

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童毛细支气管炎管理临床实践指南 (2024 版)

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合理用药协作组
中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:刘恩梅,重庆医科大学附属儿童医院呼吸科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室,重庆 400014,Email:emliu186@126.com;陆权,上海交通大学医学院附属儿童医院呼吸科,上海 200062,Email:luquan-sh@vip.sina.com

【摘要】 毛细支气管炎是婴幼儿期常见的下呼吸道感染性疾病,近年该病的管理包括诊断、治疗和预防等方面均有诸多进展。为进一步提高我国儿科临床对毛细支气管炎认识、规范其诊治和预防,促进儿科常见病多发病的标准化,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合理用药协作组、中华儿科杂志编辑委员会联合制订“儿童毛细支气管炎管理临床实践指南(2024 版)”,本指南遴选出 13 个临床问题,采用推荐分级的评估,制订与评价方法对证据质量进行强度分级,共形成 30 条推荐意见以供儿科临床实践参考。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704900)

Clinical practice guidelines for the management of bronchiolitis in children (2024 version)

The Subspecialty Group of Pharmacology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; Cooperative Group of Rational Medication, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Liu Enmei, Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing 400014, China, Email: emliu186@126.com; Lu Quan, Department of Respiratory Medicine, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China, Email: luquan-sh@vip.sina.com

毛细支气管炎是婴幼儿期常见的下呼吸道感染性疾病,也是引起婴幼儿住院的主要原因之一。病毒是引起毛细支气管炎最主要病原体,其中呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)居首

位。2019 年全球 RSV 相关急性下呼吸道感染导致 360 万例儿童住院,26 300 例住院患儿死亡^[1]。在美国,每年约有 10 万例毛细支气管炎患儿住院^[2], 19.3% 患儿需入住重症监护病房(intensive care

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240715-00484

收稿日期 2024-07-15 本文编辑 刘瑾

引用本文: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合理用药协作组,等. 儿童毛细支气管炎管理临床实践指南(2024 版)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(11): 1030-1042. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240715-00484.



unit, ICU), 且该比例呈逐年上升^[3]。RSV 致毛细支气管炎发病高峰年龄为 2~6 月龄, 其也是导致婴幼儿期气道高反应性疾病的重要原因。我国开展的一项全国性横断面研究证实毛细支气管炎的住院高峰发生在冬季^[4]。国内不同地区、不同医院对毛细支气管炎的管理存在较大差异, 普遍存在不合理用药, 亟需科学的循证指南以规范儿童毛细支气管炎诊治的临床实践。中华儿科杂志曾于 2015 年发表“毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)”^[5], 有效地推动毛细支气管炎的规范化诊疗。近年, 新的证据不断涌现、新的药物研发取得重大突破, 国际上也有动态更新的毛细支气管炎诊治循证指南^[6-7]。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合理用药协作组和中华儿科杂志编辑委员会联合发起并历时 1 年余制订了“儿童毛细支气管炎管理临床实践指南(2024 版)”(以下简称“本指南”), 兰州大学健康数据科学研究院、重庆医科大学附属儿童医院儿童卓越证据与指南协同创新实验室对本指南提供了方法学指导。本指南基于当前可获得的最佳研究证据, 结合我国实际情况, 从毛细支气管炎的诊断、治疗和预防三大方面给出基于循证证据的推荐意见, 旨在进一步规范我国儿童毛细支气管炎的管理、切实降低毛细支气管炎的疾病负担。

一、指南制订方法

1. 指南注册: 本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (<http://guidelines-registry.cn>) 进行注册, 注册号为: PREPARE-2023CN088。
2. 指南工作组: 指南专家组由来自儿科学、病毒学、儿童保健学、公共卫生学、循证医学等 31 位多学科专家组成; 秘书组由 3 位具有儿科学和循证医学背景的工作者组成; 证据组由 10 位接受过循证医学相关培训的儿科临床工作者组成; 外审专家组由 4 位不参与指南制订的相关学科专家组成。
3. 指南使用者与目标人群: 指南的使用者为儿科医师、呼吸专科医师、全科医师、临床药师和护士, 指南的目标人群为毛细支气管炎患儿和健康儿童。
4. 临床问题遴选、证据检索与评价: 秘书组查阅国内外已发表的毛细支气管炎相关指南及文献, 形成本指南拟回答的临床问题优选列表, 经过 1 轮德尔菲专家函询遴选出与毛细支气管炎诊断、治疗及预防最相关的重要临床问题。证据组对每一个

临床问题分别构建检索策略, 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献服务系统收录的中英文文献, 检索时间为各平台建库始至 2023 年 12 月。对检索到的文献进行筛选, 优先纳入系统评价、Meta 分析及随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 若无相应类型证据则扩大纳入队列研究、病例对照研究、病例系列等。根据不同研究类型选择相应的质量评价工具进行质量评价。

5. 证据质量分级和推荐强度分级: 采用证据推荐分级的评估、制订与评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 方法对证据质量和推荐意见的推荐强度进行分级。本指南也引用了依据专家临床经验、尚无直接证据支持的临床问题形成共识性推荐意见, 即良好实践声明 (good practice statement, GPS)(表 1)。

表 1 证据质量与推荐强度分级表

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握: 观察值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限: 观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握: 观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
良好实践声明	基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐

6. 推荐意见的形成: 指南专家组结合证据组提供的证据情况, 综合考虑患儿偏好与价值观、干预措施的成本效益和可及性后拟定推荐意见。经过 2 轮德尔菲专家函询和 2 次共识会议, 对 13 个临床问题的 30 条推荐意见达成共识(共识度≥85% 视为达成共识)。

7. 指南的撰写与外审: 本指南参考《世界卫生组织标准指南制订手册》、“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)”、指南研究与评价工具 (appraisal of guidelines for research & evaluation, AGREE) II 进行制订^[8-9], 符合美国医学研究所关于临床实践指南的定义。指南的撰写遵循卫生保健

实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)进行。指南撰写完成后由外审专家组进行审阅,秘书组针对反馈意见进行修改,最终形成指南终稿。

8. 指南的推广与更新:本指南发表后将通过学术会议、微信公众号文章等方式进行传播,指南工作组将定期进行文献检索了解该领域研究动态,计划5年左右启动指南的更新工作。

二、概述

1. 定义和诊断标准:毛细支气管炎即急性感染性细支气管炎,病变主要侵犯直径75~300 μm的细支气管。本指南推荐依据病史与体格检查可以作出毛细支气管炎的临床诊断,即在高发季节,对2岁以下的婴幼儿,特别是2~6月龄小婴儿,临床表现呈上呼吸道感染(鼻塞、流涕)后2~3 d即出现下呼吸道症状,特征为咳嗽、呼吸急促、喘息,甚者可伴有呼吸窘迫、胸壁吸气性凹陷,肺部听诊闻及哮鸣音或(和)细湿啰音,可以拟诊毛细支气管炎。

2. 病原体:毛细支气管炎主要由嗜呼吸道黏膜上皮细胞的病毒引起,其中RSV最为常见,也最易引起重度毛细支气管炎。全球范围内,RSV在寒带和温带地区主要在冬春季流行,在热带和亚热带地区的潮湿雨季感染率明显增高。在我国北方,冬春季是流行高峰;在南方地区,冬季或潮湿雨季是感染高峰^[10]。除RSV外,鼻病毒、副流感病毒、腺病毒、流感病毒、人偏肺病毒、博卡病毒、肺炎支原体和肺炎衣原体等感染也可引起毛细支气管炎^[11]。

3. 严重程度分级:本指南专家组综合王氏评分与改良Tal评分法^[12-13],制订了用于评估毛细支气管炎病情严重度的评分工具,供临床实践使用(表2)。

4. 重度毛细支气管炎的危险因素:引起重度毛细支气管炎的危险因素有内在因素和外在因素。内在因素包括早产史、发病年龄在生后12周以内

(含12周)、低出生体重儿(出生体重<2 500 g)、有血流动力学改变的先天性心脏病、慢性肺部疾病、先天性气道发育异常、神经和肌肉疾病、免疫缺陷、唐氏综合征等;外在因素包括母孕期或产后暴露于烟雾或空气污染物、居住环境拥挤等^[14-15]。

5. 住院与转入ICU指征:(1)住院指征:中-重度毛细支气管炎,或者具有发展为重度毛细支气管炎的危险因素者;(2)转入ICU指征:需要通气支持的呼吸衰竭者,或在吸氧状态下氧饱和度不能维持正常者,或复发性呼吸暂停者,或全身情况恶化、出现多器官功能障碍者,均需及时转入ICU。

6. 并发症:重度毛细支气管炎可并发多系统损伤,这包括肺炎、气胸、纵隔气肿等呼吸系统并发症^[16-17];心血管系统受累可出现心律失常、心肌炎、心包积液、心包积气等^[17-19];中枢神经系统受累可出现癫痫发作、脑炎、内斜视(病毒感染脑神经或影响神经通路所致)等^[20];其他可并发急性中耳炎、血清转氨酶升高、低钠血症等^[21-23]。

三、诊断与治疗

临床问题1:是否推荐毛细支气管炎患儿进行胸部影像学检查和实验室检查?

推荐意见1:不推荐毛细支气管炎患儿常规行胸部X线片检查(1B)。

推荐意见2:对于诊断不明、疗效欠佳、重度毛细支气管炎患儿或考虑存在并发症、合并症(如气胸、异物吸入、肺气肿、肺囊肿等)的患儿建议可根据情况行胸部X线片,而胸部X线片不能有效判断病情时建议行胸部CT检查(GPS)。

推荐意见3:建议毛细支气管炎患儿可行血常规、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原和呼吸道标本非细菌病原学检测(2C)。

推荐意见4:不推荐毛细支气管炎患儿常规行痰、血、尿和脑脊液等标本细菌培养(1B)。

一项系统评价提示,轻度毛细支气管炎患儿胸

表2 毛细支气管炎病情严重度评分

分数 (分)	呼吸频率 (次/min)	哮鸣音和(或)湿啰音	胸壁吸气性凹陷	脉搏血氧饱和度 (室内空气)	一般情况
0	<30	无	无	≥0.95	正常
1	30~45	仅呼气相闻及	轻度肋间隙凹陷	0.92~0.94	喂养量下降至正常的75%以上,轻微烦躁
2	>45~60	呼吸双相闻及(只能依靠听诊器)	中度肋间隙凹陷	0.90~0.91	喂养量下降至正常的50%~75%,明显烦躁
3	>60	呼吸双相闻及(不依靠听诊器)	中度或明显的肋间隙凹陷伴点头样呼吸或胸骨上凹陷	≤0.89	喂养量下降至正常的50%以下或拒食,极度烦躁不安、嗜睡、昏迷

注:轻度为总分0~5分,中度为总分6~9分,重度为总分10~15分

部X线片检查不能提供可能影响治疗的信息,不应常规进行检查^[24]。一项回顾性队列研究提示,大多数毛细支气管炎患儿X线片表现正常,对没有发热或缺氧的患儿行X线片检查价值有限^[25]。本指南建议对于诊断不明、疗效欠佳、重度毛细支气管炎或考虑存在气胸、异物吸入、肺气肿、肺囊肿等的患儿可根据情况行胸部X线片,而胸部X线片不能有效判断病情时可行胸部CT检查^[6, 26]。

一项前瞻性研究提示,CRP升高应怀疑毛细支气管炎合并细菌感染^[27]。一项回顾性队列研究提示,降钙素原升高更有助于临床医生确定急性期患儿入院时是否存在合并细菌感染^[28]。CRP和降钙素原联合检测有助于评估重度毛细支气管炎患儿是否并发侵袭性细菌感染(脓毒症、肺炎等),且降钙素原在评估脓毒症和肺炎方面较CRP更优^[29]。本指南建议可以对毛细支气管炎患儿行血常规、血清CRP、降钙素原检测,以帮助判断是否合并细菌感染,防止不必要的抗菌药物使用。病原学检测方面,系统评价提示呼吸道病毒实时PCR具有很高的病毒诊断率,实时PCR动态阈值可以为临床和感染控制决策提供信息^[30]。另一项系统评价提示,逆转录PCR是儿童RSV感染最敏感的检测方法^[31]。本指南建议对毛细支气管炎患儿常规行呼吸道非细菌(主要为病毒)病原学检测(反转录PCR、PCR、抗原检测等方法),有助于该病的防治并避免不必要的进一步检查。一项系统评价提示毛细支气管炎患儿尿路感染患病率为0.8%(95%CI 0.3%~1.4%),低于推荐的检测阈值,且可能因为采集尿液操作被污染而误诊为尿路感染^[32]。另一项系统评价提示,对于伴有发热的毛细支气管炎患儿,为了确定是否有细菌感染而进行培养(尿培养、血培养、脑脊液培养)的筛选方法不能有效指导临床诊疗^[33]。因此,本指南不推荐毛细支气管炎患儿常规行痰、血、尿和脑脊液等标本细菌培养。

临床问题 2: 是否推荐使用支气管舒张剂(包含 β_2 肾上腺素能受体激动剂、M胆碱受体拮抗剂等)治疗毛细支气管炎?

推荐意见 5: 不推荐常规使用支气管舒张剂治疗毛细支气管炎患儿(1A)。

推荐意见 6: 对于有过敏史或过敏性疾病家族史或明显喘息的毛细支气管炎患儿,建议试用雾化吸入支气管舒张剂,并动态评估治疗效果(2D)。

喘息是毛细支气管炎患儿的主要症状,其产生机制是细支气管黏膜充血水肿、黏液分泌增加、上

皮细胞坏死和脱落,导致管腔堵塞、管径变窄而非单一的平滑肌痉挛。支气管舒张剂是缓解气道平滑肌痉挛、改善通气,从而缓解喘息的治疗药物。

Meta分析提示,沙丁胺醇在改善毛细支气管炎患儿的临床严重程度评分[加权均数差(weighted mean difference, WMD)=-0.11, 95%CI -0.26~0.03]或氧饱和度(WMD=0.20, 95%CI -0.35~0.75)方面与安慰剂差异无统计学意义(均 $P>0.05$);而且沙丁胺醇治疗毛细支气管炎可能导致呼吸频率增加和心率升高^[34]。Cochrane系统评价提示,支气管舒张剂(沙丁胺醇、特布他林、异丙托溴铵)较安慰剂并不能显著降低毛细支气管炎患儿门诊治疗后的住院次数($OR=0.75$, 95%CI 0.46~1.21)或缩短住院时间[均数差(mean difference, MD)=0.06, 95%CI -0.27~0.39]^[35]。雾化吸入肾上腺素或沙丁胺醇在减少急诊科就诊后7 d内的住院次数方面较安慰剂无明显益处^[36]。也尚无足够证据证明硫酸镁治疗毛细支气管炎患儿的有效性和安全性^[37-38]。因此,本指南不推荐常规使用支气管舒张剂治疗毛细支气管炎患儿。

一项RCT提示,相较于无过敏史或过敏家族史的中度毛细支气管炎患儿,有过敏史或过敏家族史的患儿在接受沙丁胺醇联合生理盐水雾化治疗后,其呼吸频率和临床严重程度评分改善更为明显^[39]。综合国内相关共识,本指南建议对部分有过敏史或过敏性疾病家族史或喘息明显的毛细支气管炎患儿,可试用雾化吸入支气管舒张剂治疗,并及时评估治疗效果^[40]。

临床问题 3: 是否推荐使用糖皮质激素治疗毛细支气管炎?

推荐意见 7: 不推荐毛细支气管炎患儿常规全身使用糖皮质激素治疗(1A)。

推荐意见 8: 建议毛细支气管炎患儿可试用雾化吸入糖皮质激素治疗,尤其对特应性体质或有过敏性疾病家族史的患儿(2D)。

推荐意见 9: 对于重度、有过敏史或过敏性疾病家族史的毛细支气管炎患儿,建议可酌情给予小剂量短疗程(<7 d)全身糖皮质激素治疗(2C)。

一项Cochrane系统评价提示,与安慰剂相比,糖皮质激素并未减少毛细支气管炎门诊患儿在第1天和第7天时的入院率,也不能减少住院患儿的住院时长^[41]。因此,不推荐常规使用全身糖皮质激素治疗毛细支气管炎。另一项Meta分析提示,吸入糖皮质激素可缩短毛细支气管炎患儿喘憋时间

及肺部哮鸣音消失时间^[42]。考虑到雾化吸入糖皮质激素可减轻毛细支气管炎患儿的非特异性气道炎症、改善通气、缓解喘息症状,综合国内相关共识,本指南建议可试用雾化吸入糖皮质激素治疗毛细支气管炎患儿,尤其对特应性体质或有过敏性疾病家族史的患儿^[40]。

对于重度毛细支气管炎患儿是否使用全身糖皮质激素的证据不一。一项 RCT 提示,相较于安慰剂,口服地塞米松对急诊就诊的中-重度毛细支气管炎患儿的入院率、急诊观察 4 h 后的呼吸状态和预后无明显改善^[43]。另一项 RCT 提示,在 ICU 接受正压通气的重度毛细支气管炎患儿中,常规治疗基础上使用全身糖皮质激素联合雾化吸入肾上腺素组较单一常规治疗组可以减少接受正压通气的时间^[44]。对于患特应性皮炎或一级亲属有哮喘家族史的毛细支气管炎患儿,口服地塞米松联合沙丁胺醇雾化治疗组较对照组(沙丁胺醇雾化联合安慰剂)住院时间缩短^[45]。Meta 分析提示短期使用全身糖皮质激素没有导致机体各器官系统的不良事件^[46]。本指南专家组认为,对于重度和/或有过敏史、过敏性疾病家族史的毛细支气管炎患儿,可酌情给予小剂量短疗程(<7 d)全身糖皮质激素治疗。

临床问题 4:是否推荐利巴韦林和(或)抗菌药物治疗毛细支气管炎?

推荐意见 10:不推荐各种途径使用利巴韦林治疗毛细支气管炎患儿(1A)。

推荐意见 11:不推荐常规使用抗菌药物治疗毛细支气管炎患儿(1A)。

推荐意见 12:对于临床有确凿细菌感染证据的或明确系肺炎支原体、肺炎衣原体感染引发的毛细支气管炎患儿,推荐根据患儿具体情况使用抗菌药物治疗(1B)。

多项系统评价提示,尚无足够证据证明利巴韦林治疗 RSV 引起的下呼吸道感染的有效性,且其可能有潜在的毒性作用^[47-48]。因此,本指南不推荐各种途径使用利巴韦林治疗毛细支气管炎患儿。

毛细支气管炎多由病毒引起,不需要常规使用抗菌药物。临床实践中毛细支气管炎患儿的抗菌药物使用率较高,不必要的使用可能导致细菌耐药性的发展、不良反应增加及医疗成本上升^[49-50]。一项 Cochrane 系统评价提示,在治疗毛细支气管炎时,抗菌药物组比较安慰剂组,在住院时长、供氧持续时间和再入院率等方面差异均无统计学意义^[51]。但对于临床有确凿细菌感染证据的或明确系肺炎

支原体、肺炎衣原体感染引发的毛细支气管炎患儿,可根据患儿具体情况使用抗菌药物治疗^[52]。

临床问题 5:是否推荐高渗盐水治疗毛细支气管炎?

推荐意见 13:不推荐常规使用高渗盐水治疗毛细支气管炎患儿(1B)。

推荐意见 14:经支气管舒张剂治疗效果不佳的住院患儿,在严密监测下,可试用 3% 高渗盐水雾化吸入治疗。注意保持气道通畅,使用中若患儿咳嗽加重需立即停用(2C)。

毛细支气管炎患儿的主要病理特征是气道水肿和黏液堵塞。雾化吸入高渗盐水可以减轻黏膜下肿胀,减少痰液黏度,加快黏液清除。

一项 Meta 分析纳入 2 350 例毛细支气管炎患儿,高渗盐水组与生理盐水组的住院时长相近($MD=-0.3$ d, $95\%CI -0.66\sim 0.05$),该研究认为不应在毛细支气管炎患儿中使用高渗盐水雾化吸入^[53]。一篇对两项 Meta 分析的系统评价在平衡异质性后同样认为高渗盐水雾化吸入无法缩短毛细支气管炎患儿的住院时间^[54]。2023 年更新的 Cochrane 系统评价提示,雾化高渗盐水可稍缩短毛细支气管炎患儿的住院时间,并可略微改善临床严重程度评分,降低门诊和急诊科患者的住院风险,但该研究也提到纳入证据质量为低至极低^[55]。我国开展的一项小样本 RCT(129 例)提示雾化吸入高渗盐水可改善毛细支气管炎患儿的临床症状^[56]。因此,鉴于高渗盐水治疗毛细支气管炎的疗效存在一定争议、证据水平有限,本指南不推荐其作为常规用药;对于经支气管舒张剂治疗效果不佳的住院患儿,在严密监测下可试用 3% 高渗盐水雾化吸入治疗^[40]。

临床问题 6:是否推荐持续经皮脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2)监测毛细支气管炎患儿的氧合情况?

推荐意见 15:在有条件使用脉搏血氧仪的情况下,推荐初次病情评估时测定毛细支气管炎患儿的 SpO_2 (GPS)。

推荐意见 16:对海平面呼吸空气下 $SpO_2 \geq 0.92$ 的毛细支气管炎患儿,推荐间歇性按需使用 SpO_2 监测(1B)。

推荐意见 17:对海平面呼吸空气下 $SpO_2 < 0.92$ 、重度或存在重度高危因素的毛细支气管炎患儿,建议使用持续 SpO_2 监测(GPS)。

SpO_2 测定被广泛用于识别低氧血症,是毛细支气管炎患儿初次病情评估的重要手段。临床上长

期低氧血症致机体缺氧可能会对毛细支气管炎患儿产生显著的负面影响。英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南指出,在有条件使用脉搏血氧仪的情况下,应监测每一例疑似毛细支气管炎患儿的 SpO_2 ^[6]。

多项研究比较了间歇性与连续性 SpO_2 监测对无缺氧征象的毛细支气管炎患儿的影响。一项RCT发现,对未吸氧状态下 $\text{SpO}_2 \geq 0.90$ 的毛细支气管炎患儿,间歇性与连续性 SpO_2 监测在住院时间、用氧时间、ICU入住率、其他医疗干预措施使用方面差异均无统计学意义^[57]。另一项RCT得出了类似结论,且该研究发现间歇性 SpO_2 监测组的患儿平均护理满意度更高,支持在病情稳定的毛细支气管炎住院患儿中使用间歇性 SpO_2 监测^[58]。结合我国实际情况,本指南推荐间歇性 SpO_2 监测用于海平面呼吸空气下 $\text{SpO}_2 \geq 0.92$ 的毛细支气管炎患儿,其监测频率应根据患儿的临床状态合理调整;对海平面呼吸空气下 $\text{SpO}_2 < 0.92$ 、重度或存在重度高危因素的毛细支气管炎患儿,建议使用持续 SpO_2 监测。

临床问题 7: 毛细支气管炎住院患儿中,是否推荐基于不同 SpO_2 阈值采取不同给氧方式、氧流量治疗?

推荐意见 18: 推荐当 SpO_2 持续 < 0.92 或有呼吸困难表现时,应给予供氧(1C)。

推荐意见 19: 在需要供氧支持的毛细支气管炎患儿中,首选小流量鼻导管或面罩给氧,若无效则推荐采用高流量鼻导管(high flow nasal cannula, HFNC)给氧作为挽救治疗(1B)。

推荐意见 20: 在出现呼吸窘迫或呼吸衰竭的重度毛细支气管炎患儿中,根据病情推荐给予持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP)给氧乃至有创机械通气等作为呼吸支持方式(1B)。

毛细支气管炎患儿的外周气道受炎症影响严重,机体最初通过增加呼吸频率来代偿,但因此增加生理死腔,随着时间延长患儿全身体力下降、呼吸肌疲劳,每分钟肺通气量随着二氧化碳分压的增加和低氧血症而下降,最终可能发展为呼吸衰竭。因此,氧气支持治疗对毛细支气管炎患儿十分必要。

国际上不同指南对推荐开始氧疗的 SpO_2 阈值为 $0.90 \sim 0.95$,但最常推荐的阈值为 0.92 ^[14]。

2021年NICE毛细支气管炎指南指出,对于6周龄及以上患儿,当 SpO_2 持续 < 0.90 时可给予供氧;对于6周龄以下或有潜在健康问题的患儿,若持续 < 0.92 则应开始供氧^[6]。本指南专家组认为,当 SpO_2 持续 < 0.92 时,或患儿出现呼吸困难表现时,应给予供氧。

两项RCT提示,在需要接受氧气治疗的毛细支气管炎患儿中,标准氧疗组和HFNC给氧组在住院时间、氧疗持续时间、不良事件发生率之间差异均无统计学意义,但HFNC组在延迟治疗失败时间、减少治疗失败的患儿数量和降低治疗失败而升级护理的比例方面具有优势^[59-60]。其中一项RCT提示在167例接受标准氧疗失败的婴儿中,HFNC对102例患儿的挽救治疗有效^[59]。因此,HFNC作为常规小流量鼻导管或面罩给氧治疗失败的挽救治疗,获益大且危害小。

一项RCT指出,在 < 6 月龄中-重度毛细支气管炎住院患儿中,CPAP比HFNC[流量 $2 \text{ L}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]提供更有效的初始呼吸支持^[61]。另一项RCT指出CPAP可以快速降低 < 6 月龄重度毛细支气管炎患儿的呼吸功,且用氧6 h内呼吸窘迫评分的改善程度与最初临床严重程度成正比,提示在重度患儿中快速启动CPAP的重要性^[62]。因此,本指南推荐在出现呼吸窘迫或呼吸衰竭的重度毛细支气管炎患儿中使用CPAP作为呼吸支持方式,在CPAP治疗失败和病情急剧恶化的患儿中,必要时需采用有创机械通气等治疗。

临床问题 8: 是否推荐胸部物理疗法治疗毛细支气管炎?

推荐意见 21: 不建议常规使用胸部物理疗法治疗毛细支气管炎患儿(2B)。

推荐意见 22: 对于有神经肌肉疾病或囊性纤维化等基础疾病、自身难以清除呼吸道分泌物的患儿,建议可试用胸部物理治疗(GPS)。

毛细支气管炎患儿的呼吸道分泌物可阻塞气道,年幼患儿气道发育不完善,咳嗽反射弱,排痰能力差,可导致咳喘、呼吸困难等临床表现。胸部物理治疗包括胸部震动叩击、体位引流、呼吸训练等,可能有助于清除分泌物,促进疾病康复^[63]。

2023年更新的Cochrane系统评价提示,被动缓慢呼气技术可能在一定程度上改善毛细支气管炎患儿的疾病严重度(低质量证据),而常规胸部物理治疗(震动和叩击)和用力呼气技术对改善疾病严重度或其他临床结局没有明显影响,且可能导致严

重的不良反应(高质量证据)^[64]。NICE 指南提出,对存在导致气道分泌物清除障碍的基础疾病(如脊髓性肌肉萎缩、严重气管软化)的毛细支气管炎患儿可考虑行胸部物理治疗^[6]。考虑到胸部物理治疗对毛细支气管炎患儿的有效性证据不一,且可能增加患儿耗氧和不适感、易激惹性,本指南不建议对毛细支气管炎患儿常规使用胸部物理治疗。对于有神经肌肉疾病或囊性纤维化等基础疾病、自身难以清除呼吸道分泌物的患儿,可试用胸部物理治疗。

四、预防保健

临床问题 9: 是否推荐非药物干预措施(non-pharmaceutical interventions, NPI)预防毛细支气管炎患儿交叉感染?

推荐意见 23: 推荐毛细支气管炎患儿及看护人员实施手卫生、住院患儿尽可能开辟相对独立的区域以预防毛细支气管炎患儿医院内交叉感染(1A)。

推荐意见 24: 建议加强环境卫生控制、清洁消毒物体表面、增加通风、保持社交距离、看护人员佩戴口罩及遵守咳嗽礼仪等 NPI 以预防毛细支气管炎患儿交叉感染(2D)。

呼吸道病原体的传播途径包括接触传播(直接接触、间接接触)和经空气传播(飞沫、气溶胶)。研究显示,RSV 可在污染物(包括纸巾、床、桌面和玩具)上存活长达 6 h,在受污染的皮肤(例如手)上存活可达 25 min^[65]。手卫生是预防毛细支气管炎患儿交叉感染的重要 NPI 之一。2023 年 Cochrane 系统评价显示,在学校、托儿所和家庭环境中实施手卫生有助于减少急性呼吸道感染、流感或流感样疾病[相对危险度(relative risk, RR)=0.89, 95%CI 0.83~0.94]^[66]。其他多项系统评价也证实了在家庭、学校、儿童保育机构及社区环境中实施手卫生可降低呼吸道感染风险^[67-68]。在医院环境中,医护人员采取手卫生可减少 RSV、流感病毒的传播,隔离 RSV 住院患儿也可有效减少 RSV 医院内交叉感染风险^[69-71]。

此外,加强环境卫生控制、清洁消毒物体表面、增加通风、保持社交距离、看护人员佩戴口罩及遵守咳嗽礼仪(咳嗽或打喷嚏时用纸巾或肘部内侧遮掩口鼻)等也有助于预防毛细支气管炎患儿交叉感染^[72-74]。

临床问题 10: 推荐哪些免疫预防策略预防毛细支气管炎?

推荐意见 25: 推荐对即将进入或在第 1 个 RSV 感染季期间出生的新生儿和婴儿给予尼塞韦单抗预防 RSV 引起的急性下呼吸道感染包括毛细支气管炎(1B)。

推荐意见 26: 推荐 6 月龄及以上儿童接种流感疫苗预防流感病毒引起的毛细支气管炎;推荐家庭中有 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护成员优先考虑接种流感疫苗(1B)。

多种呼吸道病原体可引起毛细支气管炎。其中,RSV 是引起毛细支气管炎最常见的病原体,也是引起重度毛细支气管炎的最主要病原体。由于婴儿感染 RSV 后免疫反应低、从出生至初次感染 RSV 的时间窗窄以及尚无儿童 RSV 疫苗可用等原因,长效单克隆抗体成为预防婴幼儿 RSV 下呼吸道感染的最新策略。

在有发生重度毛细支气管炎风险的高危儿中,帕利珠单抗具有减少 RSV 感染所致住院率和明显减少重度疾病发生率的作用^[75],但国内从未引进应用。尼塞韦单抗是一种针对 RSV F 蛋白融合前构象的长效单克隆抗体,并已获国家药品监督管理局批准供临床有适应证的对象使用^[76-77]。一项针对 1 453 例年龄<1 岁的健康早产儿(29 周龄至 34 周 6 日龄)的 RCT 表明,在首次面对 RSV 流行季节时,与安慰剂相比,单剂尼塞韦单抗能降低 70.1%(95%CI 52.3%~81.2%, $P<0.001$) RSV 相关下呼吸道感染的就诊率和 78.4%(95%CI 51.9%~90.3%, $P<0.001$) RSV 相关下呼吸道感染的住院率^[78]。另一项针对 1 490 例年龄<1 岁的健康晚期早产儿(≥ 35 周)及足月儿的 RCT 显示,在首次面对 RSV 流行季节时,单剂尼塞韦单抗能降低 74.5%(95%CI 49.6%~87.1%, $P<0.001$) RSV 相关下呼吸道感染的就诊率^[79]。针对上述两项 RCT 的汇总分析显示,在健康早产儿和足月儿中,尼塞韦单抗降低了 77.3%(95%CI 50.3%~89.7%, $P<0.001$)的 RSV 相关下呼吸道感染的住院率和 86.0%(95%CI 62.5%~94.8%, $P<0.001$)的 RSV 相关极重度下呼吸道感染发生率,且安全性与安慰剂相似^[80]。此外,一项纳入 8 058 例健康早产儿(≥ 29 周)和足月儿的实效性 RCT 显示,尼塞韦单抗对预防 RSV 相关下呼吸道感染住院的效力为 83.2%(95%CI 67.8%~92.0%, $P<0.001$),对预防 RSV 相关极重度下呼吸道感染的效力为 75.7%(95%CI 32.8%~92.9%, $P=0.004$)^[81]。一项针对 925 例患有先天性心脏病、慢性肺部疾病或早产儿(≤ 35 周)的 RCT 表明,尼塞韦单抗的安全性

和预防 RSV 相关下呼吸道感染的效力与帕利珠单抗相似^[82]。考虑到尼塞韦单抗在健康早产儿、足月儿及有重度毛细支气管炎风险的高危儿中均有显著的预防保护效益并安全性良好,且单次肌肉注射可以保护整个 RSV 流行季,本指南推荐对即将进入或在第 1 个 RSV 感染季期间出生的新生儿和婴儿给予尼塞韦单抗进行预防保护。

流感病毒也是引起毛细支气管炎的病原体之一,考虑到流感疫苗预防流感的安全性、有效性已获得充分证实,推荐对≥6 月龄儿童每年接种流感疫苗,同时推荐家庭中有 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护成员优先考虑接种^[83-85]。此外,针对其他病原引起的毛细支气管炎,尚无疫苗或预防制剂。

临床问题 11: 毛细支气管炎患儿出现哪些“危险信号”,应及时就医或住院?

推荐意见 27: 家长或看护者在照顾毛细支气管炎患儿时应注意,当患儿出现以下“危险信号”之一者,需要及时就医或住院:(1)出现呼吸困难的征象,如呻吟、气促、鼻翼扇动、胸壁吸气性凹陷;(2)液体摄入量不足,仅为正常摄入量的 50%~75%,或 12 h 内无尿;(3)呼吸暂停或中心性发绀;(4)精神或意识障碍,如嗜睡、昏睡、惊厥、对外界刺激反应差;(5)持续发热($\geq 38^{\circ}\text{C}$ 超过 3 d)或体温下降至正常后又复升高者(1C)。

毛细支气管炎患儿一般可以居家看护治疗,但家长需要及时识别症状加重的“危险信号”,及时去医院就诊乃至住院和抢救。

NICE 指南指出在家照顾患儿的家长,应及时识别疾病加重的信号^[6]。一项回顾性研究发现,感染 RSV 的发热患儿被诊断为细菌性肺炎的可能性是不发热患儿的 2 倍多(60% 比 27%, $P<0.001$);在由非 RSV 引起的毛细支气管炎患儿中,发热患儿被诊断为肺炎的可能性是不发热患儿的 8 倍(65% 比 8%, $P<0.001$)^[86]。因此,当毛细支气管炎患儿出现持续性发热,或体温降至正常后再次升高时,需考虑到合并或继发细菌感染可能,应及时就诊进一步诊治。

临床问题 12: 母乳喂养能否改善毛细支气管炎发病、进程及预后?

推荐意见 28: 出生后纯母乳喂养至少 6 个月可降低毛细支气管炎的发病率、减轻疾病严重度及改善预后(1B)。

母乳是婴儿理想的天然食物,含有多对婴儿免疫系统有益的成分,能促进婴儿免疫系统的发

育,降低罹患多种疾病的风险。世界卫生组织和中华医学会儿科学分会均建议婴儿在生后 6 个月内尽可能纯母乳喂养,以实现最佳生长发育和健康水平。

母乳喂养有利于降低毛细支气管炎的发病率、减轻疾病严重程度、减少不良结局发生。一项前瞻性出生队列研究显示,母乳喂养至少 6 个月可以降低婴儿期呼吸系统疾病和感染的发病率^[87]。系统评价提示,缺乏母乳喂养或母乳喂养不足 2 个月是 RSV 相关急性下呼吸道感染住院的重要危险因素,而纯母乳喂养超过 4~6 个月可降低 RSV 相关急性下呼吸道感染的住院率、住院时间、吸氧时间和 ICU 入住率^[88]。一项多中心前瞻性研究提示,纯母乳喂养的 RSV 感染患儿较部分母乳喂养患儿的额外供氧需求更低^[89]。另一项前瞻性研究发现,纯母乳喂养持续时间与毛细支气管炎患儿的额外供氧时间和住院时间成反比,入住 ICU 的患儿母乳喂养时间较短,提示母乳喂养时间长短与临床结局相关^[90]。此外,一项前瞻性研究提示,母乳喂养不足 6 个月是毛细支气管炎患儿随访 12~24 个月后发生反复喘息的危险因素^[91]。

临床问题 13: 如何进行毛细支气管炎患儿的预后随访与长期管理?

推荐意见 29: 推荐临床医生随访重度毛细支气管炎和(或)有过敏史或过敏性疾病家族史的毛细支气管炎患儿,出院后是否出现反复喘息、哮喘和肺通气功能的受损(1B)。

推荐意见 30: 建议临床医生做好重度毛细支气管炎患儿针对性防治和随访宣教工作,尽可能减少后遗症的发生(GPS)。

毛细支气管炎通常是自限性疾病,大部分患儿预后良好,不遗留后遗症,但部分患儿呼吸道黏膜上皮的破坏削弱了对变应原的防御能力,增加呼吸道致敏的概率和气道高反应性,同时机体免疫状态发生改变,也可继发气道高反应性疾病。因此,参考儿童哮喘的管理与防治教育模式,毛细支气管炎患儿实施包括预防喘息发作在内的长期管理也十分重要^[92]。

一篇系统评价发现,与健康婴儿相比,RSV 引起的毛细支气管炎患儿日后发生反复喘息($OR=6.86$, 95%CI 2.20~21.35)和哮喘($OR=7.21$, 95%CI 3.92~13.28)的风险增高,且鼻病毒引起的毛细支气管炎比 RSV 引起的毛细支气管炎更易导致反复喘息($OR=4.11$, 95%CI 2.24~7.56)和哮喘($OR=2.72$,

95%CI 1.48~4.99)^[93]。此外,多项系统评价提示,生命早期 RSV 下呼吸道感染还可能与后期肺通气功能受损有关^[94-95]。

多种因素可能与毛细支气管炎继发气道高反应性疾病相关。一项队列研究发现,哮喘家族史和病情严重程度是 RSV 毛细支气管炎患儿随访至 6 岁时发生哮喘和特应性疾病的预测因素^[96]。另一项回顾性研究提示特应性皮炎、过敏性鼻炎和特应性疾病家族史是毛细支气管炎日后发生反复喘息的独立危险因素^[97]。

五、未来研究方向

1. 不同病原所致毛细支气管炎的临床特征、治疗选择及其预后的影响。开展更多的毛细支气管炎异质性相关研究,明确毛细支气管炎的表型、内型及两者之关联,实现个体化精准治疗,以期改善预后。

2. 肺部超声在毛细支气管炎临床中的应用价值。肺部超声检查有助于辅助诊断及评估毛细支气管炎的严重程度、预测呼吸衰竭和有创通气的需要等,需要更多研究来确定其在临床实践、理想的场景和目标人群中的价值。

3. 本指南综合文献资料,提出了毛细支气管炎病情严重度评分法供临床实践试用和检验。毛细支气管炎具有起病急、进展快的特点,通过建立并验证早期预警评分系统,将有助于快速识别患儿病情的轻重。早期预警评判,为诊治和针对性干预的实施提供量化依据,可有效减少并发症的发生并改观预后。

4. 针对毛细支气管炎病毒病原体的抗病毒药物和疫苗研发。近年融合蛋白抑制剂、RNA 多聚酶抑制剂等小分子化合物、长效人源性单克隆抗体和疫苗的研发呈现出迅猛进展的态势。母孕期使用的 RSV 疫苗也已在海外问世,为预防婴儿 RSV 感染引起的毛细支气管炎提供了新的方案和选择。呼吁加强关注、加大研发,尤其是婴幼儿 RSV 预防用单克隆抗体及疫苗的国内自主研发。

5. 基于毛细支气管炎与婴儿喘息之间的密切关联性,亟须制订我国标准化和规范化的毛细支气管炎随访管理流程,强调长期、持续、有效、个体化的防控措施和教育,这将有利于改善其远期预后。

六、局限性

本指南制订过程中发现部分临床问题仍缺乏高质量研究证据,部分证据年份较远、亟待更新,来自中国的数据有限。未来亟须推动基于我国本土

数据的多中心高质量临床研究。受证据限制,本指南的一些推荐意见强度也偏低,建议临床医生能以本指南推荐意见为准绳,结合各地区、各单位、各个体患儿的具体情况,制订出个性化诊疗方案,推进中国儿童毛细支气管炎管理水平的同质性提升。

(刘恩梅 陆权 唐雨一 执笔)

参与本指南制订的专家名单(按单位及姓名首字拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(符州、刘恩梅、罗征秀);复旦大学附属儿科医院(张晓波);广州市妇女儿童医疗中心(邓力);贵州省人民医院(崔玉霞);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(陆小霞);江西省儿童医院(陈强);昆明市儿童医院(付红敏);兰州大学健康数据科学研究院(陈耀龙);南京医科大学附属儿童医院(赵德育);山东省立医院(陈星);山西省儿童医院(韩志英);上海交通大学医学院附属第一人民医院(洪建国);上海交通大学医学院附属儿童医院(董晓艳、陆权);上海交通大学医学院附属新华医院(张建华);上海童杏儿科门诊部(鲍一笑);深圳市儿童医院(郑跃杰);首都儿科研究所病毒研究室(钱渊);首都儿科研究所附属儿童医院(陈慧中);首都医科大学附属北京儿童医院(赵顺英);四川大学华西第二医院(陈莉娜、刘瀚旻);四川省妇幼保健院(皮光环);天津市儿童医院(邹映雪);温州医科大学附属育英儿童医院(张海邻);浙江大学医学院附属儿童医院(陈志敏);中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(崔爱利);中国疾病预防控制中心妇幼保健中心(徐韬);中国医科大学附属盛京医院(尚云晓)

秘书组(按姓名首字拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(任洛、唐雨一、赵俊钢)

证据组(按姓名首字拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(党向阳、韩林、黄彦浩、龙翥、王蓉、王雪如、仵晓钰、杨馥萍、杨颖、张媛媛)

外审专家组(按单位及姓名首字拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(李秋);兰州大学公共卫生学院(王晓辉);华中科技大学同济医学院附属同济医院(方峰);首都医科大学附属北京儿童医院(王天有)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10340): 2047-2064. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
- [2] Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States: 2000-2016[J]. Pediatrics, 2019, 144(6): e20192614. DOI: 10.1542/peds.2019-2614.
- [3] Pelletier JH, Au AK, Fuhrman D, et al. Trends in bronchiolitis ICU admissions and ventilation practices: 2010-2019[J]. Pediatrics, 2021, 147(6): e2020039115. DOI: 10.1542/peds.2020-039115.
- [4] Tian J, Wang XY, Zhang LL, et al. Clinical epidemiology and disease burden of bronchiolitis in hospitalized children in China: a national cross-sectional study[J]. World J Pediatr,

- 2023, 19(9): 851-863. DOI: 10.1007/s12519-023-00688-9.
- [5] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3):168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.03.003.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bronchiolitis in children: diagnosis and management[EB/OL]. 2021 [2024-03-18]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/resources/bronchiolitis-in-children-diagnosis-and-management-pdf-51048523717>.
- [7] Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE-2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants [J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 19. DOI: 10.1186/s13052-022-01392-6.
- [8] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd edition[EB/OL].2014[2024-03-18]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [9] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [10] 中国疾病预防控制中心. 人呼吸道合胞病毒感染疾病防治知识问答 [EB/OL]. 2023[2024-03-28]. https://www.chinacdc.cn/kpyd2018/kpydcrb/202302/t20230214_263722.html.
- [11] Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy[J]. World J Pediatr, 2017, 13(4):293-299. DOI: 10.1007/s12519-017-0031-8.
- [12] Wang EE, Milner RA, Navas L, et al. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections[J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 145(1):106-109. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.106.
- [13] Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, et al. Modified Tal score: validated score for prediction of bronchiolitis severity[J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(6):796-801. DOI: 10.1002/ppul.24007.
- [14] Kirolos A, Manti S, Blacow R, et al. A systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis[J]. J Infect Dis, 2020, 222(Suppl 7):S672-S679. DOI: 10.1093/infdis/jiz240.
- [15] Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. Low age, low birthweight and congenital heart disease are risk factors for intensive care in infants with bronchiolitis[J]. Acta Paediatr, 2017, 106(12): 2004-2010. DOI: 10.1111/apa.14021.
- [16] Kambouri K, Gardikis S, Tsalkidis A, et al. Late onset of spontaneous pneumothorax complicating acute bronchiolitis in a 5-month-old infant: case report and literature review[J]. Pediatr Emerg Care, 2007, 23(12): 889-891. DOI: 10.1097/pec.0b013e31815c9d95.
- [17] Fantacci C, Ferrara P, Franceschi F, et al. Pneumopericardium, pneumomediastinum, and pneumorrhachis complicating acute respiratory syncytial virus bronchiolitis in children[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(15):3465-3468.
- [18] Huang M, Bigos D, Levine M. Ventricular arrhythmia associated with respiratory syncytial viral infection[J]. Pediatr Cardiol, 1998, 19(6): 498-500. DOI: 10.1007/s002469900369.
- [19] Puchkov GF, Min'kovich BM. Respiratory syncytial infection in a child complicated by interstitial myocarditis with fatal outcome[J]. Arkh Patol, 1972, 34(1):70-73.
- [20] Saravanos GL, King CL, Deng L, et al. Respiratory syncytial virus-associated neurologic complications in children: a systematic review and aggregated case series[J]. J Pediatr, 2021, 239:39-49.e9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.045.
- [21] Gomaa MA, Galal O, Mahmoud MS. Risk of acute otitis media in relation to acute bronchiolitis in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2012, 76(1): 49-51. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.09.029.
- [22] Al Shibli A, Abukhater D, Al Kuwaiti N, et al. Hyponatraemia and neurological complications in children admitted with bronchiolitis[J]. Paediatr Int Child Health, 2016, 36(3): 175-180. DOI: 10.1080/20469047.2016.1162390.
- [23] Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(5): 931-934. DOI: 10.1007/s00134-004-2236-2.
- [24] Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004, 158(2): 119-126. DOI: 10.1001/archpedi.158.2.119.
- [25] Nazif JM, Taragin BH, Azzarone G, et al. Clinical factors associated with chest imaging findings in hospitalized infants with bronchiolitis[J]. Clin Pediatr (Phila), 2017, 56(11):1054-1059. DOI: 10.1177/0009922817698802.
- [26] Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age[J]. Paediatr Child Health, 2014, 19(9): 485-498. DOI: 10.1093/pch/19.9.485.
- [27] Fares M, Mourad S, Rajab M, et al. The use of C-reactive protein in predicting bacterial co-infection in children with bronchiolitis[J]. N Am J Med Sci, 2011, 3(3):152-156. DOI: 10.4297/najms.2011.3152.
- [28] Laham JL, Breheny PJ, Gardner BM, et al. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis: a preliminary analysis[J]. Pediatr Emerg Care, 2014, 30(1): 11-15. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000026.
- [29] Alejandre C, Guitart C, Balaguer M, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(3): 833-842. DOI: 10.1007/s00431-020-03790-6.
- [30] Bouzid D, Vila J, Hansen G, et al. Systematic review on the association between respiratory virus real-time PCR cycle threshold values and clinical presentation or outcomes[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(Suppl 3): iii33-iii49. DOI: 10.1093/jac/dkab246.
- [31] Onwuchekwa C, Atwell J, Moreo LM, et al. Pediatric respiratory syncytial virus diagnostic testing performance: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect Dis, 2023, 228(11): 1516-1527. DOI: 10.1093/infdis/jiad185.
- [32] McDaniel CE, Ralston S, Lucas B, et al. Association of diagnostic criteria with urinary tract infection prevalence in bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(3): 269-277. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.5091.
- [33] Ralston S, Hill V, Waters A. Occult serious bacterial

- infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165(10): 951-956. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.155.
- [34] Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: a meta-analysis of 13 studies[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(4): e18657. DOI: 10.1097/MD.00000000000018657.
- [35] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(6): CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4.
- [36] Elliott SA, Gaudet LA, Fernandes RM, et al. Comparative efficacy of bronchiolitis interventions in acute care: a network meta-analysis[J]. Pediatrics, 2021, 147(5): e2020040816. DOI: 10.1542/peds.2020-040816.
- [37] Chandelia S, Kumar D, Chadha N, et al. Magnesium sulphate for treating acute bronchiolitis in children up to two years of age[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12(12): CD012965. DOI: 10.1002/14651858.CD012965.pub2.
- [38] Debbarma R, Khera D, Singh S, et al. Nebulized magnesium sulphate in bronchiolitis: a randomized controlled trial[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(11): 1080-1085. DOI: 10.1007/s12098-021-03695-8.
- [39] Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, et al. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(6): 633-637. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.09.004.
- [40] 刘瀚旻, 符州, 张晓波, 等. 儿童呼吸系统疾病雾化治疗合理应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(4): 283-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220118-00059.
- [41] Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(6): CD004878. DOI: 10.1002/14651858.CD004878.pub4.
- [42] 张倩, 方浩然, 李渠北. 吸入糖皮质激素治疗婴幼儿毛细支气管炎的 meta 分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 1018-1022, 1028. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.025.
- [43] Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(4): 331-339. DOI: 10.1056/NEJMoa071255.
- [44] Gelbart B, McSharry B, Delzoppo C, et al. Pragmatic randomized trial of corticosteroids and inhaled epinephrine for bronchiolitis in children in intensive care [J]. J Pediatr, 2022, 244: 17-23. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.01.031.
- [45] Alansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial[J]. Pediatrics, 2013, 132(4): e810-816. DOI: 10.1542/peds.2012-3746.
- [46] Fernandes RM, Wingert A, Vandermeer B, et al. Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e028511. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028511.
- [47] Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (1): CD000181. DOI: 10.1002/14651858.CD000181.pub3.
- [48] Simões E, Bont L, Manzoni P, et al. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children[J]. Infect Dis Ther, 2018, 7(1): 87-120. DOI: 10.1007/s40121-018-0188-z.
- [49] Obolski U, Kassem E, Na'amni W, et al. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 27: 303-308. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.10.015.
- [50] Papenburg J, Fontela PS, Freitas RR, et al. Inappropriate antibiotic prescribing for acute bronchiolitis in US emergency departments, 2007-2015[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2019, 8(6): 567-570. DOI: 10.1093/jpids/piy131.
- [51] Farley R, Spurling GK, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(10): CD005189. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub4.
- [52] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [EB/OL]. (2023-02-06) [2024-07-17]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202302/8536e7db5cc7443eba13601e58d58861.shtml>.
- [53] Heikkilä P, Korppi M. Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(1): 102. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319048.
- [54] Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis: a reanalysis of 2 meta-analyses[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(6): 577-584. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0079.
- [55] Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 4(4): CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub5.
- [56] 李光璞, 赵京. 雾化吸入高渗盐水治疗毛细支气管炎的效果观察 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(8): 607-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.08.012.
- [57] McCulloh R, Koster M, Ralston S, et al. Use of intermittent vs continuous pulse oximetry for nonhypoxemic infants and young children hospitalized for bronchiolitis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(10): 898-904. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1746.
- [58] Mahant S, Wahi G, Bayliss A, et al. Intermittent vs continuous pulse oximetry in hospitalized infants with stabilized bronchiolitis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(5): 466-474. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.6141.
- [59] Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10072): 930-939. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30061-2.
- [60] Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, et al. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1121-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1714855.

- [61] Milési C, Essouri S, Pouyau R, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study) [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(2):209-216. DOI: 10.1007/s00134-016-4617-8.
- [62] Milési C, Matecki S, Jaber S, et al. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(1):45-51. DOI: 10.1002/ppul.22533.
- [63] 姜源, 王颖硕, 唐兰芳, 等. 儿童气道廓清技术的应用[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(8):690-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200302-00163.
- [64] Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, et al. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4):CD004873. DOI: 10.1002/14651858.CD004873.pub6.
- [65] Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus[J]. *J Infect Dis*, 1980, 141(1):98-102. DOI: 10.1093/infdis/141.1.98.
- [66] Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 1(1): CD006207. DOI: 10.1002/14651858. CD006207. pub6.
- [67] Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, et al. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis[J]. *Am J Public Health*, 2008, 98(8):1372-1381. DOI: 10.2105/AJPH.2007.124610.
- [68] Ross I, Bick S, Ayieko P, et al. Effectiveness of handwashing with soap for preventing acute respiratory infections in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1681-1690. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00021-1.
- [69] French CE, McKenzie BC, Coope C, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(4):268-290. DOI: 10.1111/irv.12379.
- [70] Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control[J]. *Pediatrics*, 2000, 106(3): 520-526. DOI: 10.1542/peds.106.3.520.
- [71] Hall CB. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(3):353-359. DOI: 10.1086/519433.
- [72] Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(8): 1182-1189. DOI: 10.1086/424667.
- [73] Ambrosch A, Lubner D, Klawonn F, et al. A strict mask policy for hospital staff effectively prevents nosocomial influenza infections and mortality: monocentric data from five consecutive influenza seasons[J]. *J Hosp Infect*, 2022, 121:82-90. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.12.010.
- [74] Klompas M. New insights into the prevention of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia caused by viruses[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2022, 43(2): 295-303. DOI: 10.1055/s-0041-1740582.
- [75] Garegnani L, Styrismisdóttir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.
- [76] 国家药品监督管理局政务服务门户. 2024 年 1 月 2 日药品批准证明文件送达信息发布[EB/OL]. (2024-01-02) [2024-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20240102151646109.html>.
- [77] 国家药品监督管理局政务服务门户. 2024 年 3 月 26 日药品批准证明文件送达信息发布[EB/OL]. (2024-03-26) [2024-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20240326141535192.html>.
- [78] Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(5):415-425. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556.
- [79] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(9): 837-846. DOI: 10.1056/NEJMoa2110275.
- [80] Simões E, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(3):180-189. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00321-2.
- [81] Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(26): 2425-2435. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189.
- [82] Domachowske J, Madhi SA, Simões E, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(9): 892-894. DOI: 10.1056/NEJMc2112186.
- [83] Committee on infectious diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2021-2022[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(4): e2021053745. DOI: 10.1542/peds.2021-053745.
- [84] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023-2024) [EB/OL]. 2023[2024-03-18]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/lxxgm/jszl_2251/202309/P020230905701009356144.pdf.
- [85] Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2020, 38(14): 2893-2903. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.02.049.
- [86] Elmore D, Yaslam B, Putty K, et al. Is fever a red flag for bacterial pneumonia in children with viral bronchiolitis? [J]. *Glob Pediatr Health*, 2019, 6: 2333794X19868660. DOI: 10.1177/2333794X19868660.
- [87] Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study[J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88(3): 224-228. DOI: 10.1136/ad.88.3.224.

- [88] Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, et al. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention[J]. *BMJ Glob Health*, 2023, 8(2): e009693. DOI: 10.1136/bmjgh-2022-009693.
- [89] Nishimura T, Suzue J, Kaji H. Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: a multi-center prospective study[J]. *Pediatr Int*, 2009, 51(6): 812-816. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02877.x.
- [90] Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis[J]. *J Health Popul Nutr*, 2007, 25(3):336-343.
- [91] Bozaykut A, Paketci A, Sezer RG, et al. Evaluation of risk factors for recurrent wheezing episodes[J]. *J Clin Med Res*, 2013, 5(5):395-400. DOI: 10.4021/jocmr1543w.
- [92] 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(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3):167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [93] Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, et al. The role of respiratory syncytial virus-and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma-A systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(3):e13741. DOI: 10.1111/pai.13741.
- [94] Fauroux B, Simões E, Checchia PA, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood[J]. *Infect Dis Ther*, 2017, 6(2): 173-197. DOI: 10.1007/s40121-017-0151-4.
- [95] Verwey C, Nunes MC, Dangor Z, et al. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: a systematic review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(7): 1567-1583. DOI: 10.1002/ppul.24804.
- [96] Lu S, Hartert TV, Everard ML, et al. Predictors of asthma following severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in early childhood[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(12):1382-1392. DOI: 10.1002/ppul.23461.
- [97] Fan YH, Zhang PL, Huang YJ, et al. Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1):317. DOI: 10.1186/s12887-023-04108-9.

• 作者须知 •

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。

作者应同时具备以下4项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料的分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的文章应将对该文负责的关键人物列为通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其Email地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录时可在作者项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× are contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,作者贡献声明须刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。