

2010

儿 科 学

新进展

ADVANCES

主 编 申昆玲

副主编 沈叙庄



人民卫生出版社

2010 儿科学新进展

主 编

申昆玲

副主编

沈叙庄

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

2010 儿科学新进展/申昆玲主编. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 10

ISBN 978-7-117-13248-0

I. ①2… II. ①申… III. ①儿科学-进展-2010
IV. ①R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 154861 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

2010 儿科学新进展

主 编: 申昆玲

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: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 31

字 数: 914 千字

版 次: 2010 年 10 月第 1 版 2010 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13248-0/R · 13249

定 价: 63.00 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销售中心联系退换)

编者

(以姓氏笔画为序)

丁 辉	马 琳	王 旭	王 伟	王 丽	王子威
王会娟	王建军	王爱华	王焕民	王博玉	卢 根
卢 燕	石凯丽	申阿东	申昆玲	申春平	田 莉
史 学	付明翠	江载芳	邢 环	巩纯秀	朱海燕
伍 云	向 欣	刘 冰	刘 娟	刘 涛	刘之蕙
刘占利	刘金荣	刘彩霞	刘婕妤	齐可民	闫慧敏
孙 宁	孙 琳	孙艳玲	苏 雁	杜忠东	李 丽
李 墨	李奇林	李仲智	李兆娜	李旭冉	李现令
李晓峰	李海天	李彩凤	杨 明	杨 洋	杨永弘
杨素娜	吴敏媛	何乐健	邱明芳	汪 玲	沈 颖
沈叙庄	邹丽萍	张 寒	张文双	张亚梅	张钦明
张俊梅	张晓艳	张晓琳	张潍平	陈永卫	陈亚军
欧金玲	周 翊	庞文博	郑 佳	郑胡镛	赵 萍
赵顺英	郜慧芳	段 超	祝秀丹	姚 瑶	姚开虎
耿 荣	贾 芸	钱素云	徐 萍	徐 锋	高 娟
涂小平	桑艳梅	曹 隽	盛 燕	梁云梅	彭 芸
彭春辉	葛 莉	蒋也平	蒋丽琼	韩 英	韩文文
舒 静	靳 绯	樊超男	踪 巍	冀 石	檀晓华

秘书

刘尊杰

前言

随着科学技术的发展和医疗技术迅速进步,对新知识、新理论的需求越来越多,迫切需要一本反映当代世界儿科学领域研究新进展的参考书,以适应国内儿科实践和发展的要求。为此,我们组织撰写了《2010 儿科学新进展》。

本书围绕儿科领域科研和某些热点问题,以综述的形式介绍新理论、新技术和新进展。本书共 84 篇,内容涉及小儿呼吸、感染、心血管、肾脏、神经、内分泌、遗传、营养、免疫、新生儿、血液、肿瘤、外科、皮科、影像等专业。作者系博士、硕士研究生及其导师,收纳、引用了大量国内外儿科领域的理论和实践总结及文献资料,特别是学术观点,可以说此书凝集了国内外儿科专家在这一领域经验教训的精华。

本书得以成功出版是多方共同努力的结果,得到了国内多家儿科医院专家的热情支持、鼓励和参与。在此,对所有支持和关心本书的朋友们致以诚挚的谢意。

尽管笔者尽了最大的努力,由于水平限制和时间匆促,书中不免有遗漏与缺憾之处,恳请同道们不吝指正。

首都医科大学附属北京儿童医院

首都医科大学儿科系教授

申昆玲

目 录

第一部分 呼吸与感染

第一章 儿科重症监护室抗生素使用与细菌耐药关系的研究进展·····	3
第二章 食用动物源性细菌与人类源性细菌耐药性的关系·····	13
第三章 ESBLs 革兰阴性菌儿科感染研究进展·····	19
第四章 结核病实验室诊断技术现状研究·····	36
第五章 MLVA 分型方法在结核分枝杆菌基因分型中的研究进展·····	48
第六章 结核分枝杆菌与宿主相互作用的免疫机制研究进展·····	60
第七章 γ 干扰素释放试验在结核病诊断中的应用·····	71
第八章 A 族 β 溶血性链球菌与 PANDAS 的相关研究·····	80
第九章 A 族 β 溶血性链球菌与猩红热的相关研究·····	89
第十章 新生儿 B 族链球菌感染分子机制研究进展·····	99
第十一章 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌起源、进化和流行·····	107
第十二章 大肠埃希菌产超广谱 β -内酰胺酶耐药流行研究进展·····	119
第十三章 中国学者对百日咳的研究历史及现状·····	129
第十四章 真菌抗原检测在侵袭性真菌感染中的诊断价值·····	135
第十五章 质粒介导 AmpC β -内酰胺酶的研究进展·····	150

第十六章	质粒介导的喹诺酮耐药的研究进展	161
第十七章	儿童慢性活动性 EB 病毒感染研究进展	171
第十八章	原发性 EB 病毒感染后特异性 T 细胞免疫的研究进展	182
第十九章	病毒诱导性喘息的研究进展	193
第二十章	小儿气管、支气管异物的诊断	205
第二十一章	儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊断方法	211

第二部分 心血管与肾脏

第一章	川崎病冠状动脉损害患儿的临床预后及远期管理	221
第二章	血管内皮祖细胞与川崎病冠状动脉并发症患儿血管新生	234
第三章	T-box 转录因子 <i>TBX20</i> 与心脏发育及人类先天性心脏病的研究进展	243
第四章	蒺苈类抗生素心脏毒性作用的监测及防治	250
第五章	右心室流出道重建术的研究进展	261
第六章	小儿先天性心脏病体外循环围术期神经系统监测	272
第七章	应用自体心包塑型三瓣叶肺动脉瓣的研究	282
第八章	右肺动脉起源异常的诊断和治疗	289
第九章	输尿管不全梗阻致肾积水动物模型的建立及肾功能评估的影像学进展	297
第十章	小儿尿石症流行病学及代谢影响因素	308
第十一章	小儿神经源性膀胱的尿流动力学改变及与上尿路损害的关系	316

第三部分 神经、内分泌、遗传

第一章	血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 与肥胖和 2 型糖尿病相关性的研究进展	331
第二章	<i>CLEC16A</i> 基因与 1 型糖尿病遗传发病机制的相关性研究	341
第三章	<i>SUMO4</i> 基因与 1 型糖尿病遗传发病机制的相关性研究	347
第四章	Sjögren-Larsson 综合征研究进展	358
第五章	儿童脑血管疾病的分类与诊断	366
第六章	婴儿痉挛症的治疗	372
第七章	婴儿痉挛症遗传学研究进展	393
第八章	儿童缺血性脑卒中临床研究进展	405
第九章	儿童缺血性脑卒中遗传学研究进展	421
第十章	ACTH 治疗婴儿痉挛症作用机制的研究进展	429
第十一章	黑皮质素系统的研究进展	451
第十二章	中枢神经系统水通道蛋白与脑水肿关系的研究进展	479
第十三章	肿瘤坏死因子与脑血管疾病关系的研究进展	487

第四部分 营养、免疫、新生儿

第一章	多不饱和脂肪酸与脑发育及功能	497
第二章	多不饱和脂肪酸对脑基因及转录因子表达的影响	509
第三章	多不饱和脂肪酸在脑中的聚集及其对脑发育和功能的影响	518
第四章	n-3 多不饱和脂肪酸与甘油三酯的代谢	539
第五章	特应性皮炎的研究进展	558

第六章	人类白细胞抗原与系统性红斑狼疮遗传易感性研究进展	564
第七章	利妥昔单抗在系统性红斑狼疮中的应用	572
第八章	过敏性紫癜	581
第九章	超敏 C 反应蛋白	606
第十章	中药黄芪在系统性红斑狼疮免疫学作用机制中的研究进展	620
第十一章	过敏性紫癜肾炎中西医研究进展	627
第十二章	变应原皮肤点刺试验在变应性鼻炎诊治中的应用	640
第十三章	新生儿血糖异常与脑损伤的研究进展	648
第十四章	接近足月新生儿的研究进展	656

第五部分 血液与肿瘤

第一章	儿童急性淋巴细胞白血病的诊断进展	665
第二章	儿童急性 T 淋巴细胞白血病的临床和实验研究进展	680
第三章	<i>RUNX1/AML1</i> 在白血病发病机制中的研究进展	698
第四章	<i>RUNX1</i> 在白血病发病机制中的研究进展	714
第五章	选择性剪接及 SR 蛋白家族在肿瘤中的作用	732
第六章	Ki-67 标记指数与神经母细胞瘤预后关系的研究进展	751
第七章	<i>Wnt-5a</i> 基因与神经母细胞瘤关系的研究进展	758
第八章	<i>MYCN</i> 基因与神经母细胞瘤关系的研究进展	766
第九章	儿童肾母细胞瘤与 <i>WT1</i> 基因的相关研究	775
第十章	恶性横纹肌样瘤的分子遗传学研究进展	794

第十一章	生存质量评价在中西医结合治疗恶性肿瘤中的应用.....	803
第十二章	白血病儿童合并肝脾脓肿的诊治.....	810
第十三章	I 型蛋白精氨酸甲基转移酶 PRMT1 的研究进展.....	818

第六部分 外科、皮科、影像、其他

第一章	胆道闭锁.....	831
第二章	先天性食管闭锁并气管食管瘘的胚胎学研究.....	844
第三章	先天性巨结肠合并小肠结肠炎病因学理论.....	857
第四章	肠管吻合愈合参数的研究进展.....	870
第五章	脊柱侧弯合并胸廓功能不全综合征的诊疗现状及研究进展.....	877
第六章	椎弓根螺钉应用于脊柱的生物力学研究新进展.....	896
第七章	超声多普勒监测小儿心排出量的研究进展.....	915
第八章	用功能性磁共振成像技术研究针灸治疗疾病的机制.....	922
第九章	儿童皮肤病.....	948
第十章	婴幼儿皮肤血管瘤和脉管畸形的诊断和治疗.....	953
第十一章	婴儿肝炎综合征的研究现状.....	960
第十二章	中医药防治放化疗毒副反应的研究进展.....	971



第一部分 呼吸与感染



第一章

儿科重症监护室抗生素使用与细菌耐药关系的研究进展

儿科重症监护室(PICU)收治的患儿病情危重,免疫功能低下,接受侵袭性医疗操作较多,这样,感染就成为 PICU 中最常见的问题^[1,2]。感染性疾病是 PICU 中最为多见的疾病之一,其中又以细菌性感染在感染性疾病中占有较大比重,抗生素在感染性疾病的治疗中发挥了重要作用,故抗生素在 PICU 中使用相当普遍。近年来,随着抗生素的滥用,如用量偏大^[3,4]、不适当的预防应用^[5],以及大量持续应用,都促进了耐药菌株的出现^[6,7],给疾病治疗带来了巨大的困难,严重威胁着儿童的健康。

目前在 PICU,不断出现的耐药菌株正成为一个棘手的问题,受到广泛重视。70%以上引起感染的病原菌对至少一种抗生素产生耐药^[8]。Kollef 等^[9]报道不适当的抗菌药物治疗不但导致细菌耐药产生,而且增加了肺部感染,以及严重感染的病死率。不正确的使用抗生素使得 PICU 的感染越来越难以控制^[10],最终会导致抗感染治疗的失败,不仅浪费大量的医疗资源,还会提高重症感染患儿的病死率^[11-13]。

耐药率高,感染难以控制已经成为 PICU 面临的难题,而且由于新的抗生素不断问世和耐药菌株的增加,病原菌在构成和药物敏感性方面发生了较大的变化。从细菌检测方法和操作上,目前

常用的细菌学和药物敏感性检测方法尚无法满足临床在短时间内获得结果的需求。因此,了解抗生素的使用与病原菌的流行、分布,对于指导临床合理选用抗生素,减少耐药菌株的出现具有重要意义,是降低患儿病死率的关键因素^[14]。本章将就近年来 PICU 抗生素使用与细菌耐药关系的研究进展进行综述。

一、儿科重症监护室细菌耐药现状

细菌耐药问题是目前临床医生,尤其是 PICU 医生面临的严峻问题之一。全面了解和掌握细菌分布及耐药性变化,对 PICU 内抗生素的准确应用具有指导作用。目前临床治疗中较为棘手的耐药菌有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)或凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS),产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和(或)AmpC 酶的肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌等。这些细菌对目前临床上使用的大部分常用抗菌药均有较高的耐药性,且部分细菌可将耐药性传播给其他细菌,给临床治疗带来困难。由于这些耐药菌对大多数抗菌药均不敏感,使得临床上可选择的抗菌药范围极为有限。

细菌耐药受地区分布、分离株来源、用药情况、测定方法等因素的影响,各家报告数据有所不同,但其发展趋势是一致的。近几年,国内报道也在增多,阴性菌耐药率普遍很高,如肺炎克雷伯菌,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)及 AmpC 酶的肠杆菌等;阳性菌耐药率也较高,如 MRSA、耐万古霉素的肠球菌等。北京儿童医院 PICU 送检标本的检测结果显示:以革兰阴性菌感染为主(60%~80%),革兰阴性菌列前 5 位的分别为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌、肠杆菌、大肠埃希菌。近年革兰阳性菌感染有上升趋势,以 CNS 和金黄色葡萄球菌为主;真菌的检出也占一定比率(2.5%~7%)。革兰阳性菌列前 3 位的分别为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、金黄色葡萄球菌、肠球菌^[15]。重庆儿童医院报道在分离菌株中,革兰阴性菌占优势,为 76.2%,革兰阳性菌占 16.4%^[16]。陆铸今等^[17]报道,PICU 中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 率高达 50%。韩晓华等^[18]亦报道 PICU 患儿产 ESBLs 菌检出率高达 46.9%。

PICU 的许多因素能导致耐药菌株的出现,尤其分离出细菌中革兰阴性菌多且耐药率高,与下列因素密切相关:患儿病情危

重,长期、大量、联合使用广谱抗生素;多种有创诊断治疗措施的应用;ICU 患儿病情重、免疫力低,交叉感染等,无力抵抗外源细菌特别是革兰阴性菌和葡萄球菌的寄居;与医务人员频繁接触,水平传播增加等。

二、儿科重症监护室常见病原菌 分布及其耐药机制

PICU 耐药菌株对抗生素的耐药高于普通病房和社区,而且,细菌的耐药性可通过耐药基因或耐药质粒代代相传、互相传递。这里将几种常见病原菌的耐药情况及其产生耐药的机制概括介绍如下。

1. 葡萄球菌 目前的研究认为,MRSA 的主要耐药机制为染色体介导的金黄色葡萄球菌表面的青霉素结合蛋白(PBP)发生变化。PBP 是抗生素与细菌结合的部位,介导细菌细胞壁合成过程中肽聚糖的交联,敏感金黄色葡萄球菌细胞表面存在 4 种 PBPs (PBP1~PBP4),与 β -内酰胺类抗生素有较高的亲和力,能共价结合于 β -内酰胺类药物的活动位点上,失去活性导致细菌死亡。而 MRSA 产生一种特殊的青霉素结合蛋白——PBP2a,对 β -内酰胺类药物亲和力很低,在 β -内酰胺类抗生素存在的条件下,正常 PBPs 与抗生素结合,失去介导细胞壁合成的作用,而 PBP2a 仍可发挥作用,完成细胞壁的合成,使细菌得以生存,表现为耐药^[19]。

据报道,金黄色葡萄球菌产青霉素酶株超过 90%。在短短 5 年内,美国报告 MRSA 分离株由 2.4% 迅速升至 29%^[20]。在欧洲和韩国医院的感染中,MRSA 占 60% 或更高^[21],国内报告中 MRSA 均在 40% 以上,个别可以高达 80%^[22]。MRSA 对万古霉素的敏感性已经降低。凝固酶阴性葡萄球菌对甲氧西林耐药率较金黄色葡萄球菌更高,超过 50%,欧洲超过 70%。同样,凝固酶阴性葡萄球菌对糖肽类抗生素的耐药率亦超过金黄色葡萄球菌。欧洲收集 1444 株凝固酶阴性葡萄球菌,对替考拉宁和万古霉素的耐药率分别为 0.6% 和 0.1%^[23]。

2. 肠球菌 肠球菌由于耐药机制复杂(产 β -内酰胺酶、染色体介导的青霉素结合蛋白 PBPs 改变、质粒介导的氨基糖苷灭活酶等),呈现高耐药率。近年来尤其令人担忧的是 D-丙氨酰-D-丙

氨酸五肽末端改变介导的万古霉素耐药,可能使肠球菌感染成为不治之症,特别是屎肠球菌。耐万古霉素肠球菌有 VanA~VanD 4 种表型,其中以 VanA 和 VanB 比较流行,而 VanA 对替考拉宁亦耐药。目前肠球菌对万古霉素耐药遍及世界各地。据美国 43 个医学中心 ICU 的监测,粪肠球菌对万古霉素耐药率为 0.2%~22%,平均为 5.2%;屎肠球菌对万古霉素耐药率为 1%~42%,平均为 15.6%。

3. 大肠埃希菌和克雷伯菌属 自 20 世纪 80 年代初期在法国首先发现产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌和克雷伯菌以来,产酶株逐渐增加,成为革兰阴性杆菌耐药问题的新挑战。其重要性在于,ESBLs 水解所有第三代头孢菌素包括一直比较耐酶的头孢他啶和单酰胺类抗生素,仅对碳青霉烯类和头霉素保持较高敏感性。美国 396 家 ICU 的监测显示,1990 年肺炎克雷伯菌对头孢他啶耐药率为 3.6%,1993 年上升至 14.4%。在欧洲国家 ICU 中同样呈现其高耐药率,法国为 36%,比利时为 13%,荷兰为 12%,而西欧和南欧的另一组报告克雷伯菌产 ESBLs 的比率葡萄牙为 49%、土耳其为 59%。上海儿童医学中心的资料显示^[24]: PICU 中大肠埃希菌主要对氨苄西林(87.1%)耐药,肺炎克雷伯菌主要对氨苄西林(93.3%)和阿米卡星(93.3%)耐药。笔者的资料表明:大肠埃希菌对头孢噻肟的耐药率超过 70%^[25]。此外,产 AmpC 酶的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的报道也在逐渐增多。

4. 铜绿假单胞菌 铜绿假单胞菌感染是院内获得性的,且多发生在机械通气的患儿,是呼吸机相关性肺炎的首位病因^[26]。这可能与气管插管时呼吸道及全身防御机制受损、人工吸痰等侵入性操作以及细菌生物被膜形成等因素使感染的机会大为增加有关,90%的机械通气患儿气管插管处有细菌定植并反复发生感染。由于广谱抗生素大量使用,铜绿假单胞菌多药耐药问题越来越严重,主要的耐药机制是产生了 β -内酰胺酶、细胞外膜通透性降低、菌体蛋白结构和功能的变化使药物不能到达有效部位^[27]。美国多中心 ICU 的调查表明,铜绿假单胞菌对 6 种抗假单胞菌药物都敏感的检出率从 1996 年的 60.4%降至 2001~2002 年的 48.9%^[28]。全国性 ICU 调查发现,铜绿假单胞菌对环丙沙星、亚胺培南、妥布霉素及氨曲南的耐药率增高最快,对 ≥ 3 种药

物(头孢他啶、环丙沙星、妥布霉素及亚胺培南)耐药的细菌从1993年的4%增至2002年的14%^[29]。1997~2000年欧洲10个国家对多重耐药铜绿假单胞菌的研究表明^[30],其对亚胺培南的耐药率为44.9%,对美罗培南的耐药率为29.1%。上海儿童医学中心的资料显示:在PICU中,铜绿假单胞菌主要对氨苄西林(100.0%)和头孢唑林(100.0%)耐药;目前,抗假单胞菌抗生素中头孢他啶、头孢吡肟及亚胺培南的敏感率相似,均在80%左右,阿米卡星敏感性为80%~90%左右。

5. 其他细菌 由于PICU中有创操作频繁,如呼吸机的使用,使得PICU中不动杆菌分离率增加,研究表明,不动杆菌是ICU内呼吸道感染的第4位常见病原体(6.4%),对头孢他啶、亚胺培南、阿米卡星和环丙沙星耐药率一般在10%~20%。嗜麦芽假单胞菌对亚胺培南、第三代头孢菌素和氨基糖苷类均呈现出高度耐药,环丙沙星耐药率不一,为0.7%~33.3%,美国的资料显示环丙沙星平均耐药率为45%^[31]。

三、儿科重症监护室感染及抗生素使用

PICU内感染可从不同角度进行分类,如根据感染来源可分为内源性(自身)感染和外源性(交叉)感染;按感染部位分为呼吸道感染、泌尿道感染、腹部感染、伤口感染和血源性感染等;此外,按感染与治疗器械的关系可分为呼吸机相关性肺炎、血管留置导管相关性菌(败)血症等。PICU收治的危重患儿中,感染性疾病占有相当比例,主要是细菌感染。国外文献报道,PICU的医院感染率高达13.7%~25.2%,<5岁的危重患儿医院感染率为47.7%,<12个月的患儿医院感染率为64%,<6个月的患儿医院感染率为71%^[32]。笔者对北京、上海及重庆三家儿童医院PICU的研究表明:呼吸道平均感染率为54.1%,其中,重庆儿童医院最高,达62%^[25]。

PICU患儿需要大量使用广谱抗生素,但由于儿童的生理特点,应用抗生素有一定的局限性,主要以青霉素类和头孢菌素类为主,很少使用喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素,导致PICU分离出的细菌对青霉素类和头孢菌素类抗生素的耐药性明显高于成人,对喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素的耐药性低于成人^[33]。尽管革兰阳