

囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识 (2023 版)

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

通信作者:田欣伦,中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院疑难重症及罕见病
国家重点实验室 呼吸与危重症医学科,北京 100730, Email:xinlun_t@sina.com

【摘要】 囊性纤维化(CF)是高加索人常见的常染色体隐性遗传病之一,中国 CF 患者罕见,于 2018 年被列入中国首批罕见病目录。近年来,CF 在中国逐步被认识,中国近 10 年报道的 CF 患者数超过了之前 30 年总和的 2.5 倍,预计总人数超过 2 万例。针对 CF 基因修饰的研究进展带来了 CF 治疗的革新。然而,汗液氯离子测定作为 CF 的重要诊断依据目前尚未普及,中国 CF 的诊治亦缺乏规范化的推荐意见,亟待编写相关共识。囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组在充分收集意见、查阅文献、多次线下和线上讨论的基础上,形成了囊性纤维化诊治中国专家共识。本共识收集了 38 个 CF 相关的核心问题,内容包括发病机制、流行病学、临床特征、诊断、治疗和康复以及患者管理等。最终形成了 32 条推荐意见。共识使用调整后的推荐分级的评估、制定和评价(GRADE)方法对证据评价和推荐意见进行分级。希望通过本共识,助力提高中国 CF 的诊断和治疗水平。

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-107);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-003,2021-I2M-1-056)

Chinese experts consensus statement: diagnosis and treatment of cystic fibrosis (2023)

Chinese Experts Cystic Fibrosis Consensus Committee; Chinese Alliance for Rare Lung Diseases; Chinese Alliance for Rare Diseases, Bronchiectasis-China

Corresponding author: Tian Xinlun, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital Beijing 100730, China, Email: xinlun_t@sina.com

【Abstract】 Cystic fibrosis (CF) is one of the most common autosomal recessive genetic diseases in Caucasians, but CF patients in China are rare, and it was listed as the first batch of rare diseases in China in 2018. In recent years, CF has been gradually recognized in China, and the number of CF patients reported in China in the past 10 years is more than 2.5 times the total number in the previous 30 years, and the total number of CF patients is estimated to be more than 20 000. The research progress of CF gene modification has led to the innovation of CF treatment. However, the sweat test as an important test for the diagnosis of CF has not been widely implemented in China. At present, the diagnosis and treatment of CF in China still lacks standardized recommendations. In view of these updates, the Chinese Experts Cystic Fibrosis Consensus Committee has formed “the Chinese experts consensus statement: diagnosis and treatment of cystic fibrosis” based on extensive opinion gathering, literatures review, multiple meetings and discussions. This consensus collects 38 core issues related to CF, including pathogenesis,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221214-00971

收稿日期 2022-12-14 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文: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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221214-00971.



epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, treatment, rehabilitation, and patient management. Finally, 32 recommendations were formulated. The consensus used the modified GRADE methodology to grade the evidence evaluation and recommendations. This is the current state of CF consensus in China, and we hope to improve the diagnosis and treatment of CF in China in the future.

Summary of recommendations

Question 1: How can CF be identified?

CF should be suspected if there is: (1) a family history of CF; (2) delayed meconium expulsion or meconium ileus; (3) pancreatic exocrine insufficiency, mainly characterized by long-standing steatorrhea and malnutrition; (4) recurrent lower respiratory tract infections of infantile onset, especially *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* infections of respiratory aetiology; (5) chronic sinusitis, especially when combined with juvenile presentation of nasal polyps; (6) chest CT abnormalities such as the presence of air trapping, bronchiectasis (upper lobe predominant); (7) pseudo-Bartter syndrome; (8) absence of vas deferens in males; (9) clubbing in young bronchiectasis patients(1C).

Question 2: What are the diagnostic criteria for CF?

1.1 Presence of one or more of the characteristic clinical manifestations or family history consistent with CF, and meeting at least one of the following definite diagnostic criteria in 1.2 or 1.3.

1.2 Sweat chloride testing: (1) Concentrations of more than 60 mmol/L are diagnostic; (2) concentrations between 30–59 mmol/L are intermediate, and genetic variation must be considered to confirm the diagnosis; (3) concentrations less than 30 mmol/L are considered normal.

1.3 Genetic testing: (1) Detection of two disease-causing *CFTR*(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) mutations on biallelic alleles; (2) The *CFTR* variants are of undetermined significance, but tests such as sweat chloride concentration, intestinal current measurement, or nasal mucosal potential difference suggest abnormal *CFTR* function, then CF is diagnostic(1C).

Question 3: What is the diagnostic process for CF arranged?

Sweat chloride testing and *CFTR* gene analysis are recommended in all patients suspected of CF (1D).

Question 4: What is the value of sweat chloride testing in the diagnosis of CF?

Sweat chloride testing is the gold standard for the clinical diagnosis of CF(1C).

Question 5: What is the value of *CFTR* genetic testing in Chinese CF diagnosis?

Biallelic pathogenic variants of *CFTR* are a definitive diagnosis of CF(1D).

Question 6: What is the diagnostic value of imaging for CF?

Chest CT is a sensitive test for early stages of lung disease in patients with CF and is appropriate in younger patients and to assess disease progression. The imaging findings of abdominal visceral involvement in CF lack specificity(2C).

Question 7: How to evaluate the pancreatic function of CF patients?

Fecal elastase may be used as the first indicator to assess pancreatic exocrine function in patients with CF (2C).

Question 8: How to diagnose hepatic abnormality of CF?

CF related liver disease was diagnosed when CF was confirmed and 2 of the following 4 criteria were met: (1) hepatomegaly and/or splenomegaly confirmed by ultrasound; (2) ALT, AST, and GGT on three consecutive occasions above the upper limit of normal on three consecutive occasions for more than 12 months and excluding other causes; (3) had evidence of liver involvement, portal hypertension, or bile duct dilatation by ultrasound; (4) liver biopsy confirmation (focal biliary cirrhosis or multilobular cirrhosis) may be indicated if the diagnosis is suspected(2D).

Question 9: How to identify pulmonary exacerbations in patients with CF?

Pulmonary exacerbations are indicated when any 4 of the following 12 signs or symptoms are met: increased sputum; new onset haemoptysis or increased haemoptysis; exacerbation of cough; increased dyspnea; malaise, fatigue, or somnolence; body temperature above 38 °C; anorexia or weight loss; sinus pain or tenderness; increased sinus secretions; new chest signs; FEV₁≥10% decline from previous; imaging changes suggestive of pulmonary infection(2D).

Question 10: How to diagnose CF related diabetes?

Diagnostic criteria for CF related diabetes are the same as those for diabetes in the population (1D).

Question 11: How to evaluate the nutritional status of CF patients?

Anthropometric parameters reflecting nutritional status should be assessed regularly. And the



goal of nutritional assessment is to evaluate and monitor whether pediatric patients are achieving normal standards of growth and development or whether adult patients are maintaining adequate nutritional status(1C).

Question 12: Does CF require pathological examination as a diagnostic basis?

Pathohistological biopsy is not recommended as a first-line diagnostic method in patients with a suspected diagnosis of CF(1D).

Question 13: Do CF patients need long-term macrolides?

At least 6 months of azithromycin treatment is recommended for CF patients with chronic PA infection(2A).

Question 14: Do CF patients need long-term inhalation of hypertonic saline?

Long term treatment with hypertonic saline is recommended for patients with CF(1A).

Question 15: Do CF patients need long-term inhalation of Dornase alfa(DNase)?

Long term use of DNase is recommended in patients with CF aged 6 years and older(1A).

Question 16: Do CF patients need inhalation of mannitol?

Inhaled mannitol therapy is recommended for more than 6 months in patients with CF aged 18 years and older when other inhaled treatments are unavailable or intolerable(2A).

Question 17: How to deal with PA found in the sputum culture of CF patients?

When sputum cultures from patients with CF are positive for PA, it needs to determine the characteristics of the infection first. The purpose for acute infection is to eradicate PA. Chronic colonization does not need to be eradicated, and the main purpose is to reduce the bacterial load and improve symptoms(1A).

Question 18: Do CF patients need inhalation of antibiotics?

Inhaled antibiotic therapy is recommended for CF patients with PA infection(1A).

Question 19: Do CF patients need inhaled or systemic corticosteroids?

In patients with CF without asthma or ABPA, routine inhaled or systemic glucocorticoids are not recommended (2A).

Question 20: Do CF patients need to inhale bronchodilators?

Bronchodilators can be used in the short term to improve symptoms in patients with CF in the presence of airway obstruction, but the long-term benefit is insufficient (2B).

Question 21: Do CF patients need expectorant medicine?

Patients with CF can take acetylcysteine orally or aerosolized(2A).

Question 22: How to deal with acute pulmonary exacerbation in CF patients?

Intensive implementation of non-antimicrobial therapy is recommended during pulmonary exacerbations in patients with CF. Antimicrobials with activity against PA were selected for empirical treatment, and the treatment was adjusted according to the results of bacterial culture and drug susceptibility testing. A 21-day long course of anti-infective therapy is not recommended(1B).

Question 23: How to treat CF patients with ABPA?

Medical therapy is recommended for CF patients with ABPA who meet any of the following criteria: patients with elevated immunoglobulin E levels and concomitant worsening of pulmonary function and/or pulmonary symptoms, or imaging suggesting new infiltrative foci in the chest(1D).

Glucocorticoids are recommended for ABPA exacerbations in CF patients without contraindications(2D).

Itraconazole should be added if the patient presents with poor response to corticosteroids, recurrence of ABPA, corticosteroid dependence, or corticosteroid toxicity(2D).

Question 24: Is lung transplantation recommended for patients with CF? When is it recommended?

Patients with CF may be evaluated for lung transplantation when they meet the following criteria after optimal medical therapy: (1) FEV₁<30% predicted; (2) FEV₁<40% predicted (<50% predicted in children) with the following: 6-minute walk distance<400 meters; PaCO₂>50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); hypoxia at rest or after activity; pulmonary artery pressure measured by cardiocography>50 mmHg or right heart dysfunction; continued deterioration despite aggressive supplementation of nutritional support; two exacerbations requiring intravenous antibiotic therapy per year; massive hemoptysis (>240 ml) requiring pulmonary artery embolization; presented with pneumothorax; (3) FEV₁<50% predicted and rapid decline in lung function or rapid worsening of symptoms; (4) Presented with an acute exacerbation requiring positive pressure mechanical ventilation(2C).



Question 25: How to deal with pancreatic disease in CF patients?

Pancreatic enzyme replacement therapy is recommended in patients with CF pancreatic disease (1A).

Question 26: How to deal with hepatobiliary disease in CF patients?

Ursodeoxycholic acid is not recommended in asymptomatic patients with CF hepatobiliary disease(2B).

Question 27: How to deal with gastrointestinal problems such as acid regurgitation in CF patients?

Acid suppression is recommended for CF patients with gastrointestinal symptoms such as acid regurgitation (2B).

Question 28: How to deal with CF related diabetes?

Insulin therapy is recommended in CF related diabetes(1B).

Question 29: How should nutritional support be given to patients with CF?

Energy intake in patients with CF is recommended to be 110%–200% of the energy requirement of a healthy person under equivalent physiological conditions. And maintaining adequate protein, appropriate intake of fats, electrolytes, and fat-soluble vitamins are recommended (1A).

Question 30: How should respiratory rehabilitation be performed in patients with CF?

Airway clearance therapy and appropriate exercise are recommended for patients with CF(1A).

Question 31: What is included in the follow-up of CF patient?

Patients with CF should have regular follow-up. Adult patients are recommended to be followed every 3–6 months, and children should be followed more frequently(2A).

Question 32: How should CF patients avoid infections?

Inpatients and outpatients are recommended to be separated according to microbiota carriage status(1D).

Good hand hygiene is recommended for the patients with CF and their contacts(1D).

It is recommended that CF patients wear masks in healthcare settings. This may reduce the release of potentially infectious aerosols during coughing (1D).

Annual influenza vaccination is recommended for patients with CF>6 months of age and for all family members of patients with CF and all healthcare workers caring for these patients(2D).

Palivizumab may be considered for the prevention of respiratory syncytial virus infection in patients with CF under two years of age(2A).

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-107); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003, 2021-I2M-1-056)

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是高加索人的常见常染色体隐性遗传病之一,囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因是目前已知的CF唯一致病基因。CF在高加索人中相对常见,发病率为 1/2 000。既往我国报道 CF 较少,CF 于 2018 年被列入中国首批罕见病目录^[1]。近年来,CF 逐步被认识,近 10 年我国报道的 CF 患者数量超过了既往 30 年总和的 2.5 倍^[2]。CF 的早期诊断对患者预后影响大,针对 CF 基因修饰的研究进展带来了治疗的革新,使欧美国家 CF 患者的寿命得到明显提升。目前我国 CF 的认识和研究均取得了一定进步,发现中国 CF 的临床特点和基因型与国外有所不同,但是目前中国 CF 的早期诊断和治疗尚存在不足,仍缺乏规范化的推荐意见。

有鉴于此,囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组在充分收集意见、查阅文献、多次线下和线上讨论的基础上,形成了《囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识(2023 年版)》(以下简称“共识”)。为了筛选和纳入真正对临床工作者最有价值的信息,编写组从医护人员以及患者中收集问题,组织专家讨论,最终确定纳入 38 个问题,包括 CF 的发病机制、流行病学、临床特征、诊断、治疗和康复以及患者管理等方面。本共识在国际实践指南注册与透明化平台注册(IPGRP-2022CN167)^[3]。希望通过本共识,提高中国 CF 的诊断和治疗水平。

涉及诊断和治疗的部分内容,参考了分级的评估、制定和评价(grading of recommendation assessment, development and evaluation, GRADE)方法,对证据评价和推荐意见进行分级,采用调整后



的 GRADE 分级方法(见附录 1,详细证据等级评价文件可在本刊网站下载)。证据质量分为“高、中、低和极低”4 个等级,分别用 A、B、C 和 D 表示;将推荐意见分为“强推荐、弱推荐”2 个级别,分别用 1 和 2 表示。共识工作组召开多次全体会议,对每个具体临床问题和干预措施进行了充分讨论。所有推荐意见通过 Delphi 法进行投票表决。投票遵守以下规则^[4]:对存在分歧的部分,推荐或反对某一干预措施至少需要获得 50% 的参与者认可,且持相反意见的参与者比例需低于 20%,未满足此项标准将不产生推荐意见;一个推荐意见被列为强推荐而非弱推荐,需要得到至少 70% 的参与者认可。

所有参与本共识的专家成员均已签署书面利益声明,与医药企业不存在利益冲突。

一、CF 的发病机制

CF 由 *CFTR* 基因的双等位基因变异导致。*CFTR* 基因位于 7q31.2,基因全长约 230 kb,包含 27 个外显子,表达的 CFTR 蛋白含 1 480 个氨基酸残基,是上皮细胞表面的一种氯离子(Cl^-)通道蛋白。目前已报道超过 2 000 种 *CFTR* 基因变异会影响 CFTR 蛋白的结构或功能从而导致 CF。以此为依据,将 *CFTR* 基因的变异分为 6 类: I 类变异,CFTR 蛋白合成缺陷; II 类变异,蛋白加工和转运缺陷,CFTR 蛋白无法到达细胞膜; III 类变异,门控调节缺陷,变异主要发生在核苷酸结合结构域,导致蛋白无法与三磷酸腺苷(ATP)正常反应; IV 类变异,离子传导缺陷,导致蛋白的电导率降低; V 类变异,功能性蛋白在顶膜的表达减少; VI 类变异,影响定位于细胞膜的 CFTR 蛋白的稳定性和更新周期^[5]。I ~ III 类变异导致蛋白功能缺失,患者的临床表现往往比较严重,而 IV ~ VI 类变异不会引起蛋白功能完全丧失,患者的肺部表现较轻,通常无胰腺功能不全^[6]。

CFTR 蛋白是一种 ATP 结合盒转运蛋白,调节 cAMP 介导的上皮细胞顶膜的阴离子转运,表达于汗腺、气道、胃肠道、胰腺和输精管等组织和器官,CFTR 蛋白功能障碍导致跨上皮 Cl^- 、 HCO_3^- 转运异常^[7]。在管腔中,上皮细胞 Cl^- 转运减少引起 Na^+ 和 H_2O 重吸收增加,管腔内分泌液脱水,变得黏稠;上皮细胞 HCO_3^- 转运减少使分泌液 pH 值降低,管腔黏液黏稠度和酸碱性的变化导致一系列病理变化,详见临床表现部分。

CFTR 蛋白功能障碍累及多器官是 CF 典型的临床表现。当 CFTR 蛋白功能障碍仅累及单一器

官、不满足 CF 确诊条件时,称为 CFTR 相关疾病,包括先天性双侧输精管缺如(congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD),复发性胰腺炎,支气管扩张和变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchial pulmonary aspergillosis, ABPA)等。这类疾病除与 CFTR 蛋白功能障碍相关外,还与表观遗传和环境因素等相关,本文不予赘述。

二、CF 的患病率

【问题 1】中国 CF 的患病情况如何?

CF 在中国属于罕见病,目前报道的中国 CF 患者约 200 例,尚无基于人群调查的患病率报道。与欧美的高发病率(1/3 000~1/2 000,基因携带频率约 1/29)不同,来自中国儿童罕见病基因检测临床协作系统的基因库数据预测,中国 CF 基因携带频率为 1/167~190 之间,患病率约为 12 万分之一^[8]。来自 3 058 名中国健康人的数据库预测中国 CF 的患病率为 1/64 000,基因携带频率为 1/127^[2]。以上数据虽然存在一定选择性偏倚和样本量不足的缺陷,但由于中国存在一定比例的 *CFTR* 基因大片段缺失或重复事件未纳入以上预测^[2],估测中国有超过 2 万名 CF 患者(证据列表 1.1)。

三、临床表现

【问题 2】CF 常见的临床表现有哪些?

1. 呼吸系统:CF 患者婴儿期可表现为反复喘息和频繁肺部感染,逐渐出现持续性咳嗽^[5]。自幼常出现鼻塞、流脓涕等鼻窦炎症。欧美 CF 患者慢性鼻窦炎的发生率为 90%~100%^[9-10],中国为 47.8%^[11]。幼儿期鼻息肉对 CF 有强烈的提示作用^[12]。少数患者可能发生自发性气胸和大量咯血。体检可见桶状胸和杵状指^[11]。随年龄增长,阻塞性通气功能障碍常见(占 56.8%~81.6%),1/3 的 CF 患者出现中重度第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)降低^[2, 11]。影像学上,出现空气滞留、黏液堵塞、通气不均匀,随年龄增长,逐渐出现支气管扩张^[2, 13]。铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是最常分离到的呼吸道病原体,总分离率为 72%~78.0%,婴儿期亦可见呼吸道 PA 定植;其次为金黄色葡萄球菌,分离率 30.7%~32.2%;其余菌种还包括:曲霉、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、伯克霍尔德菌、流感嗜血杆菌、不动杆菌、卡他莫拉菌、非结核分枝杆菌等^[2, 14]。CF 患者较少出现侵袭性真菌病,但 ABPA 常见,中国 CF 的 ABPA 发生率为 17.7%~21.1%^[2, 11],其症状与 CF 肺病类似。此外,



CF 幼儿发生阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 的风险高于同龄健康儿童^[15]。CF 晚期慢性肺病可伴发肺动脉高压,后者与肺部疾病严重程度相关^[16]。终末期肺病是 CF 患者的主要死因,占我国 CF 死亡病例的 61.5%,死亡年龄 94 d~24 岁不等^[11] (证据列表 2.1.1)。

2. 消化系统:胰腺外分泌功能不全 (pancreatic exocrine insufficiency, PI) 是 CF 最常见的消化系统并发症,主要表现为脂肪泻、营养不良和脂溶性维生素缺乏,婴幼儿起病可出现生长缓慢或营养不良^[5, 17]。消化系统常见非特有的表现包括胃食管反流病 (GERD) 和便秘,特异性临床表现包括胎粪性肠梗阻、远端肠梗阻综合征和 CF 相关肝病等;其他少见的消化系统异常包括胆石症、新生儿胆汁淤积和直肠脱垂等^[18-20]。中国 CF 患者消化系统受累比例可能低于欧美患者^[2]。CF 相关肝病早期症状不典型,晚期多为肝硬化门脉高压相关表现^[21-22] (证据列表 2.1.2)。

3. 内分泌系统:糖尿病是 CF 最常见的内分泌系统表现,约 20% 的青少年 CF 患者及 40%~50% 的成人 CF 患者发生糖代谢异常^[23]。CF 相关糖尿病患者 (cystic fibrosis-related diabetes, CFRD) 中,胰岛素分泌严重下降,同时胰岛素敏感性也一定程度降低。CFRD 多无明显症状,随着糖耐量恶化逐渐出现空腹高血糖^[24]。CF 患者也常发生骨代谢异常,成人 CF 患者中骨质疏松的发生率为 23.5%,骨量减少的发生率为 38%^[25]。此外,少数 CF 患者还可能伴有生长激素缺乏、男性性腺功能减退等内分泌异常^[26-27]。CF 患者可出现低钠、低钾血症和代谢性碱中毒等电解质紊乱,特别是在 2.5 岁以下的婴幼儿更加常见^[28]。部分 CF 患者以电解质紊乱为首

发表现,需要与巴特综合征相鉴别。

4. 生殖系统:CF 的男性生殖系统典型表现为 CBAVD^[29]。超过 95% 的高加索男性 CF 患者合并 CBAVD^[30],中国绝大部分 CBAVD 为单独发生,无 CF 表现^[31]。CBAVD 患者男性第二性征正常,但由于缺乏输精管,精子不能排出,造成生育困难^[32-33]。

女性 CF 患者的生育能力比健康人低。导致生育力下降的原因包括:宫颈管黏液黏稠、激素水平变化、CFTR 依赖的芳香酶活化等^[34]。

【问题 3】如何识别 CF?

【推荐意见】当出现以下情况且无其他明确病因时,应警惕 CF^[2, 11, 35-37] (1C):有 CF 家族史;胎粪排出延迟或胎粪性肠梗阻;胰腺外分泌功能不全,主要表现为长期脂肪泻和营养不良;婴幼儿起病的反复下呼吸道感染,特别是呼吸道病原学检测到 PA、金黄色葡萄球菌;慢性鼻窦炎,尤其是幼年出现鼻息肉;胸部 CT 异常,如出现气体潴留、支气管扩张 (上叶为著)等;假性巴特综合征;男性输精管缺如;年轻支气管扩张患者出现杵状指 (证据列表 2.2)。

【问题 4】CF 症状在不同年龄患者有无差异?

CF 患者不同年龄段的临床表现见表 1^[6, 36, 38-40]。

四、诊断

【问题 5】CF 的诊断标准是什么?

1. 出现 1 项或多项 CF 特征性临床表现 (参见“【问题 3】如何识别 CF?”的推荐意见)或家族史符合 CF,且符合以下至少 1 条阳性标准。

2. 汗液氯离子检测:(1)汗液氯离子浓度 ≥ 60 mmol/L,可诊断 CF;(2)2 次测量汗液氯离子浓度为 30~59 mmol/L 时,需结合基因变异情况;(3)汗液氯离子浓度 ≤ 29 mmol/L,可基本除外 CF。

表 1 囊性纤维化 (CF) 患者不同年龄段的临床表现

病变部位	胎儿期	0~10 岁	10~20 岁	20~35 岁	>35 岁
上气道		慢性鼻窦炎,鼻息肉			
下气道		早期黏液栓堵塞,支气管扩张,难治性哮喘,ABPA	支气管扩张	合并咯血/气胸的支气管扩张	进行性呼吸衰竭,肺移植
感染病原体		金黄色葡萄球菌,流感嗜血杆菌,PA	金黄色葡萄球菌/间歇性 PA	PA 等非发酵革兰阴性杆菌慢性感染	
胰腺		胰腺外分泌功能不全,胰腺炎		CF 相关糖尿病	
肝脏		肝功能异常	肝硬化	门静脉高压 (5%~10%)	肝移植
肠道	肠梗阻	胎粪性肠梗阻,直肠脱垂		远端肠梗阻综合征	
生殖系统				先天性输精管缺如,宫颈腺液体过度黏稠	
其他		假性巴特综合征,生长发育迟滞		关节病,CF 相关骨病 (骨质疏松)	

注:ABPA 为变态反应性支气管肺曲霉病;PA 为铜绿假单胞菌



3. 基因检测:(1)双等位基因上存在 2 个 CF 致病变异,可诊断 CF;(2)存在 *CFTR* 意义未明变异,且汗液氯离子浓度、肠道电流检测或鼻黏膜电位差等测试提示 *CFTR* 功能异常,可诊断为 CF^[41-45] (1C, 证据列表 3.1)。

【问题 6】CF 的诊断流程如何安排?

【推荐意见】所有疑诊 CF 的患者推荐汗液氯离子检测和 *CFTR* 基因分析(1D)。

上述检查仍不能确定 CF 诊断的患者,建议推荐患者到 CF 会诊中心进一步评估,评估内容包括临床症状和器官受累的评估、重复汗液氯离子检测、*CFTR* 基因型的进一步确定以及 CF 相关生理测试(鼻黏膜电位差或肠电流测定等)^[1, 41, 46]。CF 的诊断流程见图 1(证据列表 3.2)。

【问题 7】汗液氯离子检测在 CF 诊断中的价值?

【推荐意见】汗液氯离子检测是 CF 临床诊断的金标准(1C)。

汗液氯离子水平是 *CFTR* 功能活性的生物标志物^[47]。汗液氯离子水平不因年龄增长或呼吸道感染等发生明显变化^[48]。受试者汗液氯离子含量为 30~59 mmol/L 时,需重复汗液氯离子检测,若仍在此范围,则需进行 *CFTR* 基因变异分析、其他 *CFTR* 生理测试^[49]。由于中国 CF 患者与高加索患者的 *CFTR* 变异谱区别大,中国患者的基因变异难以确定为致病变异^[11, 50],仅依靠基因检测及临床特征诊断 CF 可能会导致漏诊。因此应尽量争取进行汗液氯离子检测。汗液氯离子检测还可用于与

CF 临床症状相似的疾病的鉴别,包括原发性免疫缺陷病、原发性纤毛运动障碍、胰腺炎、乳糜泻、炎症性肠病等(证据列表 3.3)。

【问题 8】*CFTR* 基因检测在中国 CF 诊断中的价值和基因检测策略?

【推荐意见】*CFTR* 的双等位基因致病变异是 CF 的确诊依据(1D)。

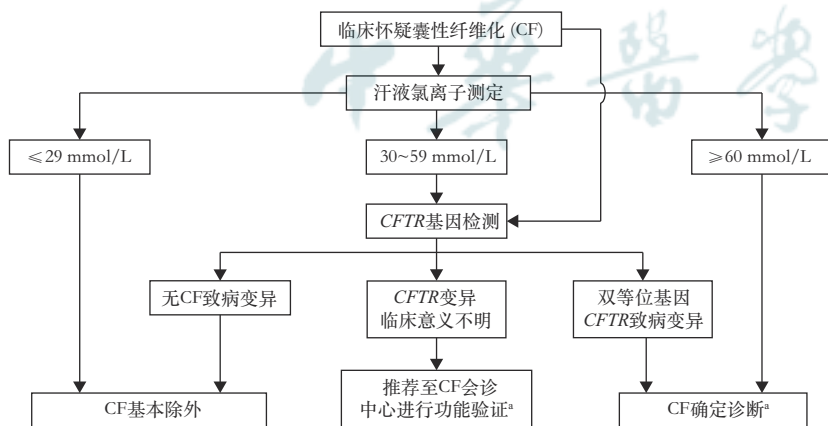
当汗液氯离子浓度在 30~59 mmol/L 时,检测到 *CFTR* 基因的双等位基因致病变异是 CF 的确诊依据^[41]。在中国等 CF 相对罕见的国家,基因检测可以帮助实现 CF 的早期诊断,减少不良预后,提高患者生存率^[51]。基因检测可以确定患者基因型,有利于疾病结局的预测和开展早期治疗,同时可以针对特定变异实施靶向治疗^[52]。因此, *CFTR* 基因检测在 CF 诊治中占有重要的地位。

对于临床诊断疑似 CF 或家族史阳性的患者,进行 *CFTR* 基因检测,策略如下:(1)检测 *CFTR* 基因外显子区及附近内含子区的变异,通过 Sanger 测序寻找是否存在已知致病的单核苷酸变异和小的插入、缺失;(2)检测 *CFTR* 基因重排,通过多重连接依赖式探针扩增(MLPA)或多重荧光定量 PCR 检测是否存在大片段缺失、重复或插入;(3)检测 *CFTR* 基因内含子深部和调控元件变异,通过对大的基因组区域,包括整个 *CFTR* 相关拓扑结构域的下一代高通量测序(NGS),检测内含子深部是否存在已知剪接变异及调控元件是否发生变异,或通过上皮细胞 mRNA 分析检测是否存在影响 mRNA 剪接的变异;(4)当诊断仍不明确时,采用全基因组测序或全外显子组测序,寻找可能的致病基因和致病变异^[53-54]。

【问题 9】影像检查对 CF 的诊断价值如何?

【推荐意见】胸部 CT 是 CF 患者肺部疾病早期敏感的检测手段,且适合低龄患者,并可评价疾病进展;CF 腹部脏器受累的影像学表现缺乏特异性(2C)。

胸部 CT 是 CF 患者肺部疾病早期敏感的检测手段,并且适合低龄患者^[55],并可评价肺部疾病的进展^[56]。CF 的影像表现包括^[57-58]:(1)支气管扩张:以双肺上叶为著;(2)支气管管壁增厚:常见于疾病早期;(3)



注:临床怀疑 CF 包括临床表现符合 CF 或存在 CF 家族史;所有确诊为 CF 的患者都推荐进行汗液氯离子测定和 *CFTR* 基因分析;患者的测试并不一定按此顺序进行,一般应首先考虑汗液氯离子测定,然后进行 *CFTR* 基因分析;如果在分析中仅发现 1 个 *CFTR* 变异,则应进行“扩展”的 *CFTR* 测试(详见【问题 8】);“功能验证”包括汗液氯离子检测,如果有条件可以行鼻电位差、肠黏膜电位差或基因功能验证;如果 CF 诊断仍未得到解决,应考虑 CF 相关代谢综合征或 *CFTR* 相关疾病等

图 1 CF 的诊断流程图(根据 2017 年 Cystic Fibrosis Foundation 指南推荐诊断流程修改^[41])



支气管管腔黏液栓;(4)小气道受累:小叶中心结节及空气潴留;(5)其他改变包括肺大泡和肺气肿、小叶内和小叶间隔增厚、肺不张和实变(图2~5)。

CF的胰腺疾病影像学表现缺乏特异性,但可评估病变程度和范围。典型的影像学改变包括:(1)胰腺脂肪浸润及纤维化:首选超声检查,表现为胰腺回声增强、体积减小、胰腺小叶结构消失^[59]。胰腺脂肪化是CT及MRI最常见的胰腺异常表现^[60](图6,7)。磁共振成像(MRI)可以有效地区分脂肪变和纤维化,前者为T1WI和T2WI高信号,后者为T1WI和T2WI低信号^[60](图8,9)。(2)急、慢性胰腺炎:影像表现与一般人群相同。(3)胰腺囊肿及胰腺囊肿症:在超声、CT和MRI均中显示良好,尤其是MRI^[61]。胰腺囊肿通常较小,直径1~3 mm,无分隔或强化^[62]。胰腺囊肿症为贯穿整个胰腺的多发大小不等的真上皮样囊肿,很少见^[62]。

超声为CF肝脏疾病的首选检查方式,典型表现包括肝脏脂肪变性、肝硬化、门脉高压等。CT和超声对于胆管评估不敏感,可通过内镜、经皮或MR胆管造影进行评估^[63],典型表现包括肝内胆管串珠样狭窄或扩张;胆总管弥漫性或局灶性狭窄;肝内外胆管结石等(证据列表3.4)。

【问题10】如何评估CF患者的胰腺功能?

【推荐意见】粪弹性蛋白酶可作为CF患者胰腺外分泌功能评估的首选指标(2C)。

低于200 $\mu\text{g/g}$ 提示胰腺功能不全(证据列表3.5)^[64-65]。

【问题11】如何诊断CF相关肝病?

【推荐意见】确诊为CF且符合以下4条中的

2条可诊断CF相关肝病:(1)超声证实有肝和(或)脾脏增大;(2)ALT、AST和GGT连续3次超过正常上限且持续超过12个月,并排除其他原因;(3)有肝脏受累、门静脉高压或胆管扩张的超声证据;(4)若诊断存疑,可行肝活检,表现为局灶性胆汁性肝硬化或多小叶性肝硬化^[66](2D,证据列表3.6)。

【问题12】如何识别CF患者肺部急性加重?

【推荐意见】符合以下12种体征或症状中任何4种时,需警惕肺部急性加重:痰液增多;新出现的咯血或咯血增多;咳嗽加重;呼吸困难加重;不适、乏力或嗜睡;体温超过38 $^{\circ}\text{C}$;厌食或体重减轻;鼻窦疼痛或压痛;鼻窦分泌物增多;新增胸部体征;FEV₁较以前下降 $\geq 10\%$;提示肺部感染的影像学变化^[67-69](2C,证据列表3.7)。

【问题13】如何诊断CF相关糖尿病?

【推荐意见】CF相关糖尿病的诊断标准与人群糖尿病诊断标准相同(1D)。

CF患者需每年筛查空腹血糖,必要时查餐后血糖或行口服糖耐量试验。CF稳定期患者,CF相关糖尿病的诊断标准与人群糖尿病诊断标准相同。合并妊娠期糖尿病的CF患者暂时不可诊断为CF相关糖尿病,需在妊娠结束后6~12周进行相关评估^[24,70](证据列表3.8)。

【问题14】如何评估CF患者的营养状况?

【推荐意见】定期评估反映营养状况的人体测量参数,营养评估的目标是评价并监测儿童患者是否达到正常的生长发育标准,或成人患者是否维持较为充足的营养状态(1C)。

应定期评估反映营养状况的人体测量参数,应

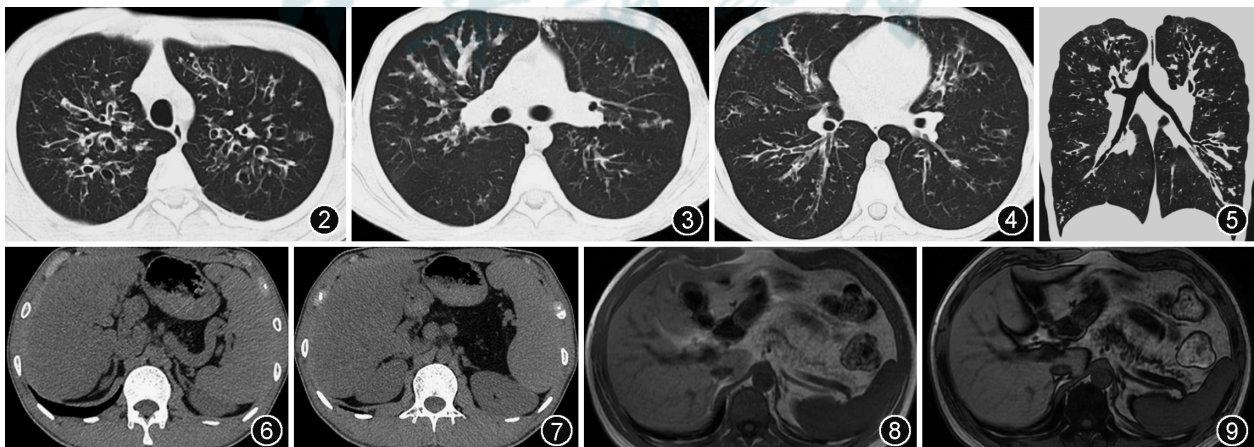


图2~5 患者男,21岁,胸部CT示双肺多发支气管囊状及柱状扩张,双肺上叶较重,扩张支气管管壁增厚,部分管腔内见黏液栓
图6,7 患者男,14岁,腹部CT示肝脏密度减低、边缘不规则,脾大,脾静脉增粗,脾静脉前方的胰腺脂肪化,正常胰腺轮廓显示不清
图8,9 患者男,32岁,腹部MRI显示胰腺明显脂肪化,同相位(In-phase)显示胰腺脂肪化,与周围腹腔脂肪分界不清,反相位(Out-phase)显示胰腺明显萎缩

关注 2 岁以下婴幼儿年龄别体重和身长的百分位数、头围, 2 岁以上儿童的年龄别体重、身长和体质指数 (body mass index, BMI) 的百分位数, 以及成年个体的 BMI。对于确诊 CF 的婴儿, 应间隔 1~2 周进行营养的监测与随访直至评估其已处于适宜的营养状态, 此后可在 1 岁以内每月随访 1 次, 如可能应在整个幼儿期均维持密集监测频率。对于年长儿童或成年 CF 患者, 至少每 3 个月应进行 1 次评估, 存在生长障碍或营养不良者应更密切地随访^[46, 71-72]。生长发育指标需要与地区健康人群的标准生长曲线进行比对。需关注婴幼儿及青春期具有快速生长发育需求的特殊生理阶段。必要时可使用双能 X 线吸收法 (DXA) 或生物电阻抗法和人体测量等方法评估患者的身体成分^[72]。

营养评估的目标是评价并监测儿童患者是否达到正常的生长发育标准, 或成人患者是否维持较为充足的营养状态——即 <2 岁的患儿身长、体重应达到健康同龄儿同等生长发育状态; 2~18 岁的儿童及青少年 BMI 需达到正常同年龄同性别儿童的 50 百分位以上; 18 岁以上患者 BMI 需维持在 20 kg/m² 以上, 推荐达到 22 kg/m² (女性) 或 23 kg/m² (男性)^[73]。包括脂溶性维生素在内的微量营养素、血常规、铁代谢指标、肝功能和电解质在内的营养代谢指标应每年监测 1 次以确保处于合理范围, 成年患者应每年测量 1 次身高, 如有条件尚应监测必需脂肪酸状况, 可评价血浆磷脂或红细胞内脂肪酸水平。此外, 应定期回顾患者膳食摄入、评估胰腺外分泌功能, 每年筛查空腹血糖, 必要时查餐后血糖或行口服糖耐量试验。

可综合上述营养代谢评价、生理功能监测进一步评估 CF 患者的营养风险 (证据列表 3.9)。

【问题 15】CF 需要病理学检查作为诊断依据吗?

【推荐意见】拟诊 CF 患者不建议首选病理组织学活检 (1D)。

CF 的常见累及器官及病理表现见表 2。由于其病理病变在光学显微镜细胞水平缺乏特异性, 对拟诊 CF 患者不建议首选病理组织学活检。

五、治疗及康复

CF 患者自确诊起需终生治疗, 多学科团队综合治疗, 包括气道廓清、抗炎治疗、预防和根除感染在内的慢性肺病长期管理, 胰腺替代治疗, 营养和康复等全方位的管理策略, 可逐渐提高 CF 患者的预期寿命和生存质量。

表 2 囊性纤维化 (CF) 呼吸及消化系统主要病理表现

呼吸系统	慢性鼻炎、鼻息肉
	气管、支气管急性及慢性炎症
	气道内化脓性/黏稠黏液嵌塞及聚集
	支气管扩张、管壁炎症及纤维组织增生, 管壁结构破坏、狭窄
	变态反应性支气管肺曲霉病
	急性及慢性肺炎、机化性肺炎、肺脓肿
	肺气肿、肺大疱
	肺间质纤维组织增生及炎细胞浸润
	肺膜增厚、纤维化
	消化系统
	肠梗阻、直肠脱垂
	胰腺导管扩张、囊腔形成、纤维组织增生
	胆道扩张、管腔内黏液嵌塞、管壁纤维组织增生
	局灶性肝硬化

本文所提及的药物种类、给药途径及治疗剂量, 常为超说明书使用, 需结合当地药物的可及性、医保政策以及患者的耐受性, 酌情调整。儿童用药中, 不仅儿童药代动力学与成人有很大区别, 而且不同年龄段儿童的药代动力学也存在差异, 实际应用中, 需结合年龄、体重、用药依从性及对生长发育的影响, 综合选择。

【问题 16】CF 患者是否需要长期使用大环内酯类药物?

【推荐意见】建议合并慢性铜绿假单胞菌感染的 CF 患者使用至少 6 个月的阿奇霉素治疗 (2A)。

长期使用 (6 个月以上) 大环内酯类药物能减少 CF 患者的肺部急性加重频率, 延缓部分患者肺功能恶化速度, 尤其适用于合并 PA 感染或定植的 CF 患者^[74-77]。建议在使用前筛查非结核分枝杆菌, 长期使用需要监测 QT 间期、听力和非结核分枝杆菌感染等。该治疗有潜在增加大环内酯类耐药风险, 需要临床医生权衡利弊使用; 推荐剂量为阿奇霉素每周 3 次口服, 每次 250~500 mg 或 10 mg/kg (不超过 500 mg/次) (证据列表 4.1)。

【问题 17】CF 患者是否需要长期雾化吸入高渗盐水?

【推荐意见】建议 CF 患者长期使用高渗盐水雾化吸入治疗 (1A)。

高渗盐水 (hypertonic saline, HS) 雾化吸入可改善肺功能, 减少成人 CF 患者肺部急性加重, 促进病情轻微的 CF 儿童肺部黏液清除^[78-83]。多数研究采用 3%、6% 及 7% 的 HS, 4 月龄及以上 CF 患者连续使用 HS 耐受性好。根据患者耐受性, 推荐剂量

为 3%~7% 高渗盐水 4 ml, 2 次/d 雾化吸入。小婴儿急性感染时使用高渗盐水雾化有痰液阻塞导致呼吸道症状加重风险, 必要时需在医务人员指导下使用(证据列表 4.2)。

【问题 18】CF 患者是否需要长期吸入阿法链道酶(Dornase alfa, DNase)?

【推荐意见】6 岁及以上 CF 患者建议长期吸入 DNase(1A)。

DNase 可提高 FEV₁, 改善生活质量, 减少肺部急性加重, 降低治疗费用, 耐受性好(仅有声音改变及皮疹)^[84-85]。在改善肺功能方面, DNase 优于 HS^[85]。推荐剂量为 2.5 mg, 1 次/d 或 2 次/d 吸入(证据列表 4.3)。

【问题 19】CF 患者是否需要使用甘露醇吸入?

【推荐意见】CF 患者在其他吸入药物不可及或不耐受时, 可尝试吸入甘露醇治疗 6 个月以上(2A)。

甘露醇可以改善耐受本治疗的 CF 患者的肺功能 FEV₁, 耐受性较好^[86-87], 可用于学龄期或成人。可与 DNase 联合使用。使用前建议先进行耐受性试验。推荐剂量为 400 mg, 2 次/d 吸入, 常用剂型为干粉(证据列表 4.4)。

【问题 20】CF 患者痰培养发现 PA 如何处理?

【推荐意见】CF 患者痰培养发现 PA 需要先确定感染的性质, 急性感染患者以根除 PA 为目的, 慢性定植无需根除, 以减少细菌负荷及改善症状为主要目的(1A)。

CF 患者痰培养 PA 阳性提示感染或慢性定植, 需复检排除口咽菌污染, 更可靠的标准为支气管刷取分泌物或肺泡灌洗液中检测到 PA; 也可反复多次送检痰标本, 通过抗体检测或实时荧光定量 PCR 等辅助诊断。在确定为慢性定植前至少应 3 个月评估 1 次, 间隔 3 个月 2 次及以上培养到 PA^[88-90]。

急性 PA 感染患者以根除 PA 为目的, 慢性定植无需根除, 以减少细菌负荷及改善症状为主要目的。建议早期足量应用敏感抗生素, 针对不同患者个性化选择雾化吸入、口服、静脉给药等方式, 必要时可联合用药, 及时合理的抗生素应用可显著改善预后^[91-95](证据列表 4.5)。

【问题 21】CF 患者是否应该使用雾化吸入抗生素?

【推荐意见】对于合并 PA 感染的 CF 患者推荐吸入抗生素治疗(2B)。

对于合并 PA 感染的 CF 患者推荐吸入抗生素治疗, 能改善 CF 患者的呼吸道症状评分、肺功能及

降低患者的痰菌密度, 且表现出良好的耐受性。

6 岁及以上患者, 氨曲南雾化吸入溶液推荐剂量为 75 mg, 2~3 次/d, 雾化吸入, 使用 28 d^[96-97]。

6 岁及以上患者, 妥布霉素吸入粉剂推荐剂量为 112 mg, 或妥布霉素吸入溶液 300 mg, 2 次/d, 吸入, 用药 28 d, 停药 28 d; 循环 3 个周期^[98-99]。

6 岁及以上患者, 多黏菌素 E 吸入粉剂推荐剂量为 1 662 500 U, 2 次/d, 吸入, 用药 28 d, 停药 28 d; 循环 3 个周期^[100]。

18 岁及以上患者, 左氧氟沙星雾化吸入溶液推荐剂量为 120 或 240 mg, 1 次/d; 或 240 mg, 2 次/d, 吸入, 用药 28 d^[101]。

阿米卡星脂质体吸入混悬液推荐剂量为 590 mg, 吸入, 1 次/d, 用药 28 d, 停药 28 d; 循环 3 个周期^[91, 102](证据列表 4.6)。

【问题 22】CF 患者是否需要吸入或全身使用皮质激素?

【推荐意见】没有支气管哮喘或 ABPA 的 CF 患者, 不建议常规吸入或全身使用糖皮质激素(2A)。

吸入或全身使用糖皮质激素不能改善没有支气管哮喘或 ABPA 的 CF 患者的肺功能或生活质量^[103-106], 且长期口服糖皮质激素存在不良反应的风险, 例如糖尿病和生长迟缓^[105](证据列表 4.7)。

【问题 23】CF 患者是否需要吸入支气管舒张剂?

【推荐意见】存在气道阻塞的 CF 患者可以短时间使用支气管舒张剂以改善症状, 但长期使用的益处不确定(2B)。

存在气道阻塞的 CF 患者可使用支气管舒张剂短期改善症状^[107], 但没有足够的证据表明长期吸入支气管舒张剂可使 CF 患者受益^[108-112](证据列表 4.8)。

【问题 24】CF 患者是否应该使用化痰药物?

【推荐意见】CF 患者可以口服或雾化吸入乙酰半胱氨酸(2A)。

CF 患者使用乙酰半胱氨酸口服或雾化吸入, 可能有助于维持肺功能水平^[113-114](证据列表 4.9)。

【问题 25】如何处理 CF 患者的肺部急性加重?

【推荐意见】在 CF 患者肺部急性加重期, 建议强化执行非抗微生物治疗, 并选用具有抗 PA 活性的抗菌药物经验性治疗, 根据细菌培养和药物敏感性试验的结果调整方案。不推荐 21 d 的长疗程抗感染治疗(1B)。

非抗微生物治疗是 CF 肺病加重治疗的重要组

成部分,包括物理治疗、吸入高渗盐水、DNase 或甘露醇等,通常是患者长期治疗方案的一部分,在加重期应该继续强化执行,但尚缺乏证实该策略的高质量证据^[78, 115-116]。由于很多患者平日对这些治疗的依从性不佳,应鼓励他们在加重时更多地使用这些疗法;也建议患者增加气道廓清的频率(证据列表 4.10.1)。

CF 肺病加重期应选用敏感的抗菌药物治疗,并根据细菌培养和药物敏感性试验的结果调整治疗方案。鉴于致病菌多为革兰阴性菌,特别是 PA,故经验性治疗需选用具有抗 PA 活性的药物^[116-117](证据列表 4.10.2)。

单药治疗或联合治疗的优劣目前暂无定论^[116-117]。一般而言,轻症或是疾病较早期的患者,可以采用单药治疗;重症或是疾病进展期的患者,可以采用联合治疗(证据列表 4.10.3)。

不建议延长至 21 d 的抗菌药物使用。现有研究表明,针对成年 CF 患者出现肺部急性加重,延长至 21 d 的抗菌药物疗效并不优于 10 和 14 d 的疗效^[118-119](证据列表 4.10.4)。

现有证据不足以确定静脉输注抗生素的疗效优于口服或吸入抗生素的疗效^[116, 120-123]。据患者的临床情况、已知的本地菌株药物的有效性和个人偏好,个体化地选择方案。一般而言,轻症患者,可以采用口服或吸入方案,重症或是疾病进展期的患者,可以采用静脉治疗或静脉与吸入联合方案。对于口服治疗无效,或细菌对口服抗生素耐药,或对口服抗生素过敏或不耐受时,可以静脉给药(证据列表 4.10.5)。

【问题 26】CF 患者合并 ABPA 如何治疗?

【推荐意见】CF 合并 ABPA 患者免疫球蛋白 E 水平升高,同时出现肺功能和(或)肺部症状恶化,或影像学提示胸部新浸润灶,建议进行药物治疗^[124-125](1D,证据列表 4.11.1)。

【推荐意见】无糖皮质激素使用禁忌的 CF 患者,在 ABPA 加重时推荐使用糖皮质激素(2D)。建议 0.5~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹泼尼松当量(最多 60 mg/d)持续 1~2 周,然后 0.5~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹泼尼松每隔 1 天 1 次,持续 1~2 周,根据临床和免疫学改善情况在 2~3 个月内逐渐减量^[124-125](证据列表 4.11.2)。

【推荐意见】如果患者出现对糖皮质激素的反应不佳、ABPA 复发、皮质类固醇依赖或皮质类固醇毒性等情况,应添加伊曲康唑治疗(2D)。建议伊曲康唑初始剂量应为 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,可每天给药

1 次,剂量超过 200 mg/d,应分两次给药(最多 400 mg/d)^[124-128]。如果无法达到治疗水平,则考虑使用其他具有抗曲霉活性的三唑类药物^[129-132](证据列表 4.11.2)。

【问题 27】CF 的分子靶向治疗药物如何选择?

从根本上治疗 CF,需要解决 CFTR 的变异及功能缺失或减退,包括应用小分子药物或基因治疗。这些措施包括纠正 CFTR 蛋白合成折叠错误,稳定 CFTR 在细胞膜的表达,增强 CFTR 通道的门控功能,降低 CFTR 蛋白被泛素系统的清除等^[133]。因此,经过高通量筛选研发的小分子药物在改善 CFTR 分子和细胞层面的表达和功能上有一定的疗效,且临床上患者也出现了痰液排出及肺功能改善、PA 定植减少、急性加重减少、症状改善等。

根据目前小分子药物使用作用机制,可以分为几类(表 3)^[134-138],需要结合患者的基因测序结果进行选择。建议与富含脂肪的食物同服。

【问题 28】是否建议 CF 患者接受肺移植治疗?何时推荐?

【推荐意见】CF 患者在经过最佳内科治疗后仍无法改善,且出现以下情况时,可进行肺移植评估^[139-141](2C): (1) FEV₁ 占预计值% <30%; (2) FEV₁ 占预计值% <40%(儿童 <50%),并出现以下情况: 6 min 步行距离 <400 m; PaCO₂ >50 mmHg; 静息或活动后低氧; 心脏彩色多普勒超声测量的肺动脉压力 >50 mmHg 或右心功能不全; 积极补充营养状态仍持续恶化; 每年 2 次需要静脉抗生素治疗的急性加重; 需要行肺动脉栓塞术的大咯血(>240 ml); 出现气胸; (3) FEV₁ 占预计值% <50% 且肺功能快速下降或症状快速恶化; (4) 出现需要正压机械通气的急性加重。

虽然尚无明确可以预测 CF 患者 2 年寿命的指标,但是 FEV₁ 与死亡风险相关^[142-144]。对于 CF 肺移植候选者,建议呼吸与危重症团队和肺移植团队对患者的临床情况、疾病发展、治疗等进行及时沟通。对于女性、身材矮小、糖尿病、出现抗生素耐药感染如洋葱伯克霍尔德杆菌或非结核分枝杆菌感染的 CF 患者,应优先考虑肺移植评估或等待^[139-141](证据列表 4.12)。

【问题 29】如何处理 CF 患者的胰腺疾病?

【推荐意见】推荐 CF 胰腺疾病患者进行胰酶替代治疗(1A)。

胰酶替代治疗能改善大多数 CF 患者胰腺功能



表 3 囊性纤维化(CF)小分子药物的分类及用法

药物	作用方式	适用年龄	适用的变异类型	作用效果	代表基因变异	剂量用法 ^a	使用注意事项
依伐卡托 (Ivacaftor, VX-770) ^[134]	增强剂;改善 CFTR 门控功能	4 个月及以上	Ⅲ,Ⅳ	减少肺部急性加重,降低汗液氯离子浓度;改善肺功能	G551D 等	口服,每次 150 mg,每 12 小时 1 次	肝酶升高,与强 CYP3A 诱导剂合用会导致依伐卡托暴露量减少,不推荐与相关药物合用
芦马卡托-依伐卡托复方制剂 (Lumacaftor/Ivacaftor, VX-809 和 VX-770) ^[135-136]	矫正剂/增强剂;后者能促进变异型 F508del 蛋白成熟	1 岁及以上	Ⅱ	降低汗液氯离子浓度;改善肺功能;降低肺部急性加重	F508del 纯合子	口服,2 片(每片含芦马卡托 200 mg/依伐卡托 125 mg),每 12 小时 1 次	中重度肝功能不全者需要调整剂量,且在晚期肝病患者中应慎用本药
替扎卡托依伐卡托复方制剂 (Tezacaftor/Ivacaftor, VX-661 和 VX-770) ^[137]	矫正剂/增强剂	6 岁以上	Ⅱ/Ⅱ,或 Ⅱ/RF	改善呼吸道症状	F508del 纯合子或 F508del 纯合子/RF	口服,早晨剂量 100 mg 替扎卡托/150 mg 依伐卡托,晚上 150 mg 依伐卡托,间隔 12 h	中重度肝功能不全者需要调整剂量;与强 CYP3A 诱导剂合用会导致依伐卡托暴露量减少,不推荐与相关药物合用
复方制剂 (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, VX-445, VX-661 和 VX-770) ^[138]	矫正剂/矫正剂/增强剂	6 岁以上	Ⅱ/Ⅱ,或 Ⅱ/其他	降低汗液氯离子浓度,改善临床症状,改善肺功能	至少有 1 个 F508del 变异或其他治疗有反应者	口服,早晨 2 片(每片含依伐卡托 100 mg/替扎卡托 50 mg/依伐卡托 75 mg),晚上依伐卡托 150 mg,间隔 12 h	重度肝功能不全不建议用此药;用药期间密切监测肝功能

注:RF 为残余功能变异;^a为成人剂量,儿童剂量请结合药物说明书及患者实际情况调整

不全相关的粪便脂肪吸收,餐前或餐后服用的疗效比较尚不明确^[145-147](证据列表 4.13)。

【问题 30】如何治疗 CF 患者的肝胆疾病?

【推荐意见】不推荐无症状的 CF 相关肝胆疾病患者进行熊去氧胆酸治疗(2B)。

熊去氧胆酸治疗不能改善 CF 相关肝胆疾病的指标和预后^[148],对 CF 患者的胆石症亦无效,无症状者无需治疗(证据列表 4.14)。

【问题 31】如何处理 CF 患者的胃肠道问题?

【推荐意见】建议有反酸等胃肠道症状的 CF 患者进行抑酸治疗(2B)。

抑酸治疗可以改善 CF 患者反酸等胃肠道症状^[149-150](证据列表 4.15)。

【问题 32】如何处理 CF 相关糖尿病?

【推荐意见】CF 相关糖尿病推荐使用胰岛素治疗(1B)。

胰岛素能控制 CF 相关糖尿病患者的血糖水平,改善肺功能和营养状况,并减少微血管并发症的发生^[151]。大部分患者的治疗目标是将糖化血红蛋白控制在 $\leq 7\%$,但需要根据患者个体情况调整治疗目标^[24, 70](证据列表 4.16)。

【问题 33】CF 患者如何进行营养支持?

【推荐意见】推荐 CF 患者摄入能量按同等生理条件下健康人群能量需要的 110%~200% 给予,并保持充足蛋白质、适宜脂肪、电解质及脂溶性维生素等摄入(1A)。

(一)CF 患者应如何指导营养素摄入?(证据列表 4.17.1)

1. 能量:CF 患者的能量摄入需要约为同龄同性别且体格相似的健康人群能量需求的 120%~150%。充足的能量供应对于避免蛋白质分解和补偿亚油酸转化至关重要。国外相关指南建议可按照同等生理条件下健康人群能量需要的 110%~200% 设定 CF 患者每日能量摄入目标,同时避免出现肥胖或超重^[72]。

2. 蛋白质与脂肪:鉴于 CF 患者可能存在的反复感染、炎症,各指南均推荐,应予充足蛋白质摄入,其供能比应超过 20%。脂肪摄入应达到同年龄同性别人群摄入水平,可根据患者是否合并 PI、脂肪吸收不良以及营养素消耗或丢失的临床情况进行调整。能量和蛋白质等宏量营养素的需求还应参考既往生长发育状况(未成年患者)及代谢需要。存在 PI 者应同时调整胰酶替代治疗的剂量。

3. 电解质和矿物质元素:由于 CF 患者会经汗液丢失多量的氯化钠,应充足补充钠盐。母乳和婴儿配方奶含钠量均较低(母乳含钠量 < 7 mmol/L,配方奶含钠量 < 15 mmol/L),建议结合天气、环境、钠丢失状况等个体化评估婴儿对补钠的需求,额外增加钠盐补充。通过测量钠排泄分数(FENa)评估钠缺乏情况,FENa 维持在 0.5%~1.5% 提示机体钠盐摄入水平适宜。尿钠肌酐比值也可作为评价机体钠盐水平的参考(对应正常参考值范围为 17~

52 mmol/mmol), 其与 FENa 具有相关性。接受母乳喂养的婴儿如存在钠缺乏风险, 可按照 $1\sim 2 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 将钠盐少量多次稀释入水或果汁进行口服补充。如环境炎热, 曾进行过肠造瘘, 或因呕吐、发热、腹泻、呼吸急促而增加液体丢失的婴儿可进一步增加钠盐补充达到 $4 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。随着婴幼儿逐渐增龄且饮食逐渐添加, 建议在饮食中自由摄入盐分以满足钠、氯离子的生理需要。如暴露于湿热环境或活动量增加, 应评估额外补充盐/钠的需求(给予含盐食物、盐胶囊等)。

此外, 由于肠道吸收不良和经常处于感染或慢性炎症状态, 还需重视 CF 患者对钙、铁、锌、硒等电解质及矿物质元素的需求, 摄入应至少达同龄健康人群膳食建议量。

4. 维生素: 相较于水溶性维生素与矿物质, 脂溶性维生素缺乏更易于 CF 患者^[152], 尤以合并 PI 者为著。CF 患者, 尤其低龄患者, 明确诊断后即应进行微量营养素(主要为脂溶性维生素)的评估, 包括检测血清维生素 A、25 羟基维生素 D、维生素 E、凝血酶原时间(间接反映维生素 K 状态)等^[153]。建议常规补充脂溶性维生素(尤其维生素 D、K), 达到日常推荐剂量上限以上, 每年规律监测微量元素水平, 若更改剂量应每 3 个月复测^[154]。

(二) 应如何对 CF 患者进行营养支持?(证据列表 4.17.2)

可根据个体营养状况及发生营养不良的风险进行分级营养干预, 视情况予以患者教育与咨询、膳食行为干预, 对于存在营养风险的患者增加摄入膳食的能量密度, 加用口服营养补充剂或肠内营养支持, 进行分级营养干预(表 4)。

【问题 34】CF 患者如何进行呼吸康复治疗?

【推荐意见】推荐 CF 患者进行气道廓清治疗, 并进行适当的运动(1A)。

(一) CF 患者是否应该进行气道廓清治疗?(证据列表 4.18.1)

气道廓清治疗 (airway clearance therapie, ACT) 在增加黏液排出方面具有短期效果, 尚缺乏长期效应(如提高生存率或生活质量等)的证据^[155]。长期以来, ACT 被认为是 CF 治疗中最基本的工具, 推荐给所有 CF 患者^[156]。目前并没有证据支持某一种技术优于其他, 应在考虑患者年龄、使用偏好、疾病严重程度、舒适性、便利性、成本等因素后, 选择最符合患者需求的 ACT。并根据患者发育阶段、肺部症状、肺功能等, 进行个性化调整。疾病急性加重时, 可能需要改变 ACT 方案^[157]。运动可促进痰液清除, 建议将用力呼气技术纳入运动训练^[158-159]。

(二) CF 患者是否应该进行运动训练?(证据列表 4.18.2)

CF 患者运动训练有助于提高患者身体活跃程度和运动能力, 但改善肺功能的作用不明确^[160]。运动训练可采取远程、视频游戏的方式^[161]。电刺激对于 CF 患者的作用尚待研究^[162]。

(三) CF 患者是否应该进行呼吸肌训练?(证据列表 4.18.3)

未发现吸气肌训练可改善肺功能^[163]。吸气肌训练在改善 CF 患者吸气肌功能、运动持续时间、生活质量方面的获益尚待进一步研究^[163-164]。

【问题 35】儿童 CF 患者与成人的治疗有哪些不同?

1. CF 临床表型与并发症在儿童与成人患者中存在差异(如新生儿需关注胎粪性肠梗阻^[40], 婴儿需关注假性巴特综合征^[38], 中青年患者需关注生殖和性健康^[165], 中老年患者需关注骨病^[166]), 故针对不同人群的监测和治疗也不同。

2. 对于 PA 慢性感染, 成人的重点是建立雾化抗生素方案以抑制慢性 PA, 而儿童患者的重点是持续

表 4 囊性纤维化(CF)患者分级营养干预

分级	<2 岁	2~18 岁	>18 岁	营养干预
营养状况达标	体重/身长 >50 百分位; 或体重/身长增长曲线平行且均不低于均值曲线下 2 个条带; 且无体重丢失	BMI ≥ 50 百分位且无体重丢失	男性 BMI ≥ 23 kg/m ² 女性 BMI ≥ 22 kg/m ² 且无近期体重丢失	常规营养监测, 预防性营养咨询
存在营养风险	体重/身长 10~25 百分位; 或体重/身长增长曲线平坦或体重丢失	BMI 10~50 百分位; 或 1~3 个月内存在体重丢失; 或 2~4 个月内体重增长缓慢	男性 BMI 20~23 kg/m ² 女性 BMI 20~22 kg/m ² 或 2 个月内丢失 5% 体重	评估依从性, CF 临床合并症; 非侵入性营养干预(加强膳食指导, 增加能量摄入, 口服营养补充剂), 加强随访监测
营养消耗状态	体重/身长 <10 百分位; 或体重增长曲线低于身长增长曲线下 2 个条带; 或非侵入性营养干预不能改善营养状况	BMI < 10 百分位; 或体重下降超过生长曲线均值下 2 个条带; 或 6 个月内无体重增长; 或非侵入性营养干预不能改善营养状况	BMI < 19 kg/m ² (美国) BMI < 18.5 kg/m ² (欧洲) 或非侵入性营养干预下 2 个月内仍丢失 5% 体重	积极进行原发病、心理、营养综合评估, 干预营养影响因素; 可进行侵入性营养支持(鼻胃管留置或胃造瘘肠内营养)



监测,采取早期根除策略以预防慢性 PA^[36, 166]。抗生素的选择方面,成人可以选择喹诺酮类,但由于喹诺酮存在影响软骨发育的潜在不良反应,18 岁以下儿童慎用。

3. 气道廓清技术和物理治疗需根据不同的年龄进行个性化定制^[5, 36]。

4. 早期应用 CFTR 调节剂治疗,可显著延迟慢性 PA 感染的发生^[166-168],恢复部分胰腺外分泌功能^[166, 169-170]以及降低 CF 相关糖尿病^[166, 171]的发病率。

5. 肺部疾病终末期的 CF 患者中,儿童患者 FEV₁ 占预计值% < 50% 就需要考虑肺移植,而成年人一般建议 < 30%。

6. CF 患儿常由父母及监护人进行照护,在过渡到成人阶段的照护变为自我照护,过渡的过程容易发生反复感染,需要关注。

六、患者管理

【问题 36】CF 患者如何随访?

【推荐意见】CF 患者应进行规律随访。建议成人患者每 3~6 个月随访 1 次,儿童适当增加随访频率(2A)。

为延缓病情进展、预防并发症的出现,CF 患者应进行规律随访。建议成人 CF 患者每 3~6 个月随访 1 次,儿童应适当增加随访频率,婴儿期建议每月随访^[172]。随访内容包括对呼吸系统、肠道吸收及营养状态、CF 相关肝胆疾病、CF 相关糖尿病、心理状态及其他并发症等多方面进行评估^[66, 73, 172-175]。表 5 列出了 CF 患者的常规随访内容,值得注意的是,随访内容及频率应根据患者身体状态及治疗情况进行调整,如在肺功能 FEV₁ 占预计值% < 50%、营养状态差或使用糖皮质激素治疗时可提前进行骨密度检测(证据列表 5.1)。

【问题 37】CF 患者如何避免感染?(证据列表 5.2)

表 5 推荐 CF 随访内容及频率

3~6 个月/次	1 年/次	择期
临床症状、营养状态及治疗依从性评估	血清 IgE 检测 曲霉特异性 IgE 检测	甲胎蛋白
血常规	非结核分枝杆菌培养	
痰培养	肝功能及凝血功能 脂溶性维生素 粪便弹性蛋白酶监测 OGTT 或连续血糖监测(10 岁起)	
肺功能(5 岁以上)	X 线胸片 腹部 B 超 心理状态评估	胸部 HRCT 骨密度(8~10 岁) 消化道内镜

注:证据等级及推荐级别为 2A(证据列表 6.1)

【推荐意见】

1. 推荐住院患者及门诊患者根据微生物携带状态分开就诊(1D)。

CF 患者常常存在耐药的 PA 等病原体的定植,如有条件,建议住院患者单间隔离,门诊患者也按照耐药状态进行分段就诊,避免交叉感染^[176-178]。

2. 推荐 CF 患者及其接触者做好手卫生^[176, 178](1D)。

3. 推荐 CF 患者在医疗机构佩戴口罩,可以减少咳嗽时潜在的传染性气溶胶的释放^[176, 179](1D)。

4. 建议对 > 6 个月的 CF 患者每年接种流感疫苗,CF 患者的所有家庭成员和照顾这些患者的医疗保健相关人员每年接种流感疫苗^[177, 179](2D)。

5. 对于 < 2 岁的 CF 患者,可考虑使用帕利珠单抗来预防呼吸道合胞病毒感染^[180-181](2A)。

【问题 38】如何给 CF 患者及家系成员提供遗传咨询和产前诊断服务?

CF 是一种常染色体隐性遗传的单基因病,为 CF 患者所在家庭提供遗传咨询可以帮助识别携带者,以确保作出恰当的生育决策。此外,CF 携带者筛查在 CF 高发的国家和地区是一种常规孕前检查,有助于评估子代患 CF 的风险^[182]。我国目前未广泛开展该项检测。

遗传咨询主要包括以下几步:(1)收集尽可能详尽的家系和病历,包括家系成员的患病情况、生育情况和具体的临床表现等;(2)进行必要的检查和遗传学检测,包括家系致病变异筛查、先证者父母的 CFTR 基因检测和产前诊断等;(3)进行子代患病风险的评估;(4)将检查和评估结果告知咨询者,并提供可能的选择;(5)对咨询者进行随访和扩大的家庭遗传咨询^[183]。

通过具体的临床表型、Sanger 测序、NGS 和 CF 携带者筛查等方法,检测父母是否为 CF 患者或携带者。当父母双方均为患者时,子代患病率为 100%;当父母双方一方为携带者,一方为患者时,子代患病率为 50%;当父母双方均为携带者时,子代患病率为 25%。当子代有患 CF 的风险时,可以在孕期进行产前诊断,检测子代是否携带在家系患者或父母中发现的已知 CF 致病变异。若胎儿携带父母双方的致病变异,则可诊断为 CF^[53, 184]。也可以通过胚胎植入前遗传学筛查选择不携带 CFTR 变异的胚胎。在遗传咨询中,需告知咨询者可采用的检查方案及其利弊,协助选择最优的检查方案,告知检查结果及降低患病风险的可能干预措施,同



时告知咨询者即使子代均为患者,由于修饰基因的影响,表型也不一定相同,疾病的严重程度可能存在较大差异。

CF 在中国逐渐被认识,但目前诊治尚不规范,治疗的药物也有限,很多证据,特别是治疗方面的证据都来自国外资料,这些药物是否对中国人同样有效还需要更多的临床实践。在我国 CF 患者的诊断和药物研发方面,还需要积累更多经验,做更多工作,包括建立符合中国特色的 CF 诊治路径,已有治疗手段是否能让中国患者同样获益,针对中国 CF 患者特有基因型的小分子靶向药物研发,以及各种治疗方式的安全性等。本共识有待今后获得更多中国人 CF 数据后进行修订和调整。

《囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识(2023 版)》编写组
(以姓名汉语拼音为序)

顾问:黄尚志(中国医学科学院北京协和医学院基础医学研究所)、瞿介明(上海交通大学附属瑞金医院)、张学(哈尔滨医科大学)、钟南山(广州呼吸病学研究院广州医科大学附属第一医院)、朱元珩(中国医学科学院北京协和医院)

组长:田欣伦

执笔人:陈莉娜、冯瑞娥、李宏军、李景南、李融融、刘雅萍、钱莉玲、申月琳、宋元林、田代印、田欣伦、徐金富、徐凯峰、张路、张伟宏、朱惠娟

方法学专家:江梅(广州呼吸病学研究院广州医科大学附属第一医院)

成员:柏小寅(中国医学科学院北京协和医院);陈莉娜(四川大学华西第二医院);陈伟(中国医学科学院北京协和医院);陈文慧(卫生部北京中日友好医院);冯瑞娥(中国医学科学院北京协和医院);关伟杰(广州呼吸病学研究院广州医科大学附属第一医院);江梅(广州呼吸病学研究院广州医科大学附属第一医院);金美玲(上海复旦大学附属中山医院);李宏军(中国医学科学院北京协和医院);李景南(中国医学科学院北京协和医院);李融融(中国医学科学院北京协和医院);刘雅萍(中国医学科学院北京协和医学院基础医学研究所);罗红(中南大学湘雅二医院);钱莉玲(复旦大学附属儿科医院);邱正庆(中国医学科学院北京协和医院);申月琳(首都医科大学附属北京儿童医院);宋红梅(中国医学科学院北京协和医院);宋元林(上海复旦大学附属中山医院);田代印(重庆医科大学附属儿童医院);田欣(中国医学科学院北京协和医院);田欣伦(中国医学科学院北京协和医院);吴一凡(同济大学附属上海市肺科医院);徐金富(同济大学附属上海市肺科医院);徐凯峰(中国医学科学院北京协和医院);杨加伟(同济大学附属上海市肺科医院);张波(中国医学科学院北京协和医院);张黎莎(同济大学附属上海市肺科医院);张路(中国医学科学院北京协和医院);张伟宏(中国医学科学院北京协和医院);

赵顺英(首都医科大学附属北京儿童医院);周希亚(中国医学科学院北京协和医院);朱惠娟(中国医学科学院北京协和医院);朱卫国(中国医学科学院北京协和医院)

秘书:周王继(中国医学科学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

附录 1 证据等级和推荐强度分级标准

证据等级	解释
A(Good)	证据来自设计好的 RCT 或者荟萃分析
B(Fair)	证据来自高质量观察性研究或设计有缺陷的 RCT
C(low)	证据来自非随机、病例对照或其他观察性研究
D(Expert opinion)	专家意见
推荐强度	解释
1	强推荐/强反对
2	弱推荐/弱反对

参 考 文 献

- [1] 郭小贝, 田欣伦. 囊性纤维化//中国第一批罕见病目录释义[M].北京:人民卫生出版社,2018:315-317.
- [2] Guo X, Liu K, Liu Y, et al. Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis in Chinese patients: a systemic review of reported cases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1):224. DOI: 10.1186/s13023-018-0968-2.
- [3] 国际实践指南注册与透明化平台. 囊性纤维化诊治中国专家共识(2022 年版)[EB/OL]. [2022-03-24]. <http://www.guidelines-registry.org/guid/1541>.
- [4] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. BMJ, 2008, 337:a744. DOI: 10.1136/bmj.a744.
- [5] Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2195-2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
- [6] Elborn JS. Cystic fibrosis[J]. Lancet, 2016, 388(10059): 2519-2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- [7] Csanády L, Vergani P, Gadsby DC. Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1):707-738. DOI: 10.1152/physrev.00007.2018.
- [8] Ni Q, Chen X, Zhang P, et al. Systematic estimation of cystic fibrosis prevalence in Chinese and genetic spectrum comparison to Caucasians[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):129. DOI: 10.1186/s13023-022-02279-9.
- [9] Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of sinusitis in the cystic fibrosis patient[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2020, 40(2): 371-383. DOI: 10.1016/j.iacl.2019.12.008.
- [10] Lowery AS, Gallant JN, Woodworth BA, et al. Chronic rhino-sinusitis treatment in children with cystic fibrosis: A cross-sectional survey of pediatric pulmonologists and otolaryngologists[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 124:139-142. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.05.034.
- [11] Shi R, Wang X, Lu X, 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.
- [12] Le C, McCrary HC, Chang E. Cystic fibrosis sinusitis[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2016, 79: 29-37. DOI: 10.1159/000444959.
- [13] Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT[J]. *Thorax*, 2012, 67(6): 509-516. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200912.
- [14] Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: basic and clinical aspects[J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4(3): 220-232. DOI: 10.1002/ame2.12180.
- [15] de Sousa LP, Liberato F, Vendrusculo FM, et al. Obstructive sleep apnea in children and adolescents with cystic fibrosis and preserved lung function or mild impairment: a systematic review and meta-analysis of prevalence[J]. *Sleep Med*, 2021, 88: 36-43. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.09.017.
- [16] Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(8): 898-905. DOI: 10.1164/rccm.201407-1382OC.
- [17] Ley D, Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2022, 56-57: 101788. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101788.
- [18] Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2010, 9(5): 365-370. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.06.004.
- [19] Marshall BC. Cystic fibrosis foundation patient registry 2020 annual data report[R]. Cystic fibrosis foundation, 2021.
- [20] Long AM, Jones IH, Knight M, et al. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study[J]. *J Pediatr Surg*, 2021, 56(8): 1287-1292. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047.
- [21] Scott J, Jones AM, Piper Hanley K, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(4): 389-400. DOI: 10.1111/apt.16749.
- [22] Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(8): 1207-1215.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.041.
- [23] Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1626-1631. DOI: 10.2337/dc09-0586.
- [24] Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27:64-74. DOI: 10.1111/pedi.12732.
- [25] Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 86(1): 1-7. DOI: 10.1007/s00223-009-9316-9.
- [26] Pascucci C, De Biase RV, Savi D, et al. Deregulation of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in adults with cystic fibrosis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(5): 591-596. DOI: 10.1007/s40618-017-0784-x.
- [27] Leifke E, Friemert M, Heilmann M, et al. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(5): 551-557. DOI: 10.1530/eje.0.1480551.
- [28] Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6): 1015-1023. DOI: 10.1007/s00467-013-2712-4.
- [29] Cai Z, Li H. Congenital bilateral absence of the vas deferens[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 775123. DOI: 10.3389/fgene.2022.775123.
- [30] Jequier AM, Ansell ID, Bullimore NJ. Congenital absence of the vasa deferentia presenting with infertility[J]. *J Androl*, 1985, 6(1): 15-19.
- [31] Li H, Wen Q, Li H, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens [J]. *J Cyst Fibros*, 2012, 11(4): 316-323. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.01.005.
- [32] Elhanbly S, El-Saied MA, Fawzy M, et al. Relationship of paternal age with outcome of percutaneous epididymal sperm aspiration-intracytoplasmic sperm injection, in cases of congenital bilateral absence of the vas deferens [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(3): 602-606. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.020.
- [33] Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis [J]. *Lancet*, 1994, 344(8935): 1473-1474. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90292-5.
- [34] Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, et al. Fertility and pregnancy in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2021, 160(6): 2051-2060. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.024.
- [35] Sosnay PR, White TB, Farrell PM, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in nonscreened populations[J]. *J Pediatr*, 2017, 181S: S52-S57.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.068.
- [36] Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis[J]. *Pediatr Rev*, 2021, 42(2): 55-67. DOI: 10.1542/pir.2019-0212.
- [37] 熊茜萌, 徐保平, 王蓓, 等. 儿童囊性纤维化的临床和影像学特征 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(5): 961-965.
- [38] Shen Y, Tang X, Liu J, et al. Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis: Clinical features and genotypic findings[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(11): 3021-3029. DOI: 10.1002/ppul.25012.
- [39] Valampampil JJ, Gupte GL. Cystic fibrosis associated liver disease in children[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(11): 1727-1742. DOI: 10.4254/wjh.v13.i11.1727.
- [40] Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic manifestations of cystic fibrosis in the newborn [J]. *Neoreviews*, 2019, 20(1): e12-e24. DOI: 10.1542/neo.20-1-e12.
- [41] Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation[J]. *J Pediatr*, 2017, 181S: S4-S15. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
- [42] Levy H, Nugent M, Schneck K, et al. Refining the continuum of CFTR-associated disorders in the era of newborn screening[J]. *Clin Genet*, 2016, 89(5): 539-549. DOI: 10.1111/cge.12711.
- [43] Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, et al. Intestinal current

- measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data[J]. *Thorax*, 2010, 65(7): 594-599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
- [44] 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.
- [45] De Wachter E, De Schutter I, Meulemans A, et al. A semi-blinded study comparing 2 methods of measuring nasal potential difference: subcutaneous needle versus dermal abrasion[J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(1):60-66. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.06.007.
- [46] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines[J]. *J Cyst Fibros*, 2014, 13 Suppl 1: S23-42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- [47] Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data[J]. *J Cyst Fibros*, 2014, 13(2): 139-147. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.09.007.
- [48] Vermeulen F, Le Camus C, Davies JC, et al. Variability of sweat chloride concentration in subjects with cystic fibrosis and G551D mutations[J]. *J Cyst Fibros*, 2017, 16(1):36-40. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.02.015.
- [49] Guo S, Chen Y, Pang C, et al. Ginsenoside Rb1, a novel activator of the TMEM16A chloride channel, augments the contraction of guinea pig ileum[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(5-6):681-692. DOI: 10.1007/s00424-017-1934-x.
- [50] Schrijver I, Pique L, Graham S, et al. The spectrum of CFTR variants in nonwhite cystic fibrosis patients: implications for molecular diagnostic testing[J]. *J Mol Diagn*, 2016, 18(1): 39-50. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.07.005.
- [51] Farrell PM, Rock MJ, Baker MW. The impact of the CFTR gene discovery on cystic fibrosis diagnosis, counseling, and preventive therapy[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(4). DOI: 10.3390/genes11040401.
- [52] Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
- [53] Bienvenu T, Lopez M, Girodon E. Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: new challenges[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(6). DOI: 10.3390/genes11060619.
- [54] Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(1): 51-65. DOI: 10.1038/ejhg.2008.136.
- [55] Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(10): 1246-1252. DOI: 10.1164/rccm.200503-401PP.
- [56] Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(4): 343-346. DOI: 10.1513/pats.200611-174HT.
- [57] Brody AS, Klein JS, Molina PL, et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests[J]. *J Pediatr*, 2004, 145(1): 32-38. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.02.038.
- [58] Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, et al. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1997, 169(2): 375-380. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242738.
- [59] Dietrich CF, Chichakli M, Hirche TO, et al. Sonographic findings of the hepatobiliary-pancreatic system in adult patients with cystic fibrosis[J]. *J Ultrasound Med*, 2002, 21(4): 409-416; quiz 417. DOI: 10.7863/jum.2002.21.4.409.
- [60] King LJ, Scurr ED, Murugan N, et al. Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis: MR imaging appearances[J]. *Radiographics*, 2000, 20(3): 767-777. DOI: 10.1148/radiographics.20.3.g00ma08767.
- [61] Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient[J]. *Radiographics*, 2006, 26(3): 679-690. DOI: 10.1148/rg.263055101.
- [62] Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 1996, 16(4): 871-893. DOI: 10.1148/radiographics.16.4.8835977.
- [63] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis[J]. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1151-1158. DOI: 10.1002/hep.510300527.
- [64] Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, et al. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients[J]. *J Cyst Fibros*, 2002, 1(4): 265-268. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00097-8.
- [65] Nissler K, Von Katte I, Huebner A, et al. Pancreatic elastase 1 in feces of preterm and term infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(1): 28-31. DOI: 10.1097/00005176-200107000-00005.
- [66] Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease[J]. *J Cyst Fibros*, 2011, 10 Suppl 2:S29-36. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
- [67] Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis[J]. *J Pediatr*, 2001, 139(3):359-365. DOI: 10.1067/mpd.2001.117288.
- [68] Cardoso R, Cardoso AL, Barbosa T. Pulmonary Exacerbations in Pediatric Patients: Retrospective Study in a Portuguese Cystic Fibrosis Center[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(2). DOI: 10.3390/children9020157.
- [69] Anstead M, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Pulmonary exacerbations in CF patients with early lung disease[J]. *J Cyst Fibros*, 2014, 13(1): 74-79. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.07.006.
- [70] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(12): 2697-2708. DOI: 10.2337/dc10-1768.
- [71] van der Haak N, King SJ, Crowder T, et al. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand[J]. *J Cyst Fibros*, 2020, 19(1): 16-25. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.007.
- [72] Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECSF guidelines on nutrition care for



- infants, children, and adults with cystic fibrosis[J]. Clin Nutr, 2016, 35(3): 557-577. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
- [73] Castellani C, Duff A, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision[J]. J Cyst Fibros, 2018, 17(2):153-178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- [74] Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, et al. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(7): 641-648. DOI: 10.1002/ppul.21601.
- [75] Mayer-hamblett N, Retsch-bogart G, Kloster M, et al. Azithromycin for early pseudomonas infection in cystic fibrosis. The OPTIMIZE randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(9): 1177-1187.
- [76] Stick SM, Foti A, Ware RS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(8): 776-784. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00165-5.
- [77] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11(11): CD002203. DOI: 10.1002/14651858.CD002203.pub4.
- [78] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 9(9): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
- [79] Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(9): 802-809. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30187-0.
- [80] Donaldson SH, Danielle Samulski T, LaFave C, et al. A four week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: effect on mucociliary clearance and clinical outcomes[J]. J Cyst Fibros, 2020, 19(6):942-948. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.07.009.
- [81] Tiddens H, Chen Y, Andrinopoulou ER, et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3-6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(7):669-678. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00546-4.
- [82] Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, et al. Preventive inhalation of hypertonic saline in infants with cystic fibrosis (PRESES). A randomized, double-blind, controlled study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(10): 1238-1248.
- [83] Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 2(2): CD008816. DOI: 10.1002/14651858.CD008816.pub4.
- [84] Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 3(3): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub6.
- [85] Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 3(3): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub5.
- [86] Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, et al. Inhaled mannitol for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5(5): CD008649. DOI: 10.1002/14651858. CD008649.pub4.
- [87] Flume PA, Amelina E, Daines CL, et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study[J]. J Cyst Fibros, 2021, 20(6): 1003-1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
- [88] Prevaes SM, de Steenhuijsen Pijters WA, de Winter-de Groot KM, et al. Concordance between upper and lower airway microbiota in infants with cystic fibrosis[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3).DOI:10.1183/13993003.02235-2016.
- [89] Boutin S, Weitnauer M, Hassel S, et al. One time quantitative PCR detection of *Pseudomonas Aeruginosa* to discriminate intermittent from chronic infection in cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2018, 17(3): 348-355. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.12.007.
- [90] Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the "Leeds criteria" for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre[J]. Eur Respir J, 2006, 27(5): 937-943. DOI: 10.1183/09031936.06.00100805.
- [91] Bilton D, Pressler T, Fajac I, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic *Pseudomonas Aeruginosa* infection in cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2020, 19(2):284-291. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.08.001.
- [92] Erratum: Azithromycin for early pseudomonas infection in cystic fibrosis. The OPTIMIZE randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(6): 809. DOI: 10.1164/rccm.v199erratum2.
- [93] Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, et al. Eradication of early *P. Aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: the early study [J]. J Cyst Fibros, 2019, 18(1): 78-85.
- [94] Sanders DB, Solomon GM, Beckett VV, et al. Standardized treatment of pulmonary exacerbations (STOP) study: observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations[J]. J Cyst Fibros, 2017, 16(5): 592-599. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.04.005.
- [95] Hewer S, Smyth AR, Brown M, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas Aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(10):975-986. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30331-3.
- [96] McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas Aeruginosa* in cystic fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(9): 921-928. DOI: 10.1164/rccm.200712-18040C.
- [97] Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis[J]. Chest, 2009, 135(5): 1223-1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
- [98] Konstan MW, Geller DE, Minić P, et al. Tobramycin inhalation powder for *P. Aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(3):230-238. DOI: 10.1002/ppul.21356.
- [99] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial[J]. J Cyst Fibros, 2011, 10(1):54-61. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.10.003.



- [100] Schuster A, Haliburn C, Döring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study[J]. *Thorax*, 2013, 68(4): 344-350. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202059.
- [101] Geller DE, Flume PA, Staab D, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(11):1510-1516. DOI: 10.1164/rccm.201008-1293OC.
- [102] Bilton D, Fajac I, Pressler T, et al. Long-term amikacin liposome inhalation suspension in cystic fibrosis patients with chronic *P. Aeruginosa* infection [J]. *J Cyst Fibros*, 2021, 20(6): 1010-7.
- [103] De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, et al. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(1): 23-28. DOI: 10.1007/s00431-006-0198-9.
- [104] Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(12): 1356-1362. DOI: 10.1164/rccm.200511-1808OC.
- [105] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12): CD000407. DOI: 10.1002/14651858.CD000407.pub4.
- [106] Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7(7):CD001915. DOI: 10.1002/14651858.CD001915.pub6.
- [107] Serisier DJ, Coates AD, Bowler SD. Effect of albuterol on maximal exercise capacity in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2007, 131(4):1181-1187. DOI: 10.1378/chest.06-1697.
- [108] Ratjen F, Koker P, Geller DE, et al. Tiotropium respimat in cystic fibrosis: phase 3 and pooled phase 2/3 randomized trials[J]. *J Cyst Fibros*, 2015, 14(5): 608-614. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.03.004.
- [109] Konstan MW, Sharma A, Moroni-Zentgraf P, et al. Safety, tolerability, and plasma exposure of tiotropium Respimat® in children and adults with cystic fibrosis[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, 28(2):137-144. DOI: 10.1089/jamp.2013.1115.
- [110] Bradley JM, Koker P, Deng Q, et al. Testing two different doses of tiotropium Respimat® in cystic fibrosis: phase 2 randomized trial results[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106195. DOI: 10.1371/journal.pone.0106195.
- [111] Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12(12): CD012102. DOI: 10.1002/14651858.CD012102.pub2.
- [112] Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (4):CD003428. DOI: 10.1002/14651858.CD003428.pub2.
- [113] Conrad C, Lymp J, Thompson V, et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial [J]. *J Cyst Fibros*, 2015, 14(2): 219-227.
- [114] Tam J, Nash EF, Ratjen F, et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(7): CD007168. DOI: 10.1002/14651858.CD007168.pub3.
- [115] Mcllwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11). DOI: 10.1002/14651858.CD003147.pub5.
- [116] Hurley MN, Prayle AP, Flume P. Intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(7): CD009730. DOI: 10.1002/14651858.CD009730.pub2.
- [117] Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(9): 802-808. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
- [118] Goss CH, Heltshe SL, West NE, et al. A randomized clinical trial of antimicrobial duration for cystic fibrosis pulmonary exacerbation treatment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(11): 1295-1305. DOI: 10.1164/rccm.202102-0461OC.
- [119] Abbott L, Plummer A, Hoo ZH, et al. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD006682. DOI: 10.1002/14651858.CD006682.pub6.
- [120] VanDevanter EJ, Heltshe SL, Skalland M, et al. The effect of oral and intravenous antimicrobials on pulmonary exacerbation recovery in cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2021, 20(6):932-936. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.012.
- [121] Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7):CD005405. DOI: 10.1002/14651858.CD005405.pub4.
- [122] Smith S, Rowbotham NJ, Charbek E. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD008319. DOI: 10.1002/14651858.CD008319.pub3.
- [123] Langton Hewer SC, Smyth AR, Brown M, et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and *Pseudomonas Aeruginosa* infection: the TORPEDO-CF RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2021, 25(65):1-128. DOI: 10.3310/hta25650.
- [124] Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 Suppl 3:S225-264. DOI: 10.1086/376525.
- [125] Hong G, Desai S, Moss RB, et al. Clinician variability in the diagnosis and treatment of aspergillus fumigatus-related conditions in cystic fibrosis: An international survey[J]. *J Cyst Fibros*, 2022, 21(1): 136-142. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.07.008.
- [126] Gothe F, Schmutz A, Häusler K, et al. Treating allergic bronchopulmonary aspergillosis with short-term prednisone and itraconazole in cystic fibrosis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(8): 2608-2614. e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.02.031.
- [127] Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma[J]. *Chest*, 2018, 153(3): 656-664. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.005.
- [128] Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. A randomised trial of

- prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4). DOI: 10.1183/13993003.01787-2021.
- [129] Periselneris J, Nwankwo L, Schelenz S, et al. Posaconazole for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(6): 1701-1703. DOI: 10.1093/jac/dkz075.
- [130] Patel D, Popple S, Claydon A, et al. Posaconazole therapy in children with cystic fibrosis and Aspergillus-related lung disease[J]. *Med Mycol*, 2020, 58(1): 11-21. DOI: 10.1093/mmy/myz015.
- [131] Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(3). DOI: 10.1183/13993003.01159-2018.
- [132] Markantonis SL, Katelari A, Pappa E, et al. Voriconazole pharmacokinetics and photosensitivity in children with cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2012, 11(3):246-252. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.12.006.
- [133] Miah KM, Hyde SC, Gill DR. Emerging gene therapies for cystic fibrosis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(8): 709-725. DOI: 10.1080/17476348.2019.1634547.
- [134] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(18): 1663-1672. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185.
- [135] Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase II a study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation[J]. *Thorax*, 2012, 67(1): 12-18. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393.
- [136] Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(7): 721-732. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8.
- [137] Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events[J]. *J Cyst Fibros*, 2021, 20(2): 228-233. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.06.001.
- [138] Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(19): 1809-1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- [139] Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines[J]. *J Cyst Fibros*, 2019, 18(3):321-333. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.03.002.
- [140] Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic fibrosis foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease[J]. *J Cyst Fibros*, 2020, 19(3): 344-354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
- [141] Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(11):1349-1379. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.005.
- [142] Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(18): 1187-1191. DOI: 10.1056/NEJM199204303261804.
- [143] Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(3): 670-679. DOI: 10.1183/09031936.00119714.
- [144] Nkam L, Lambert J, Latouche A, et al. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2017, 16(6):702-708. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.03.004.
- [145] Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8): 1932-1938. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x.
- [146] Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, et al. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Pediatr*, 2016, 176:156-161.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.049.
- [147] Ng C, Major G, Smyth AR. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 8(8):CD013488. DOI: 10.1002/14651858.CD013488.pub2.
- [148] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9):CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.
- [149] Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4(4):CD003424. DOI: 10.1002/14651858.CD003424.pub5.
- [150] Dziekiewicz M, Mielus M, Lisowska A, et al. Effect of omeprazole on symptoms of gastroesophageal reflux disease in children with cystic fibrosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2): 999-1005.
- [151] Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD004730. DOI: 10.1002/14651858.CD004730.pub5.
- [152] Li L, Somerset S. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(4): 775-782. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.06.004.
- [153] Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35(3): 246-259. DOI: 10.1097/00005176-200209000-00004.
- [154] Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, et al. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 1: nutrition and gastrointestinal complications[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(7):1344-1355. DOI: 10.1111/jgh.12546.
- [155] Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12): CD001401. DOI: 10.1002/14651858.CD001401.pub3.

- [156] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies[J]. *Respir Care*, 2009, 54(4):522-537.
- [157] Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1):CD011231.DOI:10.1002/14651858.CD011231.pub2.
- [158] Ward N, Morrow S, Stiller K, et al. Exercise as a substitute for traditional airway clearance in cystic fibrosis: a systematic review[J]. *Thorax*, 2020. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215836.
- [159] Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuldin R, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(4). DOI: 10.1183/13993003.01793-2018.
- [160] Hebestreit H, Kriemler S, Schindler C, et al. Effects of a partially supervised conditioning program in cystic fibrosis: an international multicenter, randomized controlled trial (ACTIVATE-CF) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(3): 330-339. DOI: 10.1164/rccm.202106-14190C.
- [161] López-Liria R, Checa-Mayordomo D, Vega-Ramírez FA, et al. Effectiveness of video games as physical treatment in patients with cystic fibrosis: systematic review[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(5). DOI: 10.3390/s22051902.
- [162] Donadio M, Cobo-Vicente F, San Juan AF, et al. Is exercise and electrostimulation effective in improving muscle strength and cardiorespiratory fitness in children with cystic fibrosis and mild-to-moderate pulmonary impairment? Randomized controlled trial[J]. *Respir Med*, 2022, 196:106798. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106798.
- [163] Stanford G, Ryan H, Solis-Moya A. Respiratory muscle training for cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12): CD006112. DOI: 10.1002/14651858.CD006112.pub5.
- [164] Emirza C, Aslan GK, Kilinc AA, et al. Effect of expiratory muscle training on peak cough flow in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(5): 939-947. DOI: 10.1002/ppul.25259.
- [165] Singh J, Towns S, Jayasuriya G, et al. Transition to adult care in cystic fibrosis: the challenges and the structure[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2022, 41: 23-29. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.009.
- [166] Downey DG. POINT: in the era of cystic fibrosis transmembrane regulator protein modulator therapy, are the treatment goals for adults now different from those for children with cystic fibrosis? Yes[J]. *Chest*, 2022, 161(1):18-20. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.070.
- [167] Saluzzo F, Riberi L, Messori B, et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis[J]. *Cells*, 2022, 11(7). DOI: 10.3390/cells11071243.
- [168] Harvey C, Weldon S, Elborn S, et al. The effect of CFTR modulators on airway infection in cystic fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7). DOI: 10.3390/ijms23073513.
- [169] Savant AP. Cystic fibrosis year in review 2021[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(7): 1590-1599. DOI: 10.1002/ppul.25948.
- [170] Butnariu LI, Țarcă E, Cojocaru E, et al. Genetic modifying factors of cystic fibrosis phenotype: a challenge for modern medicine[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24). DOI: 10.3390/jcm10245821.
- [171] Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients[J]. *J Cyst Fibros*, 2020, 19(5):712-716. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.002.
- [172] Walshaw MJ. Cystic fibrosis: diagnosis and management-NICE guideline 78[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2019, 31:12-14. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.02.006.
- [173] Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis[J]. *Thorax*, 2016, 71Suppl 1(Suppl 1):i1-22. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360.
- [174] Athanzio RA, Silva Filho L, Vergara AA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis[J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(3): 219-245. DOI: 10.1590/S1806-37562017000000065.
- [175] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety[J]. *Thorax*, 2016, 71(1): 26-34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488.
- [176] Rowbotham NJ, Palser SC, Smith SJ, et al. Infection prevention and control in cystic fibrosis: a systematic review of interventions[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(5):425-434. DOI: 10.1080/17476348.2019.1595594.
- [177] Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6 Suppl):S73-93. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001.
- [178] Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35 Suppl 1:S1-S67. DOI: 10.1086/676882.
- [179] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical practice guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for preschoolers with cystic fibrosis[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(4). DOI: 10.1542/peds.2015-1784.
- [180] Kua KP, Lee S. Systematic review of the safety and efficacy of palivizumab among infants and young children with cystic fibrosis[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(6):755-769. DOI: 10.1002/phar.1936.
- [181] Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7): CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub6.
- [182] Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders[J]. *Genet Med*, 2008, 10(12): 851-868. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31818e55a2.
- [183] 朱湘玉, 胡娅莉. 重视产前遗传咨询, 合理选择遗传学检测方法 [J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(1): 18-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20211203-01001.
- [184] Fedick AM, Zhang J, Edelmann L, et al. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1885: 221-231. DOI: 10.1007/978-1-4939-8889-1_15.

