

儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议

中华医学会儿科学分会呼吸学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 是一种细支气管炎性损伤所致的慢性气流受限综合征。目前无确切的发病率统计, 感染后 BO (post-infectious bronchiolitis obliterans, PBO) 的报道多见于南美洲及亚洲国家 (如巴西、智利、阿根廷、乌拉圭、韩国等)^[1], 有文献称大约有 1% 的急性病毒性细支气管炎可能发展成 BO^[2]。BO 病理上表现为细支气管的部分或完全闭塞, 临床表现为重症肺炎或其他原因引起的气道损伤后持续咳嗽、喘息、呼吸困难, 影响儿童的身体和生活质量。

【病理特征】

BO 是一个病理学的概念, 由于炎症和免疫反应损伤细支气管上皮以及上皮组织, 机体异常的上皮再生和组织修复导致病变发生^[3]。BO 的病理改变呈斑片样分布, 具体表现为狭窄性细支气管炎和增殖性细支气管炎。狭窄性细支气管炎表现为细支气管周围纤维化, 压迫管腔, 导致管腔狭窄闭塞, 这种损伤是不可逆的, 是 BO 的特征性改变。增殖性细支气管炎则是以管腔内肉芽组织增生为特征, 尤其累及呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡, 具有潜在可逆性^[2]。以上两种类型的病理改变可以同时存在, 并可以伴有大气道的支气管扩张, 肺不张, 血管容积和 (或) 数量的减少。

【病因】

1. 感染: 感染是儿童 BO 的首位发病因素。PBO 最常见的病原是腺病毒。感染腺病毒的型别 (特别是 3, 7, 21 血清型) 及腺病毒肺炎急性期的严重程度与 BO 发生有关。麻疹病毒、肺炎支原体感染导致 BO 也较多见。其他病原感染如呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒、流感病毒、副流感病毒 3 型、人类免疫缺陷病毒 1 型、衣原体、百日咳杆菌等均与 BO 发生相关^[4]。

2. 结缔组织病: (1) 重症渗出性多形性红斑; 又称 Stevens-Johnson 综合征 (SJS), 是儿童 BO 的常见原因之一。有报道称三分之一的 SJS 患儿有气道上皮受损, 可发生 BO^[5]。(2) 其他结缔组织病: 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合征等。

3. 吸入因素: 吸入有毒物质与 BO 的发生有关。

4. 骨髓移植及心、肺等器官移植: 骨髓移植后急性移植排斥反应和实体器官移植后急性排斥反应是 BO 发生

的高危因素。骨髓移植前的状态、骨髓移植相关的疾病尤其是病毒性肺炎、免疫抑制剂的应用等也是 BO 的发病因素^[4, 6]。

5. 其他: 如胃食管反流、药物因素等。部分患儿找不到明确诱因。

【临床表现】

1. 诱因: 有感染或其他原因引起肺损伤的前驱病史。

2. 症状: 轻重不一, 多数表现为持续的咳嗽、喘息、呼吸急促、呼吸困难, 运动耐力力差。易患呼吸道感染, 使症状进一步加重。

3. 体征: 呼吸增快, 呼吸动度大, 有鼻扇、三凹征。肺部喘鸣音和湿啰音是最常见体征。杵状指趾不多见。

4. 病程: 持续 6 周以上。

5. 治疗反应: 未合并感染时抗感染治疗不能使症状缓解, 对支气管舒张剂反应差。

【辅助检查】

1. 肺功能和血气分析: BO 患儿的肺功能特异性地表现为不可逆的阻塞性通气功能障碍, 随病情进展可表现为限制性或混合性通气功能障碍。

动脉血气分析显示低氧血症和血氧饱和度的降低。

2. 影像学改变: (1) 胸部 X 线片: 主要表现为两肺过度充气, 部分合并单侧透明肺 (又称 Swyer-James 综合征, 是由于幼年时患腺病毒肺炎、麻疹肺炎或百日咳后形成 BO, 并伴有血管炎的改变, 阻止了肺泡囊正常发育所致。影像学表现为单侧肺部分或全部透光增强、纹理稀少、体积减小, 如图 1 所示)。合并感染时可出现斑片状阴影。(2) 胸部高分辨 CT (HRCT): 更清楚地显示小气道病变。马赛克灌注征 (mosaic perfusion, 是指肺密度减低区与肺密度增高区夹杂相间呈不规则的补丁状或地图状分布的表现。肺密度减低区反映了由于狭窄性细支气管炎和增殖性细支气管炎造成的局部气体滞留和由于局部缺氧、血管痉挛造成的血流灌注减少, 是 BO 的病变区域。相对密度增高区域反映的是代偿性的灌注增加, 如图 2 所示)、支气管扩张、支气管壁增厚是 BO 的主要征象^[7, 8]。呼气相 CT 较吸气相 CT 对诊断小气道阻塞更加敏感, 马赛克灌注出现率更高^[9]。建议 5 岁以上能配合的患儿尽量行呼气相 CT 以助 BO 诊断。

【诊断标准】

一、临床诊断

由于 BO 病变呈斑片样分布, 肺活检不一定取到病变部位, 临床应用受到限制。目前主要为临床诊断^[10], 标准如下:

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.007

通信作者: 申昆玲, 100045 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科 (Email: kumlingshen@hotmail.com)



图1 胸部X线片显示的BO患儿单侧透明肺
图2 胸HRCT显示的BO患儿肺部马赛克灌注征

1. 前驱史:发病之前往往有感染或其他原因所致的细支气管炎损伤史。

2. 临床表现:持续或反复喘息或咳嗽,呼吸急促,呼吸困难,运动不耐受。双肺可闻及广泛喘鸣音、湿啰音,并持续存在,达6周以上,对支气管舒张剂反应差。

3. 辅助检查:胸部HRCT显示马赛克灌注征、支气管扩张、支气管壁增厚。肺功能显示小气道阻塞性通气功能障碍或混合性通气功能障碍,支气管舒张试验多为阴性。

4. 排除其他引起咳嗽的疾病,如呼吸道感染、支气管哮喘、各种先天支气管肺发育畸形、肺结核、弥漫性泛细支气管炎等。

二、确定诊断

BO确诊需病理证实。符合BO的临床诊断标准,又有BO典型的病理改变者可确诊。

【鉴别诊断】

1. 下呼吸道感染:特别是各种免疫缺陷病所致反复肺炎,致咳嗽症状反复持续。BO一般无发热等感染征象,临床和影像学表现持续存在。

2. 支气管哮喘:哮喘发作严重时可出现马赛克灌注征,需与BO鉴别。但哮喘气道阻塞呈可逆性,抗哮喘治疗有效。马赛克灌注征随病情控制消失。

3. 先天性气管、支气管、肺以及心血管发育畸形:在小年龄儿童尤其多见,可表现为持续咳嗽,行心脏彩超、肺增强CT加气管、血管重建及支气管镜检查协助鉴别诊断。

4. 肺结核:特别是支气管淋巴结结核、支气管结核可出现持续咳嗽,需与BO鉴别。结核接触史、结核中毒症状、影像学见典型结核病灶、PPD试验阳性,结核菌涂片培养、支气

管镜检等有助于鉴别。

5. 弥漫性泛细支气管炎:多有鼻窦炎,胸部HRCT显示双肺弥漫分布小叶中心结节和支气管扩张。小剂量红霉素治疗有效。

【治疗建议】

BO目前尚无治疗准则^[4],动物实验显示早期诊断、早期治疗能够阻断BO进程,而不可逆的气道阻塞一旦形成,则无特效治疗^[1]。依据临床经验,建议对BO患儿定期随访观察,择期复查肺HRCT、肺功能,每3~6个月进行1次评估;依病情变化及治疗效果调整治疗方案。

一、抗炎治疗

(一)糖皮质激素

糖皮质激素能抑制炎症反应和纤维化形成,并能减少继发于病毒感染和过敏原触发的气道高反应性和支气管狭窄^[12,13]。具体疗程及给药方式需依据病情变化、定期评估而定。

1. 吸入治疗:临床症状轻微、病情平稳的可直接吸入糖皮质激素,或作为全身应用激素的维持治疗,参考剂量如下。

(1)使用射流雾化(适用于各年龄儿童):布地奈德雾化液(1 mg/2 ml)0.5~1 mg/次,每日2次。

(2)其他吸入装置:根据年龄选择合适的吸入装置。丙酸氟替卡松气雾剂(125 μg/揆)+储雾罐1揆,每日2次;布地奈德/福莫特罗(80 μg/4.5 μg)吸入剂、沙美特罗替卡松吸入剂(50 μg/100 μg)1揆,每日2次。

2. 全身应用:病情较重者或在病程早期应用。治疗无反应或出现明显副作用(如免疫抑制、骨质疏松、生长迟缓等)时,需及时停用。可与吸入激素联合使用,可通过:(1)口服:泼尼松片或甲泼尼龙片1~2 mg/(kg·d),1个月后逐渐减量,总疗程不超过3个月。

(2)静脉滴注:对感染后有BO迹象或症状急重者、SIS有BO迹象、移植后BO患儿使用。甲泼尼龙1~2 mg/(kg·次),1~4次/d,病情平稳后改口服。

文献报道9例骨髓移植后BO患儿,应用甲泼尼龙10 mg/(kg·d),每月连用3 d,连用1~6个月,随访显示患儿血氧饱和度及肺功能改善明显^[14]。也有文献报道,为减少副作用,应用甲泼尼龙每月1次,每次30 mg/kg,连用3 d^[15]。可供临床参考。

(二)大环内酯类抗生素

阿奇霉素、红霉素有抗炎特性,作用机制不完全清楚,比较公认的机制为抑制中性粒细胞的活性及减少细胞因子(白介素6、白介素8、肿瘤坏死因子等)的分泌,可使移植后BO患者的肺功能明显改善^[4,15,16]。

推荐剂量来自成人:阿奇霉素250 mg/d,每周连服3 d或隔日口服。建议儿童口服阿奇霉素5 mg/(kg·d),每周连服3 d;或红霉素3~5 mg/(kg·d),每日口服。需定期监测肝肾功能。

(三)孟鲁司特

白三烯受体拮抗剂,有抑制气道炎症的作用。研究显示

成人肺移植后 BO 患者口服孟鲁司特 10 mg/d, 其肺功能指标较对照组明显改善^[17]。儿童可按常规剂量使用。

二、对症治疗

1. 氧疗及呼吸支持: 对持续存在低氧血症的患儿应提供氧疗, 使血氧饱和度达到 94% 以上。家庭可通过氧气泵提供氧疗。病情危重者可予持续呼气末正压通气或使用呼吸机进行呼吸支持。

2. 肺部理疗: 肺部理疗可有效改善呼吸道分泌物滞留, 使痰量减少, 痰性质好转及辅助肺不张复张、帮助呼吸肌康复等。

3. 支气管舒张剂: 短效 β_2 肾上腺素能受体激动剂短期吸入可能部分改善喘息症状。长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂不单独使用, 与吸入或全身激素联合使用可减少激素用量^[12]。

4. 抗生素: BO 患儿易反复呼吸道感染, 当患儿有感染征象如出现发热、喘息症状加重、痰量增多时建议使用抗生素。最常见的病原是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等或混合感染。抗生素的选择应针对这些病原, 也可根据痰培养结果选用适当的抗生素治疗。一般疗程 2~3 周^[12]。

5. 支气管肺泡灌洗: 文献报道灌洗对 BO 治疗无益^[12], 但理论上讲早期灌洗可减少气道炎性因子、炎性细胞及清除脱落坏死的细胞。一般不推荐作为 BO 治疗手段。

6. 营养支持: BO 患儿的能量消耗增加, 需要给予足够热卡和能量支持, 以保证机体正常的生长发育及免疫功能, 减少反复感染。

三、其他治疗

1. 肺移植: 肺移植为那些药物治疗无效, 持续存在严重气流受限、伴有肺功能进行性降低和越来越依赖氧气支持的 BO 患儿提供了长期存活的机会^[12-13]。多用于移植后 BO 和 SIS 后 BO。PBO 后期病情多不再进展, 行肺移植者少。

2. 中药: 可试用清肺化痰平喘的中药制剂。

【疾病预后】

BO 的预后不确定, 可能与 BO 的病因和病情发展的速度相关^[4]。PBO 预后相对好些, 多数病情不再进展, 绝大部分存活。而病程中出现的临床好转应归功于儿童不断的生长发育, 并不是细支气管病变消退的表现^[17,19]。其他原因导致的 BO 预后差, 死亡率高。

(中昆玲 王维 整理)

参与本指南审定人员(以姓氏汉语拼音为序): 陈慧中 陈志敏 洪建国 胡仪吉 江载芳 李昌崇 刘传合 陆权 尚云晓 中昆玲 万莉雅 王维 向莉 刘恩梅 赵德育 赵京 赵顺英 曾津津

参 考 文 献

[1] Smith KJ, Fan LL. Insights into post-infectious bronchiolitis

- obliterans in children. *Thorax*, 2006, 61:462-463.
- [2] Zhang L, Silva FA. Bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*, 2000, 76:185-192.
- [3] Nicod LP. Mechanisms of airway obliteration after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3:444-449.
- [4] Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*, 2005, 39:193-208.
- [5] Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: Report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol*, 2006, 33:616-622.
- [6] DudekAZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9:657-666.
- [7] Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Respir Rev*, 2010, 11:233-239.
- [8] 王维, 中昆玲, 曾津津. 儿童阻塞性细支气管炎 42 例临床分析. *中华儿科杂志*, 2008, 46: 732-738.
- [9] Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, et al. Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*, 2001, 220: 455-462.
- [10] Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44:1065-1069.
- [11] Kosen E, Gutierrez C, Chaparro C, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*, 2004, 231:467-473.
- [12] Teper A, Fischer GB, Jones MH. Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. *J Pediatr (Rio J)*, 2002, 78:187-194.
- [13] Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*, 2001, 120:1101-1106.
- [14] Rajen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36:135-138.
- [15] Verleden GM, Dupont IJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation*, 2004, 77:1465-1467.
- [16] Kanazawa S, Nomura S, Muramatsu M, et al. Azithromycin and Bronchiolitis Obliterans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169: 654-655.
- [17] Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, et al. Postinfectious Bronchiolitis obliterans in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration*, 2003, 70:371-375.
- [18] Castro-Rodriguez JA, Daszencies C, Garcia M, et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41: 947-953.
- [19] 刘秀云, 江载芳, 中昆玲, 等. 四例阻塞性毛细支气管炎临床分析. *中华儿科杂志*, 2003, 41:839-841.

(收稿日期:2012-04-26)

(本文编辑:江澜)