

肺炎链球菌相关性迁延性细菌性支气管炎的研究现状

李娟, 代继宏*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月11日; 发布日期: 2023年4月18日

摘要

肺炎链球菌是引起迁延性细菌性支气管炎(**protracted bacterial bronchitis, PBB**)的常见病原菌。目前国内外对其导致的侵袭性疾病及肺炎链球菌肺炎的关注度较高, 并展开了广泛的研究。但对其引起的儿童慢性化脓性呼吸疾病如PBB的认识尚不足。本文就儿童肺炎链球菌相关性迁延性细菌性支气管炎的流行病学、发病机制、治疗及预后做一总结, 提高临床医生对此病的认识。

关键词

肺炎链球菌, 迁延性细菌性支气管炎, 儿童, 国内外研究现状

Current Situation of Research on Protracted Bacterial Bronchitis Associated with *Streptococcus pneumoniae*

Juan Li, Jihong Dai*

Department of Respiratory Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 13th, 2023; accepted: Apr. 11th, 2023; published: Apr. 18th, 2023

Abstract

Streptococcus pneumoniae is a common pathogen causing protracted bacterial bronchitis (PBB).

*通讯作者。

文章引用: 李娟, 代继宏. 肺炎链球菌相关性迁延性细菌性支气管炎的研究现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5808-5815. DOI: 10.12677/acm.2023.134820

Currently, invasive pneumococcal disease and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia have attracted more attention, and extensive studies have been carried out. However, the understanding of chronic respiratory diseases such as PBB is still insufficient. This article summarizes the epidemiology, pathogenesis, treatment, and prognosis of protracted bacterial bronchitis associated with *Streptococcus pneumoniae* in children, to improve clinicians' understanding of this disease.

Keywords

Streptococcus pneumoniae, Protracted Bacterial Bronchitis, Children, The Going of Foreign Study

Copyright © 2023 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

慢性咳嗽是儿童就诊的常见原因,极大地影响着儿童的活动耐量和睡眠质量。迁延性细菌性支气管炎(protracted bacterial bronchitis, PBB)是儿童慢性咳嗽的主要病因,据国外几项研究报道, PBB 在儿童慢性咳嗽病因中占比高达 40%左右[1] [2],国内一项多中心前瞻性研究显示, PBB 在儿童慢性湿性咳嗽中的构成比为 10.27% [3]。在 2006 年,澳大利亚和新西兰胸科协会首次以独立的诊断描述 PBB [4],随后 PBB 被多个国家纳入儿童慢性咳嗽诊治指南中并进行了更新及完善[5] [6] [7],我国也在 2014 年首次将这一诊断纳入儿童慢性咳嗽指南中[8]。PBB 主要的临床诊断思路为慢性湿性咳嗽 >4 周,使用 2 周合适抗生素治疗后咳嗽缓解,缺乏提示其他慢性湿性咳嗽疾病的特异性症状及体征[1] [4]。国外研究发现, PBB 常见的病原菌以流感嗜血杆菌特别是不定型流感嗜血杆菌最为常见,其次是肺炎链球菌和卡他莫拉菌[1] [6],而国内则主要以肺炎链球菌为主,其次为流感嗜血杆菌[9] [10]。目前,肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, SP)引起的侵袭性疾病及肺炎链球菌肺炎早已在学术界进行了广泛的研究和讨论,而关于肺炎链球菌在慢性化脓性呼吸疾病如 PBB 中的研究则很少受到重视。本文旨在对肺炎链球菌相关性迁延性细菌性支气管炎的国内外研究现状做一总结,加深人们对此病的了解,同时指出目前这一领域存在的问题,为临床研究提供帮助。

2. 流行病学特征

肺炎链球菌在下呼吸道感染中可表现出两种不同形式的疾病。一种是直接影响肺部的呼吸区,如细菌性肺炎,这种情况通常表现为急性肺部感染。另外一种则是支气管内膜的持续性感染,如 PBB,通常引起的症状是慢性的,并且有间歇性恶化的风险[1] [4]。肺炎链球菌在不同国家及人群的携带率差距较大,且在不同疾病中流行的血清型不同。

2.1. 肺炎链球菌在人群及地域中的流行特点

肺炎链球菌主要定植于人类的鼻咽部,属于条件致病菌,其可引起局部或全身感染,如肺炎或败血症,65 岁以上老人和 3 岁以下儿童是易感人群[11]。Hare 等从 1565 名无症状儿童中收集了鼻咽拭子,发现 74% 的儿童携带肺炎链球菌[12]。有学者在清迈拥挤地区采集了 15 岁以下共 292 名儿童的鼻咽拭子,发现肺炎链球菌携带率为 44.5%,其中有 66.9% 的儿童年龄为 5 岁以下[13]。刘勇等学者对在厦门长庚医院门诊及住院的 2 个月~5 岁儿童进行鼻咽拭子显示,肺炎链球菌的携带率为 8.36% [14]。由此可见,肺炎链球菌在不

同国家及人群的携带率差距较大。在国外, PBB 儿童的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)培养最常见的细菌为不可分型的流感嗜血杆菌(38%~81%), 其次是肺炎链球菌(16%~39%)和卡他莫拉菌(19%~51%) [6]。国内南北方地区则报道以肺炎链球菌最多见, 比例为 35.7%~51.6% [9] [10]。

2.2. 肺炎链球菌相关性 PBB 的血清学流行情况

据统计, 全球按照肺炎链球菌的荚膜多糖类型划分, 一共报道了近 100 种血清型[15]。然而关于肺炎链球菌感染相关的 PBB 血清型研究相对较少。一项对来自澳大利亚的 435 例慢性支气管炎内感染儿童的 BALF 和鼻咽拭子进行分析的横断面研究显示, 95 例(21.8%)患儿的 BALF 培养提示肺炎链球菌阳性, 其中 27% 来自 PBB 儿童, 20% 为慢性化脓性肺病或支气管扩张, 同时发现, 这 435 例患儿上、下呼吸道的血清型分布非常相似, 包括 19A (9%)、19F、6C、35B、15B、16F、15A、15C、23A、23F 和 11A [12]。Priftis 等对来自大多数接种了 PCV-7 或 PCV-13 肺炎链球菌结合疫苗(Pneumococcal conjugate vaccine, PCV)的英国谢菲德和只有少数接种 PCV-7 结合疫苗的希腊 PBB 患儿研究发现, 谢菲德儿童分离出的 39 株肺炎链球菌最常见的血清型为 23B 和 23A, 而这两种血清型均不被 PCV-13 所覆盖, 希腊儿童分离出的 18 株肺炎链球菌最常见的血清型是 6A 和 19F, 且 18 株的血清型均被 PCV-13 所覆盖, 但在接种肺炎链球菌结合疫苗的儿童中发现相应疫苗血清型的比例明显较低, 由此表明在引入结合疫苗后可能会发生血清型替换[16]。换句话说, 随着肺炎链球菌疫苗的接种, 非疫苗血清型会逐渐占据优势, 可能会改变肺炎链球菌血清型的流行率。而国内在 2008 年和 2016 年分别引入 7 价[17]和 13 价[18]肺炎链球菌结合疫苗, 而后又引入了现在市场上的 23 价[19]多糖疫苗(pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23), 但仅作为非计划免疫疫苗, 因此目前国内接种率较低, 现阶段对肺炎链球菌相关疾病的监测系统尚不成熟, 尚不能提供较全面的流行情况。

3. 发病机制

肺炎链球菌的定植是引发疾病的先决条件, 即带菌者状态的产生[20]。肺炎链球菌导致 PBB 的发病机制还与中性粒细胞性呼吸道炎性反应、生物膜的形成有关。

3.1. 鼻咽部定植

据研究报道, 一些急性呼吸道感染和慢性支气管炎内感染风险较高的儿童从婴儿时期开始鼻咽部细菌的定植率和细菌密度就比低风险人群的儿童高得多[21]。Satzke 等对来自 9 个研究的 1500 个上气道携带肺炎链球菌的儿童进行总结显示, 病原菌很大一部分来自鼻腔而不是口腔(95% vs 52%) [22]。肺炎链球菌的成功定植取决于顺利黏附在鼻腔粘膜上皮细胞上以及与其他菌株相互竞争。黏附在内皮细胞上的关键环节在于躲避粘膜的免疫反应。在定植过程中, 肺炎球菌表达多种表面蛋白和酶, 包括肺炎球菌组氨酸三联体蛋白(pneumococcal histidine triad protein, PhtD)、胆碱结合蛋白 A (choline-binding protein A, CbpA 或 PspC)、毒力蛋白 A (virulence protein, PavA)、肽聚糖-n-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(N-acetylglucosamine deacetylase, PgdA)等, 它们能与宿主上皮细胞相互作用, 从而促进肺炎链球菌黏附在上呼吸道[20]。例如毒力蛋白 A、PavB 和烯醇化酶(enolase, Eno)可与细胞外基质蛋白、纤连蛋白和纤溶酶原结合[23] [24]。肺炎链球菌的荚膜多糖几乎都带负电荷, 这使得它们与粘液中富含的粘多糖相互排斥, 从而逃避粘液的包裹[25]。肺炎链球菌表达的肽聚糖-n-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(peptidoglycan-N-acetylglucosamine deacetylase, PgdA), 可修饰其肽聚糖, 使其抵抗大量存在于上呼吸道黏膜表面溶菌酶的溶解作用[26]。肺炎球菌的基质金属蛋白酶(metalloprotease A, ZmpA), 也称为 IgA1 蛋白酶, 它可以分裂人上呼吸道黏膜表面最丰富的免疫球蛋白 IgA1 的铰链区, 使其失去凝集活性[27], 因此可逃避粘膜免疫反应。此外, 磷酸胆碱(phosphorylcholine, Chop)可介导细菌粘附到内皮细胞的血小板活化因子受体(receptor for plate-

let-activating factor, rPAF)上, 并通过该受体激活宿主细胞信号。通过非共价形式锚定在 Chop 上的胆碱结合蛋白 A (choline-binding protein A, CbpA)和聚合免疫球蛋白受体分泌成分结合可协助阻断补体的沉积[24]。有研究报道多个肺炎链球菌菌株可以同时定植于同一宿主, 即共定植[28]。这意味着不同的肺炎链球菌菌株之间存在竞争与共存关系。Trzciński 等在一个携带多种血清型的小鼠模型中测试了 6 种荚膜类型的临床分离株和基因变异, 观察到肺炎链球菌菌株间定植的竞争能力比较强烈[29]。

3.2. 中性粒细胞性呼吸道炎症反应

人体的防御机制包括物理机制(如上皮细胞、粘液、纤毛构成的天然屏障和咳嗽动作)以及固有和适应性免疫[30]。国内外均有文献报道, 气道软化在 PBB 儿童中并不少见[1] [31] [32]。塌陷的气道会降低咳嗽的效果, 使得分泌物的排出受限, 从而使得纤毛的清除功能下降, 导致支气管内膜持续感染及病情迁延[33]。黏液纤毛清除功能受损后使得吸入的细菌感染下呼吸道并定植, 形成一个感染和炎症的恶性循环, 从而导致一些个体气道结构损伤[34]。当肺炎链球菌越过正常防御机制后, 其可进行增殖并引起炎症反应。如果机体存在对抗表面抗原的调理性抗体, 肺炎球菌感染的初始炎症反应就会被抑制, 否则就会引发中性粒细胞介导的持续炎症反应。在肺炎链球菌肺炎中, 这种反应是在模式识别受体如 toll 样受体(TLRs)对细胞壁成分进行识别后诱导的[35]。国外一项横断面研究报道, PBB 患儿的 TLR-2 和 TLR-4 mRNA 与无咳嗽儿童相比表达明显升高[36]。PBB 是一种支气管内膜的持续感染和慢性化脓性肺疾病, 这意味着支气管内持续的气道炎症是 PBB 发病的核心环节, 通常伴有气道分泌物增多[37]。这也可以解释 PBB 儿童必有的临床症状为慢性湿性咳嗽 > 4 周。国内外多项研究均报道, PBB 儿童的支气管肺泡灌洗液中性粒细胞比例明显升高[31] [38] [39]。中性粒细胞是固有免疫系统的关键细胞成分, 在宿主对抗肺炎链球菌的防御中起着关键作用, 一旦发现入侵的细菌, 中性粒细胞被招募到损伤部位, 并发挥一系列强大的抗菌活性。然而过度的中性粒细胞活化可导致宿主损伤。肺炎链球菌的毒力因子可直接损伤人体组织或引起人体免疫系统功能障碍, 导致过度的炎症反应[40]。

3.3. 肺炎链球菌的持续感染

Stewart 等研究认为, 生物膜可降低抗生素对细菌的敏感性, 主要是抗生素穿透性差、微环境改变、细菌的适应性反应以及细菌的持续存在等因素共同作用的结果[41]。Marsh 等在澳大利亚进行的一项横断面研究显示, 使用荧光显微镜技术检测 69 例 PBB 和 75 例支气管扩张儿童 BALF 中的生物膜, 发现有 36% 的 PBB 和 41% 的支气管扩张儿童下呼吸道存在生物膜[38]。据研究显示, 肺炎链球菌具有形成生物膜的能力[42]。生物膜是指微生物(如细菌)通过自身分泌的胞外聚合物粘附在生物或非生物表面的高度结构化的细胞群落。生物膜结构起着屏蔽和保护细菌免受抗菌药物的作用, 即具有高度耐药性, 这里的耐药是指对抗生素的耐受性增加, 如抗生素对生物膜结构的渗透性降低, 并不是由于基因组的变化(如突变或获得抗生素耐药基因)而使敏感性降低[43]。细菌的耐药性是生物膜固有的特征, 生物膜可以保护细菌逃避宿主的免疫反应, 促进细菌的持续存在和传播[44]。有研究发现, 肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌有正相关作用, 后两者可产生 β -内酰胺失活酶, 从而保护肺炎链球菌抵抗某些抗生素对其的影响[45] [46]。此外, 国外一项研究证实, 流感嗜血杆菌促进了动物中耳粘膜表面肺炎球菌生物膜的形成和持续存在[47]。两项研究报告称, 在 30%~50% 的 PBB 患者中发现了一种以上的微生物[6] [48]。同样, 国内也有学者报道 PBB 儿童中存在肺炎链球菌合并流感嗜血杆菌或副流感嗜血杆菌感染的情况[9] [10]。以上这些因素共同促成了肺炎链球菌能在支气管内膜上长期存在并造成持续感染。

4. 治疗

PBB 未经治疗很少自然缓解, 抗感染是 PBB 的根本治疗。如果从患儿的痰液或支气管肺泡灌洗液培

养中分离出肺炎链球菌时, 可根据药敏结果选择相应的抗生素治疗 PBB。然而在实际临床工作中, 对每一个疑似 PBB 的儿童进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗液培养是不切实际的。此外, 部分患儿在行 BALF 细菌培养前已使用了一段时间的抗生素, 这可能导致培养结果为阴性。并且通常在年龄较小的儿童中获得可靠的痰液标本是比较困难的, 因此经验性治疗显得尤为重要。目前国际上统一推荐使用阿莫西林克拉维酸钾治疗 PBB, 因为它具有悠久的临床用药历史、较高的认可度、较低的副作用和成本小等优点[49]。当患儿对青霉素过敏或对阿莫西林克拉维酸钾耐药时, 也可口服头孢类抗生素或大环内酯等作为替代治疗[37]。国内有学者行药敏试验发现, 在 PBB 儿童中, 肺炎链球菌对红霉素高度耐药, 对阿莫西林的耐药率约 30%, 对三代头孢较敏感[50] [51]。目前国际上对抗生素的疗程暂无统一标准, 美国胸科协会咳嗽指南建议使用 2 周抗生素治疗 PBB, 若咳嗽仍不缓解, 则再追加 2 周抗生素。欧洲呼吸协会建议使用抗生素 2~4 周, 而英国胸科协会则建议使用 4~6 周抗生素[5] [6] [7]。值得注意的是, 抗生素治疗 2 周后咳嗽缓解是诊断 PBB 的标准之一, 但在实际临床工作中, 国内外均有学者报道部分 PBB 患儿需要使用 4 周以上的抗生素咳嗽才能缓解[52] [53]。当抗生素疗程超过 4 周时, 对 PBB 的诊断需谨慎, 应进一步完善纤支镜和或胸部 CT, 及吸气评估和或免疫检查排除其他疾病[54]。

5. 预后

PBB 整体预后一般较好, 但复发却较为常见[6] [32] [37]。在一项针对 61 名 PBB 儿童的美国研究发现, 60 人对两周的抗生素治疗反应良好, 但 43 人(70%)需要反复使用抗生素[32]。国内一项对 28 名 PBB 儿童随访 2 年的研究显示, 68%的患儿出现复发, 且 25%的儿童每年发作 3 次以上[55]。Wurzel 等[56]和 Ruffles 等[57]研究发现下呼吸道感染和反复发作性 PBB (3 次/年)是支气管扩张的重要预测因素, 并分别对 161 例 PBB 和 194 例 PBB 澳大利亚儿童进行 2~5 年随访, 发现有 8.1%~9.6%的儿童出现支气管扩张。目前, 国内对 PBB 的长期随访数据较少, 关于 PBB 进展为支气管扩张的情况也鲜有报道。仅有少数研究显示对 PBB 患儿进行 1~2 年随访后出现 1~2 例支气管扩张情况, 但未指出具体的病原菌[51] [55]。

综上所述, 肺炎链球菌是引起 PBB 的重要病原菌, 近年来, 在各种肺炎链球菌结合疫苗先后批准上市的大环境下, 肺炎链球菌引起的侵袭性疾病的血清型及耐药性成为了当下的热点话题, 然而对其导致的慢性呼吸疾病如 PBB 的研究相对缺乏, 这提醒我们慢性呼吸道疾病同样也应该得到重视。同时我们注意到随着肺炎链球菌疫苗的应用, 非疫苗血清所导致的疾病逐渐增多, 研发肺炎球菌中普遍存在的以蛋白质抗原为靶点的疫苗成为当下的艰难任务。此外, 目前 PBB 的研究数据多来自澳大利亚, 国内暂未对 PBB 的整体发病率进行报道, 未来需要更多的大型多中心研究提供该病的流行情况。迄今为止, PBB 抗生素疗程暂未统一, 未来需要更多的前瞻性随机对照试验加以探索。同时, 国内对于 PBB 长期随访及预后的研究也有待补充。

参考文献

- [1] Marchant, J.M., Masters, I.B., Taylor, S.M., *et al.* (2006) Evaluation and Outcome of Young Children with Chronic Cough. *Chest*, **129**, 1132-1141. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>
- [2] Chang, A.B., Robertson, C.F., van Asperen, P.P., *et al.* (2013) A Cough Algorithm for Chronic Cough in Children: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Pediatrics*, **131**, e1576-e1583. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3318>
- [3] 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.
- [4] Chang, A.B., Landau, L.I., Van Asperen, P.P., *et al.* (2006) Cough in Children: Definitions and Clinical Evaluation. *The Medical Journal of Australia*, **184**, 398-403. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00290.x>
- [5] Shields, M.D., Bush, A., Everard, M.L., *et al.* (2008) BTS Guidelines: Recommendations for the Assessment and

- Management of Cough in Children. *Thorax*, **63**, iii1-iii15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>
- [6] Kantar, A., Chang, A.B., Shields, M.D., *et al.* (2017) ERS Statement on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *European Respiratory Journal*, **50**, Article ID: 1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>
- [7] Chang, A.B., Oppenheimer, J.J. and Irwin, R.S. (2020) Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, **158**, 303-329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.042>
- [8] 刘恩梅, 陆权, 董晓艳. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订) [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 184-188.
- [9] 史军然, 刘金荣, 李惠民, 等. 持续性细菌性支气管炎 31 例诊治分析[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 527-530.
- [10] 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.
- [11] Koliou, M.G., Andreou, K., Lamnisis, D., *et al.* (2018) Risk Factors for Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Children. *BMC Pediatrics*, **18**, 144. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1119-6>
- [12] Hare, K.M., Smith-Vaughan, H.C., Chang, A.B., *et al.* (2017) Propensity of Pneumococcal Carriage Serotypes to Infect the Lower Airways of Children with Chronic Endobronchial Infections. *Vaccine*, **35**, 747-756. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.059>
- [13] Wangirapan, A., Ayuthaya, S.I.N., Katip, W., *et al.* (2020) Serotypes and Vaccine Coverage of *Streptococcus pneumoniae* Colonization in the Nasopharynx of Thai Children in Congested Areas in Chiang Mai. *Pathogens*, **9**, 988. <https://doi.org/10.3390/pathogens9120988>
- [14] 刘勇, 骆健, 魏娴, 等. 厦门市海沧城郊区 2 个月-5 岁儿童肺炎链球菌携带状况及其耐药性和血清型研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(10): 798-800.
- [15] Ganaie, F., Saad, J.S., McGee, L., *et al.* (2020) A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large *cps* Fragment from an Oral Streptococcus. *mBio*, **11**, e00937-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00937-20>
- [16] Priftis, K.N., Litt, D., Manghani, S., *et al.* (2013) Bacterial Bronchitis Caused by *Streptococcus pneumoniae* and Nontypable *Haemophilus influenzae* in Children: The Impact of Vaccination. *Chest*, **143**, 152-157. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0623>
- [17] 杨永弘, 申昆玲, 郑跃杰. 进一步关注我国儿童肺炎链球菌性疾病的研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(7): 481-484.
- [18] 裴洪岗. 关于 13 价肺炎疫苗你需要知道这些[J]. 生活与健康, 2021(7): 60-61.
- [19] 张岷, 张锐智, 叶新贵, 等. 国产 23 价肺炎球菌多糖疫苗上市后免疫原性和安全性多中心临床观察[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(11): 865-870.
- [20] Weiser, J.N., Ferreira, D.M. and Paton, J.C. (2018) *Streptococcus pneumoniae*: Transmission, Colonization and Invasion. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 355-367. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8>
- [21] Jacoby, P., Carville, K.S., Hall, G., *et al.* (2011) Crowding and Other Strong Predictors of Upper Respiratory Tract Carriage of Otitis Media-Related Bacteria in Australian Aboriginal and Non-Aboriginal Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **30**, 480-485. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318217dc6e>
- [22] Satzke, C., Turner, P., Virolainen-Julkunen, A., *et al.* (2013) Standard Method for Detecting Upper Respiratory Carriage of *Streptococcus pneumoniae*: Updated Recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine*, **32**, 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.062>
- [23] Jensch, I., Gámez, G., Rothe, M., *et al.* (2010) PavB Is a Surface-Exposed Adhesin of *Streptococcus pneumoniae* Contributing to Nasopharyngeal Colonization and Airways Infections. *Molecular Microbiology*, **77**, 22-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07189.x>
- [24] Kadioglu, A., Weiser, J.N., Paton, J.C., *et al.* (2008) The Role of *Streptococcus pneumoniae* Virulence Factors in Host Respiratory Colonization and Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **6**, 288-301. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1871>
- [25] Nelson, A.L., Roche, A.M., Gould, J.M., *et al.* (2007) Capsule Enhances Pneumococcal Colonization by Limiting Mucus-Mediated Clearance. *Infection and Immunity*, **75**, 83-90. <https://doi.org/10.1128/IAI.01475-06>
- [26] Davis, K.M., Akinbi, H.T., Standish, A.J., *et al.* (2008) Resistance to Mucosal Lysozyme Compensates for the Fitness Deficit of Peptidoglycan Modifications by *Streptococcus pneumoniae*. *PLOS Pathogens*, **4**, e1000241. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000241>
- [27] Janoff, E.N., Rubins, J.B., Fasching, C., *et al.* (2014) Pneumococcal IgA1 Protease Subverts Specific Protection by Human IgA1. *Mucosal Immunology*, **7**, 249-256. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.41>
- [28] Valente, C., Hinds, J., Gould, K.A., *et al.* (2016) Impact of the 13-Valent Pneumococcal conjugate Vaccine on *Strep-*

- Streptococcus pneumoniae* Multiple Serotype Carriage. *Vaccine*, **34**, 4072-4078. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.017>
- [29] Trzciński, K., Li, Y., Weinberger, D.M., *et al.* (2015) Effect of Serotype on Pneumococcal Competition in a Mouse Colonization Model. *mBio*, **6**, e00902-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00902-15>
- [30] Grimwood, K. (2011) Airway Microbiology and Host Defences in Paediatric Non-CF Bronchiectasis. *Paediatric Respiratory Reviews*, **12**, 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.10.009>
- [31] Wang, Y., Hao, C., Chi, F., *et al.* (2015) Clinical Characteristics of Protracted Bacterial Bronchitis in Chinese Infants. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 13731. <https://doi.org/10.1038/srep13731>
- [32] Kompare, M. and Weinberger, M. (2012) Protracted Bacterial Bronchitis in Young Children: Association with Airway Malacia. *The Journal of Pediatrics*, **160**, 88-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.049>
- [33] Johnson, D.C. (2011) Airway Mucus Function and Dysfunction. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 978. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1014719>
- [34] Verhagen, L.M. and de Groot, R. (2015) Recurrent, Protracted and Persistent Lower Respiratory Tract Infection: A Neglected Clinical Entity. *Journal of Infection*, **71**, S106-S111. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.011>
- [35] Calbo, E. and Garau, J. (2010) Of Mice and Men: Innate Immunity in Pneumococcal Pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **35**, 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.002>
- [36] Marchant, J.M., Gibson, P.G., Grissell, T.V., *et al.* (2008) Prospective Assessment of Protracted Bacterial Bronchitis: Airway Inflammation and Innate Immune Activation. *Pediatric Pulmonology*, **43**, 1092-1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>
- [37] Chang, A.B., Upham, J.W., Masters, I.B., *et al.* (2016) Protracted Bacterial Bronchitis: The Last Decade and the Road Ahead. *Pediatric Pulmonology*, **51**, 225-242. <https://doi.org/10.1002/ppul.23351>
- [38] Marsh, R.L., Binks, M.J., Smith-Vaughan, H.C., *et al.* (2022) Prevalence and Subtyping of Biofilms Present in Bronchoalveolar Lavage from Children with Protracted Bacterial Bronchitis or Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Microbe*, **3**, e215-e223. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00300-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00300-1)
- [39] Marsh, R.L., Smith-Vaughan, H.C., Chen, A.C.H., *et al.* (2019) Multiple Respiratory Microbiota Profiles Are Associated with Lower Airway Inflammation in Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest*, **155**, 778-786. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.002>
- [40] Domon, H. and Terao, Y. (2021) The Role of Neutrophils and Neutrophil Elastase in Pneumococcal Pneumonia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 615959. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.615959>
- [41] Stewart, P.S. (2002) Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacterial Biofilms. *International Journal of Medical Microbiology*, **292**, 107-113. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00196>
- [42] Silva, M.E.P., Oliveira, J.R., Carvalho, A.G., *et al.* (2022) Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among Children in Porto Velho, Rondônia, Western Brazilian Amazon. *Brazilian Journal of Biology*, **82**, e260617. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.260617>
- [43] Chao, Y., Marks, L.R., Pettigrew, M.M., *et al.* (2014) *Streptococcus pneumoniae* Biofilm Formation and Dispersion during Colonization and Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **4**, 194. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00194>
- [44] Sanchez, C.J., Kumar, N., Lizcano, A., *et al.* (2011) *Streptococcus pneumoniae* in Biofilms Are Unable to Cause Invasive Disease Due to Altered Virulence Determinant Production. *PLOS ONE*, **6**, e28738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028738>
- [45] Budhani, R.K. and Struthers, J.K. (1998) Interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*: Investigation of the Indirect Pathogenic Role of Beta-Lactamase-Producing Moraxellae by Use of a Continuous-Culture Biofilm System. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **42**, 2521-2526. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.10.2521>
- [46] Csajka, C., Décosterd, L.A., Buclin, T., *et al.* (2001) Population Pharmacokinetics of Fluconazole Given for Secondary Prevention of Oropharyngeal Candidiasis in HIV-Positive Patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **57**, 723-727. <https://doi.org/10.1007/s00228-001-0377-6>
- [47] Weimer, K.E., Armbruster, C.E., Juneau, R.A., *et al.* (2010) Coinfection with *Haemophilus influenzae* Promotes Pneumococcal Biofilm Formation during Experimental Otitis Media and Impedes the Progression of Pneumococcal Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, **202**, 1068-1075. <https://doi.org/10.1086/656046>
- [48] Wurzel, D.F., Marchant, J.M., Yerkovich, S.T., *et al.* (2014) Prospective Characterization of Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Chest*, **145**, 1271-1278. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2442>
- [49] Chang, A.B., Bell, S.C., Torzillo, P.J., *et al.* (2015) Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis in Children and Adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand Guidelines. *The Medical Journal of Australia*, **202**, 21-23. <https://doi.org/10.5694/mja14.00287>

-
- [50] 李嫦嫦, 董琳, 夏永强, 等. 迁延性细菌性支气管炎的病例对照分析[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(11): 837-841.
- [51] 李银, 谢晓虹, 任洛, 等. 儿童迁延性细菌性支气管炎 30 例临床特征及随访分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1231-1234.
- [52] Gross-Hodge, E., Carroll, W.D., Rainford, N., *et al.* (2020) Duration of Initial Antibiotic Course Is Associated with Recurrent Relapse in Protracted Bacterial Bronchitis. *Archives of Disease in Childhood*, **105**, 1111-1113. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317917>
- [53] Li, Q., Guo, Z., Li, Y., *et al.* (2021) Diagnosis and Management of Protracted Bacterial Bronchitis: A Survey of Chinese Pediatricians. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 46. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3984>
- [54] Chang, A.B., Oppenheimer, J.J., Weinberger, M.M., *et al.* (2017) Management of Children with Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, **151**, 884-890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>
- [55] 曾森强. 儿童迁延性细菌性支气管炎的临床特征及 2 年随访分析[J]. 养生大世界, 2021(12): 290-291.
- [56] Wurzel, D.F., Marchant, J.M., Yerkovich, S.T., *et al.* (2016) Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest*, **150**, 1101-1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>
- [57] Ruffles, T.J.C., Marchant, J.M., Masters, I.B., *et al.* (2021) Outcomes of Protracted Bacterial Bronchitis in Children: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Respirology*, **26**, 241-248. <https://doi.org/10.1111/resp.13950>