

论著·临床研究

婴儿牛奶蛋白过敏的危险因素：多中心调查分析

张纪泳¹ 周少明² 王少华³ 隋凤轩⁴ 高武红⁵ 刘清⁶ 蔡华波² 蒋红英¹ 李伟艳¹
王丽婷¹ 李丽⁶ 赵伟⁶ 应晶⁴ 吴潜珍¹ 翁碧霞¹ 曾永梅¹

(1. 深圳市妇幼保健院儿科, 广东 深圳 518017; 2. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518038;
3. 福田区妇幼保健院, 广东 深圳 518048; 4. 龙华新区人民医院, 广东 深圳 518109;
5. 南山区妇幼保健院, 广东 深圳 518052; 6. 罗湖区妇幼保健院, 广东 深圳 518019)

[摘要] **目的** 通过多中心临床研究了解婴儿牛奶蛋白过敏(CMPA)发生的危险因素。**方法** 以2016年6月至2017年5月于深圳市6家医院儿科门诊就诊的1829例1~12月龄婴儿为调查对象,通过问卷调查,筛选CMPA可疑病例,然后进行食物回避激发试验以确诊CMPA。采用多因素logistic回归分析调查婴儿CMPA发生的危险因素。**结果** 1829例患儿中,82例确诊为CMPA(4.48%)。多因素logistic回归分析显示,母亲食物过敏($OR=4.91$, 95% CI : 2.24~10.76)、母亲孕期使用抗生素($OR=3.18$, 95% CI : 1.32~7.65)、开始添加辅食月龄小于<4个月($OR=3.55$, 95% CI : 1.52~8.27)是CMPA的独立危险因素($P<0.05$),而纯母乳喂养($OR=0.21$, 95% CI : 0.08~0.58)和>6个月添加辅食($OR=0.38$, 95% CI : 0.17~0.86)是CMPA的保护因素($P<0.05$)。**结论** 小于4月龄添加辅食、母亲食物过敏、母亲孕期使用抗生素是婴儿CMPA发生的危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 42-46]

[关键词] 牛奶蛋白过敏; 危险因素; 多中心研究; 婴儿

Risk factors for cow's milk protein allergy in infants: a multicenter survey

ZHANG Ji-Yong, ZHOU Shao-Ming, WANG Shao-Hua, SUI Feng-Xuan, GAO Wu-Hong, LIU Qing, CAI Hua-Bo, JIANG Hong-Ying, LI Wei-Yan, WANG Li-Ting, LI Li, ZHAO Wei, YING Jing, WU Qian-Zhen, WENG Bi-Xia, ZENG Yong-Mei.
Department of Pediatrics, Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong 518017, China
(Zeng Y-M, Email: zymdoctor2006@126.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for cow's milk protein allergy (CMPA) among infants through a multicenter clinical study. **Methods** A total of 1829 infants, aged 1-12 months, who attended the outpatient service of the pediatric department in six hospitals in Shenzhen, China from June 2016 to May 2017 were enrolled as subjects. A questionnaire survey was performed to screen out suspected cases of CMPA. Food avoidance and oral food challenge tests were used to make a confirmed diagnosis of CMPA. A multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for CMPA. **Results** Among the 1829 infants, 82 (4.48%) were diagnosed with CMPA. The multivariate logistic regression analysis showed that maternal food allergy ($OR=4.91$, 95% CI : 2.24-10.76, $P<0.05$), antibiotic exposure during pregnancy ($OR=3.18$, 95% CI : 1.32-7.65, $P<0.05$), and the introduction of complementary food at an age of <4 months ($OR=3.55$, 95% CI : 1.52-8.27, $P<0.05$) were risk factors for CMPA, while exclusive breastfeeding ($OR=0.21$, 95% CI : 0.08-0.58, $P<0.05$) and the introduction of complementary food at an age of >6 months ($OR=0.38$, 95% CI : 0.17-0.86, $P<0.05$) were protective factors. **Conclusions** The introduction of complementary food at an age of <4 months, maternal food allergy, and antibiotic exposure during pregnancy are risk factors for CMPA in infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 42-46]

Key words: Cow's milk protein allergy; Risk factor; Multicenter study; Infant

[收稿日期] 2019-08-23; [接受日期] 2019-11-20

[基金项目] 深圳市卫生计生系统科研项目(201601045); 深圳市三名工程(SZSM201812056)。

[作者简介] 张纪泳, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 曾永梅, 女, 主任医师。Email: zymdoctor2006@126.com。

牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 是婴儿期最常见的食物过敏, 其临床表现无特异性且复杂多样, 可出现皮肤、消化道和呼吸系统等多个系统症状, 容易出现误诊及漏诊, 严重者可引起贫血和营养不良, 影响婴幼儿的生长发育。刘清等^[1]研究发现婴儿期接触牛奶配方奶是导致婴儿 CMPA 的高危因素。Sardecka 等^[2]研究发现, 有过敏家族史的婴儿患 CMPA 的风险增加。但其他因素, 比如分娩方式、胎龄、辅食添加的时间等与 CMPA 是否相关国内外报道不一, 尚无定论。本研究旨在通过多中心调查了解深圳地区儿科门诊婴儿 CMPA 患病率, 分析其发生的危险因素, 为婴儿 CMPA 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取深圳市妇幼保健院、深圳市儿童医院、罗湖区妇幼保健院、南山区妇幼保健院、福田区妇幼保健院和龙华新区人民医院等6家医院为研究单位, 其中市属专科医院2家, 区属妇幼保健院4家, 分别分布在深圳市西部、东部和中部。研究对象为2016年6月至2017年5月在上述单位儿科门诊就诊或儿童保健科体检年龄为1~12个月的婴儿, 按照纳入标准及样本量需要抽取研究对象。排除患急性感染性疾病 (如呼吸道、消化道感染等)、先天遗传性疾病、免疫缺陷疾病者以及抚养人不能回答问卷问题者。最终纳1 829名婴儿入组。

1.2 问卷调查

参考广东省婴儿 CMPA 问卷调查表进行问卷调查^[3], 遵循家长知情同意和自愿参与的原则, 由统一培训的医务人员登记基本资料。调查问卷内容包括: (1) 家族过敏史: 父母亲等一级亲属有无过敏史, 有无食物过敏; (2) 出生情况: 足月或早产、顺产或剖宫产出生、出生体重; (3) 喂养方式: 母乳喂养、人工或混合喂养; (4) 母亲妊娠期间是否使用抗生素; (5) 宠物喂养史; (6) 是否有胃肠道症状: 溢奶、呕吐、腹泻、无故拒奶、血便; (7) 是否有皮肤症状: 湿疹样皮炎、特应性皮炎、口唇眼睑水肿 (血管性水肿)、非感染性因素所致的荨麻疹、皮肤红斑;

(8) 是否有呼吸道症状: 非感染性流涕、慢性咳嗽 (除外感染性疾病及先天性疾病所致)、喘息;

(9) 其他表现: 反复揉眼、频繁哭吵、烦躁不安、发育迟缓、贫血。如有牛奶喂养史, 且有胃肠道、皮肤、呼吸道等系统症状, 若这些症状被排除由其他疾病引起, 则疑似 CMPA。

1.3 CMPA 的诊断

怀疑 CMPA 者, 回避饮食 (母乳喂养的继续母乳喂养, 母亲回避牛奶及原已明确过敏的食物; 普通配方奶喂养的改用游离氨基酸配方或深度水解配方) 4周, 同时停用抗过敏药物、全身用激素、哮喘药至少1周, 症状大部分改善或消失后返院行食物激发试验 (oral food challenge, OFC)。

因本研究纳入对象均为婴儿, OFC 结果几乎不受心理因素影响, 故本研究将开放性 OFC 作为食物过敏确诊试验^[4]。参照2012年欧洲儿科胃肠病与肝病学会操作指南进行 OFC^[5]。激发配方采用普通牛乳配方或无乳糖牛乳配方, 激发过程中监测生命体征变化及观察有无皮肤、呼吸道、消化道等症状。若出现相关临床症状则立即停止 OFC, 并根据出现的症状对症治疗。OFC 结束后患儿继续留院观察2h。对没有相关症状的患儿可继续进食激发配方喂养, 每日不少于250 mL, 专人电话随访2周, 期间不添加其他新食物。患儿回家后若症状再现, 则确诊 CMPA^[1], 立即停止激发配方喂养, 继续原喂养方式。如果患儿未出现原症状, 则排除 CMPA, 继续激发配方喂养。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用非条件多因素 logistic 回归分析调查 CMPA 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2016年5月至2017年5月于深圳市妇幼保健院、深圳市儿童医院、罗湖区妇幼保健院、南山区妇幼保健院、福田区妇幼保健院和龙华新区人民医院等6家医院儿科门诊就诊的1~12月龄婴儿

共1865例,其中1829例(98.07%)完成问卷调查。临床怀疑CMPA 242例,其中210例完成OFC(阳性82例,阴性128例)。脱落32例中,不同意行OFC者21例,就诊时伴呼吸道感染10例,sIgE>5.0 U/L 1例。1829例患儿中,诊断为CMPA 82例(4.48%)。82例CMPA患儿中,1个月~37例(45%),4个月~27例(33%),7个月~13例(16%),10~12个月5例(6%)。男43例(52%),女39例(48%)。

2.2 CMPA发生的单因素分析

单因素分析结果显示,CMPA和非CMPA婴儿的母亲食物过敏率、母亲有过敏性疾病病史率、母孕期使用抗生素率、喂养方式、开始添加辅食的月龄和添加辅食的品种相比,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 CMPA发生的多因素 logistic 回归分析

将单因素分析有统计学意义的变量,即母亲食物过敏、母亲过敏性疾病病史、母孕期抗生素使用、添加辅食的时间、添加辅食品种和喂养方式,作为自变量,以是否患CMPA为因变量,采用非条件多因素 logistic 回归模型进行分析,显示母亲食物过敏($OR=4.91$, $95\%CI: 2.24\sim 10.76$)、母亲孕期使用抗生素($OR=3.18$, $95\%CI: 1.32\sim 7.65$)、开始添加辅食月龄小于<4个月($OR=3.55$, $95\%CI: 1.52\sim 8.27$)是CMPA的独立危险因素($P<0.05$),而纯母乳喂养($OR=0.21$, $95\%CI: 0.08\sim 0.58$)和>6个月添加辅食($OR=0.38$, $95\%CI: 0.17\sim 0.86$)是CMPA的保护因素($P<0.05$),见表2。

表1 CMPA发生的单因素分析结果

项目	非 CMPA 组 (n=128)	CMPA 组 (n=82)	χ^2/t 值	P 值
年龄(月)	5.4 ± 2.4	5.3 ± 2.5	1.43	0.154
性别 [n(%)]				
男	70(54.7)	44(53.7)	0.021	0.884
女	58(45.3)	38(46.3)		
出生方式 [n(%)]				
顺产	76(59.4)	44(53.7)	0.667	0.414
剖宫产	52(40.6)	38(46.3)		
胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	38.6 ± 3.4	38.2 ± 2.2	1.73	0.084
出生体重($\bar{x} \pm s$, kg)	3.0 ± 1.5	2.9 ± 1.3	1.23	0.218
出生身长($\bar{x} \pm s$, cm)	50.0 ± 5.9	49.6 ± 1.5	1.85	0.064
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	5.6 ± 2.0	5.4 ± 2.0	1.70	0.089
母亲食物过敏 [n(%)]	66(51.6)	67(81.7)	19.558	<0.001
居住地 [n(%)]*				
城市	36(46.8)	29(59.2)	1.930	0.381
郊区	23(29.9)	12(24.5)		
农村	18(23.4)	8(16.3)		
母亲过敏性疾病病史 [n(%)]	48(37.5)	44(53.7)	5.301	0.021
母亲孕期使用抗生素 [n(%)]	15(11.7)	25(30.5)	11.419	0.001
父亲食物过敏 [n(%)]	71(55.5)	52(63.4)	1.300	0.254
父亲过敏性疾病病史 [n(%)]	66(51.6)	47(57.3)	0.666	0.414
喂养方式 [n(%)]				
人工喂养	13(10.2)	22(26.8)	18.605	<0.001
纯母乳	62(48.4)	18(22.0)		
混合喂养	53(41.4)	42(51.2)		
混合/人工喂养 [n(%)]				
配方奶粉	43(33.6)	38(46.3)	1.903	0.593
牛奶	15(11.7)	17(20.7)		
羊奶	3(2.3)	6(7.3)		
豆奶	3(2.3)	3(3.7)		
其他	2(1.6)	0(0)		
添加辅食月龄 [n(%)]				
<4 个月	19(14.8)	41(50.0)	37.176	<0.001
4~6 个月	37(28.9)	25(30.5)		
>6 个月	72(56.2)	16(19.5)		
添加辅食品种 [n(%)]				
米糊	45(35.2)	22(26.8)	13.898	0.003
面糊	45(35.2)	22(26.8)		
鸡蛋	27(21.1)	36(43.9)		
其他	11(8.6)	2(2.4)		

注: * 此项目部分数据缺失。

表2 CMPA 影响因素的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI
母亲食物过敏	1.592	0.400	15.818	<0.001	4.91	2.24~10.76
母亲孕期使用抗生素	1.157	0.448	6.667	0.010	3.18	1.32~7.65
纯母乳喂养 ^a	-1.566	0.517	9.164	0.002	0.21	0.08~0.58
混合喂养 ^a	-0.502	0.485	1.069	0.301	0.61	0.23~1.57
添加辅食月龄 >6 个月 ^b	-0.970	0.420	5.331	0.021	0.38	0.17~0.86
添加辅食月龄 <4 个月 ^b	1.266	0.432	8.610	0.003	3.55	1.52~8.27
常量	-1.007	0.588	2.933	0.087	0.37	

注: a 示以人工喂养为参照; b 示以月龄 4~6 个月为参照。

3 讨论

既往研究关于婴儿 CMPA 患病率的报道有所不同,可能与研究设计和诊断方法不同有关^[6]。如 Host 等^[7]以问卷调查获得的婴儿 CMPA 患病率为 5%~15%; Koletzko 等^[5]采用 OFC 方法获得的 0~1 岁婴儿 CMPA 患病率为 1.9%~4.9%; Yang 等^[3]以我国南方 7 家医院为研究对象,用 OFC 方法得出 1 岁以内婴儿 CMPA 患病率为 2.69%。本研究以 OFC 的方法得到深圳地区儿科门诊 1~12 个月婴儿 CMPA 患病率为 4.48%,高于 Yang 等^[3]报道,可能与研究对象来源不同及样本量不同有关。

目前 CMPA 的诱发因素尚不完全清楚,随着其病因学研究及流行病学调查的不断深入,发现 CMPA 的发病原因不能用单一因素来解释,可能是多种因素共同作用的结果。本研究采用多因素 logistic 回归分析,显示患儿母亲食物过敏、母孕期抗生素暴露是诱发 CMPA 的高危因素。有研究显示,食物过敏的患儿一级亲属常有食物过敏^[8],且母亲食物过敏与婴儿食物过敏相关性更强^[9]。因此,母亲有食物过敏史是 CMPA 发生的高危因素之一^[10]。芬兰的一项大型研究发现,母孕期使用抗生素及生后抗生素暴露与牛奶过敏风险增加相关^[11],本研究结果与之一致。有研究还发现,婴儿使用抗生素品种越多,患 CMPA 的风险越高,可能与抗生素导致的菌群失调有关^[12]。本研究多因素分析还显示,小于 4 月龄添加辅食的患儿患 CMPA 风险更高,这可能是由于过早接触过敏原,破坏了肠道黏膜细胞转运的平衡^[7],造成肠道通透性增加,易导致 CMPA 的发生^[13]。

爱尔兰的一项研究发现,新生儿出生后 24 h 内给予普通配方奶喂养,会增加患 CMPA 的风

险^[14]。Goldsmith 等^[15]也发现,人工喂养婴儿患 CMPA 的风险是纯母乳喂养的 4 倍。本研究多因素 logistic 回归分析发现,纯母乳喂养能减少 CMPA 的发生风险。这可能与母乳喂养可以减少过敏原的摄入,促进婴儿消化道黏膜成熟、肠道菌群的健康发育及免疫调节、抗炎作用有关^[16]。Sardecka 等^[2]研究发现,母乳喂养持续时间越长 CMPA 的发生率越低。以上研究结果提示纯母乳喂养有利于 CMPA 的预防。

综上所述,本研究通过多中心调查发现,深圳地区儿科门诊婴儿 CMPA 的检出率较高,母亲有食物过敏史、母孕期抗生素暴露、开始添加辅食月龄 <4 个月是 CMPA 发生的高危因素,而母乳喂养及 6 个月以后添加辅食是保护性因素。因此,医务人员在儿科临床工作中,需高度重视婴儿时期 CMPA 的发生,将上述高危因素作为预防 CMPA 的重点,积极提倡母乳喂养,按时添加辅食,减少母孕期抗生素的使用,促进婴儿的正常生长发育。

[参 考 文 献]

- [1] 刘清,李丽,赵玮,等. 深圳市罗湖区 ≤ 12 个月龄婴儿牛奶蛋白过敏的调查及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3913-3914.
- [2] Sardecka I, Łoś-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.
- [3] 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.
- [4] Bindsvlev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology[J]. Allergy, 2004,

- 59(7): 690-697.
- [5] 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): 221-229.
- [6] Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, 7(3): 259-263.
- [7] Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going?[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014, 14(1): 2-8.
- [8] Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, et al. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: a French population-based study[J]. *Arch Pediatr*, 2019, 26(4): 226-231.
- [9] Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(11): 5364-5377.
- [10] Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle east consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2014, 17(2): 61-73.
- [11] Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk[J]. *Epidemiology*, 2013, 24: 303-309.
- [12] Love BL, Mann JR, Hardin JW, et al. Antibiotic prescription and food allergy in young children[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2016, 12: 41.
- [13] Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, et al. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey[J]. *Turk J Pediatr*, 2016, 58(1): 1-11.
- [14] Kelly E, DunnGalvin G, Murphy BP, et al. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breastfed infants[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(8): 810-816.
- [15] Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, et al. Formula and breastfeeding in infant food allergy: a population-based study[J]. *J Paediatr Child Health*, 2016, 52(4): 377-384.
- [16] Järvinen KM, Martin H, Oyoshi MK. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123(2): 133-143.
- (本文编辑: 邓芳明)