

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,可见随着年龄的增長,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。

体水平对于观察 CMA 患儿耐受性的发展比较有帮助,多项研究结果显示如果 sIgE 抗体水平下降,则发生临床耐受性的可能性增加。Shek 等^[12]具体探究了牛奶蛋白 sIgE 抗体水平与临床耐受性发展的关系,经分析发现牛奶蛋白 sIgE 抗体值较初始值降低 50%、75%、90%或 95%,CMA 患儿获得耐受性的可能性也相应增加,分别为 31%、45%、66%或 94%。目前,体外检测食物 sIgE 技术越来越完善,安全性也较高,在 IgE 介导的 CMA 的诊断、预测预后等方面价值也日益显著。

随着生物工程技术的发展,可通过纯化或重组蛋白技术进行体外过敏原特异性组分特异性 IgE 检测,称为过敏原组分特异性检测(CRD),检测牛奶特异性蛋白组分如 α 乳清蛋白、 β 乳球蛋白、牛血清清蛋白、酪蛋白等,避免了交叉反应的干扰,提高了诊断的准确性,且可以对患儿病情的严重性进行评估^[13]。利用芯片进行 CRD 诊断,仅需 2 μ L 血清就可以同时对若干 CM 特异性组分进行测试^[14],适用于婴幼儿。D'Urban 等^[15]对怀疑 IgE 介导的 CMA 患儿利用芯片行酪蛋白(Bos d8)特异性检测,当酪蛋白(Bos d8)sIgE>0.60 ISU,阳性预测值达 96%,阴性预测值为 78%,和传统的 sIgE 检测相比,CRD 阳性预测值及阴性预测值都得到提高。利用芯片作过敏原组分特异性检测前景可观,但目前只可作为其他诊断方法的一种辅助手段,尚不能替代现有的诊断技术,独立应用于 CMA 的诊断^[16]。

4 APT

APT 主要用于迟发型、非 IgE 介导的过敏反应的诊断,适用于婴幼儿和儿童食物蛋白过敏引起的特异性皮炎、过敏性嗜酸粒细胞食管炎。杨欢等^[17]对 68 例特异性皮炎患儿进行研究,发现 APT 诊断牛奶蛋白过敏与食物激发试验的一致率均明显高于 SPT。APT 试验灵敏度较低,特异度较高^[18],当 APT 联合 SPT 或牛奶蛋白 sIgE 检测时,灵敏度可得到提高,准确性也相应增加^[19]。然而目前 APT 尚没有标准化的试剂、规范化的使用方法及结果解读标准,这一技术有待进一步标准化^[20]。

5 食物 sIgG 抗体及食物特异性 IgG4 抗体的测定

食物 sIgG 抗体或 IgG4 抗体可诱导嗜碱性粒细胞释放组胺,主要作用于过敏反应的迟发相,常累及胃肠道。一些医生选择检测食物 sIgG 或 IgG4 抗体来作为食物过敏的诊断依据,欧洲许多实验室对食物特异性 IgG4 检测进行大范围研究,认为这项检测可以成为食物过敏诊断的可靠工具。但目前各个研究对食物 sIgG 或 IgG4 抗体在食物过敏中的诊断意义存在分歧。Ruiter 等^[21]的研究结果显示高浓度牛奶蛋白特异性 IgG4 抗体可以诱导 CMA 患儿耐受性的发展,也有研究者认为过敏症状与高水平的 IgG 抗体或 IgG4 抗体相关。根据患者食物 sIgG 抗体的结果回避饮食中的可疑过敏原,食物 sIgG 抗体及其 IgG4 亚类效价下降,临床症状得到明显缓解^[22],为迟发型 CMA 治疗提供了新思路。然而,目前尚没有任何指南明确指出可通过检测食物 sIgG 抗体或 IgG4 抗体诊断食物过敏或预测病情发展^[23],其对于迟发型 CMA 的诊断及预后价值有待进一步研究。

6 总 结

目前病史及临床症状仍是诊断 CMA 的重要依据,食物激发试验仍是诊断 CMA 的金标准,SPT、食物 sIgE 检测适用于速发型 CMA,两者联合可增加诊断的准确性;对于非 IgE 介导的 CMA 目前尚缺少有效的辅助诊断方法,最终确诊需依靠食物激发试验的施行,必要时可行内窥镜病理学检查。近年来

CMA 的分子诊断技术得到不断提高,牛奶蛋白特异性蛋白组分热稳定性、抗胃蛋白酶消化能力等不同导致患儿临床表现不同及对牛奶蛋白耐受性的差异^[24],利用芯片作 CRD 可以提高诊断准确性,预测食物激发试验的结果,以避免食物激发试验的施行,其应用方便、安全,还能帮助临床医师更好地预测 CMA 临床耐受性的发展,但目前仍需利用已经确认的临床过敏疾病来对这项技术进行深入评估和验证;通过流式技术行嗜碱性粒细胞活性测定可以预测过敏的临床严重程度^[25],也成为最近研究的重点,相信未来这些新的检测手段在临床能够得到广泛应用。当前医学工作者应基于 CMA 不同的发病机制及临床表现选择合适的辅助诊断技术综合分析做出正确的判断,避免漏诊或过度诊断,增加不必要的医疗负担。

参考文献

- [1] Wong GW. Epidemiology; international point of view, from childhood to adults, food allergens[J]. Chem Immunol Allergy, 2015, 101: 30-37.
- [2] 李巧玲. 儿童食物过敏的诊断和治疗[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 568-571.
- [3] Ito K. Diagnosis of food allergies; the impact of oral food challenge testing[J]. Asia Pac Allergy, 2013, 3(1): 59-69.
- [4] Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report; oral food challenge testing[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(6 Suppl): S365-383.
- [5] Dupont C. Food allergy; recent advances in pathophysiology and diagnosis[J]. Ann Nutr Metab, 2011, 59 Suppl 1: 8-18.
- [6] Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2004, 15(5): 435-441.
- [7] Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(9): 1220-1226.
- [8] 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.
- [9] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(3): 268-273.
- [10] 闫俊梅, 丁玉红, 邓晓毅. 特异性 IgE 对鸡蛋、牛奶过敏的诊断价值研究[J]. 中华临床医师杂志, 2015(2): 223-226.
- [11] Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1272-1274.
- [12] Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2): 387-391.
- [13] Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics[J]. World Allergy Organ J, 2013, 6(1):

17.
[14] Gasilova N, Girault HH. Component-resolved diagnostic of cow's milk allergy by immunoaffinity capillary electrophoresis-matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2014, 86(13): 6337-6345.
[15] D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(10): 1561-1570.
[16] Kattan J D, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2013, 13(1): 58-63.
[17] 杨欢, 肖异珠, 罗晓燕, 等. 特异性斑贴试验在诊断特异性皮炎患儿鸡蛋、牛奶过敏中的价值[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(6): 378-381.
[18] Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy[J]. Allergy, 2013, 68(2): 246-248.
[19] Yang H, Xiao YZ, Luo XY, et al. Diagnostic accuracy of atopy patch tests for food allergy in children with atopic dermatitis aged less than two years[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2014, 42(1): 22-28.
[20] Canani RB, Buongiovanni A, Nocerino R, et al. Toward a

standardized reading of the atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms[J]. Allergy, 2011, 66(11): 1499-1500.
[21] Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4[J]. Clin Exp Allergy, 2007, 37(7): 1103-1110.
[22] Guo H, Jiang T, Wang J, et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea[J]. J Int Med Res, 2012, 40(1): 204-210.
[23] Carr S, Chan E, Lavine E, et al. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2012, 8(1): 12.
[24] du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2010, 95(5): 134-144.
[25] Song Y, Wang J, Leung N, et al. Correlations between basophil activation, allergen-specific IgE with outcome and severity of oral food challenges[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 114(4): 319-326.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2016-01-12)

• 综 述 •

脊髓损伤治疗的进展与策略

杨 杰 综述, 丁明甫 审校(四川大学华西医院, 成都 610041)

【关键词】 脊髓损伤治疗; 细胞移植; 神经元细胞
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 08. 053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1134-03

随着经济的发展及社会的进步, 车祸伤、高处跌落伤在日常生活中越来越常见, 成了导致脊髓损伤(SCI)发生的主要原因^[1]。另外, 脊髓血管病变、肿瘤、炎症疾病及椎管狭窄等一些非创伤性疾病也可导致 SCI 的发生^[2]。由于其损伤部位的特殊性, 这将直接影响患者正常的感觉、运动及自主神经功能, 对患者生理、心理产生严重危害。作为一种全球性疾病, 有研究显示, 全球每百万人中有 236~1 009 人发生 SCI, 男女发病率比例约为 2.5 : 1.0^[3-4]。仅发达国家, 每年就有约 32 000 例新发病例, 即每 16 min 就会出现 1 例 SCI 患者, 这将占用巨大的经济资源, 带来一系列医疗问题。

SCI 后受损脊髓的病理生理改变大致可分为两个阶段: 第一阶段为原发性损伤阶段, 往往由机械损伤或其他致病因素直接导致, 为原发性损害; 而发生原发性损伤也将直接影响受损部位局部血液灌注, 造成神经元细胞能量代谢障碍, 导致神经元细胞死亡, 这也是造成第二阶段继发性损害的主要原因^[5]。当然, 后续过量产生的活性氧、一氧化氮、游离脂肪酸等自由基也具有神经毒性作用, 可损害神经细胞, 破坏神经胶质, 引起微循环障碍, 诱发神经元细胞的死亡, 其最终结果是导致应激性溃疡、尿路感染、慢性疼痛及抑郁等并发症的发生, 此为继发性损害^[6-7]。由于中枢神经并无自我修复功能, 因此在第一阶段

中由机械损伤等因素导致的原发性脊髓损伤常无法复原, 治疗也主要以营养神经、干细胞移植等方式为主, 而在第二阶段中, 神经元细胞的损害往往为继发性, 因此, 解除原发性致病因素, 重点减轻甚至避免后续神经元细胞的继发性损害, 对于 SCI 的治疗来说至关重要。故本文将对脊髓损伤患者的治疗做一综述。

1 手术干预

近年来, 随着影像技术的飞速发展, SCI 的分类也在不断更新, 这在为诊断提供有利证据的同时, 也使得 SCI 的治疗更加规范^[8]。早在 20 世纪 70 年代, 就有学者提出, 早期行减压术能使 SCI 患者受损的神经系统获得更好的结局。手术的目的是在解除脊髓压迫、维持脊柱稳定, 尽量减少继发性脊髓损害的发生, 为后续脊髓功能恢复创造条件。脊髓受压及神经损伤程度是决定是否行外科干预的两个主要原则。根据患者具体的伤情, 手术路径又可分为前路、后路及前后联合路径, 临床上应综合考虑患者具体受损部位、性质等因素, 选择合适手术路径。然而, 对于手术时机的选择目前仍存在较多争议。有学者认为, 脊髓受损后, 在患者生理功能相对平稳的时候就应该手术干预, 而也有学者认为, 手术干预时间应推迟到创伤后 72 h 比较合适^[9-10]。一些临床研究发现, 在受损后 24 h 内