

论著·临床研究

抗中性粒细胞胞浆抗体在儿童闭塞性 细支气管炎病情评估中的价值

陈晓雯¹ 陈德晖¹ 吴上志¹ 谢娜¹ 刘文宽² 林育能¹ 张亚文¹ 曾庆思³

(1. 广州医科大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510120;

2. 广州呼吸健康研究院, 广东 广州 510120;

3. 广州医科大学附属第一医院影像科, 广东 广州 510120)

[摘要] **目的** 探讨抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 在儿童闭塞性细支气管炎 (BO) 病情评估中的临床价值。**方法** 前瞻性选取 2009 年 6 月至 2014 年 10 月诊断为 BO 的患儿 59 例为研究对象, 应用酶联免疫吸附法检测患儿血清中的髓过氧化物酶 (MPO) 及蛋白酶 3 (PR3) ANCA 的浓度, 根据其结果将患儿分为 ANCA 双阴性组 ($n=22$)、ANCA 单阳性组 ($n=17$) 及 ANCA 双阳性组 ($n=20$)。比较入院时各组患儿的 BO 发生危险因素、临床症状、胸部高分辨 CT (HRCT) 及肺部病理学评分, 以及 ANCA 表达水平及临床症状、胸部 HRCT 评分随时间的变化。**结果** ANCA 双阳性组患儿的 BO 危险因素评分明显高于 ANCA 双阴性组 ($P<0.05$), ANCA 单阳性组及双阳性组的临床症状、胸部 HRCT 及肺部病理学评分均高于 ANCA 双阴性组 ($P<0.05$)。患儿出院后随访 6 个月, MPO-ANCA、PR3-ANCA 滴度水平均较入院时和出院时降低 ($P<0.05$); 其临床症状评分亦低于入院时 ($P<0.05$), 但胸部 HRCT 评分与入院时比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); ANCA 单阳性组及双阳性组的临床症状评分仍高于 ANCA 双阴性组 ($P<0.05$)。**结论** ANCA 表达水平与 BO 患儿的病情严重程度具有相关性, 对病情评估有一定的临床意义。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 990-995]

[关键词] 闭塞性细支气管炎; 抗中性粒细胞胞浆抗体; 儿童

Value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody in assessing the severity of bronchiolitis obliterans in children

CHEN Xiao-Wen, CHEN De-Hui, WU Shang-Zhi, XIE Na, LIU Wen-Kuan, LIN Yu-Neng, ZHANG Ya-Wen, ZENG Qing-Si. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China (Chen D-H, Email: cdh84@126.com)

Abstract: Objective To study the value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in assessing the severity of bronchiolitis obliterans (BO) in children. **Methods** A prospective analysis was performed on 59 children who were diagnosed with BO from June 2009 to October 2014. ELISA was used to measure the concentrations of myeloperoxidase (MPO)-ANCA and proteinase 3 (PR3)-ANCA in serum. According to the results of ELISA, the children were divided into three groups: double-negative ANCA ($n=22$), single-positive ANCA ($n=17$), and double-positive ANCA ($n=20$). The three groups were compared in terms of the scores of BO risk factors, clinical symptoms, chest high-resolution computed tomography (HRCT), and lung pathology on admission, as well as the changes in the expression level of ANCA and the scores of clinical symptoms and chest HRCT over time. **Results** Compared with the double-negative ANCA group, the double-positive ANCA group had a significantly higher score of BO risk factors ($P<0.05$), and the single-positive ANCA group and the double-positive ANCA group had significantly higher scores of clinical symptoms, chest HRCT, and lung pathology ($P<0.05$). The children were followed up for 6 months after discharge, and there were significant reductions in MPO-ANCA and PR3-ANCA titers from admission and discharge to the end of follow-up ($P<0.05$), as well as a significant reduction in the score of clinical symptoms from admission to the end of follow-up ($P<0.05$), while there was

[收稿日期] 2020-03-31; [接受日期] 2020-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金 (81770063); 广州市科技创新项目 (201504281719217)。

[作者简介] 陈晓雯, 女, 硕士, 医师。

[通信作者] 陈德晖, 女, 教授。Email: cdh84@126.com。

no significant change in the score of chest HRCT from admission to the end of follow-up ($P>0.05$). The single-positive ANCA and double-positive ANCA groups still had a significantly higher score of clinical symptoms than the double-negative ANCA group ($P<0.05$). **Conclusions** The expression level of ANCA is correlated with the severity of BO in children and thus has certain clinical significance in disease evaluation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(9): 990-995]

Key words: Bronchiolitis obliterans; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody; Child

闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 是一种严重难治、致残致死率极高的慢性肺疾病。儿童 BO 的发病多与下呼吸道感染相关, 被认为是急性呼吸道病毒感染后遗症, 其中有 1% 急性毛细支气管炎患儿可发展为感染后 BO^[1-2]。BO 的临床特征及影像学缺乏特异性, 临床上更多依赖于排他性诊断, 尚缺乏特异性的诊断指标。抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 是一种以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体, 其靶抗原以髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 和蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3) 最为常见^[3]。初始对 ANCA 的研究主要集中于血管炎等风湿免疫性疾病^[4-5], 随着研究深入 ANCA 所涉及的疾病范围不断增加, 近来有文献报道 ANCA 在肺间质性疾病中亦有异常表达^[6-7]。目前国内外尚无 ANCA 与 BO 相关的研究, 本课题组前期研究发现 MPO-ANCA 与 PR3-ANCA 在 BO 患儿中异常表达并持续升高^[8], 推测 BO 患儿中高滴度的 ANCA 与中性粒细胞的表面抗原结合, 使其释放大量的氧自由基及蛋白水解酶, 损伤小气道上皮细胞, 引起上皮细胞局部坏死, 最终表现为细支气管管腔狭窄甚至闭塞。为进一步探讨 ANCA 在 BO 中的临床意义, 本研究对 2009 年 6 月至 2014 年 10 月在本院儿科住院诊断为 BO 的患儿进行 ANCA 血清水平的检测, 评估其与患儿 BO 发生的危险因素、临床症状、胸部影像学及肺组织病理评分的关系, 分析 ANCA 表达水平与 BO 临床严重程度相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取 2009 年 6 月至 2014 年 10 月在本院儿科住院诊断为 BO 的患儿共 59 例为研究对象。诊断及纳入标准符合参考文献^[9]: (1) 急性下呼吸道感染或急性肺损伤后 6 周以上的反复或持续喘息、气促或咳嗽、喘鸣、呼吸困难, 对支气管

扩张剂无反应; (2) 临床表现与胸部 X 线显示的轻重不符, 临床症状重, 胸部 X 线显示多为过度通气; (3) 胸部 CT 显示马赛克灌注征、支气管壁增厚、支气管扩张、肺不张; (4) 肺功能示阻塞性通气功能障碍; (5) 排除其他引起喘息的阻塞性疾病, 如支气管哮喘、原发性纤毛运动障碍、囊性纤维性变、异物吸入、先天发育异常、肺结核、艾滋病和其他免疫功能缺陷病等。尚需同时满足以下条件: (1) 经规范吸入糖皮质激素治疗 3 个月无效; (2) 经支气管镜行肺组织穿刺活检, 排除支气管异物、呼吸道发育畸形、哮喘、自身免疫性疾病等。该研究已获得医院伦理委员会批准 (医伦审 2014 第 33 号) 及患儿家属知情同意。

1.2 血清 ANCA 的检测及分组

所有研究对象均在入院第 1 天、出院时及出院 6 个月后采集静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心后取上层血清, 使用 ELISA 试剂盒 (美国宙斯公司) 对血清样本进行 MPO-ANCA、PR3-ANCA 检测, 操作过程严格按照试剂说明书进行。根据校正品的平均 OD₄₅₀ 值即可算出样品的 MPO-ANCA、PR3-ANCA 抗体浓度, 计算公式为: 待测样品浓度 = (待测样品 OD 值 × 变异系数) / 校正品平均 OD 值; 阳性判定值为 ≥ 180 AAU/mL。根据两种抗体的阳性结果将患儿分为 ANCA 双阴性组 (MPO-ANCA、PR3-ANCA 均为阴性)、ANCA 单阳性组 (MPO-ANCA、PR3-ANCA 其中 1 种为阳性, 另 1 种为阴性)、ANCA 双阳性组 (MPO-ANCA、PR3-ANCA 均为阳性)。

1.3 评估 BO 发生的危险因素

Murtagh 等^[10]研究发现导致 BO 发生的危险因素有: 住院超过 30 d、机械辅助通气、重症肺炎、高碳酸血症、合并麻疹病毒感染、神经系统症状、凝血功能障碍, 参考其研究结果, 根据是否存在上述危险因素分别给予每项 0 分 (无) 或 1 分 (有), 得分越高提示存在发生 BO 的危险因素越多。

1.4 评估临床症状严重程度

参考婴幼儿喘息性疾病的 Lowell 评分^[11]中

喘息严重程度评分法、小儿危重病例评分法^[12]、《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[13]中呼吸困难严重程度评分法、《咳嗽的诊断与治疗指南

(2009版)》^[14]中咳嗽积分表,将BO患儿常见的临床特点按表1中的4个等级进行量化,总分值越大提示临床症状越重。

表1 临床症状严重程度评分表

临床特点	0分	1分	2分	3分
咳嗽	无	偶有短暂咳嗽	频繁咳嗽,轻度影响日常生活	频繁咳嗽,严重影响日常生活
喘息	无	家属未听到,听诊器可听到散在低调喘鸣音	家属可听到,听诊器听到响亮高调喘鸣音	听诊器听到双肺弥漫双相高调喘鸣音
气促	无	剧烈活动时	轻微活动时	休息时有
体位	自由体位	喜平卧	喜坐位	需端坐
三凹征	无	剧烈活动时	轻微活动时	休息时有
呼吸频率	正常	轻度增加	增加	明显增加
SaO ₂ (吸空气)	>95%	92%~95%	90%~92%	<90%
PaO ₂ (吸空气)	正常	50~70 mm Hg	>70 mm Hg	呼吸衰竭
杵状指	无	-	-	有

1.5 评估胸部影像学表现

所有患儿胸部高分辨CT(high-resolution CT, HRCT)均采用Siemens 128层螺旋CT或Toshiba 16层螺旋CT扫描,自肺尖至肺底行连续扫描。参考Moonnumakal等^[15]及Konen等^[16]对BO患儿胸部HRCT的研究,将患儿HRCT征象量化评分为:马赛克灌注征(1分);马赛克灌注征+细支气管管壁增厚/合并支气管扩张/肺实变不张(2分);马赛克灌注征+细支气管管壁增厚+合并支气管扩张/肺实变不张(3分)。

1.6 评估肺组织病理学表现

参考Mauad等^[17]对BO患儿肺组织病理学的研究,将患儿经支气管肺活检组织检查(transbronchial lung biopsy, TBLB)结果量化评分为:上皮损伤脱落坏死(1分);基底膜纤维化增生(2分);基底膜纤维化增生,合并免疫组化MM8(+)、MMP9(+)、TGF-β1(+)或细支气管狭窄闭塞(3分)。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本或配对样本的 t 检验。非正态分布计量资料以中位数(四

分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多个独立样本的比较采用Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用Nemenyi法;多个相关样本的比较采用Friedman M 检验,组间两两比较采用 q 检验;配对样本比较采用Wilcoxon符号秩检验。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用四格表资料卡方检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BO患儿入院时的临床资料

59例患儿入院时均进行ANCA血清水平检测,其中双阴性22例、单阳性17例、双阳性20例。3组患儿性别、年龄、病程及住院时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。ANCA双阳性组患儿的BO危险因素评分明显高于ANCA双阴性组($P < 0.05$),但ANCA单阳性组与双阴性组及双阳性组之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ANCA单阳性组及双阳性组患儿的临床症状、HRCT及肺组织病理学评分均明显高于ANCA双阴性组($P < 0.05$),但ANCA单阳性组与双阳性组之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 BO患儿入院时的临床资料

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]
ANCA 双阴性	22	2.6 ± 1.4	17/5	4.0(2.0, 12.0)	25.0(19.8, 36.0)
ANCA 单阳性	17	2.0 ± 1.2	14/3	5.0(2.0, 8.5)	21.0(17.5, 29.0)
ANCA 双阳性	20	1.9 ± 1.2	15/5	1.8(1.0, 7.8)	26.0(21.0, 34.0)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值		1.88	0.30	3.92	2.77
<i>P</i> 值		0.16	0.86	0.14	0.25

组别	<i>n</i>	BO 危险因素评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	临床症状评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	HRCT 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	肺组织病理学评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
ANCA 双阴性	22	4.0(3.0, 4.3)	21.0(19.8, 23.0)	2.0(2.0, 2.0)	1.0(1.0, 2.0)
ANCA 单阳性	17	5.0(4.0, 5.0)	24.0(21.0, 25.5) ^a	3.0(2.0, 3.0) ^a	2.0(2.0, 3.0) ^a
ANCA 双阳性	20	5.0(5.0, 5.0) ^a	25.0(23.0, 26.0) ^a	3.0(2.0, 3.0) ^a	2.0(2.0, 3.0) ^a
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值		15.53	19.80	14.97	19.12
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: [ANCA] 抗中性粒细胞胞浆抗体; [HRCT] 高分辨 CT。a 示与 ANCA 双阴性组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 BO 患儿 ANCA 表达水平及临床症状、胸部影像学变化

对本研究中 59 例 BO 患儿进行出院 6 个月后随访观察, 其中 2 例死亡, 8 例失访, 获得完整随访资料共 49 例纳入以下研究, 其中 ANCA 双阴性 17 例、ANCA 单阳性 15 例、ANCA 双阳性 17 例。

患儿出院时与入院时 MPO-ANCA 与 PR3-ANCA 的滴度水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而出院后 6 个月则均较入院时明显降低 ($P < 0.05$)。患儿 MPO-ANCA 及 PR3-ANCA 阳性率分别在入院时、出院时及出院后 6 个月比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 不同时间 BO 患儿 ANCA 水平比较 ($n=49$)

时间	MPO-ANCA		PR3-ANCA	
	滴度 [$M(P_{25}, P_{75})$, AAU/mL]	阳性率 [例 (%)]	滴度 [$M(P_{25}, P_{75})$, AAU/mL]	阳性率 [例 (%)]
入院时	259.0(70.1, 600.0)	33(67)	105.0(59.8, 276.0)	18(37)
出院时	253.0(81.9, 521.0)	28(57)	89.7(31.4, 285.5)	16(33)
出院后 6 个月	189.0(70.3, 355.0) ^a	32(65)	92.1(57.3, 191.5) ^a	17(35)
<i>Z</i> / χ^2 值	12.78	1.23	7.14	0.18
<i>P</i> 值	<0.01	0.54	0.03	0.91

注: [MPO] 髓过氧化物酶; [PR3] 蛋白酶 3; [ANCA] 抗中性粒细胞胞浆抗体。a 示与入院时比较, $P < 0.05$ 。

BO 患儿的临床症状评分在出院后 6 个月较入院时降低 ($P < 0.05$), BO 患儿入院时、出院后 6 个月 HRCT 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 4)。ANCA 双阴性组、单阳性组及双阳性组临床症状评分分别为 20.0 (18.0, 20.5)、23.0 (21.0, 23.0)、23.0 (21.0, 24.0) 分 ($H=24.39$, $P < 0.05$), ANCA 单阳性组和双阳性组临床症状评分均高于双阴性组 (分别 $\chi^2=14.19$ 、21.32, $P < 0.05$), 而 ANCA 单阳性组与双阳性组之间比较差异则无统计学意义 ($\chi^2=0.50$, $P=0.78$)。

表4 不同时间 BO 患儿临床症状及影像学评分比较 ($n=49$)

时间	临床症状评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	HRCT 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
入院时	23.0(22.0, 25.0)	2.0(2.0, 3.0)
出院后 6 个月	21.0(20.0, 23.0)	2.0(2.0, 3.0)
<i>Z</i> 值	5.64	1.23
<i>P</i> 值	<0.01	0.22

注: [HRCT] 高分辨 CT。

3 讨论

随着儿童重症医学及器官移植技术的发展,儿童BO发病率逐渐增加,成为国内外学者关注的焦点。本课题组前期研究资料治疗显示73%BO患儿为重症肺炎后发展而成,15%需要机械通气。儿童BO因反复肺部感染,持续气促及低氧血症,逐渐进展为肺纤维化而需反复住院治疗。然而,BO患儿的临床特征及影像学缺乏特异性,难以获得早期诊断,大部分患儿常因细支气管腔弥漫性狭窄甚至闭塞出现进行性低氧血症、严重阻塞性通气功能障碍,甚至出现难以逆转的呼吸功能衰竭时,才引起临床上的关注,最终错失了早期干预的最佳时机。

ANCA作为一种自身抗体,初始的研究主要集中于ANCA相关性血管炎(AAV),其滴度水平与疾病活动性呈正相关,被视为AAV诊断及病情监测的生物标记物^[19-20]。本课题组前期研究发现MPO-ANCA与PR3-ANCA在BO患儿中均异常表达并持续升高^[8],推测BO与AAV可能有相似的机体免疫异常反应基础。为进一步明确ANCA与BO发病的关系,本课题组继续进行深入的临床研究。目前诊断BO仍是临床-影像-病理的诊断模式,尚缺乏评估病情的量化指标,本研究参考多位学者的研究结果设定了BO发生的危险因素、临床症状、胸部影像学及肺组织病理学评分。通过比较不同ANCA表达水平的BO患儿的评分情况,我们发现与ANCA阴性者相比,ANCA阳性者BO发生的危险因素、临床症状、胸部影像学及肺组织病理学的评分值均更高。这提示,ANCA阳性患儿存在更多危险因素,胸部HRCT表现为马赛克灌注征合并细支气管管壁增厚、支气管扩张的概率更高,病理学出现基底膜纤维化增生及细支气管狭窄也更为常见,由此推测ANCA表达水平与BO的临床严重程度密切相关。

为探讨ANCA在BO患儿病程中的变化趋势,本研究在患儿入院时、出院时及出院后6个月分别进行ANCA血清浓度检测,结果显示患儿出院时ANCA水平未有明显变化,而出院后6个月MPO-ANCA与PR3-ANCA的滴度水平均较入院时明显降低。对此我们推测,由于BO患儿小气道阻塞,反复的炎症和感染相互作用使中性粒细胞

长期定植,其胞膜表面表达的MPO、PR3抗原可持续诱导刺激ANCA的产生,加之ANCA属于IgG抗体,而血清中IgG维持时间长、消失慢,故短期的抗炎治疗难以降低ANCA的水平,需经长时间治疗后组织才得以修复,ANCA水平逐渐下降。在出院后6个月随访中,我们发现患儿临床症状评分较入院时明显下降,而ANCA阳性者的评分仍高于ANCA阴性者,提示经长期治疗,BO患儿的临床症状逐步改善,而ANCA表达水平与患儿病情变化相吻合。患儿出院后6个月胸部HRCT评分无明显变化,可能与患儿细支气管不同程度的慢性炎症损伤及进行性纤维化改变贯穿于整个疾病过程,闭塞的细支气管无法逆转有关。不过由于儿童处于生长期,支气管及肺组织将随年龄增长而逐渐发育,气道阻力相对减少,胸部影像学可能需要更长的时间才会呈现出变化,因此临床上对BO患儿病情的评估需要综合多方面因素考量。

综上所述,ANCA的表达水平与BO患儿病情严重程度具有相关性,对于患儿的病情监测有一定的临床意义,其中ANCA在BO发病中的作用机制及是否可以作为BO诊治的生物标记物有待进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Jerkic SP, Brinkmann F, Calder A, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: a workshop report[J]. *Can Respir J*, 2020, 2020: 5852827.
- [2] Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(12): 459-465.
- [3] Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4): 875-884.
- [4] Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(2): 91-101.
- [5] Smith ML. Pathology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated pulmonary and renal disease[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(2): 223-231.
- [6] Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(4): 465-470.
- [7] Hozumi H, Enomoto N, Oyama Y, et al. Clinical implication of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Lung*, 2016, 194(2):

- 235-242.
- [8] Chen D, Xie N, Lin Y, et al. Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with bronchiolitis obliterans[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(6): 1306-1315.
- [9] 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.
- [10] Murtagh P, Giubergia V, Viale D, et al. 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.
- [11] Korppi M, Kuikka L, Reijonen T, et al. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia. An 8-year follow-up study[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994, 148(10): 1079-1084.
- [12] 宋国维. 小儿危重病例评分法(草案)[J]. *中华儿科杂志*, 1995, 33(6): 371.
- [13] 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. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(6): 407-413.
- [15] Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2008, 20(3): 272-278.
- [16] Konen 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?[J]. *Radiology*, 2004, 231(2): 467-473.
- [17] Mauad T, Dolhnikoff M, São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2002, 33(6): 466-474.
- [18] 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.
- [19] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1583-1594.
- [20] Arman F, Barsoum M, Selamet U, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, update on molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018, 11: 313-319.

(本文编辑: 万静)