

论著·临床研究

婴幼儿牛奶蛋白过敏对罗马IV标准 功能性胃肠病诊断的影响

冯博文^{1,2} 付四毛^{1,2} 张泉山² 龙晓玲² 谢广清²
任伟² 梁展图² 杨祝玲² 陈昂²

(1. 南方医科大学第三临床医学院, 广东 广州 510515;
2. 南方医科大学附属中山博爱医院, 广东 中山 528400)

[摘要] **目的** 探讨婴幼儿牛奶蛋白过敏 (CMPA) 对罗马IV标准功能性胃肠病 (FGID) 诊断的影响。
方法 选取 84 例 1 月龄至 3 岁的 CMPA 患儿作为病例组, 84 例健康体检确诊无 CMPA 的婴幼儿作为对照组。由儿科消化专科医生使用罗马IV标准 FGID 诊断问卷询问两组婴幼儿的父母, 评估临床症状, 进行 FGID 诊断。
结果 病例组家族过敏史发生率明显高于对照组 ($P<0.05$)。84 例病例组中, 38 例 (45%) 符合罗马IV版诊断 FGID 的标准; 而 84 例对照组中, 13 例 (15%) 符合罗马IV版诊断 FGID 的标准 ($P<0.05$)。根据 FGID 罗马IV标准, 婴儿反流、功能性腹泻、婴儿排便困难、功能性便秘等胃肠病, 病例组的诊断率均高于对照组 ($P<0.05$)。对对照组中诊断为 FGID 的患儿进行 FGID 常规治疗, 病例组中诊断为 FGID 的患儿除常规治疗外, 进行了牛奶蛋白回避治疗。治疗 3 个月后, 病例组的症状缓解率显著高于对照组 ($P<0.05$)。
结论 在婴幼儿中, CMPA 对罗马IV标准 FGID 的诊断有重要影响, 诊断 FGID 时应该考虑 CMPA 的可能。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 56-59]

[关键词] 功能性胃肠病; 牛奶蛋白过敏; 罗马IV标准; 婴幼儿

Influence of cow's milk protein allergy on the diagnosis of functional gastrointestinal diseases based on the Rome IV standard in infants and young children

FENG Bo-Wen, FU Si-Mao, ZHANG Quan-Shan, LOGN Xiao-Ling, XIE Guang-Qing, REN Wei, LIANG Zhan-Tu, YANG Zhu-Ling, CHEN Ang. Third Clinical Medical School of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528400, China (Fu S-M, Email: zs5319753@163.com)

Abstract: Objective To study the influence of cow's milk protein allergy (CMPA) on the diagnosis of functional gastrointestinal diseases (FGID) based on the Rome IV standard in infants and young children. **Methods** A total of 84 children aged 1 month to 3 years who were diagnosed with CMPA were enrolled as the case group, and 84 infants and young children who underwent physical examination and had no CMPA were enrolled as the control group. The pediatricians specializing in gastroenterology asked parents using a questionnaire for the diagnosis of FGID based on the Rome IV standard to assess clinical symptoms and to diagnose FGID. **Results** The case group had a significantly higher incidence rate of a family history of allergies than the control group ($P<0.05$). In the case group, 38 (45%) met the Rome IV standard for the diagnosis of FGID, while in the control group, 13 (15%) met this standard ($P<0.05$). According to the Rome IV standard for FGID, the case group had significantly higher diagnostic rates of reflex, functional diarrhea, difficult defecation, and functional constipation than the control group ($P<0.05$). The children who were diagnosed with FGID in the control group were given conventional treatment, and those in the case group were asked to avoid the intake of cow's milk protein in addition to the conventional treatment. After 3 months of treatment, the case group had a significantly higher response rate to the treatment than the control group ($P<0.05$). **Conclusions** In infants and young children, CMPA has great influence on the diagnosis of FGID based on the Rome IV standard. The possibility of CMPA should be considered during the diagnosis of FGID.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(1): 56-59]

Key words: Functional gastrointestinal disease; Cow's milk protein allergy; Rome IV standard; Infant and young child

[收稿日期] 2017-08-08; [接受日期] 2017-11-23

[基金项目] 中山市科技计划项目 (2016B1052); 广东省医学科学技术研究基金 (B2016084)。

[作者简介] 冯博文, 男, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 付四毛, 男, 主任医师。

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disease, FGID) 罗马Ⅳ标准在罗马Ⅲ标准的基础上进行了重新定义, 即 FGID 又称为脑-肠互动异常, 强调其症状产生与动力紊乱、内脏高敏感性、黏膜和免疫功能改变、肠道菌群变化及中枢神经系统调节功能异常有关。既往诊断 FGID 要先排除器质性病变的观念已得到更新, 目前诊断主要基于以症状为基础的循证依据。罗马Ⅳ诊断标准中, 已删除“没有器质性疾病的证据”的条件, 这种变化允许临床医生可有选择性地或不进行临床检验也能诊断 FGID^[1]。这样, FGID 诊断范围可能会更加宽泛, 同时也更加以临床症状为导向。虽然临床医生可以不再拘泥于复杂的临床检测和实验室检查, 但却容易忽视一些疾病对 FGID 诊断的影响。牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 在婴幼儿的发病率约 2%~5%^[2]。如果婴幼儿出现 CMPA, 则常常表现为呼吸道、消化道、皮肤、全身等临床症状, 且胃肠道症状比较突出。而 FGID 主要是根据临床症状进行诊断, 与 CMPA 在胃肠道症状方面有较多的重叠性, 在未完善相关实验室检查和牛奶蛋白激发试验前仅靠临床症状难以鉴别, 容易引起误诊, 忽略其食物过敏的因素仅根据 FGID 进行治疗^[3-4], 从而影响治疗效果。因此, 探讨婴幼儿 CMPA 对罗马Ⅳ标准 FGID 诊断的影响是很有必要的。本研究选取 84 例有 CMPA 病史的婴幼儿和 84 例无 CMPA 病史的对照进行研究, 调查者在不知研究项目内容的情况下对两组婴幼儿家属进行调查, 调查问卷以罗马Ⅳ标准为依据, 进行 FGID 拟诊断, 以探讨 CMPA 对罗马Ⅳ标准 FGID 诊断的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 5 月至 2017 年 6 月在南方医科大学附属中山博爱医院门诊部确诊为 CMPA 的 84 例婴幼儿作为病例组, 同期在该院儿保科健康体检明确无 CMPA 的 84 例婴幼儿为对照组。两组年龄范围均为 1 个月至 3 岁。

本研究通过了南方医科大学附属中山博爱医院伦理委员会批准, 并获得患儿家长知情同意。

1.2 CMPA 的诊断

CMPA 的诊断是依据婴幼儿病史、临床症状、体格检查、牛奶回避及牛奶蛋白激发试验结果^[5]。具体的 CMPA 诊断流程是: 根据婴幼儿的病史及体格检查结果有可疑 CMPA 的患儿进行牛奶回避试验, 予牛奶回避 2 周后症状好转, 进行牛奶蛋白标准化开放、单盲口服激发试验, 激发试验阳性者建立诊断, 纳入病例组。对于没有可疑 CMPA 病史的婴幼儿或有可疑 CMPA 病史婴幼儿, 但牛奶回避试验阴性者纳入对照组。

1.3 临床资料收集及 FGID 拟诊断

对入组的婴幼儿召回医院, 记录其姓名、性别、年龄、相关病史、家族史、主要临床症状等一般资料。然后随机打乱分组情况, 由专人分配婴幼儿给儿科消化专科医师, 由儿科消化专科医生使用罗马Ⅳ标准 FGID 诊断问卷对两组婴幼儿的父母进行问卷调查。这些儿科消化专科医生均经过了相关知识培训, 且不了解分组情况及调查项目。婴幼儿 FGID 的诊断采用罗马Ⅳ诊断标准婴幼儿部分, 主要诊断内容及标准包括: 婴儿反流、反刍综合征、周期性呕吐综合征、功能性腹泻、婴儿排便困难、功能性便秘、婴儿绞痛等诊断内容^[1,6]。

每天对回收的调查问卷进行审核及查漏, 审核无误后将数据录入 Excel 表格, 建立数据库。

1.4 治疗方法

在对照组中, 对根据婴幼儿 FGID 罗马Ⅳ标准诊断为 FGID 的患儿进行 FGID 常规治疗, 包括护理指导、喂养指导、饮食干预及药物治疗。在病例组中, 对根据婴幼儿 FGID 罗马Ⅳ标准诊断为 FGID 的患儿, 除进行 FGID 常规治疗外, 同时进行严格的牛奶蛋白回避。对于纯母乳喂养的患儿, 母亲需要回避牛奶及奶制品; 混合喂养及配方奶喂养的患儿, 选择予深度水解蛋白配方或者氨基酸配方奶粉喂养。

1.5 疗效判定及随访

治疗 3 个月后进行诊断为 FGID 的患儿进行疗效随访。其中病例组失访 2 例, 对照组失访 1 例。治疗有效的判定标准为: 治疗后腹泻次数减少至每天 2 次, 大便成型, 无血丝黏液; 呕吐、溢奶减少到每天 0~2 次; 哭闹、排便困难、便秘等症状好转。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理与分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计性意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组一般资料的比较

病例组 84 例婴幼儿中, 男 45 例, 女 39 例; 平均年龄 14 ± 7 个月。对照组 84 例婴幼儿中, 男 48 例, 女 36 例; 平均年龄 14 ± 8 个月。两组性别分布及平均年龄的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。病例组共 49 例 (58%) 出现消化道症状, 对照组 16 例 (19%) 出现消化道症状, 两者比较

差异有统计学意义 ($\chi^2 = 27.327$, $P < 0.001$)。两组具体临床症状分布见表 1。

2.2 病例组和对照组过敏家族史的比较

病例组 84 例婴幼儿中, 有过敏家族史的共 46 例 (55%); 对照组 84 例婴幼儿中, 有过敏家族史的有 11 例 (13%), 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。两组过敏家族史的具体情况见表 2。

2.3 病例组和对照组 FGID 诊断率的比较

按照 FGID 罗马 IV 标准, 病例组有 38 例 (45%) 诊断为 FGID, 对照组有 13 例 (15%) 诊断为 FGID, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。病例组 FGID 罗马 IV 诊断标准中的分项目婴儿反流、功能性腹泻、婴儿排便困难、功能性便秘的诊断率均高于对照组, 差异有统计学意义, 而其他分项目的诊断率两组比较差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 病例组和对照组的临床症状分布 [例 (%)]

组别	例数	单纯消化道症状	消化道 + 皮肤症状	消化道 + 呼吸道症状	消化道 + 皮肤 + 呼吸道症状	消化道症状合计
对照组	84	9(11)	3(4)	2(2)	2(2)	16(19)
病例组	84	12(14)	25(30)	4(5)	8(10)	49(58)
χ^2 值		0.490	17.832	0.173	3.828	27.327
P 值		0.484	<0.001	0.678	0.050	<0.001

表 2 病例组和对照组过敏家族史的比较 [例 (%)]

组别	例数	父母一方有过敏史	父母双方有过敏史	家庭其他成员有过敏史	合计
对照组	84	5(6)	2(2)	4(5)	11(13)
病例组	84	28(33)	8(10)	10(12)	46(55)
χ^2 值		19.949	3.828	2.805	32.527
P 值		<0.001	0.050	0.094	<0.001

表 3 病例组和对照组 FGID 诊断率的比较 [例 (%)]

诊断项目	对照组 (n=84)	病例组 (n=84)	χ^2 值	P 值
FGID(综合)	13(15)	38(45)	17.597	<0.001
婴儿反流	6(7)	16(19)	5.230	0.022
反刍综合征	0(0)	2(2)	0.506	0.477
周期性呕吐综合征	0(0)	1(1)	0.000	1.000
婴儿绞痛	1(1)	7(8)	3.281	0.070
功能性腹泻	2(2)	10(12)	5.744	0.017
婴儿排便困难	4(5)	13(15)	5.301	0.021
功能性便秘	5(6)	20(24)	10.573	0.001

2.4 对照组及病例组治疗后疗效的比较

病例组中 38 例诊断为 FGID 的患儿治疗 3 个月后进行回访, 其中 2 例失访, 29 例症状缓解, 有效率为 81%; 对照组 13 例诊断为 FGID 的患儿治疗 3 个月后进行回访, 其中 1 例失访, 有 5 例症状缓解, 有效率为 42%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.840$, $P = 0.028$)。

3 讨论

FGID 的罗马 IV 标准对新生儿和婴幼儿中的 FGID 的诊断标准进行了修订^[6]。FGID 是受多重因素影响的, 在这些因素中, 炎症和肠道菌群改变发挥了重要作用。有报道显示, 感染性胃炎和过敏性紫癜与儿童 FGID 发病有关^[7]。婴幼儿在出生后不久, 因生命早期的不良事件、心理因素、环境因素或其他因素导致消化道通透性增加, 并增加 FGID 的发生率^[8], 其中过敏因素不容忽视。

在婴幼儿时期主要食物是母乳和牛奶,如果出现CMPA,可能会增加FGID的误诊率。因此探讨CMPA对FGID罗马IV诊断标准的影响是非常重要的。

在本研究中,病例组58%的患儿有胃肠道症状,包括呕吐、哭闹、反刍、反流、腹胀、腹痛、便秘、腹泻等,而对照组仅19%的患儿有这些胃肠道症状,说明CMPA会引起更明显的消化道症状,从而影响医生对FGID的诊断。病例组的家族过敏史率也显著高于对照组,说明病例组有明显的家族过敏史,早期询问患儿家族过敏史,有助于早期发现CMPA,从而减少误诊率。另外,按照FGID罗马IV诊断标准,病例组有38例(45%)诊断为FGID,而对照组仅有13例(15%)诊断为FGID。病例组的FGID总诊断率及婴儿反流、功能性腹泻、婴儿排便困难、功能性便秘等分项的诊断率均显著高于对照组。可见,有CMPA的患儿诊断FGID的可能性明显提高,提示婴幼儿CMPA对罗马IV标准FGID诊断有较大的影响。

对于CMPA,治疗的关键是回避牛奶蛋白:纯母乳喂养的患儿,母亲需要回避牛奶及奶制品;混合喂养及配方奶喂养的患儿,需要根据病情,选择予深度水解蛋白配方奶粉或者氨基酸配方奶粉喂养。本研究中,对病例组38例诊断为FGID的患儿进行护理指导、喂养指导及饮食干预的同时,进行了严格的牛奶蛋白回避,治疗3个月后症状明显好转,有效率为81%;对对照组中诊断为FGID患儿进行了护理指导、喂养指导及饮食干预后,治疗有效率为42%,两组治疗有效率比较差异有统计学意义。因此,对诊断为FGID的婴幼儿,应当注意是否存在CMPA,尽早发现被误诊为FGID的CMPA婴幼儿,及时进行食物回避缓解胃肠道症状,提高疗效。特别是在FGID罗马IV标准中,FGID的诊断标准得到了进一步修订,主要基于以症状为基础的循证依据,不再以“没有器质性疾病的证据”为诊断条件,以减少不必要的检查,减轻患者负担,及早将重点由检查转到治疗,有利于建立基于流行病学和循证医学的诊治规范^[9]。

但同时也容易忽视CMPA,导致单纯从FGID进行治疗,疗效可能不佳。

本研究存在一些缺点和不足。首先,临床数据主要是以调查问卷形式、通过家长回顾患儿的临床症状及病史而获得,易造成回忆偏倚。其次,FGID的诊断存在主观影响因素的影响^[10]。同时,婴幼儿多数不能自己描述痛苦与情绪,主要根据家长或者监护人对症状的回忆进行诊断,对结果有一定的影响。

综上所述,在婴幼儿,CMPA对罗马IV标准FGID的诊断有重要影响,诊断FGID时应考虑CMPA的可能,排除CMPA的影响。

[参 考 文 献]

- [1] 耿岚岚,刘明南,龙高(译者). 儿童功能性胃肠病罗马IV标准[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1): 4-14.
- [2] Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(2): 196-200.
- [3] 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.
- [4] 陈洁. 重视食物过敏在儿童胃肠道疾病中的作用[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(4): 241-243.
- [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] Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1443-1455.
- [7] Saps M, Dhroove G, Chogle A. Henoch-Schonlein purpura leads to functional gastrointestinal disorders[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(6): 1789-1793.
- [8] Klooker TK, Braak B, Painter RC, et al. Exposure to severe wartime conditions in early life is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome: a population-based cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(9): 2250-2256.
- [9] 王宝西. 继续关注儿童功能性胃肠病临床研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(2): 103-104.
- [10] Siah KTH, Gong X, Yang XJ, et al. Rome Foundation-Asian working team report: Asian functional gastrointestinal disorder symptom clusters[J]. Gut, 2017 Jun 7. pii: gutjnl-2016-312852. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312852. [Epub ahead of print].

(本文编辑: 邓芳明)