

# 儿童迁延性细菌性支气管炎研究进展

颜攀, 应林燕\*

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, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

## 摘要

迁延性细菌性支气管炎(Protracted Bacterial Bronchitis, PBB)是指由细菌引起的支气管内膜持续的感染, 是国内外儿童慢性湿咳的常见病因之一, 通常在口服2周有效的抗生素后症状可缓解; 目前研究认为PBB、慢性化脓性肺疾病(Chronic Suppurative Lung Disease, CSLD)、支气管扩张(Bronchiectasis, BE)是同一疾病进展的三个不同阶段。提高对PBB认识有助于对儿童CSLD、BE的早期识别及干预, 对改善预后至关重要。现就近年来有关PBB的病原学、发病机制、共患病、治疗及预后等研究进展进行综述。

## 关键词

儿童, 迁延性细菌性支气管炎, 研究进展

# Research Progress of Protracted Bacterial Bronchitis in Children

Pan Yan, Linyan Ying\*

Department of Respiration, 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, Chongqing

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Protracted bacterial bronchitis (PBB) refers to persistent infection of the bronchial lining caused by bacteria, which is one of the common causes of chronic wet cough in children at home and abroad, and symptoms usually relieves after 2 weeks of oral antibiotics. At present, PBB, chronic

\*通讯作者。

suppurative lung disease (CSLD) and bronchiectasis (BE) are considered to be the three different stages of the progression of the same disease. Improving the awareness of PBB contributes to the early identification and intervention of CSLD and BE in children is crucial to improving the prognosis. The etiology, pathogenesis, comorbidities, treatment and prognosis of PBB are reviewed.

## Keywords

Children, Protracted Bacterial Bronchitis, Research Progress

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

PBB 是儿童慢性咳嗽的常见病因, 占慢性咳嗽病例的 41%~47%, 目前研究认为 PBB、慢性化脓性肺疾病、支气管扩张是同一疾病进展的三个不同阶段, 因而提高对 PBB 的早期识别及诊治, 对患儿至关重要[1] [2] [3]; 国内一项关于在 1470 例不同地区儿童慢性湿性咳嗽的主要病因构成比中, PBB 是 1 岁以下儿童慢性湿性咳嗽最常见的病因, 占 40.00%。同时, PBB 是南方地区各年龄段儿童慢性湿咳的第 3 位病因, 约占南方地区慢性湿咳患儿的 14.09%。PBB 常见于冬春季, 好发于婴幼儿期和学龄前期儿童, 年龄段集中在 10 个月~4.8 岁, 也可见于>12 岁儿童, 通常男性患儿多见, PBB 患儿中男性占 54.35%, 女性占 45.65% [4]。PBB 目前诊断主要以临床诊断为主, 辅以微生物学诊断, 其临床表现以持续性湿咳为主, 约 41%~81% PBB 患儿有喘息症状[5]。现就 PBB 的病原学、发病机制、共患病、治疗及预后等研究进展进行综述。

## 2. 病原学

### 2.1. 细菌

Kantar、Chang 等研究表明国外 PBB 的最常见的病原菌前三位包括流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌及肺炎链球菌, 其中未分型的流感嗜血杆菌最常见[6], 而国内以肺炎链球菌最多见, 其次为流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌, 其它可引起 PBB 的病原菌包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌和产气肠杆菌等[7]。Gast 等人的研究发现临床上不同的慢性呼吸道感染具有共同的早期核心微生物群, 这些微生物群可能是由自然吸入和相同呼吸道微生物清除受损形成的, 但疾病特异性特征在成年时选择了不同的微生物群[8]。故肺炎链球菌、卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌传统上被认为与迁延性细菌性支气管炎和早期支气管扩张症有关, 铜绿假单胞菌与更晚期的支气管扩张病有关[9]。且有研究表明下呼吸道未分型流感嗜血杆菌感染是 PBB 进展为支气管扩张的独立危险因素[10] [11]。

### 2.2. 病毒

Wurzel 等通过 PCR 技术对 104 例 PBB 患儿的肺泡灌洗液进行检测, 发现最常见的病毒是人腺病毒 (HAdV), 且以 C 型为主, 而其余病毒(呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、偏肺病毒等)组间检出情况差异则无统计学意义; 同时发现 HAdV 与 NK 细胞升高具有一致性, 表明 NK 细胞在针对 HAdV 的先天免疫防御中发挥作用[12]。Wang 等人关于 68 例 PBB 患儿呼吸道病毒的研究中发现 PBB 患儿 BALF 中病毒检出率为 23.5%, 但与对照组(慢性肺炎组)病毒检出率比较无统计学差异; PBB 患儿 BALF 中虽

可检出呼吸道病毒, 但尚无证据证明 PBB 是由病毒诱发[13], 故仍需后续研究证明病毒在 PBB 发生发展中的作用。

### 2.3. 多种病原微生物感染

部分患儿 BALF 细菌培养阴性, 却对抗菌药物治疗有效; 还有些患儿需要至少 4 周抗菌药物治疗才能缓解咳嗽情况。这些现象不能用单一的病原体感染解释, 提示存在多种病原交互作用的可能。Wurzel 等的研究显示 BALF 检出 2 种或 2 种以上细菌的 PBB 例数占半数, 且以流感嗜血杆菌合并卡他莫拉菌为主[12]。Marsh 等将 PBB 患儿与对照组的 BALF 进行微生物组学呼吸道炎症评估, 发现 PBB 患儿的细菌生物量、中性粒细胞百分比、IL-8 和 IL-1 $\beta$  水平明显高于对照组, PBB 儿童的 BALF 微生物群与对照组患者显著不同( $P = 0.001$ ), 并聚集在四个不同的图谱中, 这些图谱主要由呼吸道常见病原或由以普雷沃特菌为主的多种微生物群组成。二者  $\alpha$  多样性的变化与 BALF 细菌生物量、炎症标志物无关, 说明 PBB 患儿的细菌生物量和炎症标志物增加不能归因于单一病原菌感染[14]。

## 3. 发病机制

### 3.1. 细菌感染与气道炎症

细菌在下呼吸道长期定植与感染, 可损害呼吸道黏膜的正常结构, 导致黏膜下腺体肥大、杯状细胞数量增多、气道纤毛上皮细胞数量减少, 引起呼吸道上皮纤毛功能受损、黏液-纤毛清除功能障碍, 从而导致气道炎症、分泌物增多。同时病原菌在气道中形成一种由糖和蛋白质形成的称为生物被膜的水合基质, 可使病原菌抵抗机体防御反应和抗生素的杀伤作用[15] [16]。

### 3.2. 免疫功能紊乱

PBB 患儿体内的炎症介质和募集的气道中性粒细胞之间存在的正反馈回路, 可导致慢性炎症循环, 病情反复发作[17]。Wang 等研究显示患儿基础体液免疫水平基本正常, 但常伴有 CD19 $^{+}$ 、CD16 $^{+}$ 、CD56 $^{+}$  和 CD23 $^{+}$  细胞比例显著升高, 而 CD3 $^{+}$  和 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$  细胞比例明显降低, 提示 PBB 患儿存在细胞免疫紊乱[13]。其中, CD3 $^{+}$  和 CD3 $^{+}$  CD4 $^{+}$  细胞数量减少会引起机体清除病原菌的能力降低, 可导致气道持续性细菌感染、病情迁延不愈[18]。

### 3.3. 气道异常

28% 气道软化患儿伴有 PBB, 76% PBB 患儿伴有气道软化, 提示 PBB 导致慢性气道损伤的可能, 气道软化由于气管壁不稳定, 呼气时气管塌陷会降低咳嗽的有效性, 并可能干扰了正常的黏液流量, 其为机体清除呼吸道细菌的重要机制, 故气道软化容易导致分泌物积聚、细菌停滞、咳嗽反应等[19] [20]。

### 3.4. 呼吸道微生物群紊乱

Bao 等研究显示 PBB 患儿的核心节点多为嗜血杆菌明显增多, 而乳球菌、乳酸杆菌数量明显减少, 当机体与微生物群之间的微生态平衡被破坏时, 微生物群可导致疾病的发生或加重。PBB 患儿肺部微生物群的紊乱不仅会直接危害儿童健康, 还会影响下呼吸道细菌的定植。而且随着抗生素滥用情况日益严重, 不合理的抗生素使用可能引起气道微生物菌群失调, 导致机体出现异常, 该状态可导致疾病加重或对新疾病的敏感性增加[21]。

### 3.5. 环境因素

空气污染物对气道的持续刺激可使杯状细胞的数量和密度增加, 从而使气道处于“超分泌状态”,

而抑制了粘膜纤毛清除功能,降低了患儿呼吸道的自主防御功能,使患儿罹患 PBB 的易感性增加。同时,Wurzel 等人的研究报道处于托儿所和/或吸烟等环境中的儿童,其 PBB 发病率明显增高,这进一步提示环境因素对 PBB 发病的诱导作用[10]。

## 4. 共患病

超过一半的 PBB 患儿可合并有其它共患疾病,如气管软化、支气管哮喘、吸入性肺病、上气道咳嗽综合征、胃食管反流等; Wurzel 的研究发现,约 2/3 的 PBB 患儿合并有气管和/或支气管软化症[12];在李岚等人的 98 例 PBB 患儿的前瞻性多中心研究报道,有 64 例合并共患疾病(占病例 65.3%),合并共患疾病分别是上气道咳嗽综合征 38 例、咳嗽变异性哮喘例 11 例、气道发育异常 8 例,联合免疫缺陷病 1 例[22]。

## 5. 治疗与预防

### 5.1. 抗感染治疗

目前公认的 PBB 的首选治疗药物为 2~4 周阿莫西林克拉维酸钾,其对流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和葡萄球菌的  $\beta$  内酰胺酶均具有活性。Marchant 等发现 48% 的患儿在 2 周的抗生素治疗后咳嗽得到缓解,但仍有 13% 的患儿可能需要更长时间的抗生素治疗。针对这一部分患儿,若使用抗生素治疗 2 周后仍无效,可延长抗生素使用疗程或换用大环内酯类或头孢类药物;同时有研究发现对  $\geq 4$  周抗感染治疗疗效不佳可能会增加潜在支气管扩张症的可能性[23] [24]。Ruffles T.J.C. 等人在 106 名 PBB 患儿的平行、双盲、随机对照实验中发现,在改善临床结局方面,使用 4 周阿莫西林克拉维酸优于 2 周[25] [26]。而 Ellen 等人在初始抗生素疗程与 PBB 复发的研究中发现,与接受 2 周抗生素治疗的患者相比,接受 6 周抗生素治疗的患者发生复发性 PBB 的可能性较小( $p = 0.046$ ) [27]。Chang 等认为经过 4 周的抗生素治疗仍然不改善者,则需要进一步寻找其他的潜在病因[28]。因而在临床上,我们应基于每个患儿的个体情况,更安全、合理、个体化的指导抗生素的使用。

### 5.2. 其他治疗

可辅以药物祛痰、机械辅助排痰等措施促进气道分泌物的清除。通过物理排痰等方法也有助于咳嗽的减轻;傅大千等人的研究表明:细菌溶解产物包含了 PBB 的主要致病菌溶解物,因而在有效抗感染同时,加用细菌溶解产物治疗可以提高 PBB 患儿临床疗效,减少抗生素使用,通过调节细胞免疫在一定程度上预防反复呼吸道感染,改善预后[29]。

### 5.3. 支气管镜

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,也能在支气管镜下给药治疗气道炎症,同时还能对 BALF 行细胞学成分分析、涂片、PCR、培养等,增加致病菌的检出机会,有助于病因分析及病原判断,指导治疗,减少误诊改善预后。支气管镜下可见慢性支气管内膜炎改变及较多白色或黄色分泌物,支气管镜检查、灌洗协同抗菌药物治疗 PBB,能提高治疗效果改善预后,具有较高的临床应用价值[30]。张荣等人的研究也证明了尘螨、牛奶蛋白和湿疹与 PBB 风险增加相关。通过支气管镜观察痰液分布和气管壁变化,可以区分 PBB 并有助于其诊断[31]。

### 5.4. 中药治疗

采用阿莫西林克拉维酸钾配合枳桔二陈汤治疗 PBB 能明显提高疗效,减少症状消失时间和住院时长,降低机体炎症反应程度并改善其免疫功能,且治疗效果良好[32]。李想等人的 Meta 分析研究表明中西医

结合治疗儿童 PBB 疗效显著, 不仅可以改善患儿肺氧合功能, 还可以提高患儿的免疫功能[33]。

### 5.5. 疫苗接种

一项针对感染肺炎链球菌的 PBB 患儿接种 2 剂 7 价、10 价或 13 价肺炎链球菌结合疫苗的研究发现接种该疫苗的患儿气道感染有下降趋势, 但是其有效性和安全性仍需要大样本试验的验证。O'Grady 等人的关于 10 价肺炎球菌 - 流感嗜血杆菌蛋白 D 结合疫苗的 RCT 研究中发现, 接受疫苗的儿童在每两周的监测中出现呼吸道症状的可能性较小(发病率密度比(IDR) 0.82, 95% CI 0.61, 1.10), 并且需要较少的疗程(<14 天持续时间)的抗生素, 表明该疫苗可能在管理 PBB、CSLD 和支气管扩张症儿童方面发挥作用, 但需要更大规模的多中心试验来证实或反驳该实验结果[34]。

## 6. 小结

目前临床上关于 PBB 的了解已比以前更深, 但关于 PBB 患者的治疗和预后问题, 仍需要进一步的干预研究。而 PBB 作为支气管扩张的高危因素之一, 对早期诊断及规范处理必不可少。目前研究认为复发性 PBB (发作>3 次/年)和流感嗜血杆菌 BAL 培养阳性是支气管扩张症的两个主要危险因素[35], 对于有该类危险因素的患儿应进行长期的密切随访及完善胸部 CT 助诊; 同时在 Ruffles 等人的队列研究中发现有 27.1% 的 PBB 患儿在五年随访中有临床诊断哮喘[11], 故对于有可疑哮喘倾向的患儿应及早完善肺功能及过敏原等相关检查早期助诊。但目前关于 PBB 的处理方法和抗生素用药时间长短, 还没有统一结论, 需要注意抗生素滥用及治疗不全等问题。PBB 患儿早期行纤维支气管镜检查伴肺泡灌洗术对于患儿临床症状可明显改善。接种疫苗后对 PBB 的副作用目前没有明确结果, 还需要大量实验证明其可行性和安全性。目前还需要更多 PBB 相关的科学研究, 以实现 PBB 早期诊断、早期规范治疗及干预, 避免远期并发症的发生。

## 参考文献

- [1] Benschoter, D.T. (2018) Bronchiectasis, Chronic Suppurative Lung Disease and Protracted Bacterial Bronchitis. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, **48**, 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.03.003>
- [2] Chang, A.B., Robertson, C.F., Van Asperen, P.P., et al. (2012) A Multicenter Study on Chronic Cough in Children: Burden and Etiologies Based on a Standardized Management Pathway. *Chest*, **142**, 943-950. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2725>
- [3] O'Grady, K.F., Drescher, B.J., Goyal, V., et al. (2017) Chronic Cough Postacute Respiratory Illness in Children: A Cohort Study. *Archives of Disease in Childhood*, **102**, 1044-1048. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312848>
- [4] 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.
- [5] Morice, A.H., Millqvist, E., Bieksiene, K., et al. (2020) ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic Cough in Adults and Children. *European Respiratory Journal*, **55**, Article 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
- [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 1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>
- [7] Zhang, X.B., Wu, X. and Nong, G.M. (2020) Update on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Italian Journal of Pediatrics*, **46**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0802-z>
- [8] Van der Gast, C.J., Cuthbertson, L., Rogers, G.B., et al. (2014) Three Clinically Distinct Chronic Pediatric Airway Infections Share a Common Core Microbiota. *Annals of the American Thoracic Society*, **11**, 1039-1048. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-456OC>
- [9] Huang, L., Lai, K., Zhan, C., et al. (2023) Clinical Characteristics of Protracted Bacterial Bronchitis in Adults. *Heliyon*, **9**, e12299. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12299>
- [10] 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>

- [11] 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>
- [12] 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>
- [13] Wang, Y., Hao, C., Ji, W., *et al.* (2019) Detecting Respiratory Viruses in Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Respiratory Medicine*, **151**, 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.003>
- [14] 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>
- [15] 王宇清, 郝创利. 儿童迁延性细菌性支气管炎的定义及发病机制[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(10): 723-727.
- [16] Ntesou, D., Douros, K., Tsiambas, E., *et al.* (2021) Impact of Immune-Inflammatory Microenvironment Alterations on the Bronchial Lumen of Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Cureus*, **13**, e20554. <https://doi.org/10.7759/cureus.20554>
- [17] 张倩, 李渠北. 迁延性细菌性支气管炎发病机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(1): 35-38.
- [18] Murayama, K., Ikegami, I., Kamekura, R., *et al.* (2022) CD4(+)CD8(+) T Follicular Helper Cells Regulate Humoral Immunity in Chronic Inflammatory Lesions. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article No. 941385. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941385>
- [19] 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>
- [20] Kantar, A. and Seminara, M. (2019) Why Chronic Cough in Children Is Different. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **56**, 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.03.001>
- [21] Bao, Y., Li, Y., Qiu, C., *et al.* (2018) Bronchoalveolar Lavage Fluid Microbiota Dysbiosis in Infants with Protracted Bacterial Bronchitis. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 168-174. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.59>
- [22] 李岚, 刘恩梅, 郝创利, 等. 儿童及迁延性细菌性支气管炎临床诊治的前瞻性多中心研究[J]. 江西医药, 2021, 56(2): 168-172+186.
- [23] Goyal, V., Grimwood, K., Marchant, J., *et al.* (2014) Does Failed Chronic Wet Cough Response to Antibiotics Predict Bronchiectasis? *Archives of Disease in Childhood*, **99**, 522-525. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304793>
- [24] Cabrera, R., Fernández-Barat, L., Vázquez, N., *et al.* (2022) Resistance Mechanisms and Molecular Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* Strains from Patients with Bronchiectasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **77**, 1600-1610. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac084>
- [25] (2021) How to Manage Protracted Bacterial Bronchitis. *Archives of Disease in Childhood*, **106**, 1074. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323325>
- [26] Ruffles, T.J.C., Goyal, V., Marchant, J.M., *et al.* (2021) Duration of Amoxicillin-Clavulanate for Protracted Bacterial Bronchitis in Children (DACs): A Multi-Centre, Double Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1121-1129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00104-1)
- [27] 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>
- [28] 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>
- [29] 傅大千, 李海霞, 周伟, 等. 细菌溶解产物防治儿童迁延性细菌性支气管炎疗效研究[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(9): 1312-1316.
- [30] 刘静月, 付文龙, 耿刚. 支气管镜在儿童迁延性细菌性支气管炎中的应用价值[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(9): 1069-1073.
- [31] Zhang, R., Wang, L., Gong, C., *et al.* (2023) Associated Risk Factors and Diagnostic Value of Fiberoptic Bronchoscopy for Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *International Journal of Clinical Practice*, **2023**, Article ID: 8116651. <https://doi.org/10.1155/2023/8116651>
- [32] 范立东, 李志军, 马增光. 阿莫西林克拉维酸钾联合枳桔二陈汤治疗儿童迁延性细菌性支气管炎的效果观察及对炎性因子、免疫功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(10): 49-52.
- [33] 李想, 赵娇, 陆敏, 等. 中西医结合治疗儿童迁延性细菌性支气管炎疗效的 Meta 分析[J]. 医学信息, 2021,

34(17): 101-106.

- [34] O'Grady, K.F., Chang, A.B., Cripps, A., *et al.* (2018) The Clinical, Immunological and Microbiological Impact of the 10-Valent Pneumococcal-Protein D Conjugate Vaccine in Children with Recurrent Protracted Bacterial Bronchitis, Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis: A Multi-Centre, Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **14**, 2768-2779. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1488562>
- [35] Armstrong, D. (2021) Long-Term Follow-Up of Children with Protracted Bacterial Bronchitis: Some Answers, and More Questions. *Respirology*, **26**, 218-219. <https://doi.org/10.1111/resp.13983>