

· 诊疗方案 ·

中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识

支气管扩张症专家共识撰写协作组 中华医学会呼吸病学分会感染学组

通信作者:瞿介明,上海交通大学医学院附属瑞金医院 上海交通大学医学院呼吸病研究所 200025, Email: jmqu0906@163.com; 徐金富, 同济大学附属上海市肺科医院 同济大学医学院呼吸病研究所 200433, Email: jfxucn@163.com

【摘要】 支气管扩张症是国内常见病。我国呼吸界学者在 2012 年制定了首版成人支气管扩张症诊治专家共识,九年来国内已开始逐步重视支扩的诊治和管理,发表了一些具有临床意义的研究和论文。本专家共识汇聚我国众多专家临床研究成果和智慧,参考欧美国家的经验,对我国支气管扩张症的流行病学、发病机制、病因、临床诊断和鉴别、治疗、管理及患者教育等方面做了较为系统和全面的阐述,以期为我国支气管扩张症的临床规范化管理提供可供参考的重要文件。

基金项目:国家杰出青年科学基金(81925001);上海市申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12018102)

一、前言

支气管扩张症(简称支扩)是由各种病因引起的反复发生的化脓性感染,导致中小支气管反复损伤和(或)阻塞,致使支气管壁结构破坏,引起支气管异常和持久性扩张,临床表现为慢性咳嗽、大量咳痰和(或)间断咯血、伴或不伴气促和呼吸衰竭等轻重不等的症状^[1]。支扩在亚洲人群中属于常见病,然而目前针对支扩的临床关注度和研究热度要远远低于慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)和支气管哮喘(简称哮喘)^[2-4]。目前临床上主要关注针对支扩急性加重的处理,对稳定期支扩缺乏有效的管理。我国呼吸界学者在 2012 年制定了《成人支气管扩张症诊治专家共识》^[5],对支扩的规范诊治起到了积极的推动作用。近年来,国内开始逐步重视支扩的诊治和全面规范的管理,并开展了一些研究。为此,本共识结合国际和国内开展的支扩相关研究,对中国成人支气管扩张症诊治专家共识进行更新,以期对支扩的临床规范化管理提供参考。

本共识仅针对有临床症状且胸部 CT 明确有支

气管扩张的成人患者。囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)不在此讨论。

二、流行病学

近年来国际上报道的支扩发病率和患病率有所升高。据统计,截至 2013 年英国人群的支扩发病率增长到 31.1/10 万,患病率增长到 525.8/10 万^[6],西班牙人群 2012 年支扩发病率约为 48.1/10 万^[7],美国成人支扩患病率约为 139/10 万^[8]。我国目前尚无大规模支扩流行病学调查数据,2013 年发表的一项在 7 省市城区 40 岁以上居民的电话调查研究结果显示,1.2%(135/10 811)的居民曾被诊断支扩,其中男性患病率为 1.5%(65/4 382),女性患病率为 1.1%(70/6 429),支扩的患病率随着年龄增长而增加。我国人群支扩病因谱和发病机制可能与西方存在差异,有待大规模研究进行验证^[9-11]。

三、发病机制

尽管各种原因导致的支扩具有异质性,但都具有气道重塑和气道扩张的共同特征。其发病的初

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717

收稿日期 2020-06-17 本文编辑 吕小东

引用本文:支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717.



始阶段表现为各种原因导致的支气管阻塞或牵拉、支气管黏膜纤毛清除功能损害、气道分泌物潴留,从而使呼吸道更容易发生病原体感染和定植,而病原体的持续存在引发肺部慢性炎症,导致气道结构破坏和管壁重塑,进一步影响气道分泌物排出,如此循环往复,最终导致支气管永久地病理性扩张,这一过程被称为支扩的“恶性循环”。国内研究表明,支扩患者肺组织病理切片中支气管和细支气管均有上皮增生,包括杯状细胞增生和(或)肥大,以中性粒细胞浸润为主,证实支扩患者存在异常上皮重塑伴黏膜纤毛结构受损,导致炎症和感染^[12]。由于支气管周围炎症导致邻近肺泡破坏,扩张支气管周围肺组织常伴有不同程度的萎陷、纤维化、肺气肿和肺大疱的表现。因此,支扩本质上是一种慢性气道炎症性疾病。

四、病因学

支扩是由多种疾病导致气道结构破坏的共同终点,其原因多种多样。作为疾病临床评估的一部分,仔细询问病史,寻找原发病因,进行病因鉴别诊断,不但有助于采取针对性的诊疗措施,而且可避免不必要的侵袭性、昂贵费时的辅助检查。即使经过全面检查,仍有大部分(约 50%~70%)支扩患者无法明确病因,称之为“特发性支扩”^[11]。支扩的主要已知病因如下。

1. 既往下呼吸道感染:既往下呼吸道感染,尤其是婴幼儿和儿童时期下呼吸道感染是支扩最常见的病因^[13-17],如麻疹、百日咳、肺结核、肺炎(包括细菌、病毒和支原体),部分患者会在感染后出现支扩症状。肺结核是 20 世纪 70 年代前我国支扩最常见的原因(高达 45.3%)^[11],随着我国卡介苗接种制度的完善,以及抗结核治疗的规范化,肺结核导致的支扩发病率逐年下降,但仍需关注。此外,铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)的感染或定植与支扩病情发生发展的关系尤为密切^[18-19];PA 的检出及其毒力基因(*pldA*、*exoU*)的存在,会影响支扩的急性加重频率及预后(例如肺功能较差、肺功能下降速度更快、病死率更高)^[20]。

2. 免疫功能缺陷:在欧美等地区,免疫功能缺陷是支扩较常见的病因。免疫缺陷分为原发性和继发性,常见的原发性免疫缺陷有低免疫球蛋白血症,如免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)亚群的缺陷(IgG₂、IgG₄)、免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)缺乏症、普通变异性免疫球蛋白缺乏症(common variable immunodeficiency, CVID)、慢性肉

芽肿性疾病、补体缺陷、特异性抗体产生功能下降等;常见的继发性免疫缺陷有长期服用免疫抑制药物、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染等。发生严重、持续或反复感染的患者,尤其是反复肺炎、多部位感染或机会性感染者,应注意免疫功能缺陷的可能。

3. 遗传因素:一些先天性疾病,如 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏、纤毛功能缺陷(如原发性纤毛运动障碍, primary ciliary dyskinesia, PCD)、CF、巨气管-支气管症、软骨缺陷等也会导致支扩。除支扩自身的临床表现外,常伴有其他系统症状。PCD 患者多同时合并上呼吸道症状(嗅觉丧失、鼻窦炎、慢性扁桃体炎)及男性不育等。Kartagener 综合征是其中的一个亚型,由支气管扩张、鼻窦炎、内脏反位三联征组成,具有家族遗传倾向,其父母可有近亲婚姻史。因此,对于支扩患者应详细采集病史,如呼吸道和全身症状,有无不育史及父母有无近亲婚姻史及支扩病史特征等。

4. 气道阻塞和反复误吸:儿童最常见的气道阻塞的原因是气道异物吸入,成人也可因吸入异物或气道内肿瘤阻塞导致支气管扩张,但相对少见。另外,毒性物质吸入可直接损害气道,改变气道结构和功能而出现支扩;吞咽困难或胃食管反流可导致反复误吸,也可能导致支扩。因此,对于支扩患者均应注意询问有无气道阻塞和误吸史。

5. 其他肺部疾病:相当一部分的变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)因反复痰栓阻塞而形成中心性支扩,是支扩的一种特殊病因,英国的一些研究显示 ABPA 是支扩较常见的病因之一^[21];ABPA 患者存在 CARD9^{S12N}(caspase-recruitment domain family member 9)高频突变,这也是目前报道的 ABPA 发病机制中可能的基因基础^[22]。慢阻肺和哮喘常与支扩共同存在、互相影响,此类共患病患者呼吸道症状更明显,肺功能损害程度更严重,预后更差^[23-26]。支扩是非结核分枝杆菌(non-tuberculosis mycobacteria, NTM)肺病常见的易患因素,而 NTM 肺病也可导致支扩,二者孰因孰果至今仍未阐明^[27]。弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)后期多合并有支扩的影像学表现。

6. 其他系统疾病:部分类风湿性关节炎(rheumatic arthritis, RA)患者胸部高分辨率 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)检查发现支扩,因此 RA 被认为是支扩的可能病因之一。

其他结缔组织疾病,如原发性干燥综合征、系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性血管炎、强直性脊柱炎等,这类患者中均有不同比例的支扩发生。有报道支扩与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)具有相关性,炎症性肠病患者出现慢性咳嗽、咳痰症状时,应排查是否合并支扩^[28-30]。

五、临床诊断

支扩患者必须存在影像学上支气管扩张的表现,应行胸部CT检查,其中HRCT对诊断更具敏感度和特异度。同时,还需关注其发生的高危人群、高危因素和发展的严重程度。因此针对支扩的诊断,需从以下几个方面着手。

1. 高危人群筛查:(1)长期(超过8周)咳嗽、咳痰(特别是脓痰)、痰血,或者以反复咯血为唯一症状,尤其是存在相关危险因素的人群;(2)慢阻肺频繁急性加重(≥ 2 次/年),重症哮喘或哮喘控制不佳,且既往痰培养PA阳性的患者;(3)慢性鼻窦炎、RA或其他结缔组织病患者出现慢性咳痰或反复肺部感染的患者;(4)既往人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染史、实体器官或骨髓移植史、接受免疫抑制治疗史,出现慢性咳痰或反复肺部感染的患者。

2. 影像学诊断:支扩的诊断有赖于影像学检查。目前国内外诊断支扩最常用的影像学工具是胸部HRCT,其中扫描层厚 ≤ 1 mm的薄层CT对支扩的诊断具有重要的意义,同时还能帮助明确支扩潜在的病因,如ABPA、PCD及异物阻塞等。

支扩的胸部HRCT主要表现为支气管内径与其伴行肺动脉直径比例的变化,正常人左右肺支气管内径与并行肺动脉直径的比例分别是0.75和0.72。支扩的胸部HRCT主要表现直接征象包括:(1)支气管内径/伴行肺动脉直径 >1 ;(2)从中心到外周,支气管未逐渐变细;(3)距外周胸膜1 cm或接近纵隔胸膜范围内可见支气管影。间接征象包括:(1)支气管壁增厚;(2)黏液嵌塞;(3)呼气相CT发现“马赛克”征或“气体陷闭”^[31]。此外还可见到支气管呈柱状或囊状改变、气管壁增厚(支气管内径 $<80\%$ 外径)、黏液嵌塞、树芽征等。当CT扫描层面与支气管平行时,扩张的支气管呈“双轨征”或“串珠”状改变;当CT扫描层面与支气管垂直时,扩张的支气管呈环形或厚壁环形透亮影,与伴行动脉形成“印戒征”;当多个囊状扩张的支气管彼此相邻时,则表现为“蜂窝”或“卷发”状改变。

部分特殊病因的支扩影像学有着其特征性的表现,如ABPA在影像学表现为双上叶为主的中心性支扩伴黏液栓嵌顿;结核性支扩常发生在结核好发部位,以上叶为主;DPB则表现为边缘模糊的小叶中心性结节、树芽征、细支气管扩张、弥漫性分布或基底部分布为主。

3. 病因学诊断与鉴别:不同病因的支扩患者如ABPA、免疫缺陷、PCD、NTM肺病等,其治疗策略可完全不同。因此,对于所有的支扩患者均需要行下述常规检查明确潜在病因。(1)详细记录患者的病史和合并症,尤其是幼年下呼吸道感染病史包括结核感染。(2)全血细胞计数:中性粒细胞和淋巴细胞计数持续偏低可能提示潜在的免疫缺陷,嗜酸性粒细胞计数升高提示可能存在ABPA的可能,血小板增多与活动期RA和IBD有关。(3)血清总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、曲霉特异性IgE、曲霉皮肤点刺试验:用于鉴别ABPA。如果诊断ABPA,需警惕是否存在混合型肺曲霉病可能。(4)血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM水平:用于对免疫缺陷的诊断进行初筛。当患者免疫球蛋白升高时,行血清蛋白电泳进一步区分多克隆还是单克隆,排除血液系统恶性肿瘤。(5)痰培养:包括常规痰培养和分枝杆菌培养,痰培养可指导急性加重期和稳定期治疗中抗菌药物的使用,同时,对某些微生物的检测也有助于明确潜在病因。例如,烟曲霉的分离建议排查ABPA;分枝杆菌培养可进一步排查合并NTM肺病。可合理应用二代测序或其他分子技术用于检测病原体。

当支扩患者存在以下情况时,需进一步行特殊检查明确病因,包括:(1)支扩患者若合并PCD的临床特征,建议对PCD进行筛查,检测方法有鼻呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)浓度检测、鼻黏膜活检、高速视频显微分析测定纤毛摆动频率、透射电子显微镜评估纤毛超微结构、免疫荧光检测和基因检测(例如动力臂基因DNAH5、DNAI1和DNAH11;辐射丝头端基因RSPH4A和RSPH9)等。(2)支扩患者若合并关节炎或其他结缔组织病临床特征,建议检测类风湿因子、抗环化瓜氨酸多肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体、抗核抗体和ANCA等。(3)支扩患者合并胃食管反流或误吸病史(或症状),建议进一步行胃镜、胃食管pH值检测、食管阻抗检测等以筛查胃食管反流病。(4)病变局限者应注意询问病史(例如是否有先天性支气管肺发育不良、肺隔离症),并建

议行支气管镜检查,除外气管支气管内病变或异物堵塞。也可对以干咳为主要表现的患者进行支气管镜下下呼吸道分泌物抽吸和支气管肺泡灌洗,并对样本行微生物培养。(5)支扩患者若出现反复多部位或机会性感染,需排除特定的抗体缺陷(如CVID、特异性多糖抗体缺陷)。可测定肺炎链球菌荚膜多糖特异性抗体基线水平,若此抗体水平低于正常水平,建议接种23价肺炎链球菌多糖疫苗,4~8周后再次测定;抗体水平仍低于保护阈值可提示功能抗体缺陷。(6)支扩患者若存在CF临床特征(例如幼年出现的金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌定植、双侧上肺为主的支扩、消化功能不全、幼年反复上呼吸道感染),建议行2次汗液氯化物检测及CF跨膜传导调节蛋白基因(cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR)突变分析^[32]。

4. 疾病严重度评价:与其他呼吸系统疾病一样,为指导患者的分级管理和预测未来风险,支扩也需要疾病严重度评价工具。目前临床大多通过影像学评价(Reiff评分较常用)来评估支扩的严重程度。但由于支扩的发病具有较显著的异质性,影像学受累和支扩严重程度之间并无密切相关性。国外学者从多维角度,结合患者的临床症状、影像学表现、急性加重风险及细菌定植等情况,设计并证实了支扩严重程度指数(bronchiectasis severity index, BSI)和E-FACED评分可以用于支扩严重程度评价^[33-34],国内对这一方面研究有限^[35-36]。(1)BSI评分包括年龄、体重指数(body mass index, BMI)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)占预计值%、既往2年住院次数、既往12个月急性加重次数、改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(modified medical research council dyspnea scale, mMRC)、PA及其他微生物定植情况、影像学表现8个指标。总得分0~4分为轻度,5~8分为中度,≥9分为重度。BSI评分主要用于预测支扩患者未来病情恶化、住院、健康状况和死亡情况。具体评分标准如表1所示。(2)E-FACED评分包括既往急性加重情况(E)、FEV₁占预计值%(F)、年龄(A)、铜绿假单胞菌定植(C)、影像学严重程度(E)及mMRC评分(D)5个指标。总得分0~3分为轻度,4~6分为中度,7~9分为重度。E-FACED评分主要用于预测支扩患者未来急性加重次数和住院风险。具体评分标准如表2所示。

临床医师严格按照规范的诊断流程(图1)可减少支扩的误诊率和漏诊率。

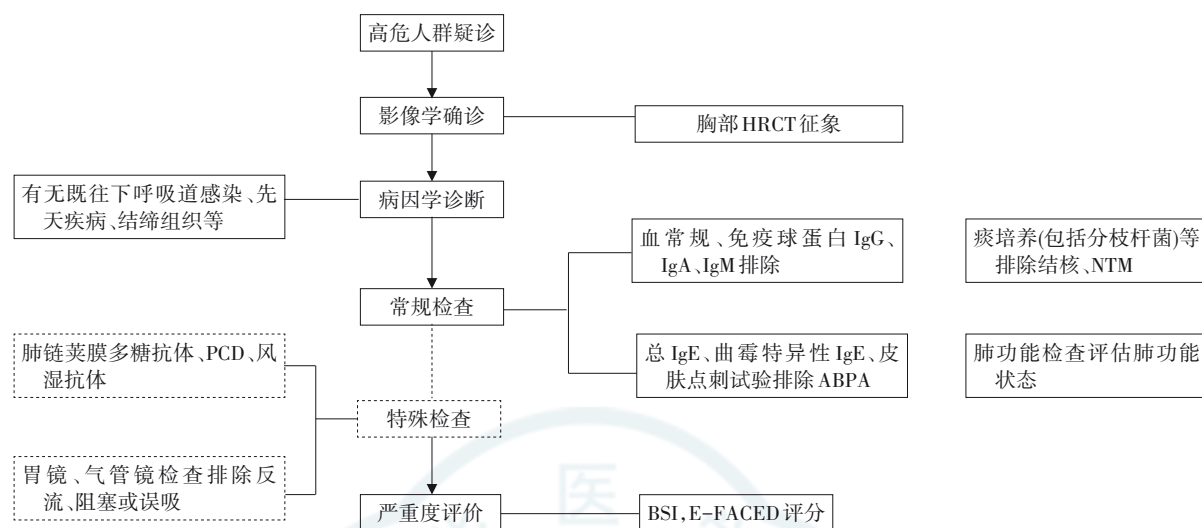
表1 BSI评分标准

指标	变量	分值
年龄(岁)	<50	0
	50~69	2
	70~79	4
	≥80	6
BMI(kg/m ²)	<18.5	2
	18.5~25	0
	26~29	0
	≥30	0
FEV ₁ 占预计值%(%)	>80	0
	50~80	1
	30~49	2
	<30	3
既往因加重住过院	无	0
	有	5
既往1年内急性加重次数	0	0
	1~2	0
	≥3	2
mMRC评分	0~II	0
	III	2
	IV	3
铜绿假单胞菌定植	无	0
	有	3
其他微生物定植	无	0
	有	1
影像累及3叶及以上或囊状支扩	无	0
	有	1

表2 E-FACED评分标准

指标	变量	分值
既往1年内至少一次因加重导致住院	无	0
	有	2
FEV ₁ 占预计值%(%)	≥50	0
	<50	2
年龄(岁)	<70	0
	≥70	2
铜绿假单胞菌慢性定植	无	0
	有	1
影像受累叶数	1~2	0
	>2	1
mMRC评分	0~II	0
	III~IV	1
E-FACED评分	总分	0~9

5. 临床分期的诊断:一旦支扩的诊断明确,我们就需要根据患者的临床症状等,评估患者的临床分期。目前根据2019BTS支扩指南,支扩的急性加重定义为:咳嗽、痰量变化、脓性痰、呼吸困难或者运动耐受度、乏力或不适、咯血,这6项症状中的



注:HRCT:高分辨率CT;NTM:非结核分枝杆菌;ABPA:变应性支气管肺曲霉病;PCD:原发性纤毛运动障碍;BSI:支气管扩张症严重程度指数

图1 支气管扩张症诊断流程图(影像学诊断-病因学诊断-严重度评价)

3项及以上出现恶化,时间超过48 h,且临床医生认为需要处理的情况。严重而频繁的急性加重会导致生活质量下降,日常症状加重,导致与总体预后相关的肺功能下降,病死率增高,因此及时准确地判断支扩急性加重期是十分重要且必要的。

六、鉴别诊断

本共识仅适用于诊断明确的支扩患者。支扩与其他疾病的鉴别诊断,及支扩本身的病因鉴别诊断是诊治过程中的重要问题,其中支扩的病因学鉴别诊断较为重要,已在前面章节中介绍。通过详细的询问病史和认真的体格检查,能够显著缩小大部分支扩患者的鉴别诊断的范围。支扩诊断标准包含典型的临床表现和影像学特征,需进行鉴别的疾病如慢性支气管炎、肺脓肿、肺结核、肺癌等,在此共识中不赘述。

七、治疗

支扩的治疗目的包括治疗潜在病因以延缓疾病进展和减少急性加重,改善症状,维持或改善肺功能,改善患者的生活质量。

(一)稳定期治疗

1. 气道廓清治疗:气道廓清治疗目的在于帮助患者有效的排痰,改善气道阻塞,控制咳痰症状,提高通气效率,保持或提高运动耐量。常见的气道廓清技术包括主动循环呼吸技术、自主或体位引流、胸部叩击振动等。目前这一方面国内则相对薄弱,临床常用的气道廓清治疗有体位引流、高频胸壁震荡。中国支扩人群的气道廓清治疗尚需更多的循证医学依据,目前也有使用支气管镜进行镜下定期

廓清的探索。

【推荐意见】 对于痰量多或排痰困难的患者,推荐行体位引流、拍背等方法辅助排痰,每天2~4次,晨起,或饭前,每次10~30 min,频率和时间根据自身情况调整。每3个月评估一次气道廓清治疗的效果。

2. 祛痰治疗:祛痰治疗在支扩的治疗中地位相当重要。祛痰药物包括黏液活性药和吸入高渗制剂等。祛痰药物根据不同作用机制分为:高渗制剂(如生理盐水、甘露醇),黏液溶解剂(如口服或雾化用乙酰半胱氨酸、桉柠蒎等),黏液动力剂(如氨溴索口服及雾化剂),黏液调节剂(如福多司坦等)。国内有研究显示支扩患者口服乙酰半胱氨酸600 mg(2次/d),疗程12个月,可以减少支扩急性加重次数,不良反应少^[37]。高渗制剂包括高渗氯化钠溶液和甘露醇。对于每年急性加重超过2次,症状较多的支扩患者,吸入甘露醇能改善患者圣乔治呼吸问卷评分,延长至下次急性加重的间隔时间^[38-39]。国内暂无甘露醇干粉制剂上市。国外研究提示吸入7%氯化钠溶液能改善(非铜绿假单胞菌定植和未接受长期抗菌药物治疗者)支扩患者的圣乔治呼吸问卷总分和肺功能FEV₁和FVC^[40]。由于重症支扩患者多数合并肺通气功能障碍(以阻塞性通气功能障碍为主),单独吸入高渗制剂排痰效果并不理想,需要进一步探索浓度和给药方法。吸入支气管舒张剂后,再吸入祛痰药物,能显著增加祛痰药在小气道的沉积,改善黏液纤毛清除功能和排痰作用。

【推荐意见】 对于排痰困难、生活质量差以及体位引流等效果不佳的支扩患者,可尝试长期使用(≥ 3 个月)一种祛痰药物。对于伴有气流受限或气道高反应的支扩患者,使用祛痰药物或高渗制剂前建议吸入支气管舒张剂。

3. 长期抗菌药物治疗:近些年国内外有关支扩稳定期患者长期抗菌药物治疗的研究逐渐开展,为支扩患者的抗菌药物应用提供了循证医学证据。但目前的证据主要集中于欧美人群的临床试验结果上,亚洲人群数据罕见。长期抗菌药物治疗根据使用途径分为口服、吸入和静脉。(1)长期口服抗菌药物:大量研究证实,长期口服阿奇霉素或红霉素、克拉霉素可减少支扩患者痰量和急性加重次数,不良事件无明显增加,但胃肠道不良反应略有增加^[41-46]。长期小剂量口服大环内酯类药物可作为预防支扩患者反复急性加重(每年 ≥ 3 次)的首选治疗,其机制可能是大环内酯类药物具有免疫调节作用。(2)长期吸入抗菌药物:吸入性抗菌药物由于可刺激气道产生支气管痉挛等严重不良反应,早年抗菌药物的吸入治疗被否定,近些年关于吸入性抗菌药物治疗支扩的研究有了新的进展,但仍存在争议^[47]。国内外大量研究证实了吸入性抗菌药物治疗支扩的有效性和安全性,特别是对有铜绿假单胞菌定植的患者,显示了其治疗前景^[48-54]。国内由于抗菌药物吸入剂型未正式上市,但临床可酌情静脉针剂雾化使用,譬如妥布霉素、多黏菌素,阿米卡星等。针对国人的长期抗菌药物吸入疗法仍需探索。(3)长期静脉使用抗菌药物:国外有此类小样本研究报道,主要针对经过其他规范内科治疗后仍存在频繁急性加重的患者,定期使用抗菌药物治疗。但长期静脉使用抗菌药物有效性和安全性仍不明确,由于担心抗菌药物的滥用和安全性问题,此处不作展开和推荐。

【推荐意见】 (1)对于每年急性加重 ≥ 3 次的支扩患者,推荐接受长期(≥ 3 个月)口服小剂量大环内酯类抗菌药物治疗。由于大环内酯类单药治疗会增加 NTM 和铜绿假单胞菌的耐药性,因此,在开始长期抗菌药物治疗前,需明确患者有无活动性 NTM 感染、肝肾功能不全等情况,每月随访评估患者的疗效、毒副作用,定期检测痰培养和药敏试验。阿奇霉素的不良反应发生率可能与剂量有关,建议起始剂量为 250 mg(3 次/周至 1 次/d),然后根据临床疗效和不良事件调整或停药。红霉素一般按照 250 mg(1 次/d)的剂量维持。对于有急性加重高危

因素(如免疫缺陷)的支扩患者,长期使用抗菌药物的指征可适当放宽。对于采取了最佳的基础治疗和针对性的病因治疗后仍有急性加重者,或者急性加重对于患者的健康影响较大时,尽管急性加重 < 3 次/年,也建议给予大环内酯类药物治疗。(2)对于吸入性抗菌药物,目前欧洲的研究提示其可减少受试支扩患者急性加重次数,但最佳的适应人群及其可能的长期使用的耐药风险未明确。我国吸入抗菌药物尚无上市,缺乏国人应用的循证医学证据。

4. 病原体清除治疗:PA 与支扩的严重度及预后密切相关^[55-60],欧洲支扩指南及英国支扩指南均提及铜绿假单胞菌的清除治疗^[61-62]。研究证实支扩患者经过铜绿假单胞菌清除治疗后,急性加重频率、住院率和住院时长减少^[63]。支扩一旦出现铜绿假单胞菌定植便难以清除,导致反复感染和急性加重。因此,国外指南建议针对新分离铜绿假单胞菌、且有临床恶化的支扩患者进行铜绿假单胞菌清除治疗,一线治疗是口服环丙沙星(500~750 mg, 2 次/d,疗程 2 周),继以吸入抗菌药物治疗 3 个月;二线治疗可用 β -内酰胺类联合氨基糖苷类代替环丙沙星。

国内支扩患者同样以铜绿假单胞菌定植最常见,考虑到国内抗菌药物吸入剂型尚未正式上市应用,因此,铜绿假单胞菌的根治推荐应用环丙沙星口服或左氧氟沙星口服或氨基糖苷类联合具有抗假单胞活性的 β -内酰胺类药物静脉 2 周的治疗。需充分考虑病原体清除治疗或临床观察随访的潜在风险和获益,以及这两种选择可能带来的不良事件。在临床基础研究方面,有研究报道气道远端干细胞携带人源抗菌肽基因可有效清除小鼠肺部铜绿假单胞菌,修复肺部炎症损伤^[64]。这项新型干预措施在未来治疗铜绿假单胞菌的前景如何,仍需进一步的转化研究证实。

对于需要治疗的支扩合并 NTM 肺病患者,建议结合体外药物敏感性测试结果指导临床药物选择,而药物的选择和疗程需根据菌种的不同及疾病的严重程度确定^[65]。选择至少 3 种药物,一般是 3~4 种药物联合治疗,疗程持续至痰培养转阴后至少 12 个月。由于 NTM 很难清除且会反复出现,因此临床上确定治疗人群及疗程十分困难。对于症状较轻、胸部影像学表现病灶较为局限,经过动态随访变化不明显且药敏结果显示为高度耐药的 NTM 肺病患者,可不给予抗分枝杆菌治疗并密切随访动态调整。对于病灶进展明显的 NTM 肺病患者,无

论是否存在耐药,需要结合患者自身情况进行规范的抗 NTM 治疗。

【推荐意见】 (1)对于首次分离出铜绿假单胞菌且病情进展的支扩患者,建议行病原体清除治疗,推荐应用环丙沙星 500 mg(2 次/d)口服 2 周的治疗;二线治疗选用氨基糖苷类联合具有抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类药物静脉给药 2 周的治疗,继以 3 个月的吸入妥布霉素或多黏菌素等抗菌药物(国内这些吸入剂型尚未上市)。非首次分离铜绿假单胞菌的患者,不主张病原体清除治疗。(2)合并 NTM 的支扩患者,如需要治疗一般是 3 种以上药物联合,疗程在 2 年以上。症状较轻、病灶较局限,进展不明显且药敏结果显示高度耐药的 NTM 肺病患者,一般不治疗。

5. 手术治疗:一般来说,内科药物治疗有效的情况下不考虑外科手术治疗。外科治疗主要是支扩病变局限时行肺叶切除术,其适应证包括:(1)病变相对集中,而综合、规范的药物及非药物治疗长达 1 年仍难以控制症状者;(2)严重或频繁的急性加重,影响生活和工作;(3)复发性难治性咯血,大咯血危及生命或经药物、介入治疗无效者;(4)肿瘤远端阻塞所致的支扩;(5)局限性病灶,受损的肺叶段可能是败血症的一个来源,不切除可能导致肺组织进一步破坏。荟萃分析结果显示外科手术可显著改善支扩患者症状,手术病死率低^[66]。

肺移植是治疗内科治疗无效的终末期支扩的有效办法。移植后支扩再发病率和病死率随年龄增长而增加,因此肺移植一般适用于 70 岁及以下的人群。若肺功能 FEV₁ 占预计值% < 30%,临床表现不稳定;或在最优方案治疗下,呼吸系统仍在迅速恶化,可考虑肺移植治疗^[67]。一般双肺弥漫性支扩患者,进行双侧肺移植。当然也有报道单侧肺移植加对侧肺切除术。

【推荐意见】 严格筛选符合外科治疗适应证的患者推荐行外科手术切除病灶。对于 70 岁及以下、若肺功能 FEV₁ 占预计值% < 30%,临床表现不稳定或迅速恶化,可考虑肺移植治疗;双肺弥漫性病灶、经内科综合治疗效果不佳的患者,行双肺移植。

6. 其他治疗:(1)支气管舒张剂:合并气流阻塞的患者应进行支气管舒张试验评价气道对 β_2 -受体激动剂或抗胆碱能药物的反应性,以指导治疗。已有临床证据提示,如果支扩同时存在慢阻肺或哮喘,支扩的存在不影响这些疾病的规范化治疗方案

制定。(2)疫苗接种:儿童时期接种麻疹、百日咳疫苗,卡介苗等以预防支扩的发生。患者可根据个人情况(是否合并慢阻肺、免疫缺陷,自身偏好和专家意见等)进行流感疫苗和肺炎球菌疫苗的接种,可能对减少支扩急性加重风险和预防肺炎方面有一定的帮助^[68-70]。临床上,某些免疫调节剂也可以作为减少支扩急性加重的合并用药,但临床研究证据较少。(3)抗炎治疗:支扩患者的气道炎症以中性粒细胞为主^[71]。吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)可减少支扩患者的痰量,但激素的使用与患者局部、全身不良事件(特别是肺炎)相关。因此,目前不推荐支扩患者常规吸入或口服激素,除非有其他合并症时(慢阻肺、哮喘、ABPA 等),合并支扩不影响针对同时存在的其他慢性气道疾病的规范化治疗选择。

【推荐意见】 (1)对于不合并有其他肺部疾病(如哮喘、慢阻肺、ABPA 等)的支扩患者,不推荐患者常规使用支气管舒张剂和糖皮质激素治疗。支扩的存在不影响针对同时存在的其他慢性气道疾病(慢阻肺和哮喘)的规范化治疗选择。(2)对于肺功能有阻塞性通气功能障碍的支扩患者,推荐吸入支气管舒张剂,判断疗效决定是否长期用药;尽管没有研究的数据,吸入长效 β 受体激动剂联合吸入长效抗胆碱能药物(LABA+LAMA)可以考虑。由于吸入激素可能有增加感染风险,可能不是优选,但目前没有循证医学证据支持这一结论。(3)对于反复出现支扩急性感染的患者,推荐行流感疫苗或肺炎链球菌疫苗接种。

(二)急性加重期治疗

支扩急性加重的治疗需要综合处理,抗菌药物治疗是关键。开始抗菌药物治疗前应送痰培养加药敏试验,在等待培养结果时即应开始经验性抗菌药物治疗。经验性抗菌治疗应参考既往的痰培养结果;既往无痰培养结果的中重度支扩患者,因国内支扩患者铜绿假单胞菌分离率最高,应常规覆盖铜绿假单胞菌,选择具有抗铜绿假单胞菌活性的药物。近来新上市的具有抗假单胞菌活性药物如头孢他啶阿维巴坦、新型喹诺酮类药物西他沙星等也可供选择。

临床疗效欠佳时,需根据药敏试验结果调整抗菌药物,并即刻重新送痰培养,有条件可行支气管镜下灌洗及刷检取样进行微生物培养。急性加重期抗菌药物治疗的最佳疗程尚不确定,建议疗程为 14 d,轻度急性加重的支扩患者可适当缩短疗

程。除了细菌之外,病毒、真菌等其他病原体也被认为可能与支扩急性加重有关。临床医师也应该重视病毒感染对触发支扩急性加重的作用,特别是对于上呼吸道症状显著、总体病情较重者。

【推荐意见】 对于出现急性加重的患者,推荐经验性抗菌治疗前送检痰培养加药敏试验,中重度患者的经验性用药建议选用具有抗假单胞菌活性的抗菌药物治疗,推荐疗程为 14 d,并及时根据病原体检测及药敏试验结果和治疗反应调整抗菌药物治疗方案。

(三)并发症治疗

1. 咯血:咯血是支扩(尤其是结核性支扩)最常见的并发症^[72],常由于气道炎症反应加剧和(或)血管畸形引起,如果咯血量在 24 h 内少于 10 ml,可使用适当的口服抗菌药物及止血药物治疗,个别中成药可能也有一定作用。如果临床恶化,应尽快安排入院治疗。一次咯血量超过 100 ml 或 24 h 咯血量超过 500 ml 为大咯血。大咯血是支扩致命的并发症,严重时可导致窒息。大咯血的定义存在争议,临床医师认为存在短期大量出血的情况均可按照大咯血来处理。

大咯血时应注意大咯血窒息的识别,如患者出现突然两眼凝视、表情呆滞,甚至神志不清等高度提示发生窒息可能。在处理上首先应保证气道通畅,改善氧合状态,稳定血流动力学状态,嘱其患侧卧位休息。鼓励患者将血痰咳出。频繁剧烈咳嗽后发生咯血者,考虑咳嗽可能为咯血原因时可给予可待因 15~30 mg,2~3 次/d。禁用吗啡等强力中枢性镇咳药,以免抑制咳嗽反射,从而导致血块堵塞气道造成窒息。安慰患者消除紧张焦虑情绪,必要时给予小剂量镇静剂,如地西泮 2.5 mg(2~3 次/d),或 5~10 mg 肌肉注射,心肺功能不全或全身衰竭咳嗽无力者禁用。出现窒息时采取头低足高 45° 的俯卧位,在口腔插入撬口器后用手取出患者口咽部血块,轻拍健侧背部促进气管内的血液排出。若采取上述措施无效时,并出现咯血阻塞气道可能时,应进行气管插管,必要时行气管切开。

大咯血时药物治疗首选垂体后叶素,垂体后叶素止血效果较好,但容易引起或加重内脏缺血,因此冠心病、心力衰竭、孕妇及高血压患者慎用。在垂体后叶素禁忌或无效时,可使用酚妥拉明^[73]。除了上述两种药物外,常联合使用其他止血药物,如血凝酶、卡络磺钠、巴曲酶、蝮蛇凝血酶、肾上腺素腺片、氨甲环酸、酚磺乙胺、氨甲苯酸。咯血的药物

治疗方案具体可参照新近出版的 2020 版《咯血诊治专家共识》^[73],此处不再赘述。

如果大咯血反复发作,建议首选支气管动脉栓塞治疗。目前支气管动脉栓塞术较为成熟,而且简单易行,安全性高,疗效佳,可以处理大部分的支扩合并咯血。支气管动脉栓塞治疗失败时,可考虑支气管镜下止血或手术切除患病肺叶。

2. 慢性呼吸衰竭:部分支扩患者常合并慢性呼吸衰竭,无创通气和长期家庭氧疗可改善患者的肺功能和生活质量,合理选择间歇性应用无创通气可降低气管插管率,缩短住院时间^[74-75];而长期家庭氧疗对支扩患者预后的影响尚不明确。

3. 肺动脉高压:部分支扩患者可合并肺动脉高压,一旦出现肺动脉高压则意味预后不良。长期氧疗适用于合并低氧血症的患者。目前没有太多的证据推荐靶向药物可用于治疗此类肺动脉高压。

【推荐意见】 (1)对于少量咯血的患者,推荐适当口服止血及抗菌药物治疗;若咯血进一步加重,在垂体后叶素无效或无法使用前提下,首选行支气管动脉栓塞术,辅助止血药物治疗;有介入禁忌的患者,可行支气管镜下止血或外科手术治疗。(2)对于合并有慢性呼吸衰竭的患者,建议长期家庭氧疗。对于反复急性加重而住院的患者,推荐间歇性无创通气,可以减少住院次数,改善生活质量,但对血气及生存率没有改变。在使用无创通气前,建议先充分气道廓清排痰,使用过程中注意痰堵的可能。对于因痰液阻塞所致的呼吸衰竭患者,尽早行气管插管建立人工气道,以利于排痰。(3)对于合并肺动脉高压伴长期低氧血症的患者,建议长期氧疗。目前不主张靶向药物治疗此类肺动脉高血压。但对存在与原发肺部疾病不匹配的严重肺高血压患者建议到肺血管疾病区域医疗中心进行个体化评估。

八、支扩的管理

支扩是慢性气道疾病,稳定期的管理是一个漫长的过程。临床医师应在定期监测患者疾病情况和评估治疗疗效的基础上,根据支扩分级管理方案做出调整,以维持患者的控制水平。

第一级:针对所有支扩患者的基本策略。治疗潜在的病因;气道廓清治疗,必要时肺康复治疗;酌情接种流感疫苗;急性加重时及时给予抗菌药物治疗;患者自我管理。

第二级:经过第一级治疗后,患者仍急性加重≥3 次/年,建议重新评估痰微生物,考虑使用黏液活

性药物,建议长期口服大环内酯类抗菌药物治疗。

第三级:经过第二级治疗后,患者仍急性加重≥3次/年,要视情况而定。可参考英国胸科协会(British Thoracic Society, BTS)支扩指南建议,每2~3个月给予静脉抗菌药物治疗,有条件的建议定期进行支气管镜下廓清治疗。

随访的内容建议如下:对于轻度支扩患者,基线期应评估严重程度评分、胸部HRCT、痰培养、痰分枝杆菌培养、病因学评估、合并症评估、肺功能及血氧饱和度。随访期患者应每年评估一次BMI指数、既往一年的急性加重情况、痰培养、mMRC评分、肺功能及血氧饱和度。若患者病情出现恶化,重复进行胸部HRCT、痰细菌真菌培养、痰分枝杆菌培养、病因学和合并症评估。有条件的单位可进行病毒学检测等,甚至组织或气道黏膜活检查找急性加重原因。对于中重度支扩患者,除了BMI指数和肺功能每年评估一次,其余指标建议每半年评估一次。

九、患者教育

患者教育也是支扩治疗的重要环节。支扩患者的依从性较差,这与患者的受教育背景、社会经济状况、医患沟通状况、求医欲、使用治疗的药物种类和治疗负担密切相关。教育的主要内容是使其了解支扩的特征和主要治疗手段,帮助患者及时识别急性加重并及早就医;上呼吸道感染、疲劳、营养状态等均可加重支扩的临床症状。不建议患者自行服用抗菌药物;还应向患者解释痰检的重要性;定期随访对于了解患者的预后至关重要,建议临床医师通过制定个性化的随访及监测方案,及时对治疗方案进行优化调整。

编写组专家名单

顾问:钟南山,王辰,刘又宁,何礼贤,何叔瀛,陈荣昌

总负责:瞿介明

执笔人:瞿介明,徐金富,陆海雯,毛贝

咨询讨论专家(按姓氏拼音排序):白久武,曹彬,常德,程克斌,程璘令,程齐俭,程伟,陈瑜,陈一强,范红,范莉超,顾淑一,关伟杰,高永华,高占成,贺蓓,胡华,黄怡,蒋捍东,姜静波,揭志军,赖国祥,李尔然,李华茵,李敏,李玉,李玉苹,梁硕,刘崇,刘琳,刘学东,刘杨,马艳良,牟向东,任涛,余丹阳,沈宁,施毅,宋元林,苏欣,孙禾,孙永昌,田欣伦,童朝晖,王红民,王辉,王秋月,吴琦,熊维宁,徐峰,颜伏归,杨加伟,叶枫,周华,卓超,张建全,张静,张巧,张天托,张伟,张湘燕,诸兰艳

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Koser U, Hill A. What's new in the management of adult bronchiectasis? [J]. F1000Res, 2017, 6: 527. DOI: 10.12688/f1000research.10613.1.
- [2] 徐金富. 支气管扩张症——没有得到充分重视的常见病[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(21): 1601-1604. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2013.021.001.
- [3] Wang N, Qu JM, Xu JF. Bronchiectasis Management in China, What We Can Learn from European Respiratory Society Guidelines[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(16): 1891-1893. DOI: 10.4103/0366-6999.238134.
- [4] 王宁, 徐金富. 欧洲成人支气管扩张症管理指南带给我们的思考[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2): 153-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.018.
- [5] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-0939.2012.07.003.
- [6] Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study[J]. Eur Respir J, 2016, 47(1): 186-193. DOI: 10.1183/13993003.01033-2015.
- [7] Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, et al. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study[J]. Respir Med, 2016, 121: 26-31. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.014.
- [8] Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013[J]. Chron Respir Dis, 2017, 14(4): 377-384. DOI: 10.1177/1479972317709649.
- [9] 周玉民, 王辰, 姚婉贞, 等. 我国7省市城区40岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5): 379-382. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0578-1426.2013.05.006.
- [10] 徐金富, 林洁璐, 瞿介明. 中国支气管扩张症诊治现状及面临的挑战[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(1): 8-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.01.003.
- [11] Lin JL, Xu JF, Qu JM. Bronchiectasis in China[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(5): 609-616. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-740PS.
- [12] Chen ZG, Li YY, Wang ZN, et al. Aberrant epithelial remodeling with impairment of cilia architecture in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(3): 1753-1764. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.13.
- [13] Qi Q, Wang W, Li T, et al. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study[J]. Respirology, 2015, 20(6): 917-924. DOI: 10.1111/resp.12574.
- [14] Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China[J]. Respirology, 2015, 20(5): 739-748. DOI: 10.1111/resp.12528.
- [15] 葛亚如, 史琦, 阎玥, 等. 成人非囊性纤维化支气管扩张的病因及诊断[J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(5): 307-310. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2018.05.015.
- [16] 田欣伦, 吴翔, 徐凯峰, 等. 成人支气管扩张患者的病因及临床特点分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(6): 576-580. DOI: 10.7507/1671-6205.20130137.
- [17] Gao YH, Guan WJ, Liu SX, et al. Aetiology of bronchiectasis

- in adults: A systematic literature review[J]. *Respirology*, 2016, 21(8):1376-1383. DOI: 10.1111/resp.12832.
- [18] Chai YH, Xu JF. How does *Pseudomonas aeruginosa* affect the progression of bronchiectasis? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(3): 313-318. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.07.010.
- [19] 徐金富, 柴燕华. 支气管扩张症患者下呼吸道分离出铜绿假单胞菌的临床意义和对策[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(7): 506-509. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2109.07.009.
- [20] Luo RG, Miao XY, Luo LL, et al. Presence of *pldA* and *exoU* in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is associated with high risk of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(5):601-606. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.008.
- [21] Kelly MG, Murphy S, Elborn JS. Bronchiectasis in secondary care: a comprehensive profile of a neglected disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(8): 488-492. DOI: 10.1016/j.ejim.2003.10.002.
- [22] Xu X, Xu JF, Zheng G, et al. CARD9S12N facilitates the production of IL-5 by alveolar macrophages for the induction of type 2 immune responses[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6):547-560. DOI: 10.1038/s41590-018-0112-4.
- [23] Mao B, Yang JW, Lu HW, et al. Asthma and bronchiectasis exacerbation[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(6): 1680-1686. DOI: 10.1183/13993003.01862-2015.
- [24] Mao B, Lu HW, Li MH, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10961. DOI: 10.1038/srep10961.
- [25] Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD[J]. *Chest*, 2011, 140(5): 1130-1137. DOI: 10.1378/chest.110-1758.
- [26] Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8): 823-831. DOI: 10.1164/rccm.201208-1518OC.
- [27] 徐金富, 季晓彬, 范莉超, 等. 支气管扩张症患者合并非结核分枝杆菌肺部感染的临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(4): 301-302. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2014.04.019.
- [28] 丁薇, 赵云峰, 陆海雯, 等. 合并类风湿关节炎对支气管扩张症的影响及相关因素研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(1): 24-28. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2017.01.006.
- [29] Soto-Cardenas MJ, Perez-De-Lis M, Bove A, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(5):647-653.
- [30] Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 186-193. DOI: 10.1183/13993003.01033-2015.
- [31] Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis[J]. *Clin Chest Med*, 2012, 33(2): 233-248. DOI: 10.1016/j.ccm.2012.02.007.
- [32] Villanueva G, Marcenik G, Murphy MS, et al. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2017, 359: j4574. DOI: 10.1136/bmj.j4574.
- [33] Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(5):576-585. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.
- [34] Martinez-Garcia MA, Athanasio RA, Girón R, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:275-284. DOI: 10.2147/COPD.S121943.
- [35] 高永华, 崔娟娟, 刘绍霞, 等. 支气管扩张症严重程度的评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(1): 58-61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.01.012.
- [36] Wang H, Ji XB, Li CW, et al. Clinical characteristics and validation of bronchiectasis severity score systems for post-tuberculosis bronchiectasis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(8):2346-2353. DOI: 10.1111/crj.12911.
- [37] Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 73. DOI: 10.1186/s12931-019-1042-x.
- [38] Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 215-225. DOI: 10.1378/chest.12-1763.
- [39] Bilton D, Tino G, Barker AF, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial[J]. *Thorax*, 2014, 69(12):1073-1079. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205587.
- [40] Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis[J]. *Respir Med*, 2011, 105(12): 1831-1835. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
- [41] Fan LC, Lin JL, Yang JW, et al. Macrolides protect against *Pseudomonas aeruginosa* infection via inhibition of inflammasomes[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(4): L677-677L686. DOI: 10.1152/ajplung.00123.2017.
- [42] Fan LC, Xu JF. Advantages and drawbacks of long-term macrolide use in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(7):867-871. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.24.
- [43] 范莉超, 徐金富. 大环内酯类药物维持治疗对支气管扩张症的应用价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1): 48-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.014.
- [44] 席秀红, 毕晶, 李涛, 等. 成人非囊性纤维化性支气管扩张的诊治进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(12):953-957. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.12.017.
- [45] 武玉荣, 李国吾, 徐建明, 等. 小剂量罗红霉素治疗支气管扩张稳定期的疗效分析[J]. *北方药学*, 2019, 16(1):82-83. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2019.01.063.
- [46] Fan LC, Lu HW, Wei P, et al. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 160. DOI: 10.1186/s12879-015-0872-5.
- [47] 徐金富. 吸入性抗生素治疗支气管扩张症的前景与局限性[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1): 16-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.01.007.
- [48] Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, et al. Inhaled, dual

- release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Thorax*, 2013, 68(9):812-817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
- [49] Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 975-982. DOI: 10.1164/rccm.201312-22080C.
- [50] Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4): 491-499. DOI: 10.1164/rccm.201005-07560C.
- [51] Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(1). DOI: 10.1183/13993003.02053-2017.
- [52] Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(9): 738-749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1.
- [53] Ailiyaer Y, Wang X, Zhang Y, et al. A Prospective Trial of Nebulized Amikacin in the Treatment of Bronchiectasis Exacerbation[J]. *Respiration*, 2018, 95(5): 327-333. DOI: 10.1159/000486134.
- [54] Yang JW, Fan LC, Lu HW, et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(6):731-739. DOI: 10.1111/crj.12278.
- [55] 焦瑞, 刘双. 支气管扩张症急性加重的危险因素及意义[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(4):273-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.04.008.
- [56] Gao YH, Guan WJ, Zhu YN, et al. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with bronchiectasis: prevalence, risk factors and prognostic implications[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 237-246. DOI: 10.2147/COPD.S150250.
- [57] Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Effect of airway *Pseudomonas aeruginosa* isolation and infection on steady-state bronchiectasis in Guangzhou, China[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4): 625-636. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.04.
- [58] Wang H, Ji XB, Mao B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3):e014613. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014613.
- [59] Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(5): 974-979. DOI: 10.1183/09031936.06.00074605.
- [60] Gao YH, Guan WJ, Zhu YN, et al. Respiratory pathogen spectrum in pulmonary exacerbation of bronchiectasis in adults and its association with disease severity[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2019, 42(4): 254-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.04.002.
- [61] Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults[J]. *Thorax*, 2019, 74(Suppl 1): 1-69. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
- [62] Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3). DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
- [63] White L, Mirrani G, Grover M, et al. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Respir Med*, 2012, 106(3):356-360. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.018.
- [64] Zhou YQ, Shi Y, Yang L, et al. Genetically engineered distal airway stem cell transplantation protects mice from pulmonary infection[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(1): e10233. DOI: 10.15252/emmm.201810233.
- [65] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(11): 918-946. DOI: 10.3760/cma. j. cn112147-20200508-00570.
- [66] Fan LC, Liang S, Lu HW, et al. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17382. DOI: 10.1038/srep17382.
- [67] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(7):745-755. DOI: 10.1016/j.healun.2006.03.011.
- [68] 卢树标, 吕文慧, 荣福. 支气管扩张病例应用 23 价肺炎球菌多糖疫苗的临观察[J]. *海军医学杂志*, 2006, 27(3): 205-207. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2006.03.006.
- [69] 荣恒漠, 杨炯. 肺炎疫苗应用于支气管扩张症及慢性阻塞性肺疾病患者的效果[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2017, 38(1):90-95. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.01.022.
- [70] 孙启亮. 肺炎球菌疫苗及流感疫苗联合丙种球蛋白治疗支气管扩张合并感染疗效观察[J]. *社区医学杂志*, 2012, 10(9):39-40.
- [71] Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(2): 396-406. DOI: 10.1183/09031936.00069007.
- [72] 关伟杰, 袁婧婧, 高永华, 等. 支气管扩张症患者咯血与疾病严重程度和急性加重的关系[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(1): 16-23. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2017.01.005.
- [73] 北京医师协会呼吸内科专科医师分会咯血诊治专家共识编写组. 咯血诊治专家共识[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(1):1-11. DOI: 10.7507/1671-6205.201911006.
- [74] 刘海涛, 何敬堂, 邱志红, 等. 无创正压机械通气治疗支气管扩张症合并呼吸衰竭的回顾性分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2014, 13(1): 84-86. DOI: 10.7507/1671-6205. 2014020.
- [75] 高鸿美, 黄建宁, 鲍春英, 等. 无创通气治疗支气管扩张症患者合并 II 型呼吸衰竭的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(8): 1946-1948. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202.2017. 08.054.