

0 ~ 3 岁特异性皮炎婴幼儿患者肠道菌群差异分析

令狐晨曦¹, 孟仙², 陈静³, 查碧晴¹, 邓思思⁴, 卢雯静¹, 王红^{2*}, 王国庆^{1*}

1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川 成都 610041; 2. 四川省妇幼保健院;
3. 成都东部新区公共卫生中心; 4. 湖南省疾病预防控制中心

摘要:目的 通过病例对照研究探讨 0 ~ 3 岁特异性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 婴幼儿与健康婴幼儿肠道菌群的差异。方法 收集 0 ~ 3 岁 AD 患儿 (AD 组) 与健康婴幼儿 (HC 组) 的一般资料与粪便样品, 采用统计学方法 *t* 检验和 χ^2 检验分析两组婴幼儿的一般资料, 16S rRNA 测序技术联合生物信息学分析比较两组肠道菌群的多样性和差异。结果 一般资料仅有直系亲属过敏史在两组间有显著差异 ($\chi^2 = 13.875, P < 0.001$)。两组肠道菌群多样性差异无统计学意义; 在门水平上, AD 组疣微菌门相对丰度显著低于 HC 组 ($P = 0.027$), 而梭杆菌门相对丰度显著高于 HC 组 ($P = 0.038$); 在属水平上, AD 组鲸杆菌属 ($P = 0.010$)、异常单胞菌属 ($P = 0.013$)、梭杆菌属 ($P = 0.044$) 等菌属相对丰度显著高于 HC 组, 而放线菌属 ($P = 0.029$)、柯林斯氏菌属 ($P = 0.017$)、埃格特菌属 ($P = 0.028$) 等菌属相对丰度显著低于 HC 组。LEfSe 分析结果显示 AD 组红螯菌科 ($P = 0.017$) 和长双歧杆菌 ($P = 0.002$) 的相对丰度显著低于 HC 组。结论 AD 组和 HC 组肠道菌群组成存在一定的差异, 梭杆菌属、埃格特菌属、放线菌属和长双歧杆菌等差异微生物可能与 AD 的发生发展具有相关性, 提示在生命早期调节肠道菌群可能预防及治疗 AD。

关键词: 特异性皮炎; 肠道菌群; 16S rRNA 测序

中图分类号: R174.1 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2024)12 - 2198 - 07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202404431

Differential analyses of gut microbiota in infant patients with atopic dermatitis aged 0 - 3 years old

LINGHU Chen - xi*, MENG Xian, CHEN Jing, ZHA Bi - qing, DENG Si - si,
LU Wen - jing, WANG Hong, WANG Guo - qing

* West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the differences in gut flora between infants and children aged 0 ~ 3 years with atopic dermatitis (AD) and healthy infants and children. **Methods** General information and fecal samples were collected from children with AD aged 0 - 3 years (AD group) and healthy infants and children (HC group). T Test and Chi - Square Tests were used to analyze the general information of infants and children in two groups, and 16S rRNA sequencing technology combined with bioinformatics analysis to compare the diversity and differences of intestinal flora in two groups. **Results** General information only history of allergy in the immediate family was significantly different between the two groups ($\chi^2 = 13.875, P < 0.001$). The difference in the diversity of Gut microbiota between the two groups was not statistically significant. At the gate level, the relative abundance of *Verrucomicrobiota* was significantly lower in the AD group than in the HC group ($P = 0.027$), whereas the relative abundance of *Fusobacteriota* was significantly higher than in the HC group ($P = 0.038$). At the genus level, the relative abundance of the genera *Cetobacterium* ($P = 0.010$), *Dysgonomonas* ($P = 0.013$), and *Fusicatenibacter* ($P = 0.044$) in the AD group was significantly higher than that in the HC group, while the relative abundance of the genera *Actinomyces* ($P = 0.029$), *Collinsella* ($P = 0.017$) and *Eggerthella* ($P = 0.028$) were significantly lower in relative abundance than the HC group. LEfSe analysis showed that the relative abundance of *Coriobacteriaceae* ($P = 0.017$) and *Bifidobacterium_longum* ($P = 0.002$) in the AD group was significantly lower than that in the HC group. **Conclusion** There are some differences in the composition of the Gut microbiota between the AD and HC groups. Differential microorganisms such as *Fusicatenibacter*, *Eggerthella*, *Actinomyces* and *Bifidobacterium_longum* may have a correlation with AD development, suggesting that regulating the Gut microbiota early in life may prevent and treat AD.

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2019YFS0304)

作者简介: 令狐晨曦 (1998 -), 女, 硕士在读, 研究方向: 卫生检验与检疫 (微生物)

通信作者: 王红, E - mail: scfeyb001@163.com; 王国庆, E - mail: huaxiwigq@163.com

Keywords: Atopic dermatitis; Gut microbiota; 16S rRNA sequencing

特异性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 是一种瘙痒性炎症性皮肤病, 病程缓慢易复发^[1]。研究显示, AD 在儿童中的患病率高达 15% ~ 20%, 在成人中患病率为 10%^[2]。AD 患者会因瘙痒、疼痛、睡眠困难等症状影响其生活质量, 同时 AD 的持续性治疗也会给患者带来较大的经济负担^[3]。AD 的发病机制尚不明确, 可能归因于环境暴露、遗传因素、免疫功能障碍、皮肤屏障受损以及微生物失衡等因素^[4]。肠道在免疫反应中起着重要作用, 免疫细胞和肠道菌群相互调节以维持肠道稳态和正常免疫功能^[5]。有研究揭示了肠道菌群与 AD 的相关性, 推测肠道紊乱可能与 AD 的发生和严重程度相关, 同时有研究表明过敏性疾病患儿和健康婴幼儿肠道菌群的组成存在显著差异^[6-7]。随着“肠道-皮肤”轴理论的提出, 靶向肠道菌群改变被认为可能是调节免疫反应和改善皮肤炎症的新策略^[8]。目前关于婴幼儿肠道菌群与 AD 的研究相对较少, 据研究报道, 婴幼儿在 1 岁时具有其各自的肠道微生物群, 到 3 岁时逐渐向成人的肠道微生物群转变^[9-10]。因此本研究通过病例对照研究分析 0~3 岁 AD 患儿与健康婴幼儿肠道菌群的组成差异, 探究肠道微生物与 AD 发生发展的相关性, 为 AD 的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 11 月—2022 年 4 月在四川省妇幼保健院皮肤科门诊就诊的 0~3 岁特异性皮炎患者作为病例组 (AD 组), 同时选取在该院儿童保健科门诊进行健康体检的婴幼儿作为健康对照组 (HC 组)。本研究经过四川大学华西公共卫生学院医学伦理委员会的审批 (批件号: GWII2021061), 研究对象的家长或监护人自愿参加并签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 AD 组: (1) 年龄为 0~3 岁; (2) 经专业医生诊断为 AD 患者并符合 Williams 诊断标准^[11], 包括皮肤瘙痒与干燥、典型屈侧受累史 (膝窝、肘窝、围绕颈周或踝前) 以及个人或家族中有过敏性疾病史等; (3) 无其他疾病, 包括皮肤疾病、器官或系统严重异常等疾病。

HC 组: (1) 无过敏性疾病, 包括 AD、过敏性哮喘、食物过敏等; (2) 年龄与其他疾病情况同 AD 组。

1.2.2 排除标准 AD 组: (1) 患有免疫系统或免疫缺陷相关疾病; (2) 患有炎症性肠病、胃肠炎及肠易激综合征疾病, 或自出生以来做过胃肠道大手术; (3) 近两周内患有腹泻等胃肠道疾病, 使用过含碱式水杨酸

铋或类似成分的药物; (4) 近两周内通过各种途径摄入过抗生素; (5) 近两周内频繁 (每周三次及以上) 服用益生菌或益生元等制剂。

HC 组: 同 AD 组。

1.3 方法

1.3.1 一般的资料收集 向研究对象的监护人发放问卷, 通过问卷调查的方式收集研究对象的一般资料信息。问卷内容包括研究对象的年龄、性别、直系亲属过敏史、出生方式、喂养方式、抗生素及益生菌的使用情况等。

1.3.2 粪便样品采集 粪便样品由研究对象的监护人严格按照采样说明要求, 使用研究人员提供的采样用具进行采样, 其中采样用具包括无菌采样管、洁净塑封袋、冰袋、保温袋、采样说明。粪便样品采集后在 2 h 内尽快送回实验室, 分装后于 -80℃ 保存备用。

1.3.3 肠道菌群分析 采集粪便样品后由奥维森基因科技有限公司进行 DNA 提取、PCR 扩增及测序, 扩增测序区域为细菌 16S rRNA V3~V4 可变区。测序数据经过质控、过滤、拼接和去嵌合体得到优质序列, 再进行数据的 OTUs (Operational Taxonomic Units) 聚类和注释分析。基于聚类结果进行 α 和 β 多样性分析, 基于注释结果得到各个水平的物种信息, 包括物种组成和相对丰度。采用 Tukey 检验分析两组间 α 多样性指数的差异, 采用 Wilcoxon 检验分析两组间的物种差异, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

1.4 统计学分析 数据分析使用 SPSS 22.0 软件进行, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布及方差齐性的资料采用 t 检验进行分析, 反之则使用 Wilcoxon 检验。计数资料用率或构成比表示, 采用 χ^2 检验分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 根据粪便样品收集的实际情况, 研究共纳入 AD 患者 25 人, HC 组 25 人, 共计 50 个粪便样本进行测序分析。表 1 为测序粪便样品婴幼儿的特性统计, 结果显示, 仅有直系亲属过敏史在两组间的差异具有统计学意义, 为 AD 组显著高于 HC 组 ($\chi^2=13.875, P<0.001$)。

2.2 测序样本基本信息 本研究通过对 25 个 AD 患者和 25 个健康对照者的粪便标本进行测序检测后, 共获得 996 000 条优质序列。对这些优质序列进行 OTUs 聚类分析, 按 97% 的相似水平进行归类操作共得到 3 198 个 OTUs。根据 OTUs 聚类分析结果绘制 Venn 图, 可得到各组样本中所共有和独有的 OTU 数

表 1 基本信息统计表

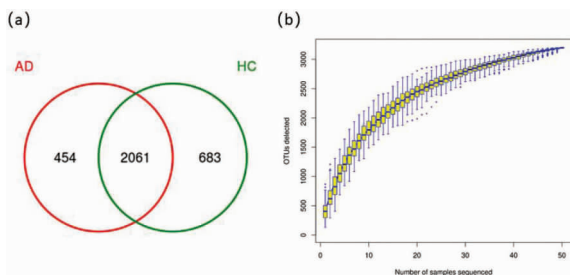
Table 1 Basic information statistics table

变量	AD 组 (n = 25)	HC 组 (n = 25)	t/χ^2	P
性别			0.764	0.561
男	14(56)	17(68)		
女	11(44)	8(32)		
年龄(岁)	1.08 ± 0.85	1.10 ± 0.83	650 ^a	0.808
BMI(kg/m ²)	17.21 ± 1.51	18.16 ± 2.15	-1.814	0.076
分娩方式			0.000	1.000
自然分娩	12(48)	12(48)		
剖宫产	13(52)	13(52)		
多胞胎史	1(4)	1(4)	0.000 ^b	1.000
宠物接触史	1(4)	2(8)	0.000 ^b	1.000
直系亲属过敏史	21(84)	8(32)	13.875	<0.001
喂养方式			1.834 ^c	0.457
母乳喂养	12(48)	10(40)		
完全奶粉喂养	0(0)	2(8)		
混合喂养	13(52)	13(52)		
添加辅食时间			4.517	0.105
还未添加	8(32)	2(8)		
4~6 月龄	7(28)	9(36)		
>6 月龄	10(40)	14(56)		
母乳喂养时长(月)			3.216 ^c	0.37
0	0(0)	2(8)		
1~6	18(72)	14(56)		
7~12	5(20)	8(32)		
>12	2(8)	1(4)		
抗生素使用史	10(36)	8(28)	0.347	0.556
益生菌使用史	20(76)	19(72)	0.117	0.733

注:计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用 $n(\%)$ 表示;a:Wilcoxon 检验;b:读取校正 χ^2 统计量;c:读取 Fisher's 确切概率论计算结果。

目。如图 1(a) 所示,其中两组共有 2 061 个 OTUs, AD 组特有 454 个 OTUs,HC 组特有 683 个 OTUs。

2.3 Specaccum 物种累积曲线 物种累积曲线可用于判断测序样本量是否充足及估计物种的丰富度。如图 1(b) 所示,Specaccum 物种累积曲线趋于平缓,表明样本量充足,物种丰富度趋于饱和。



注:(a)为 Venn 图,(b)为 Specaccum 物种累积曲线图

图 1 测序样本基本信息

Fig. 1 Basic information of sequencing samples

2.4 AD 组与 HC 组肠道菌群分析

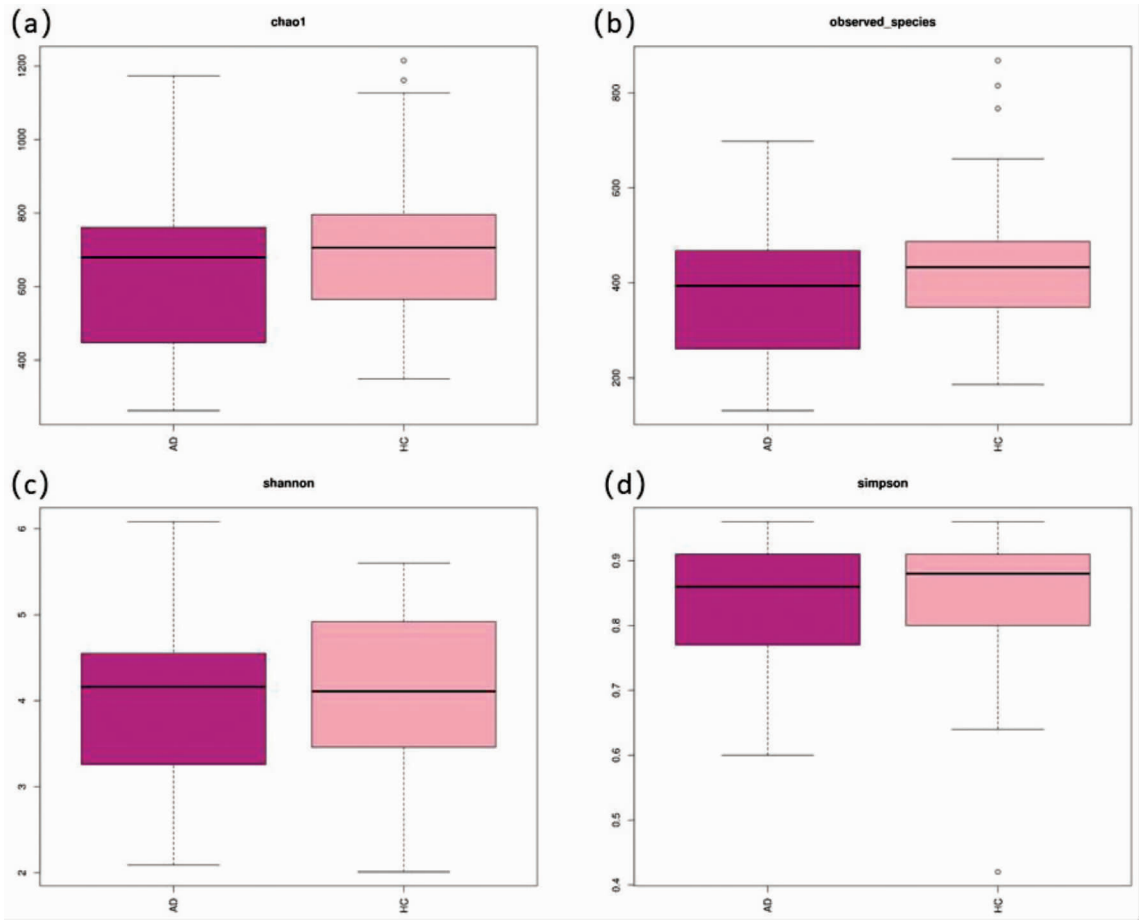
2.4.1 肠道菌群 α 多样性分析 α 多样性分析可用于估计样本群落的物种丰富度和多样性。本研究选取 Chao1 指数、observed_species 指数、Shannon 指数和

Simpson 指数进行分析。如图 2 所示,四种指数均显示出 AD 组低于 HC 组的趋势,差异虽无显著性,但能在一定程度上提示 AD 儿童肠道菌群的丰富度和多样性低于健康儿童。

2.4.2 肠道菌群 β 多样性分析 PCoA 分析 (principal co-ordinates analysis) 是基于不同距离研究样本间微生物群落组成的差异性 or 相似性。如图 3 所示,在基于 bray-curtis 距离的 PCoA 分析中,AD 组和 HC 组菌群结构有较大部分重叠,经 Permanova 进一步分析结果显示其差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4.3 肠道菌群相对丰度差异分析

2.4.3.1 门水平肠道菌群相对丰度差异分析 图 4(a) 表示在门水平上两组物种相对丰度排名前 20 的优势菌门,主要包括厚壁菌门 (*Firmicutes*)、放线菌门 (*Actinobacteriota*)、拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、变形菌门 (*Proteobacteria*)、疣微菌门 (*Verrucomicrobiota*)、蓝藻菌门 (*Cyanobacteria*)、梭杆菌门 (*Fusobacteriota*) 等。AD 组中厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、蓝藻菌门、梭杆菌门相对丰度高于 HC 组,而放线菌门、疣微菌门水平低于 HC 组,Wilcoxon 检验结果显示仅有疣微菌门与梭杆菌门的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。



注:(a)为 Chaol 指数,(b)为 observed_species 指数,(c)为 Shannon 指数,(d)为 Simpson 指数

图 2 α 多样性分析

Fig. 2 Alpha diversity analysis

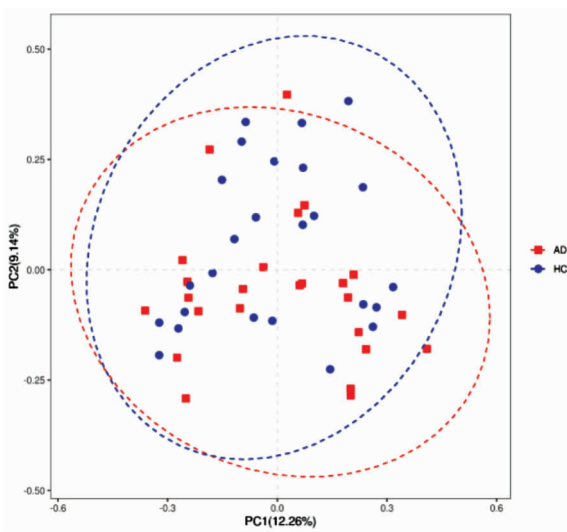


图 3 β 多样性分析

Fig. 3 Beta diversity analysis

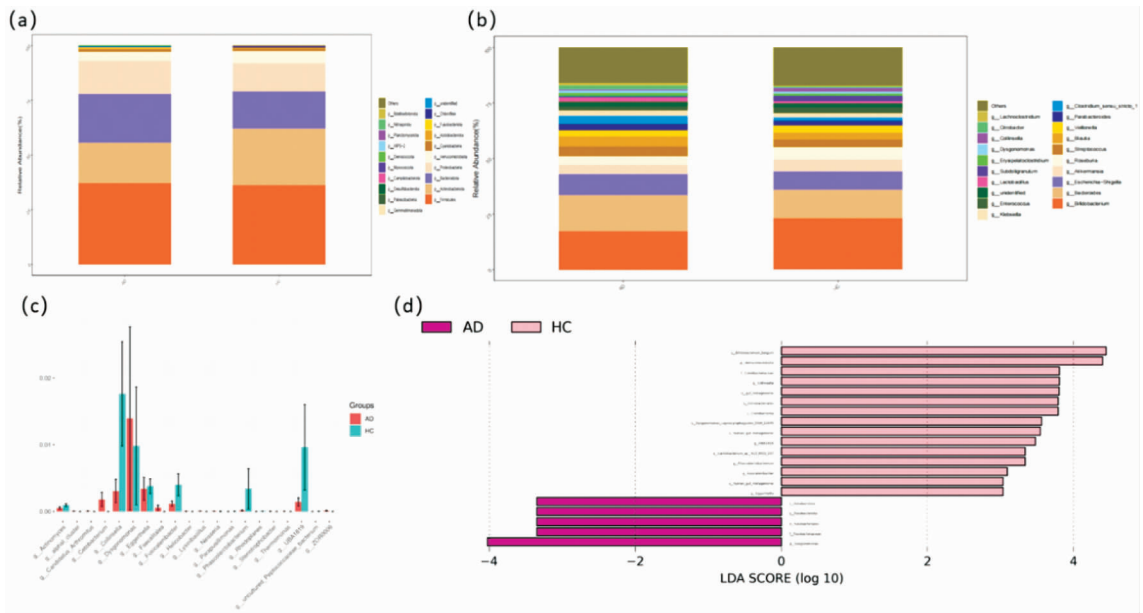
组拟杆菌属 (*Bacteroides*)、布劳特氏菌属 (*Blautia*)、埃希氏 - 志贺菌属 (*Escherichia - Shigella*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、*Clostridium_sensu_stricto_1*、副拟杆菌属 (*Parabacteroides*) 相对丰度水平高于 HC 组,而双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、阿克曼菌属 (*Akkermansia*)、罗氏菌属 (*Roseburia*)、韦荣氏球菌属 (*Veillonella*) 相对丰度水平低于 HC 组,其差异均无显著性 ($P > 0.05$)。因此进一步通过 Wilcoxon 检验来分析两组属水平上的差异性物种,如图 4(c) 展示了相对丰度排名前 20 的差异菌属,AD 组中鲸杆菌属 (*Cetobacterium*)、异常单胞菌属 (*Dysgonomonas*)、梭杆菌属 (*Fusicatenibacter*) 等菌属相对丰度显著高于 HC 组,而放线菌属 (*Actinomyces*)、柯林斯氏菌 (*Collinsella*)、埃格特菌属 (*Eggerthella*) 等菌属相对丰度显著低于 HC 组,其差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4.3.2 属水平肠道菌群相对丰度差异分析 如图 4(b) 所示,在属水平上,排名前 10 的优势菌属中 AD

2.4.3.3 LEfSe 分析 LEfSe (Linear discriminant analysis Effect Size) 分析用于比较两组间及组内在各水平上丰度具有显著差异的物种。本研究线性判别

分析(LDA) 阈值设定为 3,分析结果如图 4(d) 所示,异常单胞菌属、梭杆菌科(*Fusobacteriaceae*)、梭杆菌门等在 AD 组中富集,长双歧杆菌(*Bifidobacterium* _

longum)、疣微菌门、红蝟菌科(*Coriobacteriaceae*)、柯林斯氏菌属(*Collinsella*)等在 HC 组中富集。



注:(a)为两组门水平物种组成分布图,(b)为两组属水平物种组成分布,(c)为属水平差异物种误差图(仅显示相对丰度排名前二十的物种),(d)为差异物种 LDA 分布柱状图。

图 4 肠道菌群物种组成及差异分析

Fig. 4 Species composition and difference analysis of gut microbiota

3 讨论

由于绝大部分 AD 病例都始发于生命早期,甚至持续到成年仍然继续发病,因此在生命早期探讨 AD 患者与健康人群的肠道菌群差异显得尤为重要。本研究通过分析 0~3 岁健康婴幼儿与 AD 患儿肠道菌群的差异,为临床通过调节肠道菌群防治 AD 提供依据。本研究一般资料分析结果显示家族过敏史具有统计学差异,与既往的研究结果一致,提示遗传因素与 AD 的发生存在相关性^[12]。可能包括皮肤结构蛋白丝聚蛋白(Filaggrin, FLG)基因功能突变或特异性家族史两个遗传危险因素^[13]。测序信息显示 AD 组 OTUs 少于 HC 组,结合肠道菌群 α 多样性分析结果,提示 AD 患儿的肠道菌群多样性低于健康婴幼儿,这与 Penders 等人^[14]的研究一致。造成本研究多样性分析差异不具有统计学意义的原因可能是样本量偏少,其次小于 3 岁的婴幼儿的肠道微生物群处于动态发展中,分娩方式、喂养类型和生活方式等外部因素也存在一定的影响^[15]。因此在样本量充足的条件下,可以根据年龄或不同的生活方式进行分层分析。

本研究通过比较 AD 组和 HC 组肠道菌群各分类水平物种组成差异发现,在门水平上的优势菌群为厚

壁菌门、拟杆菌门和放线菌门等,这与 Yu 等人^[16]的研究一致,其中疣微菌门和梭杆菌门在 AD 组与 HC 组间的差异具有显著性。阿克曼菌属是疣微菌门的代表菌属,已有研究发现阿克曼菌属可通过调节 Th1 和 Th2 细胞因子之间的平衡并调节皮肤稳态和肠道屏障功能来改善 AD 小鼠的病变,因此阿克曼菌属可能是治疗 AD 的潜在微生物靶点^[17]。本研究发现梭杆菌门中的梭杆菌属和鲸杆菌属在 AD 组中显著富集。Wang 等人^[18]研究发现 AD 患者口服混合益生菌后梭杆菌属相对丰度显著降低。且梭杆菌属已被证实与牙周病^[19]、食管癌^[20]和结肠癌^[21]等疾病密切相关,其致病机制可能与 p38 MAPK 信号通路引起炎症细胞因子增加有关^[22]。鲸杆菌属是一种乙酸盐生产者,在鱼体内可通过副交感神经激活介导调节葡萄糖稳态^[23]。本研究发现在 AD 患儿中鲸杆菌属显著增加,但由于目前鲸杆菌属在人类相关疾病方面的研究较少,因此具体的作用机制需进一步探讨。本研究结果显示 AD 组拟杆菌门下的异常单胞菌属显著高于 HC 组。Nakajima 等人^[24]发现异常单胞菌属与薄纤维帽粥样硬化症相关,与炎症因子 IL-6 水平呈显著正相关。但目前关于异常单胞菌属与 AD 的研究较少,其与 AD 发生发展是否存在相关性还需进一步研

究确认。

经差异检验和 LEfSe 分析结果发现,放线菌门下多种物种在 HC 组中富集,主要包括红蝈菌科、放线菌属、柯林斯氏菌属、埃格特菌属、长双歧杆菌。Jin 等人^[25]研究发现红蝈菌科对过敏性鼻炎具有保护作用。柯林斯氏菌属和埃格特菌属均属于红蝈菌科,Zhou 等人^[26]研究发现柯林斯氏菌属在过敏性鼻炎患者中的丰度显著低于健康对照组;Reddel 等人^[27]研究发现埃格特菌属和放线菌属在 AD 患儿中的丰度低于健康儿童,与本研究结果一致。但目前关于红蝈菌科、柯林斯氏菌属和埃格特菌属功能的研究相对较少,因此它们与过敏性疾病的关系还需进一步探讨。双歧杆菌属在出生最初几天和几周内就可通过母乳喂养定植于肠道内,在人体内具有维生素产生、抑制潜在病原菌、免疫系统刺激等作用^[28-29]。其中长双歧杆菌被认为是婴儿肠道中含量最丰富的物种,并可长期定植于肠道内^[30]。Zheng 等人^[31]研究显示,与湿疹婴儿相比,长双歧杆菌在健康婴儿中富集,与本研究结果一致。研究发现,长双歧杆菌可通过抑制 Th2 型细胞因子的表达并降低 IgE 水平来调节免疫反应,并可通过口服长双歧杆菌改善 AD 小鼠的皮肤屏障功能和 AD 样皮肤^[32]。因此这些差异微生物均可能是治疗 AD 的潜在微生物靶点。

综上所述,0~3 岁 AD 患儿与健康婴幼儿的肠道菌群组成存在一定的差异,梭杆菌属、异常单胞菌属、柯林斯氏菌属、埃格特菌属、放线菌属和长双歧杆菌等肠道差异微生物可能与 AD 的发生发展相关,因此在生命早期及时调节肠道菌群可能是一种很有前途的预防及治疗 AD 的方法。但还需进一步关注肠道差异微生物调节 AD 炎症的具体机制,并结合肠道菌群代谢产物进行分析。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Avena - Woods C. Overview of atopic dermatitis [J]. *American Journal of Managed Care*, 2017, 23(8 Suppl): S115 - S123.
- [2] Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990 - 2017 [J]. *The British Journal of Dermatology*, 2021, 184(2): 304 - 309.
- [3] Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population - based cross - sectional study [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2018, 121(3): 340 - 347.
- [4] Kellogg C, Smogorzewski J. Update on atopic dermatitis [J]. *Advances in Pediatrics*, 2023, 70(1): 157 - 170.
- [5] Cairo C, Webb TJ. Effective barriers: the role of NKT cells and innate lymphoid cells in the gut [J]. *Journal of Immunology*, 2022,

- 208(2): 235 - 246.
- [6] Melli LCFL, Carmo - Rodrigues MSD, Araújo - Filho HB, et al. Gut microbiota of children with atopic dermatitis: Controlled study in the metropolitan region of São Paulo, Brazil [J]. *Allergologia et Immunopathologia*, 2020, 48(2): 107 - 115.
- [7] Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis [J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 63 - 74.
- [8] Fang ZF, Li LZ, Zhang H, et al. Gut microbiota, probiotics, and their interactions in prevention and treatment of atopic dermatitis: a review [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 720393.
- [9] Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota [J]. *PLOS Biology*, 2007, 5(7): e177.
- [10] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography [J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222 - 227.
- [11] Williams HC, Jburney PG, Pembroke AC, et al. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation [J]. *British Journal of Dermatology*, 1994, 131(3): 406 - 416.
- [12] Shi M, Zhang H, Chen X, et al. Clinical features of atopic dermatitis in a hospital - based setting in China [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 2011, 25(10): 1206 - 1212.
- [13] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section I. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, 70(2): 338 - 351.
- [14] Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 132(3): 601 - 607. e8.
- [15] Derrien M, Alvarez AS, De vos WM. The gut microbiota in the first decade of life [J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(12): 997 - 1010.
- [16] Yu L, Deng YH, Huang YH, et al. Comparison of gut microbiota between infants with atopic dermatitis and healthy controls in Guangzhou, China [J]. *Journal of Asthma and Allergy*, 2021, 14: 493 - 500.
- [17] Lee Y, Byeon HR, Jang SY, et al. Oral administration of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* strains from humans improves atopic dermatitis symptoms in DNCB induced NC/Nga mice [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 7324.
- [18] Wang YW, Choy CT, Lin YF, et al. Effect of a novel E3 probiotics formula on the gut microbiome in atopic dermatitis patients: a pilot study [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2904.
- [19] Xu M, Shao Q, Zhou Y, et al. Potential effects of specific gut microbiota on periodontal disease: a two - sample bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1322947.
- [20] Yamamura K, Baba YSF, Miyake K, et al. *Fusobacterium nucleatum* in gastroenterological cancer: Evaluation of measurement methods using quantitative polymerase chain reaction and a literature review [J]. *Oncology Letters*, 2017, 14(6): 6373 - 6378.

(下转第 2220 页)

- infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 37: 100986.
- [7] 王宗凡,李娟.我国儿童医疗保障现状、问题及政策建议[J].兰州学刊,2022,(9):113-123.
Wang ZF, Li J. Current situation, problems and policy suggestions of children's medical security in China[J]. *Lanzhou Academic Journal*, 2022, (9): 113-123.
- [8] Wu J, Qiao JJ, Nicholas S, et al. The challenge of healthcare big data to China's commercial health insurance industry: evaluation and recommendations[J]. *BMC Health Services Research*, 2022, 22(1): 1189.
- [9] 联合国儿童基金会.中国基本医疗保险对儿童的保障[EB/OL]. [2024-05-22]. <https://www.unicef.cn/reports/basic-medical-insurance-children-china>.
United Nations Children's Fund. The protection of children by basic medical insurance in China[EB/OL]. [2024-05-22]. <https://www.unicef.cn/reports/basic-medical-insurance-children-china>.
- [10] 张沁洁.中国儿童医疗保障的家庭依赖度研究——以4180个样本为例[J].卫生经济研究,2022,39(4):11-14.
Zhang QJ. A study on family dependence of Chinese children's medical insurance——take 4 180 samples as an example [J]. *Health Economics Research*, 2022, 39(4): 11-14.
- [11] 李新宇,邵蓉,白铭钰,等.我国儿童药保障政策文本量化分析——基于政策工具、政策目标的二维框架[J].中国卫生政策研究,2022,15(8):68-73.
Li XY, Shao R, Bai MY, et al. Quantitative analysis of children's drug protection policy text in China——Two-dimensional framework based on policy tools and policy objectives[J]. *Chinese Journal of Health Policy*, 2022, 15(8): 68-73.
- [12] 于保荣,张琼,郑艺慧.未来5~10年中国医疗保障待遇设计的改革思路[J].卫生经济研究,2024,41(2):19-22.
Yu BR, Zhang Q, Zheng YH. Reform ideas for the design of medical security benefits in China in the next 5-10 years[J]. *Health Economics Research*, 2024, 41(2): 19-22.
- [13] 张宗良,褚福灵.社会养老保险立法:逻辑依据、国际比较与经验启示[J].兰州学刊,2022,(9):80-96.
Zhang ZL, Chu FL. Legislation of social pension insurance: Logical basis, international comparison and experience enlightenment[J]. *Lanzhou Academic Journal*, 2022, (9): 80-96.
- [14] 宋月萍,王若霖,吴昕阳.新时期中国女童的发展和挑战——基于2011—2021年中国女童研究的文献分析[J].妇女研究论丛,2022,(3):114-122.
Song YP, Wang RL, Wu XY. The development of Chinese girls and their challenges in the new era: an analysis of girls' studies in China from 2011 to 2021 [J]. *Journal of Chinese Women's Studies*, 2022, (3): 114-122.
- [15] Chen YW, Sylvia S, Dill SE, et al. Structural determinants of child health in rural China: the challenge of creating health Equity [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(21): 13845.
- [16] Qin A, Qin WZ, Hu FF, et al. Does unequal economic development contribute to the inequitable distribution of healthcare resources? Evidence from China spanning 2001-2020 [J]. *Globalization and Health*, 2024, 20(1): 20.

收稿日期:2024-03-18

(上接第2203页)

- [21] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369): 1443-1448.
- [22] Quah SY, Bergenholtz G, Tan KS. Fusobacterium nucleatum induces cytokine production through Toll-like-receptor-independent mechanism [J]. *International Endodontic Journal*, 2014, 47(6): 550-559.
- [23] Wang AR, Zhang Z, Ding QW, et al. Intestinal cetobacterium and acetate modify glucose homeostasis via parasympathetic activation in zebrafish[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-15.
- [24] Nakajima A, Mitomo S, Yuki H, et al. Gut microbiota and coronary plaque characteristics[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2022, 11(17): e026036.
- [25] Jin QB, Ren FH, Dai D, et al. The causality between intestinal flora and allergic diseases: Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1121273.
- [26] Zhou MS, Zhang B, Gao ZL, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in patients with allergic rhinitis[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2021, 161(Pt A): 105272.
- [27] Reddel S, Del chierico F, Quagliariello A, et al. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 4996.
- [28] Makino H, Martin R, Ishikawa E, et al. Multilocus sequence typing of bifidobacterial strains from infant's faeces and human milk: are bifidobacteria being sustainably shared during breastfeeding? [J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(4): 563-572.
- [29] Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles[J]. *BMC Microbiology*, 2010, 10: 4.
- [30] Oki K, Akiyama T, Matsuda K, et al. Long-term colonization exceeding six years from early infancy of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* in human gut[J]. *BMC Microbiology*, 2018, 18(1): 209.
- [31] Zheng HJ, Liang H, Wang YZ, et al. Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants [J]. *PLOS One*, 2016, 11(11): e0166026.
- [32] Kim S, Han SY, Lee J, et al. Bifidobacterium longum and Galactooligosaccharide Improve Skin Barrier Dysfunction and Atopic Dermatitis-like Skin [J]. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2022, 14(5): 549-564.

收稿日期:2024-04-24