

闭塞性支气管炎的研究进展

刘 初, 闫 莉*

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1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月20日

摘 要

闭塞性支气管炎是一种临床少见的慢性阻塞性肺部疾病, 主要为感染导致, 病原主要为肺炎支原体、腺病毒, 主要病理改变为支气管闭塞、急慢性气道炎症, 目前发病机制尚不明确。闭塞性支气管炎的主要临床表现为慢性咳嗽、喘息、气促、活动不耐受, 体征常可见三凹征、呼吸音减弱等, 严重者有胸部塌陷、气管移位, 影像学上常伴有肺部实变、不张、胸腔积液等。支气管镜下可见支气管闭塞及气道炎症, 可合并支气管狭窄或扩张。目前对于闭塞性支气管炎的治疗方案尚不明确, 主要以内科保守治疗为主, 主要治疗手段包括抗感染、抗炎治疗、支气管镜灌洗及介入治疗, 内科保守治疗无效时可考虑手术治疗。此疾病预后多数较好, 部分患儿临床表现较轻, 部分患儿经保守治疗后肺部可自行复张, 但亦有治疗效果不佳、临床表现严重、甚至死亡的案例。本文就儿童闭塞性支气管炎目前的研究进展作一综述。

关键词

闭塞性支气管炎, 综述

Research Progress in Obliterative Bronchitis

Chu Liu, Li Yan*

Respiratory Department of Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, National Clinical Medical Research Center for Child Health and Disease, Key Laboratory of Child Development Disease Research, Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 20th, 2023

Abstract

Occlusive bronchitis is a rare clinical chronic obstructive pulmonary disease, which is mainly

*通讯作者。

文章引用: 刘初, 闫莉. 闭塞性支气管炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2369-2374.

DOI: 10.12677/acm.2023.132332

caused by infection. The main pathogens are mycoplasma pneumoniae and adenovirus, and the main pathological changes are bronchial occlusion and acute and chronic airway inflammation. The pathogenesis is still unclear. The main clinical manifestations of bronchitis obliterans are chronic cough, wheezing, shortness of breath, and activity intolerance, and the signs are often seen as triscufofoal sign and decreased breathing sound, etc. In severe cases, chest collapse and tracheal displacement are often accompanied by lung consolidation, atelectasis, pleural effusion, etc. Bronchoscopy shows bronchial occlusion and airway inflammation, which may be combined with bronchial stenosis or dilatation. At present, the treatment plan for bronchiolitis obliterans is not clear, and the main treatment methods are mainly internal conservative treatment, including anti-infection, anti-inflammatory therapy, bronchoscopic lavage and interventional therapy. If internal conservative treatment fails, surgical treatment can be considered. Most of the patients with this disease have a good prognosis; some of them have mild clinical manifestations; some of them can spontaneously re-expand their lungs after conservative treatment; but there are also cases of poor treatment effect, serious clinical manifestations, and even death. This article reviews the research progress of pediatric bronchiolitis obliterans.

Keywords

Bronchitis Obliterans, Review

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

闭塞性支气管炎是一种临床少见的慢性阻塞性肺部疾病, 主要为感染导致, 病原主要为肺炎支原体、腺病毒[1]-[13], 主要病理改变为支气管闭塞、急慢性气道炎症, 主要累及含软骨的中小气道。闭塞性支气管炎的主要临床表现为慢性咳嗽、喘息、气促、活动不耐受, 体征常可见三凹征、呼吸音减弱等, 严重者有胸部塌陷、气管移位[2] [3] [5] [7] [8] [9], 影像学上常伴有肺部实变、不张、胸腔积液等[12] [13]。支气管镜下可见支气管闭塞及气道炎症, 可合并支气管狭窄或扩张。目前对于闭塞性支气管炎的发病机制、治疗方案尚不明确, 需要进一步研究, 部分患儿临床表现较轻, 但亦有治疗效果不佳、临床表现严重的案例, 对于闭塞性支气管炎的远期预后仍需进一步追踪研究。本文就儿童闭塞性支气管炎目前的研究进展作一综述。

2. 病因及发病机制

2.1. 病因

2.1.1. 感染

闭塞性支气管炎最常见的病因为感染, 主要病原为肺炎支原体, 其次为腺病毒。在已发表的病例报道中, 刘君辉等报道的 16 例中肺炎支原体感染占 100% [10], 李学青报道的 95 例闭塞性支气管炎患者中, 可明确病原的病例中肺炎支原体感染占 89.6% (69/77 例), 腺病毒感染占 22.0% (17/77 例) [12]。在周瑞报道的 34 例中, 肺炎支原体感染占 70.5% (24/34 例), 腺病毒感染占 50% (17/34 例) [13]。在 Chao Sun 等的研究中报道了闭塞性支气管炎组患者中腺病毒感染占 51.6% (16/31 例) [14]。除此之外, 闭塞性支气管炎患者亦可单独或合并感染其他病原, 如流感嗜血杆菌、副流感病毒、流感病毒、巨细胞病毒、金黄色葡

萄球菌、肺炎链球菌、白色念珠菌等[10] [12] [13]。

2.1.2. 其他病因

有病例报道提示部分病例病因为 Stevens-Johnson 综合症[2]、低丙种球蛋白血症[4]、肺囊性纤维化[15]、肺移植[16], 在成人的闭塞性支气管炎病例报道中病因有特发性肺炎综合症[17]、粉尘吸入[18]、肺囊性纤维化[19]。

2.2. 发病机制

目前闭塞性支气管炎的发病机制尚不明确, 闭塞性支气管炎多在重症肺炎后出现, 有研究表明 WBC 计数、白蛋白水平、病程 5 天内有无使用大环内酯类药物、病程 2 周内有无使用糖皮质激素是影响难治性肺炎支原体肺炎患者发生闭塞性支气管炎的独立因素[20], 亦有研究提示与对照组相比, 闭塞性支气管炎组的发热时间显著延长[21], 在 Kargi HA 等报道的病例中, 肺组织切片在显微镜下见支气管闭塞处由胶原蛋白、慢性炎症细胞、成纤维细胞和少量毛细血管通道组成, 支气管壁上有慢性炎症细胞和成纤维细胞浸润[3], 故可提出假设炎症时间长、炎症程度重与闭塞性支气管炎的发生有关系。

另外, 肺炎支原体感染是闭塞性支气管炎的常见病因, 而肺炎支原体的致病机制十分复杂, 有研究表明 BALB/c 小鼠和重度肺炎支原体肺炎患儿气道上皮存在持续性肺炎支原体感染、气道阻塞和气道重塑[22] [23], 气道重塑可见上皮屏障的增厚与重组, 粘膜下的增殖腺体、上皮纤维化和胶原沉积、局部血管系统大量重组生长。在 Edwards C 等报道的肺炎支原体肺炎后发生闭塞性支气管炎的病例中, 肺组织活检在显微镜下可见支气管固有层增厚、折叠, 腺体组织偶有囊性增大, 部分支气管肌肉层受损, 部分动脉出现扩张[2], 与小鼠模型研究中表现类似, 并且耐药肺炎支原体或肺炎支原体定植于气道上皮细胞中, 可以延长炎症的时间、加重炎症反应程度、持续性地诱导炎症反应, 故进一步假设是由于持续的、程度较重的炎症反应引起的气道重塑导致了闭塞性支气管炎, 而由于肺炎支原体可促进气道重塑、可持续存在于气道上皮细胞中等致病机制, 可导致慢性、持续、反复的感染, 不仅解释了为何闭塞性支气管炎患者中肺炎支原体感染率如此高, 还提示探明肺炎支原体的具体致病机制可以很大程度上帮助明确闭塞性支气管炎的发病机制。

3. 临床表现及诊断方法

3.1. 临床表现

3.1.1. 症状及体征

闭塞性支气管炎患儿的临床表现轻重不一, 严重程度与闭塞支气管的大小及数量有关, 常见的临床症状在急性期主要为发热、咳嗽、气促、喘息、肺部湿罗音、三凹征等肺炎的症状、体征表现, 慢性期常见临床表现为慢性咳嗽、反复喘息、气促、活动不耐受, 查体可见管状呼吸音[3] [5] [7] [8] [9]、呼吸音减弱或消失[3] [7] [8] [9], 严重者有胸廓塌陷、气管偏移[2] [7] [8] [9]。

闭塞性支气管炎从起病到发现镜下改变有一定时间, 但不同研究中此间隔时间差距较大, 一篇研究报告为感染后的 18 (24, 37)天[16]、另一篇报道为感染后 4.2 (2.00 6.38)月[13]。

3.1.2. 胸部影像学检查

早期胸部影像学以肺部炎症表现为主, 随着病程进展可见持续性肺部实变或不张, 偶伴健侧肺过度膨胀[1] [4] [6], 偶可见支气管扩张、扭曲、支气管管壁增厚[7], 急性期可伴有胸腔积液[13], 严重病例可合并纵膈偏移、肺疝等[2] [3] [5] [6] [7] [9]。若合并闭塞性细支气管炎, 可见马赛克征、磨玻璃影等[6] [10] [13]。

3.2. 支气管镜检查

支气管镜检查是诊断闭塞性支气管炎的重要手段。除了见支气管闭塞外, 镜下常见支气管粘膜充血肿胀、糜烂出血、管腔增生样改变, 可合并有支气管狭窄、支气管扩张、塑形性支气管炎。支气管闭塞发生于左肺的比例稍高于右肺, 主要发生在段及段以下支气管, 多数病例为单肺段受累, 较常受累的肺段为左肺前内基底段、右肺前基底段[10] [12] [13]。

3.3. 诊断方法

闭塞性支气管炎诊断的金标准为病理组织活检见含软骨支气管闭塞且合并炎症, 但因创伤较大, 国内临床较少开展, 目前主要诊断方法为支气管镜检查见支气管闭塞及气道急/慢性炎症, 次要诊断标准为胸部影像学示持续的节段性、大叶性、单侧性肺实变或不张, 可合并支气管扭曲、扩张、管壁增厚, 肺功能呈阻塞性/混合性功能障碍等[10] [11] [12] [13]。

4. 治疗

闭塞性支气管炎目前尚无统一治疗方案, 主要治疗为内科保守治疗, 有研究表明保守治疗后部分患儿肺部可自行复张, 分别为 15/95 例(15.8%) [12]、6/16 例(37.5%) [10], 1/8 例(12.5%) [13], 内科保守治疗包括药物治疗及支气管镜灌洗、介入治疗, 手术治疗因创伤大现已基本不考虑使用, 内科治疗无效时或合并其他疾病时可考虑手术治疗, 如肺叶切除、肺移植等。中医治疗为目前新兴治疗手段, 有进一步探索的空间。

药物治疗方面, 在急性期可予以抗感染、抗炎治疗, 有研究表明大环内酯类药物使用的时机(病程 5 天内使用)、糖皮质激素使用的时机(病程 2 周内使用)、支气管镜检查的时机(病程 2 周内使用)是影响难治性肺炎支原体肺炎病人中闭塞性支气管炎发病的独立影响因素[20], 尽早使用敏感抗生素、糖皮质激素抗炎及支气管灌洗治疗, 或可减低闭塞性支气管炎的发生概率。抗感染治疗主要是早期、足量应用敏感抗生素, 闭塞性支气管炎患者中最常见的感染为肺炎支原体感染, 主要使用大环内酯类抗生素治疗, 但近年国内对于难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)的报道日渐增多[24], 若临床提示 RMPP, 则需进一步完善耐药基因的检测, 对于耐药株感染需及时更换抗生素治疗, 如喹诺酮类、四环类药物, 同时也可考虑合用糖皮质激素抗炎治疗[20], 对于 RMPP 的临床症状的控制及预防闭塞性支气管炎的发生有重要意义, 但目前具体剂量、疗程尚未达成共识。另一方面, 若患儿合并多重感染, 可根据患儿免疫情况、病情严重程度考虑予以丙种球蛋白(400~500 mg/kg)支持治疗。

关于支气管镜治疗, 在急性期可予以支气管镜灌洗治疗, 减少下呼吸道中的炎症渗出, 慢性期可予以支气管镜介入治疗, 主要为激光、钳夹、球囊扩张治疗, 钬激光治疗后短期内可使闭塞支气管复通, 效果显著, 临床症状减轻、住院次数减少、肺功能较前明显恢复, 后续追踪随访中发现有 1 例(6.25%, 1/16 例)患儿仍有闭塞[25], 但亦有报道称予以介入治疗后, 有 90.9% (10/11 例, 激光 2 例, 钳夹 9 例)的患儿复通的支气管再次发生闭塞[13], 故对于介入治疗需进一步试验以评估其疗效。

早年对于闭塞性支气管炎的患儿报道较少, 主要治疗方式为手术治疗, 但随着对疾病认识的加深, 有研究提示采用保守治疗后观察到患儿有肺部复张的情况, 且患儿的活动不耐受随时间的流逝在逐渐好转[6], 故手术治疗现已基本不考虑, 但仍有极少数患儿选择手术治疗, 切除患肺, 原因包括反复肺部感染、合并其他肺部疾病等。除此之外, 针对肺炎支原体的发病机制, 中药治疗或许有效果[26], 但目前尚无针对闭塞性支气管炎病人的中药治疗的研究。

5. 预后

闭塞性支气管炎总体预后较好, 予以内科保守治疗后部分患儿肺部可自行部分复张, 有三篇文献报

道提及这一点, 复张比例分别为 15.8% (15/95 例) [12]、37.5% (6/16 例) [10], 12.5% (1/8 例) [13]。肺部没有复张的患儿可能存在反复肺炎、疾病加重的风险, 也有可能随着年龄增长, 肺部及气管发育, 使通气功能较前改善, 喘息、气促、活动不耐受等表现较前逐渐减轻[6] [7] [10] [12]。从此病首次报道至今, 国内外已发表文献中统计死亡病例有 2 例, 分别是 Edwards C 等报道的一例病因为 MP 感染后发生 Stevens-Johnson 综合症的 8 岁女孩[2], 李学青报道的 95 例中 1 例再次感染后死亡, 具体原因未报道[12]。

6. 总结

闭塞性支气管炎是一种较少见的慢性阻塞性肺疾病, 常见于重症肺炎后, 最常感染的病原为肺炎支原体, 其次为腺病毒。疾病总体预后较好, 但肺部没有复张的患儿可能存在反复肺炎、疾病加重的风险, 因此疾病早期需尽早识别, 对于难治性肺炎支原体肺炎患儿中 WBC 计数、白蛋白水平、实变范围大于 2/3 肺叶、纤支镜下见塑形性支气管炎[20], 需警惕发展为闭塞性支气管炎, 对于腺病毒肺炎患儿, 症状的时长, 肺泡灌洗液中的巨噬细胞百分比和黏膜异常(包括支气管黏膜充血、肿胀、糜烂和黏膜脱落)是发生闭塞性支气管炎的危险因素[14], 需警惕。尽早应用大环内酯类药物、糖皮质激素、使用支气管镜检查及灌洗, 对于减少疾病的发生、减缓疾病的发展有重要意义, 支气管镜介入治疗短期内效果良好, 但存在再发闭塞的风险, 需进一步试验评估。在内科保守治疗无效, 患肺反复感染或合并其他肺部疾病的情况下可考虑行手术治疗。

对于闭塞性支气管炎的发病机制目前尚未完全探明, 但我们根据现有研究结果假设持续的、程度较重的炎症反应引起的气道重塑导致了闭塞性支气管炎, 其中肺炎支原体的特殊致病机制发挥了重要作用, 探明肺炎支原体的致病机制并找到针对性治疗方法对于未来指导闭塞性支气管炎的诊治有重要作用。

基金项目

重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(Program for Youth Innovation in Future Medicine, Chongqing Medical University), 项目号 W0013。

参考文献

- [1] Azizirad, H., Polgar, G., Borns, P.F. and Chatten, J. (1975) Bronchiolitis Obliterans. *Clinical Pediatrics (Phila)*, **14**, 572-577, 582-584. <https://doi.org/10.1177/000992287501400610>
- [2] Edwards, C., Penny, M. and Newman, J. (1983) Mycoplasma Pneumonia, Stevens-Johnson Syndrome, and Chronic Obstructive Bronchitis. *Thorax*, **38**, 867-869. <https://doi.org/10.1136/thx.38.11.867>
- [3] Kargi, H.A. and Kuhn, C. (1988) Bronchiolitis Obliterans. Unilateral Fibrous Obliteration of the Lumen of Bronchi with Atelectasis. *Chest*, **93**, 1107-1108. <https://doi.org/10.1378/chest.93.5.1107>
- [4] Perlman, E.J., Lederman, H.M., Taylor, G.A., et al. (1993) "Bronchitis" Obliterans and Prolonged Transient Hypogammaglobulinemia in a Child. *Pediatric Pulmonology*, **16**, 375-379. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950160610>
- [5] Leong, M.A., Nachajon, R., Ruchelli, E. and Allen, J.L. (1997) Bronchitis Obliterans Due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatric Pulmonology*, **23**, 375-381. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<375::AID-PPUL10>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<375::AID-PPUL10>3.0.CO;2-2)
- [6] Govaere, E., Van Raemdonck, D., Devlieger, H., et al. (2005) Massive Lung Collapse with Partial Resolution after Several Years: A Case Report. *Boston Medical Center Pediatrics*, **5**, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-39>
- [7] 王静, 杨燕, 赵顺英. 闭塞性支气管炎二例及文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2010(10): 764-766.
- [8] 林晓彦, 黄先玫. 闭塞性支气管炎 1 例[J]. 浙江实用医学, 2012, 17(5): 387-388. <https://doi.org/10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2012.05.033>
- [9] 韩青, 史彧, 李红霞, 唐文伟, 刘红霞, 赵德育. 儿童闭塞性支气管炎合并闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎一例并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 523-526.
- [10] 刘君辉, 孟繁峥, 张俐, 梁航, 王丽娜. 儿童闭塞性支气管炎 16 例临床分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(2):

238-239.

- [11] 易茜, 吴毅, 李媛媛, 田小银, 张光莉, 谢晓虹, 罗征秀. 肺炎支原体肺炎闭塞性支气管炎 1 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(6): 423-426.
- [12] 李学青. 儿童闭塞性支气管炎 95 例临床分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
<https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2021.005151>
- [13] 周瑞. 儿童重症肺炎后闭塞性支气管炎 34 例临床分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
<https://doi.org/10.27674/d.cnki.gcyku.2022.000549>
- [14] Sun, C., Yan, S., Jiang, K., *et al.* (2021) A Preliminary Nomogram Constructed for Early Diagnosis of Bronchitis Obliterans in Children with Severe Pneumonia. *Translational Pediatrics*, **10**, 485-493. <https://doi.org/10.21037/tp-20-272>
- [15] Hayes, D. and Mansour, H.M. (2012) Vanishing Bronchus Intermedius Syndrome in a Pediatric Patient with Cystic Fibrosis after Lung Transplantation. *Pediatric Transplantation*, **16**, E333-E337.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2012.01682.x>
- [16] Tsuchida, M., Hashimoto, T., Shinohara, H., *et al.* (2007) Gastroesophageal Reflux as a Cause of Pulmonary Dysfunction after Lung Transplantation. *Kyobu Geka*, **60**, 999-1004.
- [17] Koinuma, T., Nunomiya, S., Wada, M., *et al.* (2014) Concurrent Treatment with a Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor and Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Post-Hematopoietic Stem Cell Transplant Patient with Idiopathic Pneumonia Syndrome: A Case Report. *Journal of Intensive Care*, **2**, 48.
<https://doi.org/10.1186/s40560-014-0048-1>
- [18] Meysman, M., Monsieur, I., *et al.* (2000) Localised Obliterative Bronchitis Due to Non-Occupational Mineral Dust Inhalation. *Acta Clinica Belgica*, **55**, 341-343. <https://doi.org/10.1080/17843286.2000.11772035>
- [19] Colin, A.A., Tsiligiannis, T., *et al.* (2006) Membranous Obliterative Bronchitis: A Proposed Unifying Model. *Pediatric Pulmonology*, **41**, 126-132. <https://doi.org/10.1002/ppul.20348>
- [20] Cheng, Q., Zhang, H., Shang, Y., *et al.* (2021) Clinical Features and Risk Factors Analysis of Bronchitis Obliterans Due to Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: A Nomogram Prediction Model. *BMC Infectious Diseases*, **21**, 1085. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06783-4>
- [21] 赵悦彤. 难治性肺炎支原体肺炎所致闭塞性支气管炎急性期临床特征及危险因素的研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019. <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2019.000902>
- [22] Aurora, A.B., Baluk, P., Zhang, D., *et al.* (2005) Immune Complex-Dependent Remodeling of the Airway Vasculature in Response to a Chronic Bacterial Infection. *The Journal of Immunology*, **175**, 6319-6326.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6319>
- [23] Rottem, S. (2003) Interaction of Mycoplasmas with Host Cells. *Physiological Reviews*, **83**, 417-432.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2002>
- [24] 席少婷, 蔡栩栩. 儿童难治性肺炎支原体肺炎诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(6): 384-388.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.06.003>
- [25] 刘君辉. 经支气管镜钬激光治疗术在儿童闭塞性支气管炎中的临床应用[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [26] 王子, 王雪峰, 张秀英, 吴振起, 张童. 清肺透邪汤对肺炎支原体感染小鼠 CARDS TX/NLRP3 炎性小体相关因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 121-126+265.
<https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2020.07.030>