

糖皮质激素对过敏性紫癜患儿肠道菌群的影响

薛红艳¹, 易鸣², 贺改涛³, 段旭静¹, 刘璠¹, 王琳¹, 黄燕萍¹

1. 西安交通大学第一附属医院儿科, 陕西 西安 710061;

2. 陕西省泾阳县医院儿科, 陕西 咸阳 713700; 3. 陕西省人民医院儿科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨糖皮质激素(GC)对过敏性紫癜(HSP)患儿肠道菌群结构及多样性的影响。**方法** 收集2017年9月至2019年3月住院治疗的HSP患儿60例的粪便标本,根据是否使用GC治疗分为GC组30例和无GC组30例,以21例健康儿童粪便样本为对照,采用试剂盒提取法提取样本DNA并应用Illumina HiSeq平台进行高通量测序,对测序结果进行生物学信息分析及统计学处理。**结果** 基于分类操作单元(OTU)的物种丰度和多样性分析示,GC组和无GC组的OTU数、物种丰度估计参数CHA01、多样性指数Shannon显著低于对照组(P 均 <0.01),多样性指数Simpson显著高于对照组($P < 0.01$)。GC组与无GC组的OTU、物种丰度估计参数ACE、CHA01以及多样性指数Shannon、Simpson值比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。GC组、无GC组HSP患儿与健康儿童粪便菌群存在结构差异,在“科”分类学水平,GC组和无GC组以肠球菌科(42.0%、25.3%)、毛螺菌科(11.1%、13.8%)、双歧杆菌科(10.1%、15.8%)、瘤胃菌科(7.7%、9.0%)丰度较高;对照组以毛螺菌科(30.8%)、瘤胃菌科(24.6%)、拟杆菌科(14.4%)、双歧杆菌科(7.4%)有较高丰度。**结论** HSP患儿肠道菌群物种丰度及多样性低于健康儿童;GC的使用可能与HSP患儿肠道菌群的相对丰度及多样性无关。

关键词: 过敏性紫癜; 肠道菌群; 菌群物种丰度; 菌群多样性; 糖皮质激素

中图分类号: R446.5 R725.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0449-07

Glucocorticoids on intestinal flora in children with Henoch-Schonlein purpura

XUE Hong-yan*, YI Ming, HE Gai-tao, DUAN Xu-jing, LIU Jin, WANG Lin, HUANG Yan-ping

* Department of Paediatrics, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: HUANG Yan-ping, E-mail: huangyp423@126.com

Abstract: Objective To investigate the effects of glucocorticoids(GC) on the structure and diversity of intestinal flora in children with Henoch Schonlein purpura (HSP). **Methods** The stool samples of 60 HSP children from September 2017 to March 2019 were collected and divided into GC group and non-GC group according to whether the children were treated with GC or not ($n=30$, each). The stool samples of 21 healthy children were taken as the control group. DNA extraction from samples was sequenced by Illumina HiSeq high-throughput sequencing platform, and the biological information analysis and statistical processing were performed on the sequenced data. **Results** The species abundance and diversity analysis based on the operational taxonomy unit (OTU) showed that the OTU number, species abundance estimation parameter CHA01 and diversity Shannon index in GC group and non-GC group were significantly lower than those in control group($P < 0.01$), while the diversity Simpson index was significantly higher than that in control group($P < 0.01$). There were no statistical differences in OUT, species richness estimation parameter ACE, CHA01, Shannon and Simpson indexes between GC group and non-GC group (all $P > 0.05$). The structure of fecal flora in children with HSP was different from that in healthy children. At the level of "family" taxonomy, Enterococcaceae (42.0%, 25.3%), Lachnospiraceae (11.1%, 13.8%), Bifidobacteriaceae (10.1%, 15.8%), Ruminococcaceae (7.7%, 9.0%) had a higher abundance in GC group and non-GC group; while Lachnospiraceae (30.8%), Ruminococcaceae (24.6%), Bacteroidae (14.4%), and Bifidobacteriaceae (7.4%) had a higher abundance in control group. **Conclusion** The species abundance and diversity of intestinal flora in HSP children are lower than those in healthy children, and use of glucocorticoids may not be associated with the relative abundance and diversity of intestinal flora in HSP children.

Keywords: Henoch-Schonlein purpura; Intestinal flora; Flora species abundance; Flora diversity; Glucocorticoid

过敏性紫癜(Henoch Schonlein purpura, HSP),是一种以全身多器官受损为主的自身免疫性小血管炎症性疾病。临床上以对称性可触性皮肤紫癜、关节炎、腹痛或累及肾脏引起肾炎等为表现,病程常自限,大部分预后良好。7~14岁年龄儿童多发,而肾脏受累的成人HSP会更严重。HSP的发病机制及诱因不明确,具体机制可能是有遗传易感基因的个体,在诱因刺激下,激发机体产生大量IgA沉积于血管壁引起的系统性血管炎。

在人体中,单从携带基因数量而言,微生物编码基因量占99%以上,远高于体内细胞数量^[1];婴儿经过母体产道时,微生物群在肠道内已经开始定植了,到婴儿期末,形成庞大而又复杂的肠道微生物群落。越来越多证据指向多种疾病与肠道微生物群相关。研究发现药物治疗溃疡性结肠炎患者,肠道菌群组发生变化^[2];评估肠道菌群的微生物特征,可能会成为预测药物治疗炎症性肠病效果的方法^[3];Wu等^[4]研究发现糖皮质激素(glucocorticoid, GC)的使用显著降低大鼠肠道中微生物群的丰度和多样性。GC在治疗HSP方面,疗效显著,尤其肾病型HSP患者,更是需要诱导治疗、维持治疗,治疗周期比较长。而关于GC治疗与否对HSP患儿肠道菌群影响的研究甚少,两者之间的关系及影响机制尚不明确。本研究采用高通量测序技术,分析比较不同样本肠道菌群的差异,探讨GC治疗与HSP患儿肠道菌群结构和多样性的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年9月至2019年3月于西安交通大学第一附属医院儿科住院部治疗的HSP患儿60例,HSP符合第8版《诸福棠实用儿科学》中的诊断标准^[5]。HSP纳入标准:(1)初发病例;(2)发病前2周内未接受过GC、抗生素、微生态制剂治疗;(3)年龄3~14岁;(4)监护人知情同意。排除标准:(1)复发病例;(2)其他免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿性疾病;(3)合并消化系统疾病者,如急性胃肠炎、腹泻病等。对照组选自同期医院附近幼儿园及小学健康儿童21例的粪便标本。纳入标准:(1)排除既往HSP或其他自身免疫性疾病史;(2)年龄3~14岁;(3)4周内无哮喘、荨麻疹等过敏疾病史,近1个月无GC、抗生素、微生态制剂使用史。入选的HSP患儿及健康儿童家属均知情同意,研究方案报送医院伦理委员会讨论后批准。

1.2 HSP患儿分组 (1)根据采集患儿粪便标本时

的GC治疗情况,将入选患儿分为GC组30例(采样时已经接受GC治疗3~7d)和无GC组30例(采样时未接受GC治疗)。GC使用指征参考2014版《儿童过敏性紫癜诊疗指南解读》中建议^[6]:①有严重胃肠道症状,如持续性腹痛或消化道出血;②表现为急性肾性肾炎或肾病综合征者;③多关节受累的关节炎者。(2)两组HSP患儿在治疗第4天晨起空腹抽取3ml外周静脉血送免疫指标检测,共采集55例,GC组26例,无GC组29例。(3)无GC组使用复方甘草酸苷、维生素C、地氯雷他定、孟鲁司特常规治疗;GC组除常规治疗外,加用GC治疗。

1.3 粪便样本采集 嘱咐患儿排便时避免混入尿液,用一次性无菌棉签剥开新鲜粪便外层,更换棉签,留取内层粪便标本约2g,立即置于2mlPE管中放入-80℃低温冰箱冻存待测。

1.4 仪器与试剂 DNA提取试剂盒(MN NucleoSpin 96 Soi),纯化试剂盒(OMEGA DNA),胶回收试剂盒(Monarch DNA),PCR酶:KOD FX Neo(TOYOBO),Phusion(NEB),真空泵(杭州米欧仪器有限公司,型号ZK-26/100),酶标仪(Gene Company Limited基因有限公司,型号SynergyHTX),高速离心机(EPPENDORF,型号Legend Micro),振荡器(SI,型号G560E),微型离心机(TIANGEN,型号1795),96wellPCR仪(AB,型号9902),24孔离心机(EPPENDORF,型号5424EQ766751)。

1.5 免疫指标检测 采用流式细胞仪和全自动生化分析仪进行免疫球蛋白及T淋巴细胞检测(西安交通大学第一附属医院检验科全程操作完成)。

1.6 DNA提取、扩增、高通量测序 将粪便样本在干冰条件下送往百迈客生物科技(北京)进行DNA提取、扩增,并采用Illumina HiSeq平台进行高通量测序及后续数据分析。首先使用试剂盒提取细菌基因组DNA,通过PCR扩增16S rRNA V3+V4区,过程中通用引物采用338F(ACT CCT ACG GGA GGC AGC AG)和806R(GGA CTA CHV GGG TWT CTA AT)^[7],最后建库测序及数据分析。

1.7 统计学方法 利用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。计量资料满足正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布用中位数(第25百分位数,第75百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较用 t 检验或Mann-Whitney U 检验;三组间采用方差分析及两两比较的LSD- t 检验或Tamhane's T_2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.8 生物信息测序质量及控制 81个样品测序共

获得 6 491 921 对 Reads,经优化过滤后共产生 Clean tags 5 176 191 条,最少的样品产生 24 984 条,平均产生 63 904 条。随测序深度的增加 Shannon 指数曲线趋向于平坦,表明每个样本测序覆盖度较好,能够反映各组微生物信息,结果见图 1。

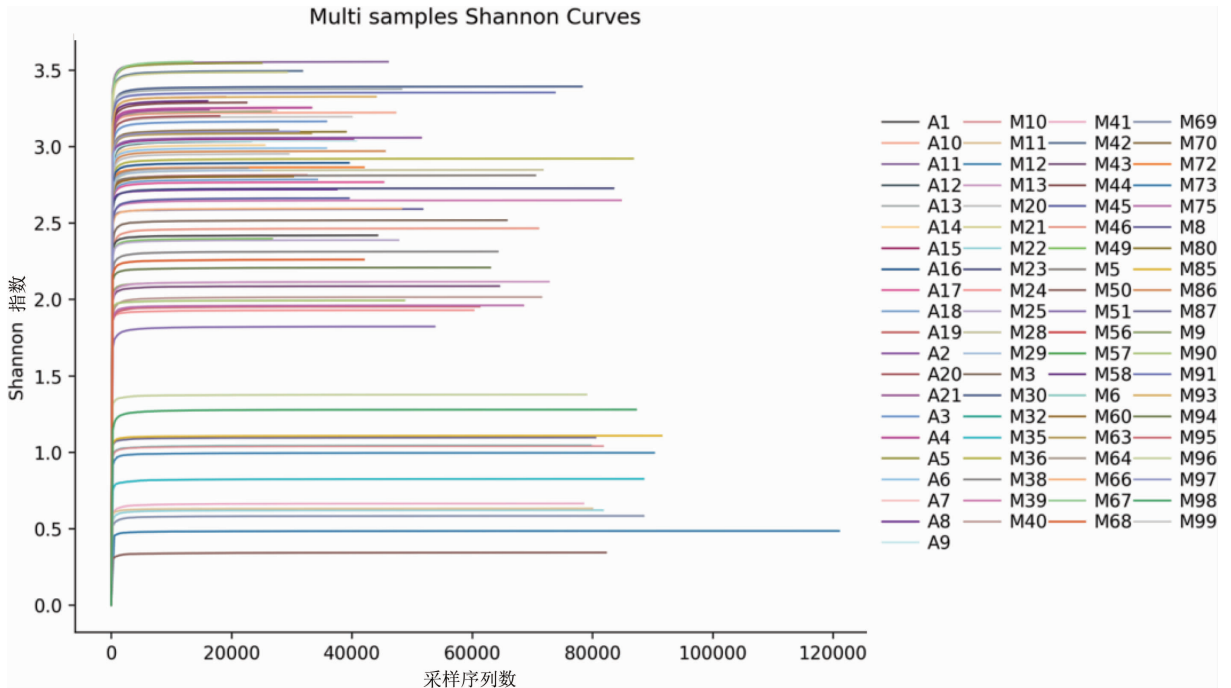
2 结果

2.1 一般临床资料 共入选 HSP 患儿 60 例。GC 组 30 例,男 13 例,女 17 例;年龄(8.03 ± 2.06)岁;住院期间均静脉使用氢化泼尼松,每日总量按 1 ~ 2 mg/kg分两次静脉滴注;住院天数(9.00 ± 3.10) d;5 例皮肤紫癜面积大和(或)皮疹有反复,4 例伴有少量消化道出血,1 例伴有大量蛋白尿达到肾病型紫癜性肾炎标准,后期需要环磷酰胺冲击治疗。无 GC 组 30 例,男 19 例,女 11 例;年龄(8.33 ± 2.71)岁;住院天数(7.10 ± 2.60) d;7 例皮疹有反复和(或)皮疹面积大,经治疗好转后均出院。对照组儿童 21 例,男 14 例,女 7 例;年龄(7.23 ± 2.10)岁。三组对象年龄用方差分析检验差异无统计学意义($F = 1.40, P = 0.25$)。

2.2 两组 HSP 患儿免疫学指标比较 GC 组患儿血清 IgA 水平低于无 GC 组($P < 0.01$);两组外周血中 IgG、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.3 三组粪便菌群比较

2.3.1 基于分类操作单元(OTU)的物种丰度及 α 多样性指数分析 分析物种丰度估计参数(ACE 值、CHAO1 值)和多样性指数(Shannon 指数、Simpson 指数)。OTU 指相似度 $> 97\%$ 的一类序列的统称,具体方法是将测序产生的序列和细菌分类学数据库中供参考的 OTUs 序列进行对比,筛选出满足上述条件的序列。根据三个组组间重叠的 OTUs 情况做出 Venn 图,见图 2,从交叠 Venn 图中可知三组样品中共有 OTU 273 个,GC 组($n = 30$) OUT 数:273(共有) + 24(与其他两组共有) + 5(独有) = 302;无 GC 组($n = 30$) OUT 数:273(共有) + 27(与其他两组共有) + 1(独有) = 301;对照组($n = 21$) OUT 数:273(共有) + 11(与其他两组共有) + 1(独有) = 285。说明 GC 组、无 GC 组与对照组间粪便样本 OTU 存在差异。GC 组、无 GC 组 OTU 分类、数目更接近,对照组 OTU



注:横坐标为从某个样品中随机抽取的测序条数,纵坐标为 Shannon 指数;每条曲线代表一个样品,用不同颜色代表。

图 1 81 个样品 Shannon 指数曲线

表 1 GC 组与无 GC 组 HSP 患儿免疫球蛋白及 T 细胞亚群比较

免疫指标	GC 组($n = 26$)	无 GC 组($n = 29$)	t/Z 值	P 值
IgA(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.99 ± 0.54	2.47 ± 0.68	2.83	0.007
IgG(g/L, $\bar{x} \pm s$)	10.17 ± 3.07	11.06 ± 2.52	1.20	0.236
CD4 ⁺ [个/μl, $M(P_{25}, P_{75})$]	522(263, 852)	637(561, 912)	1.22	0.220
CD8 ⁺ [个/μl, $M(P_{25}, P_{75})$]	436(235, 647)	455(359, 614)	0.96	0.340
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.35(0.98, 1.81)	1.35(1.07, 1.60)	0.15	0.880

数最少。

OTU、ACE、CHAO1 值与菌群物种丰度成正比,其数值越大,群落丰度越高。Simpson 值、Shannon 值反映菌群多样性,Simpson 数值越小或 Shannon 数值越大,说明群落多样性越高;81 个样品的测序覆盖率 Coverage 值均 > 0.99,说明测序覆盖率高,数据较可靠。通过单因素方差分析及进一步两两比较发现,对照组 OTU 数、CHAO1 值显著高于 GC 组、无 GC 组 (P 均 < 0.01),三组 ACE 值比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。对照组 Shannon 值显著高于 GC 组和无 GC 组,而 Simpson 值显著低于 GC 组和 GC 组,差异均有统计学意义 (P < 0.01);GC 组与无 GC 组的 OTU、ACE、CHAO1 值、Shannon 值、Simpson 值差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3.2 结构差异分析 门、科水平物种分布见图 3。为使视图效果最佳,“门”水平显示丰度水平前 10 的物种,“科”水平显示丰度水平前 15 的物种。在“门”水平,三组均以厚壁菌门 (70.5%、61.1%、71.6%)、放线菌门 (14.0%、19.5%、8.2%)、拟杆菌门 (7.9%、7.2%、16.1%)、变形菌门 (5.3%、9.2%、2.7%) 为主要优势菌群。在“科”水平,GC 组、无 GC 组以肠球菌科 (42.0%、25.3%)、毛螺菌科 (11.1%、13.8%)、双歧杆菌科 (10.1%、15.8%)、瘤胃菌科 (7.7%、9.0%) 丰度较高;对照组以毛螺菌科 (30.8%)、瘤胃菌科 (24.6%)、拟杆菌科 (14.4%)、双歧杆菌科 (7.4%) 有较高丰度。

2.4 16S 功能基因预测分析 通过 PICRUST 软件对比测序获得的物种组成信息推测出样本中的功能基因组成,从而分析不同样本或分组在功能上的差

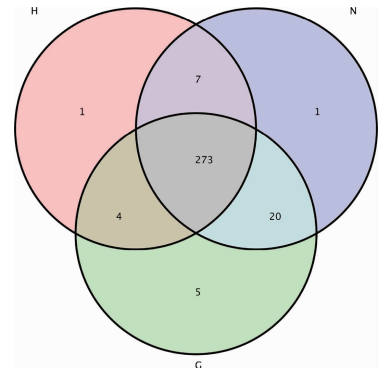
异^[8]。首先使产生的 OTU-table 标准化,然后获得与 OTU 相对应的京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 数据库家族信息,根据 OTU 丰度计算出相对应 KEGG 每个不同功能类别的丰度。在属水平对不同组间的物种丰度使用 STAMP 对不同组间进行两两比较的 LSD-t 检验,检验水准同 1.7 节。

KEGG 功能预测:KEGG 代谢途径的差异分析,可以观测不同分组的微生物群落的功能基因在代谢途径上的差异和变化。GC 组与无 GC 组在 KEGG 代

表 2 三组粪便菌群的物种丰度及多样性比较 (x̄ ± s)

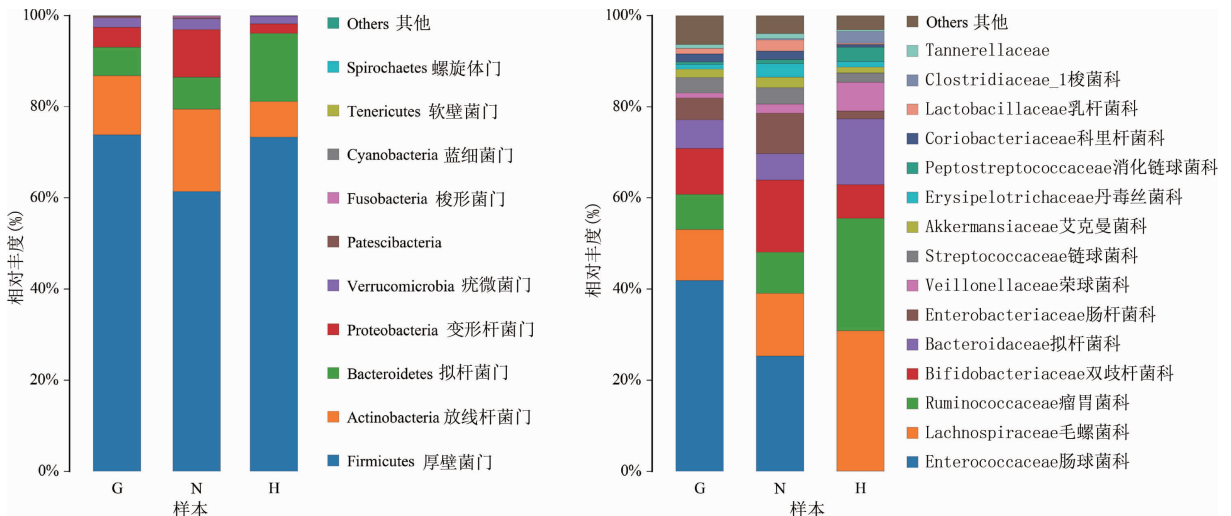
指标	对照组 (n=21)	GC 组 (n=30)	无 GC 组 (n=30)	F 值	P 值
OTU	166.00 ± 9.00 ^{ab}	133.00 ± 21.00	141.00 ± 25.00	12.20	<0.01
ACE	199.80 ± 27.70	178.30 ± 33.70	180.30 ± 29.70	2.70	0.08
CHAO1	202.70 ± 33.20 ^{ab}	171.00 ± 25.40	173.30 ± 25.20	7.10	<0.01
Simpson	0.09 ± 0.02 ^{ab}	0.44 ± 0.29	0.26 ± 0.17	13.90	<0.01
Shannon	3.18 ± 0.20 ^{ab}	1.65 ± 0.90	2.10 ± 0.59	26.10	<0.01

注:与 GC 组比较,^aP < 0.01;与 GC 组比,^bP < 0.01。



注:G (绿色)代表 GC 组,N (紫色)代表无 GC 组,H (粉色)代表对照组,多个颜色图形之间交叠部分数字为多个组间共有 OTU 个数,非交叠部分为各组特有 OTU 个数。

图 2 三组粪便菌群 OTU 交叠 Venn 图



注:A 为门水平分布;B 为科水平分布;G 代表 GC 组,N 代表无 GC 组,H 代表对照组,一种色代表一个物种,色块长度表示物种所占相对丰度比例。

图 3 三组粪便样本物种门水平和科水平分布柱状图

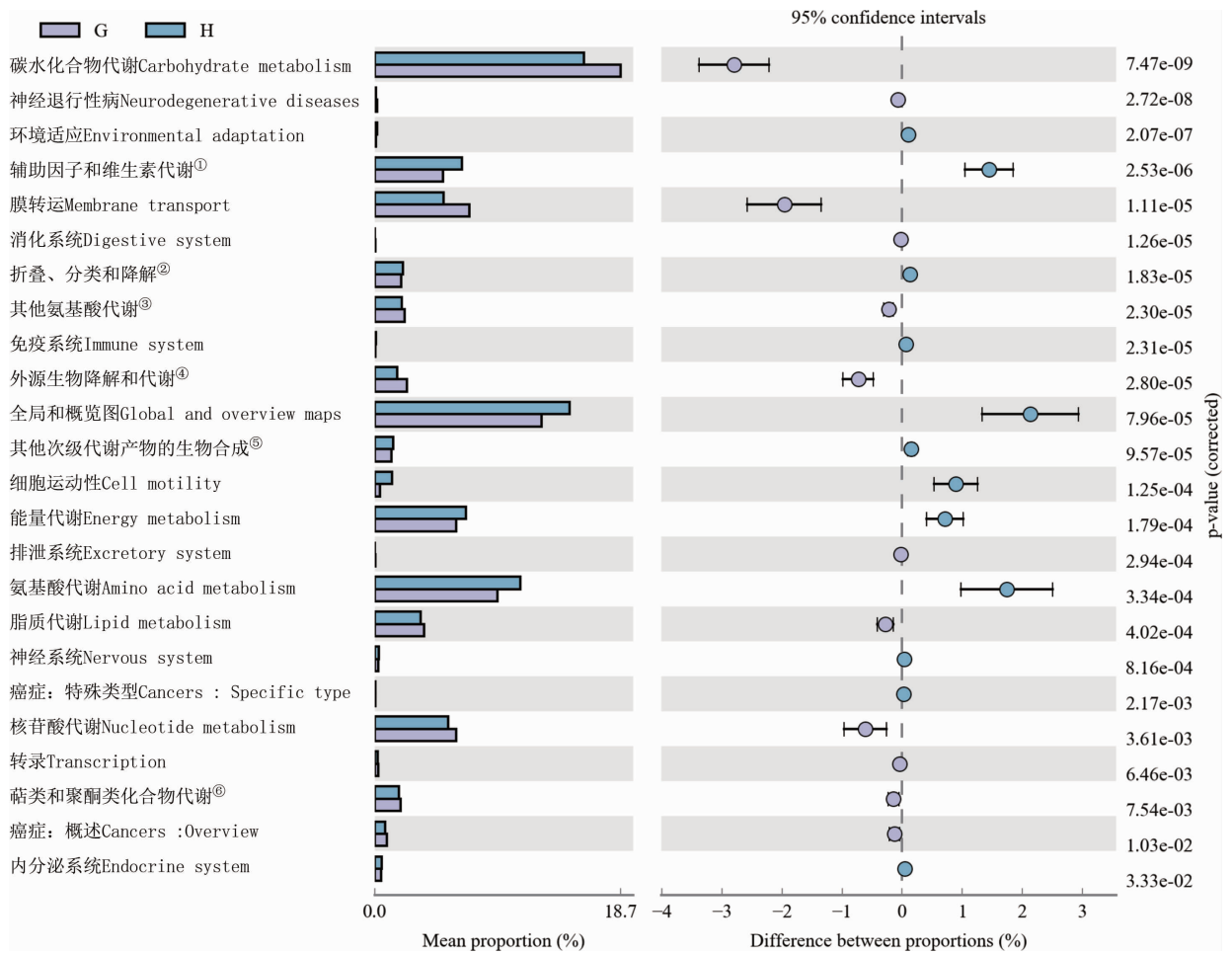


图4 GC组与对照组组间KEGG代谢途径差异分析图

注:G 浅紫色(n=30)代表GC组,H 浅蓝色(n=21)代表对照组;左图表示两组样品不同功能所占丰度比例,中间表示95%CI内功能丰度的差异比例,右边为P值;①Metabolism of cofactors and vitamins;②Folding, sorting and degradation;③Metabolism of other amino acids;④Xenobiotics biodegradation and metabolism;⑤Biosynthesis of other secondary metabolites;⑥Metabolism of terpenoids and polyketides。

谢途径则差异无统计学意义。图4可见,GC组与对照组在KEGG多个功能区域的代谢途径上差异有统计学意义,比较有意义的是在糖代谢、氨基酸代谢、脂类代谢、能量代谢、核苷酸代谢、辅酶和维生素代谢途径上均有显著差异。这表明在很广泛的范围内这些组的代谢彼此不同。

3 讨论

肠道微生物群种类繁多,达到500~1000万种,编码的基因量巨大,是细胞数的100多倍^[9],与人体生理机能错综复杂地联系在一起,是宿主代谢和免疫的高效调节剂。越来越多的证据表明,食物过敏的发生率与肠道菌群的组成和功能有关。已经证明短链脂肪酸是肠道微生物对不溶性纤维发酵的最终产物,可以赋予食物过敏保护作用^[10]。HSP本质上是一种免疫性疾病,肠道菌群的结构和多样性变化可能与HSP发病有关,并且发挥至关重要的作用。本研究结果显示,HSP患儿肠道菌群的物种丰度及菌群多

样性显著低于健康儿童,进一步证实HSP患儿肠道菌群紊乱,而GC的静脉使用没有改变HSP患儿肠道菌群多样性和物种丰度。研究还发现GC治疗后HSP患儿血清中IgA水平显著降低,与近年研究结果一致^[11-12],IgA是参与免疫调节的重要组成成分,猜测GC可通过降低患儿IgA水平,使免疫紊乱状态得以改善,来缓解患儿临床症状。

在“门”水平,厚壁菌门在无GC组比例下降,厚壁菌门为占比最大菌门,在维持肠道营养代谢及免疫功能方面起重要作用。著名美国细菌学家杰弗里·戈登发现厚壁菌门与肥胖有关,最新一项研究发现肥胖儿童体内肠道菌群中厚壁菌门含量更高而双歧杆菌属含量更少^[13]。本研究GC组、无GC组放线菌门、变形菌门比例均高于健康对照组,而拟杆菌门均低于对照组,无GC组放线菌门、变形菌门占比最高;变形菌门属革兰阴性杆菌,其丰度增高可作为肠道菌群紊乱的标志^[14],变形菌门在克罗恩病患者肠道菌群中显著增加^[15]。在“科”水平,本研究三组粪便标

本肠道菌群差异显著,肠球菌科在 GC 组、无 GC 组比对照组显著增多,GC 组比例最高;肠球菌属是人体肠道正常栖住菌,正常情况下不致病,病理条件下异常增多可引起感染,如尿路感染、盆腔感染等;一项国外研究发现过敏性湿疹患儿粪便中肠球菌高于健康儿童^[16]。本研究健康组儿童毛螺菌科、瘤胃菌科、拟杆菌科物种丰度高于 GC 组和无 GC 组;毛螺菌属参与多种碳水化合物的代谢,是人体潜在的有益菌。张琳倩等^[17]研究发现腹型 HSP 患儿恢复期瘤胃球菌属丰度升高,提示瘤胃菌属可能在 HSP 患儿免疫调节中起积极作用。综上所述,HSP 患儿肠道菌群在门、科水平的结构分布上失衡。肠球菌科在 GC 组异常增多,可能与 GC 使用有关,GC 可能进一步促进条件致病菌过度生长,加重 HSP 患儿肠道菌群在结构比例上的失衡。

本研究还发现 HSP 患儿与健康儿童粪便菌群在代谢途径上差异有统计学意义,值得关注的是,氨基酸、脂类、糖代谢及能量代谢的差异是否与 HSP 发病有关联,存在什么关联? 此方面研究甚少。肠道微生物拥有大量消化酶类,它们参与氨基酸、脂类分解代谢,如赖氨酸、组氨酸、蛋氨酸分解代谢等,可产生尸胺碱、组胺、甲硫醇等代谢产物^[18],对机体有正面或负面的影响^[19]。后续研究可着重从代谢与肠道免疫相关基因之间的联系来明确 HSP 的发病机理。

综上所述,HSP 患儿肠道菌群多样性及结构比例失调,这种变化打破了肠道微生态平衡,一方面降低了肠道免疫功能,另一方面导致肠道内一些特定菌群毛螺菌科、瘤胃菌科减少和肠球菌增多,使参与代谢的消化酶类受到影响,从而改变了 HSP 患儿代谢途径。猜测 HSP 患儿代谢途径的改变及肠道免疫功能的降低与其发病机制相关,HSP 患儿肠道菌群通过改变代谢功能来适应病理环境变化。有研究发现益生菌可以改善结肠癌患者的肠黏膜屏障^[20],给过敏性鼻炎患者治疗的同时添加益生菌,可改善其生活质量^[21]。王慧^[22]研究发现微生态制剂可减轻腹型 HSP 患儿皮疹、腹痛临床症状,因此,益生菌可以通过调理肠道菌群,使机体向有益的方向发展,恢复肠道微生态平衡,但是益生菌的抗过敏作用以及肠道菌群与免疫系统间相互作用的机制仍然未知。对于 HSP 患儿,可以尝试将添加益生菌作为一种辅助治疗手段,以缩短 HSP 患儿病程或减少后期复发。

本研究可为 HSP 与肠道菌群发病机制的深入研究、为肠道菌群与代谢及免疫功能相关基因方面的研究提供理论参考,但研究病例数较少,由于条件限制,

未考虑到病例分型及疾病严重程度,标本采用的是粪便。研究发现结肠可能是研究肠道微生物组变化最敏感的肠道肠段^[23],因此在临床科学研究中,应结合实际情况,尽可能采集结肠黏膜标本才能更真实反映肠道微生物群的组成。

参考文献

- [1] Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 179-194.
- [2] Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, et al. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 142(1): 23-32.
- [3] Shaw KA, Bertha M, Hofmekler T, et al. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 75.
- [4] Wu T, Yang LN, Jiang JG, et al. Chronic glucocorticoid treatment induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 173-182.
- [5] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 褚福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 773-775.
- [6] 黎书, 王峥. 儿童过敏性紫癜诊疗指南解读[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2014, 10(6): 29-32.
- [7] Munyaka PM, Eissa N, Bernstein CN, et al. Antepartum antibiotic treatment increases offspring susceptibility to experimental colitis: a role of the gut microbiota [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142536.
- [8] Parks DH, Tyson GW, Hugenholtz P, et al. STAMP: statistical analysis of taxonomic and functional profiles[J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(21): 3123-3124.
- [9] West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(1): 43-53.
- [10] Shu SG, Yuen AWT, Woo E, et al. Microbiota and food allergy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(1): 83-97.
- [11] 宋建伟. 甲基强的松冲击疗法对过敏性紫癜患儿血清免疫学指标的影响[J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, 15(2): 25-26.
- [12] 林林东, 王晓冬, 龚娅. 过敏性紫癜患儿免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群水平与疾病严重程度的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(13): 1651-1653.
- [13] Da Silva CC, Monteil MA, Davis EM. Overweight and obesity in children are associated with an abundance of firmicutes and reduction of bifidobacterium in their gastrointestinal microbiota[J]. *Child Obes*, 2020, 16(3): 204-210.
- [14] Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota[J]. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(9): 496-503.

参考文献

- [1] Dey S, Kumar JK, Shukla D, et al. Neurological, neuropsychological, and functional outcome after good grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurol India*, 2018, 66(6): 1713-1717.
- [2] 罗孝全, 唐辉, 李承科, 等. 盐酸法舒地尔联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛的效果[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(8): 76-79.
- [3] Linzey JR, Williamson C, Rajajee V, et al. Twenty-four-hour emergency intervention versus early intervention in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(5): 1297-1303.
- [4] Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG, et al. Analysis of saccular aneurysms in the barrow ruptured aneurysm trial[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(1): 120-125.
- [5] Zheng JF, Xu R, Liu GJ, et al. Effect of premonitory hypertension control on outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir*, 2018, 160(12): 2401-2407.
- [6] Menon B, Ramalingam K, Krishna V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke[J]. *Ann Neurosci*, 2018, 25(4): 187-190.
- [7] Lai PMR, Du R. Association between S100B levels and long-term outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and pooled analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151853.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 1006-1021.
- [9] 杨华, 张爱华, 何强华, 等. NLR 值对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者近期预后的评估价值[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(1): 55-58.
- [10] McDowell MM, Zhao Y, Kellner CP, et al. Demographic and clinical predictors of multiple intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(4): 961-968.
- [11] Mejdoubi M, Schertz M, Zanolta S, et al. Transoceanic management and treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a 10-year experience[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 127-132.
- [12] 孙锴, 王焱, 王大同, 等. Lp-PLA2, Hcy 表达水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(12): 1519-1523.
- [13] Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Deutsches Arzteblatt Int*, 2017, 114(13): 226-236.
- [14] Kogan M, Morr S, Siddiqui AH. Serial magnetic resonance imaging findings in subarachnoid hemorrhage due to an initially angiographically occult type II spinal aneurysm: case report[J]. *Acta Bio-Med*, 2017, 88(1): 74-78.
- [15] Aytac Ates H, Yüçetaş U, Erkan EK, et al. The predictive value of ischemia-modified albumin in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Urol Int*, 2019, 103(4): 473-481.
- [16] 陈华轩, 云德波, 邓学云, 等. 缺血修饰白蛋白评估动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者迟发性脑缺血研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(6): 597-599.
- [17] Chaudhry SR, Hafez A, Rezaei Jahromi B, et al. Role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2035.
- [18] Balança B, Ritzenthaler T, Gobert F, et al. Significance and diagnostic accuracy of early S100B serum concentration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): E1746.
- 收稿日期: 2020-06-24 修回日期: 2020-08-02 编辑: 石嘉莹
-
- (上接第 454 页)
- [15] Vester-Andersen MK, Mirsepasi-Lauridsen HC, Prosberg MV, et al. Increased abundance of proteobacteria in aggressive Crohn's disease seven years after diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13473.
- [16] Wang HP, Li YH, Feng X, et al. Dysfunctional gut microbiota and relative co-abundance network in infantile eczema[J]. *Gut Pathog*, 2016, 8(1): 1-6.
- [17] 张琳倩, 李小兵, 包云光. 腹型过敏性紫癜患儿急性期与恢复期肠道菌群变化的分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(2): 146-150, 155.
- [18] Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 91.
- [19] 周长帅, 郝斌. 肠道菌群与中枢神经系统发育及免疫相关研究进展[J]. *中国热带医学*, 2020, 20(4): 385-389.
- [20] 王燕, 贡丽雅, 王凤姣, 等. 益生菌联合肠内营养对结肠癌患者肠黏膜屏障功能及炎症反应的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(14): 101-103.
- [21] Jalali MM, Soleimani R, Alavi Foumani A, et al. Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: a randomized crossover clinical trial[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(8): 1744-1750.
- [22] 王慧. 微生态制剂在儿童腹型过敏性紫癜中的应用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [23] Andreassen M, Rudi K, Angell IL, et al. Allergen immunization induces major changes in microbiota composition and short-chain fatty acid production in different gut segments in a mouse model of lupine food allergy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 177(4): 312-323.
- 收稿日期: 2020-07-01 修回日期: 2020-08-12 编辑: 石嘉莹