

使用细菌溶解产物：难道是交智商税？

▲首都医科大学附属北京潞河医院药学部主任 成华

一种免疫刺激剂

自 20 世纪 70 年代以来，在欧洲和亚洲地区，细菌溶解产物作为一种免疫刺激剂被用于预防和治疗反复呼吸道感染（RRTI）。细菌溶解产物胶囊包含了流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌、鼻鼻窦克雷伯菌、肺炎双球菌、化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌 8 种细菌冻干溶解物，说明书上的适应证为：可预防呼吸道反复感染，慢性支气管炎急性发作，并作为急性呼吸道感染治疗的辅助治疗。目前确切作用机制尚不完全清楚。说明书上显示为：在动物

试验中可提高动物对实验性感染的抵抗力，对巨噬细胞和 B 淋巴细胞有刺激作用，并可增强呼吸道黏膜的免疫球蛋白分泌。在人体中有增强循环系统中 T 淋巴细胞数量，提高唾液中 IgA 含量等作用。

这种制药方式和作用机制，听起来似乎是按传统灭活疫苗思路生产出来的“疫苗”，然而就目前来说，这种简单粗暴的方法制成的疫苗，大部分是无效的。那么这种兼具疫苗和治疗药物作用的细菌溶解产物实际有没有效果，还是得靠大样本的随机对照双盲试验来验证。



成华 主任

自 2023 年入秋以来，呼吸道疾病一直处于高发状态，儿童呼吸道感染尤其频繁，我国全国多地儿童医院、综合医院儿科门诊迎来就诊高峰。随着呼吸道疾病的增加，病程延长，反复感染等现象逐渐增多，一些家长开始在互联网上“互授治疗经验”。细菌溶解产物胶囊便是其中广受讨论的热点之一，并逐渐成为一些家长心目中提高免疫力、防治感冒的“神药”。细菌溶解产物究竟是何方神圣，真的能预防或者治疗呼吸道感染吗？

事实上，细菌溶解产物胶囊是一种包含 8 种细菌冻干溶解物的药品，从制药方式和作用机制看，似乎是按照传统灭活疫苗的思路生产出来的“疫苗”，现有的研究集中在降低儿童反复呼吸道感染次数上，且循证级别较低。对于产品说明书中提到作为急性呼吸道感染治疗的辅助治疗，相关研究较少，且有一定的皮疹和消化道不良反应的报道。最为关键的是，该药为处方药，切勿自行购买和用药。

遵医嘱 切勿自行盲目用药

根据现有的低级别循证研究，认为细菌溶解产物有一定的预防呼吸道反复感染及慢性支气管炎急性发作，而对呼吸道感染的治疗并未起到主要作用，且在临床使用中存在着不良反应率偏高的问题，大多数是皮疹和轻度胃肠反应。目前临床上作为辅助用药或预防性用药有所使用。

由于儿童免疫系统尚处于发育阶段，感染易反复发作，反复呼吸道感染在儿童中非常常见，并不等于孩子免疫力低下。且绝大多数儿童 RRTI 是由病毒引起的，包括呼吸道合胞病毒、流感病毒、鼻病毒等，常见的细菌病原体主要是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等。先天免疫缺陷的儿童是很少见的，对大部分正常儿童来说，提高免疫能力主要靠接种疫苗来获得针对某种病原体的特异性免疫，而泛福舒所针对的这些致病

菌，很多已有效果非常确切的疫苗可以打，如流感嗜血杆菌疫苗和肺炎球菌疫苗，很多儿童可能已经接种过这些有效的疫苗。

值得注意的是，细菌溶解产物目前尚未通过 FDA 审批，上市几十年的老药为何迟迟不能在美国上市，至今也是一个问题。2019 年 6 月 28 日，欧洲药品管理局（EMA）发布信息，建议批准用于呼吸系统的细菌溶解产物应仅用于预防复发性呼吸道感染，肺炎除外。且目前尚无权威指南推荐细菌溶解产物用于儿童 RRTI 的防治。

细菌溶解产物胶囊为处方药，在儿童 RRTI 的防治方面应严格遵守医嘱，患者及其家长不可自行服用细菌溶解产物。此外，要警惕类似 8 年前的“兰菌净事件”。这一事件提醒我们对类似药物的引入和使用需更为审慎，以确保公众健康和安全。

循证研究少且证据级别低

上市后从 1980 年的第一篇研究论文开始，陆续有 70 多个临床研究，开始以西班牙、德国、法国等欧洲国家为主，近些年我国后来居上，已比欧洲国家更多。

北京儿童医院申昆玲教授团队在《国际免疫药理学》杂志上发表的文章，对细菌溶解产物在小儿 RRTI 的应用进行了系统评价和 Meta 分析。研究结果显示，与对照组相比，细菌溶解产物的使用与呼吸道感染频率的降低呈正相关。细菌溶解产物组在抗生素疗程、感染、发热、咳嗽和喘息的疗效上均表现更为显著。但细菌溶解产物的不良事件（大多数是皮疹和轻度胃肠反应）发生率较高，不影响治疗进程。然而得出这个结论的研究，样本很小，研究方法也存在缺陷，证据质量低。

上海中医药大学药物临床研究中心李禄金教授团队发表在《临床药理学杂志》的文章显示，细菌溶解产物相较安慰剂每月减少呼吸道感染发生率 0.21 次/月。

另一项涵盖 13 项临床试验的系统评价，纳入 2721 例受试者，显示细菌溶解产物能减少感染次数。一项涵盖 959 例患者的 Meta 分析综合评估了 19 项研究，结果显示，在 12 个月内，接受细菌溶解产物治疗的患者经历急性呼吸道感染减少 2.963 倍。

由此可见，上述研究均主要集中在降低儿童反复呼吸道感染次数上，治疗呼吸道反复感染的研究较少。且均为回顾性研究，存在证据水平相对较低的问题。此外，对于哪些患者不能使用该药未有相关研究探讨。



延伸阅读

“兰菌净事件”

兰菌净为意大利一大药厂生产的细菌溶解物，与细菌溶解产物胶囊（泛福舒）同时期引进国内（2000 年前后）；兰菌净获批通过的身份为“治疗性生物制品”，即一般意义上的药品。然而，自 2007 年开始，兰菌净首次被纳入中国疾控中心的儿童预防接种信息管理系统，此后 8 年时间作为二类肺炎疫苗在国内多个地区供家长选择性接种，主要用于预防肺炎。将药物混入疫苗体系存在公共安全风险隐患。对健康儿童使用药物，除违背医学伦理以外，是否会产生副作用或不良反应也引起人们的担忧。

2015 年，原国家卫计委公开表示“兰菌净不是疫苗”，明确指出其不应在预防接种门诊使用。随后，2016 年 1 月，兰菌净因违反 GMP 标准被 CFDA 停止进口。

研究速递

2023 年我国耳念珠菌感染增长 450%

“超级真菌”耳念珠菌在全球快速传播，主要会引起血液感染，致死率高达 60%，已成为人类健康和公共卫生的严重威胁。2022 年世界卫生组织将耳念珠菌列为病原真菌清单的“关键优先级”。复旦大学黄广华 / 上

海市肺科医院褚海青 / 中山大学郭鹏豪团队发表了中国耳念珠菌感染状况相关文章。（Emerg Microbes Infect.1 月 18 日在线版）

研究显示，2018 年至 2023 年 12 月，全国共发现 312 例耳念珠菌感染

或定植病例，每年感染病例为 8~33 例。与 2022 年相比，2023 年病例数增长 450%。辽宁、广东、安徽和江苏等地发生多起聚集性感染事件；患者主要来自 ICU，通常具有严重的基础性疾病。临床和基因组流行病学分析发

现，中国耳念珠菌感染的暴发可能与多次境外输入和院内传播相关。药物敏感性分析发现，98% 以上的国内菌株对临床一线药物氟康唑具有较高的耐受性，少部分临床株（<5%）对两性霉素 B 和卡泊芬净耐药。

一句话新闻

韩国一项超 50 万人的研究显示，与未感染新冠病毒相比，感染过新冠病毒的人患斑秃风险增 82%，患休止期脱发的风险增 6.4 倍，推测新冠病毒可能引发细胞因子风暴，从而导致斑秃等自身免疫性疾病。（JAMA Dermatol.1 月 10 日在线版）

一项在加拿大 14 个三级儿科急诊进行的多中心、前瞻性队列研究显示，2020—2022 年，感染 SARS-CoV-2 的儿童，尽管报告了增加慢性症状，但很少有儿童会发展成新冠后遗症。（JAMA Netw Open. 2023, 6: e2349613）