

综述

嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊断和治疗研究进展

白娅娅, 姚玮艳

上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科, 上海 200025

[摘要] 嗜酸性粒细胞性胃肠炎 (eosinophilic gastroenteritis, EGE) 是一种少见的慢性消化系统疾病, 以胃肠道嗜酸性粒细胞浸润、胃肠壁水肿增厚为特点, 目前病因和发病机制不明。临床表现与病变部位、累及的范围和深度有关, 可伴有外周血嗜酸性粒细胞升高、血清免疫球蛋白 E 升高。影像学可见胃肠壁水肿增厚或结节样改变、肠腔狭窄、腹腔积液等; 内镜下可见黏膜红斑、充血水肿、糜烂、溃疡等表现。病理活检有助于诊断, 但由于患者的临床表现、实验室检查、影像学及内镜表现缺乏特异性, 病理诊断缺乏统一的计数标准, 目前临床上 EGE 的诊断仍较困难。该文主要就 EGE 的诊断和治疗进展作一综述, 以期帮助临床医师提高对 EGE 的认识。

[关键词] 嗜酸性粒细胞性胃肠炎; 病因; 发病机制; 临床表现; 诊断; 治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.08.026 **[中图分类号]** R573; R574 **[文献标志码]** A

Research progress in diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis

BAI Ya-ya, YAO Wei-yan

Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Eosinophilic gastroenteritis (EGE) is a rare chronic disease of digestive system, characterized by the eosinophil infiltration of the gastrointestinal tract and the thickening of the gastrointestinal wall. At present, the etiology and pathogenesis of EGE are still unclear. Accompanied with eosinophilia and elevation of serum immunoglobulin E, the clinical manifestations of EGE are dependent on the location of lesions and the extent or depth of eosinophil infiltration in the gastrointestinal tract. The thickening or edema of the gastrointestinal wall, nodular-like changes, intestinal stenosis and ascites can be regarded as common radiological findings of EGE, while erythema, hyperemia or edema, erosion and ulcer of mucosal are the endoscopic features of EGE. Tissue biopsy is helpful for the diagnosis of EGE. However, with unspecific clinical manifestations, laboratory tests, radiological and endoscopic findings and unidentified cut-off count of pathological diagnostic criteria, EGE is very difficult to be diagnosed. Therefore, this paper mainly reviews the research progress in the diagnosis and treatment of EGE, attempting to improve the clinicians' understanding of EGE.

[Key words] eosinophilic gastroenteritis (EGE); etiology; pathogenesis; clinical manifestation; diagnosis; therapy

嗜酸性粒细胞性胃肠炎 (eosinophilic gastroenteritis, EGE) 属于嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病 (eosinophilic gastrointestinal disorders, EGIDs) 的一种。EGIDs 还包括嗜酸性粒细胞性食管炎 (eosinophilic esophagitis, EoE)、嗜酸性粒细胞性胃炎、嗜酸性粒细胞性肠炎和嗜酸性粒细胞性结肠炎。EGE 比较少见, 儿童和老年人均可患病, 以中青年多见。临床表现以腹痛最为常见, 部分患者有过敏性疾病史或过敏性疾病家族史。病理活检是诊断 EGE 的关键, 但因病变范围散在、活检深度不一、缺乏统一的病理计数标准, 目前 EGE 的诊断较困难。治疗方面以饮食治疗为基础, 激素为一线用药选择, 基于免疫炎症靶点的

生物制剂仍处于研究中, 需要进一步探索^[1]。

1 流行病学

EGE 是一种少见病, 可分为黏膜型、肌层型和浆膜型^[2]。目前已发表的病例报道或临床研究有 500 余例, 其中近 200 例发表于近 10 年, 关于 EGE 的研究正在逐渐增多^[3]。2016 年 Jensen 等^[4]报道美国 EGE 的标准化发病率是 8.4/10 万, 常见于小于 5 岁的儿童。Mansoor 等^[5]的研究显示美国 EGE 总体发病率为 5.1/10 万, 白种人发病率高于非裔美国人和亚洲人, 女性发病率高于男性。在几

[作者简介] 白娅娅 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: byy01998@rjh.com.cn。

[通信作者] 姚玮艳, 电子信箱: ywy11419@rjh.com.cn。

[Corresponding Author] YAO Wei-yan, E-mail: ywy11419@rjh.com.cn.

种 EGIDs 中, 西方国家以 EoE 为主, 亚洲国家以 EGE 为主^[6]。Kinoshita 等^[7]的研究表明, 日本 EGE 的发病率比美国高 5.5 倍, 男女发病比例 1.2:1; 日本患者的 EGE 特征类似于其他亚洲国家, 但准确的发病率目前仍不清楚。我国目前关于 EGE 的研究多为个案报道或小型病例系列研究。许会丽等^[8]对 98 例 EGE 患者的分析发现, EGE 临床表现无特异性, 容易漏诊、误诊, 内镜活检病理及腹水见大量嗜酸性粒细胞是诊断的关键。另有韩秀新等^[9]对 71 例儿童 EGE 的临床特征分析发现, 儿童 EGE 的临床症状及内镜表现多样, 缺乏特异性, 胃肠道黏膜组织病理学检查对诊断尤为重要; 糖皮质激素治疗效果较好, 但较易复发; 该研究为儿童 EGE 的诊断和治疗提供了参考。EGE 在我国的流行病学特征仍有待于更大样本的临床研究进一步描述。

2 病因和发病机制

EGE 的病因和发病机制未明。近年来研究表明 IgE 介导的过敏反应和 2 型辅助性 T 细胞 (type 2 helper T cell, Th2) 参与的迟发性变态反应在发病机制中发挥重要作用, 嗜酸性粒细胞参与的免疫炎症反应日益受到重视。

2.1 食物过敏在 EGE 中的作用

食物过敏可引起消化道黏膜损伤而出现一系列消化道症状, 大部分为非 IgE 介导或混合型介导, EGE 为混合型介导^[10-11]。食物过敏原接触消化道黏膜后, 可以通过食物特异性 IgE 的介导, 刺激肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒, 释放组胺、白三烯等炎症介质, 引起胃肠道症状; 另一方面, 食物抗原还可通过抗原提呈细胞刺激 Th2 活化, 释放白介素 4 (interleukin, IL-4)、IL-5、IL-13 等细胞因子, 刺激嗜酸性粒细胞趋化、活化、脱颗粒, 释放颗粒蛋白, 如主要碱性蛋白 (major basic protein, MBP)、嗜酸性粒细胞源神经毒素 (eosinophil-derived neurotoxin, EDN)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶 (eosinophil peroxidase, EPO), 损伤胃肠道黏膜组织, 还可释放转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α)、TGF- β 等参与组织重塑和纤维化^[12-13]。

2.2 Th2 介导的免疫炎症反应在 EGE 发病机制中的作用

Th2 参与的迟发性变态反应在 EGE 发病机制中发挥重要作用。Prussin 等^[14]发现 EGE 中以 IL-5⁺ Th2 为主, 花生过敏者则以 IL-5⁻ Th2 为主。嗜酸性粒细胞胞核呈双

分叶状, 胞质中富含嗜酸性颗粒。成熟的嗜酸性粒细胞主要存在于组织中, 小部分位于外周血。生理情况下嗜酸性粒细胞可存在于除食管以外的胃肠道组织的黏膜固有层中, 占胃肠道黏膜固有层细胞总数的 5%^[15]。IL-3、IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可刺激嗜酸性粒细胞产生并诱导迁移, 其中 IL-5 起主要作用。健康成人胃肠道黏膜固有层组成性表达嗜酸性粒细胞活化趋化因子 1 (eotaxin-1)。嗜酸性粒细胞可通过表达趋化因子受体 (CC-chemokine receptor 3, CCR3) 与 eotaxin-1 结合而被募集到胃肠道黏膜固有层中, 也可通过表达整合素 $\alpha 4 \beta 7$, 与小肠黏膜固有层中的小静脉血管内皮中的配体黏膜地址蛋白细胞黏附分子-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, madCam1) 结合进入小肠黏膜组织^[16]。生理状态下嗜酸性粒细胞参与维持胃肠道黏膜免疫耐受。Chu 等^[17]的研究发现, 嗜酸性粒细胞缺乏的小鼠模型中免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 阳性的浆细胞及分泌型 IgA (secretory Immunoglobulin A, sIgA) 均减少; 同时体外培养试验中也证实, 嗜酸性粒细胞可促进 T 细胞依赖的 IgA 的血清学转换。病理状态下嗜酸性粒细胞脱颗粒, 释放颗粒蛋白, 包括 MBP、EDN、ECP、EPO 等, 损伤胃肠道黏膜组织, 在 EGE 的发病机制中发挥重要作用^[15]。

3 临床表现

EGE 患者临床表现无特异性, 与病变累及的部位及浸润深度有关。美国的一项研究^[1]表明约 80% 的 EGE 患者存在外周血嗜酸性粒细胞升高, 约 63% 的患者有过敏性疾病史, 约 26% 的患者存在过敏性疾病家族史。腹痛是较常见的症状, 儿童及青少年可有生长发育迟缓、青春期延迟、闭经等表现。Chang 等^[18]收集了 59 例 EGE 患者, 其中黏膜型 52 例, 肌层型 3 例, 浆膜型 4 例, 指出目前 EGE 的疾病类型正在向黏膜型转变。黏膜型多表现为腹痛、恶心、呕吐、腹泻、消化道出血、贫血、低蛋白、营养不良、体质量下降等; 肌层型可见肠壁增厚、幽门或小肠梗阻而出现肠梗阻症状; 累及浆膜时, 患者多有腹水, 腹水嗜酸性粒细胞明显升高为浆膜型的特征性表现。

4 辅助检查

4.1 实验室检查

部分患者有外周血嗜酸性粒细胞计数、血清 IgE 水平、红细胞沉降率、C 反应蛋白水平升高等表现, 伴贫血

及低蛋白血症;黏膜型 EGE 血清 IgE 升高最明显,腹水嗜酸性粒细胞升高则高度提示浆膜型 EGE^[7]。外周血嗜酸性粒细胞计数并不能作为评估疾病活动性的可靠观察指标^[11],但复发型患者常伴外周血嗜酸性粒细胞升高。因此,Egan 等^[19]提出血清嗜酸性粒细胞升高可以用于临床评估疾病复发可能。值得注意的是,当临床怀疑 EGE 而外周血嗜酸性粒细胞不高时,仍应行内镜下活检^[7]。血清总 IgE 及皮肤点刺试验、放射变应原吸附试验,可检测吸入或食入抗原特异性的 IgE 抗体,有助于 EGE 的过敏原检测,但对 EGE 的诊断并不特异。目前 EGE 的诊断尚缺乏特异性的血清学生物标志物。有研究^[20]表明,EGE 患者血清 ECP、EDN 水平较炎症性肠病高,这些介质一般在嗜酸性粒细胞进入组织后释放,但在血液中检测到嗜酸性粒细胞颗粒蛋白可认为是组织嗜酸性粒细胞增多的潜在生物标志物。

4.2 影像学检查

EGE 患者的影像学表现缺乏特异性,部分患者影像学表现正常。腹部 CT 可见胃肠道黏膜弥漫性增厚或结节样改变、腹腔积液及肠腔梗阻等,合并急性胰腺炎、急性胆囊炎者可见相应影像学表现^[21]。Back 等^[22]的研究提出,黏膜型 EGE 常见弥漫性或局灶性黏膜增厚,可伴息肉、溃疡、肠腔狭窄;肌层型可见肠腔狭窄或梗阻、肠壁僵硬、动力异常;浆膜型 EGE 的特征性影像学表现为腹腔积液;各种类型的影像学表现可同时存在。Brandon 等^[23]提出,儿童 EGE 患者 CT 扫描可见结肠壁(盲肠为主)增厚或轻至中度末端回肠增厚,类似于克罗恩病的表现。

4.3 内镜及病理检查

EGE 内镜下常见表现为黏膜红斑、充血水肿、糜烂、溃疡、息肉等,但缺乏特异性。日本学者^[24]通过分析 6 例 EGE 患者的内镜特征,推测小肠微绒毛变扁平可能是内镜下诊断 EGE 的特征性改变。

病理活检是诊断 EGE 的关键,但因病变范围散在、消化道各部位嗜酸性粒细胞计数不一,EGE 病理诊断切点值仍有争议,目前多以嗜酸性粒细胞计数 ≥ 20 个/高倍镜视野 (high power field, HPF) 作为标准。Collins 等^[25]建议减少对嗜酸性粒细胞数量的重视,而更多地关注其他病理改变,如嗜酸性粒细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞腺体或隐窝脓肿、小肠微绒毛萎缩等。该研究者^[25]建议用“黏膜高嗜酸性粒细胞”一词描述胃肠道嗜酸性粒细胞增多而不伴有上述组织学改变,而伴有上述组织学改变时则称“嗜酸性粒细胞性胃肠炎或结肠炎”。温小恒等^[26]对 40 例

EGE 患者的临床特点、诊断和治疗进行分析,发现十二指肠检出率较高,内镜下活检第一次阴性者较多,反复活检可提高阳性率;建议在临床工作中,对于怀疑 EGE 者应多点、多次内镜下活检,尤其是在十二指肠处多次活检,必要时可反复行胃肠镜活检。

5 治疗

5.1 饮食治疗

膳食撤除疗法对于 EGE 的疗效比较有限。当患者存在明确食物过敏原时,可予以靶向食物撤除;当食物过敏原不明时,可予以经验性膳食撤除治疗。对于有症状或存在吸收不良证据的患者,建议首先尝试经验性 6 种食物剔除饮食(剔除牛奶、小麦、鸡蛋、大豆、坚果和鱼/海鲜),疗程至少 4 ~ 6 周^[3]。研究^[11]表明,膳食撤除在儿童中的临床应答率约为 82%,婴儿的应答率约为 75%^[27]。基于过敏试验的饮食撤除治疗在一定程度上获得了成功^[27],但根据皮肤斑贴试验或血清食物特异性的 IgE 浓度而确定的食物过敏原,可能与实际治疗的应答情况并不一致,表明靶向食物撤除不一定有效^[11]。Reed 等^[28]的研究纳入了 44 例 EGE 患者,其中 21 例接受膳食撤除治疗,57% 获得症状缓解,但在这 21 例患者中,有 71.4% 的患者同时接受了激素治疗,并且由于缺乏组织学缓解的证据,膳食撤除治疗的效果难以评估。Lucendo 等^[27]提出,由于缺乏高质量的研究,组织学缓解证据难以获取;基于目前的研究,饮食治疗尚不能明确推荐用于 EGE 患者,但 6 种食物剔除饮食可经验性用于 EGE 患者的治疗。

5.2 药物治疗

5.2.1 糖皮质激素 糖皮质激素是治疗 EGE 的一线用药。口服强的松 20 ~ 40 mg/d 或 0.5 ~ 1 mg/kg 在 2 周内大部分患者可达到临床缓解,在接下来的 2 周或更长的时间里逐步减量至停药;对于减量过程中或停药后复发的 EGE 患者,应恢复初始用药剂量并予最低治疗剂量维持治疗,维持治疗可选用低剂量强的松 5 ~ 10 mg/d^[20]。然而,长期口服激素存在许多不良反应,如水钠潴留、糖代谢紊乱、肾上腺皮质功能减退、骨质疏松、生长发育迟缓等。Fang 等^[29]回顾性分析了 44 例 EGE 儿童患者,其中 27 例接受了大于 8 周的治疗,根据用药情况将患者分为饮食撤除和孟鲁斯特钠治疗组,或联合强的松/布地奈德治疗组,发现布地奈德在儿童 EGE 患者中的疗效与强的松类似。另有研究^[21]表明,布地奈德 9 mg/d 可使大部

分患者获得症状缓解,长期使用推荐剂量为3~6 mg/d。Kennedy等^[30]的研究提出,改良的布地奈德口服肠溶制剂可能是治疗儿童EGE的较佳选择。

5.2.2 免疫抑制剂 对于激素依赖特别是需大剂量激素者或因激素不良反应而不耐受者,免疫抑制剂,如硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、6-巯基嘌呤(mercaptopurine, 6-MP)可作为选择之一^[31]。AZA、6-MP可抑制嘌呤合成,最终影响DNA/RNA合成,同时还能抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞增殖,减少细胞毒性T细胞和浆细胞的产生。然而关于免疫抑制剂治疗EGE的临床研究较少,证据有限,同时由于其治疗窗较窄,不良反应明显,个别免疫抑制剂本身可引起继发性EGIDs,因此EGE患者中免疫抑制剂的应用仍有待商榷^[32]。

5.2.3 肥大细胞稳定剂 色苷酸二钠是一种肥大细胞稳定剂,可阻止肥大细胞释放组胺、血小板活化因子、白三烯等炎症介质,对EGE患者部分有效,推荐剂量为200 mg/次,每日4次。酮替芬为一种抗组胺剂和肥大细胞稳定剂,推荐剂量为2~4 mg/d,可改善部分患者的临床症状^[20]。

5.2.4 白三烯受体拮抗剂 孟鲁斯特钠是一种选择性白三烯受体拮抗剂,对糖皮质激素依赖的EGE患者相对安全有效。按照10~40 mg/d的剂量口服数月可达到症状缓解和外周血嗜酸性粒细胞下降^[33]。因此,该类药物有望用于EGE患者特别是激素依赖型患者的长期治疗^[34]。

5.2.5 组胺受体拮抗剂 目前认为组胺受体拮抗剂不能作为EGE的一线治疗方案。组胺H1-受体拮抗剂的研究主要是基于动物模型开展,对于其在EGE中的作用机制仍需进一步研究^[32]。

5.2.6 生物制剂 生物制剂可特异性地作用于相应免疫通路上的靶点,抑制炎症反应,如IL-5单抗、IgE单抗、IL-13单抗、IL-4单抗、胸腺基质淋巴细胞生成素单抗、肿瘤坏死因子 α 单抗、抗CCR3单抗、唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素单抗、整合素 $\alpha 4\beta 7$ 单抗等^[35-36]。有研究^[37]表明,mepolizumab和omalizumab在重症哮喘合并EGE的患者中治疗有效。Song等^[38]的研究表明,抗CCR3单抗在EGE小鼠模型中,能够抑制嗜酸性粒细胞性炎症和黏膜损伤。未来还需要更多临床研究进一步证实生物制剂

在EGE患者中的疗效^[39]。

5.2.7 质子泵抑制剂 Yamada等^[40]报道了1例伴有食管及十二指肠嗜酸性粒细胞浸润的EGE患者质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗成功的案例,但具体机制尚不清楚。另有研究报道了1例以反复恶心、呕吐为临床表现,伴有反酸灼烧感的病例,考虑胃食管反流,而经口服PPI治疗后症状未缓解,予PPI加量治疗后症状仍加重^[41]。因此,PPI在EGE中的疗效仍不明确。

5.3 手术治疗

对于因肠壁嗜酸性粒细胞炎症而引起肠腔狭窄诱发梗阻的肌层型EGE患者,以及合并消化道穿孔的EGE患者,可考虑选择手术治疗。

5.4 粪菌移植

研究^[42]发现,粪菌移植在以长期腹泻为症状的EGE患者中起效迅速。有关粪菌移植的研究多为小样本病例系列或报道,疗效尚不确切,其是否能长期维持临床缓解需要进一步证实。

6 总结与展望

EGE是一种少见的慢性消化系统疾病,临床表现缺乏特异性,容易漏诊、误诊。IgE介导的过敏反应和Th2参与的免疫炎症反应在EGE的发病机制中发挥重要作用。胃肠道组织病理活检嗜酸性粒细胞计数 ≥ 20 个/HPF是诊断EGE的关键,同时还需关注嗜酸性粒细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞腺体或隐窝脓肿、小肠微绒毛萎缩等病理改变。对于部分外周血嗜酸性粒细胞正常的患者,仍应完善胃肠镜下的多点活检,包括内镜表现正常的部位,必要时可反复行胃肠镜活检明确诊断。治疗方面,饮食治疗可经验性用于EGE患者,但其临床疗效难以评估。布地奈德可作为维持治疗的药物选择,儿童患者可选择性使用布地奈德肠溶制剂。肥大细胞稳定剂、白三烯受体拮抗剂有望在EGE的维持治疗中发挥作用。生物制剂、粪菌移植的疗效有待大样本随机对照研究进一步明确。相信随着科学的不断进步,EGE的诊断和治疗会出现更精准的方法。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues[J]. *Gut*, 1990, 31(1): 54-58.
- [2] Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis[J]. *Medicine*, 1970, 49(4): 299-320.
- [3] Pineton de Chambrun G, Dufour G, Tassy B, et al. Diagnosis, natural history and treatment of eosinophilic enteritis: a review[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(8): 37.
- [4] Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, et al. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(1): 36-42.
- [5] Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of eosinophilic gastroenteritis and colitis in a population-based study, from 2012 to 2017[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(11): 1733-1741.
- [6] Ishihara S, Kinoshita Y, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastroenteritis, and eosinophilic colitis: common mechanisms and differences between east and west[J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(2): 63-69.
- [7] Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(3): 333-339.
- [8] 许会丽, 张连峰, 周琳. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎 98 例临床特点与诊治[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(36): 3224-3229.
- [9] 韩秀新, 官德秀, 周锦, 等. 儿童嗜酸性粒细胞性胃肠炎 71 例临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(7): 500-504.
- [10] Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 17098.
- [11] Ko HM, Morotti RA, Yershov O, et al. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(8): 1277-1285.
- [12] Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, et al. Food allergies: the basics[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(6): 1120-1131.
- [13] Gonsalves N. Eosinophilic gastrointestinal disorders[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(2): 272-285.
- [14] Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5⁺ and IL-5⁻ Th2 responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1326-1332.
- [15] Powell N, Walker MM, Talley NJ. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(3): 146-156.
- [16] Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(12): 746-760.
- [17] Chu VT, Beller A, Rausch S, et al. Eosinophils promote generation and maintenance of immunoglobulin-A-expressing plasma cells and contribute to gut immune homeostasis[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 582-593.
- [18] Chang JY, Choung RS, Lee RM, et al. A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(8): 669-675.
- [19] Egan M, Furuta GT. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(2): 162-167.
- [20] Zhang MM, Li YQ. Eosinophilic gastroenteritis: a state-of-the-art review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1): 64-72.
- [21] Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2014, 43(2): 317-327.
- [22] Baek MS, Mok YM, Han WC, et al. A patient with eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis and ascites[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(2): 224-227.
- [23] Brandon JL, Schroeder S, Furuta GT, et al. CT imaging features of eosinophilic colitis in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2013, 43(6): 697-702.
- [24] Ashitani K, Tsuzuki Y, Yamaoka M, et al. Endoscopic features and diagnostic procedures of eosinophilic gastroenteritis[J]. *Intern Med*, 2019, 58(15): 2167-2171.
- [25] Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009, 29(1): 109-117.
- [26] 温小恒, 佟建丽, 孙钢, 等. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床诊治[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(8): 882-884.
- [27] Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, et al. Efficacy of dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(1): 56-64.
- [28] Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 197-201.
- [29] Fang SB, Song YQ, Zhang SX, et al. Retrospective study of budesonide in children with eosinophilic gastroenteritis[J]. *Pediatr Res*, 2019, 86(4): 505-509.
- [30] Kennedy K, Muir AB, Grossman A, et al. Modified oral enteric-coated budesonide regimens to treat pediatric eosinophilic gastroenteritis, a single center experience[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6): 2059-2061.
- [31] Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in gastrointestinal disorders: eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases, and parasitic infections[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015, 35(3): 413-437.
- [32] Sunkara T, Rawla P, Yarlagaadda KS, et al. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019, 12: 239-253.
- [33] Schwartz DA, Pardi DS, Murray JA. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis[J]. *Dig Dis Sci*, 2001, 46(8): 1787-1790.
- [34] Urek MC, Kujundzić M, Banić M, et al. Leukotriene receptor antagonists as potential steroid sparing agents in a patient with serosal eosinophilic gastroenteritis[J]. *Gut*, 2006, 55(9): 1363-1364.
- [35] Wechsler JB, Hirano I, 柏小寅. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的生物治疗[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(4): 437-444.
- [36] Wechsler JB, Hirano I. Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1): 24-31.
- [37] Han D, Lee JK. Severe asthma with eosinophilic gastroenteritis effectively managed by mepolizumab and omalizumab[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(6): 742-743.
- [38] Song DJ, Shim MH, Lee N, et al. CCR3 monoclonal antibody inhibits eosinophilic inflammation and mucosal injury in a mouse model of eosinophilic gastroenteritis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(4): 360-367.
- [39] Hua SS, Cook D, Walker MM, et al. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(9): 1195-1209.
- [40] Yamada Y, Toki F, Yamamoto H, et al. Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis[J]. *Allergol Int*, 2015, 64(Suppl): S83-S85.
- [41] Koop AH, Nakhleh RE, Wang MH. A rare cause of paradoxical nausea and abdominal pain[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): E4-E5.
- [42] Dai YX, Shi CB, Cui BT, et al. Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16368-16371.

[收稿日期] 2019-09-16

[本文编辑] 崔黎明