不同随访时间下细菌溶解产物胶囊预防儿童反复呼吸道感染的系统评价

刘 水[1]，李怡文[1]，曹 旺[2]，张藜莉[1]，陈 萍[1]，张海艳[1]，薛文鑫[1*]

1. 应急总医院 药学部，北京 100028

2. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院药学部/临床研究中心，北京 100045

摘 要：目的 评估不同随访时间下细菌溶解产物胶囊预防儿童反复呼吸道感染（RRTIs），力求还原该药在RRTIs中的真实循证证据。**方法** 检索PubMed、the Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库（Wanfang Data）、中国生物医学数据库（CBM）、维普全文数据库（VIP）等数据库，搜索细菌溶解产物胶囊预防儿童RRTIs的临床随机对照试验（RCT），检索时间为各数据库建库起至2021年8月。采用Cochrane协作网研发的偏倚风险评估工具评价文献质量，采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。将研究中的呼吸道感染次数纳入主要结局指标，包括血清免疫球蛋白水平、抗菌药物使用时间、不良反应发生率等9项作为次要结局指标。**结果** 共纳入22项RCTs、包括2 421例患儿，其中实验组1 177例、对照组1 244例，均为服用1个疗程细菌溶解产物。结果表明，细菌溶解产物胶囊的使用与呼吸道感染的频率降低显著相关［SMD=−1.76，95%CI（−2.00，−1.52），P<0.000 1］，但组间异质性明显，其中观察时间窗为3个月时［SMD=−2.35，95%CI（−2.72，−1.98），P<0.000 1］，6个月时［SMD=−1.42，95%CI（−1.66，−1.18），P<0.000 1］，12个月时［SMD=−2.39，95%CI（−2.74，−2.03），P<0.000 1］；与抗菌药物使用天数、发热天数、咳嗽天数、喘息天数的减少呈正相关；与IgG、IgA水平的增加呈正相关，有统计学意义；与IgM水平的升高相关性不明显；不良反应发生率无明显差异。**结论** 细菌溶解产物胶囊的使用能够使患儿呼吸道感染次数降低，其差异主要来源于不同观察时间窗；且每个时间窗内获益可能不同，3个月时效果较为明显；远期来看，该药物对症状的控制有效，且安全性好。

关键词： 细菌溶解产物胶囊；反复呼吸道感染；儿童患者；有效性；安全性；Meta分析

中图分类号： R985；R974 **文献标志码：** A **文章编号：** 1674-6376（2022）09-1878-09

DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.025

Systematic evaluation of Bacterial Lysate Capsules in prevention of RRTIs in children at different follow-up times

LIU Shui[1], LI Yiwen[1], CAO Wang[2], ZHANG Lili[1], CHEN Ping[1], ZHANG Haiyan[1], XUE Wenxin[1]

1. Department of Pharmacy, China Emergency General Hospital, Beijing 100028, China

2. Department of Pharmacy/Department of Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Abstract: Objective To more comprehensively evaluate the relationship between studies on Bacterial Lysate Capsules prevention of recurrent respiratory tract infections (RRTIs) at different follow-up times, and strive to restore the true evidence-based evidence of this drug in RRTIs. **Methods** PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP database were searched for RCTs of Bacterial Lysate Capsules to prevent RRTIs in children. The retrieval time was from the establishment of each database to August 2021. The bias risk assessment tool developed by the Cochrane Collaboration Network was used to evaluate the quality of the literature. Finally, the RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. The "number of respiratory tract infections" in the study was included in the primary outcome indicators, including "serum immunoglobulin level""time of use of antimicrobial drugs" and "incidence of adverse reactions" as secondary outcome indicators. **Results** A total of 2 421 children were included in 22 RCTs, including 1 177 cases in the experimental group and 1 244 cases in the control group. All of them took Bacterial Lysate Capsules for one course of treatment. The results showed that the use of Bacterial Lysate Capsules was significantly correlated with the decrease

收稿日期： 2022-04-06

基金项目： 应急管理部应急总医院科研立项（K202015）

第一作者： 刘 水（1989—），女，临床药师，研究方向为医院药学、药学管理。E-mail：bewater@vip.sina.com

***通信作者：** 薛文鑫（1982—），女，主任药师，研究方向为临床药学、循证药学。E-mail：xuewx200866@163.com

of the frequency of respiratory tract infection [SMD = −1.76, 95%CI (−2.02, −1.51), P < 0.000 1], there was significant heterogeneity between two groups, at three months [SMD = −2.35, 95%CI (−2.72, −1.98), P < 0.000 1], at six months [SMD = −1.42, 95%CI (−1.66, −1.18), P < 0.000 1], at 12 months [SMD = −2.39, 95%CI (−2.74, −2.03), P < 0.000 1]. It was positively correlated with the decrease of antibacterial use days, fever days, cough days and wheezing days; It was positively correlated with the increase of IgG and IgA levels, which was statistically significant. There was no significant correlation with the increase of IgM level. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions. **Conclusions** The use of Bacterial Lysate Capsules can reduce the number of respiratory tract infections in children. The difference mainly due to different observation time windows; the benefits may be different in each time window. Three months follow-up may shows the best benefit, in the long run, the drug is effective in the control of symptoms, and has good safety.

Key words: Bacterial Lysate Capsules; recurrent respiratory tract infections; children; efficacy; safety; Meta-analysis

反复呼吸道感染（RRTIs）指1年以内发生呼吸道感染的次数频繁，超出正常范围的儿科常见病，发病率约20%[1-2]，儿科门诊呼吸道感染病例占就诊总人数的60%，且呈上升趋势，呼吸道感染中RRTIs的比例占10%[3]。其原因除了感染外，还与免疫及呼吸系统基础疾病或基础状态[4]及诱发因素[5]相关，如气道狭小、咳嗽反射差和免疫系统不成熟。虽然急性期使用抗菌药必不可少，但所引发的肠道微生物群失衡[6]问题影响将延续至成年，因此预防手段必不可少。目前的共识认为预防RRTIs应以主动免疫为主，免疫调节剂能够引发针对呼吸道病原体的免疫反应，是目前最常用的治疗药物[7]。然而免疫调节剂的临床应用，尤其是在免疫功能正常的患儿群体中，存在一定争议[8]。

细菌溶解产物胶囊是8种常见呼吸道病原体（流流感嗜血杆菌、肺炎双球菌、肺炎克雷伯菌、臭鼻克雷白菌、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、草绿色链球菌、卡他奈瑟菌）的冻干细菌裂解物的口服制剂[9]，在美国为非处方药，目前具有成人和儿童两种规格。现有证据表明细菌溶解产物对于各种呼吸道疾病（包括慢性阻塞性肺病、哮喘和鼻窦炎）的预防有一定疗效[10]。虽然该结论已得到一定认可，但因所涉及的临床研究时间跨度长、未考虑随访时间等，一定程度上影响了结果的判定。本研究利用系统评价的方法，探讨不同随访时间下使用细菌溶解产物胶囊预防儿童RRTIs的有效性、安全性，以期为临床合理用药提供循证医学参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究对象 临床诊断为RRTIs的2～14岁患儿，不限国籍、种族、性别。

1.1.2 研究类型 临床随机对照试验（RCT），语种不限。

1.1.3 干预措施 两组均进行常规治疗，治疗方式不限抗菌药的品种及对症治疗药物。对照组仅进行常规治疗；试验组在对照组治疗基础上使用细菌溶解产物胶囊1个疗程（3个月）。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为呼吸道感染次数；次要结局指标包括治疗后血清免疫球蛋白（IgG、IgA、IgM）水平、抗菌药物使用时间、发热时间、咳嗽时间等有效性指标，及不良反应发生率等安全性指标。所有指标的观察、采样时间不少于3个月。

1.2 文献排除标准

（1）非RCT研究；（2）重复发表的研究或不同数据库收录的同一篇文献；（3）综述、病例个案报道或动物实验；（4）试验设计中联合其他增强免疫治疗（如穴位敷贴、干扰素等）的研究；（5）无法提取有效数据或无主要结局指标的研究；（6）未设对照组或空白对照的研究。

1.3 检索策略

检索PubMed、the Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库（Wanfang Data）、中国生物医学数据库（CBM）、维普全文数据库（VIP），查找国内外公开发表的细菌溶解产物胶囊预防儿童RRTIs的RCT，检索时限均为各数据库建库起至2021年8月31日。同时，手工检索纳入文献的参考文献，以补充获取相关研究。中文检索词为泛福舒、细菌溶解产物、细菌溶解产物胶囊、细菌提取物、呼吸道感染、反复呼吸道感染；英文检索词为Broncho-Vaxom、bacterial lysates、Bacterial Lysate Capsules、bacterial extract、respiratorytract infection、respiratory tract infection、respiratory tract infections、respiratory infection、recurrent respiratory tract infection、recurrent respiratory tract infections、RRTIs。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名研究者按照纳入和排除标准独立进行首次筛选，并阅读全文后进行2次筛选，提取资料（如

文献基本信息、试验方法、疗程及结局指标等），并交叉核对。如有多臂研究，只提取符合纳入标准与相关指标的研究。以上资料使用标准化数据提取表格进行数据提取，对有分歧的研究通过讨论或咨询第3位研究者后决定。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。

1.5 纳入研究的质量评价

采用Cochrane RoB2（2019版）偏倚风险评价工具[11]进行文献质量评价，指标包括“随机序列生成”“分配隐藏”“受试者及干预者盲法”“结果评估者盲法”“结果数据不完整”“选择性报告”和“其他偏差”，评价结果分为“低风险”“不清楚的风险”和“高风险”。如有分歧，则通过讨论或与第3方协商解决。

1.6 数据统计与分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类资料采用相对危险度（RR）为效应量、连续型资料采用标准化均数差（SMD）为效应量及95%可信区间（95%CI）为效应值。采用RevMan 5.3中的Q检验和I^2检验分析纳入研究的异质性，若I^2＞50%、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。Meta分析的检验水准为α＝0.05。明显的异质性指标采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理，或只描述性分析。最后，对发表偏倚采用漏斗图及Egger’s检验进行判断。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献2 373篇，通过剔除重复文献排除1 738篇，通过阅读文题和摘要排除非RCT研究302篇、联合治疗研究228篇、非儿童患者的研究39篇、无法获取全文的5篇，剩余61篇文献进行2次筛选。阅读全文后排除不能提取主次要结局指标的15篇、试验组未明确用药方法的3篇、疗程不符合的10篇，对照组描述不清或空白对照的11篇，最终纳入22篇文献[9,12-32]。其中，英文文献6篇[9,12-16]、中文文献16篇[17-32]。

2.2 纳入研究基本特征

纳入的22项RCTs[9,12-32]主要结局指标完整，次要结局指标较完整。16篇中文文献[17-32]均来自中国，6篇外文文献[9,12-16]来源于墨西哥[9,14]、瑞士[12]、南斯拉夫[13]、土耳其[15]及意大利[16]。所有研究的对照组均为常规对症治疗，包括止咳化痰、抗感染，部分使用激素及抗病毒治疗，极少提及具体的治疗药品；试验组均加用细菌溶解产物胶囊，采用说明书标准疗法，即口服“每日3.5 mg、每天1次，每月连服10 d，停用20 d，3个月为1疗程”，治疗1个疗程后随访。14项RCTs[9,12-19,24-25,27,29,32]随访时间为6个月，3项RCTs[23,28,30]随访时间为12个月，2项RCTs[21,26]随访时间为3个月，3项RCTs[20,22,31]涉及多个随访时间点。纳入研究基本特征见表1。

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of the included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	给药措施	随访时间/月	结局指标
Jara-Perez[9]	对照	100	9.8±1.9	常规对症治疗	6	①
2000	试验	99	9.6±1.9	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
Maestroni[12]	对照	9	/	常规对症治疗	6	①⑥⑧
1984	试验	11	/	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
Zagar[13]	对照	22	/	常规对症治疗	6	①
1988	试验	29	/	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
Dei-Rio-Navarro[14]	对照	20	/	常规对症治疗	6	①⑨
2003	试验	20	/	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
Razi[15]	对照	40	26	常规对症治疗	6	①⑤⑨
2010	试验	35	24.5	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
Esposito[16]	对照	109	3.8±1.7	常规对症治疗	6	①
2019	试验	37	3.7±1.5	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
元君辉[17]	对照	15	4.0±1.2	常规对症治疗、吸入激素、抗感染	6	①②③④⑤
2007	试验	15	7.1±1.5	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑥⑦⑧⑨
张彗玉[18]	对照	37	1.3±0.3	常规对症治疗、抗感染、吸入激素及β受体激动剂	6	①②③④⑤
2007	试验	36		+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑥⑦⑧

续表1

纳入研究	组别	*n*/例	平均年龄/岁	给药措施	随访时间/月	结局指标
覃蔚[19]	对照	44	3.21±2.37	常规对症治疗、吸入激素	6	①②③④⑤
2008	试验	45	3.17±1.56	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑨
吴永利[20]	对照	45	6.5±1.3	常规对症治疗、抗病毒、大环内酯类抗感染	3，6，12	①②⑦
2008	试验	45	6.2±1.4	对照组+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
付华[21]	对照	50	2.3±0.5	常规对症治疗、抗病毒、吸入激素、大环内酯类抗感染	3	①②③④⑤
2010	试验	50	1.9±0.7	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑨
黄穗[22]	对照	31	5±3.1	常规对症治疗	3，6	①⑨
2010	试验	30		+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
梁爱萍[23]	对照	37	2.0±0.1	常规对症治疗	12	①②⑥⑦⑧
2011	试验	36		+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
黄熊熊[24]	对照	65	1.1±0.3	常规对症治疗	6	①②⑥⑦⑧
2012	试验	65	1.3±0.4	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑨
计会群[25]	对照	31	3.7±1.5	常规对症治疗	6	①⑨
2012	试验	36	3.3±1.7	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
李桂娥[26]	对照	66	4.2±1.6	常规对症治疗、吸入激素	3	①②③④⑥
2013	试验	66		+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑦⑧
陈果林[27]	对照	75	4.3±1.8	常规对症治疗、吸入激素	6	①②③④⑤
2013	试验	75	4.5±1.5	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑥⑦⑧
沈亚[28]	对照	48	3.5±1.6	常规对症治疗、抗病毒、抗感染	12	①②③④⑤
2014	试验	48	3.8±1.8	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
庄少雄[29]	对照	30	2.1±0.7	常规对症治疗	6	①②③⑥⑦
2015	试验	30		+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
施洪美[30]	对照	45	4.6±2.2	常规对症治疗、抗感染、吸氧、雾化吸入	12	①
2017	试验	45	4.4±1.9	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
翟虹[31]	对照	70	2.91±1.24	常规对症治疗	3，6，12	①⑥⑦⑧
2020	试验	70	2.78±1.19	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		
莫海英[32]	对照	49	4.5±1.5	常规对症治疗、吸入激素、抗感染	6	①②③④⑤
2009	试验	50	5.5±1.5	+标准剂量细菌溶解产物胶囊		⑥⑦⑧⑨

①-感染次数；②-抗菌药物使用时间；③-发热天数；④-咳嗽天数；⑤-喘息天数；⑥-治疗后IgG；⑦-治疗后IgA；⑧-治疗后IgM；⑨-不良反应

①-number of infections; ②-duration of antimicrobial use; ③-days of fever; ④-days of cough; ⑤-days of wheezing; ⑥-IgG after treatment; ⑦-IgA after treatment; ⑧-IgM after treatment; ⑨-adverse effects

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的22项RCTs中均为随机对照试验，其中5项研究[9,14-16,28]描述了具体的随机方法，3项研究[9,14-15]进行了分配隐藏，7项研究[9,12-16,32]采用“受试者及干预者盲法”，3项研究[9,15-16]采用“结果评估者盲法”；22项研究均未涉及“结果数据不完整”和“选择性报告”。文献质量评价结果见图1、2。

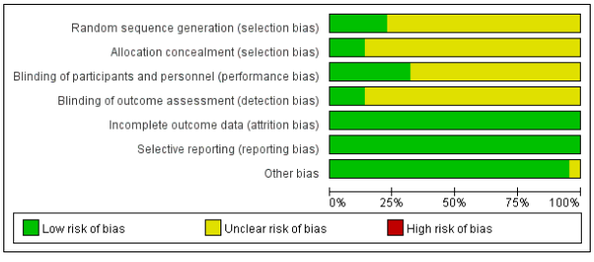

图1 风险偏倚评估

Fig. 1 Risk of bias graph

2.4 Meta分析结果

2.4.1 主要结局指标 22项研究均包含呼吸道感染次数，共2 421例，其中试验组1 177例、对照组1 244例。纳入研究间存在明显统计学异质性（I^2=84%、P<0.000 01），采用随机效应模型进行分析，见图3。结果显示，试验组患儿的呼吸道感染次数显著低于对照组，差异有统计学意义[SMD=−1.76，95%CI（−2.00，−1.52），P<0.000 1]。再根据随访时间不同进行亚组分析，发现组间异质性明显（I^2=92.9%），随访3、6、12个月结果均显示为试验组患儿

图 2 Cocherane 偏倚风险汇总

Fig. 2 Cocherane bias risk summary

的呼吸道感染次数显著少于对照组，差异有统计学意义，分别为[SMD＝−2.35，95%CI（−2.72，−1.98），P＜0.000 1]、[SMD＝−1.42，95%CI（−1.66，−1.18），P＜0.000 1]、[SMD＝−2.39，95%CI（−2.74，−2.03），P＜0.000 1]。亚组分析的异质性仍较高，可能与不同研究的患儿入组前反复感染次数不同，以及疾病的轻重程度等不同有关。

2.4.2 次要结局指标 对于血清免疫球蛋白水平、抗菌药物使用天数、感染持续时间、发热天数、咳嗽天数、喘息发作时间等次要指标，共纳入 18 项研究[12，14-15，17-29，31-32]。其中抗菌药物使用天数、发热天数、咳嗽天数、喘息天数的异质性＞50%，故采用随机效应模型进行 Meta 分析；治疗后 IgG、IgA、IgM 水平，不良反应发生率的异质性≤50%，故采用固定效应模型进行统计分析，Meta 分析结果见表 2。

2.5 敏感性分析

针对呼吸道感染次数这个指标，运用逐一排除法进行敏感性分析，结果显示剔除单个研究后 Meta 分析结果未发生明显变化，认为研究结果的稳健性较好。

2.6 发表偏倚检验

针对呼吸道感染次数这个主要结局指标绘制漏斗图，显示各研究点分布在坐标轴两侧，左右基本对称，见图 4。结合 Begg's 检验（P＝0.624）和 Egger's 检验（P＝0.471），提示存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

既往研究发现，儿童时期免疫系统尤其是呼吸道黏膜的免疫功能发育不够成熟，患儿存在明显细胞及体液免疫异常，抵抗力差[4]，容易引起反复呼吸道感染。而目前常规抗感染及对症治疗效果均不理想，复发率高。另外，疾病反复发作，给患儿和家长的生活质量造成了严重影响[33]。有循证研究显示提高儿童免疫力可提高治疗的临床总有效率、降低抗菌药用药时间，从而有效治疗 RRTIs[34]。临床经验表明，免疫调节剂细菌溶解产物具有激发呼吸系统特异性和非特异性免疫的作用，可防治儿童 RRTIs[9]，但目前缺乏大样本的临床研究证实其实际疗效。

3.2 本研究结果分析

本研究纳入使用细菌溶解产物预防儿童 RRTIs 1 个疗程后，患儿呼吸道感染次数和血清免疫球蛋白水平、抗菌药物使用天数等 9 个结局指标，共计 2 421 例患儿。其中，主要结局指标为呼吸道感染次数，发现试验组患儿的呼吸道感染次数显著少于对照组，差异有统计学意义；但由于纳入研究间存在明显统计学异质性，故按照观察时间窗分为“3 个月”“6 个月”“12 个月”3 个亚组后，发现差异主要来源于不同的观察时间窗。仍存在的明显异质性，可能与不同研究的入组前反复感染次数不同，以及合并症、严重程度等不同有关。但根据 SMD 推测，亚组 3 个月时 SMD 为−2.35，显示较好的改善作用，这可能是由于药物使用产生的效果；但随着药效衰减，6 个月时 SMD 为−1.42，疗效较以前降低；12 个月时 SMD 为−2.39，则更多考虑为幼儿成长过程中获得的免疫功能，而不能全部归功于药物。因此 3 个月时细菌溶解产物对 RRTIs 的预防作用可能达到最大疗效。

研究还发现细菌溶解产物的使用量与抗菌药使用天数的减少呈正相关，发热天数、咳嗽天数、喘息天数的减少正相关，与免疫球蛋白 IgG、IgA 水平的增加正相关，有统计学意义；IgM 水平的升高相关性不明显，且无统计学意义（P＝0.230）。对于安全

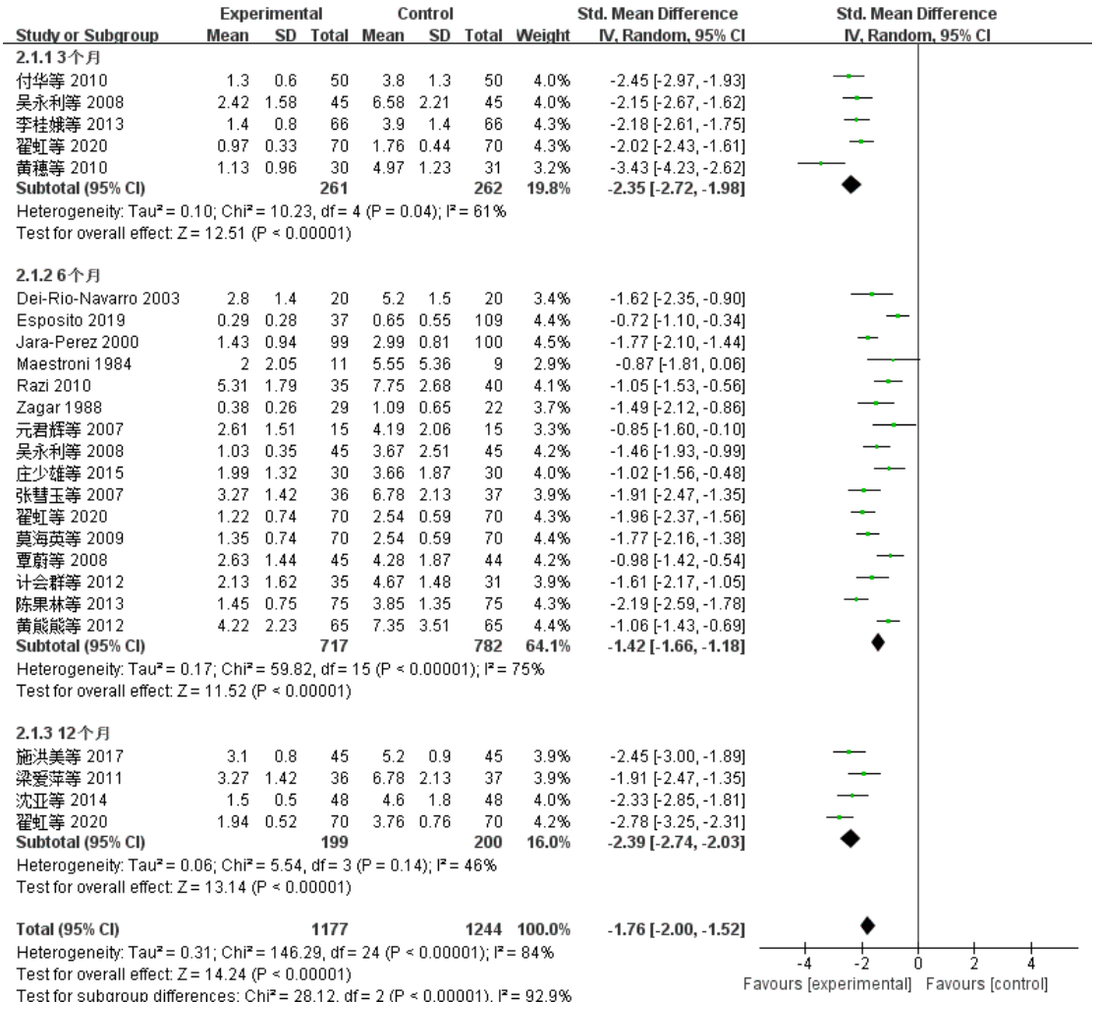

图 3 呼吸道感染次数的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of number in respiratory infections

表 2 次要结局指标的Meta分析结果

Table 2 Meta-analysis results of secondary outcome measures

结局指标	纳入研究数量	异质性检验结果		效应	Meta分析结果		偏倚检验	
		*P*值	I^2/%	模型	SMD（95%CI）	*P*值	Begg's	Egger's
抗菌药使用天数	12[17-21,23-24,26-29,32]	<0.000 01	82.00	随机	−1.69（−2.02，−1.36）	<0.000 01	0.028	0.012
发热天数	8[17-19,21,27-29,32]	0.007	64.00	随机	−1.68（−1.98，−1.39）	<0.000 01	0.621	0.512
咳嗽天数	8[17-19,21,26-28,32]	0.011	61.80	随机	−1.17（−1.42，−0.91）	<0.000 01	0.083	0.416
喘息天数	8[15,17-19,21,27-28,32]	0.004	66.70	随机	−1.72（−2.02，−1.41）	<0.000 01	0.621	0.223
治疗后IgG水平/（g·L^{-1}）	10[12,17-18,23-24,26-27,29,31-32]	0.639	0	固定	0.52（0.39，0.65）	<0.000 01	0.788	0.847
治疗后IgA水平/（g·L^{-1}）	10[17-18,20,23-24,26-27,29,31-32]	0.246	21.40	固定	0.49（0.36，0.62）	<0.000 01	0.089	0.473
治疗后IgM水平/（g·L^{-1}）	10[12,17-18,23-24,26-27,31-32]	0.068	45.10	固定	0.08（−0.05，0.22）	0.230	0.211	0.164
不良反应发生率/%	9[14-15,17,19,21-22,24-25,32]	0.988	0	固定	0.98（0.95，1.01）]	0.179	1.000	0.681

性，试验组患儿的不良反应发生情况与对照组无明显差异。

细菌溶解产物以非特异性方式刺激身体的一般免疫力防御机制，导致黏膜中A型抗体的增加、吞噬活性和干扰素-γ产生。该药从各种灭活的细菌病原体中获得。通过机械细胞破碎（PMBL）或化学蛋白水解（PCBL）从适当的细菌菌株中大量培养获得抗原。通过激活免疫系统，加强全身防御，更有效地对抗和预防感染[35]。杨富强[36]通过检测不同年龄段儿童血清IgG、IgM、IgA水平，发现从6个月

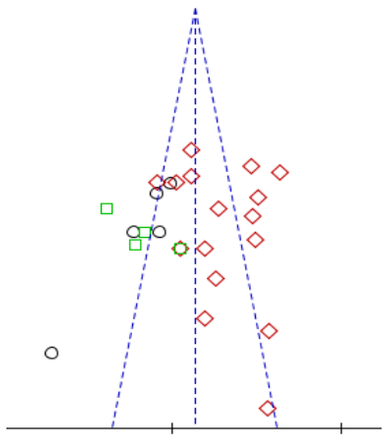

图 4 呼吸道感染次数的漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of number of respiratory infections

到 6 岁期间，免疫球蛋白随年龄增长而逐渐升高；其中 IgM 最先达到成人水平，IgG 次之，IgA 最晚。已有研究表明 RRTIs 患儿与体液免疫和（或）细胞免疫功能紊乱关系密切，其中 IgG 亚类（IgG2、IgG4）可作为 RRTIs 患儿免疫功能的敏感指标[12,18]。本研究发现 IgM 水平的升高与用药相关性不大[SMD＝0.12，95%CI（−0.10，0.34），P＝0.297]，可能是由于该类免疫球蛋白的升高与年龄增长关联性更大导致的。

许多临床试验中，口服细菌溶解产物已被证明可以最大限度地降低儿童和成人 RRTIs 的风险，并减少对抗菌药物的需求。Gutierrez-Tarango 等[37]观察到细菌溶解产物不仅降低了呼吸道炎症的发生率，而且缩短了感染的持续时间，并减少了抗菌药物联合治疗的数量。Rosaschino 等[38]发现，在 10 个月至 16 岁的患儿群体中，舌下 PMBL 片剂在连续 2 个冬季显著减少了上呼吸道感染发作次数，这与本研究结果大致相同，但观察时间更长。值得注意的是，根据 2008 年中华医学会儿科学分会对 RRTIs 的定义[39]，该诊断包括反复上呼吸道感染、下呼吸道感染，进而又分为反复气管支气管炎和肺炎。虽然上呼吸道感染多为病毒引起，一般不使用抗菌药物治疗，但在所有文献中均未对患儿的感染分类具体进行描述，因此无法通过本研究确定上呼吸道病毒感染时，该药与抗菌药使用之间的关系。但在新型冠状病毒疫情期间，有学者发现细菌溶解产物可能通过修饰宿主细胞膜蛋白和特异性糖胺聚糖来减少严重急性呼吸综合征冠状病毒-2（SARS-CoV-2S）蛋白与上皮细胞的结合，因此可能对新型冠状病毒肺炎的治疗有效[40]。

3.3 本研究的局限及改进措施

本研究较以前的循证研究纳入了更多文献和终点指标，并通过亚组分析后一定程度上降低了异质性，但仍存在一定不足。（1）纳入研究的方法学质量存在差异。如，3 项研究[9,14,28]使用随机数字表法；2 项研究[15,16]采用计算机随机分组，其余的研究虽陈述了“随机”字样，但并未就其选用的随机方法进行陈述。3 项研究[9,14-15]表明进行了分配隐藏的方式，6 项研究[9,12-16]表明了采用双盲法，其余研究均未提及分配隐藏或盲法。（2）由于国外研究的时间跨度较大，对照组治疗方法、评价方法均有很大差异，一些未被纳入的早期研究仅判定了“治疗有效率”，没有设置具体的终点指标。（3）入组前患儿年感染次数、原患疾病严重程度及合并症、合并用药等指标在现有研究中未完整体现，这可能是造成异质性高的原因之一。因此，为增加循证证据的可靠性，建议今后的临床研究对上述内容进行更为详细的描述，如感染次数、是否合并哮喘、是否使用激素、抗菌药物及使用剂量等。

4 结论

本次 Meta 分析共计纳入 22 项研究，涉及 2 421 例患者，无论是纳入研究数量还是患儿例数都较前有大幅度提升。主要结局指标包括“呼吸道感染次数”，次要结局指标包括“血清免疫球蛋白水平”“抗菌药物使用天数”等，在讨论有效性的同时，评价了细菌溶解产物胶囊的安全性。虽然研究呈现的结果有一定异质性差异，但经过亚组分析可初步推断差异来自于观察时间窗的不同，且随访“3 个月”时预防效果最佳。本研究保证了各结局指标的样本量，因此证据级别较前可靠，为现阶段细菌溶解产物在 RRTIs 预防的有效性、安全性进行了较为全面的评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国医师协会儿科医师分会过敏学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组, 等. 儿童反复呼吸道感染临床诊疗路径(2022 版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(3): 8.
Allergy Group of Pediatricians Branch of Chinese Medical Doctor Association, Respiratory Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Rheumatology Immunology Group of Pediatricians Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Clinical diagnosis and treatment path of recurrent respiratory tract infections in children (2022 edition) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(3): 8.

[2] Schaad U B, Esposito S, Razi C H. Diagnosis and man-

agement of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide [J]. Arch Pediatrinfect Dis, 2016, 4 (1): e31039.

[3] 蔡晓红, 李昌崇, 罗运春, 等. 儿童呼吸道疾病流行病学调查分析 [J]. 临床儿科杂志, 2003, 21(6): 341.
Cai X H, Li C C, Luo Y C, et al. Epidemiological survey of children with respiratory diseases [J]. J Clin Pediatr, 2003, 21(6): 341.

[4] 吴碧卉. 儿童反复呼吸道感染的影响因素Logistic回归分析 [J]. 江西医药, 2016, 51(3): 263-265.
Wu B H. Logistic regression analysis of the factors influencing recurrent respiratory tract infections in children [J]. Jiangxi Med J, 2016, 51(3): 263-265.

[5] Cuppari C, Colavita L, Miraglia D G M, et al. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(9351): 19-21.

[6] Korpela K, Salonen A, Virta L, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in finnish preschool children [J]. Nat Communicat, 2016, 7(26): 10410.

[7] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童反复上呼吸道感染临床诊治管理专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(10): 721-725.
Children's Otolaryngology Professional Committee of pediatrician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2017, 32(10): 721-725.

[8] Schaad U B. OM-85 BV, an immunostimulat in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review [J]. World J Pedatric, 2010, 6(1): 23-27.

[9] Jara-perez J V,Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacte rial immunostimulant: A double-masked, placebo-controlled clinical trial [J]. Clin Ther, 2000, 22(6): 748-759.

[10] Riantafillou V, Workman A D, Patel N N, et al. Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(4): 370-377.

[11] 刘津池, 刘 畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具RoB2 (2019修订版) 解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737-744.
Liu J C, Liu C, Hua C G. Risk bias assessment tool RoB2 (revised version 2019) for randomized controlled trial: An interpretation [J]. Chin J Evid-based Med, 2021, 21 (6): 737-744.

[12] Maestroni G J, Losa G A. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract [J]. Int J Immunopharm, 1984, 6(2): 111-117.

[13] Zagar S, Lofler-badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: A double-blind clinical trial [J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1988, 50(6): 397-404.

[14] Del-rio-navarro B E, Luis S J, Berber A, et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels [J]. Allergol Immunopathol, 2003, 31(1): 7-13.

[15] Razi C H, Harmanci K, Abaci A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents heezing attacks in preschool children [J]. J Allergy ClinImmunol, 2010, 126(4): 763-769.

[16] Esposito S, Bianchini S, Bosis S, et al. 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 [J]. J Translat Med, 2019, 23(17): 284.

[17] 元君辉, 陈祥翰. 泛福舒对支气管哮喘合并反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2007, 9(5): 627.
Yuan J H, Chen X H. Effect of Broncho-Vaxom on bronchial asthma combined with recurrent respiratory tract infection [J]. Zhejiang Clin Med, 2007, 9(5): 627.

[18] 张慧玉, 庞保东, 刘凤珍, 等. 泛福舒预防婴幼儿哮喘反复呼吸道感染的疗效及安全性观察 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(21): 3427-3428.
Zhang H Y, Pang B D, Liu F Z. Efficacy and safety observation of Broncho-Vaxom in preventing recurrent respiratory tract infection in infant asthma [J]. J Pract Med, 2007, 23(21): 3427-3428.

[19] 覃 蔚. 口服细菌溶解产物对支气管哮喘合并反复呼吸道感染儿童疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2008, 46(18): 186-187.
Qin W. Efficacy of oral bacterolytic products in children with bronchial asthma with recurrent respiratory tract infection [J]. Chin Mod Doc, 2008, 46(18): 186-187.

[20] 吴永利, 孔令茹, 张 洁, 等. 泛福舒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(9): 659-660.
Wu Y L, Kong L R, Zhang J. Observation on the efficacy of Broncho-Vaxom in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Clin Meta-up, 2008, 23(9): 659-660.

[21] 付 华, 林祖华. 泛福舒治疗小儿反复上呼吸道感染的疗效分析 [J]. 中外健康文摘, 2010, 7(8): 58-59.
Fu H, Lin Z H. Efficacy analysis of Broncho-Vaxom on recurrent upper respiratory tract infections in children [J]. Chin Foreign Health Abstr, 2010, 7(8): 58-59.

[22] 黄 穗, 湛洁谊, 关镜明, 等. 泛福舒联合用药治疗儿童反复呼吸道感染的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2010, 8 (21): 70-71.
Huang S, Zhan J Y, Guan J M, et al. Clinical observation of Broncho-Vaxom combination in children with recurrent respiratory infections [J]. Chin Med Guide, 2010, 8 (21): 70-71.

[23] 梁爱萍, 张玉珍, 王方方. 泛福舒治疗小儿反复呼吸道感染73例疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(2): 284-285.
Liang A P, Zhang Y Z, Wang F F. The effect of Broncho-

Vaxom in recurrent respiratory tract infection [J]. J Clin Pulmon Sci, 2011, 16(2): 284-285.

[24] 黄熊熊. 社区门诊婴幼儿呼吸道感染的诊治与预防 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2012, 32(3): 316-317.
Huang X X. Diagnosis and treatment and prevention of respiratory tract infections in infants in community outpatient clinics [J]. China Rural Health Serv Manag, 2012, 32 (3): 316-317.

[25] 计会群. 泛福舒治疗儿童反复呼吸道感染的临床观察 [J]. 中外健康文摘, 2012, 8(9): 108-109.
Ji H Q. Clinical observation of Broncho-Vaxom for treatment of recurrent respiratory infections in children [J]. Chin Foreign Health Abstr, 2012, 8(9): 108-109.

[26] 李桂娥. 泛福舒对小儿反复呼吸道感染 (RRI) 的治疗效果分析 [J]. 中国保健营养旬刊, 2013, 7: 629.
Li G E. Analysis of the treatment effect of Broncho-Vaxom on recurrent respiratory tract infection (RRI) in children [J]. China Health Nutr J, 2013, 7: 629.

[27] 陈果林, 蓝雪容, 叶华生. 泛福舒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(1): 163-164.
Chen S L, Lan X R, Ye H S. Observation on the efficacy of Broncho-Vaxom in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. China Pract Med, 2013, 8(1): 163-164.

[28] 沈 亚. 细菌溶解产物治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察及机制探讨 [J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(1): 32-34.
Shen Y. Observation and mechanism of recurrent respiratory tract infection [J]. J Pediatr Pharm, 2014, 20(1): 32-34.

[29] 庄少雄, 梁翠玉, 彭淑梅, 等. 泛福舒治疗反复呼吸道感染依从性研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(14): 1948-1950.
Zhuang S X, Liang C Y, Peng S M, et al. Study with Broncho-Vaxom for recurrent respiratory infections [J]. Int Med Health Guid News, 2015, 21 (14): 1948-1950.

[30] 施洪美, 李 斌. 细菌溶解产物在小儿反复呼吸道感染防治中的临床疗效 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2 (27): 89-90.
Shi H M, Li B. Clinical efficacy of Bacterial-lysates in the prevention and control of recurrent respiratory infections in children [J]. Clin Med Res Pract, 2017, 2(27): 89-90.

[31] 翟 虹, 严华杰, 曾春云, 等. 细菌溶解产物治疗反复下呼吸道感染患儿的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 97-99.
Zhai H, Yan H J, Zeng C Y, et al. Effect observation of bacterial lysates in treatment of children with recurrent lower respiratory tract infection [J]. J Clin Med Pract, 2020, 24(12): 97-99.

[32] 莫海英, 许安民. 泛福舒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(18): 2758-2760.
Mo H Y, Xu A M. Effectiveness of Broncho-Vaxom in treating repeated respiratory tract infection in children [J]. Mod Med Health, 2009, 25(18): 2758-2760.

[33] 刘 伟, 陈长浩, 王 芳. 反复呼吸道感染患儿家长心理健康状况及生活质量调查 [J]. 中华全科医学, 2022, 08: 1372-1375.
Liu W, Chen C H, Wang F. Investigation on mental health and quality of life of parents of children with recurrent respiratory tract infection [J]. Chin J Gen Pract, 2022, 08: 1372-1375.

[34] 夏 雯, 柯灵芝, 利 莉, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 140-146.
Xia W, Ke L Z, Li L, et al. Clinical efficacy of probiotics for recurrent respiratory tract infections of children and its influence on immune function: A systematic review [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(1): 140-146.

[35] Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections [J]. Otolaryngol Pol, 2018, 72(5): 1-8.

[36] 杨富强. 各年龄段儿童血清免疫球蛋白水平分析 [J]. 临床输血与检验, 2010, 12(1): 55-57.
Yang F Q. Analysis of serum immunoglobulin levels in children of all ages [J]. Clin Blood Transf Test, 2010, 12 (1): 55-57.

[37] Gutierrez-Tarango M D, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in prevention of respiratory tract infections in children during 12 months [J]. Chest, 2001, 119(6): 1742-1748.

[38] Rosaschino F, Cattaneo L. Strategies for compliance of pediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administrated Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates (PMBL) [J]. Acta Biomed, 2004, 75(3): 171-178.

[39] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, «中华儿科杂志»编辑委员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则 (修订) [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-110.
The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. The Editorial Board Chinese Journal of Pediatrics. Clinical concept and management of recurrent respiratory tract infections in children (revised) [J]. Chine J Pediatr, 2008, 46 (2): 108-110.

[40] Fang L, Zhou L, Tamm M, et al. OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells [J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1544.

[责任编辑 李红珠]