

儿童迁延性细菌性支气管炎治疗的研究进展

任小宏, 代继宏*

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: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

摘要

儿童迁延性细菌性支气管炎(Protracted Bacterial Bronchitis, PBB)是一种常见的呼吸道感染性疾病,主要由细菌感染引起,一些患儿会出现症状持续时间延长、反复发作及影响生活质量等问题。近年来,随着分子生物学、免疫学和微生物学等领域的不断发展,对于儿童PBB的治疗研究也取得了一系列重要进展,通过对患儿呼吸道微生物组的深入研究,揭示了其微生物组成和变化规律,为个体化治疗提供了新的思路和方法。本文旨在对儿童迁延性细菌性支气管炎治疗的研究进展进行系统性的综述和分析,以期为临床实践提供更为科学和有效的指导。

关键词

儿童, 迁延性细菌性支气管炎, 慢性咳嗽

Research Progress in the Treatment of Protracted Bacterial Bronchitis in Children

Xiaohong Ren, Jihong Dai*

Department of Respiratory, 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: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

Protracted bacterial bronchitis (PBB) in children is a common respiratory infectious disease, which is mainly caused by bacterial infection. Some children may have problems such as pro-

*通讯作者。

longed symptom duration, recurrent attacks and impact on quality of life. In recent years, with the continuous development of molecular biology, immunology, and microbiology, a series of important progress has been made in the treatment research of pediatric PBB. Through in-depth research on the respiratory microbiome of pediatric patients, the microbial composition and changes have been revealed, providing new ideas and methods for personalized treatment. This article aims to provide a systematic review and analysis of the research progress in the treatment of protracted bacterial bronchitis in children, in order to provide more scientific and effective guidance for clinical practice.

Keywords

Children, Protracted Bacterial Bronchitis, Chronic Cough

Copyright © 2024 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

儿童迁延性细菌性支气管炎(Protracted Bacterial Bronchitis, PBB)是一种常见的呼吸道疾病,主要表现为持续性咳嗽超过4周,并伴有黏液或黏液脓性痰的儿童患者。国外研究发现引起PBB的病原菌主要包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌,其中未分型流感嗜血杆菌最常见[1][2][3];而国内研究则发现以肺炎链球菌最为多见,其次为副流感嗜血杆菌或流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌[4][5]。研究显示[4],PBB多见于婴幼儿,尤其是1岁以内婴儿,因婴幼儿不会咯痰,早期症状较轻,易被忽视,且对本病的认识不足,抗感染疗程不足,易致病程迁延。因此,对于儿童迁延性细菌性支气管炎的治疗与管理具有重要意义。随着医学科技的不断进步,对于儿童迁延性细菌性支气管炎的治疗策略也在不断地演进和完善,传统的治疗方法主要包括抗生素治疗、支气管扩张剂、镇咳药等药物治疗以及物理治疗等,但抗生素滥用和细菌耐药性问题增加,单一使用抗生素治疗已经不能满足临床的需要[6]。因此,寻找更加有效的治疗方案成为当前研究的重点之一。本文旨在系统地总结儿童迁延性细菌性支气管炎治疗的研究进展,探讨不同治疗策略的优缺点,为临床医生提供科学的依据,以指导临床实践,并为进一步开展相关研究提供参考。

2. 儿童迁延性细菌性支气管炎的治疗

2.1. 抗生素的选择与疗程

抗感染治疗是PBB的关键治疗手段,抗生素的选择应基于当地的细菌病原谱,且在治疗前进行标本送检获取病原菌显的很重要,但由于大部分咳嗽儿童年龄小,不会排痰[7],因此很难获取可靠的下呼吸道分泌物,因此可以根据当地既往研究的病原学分布特点进行经验性用药,截至目前为止研究推荐均以阿莫西林克拉维酸钾为一线用药,头孢类或大环内酯类药物可作为备选,特别是对于青霉素过敏者可作为首选。李银等学者[5]研究显示,治疗PBB最重要的手段是抗感染,支气管肺泡灌洗液细菌检出以肺炎链球菌最为常见,其次为副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌,药敏结果显示主要检出细菌对阿莫西林/棒酸、三代头孢均有较高敏感率,推荐以阿莫西林克拉维酸钾口服2周疗程为一线治疗,研究结果显示,患儿经过静脉及口服序贯疗程抗感染及对症支持治疗,咳嗽均缓解。李嫦嫦等学者[8]研究发现,对主要致病

菌进行药敏检测结果显示肺炎链球菌对左氧氟沙星、三代头孢均有较高敏感性, 流感嗜血杆菌及金黄色葡萄球菌对阿莫西林、头孢类及喹诺酮类抗菌药物存在较高敏感性, 但均对青霉素有较高耐药率。学者推荐以阿莫西林/克拉维酸钾口服 2 周为 PBB 的一线治疗, 大环内酯类或头孢类可作为备选, 接受 2~4 周抗感染治疗, 对抗感染治疗 4 周无效或咳嗽缓解后频繁复发的病例, 则需进一步检查。欧洲呼吸学会也建议[9], 在患儿接受抗生素治疗 2 周后若仍存在持续咳嗽症状, 可以将治疗时间延长到 4 周, 建议首选阿莫西林或阿莫西林克拉维酸钾治疗常见的呼吸道感染, 因其相对窄谱、价格实惠, 并且对常见病原体敏感, 如果患儿存在青霉素过敏或其他问题时, 可以考虑口服第 2 代头孢菌素或大环内酯类药物。Gross-Hodge E 等学者[10]对 66 例儿童 PBB 进行研究, 研究发现, 与治疗 2 周相比, 抗生素治疗 3~4 周在咳嗽复发率和 PBB 复发率方面未显示统计学差异, 然而, 相比治疗 2 周, 治疗 6 周的正肺炎复发率较低。Ruffles T J C 等学者[11]对 2017 年 3 月 8 日至 2019 年 9 月 30 日期间的 106 例儿童 PBB 进行研究, 研究发现, 治疗儿童 PBB 时, 对阿莫西林克拉维酸钾进行 2 周疗程与 4 周疗程的比较发现, 在第 28 天的临床治愈率方面, 两组之间无统计学差异, 但值得注意的是, 治疗 4 周的患儿在湿性咳嗽复发方面表现出显著的优势, 其复发时间明显延后于 2 周疗程组。

2.2. 其他治疗

近年来研究者开始探索联合用药或选择联合中医治疗 PBB 的有效性, 范立东等学者[6]对 200 例 PBB 患儿进行研究, 一组单使用阿莫西林克拉维酸钾治疗, 一组加用枳桔二陈汤治疗, 研究发现, 阿莫西林克拉维酸钾混悬液可有效抑制溶血性链球菌、肺炎球菌、流感嗜血杆菌感染, 口服后胃肠道吸收良好, 生物利用度高, 但疗程较长, 且部分患儿疗效不佳, 而加用枳桔二陈汤可以起到杜绝痰湿之源, 燥湿化痰, 以助脾运的效果。沈锦霞等[12]学者提出了使用槐杞黄颗粒、阿莫西林-克拉维酸干混悬剂、氨溴索口服液联合治疗, 研究指出, 槐耳菌质作为槐杞黄颗粒的主要成分之一, 具有强大的抗炎、改善组织微循环、增强机体免疫力及促进组织修复功效的作用, 且研究发现, 加用槐杞黄颗粒的患儿 PBB 复发率低, 不良反应少。侯凡等学者[13]提出了使用药用人参、生黄芪、白术、茯苓、五味子、桑白皮等中草药进行治疗, 研究发现, 患儿服药后, 咳嗽、咳痰基本消失, 余证皆消, 随访 1 个月, 未见复发。

除了中药治疗外, 傅大千等学者[14]提出了细菌溶解产物治疗, 除了常规抗感染治疗外, 加用细菌溶解产物制剂治疗, 细菌溶解产物能提高反复呼吸道感染患儿的免疫球蛋白和 T 细胞亚群水平, 从而改善疗效, 研究发现, 服用细菌溶解产物后, 能显著提高 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平, 随访发现加用该药物可较好预防 12 个月内呼吸道再发细菌感染。汪纯权等学者[15]提出了乙酰半胱氨酸溶液联合阿莫西林克拉维酸钾治疗, 乙酰半胱氨酸溶液可以分解痰中的黏性成分如黏多糖、黏蛋白, 使痰液溶解、黏度降低, 易于咳出外, 还具有抗氧化、抗炎作用和抗生物膜等, 对被膜下细菌也有一定的杀菌作用, 可改善呼吸系统疾病患者的临床症状和预后, 研究发现, 乙酰半胱氨酸溶液可以改善 PBB 患儿免疫状态, 提高痊愈率, 缩短病程, 减少抗生素使用时间, 且安全性较高。薛晋玲等学者[16]也提出了乙酰半胱氨酸溶液治疗, 研究中给予患儿头孢曲松与乙酰半胱氨酸溶液治疗, 乙酰半胱氨酸经雾化吸入后药液微粒直达气道及支气管腺体, 促使黏液蛋白分子双硫键断裂, 分解黏液蛋白, 降低痰液黏稠度, 加快痰液排出, 还可破坏细菌生物被膜, 起到协同抗菌作用。研究发现, 头孢曲松联合乙酰半胱氨酸有助于调节 PBB 患儿转录因子 GATA3、T-bet 表达, 头孢曲松可降低中性粒细胞趋化活性, 阻碍炎性介质生成, 产生抗炎作用, 乙酰半胱氨酸可纠正机体氧化/抗氧化系统失衡, 释放大量免疫蛋白及补体, 抑制致炎因子表达, 缓解炎症反应。

3. 儿童迁延性细菌性支气管炎的预防及预后

儿童迁延性细菌性支气管炎作为一种儿童期较为常见的慢性呼吸道感染性疾病, 其预防及预后问题

备受关注。预防方面, 通过接种 10 价肺炎球菌-流感嗜血杆菌蛋白 D 结合疫苗, 为儿童提供有效的保护, 该疫苗不仅对肺炎球菌引起的感染具有较好的覆盖率, 而且还对流感嗜血杆菌的感染有显著的预防效果。肺炎球菌作为常见的支气管炎致病菌之一, 其感染不仅可导致急性病程, 还可能为支气管炎的迁延性进展奠定基础, 通过 10 价肺炎球菌疫苗的接种, 儿童的免疫系统得以更全面、更有效地应对此类病原体的侵袭, 从而降低了发病风险。此外, 有效的环境管理和个体防护也是儿童迁延性细菌性支气管炎预防的关键策略之一, 保持良好的室内通风、定期进行清洁消毒, 避免空气污染源的存在, 有助于减少致病微生物在环境中的传播, 从而有效降低患病风险。

大多数患有 PBB 的患儿预后良好, 但容易复发, 国外有研究显示为期 2 年的随访发现 PBB 的复发率高达 43.5% [17], 如果未经治疗或复发频繁, PBB 可能会逐渐演变为慢性化脓性肺疾病, 甚至发展为支气管扩张症。国外一项为期 5 年的前瞻性队列研究显示[18], 194 例儿童中, 67.5% 的患者有持续症状, 9.6% 的患者有支气管扩张。Wurzel D F 等学者[19]研究也显示, 161 名 PBB 儿童(66% 为男孩)中, 有 13 名被诊断患有支气管扩张(8.1%), 近一半的 PBB 患者(43.5%)曾反复发作(>3/年), 支气管扩张的主要危险因素包括下气道流感嗜血杆菌感染和 PBB 反复发作, 与未感染流感嗜血杆菌相比, 感染流感嗜血杆菌导致支气管扩张的风险高出七倍以上。

4. 小结

儿童迁延性细菌性支气管炎是一种儿童常见的呼吸道感染性疾病, 抗生素是 PBB 治疗的基石, 大多研究推荐阿莫西林/克拉维酸钾口服治疗 2~4 周。除了抗生素治疗外, 中医治疗结合阿莫西林克拉维酸钾是一种新型的治疗方案, 其通过中药的整体调理和抗生素的抗菌作用相结合, 有助于改善患儿的症状和预防复发。细菌溶解产物治疗也作为一种新兴的治疗手段, 通过促进支气管炎症状的缓解和细菌清除, 显示出潜在的治疗前景。此外, 乙酰半胱氨酸溶液联合阿莫西林克拉维酸钾治疗、头孢曲松与乙酰半胱氨酸溶液治疗也是近年来备受关注的治疗方案, 通过不同的途径干预炎症和细菌感染, 为儿童迁延性细菌性支气管炎的治疗提供了新的思路 and 选择。但当前的研究样本量较小, 研究设计不够严谨, 对于这些治疗方法的长期疗效、副作用等方面的评估尚不完善, 需要更多的大规模、多中心的临床试验来支持。未来的研究方向可以包括更深入地探究各种治疗方法的作用机制, 加强不同治疗方法的比较研究, 以及进一步完善长期疗效和安全性的评估体系。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Zhang, X., Wu, X. and Nong, G. (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>
- [3] De Vries, J.J.V., Chang, A.B. and Marchant, J.M. (2018) Comparison of Bronchoscopy and Bronchoalveolar Lavage Findings in Three Types of Suppurative Lung Disease. *Pediatric Pulmonology*, **53**, 467-474. <https://doi.org/10.1002/ppul.23952>
- [4] 管栋, 王晓丽, 李海燕, 郑兴厂. 青岛地区 102 例儿童迁延性细菌性支气管炎临床特征分析[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(11): 968-971.
- [5] 李银, 谢晓虹, 任洛, 刘恩梅. 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.
- [6] 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症因子、免疫功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(10): 49-52.
- [7] 张建琴, 迟磊. 儿童迁延性细菌性支气管炎的诊治进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(2): 119-124.
- [8] 李嫦嫦, 董琳, 夏永强, 张海邻, 胡晓光, 郑仰明. 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.
- [9] 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 ID: 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
- [10] 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>
- [11] 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)
- [12] 沈锦霞, 徐丽丹. 槐杞黄颗粒治疗儿童迁延性细菌性支气管炎的临床研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(8): 855-858.
- [13] 侯凡, 闫晓宇, 丁樱, 等. 内托法辨治儿童迁延性细菌性支气管炎[J]. 中医学报, 2023, 38(2): 264-267.
- [14] 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.
- [15] 傅大千, 汪纯权, 周伟. 吸入乙酰半胱氨酸佐治儿童迁延性细菌性支气管炎的疗效研究[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1351-1354.
- [16] 薛晋玲, 任晓晴. 头孢曲松联合乙酰半胱氨酸治疗儿童迁延性细菌性支气管炎效果及对痰液黏稠度、GATA3、T-Bet 的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5): 45-48.
- [17] Priftis, K.N., Litt, D., Manghani, S., *et al.* (2013) Bacterial Bronchitis Caused by Streptococcus Pneumoniae and Non-typable Haemophilus Influenzae in Children: The Impact of Vaccination. *Chest*, **143**, 152-157. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0623>
- [18] 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>
- [19] 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>