

再次给予IVIG、糖皮质激素等。

参考文献

- [1] 林瑶,杜忠东,杜军保,等.6个月以下婴儿川崎病138例临床分析[J].中华儿科杂志,2008,46(5):382-383.
- [2] 梁秋月,刘晓燕.川崎病冠状动脉血栓形成发病机制及治疗进展[J].国际儿科学杂志,2016,43(3):213-216.
- [3] 高放,易昌建.川崎病冠状动脉损伤机制及治疗新进展[J].国际儿科学杂志,2016,43(3):208-212.
- [4] 姚翠翠,王策,于宪一.血浆内皮微粒水平变化与川崎病冠状动脉损伤关系的研究[J].中国小儿急救医学,2012,19(2):158-160.
- [5] 闫辉,万宏,杜军保,等.静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病的危险因素及预测分析[J].实用儿科临床杂志,2012,27(21):1637-1640.
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:698-705.
- [7] 黄敏,杨晓东.不完全川崎病的诊断与治疗[J].实用儿科临床

杂志,2008,23(1):76-78.

- [8] 徐庆玲.小儿川崎病18例诊治分析[J].中国小儿急救医学,2012,19(1):82-83.
- [9] 黄敏,杨晓东.不完全川崎病的诊断与治疗[J].实用儿科临床杂志,2008,23(1):76-78.
- [10] 阮瑜,赵晓东.川崎病并发症临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(1):37-40.
- [11] 韩疆.小儿川崎病合并多系统损害24例临床分析[J].中国小儿急救医学,2013,20(2):193-194.
- [12] 张伟,李莎,王莉,等.婴儿川崎病106例临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(21):1640-1642.
- [13] 张清友,简佩君,杜军保.风湿热、心内膜炎及川崎病委员会,美国心脏病学会及美国儿科学会川崎病的诊断、治疗及长期随访指南介绍[J].实用儿科临床杂志,2012,27(13):1049-1056.
- [14] 李晓惠.川崎病诊断与治疗新进展[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(1):9-13.
- [15] 赵晓东,杜忠东.川崎病专题讨论会纪要[J].中华儿科杂志,2007,45(11):826-830.

(收稿日期:2018-09-19,修回日期:2018-11-08)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.034

◇临床医学◇

儿童囊性纤维化1例并临床分析

翁涛¹,祁永健²,陈石²

作者单位:¹昆山市中西医结合医院呼吸内科,江苏 昆山215300;²江苏省中医院呼吸内科,江苏 南京210029

摘要:目的 提高呼吸专科医生对囊性纤维化的认识。**方法** 昆山市中西医结合医院2016年12月收治1例自幼有临床表现的囊性纤维化病人,回顾并分析其诊断治疗经过,复习相关文献总结其临床特征、鉴别诊断要点及最新治疗进展。**结果** 囊性纤维化起病年龄较早,病人自幼年起即反复出现呼吸系统症状,但确诊时间晚,对治疗及预后产生一定影响。**结论** 应提高对囊性纤维化的识别,对于发病年龄早、合并支气管扩张、反复肺部感染的患儿应重视囊性纤维化的筛查。

关键词:囊性纤维化; 支气管扩张症; 囊性纤维化跨膜传导调节因子; 突变; 氯化物

A case report and clinical analysis of cystic fibrosis

WENG Tao¹, QI Yongjian², CHEN Shi²

Author Affiliations: ¹Department of Aspiration Medicine, Kunshan Integrated Traditional Chinese And Western Medicine Hospital, Kunshan, Jiangsu 215300, China; ²Department of Aspiration medicine, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: Objective To improve the awareness of specialized physicians on cystic fibrosis in Department of Respiratory. **Methods** The diagnostic and treatment process of one case presented as cystic fibrosis since childhood who admitted to our hospital in December 2016 was retrospectively analyzed. The clinical characteristics of the disease, differential diagnosis as well as its new advances were summerized by reviewing related literatures. **Results** The onset of cystic fibrosis, presenting repeated attack of respiratory system symptoms, occurred at earlier age of patients, but its diagnosis usually confirmed at later age, which had unfavorable impact on the treatment and prognosis of patients. **Conclusion** The specialized physicians should improve the differential ability of cystic fibrosis, and attach great imprtance to screening the disease in the children who had an early age of disease attack and complicated with bronchiectasia and repeated lung infection.

Key words: Cysticfibrosis; Bronchiectasis; Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; Mutation; Chlorides

囊性纤维化(CF)是欧美白色人种中最常见的常染色体隐性遗传疾病,其病因是囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变,导致全身外分泌腺被大量黏液阻塞,如唾液腺、汗腺、胰腺、大肠和气管支气管树。主要表现为慢性咳嗽、咳大量黏痰、肺部反复感染、脂肪泻、生长发育迟缓及男性不育等临床症状^[1]。在欧洲及北美洲,估计存活新生儿的发病率大约是1/(2 000~3 500)^[2]。CFTR是一种氯离子通道蛋白,CFTR基因定位于人类染色体7q31,共27个外显子,编码1 480个氨基酸,正常情况下CFTR分布于多种腺体组织,如鼻腔、肺部、消化道的纤毛细胞的质膜,基因突变可导致此蛋白质的合成、翻译异常和功能丧失,从而外分泌腺导管上皮细胞膜对氯离子的通透性降低,引起外分泌腺体功能异常,导致汗液中Na⁺、Cl⁻浓度异常增高^[3]。江苏省中医院呼吸科门诊就诊1例初诊为“原发性纤毛运动障碍综合征”的病人,通过详细询问病人,收集病史资料,最后诊断为“囊性纤维化”,报告如下。

1 病例资料

男,14岁,因反复咳嗽咳痰5年余至江苏省中医院呼吸科门诊就诊,寻求中医药治疗。病人2014年8月因反复咳嗽伴喘息于南京市儿童医院住院治疗,诊断为“支气管哮喘,支气管扩张”,行纤维支气管镜检查,镜下见两侧支气管黏膜稍充血,两侧均有少许分泌物,于右侧上及中下叶嵴部、左侧上下叶嵴部取黏膜送南京军区总医院活检并用透射电镜(TEM)观察:电镜下支气管黏膜上皮细胞部分脱落,表面纤毛数量减少。残存的纤毛形态较正常,截面9+2(微管+中心管)结构清晰,微管外质膜不完整,微管间动力臂可见。2015年12月再次因反复咳嗽加重伴痰中带血于南京市儿童医院住院治疗,胸部CT示支气管肺炎,支气管扩张(轻度),副鼻窦炎。连续多次痰培养见金黄色葡萄球菌生长,行纤维支气管镜检查,肺泡灌洗液培养见金黄色葡萄球菌生长,再次取黏膜活检送至南京军区总医院行透射电镜(TEM)观察:电镜下支气管黏膜上皮细胞脱落,表面纤毛数量减少,部分粘连,残存的纤毛形态大部分较正常,截面9+2结构清晰,微管间动力臂可见。予头孢他啶、阿奇霉素抗感染后症状好转出院。2016年1月再次因咳嗽咳痰至上海市儿童医院住院,行支气管镜检查,镜下见支气管炎,气管及各级支气管大量痰液附着,右肺下叶及左肺下叶前、外侧基底段轻度支气管扩张。支气管激发试验阳

性。予阿奇霉素、甲硝唑抗感染后症状好转出院。期间行CFTR基因检测,检测到c.95T>G和c.374T>C两个杂合突变,家系分析表明二者为复合杂合突变,c.95T>G在HGMD数据库中未见报道,预测为有害突变,c.374T>C为数据库中已报道的致病突变。

2 讨论

由于CFTR驱动液体及电解质的分泌,促使黏液素、抗菌剂等流入气道,其功能障碍将导致呼吸道黏液-纤毛清除系统受损,致使CF病人反复或者持续的支气管内膜感染^[4]。而黏液-纤毛清除系统受损,导致反复肺部感染^[5],是致CF病人死亡的主要原因。本例病人自幼开始反复咳嗽咳痰伴气喘,就诊1年余前出现咯血,每次发病均予抗感染、化痰、扩张支气管等治疗,虽治疗后症状可缓解,但仍反复发生肺部感染,符合CF病人疾病发展过程的规律。CF病人气道内最常见的定植菌是铜绿假单胞菌,但也有其他耐药菌的定植。Dasenbrook等^[6]研究显示气道中分离出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MASA)与CF病人死亡率增高有一定关联。本病人多次痰培养及肺泡灌洗液培养均为金黄色葡萄球菌,提示金黄色葡萄球菌定植可能。支气管扩张为CF病人的特征性胸部CT表现。杜倩妮等^[7]对自2012年7月至2016年11月于北京协和医院就诊的9例CF病人行胸部高分辨CT检查,除1例患儿以双肺支气管管壁增厚为主要肺部表现外,其余8例均以支气管扩张为肺部主要影像表现。本病人经胸部CT检查显示“支气管扩张”,与以往的临床报道相一致。许多囊性纤维化病人有喘息症状,欧洲囊性纤维化流行病学研究人员将囊性纤维化病人有气道高反应性或者哮喘样症状定义为囊性纤维化哮喘^[8]。对囊性纤维化病人的大样本、多中心的多项研究表明^[8-10],有14%~31.5%的囊性纤维化病人伴发哮喘。本病人经支气管激发试验检查,结果提示阳性,可考虑诊断为“囊性纤维化哮喘”。鼻窦炎是CF累及上呼吸道的另一表现^[11],病人母亲诉病人幼时即有鼻窦炎病史,既往CT提示副鼻窦炎。

CF需与其他的鼻窦肺综合征进行鉴别诊断,特别是原发性纤毛运动障碍或称不动纤毛综合征(PCD)。PCD也是一种常染色体隐性遗传病,由于纤毛超微结构异常导致黏液纤毛转运障碍,亦反复发生呼吸道感染,临床主要表现为咳嗽、咳脓痰、咯血,鼻窦炎和不育症等,与CF病人的临床表现相似。若同时合并内脏转位,则称Kartagener综合征(KS,支气管扩张、鼻窦炎/鼻息肉、右位心)。对于临床表现可疑PCD病人,可先行纤毛运动分析,黏膜纤毛

转运功能检查(糖精试验及肺对吸入^{99m}Tc人白蛋白清除试验),确诊需通过对取自鼻或支气管黏膜的纤毛上皮进行透射电镜(TEM)检查。有文献报道CF通常以上肺野支气管扩张为著,甚至可作为参考依据与PCD鉴别诊断^[12],本病人表现不明显,有待更多临床病例报道总结。病人支气管黏膜病理透射电镜(TEM)下观察显示支气管黏膜纤毛微管外质膜不完整,但无纤毛的动力蛋白臂部分或完全缺如,无放射轴缺如和微管、轴丝系统缺陷等,9+2结构基本正常,故可排除PCD,考虑可能为反复感染的继发性改变,为继发性纤毛运动障碍。

虽然家族史,持续性呼吸系统疾病,或胰腺功能不全的临床证据可提示CF的诊断,但是确诊需要阳性的汗液检验或两个CF基因的异常复制^[13]。综合本病人具有明显的呼吸系统受累临床表现,反复肺部感染病史,多次痰培养及肺泡灌洗液培养均为金黄色葡萄球菌,胸部CT提示支气管扩张,伴有支气管哮喘,鼻窦炎,CFTR基因检测显示两个杂合突变,除外其他如PCD等引起支气管扩张的疾病,故CF诊断成立。汗液检验是CF一项重要的检测手段,本例病人未进行汗液检验,仅通过基因检测确诊,是本例报告的不足之处。CF可累及汗腺、肺、肝、胰腺、小肠、男性输精管等,本病人仅进行了肺部的检查,也是本例报告另一个不足之处。

我国有关CF的文献报道近年来甚少,以往的病例中多通过临床表现和汗液电解质检查诊断,仅少数经基因分析发现CFTR存在突变。在中国,囊性纤维化确实有一定的发病率,其反复肺部感染的临床表现以及支气管扩张的影像学表现常常易被临床医生误诊为“支气管扩张”而忽视,检测手段的受限也增加了本病诊断的难度。因此,对于有类此CF临床表现及幼年即反复肺部感染的病人,应及时进行汗液电解质等特异性检查,有条件的情况下可进行CFTR基因检测寻找是否存在突变位点,为我国CF基因型与临床表型关系研究提供帮助。

CF的治疗目前主要针对临床表现和并发症,并且主要针对呼吸系统,包括治疗和预防呼吸道感染,扩张支气管,减少分泌物黏稠度、改善肺部黏液的清除,补充足够的营养^[14-15]。当肺部并发症严重且抗生素疗效较差时,可考虑进行肺移植。此外纠正CFTR蛋白结构和功能异常以及基因治疗等研究也取得了一定进展,如全球首个CF靶向治疗药物Kalydeco(Ivacaftor)近年已开始应用于临床,但适用人群较

少。中医药在预防肺部反复感染、改善肺部症状、提高病人生活质量甚至改善预后等方面有着独特的优势,也许可作为今后CF治疗的一个新突破口。

参考文献

- [1] LUCARELLI M, BRUNO SM, PIERANDREI S, ET AL. The impact on genetic testing of mutational patterns of CFTR gene in different clinical macrocategories of cystic fibrosis [J]. J Mol Diagn, 2016, 18(4):554-565.
- [2] 张建琴. 俄克拉荷马州囊性纤维化携带者筛查及基因测序分析[D]. 长春: 吉林大学, 2015
- [3] 徐保平, 王昊. 儿童囊性纤维化的相关问题[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(4):241-244.
- [4] RATJEN FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies [J]. Respir Care, 2009, 54(5):595-605.
- [5] HOEGGER MJ, FISCHER AJ, MCMENIMEN JD, et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis [J]. Science, 2014, 345(6198):818-822.
- [6] DASENBROOK EC, CHECKLEY W, MERLO CA, et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis [J]. JAMA, 2010, 303(23):2386-2392.
- [7] 杜倩妮, 隋昕, 宋伟, 等. 囊性纤维化的胸部影像特征[J]. 罕见疾病杂志, 2018, 25(5):27-29.
- [8] KOCH C, MCKENZIE SG, KOPLOWITZ H, et al. International practice patterns by age and severity of lung disease in cystic fibrosis: data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ER-CF) [J]. Pediatr Pulmonol, 1997, 24(2):147-154.
- [9] MORGAN W J, BUTLER SM, JOHNSON C A, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multi-center, observational study of patient cystic fibrosis in the US and Canada [J]. Pediatr Pulmonol, 1999, 28(4):231-241.
- [10] KONSTAN MW, BUTLER SM, SCHIDLOW DV, et al. Patterns of medical practice in cystic fibrosis: part II. Use of therapies. Investigators and coordinators of the epidemiologic study of cystic fibrosis [J]. Pediatr Pulmonol, 1999, 28(4):248-254.
- [11] CHANG EH. New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis sinusitis [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4(2):132-137.
- [12] KENNEDY MP, NOONE PG, LEIGH MW, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(5):1232-1238.
- [13] 史景云, 费苛, 孙鹏飞. 胸部影像学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015:843.
- [14] BECQ F. On the discovery and development of CFTR chloride channel activators [J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(4):471-484.
- [15] RAFEEQ M M, MURAD HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches [J]. J Transl Med, 2017, 27, 15(1):84-93.

(收稿日期:2019-08-20,修回日期:2019-10-10)