

益生菌制剂对儿童反复呼吸道感染的疗效和免疫功能影响的系统评价

夏雯, 柯灵芝*, 利莉, 卫国, 徐凤

鄂东医疗集团黄石市中心医院 儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价益生菌制剂防治儿童反复呼吸道感染 (RRTIs) 的有效性和安全性, 为临床提供循证参考。方法 计算机检索 PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库, 收集益生菌制剂 (试验组) 防治儿童 RRTIs 的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库起至 2019 年 3 月。提取资料, 用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入 12 项研究, 878 例患者。Meta-分析结果显示, 试验组在总有效率 [RR=1.31, 95%CI (1.22, 1.41), $P<0.001$]、抗菌药用药时间 [MD=-4.42, 95%CI (-5.92, -2.91), $P<0.001$]、年呼吸道感染次数 [MD=-2.30, 95%CI (-2.70, -1.89), $P<0.001$]、临床体征改善时间均优于对照组 ($P<0.05$); 免疫球蛋白 IgG [MD=1.80, 95%CI (1.60, 2.01), $P<0.001$]、IgA [MD=0.37, 95%CI (0.23, 0.51), $P<0.001$]、IgM [MD=0.06, 95%CI (0.02, 0.09), $P=0.002$], T 淋巴细胞亚群 CD3⁺ [MD=4.48, 95%CI (1.48, 7.49), $P=0.03$]、CD4⁺ [MD=3.17, 95%CI (1.01, 5.55), $P=0.009$] 和 CD8⁺ [MD=-4.44, 95%CI (-6.52, -2.36), $P<0.05$] 改善情况均显著优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 益生菌可有效治疗儿童反复呼吸道感染, 安全性较好。但由于纳入研究数量少, 研究质量不统一, 尚需要大样本、高质量的临床随机对照研究予以证实。

关键词: 益生菌; 儿童反复呼吸道感染; 免疫功能; Meta-分析

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 01-0140-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.027

Clinical efficacy of probiotics for recurrent respiratory tract infections of children and its influence on immune function: a systematic review

XIA Wen, KE Lingzhi, LI Li, WEI Guo, XU Feng

Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of probiotics for recurrent respiratory tract infections (RRTIs) of children, and to provide evidence-based reference for clinic. **Methods** Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang database and VIP database, randomized controlled trials (RCTs) about probiotics (trial group) vs. non-probiotics (control group) for RRTIs of children were collected during database establishment to January 2018. After literature scanning and data extraction, the risk of bias of included trials were evaluated by using Cochrane 5.1.0 risk bias evaluation tool. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. **Results** A total of 12 RCTs involving 878 children were included. The results showed that the trial group was superior to control group in total response rate [RR=1.31, 95%CI(1.22, 1.41), $P<0.001$], the time of antibiotics use [MD=-4.42, 95%CI(-5.92, -2.91), $P<0.001$], respiratory infections per year [MD=-2.30, 95%CI(-2.70, -1.89), $P<0.001$], clinical symptom improvement time; improvement of IgG [MD=1.80, 95%CI(1.60, 2.01), $P<0.001$], Ig A [MD=0.37, 95%CI(0.23, 0.51), $P<0.001$], IgM [MD=0.06, 95%CI(0.02, 0.09), $P=0.002$]; T lymphocyte subset of CD3⁺ [MD=4.48, 95%CI (1.48, 7.49), $P=0.03$], CD4⁺ [MD=3.17, 95%CI(1.01, 5.55), $P=0.009$] and CD8⁺[MD=-4.44, 95%CI(-6.52, -2.36), $P<0.001$] than that of in control group, the difference were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** The current evidence shows that probiotics can reduce the frequency of recurrent respiratory infection with safety. However, due to the number and quality of included studies, more large-scale and high-quality RCTs are needed.

Key words: probiotics, recurrent respiratory tract infections of child, immune function, Meta-analysis

收稿日期: 2019-09-03

第一作者: 夏雯, 女, 本科, 主管护师, 研究方向为儿科临床护理。Tel: 17762722512 E-mail: 31328932@qq.com

*通信作者: 柯灵芝, 女, 本科, 副主任护师, 研究方向为儿科临床护理、循证医学。Tel: 13972773900 E-mail: 64042494@qq.com

反复呼吸道感染 (recurrent respiratory tract infections, RRTIs) 是儿童常见病和多发病之一, 以 2~6 岁最常见, 发病率达约 20%~30%^[1]。由于 RRTIs 具有病程易迁延、易反复发作等特点, 对儿童的正常生活和健康成长造成严重影响, 已成为一种危害性较高的感染性疾病^[1]。目前普遍认为机体免疫功能低下是引起儿童 RRTIs 的主要诱因之一, 临床治疗常采用免疫调节剂为主, 以提高患儿机体免疫力, 减少呼吸道感染次数^[2]。

近年来研究发现益生菌具有防御感染与增强肠道屏障功能, 对外来致病菌及条件致病菌的入侵具有较强的生物拮抗作用, 从而通过调节机体免疫功能^[3]。循证医学研究显示健康儿童口服益生菌可有效预防呼吸道感染, 减少急性呼吸道感染患病次数, 且未见不良反应^[4-5]。目前研究显示益生菌能减少 RRTIs 患儿呼吸道感染的次数及感染持续时间, 但由于纳入的研究普遍存在样本量较少、评价指标不统一等不足, 临床推荐证据有限^[6-7]。为此, 本研究通过检索国内外公开发表的益生菌制剂治疗儿童 RRTIs 的临床随机对照研究 (RCT), 采用 Meta-分析法对其进行系统评价, 旨在为临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 研究类型为 RCT, 语种仅限为中文和英文; (2) 研究对象为临床确诊为反复呼吸道感染的儿童, 年龄 0~14 岁^[8]; (3) 对照组在常规治疗基础上予以安慰剂或空白对照, 试验组在常规治疗基础上加用益生菌制剂; (4) 结局指标为有效率、抗生素用药时间、临床症状改善时间 (发热、咳嗽咳痰和肺部啰音)、血清免疫球蛋白 (IgG、IgA 和 IgM) 和 T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺) 变化、年呼吸道感染次数、不良反应发生率。

1.1.2 排除标准 (1) 益生菌制剂预防儿童反复呼吸道感染的研究; (2) 对照组和试验组常规治疗不一致; (3) 重复发表的文献; (4) 数据不完整或无有效数据提取。

1.2 文献检索策略

以“益生菌、布拉氏酵母菌、双歧杆菌、酪酸梭菌、嗜酸乳杆菌、金双歧、培菲康、儿童、反复呼吸道感染、随机对照研究”为中文检索词, 以“Probiotics、*Saccharomyces boulardii*、*Clostridium butyricum*、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus acidophilus*、child、repeated respiratory infection、randomized controlled

study”为英文检索词, 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库等专业医学数据库, 检索年限均为从数据库建库至 2019 年 5 月。同时, 手工检索纳入文献的参考文献, 以补充获取相关研究。

1.3 文献筛选和质量评价

将研究者随机分为 2 组, 由 2 独立进行文献筛选及资料提取, 然后交叉核对, 如遇分歧先由组内讨论解决, 仍有分歧的提交课题组研究决定。提取资料包括: 第一作者姓名、发表时间、样本量、干预措施、结局指标及相关数据资料、偏倚风险评价的相关信息等。采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具^[9]对纳入研究的偏倚风险进行评价, 主要包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta-分析, 分类资料采用相对危险度 (RR) 为效应量、连续型资料采用均数差 (MD) 为效应量, 均采用 95% 置信区间 (95% CI) 表示。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验进行分析, 检验水准为 $\alpha=0.1$; 然后根据 I^2 定量判断异质性的 大小。若各研究间存在统计学异质性 ($I^2>50%$ 或 $P<0.1$), 采用随机效应模型进行分析; 反之, 则采用固定效应模型进行分析。检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。采用倒漏斗图分析文献的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及基本特征

检索到相关文献 342 篇, 经逐层筛选, 最终纳入 12 篇文献^[6-7, 10-19], 其中英文文献 2 篇^[10-11]、中文文献 10 篇^[6-7, 12-19], 共包括 1 228 例患儿, 其中试验组 635 例, 对照组 593 例; 12 项研究^[6-7, 10-19]中, 4 项研究^[13-15, 18]的益生菌制剂为布拉氏酵母菌散, 1 篇^[10]为双歧杆菌三联活菌胶囊, 1 篇^[11]为双歧杆菌三联活菌散, 1 篇^[17]为酪酸梭菌散, 1 篇^[12]为酪酸梭菌、双歧杆菌二联活菌散, 1 篇^[19]为双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌二联活菌片, 1 篇^[11]为双歧杆菌四联片, 1 篇^[10]益生菌名称具体不详。

纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究质量评价

12 项研究中, 共有 7 项研究^[6, 10-11, 13, 15-16, 19]报告了随机方法, 1 项研究^[10]报告了分配隐藏方法, 3 项研究^[10-11, 19]采用了双盲法, 1 项研究^[7]采用了单盲法, 2

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic information of included studies

第一作者	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/月	结局指标
Garaiova ^[10]	对照	33	2~7	安慰剂	3	③⑥
2015	试验	33		益生菌散0.25 g/次,2次/d		
Li ^[11]	对照	30	0~7	安慰剂	2	②③⑥
2019	试验	30		双歧杆菌四联片,<1岁2片/次,≥1岁3片/次,2次/d		
余志婉 ^[6]	对照	45	3~5	空白对照	3	①③⑤⑥
2010	试验	46		双歧杆菌三联活菌胶囊210 mg/次,3次/d		
屈 晖 ^[7]	对照	46	5~14	匹多莫德颗粒0.4 g/次,2次/d	3	①④
2019	试验	46		匹多莫德颗粒+双歧杆菌三联活菌散2 g/次,3次/d		
张永红 ^[12]	对照	38	1~12	空白对照	3	①③
2011	试验	40		酪酸梭菌、双歧杆菌二联活菌500 mg/次,2次/d		
方国兴 ^[13]	对照	50	1~7	维生素D 800 U/次,1次/d	6周	①④
2017	试验	51		维生素D+布拉氏酵母菌散0.25 g/次,2次/d		
李 鑫 ^[14]	对照	49	1~7	维生素D 800 U/次,1次/d	6周	①④
2019	试验	49		维生素D+布拉氏酵母菌散0.25 g/次,2次/d		
柯华寿 ^[15]	对照	54	1~5	维生素D 800 U/次,1次/d	6周	①③④
2018	试验	54		维生素D+布拉氏酵母菌散0.25 g/次,2次/d		
王业军 ^[16]	对照	59	3~8	匹多莫德400 mg/次,1次/d	6周	①②③④⑥
2018	试验	59		匹多莫德+布拉氏酵母菌散0.25 g/次,1次/d		
王井和 ^[17]	对照	30	0~5	左旋咪唑2~3 mg/(kg·d)	3	①②⑤⑥
2007	试验	31		左旋咪唑+酪酸梭菌<1岁250 mg/次,≥1岁500 mg/次,2次/d		
钟小梅 ^[18]	对照	53	1~8	维生素D 800 U/次,1次/d	6周	①④
2018	试验	53		维生素D+布拉氏酵母菌散0.25 g/次,1次/d		
霍开明 ^[19]	对照	42	1~7	安慰剂	3	②③⑥
2018	试验	43		双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌二联活菌1 g/次,3次/d		

①-总有效率,②-抗生素用药时间,③-临床体征改善时间,④-血清免疫球蛋白,⑤-T细胞亚群,⑥-年呼吸道感染次数

①-total effective rate,②-antibiotics medication time,③-clinical signs improvement time,④-serum immunoglobulins,⑤-T cell subsets,

⑥-respiratory infections every years

项研究^[6,19]报告退出或失访病例。12项研究结果数据均完整,无选择性报告研究结果,无其他偏倚来源。纳入研究质量评价见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 总有效率 9项研究^[6-7,12-18]报道了总有效率,共853例患儿,其中试验组总有效率为89.74%(385/429)、对照组总有效率为68.39%(290/424)。纳入各研究间为同质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,见图1。结果显示试验组患儿的总有效率与对照组比较,差异有统计学意义[RR=1.31, 95%CI(1.22, 1.41), $P<0.001$]。

2.3.2 抗菌药物用药时间 5项研究^[10-11,16-17,19]报道了抗菌药物用药时间,共853例患儿。纳入各研究间存在明显异质性($P<0.01, I^2=92%$),采用随机效

应模型进行分析,见图2。结果显示试验组患儿的抗菌药物用药时间显著小于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-4.42, 95%CI(-5.92, -2.91), $P<0.001$]。

2.3.3 临床症状改善时间 分别有7项研究^[6,10-12,15-16,19]、7项研究^[6,10-12,15-16,19]和3项研究^[6,16,19]报道了发热、咳嗽咳痰和肺部啰音恢复正常时间,纳入各研究间存在明显异质性($P<0.01, I^2>50%$),采用随机效应模型进行分析,见表3。结果显示试验组患儿的发热恢复时间[MD=-1.96, 95%CI(-2.74, -1.18), $P<0.001$]、咳嗽咳痰恢复时间[MD=-3.22, 95%CI(-4.26, -2.17), $P<0.001$]和肺部啰音恢复正常时间[MD=-2.81, 95%CI(-3.84, -1.79), $P<0.001$]均显著小于对照组。

表 2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出	数据完整性	选择性报告结果	其他偏移来源
Garaiova, 2015 ^[10]	计算机随机	是	双盲	无	完整	否	无
Li, 2019 ^[11]	计算机随机	不清楚	双盲	无	完整	否	无
余志婉, 2010 ^[6]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	完整	否	无
屈 晖, 2019 ^[7]	不清楚	不清楚	单盲	无	完整	否	无
张永红, 2011 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
方国兴, 2017 ^[13]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
李 鑫, 2019 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
柯华寿, 2018 ^[15]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
王业军, 2018 ^[16]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
王井和, 2007 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
钟小梅, 2018 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	无	完整	否	无
霍开明, 2018 ^[19]	随机数字表	不清楚	双盲	是	完整	否	无

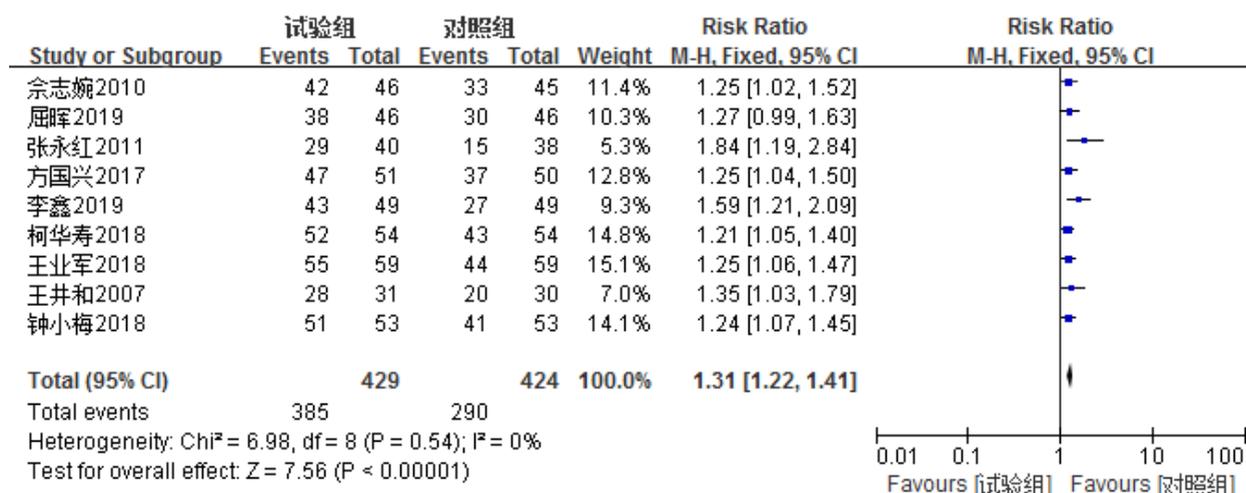


图 1 两组总有效率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in total effective rate between two groups

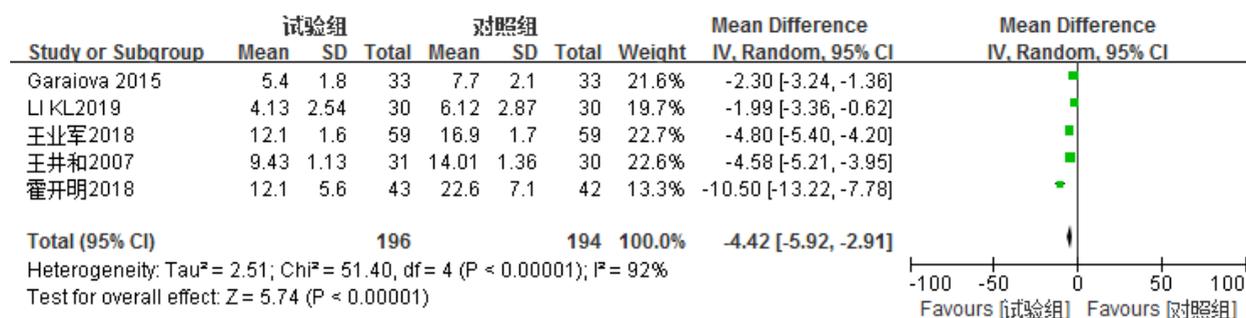


图 2 两组抗菌药用药时间的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in time of antibiotics use between two groups

2.3.4 免疫功能影响 分别有6项研究^[7,13-16,18]报道了血清免疫球蛋白(IgG、IgA和IgM)和2项研究^[6,17]报道了T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)变化, Meta-分析结果显示试验组患儿 IgG 增加值 [MD=1.80,

95%CI(1.60, 2.01), P<0.001]、IgA 增加值 [MD=0.37, 95%CI(0.23, 0.51), P<0.001]、IgM 增加值 [MD=0.06, 95%CI(0.02, 0.09), P=0.002]、CD3⁺增加值 [MD=4.48, 95%CI(1.48, 7.49), P=0.03]、CD4⁺增

表3 临床症状改善时间的Meta-分析结果

Table 3 Meta-analysis of clinical symptom improvement time

临床体征	文献数	n/例		异质性检验		分析模型	Meta-分析结果		
		对照组	试验组	P	I ² /%		MD	95%CI	P值
发热	7 ^[6,10-12,15-16,19]	301	305	<0.01	92	随机模型	-1.96	-2.74~-1.18	0.000
咳嗽咳痰	7 ^[6,10-12,15-16,19]	301	305	<0.01	96	随机模型	-3.22	-4.26~-2.17	0.000
肺部啰音	3 ^[6,16,19]	193	196	<0.01	92	随机模型	-2.81	-3.84~-1.79	0.000

加值 [MD=3.17, 95%CI (1.01, 5.55), P=0.009] 和 CD3⁺下降值 [MD=-4.44, 95%CI (-6.52, -2.36), P<0.001]均显著大于对照组。见表4。

2.3.5 年呼吸道感染次数 6项研究^[6,10-11,16-17,19]报道了年呼吸道感染次数,共481例患儿。纳入各研究间存在明显异质性(P<0.01, I²=79%),采用随机效应模型进行分析,见图3。结果显示试验组患儿的年呼吸道感染次数显著小于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-2.30, 95%CI (-2.70, -1.89), P<0.001]。

2.3.6 安全性分析 纳入所有文献均报道在用药及随访期间均未发生不良反应,用药安全性较好。

2.4 发表偏倚性分析

绘制总有效率的倒漏斗图,见图4。由图可见,所有数据点均匀分布于纵坐标称轴的两侧,且大部

分数据点位于倒漏斗图的顶部,但个别数据点游离于倒漏斗图的中部,不排除存在发表偏倚。

3 讨论

3.1 益生菌治疗儿童RRTIs的可能机制

现代微生物学研究证实肠道菌群对儿童重要的生理功能,如免疫、代谢、营养等的发育成熟过程起决定性作用。肠道菌群通过增加肠道外T细胞的数量、产生短链脂肪酸(SCFA)、增强口服耐受及控制炎症等,从而影响全身免疫系统^[20]。益生菌是一类寄生于肠道、呼吸道内,对宿主有益的活性微生物总称,能产生健康功效从而改善宿主生态平衡、发挥对肠道有益作用的活性有益微生物的总称,主要有酪酸梭菌、乳酸菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、放线菌、酵母菌等^[21]。动物试验表明益生菌通过对肠道相关淋巴组织免疫应答的调节作用促进

表4 两组免疫功能的Meta-分析结果

Table 4 Meta-analysis of Immune function between two groups

考察指标	文献数	n/例		异质性检验		分析模型	Meta-分析结果		
		对照组	试验组	P	I ² /%		MD	95%CI	P值
Ig G	6 ^[7,13-16,18]	311	312	<0.01	98	随机模型	1.80	1.60~2.01	0.000
Ig A	6 ^[7,13-16,18]	311	312	<0.01	93	随机模型	0.37	0.23~0.51	0.000
Ig M	6 ^[7,13-16,18]	311	312	0.99	0	固定模型	0.06	0.02~0.09	0.002
CD3 ⁺	2 ^[6,17]	75	77	0.11	60	随机模型	4.48	1.48~7.49	0.030
CD4 ⁺	2 ^[6,17]	75	77	0.99	0	固定模型	3.17	1.01~5.55	0.009
CD8 ⁺	2 ^[6,17]	75	77	0.99	0	固定模型	-4.44	-6.52~-2.36	0.000

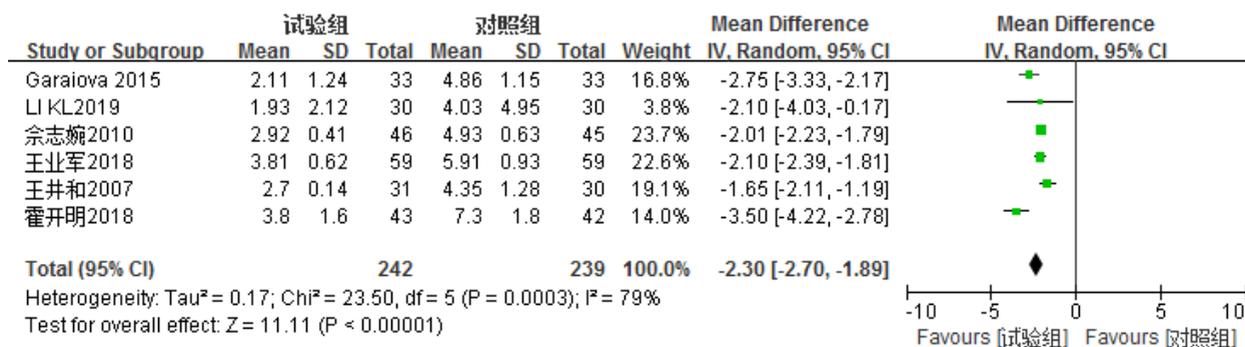


图3 两组年呼吸道感染次数的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in number of respiratory infections per year between two groups

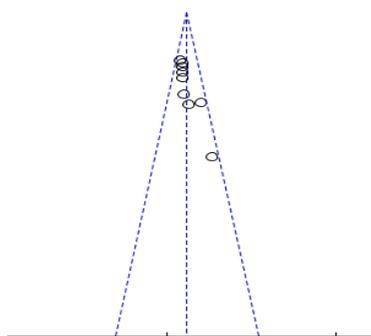


图4 总有效率的倒漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of total efficient

全身免疫系统的发育成熟,间接提高宿主呼吸道的免疫力^[22]。RRTI患儿在治疗过程中,大量应用广谱抗生素及抗病毒药物,在杀灭致病菌的同时,亦杀灭了体内正常寄生菌,使益生菌减少,破坏肠道正常生态环境;补充益生菌,纠正肠道菌群失调是益生菌预防和治疗RRTI的主要机制^[2]。

3.2 益生菌制剂治疗儿童RRTIs的优点

目前临床应用的免疫调节剂包括化学性免疫刺激剂(如匹多莫德、左旋咪唑)、生物制剂(如转移因子、胸腺肽)、细菌提取物(如卡介苗多糖、细菌溶解产物)等,这些药物临床安全性不一,如CFDA关于修订匹多莫德制剂说明书的公告指出,该药对消化系统及皮肤软组织系统损害、过敏性休克发生率较高,故3岁以下儿童禁用^[23]。

生物制剂、细菌提取物等过敏性休克的发生率较高。临床研究表明,益生菌制剂多数无不良反应,仅有少数出现胃肠道不良反应,无严重不良反应发生。在疗效方面,循证医学研究显示匹多莫德能够显著改善儿童RRTI的免疫水平,从而提高总有效率和减少感染复发次数^[24]。季伟等^[25]报道益生菌减少儿童RRTIs患者的呼吸道感染的发生次数,缩短发热、咳嗽和喘息的持续时间,降低抗生素的使用率和使用时间等方面均优于匹多莫德。

3.3 本研究结果分析

本文共纳入12研究,共计1 228例患儿。所有纳入研究的结果数据均完整,无选择性报告研究结果,无其他偏倚来源,整体质量较高。Meta-分析结果显示,与对照组比较,益生菌制剂能显著提高儿童RRTIs的临床总有效率、减少抗菌药物用药时间、缩短发热恢复正常时间、咳嗽咳痰恢复正常时间和肺部啰音恢复正常时间等。

免疫功能低下是引起儿童RRTIs的主要危险因素,特别是血清免疫球蛋白(IgG、IgA和IgM)和T细

胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)影响最为显著。本文研究显示益生菌制剂能显著提高儿童RRTIs的IgG、IgA、IgM、CD3⁺和CD4⁺水平,显著降低CD8⁺水平。儿童RRTIs频繁发作严重影响其生长发育与身体健康,因此减少RRTIs再次感染次数是临床治疗的终极目的。本文研究显示益生菌制剂能显著降低儿童RRTIs的年呼吸道感染次数。在安全性方面,所有患儿在用药及随访期间均未发生不良反应,提示用药安全性较好。

3.4 本文的局限

目前临床应用的益生菌类制剂种类繁多,本文纳入的益生菌涉及酵母菌、双歧杆菌、酪酸梭菌、嗜酸乳酸杆菌等,而且多为两种益生菌的复方制剂,而益生菌种类、剂量和疗程都会影响临床应用的效果;其次,本文纳入各研究的儿童年龄段存在明显差异,同一菌株在不同的年龄阶段产生作用也会有不同;再次,本文纳入研究的样本量普遍较少,个别研究质量不高,使本文所比较的某些指标存在一定的异质性,因此需要谨慎看待结论。由于纳入分析的大多数研究样本量小,方法学质量均偏低,仍需要更大规模的前瞻性随机对照双盲试验进一步证实益生菌类治疗儿童RRTIs的有效性及其安全性。

现有证据表明益生菌使儿童RRTIs的抗菌药物用药时间、临床体征改善时间明显缩短,再次感染率明显减少,这可能与提高患儿免疫功能相关,有临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘改莲. 小儿反复呼吸道感染易感因素的研究进展[J]. 吉林医学, 2019, 40(4): 873-874.
- [2] 毛国庆. 免疫调节方法治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(7): 1062-1064.
- [3] 陈汝文, 杨静, 薛辉, 等. 益生菌治疗反复呼吸道感染的相关机制[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(5): 539-540.
- [4] King S, Glanville J, Sanders M E, et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Nutr, 2014, 112(1): 41-54.
- [5] Ozen M, Kocabas S G, Dinleyici E C. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review [J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(1): 9-20.
- [6] 余志婉, 张新玲, 薛立军. 培菲康佐治小儿反复呼吸道感染的临床观察[J]. 中华全科医学, 2010, 8(3): 319-320.

- [7] 屈 晖, 贺金娥, 李 佳, 等. 益生菌对反复呼吸道感染儿童免疫功能和临床疗效的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(7): 80-83.
- [8] 林 立, 李昌崇. 儿童反复呼吸道感染判断条件和防治 [J]. 中华实用临床儿科杂志, 2017, 32(4): 249-252.
- [9] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.
- [10] Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomized controlled pilot study [J]. *Eru J Clin Nutr*, 2015, 69(3): 373-379.
- [11] Li K L, Wang B Z, Li Z P, et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection [J]. *World J Ped*, 2019, 24(15): 255-261.
- [12] 张永红, 王 燕, 刘慧婷. 酪酸梭菌双歧杆菌三联活菌治疗儿童反复呼吸道感染临床疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(10): 1221-1222.
- [13] 方国兴, 胡国华. 维生素D联合布拉氏酵母菌治疗小儿反复呼吸道感染的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(34): 4284-4288.
- [14] 李 鑫, 方 凌. 维生素D联合布拉氏酵母菌治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果观察 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(7): 48-49.
- [15] 柯华寿, 江霞辉, 黄冬梅. 布拉氏酵母菌联合维生素D治疗小儿反复呼吸道感染效果观察 [J]. 临床医学, 2018, 38(8): 103-105.
- [16] 王业军, 康淑红, 王萌萌. 匹多莫德口服液联合布拉氏酵母菌治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2018, 10(12): 78-81.
- [17] 王井和, 胡国华, 史训统. 宝乐安治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(19): 2674-2675.
- [18] 钟小梅. 维生素D滴剂与布拉氏酵母菌联用对小儿反复呼吸道感染的疗效及其对免疫球蛋白水平的影响 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(9): 1626-1628.
- [19] 霍开明, 颜海峰, 黄学晓, 等. 益生菌防治小儿反复呼吸道感染的临床研究 [J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(5): 12-15.
- [20] Derrick R S, David A W, Judd E S. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota [J]. *Frontiers Microbiol*, 2015(6): 1085-1091.
- [21] 孙雯娟, 张 波, 李大魁, 等. 益生菌制剂的发展现状与临床应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9): 850-857.
- [22] Chakadha S. A curious connection: teasing apart the link between gut microbes and lung disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (4) : 402-404.
- [23] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于修订匹多莫德制剂说明书的公告 [EB/OL]. (2018-03-02) [2019-06-23]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1706/226085.html>.
- [24] 岑 敏, 赵 丹, 熊 婷, 等. 匹多莫德对儿童反复呼吸道感染的疗效及免疫功能影响的Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 761-767.
- [25] 季 伟, 赵德育, 沈照波, 等. 酪酸梭菌 588 预防婴幼儿反复呼吸道感染多中心随机对照研究 [J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(4): 13-17.