

「十二五」国家重点出版物出版规划项目

「儿科疾病诊疗规范」丛书

儿科免疫系统疾病

诊疗规范

中华医学会儿科学分会 编著

「儿科疾病诊疗规范」丛书

儿科免疫系统疾病

诊疗规范

中华医学会儿科学分会 编著

GUIDELINE



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

儿科免疫系统疾病诊疗规范 / 中华医学会儿科学分会编著.
—北京: 人民卫生出版社, 2016
ISBN 978-7-117-23224-1

I. ①儿… II. ①中… III. ①小儿疾病-免疫性疾病-诊疗-规范 IV. ①R729-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 211393 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

ISBN 978-7-117-23224-1



儿科免疫系统疾病诊疗规范

编 著: 中华医学会儿科学分会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/32 印张: 10.25

字 数: 283 千字

版 次: 2016 年 9 月第 1 版 2016 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23224-1/R · 23225

定 价: 59.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编写委员会

总主编 桂永浩

副总主编 申昆玲 毛 萌 赵正言 秦 炯

主 编 赵晓东

副主编 陈同辛 王晓川 李彩凤 胡 坚

编 者 (按姓氏笔画排序)

王晓川 上海复旦大学儿科医院

王 滔 福建省立医院

李永柏 深圳市儿童医院

李彩凤 首都医科大学附属北京儿童医院

杨锡强 重庆医科大学附属儿童医院

吴小川 中南大学附属湘雅二医院

宋红梅 中国医学科学院北京协和医院

宋丽君 吉林大学第一医院

陈同辛 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

周 纬 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

周 南 西安市儿童医院

赵晓东 重庆医科大学附属儿童医院

胡 坚 天津市儿童医院

唐雪梅 重庆医科大学附属儿童医院

曹兰芳 上海交通大学医学院附属仁济医院

蒋利萍 重庆医科大学附属儿童医院

曾华松 广州市妇女儿童医疗中心

秘 书 唐雪梅

随着我国医疗卫生事业的快速发展,进一步降低新生儿和五岁以下儿童死亡率,不断提高儿童健康状况和生存质量是我国儿科学界面临的新任务和新挑战。

《卫生部贯彻 2011—2020 年中国妇女儿童发展纲要实施方案》要求将妇幼卫生知识与技能培训纳入基层卫生人员培训规划,开展以儿童健康管理、儿童常见病防治以及出生缺陷三级防治措施等为主要内容的专项培训。当前,我国儿科医疗资源特别是高水平儿科医护人员数量不足,且有限资源分布不均,农村和基层地区短缺尤为明显,儿科诊治水平方面也存在显著的城乡、地区和人群差异。

由人民卫生出版社和中华医学会儿科学分会共同策划和组织编写的“儿科疾病诊疗规范”丛书在此背景下出版了。此书的目的是为广大儿科临床工作者提供一套“可信、可读、可行、可证”的行业诊疗规范,起到规范诊疗行为,改变临床医师的医疗行为,减少不同医疗机构和不同临床医师间由于素质不同而造成的医疗水平差异,提高临床服务质量和降低诊疗费用的目的;同时,诊疗规范也可作为卫生主管部门组织的培训课程的教材,成为岗位胜任能力培训的重要内容。

本书以丛书形式出版,涉及儿科临床 14 个领域。每本书均有 20 名左右该领域权威的专家参与和编写,编写历时一年余。在编写过程中,专家们对疾病诊断和治疗规范的确定不仅仅依靠临床医生经验所决定,而是具有经过系统评价的科学证据的

支持,以循证医学为基础,将规范化医疗与个体化医疗相结合,希望对提高儿科临床的行为规范有积极的推动作用。编写过程中难免存在不足和错误,恳请读者提出宝贵的意见。

丛书总主编 桂永浩

2014年春于上海

前 言

临床免疫学是一门交叉学科,免疫性疾病涉及范围极广,几乎覆盖儿科学各亚学科,其表现特点是炎症。实际上凡是具有炎症的疾病,其发病机制和病理生理均与异常免疫反应有关。大多数炎症性疾病分别由呼吸、消化、神经、肾脏、心血管等临床专科进行诊疗处理。其实,《儿科免疫系统疾病诊疗规范》涵盖的原发性免疫缺陷病(PID)、儿童过敏性疾病和儿童风湿性疾病的许多临床表型也与儿科学各亚学科密切相关。因此,儿科免疫性疾病的诊疗过程必须采取学科交叉的方法。

基础免疫学理论和技术的发展,促进临床免疫学快速进步。新一代基因测序技术发现了更多新型PID患者,丙种球蛋白的广泛应用和干细胞移植技术明显改善了PID患者的预后和生活质量,患者及其家庭对诊疗的要求空前增长。这些因素促使儿科医师必须加倍努力掌握PID的诊疗和管理。分子和细胞生物学研究,揭示了一些风湿性疾病的发病机制和病理生理过程,由此产生一批靶向性治疗的生物学制剂,已在缓解疾病症状中充分体现其价值。儿童过敏性疾病发病率呈逐年增高之势,规范儿科医师对过敏性疾病的诊疗路径已成为当前的重要问题。有关的临床新进展将展现在本书中。

该书的总论部分,简述了免疫学基础,以便读者了解免疫应答的基本原理。原发性免疫缺陷病和风湿性疾病两章中,以下栏目:概述、疾病分类、疾病早期识别、体格检查、实验室检查、免疫功能评估和治疗对疾病的共性部分作了详尽叙述,强化读者对疾病的总体认识。该书不可能包括全部疾病,仅选择常见和有代表性的疾病。个别疾病的描述重点在诊治过程,而非发病机制。尽可能使用诊疗路径图,使读者在实践中易于操作。

希望该书的问世,能得到广大儿科医师的共识,并按照该规

范路径进行临床诊疗活动,为将来儿科学大数据时代打下基础。

本书出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫儿科”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为大家服务。

杨锡强 赵晓东

2016年8月

目 录

第一章 儿童免疫学总论	1
第一节 免疫系统	1
第二节 免疫应答	2
第三节 免疫应答失调与疾病	3
第二章 原发性免疫缺陷疾病	9
第一节 概述	9
第二节 原发性免疫缺陷疾病分类	14
第三节 原发性免疫缺陷疾病早期识别	41
第四节 免疫功能评估	46
第五节 原发性免疫缺陷病的临床表现与治疗	53
第六节 X-连锁无丙种球蛋白血症	57
第七节 湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征	59
第八节 重症联合免疫缺陷病	64
第九节 高 IgM 综合征	69
第十节 慢性肉芽肿病	75
第十一节 高 IgE 综合征	78
第十二节 常见变异型免疫缺陷病	83
第十三节 胸腺发育不全	90
第十四节 X-连锁淋巴增生综合征	92
第十五节 自身免疫淋巴增生综合征	96
第十六节 X连锁免疫调节失衡、多内分泌腺体病和肠病	102
第十七节 高 IgD 综合征	106
第十八节 Blau 综合征	109
第三章 继发性免疫缺陷	119
第四章 儿童过敏性疾病	127
第一节 概述	127

第二节	食物过敏	129
第三节	药物过敏	135
第四节	过敏性鼻炎	140
第五节	过敏性休克	146
第六节	免疫治疗	153
第五章	儿童风湿性疾病	161
第一节	概述	161
第二节	风湿病体格检查	171
第三节	儿童风湿病实验室检查	175
第四节	风湿热	186
第五节	过敏性紫癜	192
第六节	川崎病	201
第七节	幼年特发性关节炎	208
第八节	系统性红斑狼疮	227
第九节	幼年皮炎	243
第十节	大动脉炎	250
第十一节	结节性脂膜炎	263
第十二节	渗出性多形性红斑	268
第十三节	干燥综合征	272
第十四节	韦格纳肉芽肿病	280
第十五节	硬皮病	288
第十六节	混合性结缔组织病	300
第十七节	葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征	306

第一章 儿童免疫学总论

免疫(immunity)是机体的生理性保护机制,其本质为识别自身,排除异己;具体功能包括防御感染,清除衰老、损伤或死亡的细胞,识别和清除突变细胞。免疫功能失调可致异常免疫反应,即变态反应、自身免疫反应、免疫缺陷和发生恶性肿瘤。

第一节 免疫系统

免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。

1. **免疫器官** 胸腺和骨髓属于中枢免疫器官,为免疫细胞成熟分化的部位;脾脏、全身淋巴结和黏膜淋巴组织是周围免疫器官,为成熟T和B淋巴细胞定居和发生免疫应答的场所。

2. **免疫细胞** 主要为多能造血干细胞(SC)在骨髓微环境中及特殊细胞因子诱导下分化发育而来的淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核吞噬细胞、粒细胞、红细胞、肥大细胞和血小板等。SC发育为淋巴干细胞(SL),在骨髓微环境中分化发育为成熟B细胞(CD19阳性),另一部分SL离开骨髓到达胸腺,在胸腺微环境中分化为成熟T细胞(CD3阳性,CD4或CD8单阳性)。CD4T细胞的功能为调节免疫反应,称为辅助性T(Th)细胞。Th细胞进一步分化为许多亚群,如分泌干扰素- γ (IFN- γ)和白细胞介素(IL)-2的Th1细胞,分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-8等的Th2细胞,分泌IL-9的Th9细胞、分泌IL-17的Th17细胞和分泌IL-10的调节性T(Treg)细胞等。CD8T细胞的主要功能是杀伤抗原,称为细胞毒性T细胞(CTL)。

嗜酸性细胞、肥大细胞、上皮细胞、内皮细胞、成骨细胞、破骨细胞、成纤维细胞等也参与免疫反应,广义而言,也属于免疫细胞。

3. **免疫分子** 免疫细胞通过合成、分泌和表达免疫分子及其受体发挥生物功能。这些分子包括细胞膜和细胞质内分子,如 B 细胞抗原识别受体分子(BCR)和 T 细胞抗原识别受体分子(TCR)、主要组织相容性分子(MHC)、Toll 样受体(TLR)、共刺激分子 CD40⁻CD40 配体和 CD28⁻CD80/86 等;可溶性分子,如免疫球蛋白、补体、各种细胞因子和趋化因子(黏附分子)等参与免疫应答。

(杨锡强)

第二节 免疫应答

免疫应答是免疫细胞识别和清除抗原分子的过程,可分四个阶段。

(一) 抗原呈递阶段

抗原呈递细胞(APC)如单核吞噬细胞,树突状细胞(DC)吞噬、分解抗原,形成 MHC-抗原复合物,并将抗原信息呈递给 Th 细胞。T 细胞则通过 TCR 及其他辅助分子接收抗原信息。

(二) 淋巴细胞增殖和分化阶段

1. **增殖阶段** T 细胞接受抗原信息,并在共刺激分子作用下开始增殖。

2. **分化阶段** APC 的 TLR 分子与病原相关分子模式(PAMPs)结合,促进 APC 分泌各种细胞因子,诱导初始 T 细胞(Th0)向不同 T 细胞亚群分化,如 Th1、Th2(辅助 B 细胞分泌免疫球蛋白,Ig)、Th9、Th17 和 Treg 细胞。Th1、Th2、Th9 和 Th17 细胞扩大免疫和炎症反应。Treg 细胞抑制免疫反应和诱导免疫耐受。

(三) 免疫效应阶段

免疫效应阶段的目的是清除体内的异源性(抗原)物质,包括微生物、过敏原、肿瘤细胞等。DC、NK 细胞和中性粒细胞等固有免疫细胞在首次接触抗原时吞噬抗原并产生大量炎症因子。T 和 B 淋巴细胞属于适应性免疫细胞,在固有免疫的调节下,对抗原产生特异性免疫反应,具有免疫记忆作用,并反馈性调节固有免疫细胞。

1. **细胞免疫** 是早期抗感染和抗肿瘤最重要的机制。Th1 细胞分泌 IFN- γ 促进 CTL 和 NK 活性,CTL 触发靶细胞凋亡, NK 细胞非特异性杀伤病毒感染和肿瘤靶细胞,IFN- α 和 IFN- β 具有直接抗病原微生物作用等。

2. **体液免疫** 参与感染后期的防御机制。Th2 细胞辅助 B 细胞产生抗体,具有中和抗原的作用。抗体与病原形成免疫复合物有利于吞噬、调理功能。分泌型 IgA 是黏膜局部免疫功能的重要组分。抗体依赖性细胞毒性细胞(ADCC)不需补体参与而直接杀伤靶细胞。

3. **补体作用** 补体活化产物 C3a、C5a 和 C4a 诱导肥大细胞脱颗粒,C3a 和 C5a 促进白细胞趋化性,C4b 具有中和病毒的作用,C5a 诱导膜攻击复合物溶解细胞,C3b 是重要的调理素。

4. **中性粒细胞** 其趋化、吞噬和细胞内杀菌功能依赖于体液因子的调节,包括补体分子、细胞因子和特异性抗体。

在清除抗原物质的同时,免疫反应亦造成炎症损伤:IL-6、IL-1 和 TNF 等促炎症因子促使内皮细胞、成纤维细胞、嗜碱细胞等分泌更大量而广泛的炎症因子,造成炎症反应和免疫性病理损伤。

(四) 淋巴细胞凋亡

致病微生物被清除后,大量淋巴细胞通过凋亡形式死亡,使其数量恢复到免疫应答前的水平,少数存活的淋巴细胞成为记忆淋巴细胞。记忆淋巴细胞再次遇到相应致病微生物时,发生即刻免疫反应,是机体重要的抗感染机制。

(杨锡强)

第三节 免疫应答失调与疾病

免疫应答的目的是清除抗原物质,维持自身稳定。一旦抗原物质被清除,免疫应答通过 Treg 细胞调节作用和淋巴细胞凋亡等机制,使免疫应答回复平稳。如若免疫细胞和免疫分子组成的免疫网络发生异常,可发生异常免疫反应:免疫功能持续亢进,发生严重或持久的免疫损伤,将发生炎症性、过敏性和自身

免疫性疾病。反之,免疫功能低下,则发生免疫缺陷病和肿瘤。临床医师的任务是维持适当的免疫反应和淋巴细胞凋亡,避免过度或不足的免疫反应,以保持机体的恒定。

一、影响免疫应答的调控因素

影响免疫应答的调控因素众多,大体可分为内因和外因。内因是指宿主的遗传学背景(基因组学),外因则指环境因素对基因功能表达的影响。

(一) 遗传背景

单基因突变引起的免疫功能异常,称为原发性免疫缺陷病(PID),至2011年年底已超过160种。多基因突变或多态性影响免疫网络,导致复杂、广泛的疾病谱,包括自身免疫性、过敏性疾病、肿瘤、抗感染免疫功能低下和严重炎症反应。虽然遗传学背景极为重要,但疾病的临床表型也依赖于环境因素的影响。

(二) 年龄

年龄是影响免疫应答的重要因素,传统认为小儿时期,特别是新生儿期免疫系统不成熟。实际上,出生时免疫器官和免疫细胞均已相当成熟,免疫功能低下与未接触抗原,尚未建立免疫记忆有关。

1. **单核/巨噬细胞** 因缺乏辅助因子,其趋化、黏附、吞噬、氧化杀菌、产生细胞因子和抗原提呈能力均较成人差。新生儿期接触抗原或过敏原的类型和剂量不同将改变DC的免疫调节功能,影响日后的免疫状态。

2. **中性粒细胞** 出生后12小时内受分娩的刺激,外周血中性粒细胞数较高,72小时后渐下降,继后逐渐上升达成人水平。由于储藏库空虚,严重新生儿败血症易发生中性粒细胞减少。

3. **T淋巴细胞及细胞因子** 成熟T细胞占外周血淋巴细胞的80%,出生时淋巴细胞数目较少,6~7个月时超过中性粒细胞的百分率,6~7岁时两者相当;此后随年龄增长,逐渐降至老年的低水平。97%脐血T细胞为CD45RA“初始”T细胞(成人50%),而非CD45RO记忆性T细胞。新生儿Th细胞功能较成人差,以Th1细胞为甚。Th2细胞功能相对占优势,有利于避免

母子免疫排斥反应。随抗原反复刺激, T细胞各项功能逐渐升高。

4. NK细胞和ADCC NK细胞表面标记CD56于出生时几乎不表达, 生后1~5个月时达成人水平。ADCC功能仅为成人的50%, 于1岁时达到成人水平。

5. B淋巴细胞及Ig 胎儿和新生儿B细胞不产生IgG和IgA。IgG和IgA分泌型B细胞分别于2岁和5岁时达成人水平。由于Th2细胞功能不足, B细胞不能产生抗荚膜多糖细菌抗体(IgG2), 致使2岁内婴幼儿易患荚膜细菌感染。IgG是唯一能通过胎盘的Ig类别, 发生在妊娠后期。32周胎儿血清IgG浓度低于400mg/dl, 而足月新生儿血清IgG高于其母体5%~10%。生后3个月血清IgG降至最低点, 至10~12个月时体内IgG均为自身产生, 8~10岁时达成人水平。胎儿期已能产生IgM, 出生后更快, 男孩子于3岁时, 女孩子于6岁时达到成人血清水平。脐血IgM水平增高, 提示宫内感染。IgA发育最迟, 至青春后期才达成人水平。分泌型IgA于新生儿期不能测出, 2个月时唾液中可测到, 2~4岁时达成人水平。

6. 补体和其他免疫分子 母体的补体不转输给胎儿, 新生儿补体经典途径(CH50、C3、C4和C5)活性是其母亲的50%~60%, 生后3~6个月达到成人水平。旁路途径的各种成分发育更为落后, 以未成熟儿为甚。新生儿血浆纤连蛋白浓度仅为成人的1/3~1/2, 未成熟儿则更低。未成熟儿甘露糖结合血凝素(MBL)至生后10~20周达足月新生儿水平。

(三) 营养

营养素作为免疫细胞和免疫分子的物质基础, 是正常免疫应答的保证。营养素也通过免疫调节, 参与免疫反应。一种营养素缺乏, 可影响其他营养素吸收和生物学功能, 使其对免疫应答的影响更为复杂。

1. 蛋白质-热能营养不良 广泛的免疫功能损伤包括固有免疫反应(黏膜屏障、DC、中性粒细胞)和适应性免疫反应(抗原特异性抗体产生、胸腺萎缩、T细胞数量减少、以CD4T细胞尤甚、淋巴细胞增殖反应降低、产生细胞因子能力受损等)。严重的蛋白质-热能营养不良总伴有微量营养素(微量元素和维生素)

缺乏,更加重了免疫功能损伤。

2. **微量元素缺乏** 锌参与一百多种金属酶功能活性,缺乏引起胸腺萎缩、T细胞数减少和功能缺失,吞噬细胞也受到影响。铁缺乏主要影响T细胞增殖和产生细胞因子,降低中性粒细胞氧化杀菌功能和抑制IgG亚类合成。其他影响免疫功能的微量元素有:铜、镁、钙、钴和硒。

3. **维生素缺乏** 维生素A缺乏引起T细胞生长、活化和分化障碍,阻碍记忆性T细胞形成,降低特异性抗体生成。近年证实维生素D缺乏引起感染易感性、自身免疫性和过敏性疾病。其他影响免疫功能的维生素有维生素B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、E,生物素,泛酸,叶酸和烟酸。

(四) 感染

几乎所有感染均可引起一过性免疫功能低下,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染是典型的例子。感染的临床表型取决于宿主免疫功能状态和病原体毒力两方面,其结果可能是一过性、隐性、显性、潜伏性感染和病原携带状态。应该强调的是:并非免疫应答越强,抗感染免疫效应就越高。一些毒力不强的病原体可引起个别宿主过度的免疫应答,导致严重的炎症,如系统性炎症综合征、巨噬细胞活化综合征等,造成宿主组织损伤,甚至危及生命。感染是许多自身免疫性疾病的诱发因素,如A族溶血性链球菌咽峡炎是风湿热的病因。

(五) 其他影响因素

神经-内分泌系统和免疫系统之间存在双向调节作用,神经递质、内分泌激素及神经细胞分泌的细胞因子共同参与免疫调控,形成网络,以应对内外环境变化,达到协调一致。若该网络失衡,机体稳态被破坏,则可发生各种疾病。药物,特别是抗肿瘤和抗代谢制剂,能抑制免疫细胞,非特异性下调免疫应答。心理压力、抑郁、应激状态、严重外伤、剧烈运动、环境污染、性别和生活方式等都能影响免疫反应。

二、免疫应答失调引起的疾病

免疫应答失调引起的疾病,即免疫性疾病,包括免疫缺陷病、

过敏性疾病、自身炎症和自身免疫性疾病、移植排斥反应和肿瘤。许多以往发病机制不明的疾病,现已明确有免疫学机制的参与。由于免疫反应总是伴有炎症反应,炎症反应是免疫反应的一个侧面,可认为以炎症表现的临床疾病,均有免疫性机制的参与。

免疫性疾病临床表现复杂,疾病病程各异,临床诊断和治疗路径难以统一,显得较为混乱。这显然对患儿及其家庭造成诸多不利,也妨碍了我国儿科学学科发展。中华儿科学会有关学组在循证基础上,已陆续制定部分免疫性疾病的临床诊疗建议或共识,发表在中华儿科杂志上,一些疾病的诊疗意见还将相继问世。撰写本书的目的正是为了向广大儿科医师提供可供参考的免疫性疾病临床诊疗规范。

除一般性治疗外,免疫性疾病治疗的共同点是使用免疫调节剂促使失调的免疫应答恢复正常。按照免疫调节剂的功能,可分为免疫抑制剂和免疫增强剂。前者用于抗炎症、抗自身免疫反应、抗过敏、抗移植排斥反应和抗肿瘤,后者用于抗感染、抗过敏和抗肿瘤。总体而言,多数免疫抑制剂的用药指针较为明确,临床疗效易于评估,其中一些制剂已经得到循证支持,并被列为规范化治疗,如 IVIG 治疗急性期川崎病,糖皮质激素、抗代谢药物和单克隆抗体制剂治疗恶性肿瘤、幼年性特发性关节炎和红斑狼疮等,成为公认的一线药物。然而,多数免疫增强剂的用药指针较为模糊,临床疗效不易评估,未被列入规范治疗方案。

当前困扰儿科医师的突出问题是如何正确使用免疫增强剂。首先应明确是否存在免疫功能低下,治疗继发性免疫缺陷病的原则是及早寻找诱因,排除病因后免疫功能即可恢复。大约 80% 的原发性免疫缺陷病存在不同程度低 IgG (或特异性抗体) 血症, IVIG 补充治疗是绝对的适应证。少数原发性免疫缺陷病如 IFN- γ /IL-12 及其受体缺陷者可使用 IFN- γ 和 IL-12 治疗。其他免疫增强剂对原发性免疫缺陷病并无疗效。儿科医师应正确掌握免疫调节剂的使用,避免盲目性,使广大患儿从中受益。

(杨锡强)