

原发性免疫缺陷病抗感染治疗 与预防专家共识

中华医学会儿科学分会免疫学组
《中华儿科杂志》编辑委员会

一、概述

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency, PID)是基因突变导致免疫器官、免疫活性细胞及免疫活性分子(免疫球蛋白、细胞因子、补体和细胞膜表面分子)发生缺陷,最终导致机体免疫功能异常的一组临床综合征。2015年国际免疫学会联合会(IUIS)PID专家委员会(PID EC)最新分类标准将PID分为9大类,共涉及300多种基因突变导致的290余种PID:(1)T淋巴细胞、B淋巴细胞联合免疫缺陷(immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity);(2)其他已明确表型的免疫缺陷综合征(combined immunodeficiencies with associated or syndromic features);(3)抗体免疫缺陷病(predominantly antibody deficiencies);(4)免疫失调性疾病(diseases of immune dysregulation);(5)先天性吞噬细胞数目、功能缺陷(congenital defects of phagocyte number, function, or both);(6)天然免疫缺陷(defects in Intrinsic and Innate Immunity);(7)自身炎症性疾病(autoinflammatory disorders);(8)补体缺陷(complement deficiencies);(9)自身抗体相关的拟表型原发性免疫缺陷病(phenocopies of PID)^[1-3]。

PID典型临床表现为感染、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和肿瘤易感性增高,儿童期以感染为突出表现,常表现为反复、严重、持续性或条件致病菌感染。PID合并感染是临床的棘手问题,症状和体征不典型、病原菌和感染灶常难以确定、感染死亡率极高,给临床治疗带来困难。PID患儿急性感染期必须及时给予经验性抗感染治疗,部分PID患儿尚需积极采取预防性抗感染措施。PID为少见疾

病,涉及病种繁多,既往研究PID的抗感染及预防治疗均基于单中心、单病种及经验性治疗,尚无大数据、多中心、高质量研究数据,国内亦未就此形成统一的共识或规范。为此,中华医学会儿科学分会免疫学组及《中华儿科杂志》编辑委员会组织专家经过充分讨论,对PID的抗感染及预防治疗形成了如下共识,以供临床医师参考。

二、PID的病原易感性

不同类型的PID患儿病原易感性不同:T淋巴细胞免疫缺陷患儿对病毒、真菌、耶氏肺孢子菌和分枝杆菌易感,其中重症联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID)对所有病原体普遍易感,包括常见细菌、分枝杆菌、耶氏肺孢子菌、人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)、EB病毒、弓形虫及隐孢子虫等;湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS),高IgE综合征(hyper-IgE syndromes, HIES)对胞内细菌、真菌及分枝杆菌易感;抗体免疫缺陷病患儿对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎支原体、脑膜炎球菌、革兰阴性菌、肠道病毒及兰氏贾第鞭毛虫易感,PIK3CD功能获得性突变患儿因IgG2缺乏易出现反复的荚膜细菌感染;先天性吞噬细胞数目和功能缺陷患儿对革兰阳性菌、革兰阴性杆菌和真菌易感,其中慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)对过氧化酶阳性、本身不能产生过氧化氢的细菌和真菌易感,包括分枝杆菌属等;IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IL-12B、IL-12RB1、ISC15、IRF8、TYK2、NEMO及CYBB基因缺陷均存在 γ -干扰素(IFN- γ)分泌不足或应答障碍,导致孟德尔遗传易感分枝杆菌病(Medelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD),对胞内菌(包括分枝杆菌、沙门菌属等)及病毒易感^[4-6]。STAT1、STAT2、IRF7及CD16基因缺陷患儿易出现严重的致死性的病毒感染,TLR3、UNC93b、TICAM1、TRAF3、TBK1基因缺陷患儿易出

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.04.003

基金项目:国家卫生计生委公益性行业科研专项(201402012)

通信作者:杨军,518038 深圳市儿童医院肾脏免疫科,Email:

rogasansz@163.com

现单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 肺炎^[7], EVER1、EVER2、GATA2、CXCR4、DOCK8 及 SPINK5 等基因突变所致的 PID 患儿对人乳头状病毒 (human papillomavirus, HPV) 易感, 表现为疣^[8]; PIK3CD、PI3KR1、CD27、CTPS1、SH2D1A、XIAP、MAGT1、PRKC delta 等基因突变可导致更为严重的慢性活动性 EB 病毒感染 (chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV) 或 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增殖 (EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)^[9-10]; RORc、IL-17RA、IL-17RC、IL-17F、ACT1、CARD9、IL-12R β 1 基因缺陷及 STAT1 功能获得性突变者易出现难治性慢性皮肤黏膜念珠菌病 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC); 补体 C1 ~ C4、H 及 I 因子基因缺陷患儿对荚膜细菌易感, 补体 C5 ~ C9、备解素 P、D 因子缺陷患儿易出现脑膜炎奈瑟菌感染; 拟表型 PID 患儿病原易感性则与免疫功能改变密切相关, 如抗 IFN- γ 阳性患儿的易感病原体与 IL-12/IL-23-IFN- γ 轴系基因缺陷患儿类似^[1, 11-19]; 所有 PID 中, 自身炎症性疾病患儿感染发生率及病原易感性基本等同正常健康儿童。

三、抗感染治疗

PID 患儿急性感染期治疗原则包括: (1) 早期进行规范的各项标本培养、药敏试验、抗原、抗体及病原体核酸检测, 尽早明确病原及获得药敏试验结果; (2) 及时进行经验性治疗: 在综合考虑 PID 疾病类型及病原易感性基础上, 评估可能的感染部位及病原、感染严重程度、多重耐药的危险因素, 合理选用广谱抗感染药物; 待明确病原后可结合药敏结果调整抗感染治疗方案; (3) 抗菌药物降阶梯治疗原则, 严重感染、多药耐药菌或混合感染时建议抗菌药物联合用药; (4) 广谱抗菌药物治疗 48 h 无效时, 可经验性加用抗真菌治疗; (5) 对于分枝杆菌易感性高的 PID 患儿, 需警惕分枝杆菌感染, 必要时可行经验性抗分枝杆菌感染治疗; (6) 大多数 PID 患儿需要静脉给药, 增加抗感染药物剂量及延长疗程, 但需密切监测药物不良反应, 必要时监测血药浓度; (7) 重视抗感染外的综合治疗和护理, 加强支持治疗, 尽早拔除各类留置导管^[10]。

1. 细菌感染: PID 常见易感细菌包括革兰阳性球菌 (如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肠球菌等) 和革兰阴性菌 (大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、脑膜炎奈瑟菌等)。PID 患儿急性感染期需

遵循上述治疗原则控制感染。

革兰阳性球菌可引起肺炎 (常合并脓胸或胸腔积液)、血流播散性感染及脑膜炎等。疑有多重耐药革兰阳性球菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌感染时, 首选万古霉素 (常用药剂量及用法见表 1); 合并脑膜炎时, 加用第三代头孢菌素 (如头孢曲松) 联合治疗, 利福平、磷霉素可作为联合用药的备选药物。非脑膜炎感染时, 利奈唑胺和替考拉宁可作为万古霉素的替代药物。根据药敏结果, 选择头孢类、青霉素或阿莫西林作为降阶梯治疗药物。万古霉素用药期间需监测听力、肾功能及血药浓度, 利福平用药期间需监测血常规及肝功能^[20-21]。

革兰阴性菌常引起肺炎、尿路感染、腹腔感染、血流感染及中枢神经系统感染。PID 患儿为条件致病菌感染的高危人群, 常继发肺炎克雷伯菌、产 β -内酰胺酶肠杆菌科、非发酵菌类革兰阴性杆菌 (鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌等) 条件致病菌感染。碳青霉烯类在产 β -内酰胺酶肠杆菌科所致重症感染中具有最重要的地位, 而 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂是非发酵菌类革兰阴性杆菌感染首选药物。根据病原菌种类, 选择药物敏感的抗生素作为降阶梯治疗用药。替加环素和多黏菌素主要用于碳青霉烯类抗生素耐药株细菌感染或产 β -内酰胺酶肠杆菌科感染、对 β -内酰胺类抗生素过敏患儿。对于严重感染且肾功能正常者, 氨基糖苷类 (阿米卡星、异帕米星) 和抗假单胞菌喹诺酮类 (环丙沙星、左氧氟沙星) 可作为联合治疗或备选药物 (由于国内说明书显示儿童禁用此类药物, 用药前需请感染科和药学专家参与讨论决定, 并签署超范围用药知情同意书), 用药期间应监测肾功能、尿常规、血药浓度及听力^[22-24]。

分枝杆菌感染包括结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌及卡介苗病。当 PID 患儿出现长期发热、近期发生驼背或腰骶部疼痛、无痛性肿大淋巴结、抗菌药物治疗无效的脑膜炎及多浆膜腔积液时, 强烈推荐排查分枝杆菌感染, 必要时可行经验性抗分枝杆菌治疗。卡介苗病及结核分枝杆菌的治疗药物包括异烟肼 (H)、利福平 (R)、吡嗪酰胺 (Z)、乙胺丁醇 (E) 等, 四联方案 (HRZE) 强化治疗 2 ~ 3 个月后, 二联方案 (HR) 维持治疗 4 ~ 10 个月。治疗失败时可联合应用氨基糖苷类或喹诺酮类药物^[25-26]。非结核分枝杆菌的治疗药物包括新型大环内酯类 (克拉霉素和阿奇霉素)、利福平、氨基糖苷类、新型氟喹诺

表 1 原发性免疫缺陷病抗感染常见药物剂量及用法

药名	用法	注意事项(根据病情可适当上调药物剂量)
青霉素	脑膜炎奈瑟菌感染(8万~10万)U/kg,每4~6小时1次,IV 降阶梯治疗(5万~20万)U/kg,分2~4次,IV	青霉素过敏者,可选用头孢曲松、头孢噻肟
阿莫西林	20~30 mg/kg 每8小时1次,IV	重症感染或脑膜炎时,剂量可加倍,可作为长期维持治疗或预防性用药
万古霉素	小于1月龄 15 mg/kg,每12小时1次;1月龄至18岁 15 mg/kg,每6~8小时1次;IV	用药期间注意监测听力、肾功能及血药浓度等,其安全有效浓度为15~20 mg/L
去甲万古霉素	16~32 mg/kg,分2~4次给药,IV	其作用、不良反应与万古霉素相当,两者每次输注时间至少60 min
利奈唑胺	10 mg/kg,每8小时1次,PO 或 IV	肺组织浓度高,不易透过血脑屏障,不推荐用药脑膜炎
替考拉宁	小于2月龄 负荷剂量为16 mg/kg,24 h后改为维持剂量 8 mg/kg,每日1次;大于等于2月龄 负荷剂量为10 mg/kg, 前3剂每12小时1次,随后维持剂量10 mg/kg,每日1次	其特点与万古霉素类似,但由于该药的血清蛋白结合率高,需要给予负荷剂量
头孢哌酮舒巴坦	80~160 mg/kg,分2~4次,IV	肾功能严重减退时须适当减量
哌拉西林他唑巴坦	90 mg/kg,每6~8小时1次,IV	肾功能严重减退时须适当减量
头孢西丁	小于1月龄 20~40 mg/kg,每8~12小时1次,IV;大于等于 1月龄 20~40 mg/kg,每6~8小时1次,总剂量可上调至 200 mg/kg	与氨基糖苷类存在配伍禁忌
头孢噻肟	50 mg/kg,每6~12小时1次,IV	肾功能严重减退时须适当减量
头孢曲松	50~100 mg/kg,每天1次,总剂量可增加至2~4 g	脑膜炎感染联合治疗首选药物,可用于脑膜炎奈瑟菌感染
美罗培南	体重小于50 kg 40 mg/kg,每8小时1次;大于50 kg 2 g/次,每8小时1次	使用丙戊酸钠者禁用
亚胺培南-西司他丁	1~3月龄 20 mg/kg,每6小时1次;3月龄至18岁 15 mg/kg,每6小时1次(剂量以亚胺培南计)	注意监测血常规及肝肾功能
阿奇霉素	10 mg/kg,每天1次,连用3 d,可适当延长疗程	适用于6月龄以上患儿
阿米卡星	7.5 mg/kg,每8~12小时1次,IV	依据血药浓度调整剂量,监测肾功能、尿常规
异烟肼	10~20 mg/kg,最大剂量300 mg/d,PO	注意监测肝功能
利福平	10~20 mg/kg,最大剂量600 mg/d,PO	注意监测肝功能及胃肠道反应
吡嗪酰胺	30~40 mg/kg,最大剂量1500 mg/d,PO	注意监测肝功能及尿酸指标
链霉素	15~25 mg/kg,最大剂量750 mg/d,PO	注意监测肾功能、听力及尿常规
乙胺丁醇	15~25 mg/kg,PO	注意监测视力
两性霉素 B	0.5~1.5 mg/kg,每天1次,IV	IV 时间大于6 h
两性霉素 B 脂质体	起始剂量0.1 mg/kg,逐日增加至3~5 mg/kg,IV	注意监测肝功能、视力
伏立康唑	7 mg/kg 每12小时1次,IV	注意监测肝功能
伊曲康唑	起始2 d 2.5 mg/kg,每12小时1次;以后改为5 mg/kg, 每天1次;IV	注意监测肝功能
氟康唑	6~12 mg/kg,最大剂量600 mg,每天1次,IV	新生儿需要延长至2~3 d用药1次,注意监测肾功能
氟胞嘧啶	小于1月龄 50 mg/kg,每12小时1次;大于1月龄 50 mg/kg,每6小时1次;IV	隐球菌脑膜炎疗程至少4个月,骨髓移植者慎用,注意 监测血常规、肝肾功能及血药浓度
卡泊芬净	第1天 70 mg/m ² ,之后给予50 mg/m ² ,每天1次,IV	注意监测血常规及凝血功能
米卡芬净	2~3 mg/kg,每天1次,IV	注意监测血常规及肝肾功能;肝功能不全者慎用
磺胺甲噁唑-甲氧苄啶	20~24 mg/kg,分2次,IV;每次IV时间大于1 h	肾功能不全、严重过敏及葡萄糖-6-磷酸酶缺乏者慎用;用药期间多饮水;注意监测血常规
阿昔洛韦	10 mg/kg,每8小时1次,累及中枢神经系统时,疗程至少3周	每次IV持续时间大于1 h;注意监测血常规、肝肾功能
更昔洛韦	诱导治疗:5 mg/kg,每12小时1次,共2~3周;维持治疗: 5 mg/kg,每天1次,至少1周	每次IV持续时间大于1 h;注意监测血常规及肾功能
磷甲酸	诱导治疗:60 mg/kg,每8小时1次,IV持续时间至少1 h, 共2~3周;维持治疗:90~120 mg/kg,分1~2次,IV持续 时间至少2 h,至少2~3周	注意监测肾功能,IV 速度需缓慢
奥司他韦	0~8月龄 3 mg/(kg·次);9~11月龄 3.5 mg/(kg·次); ≥12月龄 体重≤15 kg, 30 mg/次;体重>15~23 kg, 45 mg/次;体重24~40 kg, 60 mg/次;体重>40 kg, 75 mg/次;均每天2次,疗程5 d	

注:IV:静脉滴注;PO:口服

酮类(莫西沙星和加替沙星)、头孢西丁、多西环素(8岁以上)、米诺环素(8岁以上)、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(SMZ-TMP)和利奈唑胺等,其中头孢西丁和利奈唑胺对脓肿分枝杆菌等有较强的抗菌作用。制定治疗方案时,需结合非结核分枝杆菌的不同类型,并尽可能根据药敏试验结果选择5~6种药物联合治疗,强化期6~12个月,巩固期12~18个月,在非结核分枝杆菌培养结果转阴后继续治疗12个月以上^[27]。抗分枝杆菌治疗过程中均需评估症状改善情况、治疗依从性、药物不良事件、体重及痰涂片镜检等。

2. 真菌感染:部分PID患儿是发生侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的高危人群^[10, 28]。常见的IFI致病菌包括曲霉菌、耶氏肺孢子菌、念珠菌及隐球菌。

CGD患儿极易发生真菌感染,其中曲霉菌感染占80%^[29]。曲霉菌可侵犯肺脏、鼻窦、心脏、脑、骨髓和皮肤。肺部CT典型表现为双肺结节实变阴影,肺实变区出现液化、坏死或空洞阴影,伴有胸膜肥厚或积液。抗曲霉菌感染的首选药物为伏立康唑,两性霉素B及其脂质体、伊曲康唑、卡泊芬净、米卡芬净、泊沙康唑可作为备选药物,若患儿应用伏立康唑7~10d无反应,可以选择备选药物治疗。曲霉菌病的最短疗程为6~12周^[30-31]。

耶氏肺孢子菌肺炎(Pneumocystis jirovecii pneumonia, PCP)是PID患儿常见的并发症和主要死因。典型PCP肺部CT表现为毛玻璃状阴影,常呈斑片状或网格状,可合并胸膜下片状渗出影。PCP首选治疗药物是SMZ-TMP,治疗同时需大剂量水化并碱化尿液;SMZ-TMP不耐受者可使用卡泊芬净替代治疗^[32]。

大多PID患儿仅发生皮肤黏膜念珠菌感染,但CARD9基因缺陷患儿可出现念珠菌性脑膜炎,STAT1功能获得性突变的CMC患儿可出现播散性念珠菌病。非中性粒细胞缺陷的PID患儿伴发念珠菌口腔炎、食管炎及皮肤感染时,首选抗真菌药物为氟康唑,备选药物为卡泊芬净、米卡芬净;发生播散性念珠菌病、念珠菌血流感染、念珠菌性脑膜炎/脓肿时,首选抗真菌药物为两性霉素B或其脂质体,氟胞嘧啶可作为辅助用药,维持药物为氟康唑,备选药物包括伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净和米卡芬净,总疗程数周至数月^[33-34]。侵袭性念珠菌病高危PID患儿(如CARD9基因缺陷)需长期口服抗真菌药物,GM-CSF/G-CSF应答障碍者可长期联合GM-

CSF/G-CSF用药^[35-37]。

隐球菌感染常常导致肺隐球菌病及隐球菌脑膜炎。首选方案为两性霉素B(Amphotericin B, AmB)脱氧胆酸盐(AmB-d)静脉注射联合氟胞嘧啶口服(至少2周),序贯使用氟康唑治疗(至少8~10周),脂质体两性霉素B可用于不能耐受AmB-d、治疗失败或高真菌负荷的PID患儿^[38]。

3. 病毒感染:PID患儿易感病毒包括HCMV、EBV、疱疹病毒、HPV、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)及流感病毒等。

PID患儿易出现症状性HCMV感染,抗HCMV药物应用指征包括:(1)临床确诊为间质性肺炎、黄疸型或淤胆型肝炎、脑炎和视网膜脉络炎等严重的HCMV病;(2)干细胞移植后预防性用药至免疫功能重建恢复正常;(3)有中枢性神经损伤(包括感音神经性耳聋)的先天感染者。首选抗HCMV药物为更昔洛韦,膦甲酸用于联合诱导或维持治疗,缙更昔洛韦亦可作为维持治疗的备选药物^[32]。

发生CAEBV时,阿昔洛韦或更昔洛韦等抗EBV药物治疗可以降低病毒复制水平和咽部排病毒时间,但并不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发生率;CAEBV和EBV-HLH抗病毒治疗无效,需应用糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒药物化疗、造血干细胞移植等综合治疗^[39]。

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)和单纯疱疹病毒(HSV)感染可累及皮肤、黏膜、眼睛及中枢神经系统,应尽早开始抗病毒治疗。疱疹病毒脑炎首选阿昔洛韦,膦甲酸可作为备选用药,疗程至少3周,根据脑脊液病毒拷贝数复查情况,必要时延长用药疗程,用药期间监测肾功能及肌酐清除率^[32, 40-41]。

PID患儿不仅是流感病毒的易感人群,亦是重症流感的高危人群,建议在流感高发季节至少4周前接种流感疫苗;未能及时接种疫苗的PID患儿在流感暴发期间可预防性应用奥司他韦。临床疑似或确诊流感病毒感染,应尽早抗流感病毒药物治疗,抗病毒药物包括:奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦等^[42-43]。

RSV流行季节常规给予RSV单克隆抗体帕利珠单抗或RSV-IVIG(RI-002型,含高滴度的抗RSV抗体)有利于防治PID患儿继发RSV感染^[44],对于急性期RSV感染,尚无疗效确切的治疗药物^[45]。

4. 原虫感染:X-连锁高IgM综合征(X-linked hyper-IgM syndrome, XHIM)对隐孢子虫高度易感,

临床表现为霍乱样、持续性腹泻,并发硬化性胆管炎,严重者可致死亡。治疗原则是保证液体摄入量、维持电解质平衡,阿奇霉素口服及高效抗逆转录病毒疗法可作为辅助治疗药物^[32, 46]。

X-连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)对蓝氏贾第鞭毛虫易感,临床主要表现为慢性腹泻,病程常可长达数月至数年。治疗原则包括:肠道传染病隔离、控制饮食、液体支持及抗感染治疗,常用治疗药物包括磺甲硝咪唑和硝唑尼特^[32]。

四、预防感染处理

PID 患儿预防性抗感染措施包括:(1)可疑 PID 患儿应避免接种活疫苗,如卡介苗和脊髓灰质炎减毒活疫苗;(2)避免接触易感病原;(3)PID 患儿密切接触者(疑诊 PID 者除外)需接种脊髓灰质炎、水痘、流感、百日咳、麻腮风等疫苗,其中脊髓灰质炎

和流感疫苗仅限于灭活疫苗;(4)根据不同类型的 PID 病原易感性,可给予长期预防性用药(表 2);(5)抗体缺陷为主的 PID 患儿,常规给予静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)替代治疗(表 2)。

1. SCID:SCID 极易出现严重致死性感染,造血干细胞移植是目前唯一根治手段,移植前个体感染状况是影响造血干细胞移植是否成功的关键因素。推荐规律监测鼻咽拭子 RSV、流感、副流感病毒及血 HCMV、EBV 及腺病毒携带情况^[47]。对疑诊或确诊的 SCID 患儿需进行保护性隔离,避免接种活疫苗,密切评估患儿感染状态。证实母乳不含 HCMV 后,可予母乳喂养。输注的血制品需进行辐照、剔除白细胞及检测 HCMV 阴性后,方可使用。RSV 流行季节予帕利珠单抗预防用药^[48-53];第 1 次就诊时予阿昔洛韦口服预防 VZV 和 HSV 感染;1 月龄开始口

表 2 常见原发性免疫缺陷病抗感染预防性药物剂量及用法

常见 PID 类型	常用预防细菌感染的药物及用法 ^a	常用预防真菌感染的药物及用法	常用预防病毒感染的药物及用法	IVIG
SCID	SMZ-TMP:按 TMP 5 mg/kg,1 次/d,每周连续用 2~3 d,PO	氟康唑 6 mg/kg, 1 次/d,PO	RSV 流行季节:帕利珠单抗 15 mg/kg,IM;HSV 及 VSV:阿昔洛韦 20 mg/kg,3 次/d,PO	400~500 mg/kg,每 2~4 周 1 次,维持 IgG 水平大于 6 g/L
WAS	SMZ-TMP:按 TMP 5 mg/kg,分 1~2 次,每周连续用 3 d,PO;脾切除术后:青霉素 125 mg(小于 5 岁),250 mg(大于 5 岁),2 次/d,PO	氟康唑 3 mg/kg, 1 次/d,PO(不推荐常规用药)	阿昔洛韦 20 mg/kg,(3~4)次/d,PO	400~500 mg/kg,每 3~4 周 1 次
HIES(STAT3 基因缺陷)	SMZ-TMP:按 TMP 6 mg/kg,分 1~2 次,每周连续用 3 d,PO;或氟氯西林 125~250 mg,2 次/d,PO;合并支气管扩张时阿奇霉素 10 mg/kg,1 次/d + 妥布霉素 300 mg 雾化吸入,2 次/d	合并肺气肿、肺大泡时伊曲康唑 5 mg/kg,1 次/d	不推荐	不推荐常规
XLA	不推荐常规抗生素预防;合并支气管扩张及反复感染时,SMZ-TMP:按 TMP 5 mg/kg,分 1~2 次,每周连续用 3 d,PO	不推荐	不推荐	500~1 000 mg/kg,每 3~4 周 1 次,早期规范使用 IVIG 是防治感染的关键
CVID	不推荐常规抗生素预防;调整 IVIG 剂量后仍反复感染时,SMZ-TMP:按 TMP 5 mg/kg 分 1~2 次,每周连续用 3 d,PO	不推荐	不推荐	500~1 000 mg/kg,每 3~4 周 1 次
XHIM	SMZ-TMP:按 TMP 5 mg/kg,分 1~2 次,每周连续用 3 d,PO	不推荐	不推荐	400~500 mg/kg,每 3~4 周 1 次
CGD	SMZ-TMP:按 TMP 6 mg/kg,分 1~2 次,每周连续用 3 d,PO	伊曲康唑 5 mg/kg,1 次/d,PO	不推荐	不推荐常规
MSMD	不推荐	不推荐	不推荐	不推荐常规
疱疹病毒脑炎易感性疾病	不推荐	不推荐	确诊的婴幼儿:阿昔洛韦 20 mg/kg,(3~4)次/d,PO	不推荐常规
补体缺陷病	不常规推荐抗生素预防用药,反复感染时,苄星青霉素 60 万 U(体重 < 30 kg),120 万 U(体重 > 30 kg)肌注,每 3~4 周 1 次	不推荐	不推荐	不推荐常规

注:^a包括针对耶氏肺孢子菌感染;IVIG:静脉注射免疫球蛋白,需根据患儿感染情况,个体化调整输注剂量及频率;SCID:重症联合免疫缺陷病;WAS:湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征;HIES:高 IgE 综合征;XLA:X-连锁无丙种球蛋白血症;CVID:普通变异型免疫缺陷病;XHIM:X-连锁高 IgM 综合征;CGD:慢性肉芽肿;MSMD:孟德尔遗传易感分枝杆菌病;SMZ-TMP:磺胺甲噁唑/甲氧苄啶;PO:口服;IM:肌肉注射;RSV:呼吸道合胞病毒;HSV:单纯疱疹病毒;VSV:水痘-带状疱疹病毒

服 SMZ-TMP 预防耶氏肺孢子菌感染及氟康唑预防真菌感染;已接种卡介苗、无相关临床表现的 SCID 患儿,应立即启动抗结核治疗;同时推荐每 2~4 周应用 IVIG 替代治疗。SCID 患儿造血干细胞移植后仍需预防性抗感染治疗,直至免疫功能重建。当 CD_4^+ T 细胞 $> 300/\mu\text{l}$, PHA 增殖试验 $> 50\%$ 正常值,可考虑停用预防性抗感染用药,对于 B 细胞功能无法恢复者,仍需要长期 IVIG 替代治疗^[10, 54-56]。

2. WAS: WAS 患儿易出现反复化脓性中耳炎、肺炎及皮肤感染,对 PCP、CMV、HSV、EBV 和腺病毒等易感。建议严格避免接种活病毒疫苗及接触 VZV、HSV 等。所有 WAS 患儿推荐定期应用 IVIG 替代治疗(不考虑目前 IgG 水平),急性感染时可增加 IVIG 剂量。既往有明显感染病史或基因提示存在严重感染倾向的 WAS 患儿可应用 SMZ-TMP 口服,合并有支气管扩张或难治性慢性中耳炎患儿加用阿奇霉素,其中脾切除术后的 WAS 患儿强烈推荐终身应用抗菌药物预防^[57-58]。WAS 患儿无需抗真菌药物预防,仅既往有皮肤黏膜或侵袭性真菌感染的 WAS 患儿可应用氟康唑维持预防治疗^[59]。

3. XLA: XLA 患儿易出现反复呼吸道感染,慢性反复下呼吸道感染导致的支气管扩张、肺脓肿和肺纤维化是影响 XLA 患儿远期预后的关键因素。早期规范使用 IVIG (500~1 000 mg/kg, 每 3~4 周 1 次)可有效预防感染,IVIG 用法用量强调个体化,以患儿血清 IgG 水平保持在 6~8 g/L 为宜。XLA 患儿一般无需使用抗菌药物预防感染,但对已存在支气管扩张,规律 IVIG 替代治疗下仍出现反复呼吸道感染者(每月出现至少 1 次上呼吸道感染、每年出现至少 3 次下呼吸道感染或任何重症感染),可预防性应用口服抗菌药物治疗^[47, 58]。

4. XHIM: XHIM 患儿为隐孢子虫感染的高危人群,需加强隐孢子虫感染预防措施,包括:煮沸饮用水、安装专业过滤器、避免游泳及与小动物接触^[47]; XHIM 患儿易出现反复呼吸道感染,建议口服 SMZ-TMP 预防 PCP;与 XLA 患儿类似,每月规律的 IVIG (400~500 mg/kg) 替代治疗是减少感染频率和减轻感染严重程度的最有效方法^[58]。

5. CGD: CGD 患儿预防措施包括:(1)避免接触感染源,改善卫生条件可提升 CGD 患儿的总体预后,强烈建议避免暴露于干草、覆盖物、腐烂植物、堆肥堆和施工现场,以降低曲霉病风险;(2)完成除卡介苗以外的常规疫苗接种;(3)严重的 CGD 患儿可终身使用抗细菌和抗真菌药物预防,SMZ-TMP 长期

预防治疗可明显减少细菌感染频率,伊曲康唑可作为真菌感染预防性药物;(4)G-6-PD 缺乏及对磺胺类药物过敏的 CGD 患儿可选用氟氯西林;(5)由于长期应用 IFN- γ 不良反应明显,不推荐使用 IFN- γ 作为常规预防性用药,但 IFN- γ 可作为急性期严重感染的辅助用药^[17, 60-61]。

6. MSMD: MSMD 患儿应避免接种卡介苗,已接种卡介苗患儿需高度警惕卡介苗病;不建议常规长期抗菌药物预防用药;对于 IFNGR1/2、IL-12B 或 IL-12RB1 缺陷的 MSMD 患儿发生胞内菌感染(包括非结核分枝感染)时,皮下注射 IFN- γ 将有利于控制感染^[10]。

7. 疱疹病毒脑炎易感性疾病: TLR3 信号通路缺陷或 IFN- γ 免疫应答障碍的 PID 患儿易出现疱疹性脑炎,多发生于 2~3 岁之前,建议婴幼儿期应用阿昔洛韦预防治疗^[10, 62-63]。急性感染时,在阿昔洛韦抗病毒基础上联合皮下注射 IFN- γ 将有利于控制病情^[62, 64]。

8. 补体缺陷病:补体 C1~C4、H 及 I 因子缺陷易出现严重荚膜细菌感染,补体 C5~C9、D 因子缺陷患儿易出现脑膜炎奈瑟菌感染,故建议完成针对荚膜细菌疫苗接种。最佳接种方案为接种 13 价肺炎链球菌疫苗 2 个月后,序贯接种 23 价肺炎链球菌多糖疫苗;建议每年流感流行前,接种流感疫苗;大于 1 岁高危儿,建议接种四价(A, C, W135, Y)脑膜炎球菌结合疫苗,小于 1 岁高危儿,建议接种 C 型脑膜炎球菌疫苗;反复感染的补体缺陷 PID 患儿,可长期应用青霉素以预防严重细菌感染^[47, 65]。流行性脑脊髓膜炎的首选抗菌药物为大剂量青霉素,备选药物包括头孢噻肟、头孢曲松和氨苄西林。

(杨军 何庭艳 执笔)

参与本共识制定人员:重庆医科大学附属儿童医院免疫风湿科(赵晓东、杨锡强);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科(宋红梅);复旦大学附属儿科医院免疫科(王晓川);深圳市儿童医院肾脏免疫科(杨军、何庭艳、李成荣)

参与本共识审定人员:重庆医科大学附属儿童医院免疫风湿科(赵晓东、杨锡强);深圳市儿童医院肾脏免疫科(李成荣);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科(宋红梅);上海交通大学附属儿童医院呼吸科(陆权);深圳市儿童医院呼吸科(郑跃杰);华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(方峰);中南大学湘雅二医院儿科(吴小川);温州医科大学附属育英儿童医院感染科(董琳);重庆医科大学附属儿童医院呼吸科(刘恩梅)

参 考 文 献

[1] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary

- Immunodeficiency Diseases; an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 [J]. *J Clin Immunol*, 2015, 35 (8): 696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1.
- [2] Lee WI, Huang JL, Yeh KW, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs)[J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(12): 750-758. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.11.004.
- [3] Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, et al. Clinical features of Candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor beta1 deficiency[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (2): 204-213. DOI: 10.1093/cid/cit722.
- [4] Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26 (6): 454-470. DOI: 10.1016/j.smim.2014.09.008.
- [5] Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. Innate defects of the IL-12/IFN-gamma axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34 (5): 307-317. DOI: 10.1089/jir.2013.0050.
- [6] Haverkamp MH, van de Vosse E, van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system[J]. *J Infect*, 2014, 68 Suppl 1: S134-S150. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.024.
- [7] Zhang SY, Abel L, Casanova JL. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 112: 1091-1097. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00027-1.
- [8] Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(5): 1030-1048. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.049.
- [9] Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, et al. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg²⁺ regulation of immunity against Epstein-Barr virus [J]. *Blood*, 2014, 123 (14): 2148-2152. DOI: 10.1182/blood-2013-11-538686.
- [10] Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136 (5): 1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
- [11] Parvaneh N, Pourakbari B, Rezaei N, et al. Impaired in-vitro responses to IL-12 and IFN-gamma in Iranian patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(5): 456-460. DOI: 10.1016/j.aller.2014.05.008.
- [12] Lee PP. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin and Susceptibility to Mycobacterial Infections-Implications on Bacillus Calmette-Guérin Vaccinations. [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2015, 44 (8): 297-301.
- [13] Patel SY, Doffinger R, Barcenas-Morales G, et al. Genetically determined susceptibility to mycobacterial infection [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61 (9): 1006-1012. DOI: 10.1136/jcp.2007.051201.
- [14] Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. Innate defects of the IL-12/IFN-gamma axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(5): 307-317. DOI: 10.1089/jir.2013.0050.
- [15] Lee PP, Chan KW, Jiang L, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27 (3): 224-230. DOI: 10.1097/INF.0b013e31815b494c.
- [16] Remus N, Reichenbach J, Picard C, et al. Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood [J]. *Pediatr Res*, 2001, 50 (1): 8-13. DOI: 10.1203/00006450-200107000-00005.
- [17] Chiriac M, Salfa I, Di Matteo G, et al. Chronic granulomatous disease: clinical, molecular, and therapeutic aspects[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27 (3): 242-253. DOI: 10.1111/pai.12527.
- [18] Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management[J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100 (7): 667-672. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306425.
- [19] Madkaikar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(5): 455-462. DOI: 10.1007/s12098-016-2059-5.
- [20] 中华医学会儿科学分会, 中华预防医学会. 儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48 (2): 104-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.02.007.
- [21] Cao B, Tan TT, Poon E, et al. Consensus statement on the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Asia[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(2): 129-142. DOI: 10.1111/crj.12134.
- [22] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (24): 1847-1856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.003.
- [23] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 76-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.
- [24] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1): 9-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.005.
- [25] Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24(3): 319-328. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835357c3.
- [26] 焦伟伟, 孙琳, 肖婧, 等. 国家结核病规划指南——儿童结核病管理(第2版)[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(1): 65-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.005.
- [27] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[J]. *中国医刊*, 2016, 51(3): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.03.008.
- [28] Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, et al. Clinical features of Candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor beta1 deficiency [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (2): 204-213. DOI: 10.1093/cid/cit722.
- [29] Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA. Aspergillus osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome[Z]. *J Infect*, 2014, 68(5): 478-493. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.008.
- [30] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 45-68. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.
- [31] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (4): e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [32] Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S. Executive summary: 2013 update of the guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (12): 1303-1307. DOI: 10.1097/INF.000000000000080.
- [33] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.

[34] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患儿侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.08.030.

[35] Alves de Medeiros AK, Lodewick E, Bogaert DJ, et al. Chronic and Invasive Fungal Infections in a Family with CARD9 Deficiency [J]. J Clin Immunol, 2016, 36(3):204-209. DOI: 10.1007/s10875-016-0255-8. DOI: 10.1007/s10875-016-0255-8.

[36] Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D, et al. Successful granulocyte colony-stimulating factor treatment of relapsing *Candida albicans* meningoencephalitis caused by CARD9 deficiency[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(4): 428-431. DOI: 10.1097/INF.0000000000001028.

[37] Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(1):81-84. DOI: 10.1093/cid/ciu215.

[38] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(4):710-718. DOI: 10.1086/313757.

[39] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8):563-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.002.

[40] Kneen R, Michael BD, Menson E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines [J]. J Infect, 2012, 64(5): 449-477. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.11.013

[41] Sharma S, Mishra D, Aneja S, et al. Consensus guidelines on evaluation and management of suspected acute viral encephalitis in children in India [J]. Indian Pediatr, 2012, 49(11):897-910.

[42] Saheed M, Rothman R. Update on Emerging Infections: News From the Centers for Disease Control and Prevention [J]. Ann Emerg Med, 2016, 67(3):386-387.

[43] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华实用儿科临床杂志编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.005.

[44] Wasserman RL, Lumry W, Harris JR, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a New 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin Containing High Titer Neutralizing Antibody to RSV and Other Respiratory Viruses in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease [J]. J Clin Immunol, 2016, 36(6): 590-599. DOI: 10.1007/s10875-016-0308-z.

[45] Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection [J]. Ther Adv Infect Dis, 2016, 3(2):63-71. DOI: 10.1177/2049936116630243.

[46] 刘彩霞, 赵继学, 尹继刚. 隐孢子虫病诊断和治疗研究进展 [J]. 传染病信息, 2015, 28(3):133-136, 148.

[47] Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2012, 30(4):249-258.

[48] Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes [J]. Paediatr Respir Rev, 2009, 10(3):148-153. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.06.003.

[49] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection [J]. Pediatrics, 2014, 134(2):415-420. DOI: 10.1542/peds.2014-1665.

[50] Bollani L, Baraldi E, Chirico G, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) [J]. Ital J Pediatr, 2015, 41:97. DOI: 10.1186/s13052-015-0203-x.

[51] Pignotti MS, Carmela LM, Pugi A, et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease [J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(10): 1088-1096. DOI: 10.1002/ppul.23561.

[52] Samson L. Prevention of respiratory syncytial virus infection [J]. Paediatr Child Health, 2009, 14(8): 521-532.

[53] Lanari M, Vandini S, Capretti MG, et al. Respiratory syncytial virus infections in infants affected by primary immunodeficiency [J]. J Immunol Res, 2014, 2014:850831. DOI: 10.1155/2014/850831.

[54] Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [J]. F1000Res, 2015, 4. DOI: 10.12688/f1000research.7013.1.

[55] Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, et al. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates [J]. Clin Epidemiol, 2013, 5:363-369. DOI: 10.2147/CLEP.S48890.

[56] Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management [J]. Arch Dis Child, 2015, 100(7):667-672. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306425.

[57] Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an x-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features [J]. Allergol Int, 2012, 61(2):183-189. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0412.

[58] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷)(儿童版) [M]. 北京:人民军医出版社, 2013: 330-334.

[59] Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(9): 1015-1032. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1062366.

[60] Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic granulomatous disease [J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(4):345-353. DOI: 10.1007/s12098-016-2040-3.

[61] Roos D. Chronic granulomatous disease [J]. Br Med Bull, 2016, 118(1):50-63. DOI: 10.1093/bmb/ldw009.

[62] Abel L, Plancoulaine S, Jouanguy E, et al. Age-dependent Mendelian predisposition to herpes simplex virus type 1 encephalitis in childhood [J]. J Pediatr, 2010, 157(4):623-629, 621-629. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.020.

[63] Zhang SY, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V, et al. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses [J]. Immunol Rev, 2007, 220: 225-236. DOI:10.1111/j.1600-065X.2007.00564.x.

[64] Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency [J]. Science, 2006, 314(5797):308-312. DOI: 10.1126/science.1128346.

[65] Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(10):1462-1470. DOI: 10.1093/cid/ciu646.

(收稿日期:2016-11-30)
(本文编辑:江澜)