

综述

婴儿牛奶蛋白过敏与胃食管反流关系的研究进展

孙明芳 综述 江米足 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院消化科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 胃食管反流(GER)与牛奶蛋白过敏(CMA)都是婴儿期常见的疾病。近年来,关于两者之间关系的研究逐渐增多,有报道认为1岁以内婴儿的GER,约50%可能与CMA有关,因此全面认识CMA在婴儿GER发生和发展中的作用,对于提高临床诊疗水平具有重要意义。该综述试图阐述婴儿CMA与GER相关的研究进展,包括流行病学、发病机制、临床表现、诊断和治疗。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 666-670]

[关键词] 牛奶蛋白过敏; 胃食管反流; 发病机制; 诊断; 婴儿

Research advances in the relationship between cow's milk allergy and gastroesophageal reflux in infants

SUN Ming-Fang, JIANG Mi-Zu. Department of Gastroenterology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Email: mizu@zju.edu.cn)

Abstract: Gastroesophageal reflux (GER) and cow's milk allergy (CMA) are common disorders in infants. In recent years, more and more research has investigated the relationship between these two diseases. Some studies reported that about half of the cases of GER in infants younger than 1 year may be an association with CMA. Therefore, overall understanding the role of CMA on the pathogenesis of GER has a great importance on improving clinical level of diagnosis and therapy. This review article tried to elaborate advances in research on the relationship between CMA and GER in infants, including epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(7): 666-670]

Key words: Cow's milk allergy; Gastroesophageal reflux; Pathogenesis; Diagnosis; Infant

胃食管反流(GER)是指胃内容物从胃内反流入食管甚至口咽部,有生理性和病理性之分。几乎所有婴儿都会出现不同程度的反流,大约70%~85%的婴儿2月龄内易发生反流,其中95%有反流症状的婴儿在1岁以内未经治疗可自行缓解^[1]。生理性反流多发生于婴儿早期,餐后较明显,生长发育状况往往不受影响,主要是由于食管下段括约肌发育不成熟,可随着婴儿月龄的增加而好转^[1-2]。病理性反流也称胃食管反流病(GERD),主要与胃食管连接部解剖结构异常和功能障碍、食管动力和胃动力障碍有关,表现为反复呕吐、

喂养困难、呕血、生长受限、体重下降、缺铁性贫血、呼吸道疾病、窒息,甚至婴儿猝死综合症等^[1-3]。

婴儿期常见的过敏性疾病是食物过敏,其中以牛奶蛋白过敏(CMA)最为常见^[4]。CMA的临床表现非特异性的,可表现为呼吸道症状、消化道症状、皮肤症状及全身症状。而GER的临床表现也多种多样,与CMA的部分临床表现有相互重叠的,给临床的诊断和治疗造成困惑。婴儿CMA与GER的关系是一重要的研究方向,近年来已引起广泛的重视,本文拟阐述其相关的研究进展。

[收稿日期] 2016-03-15; [接受日期] 2016-05-19

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270459)。

[作者简介] 孙明芳,女,硕士研究生。

1 流行病学调查

CMA 和 GER 都是婴儿期常见的疾病, 虽然有报道 CMA 可引起 GER, 但相关资料非常有限。1 岁以内的婴儿 GER 中, 约 50% 与 CMA 有关^[3]。Iacono 等^[5]对 204 例经 24 h 食管 pH 监测及食管黏膜病理检查确诊为 GER 的婴儿进行研究, 发现其中 85 例 (41.8%) 为 CMA 引起。Semeniuk 等^[6]对 138 例有 GER 表现的婴幼儿进行 24 h 食管 pH 监测和牛奶蛋白口服激发试验, 发现 62 例 (44.9%) 确诊为 CMA 引起的 GER。Farahmand 等^[2]对 81 例存在 GER 临床表现的患儿, 进行 4 周奥美拉唑规范化治疗, 其中 54 例症状好转, 未好转的 27 例再给予 4 周回避牛奶蛋白饮食治疗后好转, 诊断 CMA 引起者占 33.3%。另据报道, 有食物过敏家族史的 GER 患儿, 由 CMA 引起的比例更大, 其中兄弟姐妹或者父母中的一方有食物过敏史, 患儿 CMA 的风险分别增加 25%~35%、20%~40%; 父母双方均有食物过敏史, 则 CMA 风险增加 40%~60%^[7]。CMA 的发病高峰在 1 岁以内, 据报道发达国家婴儿 CMA 发生率约 2%~3%^[8-10], 国内重庆地区婴儿 CMA 发生率约 1.3%^[11]。纯母乳喂养婴儿 CMA 的发病率明显低于人工喂养和混合喂养者, 且临床表现往往较轻微, 可能与母乳中牛奶蛋白含量较低, 且存在天然免疫调节剂有关^[4]。

2 发病机制

GER 的发病机制涉及食管下括约肌 (LES) 抗反流功能、食管蠕动能力、食管黏膜抵抗力下降和胃排空延迟等, 目前认为短暂的 LES 松弛是引起反流的主要发病机制^[12]。而 CMA 在 GER 发病中的作用尚存在争议。CMA 是接触牛奶蛋白 (如酪蛋白、 β -乳球蛋白等) 后出现的免疫介导的异常反应, 机制往往分为三种: 速发型 IgE 介导, 迟发型非 IgE 介导及混合介导, 仅少部分的胃肠道过敏反应是 IgE 介导。对于 IgE 介导的 CMA 患儿, 早期临床表现的出現往往与激活的肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的生物活性物质相关, 如组胺、白介素-4、TNF- α 、丝氨酸蛋白酶、血小板活化因子等^[13]。Vandenplas 等^[14]认为 CMA 引起炎症反应及组胺、5 羟色胺等物质的分泌, 炎症作用于

胃肠道可引起胃肠动力改变, 进而出现 GER 症状。Cavataio 等^[15]认为原发性 GER 与继发于 CMA 的 GER 的病理生理机制有所不同。前者主要的发病机制是 LES 短暂松弛, 而根据 pH 监测结果提示继发于 CMA 的 GER 患儿餐后食管 pH 逐渐降低, 表明 LES 似乎持续存在功能不良。Ravelli 等^[16]认为 CMA 引起 GER 与胃节律紊乱及延迟的胃排空相关, 该研究通过胃电图、电阻抗技术对 GER 组、CMA 组、正常对照组患儿进行分析, 发现空腹状态下三组胃排空状态无差异, CMA 组患儿进食牛奶蛋白后较其他组出现显著的胃排空延迟, 因此 CMA 引起的 GER 可能与胃排空延迟相关。

3 临床表现

婴儿 CMA 与 GER 临床表现相似, 均可出现呕吐、反流、喂养困难、生长发育受限、易激惹、喘息等表现, 常常给诊断带来困惑^[3]。关于 CMA 临床表现的报道很多, 该病主要是由于接触牛奶蛋白后诱发机体异常的免疫反应, 其临床表现与参与免疫反应的类型有关。IgE 介导的 CMA, 临床症状出现较早, 接触后数分钟到数小时可出现, 以皮肤、消化道受累为主, 可出现荨麻疹、湿疹、呕吐、腹泻等症状^[4,10,13]。非 IgE 介导的 CMA, 常在接触数天后出现症状, 累及胃肠道可引起小肠结肠炎、直肠结肠炎, 累及皮肤可出现接触性皮炎、疱疹样皮炎, 累及肺部可出现肺含铁血黄素沉着^[17-19]。母乳喂养及人工喂养的婴儿均可出现 CMA, 其临床表现多种多样, 常累及消化系统 (50%~60%)、皮肤 (50%~60%) 及呼吸系统 (20%~30%)^[4,20]。CMA 累及消化系统时, 主要表现为呕吐、腹泻、腹痛、喂养困难、便秘等症状^[14-15]。根据临床症状分为轻度、中度、重度, 如累及两个以上器官, 尤其是心血管系统, 出现血压下降及心律失常, 甚至过敏性休克则为严重过敏反应^[21]。

GER 在婴儿期较常见, 约 2/3 健康婴儿可以出现反流, 母乳喂养婴儿较奶粉喂养婴儿 GER 发病率低^[22]。GER 临床表现复杂多样, 婴儿期最常表现为反流、呕吐等症状, 较大儿童可表现为烧心、胸痛等典型症状。此外, GER 还可表现为其它非典型症状, 如易激惹、呕血、喂养困难、生长发育受限、窒息、慢性咳嗽、难治性哮喘、反复肺

炎、慢性鼻炎鼻窦炎、反复中耳炎、慢性咽喉炎，甚至婴儿猝死综合征等^[1,22-23]。

因此，婴儿CMA与GER累及消化系统、呼吸系统时的临床表现部分重叠，临床上难以区分，但CMA还常常累及皮肤，可表现为湿疹、红斑、荨麻疹、接触性皮炎等皮肤症状，有助于鉴别。

4 诊断

婴儿期GER和CMA在临床表现方面有较多重叠，有时难以鉴别。目前国际上对于婴儿期反流，可根据罗马III标准进行诊断^[24]，而GER则需要根据呕吐、反酸、反复咳嗽、营养不良等典型或不典型的临床表现，结合24h食管pH监测、食管阻抗检测、食管内镜或钡餐造影等辅助检查进行诊断^[22,25]。对于临床上考虑GER，且高度怀疑与CMA相关者，则可通过以下几个方面进行评估：

4.1 详细的询问病史

临床医师可以重点询问患儿喂养方式、牛奶蛋白摄入时间与反流症状出现时间的关系、是否每次摄入牛奶蛋白均出现类似症状、患儿有无明确过敏史、家族中是否有食物过敏史等相关问题。

4.2 全面的体格检查

查看患儿是否有皮疹，皮疹的分布情况及其特征。腹部查体检查患儿有无腹胀、包块，肠鸣音是否正常。肛周检查包括有无红肿、肛瘘、肛裂等表现。观察患儿生长发育情况，如身高、体重、头围、胸围等指标是否正常。

4.3 必要的实验室检查

为疾病的诊断提供客观的依据，包括体内试验、体外试验以及内镜检查^[26]。

(1) 皮肤点刺试验：可用于诊断IgE介导的过敏反应，不能用于诊断非IgE介导的过敏反应^[19]。该试验易于操作，成本低，灵敏度较高，但是特异性不高，往往需要与其他诊断方法结合。

(2) 斑贴试验：对于非IgE介导的CMA引起GER有一定的诊断意义^[19,27-28]。将抗原贴于肩胛区皮肤，与对照组相比，若48h后出现红斑即为阳性。此外，Nocerino等^[29]的研究认为斑贴试验在非IgE介导的CMA患儿治疗后随访中也具有一定价值，阴性结果提示进行激发试验相对安全，阳性则要慎重行激发试验。

(3) 血清特异性IgE抗体测定：对于诊断IgE介导CMA引起的GER有一定意义。当sIgE \geq 5kU/L时，阳性预测值 \geq 95%^[26,30]。若结果阴性，需要结合食物激发试验协助诊断^[26]。

(4) 食物（牛奶蛋白）激发试验：对于临床疑似病例，经2~4周食物回避后症状改善或消失者，可进行激发试验，包括双盲安慰剂对照口服食物激发试验（DBPCF）、单盲口服食物激发试验（SBPCFC）、开放性口服食物激发试验（OFC）。双盲安慰剂对照口服食物激发试验是诊断CMA的标准方法，准确性更高，但因实施过程较困难，往往采用开放性口服食物激发试验代替。若行牛奶蛋白激发试验后患儿临床症状再出现，则说明存在CMA^[20,26]。

(5) 24h食管pH监测：24h食管pH监测是诊断GER的一个重要方法。Cavataio等^[31]的研究认为24h食管pH监测显示CMA引起的GER患儿表现为餐后食管pH有明显的迅速升高-缓慢下降的特点，而原发性GER则不具有此特点；但随后Nielsen等^[32]的研究中很少发现有相同的现象，认为是食物的缓冲效应引起，为一种正常的生理现象。Semeniuk等^[33]对138例GER患儿进行24h食管pH监测，发现原发性GER组与CMA引起GER组之间在酸反流次数、酸反流持续超过5min次数等指标上无显著性差异。因此利用24h食管pH监测在鉴别CMA引起GER中的价值还存在争议。

(6) LES压力检测：LES压力下降是GER发病的重要机制之一，因此原发性GER与继发于CMA的GER在LES压力下降程度上可能存在差异。但Semeniuk等^[34]对138例GER患儿的前瞻性研究中发现，原发性GER组与CMA引起GER组在治疗前后LES压力及长度的变化均无统计学差异。

(7) 48h食管多通道腔内阻抗-pH监测：Borrelli等^[35]对17例确诊CMA、怀疑GER的患儿进行48h食管多通道腔内阻抗-pH监测，最初24h患儿接受游离氨基酸配方奶粉喂养，之后的24h行牛奶激发试验，记录总反流次数、酸反流次数、弱酸反流次数、弱碱反流次数等指标，发现牛奶激发试验期间弱酸反流次数显著增加，故认为48h食管多通道腔内阻抗-pH监测期间行牛奶激发试验对于诊断CMA引起的GER有重要意

义。

因此,临床上对那些进食后容易发生反流或呕吐等胃肠道症状的患儿,应高度警惕CMA的可能性,需要进行详细的病史询问和体格检查,尤其是皮肤阳性体征,如湿疹、荨麻疹等。要进一步了解患儿及家族有无过敏史,结合饮食回避试验和开放性牛奶蛋白激发试验及48h食管多通道腔内阻抗-pH监测等检查,以明确诊断。

5 治疗

婴儿GER的治疗主要包括体位治疗、饮食治疗、药物治疗及手术治疗。研究表明前倾俯卧位可降低婴儿反流频率,但为了防止婴儿猝死综合症的发生,临床多采用左侧卧位。稠厚饮食,少量多餐,可以减少反流及呕吐等症状发生频率,且有利于体重增长。药物治疗包括抑酸剂、促动力药和黏膜保护剂等。胃底折叠术治疗婴儿期GERD的疗效尚有争议,若药物治疗失败或发生明显危险生命事件时可尝试手术抗反流治疗^[1]。

CMA患儿的症状缺乏特异性,如以上消化道症状为主,常被误诊为GER,然而经过传统正规的抗反流治疗效果不佳。对于母乳喂养婴儿,临床出现GER症状,且高度怀疑与CMA有关者,首先建议母亲回避牛奶蛋白饮食,同时补充钙剂,观察2~4周,若患儿症状好转或消失,则重新将牛奶蛋白引入母亲的饮食结构中,若类似症状再发可考虑CMA引起的GER,建议母亲继续回避牛奶蛋白饮食,或者推荐使用深度水解蛋白配方(eHF)喂养或游离氨基酸配方(AAF)喂养^[7,21]。对于普通配方奶粉喂养的婴儿,出现GER症状,考虑与CMA相关时,应建议改用eHF或AAF喂养,且至少回避牛奶蛋白6个月以上。临床症状为轻中度者,推荐首选eHF,而临床症状较重者,可根据临床经验推荐选用AAF为首选治疗方案^[7,18,20]。如果深度水解蛋白配方奶粉治疗2~4周后症状仍然持续存在,可考虑更换为AAF。据报道CMA患儿进行AAF配方喂养95%以上的患儿可以耐受,而部分水解蛋白配方(pHF)的耐受率则在50%~66%^[36]。pHF旨在通过降低抗原表位来减少过敏发生率,然而蛋白部分水解后残存的多肽类成分依然足以引起免疫不耐受,故存在治疗失败

的可能,并不推荐作为CMA的替代治疗^[4]。由于牛奶与大豆存在交叉过敏反应,且大豆中存在异黄酮可能会对婴儿生殖系统产生影响,因此多数专家认为6个月以内的婴儿不推荐大豆配方奶粉作为替代治疗^[4,21]。然而Vandenplas等^[37]的研究认为目前没有足够的证据证明大豆配方奶粉对患儿生殖、内分泌、免疫系统及新陈代谢等产生不良影响。由于存在较高的交叉过敏性,多数动物奶制品不建议使用^[4,21]。有学者提出口服免疫疗法治疗CMA^[38-39],为治疗带来新思路,但目前口服免疫疗法存在较大争议,尚有待于进一步临床验证。

婴儿期GER多数是生理性的,可随年龄增长而缓解,仅少数症状持续到1岁以后。如影响生长发育或者出现并发症时,往往需要抗反流治疗。CMA引起的GER,不能自行缓解,常需要回避牛奶蛋白饮食。

综上,婴儿CMA与GER两者之间的关系较为复杂,CMA在GER发病中的作用尚不确切,涉及基因、免疫反应、病理生理等多个方面,有待于进一步研究。对于CMA引起的GER患儿,经过回避牛奶蛋白饮食,选择正确的喂养方式,预后往往较为满意。

[参 考 文 献]

- [1] Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat[J]. Paediatr Drugs, 2013, 15(1): 19-27.
- [2] Farahmand F, Najafi M, Ataei P, et al. Cow's milk allergy among children with gastroesophageal reflux disease[J]. Gut Liver, 2011, 5(3): 298-301.
- [3] Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link?[J]. Pediatrics, 2002, 110(5): 972-984.
- [4] Fiocchi A, Dahdah L, Albarini M, et al. Cow's milk allergy in children and adults[J]. Chem Immunol Allergy, 2015, 101: 114-123.
- [5] Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study[J]. J Allergy Clin Immunol, 1996, 97(3): 822-827.
- [6] Semeniuk J, Kaczmarek M. Acid gastroesophageal reflux and intensity of symptoms in children with gastroesophageal reflux disease. Comparison of primary gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux secondary to food allergy[J]. Adv Med Sci, 2008, 53(2): 293-299.
- [7] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in

- infants[J]. Arch Dis Child, 2007, 92(10): 902-908.
- [8] Sicherer SH. Epidemiology of food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3): 594-602.
- [9] 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.
- [10] Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy[J]. Pediatr Clin North Am, 2011, 58(2): 407-426.
- [11] Chen J, Hu Y, Allen KJ, et al. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2011, 22(4): 356-360.
- [12] Park KY, Chang SH. Gastro-esophageal reflux disease in healthy older children and adolescents[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2015, 15(4): 220-228.
- [13] Huang F, Kim JS. IgE-mediated cow's milk allergy in children[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2012, 12(6): 630-640.
- [14] Vandenas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility[J]. Acta Paediatr, 2012, 101(11): 1105-1109.
- [15] Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 30: S36-S44.
- [16] Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 32(1): 59-64.
- [17] Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(5): 1114-1124.
- [18] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy[J]. Allergy, 2014, 69(8): 1008-1025.
- [19] Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention[J]. Methods, 2014, 66(1): 22-23.
- [20] De Greef E, Hauser B, Devreker T, et al. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants[J]. World J Pediatr, 2012, 8(1): 19-24.
- [21] 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.
- [22] Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician[J]. Pediatrics, 2013, 131(5): e1684-e1695.
- [23] Fike FB, Mortellaro VE, Pettiford JN, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in infants[J]. Pediatr Surg Int, 2011, 27(8): 791-797.
- [24] Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1519-1526.
- [25] Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2014, 5(3): 105-112.
- [26] 李在玲. 婴儿牛奶蛋白过敏的诊断[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(7): 699-700.
- [27] 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.
- [28] Boonyaviwat O, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, et al. Role of atopy patch test for diagnosis of food allergy-related gastrointestinal symptoms in children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2015, 26(8): 737-741.
- [29] 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.
- [30] Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(3): 805-812.
- [31] Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy[J]. Arch Dis Child, 1996, 75(1): 51-56.
- [32] Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, et al. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure[J]. J Pediatric Gastroenterol Nutr, 2004, 39(4): 383-391.
- [33] Semeniuk J, Kaczmarek M. 24-hour esophageal pH monitoring in children with pathological acid gastroesophageal reflux: primary and secondary to food allergy. Part I. Intraesophageal pH values in distal channel; preliminary study and control studies--after 1, 2, 4 and 9 years of clinical observation as well as dietary and pharmacological treatment[J]. Adv Med Sci, 2007, 52: 199-205.
- [34] Semeniuk J, Kaczmarek M, Uscinowicz M. Manometric study of lower esophageal sphincter in children with primary acid gastroesophageal reflux and acid gastroesophageal reflux secondary to food allergy[J]. Adv Med Sci, 2008, 53(2): 283-292.
- [35] Borrelli O, Mancini V, Thapar N, et al. Cow's milk challenge increase weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease[J]. J Pediatr, 2012, 161(3): 476-481.
- [36] Vandenas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of cow's milk protein allergy[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2014, 17(1): 1-5.
- [37] Vandenas Y, Castellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children[J]. Br J Nutr, 2014, 111(8): 1340-1360.
- [38] Brand PL, Rijk-van Gent H. Cow's milk allergy in infants: new insights[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2011, 155(27): A3508.
- [39] Martorell Calatayud C, Muriel Garcia A, Martorell Aragonés A, et al. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2014, 24(5): 298-307.

(本文编辑: 王庆红)