

中图分类号: R965; R969; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0122-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.028



细菌溶解产物泛福舒作用机制及防治呼吸系统疾病应用进展

何龙希, 肖 洒, 张 琪, 朱书瑶, 张 剑[△]

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨细菌溶解产物泛福舒在呼吸系统疾病、新冠病毒感染治疗的临床应用现状。方法 计算机检索 PubMed、万方、维普数据库自建库起至 2022 年 6 月的相关文献, 整理并分析泛福舒的作用机制, 以及在小儿、老年呼吸系统疾病和新冠病毒感染防治中的应用。结果 共纳入 65 篇文献。泛福舒作用机制为通过肠黏膜摄取 M 细胞, 激活黏膜免疫系统, 多途径强化固有免疫(抗原呈递细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞)和适应性免疫(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞), 增强机体抵抗力。泛福舒可减少复发性呼吸道感染、哮喘、复发性扁桃体炎等小儿呼吸系统疾病的患病风险; 作为辅助用药通过调节老年慢性阻塞性肺疾病患者机体免疫功能, 增强自身抗感染能力; 可下调细胞中新冠病毒 N1 基因的表达, 上调维甲酸诱导基因蛋白 1(RIG-I)DDX58 基因(抗病毒反应相关基因)的表达, 加快巨噬细胞中 I 型干扰素(IFN-I)信号反应, 修饰宿主细胞膜蛋白和特异性的糖胺聚糖来减少刺突蛋白与上皮细胞的结合。结论 泛福舒可有效防治呼吸系统疾病, 对新冠病毒感染的防治具有潜在价值。

关键词:泛福舒; 呼吸系统疾病; 适应性免疫; 固有免疫; 新冠病毒感染; 应用进展

Mechanism of Bacterial Lysates Broncho - Vaxom and Its Application Progress in the Prevention and Treatment of Respiratory System Diseases

HE Longxi, XIAO Sa, ZHANG Qi, ZHU Shuyao, ZHANG Jian

(West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the clinical application of the bacterial lysates Broncho - Vaxom in the treatment of respiratory diseases and coronavirus disease 2019 (COVID - 19). **Methods** The relevant studies in the PubMed, WanFang, and VIP databases from the inception of the database to June 2022 were searched. The mechanism of Broncho - Vaxom, and its application in the prevention and treatment of respiratory diseases and COVID - 19 in children and the elderly were sorted out and analyzed. **Results** A total of 65 studies were included. The mechanism of Broncho - Vaxom is that it activates the mucosal immune system through intestinal mucosal M cell uptake, strengthens the innate immunity (antigen presenting cells, natural killer cells, macrophages) and adaptive immunity (T lymphocytes, B lymphocytes) in multiple ways, and enhances the body's resistance. Broncho - Vaxom can reduce the risk of pediatric respiratory diseases such as recurrent respiratory tract infections, asthma, and recurrent tonsillitis. As an adjuvant drug, Broncho - Vaxom can enhance the anti - infection ability of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by regulating their immune function. Broncho - Vaxom can down - regulate the expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS - CoV - 2) N1 gene in cells, up - regulate the expression of retinoic acid - induced gene protein 1 (RIG - I) DDX58 gene (antiviral response - related gene), accelerate the signal response of type I interferon (IFN - I) in macrophages, modify host cell membrane proteins and specific glycosaminoglycan to reduce the binding of spike proteins to epithelial cells. **Conclusion** Broncho - Vaxom can effectively prevent and treat respiratory diseases, and has potential value for the prevention and treatment of COVID - 19.

Key words: Broncho - Vaxom; respiratory system diseases; adaptive immunity; inherent immunity; COVID - 19; application progress

慢性呼吸系统疾病(CRD)困扰着全世界数以亿计的人群, 世界卫生组织(WHO)将慢性呼吸系统疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤、糖尿病与代谢疾病共同列为全球四大慢性非传染性疾病^[1]。《中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)》指出, 我国每 10 个 40 岁及以上人群中就有 1 个患有慢性阻塞性肺疾病(COPD)。CRD 死亡率高达 0.68%, 仅次于心脑血管疾病(2.72%)和癌症(1.44%), 成为我国居民主要死因之一^[2]。一项针对

中国 CRD 死亡情况及变化趋势的报告指出, 我国 2019 年 CRD 的死亡人数和标化死亡率均处于较高水平, 死亡率位居世界第 2(27.3%), 标化死亡率位居第 3, 提示 CRD 仍是威胁我国人群健康的重要疾病^[3-4]。自 20 世纪 70 年代以来, 细菌衍生物免疫调节剂主要用于预防复发性呼吸道感染^[5]。细菌溶解产物泛福舒包含 8 种呼吸道感染中最常见的微生物(等量)的裂解物, 主要适用于反复呼吸道感染和慢性支气管炎急性发作的预

第一作者: 何龙希, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学和临床药学, (电子信箱)815349194@qq.com。

[△]通信作者: 张剑, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学和临床药学, (电子信箱)904881285@qq.com。

防,以及急性呼吸道感染的辅助治疗^[6]。泛福舒在临床治疗新型冠状病毒(简称新冠病毒)肺炎的效果及防治作用均有报道。本研究中经计算机检索PubMed、万方、维普数据库自建库起至2022年6月的相关文献,共纳入65篇文献,就泛福舒的作用机制及在防治呼吸系统疾病、新冠病毒肺炎的应用现状作一综述。

1 作用机制

1.1 总体概述

泛福舒属生物制剂中的细菌溶解产物,临床作为非特异性免疫调节剂使用,主要由8种常见呼吸道病原菌的冻干溶解物构成,其中包括革兰阴性菌流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌、臭鼻克雷伯菌,以及革兰阳性菌肺炎链球菌、化脓性链球菌、草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌^[7],口服后通过肠黏膜摄取M细胞,激活黏膜免疫系统。泛福舒可通过调节固有免疫(巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞及细胞因子分泌)和适应性免疫(淋巴细胞亚群分布和免疫球蛋白生成)2个方面调节机体的免疫功能^[8]。作用机制见表1。

表1 泛福舒的作用机制

Tab. 1 Mechanism of Broncho-Vaxom

激活免疫方式	激活细胞	结果
固有免疫	抗原呈递细胞(APC)	激活固有免疫,产生非特异性免疫调节
	巨噬细胞	巨噬细胞分化抗原1(MAC-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)上调,亚硝酸盐产生增加
	自然杀伤(NK)细胞	提升NK细胞活性
适应性免疫	T淋巴细胞	提高T淋巴细胞亚群CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 水平,形成致敏淋巴细胞
	B淋巴细胞	CD ₄₀ , CD ₈₀ 表达上调,提高免疫球蛋白A(IgA)水平,形成浆细胞
	APC	呈递特异性抗原,强化适应性免疫

1.2 固有免疫

固有免疫系统由物理屏障(黏膜上皮细胞)和化学屏障(包括分泌的黏液、乳酸、不饱和脂肪酸、抗菌肽等)、固有免疫细胞[吞噬细胞、树突状细胞、自然杀伤(NK)细胞和 $\gamma\delta$ T细胞等]及免疫分子[干扰素、防御素等,补体、抗菌蛋白、酶类物质等,白细胞介素8,细胞内趋化因子如巨噬细胞炎性蛋白1(MIP-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等]组成,是机体抵御病原体入侵的第一道防线,可对病原体入侵即时应答^[9-12]。

细菌、病毒等微生物中特有的、宿主中不存在的保守分子结构称为病原体相关分子模式(PAMPs)^[13]。而固有免疫细胞表面存在的可识别PAMPs的受体称为模式识别受体(PRRs)^[14]。固有免疫细胞通过PRRs识别病原体PAMPs,启动即时效应。泛福舒含有PAMPs,可

被APC上的Toll样受体(TLRs)识别,激活固有免疫反应,产生非特异性免疫调节作用^[15]。一项动物研究通过构建模型小鼠,分析泛福舒在体外和体内的免疫调节机制,包括促进巨噬细胞分化,体液免疫,调节辅助性T₁细胞和辅助性T₂细胞比例(Th₁/Th₂)平衡等^[16]。在小鼠骨髓来源的巨噬细胞中,观察到被不同浓度泛福舒刺激40h后,一氧化氮生成增加,生成量与泛福舒剂量呈正相关;被10 μ g/mL泛福舒刺激2h后,显示细胞核内有很强的荧光信号,提示核因子 κ B(NF- κ B)有明显迁移。

细胞黏附分子(CAMs)是启动免疫应答和炎症反应的重要分子基础,是众多介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触和结合分子的统称,以受体-配体结合的形式发挥作用^[17]。一项在健康志愿者的单核细胞和粒细胞的研究中,观察不同浓度泛福舒干预下巨噬细胞分化抗原-1(MAC-1)、ICAM-1的表达,以1 μ g/mL脂多糖(LPS)作为活性对照物。研究显示,泛福舒可剂量依赖性地增强单核细胞和粒细胞上整合素MAC-1及ICAM-1的表达^[18]。

吞噬作用主要由巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞进行,是重要的固有免疫防御机制,病原体摄入形成吞噬体后,可通过氧依赖和非氧依赖2种途径杀伤病原体^[19]。一项体外研究分析了泛福舒对小鼠巨噬细胞代谢和功能的刺激作用,以及和巨噬细胞活化因子(MAF)、细菌LPS刺激效果的区别,结果显示,泛福舒刺激氮氧化物生成,激活巨噬细胞的吞噬活性^[20]。亚硝酸盐是呼吸爆发的重要产物,水平越高,巨噬细胞吞噬活性越强。体外实验表明,泛福舒可显著促进巨噬细胞中亚硝酸盐的产生,提示巨噬细胞呼吸爆发作用的增强,表明泛福舒可激活巨噬细胞的吞噬作用^[21]。

此外,泛福舒可提高NK细胞活性。NK细胞在抗病毒及调节其他免疫细胞中起关键作用,NK细胞可不依赖抗体,非特异性地杀伤病毒感染细胞的淋巴细胞^[22]。一项体外研究中,取健康志愿者的外周血单核细胞(PBMC),观察不同浓度泛福舒下NK细胞的活性,结果显示,泛福舒质量浓度在5~1000 μ g/mL范围内均可显著提升外周血NK细胞的活性^[23]。

1.3 适应性免疫

由T淋巴细胞和B淋巴细胞及其产物组成,又称获得性免疫或特异性免疫,具有特异性、多样性、免疫记忆、特化作用、自我限制、自我耐受等特点,负责消除感染后期的病原体^[24]。T淋巴细胞可分化为不同类型的效应细胞。初始T辅助细胞(Th₀)具有通过产生细胞因子来刺激其他免疫细胞的能力,可分化为Th₁, Th₂, Th₁₇, Treg等多种类型。一项系统性评价和Meta分析纳入53项随机对照研究共4851例儿童患者,评估泛福舒在儿童反复呼吸道感染中的疗效及安全性,结果显示,相比对

照组,泛福舒可显著增加T淋巴细胞亚群(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+)水平^[25]。

B淋巴细胞产生抗体,介导体液性免疫应答。其在抗原刺激下可分化为浆细胞,浆细胞可合成和分泌抗体(免疫球蛋白),主要执行机体的体液免疫^[26]。一项体外实验表明,泛福舒可显著增加B淋巴细胞 CD_{40} 和 CD_{86} 的表达,并可提升血清和支气管肺泡灌洗液(BALF)中病原特异性IgA抗体的水平^[27]。

2 应用现状

2.1 小儿呼吸系统疾病

2.1.1 概述

正常新生儿出生后4~12周才开始产生自身丙种球蛋白,1岁达到成人水平的60%,10岁达到成人水平^[28];且新生儿的淋巴组织发育不良,浆细胞形成迟缓,而血清免疫球蛋白的产生与浆细胞及淋巴组织密切相关。故幼小婴儿产生抗体的反应较弱;由母体获得的抗体可能使婴儿对该抗原的刺激受到特异性抑制,即母体抗体的抑制作用。出生后6~9个月,在大多数小儿体内从母体获得的被动抗体消失^[29]。故小儿对于抵御外界病毒、细菌、真菌侵袭能力较弱,而泛福舒可通过多途径强化固有免疫和适应性免疫,降低小儿患呼吸系统疾病的风险。

2.1.2 小儿复发性呼吸道感染

复发性呼吸道感染(RRTIs)是儿童常见疾病之一^[30]。定义为每年频繁发生的任何上呼吸道或下呼吸道感染,复发的概念目前尚无统一规定^[31]。RRTIs的持续时间较长,可能会影响儿童的生长,并增加他们进入成年后患其他呼吸系统疾病的机会。目前尚无针对RRTIs的具体治疗指南。从流行病学的角度来看,IgA和/或免疫球蛋白G(IgG)亚类缺乏症在复发性上呼吸道感染患者中的患病率为25%,在复发性肺部感染患者中为22%,在复发性毛细支气管炎患者中为12.3%^[32-33]。IgG亚类缺乏症在幼儿中相当突出,但在年龄较大的儿童中却很罕见,表明免疫系统的短暂不成熟是可能的致病因素^[34]。免疫系统的缺陷如常见的可变免疫缺陷和选择性IgA缺陷,已知与细菌和病毒的频繁呼吸道感染有关。泛福舒可刺激免疫防御及唾液腺和支气管肺泡IgA,以及血清IgA和IgG的产生,从而达到预防感染、增强免疫力的作用。YIN等^[25]对泛福舒在小儿RRTIs的应用进行了系统回顾和Meta分析,计算机检索PubMed,Embase,The Cochrane Library,CBM,及中国知网、万方、维普数据库中发表的泛福舒用于儿童RRTIs的随机对照试验。根据Cochrane合作组织的指南进行偏倚风险评估,并对证据水平进行分级,最终纳入53项、涉及4851例儿童患者的随机对照试验。结果显示,与对照组相比,泛福舒的使用与呼吸道感染频率

的降低呈正相关[$MD = -2.33, 95\%CI(-2.75, -1.90), P < 0.00001$];抗菌药物疗程、感染、发热、咳嗽、喘息、血清(IgG, IgA, IgM)水平和T淋巴细胞亚群(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+)水平升高显著优于对照组。

2.1.3 小儿哮喘

哮喘是世界上最普遍的慢性呼吸道疾病,近3亿人患有哮喘疾病^[35],是儿童最常见的慢性疾病,卫生经济负担越来越重^[36]。遗传学对哮喘的具体贡献尚未完全阐明,但迄今已确定了大量与哮喘和气道炎症可靠相关的遗传标志物^[37]。LU等^[38]为了评价常规治疗联合泛福舒预防儿童哮喘的疗效,以及对自然杀伤T(NKT)细胞数量及其细胞因子产生的影响,将60例哮喘患儿分为泛福舒治疗组和常规吸入皮质类固醇组,采用流式细胞术检测外周血NKT细胞数量和 CD_4^+ NKT细胞数量,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测NKT细胞激动剂培养后细胞 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素10(IL-10)的水平。治疗后,两组患者哮喘发作次数均较治疗前明显减少。但单纯泛福舒治疗组治疗后呼吸道感染较治疗前减少。此外,泛福舒治疗组哮喘发作频率和抗菌药物的使用量低于常规吸入皮质类固醇组。泛福舒治疗后外周血NKT细胞和 CD_4^+ NKT细胞数量均高于治疗前。治疗后,与常规吸入皮质类固醇组相比,泛福舒治疗组IFN- γ /IL-4和IL-10水平均升高,而IL-4水平降低。提示泛福舒联合常规哮喘治疗可能通过改变NKT细胞的比例和细胞因子,预防反复呼吸道感染,抑制哮喘发作的严重程度。

2.1.4 小儿复发性扁桃体炎

儿童时期反复发作的急性扁桃体炎发病率较高^[39],其治疗方式首选手术切除。通过扁桃体切除术可减少咽喉疼痛发作频率的证据水平非常低(中等大小效应),且在决定进行扁桃体切除术时,应权衡其潜在危害,包括术中和术后的发病率^[40-41]。BITAR等^[42]对诊断为复发性扁桃体炎的177例患儿进行为期5年的队列研究,回顾性分析患儿的人口学资料及实验室相关指标,评估接受泛福舒3个月治疗的疗效。结果显示,在131例(74%)接受泛福舒作为初始治疗的患儿中,99例(75.6%)患儿急性扁桃体炎发作频率有改善,51.2%的患儿完全有效,24.4%的患儿部分有效。长期随访(中位随访时间9个月)发现,完全有效的患儿均不需切除扁桃体,34.4%有效的患儿需继续切除扁桃体。表明大部分接受泛福舒治疗复发性急性扁桃体炎的患儿在短期内发作频率有所降低,很少有患儿在长期随访中最终需要切除扁桃体,对于治疗小儿复发性急性扁桃体炎有一定临床意义。

2.2 老年呼吸系统疾病

老年人由于呼吸系统解剖学变化、呼吸功能生理

性减退,降低了肺通气换气能力和咳嗽能力^[43],且随着年龄的增长,其降低程度更明显^[44-45]。老年人免疫力低下,易发生上呼吸道感染,从而引起COPD急性发作^[46]。积极预防和控制感染是临床治疗COPD的重要方式,但抗菌药物不宜长期应用,临床常通过调节机体免疫功能而增强其自身抗感染能力,可取得一定疗效^[47]。

STEURER - STEY等^[48]于2004年对泛福舒治疗老年COPD的临床效果项进行系统回顾研究,通过电子数据库、参考书,以及与文献作者和制造商联系收集数据,比较口服泛福舒患者与安慰剂或无治疗患者的疗效^[48]。该研究共纳入13项试验,涉及1971例患者。其中,2项试验(731例患者)报道口服泛福舒后病情恶化 $[RR = 0.83, 95\%CI(0.55, 1.25)]$,获益1人需治疗人数(NNTB)为15.4 $[95\%CI(5.5, +\infty)]$;5项试验(591例患者)报道口服泛福舒患者症状改善 $[RR = 0.57, 95\%CI(0.49, 0.66)]$;NNTB = 4, $95\%CI(2.8, 5.4)$;2项试验(163例患者)报道使用泛福舒患者病情加重的平均持续时间较短 $[WMD = -2.7, 95\%CI(-3.5, -1.8)]$;4项试验(802例患者)报道3.3%的泛福舒使用患者发生瘙痒或皮疹,对照组为1.0% $[OR = 2.94, 95\%CI(1.12, 7.69)]$;2项试验(671例患者)报道8%的泛福舒使用患者发生泌尿系统不良反应,对照组为3.0% $[OR = 2.62, 95\%CI(1.35, 5.11)]$ 。

2.3 新冠病毒感染防治

尽管开发了新冠病毒疫苗,并采取了有效的卫生措施,但仍有几种变异毒株非常活跃,影响公众健康^[49]。目前,迫切需要开发新的有效的治疗方法,尽量减少严重呼吸道病毒感染和所有相关后遗症的负担。基于微生物衍生品的治疗,如益生菌和后生物制剂,可以预防和治疗病毒诱导的呼吸道疾病^[50],但均侧重于通过口服途径给予微生物治疗,诱导肠-肺轴产生有效的宿主抗病毒反应。

CASSAO等^[51]收集来自新冠病毒阳性的住院患者鼻咽部样本,通过体外实验探讨体外泛福舒暴露在新冠病毒感染患者鼻咽部细胞中的影响。结果显示,泛福舒下调上述细胞中新冠病毒N1基因的表达,增加维甲酸诱导基因蛋白I(RIG - I)DDX58基因的表达,可以确定RIG - I激活可能是新冠病毒感染过程中泛福舒对鼻咽细胞作用的相关途径之一,这与RIG - I激活相关的抗病毒反应对控制新冠病毒感染至关重要^[52]。新冠病毒蛋白可通过与RIG - I相互作用抑制抗病毒反应^[53-54],有效的气道抗病毒活性可平衡免疫反应,清除病毒,帮助患者康复。

SALZMANN等^[55]用免疫激活细菌提取物泛福舒处理冠状病毒(MCoV) A59模型小鼠,用实时荧光定量聚

合酶链反应(qPCR)、RNA测序、组织学和流式细胞术对组织样本进行分析。治疗后,肺组织中间质巨噬细胞积累,导致MCoV感染后I型干扰素(IFN - I)信号反应加快,对肺组织产生保护作用。此外,RNA测序显示,接受泛福舒治疗的小鼠肺组织在第4天类似于健康和病毒感染的肺组织之间的中间阶段,表明其更快地恢复到正常的组织稳态。通过在病毒感染前将受体小鼠的幼稚肺巨噬细胞过继转移到肺部来模拟其药理作用。当抑制初始IFN - I信号时,泛福舒的有益作用被取消。研究表明,泛福舒增强了肺巨噬细胞,使IFN对病毒侵袭的反应更快,这是经口诱导先天免疫系统训练的一部分。先天免疫系统是抵抗新冠病毒感染的强大屏障^[56]。因此,要成功对抗新冠病毒感染,需在早期激活先天免疫系统以抵御病毒感染和控制免疫系统的激活,从而防止器官损伤之间取得适当的平衡^[57]。通过与人类新冠病毒感染相似的小鼠MCoV模型研究发现,灌用泛福舒能使肺中巨噬细胞数量增加,导致IFN及其下游靶点增强和更快激活,从而更快清除病毒,同时减少组织损伤^[58]。故可推测在新冠病毒大流行期间类似的机制可能是有益的。

口腔、鼻导管和上气道的上皮细胞是新冠病毒的主要靶点^[59-61],通过病毒刺突蛋白(S蛋白)与人血管紧张素转换酶2(ACE2)等宿主蛋白和糖胺聚糖相互作用^[62-63]。ZHANG等^[64]的研究将对新冠病毒感染的易感性定义为新冠病毒的遗传变异和宿主的遗传结合的结果,表明病毒S蛋白的不同基因变体以不同强度与ACE2变体结合,这可能在感染的严重程度上有影响。FANG等^[65]研究泛福舒对人支气管上皮细胞S蛋白结合蛋白表达的影响,使用泛福舒处理支气管上皮细胞5d,采用免疫印迹(Western blot)法和定量逆转录聚合酶链反应(RT - PCR)法检测新冠病毒受体ACE2、跨膜蛋白酶丝氨酸亚型2(TMPRSS2)、二肽基肽酶 - 4(DPP4),以及分解蛋白和金属蛋白酶17(ADAM17)的表达。采用ELISA法检测可溶性ACE2、硫酸肝素、肝素酶和透明质酸。结果显示,泛福舒显著下调了ACE2($P < 0.001$)、TMPRSS2($P < 0.001$)、DPP4($P < 0.005$)和细胞硫酸肝素($P < 0.01$)的表达,显著上调了ADAM17($P < 0.02$)的表达。此外,泛福舒提高了可溶性ACE2($P < 0.05$)、透明质酸($P < 0.002$)和透明质酸合成酶1($P < 0.01$)的水平。因此,在泛福舒预处理的细胞中,新冠病毒S蛋白伪型慢病毒的感染减少。泛福舒的所有作用均与浓度和时间有关。提示泛福舒可能通过修饰宿主细胞膜蛋白和特异性的糖胺聚糖来减少S蛋白与上皮细胞的结合,其可能是新冠病毒感染肺炎治疗的附加药物。

3 展望

泛福舒作为一种细菌溶解产物,通过多种途径强

化人体固有免疫和适应性免疫,目前广泛应用于小儿与老年患者呼吸道疾病的防治,具有良好的临床效果。虽然对呼吸系统疾病的治疗并未起到主要作用,但作为辅助用药或预防性用药,可明显提高患者的免疫力。目前已有文献报道了泛福舒在新冠病毒感染防治中的作用,证明泛福舒在新冠病毒传播阻断、控制中具有一定作用。但由于文献质量参差不齐,可能存在商业利益等原因,泛福舒治疗新冠病毒感染的真实作用有待考察,未来仍需大量研究来验证。

参考文献

- [1] VARKEY B, MAIER LA. Chronic respiratory diseases: challenges in diagnosis and prevention [J]. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2015, 21(2): 111 - 113.
- [2] 中国卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)[R]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 2.
- [3] 龙政, 刘威, 齐金蕾, 等. 1990 - 2019年中国慢性呼吸系统疾病死亡情况及变化趋势[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(1): 14 - 21.
- [4] Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources [EB/OL]. [2022 - 11 - 16]. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>.
- [5] EMMERICH B, EMSLANDER HP, MILATOVIC D, et al. Effects of a bacterial extract on local immunity of the lung in patients with chronic bronchitis[J]. *Lung*, 1990, 168(1): 726 - 731.
- [6] SCHAAD UB. OM - 85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review [J]. *World Journal of Pediatrics*, 2010, 6(1): 5 - 12.
- [7] ZAGAR S, LÖFLER - BADZEK D. Broncho - Vaxom® in children with rhinosinusitis: a double - blind clinical trial [J]. *ORL*, 1988, 50(6): 397 - 404.
- [8] MAUEL J, VAN PHAM T, KREIS B, et al. Stimulation by a bacterial extract (Broncho - Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages [J]. *International Journal of Immunopharmacology*, 1989, 11(6): 637 - 645.
- [9] MEDZHITOV R, JANEWAY JR C. Innate immunity [J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343(5): 338 - 344.
- [10] TURVEY SE, BROIDE DH. Innate immunity [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 125(2): S24 - S32.
- [11] AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783 - 801.
- [12] BEUTLER BA. TLRs and innate immunity [J]. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009, 113(7): 1399 - 1407.
- [13] AKIRA S, HEMMI H. Recognition of pathogen - associated molecular patterns by TLR family [J]. *Immunology Letters*, 2003, 85(2): 85 - 95.
- [14] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805 - 820.
- [15] TAKEDA K, KAISHO T, AKIRA S. Toll - like receptors [J]. *Annual Review of Immunology*, 2003, 21: 335.
- [16] HUBER M, MOSSMANN H, BESSLER WG. Th1 - orientated immunological properties of the bacterial extract OM - 85 - BV [J]. *Eur J Med Res*, 2005, 10(5): 209 - 217.
- [17] EDELMAN GM. Cell adhesion molecules [J]. *Science*, 1983, 219(4584): 450 - 457.
- [18] DUCHOW J, MARCHANT A, DELVILLE JP, et al. Upregulation of adhesion molecules induced by broncho - vaxom on phagocytic cells [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14(5): 761 - 766.
- [19] GORDON S. Phagocytosis: an immunobiologic process [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 463 - 475.
- [20] DUCHOW J, MARCHANT A, DELVILLE JP, et al. Upregulation of adhesion molecules induced by broncho - vaxom on phagocytic cells [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14(5): 761 - 766.
- [21] BESSLER WG, HUBER M, BAIER W. Bacterial cell wall components as immunomodulators —— II. The bacterial cell wall extract OM - 85 BV as unspecific activator, immunogen and adjuvant in mice [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1997, 19(9/10): 551 - 558.
- [22] LANIER LL. NK cell recognition [J]. *Annual review of immunology*, 2005, 23(1): 225 - 274.
- [23] WYBRAN J, LIBIN M, SCHANDENE L. Activation of natural killer cells and cytokine production in man by bacterial extracts [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1989, 11(1): 17 - 32.
- [24] BINDER CJ, CHANG MK, SHAW PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis [J]. *Nature Medicine*, 2002, 8(11): 1218 - 1226.
- [25] YIN J, XU B, ZENG X, et al. Broncho - Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta - analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 198 - 209.
- [26] HARDY RR, HAYAKAWA K. B cell development pathways [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 595 - 621.
- [27] PASQUALI C, SALAMI O, TANEJA M, et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2014, 1: 41.
- [28] UMANO GR, PISTONE C, TONDINA E, et al. Pediatric obesity and the immune system [J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7: 487.
- [29] HOOPER E, HAWKINS DM, KOWALSKI RJ, et al. Establishing pediatric immune response zones using the Cylex® ImmuKnow™ assay [J]. *Clinical Transplantation*, 2005, 19(6): 834 - 839.
- [30] ESPOSITO S, MARCHISIO P, CAVAGNA R, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory - related morbidity within the households [J]. *Vaccine*, 2003, 21(23): 3162 - 3168.
- [31] Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association. The

- clinical concept and treatment principle of recurrent respiratory tract infections[J]. *Chin J Pediatr*, 2008, 2: 108 – 110.
- [32] SCHAAD UB, ESPOSITO S, RAZI CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide[J]. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 2016, 4(1): e31039.
- [33] OZKAN H, ATLIHAN F, GENEL S, et al. IgA and / or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005, 15(1): 69 – 74.
- [34] ROCKLIN RE, ROSEN FS, DAVID JR. *In vitro* lymphocyte response of patients with immunologic deficiency diseases: correlation of production of macrophage inhibitory factor with delayed hypersensitivity[J]. *New England Journal of Medicine*, 1970, 282(24): 1340 – 1343.
- [35] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability – adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691 – 706.
- [36] ASHER I, PEARCE N. Global burden of asthma among children [J]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2014, 18(11): 1269 – 1278.
- [37] NIEUWENHUIS MA, SIEDLINSKI M, VAN DEN BERGE M, et al. Combining genomewide association study and lung eQTL analysis provides evidence for novel genes associated with asthma[J]. *Allergy*, 2016, 71(12): 1712 – 1720.
- [38] LU Y, LI Y, XU L, et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children[J]. *Pharmacology*, 2015, 95(3/4): 139 – 144.
- [39] GEORGALAS C, TOLLEY N, KANAGALINGAM J. Measuring quality of life in children with adenotonsillar disease with the Child Health Questionnaire: a first UK study [J]. *The Laryngoscope*, 2004, 114(10): 1849 – 1855.
- [40] BURTON MJ, GLASZIOU PP, CHONG LY, et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non – surgical treatment for chronic / recurrent acute tonsillitis [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014 (11): CD001802.
- [41] GEORGALAS CC, TOLLEY NS, NARULA A. Tonsillitis [J]. *BMJ Clinical Evidence*, 2009, 2009: 0503.
- [42] BITAR MA, SAADE R. The role of OM – 85 BV (Broncho – Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children [J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2013, 77(5): 670 – 673.
- [43] CHONG CP, STREET PR. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features [J]. *Southern Medical Journal*, 2008, 101(11): 1141 – 1145.
- [44] MANDELL LA, WUNDERINK RG, ANZUETO A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community – acquired pneumonia in adults [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(Suppl 2): S27 – S72.
- [45] EWIG S, WELTE T, CHASTRE J, et al. Rethinking the concepts of community – acquired and health – care – associated pneumonia [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(4): 279 – 287.
- [46] 陈路佳, 马雪, 罗梦林, 等. 泛福舒联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病的系统评价 [J]. *中国药房*, 2016, 22(14): 1297 – 1300.
- [47] RABIN AS, KEYES CM, OBERG CL, et al. Emerging interventional pulmonary therapies for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Thoracic Imaging*, 2019, 34(4): 248 – 257.
- [48] STEURER – STEY C, BACHMANN LM, STEURER J, et al. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review [J]. *Chest*, 2004, 126(5): 1645 – 1655.
- [49] CIOTTI M, CICCOCCHI M, TERRINONI A, et al. The COVID – 19 pandemic [J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2020, 57(6): 365 – 388.
- [50] SPACOVA I, DE BOECK I, BRON PA, et al. Topical Microbial Therapeutics against Respiratory Viral Infections [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(6): 538 – 553.
- [51] CASSAO G, ANTUNES KH, GONCALVES JIB, et al. OM – 85 reduces SARS – CoV – 2 viral RNA expression in nasopharyngeal cells from COVID – 19 patients [J / OL]. *BioRxiv*, (2022 – 07 – 29) [2022 – 09 – 01]. <https://doi.org/10.1101/2022.07.29.502045>.
- [52] YAMADA T, SATO S, SOTOYAMA Y, et al. RIG – I triggers a signaling – abortive anti – SARS – CoV – 2 defense in human lung cells [J]. *Nature Immunology*, 2021, 22(7): 820 – 828.
- [53] CHEN X, SACCON E, APPELBERG KS, et al. Type – I interferon signatures in SARS – CoV – 2 infected Huh7 cells [J]. *Cell Death Discovery*, 2021, 7(1): 1 – 15.
- [54] HAN L, ZHUANG MW, DENG J, et al. SARS – CoV – 2 ORF9b antagonizes type I and III interferons by targeting multiple components of the RIG – I / MDA – 5 – MAVS, TLR3 – TRIF, and cGAS – STING signaling pathways [J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(9): 5376 – 5389.
- [55] SALZMANN M, HAIDER P, KAUN C, et al. Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection [J]. *Journal of Innate Immunity*, 2022, 14(4): 293 – 305.
- [56] LEE SJ, CHANNAPPANAVAR R, KANNEGANTI TD. Coronaviruses: innate immunity, inflammasome activation, inflammatory cell death, and cytokines [J]. *Trends in Immunology*, 2020, 41(12): 1083 – 1099.
- [57] VARDHANA SA, WOLCHOK JD. The many faces of the anti – COVID immune response [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2020, 217(6): e20200678.
- [58] MASON RJ. Pathogenesis of COVID – 19 from a cell biology