



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

## 《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 未成年特应性皮炎患者血清短链脂肪酸水平与疾病关联分析  
作者： 王振祥，陈乐乐，董丽萍，汪生，许谨蕾，蔡新颖，肖风丽  
网络首发日期： 2026-03-10  
引用格式： 王振祥，陈乐乐，董丽萍，汪生，许谨蕾，蔡新颖，肖风丽. 未成年特应性皮炎患者血清短链脂肪酸水平与疾病关联分析[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260309.1653.004>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 未成年特应性皮炎患者血清短链脂肪酸水平与疾病关联分析

王振祥<sup>1,2,3</sup>, 陈乐乐<sup>1,2,3</sup>, 董丽萍<sup>1,2,3</sup>, 汪生<sup>4</sup>, 许谨蕾<sup>1,2,3</sup>, 蔡新颖<sup>1,2,3</sup>, 肖风丽<sup>1,2,3,4,5</sup>  
(<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院皮肤科, 合肥 230022; <sup>2</sup>安徽医科大学皮肤病研究所、<sup>3</sup>皮肤病学教育部重点实验室、<sup>4</sup>科研实验中心、<sup>5</sup>疑难重症皮肤病协同创新中心, 合肥 230032)

**摘要 目的** 通过靶向代谢组学分析未成年特应性皮炎(AD)患者血清短链脂肪酸(SCFAs)的代谢变化及其与不同临床表型的相关性。**方法** 纳入2~18岁的87例AD患者及67例健康对照(HC)。采用超高效液相色谱质谱联用技术定量测定血清中8种SCFAs含量,通过多种统计学分析方法评估SCFAs与AD的相关性。**结果** 与HC组相比,AD组乙酸(AA)、丙酸(PA)和己酸(CA)降低( $P=0.002$ ,  $P=0.002$ ,  $P=0.043$ )。Logistic回归显示,AA( $OR=0.449$ , 95%  $CI: 0.289\sim 0.698$ )和PA( $OR=0.487$ , 95%  $CI: 0.324\sim 0.732$ )为AD保护因素,二者联合预测曲线下面积(AUC)大于0.7。年龄分层分析显示儿童期以AA降低为主,青少年期以PA降低为主。通路富集分析结果显示,脂肪酸生物合成( $FDR=0.341$ ,  $P=0.003$ )和维生素K代谢途径( $FDR=1$ ,  $P=0.039$ )两条代谢通路被显著富集。此外,将AD患者分别按照疾病严重程度、有无个人/家族特应性史以及性别分组后分析显示,SCFAs在各组间均无统计学差异。**结论** 血清中的差异性SCFAs及其富集的代谢通路可能与AD发病相关。

**关键词** 特应性皮炎; 短链脂肪酸; 靶向; 代谢组学; 液相色谱质谱; 血清

**中图分类号** R758.1

**文献标志码** A

## Serum short-chain fatty acid levels and their association with atopic dermatitis in pediatric patients

Wang Zhenxiang<sup>1,2,3</sup>, Chen Lele<sup>1,2,3</sup>, Dong Liping<sup>1,2,3</sup>, Wang Sheng<sup>4</sup>, Xu Jinlei<sup>1,2,3</sup>,  
Cai Xinying<sup>1,2,3</sup>, Xiao Fengli<sup>1,2,3,4,5</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>Institute of Dermatology, <sup>3</sup>Key Laboratory of Dermatology of the Ministry of Education, <sup>4</sup>The Center for Scientific Research, <sup>5</sup>Collaborative Innovation Center of Complex and Severe Skin

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82373481、82203920)

作者简介: 王振祥, 男, 硕士研究生;

肖风丽, 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 通信作者, E-mail: xiaofengli@126.com

**Abstract Objective** To investigate the metabolic alterations of serum short chain fatty acids (SCFAs) in pediatric patients with atopic dermatitis (AD) and their correlation with different clinical phenotypes using targeted metabolomics. **Methods** This study enrolled 87 AD patients and 67 healthy controls (HC). Serum levels of eight SCFAs were quantified by ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. The associations between SCFAs and AD were assessed using various statistical methods. **Results** Compared with the HC group, levels of acetic acid (AA), propionic acid (PA), and caproic acid (CA) ( $P=0.002$ ,  $P=0.002$ ,  $P=0.043$ ) decreased in the AD group. Logistic regression analysis identified AA ( $OR = 0.449$ ,  $95\% CI: 0.289-0.698$ ) and PA ( $OR = 0.487$ ,  $95\% CI: 0.324-0.732$ ) as protective factors against AD. The combination of AA and PA yielded an area under the curve (AUC) greater than 0.7, indicating good diagnostic efficacy. Age-stratified analysis revealed that AA reduction was predominant in childhood, whereas PA reduction was predominant in adolescence. Pathway enrichment analysis showed significant enrichment of fatty acid biosynthesis ( $FDR = 0.341$ ,  $P = 0.003$ ) and vitamin K metabolism ( $FDR = 1$ ,  $P = 0.039$ ) pathways. Furthermore, subgroup analyses based on disease severity, personal /family history of atopy, and sex revealed no significant differences in SCFAs levels among the groups. **Conclusion** Differential serum SCFAs and their enriched metabolic pathways may be implicated in the pathogenesis of Atopic Dermatitis.

**Key words** atopic dermatitis; short chain fatty acids; targeted; metabolomics; liquid chromatograph mass spectrometer (LC-MS); serum

**Found programs** National Natural Science Foundation of China (No. 82373481, 82203920)

**Corresponding author** Xiao Fengli, E-mail: xiaofengli@126.com

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 通常伴发过敏性哮喘或过敏性鼻炎等特应性疾病<sup>[1]</sup>。在一项 AD 全球流行病学调查中发现, 儿童 AD 的患病率约为成人 AD 患病率的 1 倍<sup>[2]</sup>。AD 发病受多种因素影响, 肠道菌群及其代谢物的变化, 如短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 对黏膜及全身性免疫反应具有显著调节作用, 且肠道内 SCFAs 含量偏低与炎症及过敏性疾病的易感性直接相关<sup>[3-4]</sup>。尽管只有一小部分肠源性 SCFAs 到达体循环和其他组织, 但动物模型研究显示, SCFAs 在皮肤中也同样发挥免

疫调节功能<sup>[5]</sup>，这提示 SCFAs 具有作为肠-皮肤轴信号分子的作用。代谢组学通过分析小分子代谢物及其代谢通路与网络，有助于寻找疾病分子标记物<sup>[6]</sup>。既往代谢组学技术在 AD 中的应用多集中于脂质方面，而对于血清中以肠道微生物为主要来源的 SCFAs 的研究较少。该研究拟通过靶向代谢组学分析 AD 患者血清中的差异 SCFAs，探索相关代谢通路，寻找潜在生物标志物，旨在为 AD 发病机制及新治疗靶点的研究提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

2024 年 08 月—2025 年 02 月在门诊随机招募 2~18 岁 AD 患者 (AD 组) 87 例、健康对照 (health control, HC) 组 67 例，两组间在年龄、性别和 BMI 上差异均无统计学意义 (表 1)。采集受试者空腹静脉血，在 4 °C 下以 12 000 r/min 离心 5 min；血清分装后于 -80 °C 保存。AD 组纳入标准：年龄在 2.0~18.0 岁之间；符合 Hanifin-Rajka 诊断标准<sup>[7]</sup>。AD 组排除标准：合并代谢性、遗传性、胃肠道相关疾病或恶性肿瘤；近 3 个月有手术外伤史；近 1 个月有抗生素、益生菌及益生元使用史；近 1 个月内采用极端或特殊的饮食方案。HC 组纳入标准：无过敏性疾病史；无代谢性、胃肠道相关疾病；近 1 个月无抗生素、益生菌及益生元使用史；近 1 个月内未采用极端或特殊饮食方案。收集受试者一般资料，包括性别、就诊年龄、发病年龄和特应性疾病史等，并根据不同年龄段分别对年龄  $\geq 2$  岁且  $\leq 12$  岁的儿童期和年龄  $> 12$  岁且  $\leq 18$  岁的青少年期的 AD 组和 HC 组进行分组分析。此外还按照 AD 严重程度评分 (scoring atopic dermatitis, SCORAD)<sup>[8]</sup>、性别和有无个人/家族特应性史分别将 AD 患者分为不同的亚组进行分析。其中，SCORAD  $< 25$  为轻度 AD 组，SCORAD  $\geq 25$  为中重度 AD 组。本研究经安徽医科大学附属第一医院伦理委员会批准 (批号：PJ-2024-08-74)，受试者法定监护人同意并自愿签署知情同意书。

表 1 研究对象基本特征 [ $n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Tab.1 Baseline characteristics of the study participants [ $n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Group	HC ( $n = 67$ )	AD ( $n = 87$ )	<i>P</i> value
Sex			0.881
Male	50 (74.6%)	64 (73.6%)	
Female	17 (25.4%)	23 (26.4%)	
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	17.1 (15.7, 20.0)	17.3 (14.9, 19.8)	0.392

Age (years)	6.5 (5.4, 11.7)	8.0 (5.0, 10.0)	0.996
SCORAD			
< 25	—	23 (26.4%)	—
≥ 25	—	64 (73.6%)	—
Atopic History	—	41 (47.1%)	—

## 1.2 主要试剂和仪器

甲醇和乙腈购自美国 TEDIA 公司；LC-MS 级甲酸购自美国 Thermo Fisher 公司；衍生化试剂 3-硝基苯基胍盐酸盐、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐购自美国 Sigma Aldrich 公司；乙酸 (acetic acid, AA)、丙酸 (propionic acid, PA)、丁酸 (butyric acid, BA)、异丁酸 (iso-butyric acid, iso-BA)、异戊酸 (iso-valeric acid, iso-VA)、戊酸 (valeric acid, VA)、己酸 (caproic acid, CA) 购自德国 Dr. Ehrenstorfer 公司；异己酸 (iso-caproic acid, iso-CA) 购自上海源业生物科技有限公司；丁酸-d<sub>7</sub> (butyric acid-d<sub>7</sub>, BA-d<sub>7</sub>) 购自美国 Cayman Chemical 公司。定量分析使用超高效液相色谱仪 (型号: Dionex Ultimate 3000) 与混合型四极轨道阱高分辨率质谱仪 (型号: Q-Exactive Plus) 系统进行。超高效液相色谱系统由一个脱气器 (型号: SRD-3600)、一个二元泵 (型号: HPG-3400 RS)、一个自动进样器 (型号: WPS-3000 TRS) 和一个柱箱 (型号: TCC-3000 RS) 组成。通过平行反应监测模式, 在加热负电喷雾电离中运行质谱仪。使用 Tune 2.9 和 Xcalibur 4.1 软件 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 进行系统控制、数据采集和分析。

## 1.3 方法

### 1.3.1 标准曲线制备

将各标准品溶解在 10 mL 水 (含 0.02% 盐酸) 中制备 AA、PA、BA 和 VA 储备液。其他标准品的溶剂为乙腈溶液 (含 0.5% 盐酸)。所有储备溶液均储存在 -20°C。用乙腈稀释储备液后, 制备 9 个梯度稀释的标准品混合工作溶液作为标准曲线。

### 1.3.2 样本前处理

将 50 μL 血清加 10 μL BA-d<sub>7</sub> 工作溶液 (500 ng/mL) 并混合; 随后, 加入 120 μL 预冷 (-20°C) 乙腈进行蛋白质沉淀。取 60 μL 上清液, 随之加入衍生化试剂并在 20°C 下混合 20 min。将样品在 -20°C 下保持 2 min 淬灭衍生化反应后将上清液放入氮吹仪下氮吹至干燥。将干燥的残渣溶解在 95 μL 10% 乙腈-水溶液中, 涡旋 1 min, 在 4°C 下以 12 000 r/min 离心 20

min 进行超高效液相色谱质谱技术 (ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS) 分析。

## 1.4 统计学处理

利用 SPSS 27.0 软件进行组间单变量分析、Logistic 回归分析和受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析。分类变量采用 Pearson 卡方检验进行组间比较, 连续变量根据数据正态性选择检验方法: 符合正态分布时采用独立样本  $t$  检验, 非正态分布时采用曼-惠特尼  $U$  检验, 数据以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示, 显著性经过 Benjamini-Hochberg 法进行 FDR 校正。进行 Logistic 回归分析时首先将数据进行标准化, 然后将 8 种 SCFAs 分别进行单因素二元 Logistic 回归分析, 并将单因素分析中  $P$  值小于 0.2 的变量共同纳入多因素二元 Logistic 回归模型。ROC 曲线分析中的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值大于 0.7 时, 说明该物质具有一定的诊断价值, 越接近 1, 其诊断效果越好。两参数间相关性通过 GraphPad Prism 9.5.0 软件进行斯皮尔曼相关性分析。然后通过 MetaboAnalyst 6.0 在线分析平台进行代谢通路富集分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AD 组与 HC 组间差异 SCFAs 筛选

对 AD 组和 HC 组间 SCFAs 水平进行单变量统计分析后表明, 与 HC 组相比, AD 组所有 SCFAs 水平均较低, 其中 AD 组中 AA ( $P=0.002$ )、PA ( $P=0.002$ ) 和 CA ( $P=0.043$ ) 水平降低, 见表 2 和图 1A。

表 2 各亚组血清 SCFAs 浓度比较 (ng/mL)

Tab.2 Comparison of serum SCFAs concentrations across subgroups (ng/mL)

SCFAs	HC group (n = 67)	AD group (n = 87)	2.0 ≤ Age ≤ 12.0 years		12.0 < Age ≤ 18.0 years	
			HC group	AD group	HC group	AD group
			(n = 54)	(n = 74)	(n = 13)	(n = 13)
AA	2 081.9 (1 605.8-3 023.4)	1 657.3 (1 261.5-2 400.5)**	2 133.0 (1 676.6-3 504.7)	1 703.8 (1 265.4- 2525.8)**	1 739.7 (1 277.7-2 570.9)	1 496.2 (1 128.7- 1841.6)
PA	18.0 (13.9-22.5)	14.2 (12.0-18.3)**	16.4 (13.5-21.1)	13.6 (12.0-19.0)	21.1 (15.9-26.8)	14.4 (11.4-15.6)*
iso- BA	22.6 (18.2-27.9)	22.5 (18.8-28.9)	22.7 (18.1-27.9)	22.4 (18.8-29.7)	21.5 (18.0-27.2)	24.8 (18.3-28.5)
BA	23.6 (18.3-31.4)	22.1 (13.5-31.4)	22.7 (17.2-31.1)	22.3 (13.6-31.4)	23.8 (19.8-37.5)	16.9 (12.9-33.3)
iso-VA	31.4 (26.2-43.8)	28.5 (18.0-45.6)	30.7 (25.7-41.2)	30.3 (18.7-47.6)	35.6 (26.2-58.0)	26.2 (15.2-34.9)
VA	0.6 (0.4-0.8)	0.5 (0.3-0.7)	0.6 (0.4-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.9 (0.6-1.1)	0.6 (0.4-0.7)
iso- CA	7.7 (4.7-14.5)	6.2 (4.2-9.5)	6.9 (4.6-14.9)	6.1 (4.1-9.5)	10.1 (7.1-14.2)	7.7 (5.4-12.7)

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs HC group.

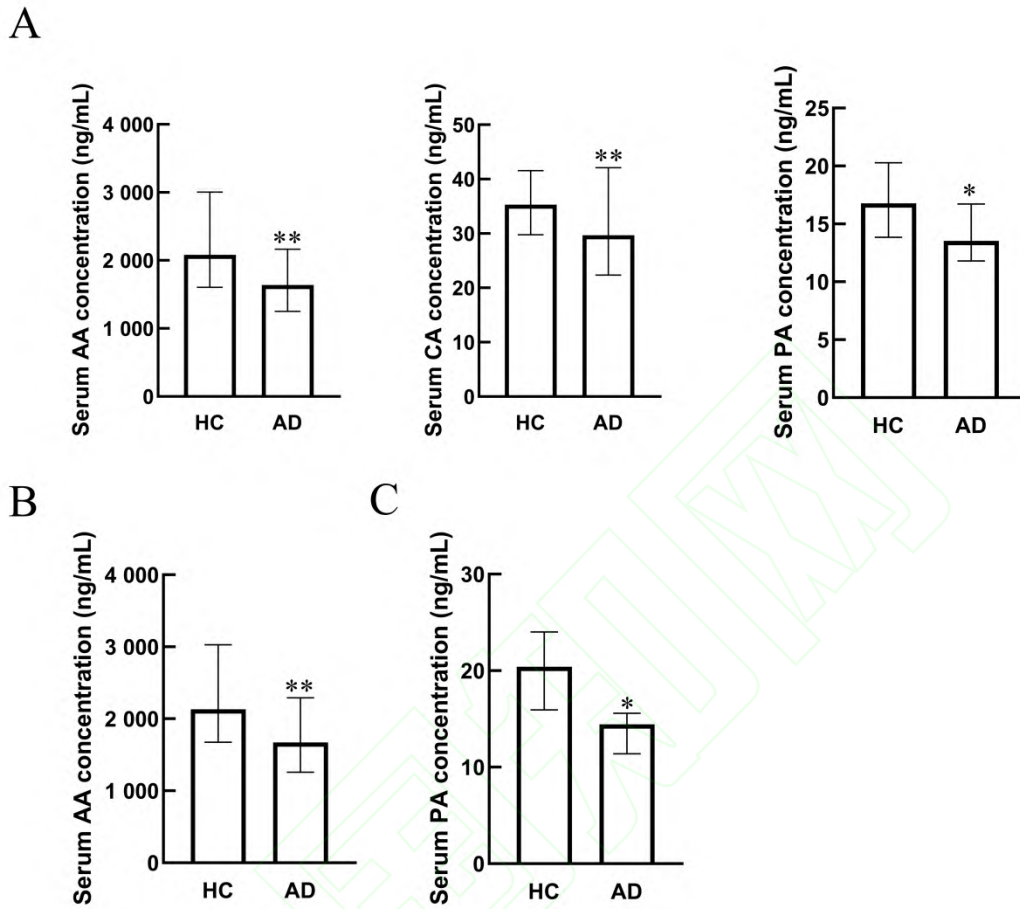


图1 不同年龄段 AD 组与 HC 组间 SCFAs 水平的比较

Fig.1 Comparison of SCFAs levels between AD and HC groups across age groups

A: Differential SCFAs between the pediatric AD and HC groups: AA, PA, and CA; B: Differential AA between the childhood AD and HC groups; C: Differential PA between the adolescent AD and HC groups; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs HC group.

## 2.2 血清中 SCFAs 水平与 AD 的关联分析

进一步利用 Logistic 回归分析研究单变量统计分析筛选出的差异 SCFAs 与 AD 间的关联效应, 结果显示, AA 和 PA 的 OR 值均小于 1, 提示 AA 和 PA 是 AD 的保护因素; 血清中 AA 和 PA 的浓度越高, AD 的患病风险越小。且二者的 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 均不包含 1, 表明效应具有统计学显著性。见表 3。

表 3 差异 SCFAs 二元 Logistic 回归分析

Tab.3 Binary Logistic regression analysis of differential SCFAs

SCFAs	Standard error	Wald $\chi^2$ value	OR (95% CI)	P value
AA	0.225	12.690	0.449 (0.289-0.698)	< 0.001
PA	0.208	11.978	0.487 (0.324-0.732)	< 0.001

### 2.3 差异 SCFAs 的 ROC 曲线分析

基于前面的单因素分析以及 Logistic 回归模型分析结果，为了进一步探究 AA 和 PA 对 AD 的诊断效能，分别对它们进行了 ROC 曲线模拟分析，结果显示，2 种 SCFAs 的 AUC 值均小于 0.7，提示二者对 AD 的区分效能均较弱（图 2A、2B）。为进一步提高 ROC 曲线的诊断能力，联合 AA 和 PA 利用 Logistic 回归模型进一步建立 ROC 曲线，结果显示联合后的 AUC 值大于 0.7，表明二者联合后的组间鉴别能力更强（图 2C）。

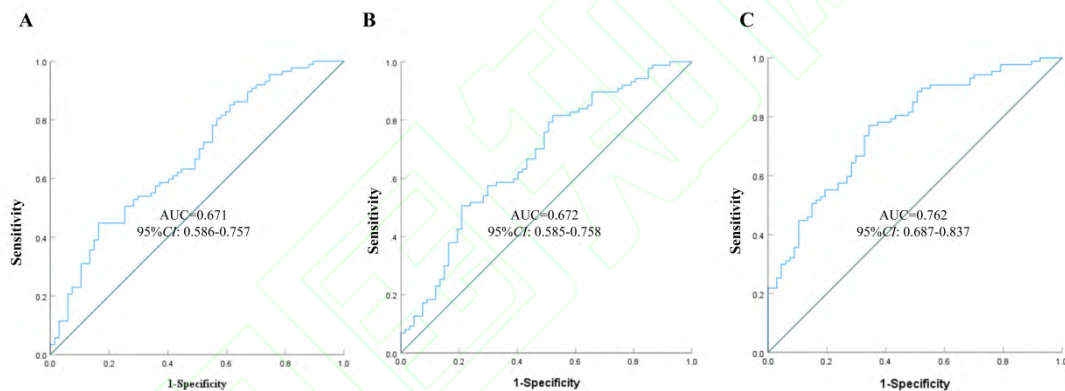


图 2 差异 SCFAs 的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of differential SCFAs

A, B: ROC curves of AA and PA; C: ROC curve for the combined prediction of AA and PA.

### 2.4 血清中 SCFAs 水平与不同临床亚型的分析

为了探究不同临床亚型的 AD 患者间 SCFAs 的变化规律，进行了分组分析。在 2~12 岁年龄段，与 HC 组相比，AD 组各 SCFAs 水平均较低（表 2），其中 AA ( $P = 0.002$ ) 存在显著差异（见图 1B）；在 12~18 岁年龄段，与 HC 组相比，AD 组仅 iso-BA 水平较高，其余 SCFAs 均较低，其中 PA ( $P = 0.016$ ) 差异有统计学意义（表 2 和图 1C）。表明不同年龄段 AD 患者与血清中不同的 SCFAs 水平存在显著相关性。

进一步根据性别、SCORAD 评分及有无个人/家族特应性史，分别对 AD 患者进行了分组分析，结果显示，8 种 SCFAs 在各组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，提示性别、疾

病严重程度以及有无个人/家族特应性史对 AD 患者血清中 SCFAs 水平无显著影响。

## 2.5 血清 SCFAs 与临床指标的相关性分析

利用斯皮尔曼相关性分析评估 AD 患者血清中 8 种 SCFAs 与临床指标之间的关联程度（弱相关： $0 < r \leq 0.3$ ；中度相关： $0.3 < r \leq 0.5$ ；强相关： $0.5 < r \leq 1$ ）。结果显示，仅 AA 与年龄呈中等程度负相关（图 3A），其余各 SCFAs 与临床指标间均呈弱相关或不相关（图 3B）。

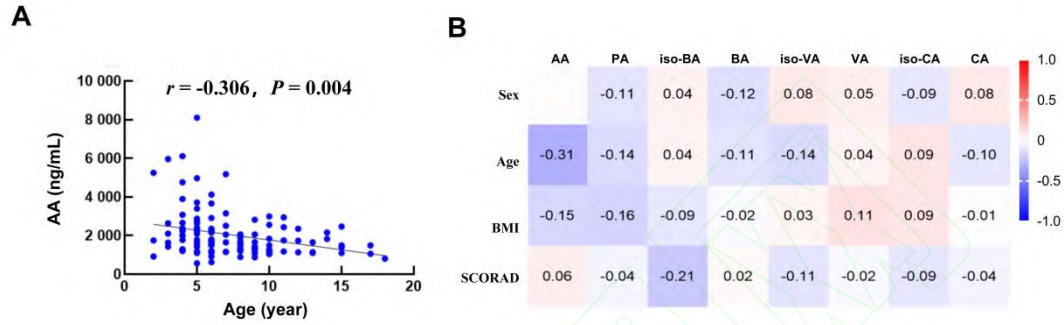


图 3 SCFAs 与临床指标之间的斯皮尔曼相关性分析

Fig.3 Spearman correlation analysis between SCFAs and clinical indicators

A: Scatter plot of correlation analysis between AA and age; B: Heat map of correlation analysis.

## 2.6 代谢通路富集分析

通过 MetaboAnalyst 6.0 网络分析平台，将 AD 组与 HC 组的显著差异性代谢物 ( $P < 0.05$ ) 进行通路富集分析，结果显示，脂肪酸生物合成 ( $FDR = 0.341, P = 0.003$ ) 和维生素 K 代谢途径 ( $FDR = 1, P = 0.039$ ) 两条代谢通路被显著富集，但 FDR 校正后均无显著意义。因此仅提示这两条通路在 AD 中有较强的生物学意义（图 4），表明这两条代谢通路异常可能在 AD 中发挥重要作用。

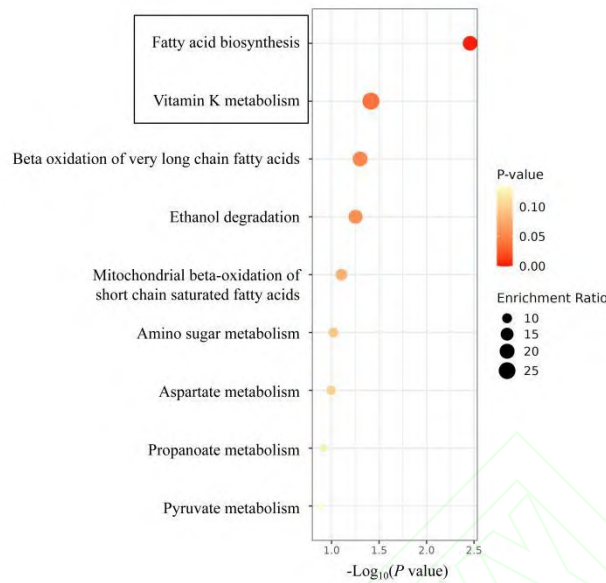


图 4 差异 SCFAs 通路富集分析图

Fig.4 Pathway enrichment analysis plot of differential SCFAs

### 3 讨论

AD 是一种常见的慢性炎症性皮肤病。该病的基本特征是湿疹样皮疹，强烈的瘙痒和慢性或复发的疾病过程，且在儿童中的发病率偏高。一项检查 AD 全球患病率的系统综述观察到，当按年龄分层时，成人和儿童的 AD 患病率分别接近 2.0% 和 4.0%<sup>[2]</sup>。此外，在加纳进行的一项单独的回顾性研究中，AD 是婴儿（0~2 岁）、儿童（3~12 岁）和青少年（13~18 岁）最常见的诊断，患病率分别为 31.7%、30.0% 和 14.9%<sup>[9]</sup>。因此，加强对未成年 AD 患者的研究对于疾病的诊断、预防、发病机制的探索以及治疗是很有必要的。

SCFAs 是一种链长主要为 2~6 个碳原子的小分子有机酸。AA、PA 和 BA 占结肠中 SCFAs 总量的 90%~95%，主要是碳水化合物发酵的最终代谢产物<sup>[10]</sup>。肠道菌群也产生低水平的 VA、CA 和支链 SCFAs，主要是 iso-CA 和 iso-BA，它们主要由氨基酸发酵产生<sup>[11]</sup>。目前的研究<sup>[12]</sup>表明，结肠是体内最丰富的 SCFAs 来源，肝脏也产生少量 SCFAs。既往研究<sup>[13]</sup>证实，极端或特殊饮食可对机体 SCFAs 水平产生影响。因此，本研究在纳入研究对象时已尽可能排除近期使用极端或特殊饮食的受试者。

本研究定量分析结果显示，AD 组 SCFAs 含量较 HC 组均降低。其中，AA、PA 和 CA 差异有统计学意义。既往一项基于欧洲人群的代谢组学研究结果显示，与 HC 组相比，AD 患者血清中仅 CA 含量明显升高<sup>[14]</sup>。这与本研究检测存在部分差异之处，可能是由于不同种

族、样本量和样本所处年龄段不同导致。此外，既往 AD 中利用代谢组学研究 SCFAs 很少采用血清样本，其主要原因是由于血清中 SCFAs 水平较低，既往检测技术不足以精确定量，而本研究的关键优势是采用 UHPLC-MS/MS 技术，能够高灵敏度的定量检测 SCFAs。

SCFAs 在炎症性皮肤病中的潜在抗炎机制主要与 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPR）、组蛋白去乙酰化酶抑制剂和代谢途径有关<sup>[5]</sup>。在 AD 小鼠中发现，AA 可以与 GPR 43 结合抑制 Th 2 型炎症通路<sup>[15]</sup>，同时 AA 还通过增加组蛋白乙酰化水平促进细胞中脂质从头合成<sup>[16]</sup>。血清中 PA 通过抑制 GPR 43/NF- $\kappa$ B 通路减轻 AD 小鼠皮肤炎症<sup>[17]</sup>。本研究通过分析也发现 AA 和 PA 是 AD 的保护因素，并且在联合 AA 和 PA 利用 Logistic 回归模型建立 ROC 曲线后，发现其对 AD 的诊断效能较好，表明 AA 和 PA 在 AD 的发病机制、治疗以及诊断等方面具有重要的意义。CA 在 AD 等特应性疾病中的作用机制研究均较为有限，目前已知 CA 能促进 Th 1/Th 17 型免疫反应的上调，进而抑制 Th 2 型主导的炎症反应<sup>[14]</sup>。上述研究表明，多种 SCFAs 可通过受体依赖性方式在 AD 免疫和屏障通路中发挥重要作用。

在不同年龄段，AD 组与 HC 组之间也存在差异性 SCFAs。目前肠道菌群多样性与 AD 发展之间的关联仍然存在矛盾之处<sup>[18]</sup>。但肠道菌群的改变必定会导致各 SCFAs 的产生比例发生变化，而这可能是导致血清中主要由肠道入血的 SCFAs 水平在不同年龄段间存在差异的原因之一。斯皮尔曼相关性分析结果显示，各 SCFAs 与临床指标间均呈弱相关性或不相关。且根据 SCORAD 评分将 AD 患者分为轻度和中重度组后，未发现有显著差异的 SCFAs，相关性分析表明，SCORAD 评分与除 AA 和 BA 外的所有 SCFAs 均呈负性弱相关性，提示疾病严重程度以及有无个人/家族特应性疾病史对 AD 患者血清中 SCFAs 水平影响较小。

脂肪酸生物合成途径（ $P = 0.003$ ， $FDR = 0.341$ ）在 AD 中具有较强的生物学意义。其中，AA 可以用于合成棕榈酸等饱和脂肪酸（Saturated Fatty Acid, SFA）；棕榈酸又可促进肝脏脂肪酸代谢<sup>[19-20]</sup>。然而，目前关于 SFA 和特应性疾病之间的研究较少。一项针对青少年的研究<sup>[21]</sup>发现，血清 SFA 水平和哮喘发生呈正相关；而另一项研究<sup>[22]</sup>显示，纯母乳喂养的 AD 婴儿 SCORAD 评分与母乳中棕榈酸水平呈正相关。这些研究之间存在矛盾，因此，SFA 和特应性疾病的关联仍需进一步深入研究。

维生素 K 代谢通路（ $P = 0.039$ ， $FDR = 1$ ）在 AD 中也具有明显的生物学意义。既往研究发现，维生素 K 2 能抑制 T 细胞丝裂原刺激引起的儿童 AD 患者外周血单核细胞增殖；此外，与 HC 相比，AD 患儿对维生素 K 2 的免疫抑制效力更为敏感<sup>[6]</sup>。近期研究<sup>[23]</sup>表明，维生素 K 2 通过抑制 MAPK-Mek1-ERK 1/2 和 SAPK/JNK 信号通路，减弱 AD 患者体内活

化的 T 细胞免疫反应。此外在真皮样本中,利用宏基因组测序分析发现 75 条基因通路随 AD 状态发生显著变化,其中许多通路与维生素 K 2 的生物合成相关<sup>[24]</sup>。在 AD 治疗过程中维生素 K 2 的生物合成也会减少<sup>[25]</sup>,提示维生素 K 2 在 AD 发病机制中的重要作用。

本研究仍存在一些局限性:首先,本研究仅为横断面研究,缺乏大样本及前瞻性队列验证;其次,研究对象较局限,筛选出的差异性 SCFAs 难以代表其他年龄段 AD 患者;此外,研究未收集受试者近期具体饮食,未对具体饮食和 SCFAs 水平进行关联分析。

综上所述,靶向代谢组学技术系统分析出未成年 AD 患儿血清中 AA、PA 和 CA 水平显著降低,其中,AA 和 PA 被确认为 AD 的独立保护因素,二者联合对 AD 具有良好的诊断效能。儿童期以 AA 降低为主,青少年期以 PA 降低为主,提示不同年龄段 AD 的代谢紊乱存在差异。而 SCFAs 水平与疾病严重程度、有无个人/家族特应性史及性别无关,表明其变化可能反映 AD 发病的更基础代谢状态。通路富集分析提示脂肪酸生物合成与维生素 K 代谢通路可能在 AD 发病中发挥潜在作用。该研究为深入理解 AD 的代谢机制提供了新线索,也为基于 SCFAs 的治疗策略和生物标志物开发奠定了实验基础。

#### 参考文献

- [1] Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Children atopic dermatitis: diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(12):e15901. doi:10.1111/dth.15901.
- [2] Tian J, Zhang D, Yang Y, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 190(1): 55-61. doi:10.1093/bjd/ljad339.
- [3] Adolph T E, Zhang J. Diet fuelling inflammatory bowel diseases: preclinical and clinical concepts[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2574-86. doi:10.1136/gutjnl-2021-326575.
- [4] 李宗恒, 张雪芳, 陈延华, 等. 基于 16sRNA 测序分析亚油酸对小鼠肠道菌群的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(7): 1116-22. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.002.
- Li Z H, Zhang X F, Chen Y H, et al. The effects of linoleic acid on intestinal flora in mice were analyzed based on 16sRNA sequencing[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(7): 1116-22. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.002.
- [5] Xiao X, Hu X, Yao J, et al. The role of short-chain fatty acids in inflammatory skin diseases[J]. *Front Microbiol*, 2023, 13: 1083432. doi:10.3389/fmicb.2022.1083432.

- [6] Xu W, Meng K, Wu H, et al. Vitamin K<sub>2</sub> immunosuppressive effect on pediatric patients with atopic dermatitis[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(12): 1188-95. doi:10.1111/ped.14014.
- [7] Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, et al. Frequency and significance of the major and minor features of hanifin and rajka among patients with atopic dermatitis[J]. *Dermatology*, 2004, 189(1): 41-6. doi:10.1159/000246781.
- [8] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children[J]. *Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(12): 2717-44. doi:10.1111/jdv.16892.
- [9] Rosenbaum BE, Klein R, Hagan PG, et al. Dermatology in Ghana: a retrospective review of skin disease at the Korle Bu Teaching Hospital Dermatology Clinic[J]. *Pan Afr Med J*, 2017, 26: 125. doi:10.11604/pamj.2017.26.125.10954.
- [10] MacFarlane S, MacFarlane G T. Regulation of short-chain fatty acid production[J]. *Proc Nutr Soc*, 2003, 62(1): 67-72. doi:10.1079/pns2002207.
- [11] Rios-Covian D, González S, Nogacka A M, et al. An overview on fecal branched short-chain fatty acids along human life and as related with body mass index: associated dietary and anthropometric factors[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 973. doi:10.3389/fmicb.2020.00973.
- [12] Mann E R, Lam Y K, Uhlig H H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-95. doi:10.1038/s41577-024-01014-8.
- [13] Corbin K D, Carnero E A, Dirks B, et al. Host-diet-gut microbiome interactions influence human energy balance: a randomized clinical trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 3161. doi:10.1038/s41467-023-38778-x.
- [14] Blicharz L, Samborowska E, Zagożdżon R, et al. Severity of atopic dermatitis is associated with gut-derived metabolites and leaky gut-related biomarkers[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 26146. doi:10.1038/s41598-025-09520-y.
- [15] Ye S, Wang J, Luo F, et al. Gut microbiota metabolite acetate mediates free fatty acid receptor 2 expression to alleviate atopic dermatitis[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1595532. doi:10.3389/fmicb.2025.1595532.
- [16] Gao X, Lin S H, Ren F, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11960. doi:10.1038/ncomms11960.

- [17] Li D, Luo Z B, Zhu J, et al. Ginsenoside F2-mediated intestinal microbiota and its metabolite propionic acid positively impact the gut–skin axis in atopic dermatitis mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(1): 339-50. doi:10.1021/acs.jafc.3c06015.
- [18] Abrahamsson T R, Jakobsson H E, Andersson A F, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 434-40.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.025.
- [19] Kindt A, Liebisch G, Clavel T, et al. The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 3760. doi:10.1038/s41467-018-05767-4.
- [20] Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1509-17. doi:10.2337/db08-1637.
- [21] Woods R K. Fatty acid levels and risk of asthma in young adults[J]. *Thorax*, 2004, 59(2): 105-10. doi:10.1136/thorax.2003.009498.
- [22] Wang L C, Huang Y M, Lu C, et al. Lower caprylate and acetate levels in the breast milk is associated with atopic dermatitis in infancy[J]. *Pediatric Allergy Immunology*, 2022, 33(2): e13744. doi:10.1111/pai.13744.
- [23] Zhang M, Miura T, Suzuki S, et al. Vitamin K2 suppresses proliferation and inflammatory cytokine production in mitogen-activated lymphocytes of atopic dermatitis patients through the inhibition of mitogen-activated protein kinases[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(1): 7-17. doi:10.1248/bpb.b20-00079.
- [24] Bay L, Barnes C J, Fritz B G, et al. Unique dermal bacterial signature differentiates atopic dermatitis skin from healthy[J]. *mSphere*, 2025, 10(6): e00156-25. doi:10.1128/msphere.00156-25.
- [25] Shats I, Williams J G, Liu J, et al. Bacteria boost mammalian host NAD metabolism by engaging the deamidated biosynthesis pathway[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 564-79.e7. doi:10.1016/j.cmet.2020.02.001.