

儿童原发性纤毛运动障碍诊断与治疗专家共识

中华医学会儿科学分会呼吸学组疑难少见病协作组
国家呼吸系统疾病临床医学研究中心
《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com
DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.02.004

Expert consensus on the diagnosis and treatment of primary ciliary dyskinesia in children

Difficult and Uncommon Disease Collaboration Group of Subsociety of Pediatric Pulmonology of China
China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases
Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com

原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)是由于纤毛运动异常引起一系列临床表现的一组遗传异质性疾病^[1]。PCD常在儿童期以呼吸道症状起病,主要临床表现包括反复呼吸道感染、鼻窦炎、中耳炎、支气管扩张、内脏转位、不孕不育等,由于发病率较低(1/40 000~1/2 200)^[2-3],纤毛结构及功能复杂,检测手段需要一定的技术水平,且易受外界因素干扰,因此不容易明确诊断。其病情慢性进展,将影响患儿的肺功能、生长发育及生存质量。为进一步提高广大儿科医师对PCD的认识,中华医学会儿科学分会呼吸学组疑难少见病协作组组织了相关方面的专家,制订了适合我国儿科临床使用的《儿童原发性纤毛运动障碍诊断与治疗专家共识》,以规范对儿童PCD的诊断和治疗。

1 什么是纤毛,什么是PCD?

纤毛是一种“毛发样”的细胞器,广泛分布于人体,其基本结构包括体部、基底部和冠部,电镜横断面可见9对外周微管结构。根据纤毛的结构和功能分为3类:(1)原始纤毛:呈“9+0”结构,即有9对外周微管,无中央微管,其为不动纤毛,胚胎发育过程中,在感觉和信号传导中起重要作用^[4];(2)结纤毛:分布于胚胎结细胞表面,亦为“9+0”结构,为运动纤毛,调控胚胎发育过程中液体流动方向,决定了内脏的位置分布^[5];(3)运动纤毛:呈“9+2”结构,即由9对外周微管+2个中央微管构成,分布于呼吸道上皮、脑室管膜、输卵管等,其功能障碍导致的疾病即为PCD,表现为内脏转位、慢性鼻窦炎、支气管炎、肺不张、支气管扩张、不孕不育、脑积水等^[6]。

纤毛在呼吸道对黏液、吸入颗粒、病原微生物的清除方面具有重要作用。气管支气管上皮的纤毛上有一层黏液称为纤毛黏液毯,其黏液纤毛的清洁作用(muco-

ciliary clearance, MCC)是重要的呼吸道清除防御机制之一,同时具有机械、化学和生物屏障作用。MCC通过纤毛摆动而发挥功能。精子尾部的活动能力依赖于纤毛的微管,因此PCD男性经常存在不育。虽然一些女性PCD患者存在不孕或异位妊娠,但在卵子受精植入过程中纤毛的协调运动并不起决定作用。

2 PCD临床表现是什么?何时需要考虑此病?

PCD是一种与遗传有关的纤毛结构缺陷,大部分患者的纤毛超微结构异常,从而导致纤毛运动异常。人体的上下呼吸道、输精管、输卵管、脑室管膜等多处组织器官中均有纤毛生长,这些器官的纤毛运动异常,导致了PCD患者临床表现的多样性。

呼吸道黏膜上皮纤毛清除功能障碍可导致反复呼吸道感染、慢性支气管炎、支气管扩张,表现为咳嗽、咯脓痰、咯血、呼吸困难等症状,常易误诊为一般的慢性支气管炎、慢性肺炎、哮喘和肺结核。发病年龄可自婴幼儿至成年,但以学龄儿童及青年为多。部分患儿可在新生儿期出现症状,如呼吸急促、咳嗽、咯痰等,甚至出现呼吸窘迫综合征。超过50%的患者有支气管扩张的表现,其严重程度与年龄和肺功能相关^[7]。鼻黏膜纤毛功能异常,引起鼻窦内黏液或脓性分泌物潴留,导致慢性鼻炎、鼻窦炎,或鼻息肉等。中耳和咽鼓管纤毛异常,可致慢性中耳炎、听力下降等。输卵管上皮异常可导致不孕或异位妊娠,男性精子鞭毛功能异常致不育等。在胚胎发育过程中,如结纤毛异常,使内脏的定向旋转变为随机旋转,可出现右位心或全内脏转位。内脏转位是PCD的特征性表现,是卡塔格内综合征(Kartagener syndrome, KS)三联症之一。KS由下列三联症组成:支气管扩张、副鼻窦炎或鼻息肉、内脏转位(主要为右位心)。国外文献报道,KS约占PCD患者的50%^[8-9]。

徐保平等^[10]曾对 26 例 PCD 患儿进行临床分析,发现诊断的中位数年龄为 8.7 岁,反复咳嗽、咯痰等表现与国外文献报道相似,但慢性鼻炎/鼻窦炎、复发性中耳炎、新生儿期出现比例较低,其中 1/3 的患儿存在生长发育落后。

此外,PCD 还与色素性视网膜炎、多囊肾、脑积水、脾发育异常(无脾、脾发育不全、多脾)、肾发育不全及肝外胆管闭锁等疾病相关。

尽管 PCD 可以出现各种各样的临床表现,无明显特异性,但当患儿有以下表现时,应考虑 PCD 的可能性,见表 1^[11]。

表 1 原发性纤毛运动障碍诊断的临床线索

Table 1 Clinical clues of primary ciliary dyskinesia diagnosis

家族史及年龄	临床线索
家族史	有原发性纤毛运动障碍、不典型哮喘、不明原因的支气管扩张或呼吸系统疾病家族史
胎儿期	内脏转位、脑室扩张
新生儿期	不明原因的新生儿肺炎、肺不张,不明原因的足月儿呼吸窘迫、内脏异位、多脾或无脾
儿童期	慢性鼻炎、慢性湿性咳嗽、难治性喘息、反复分泌性中耳炎、传导性耳聋、不明原因的支气管扩张
青春期/成人期	慢性鼻窦炎、支气管扩张、男性不育、女性不孕或异位妊娠

3 哪些检查可以帮助诊断 PCD?

3.1 透射电镜检查 透射电镜检查仍被认为是诊断 PCD 的金标准,可见纤毛(内、外)动力蛋白臂缺失或变短,放射辐缺失;复合纤毛、异常纤毛定位、微管异常(数目减少、增多、移位)等(图 1、2)。但在诊断时要注意与呼吸道病毒感染、空气污染和其他慢性呼吸系统疾病导致的继发性纤毛异常鉴别。

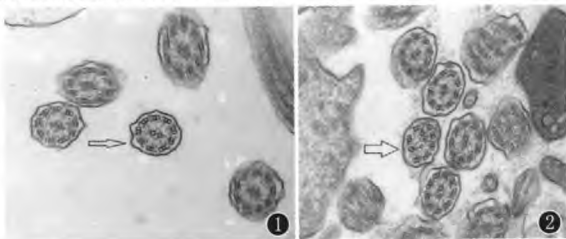


图 1 透射电镜,箭头示正常纤毛超微结构($\times 80\,000$) 图 2 透射电镜,箭头示异常纤毛超微结构(微管异常,内动力臂缺失)($\times 80\,000$)

Figure 1 Transmission electron microscope, arrow shows ultrastructure of normal cilia ($\times 80\,000$) Figure 2 Transmission electron microscope, arrow shows ultrastructure of abnormal cilia (microtubule abnormality and lack of inner dynein arm) ($\times 80\,000$)

3.2 纤毛摆动频率及摆动形式分析 使用高速摄像显微分析(high-speed video microscopy analysis, HSVA)观察纤毛摆动频率及摆动形式可辅助诊断 PCD。正常纤毛摆动频率为(12.5 ± 1.8) Hz,如果其摆动频率低于 11 Hz 则为异常。不同纤毛超微结构异常,导致摆动频率不同,如外动力臂缺失、内外动力臂同时缺失、内动力臂缺失、放射辐缺失时纤毛的摆动频率分别为(2.3 ± 1.2) Hz、(0.8 ± 0.8) Hz、(9.3 ± 2.6) Hz 和(6.0 ± 3.1) Hz;

也可以表现为不同的摆动形式,如放射辐和/或内动力臂缺失时纤毛运动表现为僵直,摆动幅度降低,不能沿长轴弯曲;微管转位时出现环形摆动等^[12]。因此,纤毛的摆动形式异常也可以辅助诊断 PCD。但因为基因型不同,纤毛摆动频率可能下降、正常或增加^[13],所以单独行纤毛摆动频率测定并不足以诊断 PCD。Stannard 等^[14]研究发现,纤毛摆动频率结合纤毛摆动形式对 PCD 诊断的敏感性和特异性分别为 97% 和 95%,而仅进行纤毛摆动频率测定其敏感性和特异性仅为 87% 和 77%。对于纤毛摆动频率和纤毛摆动形式分析,需要除外病毒感染、吸烟、环境及取材操作等因素引起的继发性纤毛运动异常。

3.3 鼻呼出气一氧化氮(nasal nitric oxide, nNO)水平测定 nNO 是 PCD 重要的辅助检测方法之一,具有无创、快速、经济的优点,已被美国胸科学会/欧洲呼吸学会(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)推荐用于 PCD 的筛查试验^[15]。nNO 测定值通常用十亿分率(parts per billion, ppb)和每分钟一氧化氮(NO)产生率(nl/min)表示。

研究发现与健康人、哮喘患者相比,PCD 患者 nNO 水平明显降低^[16-17],但并不能与囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)鉴别。最近一项 Meta 分析结果显示,在排除 CF 后,nNO 对 PCD 诊断的准确性与电镜和/或基因诊断的准确性相似^[18]。但目前 nNO 对 PCD 诊断的阈值尚不明确,不同研究采用了不同诊断阈值(30 ~ 82 nl/min),其诊断的敏感性和特异性分别为 90% ~ 100% 和 75% ~ 97%^[19]。PCD 患儿 nNO 降低的机制目前尚不明确,可能与呼吸道上皮 NO 合成减少、呼吸道内的细菌对 NO 大量分解、鼻旁窦阻塞 NO 释放减少有关^[20]。常规 nNO 测定需要患者一定的配合(关闭软腭,如屏气或用口呼吸),因此,临床常应用于 6 岁以上的患儿。6 岁以下儿童可采用潮氏呼吸的方法测定 nNO,其敏感性和准确性相对较低,但也对 PCD 的诊断有一定参考价值。对于年幼儿童疑似 PCD 诊断时,需反复 nNO 筛查来进行评估^[21]。

3.4 基因检测 PCD 是一种孟德尔常染色体隐性遗传和异质性遗传病。目前有 33 个已知基因突变认为可导致 PCD^[22],见表 2。

研究表明,导致 PCD 位列前 7 位的基因突变分别为 *DNAH5*、*DNAH11*、*DNAFI*、*CCDC39*、*CCDC40*、*DNAH11*、*LRRC6*。在人类基因突变数据库(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)中可以查询以上基因常见突变方式及位点,见表 2。通过分析这些突变,发现这些突变类型中,85% 导致功能缺失突变,约 15% 导致错义突变^[23]。

通过电镜观察,约 30% 的 PCD 患者的纤毛结构无异常^[24],同时约 20% 携带有 *DNAH11* 基因突变的 PCD

表 2 导致原发性纤毛运动障碍的已知基因

Table 2 List of known genes causing primary ciliary dyskinesia and the relation to phenotypes

基因	纤毛结构	所占比例
<i>DNAH5</i>	缺少外动力蛋白臂	15%~21%
<i>DNAI1</i>	缺少外动力蛋白臂	2%~9%
<i>DNAI2</i>	缺少外动力蛋白臂	2%
<i>DNAL1</i>	缺少外动力蛋白臂	NA
<i>CCDC114</i>	缺少外动力蛋白臂	6% 外动力蛋白臂缺失
<i>TXNDC3(NME8)</i>	缺少外动力蛋白臂	NA
<i>TTC25</i>	缺少外动力蛋白臂	NA
<i>ARMC4</i>	缺少外动力蛋白臂	NA
<i>DNAAF1(LRRC50)</i>	缺少内外动力蛋白臂	4%~5%
<i>DNAAF2(KTU)</i>	缺少内外动力蛋白臂	约为 2%
<i>DNAAF3(C19orf51)</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>CCDC103</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>HEATR2</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>LRRC6</i>	缺少内外动力蛋白臂	3%
<i>ZMYND10</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>DYX1C1</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>C21orf59</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>SPAG1</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>CCDC151</i>	缺少内外动力蛋白臂	NA
<i>CCDC39</i>	缺少内动力蛋白臂和轴丝异常	2%~10%
<i>CCDC40</i>	缺少内动力蛋白臂和轴丝异常	2%~8%
<i>RSPH1</i>	缺少中央微管	NA
<i>RSPH4A</i>	缺少中央微管	NA
<i>RSPH9</i>	缺少中央微管	NA
<i>HYDIN</i>	个别缺少中央微管	NA
<i>DRC1(CCDC164, C2orf39)</i>	缺少连接蛋白轴丝排列紊乱	NA
<i>CCDC65</i>	缺少连接蛋白轴丝排列紊乱	NA
<i>CCNO</i>	纤毛、中心粒和基粒减少	NA
<i>MCIDAS</i>	CCNO 调控因子, 细胞有丝分裂调控因子	NA
<i>RPGR</i>	种类繁多	NA
<i>DNAH11</i>	正常	6%
<i>OFDI</i>	不确定	NA

注:NA:缺乏数据 NA;not available

患者也未发现纤毛结构异常^[25]。这些患者只能通过基因检测的方式诊断疾病,目前国外学者基本认同通过筛查基因 *DNAH5*、*DNAI1* 上的突变热点进行疾病的诊断。基因诊断在 PCD 的诊断中起到了举足轻重的作用。

3.5 其他检查

3.5.1 糖精试验 适用于 10 岁以上儿童及成人的筛查试验。将直径为 1~2 mm 的糖精颗粒放在患者下鼻甲处,距鼻头 1 cm,患者安静坐位,头向前低,记录患者感觉到甜味的时间,如 >60 min 仍不能感觉到甜味,则高度怀疑 PCD。此试验期间患者不能用鼻吸气,不能打喷嚏、咳嗽、进食或者饮水。此方法虽然在儿童中的应用有一定的限制性,但简单、无创、成本低廉,可用于基层筛查。

3.5.2 免疫荧光 免疫荧光是利用特殊抗体进行二次免疫荧光标记定位发现纤毛蛋白缺失,从而帮助诊断 PCD 的一种方法^[26]。免疫荧光法可以发现各种外动力臂、内动力臂、放射辐、动力调节复合蛋白及其他纤毛蛋

白缺失。免疫荧光法不但可以确定几乎所有电镜能检测到的超微结构异常,而且还可以发现一些电镜检查正常的病例^[27]。研究发现免疫荧光检测动力蛋白的方法并不受引起纤毛改变的继发因素影响,更有助于诊断 PCD^[28]。欧洲呼吸学会指南指出免疫荧光检测在 PCD 诊断中的作用有以下 3 个方面^[21]:(1)可以确定突变的致病性(如编码轮辐蛋白基因的错义突变);(2)可以发现某些超微结构正常或细微异常的病例;(3)可以帮助确立 PCD 内动力臂、外动力臂、微管转位、中心微管及连接蛋白缺失的诊断。但需要注意,免疫荧光检测的敏感性和特异性目前尚不明确,并会受抗体治疗及抗原抗体结合反应、轴丝中蛋白表达的影响^[27]。

4 如何诊断 PCD?

4.1 确定诊断 有 PCD 典型病史,结合以下任意 1 个阳性结果,可确诊为 PCD:(1)典型的纤毛超微结构异常,包括外动力臂缺失、内外动力臂联合缺失、内动力臂缺失并伴有微管转位;(2)确定的双等位基因致病性突变。

4.2 高度可疑诊断 有 PCD 病史,结合以下结果阳性,则高度怀疑 PCD,但不能确诊:(1)nNO 水平明显降低,3 次 HSVA 结果支持 PCD(如纤毛不动或环形摆动);(2)nNO 水平明显降低,细胞培养后 HSVA 结果支持 PCD(如纤毛不动或环形摆动)。

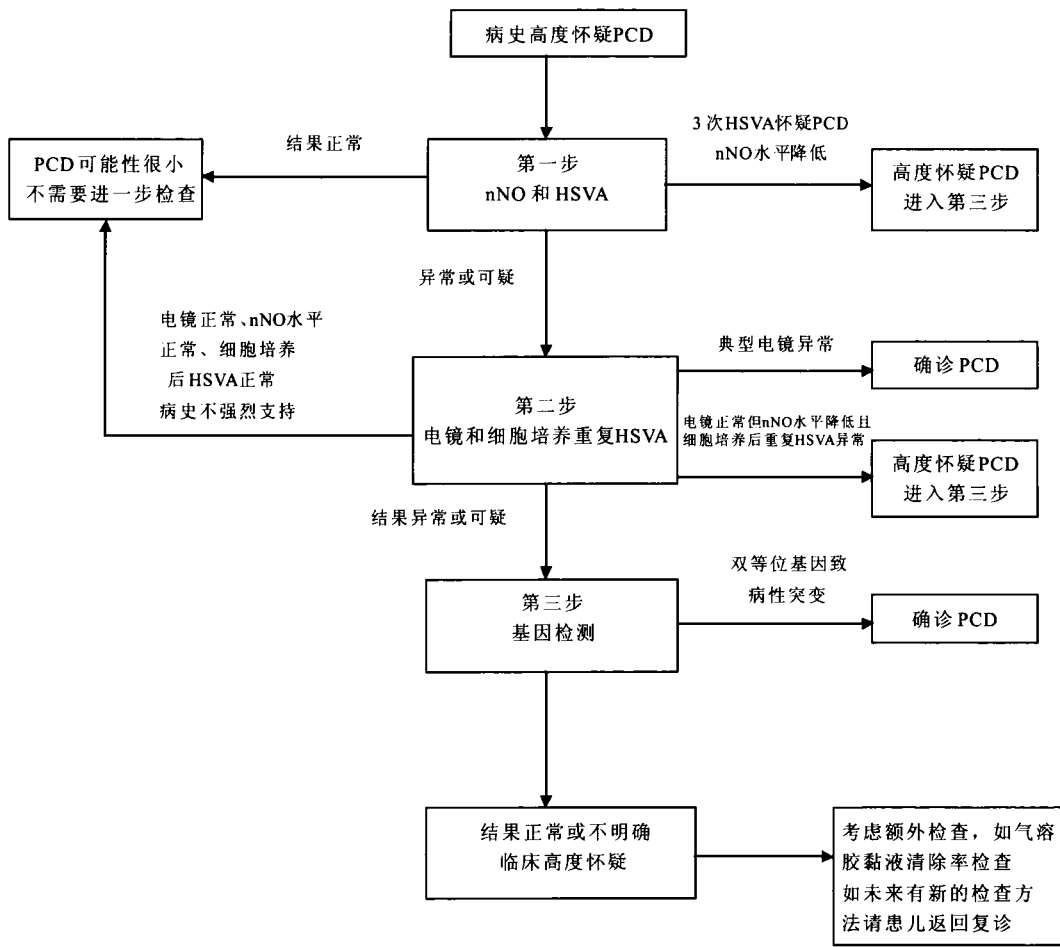
4.3 排除诊断 如果仅有临床表现,但 nNO 水平正常或升高,HSVA 正常,则 PCD 可能性不大。

4.4 诊断流程 诊断流程见图 3^[19]。

5 PCD 需要与哪些疾病进行鉴别?

5.1 CF CF 是欧美人群常见的一种常染色体隐性遗传病,可有呼吸、消化、内分泌、生殖等多系统累及,表现为外分泌腺功能紊乱,分泌液黏稠。可有反复咳嗽、咯痰及肺部感染,鼻窦黏液增多阻塞也会导致慢性鼻窦炎^[29]。本病开始多发生于上叶支气管,常侵犯亚段支气管及细支气管,是引起白种人儿童支气管扩张的主要原因,且右侧较左侧明显;PCD 通常累及肺的中下叶,很少侵犯上叶^[30]。汗液氯离子测定及囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)基因的检测对诊断很有帮助。

5.2 原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID) PID 多与遗传相关,常在婴幼儿期即出现反复感染,鼻、中耳、肺、消化道、皮肤等均可受累。PID 包括以抗体缺陷为主的免疫缺陷病、联合免疫缺陷、吞噬细胞功能缺陷、补体缺陷等。在肺部的临床表现复杂多变,最常见的为反复感染,使 PID 患者出现支气管扩张的风险增加^[31]。病史及细胞、体液免疫功能、吞噬细胞、补体水平的检测有助于诊断,在少见的 PID 中需要进一步行基因检测。



注:PCD:原发性纤毛运动障碍;nNO:鼻呼气一氧化氮;HSVA:高速摄像显微分析 PCD:primary ciliary dyskinesia;nNO:nasal nitric oxide;HSVA:high-speed video microscopy analysis

图3 原发性纤毛运动障碍诊断流程

Figure 3 Diagnostic process of primary ciliary dyskinesia

5.3 迁延性细菌性支气管炎 (protracted bacterial bronchitis, PBB)

PBB 表现为持续 4 周以上的湿性咳嗽,胸部高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 可见支气管壁增厚,可视作支气管扩张的前期状态。经抗感染治疗 2 周以上咳嗽症状可缓解,支气管肺泡灌洗液检查可有中性粒细胞比例升高或细菌培养阳性。PBB 是一种气道的感染,与气道黏液的纤毛清除功能障碍有关,通常不伴有鼻窦炎、中耳炎。

5.4 弥漫性泛细支气管炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB)

DPB 病因不清,是弥漫存在于两肺呼吸性细支气管的气道慢性炎症性疾病,表现为咳嗽、咯痰和活动后气促,多有鼻窦炎,胸部 HRCT 显示两肺弥漫分布的小叶中心结节和支气管扩张。肺部持续性湿啰音、低氧血症、冷凝集试验效价增高有助于鉴别。长期小剂量的大环内酯类抗生素治疗有效^[32]。

6 PCD 如何治疗与管理?

PCD 的治疗目标是通过加强气道清理和积极的抗感染治疗,尽可能地延缓疾病进展,改善或维持肺功能,预防慢性肺损伤的发生。

6.1 物理治疗 体位引流、自主排痰、主动呼吸训练等

物理治疗^[33],有助于清除气道内痰液,是治疗 PCD 的有效方法。此外,其他一些装置也可以帮助痰液清除,如正压呼气装置 (PEP) 及高频震荡胸壁技术等^[34-36]。加强体育锻炼,增加呼吸肌功能,促进气道内分泌物的排出,提高气道的廓清能力^[37]。

6.2 抗菌药物治疗

PCD 患儿易存在呼吸道感染,但并不推荐预防性口服抗生素治疗。只有当患儿病情反复或急性加重时,才考虑抗生素治疗。引起 PCD 急性感染加重的致病原主要包括铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌等,治疗上根据痰培养药敏结果合理选择抗生素。如药敏结果阴性,可首选阿莫西林-克拉维酸钾,剂量为 50 ~ 120 mg/(kg · d),分 2、3 次给药。轻度急性加重可以口服抗生素治疗,重度急性加重或口服抗生素治疗失败时才需要住院静脉应用抗生素治疗。抗生素治疗总疗程 2 ~ 3 周^[38-41]。目前尚无明确证据表明吸入抗生素对 PCD 患者治疗有效。

6.3 非抗菌药物治疗

6.3.1 高渗盐水雾化治疗

有研究证实雾化高渗盐水 (30 ~ 70 g/L),可有效地提高气道中黏液的清除率,目前已广泛应用于非 CF 支气管扩张症的患儿中^[42-44]。在

PCD 患儿中,可以考虑雾化高渗盐水治疗,但应注意其可引起支气管痉挛,诱发喘憋甚至出现呼吸困难等不良反应。

6.3.2 黏液溶解剂

6.3.2.1 雾化吸入人重组 DNA 酶 虽然成人一些病例报告中显示,雾化吸入人重组 DNA 酶有益于 PCD 患者^[45-47],但目前尚无雾化吸入人重组 DNA 酶治疗 PCD 患者的前瞻性研究,因此,对 PCD 患儿的治疗仍需谨慎。

6.3.2.2 N-乙酰半胱氨酸 其分子式中含有巯基(-SH),可使多肽链中的双硫键(-S-S-)断裂,从而降低痰液的黏稠度,使痰液易于排出,可用于 PCD 患儿的治疗,但尚缺乏前瞻性对照研究。

6.3.3 吸入支气管舒张剂 吸入支气管舒张剂并非常规药物。当患儿在急性加重期出现气流受限时,可短期吸入 β_2 受体激动剂。

6.3.4 吸入 GC 吸入 GC 不作为 PCD 患儿治疗的常规推荐药物,只有当患儿合并哮喘或存在气道高反应性时使用。

6.4 其他治疗

6.4.1 鼻窦炎、中耳炎的治疗 遵循相关指南。

6.4.2 手术治疗 手术治疗包括肺叶/段切除术和肺移植。由于 PCD 患儿往往存在弥漫性肺部病变,选择肺切除术应格外慎重。只有当药物治疗失败、肺部病变逐渐加重、严重咯血引起患儿的健康状况明显下降时,才可以考虑进行肺叶/段切除术。对于肺部病变严重而广泛、临床症状重的患儿,肺移植可能是最后的治疗手段。

6.4.3 基因治疗 最近一项实验研究表明,使用慢病毒载体,将正常的 cDNA 转导至患者体外培养的纤毛上皮细胞中,基因被转录和表达,从而恢复正常纤毛的超微结构和功能。这项研究为 PCD 的治疗开辟了新的前景^[48]。

6.5 预防与长程管理 PCD 患儿管理非常重要。一般应每 3~6 个月随访 1 次,每年进行 2~4 次痰培养及肺功能测定。对于病情稳定的患儿,每 2~4 年复查肺部影像学。如果病情不稳定或出现急性加重时也应行肺部影像学检查。每 2 年进行 1 次非结核分枝杆菌培养;当出现喘息等症状或原因不明的病情加重时,需要行曲霉 IgE 等检查^[1]。同时应积极预防下呼吸道感染,接种疫苗,避免主动或被动吸烟,减少呼吸道致病菌和室内、室外环境污染物的暴露^[49]。

(徐保平 蔡栩栩 朱春梅 殷勇 李巍 朱晓华 何乐建 郝婵娟 申昆玲 执笔)

参加本共识制订、讨论专家:徐保平(首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);蔡栩栩(中国医科大学附属盛

京医院);朱春梅(首都儿科研究所附属儿童医院);殷勇(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心);李巍(首都医科大学附属北京儿童医院);朱晓华(贵阳医学院附属医院);何乐建(首都医科大学附属北京儿童医院);郝婵娟(首都医科大学附属北京儿童医院);申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);王家勤(新乡医学院第三附属医院);艾荣(内蒙古自治区人民医院);卢根(广州市妇女儿童医疗中心);田玲(唐山市妇幼保健院);曲书强(哈尔滨医科大学附属第二医院);朱晓萍(贵阳医学院附属医院);乔红梅(吉林大学第一医院);刘秀云(首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);刘奉琴(山东省立医院);李建华(中华实用儿科临床杂志);杨运刚(厦门大学附属第一医院);吴良霞(上海交通大学附属第六人民医院);张海邻(温州医科大学附属育英儿童医院);陈星(山东省立医院);钱莉玲(复旦大学附属儿科医院);徐勇胜(天津市儿童医院);殷菊(首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);栾斌(郑州大学第三附属医院);蒋敏(广西医科大学第一附属医院);鲁继荣(吉林大学第一医院);鲍燕敏(深圳市儿童医院)

参考文献

- [1] Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia; PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(2):115-132. DOI:10.1002/ppul.23304.
- [2] Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia [M]//Courdier JF. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne; European Respiratory Monograph, 2011; 201-217.
- [3] O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population [J]. *Arch Dis Child*, 2010, 95(1):51-52. DOI:10.1136/adc.2009.158493.
- [4] Zimmerman K, Yoder BK. SnapShot: sensing and signaling by cilia [J]. *Cell*, 2015, 161(3):692. DOI:10.1016/j.cell.2015.04.015.
- [5] Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating [J]. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 401-422. DOI: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141253.
- [6] Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, et al. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2016, 18: 18-24. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.09.001.
- [7] 仇鑫,周晓莉,丁薇,等.原发性纤毛不动综合征一例[J].中华肺病疾病杂志:电子版,2016,9(5):572-574. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.05.027.
Qiu X, Zhou XL, Ding W, et al. A case of primary ciliary dyskinesia syndrome [J]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2016, 9(5): 572-574. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.05.027.
- [8] 田欣伦,王世波,郑姝颖,等.原发性纤毛运动障碍 17 例临床特点分析[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(4):278-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.007.
Tian XL, Wang SB, Zheng SY, et al. The clinical characteristics of 17 cases of primary ciliary dyskinesia [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(4):278-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.007.
- [9] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015;1300-1303.
Jiang ZF, Shen KL, Shen Y. *Zhu Futang practice of pediatrics* [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015; 1300-1303.
- [10] 徐保平,申昆玲,胡英惠,等.儿童原发性纤毛运动障碍的临床研究[J].中华儿科杂志,2008,46(8):618-622. DOI:10.3321/j.issn:0578-1310.2008.08.013.
Xu BP, Shen KL, Hu YH, et al. Clinical characteristics of primary ciliary dyskinesia in children [J]. *Chin J Pediatr*, 2008, 46(8): 618-622. DOI:10.3321/j.issn:0578-1310.2008.08.013.
- [11] Dehlink E, Hogg C, Carr SB, et al. Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 19: 1-13.
- [12] Chilvers MA, Rutman A, O'callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(3):518-524.
- [13] Raidt J, Wallmeier J, Hjejij R, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6):1579-1588. DOI:10.1183/09031936.00052014.
- [14] Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR, et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(4): 307-314. DOI: 10.1164/rccm.200903-

- 04590C.
- [15] American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (8): 912-930.
- [16] Marthin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37 (3): 559-565. DOI: 10.1183/09031936.00032610.
- [17] Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10 (6): 574-781. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201305-1100C.
- [18] Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia. A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14 (7): 1184-1196. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-062SR.
- [19] Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
- [20] Walker WT, Jackson GL, Lackie PM, et al. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40 (4): 1024-1032.
- [21] Piacentini GL, Bodini A, Peroni DA, et al. Nasal nitric oxide for early diagnosis of primary ciliary dyskinesia: practical issues in children [J]. *Respir Med*, 2008, 102 (4): 541-547. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.11.013.
- [22] Takeuchi K, Kitano M, Ishinaga HA, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43 (3): 229-236. DOI: 10.1016/j.anl.2015.09.012.
- [23] Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (8): 913-922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
- [24] Knowles MR, Ostrowski LE, Leigh MW, et al. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (6): 707-717. DOI: 10.1164/rccm.201311-20470C.
- [25] Bai Y, Zhang J, You S, et al. Clinical characteristics of primary ciliary dyskinesia [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 49 (2): 115-120.
- [26] Omrán H, Loges NT. Immunofluorescence staining of ciliated respiratory epithelial cells [J]. *Methods Cell Biol*, 2009, 91: 123-133. DOI: 10.1016/S0091-679X(08)91007-4.
- [27] Dougherty GW, Loges NT, Klinckenbusch JA, et al. DNAH11 localization in the proximal region of respiratory cilia defines distinct outer dynein arm complexes [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55 (2): 213-224. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0353OC.
- [28] Olbrich H, Horváth J, Fekete A, et al. Axonemal localization of the dynein component DNAH5 is not altered in secondary ciliary dyskinesia [J]. *Pediatr Res*, 2006, 59 (3): 418-422.
- [29] Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27 (5): 387-395. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3919.
- [30] Rybacka A, Karmelita-Katulska K. The role of computed tomography in monitoring patients with cystic fibrosis [J]. *Pol J Radiol*, 2016, 81: 141-145. DOI: 10.12659/PJR.896051.
- [31] Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, et al. Clinical immunology review series: an approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 155 (2): 147-155. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03851.x.
- [32] Hui D, Yan F, Chen RH. The effects of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis; a retrospective study of 29 cases [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (5): 613-617. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.01.
- [33] Bradley J, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 3: CD002166.
- [34] Gokdemir Y, Karadag-Saygi E, Erdem E, et al. Comparison of conventional pulmonary rehabilitation and high-frequency chest wall oscillation in primary ciliary dyskinesia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49 (6): 611-616. DOI: 10.1002/ppul.22861.
- [35] Marks JH. Airway clearance devices in cystic fibrosis [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2007, 8 (1): 17-23. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.02.003.
- [36] Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2: CD003147.
- [37] Phillips GE, Thomas S, Heather S, et al. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta 2-agonist challenge [J]. *Eur Respir J*, 1998, 11 (6): 1389-1391. DOI: 10.1183/09031936.98.11061389.
- [38] Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis [J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22 (129): 205-216. DOI: 10.1183/09059180.00006512.
- [39] Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2011, 17 (6): 442-447. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834b8c04.
- [40] Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough [J]. *Thorax*, 2012, 67 (8): 689-693. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506.
- [41] Hill AT, Pasteur M, Cornford C, et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Prim Care Respir J*, 2011, 20 (2): 135-140. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00007.
- [42] Hart A, Sugumar K, Milan SJ, et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 5: CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.
- [43] Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis [J]. *Respir Med*, 2011, 105 (12): 1831-1835. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
- [44] Nicolson CH, Stirling RC, Borg BM, et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Respir Med*, 2012, 106 (5): 661-667. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.
- [45] El-Abiad NM, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia [J]. *Respir Med*, 2007, 101 (10): 2224-2226.
- [46] ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA, et al. DNase treatment in primary ciliary dyskinesia--assessment by nocturnal pulse oximetry [J]. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 27 (1): 59-61.
- [47] Desai M, Weller PH, Spencer DA. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome [J]. *Pediatr Pulmonol*, 1995, 20 (5): 307-308.
- [48] Chhin B, Negre D, Merrot O, et al. Ciliary beating recovery in deficient human airway epithelial cells after lentivirus *ex vivo* gene therapy [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5 (3): e1000422. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000422.
- [49] Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia; a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34 (6): 1264-1276. DOI: 10.1183/09031936.00176608.

(收稿日期: 2018-01-01)

(本文编辑: 李建华)