- gy Jeadv, 2015, 29(9):1732-1741.
- [2] M CKEE PH, CALONJE E, CRANTER SR. 皮肤病理学:与临床的联系[M]. 3版. 朱学骏, 孙建方, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2006:1167-1184.
- [3] 李彦波, 徐峰, 刘波. 71例基底细胞癌皮肤镜下特征分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(12):705-708.
- [4] MENZIES SW, WESTERHOFF K, RABINOVITZ H, et al. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma[J]. Archives of Dermatology, 2000, 136(8):1012-1016.
- [5] ANOKHI JAMBUSARIA-PAHLAJANI MD, SCHMULTS CD, MILLER CJ, et al. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing mohs micrographic surgery[J]. Dermatologic Surgery, 2009, 35(1):9-15.
- [6] ASHFAQ AM. Atlas of Dermoscopy [M] 2nd. New York: Informa Healthcare, 2012:48-56.
- [7] MARGHOUB AA, USATINE RP, JAIMES N. Dermoscopy for the family physician[J]. Am Fam Physician, 2013, 88(7):441-450.
- [8] REECK MC, CHUANG TY, EADS TJ, et al. The diagnostic yield in submitting nevi for histologic examination[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 1999, 40(4):567-571.
- [9] LIN J, HAN S, CUI L, et al. Evaluation of dermoscopic algorithm for seborrheic keratosis: a prospective study in 412 patients[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(7):957-962.
- [10] 王伟. 整形外科科学[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1999:471-472.
(收稿日期:2017-12-14, 修稿日期:2018-02-13)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.027

◇ 临床医学 ◇

以急性坏死性肠炎收入院的婴儿牛奶蛋白过敏 4 例

李伟

作者单位:天津市儿童医院消化科,天津 300134

摘要:目的 总结以急性坏死性肠炎收入院的婴儿牛奶蛋白过敏(CMPA)的临床特点及诊治经验。方法 回顾性分析2013年6月至2016年6月天津市儿童医院以急性坏死性肠炎收入院的4例CMPA患儿的病史资料、临床表现、实验室检查及治疗转归。结果 4例临床表现均以消化道症状为主,其中2例伴有中重度脱水,1例曾罹患新生儿坏死性小肠结肠炎;2例血牛奶蛋白特异性免疫球蛋白E(IgE)阳性,2例血IgE阴性;4例血常规白细胞(27.9 ± 3.2) $\times 10^9/L$,血小板(563 ± 48) $\times 10^9/L$;血白细胞介素-6(IL-6)0.43~34.67 $\mu g/L$,C反应蛋白(CRP)21~165 mg/L;1例便常规镜检阴性,3例便常规潜血呈阳性或弱阳性,镜检:红细胞(0~5)个/高倍视野,白细胞(3~6)个/高倍视野;4例培便养均为阴性,其中2例粪便钙卫蛋白 $< 50 \mu g/g$ (正常值范围),另外2例粪便钙卫蛋白为65~231.1 $\mu g/g$ 。4例均予深度水解蛋白奶粉或氨基酸粉喂养,临床症状明显好转或消失,腹部影像学检查及各项炎症指标基本恢复正常。结论 以消化系统症状为主要表现的CMPA可能会被误诊为急性坏死性肠炎,应做好鉴别诊断。

关键词:牛奶蛋白过敏; 急性坏死性肠炎; 婴儿; 诊断; 食物激发试验

Infantile cow's milk protein allergy with acute necrotic enteritis symptom

LI Wei

Author Affiliation: Department of Digestive, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China

Abstract: Objective To summarize the diagnosis and treatment in infantile cow's milk protein allergy (CMPA) with acute necrotic enteritis symptom. **Methods** 4 CMPA patients with acute necrotic enteritis symptom were selected in our hospital from June 2013 to June 2016. History data, clinical manifestation, laboratory results and the treatment outcome of them were retrospectively analyzed. **Results** Main clinical manifestation of these 4 cases were digestive tract symptom, 2 case with moderate or severe dehydration, 1 case with neonatal necrotic enterocolitis once. IgE mediated 2 cases, the rest 2 cases were not mediated by IgE. Blood leukocyte count was (27.9 ± 3.2) $\times 10^9/L$. The platelet count was (563 ± 48) $\times 10^9/L$. Blood interleukin-6 (IL-6) was 0.43-34.67 $\mu g/L$. C reactive protein (CRP) was 21-165 mg/L. Microscopic examination of 3 cases, occult blood present positive or weakly positive, RBC (0-5)/HPF, WBC (3-6)/HPF, while the rest 1 case was normal. All of their stool cultures were negative. Fecal calprotectin tests of 2 cases were $< 50 \mu g/g$ (normal), the rest 2 cases were 65-231.1 $\mu g/g$. All 4 cases were with extensively hydrolyzed formula or amino acid formula feeding, then their clinical symptoms improved or disappeared significantly, the imageological examination of abdomen and inflammatory indexes returned to normal. **Conclusion** The CMPA patients whose clinical manifestations were digestive tract symptom could be misdiagnosed as acute necrotic enteritis.

Key words: Cow's milk protein allergy; Acute necrotic enteritis; Infant; Diagnosis; Oral food challenge

近年来,我国婴幼儿食物过敏性疾病发生率有明显上升趋势,国内学者的统计结果显示,我国2岁以下儿童食物过敏的发生率为5.5%~7.3%^[1]。现在普遍认为,全食物致敏原蛋白不仅作用于胃肠道黏膜,也可能作为生物活性物质被全身吸收^[2]。牛奶是婴幼儿最常接触和致敏的抗原,故在食物过敏中以牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)最为常见。CMPA是指由一种或几种牛奶蛋白引起的异常免疫反应,从而出现生理功能紊乱和/或组织损伤,引发一系列的临床症状。通常可累及皮肤、消化系统、呼吸系统等。对于婴幼儿这一特殊群体,肠道黏膜屏障破坏、肠道通透性增加、口服不耐受等因素均可使其患CMPA的风险增加^[3],且临床表现多种多样,往往没有特异性,与以消化道症状为主要临床表现或炎症反应重的疾病很难鉴别,常被误诊为坏死性小肠结肠炎或脓毒症^[4],给诊断带来困难,甚至造成不良后果。已有研究显示,CMPA是影响婴幼儿生长发育的主要因素之一^[5]。笔者报告4例以急性坏死性肠炎收入院的CMPA,以提高我们对婴儿CMPA的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年6月至2016年6月在天津市儿童医院消化科以急性坏死性肠炎收住院并最终诊断CMPA患儿4例,其中男3例,女1例,发病日龄为(54.7±22.2)d。本研究得到了天津市儿童医院医学伦理委员会批准。患儿近亲属签署了知情同意书。

1.2 方法 对4例患儿病史资料、临床表现、实验室检查结果及治疗转归进行回顾性总结与分析,并随访6~12个月。C反应蛋白(CRP)采用免疫比浊法测定,血白细胞介素-6(IL-6)采用电化学发光法测定,牛奶蛋白特异性免疫球蛋白E(IgE)采用免疫印迹法测定。

1.3 CMPA诊断标准 通过仔细询问病史,结合查体及辅助检查,对于曾有过明确的速发或致死性的过敏反应,且血牛奶蛋白特异性IgE阳性患儿,可以不必行食物激发试验直接诊断。否则,需要在医疗监护下行食物激发试验确诊或排除牛奶蛋白过敏^[6]。

2 结果

2.1 病史资料 生产史:4例均为足月顺产或剖宫产;有湿疹史者2例;喂养史:混合喂养2例(配方奶为主),完全配方奶粉喂养2例;有一级亲属过敏史者(包括食物过敏、过敏性鼻炎、哮喘等)2例。

2.2 临床表现 消化系统:4例均有消化系统症

状,表现为呕吐、腹泻、腹胀或便血,伴有频繁阵发性哭闹2例,拒乳1例,1例出现体质量不增及生长发育迟缓。皮肤损害:2例存在荨麻疹或湿疹,其中1例为进食普通配方奶后2h内出现荨麻疹。呼吸系统:1例合并支气管肺炎。2例出现中重度脱水,2例伴有发热或低体温、精神弱(表1)。

表1 牛奶蛋白过敏4例临床表现

患儿	消化系统	呼吸系统	皮肤	脱水	发热/低体温
A	呕吐、腹泻、腹胀	支气管肺炎	-	重度	发热
B	呕吐、腹泻、便血	-	荨麻疹	-	低体温
C	腹胀、腹泻、便血	-	湿疹	中度	-
D	腹泻、便血	-	-	-	-

2.3 辅助检查 腹部影像学检查:2例腹部超声提示门静脉积气;2例立位腹平片提示小肠肠管扩张充气、可见气液平,肠间隙增宽;其中1例腹部CT平扫提示小肠肠管管壁增厚、积气,部分肠管扩张积液,肠系膜肿胀,盆腔少量积液。实验室检查:2例血牛奶蛋白特异性IgE阳性,嗜酸粒细胞计数(1.80~2.1)×10⁹/L,比例均大于5%;2例血牛奶蛋白特异性IgE阴性,嗜酸粒细胞计数(0.25~0.36)×10⁹/L,比例2%~4%;血常规白细胞(27.9±3.2)×10⁹/L;血小板计数(563±48)×10⁹/L;血IL-6 0.43~34.67 μg/L;CRP 21~165 mg/L;血白蛋白(34±9)g/L,转氨酶均正常;4例患儿血培养检查均为阴性,2例行腰穿脑脊液检查未见异常。1例大便常规镜检阴性,3例便常规潜血呈阳性或弱阳性,镜检:红细胞(0~5)个/高倍视野,白细胞(3~6)个/高倍视野,未见脓细胞,4例培便养均为阴性,其中2例粪便钙卫蛋白<50 μg/g(正常值范围),另外2例粪便钙卫蛋白为65~231.1 μg/g。3例血气分析提示代谢性酸中毒,其中2例为重度代谢性酸中毒伴电解质紊乱。

2.4 治疗及转归 入院时均符合急性坏死性肠炎诊断,虽然血常规提示白细胞明显增高,但其中2例血常规提示嗜酸性粒细胞明显增高,余2例临床无明显感染中毒症状,故入院后均未予常规抗生素治疗,给予禁食、静脉营养、酌情纠正内环境紊乱、补充维生素K1、止血、胃肠减压及对症支持等治疗,住院5~7d,消化道症状较前好转,复查腹部影像学检查未见异常,给予深度水解蛋白奶粉或氨基酸奶粉喂养,进食量由少到多,配比浓度由稀释逐渐过渡至正常浓度。4例患儿均于治疗1~2周内症状明显好转或消失,住院2~3周,各项炎症指标基本恢复正常。

2.5 临床随访 出院后均嘱严格回避牛奶蛋白,继续服用深度水解蛋白奶粉或氨基酸奶粉,遵医嘱门诊随访,每3~6月随访一次,均随访至患儿12月龄以上。其中2例未再出现过敏症状,余2例中,1例擅自停用低敏配方奶并给于普通配方奶喂养后奶粉后再次出现腹泻、呕吐或湿疹,再次回避牛奶蛋白喂养治疗后症状好转,1例因误服含牛奶蛋白成分的药物后再次出现便血,且临床表现较前明显加重,于出院后3月余再次住院治疗。

3 讨论

CMPA 临床表现多样,常多器官受累。根据介导机制不同,牛奶蛋白过敏可分为 IgE 介导型及非 IgE 介导型。曾有研究将两型患儿进行对比发现,二者最常见的临床表现均为皮肤损害,特别是荨麻疹及血管神经性水肿,其次是胃肠道表现,如呕吐、腹泻等^[7],罕见病例可有呕血表现^[8],亦可表现为不明原因的缺铁性贫血^[9]。呼吸系统可出现反复咳嗽、喘息等,严重时可出现过敏性休克。因临床表现不具特异性,容易导致误诊及漏诊,故当同时出现累及两个及以上系统的非典型临床症状时,应高度怀疑 CMPA。对于疑似 CMPA 患儿,可行相关实验室检查帮助诊断,包括皮肤点刺试验(SPT)、斑贴试验(APT)、食物激发试验、血清特异性 IgE (sIgE)测定、血清特异性 IgG (specific IgG, sIgG)测定以及相关内镜检查等。目前临床应用较多的是 sIgE 测定,然而, sIgE 虽特异度高,但灵敏度低,且以消化系统表现为主的 CMPA 患儿,通常是非 IgE 介导的食物过敏反应,故当 sIgE 测定结果为阴性时,需要进行食物激发试验确诊。有研究发现,对于所有儿童,当 sIgE ≥ 15 kU/L 时,阳性预测值 $\geq 95\%$;对于 ≤ 2 岁儿童,当 sIgE ≥ 5 kU/L 时,阳性预测值 $\geq 95\%$ ^[10]。

目前国内外多部指南都提出,双盲安慰剂对照口服食物激发试验(double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCF)是诊断食物过敏的金标准^[11],但临床操作中要做到完全模拟的安慰剂难度非常大,故目前应用较多的是开放性口服食物激发试验(open food challenge, OFC)。本文4例患儿,其中有1例有明确的速发性过敏反应,进食普通配方奶2h内出现过敏症状,且血牛奶蛋白特异性 IgE 阳性,未行食物激发试验诊断为 CMPA,其余3例行开放性口服食物激发试验呈阳性。进行激发试验时,牛奶初始量以不能引起症状的小剂量开始,通常将1滴牛奶滴在病人嘴唇,激发的牛奶量逐渐增加为0.5、1.0、3.0、10、30、50、100、200 mL,而每次

增量间隔时间一般为20~30 min,且应根据不同病人病史或怀疑的过敏类型来确定。在激发过程中,应密切监测并记录相关症状,当激发试验出现阳性症状时,即可确诊牛奶过敏。若未能诱发出症状,医生应指导家长离院后继续观察儿童表现至少72 h,并仔细记录症状,以免漏诊迟发型 CMPA^[12]。然而,我们必须考虑到牛奶蛋白激发试验可能会出现假阳性,可能的因素有:(1)在进行口服激发试验过程中,由于其他人员无意中给患儿进食了其他食物而出现过敏症状;(2)在进行口服激发试验之前,因回避可疑食物而丧失了短口服耐受能力,导致在操作过程中出现了一些既往未曾出现的速发型过敏症状^[13]。另外,激发试验的难以重复性,亦可影响激发试验的结果。因此,本文3例行食物激发试验患儿,均在医院由专业医生监督指导下严格进行,且行激发试验前对家长进行了详细的宣传教育,尽可能避免了假阳性的产生。

此外,对4例患儿均进行了粪便钙卫蛋白检测。钙卫蛋白,是中性粒细胞胞质重要的组成成分,在炎症、肿瘤、免疫调节、衰老等过程中发挥着重要的作用,其主要由中性粒细胞、巨噬细胞等分泌产生,并分布在人体的细胞、组织以及体液中,故在人体的血浆、尿液、粪便、唾液、滑膜液、脑脊液以及结肠黏膜组织活检中均可被检测到^[14]。钙卫蛋白在粪便中分布均匀,性质稳定,结合粪便钙卫蛋白避免了全身炎症的影响,故明显优于血清学检查。有研究显示,在肠道炎症时,粪便中的钙卫蛋白水平可上升到血浆中钙卫蛋白水平的6倍以上^[15]。研究表明,粪便钙卫蛋白与肠道炎症反应有明显的相关性^[16]。本研究中4例患儿均诊断 CMPA,亦属于肠道炎症一种,故粪便钙卫蛋白增高亦支持诊断。

牛奶蛋白过敏因可累及多系统,且症状无特异性,需要与一些疾病鉴别,尤其是消化系统疾病。本文4例患儿,以腹泻、呕吐、腹胀、便血等为主要临床表现,腹部影像学提示存在小肠肠管扩张充气,可见气液平、肠间隙增宽,肠壁或门静脉积气,实验室检查炎症指标均明显升高,故于门诊就诊时均误诊,以急性坏死性肠炎诊断收住院治疗。但是,入院后查患儿外周血嗜酸性粒细胞及炎症指标明显增高,便常规及便培养无阳性发现,2例粪便钙卫蛋白增高,在无常规使用抗生素治疗,而是给予禁食、回避牛奶蛋白等治疗后,患儿临床症状明显好转,各项炎症指标趋于正常。

因 CMPA 可致儿童期乃至成人期患其它过敏

性疾病,故其预防及诊治至关重要。首先应做好初级预防,对一级亲属中有过敏史者,在产前,积极进行健康宣传教育,告知回避饮食的重要性。产后,则应大力倡导母乳喂养,诱发免疫耐受。对于确诊 CMPA 病例,严格回避牛奶蛋白给予低敏配方奶粉喂养是最重要的治疗措施。目前临床应用的主要有 4 种:部分水解蛋白配方 (partially hydrolyzed formula, pHF)、深度水解蛋白配方 (extensively hydrolyzed formula, eHF)、游离氨基酸配方 (amino acid formula, AAF) 和豆蛋白配方 (soyformula, SF)。水解蛋白配方,是将牛奶中的蛋白进行酶切水解,后再加热超滤,所包含的肽类 95% 以上是分子质量低于 3 000D 的短肽,更有利于消化吸收^[17]。对 CMPA 患儿,深度水解蛋白奶粉应为首选,应给予深度水解蛋白奶粉或氨基酸奶粉喂养至少 6 个月或者到 9~12 月龄,多数 CMPA 可随年龄增长而出现耐受,有资料显示,到 3 岁时有 75% 以上、到 6 岁时有 90% 以上的 CMPA 患儿都能耐受牛奶蛋白,故通常建议每 3~6 个月随访 1 次,当出现免疫耐受时,可经部分水解蛋白奶粉过渡至普通牛奶配方^[18]。口服免疫疗法即给予已经确诊 CMPA 的病人进食牛奶,且牛奶量逐渐增加,能够有效的降低过敏反应发生的频率及严重程度,从而逐渐达到免疫耐受。但是,由于高过敏反应发生率及可能发生的过敏性反应,此疗法必须在临床医生及监护人的严格监督下进行^[19]。

综上所述,对于以消化系统症状起病的小婴儿,伴有血白细胞、IL-6、CRP 等炎症指标及嗜酸粒细胞增高、腹部影像学检查有阳性发现者,临床符合急性坏死性肠炎诊断,尤其同时伴有皮肤损害或一级亲属有过敏史者,应在积极寻找感染证据及病原的同时,第一时间完善血牛奶蛋白特异性 IgE 检查,并动态监测患儿各项炎症指标、嗜酸粒细胞计数、便常规、便培养等化验指标,做好鉴别诊断,必要时行食物激发试验确诊或排除 CMPA,以避免滥用抗生素及误诊的发生,减轻患儿不必要的痛苦及家长的经济负担。

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] SCOTT MECLAIN, WENDELYN JONES, 贺晓云,等.农业生物技术的安全性评价[J].中华预防医学杂志,2015,49(1):78-87.
- [3] VITALITI G, CIMINO C, COCO A, et al. The immunopathogenesis of COW'S milk protein allergy (CMPA) [J]. Ital J Pediatr, 2012, 38:35.
- [4] MEHR S, KAKAKIOS A, FRITH K, et al. Food protein induced enterocolitis syndrome: 16-year experience [J]. Pediatrics, 2009, 123(3):e459-464. DOI:10.1542/peds.2008-2029.
- [5] AGOSTONI C, FIOCCHI A, RIVA E, et al. Growth of infants with IgE-mediated COW'S milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2007, 18(7):599-606.
- [6] KOLETZKO S, NIGGEMANN B, ARATO A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(2):221-229.
- [7] CALDEIRA F, DA CUNHA J, FERREIRA MG. Cow's milk protein allergy: a challenging diagnosis [J]. Acta Med Port, 2011, 24(4):505-510.
- [8] ZAHER MM, AHMED EM, MORSY AA. Hematemesis could be an unusual presentation of cow's milk protein allergy in children in Egypt [J]. Egypt J Immunol, 2014, 21(1):39-43.
- [9] LAI FP, YANG YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia [J]. Pediatr Neonatol, 2017, 30(17):30386-30388.
- [10] GARCÍA-ARA C, BOYANO-MARTÍNEZ T, DÍAZ-PENA JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(1):185-190.
- [11] 王晓川,陈超,陈同辛,等.中华医学会儿科分会免疫学组.婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2009,47(11):835-838.
- [12] 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.
- [13] 唐鲁静,赵泓,陈洁.牛奶蛋白激发试验在消化道牛奶蛋白过敏症中的临床意义[J].中华儿科杂志,2015,4(53):285-289.
- [14] JOSEPH M, WILLIAM E, CARSON III, et al. Review of S100A9 biology and its role in cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1835(1):100-109.
- [15] HAYDEN JA, BROPHY MB, CUNDEN LS, et al. High-affinity manganese coordination by human calprotectin is calcium-dependent and requires the histidine-rich site formed at the dimer interface [J]. J AM Chem Soc, 2013, 135(2):775-787.
- [16] YE L, CHEN BQ, WANG SD, et al. Fecal calprotectin is a strong predictive marker of relapse in Chinese patients with Crohn's disease: a two-year prospective study [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 7(4):1-7.
- [17] 王雪松,潘家华.深度水解蛋白配方奶在早期早产儿喂养中的疗效观察[J].安徽医药,2015,19(7):1379-1382.
- [18] MUKOYAMA T, NISHIMA S, ARITA M, et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan [J]. Allergy International, 2007, 56(4):349-361.
- [19] EBRAHIMI M, GHARAGOZLOU M, MOHEBBI A, et al. The efficacy of oral immunotherapy patients with cow's milk allergy [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(3):183-192.