

# 囊性纤维化 (附一例报告)

杨晓建, 曾鹤敏

(厦门大学医院, 福建 厦门 361005)

中图分类号: R596.1 文献标识码: B 文章编号: 1001-5779(2007)06-0956-02

## 1 临床资料

患者, Glenn, 男, 51 岁, 美国籍白人。因反复咳嗽、咳痰、气喘 50 年余, 加重 20 天于 2005 年 8 月 21 日急诊来院。有囊性纤维化病史 50 多年, 曾多次在美国俄亥俄州克里夫兰 Rainbow 妇儿医院住院治疗, 已婚未育, 其 7 个兄弟姐妹中有三人发病, 其中有一人 19 岁时死亡。查体: T37.5, P85 次/分, R24 次/分, BP126/67mmHg。消瘦外观, 面色苍白, 呼吸急促, 呈三凹征, 口唇略紫绀, 肝颈返流征阳性, 桶状胸, 两肺呼吸音低, 可及大片状干、湿性罗音, 心率 85 次/分, P2 > A2, 于胸骨左缘第二肋间可及 4/6 级收缩期吹风样杂音, 无明显传导, 见杵状指。影像表现: 两肺纹理增多增粗, 紊乱, 部分纹理交织呈网格状改变, 双肺野透亮度增强, 左下肺背段见多发囊状改变, 囊壁增厚, 周围片状高密度炎症影; 心影狭长呈滴状改变, 肺动脉段突出, 两膈面光整低平, 肋膈角锐利。肺功能检查可显示呼吸功能受损。血常规示白细胞总数  $9.2 \times 10^9$ , 中性粒细胞占 87.5%。尿常规示正常。血糖正常, 肝功能、肾功能、电解质正常。诊断为: 肺囊性纤维化, 肺心病。予以吸氧、抗感染、保持水电解质平衡, 并给予营养支持治疗, 40 天后, 由作者本人护送其回美国克利夫兰继续治疗。2006 年 6 月已行双肺移植手术, 随访恢复良好, 未再有咳嗽、咳痰、气喘等症状。

## 2 讨论

(1) 囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 是西方国家最常见的一种常染色体隐性遗传病。在欧洲及北美洲白人中常见, 发病率达 1/2000, 亚洲人和非洲黑人少见<sup>[1]</sup>。

囊性纤维化 (Cystic fibrosis, CF) 又称粘稠物阻塞症, 是一种由囊性纤维化跨膜传导调节基因 (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 突变引起的隐性遗传性疾病。CFTR 是位于人类 7 号染色体长臂上 q31 ~ q32 的基因, 正常情况下, CFTR 在内质网与分子伴侣相互作用发生糖基化, 形成蛋白质的正确折叠后迅速与分子伴侣解离, 从内质网上被释放下来, 再被排出到细胞膜; 而突变的 CFTR 与分子伴侣结合牢固, 不能发生糖基化, 引起错误的折叠并在内质网被降解, 使细胞的 CFTR 水平下降<sup>[2]</sup>。

CFTR 的主要功能是以上皮细胞的膜顶部的环磷酸腺苷来调节氯化物的转运和其它离子。包括膜的转运, pH 的调节和细胞凋亡。囊性纤维化即是跨膜离子转运紊乱的典型疾病。CFTR 基因突变, 导致 CFTR 功能障碍, 引起多系统病变, 白种人此基因携带频率为 1/25, 出生人口中约 3200 个即有一个 CF 患者<sup>[3]</sup>。病人是纯合子, 其双亲是杂合子。病人的同胞中半数可带有隐性基因, 而 1/4 可得病。

正常的上皮细胞中, CFTR 通道开放, 氯离子离开细胞,

随后钠离子及水分子也离开细胞, 但 CFTR 功能异常时, 氯离子不能正常排出, 钠离子和水分子的输出受到影响, 导致细胞外缺少水分, 黏液堆积增加, 在一些器官的腔道中形成栓塞。同时, 细菌也在粘液中繁殖引起感染, 使嗜中性粒细胞释放大量的蛋白酶, 引起免疫介导的炎症反应<sup>[4]</sup>。

CF 临床症状多样, 呼吸系统和消化系统为主要的受累脏器, 生殖系统也受到影响。

粘稠分泌物堵塞支气管以及继发性感染, 是呼吸系统的主要病理基础。支气管堵塞引起肺不张和继发性感染; 反复发作, 产生广泛支气管炎、肺炎、支气管扩张、细支气管扩张、肺脓肿, 逐渐引起肺部广泛纤维化和阻塞性肺气肿。在以上病理基础上导致阻塞性和限制性混合的呼吸功能损害, 表现为肺通气不足, 吸入气体分布不均, 通气与血流比例失调以及弥散功能障碍, 出现缺氧和二氧化碳潴留症状, 最后导致呼吸衰竭; 同时肺循环阻力增加, 引起肺动脉高压和肺源性心脏病。另外, 鼻息肉、慢性鼻窦炎也是常见的并发症。

肺部感染以假铜绿单胞菌常见, 至少可以肯定, 部分患者此细菌的感染率由基因决定<sup>[5]</sup>。在慢性假铜绿单胞菌定植和肺功能恶化之间有强烈的关联性, 至少在幼年确诊的患者中如此<sup>[6]</sup>。氨基糖苷类抗生素可有良好疗效, 并对终止突变引起的 CF, 此类抗生素能抑制终止密码子, 使得翻译能进行到正常水平。动物试验及体外细胞试验显示, 庆大霉素可以提高 CFTR 在顶膜处的表达, 并且恢复其功能<sup>[7]</sup>。

粘稠分泌物阻塞胰腺外分泌管, 早期出现胰管扩张、腺泡扩大形成囊肿, 继以广泛纤维化伴细胞浸润、萎缩, 引起糖尿病。外胰腺管阻塞, 胰腺酶包括胰蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶的分泌不足或缺乏, 导致消化, 特别是脂肪吸收不良。

肝脏内小胆管被粘液堵塞, 引起多小叶性肝硬化、门静脉高压和肝功能损害, 胆道阻塞可引起黄疸。胆汁缺乏对脂类的消化、脂溶性维生素的吸收、胰液和肠液的消化作用以及肠蠕动都有不良影响。粘液可使肠道上皮剥脱, 结构破坏。新生儿在回肠末端发生胎粪梗阻, 为早期常见表现。

在生殖系统, 输精管发生纤维化阻塞, 失去生育能力。女性生殖能力也减退。

不同病期可在 X 线上表现为两肺支气管纹理增深或分散的圈形、小片状模糊炎症影。也可呈局限性萎陷 (肺不张)、支气管扩张、肺脓肿及肺源性心脏病的征象。

汗液内氯化钠含量增加是本病的特征。正常儿童汗液内氯含量平均为 30 ~ 40mmol/L, 钠为 60mmol/L。病儿汗液内氯含量可高达 105 ~ 125mmol/L, 钠为 120mmol/L。如汗液内氯含量高于 60mmol/L (成人高于 70mmol/L), 钠高于 80mmol/L, 且能排除肾上腺皮质功能不全症, 即具有重要诊断意义。但正常成年人汗液内氯化钠含量可超出上述范围, 不适宜作出汗试验, 可抽取十二指肠液检查, 如粘稠度增加,

各种胰酶特别是胰蛋白酶减少或缺乏,即为诊断依据。

(2)CF一般在婴幼儿时期发病,主要发生于儿童,约半数的囊性纤维化患儿因咳嗽、喘息和呼吸道感染而就诊,死亡率高。通常CF在幼年即得到确诊,70%在大约1岁时确诊<sup>[8]</sup>。约7%的CF患者是在成年确诊(73/1051),随着时间的推移,越来越多的患者在成年诊断,1990年以前,约3%的患者在成年诊断,与之相对应,1990年后,约18%的患者在成年诊断( $P < 0.001$ )。这意味着汗液氯化物含量在成年诊断的患者中低于幼年确诊的患者( $75 \pm 26\text{mmol/L}$ ,  $100 \pm 19\text{mmol/L}$ ;  $P < 0.001$ );并且,成人患者比儿童患者更易出现胰腺功能不全(73%VS13%,  $P < 0.0001$ )。在1990年以后确诊的46例患者中,首次查汗液氯化钠的原因是胰腺炎2例(4%),肺部症状18例(39%),肺部和胃肠道症状10例,(22%)、不育12例(26%),基因检查4例(9%),胆汁淤积性肝硬化(1例)、糖尿病(4例,9%)。46例中30例(65%)可只凭借汗液检查确诊,15例(33%)只通过基因突变检查可确诊,31例(67%)通过以上两种手段能确诊。余下的15例(33%)通过鼻部电位差测量法能确诊。鼻部电位差测量法能有助于诊断,但还没有统一的标准<sup>[9]</sup>。

另有对成年人CF的总结报道指出,49%的成年患者在18岁以后才有慢性呼吸道症状,并且85%报告有长期的脓性痰。6%的患者有腹泻或脂肪泻,没有人患糖尿病。假单胞菌可见于48%的患者,并且其中的73%有粘液型株。另外,葡萄球菌见于28%的患者,流感嗜血杆菌见于34%的患者,曲霉菌见于22%的患者,不动杆菌见于7%的患者,嗜麦芽窄食单胞菌见于9%的患者,洋葱伯克霍尔德菌见于2%的患者。非结核分支杆菌见于11%的患者,67%的患者有阻塞性通气障碍,47%的患者有阻塞性和限制性通气障碍。并且假单胞菌的定植与患者临床状态恶化无关,提示成年时诊断出的CF患者对假铜绿单胞菌有更强的耐受能力,但这些患者的汗液氯化钠含量明显增高。

总之,成人CF与幼年的典型CF相比,实际上症状比较轻,并且有较长的预期寿命。CF在成年人患者中应当考虑是与细支气管扩张和慢性呼吸道症状有关的可能不一样的诊断。

(3)CF患者需要大剂量的氨基糖苷类药物才能达到有效的血浓度。CF患儿肾脏对某些青霉素的清除率增加,因而也需要加大剂量。应持续使用抗生素,直到肺部临床表现充分改善。有些肺部病变反复恶化的门诊患者,可能需要长期使用抗生素<sup>[10]</sup>。本例患者,开始根据美国医生的建议,给予妥布霉素0.5q8h治疗无效,改为合并使用丁胺卡那霉素0.2q8h与头孢曲松钠2.0q8h治疗,症状明显缓解。

(4)肺移植是终末期肺病的有效治疗手段。世界范围内,1989年后肺移植例数迅速增加,1994年后基本稳定在每年1000余例。到1998年3月1日的统计,全世界共有150个单位,做肺移植8055例次(单肺移植4777例次,双肺移植3278例次)。美国做的肺移植最多,其次是英国、法国和德国。平均1年存活率超过70%,3年存活率超过50%,5年存活率超过40%,7年存活率超过30%<sup>[11]</sup>。

亚洲地区肺移植相对落后。泰国1993年2月做成双肺移植。沙特阿拉伯报告至1994年行单肺移植4例。韩国曾行2例肺移植未成功。Takagi 1996年调查亚洲11个国家及地区至1995年行肺移植的有泰国22例,香港3例,此外还有以色列做过。中国台湾近年来发展很快,1991年7月10日首先为一矽肺患者行单肺移植,术后半年因感染死亡,

1995年至1999年5月共做29例次。

我国大陆肺移植起步很早,1979年北京结核病研究所辛育龄教授就为2例肺结核患者行肺移植,因急性排斥及感染无法控制,分别于术后7及12天把移植肺切除。经过长期停顿后,1995年2月23日首都医科大学北京安贞医院为一终末期结节病肺纤维化患者行左单肺移植,至今仍存活,成为我国首例成功的肺移植。1998年1月20日首都医科大学北京安贞医院又为一原发性肺动脉高压者在体外循环下行双侧序贯式肺移植,至今已经存活2年,成为我国首例成功的双肺移植<sup>[11]</sup>。

对于儿童及成年人CF肺部病变晚期患者来说,肺移植是唯一有效的治疗手段。

此患者肺移植后恢复良好,气喘、咳嗽症状消失,八个月后即2007年2月,随访体重增加25磅,肺部呼吸音清晰。

根据为此患者行肺移植手术的Cleveland clinic官方网站(<http://www.clevelandclinic.org>)报道,Cleveland clinic已经给超过450例患者进行了肺移植。我国肺移植与国际上相比,差距还很大,相信经过努力,在不久会取得很大的进步。

#### 参考文献:

- [1] 陈柏华,杨元,张思仲.囊性纤维化的分子遗传学研究进展[J].中国医学遗传学杂志,1997,14:243~247.
- [2] 王琪,安利佳,陈誉华.蛋白折叠和肺部疾病[J].国外医学-呼吸系统分册,2001,21(1):4.
- [3] Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis[J]. N Engl J Med, 1996, 335: 179~188.
- [4] Nousia - Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advance[J]. J Clin Gastroenterol, 1999, 29(2): 138~142.
- [5] M. De Braekeleer, C. Allard, J. - P. Leblanc, et al. Genetic Determinants of Pseudomonas aeruginosa Colonization in Cystic Fibrosis Patients in Canada[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998, 17: 269~271.
- [6] Gibson RL, Bums JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168: 918~951.
- [7] Roomans GM. Pharmacological approaches to correcting the ion transport defect in cystic fibrosis[J]. Am J Respir Med, 2003, 2(5): 413~431.
- [8] Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care[J]. Chest, 2004, 125: 1S~39S.
- [9] Matita Gilljam, Lynda Ellis, Mary Corey, et al. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis Among Patients With Diaphragmagenesis in Adulthood[J]. Chest, 2004, 126: 1215~1224.
- [10] Robert Berkow, Andrew J, Fletcher, et al.《默克诊疗手册》[M]. 牛津大学出版社,人民卫生出版社,1992.
- [11] 张志泰,陈玉平.肺移植发展史及近况[J].心肺血管病杂志,2000,19(1):151~152.

(收稿日期:207-09-10)