

上呼吸道益生菌 Biohalo23 用于呼吸道感染及中耳炎的专家共识——现有循证科学依据及未来研究建议

Expert Consensus on the Use of Upper Respiratory Tract Probiotic Biohalo23 in Respiratory Tract Infection and Otitis Media: Available Evidence-Based Scientific Evidence and Recommendations for Future Research

王强^{1*}, 张亚同², 成晓玲³, 郭智⁴, 刘洋⁵,
夏立红⁶, 刘志刚⁷, 郑俊青⁷, 张子和⁸, 孙凯⁹,
沈关心¹⁰

[通讯作者] 王强, 男, 教授, 专业方向: 人体免疫学。E-mail: wangqiang@wust.edu.cn。

1 武汉科技大学医学院, 武汉 430065; 2 北京医院, 北京 100730;
3 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 4 华中科技大学协和深圳医院, 深圳 518052; 5 武汉亚心总医院, 武汉 430056; 6 山东中医药大学附属医院, 济南 250014; 7 济南市妇幼保健院, 济南 250001; 8 山东省妇幼保健院, 济南 250000; 9 山东第一医科大学第一附属医院, 济南 250014; 10 华中科技大学同济医学院, 武汉 430030

WANG Qiang^{1*}, ZHANG Ya-tong², CHENG Xiao-ling³,
GUO Zhi⁴, LIU Yang⁵, XIA Li-hong⁶, LIU Zhi-gang⁷,
ZHENG Jun-qing⁷, ZHANG Zi-he⁸, SUN Kai⁹, SHEN Guan-xin¹⁰

1 College of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China; 2 Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 3 Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 4 Huazhong University of Science and Technology Union Shenzhen Hospital, Shenzhen 518052, China; 5 Wuhan Asian General Hospital, Wuhan 430056, China; 6 Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 7 Jinan Maternity and Child Care Hospital, Jinan 250001, China; 8 Shandong Maternity and Child Care Hospital, Jinan 250000, China; 9 First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, China; 10 Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

[摘要] 呼吸道菌群决定着宿主是否成为呼吸道感染易感体质, 并与宿主免疫系统共筑成人体对抗感染的第一道防线。呼吸道菌群特征的塑造与生命早期的无症状病毒暴露、生命早期呼吸道感染、过敏体质以及孕期或生命早期的抗生素暴露息息相关, 这些因素也是日后形成反复呼吸道感染或过敏体质的重要因子。近年来, 有许多研究试图探索人体微生态干预对调节宿主免疫及预防呼吸感染的效果, 但由于研究之间存在非同质化且不一致的再现性, 使医生对于推荐益生菌给患者持有不同的见解。益生菌成品研究作为近几年学术界推荐的科研循证方法, 是推动益生菌产业良性发展的有效方法, 研究结论更符合真实世界使用结果, 利于医生临床使用和消费者选择参考。鉴于中国和欧洲真实世界中的上呼吸道益生菌 Biohalo23 临床实践经验与患者的积极正向反馈, 本专家组认为, 具有循证科学依据并在多项研究中取得一致及积极临床研究结果的上呼吸道益生菌 Biohalo23, 可被视为医生在标准药物治疗基础上推荐给需要的患者以提高呼吸道感染相关生活质量并减轻呼吸道感染易感负担的“工具”, 同时也鼓励医生关注呼吸道微生态在医学应用发展的新研究领域, 以及呼吸道菌群干预可提供更佳疾病管理的巨大潜力。

[关键词] 上呼吸道益生菌 Biohalo23; 呼吸道感染; 中耳炎; 专家共识; 循证科学依据

[中图分类号] R714.253 **[文献标志码]** A

[文章编号] 2096-3327 (2024) 08-033-15

DOI 10.3969/j.issn.2096-3327.2024.08.002

[Abstract] The respiratory tract microbiota determines whether the host has predisposition for respiratory tract infection, and builds up the first line of defence against infection together with the host immune system. The characterization of respiratory flora are closely related to early-life asymptomatic viral exposure, early-life respiratory infection, allergic constitution, and antibiotic exposure during pregnancy or early life, constituting important factors underlying future recurrent respiratory

infection or allergic constitution. In recent years, many attempts through studies have been tried to explore the effects of human microbiome-based interventions on the regulation of host immunity and the prevention of respiratory tract infections. However, the heterogeneous and inconsistent reproducibility between studies resulted in inconsistent opinions among physicians in terms of the recommendation of probiotics to patients. As an evidence-based research method recommended by academia in recent years, probiotic finished product research is an effective method to promote the benign development of probiotics industry. The research results are more consistent with the administration outcomes in a real-world setting and hence conducive to experts' clinical use and also serving as reference for consumer when making choice. On the ground of applying upper respiratory tract probiotic Biohalo23 in clinical practice in China and Europe and relevant positive feedback from patients, the expert panel supposes that the upper respiratory tract probiotic Biohalo23, with evidence-based scientific evidence and consistent and positive clinical research results across multiple studies, can be considered as a "tool" for physicians to recommend to patients in need on the basis of standard drug therapy to improve quality of life associated with respiratory tract infection and reduce the burden of predisposition for respiratory tract infection, and the panel also encourages physicians to devote attention to new research areas of the development and medical application of the respiratory microbiota, and believes that respiratory microbiota-based intervention is of great potential for better disease management.

[Key words] upper respiratory tract probiotic Biohalo23; respiratory tract infection; otitis media; expert consensus; evidence-based scientific evidence

上呼吸道是宿主防御外来病原体的关键部位,也是人体共生菌参与调节宿主免疫防御功能、病原体潜在储存的所在地。在生命的最初几年,幼儿的鼻咽微生物群尚未成熟,使其更易遭受呼吸道感染风险,随着年龄的增长逐渐成熟并趋于与成人相似,更为多样化^[1]。根据1990~2019年对我国33个省份呼吸道感染的系统分析,呼吸道感染病例数呈稳步增长趋势,2019年的呼吸道感染病例数分别比2010、2000年和1990年高出3%、5%和11%。其中,幼儿上呼吸道感染的发病率最高,这表明未来上呼吸道感染和下呼吸道感染的预防策略应侧重于母婴健康,特别是幼儿^[2]。尽管上呼吸道感染通常症状较轻且可自行缓解,但会对儿童及其照顾者的生活质量和学校/工作出勤率造成影响。当复发频繁时,儿童被定义为呼吸道感染易感,而照顾者经常要求儿科医生提供预防和改善呼吸道感染易感的解决方案,从而减少就医的频率。哮喘、过敏、出生后6个月内使用抗生素的时间、母乳喂养时间少于6个月和母亲孕期身体质量指数被确认为反复呼吸道感染的危险因素,风险比值分别为8.31 ($P<0.001$)、2.31 ($P<0.001$)、1.72 ($P<0.001$)、1.24 ($P<0.002$)和1.19 ($P<0.001$),表明哮喘、过敏和早期抗生素暴露是诱发儿童反复呼吸道感染的主要原因^[3],而哮喘和过敏的发生又与生命早期呼吸道感染密切相关^[4]。生命早期无症状呼吸道病毒的存在决定着呼吸道微生物生态系统的成熟模式,其中涉及病毒诱发的黏膜细胞基因表达动态变化^[5]。这个变化及转化过程将呼吸道微生态系统塑造成不同微生物群特征,

使宿主表现出不同体质。例如,不易遭受呼吸道感染的宿主携带着平衡稳态的有益微生物群,易患呼吸道感染、哮喘、过敏性鼻炎的宿主携带致病菌丰度较高的菌群。总体而言,成为呼吸道感染易感体质的决定因子包括3次“打击”。第1次“打击”是生命早期无症状的病毒接触诱发不利的呼吸道微生物群建立;第2次“打击”是遭受不同严重程度的呼吸道感染;第3次“打击”是控制不佳的呼吸道感染进展为长期气道炎症^[6]。管理反复呼吸道感染的策略可以建立在以下3个基础上:①调节非特异性免疫反应以增强身体对感染原的天然防御。②调节特异性免疫以与呼吸道病原体竞争或斗争。③调节抗炎反应以下调感染和(或)病原体诱导的气道炎症。而通过定植上呼吸道益生菌来调节呼吸道微生物群是一种有前景的方法,可以促进宿主共生菌和免疫系统之间的协作,以改善患者及家属面对呼吸道感染易感时的无助情况。

迄今为止,儿童呼吸道感染广泛不合理使用抗生素、未接受相关指南推荐的抗生素类别^[7]、父母自行给孩子服用非处方抗生素在我国很常见^[8]。然而,人体微生物群的恢复通常在短期抗生素疗程后失去了多样性并破坏了原有的平衡状态,尤其是阿奇霉素的使用会更加延迟正常微生物群的恢复。抗生素对微生物群多样性、耐药性和组成改变的长期影响被称为“抗生素疤痕”^[9]。

有充分的证据表明,早期接触抗生素会影响婴儿肠道微生物群的发育,宿主微生物群的紊乱会增加后期对包括呼吸道感染在内的各种疾病的易

感性^[10]，并损害肺黏膜相关淋巴组织的 T 细胞的发育，该细胞在识别各种呼吸道病原体中扮演重要角色^[11]。妊娠期和哺乳期使用抗生素，会使抗药性基因从母亲垂直传播给后代，是抗生素对生命早期微生物发育成熟产生长期负面影响的途径之一^[12]。抗药性基因的垂直传播进一步增加诱发儿童代谢紊乱^[13]、神经行为疾病（如自闭症谱系障碍、智力障碍、语言障碍等）、癫痫^[14]以及幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）的风险^[15]。

尽管近年来可查找到许多关于益生菌用于预防或管理呼吸道感染疾病的综述，各研究的非同质化、研究方法和知识差距、不一致的再现性和不充分的证据，使得专家们对于众多研究结果和菌株的功效持有不同的见解^[16-19]。但本专家组认为，经过大量成品研究，具有循证科学依据并在多项研究中取得一致及积极临床研究成果的益生菌食品成品配方，可被视为医生的“工具”，为特定患者提供一种支持方法，以提高其生活质量并减轻面对呼吸道感染易感的负担。

对于医护专业人员来说，尽管其对肠道益生菌的认识已经较明确^[20]，但由于呼吸道菌群以及其如何与人体免疫系统协作产生的健康或疾病影响，是近年来科学界关注和研究的热点之一，也是人体微生物生态科学结合医学研究的“新蓝海领域”，与肠道菌群相比，也是大多数医护人员相对较陌生的领域。确保医护专业人员接受适当的知识更新非常重要，从而能利用与时俱进的微生物相关科学知识为患者提供更准确的建议，在根据指南的标准药物治疗基础上，帮助患者或家长有额外自主的选择，更有效地管理难治及持续的呼吸系统症状。

本专家组基于多年临床实践经验，与呼吸道感染易感患者的长期关怀互动得知来自患者或家长的积极反馈，辅以查找文献的过程中发现与实际医学临床经验相符的科学循证，肯定 Bactoblis 致可多上呼吸道益生菌（临床研究所使用的片剂配方，每片出厂时益生菌活菌数量不少于 10 亿 CFU 唾液链球菌嗜热亚种 Biohalo23）是一个在呼吸道领域持续推出成品循证医学研究以验证对医生临床方案和消费者有益的益生菌食品。在中国和欧洲的真实世

界中研究了针对儿童、青少年和成人等特定群体的呼吸系统疾病及 PFAPA 综合征（周期性发热伴口腔溃疡性口腔炎、咽炎、淋巴结炎）等，科研数据与临床使用数据接近，也再次证明了成品研究对临床应用的重要价值。本专家组组织了会议并依据上述临床研究进行技术审查，完成了国内第一项针对上呼吸道益生菌用于呼吸道感染的专家共识，以帮助更多医生了解如何将上呼吸道益生菌 Biohalo23 作为帮助患者的“工具”，以改善患者因呼吸道感染易感体质而损失的生活质量。本专家共识可被视为广泛适用并依据患者主动意愿选择的自我健康管理工具。然而，上呼吸道益生菌 Biohalo23 的推荐并不以取代标准治疗为目的，应取决于个体的临床情况。

1 现有循证科学依据的专家共识声明

1.1 反复呼吸道感染

迄今为止，缺乏令人信服的措施可以降低反复呼吸道感染发作的频率和临床症状严重程度。直到 2024 年 7 月，本专家组对自 2012 年以来 PubMed 和 MEDLINE 数据库中发表的上呼吸道益生菌 Biohalo23 临床试验进行了系统审查。上呼吸道益生菌 Biohalo23 是缓慢溶解的口服含片，使用时确保含片没有被咀嚼或直接吞咽，直到完全溶解。建议在晚上睡前或餐后刷牙漱口后含服，服用上呼吸道益生菌含片后至少 1~2h 内不要饮用或吞咽任何物质。如果在呼吸道感染期间由医生开具抗生素或其他药物处方，应确保上呼吸道益生菌和抗生素相隔 2h 服用。总体而言，上呼吸道益生菌 Biohalo23 降低了反复呼吸道感染患者呼吸道感染发生率、缩短了症状持续时间、减轻了症状严重程度、减少了抗生素疗程、减少了儿童因病缺课和家长因照顾缺勤。上呼吸道益生菌 Biohalo23 用于反复呼吸道感染的成品循证科学证据见表 1。

1.2 中耳炎

高发于儿童的中耳炎，时常为儿童和他们的照顾者带来困扰。慢性和复发性中耳炎若未得到妥善的治疗和照顾，可能导致听力损失和终身后遗症^[32]，如儿童早期和晚期阶段的行为、注意力、焦虑、学习和语言问题^[33]。慢性和复发性中耳炎难治的原因是，其病原体在中耳黏膜和中耳积液中形成生物膜

表 1 上呼吸道益生菌 Biohalo23 对反复呼吸道感染的益生菌成品循证医学研究

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Di Pierro 等 ^[21]	2012 ^b	82	3~12	在服用上呼吸道益生菌 90 天期间,被确诊为反复链球菌腺样体感染患儿的链球菌腺样体感染发病率较前一年度下降 92% ($P<0.0001$),同期间未服用上呼吸道益生菌的反复感染患儿发病率较前一年度增加 39% ($P<0.001$),健康对照组儿童的链球菌腺样体感染发病率较前一年度增加 29% ($P>0.05$)。在 6 个月随访期间,服用上呼吸道益生菌患儿的腺样体炎发病率相比未服用的患儿减少了 66% ($P=0.0278$)
Di Pierro 等 ^[22]	2013	40	18~65	被诊断为链球菌性反复腺样体炎的成人患者 20 例,连续服用 90 天上呼吸道益生菌作为益生菌组,20 例不服用益生菌作为对照组,随访 6 个月。益生菌组患者的腺样体炎发病率下降 84% ($P<0.001$),对照组患者的腺样体炎发病率较前一年度增加 14% ($P<0.001$);在随访期间,益生菌组患者的腺样体炎发病率较对照组患者降低 62% ($P=0.0389$)
Di Pierro 等 ^[23]	2014 ^b	60	3~13	被确诊为链球菌性反复腺样体炎的试验组患儿在服用上呼吸道益生菌 90 天期间,链球菌性腺样体炎患病率较前一年度的相同季度显著下降 96.8% ($P<0.001$),病毒性腺样体炎患病率显著下降 80% ($P<0.01$)。被确诊为链球菌性反复腺样体炎的对照患儿的链球菌性腺样体炎及病毒性腺样体炎患病率均与前一年度无显著差异 ($P>0.05$)。研究期间试验组患儿服用药物、缺课和父母因照顾而旷职的天数减少
Di Pierro 等 ^[24]	2016 ^b	124	3~10	48 例被确诊为链球菌性反复腺样体炎的儿童,连续服用上呼吸道益生菌 90 天,另外入组 76 例反复腺样体炎发病率极低的儿童作为健康对照组。研究期间服用上呼吸道益生菌的儿童腺样体炎患病率较前一个年度显著减少 89.6% ($P<0.01$),同期间健康对照组儿童患病率增加了 33.3% ($P>0.05$)。相比健康对照组儿童,使用上呼吸道益生菌儿童多项呼吸道感染患病率显著降低,包括气管炎减少 93% ($P<0.01$)、病毒性咽炎减少 76% ($P<0.01$)、鼻炎减少 69% ($P<0.05$)、流感减少 95% ($P<0.01$)、喉炎减少 93% ($P<0.01$)、急性中耳炎减少 100% ($P<0.01$)
Gregori 等 ^[25]	2016 ^b	130	3~7	130 例被确诊为链球菌性反复腺样体感染的儿童,76 例连续服用上呼吸道益生菌 90 天,另外 54 例儿童不服用益生菌作为对照组,其后随访 9 个月。在 1 年的观察期间,相比对照组儿童,服用上呼吸道益生菌的儿童链球菌性腺样体感染的患病率显著减少 82% ($P<0.001$)
Kryuchko 等 ^[26]	2017 ^c	66	3~10	66 例门诊儿童被分为 3 个亚组,分别包含 26 例被诊断为反复腺样体感染,22 例患有慢性腺样体或扁桃体肥大,18 例经筛查被确认为 A 族乙型溶血性链球菌 (<i>beta-hemolytic group A streptococcus</i> , BHS GA) 感染。3 个亚组的患儿分别再分为益生菌组和对照组,益生菌组 42 例服用上呼吸道益生菌 30 天,对照组 22 例不服用益生菌,其后随访 5 个月。研究期间在 BHS GA 亚组中,服用上呼吸道益生菌的患儿 BHS GA 腺样体感染患病率相比前一年度降低 90% ($P<0.001$),相比对照组儿童减少 86% ($P<0.001$)。在慢性腺样体或扁桃体肥大的亚组中,服用上呼吸道益生菌搭配临床药物处方期间,相比仅使用药物处方的儿童,慢性腺样体炎相关特征的临床指征动态变化包含鼻呼吸困难、睡眠时张口呼吸、睡眠时打鼾、咳嗽(主要在夜间和早晨)、鼻塞、听力损失的严重程度均得到约 2 倍的改善。在反复腺样体感染的亚组中,不论是相比研究开始之前,或是相比对照组,服用上呼吸道益生菌期间儿童的咽部微生物组成可观察到显著的变化,尤其是嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌等致病菌检出率的下降。其他种类呼吸道感染风险也较对照组患儿低,包括病毒性咽喉炎发病率下降 75% ($P<0.01$)、支气管炎发病率下降 92% ($P<0.01$)、鼻炎发病率下降 65% ($P<0.05$)、喉炎发病率下降 86% ($P<0.01$)、中耳炎发病率下降 ($P<0.01$)。值得注意的是,在整个 6 个月研究观察期间,服用 30 天上呼吸道益生菌的保护效果可能在第 4 个月开始逐渐消退,益生菌组儿童在研究前期显著下降的咽炎和鼻炎发病率在停止服用益生菌后第 4 个月起逐渐出现缓慢回升的趋势

续表

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Kryuchko 等 ^[27]	2018 ^c	48	3~14	被确诊为反复腺样体炎或反复呼吸道感染儿童,在研究的6个月临床观察期间,分别完成2个中间相隔90天的上呼吸道益生菌辅助疗程各30天。相比前一年度的同一时期,儿童发生化脓性链球菌引起的链球菌性腺样体感染发病率在研究期间减少87%($P<0.001$),非化脓性链球菌引起的腺样体感染发病率减少90%($P<0.001$),急性中耳炎发病率减少70%($P<0.001$),病毒性咽喉炎发病率减少67%($P<0.01$),支气管炎发病率减少94%($P<0.01$),鼻炎发病率减少61%($P<0.05$),流感发病率减少81%($P<0.01$),喉炎发病率减少81%($P<0.01$),口腔炎发病率减少83%($P<0.01$)。此外,抗生素服用天数减少86%($P<0.01$),退热药服用天数减少80%($P<0.01$),儿童缺课天数减少81%($P<0.01$),父母因照顾而导致工作缺勤天数减少77%($P<0.01$)
Marini 等 ^[28]	2019	100	5~10	患有链球菌性反复扁桃体炎并根据治疗指南应接受扁桃体切除术的儿童,其中50例儿童服用上呼吸道益生菌90天作为益生菌组,另外50例儿童未服用益生菌作为对照组,并从服用的时间开始随访1年,所有儿童研究期间扁桃体炎发病时均根据临床实践管理规范接受药物治疗。服用上呼吸道益生菌降低了儿童接受扁桃体切除术的需要,切除扁桃体人数减少72%(益生菌组28% vs 对照组100%),并且在研究期间的腺样体炎发病率降低(第一季度益生菌组0.5次/人 vs 对照组1.4次/人,第二季度益生菌组0.9次/人 vs 对照组1.8次/人,第三季度益生菌组1.1次/人 vs 对照组1.8次/人,第四季度益生菌组0.8次/人 vs 对照组1.4次/人, $P<0.01$),接受抗生素治疗的天数减少(第一季度益生菌组0.26天/人 vs 对照组1.4天/人,第二季度益生菌组0.76天/人 vs 对照组1.9天/人,第三季度益生菌组0.8天/人 vs 对照组1.9天/人,第四季度益生菌组0.7天/人 vs 对照组1.5天/人, $P<0.01$),缺课天数减少(益生菌组8.58天/人 vs 对照组18.54天/人)
Ilchenko 等 ^[29]	2020	35	5~10	经诊断患有链球菌性反复扁桃体炎的儿童,在必要时接受标准药物治疗基础上,其中20例儿童服用上呼吸道益生菌30天,另外15例不服用益生菌作为对照组。相比对照组,服用上呼吸道益生菌的儿童显著缩短扁桃体炎病程及症状持续时间,包括喉痛缩短36%($P<0.05$)、低热缩短28%($P<0.05$)、扁桃体肿大缩短43%($P<0.05$)、咽喉化脓缩短36%($P<0.05$)、上颌下淋巴结肿大缩短40%($P<0.05$)、触诊上颌下淋巴结疼痛缩短36%($P<0.05$)。呼吸道致病菌的咽部检出率在30天中随着时间降低,包括化脓性链球菌减少85%($P<0.05$)、金黄色葡萄球菌减少83%($P<0.05$)。值得注意的是,检出的致病菌超过半数携带抗药性基因
Puhlik 等 ^[30]	2021	90	15~40	被确诊为化脓性链球菌性反复腺样体炎的青少年和成人,在必要时接受标准药物治疗基础上,其中30例患者服用上呼吸道益生菌30天,30例患者除了服用上呼吸道益生菌外在需要时搭配真空抽吸清除腭扁桃体腔分泌物,另外30例患者仅接受标准药物治疗作为对照组,持续随访至9个月。在研究期间的3个季度中,服用上呼吸道益生菌搭配腭扁桃体真空抽吸对预防腺样体感染具有最好的效果,服用上呼吸道益生菌的两组患者腺样体炎患病率均低于对照组,且两组咽拭检体的链球菌致病菌检出率均低于对照组
Guo 等 ^[31]	2022	97	3~10	患有反复呼吸道感染的儿童,在必要时接受标准药物治疗,其中47例儿童早晚各含服1片上呼吸道益生菌连续30天作为益生菌组,另外50例儿童不服用益生菌作为对照组,随访30天。相比对照组,益生菌组儿童30天期间得到更好的保护,包括呼吸道感染患病率减少56%($P<0.05$)、病程缩短27%($P<0.05$)、人平均呼吸道感染天数减少68%($P<0.05$)、服用抗生素天数减少97%($P<0.05$)、服用抗病毒药天数减少90%($P<0.05$)。保护效果在随访期间仍在持续,相比对照组,益生菌组儿童无呼吸道感染患病纪录($P<0.05$)、未出现呼吸道感染症状($P<0.05$)、无服用呼吸道感染相关处方药物的纪录($P<0.05$)。值得注意的是,在研究观察期间,开始服用上呼吸道益生菌的第10天开始直到研究结束,益生菌组儿童中未观察到任何新的呼吸道感染发生($P=0.002$),并且在开始服用上呼吸道益生菌的第6天开始直到研究结束,未出现任何新的抗生素治疗处方纪录($P=0.001$),指出每天早晚各含服1片上呼吸道益生菌,可能得以在10天内对反复呼吸道感染患儿起到保护作用

a: 专家组仅选取明确标注使用成品配方而非单独菌株的研究; b: 多中心研究; c: 回顾对照研究

和细胞内生物膜囊^[34]。医生通常根据经验将抗生素用于治疗慢性化脓性中耳炎,可能会导致耐药菌株的出现^[35]。除了药物治疗,相关指南中所推荐的鼓室造口管放置手术有利于延缓急性中耳炎发作以及缓解反复急性中耳炎相关临床症状,但外科手术对急性中耳炎的发病率以及导致耐药性等指标似乎并未优于抗生素药物治疗^[36]。

不论是内科或外科治疗,降低上呼吸道中流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌等潜在病原体的相对丰度是管理慢性及反复急性中耳炎的基础和有效预防措施^[37]。上呼吸道益生菌 Biohalo23 用

于中耳炎的成品循证科学证据见表 2。

1.3 急性呼吸道感染

呼吸道感染是最常见的急性呼吸道感染类型,易诱发临床症状更严重的继发性细菌感染,抗呼吸道病毒的免疫反应导致呼吸道微生态失调,进而改变了原本应被继发性细菌感染激活的免疫功能或微生物间的动态交互反应,从而促进潜在致病菌的增殖^[43]。例如,呼吸道感染患者呼吸道所分离出的致病菌被观察到多样性和生长速率增加,与甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、人鼻病毒^[44]以及新型冠状病毒奥密克戎或其他变异

表 2 上呼吸道益生菌 Biohalo23 对中耳炎的益生菌成品循证医学研究

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Di Pierro 等 ^[21]	2012	82	3~12	纳入的患儿中,65 例患儿为反复链球菌性呼吸道感染,其中 45 例患儿服用上呼吸道益生菌 90 天,20 例患儿不服用益生菌作为反复感染对照组,另外 17 例没有反复呼吸道感染的儿童作为健康对照组,并随访 6 个月。反复链球菌性呼吸道感染患儿服用益生菌期间急性中耳炎发病率相比前一年度减少 40% ($P<0.01$);由于研究期间是呼吸道感染高发季,反复感染对照组患儿在研究期间急性中耳炎发病率则是前一年度的 2.16 倍 ($P<0.05$);健康对照组儿童在研究期间急性中耳炎发病率则是前一年度的 1.95 倍 ($P<0.05$)。在 6 个月随访期间,服用上呼吸道益生菌患儿的急性中耳炎发病率较反复感染对照组患儿减少 82% ($P=0.0278$)
Pierro 等 ^[38]	2015	22	3~9	被确诊为反复中耳炎并伴单侧或双侧中耳积液症状持续发生 2 个月以上的儿童,服用上呼吸道益生菌 90 天期间,急性中耳炎发病率较服用益生菌前减少 42.5% ($P<0.01$);左右耳音调测听评分分别下降 55% 和 66% ($P<0.01$);左右耳内窥镜检查评分分别下降 39% 和 40% ($P<0.05$);鼻内窥镜检查评分下降 28.6% ($P<0.01$);扁桃体检查评分下降 36.8% ($P<0.01$)。此外,约 80% 患儿的中耳积液得到显著改善
Pierro 等 ^[39]	2016	222	3	第一年进入幼儿园的健康儿童,其中 111 例儿童每天含服 1 片上呼吸道益生菌连续 6 个月,另外 111 例儿童不服用益生菌作为对照组,并随访 3 个月。相比对照组,儿童服用上呼吸道益生菌期间急性中耳炎发病率下降 45% ($P<0.01$),在随访期间急性中耳炎发病率下降 67% ($P<0.05$)
Kryuchko 等 ^[26]	2017 ^b	66	3~10	儿童服用上呼吸道益生菌的 30 天中,未观察到中耳炎发病,同期间未服用上呼吸道益生菌的儿童中耳炎发病率为 18%
Pierro 等 ^[40]	2018 ^b	133	3~14	健康儿童在 1 年中的春秋 2 个季度间隔含服上呼吸道益生菌,与前一年度相比,服用上呼吸道益生菌年度的急性中耳炎发病率降低 71% ($P<0.001$)
Havrylenko ^[41]	2019 ^b	22	2~6	患有分泌性中耳炎的儿童含服上呼吸道益生菌 30 天期间,急性中耳炎发病率较服用前下降 71% ($P<0.01$),左右耳镜检查评分分别下降 68% 和 62% ($P<0.05$),鼻内窥镜检查评分下降 59% ($P<0.01$),左右耳中耳积液分别得到 86% 和 78% 的改善 ($P<0.05$)
Kryuchko 等 ^[42]	2021	58	2~4	第一年进入幼儿园的健康儿童,其中 28 例儿童每天含服上呼吸道益生菌连续 90 天,另外 30 例儿童不服用益生菌作为对照组,并随访 6 个月。相比对照组,儿童服用上呼吸道益生菌期间中耳炎发病率下降 90% ($P<0.01$),随访期间中耳炎发病率下降 91% ($P<0.01$)

a: 专家组仅选取明确标注使用成品配方而非单独菌株的研究; b: 回顾对照研究

病毒株^[45]的感染息息相关，并且不同病毒所诱发的呼吸道微生物群改变有不同的特征。在鼻咽和口腔定植的非致病性人体共生菌具有干扰潜在病原体如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌生长的能力。这些潜在病原体的携带量在鼻咽炎或咽喉炎，以及有症状和无症状的病毒性上呼吸道感染期间会增加^[46]。作为塑造呼吸道微生物群的关键窗口期，生命早期所经历的呼吸道感染严重程度和抗生素暴露情况，已决定了全生命周期的呼吸道微生物特征，但呼吸道菌群紊乱是呼吸道感染易感的先决条件。儿童进入幼儿园时，是加剧儿童呼吸道菌群紊乱的重要时间点，从此不断持续经历各种表现为不同症状的呼吸道感染是许多儿童成长的必经之路^[47]。幸运的是，重新建立平衡健康的呼吸道微生物群将有助于在生命各阶段减少呼吸道感染发生的风险。上呼吸道益生菌 Biohalo23 用于急性呼吸道感染的成

品循证科学证据见表 3。

1.4 反复扁桃体炎、慢性扁桃体炎及慢性腺样体炎

在扁桃体炎的治疗过程中，重复使用抗生素非常普遍。历史数据显示，先前的抗生素重复使用是后续再次出现重复处方的主要诱因^[49]。除了长期的药物治疗，手术切除扁桃体仍是治疗反复扁桃体炎、慢性扁桃体炎或复发性中耳炎常见的儿科手术。患儿在过去一年中扁桃体炎发作的次数，是医生评估执行手术的重要决策参数，由于大多数患者术后都会出现严重的疼痛，术后标准化的疼痛管理也非常必要，部分患者会有出血的术后并发症^[50]。一项针对近 120 万例曾在儿童时期接受腺样体或扁桃体切除手术患者、追踪长达 30 年的队列研究也表明，童年腺样体或扁桃体切除手术与日后呼吸道感染和过敏的相对风险显著增加有关。长期绝对风险的增

表 3 上呼吸道益生菌 Biohalo23 对急性呼吸道感染的益生菌成品循证医学研究

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Pierro 等 ^[39]	2016	222	3	第一年进入幼儿园的健康儿童，其中 111 例儿童每天含服 1 片上呼吸道益生菌连续 6 个月，另外 111 例儿童不服用益生菌作为对照组，并随访 3 个月。相比对照组，儿童服用上呼吸道益生菌期间腺样体炎发病率下降 67% ($P < 0.01$)，在随访期间腺样体炎发病率有下降趋势(但无统计学差异，可能由于该期间为 3~5 月份，非感染高发季)
Pierro 等 ^[40]	2018 ^b	133	3~14	健康儿童在 1 年中的春秋 2 个季度间隔含服上呼吸道益生菌 3 个月，与前一年度相比，儿童发生链球菌性腺样体感染患病率下降 89% ($P < 0.001$)，非链球菌性腺样体感染患病率下降 94% ($P < 0.001$)，抗生素服用天数减少 88% ($P < 0.01$)，退热药服用天数减少 85% ($P < 0.01$)，因病缺课天数减少 85% ($P < 0.01$)，父母因照顾儿童导致工作缺勤天数减少 75% ($P < 0.01$)
Kryuchko 等 ^[42]	2021	58	2~4	第一年进入幼儿园的健康儿童，其中 28 例儿童每天含服上呼吸道益生菌连续 90 天作为益生菌组，另外 30 例儿童不服用益生菌作为对照组，并随访 6 个月。相比对照组，益生菌组儿童服用上呼吸道益生菌期间腺样体炎患病率下降 92% ($P < 0.01$)、支气管炎患病率下降 63% ($P < 0.01$)、鼻炎患病率下降 61% ($P < 0.01$)、喉炎患病率下降 79% ($P < 0.01$)。相比对照组，益生菌组儿童在随访期间腺样体炎患病率下降 82% ($P < 0.01$)、支气管炎患病率下降 65% ($P < 0.01$)、鼻炎患病率下降 63% ($P < 0.01$)、喉炎患病率下降 71% ($P < 0.01$)。在整个研究观察期间，益生菌组儿童药物处方天数及缺课天数显著低于对照组，包括抗生素使用天数减少 65% ($P < 0.01$)、退热药使用天数减少 73% ($P < 0.01$)、因病缺课天数减少 61% ($P < 0.01$)
Kryuchko 等 ^[48]	2021	62	0.5~2	健康婴儿及幼童被随机分为两组，其中 32 例连续服用上呼吸道益生菌 30 天，另外 30 例不服用益生菌作为对照组，并随访 3 个月。在整个研究期间，服用上呼吸道益生菌的健康婴儿及幼童受到更多的保护，相比对照组，病毒引起的急性呼吸道感染患病率降低 65% ($P < 0.01$)、继发性细菌呼吸道感染患病率降低 76% ($P < 0.01$)、耳鼻喉科门诊就诊次数降低 86% ($P < 0.01$)、抗生素使用天数降低 81% ($P < 0.01$)、退热药使用天数降低 55% ($P < 0.01$)

a: 专家组仅选取明确标注使用成品配方而非单独菌株的研究；b: 回顾对照研究

加可能远大于这些手术旨在预防或治疗所能降低的疾病风险,这表明在决定进行扁桃体或腺样体切除手术时,需谨慎考虑其带来的临床益处和长期风险^[51]。儿童接受腺样体切除手术的主要原因通常包括阻塞性睡眠呼吸障碍、分泌性中耳炎以及慢性鼻窦炎。此外,呼吸道病原体如流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌等,常在腺样体中被发现^[52]。一项追踪 1000 多例手术患者的荟萃分析表明,儿童睡眠呼吸暂停综合征通常无法通过扁桃体切除手术和腺样体切除手术得到根治^[53]。慢性腺样体炎多发于儿童,当该病情对抗生素治疗失去反应时,通常容易并发复发性或慢性中耳疾病,如反复发作的急性中耳炎、持续分泌性中耳炎以及慢

性中耳炎,易使儿童受长期听力功能后遗症和听觉损伤的影响^[54]。

在制定反复扁桃体炎和腺样体炎患儿的诊疗计划时,医生需要综合评估反复使用抗生素的必要性、外科手术的潜在疼痛以及各种治疗方案的利弊。本专家组认为在治疗儿童慢性扁桃体炎和腺样体炎的基础上,必需考虑扁桃体和腺样体正常微生物群的特征,减少机会致病菌和致病性微生物,创造有利的条件来刺激本土微生物群的生长发育,将有助于患者从慢性扁桃体炎和慢性腺样体炎中快速康复,避免复发^[55]。上呼吸道益生菌 Biohalo23 用于反复扁桃体炎、慢性扁桃体炎及慢性腺样体炎的成品循证科学证据见表 4。

表 4 上呼吸道益生菌 Biohalo23 对反复扁桃体炎、慢性扁桃体炎及慢性腺样体炎的益生菌成品循证医学研究

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Karpova 等 ^[56]	2015	219	6~7	确诊为患有慢性腺样体炎的患儿,其中 113 例儿童服用上呼吸道益生菌 30 天伴随鼻腔冲洗,106 例患儿仅使用鼻腔冲洗保守治疗作为对照组,并随访 90 天。相比对照组,患儿服用上呼吸道益生菌期间腺样体炎发病率下降 44%,随访期间患儿的急性腺样体炎发病率下降 74%。作为慢性腺样体炎常见的并发症,服用上呼吸道益生菌患儿的急性中耳炎发病率也降低了 62%
Marushko 等 ^[57]	2018 ^b	54	9 ~ 14	1 年中慢性扁桃体炎恶化加重 2 次以上的患儿并接受鼻腔冲洗保守治疗,其中约 70% 的患儿入组时有扁桃体肿大的症状,全部患儿于 5 月份和 9 月份分别服用上呼吸道益生菌各 30 天,研究观察期间为开始服用益生菌起的连续 180 天。多项慢性扁桃体炎的临床症状或检验指标随着时间逐步改善,包括扁桃体肿大人数在 30 天和 180 天分别减少 14% 和 52% ($P<0.05$)、全身不适人数分别减少 57% 和 74% ($P<0.05$)、低热人数分别减少 88% 和 80% ($P<0.05$)、关节痛人数分别减少 65% 和 55% ($P<0.05$)、触淋巴结肿大人数分别减少 23% 和 47% ($P<0.05$)、白细胞增多人数分别减少 89% 和 87% ($P<0.05$)、白血病样反应人数分别减少 43% 和 91% ($P<0.05$)、C 反应蛋白增加的人数分别减少 97% 和 97% ($P<0.05$)、扁桃体炎加重引起过敏表现的人数分别减少 82% 和 100% ($P<0.05$)。研究期间腺样体黏膜的致病菌检出率亦随着时间下降,包括 A 族乙型溶血性链球菌 (β -hemolytic group A streptococcus, BHSGA) 在 30 天和 180 天检出率分别下降 82% 和 67% ($P<0.05$),BHSGA 伴随金黄色葡萄球菌在 30 天和 180 天检出率分别下降 100% 和 71% ($P<0.05$)
Gavrilenko 等 ^[58]	2018	57	6~10	被确诊患有反复腺样体炎的患儿分为 3 个亚组,分别是慢性扁桃体炎亚组 22 例、溶血性链球菌感染亚组 17 例、腺样体肿大亚组 18 例。3 个亚组的患儿分别再随机纳入上呼吸道益生菌组和对照组,其中上呼吸道益生菌组共 36 例,连续服用上呼吸道益生菌 30 天,另外 21 例患儿不服用益生菌作为对照组,其后随访 5 个月。相比前一年度的同一时期,服用上呼吸道益生菌的患儿在整个临床观察期间,溶血性链球菌相关的呼吸道感染发病率降低 85% ($P<0.05$),对照组患儿发病率较前一年无显著差异 ($P>0.05$)。呼吸急促、睡眠时张口呼吸及打鼾、咳嗽(主要在夜间和早晨)、鼻塞、听力损失等慢性扁桃体炎的相关特征从研究开始的第 10 天起呈现显著改善,相比对照组,患儿服用上呼吸道益生菌期间之总和指标显著改善约 2 倍。在慢性扁桃体炎亚组中,服用上呼吸道益生菌 30 天期间,患儿咽喉检体的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、肺炎克雷伯菌等致病菌的检出率均较对照组有减少趋势

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Marini 等 ^[28]	2019	100	5~10	被确诊为患有链球菌性慢性扁扁桃体炎并根据治疗指南应接受扁扁桃体切除术的儿童,其中 50 例儿童服用上呼吸道益生菌 1 个季度作为益生菌组,另外 50 例儿童不服用益生菌作为对照组,并随访 3 个季度,所有儿童在 1 年的研究期间根据临床实践管理规范接受药物处方治疗。由于达到了不须切除扁桃体的临床指标,在整个研究期间,益生菌组儿童实际接受扁扁桃体切除术比例较对照组减少 72%(益生菌组 28%vs 对照组 100%)。相比对照组,4 个季度中益生菌组儿童扁扁桃体炎发病率分别减少 64%、50%、39%、43%($P<0.01$),接受抗生素治疗的天数分别减少 81%、60%、58%、53%($P<0.01$),缺课天数减少 54%

a: 专家组仅选取明确标注使用成品配方而非单独菌株的研究; b: 回顾性研究

1.5 PFAPA 综合征 (周期性发热伴口腔溃疡、咽炎、淋巴结炎)

PFAPA 综合征患者扁桃体的微生物群与非 PFAPA 综合征患者存在显著差异,表明扁扁桃体微生物群可能在诱发 PFAPA 综合征症状的炎症过程中发挥作用^[59]。此外,扁扁桃体菌群紊乱可能与扁扁桃体上皮细胞的抗菌肽表达的改变相关,其与反复扁扁桃体炎的免疫表达特征截然不同^[60]。目前医学及科学界对 PFAPA 综合征仍有许多未知,尽管国际医学组织已做出了许多努力通过定义标准化治疗计划来制定循证驱动的指南,PFAPA 综合征患者的最佳管理方法仍然没有达成共识。上呼吸道益生菌 Biohalo23 用于 PFAPA 综合征的成品循证科学证据见表 5。

2 未来研究建议

2.1 过敏性鼻炎及哮喘

反复感染引起的下呼吸道感染会导致儿童持续性喘息。这形成了一个恶性循环,病毒性急性呼吸道感染通常伴随鼻咽部微生物群的不平衡,少数致病菌逐渐占据主导地位,而这种不利于微生物群稳态的变化通常早于呼吸道病毒的检出和急性症状。持续性喘息是学龄儿童哮喘的经典特征,与呼吸道致病菌定植和生命早期致敏因子密切相关^[63]。此外,儿童慢性鼻窦炎是耳鼻喉科常见疾病,大多数由上呼吸道感染引发的急性细菌性鼻窦炎发展而来^[64]。鼻内皮质类固醇喷剂仍是慢性鼻窦炎的一线治疗方法,研究表明这些药物对患者呼吸道微生物群的影响呈现高度异质性^[65]。由于其免疫抑制特性,长期使用吸

人性皮质类固醇是否会增加细菌感染的风险值得关注^[66]。儿童哮喘急性发作或恶化时,通常伴随着葡萄球菌及莫拉菌等致病性呼吸道微生物的过度生长,其中莫拉菌已被证实与哮喘症状的加重密切相关^[67-68],此现象也随着过敏高发季呈现季节性变化^[69]。重建平衡的鼻咽微生物群可能有助于过敏性鼻炎患者的自我健康管理。一项研究表明,就读幼儿园的儿童在服用上呼吸道益生菌 Biohalo23 期间,唾液中的人体共生菌丰度增加,而鼻咽中检测出的莫拉菌丰度显著降低^[70]。开展更多研究将有助于改善过敏性鼻炎患者的生活质量,并减少在过敏高发季发生呼吸道感染的风险。

2.2 自身免疫性疾病

尽管科学和医学界已历经数十年的研究,系统性自身免疫性疾病(systemic autoimmune diseases, SADs) 仍然是个谜。SADs 不仅缺乏显著有效的疗法,且至今其病因仍不明确。然而,许多研究发现,包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和干燥综合征等 SADs 有一个共同点,即口腔和呼吸道微生物群失调,尽管不同研究中的菌群失调特征有所不同^[71]。除了风湿性关节炎与 A 族链球菌之间的致病机制研究较为充分外,其他研究尚未确立或确认微生物与疾病之间的因果关系。尽管如此,口咽及呼吸道微生物失调可能与 SADs 的发生和发展相关,特别是当致病性微生物及其引发的炎症因子通过结缔组织和血液循环系统在体内传播时^[72]。越来越多的证据表明,由于复杂的发病机制,当 SADs 患者的免疫系统攻击自身组织时,失调的菌群会诱发或上调抗菌

表 5 上呼吸道益生菌 Biohalo23 对 PFAPA 综合症的益生菌成品循证医学研究

参考文献	研究年份 (年)	纳入人数 (例)	纳入年龄 (岁)	益生菌成品临床循证科学证据 ^a
Francesco 等 ^[61]	2016 ^b	4	5~10	观察到 PFAPA 综合征患儿在服用上呼吸道益生菌 90 天及随访 30 天期间, PFAPA 综合征的临床症状得到显著改善, 包括发热 (入组时 4 例患儿每月发热 4~5 天, 温度 39.0~39.5℃。4 个月的研究观察期间, 其中 3 例患儿没有出现发热, 另 1 例患儿在第 1 个月发热 2 天、第 4 个月发热 1 天)、口腔溃疡 (入组时 2 例患儿伴有口腔溃疡, 研究期间 4 例患儿都没有出现口腔溃疡)、咽炎发病次数及天数 (入组时 4 例患儿均伴有每月发作 1 次, 每次持续 1~4.5 天不等的咽炎, 研究期间 3 例患儿都没有出现咽炎, 另 1 例患儿仅在第 1 个月出现 4 天、随访期间出现 1 天)、腺样体肿大 (入组时 3 例患儿伴有腺样体肿大, 研究期间 4 例患儿均没有出现腺样体肿大)。症状改善也反映在药物使用量下降, 如患儿入组时使用的可的松 (2 例患儿使用)、对乙酰氨基酚 (4 例患儿每天使用 3~4 次)、布洛芬 (4 例患儿每天使用 3~4 次), 其中 3 例患儿在研究期间没有使用这些药物的记录, 另 1 例患儿一共只有 3 天的药物使用记录。同时在 4 个月的研究期间, 患儿生活和睡眠品质均显著提升
Torre 等 ^[62]	2023 ^c	85	1~8	从国际自身炎症性疾病联盟 (Auto Inflammatory Disease Alliance, AIDA) 注册资料库中选取 85 例曾服用上呼吸道益生菌的 PFAPA 综合征患儿, 其在平均年龄 2 岁时开始出现 PFAPA 综合征症状, 在平均年龄 4.58 岁时开始服用上呼吸道益生菌, 平均服用益生菌的时间为 6 个月, 开始服用益生菌前的病龄中位数为 19 个月。相比服用上呼吸道益生菌之前, 患儿服用上呼吸道益生菌期间的发热次数显著减少 (85% 患儿发热次数减少; 中位数 13 次 vs 5 次, $P<0.001$), 发热天数显著减少 (77.6% 患儿发热天数缩短; 中位数 4 天 vs 2 天, $P<0.001$), 发热体温平均降低 1℃ (40℃ vs 39℃, $P<0.001$), PFAPA 综合征发作期的症状发生率得到显著的改善和控制, 包含头痛 ($P<0.05$)、咽炎 ($P<0.001$)、口腔溃疡 ($P<0.001$)、腺样体肿大 ($P<0.001$)、腹痛 ($P<0.001$)、关节和肌肉痛 ($P<0.001$)。更好的疾病管理也体现在药物需求的减少, 例如他米松或其他等效的类固醇类药物使用量减少 60% ($P<0.001$), 整个研究期间未发生任何不良反应通报

a: 专家组仅选取明确标注使用成品配方而非单独菌株的研究; b: 前瞻性研究; c: 回顾及前瞻性多中心队列研究

肽的表达^[73]。JIA 是一种由环境感染源触发自身抗体反应的儿童常见慢性风湿性疾病, 可能与细菌结构和自身抗原之间的分子模拟有关^[74]。类风湿关节炎患者的关节滑膜中检测到口腔和肠道微生物群的 DNA, 为口腔微生物通过血液循环系统完成易位提供了证据^[75]。一项先导研究中观察到, 接受免疫抑制治疗的 JIA 患者在服用上呼吸道益生菌 Biohalo23 期间, 上呼吸道黏膜的金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和白色念珠菌显著减少, 同时, 患者上呼吸道及下呼吸道感染的患病率显著降低, 伴随病程缩短和抗生素治疗天数减少。这提示重建 JIA 患者的呼吸道菌群稳态, 或可改善失调的呼吸道菌群, 并有效预防呼吸道感染高发季 JIA 症状加重的风险^[76]。开展更多该类研究将有望帮助更多患有自体免疫性疾病的人群。

2.3 医护职业相关呼吸道健康

世界卫生组织与国际劳工组织在 2022 年发表了关于医护人员职业相关呼吸道健康及安全的指南^[77]。由于频繁暴露于工作环境中的感染和过敏原, 职业暴露对医护人员的微生物群组成产生重要影响, 其中呼吸系统疾病是最常见的职业病^[78]。“职业微生物群 WORKbiota”的概念已于 2022 年由欧洲科学家提出, 指的是职业环境的微生物群对人体微生态产生的重要影响^[79]。一项随机对照研究显示, 在新型冠状病毒感染疫情暴发初期, 冒着高感染风险照顾新型冠状病毒感染住院患者的医护人员, 服用上呼吸道益生菌期间显著降低了呼吸道感染的风险。从服用益生菌第 10 天开始直至研究结束, 益生菌组医护人员没有发现新的感染或用药记录, 相比之下, 对照组有新增呼吸道感染的情况^[80]。国际专家肯定了这一成果, 并强调建立呼吸道菌群稳态作为

帮助医护人员对抗呼吸道感染的安全积极手段^[81]。职业过敏原是过敏性鼻炎发病的风险因子之一^[82]，医护人员暴露于清洁剂、消毒剂、天然橡胶乳胶和各种药物中，面临职业相关鼻炎和哮喘的风险。根据日本 2020 年发表的《职业过敏疾病指南》，日本护士的职业哮喘患病率高达 10.7%^[83]。综述研究指出，职业过敏性鼻炎影响了 10%~60% 的医护人员^[84]。过敏性鼻炎的炎症反应与鼻腔菌群失调持续发生交互作用，接触过敏原会诱发鼻腔黏膜的菌群改变，导致急性鼻窦炎和鼻部嗜酸性粒细胞增多，并引发更严重的鼻部病征，使生活质量下降^[69]。除了职业相关过敏原，特定机会致病菌在鼻腔黏膜的黏附或定植也是诱发慢性气道炎症导致过敏性呼吸道疾病的重要风险因子^[85]。由于医护人员的工作环境及性质，其鼻腔易暴露于各种致病菌及耐药菌中。有报道指出，医院医护工作者的口咽菌群中肺炎链球菌和流感嗜血杆菌的检出率相对于非医护人员高达 2 倍^[86-87]。医护人员鼻咽中可检测出更多抗药性金黄色葡萄球菌^[88]。医学实验室中，操作微生物实验者的鼻腔菌群中金黄色葡萄球菌的检出率较高，且毒性较强，增加了传播给家属或伴侣的风险^[89]。另一项研究中，金黄色葡萄球菌检出率在外科医生中最高（32.4%），其次是护士（30.8%），而护士咽拭样本中检出甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌的比例最高^[90]。类似结果也见于其他研究，内科/外科医生及护士手上检出的金黄色葡萄球菌比例相比新生儿科高出 6 倍，其中不乏具有多重耐药性的菌株^[91]。医护人员的手机上也可检测出高比例的多种机会致病菌，其中不乏具有多重耐药性的菌株^[92]。通过上呼吸道益生菌 Biohalo23 对医护人员口鼻咽菌群的干预，有望建立平衡的菌群，从而帮助保护医护人员及其家属的呼吸系统，并减少抗药性基因传播给家人的风险。

2.4 上呼吸道益生菌对抗呼吸道病原体感染的作用机制

抗病原微生物的作用机制包括：①增强黏膜屏障功能，在侵入性病原体和宿主上皮细胞之间提供物理屏障，其中紧密连接和黏膜通透性由共生微生物维持。②共生微生物产生抗菌化合物，如细菌素。③通过交叉免疫反应抑制病毒附着在宿主上皮细胞

上。④调节免疫系统，例如抑制炎症通路和（或）增强固有免疫及适应性免疫^[93]。

因先天气道发育不全引起呼吸道菌群紊乱的幼儿，短期服用上呼吸道益生菌 Biohalo23 后，显著改善了紊乱的呼吸道菌群，包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎克雷伯菌等呼吸道致病菌的显著减少^[94]。一项针对参与高强度训练计划的年轻运动员的研究表明，短期服用上呼吸道益生菌 Biohalo23 可显著增加唾液免疫球蛋白分泌^[95]。另一项前瞻性随机对照研究中，重症新型冠状病毒感染患者在住院接受标准治疗期间，同时补充上呼吸道益生菌 Biohalo23，缓解了病毒感染引起的肺部炎症风暴^[96]。这些临床循证研究结果呼应了上述机制，改善呼吸道微生物群有助于增强免疫功能及抗炎作用。因此，开展更多关于呼吸道微生物生态干预和免疫调控机制的研究将为临床应用及循证医学提供更扎实的理论基础。

2.5 减少人群抗药性基因的携带

抗生素耐药性的增加已被公认为对公共卫生的重大威胁^[97]。治疗感染疾病对那些特别容易获得抗药性基因的高风险儿童来说，可能是巨大的挑战。例如在我国，因呼吸道感染住院儿童的鼻咽标本中分离出的肺炎球菌，大部分都对 3 种以上抗生素有耐药性^[98]。患有中耳炎和鼻窦炎的儿童腺样体中，较健康儿童存在更多的耐药细菌^[99]。一项大规模多中心研究表明，我国儿童呼吸道中分离出的流感嗜血杆菌对氨苄西林和阿奇霉素的耐药率逐年上升，主要的多药耐药模式是对 β -内酰胺类、大环内酯类和磺胺类药物的耐药^[100]。在幼儿咽喉标本中，培养出 A 族链球菌，这是一种引起急性咽炎的重要病原体，阳性率约为 20%^[101]。一项在中国台湾进行的回顾性研究提到，从上呼吸道感染门诊儿童咽喉中抗大环内酯 A 族链球菌的检出率在 20 年间显著增加 3 倍，约为 60% ($P < 0.0001$)，特别是对于那些被诊断为猩红热的儿童^[102]。一项研究也得出类似结果，诊断为猩红热的儿科门诊患者咽喉中，检出对大环内酯耐药的 A 族链球菌高达 90% 以上^[103]。近期研究发现，呼吸道合胞病毒和肺炎链球菌的季节性流行病学有着强烈关联，其不仅随着呼吸道感染高发季同时发生，还在新型冠状病毒感

染疫情期间减少,随后又在疫情回稳后回升,甚至高于疫情前水平^[104]。考虑到儿童呼吸道合胞病毒感染和 A 族链球菌共感染咽炎增加的趋势,以及潜在导致儿童携带抗药性基因风险的提高,上呼吸道益生菌 Biohalo23 的干预在管理公共卫生及流行病学方面具有巨大的潜力。

在抗生素耐药性这一全球公共卫生危机面前,各国应积极应对并寻求解决方案。临床医生在克服抗生素耐药性方面发挥核心作用,医学培训是克服抗生素耐药性的关键。因此,提高年轻医生的知识水平、用药态度和实践能力,对于未来的抗生素管理计划至关重要。此外,基层医护人员和公众对抗生素合理使用的认知与理想状况存在差距,对医护人员多方面的卫教培训和对公众的正确引导,可改善抗生素处方和医患沟通,有助于整个社会群体更负责任地使用抗生素。

3 结论

本专家组依据上呼吸道益生菌 Biohalo23 所完成的成品临床研究,进行了循证医学证据的技术审查,完成了国内第一项针对上呼吸道益生菌用于呼吸道感染和中耳炎的专家共识,旨在帮助更多医生了解如何将上呼吸道益生菌 Biohalo23 作为标准药物处方基础上的辅助工具,以推荐给患者并帮助其更好地进行呼吸道健康管理,从而改善患者因呼吸道感染而降低的生活质量。尤其是对顽固而难治的儿童反复呼吸道感染、反复化脓性中耳炎、反复扁桃体炎、慢性腺样体炎等,在标准药物治疗的基础上,辅以上呼吸道的益生菌 Biohalo23,可以减少呼吸道感染的发病率并缩短病程。同时,患儿和家长也可受益于减少因病缺课、因照护缺勤,并降低抗生素及抗病毒药物的处方需求。本专家共识可被视为一种广泛适用且根据患者主动意愿选择的自我健康管理工具。然而,上呼吸道益生菌的推荐并不以取代标准治疗为目的。

免责声明:本专家组提供的专家共识仅作为最佳实践的参考,疾病的诊断和治疗由医生依据患者具体情况决定。

[参考文献]

- [1] STEARNS JC, DAVIDSON CJ, MCKEON S, *et al.* Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age [J]. *ISME J*, 2015, 9 (5): 1246–1259.
- [2] RUAN ZL, QI JL, QIAN ZM, *et al.* Disease burden and attributable risk factors of respiratory infections in China from 1990 to 2019 [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 11: 100153.
- [3] ZHOU B, NIU WQ, LIU FY, *et al.* Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90: 223–231.
- [4] LLOYD CM, SAGLANI S. Early-life respiratory infections and developmental immunity determine lifelong lung health [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24 (8): 1234–1243.
- [5] DE STEENHUIJSEN PITERS WAA, WATSON RL, DE KOFF EM, *et al.* Early-life viral infections are associated with disadvantageous immune and microbiota profiles and recurrent respiratory infections [J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7 (2): 224–237.
- [6] DE STEENHUIJSEN PITERS WAA, BINKOWSKA J, BOGAERT D. Early life microbiota and respiratory tract infections [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28 (2): 223–232.
- [7] FU MY, GONG ZW, LI C, *et al.* Appropriate use of antibiotics for acute respiratory infections at primary healthcare facilities in China: a nationwide cross-sectional study from 2017 to 2019 [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 40: 100880.
- [8] QU W, WANG X, LIU Y, *et al.* Self-medication with antibiotics among children in China: a cross-sectional study of parents' knowledge, attitudes, and practices [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 7683–7694.
- [9] ANTHONY WE, WANG B, SUKHUM KV, *et al.* Acute and persistent effects of commonly used antibiotics on the gut microbiome and resistance in healthy adults [J]. *Cell Rep*, 2022, 39 (2): 110649.
- [10] HUANG H, JIANG J, WANG X, *et al.* Exposure to prescribed medication in early life and impacts on gut microbiota and disease development [J]. *E Clin Med*, 2024, 68: 102428.
- [11] SOBEL AL, MELAMED J, HAAS D, *et al.* Antibiotic use in early life subsequently impairs MAIT cell-mediated immunity [J]. *bioRxiv*, 2024, 5: 593643.
- [12] PATANGIA DV, RYAN CA, DEMPSEY E, *et al.* Vertical transfer of antibiotics and antibiotic resistant strains across the mother/baby axis [J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30 (1): 47–56.
- [13] COX LM, BLASER MJ. Antibiotics in early life and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 (3): 182–190.
- [14] CHOI A, LEE H, JEONG HE, *et al.* Association between exposure to antibiotics during pregnancy or early infancy and risk of autism spectrum disorder, intellectual disorder, language disorder, and epilepsy in children: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2024, 385: e076885.
- [15] KINDGREN E, LUDVIGSSON J. Infections and antibiotics during fetal life and childhood and their relationship to juvenile idiopathic arthritis: a prospective cohort study [J]. *Pediatr Rheumatol*, 2021, 19 (1): 145.
- [16] EMRE IE, EROĞLU Y, KARA A, *et al.* The effect of probiotics on prevention of upper respiratory tract infections in the paediatric community—a systematic review [J]. *Benef Microbes*, 2020, 11 (3): 201–211.

- [17] ZHAO YL, DONG BR, HAO OK. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections [J] . *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 8 (8): CD006895.
- [18] LEHTORANTA L, LATVALA S, LEHTINEN MJ. Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: a narrative review [J] . *Nutrients*, 2020, 12 (10): 3163.
- [19] WANG YZ, LI XL, GE T, *et al*. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (31): e4509.
- [20] PETTOELLO-MANTOVANI M, ÇULLU ÇOKUĞRAŞ F, VURAL M, *et al*. Pilot study for the understanding and use of probiotics by different paediatric healthcare professionals working in different European countries [J] . *Ital J Pediatr*, 2019, 45 (1): 57.
- [21] DI PIERRO F, DONATO G, FOMIA F, *et al*. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes and recurrent acute otitis media [J] . *Int J Gen Med*, 2012, 5: 991-997.
- [22] DI PIERRO F, ADAMI T, RAPACIOLI G, *et al*. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults [J] . *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13 (3): 339-343.
- [23] DI PIERRO F, COLOMBO M, ZANVIT A, *et al*. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children [J] . *Drug Healthc Patient Saf*, 2014: 15.
- [24] DI PIERRO F, COLOMBO M, ZANVIT A, *et al*. Positive clinical outcomes derived from using Streptococcus salivarius K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation [J] . *Drug Healthc Patient Saf*, 2016, 8: 77-81.
- [25] GREGORI G, RIGHI O, RISSO P, *et al*. Reduction of group A beta-hemolytic Streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a retrospective observational study [J] . *Ther Clin Risk Manag*, 2016: 87.
- [26] KRYUCHKO TO, TKACHENKO YO. Possibilities of using antibiotics to prevent recurrent upper respiratory tract infections in children [J] . *Clin Pediatr*, 2017, 12 (8): 27-32.
- [27] KRYUCHKO T, TKACHENKO O. Clinical experience of Streptococcus salivarius K12 use for the prevention of pharyngotonsillitis and respiratory infections in children [J] . *Child's Health*, 2018, 13 (7): 629-634.
- [28] MARINI G, SITZIA E, PANATTA ML, *et al*. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients [J] . *Int J Gen Med*, 2019, 12: 213-217.
- [29] ILCHENKO S, FIALKOVSKA A, IVANUS S. The effectiveness of using respiratory probiotic Streptococcus salivarius K12 in children with recurrent tonsillitis [J] . *Actual Infectology*, 2020, 8 (2): 25-29.
- [30] PUHLIK SM, ANDREEV AV, GUSHCHA SG, *et al*. Experience with the use of oral probiotic Streptococcus salivarius K12 for the prevention of recurrence of pharyngotonsillar [J] . *Pharmacologyonline*, 2021, 1: 120-124.
- [31] GUO HY, XIANG XC, LIN X, *et al*. Oropharyngeal probiotic ENT-K12 as an effective dietary intervention for children with recurrent respiratory tract infections during cold season [J] . *Front Nutr*, 2022, 9: 900448.
- [32] ALTAMIMI AAH, ROBINSON M, MCKINNON EJ, *et al*. The association between otitis media in early childhood with later behaviour and attention problems: a longitudinal pregnancy cohort [J] . *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2023, 168: 111545.
- [33] ALTAMIMI AA, ROBINSON M, ALENEZI EM, *et al*. Recurrent otitis media and behaviour problems in middle childhood: a longitudinal cohort study [J] . *J Paediatr Child Health*, 2024, 60 (1): 12-17.
- [34] THORNTON R, SEPPANEN E, CLARK S. Biofilms and intracellular infection in otitis media [J] . *Microbiol Aust*, 2023, 44 (2): 88-91.
- [35] XU JH, DU Q, SHU YL, *et al*. Bacteriological profile of chronic suppurative otitis media and antibiotic susceptibility in a tertiary care hospital in Shanghai, China [J] . *Ear Nose Throat J*, 2021, 100 (9): NP391-NP396.
- [36] DEDHIA K, TASIAN GE, FORREST CB. Tympanostomy tubes or medical management for recurrent acute otitis media [J] . *N Engl J Med*, 2021, 385 (9): 860-861.
- [37] FAGÖ-OLSEN H, DINES LM, SØRENSEN CH, *et al*. The adenoids but not the palatine tonsils serve as a reservoir for bacteria associated with secretory otitis media in small children [J] . *mSystems*, 2019, 4 (1): e00169-18.
- [38] PIERRO FD, PASQUALE DD, CICCIO MD. Oral use of Streptococcus salivarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study [J] . *Int J Gen Med*, 2015, 8: 303-308.
- [39] PIERRO FD, COLOMBO M, GIULIANI MG, *et al*. Effect of administration of Streptococcus salivarius K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children [J] . *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (21): 4601-4606.
- [40] PIERRO FD, RISSO P, POGGI E, *et al*. Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects [J] . *Minerva Pediatr*, 2018, 70 (3): 240-245.
- [41] HAVRYLENKO YV. Experience with the clinical use of the respiratory probiotic Bactobolus in children with secretory otitis media [J] . *Child's Health*, 2019, 14 (5): 90-93.
- [42] KRYUCHKO TO, TKACHENKO OY. An open-label study to evaluate the effects of Streptococcus salivarius K12 given as a powder formula to prevent respiratory infections in young children [J] . *Nutrafoods*, 2021, 1: 246-253.
- [43] HANADA S, PIRZADEH M, CARVER KY, *et al*. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia [J] . *Front Immunol*, 2018, 9: 2640.
- [44] LI H, WU XR, ZENG H, *et al*. Unique microbial landscape in the human oropharynx during different types of acute respiratory tract infections [J] . *Microbiome*, 2023, 11 (1): 157.
- [45] CUI GY, SUN Y, ZOU YW, *et al*. Dynamic changes of bacterial microbiomes in oropharynx during infection and recovery of COVID-19 Omicron variant [J] . *PLoS Pathog*, 2024, 20 (4): e1012075.
- [46] DEMURI GP, GERN JE, EICKHOFF JC, *et al*. Dynamics of bacterial colonization with Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis

- during symptomatic and asymptomatic viral upper respiratory tract infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66 (7): 1045–1053.
- [47] MAN WH, CLERC M, DE STEENHUIJSEN PITERS WAA, *et al.* Loss of microbial topography between oral and nasopharyngeal microbiota and development of respiratory infections early in life [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (6): 760–770.
- [48] KRYUCHKO TO, TKACHENKO OY. Efficacy of administering *Streptococcus salivarius* K12 as a powder formula in preventing respiratory infections in infants [J]. *Nutrafoods*, 2021, 2: 254–261.
- [49] LALMOHAMED A, VENEKAMP RP, BOLHUIS A, *et al.* Within-episode repeat antibiotic prescriptions in patients with respiratory tract infections: a population-based cohort study [J]. *J Infect*, 2024, 88 (4): 106135.
- [50] GUNTINAS-LICHIUS O, GEIßLER K, MÄKITIE AA, *et al.* Treatment of recurrent acute tonsillitis—a systematic review and clinical practice recommendations [J]. *Front Surg*, 2023, 10: 1221932.
- [51] BYARS SG, STEARNS SC, BOOMSMA JJ. Association of long-term risk of respiratory, allergic, and infectious diseases with removal of adenoids and tonsils in childhood [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144 (7): 594–603.
- [52] UNGKANONT K, JOOTAKARN S, LEELAPORN A, *et al.* Association between adenoid bacteriology and clinical characteristics of adenoid-related diseases in children [J]. *SAGE Open Med*, 2021, 9: 20503121211006005.
- [53] FRIEDMAN M, WILSON M, LIN HC, *et al.* Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140 (6): 800–808.
- [54] TORRETTA S, DRAGO L, MARCHISIO P, *et al.* Role of biofilms in children with chronic adenoiditis and middle ear disease [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (5): 671.
- [55] KARPOVA EP, GUROV AV, BURLAKOVA KY. Analysis of the mucous microbiome of the nasopharynx in children with chronic adenoiditis and otitis media of effusion // Pediatrics [J]. *Consilium Medicum*, 2021, 1: 39–45.
- [56] KARPOVA EP, KARPICHEVA IE, TULUPOV DA. Prophylaxis of chronic adenoiditis in the children [J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2015, 80 (6): 43–45.
- [57] MARUSHKO TV, HLIADIELOVA NP, ONUFRIIV OE. Clinico-immunological efficacy of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of exacerbations and treatment of chronic tonsillitis in children [J]. *Child's Health*, 2018, 13 (8): 82–88.
- [58] GAVRILENKO YV. Current benefits of antibiotics use in prevention of recurrent pharyngeal infections in children [J]. *Child's Health*, 2018, 13 (6): 89–94.
- [59] TEJESVI MV, UHARI M, TAPIAINEN T, *et al.* Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35 (6): 963–970.
- [60] GAZI U, AGADA ME, OZKAYALAR H, *et al.* Tonsillar antimicrobial peptide (AMP) expression profiles of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) patients [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 110: 100–104.
- [61] FRANCESCO DP, ANDREA C, MARIA LAURA P. The use of *Streptococcus salivarius* K12 in attenuating PFAPA syndrome, a pilot study [J]. *Altern Integr Med*, 2016, 5 (4): 222.
- [62] TORRE FL, SOTA J, INSALACO A, *et al.* Preliminary data revealing efficacy of *Streptococcus salivarius* K12 (SSK12) in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis (PFAPA) syndrome: a multicenter study from the AIDA Network PFAPA syndrome registry [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1105605.
- [63] TEO SM, TANG HHF, MOK D, *et al.* Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy in childhood respiratory disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24 (3): 341–352. e5.
- [64] BELCHER R, VIRGIN F. The role of the adenoids in pediatric chronic rhinosinusitis [J]. *Med Sci*, 2019, 7 (2): 35.
- [65] HARTMANN JE, ALBRICH WC, DMITRIJEVA M, *et al.* The effects of corticosteroids on the respiratory microbiome: a systematic review [J]. *Front Med*, 2021, 8: 588584.
- [66] MARTÍNEZ-GARCÍA MÁ, OSCULLO G, GARCÍA-ORTEGA A, *et al.* Inhaled corticosteroids in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: from bench to bedside. A narrative review [J]. *Drugs*, 2022, 82 (14): 1453–1468.
- [67] VAN BEVEREN GJ, DE STEENHUIJSEN PITERS WAA, BOESCHOTEN SA, *et al.* Nasopharyngeal microbiota in children is associated with severe asthma exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153 (6): 1574–1585. e14.
- [68] VERSI A, IVAN FX, ABDEL-AZIZ MI, *et al.* *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in sputum of severe asthma with inflammasome and neutrophil activation [J]. *Allergy*, 2023, 78 (11): 2906–2920.
- [69] CHOI CH, POROYKO V, WATANABE S, *et al.* Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28 (4): 281–286.
- [70] SARLIN S, TEJESVI MV, TURUNEN J, *et al.* Impact of *Streptococcus salivarius* K12 on nasopharyngeal and saliva microbiome: a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40 (5): 394–402.
- [71] GAO L, CHENG ZJ, ZHU FD, *et al.* The oral microbiome and its role in systemic autoimmune diseases: a systematic review of big data analysis [J]. *Front Big Data*, 2022, 5: 927520.
- [72] KONIG MF. The microbiome in autoimmune rheumatic disease [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34 (1): 101473.
- [73] ZHANG CY, YANG M. The role and potential application of antimicrobial peptides in autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 859.
- [74] FRID P, BARANIYA D, HALBIG J, *et al.* Salivary oral microbiome of children with juvenile idiopathic arthritis: a Norwegian cross-sectional study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 602239.
- [75] BERTHELOT JM, BANDIAKY ON, LE GOFF B, *et al.* Another look at the contribution of oral microbiota to the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a narrative review [J]. *Microorganisms*, 2021, 10 (1): 59.
- [76] ILCHENKO SI, FIALKOVSKA AA, IVANUS SG. The effectiveness application of the respiratory probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the correction of dysbiotic oral cavity disorders in children with juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2019, 3 (116): 30–34.

- [77] World Health Organization. New WHO/ILO guide urges greater safeguards to protect health workers [EB/OL]. (2022-02-21). <https://www.who.int/japan/news/detail-global/21-02-2022-new-who-ilo-guide-urges-greater-safeguards-to-protect-health-workers>.
- [78] BEPKO J, MANSALIS K. Common occupational disorders: asthma, COPD, dermatitis, and musculoskeletal disorders [J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93 (12): 1000-1006.
- [79] MUCCI N, TOMMASI E, CHIARELLI A, et al. WORKbiota: a systematic review about the effects of occupational exposure on microbiota and workers' health [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (3): 1043.
- [80] WANG Q, LIN X, XIANG XC, et al. Oropharyngeal probiotic ENT-K12 prevents respiratory tract infections among frontline medical staff fighting against COVID-19: a pilot study [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 646184.
- [81] PICÓ-MONLLOR JA, RUZAFÁ-COSTAS B, NÚÑEZ-DELEGIDO E, et al. Selection of probiotics in the prevention of respiratory tract infections and their impact on occupational health: scoping review [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (12): 4419.
- [82] SIDDIQUI ZA, WALKER A, PIRWANI MM, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2022, 83 (2): 1-9.
- [83] DOBASHI K, USAMI A, YOKOZEKI H, et al. Japanese guidelines for occupational allergic diseases 2020 [J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (3): 387-404.
- [84] MAZUREK JM, WEISSMAN DN. Occupational respiratory allergic diseases in healthcare workers [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16 (11): 77.
- [85] KANG HM, KANG JH. Effects of nasopharyngeal microbiota in respiratory infections and allergies [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2021, 64 (11): 543-551.
- [86] AMRITHA GN, MEENAKSHI N, ALICE PEACE SELVABAI R, et al. A comparative profile of oropharyngeal colonization of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among HealthCare Workers (HCW) in a tertiary care hospital and non-healthcare individuals [J]. *J Prev Med Hyg*, 2020, 61 (3): E379-E385.
- [87] HOSURU SUBRAMANYA S, THAPA S, DWEDI SK, et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus* species colonization in health care workers: the launch of invasive infections? [J]. *BMC Res Notes*, 2016, 9 (1): 66.
- [88] OHADIAN MOGHADAM S, MODOODI YAGHOOTI M, POURRAMEZAN N, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of the CA-MRSA isolated from healthcare workers, Tehran, Iran [J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 409-412.
- [89] XIE XY, DAI XL, NI LJ, et al. Molecular epidemiology and virulence characteristics of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in medical laboratory staff: comparison between microbiological and non-microbiological laboratories [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18 (1): 122.
- [90] KONG Y, YE JX, ZHOU WQ, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation among healthcare workers at a tertiary care hospital in southeastern China [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15: 256-261.
- [91] TSELEBONIS A, NENA E, NIKOLAIDIS C, et al. Monitoring of frequency and antimicrobial susceptibility of pathogens on the hands of healthcare workers in a tertiary hospital [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2016, 58 (3): 200-205.
- [92] BAYRAKTAR M, KAYA E, OZTURK A, et al. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from healthcare workers' cellphones [J]. *Infect Dis Now*, 2021, 51 (7): 596-602.
- [93] HARPER A, VIJAYAKUMAR V, OUWEHAND AC, et al. Viral Infections, the microbiome, and probiotics [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 10: 596166.
- [94] ILCHENKO SI, FIALKOVSKA AA, MOZHEIKO TV. Modern possibilities of correcting dysbiotic disorders of the mucous membranes of the upper respiratory tract in infants [J]. *Clin Pediatr*, 2019, 7 (4): 559-565.
- [95] BERTUCCIOLI A, GERVASI M, ANNIBALINI G, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in supporting the mucosal immune function of active young subjects: a randomised double-blind study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1129060.
- [96] DI PIERRO F, IQTADAR S, MUMTAZ SU, et al. Clinical effects of *Streptococcus salivarius* K12 in hospitalized COVID-19 patients: results of a preliminary study [J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (10): 1926.
- [97] MILLER WR, ARIAS CA. ESCAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2024.
- [98] GENG Q, ZHANG T, DING YF, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children hospitalized with respiratory infections in Suzhou, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e93752.
- [99] MCCLAY JE. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126 (5): 625-629.
- [100] ZHOU MM, FU P, FANG C, et al. Antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric hospitals in Mainland China: report from the ISPED program, 2017-2019 [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2021, 39 (4): 434-438.
- [101] WI D, CHOI SH. Positive rate of tests for group A *Streptococcus* and viral features in children with acute pharyngitis [J]. *Children*, 2021, 8 (7): 599.
- [102] TSAI WC, SHEN CF, LIN YL, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* emm12 in southern Taiwan from 2000 to 2019 [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54 (6): 1086-1093.
- [103] LI H, ZHOU L, ZHAO Y, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of group A streptococcus recovered from patients in Beijing, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 507.
- [104] BESTEMAN SB, BOGAERT D, BONT L, et al. Interactions between respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* in the pathogenesis of childhood respiratory infections: a systematic review [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, S2213-2600 (24): 00148-6.

收稿日期: 2024-08-14

(编辑: 向丽)