

• 论 著 •

外周血淋巴细胞亚群和血清细胞因子在自身免疫性脑炎和病毒性脑炎鉴别诊断中的回顾性相关分析*

张雨晴¹, 旦增曲达², 司学众¹, 张国军^{1△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室/
北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070; 2. 首都医科大学临床检验
诊断学系, 北京 100070

摘要:目的 回顾性研究外周血淋巴细胞亚群及血清细胞因子在自身免疫性脑炎和病毒性脑炎鉴别诊断中的相关性。方法 纳入北京天坛医院 2019 年 1 月至 2021 年 10 月诊断为自身免疫性脑炎和病毒性脑炎的住院患者, 收集患者的临床信息。检测比较自身免疫性脑炎和病毒性脑炎患者外周血中淋巴细胞亚群变化, 检测并分析自身免疫性脑炎和病毒性脑炎患者脑脊液和血清细胞因子水平变化。结果 自身免疫性脑炎患者中, 抗 NMDA 受体型脑炎患者的外周血淋巴细胞亚群 Th 细胞及 Th+Ts/总 T 细胞比例(ToT)高于病毒性脑炎患者($P<0.05$), 且 B 细胞水平低于病毒性脑炎患者($P<0.05$)。自身免疫性脑炎患者的外周血及脑脊液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1 β 及 IL-2R 水平与病毒性脑炎患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 自身免疫性脑炎患者, 特别是抗 NMDA 受体亚型的患者与病毒性脑炎的患者相比, ToT 明显上升, 且 B 细胞比例显著下降, 可能有助于自身免疫性脑炎的诊断和与病毒性脑炎的鉴别。

关键词: 自身免疫性脑炎; 淋巴细胞亚群; 细胞因子; 流式细胞术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.016 中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)07-0852-05 文献标志码:A

Value of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in the differential diagnosis of autoimmune encephalitis and viral encephalitis*

ZHANG Yuqing¹, TenPeiChoDha², SI Xuezhong¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/NMPA
Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics/Beijing Engineering Research
Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100070, China; 2. Department
of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To retrospectively study the correlation of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in the differential diagnosis of autoimmune encephalitis and viral encephalitis. **Methods** Patients with autoimmune encephalitis and patients with viral encephalitis in Beijing Tiantan Hospital from January 2019 to October 2021 were enrolled in the study, and the clinical information of patients was collected. The changes of lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with autoimmune encephalitis and patients with viral encephalitis were detected and compared. The changes of serum cytokine levels and cytokine levels in cerebrospinal fluid in patients with autoimmune encephalitis and patients with viral encephalitis were detected and analyzed. **Results** In the autoimmune encephalitis patients, the peripheral blood lymphocyte subsets Th cells and the ratio of Th+Ts/total T cells (ToT) in the anti-NMDAR encephalitis patients were significantly higher than those in the VE patients($P<0.05$), and the level of B cells was significantly lower than that in the VE patients($P<0.05$). The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin(IL)-6, IL-8, IL-1 β and IL-2R in peripheral blood and cerebrospinal fluid in autoimmune encephalitis patients were not significantly different from those in viral encephalitis patients($P>0.05$). **Conclusion** Compared with patients with viral encephalitis, ToT increases significantly and the proportion of B cells decreases significantly in pa-

* 基金项目:首都医科大学科研培育基金项目(1220010213)。

作者简介:张雨晴,女,住院医师,主要从事神经系统疾病及临床生物化学检验研究。△ 通信作者,E-mail:tiantanzg@163.com。

tients with autoimmune encephalitis, especially patients with anti-NMDAR subtype, which may be helpful in the diagnosis of autoimmune encephalitis and the differentiation from viral encephalitis

Key words: autoimmune encephalitis; lymphocyte subsets; cytokines; flow cytometry

病毒性脑炎(VE)是一种常见的中枢神经系统感染性疾病。自身免疫性脑炎(AE)是由非感染性免疫机制所引起的、与自身抗体相关的中枢神经系统炎症性疾病^[1],根据神经细胞的不同抗体类型,可以分为抗 NMDA 受体、抗 LG1 抗体、抗 GABAB 受体及抗 CASPR2 抗体等亚型^[2]。在临床工作中,患者的病原学检测或免疫学抗体检测常由于灵敏度或特异性较低,或由于患者经过一段时间抗感染或免疫抑制治疗后再行检测,导致结果不准确,从而延误治疗。所以,找出其他特异性的指标可以更有效地帮助临床鉴别和诊断 VE 和 AE。本研究中,笔者通过对首都医科大学附属北京天坛医院 2019 年 1 月至 2021 年 10 月诊断为 34 例 VE 和 41 例 AE 患者进行统计,分析其淋巴细胞亚群和血清细胞因子水平的改变,为临床对 AE 和 VE 的鉴定确诊提供有关参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 外周血淋巴细胞亚群分析共收集 2019 年 1 月至 2021 年 10 月在首都医科大学附属北京天坛医院临床诊断为 AE 的 41 例住院患者的外周血作为 AE 组,其中男 25 例,女 16 例;平均年龄(39.39 ± 17.54)岁。同一时间收集在首都医科大学附属北京天坛医院临床诊断为 VE 的 34 例住院患者外周血及脑脊液作为 VE1 组,其中男 22 例,女 12 例;平均年龄(45.21 ± 17.79)岁。根据抗 NMDA 受体、抗 LG1 抗体、抗 GABAB 受体及抗 CASPR2 抗体不同类型,进一步将 AE 患者分为 AE1a 组(24 例)、AE2a 组(6 例)、AE3a 组(8 例)及 AE4a 组(3 例)4 个亚组。AE 组与 VE 组在年龄、性别方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组均在入院后 24 h 内进行淋巴细胞亚群检测。

血清细胞因子水平分析共纳入 20 例 VE 患者作为 VE2 组,其中男 12 例,女 8 例;平均年龄(45.90 ± 16.43)岁。17 例 AE 患者中男 12 例,女 5 例;平均年龄(44.76 ± 15.71)岁;抗 NMDA 受体 6 例(AE1b 组),抗 LG1 抗体 4 例(AE2b 组),抗 GABAB 受体 4 例(AE3b 组)及抗 CASPR2 抗体 3 例(AE4b 组)。AE 患者与 VE 患者年龄、性别比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组均在入院后 24 h 内进行血清细胞因子水平检测。

脑脊液细胞因子分析共纳入 9 例 VE 患者作为 VE3 组,其中男 6 例,女 3 例;平均年龄(44.89 ± 16.50)岁。11 例 AE 患者中男 7 例,女 4 例;平均年

龄(43.91 ± 15.86)岁;抗 NMDA 受体 6 例(AE1c 组),抗 LG1 抗体 2 例(AE2c 组),抗 GABAB 受体 1 例(AE3c 组)及抗 CASPR2 抗体 2 例(AE4c 组)。AE 患者与 VE 患者年龄、性别比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组均在入院后 24 h 内进行脑脊液细胞因子水平检测。

1.2 纳入、排除标准 每个研究对象均无其他相关的免疫系统性疾病,无严重的肝肾疾病,且近期没有过输血史及未使用过免疫抑制剂及皮质激素类药物。

1.3 仪器与试剂 淋巴细胞亚群(相对计数)采用免疫荧光 FACSCanto II 流式细胞仪(美国 BD 公司),试剂为配套的 Multitest UTMK Kit。细胞因子采用西门子 Immulite 1000 全自动蛋白分析仪及配套试剂盒检测。

1.4 患者样本收集 血清细胞因子分析受试者采集静脉血 5 mL, $3\ 500\ \text{r/min}$ 离心 10 min 后获得血清,脑脊液细胞因子分析受试者采集入院 24 h 内行腰椎穿刺检查的脑脊液样本用来检测细胞因子 5 项。淋巴细胞亚群分析受试者采用 EDTA 抗凝的紫帽管收集全血样本,用于淋巴细胞亚群的流式细胞分析。所有样本均在 2 h 内完成检测。

1.5 观察指标 分别收集 VE 组和 AE 组患者年龄、性别、分型等基本临床信息。淋巴细胞亚群的测定方法包括辅助性 T 细胞(Th 细胞, $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$),抑制性 T 细胞(Ts 细胞, $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}8^+$),Th 细胞和 Ts 细胞比值(Th/Ts),B 细胞($\text{CD}3^-$ 、 $\text{CD}19^+$)和自然杀伤性细胞(NK 细胞, $\text{CD}3^-$ $\text{CD}16^+$ 56^+)。另外计算 Ts 细胞和 Th 细胞占总 T 细胞的比例(ToT)。细胞因子 5 项包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素-2 受体(IL-2R)。

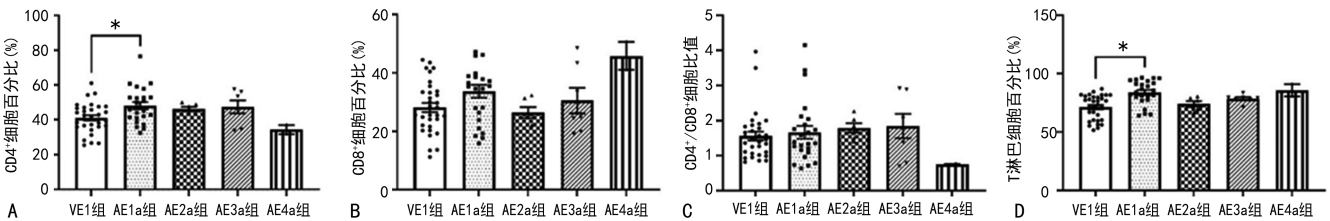
1.6 统计学处理 运用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或百分比表示,组间比较采取 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AE 患者与 VE 患者外周血淋巴细胞亚群分布比较

2.1.1 Th 细胞比例、Ts 细胞比例、Th/Ts 及 ToT 比较 相较于 VE1 组,AE1a 组 Th 细胞比例和 ToT

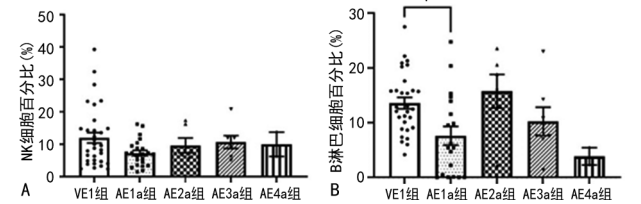
均有所升高($P<0.05$)。见图 1。



注:与 VE1 组比较, * $P<0.05$; A~D 分别表示各组 Th 细胞比例、Ts 细胞比例、Th/Ts 及 ToT 比较。

图 1 VE 患者与 AE 患者外周血 Th 细胞比例、Ts 细胞比例、Th/Ts 及 ToT 比较

2.1.2 NK 细胞与 B 细胞比例比较 相较于 VE1 组, AE1a 组 B 细胞比例有所升高($P<0.05$)。见图 2。



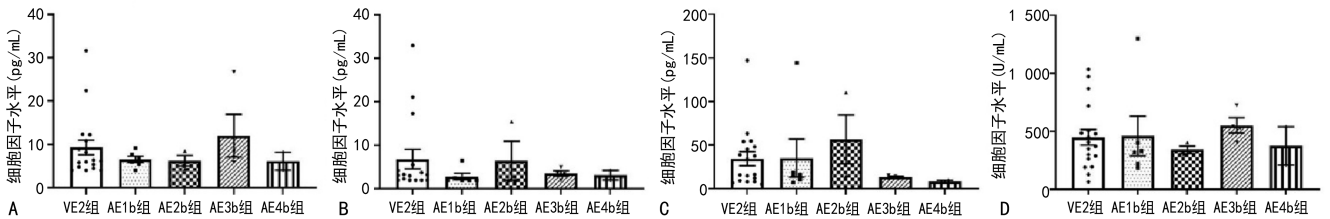
注:与 VE1 组比较, * $P<0.05$; A、B 分别表示各组 NK 细胞和 B 细胞比例比较。

图 2 VE 患者与 AE 患者外周血 NK 细胞与 B 细胞比例比较

2.2 AE 患者与 VE 患者细胞因子水平比较

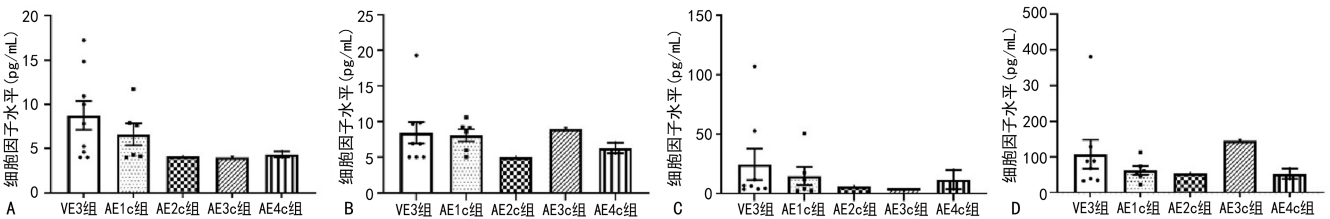
2.2.1 血清中细胞因子水平比较 AE 患者各亚组与 VE2 组血清中细胞因子水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 3。

2.2.2 脑脊液中细胞因子水平比较 AE 患者各亚组与 VE3 组脑脊液中细胞因子水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 4。



注: A~D 表示各组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1R 比较。

图 3 VE 患者与 AE 患者血清中细胞因子水平



注: A~D 分别表示脑脊液 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 比较。

图 4 VE 患者与 AE 患者脑脊液中细胞因子水平

3 讨 论

AE 泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎, 目前对其具体的发病机制和病理生理变化仍不完全清楚^[3]。在 AE 发病过程中, 往往会涉及 B 细胞诱导的抗体产生和 T 细胞的活化激活细胞免疫过程。SCHULTZE-AMBERGER 等^[4]发现, 在抗 LGI1 抗体 AE 患者的脑组织切片中, 在靠近海马 CA4 节段的神经元和实质内血管内能够检测到 CD8⁺ T 细胞; KÖRTVELYESSY 等^[5]发现, 在抗 CASPR2 抗体 AE 患者的脑组织切片中, CD3⁺ CD8⁺ T 细胞明显增

加, 且血管周围袖带中存在 B 细胞。BIEN 等^[6]报道, 抗 NMDA 受体脑炎患者的脑实质内有少量 CD3⁺ CD8⁺ T 细胞浸润, 而抗 VGKC 复合体抗体 AE 脑炎患者中的 CD3⁺ CD8⁺ T 细胞较抗 NMDA 受体 AE 患者更多; 但在抗 VGKC 复合体抗体 AE 脑炎患者中的大部分 T 细胞是 CD4⁺ T 细胞。此外, LEYPOLDT 等^[7]研究表明, 70% 的早期抗 NMDA 受体 AE 患者脑脊液 CXCL13 水平升高。BYUN 等^[8]发现, 在抗 NMDA 受体 AE 患者脑脊液中 IL-17A、IL-6 和 CXCL13 水平升高, 血清中 IL-2 水平升高。这些研究都

说明通过分析 AE 与 VE 的淋巴细胞亚群分布和细胞因子水平改变,从而找到新的鉴别和诊断依据是可行的。

在 AE 发生发展过程中,特异性的 T 细胞被激活介导细胞免疫从而发挥作用。T 细胞能够特异性与靶细胞结合,直接破坏靶细胞膜并清除靶细胞,同时 T 细胞能够介导分泌细胞因子来调节其他免疫功能。有研究发现,在 AE 患者中,脑浸润 CD8⁺ T 细胞表现出组织驻留记忆 T 细胞(TRM)样表型,其表现出增殖、促炎和细胞毒性等特性,并且这种特征还与 CD4⁺ T 细胞相关^[9]。CD4⁺ T 细胞(Th 细胞)是协助和调节免疫系统反应的主要淋巴细胞亚群。它们通过辅助 B 细胞产生相应的抗体,加强并维持 CD8⁺ T 细胞的反应过程,并且可以调节巨噬细胞功能,调节机体对病原微生物的免疫反应^[10]。Th 细胞根据其功能及分泌细胞因子不同主要分为 Th1、Th2、Th17 细胞和 Treg 细胞 4 类。BOCCASAVIA 等^[11]发现,抗原呈递 T 细胞(Tpres)主要分化为调节性 T 细胞(Treg),而受 Tpres 细胞刺激的 T 细胞主要分化为 Th17 促炎细胞。该研究证实,T-T 抗原呈递对 AE 的发展和体内 Th17 细胞分化非常重要。然而,也有研究发现,Treg 细胞在多发性硬化、系统性红斑狼疮及类风湿关节炎等自身免疫性疾病患者的外周血中出现线粒体代谢紊乱,氧化应激反应增加可导致其表达降低^[12]。Th17 细胞能够活化 T 细胞产生的炎性细胞因子,促进 T 细胞的激活和刺激内皮上皮细胞及成纤维细胞产生多种细胞因子^[13],主要分泌的细胞因子包括 IL-17、IL-22 和 TNF- α 等。另外,有研究表明,来源于脾脏和颈部淋巴结的 B 细胞可以透过血脑屏障进入脑室,可导致针对抗 NMDA 受体的自身免疫反应,从而导致脑炎样行为损伤^[14]。本研究结果显示,抗 NMDA 受体 AE 患者的 Th 细胞比例较 VE 患者有明显升高,且其 ToT 也较 VE 患者有所增高。相反,VE 患者的 B 细胞比例高于抗 NMDA 受体 AE 患者。T 细胞及其亚型在 AE 中的作用及诊断价值还有待更深一步的挖掘。在未来,可以通过检测 T 细胞各亚型的表达为 AE 的诊断提供更精确的依据。

有研究阐述了 VE 和 AE 患者体内均存在细胞因子的分泌失调,并且也有研究通过研究各种细胞因子的表达情况来间接验证淋巴细胞在脑炎发病过程中扮演的角色^[15]。LIBA 等^[16]发现,在抗 NMDA 受体 AE 患者脑脊液中,与 Th 细胞相关的细胞因子[干扰素- γ (INF- γ)、TNF- α 和 IL-17A]和 IL-15 水平略有升高。而在外周血中未观察到趋化因子和细胞因子水平的动态变化。ZOU 等^[17]发现,抗 NMDA 受体 AE 患者脑脊液中的 IL-6、TNF- α 、IL-10 水平较对照者升

高,且急性期患者细胞因子水平也较缓解期患者有所升高,而 VE 患者中未发现这一现象。而在 LIU 等^[18]的研究中发现,抗 NMDA 受体 AE 患者的 Th1 轴(CXCL10、TNF- α 、IFN- γ 、CCL3)、Th2 轴(CCL1、CCL8、CCL17、CCL22)、Treg 轴(IL-10)、Th17 轴(IL-7)和 B 细胞轴(CXCL13)细胞因子水平及 IL-12、p40 和 IL-16 水平较对照者更高。而与治疗前相比,治疗中期患者的 IL-2 水平降低,且疾病严重程度与 CXCL10、CCL3、IL-10、CCL22 和 IL-6 水平呈正相关。提示合适的细胞因子或趋化因子或许可以成为诊断 AE 或鉴别 AE 与其他脑炎的新型生物标志物。本研究结果显示,抗 NMDA 受体 AE 患者外周血中 Th 细胞较 VE 患者有所升高,在此,本研究选择了代表 Th1 轴的细胞因子 TNF- α 、代表 Th2 轴的细胞因子 IL-2R、代表 Th17 轴的细胞因子 IL-6 及 IL-8^[18],以及广谱细胞因子 IL-1 β 作为回顾性分析的指标。但本研究结果显示,AE 患者与 VE 患者血清和脑脊液的细胞因子水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。一方面可能是由于本研究所收取的病例较少,另一方面可能与患者接受治疗的时机有关。如抗 NMDA 受体 AE 患者 IL-2 水平在治疗后较治疗前有明显下降,而在治疗后期 IL-2 水平随着糖皮质激素剂量的减少而升高^[18]。这也提示,后期可以通过分析细胞因子水平在治疗期间的动态变化,来探讨细胞因子在评价患者治疗效果和免疫应答状态中的作用。

综上所述,淋巴细胞亚群及细胞因子的检测有助于 AE 与 VE 的鉴别诊断。抗 NMDA 受体 AE 患者外周血中 Th 细胞比例及 ToT 明显增加,且 B 细胞比例较 VE 患者明显减小。而 AE 患者外周血和脑脊液中细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及 IL-2R 水平与 VE 患者比较均无明显差异。因此,分析外周血 Th 细胞比例、ToT 及 B 细胞比例可能有助于 AE 的诊断及其与 VE 的鉴别诊断。

参考文献

- [1] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [2] THOMAS L, MAILLES A, DESESTRET V, et al. Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis[J]. J Infect, 2014, 68(5): 419-425.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- [4] SCHULTZE-AMBERGER J, PEHL D, STENZEL W. LGI-1-positive limbic encephalitis: a clinicopathological study[J]. J Neurol, 2012, 259(11): 2478-2480.

[5] KÖRTVELYESSY P, BAUER J, STOPPEL C M, et al. Complement-associated neuronal loss in a patient with CASPR2 antibody-associated encephalitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2(2): e75.

[6] BIEN C G, VINCENT A, BARNETT M H, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis[J]. Brain, 2012, 135 (Pt 5): 1622-1638.

[7] LEYPOLDT F, HÖFTBERGER R, TITULAER M J, et al. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(2): 180-186.

[8] BYUN J I, LEE S T, MOON J, et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis [J]. J Neuroimmunol, 2016, 297(4): 141-147.

[9] FRIESER D, PIGNATA A, KHAJAVI L, et al. Tissue-resident CD8 T cells drive compartmentalized and chronic autoimmune damage against CNS neurons[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(640): eabl6157.

[10] ZHU J, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*) [J]. Annu Rev Immunol, 2010, 28(23): 445-489.

[11] BOCCASAVIA V L, BOVOLENTA E R, VILLANU EVA A, et al. Antigen presentation between T cells drives Th17 polarization under conditions of limiting antigen[J]. Cell Rep, 2021, 34(11): 108861.

[12] ALISSAFI T, KALAFATI L, LAZARI M, et al. Mitochondrial oxidative damage underlies regulatory T cell defects in autoimmunity [J]. Cell Metab, 2020, 32 (4): 591-604.

[13] BASU R, HATTON R D, WEAVER C T. The Th17 family: flexibility follows function [J]. Immunol Rev, 2013, 252(1): 89-103.

[14] WAGNON I, HÉLIE P, BARDOU I, et al. Autoimmune encephalitis mediated by B-cell response against N-methyl-d-aspartate receptor [J]. Brain, 2020, 143 (10): 2957-2972.

[15] 杨诗怡, 吴静, 焦淑洁. 淋巴细胞亚群及炎症因子与自身免疫性脑炎的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(1): 6-11.

[16] LIBA Z, KAYSEROVA J, ELISAK M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 55.

[17] ZOU C, PEI S, YAN W, et al. Cerebrospinal fluid osteopontin and inflammation-associated cytokines in patients with anti-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Front Neurol, 2020, 11(5): 519692.

[18] LIU J, LIU L, KANG W, et al. Cytokines/chemokines: potential biomarkers for non-paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Front Neurol, 2020, 11(5): 582296.

(收稿日期: 2022-06-18 修回日期: 2022-12-20)

(上接第 851 页)

与婴幼儿牛奶蛋白过敏性肠炎的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(22): 1718-1721.

[5] EMURA S, YANAGIDA N, SATO S, et al. Regular intake of cow's milk with oral immunotherapy improves statures of children with milk allergies[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(3): 100108.

[6] 诸福棠. 实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 1204-1205.

[7] BASTURK A, ISIK I, ATALAY A, et al. Investigation of the efficacy of lactobacillus rhamnosus GG in infants with cow's milk protein allergy: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. Probiotics Antimicrob Protein, 2020, 12(1): 138-143.

[8] WANG J, ZHANG Y, LI H, et al. Immune effects of miRNA and Th17 cells on β -Lg allergy in dietary milk based on mouse model[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(12): 3442-3448.

[9] KIM Y H, KIM Y S, PARK Y, et al. Investigation of basophil activation test for diagnosing milk and egg allergy in younger children[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3942.

[10] 赵灵芳, 张梅娟, 朱灵娇. 牛奶蛋白过敏婴儿临床特点和游离氨基酸配方粉替代/深度水解配方粉序贯干预的疗

效及安全性研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (23): 130-133.

[11] 黄秋香, 杨静, 郑必霞, 等. 嗜酸性粒细胞趋化因子基因多态性与婴儿牛奶蛋白过敏的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(7): 505-508.

[12] 钱淑怡, 杨辉, 朱航, 等. 嗜酸粒细胞性胃肠炎患儿胃黏膜肥大细胞数量和 IL-5 表达的变化及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 972-979.

[13] 蒋之华, 汤卫红, 王忠敏, 等. 玉屏风散治疗儿童牛奶蛋白过敏性腹泻效果及对血清 IL-6 和 TNF- α 水平影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(9): 756-758.

[14] OLIVIERI B, TINAZZI E, CAMINATI M, et al. Biologics for the treatment of allergic conditions: eosinophil disorders [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2020, 40 (4): 649-665.

[15] ROCA M, DONAT E, RODRIGUEZ V A, et al. Fecal calprotectin and Eosinophil-derived neurotoxin in children with non-IgE-mediated cow's milk protein allergy [J]. J Clin Med, 2021, 10(8): 1595.

(收稿日期: 2022-05-22 修回日期: 2022-12-08)