

# 小儿内科学

黄绍良 陈述枚 何政贤 主编



人民卫生出版社

# 小儿内科学

主 编：黄绍良 陈述枚 何政贤

副 主 编：杜敏联 方建培 庄思齐 邹小兵

主编助理：陈 纯

编 者（以姓氏笔画为序）

王清文	方建培	尹 飞	叶启慈
田兆嵩	朱延力	伍曼仪	庄思齐
刘均澄	汤学专	麦贤弟	杜敏联
杨绍基	李 宏	李建英	李树浓
李格丽	李 博	吴一龙	何小茹
何政贤	何举纲	余桂源	邹小兵
张雪华	陈红珊	陈 纯	陈玮琪
陈述枚	陈国桢	陈 洁	欧弼悠
罗向阳	罗学群	周敦华	钟凤仪
莫恩明	莫 樱	郭奕斌	黄花荣
黄建军	黄绍良	黄柳一	蒋小云
谢衍铭	谢家伦	静 进	魏仁桂

人民卫生出版社

**图书在版编目 (CIP) 数据**

小儿内科学/黄绍良等主编. —北京：  
人民卫生出版社，2004. 8  
ISBN 7-117-06308-4

I. 小… II. 黄… III. 儿科学：内科学  
IV. R725

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 076100 号

**小儿内科学**

---

**主 编：**黄绍良等

**出版发行：**人民卫生出版社（中继线 67616688）

**地 址：**(100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

**网 址：**<http://www.pmph.com>

**E - mail：**pmph@pmph.com

**印 刷：**原创阳光印业有限公司

**经 销：**新华书店

**开 本：**787×1092 1/16      **印 张：**67

**字 数：**2052 千字

**版 次：**2004 年 9 月第 1 版 2004 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

**标准书号：**ISBN 7-117-06308-4/R · 6309

**定 价：**118.00 元

**著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究**

**(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)**

# 前言

20世纪末，人类在认识和改造世界，尤其在生命科学方面的研究取得了具有深远影响的进展。科学技术的创新、信息化和全球化的进程给人类社会带来巨大的变化，深刻改变了人类进入21世纪后的生活方式、健康和疾病模式，并逐渐渗入到生、老、病、死的生命全过程。面对新时期、新变化，医务工作者如何“与时俱进”，更新知识，了解医学领域中新特点、新问题，将至关重要，加强继续教育势在必行。

克隆羊“多利”问世，人胚胎干细胞系建立，“人类基因组计划”的完成及进入“后基因组时代”等，标志着生命科学进入新世纪，医学进入细胞分子和基因分子治疗时代。科学进步，生活环境的改善，使儿童疾病谱也随着发生改变，医学水平提高使原先难以治疗和不能治疗的疾病带来新的希望。这些进展表现在以下方面：

(1) 疾病谱的改变：①某些严重的病毒、细菌性疾病发病率逐步降低，或得以控制；②围生期医学深受重视，疾病防治概念已提前至胚胎形成阶段，“胎儿学”应运而生；③开放改革促进了经济迅猛发展，人民生活水平不断提高，儿童营养过剩或不平衡所致的肥胖症有可能成为儿科医生的新问题；④社会变化，人们的观念、生活方式改变，致儿童的精神行为病逐渐突出；⑤儿科各系统疾病谱也发生变更，心血管疾病中风湿性心脏病显著减少，川崎病、病毒性心肌炎随诊断水平提高而增加，与环境污染相关疾病如肿瘤、白血病，应密切关注其发生率增加；⑥儿科学趋向专业化，各专业学会或学组相继成立，使专业协作研究日趋深入，专业著作乘势利导而不断涌现；⑦遗传性血液病、免疫缺陷及代谢病在儿童期并非罕见病，人类基因组计划完成，遗传病相关基因和（或）易感基因相继发现、克隆，基因诊断及治疗已成为对此类疾病防治手段，并将有可能通过预防消灭之；⑧不可否认，近年来一些社会不良也正影响儿科疾病，如目前已罕见的先天性梅毒和新认识的继发性免疫缺陷病等。

(2) 疾病认识模式将由生物学模式向生物-心理-社会模式演变，循证医学带来了评价诊治效果的新概念。

(3) 新技术（介入医学、克隆技术、基因敲除技术、分子生物学技术）、基因治疗等改变了整个医学的面貌。

(4) 基因工程药物、治疗性单克隆抗体、分子靶点药、细胞因子、抗细胞因子抗体等正被应用或即将被应用于临床。

为了更新儿科学内容，反映儿科学进展，以中山大学附属第一、二、三医院儿科为主，并邀请院内外专家协同编写了《小儿内科学》，以供读者参考。

本书编写遵循以下原则：①“新”，为适应新世纪，本书着力反映国内外相关新进展及21世纪儿科临床医学重大变化。②“特”，一是介绍当今最新的基础理论及技术，包括现代免疫学、细胞凋亡理论、干细胞（胚胎干细胞和成体干细胞）、人类基因组及相关技术应用、循证医学等。二是系统性与重点突出相结合，强调章节结构严谨层次分明，但又突出重点。③“实用”，采用医学基础理论与临床相结合，但更偏重从临床实际出发，重点介绍儿科疾病的临床表现、诊断和治疗方法，适当加入相关基础理论的叙述，便于更易理解掌握疾病的发生、发展、诊治和转归，提高临床逻辑思维能力，做到开卷有益，提高儿科医生的实际工作能力和专业水平。

本书主要供从事临床工作的儿科医生、研究生和医学院校的教师和学生参考使用。

本书在编写过程中，原中华医学会广东省儿科分会主任委员沈皆平教授对部分章节作精心审阅，一批博士后、博士和主治医师等优秀的年轻学术骨干也参与了部分内容的编写，在此一并致以诚挚的谢意。由于编者临床经验有限，成书时间较为仓促，难免有错漏之处，恳请广大读者批评指正。

编者

# 目 录

<b>第一章 生物学基础</b>	1
第一节 人类胚胎干细胞及细胞工程	1
一、关于干细胞和细胞工程的定义和一般概念	1
二、人类胚胎干细胞	1
三、成体干细胞的研究及其应用	4
第二节 人类基因及基因调控	7
一、人类基因组和基因组学	7
二、人类基因组计划	7
三、基因的调控	10
第三节 基因分析技术	14
第四节 现代免疫学基础	16
一、免疫反应	16
二、T 淋巴细胞	18
三、B 淋巴细胞	20
四、K/NK 细胞	21
五、树突状细胞	22
六、抗原受体的结构和分子遗传学	25
七、人类主要组织相容性复合体	27
八、细胞因子	30
第五节 细胞凋亡	35
一、概述	35
二、细胞凋亡与造血	36
三、细胞凋亡的诊断	38
第六节 人类遗传学	39
一、遗传病的分子基础	39
二、遗传方式	40
三、遗传病的分子诊断	40
四、基因治疗	41
五、遗传咨询	42
<b>第二章 循证医学</b>	44
第一节 循证医学的概念	44
第二节 循证医学的主要研究方法	44
一、随机对照研究	44
二、系统评估	46
三、临床指引	46
第三节 证据的可信度	47
第四节 循证医学资源	48
第五节 循证医学在儿科的应用	48
第六节 循证医学的局限性	50
<b>第三章 生长与发育</b>	51
第一节 生长的调控	51
第二节 各年龄期生长规律	53
第三节 生长评估	53
<b>第四章 儿童精神行为障碍</b>	55
第一节 儿童神经心理发育	55
一、大脑发育	55
二、儿童少年心理发展特点	56
第二节 儿童气质	59
第三节 儿童的智力发展	64
一、认知发展心理学的几个主要概念	65
二、儿童智力发展阶段	67
三、儿童智力发展的影响因素	74
四、皮亚杰理论的应用	76
第四节 儿童行为问题的社区干预	78
一、现状和意义	78
二、社区儿童青少年心理卫生工作	
目标	78
三、社区儿童青少年心理卫生服务	
内容	78
四、工作实施	79
五、社区防治体系的初级模式	80
六、社区儿童青少年问题行为的流行	
病学调查诊断	81
第五节 儿童注意缺陷多动障碍	82
第六节 儿童学习障碍	85
第七节 儿童孤独症	90
第八节 抽动障碍	95
第九节 儿童情绪障碍	99
一、儿童焦虑症	99
二、儿童恐怖症	100
三、学校恐怖症	102
四、儿童抑郁症	103
五、儿童癔症	105

第十节 儿童自杀与企图自杀.....	107	第二十二节 新生儿感染.....	187
第十一节 儿童虐待与性虐待.....	108	一、概述.....	187
第十二节 习性障碍.....	111	二、弓形虫病.....	188
第十三节 儿童意外伤害.....	114	三、巨细胞包涵体病.....	189
第十四节 少年儿童的心身障碍.....	118	四、单纯疱疹病毒感染.....	190
第十五节 儿童少年期精神分裂症.....	124	五、风疹.....	191
<b>第五章 新生儿疾病.....</b>	<b>128</b>	六、人类免疫缺陷病毒感染.....	192
第一节 概述.....	128	七、新生儿化脓性脑膜炎.....	193
第二节 新生儿的特点和护理.....	128	八、新生儿破伤风.....	194
一、正常新生儿的特点和护理.....	128	九、新生儿败血症.....	195
二、早产儿的特点和护理.....	131	<b>第二十三节 新生儿呕吐.....</b>	<b>197</b>
三、小于胎龄儿的特点和护理.....	132	<b>第二十四节 胎粪性疾病.....</b>	<b>198</b>
四、大于胎龄儿的特点和护理.....	133	<b>第二十五节 胃食管反流.....</b>	<b>199</b>
第三节 新生儿重症监护.....	133	<b>第二十六节 咽下综合征.....</b>	<b>200</b>
第四节 新生儿窒息与复苏.....	134	<b>第二十七节 新生儿坏死性小肠结肠炎.....</b>	<b>200</b>
第五节 新生儿体液特点和液体治疗		第二十八节 持续性肺动脉高压.....	202
原则.....	136	第二十九节 新生儿病毒性心肌炎.....	208
一、体液代谢特点.....	136	第三十节 早产儿动脉导管未闭.....	209
二、液体治疗原则.....	137	第三十一节 新生儿硬肿症.....	210
第六节 新生儿营养支持疗法.....	139	第三十二节 新生儿糖代谢紊乱.....	213
第七节 新生儿药物治疗.....	144	第三十三节 新生儿钙、镁代谢紊乱.....	215
第八节 新生儿肺透明膜病.....	147	第三十四节 新生儿晚期代谢性酸中毒.....	218
第九节 胎粪吸入综合征.....	149	<b>第六章 儿童保健、营养及营养性疾病.....</b>	<b>220</b>
第十节 新生儿湿肺.....	152	第一节 中西方儿童健康及疾病种类的	
第十一节 新生儿肺出血.....	153	差异.....	220
第十二节 新生儿肺炎.....	155	第二节 营养需要量.....	223
一、产前产时感染性肺炎.....	155	一、能量.....	223
二、出生后感染肺炎.....	156	二、蛋白质.....	224
第十三节 慢性肺部病变.....	156	三、脂肪.....	225
第十四节 呼吸机在新生儿中的应用.....	159	四、碳水化合物.....	225
第十五节 新生儿黄疸.....	162	五、维生素.....	226
一、新生儿胆红素代谢特点.....	162	六、无机盐与微量元素.....	226
二、新生儿黄疸分类.....	163	七、水.....	228
三、几种常见的新生儿黄疸病因.....	163	八、膳食纤维.....	228
四、胆红素脑病.....	166	九、膳食评价.....	228
五、新生儿黄疸的治疗.....	168	第三节 婴儿喂养及儿童、少年膳食.....	230
第十六节 新生儿出血症.....	170	第四节 营养性疾病.....	233
第十七节 新生儿血小板减少症.....	172	第五节 维生素 D 缺乏性佝偻病 .....	235
第十八节 新生儿红细胞增多症.....	173	第六节 维生素 D 缺乏性手足搐搦症 .....	237
第十九节 新生儿惊厥.....	175	第七节 非营养性佝偻病.....	239
第二十节 新生儿缺氧缺血性脑病.....	177	一、X-连锁性低磷血症性佝偻病.....	240
第二十一节 新生儿颅内出血.....	183	二、遗传性维生素 D 依赖性佝偻病 .....	241
一、脑室周围-脑室内出血 .....	183	第八节 维生素与维生素缺乏症.....	242
二、其他类型的颅内出血.....	187	一、维生素 A 缺乏症 .....	242



# 目 录



二、维生素A中毒	244	三、房室间隔缺损	316
三、维生素B <sub>1</sub> 缺乏症	245	四、室间隔缺损	318
四、维生素B <sub>2</sub> 缺乏症	247	五、动脉导管未闭	319
五、维生素B <sub>6</sub> 缺乏症	247	六、主动脉口狭窄	320
六、维生素C缺乏症	249	七、肺动脉瓣狭窄	322
七、维生素D中毒	250	八、主动脉缩窄	323
<b>第九节 微量元素缺乏症</b>	<b>251</b>	<b>第四节 发绀型先天性心脏病</b>	<b>324</b>
一、锌缺乏症及锌中毒	251	一、法洛四联症	324
二、铜缺乏症及铜过量	253	二、完全性大血管转位	325
三、硒缺乏症及硒过量	255	<b>第五节 心律失常</b>	<b>327</b>
<b>第十节 预防接种</b>	<b>256</b>	一、窦性心律失常	329
一、预防接种的生物制品	256	二、过早搏动	330
二、计划免疫程序	257	三、房性快速性心律失常	330
三、扩大免疫规划	258	四、室性快速性心律失常	333
四、预防接种注意事项	259	五、房室传导阻滞	333
<b>第七章 呼吸系统疾病</b>	<b>262</b>	六、病态窦房结综合征	334
<b>第一节 呼吸系统疾病诊断方法</b>	<b>262</b>	<b>第六节 感染性心内膜炎</b>	<b>335</b>
<b>第二节 急性上呼吸道感染</b>	<b>265</b>	<b>第七节 心肌疾病</b>	<b>338</b>
<b>第三节 咽喉部疾病</b>	<b>267</b>	一、病毒性心肌炎	339
一、咽后脓肿	267	二、原发性心肌病	341
二、急性喉炎	267	<b>第八节 心包疾病</b>	<b>343</b>
三、先天性喉喘鸣	268	一、急性心包炎	343
<b>第四节 急性支气管炎</b>	<b>269</b>	二、缩窄性心包炎	344
<b>第五节 毛细支气管炎</b>	<b>269</b>	<b>第九节 心脏病的治疗</b>	<b>345</b>
<b>第六节 肺炎</b>	<b>270</b>	一、充血性心力衰竭	345
<b>第七节 反复呼吸道感染</b>	<b>278</b>	二、心源性休克	348
<b>第八节 间质性肺病</b>	<b>279</b>	<b>第十节 高血压</b>	<b>350</b>
一、特发性肺间质纤维化	279	<b>第九章 血液及造血系统疾病</b>	<b>354</b>
二、特发性肺含铁血黄素沉着症	280	<b>第一节 人类造血和造血调控</b>	<b>354</b>
<b>第九节 支气管哮喘</b>	<b>281</b>	一、人类造血的不同阶段	354
<b>第十节 睡眠呼吸暂停综合征</b>	<b>291</b>	二、造血干/祖细胞	358
<b>第十一节 呼吸衰竭</b>	<b>292</b>	三、骨髓造血微环境及造血调控	361
<b>第十二节 支气管扩张症</b>	<b>296</b>	<b>第二节 贫血</b>	<b>362</b>
<b>第十三节 肺脓肿</b>	<b>298</b>	<b>第三节 营养性贫血</b>	<b>364</b>
<b>第十四节 脓胸及脓气胸</b>	<b>300</b>	一、营养性缺铁性贫血	364
<b>第十五节 支气管肺发育不良症</b>	<b>301</b>	二、营养性巨幼红细胞性贫血	368
<b>第十六节 肺不张与肺气肿</b>	<b>301</b>	<b>第四节 再生不良(低下)性贫血</b>	<b>371</b>
<b>第八章 心血管系统疾病</b>	<b>303</b>	一、范可尼贫血	371
<b>第一节 心血管的胚胎发育和围生期的</b>		二、单纯红细胞再生障碍性贫血	374
血循环	303	三、再生障碍性贫血	377
<b>第二节 心血管系统检查方法</b>	<b>305</b>	<b>第五节 溶血性贫血</b>	<b>384</b>
<b>第三节 非发绀型先天性心脏病</b>	<b>314</b>	<b>第六节 红细胞膜缺陷所致的溶血性</b>	
一、房间隔缺损	314	疾病	389
二、部分性肺静脉异位引流	316	一、遗传性球形红细胞增多症	389

二、遗传性椭圆形红细胞增多症.....	391	一、戈谢病.....	507
<b>第七节 红细胞酶缺陷所致溶血性贫血.....</b>	<b>391</b>	二、尼曼-匹克病 .....	510
一、概述.....	391	<b>第二十三节 出血性疾病.....</b>	<b>512</b>
二、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺 乏症.....	393	一、出血和凝血机制及有关检查.....	512
三、红细胞丙酮酸激酶缺乏症.....	397	二、血管结构及功能异常.....	520
四、嘧啶-5'-核苷酸酶缺乏症 .....	398	三、血小板减少及血小板减少性紫癜.....	524
五、葡萄糖磷酸异构酶缺乏症.....	398	四、原发性血小板减少性紫癜.....	525
<b>第八节 血红蛋白异常所致的溶血性         贫血.....</b>	<b>399</b>	五、Evans综合征 .....	528
一、概述.....	399	六、药物性免疫性血小板减少性紫癜.....	529
二、地中海贫血综合征.....	401	七、血栓性血小板减少性紫癜.....	530
三、地中海贫血的防治.....	407	八、血小板增多症.....	533
四、异常血红蛋白病.....	409	九、血小板功能缺陷病.....	535
<b>第九节 自身免疫性溶血性贫血.....</b>	<b>411</b>	十、凝血因子异常性出血性疾病.....	537
<b>第十节 继发性贫血.....</b>	<b>417</b>	<b>第十一章 小儿肿瘤.....</b>	<b>552</b>
<b>第十一节 中性粒细胞疾病.....</b>	<b>423</b>	第一节 恶性淋巴瘤.....	552
一、概述.....	423	一、霍奇金病.....	552
二、中性粒细胞减少症.....	425	二、非霍奇金淋巴瘤.....	555
三、中性粒细胞功能不全综合征.....	427	第二节 神经母细胞瘤.....	564
<b>第十二节 嗜酸性粒细胞增多症.....</b>	<b>430</b>	第三节 肾母细胞瘤.....	567
一、嗜酸性粒细胞肺浸润.....	430	第四节 畸胎瘤.....	570
二、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征.....	431	第五节 恶性骨肿瘤.....	572
三、嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿.....	432	一、骨肉瘤.....	572
<b>第十三节 急性白血病.....</b>	<b>432</b>	二、尤文瘤.....	574
<b>第十四节 特殊类型白血病.....</b>	<b>465</b>	第六节 横纹肌肉瘤.....	576
一、急性早幼粒细胞白血病.....	465	<b>第十一章 泌尿系统疾病.....</b>	<b>579</b>
二、急性混合细胞型白血病.....	468	第一节 小儿泌尿系统解剖生理特点.....	579
三、先天性白血病.....	469	第二节 小儿肾脏病的实验室和影像学 检查.....	580
四、婴儿急性白血病.....	471	第三节 肾小球疾病的临床分类.....	582
五、高白细胞性急性白血病.....	471	第四节 原发性肾小球肾炎.....	583
<b>第十五节 白血病微小残留病.....</b>	<b>472</b>	一、急性肾炎.....	583
<b>第十六节 中枢神经系统白血病.....</b>	<b>475</b>	二、急进性肾炎.....	585
<b>第十七节 慢性粒细胞白血病.....</b>	<b>478</b>	三、迁延性肾炎.....	587
<b>第十八节 骨髓增生异常综合征.....</b>	<b>482</b>	四、慢性肾炎.....	588
<b>第十九节 类白血病反应.....</b>	<b>488</b>	第五节 肾病综合征.....	589
<b>第二十节 淋巴增殖性疾病.....</b>	<b>490</b>	第六节 IgA肾病 .....	594
一、传染性单核细胞增多症.....	490	第七节 肾小球疾病的病理类型.....	596
二、坏死增生性淋巴结病.....	494	第八节 继发性肾小球病.....	599
<b>第二十一节 单核-巨噬细胞系统疾病 .....</b>	<b>495</b>	一、狼疮性肾炎.....	599
一、朗格汉斯细胞组织细胞增生症.....	495	二、过敏性紫癜肾炎.....	601
二、恶性组织细胞病.....	500	三、溶血尿毒综合征.....	602
三、噬血细胞综合征.....	504	四、乙型肝炎病毒相关肾炎.....	604
<b>第二十二节 先天性溶酶体病.....</b>	<b>507</b>	五、丙型肝炎病毒相关肾炎.....	605
		第九节 蛋白尿.....	605

## 目 录

第十节 血尿	608
第十一节 遗传性肾小球病	611
一、Alport综合征	611
二、家族性再发性血尿	613
三、先天性肾病综合征	613
四、指甲-髌骨综合征	613
第十二节 肾小管性酸中毒	614
一、近端肾小管性酸中毒（Ⅱ型）	614
二、远端肾小管性酸中毒（Ⅰ型）	615
三、混合型和Ⅲ型肾小管性酸中毒	616
四、高钾型肾小管性酸中毒（Ⅳ型）	616
第十三节 其他肾小管病	616
一、肾性糖尿	616
二、肾性尿崩症	617
三、范可尼综合征	617
四、涉及钙磷代谢的肾小管病	618
五、眼脑肾综合征	619
六、Bartter综合征	619
第十四节 泌尿系感染	620
第十五节 间质性肾炎	622
第十六节 膀胱输尿管反流和反流性肾病	623
第十七节 泌尿系结石	625
第十八节 泌尿系结核	626
第十九节 多囊肾	628
一、常染色体显性遗传多囊性肾病 (成人型)	628
二、常染色体隐性遗传多囊性肾病	629
第二十节 髓质囊肿病	630
第二十一节 髓质海绵肾	631
第二十二节 肾发育不全	631
第二十三节 泌尿系畸形	632
一、尿道畸形	632
二、膀胱畸形	634
三、输尿管畸形	635
第二十四节 肾血管病	638
一、肾静脉血栓形成	638
二、肾动脉血栓形成及栓塞	639
第二十五节 急性肾衰竭	640
第二十六节 慢性肾衰竭	644
第二十七节 血液净化	647
一、腹膜透析	648
二、血液透析	650
三、血液滤过和连续性动、静脉血液	
滤过	651
第二十八节 肾移植	652
第十二章 消化系统疾病	655
第一节 小儿胃食管反流	655
第二节 先天性肥厚性幽门狭窄	658
第三节 小儿消化性溃疡	659
第四节 肝脓肿	664
一、细菌性肝脓肿	664
二、阿米巴肝脓肿	664
第五节 慢性肝炎	665
第六节 药物性和中毒性肝损害	668
一、药物性肝损害	668
二、中毒性肝损害	669
第七节 急性胰腺炎	670
第八节 婴幼儿腹泻	673
第九节 小儿迁延性与难治性腹泻	680
一、吸收不良综合征	680
二、嗜酸细胞性胃肠炎	684
第十节 肠套叠	685
一、急性肠套叠	685
二、慢性肠套叠	686
第十一节 急性肠系膜淋巴结炎	686
第十二节 局限性肠炎	687
一、急性坏死性肠炎	687
二、溃疡性结肠炎	688
第十三节 先天性巨结肠症	692
第十四节 腹膜炎	693
一、原发性腹膜炎	694
二、继发性腹膜炎	695
三、腹腔脓肿	695
第十五节 肝移植	696
第十三章 内分泌系统疾病	699
第一节 下丘脑和垂体的疾病	699
一、下丘脑-垂体单位的解剖生理	699
二、垂体前叶疾病	699
三、垂体后叶和水代谢异常	703
第二节 青春发育及相关疾病	709
一、青春发育的生理调控	709
二、副性征发育	709
三、青春期生长	710
四、青春期心理发育	711
五、性早熟	711
六、体质性青春发育延迟	717
七、儿童青春期常见妇科疾病	718

八、性腺轴实验室检查	721	八、新型隐球菌性脑膜炎	776
<b>第三节 甲状腺疾病</b>	722	九、瑞氏综合征	778
一、甲状腺的解剖生理	722	十、急性感染性多发性神经根炎	778
二、甲状腺功能减退症	723	十一、艾滋病的神经系统损害	780
三、甲状腺功能亢进症	724	<b>第三节 脑血管病</b>	781
四、甲状腺炎	725	一、缺血性脑血管病	781
五、甲状腺功能的实验室检查	726	二、出血性脑血管病	783
<b>第四节 甲状旁腺疾病</b>	727	三、烟雾病	784
一、甲状旁腺功能亢进症	728	<b>第四节 脱髓鞘疾病</b>	785
二、甲状旁腺功能减退症	729	一、多发性硬化	785
三、假性甲状旁腺功能减退症	731	二、急性播散性脑脊髓炎	786
<b>第五节 肾上腺疾病</b>	731	三、视神经脊髓炎	787
一、肾上腺的解剖和生理	731	四、弥漫性硬化	788
二、嗜铬细胞瘤	732	<b>第五节 小儿颅内肿瘤</b>	788
三、肾上腺皮质功能不全	734	<b>第六节 小儿癫痫</b>	790
四、先天性肾上腺皮质增生症	735	一、癫痫发作的分类	791
五、皮质醇增多症	739	二、癫痫及癫痫综合征分类	793
六、原发性醛固酮增多症	742	<b>第七节 智力低下</b>	801
七、肾上腺皮质功能检查	743	<b>第八节 脑性瘫痪</b>	803
<b>第六节 性腺疾病</b>	744	<b>第九节 外部性脑积水</b>	806
一、性腺和性分化	744	<b>第十节 锥体外系疾病</b>	806
二、睾丸疾病	745	一、舞蹈病	807
三、卵巢疾病	746	二、Tourette 综合征	809
四、两性畸形	747	三、肌张力不全	809
<b>第七节 糖代谢异常性疾病</b>	752	<b>第十一节 肌肉系统疾病</b>	810
一、儿童及青春期糖尿病	752	一、进行性肌营养不良	810
二、小儿持续性低血糖	756	二、特发性肌炎	812
<b>第十四章 神经系统及肌肉系统疾病</b>	760	三、重症肌无力	813
<b>第一节 小儿神经系统体格检查</b>	760	四、周期性麻痹	815
一、一般检查	760	<b>第十五章 变应性疾病</b>	818
二、脑神经检查	761	第一节 变态反应	818
三、躯体运动检查	762	第二节 特应性皮炎	827
四、感觉检查	763	第三节 荨麻疹-血管性水肿	828
五、反射检查	763	第四节 过敏反应	830
六、自主神经系统检查	764	第五节 血清病	831
七、脑膜刺激征	765	第六节 药物不良反应	832
<b>第二节 神经系统感染性疾病</b>	765	<b>第十六章 儿童结缔组织病</b>	836
一、巨细胞病毒宫内感染	765	第一节 风湿热	836
二、先天性风疹综合征	766	第二节 幼年型类风湿性关节炎	838
三、急性细菌性脑膜炎	766	第三节 强直性脊柱炎和其他脊柱关	
四、流行性脑脊髓膜炎	769	节病	842
五、病毒性脑膜脑炎	771	一、强直性脊柱炎	842
六、流行性乙型脑炎	772	二、儿童时期其他脊柱关节病	843
七、结核性脑膜炎	774	第四节 系统性红斑狼疮	844

# 目 录

一、儿童系统性红斑狼疮	844
二、新生儿狼疮综合征	847
第五节 血管炎综合征	848
一、川崎病	848
二、结节性多动脉炎	850
三、多发性大动脉炎	851
第六节 混合性结缔组织病	853
第七节 结节性红斑	854
第八节 疼痛综合征	855
一、筋膜炎	855
二、雷诺现象	855
第九节 白塞病	856
<b>第十七章 免疫学系统和疾病</b>	<b>859</b>
第一节 概述	859
一、原发性免疫缺陷病的分类	859
二、原发性免疫缺陷病的诊断	863
三、原发性免疫缺陷病的治疗	873
第二节 原发性体液免疫缺陷病	874
一、X-连锁无丙种球蛋白血症	874
二、婴儿暂时性低丙种球蛋白血症	875
三、普通变异型免疫缺陷病	876
四、选择性 IgA 缺乏症	876
五、IgG 亚类缺乏症	878
第三节 原发性 T 细胞免疫缺陷病	878
一、胸腺发育不良	878
二、伴高 IgM 性联免疫缺陷	879
第四节 联合免疫缺陷病	880
一、重症联合免疫缺陷病	880
二、嘌呤核苷磷酸化酶缺乏症	881
三、腺苷脱氨酶缺乏症	882
四、伴血小板减少和湿疹的免疫缺陷	883
五、毛细血管扩张性共济失调综合征	884
<b>第十八章 先天性、遗传代谢性疾病</b>	<b>886</b>
第一节 染色体病	886
一、概述	886
二、常染色体异常综合征	886
三、性染色体异常综合征	888
四、脆性 X 染色体综合征	888
五、21 三体综合征	889
第二节 遗传性代谢病	890
一、氨基酸代谢病	891
二、碳水化合物代谢病	891
三、脂质代谢异常	892
四、有机酸血症	892
五、嘌呤代谢病	892
六、过氧化物酶体病	893
七、铜代谢疾病	893
第三节 苯丙酮尿症	893
第四节 糖原代谢病	895
一、糖原代谢病 I 型	896
二、糖原代谢病 II 型	897
三、糖原代谢病的产前诊断	897
第五节 半乳糖血症	898
第六节 肝豆状核变性	899
第七节 粘多糖病	902
<b>第十九章 感染性疾病</b>	<b>906</b>
第一节 细菌感染	906
一、概述	906
二、葡萄球菌感染	910
三、链球菌感染	912
四、猩红热	914
五、肺炎球菌感染	915
六、流感嗜血杆菌感染	915
七、布氏菌病	916
八、脑膜炎球菌感染	917
九、白喉	918
十、百日咳	920
十一、细菌性痢疾	922
十二、伤寒	923
十三、其他沙门菌感染	925
十四、霍乱	926
十五、利斯特菌病	928
十六、军团菌病	928
十七、破伤风	928
十八、放线菌病	929
十九、猫抓病	930
第二节 感染性休克	930
第三节 结核病	935
一、总论	935
二、原发性肺结核	937
三、结核性脑膜炎	938
第四节 螺旋体感染	940
一、先天性梅毒	940
二、钩端螺旋体病	942
第五节 立克次体感染	944
一、恙虫病	944
二、斑疹伤寒	945
三、莱姆病	947

# 小儿内科学

<b>第六节 病毒感染</b> .....	949	<b>七、孢子丝菌病</b> .....	997
一、麻疹.....	949	<b>第八节 寄生虫感染</b> .....	998
二、风疹.....	950	一、原虫病.....	998
三、流行性腮腺炎.....	951	二、蠕虫病 .....	1005
四、肠道病毒感染.....	952	<b>第二十章 儿科常见治疗方法</b> .....	1011
五、微小病毒B19感染 .....	954	<b>第一节 液体疗法</b> .....	1011
六、单纯性疱疹.....	957	一、体液分布与成分 .....	1011
七、幼儿急疹.....	958	二、常见水电解质和酸碱平衡紊乱 .....	1013
八、水痘与带状疱疹.....	958	三、液体疗法 .....	1018
九、巨细胞病毒感染.....	959	<b>第二节 造血干细胞移植</b> .....	1023
十、流行性感冒病毒感染.....	961	一、骨髓移植 .....	1023
十一、副流感病毒感染.....	962	二、外周血干细胞移植 .....	1028
十二、呼吸道合胞病毒感染.....	963	三、脐血造血干细胞移植 .....	1030
十三、腺病毒感染.....	964	四、非骨髓清除性造血干细胞移植 .....	1034
十四、鼻病毒感染.....	966	五、造血干细胞移植常见并发症和 防治 .....	1036
十五、病毒性肝炎.....	967	<b>第三节 血浆置换术</b> .....	1048
十六、轮状病毒和其他胃肠炎病毒 感染.....	972	<b>第四节 成分输血</b> .....	1050
十七、获得性免疫缺陷综合征.....	974	一、红细胞 .....	1050
十八、人类乳多空病毒感染.....	977	二、白（粒）细胞 .....	1052
十九、虫媒病毒感染.....	980	三、血小板 .....	1052
二十、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎.....	985	四、新鲜冰冻血浆 .....	1054
二十一、汉坦病毒肺综合征.....	986	五、普通冰冻血浆 .....	1054
二十二、狂犬病.....	987	六、冷沉淀 .....	1054
二十三、慢性神经系统病毒感染.....	988	七、因子Ⅷ浓缩剂 .....	1056
<b>第七节 深部真菌感染</b> .....	989	八、凝血酶原复合物浓缩剂 .....	1056
一、概述.....	989	九、高纯度因子Ⅸ浓缩剂 .....	1057
二、念珠菌病.....	990	十、ATⅢ浓缩剂 .....	1057
三、隐球菌病.....	992	十一、纤维蛋白原浓缩剂 .....	1057
四、曲霉菌病.....	994	十二、健康人血白蛋白 .....	1057
五、组织胞浆菌病.....	995	十三、免疫球蛋白 .....	1058
六、毛霉菌病.....	997		

# 第一章 生物学基础

## 第一节 人类胚胎干细胞及细胞工程

### 一、关于干细胞和细胞工程 的定义和一般概念

1. 干细胞 是指具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的一类细胞，它所产生的子代细胞具有相同的基因型和表现型，干细胞可以来自胚胎、胎儿或成体。

2. 全能干细胞 最原始的干细胞称为全能干细胞，如早期胚胎干细胞（embryonic stem cell, ESC），它具有自我更新和分化为任何类型组织细胞的能力，目前已建立包括小鼠和人的 ESC 系。

3. 多能干细胞 而分化方向已确定的干细胞叫做多能干细胞，它将朝着一个方向发育为特定的细胞类型，如造血干细胞、神经元干细胞、间充质干细胞等。

4. 胚胎干细胞 来自早期胚胎（4~5 天）胚泡中内细胞团，在体外培养形成的一类全能干细胞。

5. 胚胎生殖细胞 来自 5~10 周胎儿生殖嵴的原生殖中分离出来的，在体外培养可形成多能干细胞，与胚胎干细胞具有同样的分化潜能。

6. 成体干细胞 是指出现在已分化成体组织中的多能干细胞，可产生由它来源的所有类型的组织细胞。其通常首先分裂为祖细胞，然后分化产生为成熟细胞。可来源于骨髓、血液、角膜、脑、骨骼肌、牙髓、肝脏、皮肤和胰腺等组织。

7. 细胞工程 就是利用干细胞高度增殖和多向分化的潜能，通过生物工程技术的手段，在体外模拟体内发育的过程，对胚胎干细胞或成体干细胞等进行扩增、定向诱导分化、功能激活与调控，从而在短时间内扩增或诱导出各种特异性的细胞类型，供各种恶性血液系统疾病、肿瘤、遗传缺陷性疾病、损伤及退行性变等疾病的移植和细胞替代所需；并可对部分细胞的功能进行激活和调控；另

外，它还可通过基因修饰或转染目的基因的方法达到治疗和研究的目的。

由于胚胎干细胞和细胞工程广泛的应用前景和特殊的治疗效果，因而成为近年来医学和生物学领域研究的热点。

### 二、人类胚胎干细胞

1998 年底美国两家实验室分别报道建立了来源于人囊胚内细胞团和生殖脊的多能干细胞系，这一重大进展引起了全球政府、科学工作者和社会各阶层人士的广泛重视，人们开始对胚胎干细胞的研究及应用前景作了种种推测，认为它可能给人类健康带来极大好处。由于干细胞研究具有不可估量的医学价值，在 1999 年末的年度世界十大科技成果评选中，“干细胞研究的新发现”荣登榜首。科学家认为，人类胚胎干细胞系的建立是人类发育生物学研究的重大技术突破，它将极大地促进揭示人体发生发展奥秘的进程，可能给现代临床医疗模式带来革命性的变化。干细胞是人本内最原始细胞，它具有较强的增殖能力，为科学家们重新认识细胞生长、分化的基本生命原理提供了可靠的研究材料。胚胎干细胞在干细胞因子和多种白细胞介素的联合作用下可扩增出各类的细胞，因此干细胞研究有不估量的医学价值。分离、保存并在体外人工大量培养使之成长为各种组织和器官已成为干细胞研究的首要课题。

#### (一) 胚胎干细胞的来源及建系

ESC 是从早期胚胎细胞分离出来的、能在体外长期培养且高度未分化的细胞，具有向机体各种组织细胞分化的潜能。由于 ESC 的全能性，为研究机体各系统的发育分化的调控机制及人造组织器官的移植提供了原材料，因而在近期内成为全球范围内生命科学领域的焦点。Evans 和 Kanfman 在 1981 年首次建立了小鼠的 ESC 系，之后国外相继



建立了金黄地鼠、大鼠、鸡、兔、猪和猴的 ESC，1998 年美国的两位科学家 Thomson 和 Gearhart 分别建立了来源于人的胚胎多能干细胞系。归结以上 ESC 分离和培养的方法，其主要来源于受精卵发育形成的囊胚内细胞团及受精卵发育至桑椹胚之前的早期胚胎细胞，或者从胎儿生殖嵴分离得到的原生殖细胞以及体细胞核转移至去核卵母细胞后培育出来的全能细胞。主要特征为：①具有多向分化潜能和受精卵的某些特性，可以分化为胎儿和成体内各种类型的组织细胞；②可在体外培养条件下建立稳定的细胞系，可长期增殖培养并保持高度未分化状态和发育潜能力；③将 ESC 与 8~16 细胞阶段的胚胎共培养后，植入假妊娠母体子宫，可发育为嵌合体动物，其遗传特性可进入胚系，遗传给下一代。体外 ESC 具有培养细胞的特性，最大特色是可对它进行遗传改造、核转移和冻存而不失去潜能力。

ESC 的建立为体外诱导胚胎干细胞分化、研究分化调控机制及提供组织器官移植的原材料打下了基础。在体外，去除分化抑制因子和饲养层细胞，ESC 可模拟正常胚胎的发育过程，分化为含有内、中、外三个胚层的胚胎体。近年来许多研究者已成功地在体外使用 ESC 诱导出多种组织细胞，其中造血干细胞已能在小鼠体内重建造血，展示出良好的应用前景。因此，ESC 定向诱导为造血细胞的研究不仅为 HSC 提供了新来源，而且为体外研究造血及其分化调控机制和特定基因的功能提供了很好的模型。

## （二）胚胎干细胞的定向诱导分化

研究证实，分离的小鼠胚胎干细胞在体外可以分化成各种细胞，包括神经细胞、造血干细胞（血细胞的前体）和心肌细胞。令人惊奇的是，这些细胞还具有自发发育成某些原始结构的趋势。如在一定的培养条件下，一部分胚胎干细胞会分化为胚状体（与小的跳动的心脏具有奇异的相似之处），而另一些细胞会发育成包含造血干细胞的卵黄囊。形成胚状体和卵黄囊的比例可通过改变培养基而改变，但至今还没有诱导胚胎干细胞发育为纯的分化细胞群的报道。从理论上证明，小鼠胚胎干细胞具有发育成某一器官的能力，但还没有用干细胞体外培养成器官的报道。不过，如果将小鼠胚胎干细胞移植到重度联合免疫缺陷小鼠（SCID，它不会排斥移植的细胞）体内时，胚胎干细胞则能够发育成肌肉、软骨、骨骼、牙齿和毛发。但无论如何，如

果直接将分离的小鼠胚胎干细胞植入子宫内，它们不会发育成个体小鼠。这种条件下，胚胎干细胞被认为是多能的（pluripotent），而不是全能的（totipotent）。尽管如此，如果将胚胎干细胞植入不能发育成个体的四倍体胚胎中，再将该胚胎植入小鼠子宫中，那么可以获得完全是由培养的胚胎干细胞产生的正常个体小鼠。这表明了胚胎干细胞具有难以置信的全能性。

目前关于 ESC 的培养研究已深入到了抑制分化信号的传导途径和相关基因开启与关闭的研究，证明细胞分化是基因差异表达的结果，取决于哪些基因被激活及激活的时间和空间性。体外 ESC 可模拟体内正常胚胎的发育过程，分化为含有多种组织细胞的胚胎体。在这过程中加入某些细胞诱导分化因子和化学诱导剂，可使 ESC 定向诱导分化为神经、造血、心肌和肌肉、内皮和血管、软骨细胞等。

1. 神经细胞 维甲酸（RA）和神经生长因子（NGF）是定向诱导 ESC 分化为神经细胞的常用因子。Bain 等将 ESC 悬浮培养 4 天后形成胚胎体（EB），再将 EB 在含有 RA 的培养液中进行贴壁培养，可高效和可重复地分化出神经细胞，这些细胞表达神经丝 M 和微管蛋白，有钠、钾、钙等离子通道的特征。RA 经过 2~3 周诱导，可使培养的 ESC 向神经细胞分化，并可形成有典型神经冲动等电生理反应的神经细胞，神经细胞中有神经元特异细胞骨架、突触 [小] 泡蛋白等特殊蛋白。将神经元特异的 SOX2 基因转染 ESC，再经 RA 诱导，可获得高达 90% 以上表达神经元标志的神经细胞，其机制可能是拮抗分化抑制因子对 ESC 的分化抑制作用，通过调节 bcl-2 基因表达，影响 ESC 分化程序和方向的选择。也有人认为，ESC 向神经细胞分化不需要外源信号，骨形成蛋白-4 或类似分子控制着胚胎早期的 ESC 分化，失去这些控制因子的作用，ESC 可自动分化为神经细胞。将用 RA 诱导 ESC 分化为  $\gamma$ -氨基丁酸和多巴胺能神经细胞后移植入 Huntingtons 病模型大鼠体内，可减轻神经症状，将 ESC 来源的神经前体细胞注入脱髓鞘病小鼠，这种细胞能整合入宿主脑和脊髓神经组织，显示其功能。

2. 造血细胞 ESC 具有广泛分化为造血细胞的潜能，在适合的条件下可以分化为各种造血细胞，包括红系、粒单系、巨核系、肥大细胞及淋巴细胞等，并使用诱导的造血干细胞长期重建多系造

血功能获得成功。国内中山医科大学也成功地将小鼠 ES-D3 细胞诱导发育为造血干细胞。对于人 ESC 的研究尚处于起步阶段。1998 年 1 月中山医科大学黄绍良教授领导的研究小组首次报道了人 ESC 的分离和培养成功，同年 11 月，Thomson 在《Science》上报道建立了人 ESC 系。中山医科大学近期还采用分阶段诱导的方法，已成功地使人 ESC 发育分化为造血细胞，使人 ESC 作为造血干/祖细胞的新来源应用于临床成为可能。在具体诱导过程中，人们多采用分阶段诱导的方法，即首先将 ESC 在体外诱导发育为胚胎体，然后再将胚胎体转移到骨髓基质细胞上，配合不同的造血生长因子，诱导发育为造血干/祖细胞或各系造血细胞。在胚胎体阶段可形成类似血岛或卵黄囊样结构，作为造血细胞诱导发育的起始点，而骨髓基质细胞为造血细胞的进一步诱导发育提供了微环境和大量生长及刺激因子，有利于造血细胞的大量生长和增殖。ESC 在体外的诱导分化还重演了胚胎造血的全过程，对于研究胚胎造血中的一系列发育事件、相关调控基因的表达及信号控制系统是一个理想的模型。将 3.5 天的胚胎体细胞种植于含干细胞生长因子 (SCF) 和血管内皮细胞生长因子的培养基中，发育为胚细胞样集落 (BLS)，表达血液细胞的抗原标志分子和表现明显的造血潜能。将单个 BLS 分散后置于特定细胞因子中培养，可获得原始和定向红细胞集落，以及由定向红系、髓系细胞组成的混合集落，说明原发和定向造血系起源于共同的祖细胞。将小鼠 ESC 置于含 IL-3、IL-6 的培养液和饲养层细胞上培养时，在条件培养液 (胎肝成纤维细胞培养上清液) 的诱导下，可发育为 PgP-1<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup> 的早期造血细胞，这种细胞输入亚致死量放射线照射的 SCID 小鼠内，可重建淋巴、髓系和红系的早期造血功能。再将这种小鼠的 PgP-1<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup> 细胞植入第二代 SCID 小鼠，16~20 周后又可重建造血功能，说明胚胎来源的多能干细胞具有造血干细胞样的重建造血的能力。有人将原癌基因 v-abl、v-raf、c-myc 基因转入 ESC、并与 IL-2、IL-3 和 ConA 组合，可使 ESC 分化为含巨噬细胞、成熟 T 细胞和 B 淋巴细胞、浆细胞等的混合细胞群。还有人认为，ESC 在早期发育阶段不需要细胞因子，胚胎细胞条件培养液可使其向造血细胞发育，骨髓基质细胞饲养层可使 ESC 向浆细胞分化。目前所有的造血细胞均可从胚胎干细胞诱导产生，但如何诱导 ESC 高效地向某一系造血细胞或血液细胞分化的

方法还不成熟。比如 ESC 在体外能分化形成淋巴细胞，但效率很低，只有少数胚胎体中含有淋巴细胞，表明诱导 ESC 分化为淋巴细胞尚需补充一些其他的未知因子。ESC 来源的造血干细胞具有更旺盛的繁殖力，易在体外扩增和分化为各种类型的血细胞成分，特别是这类造血干细胞表达 MHC I、II 类抗原较弱，在移植中能参与重建，但不产生明显的免疫排斥反应。因此，定向诱导 ESC 分化为造血细胞不仅为研究造血及其分化调控机制提供了很好的模型，而且可能成为造血干细胞的新来源和恶性血液病治疗的新途径。

3. 肌细胞 胚胎体 (EB) 在一定条件下贴壁培养数天，某些分化细胞团的局部区域出现有节律的自发收缩，具有心肌细胞的特征。二甲基亚砜 (DMSO) 或环六甲基双丙酰胺与 ESC 一起培养，可诱导 ESC 分化为心肌细胞，平滑肌和骨骼肌细胞。ESC 与内胚层样 EDN-2 细胞共培养，可分化为有节律搏动的心肌细胞和骨骼肌细胞。心肌细胞在开始形成时以  $\beta$ -型肌球蛋白重链表达占优势，继续培养则以表达  $\alpha$ -型肌球蛋白为主，达到平衡时有 40% 的心肌细胞表达  $\alpha$ -型肌球蛋白，有 33% 的细胞同时表达  $\alpha$  和  $\beta$ -型肌球蛋白，另外还表达心室肌专一的肌球蛋白轻链-2 和 Myf-5、Myo-genin、Myod 等决定骨骼肌发育的基因，且表达时相与胚胎发育中的相似。用肌细胞专一性调节因子 Myod 基因转染 ESC 并结合 DMSO 诱导处理，ESC 主要分化为骨骼肌细胞，可融合形成肌管，具有收缩功能。以各类肌细胞的特异性表达蛋白为抗原，用免疫荧光法可定量检测出相应肌细胞在混合细胞中的比例，用免疫吸附法可得到高纯度的肌细胞。

4. 内皮细胞和血管 ESC 体外分化时，EB 的血岛样结构中前红细胞集落周围有内皮细胞 (EC) 出现，说明内皮细胞和红细胞可能来自同一前体细胞。ESC 分化为 EB 和最终形成血管样结构，涉及细胞分化、增殖，细胞与细胞之间的粘附等过程。血管内皮细胞生长因子、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、胎肝激酶-1、酪氨酸激酶、血管内皮细胞钙调素等可能是调节血管生成的重要因子。用含红细胞生成素 (EPO)、IL-6、FGF-2、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等细胞因子培养基培养 ESC，ESC 可分化为 EC，并在 EB 内形成原发性血管样结构，EC 表达特异性抗原。TGF- $\beta$  是血管发生中的重要因子，它可以直接诱导三维培养体系中的单层 ESC 分化发育为由 EC 构成的血管样结构。用 TGF- $\beta$  基

因转染 ESC 并在体外培养成 EB 后，EB 周围形成许多由内皮样细胞组成的放射状线性结构，继续培养则进一步形成由内皮细胞构成的直接与 EB 相连的网状和管状结构，表达血管内皮细胞的特异性抗原分子。TGF-β 通过影响细胞外基质和调节成纤维细胞生长因子的活性来调节血管形成，VEGF 可能在调节细胞与细胞之间的粘附中起关键作用。

### (三) 胚胎干细胞的应用前景

体外 ESC 的建立在细胞与个体、体外基因操作与体内生物学功能之间架起了一座桥梁，极大地提高了人们对细胞分化、胚胎发育机制的认识，同时在基因功能研究、转基因动物制备、基因工程药物开发、人类疾病的动物模型复制以及移植治疗等领域显示出十分诱人的应用前景。

1. 基因功能与胚胎发育研究 利用同源重组或基因打靶技术使 ESC 的某些基因发生突变，可以对怀疑在胚胎发育中起作用的基因进行分析，不仅可以了解早期胚胎发育中某些基因的功能，而且可以利用 ESC 中的分化调节基因及表达产物研究细胞的定向分化，分离和克隆出在胚胎发育中起重要作用的基因。现已利用这一方法鉴定出一些在造血发育不同方面起作用的基因，包括在造血发育特定阶段起作用的一些基因。利用基因差异分析技术研究 ESC 及胚胎发育不同阶段、不同分化方向细胞的差异表达基因，可以发现维持 ESC 更新、诱导 ESC 分化、调节胚胎发育的新基因，将特定基因功能去除的 ESC 注入正常发育的胚泡，让其发育嵌合个体，可在整体水平研究该基因的功能。将怀疑对 ESC 起调节作用的基因转入 ESC，观察其分化倾向，可以鉴定出细胞分化方向决定基因，为建立系谱特异性基因提供依据。胚胎早期的发育和细胞分化是胚胎发育的重要时期，但体内实验研究比较困难，体外 ESC 系的建立使人们可以随时监控 ESC 及早期胚胎的各种变化，甚至可以定量研究某些细胞因子、细胞外基质等因素对细胞生长和分化的影响，排除了整体研究中各种内源因素的干扰。鼠胚胎的外结构与人完全不同，提示二者的胚胎发育有所差异，因此，人类 ESC 系的建立对于阐明人类胚胎发育过程及机制具有重要意义。

2. 转基因动物制备 目前制备转基因的方法是通过显微注射、电转移或化学介导等方法将外源基因转入受精卵细胞，再将受精卵植入假孕母体子宫中发育。这种方法的转基因效率极低。若将外源基因导入 ES 细胞，确认导入后，将 ESC 与

细胞期的胚胎共同培养或直接注入胚泡，这种细胞则可以和受体胚胎一起发育成表达外源的嵌合动物，并可稳定地传递给后代，从而极大地提高了基因转移效率。也可将表达外源基因的 ESC 的细胞核移植到卵细胞中，然后植入母体发育为转基因动物。这种方法不仅是研究基因功能、筛选良种动物的理想途径，而且可用于大量生产基因工程药物。Jan Vilmut 等用这种方法制造出了表达人Ⅸ因子的羊，并从奶中获得高含量的Ⅸ因子。通过基因打靶、突变和转基因等技术改造 ESC，制备各种人类疾病的实验模型，将极大地推动肿瘤、免疫以及遗传病等问题的研究。

3. 移植治疗 人类 ESC 分离的成功开拓了一个应用干细胞的全新领域，这些细胞不仅可以分化为所有类型的组织细胞，并且在合适的条件下可能发育为完整器官，因此，ESC 体外诱导分化技术不但为移植提供了一种新的干细胞来源，而且有可能在体外“工厂化”地大批量生产干细胞或定向发育为组织和器官，解决移植过程中供体来源短缺的难题。可广泛用于组织移植、细胞替代及基因治疗。动物实验显示，ESC 来源的血液细胞、神经细胞、心肌细胞、软骨细胞、肌肉细胞等移植入体内可发挥相应功能，体外培养膀胱组织已经取得成功，表明 ESC 走入临床应用已经为期不远。ESC 可能使神经退化、心肌损伤、肾萎缩、肝硬化、糖尿病（胰岛萎缩）等难治性疾病的治疗带来新的希望。目前诱导 ESC 分化为特定类型细胞的技术还不成熟，免疫排斥反应仍然是移植治疗中的最大障碍，但 ESC 具有易于体外基因操作的特点，可以通过转染的方式，将分化调节因子基因引入 ESC，建立稳定的系谱特异性细胞系，通过同源重组的方法改变 ESC 的 MHC 基因结构或用受者的 MHC 基因置换 ESC 的 MHC 分子，甚至有可能通过基因工程方法改造 ESC，建立适合不同个体移植的通用 ESC 系，从而消除 ESC 的免疫原性。

ESC 还是基因治疗的良好靶细胞，具有基因转移效率高、易于操作的特点。人 ESC 是新型药物筛选的理想模型，将使新药开发、药物筛选、药理研究等更为直接、可靠。

## 三、成体干细胞的研究及其应用

在细胞的分化过程中，细胞往往由于高度分化而完全失去了再分裂的能力，最终衰老死亡。机体

在发展适应过程中为了弥补这一不足，在各种组织中保留了一部分未完全分化的原始细胞，称之为组织干细胞（stem cell）。一旦生理需要，这些干细胞可按照发育途径通过分裂而产生分化细胞。组织干细胞分多能干细胞和专能干细胞两类。多能性干细胞具有分化出多种细胞组织的潜能，但却失去了发育成完整个体的能力，发育潜能受到一定的限制，骨髓多能造血干细胞是典型的例子，它可分化出至少十二种细胞。还有一类干细胞为单能干细胞（也称专能、偏能干细胞），这类干细胞只能向一种类型或密切相关的两种类型的细胞分化。许多组织干细胞具有多能性，具有较强的再生能力，在干细胞因子（SCF）和多种白细胞介素（IL）的联合作用下可扩增出各类的细胞。干细胞的这种非凡的细胞分化潜能，引起了生命科学家的极大关注。由于干细胞的数量极少，在组织细胞中约占十分之一，而且在体外几天内就会裂变，而失去原来的特性，所以分离、保存并在体外人工大量培养使之成长为各种组织和器官便成为干细胞研究的首要课题。

### （一）间充质干细胞工程与造血调控及组织损伤修复

1. 间充质干细胞的来源及表型特征 间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）又称为多能基质干细胞，存在于骨髓基质细胞中，是骨髓造血微环境的组成部分。在特定的培养条件下可生成多种细胞，如成纤维细胞、成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌肉细胞、内皮细胞和神经元细胞等，具有较大的分化潜能。同时由于取材较为方便，可利用患者自身的间充质干细胞诱导分化为特定的细胞类型，进行修复或移植治疗，克服了异体细胞 HLA 配型的限制，更方便临床的应用。但目前对间充质干细胞的鉴定仍有一定困难，其特异性表面标志尚不统一。部分认为间充质干细胞存在于 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>、HLADR<sup>-</sup> 细胞亚群中，FACS 分选该亚群单个细胞体外培养，可分化为各种类型的间充质细胞。近来，有人认为多数间充质干细胞存在于 CD34<sup>+</sup>、Stro-1<sup>+</sup> 亚群中；然而，也有学者认为 CD34<sup>-</sup> 亚群代表间充质干细胞；还有一种观点认为间充质干细胞的表型可能随年龄而发生变化，在成人阶段主要表现为 CD34<sup>+</sup>/CDw90<sup>+</sup> 亚群中；而胎儿则以 CD34<sup>+</sup>/CDw90<sup>+</sup> 亚群和 CD34<sup>-</sup>/CDw90<sup>+</sup> 亚群为其表面标志。其原因是 CD34 抗原的生物化学特性尚不清楚，因此，CD34 等的表达

似乎并不能作为基质细胞功能变化的特异性指标。此外，该类细胞的分化可能是随机非方向性的，已分化的基质细胞仍然具有转化生成其他类型基质细胞的能力。再者，个体不同发育阶段的间充质干细胞的表型和功能特异性方面存在着差异，从而造成其表面标志表达的差异。

机体内除了骨髓间充质干细胞外，还存在有其他来源的间充质干/祖细胞。如①外周血来源的间充质干细胞：正常人外周血中可能存在间充质干细胞。Zvaifler 采用密度梯度离心和细胞洗脱等方法从外周血中获得了 MSC，它可表达间质细胞的标志抗原 SH2、SDF-1 等，并在一定条件下可分化为成骨细胞、成纤维细胞等。Huss 等人利用 Ficoll 密度梯度离心从狗的外周血中分离出一种贴壁的类似成纤维细胞的 CD34<sup>-</sup> 干细胞，它可表达间质干细胞的标志物，同时将其移植给无造血能力的受体狗，可帮助造血功能的恢复。因此，认为它是造血干细胞和间充质细胞的共同前体细胞。最新的研究显示，在小鼠骨髓中可能也存在造血干细胞和间充质的共同前体细胞。它既可帮助造血功能重建，也可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等间质组织。②脐血是 MSC 的另一重要来源。Erices 等首次报道了脐血中可能存在间充质干/祖细胞。他们利用密度梯度离心法分离脐血单个核细胞。培养 7 天后细胞贴壁，大约 1/4 的脐血标本中可以得到贴壁的 MSC，表达 SH2、SH3 等间质细胞标志抗原，并可分化为成骨细胞和脂肪细胞。其余 3/4 的脐血样本得到的贴壁细胞为破骨细胞；③脂肪组织：最新的研究显示，脂肪组织中也可能存在间充质干/祖细胞。从人体抽吸的脂肪组织经分离培养后得到贴壁的成纤维样细胞克隆，流式细胞仪鉴定其表面抗原与骨髓间质干细胞相似，在一定诱导条件下，它可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肌肉细胞等。这一发现为间质干细胞又提供了一个新的来源。

2. 间充质干细胞的分化潜能 人类间充质干细胞在体外可以稳定的培养传代，它们甚至可以保持他们的不分化的表型。尽管人类间充质干细胞能够以如此的方式传代下去，它们也不是永远不会消亡的。一项研究称骨髓来源的人类间充质干细胞数量翻番的次数为 3894 次，此后细胞开始变大变扁平，直至降解掉。

该发现还表明人类间充质干细胞的自我更新的能力介于胚胎干细胞和成人组织的细胞之间。但是