

# 成人囊性纤维化 1 例并文献复习

陈倩<sup>1</sup>, 仇一帆<sup>1</sup>, 陈世龙<sup>2</sup>, 王超<sup>2</sup>, 董亮<sup>1,2</sup>, 孙丛丛<sup>2</sup>

(1.山东大学 山东省千佛山医院呼吸与危重症医学科,山东 济南 250014;

2.山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)呼吸与危重症医学科 山东省呼吸疾病研究所,山东 济南 250014)

**摘要:**目的 报告 1 例成人囊性纤维化患者的诊断及治疗过程并文献复习,以提高临床医生对此种罕见疾病的认识,实现早期诊断、规范治疗和管理。**方法** 回顾性分析 2022 年 4 月 9 日山东省千佛山医院呼吸与危重症医学科收治的以支气管扩张并咯血为主要表现的 1 例囊性纤维化患者的临床资料。分别以“囊性纤维化”“Cystic Fibrosis”AND“Case Reports”为关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库中相关文献,进行分析与总结。**结果** 患者,女,24 岁,因“反复咳嗽、咳痰,活动耐力下降 20 余年,咯血 6 年”就诊,根据患者支气管扩张并咯血、反复肺部感染、胃肠动力不足、电解质紊乱等临床症状及影像学改变,结合基因检测提示 c.320C>A:p.A107D 纯合变异,诊断为囊性纤维化。**结论** 国人囊性纤维化发病率低,临床医师需要提高其病因及临床表现的认识,当患者出现气道、消化腺、消化道、汗腺等多处黏液流变学改变时,需考虑囊性纤维化,建议行基因检测,早期诊断并及时治疗,有助于改善预后。

**关键词:**囊性纤维化;支气管扩张并咯血;囊性纤维化跨膜转导调节因子;基因突变;基因检测

中图分类号:R193

文献标志码:A

## Adult cystic fibrosis: a case report and literature review

CHEN Qian<sup>1</sup>, QIU Yifan<sup>1</sup>, CHEN Shilong<sup>2</sup>, WANG Chao<sup>2</sup>, DONG Liang<sup>1,2</sup>, SUN Congcong<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong University, Jinan 250014, Shandong, China;

2. Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial

Qianfoshan Hospital, Shandong Institute of Respiratory, Jinan 250014, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To report the treatment process and diagnosis of an adult patient with cystic fibrosis (CF) and review the literature, so as to improve clinicians' awareness of this rare disease for early diagnosis, standardized treatment and management. **Methods** The clinical data of a CF patient with bronchiectasis and hemoptysis as the main manifestations admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Shandong Provincial Qianfoshan Hospital on April 9, 2022 were retrospectively analyzed. "Cystic Fibrosis" and "Case Reports" were used as keywords to search the related literature in China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data Knowledge Service Platform and PubMed database. **Results** A 24-year-old female patient presented with "recurrent cough and expectoration, decreased activity endurance for more than 20 years, and hemoptysis for 6 years". According to the clinical symptoms and imaging changes such as bronchiectasis and hemoptysis, recurrent pulmonary infection, gastrointestinal insufficiency, and electrolyte disturbance, and genetic testing result of a homozygous mutation of c.320C>A:p.A107D, the patient was diagnosed with CF. **Conclusion** The incidence rate of CF in Chinese is low. The understanding of its etiology and clinical manifestations should be improved. When patients have multiple mucous rheological changes in the airways, digestive glands, digestive tract, sweat glands, and so on, CF needs to be considered. It is recommended to conduct gene testing, early diagnosis and timely treatment to improve the prognosis.

**Key words:** Cystic fibrosis; Bronchiectasis and hemoptysis; Cystic fibrosis transmembrane transduction regulator; Gene mutation; Genetic testing

收稿日期:2024-01-18

基金项目:国家自然科学基金项目(82270032);山东省重点研发计划项目(2021SFGC0504);山东省自然科学基金联合基金项目(ZR2021LSW015);济南市呼吸疾病临床医学研究中心项目(202132002)

通信作者:董亮。E-mail:dl5506@126.com

孙丛丛。E-mail:congconglice6@163.com

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是北欧血统人群中常见的危及生命的常染色体隐性遗传病,极少见于亚洲人,目前全世界有超过70 000人被诊断出患有CF<sup>[1]</sup>。CF是由囊性纤维化跨膜电导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的功能障碍或缺陷引起<sup>[2]</sup>;CFTR是一种上皮氯离子通道,其基因突变致大量黏液阻塞全身外分泌腺进而累及呼吸、消化、生殖等多系统<sup>[3]</sup>。CF在我国属罕见病,近年来随基因检测技术的普及,诊断率逐步上升。本文报道我院收治的1例CF患者,并检索相关文献进行分析,总结国内外发病差异,以提高医护对该疾病的认识,并尽早做出恰当诊治。

## 1 病例资料

### 1.1 病史

患者,女,24岁,因“反复咳嗽、咳痰,活动耐力下降20余年,咯血6年”于2022年4月9日入院。患者6年前无明显诱因出现咯血,为鲜红色血痰,伴有咳嗽、咳痰,于当地医院就诊,行胸部CT示支气管扩张并感染,给予抗感染、止咳、止血等治疗后症状缓解。此后患者反复出现上述症状。15d前患者再次出现咯大量鲜血,约100 mL,伴胸闷、咳嗽,于外院治疗后仍咯鲜血,每次约50~100 mL,故转入本院。既往肠梗阻术后20余年,余无特殊。个人史、婚育史、月经史、家族史无特殊。

查体:体温36.5℃,脉搏119次/min,呼吸28次/min,血压106/61 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。皮肤黏膜略苍白;双肺呼吸音粗糙,双肺可闻及湿性啰音,呼气末可闻及哮鸣音,未闻及胸膜摩擦音。心界无扩大,心率119次/min,节律规整,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。

### 1.2 检验及检查结果

血常规示:白细胞计数 $16.16 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $11.296 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞计数 $4.008 \times 10^9/L$ 、嗜酸性粒细胞计数 $0.48 \times 10^9/L$ 、血红蛋白102 g/L。C-反应蛋白21.9 mg/L,降钙素原0.10 ng/mL。D-二聚体1.63 mg/L。肿瘤标志物、入院五项未见明显异常。抗核抗体测定:弱阳性、1:100核颗粒型;余抗体均未见明显异常。NK细胞(CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)百分比6.05%、T淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)绝对数 $2\ 631.43/\mu L$ 、CD4+T淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) $1\ 284.73/\mu L$ 、CD8+T淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) $1\ 249.83/\mu L$ 、B淋巴细胞(CD19<sup>+</sup>)绝对数: $564.93/\mu L$ 。IgG 18.8 g/L、IgA 4.56 g/L。过敏原d1、d2、m3、m6、mx2均无明显异常。真菌及抗酸杆菌涂片镜检均阴性。痰液培养出复方新诺明及米诺环素敏感的多食醋伯克霍德氏菌。胸部CT(图1)示:双肺支气管扩张伴感染;双肺肺气肿、肺大泡。痰涂片病理(图2)查见大量急慢性炎细胞、少量吞噬细胞及个别鳞状上皮细胞,抗酸染色及真菌免疫荧光染色均阴性(-)。

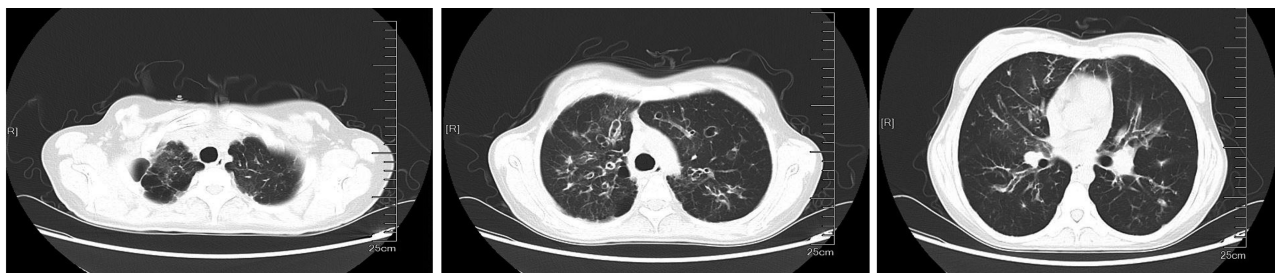


图1 胸部CT示双肺支气管扩张伴感染、肺气肿、肺大泡

Figure 1 Chest CT showed bilateral bronchiectasis with infection, emphysema, and alveoli

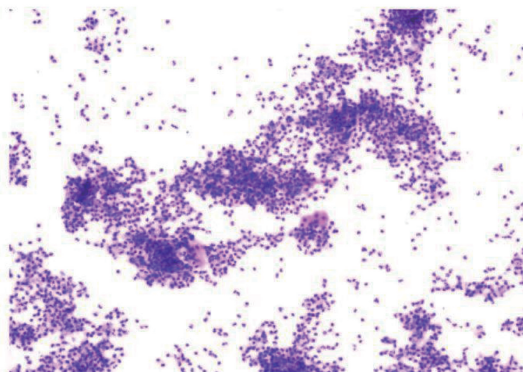


图2 痰涂片病理查见大量急慢性炎细胞,少量吞噬细胞及个别鳞状上皮细胞,抗酸染色及真菌免疫荧光染色均阴性(-)

Figure 2 Sputum smear pathology showed a large number of acute and chronic inflammatory cells, a small number of phagocytic cells and a few squamous epithelial cells. Acid-fast staining and fungal immunofluorescence staining were negative (-)

### 1.3 治疗过程

患者入院后,根据以上相关化验及辅助检查,可暂排除免疫功能缺陷、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏、Kartagener综合征、变态反应性支气管肺曲霉菌病及风湿免疫相关疾病致支气管扩张。铜绿假单胞菌为支气管扩张等结构性肺病的常见定植菌,排除分枝杆菌、真菌及卡氏肺孢子菌等特殊病原体感染后,给予哌拉西林他唑巴坦钠联合左氧氟沙星抗感染治疗,使用垂体后叶素、酚磺乙胺等药物止血治疗。此方案治疗5d后,依据痰培养及药敏结果,更换抗生素为哌拉西林他唑巴坦钠与米诺环素,咳痰、咯血症状较前改善,病情较稳定,入院7d内未再出现咯血。患者2022-04-17再次出现咯血,共2次,每次量约50mL,静脉泵入垂体后叶素改善不佳。行支气管动脉造影+栓塞术治疗难治性咯血双侧支气管动脉及双侧锁骨下动脉造影

(图3)示:双侧支气管动脉迂曲增粗,分支血管增粗、紊乱,周围可见不规则血管团,右侧气管动脉起始处近端疑有脊髓动脉交通血管;右侧锁骨下动脉甲状颈干动脉部分分支血管远端迂曲、增粗。造影后选择双侧支气管动脉及右侧甲状颈干动脉分支血管行栓塞治疗。栓塞效果满意。1d后患者出现发热,体温最高 $38.2^{\circ}\text{C}$ ,复查化验示:白细胞计数 $18.63\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞百分比0.673、降钙素原 $0.061\text{ ng/mL}$ 、血清淀粉样蛋白A $402.19\text{ mg/L}$ 、血培养阴性。患者呼吸道症状较前好转,相关辅助检查未发现并发症表现,且痰培养仍为多食醋伯克霍德氏菌,发热原因可能与哌拉西林他唑巴坦钠引起的药物热相关,同时革兰阳性球菌导致血流感染暂无法排除,遂更换抗感染方案为头孢哌酮舒巴坦钠,替考拉宁、米诺环素。复查化验示炎性指标降至正常,于2022-04-24出院。

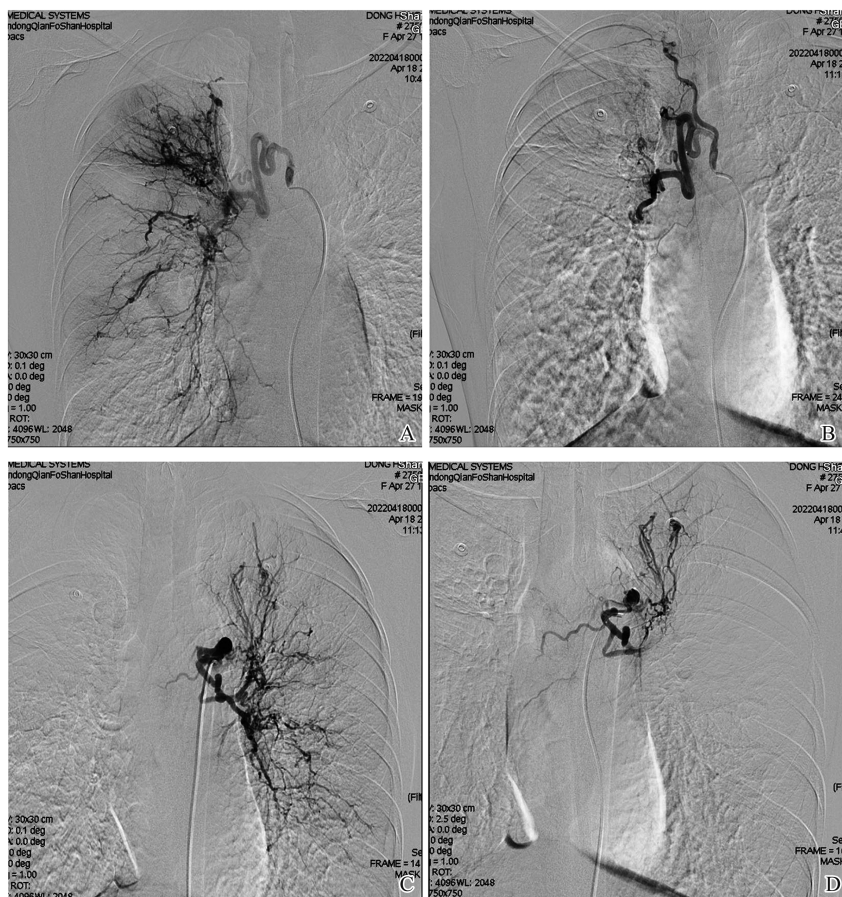


图3 支气管动脉栓塞术影像

A: 右肺支气管动脉栓塞之前; B: 右肺支气管动脉栓塞之后; C: 左肺支气管动脉栓塞之前; D: 左肺支气管动脉栓塞之后。

Figure 3 Image of bronchial artery embolization

A: Preoperative right pulmonary bronchial artery embolization; B: Postoperative right pulmonary bronchial artery embolization; C: Preoperative left pulmonary bronchial artery embolization; D: Postoperative left pulmonary bronchial artery embolization.

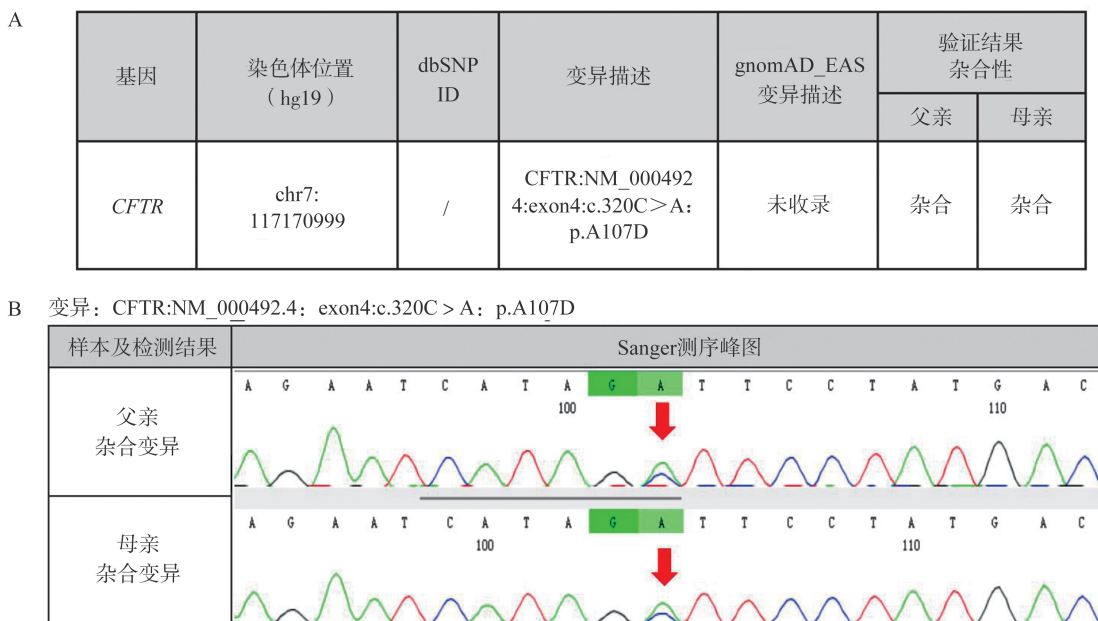
### 1.4 转归及随访

患者因“发热1周”于2022-05-04再次入我科

治疗,体温最高 $39^{\circ}\text{C}$ ,伴咳嗽、咳痰,痰中偶带血丝。复查胸部CT示较前变化不著。入院后采血行二代

测序技术示:洋葱伯克霍尔德菌及少量福西亚分枝杆菌。与多食醋伯克霍尔德菌同属的伯克霍尔德菌为非发酵菌,是结构性肺病中常见的定植菌,考虑其引起败血症。患者痰培养出多重耐药的铜绿假单胞菌,给予患者头孢哌酮舒巴坦钠、替考拉宁、氟康唑治疗后呼吸道症状好转。患者诉上腹痛,伴有反酸、恶心、呕吐等症状,行上消化道钡餐示:胃、食管轻度

反流;轻度胃下垂,胃炎,胃动力差;十二指肠轻度淤滞。副鼻窦正侧位拍片未见明显异常。患者呼吸道和消化道受累、电解质紊乱,幼时肠梗阻手术史,建议患者及双亲行基因检测。因汗液氯离子测定复杂且费用高,未行此检查,CFTR 基因检测报告(图4)提示患者 c.320C>A;p.A107D 纯合变异,患者父母在该位点均为杂合变异,CF 诊断明确。



备注: 变异验证的结果可能为参考序列的互补序列, 如: 变异G>A也可表示为C>T。

图4 该患者及其父母基因检测结果

A: 该患者 c.320C>A;p.A107D 位点纯合变异; B: 该患者父母 c.320C>A;p.A107D 位点均为杂合变异。

Figure 4 The genetic testing results

A: The patient was homozygous for c.320C>A;p.A107D; B: The patient's parents were heterozygous for c.320C>A;p.A107D.

## 2 讨论及文献复习

CF 是一种由编码 CFTR 的基因突变引起的常染色体隐性疾病<sup>[4]</sup>, 是一种严重的全身性外分泌腺疾病, 其特征是外分泌管黏液堵塞<sup>[5]</sup>。本病例主要是支气管扩张反复感染与咯血, 无胰腺功能不全、肝硬化、假性巴特综合征等临床表现, 且发病年龄较小, 有幼时肠梗阻手术史, 最终通过基因检测确诊 CF。

CFTR 参与许多器官系统中上皮离子转运和水电解质稳态的调节。CFTR 功能障碍导致汗腺导管中氯化物吸收受损, 汗液中氯化物浓度升高<sup>[6]</sup>。气道上皮中 CFTR 的缺失或功能障碍导致顶端膜的氯化物和碳酸氢盐分泌减少, 从而导致气道表面液体的吸收, 肺部液体失衡致分泌物增多和黏液纤毛运输减少, 最终出现黏液潴留和气道堵塞。黏液潴留

利于反复和持续的细菌感染, 持续增加黏液产生和炎症, 这一循环导致结构性肺损伤, 即支气管扩张的发展。CF 也会对消化道及消化腺产生不同程度的影响, 如胰腺功能不全、CF 相关糖尿病、肝硬化等表现, 显著提高 CF 的肺外发生率<sup>[7]</sup>。本研究通过检索相关文献<sup>[8-16]</sup>, 发现成人 CF 患者呼吸系统症状多发, 主要表现为反复下呼吸道感染、支气管扩张症等, 但病变严重程度低于 CF 患儿, 肺功能相对较好且下降程度低, 铜绿假单胞菌感染也相对较少, 非结核分枝杆菌感染较多。典型的肺外表现如胰腺功能不全、肝硬化等较少见, 胰腺储备功能较充足。也可有营养不良、电解质紊乱、CF 相关骨病等表现。相较于 CF 患儿, 成人 CF 患者住院率高, 死亡率显著降低, 预后较好。

本例患者以呼吸道受累症状为主, 反复下呼吸道感染致结构性肺病的发生发展, 铜绿假单胞菌是 CF 患者气道慢性感染的主要细菌病原体<sup>[17]</sup>, 抗感

染治疗应首先经验性选择覆盖铜绿假单胞菌的敏感抗生素,但本例患者多次痰培养结果均提示病原菌为伯克霍尔德菌属。最初,洋葱伯克霍尔德菌作为CF患者的机会性致病菌出现,由于顽固耐药性和广泛传播的倾向而被大众熟知<sup>[18]</sup>。伯克霍尔德菌感染的治疗和管理仍然是临床医生面临的长期挑战,本例患者治疗过程中,医生结合药敏试验多次调整抗生素联合治疗方案,才得以将感染有效控制。

1989年,Riordan等<sup>[19]</sup>运用定位克隆法将CF致病基因克隆出来;1995年,陈柏华等<sup>[20]</sup>应用多聚酶链式反应-单链构象多态性方法分析了2例经尸检诊断为CF患者的DNA。迄今为止,已描述的CFTR变体的核苷酸序列增加到2000余种<sup>[21]</sup>,患者CF表型的显著差异可能是许多因素的作用,包括CFTR基因型的多样性、修饰基因的影响和环境因素等。已在蛋白质水平上进行了700多种致病变异的注释,有利于了解基因变异的功能与表现间的联系与治疗反应。

本研究分别以“囊性纤维化”“Cystic Fibrosis”AND“Case Reports”为关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed数据库中相关文献,发现国内CF患者的CFTR基因突变类型多表现为杂合突变,且突变位点与国外有较大差异<sup>[22]</sup>,70%~90%高加索人种的CF患者中至少1个等位基因携带p.Phe508del,但其在我国CF患者中少见。此差异同样见于不同年龄发病的CF患者,成人CF患者p.Phe508del等突变少见,携带残留功能变异的基因突变体(如p.Gly970Asp)可能性高。p.Phe508del纯合突变是西方国家在任何年龄诊断的CF患者的最常见基因型,因该基因型的严重程度及早期典型的临床表现,在CF患儿的诊断中有至关重要的作用。国内外CF患者的不同临床症状发生率有差别,如我国CF中胰腺功能不全发生率明显低于国外。本例患者为c.320C>A:p.A107D纯合变异,且无明显胰腺功能不全表现。携带轻度CFTR变异的CF患者胰腺功能不全可能在其生命后期发生或不发生,且胰腺功能充足的CF比胰腺功能不足者发生急性胰腺炎的风险更高<sup>[23]</sup>。临床表型与基因型差异间是否有明确的指向及对应关系,需要临床医生建立新的CF筛查平台,建议纳入我国CFTR常见突变,并研究其对翻译水平的影响,明确疾病表型后尽早诊断、精准治疗。我国CF的确诊年龄明显大于国外患者,可能是由于国外新生儿进行常见CFTR基因突变联合检测,在无症状或轻微症状时即可诊断,我国也应尽早普及包含CFTR基因的新

生儿筛查,尽早诊治CF患儿而改善预后。

除了清除气道分泌物并控制感染(如体位引流、高渗盐水雾化、联合敏感抗生素等)治疗,以及胰酶代替治疗、高热量饮食、补充脂溶性维生素等对症支持治疗<sup>[24]</sup>外,随着基因测序技术的发展,在明确CF病因后,引进了能够解决潜在分子缺陷的小分子药物,即囊性纤维化跨膜传导调节因子调节剂,改善了CF患者的健康状况<sup>[25]</sup>。研究显示,使用CFTR蛋白增强剂ivacaftor、CFTR蛋白校正剂tezacaftor和elexacaftor三联疗法治疗p.Phe508del的CF患者,在改善肺功能、减少肺部病变急性加重次数及降低汗液氯离子水平上均有显著效果,同时未见严重的不良反应<sup>[26]</sup>。目前针对其他突变的特异性基因治疗也在研究中。由于我国p.Phe508del致CF患者较少,所以CFTR小分子调节剂临床应用受限,且我国CFTR突变具有很大异质性,应通过基因检测丰富CF基因谱,并明确不同突变与临床表型间的关系,不断探索适合我国CF患者的靶向治疗方式。

## 参考文献:

- [1] Lu SP, Chen K, Song KJ, et al. Systems serology in cystic fibrosis: anti-Pseudomonas IgG1 responses and reduced lung function[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101210. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101210.
- [2] Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(2): 158-163.
- [3] 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组,中国罕见病联盟呼吸病学分会,中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟. 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识(2023版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(4): 352-372. Chinese Experts Cystic Fibrosis Consensus Committee, Chinese Alliance for Rare Lung Diseases, Chinese Alliance for Rare Diseases, Bronchiectasis-China. Chinese experts consensus statement: diagnosis and treatment of cystic fibrosis (2023) [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2023, 46(4): 352-372.
- [4] Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1574-1575.
- [5] Tümmler B. Puzzle resolved: CFTR mediates chloride homeostasis by segregating absorption and secretion to different cell types[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(20): e174667. doi: 10.1172/JCI174667.
- [6] Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(1): 93-115.
- [7] Patel D, Baliss M, Saikumar P, et al. A gastroenterolo-

- gist's guide to care transitions in cystic fibrosis from pediatrics to adult care [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15766. doi: 10.3390/ijms242115766.
- [8] Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2023, 44(2): 242-251.
- [9] Burgel PR, Burnet E, Regard L, et al. The changing epidemiology of cystic fibrosis: the implications for adult care [J]. *Chest*, 2023, 163(1): 89-99.
- [10] Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2012, 13(4): 206-214.
- [11] Boyle MP. Adult cystic fibrosis [J]. *JAMA*, 2007, 298(15): 1787-1793.
- [12] Hite MA, Gaertner WB, Garcia B, et al. Abdominal surgical procedures in adult patients with cystic fibrosis: what are the risks? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2022, 65(8): e805-e815.
- [13] Simmonds NJ. Introducing the adult cystic fibrosis series: an exciting time of change, but new challenges lie ahead [J]. *Chest*, 2021, 159(1): 3-4.
- [14] Vender RL. Cystic fibrosis lung disease in adult patients [J]. *Postgrad Med*, 2008, 120(1): 64-74.
- [15] Santos V, Cardoso AV, Lopes C, et al. Cystic fibrosis—comparison between patients in paediatric and adult age [J]. *Rev Port Pneumol*, 2017, 23(1): 17-21.
- [16] Hewer SC, Tyrrell J. Cystic fibrosis and the transition to adult health services [J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93(10): 817-821.
- [17] Vanderwoude J, Azimi S, Read TD, et al. The role of hypermutation and collateral sensitivity in antimicrobial resistance diversity of *Pseudomonas aeruginosa* populations in cystic fibrosis lung infection [J]. *mBio*, 2024, 15(2): e0310923. doi: 10.1128/mbio.03109-23.
- [18] Speert DP, Henry D, Vandamme P, et al. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis, Canada [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(2): 181-187.
- [19] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA [J]. *Science*, 1989, 245(4922): 1066-1073.
- [20] 陈柏华,张思仲,杨元.我国大陆首例 DNA 分析证实的囊性纤维化病及其突变分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 1995, 12(1): 5-9.  
CHEN Baihua, ZHANG Sizhong, YANG Yuan. The first case of CF in mainland China identified by DNA analysis [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 1995, 12(1): 5-9.
- [21] Krasnova M, Efremova A, Bukhonin A, et al. The effect of complex alleles of the CFTR gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 114. doi: 10.3390/ijms25010114.
- [22] 田欣伦,徐凯峰.中国人囊性纤维化基因表现与欧美差异大 [J]. *协和医学杂志*, 2015, 6(3): 165.  
TIAN Xinlun, XU Kaifeng. The gene expression of cystic fibrosis in China is quite different from that in Europe and America [J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2015, 6(3): 165.
- [23] Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 153-161.
- [24] 杨国建,李敏.儿童囊性纤维化的诊断和治疗 [J]. *现代临床医学*, 2020, 46(4): 304-306.  
YANG Guojian, LI Min. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis in children [J]. *Journal of Modern Clinical Medicine*, 2020, 46(4): 304-306.
- [25] Cao LY, Wu Y, Gong YC, et al. Small molecule modulators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): structure, classification, and mechanisms [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 265: 116120.
- [26] Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1940-1948.

(编辑:相峰)