

以假性Bartter综合征为主要表现的囊性纤维化 患儿3例并文献复习

张继燕¹ 孙林军² 段效军¹ 张子敏³ 肖政辉⁴ 陈艳萍¹ 游洁玉⁵

(1.湖南省儿童医院呼吸内科, 湖南长沙 410001; 2.湖南科技职业学院药学院, 湖南长沙 410004;
3.湖南省儿童医院儿研所, 湖南长沙 410001; 4.湖南省儿童医院急救中心, 湖南长沙 410001;
5.湖南省儿童医院消化内科, 湖南长沙 410001)

[摘要] **目的** 总结以假性Bartter综合征(pseudo-Bartter syndrome, PBS)为主要表现的囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)(CF-PBS)患儿的临床特征和基因变异, 以提高对CF-PBS的认识。**方法** 回顾性分析2018年1月—2023年8月在湖南省儿童医院确诊的3例CF-PBS患儿的临床资料并文献复习。**结果** 3例患儿均在婴儿期起病, 入院后检验示低钠、低钾、低氯血症和代谢性碱中毒, 基因检测示CFTR基因存在复合杂合变异, 均诊断为CF。文献检索33例CF-PBS中国患儿, 起病年龄和诊断年龄分别为1~36月龄、3~144月龄, 伴有反复呼吸道感染或持续肺炎29例(88%)、营养不良26例(79%)、发育落后23例(70%)、胰腺炎或可疑胰腺外分泌功能不全18例(55%); c.2909G>A是CFTR基因最常见的变异位点, 等位基因变异频率为23%(15/66)。**结论** CF早期无典型的呼吸道症状, 对于反复出现的低钠、低钾、低氯血症和代谢性碱中毒的婴儿, 特别是同时存在营养不良、发育落后, 需警惕CF-PBS可能, 应尽早进行CFTR基因检测协助诊断CF。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(5): 506-511]

[关键词] 囊性纤维化; 假性Bartter综合征; CFTR基因; 儿童

Cystic fibrosis primarily presenting with pseudo-Bartter syndrome: a report of three cases and literature review

ZHANG Ji-Yan, SUN Lin-Jun, DUAN Xiao-Jun, ZHANG Zi-Min, XIAO Zheng-Hui, CHEN Yan-Ping, YOU Jie-Yu.
Department of Respiratory Medicine, Hunan Children's Hospital, Changsha 410001, China (Chen Y-P, Email: hnchenyanping@163.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical characteristics and genetic variations in children with cystic fibrosis (CF) primarily presenting with pseudo-Bartter syndrome (CF-PBS), with the aim to enhance understanding of this disorder. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of three children who were diagnosed with CF-PBS in Hunan Children's Hospital from January 2018 to August 2023, and a literature review was performed. **Results** All three children had the onset of the disease in infancy. Tests after admission showed hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia, and metabolic alkalosis, and genetic testing showed the presence of compound heterozygous mutation in the CFTR gene. All three children were diagnosed with CF. Literature review obtained 33 Chinese children with CF-PBS, with an age of onset of 1-36 months and an age of diagnosis of 3-144 months. Among these children, there were 29 children with recurrent respiratory infection or persistent pneumonia (88%), 26 with malnutrition (79%), 23 with developmental retardation (70%), and 18 with pancreatitis or extrapancreatic insufficiency (55%). Genetic testing showed that c.2909G>A was the most common mutation site of the CFTR gene, with a frequency of allelic variation of 23% (15/66). **Conclusions** CF may have no typical respiratory symptoms in the early stage. The possibility of CF-PBS should be considered for infants with recurrent hyponatremia, hypokalemia,

[收稿日期] 2023-10-19; [接受日期] 2024-03-25

[基金项目] 儿童急救医学湖南省重点实验室(2018TP1028)。

[作者简介] 张继燕, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 陈艳萍, 女, 主任医师。Email: hnchenyanping@163.com。

hypochloremia, and metabolic alkalosis, especially those with malnutrition and developmental retardation. *CFTR* genetic testing should be performed as soon as possible to help with the diagnosis of CF.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 506-511]

Key words: Cystic fibrosis; Pseudo-Bartter syndrome; *CFTR* gene; Child

囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 属于罕见病, 目前我国无发病率数据, 2018年列入我国第一批罕见病目录, 它是由囊性纤维化跨膜转导调节蛋白 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) 基因变异, 累及多系统的常染色体隐性遗传单基因病, 呼吸系统、消化系统、皮肤是最常见的受累部位^[1], 部分CF患儿可出现低钠、低钾、低氯血症和代谢性碱中毒, 临床表现类似Batter综合征, 被称为假性Bartter综合征 (pseudo-Bartter syndrome, PBS), 易被误诊和漏诊^[2]。由于发病率低, 我国多为个案报道, 现报道我院确诊的3例以PBS为主要表现的CF (CF-PBS) 患儿, 并进行文献复习。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2018年1月—2023年8月在湖南省儿童医院诊治的, 经二代基因测序并Sanger测序验证的3例CF-PBS患儿的临床资料。本研究经湖南省儿童医院医学伦理委员会批准 (KS2023-161), 并获得患儿监护人知情同意。

1.2 资料收集

通过查阅病历记录、门诊复诊、电话随访收集患儿临床资料, 包括: 性别、起病年龄、发育情况、家族史、体格检查等一般资料, 电解质、胸部影像学及基因检测等辅助检查结果, 治疗经过及预后转归。

1.3 文献复习

以“囊性纤维化”“假性Bartter综合征”“pseudo-Bartter syndrome”“cystic fibrosis”“metabolic alkalosis”为主题词及关键词, 检索万方数据知识服务平台、中国知网及PubMed数据库, 检索时间为建库至2023年8月, 并对相关文献中中国儿童病例的临床资料及遗传学数据进行总结分析。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

3例CF-PBS患儿中, 男性2例, 女性1例。起病年龄3~5月龄, 确诊年龄6~7月龄。例1和例3因反复呕吐、食欲差于我院消化内科住院4次; 例2因反复咳嗽伴间断呕吐2个月于呼吸内科住院。例1伴有腹泻, 例2出汗多, 3例患儿病程中均有不同程度的咳嗽, 治疗后能完全缓解。入院体格检查, 3例患儿均有不同程度的营养不良貌, 例2有发育落后, 不能独坐。3例患儿入院后均发现低钾、低钠、低氯和代谢性碱中毒。入院后完善相关检查结果见表1。

2.2 基因检测结果

3例患儿均完成全外显子组测序, 结果显示7号染色体*CFTR*基因存在复合杂合突变 (NM_000492), 见表2。依据美国医学遗传学与基因组学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异分类指南^[3], 均为致病性或可能致病性变异。例3患儿*CFTR*基因外显子1及上游密码子缺失的致病性变异在HGMD数据库中未见报道, 为首次报道。

2.3 文献复习

已报道33例CF-PBS的中国患儿 (包含本研究3例)^[4-14]。33例患儿中位起病年龄为4 (范围: 1~36) 月龄, 中位诊断年龄为8 (范围: 3~144) 月龄, 症状特点总结见表3。33例中32例完成胸部CT检查, 31例 (97%) 有不同程度的异常, 仅本研究例2胸部CT暂未见病灶; 诊断时已出现支气管扩张9例 (28%)。20例完成汗氯检测, 中位数值为115.37 (范围: 93.00~143.71) mmol/L。33例患儿中*CFTR*基因存在37个不同等位基因变异, c.2909G>A是最常见的变异位点, 等位基因变异频率为23% (15/66), 其次是c.1657C>T, 等位基因变异频率为8% (5/66)。

表 1 3 例 CF-PBS 患儿的临床表现、辅助检查及随访情况

项目	病例 1	病例 2	病例 3
性别	女	女	男
起病年龄 (月)	5	4	3
诊断年龄 (月)	7	6	6
发病月份 (月)	6~9	8	5~7
呼吸道症状	持续肺炎	慢性咳嗽	咳嗽
消化道症状	反复呕吐、腹泻、营养不良、体重不增、可疑 PI	喂养困难、呕吐、体重不增、营养不良、可疑 PI	呕吐、营养不良、可疑 PI
其他症状	脱水	发育落后	无
电解质结果 (mmol/L)			
钾	2.60	1.72	2.68
钠	117.0	114.0	121.7
氯	69.9	54.6	68.7
二氧化碳结合力	39.40	47.70	36.40
肾素醛固酮活性	增高	增高	正常
血尿遗传代谢	正常	正常	—
电解质恢复时间 (d)	3	3	4
起病前 PBS 次数	3	0	3
大便结果	脂肪滴+++	正常	正常
淀粉酶 (IU/L)	—	34.2	31.4
脂肪酶 (U/L)	—	129.6	242.1
24 h 尿钾 (mmol/24 h)	—	—	3.56
汗氯试验浓度 (mmol/L)	110	—	120
呼吸道病原	阴性	流感嗜血杆菌	流感嗜血杆菌
幽门、肝胆脾胰及肾上腺彩超	正常	正常	正常
胸部 CT	肺炎，部分肺实变，右上肺肺气肿	未见异常	左肺下叶炎症，部分支气管腔内痰栓可能
纤维支气管镜	大量黄白色黏稠分泌物自左右主支气管涌出、气管轻度软化	—	—
目前状态	1.5 岁复查胸部 CT 可见条索状影，部分透亮度增高，随诊 4 年，无反复呼吸道感染及 PBS；胰酶替代治疗，高渗盐水雾化，体重 16 kg (P_{50})，身高 110 cm (+1 SD)	随诊 2 年，无反复呼吸道感染及再发 PBS，体重增长欠佳，体重 10 kg (−1 SD)，身高 81 cm (−1 SD)	随访半年，胰酶及口服补液盐替代治疗。7、8 和 9 月龄分别因呼吸道感染及再发 PBS 住院

注：[PI] 胰腺外分泌功能不全；[PBS] 假性 Bartter 综合征。—示未查。参考值：钾 3.5~5.5 mmol/L，钠 135~145 mmol/L，氯 96~108 mmol/L，二氧化碳结合力 18~29 mmol/L，淀粉酶 0~103 IU/L，脂肪酶 1~60 U/L，24 h 尿钾 25~125 mmol/24 h，汗氯试验浓度≤60 mmol/L。

表 2 3 例 CF-PBS 患儿的基因变异信息

病例	染色体位置	核苷酸改变	氨基酸改变	变异类型	家系验证	ACMG 致病性
1	chr7:117149186	c.263T>G	p.Leu88X	无义变异	父亲	致病
	chr7:117246728	c.2909G>A	p.Gly970Asp	错义变异	母亲	可能致病
2	chr7:117246728	c.2909G>A	p.Gly970Asp	错义变异	父亲	致病
	chr7:117246755	c.2936A>C	p.Asp979Ala	错义变异	母亲	致病
3	chr7:117118402–117123752	c.2909G>A	p.Gly970Asp	错义变异	父亲	致病
	chr7:117246728	外显子 1 及上游密码子缺失	—	无义变异	新发变异	致病

注：—示功能丧失不表达。

表 3 33 例中国 CF-PBS 患儿临床特点总结 [例 (%)]

项目	结果
男性	18(55)
发病季节为夏秋季	19(58)
呼吸道症状	
呼吸衰竭	2(6)
反复呼吸道感染或持续肺炎	29(88)
鼻窦炎	10(30)
支气管扩张	9(27)
杵状指	2(6)
消化道症状	
营养不良	26(79)
发育落后	23(70)
胰腺炎或可疑胰腺外分泌功能不全	18(55)
腹泻	15(45)
呕吐	13(39)
脱水	12(36)
厌食	11(33)
呼吸道病原学	
绿脓杆菌	21(64)
葡萄球菌	13(39)
基因变异*	
c.2909G>A	15(23)
c.1657C>T	5(8)

注：*33 例患儿共 66 个等位基因，c.2909G>A 出现频率为 23% (15/66)，c.1657C>T 出现频率为 8% (5/66)。

3 讨论

CF 是由 *CFTR* 基因变异导致全身外分泌腺大量黏液阻塞，进而累及呼吸、消化、生殖等全身多系统的遗传性疾病^[15-16]，部分 CF 患儿首发或合并低钾、低氯、低钠和代谢性碱中毒电解质紊乱，而无肾脏原发疾病，被称为 CF 合并 PBS，需与 Bartter 综合征、原发性醛固酮增多症、吉特曼综合征等鉴别^[2, 17-18]。一项回顾性研究发现，CF-PBS 组患儿的诊断年龄为 (0.77 ± 1.70) 岁，明显小于未合并 PBS 组 [(2.09 ± 3.99) 岁]，差异有统计学意义^[19]。本研究中，33 例 CF-PBS 患儿中位诊断年龄为 8 (范围：3 ~ 144) 月龄，与我国既往统计的 CF 患儿中位确诊年龄为 10 岁比较，明显提前^[20]。有文献报道，首次 PBS 距离出现典型的肺部和胰腺功能受损间隔 14 年^[21]，提示 PBS 可为早期诊断 CF 提供线索。由于汗氯试验开展受限，且部分早期 CF 患儿临床表现不典型，可能存在误诊或漏诊^[22]，本研究 3 例均通过基因检测确诊，但例 1、例 3 均反复 PBS 3 次住院后尚诊断，仍需提高临床

医师对该病的认识，特别是反复 PBS，而呼吸系统症状不典型的患儿。

目前已发现 2 000 余种 *CFTR* 基因变异，本文回顾 33 例 CF 合并 PBS 患儿，存在 37 个不同 *CFTR* 基因变异，c.2909G>A 是最常见的变异，而白种人最常见的 p.Phe508del 变异仅发现 1 例，提示不同种族 *CFTR* 常见的变异位点不同^[23-26]，参考欧美常见的 *CFTR* 变异基因谱可能导致漏诊。因此，有必要建立中国人 *CFTR* 基因变异数据库，以有利于我国 CF 患者基因诊断、基因治疗、遗传咨询。本研究例 3 发现的 *CFTR* 基因变异位点 c.2936A>C 和外显子 1 及上游密码子缺失为国内首次报道，丰富了国内 CF 患者基因库。

与 Bartter 综合征经尿液丢失不同，CF-PBS 主要是氯、钠离子经皮肤大量丢失，特别是在高温、呕吐、感染等诱发加重因素下^[27]。CF-PBS 通常在 1 岁以内发病^[13]，4 岁后非常少见，但亦有报道在 9 岁仍有再发 PBS^[28]，本研究 3 例均在 6 月龄内起病。*CFTR* 基因变异类型的不同，其临床表现、疾病的严重程度和进展速度存在极大差异^[16]。本研究中 3 例患儿 *CFTR* 均为含有 c.2909G>A 的复合杂合子，根据 *CFTR* 基因变异分类，c.2909G>A 归为 IV 型^[29]。例 1 c.263T>G 变异导致蛋白质合成提前，出现氨基酸的终止密码^[30]，例 3 *CFTR* 外显子 1 及上游密码子缺失，导致基因功能丧失，上述 2 个位点 *CFTR* 变异分类均归为 I 型，根据 IV 类变异与 I ~ III 类变异杂合时具有显性表型^[31]，我们预计这 3 例 c.2909G>A 携带者呈现轻度 CF 临床表型，然而 3 例均存在营养不良、发育落后，考虑存在胰腺外分泌功能不全 (pancreatic exocrine insufficiency, PI)，预测与实际临床表型不一致。所以基因-表型的预测适合群体性而非个体预测，最终表型与环境、基因修饰等相关。目前未发现 CF-PBS 与任何 *CFTR* 变异类型存在相关性^[19, 32]。

既往认为我国 CF 患儿最常见的临床表现为反复呼吸道感染、支气管扩张、鼻窦炎等呼吸道症状，消化道症状不常见^[33]。我国学者报道 14.1% CF 患者发生 PI，但本研究发现，CF-PBS 患儿营养不良及发育落后的比例较大，分别是 78%、69%，胰腺炎或可疑 PI 占 54%，高于支气管扩张及鼻窦炎的发生率，可能与年龄、疾病进程及诊断水平有关。另外，本研究中呕吐、腹泻、厌食患儿亦常见。研究发现，CF-PBS 组中腹泻、呕吐和便秘等胃肠道紊乱较未合并 PBS 的 CF 更常见^[34]。CF 儿

童的营养状态与其预后和死亡密切相关,营养管理指南提到胰酶替代治疗能有效改善CF儿童营养状况及肺功能。本报道中3例患儿均存在不同程度的营养不良,例1大便脂肪滴+++ ,例2、例3脂肪酶明显增高,考虑存在PI,例1遵医嘱予以足量胰酶替代治疗,体重达中位数;例2未能规律胰酶治疗,仍存在喂养困难,体重及身高均在-1SD,提示胰酶替代治疗在CF患者营养管理的重要性,我国CF的长期管理亟须多学科诊疗团队为每一位CF儿童制定个体化的营养计划,并长期随访追踪。

总之,PBS可能是CF的首发表现,可作为早期诊断CF的线索,婴儿期频繁复发,常伴有消化道症状,易被误诊。c.2909G>A是我国CF-PBS中最常见的基因变异,我国CF基因谱与欧美人的基因型有很大不同,中国人建立*CFTR*基因变异数据库至关重要。临床中,反复低氯、低钾及失盐性碱中毒的患儿,需警惕CF-PBS,早期诊断及专业团队管理对CF患者至关重要。

作者贡献声明:张继燕和段效军负责文章的撰写工作;张子敏在数据分析方面提供了协助;游洁玉和孙林军参与数据的收集工作;陈艳萍和肖政辉提供了指导性的贡献。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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. PMID: 36990700. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221214-00971.
- [2] Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic fibrosis presenting as pseudo-Bartter syndrome: an important diagnosis that is missed! [J]. Indian J Pediatr, 2020, 87(9): 726-732. PMID: 32504456. DOI: 10.1007/s12098-020-03342-8.
- [3] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [4] Chen HJ, Lin SP, Lee HC, et al. Cystic fibrosis with homozygous R553X mutation in a Taiwanese child[J]. J Hum Genet, 2005, 50(12): 674-678. PMID: 16283068. DOI: 10.1007/s10038-005-0309-x.
- [5] 许长礼,嵇仁祥. 婴儿囊性纤维化合并假性Bartter综合征1例并文献复习[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(17): 9-12. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202117004.
- [6] 汪东海,牛超,代继宏,等. *CFTR* 基因变异患儿七例基因及临床特征分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(8): 689-694. PMID: 34333923. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210112-00033.
- [7] 李海燕,朱婷婷,陈敏广,等. 合并假性Bartter综合征的儿童囊性纤维化2例[J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(12): 1015-1017. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2020.12.015.
- [8] 李志川,鲍燕敏,池巧梅,等. 假性Bartter综合征表现的囊性纤维化2例并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(2): 147-151. DOI: 10.19538/j.ek2020020615.
- [9] Qiu L, Yang F, He Y, et al. Clinical characterization and diagnosis of cystic fibrosis through exome sequencing in Chinese infants with Bartter-syndrome-like hypokalemia alkalosis[J]. Front Med, 2018, 12(5): 550-558. PMID: 29520692. DOI: 10.1007/s11684-017-0567-y.
- [10] Yao Y, Feng XL, Xu BP, et al. Pseudo-Bartter syndrome in a Chinese infant with cystic fibrosis caused by c.532G>A mutation in *CFTR*[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22): 2771-2772. PMID: 29133775. PMCID: PMC5695073. DOI: 10.4103/0366-6999.218015.
- [11] 李冀,张岩,王薇,等. 合并假性Bartter综合征的小儿囊性纤维化1例并文献复习[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 48-50. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.04.015.
- [12] 郭卓瑶,时艳艳,钱莉玲,等. 合并伪Bartter综合征的婴儿囊性纤维化1例病例报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(6): 471-473. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.06.014.
- [13] 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. PMID: 32761997. DOI: 10.1002/ppul.25012.
- [14] 张娜,刘建华,褚亚娟,等. 8例囊性纤维化患儿临床及基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(7): 771-777. PMID: 35894192. PMCID: PMC9336621. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2203015.
- [15] Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2195-2211. PMID: 34090606. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
- [16] Villanueva G, Marceniuk G, Murphy MS, et al. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2017, 359: j4574. PMID: 29074599. DOI: 10.1136/bmj.j4574.
- [17] La Bella S, Fiorentino R, Carabotta M, et al. A difficult case of hyponatremic and hypokalemic metabolic alkalosis: answers[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(12): 3065-3067. PMID: 35579758. DOI: 10.1007/s00467-022-05610-5.
- [18] 中华医学会罕见病分会,中国研究型医院学会罕见病分会,中国罕见病联盟,等. Bartter综合征诊疗中国专家共识(2023)[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 744-757. DOI: 10.12290/hxyxzz.2023-0207.
- [19] Sismanlar Eyuboglu T, Dogru D, Çakır E, et al. Clinical features and accompanying findings of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(8): 2011-2016.

- PMID: 32364312. DOI: 10.1002/ppul.24805.
- [20] 王昊, 徐保平, 申昆玲. 囊性纤维化及中国儿童特点[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(5): 588-592.
DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2016.05.006
- [21] Leventoglu E, Kenan BU, Çakır EP, et al. Chronic cough in an adolescent with infantile onset of hypokalemic hypochloremic metabolic alkalosis: answers[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(4): 1029-1031. PMID: 35723735.
DOI: 10.1007/s00467-022-05647-6.
- [22] 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. PMID: 32716133. DOI: 10.1002/ppul.24980.
- [23] Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1): 65-124. PMID: 31570318. PMCID: PMC8862661.
DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
- [24] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 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, 等. 中国儿童囊性纤维化诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(22): 1681-1687.
DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220504-00495.
- [25] Shen Y, Tang X, Chen Q, et al. Genetic spectrum of Chinese children with cystic fibrosis: comprehensive data analysis from the main referral centre in China[J]. *J Med Genet*, 2022, 60(3): 310-315. PMID: 35858753. PMCID: PMC9985745.
DOI: 10.1136/jmg-2022-108501.
- [26] Tian X, Liu Y, Yang J, et al. p.G970D is the most frequent *CFTR* mutation in Chinese patients with cystic fibrosis[J]. *Hum Genome Var*, 2016, 3: 15063. PMID: 27081564. PMCID: PMC4785583. DOI: 10.1038/hgv.2015.63.
- [27] 杜之傲, 孙慧明, 陈正荣. 囊性纤维化并假性 Bartter 综合征研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(22): 1727-1729.
DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220130-00118.
- [28] Kintu B, Brightwell A. Episodic seasonal pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2014, 15 Suppl 1: 19-21. PMID: 24821548.
DOI: 10.1016/j.prrv.2014.04.015.
- [29] Clain J, Fritsch J, Lehmann-Che J, et al. Two mild cystic fibrosis-associated mutations result in severe cystic fibrosis when combined in cis and reveal a residue important for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator processing and function [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(12): 9045-9049. PMID: 11118444. DOI: 10.1074/jbc.M008979200.
- [30] Macek M, Hamosh A, Kieseewetter S, et al. Identification of a novel nonsense mutation (L88X) in exon 3 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in a native Korean cystic fibrosis chromosome[J]. *Hum Mutat*, 1992, 1(6): 501-502. PMID: 1284542. DOI: 10.1002/humu.1380010608.
- [31] Ferec C, Cutting GR. Assessing the disease-liability of mutations in *CFTR*[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(12): a009480. PMID: 23209179. PMCID: PMC3543074.
DOI: 10.1101/cshperspect.a009480.
- [32] Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, et al. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis [J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(3): 289-292. PMID: 11982899.
DOI: 10.1046/j.1442-200x.2002.01563.x.
- [33] 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. PMID: 30558651. PMCID: PMC6296146.
DOI: 10.1186/s13023-018-0968-2.
- [34] Abdul Aziz D, Siddiqui F, Abbasi Q, et al. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-Bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents[J]. *J Cyst Fibros*, 2022, 21(3): 514-518. PMID: 34610890.
DOI: 10.1016/j.jcf.2021.09.013.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)