

儿童食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征诊疗研究进展

谭琴, 陈龙*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月14日

摘要

食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(Food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)是一种并不罕见的非IgE介导的食物过敏反应,常在婴儿期发病,急性起病多见,但病理生理尚不完全清楚,而临床表现缺乏特异性。目前诊断主要依赖于病史、典型的临床表现以及回避可疑致敏食物后症状缓解,必要时需进行口服食物激发试验确诊。基于症状的严重程度的FPIES管理主要包括回避致敏食物及对症支持治疗,预后良好。回顾总结儿童FPIES的流行病学、临床表型、发病机制、疾病诊疗的最新进展,全面认识并掌握其临床特点,对儿童FPIES尤其是新生儿FPIES早期诊治、合理实施营养方案有积极意义。

关键词

食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征, 食物过敏, 儿童, 新生儿

Research Progress on the Diagnosis and Treatment of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Children

Qin Tan, Long Chen*

Neonatal Department of Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jun. 14th, 2023; accepted: Jul. 9th, 2023; published: Jul. 14th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 谭琴, 陈龙. 儿童食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征诊疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11172-11179. DOI: 10.12677/acm.2023.1371560

Abstract

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a not rare non-IgE mediated food allergic reaction, usually in infancy; acute onset is more common, but the pathophysiology is still not completely clear. The clinical manifestations lack specificity. Diagnosis currently depends on history, typical clinical manifestations, and relief of symptoms after avoidance of suspected allergenic foods, and confirmation is made by oral food challenge if necessary. Management of FPIES based on symptom severity mainly includes avoidance of suspect allergenic foods and symptomatic supportive treatment. The prognosis is good. To review and summarize the latest progress in the epidemiology, clinical phenotype, pathogenesis, disease diagnosis, and treatment of FPIES in children, and to fully understand and grasp its clinical characteristics is of positive significance for early diagnosis and treatment and rational implementation of nutrition programs of FPIES in children, especially of FPIES in neonates.

Keywords

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Food Allergies, Children, Neonates

Copyright © 2023 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

食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(Food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)是一种非 IgE 介导的食物过敏性胃肠道疾病, 是一种好发于婴幼儿的潜在的医学急症, 其最重要的临床特点是消化道症状的延迟发作及缺乏皮肤和呼吸道症状, 主要表现为反复呕吐、腹泻, 少见的严重者有低血容量休克 [1]。随着对 FPIES 的研究越来越深入, 2017 年发布了第一个也是唯一一个基于证据的 FPIES 国际共识, 但迄今尚无针对儿童 FPIES 的共识标准。儿童 FPIES 尤其是新生儿 FPIES 临床上症状往往不典型, 临床中缺乏认识, 常常与感染性胃肠炎、新生儿坏死性小肠结肠炎等胃肠道疾病混淆, 造成过度禁食、抗生素滥用, 甚至不必要的手术等, 导致住院时间延长, 甚至影响新生儿及儿童的生长发育和预后[2]。本文就儿童 FPIES 的最新诊疗进展做一综述, 旨在提高对该病的认识, 为儿童 FPIES 患儿提供更好的医疗服务。

2. 儿童 FPIES 流行病学

目前西方国家报道的 FPIES 患病率在 0.015%~0.7%之间[3]。一项以色列的前瞻性人群研究通过跟踪 1 万多名婴儿描述了牛奶蛋白诱导的 FPIES 患儿的发病率为 0.34%, 而由 IgE 介导的牛奶过敏症患儿的发病率为 0.5% [4]。根据参与澳大利亚儿科监测单位的 1400 名儿科医生进行了一项全国调查(2012~2014 年), 发现 FPIES 并不罕见, 发病率估计约为 15.4/10 万每年, 儿童 FPIES 首发和诊断的中位年龄分别为 5 个月和 7 个月[5]。而在 Alonso 等人对西班牙一家医院 1142 名婴儿 18 个月的前瞻性队列研究中, FPIES 的患病率估计为 0.7% [6]。FPIES 病例的感知增加可能与对该疾病的认识增加可能导致有关。目前国内基于大规模人群的 FPIES 流行病学研究较少。一项随访了 874 名儿童的前瞻性队列研究[7], 其 3 年内 FPIES 累计发病率为 0.92%, 平均发病年龄为 6 个月。而在项目组开展的单中心前瞻性研究中, 在非新生儿重

症监护病房的 1931 名新生儿中 FPIES 的发生率为 3.8%，这明显高于目前报道水平。而男性患儿 FPIES 相对高发[4]，少部分 FPIES 儿童可合并哮喘、湿疹及过敏性鼻炎等其他过敏病史[3]。

3. 发病机制

FPIES 确切的发病机制尚不清楚。目前认为 FPIES 是一种非 IgE 介导的食物过敏，主要依赖于细胞机制，在暴露于触发食物后产生肠道炎症[8]。内镜和结肠镜检查证实，结肠和回肠组织中存在非特异性的炎性反应，最终导致肠道通透性增加[9]。在细胞水平上，鉴于体液反应的明显缺失，目前广泛认为抗原特异性 T 细胞参与介导了 FPIES 反应[8]。FPIES 反应中可以观察到 TNF- α 、IL-8 和 IL-17 的显著升高[10] [11]。除了 TH2 细胞免疫外，TH1、TH17 和上皮黏膜屏障缺陷也被发现在发病机制中起重要作用[12]。研究表明 FPIES 的先天免疫系统作用不容忽视，特别是 FPIES 患者接受 OFC 后单核细胞、中性粒细胞、NK 细胞和嗜酸性粒细胞的激活[13]。一项回顾性研究指出脐带血嗜酸性粒细胞增多可能先于新生儿 FPIES 的发病[14]。肠道菌群失调尤其是短链脂肪酸产量减少可能在儿童 FPIES 的发病机制中发挥作用[7]。此外，IgE 介导的食物蛋白过敏、自主神经系统及神经免疫学机制可能也参与了 FPIES 的发生[8] [9] [15] [16]。尚需要进一步的研究来明确 FPIES 病理生理学机制。

4. 儿童 FPIES 触发食物

在婴儿和儿童中，慢性 FPIES 的触发食物以牛奶和大豆为主，急性 FPIES 的触发食物以大米和燕麦为主；在年龄较大的儿童中，FPIES 的触发食物为鱼类和贝类为主[17]。牛奶蛋白诱导的 FPIES 在完全母乳喂养的婴儿中罕见[18]，提示婴儿母乳喂养具有保护作用，这与项目组的研究结论一致。大米和燕麦为主的固体食物触发的 FPIES 往往起病时间更晚，通常在婴儿 4~7 月龄首次添加该食物时发生。近 60% 的 FPIES 婴儿只对一种食物有反应，20%~30% 可能对 2~3 种食物有反应，约 10% 可能对多种食物有反应[17]。有多种触发食物的 FPIES 婴儿相对于单一触发食物的婴儿往往初始发病时间更早，出现食物厌恶可能性更大[19]。并且急性 FPIES 出现多种触发食物的 FPIES 风险更高[20]。同时，FPIES 的触发食物存在明显的地理差异，与当地的饮食模式联系紧密[21]。同一地区 FPIES 的触发食物往往会是该地区的常见辅食或断奶食物，这提示了易感性的生物期、饮食习惯和触发食物暴露的相关潜力之间的联系[15]。

5. 儿童 FPIES 临床表现

FPIES 被称为一种单发性超敏性疾病，主要表现为慢性或急性 FPIES 两种表型。少部分对其 FPIES 触发食物有过敏致敏证据的患儿考虑为非典型 FPIES [22]。

5.1. 急性 FPIES

急性 FPIES 典型表现为进食触发食物约 1~4 小时后出现反复呕吐和/或腹泻，不伴有典型的 IgE 介导过敏反应的皮肤或呼吸道症状。这种严重的呕吐往往容易导致脱水、嗜睡和/或面色苍白。更有甚者可以出现类似婴儿脓毒症/休克的表现，伴有血压降低和生命体征不稳定，但病原学检查多为阴性。可伴有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及血小板增多，代谢性酸中毒和高铁血红蛋白血症。急性 FPIES 临床表现通常在回避触发食物 24 小时内缓解[9]，且其生长和发育不受影响。

5.2. 慢性 FPIES

慢性 FPIES 通常是在数天内长期接触触发食物的结果，往往表现出慢性、间歇性呕吐，大便带血和/或稀水样腹泻等症状，严重者可伴有低蛋白血症和/或体重增长不良。新生儿 FPIES 常常是慢性的，症状不典型；足月儿可仅表现出大便带血。慢性 FPIES 症状一般可以在回避触发食物后几天到几周内消失，

当进行口服食物激发试验(Oral food challenge, OFC)或再次意外暴露, 可诱发急性 FPIES 反应发生[17]。与急性 FPIES 相比, 慢性 FPIES 临床研究较少, 多在 4 月龄以下进食牛奶或豆质配方奶的婴儿中有病例报道。迄今为止, 还没有儿童慢性 FPIES 表现在婴儿期以外或由固体食物引发的报道[23]。

6. 实验室检查

目前通过常规的实验室检查及检验确诊 FPIES 存在困难。口服食物激发试验是诊断 FPIES 的金标准。

6.1. 血液检查

慢性 FPIES 患儿血象可见白细胞计数升高伴核左移、嗜酸性粒细胞升高、不同程度的贫血以及低蛋白血症表现, 部分 FPIES 患儿还可表现出血小板升高, 但 C 反应蛋白多为正常[24]。急性和慢性 FPIES 患儿还可因血流动力学变化而出现高铁血红蛋白血症及代谢性酸中毒。

6.2. 粪便检查

急性 FPIES 患儿腹泻时粪便检查常可见隐血/便中带血、白细胞或中性粒细胞、糖含量增加, 随疾病严重程度和/或持续时间延长, 表现更为明显, 但不具有特异性。慢性 FPIES 患儿粪便检查中还可见嗜酸性粒细胞、夏科-雷登结晶和/或还原性物质[25]。

6.3. 变态反应试验

皮肤点刺试验和血清特异性 IgE (specific IgE, sIgE)检查在 FPIES 患儿初次诊断时多为阴性, 一般多用于排除特定食物的致敏作用和可能共存的 IgE 介导疾病, 不推荐在首诊时行该检查来对 FPIES 食物诱因进行评价。若在随诊过程中, 出现新发病史支持 IgE 介导的其他食物过敏和受食物变应原影响发病的特异性皮炎等并发症的 FPIES 患儿, 可考虑进行血清 sIgE 检查[26]。

6.4. 内镜及影像学检查

FPIES 内镜下检查和活检无特异性改变, 可见粘膜水肿、急性炎症、不同程度的绒毛萎缩等表现[27], 在忌口触发致敏食物 2 天后, 胃肠道黏膜和组织学异常均可恢复正常。不推荐常规用内镜检查评估 FPIES。同时, FPIES 没有特异性影像学检查, 不建议在疑似 FPIES 患儿的确诊过程中常规使用影像学检查[1]。

6.5. 口服食物激发试验(Oral Food Challenge, OFC)

OFC 是诊断 FPIES 的金标准(见表 1)。若患儿具有典型的临床表现和体征, 饮食回避后症状缓解,

Table 1. Diagnostic criteria for OFC results

表 1. OFC 结果诊断标准

主要标准	次要标准
摄入可疑食物后的 1~4 小时内出现呕吐, 且没有典型的 IgE 介导的皮肤或呼吸道过敏症状	1. 嗜睡
	2. 皮肤苍白
	3. 进食后 5~10 小时出现腹泻
	4. 低血压
	5. 低体温
	6. 中性粒细胞计数增加(>1500 个/uL)

注: 当满足主要标准且至少 2 个次要标准, 则 OFC 结果视为阳性; 引自参考文献[1]。

则首次诊断时可不进行 OFC。但当存在以下情况时, 应考虑行 OFC 助诊: 1) 病史不清; 2) 临床表现不典型; 3) 尚未确定食物诱因; 4) 规避可疑致敏食物后症状仍持续。除了诊断目的, FOC 也可用于引入其他高危食物或评估是否对触发食物产生了耐受性[28]。

目前 2017 年国际共识指南建议[1], 在 30 分钟内将激发食物分为 3 次等量剂量, 总剂量按 0.3 g 食物蛋白(范围为 0.06~0.6 g)/公斤计算, 首轮激发时不超过 3 g 食物蛋白, 10 g 总食物质量或 100 mL 总液体体积。喂养后应观察 4~6 小时。若患者有严重症状史, 应考虑较小的起始剂量和/或较长的观察时间。需要注意的是, 进行 OFC 存在引起严重过敏反应的风险, 该试验应当在医院且有严密监护的情况下进行。考虑到新生儿的特殊性, FPIES 在新生儿期很难进行 OFC 来确诊。实际上 OFCs 总激发剂量和分次配给方案的系统研究缺乏, 最新的“2 步走” OFC 方案被提出[29], 这说明进一步标准化 FPIES OFCs 的最佳方案是十分必要的。

7. 诊断与鉴别诊断

7.1. 诊断标准

急性 FPIES 是一个临床诊断。2017 年发布的国际共识指南通过使用主要和次要标准系统来帮助标准化急性 FPIES 的诊断(见表 2)。对于慢性 FPIES 没有这样的标准, 表现不典型患儿需进行 OFC, 最终应以临床诊断为准。项目组进行了一项有关新生儿 FPIES 的前瞻性队列研究, 发现在新生儿期往往以某一种或二种表现为主, 如血便(100%)、呕吐(100%)、腹泻等。因此, 该标准在新生儿应用中需进一步评估。

Table 2. Diagnostic criteria for FPIES

表 2. FPIES 诊断标准

急性 FPIES	
主要标准	次要标准
在进食可疑致敏食物后 1~4 小时内出现呕吐, 不伴有经典的 IgE 介导的过敏反应的皮肤症状或呼吸道症状	<ol style="list-style-type: none"> 再次进食同样的食物后, 出现第 2 次或反复多次同样的呕吐症状 在进食另外一种食物后, 1~4 小时内也出现反复呕吐 发病时有严重嗜睡 发病时伴有明显皮肤苍白 发病时需要去急诊就诊 发病时需要静脉补液支持 进食后 24 小时内出现腹泻(通常为 5~10 小时) 低血压 低体温
慢性 FPIES	
重症表现	轻症表现
如果患者每日规律进食致敏食物(如婴儿配方奶粉), 就会引起间歇性发作但逐渐加重的呕吐和腹泻症状(偶带血便), 有时还会有脱水和代谢性酸中毒表现	低剂量的过敏食物(如固体食物或母乳中的食物变应原)会引起间歇性的呕吐和/或腹泻, 通常伴有体重不增/发育迟滞, 但是不伴脱水或代谢性酸中毒表现

注: 诊断急性 FPIES 应同时满足主要标准及 3 条以上次要标准; 慢性 FPIES 最重要的诊断标准是, 在规避致敏食物以后, 数天内患者症状缓解; 而当再次进食过敏食物时, 引起急性症状再发。引自参考文献[1]。

近来, 寻找 FPIES 的有价值的生物标志物也引人关注。FPIES 患者 IL-27 的表达高于经典 IgE 介导的过敏性疾病, 这对 FPIES 的诊断和鉴别提供了新的思路[2]。胸腺和激活调节趋化因子(TARC)在 OFC 阳性 FPIES 患者血清中升高, 提示 TARC 可能成为诊断和管理固体食物触发的 FPIES 的潜在客观生物标志物[30]。

7.2. 鉴别诊断

对 FPIES 的诊断具有一定挑战性, 容易导致误诊。在新生儿期, 需重点与坏死性小肠结肠炎等鉴别[31]; 在婴幼儿时期, 需与先天性代谢缺陷、乳糖不耐受等鉴别; 在大儿童阶段, 需与感染性胃肠炎、严重过敏反应等鉴别。鉴别困难时需要完善相关检查以进一步明确, 如需完善腹部平片及超声鉴别 NEC, 需完善代谢筛查鉴别先天性代谢缺陷, 需完善食道 pH 及食管镜检查鉴别胃食管反流等。对于新生儿期的 FPIES 症状往往单一、不典型, 尤其要警惕胃肠道外科急症, 避免误诊[25]。

8. 治疗与管理

8.1. 临床治疗

FPIES 反应的管理是基于症状的严重程度, 通常是对因与对症治疗结合[32]。

对因治疗中最重要的是回避可疑的触发食物, 如新生儿期及婴儿期的配方奶、早产儿奶触发的 FPIES 则需回避相应饮食。若临床表现轻微, 则可在医师的指导下饮食; 临床表现严重的患儿则建议回避饮食(对于无法回避的饮食, 必要时可短期禁食), 回避时间一般在 2~3 天, 再次进食需要在医师的指导下进行。此外, 对新引入的食物, 考虑到其潜在致 FPIES 风险, 则需要在医师指导下进行。

对症治疗主要包括止吐、补液、营养支持等。对于重症病例, 如低血容量性休克, 则需要回避饮食的同时予以积极抗休克治疗, 包括及时建立静脉通道进行液体复苏, 必要时予以呼吸支持、糖皮质激素抗炎、血管活性药物维持血压、纠正酸中毒等对症支持治疗。

8.2. 社会心理管理

FPIES 作为一种临床诊断往往导致延迟诊断或误诊, 从而引起 FPIES 儿童照顾者对食物引入的焦虑。食物过敏生活质量 - 父母负担(FAQL-PB)指数可作为一种评估量表来评价 FPIES 患儿照顾者焦虑程度。FPIES 儿童照顾者比 IgE 介导的食物过敏儿童照顾者表现出更大的压力、担忧、焦虑, 其健康相关生活质量(HRQoL)和自我效能感降低[33] [34]。目前唯一一项评估 FPIES 儿童的心理社会功能的研究显示 FPIES 学龄前儿童的一般焦虑增加[34]。Flom 等通过使用蒙特利尔儿童医院喂养量表(MCH-FS)评估了 FPIES 的喂养困难, 发现与 IgE 相关食物过敏相比, FPIES 患者出现喂养困难的可能性和严重程度增加, FPIES 照顾者面临显著喂养困难负担和焦虑[35]。

对 FPIES 患儿及其照顾者的敏感和焦虑、照顾者的低 HRQoL 和自我效能感等问题, 其解决的干预措施可能对 FPIES 家庭产生重大的影响。缓解 FPIES 相关焦虑一方面需要照顾者了解 FPIES 的特征表现及常规处理措施, 另一方面倡导并增加对医院、学校和托儿所关于 FPIES 的宣教, 包括 FPIES 的触发食物、FPIES 的识别和 FPIES 反应的初始管理等内容, 以减轻 FPIES 患儿及家庭所经历的心理社会负担。同时医疗及科研工作者不断深入 FPIES 的研究, 提供避免延迟或误诊的诊断试验、确定安全食品替代品的预后试验和对触发食物的耐受性发展等方面的研究对 FPIES 家庭也具有积极意义[36]。这需要全社会的共同努力。

9. 总结

目前国内关于儿童及新生儿 FPIES 的流行病学研究极少, 需要多学科合作研究总结中国人群 FPIES

的流行病学特点、触发食物以及诊疗进展。2017年 FPIES 国际指南建立以来,人们对这种非 IgE 介导的食物过敏的认识逐渐增长,但仍有许多方面存在争议。未来研究应在临床流行病学的基础上着重提高对病理生理学的理解,强调识别诊断和评估耐受性的生物标志物以及完善制定将触发食物重新引入饮食的安全方案。鉴于 FPIES 患儿及照顾者的高压力和焦虑负担,继续的研究工作将极大地造福 FPIES 患儿及其家庭。

基金项目

国家临床医学研究中心,重庆医科大学附属儿童医院临床医学研究项目(NCRC-2019-GP-13)。

参考文献

- [1] 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.e1114. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>
- [2] 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 ID: 103607. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103607>
- [3] 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>
- [4] Katz, Y., Goldberg, M.R., Rajuan, N., Cohen, A. and Leshno, M. (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.e641-643. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1105>
- [5] Mehr, S., Frith, K., Barnes, E.H. and Campbell, D.E. (2017) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Australia: A Population-Based Study, 2012-2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 1323-1330. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.027>
- [6] Alonso, S.B., Ezquiaga, J.G., Berzal, P.T., *et al.* (2019) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Increased Prevalence of This Great Unknown-Results of the PREVALE Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 430-433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.045>
- [7] Su, K.W., Cetinbas, M., Martin, V.M., *et al.* (2023) Early Infancy Dysbiosis in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Allergy*, **78**, 1595-1604. <https://doi.org/10.1111/all.15644>
- [8] Baker, M.G., Cecilia Berin, M. and Sicherer, S. (2022) Update on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Current Allergy and Asthma Reports*, **22**, 113-122. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01037-y>
- [9] Agyemang, A. Nowak-Węgrzyn, A. (2019) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **57**, 261-271. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8722-z>
- [10] Shimomura, M., Ito, Y., Tanaka, H., Meguro, T. and Kimura, M. (2018) Increased Serum Cortisol on Oral Food Challenge in Infants with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Pediatrics International*, **60**, 13-18. <https://doi.org/10.1111/ped.13449>
- [11] Berin, M.C., Lozano-Ojalvo, D., Agashe, C., Baker, M.G., Bird, J.A. and Nowak-Węgrzyn, A. (2021) Acute FPIES Reactions Are Associated with an IL-17 Inflammatory Signature. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 895-901.e896. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.012>
- [12] Su, K.W., Shreffler, W.G. and Yuan, Q. (2021) Gastrointestinal Immunopathology of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and Other Non-Immunoglobulin E-Mediated Food Allergic Diseases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **126**, 516-523. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.024>
- [13] Goswami, R., Blazquez, A.B., Kosoy, R., Rahman, A., Nowak-Węgrzyn, A. and Berin, M.C. (2017) Systemic Innate Immune Activation in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1885-1896.e1889. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.971>
- [14] Suzuki, H., Tsutsumi, Y., Morita, H., *et al.* (2021) Cord Blood Eosinophilia Precedes Neonatal Onset of Food-Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Allergy International*, **70**, 262-265. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.10.004>
- [15] Hoffmann, N.V., Ahmed, A. and Fortunato, J.E. (2021) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Dynamic Relationship among Gastrointestinal Symptoms, Immune Response, and the Autonomic Nervous System. *Annals of Allergy*,

- Asthma & Immunology*, **126**, 498-505. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.004>
- [16] Khan, W.I. and Ghia, J.E. (2010) Gut Hormones: Emerging Role in Immune Activation and Inflammation. *Clinical and Experimental Immunology* **161**, 19-27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04150.x>
- [17] Nowak-Wegrzyn, A., Berin, M.C. and Mehr, S. (2020) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.020>
- [18] 吴捷, 陈云燕. 儿童食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(10): 746-750. <https://doi.org/10.19538/j.ek2017100607>
- [19] Su, K.W., Patil, S.U., Stockbridge, J.L., et al. (2020) Food Aversion and Poor Weight Gain in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Retrospective Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 1430-1437.e1411. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.001>
- [20] Lange, L., Gernert, S., Berger, M., et al. (2022) Different Patterns of Foods Triggering FPIES in Germany. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 1063-1069. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.033>
- [21] Cherian, S. and Varshney, P. (2018) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Review of Recent Guidelines. *Current Allergy and Asthma Reports*, **18**, 28. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0767-9>
- [22] Sicherer, S.H., Eigenmann, P.A. and Sampson, H.A. (1998) Clinical Features of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, **133**, 214-219. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70222-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70222-7)
- [23] Bartnikas, L.M., Nowak-Wegrzyn, A., Schultz, F., Phipatanakul, W. and Bingemann, T.A. (2021) The Evolution of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: From a Diagnosis That Did Not Exist to a Condition in Need of Answers. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **126**, 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.001>
- [24] Lee, E., Barnes, E.H., Mehr, S. and Campbell, D.E. (2019) Differentiating Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome from Its Mimics: A Comparison of Clinical Features and Routine Laboratory Biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 471-478.e473. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.020>
- [25] 李丽莎, 杨碧媛, 欧淑娴, 张萍萍, 关凯. 《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》解读[J]. 新医学, 2022, 53(2): 82-86.
- [26] 姜雅楠, 邢燕. 早产儿牛奶蛋白过敏诊疗进展[J]. 中华预防医学杂志, 2021(5): 583-591.
- [27] Calvani, M., Anania, C., Cuomo, B., et al. (2021) Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients*, **13**, Article No. 226. <https://doi.org/10.3390/nu13010226>
- [28] Baker, M.G. Sampson, H.A. (2023) Recent Trends in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.002>
- [29] Jacobs, S., Trogen, B. and Nowak-Wegrzyn, A. (2023) Recurrence of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Following a Food Challenge. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **11**, 326-328. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.029>
- [30] Okura, Y., Shimomura, M., Takahashi, Y. and Kobayashi, I. (2022) Usefulness of Thymus and Activation-Regulated Chemokine in Solid Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Pediatric Allergy and Immunology*, **33**, e13677. <https://doi.org/10.1111/pai.13677>
- [31] D'Auria, E., Cocchi, I., Monti, G., et al. (2022) Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Preterm Newborns. *Pediatric Allergy and Immunology*, **33**, e13676. <https://doi.org/10.1111/pai.13676>
- [32] 秦秀敏, 吴捷. 儿童食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(4): 249-254. <https://doi.org/10.19538/j.ek2021040603>
- [33] Greenhawt, M., Schultz, F. and DunnGalvin, A. (2016) A Validated Index to Measure Health-Related Quality of Life in Patients with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1251-1253.e1255. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.056>
- [34] Maciag, M.C., Herbert, L.J., Sicherer, S.H., et al. (2020) The Psychosocial Impact of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 3508-3514.e3505. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.011>
- [35] Flom, J.D., Groetch, M., Kovtun, K., Westcott-Chavez, A., Schultz, F. and Nowak-Wegrzyn, A. (2023) Feeding Difficulties in Children with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.035>
- [36] Vazquez-Ortiz, M., Khaleva, E., Mukherjee, S., et al. (2023) Challenges and Unmet Needs in FPIES from the Parents and Adult Patients' Perspective: An International Survey. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **11**, 1306-1309.e1302. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.12.017>