

综述

新生儿食物过敏

刘玲 综述 李在玲 审校

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] 食物过敏主要是指食物进入人体后, 机体对之产生异常免疫反应, 导致机体生理功能的紊乱和(或)组织损伤, 进而引发一系列临床症状。导致食物过敏发生的机制包括: 肠道黏膜屏障功能破坏、口服免疫耐受建立失败、宫内致敏、母乳过敏原传递以及遗传和环境等多个方面。临床症状多以消化系统表现为主, 重症者还包括低白蛋白血症、生长发育受限甚至循环衰竭和休克。食物过敏明确诊断依靠食物激发试验。饮食回避是目前新生儿食物过敏唯一有效的治疗方法, 益生菌的应用可预防食物过敏的发生。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 408-413]

[关键词] 食物过敏; 牛奶蛋白过敏; 新生儿

Neonatal food allergy

LIU Ling, LI Zai-Ling. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Email: xiang-liu2@163.com)

Abstract: Food allergy is defined as abnormal immune response elicited by food intake, in which a variety of clinical symptoms will appear as a result of physiological dysfunction and/or tissue damage. Possible mechanisms for food allergy include gastrointestinal tract barrier damage, failure to induce oral immune tolerance, intrauterine sensitization, and allergen transmission during pregnancy and breastfeeding. Hereditary and environmental factors can also contribute to the disease. Gastrointestinal disorders are the main clinical manifestations of the disease. However, hypoalbuminemia, growth retardation, and even acute circulatory failure or shock may occur in severe cases. Oral food challenges are the "gold standard" for the diagnosis of food allergy. Avoidance and replacement of the responsible food are the only effective treatment options for neonatal food allergy. The use of probiotics can offer protection against the disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 408-413]

Key words: Food allergy; Cow's milk protein allergy; Neonate

近年来, 越来越多的新生儿过敏性疾病被报道, 由于新生儿免疫特点不同于儿童, 新生儿过敏性疾病表现与儿童过敏性疾病也不完全相同, 有其自身特点。根据过敏原类别的不同, 新生儿过敏性疾病大致分为食物过敏、药物过敏、疫苗接种反应以及蚊虫叮咬反应等, 其中食物过敏是新生儿过敏性疾病中最主要的类型。

食物过敏(food allergy)主要是指食物进入人体后, 机体对之产生异常免疫反应, 导致机体生理功能的紊乱和(或)组织损伤, 进而引发一系列临床症状^[1]。新生儿食物过敏主要是牛奶蛋白过敏。母乳喂养可由于宫内致敏、母乳内含有抗原活性片段, 由乳汁传递给患儿导致牛奶蛋白或其他食物过敏的发生。世界过敏组织(World Allergy Organization, WAO)2010年食物过敏指南指出, 从出生时起, 当胃肠道摄入牛奶蛋白后即可出现食物不良反应, 其中包括牛奶蛋白过敏和牛奶蛋白不耐受^[2]。而牛奶蛋白过敏是建立在免疫机制基础上的, 可由IgE介导、非IgE介导或者两者混合介导。

[收稿日期] 2014-09-14; [接受日期] 2014-11-23

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7132213)。

[作者简介] 刘玲, 女, 博士, 主治医师。

1 流行病学

婴儿牛奶蛋白过敏的发生率约为2%~7.5%^[3],对于新生儿食物过敏尚缺乏确切的流行病学资料。Lucas等^[4]指出,低出生体重儿应用早产儿配方奶粉发生牛奶蛋白过敏的患病率高于母乳喂养足月儿。Passariello等^[5]分析39例NICU腹泻患儿,其中20.5%由食物过敏导致。Miyazawa等^[6]观察263例NICU患儿中伴发牛奶蛋白过敏的有53例,平均发病日龄为6d,其中41%为低出生体重儿。

2 发病机制

新生儿食物过敏发生机制涉及到肠道黏膜屏障功能破坏、口服免疫耐受建立失败、宫内致敏、母乳过敏原传递以及遗传和环境等多个方面。

2.1 肠黏膜屏障破坏

肠道黏膜屏障也叫肠道屏障,包括机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障。

机械屏障由肠道黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接等构成。广义的机械屏障还包括肠道的运动功能,肠道的运动使细菌不能在局部肠黏膜长时间滞留,起到肠道自洁作用。当肠道上皮细胞之间连接受到破坏,导致肠道通透性增高,食物蛋白大分子则易透过肠道进入体内导致食物过敏的发生。

化学屏障由胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、黏多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质构成了肠道的化学屏障。当各种消化酶减少时,食物蛋白大分子结构降解受到影响从而增加了食物蛋白致敏。

生物屏障:肠道是人体最大的细菌库,肠道内常驻菌群的数量、分布相对恒定,形成一个相互依赖又相互作用的微生态系统,此微生态系统平衡即构成肠道的生物屏障。新的观念认为胃肠道微生物和它们的产物激活天然免疫系统所产生的信号强烈地抑制了对食物的过敏反应,这种抑制信号对维持口服耐受发挥重要作用^[7]。益生菌除了可以减少炎症介质释放,减轻食物过敏时肠道的炎症反应,增加肠道屏障功能,还可以抑制Th2介导免疫应答作用,促进Th1细胞发育,增加粪便和血中sIgA含量,预防肠道过敏反应的发生^[8]。

Compare等^[9]指出,食物过敏人群肠道菌群中乳酸杆菌、双歧杆菌和肠球菌含量降低,而大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和梭菌含量增加。Mollov等^[10]指出,剖宫产儿肠道内类杆菌属和志贺杆菌含量下降而艰难梭菌含量升高,观察这类患儿更易发生牛奶蛋白过敏和鸡蛋过敏。早期应用抗生素影响婴儿肠道菌群,Metsala等^[11]指出围生期暴露在抗生素环境下的婴儿发生牛奶蛋白过敏机率增加。

免疫屏障包括肠相关淋巴组织和弥散免疫细胞。其中分泌型IgA是胃肠道和黏膜表面主要免疫效应分子,对消化道黏膜防御起着重要作用,它是防御病菌在肠道黏膜粘附和定植的第一道防线。除了分泌型IgA之外其他因素也同样促进了肠道免疫构建,如白细胞、寡聚糖、核苷酸以及多不饱和脂肪酸影响到肠道微生态系统^[12]。

母亲的免疫因子会通过母乳影响新生儿免疫系统。患过敏性疾病的母亲乳汁中除了含有分泌型IgA和高水平的免疫抑制细胞因子TGF- β 外,还含有抗原抗体形成的免疫复合物,这些均有利于新生儿形成口服免疫耐受^[13]。Yamamoto等^[14]建立鼠食物过敏模型进行研究,结果表明食物蛋白可通过母乳传递并影响子代Th2细胞免疫功能,能抑制结肠黏膜肥大细胞浸润,并且母体食物蛋白抗原-抗体免疫复合物可通过母乳传递给子代,这些因素共同作用有利于口服耐受的建立。

新生儿肠道免疫细胞和免疫因子对于构建正常肠道免疫屏障也起着重要作用,由于新生儿的免疫系统尚不成熟,处于发育过程中,口服过敏原进入消化道后,正常的免疫构建过程倾向于形成免疫耐受。但是当肠道免疫或非免疫屏障遭到破坏,口服免疫耐受不能形成,可能会导致食物过敏的发生^[15]。

总之构成肠道屏障的任何一个方面发育不完全或受损都会导致未被分解的过敏原吸进而造成机体致敏。

2.2 宫内致敏

胸腺于妊娠第10周开始出现增殖,脐血单个核细胞能对花粉、卵清蛋白等多种抗原产生特异性T淋巴细胞增殖反应,表明宫内已具备致敏条件,食物过敏可在宫内发生。Prokesova等^[16]指出,患过敏性疾病母亲血和胎儿脐血中过敏原特异性IgE可明显升高,并预测子代发生过敏性疾病机率升

高,提示过敏进程可起始于宫内阶段。Kumar 等^[17]报道了3例新生儿在生后第1天出现过敏性结肠炎,推测致敏发生于宫内。Faber 等^[18]报道1例早产儿生后第1次喂养后即生后数小时发生过敏性结肠炎,推测患儿在宫内即出现致敏。DesRoches 等^[19]也发现孕妇早期接触食物过敏原后胎儿生后发生食物过敏风险增加,推测这些患儿在宫内已经出现致敏,因此提出有过敏性疾病家族史的孕妇应避免食可能导致过敏的食物以降低胎儿生后发生食物过敏的风险。

2.3 食物蛋白母乳传递

Wilson 等^[20]早在1990年报道了1例纯母乳喂养新生儿发生严重的牛奶蛋白介导的结肠炎,并且推测过敏原通过母乳传递。Atanaslovic-Markovic 等^[21]报道纯母乳喂养儿发生牛奶蛋白过敏介导的难治性小肠结肠炎,这些患儿通过母亲避食牛奶蛋白直肠出血症状得以改善,并且大部分患儿在生后1年内建立了口服牛奶蛋白耐受。虽然很多学者研究认为母乳中含有牛奶蛋白免疫复合物有利于免疫耐受的建立,是牛奶蛋白过敏的保护因素。但是临床观察纯母乳喂养儿也可能发生牛奶蛋白过敏,对于这类患儿过敏病因假说认为,除了由于母乳中有微量的抗原活性片段传递外,母乳中缺乏某些免疫调节因子也会影响患儿Th2免疫稳定从而促进过敏发生^[22]。

2.4 遗传和环境因素

早在1976年Kjellman 等^[23]指出,父母双方均有过敏性疾病背景者后代出现变应性疾病的发病率高于父母单方具有过敏性疾病背景者。Ruiz 等^[24]指出,父母均患过敏性疾病者,子代发病率为40%~60%,而父母单方患病者子代发病率为20%~40%,而且在父母单方患过敏性疾病者,母亲患过敏性疾病的后代特应性皮炎发生率是父亲患过敏性疾病的5倍。Tsai 等^[25]指出,遗传易感性和环境因素共同决定食物特异性IgE介导的食物过敏的复杂表现。

3 临床表现

新生儿发生食物过敏的临床症状多以消化系统表现为主,由于新生儿与婴儿之间存在延续性,临床表现有相似之处。但与婴幼儿的不同表现在

于发生呼吸道表现较罕见。

根据严重程度,新生儿食物过敏可分为轻-中度和重度^[26],其表现缺乏临床特异性。

3.1 轻-中度患儿临床表现

(1)消化系统:可表现为腹泻、血便、腹胀、呕吐、肠绞痛,少数个案报道有便秘表现,这些症状可单独或合并出现。Passariello 等^[27]观察36例NICU腹泻患儿,其中由于牛奶蛋白过敏造成腹泻8例,这8例患儿除腹泻表现外,其中6例合并湿疹,5例有呕吐,6例牛奶蛋白特异性IgE升高。

(2)皮肤黏膜表现:可有湿疹和手足血管神经性水肿^[28]。个别有阴茎水肿。

3.2 重度患儿临床表现

(1)消化系统方面:除了消化系统表现,如腹泻、呕吐、腹痛、厌食和便血以外,还包括由于慢性腹泻、呕吐造成生长发育迟缓、喂养困难以及营养性缺铁性贫血、蛋白丢失性肠病以及严重溃疡性结肠炎。Siu 等^[29]报道1例华人新生儿由于牛奶蛋白过敏出生后慢性腹泻,生后28d出现严重发育障碍以及代谢性酸中毒。(2)低白蛋白血症。(3)严重的特应性皮炎合并低白蛋白血症或合并生长发育受限或缺铁性贫血。(4)循环衰竭和休克。

4 新生儿食物过敏的分类

目前对于新生儿食物过敏尚未进行明确的分类,但新生儿专家将食物过敏按照综合征方式进行分类,此分类的方式将临床表现、病理生理过程以及病理表现联系在一起,有利于对疾病的认识^[30-32]。

4.1 食物蛋白诱导小肠结肠炎综合征

食物蛋白诱导小肠结肠炎综合征(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)多发生于新生儿期和婴儿早期,患儿出现反复、突发性呕吐,腹泻于摄入牛奶数小时后出现,两次哺喂间期可完全无症状,症状严重者可类似于败血症。纯母乳喂养被认为是此病的保护性因素,但也有报道,因为母亲未回避牛奶蛋白的摄入,母乳喂养的患儿通过乳汁摄入了牛奶蛋白活性片段,导致FPIES,出现慢性腹泻^[33]。实验室检查可有末梢血中性粒细胞增高、血小板升高;低白蛋白

血症；粪便潜血阳性。结肠活检组织病理黏膜总体完好，可见隐窝脓肿和广泛炎症（浆）细胞浸润，小肠可见炎症和绒毛损伤。本病预后良好，大多2~3岁缓解，少数生长发育迟缓。

4.2 食物蛋白诱导的直肠结肠炎

食物蛋白诱导的直肠结肠炎（food protein-induced proctocolitis, FPIP）是新生儿和小婴儿最常见的食物导致的过敏腹泻，多为纯母乳或合并少量配方奶喂养，其症状常无诱因突然出现，表现为轻度腹泻，粪便含黏液和斑点状血。大便常规镜检红细胞增多，潜血阳性，少见白细胞。一般不影响摄食，不存在发育迟缓及贫血。结肠镜检病理为黏膜灶性红斑、变脆、小结节、糜烂甚至溃疡，组织病理为灶性、固有层嗜酸细胞浸润。

4.3 食物蛋白诱导的肠病

食物蛋白诱导的肠病（intestinal disease）主要过敏原之一是牛奶蛋白，可表现为摄入食物蛋白数天后出现呕吐和慢性腹泻表现，还可以出现肠吸收不良综合征的表现。组织学检查可显示隐窝增生、绒毛萎缩、上皮内淋巴细胞增多，有些患儿血常规检查可见轻度嗜酸细胞浸润。

4.4 特应性湿疹

食物过敏在新生儿中—重度湿疹中起到一定作用，常见过敏原为牛奶蛋白。目前认为大部分牛奶蛋白引起的湿疹是IgE介导的免疫反应，但仍有10%左右病例与IgE无关。

4.5 胃食管反流病

食物过敏在新生儿以及小婴儿胃食管反流病（gastro-esophageal reflux disease, GORD）中起到很重要的作用，但是这种免疫反应通常不是IgE介导的。

4.6 便秘和肠绞痛

目前对于牛奶蛋白过敏是否会导致便秘（constipation）和肠绞痛（intestinal colic）尚存在争议，但是部分病例当去除牛奶蛋白饮食后，症状即消失。Heine^[34]指出食物过敏是导致婴儿胃食管反流、便秘和肠绞痛的重要病因之一。

5 诊断

新生儿食物过敏的诊断需要结合临床表现、实验室检查综合进行，最终依靠食物激发试验确

诊，个别患儿需要诊断性治疗以明确诊断。诊断要点具体包括以下方面^[30]。

5.1 家族史

父母具有特应性体质或食物过敏病史有助于诊断。

5.2 临床表现

新生儿出现了上述临床表现，并且不能用感染、外科性疾病、先天遗传代谢性疾病等器质性疾病解释，以及近日有新的食物摄入均需要考虑食物过敏的可能。

5.3 实验室检查

包括体内试验和体外试验。体外试验主要是指血清特异性IgE抗体检测，需要强调的是虽然随着特异性IgE浓度的增加，发生食物过敏症状的几率增大，但是仅有特异性IgE升高而缺乏临床表现的患儿不能诊断食物过敏。

体内试验包括了食物激发试验、皮肤点刺试验和皮肤斑贴试验。皮肤点刺试验需要患儿具备完整的皮肤条件，如果湿疹较重患儿进行此试验，由于皮肤反应性强烈可能会出现假阳性结果。

如果临床有明确病史，结合血清特异性IgE抗体检测和皮肤点刺结果超过一定临界值有助于食物过敏的诊断，但是不能作为确诊的依据并且阴性结果不能否认食物过敏，还需要进一步进行食物激发试验。

皮肤斑贴试验因为观察时间长，具有一定痛苦，并且对于诊断的价值未高于食物激发试验，因此目前未应用于新生儿。

食物过敏诊断依靠食物激发试验。食物激发试验包括：随机安慰剂对照口服食物激发试验、单盲口服食物激发试验和开放性口服食物激发试验。食物过敏诊断金标准是随机安慰剂对照口服食物激发试验，但是实际上很难做到完全模拟的安慰剂，因此，临床中实用性强并且主要应用开放性食物激发试验。食物激发试验不仅适于IgE介导，也同时适用于非IgE介导以及两者混合介导的食物过敏反应。食物激发试验阳性可确诊新生儿食物过敏。

5.4 诊断性治疗

对可疑食物过敏的患儿可采取避食，如避食牛奶，母乳喂养儿母亲回避可疑过敏食物，症状缓解有助于诊断。

5.5 结肠镜检查

需要指出的是由于发生食物过敏时肠黏膜组织病理不同于其他疾病,条件允许下可行结肠镜检查,并达回肠末端位置更加利于小肠黏膜取材,有助于诊断。

6 食物过敏的治疗和预防

6.1 食物过敏的治疗

新生儿食物过敏治疗的目的是不仅包括控制食物过敏症状,更重要的是需要预防患儿之后各年龄段过敏性疾病的发生。饮食治疗是目前食物过敏唯一有效的方法。WAO 2010年食物过敏指南中比较了不同国家、组织对于牛奶蛋白过敏饮食治疗的指南,共同之处均鼓励继续母乳喂养,但是母亲需避免高风险食物,如需饮食替代推荐选用游离氨基酸奶粉或深度水解奶粉^[2]。我国婴儿牛奶蛋白过敏指南指出,配方奶喂养的轻-中度患儿首选深度水解奶粉,若患儿食用深度水解奶粉仍发生牛奶蛋白过敏则需要更换为游离氨基酸奶粉。重度患儿首选游离氨基酸奶粉^[2,31]。当饮食替代症状缓解2~4周后需要进行开放食物激发试验评估是否需要继续饮食替代。WAO指南中指出适度水解奶粉和其他动物奶粉不能作为牛奶蛋白过敏替代饮食,并且指出对于过敏原要完全并且有效地避免摄入,对于程度较重的患儿除了饮食避免过敏原外,其他能进入体内的途径也需要避免,比如气管内吸入、皮肤接触等途径,因为这些微量摄入过敏原也可同样导致发生严重的过敏反应。母乳喂养避免患儿症状改善2~4周后可尝试引入牛奶蛋白,若症状不再出现则可恢复牛奶蛋白饮食,但若症状再次出现则母亲需要继续避免。

饮食替代和饮食回避被认为是治疗食物过敏有效的方式,但应注意饮食替代和饮食回避时的热卡和营养素均衡。除此之外,免疫治疗也在食物过敏治疗的研究中。口服免疫耐受是指口服某种抗原后,机体对该抗原产生全身性、低特异性免疫应答状态^[35]。一些研究结果认为口服免疫耐受也是安全可行的免疫治疗方式,并且认为口服免疫治疗对于牛奶蛋白过敏是有效的^[36]。但疗效目前尚不明确,目前认为在特定情况,如大量摄入食物蛋白或感染时症状会重新出现。

6.2 食物过敏的预防

(1) 饮食控制:对于食物过敏发生高危儿一方面认为应该避免或者推迟牛奶等过敏原接触,但也有研究认为早期接触过敏原有利于口服耐受的建立反而有助于预防食物过敏^[37]。

(2) 环境控制:改善环境可以减少过敏原暴露,但是环境控制是否有利于改善新生儿食物过敏尚有待研究。

(3) 肠道益生菌:Tsabouri等^[38]指出,条件肠道菌群可以降低婴儿食物过敏发病。此外,诸多文献表明添加益生菌有利于改善肠道功能,能起到调节肠道免疫屏障功能的作用,并认为肠道益生菌的应用可以预防食物过敏的发生^[39]。双歧杆菌和乳酸菌有利于新生儿和小婴儿,但其是否同样适用于早产儿,以及添加益生菌的数量尚有待研究。

随着城市化进程的不断提高,过敏性疾病的发病率呈现全球普遍上升。从发病年龄上看,新生儿时期即已开始。目前对于新生儿食物过敏已经得到很多共识,但是对于新生儿食物过敏的诊断仍需要严谨,切勿妄下诊断。明确诊断的患儿及早得到正确的干预有利于改善症状,恢复正常的生长发育。但是早期干预是否可以起到预防过敏性疾病,如过敏性鼻炎、哮喘的发生,还有待于进一步的观察和研究。

[参 考 文 献]

- [1] Wasserman S, Watson W. Food allergy[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2011, 7(S1): S7.
- [2] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World allergy organization(WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines[J]. World Allergy Organ J, 2010, 3(4): 157-161.
- [3] Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, et al. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings[J]. J Pediatr, 1986, 109(2): 270-276.
- [4] Lucus A, McLaughlan P, Coombs RR. Latent anaphylactic sensitization of infants of low birth weight to cow's milk proteins[J]. Br Med J, 1984, 289(6564): 1254-1256.
- [5] Passariello A, Terrin G, Baldassarre ME, et al. Diarrhea in neonatal intensive care unit[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(21): 2664-2668.
- [6] Miyazawa T, Itabashi K, Imai T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive NICU neonates[J]. Allergol Int, 2013, 62(1): 85-90.
- [7] Proust B, Astier C, Renaudin JM, et al. A murine model of cow's

- milk protein-induced allergy reaction: use for safety assessment of hidden milk allergens[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2009, 41(3): 85-94.
- [8] 王挺. 食物过敏儿童肠道正常菌群的定量调查与分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2006, 18(5): 355-356.
- [9] Compare D, Nardone G. The role of gut microbiota in the pathogenesis and management of allergic diseases[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(Suppl 2): 11-17.
- [10] Mollov J, Allen K, Collier F, et al. The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early Life[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(12): 7235-7256.
- [11] Metsala 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(2): 303-309.
- [12] Oddy WH. The long-term effects of breast-feeding on asthma and atopic disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 639(10): 237-251.
- [13] Mosconi E, Rekima A, Seitz-Polski B, et al. Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development[J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(5): 461-474.
- [14] Yamamoto T, Tsubota Y, Kodama T, et al. Oral tolerance induced by transfer of food antigens via breast milk of allergic mothers prevents offspring from developing allergic symptoms in a mouse food allergy model[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 721085.
- [15] Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance against allergy to food[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(4): 394-399.
- [16] Prokesova L, Novotna Q, Janatkova I, et al. IgE against food and respiratory allergens in healthy and allergic mothers and their children[J]. *Folia Microbiol*, 2008, 53(1): 67-72.
- [17] Kumar D, Repucci A, Wyatt-Asukead J, et al. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 31(2): 195-197.
- [18] Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(10): 1514-1515.
- [19] DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L, et al. Peanut allergy: Is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor?[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(4): 289-294.
- [20] Wilson NW, Self TW, Hamburger RN. Severe cow's milk induced colitis in an exclusively breast-fed neonate. Case report and clinical review of cow's milk allergy[J]. *Clin Pediatr(Phila)*, 1990, 29(2): 77-80.
- [21] Atanaskovic-Markovic M. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014, 14(1): 63-66.
- [22] Bottcher MF, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers[J]. *Pediatr Res*, 2000, 47(5): 592-597.
- [23] Kjellman NL, Johansson SG. IgE and atopic allergy in newborns and infants with a family history of atopic disease[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1976, 65(5): 601-607.
- [24] Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from parental atopy[J]. *Clin Exp Allergy*, 1992, 22(8): 762-766.
- [25] Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: A family-based study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1): 101-109.
- [26] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Christophe Dupont. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants[J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(10): 902-908.
- [27] Passariello A, Terrin G, Baldassarre ME, et al. Diarrhea in neonatal intensive care unit[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(21): 2664-2668.
- [28] Ziekenhuis M. A neonate with acute swelling of hands and feet[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012, 156(11): A2782.
- [29] Siu LY, Tse K, Lui YS. Severe cow's milk protein allergy in a Chinese neonate[J]. *Hong Kong Med J*, 2001, 7(4): 442-444.
- [30] 董梅. 新生儿食物过敏性腹泻[J]. *中国新生儿科杂志*, 2009, 24(5): 270-272.
- [31] Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion[J]. *Med J Aust*, 2008, 188(2): 109-112.
- [32] 黎海芪. “中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议”解读[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(3): 187-188.
- [33] Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3): 679-680.
- [34] Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2006, 6(3): 220-225.
- [35] Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(2): 343-347.
- [36] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(6): 1154-1160.
- [37] Clin B, Chan ES, Goldman RD. Early exposure to food and food allergy in children[J]. *Can Fam Physician*, 2014, 60(4): 338-339.
- [38] Tsabouri S, Priftis KN, Chaliasos N, et al. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy[J]. *Allergol Immunopathol*, 2014, 42(1): 69-77.
- [39] Taibi A, Comelli EM. Practical approaches to probiotics use[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, 39(8): 980-986.

(本文编辑: 邓芳明)