· 标准·指南·共识·

儿童 IgE 介导食物过敏诊断和管理专家共识

福棠儿童医学发展研究中心过敏(变态)反应学科规范化建设研究组 中华医学会变态反应学分会过敏原特异性诊断学组 中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会 北京慢性病防治与健康教育研究会变态反应学专业委员会 中国康复医学会变态反应性疾病康复专业委员会

通信作者:向莉,国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科儿童重大疾病研究教育部重点实验室国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,北京 100045, Email: drxiangli@163.com; 关凯,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,北京 100730, Email: dr_guankai@126.com

【摘要】 儿童食物过敏患病率在我国逐年上升,严重影响患者及家庭生活。IgE 介导食物过敏是儿童及青少年最常见的类型。目前食物过敏原检测方法如过敏原特异性 IgE (specific IgE, sIgE)、皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 已在临床广泛开展,过敏原组分诊断 (component resolved diagnosis, CRD) 也逐渐转为临床应用,推动了 IgE 介导食物过敏的精准诊断,但临床实践中仍存在脱离病史对食物过敏原检测结果过度解读问题。回避明确过敏食物是 IgE 介导食物过敏最有效的治疗方法,但不合理避食有可能增加患者负担,影响生活质量。近 10 年来,国内外食物过敏管理策略已从被动回避向主动干预转变,尤其是对于轻中度食物过敏的管理。本共识基于国内外最新诊治指南和相关研究证据,结合我国临床实践,在广泛征求国内专家意见基础上制定,旨在指导临床医师对儿童 IgE 介导的食物过敏进行规范诊治和管理。

【关键词】 食物过敏; IgE; 严重过敏反应; 诊断; 专家共识; 儿童

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-B-088、2022-PUMCH-B-089); 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心“呼吸专项”(HXZX-20210203、HXZX-20210204、HXZX-202107); 国家自然科学基金面上项目(82370041、82070033); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-107); 北京市研究型病房建设示范单位项目(BCRW202101); “生机计划 2023”(202406170002); 2023 年北京市重大疑难疾病中西医协同攻关项目(儿童肺系过敏性疾病-中西医协同攻关示范项目,2023BJSZDYNJBXTGG-005); 北京市科技新星计划(20240484542)

Expert consensus on the diagnosis and management of IgE mediated food allergy in children

The Group of Standardized Construction for Allergic Diseases, Futang Research Center of Pediatric Development; Allergen Specific Diagnostics Group, Chinese Society of Allergology, Chinese Medical Association; Specialty Society of Allergic Disease Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association; Committee on Allergy, Beijing Research Association for Chronic Diseases Control and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240802-00622

收稿日期 2024-08-02 本文编辑 韩锟

引用本文: 福棠儿童医学发展研究中心过敏(变态)反应学科规范化建设研究组, 中华医学会变态反应学分会过敏原特异性诊断学组, 中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会, 等. 儿童 IgE 介导食物过敏诊断和管理专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(12): 1807-1824. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240802-00622.

Health Education; Committee on Allergy, Chinese Association of Rehabilitation Medicine

Corresponding authors: Xiang Li, Department of Allergy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100045, China, Email: dr_xiangli@163.com; Guan Kai, Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Precision Medicine for Diagnosis and Treatment of Allergic Disease, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China, Email: dr_guankai@126.com

【 Abstract 】 The prevalence of food allergy in children is increasing, which seriously affects the quality of life of children and their families. Among children and adolescents, IgE-mediated food allergy is the most common type. In recent years, allergen specific IgE (sIgE) and skin prick testing (SPT) have been widely used in clinical practice, with component resolved diagnosis (CRD) also gaining traction for precise diagnosis of IgE-mediated food allergy. However, a challenge persists in clinical practice due to the tendency to over-interpret food allergen test results without considering the patient's clinical history. While food avoidance remains the most effective treatment for IgE-mediated food allergy, there are varying approaches to clinical management. Strict food avoidance for non-severe food allergies may increase the patient's burden and impact their quality of life. To address these challenges, a consensus on the diagnosis and management of IgE-mediated food allergy in children has been developed based on the latest guidelines and research evidence. This consensus aims to guide physicians in standardizing the management of IgE-mediated food allergy in children.

【 Key words 】 Food allergy; Immunoglobulin E; Anaphylaxis; Diagnosis; Expert consensus; Children

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-088, 2022-PUMCH-B-089); Respiratory Research Project of National Clinical Research Center for Respiratory Diseases (HXZX-20210203, HXZX-20210204, HXZX-202107); Natural Science Foundation of China (82370041, 82070033); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-107); The Project for Development of Beijing Municipal Research Ward (BCRW202101); "Vitality Plan 2023" (202406170002); 2023 Beijing Collaborative Research Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Major and Refractory Diseases (Children's Pulmonary Allergic Diseases-Collaborative Research Demonstration Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2023BJSZDYNJBXTGG-005); Beijing Nova Program (20240484542)

要点

一、IgE 介导食物过敏定义

IgE 介导食物过敏是指接触食物过敏原后出现皮肤、胃肠道和(或)呼吸道症状,重症患者可出现心血管及神经系统症状,暴露相同食物过敏原后症状再现,多在接触过敏原后 2 h 内出现症状,少数情况下可存在迟发反应(如 3~6 h 后出现症状),患者存在 IgE 致敏和(或)效应细胞(如肥大细胞、嗜碱性粒细胞)激活的证据。

二、IgE 介导食物过敏的临床类型

(一)经典类型:

速发 IgE 介导食物过敏。

(二)特殊类型:

花粉-食物过敏综合征、食物依赖运动诱发的过敏反应、 α -半乳糖综合征等。

三、IgE 介导食物过敏的诊断流程

(一)第 1 步:临床病史采集。这是诊断的基石和核心。病史采集包括可疑诱因、进食后症状发生时限、受累系统、伴发因素、既往症状再发情况、个人过敏性疾病史等。

(二)第 2 步:可疑食物过敏原检测。特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 和(或)皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 建议作为一线检测,对于水果和蔬菜建议新鲜食物 SPT。基于病史,正确解读过敏原检测结果,若 sIgE 或 SPT 结果不能支持临床诊断,可行补充检测。

(三)第3步:补充检测。过敏原组分诊断(component resolved diagnosis, CRD)作为补充检测建议应用于以下情况。

1. 预测食物过敏临床类型及严重程度;
2. 牛奶酪蛋白 Bos d 8-sIgE、鸡蛋卵黏蛋白 Gal d1-sIgE 可预测含乳制品、含蛋烘焙食物过敏风险;
3. 辅助诊断特殊类型的食物过敏(如小麦 Tri a 19、桃 Pru p 3、a-gal);
4. 区别原发致敏和交叉致敏。

(四)第4步:口服食物激发试验(oral food challenge, OFC), OFC 为诊断金标准,当病史、sIgE/SPT 及 CRD 不足以支持诊断时,可实施 OFC。

四、IgE 介导食物过敏的管理

(一)原则:

轻重有别,分层管理,兼顾生长发育。

(二)急性期管理:

1. 严重过敏反应:首选急救治疗为肌注肾上腺素,儿童单次剂量为 1:1 000 肾上腺素 0.01 mg/kg(不超过 0.3 mg)或根据体质量计算,7.5~25 kg:0.15 mg, ≥25 kg:0.3 mg, 5~15 min 后可重复注射,最多注射 3 次。糖皮质激素和抗组胺药不能替代肾上腺素治疗。

2. 非严重过敏反应:如仅有皮肤或口腔局部症状,可口服抗组胺药物,同时密切关注症状进展。若出现 2 个及以上系统受累,按照严重过敏反应处理。

(三)饮食管理:

1. 临床表现为严重过敏反应:需要严格回避过敏食物及与之有高交叉过敏风险的食物,同时避免接触隐藏食物过敏原(如洗护用品、药物中的食物过敏原成分)。

2. 临床表现为非严重过敏反应:

(1)在变态反应专科医师充分评估风险的前提下,牛奶、鸡蛋食物“阶梯”方案可酌情应用于轻度 IgE 介导的牛奶、鸡蛋过敏患者,指导家庭按照加热程度逐渐阶梯引入。

(2)水果、蔬菜过敏无需严格避食,大部分可通过去皮或充分加热后减轻过敏症状。

3. 若过敏反应是由特定过敏食物联合运动或其他伴发因素(如 non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)共同诱发,避免伴发因素可避免过敏反应发生,无需严格回避特定食物。

(四)生物制剂治疗:

奥马珠单抗应用于 IgE 介导严重食物过敏或多重食物过敏反应的患者,有助于提高食物过敏阈值,减少意外暴露后严重过敏反应的发生风险和严重程度。奥马珠单抗联合口服免疫治疗(oral immunotherapy, OIT)可使得 OIT 更快地达到维持剂量,耐受更高的初始剂量,减少 OIT 不良反应。

(五)食物特异性免疫治疗:

适用于重度食物过敏及持续性牛奶、鸡蛋过敏患者,治疗可提高食物过敏阈值,降低食物过敏的严重程度并提高患者及其家庭的生活质量。

(六)营养管理:

饮食替代、营养评估及定期随访对食物过敏儿童正常生长发育非常重要。需要变态反应科医生、营养科医生及儿童营养师等多学科协作的诊疗、膳食评价及指导。

(七)定期评估过敏状态:

1. 根据临床类型:自然缓解概率高的食物过敏,如鸡蛋、牛奶、小麦及大豆过敏,建议患者每年评估。易表现为持续过敏的食物过敏,如甲壳类水产动物、鱼、花生和坚果过敏,建议患者每 2 年评估。

2. 根据年龄:婴幼儿(0~3 岁)建议每 6 个月评估,学龄前期(4~6 岁)每年评估,学龄期(7~12 岁)建议每 1~2 年评估。

3. 根据临床症状:若患者临床出现食物耐受趋势,如可耐受含奶或蛋烘焙饮食,或意外暴露过敏食物后无过敏反应,可增加评估频率,适时指导食物再引入,减少因过度回避造成的生长发育受限、生活质量下降等不良影响。

4. 评估方法:定期评估 sIgE 和(或) SPT 及变化趋势,必要时实施 OFC 明确食物耐受安全剂量。

(八)食物过敏患儿疫苗接种建议:

1. 鸡蛋过敏:建议正常接种流感疫苗和麻腮风疫苗。

2. 牛奶过敏:建议正常接种疫苗,但对于既往出现过牛奶严重过敏反应或牛奶 sIgE 水平很高时(如 sIgE>100 kU_A/L),接种后需要密切观察,警惕疫苗诱发过敏反应。

3. 明胶蛋白过敏:建议首选不含明胶的疫苗。

儿童食物过敏患病率在世界范围内呈上升趋势,对患者及患者家庭生活产生负面影响。患病率因地域、种族、年龄而不同,基于自我报告或基于 IgE 致敏报告的食物过敏患病率远高于医生诊断及经由 OFC 确诊的患病率^[1-3]。因此,食物过敏的正确诊断非常重要。

食物过敏是由免疫学机制介导的食物不良反应之一。根据发病机制不同,食物过敏可分为 IgE 介导、非 IgE 介导及 IgE/非 IgE 混合介导。IgE 介导的食物过敏是儿童最常见的食物过敏类型。在我国,过敏原检测方法如 sIgE 及 SPT 已广泛应用于临床,CRD 也逐渐转向临床应用,为食物过敏的正确诊断提供了有力依据,但临床中脱离病史对食物过敏原检测结果过度解读的问题也日益突显。国内学者近年来在不断推动食物过敏的规范诊断,如 2022 年发表的《中国儿童食物过敏循证指南》^[4],以及《过敏原特异性 IgE 检测结果临床解读的中国专家共识》等^[5],为国内食物过敏正确诊断提供了理论依据和方向。

基于正确诊断的基础上,饮食回避是 IgE 介导食物过敏最有效的治疗方法,但严格饮食回避在家庭实施过程中较为困难。近 10 年来,随着高质量临床循证证据的发表,国际上食物过敏的管理策略也由被动饮食回避转为更为积极的主动干预管理方式,如食物过敏高风险婴儿早期添加辅食、轻度牛奶/鸡蛋过敏患者尝试含乳制品/含蛋烘焙饮食以及 OIT 等^[6-9],提示在食物过敏的管理策略需要根据不同临床类型及临床程度分层个体化制订。如轻中度 IgE 介导食物过敏(如牛奶、鸡蛋)或花粉-食物过敏综合征,患者有可能耐受烘焙或充分加热的食物,在上述类型中建议严格饮食回避可能会增加患者家庭负担,降低生活质量^[10]。

本共识基于国内外最新诊治指南和我国相关研究证据,结合我国临床实践,在广泛征求国内专家意见基础上制订,旨在指导临床医师规范化管理 IgE 介导儿童食物过敏。

一、IgE 介导食物过敏定义、临床类型及严重程度

(一)定义

IgE 介导食物过敏是指接触食物过敏原后出现皮肤、胃肠道和(或)呼吸道症状,重症患者可出现心血管及神经系统症状(表 1),当再次暴露相同食物过敏原后症状再发,多在接触过敏原后 2 h 内出现症状,少数情况下可存在迟发反应(如 3~6 h 后出现症状),患者存在 IgE 致敏和(或)效应细胞(如肥大细胞、嗜碱性粒细胞)激活的证据。

表 1 IgE 介导食物过敏常见症状和体征

受累器官或系统	症状和体征
皮肤	风团、血管神经性水肿、瘙痒、潮红
胃肠道	口咽部瘙痒/肿胀、恶心、呕吐、腹痛、腹泻
眼部	结膜充血、眼痒、流泪
上呼吸道	鼻部症状(流涕、喷嚏、鼻塞、鼻痒)、鼻黏膜苍白水肿、声音嘶哑、喉梗阻/喉头水肿
下呼吸道	喘鸣、咳嗽、呼吸困难、胸闷
心血管系统	心悸、晕厥、心动过速、低血压、休克
神经系统	焦虑、濒死感、行为改变、易激惹、嗜睡、淡漠、癫痫发作、晕厥/意识丧失

(二)临床类型

1. 速发 IgE 介导的食物过敏反应:

此类型属于经典类型。进食后短时间内(多为 2 h 内)出现症状,是最常见的 IgE 介导食物过敏的临床类型。过敏食物存在显著年龄差异,婴幼儿常见的食物为牛奶、鸡蛋和小麦,学龄期及青少年常见包括水果/蔬菜、荞麦、坚果等^[11]。

2. 特殊类型:

(1) α-半乳糖综合征(α-gal syndrome):多见于成人,儿童也可发病,文献报道最低发病年龄为 5 岁^[12]。患者进食红肉(如猪肉、牛肉或羊肉等)3~6 h 后出现过敏反应,多表现为系统性症状及严重过敏反应,患者多存在蜱虫叮咬史^[12-13]。

(2)食物联合伴发因素诱发的过敏反应:①食

物依赖运动诱发的过敏反应,多见于青少年及成人^[11]。患者在进食过敏食物后 4 h 内运动(多在运动后 1 h 内)出现过敏反应,单独进食过敏食物或单独运动均不能诱发病状。根据症状严重程度的不同,分为食物依赖运动诱发的风团/血管神经性水肿、食物依赖运动诱发的严重过敏反应(food dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA)^[14-15]。在我国,小麦为 FDEIA 最主要过敏食物^[16-17],也被称为小麦依赖运动诱发的严重过敏反应(wheat dependent exercise induced anaphylaxis, WDEIA)^[15]。甲壳类水产动物、豆类、坚果、西红柿等也可作为 FDEIA 的过敏食物^[18],跑步是常见的运动诱因^[18],诱发病状的运动强度存在个体差异。

② 食物依赖 NSAIDs 诱发的超敏反应(food dependent NSAIDs-induced hypersensitivity reactions, FDNIH)^[19-20],为食物联合 NSAIDs 共同诱发过敏反应,如阿司匹林相关小麦依赖运动诱发严重过敏反应^[20]。

(3) 吸入-食物过敏综合征:指食物过敏是由于与吸入过敏原存在交叉致敏所诱发,属于 IgE 介导食物过敏的特殊类型。患者除食物过敏外,同时存在吸入过敏原致敏或过敏。如花粉-食物过敏综合征(pollen food allergy syndrome, PFAS),真菌-食物过敏综合征^[21],尘螨或蟑螂过敏合并虾过敏^[22],猫-猪肉综合征^[23]等。以 PFAS 为例,PFAS 是花粉过敏/致敏个体食入与花粉有交叉致敏蛋白组分的植物源性食物而引发的 IgE 介导食物过敏反应。多见于学龄期及成人,目前也呈现低龄化趋势^[24-25]。我国主要报道桦树及蒿属花粉相关 PFAS。桦树花粉过敏患者最常见的过敏食物为桃、苹果、榛子、梨等。蒿属花粉患者的过敏食物以桃和豆科植物(如豆类、花生)多见^[24, 26]。PFAS 症状多局限于口咽部,表现为进食 5~10 min 即可出现口腔和/或咽部瘙痒、口周红斑/血管性水肿等^[27],少数表现可为严重过敏反应^[24, 28]。

(三) 临床症状严重程度

由于食物过敏的异质性和多样性,目前尚无统一的严重程度的定义和风险评估方法^[29-30],也无明确生物标志物可预测食物过敏的严重程度^[31]。食物严重过敏反应发生危险因素包括:(1)食物过敏原种类:如花生、坚果、牛奶、荞麦易诱发严重过敏反应,某些食物过敏原组分如脂质转移蛋白(lipid transfer proteins, LTPs),坚果中的 2S 白蛋白致敏增加严重过敏反应发生风险。(2)年龄因素:婴幼儿及

青少年是严重过敏反应的高危人群。(3)合并疾病:哮喘控制不佳是严重过敏反应危险因素,婴幼儿相关疾病如毛细支气管炎、反复发作喘息等亦为严重过敏反应的危险因素^[32-33]。(4)急性期处理:延迟使用肾上腺素增加严重过敏反应发生风险^[34]。

在本共识中,按照临床表现是否为严重过敏反应进行分层。儿童出现以下 2 种情况中的 1 种,则极有可能诊断为严重过敏反应:(1)典型的皮肤表现合并至少 1 个其他系统表现(呼吸系统、心血管系统、消化系统);(2)暴露于已知或可疑过敏原,出现呼吸和(或)心血管系统症状,可无典型皮肤黏膜症状^[35-36]。

二、IgE 介导食物过敏诊断

(一) 临床病史采集

临床病史采集是 IgE 介导食物过敏诊断的基石和核心,IgE 介导食物过敏临床病史采集包括详细的饮食史,特定食物进食后出现的临床症状,伴发因素、过敏性疾病的个人史等问诊关键信息(表 2)。需注意仅依靠临床病史,有可能会高估食物过敏,故需要进一步寻找食物过敏原致敏客观证据。

(二) 过敏原诊断方法

在病史提示 IgE 介导食物过敏基础上,需寻找过敏原致敏证据来支持诊断。过敏原检测包括体外检测如 sIgE(包括过敏原粗提物 sIgE 及 CRD)、体内检测如 SPT(使用商品化试剂或新鲜食物),若上述检测不能支持临床诊断,需要实施 OFC。

1. sIgE 和 SPT:

过敏原 sIgE 或 SPT 需以临床病史为基础,针对可疑食物进行检测。过敏原 sIgE 水平越高、SPT 风团越大提示该食物过敏可能性越大,但不能预测临床严重程度^[37]。sIgE 和 SPT 具有较高阴性预测值,可辅助用于排除 IgE 介导食物过敏。sIgE 和 SPT 诊断效能与检测的过敏原种类相关,不同过敏原 sIgE 或 SPT 诊断效能存在差异。荟萃分析显示 sIgE 和 SPT 的灵敏度多为中等,仅腰果(SPT 和 sIgE)和虾(sIgE)的诊断灵敏度较高(>90%),sIgE 和 SPT 诊断特异度较高,鸡蛋白、牛奶和杏仁 sIgE 和腰果和虾 SPT 的诊断特异度较高(>90%)。对于小麦和大豆过敏,SPT 和 sIgE 诊断效能有限^[38]。对于水果和蔬菜,新鲜食物 SPT 是首选检测方法。尽管不同过敏原 sIgE 和 SPT 诊断效能不同,但由于相对简便和临床可及性高,因此推荐作为一线检测,若结果与临床病史不相符,再行其他检测如 CRD 作为补充。

表 2 IgE 介导食物过敏医生问诊关键信息

问诊项目	问诊具体问题
现病史	
起病年龄	* 临床症状出现的年龄段: 婴幼儿、学龄前期、学龄期?
可疑食物诱因	* 饮食中是否包含新的食物? ● IgE 介导的食物过敏常见的食物过敏原 ● 牛奶、鸡蛋、小麦(主要婴幼儿) ● 水果和蔬菜、坚果、荞麦等(学龄前期和学龄期)
暴露途径	* 进食、皮肤接触还是吸入诱发过敏症状? ● 大多通过进食途径诱发,少数情况下皮肤接触或吸入途径也可诱发过敏症状 ^[36]
诱发过敏食物的量	* 诱发食物过敏食物量越少,提示过敏可能性越大
症状出现的时限	* 一般在进食/接触过敏食物后几分钟至 2 h 内出现,某些食物如红肉过敏可在进食 3~6 h 后发生
症状缓解时间	* 症状通常在数小时内自行缓解,或经治疗后缓解,但少数情况下会出现双相过敏反应
受累器官及严重程度	* 皮肤、消化系统、呼吸系统、神经系统、心血管系统等症状? ● IgE 介导食物过敏皮肤表现为最常见的症状,其次为胃肠道症状,若出现下呼吸道症状或心血管系统症状提示严重过敏反应;对于婴儿食物过敏(≤ 1 岁),可表现持续性呕吐或非特异性症状,如哭闹、易激惹 ● 若症状不典型,尚需要做鉴别诊断,如番茄、浆果等导致的口周局部刺激性或接触性皮炎;非 IgE 介导的胃肠道症状,如便血、腹胀、腹泻等;食物不耐受如乳糖导致的腹胀等
症状的重复性以及食物加工对症状影响	* 是不是每次进食某种特定食物均会诱发症状? 改变烹饪方式症状是否过敏症状减轻? ● 症状可重复性对于食物过敏的诊断非常重要 ● 部分牛奶、鸡蛋过敏的患者可耐受烘焙或加热的牛奶和鸡蛋 ● 水果过敏的患者,加热或去皮可降低过敏原性 ● 坚果/花生经烘焙过,过敏原性可能增强
药物治疗反应性	* 急性发作期给予什么治疗? 抗组胺药? 激素? 有没有应用肾上腺素? ● 轻度食物过敏一般抗组胺药物有效 ● 抗组胺药物治疗无效或需要肾上腺素治疗提示严重过敏反应
伴发因素	* 运动、NSAIDs、抑酸药、感染、压力、月经期等 ● 可降低食物过敏阈值,导致原有食物过敏症状加重 ● 若食物过敏仅发生在与伴发因素同时存在时出现,单一进食食物无过敏反应,如运动过程中或运动后,考虑食物依赖运动诱发过敏反应;若与 NSAIDs 相关,则需要考虑 FDNIH
个人史及家族史	
喂养史(适用于婴儿)	* 何种喂养方式(母乳和/或配方奶喂养),辅食添加情况? ● 延迟添加辅食可能增加食物过敏风险
过敏性疾病个人史	* 是否同时存在或既往患有特应性皮炎、荨麻疹、过敏性鼻炎、哮喘
过敏性疾病家族史	* 父母或者兄弟姐妹是否患有过敏性疾病?

注: NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, 非甾体类抗炎药; FDEIA: food dependent exercise induced anaphylaxis, 食物依赖运动诱发严重过敏反应; FDNIH: food dependent NSAIDs-induced hypersensitivity reactions, 食物依赖 NSAIDs 诱发超敏反应

在临床实践中, sIgE 和 SPT 互为补充, 若 sIgE 结果与病史一致, 可直接临床诊断。当 sIgE 结果与临床不一致或可疑食物过敏原无可用的 sIgE 检测试剂, 可进一步行 SPT^[39]。SPT 相对禁忌证: (1) 严重过敏反应发作期或既往曾发作严重过敏反应, 若专科医师判断有必要进行, 可在具有抢救设施和医疗人员的场所进行。(2) 重度哮喘急性发作期或 FEV1/FVC < 预计值 70% 不宜进行 SPT, 若专科医师判断有必要进行, 则应在具备抢救设施和医疗人员的场所进行。(3) 若局部皮肤炎症如泛发性荨麻疹或湿疹的皮损区或局部皮肤有色素沉着、瘢痕或手术切口等影响结果判读不宜进行 SPT。(4) < 2 岁婴幼儿不宜进行 SPT^[40]。

目前国内尚缺少基于 OFC 获得的 sIgE 及 SPT 的诊断阈值, 将国外已发表研究的诊断阈值外推应用到临床实践应谨慎, 需要考虑年龄、地域、饮食习惯、花粉致敏模式等因素影响, 诊断阈值仅应用作过敏检测结果临床解释的指导, 而不作为明确的临床决策点。

2. CRD:

CRD 是针对于过敏原中某一种致敏蛋白组分 sIgE 检测, 相对于传统的过敏原粗提物 sIgE 检测更为精准。致敏蛋白组分根据理化性质和稳定性可分为: (1) 耐热、耐酸和耐消化酶的致敏蛋白组分, 主要包括鸡蛋(如 Gal d 1)、牛奶(如 Bos d 8)、坚果(如榛子 Cor a 14)、豆类(如大豆 Gly m 8)和谷物种

子(如小麦 Tri a 19)等食物中部分致敏蛋白组分,这类食物致敏蛋白组分通过胃肠道屏障而引发全身过敏反应,症状可局限在单个器官/系统或累及多个系统。(2)不具有耐热、耐酸和耐消化酶特性的致敏蛋白组分,主要包括水果、蔬菜以及部分坚果的致敏蛋白组分如花生 Ara h 8 及榛子 Cor a 1 等^[41-42],这类食物过敏原多继发于花粉过敏^[43]。

若过敏原 sIgE 或 SPT 检测结果结合病史可做临床诊断,CRD 不是诊断所必需。作为补充诊断建议应用于以下情况:

①CRD 可辅助预测食物过敏预后和临床严重程度:如牛奶 Bos d 8 sIgE、鸡蛋 Gal d 1 sIgE 阳性提示牛奶、鸡蛋持续性过敏可能性大,自然缓解率较低。牛奶酪蛋白、坚果 2S 白蛋白、鱼小清蛋白致敏增加牛奶、坚果和鱼严重过敏反应风险^[44-45]。

②CRD 在牛奶、鸡蛋过敏患者中有可能预测含乳制品/含蛋烘焙食物过敏的风险:牛奶致敏蛋白组分中酪蛋白 Bos d 8 具有热稳定性,而 Bos d 7 和乳铁蛋白等组分均不耐高温,煮沸或烘焙后会消减致敏性。鸡蛋卵黏蛋白 Gal d 1 具有热稳定性^[46],Gal d 2~5 则不耐高温。若患者为牛奶 Bos d 8 sIgE 阳性,则食用煮沸或含奶制品烘焙食品仍有发生过敏反应风险,若仅对其他致敏蛋白组分致敏,则提示可能耐受高温处理后的牛奶^[47]。鸡蛋过敏患者若 Gal d 1 sIgE 阳性,提示生鸡蛋和熟鸡蛋均不能耐受可能性大。若 Gal d 1 sIgE 阴性,熟鸡蛋耐受可能性大^[46]。

③CRD 在特殊类型食物过敏中的诊断价值:如 ω -5 醇溶蛋白 Tri a 19 sIgE 是诊断 WDEIA 最有价值的指标^[48],LTPs(如桃 Pru p 3)是欧洲 FDNIH 患者中最常见的致敏蛋白组分^[20],国内近期发表的病例报道提示 LTPs 可能是 FDEIA 致敏蛋白组分。

④CRD 可明确花粉相关食物交叉致敏蛋白组分:导致 PFAS 的交叉致敏蛋白组分主要见于以下三大蛋白家族:病原相关蛋白 10(pathogenesis-related class 10, PR-10)、抑制蛋白(profilin)及 LTPs,其中 PR-10 和抑制蛋白大多导致口腔局部症状,LTPs 易诱发严重过敏反应。

3.OFC:

临床实践中,若病史明确,sIgE、SPT 或 CRD 检测结果与病史一致,大多可临床诊断 IgE 介导食物过敏,但在某些情况下,需实施 OFC 才可明确诊断。OFC 被各国指南推荐为确诊食物过敏的金标准。OFC 适应证包括:(1)个体自行长期回避某种食物,

实施 OFC 证实是否过敏或耐受;(2)过敏原检测结果与临床病史不一致:如病史支持,过敏原检测结果阴性或病史不支持,sIgE 结果阳性等;(3)明确诱发过敏症状的食物剂量;(4)确定 OIT 治疗剂量或家庭安全摄入剂量;(5)明确是否耐受热加工食物如含奶制品/含蛋烘焙食品。

国内学者在 2018 年已制定了 OFC 标准化流程专家共识,规范了 OFC 试验流程^[49],但 OFC 实施过程中有不良反应发生风险,包括严重过敏反应^[50],故需要在有经验的变态反应科医生的指导下,并在有抢救措施的医院开展,以确保患者的安全,目前国内仅有少数医疗机构开展。OFC 可分为 3 种方式,包括双盲安慰剂对照食物激发试验(double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC)、单盲 OFC 和开放性 OFC。DBPCFC 是用食物模拟、混合食物、食物蛋白提取物胶囊等方法将食物隐藏,分 2 次进行试验,分别含有试验食物和安慰剂。食物由第三方如营养师准备,医生、患者及患者家属均不知道给予的试验食物还是安慰剂,实施较难,但偏倚因素最小。单盲 OFC,采用食物隐藏方法,医生知道食物的种类,患者不清楚,且尝不出试验食物的味道,看不出试验食物的外观。开放 OFC,医生和患者均知道试验时摄入的食物的形状,患者能够看到试验食物的形状,且能尝出味道。开放性 OFC 在国内最常用的一种方法,当开放 OFC 结果不确定或年长儿童在开放 OFC 过程中出现主观、精神等症状不易判断时,需要实施 DBPCFC 或单盲 OFC。

OFC 实施方案大致分为 2 种,第 1 种为 7 个递增剂量标准激发方案,多用于 DBPCFC,如 PRACTALL 共识推荐的剂量方案^[51],共分次给予从小到大 7 个食物蛋白剂量(3、10、30、100、300、1 000、3 000 mg),间隔时间不少于 20 min,用于确定患者诱发食物过敏的最低剂量和未发生食物过敏的最大剂量。周薇等在中国儿童 OFC 临床实践中发现开放 OFC 初始剂量从口唇局部接触开始,5~7 个递增剂量的方案耐受性和依从性较好^[52]。第 2 种是单次食物激发,即单次给予目标剂量的激发食物,此类激发试验适用于判断食物某个剂量患者耐受情况。如针对花生和牛奶,欧美国家已经发表了单一低剂量激发(通常是 ED05 暴露量)^[53],验证个体是否会对微量食物蛋白产生反应,单剂量激发可一定程度上减少因担心意外暴露过敏的焦虑,提高生活质量^[53]。

4. IgE 介导食物过敏诊断及鉴别诊断:

IgE 介导食物过敏诊断从临床病史采集开始, 基于病史, 有针对性地进行过敏原检测辅助诊断。建议将 sIgE 和(或) SPT 作为一线检测, CRD 在特定情况下可作为补充检测。OFC 是诊断金标准, 在病史、sIgE、SPT 及 CRD 仍不能明确诊断基础上, 可实施 OFC。出于实际原因, 开放 OFC 用于大多数临床情况, 如果开放式 OFC 仍不能明确, 则可以使用 DBPCFC(详见诊断流程图 1)。不建议将食物特异性 IgG 检测用于诊断 IgE 介导食物过敏。

IgE 介导食物过敏需要与非 IgE 介导及混合介导的食物过敏相鉴别。非 IgE 介导的食物过敏主要包括食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征、食物蛋白诱导的肠病及食物蛋白诱导的直肠结肠炎等^[54-55]。轻中度非 IgE 介导型以胃肠道症状为主, 表现为呕吐、腹痛、腹泻、便血、便中带血丝、黏液稀便等, 也可出现皮肤症状如瘙痒、红斑等。非 IgE 介导的食物过敏反应的诊断主要依据为临床病史

具有典型特征性的症状和体征, 且在回避可疑食物过敏原后症状缓解。如果病史不详, 且风险/效益比允许时, 应在排除其他潜在疾病的同时, 进行 OFC 以辅助诊断。混合介导的食物过敏是由 IgE 和非 IgE 共同介导, 通常局限于消化道和(或)皮肤, 主要包括嗜酸性细胞性胃肠炎、嗜酸性细胞食管炎、特应性皮炎^[55-56]。嗜酸性细胞性食管炎表现为喂养困难、吞咽困难、呕吐、腹痛、食物嵌顿。嗜酸性细胞性胃肠炎表现为腹痛、腹泻、恶心、吸收不良和体重下降等。在特应性皮炎中, 食物过敏可以加重皮损。

三、IgE 介导食物过敏管理

目前国内外的食物过敏指南均强调了对食物过敏的管理需要“轻重有别, 分层管理, 兼顾生长发育”的原则, IgE 介导食物过敏的管理包括急性期治疗、变态反应专科评估及长期管理。

(一) 急性期治疗

1. 临床表现为严重过敏反应:

若出现多系统受累或严重的气道痉挛、低血

FA: food allergy, 食物过敏; sIgE: specific IgE, 特异性 IgE; SPT: skin prick test, 皮肤点刺试验; CRD: component resolved diagnosis, 过敏原组分诊断; “示某些少见情况, 如食物联合伴发因素导致食物过敏, 以小麦依赖运动诱发严重过敏反应为例, 在此类型食物过敏患者既往单独进食小麦无反应, 小麦 sIgE/SPT 检测可为阴性, 但完善 CRD 可检测出 Tri a 19 阳性, 故类似病例需要继续完善 CRD 检测或 OFC 明确诊断

图 1 IgE 介导食物过敏反应诊断流程图

压、休克等严重过敏反应表现,肾上腺素是首选急救药物。若备有肾上腺素自动注射装置(epinephrine autoinjector, EAI),可在院前使用,EAI尚未在国内上市,但已有预灌封肾上腺素上市。若无EAI或预灌封肾上腺素,需要尽快急诊就诊,第一时间给予肾上腺素肌肉注射。注射剂量根据患儿体质量计算,1:1 000肾上腺素0.01 mg/kg或按体质量7.5~25.0 kg(1~5岁):0.15 mg,体质量≥25.0 kg(6~12岁):0.3 mg,青少年及成人:0.5 mg。首选用药途径为大腿外侧肌肉注射。并根据临床症状同时予对症治疗药物如抗组胺药物、糖皮质激素等及其他辅助措施如补液、吸氧、呼吸支持等。需注意抗组胺药物和糖皮质激素不能替代肾上腺素作为急救首选药物。少数患者可发生双相反应(biphasic anaphylaxis),即在首次症状完全缓解后无诱发因素触发情况下再次出现严重过敏反应症状。有发生双相反应高危因素(如重症反应、延迟使用肾上腺素或使用1次以上剂量的肾上腺素治疗等)需要延长留观时间,至少留观6 h以上。当发生双相反应时,治疗措施与首次发作相似,首选治疗仍为肌肉注射肾上腺素。

2. 临床表现为非严重过敏反应:

若仅表现为皮肤黏膜症状,如皮肤局部风团或口腔局部症状,可口服抗组胺药物,同时需要密切关注症状进展,若出现呼吸系统或消化系统症状,按照严重过敏反应处理。

3. 患者教育:

需要教育所有的家庭成员和年长儿识别过敏反应的征兆,家中或外出旅行备抗组胺药物;病历上注明就近医院注射肾上腺素及其剂量,或教会家长在院前注射肾上腺素。

(二)变态反应专科评估

1. 明确食物过敏原:

通过上述sIgE、SPT及CRD,必要时完善OFC明确过敏食物(见“IgE介导食物过敏诊断”部分内容)。

2. 制订严重过敏反应行动计划:

对于严重过敏反应的患者,医生应给患者制订个体化严重过敏反应行动计划(anaphylaxis emergency action plan),列出常见的症状、体征以及强调在严重过敏反应发生时快速启动治疗方案。对于儿童患者,看护者/家长应学会识别严重过敏反应症状以及学会EAI使用或肌肉注射肾上腺素^[35]。

(三)长期管理

明确过敏食物后需要进行长期管理,包括饮食管理、伴发因素管理、管理过敏共病、OIT、生物制剂的应用、营养管理、心理干预、定期评估过敏状态等。

1. 饮食管理:

(1)临床表现为严重过敏反应:

严格避免进食或接触过敏食物可预防再次发作,同时需要规避隐藏食物过敏原如混合食物、洗护用品和药物中的过敏食物成分等。建议采取以下措施规避食物过敏原:①避免进食/接触过敏食物及与其存在高交叉致敏风险的食物。如牛奶与羊奶存在强交叉反应性,牛奶过敏不建议其他哺乳类动物奶替代(如羊奶、马奶等),甲壳类水产动物间如虾与龙虾,水果间如哈密瓜与西瓜、香蕉等均存在不同程度的交叉反应性,进食相关食物前必要时需要专科医生评估致敏风险^[57]。②仔细阅读食品包装上配料表和过敏原信息以确保不含过敏食物成分。③尽量在家中用餐,减少外出就餐,外出就餐时需告知餐厅患者的过敏食物。④应明确告知学校患者过敏食物,以最大程度地降低意外误食过敏食物的风险^[58]。⑤使用洗护用品如保湿霜、沐浴液、牙膏前,需仔细阅读产品成分表,以确保无过敏食物成分。⑥某些药物含有微量的食物成分,乳糖为辅料的药物(如干粉吸入剂)可能含有微量牛奶蛋白成分^[59],有些益生菌中也可能含有牛奶和鸡蛋成分^[60],有相关食物严重过敏反应的儿童如因疾病治疗应用上述药物需密切监护,一旦出现过敏反应,除药物主要活性成分外,尚需考虑其中的食物过敏原成分导致过敏的可能^[59, 61]。

母乳中能够检测到母亲饮食中鸡蛋、牛奶、小麦及花生的过敏原,但含量很低,为ng/ml级别,临床意义不确切,即食物过敏患儿母亲正常饮食并进行母乳喂养,部分患儿不出现过敏症状^[62-68]。母乳喂养的食物过敏儿童,母亲回避过敏食物2~4周,如症状明显改善,母亲可逐渐引入患儿过敏食物,若症状再现,则母亲哺乳期需要回避患儿过敏食物,同时注意母亲营养素补充;若母亲避食患儿症状无改善或母亲引入过敏食物后患儿症状未再出现,母亲可恢复正常饮食^[69]。

(2)临床表现为非严重过敏反应:

对于轻中度食物过敏的管理,国外目前有两种方案指导轻度食物过敏患者再次引入过敏食物。一种是基于OFC结果指导家庭引入低于食物耐受

阈值的食物,如日本指南建议根据 OFC 食物过敏耐受阈值,建议家庭引入低于食物过敏阈值的过敏食物(如鸡蛋、牛奶和小麦)6~12个月,再进行下一个更高剂量的激发,直至通过全剂量激发^[70]。另外一种方案是对于轻度食物过敏,通过加热食物(如牛奶、鸡蛋、水果和蔬菜)改变食物过敏原性后再尝试逐步再引入。如牛奶、鸡蛋“阶梯”方案等。由于 OFC 在国内未广泛开展,基于 OFC 确定食物耐受阈值在国内实施尚有困难,故本共识建议对于轻度 IgE 介导食物过敏的患者酌情启动食物“阶梯”方案。

①牛奶、鸡蛋阶梯方案:

将食物过敏原重新加入个人饮食的过程称为食物过敏原引入“阶梯”。“阶梯”是指从加热程度较高的食物到加热程度较低的食物逐步过渡的过程^[71],热加工等物理方式可能会改变某些食物过敏原性,如牛奶、鸡蛋中稳定的构象表位在加热过程中二硫键断裂而变性,从而降低其过敏原性,进食后临床过敏症状减轻甚至不发生临床症状^[72]。因此,对于非重度牛奶、鸡蛋过敏患者可能耐受充分加热的牛奶、鸡蛋。研究表明 70% 的牛奶、鸡蛋过敏儿童可以耐受充分加热后的牛奶、鸡蛋,在这部分人群中引入加热处理后的过敏原,一定程度上可降低饮食回避所致的不良影响,还有助于早期耐受未加热的过敏原^[73-74]。CRD 也为过敏患者能否添加烘焙的鸡蛋和牛奶提供依据,如 Bos d 8 和 Gal d 1 致敏则提示烘焙牛奶、鸡蛋饮食发生过敏反应风险大。

目前很多国家和地区根据膳食习惯不同制订了不同的牛奶和鸡蛋方案,多用于非 IgE 介导的食物过敏,也有国家如加拿大也用于 IgE 介导的食物过敏。在阶梯引入过程中需要注意有无过敏反应

发生,如荨麻疹、口周皮疹等,若出现过敏反应,需要立即停止进食当前阶段食物,退回上一阶段可耐受的食物。但需要注意,食物阶梯引入过程中可能会出现严重过敏反应甚至致命的风险。所以,目前仅建议应用于轻度 IgE 介导牛奶、鸡蛋过敏,或当牛奶、鸡蛋过敏出现耐受迹象。若 CRD 可行,建议在牛奶 Bos d 8 和鸡蛋 Gal d 1 sIgE 阴性患者中实施,且经变态反应科医生的充分评估后谨慎开展,以降低不良反应风险,必要时在每一个阶梯开始前在医疗监护下实施 OFC,以指导患者家庭引入。表 3 为加拿大的牛奶和鸡蛋食物阶梯仅用于轻度 IgE 介导的牛奶、鸡蛋过敏的学龄前儿童,禁忌证包括既往严重过敏反应病史、未控制的哮喘、近期重度哮喘发作、语言和认知障碍者等^[75]。

②花粉相关食物过敏:

对于水果和蔬菜而言,加热、去皮可明显减轻甚至避免过敏症状。加热可使 PR-10、抑制蛋白等不耐热的过敏原变性,如罐头、果汁由于经过巴氏杀菌等工序,也可减轻过敏症状。不同品种的食物过敏原含量也有区别。如我国学者已对低过敏原性的桃品种进行研究,低 Pru p3 含量的品种通常为早熟的红肉桃,高致敏品种多为晚熟的黄肉毛桃。对于花粉相关坚果(如榛子、核桃、杏仁、花生)过敏的患者若表现为口腔局部症状,一般能耐受带有“可能含有坚果”标签食物。

2. 伴发因素管理(co-factors):

尽管食物过敏大多是由过敏原直接诱发,但伴发因素的作用越来越受到重视,尤其是重症发生的重要危险因素。有研究报道高达 40% 的儿童严重过敏反应中存在伴发因素^[76]。儿童常见的伴发因素为运动、急性感染、NSAIDs,其他少见的因素为精神紧张、睡眠缺乏、脱水、月经期^[77]。若患者表现

表 3 鸡蛋、牛奶食物“阶梯”方案(参考加拿大食物阶梯方案^[75])

步骤	鸡蛋阶梯方案	牛奶阶梯方案
第 1 步	含有鸡蛋的烘焙食品(如:麦芬、纸杯蛋糕、饼干)	含有牛奶的烘焙食品(如:麦芬、纸杯蛋糕、饼干)
第 2 步	松饼、华夫饼	松饼、华夫饼
第 3 步	充分煮熟(水开后至少煮 10 min)、炒熟的鸡蛋	煮沸的牛奶(至少煮沸 3 min)
第 4 步	单面煎蛋、半熟蛋(水开后煮 5 min)、滑炒蛋、奶油、冰淇淋	奶酪、酸奶、冰淇淋、牛奶

实施方法:

△从第 1 步逐渐到第 4 步

△每天进食,可随餐

△从豌豆大小的食物开始,逐渐增加到适龄剂量

△一旦添加到适龄剂量,在可耐受的阶段至少维持 1~3 个月,再进入下个阶段

△进入下一个阶段后一旦发生过敏反应,需要退回到上一个阶段,1 个月后再尝试重新进入下个阶段

为 FDEIA, 建议进食过敏食物后 4~6 h 内禁止运动。建议患儿急性感染期间不进食过敏食物, 即使平时仅表现为轻度过敏的食物。口服 NSAIDs 期间需要严格回避过敏食物。

3. 过敏共病管理:

(1) 特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD):

AD 是发生食物过敏的危险因素^[78-79]。有研究认为 AD 皮肤屏障受损, 食物过敏原皮肤暴露后可导致食物致敏和食物过敏^[80-81]。积极、规范地治疗 AD 可显著改善皮肤屏障功能, 但是否能够预防食物过敏发生尚不明确^[81-82]。

(2) 支气管哮喘:

食物过敏合并哮喘时可能使两种疾病症状严重程度分别加重^[83]。在食物过敏反应中, 合并哮喘, 尤其是未被控制的哮喘, 是发生严重或致死性过敏反应的风险因素^[83-85]。因此, 对于合并哮喘的食物过敏患者, 需要积极、有效地控制哮喘。

4. 生物制剂应用:

生物制剂在治疗食物过敏方面具有显著的潜力与挑战, 生物制剂是靶向食物过敏发病机制中的某一环节, 如奥马珠单抗 (Omalizumab)、度普利尤单抗 (Dupilumab) 等, 有可能降低因意外暴露而导致的严重过敏反应风险^[86]。

(1) 奥马珠单抗:

国外研究已显示 IgE 介导的严重食物过敏的患者使用奥马珠单抗治疗可提高食物阈值, 减少意外暴露后严重过敏反应的发生风险。既往研究多针对哮喘合并食物过敏^[87], 在花生合并多重食物过敏的患者中, 经过单一奥马珠单抗 16~20 周治疗, 花生及其他过敏食物阈值均得到显著提高, 但长期疗效是否可维持尚需进一步验证^[88]。2024 年 1 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准奥马珠单抗用于 1 岁及以上 IgE 介导的单一或多种食物过敏, 目的是降低意外暴露导致的食物过敏反应发生风险和严重程度^[89]。奥马珠单抗联合 OIT 方案的研究显示, 相对于单一 OIT, 叠加奥马珠单抗治疗可使得 OIT 更快地达到维持剂量, 耐受更高的初始剂量, 减少治疗过程中的不良反应, 但是否可实现长期耐受需要更多的证据^[90-91]。目前奥马珠单抗治疗食物过敏的研究多为样本量较小的单中心研究, 且研究结论存在差异, 且奥马珠单抗治疗食物过敏的启动及停止时机均尚未达成共识。因此, 亟待更大规模的多中心研究去证实奥马珠单抗治疗食物过敏的安全性

和有效性, 特别是长期疗效。

(2) 度普利尤单抗:

目前在度普利尤单抗治疗合并食物过敏的 AD 患者的研究中发现应用度普利尤单抗治疗后食物 sIgE 水平下降、食物过敏症状减少且新发致敏风险降低, 提示在食物过敏中使用度普利尤单抗的潜力^[92-93], 但是需要进一步的研究来验证及确定治疗的剂量、疗程及疗效评估方案。

5. 食物过敏原特异性免疫治疗:

食物特异性免疫治疗是指患者在食物过敏自然进程无法获得早期耐受情况下, 通过逐渐增加过敏食物的接触/摄入量, 诱导患者逐渐达到对特定食物过敏原脱敏或持续无反应的一种治疗方法, 包括 OIT、舌下免疫治疗和经皮免疫治疗, 其中 OIT 应用最多。OIT 的经典流程通常包括快速剂量递增期、增量期和维持期 3 个阶段, 治疗结束数周后, 以 OFC 评估 OIT 疗效, 进而区分是暂时脱敏还是持续无应答。多项随机对照试验已经证实了 OIT 的有效性^[94-99]。OIT 可提高食物过敏原阈值, 降低食物过敏反应的严重程度并提高食物过敏患者及其家庭的生活质量^[100-106]。欧洲变态反应和临床免疫学会 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) OIT 指南指出牛奶、鸡蛋、花生过敏的患者可通过 OIT 获益。GA2LEN 指南建议对 4 岁及以上患有严重 IgE 介导的花生过敏的特定儿童进行花生 OIT, 对持续牛奶和鸡蛋过敏的儿童使用牛奶和鸡蛋 OIT, 目的是增加治疗期间过敏原耐受阈值^[100]。目前 OIT 可使大多数患者达到暂时脱敏状态, 中断进食或停止 OIT 时, 脱敏保护作用多不持续, 达到持续无应答状态多依赖于食物的长期维持摄入^[107]。OIT 不良反应大多为局部的轻微症状, 以口腔瘙痒和腹部不适为主, 也可出现全身荨麻疹、喘息、呕吐等系统性症状。因 OIT 在实施过程中存在不良反应风险, 因此在开始前需获得家长充分知情同意, 在严格的医疗监护下, 由专业的过敏团队进行。国内有医疗机构已经在进行 OIT 方面的研究。

6. 营养管理:

当婴幼儿回避一种或多种食物时, 若未进行营养监测及干预, 存在营养不良及生长受限风险。因此对于食物过敏儿童, 需要同时进行生长监测和营养评估, 以防止可能的营养素缺乏而影响正常生长。在饮食回避过程中, 饮食替代、营养评估及规律性随访促进儿童正常生长发育非常重要。由儿

童专科营养师、变态反应科医生、营养科医生等多学科协作的诊疗、膳食评价及指导将使食物过敏患者获益^[108]。

(1) 营养评估:

对于确诊的食物过敏患儿,尤其是多种食物过敏患儿,在饮食回避前应首先进行营养评估,尽可能在出现营养问题前开始营养咨询和干预。对于食物过敏儿童的营养评估应包括详细的病史及饮食史采集,并进行体格生长及临床评估,必要时通过实验室检查了解营养素缺乏情况。目前尚无针对食物过敏儿童单独的营养需要量标准。按照正常儿童营养素参考摄入量对患儿进行膳食评估。

(2) 饮食替代:

①牛奶过敏(cow's milk allergy, CMA):牛奶主要提供脂肪和蛋白质,也是低龄儿童钙和维生素 D 主要来源。母乳喂养儿发生 CMA,母亲需回避牛奶及奶制品 2~4 周,若母亲回避牛奶及其制品后儿童症状明显改善,母亲可逐渐引入牛奶,若症状未再出现,可恢复正常饮食;如症状再现,则母亲哺乳期间应该回避牛奶及含牛奶食物,并在离断母乳后给予深度水解配方或氨基酸配方替代。母亲在饮食回避期间,应补充钙和维生素 D^[109]。重度 CMA 患儿,若母亲饮食回避无效,可直接考虑采用深度水解或氨基酸配方替代。对于配方奶喂养的 CMA 患儿,≤2 岁应给予低过敏性配方替代,>2 岁可进行无奶饮食。对于大多数 CMA 患儿,推荐使用深度水解配方奶(extensively hydrolyzed formula, eHF),而非氨基酸配方(amino acid formula, AAF)或大豆配方奶。推荐 AAF 的情况如下:婴儿存在 IgE 介导的严重过敏反应,合并多重食物过敏,嗜酸性粒细胞性食管炎、使用 eHF 仍存在过敏、生长不良的婴儿使用 eHF 并未改善^[110-111]。

②鸡蛋过敏:鸡蛋主要提供蛋白质和脂肪,此外还包括维生素 A、D、E、K 和 B 族维生素、矿物质等,牛奶、大豆、肉类可提供替代营养素来源。

③小麦过敏:小麦主要提供蛋白质和碳水化合物,是膳食中能量主要来源,也提供多种微量营养素。在患者不过敏的情况下,大米、玉米、燕麦、荞麦、小米、藜麦、树坚果和豆类等可替代小麦。

④大豆过敏:大豆在膳食中的量不大,大豆中的营养素可从其他食物中获取,但若患者同时对牛奶过敏或为素食主义者,避食大豆可能造成营养素缺失,需重新评估膳食结构以确保营养充足。

⑤花生、树坚果、鱼类、甲壳类过敏:此类过敏

原是学龄期儿童常见的食物过敏,虽然也是营养素来源,但由于每日膳食摄入量所占比例不大,容易找到替代食物,故避食不会对营养摄取产生太大影响。

(3) 食物过敏儿童辅食添加建议:

除已明确的过敏食物外,其他辅食引入时间与健康婴儿相同,不建议回避易过敏食物^[110]。在我国,婴儿最常见的过敏食物是牛奶、鸡蛋和小麦。临床中也有由于湿疹等原因查出多种食物 IgE 阳性(牛奶、鸡蛋、小麦阳性多见),若无进食相关食物出现速发过敏反应的临床症状,不建议仅根据 sIgE 结果避免或推迟某种食物的引入。临床上也有父母本身或患儿同胞有食物过敏史,父母在给婴儿添加辅食时有时存在顾虑,会推迟添加易过敏食物^[112]。2021 年中国儿童过敏原检测专家共识不推荐对仅同胞或父母有食物过敏史而没有食物过敏症状的儿童在添加辅食前常规筛查食物过敏原^[113],因此若患儿未表现食物过敏表现,建议正常辅食添加,教育家长识别食物过敏反应症状,若出现过敏反应,建议变态反应专科评估。

7. 定期评估过敏状态:

食物过敏的定期评估频率与疾病自然进程有关,且不同临床类型、症状严重程度和年龄评估率有差异。

IgE 介导食物过敏自然进程可分为耐受(resolution)、持续过敏(persistence)以及进展型(progression)^[114]。牛奶、鸡蛋、小麦及大豆过敏,大部分临床症状常随着年龄增长而减轻或耐受。甲壳类水产动物、鱼、花生以及坚果常呈现持续过敏,一般不会随着年龄增长出现耐受。部分花粉过敏尤其是蒿草花粉、桦树花粉过敏的患者,在进食某些生水果或蔬菜时出现过敏,且随着年龄增长,过敏食物种类可能会逐年增多或临床表现加重^[27],此类型称为进展型。对于自然缓解概率高的食物过敏,如鸡蛋、牛奶、小麦及大豆过敏,建议每年评估。食物 sIgE 水平的下降速度可辅助预测食物过敏产生耐受性的可能性,以牛奶蛋白过敏为例,在 sIgE 水平下降 50% 的情况下,发生耐受的概率为 31%,下降 90% 时的概率为 66%,下降 95% 时的概率为 94%^[115]。对于易呈持续过敏的类型,如甲壳类水产动物、鱼、花生和坚果,建议每 2 年评估。

婴幼儿建议每 6 个月评估,学龄前期每年评估,学龄期建议每 1~2 年进行评估。若患者临床出现食物耐受趋势,如可耐受含奶或蛋烘焙饮食,或意外暴露过敏食物后无过敏反应,可增加评估频

率,适时指导再引入,以减少过度回避饮食的不良影响。可通过定期检测 sIgE 和(或) SPT 水平,监测变化趋势,判断食物耐受概率,必要时实施 OFC 明确诱发过敏反应的最小剂量。

8. 食物过敏儿童疫苗接种建议:

疫苗中可能含有少量食物过敏原,包括鸡蛋、鸡肉、牛奶和明胶蛋白,理论上相应食物过敏患者接种疫苗有引发过敏的风险。

(1) 鸡蛋过敏:

鸡胚培养疫苗包括流感疫苗、麻腮风疫苗、黄热病减毒活疫苗等。鸡胚培养疫苗含有少量卵蛋白,理论上鸡蛋过敏患者接种此类疫苗后可能引发过敏反应。①流感疫苗:鸡蛋过敏患者接种流感疫苗后全身过敏反应发生风险不高于非鸡蛋过敏者^[116-117]。推荐鸡蛋过敏患者可安全接种适龄流感疫苗,接种前无需采取疫苗接种常规流程以外其他预防措施^[118-119]。②麻腮风疫苗(measles, mumps, and rubella vaccine, MMR):大型病例研究表明鸡蛋过敏未增加麻腮风疫苗严重过敏反应发生的风险^[120],推荐鸡蛋过敏儿童可常规接种麻腮风疫苗^[121-122]。③黄热病减毒活疫苗(yellow fever vaccine, YFV):根据我国 YFV 说明书,鸡蛋过敏是 YFV 接种禁忌人群。如果鸡蛋过敏患者有必须接种 YFV 的需求时,可先行 YFV 皮肤点刺或皮内试验,阴性结果提示对疫苗耐受,皮试阳性患者可尝试分次脱敏方案接种^[121, 123]。

(2) 牛奶过敏:

牛奶蛋白可能存在于某些厂家生产的百白破疫苗、口服脊髓灰质炎疫苗和 MMR 中。有报道显示牛奶蛋白过敏患者接种 MMR 或百白破疫苗后引发速发型超敏反应^[124-128],可能与疫苗中含有 α -乳清蛋白或其他牛奶蛋白成分有关。目前推荐牛奶蛋白过敏患者正常接种疫苗^[129-130],但对于既往出现过牛奶蛋白严重过敏反应或牛奶 sIgE 水平很高时(如 sIgE 水平 $>100 \text{ kU}_A/\text{L}$)需警惕。

(3) 明胶蛋白过敏:

明胶作为稳定剂被添加到疫苗中,可引发过敏反应。含有明胶蛋白的疫苗包括 MMR、流感疫苗、YFV、狂犬病疫苗、口服伤寒疫苗、带状疱疹疫苗。对于有明胶过敏史的患者,建议首选不含明胶的疫苗;如无替代疫苗,可行疫苗皮肤点刺试验,阳性结果可尝试分次脱敏方案接种^[129-130]。

9. 心理干预:

长期警惕避免过敏原暴露以及严重过敏反应

急性发作会给家庭带来抑郁、焦虑、创伤后的应激障碍、生活质量的下降等问题^[131]。因此,对患者及患者家长的心理干预也是食物过敏长期管理的一部分。

四、结语与展望

临床医师需要基于临床病史,选择合适的过敏原检测报告以及正确解读过敏原检测报告,规范诊断和管理食物过敏儿童。IgE 介导的我国食物过敏的诊断在国内仍存在一些瓶颈,首先,作为食物过敏诊断金标准 OFC,在我国仍未广泛开展,其次,一些前沿的检测方法如嗜碱性粒细胞活化试验(basophil activation test, BAT),目前多用于科研层面。展望未来,随着中国过敏性疾病规范化诊疗体系建设的不断推进,CRD 及 BAT 从科研逐渐走向临床应用,OFC 临床实践逐步开展,有望打破目前 IgE 介导食物过敏诊断的瓶颈,实现食物过敏的精准诊断。食物过敏的管理需要“轻重有别,分层管理,兼顾生长发育”的原则,对适合的患者开展 OIT 或生物制剂的治疗,积极探索有效的预防和治疗措施,最终使患者获益。

执笔人:

姜楠楠(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科 儿童重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

徐迎阳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

姜楠楠和徐迎阳对本文有同等贡献

顾问专家组名单:

倪鑫(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科)

程雷(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院耳鼻咽喉科/过敏诊疗中心 南京医科大学国际变态反应研究中心)

孙宝清(广州医科大学附属第一医院临床检验中心 国家呼吸医学中心)

撰写专家组名单(以下按姓氏拼音排序):

陈红兵(南昌大学中德联合研究院)

陈莉娜(四川大学华西第二医院小儿呼吸免疫科)

高天霖(首都医科大学附属北京儿童医院保定医院风湿免疫科)

韩玉玲(山东大学附属儿童医院呼吸科)

郝创利(苏州大学附属儿童医院呼吸科)

黄鸿眉(首都医科大学附属北京儿童医院临床营养科)

胡燕(首都医科大学附属北京儿童医院保健中心)

蒋萍(天津市第一中心医院呼吸与危重症医学科)
 李小芹(河南省儿童医院消化科)
 刘玲(北京大学第三医院儿科)
 梁源(首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科)
 刘传合(首都儿科研究所附属儿童医院变态反应科)
 马冬均(乌鲁木齐儿童医院呼吸诊疗中心)
 沙莉(首都儿科研究所附属儿童医院变态反应科)
 沈惠青(首都医科大学附属北京儿童医院消化科)
 汤建萍(湖南省儿童医院/中南大学湘雅医学院附属儿童医院皮肤科)
 汤昱(河南儿童医院呼吸科)
 王宁(西安市儿童医院呼吸哮喘中心)
 吴捷(首都医科大学附属北京儿童医院消化科)
 王蓬鹏(首都医科大学附属北京儿童医院 扬州市妇幼保健
 院 耳鼻咽喉头颈外科)
 杨轶男(中山大学附属第五医院儿科)
 周薇(北京大学第三医院儿科)
 祝戎飞(华中科技大学同济医学院附属同济医院过敏反
 应科)
 郑广力(长春市儿童医院过敏反应科)
撰写秘书组名单(以下按姓氏拼音排序):
 皇惠杰(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医
 院过敏反应科 儿童重大疾病研究教育部重点实验室 国
 家呼吸系统疾病临床医学研究中心)
 侯晓玲(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医
 院过敏反应科 儿童重大疾病研究教育部重点实验室 国
 家呼吸系统疾病临床医学研究中心)
 齐婉婷(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变
 态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点
 实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)
 茹一(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态
 (过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实
 验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)
 孙雪梅(北京市顺义区妇幼保健院儿科)
 王静(山东大学附属儿童医院呼吸科)
 喜雷(北京市通州区妇幼保健院儿内科)
 张旭东(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医
 院过敏反应科 儿童重大疾病研究教育部重点实验室 国
 家呼吸系统疾病临床医学研究中心)
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(8): 2736-2746 e2739. DOI:10.1016/j.jaip.2020.04.020.
 [2] Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and

meta-analysis[J]. *Allergy*, 2023, 78(2): 351-368. DOI: 10.1111/all.15560.
 [3] 王硕, 蒋竞雄, 王燕, 等. 城市 0~24 月龄婴幼儿过敏性疾病症状流行病学调查[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(2): 119-122. DOI: 10.11852/zgetbjzz2016-24-02-03.
 [4] 周薇, 赵京, 车会莲, 等. 中国儿童食物过敏循证指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(8): 572-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220313-00257.
 [5] 中国医师协会变态反应医师分会, 福棠儿童医学发展研究中心北京医师协会变态反应专科医师分会. 过敏原特异性 IgE 检测结果临床解读中国专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(6): 707-725. DOI: 10.3760/cma. j. cn112150-20220320-00263.
 [6] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 803-813. DOI: 10.1056/NEJMoa1414850.
 [7] Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 276-286. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31418-0.
 [8] Cafarotti A, Giovannini M, Begin P, et al. Management of IgE-mediated food allergy in the 21st century[J]. *Clin Exp Allergy*, 2023, 53(1): 25-38. DOI: 10.1111/cea.14241.
 [9] Anagnostou A, Lieberman J, Greenhawt M, et al. The future of food allergy: Challenging existing paradigms of clinical practice[J]. *Allergy*, 2023, 78(7): 1847-1865. DOI: 10.1111/all.15757.
 [10] Sicherer SH, Abrams EM, Nowak-Wegrzyn A, et al. Managing Food Allergy When the Patient Is Not Highly Allergic[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(1): 46-55. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.021.
 [11] Jiang N, Xu W, Xiang L. Age-related differences in characteristics of anaphylaxis in Chinese children from infancy to adolescence[J]. *World Allergy Organ J*, 2021, 14(11): 100605. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100605.
 [12] Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the α -Gal Syndrome: Characteristics of 261 Children and Adults Reporting Red Meat Allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7): 2348-2358 e2344. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.031.
 [13] Platts-Mills TaE, Li RC, Keshavarz B, et al. Diagnosis and Management of Patients with the α -Gal Syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(1): 15-23 e11. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.09.017.
 [14] Kulthanan K, Ungprasert P, Jirapongsananuruk O, et al. Food-Dependent Exercise-Induced Wheals, Angioedema, and Anaphylaxis: A Systematic Review[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(9): 2280-2296. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.06.008.
 [15] 徐迎阳, 杜志荣, 尹佳, 等. 小麦依赖-运动诱发荨麻疹患者的临床特征[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(1): 33-39. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.01.007.
 [16] Jiang N, Yin J, Wen LL, et al. Characteristics of Anaphylaxis in 907 Chinese Patients Referred to a Tertiary Allergy Center: A Retrospective Study of 1, 952 Episodes[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(4): 353-361. DOI: 10.4168/aa.2016.8.4.353.
 [17] Jiang NN, Wen LP, Li H, et al. A New Diagnostic Criteria of Wheat-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis in China

- [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(17): 2049-2054. DOI: 10.4103/0366-6999.239304.
- [18] Giannetti MP. Exercise-Induced Anaphylaxis: Literature Review and Recent Updates[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18(12): 72. DOI: 10.1007/s11882-018-0830-6.
- [19] Sánchez-López J, Araujo G, Cardona V, et al. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors[J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1480-1492. DOI: 10.1111/all.14689.
- [20] 姜楠楠, 尹佳, 文利平. 阿司匹林相关小麦依赖运动诱发过敏性休克: 20 例回顾性分析[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8 (3): 181-187. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2014.03.004.
- [21] Xing H, Wang J, Sun Y, et al. Recent Advances in the Allergic Cross-Reactivity between Fungi and Foods[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7583400. DOI: 10.1155/2022/7583400.
- [22] Thivalapill N, Andy-Nweye AB, Bilaver LA, et al. Sensitization to house dust mite and cockroach may mediate the racial difference in shellfish allergy[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(8): e13837. DOI: 10.1111/pai.13837.
- [23] Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 923-925. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.665.
- [24] 姜楠楠, 关凯, 向莉. 儿童花粉症并发自报食物过敏的临床特征[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(6): 552-559. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.06.008.
- [25] 姜楠楠, 向莉. 花粉-食物过敏综合征. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2023, 17(5): 455-463. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2023.05.011.
- [26] Jiang N, Xu W, Huang H, et al. Anaphylaxis in Chinese Children with Pollen Sensitization: Triggers, Clinical Presentation, and Acute Management[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 633-643. DOI: 10.2147/jaa.S363113.
- [27] 中华医学会变态反应学分会过敏原特异性诊断学组, 福棠儿童医学发展研究中心过敏(变态)反应学科规范化建设研究组, 北京慢性病防治与健康教育研究会变态反应学专业委员会, 等. 花粉-食物过敏综合征诊断及专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2024, 58(6): 719-734. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20231109-00324.
- [28] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2): S116-125. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028.
- [29] Fernández-Rivas M, Gómez García I, Gonzalo-Fernández A, et al. Development and validation of the food allergy severity score[J]. *Allergy*, 2022, 77(5): 1545-1558. DOI: 10.1111/all.15165.
- [30] Dribin TE, Schnadow D, Spergel JM, et al. Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1): 173-181. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.003.
- [31] Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis[J]. *Allergy*, 2022, 77(9): 2634-2652. DOI: 10.1111/all.15318.
- [32] Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(4): 1148-1156 e1145. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.052.
- [33] Jiang N, Xu W, Huang H, et al. Anaphylaxis in Chinese Children: Different Clinical Profile Between Children with and without a History of Asthma/Recurrent Wheezing[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 1093-1104. DOI: 10.2147/jaa.S376495.
- [34] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 1018-1019. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.021.
- [35] 向莉, 万伟琳, 曲政海, 等. 中国儿童严重过敏反应诊断与治疗建议[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(6): 410-416. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210203-00157.
- [36] Jiang NN, Xiang L, Huang HJ, et al. Unusual anaphylaxis induced by food allergen inhalation or skin contact[J]. *Asia Pac Allergy*, 2024, 14(2): 93-96. DOI: 10.5415/apallergy.000000000000118.
- [37] Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 874-880. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.038.
- [38] Riggioni C, Ricci C, Moya B, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy[J]. *Allergy*, 2024, 79(2): 324-352. DOI: 10.1111/all.15939.
- [39] Jiang N, Xiang L, Guan H, et al. Blueberry (*Vaccinium myrtillus*) Induced Anaphylaxis in a Chinese Child with Lipid Transfer Protein Sensitization[J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 16: 1253-1258. DOI: 10.2147/jaa.S436561.
- [40] 王洪田, 马琳, 王成硕, 等. 过敏原皮肤点刺试验的专家共识[J]. *北京医学*, 2020, 42(10): 966-985. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.10.912.
- [41] Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(6): 1410-1417. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.014.
- [42] Valenta R, Breiteneder H, Pettenburger K, et al. Homology of the major birch-pollen allergen, Bet v I, with the major pollen allergens of alder, hazel, and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 87(3): 677-682.
- [43] O'hehir RE, Holgate ST, Sheikh A. *Middleton's Allergy Essentials*[M]. Philadelphia (PA): Elsevier, 2017.
- [44] Qi W, Chen J, Zheng H, et al. Serum levels of specific IgE to cow's milk and its components as predictors of anaphylaxis in Chinese children with cow's milk allergy[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2024. DOI: 10.12932/ap-010823-1667.
- [45] 陈浩, 祝戎飞, 廖晓棠, 等. 过敏原组分检测在 IgE 介导的食物过敏中的研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(3): 333-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220726-00758.
- [46] Alessandri C, Zennaro D, Scala E, et al. Ovomuroid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(3): 441-450. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03915.x.

- [47] 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.
- [48] 尹佳, 文利平. 小麦依赖-运动诱发的严重过敏反应: 15 例病例分析[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2010, 4(1): 26-32. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2010.01.006.
- [49] 中华预防医学会过敏疾病预防与控制专业委员会预防食物药物过敏学组. 口服食物激发试验标准化流程专家共识[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(27): 3281-3284. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.201.
- [50] 刘玲, 周薇. 口服食物激发试验出现过敏反应 120 例. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(12): 946-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201221-01920.
- [51] Sampson HA, Gerth Van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1260-1274. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.017.
- [52] 周薇. 口服食物激发试验面临的问题和挑战[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(12): 913-915. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210510-00510.
- [53] Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(5): 1583-1590. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.030.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Sicherer SH, Warren CM, Dant C, et al. Food Allergy from Infancy Through Adulthood[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(6): 1854-1864. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.02.010.
- [57] Gupta A, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, et al. Diagnosis of Food Allergy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(1): 39-52. DOI: 10.1016/j.iac.2017.09.004.
- [58] Vale S, Smith J, Said M, Mullins RJ, et al. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2015 update[J]. *J Paediatr Child Health*, 2015, 51(10): 949-954. DOI: 10.1111/jpc.12962.
- [59] 刘小会, 冯雪莉, 赵立波, 等. 沙美特罗替卡松粉吸入剂引起皮疹的分析与思考[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(3): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.018.
- [60] Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(8): 778-784. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01338.x.
- [61] 姜楠楠, 向莉. 药物辅料中的食物变应原成分[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(1): 82-88. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2021.01.015.
- [62] Metcalfe JR, Marsh JA, D'vaz N, et al. Effects of maternal dietary egg intake during early lactation on human milk ovalbumin concentration: a randomized controlled trial[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(12): 1605-1613. DOI: 10.1111/cea.12806.
- [63] Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(2): 173-178.
- [64] Sorva R, Mäkinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 93(4): 787-792.
- [65] Chirido FG, Rumbo M, Añón MC, et al. Presence of high levels of non-degraded gliadin in breast milk from healthy mothers[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(11): 1186-1192.
- [66] Schocker F, Scharf A, Kull S, et al. Detection of the Peanut Allergens Ara h 2 and Ara h 6 in Human Breast Milk: Development of 2 Sensitive and Specific Sandwich ELISA Assays[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 174(1): 17-25. DOI: 10.1159/000479388.
- [67] Vadas P, Wai Y, Burks W, et al. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women[J]. *JAMA*, 2001, 285(13): 1746-1748.
- [68] Schocker F, Baumert J, Kull S, et al. Prospective investigation on the transfer of Ara h 2, the most potent peanut allergen, in human breast milk[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(4): 348-355. DOI: 10.1111/pai.12533.
- [69] Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(1): 52-67. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.007.
- [70] Miura Y, Yanagida N, Sato S, et al. Personalized management for unmet needs with food allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022, 22(3): 160-166. DOI: 10.1097/aci.0000000000000816.
- [71] Venter C, Meyer R, Ebisawa M, et al. Food allergen ladders: A need for standardization[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(1): e13714. DOI: 10.1111/pai.13714.
- [72] 简姗, 佟平, 高金燕, 等. 加工对鸡蛋过敏原的影响[J]. *食品科学*, 2010, 31(17): 433-437.
- [73] De Jong NW, Van Splunter ME, Emons JaM, et al. Introduction of Heated Cow's Milk Protein in Challenge-Proven Cow's Milk Allergic Children: The iAGE Study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 629. DOI: 10.3390/nu14030629.
- [74] Leonard SA, Nowak-Węgrzyn AH. Baked Milk and Egg Diets for Milk and Egg Allergy Management[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(1): 147-159. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.013.
- [75] Chomyn A, Chan ES, Yeung J, et al. Canadian food ladders for dietary advancement in children with IgE-mediated allergy to milk and/or egg[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1): 83. DOI: 10.1186/s13223-021-00583-w.
- [76] Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis[J]. *Allergy*, 2017, 72(12): 1944-1952. DOI: 10.1111/all.13207.
- [77] Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: Role of cofactors[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2021, 64(8):

- 393-399. DOI: 10.3345/cep.2020.01088.
- [78] Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4): 1071-1078. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.049.
- [79] Graham F, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and its relation to food allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(3): 305-310. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000638.
- [80] Dębińska A, Sozańska B. Epicutaneous Sensitization and Food Allergy: Preventive Strategies Targeting Skin Barrier Repair-Facts and Challenges[J]. *Nutrients*, 2023, 15(5): 1070. DOI: 10.3390/nu15051070.
- [81] Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? [J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2185-2205. DOI: 10.1111/all.14304.
- [82] Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, et al. Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(1): 126-135. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.03.008.
- [83] Di Palmo E, Gallucci M, Cipriani F, et al. Asthma and Food Allergy: Which Risks? [J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2019, 55(9):509. DOI: 10.3390/medicina55090509.
- [84] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(1): 191-193. DOI: 10.1067/mai.2001.112031.
- [85] Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(4): 883-888. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.1125.
- [86] Schuetz JP, Anderson B, Sindher SB. New biologics for food allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2024, 24(3): 147-152. DOI: 10.1097/aci.0000000000000981.
- [87] Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, et al. Impact of Omalizumab on Food Allergy in Patients Treated for Asthma: A Real-Life Study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6): 1901-1909 e1905. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.023.
- [88] Wong GWK. Options for Multiple Food Allergies-Food Avoidance or Pharmacologic Treatment? [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(10): 946-948. DOI: 10.1056/NEJMe2400807.
- [89] Casale TB, Fiocchi A, Greenhawt M. A practical guide for implementing omalizumab therapy for food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(6): 1510-1517. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.03.019.
- [90] Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gadkari A, et al. Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1): 40-45. DOI: 10.1016/j.anai.2020.07.026.
- [91] Riggioni C, Oton T, Carmona L, et al. Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety[J]. *Allergy*, 2024, 79(8): 2097-2127. DOI: 10.1111/all.16129.
- [92] Spekhorst LS, Van Der Rijst LP, De Graaf M, et al. Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients[J]. *Allergy*, 2023, 78(3): 875-878. DOI: 10.1111/all.15591.
- [93] Geba GP, Li D, Xu M, et al. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(3): 756-766. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.026.
- [94] Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 1991-2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1812856.
- [95] J OBH, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020, 4(10): 728-739. DOI: 10.1016/s2352-4642(20)30234-0.
- [96] Vickery BP, Vereda A, Nilsson C, et al. Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(5): 1879-1889 e1813. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.029.
- [97] Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2017, 27(3): 151-159. DOI: 10.18176/jiaci.0143.
- [98] Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10322): 359-371. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)02390-4.
- [99] Groetch M, Mudd K, Woch M, et al. Retail Food Equivalents for Post-Oral Immunotherapy Dosing in the Omalizumab as Monotherapy and as Adjunct Therapy to Multi-Allergen Oral Immunotherapy in Food-Allergic Children and Adults (OUTMATCH) Clinical Trial[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(2): 572-580. e572. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.10.022.
- [100] Muraro A, De Silva D, Halken S, et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022[J]. *World Allergy Organ J*, 2022, 15(9): 100687. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100687.
- [101] De Silva D, Rodríguez Del Río P, De Jong NW, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy*, 2022, 77(6): 1852-1862. DOI: 10.1111/all.15211.
- [102] Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, et al. Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2): 429-436 e422. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.016.
- [103] Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, et al. Quality of life of children aged 8-12 years undergoing food allergy oral immunotherapy: Child and parent perspective[J]. *Allergy*, 2020, 75(10): 2623-2632. DOI: 10.1111/all.14350.
- [104] Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2): 479-491 e410. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.048.
- [105] Blackman AC, Staggers KA, Kronisch L, et al. Quality of life improves significantly after real-world oral immunotherapy for children with peanut allergy[J]. *Ann*

- Allergy Asthma Immunol, 2020, 125(2): 196-201 e191. DOI: 10.1016/j.anai.2020.03.028.
- [106] Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, et al. Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(3): 263-268. DOI: 10.1111/pai.12528.
- [107] 朱海涛,唐开发,刘仲伟,等.食物过敏口服免疫治疗[J].中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(6): 695-701. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2021.06.016.
- [108] 张夜曲,胡燕.儿童食物过敏的营养管理[J].中华儿科杂志, 2019, 57(3): 238-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.019.
- [109] Mcwilliam V, Netting MJ, Volders EPalmer DJ. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update-X-Breastfeeding a baby with cow's milk allergy[J]. *World Allergy Organ J*, 2023, 16(11): 100830. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100830.
- [110] 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《中华儿科杂志》编辑委员会.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.
- [111] 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.
- [112] Mchenry M, Watson W. Impact of primary food allergies on the introduction of other foods amongst Canadian children and their siblings[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(1): 26. DOI: 10.1186/1710-1492-10-26.
- [113] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组.中国儿童过敏原检测临床应用专家共识(2021版)[J].中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201130-01832.
- [114] Du Toit G, Santos A, Roberts G, et al. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20(4): 309-319. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00887.x.
- [115] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(2): 387-391. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.032.
- [116] Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 129(4): 1157-1159. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.038.
- [117] Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study[J]. *BMJ (Clinical Research)*, 2015, 351: h6291. DOI: 10.1136/bmj.h6291.
- [118] Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(1): 49-52. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.020.
- [119] Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2022-2023[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(4) e2022059275. DOI: 10.1542/peds.2022-059275.
- [120] Kara Elitok G, Çelikboya E, Bulbul L, et al. Does Food Allergy Require Any Change in Measles-Mumps-Rubella Vaccination? [J]. *Indian Journal of Pediatrics*, 2019, 86(10): 915-920. DOI: 10.1007/s12098-019-02981-w.
- [121] Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(10): 1262-1278. DOI: 10.1111/cea.14009.
- [122] Bandi S, Macdougall C. MMR and egg allergy: to vaccinate or not to vaccinate? [J]. *Br J Gen Pract*, 2010, 60(578): 693-694. DOI: 10.3399/bjgp10X515511.
- [123] Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, et al. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients[J]. *Vaccine*, 2020, 38(42): 6539-6544. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.020.
- [124] Piñones M, Landaeta M, Bustos P, et al. Hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine in patients with IgE-mediated cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(1): 349-351. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.040.
- [125] Fantinato FFST, Vargas A, Carvalho SMD, et al. Anaphylaxis related to measles, mumps, and rubella vaccine in Santa Catarina State, Brazil, 2014 and 2015 [J]. *Cadernos de Saude Publica*, 2018, 34(3): e00043617. DOI: 10.1590/0102-311X00043617.
- [126] Ulusoy Severcan E, Ertugrul A, Ozmen S. Evaluation of Children with Cow's Milk Allergy Who Received Measles or Measles, Mumps, and Rubella Vaccines Containing Alpha-Lactalbumin[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2023, 36(3): 90-93. DOI: 10.1089/ped.2023.0035.
- [127] Yucel E, Karavaizoglu Ç, Hizli Demirkale Z, et al. Beware of α -lactalbumin as a hidden allergen in measles, mumps, and rubella vaccine in the patients with cow's milk allergy [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(6). DOI: 10.1111/pai.13821.
- [128] Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(1): 215-218. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
- [129] Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(7): 628-640. DOI: 10.1111/pai.12762.
- [130] Kelso JM. The adverse reactions to vaccines practice parameter 10 years on-what have we learned? [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 129(1): 35-39. DOI: 10.1016/j.anai.2022.01.026.
- [131] Soller L, To S, Hsu E, et al. Current tools measuring anxiety in parents of food-allergic children are inadequate [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(6): 678-685. DOI: 10.1111/pai.13260.