·标准·方案·指南·

儿童闭塞性细支气管炎的诊断和治疗专家共识(2023)

中华医学会儿科学分会呼吸学组
中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会
中国医药教育协会儿科专业委员会
中华儿科杂志编辑委员会
通信作者:申昆玲,深圳市儿童医院呼吸科,深圳 518038,Email:kunlingshen1717@163.com

【摘要】 2012年我国制定的"儿童闭塞性细支气管炎的诊断和治疗建议",为临床医生认识闭塞性细支气管炎(BO)的病因和临床诊疗提供了很大帮助,现由中华医学会儿科学分会呼吸学组、中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会、中国医药教育协会儿科专业委员会、中华儿科杂志编辑委员会共同发起"儿童闭塞性细支气管炎的诊断和治疗专家共识(2023)",对2012年建议进行更新。进一步规范儿童BO的诊断、治疗及预防,提高儿科医生对该病的认知度,落实有效防治措施。

Expert consensus on the diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans in children (2023)

The Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Chinese Medical Doctor Association Committee on Respirology Pediatrics; China Medicine Education Association Committee on Pediatrics; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics
Corresponding author: Shen Kunling, Department of Respiratory Diseases, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China, Email: kunlingshen1717@163.com

闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans,BO)是指多种病因导致细支气管损伤后启动了炎症和纤维化过程从而致管腔部分或完全闭塞所致的慢性气流受限综合征[1-3],支气管舒张剂治疗效果不佳。BO在所有年龄都可以发生。儿童BO尚缺乏详细的流行病学资料。2012年我国制定了"儿童闭塞性细支气管炎的诊断和治疗建议"[1],随着医学的不断发展,对于儿童BO诊治有了新的认识,同时也积累了更多的临床经验,在2012年版的基础上应进行更新和修订。由中华医学会儿科学分会呼吸学组、中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会、中国医药教育协会儿科专业委员会和中华儿科杂志编辑委员会共同发起,历时1年制订"儿童闭塞性细支气管炎的诊断和治疗专家共识(2023)"(简称本共识),以期提高儿科医生对BO的认知度,落实有效防治措施。

一、病因

引起儿童BO的主要病因如下:(1)下呼吸道感染较常见,其引起的BO又称为感染后BO(post infectious bronchiolitis obliterans,PIBO)。其中腺病毒是导致儿童BO发生的最常见病原,其余为肺炎支原体、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、单纯疱疹病毒、肺炎衣原体、百日咳杆菌等[1,4]。(2)器官移植(肺脏、心脏)和骨髓移植或造

DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20230301-00146
收稿日期 2023-03-01　　**本文编辑** 刘瑾
引用本文:中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会,中国医药教育协会儿科专业委员会,等.儿童闭塞性细支气管炎的诊断和治疗专家共识(2023)[J].中华儿科杂志,2023,61(9):786-793. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230301-00146.

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）相关的移植物抗宿主病。HSCT和肺移植后BO又被称为闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome，BOS）。（3）重症渗出性多形性红斑又称Stevens-Johnson综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS）。（4）类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合征等结缔组织病。（5）吸入有毒物质如NO_2、NH_3等。（6）一些霉菌引起的慢性过敏性肺病。（7）误吸因素（胃食管反流、支气管异物等）、药物因素（青霉胺等）、Castleman病等其他病因。

二、流行概况

儿童BO尚缺乏详细的流行病学资料。儿童BO最常见的形式是PIBO[5-7]，但确切的发病率和患病率尚不清楚。儿童BO的随访研究显示，其病因构成比中PIBO占76.2%[5]。连续20年的研究显示最常见的儿童BO依然是PIBO（64.3%），其次是HSCT后出现的BO（21.4%）[6]。报道显示腺病毒是导致PIBO最常见的病原，特别是3、7、11和21型，占PIBO病因的20%~69%[6-7]。

多项研究显示PIBO的患儿2/3为男性，起病年龄多为2岁以下[6, 8]。PIBO流行地区主要在南半球（如阿根廷、智利、巴西南部、澳大利亚和新西兰），近年来亚洲地区包括中国也有越来越多的PIBO病例报道[5, 9-11]。儿童中SJS发展为BO近年来报道逐渐增多，美国一项病例分析显示约9%的SJS患儿出现BO，尤其是复发性SJS和机械通气患儿[12-13]。此外，欧美地区儿童异基因HSCT后BO的发生率为2%~8.3%[14-15]。肺移植后BO是成人常见的并发症，由于儿童肺移植较少，因此流行病学资料有限。

三、病理及发病机制

1. 病理特征：BO的组织病理学特征为组织损伤引起的异常组织修复（包括无效的上皮再生）造成的小气道上皮细胞和上皮下结构的损伤和炎症导致过度的纤维增生[16]，表现为炎症和纤维组织部分或完全阻塞终末细支气管和呼吸性细支气管的管腔。BO病理分为增殖性和缩窄性。增殖性BO是指肉芽组织、息肉阻塞气道。缩窄性BO的特征是支气管周围纤维化和管腔部分或完全狭窄。病理改变在肺部呈斑片样分布。当肉芽组织延伸到肺泡时，以前被称为BO伴机化性肺炎，现在统称为隐源性机化性肺炎[2]。研究显示绝大部分患儿为缩窄性BO，但两种类型的病理改变可同时存在，并可以伴有大气道的支气管扩张，血管容积和（或）数量的减少[17]。这两个类别之间的区别具有临床意义，典型的缩窄性BO对皮质类固醇治疗反应欠佳。

2. 发病机制：下呼吸道感染及各种损伤导致小气道上皮细胞功能紊乱或局部坏死，上皮细胞再生障碍，管腔内的纤维蛋白渗出物积聚并诱导成纤维细胞浸润，气道基底细胞破坏，胶原沉积和血管增生，从而导致严重的气道阻塞[16-17]。进一步形成瘢痕后发展为不同程度的气道壁变形。除小气道受累外，中等气道和大气道也可出现上述病变。在受影响更严重的气道中可发展为支气管扩张。

机体的免疫反应在BO的发病机制中起着非常重要的作用。有研究发现PIBO和移植后BO患者血清和（或）肺泡灌洗液中性粒细胞、白细胞介素（interleukin，IL）1β、6、8、17、23，肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）α、甲壳质酶蛋白40、CXCL9、α-防御素和基质金属蛋白酶等水平增高[16, 18-22]，提示这些细胞、细胞因子、趋化因子和促纤维化因子等在BO的发展过程中起一定作用。

四、临床表现

多数BO患儿在感染或其他原因导致气道损伤后出现持续或反复的咳嗽、喘息、呼吸急促、呼吸困难，运动耐受力差等，症状持续6周以上。症状轻重不一，重症患儿以上症状持续，可死于呼吸衰竭。

PIBO在病程第1年内常因呼吸道感染出现咳嗽、喘息、呼吸困难等症状进一步加重（急性加重期）。但随着病程的延长症状可改善，咳嗽、喘息及呼吸困难会有减轻，急性加重的次数也减少[23]。疾病初期和急性加重时体格检查可出现呼吸增快，呼吸动度大，吸气性凹陷，而肺部听诊以哮鸣音和湿性啰音较常见。随着病程的延长体征会有改善，哮鸣音可减轻甚至消失。杵状指（趾）在BO患儿中不多见。病程久者可引起胸廓畸形[16-17]。移植后BO的早期症状可能不明显，其出现呼吸困难时，往往提示肺功能严重下降。

五、辅助检查

1. 动脉血气分析：用于评估患儿病情严重程度，急性加重期或者重症患儿可显示低氧血症。

2. 肺功能检测：可用于BO的辅助诊断，并提供有关疾病严重程度和进展的信息。BO患儿特征肺功能表现为不可逆气道阻塞，显示为第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV_1）、FEV_1与用力肺活量（forced vital capacity，FVC）的比值（即1秒率，FEV_1/FVC）和用力呼气峰值流量减少；用力呼气中期流量（forced expiratory

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

flow，$FEF_{25\sim75}$）显著降低[16-17, 24]。BO患儿因过度充气和空气潴留而导致残气量和残总比增加。小婴儿采取体积描记法表现为肺容积和气道阻力显著增加，而增加的残气量与高分辨CT（high-resolution CT，HRCT）的空气潴留征和过度通气表现相一致[2]。长期随访显示，PIBO患儿肺功能呈长期持续性阻塞性通气障碍，少数患儿可表现为限制性或混合性通气功能障碍[6]。FEV_1、FVC实测值可逐年增长，但是FEV_1/FVC改善不明显，提示PIBO患儿气道和肺实质发育不平衡[25]。肺功能也可用于BOS病情的评估及分级，肺移植后BOS根据FEV_1的下降程度可分为4个等级［0~p级 $FEV_1$81%~90%和（或）$FEF_{25\sim75}$≤75%；1级 $FEV_1$66%~80%；2级 $FEV_1$51%~65%；3级 FEV_1≤50%］，进而指导临床的分级治疗[26]。肺功能也可作为鉴别诊断工具。在使用支气管舒张剂前后，BO患儿的气道可逆性低于哮喘患儿，BO支气管舒张试验多为阴性[27]。由于常规肺功能评估BO早期病变具有局限性，近年来发现惰性气体冲洗试验是检测儿童及成人慢性肺疾病早期小气道损伤的一种敏感且可行的工具，其中通过六氟化硫多次呼吸惰性气体冲洗测试测量肺清除指数可作为BO诊断和评估的补充[17, 28]。

3.肺部影像：（1）BO患儿的X线片通常在疾病的早期是正常的，也可见过度充气和气道壁增厚的线状或网状影等非特异性的表现。晚期部分患儿可见单侧透明肺，表现为单侧肺部分或全部透光增强、纹理稀少、体积减小。（2）HRCT是确诊BO的主要无创性检查，在BO的诊断、鉴别诊断、病情评估、随访中均有重要作用[6, 8]。BO常见HRCT表现包括马赛克灌注征（指肺密度减低区与肺密度增高区夹杂相间呈不规则的补丁状或地图状分布）、空气潴留、支气管壁增厚、肺不张、支气管扩张等，各种影像表现的比例在不同的研究中并不一致[6, 8, 29]。对于具有典型临床病史的患儿，HRCT中显示马赛克灌注征象是PIBO最强的预测因素。呼气相较吸气相对诊断小气道阻塞更加敏感，可清晰观察到空气潴留征，马赛克灌注征出现率也更高。但低龄儿童的呼气相扫描存在一定技术困难，故空气潴留征在低龄儿童BO的诊断中存在局限性。

4.肺活检：通过肺活检获得的肺组织显示典型的特征性气道病变被认为是诊断BO的金标准[16]。然而，肺活检在儿童BO中实施具有一定的难度，因此临床上往往难以获得。气道受累在整个肺实质的不均匀分布可能导致取样误差，从而降低敏感性。研究表明多达1/3的患儿的肺活检标本可能是正常的或不具备诊断性[30]。

5.其他：通气灌注肺扫描显示的特征是严重的斑片状区域，通气和灌注缺陷相匹配。然而，HRCT在很大程度上取代了这项技术，在诊断上具有更好的特异性。此外，支气管镜检查可以鉴别BO亚段支气管是否有炎性阻塞以及有无气道软化等气道畸形。

六、形成BO的高危因素及生物标志物

1.病原因素：腺病毒和（或）肺炎支原体肺部感染是发展PIBO的高危因素[4, 7, 31]。

2.疾病严重度：住院时间>30 d、多病灶肺炎、高碳酸血症、呼吸急促、低氧血症以及机械通气史是发展为PIBO的危险因素[6, 11, 32-34]。

3.病因：接受同种异体HSCT的儿童血清中检测到的涎液化糖链抗原6可能识别出发生移植后BO的高风险患儿[35]。在HSCT后100 d内出现呼吸道合胞病毒或副流感病毒感染的患儿在移植后1年内发生BO的风险增加[36]。

4.遗传因素：PIBO患儿中甘露糖结合凝集素缺乏较健康对照组发生率更高，这一遗传特性与疾病急性期的严重程度以及发展为PIBO显著相关[37]。

七、诊断标准及鉴别诊断

1.诊断标准：BO诊断的金标准虽然是肺活检组织病理学检查，但由于病变部位多呈不均质状分布，临床上较难实施。在临床上BO的诊断通常更多基于病史、临床表现、HRCT及肺功能等辅助检查综合判断。PIBO的诊断标准可在缺少组织病理学确认下临床诊断[23]。BO的组织病理学特征为小气道上皮细胞和上皮下结构的损伤和炎症导致过度的纤维增生，使得终末细支气管和呼吸性细支气管的管腔部分或完全阻塞。

PIBO的诊断标准：（1）既往有比较严重的下呼吸道感染史，特别是腺病毒、肺炎支原体及麻疹病毒等感染；（2）持续性或复发性气道阻塞症状和体征，临床表现包括肺部感染以后持续或反复喘息或咳嗽、呼吸急促、呼吸困难、运动不耐受。受累部位持续可闻及喘鸣音、湿啰音，并持续存在6周以上，对支气管舒张剂治疗反应差；（3）肺功能显示阻塞性通气功能障碍或混合性通气功能障碍：FEV_1/FVC<80%或FEV_1预测值<80%，支气管舒张试验多为阴性；（4）肺部HRCT影像可见马赛克灌注征、空气潴留、支气管壁增厚、支气管扩张等征

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

象；(5)排除其他慢性肺病，如支气管哮喘，各种先天性支气管肺发育畸形、肺结核、弥漫性泛细支气管炎、囊性纤维化和免疫缺陷、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症等。

慢性移植肺功能障碍相关BOS诊断标准(需要同时满足以下几条)：(1)FEV_1较基线值下降≥20%持续3周以上，除外其他原因；(2)肺功能表现为阻塞性通气功能障碍(FEV_1/FVC<70%)；(3)无限制性通气功能障碍证据(肺总量较基线值下降≥10%)；(4)胸部CT无肺部或者胸膜纤维化。移植物抗宿主病相关BOS诊断标准(需要同时满足以下几条)[38-39]：(1)FEV_1<75%预计值且2年内下降≥10%；使用吸入β2受体激动剂(如沙丁胺醇)后FEV_1仍<75%预计值，使用吸入β2受体激动剂(如沙丁胺醇)后FEV_1的数值在2年内的降幅仍≥10%；(2)FEV_1/肺活量<70%或<P_5(90%*CI*下限)；(3)无呼吸道感染的证据(胸部影像，呼吸道微生物病原学检查)；(4)满足1个相关支持证据：呼气相CT提示空气潴留，或胸部高分辨率CT显示小气道壁增厚或小气道扩张；肺功能检查有空气滞留的证据(残气量>120%预计值或残气量/肺总量>90%*CI*)。

2.鉴别诊断：(1)支气管哮喘发作期与BO临床表现相似，肺部HRCT亦可表现为空气潴留、马赛克灌注征等征象[40]，但支气管哮喘对支气管舒张剂及激素的治疗反应良好，肺功能提示支气管舒张试验阳性，马赛克灌注征随病情控制消失。还可根据过敏性疾病及家族史进行鉴别诊断。(2)弥漫性泛细支气管炎以慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难为主要表现，部分有喘息，多伴有副鼻窦炎，临床表现与BO有一定的相似之处，但弥漫性泛细支气管炎肺部HRCT表现为弥漫性小叶中心性结节状颗粒样阴影，肺部过度充气和支气管扩张，且小剂量红霉素治疗有效。(3)间质性肺炎表现为弥漫性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为基本病理改变，以进行性呼吸困难、干咳为主，胸部X线片提示弥漫性阴影，肺功能提示限制性通气功能障碍或混合性通气功能障碍。通过临床特征和肺部影像加以鉴别。(4)机化性肺炎发病诱因和临床表现与PIBO相似，但其影像学改变表现为双肺多发斑片影，肺功能多为限制性通气障碍，有时为混合性通气功能障碍。糖皮质激素治疗效果明显。(5)部分肺结核患儿也可有持续喘息，可根据结核接触史、中毒症状、影像学及结合实验室相关检查(结核菌素试验、结核抗体、γ-干扰素释放试验等)鉴别诊断。(6)先天性气管、支气管、肺及心血管发育畸形多在小年龄组儿童起病，表现为反复持续咳喘，可行超声心动图、增强CT及支气管镜检查协助鉴别诊断。

八、治疗和管理

BO尚无治疗准则，也无标准的治疗方法。对临床有症状如喘息、呼吸困难患儿推荐用吸入糖皮质激素、孟鲁司特和小剂量的红霉素或阿奇霉素等治疗。病程初期或急性加重的喘息患儿加用雾化吸入支气管舒张剂治疗可改善症状[41-42]，重症可用全身糖皮质激素治疗。依据临床经验，建议对BO患儿定期随访观察择期复查HRCT、肺功能，每3~6个月进行1次评估；随着病程的推移，HRCT复查时间可以延长至每6个月至1年1次。依病情变化及治疗效果调整治疗方案。

(一)抗炎治疗

1.糖皮质激素：(1)全身糖皮质激素应用于病情较重者或在病程早期[7, 43]，治疗无反应或出现明显不良反应(如免疫抑制、骨质疏松、生长迟缓等)时，须及时停用。可与吸入激素联合使用。可选择口服泼尼松片或甲泼尼龙片1~2 mg/(kg·d)，足量2周至1个月，逐渐减量，总疗程不超过3个月；PIBO的早期或喘息急性加重，SJS后BO早期、移植后BO患儿，可选用为静脉使用甲泼尼龙2 mg/(kg·d)，1~2次/d，病情平稳改口服。危重BO患儿可选用每个月连续3 d的甲泼尼龙静脉冲击治疗，剂量为甲泼尼龙20~30 mg/(kg·d)，最大量不超过1 g/d，连用3个月。文献报道骨髓移植后BOS和PIBO患儿用大剂量甲泼尼龙冲击治疗后患儿血氧饱和度及肺功能改善明显[44]。(2)临床症状轻微、病情平稳的可直接吸入糖皮质激素，或作为全身应用激素的维持治疗[8]，参考剂量为使用射流式雾化器(适用于各年龄儿童)，布地奈德雾化液(1 mg/2 ml) 0.5~1.0 mg/次，2次/d；其他吸入装置根据年龄选择合适的吸入装置。丙酸氟替卡松气雾剂+储雾罐；布地奈德-福莫特罗吸入剂、沙美特罗替卡松吸入剂。每3个月评估病情调整剂量，疗程至少1年或更长[42, 45]。

2.大环内酯类药物：阿奇霉素、红霉素有抗炎特性，作用机制不完全清楚，比较公认的机制为抑制中性粒细胞的活性及减少细胞因子(IL-6、IL-8、TNF等)的分泌，可使移植后BOS患儿的肺功能明显改善[46-47]。红霉素推荐剂量为3~5 mg/(kg·d)，疗程6个月至2年。阿奇霉素推荐剂量为5 mg/(kg·d)，每周连用3 d，疗程多推荐6个月[48]，有的用至1~

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

2年以上[11, 49]。阿奇霉素主要应用在肺泡灌洗液中性粒细胞>0.15的患儿，而肺泡灌洗液中性粒细胞<0.15的患者疗效欠佳[50]。长期口服大环内酯类药物需定期监测肝功能[46]。

3.三烯受体拮抗剂：白三烯受体拮抗剂孟鲁司特，有抑制气道炎症的作用。儿童可按常规剂量使用，推荐疗程6个月[51]。布地奈德、孟鲁司特和阿奇霉素联合应用可显著改善BO患者的肺功能和呼吸系统症状[41]。有研究表明成人肺移植后BOS患者口服孟鲁司特10 mg/d，其肺功能指标较对照组明显改善[52]。

（二）对症治疗

1.氧疗及呼吸支持：监测血氧饱和度，血氧饱和度<0.92，患儿应提供氧疗，使血氧饱和度达到0.94以上。家庭可通过制氧机提供氧疗。病情危重者可予持续呼气末正压通气或使用呼吸机进行呼吸支持。

2.肺部理疗：肺部理疗包括体位引流、胸部叩击、高频胸壁振动等促进呼吸道分泌物排出，达到有效改善呼吸道分泌物潴留，使痰量减少，痰性质好转及辅助肺不张复张；年长儿还可以通过指导性咳嗽、用力呼气技术、主动呼吸周期、自发引流、机械性吸-呼气等，进行肺康复治疗。

3.支气管舒张剂：短效β2肾上腺素能受体激动剂短期吸入可能部分改善喘息症状，改善肺功能[53]。长效β2肾上腺素能受体激动剂不单独使用，与吸入或全身激素联合使用可减少激素用量。推荐用于合并喘息症状者。

4.抗菌药物：无继发细菌感染时不推荐使用抗菌药物治疗，当患者有感染征象如出现发热、喘息症状加重、痰量增多时建议使用抗菌药物。常见病原是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等或混合感染[54]。抗菌药物的选择应针对这些病原，也可根据痰培养结果选用适当的抗菌药物治疗。

5.支气管肺泡灌洗：支气管肺泡灌洗疗效不确定，一般不推荐作为BO治疗常规手段。理论上早期灌洗可减少气道炎性因子、炎性细胞及清除脱落坏死的细胞和黏液，对早期BO有效[55]。

6.营养支持：BO患儿的能量消耗增加，需要给予足够热量和能量支持，以保证机体正常的生长发育及免疫功能，减少反复呼吸道感染[1]。

7.预防接种：BO患儿发生感染可能造成病情加重，因此预防接种对于BO患儿是非常必要的保护手段。BO患儿在非急性加重期，如有疫苗接种需求，在免疫接种咨询门诊评估情况决定是否进行接种[56]。

（三）其他治疗

1.肺移植：对于药物治疗无效，持续存在严重气流受限、伴有肺功能进行性降低和越来越依赖氧气支持的BO患儿，肺移植为其提供了长期存活的机会，多用于移植后BOS和SJS后BO。PIBO后期不再进展，行肺移植者少[25]。

2.生物制剂：移植后BOS可以尝试应用英夫利昔单抗（一种TNF-α单克隆抗体）。有使用英夫利昔单抗成功改善糖皮质激素治疗失败的8岁骨髓移植后BOS患儿的临床症状及肺部影像学的报道[57]。芦可替尼是一种酪氨酸激酶（janus kinase，JAK）抑制剂，可抑制促炎细胞因子和效应T细胞的生成，用于BOS的挽救性治疗可替代糖皮质激素，甚至可能改善部分患者的肺功能[58-59]。

3.间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）：移植后BOS可以应用MSC。MSC具有广泛的免疫调节作用，已被用于治疗炎症和免疫介导的疾病。国内开展的一项多中心前瞻性队列研究结果显示MSC治疗有效改善了异基因HSCT后BOS患者的临床症状，提高了3年生存率[60]。

九、预后

BO的预后取决于病因、诊断及治疗早晚。多认为PIBO为慢性、非进展性疾病，65%~80%患儿1年后症状明显改善[25, 61]，也有严重的PIBO可在患病第1年内因急性呼吸道感染致呼吸衰竭而死亡。国内一项研究，随访87例患者中83例存活、4例死亡，死亡病例均为重症患儿。另一项35例的BO患者研究中，有2例死亡[62]。土耳其对114例PIBO患儿进行治疗后临床和肺CT的随访，随访时间为24（6~110）个月，80%的患儿临床症状和体征改善，并且部分患儿的支气管扩张，肺不张，过度通气和空气潴留在治疗后也明显改善[8]。PIBO患儿的肺功能严重受损持续存在[63]。移植后的BO和继发于SJS的BO较PIBO预后差。移植后BO常导致慢性呼吸衰竭，是移植受者常见的死亡原因，HSCT后的BO 5年生存率为45%~59%[64]，肺移植后BO的5年生存率50%[65]。

随着对该病的不断认识和重视，近年来国内外有较多BO尤其是PIBO的病例报道，由于多为单中心研究，样本数量有限，流行病学数据仍然缺乏，而且对于该病致病机制以及治疗方面仍缺乏高质量的临床研究。未来应开展多中心，大样本量临床研

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

究，并加强分子生物学、病理学、免疫学研究，为该病的早期干预及改善预后提供科学依据。

（卢根　刘秀云　徐保平　郑跃杰　刘瀚旻　申昆玲　执笔）

参与本共识制定的专家名单（按单位和姓名首字拼音排序）：重庆医科大学附属儿童医院（刘恩梅）；复旦大学附属儿科医院（胡黎园、王立波）；广西医科大学第一附属医院（农光民）；广州市妇女儿童医疗中心（卢根）；广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院（陈爱欢）；青岛大学附属医院（姜红）；厦门大学附属妇女儿童医院（吴谨准）；上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心（张皓）；深圳市儿童医院（申昆玲、郑跃杰）；首都儿科研究所附属儿童医院（曹玲）；首都医科大学附属北京儿童医院（刘秀云、徐保平、彭芸）；四川大学华西第二医院（刘瀚旻）；浙江大学医学院附属儿童医院（杜立中、唐兰芳）；中国科学技术大学附属第一医院（潘家华）；中国医科大学附属盛京医院（尚云晓）

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

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. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0578-1310.2012.10.007.

[2] Kavaliunaite E, Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(5): 481-488. DOI: 10.1080/17476348.2019.1586537.

[3] Caballero-Colon N M, Guan Y, Yang H, et al. Bronchiolitis obliterans and primary ciliary dyskinesia: what is the link? [J]. Cureus, 2021, 13(6): e15591. DOI: 10.7759/cureus.15591.

[4] 樊慧峰, 卢根, 陶建平. 腺病毒肺炎合并闭塞性细支气管炎的早期识别与治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 742-745. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.10.006.

[5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2008.10.104.

[6] Chan KC, Yu MW, Cheung T, et al. Childhood bronchiolitis obliterans in Hong Kong-case series over a 20-year period [J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(1): 153-161. DOI: 10.1002/ppul.25166.

[7] Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(2): 212-219. DOI: 10.1002/ppul.24221.

[8] Yazan H, Khalif F, Shadfaan LA, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological evaluation and long-term results[J]. Heart Lung, 2021, 50(5): 660-666. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.05.001.

[9] Weng T, Lin X, Wang L, et al. Follow-up on the therapeutic effects of a budesonide, azithromycin, montelukast, and acetylcysteine (BAMA) regimen in children with post-infectious bronchiolitis obliterans[J]. J Thorac Dis, 2021, 13(8):4775-4784. DOI: 10.21037/jtd-20-3195.

[10] Yu X, Ma Y, Gao Y, et al. Epidemiology of adenovirus pneumonia and risk factors for bronchiolitis obliterans in children during an outbreak in Jilin, China[J]. Front Pediatr, 2021, 9:722885. DOI: 10.3389/fped.2021.722885.

[11] Zhong L, Lin J, Dai J. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with severe adenovirus pneumonia: a retrospective study with dose-response analysis[J/OL]. J Med Virol, (2020-02-18) [2023-03-01]. https://onlinelibrary. wiley. com/doi/10.1002/jmv.25703. DOI: 10.1002/jmv.25703.

[12] Carpenter LM, Weinman JP, Aleksanyan Y, et al. Stevens-johnson syndrome in children: consider monitoring for bronchiolitis obliterans[J]. J Pediatr, 2021, 236:307-311. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.036.

[13] Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, et al. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis[J]. Allergol Int, 2020, 69(3): 465-467. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.003.

[14] Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, et al. Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 45(3):318-323. DOI: 10.1002/pbc.20304.

[15] Duncan CN, Buonanno MR, Barry EV, et al. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(11):971-975. DOI: 10.1038/bmt.2008.19.

[16] 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. DOI: 10.1155/2020/5852827.

[17] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(19): 1820-1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.

[18] Rosewich M, Zissler UM, Kheiri T, et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans[J]. Cytokine, 2015, 73(1): 156-162. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.026.

[19] Inamoto Y, Martin PJ, Onstad LE, et al. Relevance of plasma matrix metalloproteinase-9 for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(9):759.e1-759.e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.06.006.

[20] 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. DOI: 10.21037/jtd.2016.05.04.

[21] Jang YY, Park HJ, Chung HL. Serum YKL-40 levels may help distinguish exacerbation of post-infectious bronchiolitis obliterans from acute bronchiolitis in young children[J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(7): 971-978. DOI: 10.1007/s00431-017-2940-x.

[22] 刘恋红, 丁妞, 吴碧琛. 闭塞性细支气管炎患儿血清炎症因子水平与肺功能指标的关系[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(23): 1818-1822. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20220722-00636.

[23] 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. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.12.459.

[24] Walther S, Rettinger E, Maurer HM, et al. Long-term pulmonary function testing in pediatric bronchiolitis

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(7): 1725-1735. DOI: 10.1002/ppul.24801.

[25] Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, et al. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up[J]. Thorax, 2015, 70(2):169-174. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205328.

[26] Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome[J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1479-1503. DOI: 10.1183/09031936.00107514.

[27] Lee E, Yoon J, Cho HJ, et al. Respiratory reactance in children aged three to five years with postinfectious bronchiolitis obliterans is higher than in those with asthma[J]. Acta Paediatr, 2017, 106(1): 81-86. DOI: 10.1111/apa.13632.

[28] Gur M, Masarweh K, Toukan Y, et al. Six-minute walk, lung clearance index, and QOL in bronchiolitis obliterans and cystic fibrosis[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(4):451-456. DOI: 10.1002/ppul.24223.

[29] Chen IC, Hsu JS, Chen YW, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: HRCT, DECT, pulmonary scintigraphy images, and clinical follow-up in eight children[J]. Front Pediatr, 2020, 8:622065. DOI: 10.3389/fped.2020.622065.

[30] Maia S A, Eli D, Cunha R, et al. Clinical, functional, and cytological evaluation of sputum in postinfectious bronchiolitis obliterans: a possible overlap with asthma?[J] J Bras Pneumol, 2019, 45(5): e20190060. DOI: 10.1590/1806-3713/e20190060.

[31] Li YN, Liu L, Qiao HM, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases[J]. BMC Pediatr, 2014, 14:238. DOI: 10.1186/1471-2431-14-238.

[32] 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. DOI: 10.1002/ppul.20984.

[33] Liu D, Liu J, Zhang L, et al. Risk factors for post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 881908. DOI: 10.3389/fped.2022.881908.

[34] 李小玲, 何雯, 施鹏, 等. 基于腺病毒肺炎1年随访闭塞性细支气管炎结局的巢式病例对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(3):233-236. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2021.03.012.

[35] Gassas A, Schechter T, Krueger J, et al. Serum krebs von den lungen-6 as a biomarker for early detection of bronchiolitis obliterans syndrome in children undergoing allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(8): 1524-1528. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.021.

[36] Erard V, Chien JW, Kim HW, et al. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses[J]. J Infect Dis, 2006, 193(12): 1619-1625. DOI: 10.1086/504268.

[37] Giubergia V, Salim M, Fraga J, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans and mannose-binding lectin insufficiency in Argentinean children[J]. Respirology, 2015, 20(6):982-986. DOI: 10.1111/resp.12547.

[38] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: i. the 2014 diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3):389-401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

[39] Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-a consensus report from the pulmonary council of the ISHLT[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(5): 493-503. DOI: 10.1016/j.healun.2019.03.009.

[40] Richards JC, Lynch D, Koelsch T, et al. Imaging of asthma[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36(3):529-545. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.005.

[41] Chen X, Shu JH, Huang Y, et al. Therapeutic effect of budesonide, montelukast and azithromycin on post-infectious bronchiolitis obliterans in children[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2649-2656. DOI: 10.3892/etm.2020.8983.

[42] Zhang XM, Lu AZ, Yang HW, et al. Clinical features of postinfectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term nebulization treatment[J]. World J Pediatr, 2018, 14(5): 498-503. DOI: 10.1007/s12519-018-0193-z.

[43] Yoon HM, Lee JS, Hwang JY, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: CT features that predict responsiveness to pulse methylprednisolone[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1049): 20140478. DOI: 10.1259/bjr.20140478.

[44] Even-Or E, Ghandourah H, Ali M, et al. Efficacy of high-dose steroids for bronchiolitis obliterans syndrome post pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J/OL]. Pediatr Transplant, (2018-02-07) [2023-03-01]. https://onlinelibrary. wiley. com/doi/10.1111/petr.13155. DOI: 10.1111/petr.13155.

[45] Calabrese C, Corcione N, Rea G, et al. Impact of long-term treatment with inhaled corticosteroids and bronchodilators on lung function in a patient with post-infectious bronchiolitis obliterans[J]. J Bras Pneumol, 2016, 42(3): 228-231. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000043.

[46] Smith D, Du Rand IA, Addy C, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease[J]. BMJ Open Respir Res, 2020, 7(1): e000489. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000489.

[47] Gan CT, Ward C, Meachery G, et al. Long-term effect of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome[J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000465. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000465.

[48] Hao X, Peng C, Lian W, et al. Effect of azithromycin on bronchiolitis obliterans syndrome in posttransplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(28): e29160. DOI: 10.1097/MD.0000000000029160.

[49] Wang X, Liu C, Wang M, et al. Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(6): 2379-2383. DOI: 10.3892/etm.2015.2418.

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

[50] Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, et al. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(5): 566-570. DOI: 10.1164/rccm.200601-071OC.
[51] Vos R, Eynde RV, Ruttens D, et al. Montelukast in chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(5): 516-527. DOI: 10.1016/j.healun.2018.11.014.
[52] Verleden GM, Verleden SE, Vos R, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study[J]. Transpl Int, 2011, 24(7): 651-656. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01248.x.
[53] Mattiello R, Vidal PC, Sarria EE, et al. Evaluating bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans: use of different criteria for identifying airway reversibility[J]. J Bras Pneumol, 2016, 42(3): 174-178. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000065.
[54] Hnin K, Nguyen C, Carson KV, et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(8): CD001392. DOI: 10.1002/14651858.CD001392.pub3.
[55] Goussard P, Pohunek P, Eber E, et al. Pediatric bronchoscopy: recent advances and clinical challenges[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(4): 453-475. DOI: 10.1080/17476348.2021.1882854.
[56] 杭州市疾病预防控制中心, 苏州市疾病预防控制中心, 上海市疾病预防控制中心, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十二——感染性疾病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 176-177. DOI: 10.19538/j.ek2019030602.
[57] Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade[J]. Pediatrics, 2005, 116(3): 767-770. DOI: 10.1542/peds.2005-0806.
[58] Zhao Y, OuYang G, Shi J, et al. Salvage therapy with low-dose ruxolitinib leads to a significant improvement in bronchiolitis obliterans syndrome in patients with cgvhd after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 668825. DOI: 10.3389/fphar.2021.668825.
[59] Meng GQ, Wang YN, Wang JS, et al. Ruxolitinib treatment for bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplant in a patient with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(13): 1624-1625. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001324.
[60] Chen S, Zhao K, Lin R, et al. The efficacy of mesenchymal stem cells in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HSCT: a multicenter prospective cohort study [J]. EBioMedicine, 2019, 49: 213-222. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.039.
[61] 赵志鹏, 刘秀云. 不同病情闭塞性细支气管炎患儿临床特征比较[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(8):605-609. DOI: 10.7504/ek2015080611.
[62] Huang L, Xie Y, Fan H, et al. Clinical and follow-up study of bronchiolitis obliterans in pediatric patients in China[J]. Eur J Inflamm, 2017, 15(3): 152-159.
[63] Jerkic SP, Koc-Günel S, Herrmann E, et al. Long-term course of bronchial inflammation and pulmonary function testing in children with postinfectious bronchiolitis obliterans[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(9): 2966-2972. DOI: 10.1002/ppul.25547.
[64] Ditschkowski M, Elmaagacli A H, Koldehoff M, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic SCT: further insight--new perspectives? [J]Bone Marrow Transplant, 2013, 48(9): 1224-1229. DOI: 10.1038/bmt.2013.17.
[65] Fakhro M, Broberg E, Algotsson L, et al. Double lung, unlike single lung transplantation might provide a protective effect on mortality and bronchiolitis obliterans syndrome[J]. J Cardiothorac Surg, 2017, 12(1): 100. DOI: 10.1186/s13019-017-0666-5.

·作者须知·

中华儿科杂志启用中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台的通知

为适应期刊网络采编技术的不断发展，更好地为广大作者、读者提供高质量的服务，本刊正式启用中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台（简称新版采编平台），网址：https://medpress.yiigle.com。敬请广大作者登录新系统进行投稿。我刊网站（http://www.cmaped.org.cn）、中华医学期刊网、中华医学期刊APP、中华医学全文数据库注册及原采编系统用户可直接登录新版远程稿件管理系统，无需重新注册。

新版采编平台启用后，我刊的旧版远程稿件管理系统将不再接受新的投稿，已经完成投稿的稿件仍在旧版系统中处理，无需在新系统中重复投稿。

新版远程稿件管理系统用户手册可在中华医学会杂志社新版远程稿件管理系统首页下载或通过网页客服系统进行在线咨询。

中華醫學會雜志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究