

儿童支气管哮喘合并常见变异型免疫缺陷病 2例病例报告并文献复习

潘家颖¹, 郭兴青^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月23日

摘要

目的: 总结2例儿童支气管哮喘合并常见变异型免疫缺陷病(Common Variable Immunodeficiency, CVID)患儿的临床表现和遗传学特征, 并进行相关文献复习, 以期提高临床医生对该病的认识。方法: 回顾性分析2016年1月至2022年12月青岛大学附属医院儿童呼吸科诊治的2例儿童哮喘合并CVID患儿的临床资料和遗传学特征。以Child Asthma、Immune Deficiency、CVID、Gene或基因CYBB为检索词, 检索PubMed、中国知网及万方数据库2013年1月~2023年10月相关文献。结果: 例1患儿表现为反复发作的咳嗽、气喘, 长期使用布地奈德1mg雾化吸入(1~2次/天)治疗, 减药困难, 反复感染, 血清IgG波动于2~7.27 g/L之间, 2021.1行基因检测结果显示CYBB基因半合子变异, c.897 + 4C > T, 来源于母亲。例2患儿表现为长期咳嗽、反复感染及免疫功能低下, 血清免疫球蛋白IgG波动于3.73~6.61 g/L。2022.5行基因检测显示未发现明显致病基因。结论: 支气管哮喘合并CVID的患儿常表现为难治性哮喘, 掌握其特征, 早期识别, 必要时行基因检查, 有助于提高临床诊治水平。

关键词

支气管哮喘、变异型免疫缺陷病, CYBB基因, 儿童

Children Bronchial Asthma with CVID: A Report of Two Case and Literature Review

Jiaying Pan^{1,2}, Xingqing Guo^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 23rd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 潘家颖, 郭兴青. 儿童支气管哮喘合并常见变异型免疫缺陷病 2 例病例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3404-3413. DOI: 10.12677/acm.2024.142479

Abstract

Objective: To summarize the clinical manifestations and genetic characteristics of 2 children with bronchial asthma combined with CVID, and review the literature to improve understanding of the disease. **Methods:** The clinical data and genetic characteristics of 2 children with asthma and CVID who were treated in the outpatient and inpatient pediatric respiratory department of Qingdao University Affiliated Hospital from 2016 to 2022 were retrospectively analyzed, using Child Asthma, Immunodeficiency, CVID, Gene or gene CYBB as search terms to search relevant literature in PubMed, China National Knowledge Infrastructure and Wan Fang Database from January 2013 to October 2023. **Results:** The child in Example 1 showed long-term treatment with 1 mg budesonide and 2 ml normal saline aerosol inhalation (1~2 times/day). It was difficult to reduce the dose, and he suffered from repeated infections. The IgG fluctuated between 2~7.27 g/L. The genetic test results in January 2021 showed that the CYBB gene hemizygous mutation, c.897 + 4C > T, originated from the mother. The child in Case 2 showed long-term cough, repeated infections and immune deficiency, and the immunoglobulin IgG fluctuated between 3.73~6.61 g/L. A genetic test in 2022.5 showed no obvious positive genes. **Conclusion:** The clinical manifestations of childhood bronchial asthma and CVID are similar. Understanding their characteristics, early identification, and genetic testing when necessary can help improve clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Bronchial Asthma, Common Variable Immunodeficiency, CYBB Gene, Children

Copyright © 2024 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

哮喘(Asthma), 即支气管哮喘简称, 是儿童最常见的慢性气道炎症性疾病之一, 其临床特点是反复发作的喘息、咳嗽等症状和气道可逆性气流受限, 其发病机制极为复杂, 目前认为与免疫、遗传学等密切相关。普通变异型免疫缺陷病(Common Variable Immunodeficiency, CVID)是临床上最常见的先天性免疫缺陷病之一, 其特征为显著的低球蛋白血症(Ig 缺乏)和外周 B 细胞分化受损[1], 临床表现为反复呼吸道感染, 如鼻窦炎、肺炎等。CVID 患者多在 2 岁后发病, 发病年龄多集中在 10~30 岁, 最晚发病年龄可至 72 岁[2]。两者的临床表现非常相似, 而 CVID 易造成漏诊或延迟诊断[3]。本文回顾性分析 2 例儿童哮喘合并 CVID 的临床资料, 并查阅国内外文献, 探讨其临床及遗传学特征, 为临床医生提高临床诊治水平提供参考。

2. 临床资料

本文以 2016 年至 2022 年于青岛大学附属医院儿童呼吸科就诊的 2 例支气管哮喘合并 CVID 患儿为分析案例, 结合其临床资料和国内外相关研究文献, 探讨关于哮喘和 CVID 的临床特征、治疗方案及基因特点等。

2.1. 病例 1

患儿男, 6 岁。5 年前因“发热、咳嗽 5 天, 加重伴喘息 1 天”于 2018 年 7 月 23 日首次入住青岛大

学附属医院。入院后查体:呼吸稍快,咽充血,双肺呼吸音粗,双肺可闻及干啰音。完善相关辅助检查:血常规、肝功、肾功、CK + CKMB、血脂、电解质未见异常;免疫球蛋白示 IgE 93.8 IU/ml;肺炎支原体抗体滴度: $\geq 1:320$;胸部 CT 示符合支气管肺炎表现;诊断为喘息性支气管肺炎、支原体感染。给予阿奇霉素、阿糖腺苷抗感染治疗,甲强龙抗炎治疗,布地奈德 1 mg + 硫酸特布他林 0.5 mg 雾化吸入、丙卡特罗解痉等治疗。患儿病情好转出院。2018.8.20 门诊复查,经过 4 周的抗炎治疗后,肺部听诊仍可闻及少许哮鸣音,雾化后喘息减轻,结合患儿家族史,其祖父有哮喘病史,根据 2016 版《儿童支气管哮喘防治指南》中的诊断标准[4],诊断为婴幼儿哮喘,继续给予布地奈德 1 mg + 硫酸特布他林 0.5 mg 雾化吸入治疗,定期随诊。2018~2022 年期间患儿每年发生呼吸道感染 2~4 次,因“肺炎”住院治疗 3 次,住院期间完善相关检查:血常规 + CRP、生化全套、细胞因子大致正常,影像学:胸片或胸部 CT 示肺部炎症,经过抗生素、布地奈德 + 硫酸特布他林雾化吸入治疗后,症状得到短暂改善。本院就诊期间患儿多次查免疫球蛋白,结果如图 1。患儿于外院住院治疗多次,其免疫球蛋白 IgG 最低为 2~3 g/L,不排除患儿存在普通变异型免疫缺陷病,予患儿丙种球蛋白(400 mg/kg)免疫支持治疗,每月 1 次,患儿及其家属遵医嘱执行 2 次。结合患儿哮喘规范治疗期间反复呼吸道感染、ICS 减药困难,且多次血清免疫球蛋白水平均低等临床表现,于 2021.1 完善基因检查示 CYBB 基因 c.897 + 4C > T 半合子变异;家系验证:母亲杂合变异。基因测序结果如图 2。患儿个人史:患儿系 36 周早产儿,剖宫产出生,生长及智力发育与健康同龄儿相符。在治疗后,现减药至使用布地奈德福莫特罗(160 U μ g bid)吸入治疗可控制哮喘症状,口服免疫增强剂(玉屏风颗粒),并定期门诊复诊。

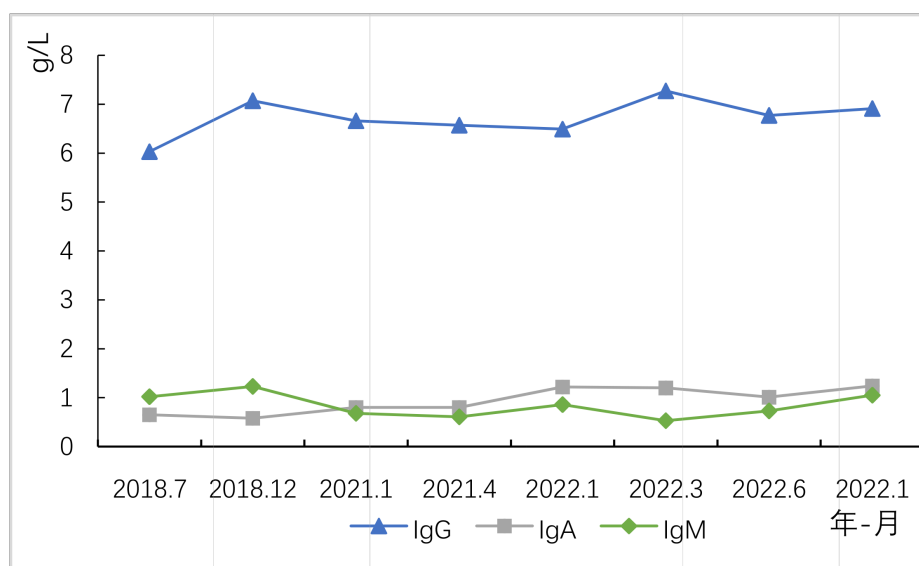


Figure 1. Changes in serum immunoglobulin in levels of children in example 1

图 1. 例 1 患儿的血清免疫球蛋白水平变化图

2.2. 病例 2

患儿男,13 岁,因“反复咳嗽 8 年,发现血免疫球蛋白减少 5 年余”于 2016 年 11 月 16 日青岛大学附属医院儿童呼吸科住院治疗。患儿自 8 年前(2014 年)反复出现咳嗽,为阵发性干咳,痉咳,咳嗽约数分钟后自行停止,多于运动、大笑、情绪紧张、感染后出现,感染后可持续数天。每年出现呼吸道感染 6~7 次,均需静脉输注抗生素及雾化治疗后好转。5 年余前住院时发现血清免疫球蛋白减少(IgG 5.08 g/L, IgA 0.42 g/L),未予特殊处理,后多次监测免疫球蛋白示 IgG 3.73~5.14 g/L, IgA < 0.42~0.6 g/L 之间。

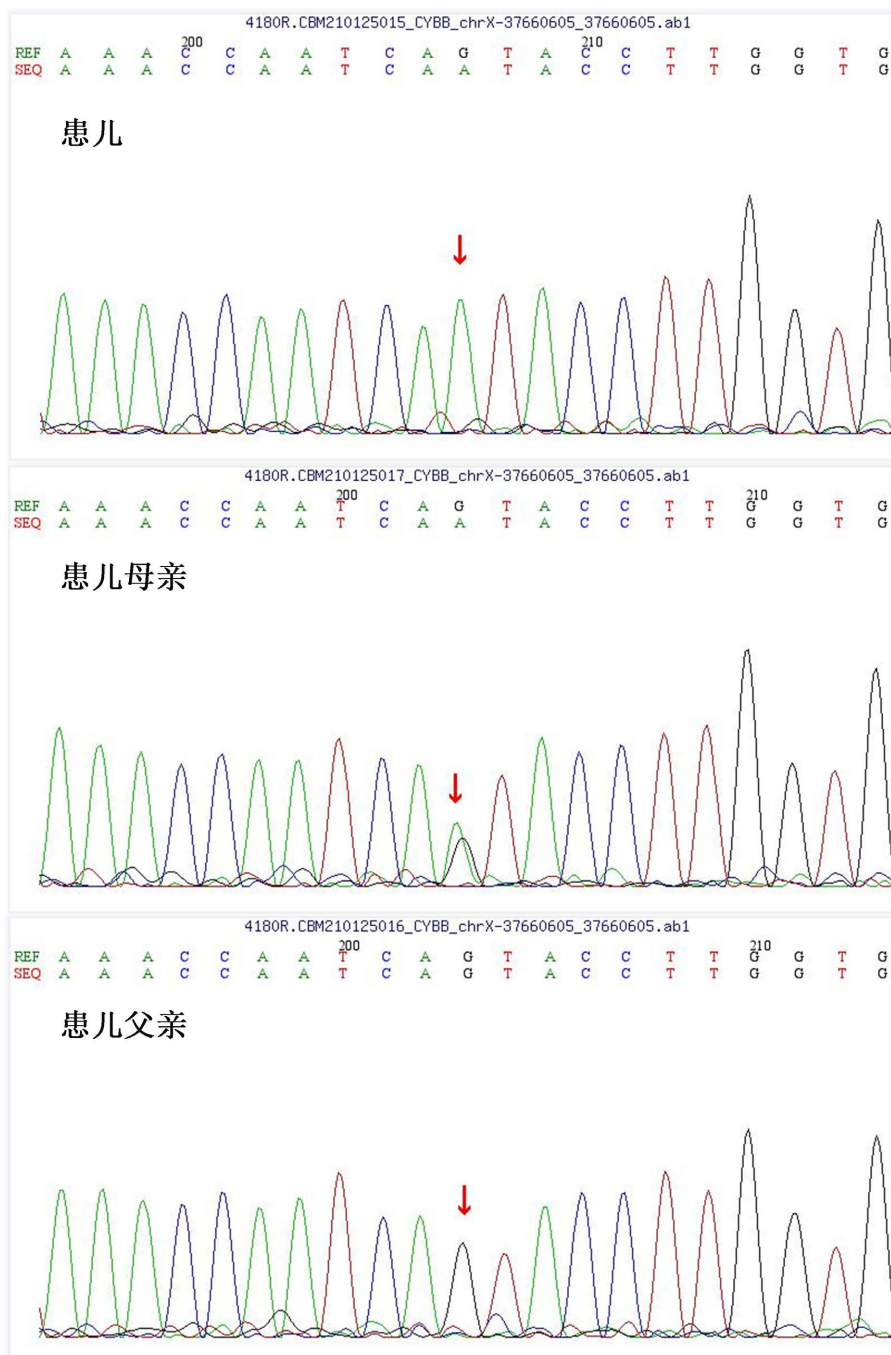


Figure 2. Gene sequencing results of the child in Example 1 and his parents (This child has CYBBc.897 + 4C > T mutation, a hemizygous mutation, and the arrow points to the mutation site. The father has no mutation and the mother is heterozygous for the mutation. a. Since Sanger verification uses forward sequencing or reverse sequencing, the bases displayed in the peak chart may be the reverse complementary sequence of the detected base, such as: c.163G > A, and the peak chart can be displayed as G > A or its reverse. To the complementary sequence C > T (the coding direction of the transcript is the forward direction). b. REF is the reference sequence; SEQ is the mutation sequence, and the SEQ sequence is based on the sequencing peak map.)

图 2. 例 1 患儿及其父母的基因测序结果(该患儿是 CYBB c.897 + 4C > T 变异, 半合子变异, 箭头所指为突变位点。父亲无变异, 母亲杂合变异。a. 由于 Sanger 验证采用正向测序或反向测序, 峰图显示的碱基有可能为被检测碱基的反向互补序列, 如: c.163G > A, 峰图可显示为 G > A 或其反向互补序列 C > T (以该转录本编码方向为正向)。b. REF 为参考序列; SEQ 为突变序列, SEQ 序列以测序峰图为准。)

1月余前(2022.5.12)患儿因反复咳嗽外院住院治疗,胸部CT未见明显异常,肺功能检测报告:VCmax 77%, FEV1/FVCex 112%。住院期间查 IgG 3.73 g/L, IgA <0.28 g/L, IgM 0.99 g/L, 补体 C3 0.71 g/L, 补体 C4 0.098 g/L, IgG4 0.075 g/L, 诊断:咳嗽变异性哮喘、免疫缺陷病?予雾化及头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗、输注免疫球蛋白(15 g)后出院。现仍有咳嗽。患儿自发病以来,饮食睡眠一般,近1年体重减轻5kg左右。既往史:患儿有“过敏性鼻炎”病史。平素身体较差,有多次住院史,8年前诊断为咳嗽变异性哮喘。通过 Immune Cap 进行过敏原检测示户尘螨、粉尘螨过敏,级别:3级。个人史:患儿系34周早产儿,剖宫产出生,生长及智力发育与同龄儿相符。家族史:母亲“过敏性鼻炎”病史、父亲“反复咳嗽”病史。入院查体:双肺呼吸音粗,未闻及杂音。心腹查体未见异常。右手虎口可见陈旧性手术疤痕,右拇指外观畸形,活动方向异常,肌力、肌张力正常,关节活动度正常。入院后完善相关检查:血常规+CRP:中性粒细胞计数 $1.46 \times 10^9/L$;调节性淋巴细胞亚群:总T细胞 79.16%,自然杀伤细胞 4.58%,T抑制/细胞毒细胞亚群 38.50%,活化B细胞+NK细胞 16.10%,调节T细胞 0.75%,CD4/CD8T细胞比值 0.87;免疫球蛋白测定(血):免疫球蛋白G 4.73 g/L,免疫球蛋白A <0.27 g/L;肺功能检测报告:VCmax 82%, FVCEX 82%, FEV1 97%, PEF 93%, MEF75 81%, MEF50 104%, MEF25 143%;生化全套、尿便常规大致正常;消化系统超声示胆囊息肉。心脏超声、泌尿系超声未见明显异常。诊断为原发性免疫球蛋白缺乏症、咳嗽变异性哮喘、先天性拇指内收畸形、过敏性鼻炎、胆囊息肉。予丙种球蛋白(400 mg/kg)输注治疗,患儿病情好转出院。出院后继续布地奈德福莫特罗(160 U_g bid)吸入治疗,后门诊随访,复查免疫球蛋白如图3,且有4次住院行丙种球蛋白补充治疗。2022.5完善基因检查显示未见明显致病基因。随访至今,患儿每月于门诊行丙种球蛋白 200 mg/kg 替代治疗,布地奈德福莫特罗(160 U_g bid)吸入治疗哮喘。

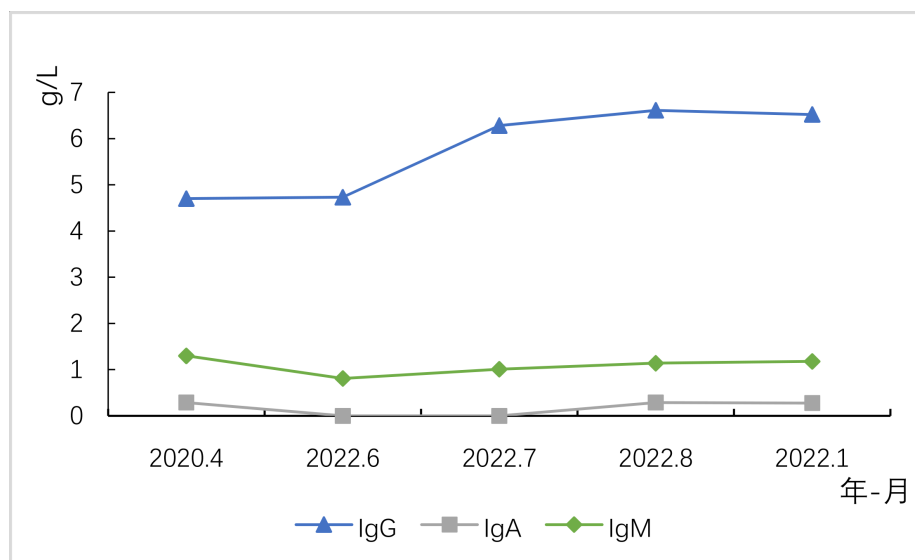


Figure 3. Changes in serum immunoglobulin in levels of children in example 2
图3. 例2患儿的血清免疫球蛋白水平变化图

3. 讨论及文献复习

支气管哮喘是环境因素和遗传因素相互作用的一种多基因性遗传性疾病[5],具有临床表现的异质性以及气道炎症和重塑的特点。哮喘治疗的目的是实现良好的哮喘控制,尽量减少症状负担和恶化风险[6]。难治性哮喘是指经过常规中高剂量的ICS雾化治疗3~6月症状仍未达到临床控制标准的患者[7],难治性

哮喘在儿童时期发病率不高, 病程迁延, 反复发作, 对患儿的生长发育及生活质量存在极大影响。目前发现其与遗传有关。已发现了 100 多个哮喘候选基因[8], 特别是在 5q31~32、6p21、11q12~13、16p11~12 和 20p13 这 5 个染色体区域存在大量的哮喘相关基因, 而在哮喘患儿中关联性最强的是染色体 5q 区域的 ADRB2、白细胞介素(interleukin) IL4、IL-13 及 17 号染色体的 ORMDL3 基因[9]。染色体 5q31~32 区域中重要的基因包括 ADRB2、IL-4、IL-13 [9]。ADRB2 位于 B 细胞上, 可在变应原进入体内后被刺激, 从而促使 B 细胞分泌 IgE [10], 此基因 rs1042713 位点与支气管扩张剂 β_2 -肾上腺素能受体的敏感性有关, 不同基因型可能会对支气管扩张剂的疗效产生影响[11]。IL-13 在诱导 B 细胞分泌 IgE 中起着重要作用。IL-4 基因的单核苷酸多态性在哮喘的发生及血清总 IgE 调节方面起着重要作用[9]。在 Ober 的研究中发现 IL-4RA 和 FCER1 是独立样本重复率最高的哮喘基因。IL-4RA 基因中 E375A 和 Q551R 2 个 SNP 位点与 IgE 水平升高、肥大细胞增多有关, 造成严重的哮喘恶化及肺功能降低[12]。FCER1 中的组合部分 β 亚单位(FCER1B)在 FCER1 表达和信号转导过程中起到放大作用, 促进肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化, 从而上调 IgE 介导的炎症反应[13]。IL-13、IL-4、ADRB2 和 FCER1B 基因表达量的改变与 IgE 相关水平升高有关, 而 IgE 介导的炎症反应是过敏性哮喘的重要环节。在 2007 年的 GWAS 研究[14]发现, 重复频率最高的哮喘基因簇位于染色体 17q12-21 上, 此区域包括血清类黏蛋白 3 (orosomucoid 3, ORMDL3)、抗原 B (gasdermin B, GSDMB)和抗原 A (gasdermin A, GSDMA), 而 17q21 位点的基因型与早期呼吸道感染息息相关[15]。Yeh YL 的研究结果[16]发现 PBMC 基因表达谱有助于鉴别治疗控制不良的 TH1/TH17 介导的哮喘, 且 PBMC 和 CD8+ T 细胞可能是研究和鉴定重症哮喘的重要靶点。

哮喘属于过敏性疾病, 易出现并发症, 如鼻炎、腺样体肥大等, 研究发现此 8 个基因在所有类型的哮喘及其并发症中持续过度表达, 包括 CLC、EMR4P、IL-5 RA、FRRS1、HRH4、SLC29A1、SIGLEC8 和 IL1RL1 [17], 这些基因也参与了免疫和信号通路, 如 EMR4P 可能参与白细胞的粘附和迁移; FRRS1 是细胞色素 b561 的成员, SLC29A1 介导来自周围培养基的核苷的细胞摄取[18]。CLC (charcot-Leyden crystal galectin, 半乳糖凝集素), 也称为半乳糖凝集素-10, 在嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 CD4+、CD25+ 调节性 T 细胞中表达[19]。CLC 与嗜酸性粒细胞炎症有关[20], 在阿司匹林诱导的哮喘患者外周血中的表达也是上调的[21]。HRH4 称为组胺受体 H4, 其基因多态性可能与哮喘的表型有关, Simon T 的研究表明 HRH4 基因的遗传变异可能会影响感染性哮喘的发病机制[22]。Gao PS 和 Lemonnier N 的研究发现 SIGLEC8 是哮喘的易感基因座, 且此基因在哮喘多发病和单独哮喘中的表达水平是一样的[18] [23]。随着基因组学的不断发展, 发现更多的哮喘易感基因可以给哮喘的临床预测及治疗带来更多可能。

普通变异型免疫缺陷病(CVID)是一种临床表现复杂、诊断困难的异质性疾病, 目前普遍认为更可能是多基因疾病[24], 90%以上病例未发现致病基因[25]。近几年发现其致病基因包括如 CD19、CD81、NF κ B2 等[26], CD19、CD81 基因突变的患者表现为低 IgG 和 IgA、反复感染, 还可能出现肾小球肾炎; NF κ B2 可影响 T 细胞、B 细胞的分化及 NK 细胞毒功能, 其基因突变的患者临床上表现为低 IgG、IgA 和 IgM, 低 B 细胞数量, 反复鼻窦及肺部感染、脱发及内分泌疾病, 尤其是合并 ACTH 缺乏为主要表现的需警惕 NF κ B2 缺陷[27]。Orange 等[28]团队研究明确了 CVID 与去整合素金属蛋白酶基因的强关联, 而去整合素金属蛋白酶基因的基因编码与许多免疫过程相关。而与 CVID 相关的单基因研究包括 ICOS (inducible costimulator, 诱导共刺激分子)、BAFF-R (B cell-activating factor receptor, B 细胞活化因子受体)、跨膜活化物及钙调亲环素配体相互作用分子(Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI)、CD20、CD21、CD27 等多种基因的缺陷[29]。而在 CVID 相关基因的研究中, TACI 基因突变最为常见[30] [31], 此基因突变患者的初始 B 细胞通过 APRIL (a proliferation-inducing ligand, 增殖诱导配体)刺激分泌 Ig G 和 Ig A 的能力严重受损[32]。ICOS 属于共刺激分子 CD28 家族, 仅在活化的 T 细胞上表达, 在活化 T 细胞的过程中可能对调节晚期 B 细胞分化、类别转换、记忆 B 细胞的形成和

Ig 的产生起到重要作用[25]。ICOS 缺陷的临床表现包括自身免疫, 炎症和恶性疾病并发症以及复发性感染[33]。基因基础在 CVID 发病中的作用和发生各种并发症中的作用目前仍不清楚, 也无法根据基因突变归纳 CVID 的亚型。虽然目前认为在 CVID 诊断中基因分析不是必需的, 但对于某些有特别基因缺陷的患者, 考虑进行靶向治疗(干细胞移植和细胞因子治疗等)时, 应该进行分子诊断。病例 2 患儿多次完善免疫学检查示 IgG、IgA 多次低于正常范围, 且存在反复感染病史, 诊断 CVID 明确, 虽完善基因检测未发现致病基因, 仍不能排除免疫缺陷病存在可能。

哮喘常常作为部分免疫缺陷病的首发症状之一。在 Urm SH 的调查中显示, 23.1% 的患者诊断哮喘先于免疫缺陷病, 哮喘个人史与 CVID 的诊断有关联, 提示哮喘往往与潜在抗体缺乏的易感性增加有关[34]。与 CVID 相关的 TNFRSF13B 基因变异认为是一种潜在的分子缺陷, 占 CVID 的 8%~21% [35]。瑞典研究证明, TNFRSF13B 序列突变使儿童喘息发生率增加 2 倍, 哮喘的风险增加 2.5 倍, 并与 IgE 水平无关。TNFRSF13B 基因变异患者的 B 细胞成熟为产 IgA 的浆细胞过程中可能存在缺陷, 损伤呼吸道黏膜对微生物的正常防御, 炎症刺激增加, 导致非 IgE 介导哮喘发生[36]。由于 CVID 的诊断延迟(平均 5.8 年)和哮喘患者微生物感染风险的增加[37], 伴有反复感染的哮喘患者, 可能是一个筛查 CVID 的目标人群, 在免疫专科医师的评估下可以进行。

CYBB 基因位于 X 染色体短臂(Xp21.1~p11.4), 该基因长度为 30 kb, 含有 13 个外显子, 主要的突变类型为缺失突变、移码突变、错义突变、无义突变和剪切点突变[38] [39]。该基因参与调控细胞膜结合糖蛋白 gp91phox, 此糖蛋白属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶(NADPH)氧化酶复合物的一个亚基。非糖基化蛋白 p22phox (CYBA)、胞质蛋白 p47phox (NCF1)、p67phox (NCF2)和 p40phox (NCF4)是组成 NADPH 氧化酶复合物的剩余 4 个亚基[40], 任一亚基发生突变都会出现慢性肉芽肿病的临床表现。慢性肉芽肿病 (CGD)是一种罕见的原发性免疫缺陷病, 由于编码 NADPH 氧化酶复合物五个亚基的基因发生突变, 导致先天性免疫系统的吞噬功能缺陷[41]。研究显示, CYBB 基因突变为最主要的类型, 约占所有病例的三分之二[39] [42], 也是 CGD 唯一的 X 连锁变异, 多为女性携带, 男性患病。CGD 在临床上主要表现为患儿幼年起病, 典型表现为以反复发作的致病性细菌或者真菌感染, 过度的炎症逐渐形成慢性肉芽肿, CGD 起病早, 诊断晚, 病死率高[43] [44]。上述病例 1 患儿诊断哮喘后一直中高剂量 ICS 长期吸入治疗后, 效果欠佳, 减药困难, 伴有反复感染, 多次有血清 IgG 的降低, 后完善基因检查提示 CYBB 基因突变, 突变位点: c.897 + 4C > T splicing, 属于半合子变异, 染色体位置: chrX-37660605-37660605, 外显子号为 exon8, 遗传方式: XLR, ACMG 评级为 Uncertain (致病的或可能致病的), 来源于母亲, 正常人频率为 0.0003。结合该患儿的病史、临床表现及辅助检查, 该基因变异为致病变异。CYBB 基因变异多表现为慢性肉芽肿, 目前患儿无慢性肉芽肿病变, 临床表现为难治性哮喘和低丙种球蛋白血症, 在常规 ICS 治疗的基础上给予免疫球蛋白替代治疗, 避免反复感染才能控制疾病的发展。并需后期定期随诊。

哮喘和 CVID 的临床症状可以非常相似, 不易辨别。两种疾病都有咳嗽、咳痰, 反复的上呼吸道和下呼吸道感染, 导致支气管扩张。既往国外研究表明, 短期使用中高剂量糖皮质激素治疗可能会导致血清 IgG 降低 10%~20%, 但 IgM 水平尚未显示受到影响[45] [46] [47] [48]。哮喘患者中的 CVID 诊断延迟可能是由于免疫球蛋白缺乏的患者被认为是使用激素的所致。目前多项研究证明儿童 CVID 受多种因素影响而推迟诊断, 从而导致疾病反复形成恶性循环。从上诉案例中发现, 对于哮喘难以控制或伴有反复感染的患儿需进行免疫功能检查, 预防 CVID 漏诊, 尤其是发病年龄小, 反复感染, 支气管哮喘难以控制的患儿可行基因检测辅助诊断。而对于反复感染或难治性哮喘患儿, 可适当给予免疫球蛋白替代治疗, 预防感染及哮喘病情进一步恶化。目前哮喘合并 CVID 的发病机制尚不明确, 研究发现部分病人与遗传有关, 两者均存在免疫失衡现象。针对儿童哮喘合并 CVID 的临床研究较少, 其治疗多依据原发病的治疗方案, 期待未来更多的临床研究探讨哮喘合并 CVID 的发病机制、临床及遗传学特征, 提高临床诊治水平。

参考文献

- [1] ESID Registry (2019) Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. European Society for Immunodeficiencies.
- [2] Pereiravega, A.S., Nchez Ramos, J.L.V., Zquez, O.R., *et al.* (2012) Premenstrual Asthma and Female Sex Hormones. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, **22**, 437-439.
- [3] Ibrahim, H., Walsh, J., Casey, D., Murphy, J., Plant, B.J., O'Leary, P. and Murphy, D.M. (2022) Recurrent Asthma Exacerbations: Co-Existing Asthma and Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Asthma*, **59**, 1177-1180. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1922913>
- [4] 《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》发布[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(6): 9.
- [5] Bierbaum, S. and Heinzmann, A. (2007) The Genetics of Bronchial Asthma in Children. *Respiratory Medicine*, **101**, 1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.018>
- [6] Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E. and Reddel, H.K. (2018) Asthma. *The Lancet*, **391**, 783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- [7] Deng, Y.T. (2021) Phenotypes and Endotypes of Difficult-to-Treat Asthma. *International Journal of Pediatrics*, **48**, 168-172.
- [8] Ober, C. and Hoffjan, S. (2006) Asthma Genetics 2006: The Long and Winding Road to Gene Discovery. *Genes & Immunity*, **7**, 95-100. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364284>
- [9] 林岳华, 袁仕华, 芦爱萍. 遗传因素在支气管哮喘中的研究新进展[J]. 医学综述, 2010, 16(16): 2428-2430.
- [10] Levine, S.J. and Wenzel, S.E. (2010) Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes. *Annals of Internal Medicine*, **152**, 232-237. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00008>
- [11] 曲相珍, 王艳军, 杨香红. 儿童哮喘 IL-13、IL-4、ADRB2 及 FcER1B 基因多态性分析[J]. 当代临床医刊, 2023, 36(3): 1-3.
- [12] Wenzel, S.E., Balzar, S., Ampleford, E., *et al.* (2007) IL4R Alpha Mutations Are Associated with Asthma Exacerbations and Mast Cell/IgE Expression. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **175**, 570-576. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-909OC>
- [13] 林佳辉, 闫露露, 解敏, 王飞, 李海波, 陈怡博. 与儿童哮喘相关的易感基因的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(6): 457-460.
- [14] Moffatt, M.F., Kabisch, M., Liang, L.M., *et al.* (2007) Genetic Variants Regulating ORMDL3 Expression Contribute to the Risk of Childhood Asthma. *Nature*, **448**, 470-473. <https://doi.org/10.1038/nature06014>
- [15] Smit, L.A., Bouzigon, E., Pin, I., *et al.* (2010) 17q21 Variants Modify the Association between Early Respiratory Infections and Asthma. *European Respiratory Journal*, **36**, 57-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.00154509>
- [16] Yeh, Y.L., Su, M.W., Chiang, B.L., *et al.* (2018) Genetic Profiles of Transcriptomic Clusters of Childhood Asthma Determine Specific Severe Subtype. *Clinical & Experimental Allergy*, **48**, 1164-1172. <https://doi.org/10.1111/cea.13175>
- [17] Agache, I., Eguiluz-Gracia, I., Cojanu, C., Laculiceanu, A., Del Giacco, S., Zemelka-Wiacek, M., Kosowska, A., Akdis, C.A. and Jutel, M. (2021) Advances and Highlights in Asthma in 2021. *Allergy*, **76**, 3390-3407. <https://doi.org/10.1111/all.15054>
- [18] Lemonnier, N., Melén, E., Jiang, Y., Joly, S., *et al.* (2020) A Novel Whole Blood Gene Expression Signature for Asthma, Dermatitis, and Rhinitis Multimorbidity in Children and Adolescents. *Allergy*, **75**, 3248-3260. <https://doi.org/10.1111/all.14314>
- [19] Zhang, N.Z., Chen, X.J., Mu, Y.H. and Wang, H. (2018) Identification of Differentially Expressed Genes in Childhood Asthma. *Medicine*, **97**, e10861. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010861>
- [20] Dor, P.J., Ackerman, S.J. and Gleich, G.J. (1983) 96 Charcot-Leyden Crystal Protein and Eosinophil Granule Major Basic Protein in Sputum of Patients with Respiratory Diseases. *American Review of Respiratory Disease*, **71**, 1072-1077. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(83\)90220-8](https://doi.org/10.1016/0091-6749(83)90220-8)
- [21] Devouassoux, G., Pachot, A., Laforest, L., *et al.* (2008) Galectin-10 mRNA Is Overexpressed in Peripheral Blood of Aspirin-Induced Asthma. *Allergy*, **63**, 125-131. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01558.x>
- [22] Simon, T., Semsei, A.F., Ungvári, I., Hadadi, E., Virág, V., Nagy, A., Vangor, M.S., László, V., Szalai, C. and Falus, A. (2012) Asthma Endophenotypes and Polymorphisms in the Histamine Receptor HRH4 Gene. *International Archives of Allergy and Immunology*, **159**, 109-120. <https://doi.org/10.1159/000335919>
- [23] Gao, P.S., Shimizu, K., Grant, A.V., *et al.* (2010) Polymorphisms in the Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin-8 (Siglec-8) Gene Are Associated with Susceptibility to Asthma. *European Journal of Human Genetics*, **18**,

- 713-719. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.239>
- [24] 武娟, 张昀, 韩欣欣, 曾学军. 普通变异型免疫缺陷病的免疫异常[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(6): 623-628.
- [25] 蒋金秋, 唐茂芝, 安云飞, 赵晓东. 普通变异型免疫缺陷病研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(7): 49-55.
- [26] Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., *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>
- [27] Luo, M.Z., Xu, T., Xue, X.H., Wang, Y.P., Wu, P.L., Chen, X.M., Tang, X.M., Zhao, X.D. and Zhang, Z.Y. (2018) [De Novo NF κ B2 Gene Mutation Associated Common Variable Immunodeficiency]. *Chinese journal of pediatrics*, **56**, 628-632.
- [28] Orange, J.S., Glessner, J.T., Resnick, E., *et al.* (2011) Genome-Wide Association Identifies Diverse Causes of Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **127**, 1360-1367.E6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.039>
- [29] 杨珍, 陈同辛. 普通变异型免疫缺陷病临床表型及 TAC1 基因研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(12): 904-909.
- [30] Salzer, U., Unger, S. and Warnatz, K. (2012) Common Variable Immunodeficiency (CVID): Exploring the Multiple Dimensions of a Heterogeneous Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1250**, 41-49. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06377.x>
- [31] Morio, T. (2012) Common Variable Immunodeficiency: An Update on Etiology, Pathophysiology, and Classification. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, **35**, 14-22. <https://doi.org/10.2177/jsci.35.14>
- [32] Castigli, E., Wilson, S.A., Garibyan, L., *et al.* (2005) TAC1 Is Mutant in Common Variable Immunodeficiency and IgA Deficiency. *Nature Genetics*, **37**, 829-834. <https://doi.org/10.1038/ng1601>
- [33] Yong, P.F., Salzer, U. and Grimbacher, B. (2009) The Role of Costimulation in Antibody Deficiencies: ICOS and Common Variable Immunodeficiency. *Immunological Reviews*, **229**, 101-113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00764.x>
- [34] Urm, S.H., Yun, H.D., Fenta, Y.A., *et al.* (2013) Asthma and Risk of Selective IgA Deficiency or Common Variable Immunodeficiency: A Population-based Case-Control Study. *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 813-821. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.021>
- [35] Salzer, U., Bacchelli, C., Buckridge, S., *et al.* (2009) Relevance of Biallelic versus Monoallelic TNFRSF13B Mutations in Distinguishing Disease-Causing from Risk-Increasing TNFRSF13B Variants in Antibody Deficiency Syndromes. *Blood*, **113**, 1967-1976. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141937>
- [36] 张文静, 赵晓东, 安云飞. 原发性免疫缺陷病与过敏[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 796-800.
- [37] Janzi, M., Melen, E., Kull, I., *et al.* (2012) Rare Mutations in TNFRSF13B Increase the Risk of Asthma Symptoms in Swedish Children. *Genes & Immunity*, **13**, 59-65. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.55>
- [38] Rider, N.L., Jameson, M.B. and Creech, C.B. (2018) Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **7**, S2-S5. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv008>
- [39] Segal, B.H., Leto, T.L., Gallin, J.I., *et al.* (2000) Genetic, Biochemical, and Clinical Features of Chronic Granulomatous Disease. *Medicine*, **79**, 170-200. <https://doi.org/10.1097/00005792-200005000-00004>
- [40] Gavrilo, T., Zelig, A. and Lee, D.H. (2020) Variable Presentation of the CYBB Mutation in One Family, Approach to Management, and a Review of the Literature. *Case Reports in Medicine*, **2020**, Article ID: 2546190. <https://doi.org/10.1155/2020/2546190>
- [41] Justiz-Vaillant, A.A., Williams-Persad, A.F., Arozarena-Fundora, R., Gopaul, D., Soodeen, S., Asin-Milan, O., Thompson, R., Unakal, C. and Akpaka, P.E. (2023) Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*, **11**, Article 2233. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092233>
- [42] Yu, H.H., Yang, Y.H. and Chiang, B.L. (2021) Chronic Granulomatous Disease: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **61**, 101-113. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08800-x>
- [43] 杨子馨, 王亚娟, 王帆宁, 等. 新生儿期慢性肉芽肿病 6 例临床特点及 CYBB 基因分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(20): 1556-1559.
- [44] 李淑娟, 蒋利萍, 刘玮, 等. X 连锁慢性肉芽肿病 12 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1): 46-50.
- [45] Settipane, G.A., Pudupakkam, R.K. and McGowan, J.H. (1978) Corticosteroid Effect on Immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **62**, 162-166. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(78\)90101-X](https://doi.org/10.1016/0091-6749(78)90101-X)
- [46] Lack, G., Ochs, H.D. and Gelfand, E.W. (1996) Humoral Immunity in Steroid-Dependent Children with Asthma and

-
- Hypogammaglobulinemia. *The Journal of Pediatrics*, **129**, 898-903. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70035-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70035-5)
- [47] Posey, W.C., Nelson, H.S., Branch, B. and Pearlman, D.S. (1978) The Effects of Acute Corticosteroid Therapy for Asthma on Serum Immunoglobulin Levels. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **62**, 340-348. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(78\)90134-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(78)90134-3)
- [48] Fedor, M.E. and Rubinstein, A. (2006) Effects of Long-Term Low-Dose Corticosteroid Therapy on Humoral Immunity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **97**, 113-116. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61380-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61380-4)