



临床儿科学

(下)

吴希如 李万镇 主编



科学出版社

www.sciencep.com

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

临床儿科学

(下)

吴希如 李万镇 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为现代临床医学丛书之一,由多位全国儿科著名专家教授撰写。全书共 25 篇,194 章,系统介绍了儿科各类疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗及进展,内容丰富,图文并茂,实用性强,可供儿科医师及相关研究人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

临床儿科学(下)/吴希如,李万镇主编. —北京:科学出版社,2005.7
ISBN 7-03-012209-7

I. 临… II. ①吴… ②李… III. 儿科学 IV. R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 087003 号

责任编辑:黄 敏 杨瑰玉 / 责任校对:朱光光

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究;未经本社许可,数字图书馆不得使用。

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 7 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2005 年 7 月第一次印刷 印张:141 插页:8

印数: 1—1 500 字数:4 719 000

定价: 498.00 元 (上、下册)

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

前 言

本书的写作与完成正处在新世纪的开始。此时此刻,“人类基因组计划”提前完成了精细图谱及初步分析,信息与生命科学正在突飞猛进地发展。与此同时,WHO 提出了更加全面的“健康”(health)概念,即“健康是指生理、智能及社会适应力的全面健康,而决不仅仅是“不生病”。如何在新世纪为儿童健康做出更多贡献,是我们儿科工作者将面临的新的挑战。

通过我国人民政府、社会及几代儿科工作者多年的艰苦工作,如今传染病已经显著减少,婴儿死亡率已显著下降。我国有 4 亿 18 岁以下人口,迄今,农村 5 岁以下儿童患病率及死亡率仍高于城市,其中感染性疾病及围生期异常仍占首位。同时,随着社会经济水平提高,医学领域新技术的迅速进步,国际学术交流的广泛开展,遗传、免疫、发育生物学、心理行为、代谢、青春期医学、儿童意外损伤、环境与儿童健康的关系已受到更多关注。医学模式逐渐由生物医学向社会-心理-生物医学转变。

当前这个时代,我们对生物医学基础知识、儿童健康与疾病有了更深入的理解,但也面临更多的新问题。因为儿科面对的是正在发育中的儿童,与成年人不同,儿童疾病无论在病因、发病机制、诊断、治疗方面均具有其独特与复杂的特点。时代要求我们儿科医师必须拓宽知识面,不断学习,吸取新知识,掌握新技术。除本专业外,还必须努力学习相关的临床与基础学科知识与新进展,提高自己的工作水平,以适应新形势的挑战。

在中国科学院科学出版社负责同志多次热情鼓励下,我们主编了这本《临床儿科学》。本书编写方法与儿科教科书略有不同,部分采用专题论述的方式,它的特点首先在于突出进展和实用性,希望对读者了解儿科专业近年学术进展和临床工作方面有所帮助。

133 位医学专家参加本书编写,作者多是我国医学科学及儿科各专业的知名专家,一些具有业务专长的中青年儿科医师也参加了编写。正是由于他们在百忙中的艰苦工作,他们渊博的知识,严谨求实的作风及高水平的写作,使本书的内容更加丰富、新颖。在此,我们要向他们表达我们衷心的感谢与谢意!本书全部内容的校对工作是在我国 SARS 流行的非常时期完成的,许多参加本书编写的医学专家和临床医师也无私无畏、义无反顾地投入了防治 SARS 的艰巨工作。在高危险、高强度、高负荷的工作重压下,他们依然以高度负责的科学态度,严谨的学术作风,一丝不苟地迅速完成了校稿工作。照日格图教授怀着对儿科工作者的满腔热情,在百忙中还为本书加写了“SARS”这一新的内容。本书共分 25 篇,194 章,除按儿科学各系统主要疾病编写外,对近年医学生命科学的新进展如“人类基因组计划”、遗传学、免疫学、分子生物学及离子通道和受体病、器官移植等也进行了介绍。编写本书的经历,也是我们不断学习的过程,由于我们的水平有限,本书内肯定存在不足之处,切盼读者能及时给我们指出错误!如读者能通过阅读本书有一定收获,那就是我们的最大心愿。

本书编写过程中,北京大学第一医院儿科教研室全体工作人员一直支持并给予帮助,姜玉武副主任医师及王玉燕同志为编写本书“索引”付出了努力,在此一并表示衷心的感谢。

吴希如 李万镇

2003 年 5 月

目 录

第1篇 儿童保健医学

第1章	生长发育	(1)
第2章	儿童营养	(13)
第3章	健康教育	(25)
第4章	儿童保健	(34)
第5章	儿童期意外损伤	(41)
第6章	儿童期铅污染及损伤	(49)
第7章	单纯肥胖症	(58)
第8章	青春期医学	(82)

第2篇 临床流行病学

第9章	概述	(107)
第10章	诊断试验的评价	(113)
第11章	疗效的评价	(116)
第12章	疾病预后研究	(127)
第13章	病因研究	(130)

第3篇 人类遗传学及遗传性疾病

第14章	人类基因组研究	(137)
第15章	人类遗传学——医学中的应用	(148)
第16章	染色体病	(208)
第17章	遗传性代谢病	(227)
第18章	其他遗传病	(334)

第4篇 分子生物学基础 及其研究技术应用

第19章	分子生物学基础	(355)
第20章	主要研究技术及其工作原理与应用	(381)

第5篇 免疫学基础和免疫性疾病

第21章	免疫学的基本内容	(399)
第22章	免疫分子和免疫细胞	(407)
第23章	特异性免疫应答	(468)
第24章	免疫性疾病	(531)

第6篇 小儿药物治疗的药理学基础

第25章	妊娠时母体的药动学和药效学改变 及其对胎儿的影响	(549)
------	-----------------------------------	-------

第26章	小儿药动学和药效学的特点与药物 治疗	(552)
第27章	儿科的剂型和用药依从性	(554)
第28章	哺乳期用药	(554)
第29章	儿科的药物剂量	(556)

第7篇 因特网与儿科学

第30章	因特网简介及其基本医学应用	(557)
第31章	因特网儿科学资源	(558)
第32章	儿科医学期刊介绍	(563)

第8篇 影像学检查

第33章	计算机体层摄影的应用	(569)
第34章	磁共振成像的应用	(587)
第35章	核素检查和治疗的应用	(668)

第9篇 儿童青少年期常见的心理障碍

第36章	病史采集和交谈方法	(673)
第37章	抽动障碍	(677)
第38章	儿童多动综合征	(678)
第39章	孤独症	(686)
第40章	神经性厌食与贪食	(688)
第41章	学校技能发育障碍	(691)
第42章	学校恐怖症	(693)

第10篇 新生儿疾病

第43章	胎儿生长发育	(697)
第44章	出生缺陷	(704)
第45章	胎儿、新生儿生长发育及代谢的适 应能力	(706)
第46章	新生儿评估	(708)
第47章	新生儿监护	(718)
第48章	低体重儿	(736)
第49章	新生儿窒息与复苏	(751)
第50章	新生儿窒息多器官损害	(755)
第51章	新生儿神经系统损伤	(759)
第52章	新生儿呼吸系统疾病	(774)
第53章	新生儿呼吸衰竭的治疗	(792)
第54章	新生儿休克	(814)
第55章	新生儿消化系统疾病	(817)
第56章	新生儿高胆红素血症	(830)

第 57 章	新生儿泌尿系统疾病	(843)
第 58 章	新生儿内分泌代谢疾病	(864)
第 59 章	新生儿血液系统疾病	(873)
第 60 章	新生儿感染性疾病	(880)

第 11 篇 感染性疾病

第 61 章	病毒性疾病	(919)
第 62 章	细菌性疾病	(1003)
第 63 章	结核病	(1051)
第 64 章	立克次体病	(1063)
第 65 章	螺旋体病	(1075)
第 66 章	真菌病	(1093)
第 67 章	寄生虫病	(1132)

第 12 篇 变态反应性疾病

第 68 章	变态反应性疾病的免疫学基础	(1161)
第 69 章	四型过敏反应	(1164)
第 70 章	常用的诊断手段	(1166)
第 71 章	变态反应性疾病的处理原则	(1171)
第 72 章	几种常见的变态反应性疾病	(1177)
第 73 章	严重过敏反应的诊断和处理	(1200)

第 13 篇 风湿性疾病

第 74 章	风湿性疾病的分类	(1205)
第 75 章	幼年类风湿关节炎	(1206)
第 76 章	幼年强直性脊柱炎	(1209)
第 77 章	系统性红斑狼疮	(1210)
第 78 章	皮炎	(1215)
第 79 章	硬皮病	(1217)
第 80 章	混合性结缔组织病	(1219)
第 81 章	结节性多动脉炎	(1221)
第 82 章	多发性大动脉炎	(1222)
第 83 章	白塞病	(1224)
第 84 章	韦格纳肉芽肿	(1225)
第 85 章	干燥综合征	(1226)
第 86 章	过敏性紫癜	(1228)
第 87 章	抗磷脂综合征	(1230)

第 14 篇 呼吸系统疾病

第 88 章	肺炎	(1233)
第 89 章	特发性肺纤维化	(1287)
第 90 章	支气管哮喘	(1292)
第 91 章	纤维支气管镜术的临床应用	(1304)

第 15 篇 消化系统疾病

第 92 章	胃食管反流	(1309)
--------	-------	--------

第 93 章	功能性胃肠病	(1312)
第 94 章	吸收不良综合征	(1346)
第 95 章	慢性胃炎	(1352)
第 96 章	消化性溃疡	(1361)
第 97 章	腹泻病	(1367)
第 98 章	炎症性肠病	(1383)
第 99 章	消化道微生态与临床	(1386)
第 100 章	消化道异物	(1392)
第 101 章	暴发性肝功能衰竭	(1394)
第 102 章	消化道出血	(1402)
第 103 章	消化系统疾病的超声、内镜和 活组织检查	(1409)

第 16 篇 循环系统疾病

第 104 章	先天性心脏病与遗传学	(1439)
第 105 章	先天性心脏病影像学诊断进展	(1447)
第 106 章	先天性心脏病分段诊断	(1453)
第 107 章	先天性心脏病的介入治疗	(1460)
第 108 章	心律失常	(1477)
第 109 章	长 QT 间期综合征	(1560)
第 110 章	Brugada 综合征	(1564)
第 111 章	充血性心力衰竭	(1569)
第 112 章	感染性心内膜炎	(1588)
第 113 章	病毒性心肌炎	(1594)
第 114 章	心肌病	(1603)
第 115 章	川崎病和心血管并发症	(1617)
第 116 章	肺动脉高压	(1627)
第 117 章	血管迷走性晕厥	(1639)

第 17 篇 血液系统疾病

第 118 章	缺铁性贫血	(1643)
第 119 章	营养性巨幼红细胞性贫血	(1646)
第 120 章	再生障碍性贫血	(1649)
第 121 章	血红蛋白病	(1656)
第 122 章	特发性血小板减少性紫癜	(1668)
第 123 章	中性粒细胞减少症	(1673)
第 124 章	传染性单核细胞增多症	(1681)
第 125 章	弥散性血管内凝血	(1684)

第 18 篇 肿瘤性疾病和肿瘤

第 126 章	急性淋巴细胞性白血病	(1691)
第 127 章	急性髓系白血病	(1705)
第 128 章	非霍奇金淋巴瘤	(1712)
第 129 章	霍奇金病	(1720)
第 130 章	神经母细胞瘤	(1724)

第 131 章	组织细胞增生性疾病	(1732)
---------	-----------------	--------

第 19 篇 泌尿系统疾病

第 132 章	肾小球基底膜	(1743)
第 133 章	肾小球疾病的分类	(1746)
第 134 章	急性肾小球肾炎	(1748)
第 135 章	急进性肾小球肾炎	(1752)
第 136 章	原发性肾病综合征诊断的某些进展	(1756)
第 137 章	原发性肾病综合征治疗的某些进展	(1758)
第 138 章	血尿临床诊断	(1762)
第 139 章	IgA 肾病	(1764)
第 140 章	孤立性蛋白尿	(1766)
第 141 章	过敏性紫癜肾炎	(1769)
第 142 章	狼疮性肾炎	(1772)
第 143 章	乙型肝炎病毒相关性肾炎	(1775)
第 144 章	Alport 综合征	(1778)
第 145 章	薄基底膜肾病	(1785)
第 146 章	先天性肾病综合征	(1788)
第 147 章	肾囊性疾病	(1791)
第 148 章	新认识的几种肾小球疾病	(1797)
第 149 章	泌尿系感染	(1800)
第 150 章	马兜铃酸肾病	(1804)
第 151 章	抗磷脂综合征及其肾脏受累	(1806)
第 152 章	急性肾衰竭	(1810)
第 153 章	肾血管性高血压	(1824)
第 154 章	肾素-血管紧张素-醛固酮系统与肾脏疾病	(1827)

第 20 篇 内分泌系统疾病

第 155 章	下丘脑和垂体疾病	(1837)
第 156 章	甲状腺疾病	(1852)
第 157 章	甲状旁腺疾病	(1859)
第 158 章	肾上腺疾病	(1864)
第 159 章	性腺疾病	(1871)
第 160 章	儿童时期的糖尿病	(1877)
第 161 章	低血糖	(1886)

第 21 篇 神经系统疾病

第 162 章	神经系统的发育	(1893)
第 163 章	神经系统检查法	(1904)
第 164 章	新生儿行为的早期干预	(1911)
第 165 章	电生理技术在神经系统疾病中的应用	(1915)

第 166 章	神经系统的先天性畸形	(1932)
第 167 章	癫痫遗传学的研究进展	(1940)
第 168 章	癫痫	(1948)
第 169 章	中枢神经系统感染	(1953)
第 170 章	运动异常性疾病	(1965)
第 171 章	神经皮肤综合征	(1971)
第 172 章	偏头痛	(1973)
第 173 章	脑性瘫痪	(1975)
第 174 章	脑血管病	(1978)
第 175 章	神经肌肉病(肌病)	(1988)

第 22 篇 危重病学

第 176 章	儿科危重病学概述	(2051)
第 177 章	休克和多脏器功能不全综合征	(2054)
第 178 章	心肺复苏	(2062)
第 179 章	急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征	(2066)
第 180 章	危重病儿的营养支持	(2070)
第 181 章	急性中毒的诊治原则	(2081)

第 23 篇 器官移植

第 182 章	移植和免疫	(2087)
第 183 章	造血干细胞移植	(2097)
第 184 章	肾移植	(2104)
第 185 章	心脏移植及心肺联合移植	(2108)
第 186 章	肺移植	(2115)
第 187 章	肝移植	(2118)

第 24 篇 儿科领域中的离子通道病和受体病

第 188 章	离子通道病	(2123)
第 189 章	受体病	(2133)

第 25 篇 儿科医学某些进展及其近况简介

第 190 章	发育生物学	(2153)
第 191 章	基因治疗近况	(2160)
第 192 章	干细胞研究的现状和未来	(2171)
第 193 章	药物遗传学与药物基因组学	(2176)
第 194 章	严重急性呼吸综合征	(2183)
中文索引		(2201)
英文索引		(2219)

图版

而为巨噬细胞所处理和呈递的高剂量变应原易诱发 Th1 反应。④遗传因素。

(2) Tc 细胞:在接受抗原刺激后产生 Tc1 和 Tc2 细胞,二者均能引起抗病毒的免疫反应,也能激活巨噬细胞,并引起 DTH 反应。Tc2 在体外还与 IL-4 一起帮助 B 细胞转变 Ig 为 IgG₁ 和 IgE 亚类。Tc2 能产生 IL-5,影响嗜酸粒细胞(eosinophils granulocyte,EOS)的生长和炎症部位。

Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 细胞互相配合,显示出保护宿主免受体外微生物攻击的多种功能。

2. B 细胞

在抗原的刺激下,B 细胞具有两大功能,呈递抗原和在抗原的刺激下分化成为能分泌免疫球蛋白(Ig)的浆细胞。浆细胞产生能结合该抗原的相应抗体。抗体介导的免疫称为体液免疫。至于 B 细胞接受同一抗原为什么会产生不同的 Ig,至今原因不十分清楚。

二、抗原呈递细胞

抗原呈递细胞(antigen-presenting cell,APC)是形态各异但具有相同呈递抗原功能的一组细胞。职业性的 APC 包括单核吞噬细胞和树突状细胞(dendritic cell,DC)、B 细胞、朗格汉斯细胞(Langerhans cell,LC)和小静脉内皮细胞等。只有当抗原物质经过 APC 降解成为抗原片段,并与宿主的自身标志结合后,T 细胞才能识别它们,这些自身标志就是宿主的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)。

三、主要组织相容性复合体

每一个人都有有别于他人的、独特的 MHC 分子。每一个人自身的 MHC 分子是相同的。因此,它是自身的标志。MHC 分 3 类,包括 I 类分子、II 类分子和 III 类分子,其中主要是前两类。MHC I 类分子存在于机体所有的有核细胞,它与细胞内蛋白(指细胞内的病毒或细菌蛋白)降解而来的肽类形成复合体,传递抗原信息给 T 细胞。MHC II 类分子存在于职业性 APC,这些 APC 于细胞表面表达抗原肽类,传递抗原信息给 B 细胞。非职业的 APC 如嗜酸粒细胞(EOS)也可传递抗原信息。

四、单核吞噬细胞系统

单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system,MPS)为一组具有高度吞噬活力的巨噬细胞。它们来源于骨髓,进入血液即为单核细胞,2~4 天后移行到组织成为具有强吞噬力的巨噬细胞,这些巨噬细胞的名称因所在的组织而异。在肝脏的巨噬细胞称库普弗细胞(Kupffer cell),在结缔组织中称组织细胞

(histiocyte),在神经系统中称小胶质细胞(microglial),在骨组织中则称为破骨细胞(osteoclast),在表皮中称为朗格汉斯细胞(LC)等。它们在组织中能存活数周以上。巨噬细胞除吞噬异物外,也是免疫应答中重要的 APC,并参与免疫应答(已在上面讨论过)。旧称网状内皮系统现已弃置不用。

五、肥大细胞

在变态反应性疾病的致病机制中,最重要的细胞之一是肥大细胞(mast cell,MC)。具有相同功能的还有嗜碱粒细胞。

MC 又分两个亚类,一类只含类胰蛋白酶(trypsinase),另一类含类胰蛋白酶和胃促胰酶(chymase)。MC 表面有对 IgE 高亲和力的 Fc 受体(FcεRI),能结合特异 IgE。当抗原再次进入,与已结合于 FcεRI 上的 IgE 相结合,MC 脱颗粒,释放多种介质。初期释放的一种重要介质——组胺,使血管扩张,渗出增加,平滑肌收缩,分泌增多。近年来,还发现 MC 能分泌细胞因子、粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)、IL-3、IL-5 和 IFN-γ。它们能促进中性粒细胞、单核细胞和 EOS 的聚集和激活。

六、嗜酸粒细胞

嗜酸粒细胞(EOS)表面有 IgE 的低亲和力 Fc 受体(FcεR II)。IL-5 主要为 T 细胞产生,它促进 EOS 的生长、分化和激活。EOS 还释放颗粒蛋白,如主要碱性蛋白(major basic protein,MBP)、嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cation protein,ECP)、嗜酸粒细胞衍生神经毒素(eosinophil-derived neurotoxin,EDN)、嗜酸粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase,EPO)、嗜酸粒细胞蛋白 X(eosinophil protein X,EPX)以及夏科-雷登晶体(Charcot-Leyden crystal,CLC)等。EOS 还产生白三烯(leukotriene C₄,LTC₄)、LTD₄、LTE₄,它们是强力的支气管收缩剂。

七、分化抗原簇

分化抗原簇(cluster of differentiation antigen,CD)为 T 细胞在分化发育的成熟过程中,存在于不同阶段的一组特异性表面标志,统称为分化抗原簇。如 CD2 是 T 细胞分化过程中,在其表面出现的第一个特异性标志,因此,具有 CD2 的 T 细胞还很不成熟。CD3 出现于胸腺细胞的晚期和全部外周血 T 细胞表面,成熟的胸腺细胞和外周血 T 细胞表面还表达 CD4 或 CD8。例如,Th 细胞表面具有 CD4、CD3,而不具有 CD8,简称为 CD4⁺、CD8⁻、CD3⁺;同样,Ts 或 Tc 细胞表达

CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺。

八、T 细胞受体

T 细胞受体(T cell receptor, TCR)是 T 细胞表面的特异性受体,能识别已为 APC 处理降解的、并与 MHC 分子结合的抗原肽-MHC 复合体中的外来抗原。TCR 具有很高的特异性。TCR 和 CD(CD3⁺、CD4⁺或 CD8⁺)一起,与 APC 表面的抗原肽-MHC 复合体结合后,T 细胞被激活。

九、细胞因子

在 20 世纪 70 年代,发现免疫系统的一些细胞如淋巴细胞和具有吞噬功能的细胞,在内、外环境的刺激下,能产生一大类具有重要生物活性的蛋白质,称为细胞因子(cytokine)。它们在免疫系统内,在免疫系统与其他系统的细胞间,以分子语言进行信息传递,既是免疫应答过程中的产物,又是免疫应答过程的调节剂。它们在免疫细胞与其他细胞间的交通网络中起着桥梁作用,因而极为重要。淋巴细胞产生的细胞因子称淋巴因子(lymphokine),单核细胞或巨噬细胞产生的细胞因子称单核因子(monokine)。一种细胞因子可由几种细胞产生,而一种细胞又可产生几种细胞因子,如 ILs、LTs、IFN 等。

十、黏附分子

当哮喘发生,气道就会聚集许多炎症细胞。这些炎症细胞(主要是粒细胞)能从血管内移行到变应性炎症部位。附着于白细胞、内皮、血管外基质和上皮的各种黏附分子(adhesion molecule, AM)起了重要作用,如血管(内皮)细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、内皮白细胞黏附分子-1(endothelial-leucocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等,因为它们决定了炎症细胞移行的方向。

十一、补体

补体(complement, C)为 9 种血清球蛋白 11 个成分(C1q、C1r、C1s、C2、C3……、C9)组成的一组蛋白质,是以非活性状态存在于人和动物的新鲜血清中,只有被依次激活后才能表现出生物活性。补体激活的途径有两条:经典途径和替代途径。补体成分依次活化后,具有多种生物活性,能将较大的免疫复合物分解为较小的免疫复合物,使之更易除去,毒性也减小。它还能吸引巨噬细胞,引起免疫粘连,增强巨噬细胞吞噬作用,使细胞膜损伤、细胞裂解等。

十二、免疫球蛋白

当 B 细胞接受抗原的双信号刺激后,增殖分化为浆细胞,分泌针对该抗原的不同类别的具有抗体活性的蛋白质称为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),参与体液免疫。这类蛋白质约占血清蛋白质的 20%。另外,在一般情况下, Ig 有结合抗原的能力,故又称抗体。Ig 存在于血循环、血管外液和外分泌液中以及某些淋巴细胞的表面,它们是由 82%~96% 的多肽和 4%~18% 的糖类组成。

Ig 单体的基本结构呈“Y”形,呈三维空间结构,是由两对多肽链、一对长链和一对短链组成(图 12-68-1)。长链有 440~460 个氨基酸,分子质量约 55 kDa,称重(H)链;短链由 241 个氨基酸组成,分子质量为 22.5 kDa,称轻(L)链。H 链和 L 链由二硫键相连。每条 H 链或 L 链又分两部分,每条多肽链含氨基(N)端和羧基(C)端。N 端 L 链的 1/2 和 H 链的 1/4 氨基酸的排列顺序因抗体种类不同而异,被称为可变区(variable region, V 区);多肽链的 C 端,即 L 链的 1/2 和 H 链的 3/4,这部分氨基酸排列顺序较稳定,故称恒定区(constant region, C 区)。两条 H 链的 VH 和 CH1 区与整个 L 链能结合抗原,称 Fab 段。H 链的 CH2 和 CH3 区称 Fc 段, Fc 段不能结合抗原,但抗体的许多生物活性,如结合补体、通过胎盘与细胞受体结合、使肥大细胞释放介质等功能都在此区内。根据 H 链的氨基酸种类和排列的不同而分为 5 种,即 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE。前四种抗体与抗原结合后能产生沉淀,故称为中和抗体或沉淀抗体; IgE 为亲细胞抗体,是引起 I 型超敏反应的根本介质。

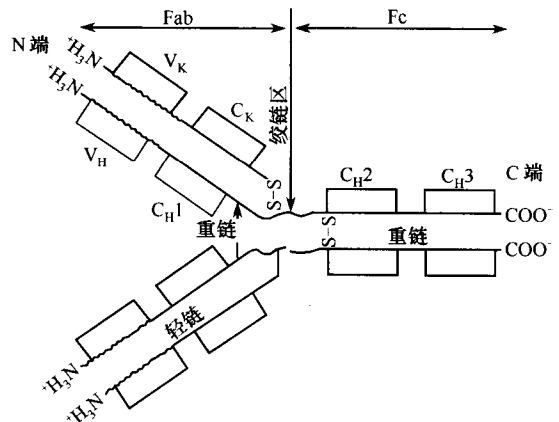


图 12-68-1 免疫球蛋白的基本结构示意图

血清中 IgE 的量只占 Ig 总量的 0.004%,但其抗体活性极强。在抗原的刺激下机体产生特异 IgE。IgE 被合成后,在血中游走 1~2 日,最后结合于有 IgE

受体的细胞上,一旦相应抗原再次进入与之结合,就会发生一系列生化改变,使细胞脱颗粒释放多种炎症介质。能结合 IgE 的具有 FcεR I 的细胞为组织中的 MC 和血循环中的嗜碱粒细胞。具有 FcεR II 的细胞现已知有 EOS、B 细胞、血小板、单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞(natural killer, NK 细胞)等。

第 4 节 有关变态反应的几个名词解释

一、抗原和变应原

抗原(antigens)一般指能刺激机体免疫系统产生特异免疫反应进而产生抗体或致敏淋巴细胞,并能与该抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合的物质。变应原(allergen)一般称过敏原,是引起 I 型变态反应的抗原性物质。气传变应原(airborne allergens)是由空气传播的易诱发呼吸道过敏的常见变应原。大多数为蛋白质,少数为工业上的低分子质量的化学物。可来自室内,如尘螨、宠物、生长在墙壁或地毯下的真菌和空调系统内的微生物等;亦可来自室外,如花粉、真菌等。食物最常引起小儿过敏,常见致敏食物为牛奶和鸡蛋。

二、特应性和特应性疾病

曾有一些学者给特应性(atopy)下过定义,作者总

结如下:①存在特应性疾病(变应性哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎)的临床症状。②实验方面至少有以下两个具有特应性的体内外检测数据:a. 总 IgE 水平升高;b. 体外检测对一个以上的常见环境变应原存在较高的特异性 IgE 水平;c. 对一个以上的常见环境变应原呈阳性的皮肤点刺试验。③强烈的家族遗传倾向。许多调查得出这样的结论:当父母双方均患特应性疾病时,子代特应性疾病的发病率为 60%~100%;当父母一方患特应性疾病时,子代发病率为 31%~58%;而父母双方均无特应性疾病时,子代发病率为 0%~19%。这些资料充分证实了在特应性疾病的发生上,遗传起了重要的作用。

脐血总 IgE>1.3 kU/L 是发生特应性疾病的高危指标。另一研究提示,在 12 个月时总 IgE>70kU/L 和特异 IgE>0.35 kU/L,提示小儿为特应性,今后可能发生特应性疾病。近来又有不同的看法。

三、超敏反应

超敏反应(hypersensitivity)可理解为某人对某种外物过于敏感。在北欧 Scandinavia 地区,超敏反应一词是用来描述由于外物引起的不良反应,这种不良反应的基本变化,既可为免疫性,也可为非免疫性。下一节所讨论的超敏反应涉及免疫。

第 69 章 四型超敏反应

文昭明

免疫病理是机体在保护自身的免疫过程中产生了不利于自身的不良反应。多年来一直按照 1963 年 Gell 和 Combs 的分类法将临床的免疫过度的疾病分为 4 型超敏反应,Ⅰ型为速发型(IgE 介导);Ⅱ型为细胞毒型(IgG 和 IgM 介导);Ⅲ型为免疫复合物(IgG 和 IgM 参与)介导的反应;Ⅳ型为迟发型(T 细胞介导)。

近来,Shearer 等建议将 I 型分为 2 个内容,Ⅱ型分为 5 个内容,Ⅳ型分为 3 个内容。

该作者认为沿用 Gell 和 Combs 旧的分类法,使临床医生用于简单的机制解释这些异常的免疫反应,新的分类能更完整地将疾病所涉及的免疫学和炎症反应中的免疫问题反映出来。本章重点介绍与 I 型超敏反应有关的部分。

第 1 节 I 型——肥大细胞介导

I 型即 IgE 介导的速发超敏反应(immediate hypersensitivity),通过肥大细胞和嗜碱粒细胞释放的介质对致敏变应原产生速发和晚发(4~8 小时)反应,一

般称过敏反应。现又分为两型。

[a[过敏症(anaphylaxis)]]型:依赖 IgE。Ⅰa 型是变应性鼻炎/哮喘等重要免疫异常的表现型。引起Ⅰa 型变态反应的变应原大多无毒,它们刺激少数敏感者产生特异 IgE 抗体,特异 IgE 很快结合于 MC 表面,从而使机体致敏。如无相同抗原再次进入,致敏持续半年至数年后消失。当相同抗原再次进入机体与 MC 表面的特异 IgE 抗体结合,引起 MC 内发生一系列生物化学变化,导致该细胞脱颗粒,释放多种炎症介质。这些介质分两类,预先形成的介质和新合成的介质。前者有组胺、中性蛋白酶如类胰蛋白酶、嗜酸粒细胞趋化因子和中性粒细胞的趋化因子(IL-8)、肝素等,其中组胺最重要,是诱发早期反应初期症状的主要介质。新合成的介质有前列腺素 D₂(prostaglandin D₂, PGD₂)、PGF_{2α}、LTs(LTC₄、LTD₄、LTE₄)、血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)、腺苷等。这两类介质使血管扩张,血管通透性增加,渗出增多,平滑肌收缩,在临床表现为过敏性休克、支气管哮喘、变应性眼鼻

炎、荨麻疹、血管性水肿等,偶尔可致死。本型症状发生快,一般发生在 2 小时以内,甚至可短至几分钟。早期反应(early reaction)约 1~2 小时消退。变应性鼻炎/哮喘患者都存在阳性的速发型皮肤反应。

晚期反应(late reaction)发生于激发后 3~4 小时,MC 释放的趋化因子以及 AM 的作用,引导 EOS、中性粒细胞等炎症细胞到达炎症部位。EOS 浸润是本型特征性的改变,它也释放多种介质,如 LTC₄、LTD₄、LTE₄ 和 PAF,它还释放多种颗粒蛋白,如 MBP、ECP 等。MBP 可损伤气道上皮,从而使气道反应性增高。ECP 具有很强的细胞毒性,可杀死寄生虫,还能诱导 MC 释放组胺,引起上皮损伤和角化细胞损伤。ECP 在多种体液(血清、痰、鼻涕等)及支气管黏膜活检中明显升高。ECP 与病情的严重程度成正相关。它们与 MC 释放的介质一起引起了 IgE 介导的晚期反应。使临床如哮喘病的哮喘和特应性皮炎的皮损持续一至数日或加重。大多数变应性哮喘患者有晚期反应。

Ib[类过敏反应(anaphylactoid)]型:不依赖 IgE。为非 IgE 介导的 MC 和嗜碱粒细胞脱颗粒,因为 MC 表面除了有 IgE 受体外,还有其他受体,如神经递质 P 物质(substance P, SP)、碘造影剂、吗啡等的受体均存在于 MC 表面。它们也可通过存在于细胞上的自身受体,触动 MC 或嗜碱粒细胞脱颗粒。SP 等还直接或间接地参与了速发型过敏反应。

第 2 节 II型——非 IgE 抗体介导

本型所涉及的抗体为 IgG、IgM,少数为 IgA。免疫机制是机体把自身的组织和细胞误认为外来抗原并对之产生抗体,引起自身细胞的毁坏。如 ABO 血型不合,故又称自身免疫性疾病。它又分为 5 个亚型:①调理作用(opsonization);②补体溶解;③依赖抗体细胞介导的细胞毒性(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC);④刺激性;⑤阻断性。由于至今未发现该型与本组疾病的关系,故在此从略。

第 3 节 III型——免疫复合物介导

IgG 和 IgM 抗体、激活的补体和中性粒细胞参与

了免疫复合物介导的反应。遗传易患者在暴露于某些抗原后,产生活跃的免疫反应造成免疫损伤。

免疫复合物的生成有利于机体排除抗原。但有些免疫复合物长期在血液循环中流动,既不被吞噬消化,又不能经肾小球滤出。这种免疫复合物的长期存在,也与抗原物质的持续存在和机体的清除功能低下有关。它们最终沉积于小血管壁的基底膜,激活补体,启动了主要由中性粒细胞参与的炎症反应。炎症反应不但损伤了血管壁,且在吞噬消化免疫复合物过程中,分泌化学物质,误伤了邻近组织。因此,III型过敏反应损伤的是无关的旁周组织。变应性支气管肺曲霉病和过敏性肺炎主要涉及 III型过敏反应。因而,这两种疾病的特异 IgG 抗体也增加。

第 4 节 IV型——细胞介导

本型与前三者不同,前三者为 B 细胞介导的体液免疫,而 IV 型过敏反应为 T 细胞或 NK 细胞介导的典型过敏反应,无需抗体或补体参加。

IVa 型:CD4⁺T 细胞介导,是 T 细胞,特别是 Th 细胞引起的迟发过敏反应(DTH)。临床常见的例子是毒长青藤漆树抗原引起的接触性皮炎,其损害是由于 Th 细胞对环境抗原反应过于强烈所致。Th 细胞在接受 APC 呈递的抗原片段后被激活,转变为致敏 T 淋巴细胞,该细胞衍生的淋巴因子吸引巨噬细胞到达反应部位。它们不擅长辨别异物,吞噬遇到的任何异物并破坏掉,因而所在的邻近组织也成了无关的受损伤者。它们是 CD4⁺T 细胞,非 IgE 所介导。

IVb 型:CD8⁺T 细胞介导,临床的例子是 CD8⁺T 细胞对病毒和同种抗原(isoantigen)产生的溶细胞反应。

IVc 型:NK 细胞介导,本型在对肿瘤细胞的免疫监视上起了重要作用。因此,IV 型免疫反应大多是对机体起保护作用的。参与迟发过敏反应的细胞还有皮肤上的 LC,它呈递抗原给 T 细胞。其他如 IFN- γ 、IL-1 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)都参与了免疫反应的调节。

第 70 章 常用的诊断手段

文昭明

第 1 节 速发型皮肤试验

速发型皮肤试验(skin test)具有简单、价格低廉、出结果快和高敏感性的优点,正确解释对病因诊断能提供重要线索。因而,一百多年来科学技术已飞速地向前发展了,而在 I 型变态反应疾病的病因诊断中,速发型皮肤试验仍为变态反应检查不可缺少的重要手段,它也是免疫疗法选择变应原的依据。其原理是将微量可疑抗原物质注入患者皮肤,如皮肤的肥大细胞表面有相应的特异 IgE 抗体,则抗原与之结合,最终导致该细胞脱颗粒、释放组胺等炎症介质,引起局部血管扩张,渗出增加,皮肤出现风团和红晕反应。临床就是根据该反应的出现和程度判定该变应性疾病的病因。

一、皮试液的单位标记、保存和标准化

1. 变应原效价的保持和单位标记

变应原如花粉、屋尘中的螨、真菌等经提取、去脂、过滤污染的细菌和真菌,并经毒力试验证实无毒后备用。如稀释液为磷酸缓冲生理盐水, pH 7.4, 并加入预防细菌生长的 0.4% 酚,这种稀释液不稳定。如加入 50% 甘油或 0.03% 的人血清白蛋白可减缓变应原降解。点刺试验可用 50% 甘油,皮内试验时应用 2% 以下的甘油以免刺激皮肤,0.03% 的人血清白蛋白可以稳定水性提取液,这种提取液适用于皮内试验。所有提取液特别是以生理盐水稀释者均应贮存于 4~8℃ 环境中,以延缓变应原效价的丧失。此外,还应强调一点,变应原最简单的稳定方法是使之干燥。

2. 变应原提取液的标准化

既往是以蛋白氮单位(protein nitrogen unit, PNU)或重量/容积(W/V)来标记,由于大多数提取的蛋白与变应原提取液的生物效价无关,故现在美国用变态反应单位(allergy unit, AU)来标记标准化了的变应原,以及在国际免疫协会变应原标准化小组监督下生产了符合世界卫生组织(WHO)规定的国际标准的变应原提取液,它们被标记为国际单位(international unit, IU)。以标准化了的变应原做皮试,与 RAST 等相关性好,点刺试验尤其如此。

总之,变应原的效价与多种因素有关,其中最重要的是变应原的质量。

二、皮试变应原的选择

1. 不同年龄皮试变应原的选择

皮试变应原的选择根据诊断、年龄、发病季节和环境因素而定。如患呼吸道变态反应患儿的年龄 > 2 岁,首先应选用空气中常见的常年性气传变应原,如屋尘、尘螨、真菌以及牛奶、鸡蛋等食物变应原。到 5、6 岁以后,如呼吸道变态反应为季节性发作,应考虑到花粉症的可能。根据发病季节和地区特点,选择当地常见的树和草花粉,因为花粉至少要有两年的时间才能致敏,故 5、6 岁以后才增多。吸入变态反应在年龄稍长以后很少为食物所致,不必再选择食物作为常规皮试变应原,但少数患者可能对某种特殊食物过敏,应个别对待。

如变态反应疑与食物有关,应选择经常进食和易诱发过敏的食物,如为婴幼儿,以选牛奶、鸡蛋和大豆为主,年长儿和成人另加坚果、海味食品。另外,也加入当地习惯进食的食物。有部分花粉症患者,在进食某些蔬菜瓜果,如苹果、橘子、香蕉、梨、西瓜、胡萝卜、土豆、芹菜等后,会出现 IgE 介导的口腔(黏膜)变态反应综合征(oral allergy syndrome, OAS)或其他器官的过敏症状。另外,虽然已知患者对蔬菜、果类的过敏为 IgE 介导的速发型过敏反应,却经常用商品制剂查不出来,必要时可以新鲜食物的汁液代替食物提取液,以点刺针完成皮肤点刺试验。它们较制备的提取液更敏感,重复性更好。

2. 变应原提取液浓度的选择

浓度的选择视变应原提取液是否标准化而定。

在谈及浓度之前,我们先要弄清楚什么是原液?原液和原汁不同,其本身在制作中也有一定的浓度,北京协和医院变态反应科制作的常规变应原提取液原液的浓度见表 12-70-1。

表 12-70-1 常用变应原提取液的原液浓度

吸入变应原提取液	W/V (kg/L)	食物变应原提取液	W/V (kg/L)
屋尘	1:5	蔬菜、水果	1:1
动物毛	1:15	谷类、豆类	1:10
天然纤维	1:15	蛋清	1:20
夏秋花粉	1:20	干果、油料	1:25

续表

吸入变应原提取液	W/V (kg/L)	食物变应原提取液	W/V (kg/L)
春季花粉	1:20	肉类、水产	1:25
蒿属花粉	1:25	乳清	1:50
豚草花粉	1:25	乳酪	1:50
真菌	1:25	蛋黄	1:50
尘螨、昆虫	1:50		

以变应原原液浓度为 1, 皮试前再将变应原原液稀释成不同的浓度备用。皮试时应选择的浓度规定如下: 皮内试验时, 气传变应原为原液的 1:100。由于蒿草和豚草花粉为强致敏原, 选 1:1000 为常规皮试变应原的浓度。食物变应原为原液的 1:10。牛奶是食物中的强致敏原, 也必须与吸入变应原中的蒿草花粉一样, 再稀释 10 倍成 1:100 的浓度备用。点刺试验时, 气传变应原为原液的 1:10 或原液, 食物变应原为原液。如以新鲜的蔬菜、水果做皮肤点刺试验, 应选清洁卫生, 以该食物的汁代替原液。

此外, 如患者对某种变应原极为敏感, 皮试浓度应更低一些。

3. 对照液的选择

为了更准确地估计患者的皮肤反应性, 应以阳性和阴性对照液做比较。皮试时, 还应加阳性对照和阴性对照。

(1) 阳性对照液: 皮试时取阳性对照的目的是, 观察药物的抑制效应。当阳性对照液呈阴性反应, 提示变应原皮试结果很可能受抗组胺等药物的抑制影响, 结果不可靠; 当阳性对照液呈阳性反应, 提示皮肤并未受到药物的抑制及其他因素的影响, 皮试结果可靠。判定变应原的阳性程度, 以阳性对照液所致风团为标准判定即可, 以确定患者皮肤反应性的强弱。由于年龄和身体健康的不同, 皮肤的反应性也不尽相同, 如老人皮肤反应较差, 阳性对照可作为皮肤反应性的一重要参数。要排除技术操作上的差异, 由于皮试是由技术人员完成, 皮试结果在一定程度上要受操作者的经验等因素的影响, 阳性对照可排除操作者间的技术差异。此外, 当近期患过严重的全身过敏反应的患者, 由于正处于不应期, 可出现假阴性反应。

总之, 阳性对照液皮试应呈阳性反应, 如出现阴性反应, 变应原皮试结果不可靠。故阳性对照是为了除外假阴性反应。

临床上常用作阳性对照液的有盐酸或磷酸组胺、磷酸可待因, 其中以盐酸组胺最常用, 点刺时取的浓度为 5.43 mmol/L (相当于 0.1%)。近来有作者主张用

1% 的浓度, 较原浓度加大 10 倍, 两种不同浓度点刺时产生的平均风团直径分别为 4~6mm 和 5~7.5mm。盐酸组胺皮内试验浓度为 0.0543mmol/L (相当于 0.001%), 其平均风团直径为 10~12mm。磷酸组胺和盐酸组胺中所含基础组胺的相当量为 1:0.6。如无组胺, 可用磷酸可待因代替。

(2) 阴性对照液: 多选用变应原的稀释保存液 (即溶媒) 或生理盐水。皮试阴性对照液应呈阴性反应, 但在某些情况下, 如患者呈高度敏感状态或存在严重皮肤划痕征时, 可能出现假阳性反应 (轻或中度的皮肤划痕症不影响皮试结果), 这时变应原呈同样程度的阳性反应不具临床意义。故阴性对照液是为了除外假阳性反应。

三、皮试前注意事项

1. 药物对皮肤的抑制效应

(1) 抗组胺药物: 由于抗组胺药物有阻断组胺对皮肤毛细血管的作用, 并抑制组胺、变应原和促肥大细胞分泌剂引起的风团和红晕反应, 故试验前应停用。抑制作用持续的时间与药物及其代谢物的半衰期有关。经典的 H_1 拮抗剂即短效的抗组胺药有不同的作用。羟嗪 (商品名安他乐) 和氯马斯汀 (吡咯醇胺) 的抑制作用要强于氯苯那敏 (扑尔敏) 或异丙嗪 (非那根)。另一方面, 曲吡那敏 (去敏灵)、苯海拉明、赛庚啶以及奋乃静对皮肤试验具有相当低的抑制效应。此外, 长期应用这些药物, 它们对皮肤反应性的抑制作用降低。其他一切含抗组胺药物的制剂如百喘朋、海珠喘息定、复方氯喘片、感冒通、速效感冒胶囊等也对皮试有一定的影响。但患者极为敏感的变应原所致风团和红晕的大小不大受药物的抑制。新一代非竞争性 H_1 拮抗剂, 如阿司咪唑 (息斯敏)、特非那丁 (敏迪)、西替利嗪 (来自不同的厂家而有不同的商品名如仙特明、西可韦、比特力和赛特赞等)、氯雷他定 (开瑞坦)、美唑他嗪 (波丽玛朗) 等是皮肤试验的强力阻断剂, 其抑制活性的持续时间约为 3 天。而阿司咪唑的抑制作用时间最长, 一般为 3~4 周, 最长可达 60 天。不过长期应用这些药物对皮肤的抑制作用反而减弱。

(2) 酮替芬: 为抗变态反应药物, 但具有强力的抗 H_1 拮抗剂的活性, 它抑制皮肤反应可超过 5 天。上述药物偶用者, 皮试前停药 24 小时, 常规连续使用者停药 48~72 小时。

(3) 皮质激素: 对哮喘患者短期 (<1 周) 应用治疗量的皮质激素, 不影响皮试。相反, 长期应用影响皮肤肥大细胞的反应。因此, 推荐皮试前, 低剂量 (泼尼松龙 <15mg/d) 糖皮质激素不必停用, 如病情允许的

话,高剂量应该减量。吸入剂不会影响皮试。但如在皮肤试验的局部应用糖皮质激素 ≥ 1 周,可减少变应原诱发的早期和晚期反应。

(4) 茶碱:皮试前不需停用。

(5) β 肾上腺素能激动剂和色甘酸钠的吸入剂不影响皮试。

故皮试前应询问有关服药史,如服药病史不明,客观情况又无法等待,可以阳性对照作为比较以确定皮肤的反应性是否受抑制和评价变应原皮试结果的意义。

2. 年龄的要求

一般来说,任何年龄均可做皮肤试验,新生儿已能生成抗体,但由于抗原刺激较少,生成的 IgE 量也很少,平均要到生后 21 天随着暴露于外界抗原的机会增加,皮肤才有可能出现阳性反应。但由于婴幼儿对屋尘、尘螨、真菌等呈阳性反应者少,湿疹患儿皮试结果又大多与临床不符,故主张 2 岁以下不做或少做。

3. 其他

凡患有全身泛发性湿疹或其他皮肤损害致无法操作者,应待好转后再做,或代之以体外试验如 RAST 或 ELISA。正患或于近期患有严重过敏反应的患者,由于体内抗体已被大量消耗掉,皮试可呈假阴性,需至少延迟一周。应强调的是,绝大多数皮肤划痕征不影响皮试,因而不是皮试的禁忌证。

另外,还要提醒一下,皮试前不必空腹。

四、部位的选择

皮试部位以背和上肢最敏感。就整体而言,背部较上肢敏感。背的中、上部又较下部敏感,后者风团小于前者 1/3 以上。在上肢,前臂掌侧近肘窝部位反应较腕部强,尺侧反应又强于桡侧,上臂不同部位风团大小没有区别。点刺法以前臂掌侧或背部为宜。皮内法则多选上臂外侧或背部。一般主张选择肢体操作,以便必要时束皮试部位的近端,发生过全身反应者更应如此。为了较准确判定阳性反应的程度及避免由于轴索反射(axon reflex)引起的假阳性反应,点刺间距至少应 2cm,皮内注射间距应为 2.5~5cm。

五、具体操作

常用的方法有两种,皮内试验和皮肤点刺试验。

1. 皮内试验

消毒皮肤后,以 1ml 注射器用 26 或 27 号针头,斜面向下,将变应原提取液分别注入皮内,注入量为 0.01~0.02 ml,或注入变应原液使形成直径约 2~3mm 的皮丘。因注入量的轻微改变,对风团红晕反应的影响不如浓度影响大。两种皮试变应原的间距为 2.5~5cm(可疑的高度敏感的变应原应选择 5cm),于

15~20 分钟后观察有无风团和红晕反应。操作时应注意勿引起出血或注入皮下,以免影响结果。皮内试验可引起全身反应。因此,虽然操作由护士或技术员完成,但应有医生在岗,一旦发生严重反应,及时处理。

2. 皮肤点刺试验

先滴每种变应原提取液原液(偶可用新鲜水果或蔬菜汁)1 滴于洁净的前臂内侧或背部皮肤上(皮肤不洁者洗净后再做),间距在 2cm 以上,再分别用本卡氏针、25 或 26 号针头以 60°进针点刺,勿引起出血,1 分钟后拭去变应原液,但勿相互污染,观察 15 分钟。

点刺试验较皮内试验安全,仅偶出现全身性荨麻疹。现将皮内试验和点刺试验的优缺点总结如下(表 12-70-2)。

表 12-70-2 点刺和皮内试验的优缺点比较

项 目	点刺试验	皮内试验
简便性	+++	++
速度	++++	++
阳性和阴性反应的 解释	++++	++
不适感	+	+++
假阳性反应	罕见	可能
假阴性反应	可能	罕见
重复性	+++	++++
敏感性	+++	++++
特异性	++++	+++
检测 IgE 抗体	是	是
安全性	++++	++
婴幼儿的顺从性	较好	不好

六、阳性的判定

1. 风团和红晕的测定方法

如皮内和皮肤点刺试验出现了风团和红晕为阳性,一般测量风团的大小。近来有作者观察到,随着变应原浓度有规律地增加,红晕比风团的变化更大,故提出测量红晕大小更准确。阳性反应判定的方法很多,最好使用自己熟悉的那种。皮内试验风团一般呈圆形,仅测量直径即可,但不管是皮内或点刺,如果形成的风团和红晕不规则时,则按下列方法测定:平均风团直径(mean wheal diameter, MWD)或平均红晕直径(mean flare diameter, MFD) = $(D + d)/2$, D 代表风团或红晕的最大直径, d 代表通过 D 中点的垂直直径(测量时伪足不计入内)。如阳性对照液点刺产生的 MWD < 3mm、皮内试验的 MWD < 5mm 无法分级,一般不宜做变应原检查,也无法判定阳性程度。如无组胺可以可待因代替。如二者均无,可直接测量变应原所致风团大小决定反应强度。皮肤点刺试验以

≥3mm、皮内试验以≥5mm 为阳性。

如变应原浓度高、变应原活性强或患者极为敏感，还可诱发迟发反应，迟发反应在皮试后 3～8 小时发生，局部出现痒、红斑、肿胀和硬结，持续 24～48 小时，一般不做测量。

2. 阳性反应的分级

(1) 皮内试验：无阳性对照液时，一般测量风团的大小(表 12-70-3)。

表 12-70-3 皮内试验风团大小的分级法

级 别	风团的 MWD(mm)*
-	0
±	<5
+	~10
++	~15
+++	>15,或有伪足
++++	>15,并有全身症状,或>25

注：* MWD 为平均风团直径。

当前认为红晕产风团意义更大，建议同时测量红晕的大小(表 12-70-4)。

表 12-70-4 皮内试验风团和红晕大小的分级法

级 别	红晕的 MFD*(mm)	风团的 MWD*(mm)
-	<5	<5
±	5~10	5~10
+	~20	5~10
++	~30	5~10
+++	~40	~15 或有伪足
++++	>40	>15 或有多个伪足

注：* MFD 为平均红晕直径。

* * MWD 为平均风团直径。

偶尔皮肤无风团出现，仅有红晕反应，如红晕 >20~30mm，仍可视为阳性反应。

(2) 皮肤点刺试验：测量方法常用的有三种：①与阳性对照液 0.1% 盐酸组胺比较而得，与组胺 MWD 等大者为 +++，为其 2 倍者为 ++++，只及其一半者为 ++，介于 0 和 ++ 之间者为 +。≥+++ 有临床意义，有作者认为 ≥++ 就有意义了。② 1972 年，Aas 等提出变应原提取液和 0.1% 盐酸组胺比较，如变应原引起的 MWD ≥ 组胺引起的风团，认为具临床意义。③ 如无阳性对照，可视 MWD ≥ 3mm 为阳性，≥6mm 为强阳性反应。此外，不论何种方法，如阴性

对照液亦出现风团和红晕时，应将其减去再计。

七、阳性反应的解释

皮肤试验既要由有经验的技术员或护士操作，也要由有经验的医生评价其临床意义。由于皮肤的敏感性可存在较长时间，数月或数年不变，故阳性皮试不只代表现在，也可代表过去或将来变态反应疾病的病因。排除假阳性和假阴性反应后，皮试应结合病史和体检考虑。单独的阳性皮试并不提示某临床疾病具变态反应性，仅揭示患者对该变应原敏感。必须在做皮试前采集详细而完整的病史者，以便与皮试结果一起解释。

就大多数吸入变应原而言，有阳性皮试又有临床诱发过敏的病史者，则提示该变应原为该变态反应性疾病的致敏原。相反，具有阴性病史、皮试变应原又呈阴性者，很可能不是一个变态反应性疾病。如皮试和临床病史无关，则解释较困难，这种情况下医师的经验很重要。必要时，可体外测定特异 IgE 或激发试验来确定。总之，皮试呈阳性的吸入变应原对诊断呼吸道变态反应疾病的病因相当有价值。吸入变应原如屋尘螨、真菌、花粉等产生的阳性反应愈强，患儿年龄愈小，与临床的符合率愈高。

此外一定要记住，阳性反应不一定意味疾病具有变态反应性，因为非变态反应个体也可有特异 IgE 抗体，而他们并没有变态反应症状。国内吴家懿等曾做过皮肤点刺调查，普通儿童中阳性率约为 3%。

对食物的阳性皮试的解释应特别小心，由于食物变应原的性质以及食物变态反应不总是由 IgE 所介导，因此它们远不及吸入变应原可靠。皮试阳性者只有一小部分激发试验阳性，因此，应结合病史和激发试验一起考虑。就食物而言，点刺法较皮内法更可靠、更安全。

八、假阳性和假阴性反应的原因

1. 假阳性反应

假阳性可由提取液制作或处理不当(如 pH 和渗透压有偏差、低分子刺激物的存在)、注射的变应原中含有浓度 >6% 的甘油、轴索反射(axon reflex)、严重皮肤划痕症引起。高敏患者亦可出现多项假阳性反应。此外，某些食物、药物、蜂毒提取液中，含有大量组胺或促组胺释放的物质，亦可出现假阳性反应。

2. 假阴性反应

假阴性可因年龄过大或过小，提取液效价丢失，药物的抑制效应，疾病如特应性皮炎时，皮肤反应减弱引起；皮肤反应与提取液的变应原含量至关重要，某些假阴性反应乃由于未标准化的提取液缺乏变应原所致；偶尔，患者的靶器官对特异变应原敏感而皮肤却对

之缺乏敏感性。Pepys 记述一些儿童在典型花粉症出现 1 或 2 年后,皮试该花粉提取液才出现阳性反应。在这一两年内皮试呈假阴性反应。

九、婴幼儿皮试的注意事项

1. 年龄

年龄不是皮试的主要障碍,小儿平均到生后 21 天,皮试开始阳转,这时就可以做皮试了。但鉴于婴儿哮喘更常见的病因是感染性,对常见吸入变应原阳性反应的项目少,特异性皮炎患儿阳性食物皮试大多与临床不符,故主张 2 岁以内应尽量不做或少做。

2. 皮试方法

应选点刺试验,因其可靠且痛苦轻微、安全。

3. 阴性对照

由于小儿皮肤易发生非特异性刺激反应,因此,必须设阴性对照,如以生理盐水或溶媒做皮试比较。

4. 变应原的选择

不管他们是吸入过敏还是皮肤过敏都应选择牛奶、鸡蛋、屋尘、尘螨、真菌变应原作为皮试常规变应原,其他不必作为常规变应原,是否选用需根据病史提供的暴露的环境变应原的具体情况酌情选用。

5. 阳性反应的表现

婴幼儿皮试结果是可靠的,只是其反应和年长儿不一样,风团较小且不清楚,呈红斑样红晕(erythematous flare),如红晕 $\geq 20 \sim 30\text{mm}$ 为阳性反应。以后风团反应随着年龄的增加开始逐渐增大。因此,婴幼儿点刺试验除了阴性对照外,最好有阳性对照。

十、不良反应的处理和预防

皮内试验后全身反应的发生率为 $0.03\% \sim 0.49\%$ 。有作者观察皮肤点刺试验 500 多例,每例完成 $20 \sim 30$ 种,只有 1 例出现全身性荨麻疹。皮试的严重反应一般发生在点刺后 $15 \sim 20$ 分钟内,少数可迟至几小时后。全身反应包括腹痛、全身性荨麻疹、喉水肿、支气管痉挛、过敏性休克及肺部大量渗出引起窒息等。如遇这些紧急情况,应立即于注射局部的近端束止血带,以减少变应原的进一步吸收;同时于另一上臂注射 $1:1000$ 肾上腺素 0.01ml/kg ,极为严重的病例还应加量,应分秒必争地立刻进行抢救。因为在偶尔的情况下,早一分钟能生,晚一分钟即死。具体处理措施参阅第 73 章“严重过敏反应的诊断和处理”。

为了防止严重过敏反应的发生,皮试后的严密观察极为重要。皮试后如反应发生快速(< 3 分钟),局部发红、奇痒,应予充分重视,立即处理,因为局部反应出现的速度比反应的大小更重要。如为点刺,可先在局部红晕周围多处点刺 $1:1000$ 肾上腺素,皮内试验的

处理见上。一定要记住,局部应冷敷使小血管收缩,减少变应原的进一步吸收。经过这样处理后,一般情况下,病情就能得到控制,不再进展。

如皮内试验几小时后局部红肿、发痒,发红超过 2cm ,为迟发反应。此外,还可因局部污染引起感染,根据轻重按局部感染处理。

为了尽可能预防严重反应的发生,仅提出以下几点供大家参考:①由于皮试诱发的严重反应多发生在皮试后 $15 \sim 20$ 分钟内,因此这段时间应严密观察,有条件的医疗单位应在皮试室内由医护人员进行观察。如在候诊室观察,必须在皮试室门前贴上醒目的通知,例如,“皮试后如有不适,请立即找医护人员以便及时处理”的字样,以免延误抢救时机。②由于皮试本身也是激发试验,偶尔可发生全身反应,因此皮试室应尽最大可能做好急救的充分准备。③食物曾诱发出严重的呼吸道变态反应者(小儿较多见),皮内试验时极易引起靶器官的严重反应,因此,食物皮试和新变应原的应用最好先选择安全的点刺法。

总之,I 型变态反应的皮肤试验虽然有一定的不足之处,但由于它简便、可靠,如正确掌握,能很快为临床提供病因诊断的重要参考,是变态反应科不可缺少的病因诊断手段。

第 2 节 实验室检查

可酌情对外周血、支气管、鼻分泌物中的嗜酸粒细胞(EOS)进行检查,如外周血 $\text{EOS} \geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (相当于 $\geq 500/\text{mm}^3$),对 I 型变态反应的诊断有帮助,但需除外其他疾病。常见吸入变应原的体外试验(RAST 或 ELISA)均为测定血清特异 IgE 以确定病因的方法,但其价格较贵,出结果慢,适用于皮试有困难,如皮炎严重无法皮试,服药影响皮试结果使判断不准确,或因出现过严重过敏反应者。皮试有一定危险的情况下,可借助体外试验协助诊断。血清总 IgE 在评价有无变态反应时,是一个不十分准确的指标,如 IgE 增高,在除外寄生虫侵染、高 IgE 综合征等外,支持变态反应的存在;但血清总 IgE 不增高,却不能排除变态反应性疾病。

第 3 节 激发试验

眼、鼻、支气管的激发试验均可酌情选用以协助病因诊断。由于体内特异 IgE 的消失很慢,因此,可在比较安全的发作间歇期进行。由于操作较复杂,且有一定的危险性,当前已为其他方法所代替。其中眼结膜激发试验较安全,且痛苦轻微,可应用于小儿。

第71章 变态反应性疾病的处理原则

文昭明

第1节 避免变应原和刺激物

变态反应性疾病的发生涉及两个方面:多基因和多种环境因素。以基因疗法改变患者的免疫状态来治疗变态反应性疾病还是一个远期的目标,因此,目前改变环境就成了本类疾病最根本的治疗方法。如果只重视药物治疗而忽视了避免变应原和刺激物,效果肯定不会好,即使一时有效,也不容易持久。

第2节 药物治疗

一、肾上腺素能药物

肾上腺素能(adrenergics)受体分为 α 受体和 β 受体两类,后者主要分布于支气管平滑肌、心肌、骨骼肌血管上,兴奋 β 受体的药物简称 β 激动剂。它们是通过激活细胞膜上的 β 受体,从而激活腺苷酸环化酶导致c-AMP的生成增加使支气管扩张。肾上腺素能 β 受体又分两个亚型: β_1 和 β_2 , β_1 受体主要分布于心肌和脂细胞上,受刺激时血管收缩,心率增加; β_2 受体则主要分布于支气管、子宫和血管的平滑肌和肝细胞上,受刺激时平滑肌,特别是支气管平滑肌舒张。因此,在治疗哮喘上 β_2 激动剂更有效。

1. 注射用肾上腺素

肾上腺素(adrenalin)不仅能扩张痉挛的支气管,还具有激活 α 受体的作用,能拮抗严重过敏诱发的血管萎陷,并能使支气管黏膜小血管收缩,减轻支气管的充血水肿,改善通气。本药作用起始快,一次应用5分钟起效,维持15~30分钟,故至今仍是急、重哮喘和任何原因所致严重过敏反应的首选药物。

2. 吸入异丙肾上腺素

吸入异丙肾上腺素商品名气喘气雾剂。但由于有刺激 β_1 的心血管不良反应,一次应用无明显不适,多次使用会引起心率加快,现已很少应用。

3. β_2 激动剂

β_2 激动剂有吸入、口服和注射三种。剂型有液体制剂、片剂、定量吸入剂(metered dose inhaler, MDI)、雾化吸入剂、粉剂吸入剂和注射剂。一次吸入5分钟后见效。长效制剂保护患者避免夜里发作,如沙美特罗、施立稳、施立碟和福莫特罗,后者即奥克斯都保,于吸药3分钟起作用,作用时间持续达12小时以上。常

用的 β_2 吸入激动剂有喘乐宁、沙丁胺醇、沙丁胺醇气雾剂、特布他林、博利康尼都保、各劳特和可必特(异丙托溴铵+沙丁胺醇);口服制剂有沙丁胺醇、克仑特罗、美普清、复方氯喘片(氯丙那林、去氯羟嗪和必嗽平)和长效的全特灵;供注射的选择性 β_2 激动剂为博利康尼。

不良反应和注意事项:肾上腺素注射剂的不良反应有心动过速、震颤、乏力、头痛等;口服 β_2 激动剂为震颤和心悸,但随着用药时间延长可逐渐好转; β_2 吸入剂产生的不良反应较少,偶有咳嗽的报道,大多在纠正吸入方法后消失;长效吸入剂常引起心率增加和震颤,较少见的有心悸、低血钾、高血糖和低镁血症。

二、茶碱

茶碱一直用作支气管扩张剂。对慢性哮喘其在减少发作的频度和严重性方面有效。症状的控制与血清茶碱水平密切相关。常用的茶碱在国内有:短效的氨茶碱如氨茶碱口服片、复方氨茶碱和阿斯美(原强力安喘通)。现短效的氨茶碱已逐渐为缓释片所代替。茶碱缓释片有舒弗美、葆乐辉、安释定等。还有注射用氨茶碱。茶碱的治疗指数较低,即治疗所需剂量与中毒剂量极为接近。因此,常规应用时要严密观察不良反应的发生。许多儿童不耐受茶碱,因此,治疗的个体化很重要。较轻的不良反应有易激惹、不安、噩梦、遗尿、作业完成不好,发生的震颤和心动过速可于1周内消失,而肢痛、厌食、恶心为减少剂量的指征。

三、异丙托溴铵

异丙托溴铵(ipratropine bromide)吸入剂商品名为爱全乐(Atrovent),是阿托品的一种四价异丙基衍生物。它对变应性和非变应性哮喘均有效,但对变应性者其效果不及 β 激动剂,它特别适用于同时需用 β 阻断剂的哮喘、焦虑诱发的哮喘和咳嗽变异性哮喘。全身性不良反应少。对儿童来说,幼儿吸入效果优于博利康尼,而年长儿则后者优于前者。由于其作用持续时间较长,对经常夜间或凌晨发作的哮喘者有较好的保护作用。但它不是急救主要用药。

四、抗组胺药

第一代抗组胺药有氯苯那敏、苯海拉明、安乃近、赛庚啶和去氯羟嗪等。当炎症介质——组胺与血管上的 H_1 受体结合,引起一系列组织反应如心率加快、血