XXXX DOI:

# 不同病情老年湿疹患者肠道菌群特征及与中医证型的相关性分析

廖 倩[1],周水涵[2],刘 欢[1],张 艳[1],黄时燕[1]
(1.四川省中西医结合医院皮肤科,成都 610041;2.成都中医药大学附属医院皮肤科,成都 610075)

**【摘 要】目的:**探究不同病情老年湿疹(eczema,ECZ)患者肠道菌群特征及与中医证型的相关性。**方法:**选择2022年9月至2024年8月于本院治疗的老年ECZ患者($n$=162)为研究对象;根据ECZ面积及严重度指数(ECZ area and severity index,EASI)评分,分为轻度组($n$=60)、中度组($n$=55)和重度组($n$=47);根据中医证型,分为湿热浸淫证($n$=55)、血虚风燥证($n$=65)、脾虚湿蕴证($n$=42)。对比分析肠道菌群的Alpha和Beta多样性、细菌门属水平相对丰度,并进行主成分分析(principal component analysis,PCA)。采用LEfSe分析组间差异具有统计学意义的物种。运用PICRUSt功能预测软件对序列进行分析并推测其功能基因,再与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)数据库结合,预测不同中医证型组患者肠道微生物的功能。**结果:**不同病情组患者的白细胞介素-2(Interleukin-2,IL-2)、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IL-18、IL-23、IL-33、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α,TNF-α)、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、$CD8^+$、$CD4^+$水平以及Beta多样性比较均差异显著($P$<0.05)。与轻度组相比,重度组血虚风燥证的患者比例更高($P$<0.05),湿热浸淫证的患者比例更低($P$<0.05)。不同中医证型组患者的Beta多样性以及拟杆菌、厚壁菌、变形杆菌、放线菌相对丰度比较差异显著($P$<0.05)。与湿热浸淫证相比,血虚风燥证患者的丙酸杆菌属、链球菌属、拟杆菌属、埃希菌属相对丰度更低($P$<0.05),棒杆菌属、葡萄球菌属相对丰度更高($P$<0.05);脾虚湿蕴证患者的丙酸杆菌属、拟杆菌属、埃希菌属相对丰度更低($P$<0.05)。PCA结果显示,不同中医证型组同组样本的肠道微生物群落组成是相似的,同时与其他组样本的细菌门组成有显著差异。血虚风燥证组优势菌种主要包括Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides vulgatus、Faecalibacterium prausnitzii等;脾虚湿蕴证组优势菌种主要包括Faecalibacterium prausnitzii、Roseburia intestinalis、Escherichia coli等;湿热浸淫证组优势菌种主要包括Bacteroides fragilis、Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae等。3组功能基因主要集中在新陈代谢、环境信息处理、遗传信息处理三方面,且功能基因主要以免疫系统、脂质代谢、氨基酸代谢、碳水化合物代谢富集为主。**结论:**ECZ病情严重程度与炎症因子水平升高及肠道菌群多样性降低相关。不同中医证型ECZ患者的肠道微生物组成和功能基因存在显著差异。

**【关键词】**湿疹;病情;肠道菌群;中医证型;相关性
**【中图分类号】**R758.23 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2025-03-31

# Features of intestinal flora and their association with traditional Chinese medicine syndrome types in elderly eczema patients with different severities

*Liao Qian[1],Zhou Shuihan[1],Liu Huan[2],Zhang Yan[1],Huang Shiyan[1]*
(*1.Department of Dermatology,Sichuan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine;*
*2.Department of Dermatology,Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital*)

**【Abstract】*Objective*:** To investigate the features of intestinal flora and their association with traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types in elderly eczema (ECZ) patients with different severities. ***Methods*:** A total of 162 elderly ECZ patients who were treated in our hospital from September 2022 to August 2024 were enrolled as subjects; according to the Eczema Area and Severity Index (EASI) score, they were divided into mild group with 60 patients, moderate group with 55 patients, and severe group with 47 patients, and according to TCM syndrome types, they were divided into excessive damp-heat syndrome group with 55 patients, blood deficiency and wind dryness syndrome group with 65 patients, and spleen deficiency and dampness accumulation syndrome group with 42 patients. The above groups were compared in terms of the alpha and beta diversities of intestinal flora and the relative abundance of bacteria at the phylum and genus levels, and a principal component analysis (PCA) was performed. LEfSe was used to analyze the spe-

**作者介绍:**廖 倩,Email:1006986402@qq.com/15108378112@163.com,研究方向:中医外科皮肤。
**通信作者:**黄时燕,Email:13688036249@163.com。
**基金项目:**2024年度中医药科研专项课题资助项目(编号:2024MS292)。

cies with statistical difference between groups. PICRUSt functional prediction software was used to analyze the sequence and infer its functional genes, and then it was combined with Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database to predict the function of intestinal flora in patients with different TCM syndrome types. ***Results***: There were significant differences between the patients with different severities in interleukin-2 (IL-2), interleukin-4, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-10, interleukin-17, interleukin-18, interleukin-23, interleukin-33, tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon-γ (IFN-γ), $CD8^+$, $CD4^+$, and beta diversity ($P<0.05$). Compared with the mild group, the severe group had a significantly higher proportion of patients with blood deficiency and wind dryness syndrome ($P<0.05$) and a significantly lower proportion of patients with excessive damp-heat syndrome ($P<0.05$). There were significant differences between the patients with different TCM syndrome types in beta diversity and the relative abundance of Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, and Actinobacteria ($P<0.05$). Compared with the patients with excessive damp-heat syndrome, the patients with blood deficiency and wind dryness syndrome had significantly lower relative abundance of Propionibacterium, Streptococcus, Bacteroides, and Escherichia ($P<0.05$) and significantly higher relative abundance of Corynebacterium and Staphylococcus ($P<0.05$), and the patients with spleen deficiency and dampness accumulation syndrome had significantly lower relative abundance of Propionibacterium, Bacteroides, and Escherichia ($P<0.05$). The results of PCA showed a similar composition of intestinal flora in the samples within the same group and significant differences in the composition of intestinal flora at the phylum level between the groups with different TCM syndrome types. The dominant bacterial species in the blood deficiency and wind dryness syndrome group included *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, and *Faecalibactrium prausnitzii*; the dominant bacterial species in the spleen deficiency and dampness accumulation syndrome group included *Faecalibactrium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, and *Escherichia coli*; the dominant bacterial species in the excessive damp-heat syndrome group included *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*. The functional genes in the three groups were mainly involved in metabolism, environmental information processing, and genetic information processing, and the functional genes were mainly enriched in immune system, lipid metabolism, amino acid metabolism, and carbohydrate metabolism. ***Conclusion***: The severity of ECZ is associated with the increases in the levels of inflammatory factors and the reduction in the diversity of intestinal flora. There are significant differences in the composition of intestinal flora and functional genes between ECZ patients with different TCM syndromes.

**【Key words】**eczema; disease severity; intestinal flora; traditional Chinese medicine syndrome types; association

湿疹(eczema, ECZ)是一种皮肤炎症性疾病,发病机制复杂,患者以皮肤瘙痒、局部皮肤增厚、特征性红斑丘疹为主要临床特征,易复发,严重影响患者的生活质量[1]。各个年龄阶段均可发病,且近几年来ECZ的发病率呈渐进上升的趋势。相关研究显示[2],在老年群体中,ECZ的发病率可达3%~9%。随着年龄增长,人体各项生理功能逐渐衰退,皮肤屏障功能减弱,对外界刺激的敏感性增加,易引发ECZ[3]。

肠道微生物群落不仅能将营养物质分解与同化,还能够通过"肠-脑轴""肠-肝轴"等机制影响人体的免疫系统和代谢功能[4]。研究发现,ECZ等皮肤疾病与肠道菌群的失调密切相关[5]。肠道微生态紊乱可破坏肠黏膜屏障完整性,促使内毒素等有害物质进入循环系统,导致全身性炎症,进而引发或加重ECZ症状。根据中医理论,ECZ的发生发展涉及脾胃虚弱、风邪侵袭、饮食失宜、情志失调等多种内外因素有关[6]。不同的中医证型对应着不同的治疗方法和药物选择。基于此,本研究以老年ECZ患者为研究对象,探究不同病情患者肠道菌群特征及与中医证型的关系,旨在为中医辨证施治和肠道菌群调节提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,选择2022年9月~2024年8月于本院门诊治疗的老年ECZ患者($n$=162)为研究对象,其中男87例,女75例;年龄60~80岁,平均(69.95±10.43)岁。根据ECZ面积及严重度指数(ECZ area and severity index, EASI)评分法[7]评估病情严重程度,分为轻度组($n$=60,≤30分)、中度组($n$=55,31~60分)和重度组($n$=47,>60分),经过2名以上医师独立评估。根据中医证型[8],分为湿热浸淫证($n$=55)、血虚风燥证($n$=65)、脾虚湿蕴证($n$=42)。本研究通过院伦理委员会审批(批准号:20240218)。

纳入标准:①符合中[8]、西医[9]诊断标准,且伴有皮肤瘙痒、渗出等典型临床症状;②近期未使用抗生素、益生菌或免疫抑制剂;③发疹前1个月无明显变应原接触史;④年龄≥60岁;⑤临床资料完整;⑥患者及家属均知情同意。排除标准:①其他原因引起的皮肤瘙痒症;②合并代谢性疾病;③合并肠道疾病;④合并感染性疾病;⑤既往精神性疾病史;⑥中途脱落或转院。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的一般资料，包括年龄、性别、体质指数（body mass index，BMI）、吸烟史、病程、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）。

1.2.2 实验室指标检测 采集空腹静脉血5 mL，采用PA990全自动生化分析仪（广东普门公司）及配套试剂检测总胆固醇（Total cholesterol，TC）、三酰甘油（Triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）水平；采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、T淋巴细胞亚群（$CD4^+$、$CD8^+$）、白细胞介素-2（interleukin-2，IL-2）、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IL-18、IL-23、IL-33、干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）水平。

1.2.3 肠道菌群测定 晨起空腹状态下采集首次排便样本，避免饮食干扰。将粪便样本置于无菌盒内，-80 ℃保存。使用Magen Hipure Soil DNA试剂盒对样本中的DNA进行提取，并通过Qubit® dsDNA HS Assay试剂盒检测DNA的浓度、纯度。对于16S rDNAV3-V4可变区域，采用PCR技术进行扩增。引物序列，上游：5'-CCTACGGRRBGCASCAGKVRVGAAT-3'；下游：5'-GGACTACNVGGGTWTCTAATCC-3'。PCR扩增体系：TransStart缓冲液2.5 μL、dNTPs 2 μL、TransStart聚合酶0.5 μL、DNA模板20 ng、上下游引物各1 μL，并用$ddH_2O$补足至25 μL。PCR扩增条件：94 ℃预变性3 min、94 ℃变性5 s、57 ℃退火90 s、72 ℃延伸10 s，共24个循环。PCR扩增产物经电泳（1.5%琼脂糖凝胶）检测后，进行纯化与洗脱，并构建测序文库。采用Qubit3.0 Fluorometer型荧光定量仪（Invitrogen，Carlsbad，CA公司）对文库浓度进行定量检测，将稀释后浓度达10 nm的文库进行分析。测序在Illumina MiSeq型测序仪上完成。测序数据经MiSeqControl Software进行质控、组装、过滤后获得有效数据，将其中相似度达99%的扩增子序列进行归类，生成一个操作分类单元（operational taxonomic unit，OTU）。基于QIIME软件，在97%相似度水平下对OTU进行聚类和注释。通过对比样本间的有效数据与代表序列，计算各样本中OTU的相对丰度。对微生物群落组成、Alpha多样性、Beta多样性进行系统分析。

1.3 统计学处理

应用软件SPSS 22.0对数据进行统计分析，符合正态分布的计量资料（$\bar{x}\pm s$），采用$t$检验，多组采用$F$检验；计数资料（%），采用$\chi^2$检验。采用主成分分析（principal component analysis，PCA）提取能够最大程度反映样品间差异的2个坐标轴；若样品的微生物群落组成越相似，则距离越近。采用LEfSe分析组间差异具有统计学意义的物种，其结合了非参数检验和线性判别分析，用于生物标志物的筛选。运用PICRUSt功能预测软件对已测得的序列进行分析并推测其功能基因，再将功能基因与京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）数据库比对，预测患者肠道微生物的功能特征，获得微生物群落的功能组成及分布规律。检验水准$\alpha$=0.05。

## 2 结 果

2.1 不同病情严重程度老年ECZ患者的一般资料比较

3组患者的年龄（$P$=0.978）、性别（$P$=0.824）、BMI（$P$=0.937）、病程（$P$=0.753）、吸烟史（$P$=0.164，0.602）、SBP（$P$=0.895）、DBP（$P$=0.930）、TC（$P$=0.711）、TG（$P$=0.775）、HDL-C（$P$=0.784）、LDL-C（$P$=0.846）比较，均无显著差异，见表1。

2.2 不同病情严重程度老年ECZ患者的炎症因子水平比较

3组患者的IL-2（$F$=62.972，$P$<0.001）、IL-4（$F$=77.724，$P$<0.001）、IL-5（$F$=160.069，$P$<0.001）、IL-6（$F$=77.546，$P$<0.001）、IL-10（$F$=452.046，$P$<0.001）、IL-17（$F$=355.112，$P$<

表1 不同病情严重程度老年ECZ患者的一般资料比较（$n$，%；$\bar{x}\pm s$）

| 项目 | 轻度组（$n$=60） | 中度组（$n$=55） | 重度组（$n$=47） | $F/\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年龄（岁） | 70.15 ± 10.55 | 69.74 ± 10.17 | 69.95 ± 10.72 | 0.022 | 0.978 |
| 性别 | | | | 0.386 | 0.824 |
| 　男 | 31（51.67） | 29（52.73） | 27（57.45） | | |
| 　女 | 29（48.33） | 26（47.27） | 20（42.55） | | |
| BMI（$kg/m^2$） | 23.39 ± 2.62 | 23.50 ± 2.83 | 23.31 ± 2.55 | 0.065 | 0.937 |
| 病程（月） | 15.40 ± 4.63 | 16.06 ± 4.89 | 15.68 ± 4.54 | 0.285 | 0.753 |
| 吸烟史（包/年） | 18.51 ± 4.27 | 19.12 ± 5.80 | 20.33 ± 4.56 | 1.830 | 0.164 |
| 　有 | 24（40.00） | 26（47.27） | 23（48.94） | 1.015 | 0.602 |
| 　无 | 36（60.00） | 29（52.73） | 24（51.06） | | |
| SBP（mmHg） | 118.23 ± 11.38 | 117.40 ± 12.94 | 118.43 ± 11.35 | 0.111 | 0.895 |
| DBP（mmHg） | 79.23 ± 5.98 | 78.86 ± 4.77 | 79.13 ± 5.01 | 0.073 | 0.930 |
| TC（mmol/L） | 3.35 ± 0.91 | 3.41 ± 0.96 | 3.50 ± 0.93 | 0.341 | 0.711 |
| TG（mmol/L） | 1.20 ± 0.45 | 1.23 ± 0.44 | 1.26 ± 0.40 | 0.255 | 0.775 |
| HDL-C（mmol/L） | 1.33 ± 0.29 | 1.30 ± 0.32 | 1.34 ± 0.31 | 0.243 | 0.784 |
| LDL-C（mmol/L） | 2.32 ± 0.66 | 2.28 ± 0.60 | 2.35 ± 0.57 | 0.167 | 0.846 |

0.001）、IL-18（$F$=292.076，$P$<0.001）、IL-23（$F$=264.995，$P$<0.001）、IL-33（$F$=188.329，$P$<0.001）、TNF-α（$F$=31.570，$P$<0.001）、IFN-γ（$F$=324.670，$P$<0.001）、$CD4^+$（$F$=179.460，$P$<0.001）、$CD8^+$（$F$=255.943，$P$<0.001）水平比较差异显著。与轻度组相比，中度组、重度组患者的IL-2（$t$=5.263，$P$<0.001；$t$=11.130，$P$<0.001）、IL-4（$t$=6.746，$P$<0.001；$t$=12.352，$P$<0.001）、IL-5（$t$=5.577，$P$<0.001；$t$=18.206，$P$<0.001）、IL-6（$t$=3.772，$P$<0.001；$t$=12.219，$P$<0.001）、IL-10（$t$=8.489，$P$<0.001；$t$=29.888，$P$<0.001）、IL-17（$t$=16.815，$P$<0.001；$t$=25.351，$P$<0.001）、IL-18（$t$=11.632，$P$<0.001；$t$=24.427，$P$<0.001）、IL-23（$t$=14.298，$P$<0.001；$t$=20.221，$P$<0.001）、IL-33（$t$=7.656，$P$<0.001；$t$=19.443，$P$<0.001）、TNF-α（$t$=4.462，$P$<0.001；$t$=7.882，$P$<0.001）、IFN-γ（$t$=17.874，$P$<0.001；$t$=26.727，$P$<0.001）、$CD8^+$（$t$=12.076，$P$<0.001；$t$=22.934，$P$<0.001）水平更高，$CD4^+$（$t$=11.933，$P$<0.001；$t$=17.176，$P$<0.001）水平更低。与中度组相比，重度组患者的IL-2（$t$=6.053，$P$<0.001）、IL-4（$t$=5.876，$P$<0.001）、IL-5（$t$=12.037，$P$<0.001）、IL-6（$t$=8.461，$P$<0.001）、IL-10（$t$=20.316，$P$<0.001）、IL-17（$t$=10.410，$P$<0.001）、IL-18（$t$=12.505，$P$<0.001）、IL-23（$t$=12.361，$P$<0.001）、IL-33（$t$=11.470，$P$<0.001）、TNF-α（$t$=3.579，$P$=0.001）、IFN-γ（$t$=7.715，$P$<0.001）、$CD8^+$（$t$=10.587，$P$<0.001）水平更高，$CD4^+$（$t$=6.818，$P$<0.001）水平更低，见表2。

### 2.3 不同病情严重程度老年ECZ患者的Alpha和Beta多样性比较

3组患者的Alpha多样性（$P$=0.127，0.581，0.431，0.436）比较，无显著差异。3组患者的Beta多样性（$F$=26.594，$P$<0.001）比较差异显著。Beta多样性反映组间微生物群落结构差异程度，其数值越低，表明菌群结构相似性越高。与轻度组相比，中度组、重度组患者的Beta多样性（$t$=4.016，$P$<0.001；$t$=6.886，$P$<0.001）更低；与中度组相比，重度组患者的Beta多样性（$t$=3.531，$P$=0.001）更低，见表3。提示重度组患者肠道菌群趋于同质化，可能与长期炎症状态导致菌群生态位减少有关。

### 2.4 不同病情严重程度老年ECZ患者的中医证型比较

3组患者的中医证型（$\chi^2$=16.870，$P$=0.002）比较差异显著。与轻度组相比，重度组血虚风燥证（$\chi^2$=13.107，$P$<0.001）的患者比例更高，湿热浸淫证（$\chi^2$=12.516，$P$<0.001）的患者比例更低，见表4。

### 2.5 不同中医证型老年ECZ患者的Alpha和Beta多样性比较

3组患者的Alpha多样性比较（$P$=0.998，0.376，0.905，0.975），无显著差异。3组患者的Beta多样性（$F$=17.231，$P$<0.001）比较差异显著。与湿热浸淫证相比，血虚风燥证、脾虚湿蕴证患者的Beta多样性（$t$=6.029，$P$<0.001；$t$=2.306，$P$=

表2 不同病情严重程度老年ECZ患者的炎症因子水平比较（$\bar{x} \pm s$）

| 项目 | 轻度组（$n$=60） | 中度组（$n$=55） | 重度组（$n$=47） | $F$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| IL-2（μg/L） | 12.85 ± 2.17 | 15.02 ± 2.25[a] | 17.85 ± 2.47[ab] | 62.972 | <0.001 |
| IL-4（μg/L） | 11.36 ± 2.09 | 14.01 ± 2.12[a] | 16.55 ± 2.24[ab] | 77.724 | <0.001 |
| IL-5（μg/L） | 17.82 ± 2.31 | 20.27 ± 2.40[a] | 25.68 ± 2.09[ab] | 160.069 | <0.001 |
| IL-6（μg/L） | 13.89 ± 2.04 | 15.33 ± 2.05[a] | 18.83 ± 2.12[ab] | 77.546 | <0.001 |
| IL-10（μg/L） | 46.87 ± 6.86 | 58.30 ± 7.58[a] | 89.32 ± 7.81[ab] | 452.046 | <0.001 |
| IL-17（μg/L） | 47.90 ± 7.34 | 70.16 ± 6.81[a] | 85.27 ± 7.85[ab] | 355.112 | <0.001 |
| IL-18（μg/L） | 324.76 ± 19.33 | 370.41 ± 22.73[a] | 429.65 ± 25.10[ab] | 292.076 | <0.001 |
| IL-23（μg/L） | 31.17 ± 4.76 | 55.31 ± 12.10[a] | 108.66 ± 29.23[ab] | 264.995 | <0.001 |
| IL-33（μg/L） | 164.60 ± 20.45 | 195.53 ± 22.87[a] | 249.77 ± 24.86[ab] | 188.329 | <0.001 |
| TNF-α（μg/L） | 22.57 ± 3.87 | 25.87 ± 4.06[a] | 28.86 ± 4.37[ab] | 31.570 | <0.001 |
| IFN-γ（μg/L） | 35.31 ± 4.76 | 56.65 ± 7.80[a] | 68.81 ± 8.09[ab] | 324.670 | <0.001 |
| $CD4^+$（%） | 37.03 ± 4.15 | 29.02 ± 2.87[a] | 25.50 ± 2.24[ab] | 179.460 | <0.001 |
| $CD8^+$（%） | 35.67 ± 2.84 | 42.37 ± 3.11[a] | 48.92 ± 3.12[ab] | 255.943 | <0.001 |

注：a，与轻度组相比，$P$<0.05；b：与中度组相比，$P$<0.05

表3 不同病情严重程度老年ECZ患者的Alpha和Beta多样性比较（$\bar{x} \pm s$）

| 项目 | 轻度组（$n$=60） | 中度组（$n$=55） | 重度组（$n$=47） | $F$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| Alpha多样性 | | | | | |
| Shannon指数 | 5.77 ± 0.30 | 5.71 ± 0.34 | 5.62 ± 0.49 | 2.091 | 0.127 |
| Simpson指数 | 0.97 ± 0.21 | 0.96 ± 0.15 | 0.93 ± 0.24 | 0.544 | 0.581 |
| Chao1指数 | 2 478.25 ± 450.17 | 2 421.27 ± 500.16 | 2 355.30 ± 510.67 | 0.846 | 0.431 |
| ACE指数 | 1 670.98 ± 330.21 | 1 635.18 ± 325.64 | 1 590.38 ± 300.45 | 0.834 | 0.436 |
| Beta多样性 | 0.38 ± 0.12 | 0.30 ± 0.09[a] | 0.24 ± 0.08[ab] | 26.594 | <0.001 |

注：a，与轻度组相比，$P$<0.05；b：与中度组相比，$P$<0.05

表4　不同病情严重程度老年ECZ患者的中医证型比较($n$,%)

| 项目 | 轻度组($n$=60) | 中度组($n$=55) | 重度组($n$=47) | $\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 湿热浸淫证 | 30(50.00) | 17(30.91) | 8(17.02) | | |
| 血虚风燥证 | 15(25.00) | 22(40.00) | 28(59.57) | 16.870 | 0.002 |
| 脾虚湿蕴证 | 15(25.00) | 16(29.09) | 11(23.40) | | |

0.023)更低;与脾虚湿蕴证相比,血虚风燥证患者的Beta多样性($t$=3.042,$P$=0.003)更低,见表5。

2.6　不同中医证型老年ECZ患者的肠道微生物门水平和属水平相对丰度分析

3组患者的拟杆菌($F$=12.266,$P$<0.001)、厚壁菌($F$=15.309,$P$<0.001)、变形杆菌($F$=108.519,$P$<0.001)、放线菌($F$=284.324,$P$<0.001)相对丰度比较差异显著。与湿热浸淫证相比,血虚风燥证患者的拟杆菌($t$=4.907,$P$<0.001)、变形杆菌($t$=14.334,$P$<0.001)相对丰度更高,厚壁菌($t$=4.750,$P$<0.001)、放线菌($t$=19.873,$P$<0.001)相对丰度更低;脾虚湿蕴证患者的拟杆菌($t$=3.147,$P$=0.002)、变形杆菌($t$=14.829,$P$<0.001)相对丰度更高,放线菌($t$=13.646,$P$<0.001)相对丰度更低。与脾虚湿蕴证相比,血虚风燥证患者的厚壁菌($t$=6.345,$P$<0.001)、放线菌($t$=9.245,$P$<0.001)相对丰度更低,见表6和图1。

3组患者的棒杆菌属($P$=0.301)、葡萄球菌属($P$=0.420)、栖水杆菌属($P$=0.214)、链球菌属($P$=0.127)、寡养单胞菌属($P$=0.391)、普雷沃菌属($P$=0.181)、不动杆菌属($P$=0.520)相对丰度比较无显著差异。与湿热浸淫证相比,血虚风燥证患者的丙酸杆菌属($t$=4.326,$P$<0.001)、链球菌属($t$=3.807,$P$<0.001)、拟杆菌属($t$=3.815,$P$<0.001)、埃希菌属($t$=3.209,$P$=0.002)相对丰度更低,棒杆菌属($t$=2.147,$P$=0.034)、葡萄球菌属($t$=2.891,$P$=0.005)相对丰度更高;脾虚湿蕴证患者的丙酸杆菌属($t$=3.572,$P$=0.001)、拟杆菌属($t$=2.984,$P$=0.004)、埃希菌属($t$=2.647,$P$=0.009)相对丰度更低。与脾虚湿蕴证相比,血虚风燥证患者的丙酸杆菌属($t$=2.831,$P$=0.006)、拟杆菌属($t$=2.518,$P$=0.013)、埃希菌属($t$=2.104,$P$=0.038)相对丰度更低,见图2。

2.7　不同中医证型老年ECZ患者的肠道微菌群基于门水平的PCA分析

门水平PCA分析显示,同组样本的主成分贡献值较接近,反映了同组患者肠道菌群主成分的相似性,又与其他组别显著区分,见图3。

表5　不同中医证型老年ECZ患者的Alpha和Beta多样性比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 湿热浸淫证($n$=55) | 血虚风燥证($n$=65) | 脾虚湿蕴证($n$=42) | $F$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| Alpha多样性 | | | | | |
| Shannon指数 | 5.70 ± 1.59 | 5.68 ± 1.80 | 5.69 ± 1.67 | 0.002 | 0.998 |
| Simpson指数 | 0.91 ± 0.29 | 0.97 ± 0.27 | 0.98 ± 0.27 | 0.984 | 0.376 |
| Chao1指数 | 2 423.37 ± 407.80 | 2 396.20 ± 398.73 | 2 427.12 ± 409.04 | 0.099 | 0.905 |
| ACE指数 | 1 625.94 ± 341.98 | 1 639.82 ± 346.61 | 1 630.89 ± 343.63 | 0.025 | 0.975 |
| Beta多样性 | 0.36 ± 0.11 | 0.26 ± 0.07$^{ab}$ | 0.31 ± 0.10$^{a}$ | 17.231 | <0.001 |

注:a,与湿热浸淫证相比,$P$<0.05;b,与脾虚湿蕴证相比,$P$<0.05

表6　不同中医证型老年ECZ患者的肠道微生物门水平相对丰度比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 湿热浸淫证($n$=55) | 血虚风燥证($n$=65) | 脾虚湿蕴证($n$=42) | $F$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 拟杆菌(%) | 44.71 ± 4.70 | 50.59 ± 7.76$^{a}$ | 48.24 ± 6.35$^{a}$ | 12.266 | <0.001 |
| 厚壁菌(%) | 43.33 ± 11.78 | 35.78 ± 4.66$^{ab}$ | 42.22 ± 5.78 | 15.309 | <0.001 |
| 变形杆菌(%) | 3.85 ± 0.90 | 12.87 ± 4.59$^{a}$ | 11.48 ± 3.68$^{a}$ | 108.519 | <0.001 |
| 放线菌(%) | 4.78 ± 1.50 | 1.01 ± 0.28$^{ab}$ | 1.56 ± 0.33$^{a}$ | 283.199 | <0.001 |

注:a,与湿热浸淫证相比,$P$<0.05;b,与脾虚湿蕴证相比,$P$<0.05

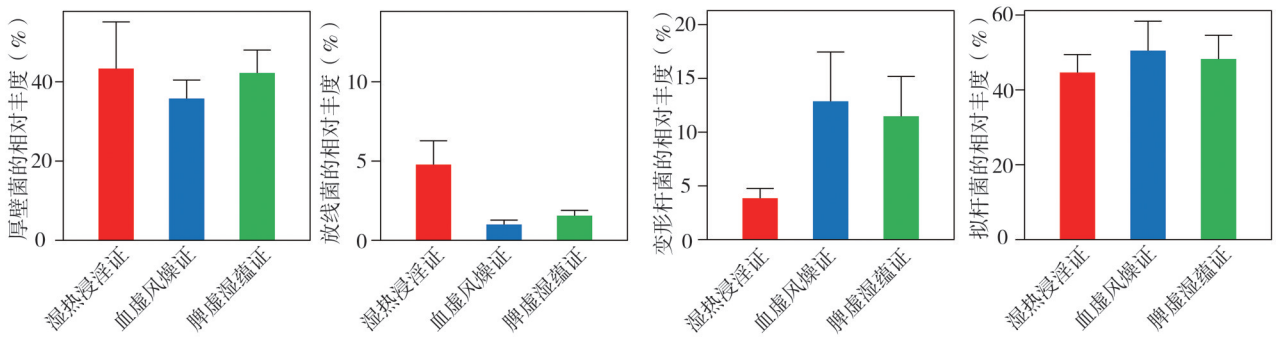



图1　3组老年ECZ患者肠道微生物门水平相对丰度的比较

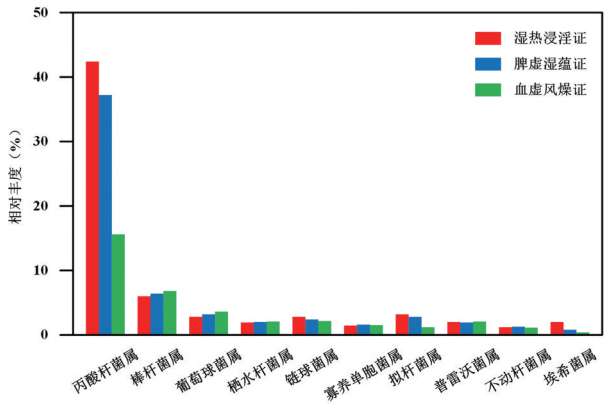



图2 3组老年ECZ患者肠道微生物细菌属水平相对丰度的比较

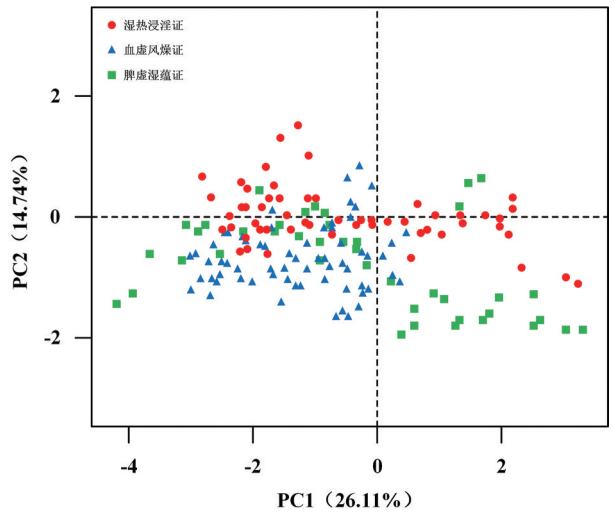



图3 基于门水平的PCA结果




图4 种水平的物种LEfSe分析

### 2.8 物种LEfSe分析

LEfSe分析以线性判别分析值>2分的显著差异物种，即具有统计学意义的生物标志物，结果显示，血虚风燥证组筛选到14种优势菌种，其中Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides vulgatus、Faecalibacterium prausnitzii、Akkermansia muciniphila、Roseburia intestinalis、Parabacteroides merdae丰度差异影响程度较大；脾虚湿蕴证组筛选到16种优势菌种，其中Faecalibacterium prausnitzii、Roseburia intestinalis、Escherichia coli、Clostridium difficile、Bacteroides fragilis、Enterobacter cloacae丰度差异影响程度较大；湿热浸淫证组筛选到14种优势菌种，其中Bacteroides fragilis、Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae、Enterococcus faecalis、Clostridium perfringens、Proteus mirabilis丰度差异影响程度较大，见图4。

### 2.9 功能注释分析

PICRUSt功能预测分析显示，3组样本在KEGG level1级中的功能基因主要涉及新陈代谢、环境信息处理和遗传信息处理，其中以新陈代谢为主（图5A）；而在KEGG level2级中，共有28个KEGG代谢通路，主要以免疫系统、脂质代谢、氨基酸代谢、碳水化合物代谢为主，见图5B。

## 3 讨 论

ECZ是一种慢性复发性炎症性皮肤病，其病程特征表现为反复发作与缓解交替，其可发生于任何年龄段，从婴幼儿到成人均可受累，临床表现轻重不一[10-11]。由于ECZ的发病机制涉及遗传、免疫、环境等多重因素，临床治疗面临较大挑战，部分患者难以获得满意疗效[12]。因此，识别ECZ相关风险因子并实现早期病情评估，对指导临床个体化治疗方案的制定具有重要意义。

相关研究表明[13]，ECZ的发病机制与免疫调节失衡密切相关，其中Th1/Th2细胞比例失衡可能是关键因素。Th1细胞通过分泌IL-2、IFN-γ等细胞因子介导细胞免疫应答，而Th2细胞则产生IL-4、IL-5、IL-6等因子调控体液免疫[14]。这种失衡状态会导致细胞因子网络紊乱，进而参与疾病发生发

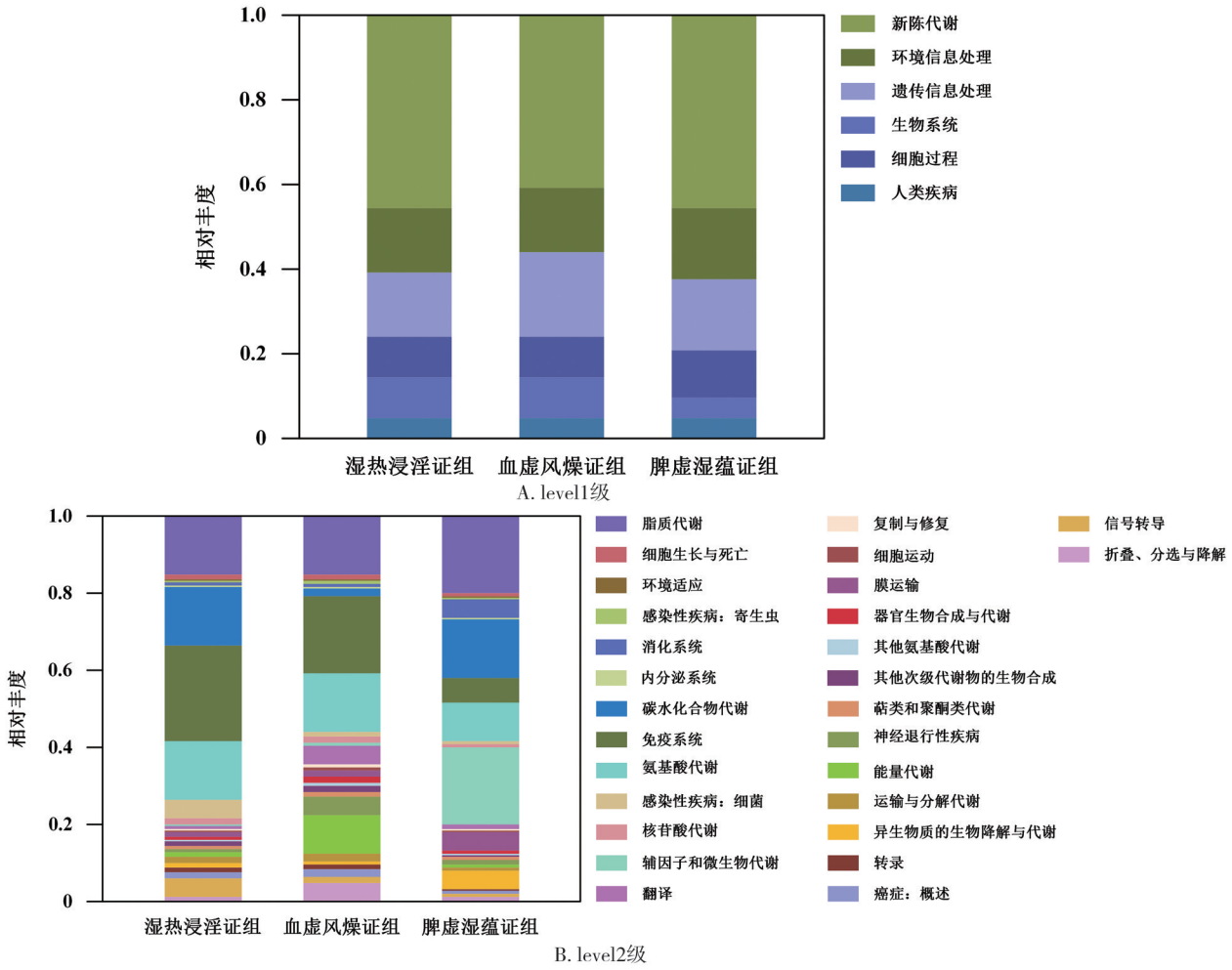



图5 KEGG分析

展。此外，免疫调节因子IL-18可通过刺激T细胞产生IFN-γ等Th1细胞因子，不仅促进T细胞增殖和超敏反应，还能趋化嗜酸性粒细胞向炎症部位浸润，从而加剧局部炎症反应，影响ECZ病情进展[15]。而T淋巴细胞亚群在ECZ发病中具有关键作用；$CD4^+$细胞通过调节细胞和体液免疫应答维持免疫稳态，而$CD8^+$细胞则通过分泌免疫抑制因子发挥免疫调控作用[16]。本研究结果显示，随着ECZ严重程度增加，IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IL-18、IL-23、IL-33、TNF-α、IFN-γ、$CD8^+$水平逐渐升高，$CD4^+$水平逐渐降低。提示ECZ病情进展与免疫功能紊乱密切相关，大量炎症因子的释放不仅加剧皮肤局部炎症反应，还可能形成恶性循环，进一步加重免疫紊乱。

微生物在机体肠道、皮肤、泌尿生殖道及呼吸道等多个部位广泛定植，随着基因组技术的发展，其对人体的影响得到广泛关注[17]。人体肠道微生物总量约为细胞的10倍，编码基因数量更达到宿主基因组的100倍以上，生命早期微生物群落的发育异常可能通过免疫系统参与多种疾病的发生发展[18]。肠-脑-皮肤轴理论揭示了肠道菌群与皮肤疾病密切相关，且越来越多的研究证实，肠道与皮肤组织可通过循环系统、免疫调节、神经内分泌通路实现双向通讯[19]。Unweighted Unifrac距离显示同组菌群大致聚类在一起，本研究结果显示，不同疾病严重程度组以及不同中医证型组间距离较大，提示不同组患者的肠道菌群Beta多样性之间存在显著差异，肠道菌群特征与病情有关。

老年ECZ不仅发病率高，且病程长、易反复，严重影响患者的生活质量。因此，对其发病机制的深入探究对于临床诊疗策略优化和预后改善具有重要意义。中医理论将ECZ归为“湿病疮、浸淫”等范畴，具有“本虚标实”的病理特点：其本在于年老肾虚，气血不足，肌肤失养；其标在于脾虚失运，湿浊

内蕴，复感风邪[20]；治宜标本兼顾。本研究发现，与轻度组相比，重度组血虚风燥证的患者比例更高，湿热浸淫证的患者比例更低。提示随着ECZ病情进展可能出现从湿热浸淫证向血虚风燥证的转化。老年人肾精亏虚，阴血不足，加之时日迁延，反复发作，更易耗伤阴血，导致“血虚生风，风盛则燥”的病理变化。在中医理论中，血虚风燥证多与阴血亏损、肌肤失养有关[21]，可能因病程迁延、反复发作导致阴血耗伤，进而加重ECZ症状。本研究进一步分析肠道菌群特征发现，与湿热浸淫证相比，血虚风燥证患者的拟杆菌、变形杆菌相对丰度更高，这与中医“湿热内蕴”的病机吻合：拟杆菌和变形杆菌作为肠道中的条件致病菌，其过度增殖可导致肠道屏障损伤，且其脂多糖等代谢产物通过激活TLR4通路促进Th2免疫反应[22]，与ECZ的皮肤炎症密切相关；而血虚风燥证患者的厚壁菌、放线菌相对丰度更低，这与“阴血亏虚”的中医病机相对应：厚壁菌和放线菌通常被认为对维持肠道健康有益，其丰度降低导致短链脂肪酸产量下降，影响调节性T细胞功能，加剧Th1/Th2免疫失衡[22]。本研究还发现，与湿热浸淫证相比，血虚风燥证患者的丙酸杆菌属、链球菌属、拟杆菌属、埃希菌属相对丰度更低，棒杆菌属、葡萄球菌属相对丰度更高；脾虚湿蕴证患者的丙酸杆菌属、拟杆菌属、埃希菌属相对丰度更低。这为中医辨证分型提供了客观的肠道菌群标志物，可辅助临床证型鉴别。丙酸杆菌属具有抗炎和免疫调节作用，其丰度降低可能导致炎症反应加剧[23]；链球菌属中的某些菌种（如Streptococcus thermophilus）对肠道健康有益[24]，其丰度降低可能影响肠道菌群的稳定性；拟杆菌属丰度降低可能与肠道菌群失调和炎症状态相关，其虽能降解多糖产生短链脂肪酸，但在肠屏障受损时可能通过TLR4通路加剧Th2反应，这与青千裕等人在特应性皮炎中的发现一致[25]；埃希菌属中的某些菌种（如Escherichia coli）在正常情况下对肠道健康有益[26]，其丰度降低可能反映了肠道菌群的整体失衡；棒杆菌属丰度升高可能与皮肤和黏膜的屏障功能受损有关[27]；葡萄球菌属中的某些菌种（如Staphylococcus aureus）与炎症性皮肤病相关，其丰度升高通过激活IL-17/IL-23通路加重皮肤屏障破坏[28]。本研究中PCA结果进一步证实了不同中医证型组之间肠道微生物群落组成的差异性；同组样本的肠道微生物群落组成是相似的，同时与其他组样本的细菌门组成有显著差异。这一结果不仅验证了中医证型与肠道菌群特征之间的相关性，也为中医辨证施治提供了科学依据。针对老年湿疹的特殊性，其病因病机当从“本虚标实”立论：老年患者肾气渐衰，气血不足，肌肤失养为本；脾虚湿蕴，湿热内蕴，复感风邪为标。基于本研究结果，建议对不同证型采取针对性治疗：湿热浸淫证宜清热利湿，血虚风燥证当养血润燥，脾虚湿蕴证需健脾化湿。

本研究中，物种LEfSe分析发现，血虚风燥证组优势菌种主要包括Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides vulgatus的影响较大。这可能是由于，拟杆菌属在肠道中主要负责多糖的降解和短链脂肪酸的产生，然而拟杆菌属的过度增殖也可能与肠道炎症状态相关[29]，尤其当肠道屏障功能受损时，拟杆菌属的异常增殖可能打破微生态平衡，其代谢产物可能通过“肠-皮肤轴”加剧炎症反应。本研究通过KEGG分析发现，3组功能基因主要集中在新陈代谢、环境信息处理、遗传信息处理三方面，且功能基因主要以免疫系统、脂质代谢、氨基酸代谢、碳水化合物代谢为主，提示肠道菌群可能通过调节代谢和免疫反应影响ECZ的病理过程。

综上所述，ECZ病情严重程度与炎症因子水平升高及肠道菌群多样性降低相关。不同中医证型ECZ患者的肠道微生物组成和功能基因存在显著差异，且功能基因主要富集在新陈代谢、环境信息处理和遗传信息处理三方面。但本研究样本来源单一，病例数量较少，未来需纳入多中心样本，扩大样本量，以期得到更加科学普适的结果，为临床ECZ的诊治提供理论依据。

## 参 考 文 献

[1] Hewitt N, Fang W, Kolodney MS. A cross-sectional comparison of eczema and psoriasis patients with regard to cardiovascular disease and risk factors[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023, 37(7): e939-e940.

[2] 赵艳霞，王雅莉，李彤彤，等. 湿疹患者中医体质、辨证分型、西医分期的年发病次数分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(6)：101-107.
Zhao YX, Wang YL, Li TT, et al. Annual frequency in traditional Chinese medicine physique, syndrome differentiation and western medicine staging of 482 eczema patients[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(6): 101-107.

[3] Drewitz KP, Stark KJ, Zimmermann ME, et al. Frequency of hand eczema in the elderly: Cross-sectional findings from the German AugUR study[J]. Contact Dermatitis, 2021, 85(5): 489-493.

[4] 阎瑾逸，李志军. 肠道微生态与神经系统自身免疫性疾病[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2024，53(4)：539-544.

Yan JY, Li ZJ. Gut microecology and neurologic autoimmune diseases [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2024, 53(4): 539-544.

[5] 王晓旭,吴玲珺,张广中. 从肠道菌群紊乱探讨炎症性皮肤病的发病机制[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(5): 522-525.

Wang XX, Wu LJ, Zhang GZ. From the disturbance of gut microbiome: the pathologicalmechanism of inflammatory skin disease[J]. Chin J Dermatovenereology Integr Tradit West Med, 2021, 20(5): 522-525.

[6] 李周阳,吴 威,李威莹,等. 中药治疗湿疹的现代研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(11): 1564-1576.

Li ZY, Wu W, Li WY, et al. Modern research progress on traditional Chinese medicine against treating eczema[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2023, 40(11): 1564-1576.

[7] 赵 辨. 湿疹面积及严重度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 3-4.

Zhao B. Eczema area and severity index scoring method[J]. Chin J Dermatol, 2004, 37(1): 3-4.

[8] 赵炳南,张志礼. 简明中医皮肤病学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2014: 753-755.

Zhao BN, Zhang ZL. Concise TCM dermatology[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2014: 753-755.

[9] 赵 辨. 临床皮肤病学[M]. 3版. 南京:江苏科学技术出版社, 2001: 604.

Zhao B. Clinical dermatology[M]. 3rd ed. Nanjing: Phoenix Science Press, 2001: 604.

[10] Lopez DJ, Lodge CJ, Bui DS, et al. Establishing subclasses of childhood eczema, their risk factors and prognosis[J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52(9): 1079-1090.

[11] Raveendran R. Tips and tricks for controlling eczema[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2019, 39(4): 521-533.

[12] Ta LDH, Tay CJX, Lay C, et al. Household environmental microbiota influences early-life eczema development[J]. Environ Microbiol, 2021, 23(12): 7710-7722.

[13] Horiuchi Y. Th1 regulatory events by infectious pathogens, herpes zoster and herpes simplex viruses: prospects for therapeutic options for atopic eczema[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2022, 39(4): 662-667.

[14] 秦宗碧,李伶华,蔡 翔,等. 血清中的免疫炎症生物标志物与慢性湿疹病人的疾病严重程度相关性研究[J]. 安徽医药, 2024, 28(6): 1182-1186.

Qin ZB, Li LH, Cai X, et al. Study on the correlation between serum immune inflammatory biomarkers and disease severity in patients with chronic eczema[J]. Anhui Med Pharm J, 2024, 28(6): 1182-1186.

[15] 刘 卉,曹 俊. 自拟消疹煎联合西药治疗慢性湿疹的临床效果及对患者血清LTB4、IL-18、ECP、INF-γ的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(4): 323-327.

Liu H, Cao J. Clinical effects and influence of serum LTB4, IL-18, ECP and INF-γ levels for treating chronic eczema patients with self-prepared Xiaozhenjian decoction combined with western medicine[J]. Chin J Dermatovenereology Integr Tradit West Med, 2019, 18(4): 323-327.

[16] Wu Y, Wang GJ, He HQ, et al. Low-dose intralesional injection of 5-fluorouracil and triamcinolone reduces tissue resident memory T cells in chronic eczema[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(1): 166-176.

[17] Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children[J]. Allergol Int, 2022, 71(3): 301-309.

[18] Liu Y, Du XF, Zhai SJ, et al. Gut microbiota and atopic dermatitis in children: a scoping review[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 323.

[19] Manos J. The human microbiome in disease and pathology[J]. APMIS, 2022, 130(12): 690-705.

[20] 孙建峰,王全林,周宪宾. 防参止痒颗粒治疗老年湿疹的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(3): 470-474.

Sun JF, Wang QL, Zhou XB. Clinical observation of Fangshen Zhiyang granule in the treatment of elderly patients with eczema[J]. Geriatr Health Care, 2021, 27(3): 470-474.

[21] 刘 影,董 燕,孙道红,等. 参苓白术散联合多磺酸黏多糖封包对老年慢性湿疹血虚风燥证患者炎症因子和外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 166-169.

Liu Y, Dong Y, Sun DH, et al. Effect of Shenling Baizhu Powder combined with polysulfonic acid mucopolysaccharide encapsulation on inflammatory cytokines and peripheral blood T lymphocyte subsets in elderly patients with chronic eczema and blood deficiency[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(5): 166-169.

[22] 刚 鑫,罗雯鹏,潘 燎,等. 复方芩柏颗粒对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的调控及对肠道黏膜病理的影响[J]. 中医药导报, 2025, 31(1): 53-60.

Gang X, Luo WP, Pan L, et al. Effect of compound qinbai granules on intestinal flora regulation and intestinal mucosal pathology in rats with ulcerative colitis[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 31(1): 53-60.

[23] Bouabidi M, Salamone FL, Gadhi C, et al. Efficacy of two Moroccan *Cistus* species extracts against acne vulgaris: phytochemical profile, antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activities[J]. Molecules, 2023, 28(6): 2797.

[24] 姜铁民,刘 斌,刘彦品,等. 健康成人肠道菌群对烧酸奶的反应[J]. 中国食品学报, 2020, 20(12): 122-130.

Jiang TM, Liu B, Liu YP, et al. Response of intestinal microbiota to burned yogurt in healthy adults[J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2020, 20(12): 122-130.

[25] 青千裕,赵子苇,姜楚洋,等. 含不同剂量酸枣仁的敷和汤对特应性皮炎模型小鼠IgE水平及肠道菌群的影响[J]. 中医杂志, 2024, 65(7): 728-736.

Qing QY, Zhao ZW, Jiang CY, et al. Study on the effect of Fuhe decoction with different doses of Suanzaoren (Ziziphus jujuba) on IgE levels and intestinal flora in atopic dermatitis model mice[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(7): 728-736.

[26] Yi DD, Liu X, Wang MH, et al. Rosmarinic acid alleviated intestinal barrier damage caused by *Escherichia coli* by regulating the gut microbiota and inhibiting the NF-κB signalling pathway in mice[J]. Food Funct, 2024, 15(23): 11740-11756.

[27] 杨媛媛,岳启安,楚海荣,等. 棒状杆菌条件致病菌临床感染及棒状杆菌的临床应用[J]. 医学综述, 2007, 13(17): 1357-1359.

Yang YY, Yue QA, Chu HR, et al. Clinical infection of conditional pathogenic bacteria and clinical application of *Corynebacterium*[J]. Med Recapitul, 2007, 13(17): 1357-1359.

[28] 顾建青. 金黄色葡萄球菌与特应性皮炎[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(5): 495-496.

Gu JQ. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2023, 17(5): 495-496.

[29] 张 迪译,徐阳审,朱璐审. 急性缺血性脑卒中患者的微生物菌群失调[J]. 中国康复, 2022, 37(7): 418.

Zhang DY, Xu YS, Zhu LS. Gut microbiota dysbiosis in acute ischemic stroke associated with three-month unfavorable outcome[J]. Chin J Rehabil, 2022, 37(7): 418.

(责任编辑:李青颖)