

食物过敏与相关消化系统疾病

李在玲

【摘要】 食物过敏是指人接触过某种食物,再次摄入时,机体对之产生异常免疫反应,出现生理功能紊乱和/或组织损伤,由此引发一系列的临床症状。目前报道,有 170 余种食物可导致过敏,以下几种致敏原:牛奶、鸡蛋、花生、坚果、有壳海鲜、大豆、小麦等引起 90% 以上的食物过敏。消化系统过敏症状的出现与致敏原的特性(包括蛋白质的家族属性、三维结构、生物活性和对消化的稳定性)和机体本身状态(遗传因素、肠道黏膜屏障功能的完整性、口服免疫耐受是否建立)有密切关系。食物过敏最常累及的是消化系统,症状呈非特异性,容易漏诊或误诊。食物过敏根据其发病机制分为 IgE 介导、非 IgE 介导及 IgE 和非 IgE 共同介导,可引起呕吐、腹泻、反流、便秘、腹痛等消化系统症状,还可导致食物蛋白介导的直结肠炎,食物蛋白介导的小肠结肠炎,食物蛋白介导的肠病,嗜酸性粒细胞性胃肠炎,嗜酸性粒细胞性食管炎,麦胶肠病等消化系统疾病,婴儿肠绞痛,肠易激惹综合征等功能性胃肠病也被认为与食物过敏有关。无论延误诊断还是过度诊断,均可能导致婴幼儿生长发育迟缓、贫血和低蛋白血症等。所以认识食物过敏对消化系统的影响,尽早明确诊断和治疗可有效防止营养不良发生,改善患儿生活状态。

【关键词】 食物过敏;消化系统;儿童

Food allergy and the related diseases of digestive system Li Zailing. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Zailing, Email: topbj163@sina.com

【Abstract】 Food allergy refers to the body's abnormal immune response to food, which induces disorder and/or injuries of human body, and thus triggers a series of manifestations. Ninety percent of food allergy is due to the following allergen: milk, eggs, peanuts, nuts, seafood, soy, wheat, etc. The symptoms of digestive system are closely associated with the nature of allergen (including protein's family nature, three dimensional structure, biological activity and stability) and the body's own status (genetic factors, integrity of intestinal mucosal barrier and oral immune tolerance). The symptoms of digestive systems are not typical, and differ by various factors like body conditions, ages, regions and allergens, so the diagnosis is difficult. Food allergy is categorized by its mechanism: IgE, non IgE, and mix. The symptoms of digestive systems include vomiting, diarrhea, reflux, constipation and abdominal pain, etc, and relative diseases include food protein - induced enteropathy, food protein - induced enterocolitis syndrome, food protein - induced enterocolitis syndrome, food protein - induced proctocolitis, celiac disease, eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic esophagitis and infantile colic, etc. Delayed diagnosis will result in failure to thrive, anemia and hypoproteinemia. Therefore, early diagnosis and treatment can effectively prevent malnutrition and improve the children's animation.

【Key words】 Food allergy; Digestive systems; Child

食物过敏是指人接触过某种食物,再次摄入时,机体对之产生异常免疫反应,出现生理功能紊乱和/或组织损伤,由此引发一系列的临床症状^[1]。目前报道,有 170 余种食物可导致过敏,以下几种致敏原:牛奶、鸡蛋、花生、坚果、有壳海鲜、大豆、小麦等可引起 90% 以上的食物过敏。消化系统过敏症状的出现与致敏原的特性(包括蛋白质的家族属性、三维结构、生物活性和对消化的稳定性)和机体本身状态(遗传因素、肠道黏膜屏障功能的完整性、口服免疫耐受是否建立)有密切关系^[2]。

胃肠道每天接触大量外源性蛋白质,食物过敏是否发生依赖于胃肠道的屏障作用。该屏障包括物理屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障。上皮细胞、紧密连接和

覆盖其上的厚厚的黏液层构成了胃肠道黏膜的物理、化学屏障。完整的胃肠道黏膜上皮能够阻止变应原的渗透及吸收。黏液层中的胃酸和蛋白酶的水解作用可改变抗原的分子结构,使其抗原性减低或消除。分布于胃肠道黏膜中的集合淋巴滤泡、上皮和固有层淋巴细胞、肥大细胞、浆细胞及肠系膜淋巴结构成了分子免疫屏障。该分子免疫屏障能够识别共生的微生物、有害的病原体及异体蛋白质抗原。肠道是人体最大的细菌库,数量和分布相对恒定的肠道内常驻菌群形成一个既相互作用又相互依赖的微生态系统,即肠道的生物屏障。新的观念认为胃肠道微生物与其产物激活天然免疫系统所产生的信号,强烈抑制了对食物的过敏反应,这种抑制信号对维持口服耐受发挥重要作用^[3]。

食物过敏依据发病机制可分为 IgE 介导、非 IgE 介导及 IgE 和非 IgE 共同介导。IgE 介导的食物过敏的特点为症状往往在摄入食物后数分钟至 2 h 内出现,常引起严重

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.07.001

作者单位: 100191 北京大学第三医院儿科

通信作者: 李在玲, Email: topbj163@sina.com

过敏症。常见的致敏原有牛奶、鸡蛋、花生、大豆,剂量依赖性较弱,发病机制明确,也有明确诊断的手段。非 IgE 介导的食物过敏的特点为症状在摄入食物后 2 h 甚至数天内出现,消化道症状为主,常见的致敏原有鸡蛋、牛奶、大豆和小麦,剂量依赖性较强,机制尚不明确,食物激发试验及斑贴试验(atopy patch test, APT)有助于诊断。食物过敏症状较为复杂,可涉及全身各个系统,包括消化、呼吸、皮肤、神经系统等^[4]。目前报道的食物过敏相关疾病的分类见图 1。

婴幼儿的消化酶分泌不足及功能不完善,免疫系统功能不成熟,胃肠道黏膜的完整性遭到破坏或其通透性升高有可能使其患食物过敏的风险性增加。食物过敏常累及消化系统,症状呈非特异性,给诊断带来困难^[5]。

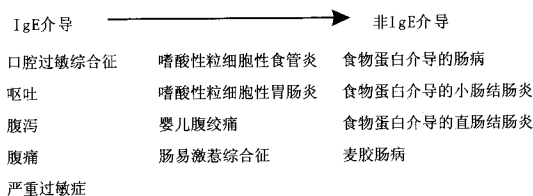


图 1 食物过敏相关疾病发病机制分类

Figure 1 Pathogenesis classification of food allergy related diseases

1 食物过敏相关消化系统表现

1921 年, Duke^[6] 通过观察 80 例与偏头痛有关的腹痛患者,发现他们回避某些食物后,腹痛症状明显好转,提示食物过敏可能是引起腹痛等消化道症状的病因。此后, Rowe^[7] 也证实了相同观点。目前已较为肯定食物过敏可能是引起一些消化系统疾病的主要原因,如食物蛋白介导的肠病(food protein-induced enteropathy)、食物蛋白介导的小肠结肠炎综合征(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)、食物蛋白介导的直肠结肠炎(food protein-induced proctocolitis)、麦胶肠病(celiac disease, CD)、口过敏综合征(oral allergy syndrome)、嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)、嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EE)、肝脏疾病、急性胰腺炎(acute pancreatitis)、功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、肠易激惹综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、腹型偏头痛(abdominal migraine)、儿童功能性腹痛(functional abdominal pain, FAP)、儿童功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)等,也可引起消化系统的主要症状,如呕吐、腹泻、腹痛、肠绞痛、便秘和反流等^[8-11]。

1.1 口腔过敏综合征 口腔过敏综合征是指患儿在摄入某种水果或蔬菜几分钟或数小时后,出现口唇、舌、上腭及咽喉部的不适感觉,如舌部麻木、运动不灵敏、蚁走感、疼痛、肿胀或痒感、上唇和/或下唇肿胀,少数患儿可同时出现全身过敏症状。症状可在 24 h 内消失。患儿会将不适感觉与吃过的食物联系起来,以后出现拒食该食物的现象。将水果削皮,蔬菜煮熟后再吃,可减少本病发生。水

果或蔬菜与桦树类花粉间存在交叉反应,所以花粉症患儿易患本病,而本病患者以后也可能合并花粉症^[12]。

1.2 食物蛋白介导的直肠结肠炎 Rubin^[13] 在 1940 年首次报道食物蛋白介导的直肠结肠炎。Cryboski 等^[14-15] 于 20 世纪 60 年代进行了后续研究。60% 的本病患者是母乳喂养儿^[16]。母亲摄入了某种食物后,食物的抗原活性片段通过乳汁分泌传递给已经被此食物抗原致敏的患儿,触发过敏反应。与本病相关的致敏原有牛奶、鸡蛋、豆类、鱼、小麦等。本病在出生几小时至 6 个月内最为常见。临床表现为腹泻,大便性状为黏液便、血便(便血量不等)。患儿一般状态好,无体质量下降及生长发育障碍,腹部触诊无阳性发现。

绝大多数患儿的实验室检查正常,个别患儿有血红蛋白降低、低蛋白血症或外周血嗜酸性粒细胞增多。皮肤点刺试验(SPT)和血清特异性 IgE (sIgE) 检测呈阴性。腹部超声显示肠道黏膜增厚。结肠镜下表现为黏膜水肿、糜烂、溃疡、出血及淋巴滤泡增生。主要发生在降结肠和乙状结肠。厚层黏膜活检时,组织学检查显示黏膜和固有层嗜酸性粒细胞增生,很少形成隐窝脓肿^[17]。

诊断主要依据病史的询问,回避食物后的激发试验等。需除外其他疾病,如肠道感染、坏死性小肠结肠炎、肛裂、炎症性肠病、肠道血管病变、肠道息肉、肠套叠等。若患儿在回避可疑食物后,症状缓解,则不推荐结肠镜检查,但需要随访。

治疗原则是回避可疑食物,如果需要维持母乳喂养,母亲也需要回避引起患儿腹泻的可疑食物,如果患儿症状在 2~4 周无改善,根据病情的轻重程度选用深度水解蛋白配方奶粉(extensively hydrolysed protein formula, eHF),或氨基酸配方奶粉(amino acid-based formula, AAF)。患儿的预后良好,1 岁左右大多数可以耐受所回避的食物^[18]。

1.3 FPIES 引起 FPIES 最常见变应原是牛奶、鸡蛋、南瓜、豆类蔬菜、燕麦、大麦、马铃薯、鱼、鸡、米等。母乳喂养的患儿通过乳汁摄入了抗原活性片段,也可导致 FPIES^[19]。还有些患儿可能对 1 种以上的食物过敏。FPIES 的发病机制可能与肠道内转化生长因子-β(TGF-β)减少及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)增加有关^[20]。

FPIES 常在出生 1~6 个月发生,临床表现以腹泻为主,粪便呈水样便或稀便,如病变累及结肠可出现血便,常伴呕吐。分为急性和慢性发作,急性发作时,患儿在摄入食物数小时内即出现腹泻,重者合并脱水、低血压、嗜睡(15%~20%),甚至休克。慢性发作表现为持续反复发作腹泻、呕吐、腹胀、生长发育迟缓、低蛋白血症和易激惹等^[19-21]。一项队列研究结果显示 FPIES 在婴儿中发生率为 0.34%,常见症状排序依次为反复呕吐、嗜睡、腹泻、苍白和血便^[22]。

诊断依据病史和食物激发试验等。血常规检查可能

显示嗜酸性粒细胞增加。内镜检查活检显示结肠黏膜隐窝脓肿、浆细胞广泛浸润。小肠黏膜水肿、炎症改变和轻度绒毛萎缩。APT 虽然敏感性高,但特异性差,不建议用于非 IgE 介导的食物过敏诊断。因有水电解质紊乱、酸中毒等表现,患儿可表现为嗜睡,甚至昏迷,常被误诊为脓毒症或坏死性小肠结肠炎,需要鉴别^[23]。

本病治疗原则为回避饮食,对症处理。牛奶蛋白过敏的患儿可根据病情轻重予 eHF 或 AAF 进行营养治疗。牛奶蛋白过敏的患儿症状可在 1 岁左右缓解,但对鱼、鸡或米过敏,症状将持续至幼儿期。3 岁以前 90% 的患儿可以痊愈。

1.4 食物蛋白诱导的肠病 食物蛋白诱导的肠病的致敏原是牛奶、鸡蛋、大豆、鱼、鸡和米等。本病患儿多在出生后 1 岁内出现症状,临床表现为摄入可疑食物数天后出现呕吐、慢性腹泻,影响体质量和身高,尤其对前者影响更大。有些患儿伴脂肪泻和乳糖不耐受。有些患儿出现蛋白丢失性肠病表现。食物蛋白诱导肠病与 CD 的临床表现类似,但本病的症状在 3 岁左右可好转,小肠黏膜损伤不会进展。

诊断依据病史和食物激发试验等。实验室检查有小肠吸收不良表现,如中度缺铁性贫血、低蛋白血症、维生素 K 缺乏等。血常规可见轻度嗜酸性粒细胞浸润。小肠黏膜活检对诊断及随访有帮助。组织学可显示隐窝增生、绒毛萎缩、上皮内淋巴细胞增多,固有层 CD4⁺ 细胞和上皮间 CD8⁺ 细胞增多。SPT 和 sIgE 呈阴性。

治疗原则为回避可疑食物,对症处理,患儿在 3 岁左右症状可逐渐消失^[24]。

1.5 CD 本病发生在遗传易感个体[人类白细胞抗原(HLA) DR3 或 DR5/DR7 抗原呈递细胞表达异源二聚体 DQ2, HLA DR4 抗原呈递细胞表达异源二聚体 DQ8],与摄入麦麸蛋白(麦胶蛋白、大麦蛋白、黑麦、燕麦蛋白)等有关。临床表现:2 岁以内婴幼儿以肠道症状为主,常有慢性腹泻、腹胀、畏食、呕吐等,还可伴肌肉萎缩、易激惹、生长发育迟缓等。儿童主要为肠外表现:皮肤疱疹样改变、青春期延迟、身材矮小、缺铁性贫血、骨质缺乏、自身免疫性疾病(甲状腺炎、1 型糖尿病等)。30% 的患儿出现牙釉质发育不良。有些患儿可出现暴发性水样便、腹胀、脱水、电解质紊乱,甚至出现昏迷,称为麦胶肠病危象(celiac crisis)。

诊断主要依据小肠活检结果。小肠绒毛扁平而钝,萎缩、固有层和上皮间淋巴细胞增生,腺窝增生。血清学检查,如抗麦胶抗体(antigliadin antibodies, AGA)、抗内膜抗体(antiendomysium antibodies, EMA)、组织转谷氨酰胺酶抗体(tissue transglutaminase antibodies, tTG)可协助筛查和诊断。

本病治疗回避麦胶类食物的摄入,并给予支持治疗。抗组胺药物对非 IgE 介导的慢性腹泻患儿治疗效果不明

确^[25]。

1.6 EE EE 是一种与免疫相关,以嗜酸性粒细胞浸润食管壁为特征的慢性炎症性疾病。EE 的临床表现多样,在婴儿和儿童有很大差别。在青少年及儿童主要表现为腹痛、呕吐、体质量不增、进食梗阻、吞咽困难、食物嵌塞等。婴儿患者通常存在喂养困难、哭闹、呕吐、生长发育迟缓等。常见的并发症包括食管狭窄、继发性胃食管反流病(GERD)、感染和食管穿孔。诊断时需要详细询问患儿的过敏史和膳食史。辅助检查中内镜检查是发现 EE 的主要手段,EE 的内镜下表现多样,包括黏膜水肿质脆、黏膜线样缝隙;白色点状渗出或斑块;环状结构形成;食管狭窄。超声内镜发现 EE 患者的食管纵行肌功能异常,而环形肌的收缩和对照组相比是正常的,这也许是吞咽困难症状产生的原因。组织学检查:EE 患者的食管壁可见大量嗜酸性粒细胞浸润(≥ 15 个/高倍镜视野)。由于内镜下表现正常者也可存在组织学异常,多处食管黏膜活检能降低漏诊率。选取食管近侧段和远侧端活检明显增加检出率。食管功能检查:24 h 食管测压检测可发现部分患者出现非特异性蠕动异常、无效蠕动、高幅收缩等,与吞咽困难有关。变应原检测:变应原是 EE 发病的主要诱因,找出变应原并避免接触十分重要,方法有 IgE 抗体检测, SPT, APT, 食物激发试验等。诊断标准:(1)食管和/或上消化系统症状;(2)1 块及以上食管组织中存在 15 个/高倍镜视野的嗜酸性粒细胞浸润;(3)食管 24 h pH 值监测正常;(4)对大剂量质子泵抑制剂(PPI)治疗无效,从而排除 GERD 的可能。

EE 的治疗:(1)饮食治疗:对可疑食物的回避,保证患儿的营养需求。(2)激素治疗:推荐吞咽吸入剂型的激素,如丙酸氟替卡松、布地奈德。(3)食管扩张术:对于有食管狭窄的患儿,因药物和要素饮食疗法不能够逆转黏膜下层的纤维化,所以需采用食管扩张术治疗。(4)生物制剂治疗:Mepolizumab(美泊利单抗)作为一种抗白细胞介素(IL)-5 的单克隆抗体在临床上使用,EE 成人患者治疗 2 周后,临床症状、内镜表现和病理表现均有明显改善。(5)PPI:予 PPI 以排除 GERD。部分 EE 患者有继发胃酸反流,因此也可联合使用 PPI 以缓解症状。但单独 PPI 不应作为治疗首选药物^[26]。

1.7 EG EG 是以胃肠道嗜酸性粒细胞异常浸润为特征的少见胃肠道疾病。30% ~ 70% 的患者有家族或个人过敏史。所有种族、所有年龄段(从新生儿到成人)均有发病报道。根据组织学嗜酸性粒细胞浸润胃肠壁的深度,将本病分为以下 3 型:I 型(黏膜病变型),最常见,以腹痛、腹泻为主,大便呈黏液血便;II 型(肌层病变型),较少见,以肌层浸润为主,胃肠壁增厚、僵硬可引起幽门及肠道的狭窄或梗阻;III 型(浆膜病变型),罕见,浆膜增厚并可累及肠系膜淋巴结,导致渗出性腹水及腹膜炎,腹水中可发现大量嗜酸性粒细胞。以上 3 型可单独或混合出现。

辅助检查:多数患者外周血嗜酸性粒细胞增多,血红蛋白下降,大便潜血阳性,红细胞沉降率增快,血浆清蛋白下降,血 IgE 增高。腹部平片对诊断帮助不大,但消化道造影可显示幽门、肠道等部位狭窄及黏膜改变,如黏膜增粗、紊乱、充盈缺损等。腹部 CT 及 B 超可显示非特异性肠壁增厚、腹腔积液等。内镜下可见黏膜充血、水肿、糜烂、结节、溃疡等改变,病理组织学检查见大量嗜酸性粒细胞浸润。

诊断标准:(1)有消化道症状;(2)病理证实胃肠道多处嗜酸性粒细胞浸润(活检 6 点以上);(3)无胃肠道以外多器官嗜酸性粒细胞浸润;(4)无寄生虫感染。本病还需要与嗜酸性粒细胞增多症、克罗恩病、溃疡性结肠炎以及其他过敏性肠炎相鉴别。

治疗:(1)饮食疗法:食物回避,营养治疗。(2)药物治疗:急性期可予泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d),应用 2 周,见效后逐渐减量,维持 2~4 周。孟鲁司特钠可与皮质激素合用,口服 4~10 mg/d,1 次/d。对肾上腺皮质激素治疗无效或产生了较严重不良反应者可改用色甘酸二钠治疗或酮替芬治疗。还可加用免疫抑制剂硫唑嘌呤 1.0~2.5 mg/(kg·d)口服,监测血常规及骨髓抑制情况。(3)抑酸治疗:有助于改善症状和消化道、胃的病理变化。(4)手术治疗:对一些局限性浸润及有并发症的患儿,可以考虑手术治疗。但手术不能完全切除浸润的部位,易复发^[27]。

1.8 食物过敏与功能性胃肠病

1.8.1 婴儿腹绞痛 罗马 III 标准:婴儿腹绞痛是指营养充足的健康婴儿每天哭闹至少 3 h,每周哭闹至少 3 d,发作超过 1 周。发病率为 5%~20%,无论母乳喂养还是人工喂养均可发生,无性别差异。1977 年 Harris 等^[28]提出牛奶蛋白过敏是腹绞痛的病因之一,随后的 2 项双盲临床试验分别对母乳喂养和人工喂养儿中的腹绞痛患儿进行激发试验,发现 66 例母乳喂养的患儿母亲回避牛奶蛋白,患儿症状消失,其中 35 例患儿母亲重新引入牛奶蛋白后,患儿症状重现。60 例人工喂养的患儿给予配方奶粉或豆奶粉喂养,其中 11 例豆奶粉喂养患儿腹绞痛症状消失,无论是豆奶粉还是配方奶粉喂养的 32 例患儿在给予水解酪蛋白奶粉后症状消失。引入牛奶蛋白,症状又重现^[29]。

诊断与食物过敏相关的腹绞痛首先明确腹绞痛的诊断,然后通过详细询问患儿饮食史,母亲饮食史(母乳喂养儿),检测可疑变应原,必要时进行可疑食物激发试验。

治疗:尝试安抚奶嘴、腹部热敷、放背景音乐、轻轻摇晃等方法。母乳喂养患儿母亲回避可疑食物,人工喂养患儿可用深度水解蛋白或氨基酸奶粉。必要时给予药物治疗:西甲硅油(消除胀气)、解痉药物等。

1.8.2 IBS IBS 是胃肠道慢性功能性疾病,可表现为腹痛、腹胀伴腹泻和/或便秘。诊断依靠病史、体格检查及除外其他器质性疾病的辅助检查。其发病机制被认为与

多种因素有关:基因因素、肠道动力的改变、肠道高敏感性、环境因素等。目前,有几项临床研究表明食物过敏与 IBS 相关。

在一项 1980 年至 1996 年的荟萃分析显示,有 7 项研究中患者进行了食物回避,回避后症状好转^[30]。Caffarelli 等^[31]用基于罗马标准的 IBS 调查问卷分别调查了 3~13 岁的 196 例有过敏症状的儿童和 127 例无过敏症状的儿童,发现 SPT 阳性并自我报告有过敏史的患儿更易患 IBS。在一些 IBS 患者中需要进行呼吸道吸入治疗的病例数要高于健康人和炎症性肠病组。在支气管哮喘人群中 IBS 的发生率高于其他呼吸系统疾病和健康人。

IBS 是否与食物过敏相关,诊断较为困难,IBS 患者中,以 IgE 介导的食物过敏较为少见。只能通过详细询问膳食史,食物激发试验明确诊断。APT 和血清特异性 IgG 对诊断变应原有一定帮助^[32-33]。

除了对 IBS 本身的治疗外,如果明确了变应原,需要进行可疑食物回避。抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂等对 IBS 治疗效果不肯定。

1.8.3 FAP FAP 是儿童最常见的消化系统症状,Saps 等^[34]对 52 例出生后最初 1 年内有牛奶蛋白过敏史的患儿在 4~18 岁进行了调查,发现 23 例有腹痛等症状(44.2%,23/52 例),远高于无过敏史的对照组(20.8%,11/53 例)。芬兰一项研究提示,50% 以上的 10~11 岁患儿家长认为他们的孩子有反复腹痛,特别是在喝奶之后。其中 14% 的患儿与食物过敏或乳糖不耐受有关。

诊断如果考虑与食物过敏有关,需要详细询问膳食史,必要时进行食物激发试验。治疗除针对 FAP 的治疗外,还需回避可疑饮食的治疗。

总之,食物过敏与消化系统疾病和症状密切相关,临床需要详细而全面的鉴别诊断,并且随访此类患儿,以防漏诊和误诊。

参考文献

- [1] Waserman S, Watson W. Food allergy [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2011, 7(Suppl 1):S7.
- [2] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): 291-307.
- [3] Karlsson H, Hessel C, Rudin A. Innate immune responses of human neonatal cells to bacteria from the normal gastrointestinal flora [J]. Infect Immun, 2002, 70(12): 6688-6696.
- [4] Story RE. Manifestations of food allergy in infants and children [J]. Pediatr Ann, 2008, 37(8): 530-535.
- [5] 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]. World Allergy Organ J, 2010, 3(4): 57-161.
- [6] Duke WW. Food allergy as a cause of abdominal pain [J]. Arch Int Med, 1921, 28: 151.
- [7] Rowe AH. Abdominal food allergy: its history, symptomatology, diagnosis and treatment [J]. Cal West Med, 1928, 29(5): 317-322.
- [8] Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients [J]. Nutr Clin Pract, 2005, 20(5): 526-535.
- [9] Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, et al. Manifestations of food

- protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit [J]. World Allergy Organ J, 2013, 6(1):13.
- [10] Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy—a UK primary care practical guide [J]. Clin Transl Allergy, 2013, 3(1):23.
- [11] 李在玲, 周薇, 隋静, 等. 与食物过敏相关的功能性便秘婴儿的临床特点 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(6):421–423.
- [12] Urisu A, Ebisawa M, Ito K, et al. Japanese Guideline for Food Allergy 2014 [J]. Allergol Int, 2014, 63(3):399–419.
- [13] Rubin M. Allergic intestinal bleeding in the newborn [J]. Amer J Med Sci, 1940, 200:385.
- [14] Gryboski JD, Burkle F, Hillman R. Milk induced colitis in an infant [J]. Pediatrics, 1966, 38(2):299–302.
- [15] Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants [J]. Pediatrics, 1967, 40(3):354–362.
- [16] Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood [J]. Postgrad Med J, 2001, 77(906):252–254.
- [17] Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, et al. Allergic colitis in infants [J]. J Pediatr, 1995, 126(2):163–170.
- [18] Boné J, Claver A, Guallar I, et al. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis; immune mechanisms, diagnosis and treatment [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2009, 37(1):36–42.
- [19] Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience [J]. Pediatrics, 2009, 123(3):e459–464.
- [20] Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3):679–680.
- [21] Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009, 9(4):371–377.
- [22] Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3):647–653.
- [23] Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2006, 17(5):351–355.
- [24] Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004, 4(3):221–229.
- [25] Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children [J]. Arch Dis Child, 2013, 98(10):806–811.
- [26] Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(1):107–118.
- [27] Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(31):5061–5066.
- [28] Harris MJ, Petts V, Penny R. Cow's milk allergy as a cause of infantile colic; immunofluorescent studies on jejunal mucosa [J]. Aust Paediatr J, 1977, 13(4):276–281.
- [29] Illingworth RS. Infantile colic revisited [J]. Arch Dis Child, 1985, 60(10):981–985.
- [30] Uz E, Türkay C, Aytac S, et al. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population; role of food allergy [J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41(4):380–383.
- [31] Caffarelli C, Coscia A, Baldi FA, et al. Characterization of irritable bowel syndrome and constipation in children with allergic diseases [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(12):1245–1252.
- [32] Ligaarden SC, Lydersen S, Farup PG. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population [J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12:166.
- [33] Stierstorfer MB, Sha CT, Sasson M. Food patch testing for irritable bowel syndrome [J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(3):377–384.
- [34] Saps M, Adams P, Bonilla S, et al. Parental report of abdominal pain and abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders from a community survey [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(6):707–710.

(收稿日期:2015-02-02)

(本文编辑:李建华)

艰难梭菌相关性腹泻研究进展

徐樾巍 赵春娜 郭姝 贾霄云

【摘要】 艰难梭菌是一种专性厌氧的革兰阳性芽孢杆菌,是抗生素相关性腹泻最常见的一种致病菌,可引起艰难梭菌相关性腹泻。近年来随着广谱抗生素的大量使用,菌株耐药性的增加,高毒力菌株的出现,艰难梭菌感染在全球的发生率明显上升。现就艰难梭菌相关性腹泻的研究进展作一简要综述。

【关键词】 艰难梭菌;毒素;腹泻;感染;儿童

Research progress of Clostridium difficile – associated diarrhea Xu Xiwei, Zhao Chunna, Guo Shu, Jia Xiaoyun. Department of Gastroenterology, Beijing Children's Hospital, Faculty of Digestive Diseases, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing 100045, China
Corresponding author: Xu Xiwei, Email: xuxiweibch@163.com

【Abstract】 Clostridium difficile is a gram-positive, obligate anaerobic bacillus, which is one of the most common pathogenic bacteria of antibiotic associated diarrhea, and can cause Clostridium difficile – associated diarrhea. In recent years, the incidence of Clostridium difficile infection has increased significantly in the world with the excessive use of broad-spectrum antibiotics, the increase of strains resistance, and the emergence of hypervirulent strains. This paper presents a brief review on research progress of Clostridium difficile – associated diarrhea.

【Key words】 Clostridium difficile; Toxin; Diarrhea; Infection; Child

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.07.002

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院消化科,首都医科大学消化病学系,国家消化系统疾病临床医学研究中心

通信作者:徐樾巍, Email: xuxiweibch@163.com