

论 著

(临床研究)

婴儿牛奶蛋白过敏 145 例临床分析

朱 航, 金 玉, 颜世军

【摘要】 目的 探讨婴儿牛奶蛋白过敏(CMPA)的临床特点及预后情况。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学附属儿童医院消化科和东部战区总医院秦淮医疗区儿科临床诊断为 CMPA 的患儿 145 例,收集相关临床资料,并评估过敏症状转归及后续生长发育情况。**结果** CMPA 患儿发病月龄的中位数为 2.50 月龄(范围 1.00~4.50 月龄),首发症状可表现为腹泻(70 例,48.2%),便血(39 例,26.9%)和湿疹(18 例,12.4%)等。CMPA 患儿中早产发生率、剖宫产术分娩率及喂养方式与普通人群差异均无统计学意义($\chi^2=2.217, 0.120, 3.965$, 均 $P>0.05$),其淋巴细胞绝对值(LYMPH#)、嗜酸性粒细胞绝对值(E0#)、嗜酸性粒细胞百分比(E0%)及血小板计数(PLT)均较正常范围显著升高($P=0.010, 0.037, 0.001, 0.030$)。CMPA 患儿 CoMiss 评分的中位数为 8 分(范围 6~12 分),且与发病月龄呈明显负相关($r=-0.315, P<0.0001$)。除 9 例 CMPA 患儿至随访结束时仍然未能转奶成功,其余氨基酸配方(AAF)喂养时间的中位数为 6 个月(范围为 6~10 个月),且与 CoMiss 评分呈明显正相关($r=0.310, P<0.001$)。后续有 18 例(12.4%)患儿体格发育落后,17 例(11.7%)及 19 例(13.1%)患儿出现哮喘和过敏性鼻炎症状,42 例(29.0%)患儿仍存在一种或多种食物过敏。**结论** CMPA 症状复杂多样且无特异性,临床上易造成误诊及漏诊,因腹泻和便血就诊的患儿需警惕此病。大部分 CMPA 患儿预后良好,仍有部分患儿后续出现呼吸道症状。

【关键词】 婴儿;牛奶蛋白过敏;CoMiss 评分;AAF 喂养;过敏进程

【中图分类号】 R725.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)05-0480-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.007

Clinical analysis of 145 infants with cow's milk protein allergy

ZHU Hang¹, JIN Yu², YAN Shi-jun³

(1. *Pediatric Department, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China;*

2. *Digestive Department, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China;* 3.

Pediatric Department, Qinhuai Medical District of General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis of cow's milk protein allergy (CMPA) in infants. **Methods** During January 2015 to December 2018, children with CMPA in Children's Hospital of Nanjing Medical University and Pediatric Department of General Hospital of Eastern Theater Command were selected. Their clinical data were collected and the subsequent growth and development were evaluated. **Results** The median age of onset of CMPA was 2.50 months (range: 1.00-4.50 months), and the first symptoms were diarrhea (70 cases, 48.2%), bloody stool (39 cases, 26.9%) and eczema (18 cases, 12.4%). In children with CMPA, incidence of preterm birth, cesarean section and feeding methods had no significant difference with the normal population ($\chi^2=2.217, 0.120, 3.965, P>0.05$), and the lymphocyte absolute value (LYMPH#), eosinophil absolute value (E0#), eosinophil percentage (E0%) and platelet count (PLT) were significantly increased than the normal range ($P=0.010, 0.037, 0.001, 0.030$). The median CoMiss score of children with CMPA was 8 points (range 6-12 points), which was significantly negatively correlated with the age of onset month ($r=-0.315, P<$

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)儿科(朱航);210008 南京,南京医科大学附属儿童医院消化科(金玉);210002 南京,东部战区总医院秦淮医疗区儿科(颜世军)

0.0001)。Except for 9 children with CMPA who still failed to convert to milk at the end of follow-up, the median feeding time of AAF was 6 months (range: 6-10 months), and was significantly positively correlated with CoMiss score ($r=0.310$, $P<0.001$)。Subsequently, 18 (12.4%) children with CMPA had backward physical development, 17 (11.7%) and 19 (13.1%) had asthma and allergic rhinitis symptoms, and 42 (29.0%) still had one or more food allergies. **Conclusion** Generally, the onset of CMPA occurs 3 to 6 months after birth, and the most common first symptoms of gastrointestinal tract in all age groups are diarrhea and bloody stool. CoMiss score can be used for the early identification of CMPA, and the possibility of CMPA should be highly alert when the score is higher than 6. AAF feeding is recommended for more than 6 months. For severe clinical symptoms, AAF feeding time should be extended appropriately. The height and weight of children with CMPA lag behind that of healthy children of the same age, and the risk of subsequent asthma and allergic rhinitis are significantly increased.

[Key words] infants; cow's milk protein allergy; cow's milk-related-symptom-score; AAF feeding; allergic march

0 引 言

牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 是指机体对牛奶蛋白产生的异常或过强的免疫反应, 多见于婴幼儿, 可由 IgE 介导、非 IgE 介导或两者混合介导^[1]。CMPA 的主要致敏组分为酪蛋白、 β -乳球蛋白、 α -乳清蛋白, 75% CMPA 患者可对多种牛奶蛋白同时致敏^[2]。据报道, 6 岁以下儿童的 CMPA 患病率为 0.6%~3.0%^[3]。一项前瞻性研究通过食物激发试验, 发现中国婴幼儿的 CMPA 患病率为 2.69%^[4]。CMPA 患儿可出现湿疹、腹泻、便秘、呕吐、便血等临床症状, 甚至造成营养性贫血、过敏性休克、生长发育迟滞等严重后果。因其症状复杂多样且无特异性, 临床上易造成误诊及漏诊。本研究回顾性分析南京医科大学附属儿童医院消化科和东部战区总医院秦淮医疗区儿科临床诊断为 CMPA 的患儿 145 例, 总结 CMPA 患儿的临床特点及治疗转归情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学附属儿童医院消化科和东部战区总医院秦淮医疗区儿科临床诊断为 CMPA、且年龄小于 1 岁的门诊患儿的临床资料, 纳入对象均为出现胃肠道症状且采用氨基酸配方 (amino acid formula, AAF) 进行替代喂养的 CMPA 患儿。本研究经南京医科大学附属儿童医院伦理委员会审批通过 (批准号: 201607009-1)。

1.2 诊断标准 参照 2013 年《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》^[5], 纳入对象的诊断标准如下: ①出现胃肠道症状, 包括拒食、反流/呕吐、喂养困难、生长缓慢、腹痛、腹胀、腹泻、血便、便秘 (伴或

不伴肛周皮疹) 等, 伴或不伴皮肤、心血管及呼吸系统症状; ②牛奶蛋白回避试验阳性; ③开放性牛奶蛋白口服激发试验阳性。同时, 纳入对象须排除以下疾病: 先天性、遗传性疾病、消化道梗阻、免疫缺陷病。对腹泻、便血的患儿排除严重感染、炎症性肠病、息肉、血液系统疾病、乳糖不耐受等; 对反复反流、呕吐的患儿排除胃食管反流病、幽门肥厚、上消化道畸形、食管裂孔疝等; 对便秘患儿排除肠梗阻、先天性巨结肠、肛门狭窄等。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 收集患儿的基本资料 (性别、出生日期、娩出方式、出生胎龄、喂养方式、辅食添加、生长发育及一级亲属过敏性疾病史等)、临床表现 (起病月龄、首发症状) 及相关实验室指标。用婴幼儿体测仪和腰围尺分别测量所有患儿的身长及体重, 根据 WHO 儿童生长发育标准 (2006) 计算生长发育 Z 评分并评价体格发育情况, 其中年龄别体重 Z 评分 (WAZ) <-2 为低体重; 年龄别身长 Z 评分 (LAZ) <-2 为生长迟缓, 体格发育落后为体重和/或身高低于 Z 值两个标准差。

1.3.2 症状评分 由经过培训的儿科医师对纳入对象进行 CoMiss 评分。CoMiss 评分包括哭闹、反流、大便性状、皮肤症状以及呼吸道症状五大项, 评分范围在 0~33 分, 除呼吸道症状最高分为 3 分外, 其他每项最高分均为 6 分。

1.3.3 预后评估 所有纳入对象均采用 AAF 进行替代喂养, 并评估以下指标: ①临床症状的改善情况; ②各项实验室指标的变化情况; ③后续有无出现食物过敏、哮喘和 (或) 过敏性鼻炎。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据的统计学分析, 采用 GraphPad Prism 8.0 和 Excel 作图。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标

准差($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差检验,组间两两比较采用 SNK 检验;两种计量资料间采用皮尔逊双变量相关性分析。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 本研究共纳入 145 例患儿,其中男 89 例(61.4%),女 56 例(38.6%)。足月分娩患儿 136 例(93.8%),早产患儿 9 例(6.2%),早产发生率与普通人群^[6]相比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.217, P>0.05$)。自然分娩 63 例(43.4%),剖宫产手术分娩 82 例(56.6%),剖宫产手术分娩率与普通人群^[7]相比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.120, P>0.05$)。出生体重为(3.28 ± 0.47) kg,出生身高为(50.27 ± 2.15) cm,均处于正常范围。

2.2 喂养方式 145 例患儿中,母乳喂养 63 例(43.4%),人工喂养 26 例(17.9%),混合喂养 56 例(38.6%),三种喂养方式所占的比例与普通人群^[8]相比差异无统计学意义($\chi^2 = 3.965, P>0.05$)。不同喂养方式的患儿发病月龄及 AAF 喂养时间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),但母乳喂养及人工喂养患儿的 CoMiss 评分均显著低于混合喂养患儿($P=0.025, 0.011$)。见表 1。

表 1 不同喂养方式患儿发病月龄、CoMiss 评分及 AAF 喂养时间的比较

项目	母乳喂养	人工喂养	混合喂养	F 值	P 值
病例数[$n(\%)$]	63(43.3%)	26(17.9%)	56(38.6%)	-	-
发病月龄(月)	3.00 \pm 2.42	2.74 \pm 2.01	2.90 \pm 2.15	0.126	0.881
CoMiss 评分	8.49 \pm 3.54*	7.88 \pm 2.25*	9.80 \pm 3.01	4.199	0.017
AAF 喂养时间(月)	8.07 \pm 5.90	7.25 \pm 3.67	8.77 \pm 5.60	0.679	0.509

与混合喂养比较, * $P<0.05$

2.3 临床表现 入组时所有患儿均存在消化道受累症状,且一般状况良好,无危重病例。发病时最小为 3 日龄,最大为 12 月龄,中位数为 2.50 月龄(范围 1.00~4.50 月龄)。145 例患儿的首发症状为:腹泻 70 例(48.2%),便血 39 例(26.9%),湿疹 18 例(12.4%),拒食 5 例(3.4%),反流 4 例(2.8%),便秘 1 例(0.7%),哭闹 2 例(1.4%),体重不增 4 例(2.8%),消化不良 1 例(0.7%),腹胀 1 例(0.7%)。各年龄组的首发症状分布见表 2。

表 2 各年龄组患儿首发症状分布[$n(\%)$]

项目	全年龄段	≤ 3 月龄	3~6 月龄	>6 月龄
腹泻	70(48.2)	41(43.2)	22(52.4)	7(87.5)
便血	39(26.9)	28(29.5)	11(26.2)	-
湿疹	18(12.4)	15(15.8)	3(7.1)	-
拒食	5(3.4)	1(1.1)	3(7.1)	1(12.5)
反流	4(2.8)	4(4.2)	-	-
便秘	1(0.7)	1(1.1)	-	-
哭闹	2(1.4)	2(2.1)	-	-
体重不增	4(2.8)	2(2.1)	2(4.8)	-
消化不良	1(0.7)	-	1(2.4)	-
腹胀	1(0.7)	1(1.1)	-	-
总计	145	95	42	8

2.4 CoMiss 评分 所有入组病例均进行 CoMiss 评分,其中最低为 2 分,最高为 20 分, <6 分为 15 例(10.3%), $6\sim 11$ 分为 93 例(64.1%), ≥ 12 分为 37 例(25.5%),中位分值为 8 分(范围 6~12 分)。CoMiss 评分分值与发病月龄呈明显负相关($r = -0.315, P<0.0001$)。

2.5 实验室检查 145 例患儿中,73 例行血常规检测,其中红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)及血红蛋白浓度(Hb)的平均值分别为(4.10 ± 0.60) $\times 10^{12}/L$ 、(8.91 ± 2.50) $\times 10^9/L$ 及(113.10 ± 12.97) g/L,与正常范围相比差异无统计学意义($P>0.05$)。淋巴细胞绝对值(LYMPH#)、嗜酸性粒细胞绝对值(EO#)、嗜酸性粒细胞百分比(EO%)及血小板计数(PLT)的平均值分别为(7.02 ± 9.73) $\times 10^9/L$ 、(0.73 ± 0.92) $\times 10^9/L$ 、(6.87 ± 4.62)%及(327.55 ± 103.23) $\times 10^9/L$,均较正常范围显著升高($P = 0.010, 0.037, 0.001, 0.030$)。且 EO%与发病月龄呈明显负相关($r = -0.254, P<0.05$)。

2.6 AAF 喂养时间 145 例患儿中,有 9 例患儿至随访结束时仍然未能转奶成功,平均喂养时间已达(24.67 ± 6.25)个月。其余 134 例患儿 AAF 喂养时间的中位数为 6 个月(范围为 6~10 个月)。AAF 喂养时间与发病月龄无明显相关性($r = -0.153, P>0.05$),与 CoMiss 评分呈明显正相关($r = 0.310, P<0.001$)。

2.7 一级亲属过敏史 145 例患儿中,父母均无过敏史为 77 例(53.1%),父母均有过敏史为 6 例(4.1%),仅父亲有过敏史为 35 例(24.1%),仅母亲有过敏史为 27 例(18.6%)。不同父母过敏史间患儿的发病年龄、评分差异无统计学意义(均 $P>$

0.05), AAF 喂养时间存在显著差异($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同过敏史患儿发病月龄、CoMiss 评分及 AAF 喂养时间的比较

项目	父母均无过敏	父母均有过敏	仅父亲过敏	仅母亲过敏	F 值	P 值
病例数 [n(%)]	77(53.1)	6(4.1)	35(24.1)	27(18.6)	-	-
发病月龄(月)	3.02±2.31	3.88±3.23	2.89±2.00	2.43±2.07	0.865	0.461
CoMiss 评分	8.55±2.93	7.17±3.49	9.26±3.09	9.78±3.91	1.737	0.162
AAF 喂养时间(月)	6.97±4.21	6.00±3.46	9.89±7.02	10.00±5.67	3.717	0.013

与父母均无过敏史患儿比较, * $P<0.05$

2.8 体格发育 145 例患儿中, 体格发育正常者共 127 例(87.6%), 体格发育落后共 18 例(12.4%), 其中 3 例(2.1%) 遗传因素不可排除。体格发育正常者与体格发育落后者间发病月龄、CoMiss 评分及 AAF 喂养时间均差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 不同体格发育患儿发病月龄、CoMiss 评分及 AAF 喂养时间的比较

项目	体格发育正常	体格发育落后	t 值	P 值
病例数 [n(%)]	127(87.6)	18(12.4)	-	-
发病月龄(月)	2.97±2.30	2.56±1.68	0.729	0.467
CoMiss 评分	8.89±3.25	8.94±3.00	-0.770	0.939
AAF 喂养时间(月)	8.06±5.53	8.97±4.51	-0.608	0.544

2.9 其他过敏性疾病 145 例患儿中, 有 17 例(11.7%) 出现咳喘症状, 最小于 5 月龄出现, 最大为 43 月龄, 平均(22.53±9.40) 月龄出现, 中位数为 24 月龄。有 19 例患儿(13.1%) 出现过敏性鼻炎症状, 最小于 1 月龄出现, 最大为 28 月龄, 平均(17.63±8.45) 月龄出现, 中位数为 21 月龄。有 42 例患儿(29.0%) 至随访结束仍存在食物过敏, 包括鱼虾 16 例(38.1%)、牛奶 14 例(33.3%)、鸡蛋 13 例(31.0%)、牛羊肉 3 例(7.14%) 和其他(如芒果、猕猴桃、西红柿、菠萝)等。另外还有 7 例患儿出现过敏性结膜炎, 7 例出现荨麻疹。

3 讨论

婴儿胃肠道的发育不够完善, 黏膜通透性高,

过敏原易进入血液, 诱导特异性 B 细胞分泌 IgE 抗体, 产生免疫应答。生命早期的肠道菌群失调也会影响免疫系统的发育, 导致食物过敏^[9-10]。

婴儿肠道菌群的建立由遗传因素、娩出方式、早期喂养方式及抗生素应用等共同决定, 目前 CMPA 的发病与出生胎龄、娩出方式、早期喂养方式等因素的关系结论不一, 尚无定论。本研究中, 所有患儿的出生体重及身长均处于正常范围, 早产发生率及剖宫产术分娩率与正常人群相似, 推测出生胎龄及娩出方式可能与 CMPA 的发病无关。

在本研究纳入的 145 例患儿中, 母乳、人工及混合喂养的比例与正常同龄婴儿相似。母乳中含有大量的免疫活性细胞, 可释放多种细胞因子发挥免疫调节作用, 因此有些研究认为母乳喂养婴儿的 CMPA 患病率较低^[11]。但是 1999 年 Saarinen 等^[12] 对 6209 名新生儿进行前瞻性研究, 发现纯母乳喂养与配方粉喂养婴儿的 CMPA 患病率相近(分别为 2.1% 和 2.4%), 认为母乳喂养不能预防婴儿 CMPA。

CMPA 的临床症状无特异性^[13], 常可累及多器官系统, 如皮肤、消化系统、呼吸系统等。研究发现大多数 CMPA 患儿会出现消化道症状, 严重者可导致生长发育迟缓、贫血和低蛋白血症^[14]。本研究发现, CMPA 多于生后 3~6 月龄发病, 6 月龄以内发病的患儿共占 94.5%, 且各年龄段最常见的首发症状均为腹泻和便血。

本研究发现, CMPA 患儿外周血中嗜酸性粒细胞绝对值(EO#) 和嗜酸性粒细胞百分比(EO%) 均较正常范围显著升高, 且 EO% 与发病月龄呈明显负相关, 提示外周血嗜酸性粒细胞增多需警惕 CMPA 的可能, 但其数值正常也不能除外 CMPA。有部分 CMPA 患儿淋巴细胞绝对值和(或) 血小板计数升高, 原因尚不明确, 需行进一步研究。

由于 CMPA 的症状缺乏特异性, 单凭临床症状进行经验性诊断的 CMPA 发病率往往高于实际确诊率, 导致患儿接受不必要的饮食回避, 影响生长发育并增加家庭的经济负担。2014 年布鲁塞尔专家共识(2014 Brussels Expert Consensus) 提出 CoMiss 评分可用于 CMPA 的早期识别, 且得分与症状的严重程度相关, CoMiss 评分 ≥ 12 分时需高度警惕 CMPA 的发生。2017 年, Vandenplas 等^[15] 研究认为 CoMiss 评分对于出现 CMPA 临床症状的疑似患儿

有一定的预测价值,但国内对于应用 CoMiss 评分预测 CMPA 的研究报道较少^[16],也有些研究认为评估症状评分量表(SBS)可以协助诊断 CMPA^[17]。

本研究对 145 例入组患儿进行 CoMiss 评分,中位分值为 8 分(范围 6~12 分),仅 37 例(25.5%)达到 12 分及以上。CMPA 的临床症状复杂多样,除腹泻、呕吐、湿疹等症状外,也可表现为便血、拒食、便秘及体重不增等,但是 CoMiss 评分中并没有后述症状的对应评分,因此这部分患儿的 CoMiss 评分相对较低。CMPA 患儿的 CoMiss 评分与发病月龄呈明显负相关,提示发病越早,患儿的临床症状越严重。另外,母乳喂养及人工喂养患儿的 CoMiss 评分均显著低于混合喂养患儿,推测混合喂养患儿同时以母乳和配方粉喂养,接触到各种致敏蛋白的风险较大,导致临床症状相对较重。

2017 年《食物过敏相关消化道疾病诊断及专家共识》^[18]中建议 CMPA 患儿用 AAF 喂养 6 个月或者至患儿 9~12 月龄。本研究纳入患儿的 AAF 喂养时间的中位数为 6 月(范围为 6~10 月),且 AAF 喂养时间与 CoMiss 评分呈明显正相关,提示临床症状越严重,AAF 喂养时间越长。也有一些研究认为治疗期间添加益生菌对症状恢复可能有帮助,但是需进一步研究^[19]。

CMPA 的早期诊断及正确治疗有利于减轻疾病对患儿生长发育的影响。Isolaure 等^[20]研究发现 CMPA 患儿的身高及体重均低于健康同龄儿童。本研究中,18 例(12.4%)患儿体格发育落后,提示 CMPA 可能会影响部分患儿的生长发育,但是对最终身高的影响尚不明确,需进行进一步的研究。

1991 年, Bergman 等提出“过敏进程”(allergic march)的概念,即过敏性疾病的发生具有典型的年龄特征:通常于生后 2~3 个月以特应性皮炎起病,往往与食物过敏相关,1 岁以后逐渐缓解;继而出现反复的喘息和哮喘,学龄期前后达到发病高峰;青春时期哮喘可能暂时缓解,但是出现过敏性鼻炎的症状,并持续数年。

大多数 CMPA 患儿可随年龄增长逐渐对牛奶及牛奶制品产生耐受,有研究显示 CMPA 患儿 4 岁时缓解率为 19%,8 岁时为 64%,16 岁时可达 79%^[21]。Kusunoki 等^[22]研究发现,尽管 80% 的食物过敏婴幼儿在学龄期能建立耐受,但其后续患支气管哮喘、过敏性鼻炎等过敏性疾病的风险明显

升高。本研究中,分别有 17 例(11.7%)和 19 例(13.1%)患儿后续出现哮喘和过敏性鼻炎症状,42 例(29.0%)患儿仍存在一种或多种食物过敏,如鱼虾、牛奶、鸡蛋及牛羊肉等。有研究认为^[23],口服免疫治疗可以有效帮助脱敏,但是目前国内还没有制定规范的治疗方案,其安全性及长期有效性也有待探讨。

综上所述,本研究认为, CMPA 多于生后 3~6 月龄发病,且各年龄段最常见的胃肠道首发症状均为腹泻和便血。CoMiss 评分可用于 CMPA 的早期识别,分值高于 6 分时需高度警惕 CMPA 的可能性。建议 AAF 喂养 6 个月以上,且临床症状严重者,AAF 喂养时间需适量延长。CMPA 患儿的身高及体重落后于健康同龄儿童,且后续发生哮喘及过敏性鼻炎的风险显著增高。因此,在临床工作中,如果遇到反复腹泻、便血、哭闹、拒食或体重不增的患儿,应考虑到牛奶蛋白过敏的可能,及早给予饮食干预,改善患儿的预后。

【参考文献】

- [1] 陈同辛,洪莉,王华,等.中国婴儿轻度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(4):241-250.
- [2] Tsabouri S, Douros K, Priftis KN. Cow's milk allergenicity [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014, 14(1): 16-26.
- [3] Villa C, Costa J, Maria Beatriz P, et al. Bovine milk allergens: a comprehensive review [J]. *Compreh Rev Food Sci Food Safety*, 2018, 17(1):137-164.
- [4] Yang M, Tan M, Wu J, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of cow's milk protein allergy in Chinese infants: A Population-Based Survey [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(6):803-808.
- [5] 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.
- [6] 张小松,赵更力,杨慧霞,等.15 家城市医疗机构早产发生情况及影响因素分析[J].中华围产医学杂志,2016,19(6): 456-461.
- [7] 侯磊,李光辉,邹丽颖,等.全国剖宫产率及剖宫产指征构成比调查的多中心研究[J].中华妇产科杂志,2014,49(10): 728-735.
- [8] 武华红,张亚钦,宗心南,等.中国九市城郊 2 岁以下婴幼儿母乳喂养现状及 1985 年至 2015 年的变化趋势[J].中华围产医学杂志,2019,22(7):445-450.

- [9] Tamburini S, Shen N, Wu HC, *et al.* The microbiome in early life: implications for health outcomes [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (7): 713-722.
- [10] 张 伟, 郭宏伟, 刘向增, 等. 肠道菌群与牛奶蛋白过敏及口服耐受关系研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35 (4): 324-328.
- [11] 张纪泳, 周少明, 王少华, 等. 婴儿牛奶蛋白过敏的危险因素: 多中心调查分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22 (1): 42-46.
- [12] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, *et al.* Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104 (2 Pt 1): 457-461.
- [13] 胡岩岩, 潘家华. 出生后呕吐为表现的牛奶蛋白过敏患儿 1 例[J]. *安徽医药*, 2022, 26 (7): 1442-1444.
- [14] Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28 (1): 6-17.
- [15] Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, *et al.* Pooled analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSSTM) as a predictor for cow's milk related symptoms [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2017, 20 (1): 22-26.
- [16] Zeng Y, Zhang J, Dong G, *et al.* Assessment of cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants [J]. *BMC Pediatrics* 2019, 19: 191.
- [17] 宁俊杰. 症状评分量表对牛奶蛋白过敏症的预测作用[J]. *东南国防医药*, 2019, 21 (2): 160-162.
- [18] 中华医学会儿科学分会消化组. 食物过敏相关消化道疾病诊断与管理专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55 (7): 487-492.
- [19] 张 伟, 郭宏伟, 刘向增, 等. 婴幼儿牛奶蛋白过敏 139 例临床分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29 (2): 222-225.
- [20] Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, *et al.* Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children [J]. *J Pediatr*, 1998, 132 (6): 1004-1009.
- [21] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, *et al.* The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120 (5): 1172-1177.
- [22] Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, *et al.* Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20 (7): 642-647.
- [23] 冯 燕, 黄 瑛. 儿童牛奶蛋白过敏的口服免疫治疗 [J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38 (9): 716-720.

(收稿日期: 2022-01-10; 修回日期: 2022-08-10)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一起)