

新进展

儿 科

新进展

NEW

PROGRESS

主编 申昆玲



人民卫生出版社

儿科新进展

主编 申昆玲

编者 (按姓氏笔画为序)

丁宗一	王廷骇	孔晓慧	申昆玲
朱平	刘钢	刘国荣	刘春艳
刘玺诚	刘继华	江载芳	许婉宁
李志刚	李彩凤	杨永弘	吴颖
吴敏媛	何晓琥	张长品	张春雨
陈贤楠	周涛	胡亚美	钟雁
钱素云	殷菊	徐保平	高洁
梁翊常	焦安夏	樊寻梅	冀石梅

人民卫生出版社

儿 科 新 进 展

主 编: 申 昆 玲

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](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/32 印张: 10.25

字 数: 242 千字

版 次: 2000 年 12 月第 1 版 2000 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—3 000

标准书号: ISBN 7-117-04126-9/R·4127

定 价: 21.50 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)

序

目前世界处于高科技时代，医学研究飞速发展。国内外儿科医学领域不断有许多新知识、新进展、新理论出现；儿科疾病的预防、诊断及治疗的理论和技术亦不断更新，促使越来越多的青年医师自觉地更新和探索国内外的专业知识，了解世界最前沿的信息，以提高儿科医学的科研和临床水平。我们编写的《儿科新进展》一书，作者全部是北京儿童医院年轻的博士、硕士研究生，大量的医学文献、最新的医学信息的汲取，使他们能够把握节拍、明确方向。本书总结了部分专业近期的学术理论和技术，为儿科工作者提供了一本反映当前儿科领域最新知识的参考书。同时鼓励青年医师广泛阅读医学文献，不断接触世界医疗信息。

从主观上讲，希望本书能够满足大家的需要。但是由于时间仓促，错误和缺点难免，衷心希望大家在阅读中能批评指正。今年是新世纪的第一年，也是人类和自然更加和谐的时代。作为儿科医生的我们是新

世纪儿童健康的保护者，我们的责任重大，需要学习、学习、再学习，实践、实践、再实践，希望与同道共勉。



中国工程院院士

首都医科大学附属北京儿童医院名誉院长 **胡亚美**

首都医科大学儿科系教授

2000 年秋于北京



前言

随着医学科学的不断发展和进步，人们对疾病的认识愈益深刻，儿科医学也在日新月异地变化、前进着。儿科工作者热切渴望了解世界范围内儿科领域知识的更新和变化，迫切希望在临床科研领域得到启发，以促进自身实践工作的进步。鉴于此，首都医科大学附属北京儿童医院组织专门人员编写了这本书。

本书围绕儿科领域科研和临床的某些热点问题，以专题的形式介绍新理论、新技术和新进展。其特点在于全书的编写者全部是博士、硕士研究生，他们从各自的专业出发，在相应的研究领域系统而科学地总结国内外的最新研究成果，将有临床应用前景的理论和新技术汇集于书中。编写此书的初衷不仅希望它能对临床和科研起指导作用，也督促青年医师的成长与进步。

全书包括 26 篇综述性文章，涉及小儿呼吸、循环、急救、营养、血液和结缔组织病等专业，对常见疾病的病因、发病机制、诊断和治疗等方面研究有较深入的阐述；尤其是对小儿感染性疾病如常见病毒、细菌、衣原体及真菌等作了较完整和全面的介绍。在编写过程中，督促编写人员不断补充最新文献的内容，做到反映最新（当年）的研究成果。

本书主要面对广大儿科工作者，尤其是内科医生、研究人员。希望能够为大家提供科研思路和临床指导。

在本书的编写过程中得到了胡亚美教授和江载芳教授的亲切关怀和热心指导，在此表示衷心的感谢。限于编写时间和编审者的水平，书中错、漏及不足之处难免，敬请读者批评、指正。

首都医科大学附属北京儿童医院

申昆玲

2000年10月

目

录

川崎病免疫病理、免疫机制及心血管病理的研究现状·····	1
抗心磷脂抗体、狼疮抗凝集物和内皮素研究现状及其与 心血管病变的关系·····	6
病毒诱发的喘息和哮喘的免疫学机制·····	18
预防和治疗呼吸道合胞病毒感染的研究进展·····	28
呼吸道合胞病毒免疫球蛋白应用的进展·····	40
儿童阻塞性睡眠呼吸暂停·····	52
鼻病毒感染诱发和（或）加重哮喘·····	66
儿童侵袭性曲霉菌病的临床特点·····	73
儿童人类疱疹病毒 6 型感染研究进展·····	85
儿童日本脑炎病毒感染的研究近况·····	93
儿童星状病毒感染·····	99
B 族链球菌和新生儿感染·····	109
衣原体及其相关疾病研究新进展·····	123
系统性红斑狼疮发病相关的遗传因素研究新进展·····	136
系统性红斑狼疮的免疫功能失调·····	146
支气管肺泡灌洗液在评价小儿慢性气道炎症中的 应用·····	157
幼年类风湿关节炎中类风湿因子同种型的研究·····	168

高频振荡通气与其它呼吸支持方式联合应用的研究

进展..... 188

一氧化氮吸入治疗急性呼吸窘迫综合征的基础和临床

研究进展..... 196

危重症患儿机械通气的呼吸功能监测..... 204

小儿脑死亡的临床表现和诊断..... 213

儿童肥胖基因表达研究进展..... 220

人类巨细胞病毒 pp65 抗原血症检测研究进展 245

人类胚胎淋巴细胞克隆发生与肿瘤和自身免疫病..... 264

以 IgH/TCR 重排为靶分子的 PCR 急性淋巴细胞白血病

微小残留病检测的现状和进展..... 293

PCR 检测白血病微小残留病的发展近况和临床评价 305

312

川崎病免疫病理、免疫机制及心血管病理的研究现状

首都医科大学附属北京儿童医院

冀石梅 梁翊常

川崎病是好发于儿童（尤其5岁以下）的急性系统性血管炎性疾病。虽然好发于有亚洲血统的儿童，但所有人种均有发病。此病除了儿童疾病中常见的发热及皮疹外，更重要的是累及心血管系统，表现为冠状动脉炎，冠状动脉瘤以及继发的冠状动脉狭窄、心肌梗死，心肌炎及心包渗出等。介于心血管系统的广泛受累及其严重后果，川崎病因而日益受到全球学者的重视。为了有效地预防、治疗川崎病，减轻心血管合并症，既往已有大量研究，旨在明确病因及发病机制，但尚无定论。现就川崎病的免疫病理、免疫机制及心血管病理的研究进展综述如下。

一、川崎病免疫病理及免疫机制研究

虽然川崎病发病机制尚无定论，但已知免疫系统的激活发生在此病急性期。第一，对死于川崎病急性期儿童所做的组织病理显示，所有中小血管尤其是冠状动脉都表现出血管炎症反应及免疫激活。

第二，川崎病急性期伴随着活化 $CD_4 (+)$ T 细胞、 $CD_8 (+)$ T 细胞、单核细胞和巨噬细胞的浸润，外周血活化的 T 细胞、B 细胞、单核/巨噬细胞数增多，活化 $CD_4 (+)$ T 细胞增多， $CD_8 (+)$ T 细胞减少。这些细胞（尤其是 $CD_4 (+)$ T 细胞）功能上的活化体现在其分泌的血浆细胞因子水平的提高^[1-3]，如：肿瘤坏死因子 α ，白细胞介素-6，可溶性白细胞介素-2 受体，干扰素- γ ，白细胞介素-1，白细胞介素- 1β ，神经生长因子^[4]和 CD_{23} ^[5]。由此支持细胞因子介导的血管损伤在川崎病急性期病理机制上起了重要作用。如激活免疫系统，血管内皮细胞的活化，细胞因子诱导的白细胞粘附分子形成，诱发内皮细胞内的炎症前期及血栓形成前期反应。

第三，川崎病急性期存在循环抗体^[6]，这些抗体对已被白细胞介素- 1β 、肿瘤坏死因子 α 或干扰素- γ 刺激的血管内皮细胞有细胞毒作用。也有研究^[7]表明，急性期活化的 B 细胞明显增多，随之而来的是 IgG 和 IgM 生成增加。这其中包括免疫球蛋白（如循环免疫复合物）和具有细胞毒性的自身抗体（如抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗内皮细胞抗体及抗心磷脂抗体等）。研究者考虑这些抗体与川崎病血管损伤的发生过程有关，但它们的致病作用仍然不详。

第四，用静脉输注丙种球蛋白（IVIG）加口服阿司匹林（ASA）有效地治疗川崎病，这与用药后减少了过度生成的细胞因子和过度活化的内皮细胞有关^[8]。单用 ASA 治疗者 T 细胞和 B 细胞保持激活状态的时间延长。炎症前期细胞因子分泌的强度和持续时间是形成冠脉病变的一个危险因素。由此可以解释临床所见：发热时间长者易于出现冠脉异常。

总之，系统性免疫激活、细胞因子增多和自身抗体生成增多是川崎病的特点。人们认为这些因素造成内皮细胞激活及损伤的复杂机制是：细胞因子诱导内皮细胞粘附分子的表达，使

白细胞附着于内皮细胞，并表达为一种新抗原，继而产生针对新抗原的具有细胞毒性的自身抗体（图 1）。

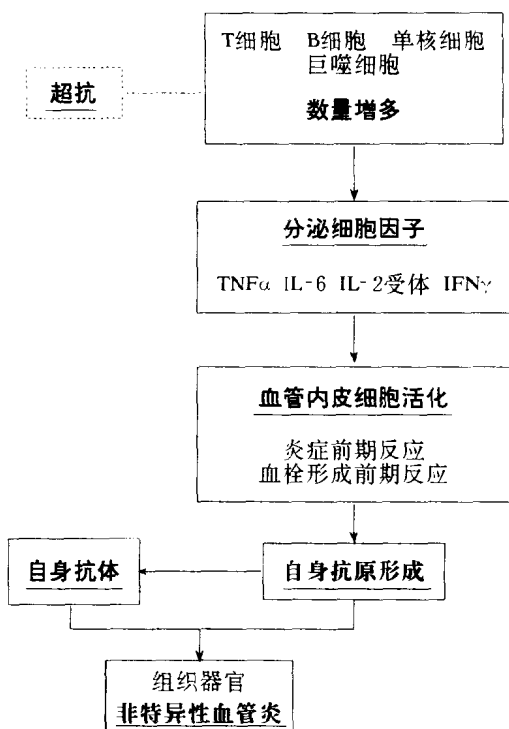


图 1 川崎病免疫发生过程模式图

二、心血管病理及内皮功能变化

川崎病的病理基础是急性非特异性血管炎。绝大多数死亡病例有冠脉病变，所以对此病的研究集中在心血管方面。

在川崎病急性期死亡而无冠脉损伤者的尸解中显示显微镜下可见的冠状动脉炎^[9]。在距川崎病发病 60 天至 2 年死于非川崎病者的冠脉尸解中显示内膜增生及纤维化。

有研究提出川崎病急性期血管炎的严重性与其部位相关。

川崎病尸解病例中严重的急性血管炎 100% 见于冠脉, 而轻、中度血管炎 14.3% 见于髂动脉, 27.3% 见于肠系膜动脉。

按病理演变将川崎病病程划分为四个阶段。第一阶段 (发病 1~11 天): 急性微血管及小动脉炎, 动脉 (尤其是冠脉系统) 主支的周围炎及血管内膜炎。第二阶段 (12~25 天): 血栓形成和局部阻塞的冠脉全层血管炎及血管瘤。第三阶段 (26~40 天): 中动脉 (尤其是冠脉) 肉芽肿, 微血管炎症消失。第四阶段 (>40 天): 内膜瘢痕、增厚, 冠脉主干钙化、血栓形成和再通。周围血管瘤通常合并冠脉血管瘤。还可见到心肌间质炎、心包炎、窦房结和房室传导系统炎症、心内膜炎和瓣膜炎^[9]。

Yoshihide 等^[10]对川崎病病人借助药物进行血管内皮功能的随诊研究, 发现其走行于心脏表面冠脉的内皮依赖性舒血管功能受到损害, 而非内皮依赖性舒血管功能正常。通过分组对比研究进一步发现, 无论在急性期是否存在可探测到的冠脉损伤, 其急性期的血管炎都会造成心脏表面冠脉的持续性内皮功能不良。另外, 持续存在的或已恢复的冠脉瘤与急性期“正常”冠脉比较, 其内皮依赖性舒血管功能进一步减弱, 且非内皮依赖性舒血管功能亦减弱。说明此时冠脉的硬化程度加重。

川崎病病人腋动脉活检, 显示出与早期动脉粥样硬化相似的病理表现。Tomisaku Kawasaki 倾向认为, 所有川崎病病人都有可能形成早期动脉粥样硬化。因此长期随诊是非常必要的。

参 考 文 献

1. Takeshita S, Nakatani K, Tsujimoto H, et al. Increased levels of circulating soluble CD₁₄ in Kawasaki disease. Clin Exp Immunol, 2000; 119:

376~81

2. Abe J, Kotzin BL, Meissner C, et al. Characterisation of T cell repertoire changes in acute Kawasaki disease. *J Exp Med*, 1993; 177:791~8
3. Uchiyama T, Kato H. The pathogenesis of Kawasaki disease and superantigens. *Jpn J Infect Dis*, 1999; 52:141~5
4. Falcini F. Nerve growth factor circulating levels are increased in Kawasaki disease: correlation with disease activity and reduced angiotensin converting enzyme levels. *J Rheumatol*, 1996; 23:1798~1802
5. Matsubara T, Furukawa S, Motohashi T, et al. Soluble CD₂₃ antigen in Kawasaki disease and other acute febrile illnesses. *Eur J Pediatr*, 1995; 154:826~829
6. Cunningham MW, Meissner HC, Heuser JS, et al. Anti-human cardiac myosin autoantibodies in Kawasaki syndrome. *J Immunol*, 1999; 163:1060~5
7. Falcini F, Trapani S, Turchini S, et al. Immunological findings in Kawasaki disease: An evaluation in a cohort of Italian children. *Clin Exp Rheumatol*, 1997; 15:685~9
8. Ramasubramanian KV, Kumar A, Kabra SK, et al. The role of intravenous immunoglobulins in pediatric diseases. *Indian Pediatr*, 1999; 36:51~63
9. Fhjiwara T, Fhjiwara H, Nakano H. Pathological features of coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. *Circulation*, 1988; 78:345~350
10. Toshihide M, Yasuyuki O, Hideto S, et al. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation*, 1997; 96:454~461

抗心磷脂抗体、狼疮抗凝集物和内皮素研究现状及其与心血管病变的关系

首都医科大学附属北京儿童医院

冀石梅 梁翊常

近年来,在对自身免疫性疾病系统性红斑狼疮的研究中,有报导^[1]提示血浆抗心磷脂抗体和狼疮抗凝集素与血管病变存在相关性。川崎病的病理同样具有免疫激活、血管炎症反应及血栓形成的特点。另外,由系统性血管炎造成的血管内皮损伤及细胞因子对内皮细胞的刺激将导致内皮素分泌增加^[2],进而导致对心血管系统以及机体其它系统的病理作用。故现将血浆抗心磷脂抗体,狼疮抗凝集素及细胞因子内皮素的基础知识、作用机制、病理意义及实验室方法等综述如下。

一、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝集素

自 1906 年 Wassermann 首先发现在梅毒患者血清中有一种抗体能与先天性梅毒胎儿肝脏提取的一种抗原发生反应(即梅毒血清反应, serological test for syphilis, STS), 后来发现其它的组织特别是牛心肌组织也含有这种抗原。1941 年 Pangborn 报告这种抗原是一种磷脂, 并命名为心磷脂。随后, Keil 首先揭示在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erysematosus,

SLE) 患者中存在梅毒血清反应生物学假阳性 (biological false positive serological test for syphilis, BFP-STS), 即抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACL 抗体) 阳性。1950 年, Moore 等人发现慢性 BFP-STS 人群中, 自身免疫性疾病的患病率很高, 以 SLE 尤为突出。1952 年, Conley 和 Hartmann 首先报告了在两名表现为 BFP-STS 的 SLE 患者体内检出一种具有抗凝活性的循环抗凝固因子。1957 年, Laurell 和 Nilsson 又报告了关于 BFP-STS 和这种循环抗凝固因子的相关性, 发现它们的活性成分都在血清 γ 球蛋白部分, 指出抗凝固因子能被用于梅毒血清学试验系统的具磷脂抗原性质的 kahn 试剂所吸收, 从而将抗凝固因子的活性同可与脂类抗原反应的抗体相联系。1972 年, Feinstein 和 Rapaport 建议将这种抗体称为狼疮抗凝集素 (lupus anticoagulant, LAC)。但随后的研究表明, 许多具有 LAC 的患者并无 SLE, 而更多地与 ACL 抗体同时出现于各种亚临床自身免疫性疾病患者体内。鉴于此, 众多研究者急切地寻求它的本来面目, 力图在实验室和临床上对研究某些疾病的发病机制和加强对这些疾病的防治起到积极作用。为探讨川崎病的发病机制, 部分学者针对血浆抗心磷脂抗体进行了研究观察。现就血浆抗心磷脂抗体和狼疮抗凝集素的基础知识及有关病理作用、临床意义的研究现状概括介绍如下。

(一) 磷脂、心磷脂、抗磷脂抗体

磷脂是甘油骨架上结合了一个磷酸二酯集团而形成。在人体内, 该磷脂集团在 3' 位的首基由含氮碱基 (胆碱、乙醇胺或丝氨酸)、甘油或肌醇取代后所形成的磷脂分别称为磷脂酰胆碱 (phosphatidyl choline, PC)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamin, PE)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS)、磷脂酰甘油 (phosphatidyl glycerol, PG)、心磷脂 (cardiolipin, CL) 及磷脂酰肌醇 (phosphatidyl inositol, PI)。

由各自的化学结构决定了 PC 和 PE 是中性的，而 PS、PG、PI 和 CL 都是带负电荷的。大多数 PE 及全部 PS 和 PI 位于膜的内侧。因此，正常情况下带负电荷的磷脂是不会出现在胞膜外面的。但体外试验证实，在血小板与血栓素及胶原结合而被激活时，血小板膜外侧有 PS 和 PE 存在。

在哺乳类动物，心磷脂（CL）在心肌组织中含量最多，仅存于线粒体膜，占总磷脂量的 21%。

能引起机体产生抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody, APL 抗体）的抗原物质很多（常用来检测 APL 抗体的抗原有心磷脂、乙酰心磷脂及磷脂酰丝氨酸等）。这些抗原都含有磷脂集团，由于磷脂酰基侧链所带的集团不同，形成了相应的磷脂抗原，刺激机体产生不同的抗体。Weidman 等用 CL、PS、PG、PE、PI 和磷脂酸等 6 种脂类物质做抗原，发现在 SLE 病人中可检测出 6 种不同的 APL 抗体。机体的 APL 抗体经常能与多种磷脂抗原发生交叉反应。抗原中磷酸盐上的负电荷对抗原的活性可能是重要的，也许它就是刺激机体产生 APL 抗体的抗原决定因子。目前尚不清楚 APL 抗体是否为一个带正电荷的磷脂成分。

（二）抗心磷脂抗体、狼疮抗凝集素

1. 抗心磷脂抗体、狼疮抗凝集素的本质及其相互关系

抗心磷脂（ACL）抗体是一组特性不同的非均一性抗体，其类型包括 IgG、IgM 和 IgA，IgG 又分不同亚型。不同疾病或临床表现与各类型抗体的相关性不同。如 SLE 患者中主要是 IgG 和 IgM 型，而 IgG 亚型主要为 IgG₂ 和 IgG₄。与心磷脂结合的大部分 ACL 抗体能与其它带负电荷的磷脂结合，这种交叉反应可能是由于分子间结构、电荷、空间构型相似的原因。在一些 ACL 抗体阳性的 SLE 患者中也发现同时存在高滴度的抗 DNA 抗体，ACL 抗体与 DNA 间有交叉反应，高亲和性抗