

儿童迁延性细菌性支气管炎的呼吸道微生物群特征研究进展

覃欣蕊, 代继宏*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘要

迁延性细菌性支气管炎(protracted bacterial bronchitis, PBB)是引起儿童慢性咳嗽的常见病因, 目前对其呼吸道微生物群特征研究关注度较高, 探索影响PBB进展及复发的相关PBB类型。本文就儿童迁延性细菌性支气管炎的下呼吸道微生物群特征、生物膜及微生物间的相互作用的研究进展进行总结, 以期PBB患儿提供个体化的医疗策略。

关键词

迁延性细菌性支气管炎, 微生物组, 生物膜

Research Progress of the Respiratory Microbiome Characteristics in Children with Protracted Bacterial Bronchitis

Xinrui Qin, Jihong Dai*

Department of Respiratory Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Protracted bacterial bronchitis (PBB) is a common cause of chronic cough in children. Currently,

*通讯作者。

文章引用: 覃欣蕊, 代继宏. 儿童迁延性细菌性支气管炎的呼吸道微生物群特征研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1236-1242. DOI: 10.12677/acm.2025.153733

studies have focused on the characteristics of respiratory microbiota and explored the related PBB endotypes that affect the progress and recurrence of PBB. This article reviews the research progress of lower respiratory tract microbiota characteristics, biofilm, and microbial interactions in children with protracted bacterial bronchitis, in order to provide personalized medical strategies for children with PBB.

Keywords

Protracted Bacterial Bronchitis, Microbiome, Biofilm

Copyright © 2025 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

咳嗽是儿童呼吸系统疾病中的常见症状之一, 迁延性细菌性支气管炎是引起儿童慢性湿性咳嗽的主要原因, 其核心发病机制是支气管内膜的持续性细菌感染, 若未经及时识别或治疗效果不佳, 会导致进行性的内膜破坏, 甚至一部分患者会进展为慢性化脓性肺疾病(chronic suppurative lung disease, CSLD)、支气管扩张[1], 长期影响儿童的生活质量。抗感染治疗是核心治疗方式, 现发现不同患儿对于抗菌药物的治疗反应存在差异, 且部分患儿培养结果阴性却对抗感染治疗有反应。Marchant 等[2]的研究显示, 患儿服用两周阿莫西林克拉维酸钾后咳嗽的缓解率为 48%; Donnelly 等[3]对 PBB 患儿的抗感染疗程进行回顾性调查发现, 不同患儿治疗疗程差异很大, 有 13%的患儿需要 ≥ 6 周的抗菌药物咳嗽才能缓解, 这种差异暗示了 PBB 类型的存在。另外, PBB 的复发是普遍存在的, 40%的 PBB 患儿会出现一次或多次的复发[4], 而 Ruffles 等[5]的一项为期 5 年的前瞻性研究显示, 随访第一年的复发性 PBB 是支气管扩张的重要预测因素。现认为早期支气管扩张经过规范管理是可逆转的[6], 但目前对于哪些患儿更易复发, 甚至发展为支气管扩张是未知的, 因此, 不断有学者提出应确立 PBB 的表型, 旨在发现可以用于诊断和预后的病理生物学标志物, 并基于 PBB 的类型对 PBB 患儿实行个性化的管理。本文就目前 PBB 的下呼吸道微生物学研究进展进行总结。

2. PBB 的下呼吸道微生物群

2.1. 细菌

在早期病原体培养作为唯一微生物检测手段时, 普遍认为健康儿童下呼吸道是无菌的, 随着微生物检测技术的应用, 例如聚合酶链式反应(PCR)、DNA 测序技术、二代测序技术, 人们逐渐认识到无论健康还是患病儿童, 下呼吸道均存在着微生物群, 健康状态下与机体形成微生态平衡, 当微生物群数量和种类失衡时, 可能导致下呼吸道疾病。

PBB 的常见致病菌包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及卡他莫拉菌等, 其中不可分型流感嗜血杆菌(non-typeable *Haemophilus influenzae*, NTHi)最为常见[7], 也有部分报道检出肺炎克雷伯杆菌和金黄色葡萄球菌。Pritchard 等[8]对 44 例 PBB 患儿行肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)细菌培养显示, 最常见的病原体是流感嗜血杆菌($n=27$)、卡他莫拉菌($n=22$)、肺炎链球菌($n=10$)和金黄色葡萄球菌($n=8$)。张军等[9]在 32 例 PBB 患儿 BALF 的细菌培养中, 流感嗜血杆菌 19 例(59.4%)、肺炎链球菌 5 例(15.6%)、卡他莫拉菌 4 例(12.5%)和肺炎克雷伯杆菌 2 例(6.3%), 由此可见国内外 PBB 致病菌构成基本一致。

目前有两项有关致病菌种类对 PBB 预后影响的研究[5] [10], 分别对 PBB 患儿进行 2 年和 5 年的随访, 均表明 BALF 培养中存在流感嗜血杆菌是发生支气管扩张的独立危险因素。Wurzel 等[10]发现, 与未感染流感嗜血杆菌的 PBB 患儿相比, 流感嗜血杆菌感染导致发展为支气管扩张的风险高出 7 倍以上 ($OR = 7.55$; 95% CI: 1.66~34.28)。Priftis 等[11]尝试对 PBB 患儿中检测到的 26 株 NTHi 菌株使用 MLVA 进行基因分型, 产生了 26 种不同的类型, 其中 22 种以前未曾描述过。同时, 由于 NTHi 种群遗传具有多样性和其同源重组的影响, 目前缺乏对其群体结构的了解, 尚未开发出针对 NTHi 有效且具有广泛保护性的疫苗。

肺炎链球菌按照其荚多糖荚膜的结构特异性划分, 可将其分为 90 多种血清型。但关于肺炎链球菌感染所致 PBB 的血清型研究较少。一项来自澳大利亚的研究[12], 共纳入 95 例慢性支气管内感染且 BALF 培养肺炎链球菌阳性的患儿, 其中 91% 的患儿接种了 ≥ 2 剂的 7 价、10 价或 13 价肺炎球菌结合疫苗, 流行的血清型 (>10 分离株) 为 19A (9%)、19F、6C、35B、15B、16F、15A、15C、23A、23F 和 11A。近年来, 由于 7、10 及 13 价肺炎链球菌多糖-蛋白结合疫苗 (Pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 的相继上市, 其引起的血清型替代问题受到关注。Priftis 等[11]分别对来自希腊的 65 名 (少数接种了 PCV-7 疫苗) 及来自英国的 39 名 (大多数接种了 PCV-7 或 PCV-13 疫苗) PBB 儿童 BALF 中的肺炎链球菌进行血清型分析发现, 希腊儿童分离出的 18 株均为 PCV-13 血清型, 其中 10 株为 PCV-7 血清型, 最常见的血清型为 6A 和 19F。相比之下, 来自谢菲尔德 39 名儿童的分离株中只有 11 个含有 PCV-7 和 PCV-13 所涵盖的肺炎球菌样本, 这表明肺炎链球菌结合疫苗的引入可能引起了血清型替代, 尚不清楚这是个体免疫或者免疫人群血清学变化所致, 而疫苗对血清型的改变是否会影响 PBB 的总体发病率以及治疗难度需要更多的研究证实。

卡他莫拉菌也是常见致病菌之一, 一项合并三项关于儿童慢性咳嗽队列研究的数据表明, 鼻拭子卡他分枝杆菌阳性的儿童在感染后持续咳嗽的发生率是拭子阴性儿童的 2.1 倍 (95% CI: 1.3~3.1) [13]。

2.2. 病毒

除细菌外, PBB 患儿的 BALF 标本中也常检测到病毒存在, 但病毒在 PBB 中的作用机制尚未可知。Wurzel 等[14]利用 PCR 技术检测 BALF 中的病毒, 发现 PBB 组腺病毒 (HAdV) 检出率明显高于对照组, 同时 PBB 组患儿的外周血 CD56 和 CD16 自然杀伤 (NK) 细胞水平更高, 推测与病毒感染有关, 现已证实 NK 细胞在对 HAdV 的先天免疫防御中发挥作用[15], 但尚无研究表明 PBB 患儿下呼吸道感染与 HAdV 感染之间的直接关联。Wurzel 等而后对 PBB 及轻度支气管扩张症的患儿进行腺病毒基因分型[16], 发现 96% 的 HAdV 为 C 型, 包括 HAdV-1 和 HAdV-2, 腺病毒阳性与流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌或肺炎链球菌的细菌混合感染显著相关 ($P = 0.007$), 且年龄较小的患儿更易发生腺病毒和下呼吸道细菌的混合感染。此外, 有研究在 68 例 PBB 患儿的 BALF 标本中检测到鼻病毒、副流感病毒、博卡病毒、呼吸道合胞病毒等[17], 与对照组无统计学差异, 且没有发现腺病毒存在, 推测因病毒检测方法差异导致。另有研究通过 PCR 检测在 PBB 及支气管扩张患儿的 BALF 样本中检测到巨细胞病毒及 EB 病毒, 但是否参与疾病的发生发展暂不明确。

2.3. 真菌

目前暂无在 PBB 及支气管扩张[18]患儿的 BALF 样本中发现真菌及酵母菌的报道, 但仍需注意的是, 有部分患儿因诊断慢性肺疾病而长时间使用抗菌药物, 破坏肺部正常菌群平衡而继发的真菌感染问题。

2.4. 微生物群

PBB 应用抗菌药物疗程的个体差异性及部分病原学阴性的患儿抗感染治疗有效均提示 PBB 可能存

在呼吸道微生物群的相互作用,但由于婴幼儿无法自发咳痰导致取样困难、细菌在肺部分布得不均匀[19]等因素,目前关于 PBB 气道细菌群的研究较少。目前认为,呼吸道微生物群紊乱是 PBB 发病机制之一[20],并会引起“菌群失调-炎症反应循环”。

关于 PBB 与对照组儿童菌群的比较均报道了 β 多样性(表明 PBB 组与对照组细菌群落不同)的差异,证实 PBB 存在呼吸道菌群紊乱,但关于 α 多样性(细菌群落结构)的结论却不一致。Cuthbertson 等[21]将 PBB 患儿与健康儿童的微生物组对比,发现 PBB 的 α 多样性显著降低,这与流感嗜血杆菌和奈瑟菌成为优势菌群有关。这与鲍燕敏等[22]的研究结论相同,其比较了 PBB 与气道软化患儿的 BALF 呼吸道菌群,显示 PBB 组的 α 多样性下降,乳球菌属、乳酸杆菌属、节杆菌属等有益菌属比例下降,而流感嗜血杆菌属、假单胞菌属、埃希菌属、肠球菌属等条件致病菌成为下呼吸道的优势菌群。但另一项研究显示,PBB 微生物群由卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌等常见致病菌或普雷沃氏菌占主导,PBB 的 α 多样性与对照组相似[23],猜测这种差异可能与样本量小(<30 名 PBB 儿童)、标本取样及支气管镜检查前抗菌药物的使用有关。此外,此研究发现普雷沃氏菌占主导菌群的 α 多样性显著高于由病原体主导的菌群,但两种菌群的炎症标志物(中性粒细胞百分比、IL-8、IL-1 β)相似,表明下气道炎症与 PBB 患儿 α 多样性的变化无关,而与细菌生物量显著关联。表明 PBB 患儿的炎症并非由单一致病物种驱动,这也解释了为什么部分患儿病原学培养阴性而抗菌药物治疗有效。现有研究表明,联合使用小剂量的大环内酯类药物可以有效缓解 PBB 患儿的临床症状,减少复发概率[24]。而 Hardman 等通过对 PBB 患儿季节性使用阿奇霉素发现,这不会增加细菌对药物的耐药性,但会使鼻咽部菌群的生物多样性下降[25]。还需进一步研究证实微生物群多样性的变化是否与 PBB 的复发及疾病发展有关。

目前在成人支气管扩张患者中发现微生物组特征与未来疾病恶化有关[26],PBB-慢性化脓性肺疾病-支气管扩张作为一个连续的疾病谱,推测 PBB 同样可能存在“菌群失调-炎症反应循环”,因此比较 PBB 与 CSLD、支气管扩张的微生物群对于 PBB 类型的确立十分重要。Marsh 等[27]比较对照组、PBB 组与 CSLD 组的下呼吸道微生物群发现,三者的 α 多样性相似, β 多样性有显著差异,并推测可以依靠下气道和上呼吸道微生物群特征区分 PBB 与 CSLD,肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌属和产黑普雷沃氏菌与 CSLD 相关,而卡他莫拉菌、奈瑟菌属、普雷沃氏菌属和溶血性嗜血杆菌与 PBB 相关联,但因人群、年龄、抗菌药物治疗等混杂因素,目前尚不清楚此次菌群差异是否代表疾病特异性的微生物群特征。一项研究报告了患 PBB 与支气管扩张的澳大利亚儿童具有极为相似的核心微生物群[28],但暂未发现疾病相关的微生物群,推测早期的气道感染到成年时会根据疾病的特异性选择不同的微生物群,需要进一步的纵向研究证实。

3. 生物膜

生物膜(biofilm, BF)是细菌黏附在有生命或无生命物体表面上形成的一种具有高度结构性的膜状复合物[29],主要由细菌和其分泌的基质组成,PBB 常见的致病菌例如肺炎链球菌[30]、流感嗜血杆菌[31]、卡他莫拉菌[32]均可以产生。Chang 等[33]提出,生物膜使抗菌药物的耐药性增加,影响体内细菌清除,这也是 PBB 病情迁延并需要长疗程抗感染治疗的原因之一。2022 年的一项横断面研究用荧光显微镜技术首次证实了 PBB 患儿 BALF 中存在生物膜[34],PBB 患儿下呼吸道生物膜(与鳞状上皮细胞无关)患病率为 36% (25/69),这与支气管扩张患儿中的患病率相似(OR = 1.24; 95% CI: 0.63~2.43),而上呼吸道生物膜(与鳞状上皮细胞相关)在支气管扩张患儿中更常见,并表明下呼吸道生物膜与 BALF 中性粒细胞百分比升高($\geq 15\%$)及病原体培养阳性($\geq 10^4$ 个菌落形成单位/mL)相关。而 Everard [35]进一步提出,此项研究中由于肺部细菌分布不均导致的取样误差、实验室检测误差、生物膜生理特性等因素,导致低估了 PBB 患儿下气道生物膜的患病率。因此,还需进一步研究证实生物膜在 PBB 和支气管扩张疾病发展中的作用,

以及抗生物膜疗法的治疗效果和适用人群, 例如阿奇霉素等大环内酯类抗生素可以抑制生物膜形成[36]、利用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)破坏已形成的生物膜[37], 以求对 PBB 儿童的个性化治疗。

4. 多种病原感染

PBB 中常存在多种细菌、细菌与病毒的混合感染, 多种病原体之间竞争与合作的相互作用也预示了不同 PBB 类型抗菌药物治疗反应与预后的不同。有研究发现[14], PBB 患儿的 BALF 检测到有两种或两种以上细菌种类的占一半, 其中绝大多数为流感嗜血杆菌与卡他莫拉菌的混合感染, 而腺病毒合并流感嗜血杆菌混合感染明显高于对照组。Wurzel 等[38]的研究发现, 与单纯细菌或单纯病毒感染的 PBB 患儿相比, 病毒与细菌混合感染时患儿 BALF 中性粒细胞比例最高, 意味着其下呼吸道炎症最重, 并推测腺病毒和流感嗜血杆菌可能在儿童慢性感染性肺疾病的发生发展中发挥协同作用。同样, 流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及卡他莫拉菌作为 PBB 的三种常见致病菌, 存在竞争与合作的相互关系, 例如肺炎链球菌已被证实通过过氧化氢介导的氧化应激反应抑制卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌的生长[39], 而当卡他莫拉菌与肺炎链球菌共同生长在生物膜中时, 会增强细菌在体内的持久性, 并增加抗菌药物的耐药性[40]。相对于同时由多种病原体共同组成的生物膜可以在一定程度上减弱抗生素的抗菌作用, 例如流感嗜血杆菌产生的 β -内酰胺酶可以保护肺炎链球菌免受阿莫西林的损伤[41]。需要进一步研究探索在 PBB 患儿中各种病原体相互作用的机制, 以及影响 PBB 发展及预后的混合感染亚型。

综上所述, PBB 的发病主要由流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌等细菌介导, 而腺病毒等 PBB 常见的下呼吸道病毒在发病中的作用需要进一步的研究证实。同时, 呼吸道微生物群紊乱作为 PBB 的发病机制之一, 对于致病菌在下呼吸道生长繁殖的影响尚未可知。因此, 在经验性使用抗菌药物效果不佳时, 需进一步评估是否存在多种病原体混合感染。而对于长疗程使用抗菌药物治疗 PBB 的儿童, 需注意继发呼吸道微生物群紊乱及真菌感染可能。近年来的研究逐渐聚焦于 PBB 呼吸道微生物群及生物膜的探索。与支气管扩张等呼吸道慢性疾病相比, 关于 PBB 的微观研究相对较少, 且研究数据多来自澳大利亚。儿童早期的呼吸道感染常被认为与成人的慢性呼吸系统疾病相关, 因此急需要开发新的诊断方法识别 PBB 进展为支气管扩张的儿童, 推测呼吸道微生物群的研究可能会提示 PBB 类型的存在, 未来需要更多研究探索 PBB 的内在分型, 进一步对 PBB 患儿进行识别分型及特异性治疗。

参考文献

- [1] Chang, A.B., Redding, G.J. and Everard, M.L. (2008) Chronic Wet Cough: Protracted Bronchitis, Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis. *Pediatric Pulmonology*, **43**, 519-531. <https://doi.org/10.1002/ppul.20821>
- [2] Marchant, J., Masters, I.B., Champion, A., Petsky, H. and Chang, A.B. (2012) Randomised Controlled Trial of Amoxicillin Clavulanate in Children with Chronic Wet Cough. *Thorax*, **67**, 689-693. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201506>
- [3] Donnelly, D., Critchlow, A. and Everard, M.L. (2007) Outcomes in Children Treated for Persistent Bacterial Bronchitis. *Thorax*, **62**, 80-84. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.058933>
- [4] Das, S. and Sockrider, M. (2018) Protracted Bacterial Bronchitis (PBB) in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, P11-P12. <https://doi.org/10.1164/rccm.1986p11>
- [5] Ruffles, T.J.C., Marchant, J.M., Masters, I.B., Yerkovich, S.T., Wurzel, D.F., Gibson, P.G., *et al.* (2020) Outcomes of Protracted Bacterial Bronchitis in Children: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Respirology*, **26**, 241-248. <https://doi.org/10.1111/resp.13950>
- [6] Chang, A.B., Bell, S.C., Byrnes, C.A., Dawkins, P., Holland, A.E., Kennedy, E., *et al.* (2023) Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) Position Statement on chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis in Children, Adolescents and Adults in Australia and New Zealand. *Respirology*, **28**, 339-349. <https://doi.org/10.1111/resp.14479>
- [7] Marchant, J.M., Masters, I.B., Taylor, S.M., Cox, N.C., Seymour, G.J. and Chang, A.B. (2006) Evaluation and Outcome of Young Children with Chronic Cough. *Chest*, **129**, 1132-1141. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>
- [8] Pritchard, M.G., Lenney, W. and Gilchrist, F.J. (2014) Outcomes in Children with Protracted Bacterial Bronchitis Confirmed

- by Bronchoscopy. *Archives of Disease in Childhood*, **100**, 112-112. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307284>
- [9] 张军, 尚云晓. 儿童迁延性细菌性支气管炎临床特点、病原学特点及病因探讨[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(9): 737-739.
- [10] Wurzel, D.F., Marchant, J.M., Yerkovich, S.T., Upham, J.W., Petsky, H.L., Smith-Vaughan, H., *et al.* (2016) Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Chest*, **150**, 1101-1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>
- [11] Priftis, K.N., Litt, D., Mangani, S., Anthracopoulos, M.B., Thickett, K., Tzanakaki, G., *et al.* (2013) Bacterial Bronchitis Caused by *Streptococcus Pneumoniae* and Nontypable *Haemophilus influenzae* in Children. *Chest*, **143**, 152-157. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0623>
- [12] Hare, K.M., Smith-Vaughan, H.C., Chang, A.B., Pizzutto, S., Petsky, H.L., McCallum, G.B., *et al.* (2017) Propensity of Pneumococcal Carriage Serotypes to Infect the Lower Airways of Children with Chronic Endobronchial Infections. *Vaccine*, **35**, 747-756. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.059>
- [13] O'Grady, K.F., Mahon, J., Arnold, D., Grimwood, K., Hall, K.K., Goyal, V., *et al.* (2021) Predictors of the Development of Protracted Bacterial Bronchitis Following Presentation to Healthcare for an Acute Respiratory Illness with Cough: Analysis of Three Cohort Studies. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 5735. <https://doi.org/10.3390/jcm10245735>
- [14] Wurzel, D.F., Marchant, J.M., Yerkovich, S.T., Upham, J.W., Mackay, I.M., Masters, I.B., *et al.* (2014) Prospective Characterization of Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Chest*, **145**, 1271-1278. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2442>
- [15] Tomasec, P., Wang, E.C.Y., Groh, V., Spies, T., McSharry, B.P., Aicheler, R.J., *et al.* (2007) Adenovirus Vector Delivery Stimulates Natural Killer Cell Recognition. *Journal of General Virology*, **88**, 1103-1108. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82685-0>
- [16] Wurzel, D.F., Mackay, I.M., Marchant, J.M., Wang, C.Y.T., Yerkovich, S.T., Upham, J.W., *et al.* (2014) Adenovirus Species C Is Associated with Chronic Suppurative Lung Diseases in Children. *Clinical Infectious Diseases*, **59**, 34-40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu225>
- [17] Wang, Y., Hao, C., Ji, W., Lu, Y., Wu, M., Chen, S., *et al.* (2019) Detecting Respiratory Viruses in Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Respiratory Medicine*, **151**, 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.003>
- [18] Kapur, N., Grimwood, K., Masters, I.B., Morris, P.S. and Chang, A.B. (2011) Lower Airway Microbiology and Cellularity in Children with Newly Diagnosed Non-CF Bronchiectasis. *Pediatric Pulmonology*, **47**, 300-307. <https://doi.org/10.1002/ppul.21550>
- [19] Narang, R., Bakewell, K., Peach, J., Clayton, S., Samuels, M., Alexander, J., *et al.* (2014) Bacterial Distribution in the Lungs of Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *PLOS ONE*, **9**, e108523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108523>
- [20] 张倩, 李渠北. 迁延性细菌性支气管炎发病机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(1): 35-38.
- [21] Cuthbertson, L., Craven, V., Bingle, L., Cookson, W.O.C.M., Everard, M.L. and Moffatt, M.F. (2017) The Impact of Persistent Bacterial Bronchitis on the Pulmonary Microbiome of Children. *PLOS ONE*, **12**, e0190075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190075>
- [22] 鲍燕敏, 戴文魁, 陈杰华, 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]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(10): 744-747.
- [23] Marsh, R.L., Smith-Vaughan, H.C., Chen, A.C.H., Marchant, J.M., Yerkovich, S.T., Gibson, P.G., *et al.* (2019) Multiple Respiratory Microbiota Profiles Are Associated with Lower Airway Inflammation in Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest*, **155**, 778-786. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.002>
- [24] 王士佳. 阿奇霉素辅助治疗迁延性细菌性支气管炎的疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [25] Hardman, S.J., Shackley, F.M., Ugonna, K., Darton, T.C., Rigby, A.S., Bogaert, D., *et al.* (2023) Seasonal Azithromycin Use in Paediatric Protracted Bacterial Bronchitis Does Not Promote Antimicrobial Resistance but Does Modulate the Nasopharyngeal Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16053. <https://doi.org/10.3390/ijms242216053>
- [26] Dickson, R.P., Martinez, F.J. and Huffnagle, G.B. (2014) The Role of the Microbiome in Exacerbations of Chronic Lung Diseases. *The Lancet*, **384**, 691-702. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61136-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61136-3)
- [27] Marsh, R.L., Kaestli, M., Chang, A.B., Binks, M.J., Pope, C.E., Hoffman, L.R., *et al.* (2016) The Microbiota in Bronchoalveolar Lavage from Young Children with Chronic Lung Disease Includes Taxa Present in Both the Oropharynx and Nasopharynx. *Microbiome*, **4**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0182-1>
- [28] van der Gast, C.J., Cuthbertson, L., Rogers, G.B., Pope, C., Marsh, R.L., Redding, G.J., *et al.* (2014) Three Clinically Distinct Chronic Pediatric Airway Infections Share a Common Core Microbiota. *Annals of the American Thoracic Society*, **11**, 1039-1048. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201312-456oc>
- [29] Cogan, N.G. (2004) The Role of the Biofilm Matrix in Structural Development. *Mathematical Medicine and Biology*, **21**, 147-166. <https://doi.org/10.1093/imammb/21.2.147>

- [30] Weiser, J.N., Ferreira, D.M. and Paton, J.C. (2018) Streptococcus Pneumoniae: Transmission, Colonization and Invasion. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 355-367. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8>
- [31] Starmer, T.D., Zhang, N., Kim, G., Apicella, M.A. and McCray, P.B. (2006) *Haemophilus influenzae* Forms Biofilms on Airway Epithelia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **174**, 213-220. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1459oc>
- [32] Matejka, K.M., Bremer, P.J., Tompkins, G.R. and Brooks, H.J.L. (2012) Antibiotic Susceptibility of Moraxella Catarrhalis Biofilms in a Continuous Flow Model. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **74**, 394-398. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.021>
- [33] Chang, A.B., Upham, J.W., Masters, I.B., Redding, G.R., Gibson, P.G., Marchant, J.M., *et al.* (2015) Protracted Bacterial Bronchitis: The Last Decade and the Road Ahead. *Pediatric Pulmonology*, **51**, 225-242. <https://doi.org/10.1002/ppul.23351>
- [34] Marsh, R.L., Binks, M.J., Smith-Vaughan, H.C., Janka, M., Clark, S., Richmond, P., *et al.* (2022) Prevalence and Subtyping of Biofilms Present in Bronchoalveolar Lavage from Children with Protracted Bacterial Bronchitis or Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Microbe*, **3**, e215-e223. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00300-1](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00300-1)
- [35] Everard, M.L. (2022) We Should Not Underestimate the Role of Biofilms in Persistent (Chronic) Bronchitis. *The Lancet Microbe*, **3**, e647. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00188-4](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00188-4)
- [36] Altenburg, J., de Graaff, C.S., van der Werf, T.S. and Boersma, W.G. (2010) Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics—Part 1: Biological Mechanisms. *Respiration*, **81**, 67-74. <https://doi.org/10.1159/000320319>
- [37] Blasi, F., Page, C., Rossolini, G.M., Pallecchi, L., Matera, M.G., Rogliani, P., *et al.* (2016) The Effect of N-Acetylcysteine on Biofilms: Implications for the Treatment of Respiratory Tract Infections. *Respiratory Medicine*, **117**, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>
- [38] Wurzel, D.F., Marchant, J.M., Clark, J.E., Masters, I.B., Yerkovich, S.T., Upham, J.W., *et al.* (2013) Wet Cough in Children: Infective and Inflammatory Characteristics in Broncho-Alveolar Lavage Fluid. *Pediatric Pulmonology*, **49**, 561-568. <https://doi.org/10.1002/ppul.22792>
- [39] Ikryannikova, L.N., Malakhova, M.V., Lominadze, G.G., Karpova, I.Y., Kostyukova, E.S., Mayansky, N.A., *et al.* (2017) Inhibitory Effect of Streptococci on the Growth of *M. catarrhalis* Strains and the Diversity of Putative Bacteriocin-Like Gene Loci in the Genomes of *S. pneumoniae* and Its Relatives. *AMB Express*, **7**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0521-z>
- [40] Perez, A.C., Pang, B., King, L.B., Tan, L., Murrah, K.A., Reimche, J.L., *et al.* (2014) Residence of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* within Polymicrobial Biofilm Promotes Antibiotic Resistance and Bacterial Persistence in Vivo. *Pathogens and Disease*, **70**, 280-288. <https://doi.org/10.1111/2049-632x.12129>
- [41] Weimer, K.E.D., Juneau, R.A., Murrah, K.A., Pang, B., Armbruster, C.E., Richardson, S.H., *et al.* (2011) Divergent Mechanisms for Passive Pneumococcal Resistance to β -Lactam Antibiotics in the Presence of *Haemophilus influenzae*. *The Journal of Infectious Diseases*, **203**, 549-555. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq087>