

囊性纤维化3例报道并文献复习

Cystic fibrosis: a report of three cases and literature review

阳志超, 彭标, 彭诚蓉, 刘达

(南华大学衡阳医学院附属长沙中心医院呼吸与危重症医学科, 长沙 410000)

摘要 囊性纤维化(CF)是由于7号染色体的囊性纤维化跨膜传导调节因子(*CFTR*)基因出现致病性突变引起*CFTR*蛋白功能缺失的一种常染色体隐性遗传病,常见于高加索人群,世界各地发病率差异较大。本文报道了3例我院确诊CF患者的临床资料,总结分析15例中国CF患者的临床资料并进行文献复习,以期提高对CF的诊疗水平,减少临床漏诊和误诊,为制定中国CF指南提供参考依据。

关键词 囊性纤维化; 囊性纤维化跨膜传导调节因子; 基因突变

中图分类号 R563.9 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024)07-0651-07

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240625.1058.004>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.07.013

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)常见于欧洲及北美高加索人群,发病率约为1/3 500,我国发病率较低,被列入我国罕见病名录。近几年我国确诊的CF患者逐渐增多,CF的发病率可能被低估^[1]。临床上CF以汗液氯离子升高、胰腺功能不全及慢性肺部疾病为其主要特点^[2]。CF在我国容易被误诊或漏诊,主要是由于本病较罕见且患者临床表现不典型,很多医院未能开展汗液氯离子检测及全基因外显子测序等相关检测技术,且我国医生对CF的了解有限也是较为重要的原因^[3]。对于CF患者,如果不进行干预性治疗,预期寿命不超过10岁^[4],因此CF的早期诊断和治疗对改善患者的预后十分重要。本文报道了3例我院诊治的CF患者的临床资料,结合国内报道的15例CF患者的临床资料,分析总结其临床特征、基因突变类型、治疗及预后等,以期提高我国医生对CF的认识及诊疗水平。

1 材料与方法

1.1 临床资料

患者1,女,34岁,20年前开始反复咳嗽、咳黄脓痰,间断痰中带血,每年均需在当地医院使用头孢

类药物抗感染治疗数次,活动后气促逐年加重,于2013年1月8日至2021年8月9日先后10次就诊于我院,诊断为“支气管扩张合并感染”。给予抗感染、止咳化痰等对症与支持治疗,病情好转。但出院后患者仍反复咳嗽、咳绿脓痰、咯血,伴有夜间阵发性呼吸困难。既往史:新生儿胎粪梗阻病史。于2023年1月24日,第11次入院,查体:发育正常,身高162 cm,体重50 kg,体重指数(body mass index, BMI) 19 kg/m²,双肺呼吸音低,未闻及明显干湿啰音。辅助检查:白细胞计数 $11.15 \times 10^9/L$,血红蛋白111 g/L;磷酸肌酸激酶37 U/L;C反应蛋白18.70 mg/L;B型钠尿肽2 953 pg/mL;痰培养铜绿假单胞菌阳性、金黄色葡萄球菌阳性。心脏彩超显示,左心室心功能减低[射血分数(ejection fraction, EF) 36%],左心增大,左心室壁运动弥漫性减弱,二、三尖瓣及主动脉瓣反流(轻度)。胸部CT平扫显示,双肺支气管扩张并感染,左肺部分支气管黏液栓,右中肺感染性病灶较前增多(图1)。余无特殊。全外显子检测结果:囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*)基因c.1210-11T>G、c.1766+5G>T变异(表1),患者父母亲变异位点验证结果见图2。

诊断考虑“CF、肺源性心脏病”,抗感染、抗心力衰竭、化痰、调节免疫等对症治疗半年,症状缓解。但每年抗生素暴露时间约6个月,随访1年未急性加重入院,复查心脏彩超显示,左心功能正常低值(EF 52%),二、三尖瓣及肺动脉瓣轻度反流。

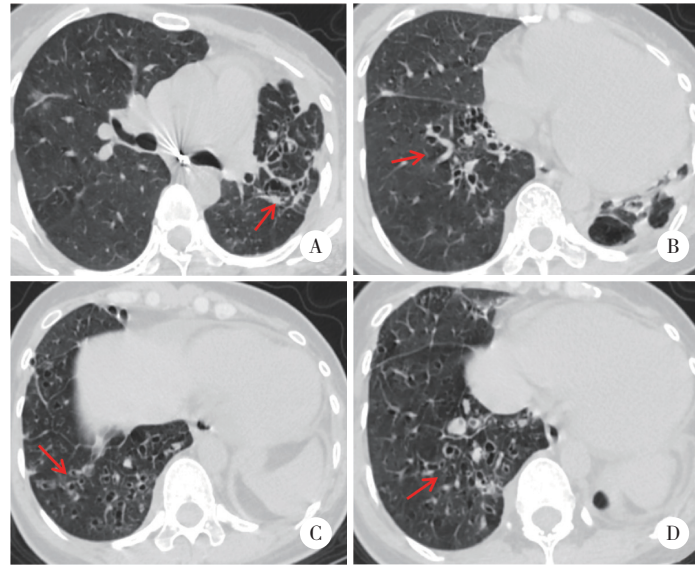
基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划(202103021003)

作者简介: 阳志超(2001-),男,硕士研究生。

通信作者: 刘达, E-mail: 20180506@usc.edu.cn

收稿日期: 2023-08-03

网络出版时间: 2024-06-26 11:47:17



A,红色箭头示左肺支气管囊柱状扩张,支气管壁增厚,可见支气管黏液栓;B~D,红色箭头示右肺支气管囊柱状扩张。

图1 患者1胸部CT影像

表1 患者1全外显子检测结果

基因(组)	染色体位置	变异信息	MAF	合子状态	ACMG评级	相关疾病	遗传模式	变异来源
<i>CFTR</i>	chr7:117 188684	NM_000492.4: intron9; c.1210-11T>G (p.?)	0.008 600	杂合	临床意义未明	支气管扩张伴或不伴汗液氯化物升高1型/NA/CF/先天性双侧输精管发育不全/胰腺炎	AD/AR/AR/AD	-
<i>CFTR</i>	chr7:117 230498	NM_000492.4: intron13c 1766+5G>T (p.?)	0.000 024	杂合	致病性	支气管扩张伴或不伴汗液氯化物升高2型/NA/CF/先天性双侧输精管发育不全/胰腺炎	AD/AR/AR/AD	-

AD,常染色体显性遗传;AR,常染色体隐性遗传。

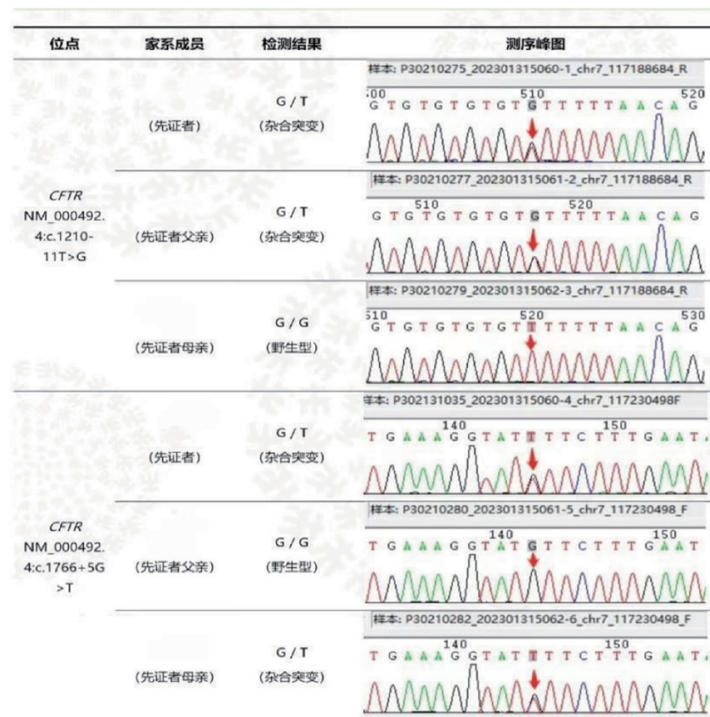


图2 患者1父母亲变异位点验证结果

患者2,男,5岁,因“咳嗽2个月余,喘息10余天”入院。入院前2个月余出现咳嗽,初为单声咳,后进展为阵发性连声咳,有痰,并逐渐增多,入院10余天出现喘息。既往无胎粪梗阻史。查体:发育正常,营养不良,精神反应可,呼吸平,无发绀,双肺呼吸度一致,双侧语颤对称,双侧呼吸音粗,可闻及喘鸣音及湿啰音。辅助检查:胸部X线片显示右下肺炎;外

院肺部CT显示双上肺支气管扩张并黏液栓形成;血红蛋白137 g/L,白细胞计数 $11.48 \times 10^9/L$;痰培养示铜绿假单胞菌阳性,余无特殊。全外显子检测结果:*CFTR*基因的c.1069G>A、c.4056G>C变异(表2),患者父母亲变异位点验证结果见图3。予以抗感染、止咳化痰等对症治疗,患儿每年均因肺部感染住院1~2次,进行静脉抗生素治疗,抗生素暴露时间长达半年。

表2 患者2全外显子检测结果

基因(组)	染色体位置	变异信息	MAF	合子状态	ACMG评级	相关疾病	遗传模式	变异来源
<i>CFTR</i>	chr7:117180353	NM_000492.4: c.1069G>A (p.A357T)	-	杂合	临床意义未明	支气管扩张伴或不伴汗液氯化物升高1型/NA/CF/先天性双侧输精管发育不全/胰腺炎	AD/AR/AR /AD	父源
<i>CFTR</i>	chr7:117304834	NM_000492.4: c.4056G>C (p.Q1352H)	0.001000	杂合	可能致病性	支气管扩张伴或不伴汗液氯化物升高1型/NA/CF/先天性双侧输精管发育不全/胰腺炎	AD/AR/AR /AD	母源

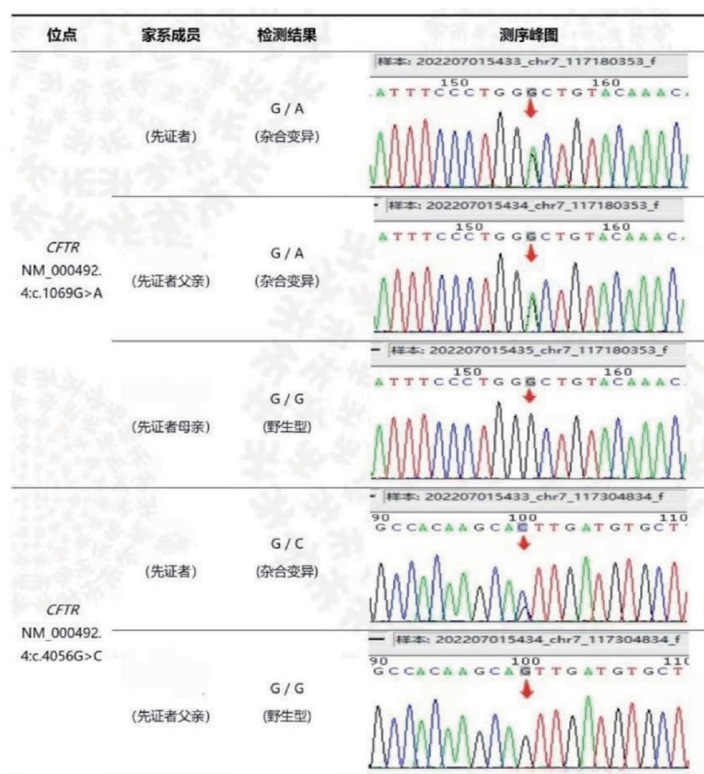


图3 患者2父母亲变异位点验证结果

患者3,女,13岁,反复咳嗽、咳痰12年。有胎粪梗阻病史。既往反复因支气管扩张并感染、腹泻住院,对高脂饮食不能耐受。查体:发育正常,营养不良,精神反应可,双侧呼吸音稍粗,可闻及细湿啰音。辅助检查:血红蛋白126 g/L,白细胞计数 $13.56 \times 10^9/L$;外院肺部CT显示双肺多发支气管扩张并黏液栓形成。痰培养示金黄色葡萄球菌阳性、

嗜麦芽假单胞菌阳性,余无特殊。全外显子检测结果:*CFTR*基因c.2909G>A、c.3047_3048insTGTTGCAACAGTGCCAG变异(表3)。予以抗感染、止咳化痰治疗后,症状缓解,但停药后症状反复,每年仍需住院1~2次治疗,抗生素暴露时间长达3个月以上。

本研究已获得我院医学伦理委员会批准(2024医审第077号),且3例患者均知情同意。

表3 患者3全外显子检测结果

基因	染色体位置	变异信息	MAF	合子状态	ACMG评级	相关疾病	遗传模式	变异来源
CFTR	chr7:117246728	NM_900492.3:c.2909G>A (p.G970D)	0.000012	杂合	疑似致病性	支气管扩张伴或不伴汗液氯化物升高1型/CF/先天性双侧输精管发育不全/胰腺炎	AD/AR AR AD	-
CFTR	chr7:117250631_17250632	NM_000492.3:c3047_3048insTGTTGCAA-CAGT GCCAG (p.I1023 Lfs*6)	-	杂合	疑似致病性	支气管扩张伴或不伴汗液氯化物升高1型/CF/先天性双侧输精管发育不全/胰腺炎	AD/AR AR AD	-

1.2 文献复习

以“囊性纤维化”为检索词限于标题或摘要,在中国知网(<https://www.cnki.net/>)、万方数据库(<https://www.wanfangdata.com.cn/>)进行检索,以“cystic fibrosis and Chinese”限于标题或摘要在PubMed数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索,最终纳入2015至2022年确诊中国CF病例15例。包括本文报道的3例,对共18例患者的临床资料进行总结分析。

2 结果

2.1 一般资料

18例确诊患者中,男10例,女8例;年龄5个月19d~34岁,其中>18岁者1例,≤14岁者14例,另有3例未注明年龄;可疑CF家族史0例;近亲结婚0例。

2.2 临床表现

反复肺部感染17例,喘息5例,鼻窦炎7例,腹泻11例,脂肪泻4例,胰腺功能不全3例,营养不良6例,肝功能异常5例,有胎粪梗阻史3例,不育1例,杵状指1例,白汗1例,心功能降低1例(表4)。

2.3 辅助检查

胸部CT显示支气管扩张13例,肺部感染性病变12例,黏液栓形成3例。2例患者行汗液氯化物试验,

表4 18例患者基本信息及临床表现

病例	性别	年龄	体重(kg)	呼吸系统表现	消化系统表现	其他表现
1	女	34岁	50	反复咳嗽、咳痰、咯血	腹泻,胰腺功能不全,有胎粪梗阻史	夜间阵发性呼吸困难,不育,左心室心功能减低(EF 36%)
2	男	5岁	-	咳嗽、咳痰、喘息	-	-
3	女	13岁	-	反复咳嗽、咳痰	腹泻,对高脂饮食不能耐受,有胎粪梗阻病史	-
4 ^[1]	-	-	-	反复咳嗽、咳痰、喘息	营养不良,腹泻,肝功能异常	-
5 ^[1]	-	-	-	反复咳嗽、咳痰	营养不良,腹泻	-
6 ^[1]	-	22个月	12	反复咳嗽、咳痰、喘息	直肠脱垂,肝功能异常,脂肪泻	汗液氯离子浓度110 mmol/L
7 ^[1]	-	18个月	6	反复咳嗽、咳痰、喘息,鼻窦炎	营养不良,腹泻,胰腺囊性纤维化	-
8 ^[1]	-	5个月19d	5	反复咳嗽、咳痰,鼻窦炎	营养不良,腹泻,胆囊结石,肝功能异常	-
9 ^[1]	-	-	-	反复咳嗽、咳痰、喘息	腹泻,脂肪泻,肝功能异常	-
10 ^[1]	-	4岁	10	反复咳嗽、咳痰、喘息,鼻窦炎	营养不良,腹泻,脂肪泻	汗液氯离子浓度140 mmol/L
11 ^[1]	-	-	-	-	胆汁淤积性肝病,黄疸,腹泻,肝功能异常	-
12 ^[5]	男	10岁	-	间断咳嗽、咳痰伴发热	-	-
13 ^[6]	男	13岁	35	反复咳嗽、咳痰伴发热	脂肪泻	-
14 ^[7]	女	6岁	-	反复咳嗽、咳痰伴发热	-	-
15 ^[3]	男	9岁	26.5	持续性阵发性咳嗽,副鼻窦炎	胰腺功能不全	白汗,杵状指
16 ^[3]	男	5岁	17	持续性阵发性咳嗽,副鼻窦炎	-	-
17 ^[3]	女	6岁	19.5	持续性阵发性咳嗽,发热	腹泻	-
18 ^[3]	男	13岁	39	持续性阵发性咳嗽、喘息,副鼻窦炎	-	中耳炎

-,表示该项信息不详或者无。

汗液氯离子浓度均>60 mmol/L。17例存在呼吸道感染,9例为单一细菌感染,8例为混合细菌感染;铜绿假单胞菌感染9例,金黄色葡萄球菌3例,草绿

色链球菌1例,肺炎链球菌1例,嗜麦芽假氏单胞菌1例(表5)。

2.4 全外显子测序结果

表5 18例患者辅助检查结果、治疗及预后

病例	影像学结果	病原菌感染	治疗	随访预后
1	胸部CT显示双肺支气管扩张并感染,左肺部分支气管黏液栓,右中肺感染性病灶较前增多	铜绿假胞杆菌、金黄色葡萄球菌阳性	抗感染、抗心衰、化痰、调节免疫等对症支持治疗	反复肺部感染
2	胸部X线片显示右下肺炎;外院肺部CT提示双上肺支气管扩张并黏液栓形成	铜绿假单胞菌阳性	抗感染、止咳化痰等对症支持治疗	反复肺部感染
3	外院肺部CT提示双肺多发支气管扩张并黏液栓形成	金黄色葡萄球菌、嗜麦芽假氏单胞菌阳性	抗感染、止咳化痰治疗	反复肺部感染
4 ^[1]	-	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	一般情况可
5 ^[1]	-	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	一般情况可
6 ^[1]	支气管扩张	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	反复呼吸道感染,脂肪泻
7 ^[1]	支气管扩张	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	一般情况可
8 ^[1]	-	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	反复呼吸道感染,便秘,肠梗阻1次,营养状态差
9 ^[1]	支气管扩张	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	反复呼吸道感染
10 ^[1]	支气管扩张	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	重症肺炎出院后3个月呼吸衰竭死亡
11 ^[1]	-	-	抗感染、祛痰、营养支持、气道管理	失访
12 ^[5]	鼻窦CT显示双侧蝶窦、筛窦、上颌窦炎症;胸部CT显示左肺及右肺中叶炎性实变,双肺纹理增重,左侧胸膜增厚	草绿色链球菌阳性、EB病毒感染	抗感染,化痰止咳,辅以机械排痰、雾化加强	反复肺部感染
13 ^[6]	胸部HRCT显示双肺支气管扩张合并炎症	铜绿假单胞菌阳性	抗感染、营养支持、体位引流	出院4个月后复查肺CT及尿常规较前好转
14 ^[7]	肺部CT显示双肺上叶支气管扩张	金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌阳性	抗感染、祛痰、抗支原体治疗	一般情况可
15 ^[3]	CT显示双侧支气管扩张伴明显渗出性病变和肺纤维化;鼻窦CT显示双侧副鼻窦炎;肝脏CT显示肝肿大;超声心动图正常;胰腺CT显示脂肪浸润伴胰腺肿胀	铜绿假单胞菌阳性	抗生素及祛痰治疗	反复肺部感染
16 ^[3]	胸部CT显示双侧多发性支气管扩张;鼻窦CT显示双侧副鼻窦炎	铜绿假单胞菌阳性	-	反复肺部感染
17 ^[3]	CT显示双侧支气管扩张伴感染改变	铜绿假单胞菌阳性	抗生素及祛痰治疗	反复肺部感染
18 ^[3]	CT显示明显的双侧支气管扩张	肺炎链球菌阳性	抗生素及祛痰治疗	反复肺部感染

-,表示该项信息不详或者无。

18例患者均行全外显子测序,共发现28种突变。3例纯合突变,15例复合杂合突变。14例变异来源于父亲和母亲,1例变异来源于父亲,3例变异来源未知。4例携带c.2909G>A p.G970D,3例携带c.1766+5G>T,其中,c.1210-11T>G为新发变异,国外未曾报道,ACMG评级分析7例患者为致病性变异,5例为可疑致病性变异(表6)。

2.5 治疗及预后

治疗方面,长时间应用抗生素治疗控制感染者17例;对于呼吸道有黏液分泌物、痰不易排出患者

行祛痰、体位引流治疗17例;营养不良患者进行营养支持治疗9例;呼吸衰竭需要吸氧患者9例。预后方面,反复肺部感染患者11例,重症肺炎呼吸衰竭死亡患者1例,一般情况尚可5例,失访1例(表5)。

3 讨论

CF是由于CFTR基因出现致病性突变引起CFTR蛋白功能缺失所致。CFTR基因位于7号染色体(7q31.2)长臂,长约250 000 bp,包含27个外显子。迄今为止,已报道2 000余种不同的CFTR突变。

表6 18例患者全外显子检测结果

病例	变异信息	合子状态	ACMG评级	变异来源
1	c.1210-11T>G	杂合	临床意义未明	-
	c.1766+5G>T	杂合	致病性	-
2	c.1069G>A、p.A357I	杂合	临床意义未明	父亲
	c.4056G>Cp.Q1352H	杂合	可能致病性	母亲
3	c.2909G>Ap.G970D	杂合	可能致病性	-
	c.3047_3048insTGTTGCAACAGTGCCAG、p.I1023Lfs*6	杂合	可能致病性	-
4 ^[1]	c.54-5940_273+10250delICFTRdele2,3	杂合	致病性	父亲
	c.2909G>Ap.G970D	杂合	致病性	母亲
5 ^[1]	c.2909G>Ap.G970D	纯合	致病性	父母
6 ^[1]	deletion exon15 c.3796-3797dupGA	杂合	可能致病性	父亲
	p.I1267Kfs*12	杂合	可能致病性	母亲
7 ^[1]	c.3484C>Tp.R1162X	杂合	致病性	母亲
	c.2909G>Ap.G970D	杂合	致病性	父亲
	c.3717+45G>A splicing	杂合	临床意义未明	母亲
8 ^[1]	c.1159-1160del1160delTTp.L387Nfs*23	杂合	致病性	父亲
	c.2328dupAp.V777Sfs*2	杂合	致病性	母亲
9 ^[1]	c.577G>Tp.E193X	杂合	致病性	父亲
	c.2547C>Ap.Y849X	杂合	致病性	母亲
10 ^[1]	c.2374C>Tp.R792X	杂合	致病性	父亲
	c.1521-1523delCTTp.F508del	杂合	可能致病性	母亲
11 ^[1]	c.2950G>Ap.D984N	杂合	可能致病性	父亲
	c.374T>Cp.I125T	杂合	可能致病性	母亲
12 ^[5]	C.4056G>Cp.Gin1352His	杂合	-	母亲
	c.1210-34TG[13][5]*	杂合	-	父亲
13 ^[6]	c.1521_1523delCTT、p.Phe508del	纯合	可能致病性	父亲
14 ^[7]	c.1766+5G>T	-	-	-
	c.263T>G	-	-	-
15 ^[3]	c.579+1_579+2insACAT	杂合	-	父亲
	c.1766+5G>T	杂合	-	母亲
16 ^[3]	c.595C>T	纯合	-	父母
17 ^[3]	C.11117-1g>C	杂合	-	父亲
	C.2909g>a	杂合	-	母亲
18 ^[3]	C.4056g>C	杂合	-	父亲

-,表示该项信息不详或无。

不同人群中CFTR基因突变的频率和分布不同,F508del是高加索人种最常见突变,约占70%^[4]。中国CF的基因型较分散,c.2909G>A、c.1766+5G>T和c.1657C>T是最常见的变异^[8],本研究中均为中国患者,有1例F508del突变,4例c.2909G>A p.G970D突变,3例c.1766+5G>T突变。欧美人常见基因筛查在中国人中往往为阴性,表明CFTR基因存在种族差异。因此,我国疑诊CF患者应在经济条件允许且患者知情同意下,尽可能选择全外显子测序,在基因水平上进行分析,以寻找我国患者常见CFTR突变位

点,为寻找CF的基因型与临床表型之间的关系提供资料。

CF通常表现为多系统多器官受累,其中呼吸系统受累最常见,特别是合并肺CF。肺CF主要表现为反复感染、痰液黏稠、咳痰费力、喘息、慢性鼻窦炎;痰细菌培养以铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌多见;影像学可表现为支气管扩张、肺浸润影、肺不张。消化系统受累的患者表现为新生儿胎粪性肠梗阻、胰腺功能不全,以及复发性胰腺炎、营养障碍等^[6]。据报道,我国CF患者大部分存在肺CF,而消化

系统受累不常见,大多数患者的胰腺功能正常^[9];在西方国家,超过98%的CF患者由于先天性双侧输精管缺失而不孕^[10]。部分CF患者可出现杵状指、白汗(皮肤表面的白色粉末状汗液晶体)。CFTR蛋白功能障碍累及多器官可出现典型的CF临床表现,本研究中的患者1即具有慢性肺部病变、胰腺功能不全、不育、胎粪性梗阻等典型临床表现。

CF的诊断标准如下:至少存在1个系统CF的典型临床表现;存在CFTR功能缺陷的证据,包括汗液氯离子浓度>60 mmol/L(至少2次),CFTR基因检测显示2个致病性突变位点,鼻黏膜细胞跨膜电位差异常^[11-12]。汗液氯化物浓度测试是CF诊断的金标准,但在我国只有少数医院能检测。

目前暂无有效的根治CF的方法,CF的治疗方案主要包括针对基因突变及针对患者临床表现的治疗^[13]。本研究中,17例CF患者存在反复的肺部感染,肺CF是患者生活质量低、预后差、死亡的主要原因,所以应用抗生素治疗,控制呼吸道感染,防止疾病进一步发展成为呼吸衰竭和肺心病是最主要的治疗手段。这部分患者往往存在黏膜免疫功能下降,我院的3例患者通过阿奇霉素、细菌溶解产物等免疫调节治疗,降低了急性发作频率,缩短了抗生素使用时间,取得了良好的临床疗效。研究^[14]显示,长期使用阿奇霉素能够改善患者(尤其是有假单胞菌属感染患者)的肺功能。对于严重感染的患者,则可以静脉应用β内酰胺类及氨基糖苷类抗生素^[15]。对于存在消化和吸收障碍的CF患者,可以补充胰酶、微量元素和脂溶性维生素等。欧美国家常用的CFTR调节剂能够调整特定类型的基因突变,已有约90%CF患者的机体功能和营养状况因此得到改善^[13]。但遗憾的是,目前并无针对中国人特有基因型的有效靶向药物^[16],在我国主要是针对临床表现进行对症支持治疗。

本研究通过分析我院收治的3例CF病例资料并结合文献复习,总结分析了18例中国CF病例的临床资料,旨在提高我国CF诊疗水平,减少临床漏诊和

误诊,为制定中国CF指南提供参考依据,对罕见病CF的诊治具有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] 张娜. 囊性纤维化8例并文献复习[D]. 石家庄:河北医科大学, 2022.
- [2] STUART ELBORN J. Cystic fibrosis [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10059): 2519-2531. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)00576-6.
- [3] XU J, YIN Y, ZHANG L, et al. Four case reports of Chinese cystic fibrosis patients and literature review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52 (8): 1020-1028. DOI: 10.1002/ppul.23744.
- [4] SHI RH, WANG XF, LU XJ, et al. A systematic review of the clinical and genetic characteristics of Chinese patients with cystic fibrosis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55 (11): 3005-3011. DOI: 10.1002/ppul.24980.
- [5] 曹旭阳,程燕,郭素香. 儿童囊性纤维化1例报道[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27 (5): 805-807. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.05.035.
- [6] 章伟,袁博,张丽,等. 儿童囊性纤维化1例并临床分析[J]. *罕见病杂志*, 2023, 30 (1): 4-5, 14. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2023.01.002.
- [7] 陈琼华,郑敬阳,林洁如,等. 儿童囊性纤维化1例及其基因型文献复习[J]. *福建医科大学学报*, 2021, 55 (6): 561-565. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.2021.06.019.
- [8] RATJEN F, BELL SC, ROWE SM, et al. Cystic fibrosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
- [9] 刘亭威,康健. 中国人囊性纤维化临床特点分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15 (24): 2807-2810. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.08.104.
- [10] DICKINSON KM, COLLACO JM. Cystic fibrosis [J]. *Pediatr Rev*, 2021, 42 (2): 55-67. DOI: 10.1542/pir.2019-0212.
- [11] FARRELL PM, WHITE TB, REN CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation [J]. *J Pediatr*, 2017, 181: S4-S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
- [12] 陈珂琪,李雪,徐文帅,等. 传统检测汗液氯离子方法对中国囊性纤维化患者的诊断价值[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41 (3): 388-392. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2021.03.014.
- [13] 林霖,王岩,吴传斌,等. 囊性纤维化及其治疗方法的研究进展[J]. *药学报*, 2022, 57 (7): 2024-2031. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1750.
- [14] CAI Y, CHAI D, WANG R, et al. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66 (5): 968-978. DOI: 10.1093/jac/dkr040.
- [15] SMYTH AR, BELL SC, BOJCIN S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines [J]. *J Cyst Fibros*, 2014, 13: S23-S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- [16] 王丽,刘瑞寒,李秋波,等. CFTR基因突变致囊性纤维化家系报道及文献复习[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2023, 15 (5): 439-442. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2023.05.016.

(编辑 王又冬)