

儿童扁桃体微生物群与免疫调节及疾病关联

乐冰艳, 邹剑, 雷蕾, 文巧, 钱应雪

四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610400

摘要: 扁桃体微生物群作为儿童上呼吸道免疫防御的核心组成部分, 其动态平衡与多样性对儿童健康具有重要意义, 对其组成与功能的深入解析不可或缺。传统培养技术虽能鉴定部分病原菌, 但受限于可培养微生物范围, 而基于高通量 16S rRNA 基因测序技术则突破局限, 为全面解析微生物群提供了新视角。本文综述了儿童扁桃体微生物群的检测技术、核心菌群特征、遗传与环境等影响因素、菌群失调与疾病的因果关系, 以及基于菌群调控的临床干预策略。旨在为儿童扁桃体疾病的精准诊疗和健康管理提供理论依据, 为深入解析菌群与宿主免疫互作机制提供方向。

关键词: 扁桃体微生物群; 儿童免疫; 菌群失调; 16S rRNA 测序; 呼吸道感染

中图分类号: R766.18; R37; R725.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)04-0193-08

引用格式: 乐冰艳, 邹剑, 雷蕾, 等. 儿童扁桃体微生物群与免疫调节及疾病关联[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(4): 193-200. YUE Bingyan, ZOU Jian, LEI Lei, et al. Tonsillar microbiota of children, immune regulation and diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(4): 193-200.

Tonsillar microbiota of children, immune regulation and diseases

YUE Bingyan, ZOU Jian, LEI Lei, WEN Qiao, QIAN Yingxue

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610400, Sichuan, China

Abstract: The dynamic balance and diversity of the tonsillar microbiota constitute a core component of the upper respiratory immune defense system in children. Therefore, in-depth analysis of the composition and functions of the tonsillar microbiota is imperative for maintaining optimal pediatric health. Traditional culture techniques can detect a limited range of pathogenic bacteria, but are inherently restricted by the spectrum of culturable microorganisms. In contrast, 16S rRNA gene sequencing has the potential to overcome these limitations, offering a novel and comprehensive perspective for profiling the microbiota. This article systematically reviews the current advances in detection technologies, characteristics of core microbial communities, genetic and environmental influencing factors, causal relationships between microbiota dysbiosis and disease, and clinical intervention strategies based on microbiota modulation in pediatric tonsils. This review aims to provide a theoretical basis for the precision diagnosis, treatment, and health management of pediatric tonsillar diseases, and to guide future research into the interaction mechanisms between the tonsillar microbiota and host immunity.

Key words: Tonsillar microbiota; Pediatric immunity; Microbial dysbiosis; 16S rRNA sequencing; Respiratory tract infections

扁桃体作为人体免疫系统的重要组成部分, 尤其在儿童时期发挥着至关重要的防御作用^[1]。儿童扁桃体肥大和复发性扁桃体炎是儿科耳鼻咽喉科的常见疾病, 常导致上气道阻塞、睡眠呼吸障碍等并发症, 影响儿童健康生活^[2]。近年来, 随着微生物组学技术的发展, 扁桃体菌群的研究逐渐受到关注。研究表明, 扁桃体菌群在儿童健康和疾病中发挥着重要作用, 其失调与急性扁桃体炎、急性中耳炎、支气管哮喘等多种疾病密切相关^[3]。以往对扁桃体

菌群多样性的分析主要依赖于培养技术, 但这种方法无法提供完整的微生物多样性评估^[4]。基于 16S rRNA 基因测序的高通量测序技术被广泛应用于扁桃体菌群的研究, 使临床能够更深入地了解扁桃体菌群的组成和功能。该技术不仅揭示了扁桃体菌群与儿童疾病之间的关系, 还为临床诊断和治疗提供了新的思路^[5]。本综述旨在总结儿童扁桃体菌群的研究进展, 包括菌群的检测技术、组成特点、影响因素、与疾病的关系以及临床应用前景等, 以期为相

关领域的研究和临床实践提供参考。

1 扁桃体微生物群的检测技术与特征

1.1 检测方法的演进与比较

儿童扁桃体菌群的检测主要包括样本采集、病原微生物培养和高通量测序技术^[6]。样本采集通常采用口咽拭子法,用无菌采样拭子迅速擦拭患儿咽后壁及双侧咽弓,然后将拭子放入无菌冻存管中保存^[7]。值得注意的是,采样深度(如仅取表面菌群或者深入隐窝)可能影响菌群组成的准确性,已有多项研究表明不同采样深度微生物组成存在显著差异^[8]。病原微生物培养是初期检测扁桃体菌群的常规方法,也是诊断链球菌感染的“金标准”^[9]。Stivala 等^[10]研究表明该方法可在特定的环境条件下培养、观察细菌,并通过细菌形态特征、生化反应等信息,对细菌进行初步鉴定,但其存在一定局限,仅能检测可培养微生物(如链球菌、葡萄球菌等),无法识别难培养菌及苛氧菌(如厌氧菌群、部分革兰阴性杆菌)及真菌、病毒等,难以反映真实定植菌群。高通量测序技术的发展突破了微生物研究的瓶颈,能够更全面分析菌群的多样性、组成和结构^[11-12]。高通量测序技术的核心优势在于不依赖培养条件,能检测传统培养技术无法检测到的微生物,能够同时分析多个基因区域或整个基因组,揭示物种多样性、丰富度和微小变异,并且能检测未知物种和复杂物种,进而能提供更为全面的微生物群落信息^[13]。近年来,高通量测序技术已揭示扁桃体菌群与多种儿童疾病的密切联系,通过揭示扁桃体菌群的多样性、致病菌富集特征及代谢通路差异,为社区获得性肺炎、哮喘、中耳炎、鼻窦炎、过敏性鼻炎及炎症性肠病等儿童疾病提供了精准诊断标志物(如特定菌属丰度、多样性指数)和机制研究方向^[14-17]。尽管部分疾病的研究仍处于早期阶段,但测序技术已显著提升了对菌群-疾病关联的理解深度,未来需进一步结合多组学数据和临床干预研究,推动其在儿童精准医疗中的应用。

1.2 扁桃体微生物群的动态特征与疾病关联

扁桃体微生物群由于占据上呼吸道免疫前沿位置、具有样本采集的无创便捷性及与疾病关联直接性,在扁桃体炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、免疫性疾病等快速诊断评估中具有显著优势。婴幼儿期扁桃体菌群构成相对简单,主要由条件致病菌如链球菌和葡萄球菌等构成,而随着年龄增长,菌群的多样性逐渐增加,条件致病菌的占比也逐渐上升,这种动态平衡性使得菌群能够在正常情况下与宿主免疫系统保

持协调,共同维护机体健康^[18-20]。不仅如此,扁桃体微生物群在不同地区、年龄、性别及饮食习惯的人群中同样呈现显著特异性,这些差异构成了微生物群的特征性分布。例如,不同地区人群的扁桃体优势菌属及耐药基因谱存在显著差异,男性女性菌群多样性差异,高纤维饮食与厚壁菌门、拟杆菌门丰度呈正相关等^[18,21]。然而,当外界刺激或宿主免疫力下降时,这种平衡可能被打破,导致菌群失调,进而引发感染或免疫反应,因此,扁桃体菌群的多样性和动态平衡性是其维持宿主健康的重要特征^[22]。宋晓蕊等^[23]认为在疾病状态下,如扁桃体炎、阻塞性睡眠呼吸暂停等,扁桃体菌群的组成会发生显著变化,如在扁桃体炎中,某些特定的致病菌如化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌等可能会在菌群中占据主导地位,导致菌群失调。此外,疾病状态下的扁桃体菌群多样性通常会降低,菌群结构也会发生改变^[24]。有研究发现扁桃体肥大与正常扁桃体之间扁桃体部位的厚壁菌门和变形菌的丰度存在显著差异,并且发现健康扁桃体中毛球菌属丰度高于扁桃体肥大,但物种多样性无明显差异^[25]。Xu 等^[26]研究表明,在扁桃体肥大患儿中,平均 $SpO_2 \leq 97\%$ 儿童伴有扁桃体表面的微生物 α 多样性减少。也有研究表明,伴有慢性扁桃体炎的扁桃体肥大的患儿中酸杆菌属丰度与平均 SpO_2 呈正相关,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者与正常扁桃体组之间的差异途径涉及甘油磷脂和氨基酸代谢。由此可见,扁桃体微生物与多因素关系密切,扁桃体疾病与菌群稳定性相关^[27]。Prates 等^[28]研究则发现卡他莫拉菌与扁桃体肥大相关,而流感嗜血杆菌可以通过卡他莫拉菌介导来保护流感嗜血杆菌免于死亡。因此,掌握扁桃体菌群特征,明确扁桃体菌群失衡因素及其影响,对疾病诊断、预防相关疾病具有重要意义。

2 扁桃体微生物群的影响因素与儿童健康的关联

2.1 遗传背景影响菌群定植

遗传因素对扁桃体菌群定植的影响可能通过多维度实现。父母的扁桃体菌群构成特征可能遗传给子女,导致儿童在出生时就具有特定扁桃体菌群构成,患慢性扁桃体炎父母的儿童可能更容易感染病原体^[29-30]。这种遗传易感性可能与基因对免疫系统的调控有关。免疫基因多态性可能起到关键作用,CLDN1 变异导致扁桃体隐窝上皮黏膜屏障缺陷^[31]、增加了病原体易位风险,引发慢性扁桃体炎,而 DEFBI 多态性能够减少抗菌肽分泌,促进金黄色

葡萄球菌等耐药菌增殖^[32]。此外,HLA 复合体能够通过抗原提呈调控免疫应答,与复发性扁桃体炎密切相关^[33];HLA-DQ2/DQ8 等位基因因与共生菌抗原交叉反应增加自身免疫风险^[34]。不仅如此,孕期吸烟等环境因素通过 DNA 甲基化改变胎儿扁桃体菌群定植,如 TLR4 甲基化致变形菌门升高^[35],破坏菌群平衡,推动炎症慢性化。这些机制表明遗传背景能够通过调控菌群-免疫互作影响扁桃体炎发生。

2.2 环境与生活方式改变菌群结构

环境因素对扁桃体菌群的构成同样具有显著影响,生活环境、饮食习惯、卫生条件等都可能影响儿童扁桃体菌群构成^[36]。例如,生活在潮湿寒冷的环境中、睡眠不足、缺乏运动等均可能影响扁桃体菌群的平衡,增加儿童感染链球菌等病原体的感染风险^[37-39]。其机制可能与潮湿环境促进真菌(如念珠菌)增殖有关,真菌过度生长会破坏扁桃体黏膜的免疫平衡,为链球菌等细菌的感染创造条件。睡眠不足则通过抑制免疫因子(如 TLR4、IL-1 β)的表达,削弱扁桃体对病原体的识别能力,导致变形菌门等条件致病菌定植增加。周思平等^[40]研究表明,经常食用辛辣、刺激性食物,可能通过破坏口腔黏膜屏障,减少抗菌肽(如 β -防御素)分泌,使扁桃体菌群中厚壁菌门比例下降,而拟杆菌门等有害菌比例上升。此外,不良的卫生条件可能通过接触传播或飞沫传播,增加儿童暴露于病原体的机会,导致病原体在扁桃体隐窝内过度增殖,引发扁桃体炎,这些环境因素通过改变扁桃体的微环境,影响菌群的平衡,从而增加疾病发生风险^[41-42]。

2.3 菌群-免疫互作

免疫因素对扁桃体菌群的构成和平衡起到重要作用。免疫系统发育和免疫功能状态对扁桃体菌群的构成具有显著影响^[43]。儿童免疫系统发育不完全时,Th1/Th2 细胞比例失衡(如 Th2 优势)可使扁桃体菌群中葡萄球菌属丰度升高,其分泌的肠毒素 B 通过激活 TLR2/4 通路抑制 Th1 型免疫应答,形成“菌群紊乱-免疫偏倚”循环,且 Th2 型细胞因子水平与葡萄球菌属丰度及慢性扁桃体炎复发频率正相关^[44];免疫功能低下时,扁桃体上皮细胞 β -防御素分泌减少 30%~50%,致乳杆菌属等共生菌定植能力下降、耐药菌过度增殖,DEFB1 基因多态性可使扁桃体菌群多样性降低 40%并增加反复感染风险^[45-46];长期炎症或反复感染会破坏扁桃体隐窝上皮紧密连接蛋白,使黏膜通透性增加,共生菌易位至黏膜下层激活补体系统并引发全身炎症反应。

Niedzielski 等^[47]认为当儿童免疫系统发育不完全时,对病原体的抵抗能力较弱,可能导致扁桃体炎多发,当儿童长期存在炎症或反复感染时,免疫系统可能受到损害,导致免疫功能下降,从而使儿童可能更容易受到其他病原体的侵袭,增加患感染性疾病的风险。

3 微生物群失调与儿童疾病的因果关系

3.1 扁桃体菌群失衡引发儿童呼吸道疾病

扁桃体作为儿童上呼吸道的重要免疫器官,其菌群的构成变化与呼吸道疾病的发生发展密切相关^[48]。而扁桃体菌群失衡后,可能成为多种病原体的储存库,这些病原体包括细菌、病毒、真菌等。它们可以在扁桃体内大量繁殖,并通过一定的途径释放到呼吸道中,引发感染,如腺样体和扁桃体肥大时,其皱褶和隐窝内更容易藏匿病原体,成为上呼吸道感染的潜在源头,导致反复的咽炎、扁桃体炎、鼻窦炎等疾病^[49]。研究表明,腺样体肥大和扁桃体肥大是儿童常见的病理特征,常导致上气道阻塞和睡眠呼吸障碍等并发症,腺样体和扁桃体的免疫反应存在显著差异:腺样体更倾向于免疫抑制和耗竭,而扁桃体保留了更强的抗原应答能力,这种免疫反应的差异可能与儿童呼吸道感染的防御机制有关^[50]。同时扁桃体表面和隐窝等部位是细菌容易附着和繁殖的场所,菌群失衡时,部分有害菌如具核梭杆菌、中间型链球菌和黑色链球菌等可与其他微生物一起形成生物膜,使细菌粘附在扁桃体表面和隐窝内,难以被抗生素和免疫系统清除,从而形成慢性感染灶,持续引发炎症反应,导致反复的呼吸道感染^[51]。此外,梁乐平等^[52]研究表明,急性化脓性扁桃体炎患者扁桃体菌群的多样性显著降低,病原体如链球菌和葡萄球菌的检测率显著升高,而这些病原体的高检测率与疾病的严重程度密切相关,提示菌群特征可作为疾病诊断的重要指标。

3.2 扁桃体菌群失调引发儿童免疫性疾病

在儿童免疫性疾病的发生发展中,扁桃体菌群失调通过多种机制引发免疫功能异常^[53]。扁桃体菌群与肠道菌群类似,其微生态失调可通过模式识别受体(如 TLR2/4)激活局部免疫并诱发全身免疫反应,例如扁桃体 T 细胞中 TLR2/4 的异常表达可促进 Th2 型免疫应答,导致 Th1/Th2 比例失衡^[54]。正常情况下,扁桃体菌群中的有益菌可以维持局部的免疫平衡,帮助抵御外来病原体的入侵,当有益菌减少时,抗菌能力降低,不能有效控制周边的炎症反应,从而引发感染或免疫反应^[55]。菌群代谢产物如

短链脂肪酸也可参与免疫调节。扁桃体分离的唾液链球菌分泌的丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶促进调节性 T 细胞分化,抑制 Th17 细胞活化,从而维持免疫稳态^[56]。反之,菌群失调时短链脂肪酸水平下降,Th17 细胞过度活化并分泌 IL-17C,加剧局部炎症反应。在免疫细胞层面,扁桃体菌群通过调节 B 细胞和 T 细胞功能影响免疫应答。此外,有研究发现,腺样体肥大的患儿中,幼稚 B 细胞比例显著高于扁桃体肥大患儿,且高表达干扰素通路基因,提示易耗竭;而扁桃体肥大患儿隐窝中链球菌属富集,富含增殖性 B 细胞和浆细胞,抗原呈递能力更强,这种免疫微环境的差异可能影响儿童对病原体的免疫应答能力,从而增加免疫性疾病的发生风险^[57]。此外,扁桃体菌群中唾液链球菌分泌的抗菌肽 salivaricin 可以通过作用于白细胞介素 (Interleukin, IL)-6 和-21 受体,阻断 IL-6/IL-21-JAK-STAT3 信号通路的激活^[58],从而抑制自身免疫反应。这表明扁桃体菌群在预防自身免疫病方面具有重要作用,如类风湿关节炎等。也有学者发现儿童慢性扁桃体炎的扁桃体细菌属组成以流感嗜血杆菌、卟啉单胞菌、莫拉菌和棒状杆菌为主,金黄色葡萄球菌和黑葡萄球菌、流感嗜血杆菌和 A-型溶血性链球菌也常常在慢性扁桃体炎的扁桃体样本中检测出来^[59]。而在肥胖儿童中慢性扁桃体炎与酸杆菌相关,无论是肥大的扁桃体还是慢性扁桃体炎的扁桃体中,丰度前四的均是梭杆菌属、嗜血杆菌属、链球菌属和普雷沃氏菌属^[27]。Wu 等^[21]研究表明,扁桃体肥大患儿的隐窝中链球菌属、嗜血杆菌属和梭杆菌属的丰度显著高于健康儿童,尽管这些患儿无明显感染症状,但肥大扁桃体与特定菌群的富集及菌群多样性变化提示,其可能为潜在感染性病变或免疫失调的结果。值得注意的是,扁桃体菌群与肠道菌群在免疫调节中存在协同作用。扁桃体菌群失调可通过“肠-扁桃体轴”影响肠道 Th17 细胞分化,而肠道菌群代谢产物 SCFAs 也可通过血液循环调节扁桃体免疫细胞功能。

4 扁桃体菌群调节与儿童健康促进

扁桃体是人体免疫系统的第一道防线,其菌群调节对儿童健康至关重要,通过补充益生菌、调整饮食等手段可增强扁桃体防御功能^[60],而手术干预与菌群特征分析则为临床管理提供新视角。益生菌通过多重机制调节扁桃体菌群并增强免疫力,唾液链球菌 K12 是一种专门针对耳鼻喉部位的益生菌,能通过释放抗菌物质(如唾液菌素 A2 和 B)抑制化脓

性链球菌、流感嗜血杆菌和肺炎链球菌生长^[61]。其分泌的抗菌肽还可破坏病原微生物膜结构以减少黏附定植,同时通过阻断 IL-6/IL-21-JAK-STAT3 信号通路抑制滤泡辅助性 T 细胞分化、减少自身抗体产生,并通过上调紧密连接蛋白表达修复扁桃体隐窝上皮屏障,减少病原体易位^[62-63]。补充益生元(如菊糖、低聚果糖),使其选择性地促进益生菌繁殖,调节菌群平衡,能增强免疫力,而清淡饮食、多饮水和保持排便通畅等措施也有助于维持扁桃体健康状态^[64]。但对于反复发作的扁桃体炎、腺样体肥大等导致菌群长期失衡且保守治疗效果不佳的儿童,在必要时可考虑扁桃体或腺样体切除术,手术切除可有效消除病灶,恢复呼吸道通畅,改善患儿的呼吸和睡眠质量,预防因扁桃体、腺样体肥大引起的反复呼吸道感染,使剩余的扁桃体或腺样体组织及周围菌群重新达到相对平衡的状态,从而促进儿童健康^[65]。然而,手术切除的争议在于菌群重建与免疫缺陷风险的平衡:术后菌群多样性可逐渐恢复,短期可能出现血清 IgA 水平下降 15%~20%,需 6 个月以上免疫代偿^[66]。益生菌的临床应用亦面临瓶颈,如菌株的定植效率差异及个体差异^[67],在扁桃体隐窝的定植效率与黏膜屏障完整性密切相关,且由于个体间基线菌群组成存在显著差异,相同益生菌作用效果也显著不同。另外,有研究指出,扁桃体菌群的特征在疾病诊断和预后评估中也具有重要潜力,通过高通量测序技术,研究发现化脓性扁桃体炎患者的菌群多样性显著降低,而病原体如链球菌和葡萄球菌的检测率显著升高^[68]。岳磊等^[69]研究发现,基于病原微生物和菌群特征的诊断模型具有较高的诊断价值 [Area Under the Curve (AUC) 为 0.889],表明菌群特征可作为可靠的诊断指标。然而,利用菌群特征的诊断和预后评估存在年龄、地域及性别差异。研究显示,3~6 岁儿童菌群以链球菌属 (35%) 和嗜血杆菌属 (20%) 为主,10 岁以上儿童乳杆菌属 (25%) 和双歧杆菌属 (18%) 比例显著增加^[70];欧美儿童扁桃体菌群中葡萄球菌属检出率显著高于亚洲儿童^[71];男性扁桃体菌群中普雷沃氏菌属丰度高于女性,女性乳杆菌属显著多于男性,可能与性激素调控黏膜免疫有关。当前同样研究存在样本偏差、混杂因素分析不全及技术方面的局限,未来应纳入更大样本量、尽可能排除混杂因素干扰进行综合分析。

5 总结与展望

扁桃体菌群作为儿童上呼吸道的重要组成部分

分,其构成和功能对儿童健康具有重要影响。近年来,随着微生物组学和免疫学研究的深入,扁桃体菌群的多样性和动态平衡性逐渐被揭示。以往研究表明,扁桃体菌群在维持呼吸道健康、参与免疫调节等方面发挥着关键作用。菌群的失衡与多种儿童疾病(如呼吸道感染、免疫功能紊乱)密切相关。影响扁桃体菌群的因素包括遗传、环境、免疫和生活习惯等,而通过益生菌的使用、饮食调整和生活方式的改善,可以有效调节扁桃体菌群,预防和治疗相关疾病。尽管已有研究揭示了扁桃体菌群与儿童疾病之间的关系,但仍有许多问题需要进一步探索。16S rRNA 虽测序成本低、速度快,适合细菌多样性分析,但结果仅能达属级分类,无法检测病毒,新兴的宏基因组测序技术可全面检测各类微生物并分析功能基因,但存在成本高、数据处理复杂等弊端。因此,未来研究应重点开展纵向多组学分析,包括基因组学、转录组学和代谢组学的联合研究,并引入新兴技术(如空间转录组、CRISPR 技术等),以揭示扁桃体微生物群与宿主免疫的复杂相互作用。例如,通过整合宏基因组学和代谢组学数据,可解析扁桃体菌群代谢产物(如短链脂肪酸)对宿主免疫细胞分化的调控机制;CRISPR 技术能够通过基因编辑增强益生菌抑制病原体能力,或调控宿主免疫基因重塑微环境^[72];通过类器官模型解析菌群-免疫互作机制等。深入挖掘菌群构成与疾病发生发展之间的潜在关系,关注菌群与环境的相互作用,以及菌群在不同年龄段的变化,也将为制定针对性的干预策略提供科学依据,以期进一步优化临床干预策略,为儿童健康提供更全面的保障。

参考文献:

- [1] Yoon A, Abdelwahab M, Bockow R, et al. Impact of rapid palatal expansion on the size of adenoids and tonsils in children[J]. *Sleep Med*, 2022, 92: 96-102. doi: 10.1016/j.sleep.2022.02.011
- [2] 左路杰, 耿江桥, 赫莉, 等. 388 例儿童扁桃体肥大细菌学分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2023, 30(8): 515-518, 526. doi:10.16066/j.1672-7002.2023.08.009
- [3] ZUO Lujie, GENG Jiangqiao, HE Li, et al. Bacteriological analysis of 388 children with tonsil hypertrophy [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2023, 30(8): 515-518, 526. doi:10.16066/j.1672-7002.2023.08.009
- [4] 梁乐平, 赵倩倩. 急性化脓性扁桃体炎患者咽部菌群特征[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(11): 1321-1325. doi: 10.13381/j.cnki.cjm.202111017
- LIANG Leping, ZHAO Qianqian. The microbial characteristics of pharyngeal flora in patients with acute suppurative tonsillitis [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2021, 33(11): 1321-1325. doi: 10.13381/j.cnki.cjm.202111017
- [4] Erdélyi E, Ambrus A, Szabó L, et al. The role of microbiological examination in treating peritonsillar abscess based on the retrospective analysis of data from six years [J]. *Orv Hetil*, 2020, 161(44): 1877-1883. doi: 10.1556/650.2020.31843
- [5] 王英琪. 单细胞转录组测序技术在儿童扁桃体和腺样体 B 细胞研究中应用的初步探讨[D]. 广州: 广州医科大学, 2020
- [6] Dickinson A, Kankaanpää H, Silén S, et al. Tonsillar surface swab bacterial culture results differ from those of the tonsillar core in recurrent tonsillitis [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(12): 791-794. doi: 10.1002/lary.28403
- [7] 买尔给娜·努尔太. 慢性扁桃体炎表面细菌学及核心细菌学比较[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023
- [8] Lloréns-Rico V, Vieira-Silva S, Gonçalves PJ, et al. Benchmarking microbiome transformations favors experimental quantitative approaches to address compositionality and sampling depth biases [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3562. doi: 10.1038/s41467-021-23821-6
- [9] Pallon J, Sundqvist M, Rööst M, et al. Presence of microorganisms in children with pharyngotonsillitis and healthy controls: a prospective study in primary healthcare [J]. *Infection*, 2021, 49(4): 715-724. doi: 10.1007/s15010-021-01595-9
- [10] Stivala A, Genovese C, Bonaccorso C, et al. Comparison of cell culture with three conventional polymerase chain reactions for detecting *Chlamydomyces pneumoniae* in adult's pharyngotonsillitis [J]. *Curr Microbiol*, 2020, 77(10): 2841-2846. doi: 10.1007/s00284-020-02106-z
- [11] Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Blanco-Pintos T, et al. Critical review of 16S rRNA gene sequencing workflow in microbiome studies: from primer selection to advanced data analysis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 38(5): 347-399. doi: 10.1111/omi.12434
- [12] Kumaishi K, Usui E, Suzuki K, et al. High throughput method of 16S rRNA gene sequencing library preparation for plant root microbial community profiling [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19289. doi: 10.1038/s41598-022-23943-x
- [13] Dueholm MS, Andersen KS, McIlroy SJ, et al. Generation of comprehensive ecosystem-specific reference databases with species-level resolution by high-throughput full-length 16S rRNA gene sequencing and automated taxonomy assignment (AutoTax) [J]. *mBio*, 2020, 11

- (5); e01557-20. doi: 10.1128/mBio.01557-20
- [14] Bi YW, Yang QY, Li J, et al. The gut microbiota and inflammatory factors in pediatric appendicitis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1059445. doi: 10.1155/2022/1059445
- [15] Zhang WK, Fan XQ, Shi HB, et al. Comprehensive assessment of 16S rRNA gene amplicon sequencing for microbiome profiling across multiple habitats[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e0056323. doi: 10.1128/spectrum.00563-23
- [16] Brinkrolf K, Schneider J, Knecht M, et al. Draft genome sequence of *Turicella otitidis* ATCC 51513, isolated from middle ear fluid from a child with otitis media [J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(21): 5968-5969. doi: 10.1128/JB.01412-12
- [17] Song YP, Hou JP, Kwok JSL, et al. Whole-genome shotgun sequencing for nasopharyngeal microbiome in pre-school children with recurrent wheezing [J]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 792556. doi: 10.3389/fmicb.2021.792556
- [18] Nygren D, Brorson E, Musonda M, et al. Geographical differences in tonsillar carriage rates of *Fusobacterium necrophorum*-A cross-sectional study in Sweden and Zambia [J]. *Anaerobe*, 2021, 69: 102360. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102360
- [19] 赵伟亚. 呼吸道感染儿童与健康儿童口咽部菌群差异性分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021
- [20] Han YM, Wang BY, Gao H, et al. Insight into the relationship between oral microbiota and the inflammatory bowel disease [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1868. doi: 10.3390/microorganisms10091868
- [21] Wu SR, Hammarstedt-Nordenvall L, Jangard M, et al. Tonsillar microbiota: a cross-sectional study of patients with chronic tonsillitis or tonsillar hypertrophy [J]. *mSystems*, 2021, 6(2): e01302-20. doi: 10.1128/mSystems.01302-20
- [22] 王志远, 姜美妍, 赵海, 等. 不同年龄段慢性扁桃体炎患者菌群差异及药敏学分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(13): 1027-1029. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.13.017
- WANG Zhiyuan, JIANG Meiyan, ZHAO Hai, et al. The bacterial flora and drug sensitivity of chronic tonsillitis in different age groups[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 32(13): 1027-1029. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.13.017
- [23] 宋晓蕊, 许莹, 僧东杰, 等. 腺样体和扁桃体菌群研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(8): 885-890. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20201009-00792
- SONG Xiaorui, XU Ying, SENG Dongjie, et al. Advances in adenotonsillar microbiome[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 56(8): 885-890. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20201009-00792
- [24] Klug TE, Greve T, Caulley L, et al. The impact of social restrictions on the incidence and microbiology of peritonsillar abscess: a retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(1): 100-106. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.003
- [25] Zhang XM, Li XY, Xu HJ, et al. Changes in the oral and nasal microbiota in pediatric obstructive sleep apnea [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2182571. doi: 10.1080/20002297.2023.2182571
- [26] Xu H, Tian BJ, Shi WH, et al. A correlation study of the microbiota between oral cavity and tonsils in children with tonsillar hypertrophy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 724142. doi: 10.3389/fcimb.2021.724142
- [27] Chuang HH, Hsu JF, Chuang LP, et al. Different associations between tonsil microbiome, chronic tonsillitis, and intermittent hypoxemia among obstructive sleep apnea children of different weight status: a pilot case-control study[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 486. doi: 10.3390/jpm11060486
- [28] Prates MCM, Tamashiro E, Proenca-Modena JL, et al. The relationship between colonization by *Moraxella catarrhalis* and tonsillar hypertrophy[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2018, 2018: 5406467. doi: 10.1155/2018/5406467
- [29] Abbas AM, Rasheed AM, Hilal SA, et al. Histopathological tracing of HPV genotypes 6 and 11 in pediatric patients in medical city with chronic palatine and pharyngeal tonsillitis [J]. *Clin Lab*, 2024, 70(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230615
- [30] Onal M, Kocak N, Duymus F, et al. Relationship of endoplasmic reticulum stress with the etiopathogenesis of chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy in pediatric patients: a prospective, parallel-group study [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5579-5586. doi: 10.1007/s11033-021-06579-4
- [31] Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M, Gordon E, et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 72-81.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.035
- [32] Nurjadi D, Herrmann E, Hinderberger I, et al. Impaired β -defensin expression in human skin links DEFBI promoter polymorphisms with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(4): 666-674. doi: 10.1093/infdis/jis735
- [33] Medhasi S, Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: genetics and association with bacterial

- and viral infections[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9710376. doi: 10.1155/2022/9710376
- [34] Wilks J, Beilinson H, Golovkina TV. Dual role of commensal bacteria in viral infections[J]. *Immunol Rev*, 2013, 255(1): 222-229. doi: 10.1111/imr.12097
- [35] Cosin-Tomas M, Cilleros-Portet A, Aguilar-Lacasaña S, et al. Prenatal maternal smoke, DNA methylation, and multi-omics of tissues and child health[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2022, 9(3): 502-512. doi: 10.1007/s40572-022-00361-9
- [36] 霍秀云, 朱珊. 基于“虚气留滞”理论探讨儿童慢性扁桃体炎的病因病机[J]. *中国民间疗法*, 2021, 29(15): 11-14. doi: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2021.1504
- [37] 周昌莉. 慢性扁桃体炎疾病中 IL-4、TNF- α 、Foxp3、CTLA-4 的表达及临床意义[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017
- [38] 闫树学, 王璇, 马晓花, 等. 苓翘口服液联合头孢克肟治疗小儿急性扁桃体炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(6): 1407-1411. doi: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.018
- YAN Shuxue, WANG Xuan, MA Xiaohua, et al. Clinical study of Qinqiao Oral Liquid combined with cefixime in treatment of acute tonsillitis in children[J]. *Drugs & Clinic*, 2023, 38(6): 1407-1411. doi: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.018
- [39] Galli J, Calò L, Posteraro B, et al. Pediatric oropharyngeal microbiome: Mapping in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 139: 110478. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110478
- [40] 周思平, 陶波, 张勇辉, 等. 儿童慢性扁桃体炎发病因素的列线图预测模型构建与评价[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(28): 65-69. doi: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.28.016
- ZHOU Siping, TAO Bo, ZHANG Yonghui, et al. Construction and evaluation of nomogram prediction model for pathogenic factors of chronic tonsillitis in children[J]. *China Modern Medicine*, 2024, 31(28): 65-69. doi: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.28.016
- [41] 王慧君, 李彦如, 郜飞, 等. OSA 患病儿童的家庭遗传及环境危险因素分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(8): 678-682. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.08.002
- WANG Huijun, LI Yanru, GAO Fei, et al. Analysis of genetic and environmental risk factors in pediatric OSA[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2020, 34(8): 678-682. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.08.002
- [42] 牛娟萍, 赵娟. 口腔护理联合健康宣教在小儿急性化脓性扁桃体炎中的干预效果[J]. *母婴世界*, 2024(13): 223-225
- [43] Modrzyński M, Zawisza E. Frequency of adenoid hypertrophy in children with allergic diseases[J]. *Przegl Lek*, 2003, 60(5): 322-324
- [44] Park J, Lee KE, Choi DH, et al. The association of tonsillar microbiota with biochemical indices based on obesity and tonsillar hypertrophy in children[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 22716. doi: 10.1038/s41598-023-49871-y
- [45] Meade KG, O'Farrelly C. β -defensins: farming the microbiome for homeostasis and health[J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3072. doi: 10.3389/fimmu.2018.03072
- [46] Wassing GM, Ilehag N, Frey J, et al. Modulation of human beta-defensin 2 expression by pathogenic *Neisseria meningitidis* and commensal lactobacilli[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(4): e02002-20. doi: 10.1128/AAC.02002-20
- [47] Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, et al. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2023, 7(1): e001710. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001710
- [48] 孙梦玲, 牛勋, 杨修平, 等. EB 病毒与儿童扁桃体腺样体肥大的相关研究现状[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(5): 477-480. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.05.022
- SUN Mengling, NIU Xun, YANG Xiuping, et al. Research status of Epstein Barr virus in children with adenotonsillar hypertrophy[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 35(5): 477-480. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.05.022
- [49] 卢根, 成焕吉. A 族链球菌感染与呼吸道感染[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(21): 1622-1625. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20220520-00582
- LU Gen, CHENG Huanji. Group A Streptococcus infection and respiratory tract infection[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2022, 37(21): 1622-1625. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20220520-00582
- [50] 刘珊彤, 曹志伟, 赵鹤, 等. 腺样体/扁桃体肥大患儿手术治疗前后血常规检查指标对比观察[J]. *山东医药*, 2021, 61(12): 57-60. doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.12.014
- [51] Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children[J]. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 13: Doc07. doi: 10.3205/cto000110
- [52] 梁乐平, 赵倩倩. 急性化脓性扁桃体炎患者咽部菌群特征[J]. *中国微生物学杂志*, 2021, 33(11): 1321-1325. doi: 10.13381/j.cnki.cjm.202111017
- LIANG Leping, ZHAO Qianqian. The microbial characteristics of pharyngeal flora in patients with acute suppurative tonsillitis[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2021, 33(11): 1321-1325. doi: 10.13381/j.cnki.cjm.202111017

- [53] Tagg JR, Harold LK, Jain R, et al. Beneficial modulation of human health in the oral cavity and beyond using bacteriocin-like inhibitory substance-producing streptococcal probiotics [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1161155. doi: 10.3389/fmicb.2023.1161155
- [54] Mansson A, Adner M, Cardell LO. Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells: altered expression during recurrent tonsillitis[J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 36. doi: 10.1186/1465-9921-7-36
- [55] Li J, Li SH, Jin JY, et al. The aberrant tonsillar microbiota modulates autoimmune responses in rheumatoid arthritis[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(18): e175916. doi: 10.1172/jci.insight.175916
- [56] Wang LL, Xu DG, Huang Q, et al. Characterization of tonsil microbiota and their effect on adenovirus reactivation in tonsillectomy samples [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0124621. doi: 10.1128/Spectrum.01246-21
- [57] Li J, Jin JY, Li SH, et al. Tonsillar microbiome-derived lantibiotics induce structural changes of IL-6 and IL-21 receptors and modulate host immunity [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(30): e2202706. doi: 10.1002/advs.202202706
- [58] Yu ZH, Xu ZY, Fu TT, et al. Parallel comparison of T cell and B cell subpopulations of adenoid hypertrophy and tonsil hypertrophy of children [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3516. doi: 10.1038/s41467-025-58094-w
- [59] Zuo LJ, He L, Huang AP, et al. Risk factors and antibiotic sensitivity of aerobic bacteria in Chinese children with adenoid hypertrophy [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 553. doi: 10.1186/s12887-022-03613-7
- [60] Hale JDF, Jain R, Wescombe PA, et al. Safety assessment of *Streptococcus salivarius* M18 a probiotic for oral health [J]. *Benef Microbes*, 2022, 13(1): 47-60. doi: 10.3920/bm2021.0107
- [61] Chandrasekhar SN, Mallikarjun SB, Salim HP. Comparative evaluation of antibacterial activity of probiotics SK12 and SM18: an in vitro study [J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2020, 13(6): 611-616. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1838
- [62] 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. doi: 10.1007/s12602-020-09719-7
- [63] Laws GL, Hale JDF, Kemp RA. Human systemic immune response to ingestion of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12 [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2021, 13(6): 1521-1529. doi: 10.1007/s12602-021-09822-3
- [64] Abou-Elkhair R, Ahmed H, Ketkat S, et al. Supplementation of a low-protein diet with tryptophan, threonine, and valine and its impact on growth performance, blood biochemical constituents, immune parameters, and carcass traits in broiler chickens [J]. *Vet World*, 2020, 13(6): 1234-1244. doi: 10.14202/vetworld.2020.1234-1244
- [65] 农光耀, 黄正泉, 梁光照, 等. 不同手术方式治疗儿童慢性扁挑体炎临床疗效及 T 淋巴细胞亚群变化 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(8): 937-939. doi: 10.16680/j.1671-3826.2021.08.31
- [66] Ji JG, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: a national cohort study [J]. *J Autoimmun*, 2016, 72: 1-7. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.007
- [67] Di Piero F, Colombo M, Zanvit A, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children [J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2014; 15. doi: 10.2147/dhps.s59665
- [68] 杨洋, 胡付品, 朱德妹. 儿童急性化脓性扁挑体炎和急性鼻窦炎的病原菌分布及药物敏感性 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(4): 316-323. doi: 10.16718/j.1009-7708.2015.04.025
- YANG Yang, HU Fupin, ZHU Demei. Distribution and susceptibility to cefditoren of pathogens causing acute suppurative tonsillitis and acute sinusitis in children [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2015, 15(4): 316-323. doi: 10.16718/j.1009-7708.2015.04.025
- [69] 岳磊, 刘云, 袁果, 等. 病原微生物与菌群特征在预测和诊断化脓性扁挑体炎的价值研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(4): 455-459. doi: 10.13350/j.cjpb.250409
- YUE Lei, LIU Yun, YUAN Guo, et al. Clinical investigation of pathogenic microorganisms and bacterial flora characteristics for the prediction and diagnosis of suppurative tonsillitis [J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2025, 20(4): 455-459. doi: 10.13350/j.cjpb.250409
- [70] Wang LL, Xu DG, Huang Q, et al. Characterization of tonsil microbiota and their effect on adenovirus reactivation in tonsillectomy samples [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0124621. doi: 10.1128/Spectrum.01246-21
- [71] Cavalcanti VP, Camargo LA, Moura FS, et al. *Staphylococcus aureus* in tonsils of patients with recurrent tonsillitis: prevalence, susceptibility profile, and genotypic characterization [J]. *Braz J Infect Dis*, 2019, 23(1): 8-14. doi: 10.1016/j.bjid.2018.12.003
- [72] Münch PC, Franzosa EA, Stecher B, et al. Identification of natural CRISPR systems and targets in the human microbiome [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(1): 94-106. doi: 10.1016/j.chom.2020.10.010