

普通变异型免疫缺陷病相关间质性肺病： 发病机制、诊断挑战与治疗策略

黄 兰，吴俊峰*，赵晓东

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3月1日；录用日期：2025年3月25日；发布日期：2025年4月2日

摘 要

普通变异型免疫缺陷病(CVID)是一类以抗体生成障碍为核心表征的免疫缺陷疾病，低丙种球蛋白血症为其典型特征。CVID临床表现具有高度异质性，涵盖反复感染、自身免疫现象、炎症性并发症以及淋巴组织增生等多种情况。其中，CVID相关间质性肺病(CVID-ILD)已成为CVID最重要的非感染性并发症之一。尽管CVID-ILD的确切发病机制尚未完全阐明，但目前研究普遍认为免疫失调和肺部感染是其主要诱因，免疫调节异常、B细胞功能缺陷以及T细胞活化在其发病进程中发挥重要作用。现阶段，CVID-ILD的诊断依赖于影像学、临床症状以及实验室检查等多维度的综合分析。在此过程中，肺部影像学检查在CVID-ILD的诊断与疾病进展评估中占据关键地位。肺部高分辨率CT下，CVID-ILD呈现出磨玻璃样混浊、弥漫性结节、淋巴结肿大等典型影像学特征。虽然当前CVID-ILD诊断缺乏特异性生物标志物，但部分生物标志物，如B细胞激活因子(BAFF)和白细胞介素-2受体(IL-2R)，在疾病的诊断与病情监测方面展现出潜在的应用价值。治疗策略方面，传统的CVID-ILD治疗方案为免疫球蛋白替代治疗联合免疫抑制剂应用。而生物制剂(如利妥昔单抗和阿巴西普)的应用，使CVID-ILD治疗取得显著进展，能有效提升患者的临床缓解率，改善肺功能。本文对CVID-ILD的发病机制、影像学特征、生物标志物、治疗策略以及预后情况进行全面综述，旨在为临床诊疗提供理论基础与实践指导。

关键词

普通变异型免疫缺陷病，间质性肺病，免疫失调，影像学特征，生物标志物，靶向治疗

Interstitial Lung Disease Associated with Common Variable Immunodeficiency: Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Strategies

*通讯作者。

文章引用：黄兰，吴俊峰，赵晓东. 普通变异型免疫缺陷病相关间质性肺病：发病机制、诊断挑战与治疗策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 508-517. DOI: 10.12677/acm.2025.154961

Lan Huang, Junfeng Wu*, Xiaodong Zhao

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

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

Common variable immunodeficiency disease (CVID) is a class of immunodeficiency diseases characterized by impaired antibody production, and hypogammaglobulinemia is its typical feature. The clinical manifestations of CVID are highly heterogeneous, encompassing a variety of conditions including recurrent infections, autoimmune phenomena, inflammatory complications, and lymphoproliferation. Among them, CVID-associated interstitial lung disease (CVID-ILD) has emerged as one of the most important non-infectious complications of CVID. Although the exact pathogenesis of CVID-ILD has not been fully elucidated, it is generally accepted that immune dysregulation and pulmonary infection are the main causes, with abnormal immune regulation, defective B cell function, and T cell activation playing an important role in its pathogenesis. At present, the diagnosis of CVID-ILD relies on multi-dimensional comprehensive analysis, such as imaging, clinical symptoms, and laboratory tests. In this process, lung imaging plays a key role in the diagnosis of CVID-ILD and the assessment of disease progression. On high-resolution CT of the lungs, CVID-ILD shows typical imaging features, such as ground-glass opacities, diffuse nodules, and lymphadenopathy. Although there is a lack of specific biomarkers for the diagnosis of CVID-ILD, some biomarkers, such as B-cell activator (BAFF) and interleukin-2 receptor (IL-2R), have shown potential applications in the diagnosis and monitoring of diseases. In terms of treatment strategy, the traditional CVID-ILD regimen is immunoglobulin replacement therapy combined with immunosuppressive therapy. The use of biologics (such as rituximab and abatacept) has led to significant progress in the treatment of CVID-ILD, which can effectively improve the clinical response rate and improve lung function of patients. This article reviews the pathogenesis, imaging features, biomarkers, treatment strategies, and prognosis of CVID-ILD, aiming to provide theoretical basis and practical guidance for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Common Variable Immunodeficiency Disease, Interstitial Lung Disease, Immune Dysregulation, Imaging Features, Biomarkers, Targeted Therapy

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

普通变异型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency, CVID)是一种常见的先天免疫出生缺陷(Inborn Errors of Immunity, IEI), 是症状性低丙种球蛋白血症中最常见的类型, 其特点是血清中 IgG、IgA 和/或 IgM 水平低, 特异性抗体产生减少[1][2]。CVID 患者常呈现反复感染的临床表现, 对细菌、病毒等病原体易感, 其中呼吸道感染最为常见。免疫球蛋白疗法是当前主要的治疗方式。部分 CVID 患者会出

现自身免疫和炎症性并发症,包括间质性肺病(Interstitial Lung Disease, ILD)、自身免疫性血细胞减少、胃肠道炎症等[3]。CVID 的发病机制尚未完全阐明,目前研究认为其涉及多因素共同作用,包括单基因缺陷、表观遗传学改变、信号分子功能障碍以及微生物组失调等复杂机制[4]。在一些 CVID 患者中,特别是与 CVID 相关的单基因免疫缺陷疾病,如 CTLA-4 单倍不全、LRBA 缺乏以及 STAT3 增功能突变(Gain of function, GOF),会出现与 ILD 相关的肺部病变。在 CVID 患者中, CVID-ILD (Common Variable Immunodeficiency-Associated Interstitial Lung Disease, 普通变异型免疫缺陷病相关间质性肺病)的发病率高达 10%~20% [5]。近年来,随着生物制剂如利妥昔单抗、阿巴西普的广泛应用, CVID-ILD 患者的总体缓解率得到显著提升。然而,这些治疗手段主要针对疾病的活动期表现,未能从根本上解决病因问题。本文将对 CVID-ILD 的发病机制、生物标志物、影像学特征、治疗方法及预后进行全面综述, 以期为临床诊断与治疗提供有力依据。

2. CVID-ILD 概述

ILD 是一组以肺实质(特别是肺泡壁和肺间质)慢性炎症和纤维化为特征的弥漫性肺部病变。CVID-ILD 是指与 CVID 相关的 ILD, 相较于单纯 ILD 患者, CVID-ILD 患者的病情往往更复杂, ILD 显著增加了 CVID 患者的并发症发生率和死亡率[6]。目前, CVID-ILD 发病机制尚未完全阐明, 现有研究证据表明, 免疫失调、病毒感染和细菌感染可能是引发肺间质性病变的重要危险因素或潜在触发因素。在 CVID-ILD 患者中, 血清中 T 细胞活化和衰竭的标志物呈升高态势, 如肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素- γ (IFN- γ)、可溶性白细胞介素-2 受体(sCD25)以及可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (sTIM-3)水平上升; 肺上皮损伤相关的生物标志物浓度亦有所增加, 包括肺表面活性蛋白-D (SP-D)以及基质金属蛋白酶-7 (MMP-7); 此外, 与其他非感染性并发症患者相比, 细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)标志物水平也显著升高[7]。CVID-ILD 患者的临床表现存在差异, 部分患者可能无明显症状, 而另一部分患者则可能出现非特异性症状, 例如咳嗽以及劳力性呼吸困难。肺部高分辨率计算机断层扫描(CT)是检测 ILD 的首选影像学检查手段。CVID-ILD 常见的肺部影像学异常表现包括磨玻璃样混浊影、弥漫性结节影、淋巴结肿大、弥漫性斑片状实变影以及网状影[8]。Małgorzata 等人对 9 例 CVID-ILD 患者展开分析, 结果显示, 所有患者均为男性, 且 ILD 症状严重程度各异。其中 1 例患者仅表现为轻度咳嗽, 另有 3 例患者则出现了危及生命的呼吸衰竭, 1 例患者的肺功能检查提示存在限制性肺功能障碍。胸部高分辨率 CT 表现为多发且边界模糊的肺结节、小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结病变; 病理检查结果主要为淋巴细胞间质性肺炎, 其中 1 例患者还发现存在机化性肺炎以及肉芽肿性支气管炎病灶[9]。鉴于 CVID-ILD 所具有的复杂性和严重性, 深入探究其发病机制对于临床诊断与治疗意义重大, 以下将对其展开详细阐述。

3. 发病机制

CVID-ILD 的发病机制至今尚未完全阐明。目前, 学术界主要存在两种主流假说: 其一, CVID 患者反复或持续性肺部感染, 可能在 CVID-ILD 的发病进程中发挥关键作用。由于 CVID 患者抗体生成存在缺陷, 免疫防御功能受损, 肺部极易遭受细菌、病毒、真菌等多种病原体的侵袭, 反复感染所引发的持续性炎症反应, 可能逐步侵蚀肺间质, 进而导致 CVID-ILD 的发生发展。其二, CVID 所引发的免疫稳态失衡, 可能诱发肺部慢性炎症反应或自身免疫性损伤。CVID 患者体内免疫细胞功能紊乱, 免疫调节网络失衡, 导致机体无法有效维持免疫内环境的稳定。这种免疫稳态的失调, 可能促使肺部免疫系统过度激活, 引发慢性炎症反应, 或者导致自身免疫细胞错误地攻击肺部组织, 造成自身免疫性损伤, 最终引发 CVID-ILD。这两种潜在机制并非相互独立, 它们既可能单独发挥作用, 也可能相互协同, 共同参与 CVID-ILD 的病理生理过程。然而, 其具体的分子作用机制以及各因素之间的相互作用网络, 仍有待进一步深

入研究与验证[10]。

3.1. 感染

CVID 主要表现为体液免疫系统功能的缺陷,患者常伴有低丙种球蛋白血症,这一免疫异常状态使得患者对细菌和病毒的易感性大幅增加。在众多病原体中,人类疱疹病毒 8 型(HHV-8)和 EB 病毒(EBV)已被证实能够诱导淋巴细胞发生异常增殖,进而导致器官出现淋巴细胞浸润现象。Wheat 等人的研究证实了人类疱疹病毒 8 感染与 CVID-ILD 之间存在密切相关性[11]。HHV-8 感染后,可能通过调控一系列细胞信号通路,促使淋巴细胞的增殖与分化过程发生紊乱。例如,HHV-8 编码的某些蛋白能够模拟宿主细胞生长因子,激活淋巴细胞内的增殖相关信号转导途径,使得淋巴细胞持续处于异常活跃的增殖状态。这些异常增殖的淋巴细胞大量浸润肺部组织,引发局部免疫微环境失衡,产生炎症细胞因子的级联反应,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等细胞因子的过度释放,逐步破坏肺间质的正常结构与功能,最终推动 CVID-ILD 的病理进程。这一发现为深入理解病毒感染在 CVID-ILD 发病机制中的潜在作用,开拓了全新的研究视角,提示病毒感染或许是 CVID-ILD 发病过程中一个关键且亟待深入探究的因素。

3.2. 免疫失调

IEI 并非仅表现为易感染特性,还涵盖自身免疫、炎症等一系列复杂临床表现。近年来,随着研究的深入,越来越多 IEI 患者被识别出具有广泛的“免疫异常”特征,包括异常的自身免疫反应、持续性炎症状态、淋巴细胞异常增殖以及恶性肿瘤的发生风险增加[12]。ILD 被视为 IEI 的一种非感染性并发症,其发病机制与免疫失调密切相关。免疫失调范畴广泛,包含自身免疫性疾病、自身炎症性疾病、淋巴组织增生性疾病,还可能引发实体器官和血液系统恶性肿瘤[13]。随着免疫球蛋白疗法和抗菌药物的广泛应用,CVID 患者中感染相关并发症的发生率已得到显著控制。然而,免疫失调相关并发症,如自身免疫性疾病、慢性炎症及淋巴细胞增殖异常,已成为当前 CVID 患者发病率和死亡率的主要推动因素,对患者的长期预后构成了最严峻的挑战。在一项涵盖英国多个研究中心的大规模研究中,研究人员对 129 例 CVID 患者进行深入剖析,结果显示,其中 80 例患者(占总病例数的 62%)并发 CVID-ILD,并且几乎所有患者均表现出不同程度的肺外免疫系统受累情况。这一发现表明,CVID-ILD 与全身性免疫功能障碍之间具有紧密的内在[14]。在另一项横断面研究中,Leif G. Hanitsch 等人[15]对 105 名成年 CVID 患者队列进行研究,发现约 53%的患者在被诊断患有 ILD 之前,就已经确诊为患有 CVID。这一结果有力地提示,ILD 很可能是 CVID 相关免疫失调的一种局部表现,并非单纯由感染或其他外部因素继发产生。

3.2.1. 基因缺陷与免疫失调

CVID 属于一类具有显著遗传异质性的疾病,可以由多个不同基因的缺陷所引发。这些相关基因主要包括 ICOS, TNFRSF13B, TNFRSF13C, CD19, CR2, MS4A1, CD81, IL21, LRBA, NFKB1, NFKB2, PRKCD、IKZF1、CTLA4 和 PLCG2 [16]。单基因缺陷大致可划分为两类:一类与 B 细胞在不同发育阶段、激活和生存状态密切相关;另一类则关联到免疫调节机制、自身免疫反应以及炎症进程。因此,这些单基因缺陷可以导致免疫系统功能出现异常,进而引发免疫失调[17]。以 ICOS 基因缺陷为例,该基因在 T 细胞与 B 细胞协同刺激信号通路中发挥关键作用。ICOS 基因缺陷会干扰 T 细胞向 B 细胞传递有效的协同刺激信号,致使 B 细胞难以被正常活化,抗体产生过程受到阻碍,最终导致免疫功能失衡。再如 CTLA4 基因缺陷,CTLA4 作为免疫调节的关键分子,其缺陷会打破机体免疫调节的平衡状态,使得免疫系统过度激活,易引发自身免疫反应以及炎症状态,这也充分体现了基因缺陷对免疫失调的诱导作用。众多研究表明,不同基因缺陷通过各自独特的分子机制,从多个层面干扰免疫系统的正常运作,在 CVID

相关免疫失调以及后续疾病进展过程中扮演着至关重要的角色。

3.2.2. 自身反应性细胞与免疫失调

在众多免疫缺陷患者体内,存在着自我反应性 T 细胞与 B 细胞,这一现象源于骨髓(针对 B 细胞)或胸腺(针对 T 细胞)中正常多反应性克隆细胞的异常清除。正常情况下,机体通过中央耐受检查点识别并清除这些可能对自身组织产生免疫反应的细胞。然而,当自我反应性细胞因内部异常无法通过中央耐受检查点时,便会进入外周组织。若外周耐受检查点功能正常,这些自我反应性克隆细胞会进入休眠状态;但在外部因素影响下,它们仍有可能被重新激活。自身反应性 B 细胞存在一种名为“克隆赎回(clonal redemption)”的机制,在此过程中,自身反应性 B 细胞有机会进行第二轮 B 细胞受体的体细胞高频突变。通过这一突变过程, B 细胞受体发生变异,使其不再对自身组织产生免疫反应,进而失去自身反应性,该机制在一定程度上有助于减轻自身免疫反应[18]。在 CVID 患者中,微生物组易位及其组分可能通过 B 细胞活化因子(BAFF)介导的自身反应性 B 细胞异常活化,导致自身抗体过度产生,形成免疫失调恶性循环并引发自身免疫反应[19]。这一系列复杂的免疫反应过程,深刻揭示了自身反应性细胞在 CVID 免疫失调发病机制中的关键作用,也为后续深入研究和临床干预提供了重要方向。

3.2.3. 细胞因子与免疫失调

CVID-ILD 患者体内的免疫失调,在很大程度上与多种细胞因子的异常表达紧密相关。有文献研究表明,存在免疫失调的 CVID 患者,其 T 细胞呈现出异常活化状态,同时免疫抑制受体的表达也出现异常,特别是程序性死亡受体 1 (PD-1)、淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3)以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)等受体呈现高表达态势。这种持续的 T 细胞异常活化以及免疫抑制功能紊乱,极易诱发免疫失调相关并发症,例如过度的炎症反应以及调节性 T 细胞功能障碍。而这些并发症又会进一步加剧免疫失调的程度,形成恶性循环。上述异常的 T 细胞状态,可能与 CVID 并发症的发生密切相关[20]。Kellner 的研究成果显示,相较于未患慢性肺病的 CVID 患者, CVID-ILD 患者外周血中 T 细胞数目更低[21]; Friedmann 等人在 CVID-ILD 患者的支气管肺泡灌洗液中发现,调节性 T 细胞数量显著减少,与此同时,滤泡辅助性 T 细胞样记忆细胞中 Th1 细胞比例明显升高。此外,研究还观察到 B 细胞数量增多,其中低表达 CD21 且具有促炎特性的 B 细胞扩增尤为明显[22]。Unger 等人的研究则将低表达 CD21 B 细胞的扩增与 Th1 偏向和干扰素 γ 产生的增加联系起来,这或许反映了在 CVID-ILD 发病机制中, T 细胞与 B 细胞之间存在异常的相互作用[1]。B 细胞功能异常在 CVID-ILD 的发生中扮演着至关重要的角色。研究发现, CVID-ILD 疾病进展与 B 细胞活化因子(BAFF)水平的升高密切相关, BAFF 的过度产生不仅会激活抗凋亡因子 Bcl-2,进而促进 B 细胞的存活,还会促使产生低表达 CD21 的 B 细胞,并导致这些细胞分泌异常高水平的 IgM [23]。近年来,也有研究表明, CVID 免疫失调机制与抗体功能降低有关,抗体功能降低会导致炎症反应加剧[24]。

综上所述, CVID-ILD 的免疫失调是一个极其复杂的多因素过程,涵盖 T 细胞和 B 细胞的异常活化、细胞因子表达的紊乱以及免疫抑制功能的失调。这些因素相互交织、协同作用,共同推动了疾病的不断进展。对这一复杂机制的深入探究,将为 CVID-ILD 的临床诊断、治疗策略制定以及预后评估提供更为坚实的理论基础和全新的研究思路。

4. CVID-ILD 影像学特征

在 CVID-ILD 的诊断与疾病进展评估过程中,影像学检查发挥着不可或缺的关键作用。CVID-ILD 的诊断依赖于影像学、临床症状以及实验室检查等多方面的综合分析。胸部 X 线由于在 CVID-ILD 诊断中的敏感性欠佳,一般仅用于初步筛查,或者在随访过程中对较为明显的病变进行评估。磁共振成像(MRI)

在评估软组织病变方面具备显著优势,然而其在肺部成像领域的应用存在一定局限性。目前,胸部计算机断层扫描(CT)在ILD诊断中占据着核心地位,它不仅能够有效鉴别肺纤维化与其他纤维化模式,还可对ILD患者的治疗反应进行评估。

CVID-ILD的胸部CT呈现出多种特征,包括实性结节、磨玻璃样混浊影、肺门和/或纵隔淋巴结肿大以及网状结构的改变。部分情况下,由于炎性小气道受累、黏液堵塞或者气道异常塌陷,会出现空气潴留现象。在疾病更为晚期的病例中,能够观察到以细网状、粗网状以及蜂窝状为典型特征的肺纤维化表现。Bintalib等人对23项观察性研究进行分析后发现,在这些研究中CT成像已被设定为诊断CVID-ILD的主要标准。并且,部分仅依靠CT特征诊断CVID-ILD的研究,将典型肺部表现界定为存在微结节(主要分布于支气管周围血管区域,下叶更为常见)、磨玻璃影、实变以及小叶间隔增厚[25]。Cowen等人曾报道过1例既往有神经受累的CVID-ILD患儿,对其进行为期3年的胸部CT检查时发现,双侧肺实质结节变化波动(包含裂纹结节),同时存在斑片状磨玻璃影以及网状改变,还观察到稳定的亚厘米级纵隔淋巴结肿大和脾脏显著增大(18厘米)[26]。

在CVID-ILD的CT扫描评分方法中,Baumann评分和Hartmann评分较为常用。这两种评分方法不仅用于评估与CVID相关的CT改变,还涵盖对其他气道疾病的评估。Meerburg等人通过对138例CVID-ILD患者的CT扫描进行研究,构建并评价了这两种评分方法,结果显示Hartmann评分在评估ILD时具有较高的可重复性,尤其在纵向研究中具有更大意义[8]。相对而言,Baumann方法在日常临床诊疗中更具可行性,这或许是因为Baumann方法更为简便、快捷,适合临床时间有限的实际情况,能够为医生提供充足信息,助力其快速、有效地做出决策,而无需进行繁杂的详细分析。尽管采用标准化的CT评分方法有助于更精准地诊断和管理CVID-ILD,但目前仅有少数研究运用CT评分方法来评估肺部受累情况及其进展[8]。需要注意的是,胸部CT结果无法明确ILD的确切病理性质,因此,基于胸部CT结果进行活检,对异常组织开展组织学检查十分必要[10]。Mai Sasaki等对32名CVID-ILD患者进行评估后发现,与疾病稳定的患者相比,以肺功能恶化为特征的进展性CVID-ILD患者,在肺部CT扫描上表现出更显著的影像学异常,其中牵引性支气管扩张和小叶间隔增厚是其突出特征。

5. 生物标志物

尽管影像学检查在CVID-ILD的诊断中意义重大,但仅依靠影像学、临床症状和常规实验室检查,难以实现疾病的早期精准诊断与全面病情监测。在明晰CVID-ILD发病机制的基础上,探寻并精准识别与之相关的生物标志物,对于疾病的早期诊断及病情监测而言,具有举足轻重的意义。当下,围绕CVID-ILD生物标志物展开了丰富的研究。Matson等学者研究发现,CVID-ILD患者体内B细胞激活因子(BAFF)水平显著升高,这极有可能驱动B细胞异常增生,其中肺内B细胞滤泡或许在致病进程中发挥着核心作用;此外,血清IgM水平升高也与CVID-ILD存在关联[27]。van Stigt等学者的研究表明,CVID-ILD患者白细胞介素-2受体(IL-2R)水平呈现上升趋势,且可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)水平会伴随肉芽肿疾病的进展而升高,病情缓解时则降低。因此,IL-2R水平可作为评估CVID-ILD病情进展及治疗效果的有效监测指标,不过其在CVID-ILD诊断方面的价值,仍有待深入探究[28]。Smits等人指出,除IgM水平和IL-2R之外,新蝶呤(neopterin)水平具备作为疾病活动生物标志物的潜在可能性[29]。在CVID研究领域,高密度脂蛋白水平降低与全身性炎症反应以及非感染性并发症的发生紧密相关,只是其具体作用机制尚未完全明确[30]。Berbers等人通过研究发现了一组与CVID免疫失调密切相关的血清生物标志物,具体包括MILR1、LILRB4、IL10、IL12RB1和CD83。这些标志物的表达水平与免疫失调的临床表现呈现出显著的相关性。同时,CVID患者体内Th1和Th17相关血清蛋白的上调现象,进一步表明该疾病的免疫失调可能涉及极为复杂的免疫调控机制[31]。Maglione研究团队针对73名CVID患者(涵盖44

例无 ILD 患者、14 例稳定期 ILD 患者以及 15 例进展性 ILD 患者)开展了系统研究,结果显示,进展性 ILD 患者外周血中单核细胞数量显著增多,尤其是 CD14+CD16⁻ 经典单核细胞的增多情况更为突出。研究证实,这些 CD14+单核细胞是 CVID-ILD 中 B 细胞活化因子的重要来源,这一现象暗示免疫系统的紊乱促使单核细胞增多并被激活[23]。Miranda 等研究团队开展的多中心队列研究进一步证实,CVID 患者血浆中可溶性 CD14 水平显著升高,该指标被视作细菌易位和全身炎症的重要标志物。此外,该研究还发现,CVID 合并症患者体内 IgA 水平以及脂多糖特异性 IgA 和 IgM 水平显著降低。这种免疫球蛋白的异常状态,可能致使机体在遭受微生物感染时产生过度炎症反应,进而增加并发症的发生风险,这些生物标志物共同反映出免疫系统的紊乱状态[24]。Mai Sasaki 团队的研究则聚焦于 CC16、SP-D 和 MMP-7 等生物标志物在 CVID-ILD 中的临床意义,这些标志物能够反映肺部上皮损伤以及胶原基质重塑的病理过程,其中 SP-D 更是被证实为预测 GLILD 的关键指标。

综上所述,CVID-ILD 生物标志物的相关研究成果,为疾病的早期诊断、病情活动监测以及治疗效果评估提供了有力工具。诸如 BAFF、IL-2R、SP-D 等标志物在临床应用中已展现出较高的应用潜力,然而,其特异性、敏感性以及标准化检测方法仍有待进一步优化完善。未来,联合运用多种标志物进行检测,并积极探索新兴生物标志物,有望为 CVID-ILD 的精准诊疗开拓全新路径。不过,如何将生物标志物与临床表型、影像学特征有机结合,以实现个体化诊疗,仍是亟待深入探索的重要课题。

6. 治疗与预后

在明确了 CVID-ILD 的诊断后,如何拟定有效的治疗策略以改善患者预后,成为临床关注的焦点。CVID-ILD 的治疗策略主要聚焦于免疫调节、炎症控制以及支持性治疗,旨在缓解患者症状、预防感染并提升生活质量。治疗方案的抉择需依据患者的病情严重程度、基因缺陷类型以及个体差异进行个体化定制。对于处于疾病早期或病情相对较轻的 CVID-ILD 患者,免疫球蛋白疗法联合低剂量皮质类固醇通常被视作一线治疗方案。免疫球蛋白疗法能够有效补充患者体内缺失的抗体,降低感染风险;皮质类固醇则可通过抑制炎症反应,减轻肺部病变。实践表明,该联合治疗方案在控制疾病活动度、提高患者生活质量方面展现出良好成效。针对病情较为严重或对一线治疗反应欠佳的患者,免疫抑制剂(如麦考酚酯和利妥昔单抗)可作为二线治疗选择。常用的免疫抑制剂包含麦考酚酯和利妥昔单抗等。其中,麦考酚酯作为一种免疫调节剂,主要通过抑制淋巴细胞增殖发挥治疗功效。Heba 等人开展的一项纵向回顾性队列研究显示,麦考酚酯不仅有助于维持疾病缓解状态、减少皮质类固醇的使用剂量,还能改善肺功能,同时减轻长期使用皮质类固醇所引发的不良反应[32]。

利妥昔单抗作为一种靶向 CD20 的单克隆抗体,能够借助诱导细胞凋亡、补体依赖性细胞毒性以及抗体依赖性细胞毒性等多种机制,显著减少前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞的数量[33]。一项回顾性研究表明,利妥昔单抗与硫唑嘌呤或麦考酚酯联合应用,可使患者的影像学及肺功能指标得到改善[34]。Mai Sasaki 等在其回顾性研究中纳入 32 例 CVID-ILD 患者,其中 7 例接受利妥昔单抗治疗,结果显示,所有接受利妥昔单抗治疗的患者,其肺弥散功能和用力肺活量均有所提升,且 CT 扫描提示肺部病变明显减轻[35]。综上所述,尽管近年来学界对 CVID-ILD 的认知水平有所提升,但在其发病机制、诊断及治疗等方面,依旧面临着诸多严峻挑战。首先,CVID-ILD 的发病机制尚未被完全阐明,尤其是免疫失调与感染之间错综复杂的相互作用关系,仍亟待开展更为深入的研究。其次,当前 CVID-ILD 的诊断主要依托影像学表现与临床特征,特异性生物标志物的匮乏,极大地制约了早期诊断的准确性以及精准治疗的实施。因此,未来的研究应当聚焦于探寻更为敏感且特异的生物标志物,以此助力早期诊断工作的开展以及疾病进展的有效监测。在治疗层面,尽管免疫抑制剂和生物制剂的应用为 CVID-ILD 患者带来了新的曙光,然而,其长期疗效的稳定性以及安全性仍有待进一步验证。此外,鉴于 CVID-ILD 患者在临床

表现和疾病进展方面存在显著的个体差异,未来的治疗策略应更加着重于个体化,依据患者的具体病情、基因缺陷类型、免疫状态等实际情况,精准选择适宜的治疗方案。

总而言之, CVID-ILD 是一种极为复杂的疾病,广泛涉及免疫、感染以及炎症等多个关键领域。未来的研究需持续深入探究其发病机制,积极开发更为高效的诊断工具以及治疗策略,进而切实改善患者的生活质量,优化其预后状况。

基金项目

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般项目(NCRCCHD-2022-YP-07); 中国博士后科学基金资助项目(2022M720610)。

参考文献

- [1] Szczawinska-Poplonyk, A., Schwartzmann, E., Bukowska-Olech, E., Biernat, M., Gattner, S., Korobacz, T., *et al.* (2021) The Pediatric Common Variable Immunodeficiency—From Genetics to Therapy: A Review. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 1371-1383. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04287-6>
- [2] Seidel, M.G., Kindle, G., Gathmann, B., *et al.* (2019) The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 1763-1770.
- [3] Parsons, A.J., Franco-Palacios, D., Kelly, B., Grafton, G., McIntosh, J., Coleman, D., *et al.* (2025) Common Variable Immunodeficiency Associated with Noninfectious Pulmonary Complications and Its Treatment: Beyond Immunoglobulin Therapy. *Pulmonary Circulation*, **15**, e70034. <https://doi.org/10.1002/pul2.70034>
- [4] Yazdani, R., Habibi, S., Sharifi, L., Azizi, G., Abolhassani, H., Olbrich, P., *et al.* (2020) Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **30**, 14-34. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0388>
- [5] Vilela, M.M.d.S. (2021) Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): Predominantly Antibody Deficiencies (PADs): If You Suspect It, You Can Detect It. *Jornal de Pediatria*, **97**, S67-S74. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.010>
- [6] Khanbabaee, G., khazaii, F., Chavoshzadeh, Z., Rekabi, M., Ghomi, Z., Zeinali, V., *et al.* (2024) Interstitial Lung Diseases (ILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID) Patients: A Study from Iran. *BMC Immunology*, **25**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00640-0>
- [7] Fraz, M.S.A., Michelsen, A.E., Moe, N., Aaløkken, T.M., Macpherson, M.E., Nordøy, I., *et al.* (2022) Raised Serum Markers of T Cell Activation and Exhaustion in Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1553-1563. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01318-1>
- [8] Meerburg, J.J., Hartmann, I.J.C., Goldacker, S., Baumann, U., Uhlmann, A., Andrinopoulou, E., *et al.* (2020) Analysis of Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease Using Two Scoring Systems for Computed Tomography Scans—A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 589148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589148>
- [9] Pac, M., Bielecka, T., Grzela, K., Komarnicka, J., Langfort, R., Koltan, S., *et al.* (2020) Interstitial Lung Disease in Children with Selected Primary Immunodeficiency Disorders—A Multicenter Observational Study. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1950. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01950>
- [10] Patel, S., Anzilotti, C., Lucas, M., Moore, N. and Chapel, H. (2019) Interstitial Lung Disease in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders: Several Different Pathologies? *Clinical and Experimental Immunology*, **198**, 212-223. <https://doi.org/10.1111/cei.13343>
- [11] Wheat, W.H., Cool, C.D., Morimoto, Y., Rai, P.R., Kirkpatrick, C.H., Lindenbaum, B.A., *et al.* (2005) Possible Role of Human Herpesvirus 8 in the Lymphoproliferative Disorders in Common Variable Immunodeficiency. *The Journal of Experimental Medicine*, **202**, 479-484. <https://doi.org/10.1084/jem.20050381>
- [12] Walter, J.E., Ayala, I.A. and Milojevic, D. (2019) Autoimmunity as a Continuum in Primary Immunodeficiency. *Current Opinion in Pediatrics*, **31**, 851-862. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000833>
- [13] Cinetto, F., Scarpa, R., Pulvirenti, F., Quinti, I., Agostini, C. and Milito, C. (2019) Appropriate Lung Management in Patients with Primary Antibody Deficiencies. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **13**, 823-838. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1641085>
- [14] Bintalib, H.M., Grigoriadou, S., Patel, S.Y., Mutlu, L., Sooriyakumar, K., Vaitla, P., *et al.* (2024) Investigating

- Pulmonary and Non-Infectious Complications in Common Variable Immunodeficiency Disorders: A UK National Multi-Centre Study. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1451813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1451813>
- [15] Hanitsch, L.G., Wittke, K., Stittrich, A.B., Volk, H.D. and Scheibenbogen, C. (2019) Interstitial Lung Disease Frequently Precedes CVID Diagnosis. *Journal of Clinical Immunology*, **39**, 849-851. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00708-2>
- [16] de Valles-Ibáñez, G., Esteve-Solé, A., Piquer, M., González-Navarro, E.A., Hernandez-Rodriguez, J., Laayouni, H., *et al.* (2018) Evaluating the Genetics of Common Variable Immunodeficiency: Monogenetic Model and Beyond. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00636>
- [17] Ho, H. and Cunningham-Rundles, C. (2022) Seeking Relevant Biomarkers in Common Variable Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 857050. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.857050>
- [18] Burnett, D.L., Reed, J.H., Christ, D. and Goodnow, C.C. (2019) Clonal Redemption and Clonal Anergy as Mechanisms to Balance B Cell Tolerance and Immunity. *Immunological Reviews*, **292**, 61-75. <https://doi.org/10.1111/imr.12808>
- [19] Romberg, N., Le Coz, C., Glauzy, S., Schickel, J., Trofa, M., Nolan, B.E., *et al.* (2019) Patients with Common Variable Immunodeficiency with Autoimmune Cytopenias Exhibit Hyperplastic Yet Inefficient Germinal Center Responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 258-265. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.012>
- [20] Berbers, R., van der Wal, M.M., van Montfrans, J.M., Ellerbroek, P.M., Dalm, V.A.S.H., van Hagen, P.M., *et al.* (2021) Chronically Activated T-Cells Retain Their Inflammatory Properties in Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 1621-1632. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01084-6>
- [21] Kellner, E.S., Fuleihan, R., Cunningham-Rundles, C. and Wechsler, J.B. (2019) Cellular Defects in CVID Patients with Chronic Lung Disease in the USIDNET Registry. *Journal of Clinical Immunology*, **39**, 569-576. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00657-w>
- [22] Friedmann, D., Unger, S., Keller, B., Rakhmanov, M., Goldacker, S., Zissel, G., *et al.* (2021) Bronchoalveolar Lavage Fluid Reflects a T(H)1-CD21(Low) B-Cell Interaction in CVID-Related Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 616832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.616832>
- [23] Maglione, P.J., Gyimesi, G., Cols, M., Radigan, L., Ko, H.M., Weinberger, T., *et al.* (2019) Baff-Driven B Cell Hyperplasia Underlies Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency. *JCI Insight*, **4**, e122728. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122728>
- [24] Abyazi, M.L., Bell, K.A., Gyimesi, G., Baker, T.S., Byun, M., Ko, H.M., *et al.* (2022) Convergence of Cytokine Dysregulation and Antibody Deficiency in Common Variable Immunodeficiency with Inflammatory Complications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149**, 315-326.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.008>
- [25] Bintalib, H.M., van de Ven, A., Jacob, J., Davidsen, J.R., Fevang, B., Hanitsch, L.G., *et al.* (2023) Diagnostic Testing for Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1190235. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190235>
- [26] Cowen, J.E., Stevenson, J., Paravasthu, M., Darroch, J., Jacob, A., Tueger, S., *et al.* (2020) Common Variable Immunodeficiency with Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease and Preceding Neurological Involvement: A Case-Report. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 205. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01231-6>
- [27] Matson, E.M., Abyazi, M.L., Bell, K.A., Hayes, K.M. and Maglione, P.J. (2021) B Cell Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 622114. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622114>
- [28] van Stigt, A.C., Dalm, V.A.S.H., Nagtzaam, N.M.A., van Rijswijk, D.A., Barendregt, B.H., van Hagen, P.M., *et al.* (2021) Soluble Interleukin-2 Receptor Is a Promising Serum Biomarker for Granulomatous Disease in Common Variable Immune Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 694-697. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00947-8>
- [29] Smits, B., Goldacker, S., Seneviratne, S., Malphettes, M., Longhurst, H., Mohamed, O.E., *et al.* (2023) The Efficacy and Safety of Systemic Corticosteroids as First Line Treatment for Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **152**, 528-537. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.813>
- [30] Macpherson, M.E., Halvorsen, B., Yndestad, A., Ueland, T., Mollnes, T.E., Berge, R.K., *et al.* (2019) Impaired HDL Function Amplifies Systemic Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 9427. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45861-1>
- [31] Berbers, R., Drylewicz, J., Ellerbroek, P.M., van Montfrans, J.M., Dalm, V.A.S.H., van Hagen, P.M., *et al.* (2020) Targeted Proteomics Reveals Inflammatory Pathways That Classify Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 362-373. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00908-1>
- [32] Bintalib, H.M., Lowe, D.M., Mancuso, G., Gkrepi, G., Seneviratne, S.L., Burns, S.O., *et al.* (2022) Corticosteroid-Induced Remission and Mycophenolate Maintenance Therapy in Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease: Long-Term, Longitudinal Change in Lung Function in a Single-Centre Cohort. *ERJ Open Research*, **8**, Article ID: 00024-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2022>
- [33] Pecoraro, A., Crescenzi, L., Galdiero, M.R., Marone, G., Rivellese, F., Rossi, F.W., *et al.* (2019) Immunosuppressive

-
- Therapy with Rituximab in Common Variable Immunodeficiency. *Clinical and Molecular Allergy*, **17**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0113-3>
- [34] Verbsky, J.W., Hintermeyer, M.K., Simpson, P.M., Feng, M., Barbeau, J., Rao, N., *et al.* (2021) Rituximab and Antimetabolite Treatment of Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 704-712.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.021>
- [35] Fraz, M.S.A., Moe, N., Revheim, M., Stavrinou, M.L., Durheim, M.T., Nordøy, I., *et al.* (2021) Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency—Features of CT and 18F-FDG Positron Emission Tomography/CT in Clinically Progressive Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 617985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617985>