·诊治分析·

1 ～ 3 岁幼儿不同程度腹泻型肠易激综合征肠道菌群的特征分析

钟亚敏，朱焰

【关键词】 肠易激综合征；肠道菌群；幼儿
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.012
【中图分类号】 R725.7 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)08-0817-05

肠易激综合征是一种好发于儿童的功能性胃肠病，以反复发作的腹痛及排便性状改变为典型表现，全球范围内发病率为 5%～ 10%，以腹泻型肠易激综合征（IBS-D）较为常见[1-2]。IBS-D 虽不会危及患儿的生命，但慢性病程可干扰患儿营养吸收，影响其生长发育 [3]。肠道微生态系统失衡与 IBS-D 的发生发展密切相关，肠道菌群紊乱可通过影响胃肠道蠕动、肠黏膜屏障损伤、免疫应答异常等多途径参与疾病进展，调节肠道菌群平衡已成为当前 IBS-D 治疗的重要研究方向[4]。已有研究证实，IBS-D 患者与健康人群的肠道菌群组成存在明显差异，表现为 IBS-D 患者有益菌丰度下降及条件致病菌过度增殖 [5]。而幼儿的肠道菌群结构与成年人不同，故分析 IBS-D 幼儿的肠道菌群的变化，有利于指导 IBS-D 临床个性化诊疗。基于此，本研究比较了 1 ～ 3 岁 IBS-D 患儿与健康幼儿的肠道菌群的差异，探讨 IBS-D 病情严重程度与肠道菌群的关系，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取湖州市第一人民医院 2024 年 3 月至 2025 年 1 月收治的 IBS-D 患儿 100 例和健康体检幼儿 50 例为研究对象，分别纳入实验组与对照组。纳入标准：（1）实验组患儿符合《罗马Ⅳ常见胃肠道症状诊断流程（第 2 版）》[6]中 IBS-D 的相关诊断标准；（2）对照组幼儿大便频率及性状正常，无胃肠道疾病；（3）年龄 1 ～ 3 周岁，性别不限。排除标准：（1）入组前 1 个月内服用益生菌、抗生素等药物者；（2）因其他原因导致的腹泻或胃肠动力障碍者；（3）合并其他严重脏器疾病者；（4）无法完成肠道菌群检测者。两组幼儿一般资料差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。本研究获得湖州市第一人民医院医学科研与临床试验伦理委员会批准，所有研究者均由法定代理人签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　IBS-D 患儿病情严重程度评估　参考《2020 年中国肠易激综合征专家共识意见》[7]对 IBS-D 患儿的病情严重程度进行评估。轻度：排便频率为 1 ～ 3 次/d，存在轻度腹痛或腹胀症状；中度：排便频率为 3 ～ 5 次/d，有明显的腹痛或腹胀症状；重度：排便频率＞ 5 次/d，持续腹胀或腹痛症状。

1.2.2　粪便样本收集与处理　于入组当日或体检日上午 7：00 － 8：00 采集新鲜粪便样本，医护人员向

表 1　两组幼儿一般资料比较

指标		实验组（n=100）	对照组（n=50）	χ^2（t）值	P 值
性别[例（%）]	男	59（59.00）	23（46.00）	2.27	＞ 0.05
	女	41（41.00）	27（54.00）		
年龄（岁）		2.1±0.4	2.1±0.5	（0.78）	＞ 0.05
既往疾病史	有	23（23.00）	9（18.00）	0.50	＞ 0.05
[例（%）]	无	77（77.00）	41（82.00）		
过敏史	有	18（18.00）	6（12.00）	0.89	＞ 0.05
[例（%）]	无	82（82.00）	44（88.00）		
近一周使用抗生素	是	7（7.00）	2（4.00）	0.13	＞ 0.05
[例（%）]	否	93（93.00）	48（96.00）		
饮食习惯	偏食	39（29.00）	13（26.00）	2.49	＞ 0.05
[例（%）]	正常饮食	61（61.00）	37（74.00）		
食用零食频次	≤1 次/周	49（49.00）	18（36.00）	4.07	＞ 0.05
[例（%）]	2 ～ 5 次/周	33（33.00）	25（50.00）		
	＞ 5 次/周	18（18.00）	7（14.00）		
食用水果频次	≤1 次/周	9（9.00）	8（16.00）	4.43	＞ 0.05
[例（%）]	2 ～ 5 次/周	18（18.00）	14（28.00）		
	＞ 5 次/周	73（73.00）	28（56.00）		

基金项目：湖州市科技局项目（2023GYB39）
作者单位：313000 浙江省湖州，湖州市第一人民医院
通信作者：钟亚敏，Email：zhongyamin_zym@163.com

幼儿家属发放配有无菌采样棒的 50 ml 无菌采样杯，指导家属采取幼儿粪便中段未接触空气的部分粪便，样本量≥10 g，−80 ℃下保存待测。

1.2.3 16S rDNA 测序 取粪便样本，采用 DNA 抽提试剂盒（QIAamp Power Fecal DNA Kit）提取样本中的 DNA。利用正向引物 347F、反向引物 806R 对样本中肠道细菌 16S rDNA 的 V3 ～ V4 区进行 PCR 扩增。采用琼脂糖凝胶电泳分析其特异性，并进行产物纯化。应用 MiSeq 测序仪（MiseqM300 型，美国 Illumina 公司）进行双端测序。

1.2.4 生物信息学分析 采用 I-sanger 线上平台（www.i-sanger.com，上海美吉生物医药）完成生物信息学分析。上机对测序所得的序列进行 PCR 产物拼接、低质量片段删减、嵌合体序列清除等操作，所得结果用于操作分类单元（OTU）的聚类分析。计算肠道菌群多样性指数，包括α多样性和β多样性，α多样性以 Chao1 指数、Ace 指数、Shannon 指数和 Simpson 指数表示；采用 unweighted unifrac 和 weighted unifrac 两种距离矩阵 PCoA 分析法进行β多样性分析。

1.3 统计方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示，两组比较行独立样本 t 检验，多组比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；相关性分析采用 Spearman 相关分析法；采用广义线性模型（GLM）分析 IBS-D 病情严重程度与α多样性、主要差异菌属的关联。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

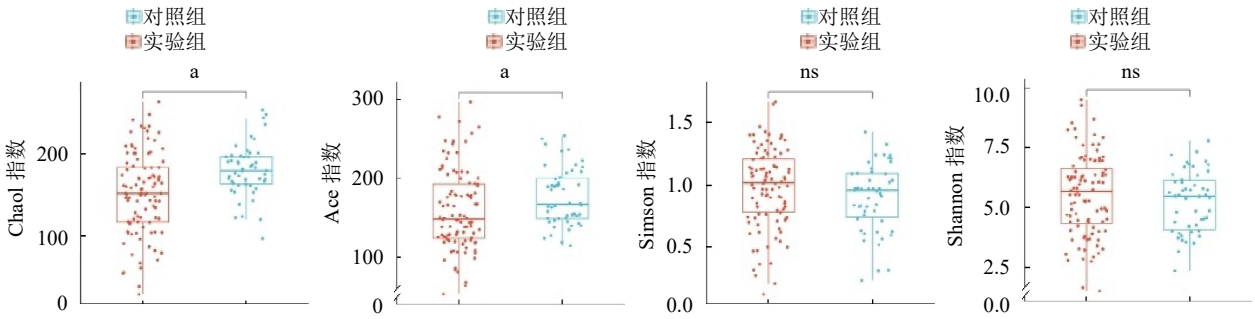
2.1 两组幼儿肠道菌群α多样性比较 实验组幼儿肠道菌群 Chao1 指数、Ace 指数均低于对照组（均 $P < 0.05$）；两组 Shannon 指数、Simpson 指数差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见图 1。

2.2 两组幼儿肠道菌群β多样性比较 两组幼儿肠道菌群β多样性差异无统计学意义（$P > 0.05$），见图 2。

2.3 两组幼儿肠道菌群的属级别差异 实验组拟杆菌属、埃希菌属、克雷伯菌属的相对丰度均高于对照组，柠檬酸杆菌属、粪球菌属、小杆菌属、瘤胃球菌属相对丰度均低于对照组（均 $P < 0.05$），见表 2。

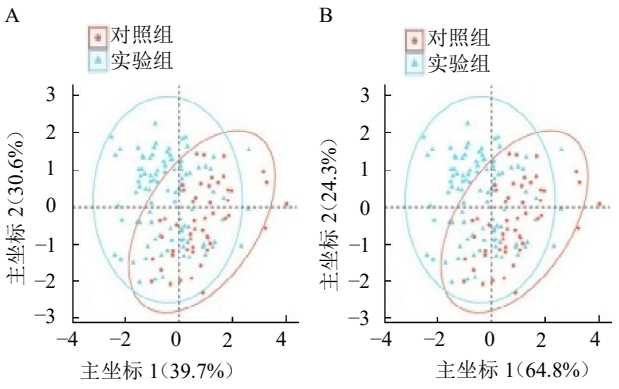
2.4 实验组不同病情严重程度幼儿一般资料比较 100 例 IBS-D 患儿中，轻度 25 例，中度 52 例，重度 23 例。不同病情严重程度幼儿一般资料差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 3。

2.5 实验组不同病情严重程度幼儿肠道菌群的属级别差异 重度、中度组的拟杆菌属、埃希菌属和普氏



注：a $P < 0.05$，ns $P > 0.05$

图 1 两组肠道菌群α多样性比较



注：A 为基于 weighted unifrac 距离矩阵的 PCoA 分析；B 为基于 unweighted unifrac 距离矩阵的 PCoA 分析

图 2 两组幼儿肠道菌群β多样性比较

表 2 两组幼儿肠道菌群属分类水平菌群相对丰度差异比较 %

肠道菌群	实验组（n=100）	对照组（n=50）	t 值	P 值
拟杆菌属	42.84±10.29	30.58±9.72	7.01	＜0.05
埃希菌属	1.71±0.51	1.09±0.32	7.85	＜0.05
克雷伯菌属	1.20±0.37	0.87±0.26	5.64	＜0.05
柠檬酸杆菌属	0.09±0.03	0.26±0.08	18.82	＜0.05
粪球菌属	0.53±0.18	1.15±0.31	15.47	＜0.05
小杆菌属	0.83±0.25	1.26±0.42	7.84	＜0.05
瘤胃球菌属	0.91±0.27	1.04±0.33	2.58	＜0.05

表 3　实验组不同病情严重程度幼儿一般资料比较　例(%)

指标		轻度(*n*=25)	中度(*n*=52)	重度(*n*=23)	χ^2(*F*)值	*P* 值
性别	男	14(56.00)	29(55.77)	16(69.57)	1.38	＞ 0.05
	女	11(44.00)	23(44.23)	7(30.43)		
年龄(岁)		2.0±0.3	2.1±0.4	2.1±0.4	(0.46)	＞ 0.05
既往疾病史	有	6(24.00)	13(25.00)	4(17.39)	2.49	＞ 0.05
	无	19(76.00)	39(75.00)	19(82.61)		
过敏史	有	5(20.00)	9(17.31)	4(17.39)	0.09	＞ 0.05
	无	20(80.00)	43(82.69)	19(82.61)		
近一周抗生素使用情况	是	1(4.00)	4(7.69)	2(8.70)	2.49	＞ 0.05
	否	24(96.00)	48(92.31)	21(91.30)		
饮食习惯	偏食	8(32.00)	25(48.08)	6(23.09)	3.93	＞ 0.05
	正常饮食	17(68.00)	27(51.92)	17(73.91)		
食用零食频次(次/周)	≤1	11(44.00)	27(51.92)	11(47.83)	1.24	＞ 0.05
	2 ～ 5	9(36.00)	15(28.85)	9(39.13)		
	＞ 5	5(20.00)	10(19.23)	3(13.04)		
食用水果频次(次/周)	≤1	1(4.00)	7(13.46)	1(4.35)	2.69	＞ 0.05
	2 ～ 5	5(20.00)	9(17.31)	4(17.39)		
	＞ 5	19(76.00)	36(69.23)	18(78.26)		

菌属相对丰度高于轻度组，重度组以上菌属相对丰度高于中度组(均 $P < 0.05$)，见表 4。

2.6　病情严重程度与主要差异菌属相对丰度的相关性　IBS-D 患儿的疾病严重程度与肠道菌群拟杆菌属、埃希菌属、普氏菌属相对丰度均呈明显正相关(均 $P < 0.05$)，见表 5。

2.7　病情严重程度与肠道菌群α多样性、主要差异菌属相对丰度差异的相关性　在不调整影响因素情况下(模型 1)，病情严重程度与 Chao1 指数、拟杆菌属、埃希菌属的相对丰度存在关联(均 $P < 0.05$)；调整了影响因素情况下（模型 2），病情严重程度与 Chao1 指数、拟杆菌属相对丰度存在关联（均 $P < 0.05$)，见表 6。

3　讨论

肠道微生态系统由定植于人体消化道内的微生物群落构成，通过协同进化机制实现肠道黏膜屏障功能维护、营养物质合成、免疫调节网络构建及病原体拮抗等重要生理功能[8]。近年研究发现，IBS-D 患者普遍存在肠道菌群多样性指数下降、优势菌属丰度降低等微生态失衡，影响肠道免疫屏障功能，增强病原体易感性，促进疾病进展[9]。

幼儿肠道微生态系统在发育成熟阶段前存在显著动态演变特征，了解 1 ～ 3 岁幼儿 IBS-D 的肠道菌群特征，将有利于 IBS-D 幼儿的个性化诊疗。本研究结果显示实验组与对照组幼儿肠道菌群的 Chao1 指数、Ace 指数均存在明显差异，但 Shannon 和 Simpson 指数无差异，提示 IBS-D 幼儿肠道菌群丰度较健康幼儿明显下降。Zhang 等 [10] 研究显示，IBS-D 患者肠道菌群的多样性减少。肠道菌群丰度降低可能削弱微生物群落的代谢功能，导致短链脂肪酸合成减少，肠道屏障的完整性被破坏，进而影响肠上皮能量供应与抗炎能力，促进 IBS-D 的发生[11]。本研究β多样性分析未发现组别的菌群差异，提示 IBS-D 幼儿与健康幼儿肠道菌群构成不存在差异。对比两组幼儿的属级别差异发现，实验组拟杆菌属、

表 4　实验组不同病情严重程度幼儿肠道菌群属分类水平菌群相对丰度差异比较　%

肠道菌群	轻度(*n*=25)	中度(*n*=52)	重度(*n*=23)	*F* 值	*P* 值
拟杆菌属	36.49±8.72	43.45±9.97^{a}	48.36±9.21^{ab}	9.57	＜ 0.05
埃希菌属	1.43±0.49	1.73±0.48^{a}	1.95±0.46^{ab}	7.23	＜ 0.05
普氏菌属	17.23±5.09	20.81±5.57^{a}	23.56±5.48^{ab}	8.25	＜ 0.05
小杆菌属	0.74±0.21	0.85±0.25	0.88±0.26	2.38	＞ 0.05
克雷伯杆菌属	1.16±0.36	1.20±0.37	1.25±0.39	0.35	＞ 0.05
粪球菌属	0.48±0.16	0.54±0.19	0.56±0.17	1.39	＞ 0.05
瘤胃球菌属	0.85±0.24	0.92±0.29	0.96±0.25	1.05	＞ 0.05

注：与轻度组比较，a$P < 0.05$；与中度组比较，b$P < 0.05$

埃希菌属、克雷伯菌属丰度较对照组明显升高，而柠檬酸杆菌属、粪球菌属有益菌丰度降低。拟杆菌属的过度增殖可能通过激活 TOLL 样受体 4/核因子-κB 信号通路加剧肠道炎症反应，而埃希菌属与克雷伯菌属的富集则可能促进细菌移位及内毒素释放，进一步破坏肠黏膜屏障[12-13]。此外，粪球菌属相对丰度的降低可能使短链脂肪酸合成减少，而短链脂肪酸是肠道菌群分解膳食纤维的产物，具有减轻肠道屏障损伤、调节免疫细胞功能的作用[14]。

本研究对比了轻、中、重度IBS-D幼儿的肠道菌群属级别差异，结果显示拟杆菌属、埃希菌属和普氏菌属是不同病情严重程度IBS-D幼儿的主要差异菌属。拟杆菌属会使胆汁酸代谢失调，激活炎症反应，削弱肠黏膜屏障功能，增加病原体的侵入风险，加剧腹泻和炎症反应，促进 IBS-D 发展[15]。肠道菌群失衡会导致定植抗力下降，肠道屏障功能被破坏，过度繁殖的埃希菌属产生大量内毒素通过受损的肠道屏障进入血液循环，激活单核巨噬细胞系统，导致肠道炎症和内脏高敏感性[16]。此外，普氏菌属参与了肠道黏液的分解过程，具有降解黏蛋白的特性，其丰度增加可能与腹胀、腹痛症状概率增高有关[17]。基于GLM模型的分析在调整混杂因素后发现，病情严重程度与Chao1 指数、拟杆菌属丰度独立相关，进一步表明肠道菌群结构紊乱是IBS-D进展的核心驱动因素之一。因此，临床实践中应重视 IBS-D 幼儿菌群多样性评估与致病菌动态监测。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

表 5 病情严重程度与主要差异菌属相对丰度的相关性

肠道菌群	病情严重程度	
	r 值	*P* 值
拟杆菌属	0.412	＜ 0.05
埃希菌属	0.352	＜ 0.05
普氏菌属	0.349	＜ 0.05

参 考 文 献

[1] 周丹,龙艳芹,段志军,等. 肠易激综合征多维度临床表现特征的多中心横断面研究[J]. 中华消化杂志,2023,43(10):683-689.
[2] 陈小龙,江米足. 代谢组学在儿童肠易激综合征诊治中的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志,2024,26(9):989-994.
[3] WAL A, WAL P, VERMA N, et al. Children and adolescents with irritable bowel syndrome: Treatment and management[J]. Curr Pediatr Rev, 2024, 20(2): 166-177.
[4] RAU S, GREGG A, YACECZKO S, et al. Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders[J]. Nutrients, 2024, 16(6): 778.
[5] 熊钦,李奕霖,姚承佼,等.腹泻型肠易激综合征常见证型粪便肠道菌群宏基因组学横断面研究[J].中医杂志,2024,65(5):503-511.
[6] KELLOW J E. 罗马Ⅳ常见胃肠道症状诊断流程(第 2 版)[M]. 北京:科学出版社,2018:103-105.
[7] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. 中华消化杂志,2020,40(12):803-818.
[8] ZHU L P, YANG X F. Gut microecological prescription: A novel approach to regulating intestinal micro-ecological balance[J]. Int J Gen Med, 2025, 18: 603-626.
[9] ZHAN K, WU H M, XU Y Y, et al. The function of the gut microbiota-bile acid-TGR5 axis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. mSystems, 2024, 9(3): e0129923.
[10] ZHANG X, JIN W W, WANG H G. Correlation between the neuroendocrine axis, microbial species, inflammatory response, and gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(35): 3985-3995.
[11] 吴皓萌,郑欢,秦书敏,等.从肠道菌群-胆汁酸代谢轴失调探讨腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚的机制[J].中华中医药杂志,2022,37(6):3123-3127.
[12] HU S X, BOURGONJE A R, GACESA R, et al. Mucosal host-microbe interactions associate with clinical phenotypes in inflammatory bowel disease[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1470.
[13] 李子伊,李淋雨,张紫园,等.葛根芩连汤联合益生菌对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及相关炎症因子的影响[J].中南药学,2024,22(1):92-100.
[14] FRASER D A, WANG X Y, LUND J, et al. A structurally engineered fatty acid, icosabutate, suppresses liver inflammation and fibrosis in NASH[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 800-811.
[15] CHEN Z H, CHEN H J, HUANG W W, et al. Bacteroides fragilis alleviates necrotizing enterocolitis through restoring bile acid

表 6 基于 GLM 模型的病情严重程度对α多样性、主要差异菌属相对丰度的影响

变量	模型 1			模型 2		
	变化值	95%*CI*	*P* 值	变化值	95%*CI*	*P* 值
Chao1	−43.28	−67.21 ～−5.33	＜ 0.05	−50.61	−82.79 ～−10.38	＜ 0.05
Ace	−30.86	−31.72 ～−8.83	＞ 0.05	−28.86	−30.69 ～−10.73	＞ 0.05
Shannon	−0.03	−0.26 ～ 0.21	＞ 0.05	0.02	−0.24 ～ 0.33	＞ 0.05
Simpson	0.01	−0.18 ～ 0.26	＞ 0.05	0.02	−0.22 ～ 0.30	＞ 0.05
拟杆菌属	8.72	2.51 ～ 15.43	＜ 0.05	10.46	1.08 ～ 20.46	＜ 0.05
埃希菌属	5.33	1.09 ～ 16.27	＜ 0.05	4.27	1.19 ～ 6.48	＞ 0.05
普氏菌属	−1.08	−2.33 ～ 1.27	＞ 0.05	−1.17	−2.46 ～ 1.33	＞ 0.05

metabolism balance using bile salt hydrolase and inhibiting FXR-NLRP3 signaling pathway[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2379566.
[16] 徐冯莲,许锐鹏,张沂,等.植物乳杆菌 RG-034 对大鼠腹泻型肠易激综合征的治疗作用[J].现代药物与临床,2024,39(4):816-825.
[17] OOSTERLINCK B, CEULEERS H, ARRAS W, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 86.

收稿日期：2025-04-06
（本文编辑：吴迪汉）

晚期肺癌胸部放疗引起中重度放射性肺炎的危险因素分析

胡丹飞，李明耀，熊华才，陆意

【关键词】 晚期肺癌；放射性肺炎；免疫检查点抑制剂治疗；炎症指标；危险因素
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.013
【中图分类号】 R734.2　**【文献标志码】** A　**【文章编号】** 1671-0800(2025)08-0821-04

放射治疗（radiotherapy，RT）是目前晚期肺癌治疗的重要手段。放射性肺炎（radiation pneumonitis，RP）是肺癌接受 RT 后常见的并发症，由射线损伤肺组织引发炎症反应所致。研究显示在 RT 或放化疗中，中重度 RP 的发生率为 10%～20%[1-2]。中重度 RP 对肺癌患者的短期和长期预后、生活质量及治疗策略均可产生不良影响。近年来免疫检查点抑制剂（ICIs）在肺癌治疗领域取得了一定的进展[3-5]，但 ICIs 治疗的引入使 RP 的研究变得更加复杂。有研究表明，ICIs 与 RT 联合使用时，可能会增加 RP 的发生率[6-7]。有研究发现[8]，RT 和 ICIs 之间的间隔＜3 个月是发生 2 级以上肺炎的独立预测危险因素。有研究发现，免疫诱导治疗后进行肺癌 RT 的患者中发生 2 级以上 RP 的概率可达到 17.5%[9]，但该研究存在异质性大、样本量小和肿瘤分期跨度大等问题。本研究探讨晚期肺癌 RT 后发生中重度 RP 的危险因素，及 RT 前 ICIs 治疗对中重度 RP 发生的影响，现报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象　回顾性选取 2022 年 9 月至 2024 年 9 月宁波市医疗中心李惠利医院收治的接受过胸部 RT 的晚期肺癌 108 例，纳入标准：（1）经影像学及病理学检查，确诊为晚期肺癌，包括非敏感基因突变的腺癌、鳞癌、小细胞癌，并接受胸部根治性或姑息性 RT；（2）RT 前有免疫治疗史的患者须无免疫相关性肺炎病史以及激素使用史；（3）RT 后随访时间超过半年，并且有完整的临床资料。剔除标准：（1）既往有肺部基础疾病，如慢性阻塞性肺病、肺结核、慢性间质性肺病等；（2）美国东部肿瘤协作组体能状态评分（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，ECOG PS）＞2 分；（3）既往接受对肺组织损伤较大的药物（如吉西他滨、博来霉素等）治疗史；（4）合并其他恶性肿瘤；（5）RT 前有肺炎或合并其他严重慢性疾病，如冠心病等。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，豁免知情同意。

1.2　临床资料收集　通过电子病历系统收集患者的临床资料，包括性别、年龄、吸烟史、ECOG PS 评分、既往化疗及 ICIs 治疗史。主要化疗方案：白蛋白结合型紫杉醇+卡铂（TP）、依托泊苷+卡铂（EP）、培美曲塞+卡铂（PC）；记录 ICIs 治疗的药物：替雷利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗及特瑞普利等。查询并记录患者 RT 前 1 周内血常规和 C 反应蛋白（CRP）检测结果。炎症指标：系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index，SII）=中性粒细胞×血小板/淋巴细胞，单核细胞与淋巴细胞比值（monocyte-to-lymphocyte ratio，MLR）=单核细胞/淋巴细胞，中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）=中性粒细胞/淋巴细胞，血小板与淋巴细胞比值（platelet-to-lymphocyte ratio，PLR）=血小板/

作者单位： 315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者： 陆意，Email：ybyb1980@zju.edu.cn