

- 组件营养支持的疗效观察[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(12): 109-110.
- [6] 邓峰, 邓仁智, 黄少伟, 等. 早期肠内外营养支持对重型颅脑损伤术后长期昏迷患者预后的影响[J]. 广西医学, 2014, 36(11): 1585-1587.
- [7] 吴小飞, 余娅娟, 胡培亚, 等. 早期穴位埋线对颅脑损伤患者胃肠功能的维护作用研究[J]. 中国针灸, 2015, 35(5): 439-442.
- [8] 吕琦玲, 陈秋莲. 改良营养膳预防重型颅脑损伤病人胃肠功能障碍的效果研究[J]. 护理研究, 2015, 29(15): 1868-1869.
- [9] 高君梅, 井文婷, 吴玉燕, 等. 鼻肠管预防重型颅脑损伤行气管切开患者肠内营养时误吸的效果[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(17): 49-50.
- [10] 陈彩春. 添加益生菌的肠内营养模式对脑卒中患者的临床效果观察[J]. 兵团医学, 2016, 48(2): 15-16.
- [11] 董志巧, 程书卿, 张辉果, 等. 口服常乐康早产低出生体重儿的胃肠功能、生长发育情况观察[J]. 山东医药, 2017, 57(3): 79-80.
- [12] 石莹, 雷澍, 张志荣, 等. 穴位埋线治疗对重型颅脑损伤术后患者胃肠功能障碍的影响: 一项前瞻性随机对照研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 155-157.
- [13] 包龙, 徐峰, 凌伟华, 等. 创伤性颅脑损伤患者: 急性胃肠损伤与营养支持——基于欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤定义及处理指南的思考[J]. 中国急救医学, 2013, 33(9): 793-796.
- [14] 李杰, 唐勇, 戴和军, 等. 早期胃肠内营养在重度颅脑损伤患者中的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(4): 400-401.
- [15] 周己焰, 熊小伟, 董荔, 等. 早期肠内营养中添加益生菌对重型颅脑损伤患者胃肠动力障碍和营养状况的影响[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(4): 320-324.
- [16] 董荔, 张晞. 不同持续时间益生菌喂养对重型颅脑损伤患者的临床疗效分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1139-1140.
- [17] 侯哲, 郭瑞, 苏宏超, 等. 早期肠内益生菌营养与丙氨酰谷氨酰胺对重症外伤合并颅脑损伤患者预后的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 25-27.
- [18] 殷琪琦, 王斌, 邱来春, 等. 乳糖糖联合益生菌对重度颅脑外伤患者胃肠功能的影响[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(11): 6-7.
- [19] 姜明明, 方强, 孙勤, 等. 添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者血清炎症因子与肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(10): 1177-1180.
- [20] 拜格彦, 范旻, 陶应龙, 等. 益生菌活菌制剂联合肠内营养治疗重症脑卒中病人的临床观察[J]. 广东微量元素科学, 2013, 20(9): 10-14.
- (收稿日期: 2017-07-21, 修回日期: 2017-09-18)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.051

◇ 专论 ◇

婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治进展

徐正国, 温晓红

作者单位: 合肥市第一人民医院、安徽医科大学第三附属医院儿科, 安徽 合肥 230001

通信作者: 温晓红, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向为新生儿疾病, E-mail: wenxiaohong2007@163.com

摘要: 回顾婴儿牛奶蛋白过敏的发生机制, 症状、辅助检查, 诊断及治疗牛奶蛋白过敏的最新进展。牛奶蛋白过敏主要是由 IgE 和非 IgE 介导的免疫反应, 其症状可表现为消化、呼吸、皮肤等一个或多个系统受损, 牛奶回避-双盲激发试验为诊断的金标准, 牛奶蛋白回避是治疗牛奶蛋白过敏的主要方法。

关键词: 牛奶蛋白; 过敏; 婴儿; 氨基酸

Advances in diagnosis and treatment of milk protein allergy in infants

XU Zhengguo, WEN Xiaohong

Author Affiliation: Department of Pediatrics, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: To analyze the pathogenesis, symptoms, auxiliary examinations, diagnosis and treatment of milk protein allergy in infants, and the latest progress in the diagnosis and treatment of milk protein allergy. Milk protein allergy is mainly immune response mediated by IgE or non-IgE. Its symptoms can be manifested as digestion, breathing, skin damage, etc. Milk avoidance-double blind provocation test is the golden standard for diagnosis. Milk protein avoidance is the main method to treat milk protein allergy.

Key words: Milk protein; Allergy; Infant; Amino acid

牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 主要是由 IgE 介导或非 IgE 介导的免疫反应^[1]。婴幼儿蛋白过敏主要表现为消化道、皮肤及呼吸道症状, 因其症状的非特异性及复杂多样, 并

因医生和家长认识不足, 常易误诊、漏诊。CMPA 主要发生在婴儿期, 欧美发达国家发生率为 2.0% ~ 7.5%^[2], 国内报道牛奶蛋白过敏的发生率为 0.83% ~ 3.5%^[3]。牛奶蛋白是 2 岁以下婴幼儿主

要蛋白质营养来源,也是最主要的食物过敏原,其过敏发生率仅次于鸡蛋蛋白。CMPA 既可影响生长发育,也可能会增加后期其它过敏性疾病的发生率,近年来越来越受到国内外医学界的重视。

1 发病机制

主要系由牛奶蛋白诱发的抗原抗体反应对机体造成损害。

1.1 过敏原 牛奶中最主要的过敏原是乳清蛋白和酪蛋白,其蛋白抗原经煮沸、巴氏消毒、高温处理或脱水蒸发成奶粉仍保持生物学活性。

1.2 婴儿因素 ①婴儿肠道屏障发育不成熟,肠黏膜细胞排列稀疏,过敏原易透过黏膜细胞进入血液引起过敏。②婴儿肠道免疫功能(包括口服耐受)不成熟,且易受破坏。③T 细胞是机体最重要的免疫细胞群,其中 CD4 阳性 T 细胞亚群主要分为 TH1、TH2 两个亚群,婴幼儿往往处于 Th2 占优势的不平衡状态,易受到食物抗原的刺激,引起 Th2 激活 B 细胞分泌 IgE,出现过敏。普通牛奶和配方奶粉内含有数十种高过敏原性的蛋白成分,由于上述原因,加上某些婴儿具有特应质遗传背景,因此极易发生过敏。

1.3 免疫学机制 因口服耐受的原因,大部分人对食物蛋白并不过敏。机体对摄入的正常食物抗原产生的不良免疫应答的抑制作用,即为口服耐受,其机制尚不清楚。免疫耐受(抑制)与过敏反应(激活)之间的平衡取决于遗传、抗原质和量、摄入抗原频率、首次暴露于抗原的年龄、机体的免疫状态、人乳中的抗原等因素^[1]。CMPA 可分为 IgE 介导、非 IgE 介导,部分为两者同时作用。IgE 介导系由于牛奶蛋白作为抗原刺激 TH2 细胞分泌 IL-4 等细胞因子,IL-4 既可进一步诱导活化的 TH0 细胞分化为 TH2 细胞,又诱导 B 细胞发生 Ig 类别转换成为特异性 IgE 抗体,产生速发性过敏反应。非 IgE 介导机制尚不清楚,可能是由于 TH1 细胞引起的炎症反应。CMPA 主要发生在牛奶(配方奶)喂养儿,有研究表明 CMPA 发病者中亦有 13.2% 为纯母乳喂养婴儿^[4],其原因可能与母亲食物中的活性片段通过母乳被婴儿摄入有关,即母乳传递所致^[5]。

2 诊断

2.1 喂养与发病史 发病与开始母乳喂养的时间关系。部分新生儿期即发病^[6],少数第一次喂牛奶即可发病,2 周至 4 个月婴儿是高发人群,占到婴幼儿 CMPA 60% 以上^[7]。有无其它过敏史,有无家族过敏史,也是参考依据。

2.2 症状 症状都不具特异性,婴儿最常见的表

现有:(1)消化系统:呕吐、腹泻、血便、腹胀、腹痛等。小于 1 岁主要表现为腹泻,大于 1 岁腹痛为多。(2)皮肤:湿疹、荨麻疹、皮肤干燥、口唇肿胀等。(3)呼吸系统:哮喘、慢性刺激性咳嗽、流涕、喷嚏、鼻塞等。

2.3 皮肤点刺(SPT)试验 阳性结果有助于 IgE 介导的过敏的诊断,非 IgE 介导的 CMPA 则可表现为阴性。SPT 检测方便,敏感性高,特异性低,但阴性预测值高,常被用作排除 IgE 介导的过敏反应的筛查方法^[8]。国内有研究认为皮肤点刺试验时牛奶蛋白疹团平均直径 ≥ 5.5 mm 时,诊断的特异度及阳性预测值即可达 100%^[9]。

2.4 牛奶蛋白特异性 IgE 检测 血清 sIgE 检查特异度高,灵敏度低,严重过敏者或怀疑 IgE 介导者,结合病史、喂养史和血 sIgE 阳性即可确诊,但无助于非 IgE 介导的过敏者的诊断。特异性 IgG 检测亦有参考价值^[10]。

2.5 牛奶回避 对于考虑 IgE 介导的 CMPA 回避牛奶 2 周,非 IgE 介导者回避 4 周,症状无改善者,不考虑 CMPA。牛奶回避后症状改善者支持诊断,进一步确诊需行牛奶激发试验。

2.6 激发试验 牛奶回避-双盲激发试验为诊断 CMPA 的金标准,但操作较复杂。由于婴幼儿基本不受心理因素影响,因此开放式激发试验即可确诊^[11]。操作方法:牛奶回避 2 周症状改善后,先滴 1 滴牛奶于唇部,观察 30 min 无明显不良反应者,予逐渐增加 0.5、1、3、10、30、50、100、200 mL,间隔 20~30 min,记录相关症状,当诱发出症状即可确诊 CMPA,未诱发出症状者,需观察至少 72 h,并记录症状,以免漏诊迟发型。试验需经家长同意、配合,并在具备急救条件的医院内实施。对严重过敏反应患儿不宜采用激发试验。需要注意的是,由于诸多因素影响,激发试验存在假阴性和假阳性^[12]。

2.7 其它检查 血常规部分患儿出现嗜酸粒细胞增高、血小板升高、贫血等。胃镜检查可有胃炎、嗜酸粒细胞食道炎,肠镜可见肠黏膜炎性改变等。

3 治疗

患儿牛奶回避是治疗 CMPA 最有效的方法。

3.1 纯母乳喂养 β -乳球蛋白是牛奶中含量最丰富的清蛋白,也是主要过敏原,而人乳中不含此蛋白或含量极低,因此人乳蛋白本身不致敏,是天然的低敏乳汁。6 个月内纯母乳喂养可满足蛋白质摄入需要,但病人母亲也应回避牛奶及含奶饮料、食物、化妆品等,同时应补充钙剂。因症状较重的过敏患儿常同时对其它食物如鸡蛋、鱼虾等过敏,由

于可能存在母乳传递^[13],母亲需一并回避上述可能引起过敏的相关食物。必需指出,延迟摄入牛奶有利于减少 CMPA 的发生,但由于替代的敏化暴露途径(如皮肤接触过敏原)难以避免,因此长期回避牛奶等致敏食物,不利于口服耐受的建立,反而增加食物过敏的风险^[14]。

3.2 替代配方 2 周岁以下因多种原因而行人工喂养者,需用替代配方奶喂养,以满足蛋白质营养需求。替代配方干预治疗常能取得较好效果^[15]。目前常用三种配方奶:氨基酸配方奶、深度水解蛋白配方、大豆蛋白配方奶粉。深度水解蛋白配方(eHF)不仅可以有效缓解 CMPA 症状,且能满足婴儿正常生长发育营养需求,但有约 5%~10% 不能耐受 eHF 的患儿,游离氨基酸配方(AAF)可能是最佳替代品^[16]。AAF 和 eHF 缺点是口感欠佳,且价格较高,同等质量约是普通婴儿配方奶粉价格的 4~5 倍,给患儿家庭带来较大的经济压力。大豆蛋白配方优点是价格相对便宜,但因其有一定比例的交叉过敏,大豆蛋白的生物利用率低,其肌醇六磷酸、铝含量较高,可能影响婴儿的生长发育,故不推荐 6 岁以下婴儿使用^[17]。其它如羊奶因有交叉过敏反应,不推荐使用。2 周岁以上 CMPA 患儿因食物来源丰富,可不必用替代配方。

3.3 其它治疗 肠道益生菌是否有用尚有争论,一般认为肠道益生菌(尤其是双歧杆菌),能下调过敏婴儿 IgE 抗体的产生,调控机体的免疫应答,促进恢复免疫系统的动态平衡,对过敏性湿疹的治疗有效^[18]。另外,脱敏治疗及免疫治疗可能是很有前途的研究方向^[19]。

4 预防

高危因素包括特应体质、其它过敏史、家族过敏史,此类婴儿建议纯母乳喂养至 6 个月后再添加固体食物。孕期食物回避对婴儿是否有预防效果尚不确定^[20]。婴幼儿到 2 周岁时 51% 对牛奶已经自然耐受,到 5 岁之后约 80% 以上儿童自然耐受。早期回避牛奶对后期消化道、皮肤过敏有预防作用,但对哮喘、过敏性鼻炎的发生无明显改善。

5 结论

目前,婴幼儿 CMPA 的诊断主要还是依据临床症状及饮食史。激发试验是诊断 CMPA 的金标准,但操作相对繁琐,目前开展不多。皮肤点刺试验、牛奶蛋白 sIgE 检测不少医院都能检查,结合临床,常可作出诊断。牛奶蛋白回避,既是治疗 CMPA 的主要方法,亦有助于临床诊断。肠道益生菌一般认为有利于 CMPA 的治疗,但需注意有些益生菌制剂辅料里含有

牛奶成份不宜使用。需要强调的是,临床医生加强对 CMPA 的认识和重视,有助于该病的早期诊断和及时治疗,减少 CMPA 的漏诊以及误诊和误治。

参考文献

- [1] World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21 (Suppl 21): 1-125.
- [2] VENTER C, ARSHAD SH. Epidemiology of food allergy [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2011, 58 (2): 327-349.
- [3] 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.
- [4] NGAMPHAIBOON J, CHATCHATEE P, THONGKAEW T. Cow's milk allergy in Thai children [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2008, 26 (4): 199-204.
- [5] KEMP AS, HILL DJ, ALLEN KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion [J]. *Medical J Australia*, 2008, 188 (2): 109-112.
- [6] 黄惠君, 余珍珠, 杨慧, 等. 32 例新生儿食物过敏性直肠炎临床分析 [J]. *重庆医学*, 2014, 43 (26): 3523-3525.
- [7] 车千红, 赵晴, 孙灿, 等. 牛奶蛋白过敏患儿的营养干预 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26 (19): 1486-1488.
- [8] DUPONT C. Food allergy: recent advances in path physiology and diagnosis [J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 59 (Suppl 1): 8-18.
- [9] 闫俊梅, 陈静, 黎海芪, 等. 婴幼儿鸡蛋与牛奶过敏食物皮肤点刺试验的诊断价值 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49 (5): 329-332.
- [10] 韩煦, 景晔, 陆光生, 等. 血清食物不耐受特异性 IgG 检测方法的研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19 (6): 951-954.
- [11] 拉母卓嘎, 皮装, 吕欣桐, 等. 开放性食物激发试验在牛奶蛋白过敏诊治中的应用价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32 (4): 567-569.
- [12] 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, 53 (4): 285-289.
- [13] 许朝晖, 杨敏, 耿岚岚, 等. 饮食回避对 6 个月以下婴儿乳糖不耐受和(或)牛奶蛋白过敏致迁延性慢性腹泻病的效果 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (19): 2990-2991.
- [14] SKYPALA I, Vlieg-Boerstra B. Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17 (5): 442-447.
- [15] 孙灿, 姜岩, 赵晴, 等. 260 例婴幼儿牛奶蛋白过敏的临床分析 [J]. *国际儿科学杂志*, 2016, 43 (4): 421-424.
- [16] 闫俊梅, 陈静, 黎海芪, 等. 三种低敏配方治疗牛奶蛋白过敏效果评价 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49 (7): 501-505.
- [17] MAVROUDI A, XINIAS I. Dietary interventions for primary allergy prevention in infants [J]. *Hippokratia*, 2011, 15 (3): 216-222.
- [18] SHOICHI, KANAKO, TETSUYA, et al. Prophylactic probiotics reduce cow's milk protein intolerance in neonates after small intestine surgery and antibiotic treatment presenting symptoms that mimics postoperative infection [J]. *Allergy International*, 2012, 61 (1): 107-113.
- [19] WANG JL, Hugh A Sampson. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2009, 1 (1): 19-29.
- [20] GREER FR, SICHERER SH, BURKS AW. Effects off early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of complementary foods, and hydrolyzed formulas [J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (1): 183-191.

(收稿日期: 2017-08-25, 修回日期: 2017-10-10)