

· 临床医学 ·

轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥的危险因素分析及预警模型建立

赵光耀¹, 陆立东^{1*}, 童晓¹, 李成万¹, 姜东林², 唐国荣³¹江南大学附属医院儿科, ²检验科, 江苏 无锡 214122; ³无锡市儿童医院消化科, 江苏 无锡 214023

[摘要] 目的:探讨影响轻度胃肠炎伴良性婴幼儿惊厥(benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis, BICE)频发(>3次)的危险因素,建立列线图预测模型,并检验其预测能力。方法:回顾性分析江南大学附属医院2013年10月—2017年12月收治的91例BICE的临床资料,根据惊厥发作次数分为惊厥频发组(>3次)和对照组(≤3次),通过Logistic回归分析确定影响惊厥频发的危险因素,并以此构建列线图。采用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)、一致性指数(C-index)、校准曲线及决策曲线分析(DCA)对列线图预测能力进行检验。结果:共纳入符合标准的BICE患儿91例,其中惊厥频发组29例,对照组62例,惊厥频发组患儿的CD4⁺和CD8⁺T细胞含量明显低于对照组,轮状病毒阳性率、IL-6、IL-10和TNF-α水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轮状病毒、CD4⁺T细胞含量、IL-10和TNF-α水平等是影响BICE患儿惊厥频发的独立危险因素($P < 0.05$)。将这4种变量纳入并成功构建列线图。AUC、C-index、校准曲线及DCA分析表明列线图预测效能良好,实际观测有良好的一致性。结论:依据轮状病毒、CD4⁺T细胞含量、IL-10和TNF-α水平构建的列线图,可较准确地预测BICE患儿惊厥频发,能为临床上惊厥的管理及治疗提供参考。

[关键词] 胃肠炎;新生儿惊厥;危险因素;列线图**[中图分类号]** R725.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)08-1208-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20210816

Analysis of risk factors and establishment of warning model for benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis

ZHAO Guangyao¹, LU Lidong^{1*}, TONG Xiao¹, LI Chengwan¹, JIANG Donglin², TANG Guorong³¹Department of Pediatrics, ²Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214122; ³Department of Gastroenterology, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214023, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the risk factors that affect the frequent occurrence of convulsions (>3 times) in benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis (BICE), establish a nomogram prediction model, and test its predictive ability. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 91 cases of BICE admitted to the Department of Pediatrics of Affiliated Hospital of Jiangnan University from October 2013 to December 2017 was conducted. According to the number of convulsions, they were divided into frequent convulsions group (>3 times) and control group (≤3 times). Logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors affecting the frequency of convulsions, and construct a nomogram. The receiver operating curve (ROC) and area under the curve (AUC), consistency index (C-index), calibration curve and decision curve analysis (DCA) were used to test the predictive ability of the nomogram. **Results:** A total of 91 cases with BICE who met the criteria were enrolled, including 29 in the frequent convulsions group and 62 in the control group. The content of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the frequent convulsions group was significantly lower than that in the control group. The positive rate of rotavirus, IL-6, IL-10 and TNF-α levels were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that rotavirus, CD4⁺T cell content, IL-10 and TNF-α levels were independent risk factors affecting the frequency of convulsions in cases with BICE ($P < 0.05$). These four independent risk factors were incorporated and a nomogram was successfully constructed. AUC, C-index, calibration curve and DCA analysis showed that the nomogram has good prediction effect, and the actual observation has good consistency. **Conclusion:** The reconstructed nomogram based on rotavirus, CD4⁺T cell content, IL-

[基金项目] 无锡市医院管理中心科研项目(YGZX1222)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lld96208@163.com

10 and TNF- α levels can more accurately predict the frequency of convulsions in children with BICE, which can provide references for clinical management and treatment of convulsions.

[Key words] gastroenteritis; neonatal convulsion; risk factors; nomogram

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(08): 1208-1213]

轻度胃肠炎伴良性婴幼儿惊厥(benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis, BICE), 又称轻度胃肠炎伴惊厥(convulsion with mild gastroenteritis, CwG), 是一种以轻度胃肠炎症状为主、体温正常或仅低热($< 37.8\text{ }^{\circ}\text{C}$)、无明显电解质紊乱及酸碱平衡失调的病症, 好发于1个月~6岁的婴幼儿^[1-3]。其特点是伴发无热惊厥, 表现为全身强直性或局灶性阵挛抽搐, 而非癫痫, 目前国际癫痫联盟尚未对其分类。

BICE惊厥发生机制尚不明确, 主流观点认为与病毒感染、细胞因子和免疫失衡、婴幼儿惊厥阈值偏低、一氧化氮(nitric oxide, NO)增多及遗传易感性等因素有关^[4-8]。约70%患儿在病程中出现2次及以上惊厥, 最多报道为8次^[9]。对症及抗惊厥治疗是目前控制急性期惊厥的常用方法, 但缺乏统一规范的治疗方案。多数患儿惊厥治疗效果较好, 但有接近50%的患儿服用单一抗惊厥药物后惊厥再发, 即使在服用2种联合抗惊厥药后, 仍有超过25%的惊厥持续发作^[4]。惊厥频发不仅影响患儿恢复和生活治疗, 给家属带来严重的精神负担, 同时也会延长住院时间、增加医疗费用及治疗挫败感。因此, 如何准确预测及有效管理BICE惊厥频发成为医患共同关注的焦点。本研究回顾性分析本院2013年10月—2017年12月收治的BICE患者资料, 探讨影响BICE惊厥频发的危险因素并构建列线图预测模型, 为临床的早期识别及治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2013年10月—2017年12月在江南大学附属医院住院的BICE患儿91例, 纳入标准如下^[9]: ①既往体健的6月龄至6岁婴幼儿出现无热惊厥; ②可有轻度脱水症状($< 5\%$ 的体重); ③惊厥发作在胃肠炎病程中, 一般呈强直-阵挛样发作, 可为单次或多次发作; ④发作间期脑电图正常; ⑤血清电解质、血糖、脑脊液检查正常。根据本研究纳入的91例患儿惊厥发作次数的中位数, 将BICE分为惊厥频发组(> 3 次)和对照组(≤ 3 次)。根据粪便轮状病毒(ro-

tavirus, RV)抗原检测结果分为阳性和阴性组。排除患儿既往窒息、早产、热性惊厥等, 排除既往变态反应性疾病、近期其他感染、免疫抑制剂应用等。

荧光抗体CD3-FITC/CD4-PE、CD3-FITC/CD8-PerCP、溶血素(FACSIM)、流式细胞微球芯片捕获技术人辅助T淋巴细胞(T helper, Th)1/2细胞因子试剂盒11(BD Biosciences公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 T细胞亚群检测

取肝素抗凝的外周血0.3 mL分别加入Falcon管中, 然后加入荧光抗体CD3-FITC/CD4-PE、CD3-FITC/CD8-PerCP, 对照管中加入对应的同型对照, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心弃上清, 往沉淀中加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)洗2次后, 加入PBS 400 μL 悬浮细胞, 然后用流式细胞仪(FACS Calibur, BD公司, 美国)进行检测。

1.2.2 细胞因子检测

取外周血2 mL, 于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴2 h后分离血清备用。试剂于室温放置1 h后将白介素(interleukin, IL)IL-2、IL-4、IL-6、IL10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)捕获微球混合, 离心后弃上清, 同体积加入血清样本增强缓冲液, 重悬微球避光反应30 min, 每个FACS管加入50 μL 混合捕获微球, 50 μL 待检血清和标准品, 50 μL 藻红蛋白(phycoerythrin, PE)荧光抗体混匀。室温避光孵育3 h, 每管加1 mL洗液, 然后离心5 min, 弃上清后每管加300 μL 洗液重悬, 在流式细胞仪上进行检测。根据检测获取的数据, 用CBA软件自动绘制标准曲线, 根据标准曲线计算出样本中各细胞因子含量。

1.3 统计学方法

对正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间采用独立样本 t 检验统计; 偏态分布的计量资料以中位值和极值(median, minimum, maximum)的形式表示, 两组间采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用百分比(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析探索危险因素, 并依据独立危险因素构建列线图, 采用受试者工作

(receiver operating curve, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC)、一致性指数(C-index)、校准曲线及决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)对列线图效能进行检验。其中,C-index和AUC范围0.5~1.0,越接近1说明模型预测结果与实际一致性越好。所有的统计分析通过R软件(4.0.2)完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析

本研究共纳入91例BICE患儿,其中对照组62例,惊厥频发组29例。对照组患儿的CD4⁺T和CD8⁺T细胞含量明显高于频发组,差异有统计学意义($P = 0.001, < 0.001$)。惊厥频发组患儿的轮状病毒阳性率、IL-6、IL-10和TNF- α 水平明显高于对照组(P 均 < 0.05)。两组患儿的性别构成、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、

IL-4和IFN- γ 水平无显著差异($P > 0.05$,表1)。

2.2 单因素及多因素Logistic回归分析

单因素Logistic回归分析结果显示,轮状病毒、CD4⁺T细胞含量、IL-10和TNF- α 水平是影响BICE患儿惊厥频发的危险因素($P < 0.05$);将上述4个变量纳入多因素Logistic回归分析,结果显示轮状病毒、CD4⁺T细胞含量、IL-10和TNF- α 水平等均是影响BICE患儿惊厥频发的独立危险因素($P < 0.05$,表2)。

2.3 列线图的构建及验证

基于多因素Logistic回归筛选出的4个独立危险因素构建列线图(图1)。每个因素的得分对应列线图上方标尺的标注,通过对各项因素得分的相加,可以计算出对应的总分,得分越高,惊厥频发的可能性越大。

本研究构建的列线图的C-index为0.875,说明预测效果较好。AUC为0.848,灵敏度为69.5%,特

表1 两组患儿的临床指标比较

Table 1 Comparison of clinical indicators between the control group and the BICE group

组别/变量	对照组(n=62)	频发组(n=29)	χ^2 或t值	P值
男性[n(%)]	28(45.16)	12(41.38)	0.115	0.735
轮状病毒阳性[n(%)]	8(12.90)	20(68.97)	29.152	<0.001
CD4 ⁺ (%, $\bar{x} \pm s$)	34.74 \pm 3.85	32.11 \pm 1.18	3.600	0.001
CD8 ⁺ (%, $\bar{x} \pm s$)	23.11 \pm 1.06	16.84 \pm 0.49	30.374	<0.001
CD4/CD8($\bar{x} \pm s$)	1.50 \pm 0.14	1.91 \pm 0.07	-14.405	0.798
IL-2(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	4.19 \pm 0.23	4.13 \pm 0.18	1.196	0.235
IL-4(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	3.19 \pm 0.13	3.19 \pm 0.11	0.045	0.964
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	5.67 \pm 0.48	8.49 \pm 0.70	-22.394	<0.001
IL-10(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	6.23 \pm 2.41	9.13 \pm 1.30	-6.052	<0.001
TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	2.40 \pm 0.14	2.54 \pm 0.40	-2.466	0.016
IFN- γ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	8.21 \pm 0.12	8.25 \pm 0.13	-1.370	0.174

表2 单因素和多因素Logistic回归分析

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis

变量	单因素			多因素		
	β	Wald值	P值	OR	95%CI	P值
性别	0.154	0.115	0.735	—	—	—
轮状病毒	2.708	24.074	<0.001	12.504	3.061~51.072	<0.001
CD4 ⁺	-0.307	9.465	0.002	1.017	1.013~1.623	0.035
CD8 ⁺	-12.130	154.406	0.994	—	—	—
CD4/CD8	55.153	0	0.986	—	—	—
IL-2	-1.266	1.419	0.234	—	—	—
IL-4	-0.085	0.002	0.964	—	—	—
IL-6	42.844	0	0.992	—	—	—
IL-10	0.663	16.104	<0.001	2.002	1.198~3.344	0.008
TNF- α	2.101	4.715	0.030	86.093	5.821~1273.362	0.001
IFN- γ	2.556	1.840	0.175	—	—	—

异度为91.8%(图2A)。校准图显示模型预测曲线和理想曲线基本符合(图2B)。使用Bootstrap法对列线图进行内部验证,重复取样1 000次,C-index为0.854。决策曲线解释,图上3条线分别表示:惊厥不频发(所有的患儿均不会出现惊厥频发,水平线);频发(所有的患儿均出现惊厥频发,斜线)和模型(根据列线图预测惊厥频发,曲线)。可以看出,当阈值在2%~78%时,模型预测对BICE患儿体现出较高的获益率(图2C)。

3 讨论

婴幼儿惊厥是一种阵发性、单次或成簇性的神

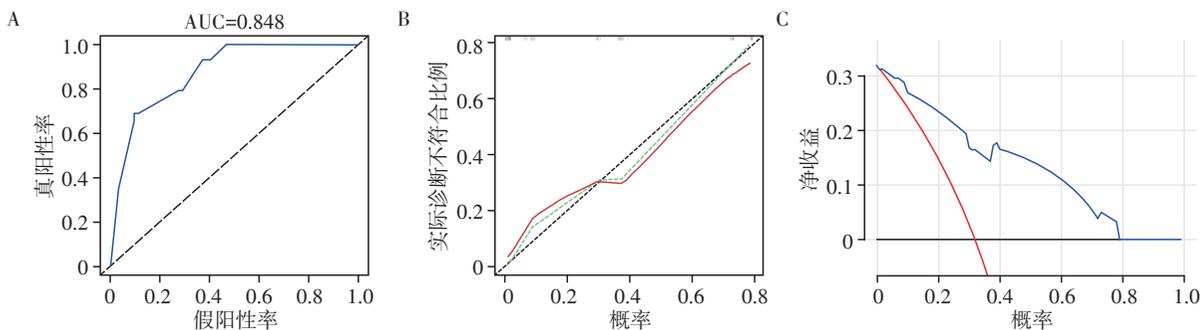


图1 BICE惊厥频发列线图预测模型
Figure 1 Nomogram prediction model of BICE

总功能异常的阵挛抽搐,伴或不伴大脑皮质异常放电,多数BICE患儿间发作期和间歇期脑电图检查正常^[1,10]。BICE惊厥发生机制不明确,发作形式多样,表现不典型,持续时间不固定,为临床的规范化治疗和管理带来了挑战。因此,研究BICE惊厥的危险因素对有效防止惊厥再发及改善患儿生活质量具有重要意义。本研究基于轮状病毒、CD4⁺T细胞含量、IL-10和TNF- α 水平等4个危险因素,首次将BICE惊厥频发的预测模型通过列线图快速、直观、精确地展现出来,为临床识别最有可能发展为惊厥频发的患儿及后续合理治疗,提供了理论依据。

图2 列线图验证模型

Figure 2 Nomogram validation models

轮状病毒感染是引起BICE惊厥发生的主要原因之一^[11-12]。轮状病毒寄生于肠道内,从外周血通过血脑屏障,进入婴幼儿发育尚不完善的神经系统内,诱发惊厥^[13]。同时可在轮状病毒非结构蛋白3(non-structural protein 3, NSP3)和VP6衣壳蛋白的作用下,经淋巴途径入侵肠外组织,通过非结构蛋白4(non-structural protein, NSP4)介导的Ca²⁺动员触

发氨基酸、多肽及其他细胞因子的释放,影响神经传导,诱发癫痫样放电^[14-15]。另有研究表明,轮状病毒会改变肠道菌群的种类及削弱肠道黏膜屏障,诱发惊厥,可能与以下原因有关:①肠道菌群产生过多的NO,使神经细胞内Ca²⁺浓度升高,进而使兴奋性氨基酸谷氨酸盐释放增加,最终导致惊厥发生;②轮状病毒和富含唾液酸的糖蛋白及组织血型抗原(histo-blood group antigen, HBGA)相互作用,导致肠道免疫功能受损,诱发惊厥^[16-17]。轮状病毒疫苗的应用,使儿童惊厥相对风险降低了18%~21%^[18]。与已有研究相符^[12-13],本研究结果表明惊厥频发组患儿的轮状病毒阳性率明显高于对照组,而且是预测惊厥频发的独立危险因素。但近年来部分学者认为病毒感染与BICE并无直接相关性^[19],因此,病毒感染尤其是轮状病毒感染在BICE发生中的作用机制仍然需要进一步的基础实验和大样本的临床研究去证实。

肠道免疫又称黏膜免疫,是人体免疫系统中最

净收益

实际诊断不符合比例

假阳性率

概率

净收益

概率

AUC=0.848

蓝色点线是实际预测曲线,红色是纠偏校正曲线,黑色直线是理想线;

可以看出模型预测曲线和理想曲线基本符合;C:DCA曲线,黑色水平线代表惊厥不频发即所有的患儿均不会出现惊厥频发;红色斜线代表频发即所有的患儿均出现惊厥频发;蓝线是根据列线图预测惊厥频发绘制的曲线。红线和蓝线交点的横坐标是0.02,黑线和蓝线焦点的横坐标是0.78,表示当阈值在2%~78%时,模型预测对BICE患儿体现出较高的获益率。

大的免疫组成部分。肠道不断暴露在各种免疫原的刺激下,通过黏膜屏障及免疫调节体内平衡。炎症因子及其介导的免疫功能紊乱是BICE发病机制之一^[20]。本研究发现BICE惊厥频发组患儿CD4⁺T和CD8⁺T细胞含量明显低于对照组,而IL-6、IL-10和TNF- α 高于对照组,且列线图表明CD4⁺T和IL-10在预测模型中赋值分较高,提示BICE患儿体内过度表达的细胞因子和免疫细胞比例失衡可能是造成其惊厥频发的重要原因。CD4⁺T细胞是T细胞的一个亚群,CD4⁺是辅助T淋巴细胞和调节性T淋巴细胞(regulatory T, Treg)的表面分子标志物^[21]。CD4⁺T细胞能帮助B细胞产生抗体,可以增强和维持CD8⁺T细胞的反应能力及对巨噬细胞的调节功能;此外CD4⁺T还是免疫记忆的重要介质,当其数量下降时,引起具有免疫调节及抗感染作用的 γ 干扰素(IFN- γ)水平下降,机体启动免疫应答能力减弱,易感性增加^[21]。

CD4⁺T细胞初始态有一定的可塑性,在不同的免疫微环境及细胞因子的诱导下可以分化为Th1、Th2、Th3、Th9、Th17、Th22和Treg等细胞^[22]。其中, Th1分泌IL-2、IFN- γ ,辅助产生抗体,在细菌和病毒感染时发挥作用;Th2分泌IL-4、IL-6和IL-10,在体液免疫中发挥重要作用;Th17可以分泌TNF- α ,起促炎和调节肠道屏障功能的作用;Treg细胞分泌IL-10,介导免疫耐受,在炎症肠病中发挥重要作用^[23-24]。肠道菌群及其代谢产物对CD4⁺T细胞的分化及稳态有重要的调节作用^[25]。婴幼儿肠道菌群组成和丰度个体差异大,敏感性高,且胃肠炎患儿肠道功能失调,免疫防御机制不完善,与BICE的发生密切相关^[26]。与先前研究一致,BICE惊厥频发患儿体内免疫失调较无惊厥或惊厥次数较少患儿更强烈,其分泌的细胞因子如IL-6、IL-10等显著升高,提示IL-10水平随惊厥次数的增加而增高。IL-10表达水平升高有利于神经组织的保护和修复,而过表达的IL-10反而会影响其他细胞因子的释放,也会提高神经元的兴奋性,诱导惊厥发生^[26]。另有学者发现,CD4⁺T、CD8⁺T表达降低可能影响惊厥发作的次数和持续时间,与本次CD4⁺T、CD8⁺T表达水平在惊厥频发组明显降低的结果相符^[5]。

本研究将上述独立危险因素纳入构建列线图,并将每个因素进行量化,通过列线图校准曲线和内部验证,发现预测效能和实际观测有良好的一致性,说明列线图对BICE惊厥频发有良好的预测价值。从列线图可以看出,赋值分数由高到低的变量

依次是轮状病毒、IL-10、CD4⁺T和TNF- α ,且前3种因素赋值分数较高,表明对惊厥频发贡献值最大,这就要求在临床工作中重点关注轮状病毒阳性的BICE患儿,及时纠正IL-10和CD4⁺T至正常范围,避免惊厥再发。当然,本研究尚存在不足之处:①样本量偏小,造成检验效能偏低,不足以适用于所有BICE患儿;②缺少来源于其他机构或研究中心的数据对列线图进行外部验证;③BICE发病机制涉及基因组学改变,由于当下对BICE基因检测未普及,未能纳入基因层面的数据。在今后工作中,将继续扩大样本量,筛选更多影响BICE惊厥频发的影响因素,同时开展多中心前瞻性的随机对照研究,改进列线图预测模型,为BICE患儿制定个体化的预防及治疗提供参考。

综上所述,BICE患儿惊厥频发是多种因素综合作用的结果,且各种危险因素在惊厥发作次数不同的患儿间存在差异。临床上可依据基于上述危险因素构建的列线图,评估患儿病情,调整治疗方案,提高BICE惊厥的管理。

[参考文献]

- [1] CASTELLAZZI L, PRINCIPI N, AGOSTONI C, et al. Benign convulsions in children with mild gastroenteritis[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(5): 690-695
- [2] KANG B, KWON Y S. Benign convulsion with mild gastroenteritis[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(7): 304-309
- [3] ABE T, KOBAYASHI M, ARAKI K, et al. Infantile convulsions with mild gastroenteritis[J]. *Brain Dev*, 2000, 22(5): 301-306
- [4] HIGUCHI Y, KUBO T, MITSUHASHI T, et al. Clinical epidemiology and treatment of febrile and afebrile convulsions with mild gastroenteritis: a multicenter study[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 67: 78-84
- [5] 卢灵莉, 张伟锋, 陈华林. T淋巴细胞、血清炎症因子与胃肠炎伴良性惊厥的相关性[J]. *儿科药学杂志*, 2016, 22(9): 1-4
- [6] KWON H H, LEE J S, PARK H, et al. Vitamin E reduces spasms caused by prenatal stress by lowering calpain expression[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 114(Pt A): 107609
- [7] BURGESS R, WANG S, MCTAGUE A, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 821-831
- [8] OGAWA C, KIDOKORO H, ISHIHARA N, et al. Splenic lesions in benign convulsions with gastroenteritis associated with rotavirus infection[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 109: 79-84
- [9] WANG Y F, ZHOU Z S. Clinical features of benign con-

- vulsions with mild gastroenteritis in Chinese infants [J]. *World J Pediatr*, 2013, 9(1): 73-75
- [10] LAINO D, MENCARONI E, ESPOSITO S. Management of pediatric febrile seizures [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10): 2232
- [11] KIM B R, CHOI G E, KIM Y O, et al. Incidence and characteristics of norovirus - associated benign convulsions with mild gastroenteritis, in comparison with rotavirus ones [J]. *Brain Dev*, 2018, 40(8): 699-706
- [12] YORULMAZ A, SERT S, YILMAZ F H. Evaluation of benign afebrile convulsions in 16 children with rotavirus gastroenteritis [J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(2): 441-445
- [13] HELLYSAZ A, HAGBOM M. Understanding the central nervous system symptoms of rotavirus: a qualitative review [J]. *Viruses*. 2021, 13(4): 658
- [14] MOSSEL E C, RAMIG R F. A lymphatic mechanism of rotavirus extraintestinal spread in the neonatal mouse [J]. *J Virol*, 2003, 77(22): 12352-12356
- [15] GE Y, MANSELL A, USSHER J E, et al. Rotavirus NSP4 triggers secretion of proinflammatory cytokines from macrophages via toll-like receptor 2 [J]. *J Virol*, 2013, 87(20): 11160-11167
- [16] GÓMEZ-RIAL J, SÁNCHEZ-BATÁN S, RIVERO-CALLE I, et al. Rotavirus infection beyond the gut [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 12: 55-64
- [17] CRYAN J F, O'MAHONY S M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(3): 187-192
- [18] PAYNE D C, BAGGS J, ZERR D M, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(2): 173-177
- [19] 路新国. 轻度胃肠炎伴婴幼儿惊厥致惊机制的初步研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2010
- [20] 沙帮武, 李永玉. 轻度胃肠炎伴良性婴幼儿惊厥临床及预后分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(5): 674-675
- [21] TANIUCHI I. CD4 helper and CD8 cytotoxic T cell differentiation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 26(36): 579-601
- [22] KLEIN L, ROBEY E A, HSIEH C S. Central CD4⁺ T cell tolerance: deletion versus regulatory T cell differentiation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(1): 7-18
- [23] ESENSTEN J H, MULLER Y D, BLUESTONE J A, et al. Regulatory T-cell therapy for autoimmune and autoinflammatory diseases: the next frontier [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1710-1718
- [24] 赵凌, 杨晓帆, 周小斌, 等. SLE患者CD4⁺CD25⁻T细胞来源的体外诱导型Treg细胞IL-10表达特征的初步研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9): 1114-1119
- [25] SIRACUSA F, SCHALTENBERG N, VILLABLANCA E J, et al. Dietary habits and intestinal immunity: from food intake to CD4⁺ TH cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 15(9): 3177
- [26] ZENG X D, HU W G. Spontaneous remission of infantile spasms following rotavirus gastroenteritis [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1): 253-257

[收稿日期] 2021-03-03