

## 综述

## 罕见病原发性纤毛运动障碍综述

邹思凡<sup>1,2</sup>, 肖坤<sup>1</sup>, 解立新<sup>1</sup><sup>1</sup>解放军总医院呼吸科, 北京 100853; <sup>2</sup>南开大学医学院, 天津 300071

**摘要:** 原发性纤毛运动障碍 (primary ciliary dyskinesia, PCD) 是纤毛结构或功能缺陷导致的常染色体隐性遗传病。临床表现多样, 包括支气管扩张、鼻窦炎、中耳炎、内脏转位、不孕不育等。目前没有诊断的金标准, 对于临床怀疑原发性纤毛运动障碍的病人, 有多种检查方法辅助诊断, 如检测鼻呼出气一氧化氮含量, 利用高速视频显微成像分析纤毛运动模式, 使用透射电镜观察纤毛超微结构, 基因检测等。

**关键词:** 原发性纤毛运动障碍; 基因突变; 支气管扩张; 诊断

中图分类号: R 596 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)10-0981-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.10.019

网络出版时间: 2017-06-21 10:12

网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170621.1012.002.html

## Primary ciliary dyskinesia

ZOU Sifan<sup>1,2</sup>, XIAO Kun<sup>1</sup>, XIE Lixin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Corresponding author: XIE Lixin. Email: xielx301@126.com

**Abstract:** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease in which defects of ciliary ultrastructure and malfunction lead to multi-system manifestations including bronchiectasis, sinusitis, otitis media, situs inversus, infertility and so on. Although there is no gold standard for diagnosis of PCD, in most cases, the diagnosis of PCD requires a concordant clinical phenotype and a series of tests such as nasal nitric oxide to be distinctly low, or high-speed video microscopy to reveal abnormal ciliary beat pattern or transmission electron microscopy to define ciliary ultrastructural defects and so on.

**Keywords:** primary ciliary dyskinesia; gene mutation; bronchiectasis; diagnosis

原发性纤毛运动障碍 (primary ciliary dyskinesia, PCD) 是基因突变引起纤毛结构或功能缺陷导致的罕见遗传病, 通常认为是常染色体隐性遗传模式, 男女患者比例相当。国外报道其发病率为 1 : 15 000 ~ 1 : 20 000, 但因其漏诊、误诊率较高, 实际的发病率可能高于这个数字<sup>[1]</sup>。我国尚无确切的流行病学资料, 文献报道较多的是 Kartagener 综合征, 为原发性纤毛运动障碍最常见的一种亚型, 因伴有内脏转位的特征比较容易诊断。原发性纤毛运动障碍患者常因慢性咳嗽咳痰和反复肺部感染就诊于呼吸科, 由于临床上罕见, 各类文献报道较少, 且临床表现与呼吸科常见疾病相似, 为提高对该病的认识, 本文对原发性纤毛运动障碍的临床特征和诊断等相关知识做一综述。

### 1 临床特征

**1.1 临床表现** 不同患者的临床表现可能差异比较大, 常见的临床表现有慢性支气管扩张、鼻-鼻窦炎、中耳炎、内脏转位 (包括右位心)、不孕不育等。为了解不同临床表

现的发生率, Goutaki 等<sup>[2]</sup>对 1 970 例患者进行了 Meta 分析, 显示绝大多数患者有自幼年时起的长期慢性咳嗽咳痰病史 (89%), 可出现反复的下呼吸道感染 (72%); 大部分患者同时伴有鼻塞 (75%)、副鼻窦炎 (69%), 少数可有鼻息肉 (19%)。相当一部分还伴有中耳炎 (74%)<sup>[3]</sup>、听力下降 (36%) 等, 部分需行鼓室通气管置入 (55%)。除了以上耳-鼻-肺的表现, 一半患者有新生儿呼吸窘迫综合征, 5% 患有先天性心脏病, 还可导致部分男性患者不育<sup>[4]</sup>, 女性患者不孕和宫外孕的风险增加<sup>[5]</sup>。Kartagener 综合征见于约 50% 的患者, 通常所说的 Kartagener 综合征为完全型, 具有内脏反位、支气管扩张和副鼻窦炎三联征的表现, 而不完全型 Kartagener 综合征有内脏反位和支气管扩张, 但不伴副鼻窦炎<sup>[6]</sup>。

**1.2 肺功能** PCD 患者的肺功能相对较好, 且衰退过程缓慢。有研究显示 PCD 患者的第一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV1) 平均每年下降 0.59%, 但也有 18% 的患者 FEV1 低于 50%, 且女性患者和有铜绿假单胞菌感染的患者肺功能相对更差, 只有 4% 的患者出现慢性呼吸衰竭<sup>[7]</sup>。有研究显示早期诊断并治疗可延缓肺功能衰退, 因而延缓疾病进展使预后较好<sup>[8]</sup>。

**1.3 影像学改变** 胸部 CT 显示支气管扩张以及鼻窦冠状 CT 显示副鼻窦炎对诊断有一定意义。Kartagener 综合征的患者伴有典型的右位心等内脏转位。有文献统计了 29 例大于

收稿日期: 2017-04-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81370103); 解放军总医院科技创新苗圃基金 (15KMM03)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81370103)

作者简介: 邹思凡, 女, 硕士, 医师。Email: zsfpatricia@163.com

通信作者: 解立新, 男, 主任医师, 博士生导师。Email: xielx301@126.com

14岁患者和16例儿童患者的胸部CT,结果显示成年患者均有支气管扩张,且年龄越大或肺功能越差的患者支气管扩张程度越重,儿童中有支气管扩张的占56%。此外,PCD患者的肺部病变主要累及肺中叶和下叶,最常累及右肺中叶<sup>[6]</sup>。

**1.4 实验室检查** 血常规、血生化、冷凝集试验等各项实验室检查结果均可正常,肺泡灌洗细胞分类计数可有异常,肺功能差的患者可有氧饱和度的下降和动脉血气的异常。有文献统计了78例患者的痰培养结果,其中感染铜绿假单胞菌<sup>[9]</sup>的患者21例(27%),最常见的两种感染是肺炎链球菌(71%)和流感嗜血杆菌(49%)<sup>[7]</sup>。

## 2 病因和发病机制

通常认为本病是常染色体隐性遗传模式,大部分患者为近亲结婚的后代。亦有个别报道X染色体隐性遗传或以常染色体隐性遗传为主的遗传模式<sup>[10-11]</sup>。原发性纤毛运动障碍的根本病因是编码纤毛结构蛋白或纤毛功能调控蛋白的基因突变。

正常的运动纤毛为“9+2”型结构,即轴丝中心为一对中央微管,周围均匀排列9组双联体微管,双联体微管上有内、外动力蛋白臂相连。PCD患者的纤毛结构可有内、外动力蛋白臂缺失或减少,中央管增多、减少或轮辐结构异常,其中最常见的是动力蛋白臂缺失或缩短,约占55%<sup>[11]</sup>。内动力蛋白臂缺陷和外动力蛋白臂缺陷同时存在约占15%。约10%有中央微管或轮辐或连接丝的缺陷。其他异常还包括内动力蛋白臂缺陷、内动力蛋白臂缺陷和轮辐缺陷同时存在、中央微管异位或发育不全。

纤毛结构缺陷导致运动能力下降,人体的纤毛广泛分布于鼻咽部、耳咽管、鼻窦、支气管到终末细支气管的下呼吸道、输卵管、脑和脊髓的室管膜等处<sup>[12]</sup>。各器官的纤毛活动能力下降,导致儿童或成人出现累及上下呼吸道、耳、生殖系统等的慢性疾病。呼吸道的纤毛运动障碍导致分泌的粘液和细菌滞留,从而引起新生儿呼吸窘迫、慢性中耳炎、鼻窦炎、慢性肺部炎症和支气管扩张。精子鞭毛和输卵管的纤毛结构缺陷使精子的运动能力降低以及受精卵在输卵管内的运输时间延长,从而影响生育。部分患者胚胎发育早期即有纤毛摆动异常,因而产生内脏转位,另一部分患者的基因突变不影响内脏分布<sup>[13-14]</sup>。

## 3 诊断方法

2016年欧洲呼吸学会发表了PCD诊断指南<sup>[15]</sup>,提出的诊断依据包括临床表现和一些辅助诊断方法,包括检测鼻呼出气一氧化氮(nasal nitric oxide, nNO)含量、利用高速视频显微成像(high-speed video-microscopy analysis, HSVA)分析纤毛运动模式、使用透射电镜(transmission electron microscopy, TEM)观察纤毛超微结构、基因检测分析有无致病基因突变、免疫荧光分析纤毛结构等。但目前还没有单一的检查可以作为诊断的金标准<sup>[16]</sup>,因此,探究更敏感特异的检查方法也是未来努力的方向<sup>[17]</sup>。以下简要概括这几种主要诊断依据。

**3.1 典型的临床表现** 长期慢性咳嗽咳痰,慢性鼻炎鼻窦炎,慢性中耳炎伴或不伴听力下降,婴儿时期有上、下呼

吸道的症状或有因严重呼吸道症状入住新生儿监护病房病史,内脏转位,先天性心脏病。

**3.2 鼻呼出气一氧化氮** 具有无创快速经济的优点,而且具有较高的灵敏度和特异度,是PCD的筛选检查,临床怀疑PCD的病人应首先进行该检查。由于该检查需要患者一定的配合,因此应用于6岁以上的患者。相比于囊性肺纤维化、鼻窦炎等疾病,PCD患者的nNO含量更低,仅为正常人的10%~20%<sup>[11]</sup>。ERS指南未给出明确的诊断阈值,Leigh等<sup>[18]</sup>的研究显示nNO含量<77 nl/min可以作为筛选标准。对于不满足筛选标准且临床表现不典型的病例可基本排除诊断。

**3.3 高速视频显微成像** 这项检查无创且具有较高的灵敏度和特异度,因此与nNO共同位于诊断流程的第一步。首先通过无创的鼻黏膜刷检获取标本,进行培养以便于多次观察。再通过高速视频显微成像系统分析纤毛的摆动频率和运动模式<sup>[19]</sup>。HSVA对于诊断也具有重要意义,对于鼻呼出气一氧化氮含量很低,而且多次HSVA异常的患者应高度怀疑PCD,并进行基因检测,对于结果没有明显异常的患者还应进行更多辅助检查来确诊。

**3.4 透射电镜** 观察电子显微镜下超微结构,位于诊断流程的第二步。通过鼻腔黏膜活检或支气管镜黏膜活检获取新鲜标本,置于2.5%~3%戊二醛溶液中。大多数患者可以通过透射电镜观察到典型的纤毛超微结构缺陷,但一部分已确诊的患者并未观察到纤毛结构的异常,因此不能作为诊断的金标准。Knowles等<sup>[20]</sup>研究发现约30%的患者没有明显的超微结构缺陷,如DNAH11(dynein axonemal heavy chain 11)基因突变导致ODA缺陷,电镜下却表现出正常的纤毛结构<sup>[21]</sup>。Werner等<sup>[22]</sup>也发现了类似的结果。此外,大部分患者的超微结构缺陷为动力蛋白臂的缺失,受电镜图像本身清晰度的限制,可能很难确认标本是否有动力臂的缺失。对于具有典型临床表现,第一步检查结果异常的患者,若TEM观察到典型的纤毛结构缺陷,可确诊为PCD,若未观察到纤毛结构缺陷,则还应进行第三步基因检测。

**3.5 基因检测** 基因组和蛋白质组数据显示,至少1 000种蛋白存在于纤毛中<sup>[23]</sup>,纤毛的复杂性可见一斑,这也解释了原发性纤毛运动障碍致病基因的多样性。随着高通量测序技术的发展<sup>[24]</sup>,大量相关的致病基因陆续被发现,目前已发现33种致病基因。原则上所有的DNA测序技术都可以用来做基因检测,但是由于该病的致病基因多达30余种,因此目前常用高通量测序技术进行基因检测<sup>[25]</sup>,若发现已知致病基因的双等位基因突变,并通过一代测序验证,可以从基因水平上诊断<sup>[26]</sup>,并明确患者家系的突变基因或位点,为患者及其家属提供遗传咨询。

有研究显示已确诊的病例中只有65%能通过基因检测发现明确的致病基因突变<sup>[27]</sup>,对更多患者进行基因检测将推动PCD的遗传学研究<sup>[28]</sup>,为探讨临床表型与基因型之间的关系奠定基础。2014年欧洲创建了一个面向全球PCD患者的注册网站:www.pcdregistry.eu<sup>[22]</sup>。

**3.6 免疫荧光分析** 免疫荧光分析也属于辅助诊断方法,

但并未作为诊断流程推荐。它是通过鼻腔黏膜刷检获得气道上皮细胞,制成薄片后利用纤毛结构蛋白的特异抗体进行免疫荧光分析,从而显示纤毛的具体结构缺陷。有些患者通过透射电镜未观察到超微结构缺陷,可能通过免疫荧光发现异常。

#### 4 治疗

尚无指导PCD治疗的指南,但是由于PCD与囊性纤维化在呼吸系统的表现非常相似,因此目前对原发性纤毛运动障碍的治疗多借鉴囊性纤维化<sup>[29-30]</sup>。总体来说,以内科治疗为主,并根据适应证合理选择手术。内科治疗主要是针对支气管扩张,促进黏液清除和控制气道感染,可以应用促进纤毛运动的药物和黏液溶解剂,雾化吸入乙酰半胱氨酸促进痰液排出;根据气道病原种类积极应用抗生素,尤其对于有铜绿假单胞菌感染者应尽早积极应用抗生素;对患者进行健康教育,雾霾天减少外出并戴口罩,帮助患者掌握正确的咳嗽和排痰方法,定期复查肺功能和监测气道微生物,由于原发性纤毛运动障碍患者的气道清除能力障碍,因此还建议患者每年接种肺炎链球菌和流感疫苗<sup>[31]</sup>。对于外科治疗,如先天性心脏病、鼻窦炎、中耳炎、不孕不育等,根据适应证进行手术,少数患者可能进展到终末期肺病,需要进行肺移植。

#### 5 结语

随着对PCD遗传学的研究,未来基因检测可能成为首选的诊断方法。目前还没有单一的诊断金标准,探究更敏感特异的检查方法也是将来努力的方向。由于PCD患者的临床表现比较复杂,呼吸科医师需熟悉其临床特征,提高警惕,全面采集病史,提高诊断水平。

#### 参考文献

- 1 Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8 (5): 434-437.
- 2 Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48 (4): 1081-1095.
- 3 张静,贾婧杰,籍灵超,等.不伴腺样体肥大婴幼儿分泌性中耳炎的病因分析[J].*解放军医学院学报*, 2013, 34 (6): 575-577.
- 4 Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. [J]. *Thorax*, 1994, 49 (7): 684-687.
- 5 Blyth M, Wellesley D. Ectopic pregnancy in primary ciliary dyskinesia [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2008, 28 (3): 358.
- 6 Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188 (5): 1232-1238.
- 7 Frija-Masson J, Bassinet L, Honoré I, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia [J]. *Thorax*, 2017, 72 (2): 154-160.
- 8 de Jongste JC, Shields MD. Cough. 2: Chronic cough in children [J]. *Thorax*, 2003, 58 (11): 998-1003.
- 9 Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28 (5): 974-979.
- 10 Pan J. Cilia and ciliopathies: from *Chlamydomonas* and beyond [J]. *Sci China C Life Sci*, 2008, 51 (6): 479-486.

- 11 Shoemark A, Dixon M, Corrin B, et al. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65 (3): 267-271.
- 12 Toskala E, Smiley-Jewell SM, Wong VJ, et al. Temporal and spatial distribution of ciliogenesis in the tracheobronchial airways of mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289 (3): L454-L459.
- 13 Smyth AR, Barbato A, Beydon N, et al. Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35 (2): 247-265.
- 14 Olbrich H, Schmidts M, Werner C, et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91 (4): 672-684.
- 15 Lucas JS, Barbato A, Collins SA. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (1): pii: 1601090.
- 16 Haarman EG, Schmidts M. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia: are we there yet [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (3): 699-701.
- 17 Jackson CL, Behan L, Collins SA, et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (3): 837-848.
- 18 Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10 (6): 574-581.
- 19 Raidt J, Wallmeier J, Hjeij R, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44 (6): 1579-1588.
- 20 Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (8): 913-922.
- 21 Knowles MR, Leigh MW, Carson JL, et al. Mutations of DNAH11 in patients with primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure [J]. *Thorax*, 2012, 67 (5): 433-441.
- 22 Wemer C, Lablans M, Ataian M, et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (3): 849-859.
- 23 Ishikawa H, Thompson J, Yates JR 3rd, et al. Proteomic analysis of mammalian primary cilia [J]. *Curr Biol*, 2012, 22 (5): 414-419.
- 24 Djakov J, Kramnů L, Dušůtkovů L, et al. An effective combination of sanger and next generation sequencing in diagnostics of primary ciliary dyskinesia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51 (5): 498-509.
- 25 刘铁城. 基因检测在临床与科研中的应用 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35 (6): 648-651.
- 26 Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24 (1): 2-5.
- 27 Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (3): 316-324.
- 28 Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, et al. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2016, 18: 18-24.
- 29 Amirav I, Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, et al. Primary ciliary dyskinesia: prospects for new therapies, building on the experience in cystic fibrosis [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2009, 10 (2): 58-62.
- 30 Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51 (2): 115-132.
- 31 Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2016, 18: 39-45.