

新生儿牛奶蛋白过敏诊断与管理专家共识 (2023)

中华医学会儿科学分会新生儿学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:周文浩,广州市妇女儿童医疗中心新生儿医学中心,广州 510623, Email:
zwhchfu@126.com

【摘要】 牛奶蛋白过敏(CMPA)是一个重要的公共卫生问题,给患儿和家庭带来了重大的经济、营养和生活质量负担,影响儿童的早期健康,其临床表现缺乏特异症状及体征,严重程度不一,可累及皮肤、消化、呼吸等多个系统,易与新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、败血、喂养不耐受等混淆。中华医学会儿科学分会新生儿学组和中华儿科杂志编辑委员会组织制订“新生儿牛奶蛋白过敏诊断与管理专家共识(2023)”,旨在对新生儿CMPA的临床特点、诊断与鉴别诊断、治疗与预防给予相应的推荐意见。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704805)

Expert consensus on diagnosis and management of neonatal cow's milk protein allergy (2023)

The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Zhou Wenhao, Division of Neonatology and Center for Newborn Care, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China, Email: zwhchfu@126.com

牛奶通常是新生儿饮食中的第1种外来蛋白质,牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)是最常见的新生儿食物过敏性疾病,是机体对牛奶中部分蛋白质分子发生的免疫反应,可由IgE介导、非IgE介导或两者混合介导^[1]。CMPA的发生率受地区差异和诊断标准的影响,范围为0.5%~4.9%,母乳喂养婴儿中CMPA的患病率约为0.5%^[2]。我国报道0~2岁婴幼儿CMPA发病率为0.83%~3.5%^[3]。CMPA的真实患病率仍然存在争议,因为其主观感知远高于确诊CMPA的实际患病率。流行病学研究表明,过去几十年里过敏性疾病的发病率和流行率都有所增加,这可能是由于复杂的环境、生活方式和饮食变化造成的^[4]。对于新生

儿CMPA尚缺乏确切的流行病学资料,研究显示,一级亲属特别是父母食物过敏^[5-6],孕母高龄、母妊娠期高血压、剖宫产出生^[7-8],新生儿胃肠道术后、抗菌药物应用、胎儿宫内致敏等是新生儿CMPA的高危因素^[9-10]。近10年来,我国相继发布婴幼儿CMPA专家共识^[11-12],但新生儿CMPA临床表现更加缺乏特异症状及体征,可累及皮肤、消化、呼吸等多个系统,易与新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、败血症、喂养不耐受等混淆,使得早期识别和防治更加困难。中华医学会儿科学分会新生儿学组和中华儿科杂志编辑委员会联合制订“新生儿牛奶蛋白过敏诊断与管理专家共识(2023)”(简称本共识),旨在规范新生儿

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231007-00257

收稿日期 2023-10-07 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会.新生儿牛奶蛋白过敏诊断与管理专家共识(2023)[J].中华儿科杂志,2024,62(1):12-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231007-00257.



CMPA 的症状识别、诊断与鉴别诊断、治疗与预防,适用于儿科尤其是新生儿科医生和护理人员使用。

一、方法学

中华医学会儿科学分会新生儿学组于 2023 年 5 月成立新生儿 CMPA 专家共识写作小组,广泛征求各专家的意见和建议,以国内外的循证医学证据为基础,结合我国国情历时 6 个月制订本共识。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(www.guidelines-registry.cn)注册,注册号为 PREPARE-2023CN799。

本共识检索 PubMed、Web of Science、Embase、中华医学知识库、中国知网、万方数据库建库至 2023 年 9 月 30 日相关文献,检索关键词为 cattle/cow, milk/dairy, hypersensitivity/allergy/anaphylaxis, diagnosis, skin prick test, patch test, specific IgE, oral food challenge, manage*, therapy, treat*, hypoallergenic formula, amino acid formula, extensive hydrolyzed formula, partial hydrolyzed formula, soy based formula, symptom, clinical manifestation, prevent*, guideline, meta-analysis, review, randomized clinical trials, infant*, infancy, newborn, neonate*, neonatal, premature, preterm, preemie, child* 及相对应的中文。自由词为“cow's milk”[Mesh] OR “cattle milk”[Mesh], “Infant”[Mesh], “Hypersensitivity”[Mesh], “Diagnosis”[Mesh] OR “prevention and control”[Subheading] OR “therapy”[Subheading] OR “Therapeutics”[Mesh] 及相对应的中文。

文献筛选标准:(1)纳入标准:研究对象基线资料完整(人口学特征、临床表现、家族史、喂养史)且其监护人知情同意,通过伦理审批,无利益纠纷,研究类型为系统评价、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、病例报告和临床指南等。(2)排除标准:研究对象非人类新生儿,非临床研究,非牛奶蛋白,未明确 CMPA 的定义、检测手段及诊断标准,未明确干预或随访的方法。

最终入选合格文献 90 篇,包括诊断试验 2 篇、系统综述 16 篇,指南 13 篇,综述 12 篇,随机对照试验 9 篇,队列研究 16 篇,其他文献 22 篇,其中在研究设计上具有较高质量证据文献 25 篇。

二、新生儿 CMPA 推荐意见

(一)新生儿 CMPA 症状识别

推荐意见 1:新生儿 CMPA 主要为非 IgE 介导类型,其临床表现多样且无特异性,多以血便起病,

也有呕吐、腹胀、腹泻等症状,应及时识别并判断病情轻重,以便进一步管理和治疗。

新生儿 CMPA 的主要类型为非 IgE 介导,通常发生在摄入过敏原 2 h 后,一般为 6~72 h^[13-14],为迟发型过敏反应。临床症状多样,常累及多个系统,可表现为食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎、食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征、食物蛋白诱导性肠病和 Heiner 综合征等。最常见的类型是食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎,目前虽未见新生儿期发生食物蛋白诱导性肠病的报道,但早产是其高危因素之一^[15]。IgE 介导的 CMPA 在新生儿期极为罕见,仅有个案报道^[16-17],表现为荨麻疹和过敏性休克;IgE 和(或)非 IgE 共同介导的 CMPA 在新生儿时期仅有特应性皮炎,可表现为非湿疹样表现、独立的湿疹样表现及混合型表现且不只局限于皮肤症状^[18]。

1. 食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎:为远端结肠对食物蛋白的炎症反应,由炎症细胞浸润造成肠上皮细胞的破坏。通常见于足月儿,多于出生后 2~6 周时出现症状^[19],母乳喂养者平均发病时间晚于配方喂养者^[20]。患儿一般状态良好,首发症状为血便,特征性表现为粪便中带新鲜血丝、血点或血性黏液,亦可出现呕吐、腹胀、腹泻等。食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎多于婴儿期后期自行缓解,严重贫血及生长受限相对少见,但可能出现由长期慢性出血导致的轻度贫血^[21]。

2. 食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征:由食物抗原特异性 T 细胞活化增强所致,活化的 T 细胞分泌细胞因子,破坏肠道屏障,进一步增加对抗原的暴露,典型症状为急性食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征反应。患儿通常在接触变应原后 1~4 h 内出现反复呕吐、嗜睡和苍白,同时伴随脱水或腹泻,腹泻呈水样便(偶尔为黏液血便),部分患儿出现低血压,严重者可出现低体温、代谢性酸中毒等。长期持续暴露于变应原导致的慢性食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征表现为慢性腹泻、生长受限以及中到重度的频繁呕吐^[22-23]。患儿若全身症状重且发生严重血便、腹胀等消化道症状,需要与败血症或 NEC 等疾病进行鉴别^[24]。

3. Heiner 综合征:较为罕见,表现为食物过敏导致的反复肺部浸润、生长受限、含铁血黄素沉着和贫血^[25-26],Ortega-Espinosa 等^[27]报道 1 例以呕血为主要症状的 1 月龄患儿,在规避牛奶蛋白后症状明显好转。

推荐意见 2: 鉴于早产儿消化系统和免疫系统尚未发育完善,与足月儿相比,多数情况下早产儿发生 CMPA 时间更晚,症状更复杂,病情更严重,更易发生食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征,应重视与 NEC 等疾病鉴别。

Miyazawa 等^[28]和 Morita 等^[29]发现,在多个新生儿重症监护病房中, CMPA 病例中低出生体重儿占 41%,表明早产儿 CMPA 发病率并不低且与足月儿发生 CMPA 的高危时间不同,足月儿发病中位年龄为 3.5 d,而早产儿为 23 d。另外,出生体重越低的患儿,发病时间越晚。造成这种情况的主要原因有两个方面:一是喂养不当、肠道缺血等因素导致不成熟的肠上皮损伤;二是食物过敏所需的 Th-2 型免疫反应在早产儿校正胎龄 30~32 周才发育成熟^[16, 20],但也有早产儿出现早发型 CMPA 的个案报道^[30-31]。这可能与羊水牛奶蛋白抗原穿过胎盘引起胎儿宫内致敏有关。足月儿和早产儿发生 CMPA 多为非 IgE 介导,但两者的临床表现和严重程度有所差异。足月儿通常表现为食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎,其临床表现较为单一,可能仅为血便,也可能伴全身症状, Siu 等^[32]报道了 1 例出生胎龄 37 周足月儿于 13 日龄出现严重腹泻、酸中毒及休克等症状。早产儿的临床症状则不典型,单纯为血便较少,更可能表现为食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征,病情较为严重,甚至可能出现类似于 NEC、败血症或休克的症状^[29, 33-34]。

(二) 新生儿 CMPA 诊断与鉴别

推荐意见 3: 多种婴幼儿 CMPA 的筛查和诊断方法如外周血嗜酸性粒细胞、过敏原皮肤点刺试验、血清 IgE 检测等,由于局限性不能广泛应用于新生儿。新生儿期 CMPA 主要依靠过敏高危因素、临床症状与摄食关系、诊断性回避试验效果以及排除其他相关疾病进行综合分析诊断,应根据临床严重程度采取有区别的诊断流程(图 1)。

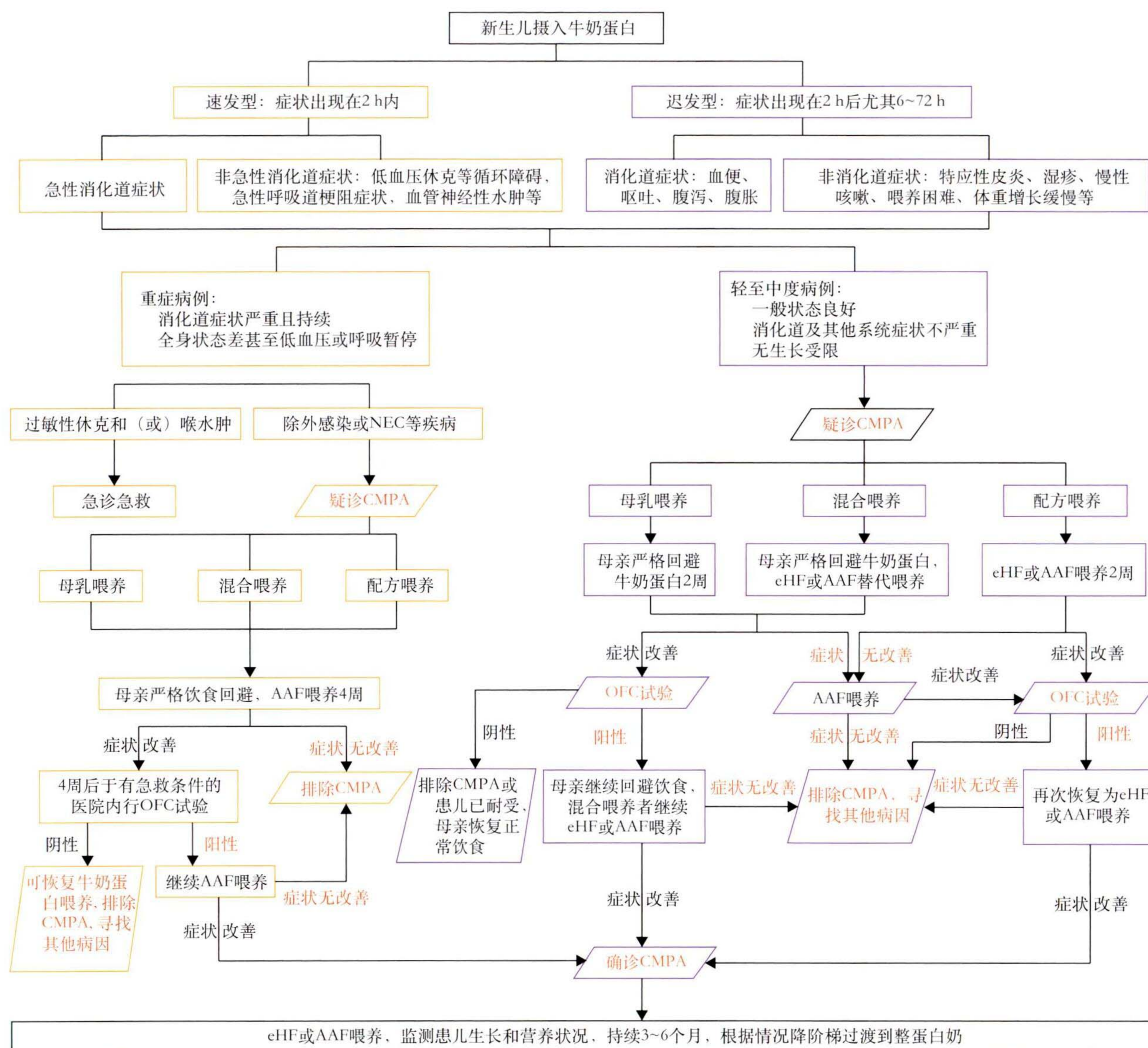
1. 诊断性回避试验:当患儿出现疑似 CMPA 症状时,若母乳喂养则母亲回避含牛奶蛋白的食物,若牛奶配方喂养则根据病情严重程度选择深度水解配方(extensively hydrolyzed formula, eHF)或氨基酸配方(amino acid formula, AAF)回避, CMPA 新生儿的临床症状通常在回避后 3~4 d 明显缓解, 2~4 周消失^[2, 35]。重度 CMPA 患儿直接选择 AAF 诊断性回避,但考虑到轻中度 CMPA 的婴儿仍然存在一定比例对 eHF 不耐受,而 AAF 是无敏配方,也可以在诊断性食物回避期间考虑直接使用 AAF 替代。

2. 口服食物激发(oral food challenge, OFC)试验:双盲、安慰剂对照的 OFC 测试是诊断 CMPA 的金标准^[16, 36]。对于轻中度的 CMPA 患儿可以考虑 OFC。但新生儿 CMPA 主要为非 IgE 介导的迟发型过敏反应,采用 OFC 试验诊断时可能遗漏症状导致误诊、漏诊;另一方面由于费时、费力、家长依从性差且存在使新生儿病情恶化的潜在风险,新生儿不常规应用,尤其应避免用于基础状态差的新生儿和肠道及免疫系统发育不成熟的早产儿。

3. 腹部超声:虽然超声的无创性与简便性可辅助新生儿 CMPA 与 NEC 进行鉴别诊断,但新生儿非 IgE 介导的 CMPA 腹部超声表现与 NEC 腹部超声表现有重叠,如肠壁增厚、肠系膜增厚、腹腔积液、肠蠕动异常等,还可出现肠管扩张、门静脉积气等严重表现。Guo 等^[37]发现 CMPA 的超声表现为病变区肠管蠕动消失,病变区以外的肠段蠕动正常甚至增强,而 NEC 患儿病变部位外的肠段蠕动亦有减弱,甚至表现为全腹部的肠动力减弱或消失,动态监测 CMPA 患儿在禁食或食物回避后恢复较快。由于超声诊断具有主观性,其对 CMPA 的诊断仍需有经验的医生结合临床识别。

推荐意见 4: 新生儿 CMPA 以消化系统症状为主要临床表现,通常表现为血便、腹胀、呕吐等,需与 NEC、感染性肠炎、胃肠道畸形、乳糖不耐受、胃食管反流病、其他直肠及肛门出血性疾病相鉴别。

1. NEC:食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征在急性期与 NEC 相似,故诊断食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征需首先排除 NEC。若患儿有过敏性疾病家族史、牛奶蛋白摄入史且回避牛奶蛋白症状得到缓解,均提示 CMPA 可能。同时,还需结合临床特征、辅助检查等进行鉴别。在临床症状方面,食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎是自限性疾病,一般状态往往良好,可出现血便和腹胀,而 NEC 全身症状更重,可出现活动减少、反复呕吐、皮肤苍白、休克以及水样或血性腹泻等严重表现,体格检查有腹膜炎体征^[20, 24];实验室检查方面, NEC 患儿一般出现白细胞比例减少或血小板减少及急性炎症因子升高,而 CMPA 患儿嗜酸性粒细胞以及血小板计数升高;影像学方面,二者均会出现肠壁积气,但 NEC 会出现肠梗阻、肠穿孔等严重表现,这种差异在足月儿中较为明显,但在早产儿中差异不大,可能导致误诊。国内外学者探讨用腹部超声鉴别二者^[24, 37],发现早产儿食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征及 NEC 可出现肠壁积气、门静脉积气改变,



注: CMPA 为牛奶蛋白过敏; NEC 为新生儿坏死性小肠结肠炎; eHF 为深度水解配方; AAF 为氨基酸配方; OFC 为口服食物激发

图1 新生儿CMPA诊断与管理流程图

但 NEC 时会出现弥漫性的肠道蠕动变弱或消失, 而 CMPA 仅累及局部肠袢, 受累肠道以外的肠道可表现为蠕动正常甚至增加。禁食或食物回避后, CMPA 患儿肠壁积气、门脉积气、肠蠕动恢复较快。

2. 感染性肠炎: 新生儿尤其是足月儿 CMPA 需与感染性肠炎鉴别。在临床症状方面, 感染性肠炎患儿常出现发热和腹泻, 病原学可能为细菌、病毒或真菌。病毒感染多为水样腹泻, 细菌感染多为脓或脓血便。CMPA 一般不发热, 牛奶蛋白致敏史也有助于鉴别诊断。实验室检查方面, 感染性肠炎患儿白细胞可升高或明显降低, CMPA 患儿白细胞多正常或轻度升高; 粪常规及细菌培养或病毒分离也有助于区分二者。

3. 胃肠道畸形: 对于出现严重血便或腹胀及喂

养不耐受的患儿, 应与新生儿期出现的消化道畸形如肠套叠、肠旋转不良、肠扭转、肠闭锁、先天性巨结肠等相鉴别, 后者腹部 X 线、消化道造影或胃肠道超声可见到相应形态及结构异常。

4. 其他引起肠道出血性疾病: 根据出血的程度可进行鉴别诊断。严重的出血除外科疾病外, 注意排除凝血障碍和血小板减低症等; 轻度至中度出血注意排除肛门局部皮炎、肛裂或局部感染。例如, 新生儿肛裂患者常合并便秘, 查体可见肛周皮损。

5. 乳糖不耐受: 是由乳糖酶绝对或相对缺乏导致的疾病, 其特点是摄入乳糖后出现以腹泻为主的消化道症状, 而超早产儿更多表现为腹胀。腹泻性质多为黄绿色的稀水样糊状便, 有酸臭味^[38]。乳糖不耐受与 CMPA 临床表现相似, 部分患儿可能混合

发病。由于母乳中乳糖含量明显高于牛乳,乳糖不耐受在母乳喂养者中更常见。通过粪便还原糖测定及无乳糖配方试验性治疗等可鉴别。

6. 胃食管反流病:非 IgE 介导的 CMPA 可能出现类似胃食管反流症状,但是新生儿进行上消化道内镜、食管下括约肌压力测定、食管 pH 值监测以及 OFC 试验都较为困难,使得 CMPA 与胃食管反流病不易鉴别^[2, 39]。内镜检查、食管测压和 pH 监测结果正常也无法完全排除非糜烂性胃食管反流病^[40-41]。建议在排除器质性疾病及其他严重疾病的前提下,常规治疗无效时先进行诊断性饮食回避试验及 OFC 试验。在此过程中实时评估 CMPA 风险,若症状不改善可进一步行内镜检查,结果阳性或反流症状持续时进行抗酸治疗^[42]。

(三)新生儿 CMPA 饮食管理

推荐意见 5:母乳喂养新生儿发生牛奶蛋白过敏时建议继续母乳喂养,母亲严格回避含牛奶食品,并补充钙及维生素 D 制剂,如果出现严重过敏症状,选择 AAF 或 eHF 喂养。

对于考虑 CMPA 的新生儿,应当鼓励继续母乳喂养,同时母亲需回避含牛奶蛋白的食物 2~4 周^[43-45]。若因各种原因无法完全纯母乳喂养需混合喂养时,建议临床症状不重的 CMPA 患儿可选择 PHF 或 eHF 喂养^[46-48]。但当患儿出现以下情况时需暂停母乳,选择 AAF 替代喂养^[49-51]:(1)严重过敏症状,如严重的特应性皮炎,过敏性肠炎合并生长迟缓和(或)低蛋白血症和(或)严重贫血,嗜酸性粒细胞性食管炎等;(2)母亲严格回避饮食或母乳与 eHF 混合喂养 2 周后,患儿症状无明显改善;(3)母亲饮食回避后严重影响母亲身心健康。

既往国际推荐在母乳回避饮食无效时首选 eHF 替代喂养。然而,最新研究发现,在纯母乳喂养婴儿出现过敏症状时,eHF 仍不能耐受,AAF 总体获益可能优于 eHF^[50]。对于上述情况暂停母乳喂养,母亲回避含牛奶食物 2~4 周后可再次母乳喂养。但如果过敏症状仍然复发,应考虑继续采用低敏配方替代喂养。如果母亲回避饮食后患儿症状改善,可在母亲每周的饮食中重新引入牛奶食物。如果症状未再出现,母亲则可停止饮食回避,如果症状再次出现,则应在哺乳期间持续饮食回避^[52]。母亲长期回避饮食情况下,建议母亲同时补充钙剂及维生素 D 制剂^[2, 53-54]。

推荐意见 6:配方喂养新生儿发生牛奶蛋白过敏时推荐采用 eHF 或 AAF 喂养。

配方喂养新生儿发生 CMPA 时,国际指南建议轻至中度临床表现的患儿首选 eHF 替代喂养^[39, 53]。然而,在以下情况,可能需考虑更换为 AAF 喂养:(1)eHF 治疗不耐受、2~4 周症状无好转^[55-56];(2)患儿出现严重过敏症状,如严重的特应性皮炎、过敏性肠炎合并生长迟缓和(或)低蛋白血症和(或)严重贫血、嗜酸性粒细胞性食管炎等^[50, 57-59];(3)母亲及家人极其焦虑无法接受任何潜在的过敏风险。

研究显示,eHF 喂养时仍有 2%~10% 非重症患儿可能无法耐受,需更换为 AAF 喂养^[60],另有研究报道,对于 eHF 不耐受的患儿,AAF 喂养能更好缓解过敏症状并改善生长^[57, 61]。周慧君等^[62]从卫生经济学评价指出相较于 eHF,起始使用 AAF 替代喂养对于我国 CMPA 患儿治疗具有一定的经济学优势。使用 eHF 或 AAF 替代喂养 2~4 周后,如患儿症状改善,应根据病情进行 OFC 试验。若症状再次出现,应继续 eHF 或 AAF 替代喂养至少 3~6 个月^[52]。如果替代喂养后,患儿的过敏症状无缓解或 OFC 试验呈阴性,则应排除新生儿 CMPA,寻找其他病因。

(四)新生儿 CMPA 营养管理

推荐意见 7:对于牛奶蛋白过敏新生儿,尤其是早产儿、低出生体重儿及小于胎龄儿,应定期进行生长和营养评估,个性化补充相应营养素。

早产儿、低出生体重儿、小于胎龄儿等存在营养高风险的患儿在合并有 CMPA 时,肠道吸收功能降低,营养需求量相对增加^[63-65]。在奶量充足的情况下,母乳、eHF、AAF 等能够满足患儿的生理需求,但对存在营养高风险的患儿来说可能存在蛋白质等营养素供应不足情况。

对于母乳喂养且合并有 CMPA 的营养高风险患儿,如有生长不良,可根据肠道耐受情况,对于出生胎龄<34 周早产儿考虑添加母乳强化剂增加能量和蛋白质等营养素摄入。在母乳强化剂的选择上,相较于牛乳来源的非水解的母乳强化剂,人乳来源的母乳强化剂可以大幅度改善早产儿的胃肠道症状(包括牛奶蛋白过敏)^[66-67]。然而,我国仍无法获取人乳来源的母乳强化剂,故 CMPA 的早产儿应谨慎使用非水解的母乳强化剂。

最新研究发现,深度水解的母乳强化剂不增加过敏发生率^[68],对于母乳喂养的 CMPA 患儿,如果存在生长不良可以考虑选择。对于 eHF、AAF 喂养的 CMPA 患儿,建议婴儿配方的渗透压不应超过 400 mOsm/L(即 450 mOsm/kg H₂O),常用的 eHF 和 AAF 均低于该推荐值^[69]。部分患儿在奶量足够的

前提下仍存在生长不良,在保证提高 eHF 渗透压仍在安全范围的前提下,可以考虑提高 eHF 浓度以提高能量密度改善生长不良。

母乳以及目前中国市场上 eHF、AAF 中的部分营养素并不能完全满足营养高风险患儿需求,因此,对于 CMPA 的营养高风险患儿,除需按照生理需要量予以补充维生素 D、钙、磷等矿物质外,还需注意因储备及摄入不足、并发症等所致各种营养素的缺失,予以个性化补充^[70]。针对营养高风险新生儿,应密切监测新生儿血清 25-羟基维生素 D、钙磷浓度、碱性磷酸酶、电解质、血红蛋白等指标,必要时还需监测血清微量元素、铁蛋白、铜蓝蛋白、甲状腺素水平,了解新生儿营养状况并补充各类外源性营养素,以免影响生长发育,并实施全面营养管理。

(五)新生儿 CMPA 预防措施

推荐意见 8: 鉴于母乳喂养对母子双方的健康效应,避免生后早期引入含牛奶配方,可降低牛奶蛋白过敏风险。

母乳蛋白质为同种蛋白质,而且存在少量来自母亲的食物特异性抗原,如卵清蛋白、 β -乳球蛋白、麦醇溶蛋白及花生等,可适当刺激婴儿的免疫系统,促进免疫发育和免疫耐受,预防过敏发生^[71-72]。此外,母乳中丰富的低聚糖、分泌性 IgA、细胞因子、益生菌等均有助于降低婴儿食物过敏风险^[73-74]。

证据表明^[75],母乳喂养的新生儿在出生后前 3 d 接触牛奶配方会增加 CMPA 的风险。因此,在出生后早期避免临时补充牛奶配方可能会大幅降低幼儿期 CMPA 的风险^[76]。母乳喂养的婴儿在出生的最初几天接触牛奶可能会显著增加 CMPA 的风险^[77]。因此,应鼓励新生儿期母乳喂养,避免生后早期引入牛奶配方,以降低过敏风险。在前瞻性队列研究中,研究人员追踪了 6 209 例纯母乳喂养的婴儿是否发生 CMPA,结果显示,在产房暴露于牛奶蛋白是存在牛奶特异性 IgE 的重要危险因素^[78]。母乳喂养的婴儿接受牛奶配方补充(45.8% 小于 24 小时龄的新生儿)患 CMPA 的风险比纯母乳喂养的婴儿高 7.03 倍^[79]。开放的非盲临床试验中,母乳喂养中添加了 AAF 的牛奶配方(5 ml/d,直到 5 月龄),结果发现,在婴儿 2 岁时有 16.8% 的婴儿对牛奶(IgE 水平>350 U/L)敏感,而母乳喂养-牛奶组的比例为 32.2% ($RR=0.52$, 95% CI 0.34~0.81)^[75]。Sakihara 等^[80]的研究表明,31 例在出生后 3 d 内未食用牛奶配方的婴儿,无论他们后来的饮食如何,均未发生 CMPA。

推荐意见 9: 不推荐限制母亲妊娠期、哺乳期牛奶及其制品饮食以预防 CMPA。

目前无证据显示母亲在妊娠期回避牛奶和鸡蛋会减少子代过敏性疾病的发生^[81]。对于有过敏的高危妇女,在妊娠期间采用抗原回避饮食并不能降低其子女患特应性疾病的风险,而且回避饮食可能对孕产妇和胎儿的营养产生不利影响^[82-83]。虽然有研究表明,在哺乳期对高风险妇女采取抗原回避饮食可能会降低其子代患特应性湿疹的风险,但还需进一步的临床研究证实^[82-83]。

推荐意见 10: 不推荐母乳喂养新生儿使用 pHF 预防 CMPA,当不能母乳喂养或母乳不足时,过敏高风险的新生儿不推荐使用 pHF 或 eHF 降低 CMPA 风险。

系统综述显示,与整蛋白牛奶配方降低牛奶蛋白过敏风险相比,使用 pHF(涉及 3 572 例婴儿的 5 项随机对照试验),绝对效果从 34% 的下降到 11% 的增加不等。而对于 eHF(涉及的 3 221 例 5 项随机对照试验),绝对效果从减少 4% 到 2% 不等,这表明部分或 eHF-乳清(whey, W)或 eHF-酪蛋白(casein, C)可能不会降低食物过敏的风险^[76]。同样,Cochrane 综述也发现,在无法完全母乳喂养的高危婴儿中,没有证据支持使用水解配方喂养可预防 CMPA。仅有极低质量证据表明,与牛奶蛋白配方相比,短期使用 eHF 可预防婴儿期 CMPA 的风险^[84]。另有系统评价显示,与使用牛奶蛋白配方相比,使用 pHF(100% 乳清)可显著降低高风险儿童过敏性疾病(特别是特应性皮炎或湿疹)的发生率^[85]。在这项评价中,对综合结果贡献最大的为德国婴儿营养干预研究(German infant nutritional intervention study, GINI 研究),其为大型、设计良好、实施良好的随机对照试验,随访期为 20 年,试验涉及 2 252 名健康婴儿,他们被随机分配到 3 种水解配方中的 1 种(pHF-W、eHF-W、eHF-C)或基于完整牛奶蛋白的配方作为参考,结果显示,在接受 pHF-W 或 eHF-C 与牛奶配方的婴儿中,特应性皮炎的累积发病率降低。此外,在随访 16~20 年后,在高风险人群中,青春期后哮喘的患病率在 eHF-C 组和 pHF-W 组中均较低^[86]。

推荐意见 11: 没有足够的证据显示补充益生菌、益生元或合生元、长链多不饱和脂肪酸、维生素 D 能预防 CMPA。

益生菌在促进免疫系统及神经系统的发育成熟及产生免疫耐受方面发挥重要作用^[87]。有证据

显示,母亲在妊娠期或哺乳期应用益生菌可能会降低湿疹的发生率^[88]。此外,患儿生后联合应用AAF和益生菌可预防某些过敏症状如过敏性皮炎、反复发作性哮喘及荨麻疹等发作^[9],然而,这些方法均不能减少过敏性疾病的发生^[76]。

膳食脂肪酸的摄入可能会影响炎症和免疫耐受反应的发生^[89]。有综述指出,母亲在妊娠期或哺乳期补充鱼油可能会降低CMPA发生,然而证据尚不充足^[76]。另外,母亲在妊娠期和哺乳期补充维生素D以及婴儿出生后补充维生素D均对过敏反应没有影响。研究表明,维生素D与儿童CMPA发病率呈U型线性关系,CMPA可影响肠道对维生素D的吸收,导致维生素D水平低于同龄正常儿。在一定程度上,维生素D缺乏可增加CMPA的发病率,但过高同样可导致其发病率增加^[90]。建议每名婴儿都补充维生素D,但对CMPA的预防作用尚无证据。

总之,新生儿CMPA具有独特的特点,不仅影响消化、皮肤、呼吸等各器官和系统功能,亦影响3岁以下婴幼儿的生长发育。因此,需充分了解新生儿CMPA的高危因素,并早识别、早诊断、早治疗。对于疑似CMPA的患儿,应给予合理的防治;而对于确诊CMPA的患儿,需加强营养管理并动态监测其生长发育。

(韩树萍 武辉 包蕾 冯星 母得志
富建华 史源 周文浩 执笔)

参与本专家共识讨论和修改的专家名单(按单位及姓名拼音排序):北京大学第三医院(李在玲、童笑梅);重庆医科大学附属儿童医院(包蕾、史源);复旦大学附属儿科医院(陈超、王瑾、王来栓);福建省妇幼保健院(杨长仪);福建医科大学附属福州儿童医院(章丽燕);甘肃省妇幼保健院(易彬);广东省河源市妇幼保健院(王静);广西医科大学第二附属医院(陈玉君);广州市妇女儿童医疗中心(周伟、周文浩);广州医科大学第三附属医院(崔其亮);哈尔滨市儿童医院(董力杰);河北省儿童医院(马莉);华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院(祝华平);华中科技大学同济医学院附属同济医院(李文斌);吉林大学第一医院(严超英、武辉);江西省儿童医院(陈丽萍);解放军总医院第七医学中心儿科医学部(尹晓娟);昆明医科大学第一附属医院(梁琨);南方科技大学医院(余加林);南方医科大学深圳妇幼保健院(杨传忠);南方医科大学南方医院(杨杰);南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)(韩树萍、李书书);内蒙古医科大学附属医院(梅花);宁夏医科大学总医院(李怀玉);青岛大学附属医院(姜红);青海省妇女儿童医院(刘充德);山东大学齐鲁儿童医院(李晓莺);山西省儿童医院 山西省妇幼保健院(秦桂秀);上海交通大学医学院附属瑞金医院(许春娣);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(孙建华);上海交通大学医学院附属上海市儿童医院(裘刚);上海交通大学医学院附属新华医院(张拥军);首都

儿科研究所附属儿童医院(李莉);首都医科大学附属北京儿童医院(黑明燕、胡燕、吴捷);四川大学华西第二医院(毛萌、母得志、王华);苏州大学附属儿童医院(丁欣、冯星);天津市中心妇产科医院(郑军);温州医科大学附属第二医院(陈尚勤);西北妇女儿童医院(李占魁);西南医科大学附属医院(董文斌);新疆维吾尔自治区儿童医院(李龙);浙江大学医学院附属儿童医院(杜立中、马晓路);郑州大学第三附属医院(徐发林);郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院(康文清);中国科技大学附属第一医院安徽省立医院(周晓丽);中国医科大学附属盛京医院(富建华);中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院(王丹华);中南大学湘雅医院(王铭杰);中山大学附属第八医院(周晓光);遵义医科大学附属医院(曹云涛)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21 Suppl 21: 1-125. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
- [2] Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy[J/OL]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, (2023-07-26) [2023-10-01]. https://journals.lww.com/jpgn/abstract/9900/an_espghan_position_paper_on_the_diagnosis.447.aspx. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003897.
- [3] 陈静, 廖艳, 张红忠, 等. 三城市两岁以下儿童食物过敏现状调查[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(1): 5-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.01.002.
- [4] Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, et al. Perinatal and early-life nutrition, epigenetics, and allergy [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 724. DOI: 10.3390/nu13030724.
- [5] Alford SH, Zoratti E, Peterson EL, et al. Parental history of atopic disease: disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(5): 1046-1050. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.036.
- [6] 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. DOI: 10.3390/ijerph10115364.
- [7] Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, et al. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(12): 1310-1316. DOI: 10.1093/aje/kwq074.
- [8] Smejda K, Polanska K, Merecz-Kot D, et al. Maternal stress during pregnancy and allergic diseases in children during the first year of life[J]. *Respir Care*, 2018, 63(1): 70-76. DOI: 10.4187/respcare.05692.
- [9] Ezaki S, Itoh K, Kunikata T, et al. Prophylactic probiotics reduce cow's milk protein intolerance in neonates after small intestine surgery and antibiotic treatment presenting symptoms that mimics postoperative infection [J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1): 107-113. DOI: 10.2332/

- allergolint.11-OA-0305.
- [10] Mitre E, Susi A, Kropp LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(6): e180315. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.03.006.
- [12] 陈同辛, 洪莉, 王华, 等. 中国婴儿轻中度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(4): 241-250. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220106-00016.
- [13] Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches[J]. *Allergy*, 2008, 63(7): 882-890. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01673.x.
- [14] Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(8): 740-746. DOI: 10.1111/pai.12283.
- [15] Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):2086. DOI: 10.3390/nu12072086.
- [16] 姜雅楠, 邢燕. 早产儿牛奶蛋白过敏诊疗进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(5): 583-591. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210301-00204.
- [17] Demirdöven M, Keleş E, Gebeşçe A, et al. Anaphylactic shock due to cow's milk allergy in the neonatal period[J]. *Breastfeed Med*, 2015, 10(6): 341. DOI: 10.1089/bfm.2015.0065.
- [18] 中国医师协会皮肤科医师分会儿童皮肤病专业委员会, 中华医学会皮肤性病学分会儿童学组, 中华医学会儿科学分会皮肤性病学组. 儿童特应性皮炎相关食物过敏诊断与管理专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(10):711-716. DOI: 10.35541/cjd.20190586.
- [19] Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1114-1124. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.
- [20] Vardar G, Ozdil M, Tufekci S. Awareness or neglecting the diagnosis of cow milk protein allergy in the neonatal period[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2023, 32(2):257-264. DOI: 10.6133/apjcn.202306_32(2).0008.
- [21] Aktaş S, Ergenekon E, Ünal S, et al. Different presentations of cow's milk protein allergy during neonatal period[J]. *Turk J Pediatr*, 2017, 59(3): 322-328. DOI: 10.24953/turkjp.2017.03.015.
- [22] Chow SJ, McWilliam V, Koplin JJ, et al. Australian infant food allergy emergency presentations following updated early food introduction guidelines[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(11):3473-3477. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.07.017.
- [23] Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(1): 24-35. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.020.
- [24] Kim YI, Joo JY, Jung YH, et al. Differentiation of food protein-induced enterocolitis syndrome misleading to necrotizing enterocolitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 128(2): 193-198. DOI: 10.1016/j.anai.2021.09.024.
- [25] Arasi S, Mastroianni C, Pecoraro L, et al. Heiner syndrome and milk hypersensitivity: an updated overview on the current evidence[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1710. DOI: 10.3390/nu13051710.
- [26] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report[J]. *J Am Diet Assoc*, 2011, 111(1): 17-27. DOI: 10.1016/j.jada.2010.10.033.
- [27] Ortega-Espinosa A, Martínez-Benaiges MÁ, Rojas-Pineda NA, et al. Hematemesis in a newborn baby with Heiner syndrome. A case report[J]. *Rev Alerg Mex*, 2021, 68(3): 209-213. DOI: 10.29262/ram.v68i3.901.
- [28] Miyazawa T, Itabashi K, Imai T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neonates[J]. *Allergol Int*, 2013, 62(1): 85-90. DOI: 10.2332/allergolint.11-OA-0417.
- [29] Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H, et al. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates[J]. *Asia Pac Allergy*, 2013, 3(1):35-41. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.1.35.
- [30] Ferretti E, Pilon S, Boland M, et al. Early onset allergic proctitis in a preterm neonate-a case report and review of the literature[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2019, 22(2):152-156. DOI: 10.1177/1093526618803770.
- [31] 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. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01831.x.
- [32] 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.
- [33] Srinivasan P, Brandler M, D'Souza A, et al. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates[J]. *J Perinatol*, 2010, 30(6):431-433. DOI: 10.1038/jp.2009.153.
- [34] Burris AD, Burris J, Järvinen KM. Cow's milk protein allergy in term and preterm infants: clinical manifestations, immunologic pathophysiology, and management strategies[J]. *Neoreviews*, 2020, 21(12): e795-e808. DOI: 10.1542/neo.21-12-e795.
- [35] 魏铭, 李文斌. 新生儿牛奶蛋白过敏[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2018, 33(6): 471-474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2018.06.020.
- [36] Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review[J]. *JAMA*, 2010, 303(18): 1848-1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582.
- [37] Guo Y, Si S, Jia Z, et al. Differentiation of food protein-induced enterocolitis syndrome and necrotizing enterocolitis in neonates by abdominal sonography[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2021, 97(2): 219-224. DOI: 10.1016/j.jp.2020.03.001.
- [38] 杨远, 蔡成. 新生儿乳糖不耐受研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(7): 440-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.07.002.
- [39] 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. DOI: 10.1111/all.12429.
- [40] Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(3): 516-554. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- [41] Quitadamo P, Tambucci R, Mancini V, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in children: position paper on indications, methodology and interpretation by the SIGENP working group[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(11): 1522-1536. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.016.
- [42] Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 297. DOI: 10.3390/nu13020297.
- [43] Edwards CW, Younus MA. Cow's milk allergy[M]// *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC, 2023.
- [44] Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1238-1248. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.069.
- [45] Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III : critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15(4): 291-307. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2004.00127.x.
- [46] 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. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- [47] Al-Iede M, Sarhan L, Alshrouf MA, et al. Perspectives on non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in pediatrics: a review of current evidence and guidelines[J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 16: 279-291. DOI: 10.2147/JAA.S284825.
- [48] 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. DOI: 10.1136/adc.2006.110999.
- [49] 中华医学会儿科学分会消化学组. 食物过敏相关消化道疾病诊断与管理专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(7): 487-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.003.
- [50] Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review[J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(6): 808-822. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x.
- [51] Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2011, 61(588): 473-475. DOI: 10.3399/bjgp11X583498.
- [52] 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. DOI: 10.1007/s12519-012-0332-x.
- [53] Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline[J]. *Clin Transl Allergy*, 2017, 7:26. DOI: 10.1186/s13601-017-0162-y.
- [54] Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(5): 642-672. DOI: 10.1111/cea.12302.
- [55] Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(5):741-744. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70103-3.
- [56] Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(5):531-533. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001374.
- [57] Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001, 12(2): 78-82. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2001.012002078.x.
- [58] El-Hodhod MA, El-Shabrawi M, AlBadi A, et al. Consensus statement on the epidemiology, diagnosis, prevention, and management of cow's milk protein allergy in the Middle East: a modified Delphi-based study[J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(6): 576-589. DOI: 10.1007/s12519-021-00476-3.
- [59] Atwal K, Hubbard GP, Venter C, et al. The use of amino acid-based nutritional feeds is effective in the dietary management of pediatric eosinophilic oesophagitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2019, 7(4):292-303. DOI: 10.1002/iid3.273.
- [60] Guler N, Cokugras FC, Sapan N, et al. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in Turkey: region-specific recommendations by an expert-panel[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(2): 202-210. DOI: 10.1016/j.aller.2019.05.004.
- [61] Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, et al. A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial[J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(6):513-522. DOI: 10.1007/s40272-014-0097-x.
- [62] 周慧君,王薇,王沛. 我国牛奶蛋白过敏患儿配方粉替代治疗方案的经济评价[J]. *中国卫生资源*, 2023, 26(5): 571-579. DOI: 10.13688/j.cnki.chr.2023.230117.
- [63] Boaventura RM, Mendonça RB, Fonseca FA, et al. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(6):544-550. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.003.
- [64] Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(5): F560-F566. DOI:

- 10.1136/archdischild-2018-316330.
- [65] Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies[J]. *Clin Transl Allergy*, 2016, 6:25. DOI: 10.1186/s13601-016-0115-x.
- [66] Vlieghe V, Des Roches A, Payot A, et al. Human milk fortifier in preterm babies: source of cow's milk protein sensitization? [J]. *Allergy*, 2009, 64(11): 1690-1691. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02110.x.
- [67] Sandhu A, Fast S, Bonnar K, et al. Human-based human milk fortifier as rescue therapy in very low birth weight infants demonstrating intolerance to bovine-based human milk fortifier[J]. *Breastfeed Med*, 2017, 12(9): 570-573. DOI: 10.1089/bfm.2017.0017.
- [68] Kim JH, Chan G, Schanler R, et al. Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(6): 665-671. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001010.
- [69] Ellis ZM, Tan H, Embleton ND, et al. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(3): F333-F340. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315946.
- [70] Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN Committee on nutrition and invited experts[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 76(2): 248-268. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003642.
- [71] Järvinen KM, Martin H, Oyoshi MK. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123(2):133-143. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.022.
- [72] 孙建华, 谢恩萍. 母乳喂养与新生儿免疫[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(3): 204-207. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2012.03.002.
- [73] Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1039. DOI: 10.3390/nu12041039.
- [74] 王静, 罗晓明, 古桂雄. 母乳成分及测定方法[J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, (3): 641-643, 656. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2015.03.087.
- [75] Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(12): 1137-1145. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544.
- [76] de Silva D, Halken S, Singh C, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: systematic review of randomised controlled trials[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(7):813-826. DOI: 10.1111/pai.13273.
- [77] Garcette K, Hospital V, Clerson P, et al. Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants[J]. *Acta Paediatr*, 2022, 111(2): 403-410. DOI: 10.1111/apa.16195.
- [78] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2000, 478:121-130. DOI: 10.1007/0-306-46830-1_10.
- [79] Kelly E, DunnGalvin G, Murphy BP, et al. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(8):810-816. DOI: 10.1111/pai.13108.
- [80] Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1):224-232. e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.021.
- [81] Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 475-490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
- [82] Kopp MV, Muche-Borowski C, Abou-Dakn M, et al. S3 guideline Allergy Prevention[J]. *Allergol Select*, 2022, 6:61-97. DOI: 10.5414/ALX02303E.
- [83] Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(9): CD000133. DOI: 10.1002/14651858.CD000133.pub3.
- [84] Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD003664. DOI: 10.1002/14651858.CD003664.pub4.
- [85] Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis[J]. *World Allergy Organ J*, 2017, 10(1):27. DOI: 10.1186/s40413-017-0158-z.
- [86] von Berg A, Koletzko S, Grübl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(3): 533-540. DOI: 10.1067/mai.2003.101.
- [87] Allen SJ, Jordan S, Storey M, et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(11):1014-1019. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305799.
- [88] 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. DOI: 10.24953/turkjped.2016.01.001.
- [89] Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2019, 74(8): 1429-1444. DOI: 10.1111/all.13764.
- [90] 杨祝玲, 张泉山, 付四毛, 等. 胃肠道牛奶蛋白过敏婴儿 25-羟维生素 D 水平分析[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2019, 59(4):62-64. DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2019.04.014.