

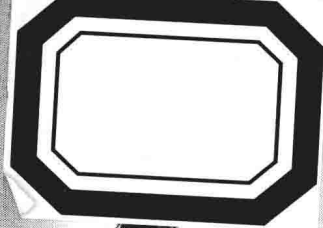
牛奶过敏诊断

与相关理论的指导意见

重庆医科大学附属儿童医院 翻译



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



牛奶过敏诊断 与相关理论的指导意见

World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale
for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines
World Allergy Organization Journal. April 2010;3(4):57-161.

重庆医科大学附属儿童医院 翻译

主审 杨锡强 黎海芪

翻译 王 华 刘恩梅 胡 燕

罗征秀 王永明 陈 静

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

牛奶过敏诊断与相关理论的指导意见/重庆医科大学
附属儿童医院翻译. —北京: 人民卫生出版社, 2011. 10
ISBN 978-7-117-14715-6

I. ①牛… II. ①重… III. ①牛奶-食物过敏-诊断
IV. ①R593.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 169361 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

牛奶过敏诊断与相关理论的指导意见

翻 译: 重庆医科大学附属儿童医院

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京机工印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 13

字 数: 145 千字

版 次: 2011 年 10 月第 1 版 2011 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14715-6/R · 14716

定 价: 24.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



**World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale
for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines**
World Allergy Organization Journal. April 2010;3(4):57-161.

Authorship

Alessandro Fiocchi, MD (Chair), Pediatric Division,
Department of Child and Maternal Medicine, University
of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan
20129, Italy.

Holger Schünemann, MD (Chair),^a Department of
Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster Univer-
sity Health Sciences Centre, 1200 Main Street West
Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada.

Sami L. Bahna, MD, Pediatrics & Medicine, Allergy
& Immunology, Louisiana State University Health Sci-
ences Center, Shreveport, LA 71130.

Andrea Von Berg, MD, Research Institute, Children's
department, Marien-Hospital, Wesel, Germany.

Kirsten Beyer, MD, Charité Klinik für Pädiatrie
m. S. Pneumologie und Immunologie, Augustenburger
Platz 1, D-13353 Berlin, Germany.

Martin Bozzola, MD, Department of Pediatrics,
British Hospital-Perdriel 74-CABA-Buenos Aires, Argen-
tina.

Julia Bradsher, PhD, Food Allergy & Anaphylaxis
Network, 11781 Lee Jackson Highway, Suite 160, Fair-

fax, VA 22033.

Jan Brozek, MD,^a Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, 1200 Main Street West Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada.

Enrico Compalati, MD,^a Allergy & Respiratory Diseases Clinic, Department of Internal Medicine. University of Genoa, 16132, Genoa, Italy.

Motohiro Ebisawa, MD, Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagamihara National Hospital, Kanagawa 228-8522, Japan.

Maria Antonieta Guzman, MD, Immunology and Allergy Division, Clinical Hospital University of Chile, Santiago, Chile. Santos Dumont 999.

Haiqi Li, MD, Professor of Pediatric Division, Department of Primary Child Care, Children's Hospital, Chongqing Medical University, China, 400014.

Ralf G. Heine, MD, FRACP, Department of Allergy & Immunology, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia.

Paul Keith, MD, Allergy and Clinical Immunology Division, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Gideon Lack, MD, King's College London, Asthma-UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, Department of Pediatric Allergy, St Thomas' Hospital, London SE1 7EH, United Kingdom.

Massimo Landi, MD, National Pediatric Healthcare System, Italian Federation of Pediatric Medicine, Territorial Pediatric Primary Care Group, Turin, Italy.

Alberto Martelli, MD, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Fabienne Rancé, MD, Allergologie, Hôpital des Enfants, Pôle Médicochirurgical de Pédiatrie, 330 av. de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse CEDEX, France.

Hugh Sampson, MD, Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, NY 10029-6574.

Airton Stein, MD, Conceicao Hospital, Porto Alegre, Brazil.

Luigi Terracciano, MD,^a Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Stefan Vieths, MD, Division of Allergology, Paul-Ehrlich-Institut, Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen, Germany.

^a Member of the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group

http://journals.lww.com/waojournal/Fulltext/2010/04000/World_Allergy_Organization_WAO_Diagnosis_and.1.aspx



序 言

近年来食物过敏,特别是牛奶过敏(Cow's Milk Allergy, CMA) 有增长的趋势,给家庭和社会带来极大的压力,成为世界范围的公共卫生问题。基于 10 年来的研究资料总结,近年来已有多个地区性和国际性关于食物过敏的指南,便于临床医生应用,特别是牛奶过敏的预防。

然而,实际工作常出现与指南建议不一致的情况。国际过敏学会特别食物过敏委员会(World Allergy Organization (WAO) Special Committee)认为 CMA 的诊断和治疗需要有关专家在临床研究的基础上通过再评价近年的文献,采用推理的方法对相关理论和治疗得出比较一致意见供临床应用。在 WAO 的组织下,2008 年开始进行《国际过敏学会的牛奶过敏诊断与基本原理指南》([World Allergy Organization WAO Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines, WAO DRACMA Guidelines)的编写工作。参加 DRACMA 的专家来自十几个国家的过敏、儿科、胃肠科、皮肤科、流行病学、方法学、饮食学、食物化学的专家和过敏患者组织的代表。在历经 2 年的工作和多次会议讨论(包括电话会议)基础上,代表国际合作的文献 DRACMA 于 2010 年发表在 WAO 杂志 3 卷 4 期。DRACMA 共设前言、方法学、流行病学、牛奶过敏原、牛奶过敏的免疫学机制、牛奶过敏的临床病史和症状、牛奶过敏诊断、牛奶过敏的饮食限

制、牛奶过敏的诊断指南、牛奶过敏诊断中激发程序、牛奶过敏的自然病程、牛奶过敏的治疗方案,采用替代配方的指南、不同动物来源的替代配方、牛奶过敏治疗中营养问题、不同临床表现的牛奶过敏的配方选择、牛奶过敏免疫治疗的等级建议、DRACMA 的补充和研究的建议等 19 章。DRACMA 将是世界各地医生处理 CMA 的依据,包括疑诊和治疗方法。虽然 DRACMA 中的“有力推荐”基于高水平的证据适用于大多数患者,但并不一定适用于所有的患者。因此,国际过敏学会不希望将 DRACMA 作为“标准”。

国际过敏学会(WAO)与 DRACMA 主编希望各国翻译成不同文字供各国临床医生参考。编者有幸参与 DRACMA 的编写过程,希望中国的临床医生能分享得到 WAO 的最新成果。编者获得 WAO 与主编的同意,在重庆医科大学儿童医院的大力支持下将 DRACMA 翻译为中文版。中文版 DRACMA 将有助于中国学者开展食物过敏,特别是牛奶过敏的诊断、治疗与预防工作。这将推动我国食物过敏的研究和发展,同时也将促进我国儿科医生与国际过敏学会的交流合作。

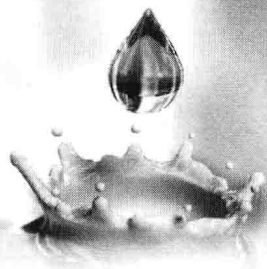
缩写:

Cow milk allergy	牛奶过敏
Oral food challenge	口服食物激发
Epidemiology	流行病学
DBPCFC	双盲-安慰剂对照食物激发试验
Amino acid formula	氨基酸配方
Hydrolyzed milk formula	水解牛奶配方
Hydrolyzed rice formula	水解大米配方

Hydrolyzed soy formula	水解大豆配方
Skin prick test	皮肤点刺试验
Specific IgE	特异性 IgE
OIT	口服免疫治疗
SOTI	特殊口服耐受诱导
GRADE	分级

此书的翻译、出版由“雀巢(中国)有限公司”;“纽迪希亚制药(无锡)有限公司”;“多美滋婴幼儿食品有限公司”赞助。

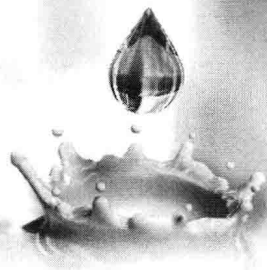
目 录



第一章	前言	1
第二章	撰写方法	3
第三章	牛奶过敏的流行病学	6
第四章	牛奶过敏原	15
第五章	牛奶过敏的免疫学机制	26
第六章	牛奶过敏的病史和临床表现	36
第七章	牛奶过敏的诊断	52
第八章	牛奶过敏诊断中的牛奶限制	59
第九章	牛奶过敏诊断指南	62
第十章	牛奶过敏诊断中的食物激发程序	90
第十一章	牛奶过敏的自然病程	105
第十二章	牛奶过敏治疗方案	112
第十三章	采用替代配方的情况	117
第十四章	选择替代配方的指南	121
第十五章	不同动物来源的替代配方	131
第十六章	牛奶过敏治疗时的营养问题	138
第十七章	不同临床表现牛奶过敏的替代配方选择	141
第十八章	牛奶过敏免疫治疗的等级推荐	143
第十九章	DRACMA 的研究与使用	147
附录		151

见的“变态反应”一词将遵循 WAO 的定义(即变态反应是由特殊的免疫学机制引起的一种超敏反应)。大多数牛奶过敏患儿都是由 IgE 介导的,是一种特应性表型,常表现为特应性湿疹、过敏性鼻炎和(或)哮喘。然而,少数患儿的过敏反应非 IgE 介导的(可能由细胞免疫介导),主要表现为消化道症状。

第二章 撰写方法



充分考虑全体成员意见的基础上形成本指导意见的内容。其中 1~8 章, 9~13 章, 15~17 章和 19 章等叙述部分章节保留建议的相对权重以代表整个专家组的观点。虽然不是有循证为基础的共识, 但专家组通过分析文献、逐项列出临床相关问题, 采用赞同百分比的方式获得最后结果。此外, 关于治疗和诊断问题采用分级评估 (GRADE) 的方法。

DRACMA 和 GRADE 成员共同完成临床及相关问题。GRADE 小组成员独立进行第 9、14、18 章的文献查询与分析工作, 课题组指导者设计问题表, 按文献的重要性分为 9 个等级, 即 7~9 级表示对制定决策非常重要, 4~6 级代表比较重要, 1~3 级表示不太重要。由统计方法学家 Julia Bradsher、Holger J. Schünemann 和 5 个研究助理组成的 GRADE 工作组按系统性回顾方法对证据进行总结分析。

首先确定最近发表的、有较好证据的系统综述以回答临床相关问题, 并作出明确的证据总结。建立 GRADE 证据档案, 作为指南制订小组的判断依据。本文的 3 个系统综述可用以解决指南涉及的诊断、配方的使用和牛奶过敏免疫治疗临床问题。在 MEDLINE EMBASE 和循证医学资料库 (包括随机对照研究的循证医学中心资料库、DARE、NHS、EED) 搜索 2009 年 2 月以前发表的相关研

究,基于搜索结果建立临床问题 GRADE 证据档案(结果表格的汇总)。专家小组成员对证据摘要进行审核、修正和评价。

本文根据 GRADE 系统描述的方法评估证据的质量,证据按照明确的方法学标准按“高”、“中”、“低”和“极低”分类方法进行评价。

DRACMA 指南小组复审证据摘要和指南草案,对所推荐意见达成共识。推荐意见需考虑证据质量、利益风险、经济负担和成本效益。对具有“潜在价值和倾向于推荐”的证据则作为备选推荐或列于每项推荐后的备注部分,有助于准确理解推荐意见。DRACMA 指南的引用或翻译时亦不能被忽略。“价值和偏好”是指相对权重的一种属性,由特定利益、危害、负担和费用来决定其平衡。本文根据以上决策框架确定推荐的强度。

撰写过程中专家组获得的涉及 IgE 介导的牛奶过敏的诊断和治疗的费用问题的信息较少,可能与不同地域差异有关。因此,费用问题对推荐强度的影响有限。但应从保健系统的角度考虑费用问题,如医疗服务或治疗方案降价或免费,则费用影响不大。因此,在解读这些推荐时,临床医师和患者应当考虑当地资源的影响。

经过分级(GRADE)的推荐意见分为“强”或“有条件的”(也可认为是弱)/弱。推荐的强度取决于干预措施作用有利或不利的平衡(即最终的临床效益)、获得证据的质量、效益和优先选择以及费用(包括资源利用情况)等。一般而言,证据的质量越高,推荐的强度可能越强;基于低质量证据的强推荐情况极少。

本文强推荐的意见以“推荐”的描述表示,有条件的/弱推荐则描述为“建议”(表 2-1)。对强或有条件两级推荐力

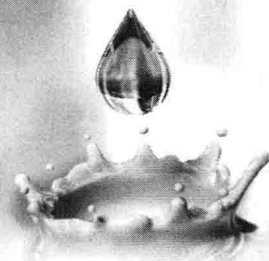
度解释的理解对临床抉择非常重要。

表 2-1 推荐“强”和“弱”的解释

对象	强推荐	弱推荐
患者	多数人希望推荐 决策对帮助个人做出与效益 和优先选择一致的决定是不 必要的	多数人希望给出建议 但许多人可能认为并不必要
临床医生	大多数患者应接受的干预 措施 按指南的推荐意见可作为质 量标准或指标	认识到不同的患者应有不同 的选择 医生须帮助每个患者做出符 合效益和优先选择的决定 决策可能对帮助患者做出符 合他们效益和优先选择的 决定
政策制定者	政策制定时多数推荐意见能 被采纳	政策的制定还需要有各种利 益相关者在内的辩论

如何使用建议

DRACMA 指导意见不是为某些国家和地区制定的标准。像其他指南一样,DRACMA 是为医生和患者在处理牛奶过敏问题上提供基本的、推理的意见。医生、患者、第三方支付者、机构审查委员会、其他利益相关人或法院不应该视 DRACMA 的建议为圣旨。基于高质量证据的强推荐适用于大多数患者,但并非一概而论。没有一个推荐方案适用于所有患者,应视个人情况而定。因此,并不要求医生机械地或常规执行 DRACMA 指南的推荐方案。



第三章 牛奶过敏的流行病学

概况

目前尚无成人或儿童食物过敏人群和地区的流行病学调查,特别缺乏牛奶过敏的流行病学资料。可能多数牛奶过敏患者未被确诊。学龄前、5~16岁儿童和成人报告牛奶过敏的发生率分别为1%~17.5%、1%~13.5%和1%~4%。德国多中心过敏研究发现以牛奶蛋白特异性IgE介导的牛奶过敏的患病率随年龄增长呈逐渐下降趋势,即从2岁时的4%到10岁时下降到1%。流行病学中最可靠的数据应来自没有选择性偏差的同期出生人口调查,即出生队列研究。芬兰、英国维特岛、丹麦、荷兰和挪威的5个出生队列研究结果显示婴儿牛奶过敏的发病率分别为1.9%、2.16%、2.22%、2.24%和4.9%。

牛奶过敏的患者中32%~60%出现消化道症状,5%~90%表现为皮肤症状,而0.8%~9%发生过敏性休克。采用食物限制和食物激发试验方法约1/3的特应性皮炎患儿确诊有牛奶过敏,<1岁牛奶过敏婴儿中则40%~50%伴有特应性皮炎。目前牛奶过敏确切发病人群和地域分布尚不清楚,需要变态反应学家开展全球范围的流行病学调查。欧洲正在进行一项由过敏学会组织的10个欧洲国家参加的大型出生队列流行病学研究,按疑诊牛奶过敏、牛奶致敏和口服食物激发试验方法获得牛奶过敏发病资料。

前言

估计欧洲约有 1100 万~2600 万的人患食物过敏。如果全世界的发病率相同,则全球有 2.2 亿~5.2 亿人患食物过敏,是全球沉重的健康负担。目前有儿童期哮喘、过敏性鼻炎和湿疹自然病程和流行病学的调查资料,但缺乏食物过敏流行病学资料。因自我报告的食物过敏不是真正的食物过敏,使食物过敏流行病研究变得复杂。自我报告的食物过敏远高于经双盲方法诊断的食物过敏发病率。如二十世纪 80 年代,母亲报告儿童对食物或食品添加剂过敏的发生率高达 17%~27.5%,30% 的妇女报告自己或家庭成员对某些食品过敏。90 年代英国一项采用问卷调查的研究报道食物过敏的发生率为 19.9%。90 年代中期后,人们比较报告的与激发试验确诊的食物过敏发生率,报告的 12.4%~25% 食物过敏者中经食物激发试验确诊为食物过敏者仅 1.5%~3.5%,提示过去多数食物不良反应被过度诊断为食物过敏。人群中经激发试验确认的食物过敏发病率仅为 2.3%~3.6%。90 年代只有少数报告食物过敏者经食物皮肤点刺试验阳性确诊。

因此,有两种不同的“食物过敏流行病学”资料:

a. 报告的食物过敏率:虽然不能代表真实的食物过敏流行病学,但可用于估计食物过敏潜在的医疗服务需求量,同时可指导公共卫生过敏机构的服务对象选择普通的或专科医疗,制订公共健康规划。

b. 真正的食物过敏:食物激发试验阳性确诊,反映人群中食物过敏的实际临床问题。

一般儿童食物过敏比成人常见。估计幼儿期的食物过

敏发病率(5%~8%)高于成人(1%~2%)。据日本最近一项多中心研究报道新生儿牛奶过敏的发病率为0.21%,其中体重<1000g的早产儿达0.35%。因此,需要特别关注儿童食物过敏的问题。美国一项对480名新生儿随访三年的研究结果显示28%的父母报告食物过敏儿童中经激发试验证实为牛奶过敏的仅8%,其中,2.27%~2.5%的儿童食物过敏发生在2岁内。

自我报告的牛奶过敏

一项欧洲电话调查中5百万的调查对象认为自己对牛奶过敏,大多数为成年妇女。自我报告的牛奶过敏率各国差异很大,最低是希腊(13.8%),最高是芬兰(52.3%)。自我报告中牛奶是儿童最多的过敏食物(38.5%),成人排第二位(26%)。一组600名<4岁的婴幼儿中3%家长报告儿童牛奶过敏。2%无喘息儿童的家长报告儿童有牛奶不良反应,而16%喘息儿童的家长报告儿童有牛奶不良反应。

自我报告牛奶过敏研究的文献多于采用客观方法评估的牛奶过敏。近20年来多采用自我报告研究学龄前儿童、学龄期儿童(5~16岁)和青少年牛奶过敏。采用荟萃分析的研究结果显示学龄前儿童自我报告的牛奶过敏发病率为1%~17.5%,5~16岁儿童为1%~13.5%,成人为1%~4%。

一组6岁儿童研究结果显示14%(1/7)家长报告牛奶过敏的儿童、50%(1/2)的牛奶抗原点刺试验阳性的儿童经双盲安慰剂对照的食物激发试验(DBPCFC)确诊为牛奶过敏。虽然,家长和卫生保健专业人员、变态反应专家和非变态反应专业人士都认为牛奶引起的反应是儿童