

双歧杆菌三联活菌辅助治疗小儿百日咳的临床疗效观察



钱敏燕, 金佩丽, 纪小艺, 江素丽, 王朵梅

嘉兴市妇幼保健院儿科 (浙江嘉兴 314000)

【摘要】目的 观察双歧杆菌三联活菌联合阿奇霉素治疗对百日咳患儿的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2022 年 7 月至 2024 年 9 月在嘉兴市妇幼保健院儿科就诊的百日咳患儿临床资料。根据治疗方法分为常规治疗组 (仅使用阿奇霉素) 和联合治疗组 (阿奇霉素联合应用双歧杆菌三联活菌)。观察指标包括临床疗效、血清炎症因子 [白细胞介素-10 (IL-10)、反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、免疫功能 (CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值) 水平及不良反应。**结果** 研究共纳入 103 例患者, 常规治疗组 48 例, 联合治疗组 55 例。治疗 14 d 后, 两组总有效率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与常规治疗组相比, 联合治疗组血清 IL-10、TNF- α 、CRP、CD8⁺ 细胞水平显著低于常规治疗组 ($P<0.05$); CD3⁺T、CD4⁺T 细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值显著高于常规治疗组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 联合应用双歧杆菌三联活菌不影响阿奇霉素治疗小儿百日咳的临床疗效和安全性, 且可通过调节免疫炎症反应发挥协同治疗作用。

【关键词】 百日咳; 双歧杆菌三联活菌; 阿奇霉素; 临床疗效; 肠道菌群; 血清炎症因子; 免疫功能

【中图分类号】 R985

【文献标识码】 A

Clinical observation of bifidobacterium triple viable bacteria as adjunctive therapy for pertussis in children

QIAN Minyan, JIN Peili, JI Xiaoyi, JIANG Suli, WANG Duomei

Department of Pediatrics, Jiaying Maternal and Child Health Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: QIAN Minyan, Email: qmyjxhy@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of combined therapy with bifidobacterium triple viable bacteria and azithromycin in children with pertussis. **Methods** Clinical data of children with pertussis treated at the Department of Pediatrics, Jiaying Maternal and Child Health Hospital from July 2022 to September 2024 were retrospectively analyzed. Patients were divided into the conventional treatment group (azithromycin alone) and the combination treatment group (azithromycin combined with bifidobacterium triple viable bacteria). Observation indicators included clinical efficacy, serum inflammatory factors (IL-10, CRP and TNF- α), immune function levels (CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, and CD4⁺/CD8⁺ T cells ratio), and adverse reactions. **Results** A total of 103 patients were included in the study, with 48 in the conventional treatment group and 55 in the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412116

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2021KY1122)

通信作者: 钱敏燕, 主治医师, Email: qmyjxhy@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

combination treatment group. After 14 d of treatment, there was no statistically significant difference in total effective rate between the two groups ($P>0.05$). Compared with the conventional treatment group, the serum IL-10, TNF- α , CRP and CD8⁺ cell levels of the combination treatment group were significantly lower than those of the conventional treatment group ($P<0.05$); the CD3⁺T, CD4⁺T cell levels and CD4⁺/CD8⁺T cell ratio were significantly higher than those of the conventional treatment group ($P<0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combined application of bifidobacterium triple viable bacteria does not affect the clinical efficacy and safety of azithromycin in treating pediatric pertussis, and exerts a synergistic therapeutic effect through regulating immune inflammatory responses.

【Keywords】 Pertussis; Bifidobacterium triple viable bacteria; Azithromycin; Clinical efficacy; Intestinal flora; Serum inflammatory factor; Immune function

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病，以阵发性痉挛性咳嗽为主要特征，好发于5岁以下尤其是未完成百日咳疫苗接种的婴幼儿^[1]。近年来，尽管疫苗接种率不断提高，但百日咳发病率仍呈上升趋势，且存在病原体耐药性增加、易复发等问题，给临床治疗带来挑战^[2-3]。目前，大环内酯类抗生素是治疗百日咳的首选药物，但单纯使用抗生素治疗可能导致胃肠道反应，还会进一步破坏正常菌群平衡，影响治疗效果^[4]。

百日咳患儿在反复发作的阵发性剧烈咳嗽过程中常伴有呕吐，部分患儿还会出现腹泻等消化道症状，这些临床表现可能与肠道菌群失调有关^[5-6]。同时，抗生素的使用会抑制或杀灭肠道中的正常菌群，造成肠道菌群失调，降低机体免疫力^[7]。益生菌可通过调节肠道菌群、增强黏膜免疫屏障功能、促进免疫细胞分化等机制发挥免疫调节作用^[8]。双歧杆菌三联活菌散含有双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和肠球菌。在百日咳抗生素治疗过程中，这些益生菌通过与致病菌竞争肠道黏附位点和营养物质，维持治疗期间的肠道菌群平衡^[9]；通过维持肠上皮细胞间紧密连接、促进黏液分泌等作用加强肠道屏障功能，可能减轻抗生素对肠道的不良影响^[10]。此外，益生菌可通过影响免疫细胞平衡调节肠道及肠外免疫，有效降低促炎因子水平^[11]。因此，补充双歧杆菌三联活菌有助于维持益生菌稳态，从而通过调节炎症免疫反应发挥协同治疗作用。这些潜在作用可能有利于减轻小儿百日咳患者在抗生素治疗过程中的不适感，提高治疗依从性，但其具体效果目前缺少研究进行临床评估。因此，本研究旨在观察双歧杆菌三联活菌联合阿奇霉素治疗对百日咳患儿的临床疗效，为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2022年7月至2024年9月在嘉兴市妇幼保健院儿科就诊的百日咳患儿临床资料。

纳入标准：（1）参考百日咳诊疗方案（2023年版）^[12]，符合以下条件者纳入本研究：①确诊病例：疑似或临床诊断病例且具备以下任一项：培养出百日咳鲍特菌、百日咳鲍特菌核酸检测阳性、百日咳毒素特异性抗体IgG阳转或恢复期较急性期滴度升高 ≥ 4 倍；②临床诊断病例：疑似病例伴外周血白细胞和淋巴细胞明显高于相应年龄正常范围，或阵发性痉挛性咳嗽持续 ≥ 2 周且与百日咳确诊病例有明确流行病学关联，发病间隔5~21d；③疑似病例：阵发性痉挛性咳嗽病程 ≥ 2 周；婴儿出现反复发作的呼吸暂停、窒息、紫绀和心动过缓症状，或间歇性阵发性咳嗽，伴百日咳流行病学暴露史或确诊病例接触史；（2）年龄3个月~7岁。排除标准：①酸中毒、呼吸衰竭等严重并发症者；②咳嗽变异性哮喘、支气管哮喘等呼吸系统疾病者；③先天性心、肺、支气管发育畸形者；④过敏体质或对研究用药物过敏者；⑤精神疾病、免疫缺陷疾病者；⑥原发性纤毛运动障碍者；⑦排除婴幼儿1年内接种含百日咳成分疫苗或既往感染；⑧近4周内使用过益生菌制剂或抗生素者；⑨依从性差或资料不完整者。本研究方案经嘉兴市妇幼保健院伦理委员会审查通过（伦理审批号：2024-Y-112）。

1.2 方法

纳入的患儿根据是否使用双歧杆菌三联活菌散分为常规治疗组和联合治疗组。常规治疗组仅

给予大环内酯类抗生素（阿奇霉素）治疗，联合治疗组在常规治疗基础上联合口服双歧杆菌三联活菌散治疗。

两组患儿均给予对症支持治疗，包括保持呼吸道通畅、及时清理呼吸道分泌物、必要时给予物理降痰及吸氧、防止剧烈咳嗽、保证充分营养及水电解质平衡。常规治疗组采用阿奇霉素（辉瑞制药有限公司，规格：0.1 g/包，批号：8154755）：< 6 月龄婴儿 10 mg/kg/d，疗程 5 d；≥6 月龄儿童第 1 天 10 mg/kg（最大剂量不超过 500 mg）顿服，第 2~5 天 5 mg/kg/d（最大剂量不超过 250 mg）顿服，疗程 5 d。联合治疗组在对照组治疗基础上联合使用双歧杆菌三联活菌散（上海上药信谊药厂有限公司，规格：1 g/包，批号：22320241107-1）：< 5 岁儿童每次半包，6 岁以上每次 1 包，tid，餐后温开水冲服，疗程为 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效指标

两组患儿在治疗 14 d 后进行临床疗效评估，由固定的专业医师进行评估，使用统一的观察记录表，执行双人核对制度。临床疗效分为治愈（血常规正常，痉挛性咳嗽及肺部听诊异常呼吸音消失）、显效（白细胞正常或略升高，淋巴细胞 > 40%，咳嗽基本消失）、有效 [白细胞 $(5.0\sim 12.0) \times 10^9/L$ ，淋巴细胞 > 40%，症状好转] 和无效（未达上述标准），总有效率 (%) = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血清炎症因子检测

两组患儿治疗前和治疗 14 d 时，采集晨间空腹静脉血 4 mL，以 $1\ 500 \times g$ 离心 10 min，分离获取上层血清样本。取血清样本在 RaiseCyte 流式细胞仪上机，利用人 Th1/Th2/Th17 亚群细胞因子检测试剂盒、多重微球流式免疫荧光发光法检测白细胞介素 -10 (interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平，仪器及所使用试剂盒均购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司。采用 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 测定试剂盒 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司) 乳胶增强免疫散射比浊法测定。

1.3.3 外周血免疫细胞检测

采集两组治疗前和干预 14 d 后清晨空腹静脉血 2 mL，以肝素钠抗凝；将血液样本与 PBS 按

1 : 1 比例稀释，采用淋巴细胞分离液进行密度梯度离心^[13]；离心后，小心吸取中间层单个核细胞，并用 PBS 清洗 2 次；将获得的细胞悬液与荧光标记的 CD3、CD4、CD8 单克隆抗体孵育 30 min，采用 RaiseCyte 流式细胞仪测定 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞，并计算 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值。

1.3.4 安全性评估

收集两组患儿在治疗期间出现的消化不良、腹泻、呕吐及黑便等不良反应情况，统计各类不良反应的发生例数，不良反应发生率 (%) = (出现不良反应例数 / 总例数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表述，组间比较采用 t 检验，同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以 n (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 103 例患者，常规治疗组 48 例，联合治疗组 55 例。治疗前，两组患者年龄、性别、身高等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 1。

2.2 临床疗效比较

联合治疗组和常规治疗组治疗 14 d 后的临床疗效见表 2，两组总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 血清炎症因子比较

治疗前两组患儿血清 IL-10、TNF- α 和 CRP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，两组患儿的炎症因子水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)，且联合治疗组各炎症因子水平显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$)。具体见图 1。

2.4 免疫功能比较

两组患儿治疗前各项免疫指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后较治疗前，上述指标均有显著改善 ($P < 0.05$)。治疗后，联合干预组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞水平显著高于常规治疗组 ($P < 0.05$)，CD8⁺T 细胞水平显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$)，CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值显著高于常规治疗组 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

表1 一般基线资料比较
Table 1. Comparison of baseline data

特征	联合治疗组 (n=55)	常规治疗组 (n=48)	t/χ^2	P
年龄 (月)	48.77 ± 6.22	48.15 ± 7.76	0.443	0.659
性别 [n (%)]			0.056	0.813
男	31 (56.36)	25 (52.08)		
女	24 (43.64)	23 (47.92)		
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	89.75 ± 10.23	90.35 ± 8.15	-0.331	0.741
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	16.63 ± 3.67	16.79 ± 3.05	-0.242	0.810
百日咳疫苗完整接种 [n (%)]	51 (92.72)	46 (95.83)	-	0.683 [*]
病程时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	4.15 ± 1.22	4.37 ± 1.59	-0.779	0.438
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	12.35 ± 3.42	12.68 ± 3.55	-0.475	0.636
中性粒细胞比例 ($\bar{x} \pm s$, %)	65.23 ± 8.45	66.15 ± 8.32	-0.558	0.578
淋巴细胞比例 ($\bar{x} \pm s$, %)	25.76 ± 6.83	24.92 ± 6.95	0.621	0.536
痉挛性咳嗽 [n (%)]	42 (76.36)	35 (72.92)	0.174	0.677
肺部听诊异常呼吸音 [n (%)]	38 (69.09)	34 (70.83)	0.037	0.847

注: ^{*}Fisher确切概率法。

表2 两组患儿临床疗效比较 [n (%)]
Table 2. Comparison of clinical efficacy between two groups of pediatric patients [n (%)]

临床疗效	联合治疗组 (n=55)	常规治疗组 (n=48)	χ^2	P
治愈	22 (40.00)	18 (37.50)		
显效	18 (32.73)	16 (33.33)		
有效	11 (20.00)	9 (18.75)		
无效	4 (7.27)	5 (10.42)		
总有效率	51 (92.73)	43 (89.58)	0.329	0.566

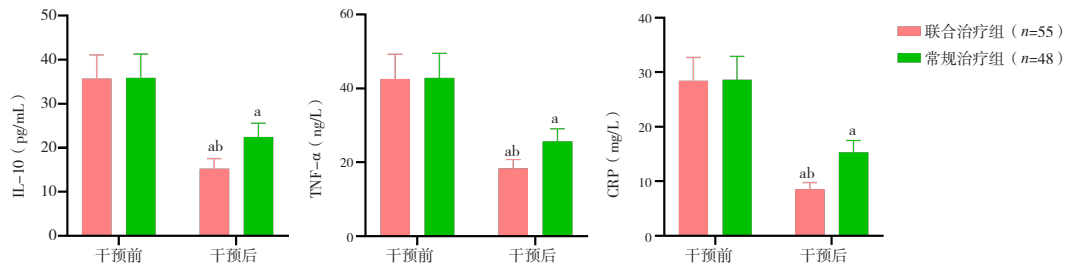


图1 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较

Figure 1. Comparison of inflammatory factor levels between two groups before and after treatment

注: 与同组干预前比较, ^a $P < 0.05$; 与同期常规治疗组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表3 两组患儿治疗前、后的免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of immune function between two groups of children before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	联合治疗组 (n=55)	常规治疗组 (n=48)	t	P
CD3 ⁺ T细胞 (%)				
干预前	56.89 ± 1.48	56.73 ± 1.38	0.582	0.562
干预后	63.52 ± 2.38 ^a	60.21 ± 2.49 ^a	6.914	<0.001
CD4 ⁺ T细胞 (%)				
干预前	39.79 ± 1.51	39.84 ± 1.47	0.173	0.863
干预后	45.58 ± 1.34 ^a	42.55 ± 1.74 ^a	9.847	<0.001
CD8 ⁺ T细胞 (%)				
干预前	27.17 ± 1.50	27.34 ± 0.48	0.755	0.452
干预后	17.15 ± 1.61 ^a	21.58 ± 1.24 ^a	15.669	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺				
干预前	1.02 ± 0.18	1.03 ± 0.29	0.219	0.827
干预后	1.95 ± 0.32 ^a	1.45 ± 0.21 ^a	9.415	<0.001

注: 与同组干预前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.5 安全性评估

联合组患儿共发生不良反应 11 例（消化不良 3 例、腹泻 2 例、呕吐 4 例、黑便 2 例），常规治疗组发生不良反应 9 例（消化不良 2 例、腹泻 2 例、呕吐 3 例、黑便 2 例）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（ $\chi^2=0.025$, $P=0.874$ ）。

3 讨论

百日咳是由百日咳杆菌感染引起的急性呼吸道传染病，临床以阵发性痉挛性咳嗽为主要特征。目前大环内酯类抗生素（如：阿奇霉素）是治疗百日咳的一线用药^[12]。虽然阿奇霉素作为广谱抗生素能有效抑制百日咳鲍特菌，但同时也可能导致肠道菌群失调，进而影响患儿的免疫功能和消化功能^[7, 13]。为了在保证抗生素治疗效果的同时减少其不良影响，本研究探索了联合应用益生菌的临床价值。

研究结果显示，联合治疗组和常规治疗组的总有效率差异无统计学意义。安全性方面，两组患儿各类不良反应的发生率差异无统计学意义。以上结果表明在阿奇霉素治疗基础上添加益生菌制剂既不会影响阿奇霉素治疗的基本疗效，也不会增加不良反应风险，为临床安全应用益生菌提供了重要依据，这一结果与既往研究一致^[14]。

虽然联合治疗组在临床症状缓解和呼吸功能改善方面与单纯抗生素治疗组相比差异无统计学意义，但在降低炎症因子水平具有显著优势。本研究发现，干预后联合治疗组的 IL-10、TNF- α 和 CRP 水平显著低于常规治疗组。这一结果与双歧杆菌的作用机制相符，相关研究表明，双歧杆菌可通过降低炎症细胞因子水平发挥抗炎作用，同时能减少病原体引起的肠道上皮炎症，并通过增加紧密连接蛋白 zonula occludens-1 的表达来修复肠道屏障功能^[10-11]。IL-10 作为重要的抗炎细胞因子，在急性感染早期会代偿性升高以抑制过度的炎症反应。随着治疗后炎症得到控制，IL-10 水平相应下降至正常范围。因此，本研究观察到的 IL-10 水平降低反映的是机体炎症状态的改善，而非 IL-10 具有促炎作用。

本研究结果显示，联合治疗组和常规治疗组治疗后的免疫指标均较治疗前有显著改善，且联合治疗组的改善程度更为显著。具体表现为联合治疗组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞水平和 CD4⁺/

CD8⁺T 细胞比值显著高于常规治疗组，提示 T 淋巴细胞总数和辅助性 T 细胞数量增加和免疫功能的改善，而 CD8⁺T 细胞水平显著低于常规治疗组，反映抑制性 T 细胞数量减少^[15]。研究显示，这种免疫功能的改善可能与益生菌的多重作用机制有关。益生菌可促进肠道相关淋巴组织的发育，刺激树突状细胞和巨噬细胞的活化，从而增强抗原提呈能力^[16]。同时，益生菌能诱导调节性 T 细胞的产生，通过调节 IL-10、TGF- β 等细胞因子的分泌来平衡 Th1/Th2 免疫应答^[17]。另外，益生菌产生的短链脂肪酸等代谢产物可促进肠上皮细胞的修复和增殖，并通过“肠-脑轴”对免疫系统进行调节，最终达到改善免疫功能的目的^[18]。

益生菌对百日咳感染的免疫调节机制作用途径是多层次的。在肠道微生态层面，双歧杆菌三联活菌通过竞争性定植和产生抑菌物质维持菌群平衡^[19]。这种平衡对免疫系统的发育和功能具有基础性作用。在分子水平上，益生菌及其代谢产物可被肠道上皮细胞和免疫细胞表面的模式识别受体识别，从而激活先天免疫应答^[20]。特别是短链脂肪酸在免疫调节中发挥着关键作用，其不仅可直接增强肠上皮屏障功能，还能通过 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）（如：GPCR41、GPCR43）调节免疫细胞功能^[21-22]。

本研究仍存在以下局限性。第一，本研究为单中心回顾性研究，样本量相对较小，在选择偏倚方面，尽管制定了详细的纳入排除标准，但仍难以确保所有患者在治疗方案的执行上完全一致，可能存在依从性差异。信息偏倚方面，临床数据的收集依赖既往病历记录，其完整性和准确性可能受到影响。这些偏倚可能导致研究结果产生一定程度的偏差，未来需要开展多中心、大样本的随机对照研究进一步验证。第二，观察期相对较短。这种设计虽然适合评估短期治疗效果，但对于一些慢性免疫相关的反应，益生菌可能需要更长时间才能发挥其完整的调节作用。因此，无法全面评估益生菌联合治疗对患儿远期预后的影响，特别是在免疫功能维持和疾病复发预防方面的长期效果。第三，在患者筛选过程中，由于回顾性研究固有缺陷，一些重要的潜在影响因素可能未能得到充分控制。例如：患儿既往的肠道菌群状况未能获得完整评估，既往是否使用过其他免疫

调节剂的信息可能存在遗漏, 患儿的饮食习惯和生活方式等因素可能影响治疗效果。第四, 虽然联合干预组在炎症因子和免疫功能显示出优势, 但在临床症状改善方面未体现出明显优势, 这可能与研究中观察指标的选择、评估时间点的设定以及症状评估量表的敏感性有关, 未来研究需要进一步优化评估方案。

综上所述, 联合应用双歧杆菌三联活菌不影响阿奇霉素治疗小儿百日咳的临床疗效和安全性, 同时可有效降低 TNF- α 和 CRP 等促炎因子水平, 通过调节免疫炎症反应发挥协同治疗作用。

参考文献

- 1 李东, 陈致飞, 黄丽芳, 等. 2014—2023 年福建省百日咳流行病学特征及时空聚集性分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2024, 25(11): 1395–1399. [Li D, Chen ZF, Huang LF, et al. Epidemiological characteristics and spatiotemporal clustering analysis of pertussis in Fujian Province, 2014–2023[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2024, 25(11): 1395–1399.] DOI: 10.16506/j.1009-6639.2024.11.009.
- 2 Rudi E, Gaillard E, Bottero D, et al. Mucosal vaccination with outer membrane vesicles derived from *Bordetella pertussis* reduces nasal bacterial colonization after experimental infection[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1506638. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1506638.
- 3 Bura VK, Srivastava R, Chawla AK, et al. Essential programme on immunization in WHO South-East Asia: a five-decade journey of saving millions of lives & ending diseases[J]. *Indian J Med Res*, 2024, 160(3&4): 267–278. DOI: 10.25259/IJMR_1527_2024.
- 4 Mi YM, Deng JK, Zhang T, et al. Expert consensus for pertussis in children: new concepts in diagnosis and treatment[J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(12): 1209–1222. DOI: 10.1007/s12519-024-00848-5.
- 5 刘春霞, 马小龙, 魏云莉, 等. 百日咳患儿血清 PT-IgG、IL-17、IFN- γ 水平及与肠黏膜屏障功能和体液免疫的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(19): 3719–3722, 3735. [Liu CX, Ma XL, Wei YL, et al. Serum PT-IgG, IL-17 and IFN- γ levels in children with pertussis and their relationship with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2024, 24(19): 3719–3722, 3735.] DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.031.
- 6 罗晶晶, 黎耀文, 田晓旭, 等. 283 例儿童百日咳住院病例临床特征及重症百日咳相关危险因素分析 [J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(3): 5–10. [Luo JJ, Li YW, Tian XX, et al. Clinical characteristics and analysis of risk factors related to severe pertussis in 283 hospitalized children with pertussis[J]. *Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases*, 2024, 9(3): 5–10.] DOI: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2024.03.002.
- 7 Szajewska H, Scott KP, de Meij T, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(3): 155–172. DOI: 10.1038/s41575-024-01023-x.
- 8 Yang S, Qiao J, Zhang M, et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: a review[J/OL]. *J Adv Res*, 2024–06–04. DOI: 10.1016/j.jare.2024.06.006.
- 9 Xiao Y, Huang L, Zhao J, et al. The gut core microbial species *bifidobacterium longum*: colonization, mechanisms, and health benefits[J]. *Microbiol Res*, 2025, 290: 127966. DOI: 10.1016/j.micres.2024.127966.
- 10 Chantarangkul C, Phuengmaung P, Leelahavanichkul A, et al. Lipid-lowering and antioxidant properties of probiotic *Bifidobacterium animalis* MSMC83 in rats on a high-fat diet[J]. *Benef Microbes*, 2024, 16(2): 237–252. DOI: 10.1163/18762891-bja00043.
- 11 Wang J, Hou Y, Mu L, et al. Gut microbiota contributes to the intestinal and extraintestinal immune homeostasis by balancing Th17/Treg cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 3): 113570. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113570.
- 12 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 百日咳诊疗方案 (2023 年版) [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2024, 51(1): 1–3. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240117-00012.
- 13 叶文君, 彭恒妃, 肖安琪, 等. 百日咳合并重症肺炎患儿家属育儿挫败感的影响因素 [J]. 护理实践与研究, 2024, 21(11): 1615–1619. [Ye WJ, Peng HF, Xiao AQ. Influencing factors of parents frustration among families of children with pertussis combined with severe pneumonia[J]. *Nursing Practice and Research*, 2024, 21(11): 1615–1619.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2024.11.006.
- 14 曾晶莹. 小剂量红霉素联合益生菌口服治疗早产儿喂养不耐受的效果 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(9): 148–151. [Zeng JY. Effect of low-dose erythromycin combined with oral probiotics in the treatment of feeding intolerance in premature infants[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2024, 14(9): 148–151.] DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.09.34.
- 15 Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 578386. DOI: 10.3389/fimmu.2021.578386.
- 16 Trinh S, Käver L, Schlösser A, et al. Gut-associated lymphatic tissue in food-restricted rats: influence of refeeding and probiotic supplementation[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(6): 1411. DOI: 10.3390/microorganisms11061411.
- 17 陈庆娜, 刘彦洁, 李良霄, 等. 类风湿关节炎合并肺间质疾病患者 Treg/Th17 免疫失衡与肠道菌群变化的关系 [J]. 西部医学, 2024, 36(5): 760–765. [Chen QN, Liu YJ, Li LX, et al. Study on the relationship between Treg/Th17 immune imbalance and intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis complicated with pulmonary interstitial disease[J]. *Medical Journal of West China*, 2024, 36(5): 760–765.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.025.

- 18 Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 37. DOI: [10.1038/s41392-024-01743-1](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1).
- 19 Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71. DOI: [10.1038/s41579-020-0433-9](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9).
- 20 Wang S, Cui J, Jiang S, et al. Early life gut microbiota: consequences for health and opportunities for prevention[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(17): 5793-5817. DOI: [10.1080/10408398.2022.2158451](https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2158451).
- 21 Yu L, Gao F, Li Y, et al. Role of pattern recognition receptors in the development of MASLD and potential therapeutic applications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116724. DOI: [10.1016/j.biopha.2024.116724](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116724).
- 22 Tao Z, Wang Y. The health benefits of dietary short-chain fatty acids in metabolic diseases[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024: 1-14. DOI: [10.1080/10408398.2023.2297811](https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2297811).

收稿日期: 2024 年 12 月 31 日 修回日期: 2025 年 02 月 11 日

本文编辑: 李 阳 桂裕亮