

电子支气管镜下乙酰半胱氨酸对儿童重症肺炎的疗效

王 继, 宾松涛, 谭 力

(昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院呼吸内科, 云南 昆明 650031)

[摘要] **目的** 探索电子支气管镜下保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗儿童重症细菌性肺炎的临床疗效。**方法** 将昆明市儿童医院呼吸内科于2021年1月1日至2022年12月31日收治的86例重症细菌性肺炎患儿随机分为对照组($n=43$)和研究组($n=43$), 对照组患儿均接受电子支气管镜下生理盐水肺泡灌洗治疗, 研究组在肺泡灌洗治疗结束后保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗, 比较2组患儿临床治疗效果、炎症指标、潮气呼吸功能和不良反应。**结果** 经治疗后, 与对照组相比, 研究组患儿住院时间、咳嗽消失时间和合并症消失时间明显缩短($P<0.05$), 总有效率明显高于对照组($P<0.05$); 研究组患儿白细胞计数、降钙素原、C反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平明显低于对照组($P<0.05$); 研究组患儿潮气量、达峰时间比、达峰容积比水平明显高于对照组($P<0.05$); 2组患儿的药物不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 电子支气管镜下保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液可明显改善重症细菌性肺炎患儿的临床症状、炎症指标及肺功能, 且安全性较好。

[关键词] 儿童; 重症细菌性肺炎; 支气管肺泡灌洗; 乙酰半胱氨酸溶液; 炎症反应

[中图分类号] R725.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)06-0113-07

Study on the Efficacy of Acetylcysteine in Severe Pneumonia in Children under Electronic Bronchoscopy

WANG Ji, BIN Songtao, TAN Li

(Dept. of Respiratory Medicine, Kunming Children's Hospital, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of acetylcysteine solution retained perfusion inhalation treatment under electronic bronchoscopy in children with severe bacterial pneumonia. **Methods** From January 1, 2021 to December 31, 2022, 86 children with severe bacterial pneumonia treated in the Department of Respiratory Medicine of Kunming Children's Hospital were randomly divided into a control group ($n=43$) and a study group ($n=43$). The children in the control group received electronic bronchoscopy under physiological saline pulmonary alveolar lavage treatment. The study group received acetylcysteine solution treatment retained after the end of the pulmonary lavage treatment. The clinical treatment effects, inflammatory indicators, tidal breathing function, and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** After treatment, compared with control group, the hospitalization time, cough disappearance time and comorbidities disappearance time of children in study group were significantly shortened ($P<0.05$), and the total effective rate of study group was significantly higher than that of control group ($P<0.05$). The levels of white blood cell count, procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α of study group were significantly lower than those of control group ($P<0.05$). The tidal volume per kilogram of body weight, peak time ratio, and peak volume ratio levels of study group were significantly higher than those of control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the

[收稿日期] 2024-02-21

[基金项目] 昆明市卫生健康委员会基金资助项目(2023-06-01-038); 昆明市卫生科技人才培养项目[2021-SW(后备)-63]

[作者简介] 王继(1986~), 男, 湖北荆门人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事儿童呼吸系统疾病诊疗工作。

[通信作者] 宾松涛, E-mail: binsongtao@etyy.cn

adverse drug reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Under electronic bronchoscopy, preserving perfusion and inhaling acetylcysteine solution can significantly improve the clinical symptoms, inflammatory indicators, and lung function of children with severe bacterial pneumonia, and it is relatively safe.

[**Key words**] Children; Severe bacterial pneumonia; Bronchoalveolar lavage; Acetylcysteine solution; Inflammatory reaction

肺炎是儿童的常见病和多发病,目前仍是低收入和中等收入国家 5 岁以下儿童死亡的主要原因,约占所有死亡原因的 20%^[1]。其中 7%~13% 的儿童肺炎可发展为重症肺炎(severe pneumonia, SP),其病情可能会继续恶化直至死亡^[3],SP 作为一种复杂的肺部感染综合征^[4],目前其主要的治疗方式包括抗感染、化痰止咳、呼吸支持及其他对症支持治疗等^[5]。然而,部分患儿在对症支持治疗的基础上依然出现严重的并发症,需要其他体外呼吸支持治疗^[6]。支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)是一种适用于各种呼吸系统疾病的诊断和治疗方法^[7-8]。有研究显示尽早实施 BAL 治疗可明显改善重症肺炎患者的临床症状、缩短患者的住院时间^[9]。然而,由于 BAL 存在麻醉、有创等风险,故其目前在儿童 SP 治疗中仍应用较少。另外,临床上乙酰半胱氨酸溶液常用作祛痰药,因其可破坏痰液中糖蛋白的二硫键,分解粘液,快速溶解粘稠分泌物;且它作为一种抗氧化剂,可抑制炎症因子的产生,减轻炎症反应,这些都有助于预防感染^[10]。吸入用乙酰半胱氨酸溶液方便儿童主动吸入药物,药物可直接作用于病灶,对祛痰、止咳、消炎、解痉均有一定的疗效。有研究显示接受 N-乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗的支气管肺炎患儿临床症状缓解时间明显缩短^[11]。

根据儿童 SP 的临床特点,本研究旨在探索电子支气管镜下保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗重症细菌性肺炎儿童的临床疗效,以期为进一步提高儿童 SP 的诊疗提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究共纳入 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间于昆明市儿童医院呼吸内科收治的重症细菌性肺炎患儿 86 例。本研究已获得医院伦理委员会的审批同意(批号:2021-01-01-K001),所有患儿及其家属均已被告知研究目的及研究内

容,并已签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)患儿年龄 2~14 岁,患儿及其家属均自愿参与研究,能够正常交流,治疗依从性和随访依从性较高;(2)符合儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)中 SP 的诊断标准^[12];(3)符合中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)中行支气管镜检查的适应症^[13];(4)患者临床数据及生化指标完整。

1.2.2 排除标准^[14] (1)存在气道异物,或合并其他基础疾病(包括心脏、肝、肾等重要脏器)、感染性疾病、恶性肿瘤、凝血功能障碍、出血性疾病或其他全身性疾病、严重精神障碍者;(2)合并支气管镜检查禁忌症或不能耐受支气管镜检查者;(3)生命体征不稳定者;(4)存在呼吸衰竭,需要呼吸机辅助呼吸者;(5)对本次研究药物过敏者;(6)中途退出研究者;(7)临床资料不完整者。

1.3 研究方法

1.3.1 分组 采用随机数字表法,根据是否使用吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗将 86 例重症细菌性肺炎患儿平均分为对照组和研究组,每组 43 例。2 组患儿既往体检,无其他基础疾病。对照组男性 21 例,女性 22 例,平均年龄(7.26 ± 1.53)岁,研究组男性 19 例,女性 24 例,平均年龄(6.84 ± 1.90)岁,2 组患儿的年龄、性别无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.3.2 电子支气管镜肺泡灌洗 一般治疗:2 组患儿均予以抗感染、化痰止咳、平喘、呼吸支持、纠正水电解质紊乱等儿科对症支持治疗,以常规呼吸儿科对症支持治疗,所有患儿在入院后 48 h 内行电子支气管镜下肺泡灌洗治疗。

术前准备:所有患儿在支气管镜检查前禁食 6~8 h。使用奥林巴斯 BF-P26F 支气管镜对所有患儿进行评估和治疗。支气管镜检查前 30 分钟给予 2% 盐酸利多卡因 2 mL(石药银药湖制药有限公司,国药准字 H4024045,规格:5 mL:0.1 g)和吸入用复方异丙托溴铵溶液 1 mL(河北仁和益康药业有限公司,国药准字 H20213548,规格:2.5 mL:异丙托溴铵 0.5 mg 与沙丁胺醇 2.5 mg)雾

化吸入, 然后予以吸氧(2~4 L/min), 进入支气管镜室后给予静脉注2%盐酸利多卡因以局部表面麻醉, 一边麻醉一边进镜。

操作步骤: 根据术前胸部CT结果先检查健侧再检查患侧, 依次射咪达唑仑注射液镇静(0.3 mg/kg)(江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字H20143222, 规格: 10 mL: 50 mg)。电子支气管镜经鼻腔插入, 在喉部、声门前、气管、左右主支气管分别喷洒2观察鼻腔或口腔、咽部、声门、气管、隆突后、各叶及段支气管, 并根据胸部CT结果着重灌洗病变的肺叶、肺段、亚段支气管。

术中监控: 所有患儿在灌洗前如果难以清除粘附在支气管壁上的分泌物, 应先清洁支气管镜壁, 并用支气管镜擦洗剂刷洗。术中需密切监测所有患儿的血氧饱和度、心率、呼吸、肤色、血液循环。所有患儿的电子支气管镜肺泡灌洗由1位与本研究无关、经规范化培训的专业支气管镜医师行支气管镜检查并同时行BAL术。

1.3.3 对照组 对照组患儿在常规内科治疗的基础上予以电子支气管镜下生理盐水肺泡灌洗治疗。具体而言, 对照组患儿在检查后予以镜下注入37℃无菌生理盐水3 mL进行灌洗, 100~200 mmHg负压下吸出灌洗液, 保存送检, 整个治疗过程总共反复灌洗4~6次, 肺泡灌洗液回收率在60%~80%之间。

1.3.4 研究组 研究组患儿在常规内科治疗的同时, 在肺泡灌洗治疗结束后保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗。具体而言, 研究组患儿在肺泡灌洗结束后, 在电子支气管镜下对病变支气管开口处予以0.9%氯化钠注射液2 mL(中国大冢制药有限公司, 国药准字H20043271, 规格: 10 mL: 0.09 g)+5%吸入用乙酰半胱氨酸溶液3 mL(海南斯达制药有限公司, 国药准字H20183005, 规格: 3 mL: 0.3 g)配制的5 mL混合溶液注入(若病变涉及多个肺段, 予以分次灌注混合溶液, 总灌注容量为5 mL), 同时<80 mmHg负压吸引, 整个治疗过程总共反复灌洗4~6次。

1.4 观察指标

1.4.1 临床指标 收集所有患儿的病程、住院时间、咳嗽消失时间及合并症(胸腔积液、心包积液和肝脾肿大)消失时间。

1.4.2 生化指标 入院第2天及治疗1周后晨起空腹抽所有患儿的静脉血5 mL, 检测治疗前后的白细胞计数及炎症指标水平(包括C反应蛋白、降

钙素原、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α), 生化指标采用全自动生化分析仪(美国贝克曼公司, 型号AU680)检测。

1.4.3 潮气呼吸功能检查 采用儿童肺功能检测仪器(德国耶格公司)检测治疗前后2组患儿的每公斤体重潮气量、达峰时间比、达峰容积比进行比较。

1.4.4 临床治疗效果 根据肺部症状、生化指标、胸部CT扫描结果等评估治疗效果, 标准如下^[15]: (1)痊愈: 发热、咳嗽、咳痰等临床症状消失, 呼吸音、体温恢复正常, 白细胞计数及炎症指标正常, 合并症(胸腔积液、心包积液、肝脾肿大)消失; (2)显效: 咳嗽、咳痰、气促症状减轻, 体温恢复正常, 肺部啰音减少, 呼吸音改善, 合并症(胸腔积液、心包积液、肝脾肿大)减轻; (3)有效: 咳嗽、咳痰、气促症状好转, 体温较入院时有所下降, 白细胞计数及炎症指标有所改善, 合并症(胸腔积液、心包积液、肝脾肿大)有所改善; (4)无效: 咳嗽、咳痰、气促无减轻或加重, 体温一般或升高, 合并症(胸腔积液、心包积液、肝脾肿大)加重。治疗有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.4.5 不良反应发生情况: 包括恶心、呕吐、口腔黏膜炎、瘙痒、荨麻疹、支气管痉挛、心动过速等。

1.5 统计学处理

所有数据均以SPSS 20.0进行分析, 以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料, 计量资料先进行正态性检验, 若计量资料符合正态分布则组间比较采用独立样本 t 检验, 若计量资料不符合正态分布则间比较采用秩和检验; 以“ $n(\%)$ ”表示计数资料, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿临床指标比较

比较2组患儿的病程、住院时间、咳嗽消失时间及合并症(包括胸腔积液、心包积液、肝脾肿大)消失时间, 结果显示2组患儿在合并症及病程方面无统计学差异($P>0.05$)。与对照组相比, 研究组患儿住院时间及咳嗽消失时间和合并症消失时间明显缩短($P<0.001$), 见表1。

2.2 2组患儿治疗效果比较

研究组的总有效率(93.02%)明显高于对照组

(69.77%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患儿治疗前后炎症指标水平比较

比较 2 组患儿的治疗前后血清炎症指标水平, 结果显示在治疗前 2 组患儿白细胞计数、降钙素原、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 2 组患儿经治疗后白细胞计数、降钙素原、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 水平均明显下降($P < 0.05$)。经治疗后, 与对照组比较, 研究组患儿白细胞计数、降钙素原、C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平均明显下降($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 2 组患儿治疗前后潮气呼吸功能比较

比较 2 组患儿的治疗前后呼吸功能, 结果显示在治疗前 2 组患儿每公斤体重潮气量、达峰时间比、达峰容积比差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患儿经治疗后, 每公斤体重潮气量、达峰时间比、达峰容积比水平均明显高于治疗前($P < 0.05$)。经治疗后, 研究组患儿每公斤体重潮气量、达峰时间比、达峰容积比水平均明显高于对照组患儿($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 2 组患儿的药物不良反应比较

2 组患儿在电子支气管镜肺泡灌洗过程中及治疗后均无严重的药物不良反应。对照组出现胃

表 1 2 组患儿临床指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$ /(%) , $n = 43$]

Tab. 1 comparison of clinical indicators between two groups of children [$(\bar{x} \pm s)$ /(%) , $n = 43$]

临床指标	对照组($n=43$)	研究组($n=43$)	t/χ^2	P
病程(d)	16.40 \pm 1.75	15.93 \pm 2.16	1.109	0.272
住院时间(d)	13.38 \pm 2.94	10.62 \pm 1.70	5.329	<0.001***
咳嗽消失时间(d)	16.92 \pm 3.17	12.84 \pm 2.54	6.586	<0.001***
合并症消失时间(d)	12.17 \pm 2.38	9.26 \pm 2.15	5.950	<0.001*

与对照组比较, *** $P < 0.001$ 。

表 2 2 组患儿治疗效果比较 [n (%)]

Tab. 2 Comparison of treatment effects between two groups of children [n (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=43$)	8(18.60)	9(20.94)	13(30.23)	13(30.23)	30(69.77)
研究组($n=43$)	12(27.91)	16(37.21)	12(27.91)	3(6.98)	40(93.02)
χ^2	9.050				
P	0.029*				

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患儿治疗前后炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory index levels before and after treatment between two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

炎症指标		对照组($n=43$)	研究组($n=43$)	t	P
白细胞计数($\times 10^9/L$)	治疗前	18.75 \pm 3.92	19.12 \pm 2.84	0.501	0.618
	治疗后	15.97 \pm 2.87*	12.84 \pm 2.16*	5.714	<0.001###
降钙素原($\mu g/L$)	治疗前	4.23 \pm 1.51	4.57 \pm 1.68	0.987	0.327
	治疗后	2.17 \pm 0.95*	1.35 \pm 0.63*	4.717	<0.001###
C反应蛋白(mg/L)	治疗前	56.34 \pm 10.91	54.06 \pm 9.82	1.019	0.311
	治疗后	20.02 \pm 3.25*	8.67 \pm 2.51*	18.125	<0.001###
白细胞介素-6(pg/mL)	治疗前	144.27 \pm 32.96	139.85 \pm 33.05	0.621	0.536
	治疗后	72.94 \pm 16.82*	44.37 \pm 12.08*	9.047	<0.001###
肿瘤坏死因子- α (pg/mL)	治疗前	112.08 \pm 29.17	115.94 \pm 27.56	0.631	0.530
	治疗后	60.39 \pm 15.21*	42.15 \pm 10.79*	6.414	<0.001###

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 对照组与研究组的比较, ### $P < 0.001$ 。

表 4 2 组患儿治疗前后潮气呼吸功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 4 Comparison of tidal respiratory function before and after treatment between two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

潮气呼吸功能		对照组(n=43)	研究组(n=43)	t	P
每公斤体重潮气量(mL/kg)	治疗前	7.15±1.20	7.18±1.39	0.107	0.915
	治疗后	7.86±1.52*	8.94±1.67*	3.316	0.002 ^{###}
达峰时间比(%)	治疗前	21.67±6.24	22.05±6.37	0.279	0.781
	治疗后	27.31±5.08*	31.12±5.37*	3.380	0.001 ^{###}
达峰容积比(%)	治疗前	18.79±4.92	19.05±5.13	0.240	0.811
	治疗后	25.34±5.71*	30.86±5.54*	4.550	<0.001 ^{###}

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 对照组与研究组的比较, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$ 。

肠道反应(恶心、呕吐)3例、支气管痉挛1例(总不良反应发生率为9.30%), 研究组出现心动过速1例、荨麻疹1例(总不良反应发生率为4.65%), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.708$, $P=0.400$)。

3 讨论

肺炎是儿童常见的疾病之一, 儿童肺炎病情变化快, 并发症多, 易进展至重症肺炎^[16-17]。随着抗生素的使用、病原谱的扩大以及难以诊断的感染不断增加, 儿童肺炎的治疗变得越来越困难。部分 SP 患儿可能需要其他辅助治疗^[18], 其中包括 BLA 治疗。BAL 不仅能吸出支气管内的分泌物, 而且肺泡灌洗液反复冲洗可稀释粘液分泌物, 有利于痰液排出, 同时 BAL 还能将药物注射到病灶处, 以此提高临床疗效^[19-20]。另外, 一些研究表明, 吸入乙酰半胱氨酸可明显缓解机体的氧化应激反应, 吸入乙酰半胱氨酸溶液目前已广泛应用于降低痰液粘度和刺激排痰^[21]。然而, 在国内乙酰半胱氨酸在支气管肺泡灌洗中的应用仍较少。因此, 本研究旨在探索电子支气管镜下保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗重症细菌性肺炎儿童的临床疗效, 以期为进一步提高儿童 SP 的诊疗提供临床参考价值。

3.1 乙酰半胱氨酸对临床症状和恢复时间的显著影响

比较 2 组患儿的临床症状和住院时间, 结果显示与对照组相比, 研究组患儿住院时间及咳嗽消失时间明显缩短; 且经治疗后研究组的总有效率(93.02%)明显高于对照组(69.77%)。这表明肺泡灌洗治疗结束后保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液可更好的控制重症细菌性肺炎患儿的病情, 提高治疗效果。

3.2 乙酰半胱氨酸对炎症和肺功能恢复的促进作用

本研究比较了治疗前后 2 组患儿血清炎症指

标水平和肺功能指标, 结果显示, 经治疗后, 与对照组相比, 研究组患儿白细胞计数、降钙素原、C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平均明显下降; 且经治疗后, 与对照组相比, 研究组患儿每公斤体重潮气量、达峰容积比、达峰时间比均明显升高, 即研究组患儿的肺功能水平恢复得更好。

追溯其原因, 当各种病原体引起肺部感染时, 循环中的脂多糖作为病原体相关分子模式可以刺激固有免疫系统并介导局部或全身炎症反应, 在炎症反应过程中, 巨噬细胞或多形核白细胞释放的细胞因子, 包括白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 等, 与炎症和中性粒细胞浸润密切相关^[22]。据报道, N-乙酰半胱氨酸在调节炎症细胞因子的分泌中发挥着至关重要的作用^[23], 腹腔注射 N-乙酰半胱氨酸可以抑制 H9N2 猪流感病毒诱导的急性肺损伤小鼠模型中血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-1 β 浓度的升高^[24]。这进一步佐证了本研究所得出的结果。

3.3 乙酰半胱氨酸在抗氧化应激和炎症反应中的多重保护作用

在重症肺炎进展的过程中, 氧化应激可激活多种转录因子, 一些参与炎症途径的基因可上调并引发免疫反应。适当的炎症反应有利于克服感染, 但病原体引起的全身炎症反应会导致免疫细胞产生过量的细胞因子或活性氧, 导致肺组织严重损伤, 影响肺功能^[25]。吸入乙酰半胱氨酸溶液可以通过增强 Nrf2 表达来防止氧化应激^[26], 同时 N-乙酰半胱氨酸能抑制核转录因子的活性、释放低氧诱导因子并阻止活性氧的合成, 调控血管内皮生长因子, 降低血管通透性, 抑制黏液生成, 这在一定程度上也能减轻炎症^[27]。另外, 有研究发现连续给予大剂量吸入乙酰半胱氨酸溶液可改善大鼠急性肺损伤和肾损伤引起的失血性休克, 减轻血容量不足引起肺组织损伤, 改善肺脏的通

气功能^[28], 故其在临床上表现为潮气量、达峰时间比、达峰容积比水平均明显升高。

3.4 乙酰半胱氨酸的安全性

本研究比较了 2 组患儿治疗后的不良反应, 发现 2 组患儿的药物不良反应无明显统计学差异, 这提示在肺泡灌洗治疗结束后保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液可明显改善重症细菌性肺炎患儿的临床症状和肺功能, 且不增加药物不良反应的发生率。

综上所述, 电子支气管镜下保留灌注吸入用乙酰半胱氨酸溶液可明显改善重症细菌性肺炎患儿的临床症状、炎症指标及肺功能, 且安全性较好, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] Rueda Z V, Aguilar Y, Maya M A, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 169–183.
- [2] Zhou Y, Wang J, Chen W, et al. Impact of viral coinfection and macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 633–643.
- [3] Thea D M, Seidenberg P, Park D E, et al. Limited utility of polymerase chain reaction in induced sputum specimens for determining the causes of childhood pneumonia in resource-poor settings: findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(suppl 3): S289–300.
- [4] Sandhaus S, Swick A G. Specialized proresolving mediators in infection and lung injury[J]. *Biofactors*, 2021, 47(1): 6–18.
- [5] 王龙, 王广军, 梁群. 重症肺炎发病机制及中西医治疗研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(11): 1275–1279.
- [6] Wu X, Lu W, Wang T, et al. Optimization strategy for the early timing of bronchoalveolar lavage treatment for children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 661–672.
- [7] Xu X H, Fan H F, Shi T T, et al. Influence of the timing of bronchoscopic alveolar lavage on children with adenovirus pneumonia: A comparative study[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 363–372.
- [8] Wang L, Xie Q, Xu S, et al. The role of flexible bronchoscopy in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(1): 198–206.
- [9] Wu X, Lu W, Sang X, et al. Timing of bronchoscopy and application of scoring tools in children with severe pneumonia[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 44–55.
- [10] Wang Y, Liu K, Chen C, et al. Acetylcysteine and budesonide for the treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: A clinical observation[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 80–89.
- [11] Liu H, Wang W, Gao X, et al. Comparison of the efficacy of ambroxol hydrochloride and N -acetylcysteine in the treatment of children with bronchopneumonia and their influence on prognosis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 130–137.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2019, 26(4): 6–13.
- [13] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术专家组, 中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会, 等. 中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(13): 983–989.
- [14] 吴晓凤, 蒋敏, 徐加威. 血清 sCD14-ST 在细菌性肺炎患儿中的表达及其与病原菌感染种类和疾病转归的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(24): 2992–2995.
- [15] Zhu Z, Zhang T, Guo W, et al. Clinical characteristics of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children treated with glucocorticoid pulse therapy[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 126–133.
- [16] Zhang H F, Zhang X, Sha Y X, et al. Value of sTREM-1 in serum and bronchoalveolar lavage fluid, APACHE II score, and SOFA score in evaluating the conditions and prognosis of children with severe pneumonia[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, 22(6): 626–631.
- [17] GBD 2015 LRICollaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(11): 1133–1161.
- [18] Tong L, Huang S, Zheng C, et al. Refractory mycoplasma

- pneumoniae pneumonia in children: early recognition and management[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2824–2837.
- [19] Zhang Y, Chen Y, Chen Z, et al. Effects of bronchoalveolar lavage on refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* [J]. *Respir Care*, 2014, 59(9): 1433–1439.
- [20] Jing Liu, Hui-Rong Zhao, Hua-Li Wei, et al. Efficacy of bronchoalveolar lavage as adjunct therapy in the treatment of neonatal severe pneumonia: a prospective case-control study [J]. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2020, 66(5): 528–533.
- [21] Paraskevas T, Kantanis A, Karalis I, et al. N-acetylcysteine efficacy in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rom J Intern Med*, 2023, 61(1): 41–52.
- [22] Yücel G, Zhao Z, El-Battrawy I, et al. Lipopolysaccharides induced inflammatory responses and electrophysiological dysfunctions in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 29–35.
- [23] Stravitz R T, Sanyal A J, Reisch J, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: Potential mechanism of improvement in transplant-free survival [J]. *Liver Int*, 2013, 33(9): 1324–1331.
- [24] Zhang R H, Li C H, Wang C L, et al. N-acetyl-l-cystine (NAC) protects against H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1): 1–8.
- [25] Yang J, Shi J, Guan X, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) gene knockout affects the balance of lung immune cell composition and aggravates inflammatory injury in lung tissues of LPS-induced acute lung injury (ALI) mice [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2024, 40(4): 296–302.
- [26] Chen H, Ma N, Song X, et al. Protective effects of N-Acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced respiratory inflammation and oxidative stress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 879–895.
- [27] 张春玲, 冯梦杰. 乙酰半胱氨酸辅助治疗重症支气管肺炎患儿的疗效及对潮气呼吸肺功能、免疫功能的影响 [J]. *临床研究*, 2024, 32(1): 102–105.
- [28] Jannatifar R, Parivar K, Roodbari N H, et al. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men [J]. *Reprod. Biol. Endocrinol*, 2019, 17(1): 24–33.