

154 例以胃肠道症状为主要表现的 婴儿牛奶蛋白过敏的流行特征分析

申丹¹, 肖婧², 田立龙¹, 张明瑛¹

1. 北京市顺义区医院, 北京 101300; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京市儿科研究所, 北京 100045

摘要: **目的** 分析以胃肠道症状为主要表现的婴儿牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)的流行病学特点。**方法** 选择 2014 年 1 月—2018 年 1 月在北京市顺义区医院就诊并确诊的 154 例 CMPA 患儿, 收集患儿一般资料, 采用牛奶相关症状量表(Cow's Milk-related Symptom Score, CoMiSS)对患儿就诊前后的临床症状进行评估。采用 Z 评分法评估患儿体格发育, 采用酶联吸附免疫试验(ELISA)检测血清牛奶蛋白特异性 IgE 和总 IgE 水平。**结果** 154 例患儿中, 以腹泻为首诊症状的最多, 有 74 例(48.05%), 其次为便血 46 例(29.87%), 反流或呕吐 15 例(9.74%), 哭闹拒奶 11 例(7.14%), 便秘 8 例(5.19%), 其中有 32 例患儿合并营养不良(20.78%)。病情以轻中度为主, 占 79.87%(123/154)。68 例患儿在确诊前被误诊(44.16%), 以腹泻为首诊症状的患儿在误诊病例中占比最高 63.24%(43/68); 误诊患者使用抗生素治疗的比例同样是腹泻最高为 82.05%(32/39)。营养不良患儿在误诊病例中占 36.76%(25/68), 误诊与非误诊患儿中营养不良发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 18.902, P = 0.000$)。反流或呕吐患儿 CoMiSS 评分最高(12.33±2.45), 便秘患儿评分最低(7.83±3.14); 牛奶蛋白特异 IgE 和总 IgE 阳性率的比较各症状患儿间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论**

腹泻和便血是以胃肠道症状为主要表现的 CMPA 患儿的主要症状, 临床中应严格按照诊断流程辅以科学的检查方法加以确诊, 一旦确诊尽快进行饮食管理, 减少对儿童生长发育的影响。

关键词: 牛奶蛋白过敏; 婴儿; 腹泻; 胃肠道

中图分类号: R593 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)05-0598-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.05.024

牛奶是婴幼儿食谱中最常见的食物, 但部分婴幼儿饮用牛奶后可能发生过敏反应, 牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)是由牛奶蛋白引起的异常免疫反应, 单纯母乳喂养婴儿同样可能发生^[1]。CMPA 常见于 2 岁以下婴幼儿, 我国婴幼儿 CMPA 患病率为 0.83%~3.50%^[2]。CMPA 的机制可能与婴幼儿胃肠道免疫功能、粘膜屏障发育不全有关, 过敏原通过肠粘膜进入机体引起异常免疫反应^[3], 此外父母有过敏史的婴幼儿更容易发生过敏性疾病^[4]。CMPA 的表现主要表现为胃肠道症状、皮肤症状、呼吸道症状和全身症状, 其中 50%~60% 患者有胃肠道症状, 表现为呕吐、腹泻、反复胃食管反流、腹痛、腹胀、便血、拒乳、缺铁性贫血等。相比于皮肤和呼吸道症状, 胃肠道症状缺乏特异性, 初诊时很容易被误诊, 导致病程迁延, 不仅影响患儿生长发育, 甚至引起更严重的过敏性疾病^[5]。本研究对 154 例以胃肠道症状为主要表现的 CMPA 患儿进行回顾性分析, 探讨 CMPA 患儿的流行病学特征, 以期临床诊断提供参考依据。现报

道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择 2014 年 1 月—2018 年 1 月在北京市顺义区医院就诊并确诊的 CMPA 患儿 154 例, 纳入标准: ①主述有喂养牛奶蛋白或接触牛奶蛋白史; ②就诊时主要临床表现为胃肠道症状; ③病历资料完善, 符合 CMPA 诊断标准。排除标准: ①先天性心脏病、遗传代谢疾病; ②免疫缺陷病、消化道畸形; ③血液系统疾病, 近期严重感染或寄生虫感染患儿。

1.2 诊断标准 CMPA 的诊断依据《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》^[6]: ①病史采集、体格检查; ②实验室检查: 对疑似 CMPA 患儿检测血清牛奶蛋白 IgE 浓度, 完善血常规、大便常规, 必要时腹部 B 超排除先天性幽门肥厚; ③牛奶蛋白回避/激发试验, 牛奶蛋白回避试验阳性且开放性牛奶蛋白口服激发试验阳性可确诊为 CMPA。

牛奶蛋白回避/激发试验过程: 饮食回避牛奶或牛奶制品 2~4 周, 尚未添加辅食的婴儿可采用氨基酸配方奶粉进行回避, 记录临床症状, 若症状改善考虑临床症状可能与 CMPA 有关, 需行牛奶激发试验确诊。激发试验可采用开放激发试验和双盲安慰剂对照激发试

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目(编号: JJ2015-30)

作者简介: 申丹(1983-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 儿内科学。

通信作者: 张明瑛, E-mail: 13716623516@163.com。

验,后者为金标准,对于婴儿因心理因素影响小,可采用开放激发试验。激发试验以不引起症状的小剂量开始,通常为 1 滴牛奶滴在嘴唇,逐渐增加至 200 ml,每次增量间隔 20~30 min,激发试验中密切观察儿童表现,记录相关症状,当诱发出临床症状时可以确诊 CMPA,若试验期间未观察到,在出院后继续观察 72 h,以免漏诊迟发型 CMPA。

根据临床表现,将 CMPA 分为轻-中度和重度,其中重度的诊断标准为具有下列一种及以上症状:①胃肠道:因拒食、腹泻、呕吐造成生长障碍,因便血导致血红蛋白下降,内镜或组织学证实的肠病或溃疡性肠炎;②皮肤:严重渗出样湿疹伴有生长障碍、低蛋白性贫血或缺铁性贫血;③呼吸系统:严重畸形喉头水肿或支气管阻塞并伴有呼吸困难;④严重过敏反应:进展迅速、累及多个器官系统,特别是心血管系统,出现血压下降、心律失常等表现,甚至过敏性休克^[6]。

1.3 观察指标 通过查询病历获取患儿的一般资料。采用牛奶相关症状量表(Cow's Milk-related Symptom Score, CoMiSS)对患儿就诊前后的临床症状进行评估。CoMiSS 量表一种辅助识别牛奶相关症状的简单而快捷的认知工具,量表包括哭闹、反流、粪便、皮肤症状、呼吸道症状五个项目,前四个项目 0~6 分(皮肤症状中有荨麻疹直接评为 6 分),呼吸道症状 0~3 分,计算各项目总分,范围 0~33 分,≥12 分表示症状很可能与牛奶蛋白过敏有关^[7]。患儿体格发育评估采用 Z 评分法 $[Z = (\text{儿童身高} - \text{平均身高}) / \text{标准差}]$,以 WHO 推荐的体格发育标准为参考标准,年龄别身高、年龄别体重、身高别体重有一项 $Z < -2$ 即为营养不良,包括发育迟缓、低体重、消瘦^[8]。血清 IgE 检测采用酶联吸附免疫试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测,采集静脉血 2 ml,室温静置 20 min,3 000 rpm 离心 15 min,分离血清检测牛奶蛋白特异性 IgE 和总 IgE 水平,总 IgE ≥ 100 kU/L 为阳性,牛奶蛋白特异 IgE ≥ 0.35 kU/L 为阳性^[9]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 进行分析,计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组样本均数间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 154 例患儿中,男童 78 例,女童 76 例;年龄 1~24 月龄,平均(6.71±1.80)月,依据患儿年龄进行分组,≤3 月龄 37 例(24.03%),4~6 月龄 57

例(37.01%),7~9 月龄 29 例(18.83%),10~12 月龄 17 例(11.04%),13~18 月龄 9 例(5.84%),19~24 月龄 5 例(3.25%);喂养情况显示,母乳喂养 51 例(33.12%),人工喂养 34 例(22.08%),混合喂养 69 例(44.81%);顺产 47 例(30.52%),剖宫产 107 例(69.48%)。

2.2 临床表现 154 例患儿中,以腹泻为首诊症状的最多,有 74 例(48.05%),其次为便血 46 例(29.87%),反流或呕吐 15 例(9.74%),哭闹拒奶 11 例(7.14%),便秘 8 例(5.19%),采用 Z 评分法其中有 32 例患儿合并营养不良(20.78%)。病情轻-中度患儿 123 例(79.87%),重度患儿 31 例(20.13%);包括 17 例溃疡性结肠炎、9 例渗出性湿疹、4 例缺铁性贫血、1 例过敏性休克。

2.3 误诊与抗生素使用及患儿营养情况 68 例患儿在确诊前被误诊(占 44.16%),以腹泻为首诊症状的患儿在误诊病例中所占比例最高为 63.24%(43/68);误诊患儿使用抗生素治疗的比例同样是腹泻最高为 82.05%(32/39),以哭闹拒奶和便秘就诊的患者没有存在误诊后使用抗生素治疗的情况,见表 1。在 68 例误诊病例中有 25 例营养不良患儿(36.76%),而没有误诊的 86 例患儿中营养不良患儿 7 例(8.14%),误诊与非误诊患儿中营养不良发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 18.902, P < 0.05$),见表 2。

表 1 误诊及抗生素使用情况(*n*,%)

首诊症状	病例数	误诊例数	误诊使用抗生素例数
腹泻	74(48.05)	43(63.24)	32(82.05)
便血	46(29.87)	14(20.59)	6(15.38)
反流或呕吐	15(9.74)	5(7.35)	1(2.56)
哭闹拒奶	11(7.14)	3(1.95)	0(0.00)
便秘	8(5.19)	3(1.95)	0(0.00)
合计	154(100.00)	68(100.00)	39(100.00)

表 2 患儿营养情况(*n*,%)

营养状况	非误诊病例(<i>n</i> =86)	误诊病例(<i>n</i> =68)	χ^2 值	<i>P</i> 值
发育迟缓	1(1.16)	6(8.82)	5.136	0.023
低体重	3(3.49)	10(14.71)	6.182	0.013
消瘦	3(3.49)	9(13.24)	5.021	0.025
合计	7(8.14)	25(36.76)	18.902	0.000

2.4 CoMiSS 及实验室检查 对患儿进行 CoMiss 评估结果显示,不同症状患儿评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中反流或呕吐患儿评分最高,便秘患儿评分最低;患儿牛奶蛋白特异 IgE 和总 IgE 阳性率的比较各症状患儿间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 3 CoMiSS 及实验室检查结果

首诊症状	病例数	CoMiSS(分, $\bar{x}\pm s$)	特异 IgE(+)(%)	总 IgE(+)(%)
腹泻	74	12.20 \pm 1.53 *	4(5.41)	11(14.86)
便血	46	8.51 \pm 1.72	1(2.17)	3(6.52)
反流或呕吐	15	12.33 \pm 2.45 *	0(0.00)	2(13.33)
哭闹拒奶	11	10.72 \pm 2.93	0(0.00)	1(9.09)
便秘	8	7.83 \pm 3.14	0(0.00)	1(12.50)
F/A ² 值		15.369	1.112	0.821
P 值		0.000	0.892	0.936

注:与便秘组比较, * $P<0.05$ 。

3 讨 论

依据接触过敏原后症状发生的时间, CMPA 可以分为三种类型:速发型、中间型和迟发型。速发型在接触牛奶后数分钟即出现明显症状,迟发型通常在接触牛奶后 24 h 后出现症状,中间型发病时间介于上述两种之间^[10]。速发型过敏反应主要由 IgE 介导,发病机制比较清楚,在机体初次接触过敏原时,刺激 Th2 型细胞分泌白细胞介素 4 (Interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-13,促进 IgE 产生和肥大细胞、嗜酸性粒细胞的增加,当机体再次接触过敏原时,引起肥大细胞脱粒,引起体内一系列炎症反应,并促进组胺释放,引起腹泻、呕吐、荨麻疹等过敏表现^[11],因此血清特异性 IgE 和总 IgE 检测有助于诊断,但本研究结果显示不同症状患儿的特异性 IgE 和总 IgE 阳性率差异无统计学意义,且特异性 IgE 阳性率均低于 15%,与国内外报道检出率基本一致^[12],提示 IgE 介导的速发型过敏反应在 CMPA 患儿中占比较低,依据该检查进行辅助诊断的意义较低。迟发型和中间型过敏反应主要由非 IgE 介导或混合介导,目前尚不清楚其作用机制,可能与细胞免疫有关^[13]。

CMPA 的临床表现中以胃肠道症状比例最高^[14],本研究对 154 例以胃肠道症状为主要表现的婴儿进行分析,结果显示以腹泻为首诊症状的最多,其次为便血。胃肠道症状往往缺乏特异性而容易被误诊。本研究结果显示,有 68 例儿童在确诊前被误诊,占比高达 44.16%,尤以腹泻患儿误诊率最高,使用抗生素比例高达 82.05%,其原因可能如下:胃肠道症状轻重不一,如呕吐、腹泻等症状很容易与病毒及细菌感染所致的胃肠道症状混淆,局限于腹泻等症状而给予抗生素,不仅不能缓解症状,甚至会破坏肠道菌群,加重过敏症状,导致反复使用抗生素^[15];症状不严重的小婴儿(本研究结果显示轻-中度 CMPA 患儿占比 79.87%, CMPA 患儿集中在 12 月龄以内)家长往往也不愿孩子做更多检查来排除其他原因,此外,目前也缺乏特异性

检查手段,家长接受度不高,这也是导致误诊漏诊的一个重要原因^[16]。本研究 154 例患儿中,32 例合并营养不良(20.78%)。本研究对误诊患儿的营养状况进行评估,结果显示误诊患儿发生营养不良的比例更高(36.76% vs. 8.14%, $P<0.05$),提示误诊不仅影响 CMPA 的治疗,也会导致患儿营养状况恶化,因为长期得不到有效的饮食管理加上胃肠道的慢性炎症,容易导致患儿营养不良。因此一旦确诊,要尽快进行饮食指导,对于小年龄的婴幼儿可以采用氨基酸配方奶粉或深度水解配方奶粉作为食物^[16],轻症患儿也可采用部分水解配方奶粉,较大年龄的儿童在饮食回避时除了牛奶还应避免接触含有牛奶蛋白的食物,其他动物的乳制品及豆乳类也不建议食用^[17]。

本研究采用了 CoMiSS 进行症状评估,该量表是由 Vandenplas 等^[18]提出的专用于评估牛奶蛋白过敏症状的量化评价方法,是比较简便、有效的评价工具,评分 ≥ 12 则具有较大的患病风险,但分值与病情程度无线性关系,因此不可用于评价 CMPA 严重程度。本研究结果显示腹泻、反流与呕吐患儿的 CoMiSS 评分均超过了 12,而其余症状均未超过 12 分,且不同症状间评分的差异有统计学意义,提示 CoMiSS 量表对于以腹泻、反流与呕吐为主要症状的患儿有较高的特异性,而以便血、哭闹拒奶和便秘等症状为主要表现的患儿更依赖于临床医生的综合评估。

综上所述,腹泻和便血是以胃肠道症状为主要表现的 CMPA 患儿的主要症状,临床中应严格按照诊断流程辅以科学的检查方法加以确诊,一旦确诊尽快进行饮食管理,减少对儿童生长发育的影响。

参考文献

[1] Meyer R. New guidelines for managing cow's milk allergy in infants [J]. J Fam Health Care, 2008, 18(1): 27-30.

[2] Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2018, 38(1): 13-25.

[3] 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): 221-230.

[4] 刘群英, 祝丽霞. 双亲过敏史对婴儿过敏性疾病的影响[J]. 华夏医学, 2013, 26(6): 1084-1086.

[5] 杨青华, 郑炳升, 周少明, 等. 以胃肠道症状为主要表现的婴儿牛奶蛋白过敏 280 例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(3): 271-276.

[6] 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.

[7] Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool