

# 原发性纤毛运动障碍研究进展

陈其慧, 李莹\*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 重庆

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月30日

## 摘要

原发性纤毛运动障碍(Primary ciliary dyskinesia, PCD), 是一种罕见的遗传异质性疾病, 是由基因突变导致运动纤毛结构和(或)功能、数量异常, 从而引起相应组织器官功能障碍而引起一系列临床表现的一组疾病。由于运动纤毛主要分布于呼吸道, 故以呼吸系统受累为主要表现。该病起病年龄小, 常造成儿童慢性, 反复呼吸道感染, 进而形成支气管扩张。儿童PCD因临床表现与儿科常见呼吸系统疾病高度重叠, 因此易漏诊及误诊, 大部分患儿确诊前有多次因呼吸道症状就诊史, 部分患儿明确诊断时已形成永久性肺损伤。因此, 早期诊断、早期干预治疗十分重要。故本文旨在提高临床医生对本病的认识, 对该病的流行病学、临床表现、诊断及治疗进行综述。

## 关键词

原发性纤毛运动障碍, 发病机制, 临床表现, 诊断, 治疗

# Research Progress on Primary Ciliary Dyskinesia

Qihui Chen, Ying Li\*

Respiratory Department of Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2023; published: May 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic heterogeneous disease, which is a group of diseases caused by genetic mutations that cause abnormal cilia structure and/or function and quantity, thereby causing dysfunction of tissues and organs containing cilia and causing a series of clinical manifestations. Since cilia are mainly distributed in the respiratory tract, respiratory system

\*通讯作者。

文章引用: 陈其慧, 李莹. 原发性纤毛运动障碍研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8627-8633.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351206

involvement is the main manifestation. The disease begins at a young age and often causes chronic, recurrent respiratory infections in children, which in turn form bronchiectasis. Due to the high overlap of clinical phenotype and common respiratory diseases in pediatrics, PCD in children is easy to miss and misdiagnose, most children have a history of multiple visits due to respiratory symptoms before diagnosis, and some children have caused permanent lung damage when the diagnosis is confirmed. Therefore, early diagnosis and early intervention are very important. Therefore, this article aims to improve clinicians' understanding of the disease and review the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease.

## Keywords

Primary Cilia Dyskinesia, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 概述及流行病学

原发性纤毛运动障碍(Primary ciliary dyskinesia, PCD), 是一种罕见的遗传异质性纤毛运动障碍性疾病, 可导致新生儿呼吸窘迫, 慢性气道感染, 器官偏侧发育异常, 不孕不育等[1]。1933 年对该综合征的最初认识是基于慢性鼻窦炎、支气管扩张和内脏反位的三联征, 即 Kartagener 综合征[1]; 1976 年, Afzelius 报道这些患者具有“不动的”纤毛和有缺陷的纤毛超微结构[2], 且进一步研究发现具有先天性纤毛异常的患者不一定具有包括内脏反位在内的三联征, 故将其更名为“不动纤毛综合征(immotile cilia syndrome, ICS) [3]; 随着更多相关病例被报道, 研究者发现, 有超微结构缺陷及相关临床表现患儿的纤毛不总是表现为不能活动, 大多数患者的纤毛呈现僵硬, 不协调, 和/或无效的纤毛运动, 故将其更名为“原发性纤毛运动障碍(Primary ciliary dyskinesia, PCD)” [4]。其中“原发性”是区别于与感染和炎症相关的继发性或获得性纤毛缺陷。PCD 常见于儿童, 但其从婴幼儿到成年人均可发病, 现有研究数据表明其总体发病率较低, 估计为 1/10,000~1/20,000 [5], 但准确的发病率尚不清楚, 在近亲结婚率较高的地方(如亚裔英国人高达 1/2200 或以上)有更高的发病率[6]。目前尚无 PCD 在中国的患病率数据。

## 2. 发病机制及临床表现

### 1、纤毛结构及发病机制

纤毛广泛存在于人体内, 是一种突出于细胞表面的“毛发样”细胞器, 主要由轴丝、基质, 纤毛膜组成。轴丝构成纤毛的骨架成分, 呈“9+2”或“9+0”结构, 即 9 对外周微管(microtubuledoublets, MTD)伴/不伴 1 对中央微管(centralpair, CP)。外周微管由完整的微管 A 和呈“C”型的微管 B 连接而成, 微管 A 向相邻的微管 B 伸出两条动力臂, 即外动力臂(outerdyneinnarms, ODA)和内动力臂(innerdyneinnarms, IDA), 每对外周微管间以连接蛋白-动力蛋白调控复合物(nexindynein regulatory complexes, N-DRC)相连, 微管 A 伸出放射辐连接外周和中央微管。动力臂主要为纤毛摆动提供动力, 中央微管, 放射辐及 N-DRC 主要用于调控纤毛的摆动形式[7]。据报道, 人类有四种纤毛亚型: 运动型 9+2 纤毛(即 9MTD+2CP, 如呼吸道纤毛), 运动型 9+0 纤毛(即 9MTD+0CP, 如结纤毛), 非运动型 9+2 纤毛(如内耳的静纤毛(stereocilia)、动纤毛(kinocilium))和非运动型 9+0 纤毛(如肾单纤毛和光感受器连接的纤毛) [8]。有数百个蛋白参与上述纤毛结构的组成[9], 如果相关基因缺陷, 即可能导

致对应的蛋白异常而出现纤毛结构和/或功能的异常, 进而相应的临床表现, 统称为纤毛病, PCD 为最常见的运动性纤毛病。目前已知超过 50 个 PCD 相关的致病基因, 其遗传模式主要为常染色体隐性遗传, 另有 X 连锁隐性及常染色体显性遗传。不同基因突变会导致不同临床表型及严重程度的 PCD, 并与患儿的预后相关[10]。

## 2、临床表现

PCD 主要累及具有运动型纤毛或类似结构的器官, 导致气道黏液纤毛清除功能障碍。以长期反复的呼吸道感染为主要表现, 累及其他纤毛时亦可造成其他器官系统损害[11]。

PCD 患者最早的呼吸道症状为足月新生儿呼吸窘迫, 研究报道约 55% [11] [12], 甚至高达 80% [13] 的 PCD 患儿会出现此症状, 表现为出生约 12 小时后出现呼吸困难, 多数患儿需要长时间的氧疗。故当足月新生儿出现常见疾病难以解释的呼吸窘迫时, 应考虑本病的可能, 及时识别并完善检查, 以早期诊断及干预。儿童期可表现为复发性鼻炎、鼻窦炎、反复湿性咳嗽, 反复感染可形成肺不张、支气管扩张, 也可出现鼻息肉等[14]。

胚胎时期结纤毛功能异常可引起随机器官旋转, 导致偏侧发育缺陷, 包括全内脏反位和内脏异位。全内脏反位最常见, 约 50% 基因突变患者表现出全内脏反位, 并可能在妊娠 20 周时已经通过产前超声检查注意到。内脏异位的患病率为 6.3%~14%。在 2.3% 的 PCD 患者中, 偏侧缺陷可能与多脾(即多个小脾——如左侧异位)、无脾(如右侧异位)或复杂先天性心脏病有关[10] [14] [15]。DPCD 患者先天性心脏病的发病率远高于正常人, 2017 年 Kennedy MP [16] 等人的研究显示 PCD 患者先天性心脏病的发生率至少比普通入高 200 倍(分别为 1:50 和 1:10,000)。2019 年 Best, S. 等人的研究显示出更高的发病率(占病例的 17.1%)。因此建议所有诊断为 PCD 的患者进行腹部超声及心脏超声心动图检查[17]。

中耳及咽鼓管纤毛功能障碍可导致反复化脓性中耳炎、鼓膜穿孔和听力损害。脑、脊髓室膜的纤毛功能障碍可引起脑积水, 但较罕见。累及成年男性精子鞭毛及女性输卵管可导致男性不育及女性不孕。一些病例报道了 PCD 与一些罕见疾病之间的关联, 例如多囊肾、脑积水、多脾和肝外胆道闭锁、色素性视网膜炎等[18], 2014 年 Adam J. 等人报道了 2 例由 DNAH5 半合子突变所致 PCD, 由于同时合并相对染色体上 5p 节段缺失, 故同时合并猫叫综合征[19]。

## 3. 诊断

关于 PCD 的诊断目前尚无普遍认同的“金标准”, 主要依赖于典型临床特征结合不同辅助诊断方法, 包括鼻呼出气一氧化氮(nNO)测量、高速视频显微镜分析(HSVM)及透射电子显微镜(TEM)、高分辨率荧光免疫测定(IF)、基因检测。为了使临床医生能够根据不同患者的具体情况来提供诊断建议, 并就诊断性检查做出适当的临床决策, 2017 年欧洲呼吸学会(ESR)及 2018 年美国胸科协会(AST)发布了 PCD 的临床实践指南。研究表明, 没有一种方式具有足够的诊断敏感性和特异性, 这些方法都有一定的假阴性, 并不完全互补。以下简要介绍相关诊断方法:

### 3.1. 临床特征

PCD 诊断的 4 个关键临床特征: ① 出生 6 个月内出现全年的持续性湿咳, 抗生素治疗未能完全缓解。② 出生 6 个月内出现全年的、每天的、非季节性的鼻窦炎, 抗生素治疗未能完全缓解。③ 足月儿有新生儿呼吸窘迫综合征病史。④ 内脏转位伴或不伴先天性心脏病。同时存在两个特征时, 诊断 PCD 的敏感度和特异度分别为 80% 和 72%, 若 4 项指标都存在, 其灵敏度和特异度分别为 21% 和 99% [20]。

### 3.2. 鼻呼出气一氧化氮(Nasal Nitric Oxide, nNO)

大多数 PCD 患者的鼻腔一氧化氮(nNO)含量显著降低, 发生的机制及其病理生理学尚不清楚, 可能

与鼻窦发育不良导致鼻窦上皮细胞合成 NO 减少、NO 储存能力受限, 以及呼吸道内细菌对 NO 的大量分解有关[21]。有报道称当 nNO < 77 nL/min 诊断 PCD 时, 其敏感性为 98%, 特异性为 99% [22]。nNO 具有无创快速经济的优点, 而且有比较高的灵敏度和特异度, 因此, ESR 及 AST 均建议将其作为临床怀疑 PCD 病人的首选筛查, 并推荐采用化学发光法, 软腭封闭的屏气呼吸模式(exhaling against resistance, ER)进行检测[20] [23]。由于该检查需要患者一定的配合, 因此适用于 5 岁以上的患者。学龄前儿童(2~5 岁)的 nNO 测量可能有助于早期诊断, 但学龄前儿童在测量 nNO 时往往需要采用不同的方法。因此, 关于较小(通常<5 岁) PCD 患儿的 nNO 相关的研究也成为专家的研究重点及未来的研究方向, 为此, 2023 年欧洲呼吸学会的一个工作组为 nNO 的采样、分析和报告制定了一个技术标准, 作为儿童(包括学龄前儿童和婴儿)PCD 诊断测试的一部分, 指南建议: 符合要求(通常>5 岁), 则选择 ER; 符合要求但不能达到 ER, 则选择简单的憋气(Simple breath hold, BH), 采用 ER 及 BH 时建议阈值为 77 nL/min; 不符合要求或不能达到 ER/BH 则选择潮式呼吸(tidal breathing, TB) [24], 1~2 岁建议阈值为 30 nL/min, >2 岁建议阈值为 44 nL/min, 但相关参考数据有限[25]。

nNO 用于诊断 PCD 时可存在假阴性或假阳性。感染、鼻腔阻塞、鼻衄、CF、弥漫性泛细支气管炎、鼻-口-面畸形导致软腭闭合不佳等可导致 nNO 降低而出现假阳性; 环境 NO 水平升高(>50 ppb)、RSPH1、GAS8 基因突变所致 PCD、检测过程中打嗝等会导致 nNO 升高出现假阴性。因此要精准检测 nNO, 必须做好质量控制。如避免在感染加重期间测量 nNO, 建议推迟到感染后的 2~4 周; 怀疑有任何原因的阻塞, 特别是 nNO 水平较低时, 应将儿童转到耳鼻喉科进行评估, 且在测试前充分清理鼻腔, 但要注意不要伤及粘膜; 检测应在鼻腔刷洗或活检前测量, 以避免因出血而导致的假性低读数; 检测前至少数小时避免局部鼻药物、鼻灌洗的使用等[25]。由于假阴性及假阳性的存在, 因此, 对于具有典型临床特征的患者, nNO 测定结果正常不能作为排除 PCD 的依据, 需进一步完善基因检测协助诊断。

### 3.3. 基因检测

基因检测技术在 PCD 的诊断中发挥着越来越重要的作用。ATS 指南建议对可疑患者(包括 nNO 降低和临床高度怀疑 PCD 但 nNO 正常的患者)进行扩充基因检测(>12 种基因, 敏感度为 80%, 特异度为 99.5%)。ERS 和 ATS 指南都同意对于已知的 PCD 基因中的双等位基因致病突变或半合子 X 连锁突变可以确诊 PCD [20] [23]。我国的专家共识也推荐基因测序用于 PCD 的诊断[26]。

PCD 作为一种遗传异质性很强的疾病, 目前发现相关基因至少 50 多个[13]。根据其编码的蛋白位置和功能, 或纤毛超微结构/功能缺陷可分为编码外动力臂组件的基因、动力臂装配相关基因、编码连接蛋白-动力蛋白调控复合体基因、编码放射辐或中央微管基因、与运动纤毛生成减少相关基因, 以及合并 PCD 临床表现的其他纤毛疾病相关的基因[27]。因为不同基因编码的蛋白与纤毛的特定结构相关, 所以某一基因缺陷与纤毛结构缺陷及临床表现可有一定的相关性。虽然目前为止 PCD 的基因型与表型关系尚未完全明确, 但已有多项研究建立了部分基因型与表型之间的关联, 且随着基因检测技术的发展, 未来将会发现更多 PCD 相关基因及其与表型的关联。

许多个体具有意义未明的变异或单等位基因杂合变异, 需要结合其他检测手段(如 HSVMA、免疫荧光和透射电子显微镜)进行确认, 且由于基因检测未能识别大约 30% 的患者, 因此基因检测阴性亦不能除外 PCD [28]。PCD 患者的基因测序规模和数量很大, 鉴定出一种或几种与疾病无关的罕见错义突变的情况并不罕见, 故基因检测同样存在一定假阳性, 特别是对 HYDIN 变异的解释应该谨慎, 因为存在一个序列同源的假基因 HYDIN2 [13]。故与其他检测手段类似, 基因检测同样存在假阴性及假阳性, 但其对于纤毛超微结构正常、纤毛数量减少而通过其他检查方法不能明确受否为继发因素所致、以及 nNO 水平正常等用其他手段难以明确诊断的患者具有重要作用。

### 3.4. 纤毛形态功能检查

#### 3.4.1. 透射电子显微镜(Transmission Electron Microscopy, TEM)

TEM 对 PCD 的检出率约为 83%，既往曾被认为是 PCD 诊断的“金标准”。随着研究的深入，研究者发现，部分 PCD 患者电镜下纤毛超微结构正常，不能被 TEM 完全识别，如 DNAH11 及 HYDIN [26] [29] 基因突变所致 PCD TEM 下纤毛超微结构可能正常。其次，环境污染、气道炎症反应和(或)感染导致也可导致继发性的纤毛运动障碍(secondary ciliary dyskinesia, SCD)，即 TEM 用于检测 PCD 时可出现假阴性或假阳性的结果。因此，TEM 不能作为诊断 PCD 的“金标准”。

尽管 TEM 的敏感性不高，但在评价纤毛超微结构方面，它不能被其他诊断方法所取代。PCD 患者纤毛电镜下一般有以下几种超微结构缺陷：ODA 缺陷，ODA + IDA 缺陷，微管结构紊乱伴 IDA 缺陷，放射状辐条和中央装置缺陷，其中最常见的是 ODA 的缺陷。一项 PCD 中 TEM 结果报告的国际共识指南确定了两类 PCD TEM 诊断缺陷：I 类缺陷，被认为是“标志性”缺陷，包括 ODA 缺陷、ODA + IDA 缺陷、IDA 缺陷 + 微管紊乱，结合典型临床表现可确诊；II 类缺陷，包括中央装置缺陷、纤毛数量少、微管紊乱等，需进一步结合其他诊断手段[30]。由于 IDA 电子密度较低，难以在电镜下清晰显示，常被误认为缺失，既往曾出现过假阳性的诊断结果，故只有 IDA 异常时假阳性率较高，需要再次评估[31]。因此，TEM 检测同样存在假阴性及假阳性可能。对于临床高度怀疑的 PCD 患者，当 TEM 结果正常时，应进行其他相关检查。

#### 3.4.2. 高速视频显微成像(High-Speed Video Microscopy Analysis, HVMA)

HVMA 通过高速显微成像设备直接观察呼吸道纤毛上皮细胞的纤毛摆动频率(ciliary beat frequency, CBF)和纤毛摆动模式(ciliary beat pattern, CBP)。正常气道纤毛在 37℃ 时以约 10 至 20 Hz 的频率呈现节律性，方向一致的摆动，将粘液及呼吸道表面的微颗粒、细菌等向一个方向推动以便有效清除。HVMA 下可见 PCD 患者的纤毛有多种表现形式：静纤毛、多数时间不运动伴最小运动的纤毛、摆动弯曲度小或振幅小的僵直运动的纤毛、异常摆动和运动功能亢进的纤毛等[26]。一些研究证实了基因型、纤毛超微结构和纤毛摆动模式之间的固定关系。例如 DNAAF1-6 基因缺陷的纤毛 TEM 下显示动力蛋白臂缺失，HVMA 下观察纤毛大多是不活动的，编码放射状辐条蛋白的基因 RSPH4a、RSPH9、RSPH1 突变导致中心复合体缺陷的患者，可以看到纤毛呈旋转运动[32] [33]。与 TEM 相比，HVMA 更直观，检测范围更广，可靠性更高。但 HVMA 需要专业设备和专业人员进行解释，诊断难点在于区分由 PCD 引起的原发性纤毛运动障碍与继发于细菌感染或上皮炎症的继发性纤毛运动障碍。目前尚无关于该技术的统一标准或报告指南，中国《原发性纤毛运动障碍诊断与治疗中国专家共识》不推荐使用 HVMA 作为 PCD 的单一、常规诊断试验。但是在具有广泛专业知识的中心，该技术被证明在 PCD 的识别中具有极好的敏感性和特异性[34]。

#### 3.4.3. 高分辨率荧光免疫测定(Immune Fluorescence, IF)

IF 的原理为特异性荧光抗体可与纤毛轴丝特定蛋白结合，通过在显微镜下观察结合后的荧光分布及其数量，可以看到所有 TEM 能观察到的纤毛异常。部分通过 TEM 未观察到超微结构缺陷的 PCD 患者，可能通过免疫荧光发现异常。IF 具有特异性强、灵敏度高的特点，但其缺点是操作过程复杂、耗时、成本高，而且使用特异性抗体检测所有纤毛蛋白也不现实。目前只有少数实验室引进了 IF，而且应用不广泛[31]。有研究报道约 20% 的 PCD 患者呼吸道黏膜纤毛上皮细胞在 IF 下无异常表现，且因标本黏液较多可影响样本的观察等，故 IF 阴性不能排除 PCD [26]。IF 可以作为一种工具来帮助其他诊断方法，但并未作为诊断流程推荐。

## 4. 治疗及长期管理

目前，没有针对 PCD 的标准化的管理方法及特异性治疗方法，由于 PCD 与囊性纤维化(cystic fibrosis,

CF)在呼吸系统的表现非常相似, 因此对 PCD 的管理多借鉴囊性纤维化, 即以内科对症治疗为主, 必要时可辅以手术治疗。目前认为定期监测随访、预防和管理相关并发症、呼吸道症状和感染的对症治疗为 PCD 管理的重点。分子生物学的研究进展使未来基因治疗可能成为现实, 最近有研究使用一种慢病毒载体转染 DNAI1 缺陷患者培养的气道上皮, 使不动的纤毛恢复正常的摆动, 使缺失的外动力臂再现[35], 提示基因治疗是未来 PCD 治疗的方向。然而, 这方面的研究很少。PCD 基因治疗尚存在较多方面的局限性, 如 PCD 涉及的基因和突变数量较多, 每个基因和突变的患病率较低, 仍有约 30%的 PCD 患者没有确定的遗传基因病因学等[36]。这意味着, 对于 PCD, 仍然需要对分子机制和途径进行大量研究。

## 5. 小结

对幼年起病, 反复呼吸道感染, 合并鼻窦炎或中耳炎、支气管扩张患者, 均需警惕 PCD 的可能, 临床病史结合纤毛电镜检查和(或)基因检测为主的综合检查仍是确诊 PCD 的主要手段。早期诊断, 对患者进行健康教育, 规律随访及治疗对预防严重并发症, 改善患儿生存质量十分重要。

## 参考文献

- [1] 徐丽, 周璇, 周敏. 原发性纤毛运动障碍研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(5): 397-400.
- [2] Afzelius, B.A. (1976) A Human Syndrome Caused by Immobile Cilia. *Science*, **193**, 317-319. <https://doi.org/10.1126/science.1084576>
- [3] Eliasson, R., Mossberg, B., Camner, P. and Afzelius, B.A. (1977) The Immobile-Cilia Syndrome. A Congenital Ciliary Abnormality as an Etiologic Factor in Chronic Airway Infections and Male Sterility. *The New England Journal of Medicine*, **297**, 1-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM197707072970101>
- [4] Sleight, M.A. (1981) Primary Ciliary Dyskinesia. *The Lancet*, **2**, 476. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90811-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90811-4)
- [5] Niziolek, M., Bicka, M., Osinka, A., et al. (2022) PCD Genes—From Patients to Model Organisms and Back to Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1749. <https://doi.org/10.3390/ijms23031749>
- [6] O'Callaghan, C.L., 申昆玲, 徐保平, 郎志奇. 儿童原发性纤毛运动障碍的相关问题[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(2): 81-84.
- [7] 王昊, 徐保平. 儿童原发性纤毛运动障碍遗传发病机制与基因诊断研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(10): 786-789.
- [8] Fliegau, M., Benzing, T. and Omran, H. (2007) When Cilia Go Bad: Cilia Defects and Ciliopathies. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**, 880-893. <https://doi.org/10.1038/nrm2278>
- [9] Brennan, S.K., Ferkol, T.W. and Davis, S.D. (2021) Emerging Genotype-Phenotype Relationships in Primary Ciliary Dyskinesia. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8272. <https://doi.org/10.3390/ijms22158272>
- [10] Wallmeier, J., Nielsen, K.G., Kuehni, C.E., et al. (2020) Motile Ciliopathies. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article 77. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0209-6>
- [11] Goutaki, M., Meier, A.B., Halbeisen, F.S., et al. (2016) Clinical Manifestations in Primary Ciliary Dyskinesia: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Journal*, **48**, 1081-1095. <https://doi.org/10.1183/13993003.00736-2016>
- [12] Goutaki, M., Halbeisen, F.S., Barbato, A., et al. (2020) Late Diagnosis of Infants with PCD and Neonatal Respiratory Distress. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2871. <https://doi.org/10.3390/jcm9092871>
- [13] Goutaki, M. and Shoemark, A. (2022) Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clinics in Chest Medicine*, **43**, 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.11.008>
- [14] 毕晶, 李倬哲, 周磊, 宋元林. 原发性纤毛运动障碍患者的临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 348-352.
- [15] Burwick, R.M., Govindappagari, S. and Sanchez-Lara, P.A. (2021) Situs Inversus Totalis and Prenatal Diagnosis of a Primary Ciliary Dyskinesia. *Journal of Clinical Ultrasound*, **49**, 71-73. <https://doi.org/10.1002/jcu.22862>
- [16] Kennedy, M.P., Omran, H., Leigh, M.W., et al. (2007) Congenital Heart Disease and other Heterotaxic Defects in a Large Cohort of Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *Circulation*, **115**, 2814-2821. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649038>
- [17] Best, S., Shoemark, A., Rubbo, B., et al. (2019) Risk Factors for Situs Defects and Congenital Heart Disease in Prima-

- ry Ciliary Dyskinesia. *Thorax*, **74**, 203-205. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212104>
- [18] Moore, A., Escudier, E., Roger, G., *et al.* (2006) *RPGR* Is Mutated in Patients with a Complex X Linked Phenotype Combining Primary Ciliary Dyskinesia and Retinitis Pigmentosa. *Journal of Medical Genetics*, **43**, 326-333. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.034868>
- [19] Shapiro, A.J., Weck, K.E., Chao, K.C., *et al.* (2014) Cri du Chat Syndrome and Primary Ciliary Dyskinesia: A Common Genetic Cause on Chromosome 5p. *The Journal of Pediatrics*, **165**, 858-861. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.048>
- [20] Shapiro, A.J., Davis, S.D., Polineni, D., *et al.* (2018) Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, e24-e39. <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819ST>
- [21] Walker, W.T., Jackson, C.L., Lackie, P.M., Hogg, C. and Lucas, J.S. (2012) Nitric Oxide in Primary Ciliary Dyskinesia. *European Respiratory Journal*, **40**, 1024-1032. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176111>
- [22] Fokkens, W.J., Lund, V.J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Cohen, N., Cervin, A., Douglas, R., Gevaert, P., Georgalas, C., Goossens, H., Harvey, R., Hellings, P., Hopkins, C., Jones, N., Joos, G., Kalogjera, L., Kern, B., Kowalski, M., Price, D., Riechelmann, H., Schlosser, R., Senior, B., Thomas, M., Toskala, E., Voegels, R., Wang, de Y. and Wormald, P.J. (2012) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology Supple*, **23**, 3, Preceding Table of Contents, 1-298.
- [23] Lucas, J.S., Barbato, A., Collins, S.A., *et al.* (2017) European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1601090.
- [24] Beydon, N., Kouis, P., Marthin, J.K., *et al.* (2023) Nasal Nitric Oxide Measurement in Children for the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia: European Respiratory Society Technical Standard. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2202031. <https://doi.org/10.1183/13993003.02031-2022>
- [25] Shapiro, A.J., Dell, S.D., Gaston, B., O'Connor, M., Marozkina, N., Manion, M., Hazucha, M.J. and Leigh, M.W. (2020) Nasal Nitric Oxide Measurement in Primary Ciliary Dyskinesia. A Technical Paper on Standardized Testing Protocols. *Annals of the American Thoracic Society*, **17**, e1-e12. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201904-347OT>
- [26] 毕晶. 原发性纤毛运动障碍诊断与治疗中国专家共识[J]. 上海医学, 2020, 43(4): 193-202.
- [27] 雷诚, 王荣春, 杨丹晖, 郭婷, 罗红. 原发性纤毛运动障碍的临床表型[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(1): 116-122.
- [28] Lucas, J.S., Davis, S.D., Omran, H. and Shoemark, A. (2020) Primary Ciliary Dyskinesia in the Genomics Age. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 202-216. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30374-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30374-1)
- [29] Stannard, W.A., Chilvers, M.A., Rutman, A.R., Williams, C.D. and O'Callaghan, C. (2010) Diagnostic Testing of Patients Suspected of Primary Ciliary Dyskinesia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **181**, 307-314. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0459OC>
- [30] Shoemark, A., Boon, M., Brochhausen, C., *et al.* (2020) International Consensus Guideline for Reporting Transmission electron Microscopy Results in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *European Respiratory Journal*, **55**, Article ID: 1900725. <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2019>
- [31] Wei, S., Xie, H. and Cheng, Y. (2022) Progress in Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **58**, 1736-1740. <https://doi.org/10.1111/jpc.16196>
- [32] Blanchon, S., Legendre, M., Bottier, M., *et al.* (2020) Deep Phenotyping, Including Quantitative Ciliary Beating Parameters, and Extensive Genotyping in Primary Ciliary Dyskinesia. *Journal of Medical Genetics*, **57**, 237-244. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106424>
- [33] Castleman, V.H., Romio, L., Chodhari, R., *et al.* (2009) Mutations in Radial Spoke Head Protein Genes RSPH9 and RSPH4A Cause Primary Ciliary Dyskinesia with Central-Microtubular-Pair Abnormalities. *The American Journal of Human Genetics*, **84**, 197-209. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.011>
- [34] Rubbo, B., Shoemark, A., Jackson, C.L., *et al.* (2019) Accuracy of High-Speed Video Analysis to Diagnose Primary Ciliary Dyskinesia. *Chest*, **155**, 1008-1017. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.036>
- [35] Lai, M., Pifferi, M., Bush, A., *et al.* (2016) Gene Editing of *DNAH11* Restores Normal Cilia Motility in Primary Ciliary Dyskinesia. *Journal of Medical Genetics*, **53**, 242-249. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103539>
- [36] Pereira, R., Barbosa, T., Cardoso, A.L., Sá, R. and Sousa, M. (2023) Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia: Similarities and Differences. *Respiratory Medicine*, **209**, Article ID: 107169. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107169>