

细菌裂解物治疗变应性鼻炎的研究进展

王曼娴, 郑泉, 杨亮

南京医科大学附属宿迁第一人民医院 耳鼻咽喉科, 江苏 宿迁 223800

摘要: 变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 作为耳鼻咽喉科的常见疾病, 可严重影响患者的工作生活并带来经济负担, 是日益严重的全球公共卫生问题。尽管随着 AR 发病机制研究的深入, 治疗方法不断完善, 但其患病率仍呈上升趋势。寻找新的、经济有效的治疗方法迫在眉睫。根据“卫生学假说”, 病原体接触与变应性疾病发生之间具有高度相关性, 通过病原体接触调节宿主免疫反应成为相关疾病的治疗靶点。细菌裂解物 (bacterial lysates, BLs) 在呼吸道疾病治疗中的应用已有数十年的历史, BLs 是通过裂解呼吸道感染中常见病原体获得的抗原混合物, 具有免疫调节功能, 可降低炎症和恢复 Th1/Th2 平衡。近年来, 越来越多的研究证据表明 BLs 在 AR 的预防和治疗中也有较好的临床效果。本文将对近年来 BLs 在 AR 治疗中的作用机制及临床效果的研究进展进行综述, 以期提高临床工作者对 BLs 在 AR 治疗中的认识。

关键词: 变应性鼻炎; 细菌裂解物; 免疫调节; 2 型炎症; 免疫球蛋白 E

中图分类号: R765.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)01-0141-05

引用格式: 王曼娴, 郑泉, 杨亮. 细菌裂解物治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1):141-145.
WANG Manxian, ZHENG Quan, YANG Liang. Research progress in the treatment of allergic rhinitis with bacterial lysates[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(1):141-145.

Research progress in the treatment of allergic rhinitis with bacterial lysates

WANG Manxian, ZHENG Quan, YANG Liang

Department of Otorhinolaryngology, The Affiliated Suqian First People's Hospital of Nanjing Medical University, Suqian 223800, Jiangsu, China

Abstract: Allergic rhinitis (AR), a common disease in otorhinolaryngology, can seriously affect patients' work and life and impose an economic burden and is increasingly being considered a serious global public health problem. However, despite the growing in-depth study of the pathogenesis of AR and continuous improvement in its treatment methods, its prevalence rate is still rising. Finding a new, economical, and effective treatment is therefore an urgent issue. The hypothesis of hygiene holds that there is a high correlation between pathogen exposure and the prevalence of allergic diseases, and regulating host immune responses through pathogen exposure has therefore become a therapeutic target in the treatment of related diseases. Bacterial lysates (BLs) have been used in the treatment of respiratory diseases for decades. BLs constitute an antigen mixture that is obtained by cracking common pathogens in respiratory infections; it has an immunomodulatory function, can reduce inflammation, and can restore Th1/Th2 balance. In recent years, an increasing amount of research evidence has shown that BLs also have a good clinical effect in AR prevention and treatment. This article will review the research progress of BLs' functional mechanisms and clinical effects in AR treatment in recent years in order to improve clinical workers' understanding of BLs in AR treatment.

Key words: Allergic rhinitis; Bacterial lysates; Immunomodulation; Th2; IgE

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是特应性个体接触变应原后主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻黏膜慢性非感染性炎性疾病, 其主要症状是阵发性喷嚏、水样涕、鼻痒和鼻塞等^[1]。AR 不仅导致患者的生活质量下降、工作和学校表现受损^[2], 还可导致鼻窦感染、中耳炎以及哮喘的发展和恶化。各国多项研究表明, 近年来 AR 的患

病率在急剧上升, 在过去 30 年中, 欧洲国家丹麦成年人的 AR 患病率从 19% 逐渐增加到 32%^[3]。根据一项横断面研究, 2018 年我国武汉市 6~12 岁儿童 AR 的患病率为 28.6%^[4], 较 2005 年中国 6~13 岁儿童 AR 的患病率 9.8%^[5] 明显增高。在我国北方草原地区, 自我报告的花粉性 AR 的患病率达到了 32.4% 的极高值^[6]。2005 年至 2015 年间日本

的 3 项全国性横断面调查研究也显示,日本儿童的 AR 患病率持续增加^[7]。AR 的高患病率给各国人民健康带来了较大的影响,疾病诊治的直接和间接成本也给患者带来了一定的负担,荷兰最近的一项研究表明,AR 患者每年花费在鼻炎治疗上的费用可达 4 827 欧元^[8]。在如此沉重的负担下,寻找新的、经济有效的治疗方法是至关重要的。目前的研究表明免疫反应紊乱与变应性疾病的发生相关,根据 Th1/Th2 失衡以及“卫生假说”,细菌裂解物 (bacterial lysates, BLs) 似乎为防治变应性疾病提供了一种新的有效途径。相关动物和体外研究表明, BLs 能够通过激活先天免疫及恢复 Th1/Th2 的平衡来达到调节免疫作用^[9-10]。近年来,越来越多的临床研究提示 BLs 在治疗 AR 中发挥的作用。因此, BLs 的应用有望开创一种新的 AR 治疗方式。本文就目前最新的研究成果,总结 BLs 在 AR 治疗中的研究进展。

1 AR

1.1 AR 的发病机制

AR 是一种由 IgE 介导的变态反应。当特异性个体吸入带有变应原(如花粉、霉菌、动物毛皮屑、螨虫粪便颗粒及蟑螂残留物等)的空气时,变应原会沉积在鼻腔黏液中,鼻上皮黏膜中的抗原提呈细胞吞噬并处理变应原,随后将处理后的抗原呈递给局部淋巴结中的 CD4⁺T 细胞。变应原刺激的 T 细胞通过 2 型辅助性 T 细胞(Th2 细胞)途径增殖,并释放细胞因子,这些细胞因子致浆细胞产生特异性 IgE 抗体。这些抗体可与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,这个过程被称为“致敏”。

当机体再次接触相同的变应原时,变应原被 IgE 抗体识别,并与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒,释放预先形成的介质,包括组胺和酶,并快速合成其它介质,如白三烯和前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2),这些介质使鼻腔血管扩张及副交感神经兴奋,最终导致血浆从血管中渗漏,黏液分泌增加,进而出现鼻痒、喷嚏及清水样涕等症状,这一过程属于速发相反应。

在速发相反应中释放的组胺等炎性介质在接下来的 4~8 h 内介导了一系列事件,包括诱导上皮细胞等表达或分泌黏附分子、细胞因子等,协助嗜酸粒细胞、Th2 细胞等免疫细胞募集和活化,促使炎性介质(白三烯、PGD2 等)进一步释放,最终持续和加重以 2 型免疫反应为主的炎症反应^[11-12],鼻腔出现明显组织水肿导致鼻塞,这一过程称为迟发相反应。

当机体反复暴露于变应原时,鼻黏膜变得越来越敏感,并且引起症状所需的变应原数量逐渐减少,这一现象即为鼻腔高反应性,这与鼻黏膜腺体周围神经纤维分泌的 P 物质和降钙素基因相关肽明显升高有密切关系。这可能导致鼻黏膜对香烟烟雾和强烈气味等非变应性诱因的敏感性增加。近期研究发现,在 IgE 的产生中 2 型滤泡辅助性 T 细胞和滤泡调节性 T 细胞也起到了重要调控作用,2 型先天性淋巴样细胞参与了 AR 早期 2 型免疫反应的形成^[13-14]。

1.2 AR 的治疗现状

AR 的治疗是一种综合治疗,主要目的是缓解症状,减轻日常生活中的困扰。目前的治疗方法主要有健康宣教、环境控制、药物治疗、免疫治疗及外科手术治疗等。因对 AR 发病的免疫学机制研究越来越深入,近年来 AR 免疫治疗方面的研究也有了新的进展,目前免疫治疗主要分为特异性和非特异性免疫治疗两个方面。特异性免疫治疗根据给药方式不同分为皮下特异性免疫治疗及舌下特异性免疫治疗,目前这些治疗方法大部分疗程较长,并且需要患者较高的依从性,才能取得良好的治疗效果,而大多数患者常因经济和时间限制不能得到很好的治疗。因特异性免疫治疗的局限性,非特异性免疫治疗成为了最近研究的热点,非特异性免疫治疗目前主要包括靶向生物制剂、微生物及其产物(益生菌、BLs)、维生素 D 等,其中 BLs 在治疗 AR 上的应用近几年来越来越受到关注。

2 BLs

2.1 BLs 的制备

BLs 是由物理分离或化学酶解等方式获得的灭活细菌提取物组成。通常选择导致呼吸道炎症的几种常见细菌,包括金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、绿色链球菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、大肠克雷伯菌、流感嗜血杆菌、肺炎双球菌和卡他奈瑟氏菌等^[15-16]。BLs 可根据灭活方式分为多价化学细菌裂解物 (polyvalent chemical bacterial lysate, PCBL) 和多价机械细菌裂解物 (polyvalent mechanical bacterial lysate, PMBL) 两种类型。

2.2 细菌裂解物的作用机制

BLs 免疫作用机制的大部分证据来自动物及体外研究。BLs 的作用机制是基于病原体引起的先天性免疫反应, BLs 会刺激位于黏膜上的淋巴组织^[17],随后通过 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 激活树突状细胞 (dendritic cells, DCs), DCs 是先天性和适应性免疫反应的桥梁^[9, 18-20]。DCs 的

成熟导致相关促炎细胞因子被释放,实现效应细胞动员^[21-23]。BLs 的免疫调节作用不仅影响细胞免疫,还影响体液免疫^[24],它们能促进抗病毒细胞因子的产生,刺激巨噬细胞和 NK 细胞的激活,减少嗜酸性粒细胞水平^[25-26],促进 CD4+T 淋巴细胞分化为 Th1 和 Treg 亚型的同时,还能激活 B 细胞分泌 IgA 和 IgG,通过增加 IgA 和 IgG,提高 Th1 特异性细胞因子干扰素- γ 的水平,并降低 Th2 特异性细胞因子 IL-4 来激活免疫防御反应,实现 Th2 相关的免疫应答减弱,恢复 Th1/Th2 平衡^[27-30]。

2.3 细菌裂解物的临床应用

目前临床及研究中常见的 PCBL 有 OM-85(泛福舒),OM-85 有两种剂型,分别为成人 7.0 mg 胶囊和儿童 3.5 mg 胶囊,空腹口服药物,药物在肠道内吸收,激活先天性和适应性免疫,增强呼吸道黏膜免疫功能,增强抗感染能力。PMBL 常见的有 Ismigen(免疫刺激疫苗),片剂,空腹时舌下含服,经过口腔黏膜吸收产生作用。目前这些药物多用于预防儿童和成人的呼吸道感染,减少哮喘的反复发作,治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的急性加重^[22,24],并且取得了良好的治疗效果。

3 BLs 在 AR 中的应用

在 20 世纪 50 年代,BLs 就已经被用于减少呼吸道反复发生感染的风险,在其后的研究中,它们被证实可以缩短呼吸道感染的持续时间,并减少抗生素的使用频率^[16,31-35]。因“同一气道,同一疾病”(one airway, one disease)这一观念被大家所认可,我们将 BLs 应用到了 AR 的治疗研究中。Koatz 等^[36]在 2009 年至 2010 年间进行了相关研究,这是一项开放式、前瞻性、贯序的研究,此次研究中共纳入了 84 例在前一年中连续出现 ≥ 3 次呼吸道感染的患者,其中 AR 患者 29 例,哮喘 28 例,COPD 27 例。2009 年,患者仅接受标准的治疗方式,2010 年患者连续 3 个月额外口服 PCBL(OM-85),每月 10d,并随访 6 个月。研究结果显示 OM-85 可以有效减少呼吸道感染的次数,从而改善复发性呼吸道感染患者的 AR 的临床病程。通过检测血清 IgA 和分泌性(唾液样本) IgA 水平,显示血清和分泌性 IgA 的浓度均增加。这提示 OM-85 减少呼吸道感染复发可能与分泌性 IgA 水平的增加有关,有研究显示分泌性 IgA 缺乏常与过敏及各种特异性疾病相关^[37],表明 OM-85 在黏膜中诱导了局部免疫反应,从而降低了在呼吸道变应性疾病背景下的病毒和细

菌感染的风险。2019 年 Meng 等^[10]发表的一项研究,除了评估口服 OM-85 治疗 AR 的疗效外,还研究了 OM-85 对选定的免疫学参数(鼻灌洗液中 IL-4、IL-13 和干扰素- γ 的水平及鼻涂片中嗜酸性粒细胞的数量)的影响。研究表明应用 OM-85 可有效缓解患者鼻痒、鼻漏等鼻部症状,减少抗过敏药物的使用,降低患者鼻灌洗液中 IL-4 和 IL-13 水平,增加干扰素- γ 水平,减少鼻拭子中的嗜酸性粒细胞数量。这提示 OM-85 可以通过恢复和维持正常的 Th1/Th2 细胞因子平衡来改善整体黏膜免疫,达到治疗 AR 的目的。

2007 年 Banche 等^[38]发表了一项研究,他们将 PMBL(Ismigen)应用到 AR 的治疗中,他们选择了 41 例季节性 AR(seasonal allergic rhinitis, SAR)和常年性 AR(perennial allergic rhinitis, PAR)患者,并将其随机分配到 PMBL 组(26 例)和安慰剂组(15 例),同时他们在治疗前和治疗 3 个月后对 PMBL 组的 26 例患者进行抽血取样,用来评估血浆 IgE 水平和参与过敏反应的细胞因子 IL-4、干扰素- γ 水平。研究结果显示在服用 Ismigen 的 PMBL 组中,16 例患者(61.5%)的 AR 症状严重程度有明显改善,14 例患者(53.8%)鼻塞和鼻漏减少,13 例(50%)眼部症状减少,10 例(38.5%)哮喘控制得到改善。PMBL 组患者通过 2-3 周治疗,上述症状就有了明显改善,并持续随访 3 个月。而在安慰剂组中,只有 1 例患者(6.6%)的过敏症状有部分改善,其余患者的症状没有变化(40%)或出现加重(53.4%)。PMBL 组患者的抽血结果显示血清 IL-4 表达降低,血清 IgE 水平及干扰素- γ 水平没有显著变化。从研究结果中,我们可以看出应用 PMBL(Ismigen)治疗 AR 患者,可显著改善 AR 的临床病程。这可能与 PMBL 降低了 IL-4 细胞因子的表达,潜在减弱了 Th2 淋巴细胞反应,使 Th1/Th2 恢复平衡有关。2019 年 Janeczek 等^[39]也发表了一项关于 PMBL 的研究,研究显示在草花粉季节时,在标准 AR 的治疗中增加 PMBL(Ismigen)治疗,可有效改善儿童 SAR 的临床病程,并在进一步的研究中得到了相同结论^[29,40-43],应用 PMBL 可以改善对草花粉过敏的儿童 SAR 的临床病程,并且这可能与 Th2 淋巴细胞反应减弱相关。在过去的几十年里,这些研究都表明了 BLs 在儿童及成人 AR 的治疗中起到了重要作用^[10,29,36,38-43]。

4 展望

在目前的临床工作中,BLs 在反复性呼吸道感

染、哮喘等疾病中的应用比较常见,且疗效已得到大家的肯定。近几年,BLs 逐渐开始在 AR 治疗中推广使用,并在临床应用及研究中取得了良好的反馈,显示出在 AR 治疗中的巨大潜力。研究显示通过联合应用 BLs,可有效改善患者的 AR 临床症状,并减少其它药物的使用频率。但是,目前关于 BLs 在 AR 治疗的研究数量较少,其作用机制也有待进一步完善。同时由于 BLs 具有不同类型和给药方式,根据目前已有的研究,我们尚不能确定哪种类型的 BLs 对治疗 AR 更有效,以及不同的给药方式、给药时间对 BLs 在 AR 治疗中效果的影响。BLs 如何与常规 AR 药物联合使用以获得最佳疗效也并不清楚。因此,我们仍然需要进行高质量、大样本量的研究来完善相关空缺,以提供可靠的证据及信息来进一步阐明 BLs 对治疗 AR 是有益的和明确机制,以期研发安全、副作用小、简便的新疗法,从而使 AR 患者获得最大益处。

参考文献:

- [1] 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(2): 106-129. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828
- [2] 倪璟滋, 王文锦. 变应性鼻炎健康相关生活质量研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3) 110-115, 122. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2021.165
NI Jingzi, WAN Wenjin. Research progress on health-related quality of life in allergic rhinitis[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3) 110-115, 122. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2021.165
- [3] Biering LMK, Tea S, Allan L. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults [J]. *Allergy*, 2020, 75(3): 660-668. doi:10.1111/all.14046.
- [4] Tong H, Gao L, Deng YQ, et al. Prevalence of allergic rhinitis and associated risk factors in 6 to 12 years school-children from Wuhan in central China: a cross-sectional study[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(5): 632-641. doi:10.1177/1945892420920499
- [5] Li F, Zhou YC, Li SH, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: a multicenter study[J]. *BMC Public Health*, 2011, 11: 437. doi:10.1186/1471-2458-11-437
- [6] Ma TT, Wang XD, Zhuang Y, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in adults and children living in different grassland regions of Inner Mongolia[J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 234-239. doi:10.1111/all.13941
- [7] Sasaki M, Morikawa E, Yoshida K, et al. The change in the prevalence of wheeze, eczema and rhino-conjunctivitis among Japanese children: findings from 3 nationwide cross-sectional surveys between 2005 and 2015[J]. *Allergy*, 2019, 74(8): 1572-1575. doi:10.1111/all.13773
- [8] Avdeeva KS, Reitsma S, Fokkens WJ. Direct and indirect costs of allergic and non-allergic rhinitis in the Netherlands[J]. *Allergy*, 2020, 75(11): 2993-2996. doi:10.1111/all.14457
- [9] Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. Non-specific 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. doi:10.1097/ACI.0000000000000433
- [10] 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. doi:10.4193/Rhin19.161
- [11] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(3): 331-345. doi:10.1016/j.alit.2020.04.001
- [12] Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: a review of present indications and off-label uses [J]. *J Invest Allergol Clin*, 2022, 32(2): 97-115. doi:10.18176/jiaci.0682
- [13] Gonzalez-Figueroa P, Roco JA, Papa I, et al. Follicular regulatory T cells produce neuritin to regulate B cells [J]. *Cell*, 2021, 184(7): 1775-1789. e19. doi:10.1016/j.cell.2021.02.027
- [14] Golebski K, Layhadi JA, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response[J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 291-307. e7. doi:10.1016/j.immuni.2020.12.013
- [15] Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations[J]. *Allergy*, 2018, 73(1): 50-63. doi:10.1111/all.13257
- [16] Yin J, Xu BP, Zeng XT, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 198-209. doi:10.1016/j.intimp.2017.10.032
- [17] Ferrara F, Rial A, Suárez N, et al. Polyvalent bacterial lysate protects against pneumonia independently of neutrophils, IL-17A or caspase-1 activation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 562244. doi:10.3389/fimmu.2021.562244
- [18] Parola C, Salogni L, Vaira X, et al. Selective activation

- of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e82867. doi:10.1371/journal.pone.0082867
- [19] Luan H, Zhang Q, Wang L, et al. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells[J]. *J Interf Cytokine Res*, 2014, 34(7): 526-536. doi:10.1089/jir.2013.0077
- [20] Sun Yuting, Zhou Liyu, Chen Weikai, et al. Immune metabolism: a bridge of dendritic cells function[J]. *Int Rev Immunol*, 2022, 41(3): 313-325. doi: 10.1080/08830185.2021.1897124
- [21] Suárez N, Ferrara F, Rial A, et al. Bacterial lysates as immunotherapies for respiratory infections: methods of preparation[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 545. doi:10.3389/fbioe.2020.00545
- [22] Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(5): 364-369. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008
- [23] Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders[J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(147): 170133. doi:10.1183/16000617.0133-2017
- [24] de Boer GM, Źólkiewicz 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. doi:10.1183/16000617.0175-2019
- [25] Lu YM, Li YQ, Xu LY, 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. doi:10.1159/000377683
- [26] Liu CT, Huang R, Yao RJ, et al. The immunotherapeutic role of bacterial lysates in a mouse model of asthma [J]. *Lung*, 2017, 195(5): 563-569. doi: 10.1007/s00408-017-0003-8
- [27] Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A, Roliński J, et al. Impact of polyvalent mechanical bacterial lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1): 10. doi:10.1186/s13223-020-00503-4
- [28] Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-9. doi:10.1038/srep43844
- [29] Janeczek 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): 453-62. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.025
- [30] 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. doi: 10.1080/17476348.2020.1793673
- [31] Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections[J]. *Otolaryngol Pol*, 2018, 72(5): 1-8. doi:10.5604/01.3001.0012.7216
- [32] Cao CQ, Wang JH, Li YN, 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. doi:10.1111/ijcp.13981
- [33] Esposito S, Cassano M, Cutrera R, et al. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: a Delphi study [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(6): 2106720. doi: 10.1080/21645515.2022.2106720
- [34] Cantarutti A, Barbieri E, Scamarcia A, et al. Use of the bacterial lysate OM-85 in the paediatric population in Italy: a retrospective cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13): 6871. doi:10.3390/ijerph18136871
- [35] 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. doi:10.1186/s12967-019-2040-y
- [36] Koatz AM, Coe NA, Cicerón A, et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections [J]. *Lung*, 2016, 194(4): 687-697. doi:10.1007/s00408-016-9880-5
- [37] Cinicola BL, Brindisi G, Capponi M, et al. The allergic phenotype of children and adolescents with selective IgA deficiency: a longitudinal monocentric study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5705. doi:10.3390/jcm11195705
- [38] Banche G, Allizond V, Mandras N, et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(1): 129-138. doi:10.1177/039463200702000115