

儿童囊性纤维化 1 例及其基因型文献复习

陈琼华, 郑敬阳, 林洁如, 曾丽娥, 胡云婷, 林印涛

关键词: 囊性纤维化; 基因型; 表型; 儿童; 文献复习

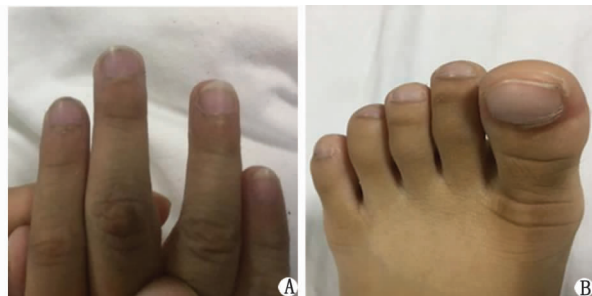
文献标志码: B 文章编号: 1672-4194(2021)06-0561-05

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是常见于白种人的可缩短寿命的常染色体隐性遗传病^[1],属于单基因病,由位于第 7 号染色体的 CF 跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,CFTR)基因变异导致 CFTR 蛋白功能障碍引起。既往认为,该病在中国人群较少见。近年来,随着对 CF 认识水平的提高以及基因诊断技术的发展,越来越多的 CF 患者被识别并诊断。中国 CF 儿童的基因型和表型与国外报道存在差异,有学者^[2]总结了中国人群的 CFTR 基因突变谱,发现 c.2909G>A 出现频率最高,其次是 c.1766+5G>T 和 c.263T>G。现报道 1 例 c.1766+5G>T 和 c.263T>G 突变所致的 CF 病例,并复习相关文献,以提高对该疾病的识别和诊断水平。

1 病例介绍

1.1 临床资料 患儿,女,6 岁,因“反复咳嗽 1 个月,加剧伴发热 1 d”于 2019 年 10 月入院。患儿自 2 岁起反复咳嗽,入院 1 a 前有“支气管扩张”病史,多次痰培养提示金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌阳性。入院前 1 个月,患儿咳嗽、咳痰症状加重,当地医院予抗感染治疗 10 余天,咳嗽较前好转。1 d 前出现发热,热峰 39℃,于当地医院行胸片检查,提示支气管肺炎、肺大疱可能,为进一步诊治,收住笔者医院。出生史、喂养史、过敏史、生长发育史及家族史无特殊。入院查体:体温 36.5℃,脉搏 99 min⁻¹,呼吸 30 min⁻¹,血氧饱和度 94%。神志清楚,呼吸稍促,约 30 min⁻¹,节律规整,吸气性三凹征阴性,双肺呼吸音粗,可闻及湿啰音,可见杵状指(趾)(图 1),余无特殊。辅助检查:(1)血常规:白细胞 22.3×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞比例 78.1%,淋巴细胞比例 14.2%,血红蛋白 142 g/L,血小板 530×10⁹ L⁻¹,

C 反应蛋白 14.27 mg/L;(2)肺部 CT:双肺上叶支气管扩张(图 2A,2B);(3)生化:心、肝、肾功能及电解质未见明显异常;(4)肺炎支原体抗体凝集法阳性(1:640)、肺炎支原体 IgM(ELISA 法)阳性;(5)传染病筛查:乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒、艾滋病等相关检查均阴性;(6)尿、粪常规未见异常;(7)体液免疫:IgG、IgA、IgM 分别为 8.50、0.92、1.47 g/L,IgE 为 57.60 IU/mL,补体 C3、C4 分别为 1.17、0.31 g/L;(8)细胞免疫:各细胞百分率 CD3 73%,CD3⁺CD8⁺ 36%,CD3⁺CD4⁺ 33%,CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 17%,CD19⁺ 7%,CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 为 0.92,大致正常;(9)支气管镜:支气管内膜炎症,支气管扩张(图 2C,2D);(10)痰培养:铜绿假单胞菌;(11)液基薄层细胞制片术(肺泡灌洗液):中度炎症,以中性粒细胞为主;(12)纤毛活检:查见个别纤毛 9+2 微管结构异常,表现为少数联体纤毛;微管数目正常,内、外动力臂无缺失(图 3);(13)肝、胆、胰、脾彩超:右肝后叶中高回声(3.3 cm×2.1 cm×1.3 cm);(14)肺通气功能:轻度阻塞性通气功能障碍。入院先后予“头孢哌酮舒巴坦钠”和“左氧氟沙星”抗感染,“盐酸氨溴索”祛痰,“布地奈德、沙丁胺醇、乙酰半胱氨酸”雾化解痉化痰,“阿奇霉素”抗支原体等治疗,行两次支气管肺泡灌洗,完善纤毛活检。治疗 16 d,患儿咳嗽咳痰症状改善,体温正常,复查感染指标正常,但痰培养仍可见铜绿假单胞菌,予办理出院。



A: 患儿杵状指; B: 患儿杵状趾。

图 1 患儿杵状指(趾)

Fig. 1 Clubbed-finger of the Child

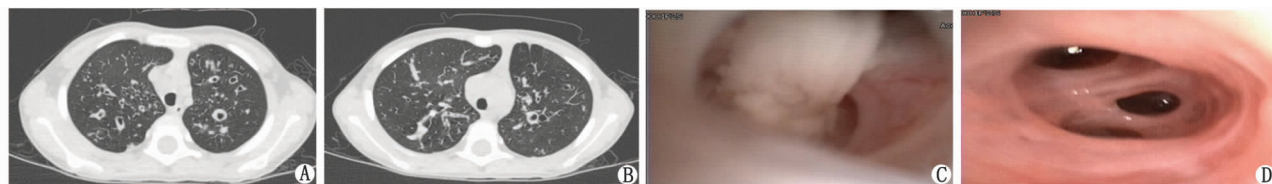
收稿日期: 2021-04-29

基金项目: 泉州市科技计划项目(2020N050s)

作者单位: 泉州市儿童医院 呼吸科, 泉州 362000

作者简介: 陈琼华, 女, 主治医师, 医学硕士

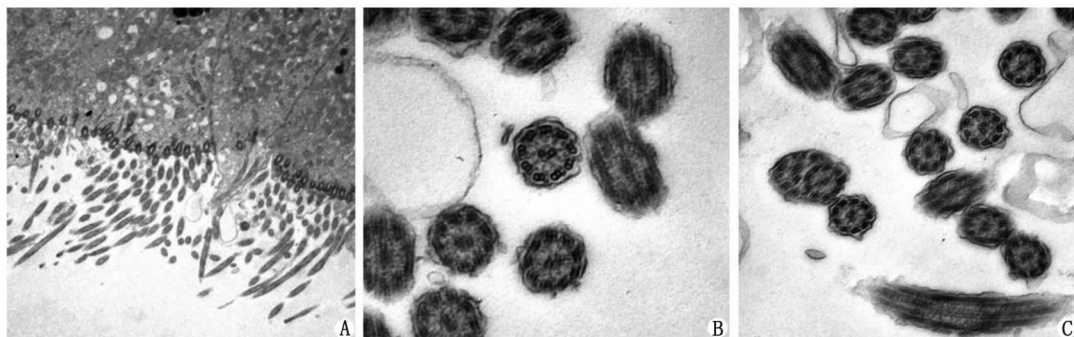
通信作者: 郑敬阳. Email: 279277481@qq.com



A、B:肺部 CT 检查,双肺上叶支气管扩张;C:支气管镜检查,管腔内脓性分泌物;D:支气管镜检查,各支气管部分亚段管腔扩张,可见环形皱襞及鱼骨样改变。

图 2 患儿肺 CT 及支气管镜结果

Fig. 2 Lung CT and bronchoscopy results of the child



查见个别纤毛 9+2 微管结构异常,表现为少数联体纤毛。微管数目正常,内、外动力臂无缺失。

图 3 纤毛活检电镜结果

Fig. 3 Electron microscopic results of ciliary biopsy

患儿病史迁延,告知并征得家属同意后,予完善全外显子基因检测。结果显示,CFTR 基因异常,检出两个等位基因变异:c. 1766+5G>T(Intron 13)剪接突变和 c. 263T>G(Exon 3)点突变。两个等位基因在 CF 突变数据库(www. genet. sickkids. on. ca)中均为已知致病性变异,分别来自于患儿父母。结合患儿病史及相关检查,CF 诊断明确。制定长期治疗方案:阿奇霉素干混悬剂每次 10 mg/kg,1 次/d,每周一、三、五口服,3%高渗盐水雾化,补充脂溶性维生素 A、D、E、K,乙酰半胱氨酸化痰,孟鲁司特控制气道高反应。长期随访,加强呼吸道管理,监测生长发育情况。一年来,患儿规则用药,体质量及身高较前增长,偶有轻咳,未因呼吸道感染住院。

1.2 文献复习 在中国知网和万方数据库,以“CF”和“中国人”为关键词进行检索,在 PubMed 数据库以“cystic fibrosis, Chinese”为检索词,截至 2020 年 12 月,共检出华人携带 c. 1766+5G>T 变异 10 例,携带 c. 263T>G 变异 5 例,其中 1 例携带 c. 1766+5G>T 和 c. 263T>G 变异(表 1,2)。

携带 c. 1766+5G>T 变异的 10 例患儿中,男童 6 例,女童 4 例;发病年龄 1 个月~7 岁,年龄中位数 1 岁;诊断年龄 1 个月~17 岁,年龄中位数 10 岁。值得注意的是,截至目前,该变异仅在中国人群中报道,而且以南方地区居多,台湾省 5 例,

香港特别行政区 2 例,厦门市 1 例。本研究的病例来自泉州市,也属南方地区,可能存在奠基者效应。有文献总结该型基因突变主要分布在东亚^[3]。10 例患儿均有反复咳嗽咳痰,支气管扩张 7 例,轻度、中度、重度阻塞性通气功能障碍分别有 1、4、1 例,鼻窦炎 3 例,胰腺受累 5 例,检出铜绿假单胞菌 4 例,检出金黄色葡萄球菌 3 例。死亡 2 例,其中 1 例为纯合子,发病早,9 岁时死亡;另 1 例合并 c. 3068T>G 变异,23 岁时死亡。

携带 c. 263T>G 变异的 5 例患儿均为女孩,发病年龄 3 个月~2 岁,年龄中位数 3 个月;诊断年龄 4~13 岁,年龄中位数 10 岁,均在北京确诊。5 例患儿均有反复咳嗽咳痰、支气管扩张,轻度阻塞性通气功能障碍 3 例,鼻窦炎 2 例,变应性支气管肺曲霉病 2 例,胰腺受累 3 例,检出铜绿假单胞菌 4 例,检出金黄色葡萄球菌 1 例。1 例纯合子胰腺受累,最终死亡。

携带 c. 1766+5G>T 和 c. 263T>G 变异的 1 例患儿为女孩,起病年龄 2 岁,表现为反复咳嗽咳痰、支气管扩张,痰培养出金黄色葡萄球菌^[9]。从报道的情况分析,临床表型并不重,暂未发现其他系统受累,经过诊治,仍存活,肺功能提示轻度阻塞性通气功能障碍。本研究报道的病例与该病例相似。

表 1 包含 c.1766+5G>T 位点变异的华人 CF 患者
Tab.1 Chinese CF patients with mutation of c.1766+5G>T

病例	发表年份	性别	发病年龄	诊断年龄	主要临床特点	病原体	C _{汗液氯离子} (mmol·L ⁻¹)		基因变异	预后
1	1995 ^[4]	男	1 个月	1 个月	反复肺炎,支气管扩张,电解质紊乱	PA	浓度增高		1898+5G>T 纯合	9 岁死亡
2	2000 ^[5]	男	1 岁	17 岁	反复咳嗽咳痰,支气管扩张,中度阻塞性通气功能障碍,胰腺功能不全,肾功能不全,消瘦	不详	327		①1898+5G>T ②2215insGA ③G2816A	存活,肺功能逐渐恶化
3	2000 ^[5]	女	1 岁	14 岁	反复咳嗽咳痰,支气管扩张,中度阻塞性通气功能障碍,胰腺功能不全,消瘦	不详	276		①1898+5G>T ②2215insGA ③G2816A	存活,肺功能逐渐恶化
4	2003 ^[6]	女	6 个月	10 岁	反复脱水,电解质紊乱,肺炎,胰腺功能不全,胰腺炎	不详	135		①1898+5G>T ②S895N ③2215insG	存活,发育正常
5	2012 ^[7]	男	不详	16 岁	反复肺炎,气胸,便秘,痉挛性腹痛,曾行双侧肺大泡切除术	不详	>100		①c.1766+5G>T ②c.3068T>G	存活
6	2016 ^[8]	男	7 岁	9 岁	反复咳嗽咳痰 1 a 余,支气管扩张,鼻窦炎,胰腺功能不全,胰腺炎,营养落后,中度混合型通气功能障碍	PA	不详		①c.1766+5G>T ②c.579+2insACAT	存活
7	2016 ^[9]	女	2 岁	10 岁	咳嗽咳痰,鼻窦炎,支气管扩张,变应性支气管肺曲霉菌病	SA	103		①c.1766+5G>T ②c.263T>G ③4575+110C>G	存活
8	2017 ^[10]	男	2 岁	17 岁	2 岁开始反复咳嗽咳痰,右上叶明显支气管扩张,重度阻塞性通气功能障碍	PA、SA、HI、PM、BC	121、126		①c.1766+5G>T ②c.3068T>G	23 岁时出现呼吸衰竭,无创通气 3 个月 after 死亡
9	2017 ^[10]	男	4 个月	6 个月	2 月龄,4 月龄出现肺炎,之后未出现严重肺部感染,轻度阻塞性通气功能障碍,消瘦	SA、MC、HI	100、112		①c.1766+5G>T ②c.3140-26A>G	体质量、身高达第 25 百分位,各种体育活动很活跃
10	2019 ^[11]	女	6 个月	9 岁	反复咳嗽咳痰,鼻窦炎,支气管扩张,胰腺炎,中度阻塞性通气功能障碍,消瘦	PA	无		①c.1766+5G>T ②c.2805delA	存活,肺功能逐渐恶化

PA:铜绿假单胞菌;SA:金黄色葡萄球菌;HI:流感嗜血杆菌;PM:假单胞菌;BC:洋葱伯克霍尔德菌;MC:卡他莫拉菌;CF:囊性纤维化。

表 2 包含 c.263T>G 位点变异的华人 CF 患者
Tab.2 Chinese CF patients with mutation of c.263T>G

病例	发表年份	发病年龄		诊断年龄	主要临床特点	病原体	C _{汗液氯离子} (mmol·L ⁻¹)		基因变异	预后
		月	岁							
1	2016 ^[9]	24		10	咳嗽咳痰,鼻窦炎,支气管扩张,变应性支气管肺曲霉菌病,轻度阻塞性通气功能障碍	SA	103		①c.1766+5G>T ②c.263T>G ③4575+110C>G	存活
2	2016 ^[9]	3		13	咳嗽咳痰,支气管扩张,鼻窦炎,变应性支气管肺曲霉菌病,轻度阻塞性通气功能障碍	PA	99		①c.263T>G ②c.2909G>A	存活
4	2016 ^[9]	12		10	反复肺炎,脂肪泻,支气管扩张,轻度阻塞性通气功能障碍	PA	105		c.263T>G 纯合	死亡
3	2016 ^[12]	3		4	支气管扩张,营养不良,胰腺功能不全	PA	122		①c.263T>G ②c.2909G>A	不详
5	2017 ^[13]	3		6	反复咳嗽咳痰,脂肪泻伴多汗,支气管扩张,生长发育迟滞	PA	115、105		①c.263T>G ②exon4-6 杂合性缺失	存活

PA:铜绿假单胞菌;SA:金黄色葡萄球菌;CF:囊性纤维化。

2 讨论

1949年全球首例CF报道^[14]。1989年,Rommens等^[15]成功克隆并分离到CF的相关基因,即CFTR存在基因缺陷,位于第7号染色体长臂3区1、2带(7q31.2),全长250 kb,共有27个外显子和26个内含子,cDNA长6 129 bp,编码一条1 480个氨基酸的肽链。CFTR氯离子通道存在于多种细胞膜中(包括汗腺、气道、胰腺、肠道等),主要调节氯通道,使钠吸收增加。功能缺陷的CFTR蛋白通道导致CF患者外分泌功能障碍,氯离子、钠离子、水分子等在CFTR通道的跨膜转运均受到影响,从而产生黏稠分泌物,并在不同器官中堆积、阻塞,形成不同的CF症状。

根据美国CF基金会登记,全世界的CF患者超过70 000例,每年约新增1 000例,>75%的CF患者于2岁前被诊断^[16]。目前,我国CF的发病率尚不明确,常被低估,文献报道从发病到最终诊断平均延迟5 a,最长间隔10 a^[3]。很多患者早期已有症状,往往辗转多处才得以确诊。目前CF较集中报道于医疗水平发达的地区,我国医务人员对该疾病的认识尚不足。

CFTR基因突变在不同人群中的频率和分布不同。白种人主要突变为F508del,约占70%^[16]。中国CF儿童的基因型较分散,以c.1766+5G>T和c.263T>G突变的报道相对较多^[16]。一些基因突变在HGMD数据库(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)中未见报道,如3635delT,c.2907A>C,c.648 G>A,c.960_961insA,c.1075C>T,c.1699G>T,c.3307delA,c.110C>G等,表明CFTR基因存在种族差异^[2,9]。

不同的CFTR基因突变与疾病严重程度有关,CFTR基因功能障碍会导致一系列疾病,所涉及的器官数量和疾病严重程度各不相同^[17]。CFTR基因突变分为5类^[18]。I类突变:蛋白质生成缺陷,通常因无义突变、移码突变或剪切位点突变所致,mRNA合成的提前终止和CFTR蛋白的完全缺失。II类突变:蛋白质加工缺陷,造成CFTR蛋白翻译后加工异常,从而阻碍蛋白质运输到准确的细胞位置。欧美国家最常见的F508del突变属于此类。III类突变:调节缺陷,导致通道对ATP应答的活性降低。IV类突变:为传导缺陷,蛋白质能合成并准确地定位到细胞表面,但其离子流的速率和通道开放的持续时间减少。V类突变:有功能的CFTR蛋白数量减少,包括可改变mRNA稳定性的突变和可改

变成成熟CFTR蛋白质稳定性的其他突变。一般而言,I~III类突变引起的疾病较IV和V类严重。c.1766+5G>T变异(曾报道为1898+5G>T)为已知的致病性变异,目前为止仅在中国人群中报道^[4-11],其关联的表型主要为严重的肺部疾病。本例患儿等位基因1剪接变异位点c.1766+5G>T位于CFTR基因第12号内含子剪接供体区域,该变异导致mRNA剪接障碍,第12号外显子发生跳跃,导致CFTR蛋白的首个核苷酸结合折叠(nucleotide binding fold,NBF1)区域部分丢失,而该区域与氯离子通道功能相关^[9],属于V类突变。本例患儿的等位基因2错义突变位点c.263G>T位于CFTR基因第3号外显子第263位碱基为杂合的T>G突变,造成氨基酸p.L88X变异,使第88个氨基酸发生终止,从而影响蛋白的表达^[19],属于I类突变。CF表型与CFTR基因型相关,还受其他遗传和环境因素的影响^[3]。CFTR突变的分类仅作为研究工具,不能预测个别患者的临床结局。对突变情况的了解可能有助于指导初始治疗,但临床应根据观察到的生长情况、肺功能和营养状态进行相应调整。

目前,CF的诊断标准^[20]包括:至少存在1个系统CF的典型临床表现;存在CFTR功能缺陷的证据,包括汗液氯离子浓度>60 mmol/L(至少2次),CFTR基因检测显示2个致病性突变位点,鼻黏膜细胞跨膜电位异常。典型的CF表现为汗液氯离子浓度升高、慢性肺部疾病和胰腺功能不全。Shen等^[9]总结了患者的症状体征:反复咳嗽咳痰、支气管扩张、鼻窦炎、痰培养出铜绿假单胞菌是中国CF儿童的重要特征。当患者有反复呼吸道感染、难治性哮喘、变应性支气管肺曲霉菌病时应注意CF,若有胰腺病变、肝胆病变、肠梗阻、巨结肠以及营养不良、严重脱水和电解质紊乱而无明显消化道丢失时,应高度怀疑CF^[21]。许多患者症状轻微或不典型,要积极寻找诊断线索。虽然目前国内仅有少数医院可以开展汗液实验,随着二代基因测序技术的开展和普及,CFTR基因变异更容易被发现。由于我国患者的基因型和欧美国家存在较大差异,因此,我国可疑的患者应选择全基因组测序,以便发现少见突变甚至新基因突变。

该病无法治愈,虽然患者的寿命严重缩短,但在过去的60 a,通过支气管扩张剂、抗生素治疗、黏液溶解药物、胰酶替代、加强物理排痰等治疗方案和实施多学科护理,患者的生存率及存活年龄有了显著提高。目前国外的基因治疗效果令人鼓舞^[22-26],包

括 CFTR 调节剂,如 Ivacaftor(Kalydco)、Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)、Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko)、Trikafta (tezacaftor + elexacaftor 和 ivacaftor),但价格昂贵,且任何一种药物都无法治疗存在 2 000 多个突变类型的疾病^[27]。研究中国人群特定的突变类型,为未来 CF 精准诊断和基因治疗提供可能。

参考文献:

- [1] Elborn J S. Cystic fibrosis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2519-2531.
- [2] 蔡勇,陈德晖,刘文宽,等.中国囊性纤维化患儿囊性纤维化跨膜传导调节因子基因突变分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017,32(13):1000-1003.
- [3] Castellani C, Cuppens H, Macek M J, *et al.* Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice[J]. *J Cyst Fibros*, 2008,7(3):179-196.
- [4] Zielenski J, Markiewicz D, Lin S P, *et al.* Skipping of exon 12 as a consequence of a point mutation (1898 + 5G→T) in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene found in a consanguineous Chinese family[J]. *Clin Genet*, 1995,47(3):125-132.
- [5] Wu C L, Shu S G, Zielenski J, *et al.* Novel cystic fibrosis mutation (2215insG) in two adolescent Taiwanese siblings[J]. *J Formos Med Assoc*, 2000,99(7): 564-567.
- [6] Alper O M, Shu S G, Lee M H, *et al.* Detection of novel CFTR mutations in Taiwanese cystic fibrosis patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2003,102(5): 287-291.
- [7] Chen C H, Chang C C, Yang B Y, *et al.* Acute appendicitis mimicking intestinal obstruction in a patient with cystic fibrosis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2012,111(10): 580-583.
- [8] 褚佳琳,王莹,钱娟.儿童囊性肺纤维化合并重症肺炎一例[J]. *中国小儿急救医学*, 2016,23(7):501-504.
- [9] Shen Y, Liu J, Zhong L, *et al.* Clinical phenotypes and genotypic spectrum of cystic fibrosis in Chinese children[J]. *J Pediatr*, 2016,171:269-276.
- [10] Leung G K, Ying D, Mak C C, *et al.* CFTR founder mutation causes protein trafficking defects in Chinese patients with cystic fibrosis[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2017,5(1): 40-49.
- [11] 陈莉莉,吴谨准,熊慧,等. CFTR 基因变异致囊性纤维化 1 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2019,37(6): 457-461.
- [12] 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.
- [13] 胡晓红,柳亚男,李中原,等. 儿童囊性纤维化一例并文献复习[J]. *国际儿科学杂志*, 2017,44(8):574-579.
- [14] Lowe C U, May C D, Reed S C. Fibrosis of the pancreas in infants and children: A statistical study of clinical and hereditary features[J]. *Am J Dis Child*, 1949,78(3):349-374.
- [15] Rommens J M, Iannuzzi M C, Kerem B, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping[J]. *Science*, 1989,245(4922):1059-1065.
- [16] 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.
- [17] Bell S C, Mall M A, Gutierrez H, *et al.* The future of cystic fibrosis care: A global perspective[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1):65-124.
- [18] Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: Mutation-specific therapy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2005,40(3):183-196.
- [19] Macek M J R, Hamosh A, Kiesewetter 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.
- [20] Farrell P M, White T B, Ren C L, *et al.* Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation[J]. *J Pediatr*, 2017, 181: S4-S15. e1.
- [21] 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: 3021-3029.
- [22] Martiniao S L, Toprak D, Ong T, *et al.* Highlights from the 2017 North American cystic fibrosis conference[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(7):979-986.
- [23] Taylor-Cousar J L, Munck A, Mckone E F, *et al.* Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del[J]. *N Engl J Med*, 2017,377(21):2013-2023.
- [24] Keating D, Marigowda G, Burr L, *et al.* VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two phe508del alleles [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(17): 1612-1620.
- [25] Bear C E. A therapy for most with cystic fibrosis[J]. *Cell*, 2020,180(2): 211.
- [26] Griese M, Costa S, Linnemann R W, *et al.* Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more F508del Alleles: Interim results of an open-label phase 3 clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021,203(3): 381-385.
- [27] Rafeeq M M, Murad H A S. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches[J]. *J Transl Med*, 2017,15(1):84.