



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.001>

· 综述与讲座 ·

呼吸道菌群干预与抗生素合理使用

雷雨梦 王强

【摘要】 抗生素是呼吸道感染处方用药中使用最频繁的药物,而一些非临床因素,如对患者满意度的顾虑和患者对抗生素的心理需求则与较高的抗生素处方率有关。错误使用或滥用抗生素,特别是用于病毒性和自限性感染时,会加速耐药性细菌的发展,而具耐药性口咽和鼻咽部病原体的持续存在是导致抗生素治疗失败的关键。直接杀死这些具耐药性致病菌并阻止其存续是解决该问题的主要办法。随着人体口咽共生菌研究的日益增多,利用其代谢产物对抗常见顽固性呼吸道致病菌,对解决耐药问题有着巨大潜力。接受口咽共生菌干预治疗的受试者发生呼吸道感染的发病率较低,且呼吸道症状的发病过程较短,症状严重程度较缓和,显著降低需要抗生素治疗的时间,同时,口咽共生菌干预一段时间后,呼吸道感染的发病率极低亦说明其可促进口咽菌群稳态。本文对口咽共生菌与呼吸道感染临床实践及抗生素处方之间联系的现有知识进行回顾,并强调关于口咽共生菌未来研究前景的重要价值。

【关键词】 呼吸道菌群; 干预; 抗生素; 合理使用

【中图分类号】 R459.9

【文献标识码】 A

抗生素治疗导致细菌多样性降低,对人体微生物群产生负面影响;暴露于多类抗生素可能导致微生物群更大的波动,并显著增加幼儿发生过敏性疾病的风险^[1]。为了减少上呼吸道感染期间抗生素的不当使用,成功的卫生健康教育(简称卫教)至关重要,包括针对临床医生的教育,及针对家庭照护者或患者的正确观念植入,旨在提高其知识水平并改变其态度和信念。结合临床观察口咽共生菌与呼吸道病原体抗生素耐药性之间的联系也是一个重要的课题。

一、呼吸道感染的抗生素处方引发了公共卫生挑战

北京儿童医院对急性上呼吸道感染门诊患者鼻咽部致病菌和其抗药性的研究显示,流感嗜血杆菌的携带率为 36.0%,对四环素和磺胺甲恶唑/三甲氧苄啶的耐药性较去年显著增加^[2]。多年后,一项对上海市呼吸道感染患者的研究显示,分离株 27.0% 为氨苄西林抗性的菌株^[3]。能够产生抗生素耐药性的肺炎链球菌亦是全球呼吸道感染发病率和死亡率升高的主要原因。北京儿童医院一项对急性上呼吸道感染门

诊患儿致病菌的研究表明,5 年间对青霉素具耐药性的肺炎球菌比例由 26.0% 上升至 31.5%,对头孢克洛和头孢呋辛耐药的肺炎链球菌比例由 6.0% 上升至 23.0%,对红霉素耐药率为 87% ~ 94%,对四环素和复方新诺明耐药率均大于 80%^[4]。64.3% 的肺炎球菌分离株为多重耐药肺炎链球菌^[5]。在我国进行的其他研究也发现类似结果^[6]。更近期的一项研究对我国 10 家儿童医院进行了肺炎球菌抗药性相关的回顾性分析,在收集的 6 132 个肺炎球菌检体中,克林霉素、红霉素、四环素和三甲氧苄啶/磺胺甲恶唑的耐药率分别为 95.8%、95.2%、93.6% 和 66.7%,而青霉素的耐药率为 86.9%;侵入性肺炎球菌病患者的多重耐药率达 46.1%,高于非侵入性肺炎球菌病患者的 18.3%^[7]。尽管肺炎链球菌对许多抗生素仍然敏感,但研究表明,抗生素治疗后,侵入性肺炎球菌患儿鼻咽部的肺炎链球菌丰度暂时降低,但口腔和鼻腔细菌会在短期内重新填充这一改变的生态位^[8]。一项分别于 2016 年和 2021 年进行的研究调查了病毒性反复呼吸道感染患儿的口咽微生物群的抗生素耐药性,结果显示 5 年中对头孢曲松敏感的葡萄球菌菌株数减少 50.0% 以上,对氯霉素敏感的菌株数减少 28.7%,对氨苄西林敏感的菌株数减少 14.4%,对所有抗生素组敏感的链球菌菌株数减少 3% ~ 4%,仅对氨苄西林敏感的菌株数减少 16%^[9]。

基金项目:武汉亚心总医院科研创新基金重点项目(2022KYCX1-A04)

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学医学院 武汉科技大学感染免疫与肿瘤微环境研究所(雷雨梦、王强);武汉科技大学附属武汉亚心总医院(王强)

通讯作者:王强, E-mail: wangqiang@wust.edu.cn

早期在我国约 70% 的住院患者和 20% 的门诊患者被开具抗生素处方,是 WHO 预期抗生素处方率的两倍,即住院患者和门诊患者的抗生素处方率分别约 30% 和 15%。导致我国早年抗生素滥用的原因包括:(1)患者盲目依赖抗生素;(2)部分医生缺乏正确使用抗生素的意识;(3)药品销售缺乏严格的管理制度。在 2012 年 5 月 8 日,我国发布关于抗生素药物临床应用管理“空前严格”的文件^[10]。抗生素的耐药性也是对全球公共卫生的一个严重威胁。据估计,2018 年全球每 1 000 人每日的抗生素消耗率为 14.3 个日剂量,比 2000 年的 9.8 个增加 46%^[11]。

一项针对我国农村初级保健医院医护人员实施的为期 9 个月的卫教培训计划,包括临床诊疗指南和适当抗生素处方培训、处方审查月会及患者教育。计划实施后培训组抗生素处方率从 82% 降至 40%,对照组则从 75% 降至 70%,可见培训效果显著^[12]。在高收入国家执行此类已验证成功的卫教培训计划亦得到相似结果。鉴于世界各地的医生对抗生素处方行为和治疗上呼吸道感染的顾虑都非常相似,为减少上呼吸道感染期间抗生素的不当使用,以下 2 个环节对于卫教培训是否成功至关重要:一项是针对临床医生的教育,另一项是针对家庭照护者的正确观念植入,旨在提高其知识水平并改变其态度和信念。剩下一个重要问题在于一旦卫教培训计划停止,不当使用抗生素的行为会继续出现,持续执行或再教育有助于维持卫教培训计划的效果。考虑到抗生素耐药性问题和不当使用抗生素处方的医疗成本,此类计划的获益可能远远超过运行其所需的成本。更为重要的是,我们还需进一步的研究来探讨此类计划是否能有效改善我国大型医院中医生的抗生素处方行为^[13]。在一项试验中,研究者制定了卫教培训措施,包括临床指南、抗生素处方审查月会、医患沟通技能培训和给予家庭照护者的教育材料。在培训开始前,抗生素处方率为 84%,在 6 个月的培训结束时降至 37%,但在 18 个月长期随访后回升至 54%,而对照组的抗生素处方率在 3 个时间点分别为 76%、77% 和 75%。维持合理抗生素处方的因素包括医生专业知识和沟通技能的提高及抗生素处方审查会议的执行,而培训效果无法维持可能与缺乏监督相关^[14]。一项对抗生素处方者态度的调查发现,对患者满意度的顾虑及患者对抗生素的心理需求等非临床因素与较高的处方率呈正相关,而重视教育患者的能力与较低的处方率呈正相关,对抗生素不良反应的关注和希望实行循证指南与较低的处方率呈正相关。当比较处方者对抗生素处方率的自我评估时,部分医生对自己相较同行的自评常具有落差,整体来说,低抗生

素处方率的医生自我测评结果更倾向准确,而大部分高抗生素处方率医生自评其抗生素处方率为中等,其中还有 15% 的高抗生素处方率医生自评其抗生素处方率为低水平范畴^[15]。

二、口咽菌群失调可预测呼吸道感染风险

呼吸道感染是全球发病率和死亡率升高的主要原因。我们越来越认识到,黏膜表面微生物菌群与宿主调节系统之间的相互作用是塑造局部和全身免疫的基础。鼻咽空间有一个常驻微生物群,其中宿主-微生物和微生物-微生物相互作用可影响急性和慢性呼吸道感染。常驻气道微生物群可直接(细菌相互作用)或间接(代谢产物)影响病原体毒性,也与气道 T 细胞发育相关。呼吸道病毒感染可改变呼吸系统微生物群,引起上皮损伤和黏液分泌过多,从而增加呼吸系统感染的易感性。抗生素、气道阻塞或吸入颗粒等外部选择压力也会改变呼吸道微生物群^[16]。

急性呼吸道感染是儿童接受抗生素治疗的主要原因。然而,就诊时被开具抗生素的患者更有可能在 1 年内因呼吸道再次感染而复诊^[17]。这与另一项前瞻性队列研究一致,表明急性鼻窦炎既往病史会影响鼻咽微生物群的组成,其特征是特定菌群的相对丰度减少,而多样性减少与更频繁的上呼吸道感染有关^[18]。鼻腔病毒和细菌微生物群也可反映出下呼吸道感染中肺微生物群组成。嗜血杆菌、肺炎链球菌和一些口腔细菌的存在及丰度与疾病密切相关。这些患者对病原体过度生长及向肺部传播的抵抗力降低。此外,在事后比较分析中发现,口腔菌群组成与抗生素处方的决定及住院时长均相关,表明这些菌群的丰度与下呼吸道感染的严重程度相关^[19]。呼吸道合胞病毒感染可能会下调固有免疫反应而更利于细菌复制。抗生素治疗对呼吸道合胞病毒引起的支气管炎来说很常见,其与鼻咽部菌群稳态恢复的可能性降低有关,也与疾病严重程度增加有关^[20]。在我国学龄前儿童中,哮喘、过敏和初次使用抗生素的时间已被确认是反复呼吸道感染的潜在危险因素^[21]。尽管抗生素暴露并未导致上呼吸道菌群总体组成的长期紊乱,但如果患者在 1 个月内接受抗生素治疗,则耐药性发生率显著增加,住院患者尤其应慎重考虑^[22]。此外,据报告单次服用阿莫西林后,定植于健康人体口腔的唾液链球菌显著减少,而对阿莫西林敏感性降低的链球菌比例在第 2 天即显著增加,引起口腔微生态紊乱,并诱导口腔微生物群中耐药菌株的选择^[23]。同样的,呼吸道合胞病毒感染的抗生素治疗清除如链球菌等口咽部共生菌,从而可能诱导气道高反应性,并降低维持多种免疫机制及菌群

稳态的肺部调节 T 细胞^[24]。

我国腺样体肥大儿童机会性病原菌定植的风险因子包括慢性鼻窦炎、扁桃体肥大和腺样体大小;这些机会性病原菌中最常分离出的是流感嗜血杆菌,其次为金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌,这些常见致病菌对青霉素类抗生素及非 β -内酰胺酶抑制剂耐药显著^[25]。此外,高达 68.5% 有呼吸道感染症状的耳鼻喉科患者口腔存在持续的真菌感染^[26]。

在过去的 3 年中,新型冠状病毒(简称新冠病毒)大流行给全球公共卫生带来了多重挑战。有证据表明,口咽后段的微生物组是新冠病毒感染时引起肺炎和慢性肺部感染的关键细菌库;所有新冠病毒感染者在临床诊断后的 24 小时内均出现口咽部菌群失调,并且无论病毒是否清除或使用抗生素与否,基本持续了至少 30 天^[27]。在健康对照组受试者口咽中发现高达 79% 的共生菌无法在感染者和康复者的口咽中检测到^[28]。感染者口咽部的共生菌严重耗竭,而与脓毒症和严重肺部感染高度相关的细菌则对这些耗竭进行了补偿。同时,感染痊愈者的鼻咽微生物群与健康对照者之间亦携带着不同丰度的基因^[29]。受口腔微生物群特征影响的局部免疫应答在病毒感染的早期控制中也很重要^[30]。尽管需要更多证据来确定鼻咽和口咽微生物失衡是呼吸道感染的原因还是结果,但这些参数均可被视为呼吸道感染替代疗法的重要标志物,从而减少抗生素滥用。

三、口咽共生菌干预可预防呼吸道感染

越来越多的学者已认识到人体呼吸道共生微生物群对于保护人类对抗呼吸道感染具有重要价值^[31]。研究证实了生命早期气道微生物群的成熟及生命早期抗生素暴露所导致的后果。在生命早期未曾使用抗生素治疗的儿童中,鼻腔中懒惰狡诈菌(*Dolosigranulum*)随年龄增长而增加,相比之下,在生命早期曾使用抗生素治疗的儿童中,鼻腔中嗜血杆菌随年龄增长而增加。在婴儿出生后两年,鼻腔微生物群逐渐发展为成熟状态并形成特定的菌群组成结构,而婴儿早期的抗生素治疗影响了鼻腔微生物群的正常发展^[32]。栖息于人类鼻咽和口咽黏膜及表皮的共生菌群落在防御呼吸道病原体方面发挥着重要作用。共生细菌通过调节黏膜屏障与宿主的免疫系统交互作用,防止病原体的入侵和定植来保护宿主。另一方面,这些共生菌可通过产生抗菌肽和帮助清除病原体的干扰素直接抑制呼吸道病原体生长,通过促进固有和适应性肺部免疫反应与交叉免疫抗体,以及竞争营养物质和粘附部位来减少病原体的入侵。这种机制为人体共生菌保留了优势,

遏制呼吸道感染^[33]。

定植于口咽和鼻咽的人体共生菌具备作为益生菌的条件。在一项研究中,含口腔链球菌(*Streptococcus oralis*)和共生唾液链球菌(*Streptococcus salivarius*)的鼻喷雾剂被用来预防儿童反复性中耳炎并降低其严重程度^[34]。口腔喷雾剂则被用来预防儿童甲型 β -溶血性链球菌(*GABHS*)的咽扁桃体炎和感染期间抗生素治疗需求^[35]。唾液链球菌可以破坏由病原体形成的生物膜,产生抗菌肽,并有限制致病菌与上皮细胞结合的特性,进一步说明了人体共生菌帮助宿主对抗病原体感染的作用机制^[36]。人体共生菌与致病菌之间竞争的另一个案例中,经鼻接种的内酰胺类奈瑟菌(*Neisseria lactamica*)被用来降低年轻成人的脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)携带率^[37]。这些研究均说明具有益生菌潜力的上呼吸道共生菌可帮助宿主对抗作为其近亲的机会性病原体^[38]。由于耐药性基因传递,病原体不断卷土重来,创新的抗菌策略急需被发展。近 10 年来,抗菌肽作为新的抗菌策略受到广泛关注,因其对抗生素耐药菌的广谱或窄谱抑制能力提供了解决方案。由唾液链球菌株产生的抗菌肽,亦被称作唾液链球菌素(*salivaricin*),几乎只存在于人类口腔中,且已被作为口咽益生菌进行研究^[39]。唾液链球菌素 B(*salivaricin B*)对革兰阳性致病菌的杀菌作用机制是干扰其细胞壁生物合成,同时改变其细胞膜完整性。唾液链球菌素 B 对化脓性链球菌(*S. pyogenes*)具有迅速杀伤力。暴露于唾液链球菌素 B 时,超过 40% 的化脓性链球菌细胞在 30 分钟内被杀死,而超过 90% 的细胞在不到 3 小时内被杀死。唾液链球菌素 B 使化脓性链球菌丧失完整的细胞壁及生成子代细胞能力是不可逆的,并且至今没有化脓性链球菌对唾液链球菌素 B 产生抗性基因的报道^[40]。

使用益生菌制剂来调控人体免疫系统的证据是存在的^[41]。许多研究证实利用口咽益生菌平衡口咽微生态系的特性,可探索预防或治疗中耳炎、咽扁桃体炎、上呼吸道感染和减少抗生素滥用的临床应用^[42]。

一项体外研究测试了人体口咽共生菌对反复中耳炎患儿中耳积液检体所培养的病原菌(包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、卢氏葡萄球菌、奥提性别球菌、奥提性土列氏菌和酵母菌等)进行抗菌试验,发现 48% 的病原菌分离株的生长受到唾液链球菌的抑制,包含其中全部的肺炎链球菌分离株^[43]。口咽益生菌的使用似乎有效地扩大了作为人体口腔共生菌的唾液链球菌数量,且口咽益生菌的定植亦被发现可延伸至鼻咽或腺样体组织^[44]。儿童在进入幼儿园就读的第 1 年

通常容易患季节性呼吸道感染,在给予含有口咽益生菌含片的 6 个月期间,含服益生菌的儿童与对照组相比,链球菌引起的扁桃体咽炎和急性中耳炎的发病率分别显著降低 67% 和 45%^[45]。在另一项对健康幼儿进行为期 3 个月的口咽益生菌干预研究中,口咽益生菌能有效预防扁桃体咽炎、气管炎、鼻炎、咽喉炎和中耳炎的发病,且抗生素治疗的时间显著缩短 67%^[46]。一项研究也发现口咽益生菌对就读幼儿园的儿童是安全的,其不会破坏幼儿唾液和鼻咽的正常微生物群,鼻咽部病原体(莫拉菌)丰度则有降低^[47]。一项研究证实了口咽益生菌对幼儿呼吸道感染疾病的预防效果,在整个 30 天干预期和 90 天随访期间,受试者的急性呼吸道感染病毒感染发病率降低 62.5%,呼吸道感染后并发细菌感染的发病率降低 75.0%,抗生素治疗的需求降低 84.6%,且降低了整个研究期间耳鼻喉科专科的就诊频率^[48]。儿童在 1 年中的两个呼吸道感染高发季度期间预防性使用口咽益生菌干预,急性中耳炎发病率降低 70%,咽扁桃体炎发病率降低 90%,抗生素处方明显减少 88%^[49]。一项于冬季呼吸道感染高发季节期间在武汉进行的针对反复呼吸道感染患儿的前瞻性临床研究,观察到在 30 天的干预期内,含服口咽益生菌使上呼吸道感染的发病率显著减少 56%,病程也相应缩短,并减轻了呼吸道感染症状的严重程度,从而使抗生素治疗的时间显著减少 97%。当评估随着口咽益生菌干预时间推移所产生的保护程度时,发现使用口咽益生菌能在 2 周内起到对呼吸道的有效保护^[50]。这样的结果在另一项针对成人职业健康的前瞻性临床研究中亦得到了佐证,在发生新冠病毒感染疫情的初期,属于高危人群的武汉抗疫一线医护人员预防性服用较高剂量的口咽益生菌 1 个月,呼吸道感染患病率降低 65%,患病天数降低 80%,并极大减少抗生素治疗的需求。同样发现较高剂量的口咽益生菌干预 10 天后,医护人员的呼吸道感染发病率极低,推测口咽益生菌可促进口咽微生物群的稳态^[51]。

高达 80% 的咽喉痛患者是由病毒感染导致,而即使感染源是细菌,在没有抗生素治疗情况下大多数患者病情也会消退。加之治疗咽喉痛的抗生素在药房方便易取,不当的抗生素处方仍常被用于喉咙痛治疗。系统综述研究指出使用抗生素治疗咽喉痛的相关证据微弱且质量不高^[52]。抗生素耐药性基因的延续和进化力量是持续驱动耐药性致病菌生存优势及导致抗生素治疗失败的关键。直接杀死这些耐药性致病菌并阻止基因延续是解决该问题的主要办法^[53]。越来越多关于口咽共生菌及其所产生的抗菌肽在呼吸道感染临床实践中的研究为对抗耐药性致病菌感染的治疗提供

了重要见解;在分子遗传机制方面,口咽共生菌产生的抗菌肽阻止了广谱呼吸道病原体的子代细胞分裂繁殖,从而阻止耐药性基因的延续和进化;在临床实践方面,口咽共生菌的干预减少了抗生素治疗的需要。

四、展望

抗生素滥用已成为全球威胁公众健康的严重社会问题。医疗界应多方面开展面向公众的媒体卫教宣传和针对医生的持续继续教育,以倡导抗生素的合理使用。更多的临床研究应被规划用于观察对大规模人群进行长期口咽共生菌干预是否有助于解决部分抗生素滥用的公共卫生问题。除了对抗呼吸道感染外,口咽共生菌相关课题还可用于观察呼吸道微生态系统和人类免疫应答强度与抗生素使用的风险因素之间的关联,如口咽共生菌干预与生命早期呼吸道微生物群发展,生命早期呼吸道微生物群发展与呼吸道感染的易感性相关,且在成长过程中、哮喘和过敏性疾病的病程发展中均起到关键作用^[54],及口咽共生菌干预与生命后期对慢性阻塞性肺疾病风险因素之间的关联^[55]。除了急性呼吸道感染和进程式发展的慢性呼吸道疾病的临床研究外,口咽共生菌干预的先导性研究也迫切被用于恶性肿瘤的治疗领域,特别是计划接受免疫检查点抑制剂治疗的患者,研究指出肿瘤患者在接受免疫检查点抑制剂治疗前接受抗生素治疗,可能会导致更差的治疗应答和更低的总生存率^[56],口咽共生菌干预对肿瘤患者的安全性和预防治疗前抗生素使用的评估,将有助于发展更好的肿瘤治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Zven SE, Susi A, Mitre E, et al. Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood[J]. JAMA Pediatr, 2020, 174(2): 199-200.
- [2] Hu YY, Yu SJ, Liu G, et al. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae among children in Beijing, China, 1999-2000[J]. Acta Paediatr, 2002, 91(2): 136-140.
- [3] Qin L, Zhou Z, Hu B, et al. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Haemophilus influenzae isolated from community-acquired respiratory tract infection patients in Shanghai City, China[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(4): 508-514.
- [4] Yu S, Yao K, Shen X, et al. Serogroup distribution and antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of Streptococcus pneumoniae among Beijing children with upper respiratory infections (2000-2005)[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(8): 649-655.
- [5] Zhou L, Yu SJ, Gao W, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of 140 pneumococcal isolates from pediatric patients with upper respiratory infections in Beijing, 2010[J]. Vaccine, 2011, 29(44): 7704-7710.
- [6] Huang S, Liu X, Lao W, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae isolates collected at a Chinese hospital from 2011 to 2013[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 312.
- [7] Wang CY, Chen YH, Fang C, et al. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of Streptococcus pneumoniae in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(24): e15942.
- [8] Henares D, Rocafort M, Brotons P, et al. Rapid Increase of Oral Bacteria in Nasopharyngeal Microbiota After Antibiotic Treatment in Children With Invasive Pneumococcal Disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 744727.

- [9] Romanyuk L, Malinowska L, Kravets N, et al. ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF CONDITIONALLY PATHOGENIC OROPHARYNGEAL MICROFLORA IN CHILDREN AFTER VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS[J]. Georgian Med News, 2022, (328-329): 154-157.
- [10] Wang Z, Zhang H, Han J, et al. Deadly Sins of Antibiotic Abuse in China[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2017, 38(6): 758-759.
- [11] Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study[J]. Lancet Planet Health, 2021, 5(12): e893-e904.
- [12] Wei X, Zhang Z, Walley JD, et al. Effect of a training and educational intervention for physicians and caregivers on antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children at primary care facilities in rural China: a cluster-randomised controlled trial[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(12): e1258-e1267.
- [13] Wong GWK. Reducing antibiotic prescriptions for childhood upper respiratory tract infections[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(12): e1170-e1171.
- [14] Wei X, Zhang Z, Hicks JP, et al. Long-term outcomes of an educational intervention to reduce antibiotic prescribing for childhood upper respiratory tract infections in rural China: Follow-up of a cluster-randomised controlled trial[J]. PLoS Med, 2019, 16(2): e1002733.
- [15] Patel A, Pfoh ER, Misra Hebert AD, et al. Attitudes of High Versus Low Antibiotic Prescribers in the Management of Upper Respiratory Tract Infections: a Mixed Methods Study[J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(4): 1182-1188.
- [16] Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections[J]. Cell Microbiol, 2016, 18(5): 652-662.
- [17] Manne M, Deshpande A, Hu B, et al. Provider Variation in Antibiotic Prescribing and Outcomes of Respiratory Tract Infections[J]. South Med J, 2018, 111(4): 235-242.
- [18] Santee CA, Nagalingam NA, Faruqi AA, et al. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis[J]. Microbiome, 2016, 4(1): 34.
- [19] McCauley KE, Demuri K, Lynch K, et al. Moraxella-dominated pediatric nasopharyngeal microbiota associate with upper respiratory infection and sinusitis[J]. PLoS One, 2021, 16(12): e0261179.
- [20] Suárez-Arrabal MC, Mella C, Lopez SM, et al. Nasopharyngeal bacterial burden and antibiotics: Influence on inflammatory markers and disease severity in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. J Infect, 2015, 71(4): 458-469.
- [21] Zhou B, Niu W, Liu F, et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children[J]. Pediatr Res, 2021, 90(1): 223-231.
- [22] Korkmaz H, Çetinkol Y, Korkmaz M, et al. Effect of Antibiotic Exposure on Upper Respiratory Tract Bacterial Flora[J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e934931.
- [23] Khalil D, Hultin M, Rashid MU, et al. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(11): 949. e1-e949. e4.
- [24] Ni K, Li S, Xia Q, et al. Pharyngeal microflora disruption by antibiotics promotes airway hyperresponsiveness after respiratory syncytial virus infection[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41104.
- [25] Zuo L, He L, Huang A, et al. Risk factors and antibiotic sensitivity of aerobic bacteria in Chinese children with adenoid hypertrophy[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 553.
- [26] Dumanov V, Novikova N, Morozov A, et al. Evaluation of the oral microbiota in ENT and dental patients[J]. Archiv EuroMedica, 2020, 10(4): 80-82.
- [27] Paine SK, Rout UK, Bhattacharyya C, et al. Temporal dynamics of oropharyngeal microbiome among SARS-CoV-2 patients reveals continued dysbiosis even after Viral Clearance[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2022, 8(1): 67.
- [28] Hoque MN, Sarkar MMH, Rahman MS, et al. SARS-CoV-2 infection reduces human nasopharyngeal commensal microbiome with inclusion of pathobionts[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 24042.
- [29] Hernández-Terán A, Mejía-Nepomuceno F, Herrera MT, et al. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 21297.
- [30] Soffritti I, D'accolti M, Fabbri C, et al. Oral Microbiome Dysbiosis Is Associated With Symptoms Severity and Local Immune/Inflammatory Response in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 687513.
- [31] 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.
- [32] Raita Y, Toivonen L, Schuez-Havupalo L, et al. Maturation of nasal microbiota and antibiotic exposures during early childhood: a population-based cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(2): 283. e1-e283. e7.
- [33] Khan R, Petersen FC, Shekhar S. Commensal Bacteria: An Emerging Player in Defense Against Respiratory Pathogens[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1203.
- [34] La Mantia I, Varricchio A, Ciprandi G. Bacteriotherapy with Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a nasal spray for preventing recurrent acute otitis media in children: a real-life clinical experience[J]. Int J Gen Med, 2017, 10: 171-175.
- [35] Andaloro C, Santagati M, Stefani S, et al. Bacteriotherapy with Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a oral spray for children with recurrent streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized placebo-controlled clinical study[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(3): 879-887.
- [36] Clark SE. Commensal bacteria in the upper respiratory tract regulate susceptibility to infection[J]. Curr Opin Immunol, 2020, 66: 42-49.
- [37] Deasy AM, Guccione E, Dale AP, et al. Nasal Inoculation of the Commensal Neisseria lactamica Inhibits Carriage of Neisseria meningitidis by Young Adults: A Controlled Human Infection Study[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(10): 1512-1520.
- [38] Soltani S, Hammami R, Cotter PD, et al. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations[J]. FEMS Microbiol Rev, 2021, 45(1): fuaa039.
- [39] Barbour A, Wescombe P, Smith L. Evolution of Lantibiotic Salivarinins: New Weapons to Fight Infectious Diseases[J]. Trends Microbiol, 2020, 28(7): 578-593.
- [40] Barbour A, Tagg J, Abou-Zied OK, et al. New insights into the mode of action of the lantibiotic salivarinin B[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31749.
- [41] Bourdillon AT, Edwards HA. Review of probiotic use in otolaryngology[J]. Am J Otolaryngol, 2021, 42(2): 102883.
- [42] How YH, Yeo SK. Oral probiotic and its delivery carriers to improve oral health: A review[J]. Microbiology (Reading), 2021, 167(8): 1-10.
- [43] Chen TY, Hale JDF, Tagg JR, et al. In vitro Inhibition of Clinical Isolates of Otitis Media Pathogens by the Probiotic Streptococcus salivarius BLIS K12[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2021, 13(3): 734-738.
- [44] Power DA, Burton JP, Chilcott CN, et al. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(12): 1261-1263.
- [45] Di Pierro F, Colombo M, Giuliani MG, et al. Effect of administration of Streptococcus salivarius K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-ton-sillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(21): 4601-4606.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [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] Di Pierro F, Rizzo P, Poggi E, et al. Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-ton-sillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in non-recurrent pediatric subjects[J]. Minerva Pediatr, 2018, 70(3): 240-245.
- [50] Guo H, Xiang X, 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.
- [51] Wang Q, Lin X, Xiang X, 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.
- [52] Essack S, Bell J, Burgoyne DS, et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(6): 829-837.
- [53] Bakkeren E, Diard M, Hardt WD. Evolutionary causes and consequences of bacterial antibiotic persistence[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(9): 479-490.
- [54] Cai Y, Zhao Y, Kang Y, et al. Future Prospect of Oral Microbiota Influencing Allergy/Asthma Development[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 875664.
- [55] De Dios Caballero J, Cantón R, Ponce-Alonso M, et al. The Human Microbiome in Chronic Respiratory Diseases: Current Situation and Future Perspectives[J]. Microorganisms, 2022, 10(4): 810.
- [56] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1774-1778.

(收稿日期: 2022-11-27)

(本文编辑: 余晓曼)