

免疫出生缺陷儿童支气管扩张症的研究进展

田 敏, 张志勇*

重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科/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

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘 要

免疫出生缺陷(inborn errors of immunity, IEI)是一类主要由单基因变异导致免疫细胞数量和(或)功能异常的疾病,是儿童支气管扩张症的重要病因之一。支气管扩张症会严重影响IEI患儿的生长发育、生存质量及预后,相较于免疫功能正常的儿童,IEI儿童在无感染情况下病变也可能进展。早期诊断及采取积极的治疗可以预防或减缓支气管扩张症的进展。有效及改善长期结局的治疗手段对IEI患儿至关重要。本文将简述近年IEI相关支气管扩张症的研究进展。

关键词

免疫出生缺陷, 支气管扩张, 儿童

Research Progress of the Bronchiectasis in Children with Inborn Errors of Immunity

Min Tian, Zhiyong Zhang*

Department of Rheumatology Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research/Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Inborn errors of immunity (IEI) are a group of diseases caused by single-gene mutations that lead to abnormalities in the number and (or) function of immune cells. It's one of the main causes of bronchiectasis in children, with the condition having a significant impact on growth and development, quality

*通讯作者。

文章引用: 田敏, 张志勇. 免疫出生缺陷儿童支气管扩张症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1330-1337.
DOI: 10.12677/acm.2025.153746

of life and prognosis. In contrast to children with normal immune function, the lesions of children with IEI may also progress in the absence of infection. Early diagnosis and active treatment can prevent or slow the progression of bronchiectasis. Effective treatments with improved long-term outcomes are crucial for children with IEI. This article will briefly describe the progress of research on IEI-related bronchiectasis in recent years.

Keywords

Inborn Errors of Immunity, Bronchiectasis, Children

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫出生缺陷(IEI)临床表现为对感染、自身免疫、自身炎症性疾病、过敏、骨髓衰竭和/或恶性肿瘤易感性增加,且不同类型之间有较强异质性。据国际免疫学会联合会 2022 年分类,IEI 分为 10 大类 485 种基因遗传缺陷[1]。IEI 是一种罕见疾病,需要采用多学科方法进行识别。随着分子生物学和遗传技术的快速发展,新的致病基因不断被发现,但明确诊断仍较为困难。早期诊断和治疗可以预防或减缓 IEI 患儿呼吸道并发症的发展和进程,延迟诊断及治疗会对 IEI 患儿的生存质量带来负面影响[2]。

支气管扩张症是一种异质性疾病,病因学构成存在差异。IEI 是非囊性纤维化支气管扩张症的重要病因之一。对儿童非囊性纤维化支气管扩张症的主要致病原因分析发现,IEI 占 7.7%~22% [3]-[5]。对 IEI 人群并发症调查研究发现,发生支气管扩张占比高达 13.4%~53% [6]-[8],各种类型 IEI 支气管扩张症发生率具差异性,其中抗体缺陷发生率较高[5] [9]。儿童发现支气管扩张症时应警惕 IEI 并早期进行免疫筛查。既往认为支气管扩张症是不可逆的,近年来越来越多的研究发现,在部分儿童是可逆或可预防的[10] [11]。尽管全球都认识到支气管扩张症给患者和医疗系统带来的负担,但相关临床研究十分匮乏。儿童支气管扩张症不同于成人,早期症状通常较轻,在病因构成、生理、药理、发育、社会和心理特征上与成人也具有差异性,应重视儿童支气管扩张症的危害性,并进行基于儿童的临床研究,而不是根据成人数据进行推断。

2. IEI 与支气管扩张症的关系

支气管扩张症的病理生理机制复杂,其发生受感染、免疫失调、粘液纤毛清除功能受损、气道上皮结构和功能异常、气道阻塞及粘液成分差异等多重因素的影响[12]-[15],现广泛用“恶性漩涡”理论对其解释,即感染、炎症、上皮和粘液纤毛功能障碍、结构性疾病等关键因素以不同方式同时产生相互作用。漩涡概念的意义是我们需找到并针对病理生理学多个组成部分进行干预治疗[16] [17]。IEI 患儿发生支气管扩张症主要与以下几个方面相关: 1) 反复呼吸道感染。IEI 患儿由于气道防御功能下降,易发生反复的呼吸道感染,感染通过吞噬细胞募集、脂质过氧化和应激反应蛋白的释放进一步促进氧化应激和炎症,炎症反应损伤支气管上皮细胞,引起纤毛功能障碍,从而促进支气管扩张症的发生进展。反复感染、慢性炎症使得支气管壁发生慢性损伤和重塑,诱导增加了免疫细胞(如中性粒细胞)的聚集,释放的氧化物和蛋白酶进一步破坏支气管壁结构,造成支气管壁增厚、扩张及弹性丧失[12]。2) 气道炎症反应。长期反复的感染和免疫反应导致气道内慢性炎症,炎症介质如细胞因子、趋化因子等不断释放,导致气道上皮

损伤、纤毛功能障碍和粘液分泌过多, 这些因素的共同作用进一步导致气道扩张。3) 免疫功能紊乱。IEI 患儿的免疫系统对各种病原微生物的侵袭防御能力差, 导致慢性和持续的炎症, 其中细胞毒性 T 细胞可能在支气管扩张症的发生和进展中发挥关键作用[12]。由于免疫系统无法及时有效地清除病原体, 感染持续存在, 进一步加剧气道损伤, 从而导致支气管扩张。4) 气道阻塞。由于免疫功能障碍和气道清除机制无法有效清除感染及其产生的分泌物, 病原体及坏死上皮细胞促进了生物膜的形成, 可造成组织损伤和持续感染, 黏液纤毛清除功能下降, 粘液高度浓缩并在气道中滞留[15], 促进细菌生长及增大感染风险而产生恶性循环[14][15][18]。随着全外显子组测序的广泛应用, 影响免疫功能和调节的基因突变可能可以解释 IEI 患儿支气管扩张晚期表现不典型的潜在全身免疫原因[19]。

IEI 患者群体发生支气管扩张通常病变累及多个肺叶, 呈明显的弥漫性分布, 其中双肺下叶及右肺中叶最易受累[20]。抗体缺陷为主的 IEI (先天性无丙种球蛋白血症、选择性 IgG 亚类缺陷、普通变异型免疫缺陷病、选择性 IgA 缺乏)、Wiskott-Aldrich 综合征、先天性吞噬细胞数目或功能缺陷(慢性肉芽肿病)、联合免疫缺陷(重症联合免疫缺陷、DiGeorge 综合征)、补体缺陷等各类 IEI 均为儿童支气管扩张症的重要病因[5] [21], T 细胞功能缺陷如重症联合免疫缺陷病(SCID)更易发生真菌、病毒等感染, 自身炎症疾病患者由于中性粒细胞功能缺陷多发且迁延不愈的细菌感染, 因而常伴发支气管扩张。既往研究发现, 常见变异型免疫缺陷(CVID)患者中约 50%发生支气管扩张, 可能与其缺乏特异性抗体对病原微生物的清除功能而反复呼吸道感染、CD4⁺水平低、IgG 及 IgA 缺陷相关[7], 也有研究发现 CVID 患者低水平甘露糖结合凝集素与支气管扩张相关[22]。

3. 支气管扩张症的临床特征与诊断

儿童支气管扩张症早期通常症状较轻而易被忽视。由于免疫系统缺陷, IEI 儿童发生支气管扩张往往伴有更加复杂的临床表现, 患儿容易发生肺炎、肺脓肿、胸腔积液等并发症。支气管扩张症的诊断应根据全面的病史采集、临床表现、体征及相关辅助检查结果综合分析确定, 支气管造影曾为诊断金标准, 近年来, 由于高分辨 CT (high-resolution computed tomography, HRCT)安全可靠, 简单易行, 且敏感性及特异性与支气管造影几乎一致, 已成为确诊支气管扩张的主要检查方法, 支气管扩张在 HRCT 中常见的特征性异常表现为: 支气管管腔增宽超过 1.5 倍, 管壁增厚, 扩张支气管直径与伴行肺动脉(不存在肺动脉高压的情况下)管径比值 >1 。对于儿童则为 0.8; 支气管的纵切面呈“轨道征”, 横切面呈“印戒征”; 呼吸道由中心向外周逐渐变细的正常走行规律消失, 胸壁下 1 cm 以内范围可见支气管影; 沿呼吸道有曲张样的狭窄及支气管末端可见气囊[21]。HRCT 对 4 级以下的支气管扩张症及黏液栓诊断的准确性和特异性可分别达到 95%和 98%。胸部磁共振成像(MRI)显示的病变(如支气管壁增厚、支气管扩张、黏液栓等)与 CT 检查结果有良好的一致性。在诊断非 CF (cystic fibrosis, CF)支气管扩张中的敏感性和特异性高达 97%和 100%, 与 HRCT 结果有高度的一致性, 且可以避免射线辐射的危害[23]。

儿童和成人的诊断有所差别, 用于临床管理和临床研究的明确定义、肺容量和 CT 的标准化及相关参考值还尚不统一, 其制定很大程度上基于专家[24]-[26], 单纯根据气道内径/伴行动脉外径比率诊断支气管扩张存在假阳性, 即最好基于与该诊断一致的临床特征并经放射学确诊[27]。鉴于 IEI 患者存在免疫缺陷的背景, 需结合血清免疫球蛋白、补体水平等免疫指标评估患者的免疫状态, 肺功能检查可评估患者的气道通畅性和肺部的通气能力, 帮助判断支气管扩张的严重程度。相较于免疫功能正常的儿童, IEI 患儿发生支气管扩张更为隐匿, 因此考虑肺部病变时应早期行相关检查(如 HRCT、MRI、支气管镜以及免疫学亚型等检查以助于增强诊断的准确性以及指导治疗决策), 对疑似 IEI 儿童, 基因检测可以协助诊断。目前还需优化成像方案, 标准化放射学评估并整合功能成像技术, 以准确评估疾病的严重程度、分布和进展。此外, 免疫分析、基因检测和微生物学研究在识别潜在的 IEI、指导治疗决策和预测患有支气

管扩张症的 IEI 儿童的临床结果方面也发挥着至关重要的作用。

4. 免疫缺陷相关支气管扩张症的治疗

治疗需采取整体和个性化的方法, 保护肺功能及改善患儿生活质量是治疗支气管扩张症儿童的首要目标。IEI 合并支气管扩张症的主要治疗方式包括物理治疗、抗感染治疗、抗炎治疗、免疫球蛋白替代、手术治疗等[21], 需同时注重抗生素治疗手段、免疫调节剂的使用、气道清理、肺部修复以及病因、其它合并症治疗等[28]。此外, 高质量的儿科护理对于帮助预防肺功能衰退、改善生活质量和肺功能以及减少呼吸系统恶化也至关重要。

4.1. 物理治疗

包括体位引流、呼吸训练、呼气正压面罩、口腔呼吸道振荡器、高频胸壁振荡背心、肺内振荡通气等呼吸道清理技术等。此外, 雾化吸入、物理治疗和粘液溶解剂等手段有助于清除气道内的黏液, 进而改善临床症状。吸入糖皮质激素治疗可减少炎症细胞的聚集与激活, 进而减轻炎症反应对支气管壁的破坏, 改善呼吸道阻塞。通过进一步肺部康复训练和营养支持, 可改善患者的生存质量, 促进生长发育[21]。

4.2. 抗感染治疗

抗感染治疗是支气管扩张治疗的基础, 尤其是在急性感染期间。呼吸道微生物组的微生态失调和宿主-病原体相互作用受损与 IEI 儿童支气管扩张的发病机制相关, 这突出了宿主免疫和微生物定植在形成疾病进展中的复杂相互作用。既往研究表明, 铜绿假单胞菌感染的支气管扩张患者临床症状更严重、加重频率增加、病情严重程度更高、肺功能更差[11][29], 也有研究表示其与疾病稳定状态而不是恶化相关[30]。微生物学分布情况存在地域差异, 欧洲各地假单胞菌频率不同, 其中南欧出现铜绿假单胞菌的频率较高, 而流感嗜血杆菌在北欧和英国占主导地位。亚洲人多重耐药性克雷伯氏菌以及曲霉属存在差异, 在印度肠杆菌十分常见[31][32]。了解病原谱构成以指导最初的经验性抗生素治疗十分重要, 传统的广谱抗生素治疗可能会减少微生物群的多样性, 其与炎症和不良结局相关。流感病毒和鼻病毒在支气管扩张患儿病情急性恶化中也有明显作用[33], 但目前对真菌及病毒的探索还较少, 还需要更精确的抗微生物治疗。

阿奇霉素是支气管扩张儿童最常用的抗生素[34][35], 可能与其具有一定免疫调节作用相关, 大环内酯类药物维持治疗能够减少儿童支扩症的急性加重频率, 对呼吸道微生物群的组成也有影响[36]。甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)水平可能是非 CF 支气管扩张症病情严重程度的重要改变因素[37], Hodge 及其同事[38]表明, 阿奇霉素可能增加甘露糖受体表达。有研究认为, 长疗程小剂量使用阿奇霉素更有效。在一项非 CF 支气管扩张随机对照研究中发现, 常规阿奇霉素使用 17 周至 62 周能使患儿最大获益[39][40], 也有研究认为, 间歇性使用抗生素更有利于支气管扩张症患者感染的控制, 有利于细菌抑制与预防抗生素耐药性[41]。抗生素吸入疗法也被认为可能让患者获益[42], 然而还需要更多相关研究予以确认。未来的新型抗菌方法包括针对肺部微生物组的治疗及对潜在连锁炎症反应的治疗[16]。

4.3. 免疫治疗

抗体缺陷患者补充外源性免疫球蛋白可有效降低感染率并减缓支气管扩张的进展。通过免疫球蛋白替代疗法、干扰素治疗等方式可改善免疫功能, 维持体内各抗体浓度在一定水平可起到更好的保护作用, 尤其是各类 IgG 的浓度[43][44]。具有 B 细胞和(或) IgG 数量及质量缺陷的 IEI 是免疫球蛋白替代治疗的主要适应证, 其基本治疗方案为 3~4 周静脉注射免疫球蛋白(IVIG) 400~600 mg/kg。有支气管扩张症与没有支气管扩张症的 IEI 患儿相比, 免疫球蛋白剂量与 IgG 水平之间的关联也可能不同, 可采用每 3 周给

予 300~600 mg/kg 或每 4 周给予 400~800 mg/kg 的静脉维持剂量, 一些患者的给药方案需要根据其 IgG 谷浓度及疾病状态升高或降低剂量[45]。当提高免疫球蛋白中 IgA 的含量时, 可能产生更好的保护效果[8]。生物制剂的使用对患儿支气管扩张症的影响尚缺乏临床研究, 待进一步临床数据支持。有研究发现, 尽管进行了免疫球蛋白替代, 但支气管炎症仍以中性粒细胞为主, 患者促炎介质 IL-1 β 、IL-6、CXCL-8、IFN- γ 和 TNF- α 仍显著增加[46], 患儿支气管扩张病程无明显缓解, 还需寻求进一步的原因及治疗方法。

4.4. 外科手术

IEI 患儿的支气管扩张通常呈弥漫性分布, 故一般不采用手术治疗, 局限性支气管扩张症手术治疗的效果更好[21], 尤其是感染后支气管扩张症, 肺叶切除术后症状可得到明显缓解。手术需要完全切除病变部位, 以肺段切除最为常见, 术后应至少留有 10 个正常肺段。只有在最大程度的药物治疗失败, 有生长发育迟缓、存在社会心理问题, 生活质量仍然显著受损时才考虑手术[27]。在某些情况下, 若支气管扩张严重并伴有肺脓肿或气道破裂, 可能需要进行手术治疗。

4.5. 造血干细胞移植

对某些严重免疫缺陷疾病(如 SCID)患者, 造血干细胞移植可以恢复免疫功能, 是根治性的治疗手段, 移植后患儿感染风险降低, 但其可能出现肺排异继发支气管扩张, 目前尚缺乏移植患者发生支气管扩张的相关研究。

5. 疾病管理和预后

由于 IEI 儿童复杂的自然病程, 应强调多学科管理的重要性。优化 IEI 儿童支气管扩张症的治疗策略需要多学科来解决免疫异常和肺部并发症。抗生素治疗、免疫调节剂的使用、免疫球蛋白替代、抗生素、气道清除技术和疫苗接种方案等都是控制呼吸道感染、减少气道炎症和保护肺功能的综合管理计划的组成部分。此外, 还包括优化营养如维生素 D 水平[27]。早期发现并干预 IEI 及其导致的支气管扩张可显著改善患者的生活质量。对部分 IEI 儿童推荐接种无活性的疫苗(如流感疫苗、肺炎球菌疫苗等)以降低感染风险, 合理接种疫苗预防感染、规范治疗和适当运动管理, 一定程度上可改善支气管扩张儿童的恶化频率、体能、运动能力和生活质量[47] [48]。

近年来开展了大量与支气管扩张严重程度相关的研究, 包括 SPLUNC1、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和 IL-1 β 等生物标志物。对各种评分系统也展开了进一步探索, BSI、FACED 等临床评分, Bhalla、Reiff、改良 Reiff、BRICS、BEST-CT 等放射学评分以及各种健康相关生活质量(HR-QoL)测量。但目前这些评分在儿童适用性相关数据尚不足, 还需更多临床数据来标化, 以客观评估 IEI 儿童支气管扩张症长期结果和预后的纵向研究, BSI、FACED 临床评分及改良 Reiff 影像学等评分可结合儿童数据进一步完善并加强临床使用, 为疾病进展、呼吸功能下降、医疗保健利用和生活质量提供依据。

定期随访和影像学监测可以及早发现病情变化, 进行个体化治疗, 改善预后。应结合定期监测、预防性干预和早期干预策略的多学科护理模式以改善患有支气管扩张症的 IEI 儿童的长期结局并减轻与疾病相关的并发症。家庭护理与健康教育可帮助家长及患者了解疾病管理的重要性, 减少发病率和并发症。

6. 小结

IEI 儿童是支气管扩张的高风险人群, 其发生支气管扩张的机制复杂, 早期诊断、及时治疗感染、改善免疫功能及气道清除等综合治疗措施对减少支气管扩张症的发生和进展至关重要。目前还需优化早期诊断方法、探索新型免疫增强治疗手段及疾病严重程度评估方法, 以改善此类患者的临床结局。正确认识儿童支气管扩张症的病因是成功治疗支气管扩张症的关键, 随着免疫学和呼吸系统疾病研究的深入,

针对 IEI 儿童支气管扩张症的治疗策略将更加精准和个体化。总之, 对 IEI 儿童患支气管扩张症的研究让我们更深层次地理解疾病的病因及病理, 跨学科的合作研究对了解 IEI 患儿基础疾病与呼吸系统健康之间的复杂相互作用至关重要。

参考文献

- [1] Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J.L., Holland, S.M., *et al.* (2022) Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- [2] Anderson, J.T., Cowan, J., Condino-Neto, A., Levy, D. and Prusty, S. (2022) Health-Related Quality of Life in Primary Immunodeficiencies: Impact of Delayed Diagnosis and Treatment Burden. *Clinical Immunology*, **236**, Article ID: 108931. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108931>
- [3] 颜密, 李渠北. 儿童支气管扩张症病因的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(12): 896-900.
- [4] 刘娇, 刘恩梅, 邓昱. 182 例重庆地区支气管扩张患儿临床特征及病因构成分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(8): 580-584.
- [5] Brower, K.S., Del Vecchio, M.T. and Aronoff, S.C. (2014) The Etiologies of Non-CF Bronchiectasis in Childhood: A Systematic Review of 989 Subjects. *BMC Pediatrics*, **14**, Article No. 299. <https://doi.org/10.1186/s12887-014-0299-y>
- [6] Goussault, H., Salvator, H., Catherinot, E., Chabi, M., Tcherakian, C., Chabrol, A., *et al.* (2019) Primary Immunodeficiency-Related Bronchiectasis in Adults: Comparison with Bronchiectasis of Other Etiologies in a French Reference Center. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1242-4>
- [7] Correa-Jimenez, O., Restrepo-Gualteros, S., Nino, G., Cunningham-Rundles, C., Sullivan, K.E., Fuleihan, R.L., *et al.* (2023) Respiratory Comorbidities Associated with Bronchiectasis in Patients with Common Variable Immunodeficiency in the USIDNET Registry. *Journal of Clinical Immunology*, **43**, 2208-2220. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01593-6>
- [8] Syed, M.N., Kutac, C., Miller, J.M., Marsh, R., Sullivan, K.E., Cunningham-Rundles, C., *et al.* (2022) Risk Factors of Pneumonia in Primary Antibody Deficiency Patients Receiving Immunoglobulin Therapy: Data from the US Immunodeficiency Network (Usidnet). *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1545-1552. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01317-2>
- [9] Schütz, K., Alecsandru, D., Grimbacher, B., Haddock, J., Bruining, A., Driessen, G., *et al.* (2018) Imaging of Bronchial Pathology in Antibody Deficiency: Data from the European Chest CT Group. *Journal of Clinical Immunology*, **39**, 45-54. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0577-9>
- [10] Haidopoulou, K., Calder, A., Jones, A., Jaffe, A. and Sonnappa, S. (2009) Bronchiectasis Secondary to Primary Immunodeficiency in Children: Longitudinal Changes in Structure and Function. *Pediatric Pulmonology*, **44**, 669-675. <https://doi.org/10.1002/ppul.21036>
- [11] Mills, D.R., Masters, I.B., Yerkovich, S.T., McEniery, J., Kapur, N., Chang, A.B., *et al.* (2024) Radiographic Outcomes in Pediatric Bronchiectasis and Factors Associated with Reversibility. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **210**, 97-107. <https://doi.org/10.1164/rccm.202402-0411oc>
- [12] Chalmers, J.D., Chang, A.B., Chotirmall, S.H., Dhar, R. and McShane, P.J. (2018) Bronchiectasis. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0042-3>
- [13] Peng, Y., Xu, A., Chen, S., Huang, Y., Han, X., Guan, W., *et al.* (2020) Aberrant Epithelial Cell Proliferation in Peripheral Airways in Bronchiectasis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article No. 88. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00088>
- [14] Gutierrez, M.J., Nino, G., Sun, D., Restrepo-Gualteros, S., Sadreameli, S.C., Fiorino, E.K., *et al.* (2022) The Lung in Inborn Errors of Immunity: From Clinical Disease Patterns to Molecular Pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **150**, 1314-1324. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.024>
- [15] Hill, D.B., Button, B., Rubinstein, M. and Boucher, R.C. (2022) Physiology and Pathophysiology of Human Airway Mucus. *Physiological Reviews*, **102**, 1757-1836. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2021>
- [16] Long, M.B., Chotirmall, S.H., Shteinberg, M. and Chalmers, J.D. (2024) Rethinking Bronchiectasis as an Inflammatory Disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, **12**, 901-914. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00176-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00176-0)
- [17] Perea, L., Faner, R., Chalmers, J.D. and Sibila, O. (2024) Pathophysiology and Genomics of Bronchiectasis. *European Respiratory Review*, **33**, Article ID: 240055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2024>
- [18] Mac Aogáin, M., Narayana, J.K., Tiew, P.Y., Ali, N.A.B.M., Yong, V.F.L., Jaggi, T.K., *et al.* (2021) Integrative Microbiomics in Bronchiectasis Exacerbations. *Nature Medicine*, **27**, 688-699. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01289-7>

- [19] Flume, P.A., Chalmers, J.D. and Olivier, K.N. (2018) Advances in Bronchiectasis: Endotyping, Genetics, Microbiome, and Disease Heterogeneity. *The Lancet*, **392**, 880-890. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31767-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31767-7)
- [20] Szczawińska-Popłonyk, A., Jończyk-Potoczna, K., Kycler, Z. and Bręborowicz, A. (2012) Clinical Immunology Bronchiectasis in Children with Primary Immune Deficiency Diseases. *Central European Journal of Immunology*, **4**, 371-377. <https://doi.org/10.5114/ceji.2012.32728>
- [21] 徐保平, 申昆玲, Wang Hao. 小儿支气管扩张症的病因诊断及治疗分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(4): 245-249.
- [22] Fevang, B., Mollnes, T.E., Holm, A.M., Ueland, T., Heggelund, L., Damås, J.K., *et al.* (2005) Common Variable Immunodeficiency and the Complement System; Low Mannose-Binding Lectin Levels Are Associated with Bronchiectasis. *Clinical and Experimental Immunology*, **142**, 576-584. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02951.x>
- [23] Montella, S., Maglione, M., Bruzzese, D., Mollica, C., Pignata, C., Aloj, G., *et al.* (2011) Magnetic Resonance Imaging Is an Accurate and Reliable Method to Evaluate Non-Cystic Fibrosis Paediatric Lung Disease. *Respirology*, **17**, 87-91. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02067.x>
- [24] Wu, J., Bracken, J., Lam, A., Francis, K.L., Ramanauskas, F., Chang, A.B., *et al.* (2021) Refining Diagnostic Criteria for Paediatric Bronchiectasis Using Low-Dose CT Scan. *Respiratory Medicine*, **187**, Article ID: 106547. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106547>
- [25] Brody, A. and Chang, A. (2017) The Imaging Definition of Bronchiectasis in Children: Is It Time for a Change? *Pediatric Pulmonology*, **53**, 6-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.23901>
- [26] Tiddens, H.A.W.M., Meerburg, J.J., van der Eerden, M.M. and Ciet, P. (2020) The Radiological Diagnosis of Bronchiectasis: What's in a Name? *European Respiratory Review*, **29**, Article ID: 190120. <https://doi.org/10.1183/16000617.0120-2019>
- [27] Chang, A.B., Fortescue, R., Grimwood, K., Alexopoulou, E., Bell, L., Boyd, J., *et al.* (2021) European Respiratory Society Guidelines for the Management of Children and Adolescents with Bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, **58**, Article ID: 2002990. <https://doi.org/10.1183/13993003.02990-2020>
- [28] Chang, A.B., Boyd, J., Bush, A., Grimwood, K., Hill, A.T., Powell, Z., *et al.* (2021) Children's Bronchiectasis Education Advocacy and Research Network (Child-Bear-Net): An ERS Clinical Research Collaboration on Improving Outcomes of Children and Adolescents with Bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, **58**, Article ID: 2101657. <https://doi.org/10.1183/13993003.01657-2021>
- [29] Pieters, A., Bakker, M., Hoek, R.A.S., Altenburg, J., van Westreenen, M., Aerts, J.G.J.V., *et al.* (2019) The Clinical Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Eradication in Bronchiectasis in a Dutch Referral Centre. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1802081. <https://doi.org/10.1183/13993003.02081-2018>
- [30] Dicker, A.J., Loneragan, M., Keir, H.R., Smith, A.H., Pollock, J., Finch, S., *et al.* (2021) The Sputum Microbiome and Clinical Outcomes in Patients with Bronchiectasis: A Prospective Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 885-896. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30557-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30557-9)
- [31] Chotirmall, S.H., Dhar, R., McShane, P.J. and Chang, A.B. (2023) Bronchiectasis: A Global Disease Necessitating Global Solutions. *The Lancet Respiratory Medicine*, **11**, 581-583. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00136-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00136-4)
- [32] Chotirmall, S.H. and Chalmers, J.D. (2024) The Precision Medicine Era of Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **210**, 24-34. <https://doi.org/10.1164/rccm.202403-0473pp>
- [33] Park, Y.E., Sung, H. and Oh, Y. (2021) Respiratory Viruses in Acute Exacerbations of Bronchiectasis. *Journal of Korean Medical Science*, **36**, e217. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e217>
- [34] Gao, Y., Guan, W., Xu, G., Tang, Y., Gao, Y., Lin, Z., *et al.* (2014) Macrolide Therapy in Adults and Children with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e90047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090047>
- [35] Marsh, R.L., Binks, M.J., Smith-Vaughan, H.C., Janka, M., Clark, S., Richmond, P., *et al.* (2022) Prevalence and Subtyping of Biofilms Present in Bronchoalveolar Lavage from Children with Protracted Bacterial Bronchitis or Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Microbe*, **3**, e215-e223. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00300-1](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00300-1)
- [36] Rogers, G.B., Bruce, K.D., Martin, M.L., Burr, L.D. and Serisier, D.J. (2014) The Effect of Long-Term Macrolide Treatment on Respiratory Microbiota Composition in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: An Analysis from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled BLESS Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **2**, 988-996. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70213-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70213-9)
- [37] Chalmers, J.D., McHugh, B.J., Doherty, C., Smith, M.P., Govan, J.R., Kilpatrick, D.C., *et al.* (2013) Mannose-Binding Lectin Deficiency and Disease Severity in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Prospective Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **1**, 224-232. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(13\)70001-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(13)70001-8)
- [38] Hodge, S., Hodge, G., Jersmann, H., Matthews, G., Ahern, J., Holmes, M., *et al.* (2008) Azithromycin Improves Macrophage

- Phagocytic Function and Expression of Mannose Receptor in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 139-148. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1666oc>
- [39] Sun, J. and Li, Y. (2021) Long-Term, Low-Dose Macrolide Antibiotic Treatment in Pediatric Chronic Airway Diseases. *Pediatric Research*, **91**, 1036-1042. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01613-4>
- [40] Vicendese, D., Yerkovich, S., Grimwood, K., Valery, P.C., Byrnes, C.A., Morris, P.S., *et al.* (2023) Long-Term Azithromycin in Children with Bronchiectasis Unrelated to Cystic Fibrosis: Treatment Effects over Time. *Chest*, **163**, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2216>
- [41] Spencer, S., Donovan, T., Chalmers, J.D., Mathioudakis, A.G., McDonnell, M.J., Tsang, A., *et al.* (2022) Intermittent Prophylactic Antibiotics for Bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2022**, CD013254. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013254.pub2>
- [42] O'Donnell, A.E. (2022) Bronchiectasis—A Clinical Review. *New England Journal of Medicine*, **387**, 533-545. <https://doi.org/10.1056/nejmra2202819>
- [43] Barış, S., Ercan, H., Cagan, H., *et al.* (2011) Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children with Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, **21**, 514-521.
- [44] Vivarelli, E., Matucci, A., Bormioli, S., Parronchi, P., Liotta, F., Cosmi, L., *et al.* (2021) Effectiveness of Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Minor Primary Antibody Deficiencies: A 2-Year Real-Life Experience. *Clinical and Experimental Immunology*, **205**, 346-353. <https://doi.org/10.1111/cei.13629>
- [45] 毛华伟. 原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(12): 909-912.
- [46] Zissler, U.M., Thron, A., Eckrich, J., Bakhtiar, S., Schubert, R. and Zielen, S. (2022) Bronchial Inflammation Biomarker Patterns Link Humoral Immunodeficiency with Bronchiectasis-Related Small Airway Dysfunction. *Clinical & Experimental Allergy*, **52**, 760-773. <https://doi.org/10.1111/cea.14140>
- [47] Lee, A.L., Gordon, C.S. and Osadnik, C.R. (2018) Exercise Training for Bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, CD013110. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013110>
- [48] Jones, T., O'Grady, K.F., Goyal, V., Masters, I.B., McCallum, G., Drovandi, C., *et al.* (2022) Bronchiectasis-Exercise as Therapy (BREATH): Rationale and Study Protocol for a Multi-Center Randomized Controlled Trial. *Trials*, **23**, Article No. 292. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06256-2>