

· 临床论著 ·

血清炎症指标及 25 羟维生素 D 水平与营养不良儿童肠道菌群的相关性

郑金炉, 王晶晶, 李海青, 陈向坚
宁德师范学院附属宁德市医院儿科, 福建 宁德 352100

摘要: **目的** 探讨营养不良儿童肠道菌群的状况及其与血清中炎症细胞因子、25 羟维生素 D [25(OH)D] 水平之间的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 8 月在宁德市医院就诊的 126 例营养不良儿童作为研究组, 另选取同期在同院行健康体检的儿童 133 例作为对照组。收集所有研究对象的临床资料; 采用菌群形成单位 (CFU) 计数法统计两组对象粪便中肠球菌、大肠杆菌、乳酸菌和双歧杆菌菌落总数的对数值; 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 及 25(OH)D 水平; 以 Pearson 相关分析法分析 CRP、IL-6、TNF- α 、25(OH)D 与肠道菌群的相关性。**结果** 研究组身体质量指数低于对照组, 有消化道病史比例高于对照组 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 研究组肠球菌、大肠杆菌菌落数较高, 双歧杆菌、乳酸杆菌菌落数较低, TNF- α 、CRP、IL-6 水平较高, 血清 25(OH)D 水平较低 ($P < 0.05$)。Pearson 分析结果显示营养不良儿童的大肠杆菌、肠球菌分别与 TNF- α 、CRP、IL-6 水平呈正相关, 与 25(OH)D 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。双歧杆菌、乳酸杆菌分别与 TNF- α 、CRP、IL-6 呈负相关, 与 25(OH)D 呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 CRP、IL-6、TNF- α 、25(OH)D 水平与营养不良儿童的肠球菌、大肠杆菌、乳酸菌和双歧杆菌菌群失衡密切相关。

关键词: 营养不良儿童; 肠道菌群; 血清 25 羟维生素 D; 肠球菌; 大肠杆菌; 乳酸菌; 双歧杆菌

中图分类号: R723.13 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2025)05-0763-04

Correlation of gut microbiota with serum inflammatory index and 25-hydroxy vitamin D level in malnourished children

ZHENG Jinlu, WANG Jingjing, LI Haiqing, CHEN Xiangjian

Department of Pediatrics, Ningde Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde, Fujian 352100, China

Corresponding author: CHEN Xiangjian, E-mail: tishu5917@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the status of intestinal flora in malnourished children and its relationship with serum inflammatory cytokines and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels. **Methods** A total of 126 malnourished children admitted to Ningde Affiliated Hospital from January 2022 to August 2023 were selected as the study group. Additionally, 133 healthy children undergoing check-ups at the same hospital during the same period were selected as the control group. The clinical data of all study subjects were collected. Colony forming unit (CFU) counting method was used to count the total number of *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium* in the feces of the research subjects, and their logarithmic value were recorded. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and 25(OH)D. Pearson correlation analysis was employed to analyze the correlation between CRP, IL-6, TNF- α , 25(OH)D, and gut microbiota. **Results** Children in the study group had lower body mass index (BMI) and a higher incidence of gastrointestinal diseases compared to the control group ($P < 0.05$). Compared to the control group, the study group showed higher counts of *Clostridium* and *Escherichia coli*, lower counts of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, higher levels of TNF- α , CRP, IL-6, and significantly lower serum 25(OH)D levels ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis

indicated that *Escherichia coli* and *Clostridium* in malnourished children were positively correlated with TNF- α , CRP, IL-6 levels, and negatively correlated with 25(OH)D levels, respectively ($P < 0.05$). *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* were negatively correlated with TNF- α , CRP, IL-6 levels, and positively correlated with 25(OH)D levels, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** CRP, IL-6, TNF- α , and serum 25(OH)D levels are closely associated with *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in malnourished children.

Keywords: Malnourished children; Gut microbiota; Serum 25-hydroxy vitamin D; *Clostridium*; *Escherichia coli*; *Bifidobacterium*; *Lactobacillus*

肠道菌群是人体内最大的微生物群落,与人体的营养、代谢、免疫、神经等密切相关^[1]。肠道菌群的发育和成熟受到多种因素的影响,其中营养状况尤为关键。营养不良是指人体摄入的能量和/或营养与所需不平衡,导致身体的生理功能受损,甚至是疾病的发生^[2]。营养不良影响着各个年龄段和地区的人群,特别是妇女、儿童和青少年^[3]。营养不良的儿童不仅会在身高、体重的增长上落后,在大脑发育和认知能力发展方面也会相对迟缓^[4]。研究表明,肠道菌群在营养不良的发生、发展和干预中起着重要的作用^[5]。营养不良会导致肠道菌群的失衡,而这种失衡也会影响营养物质的吸收和利用,二者相互影响,相互加剧,形成一个复杂的肠道—营养—免疫的网络。炎症因子可以调节免疫细胞的活化、增殖、分化和迁移,以及炎症部位的血管通透性和血流动力学^[6]。25 羟维生素 D [25(OH)D] 是维生素 D 的前体,它既可以从食物中摄取,也可以在皮肤中由紫外线照射合成^[7],它可以调节钙和磷的吸收,维持骨骼、肌肉、免疫系统和皮肤的健康^[8]。本研究通过检测营养不良儿童血清炎症指标、血清 25(OH)D 水平,探究二者与肠道菌群的相关性,以期营养不良儿童的肠道菌群的修复和营养状况的改善提供参考和借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 1 月至 2023 年 8 月在宁德师范学院附属宁德市医院就诊的 126 例营养不良儿童作为研究组,女性 42 例,男性 84 例,年龄(9.69 ± 2.52)岁。纳入标准:(1)符合儿科营养不良评估筛查工具的诊断标准^[9];(2)年龄 < 18 岁;(3)无其他严重的代谢性疾病;(4)无免疫缺陷性疾病。排除标准:(1)有急性感染病症;(2)脑部存在外伤;(3)有严重精神疾病;(4)无法测量体重和身高。另选取同时期在本院儿科进行健康检查的儿童 133 例作为对照组,男性 92 例,女性 41 例,年龄(10.06 ± 3.11)岁。本研究经医学伦理委员会批准(KYLL-2023-067)。所有研究对象及其家属均同意并自愿参与。

1.2 资料收集 收集所有研究对象的临床资料,主要包括年龄、性别、身体质量指数(BMI)、心血管疾病史、呼吸道疾病史、消化道疾病史。

1.3 肠道菌群培养及计数 采集两组的新鲜粪便样本,进行培养和菌落计数,主要计数菌落为肠球菌、大肠杆菌、乳酸菌和双歧杆菌。菌落计数结果以每克粪便中形成的菌落总数的对数形式表示($\lg$ CFU/g)。

1.4 检测血清炎症指标与血清 25(OH)D 水平 抽取两组对象的空腹静脉血,分离血清,保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法对血清样本中 25(OH)D 水平、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)进行检测。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,进行独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析法分析 25(OH)D、TNF- α 、CRP、IL-6 与肠道菌群的相关性。

2 结果

2.1 两组儿童临床资料比较 两组儿童的年龄、性别、心血管疾病史、呼吸道疾病史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组儿童 BMI 低于对照组,有消化道病史占比高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组儿童肠道菌群比较 研究组儿童的大肠杆菌、肠球菌菌落数高于对照组,双歧杆菌、乳酸杆菌菌落数低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组儿童血清炎症指标与血清 25(OH)D 水平比较 研究组儿童 CRP、IL-6、TNF- α 水平高于对照组,血清 25(OH)D 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 营养不良儿童肠道菌群与血清炎症指标、血清 25(OH)D 水平的相关性 营养不良儿童的大肠杆菌、肠球菌与 CRP、IL-6、TNF- α 炎症因子水平分别呈正相关($P < 0.05$),与 25(OH)D 表达水平呈负相关($P < 0.05$);双歧杆菌、乳酸杆菌与 TNF- α 、CRP、IL-6 炎症因子水平分别呈负相关($P < 0.05$),与 25(OH)D 表达水平分别呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表1 两组儿童临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(男/女,例)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	心血管疾病史(例)	呼吸道疾病史(例)	消化道疾病史(例)
对照组	133	10.06±3.11	92/41	17.45±2.46	11	98	78
研究组	126	9.69±2.52	84/42	15.21±1.94	12	94	104
χ^2 值		1.049	0.187	8.108	0.126	0.028	17.681
P值		0.295	0.666	<0.001	0.723	0.866	<0.001

表2 两组儿童肠道菌群比较 (lg CFU/g, $\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of gut microbiota between the two groups (lg CFU/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	大肠杆菌	肠球菌
对照组	133	9.56±1.64	10.19±1.47	9.29±1.35	8.33±1.37
研究组	126	7.99±0.94	8.58±1.26	11.21±1.58	9.94±1.24
t值		9.384	9.440	10.532	9.898
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组儿童血清炎症指标与血清25(OH)D水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of serum inflammatory markers and serum 25(OH)D levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)	25(OH)D (nmol/L)
对照组	133	1.79±0.91	8.37±1.34	1.15±0.84	54.17±4.53
研究组	126	2.66±0.84	20.59±6.55	2.89±0.66	25.25±3.02
t值		7.983	21.058	18.469	60.112
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 营养不良儿童肠道菌群与血清炎症指标、血清25(OH)D水平的相关性
Tab.4 Correlation between gut microbiota and serum inflammatory markers, as well as gut microbiota and serum 25(OH)D levels in malnourished children

菌群	CRP		IL-6		TNF- α		25(OH)D	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
双歧杆菌	-0.625	<0.001	-0.529	0.007	-0.679	<0.001	0.594	0.004
乳酸杆菌	-0.564	0.004	-0.656	<0.001	-0.605	<0.001	0.635	<0.001
大肠杆菌	0.541	0.004	0.569	0.004	0.553	0.004	-0.625	<0.001
肠球菌	0.639	<0.001	0.619	<0.001	0.593	0.004	-0.585	0.004

3 讨论

肠道菌群在人体代谢和营养中发挥着重要的作用,可以帮助人体消化和吸收食物中的能量和营养素^[10-11]。营养不良有多种形式,包括营养不足、超重、肥胖等^[12]。此外,营养不良还容易导致儿童反复感染、免疫力受损,进一步加重营养不良的恶化,形成恶性循环^[13-15]。细胞因子和炎症因子在营养不良相关疾病的发生和发展中起着作用^[16]。胡付豪等^[17]研究发现,炎症因子会影响肠道菌群的丰度。血清25(OH)D水平反映了维生素D的总摄入量,其在肾脏中可被转化为1, 25-双羟维生素D,为维生素D的活性形式,近期有研究揭示了维生素D营养状况和肠道菌群组成之间的密切联系,维生素D信号和肠道菌群存在相互作用,它们可以调节彼此的功能和代谢^[18-19]。然而,这些研究仍存在一些局限性。因此,需要更多的研究来揭示维生素D和肠道菌群之间的确切关系和作用机制,以及它们对人类健康的潜在影响和应用价值。

本研究中,营养不良儿童BMI低于健康儿童,且有消化道疾病史的比例显著升高。肠道菌群可以产

生多种有益代谢物,调节人体的能量平衡、胰岛素敏感性、食欲、饱腹感等,与机体营养状况关系密切^[20]。本研究通过检测营养不良儿童的肠道菌群发现,与健康儿童相比,营养不良儿童的肠道菌群处于失衡状态,其大肠杆菌及肠球菌处于较高水平,而双歧杆菌及乳酸杆菌这种促进消化吸收的菌群处于较低水平,提示儿童出现营养不良与肠道菌群失衡密切相关,其会致使肠道的有益菌群丰度降低。此外,炎症因子可以刺激急性炎症反应,增强免疫细胞的杀菌和杀伤能力^[21]。然而,过度或持续的炎症反应会导致组织的损伤和功能障碍,甚至引发一些慢性疾病^[22]。因此,炎症因子的检测和调节是炎症相关疾病的重要诊断和治疗手段。本研究结果显示,营养不良儿童的炎症因子显著高于健康儿童,推测原因可能为,营养不良使儿童的肠道菌群处于失衡状态,进而扰乱肠道微环境的平衡,使肠道的血管通透性和血流动力改变,导致炎症指标CRP、IL-6、TNF- α 水平升高。维生素D和肠道菌群之间存在一个复杂的互动网络,它们可能通过多种机制影响人类的健康和疾病。有文献报道,血清25(OH)D水平与肠道菌群的丰富度和多样性呈正相关,而与肠道菌群的

不平衡性呈负相关^[23]。本研究发现,与健康儿童相比,营养不良儿童的 25(OH)D 水平显著降低,其原因可能为 25(OH)D 主要依靠肠道吸收,而营养不良儿童肠道的吸收功能较差,未能汲取足够的 25(OH)D,进而导致其血清 25(OH)D 表达水平较低,符合营养不良的发生机制^[24]。本研究结果还显示,营养不良儿童肠道菌群中的大肠杆菌、肠球菌与血清 25(OH)D 水平呈负相关,与 CRP、IL-6、TNF- α 炎症因子水平呈正相关;双歧杆菌、乳酸杆菌与血清 25(OH)D 水平呈正相关,与 CRP、IL-6、TNF- α 炎症因子水平呈负相关。

综上所述,CRP、IL-6、TNF- α 、血清 25(OH)D 与营养不良儿童的肠球菌、大肠杆菌、乳酸菌和双歧杆菌密切相关。这些发现为研究营养不良儿童的肠道菌群与炎症反应以及血清 25(OH)D 之间的关系提供了新的视角,也为进一步研究和改善这些儿童的健康状况提供了重要的线索。但本研究的不足之处在于未对其血清 25(OH)D 及 CRP 等炎症因子水平进行动态水平的检测,且本研究所纳入的研究对象较少,后续将增大研究样本数,并分析动态血清炎症指标、血清 25(OH)D 水平与肠道菌群的关系,进一步为营养不良儿童的营养状况改善提供参考。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Zhou BL, Yuan YT, Zhang SS, et al. Gut microbiota and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575.
- [2] Corish CA, Bardon LA. Malnutrition in older adults: screening and determinants[J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(3): 372-379.
- [3] Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute malnutrition in children: pathophysiology, clinical effects and treatment [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2413.
- [4] Katoch OR. Determinants of malnutrition among children: a systematic review[J]. *Nutrition*, 2022, 96: 111565.
- [5] Hu WJ, Kong XY, Wang H, et al. Ischemic stroke and gut microbiota: an insight into brain-gut axis[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 73.
- [6] 宋珈颖,王婷,李刚.细菌感染性肺炎患儿病原菌分布特点及不同严重程度患儿炎症指标差异性分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(12): 1452-1456.
- [7] 王凤琳,朱迪,周露瑶,等.老年糖尿病患者血清 25(OH)D 水平与糖尿病足溃疡的相关性[J]. *西部医学*, 2023, 35(10): 1485-1489.
- [8] 赵静,邵爱兰,孙晓吉.绝经后骨质疏松症女性 25(OH)D、BMP-2 与肌肉量、肌肉功能关系及对肌少症影响[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(11): 1276-1281.
- [9] Klanjšek P, Pajnikihar M, Marčun Varda N, et al. Development and validation of a new screening tool with non-invasive indicators for assessment of malnutrition risk in hospitalised children [J]. *Children*, 2022, 9(5): 731.
- [10] 王丹萍,徐肆昭,张晓航,等.糖尿病与宿主肠道菌群的关系及饮食介导的菌群调控作用研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(15): 379-389.
- [11] Jin MC, Qian ZY, Yin JY, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2343-2350.
- [12] 黄婉文,郭笑芳,康春华,等.学龄前儿童营养不良性生长迟缓与生长激素/胰岛素样生长因子-1 及维生素 D 水平的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(19): 3710-3713.
- [13] Viani K, Trehan A, Manzoli B, et al. Assessment of nutritional status in children with cancer: a narrative review [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 Suppl 3: e28211.
- [14] Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in children with chronic disease [J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(3): 349-358.
- [15] 王红心,樊文龙,杨晓雨,等.1990—2019 年中国蛋白质能量营养不良发病趋势及预测研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(5): 591-597.
- [16] 刘欣艳,拓西平.细胞因子/炎症因子及其通路在 COPD 合并营养不良中的研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(14): 1454-1457.
- [17] 胡付豪,刘玉晖,梁新丽,等.基于肠道菌群和炎症因子探讨牛至油对溃疡性结肠炎小鼠的作用[J]. *中成药*, 2023, 45(4): 1294-1300.
- [18] 罗春雷,边学燕,鲍玲玲,等.血清 25 羟维生素 D 与维持性血液透析患者炎症指标的关系[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(10): 734-738, 748.
- [19] Byrn MA, Sheean PM. Serum 25(OH)D and cognition: a narrative review of current evidence[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 729.
- [20] Guo XH, Okpara ES, Hu WT, et al. Interactive relationships between gut microbiota and bile acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8343.
- [21] 关云艳,王倩,吴海荣,等.54 例危重病患者 sTREM-1 与炎症因子表达的相关性及对预后的影响[J]. *重庆医学*, 2014, 43(19): 2415-2416, 2419.
- [22] Kim JH, Min KJ, Seol W, et al. Astrocytes in injury states rapidly produce anti-inflammatory factors and attenuate microglial inflammatory responses[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(5): 1161-1171.
- [23] Naderpoor N, Mousa, Fernanda Gomez Arango L, et al. Effect of vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2888.
- [24] 万金晶,赵立玲,金萍.以早发糖尿病首诊的强直性肌营养不良 1 型 1 例[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(6): 930-934.

收稿日期: 2024-03-12 修回日期: 2024-05-31 编辑:王宇