

# 调节肠道菌群在治疗反复呼吸道感染中的应用

胡梦珑 王晶\*

无锡市中医医院 江苏无锡 214071

**摘要：**儿童反复呼吸道感染 (recurrent respiratory tract infections, RRTI) 是临床中常见的儿科疾病。有证据表明本病的发病机制可能与免疫功能紊乱或低下相关。病程中出现的胃肠道症状和肠道微生物群变化，可能与人体内的微生物在儿童发育和免疫系统成熟中发挥重要作用相关。肠道菌群被认为对于促进婴儿和儿童的发育和免疫至关重要，它们可以帮助分解食物以释放营养物质、抵御病原体、刺激或调节免疫系统以及控制下丘脑-垂体-肾上腺轴。本综述旨在总结目前对 RRTI 与肠道菌群相关的病理生理机制、影响因素及相关治疗，重点介绍肠道菌群与 RRTI 的联系，为临床治疗提供新思路。

**关键词：**儿童；反复呼吸道感染；肠道菌群；免疫调节

RRTI 是儿科门诊就诊和住院的最常见原因之一，多见于 5 岁以下儿童<sup>[1]</sup>。2024 年将本病定义更新为：儿童在六个月内至少经历四次及以上呼吸道感染发作，每次持续四天或更长时间，其间有健康间隔<sup>[2]</sup>。上呼吸道感染，除中耳炎外，还包括鼻炎、咽炎、扁桃体炎和喉炎，占呼吸道感染总发作的 88%。下呼吸道感染虽然总体上比尿道感染发生率低得多，但却是全世界最常见的死亡感染性原因之一。根据世界卫生组织的数据，呼吸道感染是中低收入国家儿童死亡的第五大原因，是欧洲国家儿童死亡的第八大原因<sup>[3]</sup>。

据最新流行病学调查，RRTI 在中国的发病率约为 20%，且呈上升趋势。在其他发展中国家，如东南亚和非洲，RRTI 的死亡率为 23%，影响约 200 万人。在西方国家，大约 18%–25% 的 4 岁以下儿童患有 RRTI。如果治疗不当，RRTI 还可能导致哮喘、心肌炎、肾炎等严重并发症，影响儿童的生长发育。儿童 RRTI 甚至可能增加成年后慢性呼吸道疾病的发病率，从而导致永久性肺部病变。因此，RRTI 的发病机制已成为临床医生推动 RRTI 管理和预防新途径的重点。近年来的研究发现，儿童呼吸道疾病也与肠道菌群的组成相关<sup>[4]</sup>。

## 1 RRTI 与肠道菌群相关病理生理机制

RRTI 多数由病毒或肺炎支原体感染导致，原发性免疫缺陷、局部解剖因素和遗传性疾病，如原发性纤毛运动障碍或囊性纤维化，也可能涉及儿童的 RRTI，其典型特征是更严重和慢性的症状。然而，越来越多的研究发现呼吸道感染具有复杂的病理生理，一些未被认识到的因素，包括对感染

的遗传易感性、某些微量营养素水平低和呼吸道及肠道微生物群可能会影响儿童发生 RRTI 的可能性<sup>[5]</sup>。

### 1.1 病毒感染

病毒性病因在 RRTI 中比较常见，以鼻病毒、呼吸道合胞病毒和流感病毒为主要病原<sup>[3]</sup>。在大多数感染儿童中，疾病是自限性的。呼吸道的流感病毒感染会产生调节肠道微生物群的系统性免疫信号，即使肠道中没有可检测到的流感病毒，也会导致大肠杆菌的生长。相反，产生醋酸盐的肠道细菌可以通过干扰素应答来保护机体避免感染呼吸道合胞病毒<sup>[6]</sup>。

### 1.2 肺炎支原体感染

目前国内肺炎支原体携带在 RRTI 儿童中非常普遍，与非携带者相比，携带者的微生物群多样性较低，与疾病相关的微生物群成员比例过高。肺炎支原体携带的高流行率与流感嗜血杆菌具有强相关性，与健康对照组相比，肺炎支原体肺炎患儿菌群中链球菌丰度增加，葡萄球菌、狡诈球菌和棒状杆菌丰度降低。最近的一项研究发现，与轻度感染的儿童相比，严重肺炎支原体肺炎儿童中的嗜血杆菌种类更为丰富，同时确定了微生物群相关因素，如生物多样性降低，血友菌含量较高，棒状杆菌和狡诈球菌含量较低<sup>[7]</sup>。

### 1.3 免疫缺陷

目前的研究表明，RRTI 患儿不同程度的免疫缺陷或不成熟的免疫功能、特异性或非特异性免疫功能障碍是 RRTI 发生的主要原因，临床症状常见为哮喘或过敏等。免疫基因缺陷对常见呼吸道感染的患病率有很强的影响，这种遗传易

感性可能主要依赖于适应性和先天免疫基因中的单核苷酸多态性或变异等位基因。维生素D的免疫调节作用也可能和一些儿童患下呼吸道的易感性联系起来。研究发现这类免疫缺陷的RRTI患儿肠道菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌显著减少<sup>[5]</sup>。

#### 1.4 其他

社会和环境因素在决定RRTI发生率方面已经进行了研究，其中最被认可的是过早参加幼儿园，接触烟草和环境污染，其中最重要的是幼儿园，这是影响感染暴露负担的主要因素。一些研究假设，在这些患有RRTI的儿童中，一种“恶性循环”可能是短暂的病毒诱导的免疫抑制的结果，这可能使下一次呼吸道感染易发。医源性因素，包括抗生素和非甾体抗炎药或糖皮质激素的不当使用也可能加重这种情况，进一步削弱宿主的免疫反应，并可能形成“恶性循环”<sup>[5]</sup>。

#### 2 肠道菌群对RRTI的影响

近年来的研究发现，儿童RRTI也与肠道菌群的组成有关。RRTI患儿存在肠黏膜生物屏障及机械屏障受损，其肠道内双歧杆菌数量较急性呼吸道感染患儿显著降低，而大肠杆菌数量及D-乳酸水平显著增高，肠道粘膜通透性明显增加。

RRTI患儿肠道内微生物群多样性低于健康儿童。多数研究分类分析表明，两组间厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门、疣微菌门、埃希菌属、肠球菌属、粪杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属等丰度具有差异显著。在门类上，RRTI患儿的疣微菌门、厚壁菌门和放线菌门显著减少，但拟杆菌门、变形菌门增多。在属水平上，RRTI患儿粪杆菌属、双歧杆菌属和真杆菌属减少，埃希菌属和肠球菌属丰富。在科水平上，毛螺杆菌科、瘤胃球菌科的显著减少，但肠球菌丰度远高于健康儿童。既往研究发现肠球菌是一种条件致病菌，可引起社区获得性感染和院内感染<sup>[1, 6]</sup>。

与每年呼吸道感染次数少于2例的儿童相比，一岁以内发生较多呼吸道感染的儿童从出生后第一个月开始的微生物发育轨迹异常。这些患儿表现出微生物群落稳定性下降，棒状杆菌和狡诈球菌长期减少，莫拉氏菌从早期物种开始丰富，而狡诈球菌和棒状杆菌的优势谱可能对早期生命有保护作用，相反，莫拉菌、嗜血杆菌和链球菌的相对高丰度与呼吸道感染和炎症后遗症的风险增加有关<sup>[8]</sup>。

在哮喘儿童中培养的最常见细菌是肺炎链球菌、卡他

莫拉菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌。此外，莫拉菌属与气道嗜中性粒细胞有关，而富含链球菌、普雷沃氏菌、奈瑟菌和卟啉单胞菌的“混合”菌群与巨噬细胞和淋巴细胞为主的炎症相关。除此之外在对哮喘患儿肠道菌群的研究中发现，与健康对照组相比，哮喘患者的双歧杆菌丰度较低，假单胞菌和链球菌的丰度较高<sup>[8]</sup>。

#### 3 相关治疗

寻求维持肠道微生态平衡的生物学途径至关重要。相比之下，经常使用的某些治疗方法，如抗生素和化疗，可能会对肠道微生物群的组成和功能产生负面影响，如削弱宿主的免疫反应，从而影响患者的健康。因此，过度使用抗生素可能会阻碍宿主对呼吸道感染的自然免疫<sup>[5]</sup>。随着微生物群研究领域目前正从关联研究转向干预研究甚至临床试验，将这一新知识应用于临床实践迫在眉睫。目前正在评估几种针对肠道微生物群的治疗干预措施，从补充益生菌成分到中药治疗等<sup>[1]</sup>。

##### 3.1 益生菌

益生菌是肠道的定植菌，形成生物膜，防止病原体的粘附和入侵。益生菌可以维持宿主紧密的蛋白质结构，减少细胞因子的产生，从而调节炎症和免疫系统<sup>[1]</sup>。益生菌参与合成维生素，帮助营养物质代谢和介导免疫调节。大量证据支持呼吸道和胃肠道微生物群之间通过循环系统和免疫系统进行系统性的微生物交流。这个被称为“肠-肺轴”的双向系统非常复杂，涉及健康、疾病和继发疾病结局。通过免疫细胞对细菌的直接识别来确定，也可以通过肠道中释放的细菌代谢物通过血流到达气道结构，影响局部免疫反应。例如，短链脂肪酸如膳食发酵产生的醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐，与宿主衍生的细胞因子和趋化因子结合，通过血液和淋巴系统传播，在气道黏膜中具有良好的保护作用，可以防止过敏加剧。此外，肠道中的特定细菌是肺免疫能力的基础，例如对新霉素敏感的肠道细菌。它们的保护作用部分是通过在动物模型中为稳定状态下 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 的表达提供信号的能力介导的。研究表明，梭状芽胞杆菌感染引起的急性呼吸窘迫综合征患者经肠道菌群移植后治愈<sup>[9]</sup>。

##### 3.2 免疫调节剂

免疫调节剂的应用有望改善RRTI患儿的长期预后。OM-85等口服冻干细菌裂解物是目前研究热点，在预防RRTI方面具有长期的临床证据，并且在临床前模型中显示

出与抗炎和免疫调节特性相关的广泛抗病毒和抗菌特性。免疫调节作用旨在纠正儿童 Th1/Th2 平衡，以预防呼吸道感染和减少相关并发症，如复发性哮喘发作。此外，它们被认为能够重新排列肠道和气道微生物群。由于对先天免疫的直接作用和由于它们对宿主微生物群的“养殖”作用，这些产品可能培养广泛和长期的抗病毒先天免疫<sup>[3]</sup>。

### 3.3 中医药治疗

中医学认为 RRTI 之所以反复发作“不在邪多而在正虚”，治疗上历代医家都很重视“治未病”，平调患儿体质，提高患儿机体免疫力，增强患儿体质从而减少呼吸道感染反复发作次数。徐金燕<sup>[10]</sup>针对 RRTI 肺脾气虚证运用运脾固表法，通过改善肠道微生态，缩短病程，减少/轻 RRTI 的频度及强度。李华等<sup>[11]</sup>认为“百病以胃气为本”运用人参五味子汤益气健脾，理气化痰，改善体质，调节肠道免疫力，“未病先防”“治病求本”有效改善缓解期脾虚综合征的临床证候。张园园等<sup>[12]</sup>通过临床试验，认为玉屏风加苍耳子散加减方可以通过肠道菌群及其代谢途径治疗及预防儿童 RRTI。全国名老中医汪受传教授从事儿科临床 40 余载，在治疗 RRTI 积累了丰富的经验。汪受传教授自拟金屏汤治疗小儿 RRTI，从“益气固本”提升机体免疫力出发，遵从“整体观念”和“辨证论治”的中医学理念<sup>[13]</sup>。目前已取得良好临床疗效。已有研究表明，金屏汤能提高 RRTI 患儿血清中钙、铁、锌、免疫球蛋白 A、G、M 的水平，调节机体细胞免疫，提高 CD8+ T 细胞的增殖，从而提高了机体的抵抗力，并可有效地抵御呼吸道合胞病毒感染等<sup>[14]</sup>。金屏汤不仅可以有效缓解患儿的症状，还能改善其机体免疫环境，降低不良反应风险<sup>[15、16]</sup>。

本文从调节肠道菌群出发总结了肠道菌群的形成及儿童肠道防御机制的建立及对 RRTI 疾病发病及诊治相关影响。以期对进一步探求金屏汤治疗 RRTI 的作用机制，特别是研究金屏汤通过调节肠道菌群，改善机体细胞免疫从而有效治疗儿童 RRTI 的基础和临床研究做出系统综述。

### 参考文献：

[1]Lei, Li,Fang, Wang,Yanni, Liu et al. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections.[J].Microb Pathog, 2019, 136: 0.

[2]Antonio, Corsello,Gregorio Paolo, Milani,Marina, Picca et al. Recurrent upper respiratory tract infections in early childhood:

a newly defined clinical condition.[J].Ital J Pediatr, 2024, 50: 0.

[3]Stefania, Ballarini,Giovanni A, Rossi,Nicola, Principi et al. Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products?[J].Microorganisms,2021,9: 0.

[4]Xuguang, Zhang,Xuezheng, Dai,Xianan, Li et al. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study.[J].Front Pediatr, 2024, 11: 0.

[5]Fabio, Cardinale,Francesco, La Torre,Lucia Grazia, Tricarico et al. Why do some Children Get Sick with Recurrent Respiratory Infections?[J].Curr Pediatr Rev, 2023, 20: 0.

[6]Claire A, Woodall,Luke J, McGeoch,Alastair D, Hay et al. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review.[J].PLoS One, 2022, 17: 0.

[7]Mischa H, Koenen,Ruben C A, de Groot,Wouter A A, de Steenhuijsen Piters et al. Mycoplasma pneumoniae carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota.[J].EBioMedicine, 2023, 98: 0.

[8]Astrid A T M, Bosch,Wouter A A, de Steenhuijsen Piters,Marlies A, van Houten et al. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study.[J].Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196: 0.

[9]G, Li Volti,G, Malaponte,V, Bevelacqua et al. Persistent high plasma levels of interleukins 18 and 4 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract.[J].Transplant Proc, 2003, 35: 0.

[10]许双虹,陈晓刚,胡小英,等.运脾固表法防治小儿反复呼吸道感染的肠道微生态机制研究[J].浙江中医药大学学报,2009,33(02):186-187.

[11]李华,李颖,郭婷婷.人参五味子汤治疗小儿反复呼吸道感染后脾虚综合征 89 例[J].上海中医药杂志,2018,52(08):37-39.

[12]张园园, 钊丹, 段晶, 等. 玉屏风加苍耳子散加减方对反复呼吸道感染患儿肠道菌群的影响[J].中国微生态学杂志,2022,34(09):1053-1060.

[13] 安黎, 汪受传. 补肺调营法治疗小儿反复呼吸道感染 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(03): 258-260.

[14] 许思妍, 邱玺瑞, 晏扬天, 等. 金屏汤预防免疫力低下小鼠模型呼吸道合胞病毒感染的实验探究 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(4): 337-345.

[15] 刘婷, 张云霞, 王荻, 等. 小儿反复呼吸道感染采用金屏汤加减疗法的临床疗效分析 [J]. 世界复合医学, 2023, 9(03): 123-126.

[16] 王开梅, 林志雄, 胡祥英, 等. 金屏汤加减治疗小儿

反复呼吸道感染的疗效及对免疫能力的调节作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(23): 3602-3606.

**作者简介:**

胡梦珑 (1995—), 女, 汉族, 硕士研究生, 无锡市中医医院, 主要研究方向: 儿童心肺系统疾病。

通讯作者\*: 王晶, 中医儿科学博士。

**基金项目:**

国家自然科学基金面上项目 (82374524)。