

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.018

## 徐州地区 0~3 岁婴幼儿牛奶蛋白过敏的临床特征及影响因素分析

杨歆蕾<sup>1</sup>, 沈栋林<sup>2△</sup>

1. 徐州医科大学第一临床学院, 江苏徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院儿科, 江苏徐州 221000

**摘要:**目的 了解徐州地区 0~3 岁婴幼儿牛奶蛋白过敏(CMPA)的临床特征及影响因素分析,为临床诊断和治疗提供参考。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月徐州地区 0~3 岁婴幼儿为研究对象,采用问卷调查的形式收集所有对象的临床特征,评估其营养水平并开展实验室检查。根据皮肤点刺试验和牛奶回避/激发试验结果确诊 CMPA 患儿。评估病情严重程度并分析 CMPA 患儿的临床特征及影响因素。根据皮肤点刺试验和 IgE 检查结果将患儿分为免疫球蛋白 E(IgE)介导型和非 IgE 介导型,比较不同类型患儿临床症状和实验室检查结果。结果 共纳入 4 983 例 0~3 岁婴幼儿进行研究。4 983 例婴幼儿中共检出 CMPA 患儿 124 例,发病率为 2.49%。不同年龄婴幼儿, CMPA 发病率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=10.065, P=0.002$ ),且 1~2 岁和 >2 岁婴幼儿的 CMPA 发病率均高于 <1 岁的婴幼儿( $\chi^2=5.258, P=0.022$ ;  $\chi^2=8.055, P=0.005$ )。早产儿及父母有过敏史的婴幼儿 CMPA 发病率显著高于非早产儿及父母无过敏史者,差异均有统计学意义( $\chi^2=6.881, P=0.009$ ;  $\chi^2=9.753, P=0.002$ )。124 例 CMPA 患儿中 IgE 介导型 26 例(20.97%),非 IgE 介导型 98 例(79.03%)。IgE 介导型发生呕吐/胃食管反流的发生率显著低于非 IgE 介导型( $\chi^2=11.668, P=0.001$ ),而发生湿疹/风团/红斑、流涕/咳嗽/喘息、口周红肿和累及 2 个及以上系统的发生率显著高于非 IgE 介导型( $\chi^2=32.975, P<0.001$ ;  $\chi^2=10.000, P=0.002$ ;  $\chi^2=17.293, P<0.001$ ;  $\chi^2=4.908, P=0.027$ )。IgE 介导型患儿总 IgE 阳性比例和牛奶蛋白 sIgE 阳性比例均显著高于非 IgE 介导型( $\chi^2=19.855, P<0.001$ ;  $\chi^2=50.077, P<0.001$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 <1 岁( $OR=4.674, 95\%CI: 2.890 \sim 7.560$ )、早产( $OR=3.077, 95\%CI: 1.669 \sim 5.674$ )、父母有过敏史( $OR=3.908, 95\%CI: 2.236 \sim 6.830$ )是婴幼儿发生 CMPA 的危险因素( $P<0.05$ )。结论 徐州地区 0~3 岁婴幼儿 CMPA 发病率随年龄升高而降低,早产儿和父母有过敏史可导致发病率升高,且不同类型 CMPA 患儿的临床症状差异较大。

**关键词:**牛奶蛋白过敏; 婴幼儿; 免疫球蛋白 E; 流行病学; 临床特征

中图法分类号:R188.2/.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1272-06

### Influencing factors analysis and clinical characteristics of cow's milk protein allergy in infants aged 0—3 years in Xuzhou area

YANG Xinlei<sup>1</sup>, SHEN Donglin<sup>2△</sup>

1. The First Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China;

2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

**Abstract:** Objective To study the influencing factors and clinical characteristics of cow's milk protein allergy (CMPA) in infants aged 0—3 years in Xuzhou area, and to provide evidence-based medical evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The infants aged 0—3 years in Xuzhou area from October 2019 to October 2022 were selected as objects. Clinical characteristics of all objects were collected by questionnaire, and the nutritional level was assessed and laboratory test was conducted. Children with CMPA were diagnosed according to the results of skin prick test and milk avoidance/excitation test, severity of the condition was assessed and clinical features and influencing factors of CMPA were analyzed. The severity of the disease was evaluated and the clinical characteristics and influencing factors of CMPA were analyzed. The children were divided into immunoglobulin E (IgE) mediated type and non-IgE mediated type according to the results of skin prick test and IgE examination, and the clinical symptoms and laboratory test results of different types of children were compared. **Results** A total of 4 983 infants aged 0—3 years old were enrolled in the study. 124 cases of CMPA were detected among 4 983 infants, with the prevalence rate of 2.49%. The prevalence rate of CMPA infants with different ages had statistically significant difference ( $\chi^2=10.065, P=0.002$ ), and the prevalence rate of CMPA in infants aged 1—2 years and >2 years was higher than that in infants aged <1

year ( $\chi^2=5.258, P=0.022; \chi^2=8.055, P=0.005$ ). The prevalence rates of CMPA in premature infants and infants with history of parental allergy were higher than those in on-preterm infants and infants without history of parental allergy ( $\chi^2=6.881, P=0.009; \chi^2=9.753, P=0.002$ ). Among the 124 children with CMPA, there were 26 cases (20.97%) of IgE mediated type and 98 cases (79.03%) of non-IgE mediated type. The incidence rate of vomiting/gastroesophageal reflux in IgE mediated type was significantly lower than that in non-IgE mediated type ( $\chi^2=11.668, P=0.001$ ), while the incidence rates of eczema/wheel/erythema, runny nose/cough/wheezing, perioral swelling and involvement of two or more systems were significantly higher than those in non-IgE mediated type ( $\chi^2=32.975, P<0.001; \chi^2=10.000, P=0.002; \chi^2=17.293, P<0.001; \chi^2=4.908, P=0.027$ ). The positive rates of total IgE and milk protein sIgE in IgE mediated type were significantly higher than those in non-IgE mediated type ( $\chi^2=19.855, P<0.001; \chi^2=50.077, P<0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that infants aged<1 year ( $OR=4.674, 95\%CI: 2.890-7.560$ ), premature birth ( $OR=3.077, 95\%CI: 1.669-5.674$ ) and parental history of allergy ( $OR=3.908, 95\%CI: 2.236-6.830$ ) were risk factors of CMPA ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The prevalence rate of CMPA in infants aged 0—3 years in Xuzhou area decreases with the increase of age. Premature infants and their parents' history of allergy may lead to the increase of prevalence rate, and the symptoms and signs of children with different types of CMPA vary greatly. It is of important reference significance to distinguish the symptoms and laboratory test results of children in detail for formulating reasonable treatment measures.

**Key words:** cow's milk protein allergy; infants; immunoglobulin E; epidemiology; clinical characteristics

牛奶蛋白过敏(CMPA)是婴幼儿常见异常免疫反应,流行病学统计显示 CMPA 全球发病率为 2.0%~3.0%<sup>[1]</sup>,国内开展的一项多中心调查显示我国足月儿和早产儿 CMPA 发病率分别为 2.67%和 3.03%<sup>[2]</sup>。婴幼儿 CMPA 不仅会导致呕吐、腹泻和腹痛等消化道症状,还可能累及皮肤、呼吸道或心血管等全身其他器官系统,并对患儿发育造成不利影响<sup>[3]</sup>。有文献报道 CMPA 按发病机制可分为免疫球蛋白 E(IgE)介导、非 IgE 介导和混合介导,3 种机制引发的 CMPA 不仅临床表现存在明显不同,临床干预策略也存在差异<sup>[4]</sup>。本研究以徐州地区 4 983 例 0~3 岁婴幼儿作为研究对象,探讨 CMPA 的临床特征,为提升 CMPA 诊断和治疗水平提供参考,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 通过社区卫生服务中心收集 2019 年 10 月至 2022 年 10 月徐州地区 0~3 岁婴幼儿的相关资料。纳入标准:(1)年龄为 0~3 岁,(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并免疫功能缺陷;(2)合并严重皮肤病;(3)合并代谢性疾病;(4)合并消化道畸形;(5)合并血液系统疾病;(6)合并其他牛奶蛋白激发试验相关禁忌证。本研究婴幼儿家属均知晓本研究详细内容并自愿签署知情同意书。本研究获得徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审批(伦理批号:2019-20-12)。

## 1.2 方法

**1.2.1 问卷调查** 参照《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》<sup>[5]</sup>制订 CMPA 临床调查问卷,并于本研究婴幼儿入组时指导其父母填写。按徐州 10 个行

政区分别发放问卷(云龙区、鼓楼区、贾汪区、泉山区、铜山区、邳州市、新沂市、睢宁县、沛县、丰县)。问卷调查均在各行政区的社区卫生服务中心帮助下完成,查询该社区登记有 0~3 岁婴幼儿的家庭,通过上门调查的方式发放问卷,其中 2019 年 10 月至 2020 年 12 月各行政区分别发放 200 份问卷,2021 年 1—12 月各行政区分别发放 150 份问卷,2022 年 1—10 月行政区分别发放 150 份问卷,每个行政区共发放问卷 500 份,合计发放 5 000 份。

问卷内容包括年龄、性别、孕周、分娩方式、是否早产、喂养方式、辅食添加情况及父母过敏史等信息,完成后由儿科医师进行评分并进一步询问婴幼儿临床表现。同时开展体格检查。结合病史、临床表现和体格检查结果确定疑似 CMPA 病例,所有数据均由儿科医师独立录入,并由 2 位副主任及以上的儿科专家统一进行审核。

**1.2.2 实验室检查** 采集疑似 CMPA 患儿肘静脉血 3 mL,采用 BS-2000M/BS-800M 全自动生化仪(深圳迈瑞公司)分别检测血红蛋白(Hb)和清蛋白(ALB)水平,试剂盒均购自上海碧云天公司,操作步骤均严格遵照说明书要求完成。采用 BH-5100 T 型原子吸收光谱仪(北京博晖公司)检测 Ca、Fe 和 Zn 等微量元素水平。采用 Cobas e601E-E 型全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)检测血清 25-羟基维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]水平,试剂盒购自上海泽叶生物技术公司,操作步骤严格遵照说明书要求完成。采用 CAP250 过敏原检测系统(瑞典 Pharmacia 公司)检测总 IgE、牛奶蛋白特异性 IgE(sIgE)水平及嗜酸性粒细胞(EOS)计数。各指标婴幼儿正常值参考

范围:Ca 为 2.25~2.75 mmol/L;Fe 为 7.52~11.80 mmol/L;Zn 为 38.38~80.06 μmol/L;25 (OH)D<sub>3</sub> 为 20~50 ng/L;总 IgE 为 0~100 kU/L;牛奶蛋白 sIgE 为 0~0.35 kU/L;EOS 计数为(0~5)×10<sup>9</sup>/L。

**1.2.3 牛奶蛋白回避/激发试验** 嘱疑似 CMPA 患儿饮食中回避牛奶蛋白及其制品 2~4 周,若症状改善或消失,提示可能为 CMPA。做好急救准备准备工作后进行开放激发试验,先将 1 滴牛奶滴于患儿嘴唇,然后每隔 20~30 min 按 0.5、1.0、3.0、10.0、30.0、50.0、100.0、200.0 mL 逐次增量,院内观察患儿症状 2 h,诱发出过敏反应即可确诊为 CMPA,若未见异常症状则嘱家属离院后继续观察患儿 2 周,并详细记录症状,判断是否为迟发型 CMPA。

**1.2.4 皮肤点刺试验** 将新鲜牛奶或牛奶抗原提取物于疑似 CMPA 患儿左前臂进行点刺,并以生理盐水作为阴性对照,观察 15 min 后阳性组皮肤丘疹直径≥3 mm,阴性组丘疹直径<3 mm,且两者差值>3 mm,提示 CMPA 阳性,否则可排除 IgE 介导 CMPA。

**1.2.5 判断标准** (1)CMPA 严重程度。根据《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》<sup>[5]</sup> 评估 CMPA 严重程度。满足以下一项及以上症状为轻度:①呕吐或反流、腹泻或便秘;②皮肤出现湿疹、红斑或风团;③咳嗽、流涕。满足以下一项及以上症状者为中度:①便血;②血管性水肿;③喘息;④肠痉挛持续时间≥3 周,每周≥3 次,每次≥3 h。满足以下一项及以上症状者为重度:①长期胃肠道不适引起的生长障碍、缺铁性贫血或低白蛋白血症,或内镜发现结肠溃疡性病变;②严重渗出性湿疹;③喉头水肿或支气管阻塞导致呼吸困难;④病变累及 2 个及以上器官系统,或发生过过敏性休克。(2)CMPA 分型。根据皮肤点刺试验和 IgE 检测结果进行分型,以皮肤点刺试验阳性或牛奶蛋白 sIgE>0.35 kU/L 为 IgE 介导型,反之为非 IgE 介导型<sup>[6]</sup>。(3)早产。妊娠 28~37 周分娩为早产。(4)喂养方式。婴幼儿出生 6 个月内仅母乳喂养,不添加任何其他食物为纯母乳喂养;完全以牛奶、羊奶或代乳品喂养者为人工喂养;二者均有为混合喂养。(5)营养不良。根据《中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》<sup>[7]</sup> 计算 Z 评分,满足以下任意一项即为营养不良;年龄别身高的 Z 评分<-2、年龄别体质量的 Z 评分<-2,或(和)身高别体质量的 Z 评分<-2 为生长迟缓、低体质量和消瘦。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数、率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 0~3 岁婴幼儿发生 CMPA 的影响因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 徐州地区 0~3 岁婴幼儿 CMPA 患儿临床特征** 回收问卷 5 000 份,排除填写不完整或存在明显错误的问卷后剩余 4 983 份,问卷有效率为 99.66%,共收集 4 983 例 0~3 岁婴幼儿资料。4 983 例婴幼儿中共检出 CMPA 患儿 124 例,发病率为 2.49%。不同年龄婴幼儿的 CMPA 发病率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=10.065, P=0.002$ ),且 1~2 岁和>2 岁婴幼儿的 CMPA 发病率均低于<1 岁的婴幼儿( $\chi^2=5.258, P=0.022; \chi^2=8.055, P=0.005$ )。早产儿及父母有过敏史的婴幼儿 CMPA 发病率显著高于非早产儿及父母无过敏史者,差异均有统计学意义( $\chi^2=6.881, P=0.009; \chi^2=9.753, P=0.002$ )。见表 1。

表 1 徐州地区 4 983 例 0~3 岁婴幼儿 CMPA 的临床特征[n(%)]

| 临床特征  | <i>n</i> | CMPA 人数               | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|-------|----------|-----------------------|----------|----------|
| 年份    |          |                       |          |          |
| 2019  | 286      | 5(1.75)               | 0.837    | 0.360    |
| 2020  | 1 742    | 41(2.35)              |          |          |
| 2021  | 1 608    | 42(2.61)              |          |          |
| 2022  | 1 347    | 36(2.67)              |          |          |
| 性别    |          |                       |          |          |
| 男     | 2 504    | 61(2.44)              | 0.057    | 0.812    |
| 女     | 2 479    | 63(2.54)              |          |          |
| 年龄(岁) |          |                       |          |          |
| <1    | 2 164    | 74(3.42)              | 10.065   | 0.002    |
| 1~2   | 1 738    | 38(2.19) <sup>a</sup> |          |          |
| >2    | 1 081    | 18(1.67) <sup>b</sup> |          |          |
| 早产    |          |                       |          |          |
| 是     | 436      | 19(4.36)              | 6.881    | 0.009    |
| 否     | 4 547    | 105(2.31)             |          |          |
| 分娩方式  |          |                       |          |          |
| 阴道分娩  | 2 602    | 60(2.31)              | 0.748    | 0.387    |
| 剖宫产   | 2 381    | 64(2.69)              |          |          |
| 喂养方式  |          |                       |          |          |
| 纯母乳喂养 | 1 476    | 31(2.10)              | 1.48     | 0.477    |
| 人工喂养  | 1 239    | 31(2.50)              |          |          |
| 混合喂养  | 2 268    | 62(2.73)              |          |          |
| 辅食添加  |          |                       |          |          |
| 是     | 4 268    | 109(2.55)             | 0.525    | 0.469    |
| 否     | 715      | 15(2.10)              |          |          |
| 父母过敏史 |          |                       |          |          |
| 有     | 658      | 28(4.26)              | 9.753    | 0.002    |
| 无     | 4 325    | 96(2.22)              |          |          |

注:与<1 岁相比,<sup>a</sup> $P=0.022$ ,<sup>b</sup> $P=0.005$ 。

**2.2 CMPA 患儿分型及严重程度** 皮肤点刺试验和

IgE 检测结果显示,124 例 CMPA 患儿中 IgE 介导型 26 例(20.97%),非 IgE 介导型 98 例(79.03%);严重程度分别为轻度 63 例(50.81%),中度 39 例(31.45%),重度 22 例(17.74%)。

**2.3 IgE 介导型和非 IgE 介导型 CMPA 患儿临床症状比较** IgE 介导型呕吐/胃食管反流的比例显著低于非 IgE 介导型( $\chi^2=11.668,P=0.001$ ),而发生湿

疹/风团/红斑、流涕/咳嗽/喘息、口周红肿和累及 2 个及以上系统的比例均显著高于非 IgE 介导型( $\chi^2=32.975,P<0.001$ ;  $\chi^2=10.000,P=0.002$ ;  $\chi^2=17.293,P<0.001$ ;  $\chi^2=4.908,P=0.027$ );但 IgE 介导型与非 IgE 介导型 CMPA 患儿病情严重程度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 IgE 介导型和非 IgE 介导型 CMPA 患儿临床症状比较[n(%)]

| 分型        | n  | 症状体征         |              |           |              |              |           |           |
|-----------|----|--------------|--------------|-----------|--------------|--------------|-----------|-----------|
|           |    | 呕吐/<br>胃食管反流 | 腹泻/<br>便秘/血便 | 拒食/哭闹     | 湿疹/<br>风团/红斑 | 流涕/<br>咳嗽/喘息 | 口周红肿      | 营养不良      |
| IgE 介导型   | 26 | 7(26.92)     | 2(7.69)      | 14(53.85) | 23(88.46)    | 6(23.08)     | 19(73.08) | 2(7.69)   |
| 非 IgE 介导型 | 98 | 63(64.29)    | 21(21.43)    | 47(47.96) | 26(26.53)    | 4(4.08)      | 28(28.57) | 17(17.35) |
| $\chi^2$  |    | 11.668       | 2.566        | 0.285     | 32.975       | 10.000       | 17.293    | 1.476     |
| P         |    | 0.001        | 0.109        | 0.593     | <0.001       | 0.002        | <0.001    | 0.224     |

| 分型         | n  | 症状分布      |           | 严重程度      |           |           |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            |    | 单个系统      | 2 个及以上系统  | 轻度        | 中度        | 重度        |
| IgE 介导型    | 26 | 17(65.38) | 9(34.62)  | 15(57.69) | 8(30.77)  | 3(11.54)  |
| 非 IgE 介导型  | 98 | 83(84.69) | 15(15.31) | 48(48.98) | 31(31.63) | 19(19.39) |
| $\chi^2/Z$ |    |           | 4.908     |           | 0.410     |           |
| P          |    |           | 0.027     |           | 0.522     |           |

**2.4 IgE 介导型和非 IgE 介导型 CMPA 患儿实验室指标水平比较** IgE 介导型和非 IgE 介导型 CMPA 患儿 Ca、Fe、Zn 水平均低于正常参考范围,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两种分型发生贫血和低蛋白血症的比例均较低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。IgE 介导型患儿总 IgE 阳性比例和牛奶蛋白

sIgE 阳性比例均显著高于非 IgE 介导型( $\chi^2=19.855,P<0.001$ ;  $\chi^2=50.077,P<0.001$ );但 IgE 介导型和非 IgE 介导型患儿 Ca、Fe、Zn、25(OH)D<sub>3</sub> 水平和 EOS 计数升高比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 IgE 介导型和非 IgE 介导型 CMPA 患儿实验室指标水平比较[ $\bar{x}\pm s$  或 n(%)]

| 分型        | n  | Ca<br>(mmol/L)  | Fe<br>(mmol/L)  | Zn<br>( $\mu$ mol/L) | 25(OH)D <sub>3</sub><br>(ng/mL) | 贫血      | 低白蛋白<br>血症 | 总 IgE 阳性  | 牛奶蛋白<br>sIgE 阳性 | EOS<br>计数升高 |
|-----------|----|-----------------|-----------------|----------------------|---------------------------------|---------|------------|-----------|-----------------|-------------|
| IgE 介导型   | 26 | 2.09 $\pm$ 0.17 | 7.68 $\pm$ 1.83 | 14.25 $\pm$ 2.19     | 21.64 $\pm$ 3.41                | 0(0.00) | 1(3.85)    | 17(65.38) | 12(46.15)       | 2(7.69)     |
| 非 IgE 介导型 | 98 | 2.04 $\pm$ 0.15 | 7.26 $\pm$ 1.98 | 13.72 $\pm$ 2.37     | 21.08 $\pm$ 3.56                | 2(2.04) | 5(5.10)    | 20(20.41) | 0(0.00)         | 9(9.18)     |
| $\chi^2$  |    | 1.469           | 0.976           | 1.029                | 0.719                           | 0.539   | 0.070      | 19.855    | 50.077          | 0.057       |
| P         |    | 0.145           | 0.331           | 0.305                | 0.473                           | 0.463   | 0.791      | <0.001    | <0.001          | 0.812       |

**2.5 0~3 岁婴幼儿发生 CMPA 的影响因素分析**以是否发生 CMPA 作为因变量(否=0,是=1),将婴幼儿 CMPA 临床特征中有统计学意义的指标作为自变量,并赋值(年龄:>2 岁=0,1~2 岁=1,<1 岁=2;早产:否=0,是=1;父母过敏史:无=0,有=1),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄<1 岁( $OR=4.674,95\%CI:2.890\sim7.560$ )、早产( $OR=3.077,95\%CI:1.669\sim5.674$ )、父母有过敏史( $OR=3.908,95\%CI:2.236\sim6.830$ )是发生 CMPA 的危险

因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 0~3 岁婴幼儿发生 CMPA 的多因素 Logistic 分析

| 因素     | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | OR    | OR 的 95%CI  | P      |
|--------|---------|-------|---------------|-------|-------------|--------|
| 年龄<1 岁 | 1.542   | 0.402 | 14.714        | 4.674 | 2.890~7.560 | <0.001 |
| 早产     | 1.124   | 0.355 | 10.025        | 3.077 | 1.669~5.674 | 0.002  |
| 父母过敏史  | 1.363   | 0.398 | 11.728        | 3.908 | 2.236~6.830 | 0.001  |

3 讨 论

CMPA 症状缺乏特异性,诊断过程较为复杂,且

现阶段仍缺少针对性治疗手段,膳食回避是唯一明确有效的治疗方法。CMPA 的发病机制较为复杂,既往研究认为与胃肠道黏膜屏障和免疫功能未发育成熟密切相关,因此好发于 0~3 岁婴幼儿。本研究对徐州地区的 4 983 例 0~3 岁婴幼儿开展调查和分析,结果显示 CMPA 发病率为 2.49%,与 YANG 等<sup>[2]</sup>报道结果相近。国内关于 CMPA 的流行病学报道较为少见,本研究中徐州地区 CMPA 发病率在 2019—2022 年各年比较无明显差异,但有增加,仍值得警惕。韦茹等<sup>[8]</sup>报道显示婴幼儿 CMPA 发病的常见危险因素包括剖宫产、纯母乳喂养以及维生素 D 缺乏等,其中纯母乳喂养以及维生素 D 缺乏还可导致患儿重度病变风险升高。本研究结果显示,不同年龄婴幼儿的 CMPA 发病率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=10.065$ ,  $P=0.002$ ),与 1~2 岁、>2 岁儿童相比,<1 岁的发病率最高,早产儿 CMPA 发病率显著高于非早产儿( $\chi^2=6.881$ ,  $P=0.009$ ),且多因素 Logistic 回归分析显示,年龄<1 岁、早产是发生 CMPA 的危险因素,提示 CMPA 发病与年龄及胎龄关系密切。低龄或早产儿童胃肠道功能发育较差,进食牛奶蛋白后其中的变应原进入机体引起过敏反应的风险更高。SARDECKA 等<sup>[9]</sup>报道显示伴家族过敏史的婴儿 CMPA 患病风险可升高 3 倍,其中有特应性皮炎和哮喘家族史的患病风险更高。本研究显示,父母有过敏史的婴幼儿 CMPA 发病率显著高于父母无过敏史者( $\chi^2=9.753$ ,  $P=0.002$ ),且多因素 Logistic 回归分析显示,父母过敏史是发生 CMPA 的危险因素,提示 CMPA 具有一定的遗传倾向,对具有家族过敏史的婴幼儿需要加强监测和预防,在孕期或围生期开展筛查和确认,从而制订合理营养策略,预防严重不良后果产生。

本研究结果显示 IgE 介导型 CMPA 占 20.97%,介于成智等<sup>[10]</sup>报道的 4.00%与韦茹等<sup>[8]</sup>报道的 55.91%之间,其原因可能与各地区饮食习惯不同有关。既往研究表明不同类型 CMPA 患儿临床表现存在一定差异,其中 IgE 介导型主要累及皮肤黏膜,表现为红斑、风团或血管性水肿,同时还可伴有胃肠道和呼吸道症状,而非 IgE 介导型则以胃肠道症状为主,呼吸道症状较为少见,现阶段关于混合介导型的研究还较少,其发病机制和临床症状均未明确<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示与 IgE 介导型发生呕吐/胃食管反流的比例均显著低于非 IgE 介导型( $P<0.05$ ),而发生湿疹/风团/红斑、流涕/咳嗽/喘息、口周红肿和累及 2 个及以上系统的比例显著高于非 IgE 介导型( $P<0.05$ ),提示可根据症状对 CMPA 类型进行一定程度区分,其中非 IgE 介导型起病较慢且仅通常仅表现为消化系统症状<sup>[13]</sup>,而 IgE 介导型则起病较急,主要表现为皮肤黏膜症状,并累及多个器官系统<sup>[14]</sup>,可为确诊前采取干预措施提供参考信息,但临床确诊和治疗仍依据实验室检查结果和牛奶蛋白回避/激发试验

结果。

CMPA 患儿由于需要饮食回避,可能引起营养不良和发育异常。本研究中 IgE 介导型和非 IgE 介导型 CMPA 患儿营养不良、贫血和低蛋白血症的比例均较低,两种分型比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。有文献报道 Ca、Fe、Zn、25(OH)D<sub>3</sub> 水平降低不仅导致 CMPA 发生风险升高,还与病情严重程度存在密切联系,Ca、Fe、Zn、25(OH)D<sub>3</sub> 水平越低,CMPA 病情越严重<sup>[15-17]</sup>。饮食回避可能进一步加重微量元素缺乏程度,从而形成恶性循环,导致 CMPA 病情不断恶化<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,IgE 介导型和非 IgE 介导型 Ca、Fe、Zn、25(OH)D<sub>3</sub> 水平均低于正常值参考范围,表明患儿微量元素缺乏风险较高,因此需密切关注婴幼儿营养水平并酌情补充微量元素。对于已经确诊为 CMPA 的患儿,在饮食回避的同时还需加强营养干预,不仅有利于改善病情,还可有效预防营养不良发生<sup>[19-20]</sup>。此外本研究结果显示 IgE 介导型 CMPA 患儿总 IgE 和牛奶蛋白 sIgE 阳性率分别为 65.38%和 46.15%,IgE 介导型和非 IgE 介导型 EOS 计数升高比例分别为 7.69%和 9.18%,可见 IgE 和 EOS 虽可作为筛查 CMPA 的参考指标,但均无法排除 CMPA,且对 CMPA 分型的参考价值较低,临床诊断仍需依据皮肤点刺试验和牛奶蛋白回避/激发试验结果。

综上所述,徐州地区 0~3 岁婴幼儿 CMPA 发病率随年龄升高而降低,早产儿和父母有过敏史可导致发病率升高,且不同类型 CMPA 患儿临床症状差异较大,详细区分患儿症状和实验室检查结果对制订合理治疗措施具有重要参考意义。本研究主要局限性为部分 CMPA 患儿入组时已确诊并接受治疗,家属对患儿病史和症状记忆可能存在偏倚,此外部分患儿为多次发病,部分患儿尚未发病,为临床筛查时确诊,这可能导致患儿症状存在偏倚,因此后续将进一步纳入初诊 CMPA 患儿为样本对临床症状、实验室指标和治疗效果进行深入分析,详细区分患儿症状和实验室检查结果对制订合理治疗措施的意义。

## 参考文献

- [1] HENDERSON D, MURPHY C A, GLYNN A C, et al. Feeding practices and the prevalence of cow's milk protein allergy in Irish preterm infants[J]. J Hum Nutr Diet, 2022, 35(3): 535-541.
- [2] YANG M, TAN M Z, WU J L, 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.
- [3] 李伟艳,周少明,王少华,等.牛奶相关症状评分在婴儿牛奶蛋白过敏早期识别中的评价:多中心调查分析[J].临床儿科杂志,2020,38(8):603-606.
- [4] 陈同辛,洪莉,王华,等.中国婴儿轻中度非 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.
- [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] FOX A, BROWN T, WALSH J, et al. An update to the milk allergy in primary care guideline[J]. Clin Transl Allergy, 2019, 9: 40.
- [7] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-492.
- [8] 韦茹, 王静, 杨延萍, 等. 婴幼儿牛奶蛋白过敏的临床特点与危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3322-3326.
- [9] SARDECKA I, LOŠ-RYCHARSKA E, LUDWIG H, et al. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life[J]. Allergy Asthma Proc, 2018, 39(6): e44-e54.
- [10] 成智, 颜美玲, 贺丰, 等. 基于胃肠道表现就诊的婴儿牛奶蛋白过敏症临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5957-5960.
- [11] ESPÍN J B, DÍAZ M J, BLESÁ B L, et al. Non-IgE-mediated cow's milk allergy: Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition(SEGHNP), the Spanish Association of Paediatric Primary Care(AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma(SEICAP)[J]. An Pediatr (Engl Ed), 2019, 90(3): 193.
- [12] SALVATORE S, AGOSTI M, BALDASSARRE M E, et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-
- can we solve the dilemma in infants[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 297.
- [13] CHONG K W, GOH S H, SAFFARI S E, et al. IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2022, 40(1): 65-71.
- [14] TEDNER S G, ASARNOJ A, THULIN H, et al. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults: a review[J]. J Intern Med, 2022, 291(3): 283-302.
- [15] 许晓青, 丁心悦, 刘开琦, 等. 营养素对人体免疫功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(46): 3720-3726.
- [16] 周刚, 彭哲, 莫运波, 等. 维生素 D 水平与牛奶蛋白过敏患儿的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3911-3914.
- [17] SUZUKI M, SUZUKI T, WATANABE M, et al. Role of intracellular Zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases[J]. Allergol Int, 2021, 70(2): 190-200.
- [18] MEHAUDY R, JÁUREGUI M B, VINDEROLA G, et al. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective[J]. Arch Argent Pediatr, 2022, 120(3): 200-206.
- [19] VANDENPLAS Y, BROUGH H A, FIOCCHI A, et al. Current guidelines and future strategies for the management of cow's milk allergy[J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 1243-1256.
- [20] CHATCHATEE P, NOWAK-WĘGRZYN A, LANGE L, et al. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: a randomized controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(2): 650-658. e5.

(收稿日期: 2023-09-28 修回日期: 2023-12-06)

(上接第 1271 页)

- [12] KONG Y Y, YE Y, MA J W, et al. Accuracy of heparin-binding protein for the diagnosis of nosocomial meningitis and ventriculitis[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 56.
- [13] 苏岚. 血清 HBP、PCT 和 HNL 水平对重症急性胰腺炎患者感染及预后的预测价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1392-1396.
- [14] SJÖBECK M, STERNBY H, HERWALD H, et al. Heparin-binding protein is significantly increased in acute pancreatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 337.
- [15] SACK G H J. Serum amyloid a (SAA) proteins[J]. Subcell Biochem, 2020, 94: 421-436.
- [16] 刘娜, 邹爱民, 韩双, 等. 血清 SAA、CRP、PCT、IL-6 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(3): 379-382.
- [17] 胡小丽, 刘哲, 邓茂林. SAA、CRP 和 ACE2 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度的关系[J]. 西部医学, 2021, 33(3): 440-443.
- [18] 王东东, 魏丰贤, 张宇浩, 等. 血常规相关指标对急性胰腺炎病情严重程度预测价值的研究现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(2): 264-269.
- [19] BEDEL C, KORKUT M, SELVI F. New markers in predicting the severity of acute pancreatitis in the emergency department: immature granulocyte count and percentage[J]. J Postgrad Med, 2021, 67(1): 7-11.
- [20] 侯伟, 李连谦, 武文龙, 等. 未成熟粒细胞百分率在重症急性胰腺炎早期评估中的临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3): 341-347.

(收稿日期: 2023-08-16 修回日期: 2023-12-09)