

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^Δ

戎萍^{1*}, 马融^{1#}, 张喜莲¹, 闫海虹²(1.天津中医药大学第一附属医院儿科, 天津 300381; 2.天津中医药大学研究生院, 天津 300193)

中图分类号 R725.6; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1702-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.27

摘要 目的:系统评价细菌溶解产物胶囊(以下统称为“泛福舒”)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、中国知网、万方数据库和维普数据库等,收集泛福舒(试验组)对比安慰剂(对照组)防治儿童RRTIs的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库起至2018年1月。筛选文献并资料提取后,采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具进行偏倚风险评价,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,共计1 228例患儿。Meta分析结果显示,试验组在呼吸道感染次数[MD=-1.14, 95%CI(-1.29, -0.99), $P<0.001$]、总有效率[RR=9.47, 95%CI(2.33, 38.54), $P=0.002$]、抗菌药物使用时间[MD=-4.36, 95%CI(-6.52, -2.21), $P<0.001$]、感染持续时间[MD=-3.89, 95%CI(-4.47, -3.04), $P<0.001$]、发热时间[MD=-1.81, 95%CI(-3.40, -0.22), $P=0.03$]、血清免疫球蛋白(Ig)G水平[MD=1.25, 95%CI(0.13, 2.37), $P=0.03$]、IgA水平[MD=0.77, 95%CI(0.07, 1.46), $P=0.03$]及T细胞亚群水平CD4⁺[MD=1.33, 95%CI(0.90, 1.76), $P<0.001$]、CD8⁺[MD=0.64, 95%CI(0.24, 1.04), $P=0.002$]方面均显著优于对照组,差异均有统计学意义;在咳嗽时间[MD=-6.00, 95%CI(-13.86, 1.86), $P=0.13$]、IgM水平[MD=-0.10, 95%CI(-0.32, 0.12), $P=0.39$]及不良反应发生率[RR=0.76, 95%CI(0.43, 1.35), $P=0.35$]方面均与对照组相当。结论:当前证据表明,泛福舒可有效防治儿童RRTIs,安全性较高。

关键词 泛福舒;细菌溶解产物胶囊;儿童;反复呼吸道感染;安慰剂;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Bacterial Lysates for Recurrent Respiratory Infection of Children: A Meta-analysis

RONG Ping¹, MA Rong¹, ZHANG Xilian¹, YAN Haihong²(1. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China; 2. Graduate School, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of Bacterial lysates (hereinafter referred to as “Broncho-Vaxom”) 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, domestic and foreign published randomized controlled trials (RCTs) about Broncho-Vaxom (trial group) vs. placebo (control group) for RRTIs of children were collected during database establishment to Jan. 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 13 RCTs involving 1 228 children were included. The results showed that the trial group was superior to control group in frequency of respiratory infection [MD=-1.14, 95%CI(-1.29, -0.99), $P<0.001$], total response rate [RR=9.47, 95%CI(2.33, 38.54), $P=0.002$], the time of antibiotics use [MD=-4.36, 95%CI(-6.52, -2.21), $P<0.001$], infection duration [MD=-3.89, 95%CI(-4.47, -3.04), $P<0.001$], febrile time [MD=-1.81, 95%CI(-3.40, -0.22), $P=0.03$], serum immunoglobulin (Ig)G level [MD=1.25, 95%CI(0.13, 2.37), $P=0.03$], IgA level [MD=0.77, 95%CI(0.07, 1.46), $P=0.03$] and the level of T cell subgroup CD4⁺ [MD=1.33, 95%CI(0.90, 1.76), $P<0.001$] and CD8⁺ [MD=0.64, 95%CI(0.24, 1.04), $P=0.002$], there was statistical significance. Trial group was similar to control group in respect of cough time [MD=-6.00, 95%CI(-13.86, 1.86), $P=0.13$] and IgM level [MD=-0.10, 95%CI(-0.32, 0.12), $P=0.39$] and the incidence of ADR

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503612);国家中医药管理局中药标准化项目(No.国中医药法监函[2015]192号)

* 副主任医师,博士。研究方向:小儿脑病(癫痫、多动症、抽动症)、小儿肺系疾病。电话:022-27987893。E-mail:erke2007@163.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:小儿脑病(癫痫、多动症、抽动症)、小儿肺系疾病。电话:022-27987885。E-mail:mr1974@163.com

[RR=0.76, 95%CI(0.43, 1.35), $P=0.35$]. CONCLUSIONS: The current evidence shows that Broncho-Vaxom could effectively prevent the RRTIs of children with good safety.

KEYWORDS Broncho-Vaxom; Bacterial lysates; Children; Recurrent respiratory tract infection; Placebo; Efficacy; Safety; Meta-analysis

反复呼吸道感染(Recurrent respiratory tract infections, RRTIs)是小儿常见病和多发病。呼吸道感染患儿占儿科门诊患儿总数的80%,其中30%为RRTIs^[1],其诱因除肺、气道和心脏先天畸形及胃食道反流等疾患外,还与机体的免疫功能低下有关^[2-3]。而用于免疫疗法的药物一般分为免疫增强剂、免疫抑制剂两类,目前一般多统称为免疫调节剂。国外采用免疫调节剂防治儿童RRTIs的研究开展较早,国内则起步较晚。细菌溶解产物胶囊(下文统称为“泛福舒”)作为口服免疫调节剂,可增强细胞及体液免疫反应,提高患者对呼吸道感染的自然抵抗力^[3]。目前,关于泛福舒防治儿童RRTIs的研究较多,但结论不甚一致。为此,笔者全面检索了国内外公开发表的关于泛福舒对比安慰剂防治儿童RRTIs的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT),系统评价泛福舒在防治儿童RRTIs中的有效性和安全性,旨在为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型为RCT,语种不限;②研究对象为临床确诊的RRTIs患儿;③干预措施试验组为泛福舒,对照组为安慰剂;④有效性结局指标为呼吸道感染次数,总有效率,抗菌药物使用时间,感染持续时间,发热时间,咳嗽时间,血清免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM水平及T细胞亚群(CD4⁺和CD8⁺)变化,安全性结局指标为不良反应发生率。

排除标准:①重复发表的研究;②泛福舒联合其他特殊治疗者(如穴位敷贴、干扰素等);③数据不全和无可利用数据者;④未设对照组的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库和维普数据库等,查找国内外公开发表的关于泛福舒防治儿童RRTIs的RCT,检索时限均为各数据库建库起至2018年1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。中文检索词为“泛福舒”“细菌溶解产物”“细菌提取物”“呼吸道感染”;英文检索词为“Broncho-Vaxom”“Bacterial lysates”“Bacterial extract”“Respiratory tract infection”。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立进行文献筛选及资料提取,并交叉核对,如遇分歧,则讨论解决。提取资料如下: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。

1.4 偏倚风险评价

由两位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,然后

交叉核对,如遇分歧,则由第三位研究者介入协商。采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具对纳入研究的偏倚风险进行评价^[4-6],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。

1.5 统计学方法

二分类资料采用相对危险度(Relative risk, RR)为效应量,连续型资料采用均数差(Mean difference, MD)为效应量,并计算出其相应的95%置信区间(Confidence interval, CI)。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 定量判断异质性的程度。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。Meta分析的检验水准为 $\alpha=0.05$,所有统计分析均采用Rev Man 5.3软件进行。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究基本特征

初检共获得相关文章823篇,经逐层筛选,最终纳入13篇文献^[7-19],其中英文文献10篇^[7-16]、中文文献3篇^[17-19],文献筛选流程见图1。共包括1 228例患儿,其中试验组635例,对照组593例;13项RCT^[7-19]中除1项^[18]的试验组采用2个疗程的泛福舒治疗外(3个月为1个疗程),其余均治疗1个疗程。纳入研究基本特征见表1。

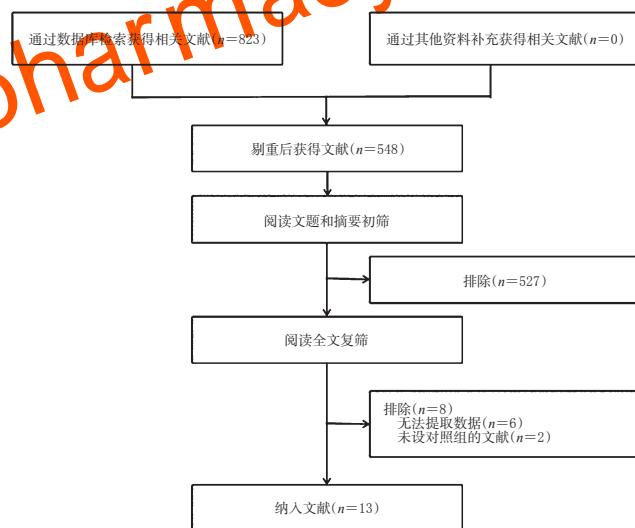


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究偏倚风险评价

共有6项RCT^[13-16,18-19]报告了正确的随机方法,6项RCT^[13-16,18-19]报告了正确的分配隐藏方法,11项RCT^[7-16,18]采用了双盲法,1项RCT^[19]采用了单盲法。13项RCT^[7-19]结果数据均完整,无选择性报告研究结果,无其他偏倚来源。纳入研究偏倚风险评价见表2。

2.3 Meta分析结果

表1 纳入研究基本特征

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	样本量 (试验组/对照组)	结局指标	随访时间,月
Ahrens J 1984 ^[7]	83/72	呼吸道感染次数、不良反应发生率	6
Maestroni GJ 1984 ^[8]	11/9	呼吸道感染次数、血清免疫球蛋白水平	6
Schaad UB 1986 ^[9]	45/49	呼吸道感染次数、不良反应发生率	6
Zagar S 1988 ^[10]	29/22	呼吸道感染次数	6
Paupe J 1991 ^[11]	61/55	总有效率、不良反应发生率	6
Gomez BD 1998 ^[12]	26/30	呼吸道感染次数、不良反应发生率	6
Jara-Perez JV 2000 ^[13]	99/100	呼吸道感染次数	6
Schaad UB 2002 ^[14]	120/100	呼吸道感染次数	6
Del-Rio-Navarro BE 2003 ^[15]	20/20	呼吸道感染次数、不良反应发生率	6
Razi CH 2010 ^[16]	40/35	呼吸道感染次数、不良反应发生率	12
庄少雄 2015 ^[17]	30/30	呼吸道感染次数、血清免疫球蛋白水平、感染持续时间、抗菌药物使用时间、T细胞亚群水平、发热时间	6
廖嘉仪 2014 ^[18]	31/31	呼吸道感染次数、血清免疫球蛋白水平、不良反应发生率	12
顾申帆 2015 ^[19]	40/40	呼吸道感染次数、不良反应发生率、抗菌药物使用时间、发热时间、咳嗽时间	12

表2 纳入研究偏倚风险评价

Tab 2 Risk bias assessment for included studies

纳入研究	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	其他偏倚来源
Ahrens J 1984 ^[7]	不清楚	不清楚	双盲	完整	否	无
Maestroni GJ 1984 ^[8]	不清楚	不清楚	双盲	完整	否	无
Schaad UB 1986 ^[9]	不清楚	不清楚	双盲	完整	否	无
Zagar S 1988 ^[10]	不清楚	不清楚	双盲	完整	否	无
Paupe J 1991 ^[11]	不清楚	不清楚	双盲	完整	否	无
Gomez BD 1998 ^[12]	不清楚	不清楚	双盲	完整	否	无
Jara-Perez JV 2000 ^[13]	随机数字表	是	双盲	完整	否	无
Schaad UB 2002 ^[14]	随机数字表	是	双盲	完整	否	无
Del-Rio-Navarro BE 2003 ^[15]	随机数字表	是	双盲	完整	否	无
Razi CH 2010 ^[16]	计算机随机	是	双盲	完整	否	无
庄少雄 2015 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
廖嘉仪 2014 ^[18]	计算机随机	是	双盲	完整	否	无
顾申帆 2015 ^[19]	计算机随机	是	单盲	完整	否	无

2.3.1 呼吸道感染次数 12项RCT^[7-19]报道了治疗过程中的呼吸道感染次数,共1112例患儿,其中试验组574例,对照组538例。纳入研究间存在统计学异质性($I^2=85\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,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[MD=-1.14, 95%CI(-1.29, -0.99), $P<0.001$]。

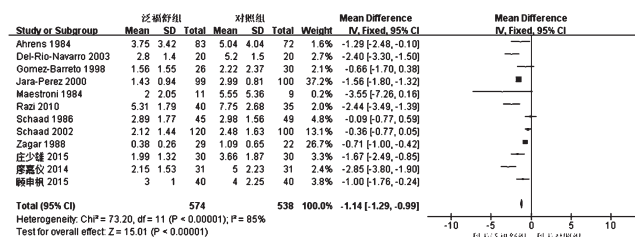


图2 两组患儿呼吸道感染次数的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of frequency of respiratory tract infection of two groups

2.3.2 总有效率 1项RCT^[11]报道了总有效率,共116例患儿,其中试验组61例,对照组55例。Meta分析结果显示,试验组患儿的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=9.47, 95%CI(2.33, 38.54), $P=0.002$]。

2.3.3 抗菌药物使用时间 2项RCT^[17,19]报道了抗菌药物使用时间,共140例患儿,试验组与对照组各70例。纳入研究间存在统计学异质性($I^2=74\%$, $P=0.05$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组的抗菌药物使用时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-4.36, 95%CI(-6.52, -2.21), $P<0.001$]。

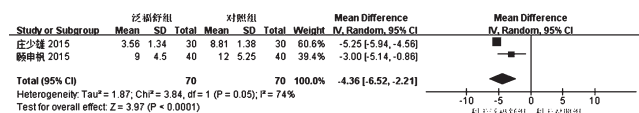


图3 两组患儿抗菌药物使用时间的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the time of antibiotics use of two groups

2.3.4 感染持续时间 1项RCT^[17]报道了感染持续时间,共60例患儿,试验组和对照组各30例。Meta分析结果显示,试验组患儿的感染持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-3.89, 95%CI(-4.47, -3.04), $P<0.001$]。

2.3.5 发热时间 2项RCT^[17,19]报道了发热时间,共140例患儿,试验组和对照组各70例。纳入研究间存在统计学异质性($I^2=95\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患儿的发热时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.81, 95%CI(-3.40, -0.22), $P=0.03$]。

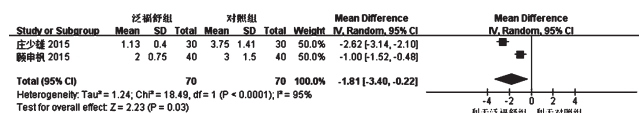


图4 两组患儿发热时间的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of febrile time of two groups

2.3.6 咳嗽时间 1项RCT^[19]报道了咳嗽时间,共80例患儿,试验组和对照组各40例。Meta分析结果显示,两组患儿咳嗽时间比较,差异无统计学意义[MD=-6.00, 95%CI(-13.86, 1.86), $P=0.13$]。

2.3.7 血清免疫球蛋白水平 3项RCT^[8,17-18]报道了血清IgG水平,共142例患儿,其中试验组72例,对照组70例。纳入研究间存在统计学异质性($I^2=59\%$, $P=0.08$),采用随机效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,治疗后试验组的IgG水平显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=1.25, 95%CI(0.13, 2.37), $P=0.03$]。

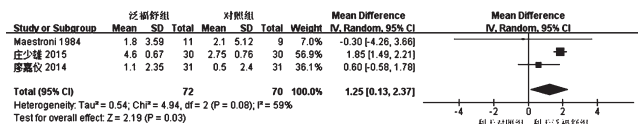


图5 两组患儿血清IgG水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of serum IgG levels of two groups

2项RCT^[17-18]报道了血清IgA水平,共112例患儿,试验组和对照组各61例。纳入研究间存在统计学异质性($I^2=96\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,治疗后试验组IgA水平显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.77, 95%CI(0.07, 1.46), $P=0.03$]。

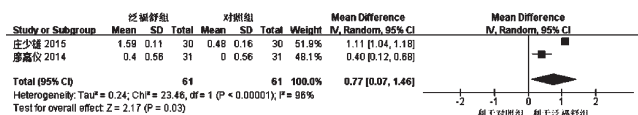


图6 两组患儿血清IgA水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of serum IgA levels of two groups

2项RCT^[8, 18]报道了血清IgM水平,共82例患儿,其中试验组42例,对照组40例。纳入研究间不存在统计学异质性($I^2=0$, $P=0.79$),采用固定效应模型进行分析,详见图7。Meta分析结果显示,治疗后两组患儿IgM水平比较,差异无统计学意义[MD=-0.10, 95%CI(-0.32, 0.12), $P=0.39$]。

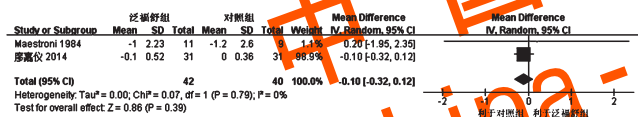


图7 两组患儿血清IgM水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of serum IgM levels of two groups

2.3.8 T细胞亚群变化水平 1项RCT^[17]报道了血清CD4⁺和CD8⁺变化水平,共60例患儿,试验组与对照组各30例。Meta分析结果显示,试验组患儿的CD4⁺水平[MD=1.33, 95%CI(0.90, 1.76), $P<0.001$]和CD8⁺水平[MD=0.64, 95%CI(0.24, 1.04), $P=0.002$]显著高于对照组,差异均有统计学意义。

2.3.9 不良反应发生率 8项RCT^[7, 9, 11-12, 15-16, 18-19]报道了不良反应发生率,共678例患儿,其中试验组346例,对照组332例。纳入研究间不存在统计学异质性($I^2=0$, $P=0.80$),采用固定效应模型进行分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.76, 95%CI(0.43, 1.35), $P=0.35$]。

3 讨论

RRTIs病程较长,影响儿童正常生长发育,还可能增加其成年后罹患其他呼吸系统疾病的可能性^[20],而且

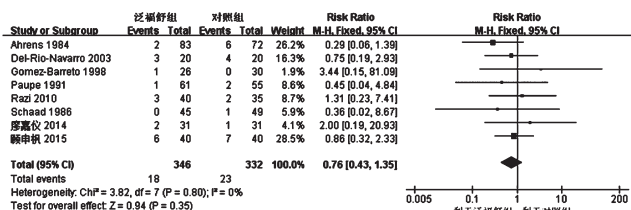


图8 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR of two groups

RRTIs病因复杂,可能与以下因素有关^[20]:(1)呼吸系统解剖生理特点;(2)机体免疫功能;(3)维生素、微量元素和钙缺乏;(4)呼吸道病变和先天性疾病;(5)遗传及环境因素;(6)儿童患感染性疾病时治疗不当等。因此,对RRTIs患儿的治疗,除了急性期采用有针对性的规范抗菌或抗病毒治疗,消除一些导致RRTIs的环境因素和其他可控制因素、增强营养和体育锻炼、补充微量元素和维生素外,还可加用免疫调节剂治疗^[21]。泛福舒是一种含有8种细菌的冻干溶解物,包括流感嗜血杆菌、肺炎双球菌、肺炎克雷伯菌、臭鼻克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌、化脓性链球菌、卡他奈瑟菌^[22],临床主要用于增强机体对呼吸道感染的抵抗力。

本次系统评价共纳入13项RCT^[7-19],共计1228例患儿。6项(46.2%)RCT^[13-16, 18-19]报告了正确的随机方法,6项(46.2%)RCT^[13-16, 18-19]报告了正确的分配隐藏方法,11项(84.6%)RCT^[7-16, 18]采用了双盲法、1项(7.6%)RCT^[19]采用了单盲法。所有纳入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,整体质量较高。Meta分析结果显示,与安慰剂相比,泛福舒可显著减少患儿的呼吸道感染次数,缩短抗菌药物使用时间、感染持续时间和发热时间,显著提高总有效率、儿童血清IgG和IgA水平及T细胞亚群(CD4⁺和CD8⁺)水平,且两组患儿不良反应发生率相当。总之,当前证据表明,用泛福舒可有效防治儿童RRTIs,且安全性较高。

本研究检索和纳入的结局指标较为全面,综合评价了呼吸道感染次数、总有效率抗菌药物使用时间、感染持续时间、发热时间、咳嗽时间、血清免疫球蛋白水平及T细胞亚群水平及不良反应发生率等多项指标。但仍具有一定的局限性:首先,纳入研究数量不多(共13项),样本量相对不足(1228例);其次,纳入研究间的异质性较大,这可能会影响结论的可信度;除此以外,各结局指标的证据级别也较低^[6]。未来可设计大样本的RCT,以得出更为可靠的结论。

参考文献

- [1] 蒋利平, 杨锡强, 李成荣, 等. 儿童血清免疫球蛋白G亚类缺陷及其与反复呼吸道感染的关系[J]. 中华儿科杂志, 1990, 28(2): 79-81.

- [2] 翟俊霞,任金瑞.反复呼吸道感染发病机制的探讨[J].河北医药,1996,18(1):25-26.
- [3] SCHAAD UB, ESPOSITO S, RAZI CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide[J]. *Arch Pediatr Infect Dis*, 2016, 4(1):e31039.
- [4] 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.
- [5] ZENG X, ZHANG Y, KWONG JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1):2-10.
- [6] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等. 如何正确理解及使用GRADE系统[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(9):985-990.
- [7] AHRENS J. Multicentre double-blind clinical trial with broncho-vaxom in children[J]. *Therapiewoche*, 1984, 34: 3469-3475.
- [8] MAESTRONI GJ, LOSA GA. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1984, 6(2):111-117.
- [9] SCHAAD UB, FARINE JC, FUX T. Prospective placebo-controlled double-blind study using a bacterial lysate in infections of the respiratory tract and ENT region in children [J]. *Helv Paediatr Acta*, 1986, 41(1/2):7-17.
- [10] 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.
- [11] PAUPE J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections[J]. *Respiration*, 1991, 58(3/4):150-154.
- [12] GOMEZ BD, DE LA TORRE C, ALVAREZ A, et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 1998, 26(1):17-22.
- [13] JARA-PEREZ JV, BERBER A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(6):748-759.
- [14] SCHAAD UB, MUTTERLEIN R, GOFFIN H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study[J]. *Chest*, 2002, 122(6): 2042-2049.
- [15] DEL-RIO-NAVARRO BE, LUIS SJ, 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 (Madr)*, 2003, 31(1):7-13.
- [16] RAZI CH, HARMANCI K, ABACI A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in pre-school children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 763-769.
- [17] 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.
- [18] 廖嘉仪,张涛. 细菌溶解产物对支气管哮喘合并反复呼吸道感染患儿血清 β 防御素1及免疫球蛋白的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(5):508-512.
- [19] 顾申枫,吴春芳,谢桂芬. 细菌溶解产物防治儿童反复呼吸道感染临床疗效评估[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(3):207-210.
- [20] 杨卉艳,孙淑华. 儿童反复呼吸道感染的病因学及防治 [J]. 河北北方学院学报(医学版),2009,26(1):66-68.
- [21] KEARNEY S, DZIEKIEWICZ M, FELESZKO W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(5):364-369.
- [22] 种宝贵,崔朝勃,马红芳,等. 泛福舒在慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床作用研究[J]. 中国药房,2006,17(21): 1642-1643.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-05-10)

(编辑:孙冰)