

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2006070

论著·临床研究

不同孕期母亲免疫水平对婴儿牛奶蛋白过敏的影响

张海军¹ 董晓蕾² 张永法¹ 房有福¹ 张洪玉²

(1. 潍坊市益都中心医院儿科, 山东 潍坊 262500;
2. 青州市中医院妇产科, 山东 潍坊 262500)

[摘要] **目的** 探讨不同孕期母亲 Th1/Th2 免疫水平与婴儿牛奶蛋白过敏 (CMPA) 之间的关联。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2018 年 12 月于山东省潍坊市益都中心医院及青州市中医院就诊的单胎健康孕妇及其子代为研究对象。检测母亲孕中期、孕后期的白细胞介素 (IL)-2、干扰素- γ (IFN- γ)、IL-4 和 IL-10 水平, 并分别于出生后 1 年内进行 CMPA 问卷调查, 对临床怀疑 CMPA 的婴儿进行食物回避及牛奶口服激发试验, 将符合 CMPA 的 48 例婴儿纳入 CMPA 组, 其余 977 例正常婴儿纳入对照组。对 CMPA 婴儿进行单因素分析, 并采用泊松回归分析不同孕期母亲各 Th1/Th2 型细胞因子水平与 CMPA 之间的关联。**结果** CMPA 的检出率为 4.68%, 临床表现包括消化系统症状、皮肤表现、呼吸系统症状及其他表现。单因素分析结果显示, CMPA 组母亲食物过敏、母亲过敏性疾病史的发生率均明显高于对照组 ($P<0.05$), 母乳喂养率明显低于对照组 ($P<0.05$)。CMPA 组的母亲 IL-2 (孕中期和孕后期)、IFN- γ (孕后期) 较对照组明显降低 ($P<0.05$)。母亲孕后期低 IFN- γ 及孕中期、孕后期低 IL-2 与婴儿 CMPA 存在显著关联 ($P<0.05$); 校正母乳喂养、母亲食物过敏及母亲过敏性疾病史等因子后发现, 母亲孕后期低 IL-2、低 IFN- γ 与婴儿 CMPA 仍存在显著关联 ($P<0.05$)。**结论** 孕后期母体的 Th1 型细胞因子水平下降, 可能会导致胎儿的免疫改变, 从而增加其子代出生后罹患 CMPA 的风险。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1221-1225]

[关键词] 牛奶蛋白过敏; 孕期; 免疫水平; 婴儿

Effect of maternal immune level at different pregnancy stages on cow's milk protein allergy in infants

ZHANG Hai-Jun, DONG Xiao-Lei, ZHANG Yong-Fa, FANG You-Fu, ZHANG Hong-Yu. Department of Pediatrics, Yidu Central Hospital of Weifang, Weifang, Shandong 262500, China (Email: ggg1256@163.com)

Abstract: Objective To study the association between maternal Th1/Th2 immune level at different pregnancy stages and cow's milk protein allergy (CMPA) in infants. **Methods** The healthy women with a singleton pregnancy, as well as their offspring, who attended Yidu Central Hospital of Weifang and Qingzhou Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2016 to December 2018 were enrolled. The maternal levels of interleukin-2 (IL-2), interferon gamma (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), and interleukin-10 (IL-10) at the second and third trimesters of pregnancy were measured. A CMPA questionnaire survey was conducted within one year after birth. Food avoidance and cow's milk oral challenge tests were performed in infants suspected of CMPA. The 48 infants who met the diagnostic criteria for CMPA were included in the observation group, and the remaining 977 normal infants were included in the control group. A univariate analysis was performed on the infants with CMPA. A Poisson regression analysis was used to determine the association between maternal Th1/Th2 immune factors at different pregnancy stages and CMPA. **Results** The detection rate of CMPA was 4.68%. The clinical manifestations included the symptoms of the digestive system, skin, and respiratory system and other symptoms. The univariate analysis showed that compared with the control group, the observation group had significantly higher incidence rates of maternal food allergy and maternal history of allergic diseases ($P<0.05$) and a significantly lower breastfeeding rate ($P<0.05$). The observation group had significantly lower maternal levels of IL-2 (second and third trimesters) and IFN- γ (third trimester) than the control group ($P<0.05$). Maternal low IFN- γ at the third trimester and maternal low IL-2 at the second and third trimesters were significantly associated with CMPA in infants ($P<0.05$). After correction of the factors of breastfeeding, maternal food allergy, and maternal history of allergic diseases, it was found

[收稿日期] 2020-06-11; [接受日期] 2020-09-27

[作者简介] 张海军, 男, 硕士研究生, 主治医师。Email: ggg1256@163.com。

that maternal low IL-2 and IFN- γ at the third trimester were still significantly associated with CMPA in infants ($P < 0.05$).

Conclusions The maternal decrease in Th1 level at the third trimester of pregnancy may lead to the change in fetal immunity and thus increase the risk of CMPA in offspring. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1221-1225]

Key words: Cow's milk protein allergy; Pregnancy; Immune level; Infant

牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 是婴儿时期最常见的食物过敏^[1], 临床表现无特异性且复杂多样, 可表现出消化系统、皮肤、呼吸系统及神经系统等多个系统症状, 严重者可影响婴幼儿的生长发育及生活质量^[2]。目前 CMPA 的形成机制尚不明确, 国内学者对其调查多集中在母乳喂养、家族过敏史等因素^[3], 部分学者还提出分娩方式、胎龄、辅食添加等因素^[4]。目前研究普遍认为, Th1/Th2 免疫与过敏的发生关系密切^[5], 但是婴儿出生后的 Th1/Th2 多是由胚胎时期延续而来^[6], 故研究孕期母体的 Th1/Th2 水平非常必要。本研究旨在通过评估婴儿 CMPA 的危险因素, 并分析不同孕期母亲的 Th1/Th2 型细胞因子水平与 CMPA 的相关性, 为婴儿 CMPA 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 7 月至 2018 年 12 月于山东省潍坊市益都中心医院及青州市中医院就诊的单胎健康孕妇及其子代作为研究对象, 其中 1 123 例孕妇纳入本次调查。分别于子代出生后 1 年内进行 CMPA 问卷调查, 其中 1 045 例婴儿完成合格调查。临床怀疑 CMPA 115 例, 其中 95 例完成牛奶回避、牛奶口服激发试验 (阳性 48 例, 阴性 47 例)。剔除未完成牛奶口服激发试验的 20 例婴儿, 将符合 CMPA 的 48 例婴儿纳入 CMPA 组, 其余 977 例正常婴儿纳入对照组, 进行前瞻性队列研究。

该研究已获得本院医学伦理委员会批准 (2016-34) 和孕母本人及婴儿家属知情同意。

1.2 诊断标准

参照《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》^[7], 进行牛奶回避、牛奶口服激发试验作为 CMPA 的确诊方法。具体方法为: (1) 回避饮食: 母乳喂养婴儿可继续母乳喂养, 母亲回避牛奶及已明确过敏的食物; 普通配方奶喂养婴儿可改用氨基酸配方或深度水解奶粉 4 周, 同时停用抗组胺药物、激素类药物至少 1 周以上, 临床症状大部分改善或消失后再行口服牛奶激发试验。(2) 激发试验:

激发试验的牛奶初始剂量以不易引起症状的小剂量开始, 通常以 1 滴牛奶开始, 逐渐增加至 0.5、1、3、10、30、50、100、200 mL, 每次增量根据既往病史或过敏类型确定, 一般 20~30 min, 如激发出相关过敏症状, 即可确诊 CMPA。激发结束后患儿继续留院观察 2 h。对没有激发出相关过敏症状的患儿可继续使用配方奶喂养, 每日不少于 250 mL, 不添加其他新食物, 至少观察 72 h, 期间若激发出相关过敏症状, 则确诊 CMPA, 立即停止配方奶喂养, 继续原喂养方式。

1.3 排除标准

合并其他影响过敏反应的疾病; 合并先天性遗传病及发育畸形; 合并呼吸、心血管、血液及其他系统的慢性疾病; 其他不适合口服激发试验的情形。

1.4 Th1/Th2 免疫应答指标

收集对照组及 CMPA 组母亲孕中期及孕后期的 Th1/Th2 免疫应答指标进行对比, 包括白细胞介素 (IL) -2、干扰素 - γ (IFN- γ)、IL-4、IL-10, 检测方法采用双抗体夹心 ELISA 法测定。

1.5 问卷调查

《婴儿牛奶蛋白过敏的影响因素调查问卷》由 3 名儿科相关专业高级职称医师 (副主任医师及以上) 指导后编制, 并参考了国内的相关问卷^[8], 经多次修订而成。遵循家长的知情同意及自愿参与原则, 由经过严格培训的调查人员进行问卷调查。问卷内容包括: 年龄、性别、临床表现、出生方式、胎龄、出生体重、体重、母亲过敏史、居住地、母亲过敏性疾病史、孕期应用抗生素、父亲食物过敏、喂养方式等。问卷的效度检验采用专家判断法, 由从事儿科过敏反应专业的医师 (副主任医师及以上) 进行评价, 最终全部专家认为问卷具有良好的信度和效度。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 两组间比较采用卡方检验; 采用 Poisson 回归分析不同免疫水平对婴儿 CMPA 的影响。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 婴儿 CMPA 的临床表现

本次调查共发现 48 例 CMPA 婴儿, 占调查人群的 4.68% (48/1025)。CMPA 婴儿中, 临床表现主要以消化系统症状多见, 其中腹泻、便血发生率高, 其次为溢乳、便秘、厌食等症状; 皮肤表现以湿疹性皮炎、特异性皮炎最为常见, 其次为口唇眼周血管性水肿、过敏性红斑、荨麻疹等; 呼吸系统多表现为非感染性的流涕、慢性咳嗽及喘息; 其他可表现出反复哭闹、眼痒、发育迟缓、贫血等症状。见表 1。

表 1 婴儿 CMPA 的临床表现 (n=48)

症状	例数	百分比 (%)
消化系统		
腹泻	37	77
便血	32	67
溢乳	18	38
便秘	15	31
厌食	8	17
呼吸系统		
流涕 (非感染性)	16	33
慢性咳嗽 (非感染性)	14	29
喘息	11	23
皮肤		
湿疹性皮炎	28	58
特异性皮炎	22	46
口唇眼周血管性水肿	16	33
过敏性红斑	7	15
荨麻疹	5	10
其他		
反复哭闹	17	35
眼痒	13	27
发育迟缓	10	21
贫血	7	15

2.2 婴儿 CMPA 的单因素分析

对婴儿 CMPA 的单因素分析结果显示, CMPA 组母亲食物过敏、母亲过敏性疾病史的发生率均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 母乳喂养率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 婴儿 CMPA 的单因素分析

项目	对照组 (n=977)	CMPA 组 (n=48)	χ^2/t 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	5.2 $\pm$ 0.6	5.7 $\pm$ 0.6	1.469	0.638
性别 [例 (%)]				
男	528(54.0)	25(52.1)	0.070	0.790
女	449(46.0)	23(47.9)		
出生方式 [例 (%)]				
顺产	592(60.6)	26(54.2)	0.789	0.374
剖宫产	385(39.4)	22(45.8)		
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	38.35 $\pm$ 0.93	38.38 $\pm$ 0.94	-0.202	0.840
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	3.36 $\pm$ 0.22	3.40 $\pm$ 0.22	-1.374	0.170
出生身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	50.1 $\pm$ 1.4	50.2 $\pm$ 1.4	-0.281	0.779
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	5.8 $\pm$ 1.5	5.9 $\pm$ 1.4	-0.416	0.678
母亲食物过敏 [例 (%)]	74(7.6)	22(45.8)	78.894	<0.001
居住地 [例 (%)]				
城市	587(60.1)	32(66.7)	0.829	0.362
农村	390(39.9)	16(33.3)		
母亲过敏性疾病史 [例 (%)]	90(9.2)	22(45.8)	63.044	<0.001
孕期应用抗生素 [例 (%)]	295(30.2)	20(41.7)	2.829	0.093
父亲食物过敏 [例 (%)]	89(9.1)	8(16.7)	3.050	0.081
喂养方式 [例 (%)]				
母乳喂养	482(49.3)	13(27.1)	11.546	0.003
人工喂养	198(20.3)	10(20.8)		
混合喂养	297(30.4)	25(52.1)		
添加辅食月龄 [例 (%)]				
<4 月	61(6.2)	5(10.4)	1.353	0.508
4~6 月	460(47.1)	21(43.8)		
>6 月	456(46.7)	22(45.8)		

2.3 两组儿童母亲孕期 Th1/Th2 型细胞因子水平

与对照组比较, CMPA 组的母亲 IL-2 (孕中期和孕后期)、IFN- γ (孕后期) 明显降低 ($P < 0.05$); 两组儿童母亲不同孕期的 IL-4、IL-10 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 回归方程建立

以正常儿童 Th1/Th2 型细胞因子的 $P_{33.33}$ 值为切点值, 将 Th1/Th2 型细胞因子分为非低水平、低水平 (否=0, 是=1) 两类, 构建回归方程发现, 孕后期低 IFN- γ 及孕中期、后期低 IL-2 与婴儿 CMPA 存在显著关联 ($P < 0.05$); 校正母乳喂养 (否=0, 是=1)、母亲食物过敏 (否=0, 是=1) 及母亲过敏性疾病史 (否=0, 是=1) 等因子后发现,

孕后期低 IL-2、低 IFN- γ 与婴儿 CMPA 仍存在显著 关联 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 对照组与 CMPA 组婴儿母亲不同孕期的 Th1/Th2 型细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-2		IFN- γ		IL-4		IL-10	
		孕中期	孕后期	孕中期	孕后期	孕中期	孕后期	孕中期	孕后期
对照组	977	292 $\pm$ 68	307 $\pm$ 71	24 $\pm$ 5	43 $\pm$ 6	3.09 $\pm$ 0.49	3.12 $\pm$ 0.48	5.8 $\pm$ 1.4	6.0 $\pm$ 1.6
CMPA 组	48	270 $\pm$ 30	282 $\pm$ 58	25 $\pm$ 3	39 $\pm$ 4	3.13 $\pm$ 0.47	3.15 $\pm$ 0.50	5.7 $\pm$ 1.6	6.2 $\pm$ 1.6
t 值		4.536	2.967	-0.618	6.566	-0.619	-0.500	0.454	-1.784
P 值		<0.001	0.004	0.111	<0.001	0.536	0.617	0.652	0.075

表 4 不同孕期的免疫水平对 CMPA 影响的 Poisson 回归分析

变量	模型 1					模型 2				
	Estimate	S.E	Z	P	95%CI	Estimate	S.E	Z	P	95%CI
孕中期										
低 IL-2	-1.032	0.417	-3.032	0.035	0.946~3.521	-1.442	0.032	-1.132	0.082	0.725~2.543
低 IFN- γ	-0.817	0.171	-2.163	0.070	0.900~2.987	-0.743	0.176	-0.745	0.147	0.547~0.963
低 IL-4	0.673	1.521	0.224	0.247	0.225~1.153	0.518	1.052	0.431	0.330	0.658~0.941
低 IL-10	0.417	1.468	0.531	0.329	0.480~0.938	0.465	1.146	0.365	0.689	0.619~0.887
孕后期										
低 IL-2	-2.428	1.570	-4.746	<0.001	2.501~3.277	-3.137	1.681	-2.417	<0.001	0.925~2.446
低 IFN- γ	-1.358	1.193	-2.967	0.005	1.029~2.191	-2.359	1.421	-1.039	0.015	0.719~1.682
低 IL-4	0.784	0.817	0.505	0.335	0.225~0.953	0.667	0.726	0.851	0.812	0.673~0.903
低 IL-10	0.641	0.571	0.607	0.420	0.480~0.938	0.569	0.647	0.431	0.548	0.725~0.947

注:模型 2 经过了母乳喂养、母亲食物过敏、母亲过敏性疾病史等因子校正。

3 讨论

配方奶粉是我国大多数婴儿除母乳外最早接触的食物,导致的 CMPA 往往是机体发生的最早的过敏性疾病,针对 CMPA 的早期预测及防治可能会影响机体的过敏进程^[9],目前已经成为国际上关注的公共健康热点之一^[10]。有研究表明,我国婴儿的 CMPA 发生率增长十分迅速^[11],本研究发现,1025 例婴儿的 CMPA 发生率为 4.68%,略高于国内相关报道的平均水平^[8]。本研究中 CMPA 的临床表现以消化系统症状为主,多表现为便血、腹泻等症状,这也符合目前国内的研究报道^[12]。有证据显示,CMPA 患儿内镜下的胃肠黏膜可表现出充血水肿、糜烂,甚至胃肠壁增厚、僵硬、呈结节状等一系列病理改变^[13]。其次则多表现为皮肤症状,尤其是表现为湿疹及特异性皮炎改变,推测原因,可能是婴儿皮肤屏障功能差,容易受到食物过敏造成的免疫攻击,从而导致一系列的皮肤症状。最后呼吸系统症状及其他表现则相对

较少。目前研究认为,食物过敏是过敏进程的序曲,随着年龄增长,吸入性的过敏原与过敏性鼻炎、支气管哮喘等呼吸系统过敏性疾病的关系更为密切且稳定^[14]。

本研究发现,CMPA 组的母乳喂养率明显低于正常组,说明母乳喂养能够有效降低 CMPA 的风险。有人曾对 2252 例存在过敏性疾病家族史的儿童做过大规模的出生队列研究,并进行了长达 10 年的随访,发现母乳喂养可以有效降低儿童过敏性疾病的发生风险^[15]。本研究还发现,CMPA 组的母亲过敏性疾病史及食物过敏史发生率均明显高于对照组,说明 CMPA 具有明显的遗传学特性,这也与其他的过敏性疾病相同^[16]。也有学者借助分子生物学手段及测序技术证实 CMPA 的发病机制与 IL-6/Jak/Stat 炎症信号通路的调控密切相关^[17]。研究证实,正常妊娠的中、晚期,由于松弛素分泌逐渐增加,胎盘退化导致雌孕激素分泌减少,容易导致机体 Th1/Th2 失衡,但是目前关于 Th1/Th2 失衡的偏倚方向的研究结论尚未统一^[18-19]。而

本研究发现, CMPA 组母亲孕中后期 Th1 亚群的功能明显减退, 表现为孕中期及孕后期的 IL-2 水平、孕后期的 IFN- γ 水平均明显降低, 其中 IL-2 由 Th0 细胞产生, 是促进 Th0 向 Th1 转化的重要媒介^[20]; 而 IFN- γ 是 Th1 细胞产生的主要细胞因子之一, 有很强的免疫调节作用, 能够促进 Th1 细胞分化, 抑制 Th2 细胞增殖, 从而抑制 IL-4 水平诱导的 IgE 分泌, 有研究证实给予 IFN- γ 治疗可以明显缓解机体的过敏反应^[21-22]。本研究结果显示, 孕后期低 IFN- γ 及孕中期、后期低 IL-2 与婴儿 CMPA 存在显著关联, 在除外母乳喂养、母亲过敏性疾病史及母亲食物过敏等情况后, 孕后期低 IFN- γ 、低 IL-2 水平仍与婴儿 CMPA 存在显著关联, 提示孕期的 Th1/Th2 免疫失衡是 CMPA 的独立危险因素, 主要表现为孕后期母体 Th1 水平下调, 促使向 Th2 水平偏移, 导致胎儿的免疫失衡, 从而增加其出生后罹患 CMPA 的风险。

本研究通过对胚胎时期母体的 Th1/Th2 水平与出生后 CMPA 的关联进行了分析, 发现孕后期的 Th1 功能减退可能是 CMPA 发生的危险因素之一, CMPA 患儿的母亲孕中期可表现出 IL-2 水平降低, 孕后期则逐渐表现为 IL-2、IFN- γ 水平同时降低, 而排除母乳喂养、母亲过敏性疾病史及食物过敏后发现, 孕后期低 IL-2、IFN- γ 水平仍是影响 CMPA 发生的重要因素, 说明 CMPA 是 1 个成因复杂的疾病, 不仅仅受先天家族过敏史及后天喂养方式等因素影响, 与胚胎时期母亲的 Th1/Th2 水平也密切相关, 这也可以为 CMPA 的研究提供新的思路。

【参 考 文 献】

- [1] 陈静, 廖艳, 张红忠, 等. 三城市两岁以下儿童食物过敏现状调查[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(1): 5-9.
- [2] Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011, 11(3): 236-242.
- [3] Sardecka I, Łoś-Rycharska E, Ludwig H, et al. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life[J]. Allergy Asthma Proc, 2018, 39(6): e44-e54.
- [4] 韦茹, 王静, 杨延萍, 等. 婴幼儿牛奶蛋白过敏的临床特点与危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3322-3326.
- [5] Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(2): 184-192.
- [6] 吴丽萍, 陈才, 毛燕燕, 等. 孕期 Th1/Th2 型细胞因子对学龄前儿童过敏性疾病的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(1): 37-44.
- [7] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会消化学组, 等. 中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(3): 183-186.
- [8] Yang M, Tan M, Wu J, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of cow's milk protein allergy in Chinese infants: a population-based survey[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(6): 803-808.
- [9] Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going?[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2014, 14(1): 2-8.
- [10] Walkner M, Warren C, Gupta RS. Quality of life in food allergy patients and their families[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(6): 1453-1461.
- [11] 刘清, 李丽, 赵玮, 等. 深圳市罗湖区 ≤ 12 个月龄婴儿牛奶蛋白过敏的调查及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3913-3915.
- [12] 杨青华, 郑炳升, 周少明, 等. 以胃肠道症状为主要表现的婴儿牛奶蛋白过敏 280 例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(3): 271-276.
- [13] 万盛华, 李香莲, 张双红, 等. 牛奶蛋白过敏致婴儿嗜酸性胃肠炎 24 例临床分析[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(1): 95-99.
- [14] Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2013, 24(6): 549-555.
- [15] von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. Allergies in high-risk school children after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(6): 1565-1573.
- [16] Clark H, Granell R, Curtin JA, et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(11): 1475-1486.
- [17] Li AL, Meng XC, Huo GC, et al. The Th17/Treg imbalance in bovine β -lactoglobulin-sensitized mice[J]. Int Dairy J, 2014, 34(2): 257-262.
- [18] Abell SK, De Courten B, Boyle JA, et al. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 13442-13473.
- [19] Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, et al. Inflammation and pregnancy[J]. Reprod Sci, 2009, 16(2): 206-215.
- [20] 盛瑶, 吴成, 李传应. 食物过敏患儿临床特点及血清 IL-10、IL-2R、IL-8 水平研究[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(7): 1150-1153.
- [21] Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22(6): 497-510.
- [22] Carello R, Ricottini L, Miranda V, et al. Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1): 78.

(本文编辑: 万静)