

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003094

支气管镜在儿童迁延性细菌性支气管炎中的应用价值

刘静月,付文龙,耿 刚

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、
儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

【摘要】目的:探讨支气管镜在儿童迁延性细菌性支气管炎(protracted bacterial bronchitis,PBB)中的应用。**方法:**回顾性分析 2016 年 9 月至 2020 年 9 月重庆医科大学附属儿童医院呼吸一病房收治的均行支气管镜检查的 50 例诊断 PBB 住院患儿的临床资料。**结果:**50 例 PBB 患儿中,年龄 6 个月 8 d 至 12 岁 8 个月,平均(55.1±33.0)个月,其中<1 岁 4 例(8.0%),1~3 岁 12 例(24.0%),~7 岁 24 例(48.0%),~12 岁 9 例(18.0%),>12 岁 1 例(2.0%);临床表现除慢性湿性咳嗽外,伴有喘息者占 50.0%;50 例患儿均行支气管镜检查及支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)培养,镜下见慢性支气管内膜炎改变,24 例吸出中-大量白色分泌物,22 例吸出中-大量黄色分泌物,3 例吸出少量白色分泌物,1 例有痰栓,BALF 中性粒细胞比值为 5%~94%;BALF 培养阳性及痰培养阳性者均 26 例,阳性率为 52.0%,主要致病菌为流感嗜血杆菌及肺炎链球菌,药物治疗以阿莫西林克拉维酸钾及三代头孢为主,根据临床症状、支气管镜下表现及 BALF 培养结果 20 例患儿调整了抗菌药物使用,同时有 17 例患儿再入院进行多次支气管镜检查灌洗,个别患儿根据情况选择完善灌洗液第二代测序(next generation sequencing,NGS)、黏膜活检、全外显基因检测明确病原病因。**结论:**PBB 以幼儿及学龄前期儿童多见,持续性湿性咳嗽为主要特征,易伴喘息,支气管镜下可见慢性支气管内膜炎改变及较多分泌物,BALF 培养的特异度及灵敏度较高,可指导抗菌药物治疗,而针对病原不明、治疗效果差的患儿可进一步行 NGS、黏膜活检及全外显基因检测协助诊治,支气管镜协同抗菌药物治疗 PBB,能提高治疗效果改善预后,具有较高的临床应用价值。

【关键词】迁延性细菌性支气管炎;儿童;支气管镜**【中图分类号】**R725.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-05-05The application value of bronchoscopy in children
with protracted bacterial bronchitis

Liu Jingyue, Fu Wenlong, Geng Gang

(Respiratory Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for
Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders,
Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To explore the application of bronchoscopy in children with protracted bacterial bronchitis(PBB). **Methods:** The clinical data of 50 hospitalized children diagnosed with PBB were retrospectively analyzed, who were admitted to the Department of Respiratory of Children's Hospital of Chongqing Medical University from September 2016 to September 2020. Bronchoscopy was performed on all cases. **Results:** Among the 50 PBB children, the age ranged from 6 months and 8 days to 12 years and 8 months, with an average age of (55.1±33.0) months, including 4 cases(8.0%) less than 1 year old, 12 cases(24.0%) between 1-3 years old, 24 cases(48.0%) between 3-7 years old, 9 cases(18.0%) between 7-12 years old, and 1 case(2.0%) older than 12 years old. In addition to chronic wet cough, the children with wheezing accounted for 50.0%. All the 50 cases were examined by bronchoscopy and culture of bronchoalveolar lavage fluid(BALF). Bronchoscopy showed a chronic endobronchial inflammation. There were 24 cases with large amount of white secretions, 22 cases with large amount of yellow secretions, 3 cases with little white secretions, and 1 case with phlegm thrombus. The neutrophil ratio of BALF fluctuated between 5% and 94%. There were 26 positive cases in both sputum culture and BALF culture, and the positive rate was 52.0%. The main pathogens were *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. The therapeutic drug was mainly amoxicillin clavulanate potassium and the third-generation cephalosporin. Twenty patients adjusted

作者介绍:刘静月, Email: 402930954@qq.com,

研究方向:小儿呼吸系统疾病研究。

通信作者:付文龙, Email: 1391948007@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220919.1506.006.html>
(2022-09-20)

the use of antibiotics according to their clinical symptoms, bronchoscopic manifestations and BALF culture results. At the same time, 17 children were re-hospitalized for multiple bronchoscopic lavage. Individual children chose to improve next generation sequencing(NGS), mucosal biopsy and total exome

gene detection to determine the etiology. **Conclusion:** PBB is commonly seen in toddler and pre-school age, characterized by persistent wet cough, and easy to be accompanied by wheezing. Bronchoscopy shows chronic endobronchial inflammation changes and more secretions. The specificity and sensitivity of BALF culture can guide the treatment of antibiotics, while NGS, mucosal biopsy and total exome gene detection can be used to assist in the diagnosis and treatment of children with unknown pathogen and poor therapeutic effect. Bronchoscopy combined with antibiotics in the treatment of PBB, can improve the therapeutic effect and prognosis, which has high clinical application value.

[Key words] protracted bacterial bronchitis; children; bronchoscopy

迁延性细菌性支气管炎 (protracted bacterial bronchitis, PBB) 是由细菌引起的慢性支气管内膜感染性疾病, 是引起儿童慢性湿性咳嗽最常见的原因之一。中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组对我国儿童慢性湿性咳嗽的病因做了初步研究, 结果显示, 1 岁以下患儿的慢性咳嗽首位病因是 PBB^[1]。澳大利亚多中心调查研究显示, PBB 是引起儿童慢性湿性咳嗽的最主要原因, 比例高达 41%^[2]。PBB 如果治疗不及时甚至频繁复发, 最终可能导致慢性化脓性肺疾病及支气管扩张, 目前有少数国家已经将 PBB 纳入儿童慢性咳嗽指南, 但在中国临床医生对 PBB 的认识不足, 临床资料较少, 容易发生误诊, 延误治疗。临床上 PBB 以抗菌药物治疗为主, 但部分病例效果不显著且易复发, 提示药物治疗的局限性。随着支气管镜的发展, PBB 患者在药物治疗的基础上运用支气管镜, 大大提高了患者的治疗效果, 促进病情恢复, 改善预后。本文回顾性分析了重庆医科大学附属儿童医院呼吸一病房 2016 年 9 月至 2020 年 9 月均行支气管镜检查的 50 例确诊 PBB 的住院患儿临床资料, 探讨 PBB 的临床特点及支气管镜在 PBB 中的应用, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

50 例患儿均为重庆医科大学附属儿童医院呼吸一病房 2016 年 9 月至 2020 年 9 月确诊为 PBB 的住院患儿, 其中男性 27 例, 女性 23 例, 男女比例为 1.17:1。年龄 6 个月 8 d 至 12 岁 8 个月, 平均 (55.1 ± 33.0) 个月, 其中 <1 岁 4 例 (8.0%), 1~3 岁 12 例 (24.0%), ~7 岁 24 例 (48.0%), ~12 岁 9 例 (18.0%), >12 岁 1 例 (2.0%), 住院时间 1~24 d 不等。

1.2 方法

所有患儿均符合 Chest 2017 年最新指南《儿童慢性湿性咳嗽和迁延性细菌性支气管炎的管理》中 PBB 的临床诊断标准^[3], 均出现 4 周以上湿性咳嗽伴较多痰液, 且经过支气管镜

得到确诊。患儿中已排除肺炎支原体感染者, 胸部影像学见肺部絮状、斑片状、条索状或点状阴影者, 重度气道软化者, 先天性疾病、神经肌肉发育不良以及免疫缺陷者。所有患儿均行支气管镜检查及灌洗, 针对患儿病情行支气管镜黏膜活检、灌洗液第二代测序 (next generation sequencing, NGS)、全外显基因检测; 常规行血常规、肝肾功+电解质、心肌标志物、胸部影像学、呼吸道 7 种病毒荧光检测 (呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒 A/B 型、副流感病毒 1/2/3 型), 根据个体情况选择行肺功能、免疫功能、结核干扰素 (T-spot) 检测。通过对 50 例患儿临床症状和体征、辅助检查、支气管镜及治疗等方面进行分析。

2 结果

2.1 临床症状及体征

PBB 患儿均表现为持续性湿性咳嗽, 其中咳黄痰者 25 例, 占 50.0%; 伴有喘息者 25 例, 占 50.0%; 病程中有一过性发热症状的患儿有 18 例, 占 36.0%; 合并有鼻炎/鼻窦炎者 41 例, 占 82.0%; 合并哮喘者 13 例, 占 26.0%; 有过敏史的患儿 30 例, 占 60.0%。肺部有体征者 31 例, 占 62.0%, 其中仅以湿啰音为表现 9 例, 以哮鸣音为表现 8 例, 合并湿啰音及哮鸣音表现 14 例。

2.2 一般辅助检查

50 例患儿入院时均行血常规+C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)+降钙素原 (procalcitonin, PCT) 检查, 白细胞 (white blood cell, WBC) 波动在 $(3.18 \sim 19.53) \times 10^9$ 个/L 之间, 其中 $<4 \times 10^9$ 个/L 有 1 例, $(4 \sim 10) \times 10^9$ 个/L 有 38 例, $>10 \times 10^9$ 个/L 有 11 例, 在 WBC $>10 \times 10^9$ 个/L 的 11 例患儿中, 仅 1 例中性粒细胞升高为主。50 例患儿中 CRP 升高仅 2 例, PCT <0.05 有 35 例, 0.05~0.20 有 15 例。1 例患儿肌酸激酶同工酶升高, 2 例患儿谷丙转氨酶升高。共 14 例患儿行淋巴细胞分类、白细胞吞噬功能、免疫全套 (各类 Ig 及补体) 3 项免疫筛查, 其中 13 例正常, 1 例 IgA 及 C3 补体稍降低, 10 例行 T-spot 检测均正常。50 例患儿均行影像学检查, 其中 3 例行胸片检查, 47 例行胸部 CT 检查, 3 例胸片检查中 1 例未见异常, 2 例提示双肺纹理增多, 47 例胸部 CT 检查中 41 例未见异常, 6 例有充气不均表现。46 例患儿行肺功能检查, 21 例患儿呼吸流率环正常, 25 例呼吸流率环有不同程度的阻塞。

2.3 支气管镜检查

50 例患儿入院后均行支气管镜检查,支气管镜下呈黏膜苍白水肿的慢性支气管炎改变,其中 24 例吸出中-大量白色分泌物,22 例吸出中-大量黄色分泌物,3 例吸出少量白色分泌物,1 例有痰栓(图 1)。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)行细胞学检查结果示,有核细胞数波动在 $(50\sim 35\ 400) \times 10^6$ 个/L 之间,中性粒细胞比值为 5%~94%。

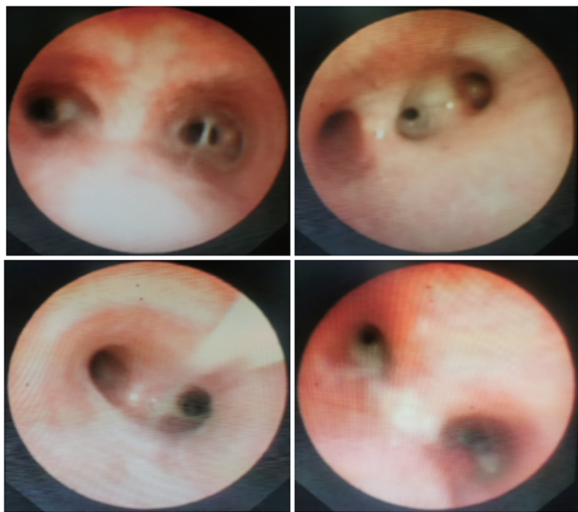


图 1 支气管镜检查气道较多分泌物

本研究 BALF 培养阳性例数与痰培养阳性例数均为 26 例,阳性率为 52.0%,以肺炎链球菌及流感嗜血杆菌为主,可合并 2 种及 2 种以上细菌感染(表 1);细菌培养阳性患儿中检出合并有其他病原感染的共 3 例,其中 1 例 BALF 合并曲霉菌复合群感染,1 例 BALF 合并厌氧菌(具核梭杆菌)感染,1 例痰液合并副流感病毒,2 例患儿病原学仅为病毒感染(合胞病毒 1 例,副流感病毒 1 例)。

表 1 细菌分类(n)

细菌种类	痰培养	灌洗液培养
肺炎链球菌	7	7
流感嗜血杆菌	8	10
卡他莫拉菌	—	2
金黄色葡萄球菌	2	—
铜绿假单胞菌	1	—
肺炎链球菌+流感嗜血杆菌	2	2
肺炎链球菌+卡他莫拉菌	3	2
肺炎链球菌+琼氏不动杆菌	1	—
流感嗜血杆菌+金黄色葡萄球菌	1	1
流感嗜血杆菌+铜绿假单胞菌	1	—
流感嗜血杆菌+琼氏不动杆菌	—	1
肺炎链球菌+流感嗜血杆菌+金黄色葡萄球菌	—	1

在 50 例患儿中,有 17 例再入院行支气管镜检查及灌洗,其中住院 2 次的患儿有 12 例,住院 3 次及以上的患儿有 5 例,经过用药及支气管镜灌洗,大部分患儿镜下均有明显好转,个别患儿镜下好转不明显。根据镜下及 BALF 培养药敏等情况调整抗菌药物治疗方案,并完善进一步检查,50 例患儿中 3 例患儿行 NGS 检查,2 例结果阳性提示链球菌属,1 例阴性,其中阳性的 2 例中,1 例痰培养提示肺炎链球菌,1 例痰培养及 BALF 培养均阴性,NGS 阴性的 1 例痰培养及 BALF 培养也阴性。6 例患儿支气管镜下行支气管黏膜活检,电镜下均有纤毛参差不齐的表现,其中 3 例可见微管 9+2 结构异常的纤毛,需警惕原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)可能,而 3 例中仅 1 例行全外显基因检测未提示相关异常基因,其余 2 例家属拒绝行基因检查(表 2、表 3),2 例患儿随访过程中最终发展为慢性化脓性肺疾病(chronic suppurative lung disease, CSLD)。

表 2 住院 2 次患儿支气管镜检查结果(12 人次)

细菌培养种类	NGS	黏膜活检	全外显基因
正常	链球菌属	—	—
正常	—	—	—
肺炎链球菌	—	—	—
肺炎链球菌+流感嗜血杆菌	—	—	—
卡他莫拉菌	—	局部可见纤毛结构,纤毛参差不齐,短小稀疏,与微绒毛混杂分布。但部分纤毛 9+2 微管结构无异常,仅个别纤毛外膜脱落及外周微管部分缺失。间质大量淋巴细胞浸润偶见中性粒细胞浸润	检测到基因变异(MUC5B 杂合变异)
金黄色葡萄球菌+流感嗜血杆菌	—	—	—
正常	正常	局部可见纤毛结构,纤毛参差不齐,多呈倒伏状。可见纤毛 9+2 微管结构异常的纤毛。表现微管数目减少,排列紊乱及不成对,外动力臂、内动力臂部分缺失,个别外膜脱落	—
流感嗜血杆菌	—	—	—
流感嗜血杆菌	—	—	—
流感嗜血杆菌	—	—	—
正常	—	—	—
正常	—	—	—

表 3 住院 3 次及以上患儿支气管镜检查结果 (5 人次)

灌洗液培养种类	NGS	黏膜活检	全外显基因
流感嗜血杆菌+肺炎链球菌	-	-	-
肺炎链球菌+卡他莫拉菌+烟曲霉复合群	-	局部可见纤毛运动,纤毛参差不齐,与微绒毛混杂分布。可见少量 9+2 微管结构异常的纤毛,表现为外周微管数目减少及不成对,外动力臂部分缺失	未检测到临床相关的明确致病变异
正常	-	支气管黏膜组织、黏膜上皮部分脱落,部分未脱落上皮表面可见大量微绒毛和少数纤毛,大部分纤毛结构不清(因纤毛变性或固定不佳),个别结构清楚的纤毛 9+2 微管结构无异常。上皮黏膜间质可见淋巴细胞、巨噬细胞浸润	-
流感嗜血杆菌+琼氏不动杆菌	-	局部可见纤毛结构,纤毛参差不齐,短小稀疏,倒伏状,偶见多联体纤毛,与微绒毛混杂分布。可见较多 9+2 微管结构异常的纤毛,表现为外周微管数目减少及不成对,内、外动力臂偶见缺失,个别纤毛外膜脱落	-
流感嗜血杆菌+肺炎链球菌+金黄色葡萄球菌+具核梭杆菌	-	见典型假复层纤毛柱状上皮,电镜下纤毛数量较少,可见复合纤毛,部分纤毛肿胀,轴丝微管复合体未见明显异常。诊断:复合纤毛、肿胀纤毛	未发现与疾病表型相关的明确致病性变异

BALF病原学对药物选择具有指导作用,50 例患儿住院后均使用抗菌药物治疗,其中未调整抗细菌药物治疗方案的患儿 30 例(阿莫西林克拉维酸钾 15 例,三代头孢 13 例,二代头孢 2 例);20 例患儿治疗过程中根据临床症状、支气管镜下表现结合 BALF 病原学结果及药敏试验换用其他类抗菌药物(8 例为首选阿莫西林克拉维酸钾后换药),其中 BALF 检测出 1 例合并真菌感染,加用抗真菌药,1 例合并厌氧菌+真菌感染,加用甲硝唑及抗真菌药治疗好转。PBB 患儿出院后口服抗菌药续贯治疗,17 例再入院患儿根据临床表现及镜下情况评估是否继续使用抗菌药治疗。

3 讨论

PBB 是由细菌引起的支气管内膜慢性持续性的感染,其发病机制可能与呼吸道内细菌生物被膜形成、气道发育畸形、呼吸道黏液-纤毛清除作用受损、免疫炎症因素等有关^[4-5],是儿童慢性湿性咳嗽的常见病因。我国目前至少有 10% 的患儿因为慢性咳嗽就诊,国外研究报道 PBB 以婴幼儿多见,平均年龄为 1.8~4.8 岁^[6],国内有研究 PBB 病例多见于 6 岁以下儿童^[7]。除典型的湿性咳嗽以外,54% 的患儿伴有喘息^[8]。本研究发现 PBB 发病年龄以幼儿及学龄前期儿童多见,病程中伴有喘息症状的患儿占 50.0%。如果患儿持续咳嗽得不到及时有效治疗,必定会对生长发育造成不良影响。国外问卷调查显示,慢性咳嗽对儿童生理、心理及社会生活质量有明显影响^[9],临床上 PBB 治疗的目的是为了消除病原微生物、减轻咳嗽症状、加快气道修复、改善生活质量。

近年来,随着支气管镜的飞速发展,其在呼吸系统疾病诊断治疗中的优势逐渐凸显出来。支气管镜应用于单纯的检查灌洗及多种介入治疗,操作者可反复多次进镜。少数患儿可能会出现轻微且一过性并发症,如发热、咳嗽、声嘶、鼻出血等,但严格掌握适应证、操作动作轻柔熟练、麻醉过程良好均能减少并发症的发生,因此支气管镜创伤性小、操作方便、结果可靠等特点在儿童呼吸道疾病中得到广

泛普及。在 PBB 中支气管镜不仅可以明确气道结构有无异常、吸引清除气道分泌物,同时还能对 BALF 行细胞学成分分析、涂片、PCR、培养等,增加致病细菌的检出机会,有助于病因分析及病原判断,指导治疗,减少误诊改善预后。

国外有研究报道,56% 的 PBB 患儿支气管镜下可见化脓性改变^[10]。本组患儿 BALF 为黄色分泌物的有 22 例(44.0%),且 BALF 中性粒细胞明显升高。与大多数国内外研究一致,常见的病原为流感嗜血杆菌及肺炎链球菌,以未分型的流感嗜血杆菌最常见^[11]。流感嗜血杆菌也是 PBB 进展为支气管扩张的主要危险因素,与未感染流感嗜血杆菌的患儿比较,流感嗜血杆菌感染的患儿发生支气管扩张的风险增加 7 倍以上^[12]。与 Zgherea D 等^[10]报道的 BALF 细菌培养阳性率 46% 一致,本研究痰培养及 BALF 培养阳性率均为 52.0%,其中 16 例(32.0%)患儿痰培养及 BALF 培养均阴性,考虑与患儿院外间断使用抗菌药物治疗有关,因此不规范的抗菌药物治疗无法彻底清除 PBB 的感染灶。还有一些研究发现,PBB 患儿不止一种病原感染,Wurzel DF 等^[13]对 104 例 PBB 患儿的 BALF 研究发现,BALF 中以腺病毒感染为主,这表明 PBB 可能多为混合感染,本研究也发现部分 PBB 患儿同时有 2 种或 2 种以上细菌感染,还有部分合并真菌、厌氧菌及病毒感染。临床中病原学诊断多以痰液标本为主,但因其容易被口咽部定植菌污染、特殊病原多为深部感染、留取操作不规范等多种因素影响,痰液标本质量较差致培养结果不理想,而 BALF 是通过支气管镜直接在深部肺病灶处取得分泌物,其合格率及病原检出率均明显提高,因此其特异度及灵敏度较痰液更高更可信。本研究有 2 例患儿血液及痰液标本未检测出真菌及厌氧菌的特殊感染,而在 BALF 中则检测出其合并真菌及厌氧菌感染,本研究对症使用了抗真菌及厌氧菌药物后,患儿症状得到改善。除了 BALF 常规检测外,NGS 作为高通量的基因测序技术能检测细

菌、真菌、病毒等多种病原体,对病原不明的难治性的 PBB 有重要指导作用。本组中有 1 例患儿痰培养及 BALF 培养均阴性,但通过 NGS 检测出链球菌属感染,为抗菌治疗提供了病原学依据。有研究显示,与 BALF 培养相比,NGS 诊断的敏感度为 88.89%,特异度为 74.07%,2 种方法一致率为 77.78%^[14],且检测速度快,补充了传统方法检测病原体的不足,有较高的临床应用价值。

部分病例入院前行短疗程的抗菌药物治疗,症状可部分或完全缓解,但停药后很快复发,PBB 的首选药物为阿莫西林克拉维酸钾。本研究以阿莫西林克拉维酸钾及三代头孢为主,有 34.0% 的患儿再入院复查支气管镜评估抗感染治疗效果。根据患儿的临床症状体征及复查支气管镜结果等评估抗菌药物后续治疗疗程,绝大部分患儿经抗感染联合支气管镜灌洗症状均可改善。PBB 的抗感染疗程一般为 2~4 周,若治疗 4 周后仍无改善,则需进一步检查寻找有无其他原因^[3,15],少部分患儿需警惕有无 PCD 可能,而支气管镜在 PBB 的鉴别诊断中也具有重要价值。PCD 患者因黏膜上皮细胞纤毛结构异常,导致纤毛不能正常摆动,从而引起黏液清除障碍,分泌物堆积在气道引发感染。支气管镜黏膜活检是通过支气管镜钳取支气管黏膜上皮获得病理组织的方法,是明确支气管黏膜病变的首选检测手段,具有安全性高、操作便捷的优势,在儿童中也广泛开展。本研究根据患儿临床症状及治疗效果情况对 6 例需警惕 PCD 的患儿行支气管镜黏膜活检,通过电镜观察纤毛结构有无异常,对纤毛结构异常或纤毛结构未见明显异常又高度怀疑 PCD 的患儿建议行基因检测明确,有患儿纤毛结构异常但基因正常的还需考虑继发性纤毛结构异常,其多继发于感染,结构改变具有可逆性,针对 PBB 患儿建议抗感染治疗 4~6 周再行支气管镜黏膜活检明确纤毛结构情况。

PBB 一般预后良好,但 PBB 如果不治疗,会导致进行性及永久性的损伤。PBB 也容易复发,频繁复发可能进展为 CSLD 甚至支气管扩张。本组中有 2 例患儿随访最终发展为 CSLD。国外有进行 2 年的随访研究发现,PBB 的复发率可高达 43.5%,其中 8.1% 进展为支气管扩张,下呼吸道感染嗜血杆菌(尤其是未分型流感嗜血杆菌)感染和 PBB 反复(>3 次/年)是进展为支气管扩张的重要危险因素^[11]。因此,早诊断、早治疗、足疗程是 PBB 的治疗原则,抗感染是主要治疗手段,而支气管镜下改变、BALF 病原学结果及支气管黏膜活检等指导了 PBB 抗菌药物的选择及提供了 PBB 诊断及鉴别诊断的依据,一定程度上减少了 PBB 的误诊误治,提高了患儿生活质

量。因此,支气管镜在儿童 PBB 的诊治中具有重要临床价值。

参 考 文 献

- [1] 陈 强,胡次浪,申昆玲,等. 儿童慢性湿性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(9):757-762,784.
Chen Q, Hu CL, Shen KL, et al. A multicenter clinical study on the cause constituent ratio of chronic wet cough in children[J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(9): 757-762, 784.
- [2] Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway[J]. Chest, 2012, 142(4): 943-950.
- [3] Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis[J]. Chest, 2017, 151(4): 884-890.
- [4] Øymar K, Mikalsen IB, Crowley S. Protracted bacterial bronchitis in children[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2017, 137: 14-15.
- [5] Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, et al. When the cough does not improve: a review on protracted bacterial bronchitis in children[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 433.
- [6] Chang AB, Upham JW, Masters IB, et al. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead[J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(3): 225-242.
- [7] 陈杰华,李志川,马红玲,等. 儿童迁延性细菌性支气管炎临床特点和治疗[J]. 临床儿科杂志,2016,34(8):575-579.
Chen JH, Li ZC, Ma HL, et al. Clinical features and treatment of protracted bacterial bronchitis in children[J]. J Clin Pediatr, 2016, 34(8): 575-579.
- [8] Wang YQ, Hao CL, Ji W, et al. Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis[J]. Respir Med, 2019, 151: 55-58.
- [9] Newcombe PA, Sheffield JK, Chang AB. Minimally important change in a parent-proxy quality-of-life questionnaire for pediatric chronic cough[J]. Chest, 2011, 139(3): 576-580.
- [10] Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough[J]. Pediatrics, 2012, 129(2): e364-e369.
- [11] Priftis KN, Litt D, Mangani S, et al. Bacterial bronchitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae* in children[J]. Chest, 2013, 143(1): 152-157.
- [12] Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis[J]. Chest, 2016, 150(5): 1101-1108.
- [13] Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children[J]. Chest, 2014, 145(6): 1271-1278.
- [14] Li Y, Sun B, Tang X, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing for bronchoalveolar lavage diagnostics in critically ill patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(2): 369-374.
- [15] Benschoter DT. Bronchiectasis, chronic suppurative lung disease and protracted bacterial bronchitis[J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2018, 48(4): 119-123.

(责任编辑:冉明会)