

# 食物过敏相关消化道疾病诊断 与管理专家共识

中华医学会儿科学分会消化学组

食物过敏是食物不良反应的一种,指一种或多种特定食物成分进入人体后使机体致敏,再次反复进入可导致机体对之产生异常免疫反应,引起生理功能紊乱和(或)组织损伤,进而引发一系列临床症状。食物过敏在儿童中的发病率为 0.02%~8%,因年龄、地区、过敏原而不同<sup>[1]</sup>。其症状呈非特异性,涉及消化系统、呼吸系统、皮肤、心血管系统和神经系统等。其中 60% 儿童食物过敏累及消化系统,严重者可导致生长发育迟缓、贫血和低蛋白血症<sup>[2]</sup>。此共识旨在对此类疾病进行规范诊断和管理。

## 一、食物过敏相关消化道疾病定义

食物过敏相关消化道疾病是指食物过敏引起消化道黏膜损伤,以消化道症状为主要表现的一类疾病。临床表现为呕吐、反流、喂养困难、拒食、易激惹、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、消化道出血、生长发育障碍等。

食物过敏相关消化道疾病大多数是非 IgE 介导或混合介导,目前已较为肯定食物过敏引起的一些消化道疾病,如:口腔过敏综合征(oral allergy syndrome, OAS),严重过敏反应,食物蛋白诱导的肠病(food protein-induced enteropathy, FPIE),食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES),食物蛋白诱导的直肠结肠炎(food protein-induced proctocolitis, FPIP),乳糜泻、嗜酸性细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE),嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)等<sup>[3]</sup>。

## 二、食物过敏相关消化道疾病的特点

1. OAS:是 IgE 介导的过敏反应。患儿进食几分钟或数小时后,口咽部(唇、舌、上腭)和咽喉部出

现的不适感觉,如:舌部麻木、运动不灵敏、蚁走感、疼痛、肿胀或者痒感,上唇和(或)下唇的肿胀等。少数患儿可同时出现全身过敏症状,症状 24 h 内消失,口唇水肿消失后不留痕迹。常见的过敏原是蔬菜、水果,因为桦树类花粉与水果或蔬菜间有交叉反应性,所以本病多发生于花粉症患者,并且首发为 OAS 的患儿,以后发生花粉症的风险更高<sup>[4]</sup>。

2. 严重过敏反应:是 IgE 介导的过敏反应。暴露于食物后数分钟至 2 h 起病,出现皮肤、呼吸道症状以及低血压。消化道症状相对较少出现,可有呕吐、腹痛、腹泻等。常见的过敏原是鸡蛋、牛奶、花生和其他豆科植物、坚果、胶乳等。对胶乳过敏者还会对多种蔬菜、水果过敏。还有一些患儿,在食入特殊食物后随着运动出现过敏反应称为食物依赖运动诱发过敏反应(food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)<sup>[5]</sup>。

3. FPIE:大多数是非 IgE 介导的过敏反应。症状多在生后 1 岁内出现,摄入可疑食物数小时或数天后出现呕吐及慢性腹泻,可合并脂肪泻和乳糖不耐受。还可出现蛋白丢失性肠病表现,如低蛋白血症、水肿等。常见的过敏原是牛奶蛋白,还有大豆、鸡蛋、鱼、鸡和米等。内镜下可见小肠绒毛扁平、萎缩、肠壁水肿等非特异性表现,组织学显示隐窝增生、绒毛萎缩、上皮内淋巴细胞增多,固有层 CD4<sup>+</sup>细胞和上皮间 CD8<sup>+</sup>细胞增多<sup>[6]</sup>。

4. FPIES:大多数是非 IgE 介导的过敏反应, FPIES 首次发作常在 2 岁以内,腹泻常伴有呕吐,粪便呈水样便或稀便,如病变累及结肠可出现血便,不伴有皮肤或呼吸道症状,不伴发热或低体温。回避过敏食物,症状缓解,重新引入过敏食物,症状再现。FPIES 常急性发病,腹泻可出现在摄入食物后 2~6 h 内,严重病例可出现脱水、低血压、嗜睡、苍白、肌张力低下甚至休克。少数可表现为慢性腹泻、呕吐、易激惹、腹胀、吸收障碍、生长发育迟缓、低蛋白血症等<sup>[7-9]</sup>。常见过敏原是牛奶,其他有鸡蛋、大豆、

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.003

通信作者:李在玲,100191 北京大学第三医院儿科,Email:topbj163@sina.com;龚四堂,510623 广州妇女儿童医疗中心消化科,Email:sitangg@126.com

南瓜、豆类蔬菜、燕麦、米、大麦、马铃薯、鱼、鸡、火鸡等。内镜下小肠、结肠黏膜可见水肿、红肿和轻度绒毛萎缩。小肠活检组织学无特异性改变,结肠有时可见隐窝脓肿和浆细胞广泛浸润。

5. FPIP:大多数是非 IgE 介导的过敏反应,60% 患儿是母乳喂养儿,可在生后第 1 周甚至生后几小时内发病,生后 6 个月内发病最为常见。主要临床表现为腹泻,粪便性状变化较多,有时为正常便,有时为黏液便、血便(从便中带有少量血丝到以较多血为主的大便)。患儿一般状况好,无体重减轻,常伴有湿疹<sup>[10]</sup>。常见过敏原有豆类、鱼、鸡蛋、小麦、牛奶。内镜下表现呈非特异性,可有红斑、糜烂、水肿、溃疡,结肠淋巴滤泡增生周边充血。结肠活检组织学可有少量嗜酸性粒细胞浸润,很少形成隐窝脓肿。

6. 乳糜泻:发生在遗传易感个体(HLA-DQ2, HLA-DQ8 基因表型),非 IgE 介导。2 岁以内婴幼儿以消化道症状为主,常有慢性腹泻、腹胀、厌食、肌肉萎缩、易激惹、生长发育迟缓等,1/3 患儿伴呕吐。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、I 型糖尿病等)。30% 的患儿出现牙釉质发育不良。有些患儿可出现爆发性水样便、腹胀、脱水、电解质紊乱,甚至出现昏迷,称为乳糜泻危象<sup>[11]</sup>。疾病发生与摄入麦胶蛋白(小麦、大麦、黑麦、燕麦)等有关。诊断包括以下几点:有典型消化道症状;血清学抗麦醇溶蛋白抗体(anti-gliadin antibodies, AGA),抗肌内膜抗体(endomysium antibodies, EMA),抗组织转谷氨酰胺酶(anti-tissue transglutaminase antibodies, tTG) IgA 强阳性;检测到 HLA-DQ2/DQ8 基因;黏膜损伤(Marsh 分级);去麸质饮食治疗有效。满足以上 5 条中 4 条或未行基因检测时满足 4 条中的 3 条,即可诊断。内镜下显示小肠绒毛扁平、萎缩,黏膜活检组织学可见绒毛严重萎缩,固有层和上皮间淋巴细胞明显增生,隐窝增生。

7. EoE: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。其临床表现多样,婴儿患者通常存在喂养困难、哭闹、呕吐、生长发育迟缓等。青少年及儿童主要表现为烧心、腹痛、呕吐、体重不增、进食梗阻、吞咽困难、食物嵌塞等。常见的并发症包括食管狭窄、感染和食管穿孔<sup>[12]</sup>。诊断主要包括以下 3 点:食管功能异常相关的症状;食管的嗜酸粒细胞性炎症,即食管黏膜多点活检标本

嗜酸粒细胞  $\geq 15$  个嗜酸细胞/高倍镜视野;排除其他一些食管嗜酸性粒细胞增多的原因。需要与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)鉴别。内镜下有黏膜非特征性发红、白斑和白色渗出、结节,食管环状改变,纵形裂隙,食管狭窄伴黏膜水肿和血管结构改变,黏膜脆,无弹性。食管黏膜多处活检有嗜酸性粒细胞浸润或其他嗜酸细胞性炎症表现(嗜酸粒细胞性微脓肿、浅层或细胞外嗜酸粒细胞颗粒)。

8. EG:是一种以胃肠道嗜酸性粒细胞异常浸润为特征的比较少见的胃肠道疾病,食物过敏是其发病原因之一。可伴有周围血中嗜酸性粒细胞增高。根据嗜酸性粒细胞浸润胃肠壁的深度,分为以下三型:I 型(黏膜病变型):最常见(50% 以上),以腹痛、腹泻为主,因肠上皮细胞绒毛受损,由此可导致失血、吸收不良和肠道蛋白丢失等;II 型(肌层病变型):较少见,浸润以肌层为主,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,可出现渗出性腹水及腹膜炎,腹水中可有大量的嗜酸性粒细胞。以上 3 型可单独或混合出现<sup>[13]</sup>。诊断标准:有腹痛、腹泻或腹胀等消化道症状;胃肠道黏膜活检或腹腔积液中有嗜酸性粒细胞浸润;病理证实胃肠道多处组织中嗜酸性粒细胞浸润( $\geq 20$  个嗜酸细胞/高倍镜视野);除外其他引起嗜酸性粒细胞增高疾病。内镜镜下表现非特异性,如糜烂、充血或水肿。黏膜多处活检有大量嗜酸性粒细胞浸润。

### 三、食物过敏相关消化道疾病的诊断

#### (一)详细询问膳食史和过敏史

1. 家长记录患儿饮食日记(母乳喂养的婴幼儿还需要记录母亲的每日饮食)。

2. 明确食物过敏与消化道症状之间的关系:有以下病史需要明确疾病是否与食物过敏有关:①有消化道症状反复出现或持续存在:如腹泻、便血、呕吐、反流、喂养困难等伴或不伴生长发育障碍;②消化道症状出现可能与某种摄入食物有关;③不能用其他疾病解释。

3. 对症状的轻重进行评估:如有以下情况之一,则考虑病情为重度:①症状持续存在;②有生长发育障碍;③对多种过敏原过敏;④症状累及多个器官。

#### (二)食物过敏检查方法及特点

1. 食物激发试验(oral food challenge, OFC):包括双盲安慰剂对照食物激发试验(a double-blind,

placebo-controlled food challenge, DBPCFC) (诊断的金标准), 单盲食物激发试验、开放性食物激发试验等, 是食物过敏诊断的主要方法。通过回避可疑食物 2~4 周, 症状缓解后, 逐步添加可疑食物激发症状出现的方法, 观察食物与临床症状之间的相关性。目前临床多采用开放性食物激发试验。

**适应证:** 怀疑食物过敏的患儿, 需要确定过敏的食物种类; 需要确定食物的交叉过敏的存在。高敏儿添加易过敏的新食物时, 为安全起见先进行 OFC。

**禁忌证:** 皮肤点刺试验强阳性; sIgE 大于 95% 阳性预测值; 有其他急慢性疾病; 严重湿疹; 中度至重度营养不良; 畸形; 先天性皮肤疾病<sup>[14]</sup>。

2. 皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT): 是比较方便、简单、快速、重复性好、阳性率高的试验, 试验可以判断 IgE 介导的过敏反应, 测得每个过敏原反应强度, 为进行免疫治疗和过敏原回避提供依据<sup>[14]</sup>。

3. 斑贴试验 (patch test, APT): 标准过敏原制成的贴剂, 贴于皮肤表面, 在 48 h 后移刮去, 观察皮肤的变化及是否有其他临床表现。对非 IgE 介导的特别是小麦导致的食物过敏有一定诊断价值<sup>[15]</sup>。

4. 血清特异性 IgE 检测: 可协助了解 IgE 介导的食物过敏的机体致敏情况, 但值得注意的是结果判断因年龄、过敏原、检测方法不同而不同。并且其结果阴性的临床意义要大于结果阳性。过敏原组分检测将是进一步明确诊断的手段。

### (三) 其他实验室检查

1. 血常规: 部分食物过敏患儿会出现外周血嗜酸性粒细胞升高。

2. 乳糜泻特异性抗体检测: AGA、EMA 和 tTG 的 IgA 阳性, 提示乳糜泻可能性大<sup>[11]</sup>。

### (四) 内镜检查

1. 以下情况不需要内镜检查: ① IgE 介导的食物过敏相关消化道疾病常常有明确的食物暴露史, 容易诊断, 如: OAS、Anaphylaxis 等; ② 已经明确症状或疾病与食物摄入有关, 且回避饮食后症状明显好转, 如: FPIES、FPIP。

2. 有以下情况之一必须进行内镜和黏膜组织病理检查: ① 疾病与食物摄入有关, 但经过回避饮食 4 周, 症状仍不缓解; ② 病情需要进一步诊断和鉴别诊断; ③ 需要明确 EG、EoE、FPIE 和乳糜泻诊断。

## 四、食物过敏相关消化道疾病的管理

食物过敏相关消化道疾病的管理原则: ① 回避

饮食: 过敏原明确时, 进行回避或采用加热或者消化酶处理, 减轻过敏性; 过敏原不明确, 可以短期采用限制性食物疗法。即在 2~4 周内限定患儿只食用很少引起过敏的食物如: 大米、蔬菜、猪肉等。如果在这段时间过敏症状消失, 可以定期有计划、有步骤的引入单一食物, 对于过敏的食物则进行回避。牛奶蛋白过敏的婴儿除回避外还需要进行特殊配方粉替代治疗 (图 1); 不推荐以其他动物奶 (水牛、山羊、马、猴、驴) 来源的奶粉作为牛奶蛋白过敏患儿的代用品。不推荐大豆基质配方作为 6 个月以下牛奶蛋白过敏患儿的代用品。4 个月以上患儿可尝试深度水解米蛋白基质配方粉 (extensively hydrolysed rice protein formula, eRHF)。教育家长认真阅读食物和营养补充剂的标签。② 必要时给予相应药物治疗。③ 监测患儿营养状态和生长发育状况, 母乳喂养的患儿需要评估母亲营养状态。④ 注意各种营养素的补充, 如: 维生素 A、D、E 的补充<sup>[16-18]</sup>。

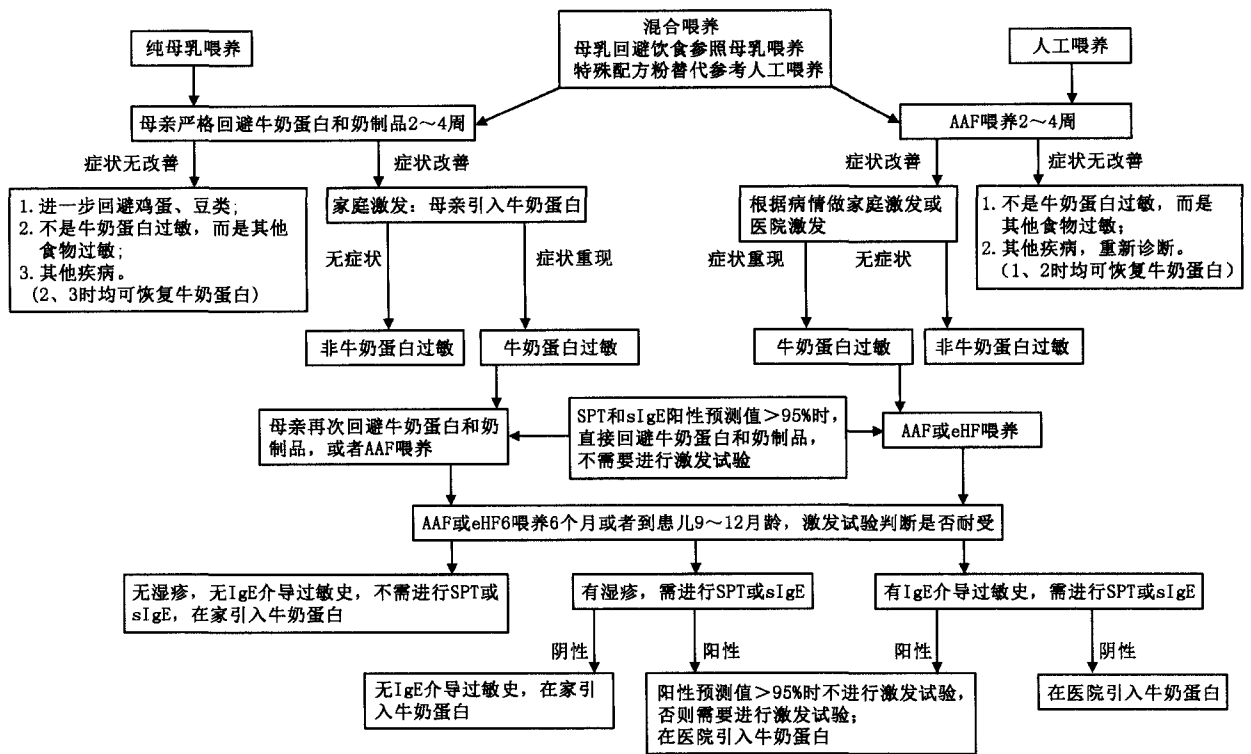
1. OAS: 回避过敏食物是最主要的治疗手段, 将水果或蔬菜煮熟或者削皮再吃, 也可以避免此类现象发生。6 个月以上症状较重患儿可以给予西替利嗪等药物治疗。

2. 严重过敏反应: 回避过敏食物, 肾上腺素为一线用药, 肌注, 5~10 min 可重复使用。具体剂量如下: 6 月龄~6 岁, 0.15 mg (0.15 ml, 1:1 000); 6~12 岁, 0.3 mg (0.3 ml, 1:1 000); > 12 岁 0.5 mg。还可用白三烯受体调节剂、肥大细胞膜稳定剂、抗组胺药等药物治疗。如果是牛奶蛋白过敏, 用氨基酸配方粉 (amino acid formula, AAF) 喂养。

3. FPIE: 回避牛奶、大豆、鸡蛋、鱼、鸡和米等过敏食物, 对症处理, 牛奶蛋白过敏的患儿可给予 AAF 营养替代治疗, 喂养 6 个月或者至患儿 9~12 月龄。

4. FPIES: ① 回避饮食: 回避牛奶蛋白, 鸡蛋、大豆、南瓜、豆类蔬菜、燕麦、米、大麦、马铃薯、鱼、鸡、火鸡等引起过敏的食物, 牛奶蛋白过敏的患儿可给予深度水解蛋白配方粉 (extensively hydrolysed formula, eHF) 或 AAF (病情重度) 喂养, 喂养 6 个月或者至患儿 9~12 月龄。② 对症处理: 对较重的急性发作的患儿给予补充水和电解质, 纠正低血容量性休克。

5. FPIP: ① 回避豆类、鱼、鸡蛋、小麦、牛奶等食物。对于确诊牛奶蛋白过敏的婴儿, 人工喂养者回避牛奶蛋白及奶制品, 给予 eHF (腹泻为主要表现的给予无乳糖配方, 无腹泻患儿可给予含乳糖配方)



AAF:氨基酸配方粉,eHF:深度水解蛋白配方粉,SPT:皮肤点刺实验

图1 牛奶蛋白过敏营养管理流程图

或者 AAF(病情重度)喂养,喂养 6 个月或者至患儿 9~12 月龄。母乳喂养的患儿,母亲继续哺乳,至少至 6 月龄,回避牛奶蛋白及奶制品。②建议以下情况,考虑暂停母乳,改为 AAF 喂养:尽管母亲饮食回避,患儿症状持续存在且很严重;患儿生长迟缓和其他营养缺乏;母亲饮食回避导致自身严重体重减少和影响健康;母亲无法应对心理负担<sup>[19-21]</sup>。

6. EoE:①如果明确引起过敏的食物,可有针对性进行回避,如果未明确引起过敏的食物,可经验性地回避常见过敏食物;牛奶蛋白过敏给予 AAF 治疗;②局部激素应用:吞咽激素类药物(吞咽氟替卡松,口服布地耐德混悬液),氟替卡松典型疗法的剂量为儿童 88~440 μg,2~4 次/d。布地奈德的常用剂量 <10 岁儿童为每天 1 mg,>10 岁则为每天 2 mg,无效可增加至 2.8~4.0 mg。局部激素无效可全身应用激素。出现食管狭窄时,行食管扩张术<sup>[12]</sup>。

7. EG:①回避过敏性食物;②肾上腺皮质激素有良好的治疗效果,泼尼松每日 0.5~1 mg/kg,应用 2 周,见效后逐渐减量,维持 2~4 周。长期应用激素疗效不明显的患者可加用酮替芬,每日 0.5~1.0 mg 口服,每日 1~2 次。孟鲁司特钠可以与皮质激素合用,每日口服 4 mg,每日 1 次。免疫抑制

剂硫唑嘌呤 1~2.5 mg/(kg·d)口服。抑酸治疗有助于改善症状。对一些局限性浸润及有并发症的患儿,可以考虑手术治疗<sup>[13]</sup>。

8. 乳糜泻:①饮食治疗:避免食用含麦胶饮食(如各种麦类),如将面粉中的面筋去掉,剩余的淀粉可食用。原则上以高蛋白、高热量、低脂肪、无刺激性易消化的饮食为主。②对症治疗及支持疗法:补充各种维生素 A、B 族、C、D、K 及叶酸。纠正水电解质平衡失调,必要时可输人体白蛋白或输血。③应用肾上腺皮质激素:危重病例可静脉滴注 ACTH,或可口服泼尼松或泼尼松龙。无效者可用环孢素,有时能改善小肠吸收功能,缓解临床症状,但停药后常复发<sup>[11]</sup>。

### 五、其他治疗

1. 对于腹泻患者可以给予肠道黏膜保护剂治疗。对于合并湿疹患儿给予局部保湿、润肤、外用激素及免疫抑制剂治疗。

2. 益生菌及益生元治疗:目前对过敏性疾病疗效仍不明确<sup>[22-23]</sup>。

3. 免疫治疗:口服免疫治疗、舌下含服免疫治疗、单克隆抗体治疗等仍需要进一步研究在食物过敏患儿的临床应用效果<sup>[24]</sup>。

## 六、食物的再引入和辅食添加

1. 家庭再引入食物适应证:轻度症状者;过去 6 个月无过敏反应者;SPT 显著降低(IgE 介导)者。

2. 医院内再引入食物适应证:中重度过敏反应者(包括 FPIES);微量食物暴露出现严重反应者;常规哮喘预防性治疗者;多种过敏原过敏或过敏累及多个器官者;患儿父母无法理解激发试验方案者。

3. 家庭食物重新引入,以牛奶蛋白为例:患儿 12 月龄起可考虑再引入牛奶蛋白,每 6~12 个月评估一次(如果是 IgE 介导的,重测 SPT),从引入致敏性低的烘烤后的牛奶蛋白开始,采用牛奶梯度方法逐步引入牛奶蛋白。第一步:少许每块牛奶蛋白 <1 g 的饼干,逐渐增加至整块饼干超过 5 周;第二步:其他含牛奶蛋白的烘烤产品,如饼干、蛋糕、华夫饼、苏格兰饼、黄油、人造奶油、调味的奶酪粉等。第三步:含熟奶酪或加热的全奶成分,如奶油冻、芝士酱、披萨、大米布丁、巧克力、巧克力包被的食品、发酵甜品、酸奶等。第四步:鲜奶制品。如果出现过敏再返回上一步。

4. 辅食添加:食物过敏的患儿添加辅食可先加含铁米粉、蔬菜等,逐步过渡到肉类食物、鸡蛋、海产品。如果同时需要进行从 AAF 到 eHF 转换时,则暂停添加新辅食,先进行转换。对于非 IgE 介导的过敏患儿鼓励尽量尝试多种食物<sup>[16]</sup>。

(李在玲 龚四堂 执笔)

参与本共识制定的专家(按单位笔画顺序排列):北京大学第三医院(李在玲);北京协和医院(董梅);成都妇女儿童医院(谢晓丽);福建医科大学第一附属医院(吴斌);广西医科大学第一附属医院(王琳琳);广州市妇女儿童医疗中心(耿岚岚、龚四堂、杨敏);广东省中山市博爱医院(付四毛);贵阳市儿童医院(朱莉);哈尔滨医科大学附属第二医院(王玮);海口市妇女儿童医院(王梅);河北医科大学第三医院(张琳);湖南省儿童医院(游洁玉);吉林大学附属第一医院(王朝霞);江西省儿童医院(万盛华);昆明医科大学第一附属医院(黄永坤);南京市儿童医院(金玉);山西省儿童医院(赵青);上海复旦大学儿科医院(黄瑛);上海交通大学瑞金医院(许春娣);上海儿童医学中心(蒋丽蓉);深圳儿童医院(周少明);首都儿科研究所(张艳玲);首都医科大学附属儿童医院(徐樾巍、沈惠青);四川大学华西二院(万朝敏);苏州大学附属儿童医院(武庆斌);天津市儿童医院(刘凤林);温州医科大学附属育英儿童医院(黄开宇);华中科技大学附属同济医院(方峰、黄志华);第四军医大学唐都医院(王宝西);浙江大学附属儿童医院(陈洁、江米足);郑州市儿童医院(李小芹);中国医科大学盛京医院(吴捷、孙梅);重庆医科大学附属儿童医院(李中跃、朱朝敏)

## 参 考 文 献

[1] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014,133(2):291-307. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.

- 11.020.
- [2] Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2017,28(1):6-17. DOI: 10.1111/pai.12659.
- [3] 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. DOI: 10.1186/1939-4551-6-13.
- [4] Ivković-Jureković I. Oral allergy syndrome in children [J]. Int Dent J, 2015,65(3):164-168. DOI: 10.1111/idj.12164.
- [5] Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines[J]. World Allergy Organ J, 2015,8(1):32. DOI: 10.1186/s40413-015-0080-1.
- [6] Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004,4(3):221-229.
- [7] Khanna N, Patel K. FPIES: Reviewing the Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome [J]. Case Rep Pediatr, 2016,2016:1621827. DOI: 10.1155/2016/1621827.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.017.
- [9] 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. e1-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105.
- [10] Boné J, Claver A, Cuallar I, et al. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2009,37(1):36-42.
- [11] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012,54(1):136-160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- [12] 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. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
- [13] Ingle SB, Hinge ICR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis [J]. World J Gastroenterol, 2013,19(31):5061-5066. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5061.
- [14] 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.
- [15] 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. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00418.x.
- [16] 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. DOI: 10.1186/2045-7022-3-23.
- [17] Urisu A, Ebisawa M, Ito K, et al. Japanese Guideline for Food Allergy 2014 [J]. Allergol Int, 2014,63(3):399-419. DOI: 10.2332/allergolint.14-RA1-0770.
- [18] Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy [J]. Eur J Pediatr, 2014,173(9):1209-1216. DOI: 10.1007/s00431-014-2308-4.
- [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] Comberiati P, Cipriani F, Schwarz A, et al. Diagnosis and treatment of pediatric food allergy: an update[J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41:13. DOI: 10.1186/s13052-014-0108-0.

[21] Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(5):531-537. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000949.

[22] Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics [J]. *World Allergy Organ J*,

2015, 8(1):4. DOI: 10.1186/s40413-015-0055-2.

[23] Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics [J]. *World Allergy Organ J*, 2016, 9:10. DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7.

[24] Yanagida N, Sato S, Asaumi T, et al. Safety and Efficacy of Low-Dose Oral Immunotherapy for Hen's Egg Allergy in Children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 171(3-4):265-268. DOI: 10.1159/000454807.

(收稿日期:2017-04-26)

(本文编辑:关卫屏)

## · 临床研究方法学园地 ·

### 整群随机试验在儿科研究的应用

曾琳 褚红玲 赵一鸣

临床研究中循证医学证据等级最高的研究设计方案是随机对照试验(RCT)。但由于伦理学等一系列的问题,在儿科研究中开展 RCT 的难度比成人患者群体中更大,患儿尤其是患儿家属对此类研究设计的接受度较低。为了提高研究质量,研究者常希望能采用科学性高,同时具有较好可行性的研究设计方案,而整群随机试验就是儿科研究者一个好的选择。

整群随机试验顾名思义就是随机分组单位从患者个体转变为某些“群”,以“群”为单位随机分配到不同的治疗组,比较不同治疗组间疗效的差别。由于随机分组单位从个体变成了患者群,在临床研究中往往是某个医疗机构接诊的某病全部患者,与传统的 RCT 需要采用人盯人的研究管理不同,整群随机试验仅需要基于医疗机构进行患者的管理,研究的实施难度下降。对于儿科来说,同一个医疗机构里接受的治疗方案是一致的,增加了患儿家属接受度,提高依从性。如 2015 年 *JAMA* 中发表的 RESTORE 试验就是一个整群随机临床试验,比较了在儿科重症监护病房(PICU)中机械通气的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿程序化镇静方案与常规护理的差异。该研究纳入了 31 个 PICU, 2 449 例 ARDS 患儿,有 17 个 PICU 随机分到试验组,14 个 PICU 随机分到对照组,分别给予程序化镇静方案与常规护理。结果发现与常规护理相比,程序化镇静方案并不能减少机械通气时间。通过检索 PubMed 数据库发现,在儿科领域应用整群随机试验的研究报告呈明显的上升趋势,2010 年前每年不到 20 篇,2011 年发表 43 篇,2016 年更是达到了 99 篇;说明整群随机试验在儿科领域有其应用优势。



采用整群随机试验除了前面提到的可以减少实施难度,增加患儿家属的接受度和依从性外,还有个特别的优势——减少沾染。在经典的 RCT 设计中,常常会出现随机分到某组的受试者因种种原因接受了一定程度的另一组的治疗方案,这样,本该截然不同的两个试验组就会出现交叉的情况,我们称之为沾染。比如举例中的 RESTORE 试验,如果随机分组单位是每位 ARDS 患儿,医护人员根据随机分组方案决定具体某位患儿采用哪种镇静方案,那么会出现每个 PICU 中同时有程序化镇静和常规护理的方案。掌握了程序化镇静的医护人员可能潜移默化对分到常规护理组的患儿也采用了某些程序化镇静的方案。出现了这样的沾染后,往往两组的效果差距会缩小,偏离真实结果。而 RESTORE 试验设计者采用了整群随机试验的方案,随机分组单位变成了 PICU,仅详细地培训分到程序化镇静组的 PICU 医护人员,而分配到常规护理的 PICU 不会受到程序化镇静方案的影响,这样的设计减少了沾染对研究结果的影响。

此外,一般认为整群随机试验纳入的研究对象比经典的 RCT 有更好的代表性,也就是整群随机试验的外部真实性较按个体随机的 RCT 好。在按个体随机的 RCT 中,同一接诊医生的患者群可能被分到试验组或对照组。医生在筛选研究对象时,潜意识中会进行患者病情轻重、合并症多寡等的选择,导致常会选择那些风险更小的患者进入研究,这种做法容易引起选择偏倚,影响 RCT 研究的外部真实性。遗憾的是,上述情况在经典的 RCT 中很难避免。但在整群随机试验设计的框架下,同一个接诊医生的患者接受的治疗方案一致,减少了医生的顾虑,只要符合入选、排除标准的患者都可以入组,可以很好地减少选择偏倚,提高研究的外部真实性。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.004

作者单位:100191 北京大学第三医院临床流行病学研究中心

通信作者:赵一鸣,Email:Yimingzhao115@163.com

(收稿日期:2017-05-17)

(本文编辑:李伟)