

DOI: 10.19538/j.ek2024110601

儿童常见呼吸系统疾病免疫调节剂合理使用 专家共识(2024 年版)

中华医学会儿科学分会临床药理学组

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心

中华医学会儿科学分会呼吸学组合理用药协作组

中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会

中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组

《中国实用儿科杂志》编辑委员会

执笔: 邓 昱, 田代印, 刘恩梅, 陆 权

制订专家(按单位首字和姓氏汉语拼音顺序): 重庆医科大学附属儿童医院(邓 昱, 符 州, 李 秋, 刘恩梅, 罗征秀, 唐雪梅, 田代印); 复旦大学附属儿科医院(孙金峤, 张晓波); 兰州大学健康数据科学研究院(陈耀龙); 南京医科大学附属儿童医院(田 曼, 赵德育); 山东大学临床药理研究所(赵 维); 上海交通大学医学院附属第一人民医院(洪建国); 上海交通大学医学院附属儿童医院(董晓艳, 陆 权); 上海交通大学医学院附属新华医院(张建华); 首都医科大学附属北京儿童医院(王晓玲, 赵顺英); 首都儿科研究所(谷庆隆); 四川大学华西第二医院(陈莉娜, 刘瀚旻); 苏州大学附属苏州儿童医院(郝创利); 天津市儿童医院(邹映雪); 浙江大学医学院附属儿童医院(陈志敏, 王颖硕); 中国医学科学院北京协和医院(宋红梅); 中国实用儿科杂志编辑部(吴洋意)

秘书组: 重庆医科大学附属儿童医院(邓 昱, 李 佳, 田代印, 朱 凌)

证据组: 重庆医科大学附属儿童医院(雷若冰, 王 旭, 赵俊钢)

【摘要】 免疫调节剂在儿童呼吸系统疾病防治中的作用越来越受到关注与重视, 但其种类繁多、机制多样, 临床疗效需进一步验证, 高质量的研究证据也亟待充实。为进一步规范免疫调节剂的合理使用, 中华医学会儿科学分会临床药理学组等联合《中国实用儿科杂志》编辑委员会, 组织儿童呼吸、免疫、感染、变态反应、耳鼻咽喉等专业多学科的临床专家, 基于临床实践和循证医学证据制定了《儿童常见呼吸系统疾病免疫调节剂合理使用专家共识(2024 年版)》, 系统总结了常用免疫调节剂的作用机制、在儿童常见呼吸系统疾病的临床使用证据及用法用量等, 并针对在儿童哮喘、反复呼吸道感染、肺炎、慢性鼻窦炎和变应性鼻炎等疾病中的应用提出 6 条共识意见, 旨在引导广大儿科医生科学合理地使用该类药物。

【关键词】 免疫调节剂; 呼吸系统疾病; 专家共识; 儿童

中图分类号: R72 文献标志码: C

Expert consensus on rational use of immunomodulators for common respiratory diseases in children (2024 edition)

Clinical Pharmacology Group, Pediatrics Branch of Chinese Medical Association; The National Clinical Medical Research Center for Child Health and Disease; Collaborative Group of Rational Drug Use, Respiratory Group, Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, et al.

Corresponding author: LU Quan, E-mail: luquan-sh@vip.sina.com; LIU En-mei, E-mail: emliu186@126.com

Abstract More and more attention has been paid to the role of immunomodulators in the prevention and treatment of respiratory diseases in children. There are a wide variety of immunomodulators with various mechanisms, their clinical efficacy needs to be further verified, and high-quality research evidence needs to be substantiated. In order to further standardize the rational use of

immunomodulators, the Clinical Pharmacology Group of the Pediatrics Branch of the Chinese Medical Association, together with the editorial board of the Chinese Journal of

通信作者: 陆权, 电子信箱: luquan-sh@vip.sina.com; 刘恩梅, 电子信箱: emliu186@126.com

Practical Pediatrics, has invited clinical experts in children's respiratory, immune, infection, allergy, otolaryngology and other disciplines to formulate The Expert Consensus on the Rational Use of Immunomodulators for Common Respiratory Diseases in Children based on clinical practice and evidence-based medicine to systematically summarize the mechanism of commonly used immunomodulators and the clinical evidence, usage and dosage etc. in common childhood respiratory diseases. Six consensus opinions have been put forward concerning their application in common respiratory diseases such as childhood asthma, recurrent respiratory infection, pneumonia, chronic sinusitis and allergic rhinitis, aiming at guiding pediatricians to use immunomodulators scientifically and reasonably.

Keywords immunomodulators; respiratory diseases; expert consensus; child

处于动态发育中的儿童,呼吸系统解剖、生理和免疫功能与成人存在差异,导致儿童更易罹患呼吸系统疾病,疾病负担沉重、临床诊治面临更多压力与挑战。免疫调节剂的合理应用在儿童呼吸系统疾病防治中越来越受到关注与重视。

免疫调节剂种类繁多、作用机制多样,部分免疫调节剂的临床疗效尚未确切验证。儿科临床医生对其认识不够,实际应用时面临一定的困扰。目前,国内缺乏免疫调节剂在儿童常见呼吸系统疾病中合理使用的指导性共识,为进一步规范免疫调节剂的临床使用,儿童呼吸、免疫、感染、变态反应、耳鼻咽喉等专业多学科临床专家反复切磋,达成《儿童常见呼吸系统疾病免疫调节剂合理使用专家共识(2024年版)》,旨在引导儿科医生更加合理科学地使用免疫调节剂。

本共识涉及的免疫调节剂是指能够增强机体抗感染免疫、调节免疫功能平衡为主的药物,不涉及免疫抑制剂以及以抑制作用为主的免疫调节剂。

1 共识制订方法

由中华医学会儿科学分会临床药理学组牵头,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆医科大学附属儿童医院)具体组织制订。共识制定计划已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.cn/>)进行前瞻性注册(PREPARE-2022CN672)。

1.1 共识制订工作组 共识制订工作组包括专家组和秘书组。共识专家组由来自儿童呼吸、免疫、感染、耳鼻咽喉、变态反应、循证医学、药学等专业的24位多学科专家组成,负责临床问题的提出、纳入疾病的遴选、共识意见的修订以及共识会议投票,最终达成共识。秘书组主要负责文献检索、文献内容提取、文稿撰写。

1.2 文献检索 本共识基于中外临床研究的最新数据和指南的推荐意见,选择目前主流的7个医学

数据库进行检索,包括 Pubmed、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science、中国期刊全文数据库、中国学术期刊数据库、中国生物医学文献数据库。经共识方法学组制定检索策略进行全面文献检索,检索时间截止至2024年4月30日。方法学组在共识工作启动会后对工作组团队进行方法学培训,培训内容包括文献检索策略的制订、文献筛选、证据提取和评价。

1.3 达成共识方法 采用共识投票方法,充分采纳专家意见,最后形成共识意见。问卷发放由专人负责,不与问卷构建及数据分析人员重叠,保证意见反馈独立。对持续存在分歧的部分,推荐或反对某一干预措施至少需要获得70%的参与者认可,且持相反意见的参与者比例需低于20%,未满足此项标准将不产生共识意见。本共识共形成6条共识意见,可供临床实践参考。

1.4 利益冲突声明 本共识制订过程中,所有参与本共识制订的工作组成员均已书面签署利益声明,与医药企业不存在指南相关的利益冲突。

2 免疫调节剂的相关概念

2.1 免疫调节药物(immunomodulatory drugs) 免疫调节药物是指作用于特定信号通路和(或)细胞类型,通过免疫刺激和(或)免疫抑制活性来改变机体免疫反应的生物治疗药物^[1-2]。

2.2 免疫制剂(immunologic agents) 免疫制剂是指能够改变免疫反应的药物,可以增强或抑制免疫系统反应的制剂。

2.3 免疫调节剂(immunomodulators) 免疫调节剂是指通过激活或抑制免疫系统而改变免疫系统反应的制剂,可帮助身体对抗感染、肿瘤或其他疾病的药物。

3 免疫调节剂种类

免疫调节剂种类繁多,主要包括以下几种:

(1)自然产生的蛋白质或糖蛋白,其中许多是通过重组DNA技术复制的,如集落刺激因子(CSFs)、干扰素(IFNs)、白细胞介素(ILs)和胸腺肽等。(2)化学合成物,如左旋咪唑、咪喹莫特、匹多莫德、维生素D、西咪替丁等。(3)微生物制剂,包括细菌溶解产物、卡介苗及其提取物等分枝杆菌类等。(4)生物制剂,包括静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)、转移因子、脾氨肽等。(5)其他:如大环内酯类药物、植物血凝素(PHA)、刀豆蛋白A及胎盘多糖等。

4 免疫调节剂的作用机制

免疫系统具有免疫防御、免疫自稳、免疫监视的作用,是机体执行免疫应答等免疫功能的重要系统。免疫调节剂通过调节免疫细胞的活性、影响信号传导或改变免疫反应的平衡,在免疫系统的不同环节发挥调控作用。专家组从免疫调节剂影响免疫细胞发育、天然免疫或获得性免疫的视角总结目前已报道的抗感染、促进免疫平衡的调控机制^[3-36],具体内容见表1。

5 免疫调节剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床疗效证据与应用建议

5.1 免疫调节剂在儿童哮喘中的应用建议 目前认为免疫机制、神经调节机制和遗传机制等共同参与了哮喘气道炎症的启动、慢性炎症的持续和气道的重塑。哮喘治疗目标不仅限于尽快控制哮喘急性发作,还应预防和减少反复发作,达到并维持最佳控制状态^[37]。呼吸道感染尤其是病毒性感染是引起哮喘发作的常见原因,已有文献报道免疫调节剂在哮喘患儿中使用的临床实践。

共识意见1 哮喘患儿补充维生素D至血清25(OH)D水平 ≥ 40 ng/mL(100nmol/L)可能降低其急性发作的风险。

维生素D是一种具有多种生物学效应的脂溶性类固醇激素,以维生素D₂和维生素D₃形式存在。1,25二羟维生素D作为维生素D₃的主要活性代谢产物,主要通过结合细胞核受体,调控基因转录蛋白的合成,激活质膜或质膜附近的多种信号转导通路来启动生物学反应,发挥免疫调节作

表1 常用免疫调节剂作用机制

免疫调节剂种类	影响免疫调节的环节及其机制	参考文献
自然产生的蛋白质或糖蛋白		
集落刺激因子	对不同发育阶段的造血干细胞起促增殖、分化的作用	[3]
干扰素(IFN)	增强自然杀伤细胞(NK)、巨噬细胞和T淋巴细胞的活性	[4]
白细胞介素(IL)-2	(1) 在影响免疫细胞分化的过程中具有关键作用 (2) 能够维持CD4 ⁺ T细胞及CD8 ⁺ T细胞在体外长期存活、增殖,可以调节T细胞的生长与分化 (3) 能刺激NK细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)及肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的增殖 (4) 可以提高IL-12R β 2和T-bet的表达,从而产生大量的肿瘤坏死因子(TNF)- γ (5) 可以通过下调gp130和IL-6R来抑制Th17细胞的生成	[5-10]
胸腺肽	(1) 激活树突状细胞和巨噬细胞,增强树突状细胞的吞噬活性和NK的细胞毒作用 (2) 通过增强T细胞功能,激活TLRs,启动MAPK、JAK、NF- κ B等信号通路	[11]
化学合成物		
左旋咪唑	(1) 增强多形核白细胞(PMN)和单核吞噬细胞的吞噬活性 (2) 增强多种抗体的产生和多种细胞免疫应答(如促进淋巴细胞产生淋巴因子),协同T淋巴细胞有丝分裂原增强其趋化作用	[12]
咪喹莫特	(1) 主要作为受体激动剂与TLR ₇ 和TLR ₈ 相互作用,也促进TLR ₇ 的表达,从而激活下游NF- κ B信号通路 (2) 激活NF- κ B信号通路后促进产生促炎细胞因子,包括IFN- α 、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8和IL-12,最终促进辅助性T细胞发生免疫反应	[13]
匹多莫德	(1) 可以上调气道上皮细胞的TLR ₂ 表达,增加NF- κ B蛋白表达和核移位 (2) 上调HLA-DR和共刺激表面标志物CD ₈₀ 、CD ₈₆ 的表达,诱导黏膜DC的表型和功能成熟,DC的成熟促进促炎介质(如TNF- α)的释放,导致炎性细胞募集增加,活化幼稚T淋巴细胞增殖并极化为Th1表型 (3) 增强NK细胞的细胞毒活性和中性粒细胞的吞噬活性。 (4) 显著促进IFN- γ 和IL-12等Th1细胞因子的分泌,Th1通过IL-12介导炎症反应和迟发型超敏反应,同时能够下调影响Th2活性的IL-4分泌 (5) 可以下调细胞表面与Th2相关的CD ₃₀ 的表达	[14-16]

续表 1

免疫调节剂种类	影响免疫调节的环节及其机制	参考文献
维生素 D	(1) 可以增强天然免疫细胞的吞噬能力 (2) 增强 Th2 细胞因子的产生和转录因子 (GATA-3、c-Maf) 的表达,同时可以促进 Th1 细胞向 Th2 细胞转化 (3) 调节 Treg 细胞和 Th17 细胞活性	[17-20]
西咪替丁	通过与 H2R 结合,对自然免疫(包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、DC、NK 细胞和 NKT 细胞)和获得性免疫(如 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、调节性 T 细胞、CD8 ⁺ T 细胞和 B 细胞)的效应功能有很强的刺激作用	[21]
微生物制剂		
细菌溶解产物	(1) 可以通过多种模式识别受体 (PRRs) 如 TLR _{2/6} 、TLR ₄ 和可能的 TLR _{7/9} 等激活树突状细胞 (2) 可以增强巨噬细胞的活性,而且促进细胞因子、趋化因子及相关抗体的释放 (3) 提高吞噬细胞的吞噬能力 (4) 刺激 T 细胞的增殖转化 (5) 激活 T 细胞和 B 细胞向浆细胞转化,触发 T 细胞产生淋巴因子和浆细胞,产生 IgA 等一系列免疫反应	[22-24]
卡介苗	(1) 可以增强单核细胞和 NK 细胞的非特异性免疫保护 (2) 激活 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞,促进 T 细胞增殖,增强 T 细胞介导的免疫应答反应 (3) 可增强 TO-A 介导的体液免疫应答	[25-28]
卡介苗多糖核酸	(1) 增强单核巨噬细胞的吞噬功能 (2) 激活 T 淋巴细胞,增加 CD4 ⁺ T 细胞的数量,提高免疫指数 (CD4 ⁺ /CD8 ⁺),增强机体细胞免疫功能 (3) 稳定肥大细胞抑制其脱颗粒,减少免疫活性物质的释放,具有一定的抗过敏作用	[29]
生物制剂		
转移因子	(1) 可以诱导迁移抑制因子 (MIF) 和 IFN- γ 的产生 (2) 可以抑制活化 B 细胞的 NF- κ B,降低 TNF- α 和 IL-4 的水平	[30-31]
脾氨肽	增强机体细胞免疫功能,促进 T 细胞向有功能的分型转化,同时可以刺激多种免疫分子的释放	[32]
静脉注射人免疫球蛋白 (IVIG)	(1) IVIG 含有天然保护性抗体,通过调理抗体抵抗侵入体内的病原体,提高中性粒细胞吞噬和杀菌能力,激活补体系统 (2) 还可以调节 T 淋巴细胞和巨噬细胞免疫功能,提高 B 淋巴细胞功能 (3) 可以阻碍补体激活、影响免疫细胞间抑炎和促炎平衡	[33]
其他		
大环内酯类药物	(1) 干扰巨噬细胞内信号传导机制和转录因子激活,调节中性粒细胞的促炎活性,抑制 IL-8、TNF- α 等细胞因子的产生 (2) 减少 T 淋巴细胞增殖、降低 T 淋巴细胞趋化性和促进细胞凋亡;干扰 T 淋巴细胞 JNK 和 ERK 活性,减少 Th1 和 Th2 细胞因子的产生 (3) 降低 B 淋巴细胞表面的共刺激分子 (CD ₄₀ 、CD ₈₀ 、CD ₈₆) 的表达	[34-36]

用。总共纳入近 2000 例哮喘患儿补充维生素 D 的相关研究表明,补充维生素 D 可能降低哮喘急性发作的风险^[38-42],建议补充维生素 D 使血清 25 (OH)D 水平 ≥ 40 ng/mL (100 nmol/L)^[40-41]。但目前总体缺乏高质量临床研究佐证其疗效,维生素 D 在哮喘中的免疫调节作用尚待进一步研究。

共识意见 2 反复呼吸道感染 (RRTIs) 诱发哮喘急性发作者建议合理使用细菌溶解产物以期减少哮喘急性发作。

细菌溶解产物由来自致病性呼吸道细菌的灭活细菌提取物组成。其中大多数可分为两种类型,即多价化学细菌溶解产物和多价机械细菌溶解产物。研究表明细菌溶解产物具有良好的安全性,可减少因反复呼吸道感染诱发的学龄前哮喘

患儿喘息发作,也可减轻学龄期儿童的哮喘症状^[43-54]。建议 6 月龄至 12 岁儿童:每日空腹口服 3.5 mg,每月连用 10 d,连续使用 3 个月为一疗程。12 岁以上青少年:每日空腹口服 7.0 mg,每月连用 10 d,连续使用 3 个月为一疗程^[55]。

5.2 免疫调节剂在 RRTIs 患儿应用建议 RRTIs 是儿童常见的临床现象,常见于低龄儿童,指 1 年内发生呼吸道感染次数频繁、超出正常范围的上、下呼吸道感染^[56]。多数 RRTIs 患儿是由于免疫系统发育不成熟导致呼吸道感染易感性增加。RRTIs 的感染间歇期应注意去除或回避潜在危险因素,加强随访、宣教和管理,适当使用免疫调节剂。

共识意见 3 儿童 RRTIs 的间歇期推荐合理

使用免疫调节剂如细菌溶解产物、匹多莫德、转移因子、脾氨肽等辅助治疗,以期减少 RRTIs 的发生次数和减轻其严重程度。

使用细菌溶解产物可降低呼吸道感染发病率,缩短抗生素治疗时间。对儿童 RRTIs 有一定预防作用^[57-70]。因其长期疗效和良好的安全性,可作为预防儿童呼吸感染的选择性治疗药物,建议在呼吸道感染易感儿童(年龄 ≥ 6 月龄)和复发高风险儿童的使用,可预防反复呼吸道感染发作。但多中心的循证研究样本量需进一步扩大。

匹多莫德是一种人工合成的二肽类药物,可能治疗 RRTIs 有一定疗效^[57,71-72]。建议在呼吸道感染急性感染时常用量为每次 400 mg,口服,每天 2 次,疗程 2 周;在预防感染时常用量为每次 400 mg,口服,每天 1 次,疗程 2 个月^[55]。因现有研究证据质量不高,因此需谨慎评估匹多莫德在反复呼吸道感染预防中的疗效,尚需更多高质量临床研究提供佐证。

转移因子和脾氨肽提取自健康动物的新鲜脾脏,呈多肽及核苷酸类的复合物,是中国原研的一种免疫调节剂。转移因子和脾氨肽辅助治疗可能对 RRTIs 有一定疗效^[73-74]。转移因子建议使用方法为:皮下注射,每次 2U,每周 1 次^[73]。脾氨肽建议使用方法为:口服冻干粉每次 2 mg,隔日 1 次,用水溶解睡前口服,疗程 3 个月^[74]。但总体来讲,与转移因子和脾氨肽相关的高质量随机对照试验(RCT)研究相当有限,需要进一步深入研究。

5.3 免疫调节剂在儿童肺炎中的应用建议 儿童肺炎主要治疗原则是改善通气、控制感染及炎症、对症治疗、防治并发症。免疫调节剂在肺炎的使用已有文献报道。

共识意见 4 社区获得性肺炎重症病例使用静脉用丙种球蛋白、大环内酯类药物及维生素 D 辅助治疗尚无儿童患者高质量 RCT 研究佐证其确切疗效及安全性。

有学者发现流感患者恢复期血浆制备的超免疫 IVIG 可改善重症流感患者的预后^[75]。有中文系统评价纳入 44 项单中心小样本观察性研究,其中 22 项研究共纳入 1807 例患儿,分析提示加用常规剂量 IVIG(每次 400 ~ 600 mg/kg)辅助治疗重症肺炎组疗效优于未加用组。但也有系统评价提示在成人患者中使用恢复期血浆制备的超免疫 IVIG 并不能降低重症流感病死率^[76]。

14 元环和 15 元环大环内酯类药物除了广谱抗菌活性外,还具有不依赖于抗菌作用、非甾体活性的抗炎和免疫调节效应^[77]。使用大环内酯类药物辅助治疗重症流感可能使之受益,但机制及疗效均不明确,不同临床试验方法得出的结论不一致,仍需进一步研究^[78-81]。根据现有证据,大环内酯类药物作为免疫调节剂辅助治疗社区获得性肺炎(CAP)的疗效尚不明确,缺乏儿童高质量 RCT 研究^[82-86]。

有系统评价纳入 7 项 RCT 共 1601 例儿童,发现口服维生素 D 作为 5 岁以下儿童急性肺炎辅助治疗的疗效尚不明确^[87]。所纳入文献的维生素 D 使用剂量不一,对缺氧、呼吸困难等主要临床表现及住院时间、病死率等临床结局无明显影响,且纳入文献证据等级较低。

5.4 免疫调节剂在慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)应用建议 CRS 是鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,病程超过 12 周。CRS 是一种高度异质性疾病,其发病与解剖结构、遗传及环境等多种因素有关^[88]。多种结构细胞、免疫细胞和炎症介质参与 CRS 发病。CRS 的免疫病理学特点可影响疾病的临床表型、治疗反应和预后。临床免疫调节剂能够缓解鼻部炎症疾病症状、减少复发及局部糖皮质激素用量^[89]。

共识意见 5 建议细菌溶解产物可以用于慢性鼻窦炎的预防和辅助治疗。

在一项多中心、安慰剂对照、双盲研究中,使用细菌溶解产物治疗和预防成人 CRS 的疗效被证实^[90]。有两项研究证实细菌溶解产物是儿童鼻窦炎的有效治疗及预防方法,其中一项为纳入 51 例 4 ~ 12 岁儿童的双盲临床试验,结果提示与安慰剂组相比,细菌溶解产物组的鼻塞、流涕和咳嗽症状显著减轻^[91]。另一项为纳入 93 例 4 ~ 12 岁儿童的 RCT,结果提示在儿童慢性鼻窦炎缓解期使用细菌溶解产物具有长期的预防作用,其可有效降低鼻窦炎发作的频率以及改善鼻部症状^[92]。然而由于证据有限,2020 版欧洲鼻-鼻窦炎诊治意见(European Position Paper on Rhino-sinusitis, EPOS)并未明确建议细菌溶解产物用于 CRS 的治疗,指出尚需进行更长时间的大型研究,并进行适当的患者特征分析和疗效评估^[93]。在最新的《免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识(2023,深圳)》^[89]中,细菌溶解产物被推荐用于 CRS 患者的

预防和辅助治疗。

儿童鼻窦炎缓解期使用细菌溶解产物的建议用法为:3岁以上儿童:每日空腹服3.5 mg或7 mg(依据年龄大小而选择),每月连用10 d,连续使用3个月为一疗程。

5.5 免疫调节剂在变应性鼻炎(AR)的应用建议

AR是特应性个体暴露于过敏原(变应原)后主要由免疫球蛋白E(IgE)所介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病。儿童与成人AR发病的免疫病理学机制基本相同,主要是吸入过敏原在鼻腔黏膜局部引发的由IgE介导的I型变态反应。AR发病涉及遗传、免疫调节、炎症介质、环境因素以及营养状况等多因素,目前广泛接受的是AR以Th2细胞反应为主,发生机制呈Th1/Th2/Th17/Treg细胞免疫模式。AR的治疗策略包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育,可概括地形容为“防治结合,四位一体”^[94]。免疫调节剂为AR治疗提供了新的方法。

共识意见6 建议细菌溶解产物用于变应性鼻窦炎的辅助治疗。

两项RCT研究提示细菌溶解产物对缓解变应性鼻炎症状具有显著和持续的疗效,其中一项RCT研究纳入70例5~17岁患儿,另一项RCT研究纳入60例成人中度到重度的常年性AR患者,平均年龄为(33.34±3.21)岁^[95-96]。也有文献报道了维生素D可辅助治疗存在维生素D缺乏的AR。卡介苗多糖核酸推荐用于AR的预防和辅助治疗,但均未用于儿童人群^[89]。

6 展望

随着免疫调节剂在儿科临床的广泛使用,其疗效和安全性的循证证据也正在同步积累之中。当前国内外关于免疫调节剂的研究主要聚焦于成人领域,涉及儿童群体的高质量循证医学证据相对不足。现有证据提示免疫调节剂在儿童反复呼吸道感染及其诱发哮喘发作、肺炎、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎等常见呼吸系统疾病防治中具有积极意义,但在这些疾病的诊疗指南或专家共识中,免疫调节剂均不是一线用药。建议临床实际使用免疫调节剂时需结合患儿及其家长意愿,制定适合患儿个性化需求的治疗方案,或有助于减少疾病的发生和改善结局预后。

免疫调节剂的概念较为宽泛,药物种类繁多,

诸多问题仍需进一步深入细化研究,亟需在儿童人群开展大样本、多中心的RCT研究,明确免疫调节剂在儿童呼吸系统疾病中的作用机制和临床疗效,并提供更为科学的循证医学策略。目前,免疫调节剂在低龄婴幼儿中的应用还缺乏足够的证据支持,而该年龄段又恰恰是急性呼吸道感染、反复呼吸道感染的高发期,需要探讨不同免疫调节剂在不同年龄人群中的具体作用机制、作用位点和通路。多项随机对照研究已在开展,例如口服细菌溶解产物对预防喘息性下呼吸道疾病(oral bacterial extract for the prevention of wheezing lower respiratory tract illness, ORBEX)的研究正在美国开展,这是一项随机、安慰剂对照、多中心研究,该研究观察有哮喘家族史或被诊断为特应性皮炎的高危婴幼儿口服细菌溶解产物连续两年在推迟儿童首次喘息发作中的价值,其结果值得期待。在临床实践层面,应进一步提高儿科医生及基层医务人员对免疫调节剂的认识,加强免疫调节剂的规范使用,或许今后这种规范使用的大样本的临床真实世界研究数据是能佐证其有效性和安全性的,也是能切实转化到临床实践并造福于广大儿童。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(8):991-993.
- [2] Anjum A, Yazid MD, Fauzi DM, et al. Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20):7533.
- [3] Hamilton JA, Cook AD, Tak PP. Anti-colony-stimulating factor therapies for inflammatory and autoimmune diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 16(1):53-70.
- [4] Ramaswamy M, Tummala R, Streicher K, et al. The pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic potential of the interferon pathway in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20):11286.
- [5] Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(10):648-659.
- [6] Siegel JP, Sharon M, Smith PL, et al. The IL-2 receptor beta chain (p70): role in mediating signals for LAK, NK, and proliferative activities [J]. Science, 1987, 238(4823):75-78.
- [7] Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al. Lymphokine-

- activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes[J]. *J Exp Med*, 1982, 155(6):1823-1841.
- [8] Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer[J]. *J Immunol*, 2014, 192(12):5451-5458.
- [9] Laurence A, Tato CM, Davidson TS, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation[J]. *Immunity*, 2007, 26(3):371-381.
- [10] Liao W, Lin JX, Wang L, et al. Modulation of cytokine receptors by IL-2 broadly regulates differentiation into helper T cell lineages[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6):551-559.
- [11] Tao N, Xu X, Ying Y, et al. Thymosin α 1 and its role in viral infectious diseases: the mechanism and clinical application[J]. *Molecules*, 2023, 28(8):3539.
- [12] Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, et al. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(11):2052-2066.
- [13] Szeto MD, Maghfour J, Sivesind TE, et al. Interferon and Toll-Like Receptor 7 response in COVID-19: implications of topical imiquimod for prophylaxis and treatment [J]. *Dermatology*, 2021, 237(6):847-856.
- [14] Carta S, Silvestri M, Rossi GA. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF- κ B cytoplasmic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39:29.
- [15] Puggioni F, Alves-Correia M, Mohamed MF, et al. Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2019, 14:31.
- [16] Gourgiotis D, Papadopoulos NG, Bossios A, et al. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children[J]. *J Asthma*, 2004, 41(3):285-287.
- [17] Sly LM, Lopez M, Nauseef WM, et al. 1 α , 25-Dihydroxy-vitamin D $_3$ -induced monocyte antimycobacterial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38):35482-35493.
- [18] Shin DM, Yuk JM, Lee HM, et al. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signalling[J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(11):1648-1665.
- [19] Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1 α , 25-Dihydroxy-vitamin d $_3$ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells[J]. *J Immunol*, 2001, 167(9):4974-4980.
- [20] Sassi F, Tamone C, D'amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1656.
- [21] Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, et al. Immunomodulatory properties of cimetidine: Its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70:156-166.
- [22] 牟珊珊,任立红. 细菌溶解产物(OM-85)与儿童哮喘的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(12):1476-1479, 1484.
- [23] 王玥,尚世华,白克肃. 必思添治疗小儿反复呼吸道感染的临床观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 28(8):467.
- [24] 方红,金红芳,董永绥,等. 兰菌净对反复呼吸道感染患儿唾液分泌型免疫球蛋白A水平影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(6):455-457.
- [25] Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection[J]. *Clin Immunol*, 2014, 155(2):213-219.
- [26] Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43):17537-17542.
- [27] Kaufmann SH. Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(2):172-181.
- [28] Andersen P, Kaufmann SH. Novel vaccination strategies against tuberculosis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4(6):a018523.
- [29] Liu W, Wang H, Yu J, et al. Structure, chain conformation, and immunomodulatory activity of the polysaccharide purified from *Bacillus Calmette Guerin* formulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 150:149-158.
- [30] Lawrence HS, Borkowsky W. A new basis for the immunoregulatory activities of transfer factor--an arcane dialect in the language of cells[J]. *Cell Immunol*, 1983, 82(1):102-116.
- [31] Wilson GB, Metcalf JF, Fudenberg HH. Treatment of *Mycobacterium fortuitum* pulmonary infection with "transfer factor" (TF): new methodology for evaluating TF potency and predicting clinical response[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1982, 23(2):478-491.
- [32] 化怡纯,王婧. 脾氨肽口服冻干粉在免疫功能失衡患者中的应用进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(6):644-646.
- [33] 梁辰,解建强. 静脉注射丙种球蛋白在小儿感染性疾病中的应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(21):118-119.
- [34] Steel HC, Theron AJ, Cockran R, et al. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:584262.
- [35] Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, et al. Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases[J]. *Infect Immun*, 1994, 62(10):4145-4152.
- [36] Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N, et al. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(1):76-82.
- [37] 中华儿科杂志编辑委员会,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儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [38] O'sullivan BP, James L, Majure JM, et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(2): 354-361.
- [39] Mohammadzadeh I, Darvish S, Qujeq D, et al. Association of serum 25-OH vitamin D with serum IgE and the pediatric asthma severity score in patients with pediatric asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(2): 126-133.
- [40] Litonjua AA, Weiss ST. Vitamin D status through the first 10 years of life: A vital piece of the puzzle in asthma inception[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 459-461.
- [41] Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1): 52-58.
- [42] Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136841.
- [43] Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(3): 198-209.
- [44] 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.
- [45] Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Raus Z, et al. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children- The EOLIA study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(4): 394-401.
- [46] 杨芬, 华丽, 刘海沛, 等. 细菌溶解产物预防支气管哮喘儿童并发呼吸道感染临床疗效观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(2): 158-161.
- [47] Razi CH, Harmancı K, Abacı A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 763-769.
- [48] 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.
- [49] Han RF, Li HY, Wang JW, et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(10): 2151-2155.
- [50] De Boer GM, Żółkiewicz J, Strzelec KP, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(158): 190175.
- [51] 刘镇元, 方海龙, 温春花. 免疫调节剂对反复哮喘患儿的干预效果[J]. *现代医院*, 2016, 16(3): 368-369.
- [52] 陈壮桂, 纪经智, 李鸣, 等. 免疫调节剂对婴幼儿喘息发作预后的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(10): 1612-1613.
- [53] 周长明. 西咪替丁辅助治疗支气管哮喘的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(3): 322-324.
- [54] 李京阳, 包军, 鲍一笑. 细菌溶解产物OM-85BV对儿童哮喘发作及其鼻部症状的疗效研究[J]. *儿科学杂志*, 2017, 23(1): 7-10.
- [55] 陈莉娜, 刘瀚旻. 儿童反复呼吸道感染合理用药[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(3): 202-206.
- [56] 尚云晓, 王雪峰. 中西医结合防治儿童反复呼吸道感染专家共识[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2022, 14(6): 461-467.
- [57] 罗晓帆. 匹多莫德治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(10): 1615-1616.
- [58] 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 Transl Med*, 2019, 17(1): 284.
- [59] 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.
- [60] Cao C, Wang J, Li Y, et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(5): e13981.
- [61] Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review [J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- [62] 马骏捷, 刘国恩, 姚瑶, 等. 细菌溶解产物防治小儿反复呼吸道感染的Meta分析[J]. *中国药物评价*, 2014, 31(5): 284-288.
- [63] 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.
- [64] 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]. *儿科学杂志*, 2014, 20(1): 32-34.
- [65] 郑烨. 细菌溶解产物胶囊辅助小儿反复呼吸道感染的临床疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(1): 82.
- [66] 常玉娜. 细菌溶解产物防治儿童反复呼吸道感染的临床疗效观察[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2016.
- [67] Cardinale F, Lombardi E, Rossi O, et al. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85 [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(10): 1019-1026.
- [68] Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(4): 365-376.

- [69] Del-Rio-Navarro BE, Espinosa RF, Flenady V, et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4: CD004974.
- [70] Marengo R, Ortega-Martell JA, Esposito S. Paediatric recurrent ear, nose and throat infections and complications: can we do more? [J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9(2): 275-290.
- [71] Niu H, Wang R, Jia YT, et al. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 35-45.
- [72] 曾真, 郑金华, 陈大鹏. 匹多莫德治疗儿科呼吸系统反复感染有效性及安全性的系统评价及 Meta 分析 [J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(3): 261-270.
- [73] 郑君英. 转移因子治疗小儿反复呼吸道感染疗效分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(4): 862-863.
- [74] 赵小燕, 张晓燕, 王洁英. 脾氨肽联合维生素 AD 滴剂佐治儿童反复呼吸道感染的疗效及对机体免疫功能的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(10): 1109-1111.
- [75] Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection [J]. *Chest*, 2013, 144(2): 464-473.
- [76] Lim VW, Tudor CL, Leo YS, et al. Passive immune therapy and other immunomodulatory agents for the treatment of severe influenza: Systematic review and meta-analysis [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14(2): 226-236.
- [77] 林江涛, 张永明, 周新, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 546-557.
- [78] Lee N, Wong K, Chan MCW, et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial [J]. *Antiviral Res*, 2017, 144: 48-56.
- [79] Ishii H, Komiya K, Yamagata E, et al. Clarithromycin has limited effects in non-elderly, non-severe patients with seasonal influenza virus A infection [J]. *J Infect*, 2012, 64(3): 343-345.
- [80] Martin-Loeches I, Bermejo-Martin JF, Valles J, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(4): 693-702.
- [81] Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91293.
- [82] Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(3): 371-380.
- [83] Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2): 420-432.
- [84] Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(1): 153-159.
- [85] Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells [J]. *Chest*, 2004, 125(2): 41-51.
- [86] Kovaleva A, Remmelts HH, Rijkers GT, et al. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(3): 530-540.
- [87] Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 1(1): CD011597.
- [88] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2): 81-100.
- [89] 杨贵, 廖芸, 张维天, 等. 免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识 (2023, 深圳) [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(1): 1-14.
- [90] Heintz B, Schlenker WW, Kirsten R, et al. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis—a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1989, 27(11): 530-534.
- [91] Zagar S, Löffler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1988, 50(6): 397-404.
- [92] Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children [J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(6): 523-528.
- [93] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(29): 1-464.
- [94] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组, 小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2022 年, 修订版) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(4): 392-404.
- [95] Janeczko K, Emeryk A, Rachel M, et al. Polyvalent mechanical bacterial lysate administration improves the clinical course of grass pollen-induced allergic rhinitis in children: a randomized controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(1): 453-462.
- [96] Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa [J]. *Rhinology*, 2019, 57(6): 451-459.

(2024-08-14 收稿)