

新
进展

2008

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



2008

儿 科 学

新进展

ADVANCES

主 编 李 毅 时

副主编 汪 劲 南

人民卫生出版社

2008

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

图书在版编目(CIP)数据

2008 儿科学新进展/申昆玲主编. —北京:人民卫生出版社, 2008. 7

ISBN 978-7-117-10239-1

I. 2… II. 申… III. 儿科学-进展-2008 IV. R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 070169 号

2008 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 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 16.75

字 数: 495 千字

版 次: 2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10239-1/R · 10240

定 价: 35.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者

(以姓氏笔画为序)

丁昌红	于芳	于丽华	马琳	王成
王冠	王彬	王清防	牛志尚	方峰
邓江红	申阿东	申昆玲	巩纯秀	成海燕
关凤军	刘盈	刘玺诚	齐可民	闫慧敏
江津	许志飞	孙宁	孙冰	孙琳
杜忠东	李亚男	李仲智	李华荣	李廷玉
杨小健	杨永弘	杨学芳	杨彩云	肖政辉
吴敏媛	邹丽萍	沈颖	沈叙庄	张玉龙
张亚梅	张金哲	张品伟	陈芳	陈科
陈植	林瑶	尚宁秀	易著文	罗丹
金玲	赵建波	段红梅	祝秀丹	徐慧
徐保平	高晓宁	郭惠琳	唐锁勤	黄鸿眉
曹冰燕	崔蕾	韩彤昕	焦伟伟	温哲

秘书

丁辉 冯利娟

序

我们正在步入的知识经济和信息交融的新时代,为临床医学带来了更多新的问题,迎来了更多新的挑战,医学的发展需要不断总结经验,不断在原有的基础上推陈出新,创造新的技术和新的方法。

《儿科学新进展》系列丛书的作者都是年轻博士、硕士研究生。本书综述了大量目前国内外儿科学领域有关基础和临床研究进展,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国内外研究和临床经验的最新成果,是指导和提高临床诊疗工作水平的参考书。

该书力求达到“实用性”、“科学性”和“指导性”,希望能为在本领域内从事高水平、深入研究的专业工作者提供最新资料,又能使工作者从中得到原则性的指导和实践的帮助。

中国工程院院士

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

胡亚美

2008年1月于北京

前 言

随着科学技术的发展,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研究新进展知识的参考书,以适应国内儿科实践和发展的要求。为此,我们组织撰写了这本《儿科学新进展》。

本书围绕儿科医学领域科研和临床的某些热点问题,以综述的形式介绍新理论、新技术和新进展,收录了45篇文章,内容涉及小儿呼吸、感染、循环、营养、肿瘤、神经、风湿与免疫、肾脏、内分泌、外科与影像学专业。作者系博士、硕士研究生,收纳、引用了大量国内外在小儿领域的理论和实践总结资料及文献,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的经验教训的精华。

本书得以成功出版是多方努力的结果,得到了全国多家儿科医院专家的热情支持、鼓励和加盟。在此,对所有支持和关心本书的朋友们致以诚挚的谢意。

尽管我们尽了最大的努力,由于水平有限和时间匆促,书中不免有遗漏与缺憾之处,恳请各位同道不吝指正。

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

2008年1月

目 录

第一部分 呼吸与感染

第一章	人-猪链球菌感染	3
第二章	结核分枝杆菌基因分型方法研究进展	13
第三章	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的 检测方法	20
第四章	B 族链球菌的分子生物学诊断和基因分型 研究进展	29
第五章	B 族链球菌疫苗的研究进展	39
第六章	慢性活动性 EB 病毒感染的研究进展	50
第七章	EB 病毒相关噬血淋巴组织细胞增生症的研究 进展	59
第八章	小儿反复呼吸道感染现代医学研究近况	69
第九章	Th 亚群、白细胞介素-12 与哮喘	84
第十章	原发性纤毛运动障碍及其分子生物学研究进展	98
第十一章	儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的 治疗进展	128
第十二章	儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与 肥胖的关系	140

第二部分 心血管与肾脏

第一章	血、尿胱抑素 C 的测定对早期肾功能损害 的评价	155
第二章	血管紧张素转化酶基因多态性与肾脏疾病 的关系	167
第三章	Toll 样受体与肾脏疾病	192

第四章	儿童慢性肾脏病的防治进展	205
第五章	儿童急性肾损伤	214
第六章	CT 和 MR 血管成像对川崎病冠状动脉瘤的 诊断价值	222
第七章	小婴儿及年长儿川崎病的临床及诊治特点	232

第三部分 营养与内分泌

第一章	儿童 2 型糖尿病流行病学和筛查研究	245
第二章	CRP、IGFBP-1 与肥胖和 2 型糖尿病相关性的 研究进展	256
第三章	脂肪细胞发育分化调控	266
第四章	早期铁和维生素 A 营养与后期大脑功能健康	274
第五章	维生素 A: 从母体至子代的转运	280

第四部分 风湿与免疫

第一章	抗角蛋白抗体、抗核周因子和抗环瓜氨酸肽抗体 在类风湿关节炎中的应用进展	289
第二章	黏膜传递系统和黏膜佐剂研究进展	301
第三章	黏膜相关淋巴组织的结构特征及黏膜疫苗的 研究进展	307

第五部分 神 经

第一章	磁共振波谱分析在儿童脑疾病中的应用	317
第二章	母孕期精神应激对子代婴儿痉挛症发病的影响 ...	334
第三章	NMDA 受体与婴儿痉挛症	350
第四章	孤独症研究进展	358
第五章	血管迷走性晕厥的诊断及治疗进展	365
第六章	神经干细胞移植研究及其在儿科的应用前景	379

第六部分 肿 瘤

第一章	DNA 甲基化在白血病中临床研究进展	387
第二章	Ph 染色体阳性儿童急性淋巴细胞白血病	394
第三章	急性淋巴细胞白血病微小残留病的定量检测	

	及临床应用	401
第四章	肿瘤体外药敏技术研究进展及其临床应用研究.....	411
第五章	淋巴瘤母细胞淋巴瘤诊治进展	421
第六章	NK 细胞 KIR 在异基因造血干细胞移植中的 作用研究进展.....	430
第七章	小儿肿瘤的靶向治疗.....	436

第七部分 外科与放射

第一章	诱发电位与术中脊髓监测	447
第二章	体外循环与全身炎性反应	466
第三章	糖皮质激素在围体外循环期全身炎性反应的 应用进展	491

第一部分
呼吸与感染

第一章

人-猪链球菌感染

2005 年 6 月底以来,四川省资阳市发生了以急性起病、高热伴头痛等全身中毒症状,重者出现以中毒性休克、脑膜炎为主要临床表现的感染性疾病疫情,经诊断为人-猪链球菌感染。截至 8 月 3 日 12 时,四川省累计报告人-猪链球菌感染病例 206 例,其中实验室确诊 43 例,临床诊断 122 例,疑似 41 例。这些病例中,治愈出院 26 例,病危 18 例,死亡 38 例^[1]。虽然猪链球菌病在猪群中的流行早有报道,但对人类感染此类疾病的报道较少,认识也较为局限。本次我国人-猪链球菌感染暴发,使对人类猪链球菌感染的认识和研究迫在眉睫。本文通过对猪链球菌感染进行文献复习,旨在对人-猪链球菌感染有进一步了解和掌握,为深入研究奠定理论基础。

一、病原学特征

猪链球菌(*Streptococcus suis*)属于链球菌属。链球菌是一类革兰阳性、球形或卵形、成双或长短不一的链状排列的细菌。链球菌有多种分类方法,根据溶血能力,可分为甲型溶血性链球菌(α -haemolytic streptococcus)、乙型溶血性链球菌(β -haemolytic streptococcus)和丙型链球菌(γ -streptococcus)三类;根据细菌细胞壁表面多糖抗原(C 抗原)的不同,Lancefield 将其分为 A~V 20 个群(group,其中未用 I、J 作为分类代号);根据细菌对氧的需要与否,分为需氧性、兼性厌氧性、厌氧性和微需氧性^[2]。

猪链球菌是革兰阳性、兼性厌氧菌,在含羊血培养基上呈现 α

溶血,在含马血的培养基上呈 β 溶血现象。该菌生长特性为在血平皿上形成灰白色较小菌落,湿润而有光泽。多数呈单个或成对排列,少数形成短链,在肉汤培养基中呈絮状沉于管底。在pH9.6的肉汤中、10℃或45℃条件的肉汤中、6.5%的NaCl培养基及麦康凯培养基中不能生长。其生化特征是能够利用蔗糖、麦芽糖、海藻糖、乳糖、棉子糖和七叶苷,但不能利用阿拉伯糖、山梨醇、甘露醇、马尿酸盐等。过去,猪链球菌被归为Lancefield分类的R、S、T群,其中,从新生猪分离的菌株定为S群,从年长猪分离的定为R群,有荚膜的定为T群^[3]。后来研究发现这种菌与D群链球菌(group D streptococcus)表达相同的抗原,虽然猪链球菌与D群链球菌的其他成员在基因上没有关联,目前的观点是将这种菌都归为Lancefield分类的D群^[4]。根据猪链球菌荚膜多糖抗原的不同,可将其划分为35个血清型(capsular serotype),即1~34型及1/2型^[5,6]。原先的R、S、T群分别是荚膜分型的2、1和15型,因此将猪链球菌称作R、S、T群已是过时的说法^[6]。猪链球菌2型是与疾病有关的最常见血清型,也是人兽共患病的主要病原,研究较集中于此型,以下的阐述主要针对猪链球菌2型进行。

二、人-猪链球菌感染的流行病学

人类感染猪链球菌最早由丹麦1968年报道,为3例脑膜炎并发败血症病人^[7]。此后,荷兰、比利时、北美洲、英国、法国、西班牙、香港、德国、新加坡、泰国、澳大利亚也相继报道了各自的人-猪链球菌感染病例,最近日本、拉丁美洲和希腊又先后报道了各国的首发病例。这些报道多为散发病例,地域分布多在北欧、东南亚和亚洲东部。1998年7到8月,在我国江苏如皋、海安等四县发生人-猪链球菌感染,感染25人,死亡14人,这是我国人-猪链球菌感染的首次报道^[8];1999年,江苏靖安又出现8例人-猪链球菌感染引起脑膜炎的病例^[9],经检测均为猪链球菌2型感染。迄今为止,世界上人-猪链球菌感染的病例数已有200余例,但多为个案报道,只有荷兰、香港、泰国有样本量较多(几十例)的回顾性研究,我国有两次暴发流行。从病例中分离到的绝大部分为猪链球菌2型,但也有1型和14型感染的个案。2002年克罗地亚两例猪链球菌1型感染的病人,一例表现为突发的败血症休克而死亡,另一

例则表现为化脓性脑膜炎^[10]。在荷兰有过猪链球菌 14 型引起人脑膜炎的报道^[11],2001 年英国又有一例猪链球菌 14 型感染导致败血症休克和多器官功能衰竭的患者^[12]。

猪链球菌的自然宿主是猪,该病原体广泛存在于猪的上呼吸道,尤其是扁桃体和鼻腔中,妊娠母猪的子宫和阴道及健康猪的胃肠道也可带菌。该菌在活猪中携带率 0~100% 不等,屠宰时检查,扁桃体的带菌率可高达 100%,但猪的带菌率与发病率并不相关^[13]。文献报道的猪链球菌感染源主要是家猪,但迄今已有几例来源于野猪的猪链球菌 2 型感染病例^[14,15]。猪链球菌 2 型在猪群中主要是通过口或呼吸道传播,而在猪和人之间的传播主要是通过皮肤破口接触病猪而传播的。另有研究表明,鼻咽部的损伤处可能也是一个传播入口^[10],尚无在人之间传播的报道。因此,易感人群多是与猪或生猪肉密切接触者,如养猪者、生猪屠宰加工和从事猪肉业的人群,或狩猎野猪者^[14],因此国外也将人-猪链球菌感染当作屠夫的职业病^[16]。1995 年香港报道 60% (1984~1993 年间 25 例中)猪链球菌感染者有猪或猪肉暴露史,而且 4 例有明确的皮肤伤口^[17]。1998 年我国江苏发生的猪链球菌感染暴发的 25 例病人中,均有病猪或猪肉接触史,7 例(占 28%)有明显手部皮肤损伤史^[18]。最近泰国的报道也表明,32 例脑膜炎病人中(1987~2004 年),28.1% 有明确的猪暴露史^[19]。本次中国四川人-猪链球菌感染的 55 例(根据截止到 7 月 23 日的调查数据)中,有明确暴露史的 49 名,37.2% 病例接触时手臂皮肤有破损或划伤^[20]。另外,基础疾病是否为易感因素还需要研究,泰国的研究还发现 88.2% 患病者有饮酒嗜好^[19]。

三、人-猪链球菌感染的临床特点

人-猪链球菌感染发病的潜伏期由数小时到十余天不等,急性、暴发性病例一般潜伏期比较短,我国本次大多在 3 日以内^[20]。本病有性别优势,男性病例占绝大多数。在临床上主要表现为两类,即脑膜炎综合征和链球菌中毒性休克综合征(streptococcus toxic-shock syndrome,STSS)。猪链球菌脑膜炎的主要临床表现是头痛、高热和脑膜刺激症状,如颈项强直、克氏征阳性和布氏征阳性,重者可出现嗜睡、意识不清和昏迷。脑膜炎最常见的并发症

是侵犯第八对脑神经,引起听力丧失、共济失调症状^[19],多数成为永久性后遗症。少见的并发症有肢体瘫痪^[21]、侵犯第六对脑神经引起面瘫和复视^[22]和腰部硬膜外脓肿^[23]等。该型的预后相对较好,病死率低,但往往有后遗症。STSS 病例的主要临床表现是突起高热,最高体温达 42℃,伴有头痛及腹泻等胃肠道症状,皮肤瘀点、瘀斑,瘀点主要分布于四肢与头面部,不高出皮肤,无溃疡等;最终发展为休克、少尿、弥散性血管内凝血,多器官功能衰竭而死亡,此型预后较差,病死率高^[24],在治愈病例中还有一例 15 年后复发^[25]。以上两种人-猪链球菌感染的临床类型也可在同一病例中发生,如 Mazokopakis 等的报道^[26]。根据临床表现又可将人-猪链球菌感染分为四种类型,即普通型、败血症型、脑膜炎型及混合型^[20]。少见的临床表现包括腹膜炎和横纹肌溶解^[27]、髋关节关节炎^[28]、细菌性心内膜炎^[29]和眼内炎^[30]。

四、人-猪链球菌 2 型感染发病机制研究现状

人-猪链球菌感染有许多悬疑值得去探讨,如极少量细菌如何能穿越人类皮肤黏膜屏障、血流屏障甚至血脑屏障而致病,又怎能逃逸人体免疫系统的防御等。纵观近年来对猪链球菌 2 型的研究,主要有如下几种学说:

1. 毒力因子学说 研究发现,猪链球菌 2 型存在有毒力株和无毒力株,感染有毒力株才会发病。目前发现的重要毒力因子有荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)、溶菌酶释放蛋白(muramidase-released protein, MRP)、细胞外蛋白因子(extracellular protein factor, EF)和溶血素(haemolysin 或称 suilysin)。早先通过对无荚膜突变株的研究,已确定猪链球菌 2 型荚膜多糖是重要的毒力因子^[31],但后来发现许多无毒力菌株也有荚膜存在,提示有毒株中还有其他重要的毒力因子存在。MRP 和 EF 分别是 136kD 和 110kD 的胞外蛋白,1997 年 Smith 等发现它们与猪链球菌 2 型的有毒株有关^[32]。MRP 基因测序发现有一段类似于 A 族链球菌 M 蛋白的锚定序列,可能与其毒力有关。1999 年加拿大从人分离出的猪链球菌 2 型均为 MRP⁺, EF⁺^[33],法国报道一例猪链球菌 2 型脑膜炎的患者 MRP 和 EF 均为阳性^[34]。我国江苏地区暴发人-猪链球菌感染后,从病猪体内分离到的病原菌中

MRP 和 EF 均为阳性,而从人分离到的病原菌与病猪同源^[35]。从本次我国四川人-猪链球菌感染暴发病例及病猪中分离菌中,均检测到 MRP 和 EF 基因阳性^[20]。北美从病人中分离的菌株却发现 MRP 和(或)EF 阴性,基因分析则有少数同为阳性^[36]。提示 MRP 和 EF 可能与暴发病例关系更密切。suilysin 是猪链球菌产生的另一种硫醇类活性毒素,suilysin 基因测序完成后,发现它的序列与肺炎链球菌溶血素高度相似^[37]。体外研究表明,猪链球菌 2 型入侵上皮细胞并引起细胞溶解是由 suilysin 介导的,加拿大和我国的报道均显示猪链球菌毒力株中 suilysin 阳性^[20,33]。但基因敲除研究发现,suilysin 并非是最重要的毒力因子,它可能通过刺激细胞因子释放而在自然免疫中发挥作用^[38]。

2. 黏附学说 一方面,猪链球菌可以分泌一些黏附分子:一种 39kD 的蛋白有结合白蛋白的活性,它存在于所有 2 型菌株中^[39];一种 60kD 的蛋白具有结合 IgG 的活性,属热休克蛋白 60 家族,它也存在于 2 型的所有菌株中,但具体致病机制不明^[40]。另一方面,该菌可直接黏附于一些部位而致病。一项研究表明,猪链球菌 2 型极易黏附于构成血脑屏障的人脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMEC),而对细胞的破坏由分泌的 suilysin 来完成^[41]。另一项研究发现,猪链球菌 2 型可以黏合宿主(人和猪)血纤维蛋白溶酶原,刺激纤溶酶形成,这似乎可以解释人-猪链球菌感染发生 DIC 的原因^[42]。最近又有猪链球菌 2 型可以黏着宿主细胞外基质蛋白的报道,为人-猪链球菌感染机制提供了新思路^[43]。

另外一些细胞因子和体液因子也可能参与到人-猪链球菌感染发病中。总之,人-猪链球菌感染的发病机制远未阐明,有待于更多的研究探索。

五、人-猪链球菌感染的诊断和防治

人-猪链球菌感染的诊断主要根据流行病学史、典型的临床表现及实验室检查确定。流行病学特征和临床表现已如前所述,实验室检查主要是将病例全血或尸检标本等无菌部位的标本纯培养后,通过典型生长特征初步判断为猪链球菌,进而通过生化反应、血清学检测或分子生物学检测进一步确诊^[20]。生化反应可根据