

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

支气管扩张症合并慢性阻塞性肺疾病的研究进展

冯明发 综述 张薇 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 支气管扩张症合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)在患者中并不罕见, 两者在诊断上并不存在冲突, 由于2种疾病在发病机制上有一定的相似性, 因此支气管扩张症与COPD的合并状态可以认为是2种疾病在发生进展过程中形成的一种特殊状态。这种合并症在临床症状等方面与单独2种疾病的表现比较类似, 临床上容易出现误诊, 但是支气管扩张症合并COPD的急性加重次数更多, 临床表现更重, 预后更差, 应当引起临床工作者的注意。本文就支气管扩张症合并COPD的目前研究概况进行综述。

[关键词] 支气管扩张; 慢性阻塞性肺疾病; 合并症; 慢性炎症

Research progress of bronchiectasis complicated with chronic obstructive pulmonary disease

FENG Mingfa, ZHANG Wei

(Department of Respiration, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Bronchiectasis complicated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not rare in patients, and there is no conflict in the diagnosis between the two diseases. Due to the similarities in the pathogenesis of the two diseases, the combined state of bronchiectasis and COPD can be considered as a special state formed in the process of development of the two diseases. The clinical symptoms of this complication are similar to those of the two diseases alone, so it is easy to be misdiagnosed in clinical. However, bronchiectasis complicated with COPD has more acute exacerbations, more severe clinical manifestations, and worse prognosis, which should be paid attention to by doctors. This article reviews the current research situation of bronchiectasis complicated with COPD.

Keywords bronchiectasis; chronic obstructive pulmonary disease; comorbidity; chronic inflammation

支气管扩张症是一种常见的, 以不可逆的支气管病理性扩张为特征的慢性肺部疾病, 由于其发病隐匿、病程较长以及反复肺部感染等原因, 给患者带来了巨大的心理、家庭及经济负担^[1]。

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的、可预防的、以持续存在的呼吸系统症状和气流受限为特征的一种疾病, 通常是由接触有害颗粒或气体引起

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-24

通信作者 (Corresponding author): 张薇, Email: weipoza@163.com

的, 并受到宿主因素的影响综合作用的结果^[2]。传统观点认为, 2种疾病是相互独立的, 并无关联。而随着人们对于疾病的研究发现, 部分慢性阻塞性患者会在疾病的发展过程中出现支气管扩张征象。对这种情况最早描述出现在2000年O'Brien等^[3]的研究中, 由于当时对于COPD的诊断需要排除其他疾病的, 因此并未将其称之为合并支气管扩张症, 仅描述为支气管扩张征象。当人们对于COPD合并支气管扩张症的患者研究逐渐深入, 发现这类患者相较于单纯患其中一种疾病的患者来说, 其急性加重次数、临床症状以及预后方面更差。而最新的GOLD^[2]指南明确提出将支气管扩张症作为COPD的一种并发症。现阶段, 支气管扩张症合并COPD在临床中愈发常见, 这应当引起我们的重视。现就支气管扩张症及COPD的发病机制、流行病学、临床特征、诊断治疗以及预后等因素进行讨论。

1 支气管扩张合并 COPD 的流行病学特征

一些组织以及个人对于支气管扩张症在COPD的患者中的发生率进行了研究, 但各个研究的数据波动较大。我国的一项针对台湾省19 575名患者的研究^[4]显示: 其中3 955名患者(20%)同时患有COPD以及支气管扩张症。而针对北京市COPD患者的调查研究^[5]显示: 同时患有COPD以及支气管扩张症的患者占其总数的21.7%。国外针对支气管扩张症合并COPD的患者的发病情况同样进行的研究^[6-8], 发现其发病率为25.6%~69%。而支气管扩张症中出现COPD的患者比例也略有不同, 一项多中心研究^[9]显示: 在5 469名患者支气管扩张症患者中, 有23.4%的患者合并COPD。一项多国多中心的研究^[10]显示: 在支气管扩张症患者中, 有51%的患者出现了持续且不可逆的气流受限[第1秒呼出的气量的容积/用力肺活量(forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity, FEV1/FVC)<0.7]。

以上研究表明, 无论是单独患支气管扩张症的患者还是单独患COPD的患者, 都有发生支气管扩张症合并COPD的情况。且支气管扩张症合并COPD在人群的患病率波动较大, 造成这种波动的主要原因是由于选择的人群, 以及实验纳入研究的标准不同造成的, 如是否处于稳定期、患者的GOLD分期以及支气管扩张的诊断方法等。但可以肯定的一点是, 支气管扩张症合并COPD在人群中并不罕见。这些研究都排除了仅有一个肺段存在支气管扩张的情况, 这是因为部分老年人群中存

在无症状但在影像学上有支气管扩张的征象^[11]。Tan等^[12]研究发现: 在同年龄阶段的健康人及患有严重COPD的患者对比, 健康人中有19.9%患有支气管扩张, 而在COPD患者中有35.1%患者合并支气管扩张。因此在人群中支气管扩张症合并COPD的患病率可能并没有各项研究中比例高。因此对于未来的研究, 需要的是一些多国家, 多中心, 多人种的流行病学调查去判定其真实的患病率。

2 支气管扩张合并 COPD 的发病机制

支气管扩张合并COPD的病因并未完全明确, 但是其因为这2种疾病的发生发展过程中有一定的相似性, 因此对其机制作出如下推测。

2.1 炎症反应

炎症反应是机体重要的病理反应之一, 在组织损伤修复、抵抗外界致炎因子的入侵等方面发挥重要作用。炎症亦是支气管扩张症以及COPD的发病中的重要一环, 当各种致炎因子通过气道进入肺部后, 气道上皮细胞通过释放内源性细胞因子, 从而触发非特异性炎症反应。这些信号由模式识别受体(识别, 如上皮细胞上的Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLRs-4)和TLRs-2, 并通过上调细胞因子的转录基因, 促进如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)和IL-8的释放。以上细胞因子通过募集巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等炎症细胞引起局部的炎症反应, 并通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶^[13]等多种活性物质, 引起肺组织的损伤以及肺泡水肿。COPD患者的气道、肺实质以及肺部血管由于炎症细胞的浸润, 导致小气道的结构(包括软骨、肌肉和弹性组织)被破坏并被纤维组织所替代, 最终形成支气管扩张。支气管扩张症在其发生及发展的过程中存在气道慢性炎症, 这种慢性炎症通常与致病菌定植有关。细菌的定植引起气道内的黏性分泌物增加, 当黏性分泌物超过廓清能力, 随之痰液聚集, 阻塞气道, 从而导致纤毛清除功能的受损, 再次增加了各种病原体在气道内聚集的可能, 最终进入恶性循环。而这种慢性感染的炎症主要是以肺泡壁内的中性粒细胞浸润为特征, 其恰恰与COPD的炎症模式相类似。Martinez-Garcia等^[14]研究发现: 支气管扩张症合并COPD的患者痰液中IL-8以及IL-6的含量明显高于单纯患有COPD的患者, 并且血清中的CRP明显升高, 因此说慢性炎症很有可能是导致

COPD患者出现支气管扩张症的原因之一。

2.2 气道损伤

气道损伤也可能是造成支气管扩张症合并COPD的原因之一。在COPD患者中,造成气道损伤的最主要原因是接触烟草以及大气的有害颗粒。有害颗粒在进入人体的过程中,由于其内有不同大小的颗粒,因此会对不同的部位造成不同的影响。较大的颗粒在上呼吸道及主支气管,随着呼吸运动的动能,直接撞击呼吸道,造成呼吸道损伤。当颗粒进一步深入肺部,周围气道的总横截面积大于主气道,气体动能逐渐减低,较小的颗粒附着在下级气道及肺泡表面,最终可吸入颗粒扩散到整个肺部。在所有这些解剖部位,有害颗粒可以通过氧化应激和引起炎症反应造成组织损伤。吸烟是患者出现支气管扩张症合并COPD的重要危险因素之一。Crisafulli等^[15]研究发现:COPD患者合并支气管扩张症与患者的吸烟指数相关,并且观察到即使患者戒烟之后,患者的肺功能以及患者的临床症状等方面相较于单独患COPD患者较重,并且在之后的随访过程中支气管扩张症合并COPD的患者病死率仍高于COPD组。这恰恰证明了气道损伤有可能是导致COPD患者出现支气管扩张症的高危因素。

2.3 肺部微生物群

正常的肺部组织中存在各种各样的微生物,这其中以链球菌、普雷沃特菌和维管菌为优势菌,而嗜血杆菌以及奈瑟均属次之^[16]。肺组织内的这些细菌与呼吸运动、纤毛的清除功能以及肺部的某些位置是否适合这些微生物的生长等各种原因促成了一个微妙的平衡,从而保证肺组织的正常运作^[17]。而造成支气管扩张症的始动因素通常是各种病原体感染引起的原发气道损伤,例如结核分枝杆菌、百日咳等。在去除原发病感染后,由于支气管结构性的改变,使患者机会性病原体,如铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌以及真菌等^[18]的感染概率增加。这些机会性病原体的增加,导致了原有微生物群发生了改变,但是每种微生物群对于患者的改变是不同的。在BLESS研究^[19]中,铜绿假单胞菌或流感嗜血杆菌占主导地位的肺部微生物群与其他肺部微生物群(如金黄色葡萄球菌、链球菌)相比,前2种病菌的肺功能显著降低(FEV1%pred分别为56.8%, 69.9%和73.1%),但是以铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌为主导的微生物群更容易引起患者急性加重,而流

感嗜血杆菌为主导的微生物群患者的急性加重次数相较来说更少。由此可见,不同的为肺部微生物群会对患者肺部组织造成不同程度的影响。而支气管扩张症患者的肺部微生物群恰恰以铜绿假单胞菌以及流感嗜血杆菌为主要优势菌的。这恰恰印证了肺病微生物群的改变很有可能是支气管扩张症合并COPD的重要发病机制之一。

此外,蛋白酶与抗蛋白酶的失衡、遗传因素等都可能是造成支气管扩张症合并COPD的机制之一,但由于其没有完善的研究分析,故不赘述。

3 支气管扩张症合并 COPD 的临床特征

支气管扩张症和COPD都是较为常见的呼吸系统疾病,它们的症状比较类似,都是以慢性的咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状为主要表现。合并支气管扩张的COPD患者相较于单纯患有COPD的患者来说其FEV1更低,痰量更多,合并病原体感染的可能性更高,患者急性加重的次数及住院时常均会有所增高^[20]。这些合并支气管扩张的患者,通常以如下2种表现为主:1)以COPD的临床症状为主,这些患者通常年龄偏大,合并低氧血症及高碳酸血症的概率更高;2)以支气管扩张症的临床症状为主,其年龄相对较小,而且合并其他病原体感染以及伴发咯血的可能性更高。

Nowińsk等^[21]的研究表示:患者既往单纯表现为COPD的患者随着年龄的增长会在高分辨CT(high-resolution CT, HRCT)中表现出支气管扩张的征象,而且在原有合并支气管扩张的COPD患者进行随访时,发现支气管扩张在影像学的征象相较之前会更加严重,且原有的临床症状也有所加重。因此说支气管扩张症合并COPD很有可能是COPD逐渐进展的一种临床亚型。由此可见当COPD患者出现频繁的急性加重,并反复发生细菌感染,应当积极进行肺部高分辨CT的检查,判断患者是否合并支气管扩张症。

支气管扩张症合并COPD患者在影像学上也存在一些特异性的表现。一项影像学的研究^[22]表明:COPD患者的肺部CT上,其支气管扩张的形态学表现为以圆柱形为主(72%~90%),且其分布上以肺基底部分(52%~81%)和双侧肺部同时存在(52%~67%)为主要特点。造成这样的原因仍需进一步研究,但这可能与患者生理性的肺部弹性阻力下降以及长期小剂量的误吸有关。对于合并支气管扩张症的COPD患者来说其痰液中可检测出的病原体也有明显的差异。Ellassal等^[23]的一项队列研究

显示: 46%的支气管扩张症合并COPD患者可在痰液中培养出病原体, 其中铜绿假单胞菌以及流感嗜血杆菌明显高于COPD患者, 且铜绿假单胞菌感染是患者合并支气管扩张症的高危因素。当单独患有COPD的患者在病原学检测中培养出铜绿假单胞菌时, 应关注患者是否合并支气管扩张症。

支气管扩张症合并COPD的患者仍无特异性的生物学标志物, 但是其炎性标志物、血清免疫球蛋白以及血清白蛋白等指标可有明显变化。Jin等^[24]的一项回顾性研究显示: COPD合并支气管扩张症的患者血清CRP、纤维蛋白原明显升高, 并且认为血清中的T-IgE升高是COPD患者出现支气管扩张症的独立危险因素。Li等^[25]研究发现: 血清中的白蛋白以及前白蛋白可以有效的反应患者支气管扩张症合并COPD的严重程度, 并且与气道的阻塞程度、支气管扩张症影像学的严重程度呈正相关。虽然仍需要大量的临床研究来证明这些指标能否称之为特异性指标, 但是这些指标的变化对于患者是否出现了支气管扩张症合并COPD具有提示性作用。

4 支气管扩张症合并 COPD 的诊断及治疗

支气管扩张的诊断需要HRCT下的特异性表现, 并结合患者的既往病史综合诊断。而COPD的诊断, 主要根据患者吸入支气管扩张剂后FEV₁/FVC值是否低于70%进行诊断。从诊断条件上来说, 一个是影像学表现, 另一个是功能性检查, 两者并不冲突。由于支气管扩张症是影像学表现, 其诊断标需要以支气管与其伴行动脉的比值(bronchu/artery, B/A)来诊断患者是否存在支气管扩张, 但由于部分患者存在吸烟以及肺气肿等情况, 对于B/A值有一定的影响。Diaz等^[22]建议通过观察支气管动脉的形态以及B/A值, 联合支气管壁厚度、支气管壁面积来排除患者吸烟情况, 以及肺气肿对于患者支气管扩张的影响。现阶段仍无一些指南明确指出支气管扩张合并COPD患者确诊的明确标准, 但是对于高度疑似的患者, 应尽早进行相应的检查, 并及时进行治疗, 这有助于缩短患者的疗程, 改善预后。

现阶段的GOLD^[2]指南以及BTS指南^[26]建议: 支气管扩张症合并COPD的治疗暂无特殊要求, 均以急性发作期对症支持治疗为主。在急性发作时期, 抗生素为主要的治疗药物之一。建议先经验性应用抗生素, 并积极进行病原学检查, 待药敏结果汇报后, 选取较为敏感的抗生素, 但对于既往反复急性发作, 伴有长期应用抗生素病史的患

者, 应考虑到合并铜绿假单胞菌的可能性, 建议选用相应抗菌谱内的抗生素。对于吸入性使用抗生素, 由于其缺乏相关的临床证据, 以及其潜在的危害(如耐药菌的产生、喘息、气道痉挛^[27]), 因此暂时不能将其考虑为有效的治疗方案。对于稳定期患者来讲, 长期口服小剂量的大环内酯类的抗生素也有一定的临床意义。Rogers等^[28]要求患者进行为期48周的口服低剂量红霉素(400 mg, 2次/d), 其与安慰剂组相比, 口服红霉素的患者急性加重次数明显减少。而同为大环内酯类的克拉霉素, 却没有体现出相同的效应^[29]。这可能是由于红霉素其作用不仅仅是在抗菌能力上, 其在调节患者的免疫力也发挥了一定的作用^[30], 但是具体哪种能力在改善患者预后上发挥主要作用, 仍需要进一步的临床研究去验证。

吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)是COPD患者对抗呼吸道慢性炎症, 缓解患者呼吸道症状的常用药物, 对嗜酸性粒细胞增高为主的COPD患者疗效更为显著。但是对于支气管扩张患者来说其疗效并不明确。研究^[18]显示: 患者以2次/d的频率吸入氟替卡松, 每次500 μg, 一段时间后, 虽然患者气道内的白细胞有所减少, 但是患者气道内的细菌载量明显增高。Liu等^[31]研究表明: 吸入糖皮质激素会增加患者罹患肺炎以及非结核分枝杆菌感染的风险。而肺部微生物组的改变恰恰是引起患者支气管扩张症和COPD急性加重以及肺功能降低的危险因素, 因此在患者稳定期用药仍建议以长效β受体激动剂(Long acting beta agonists, LABA)、长效抗胆碱能拮抗剂(Long acting anticholinergic antagonists, LAMA)类吸入药物选取其中一种或者联合用药为主, 选择ICS仍需要综合考虑患者情况。

肺康复训练是近年来新提出的以患者个人情况进行综合评估的个体化综合康复性训练。肺康复包括以1周2次的指导性训练, 其中包含针对性的耐力训练、体力训练以及体力训练, 在条件允许的情况下可以增加相应的柔韧性训练、呼吸肌训练以及神经肌肉电刺激康复等。肺康复训练可以有效缓解支气管扩张症合并COPD患者的临床症状, 增强患者的运动能力。Zanini等^[32]的一项针对重症支气管扩张症患者的肺康复研究显示: 合并COPD(FEV₁/FVC<0.7)是影响患者生活质量以及运动能力的独立影响因素。一项随机对照研究^[33]显示: 85例mMRC评分>1的支气管扩张症患者经过为期8周的肺康复训练后, 6 min步行实验较之前明显提升, 且患者之后生活中的疲乏

感、呼吸困难感明显减少;但是对于肺康复训练的起始时间(是否在住院期间开始)和持续时间(是否超过12周)能否使患者受益仍需要进一步的研究。因此对于支气管扩张症合并COPD的患者来讲,适度的肺康复训练是改善患者预后,增强患者生活质量的重要治疗方法之一。

适当接种疫苗仍是预防患者因病情急性加重入院的有效干预措施之一。COPD以及支气管扩张症主要由于流感以及肺炎链球菌的感染引起患者呼吸道症状急性加重。现阶段用于预防的疫苗主要指流感疫苗、23价肺炎多糖疫苗(PPSV23)以及13价肺炎球菌结合疫苗(PCV13)。现阶段我们对于这些疫苗对COPD患者的预防作用是有目共睹的。Mulpuru等^[34]研究显示:既往接种过流感疫苗能明显减少患者因COPD急性加重而住院的风险。徐娜等^[35]研究发现:COPD患者接种肺炎疫苗,能明显降低患者的病死率以及减少缩短患者的住院天数。GOLD指南建议年龄>65周岁及反复急性加重以及合并其他慢性疾病的患者进行规律的疫苗注射。但目前仍无相关研究表明适当应用疫苗能改善支气管扩张症患者临床症状以及预后,但反复急性加重也是肺功能恶化的危险因素之一,因此说规律注射疫苗对于支气管扩张症合并COPD的患者来说具有积极意义。

氧疗仍是现阶段针对COPD以及支气管扩张症比较常用的治疗手段之一。对于急性期患者来说,无创正压通气治疗可以有效减轻患者现有的临床症状,以及纠正患者缺氧、二氧化碳潴留等症状^[36]。从而减少患者的全因病死率。而对于稳定期患者,在近期的一些临床研究中,早期较为推崇的长期家庭氧疗被证实无法增加患者的长期生存率以及减少患者急性加重的频率^[37],其仅在较为轻症的患者中能起到缓解患者呼吸困难症状的作用。研究^[38]证实:连续气压通气是现阶段改善患者预后的较为行之有效的治疗方法,但是这个研究样本量较小,仍需要较大规模长期随访的研究去证实其有效性。

除上文提及的方法外,适当应用化痰药物、个体化的气道清除策略以及免疫治疗等对于支气管扩张症合并COPD的患者来说也有一定的意义。综合上述治疗方法能更加有效地减轻患者的临床症状,减少急性加重次数,提升生活质量,改善预后。

5 支气管扩张症合并 COPD 的预后

支气管扩张症合并COPD的具体机制暂无定

论,但在现阶段的临床工作中,我们应该重点关注其对于患者预后的影响。Shi等^[39]针对18项研究进行的Meta分析显示:支气管扩张症合并COPD的患者,每年的急性加重次数更多,临床症状更重,36个月内的全因病死率更高;且吸烟、年龄、BMI、铜绿假单胞菌以及流感嗜血杆菌的定植均为支气管扩张症合并COPD的独立危险因素。支气管扩张症合并COPD的患者相对于单独患COPD的患者来说,其预后相对较差,这些患者急性加重概率是COPD的2倍,分离出病原微生物是COPD的4倍,且气道的阻塞程度及病死率更远远高于普通COPD患者^[40]。Goeminne等^[41]认为:支气管扩张患者的FEV1低于预计值的30%,存在多肺段的支气管扩张,以及年龄均为患者死亡的独立危险因素。由于支气管扩张症合并COPD的患者存在咳痰以及呼吸困难等症状,导致患者出现营养不良的可能性也大大升高。Dou等^[42]研究发现:当COPD患者合并支气管扩张症时,患者的BMI明显低于单纯COPD患者,并且与患者气道阻塞程度、支气管扩张症的严重程度呈正相关。

临床上一些针对支气管扩张症以及COPD比较常用的评分系统对于支气管扩张症合并COPD的预后也有指示作用。慢性阻塞性肺疾病评分测试(COPD Assessment Test, CAT)评分作为一项临床上常用的调查问卷,能通过简单的问题及实验来判断患者近期的疾病情况,由于其可操作性以及可重复性,备受医师的青睐。McShane等^[43]研究发现:CAT评分对于支气管扩张合并COPD的患者的预后以及疾病的严重程度有较为良好的预测作用。此外,也有部分研究应用Ballaha评分、Reiff评分、支气管扩张严重程度指数对于患者的预后进行预估,均显示出较佳的参考价值^[42-43]。

部分COPD患者发展成支气管扩张症的原因尚不明确,但慢性支气管炎的特殊表型可能促成了慢性支气管感染和反复感染加剧的风险增加,从而产生感染、炎症和组织破坏的恶性循环。未来需进行纵向研究以调查支气管扩张症合并COPD的疾病发生发展情况,并进行相关的临床试验,以调查其对减少病情恶化和改善疾病长期演变的影响。

参考文献

1. 蔡柏蔷,何权瀛,高占成.成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)[J].中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(5):315-328.

- CAI Baiqiang, HE Quanying, GAO Zhancheng. Expert consensus on diagnosis and treatment of adult bronchiectasis (2012 edition)[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine. Electronic Edition, 2012, 5(5): 315-328
2. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report, 2019[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 1900164.
 3. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care[J]. *Thorax*, 2000, 55(8): 635-642.
 4. Chung WS, Lin CL. Acute respiratory events in patients with bronchiectasis-COPD overlap syndrome: a population-based cohort study[J]. *Respir Med*, 2018, 140: 6-10.
 5. 邱萍, 谭明旗, 郑锐. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张的临床特征分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(14): 1061-1066.
QIU Ping, TAN Mingqi, ZHENG Rui. Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease with bronchiectasis[J]. *International Journal of Respir Med*, 2020, 40(14): 1061-1066.
 6. Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1465-1475.
 7. Kawamatawong T, Onnipa J, Suwatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 761-769.
 8. Bak SH, Kim S, Hong Y, et al. Quantitative computed tomography features and clinical manifestations associated with the extent of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1421-1431.
 9. Ma Y, Liu D, Ji Y, et al. Clinical features related to hospital expenses for non-cystic fibrosis bronchiectasis in China[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6): 300060520931616.
 10. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry[J]. *Chest*, 2017, 151(5): 982-992.
 11. Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222(4): 237-242.
 12. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, et al. Findings on thoracic computed tomography scans and respiratory outcomes in persons with and without chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166745.
 13. Polverino E, Rosales-Mayor E, Dale GE, et al. The role of neutrophil elastase inhibitors in lung diseases[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 249-262.
 14. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity?[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1401-1411.
 15. Crisafulli E, Guerrero M, Ielpo A, et al. Impact of bronchiectasis on outcomes of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A propensity matched analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9236.
 16. Dickson RP. The microbiome and critical illness[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(1): 59-72.
 17. Dickson RP, Huffnagle GB. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(7): e1004923.
 18. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: orphan disease no longer[J]. *Respir Med*, 2020, 166: 105940.
 19. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013, 309: 1260-1267.
 20. Chalmers JD. Bronchiectasis and COPD overlap: a case of mistaken identity?[J]. *Chest*, 2017, 151(6): 1204-1206.
 21. Nowiński A, Korzybski D, Bednarek M, et al. Does bronchiectasis affect COPD comorbidities?[J]. *Adv Respir Med*, 2019, 87(6): 214-220.
 22. Diaz AA, Young TP, Maselli DJ, et al. Quantitative CT measures of bronchiectasis in smokers[J]. *Chest*, 2017, 151(6): 1255-1262.
 23. Elassal GMI, Raafat RH, Ahmed A. Study of bronchiectasis phenotype and the common pathogens involved in late COPD stages[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2018, 67(3): 221-225.
 24. Jin J, Yu W, Li S, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(29): e4219.
 25. Li L, Li Z, Bi J, et al. The association between serum albumin/prealbumin level and disease severity in non-CF bronchiectasis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(9): 1537-1544.
 26. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2018, 5(1): e000348.
 27. Honarbakhsh S, Taylor GP. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 258.
 28. Rogers GB, Zain NMM, Bruce KD, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11: 496-503.
 29. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic antibiotic use in COPD and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics[J]. *Respir Care*, 2018, 63(5): 609-619.

30. Li W, Qin Z, Gao J, et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: A systematic review and adjusted indirect treatment comparison[J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 1479972318790269.
31. Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, et al. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15: 1169-1176.
32. Zanini A, Aiello M, Adamo D, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective analysis of clinical and functional predictors of efficacy[J]. *Respiration*, 2015, 89: 525-33.
33. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial[J]. *Respir Res*, 2014, 15: 44.
34. Mulpuru S, Li L, Ye L, et al. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD[J]. *Chest*, 2019, 155(1): 69-78.
35. 徐娜, 罗坤, 李春玉. 23价肺炎球菌多糖疫苗对慢性阻塞性肺疾病影响的meta分析[J]. *职业与健康*, 2020, 36(1): 114-118.
XU Na, LUO Kun, LI Chunyu. Meta-analysis of the effect of 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine on chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Occupation and Health*, 2020, 36(1): 114-118.
36. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(12): 1982-1993.
37. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with Moderate desaturation[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(17): 1617-1627.
38. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(3): 325-31.
39. Shi L, Wei F, Ma T, et al. Impact of radiographic bronchiectasis in COPD[J]. *Respir Care*, 2020, 65(10): 1561-1573.
40. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, et al. Understanding COPD-overlap syndromes[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(4): 285-298.
41. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis[J]. *Respir Med*, 2014, 108(2): 287-296.
42. Dou S, Zheng C, Cui L, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2041-2047.
43. McShane PJ, Aksamit TR. Repurposing the COPD assessment test: another step forward for bronchiectasis[J]. *Chest*, 2020, 157(4): 749-750.

本文引用：冯明发, 张薇. 支气管扩张症合并慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: FENG Mingfa, ZHANG Wei. Research progress of bronchiectasis complicated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.