

# 儿童感染后闭塞性细支气管炎 治疗进展

周彦彤<sup>1,2\*</sup>, 臧娜<sup>1,2#</sup>, 刘恩梅<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 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, 重庆

<sup>2</sup>儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年11月14日; 录用日期: 2022年12月14日; 发布日期: 2022年12月21日

## 摘要

闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis Obliterans, BO)是一组以反复或持续性呼吸困难及气流受阻为主要特点的慢性气流阻塞综合征。感染是儿童BO的最主要病因, 又称为感染后闭塞性细支气管炎(Post-infection Bronchiolitis Obliterans, PIBO)。PIBO目前尚无特效治疗, 主要药物治疗包括糖皮质激素、阿奇霉素、白三烯受体拮抗剂、支气管扩张剂, 非药物治疗包括肺康复训练、营养支持。间充质干细胞、靶向药物治疗可作为未来PIBO治疗的新方向。PIBO早期干预有助于改善患儿预后, 现就PIBO的治疗进展作一综述。

## 关键词

闭塞性细支气管炎, 感染, 治疗, 儿童

# Advances in Treatment of Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children

Yantong Zhou<sup>1,2\*</sup>, Na Zang<sup>1,2#</sup>, Enmei Liu<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine in 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

<sup>2</sup>Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Nov. 14<sup>th</sup>, 2022; accepted: Dec. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 21<sup>st</sup>, 2022

\*第一作者。

#共同通讯作者。

文章引用: 周彦彤, 臧娜, 刘恩梅. 儿童感染后闭塞性细支气管炎治疗进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11343-11350. DOI: 10.12677/acm.2022.12121635

## Abstract

**Bronchiolitis Obliterans (BO) is a chronic airflow obstruction syndrome characterized by recurrent or persistent dyspnea and airflow obstruction. Infection is the primary cause of BO in children, also known as post-infection bronchiolitis obliterans (PIBO). Nowadays, there is no specific treatment, glucocorticoid, azithromycin, leukotriene receptor antagonist and bronchodilator are mainly used in drug therapy. The main non-drug therapy is pulmonary rehabilitation training and nutritional support. Early intervention can improve the prognosis, in this article, the treatment of PIBO is introduced mainly.**

## Keywords

**Bronchiolitis Obliterans, Infection, Treatment, Children**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis Obliterans, BO)是一组以反复或持续性呼吸困难及气流受阻为主要特点的慢性气流阻塞综合征。多种因素导致小气道上皮细胞受损,肉芽组织或纤维化组织部分或完全阻塞细支气管或肺泡小管,从而形成BO [1]。在儿童中常见的病因包括:感染、心肺或骨髓移植、结缔组织疾病(如 Stevens-Johnson 综合征)、有毒物质吸入或摄入、胃食管反流、药物因素等,部分患儿病因不明 [2]。其中,感染是儿童 BO 的首要病因,又称为感染后闭塞性细支气管炎(Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans, PIBO)。PIBO 最常见致病原为人腺病毒(Human Adenovirus, HAdV) [3],近年来肺炎支原体(Mycoplasma Pneumonia, MP)逐渐也成为 PIBO 的常见病原体[4] [5],其他病原如麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒 3 型、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒 1 型、衣原体、百日咳杆菌等均与发生 PIBO 有关。大多数研究表明,PIBO 患儿预后欠佳[6],终末期发展为支气管扩张、肺不张,肺部出现不可逆损伤,严重影响患儿生活质量。大多数闭塞性细支气管炎患儿因反复呼吸道感染需要多次住院治疗,少数临床表现危重甚至死亡[7]。因此,早期治疗以阻断疾病进程,对提高患儿生存质量及改善预后具有重要意义。故本文主要就感染后闭塞性细支气管炎的治疗相关进展作一综述,以期提高临床医生对 PIBO 的治疗认识水平。

## 2. 流行病学

由于缺少关于感染后闭塞性细支气管炎的国家或国际数据库,尚缺乏全面的 PIBO 流行病学资料。但目前的研究表明,PIBO 多发生于男性婴幼儿,秋冬季发病为主。一项回顾性分析发现年龄 < 26 个月是腺病毒肺炎后 PIBO 的高发年龄[3]。国内的一项研究[8]分析了腺病毒感染后不同年龄组(<6 月组、6~12 月组、12~36 月组、>36 月组)发生 PIBO 的概率差异,其中年龄 > 36 个月 PIBO 发生率最低,年龄在 6~12 个月 PIBO 发生率最高,同时该研究发现 PIBO 多发生于男性患儿。另外 PIBO 在世界不同地区的流行情况不同,在某些人群中更为常见,如美洲原住民、韩国原住民和阿根廷人[9],不同地区当地人口固有的遗传易感性是可能导致发病率存在差异的原因。

### 3. 发病机制

PIBO 发生主要由炎症反应介导, 近期的一项多中心研究[10]发现 PIBO 患者诱导痰中总细胞数、中性粒细胞、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TGF- $\beta$  明显升高, 增加气道炎症。德国的一项多中心研究[11]发现 PIBO 患者中 Caspase-1 水平升高, 提示炎症小体激活可能与气道纤维化有关, 但 IL-18 水平较低, 提示 PIBO 中可能有 IL-18 以外的介质参与炎症通路。

### 4. 临床特点及诊断

大多数 PIBO 患儿表现为持续的咳嗽、喘息、气促、呼吸困难、反复呼吸道感染、运动耐力差。肺部听诊可闻及哮鸣音及湿啰音。严重患儿出现呼吸衰竭、低氧血症、高碳酸血症和多器官功能损害, 少数患儿需要转入 ICU 继续治疗[12] [13]。肺活检是诊断 PIBO 的金标准, 但由于临床应用受到限制, PIBO 的诊断通常是基于病史、临床、生理和放射学检查的综合结果。目前多认同于以下标准[14]: 1) 既往健康儿童发病前有严重呼吸道感染史; 2) 根据临床症状和/或肺功能检查, 证明气道阻塞对皮质激素和支气管扩张剂治疗反应差; 3) 胸部高分辨率 CT 显示马赛克灌注征和/或空气潴留; 4) 排除其他慢性肺部疾病(如严重哮喘、囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、免疫缺陷、慢性吸入性肺炎、支气管肺发育不良及  $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺乏等)。

### 5. 治疗

PIBO 治疗方案至今尚未明确, 普遍认为临床治疗的关键时期为早期阶段。PIBO 没有公认的治疗准则, 大多数关于治疗方案的报告都存在患者人数少、缺乏对照以及治疗开始时患者群体多样化的问题, 其治疗是经验性的。有研究表明[15] PIBO 患儿的肺损伤是由免疫介导的, 该研究发现核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶  $\beta$  (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta, IKK $\beta$ ) 是 PIBO 形成通路中的上游激活剂, 且在 4 种差异表达蛋白中, PIBO 中 TGF- $\beta$ 1 分别与 1 秒末用力呼气容积(forced expiratory volume in 1s, FEV1)、FEV1/用力肺活量、最大呼气中段流量呈负相关。因此, 为了避免疾病的发展, 治疗干预的方向是抑制免疫反应, 以破坏淋巴细胞的增殖和活化, 同时辅以相应的支持治疗, 改善患儿的预后, 提高生活质量。间充质干细胞、靶向治疗药物等是近年来治疗闭塞性细支气管炎综合征(Bronchiolitis Obliterans Syndrome, BOS)的新药, 其或许可为治疗 PIBO 患儿提供新的思路。

#### 5.1. 糖皮质激素

糖皮质激素具有较强的非特异性抗炎和免疫抑制作用, 理想情况下, 在疾病发展早期和气道纤维化形成之前使用能够抑制感染后闭塞性细支气管炎(Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans, PIBO)的炎症反应和纤维化形成。因此, 其成为治疗 PIBO 的基础药物及首选药物[1]。

我国一项回顾性研究[16]评估了 34 例 PIBO 患儿连续吸入糖皮质激素和间歇性吸入糖皮质激素对肺功能缓解的影响。结果表明连续吸入糖皮质激素(2 次/d)或间歇吸入糖皮质激素(急性呼吸道感染或喘息后使用) 1 年后均可有效改善 5 岁以上 PIBO 患儿的肺功能, 缓解气道阻塞, 其中连续型使用效果更著。有研究[17]也指出临床症状轻微、病情稳定的 PIBO 患儿可直接应用小剂量吸入糖皮质激素治疗, 雾化布地奈德每次 0.5 mg, 早晚各 1 次治疗 1 年后, PIBO 患儿咳嗽喘息次数、用药次数及住院次数均有下降, 小气道功能有所改善。

韩国一项研究[18]发现口服布地奈德联合福莫特罗治疗后, 34.2%的 PIBO 患儿肺功能(一秒末用力呼气容积)升高, 35.3%的 PIBO 患儿慢性阻塞性肺疾病自我评估测试(COPD assessment test, CAT)下降。然而, 肺功能在布地奈德及福莫特罗治疗剂量改变前后并无显著差异, 且两组 CAT 评分无显著差异。该研

究说明,口服糖皮质激素联合支气管扩张剂可改善 BO 患儿肺功能,延缓慢性阻塞性肺疾病进程,而与糖皮质激素及支气管扩张剂治疗剂量无关。

## 5.2. 阿奇霉素

阿奇霉素减轻宿主炎症反应的确切机制目前还不清楚。迄今为止,不同的机制包括减少微生物负荷、减少气道中性粒细胞数量、抑制 IL-8 和其他中性粒细胞趋化因子、干扰中性粒细胞功能等[19]。目前尚没有针对阿奇霉素治疗 PIBO 患儿的大样本随机对照盲法试验。国内一项小样本单中心研究[20]在常规治疗 PIBO 患儿基础上给予口服小剂量阿奇霉素: (3~5 mg/(kg·d)), 1 次/d, 1 个疗程后发现口服小剂量阿奇霉素可使 PIBO 患儿的临床症状在一定程度上有所缓解。

阿奇霉素由于其独特的抗炎和抗微生物机制一直被认为是可预防肺移植后 BOS 发生的治疗方法。一些患者在肺移植后可能会接受阿奇霉素治疗,以对抗病原感染,而对于潜在的肺纤维化患者,则使用阿奇霉素来对抗炎症[21]。Gan 等人[22]进行了一项双盲、安慰剂对照试验,发现阿奇霉素可以有效减缓 BOS 患者疾病进展,而与阿奇霉素使用疗程无关。Li 等人[23]证明了阿奇霉素不仅可以降低肺移植后 BOS 发生风险,还可以提高肺移植后患者的生存率。另一项 meta 分析[24]同样证明对移植后 BOS 患者给予阿奇霉素中短期治疗,可有效改善其肺功能,同时对肺移植后的 BOS 患者具有显著的生存效益。综上研究,阿奇霉素是一种有效预防及治疗 PIBO 的措施,而且具有成本低、安全、可行性高的优点。

## 5.3. 白三烯受体拮抗剂

白三烯受体拮抗剂属于非激素类抗炎药,能够抑制 PIBO 气道炎症因子,从而减轻气道炎症反应。研究[25]发现常规治疗联合孟鲁司特 3 个月可有效缓解儿童 PIBO 的临床症状和体征,改善肺功能和胸部高分辨率 CT 表现,并可减少全身性糖皮质激素使用时间。另一研究[26]表明布地奈德、孟鲁司特联合阿奇霉素可有效改善 PIBO 患儿肺功能,缓解临床症状。多项研究[27] [28]发现经氟替卡松、阿奇霉素及孟鲁司特治疗(FAM 方案)后可有效改善造血干细胞移植后 BOS 患儿预后。

## 5.4. 支气管扩张剂

短效  $\beta_2$  肾上腺素能受体激动剂短期吸入,可能部分改善 PIBO 患儿喘息症状。长效  $\beta_2$  受体激动剂不单独使用,通常作为减少糖皮质激素用量的联合用药。研究[29]发现大多数患儿在使用吸入支气管扩张剂后,肺功能一秒末用力呼气容积以年均提高 5.007% 的速度改善,同时最大呼气中段流量 25%~75% 以年均提高 1.583% 的速度改善。ZHANG 等[30]临床研究发现长期雾化吸入布地奈德、特布他林和异丙托溴铵治疗后,所有患儿临床症状均有明显改善,肺功能均有显著提高,与治疗前相比,患儿胸部高分辨率 CT 亦有明显改善,主要表现为肺部斑片影及磨玻璃影面积减少。赖等[31]研究发现特布他林联合布地奈德雾化吸入,可有效缩短患儿临床症状时间,治疗后患儿血清 IL-4 和 INF- $\gamma$  水平均显著高。

## 5.5. 间充质干细胞

BO 的病理组织特征是小气道上皮细胞和上皮下结构损伤。间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)是一种多功能干细胞,具有多向分化潜能,且有较强的抗炎和免疫调节功能,理论上可利用其治疗 PIBO。MSCs 已被证明在慢性阻塞性肺疾病、哮喘及急性呼吸窘迫综合征等肺部疾病中具有治疗潜力[32]。一项多中心前瞻性队列研究[33]表明常规治疗联合 MSCs 治疗可使异基因造血干细胞移植后 BOS 患者肺功能改善,且 3 年总生存率提高,同时血清 IL-10、CD5<sup>+</sup>B 细胞显著增加,说明 MSCs 治疗异基因造血干细胞移植后 BOS 患者耐受性良好,且无严重不良反应。LIN 等[34]发现经口腔或气管灌注脐带 MSCs 后闭塞性细支气管炎小鼠模型的体重下降趋势明显减弱,肺功能明显改善,细支气管和血管

周围胶原沉积减少,小鼠的气道上皮细胞和基底层细胞得到修复。人脐带血 MSCs 相较于其他来源的 MSCs 具有更低的免疫原性,因而在临床治疗 PIBO 方面具有广阔的应用前景。但细胞疗法技术要求高,应用程序复杂,尚需更多临床试验探索其可行性。

## 5.6. 靶向治疗药物

TNF- $\alpha$  作为一种间充质生长因子在参与基质重塑、炎症反应和成纤维细胞增殖中起重要作用。研究发现[35] BO 患者体内的 TNF- $\alpha$  水平增加,通过减少体内的 TNF- $\alpha$  水平或许可帮助治疗 BO。英夫利西单抗是一种通过与 TNF- $\alpha$  结合从而抑制 TNF- $\alpha$  功能的单克隆抗体,研究发现[36]其可通过抑制炎症反应,减少纤维化形成,从而减轻上皮组织损伤及管腔阻塞,可有效改善 BOS 患儿肺功能。鲁索利替尼是一种 JAK 1/2 抑制剂,被批准用于治疗真性红细胞增多症和骨髓纤维化。其作用机制包括促进调节性 T 细胞的产生和抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 TNF- $\gamma$  和 IL-17A 产生细胞分化,以减少促炎信号[37]。Schoettler 等[38]研究发现应用鲁索利替尼可在一定程度上改善异体造血干细胞移植后糖皮质激素难治性/依赖性 BOS 患儿肺功能(FEV1),同时可减少患儿糖皮质激素使用剂量及缩短激素使用时间。尼达尼布和伊马替尼都为酪氨酸激酶抑制剂,尼达尼布是抗肺纤维化的靶向治疗药物,通过抑制血小板衍生生长因子(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)和成纤维生长因子(Fibroblastic Growth Factor, FGF)的受体,干扰相应通路,延缓肺纤维化形成,伊马替尼同样通过抑制 PDGF 受体,对延缓肺纤维化具有治疗价值。Faraci 等人[37]发现应用伊马替尼可作为造血干细胞移植后 BOS 患儿的二线治疗,治疗有效率约为 76.9%,4 年生生存率可提高 1 倍,这表明伊马替尼治疗对改善 BO 患儿预后具有一定价值。一篇病例报道[39]报告了一位急性髓系白血病患者在异基因造血干细胞移植后发生 BOS,对吸入糖皮质激素、短效  $\beta_2$  受体激动剂、阿奇霉素、孟鲁司特和免疫抑制剂效果不佳,随后开始尼达尼布治疗,后患者呼吸困难症状逐渐缓解,肺功能有所提高。近年来随着医学领域的发展,出现了多种治疗 BOS 的新药,但目前尚缺乏其对 PIBO 患儿治疗有效性及安全性的相关研究。

## 5.7. 肺康复训练

肺康复训练是一种针对慢性阻塞性肺疾病患者的循证综合干预措施,旨在缓解患者呼吸道症状,优化肺功能能力。肺康复的主要内容包括运动训练、行为改变、自我管理。运动训练包括耐力训练、间歇训练、阻力/力量训练、上肢训练、柔韧性训练、神经肌肉电刺激、吸气肌训练等[40]。PIBO 与慢性阻塞性肺疾病在病理生理和症状上有相似之处,因此,肺康复训练同样可以改善 PIBO 肺功能及运动能力,但目前对 BO 患儿进行肺康复的相关研究尚少。一篇病例报道[41]表明综合肺康复治疗可以改善 BOS 患者的呼吸困难症状和运动耐力。另一篇病例报道[42]报告了 1 名肺移植后出现 BOS 患儿通过 3 周的肺康复训练改善了该患儿的运动能力、肺功能和生活质量。因此,肺康复训练在治疗 PIBO 方面或许具有一定的应用价值,值得临床医师参考借鉴。

## 5.8. 营养支持

BO 患儿由于长期呼吸困难可能会影响进食导致营养不良及免疫功能低下。一项巴西的前瞻性研究[43]评估了 28 名 PIBO 儿童及青少年的营养状况。该研究表明,43%的儿童及青少年存在营养不良或有营养不良的风险,建议病情危重的 PIBO 患儿需要营养师介入,以帮助孩子获得尽可能良好的身体发育。然而目前很少有研究强调 PIBO 患儿中营养计划的特殊重要性。另外,维生素 A 主要参与调节内分泌、免疫等机体多个系统功能,可通过提高免疫系统功能预防儿童 BO 的发生发展[44]。一项国内研究[45]表示维生素 A 缺乏是闭塞性细支气管炎患儿病情发展的独立危险因素。该研究发现相同治疗下高水平维生

素 A 组患儿咳嗽缓解时间、肺部哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间以及住院时间均短于低水平维生素 A 组患儿。

## 5.9. 其他

PIBO 患儿急性期使用丙种球蛋白支持治疗可在一定程度上改善患儿肺功能,少部分重症患儿需要机械辅助呼吸、家庭氧疗,终末期可考虑肺移植[46] [47]。

## 6. 预后

PIBO 的预后尚不确定,约 31.9% 的 PIBO 患儿预后不良[6],其可能与不同病原体感染、肺损伤程度、机体免疫功能状态及治疗时机相关。研究发现呼吸道症状持续超过 1 年,两次或两次以上因呼吸道症状住院,或一次以上进入重症监护室的 PIBO 患儿预后不良[6]。早期治疗有可能减缓疾病进程、改善预后。PIBO 患儿不可逆的小气道纤维化和持续的气道阻塞是可能导致远期并发症的原因,远期并发症包括肺不张、肺动脉高压、肺源性心脏病等[13]。可使 PIBO 患儿生活质量明显低于正常同龄儿童,甚至危及生命。

## 7. 总结

综上,持续抗炎和免疫抑制是治疗 PIBO 的基础,因此糖皮质激素仍是治疗 PIBO 的首选药物,且应在疾病的早期应用可取得更好的治疗效果,但目前糖皮质激素的使用剂量和疗程尚未统一,今后需要更多的临床实践来解决相关问题。近年来 MSCs 和靶向治疗药物的应用逐渐广泛,其有望成为治疗儿童 PIBO 的新疗法,未来需要更多的相关临床研究提供循证医学依据。此外,PIBO 不能单纯局限于药物治疗,还需辅助肺康复训练恢复肺功能,注重营养支持提高患儿免疫功能,根据病情需要对症支持,以改善预后。

## 基金项目

重庆市科卫联合项目(2020FYYX148)。

## 参考文献

- [1] 严永东,戴鸽. 儿童腺病毒肺炎并闭塞性细支气管炎的诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(22): 1685-1689.
- [2] 李丹,张玉玲. 儿童闭塞性细支气管炎的诊治进展[J]. 医学综述, 2020, 26(19): 3870-3876.
- [3] 戴鸽,王婷,蒋吴君,等. 腺病毒肺炎后闭塞性细支气管炎 37 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(16): 1235-1238.
- [4] Lee, E. and Young Lee, Y. (2020) Risk Factors for the Development of Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans after *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in the Era of Increasing Macrolide Resistance. *Respiratory Medicine*, **175**, Article ID: 106209. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106209>
- [5] Zheng, H.Q., Ma, Y.C., Chen, Y.Q., et al. (2022) Clinical Analysis and Risk Factors of Bronchiolitis Obliterans after *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Infection and Drug Resistance*, **15**, 4101-4108. <https://doi.org/10.2147/IDR.S372940>
- [6] Jung, J.H., Kim, G.E., Min, I.K., et al. (2021) Prediction of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans Prognosis in Children. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 1069-1076. <https://doi.org/10.1002/ppul.25220>
- [7] Chan, K.C., Yu, M.W., Cheung, T.W.Y., et al. (2021) Childhood Bronchiolitis Obliterans in Hong Kong—Case Series over a 20-Year Period. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 153-161. <https://doi.org/10.1002/ppul.25166>
- [8] Wang, X., Tan, X. and Li, Q. (2022) The Difference in Clinical Features and Prognosis of Severe Adenoviral Pneumonia in Children of Different Ages. *Journal of Medical Virology*, **94**, 3303-3311. <https://doi.org/10.1002/jmv.27680>
- [9] 伊丽丽. 儿童感染后闭塞性细支气管炎研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(4): 271-275.
- [10] Duecker, R.P., De Mir Messa, I., Jerkic, S.P., et al. (2022) Epigenetic Regulation of Inflammation by microRNAs in Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Clinical & Translational Immunology*, **11**, e1376.

- <https://doi.org/10.1002/cti2.1376>
- [11] Şişmanlar Eyüboğlu, T., Aslan, A.T., Ramaslı Gürsoy, T., *et al.* (2022) Caspase-1 and Interleukin-18 in Children with Post Infectious Bronchiolitis Obliterans: A Case-Control Study. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 3093-3101. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04528-2>
- [12] Gulla, K.M., Jat, K.R., Lodha, R., *et al.* (2020) Clinical Profile and Course of Children with Postinfectious Bronchiolitis Obliterans from a Tertiary Care Hospital. *Lung India*, **37**, 8-12. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_145\\_19](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_145_19)
- [13] Yazan, H., Khalif, F., Shadfaan, L.A., *et al.* (2021) Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Clinical and Radiological Evaluation and Long-Term Results. *Heart & Lung*, **50**, 660-666. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.05.001>
- [14] Jerkic, S.P., Brinkmann, F., Calder, A., *et al.* (2020) Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Canadian Respiratory Journal*, **2020**, Article ID: 5852827. <https://doi.org/10.1155/2020/5852827>
- [15] Kang, M.J., Ahn, H.S., Lee, S.Y., *et al.* (2022) TGFβ1 and POSTN as Biomarkers of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans and Asthma in Children. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 3161-3164. <https://doi.org/10.1002/ppul.26139>
- [16] Zheng, H., Yu, X., Chen, Y., *et al.* (2022) Effects of Inhaled Corticosteroids on Lung Function in Children with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Remission. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 827508. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.827508>
- [17] 谢诚, 刘燕茹, 艾涛, 等. 雾化吸入布地奈德溶液治疗儿童闭塞性细支气管炎疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(5): 12-15.
- [18] Kim, K.H., Lee, J., Kim, H.J., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of High-Dose Budesonide/Formoterol in Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 4183-4195. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3475>
- [19] Kavaliunaite, E. and Aurora, P. (2019) Diagnosing and Managing Bronchiolitis Obliterans in Children. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **13**, 481-488. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1586537>
- [20] 林继雷, 郑雪香, 钟林平, 等. 小剂量阿奇霉素辅助治疗儿童闭塞性细支气管炎临床疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(1): 18-20.
- [21] Arjuna, A., Olson, M.T., Walia, R., *et al.* (2021) An Update on Current Treatment Strategies for Managing Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Lung Transplantation. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **15**, 339-350. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1835475>
- [22] Gan, C.T., Ward, C., Meachery, G., *et al.* (2019) Long-Term Effect of Azithromycin in Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*, **6**, e000465. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000465>
- [23] Li, D., Duan, Q., Weinkauff, J., *et al.* (2020) Azithromycin Prophylaxis after Lung Transplantation Is Associated with Improved Overall Survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **39**, 1426-1434. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.09.006>
- [24] Hao, X., Peng, C., Lian, W., *et al.* (2022) Effect of Azithromycin on Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Post-transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e29160. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029160>
- [25] Weng, T., Lin, X., Wang, L., *et al.* (2021) Follow-Up on the Therapeutic Effects of a Budesonide, Azithromycin, Montelukast, and Acetylcysteine (BAMA) Regimen in Children with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 4775-4784. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3195>
- [26] Chen, X., Shu, J.H., Huang, Y., *et al.* (2020) Therapeutic Effect of Budesonide, Montelukast and Azithromycin on Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 2649-2656. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8983>
- [27] 游红亮, 丁艳杰, 陈娇, 等. 儿童造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征 7 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(10): 774-777.
- [28] 赵玮, 石玉铸, 赵艳丽, 等. 儿童异基因造血干细胞移植后非感染性肺部并发症及相关气漏综合征临床分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(4): 226-231.
- [29] Yu, X., Wei, J., Li, Y., *et al.* (2021) Longitudinal Assessment of Pulmonary Function and Bronchodilator Response in Pediatric Patients with Post-infectious Bronchiolitis Obliterans. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 674310. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.674310>
- [30] Zhang, X.M., Lu, A.Z., Yang, H.W., *et al.* (2018) Clinical Features of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children Undergoing Long-Term Nebulization Treatment. *World Journal of Pediatrics*, **14**, 498-503. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0193-z>

- [31] 赖世维, 黄烈平, 顾海红, 等. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿闭塞性细支气管炎的疗效及安全性探讨[J]. 中国基层医药, 2018, 25(12): 1525-1528.
- [32] Matthay, M.A., Calfee, C.S., Zhuo, H., *et al.* (2019) Treatment with Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells for Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (START Study): A Randomised Phase 2A Safety Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 154-162. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30418-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30418-1)
- [33] Chen, S., Zhao, K., Lin, R., *et al.* (2019) The Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic HSCT: A Multicenter Prospective Cohort Study. *EBioMedicine*, **49**, 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.09.039>
- [34] Lin, J., Deng, H., Zhang, Y., *et al.* (2021) Effect of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells on Murine Model of Bronchiolitis Obliterans like Injury. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 129-137. <https://doi.org/10.1002/ppul.25128>
- [35] Hodge, G., Hodge, S., Liu, H., *et al.* (2021) Bronchiolitis Obliterans Syndrome Is Associated with Increased Senescent Lymphocytes in the Small Airways. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **40**, 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.005>
- [36] Chakraborty, D., Shepherd, J., Gregor, J., *et al.* (2021) The Tricky Trachea: Tracheitis and Mediastinitis Treated with Infliximab and Steroids in a Patient with Ulcerative Colitis. *Chest*, **160**, e255-e258. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.060>
- [37] Streiler, C., Shaikh, F., Davis, C., *et al.* (2020) Ruxolitinib Is an Effective Steroid Sparing Agent in Bronchiolitis Obliterans Due to Chronic Graft-versus-Host-Disease. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 1194-1196. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0662-6>
- [38] Schoettler, M., Duncan, C., Lehmann, L., *et al.* (2019) Ruxolitinib Is an Effective Steroid Sparing Agent in Children with Steroid Refractory/Dependent Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1158-1160. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0450-3>
- [39] Tang, W., Yu, T., Dong, T., *et al.* (2020) Nintedanib in Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chest*, **158**, e89-e91. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.557>
- [40] 姜源, 徐红贞, 陈志敏. 儿童肺康复应用进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(18): 1434-1437.
- [41] Choi, H.E., Lim, S.N., Lee, J.H., *et al.* (2020) Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome: A Case Series. *Respiratory Medicine Case Reports*, **31**, Article ID: 101161. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101161>
- [42] Choi, E.J., Kim, W., Jeon, J.Y., *et al.* (2021) Intensive Pulmonary Rehabilitation in a Pediatric Lung Transplantation Patient: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e25523. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025523>
- [43] Bosa, V.L., Mello, E.D., Mocelin, H.T., *et al.* (2008) Assessment of Nutritional Status in Children and Adolescents with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *The Journal of Pediatrics (Rio J)*, **84**, 323-330. <https://doi.org/10.2223/JPED.1812>
- [44] 党媛媛, 韩聪莉, 严华, 等. 反复呼吸道感染患儿免疫功能及两种维生素的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1124-1127.
- [45] 彭贻界, 李正涛, 邓宏艳. 维生素 A 对闭塞性细支气管炎患儿疗效的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4): 425-427.
- [46] Chen, W., Zhao, L., Guo, L., *et al.* (2022) Clinical and Pathological Features of Bronchiolitis Obliterans Requiring Lung Transplantation in Paraneoplastic Pempfigus Associated with Castleman Disease. *The Clinical Respiratory Journal*, **16**, 173-181. <https://doi.org/10.1111/crj.13465>
- [47] Yue, B., Huang, J., Jing, L., *et al.* (2022) Bilateral Lung Transplantation for Castleman Disease with End-Stage Bronchiolitis Obliterans. *Clinical Transplantation*, **36**, e14496. <https://doi.org/10.1111/ctr.14496>