

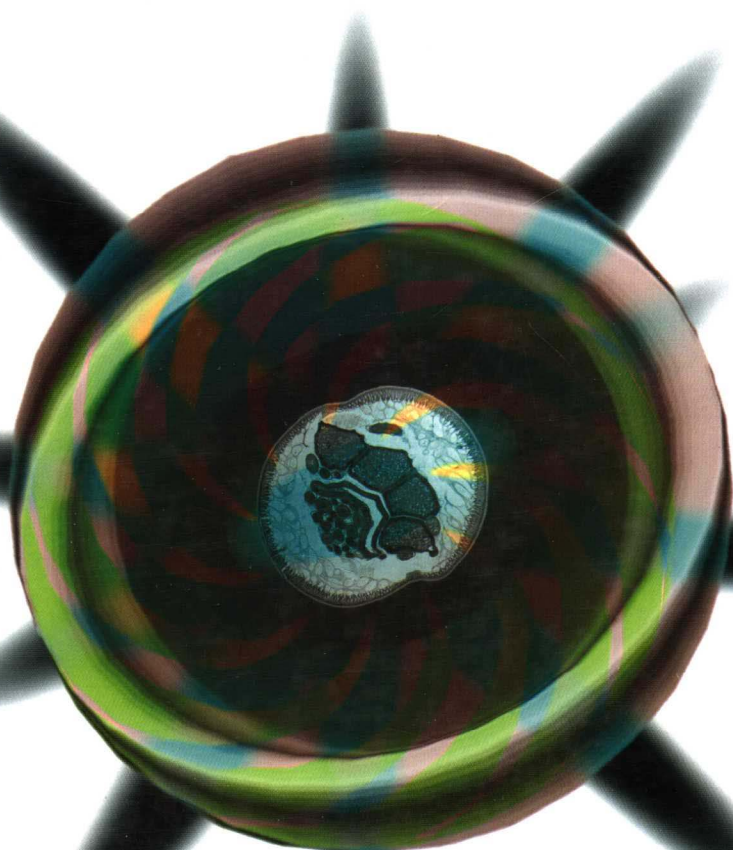
儿科诊疗关键丛书

主编 陈述枚 李永柏

小儿免疫与免疫性 疾病

XIAOER MIANYI YU MIANYIXING JIBING

广东科技出版社
(全国优秀出版社)



儿科诊疗关键丛书

小儿免疫与免疫性疾病

主编 陈述枚 李永柏
编者 马华梅 李长钢 李永柏 陈述枚
莫 樱 蒋小云 廖建湘

广东科技出版社
·广 州·

图书在版编目 (CIP) 数据

小儿免疫与免疫性疾病/陈述枚, 李永柏主编.
广州: 广东科技出版社, 2005.1
(儿科诊疗关键丛书)
ISBN 7-5359-3546-X

I. 小… II. ①陈…②李… III. 小儿疾病: 免疫性疾病—诊疗 IV. R725.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 018123 号

出版发行: 广东科技出版社
(广州市环市东路水荫路11号, 邮编: 510075)
E-mail: gskjzbb@21cn.com
http: //www.gdstp.com.cn
经 销: 广东新华发行集团
排 版: 广东科电有限公司
印 刷: 湛江日报社印刷厂
(广东湛江赤坎康宁路17号 邮编: 524049)
规 格: 850mm×1168mm 1/32 印张11 字数220千
版 次: 2005年1月第1版
2005年1月第1次印刷
印 数: 1~3000册
定 价: 26.00元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

前 言

医学免疫学是医学的重要分支，近半世纪随着实验技术和检测技术的进步，发展神速。比较今天的免疫学和过去的免疫学，读者会发现差异相当惊人。可以说如果没有接受过继续教育，已难以明了现代免疫学的知识。今天不少疾病无论发病机制或治疗均与免疫学密切相关，尤其儿科疾病。众所周知，免疫缺陷病多数于小儿时期起病。首例无丙种球蛋白血症就是儿科病人。因此对儿科医生来说掌握免疫学知识更为重要。我国儿科免疫学专家杨锡强教授指出：自1969年Stiehm编著的《婴儿和儿童免疫疾病》一书首版问世，就意味着儿童免疫专业的诞生。

免疫学的发展，深刻的影响到对某些临床疾病的认识和疾病治疗方法，一些以往认为无法治疗的疾病因此得到有效的控制。随着生物制药的进展，一些细胞因子和抗细胞因子的制剂，将用于临床或已试用于临床，为临床治疗开创了广阔的途径。作为临床医生如何尽快熟悉和掌握免疫新知识，重新认识疾病和治疗疾病是有相当充分的现实意义。为此我们编著了《小儿免疫与免疫性疾病》一书，供读者参考。本书的宗旨在于使读者对今天免疫学和小儿免疫性疾病有全面了解，以便用于临床诊断和治疗。本书大致分为两部分：第一、二章由多年从事儿科免疫专业工作的李永柏教授撰写有关免疫学基础知识和与其休戚相关的免疫缺陷病；第三章以后介绍儿科各器官系统的免疫性疾病。因为本书重点是从免疫学角度去探讨和治疗疾病，不得不对疾病发生的免疫机制和治疗作比较详细的介绍，故本书在编排上与本套丛书的另几部专著有所不同。当然在编写过程中我们仍强调理论与实践相结合，以临床诊断和治疗为重，对纯理论部分尽可能予以精简。

本书由多年从事儿科免疫专业工作者和有丰富临床诊疗经验的儿科医生编写。对一些编写者来说，虽然已编写过不少儿科专著，但要从免疫学角度来撰写，可能经验不足，也鉴于受各人的学识与写作能力所限，本书难以尽善尽美，为此恳请读者批评和指正。

编者

2003 年 11 月于广州

儿科诊疗关键丛书

总 主 编 沈亦逵 谢祥鳌

副总主编 李文益 苏宜香 陈述枚 静 进

丛 书 前 言

医学科学的发展日新月异，知识量急剧增加、积累，学科越分越细，同时也出现了一些交叉或边缘学科。儿（内）科，传统的按系统分科，已不能满足需要，医学免疫学、遗传学、分子生物学的进展使小儿遗传学科、小儿免疫学科应运而生；传统的急性传染病虽明显减少，但感染性疾病仍占了小儿发病的首位，因而，传染病学已为感染病学所代替；历来认为是小儿少见病的肿瘤，发病在不断增加，伴随着其诊断水平的提高及治疗手段的增加，小儿肿瘤已成为独立的学科；随着医学模式的转变，小儿的心理和行为问题日益受到儿科临床医师的重视。此外，对小儿危重病病理生理认识的加深，急救技术和设备的提高，小儿监护病房的建立，使小儿急救医学也成了一门新兴的学科。因此，儿科医师，尤其是综合医院的临床儿科医师，面对复杂的病种，需要具有较以往更广泛的知识 and 诊断治疗技巧，为此，我们编写了这套“儿科诊疗关键”丛书。

“儿科诊疗关键”丛书不按系统疾病分述，而是以病因和发病为线索分册，包括“小儿营养与营养性疾病”，“小儿感染与感染性疾病”，“小儿肿瘤与肿瘤性疾病”，“小儿免疫与免疫性疾病”，“小儿遗传与遗传性疾病”，“小儿心理与心理行为疾病”共六册。

丛书各分册都分总论和各论两部分，总论对该领域或专题的基础及小儿特点进行较详细的论述；各论则包括该领域内小儿的常见、多发病的诊断和治疗。

丛书着眼于实用、简明、新颖。对病因、发病机制有简要的阐述，而诊断、治疗则尽量具体、详尽，以适应儿科临床医师日常参考。

本丛书各分册主要由广州儿科同道们编写，邀请了部分外地专

家参加。他们绝大多数有高级职称，从事儿科工作多年，在相关领域有丰富的临床实践经验。

虽然本丛书要求取材于近5~10年的最新文献资料，但由于医学技术发展迅速，编写者的学识水平总是跟不上科技的发展，因而难免有错误和不足之处，敬请读者批评指正。

沈亦達 谢祥鳌

目 录

第一章 免疫学基础	1
第一节 免疫器官	1
第二节 免疫细胞	4
第三节 免疫分子	6
第四节 免疫应答	13
第五节 免疫调节	16
第六节 小儿免疫系统发育及特征	19
第二章 免疫缺陷病	29
第一节 原发性免疫缺陷病	30
第二节 继发性免疫缺陷病	45
第三节 免疫缺陷病诊断与治疗	48
第四节 儿童人类免疫缺陷病毒感染	58
第三章 变态反应性疾病	64
第一节 湿疹	64
第二节 荨麻疹	69
第三节 丘疹性荨麻疹	75
第四节 变应性鼻炎	77
第五节 支气管哮喘	83
第六节 过敏性肺炎	102
第四章 消化系统疾病	105
第一节 胃肠道食物过敏	105
第二节 炎症性肠病	111
溃疡性结肠炎	111
克罗恩病	122

第三节	自身免疫性肝炎	131
第五章	泌尿系统疾病	135
第一节	急性链球菌感染后肾小球肾炎	135
第二节	急进性肾小球肾炎	141
第三节	IgA 肾病	148
第四节	Goodpasture 病	155
第五节	原发性肾病综合征	158
第六节	乙型肝炎病毒相关肾炎	167
第七节	肾小管-间质性肾炎	170
第六章	风湿性疾病	175
第一节	风湿热	175
第二节	幼年型特发性关节炎	185
	附录 1 幼年强直性脊柱炎	199
	附录 2 瑞特综合征	200
第三节	系统性红斑狼疮	201
第四节	血管炎综合征	222
	过敏性紫癜	223
	皮肤黏膜淋巴结综合征	230
	结节性多动脉炎	237
	多发性大动脉炎	239
	韦格纳肉芽肿	242
	渗出性多形性红斑	244
	其他血管炎性疾病	246
第五节	幼年皮炎	248
第六节	硬皮病	253
第七节	混合性结缔组织病与重叠综合征	257
	混合性结缔组织病	257
	重叠综合征	258
第七章	内分泌疾病	260
第一节	1 型糖尿病	260

第二节	自身免疫性阿狄森病	265
第三节	自身免疫性甲状腺病	270
	慢性淋巴细胞性甲状腺炎	270
	毒性弥漫性甲状腺肿	272
第四节	自身免疫性多腺体综合征	275
第八章	神经系统疾病	278
第一节	重症肌无力	278
第二节	格林-巴利综合征	285
第三节	慢性炎症性脱髓鞘多神经根神经病	291
第四节	急性播散性脑脊髓炎	294
第五节	急性小脑共济失调	299
第六节	多发性硬化	302
第九章	血液系统疾病	309
第一节	再生障碍性贫血	309
第二节	自身免疫性溶血性贫血	316
第三节	恶性贫血	324
第四节	免疫性血小板减少性紫癜	326
第五节	自身免疫性凝血因子障碍	330

第一章 免疫学基础

现代免疫研究表明,人体内存在一个复杂的免疫系统,它在神经、内分泌系统的相互影响下,发挥抵御病原微生物入侵,识别异己,清除衰老、死亡、突变细胞等免疫自稳作用。宏观上讲,免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子所组成,它们之间通过各种信号传递,精确调节,最终产生各种类型免疫反应,实施上述免疫自稳功能。一般而言,免疫反应是一种生理性保护反应,一旦这种适度、有益的保护反应失衡,即可能发生病理性免疫反应,引发自身免疫病(或变态反应性疾病)、免疫缺陷病及肿瘤。本章将分别简要介绍免疫器官、免疫细胞、免疫分子、免疫调节和免疫应答以及小儿免疫系统发育特征等基本概念。

第一节 免疫器官

一、中枢免疫器官 (central immune organ)

中枢免疫器官是免疫细胞发育、分化、成熟的场所,多能造血干细胞 (stem cell, SC) 在中枢免疫器官内,受特殊的刺激因子作用,定向发育、分化成各种成熟免疫反应细胞。人类中枢免疫器官主要有骨髓、胸腺,禽类中枢免疫器官为腔上囊。

1. 骨髓 (bone marrow) 是免疫细胞的发源地。免疫系统的各类细胞均来自多能造血干细胞 (SC), SC 在胚胎期储于胚肝或网膜,最终均存于骨髓。SC 在特殊的微环境中受到某种诱导信号刺激后将向各种细胞方向分化、发育。如 SC 在促红细胞生成素诱导下发育成红细胞;在血小板生成因子诱导下发育为产生血小板的巨核细胞;在单核-粒细胞克隆刺激因子 (MG-CSF) 的作用下形成克隆形成单位 (CFU),再在单核-CSF (M-CSF) 作用下发育为巨噬

细胞 (Mφ), 在粒-CSF (G-CSF) 下发育成中性粒细胞 (PMN)。SC 在什么诱导因子作用下发育为淋巴干细胞尚不清楚。淋巴干细胞为淋巴细胞前身, 它一方面向免疫效应细胞分化, 构成天然免疫系统, 如生发中心的树状突细胞、皮肤朗格汉斯 (Langerhan's) 细胞、分泌炎症介质的细胞 (肥大细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞等) 以及内皮细胞、成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞, 肝上皮细胞等均为天然免疫反应细胞。另一方面分化成两大类淋巴细胞, 即 T 细胞和 B 细胞, 由它们构成了抗原特异性免疫系统。近年把具抗原呈递功能的细胞——巨噬细胞、中性粒细胞也归类为抗原特异性免疫细胞。抗原特异性免疫系统能够识别难以数计的抗原, 它以一个细胞表达一种抗原受体并决定其特异性反应类型为物质基础 (T 细胞可能要表达二个受体), 无数个这种细胞构成了浩瀚的免疫系统受体群。成熟淋巴细胞都有自己明确的免疫效能, 如分泌各类抗体、有直接杀伤作用的细胞、分泌效应细胞因子等多种特异性免疫功能。淋巴细胞表达各种细胞膜表面分子, 它决定淋巴细胞在免疫网络反应中各自传递信号的形式, 并通过分泌多种细胞因子来调节免疫系统中细胞间各自的功能状态, 从而有机地、协调地发挥免疫系统的完整功能。

综上所述, 骨髓中的 SC 向免疫有关的细胞发育主要有两方面: 一方面向免疫效应细胞分化, 另一方面分化成两大类淋巴细胞, 即 T 细胞和 B 细胞, 由它们构成了抗原特异性免疫系统。前 T 细胞要经过胸腺诱导为成熟 T 淋巴细胞, 因而称为胸腺依赖性淋巴细胞 (thymus dependent lymphocyte)。前 B 细胞继续在骨髓发育为成熟淋巴细胞, 称为骨髓依赖性淋巴细胞 (bone marrow dependent lymphocyte)。非 T 非 B 的淋巴细胞, 如杀伤细胞 (kill cell, KC), 自然杀伤细胞 (natural kill cell, NKC) 也是在骨髓里分化、成熟。

2. 胸腺 (thymus) 是 T 细胞发育至成熟的场所, 胸腺位于胸腔纵隔前上部, 分为左、右两叶, 成人胸腺重约 30 ~ 40g, 老年期后胸腺逐渐萎缩。骨髓中前 T 细胞进入胸腺后即成为胸腺细胞,

胸腺细胞在胸腺皮质内迅速增殖、分化和成熟。胸腺内网状上皮细胞分泌胸腺因子、淋巴细胞刺激因子等多种胸腺激素，诱导、调节 T 细胞分化成熟。正常情况下，只有极少数成熟 T 细胞可分化为 T 细胞亚群，迁出胸腺，定居于外周淋巴器官的胸腺依赖区，发挥特定的免疫作用，多数 T 细胞在胸腺里凋亡。

二、外周免疫器官 (peripheral immune organ)

外周免疫器官包括淋巴结、脾脏、扁桃体，它们是 T、B 细胞聚集、定居的场所。

1. 淋巴结 (lymphaden) 人体皮下、黏膜下分布约 500 ~ 600 个大小不一的淋巴结，淋巴结内 75% 是 T 细胞，25% 是 B 细胞，在淋巴结内 T、B 细胞可接触到淋巴液中的各种异物。淋巴结结构包括被膜与实质，实质分为皮质、髓质。临近被膜的浅皮质区有 B 细胞聚集形成的淋巴滤泡。B 细胞未接触抗原，在淋巴结内形成的无生发中心的淋巴小结称为一级滤泡；受抗原刺激之后形成的生发中心为二级滤泡。浅皮质区内侧为深皮质区，是 T 细胞聚集的部位，也叫胸腺依赖区。皮质与髓质中还有网状细胞、浆细胞、巨噬细胞、树突状细胞，这些细胞均与接触、清除淋巴液中外来抗原或异物有关。

2. 脾脏 (spleen) 脾脏是机体血循环中的滤过器，其中的淋巴组织发挥重要的免疫作用。脾脏分为红髓和白髓，红髓量多，包绕白髓，白髓为密集的淋巴细胞组成，脾中央小动脉周围的淋巴鞘为 T 细胞聚集区。鞘内散在分布淋巴小结，含大量的 B 细胞，受抗原刺激后形成生发中心。红髓分为髓索和髓窦，髓索主要是 B 细胞居住区，也有巨噬细胞。髓窦内为血液，混入血液中的病原微生物或异物即被髓索中的巨噬细胞所吞噬、处理或杀灭。

3. 黏膜相关淋巴组织 (mucosa associated lymphoid tissue)
黏膜相关淋巴组织包括扁桃体、肠道淋巴组织，由呼吸道、消化道进入人体的抗原被这些黏膜相关淋巴组织吞噬后，刺激位于黏膜相关淋巴组织的初级淋巴滤泡出现生发中心，成为次级淋巴组织，其

中富含大量成熟 B 淋巴细胞。

第二节 免疫细胞

广义上的免疫细胞是指参与免疫反应或与免疫应答有关的细胞，涉及造血干细胞、单核巨噬细胞系、淋巴细胞系、粒细胞系、红细胞系、肥大细胞及血小板。经典的免疫细胞主要指抗原呈递细胞、抗原识别细胞、免疫效应细胞等免疫活性细胞，但事实上，一种免疫细胞可能具有一种以上免疫功能。

一、抗原呈递细胞 (APC)

APC 指一类能摄取、加工和呈递抗原的细胞。主要包括血循环中的单核巨噬细胞、组织中的树突状细胞、B 细胞等专职性抗原呈递细胞。除此之外，上皮细胞、内皮细胞也有抗原呈递功能，被称为非专职性 APC。

广义上，巨噬细胞指血循环中的单核巨噬细胞、组织中的树突状细胞、朗格汉斯细胞和枯否细胞等细胞，抗原呈递是他们的重要功能之一。巨噬细胞吞噬、消化、处理抗原后将抗原决定簇转送至细胞表面，并与主要组织相容性复合物分子 (MHC) 结合，以抗原-MHC 复合体形式再呈递给 T 淋巴细胞，传达抗原信息。巨噬细胞在呈递抗原信息的同时自身也分泌多种细胞因子，如白细胞介素 (IL) -1、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子 α 等，参与促进或调节免疫反应。

树突状细胞 (DCs) 包括广泛分布于外周组织器官，如心、肺、肝、肾、胃肠的间质 DCs；分布于皮肤、黏膜的朗格汉斯细胞；脾脏、淋巴结 T 细胞富集区的并指状 DCs；淋巴滤泡内 B 细胞富集区的滤泡 DCs；存在于外周血的 DCs；存在于引流淋巴液内的隐蔽 DCs 等。DCs 主要通过巨胞饮 (macropinocytosis) 和受体介导的内吞方式 (receptor mediated endocytosis) 来完成抗原摄取及此后的抗原加工过程；通过 MHC 分子-抗原肽复合体和表面刺激分子如 CD₈₆、CD₈₀、CD₄₀ 的表达来促使 T 细胞应答；DCs 在免疫耐受和移

植免疫反应中也发挥重要作用。

二、抗原识别细胞

抗原识别细胞指一组具有特异抗原识别功能的细胞，其中包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。

1. T 淋巴细胞 属一组功能不同的异质性淋巴细胞，成熟 T 淋巴细胞表面表达 CD_3 分子，除此之外，一部分 T 淋巴细胞还表达 CD_8 分子，功能为直接杀伤抗原（病原体、肿瘤细胞），因此也被称为细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）。另一部分 T 细胞表达 CD_4 分子，其功能为辅助免疫反应的产生，被称为辅助性 T 细胞（TH）。TH 细胞按分泌的细胞因子不同分为促进 CTL 和自然杀伤细胞活性的 TH_1 细胞（分泌 IL-2 和干扰素- γ ）和辅助 B 淋巴细胞产生抗体，发挥体液免疫效应的 TH_2 细胞（分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13）。T 淋巴细胞在识别不同的抗原信息及受多种细胞因子多种刺激后向不同 T 细胞亚群分化。

2. B 淋巴细胞 B 淋巴细胞在发育至成熟阶段的过程中，在细胞表面表达各种免疫球蛋白（sIg），首先出现的 sIg 为 IgM 和 IgD，IgD 消失后依次出现 IgG3、IgG1、IgG2、IgA1、IgG4、IgE、IgA2，不同 sIg 依次出现的过程称为同种型转换（isotype switch）。B 细胞在受到抗原刺激和 TH_2 炎细胞因子辅助下分化成为浆细胞，并以细胞表面 sIg 为模版，产生相应的 Ig 类别及亚类，即 sIg 为 IgM 的 B 细胞产生 IgM，sIg 为 IgG1 的 B 细胞产生 IgG1。

B 淋巴细胞也属于 APC，它能将抗原信息呈递给其他淋巴细胞，但其抗原呈递能力显著弱于巨噬细胞。

B 淋巴细胞占外周血淋巴细胞中约 15%，T 淋巴细胞占 80%，其他淋巴细胞如 NK 细胞约占 5%。

三、自然杀伤细胞（NK）

NK 细胞是除 T、B 淋巴细胞之外的另一群重要的淋巴细胞。NK 细胞不需预先致敏即可杀伤肿瘤细胞和一些变异、转化细胞，NK 细胞的靶细胞可以是同基因、异基因，无需 MHC 表达，作用不

受 MHC 限制，因而被认为是机体一道天然的防御线，在抗肿瘤、抗病毒感染中发挥重要作用。NK 细胞不表达像 T、B 细胞一样的抗原识别受体，也被称为“裸细胞”。

四、中性粒细胞 (PMN)

早期造血干细胞在单核细胞-粒细胞克隆刺激因子 (MG-CSF) 及粒细胞-CSF 作用下分化为 PMN。在经典的免疫反应中 PMN 应属于免疫效应细胞，其主要作用为溶解、杀灭病原体。当炎症发生时，在多种趋化因子（多为炎症因子）的作用下，外周血中 PMN 大量增加并向炎症区域移动，发挥吞噬、杀菌功能。

广义概念的免疫细胞还包括肥大细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞、红细胞等。

第三节 免疫分子

免疫器官、免疫细胞多数是通过分泌各种免疫分子来实现其功能。如 T 细胞、巨噬细胞分泌的各种细胞因子、B 细胞分泌的各种免疫球蛋白、抗原呈递过程中需要的 MHC 分子等。其他重要的免疫分子包括：吞噬、杀伤细胞过程中发挥重要作用的补体分子以及细胞间相互作用所需的粘附分子及 CD 分子。

一、免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)

免疫球蛋白指 B 淋巴细胞分泌的，具有抗原结合能力和介导免疫应答功能的球蛋白分子，也被称为“抗体”。不同类别的免疫球蛋白免疫功能和作用各有分工，结构上也有一定差异。以血清含量最高的 IgG 为例，其单体分子的基本结构包括两条相同的重链 (H 链，约 450 个氨基酸) 和两条相同的轻链 (L 链，约 210 个氨基酸)，H 链与 H 链之间，H 链和 L 链之间由链间二硫键共价相连。两条 H 链排列在内，两条 L 链排列在外，构成一“Y”形分子结构。

根据免疫球蛋白分子 H 链结构差异可将其免疫球蛋白分为 5 大类 (class)，分别命名为 IgG (H 链为 γ 链)、IgA (α 链)、IgM (μ