

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.10.009

论著·临床研究

儿童闭塞性细支气管炎 28 例临床分析

吴小英¹ 罗征秀¹ 符州¹ 刘恩梅¹ 罗健¹ 何玲²

(重庆医科大学附属儿童医院 1. 呼吸中心; 2. 放射科, 重庆 400014)

【摘要】 目的 总结儿童闭塞性细支气管炎(BO)的临床特点,以期提高临床医师对儿童BO的认识。**方法** 回顾性分析2007年7月至2012年4月经临床诊断为BO的28例住院患儿的临床资料,并随访其预后。**结果** 所有患儿均表现有反复喘息及咳嗽。感染后闭塞性细支气管炎(PIBO)23例,其中腺病毒肺炎12例,麻疹病毒肺炎和流感病毒A肺炎各2例,肺炎支原体肺炎、腺病毒肺炎支原体肺炎、呼吸道合胞病毒并副流感病毒3肺炎、肺结核各1例,病原不明3例;非感染性因素导致BO3例,即Steven-Johnson综合征、副肿瘤天疱疮、造血干细胞移植后发生BO各1例;病因不明2例。28例胸部HRCT结果示充气不均25例,马赛克灌注征21例,支气管壁增厚15例,支气管扩张12例,气体潴留征6例。21例行肺功能检查,均提示有阻塞性通气功能障碍。18例行舒张试验,17例阴性。所有患儿均使用糖皮质激素治疗,24例口服小剂量阿奇霉素治疗。住院期间死亡1例,18例随访4个月~4年7个月,临床表现好转12例,无好转5例,死亡1例。**结论** 下呼吸道感染是儿童BO最常见病因,腺病毒是主要感染病原;BO临床上主要表现为反复喘息、咳嗽,但无特异性;胸部HRCT可显示BO较特征性征象,是BO诊断和病情随访的重要指标;BO肺功能特异性地表现为不可逆的阻塞性通气功能障碍;糖皮质激素、阿奇霉素是可能有效的治疗药物;儿童BO总体预后不好,早期诊断治疗、避免反复呼吸道感染有望改善儿童BO预后。 [中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 845-849]

【关键词】 细支气管炎, 闭塞性; 预后; 儿童

Clinical analysis of 28 cases of bronchiolitis obliterans

WU Xiao-Ying, LUO Zheng-Xiu, FU Zhou, LIU En-Mei, LUO Jian, HE Ling. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Luo Z-X, Email: luozhengxiu816@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of bronchiolitis obliterans (BO) in children. **Methods** The clinical data of 28 children with BO between July 2007 and April 2012 was retrospectively reviewed. **Results** All patients presented with persistent or repeated cough and wheezing. Twenty-three cases were post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO), among whom the etiology were adenovirus (12 cases), measles (2 cases), influenza virus A (2 cases), mycoplasma pneumoniae (1 case), mycoplasma pneumoniae coinfection with adenovirus (1 case), respiratory syncytial virus coinfection with Parainfluenza type 3 virus (1 case) and pulmonary tuberculosis (1 case). The etiology of 3 cases was not associated with infection. The etiology was unknown in 2 cases. Pulmonary HRCT revealed that decreased density in 25 cases, mosaic perfusion in 21 cases, bronchial wall thickening in 15 cases, bronchiectasis in 12 cases and air retention in 6 cases. Lung function test was performed on 21 cases and demonstrated that obstructive ventilation disorder in all 21 cases. Bronchodilation test was performed on 18 cases and 17 cases showed a negative result. All 28 cases received corticosteroid treatment, and 24 cases were orally administered with low doses of azithromycin. One case died during hospitalization. Eighteen cases were followed up for 4 months to 4 years and seven months. Clinical manifestations were improved in 12 cases and one case died. **Conclusions** Low respiratory infection is the most common cause of pediatric BO and adenovirus is a major pathogen. Persistent wheezing and cough were main clinical manifestations. Pulmonary HRCT imaging is important for diagnosis and follow-up of BO. Lung function test can typically show obstructive ventilation disorder. Corticosteroid and methotrexate may be effective for treatment of BO. Prognosis of this disease is unsatisfactory. Early diagnosis and treatment, and avoidance of repeated respiratory tract infection may be helpful to improve the prognosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(10): 845-849]

Key words: Bronchiolitis, Obliterans; Prognosis; Child

[收稿日期] 2013-03-08; [修回日期] 2013-05-22

[作者简介] 吴小英, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 罗征秀, 主任医师, 教授。

闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 在临床上为一种小气道损伤后炎症及纤维化病变引起的慢性气流阻塞综合征。BO 本是一个病理诊断, 由于肺活检临床应用受限, 且随着胸部高分辨率 CT (HRCT) 在小气道疾病中的应用, 及对 BO 认识的深入, 目前主要依据临床表现和 HRCT 表现来诊断 BO。但 BO 临床表现无特异性, 病情轻重、进展快慢不等, 胸部 X 线片难以有特征性诊断提示, 早期常易被误诊为支气管哮喘、慢性肺炎, 而错过早期治疗时机, 近年已引起了儿科医师的广泛关注。目前有关儿童 BO 的研究较少, 本研究分析总结了近 5 年在重庆医科大学附属儿童医院经临床诊断为 BO 的 28 例患儿的完整临床资料, 以期提高对儿童 BO 的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007 年 7 月至 2012 年 4 月在我院住院治疗时临床诊断为 BO 的患儿共 28 例, 其中男 21 例, 女 7 例, 男女之比为 3:1; 起病年龄 3 个月~9 岁 6 个月, 其中 ≤ 3 岁 26 例 (93%), > 3 岁 2 例 (7%); 诊断时病程 7 周~2 年, 其中 7 周~21 例 (75%), 6 个月~3 例 (11%), 1~2 年 4 例 (14%)。3 例有早产和低出生体重史, 4 例有特应性病史 (湿疹 3 例, 花生过敏 1 例), 所有患儿均无家族过敏史, 无支气管哮喘病史或家族史, 否认异物吸入史, 均符合临床诊断 BO 的标准^[1-3]: (1) 急性肺损伤或急性下呼吸道感染后出现持续或反复喘息、咳嗽、气促、呼吸困难等 6 周以上, 对支气管舒张剂无明显反应; (2) 临床表现与胸 X 线片轻重不符, 临床症状重, 胸 X 线片多为过度充气, 也可有单侧透明肺的特征性表现; (3) 胸部 HRCT 显示马赛克灌注征、气体潴留征、支气管壁增厚及支气管扩张; (4) 肺功能显示阻塞性通气功能障碍; (5) 排除其他引起慢性喘息的疾病: 如支气管哮喘、异物吸入、囊性纤维性变、原发性纤毛运动障碍、先天性支气管肺发育异常、免疫功能缺陷等。

1.2 方法

回顾性分析 BO 患儿的临床表现、病因、影像学及肺功能改变、治疗等临床资料, 以电话或门诊随访方式收集随访资料。患儿经治疗后, 若咳嗽严重程度及发作频率改善, 活动后气促减轻, 运动耐受性提高则判断为临床表现好转; 若上述表现无改善, 则判断为临床表现无好转。

2 结果

2.1 临床表现

28 例患儿中, 表现为持续或反复喘息与咳嗽各 28 例 (100%), 呼吸困难 13 例 (46%), 运动后气促 9 例 (32%), 运动受限 4 例 (14%); 经体查后发现呼吸增快 28 例 (100%), 持续或反复哮鸣音 28 例 (100%), 持续或反复湿罗音 27 例 (96%), 吸气性三凹征 22 例 (79%), 唇周紫绀 22 例 (79%), 杵状指 1 例 (4%)。

2.2 病因分析

28 例患儿中, 感染后闭塞性细支气管炎 (post-infectious bronchiolitis obliterans, PIBO) 23 例 (82%), 其中腺病毒肺炎 12 例 (52%), 麻疹病毒肺炎和流感病毒 A 肺炎各 2 例 (9%), 肺炎支原体肺炎、腺病毒合并肺炎支原体肺炎、呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 合并副流感病毒 3 肺炎、肺结核各 1 例 (4%), 病原不明 PIBO 3 例 (13%); 23 例 PIBO 中 17 例引起 BO 的感染为重症肺炎, 17 例中又有 10 例曾使用呼吸机。非感染性因素导致的 BO 3 例 (11%), 即 Steven-Johnson 综合征 (SJS)、副肿瘤天疱疮 (PNP)、造血干细胞移植导致发生 BO 各 1 例; 病因不明 BO 2 例 (7%)。

2.3 辅助检查结果

2.3.1 肺部影像学结果 20 例患儿行胸部 X 线检查, 其中正常 2 例 (10%), 肺纹理增多 13 例 (65%), 条絮或片絮影 13 例 (65%), 过度充气 10 例 (50%), 双肺广泛网织影 1 例 (5%), 合并肺实变 7 例 (35%), 合并肺不张 4 例 (20%), 合并肺气肿 2 例 (10%)。28 例患儿胸部 HRCT 检查结果均有异常, 其中充气不均 25 例 (89%), 马赛克灌注征 21 例 (75%), 磨玻璃影 21 例 (75%), 支气管壁增厚 15 例 (54%), 支气管扩张 12 例 (43%), 气体潴留征 6 例 (21%), 网格影 2 例 (7%), 合并肺实变 13 例 (46%), 合并肺不张 7 例 (25%)。

2.3.2 肺功能结果 21 例患儿完善肺功能检查, 均有以小气道为主的阻塞性通气功能障碍, 其中 2 例 (10%) 同时伴有限制性通气功能障碍。18 例患儿行支气管舒张试验, 阴性 17 例 (94%), 阳性 1 例 (6%)。

2.3.3 血气分析 21 例患儿动脉血气分析结果显示 II 型呼吸衰竭 14 例 (67%), I 型呼吸衰竭 6 例 (29%), 正常 1 例 (5%)。

2.3.4 纤维支气管镜检查 14例患儿行电子纤维支气管镜检查,均可见支气管内膜炎症,未见气道畸形、软化及异物。

2.4 治疗与预后

确诊后,所有患儿均使用糖皮质激素治疗,开始治疗时间距起病7周~20个月,平均4个月。25例予泼尼松口服,每日1~2 mg/kg,1~2个月后逐渐减量至最小有效剂量维持,其中17例治疗初因严重喘息曾予甲泼尼龙每日2~4 mg/kg,分2次静脉滴注3~7 d;1例干细胞移植后发生BO的患儿予甲泼尼龙每日2~5 mg/kg,静脉滴注2月余;上述26例均同时吸入糖皮质激素(多选用丙酸氟替卡松吸入气雾剂,50~100 μg/次,早晚各1次)。有1例仅口服泼尼松,另有1例仅吸入糖皮质激素。在激素治疗时,24例患儿同时间断口服小剂量阿奇霉素每日3~5 mg/kg;20例辅以白三烯受体拮抗剂口服;1例PIBO坚持家庭吸氧3年;大多数患儿仅在喘息严重时短期雾化吸入沙丁胺醇。



图1 治疗后好转患儿的胸部影像学征象 患儿,男,起病年龄为10月龄,诱发闭塞性细支气管炎的病因为腺病毒肺炎。A:病程2个月时胸部HRCT示马赛克灌注征(箭头所示),部分细支气管壁增厚;B:病程15个月(持续治疗12个月)时,随访胸部HRCT示马赛克灌注征较前改善。

除1例造血干细胞移植后发生BO的患儿于住院期间死于呼吸衰竭,余27例出院后,电话或门诊共随访到18例,随访时间距离诊断时间4个月~4年7个月,其中随访时间<1年9例(50%),1~3年7例(39%),>3年2例(11%)。随访结果显示,临床表现好转12例(67%),其中10例为PIBO;无好转5例(28%),其中1例为PNP后发生BO的患儿;死亡1例(6%),为重症腺病毒肺炎后诱发BO的患儿。10例患儿在诊断后2~19个月复查胸部HRCT,其中小气道阻塞征象较前改善4例(40%,图1),无明显变化4例(40%),加重2例(20%,图2),其中1例为PNP后发生BO患儿。多数随访患儿对吸入性糖皮质激素治疗依从性好,平均吸入时间为8个月;而多数患儿仅能坚持口服泼尼松2~3个月,后自行停药,仅1例PNP后发生BO的患儿和1例PIBO患儿分别坚持口服泼尼松23个月和22个月。

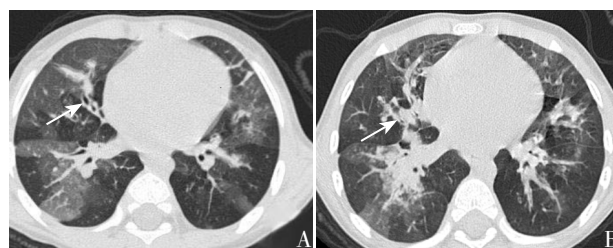


图2 治疗后加重患儿的胸部影像学征象 患儿,男,起病年龄为14月龄,诱发闭塞性细支气管炎的病因为麻疹病毒肺炎。A:病程5个月时,胸部HRCT示马赛克灌注征和部分细支气管壁增厚;B:病程17个月时,复查胸部HRCT示双肺明显充气不均,仍可见马赛克灌注征,支气管壁增厚较前加重。图中箭头所示为支气管壁。

3 讨论

BO是许多肺损伤的终末过程,常见诱发因素有感染、心肺或造血干细胞移植、结缔组织病、有毒物质吸入、胃食管反流及药物等^[1,4-5]。本研究分析结果显示:诱发儿童BO最常见病因为下呼吸道感染,尤其是病毒感染,腺病毒是致PIBO最常见病原,与相关报道吻合^[2-8]。本组12例腺病毒感染后发生BO的患儿中有10例(83%)病初为重症肺炎,提示重症腺病毒肺炎后需警惕发生BO,与报道一致^[9]。近年来RSV感染后发生BO的报道逐渐增多^[6,10],但多为RSV合并其他病原体感染^[3,5,10],本组1例便为RSV合并副流感病

毒3感染所致,单独RSV感染是否会引起BO尚有争议。本组1例BO发生于肺结核之后,目前对肺结核后诱发的BO报道很少^[10-11],但有文献显示在印度12~75岁的PIBO患者中,78%发生于肺结核后,推测可能与印度地区肺结核在此年龄阶段患者的呼吸道感染性疾病中所占比例较大有关系^[11]。本组有1例SJS患儿发生BO,有研究报道SJS是除感染外儿童BO的第二常见病因,约占8.5%^[2,6,12]。约1/3的SJS患者有气道上皮损害,可发生BO^[13]。本组28例BO中3例有早产史,4例有过敏体质,因为均是先发生严重下呼吸道感染,而后才发生BO,故早产、过敏与BO发病是否有关系,还有待进一步研究观察。

本研究发现儿童BO好发于婴幼儿时期,以男孩多见,与相关报道一致^[6-7,9-10]。各种病因引起的BO,其临床表现类似,本组BO均有引起肺损伤的前驱病史,而后反复喘息、咳嗽,肺部哮鸣音难以消散,迁延6周以上而不愈,符合BO的临床表现^[1]。本组随访发现BO容易反复合并下呼吸道感染,可能与BO呼吸道纤毛细胞损伤后气道对病原微生物清除能力降低,以及发生支气管扩张后容易有分泌物潴留而继发感染有关^[12]。

肺活检是BO诊断的金标准,但其不仅有创伤,且诊断敏感度有限^[2],在儿科应用受限。目前涵盖病史、临床表现、HRCT及肺功能检查、治疗反应等信息的临床诊断标准得到了认可。本组无1例行病理检查,均依靠临床标准而诊断,后续随访观察到患儿临床和影像学改变均持续存在,这符合BO临床特点,支持BO的诊断。

肺功能检查是诊断BO常用且重要的一种方法,本组患儿肺功能特异性地表现为不可逆的小气道阻塞性通气功能障碍,明显有别于支气管哮喘可逆的阻塞性通气功能障碍,与BO肺功能表现相符^[1]。HRCT能清晰显示小气道变化,能发现对BO有提示诊断作用的较特征性征象,如空气潴留征、马赛克灌注征、支气管壁增厚和支气管扩张等^[6,10,14],是目前对BO诊断最为重要的检查,但HRCT扫描可能带给患儿较普通CT扫描高的辐射剂量,因此临床上需严格把握HRCT的应用指征,并通过选择最优扫描参数和方案,在保证图像质量、满足诊断要求的前提下,尽量减少HRCT的辐射剂量。本组患儿胸部HRCT改变主要为充气不均和马赛克灌注征,与2008年刘秀云等^[15]的报道一致。有研究认为马赛克灌注征对BO诊断特异性并不高,当细支气管炎、支气管哮喘、部分肺间质性疾病累及小气道时也可出现^[10],但在这些疾病中该征象一般会随病情控制而消失,而在BO中则不能完全吸收,故随访HRCT变化可印证BO临床诊断。

目前全世界范围BO均无确切有效的治疗方法,目前以对症支持治疗为主,建议BO患儿每3~6个月进行1次临床、肺功能、影像学评估,根据病情变化、治疗效果调整治疗方案^[1]。

糖皮质激素是目前治疗BO的常用药物,其给药方式和疗程需要根据病情变化和定期评估而定^[1]。2012年我国儿童BO诊治指南中提出:吸入糖皮质激素适合症状轻、病情平稳者,或作为全身激素治疗的维持治疗;全身给药适合病情较重

或病程早期者,一般口服泼尼松每日1~2 mg/kg,1月后逐渐减量,总疗程不超过3个月,可联合吸入激素,病情急重者可先给予静脉激素,病情平稳后再改为口服^[1]。本组随访病例中14例在起病3个月内开始糖皮质激素治疗,11例(79%)临床表现好转,8例复查胸部HRCT患儿中有4例(50%)小气道阻塞改善,提示早期使用糖皮质激素可能阻断BO进程,因为早期细支气管中仅有炎症细胞浸润和上皮细胞坏死,基质出现之前的早期气道阻塞是可逆的^[16]。但目前尚无长期激素治疗BO有效性的对照研究报道。

阿奇霉素具有非特异性抗炎和调节免疫的作用^[10,17],多个研究发现长期口服阿奇霉素可改善或稳定肺移植后BO患者肺功能^[5,17]。目前尚无表明阿奇霉素治疗非移植后BO有效性的研究,理论上推测有效,临床治疗中也常常使用,儿科推荐剂量为每日5 mg/kg^[1]。本组随访病例中仅4例口服阿奇霉素治疗3个月以上,临床表现均有好转,但因样本量太小,且缺乏对照,还得出阿奇霉素治疗PIBO有效的结论。

本组1例PIBO从病程第3个月起,每月均行1次支气管肺泡灌洗,连续4个月,临床观察仅是暂时减轻喘息。支气管肺泡灌洗对BO治疗是否有益,灌洗早晚是否会影响临床疗效(早期灌洗理论上可减少气道炎性因子和炎性细胞),均需要更多临床观察来明确。除非合并呼吸道感染,抗感染不能缓解BO症状;而一旦合并感染,BO病情可能加重,本组1例患儿便因合并下呼吸道感染时治疗不及时而死于急性呼吸衰竭,因此避免反复呼吸道感染,及合并感染时积极有效的抗感染治疗对改善BO预后具有重要意义。晚期BO患儿可考虑行肺移植^[2]。

目前无儿童BO确切死亡率统计。本组患儿中有2例死亡,随访病例均反复喘息、咳嗽,均因喘息或感染多次再就诊,10例复查HRCT有4例小气道阻塞改善,但无1例完全吸收,提示儿童BO总体预后不好。本组3例非感染原因导致BO的患儿,1例死亡,1例虽坚持治疗但临床及影像学均无改善,提示非感染因素导致BO预后差。目前多认为PIBO预后相对较好,气道阻塞相对稳定,很少发展到需要肺移植的阶段,多数存活^[1,5,7,13,18]。BO病程中的临床好转,可能归功于儿童气道的生长发育减轻了气道阻塞,或者早期有效的治疗缓解了尚可逆的早期气道阻塞^[10]。

[参 考 文 献]

- [1] 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. 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.
- [2] Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States[J]. Chest, 2001, 120(4): 1101-1106.
- [3] Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children[J]. J Pediatr (Rio J), 2011, 87(3): 187-198.
- [4] Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis[J]. Thorax, 2006, 61(6): 503-506.
- [5] Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children[J]. Curr Opin Pediatr, 2008, 20(3): 272-278.
- [6] 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.
- [7] 朱晓华, 刘建梅, 陈强, 李岚, 章高平, 杜云, 等. 儿童闭塞性细支气管炎临床诊治分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(12): 998-1000.
- [8] Yuksel H, Yilmaz O, Akcali S, Sogut A, Yilmaz Ciftoglu D, Urk V, et al. Common viral etiologies of community acquired lower respiratory tract infections in young children and their relationship with long term complications[J]. Mikrobiyol Bul, 2008, 42(3): 429-435.
- [9] Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality[J]. Pediatr Pulmonol, 2009, 44(5): 450-456.
- [10] 陈德晖, 林育能, 蓝淑玲, 潘小安, 曾庆思, 何振涛, 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.
- [11] Gothi D, Shah DV, Joshi JM. Clinical profile of diseases causing chronic airflow limitation in a tertiary care centre in India[J]. J Assoc Physicians India, 2007, 55: 551-555.
- [12] 王全, 赵德育. 闭塞性细支气管炎 5 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(2): 124-127.
- [13] Dogra S, Suri D, Saini AG, Rawat A, Sodhi KS. Fatal bronchiolitis obliterans complicating Stevens-Johnson syndrome following treatment with nimesulide: a case report[J]. Ann Trop Paediatr, 2011, 31(3): 259-261.
- [14] Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, Hildebolt C, Sweet S. Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis[J]. Radiology, 2001, 220(2): 455-462.
- [15] 刘秀云, 江载芳, 彭云. 闭塞性细支气管炎 23 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(4): 263-265.
- [16] Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors[J]. Respiration, 2003, 70(4): 371-375.
- [17] Federica M, Nadia S, Monica M, Alessandro C, Tiberio O, Francesco B, et al. Clinical and immunological evaluation of 12-month azithromycin therapy in chronic lung allograft rejection[J]. Clin Transplant, 2011, 25(4): E381-E389.
- [18] De Baets F. Bronchiolitis obliterans in children: a ghostly journey to the origin[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2011, 39(5): 251-252.

(本文编辑: 万静)