



發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

**【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：**

**▶院內訊息：**

**1.109年第四次罕見疾病課程- Cystic fibrosis囊腫性纖維化**

講師：李明聲醫師

時間：109/04/06(一)中午12：00-13：30

地點：南校街2樓 N021會議室(盧加閔廣場對面7-11與詠捷行動通訊中間門上二樓)

報名網址：<http://eform2.cch.org.tw/eduweb/index.html>

2. 自109年3月份罕病照護服務計畫二位個案管師，一位職小兒罕病個案(張郁旋，分機4749)，一位職大人罕病個案(陳怡鈞，分機4749)，擴大罕病病友照護服務。

**▶院外/國際會議訊息：**

**1. 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology**

Date:May.20-23, 2020

Venue:Okayama Convention Center

<https://www.neurology-jp.org/neuro2020/en/>

**2. Neuroscience 2020 – Society for Neuroscience Annual Meeting – Washington, DC**

Date:October 24-28, 2020

Venue:Washington, DC, US

<https://www.sfn.org/>

**1.罕病介紹**

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：E84.9 Cystic Fibrosis 囊腫性纖維化◎

系統歸類：

1.胸腔內科 2.胸腔外科 3.感染科 4.新陳代謝科

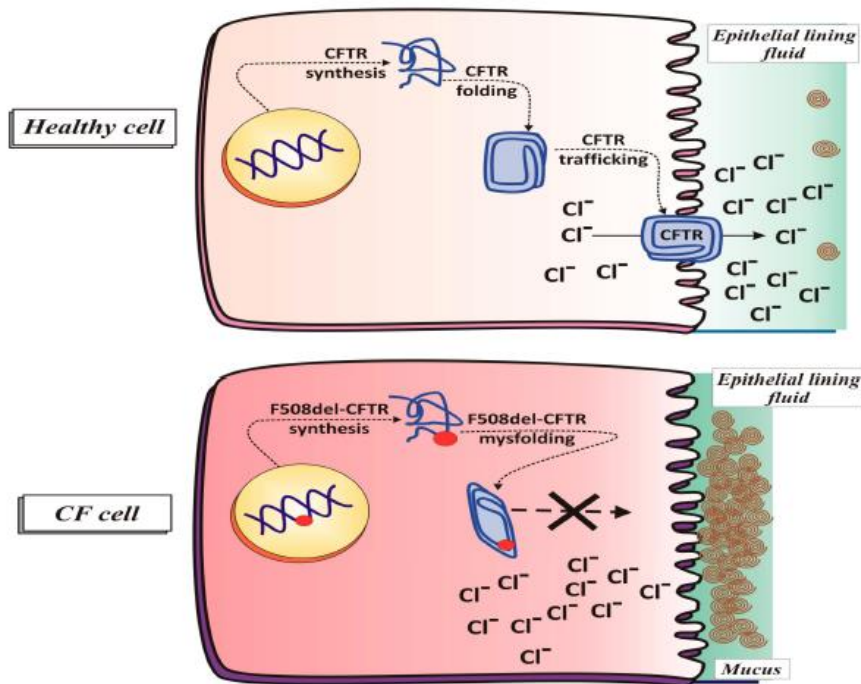
**彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：林昭仁醫師**

疾病影音介紹：<https://www.cysticfibrosis.org.uk/what-is-cystic-fibrosis>



囊腫性纖維化（以下簡稱Cystic Fibrosis, CF）其基因 $cftr$ 位於第七對染色體長臂7q31.2，該基因編碼稱為囊腫性纖維化穿膜傳導調節蛋白（Cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator 以下簡稱CFTR蛋白質，目前已經鑑定出2084種突變[1]，其中最常見的是'F508del'（第508位置上的苯丙氨酸缺失）[2]。CF遺傳模式是體染色體隱性遺傳，也就是父母必須都帶有一個以上的CFTR突變基因，又都將各自的突變傳下去給小孩，小孩才會致病[3]。只有一個突變基因的人為帶因者（carriers），通常沒有任何顯著症狀[4]。

CF涉及產生粘液和汗液的細胞，影響多個器官，其中肺部感染最嚴重，導致90%的患者死亡[5]。突變的CFTR，會改變調節氯離子通道的蛋白質，影響上皮細胞的氯離子通道和鈉離子通道的活性[6, 7, 8]。在正常情況下細胞CFTR蛋白充當通道，使細胞釋放氯離子和其他離子。但是在患有CF的人中，這種蛋白質是有缺陷的，細胞無法穿透氯化物(如圖一[9])。結果細胞中的鹽平衡不當，導致多汗、生成過多黏液的終身疾病，粘稠的粘液。原本這些黏液可以潤滑及保護黏膜組織，但囊腫性纖維化患者的黏液異常濃厚，粘液阻塞肺部時，可能會使呼吸非常困難，並導致菌被卡在呼吸道中，導致肺部阻塞、肺部頻繁發炎和感染。隨著時間的流逝，粘液積聚和感染會導致永久性的肺損傷，包括形成疤痕。組織（纖維化）和肺囊腫，此外Matthay等人也指出CF患者中呼吸道表面液葡萄糖濃度高，易導致病原體肺部感染爆發，若細菌的清除率差，最終會加劇炎症[9]。而粘液還會阻塞消化道和胰腺的消化酵素分泌，缺乏消化酵素，營養素就無法從食物中被分解出來，導致消化問題。[10, 11]



圖一、細胞中的CFTR活性。在健康細胞中，CFTR正常正確插入細胞膜，允許氯離子穿透；在CF

細胞中，由於CFTR的突變（F508del-）使蛋白通道結構不穩定，不能維持適當的氯化物濃度，導致細胞內氯化物濃度增加和細胞外氯化物濃度降低，細胞表面脫水，導致粘稠和粘液的形成[9]。

在胃腸道感染中，粘液阻塞了胰管和膽管的小管，阻止了酶和膽汁流入十二指腸，引起吸收不良和消化異常。另外，CF特有的遠端腸梗阻綜合徵（DIOS）可能會發生，尤其是在胰腺功能不全的患者中。其特點是對腸內容物的迴腸盲腸梗阻[12, 13]。而汗液中的鹽分流失導致血液中礦物質的不平衡，進而導致脫水，心律不齊，疲勞，虛弱，中暑。

### 病徵：

CF的症狀可以因為患者的年齡、體內器官受影響的程度、以前的治療以及被其他不同病症感染而有差異，每個人的症狀不盡相同。總而言之，CF會有全身性的影響，其中包括頻繁的肺部感染、消化吸收的困難、發育不良、手腳指甲杵狀膨大、鼻竇炎、油便、腸阻塞以及男性不孕[3, 14]。下列為歸納出常見之症狀[15]：

表一、CF常見之症狀	
80%-99%的CF病患有下列症狀	
醫學名詞	解釋
膽汁性肝硬化 Biliary cirrhosis	
外分泌胰腺功能不全 Exocrine pancreatic insufficiency	由於缺乏胰腺消化酶而無法正確消化食物
免疫缺陷 Immunodeficiency	免疫功能下降
吸收不良 Malabsorption	腸吸收不良
肺纖維化 Pulmonary fibrosis	
反覆呼吸道感染 Recurrent respiratory infections	經常呼吸道感染
5%-29%的CF病患有下列症狀	
脫水 Dehydration	
肝腫大 Hepatomegaly	肝臟腫大

### 流行病學

CF是高加索人中最常見，最嚴重的多系統遺傳病[9]。全球約有70,000例病例，每年新增約1000例。CF在北歐血統的白人中最常見，為1:2000~3000人 [16, 17]，在亞裔美國人中則有1:30,000的新生兒[18]。

### 診斷與治療

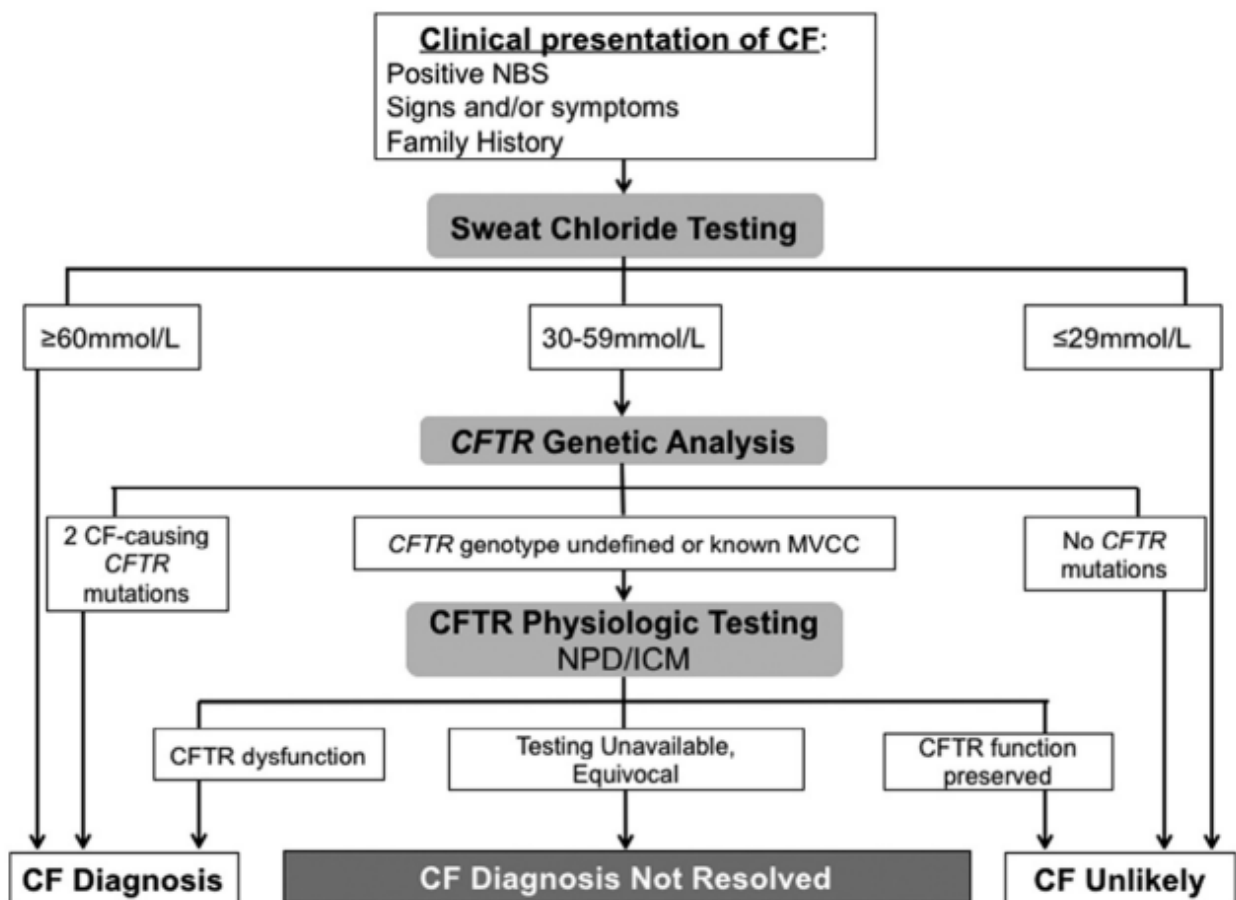
診斷：



CF的診斷仰賴臨床發現合併生化或基因檢測確認。汗液氯化物檢測是實驗室確認的主要方法，但在某些情況下，對特定變異，鼻電位差，免疫反應性胰蛋白酶原，糞便糞便脂肪或胰腺酶分泌的檢測也可能有用。

診斷標準-診斷CF必須滿足以下兩項標準 [19, 20]：

- 至少一個器官系統的臨床症狀與CF一致，或新生兒篩查呈陽性或對CF患者的兄弟姐妹進行基因檢測
- CFTR功能障礙的證據（以下任何一項）：
  - 汗液氯化物 $\geq 60\text{mmol/L}$
  - CFTR中存在兩種突變點，且至少一個突變位點來自於父母親
  - 鼻電位差異異常



圖二、提供了判定CF的簡化診斷流程，應用於因新生兒篩檢(newborn screen;NBS)結果呈陽性，出現體徵或症狀或認識到CF的直系家族史而被懷疑患有CF的個案[19]。

### 治療[15]:

FDA 批准的治療:下列藥物已被美國食品藥品監督管理局(FDA)批准為用於治療該病的孤兒產品。

- Aztreonam（品牌名稱：Cayston）-由吉利德科學公司(Gilead Sciences)生產。





FDA 批准的適應症：改善銅綠假單胞菌的囊性纖維化(CF)患者的呼吸道症狀

• Ivacaftor (品牌名稱：Kalydeco) -由 Vertex Pharmaceuticals, Inc.製造。

FDA 批准的適應症：2018 年 8 月，Ivacaftor(KALYDECO)獲得擴大的批准用於治療 12 個月及 12 歲以上患者的囊性纖維化 (CF)。它是一種 CFTR 增強劑。

• Lumacaftor / ivacaftor (品牌名稱：Orkambi) -由 Vertex Pharmaceuticals Inc.製造。

FDA 批准的適應症：2018 年 8 月，lumacaftor / ivacaftor(Orkambi)擴大了 2 歲及 2 歲以上患者的囊性纖維化 (CF) 治療的批准。針對 homozygous CFTR 基因中 F508del 突變的患者。

• Dornase alfa (品牌名稱：Pulmozyme®) -由 Genentech, Inc.製造。

FDA 批准的適應症：與標準療法結合用於治療囊性纖維化患者，以減少需要腸胃外的呼吸道感染的發生率抗生素類並改善肺功能。

• Tezacaftor 和 Ivacaftor 聯合療法 (品牌名稱：Symdeko) -由 Vertex Pharmaceuticals Inc.生產。

FDA 批准的適應症：2018 年 2 月批准用於治療 12 歲及以上，homozygous CFTR 基因中 F508del 突變的患者，或對 tezacaftor / ivacaftor 有反應，CFTR 基因中至少有一種突變。

• Tobramycin for inhalation 妥布黴素吸入性液劑 (品牌名稱：Tobi®) -由諾華製藥公司生產。

FDA 批准的適應症：銅綠假單胞菌對囊性纖維化患者的管理。

## 如何保護肺部

呼吸問題是 CF 最嚴重的問題。呼吸系統疾病的嚴重程度因人而異。對於大多數患有 CF 的人來說，肺病會影響他們的健康狀況和壽命。許多治療方法可以使肺盡可能的保持健康。持續監測和減少細菌（如肺部細菌）的累積是可幫助病患保護肺部的主要方法之一。常見的護理保養方式如下：

### 1.胸部物理療法 (CPT 或 Chest PT)：

是一種通氣技術，將要引流的肺部分盡可能提高，以利用敲擊（拍打），振動和，深呼吸以及吞嚥或咳嗽重力從五個肺葉排出粘液（姿勢性引流）並移至較大的呼吸道，在此較大的呼吸道可能會引起咳嗽或喘氣。必須特別注意不要敲打脊柱、胸骨、胃、下肋骨或背部（以防止左側脾臟，右側肝臟和腰部腎臟受傷）[21]。

### 2. 氣道清理技術 (Airway Clearance Techniques (ACTs))：

ACT 通常與其他治療方法一起使用，包括吸入性支氣管擴張藥，有助於稀薄和移動粘液的藥物以及抗生素。開始 ACT 之前，應先吸入支氣管擴張劑。該藥物可通過放鬆氣道壁內壁的肌肉來幫助擴大氣道（支氣管）。粘液稀釋劑（例如粘液溶解劑）有助於稀釋，然後將粘液從氣道中移出，以便咳嗽出來。這些藥物可以在 ACT 期間通過霧化器服用。ACT 結束後應服用吸入性抗生素，並儘可能使肺遠離粘液。這將使藥物深入到較小的氣道中以攻擊細菌[22]。

### 3.規律運動

建議 CF 患者定期運動。 有氧運動除了可以為健康個體提供運動的其他已知好處外，還可以幫助分泌物移動[23]。統合分析(Meta-analysis) 也顯示適度運動能改善 CF 病患運動能力，肺功能以及生活品質[24]。



## 營養團隊之建議

文 麥庭瑜/血管醫學防治中心 營養師

審訂 蔡玲貞/血管醫學防治中心 主任(營養師)

CF 為一種會威脅生命的體染色體隱性遺傳疾病，主要因 CFRT (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)此基因的缺陷而影響呼吸道、胰臟、腸胃道、膽管、汗腺等功能異常，其中胰臟受損將導致 8-12% CF 患者得到糖尿病、脂肪吸收不良、脂溶性維生素缺乏；腸胃道出現胃食道逆流、腹瀉、脹氣、腸阻塞等；膽管功能不良，造成膽汁形成與排泄出現異常，且飲食或脂肪組織所形成的脂肪酸將會在肝臟過度堆積而形成脂肪肝；肺部容易反覆感染、發炎，所以也要注意避免黏液殘留。依照 ESPEN、ESPGHAN 和 ECFS 組織建議新生兒應早期篩檢、診斷疾病，以及盡早介入治療。建議母親哺餵母乳以增強新生兒肺部功能和降低感染風險，如母乳不足才給予配方奶，讓 CF 孩童維持正常生長曲線，嬰兒應嚴格監測，而孩童或成年人每三個月要監測 Body mass index(BMI)與 weight- and length-for-age，但此疾病容易造成 lean body mass 降低、體內必需脂肪酸量降低，將不易於改善呼吸道、胰臟、腸胃道、膽管、汗腺等功能，所以 ESPEN、ESPGHAN 和 ECFS 組織建議 CF 患者三大營養素佔總熱量百分比為醣類 40-45%、蛋白質 20%、脂質 35-40%。且 CF 患者需攝取足夠的熱量避免蛋白質降解、亞麻油酸大量轉換代謝流失，依美國研究建議 CF 患者熱量需求較高，為同年齡的 110~200%，讓 CF 孩童維持正常生長曲線百分比與身體質量指數 (Body Mass Index, BMI)，但還是要依病人是否有其他併發症，例如肺部疾病、腸胃道吸收不良、急性呼吸道惡化等而設計個別化熱量需求。而外要注意 CF 患者因胰臟受損，需定期檢測體內脂溶性維生素含量，缺乏時需另外補充。

因 CF 此疾病將會影響身體多種器官運作，建議 CF 病人和家屬應該從小就要接受定期肺部功能追蹤、營養衛教、並配合胰臟酵素替代治療 (PERT)，以利食物的消化吸收。攝取足夠的營養、規律運動，增加免疫力，減輕疾病的嚴重度，使患者有較好的生活品質[25, 26, 27]。

## 中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

中國醫藥大學中西醫結合研究所 博士班

囊腫性纖維化的特點在呼吸道、腸胃道、汗腺等分泌功能異常，造成黏液或汗液的濃稠，容易發炎感染。中醫認為"脾為生痰之源、肺為儲痰之器"，所以呼吸道的痰液是由於消化道(脾)功能不佳造成的，意思就是雖然呼吸道的問題須要治療消化道才是源頭，改善消化功能、注意飲食選擇以減少生痰機會，是治療的基本原則。隨著年紀增長，病人愈有可能被檢查出腸道、膽管、肝臟的功能或實質問題，營養吸收不良，也會間接造成生長發育遲緩、生殖系統發育出狀況。生痰的源頭既是"脾"，中醫還認為"腎為生痰之根"，"腎"的意思一部分是指先天上的問題，比如基因遺



傳，或種族差異，另一部分也表示腎上腺素功能狀況，比如腎上腺素分泌不足，體內類固醇不足，可能也造成全身各種生理功能低下，間接造成消化功能不佳、或呼吸道黏膜功能低下，所以補"腎"能夠協同改善"脾"(消化道)與"肺"(呼吸道)。所以中醫在治療時必須至少同時兼顧"肺、脾、腎"三個臟腑。

保養的原則，就是著重如何維持良好的呼吸道、消化道、與腎上腺的功能。飲食上均衡營養是必須的，但切忌過度營養，因為高蛋白高油脂的食物負擔都在肝臟與胰臟，都可能加重痰液的產生，所以每餐七分飽是基本要求。中醫兒科常說"若要小兒安，常帶三分飢與寒"，也說明了吃太飽常常是小兒的致病因素。現代醫學研究也發現，適時讓人體有飢餓感，反而會促進腦部生長激素的分泌。儘量在三餐進食前感覺有沒有飢餓感，如果不覺得餓，也沒有頭暈等低血糖現象，建議把進食時間延後一些，等到有飢餓感再吃，都有助於消化道。另外運動部分，保持每天都有適量的活動或運動，也是促進消化的一環。早睡、睡飽、適量午睡、不要過勞，都是保持腎上腺活性的重要準則。

## 囊腫性纖維化與粒線體：

彰化基督教醫院

血管暨基因體研究中心 鄭文玲 研究助理

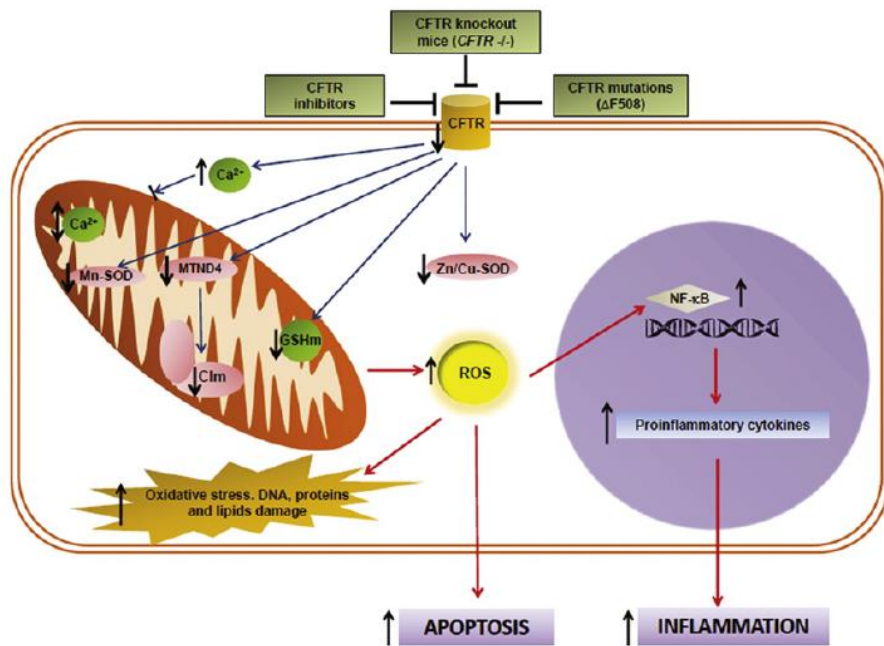
粒線體缺陷(complex I 損傷)可能與 CF 的發病病理機轉有關，是在 1979 年首次被報導。在這研究中，Shapiro 團隊發現在 CF 細胞中耗氧量增加及且對於 complex I 的抑制劑 Rotenone 非常敏感[28]。相同的，在 CF 患者中，鼻息肉的上皮細胞中發現其耗氧量相較於對照組增加了約 50%，除此之外粒線體內超氧化物( $O_2^-$ )和過氧化物( $H_2O_2$ )的生成量也增加[29]。2013 年 Angel Gabriel Valdivieso 等人在 F508del-CFTR 細胞中也發現其他粒線體異常，例如粒線體網絡斷裂和粒線體  $Ca^{2+}$  吸收減少，這兩個事件可能與初級粒線體膜去極化有關[30]。研究也發現 CFTR 基因也參與特定的細胞途徑-包含代謝或炎症相關[31]，特別是編碼粒線體蛋白的兩個基因 MT-ND4 和 CISD1 在 CF 細胞中被下調，而 MT-ND4 基因轉譯的蛋白 ND4 subunit 則為粒線體 complex I 7 個 subunit 之一。這也是 complex I 正確組合和活性的關鍵[30]。在 CF 細胞中發現 complex I 是低的，Cleeter 等人也提出若 complex I 功能缺陷可能會增加 ROS，進而更加影響 complex I 的活性，每當抗氧化系統無法平衡增加的 ROS 時，對 mtDNA 的破壞就容易發生，這進一步損害了氧化磷酸化系統，從而導致了額外 ROS 產生的惡性循環，包括 DNA，蛋白質和脂質過氧化，細胞凋亡和炎症[30]。在 CFTR 基因剔除小鼠中還發現了肺臟細胞中粒線體內的 ROS 顯著高於對照組，而 mtDNA 的氧化損傷指標 8-OHdG 也顯著增加[32]。

有多種因素都會使 CF 細胞更容易受到氧化壓力的傷害，其中 GSH(麩胱甘肽-還原態) / GSSG(氧化態)比例的改變是第一個因素[9]，GSH 是一種重要的抗氧化劑化合物，其在細胞內對維持良好的氧化還原狀態和細胞健康至關重要，Galli 等人也發現在 CF 細胞中 GSH 濃度也是偏低的[33]。當 CF 細胞經 Rotenone + Oligomycine (complex I 和 V 的功能被抑制)處理後，其 CF 的糖酵解指數



(glycolytic index)比對照細胞高 (3.1 對 0.8)，進一步證實當粒線體活性受到抑制時，細胞代謝則取決於無氧糖酵解途徑。有趣的是，在 Citrate (PFK-Phosphofructokinase-1 抑制劑) 存在的情況下，丙酮酸向粒線體的供應將減少，而粒線體活性降低，粒線體功能受到抑制時，CF 細胞的 ROS 濃度下降，總體狀況似乎在內部和外部都得到了改善，因此表明粒線體代謝產生的 ROS 是疾病的關鍵，也是 CF 表型的關鍵因素。另一方面，在 CF 細胞中發生的糖酵解酶上調和 G6PDH 的下調均沒有降低呼吸道表面液葡萄糖濃度，結果清楚顯示，粒線體活性在 CF 細胞中具有重要作用，也許降低粒線體的效率，可能可抑制 CF 細胞的進行性損傷[9]。

細胞或組織中基因或蛋白質的差異表達，鈣穩態，膜電位的改變，ROS 的增加和 Complex I 活性的降低，都會在 CF 細胞粒線體中發現。這些粒線體效應會導致 GSH/GSSG 比率的改變，觸發細胞凋亡及發炎反應[30]，這些改變可能影響 CF 的表型或臨床表現，並產生深遠的病理生理後果。全面了解這些相互作用，其作用機理以及每種途徑的相對重要性，將有助於更了解 CF 表型和臨床表現，並為 CF 治療找到可能的新靶點。



圖三、CF 中粒線體蛋白表現。顯示出 CF CFTR 缺失或突變對 ROS 產生，細胞凋亡和炎症的影響[30]。

## 參考文獻

1. Cystic fibrosis mutation database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.
2. Orenstein DM, Winnie GB, Altman HJTJop. Cystic fibrosis: a 2002 update. 2002;140 2:156-64.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373





- 9678:1891-904; doi: 10.1016/s0140-6736(09)60327-5.
4. Massie J, Delatycki MB. Cystic fibrosis carrier screening. *Paediatric respiratory reviews*. 2013;14 4:270-5; doi: 10.1016/j.prrv.2012.12.002.
  5. Reis FJ, Damaceno N. [Cystic fibrosis]. *Jornal de pediatria*. 1998;74 Suppl 1:S76-94; doi: 10.2223/jped.489.
  6. Guggino WB, Banks-Schlegel SPJAjor, medicine cc. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. 2004;170 7:815-20.
  7. Johnson LG, Boyles SE, Wilson J, Boucher RCJTJoci. Normalization of raised sodium absorption and raised calcium-mediated chloride secretion by adenovirus-mediated expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in primary human cystic fibrosis airway epithelial cells. 1995;95 3:1377-82.
  8. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. 1995;269 5225:847-50.
  9. Favia M, de Bari L, Bobba A, Atlante AJJocm. An Intriguing Involvement of Mitochondria in Cystic Fibrosis. 2019;8 11:1890.
  10. Cystic fibrosis. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cystic-fibrosis> (2012).
  11. Learning about Cystic Fibrosis. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Cystic-Fibrosis> (2013).
  12. Houwen RH, Van Der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. 2010;50 1:38-42.
  13. KHOSHOO V, Udall JITAjog. Meconium ileus equivalent in children and adults. 1994;89 2:153-7.
  14. 囊腫性纖維化.  
<https://zh.wikipedia.org/wiki/%E5%9B%8A%E8%85%AB%E6%80%A7%E7%BA%96%E7%B6%AD%E5%8C%96>.
  15. Cystic fibrosis. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6233/cystic-fibrosis>.
  16. Rafeeq MM, Murad HASJJotm. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. 2017;15 1:84.
  17. 2018 PATIENT REGISTRY ANNUAL DATA REPORT.  
<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (2018).
  18. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek Jr M, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GRJTJop. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. 1998;132 2:255-9.
  19. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. 2017;181:S4-S15. e1.
  20. Katkin JP: Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis.



[https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cystic%20fibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H59100333](https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cystic%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H59100333).

21. Chest Physical Therapy. <https://www.cff.org/Life-With-CF/Treatments-and-Therapies/Airway-Clearance/Chest-Physical-Therapy/>.
22. Airway Clearance Techniques (ACTs). <https://www.cff.org/Life-With-CF/Treatments-and-Therapies/Airway-Clearance/Airway-Clearance-Techniques/>.
23. Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuldin R, Verschuer J, Eberl S, Bye PT, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. 2019;53 4.
24. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler SJCDoS. Physical exercise training for cystic fibrosis. 2017; 11.
25. 簡穎秀: 囊狀纖維化. <http://web.tfrd.org.tw/genehelp/article.html?articleID=Cystic%2520fibrosis%3B%2520CF&submenuIndex=0>.
26. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. 2016;35 3:557-77.
27. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, on Growth CPG, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. 2008;108 5:832-9.
28. Shapiro BL, Feigal RJ, Lam LJPotNAoS. Mitochondrial NADH dehydrogenase in cystic fibrosis. 1979;76 6:2979-83.
29. Turrens JF, Freeman BA, Levitt JG, Crapo JD. The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles. Archives of biochemistry and biophysics. 1982;217 2:401-10; doi: 10.1016/0003-9861(82)90518-5.
30. Valdivieso AG, Santa-Coloma TA. CFTR activity and mitochondrial function. Redox biology. 2013;1:190-202; doi: 10.1016/j.redox.2012.11.007.
31. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. 2018;52 7:751-62.
32. Velsor LW, Kariya C, Kachadourian R, Day BJJAJorc, biology m. Mitochondrial oxidative stress in the lungs of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein mutant mice. 2006;35 5:579-86.
33. Galli F, Battistoni A, Gambari R, Pompella A, Bragonzi A, Pilolli F, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. 2012;1822 5:690-713.