

[28] Nygren L, Baumgartner WS, Klimkowska M, et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2012, 119(18): 4215-4223.

(收稿日期: 2015-11-14 修回日期: 2016-01-12)

• 综 述 •

ANCA 相关免疫疾病发病机制及中医药治疗研究进展^{*}

蒋麒俊 综述, 蔡 枫[△]审校(上海中医药大学附属市中医医院检验科 200071)

【关键词】 抗中性粒细胞胞浆抗体; 自身免疫性疾病; 免疫机制; 中医药治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 08. 051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1129-04

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)是一种免疫球蛋白,属于自身天然抗体的一部分,其产生是受到各种因素所导致的抗原刺激了中性粒细胞,而后细胞质中的 α -颗粒释放出蛋白酶-3(PR3)、髓过氧化物酶(MPO)及白细胞抗原生成素等,刺激机体后产生了 ANCA。目前,已被证实为 ANCA 的靶抗原主要有十几种中性粒细胞胞浆成分,根据其靶抗原的不同来分类,分为 MPO、PR3 及镜下荧光特征不典型的一类非典型 ANCA(atypical-ANCA),主要包括弹性蛋白酶、乳铁蛋白、杀菌/通透性增加蛋白、组织蛋白酶 G 等^[1-2]。ANCA 及非典型 ANCA 主要出现于炎症反应为主的自身免疫性疾病中,如溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮(SLE)、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等。而目前临床诊断与明确肠道炎症及原发性硬化性胆管炎等疾病活动度与分期时,仍是内镜活组织检查与肝穿刺活检,因有损伤侵入性,患者依从性较差。此外,一部分自身免疫性肝炎患者,首次就诊的原因是发现有溃疡性结肠炎、风湿性关节炎等合并其他类的自身免疫性疾病的情况下,就诊后才发现了自身免疫性肝炎,而免疫系统的调控贯穿了人体各类免疫性疾病的始末,西医治疗时往往使用激素类联合细胞毒类药物来进行治疗,毒副作用较大,中医在诊疗此类疾病时,往往发挥辨证论治与整体观念的优势,调节人体自身免疫,固护正气,取得更好的疗效,并减少一定的不良反应。探究 ANCA 在相关自身免疫性疾病中的免疫机制与中医药治疗此类疾病的临床探索,具有重要意义。

1 ANCA 的免疫学机制与中医整体学观念

相关研究表明 ANCA 的致病机制较为复杂,其涉及 ANCA 与致炎因子、内皮细胞和其他免疫效应细胞的相互作用等,各种 ANCA 相关自身免疫性疾病均有不同程度的血管炎性损伤。现代医学研究也发现某些中药对免疫机制的调控有效,且不良反应较小,中医正确的辨证用药需要考虑整体观念、辨其证型、顾其病位与免疫系统的调控贯穿人体各类免疫性疾病的始末的实质相互辉映。对于研究 ANCA 在相关自身免疫性疾病的免疫机制与中医治则治法的关系,和中医整体观念密不可分。就 ANCA 在不同自身免疫性疾病中的靶抗原类型及侵犯部位是不同的,如系统性小血管炎(AASV)包括韦格纳氏肉芽肿(WG)、显微镜多动脉炎(MPA)和过敏性肉芽肿性血管炎(CSS)等,将此类系统性小血管炎称为 ANCA 相关性小血管炎,临床病理表现为小血管的坏死性血管炎,常累及肾与肺

脏。以蛋白酶 3(PR3)为靶抗原的胞浆型(c-ANCA)阳性对 WG 的诊断特异性较好,在肺、肾均受累的全身性 WG,其敏感性可达 90%以上,对于只累及耳、鼻、喉、眼等部位(肾除外)的局限性 WG,其敏感性只有 50%^[3]。而以髓过氧化物酶(MPO)为靶抗原的核周型(p-ANCA)阳性主要见于 MPA、CSS 等,但特异性较差。ANCA 相关血管炎虽无对应的中医病名,但依据其不同系统及部位的临床表现和致病机制因素上来看,可归为中医风湿痹症中的血痹证。《诸病源候论》:“血痹者,由体虚邪入于阴经故也。血为阴,邪入于血而痹,故为血痹也”。其临床症状与 ANCA 相关血管炎类似,不仅病理变化多端,且病情发展迅猛,尤其在累及肾脏病变活动期,阴阳变化错乱,病情严重,而中医药治疗此类疾病,需正确的辨证论治,把握病证结合,讲究整体观念。因此,在 ANCA 相关血管炎包括肾损害的患者在不同季节,会呈现出不同的证型,如春季以脾肾两虚较为多见,夏季以气阴两虚多见,中医认为其发病机制与“伏气温病”学说有关^[4],当“外邪入侵,病发于里”与现代医学认为的环境、感染、遗传、药物等因素有关。研究显示,当各种抗体、病原微生物或炎症介质等致病因素介入,如慢性鼻腔金黄色葡萄球菌,存在一种模仿 PR3 的氨基酸序列的反义序列,一些革兰阴性菌及丙型肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒等模拟 PR3 补体肽参与了 ANCA 的产生。除了 PR3,在活动期 ANCA 相关性血管炎患者周围血中发现 MPO 及活化补体 C5a 水平均明显增高,其中 MPO 影响最明显^[5],而活化补体 C5a 可能参与肾损害,在其共同作用下导致血管内皮细胞的损伤,而引发血管炎。对于研究 ANCA 的靶抗原,不仅可以进一步了解 ANCA 在免疫性疾病中的发病机制,也有助于找到中医辨证分型的客观化依据,并能够将 ANCA 相关疾病实验学数据与中医证候的评分进行分级,检测疾病活动度与证候变化的可行性。

目前中医辨证论治仅从患者临床症状、舌、脉等来辨证,并未有客观化的实验室数据指标与证型相结合来划分中医证型的归属,在治疗上存在一定的主观性,未能最大限度的发挥中医药治疗此类疾病的优势,即辨证论治的准确性,将大幅度提高治疗的效果。下面就将 ANCA 的免疫学机制与中医治疗各类 ANCA 相关自身免疫性疾病中的运用进行探讨。

2 ANCA 与中医药治疗溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚不明确的慢性非特异性

^{*} 基金项目:上海申康医院发展中心市级医院临床辅助科室能力建设项目(SHDC22014009)。

[△] 通讯作者, E-mail: caifeng51@126. com。

炎症性肠病,其诊断尚缺乏特异性。在 UC 患者血清中,其抗原并不只是典型 pANCA 相关的髓过氧化物酶,还有非典型 pANCA,近年来研究表明中性粒细胞嗜天青颗粒中具有杀菌活性的蛋白质,即杀菌/通透性增高蛋白(BPI),是 UC 患者 pANCA 的相关抗原^[6]。据国外文献报道,非典型性 p-ANCA 在 UC 中的阳性率为 60%~87%^[7],其中检出的靶抗原分别为乳铁蛋白、杀菌/通透性增加蛋白、 α -烯醇化酶等,以上抗原特异性在应用荧光检测时,其大多表现为核周型。UC 在中医属于“久痢”“泄泻”“血便”等范畴。中医认为本病病机属本虚标实,病机以脾胃亏虚为本,以痰热湿邪为标,许多患者病程时间较长,缠绵难愈,临床当需辨证施治,对脾胃亏虚者:常用二术健脾汤加健脾补虚,祛湿化痰的中药方,而对阴血亏虚,内热化瘀的患者:常用使用溃结复发方治疗^[8],使 UC 患者血清 ANCA 保持连续低水平,其免疫机制是通过减少对中性粒细胞、单核细胞的活化,降低黏附分子表达与炎性细胞趋化,抑制结肠黏膜局部炎症,降低患者复发率,主要从抗氧化、抑制炎症介质、免疫调节等方面来探讨。而随着 UC 肠黏膜炎症的减轻,发现 ANCA 的阳性率也随之降低,提示了 ANCA 与 UC 活动度、病位、病情程度均有关联。此外,中医经络学治疗对 UC 的免疫调节也有作用,临床注重溃疡性结肠炎患者本虚标实的特点,常使用足三里、上巨虚、丰隆等穴位,温养脾胃以补虚,除湿化痰以祛标,通过穴位调节免疫和胃肠道运动,改善了溃疡性结肠炎患者肠道内的气血运行,并促进修复肠道肌肉的组织新生,起到加快愈合的效果。国内也有研究显示,穴位或穴位埋线治疗溃疡性结肠炎的大鼠具有一定的疗效。在 UC 活动期患者的粪便中测试 MPO 的水平也显著高于缓解期的患者^[9],因此 MPO 还是可以作为该疾病活动性评估指标。UC 的产生还与 T 淋巴细胞、黏附分子(ICAM-1)及各类细胞因子等有关,ANCA 与这些诸多因素相互联系与影响。因此,中医治疗溃疡性结肠炎血清 ANCA 的免疫调节机制还有待进一步深入广泛的研究。

3 ANCA 与中医药治疗自身免疫性肝病

自身免疫性肝病:包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性肝硬化(PBC),此类患者的血清中常检测到 p-ANCA 阳性,且多为非典型 p-ANCA,其中大多为通透性增加蛋白(BPI)。国外有研究表明 PR3 与 PSC 的高转氨酶水平有关^[10],并发现中性粒细胞中的一些颗粒蛋白(除 PR3 和 MPO),如 δ -氨基- γ -酮戊酸(ALA)相应的自身抗体可作为潜在的血清自身抗体指标。以 AIH 为例,ANCA 在 AIH 中有较高的阳性率,国外报道其阳性率范围为 37%~96%^[11]。多数中医家将自身免疫性肝炎归属于“黄疸”范畴,认为当疏肝解郁、清热化湿、养阴柔肝为主要治则,在临床中常注重自身免疫反应的调控,适当运用甘草的“类激素”样作用来缩短西药激素治疗的疗程,并减少不良反应。而 ANCA 对自身免疫性肝病的产生机制,研究显示 ANCA 可通过抗原抗体结合激活粒细胞后,其激活的粒细胞在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)等黏附因子的表达下,能在细胞膜的表面,表达 PR3、MPO 等,并和 ANCA 结合,产生与释放活性氧和弹性蛋白酶等裂解酶,最终导致肝细胞炎症的发生。中医认为自身免疫性肝病患者日久多见淤血内阻的现象,或者常合并其他证型同时出现,多灵活运用养阴柔肝之法,常用活血化瘀的中药,如鳖甲、丹参、红花、赤芍、川芎等,这些活血化瘀药具有一定的抗组织损伤、抗炎作用,也可抑制 TNF- α 、IL-1、IL-8 等黏附因子的表达上调,抑制白细胞活

化,增强血管内皮因子表达,起到治疗自身免疫性肝炎的作用。

目前,p-ANCA 阳性的患者炎症活动性较高,且 ANCA 阳性与肝炎活动指标血清 ALT、AST 均存在关联,与肝功能损害有关,提示预后较差,而 ANCA 与自身免疫性肝病的中医分型之间的关系,还有待进一步研究。

4 ANCA 与中医药治疗 SLE

SLE 是红斑狼疮各类型中最为严重的一型,绝大多数患者发病时即有多系统损害的表现,临床表现复杂多样,而血管炎是 SLE 患者较为常见的临床表现之一,最常见的受累部位是皮肤及小血管,另有部分 SLE 患者伴有肾损伤。研究对 429 例 SLE 患者血清进行 ANCA 检测^[12],结果阳性有 105 例,阳性率为 24.47%,其中 p-ANCA 阳性 102 例,24 例为 MPO 阳性,3 例为 c-ANCA PR3 阳性,研究从 36 份甲醛敏感型 p-ANCA 且诊断明确为 SLE 患者血清中,ANA 荧光结果均为阳性,进一步靶抗原分析发现 5 例标本的靶抗原为乳铁蛋白 LF(4 例)和杀菌/通透性增加蛋白 BPI(1 例)。研究显示 LF 在体液免疫方面,增加血 NK 细胞数量和 NK 细胞 LF 受体的表达,而不增加 NK 细胞的细胞毒性^[13],在细胞免疫方面,LF 引起的免疫反应涉及成熟 T、B 淋巴细胞,还有抗原递呈细胞和抗原特异性 T 细胞的作用^[14]。体外也有实验研究显示 LF 用于治疗鼠肺炎时能使肺泡巨噬细胞逐渐减少,而淋巴细胞增加、CD4⁺、CD8⁺的细胞增加^[15]。因此,LF 等在机体免疫中可发挥抗炎作用,提示该特异性靶抗原可能与炎症过程有关。

中医文献中并没有 SLE 病名的记载,但依其临床表现及辨证特点,也有相应的病名描述,如红蝴蝶疮、阴阳毒、痹证、温毒、发斑等等,中医认为 SLE 属本虚标实之证,其病机以肝肾阴虚为本,以火热亢盛为标,其发病基础还是属于先天禀赋不足,相当于西医中的遗传因素与遗传倾向,通常对这种容易得 SLE 的患者,称为狼疮遗传素质。虽然,各大中医家目前对 SLE 的中医临床分型还未有统一意见,但基本从辨证论治的角度,可将 SLE 分为 8 型,即热毒炽盛型、肝肾阴虚型、脾肾阴虚型、阴虚内热型、风湿热痹型、气阴两虚型、气滞血瘀型、脾肾气虚型。对于大多 SLE 患者,临床表现较为明显时,往往有风湿热痹的情况,常常出现血管炎的表现,随着疾病深入,久病及肾,出现肾功能不全,蛋白尿,血尿等肝肾阴虚,热毒内扰之症,临床常使用中药组方:生地、丹参、牡丹皮、水牛角、猫抓草、积雪草、羌活、土茯苓、葶苈子用以清热消炎,祛风湿,补肝肾。研究显示此类组方较单纯使用环磷酰胺治疗肝肾阴虚型的狼疮性肾炎具有更好的效果,且常随证加减,热毒盛者:加黄芩、茅根、浮萍等清解热毒,消炎止痛。血管炎明显者:加鬼箭羽、桂枝、葛根、蝉蜕、柴胡等通脉祛风方。研究显示,单用利妥昔单抗(RTX)被报道在 ANCA 相关性血管炎有效,且评估 RTX 在 ANCA 相关性血管炎临床疗效和免疫学指标的影响方面指出,RTX 帮助降低糖皮质激素剂量和患者细胞毒降低,低丙种球蛋白血症较为常见但也表现出良好的耐受性^[16],但复发率较高,而中医药治疗 AASV 方面,应用通脉祛风汤能显著降低 AASV 患者的 ANCA 阳性率与复发率,复发率仅为 15.8%,而单用西药的复发率为 34.0%^[17]。在中西医结合治疗方面,通过中药活血消炎、益气养阴等与西药联合治疗 SLE,发现 ANCA 水平和阳性率均下降优于常规西药治疗对照组。

5 ANCA 与中医药治疗类风湿性关节炎(RA)

RA 是一种常见的致畸性系统性自身免疫性疾病,以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现,其病因和发病机制还尚未完全阐释。目前,RA 中 ANCA 的阳性率

检测结果为 16%~52%^[18],以 p-ANCA 为主要表现形式。国外研究显示,约有 45% 的类风湿性关节炎并伴有血管炎的患者存在与 PR3 和 LF 反应的自身抗体^[19]。RA 在中医学里属于“痹证”范畴,其发生与人体体质有关,内因为正气不足,体质虚弱为本,外邪侵入为标。如《济生方》曰:“皆因体虚,腠理空疏,受风寒湿气而成痹也”。中医认为脾胃为后天之本,脾主四肢,脾虚则外邪易侵四肢关节,出现筋骨疼痛,肌肤麻木而为痹。因此,中医在治疗 RA 时,注重补虚,常用白术、甘草、当归、白芍、黄芪等中药来补益脾脏。现代研究表明,黄芪中的黄芪皂苷甲和黄芪多糖具有增强免疫功能,促进浆细胞增生与抗体合成,并促进 IL-2 的生成和 IL-2 受体的表达,此外,黄芪还可以使 TNF- α 的 mRNA 表达下降以减轻炎性反应,从而调节免疫功能低下而导致的类风湿性关节炎。由于 ANCA 可通过抗原抗体结合激活粒细胞,其激活的粒细胞在 TNF- α 等黏附因子的表达下,在细胞膜的表面,表达 PR3、MPO。因此研究 ANCA 在 RA 产生的机制,有助于解释该疾病产生的环节之一。有研究表明 α 1-抗胰蛋白酶的功能缺陷会使循环血中的 PR3 浓度增加,并最终导致抗 PR3 合成的增加^[20],而 PR3 的滴度与病情活动是一致的。此外,防御素(defensin)是非典型 ANCA 靶抗原的一种,在长期受到炎症刺激下可出现血浆防御素高表达,在 UC、RA 及克罗恩病患者中也发现有防御素表达水平的紊乱。因此,进一步研究 ANCA 及发现不同类型的非典型 ANCA,不仅有助于联合抗核抗体及抗核抗体谱的检测提高 RA 的检出率提供 RA 等疾病的早期诊断,更有助于探究此类自身免疫性疾病的发病机制,为将来免疫靶向治疗提供理论支持。

6 讨论与展望

目前,ANCA 的产生与致病机制尚未完全阐释,而中西医结合治疗的方法,已在临床得到一定的疗效,从临床角度来看,中医药治疗此类疾病,通过对患者辨证论治,把握中医病因病机,对不同的自身免疫性疾病在病证的某一阶段进行异病同治的方法,来进行辨证施治。由于其方法多样,因人而异,注重个体化治疗,为此不良反应相对于单纯用西药治疗来得少。总体来看,中医药临床治疗自身免疫性疾病时,虽然起效较慢,疗效不如西药强,但联合西药治疗时,不仅不良反应小,且提高疗效,对于稳定病情,缓解疾病不良反应具有较大的效果。

因此,探究 ANCA 与免疫细胞间的相互作用、未知的非典型 ANCA 特异性靶抗原的发现、靶抗原在各疾病中的表达和致病机制、以及中医药辨证论治不同自身免疫性疾病的临床分型与各类 ANCA 靶抗原成分之间的关系,都将会是国内外学者研究的热点。尤其根据 ANCA 的靶抗原不同类型,与中医药对相关免疫疾病临床证型之间的关系,需要大量大样本的、随机对照的、前瞻性的研究。相信随着对 ANCA 的研究深入,不仅能有效的帮助临床及中医对疾病辨证论治提供更特异性、更客观性的诊断指标,且为中西医结合治疗该类疾病的方法更好地提供理论支持与阐明机制的途径。

参考文献

- [1] Korkmaz B, Jenne DE, Gauthier F. Relevance of the mouse model as a therapeutic approach for neutrophil proteinase 3-associated human diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4):1198-1205.
- [2] Dobric S, Popovic D, Nikolic M, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic anti-bodies (ANCA) specific for one or several

- antigens; useful markers for subtypes of ulcerative colitis and associated primary sclerosing cholangitis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(3):503-509.
- [3] 殷丽. 抗中性粒细胞胞质抗体的实验室检测及临床应用[J]. *山西医药杂志*, 2014, 43(13):1522-1524.
- [4] 杨辰, 韦子卓, 方吕贵, 等. 从伏气温病辨治抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎探析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(2):117-119.
- [5] 武琳琳, 帅宗文, 胡子盈, 等. 髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎活动期血清标志物的研究[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(4):406-409.
- [6] Qiu JY, Liu GJ, Yang XJ. The effect of serum test of patients with ulcerative colitis on diagnosis and prognosis [J]. *Exp Lab Med*, 2010, 28(2):153-154.
- [7] Tervaert JWC, Damoiseaux J. Fifty years of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: do we need to revise the international consensus statement on testing and reporting on ANCA [J]. *APMIS Suppl*, 2013, 6(127):55-59.
- [8] 刘果, 刘大铭, 孙慧怡, 等. 溃疡复发方加减对慢性溃疡性结肠炎患者抗中性粒细胞胞浆抗体的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(11):927-930.
- [9] 朱玉, 赵孝文, 丁浩, 等. 溃疡性结肠炎患者粪便中 Cal, MMP-9, MPO 水平检测的临床研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(6):847-849.
- [10] Stinton LM, Bentow C, Mahler M, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC) [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112877.
- [11] Deniziaut G, Ballot E. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(1):105-107.
- [12] 蔡枫, 谷丽华, 夏莉婷. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测在自身免疫性疾病中的应用[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(4):464-466.
- [13] Liu KY, Comstock SS, Shunk JM. Natural killer cell populations and cytotoxic activity in pigs fed mother's milk, formula, or formula supplemented with bovine lactoferrin [J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(4):402-407.
- [14] Zimecki M, Artym J, Kocięba M, et al. Effects of lactoferrin on elicitation of the antigen-specific cellular and humoral cutaneous response in mice [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2012, 66:16-22.
- [15] 刘晓红. 乳铁蛋白与机体免疫[J]. *中国临床医生*, 2014, 42(8):14-16.
- [16] Chocova Z, Hruskova Z, Mareckova H, et al. Rituximab use in patients with ANCA-associated vasculitis: clinical efficacy and impact on immunological parameters [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(1):107-115.
- [17] 李艳, 李坤, 崔炎. 血管炎患者抗中性粒细胞胞浆抗体及中药的干预作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2011, 17(2):171-173.
- [18] Spoerl D, Pers YM, Jorgensen C. Anti-neutrophil cytoplasmic anti-bodies in rheumatoid arthritis: two case re-

ports and review of literature[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2012, 8(66): 19-20.

- [19] Wang SB, Deng YQ, Ren J. Lactoferrin administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis and its mechanisms[J]. Scand J Immunol, 2013, 78(6): 507-515.

- [20] 赵雯, 代华平, 王辰. ANCA 相关性血管炎遗传学研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(16): 1266-1268.

(收稿日期: 2015-11-25 修回日期: 2016-01-21)

· 综 述 ·

牛奶蛋白过敏诊断方法的研究现状

黄秋香 综述, 金玉[△]审校(南京医科大学附属南京儿童医院消化科 210000)

【关键词】 牛奶蛋白; 食物过敏; 食物激发试验

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1132-03

牛奶蛋白过敏(CMA)是婴幼儿常见的过敏性病症。据报道婴幼儿 CMA 的发病率为 0.3%~3.5%^[1], 近年来有不断上升的趋势。6 个月以内的婴幼儿易发生 CMA, 主要表现为哭闹、呕吐、腹泻、腹痛、血便、湿疹等症状, 少数患儿可发生休克表现^[2]。临床诊断 CMA 的方法包括体内试验及体外试验, 体内试验包括食物激发试验、皮肤点刺试验(SPT)、特异性斑贴试验(APT), 体外试验包括食物特异性 IgE(sIgE)抗体、食物特异性 IgG(sIgG)抗体检测等。目前食物激发试验仍是 CMA 诊断的金标准, 但其费时、费力、昂贵, 具有一定危险性, 在临床应用具有一定局限性, 故寻找相对可靠、简便、快速、安全的诊断指标成为研究热点。本文将就 CMA 相关诊断方法的研究现状做一简要综述。

1 食物激发试验

食物激发试验是公认的诊断食物过敏的金标准, 对于 IgE 介导及非 IgE 介导的过敏反应均适用, 包括双盲安慰剂对照口服食物激发试验(DBPCFC)、单盲口服食物激发试验(SB-PCFC)和开放性口服食物激发试验(OFC)。DBPCFC 及 SB-PCFC 在临床上难以模拟实施, 常用于科学研究, 相比之下, OFC 的开展较简单、省时、省力, 且 CMA 患者主要为婴幼儿及儿童, 不受主观心理因素的影响, 激发后表现多具有客观性, 在临床得到应用。如果患儿 1 年之内有过严重的过敏反应, 为避免严重不良反应的发生, 不建议行 OFC^[3]。行此试验前 72 h 内, 需停止抗组胺药、激素等药物的使用, 以免影响 OFC 的结果。施行 OFC 时, 可能诱发严重的过敏反应, 为确保 OFC 的安全性, 起始剂量应从低剂量开始, 并准备好急救设备, 专业医师或护士需在旁观察并监测生命体征。

高度怀疑 CMA 患儿需回避牛奶蛋白 2~4 周, 配方奶喂养的婴幼儿则更换为氨基酸配方奶粉, 临床表现好转后行 OFC, 需从小剂量(1 滴)逐渐增至常量, 以避免引起任何严重的过敏反应, 一旦出现临床症状则立即停止, 最后剂量结束后, 需继续在院观察 2 h。对于非 IgE 介导的迟发型 CMA, 需回家后继续观察。在观察期间若出现临床症状, 则判定 OFC 阳性, 诊断为 CMA; 若能忍受最大剂量, 则对牛奶蛋白具有耐受性, 可无需回避饮食。OFC 风险性较大, 实施过程中突发意外状况难以控制, 在临床工作中一般不作为 CMA 诊断的首选^[4]。

2 SPT

SPT 提供了一种快速检测 IgE 抗体的方法, 通过测量疹团直径大小来间接测量肥大细胞活性, 因其价格低, 引起患者

不适症状较轻, 并能很快得到结果, 成为临床上常用的筛选食物过敏的方法之一。SPT 灵敏度高, 但特异性较低, 尚不能作为食物过敏的确诊依据, 但其阴性预测值在 95% 以上, 常被用作排除 IgE 介导的过敏反应的筛查方法^[5]。

国内外已有很多研究试图通过分析 SPT 疹团平均直径与食物激发试验之间的相关性, 以明确食物过敏诊断的临界值。澳大利亚研究指出, 发现当牛奶蛋白 SPT 疹团平均直径 ≥ 8.0 mm 时可确诊 CMA^[6]。德国研究显示, SPT 疹团平均直径为 12.5 mm 时方可确诊 CMA^[7]。国内研究者闫俊梅等^[8]提出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%。各个研究结果之间存在差异, 许多因素需考虑: (1) 研究人群种族、年龄差异; (2) SPT 试剂来源、浓度不同, 目前用于 SPT 试验的商业化食物蛋白提取物还没有标准化, 蛋白浓度不同, SPT 结果可能存在差异^[9]; (3) 食物激发试验方法不同, 在澳大利亚及闫俊梅的研究中以 OFC 作为确诊依据, 而德国的研究以 DBPCFC 作为诊断的金标准。目前对于 SPT 诊断 CMA 的准确性仍具有一定争议性, 有待进一步研究。SPT 试验虽相对安全, 但曾有文献报道行 SPT 后死亡的病例, 尤其对于婴幼儿, 安全性有待验证, 故临床使用时应慎重。

3 食物 sIgE 抗体检测

食物 sIgE 抗体检测在临床上已被常规应用于食物过敏的辅助诊断。当患儿有严重皮肤疾病、服用抗组胺药或对某些食物过敏反应较强烈, 不适合采用 SPT 辅助诊断时, 应考虑首选食物 sIgE 抗体检测。

国内外有研究探讨了食物 sIgE 抗体水平和食物激发试验之间的关系, 结果证实食物 sIgE 抗体水平与食物激发试验阳性的可能性呈正相关, 但这些研究没能提供 CMA 诊断的准确临界值。以 95% 的阳性预测值为标准, Celik-Bilgili 等^[9]认为牛奶蛋白 sIgE 抗体需 ≥ 46.0 kUA/L, 而闫俊梅等^[10]研究发现当牛奶 sIgE 只需达 5.0 kUA/L, 诊断 CMA 的特异度及阳性预测值即可达 100%, 与 OFC 的一致率达 100%。经分析, Komata 等^[11]发现当牛奶蛋白 sIgE 抗体值在 1 岁以内达 5.8 kUA/L, 1~2 岁时为 38.6 kUA/L, 2 岁以上达 57.3 kUA/L 时可确诊 CMA, 可见随着年龄的增大, 牛奶蛋白 sIgE 抗体的临界值点也相应增加, 故需根据患儿年龄特点, 选择适宜的诊断阈值。

sIgE 抗体提供了较好的定量结果, 监测牛奶蛋白 sIgE 抗

[△] 通讯作者, E-mail: jinyuldy@163.com。