

The Current Application Status of Fecal Calprotectin in the Treatment of Milk Protein Allergy in Infants and Young Children

Jian Zhang¹ Ruifeng Li^{2*}

1. College of Graduate, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. Department of Pediatrics, Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Cow's Milk Protein Allergy refers to the body's repeated adverse reactions to one or several milk proteins mediated by immune mechanisms, most of which occur in infants and young children. At present, the relevant mechanisms of tolerance are still unclear, and its symptoms are mostly non-specific and vary in severity, mainly involving the skin, digestive system and respiratory system, resulting in early diagnosis difficulties. Clinical infant diarrhea if the treatment is not timely, it is easy to lead to prolonged diarrhea, and even blood stool, abdominal distension, repeated vomiting and other symptoms, serious cases can affect the growth and development of children. Since this disease is prone to missed diagnosis, misdiagnosis and delayed diagnosis, and there are no specific biological indicators in diagnosis and dynamic monitoring, it is very important to find specific biological indicators to help early diagnosis. This article reviews the application of faecal calprotectin in infants with milk protein allergy.

Keywords

infants and young children; cow's milk protein allergy; fecal calprotectin; biomarkers

粪便钙卫蛋白在婴幼儿牛奶蛋白过敏中的应用现状

张健¹ 李瑞凤^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古妇幼保健院内儿科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

牛奶蛋白过敏是指机体对一种或几种牛奶蛋白产生的可重复出现的由免疫机制介导的机体不良反应, 多见于婴幼儿时期, 目前获得耐受的相关机制仍不清楚, 其症状多无特异性, 表现轻重不一, 主要累及皮肤、消化系统和呼吸道系统等, 导致早期诊断困难。临床上婴幼儿腹泻如果治疗不及时, 极易导致腹泻迁延不愈, 甚至出现血便、腹胀、反复呕吐等症状, 严重者会影响儿童生长发育。由于本病容易出现漏诊、误诊、诊断延迟等, 加上诊断及动态监测病情目前无特异性生物学指标, 故寻找特异性生物学指标对帮助早期诊断非常重要。论文就粪便钙卫蛋白在婴幼儿牛奶蛋白过敏症中的应用现状作一综述。

关键词

婴幼儿; 牛奶蛋白过敏; 粪便钙卫蛋白; 生物标志物

1 引言

牛奶蛋白过敏 (Cow's Milk Protein Allergy, CMPA) 是指机体对一种或几种牛奶蛋白产生的可重复出现的由免疫机制介导的不良反应可表现为多种临床症状, 该病在婴儿中的患病率为 2%~6%, 并随着年龄的增长而下降^[1], 其临床

表现、诊断评估和预后各不相同^[2]。国内一项多中心流行病学调查研究显示, 2018 年我国婴幼儿食物过敏患病率逐年上升, 近 10 年上升约 1.2 倍, 其中 1 岁以下牛奶蛋白过敏患病率达 2.69%^[3,4], 是最常见的食物过敏之一。CMPA 最常见的临床表现包括胃肠道、皮肤和呼吸道症状, 以及行为改变等。过敏性结肠炎是 CMPA 最常见的症状之一, 可能表现为腹痛、腹泻和/或便血、腹胀和呕吐等, 严重者可导致生长发育迟缓、贫血和低蛋白血症等。

CMPA 通常在 6 月龄前发病, 可能在儿童期慢慢缓解。然而, 越来越多的研究表明^[5], 过敏缓解的速度正在减慢, 这意味着过敏症状可能持续到成年期; 此研究还显示, 母

【作者简介】张健 (1995-), 女, 蒙古族, 中国辽宁朝阳人, 在读硕士, 从事小儿消化系统疾病研究。

【通讯作者】李瑞凤 (1979-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事小儿消化系统疾病研究。

母乳喂养儿童的CMPA发生率低于配方奶喂养儿童。发生牛奶蛋白过敏的可能危险因素包括早产、剖宫产、父母食物过敏史、妊娠期使用抗生素以及在患儿小于4月龄时引入辅食等。

CMPA的诊断主要基于询问患者的病史和体格检查。可进行的检查包括皮肤点刺试验（Skin Prick Test, SPT）和血清特异性IgE检测。这些检测的特异性低，但敏感性高。因此，即使在非过敏患儿中，也可能是阳性的。目前认为口服食物激发试验（Oral Food Challenge, OFC）仍然是诊断牛奶蛋白过敏的金标准^[6]，但由于其在临床应用过程中存在一定风险，其在诊断儿童CMPA方面的实用性一直存在争议，故尚未被普及应用。Calvani M等^[7]研究调查了各种生物标志物用于诊断CMPA，例如粪便钙卫蛋白（Fecal Calprotectin, FC）， α -1抗胰蛋白酶（Alpha-1 Antitrypsin, AT）， β 防御素，肿瘤坏死因子 α （Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α ），粪便免疫球蛋白A（Immunoglobulin A, IgA），嗜酸性粒细胞衍生神经毒素（Eosinophil-Derived Neurotoxins, EDN）和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（Eosinophil Cationic Proteins, ECP）。由于FC与肠黏膜直接接触，因此它在胃肠道炎症的诊断和监测中发挥了重要作用。这种简单、非侵入性和成本少的方法是检测和监测肠道炎症的最广泛使用的方法。然而，测量CMPA患者的FC水平并不是一种广泛使用的方法，关于CMPA患者FC测量的诊断和预后价值，只有少数研究。论文就FC在婴幼儿CMPA中的应用现状做一综述。

2 FC 概述

钙卫蛋白，也称为MRP8/14或S100A8/A9，其相对分子质量为36.5kDa，最初是从白细胞中分离出来的^[8]。钙卫蛋白主要存在于全身血浆、尿液、脑脊液、粪便、唾液或滑液中，具有许多生物学功能，包括细胞分化、免疫调节、肿瘤发生、细胞凋亡和炎症^[9-11]。相关研究表明，当其与钙结合时，它对蛋白水解酶和热具有显著的抵抗力，稳定性大幅提升，不易因饮食的变化而变化，且可以阻止酶对其发生降解，不易被细菌所破坏^[12]。钙卫蛋白在血浆中的半衰期较短，约为5个小时左右；而在粪便中其性质比较稳定，普通收集盒留取粪便后室温下可保存长达7天，其生物活性未发生改变，在4℃时可保存至少14天，-20℃冷冻储存甚至可保存6个月^[12]。

由于FC与肠粘膜直接接触，因此它是肠道炎症或其他肠道病变的更敏感的标志物。然而，FC是一种非特异性的炎症标志物，在其他急性和慢性胃肠道疾病中也会出现不同程度的升高，并且还可能受到药物摄入量、饮食、体重、胎龄、分娩类型等因素的影响，尤其是年龄因素的影响^[13]。

3 CMPA

CMPA的症状是多种多样的，根据英国过敏和临床免

疫学会的指南^[14]，CMPA可以表现为速发型或迟发型过敏反应。IgE介导的过敏反应多引起速发型过敏反应（包括急性荨麻疹、呕吐、鼻炎、喉水肿、喘息、急性哮喘发作），而迟发型过敏反应（包括特应性皮炎、慢性腹泻、便血、慢性呕吐、缺铁性贫血、体重减轻）提示非IgE介导的过敏；混合形式也可以经常观察到症状^[14]。IgE介导的CMPA比非IgE介导的CMPA更常见，症状易于识别，潜在机制也更明确。非IgE介导的CMPA的诊断主要依据临床症状，但缺乏特定的生物标志物，目前诊断主要基于临床症状、排除其他相关疾病且回避饮食后症状的消退，以及重新引入时症状的再次出现进行诊断。非IgE介导的过敏包括食物蛋白诱发的过敏性直肠结肠炎（Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis, FPIAP）、食物蛋白诱发的肠病（Food Protein Induced Enteropathy, FPIE）和食物蛋白诱发的小肠结肠炎综合征（Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES），而婴儿牛奶蛋白过敏最常见的表现是FPIAP。

3.1 FPIAP

尽管缺乏相关患病率的流行病学研究，但FPIAP仍然被大多数学者认为是最常见的非IgE介导的CMPA。其最常见的临床症状为血便，在直肠出血婴儿中患病率为18%-64%，它表现为婴儿在出生后几个月内即可出现血便。美国一项研究显示，在163例婴儿中，有18例在3年内存在血便或潜血阳性，63例婴儿中仅有潜血阳性。FPIAP最常见的食物触发因素是牛奶，其次是鸡蛋、大豆和玉米。回避饮食后过敏症状大约在3~5天内消退，但有些儿童可能需要持续几周才能看到症状得到改善。有学者认为FPIAP可能是FPIES的一种比较温和的形式，因为在FPIAP中，炎症反应通常发生在直肠^[7]。

3.2 FPIE

本病主要表现为慢性腹泻和间歇性呕吐，如果过敏症状持续存在，长期得不到改善将导致体重增加缓慢、生长发育迟缓等，甚至有些患儿会出现缺铁性贫血。目前FPIE的发病率尚不清楚，最常见的致病触发因素是牛奶蛋白和大豆。FPIE是一种罕见的小肠损伤综合征，在1岁内多见，其导致的营养不良与乳糜泻相似，但其症状相对较轻。

3.3 FPIES

FPIES是非IgE介导的过敏性疾病中最严重的临床类型，通常表现为急性或慢性起病。急性FPIES通常出现在婴儿期，在接触过敏食物后1~4个小时内即出现呕吐，而腹泻的出现可能发生在24小时以内，甚至可能伴有嗜睡、肌张力低下、体温过低、低血压和代谢紊乱等。慢性FPIES的临床表现多不明显，症状多发生在几天或几周内，与过敏食物没有明确的关系，多表现为间歇性呕吐或腹泻、生长发育迟缓或体重增长缓慢等。

4 FC 在 CMPA 中的应用

目前，FC的测量正在成为全球广泛应用的诊断方法，

它主要用于确定炎症性肠病的诊断，并且在成人和儿童中与肠易激综合症的鉴别起着重要作用。在 Belizón 等人的研究中，纳入了 82 名婴儿（年龄为 1~12 个月），结果显示 FC 不是检测非 IgE 介导的 CMPA 婴儿临床反应的良好检测方法；但研究表明当 FC 值 < 138 μg/g 时，可排除非 IgE 介导的 CMPA 诊断，其敏感性为 95%，特异性为 78.57%。Baldassarre 等研究发现，患有 CMPA 的儿童其 FC 值明显高于正常健康儿，回避饮食后 FC 值下降了 50%。一项研究纳入了 46 例提示 CMPA 的变应性结肠炎患儿，Lendvai-Emmert 等发现，与诊断时相比，严格遵循饮食回避 3 个月的儿童 FC 值明显较低，因此表明 FC 是诊断 CMPA 的有用指标。相比之下，土耳其的一项研究得出了完全相反的结论。Beser 等人收集了 32 名两岁以下的婴幼儿，包括诊断为 IgE 和非 IgE 介导的 CMPA，使用 FC 测试检查了严格回避饮食对 32 名新诊断的 CMPA 儿童（10.16 ± 8.57 个月大）的影响。研究结果证实，严格限制饮食组其 FC 值显著降低（ $P < 0.001$ ），提示 FC 可用于诊断和监测非 IgE 介导的胃肠道形式的 CMPA。值得注意的是，该研究分析的 32 名 CMPA 患儿与 39 名相同年龄范围的对照组进行了比较发现，非 IgE 介导的 CMPA 儿童中的 FC 水平最高。中国研究者研究发现，CMPA 疑似者经牛奶回避、口服激发试验确诊的患儿其 FC 水平阳性者显著高于阴性者；阳性者随着牛奶回避时间延长，FC 水平显著下降，且 FC 水平与牛奶回避时间呈显著相关，提示 FC 水平对 CMPA 转归有一定的参考价值。熊丽静等人共纳入 13 项不同研究设计的研究，涉及 1238 名儿童，年龄范围从婴儿到青少年，大多数 CMPA 患儿表现为胃肠道症状，其中便血最为常见。大量数据表明，患有 CMPA 的患儿 FC 水平升高，特别是在非 IgE 介导的 CMPA 组中具有明显的意义。然而，无论 CMPA 阳性组还是阴性组，FC 的变化均无统计学意义。这关于 FC 在预测过敏性疾病中的作用的研究产生了相互矛盾的结果。

5 结语

综上所述，现有证据不足以将 FC 用作监测 CMPA 的生物标志物，无论是 IgE 还是非 IgE 介导的 CMPA。总之，大多数学者们一致认为需要更明确的研究，并强调需要考虑到年龄、喂养方式、临床症状和免疫机制类型等因素，确定不同组 FC 的确切临界值。但 FC 水平检测对早期识别 CMPA 相关性腹泻仍然具有一定的参考价值，因此应该更好地选择研究组，同时考虑年龄、喂养方式、临床症状和所涉及的免疫机制类型等变量进行更深入的探究。

参考文献

[1] Flom J D, Sicherer S H. Epidemiology of Cow's Milk Allergy[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1051.

- [2] Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016, 55(11): 1054-1063.
- [3] Yang M, Tan M, Wu J, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(6): 803-808.
- [4] 葛静静, 刘秀梅, 矫晓玲, et al. 婴儿早期不同程度过敏风险高危因素大样本调查[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(7): 820-824.
- [5] Lopes J P, Sicherer S. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 66: 57-64.
- [6] Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, et al. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1525.
- [7] Calvani M, Anania C, Cuomo B, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 226.
- [8] Schäfer B W, Heizmann C W. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology[J]. *Trends Biochem Sci*, 1996, 21(4): 134-140.
- [9] Brun J G, Ulvestad E, Fagerhol M K, et al. Effects of human calprotectin (L1) on in vitro immunoglobulin synthesis[J]. *Scand J Immunol*, 1994, 40(6): 675-680.
- [10] Murao S, Collart F R, Huberman E. A protein containing the cystic fibrosis antigen is an inhibitor of protein kinases[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(14): 8356-8360.
- [11] Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(6): 753-760.
- [12] 曾俊祥, 吕婕, 罗婷, et al. 粪便钙卫蛋白不同检测方法分析前及分析中影响因素分析[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(6): 422-426.
- [13] Peura S, Fall T, Almqvist C, et al. Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(1-2): 120-124.
- [14] Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide[J]. *Ital J Pediatr*, 2010(36): 5.
- [15] 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.