

论著·临床研究

儿童迁延性细菌性支气管炎远期预后影响因素分析^{*}王立¹, 李少军², 王艳红¹, 耿刚^{1△}

(1. 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 400010; 2. 重庆医科大学附属儿童医院急诊科, 重庆 400010)

[摘要] 目的 探讨儿童迁延性细菌性支气管炎(PBB)的远期预后, 为 PBB 的临床诊疗提供参考依据。

方法 收集 2018 年 4 月至 2021 年 5 月该院收治的 123 例临床诊断为 PBB 患儿的一般资料、临床表现、辅助检查及治疗方案, 并进行出院后 25~62 个月的随访(中位随访时间为 38 个月), 了解并分析 PBB 患儿的预后情况。根据出院后是否再次出现湿性咳嗽(湿咳)分为有症状组(46 例)和治愈组(77 例); 根据是否出现反复 PBB(PBB 发作大于 3 次/年)分为反复组(19 例)和非反复组(104 例)。**结果** 37.4%(46/123)的患儿在随访期间再次出现了湿咳, 15.4%(19/123)的患儿诊断为反复 PBB, 1.6%(2/123)的患儿诊断为支气管扩张。与治愈组比较, 有症状组患儿支气管肺泡灌洗液的中性粒细胞比例、顺产比例、合并哮喘及上气道咳嗽综合征比例均明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 反复组患儿支气管肺泡灌洗液的淋巴细胞比例明显低于非反复组, 合并哮喘比例明显高于非反复组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 近 1/3 的 PBB 患儿出院后会再次出现湿咳, 且随时间延长每年出现湿咳次数及比例逐渐降低, 少部分患儿会出现反复 PBB, 极少数患儿会进展为支气管扩张。

[关键词] 儿童; 迁延性细菌性支气管炎; 预后; 影响因素分析**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.005**中图法分类号:** R725.6**文章编号:** 1009-5519(2024)17-2906-05**文献标识码:** A

Analysis of influencing factors of long-term prognostic of children with protracted bacterial bronchitis^{*}

WANG Li¹, LI Shaojun², WANG Yanhong¹, GENG Gang^{1△}

(1. Department of Respiration, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/the Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400010, China; 2. Department of Emergency Service, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the long-term prognosis of children with protracted bacterial bronchitis (PBB), and to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of PBB. **Methods** The general data, clinical manifestations, auxiliary examinations and treatment plans of 123 children with clinical diagnosis of PBB admitted to the hospital from April 2018 to May 2021 were collected. The patients were followed up for 25–62 months after discharge (median follow-up time was 38 months) to understand and analyze the prognosis of children with PBB. According to whether there was a recurrence of wet cough (wet cough) after discharge, they were divided into the symptomatic group (46 cases) and the cured group (77 cases). The patients were divided into the recurrent group (19 cases) and the non-recurrent group (104 cases) according to whether there was recurrent PBB (PBB attack > 3 times/year). **Results** During the follow-up period, 37.4% (46/123) of the children developed wet cough again, 15.4% (19/123) were diagnosed as recurrent PBB, and 1.6% (2/123) were diagnosed as bronchiectasis. Compared with the cured group, the proportion of neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid, the proportion of spontaneous delivery, the proportion of asthma and upper airway cough syndrome in the symptomatic group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid in the recurrent

^{*} 基金项目: 重庆市自然科学基金项目(CSTB2023NSCQ-NSX0495)。

作者简介: 王立(1997—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事儿内科呼吸方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 285544470@qq.com。

group was significantly lower than that in the non-recurrent group, and the proportion of asthma was significantly higher than that in the non-recurrent group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion Nearly one-third of children with PBB will have wet cough again after discharge, and the frequency and proportion of wet cough will gradually decrease with time each year. A small number of children will have recurrent PBB, and a very small number of children will progress to bronchiectasis.

[Key words] Children; Protracted bacterial bronchitis; Prognosis; Analysis of influencing factors

迁延性细菌性支气管炎(PBB)是由细菌引起的慢性支气管内膜感染性疾病,是儿童慢性湿性咳嗽(湿咳)的重要原因之一。PBB与儿童生活质量降低和社会成本增加密切相关^[1],已被国外多个国家纳入了儿童慢性咳嗽指南^[2-4]。近年来,国内对PBB的研究逐渐增多,国内专家也提出了儿童PBB的诊断标准及治疗方案,但对其远期预后的研究还相对较少见。本研究分析了PBB患儿的远期预后,旨在为临床医生在PBB的临床诊疗及了解其预后情况方面提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取2018年4月至2021年5月因慢性湿咳就诊于本院并临床诊断为PBB的患儿207例作为研究对象,最终纳入123例。根据出院后是否再次出现湿咳分为有症状组(46例)和治愈组(77例);根据是否出现反复PBB(PBB发作大于3次/年)分为反复组(19例)和非反复组(104例)。本研究经医院伦理委员会审批通过[2024年伦审(研)第69号]。

1.1.2 纳入标准 (1)符合PBB的临床诊断标准^[5-6],湿性咳嗽时间大于4周;(2)抗菌药物治疗有效;(3)排除其他原因引起的慢性湿咳。

1.1.3 排除标准 (1)随访时间小于2年;(2)胸部影像学检查结果明显异常;(3)合并严重心、肺或全身性疾病,如严重先天性心脏病、肺囊性纤维化、血液系统肿瘤等。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 收集207例患儿的相关资料,如一般资料(包括性别、年龄、出生方式、孕周等)、临床表现(包括病程、并发症)、辅助检查[包括胸部影像学、支气管镜、支气管肺泡灌洗液(BALF)检查、呼吸道病原学检查等]和治疗方案(包括抗生素使用种类及疗程等)。

1.2.2 随访 对207例患儿出院后均进行至少2年的随访,通过门诊和电话随访了解其出院后有无持续性或间歇性湿咳及发生时间、肺部影像学检查等,随访频率根据患儿临床进展而定。截至2023年6月30日随访结束。

1.3 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本t检验;

计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。检验水准: $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特征 123例患儿中男73例,女50例;年龄4~153个月,中位年龄46个月,其中0~3岁组46例(37.4%),>3~6岁组53例(43.1%),>6岁组24例(19.5%);月龄4~153个月,中位月龄46个月;73例患儿痰或BALF共培养出86株阳性株,痰或BALF分离出大于或等于2种病原菌12例。见图1。117例患儿进行了呼吸道常见7种病毒核酸检测(腺病毒、合胞病毒、流感病毒A/B、副流感病毒1/2/3),8例患儿阳性(包括合胞病毒6例、副流感病毒1例、腺病毒1例)。113例患儿接受了电子支气管镜及BALF细胞学检查,其中17例(15.0%)患儿发现合并有支气管结构异常(包括狭窄7例、开口异常5例、气管型支气管4例、软化1例)。

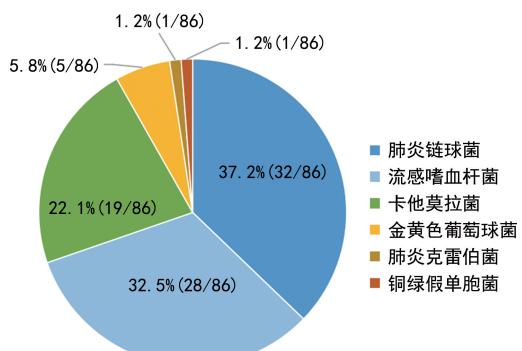


图1 73例痰或BALF细菌培养阳性PBB患儿病原菌分布情况

2.2 PBB预后情况 123例患儿(其中有30例患儿随访时间不足3年)中出院后再次出现湿咳46例(37.4%),其中第1年38例(30.9%),第2年24例(19.5%),第3年及以后4例(4.3%),随时间推移患儿平均每年出现湿咳次数从2.1次下降至1.0次,比例从30.9%降至4.3%。19例(15.4%)患儿诊断为反复PBB;2例(1.6%)患儿诊断为支气管扩张(BE)。

2.3 各组患儿一般资料比较 治愈组患儿BALF的中性粒细胞比例、顺产、合并哮喘或上气道咳嗽综合征(UACS)、抗生素疗程与有症状组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治愈组和有症状组月龄、病程、性别、足月、首选阿莫西林克拉维酸钾、合并呼吸道结构异常、混合病毒感染,以及BALF的淋巴细胞、嗜酸

粒细胞、巨噬细胞比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。反复组患儿 BALF 的淋巴细胞比例、合并哮喘与非反复组比较,差异均有统计学意义($P <$

0.05)

;反复组和非反复组患儿其余方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患儿一般资料比较

项目	有症状组 (n=46)	治愈组 (n=77)	t/ χ^2 /Fisher 确切概率法	P	反复组 (n=19)	非反复组 (n=104)	t/ χ^2 /Fisher 确切概率法	P
月龄(岁,月)	50.6±24.1	50.0±35.3	0.113	0.910	55.6±24.8	49.2±32.5	0.820	0.414
病程(岁,月)	6.9±11.5	4.3±6.1	1.437	0.156	8.8±13.8	4.6±7.2	1.310	0.205
BALF 的淋巴细胞比例 (%±s,%)	10.4±10.3	8.2±1.0	-1.044	0.299	6.9±5.9	12.3±9.3	-2.333	0.021
BALF 的巨噬细胞比例 (%±s,%)	20.0±18.0	26.1±21.0	-1.628	0.107	20.4±20.8	24.4±20.0	-0.749	0.456
BALF 的中性粒细胞比 例(%±s,%)	61.2±25.7	49.1±31.1	2.232	0.028	60.7±29.4	52.5±29.6	1.050	0.296
BALF 的嗜酸粒细胞比 例(%±s,%)	0.4±0.9	0.2±0.6	1.338	0.185	0.5±1.2	0.3±0.6	0.718	0.482
性别[n(%)]			0.416	0.519			1.914	0.167
男	29(63.0)	44(57.1)			14(73.7)	59(56.7)		
女	17(37.0)	33(42.9)			5(26.3)	45(43.3)		
顺产[n(%)]	28(60.9)	32(41.6)	4.298	0.038	10(52.6)	50(48.1)	0.133	0.715
足月[n(%)]	44(95.7)	74(96.1)	0.015	0.902	19(100.0)	99(95.2)	—	1.000
哮喘[n(%)]	22(47.8)	23(29.9)	4.002	0.045	12(63.2)	33(31.7)	6.839	0.009
UACS[n(%)]	42(91.3)	58(75.3)	4.837	0.028	17(89.5)	83(79.8)	—	0.523
病毒感染[n(%)]	1(2.2)	7(9.1)	—	0.255	7(36.8)	7(6.7)	0.550	1.000
呼吸道结构异常[n(%)]	7(15.2)	10(13.0)	0.083	0.774	3(15.8)	14(13.5)	—	0.719
首选阿莫西林克拉维酸 钾[n(%)]	27(58.7)	46(59.7)	0.013	0.909	13(68.4)	60(57.7)	0.766	0.381
病原菌种类[n(%)]			—	0.359			—	0.585
肺炎链球菌	9(30.0)	12(27.9)			3(25.0)	18(29.5)		
流感嗜血杆菌	7(23.3)	15(34.9)			3(25.0)	19(31.1)		
卡他莫拉菌	8(26.7)	6(14.0)			3(25.0)	11(18.0)		
金黄色葡萄球菌	1(3.3)	0			1(8.3)	0		
铜绿假单胞菌	0	1(2.3)			0	1(1.6)		
肺炎克雷伯菌	1(3.3)	0			0	1(1.6)		
混合细菌感染	4(13.3)	9(20.9)			2(16.7)	11(18.0)		
抗生素疗程[n(%)]			—	0.019			—	0.078
2~<4 周	28(60.9)	59(76.6)			10(52.6)	77(74.0)		
4~6 周	9(19.6)	15(19.5)			5(26.3)	19(18.3)		
>6 周	9(19.6)	3(3.9)			4(21.1)	8(7.7)		

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究结果显示,PBB 多见于男性,且好发于学龄前儿童,与国内文献报道基本一致^[7-8],与大龄儿童比较,学龄前儿童呼吸系统屏障相对较薄弱和免疫功能相对不完善,呼吸道感染在这个年龄段更为常见^[9-10]。跟国内其他地区的研究比较^[11-14],本研究

PBB 患儿中婴幼儿比例较低,可能与医院就诊群体、地区气候不同有关。

本研究中 37.4% 的 PBB 患儿在随访期间再次出现了湿咳,15.4% 的患儿诊断为反复 PBB,且随时间推移患儿平均每年出现湿咳次数及比例均呈逐年降低趋势,与国外研究结果一致^[15]。本研究有症状组患

儿中合并哮喘、UACS 患儿比例明显高于治愈组, 反复组患儿中合并哮喘比例明显高于非反复组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PBB 是气道持续的细菌感染, 其呼吸道炎症反应以中性粒细胞浸润为主^[16]。有研究表明, PBB 患儿 BALF 细胞分类显示中性粒细胞比例、多种参与中性粒细胞炎症反应发生的重要细胞因子明显升高, 且基因及蛋白表达水平也显著升高^[17]。PBB 与哮喘拥有相似的临床表现, PBB 合并哮喘患儿并不少见^[18]。哮喘、UACS 等呼吸道过敏性疾病引起的炎症反应参与介导呼吸道病原体感染的发生、发展^[19]。这些研究同样可解释本研究结果。本研究有症状组患儿剖宫产比例明显低于治愈组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究表明, 剖宫产与儿童过敏性鼻炎发病风险增加有关^[20]; 而本研究尚不能解释, 需更多研究证实其可靠性。

国外研究表明, 分别有 68%、30% 的患儿出院后有持续的湿咳及诊断为反复 PBB^[21-22], 该比例明显高于本研究及国内其他研究结果^[23]。除与随访时间长短有关外, 可能与就医条件不同、抗生素合理规范使用、人种差异等有关。

患儿在出现湿咳早期便予以短期抗生素治疗可能暂时缓解其症状, 不必通过三级分诊到更高级别的医院就医, 从而忽略了此部分患儿。根据指南建议, PBB 应接受适当剂量的抗生素治疗 2 周^[5-6]。超过 50% 的患儿在 2 个疗程的抗生素治疗后症状完全消失, 症状无好转的 PBB 患儿则需更长的疗程, 甚至预防性应用抗生素^[2]。而本研究结果显示, 反复组患儿抗生素使用时间与非反复组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。但 GROSS-HODGE 等^[21]研究却表明, 初始抗生素治疗时间与反复 PBB 显著相关, 其中 2 周与 6 周抗生素疗程中反复 PBB 比例有显著差异; 但 GROSS-HODGE 等^[21]也认为, 由于 3~4 周抗生素疗程的人数过少, 同样会对结果造成误差。本研究结果显示, 有症状组患儿使用长疗程抗生素比例明显高于治愈组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。可能因为 PBB 患儿并不是随机分配到不同抗生素疗程的, 那些因咳嗽程度重、合并呼吸道结构异常或治疗效果不佳的患儿, 临床医生更倾向于选择更长疗程抗生素, 而其本身就容易再次出现呼吸道的感染。而国外一多中心的随机对照试验表明, 与 2 周比较, 4 周抗生素疗程在 28 d 内实现 PBB 的临床治愈几乎无优势^[24]。

多数 PBB 患儿经有效抗生素治疗且应用足够的疗程后, 不会出现呼吸道症状迁延、反复, 但仍有部分患儿有可能进一步进展为 BE^[16]。CHEN 等^[25]发现, 1 年内出现反复 PBB 和流感嗜血杆菌感染是 BE 发生的显著危险因素^[15]。表明 PBB 可能是 BE 的先兆。BE 的诊断主要依靠肺部 CT 检查, 但本研究仅有少部分患儿复查了 CT, 并且在没有多层螺旋 CT 的情况下, 可能不足以发现早期 BE 征象^[26-27], 可能使本研

究漏检了部分 BE 患儿。

国外的研究表明, 最易引起 PBB 的病原体依次为流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌^[10,15,28], 且混合感染大于或等于 2 种病原菌的比例高达 39%^[28]。在国内最常见的病原菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌^[29-32]。本研究结果显示, 73 例患儿痰或 BALF 细菌检出率由高至低分别为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌, 且有 12 例(16.4%)患儿存在 2 种及以上的病原菌混合感染。国内外引起 PBB 的病原菌比例不同, 出现反复 PBB、BE 的病例数太少, 可能是本研究未得到与 CHEN 等^[25]相同结果的原因。

本研究也存在一定的局限性, 为非多中心的回顾性研究, 也并不是所有患儿均完善了相关检查, 缺失值过多导致某些因素不能纳入分析。总之, 儿童 PBB 仍需更多、更大样本的研究确定其预后情况及影响因素。

参考文献

- [1] PRIME S J, CARTER H E, MCPHAIL S M, et al. Chronic wet cough in Australian children: Societal costs and quality of Life [J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(8): 2707-2716.
- [2] CHANG A B, OPPENHEIMER J J, WEINBERGER M M, et al. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2017, 151(4): 884-890.
- [3] LAIRD P, WALKER R, LANE M, et al. Recognition and management of protracted bacterial bronchitis in Australian aboriginal children: A knowledge translation approach [J]. Chest, 2021, 159(1): 249-258.
- [4] MUKERJI S S, YENDURI N J S, CHIOU E, et al. A multi-disciplinary approach to chronic cough in children [J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2022, 7(2): 409-416.
- [5] 陈强, 陈志敏, 成焕吉, 等. 中国儿童慢性湿性咳嗽的诊断与治疗专家共识(2019 年版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(4): 256-264.
- [6] KANTAR A, CHANG A B, SHIELDS M D, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children [J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1602139.
- [7] 王建兵, 安蕾. 儿童迁延性细菌性支气管炎临床特点和治疗 [J]. 中外医疗, 2020, 39(6): 21-23.
- [8] 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.

- [9] 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.
- [10] PARISI G F, MANTI S, PAPALE M, et al. Protracted bacterial bronchitis: More to know [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2022, 36(1 Suppl 1): S135-S143.
- [11] 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.
- [12] 管栎, 王晓丽, 李海燕, 等. 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.
- [13] ZHANG X B, WU X, NONG G M. Update on protracted bacterial bronchitis in children[J]. Ital J Pediatr, 2020, 46(1): 38.
- [14] 李秋侠. 儿童迁延性细菌性支气管炎的临床研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [15] RUFFLES T J C, MARCHANT J M, MASTERS I B, et al. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study[J]. Respirology, 2021, 26(3): 241-248.
- [16] NTESOU D, DOUROS K, TSIAMBAS E, et al. Impact of Immune-Inflammatory microenvironment alterations on the bronchial lumen of children with protracted bacterial bronchitis [J]. Cureus, 2021, 13(12): e20554.
- [17] BAINES K J, UPHAM J W, YERKOVICH S T, et al. Mediators of neutrophil function in children with protracted bacterial bronchitis [J]. Chest, 2014, 146(4): 1013-1020.
- [18] 张倩. 儿童哮喘合并迁延性细菌性支气管炎 24 例临床分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [19] 施婷婷, 卢根. 儿童呼吸道过敏性疾病与感染 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 452-456.
- [20] HE X, ZHANG S, WU J, et al. The global/local (limited to some regions) effect of cesarean delivery on the risk of pediatric allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1228737.
- [21] GROSS-HODGE E, CARROLL W D, RAINFORD N, et al. Duration of initial antibiotic course is associated with recurrent relapse in protracted bacterial bronchitis [J]. Arch Dis Child, 2020, 105(11): 1111-1113.
- [22] TGOH D Y, VIVEKANAND V V, C LIM M T, et al. Protracted bacterial bronchitis: A review of cases in a tertiary pediatric center in Singapore [J]. Chest, 2023, 164 (4 Suppl): A5182-A5183.
- [23] 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.
- [24] RUFFLES T J C, GOYAL V, MARCHANT J M, et al. Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children (DACS): A multi-centre, double blind, randomised controlled trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1121-1129.
- [25] CHEN A C H, PENA O M, NEL H J, et al. Airway cells from protracted bacterial bronchitis and bronchiectasis share similar gene expression profiles[J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(5): 575-582.
- [26] CHANG A B, BUSH A, GRIMWOOD K. Bronchiectasis in children: Diagnosis and treatment[J]. Lancet, 2018, 392(10150): 866-879.
- [27] 何文涛, 董琦, 陈斌. 多层螺旋 CT 在支气管扩张症诊断中的应用价值分析[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(4): 100-102.
- [28] MARSH R L, BINKS M J, SMITH-VAUGHAN H C, et al. Prevalence and subtyping of biofilms present in bronchoalveolar lavage from children with protracted bacterial bronchitis or non-cystic fibrosis bronchiectasis: A cross-sectional study[J]. Lancet Microbe, 2022, 3(3): e215-e223.
- [29] 卢红霞, 黄晗, 梁利红, 等. 儿童迁延性细菌性支气管炎的呼吸道菌群特征及临床意义[J]. 临床研究, 2020, 28(8): 3-4.
- [30] 张琳. 儿童迁延性细菌性支气管炎的临床探讨 [J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(3): 120-122.
- [31] 於梦菲, 张海邻. 儿童迁延性细菌性支气管炎病原学研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(8): 634-636.
- [32] CHEN N, ZHANG H, FENG Y. Clinical features and pathogen distributions of microbiological-based protracted bacterial bronchitis in children of different ages in Northeast China [J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1163014.