

儿童原发性纤毛运动障碍基因型与临床表型研究进展

康子琦¹, 马兰红^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²呼吸科, 新疆维吾尔自治区儿科研究所, 新疆维吾尔自治区儿童医院, 北京儿童医院新疆医院, 新疆维吾尔自治区第七人民医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月16日

摘要

原发性纤毛运动障碍(PCD)是一种罕见的遗传性运动纤毛病, 遗传基础复杂。迄今已发现超过60个致病基因, 主要编码纤毛轴丝结构蛋白或参与纤毛组装调控。近年新鉴定的致病基因包括CFAP54、DNAH10、SPEF2和TUBB4B等。基因型-临床表型关联研究显示, CCDC39/CCDC40突变与最严重的肺功能损害相关, 而DNAH11和RSPH1突变则呈现温和表型。中国人群的PCD基因谱与欧美存在差异, DNAH11和CCNO比例较高, 且新生儿呼吸窘迫及内脏反位发生率较低。基因检测已与透射电子显微镜并列为核心诊断方法, 对疾病管理、预后评估及遗传咨询具有重要价值。现对儿童PCD的基因型与临床表型作一综述, 以期临床诊疗提供依据。

关键词

原发性纤毛运动障碍, 基因型, 表型, 儿童, 中国人群

Advances in Genotype and Clinical Phenotype of Primary Ciliary Dyskinesia in Children

Ziqi Kang¹, Lanhong Ma^{2*}

¹Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Respiratory, Pediatric Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, The Seventh People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

*通讯作者。

文章引用: 康子琦, 马兰红. 儿童原发性纤毛运动障碍基因型与临床表型研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 953-965. DOI: 10.12677/acm.2026.1662299

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary motile ciliopathy with a complex genetic basis. To date, more than 60 disease-causing genes have been identified, which mainly encode axonemal structural proteins of cilia or participate in the regulation of ciliary assembly. Newly identified pathogenic genes in recent years include CFAP54, DNAH10, SPEF2, and TUBB4B. Genotype-phenotype association studies have shown that mutations in CCDC39/CCDC40 are associated with the most severe lung function impairment, whereas mutations in DNAH11 and RSPH1 present with milder phenotypes. The genetic spectrum of PCD in the Chinese population differs from that in European and American populations, with a higher proportion of DNAH11 and CCNO mutations and a lower incidence of neonatal respiratory distress and situs inversus. Genetic testing has become a core diagnostic method alongside transmission electron microscopy, and is of great value for disease management, prognosis assessment, and genetic counseling. This article reviews the genotype and clinical phenotype of PCD in children, aiming to provide a reference for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Primary Ciliary Dyskinesia, Genotype, Phenotype, Children, Chinese Population

Copyright © 2026 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. 引言

原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)是一种罕见的遗传性疾病,主要累及运动纤毛的结构或功能,导致多系统临床表现。该病最早于20世纪30年代由Kartagener报道了内脏反位、支气管扩张和鼻窦炎三联征,其后被证实为PCD的一个亚型。随着电子显微镜技术的应用,Björn Afzelius于1976年发现了这些患者存在纤毛超微结构异常,从而奠定了PCD作为纤毛相关疾病的认识基础[1]。

PCD的遗传基础极为复杂。自1999年首次鉴定出DNAH11基因为PCD致病基因以来,迄今已发现超过60个与PCD相关的致病基因[2]。这些基因主要编码纤毛轴丝的结构蛋白,包括外动力蛋白臂(outer dynein arm, ODA)、内动力蛋白臂(inner dynein arm, IDA)、放射辐(radial spoke, RS)、中央微管复合体(central pair, CP)等组件,或参与纤毛组装、运输过程的调控蛋白[3]。PCD的遗传模式以常染色体隐性遗传最为多见,但也存在X连锁隐性遗传(如RPGR、DNAAF6、OFD1)及常染色体显性遗传(如FOXJ1、TUBB4B)的报道。

PCD的全球发病率估计约为1:7500至1:20,000,但因地域、种族和诊断能力的差异,实际发病率可能存在较大波动[3][4]。在亚洲人群中,PCD的患病率可能更高,但由于疾病认识不足、诊断技术可及性有限,中国PCD患者的报道数量远低于预期。Peng等对1981年至2021年文献的系统综述仅检索到244例中国PCD患者的报道,提示该病在中国存在严重的漏诊和误诊现象[5]。

基因型研究对PCD的临床诊疗具有多重意义。首先,基因检测已成为PCD诊断的核心手段之一。2025年最新发布的美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)指南将基因检测与透射电子显微镜(TEM)检查并列列为PCD的核心诊断方法[6][7]。其次,基因型与临床表型之间存在密切关联,不同基因突变可导致

差异化的临床表现、疾病严重程度和远期预后。例如, CCDC39/CCDC40 基因突变患者的肺功能下降速度显著快于其他基因型, 而 DNAH11 和 RSPH1 突变患者则呈现相对温和的临床经过。此外, 基因型还影响内脏反位的发生风险、生育能力以及是否合并其他系统异常。

近年来, PCD 基因型研究取得了一系列重要进展。一方面, 新的致病基因不断被发现。仅 2023~2025 年间, 就有多个新 PCD 致病基因被鉴定并验证, 如 CFAP54 [3]、DNAH10、SPEF2 等。中国医学科学院团队通过小鼠模型和患者家系研究, 证实 CFAP54 复合杂合突变可导致纤毛功能异常及相关表型。另一方面, 基因型-表型关联研究日益深入。Raidt 等对 1236 例基因型明确的 PCD 患者进行分析, 首次揭示了不同基因突变在欧洲地区的区域性聚集现象, 并证实了显著的基因型-表型相关性。DNAH5 作为 PCD 最常见的致病基因, 其系统综述纳入了 323 例患者, 发现截断突变(truncating variant)携带者的新生儿呼吸窘迫发生率更高、起病年龄更早, 而错义突变(missense variant)携带者的临床表型相对温和[8] [9]。

中国人群的 PCD 基因型研究也在逐步深入。多项研究表明, 中国 PCD 患者最常见的突变基因为 DNAH5、DNAH11 和 CCDC40 [10], 但与欧美人群相比, 中国患者的新生儿呼吸窘迫和内脏反位发生率显著较低。这一差异提示, 直接套用国外诊断标准可能导致漏诊, 建立适合中国人群的 PCD 基因型数据库和诊断策略具有重要意义。

本文旨在系统综述儿童原发性纤毛运动障碍的基因型研究进展, 重点阐述 PCD 致病基因谱的扩展、基因型-临床表型关联的最新发现、不同种族人群的基因型差异, 以及基因型研究对 PCD 诊断、治疗和预后的临床意义, 以期为临床医师和研究人员提供全面的参考。

2. PCD 致病基因谱的扩展与分类

2.1. PCD 致病基因的发现历程

PCD 致病基因的发现经历了从候选基因克隆到高通量测序技术的演进过程。1999 年, Pennarun 等首次通过候选基因策略鉴定了 DNAI1 基因为 PCD 致病基因, 该基因编码外动力蛋白臂的中间链成分[11]。此后十余年间, 研究者主要基于对纤毛轴丝结构蛋白的认识, 通过同源克隆和候选基因筛查策略, 陆续发现了 DNAH5、DNAH11、DNAI2 等基因。2000 年代中后期, 随着全基因组连锁分析和纯合子定位技术的应用, CCDC39、CCDC40、LRRC6 等基因被成功鉴定。

2010 年代以后, 二代测序技术的普及极大地加速了 PCD 新致病基因的发现。全外显子组测序和全基因组测序使得研究者能够在无任何先验假设的情况下筛查整个基因组, 尤其适用于小家系或散发病例的基因鉴定。据 Horani 等综述, 迄今已发现超过 60 个与运动纤毛病相关的基因。Wallmeier 等 2020 年在 Nature Reviews Disease Primers 的综述中系统总结了当时已知的 PCD 致病基因, 并将其分为编码轴丝结构蛋白、细胞质组装因子、纤毛生成调控因子等多个功能类别[12]。

2.2. 基于纤毛结构和功能的基因分类

根据国际纤毛病学会的共识分类, PCD 致病基因可根据其对纤毛超微结构和功能的影响分为以下主要类别:

2.2.1. 外动力蛋白臂缺陷相关基因

外动力蛋白臂是位于外周微管双联体外侧的蛋白复合体, 通过水解 ATP 产生纤毛摆动的动力。ODA 缺陷是 PCD 最常见的超微结构异常类型。相关基因包括编码 ODA 重链的 DNAH5、DNAH8、DNAH9、DNAH11, 编码 ODA 中间链的 DNAI1、DNAI2, 以及编码 ODA 轻链的 DNAL1 等[13]。其中 DNAH5 是 PCD 最常见的致病基因, 约占欧美人群 PCD 患者的 15%~29%。DNAH5 基因定位于 5p15.2, 包含 79 个

外显子, 编码 508kDa 的动力蛋白重链蛋白, 其突变导致 ODA 完全或部分缺失。DNAH11 虽属重链基因, 但其编码蛋白定位于内动力蛋白臂, 故归类于 IDA 缺陷范畴[14]。

2.2.2. 内动力蛋白臂缺陷相关基因

内动力蛋白臂位于外周微管双联体内侧, 主要负责调控纤毛摆动的波形。纯 IDA 缺陷较为罕见, 常与微管双联体结构异常并存。相关基因包括 DNAH11、CCDC39、CCDC40 等。DNAH11 突变具有特殊性, 其编码的 IDA 重链突变常导致纤毛摆动频率异常而超微结构正常, 这使得 TEM 检查可能呈现假阴性结果。

2.2.3. 内外动力蛋白臂联合缺陷相关基因

此类基因主要编码细胞质内的动力蛋白臂组装因子(dynein arm assembly factors), 它们并非纤毛轴丝的结构成分, 而是在细胞质中参与动力蛋白复合物的组装和运输过程。这些基因突变可同时导致 ODA 和 IDA 缺陷。目前已发现的组装因子包括 DNAAF1、DNAAF2、DNAAF3、DNAAF4、DNAAF5、DNAAF6、LRRC6、ZMYND10、SPAG1、CCDC103 等[15][16]。其中 DNAAF6 位于 X 染色体, 是 X 连锁遗传 PCD 的代表基因之一。组装因子基因突变患者的临床表型通常较重, 因其导致广泛的动力蛋白臂缺陷。

2.2.4. 微管双联体结构异常相关基因

此类基因编码参与微管双联体组装和稳定的蛋白, 其突变可导致微管双联体结构紊乱、微管数量异常或中央微管缺陷。代表基因包括 CCDC39、CCDC40、CCDC151、TTC12 等。CCDC39 和 CCDC40 编码的蛋白参与纤毛双微管组装调控, 其突变常导致微管双联体结构异常和外动力蛋白臂缺失, 临床表型严重。中央微管缺陷相关基因包括 HYDIN、RSPH1、RSPH3、RSPH4A、RSPH9、STK36 等[17], 其突变导致放射辐或中央微管复合体异常, 纤毛摆动模式异常但结构可能正常或仅轻度异常。

2.2.5. 纤毛生成缺陷相关基因

此类基因编码调控纤毛生成、分化和成熟的蛋白, 其突变可导致纤毛数量减少或完全缺失。代表基因包括 CCNO 和 MCIDAS [18]。CCNO 编码细胞周期蛋白 O, 参与中心粒扩增和多纤毛生成过程; MCIDAS 编码 Multicilin 蛋白, 调控纤毛生成相关基因的转录。这类基因突变患者的纤毛超微结构可正常, 但纤毛数量显著减少, 导致黏液清除功能障碍。

2.3. 近年新发现的 PCD 致病基因

仅 2023~2025 年间, 就有多个新 PCD 致病基因被鉴定并验证, 进一步扩展了 PCD 的基因谱。

2.3.1. CFAP54 基因

CFAP54 (cilia and flagella associated protein 54)是近年新鉴定的 PCD 致病基因, 定位于 12 号染色体, 编码中央微管 C1d 亚复合体的组成蛋白[19]。2023 年, 中国医学科学院团队首次报道 CFAP54 复合杂合突变可导致人类 PCD 表型[3], 并通过构建基因敲入小鼠模型证实致病性。该研究发现, CFAP54 突变导致 mRNA 表达降低, 破坏纤毛和精子鞭毛的结构与功能, 从而引起 PCD 和生殖异常。同年, Kai Wohlge-muth 等进一步在 4 个无关 PCD 家系中鉴定出 CFAP54 双等位基因突变, 包括无义突变、剪接位点突变和移码突变。他们发现 CFAP54 与 CFAP46、CFAP74 共同形成中央微管 C1d 亚复合体, CFAP54 突变可导致 CFAP46 在纤毛轴丝中的定位缺失, 破坏 C1d 结构的完整性。截至 2025 年, 全球已报道 CFAP54 相关 PCD 患者 8 例, 涉及 12 个不同突变位点[3][6][7][16][20][21]。

2.3.2. DNAH10 基因

DNAH10 编码内动力蛋白臂重链, 主要表达于睾丸和呼吸道。中南大学湘雅二医院团队首次证实

DNAH10 缺陷可导致人类和小鼠出现 PCD 表型[2] [22]。该研究通过全外显子组测序在 PCD 患者中鉴定出 DNAH10 双等位基因突变, 并构建了基因敲除小鼠模型, 证实其导致纤毛超微结构异常和摆动功能障碍。这一发现扩展了内动力蛋白臂缺陷相关基因谱[23]。

2.3.3. SPEF2 基因

SPEF2 (sperm flagellar 2)最初被鉴定为精子鞭毛形成相关基因, 近年被发现也参与呼吸道纤毛功能。SPEF2 突变可导致 PCD 合并男性不育, 表现为纤毛和精子鞭毛的双重结构异常[24]。

2.3.4. TUBB4B 基因

TUBB4B 编码 β -微管蛋白, 是构成微管的基本单位之一。2023 年 Walton 等通过结构功能研究, 揭示了 TUBB4B 突变导致 PCD 的分子机制。该基因突变可影响微管聚合稳定性, 导致纤毛结构异常。TUBB4B 的发现首次将微管蛋白编码基因与 PCD 联系起来, 为理解纤毛微管组装的分子机制提供了新视角[25]。

2.3.5. CFAP74 基因

CFAP74 与 CFAP54 共同构成中央微管 C1d 亚复合体。2024 年山西儿童医院报道的 PCD 患儿中, 检测到 CFAP74 基因的新突变位点。功能研究证实 CFAP74 突变可导致其在纤毛轴丝中的定位减少, 破坏 C1d 亚复合体的完整性[26]。

2.4. 中国人群 PCD 基因谱的特征

多项研究表明, 中国人群的 PCD 基因谱与欧美人群存在一定差异。Guan 等对 79 例中国 PCD 儿童的研究发现, 最常见的突变基因为 DNAH5 (32.9%)、DNAH11 (16.5%)和 CCDC40 (8.9%)。Zhang 等对华中地区 15 例 PCD 患儿的研究显示, DNAH5 突变频率最高(6/13), 其次为 DNAH11 (3/13), 并鉴定出 15 个新发突变位点。湖北 14 例 PCD 患儿的基因检测结果中, DNAH5 和 CCNO 各占 2 例, DNAH1 占 1 例 [27]-[29]。

Zhao 等对 26 例中国 PCD 患者的分析同样证实 DNAH5、DNAH11 和 CCDC40 是中国人最常见的 PCD 相关基因。值得注意的是, DNAH11 突变在中国人群中的比例(约 17%~38%)显著高于欧美人群 (6%~9%)。新疆地区的研究显示, 18 例 PCD 患儿中 DNAH11 突变占 38.9% (7 例), 略高于 DNAH5 的 33.3% (6 例), 提示不同民族间可能存在基因分布差异[30]。

中国 PCD 患者中, 纯合突变比例较高, 与近亲婚配传统有关。Zhang 等报道的华中地区 15 例患儿中, 复合杂合突变占主要比例, 但新疆地区的研究显示纯合突变占 27.8%, 且多存在于父母近亲结婚的维吾尔族患儿中。

2.5. 现有局限与展望

尽管 PCD 致病基因的发现已取得显著进展, 当前研究仍存在若干不足。首先, 目前已鉴定的 60 余个致病基因仅能解释约 70%的 PCD 患者的遗传病因, 仍有相当比例的患者在已知基因中未检出明确致病变异, 提示可能存在更多未被发现的致病基因或非编码区调控变异[2]。其次, 基因型-表型关联研究多为回顾性横断面设计, 缺乏多中心、前瞻性、标准化的纵向队列研究, 难以阐明从基因变异到临床结局的完整致病链条。再者, 意义未明变异的解读仍是重要瓶颈, 尤其在非欧洲裔人群中, 由于缺乏人群特异性等位基因频率数据库, VUS 占比可高达 70%以上。未来研究应聚焦于开发适用于不同人群的高通量功能验证平台, 建立国际多中心协作网络以纳入更多非欧洲裔患者, 并整合多组学数据(如表观基因组、转录组)以揭示 PCD 遗传结构的全貌[6] [12]。

3. 基因型 - 临床表型关联研究进展

3.1. 基因型与肺功能损害程度的关联

基因型是影响 PCD 患者肺功能预后的关键因素之一, 与其他临床和遗传修饰因素共同塑造疾病的远期轨迹。不同基因突变通过影响纤毛结构和功能, 导致差异化的肺功能损害轨迹。

3.1.1. 严重肺功能损害相关基因型

CCDC39 和 CCDC40 基因突变与最严重的肺功能损害相关。Horani 等综述指出, 携带 CCDC39 或 CCDC40 双等位基因突变的儿童, 其肺疾病更为严重, 这与纤毛运动依赖性及非运动依赖性效应均有关联。Davis 等对美国多中心 PCD 队列的研究显示, CCDC39/CCDC40 突变患者的肺功能下降速度显著快于其他基因型患者。Kinghorn 等对 136 例 PCD 儿童和 476 例 CF 儿童的纵向队列比较发现, CCDC39/CCDC40 突变导致的 IDA/MTD 缺陷患者, 其 FEV1% predicted 在 10 岁时较 CF-胰腺功能不全组低 10.6%, 在 14 岁时差值扩大至 15.7%。这一差异提示 CCDC39/CCDC40 突变患者的肺功能损害程度甚至超过典型 CF 患者[30]。

CCNO 和 MCIDAS 等纤毛生成缺陷基因也与严重肺部疾病相关[31]。这类基因突变导致纤毛数量减少或缺失, 黏液清除功能严重受损。但由于患者数量较少, 缺乏肺功能长期下降的纵向数据, 无法与其他基因型进行直接对比。

3.1.2. 温和肺功能表型相关基因型

DNAH11 突变患者的肺功能预后相对较好。Horani 等指出, DNAH11 缺陷患者肺疾病较轻, 可能与残存的纤毛运动功能有关。DNAH11 突变通常导致纤毛摆动频率异常而超微结构正常, 部分纤毛仍保留一定运动能力。临床研究显示, DNAH11 突变患者确诊时肺功能保留较好, 下降速度慢于其他基因型。

RSPH1 突变同样与温和肺表型相关。这类中央微管/放射辐缺陷患者的呼吸道症状相对较轻, 新生儿呼吸窘迫发生率低, 慢性湿咳发病年龄晚。Raidt 等对 1236 例基因型明确的 PCD 患者分析证实, RSPH1 突变患者的肺功能显著优于 CCDC39/CCDC40 突变患者。

3.1.3. DNAH5 基因的表型多样性

DNAH5 作为 PCD 最常见的致病基因, 其表型取决于突变类型和位置。Jia 等对 323 例 DNAH5 突变 PCD 患者的系统综述发现, 截断突变纯合(TV/TV)基因型患者的新生儿呼吸窘迫比例更高、起病年龄更早, 而携带错义突变(MV)的患者表型相对温和。该研究还发现, 不同外显子区域的突变可导致差异化的临床表型, 提示 DNAH5 基因的拓扑结构与功能之间存在关联。

中国人群的研究也证实了 DNAH5 突变的表型异质性。Zhang 等报道的 DNAH5 突变患儿中, 部分表现为 Kartagener 综合征, 部分仅表现为呼吸道症状, 肺功能损害程度也存在显著差异。

3.2. 基因型与内脏反位的关联

内脏反位是 PCD 的重要临床特征之一, 其发生与胚胎发育过程中结纤毛的功能密切相关。结纤毛是一种具有“9 + 0”结构的运动纤毛, 在胚胎发育早期通过定向摆动决定内脏左右体轴。不同基因突变对结纤毛的影响不同, 从而导致内脏反位发生率的差异。

3.2.1. 高内脏反位风险基因型

影响胚胎期结纤毛结构和功能的基因突变可导致内脏反位。这类基因包括外动力蛋白臂缺陷基因(DNAH5、DNAH11、CCDC103 等)、内外动力蛋白臂联合缺陷基因(DNAAF1、DNAAF2 等)、内动力蛋白

臂缺陷伴微管紊乱基因(CCDC39/CCDC40) [11]。其中 DNAH5 突变患者完全内脏反位/内脏位置异常发生率超过 65%，CCDC103 突变患者异位缺陷发生率也较高。

3.2.2. 低/无内脏反位风险基因型

不参与结纤毛形成或功能的基因突变一般不引起内脏反位。这类基因包括：纤毛生成缺陷基因(CCNO, MCIDAS)、放射辐基因(RSPH1, RSPH4A, RSPH9, RSPH3)、中央微管复合体基因(HYDIN, STK36), 以及 TTC12、GAS2L2、RPGR 等罕见基因。Zhang 等报道的华中地区 15 例 PCD 患儿中, 内脏反位发生率 46.7% (7/15), 略低于西方国家。湖北 14 例患儿中内脏反位仅 3 例(21.4%), 进一步证实中国 PCD 患者的内脏反位发生率可能低于欧美人群。

3.3. 基因型与其他临床特征的关联

3.3.1. 新生儿呼吸窘迫

新生儿呼吸窘迫是 PCD 的早期临床表现之一, 其发生率与基因型相关。DNAH11 和 RSPH1 突变患者的新生儿呼吸窘迫发生率较低。CCDC39/CCDC40 突变导致的内动力蛋白臂缺陷伴微管紊乱患者, 新生儿期住院时间长于其他超微结构缺陷组。Jia 等的 DNAH5 系统综述显示, TV/TV 基因型患者的新生儿呼吸窘迫比例显著高于携带错义突变的患者。

3.3.2. 鼻窦和耳部疾病

目前尚未发现基因型与鼻窦疾病、耳部感染、听力损失之间存在明确的对应关系。仅观察到中央微管复合体缺陷患者可能存在鼻窦疾病加重的趋势。

3.3.3. 合并其他综合征

部分 PCD 致病基因突变可导致综合征型表现。X 连锁 OFD1 基因突变患者除 PCD 典型症状外, 还可出现口面指综合征 1 型的畸形、肌张力低下和智力障碍。X 连锁 RPGR 基因突变患者除 PCD 的反复感染和支气管扩张外, 还可出现进行性视网膜色素变性导致的视力丧失。FOXJ1 基因突变与 PCD 合并脑积水相关。TUBB4B 突变可同时影响纤毛结构和听觉功能[20] [32]。

3.4. 同胞队列中的基因型 - 表型关联

同胞队列研究为探讨基因型 - 表型关联提供了独特视角。Hazan 等对以色列 Soroka 医学中心 17 例来自 8 个家系的 PCD 同胞患者进行分析, 发现 DNAH11 突变家系中, 同胞间在新生儿呼吸窘迫、慢性咳嗽和鼻窦炎等临床表现上呈现完全一致性。DNAAF3 突变家系中, 同胞间 FEV1 Z 评分差异最小(0.48), 但 FVC Z 评分差异最大(3.39)。DNAL1 突变家系中, 同胞间 FEV1 Z 评分差异高达 2.06 [9]。该研究表明, 某些基因突变在特定临床表现上具有高一致性[33], 提示存在基因型 - 表型关联; 但肺功能等指标在同胞间仍存在显著差异, 说明即使相同基因型, 表型仍受修饰基因、环境因素等影响。

3.5. 现有局限与关键科学问题

当前基因型 - 临床表型关联研究面临多重局限。第一, 不同研究对临床表型的定义和采集标准不统一, 如肺功能指标的测量方法和评估时间点各异, 限制了跨研究的比较和荟萃分析。第二, Hazan 等对同胞队列的研究虽提示某些基因型在特定临床表现上具有高一致性, 但肺功能等数量性状仍存在显著同胞间差异, 提示存在重要的修饰基因或环境暴露效应, 而目前对这些因素的认识几乎为零[9]。第三, 已报道的基因型 - 表型关联主要基于欧洲裔人群, 其结论是否适用于亚洲人群尤其是中国人群尚待验证。例如, CCDC39/CCDC40 突变在欧洲被认为与最严重肺功能损害相关, 但中国人群中该基因型的纵向肺功

能数据仍十分匮乏。亟待解决的关键科学问题包括: 鉴定影响 PCD 肺功能下降速率的修饰基因位点; 明确环境因素(如早发感染、被动吸烟、空气污染)对不同基因型肺功能预后的修饰作用; 以及开发基因型特异性的疾病严重度预测模型, 用于指导临床决策[1] [10] [31]。

4. 不同种族人群的基因型差异

4.1. 欧美人群的基因分布特征

欧美人群中, DNAH5 是最常见的 PCD 致病基因, 占 PCD 患者的 15%~29%。DNAH11 约占 6%~9%, CCDC39/CCDC40 合计约占 10%~15%。Raidt 等对 1236 例基因型明确的 PCD 患者分析, 首次揭示了不同基因突变在欧洲地区的区域性聚集现象。例如, CCDC103 p.His154Pro 突变在北欧地区更为常见[34]。这一发现提示, 欧洲不同地区可能存在 Founder 效应导致的基因分布差异。

4.2. 亚洲人群的基因分布特征

亚洲人群的 PCD 基因谱与欧美存在显著差异。中国多项研究一致显示, DNAH5 和 DNAH11 是最常见的突变基因, 但 DNAH11 的比例显著高于欧美。Guan 等报道的 79 例中国 PCD 儿童中, DNAH5 占 32.9%, DNAH11 占 16.5%。Zhang 等对华中地区 15 例患儿的研究中, DNAH5 占 46.2%(6/13), DNAH11 占 23.1%(3/13)。新疆地区 18 例患儿中, DNAH11 占 38.9%(7 例), DNAH5 占 33.3%(6 例)。

CCNO 基因在中国 PCD 患者中的比例也较高。湖北 14 例患儿中, CCNO 突变占 2 例(28.6%的基因阳性患者)。Guan 等的研究中, CCNO 占 5.1%。RSPH4A 在广西地区呈现较高频率(13.3%), DNAH1 在广东地区突出(22.2%)。这些地域分布差异提示中国不同地区可能存在独特的 Founder 突变, 对指导基因检测策略具有重要意义。

4.3. 中国人群与欧美人群的差异分析

中国 PCD 患者与欧美患者的差异不仅体现在基因频率上, 还反映在临床表现上。Zhang 等的研究显示, 华中地区 PCD 患儿的新生儿呼吸窘迫发生率为 46.7%(7/15), 内脏反位发生率 46.7%(7/15), 均低于西方国家报道。湖北 14 例患儿中, 新生儿呼吸窘迫仅 2 例(14.3%), 内脏反位 3 例(21.4%)。这些差异可能与基因分布特征有关——DNAH11 突变在中国比例较高, 而该类突变的新生儿呼吸窘迫和内脏反位风险较低。

DNAH5 基因在中国人群中的突变热点也与欧美不同。Jia 等系统综述发现, DNAH5 c.13458G>A (p.Trp4486Ter)突变在中国和亚洲更为常见[35]。建立中国人群自己的 PCD 基因突变数据库, 对于优化诊断策略和开展遗传咨询具有重要意义。

4.4. 讨论: 差异成因与未解问题

中国人群与欧美人群在 PCD 基因谱和临床表型上的差异已较为明确, 但其成因尚有待深入探讨。Founder 效应可部分解释某些突变的地域聚集现象, 如 RSPH4A 在广西和 DNAH1 在广东的较高频率, 但难以完全解释 DNAH11 在中国人群中的整体高比例(约 17%~38%)及其相关的新生儿呼吸窘迫和内脏反位低发生率[5] [15] [27]。是否还存在其他遗传或环境因素导致这些差异, 例如, DNAH11 突变在中国人群中的高频率是否提示某种杂合子优势、不同地区的环境暴露(如感染谱、空气质量)是否对不同基因型患者的外显率和表型严重度产生差异修饰等。此外, 中国人群 PCD 患者的报道数量远低于预期(截至 2021 年仅检索到 244 例), 提示存在严重的漏诊, 这种诊断偏倚也许会导致临床对基因频率和表型特征的认知产生偏差。也许通过开展基于人群的 PCD 出生患病率调查和新生儿筛查试点研究, 以及多中心协作的基

因型 - 表型标准登记队列等方式可以回答这些问题[5] [6] [15] [27]。

5. PCD 诊断中基因检测的价值与挑战

5.1. 基因检测在 PCD 诊断中的核心地位

2025 年 ATS/ERS 指南将基因检测与透射电子显微镜检查并列为 PCD 的核心诊断方法。基因检测在 PCD 诊断中的核心地位体现在以下方面:

克服传统诊断方法的局限性: TEM 检查对 DNAH11 等超微结构正常型 PCD 不敏感, 而 nNO 检测在低龄儿童中配合度差, 且中国缺乏正常参考值范围。基因检测可明确遗传病因, 尤其适用于 TEM 阴性或无法完成 TEM 的临床疑似患者。

提高诊断率: 全外显子组测序的应用使 PCD 的诊断率提高至约 70%。对于临床高度怀疑但初始基因检测阴性的患者, ES 数据重分析可进一步提高诊断率。Peking Union Medical College Hospital 的研究团队通过“ES 重分析 + minigene 验证”策略[3] [36], 成功为一例初检阴性的支气管扩张患者明确了 CFAP54 基因的致病性剪接变异。

指导遗传咨询: 明确致病基因后, 可为患者家庭提供准确的遗传咨询和再生育指导。祁媛媛等报道了 CCDC39 基因突变致 PCD 家系的遗传咨询和产前诊断案例, 展示了基因检测在临床实践中的完整应用路径。

5.2. 意义未明变体的解读困境

意义未明变体是 PCD 基因检测中普遍面临的挑战。中国 PCD 患者中 VUS 占比可达 77.1% [10], 主要原因包括: 中国人群 PCD 基因数据库尚不完善, 许多变异缺乏人群频率数据; 部分突变为罕见或新发突变, 功能研究缺失; 生物信息学预测工具对剪切位点及非编码区突变的功能影响评估存在局限性。

解决 VUS 困境的策略包括: 开展家系共分离分析, 验证变异与表型的共分离关系; 采用 minigene 剪接分析、免疫荧光染色、高速视频显微镜分析等功能实验验证变异致病性; 建立中国人群特异性数据库, 积累本土变异数据; 定期对 ES 数据进行重分析, 利用新积累的基因 - 疾病关联信息重新评估 VUS。需指出的是, 上述功能验证技术——如 minigene 剪接分析、患者纤毛细胞免疫荧光染色及高速视频显微镜等——往往依赖专业实验平台和熟练的操作人员, 成本及技术门槛较高, 目前主要集中在少数科研中心开展, 常规临床实验室尚难以普及。因此, 在现阶段临床实践中, 依靠家系共分离、多学科团队(MDT)联合解读以及定期重分析现有测序数据, 仍是澄清 VUS 更为现实的路径。将功能验证广泛应用仍需多方协作和技术下沉。

5.3. 基因型指导下的精准诊断策略

基于基因型的精准诊断策略可提高 PCD 的诊断效率和准确性。对于临床高度怀疑 PCD 的患者, 建议采用以下分层诊断策略:

一线筛查: 采用 PICADAR 评分或 Leigh 评分评估临床可能性。对于评分达到阈值的患者, 直接进行基因检测或 TEM 检查。

基因检测选择: 推荐全外显子组测序作为首选方法, 以覆盖已知 PCD 基因并发现新致病基因。对于近亲婚配家系, 可结合纯合子定位分析提高诊断率。

特殊基因型的识别: 对于临床表型典型但 TEM 正常的患者, 应警惕 DNAH11、RSPH1 等超微结构正常型 PCD 基因。对于合并先心病、视网膜色素变性、口面指畸形等肺外表型的患者[37], 应扩展筛查 OFD1、RPGR 等相关基因。

5.4. 现有争议与未来研究需求

尽管基因检测已被确立为 PCD 的核心诊断手段, 其在临床应用中的具体定位仍存在若干争议。首先, ATS 和 ERS 两大国际指南在基因检测的使用策略上存在差异: ERS 指南推荐基因检测作为一线诊断工具, 而 ATS 指南更强调其与 TEM 和 nNO 检测的互补角色, 反映了不同卫生体系对基因检测可及性和解读能力的考量[6][7]。其次, 针对 TEM 和 nNO 均正常但临床高度疑似的患者, 基因检测阴性是否能可靠地排除诊断, 目前尚无共识。第三, 全外显子组测序虽提高了诊断率, 但其在检测深度内含子区、结构变异及复杂重排方面的局限性尚未被充分认识, 可能导致诊断率被高估。未来研究或许可以着眼于: 建立 PCD 诊断的多中心标准化流程以比较不同诊断策略的真实世界效能; 开展基于中国人群的 nNO 正常参考值建立和验证研究; 以及探索长读长测序、转录组测序等新技术在解决“无基因诊断”病例中的增量价值等方面继续探索[6][7][26][31]。

6. 基因型研究对治疗与预后的指导意义

6.1. 基因型与疾病严重度的评估

基因型信息可帮助评估 PCD 患者的疾病严重度和预后。基于现有证据, CCDC39/CCDC40 突变患者可被视为高危人群, 通常需要更密切的随访和更积极的干预, 但个体化管理决策仍需综合临床、肺功能及影像学等多元指标。Kinghorn 等的研究提示, 这类患者的肺功能损害程度甚至超过 CF 患者, 亟需新的治疗指南和干预措施来改善其预后。

DNAH5 突变患者的预后评估需结合突变类型——截断突变纯合患者的新生儿期起病风险高[38], 肺功能损害可能更重。CCNO/MCIDAS 突变患者虽病例数少, 但已有研究提示其与严重肺部疾病相关。

6.2. 基因型指导下的个体化随访与管理

基于基因型的个体化管理策略可优化医疗资源配置。对于高风险基因型患者(CCDC39/CCDC40, CCNO/MCIDAS, DNAAF), 基于当前有限的纵向数据和专家经验, 可考虑以下管理方案: 更频繁的肺功能监测(例如每 3~6 个月)、更积极的气道廓清治疗、定期痰培养监测铜绿假单胞菌等病原体定植, 以及降低启用抗生素治疗急性加重的门槛。

对于低风险基因型患者(DNAH11, RSPH1), 可适当延长随访问隔, 但仍需关注其远期肺功能变化, 因部分患者仍可能进展为支气管扩张[39]。

6.3. 基因治疗的前景与挑战

基因治疗是 PCD 未来治疗的重要研究方向。随着基因编辑技术的进步, 针对特定基因突变的修复策略正在探索中。Lai 等对 DNAH11 基因编辑的研究显示, 修复突变可恢复纤毛正常摆动功能, 为基因治疗提供了概念验证。

PCD 基因治疗面临的挑战包括: 纤毛结构复杂, 基因编辑需靶向多种细胞类型; 气道黏膜屏障影响递送效率; 患者基因型异质性高, 需开发针对不同突变的个性化策略; 长期安全性和有效性有待验证。

6.4. 基因型与临床试验设计

随着靶向治疗药物的研发, 基因型信息对临床试验设计日益重要。Raidt 等对 1236 例基因型明确患者的分析为临床试验的受试者分层提供了依据。未来针对特定基因型的治疗试验, 可根据基因缺陷分类选择同质化程度高的患者群体, 以提高试验效能。

6.5. 转化局限与未来方向

基因型信息向临床治疗的转化目前仍面临重大障碍。首先,除 CCDC39/CCDC40 突变与肺功能快速下降的关联较为明确外,大多数基因型缺乏足够的纵向预后数据来支撑个体化随访策略的制定。Kinghorn 等对 PCD 儿童与囊性纤维化(CF)儿童的纵向比较为理解 PCD 的疾病负担提供了重要参照,但此类研究仍属个例[13]。其次,基因治疗虽在体外和动物模型中展现了概念验证的成功,但从基础研究到临床应用之间尚需克服递送载体免疫原性、脱靶效应、气道黏液屏障穿透性以及长期安全性等瓶颈[36]。此外,PCD 作为罕见病,单个基因型的患者数量有限,传统随机对照试验模式难以实施,需探索基于真实世界数据的适应性试验设计或篮式试验策略。未来方向或许可以包括:开发体外高通量功能评估平台以系统筛选可修复的基因突变类型;建立国际 PCD 基因治疗协作网络以汇聚资源和患者;以及开展基因型导向的疾病修饰治疗研究,如针对特定基因突变的通读疗法或反义寡核苷酸治疗[13][31][36]。

7. 小结

儿童原发性纤毛运动障碍的基因型研究在近年来取得了显著进展。迄今已发现超过 60 个 PCD 致病基因,根据其纤毛结构和功能的影响可分为外动力蛋白臂缺陷、内动力蛋白臂缺陷、内外动力蛋白臂联合缺陷、微管双联体结构异常和纤毛生成缺陷等类别。仅 2023~2025 年间,就有 CFAP54、DNAH10、SPEF2、TUBB4B 等多个新致病基因被鉴定,进一步扩展了 PCD 的基因谱。

基因型-临床表型关联研究揭示了显著的基因型依赖性差异。CCDC39/CCDC40 突变与最严重的肺功能损害相关,其患者肺功能下降速度超过囊性纤维化患者;DNAH11 和 RSPH1 突变则与温和肺表型相关。DNAH5 作为最常见致病基因,其表型取决于突变类型——截断突变纯合患者的新生儿呼吸窘迫比例更高、起病年龄更早。内脏反位风险在不同基因型间差异显著,影响结纤毛功能的基因突变可导致高内脏反位风险,而不参与结纤毛形成或功能的基因突变一般不引起内脏反位。

中国人群的 PCD 基因谱与欧美存在显著差异。DNAH5 和 DNAH11 是最常见的突变基因,但 DNAH11 的比例(约 17%~38%)显著高于欧美人群。CCNO 在中国患者中的比例也较高。中国 PCD 患者的新生儿呼吸窘迫和内脏反位发生率低于西方国家,可能与基因分布特征有关。不同地区间存在基因分布差异,如 RSPH4A 在广西、DNAH1 在广东呈现聚集性,提示存在区域性 Founder 效应。

基因检测已成为 PCD 诊断的核心手段,可克服传统方法的局限性,提高诊断率。意义未明变体的解读仍是主要挑战,需要功能验证、家系分析和数据重分析等策略。基于基因型的精准管理策略可优化医疗资源配置——CCDC39/CCDC40 等高危患者需要密切随访和积极干预,DNAH11/RSPH1 等低危患者可适当延长随访间隔。基因治疗是 PCD 未来的研究方向,但面临多重挑战。

未来研究应着重于:扩大中国人群 PCD 基因数据库,积累本土变异数据;开展多中心前瞻性队列研究,深入探索基因型-表型关联机制;建立基因型指导下的个体化治疗策略;开发针对特定基因型的靶向治疗药物。这些研究的推进将最终改善 PCD 患者的早期诊断率和远期预后。

参考文献

- [1] Wallmeier, J., Nielsen, K.G., Kuehni, C.E., Lucas, J.S., Leigh, M.W., Zariwala, M.A., *et al.* (2020) Motile Ciliopathies. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0209-6>
- [2] Horani, A., Wee, W., Omran, H. and Ferkol, T. (2025) Primary Ciliary Dyskinesia Phenotypes and Correlation with Genotype. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **31**, 628-634. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000001212>
- [3] Li, Y., Zhou, W., Lu, W., Chen, Q., Wang, Y., Li, X., *et al.* (2025) Exome Sequencing Reanalysis Identifies a Novel Likely Pathogenic CFAP54 Variant and Expands the Phenotypic and Genotypic Spectrum of Primary Ciliary Dyskinesia. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1712038. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1712038>

- [4] Raidt, J., Riepenhausen, S., Pennekamp, P., Olbrich, H., Amirav, I., Athanazio, R.A., *et al.* (2024) Analyses of 1236 Genotyped Primary Ciliary Dyskinesia Individuals Identify Regional Clusters of Distinct DNA Variants and Significant Genotype-Phenotype Correlations. *European Respiratory Journal*, **64**, Article 2301769. <https://doi.org/10.1183/13993003.01769-2023>
- [5] Zhang, X., Jin, X., Zhang, Z., Wang, Y., Zhang, X., Dong, Z., *et al.* (2025) Clinical Features and Genetic Spectrum of Children with Primary Ciliary Dyskinesia in Central China: A Referral Center Retrospective Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1526675. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1526675>
- [6] Lucas, J.S., Barbato, A., Collins, S.A., Goutaki, M., Behan, L., Caudri, D., *et al.* (2016) European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *European Respiratory Journal*, **49**, Article 1601090. <https://doi.org/10.1183/13993003.01090-2016>
- [7] Shapiro, A.J., Davis, S.D., Polineni, D., Manion, M., Rosenfeld, M., Dell, S.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>
- [8] Dong, M., Shi, X., Zhou, Y., Duan, J., He, L., Song, X., *et al.* (2025) Genetic Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations in DNAH5-Mutated Primary Ciliary Dyskinesia: A Systematic Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **20**, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03596-5>
- [9] Hazan, G., Aviram, M., Levanon, E., Golan-Tripto, I., Goldbart, A. and Gatt, D. (2024) Investigating Genotype-Phenotype Correlations in Primary Ciliary Dyskinesia: A Sibling Cohort Study. *Pediatric Pulmonology*, **59**, 3569-3575. <https://doi.org/10.1002/ppul.27263>
- [10] 张伟, 王扬, 邓文华, 等. 14 例原发性纤毛运动障碍患儿临床表现, 纤毛结构及基因特点分析[J]. 临床儿科杂志, 2025, 43(9): 680-686.
- [11] Knowles, M.R., Daniels, L.A., Davis, S.D., Zariwala, M.A. and Leigh, M.W. (2013) Primary Ciliary Dyskinesia. Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 913-922. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059ci>
- [12] Pennarun, G., Escudier, E., Chapelin, C., Bridoux, A., Cacheux, V., Roger, G., *et al.* (1999) Loss-of-Function Mutations in a Human Gene Related to Chlamydomonas Reinhardtii Dynein IC78 Result in Primary Ciliary Dyskinesia. *The American Journal of Human Genetics*, **65**, 1508-1519. <https://doi.org/10.1086/302683>
- [13] Kinghorn, B., Rosenfeld, M., Sullivan, E., Onchiri, F.M., Brown, M.D., Szczesniak, R., *et al.* (2024) Comparison of Longitudinal Outcomes in Children with Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*, **21**, 1723-1732. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202311-1008oc>
- [14] 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)
- [15] Guan, Y., Yang, H., Yao, X., Xu, H., Liu, H., Tang, X., *et al.* (2021) Clinical and Genetic Spectrum of Children with Primary Ciliary Dyskinesia in China. *Chest*, **159**, 1768-1781. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.006>
- [16] Shoemark, A., Boon, M., Brochhausen, C., Bukowy-Bieryllo, Z., De Santi, M.M., Goggin, P., *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 1900725. <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2019>
- [17] Davis, S.D., Rosenfeld, M., Lee, H., Ferkol, T.W., Sagel, S.D., Dell, S.D., *et al.* (2019) Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 190-198. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0548oc>
- [18] 祁媛媛, 洪达, 王慧君, 等. CCDC39 基因突变致原发性纤毛运动障碍 1 例及其遗传咨询和产前诊断[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(6): 445-449.
- [19] Guo, Z., Chen, W., Wang, L. and Qian, L. (2020) Clinical and Genetic Spectrum of Children with Primary Ciliary Dyskinesia in China. *The Journal of Pediatrics*, **225**, 157-165.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.052>
- [20] Zhao, X., Bian, C., Liu, K., Xu, W., Liu, Y., Tian, X., *et al.* (2021) Clinical Characteristics and Genetic Spectrum of 26 Individuals of Chinese Origin with Primary Ciliary Dyskinesia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01840-2>
- [21] Walton, T., Gui, M., Velkova, S., Fassad, M.R., Hirst, R.A., Haarman, E., *et al.* (2023) Axonemal Structures Reveal Mechanoregulatory and Disease Mechanisms. *Nature*, **618**, 625-633. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06140-2>
- [22] Legendre, M., Zaragosi, L.E. and Mitchison, H.M. (2021) Motile Cilia and Airway Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **110**, 19-33. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2020.11.007>
- [23] Brody, S.L., Pan, J., Huang, T., Xu, J., Xu, H., Koenitzer, J.R., *et al.* (2025) Undocking of an Extensive Ciliary Network Induces Proteostasis and Cell Fate Switching Resulting in Severe Primary Ciliary Dyskinesia. *Science Translational*

- Medicine*, **17**, eadp5173. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp5173>
- [24] 常洁, 张晓娟, 韩娇, 等. 携带 CCDC39 基因变异并 22q11.21 缺失的 1 例原发性纤毛运动障碍患儿的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2025, 42(6): 736-740.
- [25] Despotes, K.A., Zariwala, M.A., Davis, S.D. and Ferkol, T.W. (2024) Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. *Cells*, **13**, Article 974. <https://doi.org/10.3390/cells13110974>
- [26] 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>
- [27] Hannah, W.B., Seifert, B.A., Truty, R., Zariwala, M.A., Ameal, K., Zhao, Y., *et al.* (2022) The Global Prevalence and Ethnic Heterogeneity of Primary Ciliary Dyskinesia Gene Variants: A Genetic Database Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 459-468. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00453-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00453-7)
- [28] Paff, T., Omran, H., Nielsen, K.G. and Haarman, E.G. (2021) Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9834. <https://doi.org/10.3390/ijms22189834>
- [29] Shoemark, A., Dell, S., Shapiro, A. and Lucas, J.S. (2019) ERS and ATS Diagnostic Guidelines for Primary Ciliary Dyskinesia: Similarities and Differences in Approach to Diagnosis. *European Respiratory Journal*, **54**, Article 1901066. <https://doi.org/10.1183/13993003.01066-2019>
- [30] Raidt, J., Krenz, H., Tebbe, J., Große-Onnebrink, J., Olbrich, H., Loges, N.T., *et al.* (2022) Limitations of Nasal Nitric Oxide Measurement for Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia with Normal Ultrastructure. *Annals of the American Thoracic Society*, **19**, 1275-1284. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202106-728oc>
- [31] Leigh, M.W., Pittman, J.E., Carson, J.L., Ferkol, T.W., Dell, S.D., Davis, S.D., *et al.* (2009) Clinical and Genetic Aspects of Primary Ciliary Dyskinesia/Kartagener Syndrome. *Genetics in Medicine*, **11**, 473-487. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181a53562>
- [32] Horani, A. and Ferkol, T.W. (2018) Advances in the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia. *Chest*, **154**, 645-652. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.007>
- [33] 中国罕见病联盟呼吸病学分会, 原发性纤毛运动障碍诊断与治疗中国共识专家组. 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.
- [34] 杨琴, 马红玲, 郑跃杰, 等. HYDIN 基因复合杂合突变导致原发性纤毛运动障碍 1 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(4): 268-272.
- [35] 陈莉莉, 杨运刚, 吴谨准, 等. HYDIN 基因突变致儿童原发性纤毛运动障碍一例并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 304-307.
- [36] Lai, M., Pifferi, M., Bush, A., Piras, M., Michelucci, A., Di Cicco, M., *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>
- [37] Shoemark, A., Moya, E., Hirst, R.A., Patel, M.P., Robson, E.A., Hayward, J., *et al.* (2018) High Prevalence of CCDC103 p.His154Pro Mutation Causing Primary Ciliary Dyskinesia Disrupts Protein Oligomerisation and Is Associated with Normal Diagnostic Investigations. *Thorax*, **73**, 157-166. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-209999>
- [38] Dutcher, S.K. and Brody, S.L. (2020) HY-DIN' in the Cilia: Discovery of Central Pair-Related Mutations in Primary Ciliary Dyskinesia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **62**, 281-282. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0316ed>
- [39] Yoke, H., Ueno, H., Narita, A., Sakai, T., Horiuchi, K., Shingyoji, C., *et al.* (2020) Rsph4a Is Essential for the Triplet Radial Spoke Head Assembly of the Mouse Motile Cilia. *PLOS Genetics*, **16**, e1008664. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008664>