

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.08.008

楂曲消风散治疗儿童特应性皮炎湿热蕴结证的临床疗效及其对皮损处皮肤菌群的影响

张雪珥¹, 叶晟桢¹, 郑派¹, 刘娥¹, 赵思琪¹, 肖昕菀¹, 郭静²✉

1. 成都中医药大学, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 610072; 2. 成都中医药大学附属医院

[摘要] **目的** 评价楂曲消风散治疗儿童特应性皮炎(AD)湿热蕴结证的临床疗效及其对皮肤菌群的调控作用。**方法** 采用随机对照试验设计, 将90例患儿随机分为治疗组和对照组各45例。治疗组内服楂曲消风散, 对照组内服盐酸西替利嗪滴剂, 疗程均为4周。分别记录治疗前及治疗2、4周两组患儿特应性皮炎积分指数(SCORAD)评分、瘙痒视觉模拟量表(VAS)评分、儿童皮肤病生活质量指数问卷(CDLQI)评分、中医证候(心烦、口渴、纳呆、小便短赤、大便干或黏)评分。分别于两组中各随机选择25例患儿, 在治疗前后进行皮损处皮肤取样, 提取皮肤样本DNA进行16S rRNA基因扩增子测序, 检测皮肤菌群水平, 对菌种分布、菌群多样性及组间差异进行比较。**结果** 治疗组与对照组各脱落5例, 最终两组各40例纳入分析。与治疗前比较, 两组治疗2、4周SCORAD评分、VAS评分、CDLQI评分均较治疗前降低, 且治疗4周改善程度均优于治疗2周($P<0.01$)。治疗4周, 治疗组SCORAD评分、VAS评分、CDLQI评分显著低于对照组($P<0.01$)。与治疗前比较, 治疗组心烦、口渴、纳呆、小便短赤、大便干或黏评分均降低($P<0.05$); 对照组口渴、纳呆、小便短赤评分均降低($P<0.05$)。治疗后治疗组心烦、纳呆、小便短赤、大便干或黏评分低于对照组($P<0.05$)。两组治疗前后菌种相对丰度比较, 对照组缓症链球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、溶血产毒球菌相对丰度下调, 对照组缓症链球菌相对丰度下调($P<0.05$)。治疗后治疗组金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、大肠杆菌、溶血产毒球菌相对丰度低于对照组, 且差异有统计学意义($P<0.05$)。Alpha多样性分析发现, 与治疗前比较, 治疗组治疗后Chao1指数、Shannon指数均升高($P<0.05$), 对照组治疗前后Chao1指数、Shannon指数差异无统计学意义($P>0.05$), 且治疗后治疗组Chao1指数、Shannon指数均高于对照组($P<0.05$)。Beta多样性分析显示, 两组患儿治疗前皮损部位菌群结构差异较大, 治疗后治疗组菌群结构相似, 对照组与治疗前菌群结构无明显变化。菌属结构差异分析显示, 两组治疗前后关键菌属均有显著性差异, 且两组关键菌属亦不同。**结论** 楂曲消风散可有效减轻AD湿热蕴结证患儿皮损严重程度、缓解皮肤瘙痒情况、提高患儿生活质量, 其机制可能通过减少致病菌定植、增加有益菌定植, 改变皮肤微生态发挥作用。

[关键词] 儿童特应性皮炎; 湿热蕴结证; 楂曲消风散; 皮肤菌群; 随机对照试验

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)以红斑、丘疹、水疱等多形性皮损为临床特征。据统计, AD在全球儿童中的患病率高达15%~20%, 在成人中为1%~3%^[1]。AD发病机制复杂, 目前认为与丝氨酸蛋白酶破坏、角化桥粒、炎症因子表达增加、

CD4⁺T细胞激活导致皮肤屏障受损有关^[2]。目前临床常用的儿童AD治疗药物为糖皮质激素、抗组胺药及钙调神经磷酸酶抑制剂等, 但均无法根治, 且具有明显的副作用^[2-3]。中医学认为儿童AD多起于湿, 责之于脾, 湿盛是儿童AD发病的关键因素^[4]。艾儒棣教授基于《素问·至真要大论篇》“诸湿肿满, 皆属于脾”之论, 确立了“见湿非治湿, 当以健脾为先”的治疗原则, 认为“逐浊运

基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(QJJ2021001); 成都中医药大学附属医院“百人计划”(20-B01)

✉ 通讯作者: 80620404@qq.com

脾”是治疗儿童 AD 的核心环节^[5]。我们传承艾儒棣教授学术思想,结合临床实践,形成了治疗儿童 AD 的经验方楂曲消风散,全方健脾化湿,又兼具清热、祛风、凉血、活血等功效,能够祛除风、湿、热邪,使邪去正安。本课题组前期临床初步证实,楂曲消风散能有效改善小儿湿疹,但具体机制尚不清楚^[6]。

近几年随着测序技术、元基因组分析技术的不断发展,越来越多的研究发现 AD 与皮肤菌群密切相关^[7-8],各年龄阶段 AD 患者较正常人的皮肤菌群多样性均显著降低,以链球菌属、棒状杆菌属和普氏杆菌属减少,而葡萄球菌属增多为主^[9-10]。本研究评价楂曲消风散治疗儿童 AD 湿热蕴结证的临床疗效以及对 AD 患儿皮肤菌群的影响,为楂曲消风散的临床应用提供依据。本研究已通过成都中医药大学附属医院伦理委员会批准(审批号:2021KL-096)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)》^[11],同时具备以下 3 条即可诊断:1) 瘙痒;2) 典型的形态和部位(屈侧皮炎)或不典型的形态和部位同时伴发干皮症;3) 慢性或慢性复发病程。注:典型形态和部位包括儿童面部和肢端受累。非典型的形态和部位包括:1) 典型的湿疹样皮疹,发生在非屈侧部位(头皮皮炎、眼睑湿疹、乳头湿疹、外阴湿疹、钱币状湿疹、指尖湿疹、非特异性手部或足部皮炎/特应性冬季足、甲或甲周湿疹和身体其他部位的湿疹样皮疹);2) 非典型湿疹样皮疹,单纯糠疹、唇炎、耳下和耳后/鼻下裂隙、痒疹、汗疱疹、丘疹性苔藓样变异。

中医诊断及湿热蕴结证辨证标准参照《特应性皮炎中医诊疗方案专家共识》^[12]与《中医病证诊断疗效标准》^[13]拟定。主症:红斑、丘疹、水疱,色红伴严重瘙痒,抓破后可见皮损糜烂面及渗液渗出,好发于屈侧。次症:纳呆、心烦、口渴、小便短赤、大便干或黏,舌质红、苔黄腻,脉滑数。

1.2 纳入标准

1) 符合上述中西医诊断标准及中医辨证标准;2) 年龄 2~12 岁;3) 2 周内未使用抗组胺药、糖皮质激素、免疫抑制剂或生物制剂;4) 患儿家属或法定监护人签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 患有肝肾功能不全,造血功能障碍等原发性疾病;2) 皮损处合并其他皮肤病;3) 合并发热、咳嗽、腹泻、便秘等影响本病疗效评价或皮肤菌群结果分析的内科疾病;4) 正在参与其他临床试验;5) 对本次试验药物所含成分有过敏史或疑似过敏反应。

1.4 脱落标准

1) 试验期间发生严重不良反应,不宜继续试验;2) 因自身原因要求退出,以及未坚持复诊及随访;3) 因各种原因未能提供信息反馈而失访。

1.5 剔除标准

1) 违反合并用药规定,未能按照研究方案进行药物治疗,或在治疗过程中自行加用其他药物;2) 资料信息不全,影响疗效及安全性评估。

1.6 一般资料

病例来源于 2021 年 12 月 1 日至 2022 年 6 月 1 日就诊于成都中医药大学附属医院(四川省中医院)的 AD 患儿,治疗组、对照组各入组 45 例。治疗组男 19 例,女 26 例;年龄 2~12 岁,平均(6.98±2.15)岁;体重(25.16±3.21)kg;病程 0.5~4.5 年,平均(3.38±0.75)年。对照组男 22 例,女 23 例;年龄 2~12 岁,平均(6.71±2.26)岁;体重(25.64±2.69)kg;病程 0.5~4.5 年,平均(3.22±0.70)年。两组患儿一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 方法

2.1 样本量计算

采用 G*Power 3.1.9.2 计算样本量,设定样本量比例为 1:1,取 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$ 。采用以均数及标准差来估算样本量的方法,根据预试验中第 4 周特应性皮炎积分指数(SCORAD)评分,治疗组为(31.25±3.40)分,对照组为(33.50±2.08)分,得出效应值=0.80,采用双侧检验,最后计算得出每组最少纳入病例数为 26 例,预估脱落率为 15%,确定本次研究中每组样本数不低于 30 例,总样本量至少 60 例。

2.2 随机和分配隐藏

使用 SPSS 26 制成随机分配表,采用不透明信封法隐藏分配方案,根据患者入组顺序编号,入组后按顺序拆开相应编号的随机信封,根据信封里的分配方案来决定某个患者的分组。

2.3 治疗方法

治疗组口服楂曲消风散配方颗粒, 处方: 焦山楂 15 g, 神曲 15 g, 茯苓 15 g, 薏苡仁 15 g, 白术 10 g, 炒莱菔子 10 g, 连翘 10 g, 泽泻 10 g, 马齿苋 15 g, 生地黄 15 g, 牡丹皮 15 g, 紫荆皮 10 g, 白鲜皮 10 g, 地骨皮 10 g, 桑白皮 10 g, 甘草 6 g。由成都中医药大学附属医院免煎药房提供, 每包含生药 15 g。用法用量: 水冲服, 每日 3 次, 饭后温服; 2~6 岁每次服用半包, 7~12 岁每次服用 1 包。

对照组: 口服盐酸西替利嗪滴剂 (香港澳美制药厂, 商品注册号: HC20181013, 批准文号: HC20150029, 规格为 10 ml: 0.1 g)。2~6 岁每次 0.25 ml, 每日 2 次, 口服; 7~12 岁每次 0.5 ml, 每日 2 次, 口服。

两组患儿疗程均为 4 周。

2.4 皮肤取样与样本保存

遵循微生物测序应纳入足量样本量的原则, 结合皮肤样品易受环境、个体等因素干扰, 以及患儿对药物耐受的程度, 采用随机数字表法于治疗组、对照组中各选择 25 例受试者, 分别取治疗前 1 天和 4 周结束后第 1 天的皮肤样本。用生理盐水将一次性无菌拭子湿润, 然后在患儿皮损最严重处 4 cm×4 cm 采样区进行擦拭 (施加压力稳定, 摩擦一致, 且治疗前后采样位置不变) 约 100 次, 将无菌拭子放入 2 ml 生理盐水 EP 管中。取样完毕后 2 h 内将标本存放于 -80℃ 冰箱保存。待所有患儿的皮肤样本采集完成后统一递送检测, 委托北京百迈克生物科技有限公司测序。

2.5 临床疗效指标

治疗前及治疗 2、4 周后对两组进行特异性皮炎积分指数 (SCORAD) 评分^[14]、儿童皮肤病生活质量问卷指数 (CDLQI) 评分^[15]、瘙痒视觉模拟 (VAS) 评分比较, 治疗前后进行中医证候评分。注: 2~6 岁儿童由家长填写问卷, 7~12 岁患儿可自行填写问卷。

2.5.1 主要疗效指标 SCORAD 评分^[14]。观察患儿的皮损范围 (A); 皮损的严重程度 (B), 包括红斑、丘疹或水肿、表皮剥脱、渗出或结痂、苔藓化、未受累皮肤的干燥情况; 瘙痒及睡眠总评分 (C)。最后计算 SCORAD 积分, $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$ 。

2.5.2 次要疗效指标

1) CDLQI 评分^[15], 判断本病对患儿生活质量的影响; 每题分值为 0~3 分, 总分 30 分, 分值越高表明 AD 对患儿生活造成的影响越大。

2) 瘙痒 VAS 评分, 评价患儿的瘙痒程度。

3) 中医证候评分参照《中医新药临床研究指导原则 (试行)》^[16]295~297 与《中医病证诊断疗效标准》^[17]制定。因本研究纳入儿童 AD 湿热蕴结证, 故选取心烦、口渴、纳呆、小便短赤、大便干或黏 5 个症状作为观察指标。按照症状分级量化分为正常、轻、中、重 4 个等级, 分别计为 0 分、2 分、4 分、6 分。

2.6 皮肤菌群调控影响指标

2.6.1 皮肤样本 DNA 提取与 PCR 扩增测序

1) 皮肤样本基因组 DNA 的提取。严格按照 DNA 提取试剂盒 [天根生化科技 (北京) 有限公司生产, 批号: DP302-2] 说明书对皮肤样本提取 DNA, 采用 Nanodrop2000C 分光光度计 (型号: Nano-Drop 2000/2000c, 美国赛默飞厂生产) 对 DNA 进行定量, DNA 提取完成后采用琼脂糖凝胶电泳 (型号: DYY-7C 型电泳仪, 北京六一仪器厂生产) 检测 DNA 纯度和浓度。

2) 目标片段 PCR 扩增。使用 27F(16S-F) (5'-AGRGTTTGATYNTGGCTCAG-3') 对 16S rRNA 全长区的通引物进行扩增。

3) PCR 扩增及产物纯化。加入 PCR 反应所需 dNTPDNA 聚合酶等试剂, 进行混匀离心, 再将其放入 PCR 仪中进行 PCR 扩增。

4) 浓度 (Qubit) 定量及混样。将 PCR 扩增产物按照 Qubit 进行定量操作, 对 PCR 产物浓度进行调整。

5) 测序文库制备。采用 Illumina 公司的 TruSeq Nano DNA LT Library Prep Kit (批号: 20015964) 制备测序文库。

6) 上机进行高通量测序。上机测序前用 Agilent 2100 生物分析仪 (型号: G2939A, 美国安捷伦厂生产) 对 Qubit 及大小对文库进行质检, 使用 PacBio Binding kit 对上机文库进行上机前的结合; 将最终的反应产物进行 AMPure PB Beads 纯化, 后置于 Sequel II 测序仪 (型号: equal & Sequel II, PacBio 公司生产) 上进行上机测序。

2.6.2 皮肤菌群观察指标及评分方法

1) 分类操作单元 (OTU) 分析: 使用 Usearch 软件在 97.0% 的相似性阈值水平下进行聚类、获得 OTU。根据不同的相似度水平对所有序列进行 OTU 划分, 一个 OTU 对应一种代表序列, 也被视为一种微生物物种。参考 SILVA 数据库 (<https://www.arb-silva.de/>) 使用朴素贝叶斯分类器结合比对

的方法对特征序列进行分类学注释,可得到每个特征对应的物种分类信息,进而在各水平(门、纲、目、科、属、种)统计各样品群落组成。分析两组患儿皮损处治疗前累计相对丰度>0.5%的菌种的治疗后累计相对丰度变化,并比较两组治疗前后累计相对丰度变化>0.5%的菌种治疗前后相对丰度的变化。

2) Alpha 多样性分析:使用 QIIME 软件进行 Alpha 多样性分析,组间差异分析选用 *t* 检验或 Wilcoxon 检验。Alpha 多样性反映的是单个样品物种丰度及物种多样性,包括 Chao1、Ace、Shannon、Simpson 等多种衡量指标。Chao1 与 Ace 指数常用来估计物种丰度即 OUT 数目的多少。Shannon 和 Simpson 指数受物种丰度和均匀度的影响,用来估算微生物物种的多样性。若群落中的物种丰度相同,但物种均匀度越大,则群落多样性越大。Shannon 和 Simpson 指数值越大,说明样品的物种多样性越高。

3) Beta 多样性分析:通过利用样本间的进化关系和丰度信息计算样本间距离,用于比较不同生态系统之间的多样性,从而反映组间微生物群落差异。一般包括主坐标分析(PCoA)和非度量多维度分析(NMDS)。PCoA 是采取降维思想的排序方法。根据不同的距离算法计算样品之间的距离,然后对距离矩阵进行处理,将定性数据转换为定量数据,从而观察样本间的差异。NMDS 是将多维空间的研究对象(样本或变量)简化到低维空间进行定位、分析和归类的一种适用于生态学研究的排序方法。NMDS 分析更好地反映了生态学数据的非线性结构。

4) 组间差异的显著性分析:组间的差异物种采用 Lefse 分析。默认设置线性判别分析(LDA)评分>2 为差异具有统计学意义的标志性物种,绘制 LDA 差异贡献柱状图。LDA 分值越大,代表物种丰度对差异效果影响越大。

2.7 安全性评价

在治疗前 1 天和治疗结束后对患儿进行安全性指标检测,包括血常规、肝功能、肾功能、电解质及心电图。对出现不良反应的病例进行安全性评价和分级^{[16]19-21}。

2.8 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件统计分析,对于中止及失访的个例采取删除对应个案,不纳入统计学分析。计量资料符合正态分布用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;不符合正态分布用中位数(四分位数)[*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。

计数资料用例数(%)表示,采用卡方检验。以 *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

治疗组脱落 5 例(自行中止 2 例,失访 3 例),完成试验 40 例。对照组脱落 5 例(自行中止 4 例,失访 1 例),完成试验 40 例。最终治疗组与对照组各 40 例纳入结果分析。

3.1 两组患儿治疗前后 SCORAD 评分比较

表 1 示,两组患儿治疗前 SCORAD 评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。与本组治疗前比较,治疗组和对照组治疗 2、4 周 SCORAD 评分均降低(*P*<0.01),且两组 4 周评分均低于 2 周时(*P*<0.01)。治疗 2 周,两组 SCORAD 评分差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 4 周,治疗组 SCORAD 评分低于对照组(*P*<0.01)。

表 1 两组特应性皮炎湿热蕴结证患儿治疗前及治疗不同时间 SCORAD 评分比较

Table 1 Comparison of SCORAD scores at different time-points in two groups of children with atopic dermatitis and damp-heat accumulation syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
治疗组	40	59.90±4.01	49.91±1.65 ^{a)}	29.98±3.44 ^{a) b) c)}
对照组	40	60.56±4.11	47.33±2.39 ^{a)}	34.44±3.63 ^{a) b)}
<i>t</i> 值		-0.722	1.261	-5.640
<i>P</i> 值		0.473	0.209	<0.001

注: SCORAD, 特应性皮炎积分指数。
a) 与本组治疗前比较, *P*<0.01; b) 与本组治疗 2 周比较, *P*<0.01; c) 与对照组同时间比较, *P*<0.01。

3.2 两组患儿治疗前后 CDLQI 评分比较

表 2 示,两组患儿治疗前 CDLQI 评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。与本组治疗前比较,治疗组与对照组治疗 2、4 周 CDLQI 评分均明显降低(*P*<

表 2 两组特应性皮炎湿热蕴结证患儿治疗前及治疗不同时间 CDLQI 评分比较

Table 2 Comparison of CDLQI scores at different timepoints in two groups of children with atopic dermatitis and damp-heat accumulation syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
治疗组	40	15.20±1.73	13.55±1.58 ^{a)}	11.10±1.86 ^{a) b) c)}
对照组	40	15.40±1.75	13.83±1.50 ^{a)}	12.88±1.50 ^{a) b)}
<i>t</i> 值		-0.514	-0.797	-4.684
<i>P</i> 值		0.609	0.428	<0.001

注: CDLQI, 儿童皮肤病生活质量问卷指数。
a) 与本组治疗前比较, *P*<0.01; b) 与本组治疗 2 周比较, *P*<0.01; c) 与对照组同时间比较, *P*<0.01。

0.01), 且两组 4 周评分均低于 2 周 ($P<0.01$)。治疗 2 周, 两组 CDLQI 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 4 周, 治疗组 CDLQI 评分低于对照组 ($P<0.01$)。

3.3 两组患儿治疗前后 VAS 评分比较

表 3 示, 治疗前两组瘙痒 VAS 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗组与对照组治疗 2 周、4 周瘙痒 VAS 评分均明显降低 ($P<0.01$), 且两组 4 周评分均低于 2 周 ($P<0.01$)。治疗 2 周, 两组瘙痒 VAS 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 4 周, 治疗组瘙痒 VAS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 3 两组特应性皮炎湿热蕴结证患儿治疗前及治疗不同时间瘙痒 VAS 评分比较

Table 3 Comparison of VAS scores at different timepoints in two groups of children with atopic dermatitis and damp-heat accumulation syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
治疗组	40	7.38±1.31	6.05±1.36 ^{a)}	4.38±1.31 ^{a) b) c)}
对照组	40	7.20±1.32	6.28±1.30 ^{a)}	5.30±1.36 ^{a) b)}
<i>t</i> 值		0.593	-0.757	-3.090
<i>P</i> 值		0.555	0.451	0.003

注: VAS, 视觉模拟评分。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与本组治疗 2 周比较, $P<0.01$; c) 与对照组同时间比较, $P<0.01$ 。

3.4 两组患儿中医证候评分比较

表 4 示, 治疗前两组心烦、口渴、纳呆、小便短赤、大便干或黏评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗后治疗组心烦、口渴、纳呆、小便短赤、大便干或黏评分均降低 ($P<0.05$); 对照组口渴、纳呆、小便短赤评分均降低 ($P<0.05$), 而心烦、大便干或黏症状评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组心烦、纳呆、小便短赤、大便干或黏评分低于对照组 ($P<0.05$), 口渴评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组特应性皮炎湿热蕴结证患儿治疗前后中医证候评分比较

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores at different timepoints in two groups of children with atopic dermatitis and damp-heat accumulation syndrome [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	心烦	口渴	纳呆	小便短赤	大便干或黏
治疗组	治疗前	40	2 (2, 2)	4 (4, 4)	6 (6, 6)	4 (4, 4)	4 (4, 4)
	治疗后	40	0 (0, 0) ^{a) b)}	2 (2, 2) ^{a)}	2 (2, 2) ^{a) b)}	0 (0, 2) ^{a) b)}	2 (2, 2) ^{a) b)}
对照组	治疗前	40	2 (2, 2)	4 (4, 4)	6 (4, 6)	4 (4, 4)	4 (4, 4)
	治疗后	40	2 (2, 2)	2 (2, 2) ^{a)}	4 (2, 4) ^{a)}	2 (2, 4) ^{a)}	4 (2, 4)

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3.5 两组患儿皮损处皮肤菌群测序结果

两组治疗前后各收集样本 50 个。治疗组中 11 个样本未产生足量 DNA, 故未进行 16S rRNA 基因扩增子分析。另外 39 个样本 DNA 量测序成功, 获得 219 191 条高质量读数, 1493 个 OTU。对照组中亦有 11 个样本未产生足量 DNA, 故未进行 16S rRNA 基因扩增子分析。另外 39 个样本 DNA 量测序成功, 获得 157 722 条高质量读数, 1355 个 OTU。两组均通过 Silva 数据库比对, 获取每个 OUT 对应分类学信息。

3.5.1 皮损处菌群在种(species)水平上的分布情况 治疗组患儿治疗前皮损处菌种累计相对丰度 $>0.5\%$ 的菌种为金黄色葡萄球菌(staphylococcus_aureus)、缓症链球菌(streptococcus_mitis)、幽门螺杆菌(helicobacter_japonicus)、鼠乳杆菌(lactobacillus_murinus)、大肠杆菌(escherichia_coli)、溶血李生球菌(gemella_haemolysans), 治疗后上述菌种累计相对丰度均下降。详见表 5。

表 5 特应性皮炎湿热蕴结证治疗组患儿皮损处治疗前累计相对丰度 $>0.5\%$ 的菌种治疗后累计相对丰度变化

Table 5 The changes of accumulative relative abundance of microbiota ($>0.5\%$ before treatment) at skin lesion in children of the treatment group before and after treatment (%)

时间	例数	金黄色葡萄球菌	缓症链球菌	幽门螺杆菌	鼠乳杆菌	大肠杆菌	溶血李生球菌
治疗前	18	19.02	10.83	5.05	4.80	0.90	0.80
治疗后	21	0	5.56	0	2.95	0.14	0.26

对照组患儿治疗前皮损处菌种累计相对丰度 $>0.5\%$ 的菌种为: 肺炎链球菌(streptococcus_pneumoniae)、金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、黏膜奈瑟球菌(neisseria_mucosa)、产酸克雷柏氏菌(klebsiella_oxytoca)、普拉梭菌(faecalibacterium_prausnitzii)、普雷沃氏菌(prevotella_copri)、大肠杆菌、溶血李生球菌、副流感嗜血杆菌(haemophilus_parainfluenza), 治疗后金黄色葡萄球菌、产酸克雷

柏氏菌、普拉梭菌、副流感嗜血杆菌累计相对丰度升高，其他菌种累计相对丰度降低。详见表6。

选取两组治疗前后累计相对丰度变化>0.5%的菌种进行治疗前后的相对丰度比较。治疗组治疗后缓症链球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、溶血链球菌相对丰度下调 ($P<0.05$)；对照组治疗后缓症链球菌相对丰度下调 ($P<0.05$)，余菌种治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、大肠杆菌、溶血链球菌相对丰度均低于对照组 ($P<0.05$)。详见表7。

3.5.2 皮损处菌群 Alpha 多样性分析 表8示，治疗前两组 Chaol 指数、Shannon 指数比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较，治疗后治疗组 Chaol 指数、Shannon 指数均升高 ($P<0.05$)，对照组 Chaol 指数、Shannon 指数差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组 Chaol 指数、Shannon 指数均高于对照组 ($P<0.05$)。

3.5.3 皮损处菌群 Beta 多样性分析 图1示，治疗组患儿治疗前皮损部位菌群结构差异较大，治疗

后菌群结构相似；对照组治疗前与治疗后物种结构差异较大，且治疗前后相比无明显改变。

3.5.4 皮损处组间菌属结构差异分析 图2示，治疗组治疗前关键菌属是葡萄球菌属 (staphylococcus)、2013Ark19i 属、幽门螺旋杆菌属 (helicobacter)、乳酸杆菌属 (lactobacillu)、保罗杆菌属 (paucibacter)、奈瑟菌属 (neisseria)；治疗后关键菌属是梭杆菌属 (fusobacterium)、消化链球菌属 (peptostreptococcus)、乳酸杆菌属、鲸胆杆菌属 (cetobacterium)、志贺氏埃希菌属 (escherichia shigella)、普雷沃氏菌属 (prevotella)、杪罗科菌属 (unclassified muribaculaceae)、未分类丹毒菌属 (unclassified erysipelotrichaceae)。对照组中治疗前关键菌属是黄杆菌属 (flavobacteriales)；治疗后关键菌属是乳酸杆菌属。

3.6 安全性评价

治疗全程及治疗后治疗组患儿均未出现严重不良反应。治疗组1例患儿服药后即出现呕吐症状，经询问，患儿连续两日服药时间为饭后5 min，药量为300 ml，将服药时间改为餐后30~60 min后，

表6 特应性皮炎湿热蕴结证对照组患儿皮损处治疗前累计相对丰度>0.5%的菌种治疗后累计相对丰度变化
Table 6 The changes of accumulative relative abundance of microbiota (>0.5% before treatment) at skin lesion in children of the control group before and after treatment (%)

时间	例数	肺炎链球菌	金黄色葡萄球菌	缓症链球菌	黏膜奈瑟球菌	产酸克雷柏氏菌	普拉梭菌	普雷沃氏菌	大肠杆菌	溶血链球菌	副流感嗜血杆菌
治疗前	19	12.81	12.19	11.56	5.11	3.59	3.37	3.17	2.41	2.39	2.30
治疗后	20	12.29	27.08	5.93	0.07	10.13	4.06	2.15	0.31	0.44	2.51

表7 两组特应性皮炎湿热蕴结证患儿治疗前后皮损处累计相对丰度变化>0.5%的菌种相对丰度比较
Table 7 Comparison of relative abundance of microbiota (>0.5% before and after treatment) at skin lesion in both groups of AD children with damp-heat accumulation syndrome before and after treatment [%，M(P₂₅，P₇₅)]

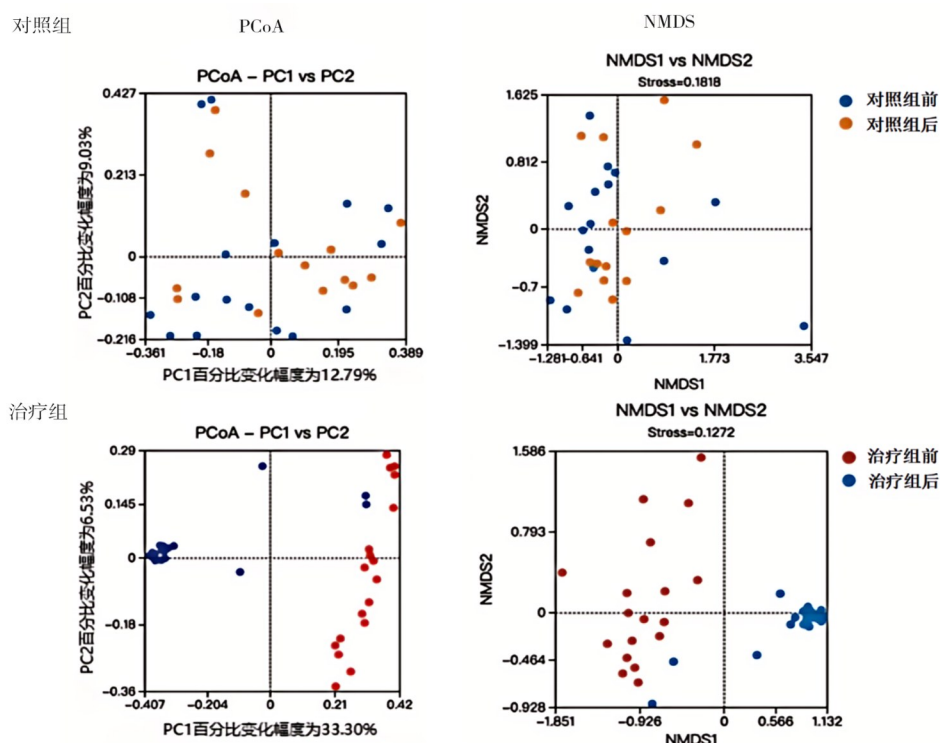
组别	时间	例数	缓症链球菌	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	溶血链球菌
治疗组	治疗前	18	0.26 (0.02, 0.98)	0.01 (0, 0.04)	0 (0, 0.72)	0.01 (0, 0.08)
	治疗后	21	0 (0, 0) ^{a) b)}	0 (0, 0) ^{a) b)}	0 (0, 0) ^{a) b)}	0 (0, 0) ^{a) b)}
对照组	治疗前	19	0.46 (0, 1.40)	0 (0, 0.03)	0.05 (0, 0.70)	0.04 (0, 0.09)
	治疗后	20	0.01 (0, 0.18) ^{a)}	0 (0, 0.02)	0.25 (0.03, 3.68)	0.01 (0, 0.09)

注：a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ 。

表8 两组特应性皮炎湿热蕴结证患儿治疗前后皮损处菌群 Alpha 多样性指数比较
Table 8 Comparison of Alpha diversity indexes in two groups of AD children with damp-heat accumulation syndrome [M(P₂₅，P₇₅)]

组别	时间	例数	Chaol 指数	Shannon 指数
治疗组	治疗前	18	204.18 (134.42, 267.43)	4.23 (2.31, 5.00)
	治疗后	21	504.01 (433.84, 534.85) ^{a) b)}	6.08 (6.00, 6.16) ^{a) b)}
对照组	治疗前	19	200.22 (164.33, 260.03)	4.42 (3.12, 5.31)
	治疗后	20	224.83 (145.98, 324.65)	3.65 (1.99, 4.45)

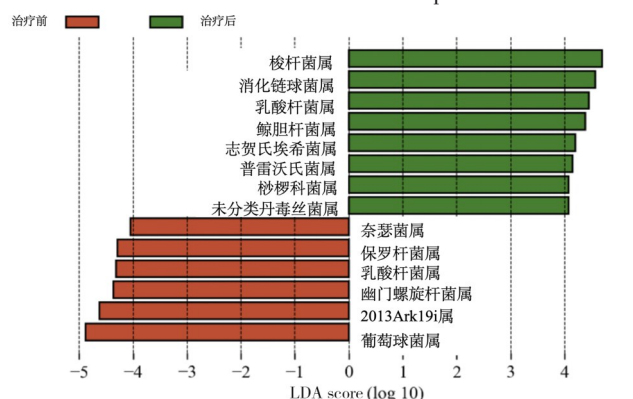
注：a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ 。



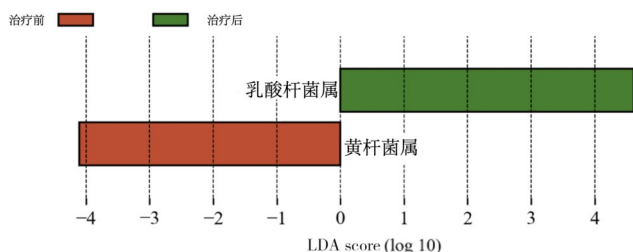
注: PCoA, 主坐标分析; NMDS, 非度量多维分析; PC1, 主成分1; PC2, 主成分2; NMDS1, 非度量多维分析1; NMDS2, 非度量多维分析2; 每个点代表一个样本, 点与点之间的距离表示样本之间差异程度。

图1 两组特应性皮炎湿蕴结证患儿治疗前后皮损处菌群Beta多样性分析图

Figure 1 Beta diversity analysis diagram of skin microbiota in two groups of AD children with damp-heat accumulation syndrome before and after treatment



(A) 治疗组治疗前后关键菌属



(B) 对照组治疗前后关键菌属

注: LDA score, 线性差别分析评分。

图2 两组特应性皮炎湿蕴结证患儿治疗前后皮损处菌属结构差异显著性分析图

Figure 2 The difference significance diagram of bacteria genus structure in two groups of AD children with damp-heat accumulation syndrome before and after treatment

药量 150 ml, 未再出现类似反应。安全性评级为 2 级, 可继续给药。其余患儿血常规、肝肾功能均未出现异常, 未发生明显不良反应。

4 讨论

《灵枢·五癃津液别》云:“脾为之卫”, 卫为保护、捍卫之意, 是基于脾的生理功能, 对脾防御作用的高度概括。皮肤黏膜是人体的第一道防线, 而皮肤的卫外功能与脾的正常生理功能密切相关。《类经·藏象类》指出“脾主运化水谷以长肌肉, 五脏六腑皆赖其养, 故脾主为卫”, 说明“脾主卫”通过脾为“后天之本”来实现^[18]。儿童虽为纯阳之体, 但脏腑娇嫩、形气未充, 肾气未实, 无以温煦脾阳, 故脾常不足。儿童AD多起于湿, 责之于脾, 湿盛是儿童AD发病的关键因素^[19]。脾胃虚弱是免疫网络表达异常, 是“脾为之卫”作用失司, 卫气不足以抗邪的表现^[20], 同样也是儿童AD反复发作、迁延难愈的本质内因。脾失运化, 进一步导致水湿停聚, 于内则郁久化热生风, 于外则复感风邪, 风、湿、热三邪蕴结于皮肤则发为湿疹。风、湿、热邪既为外因引发AD发作, 又作为内因导致病程迁延^[21]。

楂曲消风散以山楂、神曲为君药。小儿脾常不足，常出现胸腹胀满、口腻纳呆等症^[6]。山楂消食化积、行气散瘀，为消化油腻肉食之要药；神曲消食健胃、和中止泻。连翘、马齿苋、泽泻为臣药，以清热祛湿止痒。君臣共用，消补兼施，重在健脾。小儿心常有余，故加用连翘，一则引心经热邪从小便而出，二则取其升浮宣散之力，托毒外出，缓解瘙痒。佐以炒莱菔子、薏苡仁、茯苓、白术，以健脾祛湿。脾运化失常，一则无力推动血行致血瘀，二则无以化生气血致血少。血虚生风皮肤表现为瘙痒，血瘀难以濡养表现为干燥，故加生地黄、紫荆皮、牡丹皮祛风止痒、清热凉血。母病及子，湿热犯肺，外泛肌肤而生湿疮，故加地骨皮、白鲜皮、桑白皮入肺经清泻肺热兼除湿止痒，肺脾同治。甘草为使，调和诸药。纵观全方，切中儿童AD湿热蕴结证的核心病机。本研究结果显示，经楂曲消风散治疗4周，患儿SCORAD评分、CDLQI评分、瘙痒VAS评分均较治疗前及治疗2周显著下降，且改善优于口服盐酸西替利嗪滴剂的对照组。提示楂曲消风散治疗湿热蕴结证儿童AD，可有效减轻皮损严重程度、缓解皮肤瘙痒情况、提高患儿生活质量。

近几年随着高通量测序技术、元基因组分析技术的不断发展，证实AD的发展与皮肤菌群失调关系密切。本研究Alpha多样性分析显示，治疗后治疗组Chao1指数、Shannon指数均高于对照组，说明楂曲消风散可上调AD患儿皮损处的菌群多样性。Beta多样性分析显示，治疗前AD患儿皮损处菌群结构差异较大，治疗后治疗组菌群结构相似，说明楂曲消风散可减少AD患儿皮损处的菌群差异性。在此次研究中，AD患儿皮损处皮肤菌群在种分类水平上主要以缓症链球菌、金黄色葡萄球菌为主，与既往文献^[22]结果相似。AD发病机制与金黄色葡萄球菌的定植和毒素释放密切相关。AD患儿皮肤角质层中的纤连蛋白重新分布、丝聚蛋白突变以及pH值升高，为金黄色葡萄球菌的定植创造了有利条件^[23]。金黄色葡萄球菌肠毒素（SE）介导释放的d-毒素和超抗原可触发IgE介导的肥大细胞脱颗粒，导致辅助型T细胞2（Th2）细胞因子增加，从而诱发或加重AD^[24]。链球菌属包括A组链球菌、缓症链球菌、肺炎链球菌等20多种致病性物种^[25]。研究^[26]发现，婴儿AD中肠道缓症链球菌与IgE、SCORAD评分呈正相关，其可能与肠道上皮细胞相互作用，通过释放炎症因子和减少短链

脂肪酸来影响婴儿AD进展^[27]。

本研究在AD患儿皮肤菌群样本中检测出大肠杆菌占一定比例。肠外致病性大肠杆菌（ExPEC）菌株在人体的各个部位定植，并导致各种肠外感染^[28]。与共生大肠杆菌菌株相比，肠外菌株具有更大的基因组，能编码溶血素、细胞毒素坏死因子等损害人体细胞和组织的因子^[29]；且与粪便中的大肠杆菌相比，ExPEC菌株更具毒性^[30]。尽管少有报道皮肤大肠杆菌与AD致病之间的关系，但多项研究发现AD病史的婴儿，粪便中可检测出大量大肠杆菌，其可能会增加AD的患病风险^[31-32]。因此皮肤大肠杆菌、肠道大肠杆菌与AD致病机制是否一致也有待进一步探索。此外还发现，AD患儿皮肤菌群中肺炎链球菌占一定比例。尽管既往研究^[33]中未发现AD的发生与肺炎链球菌的直接关系，但肺炎球菌的气道运输会影响皮肤菌群组成动力，启动宿主免疫反应，并在儿童特异性呼吸道疾病中发挥重要作用^[34-35]。因儿童AD常合并特异性呼吸道疾病，故肺炎链球菌可能是AD及其合并症中的共有致病菌，但其是否具有桥梁因素有待进一步研究。本研究结果显示，治疗组治疗后在菌种水平分布中金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、大肠杆菌、溶血链球菌累计相对丰度下调。目前尚无研究表明溶血链球菌与AD之间存在一定关系，但其作为心内膜炎、脑膜炎等炎症性疾病的常见致病菌，也可能在AD的急性炎症期发挥作用^[36-37]。本研究治疗前后皮损处菌种相对丰度比较亦显示，治疗后治疗组中金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、大肠杆菌、溶血链球菌相对丰度均低于对照组。以上结果显示，楂曲消风散可能通过调节致病菌的富集，减少致病菌定植，从而改变皮肤微生态，提高AD的疗效，这为临床治疗AD提供了依据。

此次研究存在的不足：1）由于时间和条件限制，纳入样本相对较少，又因部分AD患儿皮肤菌群DNA浓度不能满足检测要求，导致菌群分析结果可能存在局限性，后续应增加标本数量、改进取样方法、严格控制检测环境。2）由于楂曲消风散与西替利嗪滴剂气味、外形不同，仅采用了资料分析人员设盲，今后可考虑改良方剂剂型以实现盲法。在后续的研究中，我们将整合元转录组学、宏基因组学和代谢组学等相关技术，并结合动物实验、细胞学实验去探究AD患者中不同部位（肠道、皮肤、口腔等）菌群的改变，从而为中药治疗过敏性炎症性皮肤病提供参考。

参考文献

- [1] KIM J, KIM BE, LEUNG DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(2): 84-92.
- [2] FRAZIER W, BHARDWAJ N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(10): 590-598.
- [3] BELKAID Y, SEGRE JA. Dialogue between skin microbiota and immunity[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 954-959.
- [4] 朱慧婷, 郎娜, 孙占学, 等. 特应性皮炎的中医核心病机探寻[J]. *北京中医药*, 2021, 40(11): 1197-1200.
- [5] 杨凡, 甘海芳, 艾儒棣. 艾儒棣教授治疗湿疹经验[J]. *四川中医*, 2009, 27(2): 4-5.
- [6] 杨思敏, 姚业静, 王彦瑾, 等. 基于“逐浊运脾”运用楂曲消风散治疗小儿湿疹经验[J]. *亚太传统医药*, 2022, 18(11): 93-97.
- [7] WEIDINGER S, KLOPP N, RUMMLER L, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(1): 177-184.
- [8] HE JQ, CHAN-YEUNG M, BECKER AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children[J]. *Genes Immunity*, 2003, 4(5): 385-389.
- [9] SEITÉ S, FLORES G, HENLEY J, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(11): 1365-1372.
- [10] KONG H, OH J, DEMING C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis[J]. *Genome Res*, 2012, 22(5): 850-859.
- [11] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
- [12] 陈达灿. 特应性皮炎中医诊疗方案专家共识[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2013, 12(1): 60-61.
- [13] 国家中医药管理局编. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 147-148.
- [14] EICHENFIELD LF, TOM WL, CHAMLIN SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(2): 338-351.
- [15] 张园媛, 夏萍, 卢传坚. 儿童皮肤病生活质量指数(CDLQI)简介及其在特应性皮炎患儿中的应用现状[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(10): 642-644.
- [16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [17] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 263-264.
- [18] 姜婷, 纪文岩, 陆为民. 从肠道菌群浅析“脾为之卫”的科学内涵与临床应用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(10): 1268-1272.
- [19] 郭静, 肖敏, 彭丽, 等. 艾儒棣从脾胃论治小儿特应性皮炎经验[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3534-3536.
- [20] 翟亚荣, 吴瑶, 裘雪莹, 等. 基于“脾为之卫”探讨中医药调节免疫系统对肿瘤的影响[J]. *世界中医药*, 2022, 17(8): 1105-1109.
- [21] 杜泽敏, 熊述清, 官莹玉, 等. 国医大师禩国维治疗儿童特应性皮炎经验[J]. *中医学报*, 2020, 35(1): 95-98.
- [22] GEOGHEGAN JA, IRVINE AD, FOSTER TJ. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(6): 484-497.
- [23] IWAMOTO K, MORIWAKI M, MIYAKE R, et al. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(3): 309-315.
- [24] BLICHARZ L, ŻOCHOWSKI M, SZYMANEK-MAJCHRZAK K, et al. Enterotoxin gene cluster and selX are associated with atopic dermatitis severity: a cross-sectional molecular study of staphylococcus aureus superantigens[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3921.
- [25] SADOWY E, HRYNIEWICZ W. Identification of Streptococcus pneumoniae and other Mitis streptococci: importance of molecular methods[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(12): 2247-2256.
- [26] KANG MJ, LEE SY, PARK YM, et al. Interactions between IL-17 variants and streptococcus in the gut contribute to the development of atopic dermatitis in infancy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(3): 404-419.
- [27] SILVA YP, BERNARDI A, FROZZA RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
- [28] RASKO DA, ROSEVITZ MJ, MYERS GSA, et al. The pangenome structure of Escherichia coli: comparative genomic analysis of E. coli commensal and pathogenic isolates[J]. *J Bacteriol*, 2008, 190(20): 6881-6893.
- [29] JOHNSON JR, RUSSO TA. Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: "the other bad E coli"[J]. *J Lab Clin Med*, 2002, 139(3): 155-162.

- [30]MICENKOVA L, BOSAK J, VRBA M. Human extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains differ in prevalence of virulence factors, phylogroups, and bacteriocin determinants [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16: 218. doi: 10.1186/s12866-016-0835-z.
- [31]ADLERBERTH I, STRACHAN DP, MATRICARDI PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(2): 343–350.
- [32]LDH T, JCY C, GC Y, et al. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabome in atopic eczema [J]. *Gut microbes*, 2020, 12(1):1–22.
- [33]HU C, DUIJTS L, VAN MEEL ER, et al. Association between nasal and nasopharyngeal bacterial colonization in early life and eczema phenotypes[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(5): 716–725.
- [34]KUMPITSCH C, KOSKINEN K, SCHÖPF V, et al. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease[J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1): 87.
- [35]ARKWRIGHT PD, PATEL L, MORAN A, et al. Atopic eczema is associated with delayed maturation of the antibody response to pneumococcal vaccine [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 122(1): 16–19.
- [36]ESLINGER LJ, AHMED T. *Gemella haemolysans* infective endocarditis in a patient with febrile neutropenia[J]. *Cureus*, 2022, 14(4):24076–24079.
- [37]GOMEZ AB, CENDEJAS BE, ROMERO-GÓMEZ MP. *Gemella haemolysans* meningitis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 157(12):e347–e348.

Clinical Efficacy and Regulation of Skin Microbiota in Children with Atopic Dermatitis and Damp-heat Accumulation Syndrome Treated with *Zhaqu Xiaofeng Powder* (楂曲消风散)

ZHANG Xueer¹, YE Shengzhen¹, ZHENG Pai¹, LIU E¹, ZHAO Siqi¹, XIAO Xinwan¹, GUO Jing²

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To assess the clinical efficacy and regulation of skin microbiota in children with atopic dermatitis and damp-heat accumulation syndrome treated by *Zhaqu Xiaofeng Powder* (楂曲消风散, ZXP). **Methods** Ninety children were randomized into a treatment group and a control group, each with 45 children. The treatment group received ZXP orally, while the control group received levocetirizine hydrochloride syrup, both for 4 weeks. The atopic dermatitis severity index (SCORAD) score, visual analog scale (VAS) score for itching, children dermatology life quality index (CDLQI) score, and traditional Chinese medicine syndrome score were assessed before and after 2- and 4-week treatment. Simultaneously, adhering to the principles of sample size in microbial sequencing, 25 children were randomly selected from each group (total 50 children); skin samples were collected before and after treatment, and skin specimen DNA was extracted for 16S rRNA gene amplifier sequencing; the skin microbiota levels were detected, and the distribution of bacteria, diversity of flora, and differences between groups were compared. **Results** There were five drop-outs in each group, and 40 cases in each group were included in final analysis. After 2- and 4-week treatment, both groups showed a significant reduction in SCORAD scores, VAS scores, and CDLQI scores, and more reductions were shown after 4-week treatment than 2-week treatment ($P < 0.01$). The SCORAD score, VAS score, and CDLQI score of the treatment group were significantly lower than those in the control group after 4-week treatment ($P < 0.01$). The scores of upset, thirsty, poor appetite, short red urine, and dry stool were reduced in the treatment group ($P < 0.05$), while the scores of thirsty, poor appetite, short and red urine decreased after treatment ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, among the differential genera with abundances $> 0.5\%$ in the treatment group, The cumulative relative abundances of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus_mitis*, *Escherichia coli* and *Gemella_haemolysans* in the treatment group were downregulated after treatment; in the control group, there was a relative cumulative decrease in the abundance of *Streptococcus_mitis*. The control group had reduced relative abundance of *Streptococcus_mitis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Gemella_haemolysans*, after treatment ($P < 0.05$). Alpha diversity analysis revealed an increase in both Chaol index and Shannon index after treatment ($P < 0.05$), while there was no significant difference in Chaol index and Shannon index in the control group before and

after treatment ($P>0.05$). Higher Chaol index and Shannon index were found in the treatment group ($P<0.05$). Beta diversity analysis showed that there were significant differences in the microbial community structure at the lesion site between the treatment group and the control group before treatment. The microbial community structure in the treatment group was similar after treatment, while there was no significant change in the microbial community structure in the control group before and after treatment. There were significant structure differences of key bacteria genus in both groups before and after treatment. **Conclusion** ZXP used in the treatment of pediatric atopic dermatitis (AD) with the syndrome of damp-heat accumulation, has shown efficacy in reducing the severity of skin lesions, alleviating itching, and enhancing the quality of life in children. This modulation aims to decrease the abundance of pathogenic bacteria while promoting the colonization of beneficial bacteria, thereby altering the skin microbiota and contributing to the treatment of pediatric AD.

Keywords atopic dermatitis in children; damp-heat accumulation syndrome; *Zhaqu Xiaofeng Powder* (楂曲消风散); skin microbiota; randomized controlled trial

(收稿日期: 2023-09-19; 修回日期: 2024-01-20)

[编辑: 叶 晨]

(上接第 800 页)

Exploring Traditional Chinese Medicine Pattern Identification and Treatment of Malignant Tumors Based on "Regulating *Qi* with Changes"

WANG Xinmiao^{1,2}, CAO Luchang¹, LI Jie¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing, 100053; 2. Postdoctoral Research Mobile Station of the China Academy of Chinese Medical Science

ABSTRACT It is believed that *qi* changes throughout the whole process of malignant tumors. Tumour formation is induced by *qi* constraint in the early stage, *qi* sinking is the core disease mechanism after tumour surgery, *qi* counterflow is an important disease mechanism for nausea and vomiting related symptoms in chemotherapy stage, and *qi* deficiency is the main pathology in recurrence and metastasis stage. It is proposed that the therapeutic principle of "regulating *qi* with changes" discussed in *Miraculous Pivot: Wei Qi Disorder* (《灵枢·卫气失常》) should be implemented in traditional Chinese medicine (TCM) pattern identification and treatment of malignant tumours, modifying the treatment with changes, and regulating *qi* with corresponding methods: for *qi* constraint, it should soothe to eliminate the tumour by the method of rectifying *qi* to resolve constraint, with treatment as *Shugan Jianpi Formula* (疏肝健脾方); for *qi* sinking, it should raise to lift up postoperative viscera by the method of boosting *qi* to raise sinking, with treatment as *Shengxian Decoction* (升陷汤) from *Records of Chinese Medicine with Reference to Western Medicine* (《医学衷中参西录》); for *qi* counterflow, the method of moving *qi* and direct counterflow downward will be used to dissipate the accumulated medicinal toxicity, and patients with retention of medicinal toxicity in the middle jiao and ascending counterflow of stomach *qi* treated by *Xuanfu Daizhe Decoction* (旋覆代赭汤) from *Treatise on Febrile Diseases* (《伤寒论》), patients with middle *yang* deficiency and turbid *yin* failing to descend treated by *Wuzhuyu Decoction* (吴茱萸汤) from *Treatise on Febrile Diseases*; for *qi* deficiency, it should tonify to prevent the tumor toxin from spreading by the method of boosting *qi* to resolve toxins, treated by *Fuzheng Jiedu Formula* (扶正解毒方).

Keywords malignant tumor; regulating *qi* with changes; *qi* constraint; *qi* sinking; *qi* counterflow; *qi* deficiency

(收稿日期: 2023-11-07; 修回日期: 2024-02-28)

[编辑: 贾维娜]