

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.06.006

宫内高血糖对新生儿炎症因子水平及婴儿过敏性疾病发生的影响

陈晓玲^{1,2}, 黄向贵², 周泳宜³, 罗立荣², 黄为民¹✉

[1. 南方医科大学第一临床医学院(南方医院)新生儿科, 广东 广州 510515; 2. 广州市红十字会医院儿科, 广东 广州 510220; 3. 广州市红十字会医院产科, 广东 广州 510220]

【摘要】 目的 探讨宫内高血糖暴露对新生儿脐带血炎症细胞因子水平及婴儿过敏性疾病发生的影响。方法 选择112例产妇及其新生儿, 根据孕期血糖情况分为宫内高血糖暴露组(55例)和无宫内高血糖暴露组(57例), 比较2组新生儿出生时脐带血中的炎症细胞因子水平差异。随访1年, 比较2组婴儿过敏性疾病如特应性皮炎、婴幼儿喘息等的发生率, 分析宫内高血糖对新生儿免疫力及婴儿过敏性疾病的影响。结果 2组新生儿脐带血IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 质量浓度比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。宫内高血糖暴露组新生儿脐带血IL-4质量浓度为(30.180 \pm 8.648) pg/mL, 高于无宫内高血糖暴露组的(22.500 \pm 10.100) pg/mL($P < 0.05$); 随访1年, 婴儿过敏性疾病发生率(34.7%)有高于无宫内高血糖暴露组(24.0%)的趋势, 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 宫内高血糖暴露对新生儿脐带血细胞因子IL-4质量浓度有一定影响, 这或许能为今后过敏性疾病早期干预提供依据。

【关键词】 新生儿; 脐带血; 细胞因子; 宫内高血糖; 过敏

Effect of intrauterine hyperglycemia on levels of neonatal inflammatory cytokines and the occurrence of allergic diseases in infants

CHEN Xiaoling^{1,2}, HUANG Xianggui², ZHOU Yongyi³, LUO Lirong², HUANG Weimin¹✉

(1. Department of Neonatology, the First Clinical Medical College of Southern Medical University (Southern Hospital), Guangzhou 510515, China; 2. Department of Pediatrics, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China; 3. Department of Obstetrics, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China)

Corresponding author: HUANG Weimin, E-mail: hwmnet@21cn.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of intrauterine hyperglycemia exposure on inflammatory cytokine levels in neonatal umbilical cord blood and the incidence of allergic diseases in infants. **Methods** 112 pregnant women and their infants were enrolled. According to the glucose levels during pregnancy, all women were divided into the intrauterine hyperglycemia exposure ($n = 55$) and non-intrauterine hyperglycemia exposure groups ($n = 57$). The levels of inflammatory cytokines in the umbilical cord blood were compared between two groups. During 1-year follow-up, the incidence of allergic diseases such as atopic dermatitis and wheezing in infants was compared between two groups. The impact of intrauterine hyperglycemia on neonatal immunity and infant allergic diseases was evaluated. **Results** There were no significant differences in the levels of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF- α between two groups (all $P > 0.05$). In the intrauterine hyperglycemia exposure group, the IL-4 level in the umbilical cord blood was (30.180 \pm 8.648) pg/mL, significantly higher than (22.500 \pm 10.100) in the non-intrauterine hyperglycemia exposure group ($P < 0.05$). In the intrauterine hyperglycemia exposure group, the incidence of allergic diseases was 34.7%, higher compared with 24.0% in the non-intrauterine hyperglycemia exposure group during 1-year follow-up. However, there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Intrauterine hyperglycemia exposure exerts certain effect on the IL-4 level in the neonatal cord blood, which may provide evidence for early intervention of allergic diseases.

【Key words】 Newborn; Umbilical cord blood; Cytokine; Intrauterine hyperglycemia; Allergy

收稿日期: 2023-11-10

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(2021112219506297)

作者简介: 陈晓玲, 硕士研究生, 研究方向: 儿童过敏免疫, E-mail: 1350462420@qq.com; 黄为民, 通信作者, 主任医师, 教授, 研究方向: 儿科学, E-mail: hwmnet@21cn.com

随着糖尿病全球患病率的持续上升,妊娠期高血糖(hyperglycemia in pregnancy, HIP)的发病率也在上升, HIP包括孕前糖尿病合并妊娠(pregestational diabetes mellitus, PGDM)、糖尿病前期合并妊娠血糖控制不佳者、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM), HIP母亲的后代受到越来越多的关注^[1]。宫内高血糖环境是指孕妇在妊娠期间血糖水平升高,导致胎儿在子宫内暴露于高血糖环境中。这种情况通常与孕妇患有GDM或糖代谢紊乱有关。目前,宫内高血糖环境是一个重要的研究领域,研究者正在深入了解其对HIP孕妇后代健康的影响,并寻找预防和治疗的方法,以促进相关新生儿的生长发育。研究表明, HIP可能与后代心血管疾病、哮喘、高度近视、注意缺陷多动障碍等相关^[2]。有研究者通过系统性回顾发现,母亲糖尿病和后代过敏性疾病间存在一定关联,如哮喘(OR=1.13, 95%CI 1.01~1.27)、气喘(OR=1.13, 95%CI 1.07~1.21)和特应性皮炎(OR=1.43, 95%CI 1.22~1.57)^[3]。然而,该研究结论需要进一步验证。近年来,人们也越来越认识到新生儿免疫表型主要受妊娠期间环境因素的影响,代谢途径在塑造免疫细胞功能中起着关键作用,新生儿的免疫反应通常表现为减弱、耐受或辅助性T细胞(T helper cell, Th)倾斜^[4]。依据功能及分泌的细胞因子不同, Th可分为Th1、Th2、Th17、Th9和Th22等细胞亚群, Th1细胞分泌IL-2、IL-1 β 等细胞因子介导细胞免疫反应, Th2细胞分泌IL-4、IL-6、IL-10等细胞因子介导体液免疫反应^[5-6]。本研究通过分析宫内高血糖环境下新生儿脐带血炎症细胞因子质量浓度,探讨宫内高血糖暴露对胎儿炎症状态及婴儿期过敏性疾病的影响,为改善新生儿健康和预防过敏性疾病提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2022年2月至2023年2月就诊于广州市红十字会医院的产妇及所产新生儿为研究对象。产妇纳入标准:年龄大于22岁,单胎妊娠。排除标准:产前4周使用过抗生素或糖皮质激素(激素)类药物,产前4周出现任何可能影响母体及新生儿炎症细胞因子水平的情况,如高血压、自身免疫性疾病、活动性感染、先兆子痫、胎儿先天性畸形、胎膜早破、早产分娩、产妇及配偶和

一级亲属中有过敏性疾病等。共纳入112例产妇及其新生儿,根据入组孕妇在孕期时的血糖情况,分为宫内高血糖暴露组(55例)和无宫内高血糖暴露组(57例)。本研究经广州市红十字会医院伦理委员会批准(批件号:院伦审2022-042-01),入组产妇均已签署知情同意书。

1.2 诊断标准

宫内高血糖暴露包括PGDM、糖尿病前期合并妊娠血糖控制不佳者、GDM的产妇。PGDM指孕前已经确诊的1型、2型或特殊类型糖尿病。糖尿病前期合并孕期血糖控制不佳指孕期空腹血糖浓度 >5.3 mmol/L、餐后1 h血糖浓度 >7.8 mmol/L、餐后2 h血糖浓度 >6.7 mmol/L。GDM诊断标准:妊娠24~28周时,对既往未曾诊断糖尿病患者隔夜禁食至少8 h后,进行75 g OGTT,检测空腹和1 h、2 h血糖浓度,达到或超过以下任一项血糖浓度时诊断为GDM:空腹5.1 mmol/L; 1 h 10.0 mmol/L; 2 h 8.5 mmol/L。特应性皮炎采用中国婴儿特应性皮炎的诊断标准:①出生2周后发病;②与皮疹同步发生的瘙痒、易激惹或睡眠障碍;③面颊部和(或)头皮和(或)四肢伸侧的湿疹样损害;④身体其他任意部位的湿疹损害同时伴有干皮症。符合①、②加上③、④中的任意一点即可诊断为特应性皮炎。婴幼儿喘息的诊断参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》。

1.3 方法

收集产妇的一般资料(包括年龄、孕周、BMI、孕前是否合并肥胖、主动/被动吸烟史、学历、家庭年收入、分娩方式等)分析其临床特征。在产妇分娩时采集其所产新生儿脐带血5 mL,以乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝,30 min内在4℃以下用10 000 \times g离心10 min,分离血浆后于-80℃冻存待测。应用Luminex 200平台、ProcartaPlex Human Cytokine Panel试剂盒检测IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 等细胞因子质量浓度。对比2组新生儿脐带血中炎症细胞因子质量浓度间的差异。并对入组新生儿进行婴儿期的电话或回院随访,随访的时间分别为出生后3、6、9、12个月,至满周岁时统计2组新生儿在婴儿期内的过敏性事件总发生率。

1.4 样本量估计

本研究主要结局指标为婴儿过敏事件的发生,根据2016年中国疾病预防控制中心发布的中国城

市婴幼儿过敏性疾病症状流行病学调查显示, 婴幼儿发生过敏性疾病症状总患病率为 40.9%, 曾就医并已确诊过敏性疾病的婴幼儿患病率为 19.8%, 预估患病率为 19.8%^[7]。本研究为前瞻性观察性研究, 推测最终纳入多因素回归方程的变量为 4 个, 根据自变量事件数 (events per variable, EPV) 原则, 估计发生事件量为 20 例, 根据 19.8% 患病率计算得到最小样本量为 101 例。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。连续型变量采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验是否符合正态分布, 符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布者以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较用秩和检验。分类变量以 $n (%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以入组产妇所生新生儿在 1 年内是否患过敏性疾病为因变量, 纳入上述分析中 $P < 0.05$ 的细胞因子为自变量进行 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫内高血糖暴露组与无宫内高血糖暴露组产妇的临床特征比较

宫内高血糖暴露组的 55 例产妇中, 孕前糖尿病合并妊娠血糖控制不佳的 4 例, 余 51 例均为 GDM 的产妇, 孕前合并肥胖 3 例 (5.5%), 有主动/被动吸烟史 6 例 (10.9%), 大学或以上学历 39 例 (70.9%), 家庭年收入 20 000 元或以上 43 例 (78.2%), 顺产 36 例 (65.5%), 年龄 35 岁或以上 21 例 (38.2%), 2 胎或以上 30 例 (54.5%)。无宫内高血糖暴露组的 57 例产妇, 孕前合并肥胖 1 例 (1.8%), 有主动/被动吸烟史 9 例 (15.8%), 大学或以上学历 43 例 (75.4%), 家庭年收入 20 000 元或以上 47 例 (84.5%), 顺产 40 例 (70.2%), 年龄

35 岁或以上 20 例 (35.1%), 2 胎或以上 30 例 (52.6%)。2 组产妇的上述临床特征比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2 组产妇的年龄、孕周及 BMI 比较差异也无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。入组产妇分娩时均无过期妊娠病例。

2.2 宫内高血糖暴露组与无宫内高血糖暴露组新生儿的一般资料比较

所有新生儿出生时均为健康 (儿科医师的诊断)。宫内高血糖暴露组 55 例新生儿中, 男 35 例、女 20 例, 出生体质量 ($3\ 266 \pm 328$) g, 纯母乳喂养 38 例 (69.1%)。无宫内高血糖暴露组 57 例新生儿中, 男 29 例、女 28 例, 出生体质量 ($3\ 184 \pm 375$) g, 纯母乳喂养 36 例 (63.2%)。2 组新生儿的性别构成、出生时的体质量及纯母乳喂养比例比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 考虑与孕期加强随访, 血糖控制良好有关。

2.3 宫内高血糖暴露组与无宫内高血糖暴露组新生儿脐带血炎症细胞因子质量浓度分析

2 组新生儿脐带血细胞因子 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 质量浓度比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 宫内高血糖暴露组新生儿脐带血中 IL-4 质量浓度高于无宫内高血糖暴露组新生儿 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 宫内高血糖暴露组与无宫内高血糖暴露组婴儿的随访结果对比

分别于 2 组新生儿出生后 3、6、9、12 个月进行电话或回院随访, 至满周岁时进行统计。宫内血糖暴露组的 55 例中, 有 6 例失联脱落, 余 49 例中发生过敏性疾病 17 例 (34.7%), 其中特应性皮炎 8 例、婴幼儿喘息 6 例、特应性皮炎伴婴幼儿喘息 3 例; 无宫内高血糖暴露组的 57 例中, 有 7 例失联脱落, 余 50 例中发生过敏性疾病 12 例 (24.0%), 其中湿疹及特应性皮炎 7 例、婴幼儿喘息 3 例、特应性皮炎伴婴幼儿喘息 2 例。2 组

表 1 宫内高血糖暴露组与无宫内高血糖暴露组产妇的年龄、孕周及 BMI 比较

Table 1 Comparison of age, gestational age, and BMI of pregnant women between the groups with or without intrauterine hyperglycemia exposure

组别	<i>n</i>	年龄 / 岁	孕周 / 周	孕前 BMI / (kg/m ²)
宫内高血糖暴露组	55	33.1 \pm 4.2	39.2 \pm 0.5	22.0 \pm 3.0
无宫内高血糖暴露组	57	32.8 \pm 5.0	38.9 \pm 1.0	21.5 \pm 3.0
<i>t</i> 值		0.328	1.891	0.791
<i>P</i> 值		0.744	0.062	0.431

$\bar{x} \pm s$

表2 宫内高血糖暴露组与无宫内高血糖暴露组新生儿脐带血炎症细胞因子质量浓度比较

Table 2 Comparison of cytokine mass concentrations in umbilical cord blood of newborns between the groups with or without intrauterine hyperglycemia exposure

细胞因子	宫内高血糖暴露组 (n=55)	无宫内高血糖暴露组 (n=57)	t/Z 值	P 值
IL-1β/ (pg/mL)	0.295 (0.127, 0.549)	0.263 (0.126, 0.533)	-0.378	0.705
IL-2/ (pg/mL)	0.357 (0.210, 0.608)	0.288 (0.171, 0.434)	-1.679	0.093
IL-4/ (pg/mL)	30.180 ± 8.648	22.500 ± 10.100	4.315	<0.001
IL-6/ (pg/mL)	2.725 ± 1.821	2.264 ± 1.534	1.450	0.150
IL-8/ (pg/mL)	2.613 ± 1.532	3.182 ± 1.717	1.848	0.067
IL-10/ (pg/mL)	1.574 (0.926, 2.294)	1.494 (0.998, 2.239)	-0.122	0.903
IL-12/ (pg/mL)	2.209 (1.146, 3.199)	1.556 (0.706, 2.946)	-1.461	0.144
TNF-α/ (pg/mL)	9.500 ± 2.931	8.599 ± 3.225	1.546	0.125

的过敏性疾病发生率比较差异无统计学意义 ($P = 0.242$)。以入组产妇所产新生儿在随访1年内是否患过敏性疾病为因变量, 其脐带血 IL-4 质量浓度为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示 IL-4 质量浓度对宫内高血糖孕妇所产子代过敏性疾病的发生有影响 ($OR=1.063$, $95\%CI 1.007\sim 1.122$, $P = 0.026$)。

3 讨论

WHO 的数据显示, 全世界大约 4.2 亿人患有糖尿病^[8]。越来越多的育龄妇女罹患糖尿病, HIP 的困境及所带来的社会负担越来越明显。HIP 主要由 PGDM 所致, 也包括糖尿病前期合并妊娠血糖控制不佳及 GDM^[9]。据国际糖尿病联合会 (International Diabetes Federation, IDF) 估计, 每年出生的婴儿中大约有 16% 的母亲存在 HIP^[10]。

现有的研究对于 HIP 与后代过敏性疾病的关系尚存在争议^[3]。本研究通过检测新生儿脐带血的炎症细胞因子水平, 观察母亲糖尿病与后代过敏性疾病风险之间的关系。研究纳入 112 例新生儿, 按其母亲在孕期时的血糖情况分为宫内高血糖暴露组及无宫内高血糖暴露组, 比较 2 组新生儿脐带血的 8 项炎症细胞因子水平差异。结果显示, 2 组间 IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF-α 质量浓度比较差异均无统计学意义。IL-8 是一种促炎因子, 也是 CXC 趋化因子家族的成员, 主要由单核-巨噬细胞在炎症条件下产生, 具有促进氧化代谢和活性氧产生的作用, 导致氧化应激。本研究中, IL-8 质量浓度在 2 组比较中差异未显示有统计学意义, 可能受样本量影响, 需要进行更多的研究来论证其对妊娠过程及子代的影响^[11]。IL-4 质量浓度在 2 组间比较差异有统计学意义, 且 IL-4

质量浓度与过敏性疾病密切相关, 这提示了宫内高血糖暴露的新生儿日后发生过敏性疾病如喘息、哮喘、特应性皮炎等的可能性增大。虽然宫内高血糖暴露组过敏性疾病的发生率为 34.7%, 高于无宫内高血糖暴露组过敏性疾病的发生率 (24.0%), 但组间比较差异无统计学意义, 这可能与样本量有关, 日后将进一步增加样本量探讨宫内高血糖暴露对过敏性疾病的影响。

根据细胞因子谱, Th 可分为 Th1 和 Th2。Th1 效应细胞通过产生 IFN-γ 和 IL-2 参与 IV 型超敏反应, 而 Th2 分泌 IL-4、IL-9、IL-10 和 IL-13, 并促进抗体介导的体液免疫反应。过敏是由于异常的 Th2 炎症反应所致, 由一系列环境抗原 (过敏原) 触发各种免疫反应, 产生 IgE。IL-4 和 IL-13 对诱导和维持 Th2 型反应至关重要, 并且与多种过敏性疾病有关^[12]。本研究婴幼儿喘息的常见原因有支气管哮喘、气道炎症、感染、食物过敏、嗜酸性粒细胞增多症、支气管异物、免疫缺陷等, 反复喘息的婴幼儿部分可进展为哮喘, 发作性喘息和多因性喘息可重叠出现, 如患儿有过敏体质、哮喘高风险因素, 应动态评估, 必要时早期干预, 予吸入型激素控制喘息发作^[13]。有研究者提出, 细胞因子环境的改变, 即 Th-2 产物 (IL-4、IL-5 和 IL-13) 水平的升高与 Th-1 产物 (IFN-γ 和 IL-2) 水平的下降可以共同预测哮喘的发生^[14-15]。哮喘的表型特点是 Th2 介导的炎症反应, 包括改变 Th1 与 Th2 之间对 Th2 反应的平衡, 以及炎症细胞和结构性细胞及其释放的炎症介质之间的复杂相互作用^[16-17]。多项研究显示, 哮喘患者血清中 IL-4 水平升高, IL-4 是一种具有生物活性的细胞因子, 作为哮喘发作时 Th2 分泌的一种细胞因子, 可与靶细胞上的 IL-4 受体结合并产生生物信号, 导致一系列磷酸化反应, 促进 IgG、IgE 等产

生^[18-21]。早期的研究显示,与对照组相比,患有过敏性哮喘儿童的血清IL-4水平升高,且与IgE相关^[18]。多项研究也证实了IL-4在儿童哮喘中的重要性^[22-24]。

特应性皮炎是一种湿疹性、瘙痒性皮肤病,其发病与T细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞均有关,其特点是广泛的皮肤屏障功能障碍和IL-4以及IL-13水平升高^[25-27]。IL-4是一种多效性细胞因子,主要作用于Th2型免疫,目前对抗或阻断IL-4活性的疗法已经在特应性皮炎和哮喘等过敏性疾病中应用,并具有良好效果^[9,24]。有研究表明,新生儿脐带血中IgE水平可用于预测特应性皮炎的发生^[28-29]。此外,IgE、IL-4和IL-18水平升高已被证实为特应性皮炎的危险因素^[30]。Furue^[31]发现,脐带血中IL-4水平的升高增加了特应性皮炎的发生风险,且特应性皮炎儿童和母亲的血清IL-4水平高于对照组。以上研究结果表明IL-4对特应性皮炎的发生具有预测作用。一项对中国人特应性皮炎免疫和炎症因子表达危险因素的出生队列研究表明,母亲血清和脐带血中的IgE和IL-4水平以及母亲血清中的IL-18水平与儿童特应性皮炎的发生相关^[32]。本研究以入组产妇所产新生儿在1年内是否患过敏性疾病为因变量,其脐带血IL-4质量浓度为自变量进行Logistic回归分析,结果显示脐带血IL-4质量浓度的升高对宫内高血糖孕妇所产子代过敏性疾病的发生有影响。

综上所述,新生儿宫内高血糖暴露与出生时较高水平促炎细胞因子IL-4相关,IL-4可能成为日后过敏性疾病的早期筛查的指标之一。本研究因样本量较少,结果具有一定局限性,未来还将继续扩大样本量,并对入组的新生儿日后发生过敏性疾病进行更长时间的随访追踪研究,以进一步论证宫内高血糖暴露对日后婴儿免疫系统的影响。

参 考 文 献

- [1] ARMENGAUD J B, MA R C W, SIDDEEK B, et al. Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: the short term and long-term impact. What is new [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 145 : 155-166. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.07.039.
- [2] DALRYMPLE K V, EL-HEIS S, GODFREY K M. Maternal weight and gestational diabetes impacts on child health [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2022, 25 (3) : 203-208. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000826.
- [3] LI Z, YU M, WANG P, et al. Association between maternal diabetes mellitus and allergic diseases in children-a systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32 (5) : 880-891. DOI: 10.1111/pai.13498.
- [4] HOLM S R, JENKINS B J, CRONIN J G, et al. A role for metabolism in determining neonatal immune function [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32 (8) : 1616-1628. DOI: 10.1111/pai.13583.
- [5] 马锡慧,肖漓.淋巴细胞亚群成员研究进展 [J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2017, 7 (3) : 168-172. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.03.009.
- [6] MA X H, XIAO L. Research progress in members of lymphocyte subsets [J]. *Chin J Cell Stem Cell (Electron Ed)*, 2017, 7 (3) : 168-172. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.03.009.
- [7] RENGARAJAN J, SZABO S J, GLIMCHER L H. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization [J]. *Immunol Today*, 2000, 21 (10) : 479-483. DOI: 10.1016/s0167-5699(00)01712-6.
- [8] 王硕,蒋竞雄,王燕,等.城市0-24月龄婴幼儿过敏性疾病症状流行病学调查 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24 (2) : 119-122. DOI: 10.11852/zgethjzz2016-24-02-03.
- [9] WANG S, JIANG J X, WANG Y, et al. Survey on prevalence of allergic symptoms among 0 to 24 months old children in Chinese cities [J]. *Chin J Child Health Care*, 2016, 24 (2) : 119-122. DOI: 10.11852/zgethjzz2016-24-02-03.
- [10] LOVIC D, PIPERIDOU A, ZOGRAFOU I, et al. The growing epidemic of diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18 (2) : 104-109. DOI: 10.2174/1570161117666190405165911.
- [11] HOD M, KAPUR A, SACKS D A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 (Suppl 3) : S173-S211. DOI: 10.1016/S0020-7292 (15) 30033-3.
- [12] International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 8th edition* [M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
- [13] VILOTIĆ A, NACKA-ALEKSIĆ M, PIRKOVIĆ A, et al. IL-6 and IL-8 : an overview of their roles in healthy and pathological pregnancies [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23) : 14574. DOI: 10.3390/ijms232314574.
- [14] GÄRTNER Y, BITAR L, ZIPP F, et al. Interleukin-4 as a therapeutic target [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 242 : 108348. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108348.
- [15] 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸学组,中华儿科杂志编辑委员会,福棠儿童医学发展研究中心呼吸专业委员会,等.6岁以下儿童喘息病因鉴别诊断和初始处理临床实践专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 9 (4) : 301-309. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230120-00052.
- [16] Academic Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Doctor Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics, Committee on Respiratory Diseases, FuTang Research, et al. Clinical practice expert consensus on differential diagnosis and initial management of

- wheezing in children under 6 years of age [J]. *Chin J Pediatr*, 2023, 9 (4): 301-309. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230120-00052.
- [14] 王晓倩, 韩晓, 张晓波, 等. T 细胞亚群与哮喘发病机制的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2022, 49 (8): 510-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2022.08.002. WANG X Q, HAN X, ZHANG X B, et al. Progress on T cell subsets and pathogenesis of asthma [J]. *Int J Pediatr*, 2022, 49 (8): 510-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2022.08.002.
- [15] WALKER J A, MCKENZIE A N J. Th2 cell development and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18 (2): 121-133. DOI: 10.1038/nri.2017.118.
- [16] ASAYAMA K, KOBAYASHI T, D'ALESSANDRO-GABAZZA C N, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance [J]. *Allergy*, 2020, 75 (9): 2267-2278. DOI: 10.1111/all.14261.
- [17] PEEBLES R S Jr, ARONICA M A. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma [J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40 (1): 29-50. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.014.
- [18] 崔玉宝, 杨智勇, 阿祥仁, 等. 支气管哮喘外周血生物标志物研究的新进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43 (5): 540-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200213-00066. CUI Y B, YANG Z Y, A X R, et al. Blood biomarkers for bronchial asthma [J]. *Chin J Lab Med*, 2020, 43 (5): 540-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200213-00066.
- [19] 童晓, 龚芳, 管超姣, 等. 外周血滤泡调节性 T 细胞 / 滤泡辅助性 T 细胞及相关细胞因子在尘螨变应性哮喘患儿中的变化及意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (23): 1793-1796. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220705-00823. TONG X, GONG F, GUAN C J, et al. Changes and significance of T follicular regulatory cells/T follicular helper cells and related cytokines in peripheral blood of children with dust mite allergic asthma [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2022, 37 (23): 1793-1796. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220705-00823.
- [20] GONG F, ZHENG T, ZHOU P. T follicular helper cell subsets and the associated cytokine IL-21 in the pathogenesis and therapy of asthma [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2918. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02918.
- [21] GONG F, ZHU H Y, ZHU J, et al. Circulating CXCR5⁺CD4⁺ T cells participate in the IgE accumulation in allergic asthma [J]. *Immunol Lett*, 2018, 197: 9-14. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.03.001.
- [22] AKÇAKAYA N, SÖZER V, COKUĞRAŞ H, et al. A preliminary study on IL4 levels in extrinsic atopic asthmatic children [J]. *Turk J Pediatr*, 1994, 36 (2): 105-110.
- [23] DAHER S, SANTOS L M, SOLÉ D, et al. Interleukin-4 and soluble CD23 serum levels in asthmatic atopic children [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1995, 5 (5): 251-254.
- [24] KROGULSKA A, WASOWSKA-KRÓLIKOWSKA K, POLAKOWSKA E, et al. Cytokine profile in children with asthma undergoing food challenges [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009, 19 (1): 43-48.
- [25] 王傲, 姚煦. 特异性皮炎瘙痒机制的研究进展 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55 (4): 357-361. DOI: 10.35541/cjd.20201117. WANG A, YAO X. Mechanisms of pruritus in atopic dermatitis [J]. *Chin J Dermatol*, 2022, 55 (4): 357-361. DOI: 10.35541/cjd.20201117.
- [26] 冯佩英. 生物制剂治疗特异性皮炎和特异性共病的研究进展 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2022, 43 (1): 1-9. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci).2022.0101. FENG P Y. Biological agents in the treatment of atopic dermatitis and atopic comorbidities: a review and update [J]. *J Sun Yat Sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43 (1): 1-9. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci).2022.0101.
- [27] 杜文锦, 祝戎飞. 度普利尤单抗治疗过敏性疾病有效性和安全性研究进展 [J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24 (10): 540-545. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220307-00185. DU W J, ZHU R F. Research progress on the efficacy and safety of dupilumab in the treatment of allergic diseases [J]. *Adverse Drug React J*, 2022, 24 (10): 540-545. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220307-00185.
- [28] KAWAMOTO N, FUKAO T, KANEKO H, et al. Total IgE at 6 months predicts remittance or persistence of atopic dermatitis at 14 months [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34 (4): 362-369. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3678.
- [29] 曾三武, 王得玲, 邹映雪, 等. 产妇血清和新生儿脐带血中 IgE、白细胞介素 4 和白细胞介素 18 水平与特异性皮炎的关系研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47 (12): 886-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.12.015. ZENG S W, WANG D L, ZOU Y X, et al. Analysis of relationship between atopic dermatitis and IgE, interleukin-4 and IL-18 levels in maternal serum and umbilical cord blood [J]. *Chin J Dermatol*, 2014, 47 (12): 886-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.12.015.
- [30] 唐汇洋, 江夏, 张道军, 等. 特异性皮炎外周血单个核细胞潜在生物标志物的筛选及初步验证 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103 (38): 3033-3040. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230128-00128. TANG H Y, JIANG X, ZHANG D J, et al. Identification and preliminary validation of potential biomarkers in the peripheral blood mononuclear cells of atopic dermatitis [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103 (38): 3033-3040. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230128-00128.
- [31] FURUE M. Regulation of filaggrin, loricerin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: pathogenic implications in atopic dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (15): 5382. DOI: 10.3390/ijms21155382.
- [32] JIN J J, ZOU Y X, ZENG S W. Risk factors for and expression of immune and inflammatory factors in atopic dermatitis in Chinese population: a birth cohort study [J]. *Mol Cell Probes*, 2016, 30 (3): 168-173. DOI: 10.1016/j.mcp.2016.03.006.

(责任编辑: 林燕薇)