

新冠肺炎疫情前后儿童迁延性细菌性支气管炎诊疗进展

蒋新宇, 闫莉*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 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1月18日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月24日

摘要

迁延性细菌性支气管炎(PBB)是引起世界范围内儿童慢性湿咳的常见病因。PBB的发病与呼吸道内细菌感染、细菌生物被膜形成、气道中性粒细胞炎症等因素相关, 既往对尘螨、牛奶蛋白过敏及湿疹史也是PBB相关危险因素。PBB的常见的病原菌包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌。PBB的诊断包括基于微生物和基于临床的两种诊断标准。多国临床指南推荐阿莫西林克拉维酸钾作为首选药物治疗至少2周。但目前对于抗生素治疗的最佳疗程尚不统一, 适当延长抗生素疗程可能有助于降低PBB的复发率。PBB一般预后较好, 但合并流感嗜血杆菌感染以及反复发作的PBB患儿, 未来存在支气管扩张的风险。目前国内医师对PBB的认识存在不足, 且新冠疫情对PBB的影响也不明确。本文对PBB的发病机制、临床表现以及新冠疫情前后感染病原体的变化进行综述。

关键词

慢性咳嗽, 迁延性细菌性支气管炎, 儿童

Progress in Diagnosis and Treatment of Persistent Bacterial Bronchitis in Children before and after the Epidemic in COVID-19

Xinyu Jiang, Li Yan*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Centre for Child Health and Diseases, Key Laboratory of the Ministry of Education for Research on Childhood Developmental Diseases, National International Science and Technology Cooperation Base for Major Diseases of Child Developmental, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jan. 18th, 2025; accepted: Feb. 11th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 蒋新宇, 闫莉. 新冠肺炎疫情前后儿童迁延性细菌性支气管炎诊疗进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 520-526. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41076

Abstract

Protracted bacterial bronchitis (PBB) is a common cause of chronic wet cough in children worldwide. The onset of PBB is associated with factors such as bacterial infection in the respiratory tract, bacterial biofilm formation, and respiratory mucociliary clearance dysfunction. Past allergies to dust mites, milk protein, and eczema are also risk factors for PBB. Common pathogens of PBB include *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis*. The diagnosis of PBB includes two diagnostic criteria based on microorganisms and clinical criteria. Clinical guidelines in many countries recommend amoxicillin and clavulanate potassium as the first choice for treatment for at least 2 weeks. However, there is currently no consensus on the optimal course of antibiotic treatment, and appropriately extending the course of antibiotic treatment may help reduce the recurrence rate of PBB. The prognosis of PBB is generally good, but children with PBB complicated with *Haemophilus influenzae* infection and recurrent episodes are at risk of bronchiectasis in the future. At present, domestic physicians have insufficient understanding of PBB, and the impact of the COVID-19 pandemic on PBB is also unclear. This article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, and changes in infectious pathogens before and after the COVID-19 pandemic of PBB.

Keywords

Chronic Cough, Protracted Bacterial Bronchitis, Children

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

迁延性细菌性支气管炎(Protracted Bacteria Bronchitis, PBB)是引起儿童慢性湿咳的主要原因[1] [2]。我国多中心研究显示, PBB 是引起儿童慢性湿咳的第四位病因(10.27%) [3]。但目前对该疾病的了解仍有局限, 只有 68.8%的儿科医生依照公布的指南诊断 PBB [4], PBB 常被漏诊或误诊为其他疾病如感染后咳嗽或哮喘等[1], 导致治疗效果欠佳, 且新冠疫情对 PBB 的影响也不明确。现对 PBB 的发病机制、临床表现以及新冠疫情前后感染病原菌的变化进行综述, 以提升临床医师对该疾病在疫情后的诊治水平。

2. 发病机制

PBB 的发病与呼吸道内细菌感染、细菌生物被膜形成、气道软化、气道炎症与免疫因素相关。

1) 呼吸道内细菌感染: 国外研究证实流感嗜血杆菌是儿童 PBB 最常见的病原体(38%~81%), 其他病原体如肺炎链球菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌等也较为常见[5]。与国外研究不同的是, 肺炎链球菌是国内最常见的致病菌(35%~57%) [6] [7]。且国内外均有研究报道, PBB 患儿可同时感染两种及以上的病原菌[5] [8] [9]。Wurzel [10]等研究发现 PBB 组的病毒检出率为 38%, 高于对照组的 9%, 其中以腺病毒检出率最高(达 23%)。此外一些 PBB 患儿呼吸道中也可检出肺炎支原体、人偏肺病毒、人博卡病毒、呼吸道合胞病毒等其他病原[10][11]。值得注意的是, 国内一份在新型冠状病毒肺炎疫情流行期间开展的研究表明, 下呼吸道检出的病原种类中, 细菌仍以肺炎链球菌最多见, 占比 43.6%, 这与新冠疫情前国内文献报道基本一致, 但病毒以鼻病毒检出率最高, 占比高达 55.6% [12], 高于一些国内外文献报道

(8.8%~41%) [10] [13]。新冠肺炎是否会影响 PBB 患儿下呼吸道病原分型, 还需要更多的证据支持。

2) 细菌生物被膜形成: 生物膜是需要延长抗生素疗程治疗 PBB 的一个可能的原因[14]。生物被膜是由某些细菌分泌的基质组成, 它是细菌的一种持久机制, 使其能够在恶劣环境中长期生存[15]。生物膜中的细菌受到保护, 免受宿主清除, 对抗生素的敏感性显著降低[16]。Marsh 等[17]研究表明, PBB 患儿下呼吸道细菌生物膜是广泛存在的, 任何生物膜患病率可达到 42%。

3) 气道软化: 多项研究表明, 大气道软化是 PBB 儿童常见的支气管镜下检查结果[7] [10]。气管支气管软化中发现的气道粘液清除率降低可能是 PBB 发展的诱因, 但气道软化在 PBB 病理生物学中的作用仍然很大程度上未知[5]。宁浩南[12]在新冠疫情期间对 63 名 PBB 患儿行支气管镜检查, 未见喉软化、气管软化、支气管软化等气道软化征象。由于新冠疫情后关于 PBB 的文献较少, 目前需要更多的证据表明新冠肺炎疫情和 PBB 患儿气道软化症发生率之间是否存在关联。

4) 气道炎症与免疫: 多项研究表明, 嗜中性粒细胞炎症是 PBB 呼吸道显著的特征[8] [18] [19]。对 PBB 儿童的气道活检标本进行苏木精和伊红染色后显微镜观察发现除了中性粒细胞外, 也有嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的募集[20]。有研究发现, PBB 患儿支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6、活性基质金属蛋白酶 9 等炎症介质显著升高[8] [19], Chen [18]等研究表明, PBB 中 IL-1 β 主导的炎症可能由 NLRP3 和 AIM2 炎症小体驱动。此外, PBB 患儿 BALF 中的 Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 均呈高表达[19], 而血清免疫球蛋白水平基本正常[10]。Hodge 等[21]研究发现, 与对照组相比, 肺泡巨噬细胞对凋亡细胞或未分型流感嗜血杆菌(NTHi)的吞噬能力降低, 这可能也会加重 PBB 的中性粒细胞炎症。PBB 组的 CD₃⁺和 CD₃⁺CD₄⁺细胞显著降低, 而 CD₁₉⁺、CD₁₆⁺CD₅₆⁺和 CD₂₃⁺细胞升高[22], 并且 PBB 患儿血液中 CD₅₆⁺和 CD₁₆⁺自然杀伤(NK)细胞水平随年龄升高[10], 由于 NK 细胞在抗病毒感染中具有重要作用, 病毒感染可能在 PBB 的发病机制中发挥了作用。

3. 临床特征

PBB 是引起儿童慢性湿咳的常见病因。Marchant 等人[23]和 Chang 等人[2]报告了澳大利亚儿童慢性咳嗽的最常见原因是 PBB (分别为 40%和 41%)。Gedik [24]在土耳其进行的研究发现, PBB 是引起儿童慢性咳嗽的第三位病因(11%)。我国多中心研究显示, PBB 是引起儿童慢性湿咳的第四位病因(10.27%), 是 1 岁以下儿童慢性湿咳的首位病因[3]。Laird 等人[25]在新冠肺炎疫情流行期间开展的对澳大利亚社区儿童慢性呼吸道疾病的患病率研究发现, PBB 的患病率为 7.7%, 在慢性咳嗽儿童中, PBB 是最常见临床诊断, 占比为 61.2% (30/49)。这明显高于 Marchant 和 Chang 等人报告的 40%与 41%, 目前猜测新冠肺炎疫情流行对慢性咳嗽疾病构成比可能存在影响, 但由于相关研究文献报道较少, 仍需要更多证据支持。

PBB 在婴幼儿中多见, 一项基于 PBB 的 meta 分析发现, 国外 PBB 大多发生在年龄小于 6 岁的患儿, 国内患儿大多小于 3 岁[7], 但也可见于 12 岁以上儿童[2], 男性多于女性[10] [17] [26] [27]。在新冠疫情流行期间的一份研究表明[12], PBB 患儿中位数平均年龄为 5.9 (4.9~9.8)岁, 及男女比例 1.86:1, 这与新冠疫情前研究相比基本一致。

PBB 患儿均有湿咳, 多为发作性咳嗽, 咳痰后消失, 可咳出黄脓痰[11]。多数患儿在清晨、夜间或活动后咳嗽明显, 咳嗽也可无明显时相规律[12]。多数伴有喘息[9], 尤其是 ≤ 5 岁的儿童[11], 湿啰音及哮鸣音是肺部听诊常见体征, 婴儿哮鸣音发生率明显高于年长儿童[11], 部分患儿咽喉壁可见淋巴滤泡增殖[28]。全身症状轻微或无, 约 1/5 患儿病程中曾伴有发热, 约 1/3 患儿有鼻塞、流鼻涕、打喷嚏等鼻部症状[7], 但一般情况通常良好, 无特异性咳嗽症状及体征, 如: 气短、胸壁畸形、杵状指、听诊爆破音等[10] [14]。此外有研究表明[28], 对尘螨、牛奶蛋白过敏及既往湿疹史是 PBB 相关的危险因素。

4. 辅助检查

1) 实验室指标: PBB 患儿血液中血红蛋白、白细胞计数、炎症指标(如 C-反应蛋白、降钙素原)多为正常, Zhang 等[28]研究发现 PBB 患儿血液中性粒细胞计数明显高于非 PBB 患儿[28], 但多数 PBB 患儿中性粒细胞计数仍在正常范围。有研究报道, 部分 PBB 患儿肺泡灌洗液中中性粒细胞百分比升高[26], 最高可达 5%~94% [9], 并伴有巨噬细胞百分比降低[11], 而正常灌洗液中中性粒细胞计数 < 3.5%。

2) 胸部影像学检查: PBB 患儿胸片检查缺乏特异性发现, 多数患儿胸片正常, 部分仅显示肺纹理增多[14]。高分辨率计算机断层扫描(HRCT)检查可见支气管壁增厚、充气不均、点片状密度影等征象, 部分患儿 CT 结果可正常[11], 少数患儿气道重建可见气管狭窄[26]。胸片和胸部 CT 检查虽然缺乏特异性, 但有助于鉴别其他原因所致的慢性咳嗽。

3) 支气管镜检查: 纤维支气管镜下可以直观看到气道黏膜有无改变、气道有无畸形, 还能对 BALF 进行细胞及病原学分析, 对于诊断 PBB 具有重要价值, 尤其是经验性抗菌治疗效果欠佳以及复发性 PBB 患儿[29]。支气管镜下可见支气管黏膜充血水肿, 伴较多白色或黄色粘稠分泌物, 部分可见痰栓, 亦可见气管支气管软化或狭窄等[9] [11] [12]。

5. 诊断标准

PBB 的诊断包括基于微生物和基于临床两种诊断标准。由于支气管镜检查属于一级侵入性操作, 且实施要求较高、费用昂贵, 它并非常规检查。对于未行支气管检查的疑诊 PBB 患儿可以参照基于临床的诊断标准。

1) 基于微生物学的诊断标准: i. 存在慢性湿咳持续>4 周; ii. 痰或支气管肺泡灌洗液细菌培养呈阳性, 菌落计数 $\geq 10^4$ CFU/ml; iii. 服用敏感抗生素 2 周后咳嗽明显缓解[14]。

2) 基于临床的诊断标准: i. 存在慢性湿咳持续>4 周; ii. 没有其他原因引起的排痰性咳嗽症状及体征; iii. 服用敏感抗生素 2 周后咳嗽明显缓解[14]。

3) 难治性 PBB: 需抗生素治疗 4 周以上咳嗽才明显缓解的 PBB [14]。

4) 复发性 PBB: 12 月内复发次数超过 3 次的 PBB [14]。

6. 治疗

PBB 的治疗以抗感染治疗为主, 在清除体内致病菌、缓解中性粒细胞炎症的同时, 辅以祛痰药、支气管肺泡灌洗等治疗帮助清理气道内分泌物, 从而达到缓解咳嗽的目的。

1) 抗生素治疗

美国和欧洲的相关指南建议, 若患儿使用抗生素治疗 2 周后仍存在咳嗽, 则应再治疗 2 周(共 4 周)[30][31]。由于阿莫西林或阿莫西林克拉维酸钾相对窄谱、价廉, 对常见呼吸道感染病原体敏感, 所以推荐其为首选治疗药物; 当存在青霉素过敏或药物可及性问题时, 可选用口服第 2 代头孢菌素或大环内酯类[32]。在临床实践中, 大约 40.4% 的中国儿科医生首选阿莫西林克拉维酸钾, 分别有 23.7% 和 23.5% 的儿科医生选择口服第三代头孢菌素和大环内酯类药物[4]。《中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021 版)》推荐使用阿莫西林 25~30 mg/(kg*次), 2 次/d [32]。目前对于 PBB 的最佳治疗持续时间尚不统一, 但至少为两周抗生素疗程已基本成为各国指南共识。Ruffles 等[27]采用阿莫西林克拉维酸钾治疗儿童慢性湿性咳嗽和可疑 PBB, 发现 2 周疗程组与 4 周疗程组第 28d 的临床治愈率无统计学差异, 但 4 周疗程组湿性咳嗽复发的时间明显延后于 2 周疗程组。Gross-Hodge 等[33]研究发现, 抗生素治疗 3~4 周与 2 周相比, 咳嗽复发率和 PBB 复发率比较无统计学差异; 但抗生素治疗 6 周比治疗 2 周的 PBB 复发率更低。由此表明延长抗生素疗程可能有助于减少 PBB 的复发, 可能因为细菌生物膜的存在导致细菌彻底清除需

要更长抗生素疗程。但由于长期抗生素治疗可能会带来诸多不良事件,如导致菌群失调及耐药菌株生成等,因此还需更多证据来确定延长抗生素疗程是否有益。在中国,这些与 PBB 相关的病原体大多对大环内酯类抗生素耐药,尤其是肺炎链球菌具有超过 90% 的高耐药率[34]。不过 Hardman [35] 等研究表明季节性地使用阿奇霉素,可能会减少 PBB 恶化和未来发生的支气管扩张风险,且不会增加肺炎链球菌及流感嗜血杆菌对阿奇霉素的耐药性。

2) 支气管肺泡灌洗治疗

支气管镜检查对 PBB 患儿而言并非常规检查,当 PBB 儿童予以 4 周抗生素治疗后仍有咳嗽或频繁复发者,可进一步完善支气管镜检查及细菌定量培养和药敏试验分析[36]。检查的同时行支气管肺泡灌洗液治疗,可以快速清除气道内的分泌物,减少分泌物对气道刺激,缓解咳嗽症状。近期一项关于探究支气管镜在 PBB 患儿中的应用价值的研究发现,抗感染协同支气管肺泡灌洗可提高治疗效果及改善预后[9]。

3) 对症治疗

可辅以药物祛痰、机械辅助排痰、呼吸肌力训练、体位引流等措施促进气道分泌物的清除。有研究表明,细菌溶解产物配合常规抗感染治疗可明显改善 PBB 患儿咳嗽咳痰喘息等症状,有较好的临床疗效,且能有效减少再发呼吸道感染,改善 PBB 患儿预后[37]。

4) 中药治疗

迁延性细菌性支气管炎属于中医“咳嗽”范畴,认为脾为生痰之源,然小儿脾常不足,脾失健运则痰湿内生,痰属阴邪,日久不消可困阻脾阳,痰湿困脾又可影响肺之宣降而引起咳嗽[38]。有文献报道枳桔二陈汤联合阿莫西林克拉维酸钾治疗儿童迁延性细菌性支气管炎相较于对照组可显著缩短症状消失及住院时间[38]。

7. 预后

PBB 一般预后较好,但咳嗽反复较为常见,部分患儿有复发风险[6],但复发风险难以评估,可能与呼吸道微生物组成、气道软化症、免疫缺陷等因素相关。部分患儿存在支气管扩张的风险[6],其中 PBB 患儿呼吸道分泌物中检测到流感嗜血杆菌是支气管扩张的最大危险因素[14]。此外 Ruffles 研究表明 PBB 复发也是支气管扩张的重大危险因素[39]。澳大利亚的一项研究发现,如果用抗生素治疗 2 周后湿咳没有改善,支气管扩张的风险要高 20 倍[40]。因此对于 PBB,尤其伴流感嗜血杆菌感染以及复发性 PBB,应当采取积极的治疗和密切随访,以降低未来发生支气管扩张和慢性化脓性肺病的风险。

8. 展望

目前关于 PBB 大多数可用的研究证据来自国外,我国的研究数据相对较少。近年来,尽管国内学者对 PBB 的认识不断深入,但关于 PBB 的最佳抗生素疗程尚未统一,对于难治性 PBB 如何提升疗效以及降低 PBB 复发倾向,PBB 与慢性化脓性肺疾病、支气管扩张之间的关系仍有赖大量数据的支持与验证。另外,在新冠肺炎疫情前后,PBB 患儿的呼吸道病原及临床表现是否有变化,仍有赖大量循证数据的支持与验证。

参考文献

- [1] Lau, G.T.Y., Laird, P., Stevenson, P.G. and Schultz, A. (2021) Frequency of Protracted Bacterial Bronchitis and Management Pre-Respiratory Referral. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **58**, 97-103.
<https://doi.org/10.1111/jpc.15665>
- [2] Chang, A.B., Robertson, C.F., Van Asperen, P.P., Glasgow, N.J., Mellis, C.M., Masters, I.B., et al. (2012) A Multicenter

- Study on Chronic Cough in Children: Burden and Etiologies Based on a Standardized Management Pathway. *Chest*, **142**, 943-950. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2725>
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组, 儿童慢性湿性咳嗽病因构成比研究协作组. 儿童慢性湿性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 757-762, 784.
 - [4] Li, Q., Guo, Z., Li, Y., Zhang, G., Tian, X., Gu, R., *et al.* (2021) Diagnosis and Management of Protracted Bacterial Bronchitis: A Survey of Chinese Pediatricians. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 46. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3984>
 - [5] Kantar, A., Chang, A.B., Shields, M.D., Marchant, J.M., Grimwood, K., Grigg, J., *et al.* (2017) ERS Statement on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *European Respiratory Journal*, **50**, Article 1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>
 - [6] 李银, 谢晓虹, 任洛, 等. 儿童迁延性细菌性支气管炎 30 例临床特点及随访分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1231-1234.
 - [7] Zhang, X., Wu, X. and Nong, G. (2020) Update on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Italian Journal of Pediatrics*, **46**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0802-z>
 - [8] 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>
 - [9] 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.
 - [10] 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>
 - [11] Chen, N., Zhang, H. and Feng, Y. (2023) Clinical Features and Pathogen Distributions of Microbiological-Based Protracted Bacterial Bronchitis in Children of Different Ages in Northeast China. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1163014. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1163014>
 - [12] 宁浩南. 儿童迁延性细菌性支气管炎成因分析及生活质量评估[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
 - [13] 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>
 - [14] 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>
 - [15] Hall-Stoodley, L. and Stoodley, P. (2009) Evolving Concepts in Biofilm Infections. *Cellular Microbiology*, **11**, 1034-1043. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01323.x>
 - [16] Nickel, J.C., Ruseska, I., Wright, J.B. and Costerton, J.W. (1985) Tobramycin Resistance of *Pseudomonas Aeruginosa* Cells Growing as a Biofilm on Urinary Catheter Material. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **27**, 619-624. <https://doi.org/10.1128/aac.27.4.619>
 - [17] 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)
 - [18] Chen, A.C., Tran, H.B., Xi, Y., Yerkovich, S.T., Baines, K.J., Pizzutto, S.J., *et al.* (2018) Multiple Inflammasomes May Regulate the Interleukin-1-Driven Inflammation in Protracted Bacterial Bronchitis. *ERJ Open Research*, **4**, 130-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00130-2017>
 - [19] Marchant, J.M., Gibson, P.G., Grissell, T.V., Timmins, N.L., Masters, I.B. and Chang, A.B. (2008) Prospective Assessment of Protracted Bacterial Bronchitis: Airway Inflammation and Innate Immune Activation. *Pediatric Pulmonology*, **43**, 1092-1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>
 - [20] Ntesou, D., Douros, K., Tsiambas, E., Maipas, S., Sarlanis, H., Lazaris, A.C., *et al.* (2021) Impact of Immune-Inflammatory Microenvironment Alterations on the Bronchial Lumen of Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Cureus*, **13**, e20554. <https://doi.org/10.7759/cureus.20554>
 - [21] Hodge, S., Upham, J.W., Pizzutto, S., Petsky, H.L., Yerkovich, S., Baines, K.J., *et al.* (2016) Is Alveolar Macrophage Phagocytic Dysfunction in Children with Protracted Bacterial Bronchitis a Forerunner to Bronchiectasis? *Chest*, **149**, 508-515. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.10.066>
 - [22] Wang, Y., Hao, C., Chi, F., Yu, X., Sun, H., Huang, L., *et al.* (2015) Clinical Characteristics of Protracted Bacterial Bronchitis in Chinese Infants. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 13731. <https://doi.org/10.1038/srep13731>

- [23] 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>
- [24] Gedik, A.H., Cakir, E., Torun, E., Demir, A.D., Kucukkoc, M., Erenberk, U., et al. (2015) Evaluation of 563 Children with Chronic Cough Accompanied by a New Clinical Algorithm. *Italian Journal of Pediatrics*, **41**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0180-0>
- [25] Laird, P., Ball, N., Brahim, S., Brown, H., Chang, A.B., Cooper, M., et al. (2022) Prevalence of Chronic Respiratory Diseases in Aboriginal Children: A Whole Population Study. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 3136-3144. <https://doi.org/10.1002/ppul.26148>
- [26] 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(1): 168-172, 186.
- [27] Ruffles, T.J.C., Goyal, V., Marchant, J.M., Masters, I.B., Yerkovich, S., Buntain, H., et al. (2021) Duration of Amoxicillin-Clavulanate for Protracted Bacterial Bronchitis in Children (DACS): A Multi-Centre, Double Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1121-1129. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00104-1)
- [28] Zhang, R., Wang, L., Gong, C., Gao, H., Li, W., Bian, C., et al. (2023) Associated Risk Factors and Diagnostic Value of Fiberoptic Bronchoscopy for Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *International Journal of Clinical Practice*, **2023**, Article ID: 8116651. <https://doi.org/10.1155/2023/8116651>
- [29] 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.
- [30] 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>
- [31] Morice, A.H., Millqvist, E., Bieksiene, K., Biring, S.S., Dicipinigitis, P., Domingo Ribas, C., et al. (2019) ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic Cough in Adults and Children. *European Respiratory Journal*, **55**, Article 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
- [32] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021 版) [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(9): 720-729.
- [33] Gross-Hodge, E., Carroll, W.D., Rainford, N., Gamble, C. and Gilchrist, F.J. (2019) Duration of Initial Antibiotic Course Is Associated with Recurrent Relapse in Protracted Bacterial Bronchitis. *Archives of Disease in Childhood*, **105**, 1111-1113. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317917>
- [34] Hu, F., Zhu, D., Wang, F., Morrissey, I., Wang, J. and Torumkuney, D. (2016) Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2009-11 and 2013-14 in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, i33-i43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw065>
- [35] 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**, 201916053. <https://doi.org/10.3390/ijms242216053>
- [36] Chang, A.B., Oppenheimer, J.J., Weinberger, M.M., Rubin, B.K., Grant, C.C., Weir, K., et al. (2017) Management of Children with Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest*, **151**, 884-890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>
- [37] 傅大千, 李海霞, 周伟, 等. 细菌溶解产物防治儿童迁延性细菌性支气管炎疗效研究[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(9): 1312-1316.
- [38] 缪英英, 赵蓓, 童人杰, 等. 枳桔二陈汤辅助治疗儿童迁延性细菌性支气管炎 44 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(3): 38-41.
- [39] 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>
- [40] Goyal, V., Grimwood, K., Marchant, J., Masters, I.B. and Chang, A.B. (2014) Does Failed Chronic Wet Cough Response to Antibiotics Predict Bronchiectasis? *Archives of Disease in Childhood*, **99**, 522-525. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304793>