

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2312113

论著 · 临床研究

脓毒症患儿肠道菌群结构与炎症反应相关性的前瞻性队列研究

吕昭怡 王六菊 徐梅先 白新风 曹利静

(河北省儿童医院重症医学一科, 河北石家庄 050031)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患儿肠道菌群结构特征及其与炎症反应的相关性。**方法** 采用前瞻性队列研究方法, 纳入 2021 年 12 月—2023 年 1 月收治的脓毒症患儿为研究对象 (设为脓毒症组), 选择同期住院的感染非脓毒症患儿为对照 (设为非脓毒症组)。比较两组患儿肠道菌群分布特征、外周白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、细胞因子水平的差异, 并将大便菌群相对丰度与 WBC 计数、CRP、细胞因子水平进行相关性分析。**结果** 属水平上, 脓毒症组阿克曼氏菌属、瘤胃球菌属及另枝杆菌属相对丰度低于非脓毒症组, 肠球菌属、链球菌属、葡萄球菌属相对丰度高于非脓毒症组 ($P<0.05$)。门水平上, 脓毒症组小儿危重症评分 ≤ 70 分以变形菌门为优势菌门 (37.46%), 71~80 分组和 81~90 分优势菌门为厚壁菌门 (分别为 72.20%、43.88%)。属水平上, 18 例标本中 5 例标本单一菌群相对丰度超过 50%。脓毒症组 WBC 计数、CRP、白介素 (interleukin, IL) -6、IL-10、肿瘤坏死因子- α 水平高于非脓毒症组 ($P<0.05$)。Spearman 秩相关性分析显示: 在属水平上, 脓毒症组瘤胃球菌属、另枝杆菌属、副萨特氏菌属相对丰度与 WBC 计数、CRP、IL-6 水平均呈负相关 ($P<0.05$); 肠球菌属相对丰度与 CRP 水平呈正相关 ($P<0.01$); 链球菌属、葡萄球菌属等相对丰度与 CRP、IL-6 水平均呈正相关 ($P<0.05$); 链球菌属相对丰度与 WBC 计数呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** 脓毒症患儿肠道菌群呈紊乱状态, 且随病情程度不同具有特征性; 脓毒症患儿肠道菌群结构改变与机体炎症反应具有相关性。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (6): 567-574]

[关键词] 脓毒症; 肠道菌群; 炎症反应; 相关性; 儿童

Association between the structure of intestinal flora and inflammatory response in children with sepsis: a prospective cohort study

LYV Zhao-Yi, WANG Liu-Ju, XU Mei-Xian, BAI Xin-Feng, CAO Li-Jing. Pediatric Intensive Care Unit 1 of Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China (Cao L-J, Email: 147997747@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the structural characteristics of intestinal flora in children with sepsis and its association with inflammatory response. **Methods** A prospective cohort study was conducted. The children with sepsis who were admitted from December 2021 to January 2023 were enrolled as the sepsis group, and the children with non-sepsis who were admitted during the same period were enrolled as the non-sepsis group. The two groups were compared in terms of the distribution characteristics of intestinal flora, peripheral white blood cell count (WBC), C reactive protein (CRP), and cytokines, and the correlation of the relative abundance of fecal flora with WBC, CRP, and cytokines was analyzed. **Results** At the genus level, compared with the non-sepsis group, the sepsis group had significantly lower relative abundance of *Akkermansia*, *Ruminococcus*, and *Alistipes* and significantly higher relative abundance of *Enterococcus*, *Streptococcus*, and *Staphylococcus* ($P<0.05$). At the phylum level, *Proteobacteria* was the dominant phylum (37.46%) in the group of children with a score of ≤ 70 from the Pediatric Critical Illness Score (PICS), and *Firmicutes* was the dominant phylum in the group of children with a score of 71-80 or 81-90 from the PICS (72.20% and 43.88%, respectively). At the genus level, among the 18 specimens, 5 had a relative abundance of $>50\%$ for a single

[收稿日期] 2023-12-25; [接受日期] 2024-04-23

[基金项目] 河北省医学科学课题计划 (20231143)。

[作者简介] 吕昭怡, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 曹利静, 女, 副主任医师。Email: 147997747@qq.com。

flora. Compared with the non-sepsis group, the sepsis group had significant higher levels of WBC, CRP, interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor- α ($P<0.05$). The Spearman's rank correlation analysis showed that at the genus level, the relative abundance of *Ruminococcus*, *Alistipes*, and *Parasutterella* in the sepsis group was negatively correlated with the levels of WBC, CRP, and IL-6 ($P<0.05$); the relative abundance of *Enterococcus* was positively correlated with the CRP level ($P<0.01$); the relative abundance of *Streptococcus* and *Staphylococcus* was positively correlated with the levels of CRP and IL-6 ($P<0.05$); the relative abundance of *Streptococcus* was positively correlated with WBC ($P<0.05$). **Conclusions** Intestinal flora disturbance is observed in children with sepsis, and its characteristics vary with the severity of the disease. The structural changes of intestinal flora are correlated with inflammatory response in children with sepsis. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(6): 567-574]

Key words: Sepsis; Intestinal flora; Inflammatory response; Correlation; Child

脓毒症是机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍，也是危重症患儿死亡的主要原因之一^[1]。儿童因免疫系统发育不完善更易罹患脓毒症，全球脓毒症患者中儿童占比超过 50%^[2-3]，高发病率及病死率给家庭和社会带来巨大负担。肠道菌群是人体的第二个基因组，调节先天性和适应性免疫系统的发育和功能^[4-6]。研究表明脓毒症患者肠道菌群呈紊乱状态，主要表现为有益共生菌减少，致病菌过度生长^[7-8]。脓毒症患者肠道菌群构成改变可上调炎症反应，改变肠道屏障通透性，使细菌及代谢物更易通过体循环播散，促进全身炎症反应及器官衰竭的发生^[9]。有研究表明肠球菌丰度的增加与外周血白细胞 (white blood cell, WBC) 计数和 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 异常存在相关性^[10]。白介素 (interleukin, IL) -6 与肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 作为诱导炎症级联反应的关键炎症因子，参与脓毒症的发生发展^[11]。但目前关于脓毒症患者肠道菌群结构特征及其与炎症反应的相关性研究尚少^[12]，且纳入指标有限，证据不充分。本研究拟探讨脓毒症患者肠道菌群构成特征与炎症指标的相关性，阐明肠道菌群参与脓毒症的机制，为脓毒症治疗探寻新靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性队列研究方法，纳入 2021 年 12 月—2023 年 1 月河北省儿童医院重症医学一科收治的符合脓毒症诊断^[1]的患儿作为脓毒症组，纳入同期入住儿童重症监护室的感染非脓毒症患者作为非脓毒症组。纳入标准：(1) 年龄大于 28 d，小于 18 岁；(2) 法定监护人同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准：(1) 存在急性或慢性腹泻或其他消化系统疾病；(2) 近半年内接受过胃肠

道手术；(3) 存在基础疾病或营养不良；(4) 长期应用免疫抑制剂、激素类药物或抗生素；(5) 入组前 7 d 应用抗生素；(6) 近 7 d 内应用过益生菌或益生元；(7) 入院前在其他儿童重症监护室治疗大于 24 h。本研究经河北省儿童医院医学伦理委员会批准 (202206-22)，并获得患儿监护人知情同意。

1.2 基本信息采集

记录受试者性别、年龄、体重、小儿死亡风险评分 (Pediatric Risk of Mortality III Score, PRISM III)、小儿危重症评分 (Pediatric Critical Illness Score, PCIS)、主要诊断、原发感染部位、致病菌，以及 WBC 计数、CRP、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、干扰素 (interferon, IFN) - γ 结果。

1.3 粪便基因组 16S rDNA 测定和分析

患儿入院后通过自主排便或给予开塞露灌肠的方式留取大便样本。用采样勺从患儿新鲜粪便深处取材置于专用粪便标本盒内，标记姓名及采样日期放置-80℃的冰箱内冻存，待集中检测。每个粪便样品加入培养液，经孵育、裂解后按照抽提试剂盒说明书进行提取 DNA (TIANamp Stool DNA Kit, 北京天根生化科技公司)。用分光光度计测定 DNA 数量和质量，并检测 DNA 完整性。通过聚合酶链反应扩增 16S rDNA V4 区，使用 Illumina NovaSeq 6000 平台对其进行高通量测序。采用 Qiime2 软件计算 α 多样性指数评估物种的丰富度和均匀度。 α 多样性指数包括可观测的特征序列数量 (amplicon sequence variant, ASV)、香农-威纳指数 (Shannon-Wiener index)。绘制丰度等级曲线 (rank abundance curve) 评估测序深度的合理性。采用 R 软件基于非加权 UniFrac 距离的主坐标分析 (principal component analysis, PCoA) 及置换多元方差分析方法 (permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA) 评估组间物种组成差异。并采用线性判别影响大小 (linear discriminant

analysis effect size, LEfSe) 分析方法筛选组间生物标志物 (即差异显著物种)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析法。 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义, LEfSe 分析中的生物标志物须同时满足 $LDA > 2$ 及 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入脓毒症组 18 例, 非脓毒症组 20 例。两组患儿性别、年龄、体重、PRISM III 评分、PCIS 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	PRISM III 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	PCIS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
非脓毒症组	20	10/10	1.00(0.39, 6.25)	10.50(6.85, 22.75)	14.00(12.00, 17.00)	82(79, 84)
脓毒症组	18	12/6	2.00(0.68, 6.00)	1.50(8.38, 24.50)	16.00(11.75, 25.75)	80(78, 82)
$Z\chi^2$ 值		1.080	-0.205	-0.702	-1.367	-1.541
<i>P</i> 值		0.478	0.837	0.483	0.172	0.126

注: [PRISM III] 小儿死亡风险评分; [PCIS] 小儿危重症评分。

2.2 脓毒症患儿感染情况

18 例脓毒症组患儿中肺部感染为主要原发感染部位 (9 例, 50%), 颅内感染 3 例 (17%), 消化道、皮肤感染各 2 例 (11%), 泌尿道、关节感染各 1 例 (6%)。12 例 (67%) 脓毒症组患儿病原学检查呈阳性, 6 例 (33%) 未检出致病菌。见表 2。

表 2 18 例脓毒症患儿致病菌及原发感染部位情况

患儿编号	致病菌	原发感染部位	PCIS 评分
S1	未检出	肺	56
S2	流感嗜血杆菌	肺	68
S3	肺炎链球菌	肺	78
S4	未检出	肺	68
S5	未检出	肺	78
S6	肺炎链球菌	颅脑	80
S7	未检出	颅脑	82
S8	金黄色葡萄球菌	关节	84
S9	大肠埃希菌	泌尿道	80
S10	未检出	颅脑	84
S11	人葡萄球菌	皮肤	82
S12	屎肠球菌	肺	74
S13	金黄色葡萄球菌	消化道	84
S14	未检出	消化道	82
S15	肺炎链球菌	肺	78
S16	表皮葡萄球菌	肺	78
S17	嗜麦芽窄单胞菌	肺	82
S18	金黄色葡萄球菌	皮肤	86

注: [PCIS] 小儿危重症评分。

2.3 肠道菌群构成分析比较

2.3.1 菌群数量分析 38 份粪便样本中共获得 1 361 151 条高质量 16S rDNA 序列, 平均每个样品 36 449.5 条, 脓毒症组粪便样本平均序列数 35 971.3 条, 非脓毒症组粪便样本平均序列数 36 879.9 条。38 份样本的丰度等级曲线下降平缓, 且在水平方向范围较大, 表明样本量足够进行可靠的数据分析 (图 1)。ASV 聚类分析结果显示, 非脓毒症组所独有的 ASV 数量更多, 非脓毒症组存在 29 个特有肠道菌群, 脓毒症组存在 17 个特有肠道菌群, 两组有 27 个共有肠道菌群。

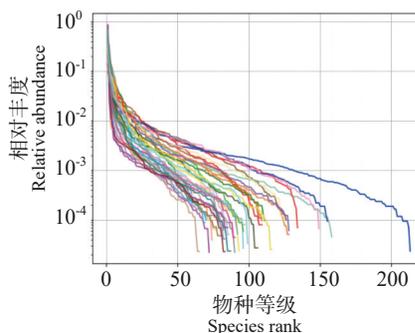


图 1 38 份粪便样本的丰度等级曲线 样本曲线延伸终点的横坐标位置为该样本的物种数量。曲线趋于平缓, 提示测序深度已基本覆盖所有物种。

2.3.2 菌群构成分析 PCoA 分析肠道微生物群结构显示, 脓毒症组和非脓毒症组间肠道菌群组成

群落呈分离分布，组内物种结构相似呈相对聚集分布，两组患儿肠道菌群结构存在差异 ($R^2=0.0421$, $P=0.025$) (图 2~3)。在门水平上，脓毒症组拟杆菌门相对丰度更低 (18.97%)，放线菌门相对丰度较高 (16.53%) (图 4)。在属水平上，脓毒症组主要优势菌群为肠球菌属 (23.48%)，非脓毒症组主要优势菌群为拟杆菌属 (18.10%)。脓毒症组阿克曼氏菌属、瘤胃球菌属丰度及另枝杆菌属相对丰度低于非脓毒症组 (脓毒症组分别为 0.12%、0.07%、0.34%；非脓毒症组分别为：1.18%、0.49%、1.78%)，部分致病菌属较非脓毒症组丰度增加，如链球菌属 (脓毒症组 2.44%，非脓毒症组 0.57%)、葡萄球菌属 (脓毒症组 0.51%，非脓毒症组 0.02%) (均 $P<0.05$)，见图 5。

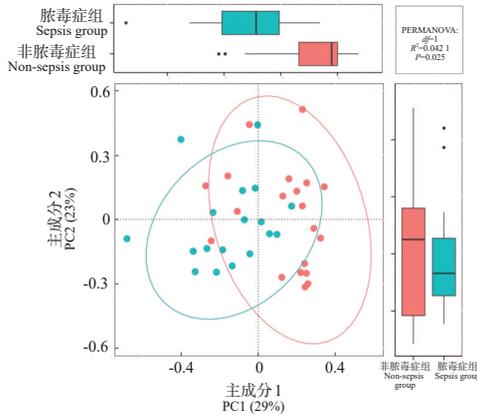


图 2 两组患儿肠道菌群水平 PCoA 分析 图中每个点代表一个样本，图中椭圆为 95% 置信区间，横坐标代表主成分 1，纵坐标代表主成分 2，图中非脓毒症组与脓毒症组分离，提示两组肠道菌群结构存在差异。

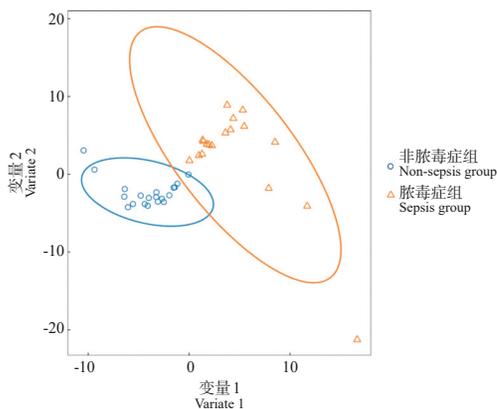


图 3 偏最小二乘判别分析 脓毒症组 (橙色△) 和非脓毒症组 (蓝色○) 样本在横坐标轴方向上分离，说明两组样本肠道菌群组成存在差异。

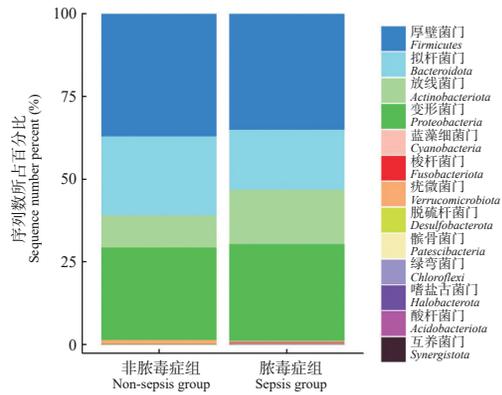


图 4 两组门水平菌群结构堆积柱状图 每根柱子代表一个组别，不同颜色对应不同菌门，色柱长短代表菌门所占比例大小。

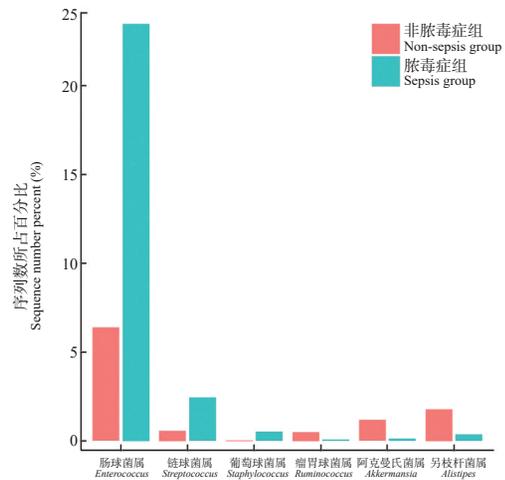


图 5 两组属水平菌群相对丰度柱状图

通过 LEfSe 进一步分析属水平肠道菌群差异，在 LDA 绝对值 >2.0 水平上共发现 22 个差异细菌分类单元，脓毒症组与非脓毒症组属水平上的特异性肠道菌群分别为 7 个、15 个。在属水平上，非脓毒症组相对丰度较高的肠道菌群主要分布在另枝杆菌属 (LDA=4.05)、阿克曼氏菌属 (LDA=3.90)，脓毒症组相对丰度较高的肠道菌群主要分布在肠球菌属 (LDA=4.95)、链球菌属 (LDA=4.22)、考克氏菌属 (LDA=3.84) (图 6)。

2.3.3 不同危重症评分脓毒症患儿的肠道菌群构成 以 PICS 评分分为三组：PICS ≤ 70 分组、71~80 分组、81~90 分组。结果显示在门水平上，PICS ≤ 70 分组以变形菌门为优势菌门，占 37.46%，高于该菌门在其他两组中的占比，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。PICS 71~80 分组和 81~90 分组优势菌门为厚壁菌门，分别为 72.20%、43.88% (图 7)。在属水平上，脓毒症组 5 例患儿粪便标本单一菌群相

对丰度占比超过 50%。单一菌群过度生长标本占比为 27.78%，具体分布如下：PICS≤70 分组 S1 标本志贺菌属占比 74.34%；PICS 71~80 分组 S5、S9 标本肠球菌属占比 76.64%、84.70%，S14、S17 标本肠球菌属占比 92.05%、79.05%。

2.4 脓毒症组和非脓毒症组炎症指标水平比较

与脓毒症组比较，非脓毒症组 WBC 计数、CRP、IL-6、IL-10、TNF-α 水平明显升高 ($P<0.05$)。两组间 IL-4、IL-17A、IFN-γ 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

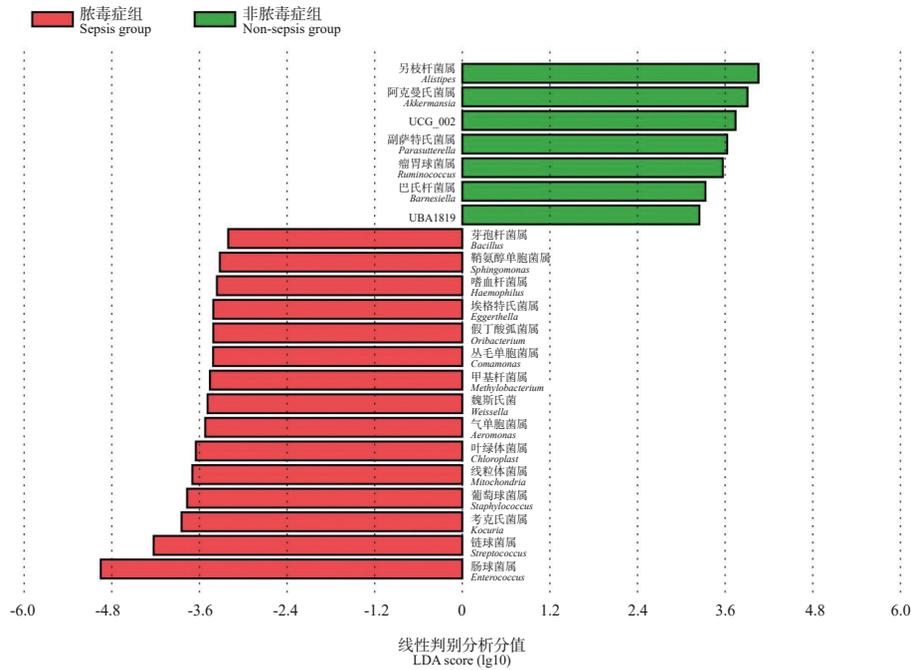


图 6 属水平 LefSe 分析柱状图 柱状图的长度代表差异显著物种的影响大小，LDA 绝对值>2 表示该物种为差异有统计学意义。

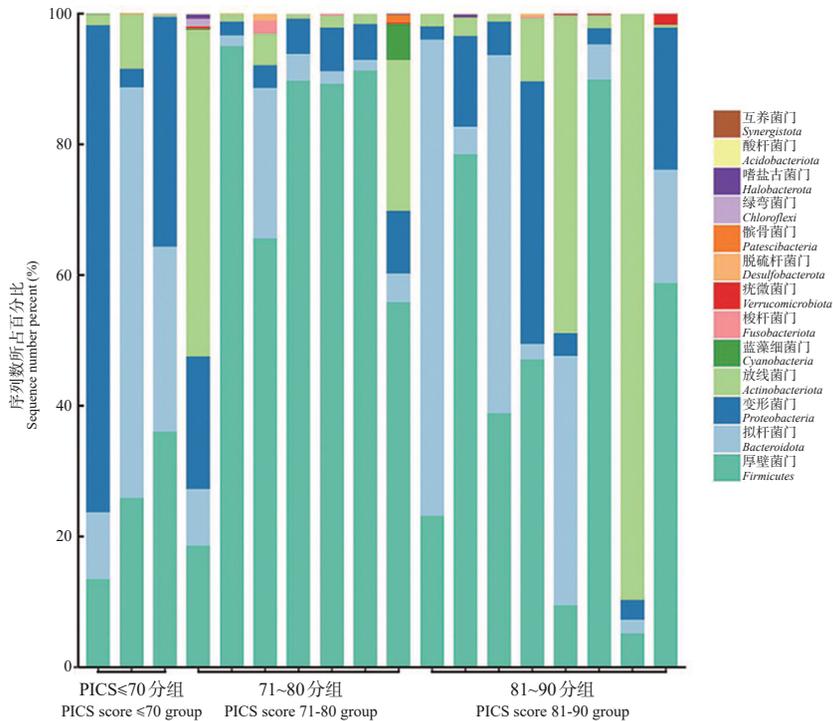


图 7 不同危重症评分脓毒症患儿门水平菌群相对丰度柱形图 每根柱子代表一个样本，不同颜色对应不同菌门，柱子长短代表该菌门所占比例大小。

表 3 脓毒症组和非脓毒症组炎症指标水平比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	WBC 计数 (× 10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-17A (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IFN-γ (pg/mL)
非脓毒症组	20	10.75 (7.62, 14.45)	1.58 (0.44, 8.58)	2.11 (0.95, 3.22)	4.61 (8.13, 18.04)	4.32 (2.88, 10.35)	16.21 (10.88, 20.24)	3.36 (2.80, 4.40)	2.22 (1.13, 6.62)
脓毒症组	18	19.02 (11.82, 23.45)	88.94 (51.23, 144.55)	2.63 (1.92, 3.59)	370.08 (111.63, 2 500.00)	29.31 (6.25, 397.95)	16.55 (5.38, 24.31)	4.11 (3.57, 8.35)	3.63 (1.02, 8.83)
Z 值		-2.675	-4.883	0.965	4.796	2.719	0.263	2.003	0.555
P 值		0.007	<0.001	0.415	0.001	0.007	0.792	0.045	0.579

注: [WBC] 白细胞; [IL] 白介素; [TNF] 肿瘤坏死因子; [IFN] 干扰素。

2.5 肠道菌群相对丰度与炎症指标的相关性分析

将两组患儿具有显著差异的肠道菌群(肠球菌属、链球菌属、考克氏菌属、葡萄球菌属、线粒体菌属、叶绿体菌属、丛毛单胞菌属、嗜血杆菌属、假丁酸弧菌属、鞘氨醇单胞菌属、气单胞菌属、魏斯氏菌属、埃格特氏菌属、芽孢杆菌属、甲基杆菌属、另枝杆菌属、UCG-002、阿克曼氏菌属、副萨特氏菌属、瘤胃球菌属、巴氏杆菌属、UBA1819)与 WBC 计数、CRP 及血清细胞因子进行 Spearman 秩相关分析。结果显示,在属水平上,瘤胃球菌属、另枝杆菌属、副萨特氏菌属相对丰度与 WBC 计数、CRP、IL-6 水平均呈负相关

($P < 0.05$), UBA1819 与 CRP、IL-6 水平均呈负相关($P < 0.05$), 阿克曼氏菌属、UCG-002 与 CRP 水平呈负相关($P < 0.05$)。肠球菌属、埃格特氏菌属、芽孢杆菌属与 CRP 水平呈正相关($P < 0.05$), 链球菌属、葡萄球菌属、考克氏菌属、线粒体菌属、丛毛单胞菌属、假丁酸弧菌属、嗜血杆菌属、叶绿体菌属、甲基杆菌属、魏斯氏菌属与 CRP、IL-6 水平均呈正相关($P < 0.05$)。链球菌属、芽孢杆菌属、鞘氨醇单胞菌属与 WBC 计数呈正相关($P < 0.05$)。肠道菌群相对丰度与 TNF-α 无相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 肠道菌群相对丰度与炎症指标的相关性分析

肠道菌属	WBC 计数		CRP		IL-6		IL-10		TNF-α	
	r _s	P	r _s	P	r _s	P	r _s	P	r _s	P
肠球菌属	0.306	0.061	0.418	0.009	0.200	0.230	-0.033	0.842	0.378	0.189
链球菌属	0.366	0.024	0.487	0.002	0.439	0.006	0.164	0.324	0.108	0.517
考克氏菌属	0.280	0.088	0.434	0.007	0.324	0.047	0.263	0.111	-0.046	0.786
葡萄球菌属	0.159	0.341	0.422	0.008	0.357	0.028	0.008	0.963	-0.289	0.078
线粒体菌属	0.171	0.305	0.460	0.004	0.474	0.003	0.236	0.153	0.094	0.574
叶绿体菌属	0.208	0.210	0.359	0.027	0.392	0.015	0.333	0.041	-0.134	0.423
丛毛单胞菌属	0.151	0.364	0.376	0.020	0.419	0.009	0.185	0.267	0.120	0.473
嗜血杆菌属	-0.020	0.907	0.362	0.026	0.388	0.016	0.210	0.206	0.043	0.798
假丁酸弧菌属	0.260	0.115	0.599	<0.001	0.539	<0.001	0.345	0.034	0.249	0.132
鞘氨醇单胞菌属	0.409	0.011	0.215	0.195	0.186	0.264	0.249	0.131	-0.011	0.950
气单胞菌属	0.029	0.863	0.174	0.295	0.192	0.249	0.052	0.759	-0.021	0.901
魏斯氏菌属	0.216	0.192	0.456	0.004	0.396	0.013	0.211	0.204	0.281	0.087
埃格特氏菌属	0.295	0.072	0.403	0.012	0.249	0.131	0.062	0.710	0.163	0.328
芽孢杆菌属	0.321	0.049	0.412	0.010	0.295	0.072	0.117	0.483	-0.194	0.244
甲基杆菌属	0.250	0.131	0.422	0.008	0.375	0.020	0.164	0.325	-0.146	0.380
另枝杆菌属	-0.332	0.042	-0.348	0.032	-0.347	0.033	-0.099	0.553	-0.201	0.227
阿克曼氏菌属	-0.201	0.227	-0.324	0.047	-0.233	0.160	-0.074	0.661	-0.079	0.637
UCG-002	-0.143	0.390	-0.365	0.024	-0.221	0.183	0.009	0.958	-0.083	0.620
副萨特氏菌属	-0.430	0.007	-0.432	0.007	-0.347	0.033	-0.094	0.574	-0.117	0.485
瘤胃球菌属	-0.324	0.047	-0.450	0.005	-0.357	0.028	-0.098	0.557	-0.184	0.268

续表 4

肠道菌属	WBC 计数		CRP		IL-6		IL-10		TNF- α	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P	r_s	P	r_s	P
巴氏杆菌属	-0.006	0.971	-0.301	0.066	-0.205	0.218	-0.070	0.675	-0.120	0.472
UBA1819	-0.017	0.921	-0.458	0.004	-0.389	0.016	-0.168	0.314	-0.158	0.345

注: [WBC] 白细胞; [IL] 白介素; [TNF] 肿瘤坏死因子; [IFN] 干扰素。

3 讨论

目前多项研究表明, 脓毒症的发生、发展与肠道菌群结构改变可能有关^[12-15]。其机制可能为: 致病菌丰度显著增加, 有益菌丰度明显减少^[16]。本研究结果显示, 脓毒症患儿肠道菌群构成呈明显紊乱状态, 主要表现为葡萄球菌、链球菌、肠球菌、嗜血杆菌等的相对丰度显著增加, 阿克曼氏菌、瘤胃球菌属等有益菌明显减少甚至消失, 且存在单一菌群占明显优势地位的现象(单一菌属占 50% 以上), 与既往其他研究结论^[16-19]一致。这种紊乱的肠道菌群可能会加重患儿病情或造成其他部位感染。Dickson 等^[20]研究发现, 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者肺微生物群富含从肠道易位的细菌。肺部肠道群落数量明显增加充分表明肠道菌群组成变化增加了细菌的易感性, 支持肠道菌群易位增加脓毒症易感性的理论^[17, 21], 同时也证实了肠道菌群紊乱不仅可触发或加剧炎症反应而且可能继发其他部位或脏器感染。有研究结果提示肠道内菌群组成与标志脓毒症发展进程的重要介质有关, 如肠球菌属与 WBC 计数、CRP 呈正相关^[10], 某些微生物群如另枝杆菌可减弱病原体诱导的炎性反应^[22]。本研究发现, 脓毒症患儿肠道内肠球菌属、链球菌属、葡萄球菌属与部分炎症反应标志物, 如 CRP、WBC 计数及 IL-6 呈正相关。有益菌如阿克曼氏菌属、瘤胃球菌属、另枝杆菌属与 CRP、WBC 计数、IL-6 呈负相关。阿克曼氏菌作为一种肠道共生菌, 增强肠道屏障功能、减少黏膜炎症反应和抑制炎症细胞因子, 在宿主平衡健康与疾病的过程中起重要作用^[23]。本研究证实脓毒症患儿肠道内致病菌过度生长、有益菌减少与炎症介质高水平表达具有明显相关性, 且不同危重程度的脓毒症患儿肠道菌群也存在一定特征。进一步阐明了脓毒症患儿肠道菌群的构成特征及其与病情程度的相关性, 证实菌群紊乱与炎症反应的相关性。研究结果对进一步认识肠道菌群在脓毒症中的作用机制奠定了

基础, 同时也为未来脓毒症患儿肠道菌群治疗和病情评估提供了理论依据和新思路。

综上所述, 脓毒症患儿肠道菌群呈明显紊乱状态, 且紊乱状态与病情严重程度、炎症介质水平具有相关性。维持肠道菌群稳态可能有助于减轻炎症反应。因此, 肠道菌群紊乱治疗可能是未来脓毒症治疗的重要新靶点之一。

作者贡献声明: 吕昭怡负责收集病例资料、撰写论文、统计学分析; 曹利静负责提出研究思路、研究设计、指导文章撰写并进行批评性审阅; 王六菊、白新风负责收集病例资料、整理数据; 徐梅先负责质控入组病例、指导研究设计。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] de Castro REV, Medeiros DNM, Prata-Barbosa A, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(10): 924-925. PMID: 33009314. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002444.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. PMID: 31954465. PMCID: PMC6970225. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] 钱寒, 殷凡, 宁铂涛. 脓毒症期间 T 细胞亚群在主要免疫器官内的变化[J]. *中国小儿急救医学*, 2022, 29(3): 199-205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2022.03.009.
- [4] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143. PMID: 28403983. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4.
- [5] 李燕, 陆斯良, 莫艳, 等. 神经发育损害早产儿肠道菌群变化的前瞻性队列研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(7): 689-696. PMID: 37529950. PMCID: PMC10414177. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2302130.
- [6] 刘智程, 吴德, 屈爱娜, 等. 孤独症谱系障碍儿童肠道菌群多样性研究及功能预测分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(12):

- 1356-1364. PMID: 36544419. PMCID: PMC9785081.
DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2207130.
- [7] Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 278. PMID: 32487252. PMCID: PMC7266132.
DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
- [8] Liu W, Cheng M, Li J, et al. Classification of the gut microbiota of patients in intensive care units during development of sepsis and septic shock[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18(6): 696-707. PMID: 33607294. PMCID: PMC8377022.
DOI: 10.1016/j.gpb.2020.06.011.
- [9] Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, et al. Challenge to the intestinal mucosa during sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 891. PMID: 31114571. PMCID: PMC6502990.
DOI: 10.3389/fimmu.2019.00891.
- [10] Liu J, Wang M, Chen W, et al. Altered gut microbiota taxonomic compositions of patients with sepsis in a pediatric intensive care unit[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 645060. PMID: 33898360. PMCID: PMC8058355. DOI: 10.3389/fped.2021.645060.
- [11] 喻坤, 颜海鹏, 卢秀兰, 等. 细胞因子免疫分型对脓毒症患儿病情及预后的评价作用[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(6): 468-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.06.006.
- [12] Chen Y, Zhang F, Ye X, et al. Association between gut dysbiosis and sepsis-induced myocardial dysfunction in patients with sepsis or septic shock[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 857035. PMID: 35372123. PMCID: PMC8964439.
DOI: 10.3389/fcimb.2022.857035.
- [13] Wan YD, Zhu RX, Wu ZQ, et al. Gut microbiota disruption in septic shock patients: a pilot study[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8639-8646. PMID: 30488879. PMCID: PMC6282651.
DOI: 10.12659/MSM.911768.
- [14] Yang XJ, Liu D, Ren HY, et al. Effects of sepsis and its treatment measures on intestinal flora structure in critical care patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(19): 2376-2393. PMID: 34040329. PMCID: PMC8130038.
DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2376.
- [15] 刘丹, 王晓红, 张小彬, 等. 脓毒症患者肠道菌群紊乱的临床研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(6): 736-742.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.06.015.
- [16] Lin X, Abdalla M, Yang J, et al. Relationship between gut microbiota dysbiosis and immune indicator in children with sepsis[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 516. PMID: 37845615. PMCID: PMC10578006. DOI: 10.1186/s12887-023-04349-8.
- [17] 杨小娟, 杨晓军, 刘丹, 等. 脓毒症患者肠道菌群与肠屏障功能紊乱的相关性研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(2): 210-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.02.013.
- [18] Niu M, Chen P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis[J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab036. PMID: 34712743. PMCID: PMC8547143. DOI: 10.1093/burnst/tkab036.
- [19] Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1): 59-68. PMID: 27837233. PMCID: PMC5203863. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.
- [20] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113. PMID: 27670109. PMCID: PMC5076472.
DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.
- [21] Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. Sepsis and the microbiome: a vicious cycle[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(12 Suppl 2): S264-S269. PMID: 33330900. PMCID: PMC8206800.
DOI: 10.1093/infdis/jiaa682.
- [22] Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 1125-1136.e8. PMID: 27814509. PMCID: PMC5131922. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020.
- [23] Xie S, Li J, Lyu F, et al. Novel tripeptide RKH derived from *Akkermansia muciniphila* protects against lethal sepsis[J]. *Gut*, 2023, 73(1): 78-91. PMID: 37553229.
DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329996.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)