

细菌溶解产物在治疗儿童呼吸系统疾病中的研究进展

左静雅, 贾鲲鹏*

延安大学附属医院儿科一病区, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

儿童的健康成长是每个家庭的重心之一。儿童常见的呼吸系统疾病给大多家庭带来了不少困扰, 甚至成为整个社会重要的疾病负担及医疗挑战。随着科研水平及医疗技术的不断发展, 免疫调节剂应用而生, 细菌溶解产物作为其中的一种, 在儿童呼吸系统疾病中的应用亦较为广泛。本文就细菌溶解产物在治疗儿童呼吸系统疾病中的研究进展进行综述, 为细菌溶解产物在儿童呼吸系统疾病的应用提供科学依据。

关键词

细菌溶解产物, 儿童呼吸系统疾病, 研究进展

Research Progress of Bacterial Lysate in the Treatment of Respiratory System Diseases in Children

Jingya Zuo, Kunpeng Jia*

Pediatric Ward I, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

The healthy growth of children is one of the focuses of every family. Common respiratory system diseases in children have caused a lot of trouble to most families, and even become an important disease burden and medical challenge for the whole society. With the continuous development of

*通讯作者。

scientific research and medical technology, the application of immunomodulators is born, and bacterial lysates, as one of them, are also widely used in children's respiratory system diseases. In this paper, the research progress of bacterial lysate in the treatment of children's respiratory system diseases was reviewed, providing scientific basis for the application of bacterial lysate in children's respiratory system diseases.

Keywords

Bacterial Lysates, Children's Respiratory System Diseases, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 细菌溶解产物

细菌溶解产物(商品名泛福舒)内含 8 种常见的呼吸道病原菌冻干溶解物,由流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌(布兰汉氏菌)、肺炎克雷伯菌(肺炎亚种)、臭鼻克雷伯菌(臭鼻亚种)、肺炎链球菌、化脓性链球菌、草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌共同组成[1]。

1.2. 作用机制

细菌溶解产物被人体摄入后在呼吸道黏膜增强机体对呼吸道感染的抵抗力[2]。细菌溶解产物经过口服进入肠道,激活免疫细胞,树突状细胞活化后激活淋巴细胞(包括巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞),后者产生抗体。免疫细胞随淋巴结运输到达肠系膜淋巴结,被活化的免疫细胞到达呼吸道黏膜,刺激先天和适应性免疫系统,并在呼吸道黏膜分泌 IgA 抗体,抗体到达肺部,以激活肺部固有免疫,从而增加肺部免疫防御力[3] [4]。固有免疫细胞的模式识别受体可以识别病原相关分子模式,刺激上调黏附因子的表达,促使 T 淋巴细胞的转化,调节 Th1/Th2 向 Th1 偏移,增加分泌型免疫球蛋白分泌,使血清中 IgA、IgG 和 IgM 含量升高。Yin J [5]用 meta 分析共纳 4851 名患儿,得出细菌溶解产物在提升 CD3+、CD4+/CD8+ 以及 T 细胞亚群水平方面有较明显促进作用。细菌溶解产物通过调节人体固有免疫和体液免疫来抗击细菌病毒的入侵,增强人体免疫力。尤其儿童,免疫系统未建立完善,更加需要外服免疫调节剂增强防御。

2. 应用进展

2.1. 儿童急性上呼吸道感染

随着新冠病毒的感染,儿童上呼吸发病率近年来较以前有所增加[6]。以儿童免疫功能低下等因素导致。儿童上呼吸道感染是一种较为普遍的临床疾病,以飞沫和接触传播为主,普通的感冒鼻塞、流涕为主;急性咽喉炎的主要表现为:发热伴声音嘶哑为主;咽-扁桃体炎主要表现为:咽喉痛明显、畏寒、发热(体温可达 39℃ 以上)等。通常病情较轻、病程较短,有极少症状加重者引起严重并发症可危及生命。治疗均以对症、减轻呼吸道不适为主,注意休息,补充营养等措施。多数预后良好。呼吸道病原体感染也是导致我国儿童病死的一个重要原因[7]。因此防治儿童上呼吸道感染尤为重要。有学者研究显示细菌溶解产物胶囊在改善患儿的免疫功能上面有极大的作用。该研究纳入 83 例反复呼吸道感染患儿,通过比

较治疗前后两组患儿的免疫功能、血清炎症因子水平等指标得出布细菌溶解产物胶囊能够增强儿童免疫功能且安全性高[8]。这与 Esposito 等[9]研究结果一致。戎萍等人[10] Meta 分析结果显示细菌溶解产物能够显著减少患儿的呼吸道感染次数, 缩短感染及发热时间, 以及具有药物安全性。潘笑悦[11]纳入 150 例呼吸道感染合并肾病综合症患儿, 观察组中的 CD4+、CD4+/CD8+、IgA、IgG 水平明显高于对照组, CD8+、IgE 水平明显低于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 得出: 加服细菌溶解产物可增强患儿机体免疫力, 较大程度降低儿童呼吸道感染的机率。上述研究都阐述了细菌溶解产物在治疗儿童急性上呼吸道感染方面有显著疗效, 为临床儿科医师提供了新的思路与方法。

2.2. 儿童支气管哮喘

儿童支气管哮喘为儿科疾病中较为常见的类型之一, 由细胞组分和多种细胞共同参与所导致的慢性气道炎症性疾病[12]。与多种因素有关, 包括空气污染、感染、气温变化、过敏原等。支气管哮喘患儿临床症状一般表现为反复发作的咳嗽、喘息、气促以及胸闷等症状。且有着患病时间较长、易复发以及难以根治等特点[13] [14]。因此, 儿童支气管哮喘的治疗也是临床儿科医生面临的挑战之一。方芬[15]等选取 80 例社区获得性肺炎伴哮喘患儿, 采用简单随机数字表法分为对照组和观察组各 40 例。观察组临床疗效高于对照组($P < 0.05$); 症状及体征持续时间、平均住院时间、平均住院费用治疗后观察组低于对照组($P < 0.05$); 治疗前后两组生存质量评分均升高, 观察组高于对照组($P < 0.05$); 观察组的总满意度高于对照组($P < 0.05$); 不良反应总发生率观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。得出结论: 在治疗社区获得性肺炎伴哮喘患儿可以联合细菌溶解产物不仅可以缓解哮喘患儿的临床症状, 还可以提高哮喘患儿的生活质量以及减少药物不良反应的发生。毛成立[16]收集 83 例支气管哮喘患儿进行随机对照研究, 疗程 14 天后观察两组哮喘患儿治疗前后的免疫功能及炎症指标, 得出: 观察组哮喘患儿的 CD4+、CD8+、白细胞介素-10 (IL-10)等指标相比对照组哮喘患儿较高, 且 CD4+/CD8+比值、组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8)等指标低于对照组患儿; 且差异有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。结论: 给予细菌溶解产物联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘患儿能够提高支气管哮喘患儿的免疫功能的同时还可以减轻支气管哮喘患儿的机体炎症反应, 值得在儿科临床推广。张志英[2]、尹莉莉等[17]研究细菌溶解产物可以有效改善患儿呼吸功能, 提高哮喘患儿血清中 IL-10 水平, 降低哮喘患儿的血清中 IL-4 水平, 有利于患儿病情恢复, 值得在临床中推广及普及。有多项研究表明, 细菌溶解产物可以提高哮喘患儿免疫功能, 提高患儿肺部防御能力, 减轻气道炎症, 对治疗儿童支气管哮喘有显著疗效, 可以缩短患儿临床症状、体征的消失时间, 改善其肺功能及细胞免疫功能, 且安全性良好[18]-[23]。以上多项研究指出, 细菌溶解产物可以提高患儿肺功能、免疫功能, 能够缩短患儿临床症状与体征消失时间, 以及倡导推广细菌溶解产物在临床儿科的使用。因此, 细菌溶解产物可以帮助临床医生用以辅助治疗儿童支气管哮喘。

2.3. 儿童过敏性鼻炎

儿童过敏性鼻炎临床上称变应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)。是一种特异性免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE)介导的 Th2 类型鼻黏膜慢性非感染性炎症反应, 主要由于吸入性过敏原、遗传因素以及食物过敏等引起。常表现为阵发性喷嚏、流清水样鼻涕以及鼻塞等症状, 也会伴有鼻痒或者鼻异物感等症状, 甚至会或者诱发哮喘时会出现咳嗽、胸闷等。通常以抗过敏, 规避过敏原, 注意休息, 预防感染等治疗为主。如严重者可适当使用激素减轻炎症, 或出现并发症时积极处理并发症等对症治疗。过敏性鼻炎的发病率逐渐呈上升趋势, 甚至会影响患儿的睡眠以及学习[24]。因此, 在寻求能够较好的治疗过敏性鼻炎的医学道路上我们一直在努力, 并取得了较大的进步。随着临床学者对过敏性鼻炎发病机制的不断研究, 通过非特异性免疫疗法治疗过敏性鼻炎逐渐走上了历史舞台。韩东园[25]等在变应性鼻炎非特异

性免疫治疗的研究进展一文中提到经细菌溶解产物治疗后的过敏性鼻炎患儿在用药评分、鼻腔总症状评分和个体鼻症状评分均显著下降, 洗鼻液中 IL-4 和 IL-13 水平明显降低, 而 IFN- γ 水平升高, IL-4/IFN- γ 比例大幅度降低。Kamil P 等[26]在一项双盲对照研究中得出, 细菌溶解产物可以较好的改善过敏性鼻炎儿童的临床症状, 对临床上治疗儿童过敏性鼻炎有一定帮助。文卫平[27]建立了变应性气道炎症高反应性动物模型, 运用细菌溶解产物对动物模型进行干预, 发现细菌溶解产物能降低小鼠血清中特异性 IgE 水平, 明显减少嗜酸性粒细胞的浸润, 降低肺泡灌洗液及鼻腔灌洗液中 Th2 型细胞因子的表达, 有效平衡变应性气道高反应性炎症中的 Th1/Th2, 以及增加调节性 T 细胞(Treg)的重要转录因子 Foxp3 的表达及 Treg 相关细胞因子的表达。得出细菌溶解产物可通过影响 T 细胞维持免疫平衡, 对于变应性鼻炎乃至变应性气道疾病是有效的免疫疗法。关于细菌溶解产物治疗儿童变应性鼻炎的报道虽然不是很多, 但都提出细菌溶解产物能够通过激活免疫细胞调节机体炎症反应因子, 达到缓解病情的效果。随着更多研究的报道, 细菌溶解产物可以被作为辅助治疗儿童过敏性鼻炎在儿科临床推广。

2.4. 儿童肺炎支原体肺炎

儿童肺炎支原体肺炎是因患儿感染肺炎支原体而导致的一组肺部炎症改变, 主要累及支气管、细支气管以及肺泡和肺间质。临床上肺炎支原体肺炎患儿症状多表现为发热、咳嗽。婴幼儿患儿大多伴有喘息症状。在病程发展早期, 患儿肺部体征可不明显, 随着病情进一步进展, 肺部可明显听见干、湿性啰音以及双侧呼吸音降低。严重者可发热、咳嗽、呼吸困难和肺部啰音等表现发病急、病程长, 治疗不及时可遗留闭塞性支气管炎等后遗症[28] [29]。刘静[30]等人纳入患支原体肺炎患儿 112 例, 按随机数字表法分为两组各 56 例。对照组予细菌溶解产物胶囊治疗, 治疗组在对照组基础上予肺俞穴中药贴敷治疗, 治疗时间 21 天。比较治疗前后两组患者肺功能(PEF、FVC、FEV1)、免疫因子(IgA、IgM、IgG)、相关炎症因子(INF- γ 、TNF- α 、IL-6)以及 TLR4/NF- κ B 信号通路相关因子水平的差异。得出结论: 细菌溶解产物联合肺俞穴中药贴敷治疗可以提高肺炎支原体患儿机体免疫功能, 有效改善患儿肺部不适症状。方芬[15]等人研究提出: 细菌溶解产物可以显著增强肺炎伴哮喘患儿的呼吸道免疫力, 缓解临床患儿身体上的不适。细菌溶解产物也可降低药物不良反应率的发生也在一定程度上减轻了患儿家属陪同治疗期间忧虑情绪。有研究者得出肺炎支原体患儿的治疗中加用细菌溶解产物可以帮助抑制促炎性细胞因子的合成及释放, 激发体内免疫应答, 对于改善患儿的病情有极大作用[31]。尽管临床上对治疗肺炎支原体患儿的研究诸多, 但早期识别肺炎支原体感染可以达到及早预防不良事件的发生, 目前肺炎支原体的检查手段也在进步, 有研究者提出基于胸部 X 线片的深度迁移学习模型可以早期识别诊断肺炎支原体肺炎, 可以鉴别儿童 MP 与非 MP [32], 虽然样本有限, 也为临床上早期识别支原体肺炎提供重要诊断价值。以上均表明细菌溶解产物可以辅助治疗儿童肺炎支原体肺炎, 可以缩短患儿疾病病程, 提高患儿体内免疫力, 在于疾病对抗过程中发挥重要作用, 目前已成为不少儿科临床医生认同。

综上所述, 细菌溶解产物在治疗儿童呼吸系统疾病中起到很大辅助作用, 通过强化人体固有免疫和适应性免疫, 从而提高患儿免疫力, 被广泛应用于临床, 尽管如此, 药物的不良发生率不能疏忽, 临床使用中我们要结合患儿实际情况。对于细菌溶解产物在治疗儿童呼吸系统疾病的研究道路上, 我们依然要不断前进, 为临床提供更安全且有效的药物辅助治疗。

参考文献

- [1] Zagar, S. and Löfler-Badzek, D. (1988) Broncho-Vaxom in Children with Rhinosinusitis: A Double-Blind Clinical Trial. *ORL: Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, **50**, 397-404. <https://doi.org/10.1159/000276020>
- [2] 张志英. 泛福舒联合布地奈德对哮喘患儿呼吸功能及血清 IL-4、IL-10 水平的影响的研究[J]. 辽宁医学杂志, 2021.

- 35(1): 3-6.
- [3] Mauel, J., Van Pham, T., Kreis, B., *et al.* (1989) Stimulation by a Bacterial Extract (Broncho-Vaxom) of the Metabolic and Functional Activities of Murine Macrophages. *International Journal of Immunopharmacology*, **11**, 637-645. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(89\)90149-5](https://doi.org/10.1016/0192-0561(89)90149-5)
 - [4] Rossi, G.A., Pohunek, P., Feleszko, W., *et al.* (2020) Viral Infections and Wheezing-Asthma Inception in Childhood: Is There a Role for Immunomodulation by Oral Bacterial Lysates? *Clinical and Translational Allergy*, **10**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00322-1>
 - [5] Yin, J., Xu, B., Zeng, X., *et al.* (2018) Broncho-Vaxom in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Immunopharmacology*, **54**, 198-209. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.032>
 - [6] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators (2017) Global, Regional, and National Deaths, Prevalence, Disability-Adjusted Life Years, and Years Lived with Disability for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 691-706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
 - [7] 谢书琳, 薛勇达, 陈晓颖, 林璐璐, 唐周凤, 陈霞. 2326 例儿童呼吸道病原体感染情况分析[J]. 中国医药指南, 2024, 22(1): 45-47.
 - [8] 王长举, 焦瑞南. 布地奈德联合细菌溶解产物胶囊治疗对反复呼吸道感染患儿免疫功能、炎症反应和气道重塑的影响[J]. 内科, 2022, 17(6): 626-629.
 - [9] Esposito, S., Bianchini, S., Bosis, S., *et al.* (2019) A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Single-Centre, Phase IV Trial to Assess the Efficacy and Safety of OM-85 in Children Suffering from Recurrent Respiratory Tract Infections. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 284. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>
 - [10] 戎萍, 马融, 张喜莲, 闫海虹. 细菌溶解产物胶囊防治儿童反复呼吸道感染有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1702-1706.
 - [11] 潘笑悦. 泛福舒在呼吸道感染合并肾病综合征儿童复发中防治作用[J]. 包头医学院学报, 2019, 35(2): 20-22.
 - [12] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
 - [13] 杨勇, 宋俊杉, 张环, 朗玥, 徐建波. 泛福舒胶囊联合参麦注射液治疗儿童支气管哮喘的疗效及对血清 IL-4、hs-CRP、Ang-2 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1133-1136+1019.
 - [14] Qian, J., Xu, Y.Q. and Yu, Z.W. (2018) Budesonide and Calcitriol Synergistically Inhibit Airway Remodeling in Asthmatic Mice. *Canadian Respiratory Journal*, **2018**, Article ID: 5259240. <https://doi.org/10.1155/2018/5259240>
 - [15] 方芬, 周红霞, 张蓓蓓. 细菌溶解产物、孟鲁司特钠联合吸入用糖皮质激素对社区获得性肺炎伴哮喘患儿治疗效果的观察[J]. 中国处方药, 2022, 20(10): 125-127.
 - [16] 毛成立. 泛福舒联合沙丁胺醇雾化吸入治疗小儿支气管哮喘的效果及对免疫功能的影响[J]. 河南医学研究, 2020, 29(20): 3759-3761.
 - [17] 尹莉莉, 李伟, 殷爱云, 张永燕. 孟鲁司特钠联合细菌溶解产物对哮喘患儿 IL-33、sST2 受体、EOS、ECP 的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(6): 803-805.
 - [18] 王娟. 细菌溶解产物胶囊联合吸入用糖皮质激素及 β_2 受体兴奋剂治疗支气管哮喘急性发作患者的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(14): 2596-2598.
 - [19] 蒋娜. 细菌溶解产物辅助抗菌药物对支气管哮喘患者伴急性呼吸道感染的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 抗感染药学, 2020, 17(11): 1687-1689.
 - [20] 赵一波, 邢述, 付学奇. 细菌溶解产物联合常规对症治疗对 COPD 急性加重患者气道功能、炎症反应及免疫应答的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(8): 852-855.
 - [21] 黎鸣桃, 黄淑芹, 张可妃, 王仙芸. 细菌溶解产物胶囊联合布地奈德雾化吸入治疗对咳嗽变异性哮喘患儿免疫功能、气道功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(2): 175-179.
 - [22] 林木土, 王巧红, 许宝花. 细菌溶解产物胶囊联合常规药物治疗小儿支气管哮喘急性发作的临床效果[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(5): 827-829+812.
 - [23] 沈萍, 徐诗尧, 蒋熠. 细菌溶解产物胶囊联合布地奈德气雾剂治疗儿童支气管哮喘的效果及对肺功能的影响[J]. 大医生, 2023, 8(19): 50-53.
 - [24] Zhang, C.-H. (2010) Treatment of 31 Cases of Allergic Rhinitis with Acupuncture plus Moving Cupping. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, **8**, 93-95. <https://doi.org/10.1007/s11726-010-0093-9>

- [25] 韩东园, 徐博怀, 余璐洁, 裘奇阳, 何勇. 变应性鼻炎非特异性免疫治疗的研究进展[J]. 新医学, 2022, 53(11): 806-809.
- [26] Janeczek, K.P., Emeryk, A. and Rapiejko, P. (2019) Effect of Polyvalent Bacterial Lysate on the Clinical Course of Pollen Allergic Rhinitis in Children. *Advances in Dermatology and Allergology*, **36**, 504-505. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.87457>
- [27] 文卫平. 以调节性 T 细胞为作用靶点的细菌溶解产物对变应性鼻炎的免疫调控作[Z]. 广州: 中山大学, 2017-03-10.
- [28] 国家卫健委. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版) [J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(3): 16-24.
- [29] 王红利, 洗凤仪, 许敏鸿. 小儿肺热咳喘颗粒联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗儿童重症支原体肺炎的效果研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(6): 14-19. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.R.20240227.1151.006.html>
- [30] 刘静. 肺俞穴中药贴敷联合细菌溶解产物对小儿支原体肺炎疗效及免疫功能的影响[J]. 山西中医, 2022, 38(12): 42-44.
- [31] 戴小萍, 梅俊, 肖体海. 细菌溶解产物胶囊对反复肺炎支原体感染患儿肺功能及免疫功能的改善作用[J]. 吉林医学, 2023, 44(8): 2251-2254.
- [32] 孟名柱, 潘昌杰, 张浩, 陈晓霞. 基于胸部 X 线片的深度迁移学习模型早期诊断儿童肺炎支原体肺炎[J]. 放射学实践, 2024, 39(1): 37-41.