

# 儿童闭塞性细支气管炎的治疗进展

林艳红, 李渠北\*

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

## 摘要

儿童闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis Obliterans, BO)是一种极其罕见的不可逆的渐进性慢性阻塞性肺病, 临床表现多为咳嗽、喘息、进行性呼吸困难、活动耐量下降, 肺部啰音及哮鸣音。其发病机制尚不完全清楚。目前对于BO的治疗尚无明确标准, 主要以对症支持治疗为主, 治疗疗程长, 疗效差, 且相关报道多来源于国内外学者对成人及移植后BO患儿的研究, 本文拟对最近5年与BO治疗相关的研究进行综述。

## 关键词

儿童, 闭塞性细支气管炎, 治疗

# Treatment Progress of Bronchiolitis Obliterans in Children

Yanhong Lin, Qubei Li\*

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2021; accepted: Dec. 17<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 30<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Bronchiolitis Obliterans (BO) in children is an extremely rare and irreversible progressive chronic obstructive pulmonary disease, which is characterized by cough, wheezing, progressive dyspnea, decreased activity tolerance, rales, and wheezing. Its pathogenesis is not fully understood. There is no clear standard for the treatment of BO, which is mainly symptomatic supportive treatment with long treatment course and poor efficacy. Moreover, most of the relevant reports are from studies on adults and children with BO after transplantation. This paper intends to review the research related to the treatment of BO in the recent 5 years.

\*通讯作者。

## Keywords

### Children, Bronchiolitis Obliterans, Treatment

Copyright © 2021 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

闭塞性细支气管炎指直径  $< 2\text{ mm}$  的小气道损伤后的炎症及纤维化, 最终将导致小气道狭窄或阻塞, 是一种少见的慢性气流受限综合征, 德国病理学家 Lange 于 1901 年首次报道了两名不明原因病例。儿童 BO 常见的原因包括急性下呼吸道感染、造血干细胞/骨髓移植、组织器官移植、药物不良反应、自身免疫性疾病、胃食管反流以及有毒物质的吸入等, 其中儿童 BO 最常见的病因是感染[1]。其病理可分为狭窄型(支气管周围纤维化)和增生型(炎症性肉芽组织)。随着肺移植及造血干细胞移植等临床技术的发展, BO 患者逐渐增多, 已引起临床工作者的广泛注意。但目前对于儿童 BO 的治疗, 仍以糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、抗生素等抗炎治疗为主, 以及免疫抑制剂、对症支持等综合性治疗。本文以“闭塞性细支气管炎、儿童、治疗”等为关键词在知网、万方、维普、Pubmed 等网站进行搜索, 对最近 5 年国内外关于儿童 BO 的治疗相关研究进行综述。

## 2. 糖皮质激素

糖皮质激素用于 BO 治疗的主要作用为控制小气道炎症, 减轻气道阻塞, 有研究表明早期且长期使用糖皮质激素可抑制气道早期纤维化的形成, 但对于 BO 的纤维化成分并不能产生有益影响。

### 2.1. 激素全身应用

#### 2.1.1. 激素静脉滴注

对于临床症状明显的 BO 患儿(尤其是移植后/感染后 BO), 急性期可静脉使用甲泼尼龙,  $1\sim 2\text{ mg/kg}$  次, 每天 1~4 次, 约 3~5 天临床症状改善后改为激素口服治疗; 为减少长期应用激素的不良反应, 有研究表明可使用糖皮质激素静脉冲击治疗, 剂量为  $30\text{ mg/kg/d}$  (每次  $< 1\text{ g/d}$ ), 连续 3 天, 每月 1 次, 共 3~6 个月, 可减少 BO 患儿喘息等呼吸道症状的急性发作, 降低住院频率[2], 但目前仍缺乏证明其有效性的对照实验, 且肺移植后的 BO 患儿不推荐冲击疗法。

#### 2.1.2. 激素口服

我国儿童闭塞性细支气管炎的口服治疗方案尚无统一标准, 中华医学会儿科学分会呼吸学组 2012 年的治疗建议为: 口服泼尼松片或甲泼尼龙片, 剂量  $1\sim 2\text{ mg/kg/d}$ , 1~3 个月后可逐渐减量, 总的疗程建议不超过 3 个月[3]。也有部分学者推荐临床症状好转不明显者口服激素总疗程可达 1 年。国内一项对 35 例儿童感染后 BO 的随访研究发现糖皮质激素可以有效缓解患儿咳嗽及喘息症状, 但影像学检查(例如胸部 CT 等)显示病灶吸收不明显, 总体预后仍然不佳, 说明长时间使用糖皮质激素可能对 BO 的预后无显著影响[4]。

### 2.2. 激素局部吸入治疗

糖皮质激素受体广泛地分布于气道上皮细胞和支气管血管细胞, 对于临床症状轻微的患儿可给予小

剂量吸入性糖皮质激素, 目前常用布地奈德雾化液 0.5~1 mg/次, 每日 2 次, 疗程 1~4 年或更长, 该方法亦可作为 BO 患儿的维持治疗。研究显示, 布地奈德、特布他林、异丙托溴铵长期联合雾化吸入, 能够改善感染后 BO 患儿的临床表现和通气功能[5]。且局部雾化吸入激素治疗 BO 可减少全身用药引起的不良反应。由于儿童呼吸道发育的特点, 18 月龄以前儿童主要依赖鼻腔呼吸, 大大降低了 ICS 进入下呼吸道的量, 而且吸入的药物颗粒主要分布在大气道, 临床需要依年龄选择适宜的吸入装置, 如雾化吸入、定量气雾剂 + 储雾罐以及干粉吸入剂[6]。

### 3. 支气管扩张剂

短效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂可部分缓解急性呼吸道阻塞症状, 尤其是肺功能检查提示支气管舒张试验阳性者, 但 BO 患儿支气管舒张试验多为阴性, 临床多以经验治疗为主。目前多使用短效支气管扩张剂, 而不推荐单独使用长效支气管扩张剂, 但长效支气管扩张剂若与糖皮质激素协同使用, 在增强抗炎的同时, 也可以增强其本身的支气管扩张作用[7]。更有研究提出, 对支气管扩张剂的作用敏感的 BO 患儿可能需长期应用糖皮质激素治疗[8]。

### 4. 抗生素

大环内酯类抗生素具有抗菌活性及抗炎特性, 其通过抑制细菌的蛋白合成控制细菌的群体效应, 减少生物被膜形成, 同时可抑制中性粒细胞的活化、动员, 促进中性粒细胞调亡[9], 减少肺部再次感染、反复肺损伤的机会。有学者表明: BO 患儿使用阿奇霉素治疗时, 口服治疗量为 10 mg/kg/d, 也有研究推荐口服剂量为 3~5 mg/kg/d, 每日 1 次, 每周服用 3 天, 疗程 3~6 个月[10] [11], 使用阿奇霉素期间应监测肝功能。Wang 等[12]研究表明, 长期口服阿奇霉素 7.5 mg/kg/d, 每周 3 次, 并联合雾化吸入糖皮质激素 1 mg/kg/d, 随访时间 7~31 个月, 发现大多数 BO 患儿的症状得到明显缓解。阿奇霉素疗效确切, 安全性、耐受性高, 但有报道显示, 阿奇霉素可能致尖端扭转型心律失常, 因此使用期间应关注患儿心肺情况, 心功能不全或本身有心律失常者应慎用[13]。

由于呼吸道黏膜病变, BO 患儿可能发生反复呼吸道感染, 尤其需警惕条件致病菌感染, BO 患儿的呼吸道感染中, 常见病原为流感嗜血菌、肺炎链球菌, 选择抗生素时应针对上述常见病原菌; BO 患儿疾病后期常伴有广泛支气管扩张, 应早期选用针对铜绿假单胞菌等定植菌的抗生素, 后期可根据药敏结果调整抗生素, 一般抗生素使用疗程建议至少 2~3 周。

### 5. 白三烯受体拮抗剂

白三烯受体拮抗剂可抑制炎症细胞的增殖和黏附, 诱导中性粒细胞等炎症细胞加快调亡, 从而控制炎症介质和细胞因子的释放, 减缓肺纤维化和气道重塑进程, 改善患儿气道梗阻的症状。临床上以孟鲁司特钠使用最广泛, 推荐口服剂量为: 6 个月至 6 岁以下儿童 4 mg/次, 每晚一次; 6 岁至 13 岁儿童 5 mg/次, 每晚一次; 14 岁以上儿童 10 mg/次, 每晚一次, 疗程 3 月~1 年不等[14]。少数患儿使用该药会出现神经功能紊乱表现, 如兴奋、注意力不集中等, 但通常症状轻微, 停药后可自行缓解。

### 6. 免疫抑制剂

有研究者[15]观察 PIBO 患儿发现, 在使用足量泼尼松基础上加用甲氨蝶呤(MTX) 5~10 mg/m<sup>2</sup>, 每周口服 1 次, 多数患儿症状得到改善。但联合使用全身激素与 MTX 能否改变 BO 的进程或减少激素的使用, 有待进一步研究和追踪观察。移植后 BO 与慢性移植物抗宿主病关系密切, 预防 cGVHD 的发生尤为重要, 移植后患儿常使用的免疫抑制剂包括环孢霉素、甲氨蝶呤、他克莫司等。

丙种球蛋白: 丙种球蛋白静脉注射治疗(IVIG)可有效减少炎症介质的释放, 抑制淋巴细胞增殖和抗原抗体反应, 从而调节免疫功能、提高机体抗病能力, 减缓 BO 的肺部病变。重症 BO 患儿可考虑静脉使用丙种球蛋白(1~2 g/kg), 每月输注 1 次[16]。有研究表明, IVIG 可以使 BO 患者生存期延长并增加肺移植的可能性[17], 但目前对 IVIG 治疗 BO 的大样本研究报告仍较缺乏, 疗效有待进一步证实。

## 7. 生物靶向治疗

Fullmer 等[18]对 1 例异基因造血干细胞移植后的 BO 患儿应用 TNF- $\alpha$  单克隆抗体英夫利昔单抗治疗, 并取得了临床改善。Zaja 等人表明利妥昔单抗总有效率为 37.5% [19], 其他免疫抑制药物, 如人胸腺细胞球蛋白、IL-2 受体阻断剂(达利珠单抗、巴利昔单抗)、CD3 单克隆抗体、抗 Tac 单抗等可联合应用。

输注间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC): 间充质干细胞在 BO 患儿的治疗过程中也有应用, 其具有多向分化潜能, 能够迁移至炎症反应部位, 同时具有免疫调节功能, 其免疫原性极低, 使同种异体 MSC 输注也可逃避宿主的免疫清除, 因此 MSC 多用于治疗植入不良和激素耐药的 GVHD 等移植后并发症[20][21][22]。有研究提示, 第三方来源的 MSC 不仅能有效治疗激素耐药的急性 GVHD, 且可降低移植慢性 GVHD 风险和严重程度。

## 8. 手术治疗

胃底折叠术: 胃食管反流是肺移植患者的高发合并症, 有学者在多个肺移植患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)中发现了胆汁和胃蛋白酶, 胃食管反流导致的误吸被认为是肺异体移植功能障碍特别是 BO 进展的潜在促进因素[23][24], 长期的酸暴露直接肺损伤, 同时可能激活自身免疫系统攻击肺组织, 一旦确诊必须进行干预治疗。Cantu 等对 202 例移植术后行 24 小时食管 pH 监测, 发现 76% 的肺移植者存在胃食管反流[25], 行早期胃底折叠术者生存率显著高于存在反流但未干预者。

肺叶切除术: 当 BO 患儿支气管扩张、慢性肺不张主要在一侧肺叶, 且临床治疗失败, 生活质量严重受损时, 可进行肺叶切除治疗。

肺移植: 慢性肺叶不张、存在节段性支气管扩张者, 若经保守治疗仍存在严重气流阻塞、持续呼吸困难, 且肺功能呈现进行性通气功能障碍者可考虑行肺移植。研究发现, 需要进行肺移植治疗的患儿多继发于异基因造血干细胞移植及 Steven-Johnson 等免疫炎症综合征, 且对于已行肺移植的患儿, 后期发生 BO 且其他治疗效果不佳者, 可考虑再次肺移植, 但此类患儿再次发生移植后 BO 的风险远高于因其他原因而行肺移植者[26]。

## 9. 支气管镜灌洗

支气管肺泡灌洗治疗可以缓解 BO 患儿的急性期症状, 早期进行可减少气道炎症因子分泌, 减轻气道持续炎症, 人们普遍认为, 在给予全身抗炎治疗之前, 应该进行包括支气管镜检查、支气管肺泡灌洗(BAL)在内的诊断性检查及治疗。但有研究指出 BO 经纤维支气管镜灌洗治疗并无长期疗效, 认为该方法不能缓解 BO 病情, 对 BO 的恢复并无帮助, 故其是否用于 BO 的治疗存在争议。

## 10. 中医治疗

近年来发现, 针对儿童闭塞性细支气管炎中医辨证治疗的相关报道也逐渐增加, BO 在中医理论中, 属于“肺闭哮喘”范畴, 该病的基本机制为“痰、瘀、虚、闭”, 小儿容易受到外来邪气的侵袭, 导致肺气上逆, BO 急性期主要表现为“痰、闭”, 久之则虚实夹杂, 可累及脾肾。中西医结合在闭塞性细支气管炎患儿的临床治疗中可内外兼治, 同时可调节各种药物的调补脾肾、止咳平喘的效果[27]。

## 11. 一般支持治疗

肺部理疗: 对于支气管扩张和肺不张的 BO 患儿, 肺部理疗能有效减少呼吸道分泌物潴留, 利于痰液排出, 减少呼吸道炎症因子对气道的反复刺激及支气管重塑的发生, 同时可辅助肺复张, 促进呼吸功能恢复, 并调节由于过度充气引起的肺组织过张。

氧疗: 有研究显示, 87%的腺病毒感染后 BO 患儿需要家庭氧疗[28]。Li 等[29]研究提示, 近一半患儿在 BO 急性期需机械辅助通气, 且在缓解期需吸氧治疗者也有 7%左右。持续低氧血症的 BO 患者应进行氧疗, 甚至部分 BO 患者需长期进行家庭氧疗, 吸氧浓度的要求是必须使血氧饱和度维持在 94%以上, 才可防止肺动脉高压的进展, 日间应定时监测血氧饱和度, 夜间则须持续监测。BO 患儿呼吸困难严重时需使用呼吸机支持治疗, 但应尽可能减少正压通气, 原因是 BO 患者有明显的空气滞留和固定的小气道阻塞, 正压通气可增加气压性喘鸣的风险。进一步加剧空气滞留[30], 气管切开可会增加对气流的阻抗。

营养支持治疗: 因为需要进行额外的呼吸做功, 临床工作中发现, 很多 BO 患儿在疾病后期逐渐出现营养不良, 影响患儿生活质量, 因此必须保证充足的能量支持; 有研究发现机体维生素 A 含量可影响 BO 患儿的症状改善及预后, 但尚无明确依据表示补充维生素 A 可改善 BO 患儿的生活质量。

其他支持治疗: 空气污染在 BO 的发展过程中影响重大, 应尽可能避免可疑药物、烟雾及汽油、油漆、二手烟雾等吸入性物质的刺激与暴露; 同时为了预防反复呼吸道感染, 减轻气道负担, 应在每年流感流行季节接种流感疫苗, 在社区指导下接种肺炎链球菌疫苗等。

总之, 目前对于儿童闭塞性细支气管炎的治疗, 仍以糖皮质激素为主, 联合大环内酯类抗生素、白三烯受体拮抗剂、支气管舒张剂及对症支持治疗, 少数患者需要肺移植等手术治疗, 暂未发现可完全缓解或者逆转 BO 患儿肺部病变的药物。因此需要进一步了解 BO 的发病机制, 以指导科研和临床工作者探寻新的治疗方案, 是我们未来的研究需要重点关注的问题。

## 参考文献

- [1] Tomikawa, S.O. and Rodrigues, J.C. (2015) Current Research on Pediatric Patients with Bronchiolitis Obliterans in Brazil. *Intractable & Rare Diseases Research*, 4, 7-11. <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01020>
- [2] Tomikawa, S.O., Adde, F.V., da Silva Filho, L.V.R.F., Leone, C. and Rodrigues, J.C. (2014) Follow-Up on Pediatric Patients with Bronchiolitis Obliterans Treated with Corticosteroid Pulse Therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 128. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0128-2>
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 743-745. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.007>
- [4] 周妍杉, 李渠北. 儿童感染后闭塞性细支气管炎 35 例临床特点及随访研究[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(7): 526-528. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2016.07.012>
- [5] Zhang, X.M., Lu, A.Z., Yang, H.W., et al. (2018) Clinical Features of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children Undergoing Long-Term Nebulization Treatment. *World Journal of Pediatrics*, 14, 498-503. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0193-z>
- [6] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 李昌崇, 向莉, 刘恩梅, 刘瀚旻, 刘传合, 陈强, 陈育智, 陈志敏, 陈爱欢, 何庆南, 张建华, 尚云晓, 俞善昌, 洪建国, 郝创利, 赵德育, 钟礼立, 殷勇, 崔永耀, 盛锦云, 鲍一笑. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2018 年修订版) [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2): 95-107. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2018.02.004>
- [7] Teixeira, M.F.C., Rodrigues, J.C., Leone, C., et al. (2013) Acute Bronchodilator Responsiveness to Tiotropium in Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Chest*, 144, 974-980. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2280>
- [8] Kim, C.K., Kim, S.W., Kim, J.S., Koh, Y.Y., Cohen, A.H., Deterding, R.R. and White, C.W. (2001) Bronchiolitis Obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*, 120, 1101-1106. <https://doi.org/10.1378/chest.120.4.1101>
- [9] Cramer, C.L., Patterson, A., Alchakaki, A., et al. (2017) Immunomodulatory Indications of Azithromycin in Respiratory Disease: A Concise Review for the Clinician. *Postgraduate Medicine*, 129, 493-499. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>

- [10] 王维, 申昆玲, 曾津津. 儿童闭塞性细支气管炎 42 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 732-738.
- [11] Moonnumakal, S.P. and Fan, L.L. (2008) Bronchiolitis Obliterans in Children. *Current Opinion in Pediatrics*, **20**, 272-278. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282ff62e9>
- [12] Wang, X., Liu, C., Wang, M., Zhang, Y.I., Li, H. and Liu, G. (2015) Clinical Features of Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children Undergoing Long-Term Azithromycin Treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 2379-2383. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2418>
- [13] Quizon, A., Minic, P., Pohunek, P., et al. (2014) Obliterative Lower Airway Lesions in Childhood: Bronchoscopic Diagnosis and Clinical Spectrum. *Pediatric Pulmonology*, **49**, E27-E34. <https://doi.org/10.1002/ppul.22775>
- [14] Williams, K.M., Cheng, G.S., Pusic, I., et al. (2016) Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 710-716. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.009>
- [15] 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.
- [16] Whyte, R.I., Rossi, S., Mulligan, M.S., et al. (1997) Mycophenolate Mofetil for Obliterative Bronchiolitis Syndrome after Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, **64**, 945-948. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00845-X)
- [17] 李鄂丽, 林建荣. 丙种球蛋白在儿科临床中的应用[J]. 中国医药导报, 2007, 4(24): 4-5.
- [18] Han, S.P., Fu, L.S., Chen, L.J. (2019) Masked Pemphigus among Pediatric Patients with Castleman's Disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **22**, 121-131. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13407>
- [19] Fullmer, J.J., Fan, L.L., Dishop, M.K., et al. (2005) Successful Treatment of Bronchiolitis Obliterans in a Bone Marrow Transplant Patient with Tumor Necrosis Factor-Alpha Blockade. *Pediatrics*, **116**, 767-770. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0806>
- [20] Zaja, F., Bacigalupo, A., Patriarca, F., Stanzani, M., Van Lint, M.T., Fili, C., et al. (2007) Treatment of Refractory Chronic GVHD with Rituximab: A GITMO Study. *Bone Marrow Transplantation*, **40**, 273. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705725>
- [21] Kim, N., Im, K.I., Lim, J.Y., et al. (2013) Mesenchymal Stem Cells for the Treatment and Prevention of Graft-versus-Host Disease: Experiments and Practice. *Annals of Hematology*, **92**, 1295-1308. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1796-z>
- [22] Hashmi, S., Ahmed, M., Murad, M.H., et al. (2016) Survival after Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Haematology*, **3**, e45-e52. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00224-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00224-0)
- [23] D'Ovidio, F., Mura, M., Tsang, M., et al. (2005) Bile Acid Aspiration and the Development of Bronchiolitis Obliterans after Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **129**, 1144-1152. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.035>
- [24] Blondeau, K., Mertens, V., Vanaudenaerde, B.A., et al. (2008) Gastro-Oesophageal Reflux and Gastric Aspiration in Lung Transplant Patients with or without Chronic Rejection. *European Respiratory Journal*, **31**, 707-713. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064807>
- [25] Penagini, R., Carmagnola, S. and Cantu, P. (2002) Review Article: Gastro-Oesophageal Reflux Disease—Pathophysiological Issues of Clinical Relevance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 65-71. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.16.s4.10.x>
- [26] Davis, R.D., Lau, C.L., Eubanks, S., Messier, R.H., Hadjiliadis, D., Steele, M.P. and Palmer, S.M. (2003) Improved Lung Allograft Function after Fundoplication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Undergoing Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **125**, 533-542. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.166>
- [27] 韩国华. 中西医结合治疗闭塞性细支气管炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(14): 191-192.
- [28] Murtagh, P., Giubergia, V., Viale, D., et al. (2009) Lower Respiratory Infections by Adenovirus In Children. Clinical Features and Risk Factors for Bronchiolitis Obliterans and Mortality. *Pediatric Pulmonology*, **44**, 450-456. <https://doi.org/10.1002/ppul.20984>
- [29] Li, Y.N., Liu, L., Qiao, H.M., Cheng, H. and Cheng, H.J. (2014) Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Review of 42 Cases. *BMC Pediatrics*, **14**, 238. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-238>
- [30] Castro-Rodriguez, J.A., Giubergia, V., Fischer, G.B., et al. (2014) Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: The South American Contribution. *Acta Paediatrica*, **103**, 913-921. <https://doi.org/10.1111/apa.12689>