

· 妇幼卫生研究 ·

儿童闭塞性细支气管炎临床研究及文献复习

平明芳, 吴鸣, 陈俊国

嘉兴市第二医院儿科, 浙江 嘉兴 314000

摘要:目的 分析儿童闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans, BO)的临床表现、病原学、肺功能、胸部CT、治疗及预后。方法 对2010年1月—2014年12月在嘉兴市第二医院诊断为BO的17例患儿的临床资料进行回顾性分析,包括年龄、性别、病因、临床表现、肺功能改变、影像学改变、治疗及预后。结果 17例患儿中,男10例,女7例,均为肺部感染后起病,以腺病毒、麻疹病毒、支原体为其主要的病原体。4例患儿的肺功能检查的结果表现为不可逆性的阻塞性通气功能障碍中度。17例患儿胸部的HRCT均出现马赛克灌注征,5例存在肺实变,3例肺不张,2例支气管扩张,1例支气管壁增厚。所有患儿均使用全身及雾化吸入糖皮质激素治疗,并注意加强肺部理疗,加强营养支持,促进患儿身体全面发育。随访3~27个月,13例患儿对胸部HRCT进行复查,结果显示6例患儿肺部病灶没有改变,2例患儿肺部出现新的病灶区,5例患儿肺部病灶有所减轻,未发现有病灶完全吸收的病例。结论 呼吸道感染为儿童BO最常见病因,腺病毒、麻疹病毒、支原体是其主要的病原体,肺功能检查对早期BO的诊断没有太大帮助。胸部HRCT显示出来的马赛克灌注征对BO早期诊断和随访有重要意义。全身和吸入糖皮质激素可改善临床症状,BO的预后关键取决于对患儿早诊断、早治疗及身体的全面发育。

关键词:细支气管炎;闭塞性;儿童

中图分类号: R725.6 R562.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)11-1907-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.11.026

Clinical study and literature review of bronchiolitis obliterans in children PING Ming-fang, WU Ming, CHEN Jun-guo. Department of Pediatrics, Jiaxing Second Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China

Abstract: Objective To analyze the clinical features, etiology, pulmonary function, chest CT scans, diagnosis and prognosis of bronchiolitis obliterans (BO) in children. **Methods** We retrospectively analyzed 17 children with BO in Jiaxing Second Hospital, including their age, gender, etiology, clinical manifestations, changes in lung function, changes in imaging, treatment and outcome. **Results** All BO cases (10 boys and 7 girls) occurred following lower respiratory tract infection and adenovirus, measles virus and mycoplasma were major pathogens. The lung function test demonstrated that moderate obstructive ventilatory dysfunction happened in 4 cases, and a negative response to the bronchodilator reversibility testing. High-resolution computerized tomography (HRCT) showed mosaic perfusion in all cases, lung consolidation in 5 cases, atelectasis in 3 cases, bronchiectasis in 2 cases and bronchial wall thickening in 1 case. All cases received systemic and inhaled corticosteroid treatment and were provided with strengthened lung physiotherapy, a suitable nutrition, and enhanced overall growth and followed up for 3 to 27 months. And 13 cases received chest CT scan and demonstrated that no change was found in 6 cases, 2 cases were progressed while 5 cases were improved, and no single case was completely absorbed. **Conclusion** Low respiratory infection is the most common cause of pediatric BO and adenovirus, measles virus and mycoplasma are major pathogens. The lung function test cannot provide enough early diagnostic value for BO. Classical "mosaic perfusion" with pulmonary HRCT imaging is important for early diagnosis and follow-up of BO. Systemic and inhaled corticosteroid treatment may relieve clinical symptoms, The key to the prognosis of BO is the early diagnosis, early intervention and the overall development of children.

Key words: Bronchiolitis; Obliterans; Children

闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans, BO)是一种慢性气流阻塞性综合征,其发病原因主要是小气道炎症反应造成的损伤,患有此类疾病的患者容易出现喘息、活动后气促、长时间的咳嗽以及发作性呼吸困难等症状,这些症状常常持续数周,甚至数月。但这些临床症状均是非特异性的,临床常用的呼吸系统辅助检查如血常规以及胸部X线检查等对于病情诊断没

有直接提示的作用,所以经常会发生误诊,医生常会诊断为毛细支气管炎、支气管扩张或者支气管哮喘等^[1]。近30年来随着医学技术的快速发展,如高分辨CT的应用,以及对该疾病认识也不断地深入,对本病的准确诊断较前有大幅提高。本文研究对象是浙江省嘉兴市第二医院的儿科住院患者,共17例,研究内容主要是对这些患儿的临床资料进行收集分析研究,最终得出较全面的结论。

1 资料与方法

1.1 临床资料 现对2010年1月—2014年12月本

基金项目:浙江省人口计生委科研课题项目(JSW2013-B034)

通信作者:平明芳, E-mail: zuzhangqing@163.com

院诊治的 17 例 BO 患儿的临床资料进行回顾,其中 7 例为女孩,10 例为男孩,年龄范围 5 个月~6 岁 2 个月,发病平均为 (23.5 ± 7.9) 个月。

1.2 闭塞性细支气管炎的诊断标准 ①患儿在发病之前大部分都有过感染或者其他原因导致的细支气管损伤病史;②患儿出现持续或反复的气道阻塞症状和体征;③肺功能显示不可逆的阻塞性通气功能障碍, $FEV_1/FVC < 0.8$ 或 $FEV_1/\text{预测值} < 0.8$;④吸气相和呼气相胸部 CT 检查显示马赛克灌注征、空气滞留和支气管扩张。⑤诊断此类疾病时需要注意的是要排除其他慢性肺病(哮喘、支气管肺发育不良、慢性肺吸入、囊性纤维化和免疫缺陷等)^[2]。

1.3 分析方法 对 17 例 BO 患儿的病因、病原体、临床表现、肺功能变化、影像改变、治疗以及预后进行回顾性分析。

2 结果

2.1 临床特征 17 例患儿均由肺部感染后起病,临床表现为不同程度的反复咳嗽、持续喘息,其中 10 例(58.8%)合并有呼吸急促,11 例(64.7%)合并有运动不耐受,3 例(17.6%)并发呼吸困难,有 14 例(82.4%)患儿肺部反复出现湿啰音,13 例(76.5%)患儿有喘鸣音。

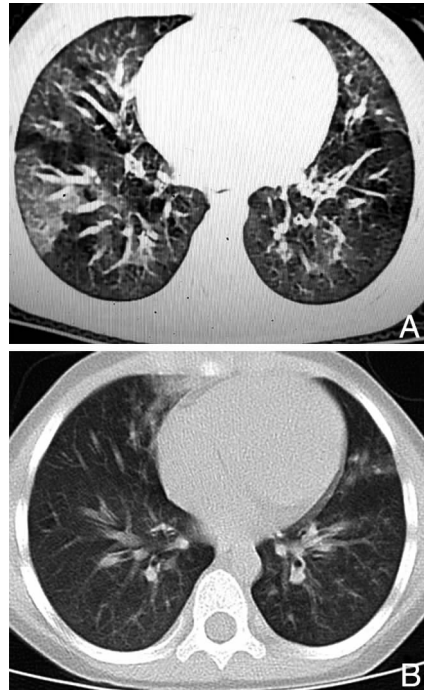
2.2 实验室检查结果 对 17 例患儿进行了实验室检查,包括痰培养、血清 IgM 抗体测定、痰病原体抗原测定,结果如下:共 14 例患儿找到病原体,其中 3 例(21.4%)是腺病毒,3 例(21.4%)是麻疹病毒,2 例(14.3%)是支原体,1 例(7.1%)是腺病毒+支原体+呼吸道合胞病毒,1 例(7.1%)是腺病毒+副流感病毒 III 型+巨细胞病毒,1 例(7.1%)是腺病毒+衣原体+巨细胞病毒,1 例(7.1%)是腺病毒+肺炎克雷伯菌,1 例(7.1%)是呼吸道合胞病毒+金黄色葡萄球菌,1 例(7.1%)是衣原体+巨细胞病毒感染。

2.3 肺部影像学特征 对 17 例患儿进行胸部 X 线摄片,结果显示:8 例(47.1%)患儿胸片显示有斑片状渗出物,5 例(29.4%)出现肺实质的浸润,有 3 例(17.6%)有肺不张,仅有 1 例(5.9%)只是肺纹理增粗。所有患儿的胸部 HRCT 均显示有马赛克灌注征(见图 1),有 5 例(29.4%)合并有肺实变,3 例(17.6%)肺不张,2 例(11.8%)患儿合并有支气管扩张,1 例(5.9%)支气管壁增厚。

2.4 肺功能结果 17 例患儿中仅有 4 例 5 岁以上完成了肺功能测试,最终结果显示为不可逆性阻塞性通气功能障碍中度。

2.5 支气管镜检查结果 17 例患儿中只有 5 例进行

了纤支镜检查,病理均提示支气管以及气管内膜炎,剩余患儿未做此项检查,在病原学检查方面除外结核、真菌的感染,所有患儿都没有做支气管镜穿刺活检。



注:患儿,男,起病年龄 28 月龄,属于轻度 BO,治疗后明显好转;图 1A 示病程 1 个月时胸部 HRCT 示马赛克灌注征;图 1B 示病程大约是半年,经过 3 个月治疗后复查胸部 CT 显示肺部病变好转。

图 1 胸部 HRCT 片

2.6 治疗与转归 17 例患儿入院确诊后均给予甲泼尼龙琥珀酸钠针 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉滴注,同时予以布地奈德、异丙托溴胺和沙丁胺醇雾化液联合雾化吸入治疗。经过 1~2 周治疗,临床症状好转后由静脉滴注激素逐渐减量,最后改为口服泼尼松片,同时雾化吸入药物改为布地奈德雾化液加生理盐水,予氧疗使经脉搏血氧饱和度 94.0% 以上,对于出现肺部感染患儿予以积极抗感染治疗。17 例患儿无死亡病例,临床评估病情稳定后出院。出院后继续予泼尼松片 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服并逐渐减量,总疗程 1~3 个月,布地奈德雾化液($0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/\text{d}$)加生理盐水至 2 ml 家庭雾化吸入治疗,并注意加强肺部理疗,减少接触感染源,加强营养支持,特别是促进患儿身体的全面发育^[3]。出院后 3~27 个月通过门诊复诊和/或电话随访,结果发现 9 例患儿(52.9%)因反复下呼吸道感染多次接受住院治疗,8 例(47.1%)患儿在上呼吸道感染后咳嗽增多,予口服药物、加强雾化吸入等对症处理后缓解。4 例患儿进行肺功能复查,其中 2 例阻塞性通气功能障碍有所好转,剩余 2 例患儿肺功能没有出现任何变化。对 13 例患儿再次进行胸部 CT 检查,其中肺部病变好转 5 例(38.5%),未见明显变化 6 例(46.2%),发现新的病变有 2 例(15.4%),未见有患

儿肺部病灶能够彻底吸收。

3 讨论

闭塞性细支气管炎是一个病理诊断,是小气道上皮细胞和上皮结构的慢性炎症与损伤的过程,导致纤维过度增殖,引起异常组织修复,最终由肉芽、纤维化组织,部分/完全阻塞细支气管、肺泡小管,属于临床上并不常见的慢性肺部疾病,它最终导致远端气道梗阻和闭塞^[4]。BO的最终诊断依赖于病理学检查,但是因为BO的病变大多数呈斑片样分布,支气管镜肺活检很难取到病变部位,且支气管镜肺活检存在一定的风险,故临床并不常规用其诊断BO;而开胸肺活检虽然能取到病变组织,但有较高的并发症,一般不作为诊断手段。目前BO诊断更多依靠临床诊断^[4],根据患儿的病史、临床表现及胸部HRCT结果做出诊断。

BO常见的诱发因素有感染、自身免疫系统紊乱、长期暴露于高污染的空气中、器官移植、胃食管反流以及药物影响等,还有一些患儿找不到明显的发病原因^[5-6]。感染是诱发儿童闭塞性细支气管炎最常见的诱因,其病原体包括血清型3、7和21的腺病毒、麻疹病毒、流感病毒和肺炎支原体等^[2]。本组资料中除感染外均无其他原因诱发的BO,考虑与本组资料病例数较少有关。本研究显示属于麻疹病毒和腺病毒感染各3例患儿,支原体感染患儿2例,还有4例和1例分别腺病毒并发其他病原体感染及支原体并发其他病原感染,与文献报道一致。

闭塞性细支气管炎患儿的早期肺功能特异性表现为阻塞性肺通气功能障碍,且不可逆^[6]。本文资料中完成肺功能检查的患儿有4例,结果都提示中度阻塞性通气障碍,并且予雾化吸入支气管扩张剂后阻塞性通气障碍无变化;经过约1~3个月后复查其肺功能,2例肺功能检查结果显示较前变化不明显,2例显示阻塞性通气功能障碍好转,与文献报道不一致。经过临床资料分析,考虑首次肺功能检查时部分患儿肺部已存在感染,经过抗感染治疗后患儿通气功能较前有改善,并不意味着BO患儿的小气道阻塞性的病变有可逆性的机会。肺功能的检查是综合性的,局限性的病变有时候肺功能不能表现出来,且肺功能在5岁以下儿童中很难开展,不配合做肺功能检查^[7],因此肺功能检查并不能直接作出早期BO的诊断,仅仅是作为临床参考^[8]。

在影像学方面,胸部常规X线摄片检查对BO患儿无特异性,而胸部HRCT检查则不然,BO的胸部HRCT最主要的表现是马赛克灌注征、支气管壁增厚、支气管扩张,而马赛克灌注征是最典型的表现,是肺密

度增高区与减低区形成的地图状或补丁样影,当小气道病变时,管壁增厚、管腔阻塞,导致局部缺血缺氧,造成反应性血管痉挛收缩,使受累肺实质密度减低,与代偿性灌注增加的肺组织相对高密度对比而形成^[9]。本组资料中的患儿胸部HRCT均显示有典型的马赛克灌注征,与文献报道一致,其中1例患儿胸部HRCT提示支气管壁增厚,支气管壁增厚是由于支气管壁受到炎症的反复刺激,纤维增生变厚所致,是BO的HRCT影像直接的表现^[10];2例临床上反复感染的患儿,其HRCT显示存在支气管扩张征象,主要特征是气道壁的增厚和口径的扩张,可能是由于反复的感染使管壁结构损害,管腔内压力增高引起。

目前BO缺乏有效的治疗,早期诊断和对症处理有可能延缓疾病的进展并改善预后^[11]。对于BO患儿通常给予全身或者吸入性糖皮质激素、免疫抑制剂、口服大环内酯类药物及肺移植等^[12]。在儿童中比较常用的是糖皮质激素和长疗程小剂量口服如阿奇霉素等大环内酯类药物,但阿奇霉素长期应用有潜在的肝功能损害及致命的心脏毒性风险,限制其临床上广泛的应用。本组资料中治疗主要以全身及雾化吸入糖皮质激素为主,并与家属充分沟通,嘱其加强肺部理疗,减少感染源接触,加强营养支持,促进患儿身体全面发育。这17例患儿中共有13例再次进行了胸部CT检查,其中5例结果显示肺部病变有不同程度的好转,陈福将等^[13]对7例麻疹后BO的随访中,发现5例较前改善,提示儿童感染后BO预后相对较好,多数存活,与本研究相一致,认为可能与早期诊断,在发生不可逆纤维化和气道阻塞前早期治疗的效果好有关,故BO患儿早期诊治对其预后有重要的意义。鉴于腺病毒、麻疹病毒及支原体感染在儿童中很常见,但最终发展为BO的毕竟是少数,因此发现患儿初次感染上述病原体且临床表现比较严重,此后反复出现慢性咳喘、肺部感染、病程迁延,应建议患儿及早接受肺部HRCT检查,如影像表现为马赛克灌注征或支气管扩张,要注意发生BO的可能,应加强随访,做到早诊断、早治疗,改善预后。也有研究者认为,闭塞性细支气管炎患儿若在治疗过程中有所好转考虑可能是儿童气道以及肺部结构生长发育特异性引起的,而并不是小气道病变消退的表现^[14-15],因此对于BO患儿进行适当的运动和锻炼、避免其身处吸烟环境及吸入高污染的空气、预防感染、营养支持及身体的全面发育至关重要。本组资料中6例患儿胸部HRCT病变无变化,有2例甚至出现了新的病灶,说明BO的治疗复杂,需要多学科协作,多中心研究以确定疾病的进程、最佳治疗方案和长

期随访。

参考文献

[1] Chen D, Xie N, Lin Y, et al. Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with bronchiolitis obliterans[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(6): 1306-1315.

[2] Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children; lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation[J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(12): 459-465.

[3] Colom AJ, Maffey A, Garcia Bourmissen F, et al. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up[J]. Thorax, 2015, 70(2): 169-174.

[4] Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children; the South American contribution [J]. Acta Paediatr, 2014, 103(9): 913-921.

[5] Lino CA, Batista AK, Soares MA, et al. Bronchiolitis obliterans: clinical and radiological profile of children followed-up in a reference outpatient clinic[J]. Rev Paul Pediatr, 2013, 31(1): 10-16.

[6] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(19): 1820-1828.

[7] 陈德晖, 林育能, 蓝淑玲, 等. 儿童闭塞性细支气管炎 26 例临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 98-102.

[8] Pauwels RA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention

[J]. Japanese Journal of Allergology, 2017. https://www.jstage.jst.go.jp/article/arerugi/45/8-9/45_KJ00001625499/_pdf.

[9] Li YN, Liu L, Qiao HM, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children; a review of 42 cases[J]. BMC Pediatr, 2014, 14(1): 1-6.

[10] Miller WT Jr, Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(6): 874-881.

[11] 陆权. 全面认识儿童细支气管炎[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 722-725.

[12] Aguilar PR, Michelson AP, Isakow W. Obliterative Bronchiolitis[J]. Transplantation, 2016, 100(2): 272-283.

[13] 陈福将, 吴铁峰, 吴超雄, 等. 儿童麻疹肺炎后闭塞性细支气管炎的临床分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1645-1647.

[14] Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence; new evidence from helium-3 magnetic resonance[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 186-191.

[15] Narayanan M, Beardsmore CS, Owers-Bradley J, et al. Catch-up alveolarization in ex-preterm children; evidence from (3) He magnetic resonance[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1104-1109.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2016-11-04

(上接第 1862 页)

[3] 姜海涛, 陈云杰, 王天飞. 光动力疗法对人胆管癌细胞凋亡的影响[J]. 现代实用医学, 2016, 28(5): 696-698.

[4] Park YJ, Kang DH. Endoscopic drainage in patients with inoperable hilar cholangiocarcinoma[J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(1): 8-18.

[5] Zhu AX. Future directions in the treatment of cholangiocarcinoma[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(2): 355-361.

[6] 刘金龙, 董家鸿. 肝门胆管癌临床治疗进展[J]. 河北医学, 2015, 21(6): 1005-1008.

[7] Chen YJ, Jiang HT, Cao JY. Influence of photodynamic therapy on apoptosis and invasion of human cholangiocarcinoma QBC939 cell line [J]. Chin Med Sci J, 2015, 30(4): 252-259.

[8] 张翔宇, 乔岐祿, 张宝善. 二十二碳六烯酸对人胆管癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(19): 21-24.

[9] 范友杰, 曹景玉, 孙文德, 等. 选择性环氧合酶-2 抑制剂 NS-398 对胆管癌细胞株 QBC939 的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(11): 2327.

[10] Si-Nan Sun, Wei-Dong Jia, Hao Chen, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(2): 281-289.

[11] 杨翠, 张广平, 陈咏宁, 等. DHA 对宫颈癌细胞株凋亡、侵袭和转移的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 848-856.

[12] Shuai Wang, Bethany N Hannafon, Roman F Wolf, et al. Character-

ization of docosahexaenoic acid (DHA)-induced heme oxygenase-1 (HO-1) expression in human cancer cells; the importance of enhanced BTB and CNC homology 1 (Bach1) degradation[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(5): 515-525.

[13] 李志鹏, 曾兆林. NS-398 联合白细胞介素-6 抗体对肝门胆管癌细胞株 QBC939 的增殖抑制及前列腺素 E2 的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(7): 1492-1494.

[14] 李衍彦, 范友杰, 邹浩, 等. 二十二碳六烯酸对人肝癌细胞 HepG2 的作用与调控 β -catenin 及 C-myc 表达的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(13): 1834-1840.

[15] Simona, Serini Elena, Fasano Elisabetta, et al. DHA induces apoptosis and differentiation in human melanoma cells in vitro; involvement of HuR-mediated COX-2 mRNA stabilization and β -catenin nuclear translocation[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(1): 164-173.

[16] Soyeon Jeong, Kaipeng Jing, Nayeong Kim, et al. Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14(7): 481.

[17] 刘宣, 李丹光, 周利红, 等. COX-2/PGE2 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路调控人肠癌细胞 VEGF 表达[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(11): 1178-1181.

(本文编辑: 代莹莹)

收稿日期: 2016-12-05