,与Th2细胞分布比例呈正相关;与外周血中Th17细胞分布比例及Th17/Treg比值呈正相关,与Treg细胞分布比例呈负相关($r$分别=-0.31、-0.41、0.28、0.51、0.50、-0.42,$P$均<0.05)。双歧杆菌、乳酸杆菌的分布量与外周血中Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值呈负相关,与Th2细胞分布比例呈正相关;与外周血中Th17细胞分布比例及Th17/Treg比值呈负相关,与Treg细胞分布比例呈正相关($r$分别=-0.44、-0.61、0.38、-0.28、-0.41、0.38;-0.38、-0.49、0.59、-0.43、-0.57、0.50,$P$均<0.05)。**结论**　湿疹患儿存在肠道机会致病菌分布量增加、肠道优势菌群分布量减少,可能与机体Th1/Th2、Th17/Treg免疫失衡严重程度存在一定内在联系。

**[关键词]**　湿疹;　肠道菌群;　Th1/Th2;　Th17/Treg

**Changes of intestinal flora in eczema children and their correlation with Th1/Th2 and Th17/Treg immune balance**　ZHANG Weiwei, ZHANG Huibin, LIU Yunfeng, et al.Department of Paediatrics, The First Hospital of Ninghai County, Ninghai 315600, China.

**[Abstract]　Objective**　To investigate the changes of intestinal flora in eczema children and their correlation with Th1/Th2 and Th17/Treg immune balance.**Methods**　Totally 219 cases of eczema were selected as eczema group, 71 cases of healthy children were selected as control group.The distribution of intestinal microflora including Escherichia coli, bifidobacterial and lactobacillus of two groups were detected, and distribution of Th1/Th2, Th17/Treg cells were measured by flow cytometry.**Results**　Distribution of Escherichia coli in eczema group was higher than that in control group, distribution of Bifidobacterium and Lactobacillus were lower than those in control group($t$=-3.92, 6.52, 6.19, $P$<0.05).Pearson correlation analysis showed that the distribution of Escherichia coli was negatively correlated with the distribution ratio of Th1 cells and Th1/Th2 in peripheral blood, positively correlated with the distribution ratio of Th17 cells and Th17/Treg in peripheral blood, negatively correlated with the distribution ratio of Treg cells ($r$=-0.31, -0.41, 0.28, 0.51, 0.50, -0.42, $P$<0.05).The distribution of Bifidobacterium and Lactobacillus were negatively correlated with Th1 cell distribution ratio and Th1/Th2 ratio in peripheral blood, positively correlated with Th2 cell distribution ratio, negatively correlated with Th17 cell distribution ratio and Th17/Treg ratio in peripheral blood, and positively correlated with Treg cell distribution ratio($r$=-0.44, -0.61, 0.38, -0.28, -0.41, 0.38; -0.38, -0.49, 0.59, -0.43, -0.57, 0.50, $P$<0.05).**Conclusion**　The distribution of opportunistic pathogenic bacteria in eczema children increased and the distribution of intestinal predominant flora reduced, which maybe related to the severity of Th1/Th2, Th17/Treg immune imbalance.

**[Key words]**　eczema;　intestinal flora;　Th1/Th2;　Th17/Treg

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.06.014
作者单位:315600　浙江宁海,宁海县第一医院儿科

湿疹是一种皮肤炎症反应,婴幼儿为主要患病人群、发病率高达10%～20%[1,2],严重时导致局部或者全身感染[3]。湿疹本质上属于一种过敏性疾病,外源性致病因素可诱发小儿肠道菌群分布异常进而导致多种过敏性疾病发生[4]。关于肠道菌群与婴幼儿湿疹发生的相关关系研究目前开展不多。本次研究总结湿疹患儿粪便标本中各种菌群分布情况,探讨湿疹患儿肠道菌群改变及其与Th1/Th2、Th17/Treg免疫平衡的相关关系。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2018年4月在宁海县第一医院收治的219例湿疹患儿作为湿疹组,符合中华医学会皮肤性病学分会免疫学组制定的《湿疹诊疗指南(2011年)》[5];湿疹患儿均为单胎、足月分娩,不伴有腹泻;入院后首次确诊、未经自主或者其他医院治疗;患儿监护人签署知情同意书。并剔除:①湿疹患儿皮损处继发性感染者;②合并先心病等严重先天性疾患者;③合并严重自身免疫性疾病者;④不配合相关检查、临床数据缺失者。选择同期在本院进行粪便/血液检查并明确结果正常的71例健康体检小儿作为对照组。本次研究通过医院伦理委员会批准。两组患儿的性别、年龄、体重、喂养方式见表1。两组比较,差异均无统计学意义($P$均>0.05)。

表1 两组患儿的一般资料比较

| 组别 | $n$ | 性别(男/女) | 年龄/月 | 体重/kg | 喂养方式/例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 母乳喂养 | 混合喂养 |
| 湿疹组 | 219 | 106/113 | 3.74±0.72 | 5.28±0.91 | 191 | 28 |
| 对照组 | 71 | 35/ 36 | 3.68±0.81 | 5.21±0.88 | 63 | 8 |

1.2 方法 干净棉签留取新鲜粪便(排出10 min内)2 g左右,盛于干燥、洁净无吸水性的有盖容器内,采用光冈氏法检测大肠埃希菌、双歧杆菌、乳酸杆菌的基因拷贝数,具体步骤按照试剂说明书进行,重复检测3次并取平均值。取两组患儿的外周血标本2 ml左右,置于抗凝无菌管中、冻存备用。采用流式细胞仪(由德国美天旎生物技术有限公司生产)测定其中Th1、Th2细胞分布百分比,Th17、Treg细胞分布百分比,进一步计算Th1/Th2比值、Th17/Treg比值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料采用$t$检验;相关性分析采用*Pearson*相关。设$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿的肠道菌群分布见表2

表2 两组患儿粪便标本中肠道菌群分布情况比较/CFU/g

| 组别 | 大肠埃希菌 | 双歧杆菌 | 乳酸杆菌 |
|---|---|---|---|
| 湿疹组 | 8.62±0.97* | 8.59±0.93* | 8.17±1.03* |
| 对照组 | 8.11±0.90 | 9.47±1.15 | 9.08±1.21 |

注:*:与对照组比较,$P$<0.05。

由表2可见,湿疹组患儿粪便标本中大肠埃希菌的分布量高于对照组,双歧杆菌、乳酸杆菌的分布量低于对照组,差异均有统计学意义($t$分别=−3.92、6.52、6.19,$P$均<0.05)。

2.2 两组患儿的Th1/Th2和Th17/Treg细胞分布情况见表3

表3 两组患儿外周血中Th1/Th2和Th17/Treg细胞分布情况

| 组别 | Th1/% | Th2/% | Th1/Th2 | Th17/% | Treg/% | Th17/Treg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 湿疹组 | 17.54±2.19* | 48.13±5.20* | 0.36±0.05* | 25.18±3.48* | 10.05±1.27* | 2.31±0.37* |
| 对照组 | 20.71±3.46 | 41.05±4.87 | 0.52±0.09 | 18.49±2.71 | 11.12±1.63 | 1.64±0.28 |

注:*:与对照组比较,$P$<0.05。

由表3可见,湿疹组患儿外周血中Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值低于对照组,Th2细胞分布比例高于对照组,差异均有统计学意义($t$分别=9.08、18.85、−10.12,$P$均<0.05)。湿疹组患儿外周血中Th17细胞分布比例及Th17/Treg比值高于对照组,Treg细胞分布比例低于对照组,差异有统计学意义($t$分别=−14.80、−14.01、5.73,$P$均<0.05)。

2.3 *Pearson*相关性分析 *Pearson*相关性分析显示,湿疹患者粪便标本中大肠埃希菌分布量与外周血中Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值呈负相关,

与Th2细胞分布比例呈正相关；与外周血中Th17细胞分布比例及Th17/Treg比值呈正相关，与Treg细胞分布比例呈负相关（$r$分别=−0.31、−0.41、0.28、0.51、0.50、−0.42，$P$均＜0.05）。双歧杆菌、乳酸杆菌的分布量与外周血中Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值呈负相关，与Th2细胞分布比例呈正相关；与外周血中Th17细胞分布比例及Th17/Treg比值呈负相关，与Treg细胞分布比例呈正相关（$r$分别=−0.44、−0.61、0.38、−0.28、−0.41、0.38；−0.38、−0.49、0.59、−0.43、−0.57、0.50，$P$均＜0.05）。

## 3 讨论

肠道菌群失衡是导致小儿支气管哮喘发生的重要原因，鉴于支气管哮喘与湿疹同属于过敏性疾患，故猜测肠道菌群失衡也在湿疹发生发展中扮演重要角色。本次研究通过检测湿疹患儿粪便标本中各种菌群分布情况，探讨菌群分布与机体免疫失衡的相关关系，以明确肠道菌群紊乱对婴幼儿湿疹发生的影响及具体作用机制。本次研究结果显示，湿疹患儿粪便组织中大肠埃希菌的分布量较高，而双歧杆菌、乳酸杆菌的分布量较低（$P$均＜0.05）。大肠埃希菌属于机会性致病菌，双歧杆菌、乳酸杆菌均为肠道优势菌群，生理状态下两者在肠道内的分布量处于动态平衡，在致病因素作用下大肠埃希菌分布量异常增加而肠道优势菌群分布量下降，则导致肠道菌群分布异常、相关疾病发生[6]。说明湿疹患儿存在肠道菌群分布异常，可能是导致疾病发生的原因之一。

慢性湿疹是由内外多种因素激发而引发的一类皮肤炎症反应，田静等[7]研究发现湿疹豚鼠模型存在Th1/Th2免疫细胞表达紊乱，推测这是该病发生发展的重要原因之一。Th1细胞主要介导细胞免疫，其分泌的细胞因子可抑制Th0细胞向Th2细胞转化并减少B细胞分泌IgE；Th2细胞与体液免疫相关，其分泌的细胞因子具有抗炎作用、同时可诱导B细胞生成IgE [8]。本次研究结果显示，湿疹组患儿外周血中Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值均较低（$P$均＜0.05），相关性分析指出，湿疹患儿粪便组织中大肠埃希菌的分布量与Th1细胞分布比例及Th1/Th2比值呈负相关，与Th2细胞分布比例呈正相关（$P$均＜0.05）；而双歧杆菌、乳酸杆菌的分布量则与上述指标的相关关系相反。说明肠道菌群紊乱可能是加剧患儿Th1/Th2免疫失衡并加速湿疹发生的原因之一，具体原因可能如下：肠道条件致病菌分布量增加以及益生菌分布量相对减少可直接扰乱患儿的肠道屏障功能并使肠道免疫功能下降[9]。

Th17/Treg免疫失衡是导致湿疹发生发展的另一重要免疫学机制。Th17细胞的异常高表达已被证实与过敏性鼻炎、接触性皮炎等过敏性疾患密切相关[10]，其分泌的细胞因子IL−17、IL−23可激活巨噬细胞等炎症因子并发挥积极的促炎作用、加剧过敏性疾病病情。麦卫华等[11]在湿疹患儿皮损严重部位发现IL−17的高表达。本次研究湿疹患儿外周血中Th17细胞分布比例及Th17/Treg比值较高，而Treg细胞分布比例较低，说明湿疹患儿存在Th17细胞优势状态。相关性分析进一步证实，湿疹患儿粪便中大肠埃希菌分布量与Th17/Treg免疫失衡程度呈正相关，双歧杆菌、乳酸杆菌分布量与Th17/Treg免疫失衡程度呈负相关（$P$均＜0.05），说明肠道菌群分布可导致湿疹患儿Th17/Treg免疫失衡加剧。推测肠道条件致病菌与肠道优势菌群的分布比例失调导致肠源性感染出现，各种毒素透过肠黏膜屏障进入患儿血循环并刺激Th17细胞分泌、相对抑制Treg细胞功能。

综上所述，湿疹患儿存在明显肠道菌群紊乱，致病菌分布增加、肠道优势菌群分布减少。肠道菌群紊乱可进一步加剧患儿Th1/Th2、Th17/Treg免疫失衡，加速疾病发生发展。推测调节湿疹患儿肠道菌群是疾病治疗的重要方法之一，但这一结论有待后续研究进一步展开明确。

### 参考文献

1 Wang X，Li L，Shi X，et al. Itching and its related factors in subtypes of eczema：a cross-sectional multicenter study in tertiary hospitals of China[J]. Sci Rep，2018，8(1)：10754.

2 Simpson EL，Reynolds NJ，Flohr C，et al. Response to "comment on：'when does atopic dermatitis warrant systemic therapy? recommendations from an expert panel of the international eczema council'"[J]. J Am Acad Dermatol，2018，79(2)：e25-e26.

3 Liu Y，Yan H，Shao F，et al. Correlation between childhood eczema and specific IgG antibody level[J]. J Biol Regul Homeost Agents，2018，32(2)：341-344.

4 Valsecchi C，Marseglia A，Montagna L，et al. Evaluation of the effects of a probiotic supplementation with respect to placebo on intestinal microflora and secretory IgA production，during antibiotic therapy，in children affected by recurrent airway infections and skin symptoms[J]. J Biol Regul Homeost Agents，2014，28(1)：117-124.

（下转第538页）

素水平不足或缺乏与胰岛素抵抗增加、胰岛β细胞功能下降有关，血清25-OH-D水平可成为PCOS发生代谢综合征的预测因子。本次研究存在以下不足之处：样本量较小，一定程度上影响研究的检验效能；且本次研究仅选取笔者所在医院及所在地区人群为研究对象，具有一定的选择偏倚，尚需进一步研究论证。

**参考文献**


1 孙明雅，周晓梅．维生素D与多囊卵巢综合征代谢紊乱的研究进展[J]. 医学综述，2015，11(12)：2217-2220.

2 刘佳怡，沈山梅．维生素D与多囊卵巢综合征的相关研究进展[J]. 医学综述，2018，24(6)：1173-1178.

3 王小红，王志君，缪铃，等．维生素D联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵及子宫内膜容受性的影响研究[J]. 东南国防医药，2015，21(2)：142-145.

4 罗茜，蔡汪宇，马红丽，等．维生素D与多囊卵巢综合征代谢及内分泌水平的Meta分析[J]. 中华生殖与避孕杂志，2017，37(12)：1003-1012.

5 李茜西，伍萍芝，何琳琳，等．血清维生素D缺乏与多囊卵巢综合征的关联研究[J]. 中国妇幼保健，2015，30(21)：3636-3638.

6 Kupreeva D, Borthwick M, Faye M, et al.Cardiometabolic and reproductive benefits of early dietary energy restriction and voluntary exercise in an obese PCOS-prone rodent model[J]. J Endocrinol, 2015, 226(3)：193-206.

7 Jiang LY, Li W, Wu MM, et al. Ciculating miRNA-21 as a biomarker predicts polycystic ovary syndrome (PCOS) in patients[J].Clin Lab, 2015, 61(8)：1009-1015.

8 贾新转，魏兰．阿托伐他汀治疗多囊卵巢综合征与患者25-羟维生素D水平的关系[J]. 中国现代医学杂志，2015，25(29)：70-72.

9 郑嘉华，周晓静，李立鹏，等．维生素D与多囊卵巢综合征[J]. 中华生殖与避孕杂志，2018，38(1)：60-63.

10 袁俐．维生素D缺乏对多囊卵巢综合征的影响[J]. 中国计划生育学杂志，2016，24(12)：855-857.


（收稿日期　2018-12-20）
（本文编辑　蔡华波）

（上接第525页）


10 Kuusela P, Jacobsson B, Soderlund M, et al.Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(6)：598-607.

11 Hiersch L, Yogev Y, Domniz N, et al.The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? [J].Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(5) : 532.e1-532.e9.

12 Fox NS, Saltzman DH, Fishman A, et al. Gestational age at cervical length and fet al fibronectin assessment and the incidence of spontaneous preterm birth in twins [J].J Ultrasound Med, 2015, 34(6)：977-984.


（收稿日期　2018-12-01）
（本文编辑　蔡华波）

（上接第528页）


5 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组．湿疹诊疗指南(2011年)[S]. 中华皮肤科杂志，2011，44(1)：5-6.

6 王维．培菲康联合西替利嗪滴剂对湿疹患儿肠道菌群及免疫功能的影响[J].北方药学，2017，14(10)：64-68.

7 田静，黄丽霞，于萍．健脾养血祛风方对脾虚型湿疹豚鼠模型Th(Th1/Th2)细胞因子水平的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志，2010，24(11)：1054-1055.

8 Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, et al.Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(4): 1883-1890.

9 马彩嫔．湿疹患儿与正常儿童肠道菌群差异性分析[J]. 结直肠肛门外科，2016，22(S2)：9-11.

10 Xi X, Liu JM, Guo JY.Correlation of PD-1/PD-L1 signaling pathway with Treg/Th17 imbalance from Asthmatic children[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2018, 176(3-4): 255-267.

11 麦卫华，刘岳花，陆东庆.Th17细胞相关细胞因子IL-17 / IL-23与湿疹发病及病情严重程度的关系[J]. 中华全科医学，2017，15(12)：2056-2059.


（收稿日期　2018-12-08）
（本文编辑　蔡华波）