

新生儿食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征2例 并文献复习

罗昕悦¹, 徐元媛², 李向红^{1*}

¹青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

²日照市妇幼保健院新生儿科, 山东 日照

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

摘要

目的: 探讨新生儿食物蛋白诱导性小肠结肠炎(NFPIES)的临床特点及治疗。方法: 回顾性分析2021年8月与2021年12月于青岛大学附属医院诊断的2例NFPIES患儿的临床资料, 以“新生儿”“食物蛋白诱导性小肠结肠炎”和“neonate”“food protein induced enterocolitis syndrome”为关键词分别在中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、PubMed进行检索(建库至2022年12月), 总结NFPIES患儿的临床特点。结果: 例1, 患儿女, 7天, 因“便血1天半”入院。患儿系G5P2, 胎龄39周 + 1天, 出生体重3600 g。患儿父亲有湿疹、鼻炎病史, 患儿哥哥有鼻炎病史。入院时体重下降11.3%, 小便量少, 皮肤颜色苍白, 皮肤弹性差。例2, 患儿男, 6天, 因“便血3天”入院。患儿系G2P2, 胎龄38周, 出生体重3450 g。患儿父亲有鼻炎病史。入院时体重下降6%。查体: 血压71/43 mmHg, 反应欠佳, 面色欠红润, 皮肤弹性差。2例患儿生后均有配方奶喂养史, 均有低白蛋白、脱水临床表现, 更换为氨基酸奶粉喂养后, 便血等临床症状得到缓解, 诊断为慢性重度FPIES。文献复习结果: 根据本研究设定的文献检索策略, 共计检索到6篇关于NFPIES的文献, 共14例患儿。临床表现主要为呕吐、腹胀、便血、发热等, 其中7例嗜酸性粒细胞升高。结论: NFPIES没有特异性的临床表现及实验室检查, 要求医师详细询问疾病发作时临床表现及父母过敏史等信息, 需注意与新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、感染性胃肠炎及炎症性肠病等疾病鉴别, 避免过度检查及治疗。

关键词

食物蛋白诱导性小肠结肠炎, 牛奶蛋白过敏, 新生儿

Two Cases of Neonatal Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and Literature Review

Xinyue Luo¹, Yuanyuan Xu², Xianghong Li^{1*}

*通讯作者。

¹Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neonatology, Maternity and Child Health Care of Rizhao, Rizhao Shandong

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 25th, 2024; published: Apr. 3rd, 2024

Abstract

Objective: To explore the clinical characteristics and treatment of neonatal food protein-induced enterocolitis (NFPIES). **Methods:** The clinical data of 2 children with NFPIES diagnosed in the Affiliated Hospital of Qingdao University from August 2021 to December 2021 were analyzed retrospectively. With “newborn”, “neonate” and “food protein induced enterocolitis syndrome” as the key words, they were searched in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform and PubMed respectively (until December 2022), and the clinical characteristics of children with NFPIES were summarized. **Results:** Case 1, a 7-day-old girl, was admitted to the hospital because of “bloody stool for one and a half days”. The baby is G5P2, with a gestational age of 39 weeks + 1 day and a birth weight of 3600 g. The father of the child has a history of eczema and rhinitis, and the brother of the child has a history of rhinitis. At the time of admission, she lost 11.3% weight, had less urine, pale skin color and poor skin elasticity. Case 2, a 6-day-old boy was admitted to the hospital because of “bloody stool for 3 days”. The baby is G2P2, with a gestational age of 38 weeks and a birth weight of 3450 g. The father had a history of rhinitis. Weight loss at admission was 6%. **Physical examination:** blood pressure 71/43 mmHg, poor response, ruddy complexion and poor skin elasticity. Both children had a history of formula milk feeding after birth, and both had clinical manifestations of low albumin and dehydration. After changing to amino acid milk powder feeding, the clinical symptoms such as hematochezia were relieved, and they were diagnosed as chronic severe FPIES. **Literature review results:** According to the literature retrieval strategy set in this study, a total of 6 literatures about NFPIES were retrieved, involving 14 children. The main clinical manifestations were vomiting, abdominal distension, bloody stool, fever, etc. Among them, 7 cases had elevated eosinophils. **Conclusion:** NFPIES has no specific clinical manifestations and laboratory tests. Doctors are required to inquire about the clinical manifestations and parents’ allergic history at the onset of the disease in detail, and pay attention to the differentiation from neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), infectious gastroenteritis and inflammatory bowel disease to avoid excessive examination and treatment.

Keywords

Food Protein-Induced Enterocolitis, Milk Protein Allergy, Newborn

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征(food protein induced enterocolitis syndrome, FPIES)是一种非IgE介导的胃肠道食物过敏反应,其主要临床表现为腹泻、腹胀、呕吐,严重者会出现低血压、低白蛋白、高铁血红蛋白血症等表现,更严重者可能会出现休克[1]。FPIES 主要发病年龄为小于 9 个月的婴儿,中位年龄为 5.5 个月,新生儿期起病的 FPIES 少见[2]。新生儿主要接触到的食物蛋白为牛奶蛋白(CMP),新

生儿食物蛋白诱导的小肠结肠炎(NFPIES)过敏原主要是牛奶蛋白。由于 PFIES 缺乏特异性的临床表现及实验室指标、临床医生的认识不足,经常漏诊或被误诊为感染性胃肠炎、败血症、坏死性小肠结肠炎等疾病[3]。在新生儿期容易被误诊为新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC),造成长时间禁食及不必要的抗生素使用,甚至手术。现就本院 2 例 NFPIES 患儿病例资料进行汇报,讨论其鉴别诊断要点,以期临床早期识别并正确治疗。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性病例研究。以青岛大学附属医院新生儿科 2021 年收治的 2 例 NFPIES 患儿为研究对象。

2.2. 诊断标准

本研究所有患儿均按照 2017 年《食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征诊断和治疗国际共识指南》[4]中 FPIES 的诊断标准进行诊断。

2.3. 方法

收集 2 例患儿的一般资料、临床表现、实验室检查结果、一般资料、临床表现、诊治经过资料等。同时对检索到的 NFPIES 患儿的相关文献进行复习,总结该病患儿的临床特点。

3. 结果

3.1. 病例汇报

病例 1

患儿女,7 天,因“便血 1 天半”入院。患儿系 G5P2,胎龄 39 周 + 1 天,剖宫产出生,出生体重 3600 g。Apgar 评分 1~10 分钟均为 10 分。患儿生后有配方奶喂养史,第 5 天出现便血,排便时哭闹明显,便后缓解,第 6 天出现发热,体温最高 37.4℃,大便为深红色稀水样便,出现呕吐,呕吐物为未消化奶液。患儿父亲有湿疹、鼻炎病史,患儿哥哥有鼻炎病史。入院体重 3190 g,体重下降 11.3%,小便量少,查体:体温 37℃,血压 77/49 mmHg,反应欠佳,皮肤颜色苍白伴黄染,皮肤弹性差,口唇干燥。腹部柔软,无压痛及反跳痛,触诊肝下缘在肋下约 1 cm。入院后完善相关辅助检查,血常规:白细胞计数 $20.79 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $10.53 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞计数 $0.37 \times 10^9/L$,血小板计数 $441 \times 10^9/L$,血红蛋白 124 g/L, C 反应蛋白 5.40 mg/l,血气 PH 7.24,乳酸 1.9 mmol/L,全血碱剩余 -18.7 mmol/L,标准碳酸氢盐 10.3 mmol/L,实际碳酸氢盐 6.4 mmol/L,提示代谢性酸中毒;高铁血红蛋白 1.9%;降钙素原检测:2.17 ng/mL,白蛋白 25.62 g/L,血培养阴性。予禁食、胃肠减压,静脉补液、肠外营养,蓝光退黄,纠正酸中毒,哌拉西林钠他唑巴坦钠经验性抗感染治疗,入院后患儿排便时哭闹明显,大便为深咖色稀便,次数多;当晚完善腹部超声可见右下腹部分升结肠肠壁略增厚,局部小肠壁内见点状积气;腹部 X 线可见部分肠管积气伴少许液平。入院第二天请小儿外科会诊建议内科保守治疗。患儿当天引流液为墨绿色,大便为咖啡色稀便。入院后第六天予氨基酸奶粉 5 ml q3h 开奶,患儿无腹胀、呕吐及肉眼便血,大便为黄绿色软便,第十天复查粪便潜血为阴性。逐渐增加奶量至 80 ml q3h,复查白蛋白 32.2 g/L,住院 12 天,体重 3.69 kg,病愈出院。出院后 2 个月过渡为母乳喂养,未再出现呕吐、便血等症状。

病例 2

患儿,男,6 天,因“便血 3 天”入院。患儿系 G2P2,胎龄 38 周,剖宫产出生,出生体重 3450 g, Apgar 评分 1~10 分钟均为 10 分。患儿生后有配方奶喂养史,生后 3 天出现便血,为黄色大便掺杂褐色

血丝, 5~6 次/天, 1 天前加重, 表现为黄色大便, 覆盖鲜红色粘液, 7~8 次/天, 无发热, 无呕吐。患儿父亲有鼻炎病史。入院体重 3.22 kg, 体重下降 6%。查体: 血压 71/43 mmHg, 反应欠佳, 面色欠红润, 皮肤弹性差, 腹部柔软, 无压痛及反跳痛。完善辅助检查, 白细胞 $9.89 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $5.47 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞计数 $1 \times 10^9/L$, 血红蛋白 116 g/L, 血小板计数 $268 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 1.84 mg/L, 高铁血红蛋白 1.6%, 血培养及大便培养均为阴性。予禁食减压、全肠外营养, 予酚磺乙胺止血, 西米替丁保护胃黏膜, 哌拉西林钠他唑巴坦钠经验性抗感染治疗, 患儿入院后间断排暗红色血性便。腹部超声无肠壁积气, 升结肠及横结肠肠壁增厚, 腹部 X 线未见异常。第 5 天子氨基酸奶粉开奶, 仍有间断血便, 无发热, 入院 7 天复查血常规 + CRP: WBC $11.91 \times 10^9/L$, N $7.49 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞 8.4%; HB 91 g/L, PLT $330 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 15.03 mg/l。TORCH、巨细胞病毒 DNA 阴性。入院第 11 天患儿仍排便, 肝功能: 白蛋白 33.9 g/l 前白蛋白 93 mg/l, 谷丙、谷草转氨酶正常。入院第 14 天电子结肠镜下见回肠末端淋巴滤泡样改变, 横结肠近脾区见小片状溃疡, 表面覆盖白苔, 乙状结肠黏膜见小片状充血糜烂。直肠病理示: 直肠粘膜, 固有层内多量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及少量中性粒细胞浸润、腺体数目及形态未见明显异常。外显子基因检测无异常, 第 15 天患儿病情逐渐好转, 大便无肉眼血便, 复查大便常规潜血为阴性, 后逐渐增加奶量至 80 ml q3h 喂养, 未再出现血便, 住院 20 天出院, 出院体重 3.38 kg。出院 1 个月后过渡为深度水解奶粉喂养, 无血便, 无呕吐、腹胀, 体重增长好。

3.2. 文献复习结果

根据本研究设定的文献检索策略, 共计检索到 6 篇关于 NFPIES 的文献, 共 14 例患儿。临床表现主要为呕吐、腹胀、便血、发热等, 其中 7 例嗜酸性粒细胞升高。

具体 14 例病例特点总结如下。见表 1 及表 2。

Table 1. General situation and clinical manifestations of 14 children with NFPIES

表 1. 14 例 NFPIES 患儿一般情况及临床表现

编号	文献(第一作者/发表年)	发病时间	性别	胎龄	BW	临床表现
1	Antonella [5], 2018	12 d	-	足月	3590	嗜睡、吃奶差、腹泻
2	Andreia [6], 2018	15 h	男	足月	-	呕吐
3	Shintaro [7], 2019	1 d	-	34 周	2334	便血、腹胀
4	Mary [8], 2018	2 d	女	35 周	-	腹胀、残奶、血便
5	Mary [8], 2018	45 d	女	28 周	-	呕吐、便血
6	Mary [8], 2018	29 d	女	26 周	-	呕吐、便血
7	Mary [8], 2018	12 d	女	29 周	-	呕吐、腹胀、残奶、血便
8	Mary [8], 2018	12 d	男	29 周	-	血便
9	魏铭[9], 2018	5 d	男	34 周	1650	
10	魏铭[9], 2018	3 d	女	35 + 4 周	1210	4 例患儿均有发热, 腹胀、血便各 3 例, 呕吐、腹泻各 2 例。
11	魏铭[9], 2018	10 d	男	40 + 4 周	3250	
12	魏铭[9], 2018	9 d	女	39 周	2900	
13	Luca Bosa [10], 2021	2 d	男	35 + 5 周	3200	便血、腹泻
14	Luca Bosa [10], 2021	3 d	男	38 + 5 周	3335	呕吐

Table 2. Auxiliary examination of 14 children with NFPIES**表 2.** 14 例 NFPIES 患儿辅助检查

编号	白细胞	C 反应蛋白	嗜酸性粒细胞	白蛋白	腹片/腹部超声
1	升高	正常	-	-	-
2	正常	升高	正常	-	-
3	升高	正常	升高	下降	未见明显肠胀气
4	升高	正常	正常	正常	肠管积气
5	升高	正常	正常	正常	肠管积气
6	升高	正常	升高	下降	肠管积气、肠壁增厚
7	正常	升高	升高	下降	肠管积气
8	升高	正常	正常	下降	肠管积气
9					腹片(-)
10	4 例患儿 C 反应蛋白均增高, 嗜酸性粒细胞增高 3 例, 白细胞显著增高 1 例。				无
11	2 例患儿牛奶蛋白特异性 IgE 阳性。				消化道造影(-)
12					肠管积气、肠壁积气
13	正常	正常	正常	下降	-
14	正常	正常	升高	-	正常

4. 讨论

4.1. 流行病学

国内一项前瞻性研究表示牛奶蛋白过敏(CPMA)在婴儿中的患病率为 2.69%，并且与家族中过敏史及剖宫产相关[11]。Cianferoni 等人的研究中表明在大多数西方国家，FPIES 的患病率在 0.01%到 0.7%之间[12]。Katz 等人的一项前瞻性研究显示牛奶蛋白引起的 FPIES 发病率为 0.34% (44/13,400) [13]。随着人们对 NFPIES 认识的增多，NFPIES 的诊断率逐步提升，但 NFPIES 的流行病学研究仍较少。

4.2. 临床表现

两个病例的共同点都表现为进食牛奶蛋白后出现血便，伴有体重下降、生长迟缓，贫血等。除外败血症、NEC、炎症性肠病后，在停用配方奶喂养后症状逐渐好转。病例 1 提示我们 NFPIES 可能出现发热、感染指标升高等情况，需与感染性疾病相鉴别。

4.3. 诊断标准

2017 年美国《食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征诊断和治疗国际共识指南》提出 FPIES 的诊断主要依据具有 FEPIES 特征性的临床表现及体征、回避过敏食物后症状缓解，如病史不清，可选择进行口服药物激发试验(OFC) [14]。急性 FPIES 主要标准：呕吐发生在摄入可疑食物 1~4 h 后，并且缺乏典型的 IgE 介导的皮肤或呼吸道过敏症状；次要标准：在进食同样的可疑食物后，第 2 次(或更多次)重复性呕吐发作；进食不同的食物 1~4 h 后反复出现呕吐；有极度嗜睡症状者；有面色苍白症状者；发病时需要去急诊科就诊者；需要静脉液体支持治疗者；进食后 24 h 内出现腹泻(通常为 5~10 h)；低血压；低体温。满足主要标准和 3 个以上的次要标准即可临床诊断为急性 FPIES。慢性 FPIES 诊断标准：患者规律进食致敏的食物，引起间歇性发作但逐渐加重的呕吐和腹泻症状，在剔除致敏食物后几天内症状缓解，重新摄入致

敏食物发生急性 FPIES 反应(摄入后 1~4 h 呕吐, 24 h 内腹泻), 重症者脱水、代谢性酸中毒和休克。排除标准: 患感染性胃肠炎、胃食管反流、嗜酸细胞胃肠炎、炎症性肠病、乳糜泻等疾病。

FPIES 根据病情分为轻中度、重度 FPIES, 轻中度主要表现为反复呕吐, 伴或不伴腹泻, 皮肤苍白, 轻度嗜睡, 重度表现为反复喷射性呕吐, 伴或不伴腹泻, 皮肤苍白, 嗜睡, 脱水, 低血压, 休克, 高铁血红蛋白血症, 代谢性酸中毒, 根据发作时间分为急性、慢性 FPIES, 急性 FPIES 为间断暴露于过敏食物后出现症状, 呕吐通常在进食 1~4 h 内发作, 通常症状在忌口致敏食物后 24 h 内缓解, 生长发育不受影响; 慢性 FPIES 为每日进食致敏食物后出现症状, 会出现体重不增及发育迟滞, 通常在改吃低变应原配方奶以后的 3~10 天内回复到正常的健康状态[14]。上两个病例患儿 1 例出现生长迟缓, 低白蛋白血症、贫血、脱水、代谢性酸中毒, 1 例伴有中度贫血, 生长迟缓, 均为口服配方奶数天后出现症状, 结合临床考虑为慢性重度 FPIES。OFC 为 FPIES 诊断的金标准, 考虑患儿病史及特征性临床表现符合 FPIES, OFC 会再次引起患儿过敏反应, 评估患儿进行 OFC 的风险效益比, 遂未进行 OFC。

4.4. 鉴别诊断

新生儿 FPIES 需与新生儿坏死性小肠结肠炎进行鉴别。NEC 是新生儿期严重的胃肠道疾病, 主要临床表现为腹胀、呕吐、腹泻、便血, 严重者会出现休克或多脏器功能衰竭[15]。新生儿 FPIES 与 NEC 临床表现相似, 治疗方法却完全不同, 如果将 FPIES 误诊为 NEC 会导致患儿禁食时间过长及不必要的抗生素暴露。NEC 更多见于早产儿、低出生体重儿, 配方奶喂养和肠道菌群失调是 NEC 的高危因素[16]; 床旁腹部超声有助于鉴别 NFPIES 和 NEC。有研究表明, 早期 NFPIES 仅有病变部位出现肠蠕动减弱, 而 NEC 除病变部位外会出现全肠蠕动减弱, 而且 NFPIES 肠功能恢复较 NEC 快, 复查腹部超声可发现 NFPIES 肠壁积气、肠壁增厚、肠蠕动减弱等表现消失较 NEC 早, 可由此鉴别 NEC 与 NFPIES [17]。Makita 等人的一项研究显示 NFPIES 患儿的高铁血红蛋白水平高于其他新生儿胃肠道疾病患儿的高铁血红蛋白水平, 该指标具有高特异性, 但敏感性不高, 因此高铁血红蛋白正常并不能排除 NFPIES [18], 本文 2 例患儿高铁血红蛋白均为正常。NEC 与高度可疑早发(HSEO)的 FPIES 在临床表现、腹部超声等影像学检查中难以鉴别, 有一项前瞻性研究指出, NEC 组患儿 IL-27 水平明显高于 HSEO-FPIES 组患儿, 且 IL-27 联合 C 反应蛋白升高鉴别 NEC 与 HSEO-FPIES 更有意义, 为我们早期鉴别诊断 NEC 与 NFPIES 提供了思路[19]。

新生儿 FPIES 还需与炎症性肠病鉴别(inflammatory bowel disease, IBD)。IBD 是一组病因不明的肠道非特异性炎症性疾病。极早发型炎症性肠病(very early onset IBD, VEO-IBD)是指 6 岁前起病的 IBD, 最早可于新生儿期发病, 常表现为不明原因腹泻, 抗感染治疗效果差, 形成迁延性腹泻, 肠外表现为贫血、肛周病变、口腔溃疡、皮疹、生长发育迟缓等[20], 预后不良, 死亡率高。需早期行消化内镜组织学检查及基因检测明确诊断。

4.5. 治疗

FPIES 的治疗主要包括对症支持治疗及回避过敏原。对于新生儿来说, 主要是牛奶蛋白, 可更换为母乳或氨基酸奶粉喂养[14]。我们的 2 例患儿病情分度属于重度 FPIES, 因此首选了氨基酸奶粉喂养, 后期过渡到深度水解奶粉/母乳过程顺利。NFPIES 大多数预后良好, 随着患儿年龄增长, 肠道粘膜屏障逐渐完善, 对过敏物质逐渐建立耐受。长期管理主要是避免过敏食物, 补充患儿所需营养, 意外暴露时的急救及关注患儿是否产生耐受[4]。

4.6. 预后

意大利一项研究指出牛奶过敏患儿大约在 18~24 月时达到耐受[21]。国内一项回顾性研究显示牛奶

蛋白过敏患儿均在 12~25 月龄时建立耐受[22]。Katz 等人的研究显示 36 例 FPIES 患儿中 50% 在 1 岁前建立耐受, 75% 在 18 个月前建立耐受, 88.9% 在 2 岁前建立耐受。而 Ruffner 等人的研究表示, 只有 35% 的 FPIES 患儿在 2 岁前建立耐受, 大多数患儿到 5 岁才建立耐受(85%) [23]。

FPIES 缺乏特异性的临床表现及实验室检查, 易发生误诊、漏诊, 它的诊断依靠病史, 要求医师详细询问疾病发作时临床表现及父母过敏史等信息, OFC 虽为 NFPIES 诊断金标准, 但应用时需考虑风险效益比。NFPIES 易被误诊为 NEC, 要求临床医师提高对 NFPIES 的认识, 注意鉴别诊断, 避免过度治疗。

参考文献

- [1] Boyce, J.A., Assa'ad, A., Burks, A.W., *et al.* (2011) Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutrition Research*, **31**, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.01.001>
- [2] Yang, M., Geng, L., Xu, Z., *et al.* (2015) Severe Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to Cow's Milk in Infants. *Nutrients*, **8**, 1. <https://doi.org/10.3390/nu8010001>
- [3] Fiocchi, A., Claps, A., Dahdah, L., *et al.* (2014) Differential Diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **14**, 246-254. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000057>
- [4] Nowak-Węgrzyn, A., Chehade, M., Groetch, M.E., *et al.* (2017) International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Executive Summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1111-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>
- [5] Peduto, A., Rocca, M., De Maio, C., *et al.* (2018) Metabolic Acidosis as Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Onset in a Newborn. *Italian Journal of Pediatrics*, **44**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0468-y>
- [6] Ribeiro, A., Moreira, D., Costa, C., *et al.* (2018) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Challenging Diagnosis. *Case Reports*, **2018**. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222822>
- [7] Ichimura, S., Kakita, H., Asai, S., *et al.* (2019) A Rare Case of Fetal Onset, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Neonatology*, **116**, 376-379. <https://doi.org/10.1159/000502717>
- [8] Lenfestey, M.W., de la Cruz, D. and Neu, J. (2018) Food Protein-Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis? A Neonatal Intensive Care Unit Case Series. *The Journal of Pediatrics*, **200**, 270-273. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.048>
- [9] 魏铭, 李文斌, 陈佩娟, 等. 新生儿牛奶蛋白过敏 4 例临床误诊分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(2): 145-147.
- [10] Bosa, L., Martelossi, S., Tardini, G., *et al.* (2021) Early Onset Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Two Breastfed Newborns Masquerading as Surgical Diseases: Case Reports and Literature Review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 390-394. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1608435>
- [11] Yang, M., Tan, M., Wu, J., *et al.* (2019) Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **43**, 803-808. <https://doi.org/10.1002/jpen.1472>
- [12] Cianferoni, A. (2021) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Epidemiology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **126**, 469-477. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.006>
- [13] Katz, Y., Goldberg, M.R., Rajuan, N., *et al.* (2011) The Prevalence and Natural Course of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to Cow's Milk: A Large-Scale, Prospective Population-Based Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **127**, 647-653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1105>
- [14] Nowak-Węgrzyn, A. and Jarocka-Cyrta, E. (2017) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, **27**, 1-18. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0135>
- [15] 黄兰, 熊涛, 唐军, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020) [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11.
- [16] Rose, A.T. and Patel, R.M. (2018) A Critical Analysis of Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **23**, 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.005>
- [17] Guo, Y., Si, S., Jia, Z., *et al.* (2021) Differentiation of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and Necrotizing Enterocolitis in Neonates by Abdominal Sonography. *Jornal de Pediatria*, **97**, 219-224. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.03.001>

-
- [18] Makita, E., Kuroda, S., Sato, H., *et al.* (2020) Comparison of Methemoglobin Levels in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and Other Gastrointestinal Diseases in Neonates. *Allergologia et Immunopathologia*, **48**, 490-495. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.01.007>
- [19] Qi, Y., Liu, C., Zhong, X., *et al.* (2021) IL-27 as a Potential Biomarker for Distinguishing between Necrotising Enterocolitis and Highly Suspected Early-Onset Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome with Abdominal Gas Signs. *EBioMedicine*, **72**, Article 103607. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103607>
- [20] Kelsen, J.R., Baldassano, R.N., Artis, D., *et al.* (2015) Maintaining Intestinal Health: The Genetics and Immunology of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **1**, 462-476. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.06.010>
- [21] Sopo, S.M., Giorgio, V., Iacono, I.D., *et al.* (2012) A Multicentre Retrospective Study of 66 Italian Children with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Different Management for Different Phenotypes. *Clinical & Experimental Allergy*, **42**, 1257-1265. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x>
- [22] 罗燕军. 食物蛋白相关性小肠结肠炎综合征 13 例临床回顾[J]. 临床荟萃, 2011, 26(16): 1416-1418.
- [23] Ruffner, M.A., Ruymann, K., Barni, S., *et al.* (2013) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **1**, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.05.011>