

新
展

2002

儿 科 学

新进展

NEW
PROGRESS

主编 申昆玲



人民卫生出版社

2002

儿科学新进展

主编 申昆玲

编者 (按姓氏笔画为序)

首都医科大学附属北京儿童医院

马晓莉	马渝燕	仇佳晶	王大勇
王静敏	申昆玲	刘春艳	刘玺诚
刘敏	朱逞	江载芳	何颜霞
何晓琥	吴敏媛	吴冀川	张金哲
张维平	张毓文	李龙	李豫川
杨永弘	杨明	沈颖	沈惠青
陈以展	陈贤楠	孟群	俞桑洁
胡亚美	胡翼云	贺建新	贺彦
饶小春	唐浩勋	徐保平	殷菊
耿荣	高恒淼	崔威	黄澄如
谢正德	谢向辉	樊寻梅	樊剑锋

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2002 儿科学新进展/申昆玲主编. —北京:
人民卫生出版社, 2003

ISBN 7-117-05212-0

I. 2... II. 申... III. 儿科学-进展 IV. R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 092472 号

2002 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 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>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/32 印张: 16.25

字 数: 355 千字

版 次: 2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05212-0/R·5213

定 价: 31.50 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)



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。越来越多的青年儿科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，以提高自身的科研和临床水平。

《儿科学新进展》系列丛书的作者全部是首都医科大学附属北京儿童医院的年轻博士、硕士研究生。他们阅读了大量的医学文献，了解最新的医学信息，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进展的参考书。

儿科医生是新世纪儿童健康的保护者，肩负重任，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

首都医科大学儿科系教授

胡亚美

2002年冬于北京

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。

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。全书包括 38 篇综述性文章，涉及小儿呼吸、循环、急救、血液、结缔组织、肾脏、内分泌、肿瘤、外科等专业。本书的作者全部是博士、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技術汇集于书中。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。

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

本丛书曾在 2000 年出版过一辑，得到了意想不到的反应，读者纷纷来信，认为该书反映的内容很难在教科书中看到，希望不断再版更新。为此，我们决定今后每 1~2 年编写一辑。

在本丛书的编写过程中，得到了胡亚美院士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

2002儿科学新进展

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

2002年10月



第一部分 感染	1
百日咳的研究现状	3
肺炎链球菌对抗生素的耐药性：挑战治疗	14
流感嗜血杆菌感染及抗生素耐药	21
麻疹病毒感染的研究现状	35
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究进展	43
四种儿童疫苗的不良反应	53
细菌的红霉素耐药机制	61
星状病毒分子生物学研究进展	72
亚急性硬化性全脑炎	81
第二部分 危重症	91
病理性氧供应依赖现象的研究现状	93
持续气道正压对心血管功能影响的研究进展和 临床应用	105
儿科多脏器功能障碍综合征的现状与临床研究进展	114
防治缺血性脑损伤的新途径——抑制神经元凋亡	128
肝素及低分子肝素与炎症反应及急性肺损伤	142
脑组织对缺血的反应及脑保护策略	162

糖皮质激素治疗感染性休克疗效探讨	182
胃肠外营养相关性胆汁郁积的研究进展	195
心脏超声诊断技术在儿科急救医学中的应用	204
一氧化氮与脑缺血	212

第三部分 呼吸	225
大环内酯类药物的抗炎机制	227
儿童支气管高反应性影响因素的研究进展	238
呼吸道粘液纤毛清洁功能与相关呼吸系统疾病	257
呼吸对循环功能影响的研究进展	281
RANTES 与过敏性气道炎症	289
新生儿和婴儿肺功能测定进展	305
支气管反应性测定	324
中国儿童睡眠呼吸障碍研究现状	338

第四部分 代谢与免疫	349
儿童肾病综合征脂质代谢紊乱研究进展	351
MTHFR 基因多态性、同型半胱氨酸与糖尿病	
微血管并发症	361
系统性红斑狼疮与 T 辅助细胞亚群的关系	372
1 型糖尿病患者的心理社会问题	383

第五部分 肿瘤	401
硫嘌呤代谢酶与硫嘌呤类药物效应关系的研究进展	403
小儿泌尿生殖系横纹肌肉瘤的预后相关因素	417
肿瘤多药耐药性与横纹肌肉瘤的关系	434

第六部分 外科	447
----------------------	------------

目 录

肝移植中的缺血再灌注损伤和 NO 的作用	449
尿道下裂的治疗	464
先天性肠闭锁的实验研究进展	479
小儿先心病术后的呼吸支持	494

第 一 部 分

感

染

百日咳的研究现状

百日咳 (whooping cough, WC) 是由百日咳杆菌 (*Bordetella pertussis*) 引起的一种传染性极强的急性呼吸系统疾病, 据报道, 每年全球约发生 2 000 万~4 000 万例 WC, 约有超过 355 000 例患者死亡, 主要见于发展中国家的未免疫儿童^[1]。自从 1974 年全球实施扩大免疫规划 (EPI) 以来, 全球超过 80% 的婴儿达到三针剂的白百破混合制剂 (diphtheria - tetanus toxoid pertussis, DTP) 使世界范围内的 WC 得到了有效的控制, 发病率和死亡率大幅度下降, 有资料报道实施 DTP 的免疫已预防了 600 万例死亡^[2]。然而, 70 年代后期由于 WC 的安全性问题减少了专业人员和公众对 WC 菌苗的接受, 在少数西方国家甚至将 WC 疫苗不列入国家免疫规划, 再加上免疫接种后、年长儿及成人患 WC 时症状的不典型性, 出现了 WC 在疫苗覆盖率高的国家发病率上升及局部暴发的报道^[3], 使其形成了对公共健康的巨大冲击, 引起诸多学者对 WC 的关注, 近年来对 WC 的病原学、流行病学、发病机制、治疗、预防等方面进行了大量的研究, 本文就其进展作一综述。

一、WC 的发展史

第一次认识 WC 在中世纪, 叫做 “the kink” (和发作、

痉挛是同义词的苏格兰术语)和“the kindhoest”(意思是儿童咳嗽的一种象声词)。de Bailou 第一次描述了 1578 年发生于巴黎的一种 WC 流行^[1], 1906 年, Bordet 和 Gengou 首次分离出了 WC 的病原菌——WC 杆菌。20 年代初期, 用灭活的全菌制成了疫苗, 几十年来, 灭活的全细胞菌苗 (whole pertussis, wP) 已成为儿童计划免疫的一部分, 以后, 与白喉、破伤风类毒素的混合制剂 (DTP) 对 WC 具有较好的预防作用, 然而, 70 年代后期对疫苗相关的副作用越来越引起人们的重视, 敦促了新一代 WC 疫苗——无细胞菌苗 (acellular pertussis, aP) 于 1981 年秋天在日本产生了^[4], 这种疫苗含有 1~5 种不同的 WC 菌苗成分, 与 wP 相比, 副作用较少, 免疫原性相似, 但价格较高, 可以试用于年长儿及成人的加强接种^[5]。

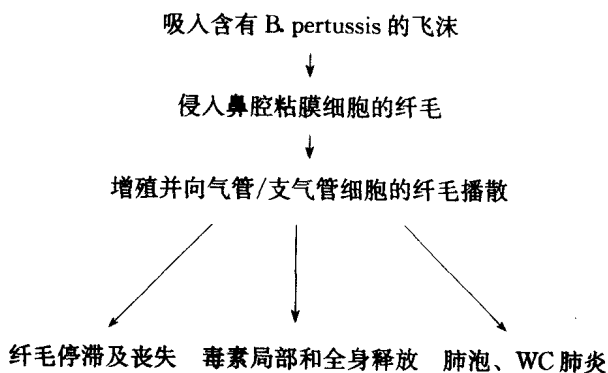
二、WC 的病原学及发病机制

1. 病原学 WC 是由革兰氏阴性 (G^-) 鲍特氏 (Bordetella, B) 属的多性型杆菌引起, WC 杆菌 (B. pertussis) 是最主要的病原, 副百日咳杆菌 (B. parapertussis) 也可引起典型的 WC^[6], 而作为动物病原的支气管败血性鲍特氏杆菌 (B. bronchiseptica) 也可引起极为罕见的人类慢性咳嗽的病例。还有的报道, 沙眼衣原体、腺病毒也可引起 WC 样疾病。最近, 日本的 Hagiwara 等报道 1994 年 6 月至 7 月间在农村的一所高中的学生中发生了由于肺炎衣原体引起的 WC 样疾病的流行^[7]。

鲍特氏 (Bordetella, B.) 属杆菌能够产生许多毒性因子 (virulence factor) 包括: ①粘附分子 (adhesion molecules): 丝状血凝素 (filamentous hemagglutinin, FHA)、WC 毒素 (pertussis toxin, PT)、及其它外膜蛋白, 如: fimbriae (FIM)、粘着素 pertactin (69kDa 的蛋白质, PRN) 及支气管

克隆因子 (tracheal colonization factor) 等; ②毒素 (toxins): 气管细胞毒素 (tracheal cytotoxin, TCT)、腺苷酸环化酶毒素 (adenylate cyclase toxin, ACT) 及 PT。PT 仅由百日咳杆菌产生, 副百日咳杆菌和支气管败血性鲍特氏杆菌含有 PT 但不能表达^[6]。粘附分子作用于呼吸系统的纤毛细胞上, 使细菌粘附于细胞表面, 此外, 有些粘附分子还可以促使细菌与免疫效应细胞的粘着^[8]。毒素既可以引起局部的反应, 也可以产生全身的反应^[9]。

2. 发病机制 当 WC 杆菌通过飞沫进入宿主体内, 即产生适当的粘附分子, 使它们粘附于呼吸道粘膜的纤毛细胞上, 如果细菌没有免疫限制即可大量增殖, 进而向下呼吸道蔓延, 并粘附于粘膜的纤毛细胞上, 在此期间, 产生大量毒素并向局部和全身释放, 引起纤毛停滞, 导致呼吸道上皮细胞损伤。这些改变在临床上表现为感冒及轻微咳嗽的卡它期, 随着病变的加重以及毒素的增多, 临床上表现 WC 的特征性咳嗽, B. pertussis 持续增殖, 并向下蔓延至肺泡, 其结果导致 WC 肺炎。



三、WC 的流行病学

WC 是一种流行周期为 2~5 年的地方性疾病, 人类是 B. pertussis 的唯一宿主, 细菌的传播通过空气, 通常经过直

接吸入来自感染病人呼吸道的大量飞沫,有人^[10]报道,当家庭内有一个病人时,90%~100%的其它成员会发展为 WC。如果密切接触病人的完全免疫和自然感染的人中,超过 50% 的人 would 发展为亚临床感染。通过接触新近污染的物体也可引起间接感染,极少数无症状携带者可分离到 *B. pertussis*, 因为他们不咳嗽,认为不是感染的主要来源^[28], 目前认为最主要的传染源来自年长儿及成人的 WC 病人,但由于他们症状的不典型性以及医生对此重视不够,常常延误诊治而使他们成为主要传染源,没有文献报道有慢性携带者,女孩发病多于男孩,有的研究表明 WC 发病无季节性,而有的则认为 WC 常见于春夏季。发病的年龄随计划免疫状态而不同,例如,美国在计划免疫前,WC 多见于 1~5 岁的儿童,自从 1947 年广泛应用疫苗以来,发病的年龄移至 1 岁以内的婴儿和年长儿^[11]。各个年龄的人群均为易感人群,婴幼儿是 WC 发病和死亡的最易感人群,特别是因年龄小而未进行三针 DTP 预防的 6 月以下的婴儿。最近,无论是否接种疫苗,WC 流行在许多国家发生,如澳大利亚,加拿大,挪威和美国等地^[12,13],特别是 1996 年荷兰发生了非常严重的 WC 大流行,其发病率是以往流行年的 5 倍之高^[14]。虽然,疫苗接种改变了 WC 流行的许多方面,但没有改变流行周期的间隔,表明疫苗可以控制 WC 疾病,但不能控制人群中 *B. pertussis* 的周期^[8]。我国青海省有报道^[15],在计划免疫前,WC 一般每隔 3~4 年流行一次,但实行计划免疫后,WC 流行周期不明显。基于 WC 流行特点,更好地控制 WC 的感染,应该加强年幼儿的免疫预防及年长儿和成人的免疫加强预防。

四、临床表现

典型 WC 的潜伏期约 6~20 天,大多数病例在接触后 7~

10 天发病^[1]，分为三个阶段：卡它期（catarrhal）、痉咳期（paroxysmal）、和恢复期（convalescent），持续 4~8 周，偶尔更长。疾病开始像感冒，有轻咳，进而以痉挛性咳嗽为主，咳后有恶心和喘鸣。典型 WC 的病人没有发热及全身的症状和体征。非典型 WC 发生于已免疫的儿童和感染的成人^[16]。成人感染 *B. pertussis* 临床表现与儿童接种后感染 *B. pertussis* 不同^[17,18]，成人主要表现为持续阵发性咳嗽，应用传统的治疗无效，很少能够正确诊断，最易误诊为支气管炎，在儿童期没有进行正规 WC 免疫的成人可能发生典型 WC。Bortolussi 等^[19]对非免疫的和不完全免疫的 WC 病人进行了比较，结果表明后者具有较轻的症状和较短的病程。

五、实验室诊断

B. pertussis 感染的标准实验室诊断是对咽拭子进行细菌培养，但普遍认为这种培养的敏感性较低，如果在疾病的早期采集标本、快速转运及实验室技术良好的条件下，其分离率可达 80% 以上^[16]，如果应用抗生素、进行过免疫、感染过 WC 的成人或采集标本时间过晚（咳嗽持续两周以上），则得不到较好的分离率。

B. pertussis 感染还可利用血清学方法进行诊断，如应用 ELISA 方法测定 PT、FHA、PRN 和 FIM 等 IgA 和 IgG 的抗体，对急性期和恢复期血清对比进行诊断。

最近，应用分子生物学的方法，如多聚酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）可以鉴定鼻咽部标本中的 *B. pertussis*^[1]，是较灵敏和快速的诊断方法。

六、治疗

1. 抗生素 *B. pertussis* 对许多抗生素敏感，但治疗效果

与应用抗生素的迟早有关，卡它期刚开始就用，效果最好。从敏感性和效果看，红霉素是最好的。

2. 免疫球蛋白的应用 对于严重的婴儿 WC，由于 PT 在 WC 的发病中具有重要的作用，Bruss^[20] 等对静滴抗 WC 免疫球蛋白（P-IVIG）进行了 I 期的实验表明，P-IGIV 是安全的，并且可以提高婴儿的 PT 抗体滴度，对严重病例具有较好的疗效。

3. 肾上腺皮质激素 多年来，皮质激素被推荐用于治疗 WC，认为可以减轻与缩短病程，但由于皮质激素的副作用，所以应限于严重的病例，特别用于 6~9 月以下的小婴儿，因为此年龄组的病死率高。

七、预防

1. 菌苗预防接种

（1）对百日咳菌苗作用的评价：目前已用于预防接种的百日咳菌苗有两种：全细胞菌苗（whole cell pertussis vaccine, wP）和无细胞菌苗（acellular pertussis vaccine, aP）。它们均为 DTP 的组成成分之一，几十年来，wP 已成为儿童计划免疫的一部分，它显著地减少了 WC 对公共健康的巨大冲击，当前有四十多个国家包括发展中国家生产这种疫苗，目前全世界 wP 疫苗接种覆盖率约为 80%，许多资料已肯定^[21,22] 在婴儿计划免疫中使用 wP 的有效性，但 wP 是由培养基中大量生长的细菌，经离心、收集后，再经低温及化学处理等手段将其部分减毒而形成，通常和吸有铝辅助剂的白喉、破伤风类毒素组成混合疫苗，所以，wP 除了具有较强的免疫原性外，还有较强的反应原性^[1]，表现为局部反应，如局部红肿、疼痛及注射部位硬结形成等，再加一些全身反应：如发热、烦躁、持续性哭闹和嗜睡等，特别是接种后是否会引起脑病令人关注，近