

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议

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

2010 年 3 月中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会组织中华医学会儿科学分会免疫学组、儿童保健学组、消化学组,以及中华医学会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组、呼吸专业、循证医学专业等多专业专家组酝酿“中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议”(简称为循证建议)的撰写工作。历经两年余的文献检索、证据分级、初稿撰写及专家组多次讨论,反复修改,在逐条评估检索的近千条文献证据等级的基础上,形成本循证建议。循证建议主要为临床医师诊治儿童牛奶蛋白过敏提供参考,内容主要涉及牛奶蛋白过敏的诊断、饮食管理及治疗、预防等临床相关内容。

一、前言

食物过敏是由免疫机制介导的食物不良反应,其中牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)多见于婴幼儿,为牛奶蛋白引起的异常或过强的免疫反应,可由 IgE 介导、非 IgE 介导或两者混合介导^[1]。因诊断及流行病学调查设计不同, CMPA 患病率报道不一,约为 2% ~ 7.5%。中国部分城市的研究显示,0 ~ 3 岁婴幼儿 CMPA 患病率约为 0.83% ~ 3.5%^[2]。CMPA 症状无特异性,常可累及多器官系统,如皮肤、胃肠道及呼吸系统等,甚至可发生严重过敏反应。多数 CMPA 患儿预后较好,约 85% ~ 90% 的 CMPA 患儿在 3 岁左右出现临床耐受。然而从过敏性疾病的自然病程研究中发现,过敏症状可能在不同时期表现在不同器官系统,因而对这部分患儿值得重点关注。CMPA 早期诊断及正确地治疗有利于减轻疾病对生长发育的影响。

二、方法学

1. 文献查询:检索了截至 2011 年 5 月 Pubmed, Cochrane, EMBASE, 中国生物医学数据库(CBM), 中国期刊全文数据库刊登的相关文献。检索关键词为 cattle/cow milk hypersensitivity/allergy, cow('s) milk protein allergy, diagnosis, skin prick test, patch test, specific IgE, oral food challenge, management, hypoallergenic formula, amino acid formula, extensive hydrolyzed formula, partial hydrolyzed formula, soy-based formula, symptom, clinic manifestation, prevention, guideline, meta-analysis, systemic review, randomized clinical trials, infancy, childhood 及相对应的中文。

2. 证据水平及推荐等级:参照 2001 年英国牛津循证医

学的证据分级与推荐意见强度,将证据水平分为 I、II、III、IV、V 5 个级别,推荐等级分为 A、B、C、D4 个等级(表 1),结果以[证据水平/推荐等级]表示^[3]。

表 1 证据分级水平和推荐等级

研究设计状况	证据水平	推荐等级
同质随机对照试验(RCT)的系统评价或单个 RCT	I	A
同质队列研究的系统评价或单个队列研究(包括低质量 RCT,如随访率 < 80%)	II	B
同质病例对照研究的系统评价或单个病例对照	III	B
病例系列研究(包括低质量队列和病例对照研究)	IV	C
无明确证据的专家意见	V	D

3. 检索结果:使用关键词初步检索到关于牛奶过敏诊治的相关文献 922 篇,按照纳入/排除标准筛选与婴幼儿牛奶过敏诊断、治疗、预防相关的文献,最终入选合格文献 124 篇,包括诊断试验 12 篇、系统综述 4 篇、指南 6 篇、综述 31 篇、随机对照试验 22 篇、队列研究 3 篇、其他文献 46 篇,其中在研究设计上具有较高质量证据文献 51 篇(41.1%)。

三、CMPA 的诊断^[1,4-19]

CMPA 可由 IgE、非 IgE 或两者共同介导,口服牛奶激发试验是确诊的依据(图 1)。

1. 病史采集: CMPA 症状多样,通常无特异性,最常累及消化道、皮肤黏膜和呼吸道。因此,病史应重点询问牛奶摄入与临床表现的关系,包括症状出现的年龄、进食后症状出现的时间、症状是否均与进食牛奶有关、停食牛奶后症状是否有改善、最近一次出现症状的时间等。家长记录连续 2 周内的饮食日记可提供更为可靠的病史资料。此外,对于有牛奶蛋白过敏高风险的儿童应重点关注。目前认为牛奶蛋白过敏高危儿包括:本身具有特应质、或合并其他过敏性疾病、或具有过敏性疾病家族史者(如湿疹、哮喘、变应性鼻炎、其他食物过敏等)。可疑的病史和临床表现可为诊断提供线索,但仍需注意鉴别诊断。

根据临床表现可将 CMPA 分为轻 ~ 中度和重度。具有一种或多种下列症状为轻 ~ 中度 CMPA:①胃肠道:反复反流、呕吐、腹泻、便秘(伴或不伴肛周皮疹)、便血;②皮肤:湿疹样表现、红斑、风团、血管性水肿;③呼吸系统:非感染性

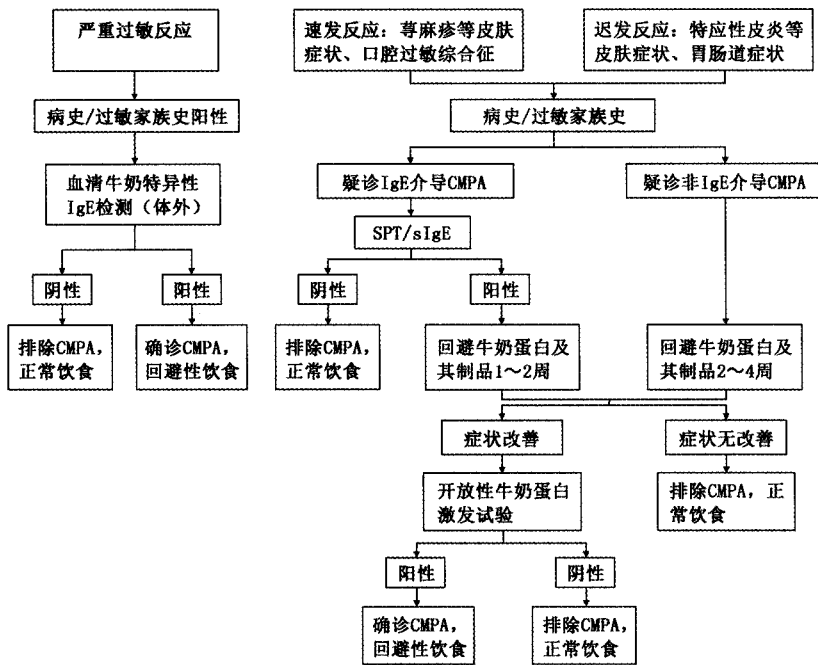


图 1 牛奶蛋白过敏的诊断流程

注:皮肤点刺试验及口服激发试验为体内试验,必须在有抢救设施的医院并在专业人员监督下实施,对于可能发生急性严重过敏反应的患儿不建议进行任何形式的体内试验

流涕、慢性咳嗽及喘息;④一般情况:持续肠痉挛(≥ 3 h/d, ≥ 3 次/周,持续 ≥ 3 周)。具有 1 种或多种下列症状为重度牛奶蛋白过敏:①胃肠道:由于拒食、腹泻、呕吐或反流造成生长障碍、中到大量的便血造成血红蛋白下降、蛋白丢失性肠病、内镜或组织学证实的肠病或溃疡性结肠炎;②皮肤:严重渗出性湿疹样表现伴有生长障碍、低蛋白性贫血或缺铁性贫血;③呼吸系统:伴有呼吸困难的急性喉头水肿或支气管阻塞;④严重过敏反应:症状进展迅速、累及两个以上器官系统,尤其是心血管系统,出现如血压下降及心律失常等表现,甚至过敏性休克。

2. 体格检查:除注意皮肤、消化道等靶器官的体征外,还应关注全身的健康情况,如贫血、营养不良以及生长发育落后等。

3. 诊断试验:当病史或临床资料提示 CMPA 可能时,需进一步检查以确定诊断。

(1) 皮肤点刺试验(skin prick test):可采用新鲜牛奶或者商品化牛奶蛋白过敏原提取液进行皮肤点刺,但新鲜牛奶点刺试验还存在标准化、感染等问题,需要谨慎对待。当阳性对照(组胺:10 mg/ml)丘疹平均直径 d[(最长径+与之垂直横径)/2] ≥ 3 mm,阴性对照(生理盐水)丘疹平均直径 < 3 mm 时,牛奶蛋白抗原反应的丘疹平均直径较阴性对照大 3 mm 为阳性。皮肤点刺试验阴性可基本排除 IgE 介导的 CMPA;阳性尚不能确诊,需排除假阳性以及致敏状态。

皮肤点刺试验为体内实验,可能出现严重过敏反应,必须在具备急救设施的医院内在专科医生监督下操作。此外,皮肤点刺试验对非 IgE 介导的 CMPA(如牛奶蛋白诱导的肠

炎、结肠炎等)不具诊断价值。

(2) 血清牛奶特异性 IgE 抗体测定:为体外筛查试验。牛奶特异性 IgE 抗体阳性而无临床症状,考虑为临床致敏状态。随牛奶特异性 IgE 浓度增加,出现需治疗的症状几率亦增加,但确诊仍需口服牛奶激发试验。

牛奶蛋白诱导的食管炎、胃肠炎、结肠炎等多属非 IgE 介导,或为混合型(IgE 和非 IgE 共同介导),故难以用皮肤点刺试验和血清特异性 IgE 检测结果判断。若病史提示症状与牛奶摄入密切相关时,可行消化道内镜检查。内镜镜检查可获取消化道黏膜标本,若黏膜下嗜酸细胞每高倍视野 $> 15 \sim 20$ 个,即可诊断为嗜酸细胞浸润。

由于食物蛋白进入人体后都会诱导机体产生食物特异性 IgG 抗体,故临床上不能以食物特异性 IgG 检测作为筛查和诊断食物过敏的方法。

(3) 牛奶回避、口服激发试验:口服激发试验开始前应先进行牛奶回避试验。饮食中回避牛奶或奶制品 2~4 周,记录临床症状;若症状改善,考虑该儿童临床症状可能与 CMPA 有关,需行口服牛奶激发试验确诊。

口服牛奶激发试验包括开放激发试验(open challenge test)和双盲安慰剂对照激发试验(double-blind placebo-controlled challenge test),后者是确诊的“金标准”。由于婴幼儿多表现为客观临床症状,基本不受心理因素影响,故可用开放激发试验确诊。激发试验时牛奶初始量以不能引起症状的小剂量开始,通常将 1 滴牛奶滴在嘴唇,激发量逐渐增加为 0.5、1.0、3.0、10、30、50、100、200 ml。每次增量间隔时间应根据病史或怀疑的过敏类型来确定,一般为 20~30 min。激发过程中监测并记录相关症状,当激发试验诱发出症状,即可确诊牛奶过敏。若未能诱发出症状,医生应指导家长离院后继续观察儿童表现至少 72 h,并仔细记录症状,以免漏诊迟发型 CMPA。

口服牛奶激发试验费时、费力、家长与儿童的依从性差,且因存在一定风险,故须在具有急救设备的医院内并由专业人员实施。对于曾发生过严重 CMPA 反应的患儿不宜进行激发试验。

四、CMPA 的饮食管理及治疗^[1,8,20-32]

CMPA 缺乏特异性治疗方法。回避牛奶蛋白是最主要的治疗措施 [I/A],同时应在皮肤科、消化科、耳鼻喉科及呼吸科专业医师协作下进行对症治疗。

(一) 饮食管理

治疗牛奶蛋白过敏的最佳方法是回避牛奶蛋白 [I/A],同时给予低过敏原性配方替代治疗,以提供生长所

需的能量及营养。

1. 人乳喂养儿发生 CMPA: 继续人乳喂养 [V/D], 母亲需回避牛奶及其制品至少 2 周; 部分过敏性结肠炎儿童母亲需持续回避 4 周。若母亲回避牛奶及其制品后儿童症状明显改善, 母亲可逐渐加入牛奶, 如症状未再出现, 则可恢复正常饮食; 如症状再现, 则母亲在哺乳期间均应进行饮食回避, 并在断离人乳后给予深度水解蛋白配方或氨基酸配方替代。因牛奶为钙的主要来源, 母亲回避饮食期间应注意补充钙剂 [V/D]。此外, 严重 CMPA 患儿, 母亲饮食回避无效时, 可考虑直接采用深度水解蛋白配方或氨基酸配方替代。

2. 配方奶喂养儿发生 CMPA: ≤ 2 岁 CMPA 患儿应完全回避含有牛奶蛋白成分的食物及配方, 并以低过敏性配方替代 [I/A]; > 2 岁 CMPA 患儿由于食物来源丰富, 可满足生长发育需要, 故可进行无奶饮食。

(1) 氨基酸配方: 氨基酸配方不含肽段、完全由游离氨基酸按一定配比制成, 故不具有免疫原性。对于牛奶蛋白合并多种食物过敏、非 IgE 介导的胃肠道疾病、生长发育障碍、严重牛奶蛋白过敏、不能耐受深度水解蛋白配方者推荐使用氨基酸配方 [I/A]。

(2) 深度水解配方: 深度水解配方是将牛奶蛋白通过加热、超滤、水解等特殊工艺使其形成二肽、三肽和少量游离氨基酸的终产物, 大大减少了过敏原独特型抗原表位的空间构象和序列, 从而显著降低抗原性, 故适用于大多数 CMPA 患儿 [I/A]。 $< 10\%$ 牛奶蛋白过敏患儿不能耐受深度水解配方, 故在最初使用时, 应注意有无不良反应。

(3) 大豆蛋白配方: 以大豆为原料制成, 不含牛奶蛋白, 其他基本成分同常规配方。由于大豆与牛奶间存在交叉过敏反应且其营养成分不足, 一般不建议选用大豆蛋白配方进行治疗, 经济确有困难且无大豆蛋白过敏的 > 6 月龄患儿可选用大豆蛋白配方; 但对于有肠绞痛症状者不推荐使用 [V/D]。

(4) 其他动物奶: 考虑营养因素及交叉过敏反应的影响, 故不推荐采用未水解的驴乳、羊乳等进行替代治疗 [V/D]。

3. 牛奶特异性口服免疫疗法: 是指给 CMPA 患儿服用小剂量的牛奶蛋白以刺激机体产生免疫耐受, 此方法是目前治疗食物过敏的研究热点, 但尚未广泛用于临床。

(二) 药物对症治疗

在回避牛奶蛋白同时, 皮肤科、呼吸科、耳鼻咽喉科及消化科医生应对 CMPA 患儿进行对症治疗, 常用的药物包括肾上腺素、糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、肥大细胞膜稳定剂、抗组胺药以及白介素-5 抗体等。对于牛奶蛋白诱发的严重过敏反应因可危及生命, 迅速处理十分重要。肾上腺素是治疗严重过敏反应的首要药物。一旦发生严重过敏反应需立即使用 1% 肾上腺素 (1 mg/ml) $0.01 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$ 肌肉注射, 必要时可 15 min 后重复 1 次。治疗关键是维持呼吸道通畅和保持有效血液循环, 其他治疗药物包括糖皮质激素、抗组胺药物及 β 受体拮抗剂等。

(三) 随访

牛奶及其制品回避过程中应由专科医生及营养师共同

监测患儿生长发育状况; 同时教育家长在购买食品前应先阅读食品标识, 避免无意摄入。牛奶蛋白回避通常需持续 3 ~ 6 个月, 在决定是否恢复常规饮食前应进行再评估, 包括 SPT 或 sIgE、牛奶蛋白激发试验。对于重症 CMPA 患儿, 再评估时 sIgE 仍处于高水平时, 建议不再进行牛奶蛋白激发试验, 应继续进行饮食回避 [V/D]。

五、CMPA 的预防^[33-40]

1. 母亲妊娠及哺乳期干预: 无证据显示母亲妊娠期回避牛奶和鸡蛋会减少子代过敏性疾病发生率; 而母亲哺乳期饮食干预除可短时降低湿疹的发生率或严重程度外, 并不能减少后期其他过敏性疾病的发生。故为避免母亲、胎儿/婴儿营养不良, 不推荐限制母亲妊娠期、哺乳期饮食以预防 CMPA [I/A]。

2. 纯人乳喂养: 对于人乳喂养能否预防或延缓过敏性疾病仍存争议。目前认为对于特应性疾病高危儿, 纯人乳喂养至少 4 个月, 有助于降低 2 岁内儿童特应性皮炎及牛奶过敏的累积发病率 [II/B]。

3. 部分水解配方: 与纯人乳相比, 水解配方对于预防高危儿 CMPA 不具优势; 但对于不能纯人乳喂养的高危儿, 与普通牛奶蛋白配方相比, 采用部分水解配方可预防或推迟婴幼儿早期特应性皮炎和 CMPA 的发生 [I/A]。不推荐用大豆蛋白或其他动物乳预防婴儿 CMPA [V/D]。

4. 固体食物引入: 固体食物引入时间与过敏性疾病发生间的关系尚不肯定。建议 CMPA 患儿亦可遵循健康婴幼儿喂养指南。

5. 其他: 现有证据显示, 添加益生菌或益生元虽可减少近期湿疹的发生, 但并不能有效预防其他过敏性疾病及食物过敏。

(胡燕 黎海芪 整理)

撰写组组长:

撰写组牵头人: 杨锡强, 撰写组秘书: 赵晓东;

汇总及统稿: 胡燕, 汇总及统稿通信作者: 黎海芪;

循证方法学指导: 詹思延, 文献证据等级评估: 王波;

撰写组成员 (按姓氏拼音排序): 陈洁、陈同辛、洪建国、黄志华、黎海芪、楼金环、马琳、毛萌、邵洁、盛晓阳、王晓川、许春娣、姚志荣

参 考 文 献

- [1] World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21 (Suppl. 21): 1-125.
- [2] 陈静, 陈洁, 廖燕, 等. 三城市 2 岁以下儿童食物过敏现状调查. *中华儿科杂志*, 2012, 50: 5-9.
- [3] Philips B, Ball C, Sackett D, et al. Levels of evidence and grades of recommendations. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (accessed June 2006).
- [4] Benhamou AH, Schäppi Tempia MC, Belli DC, et al. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*, 2009, 139: 300-307.

- [5] Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*, 1999, 81:80-84.
- [6] American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*, 2000, 106:346-349.
- [7] Maloney JM, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97:559-560.
- [8] Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*, 2007, 92:902-908.
- [9] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30:1540-1546.
- [10] Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*, 2009, 168:891-896.
- [11] Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15:435-441.
- [12] Prates S, Morais-Almeida M, Matos V, et al. In vitro methods for specific IgE detection on cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol*, 2006, 34:27-31.
- [13] Ahlstedt S, Holmquist I, Kober A, et al. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89:21-25.
- [14] de Boissieu D, Dupont C. Diagnosing cow's milk allergy: a logical procedure. *Arch Pediatr*, 2007, 14:410-412.
- [15] García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107:185-190.
- [16] van der Gugten AC, den Otter M, Meijer Y, et al. Usefulness of specific IgE levels in predicting cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121:531-533.
- [17] Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18:575-582.
- [18] Calvani M, Alessandri C, Frediani T, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18:583-588.
- [19] Bindslev JC, Ballmer WBK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 2004, 59:690-697.
- [20] Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*, 1995, 127:550-557.
- [21] Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Wongam R, et al. Comparisons of a chicken-based formula with soy-based formula in infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007, 16:711-715.
- [22] Terheggen-Lagro SW, Khouw IM, Schaafsma A, et al. Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study. *BMC Pediatr*, 2002, 14:10-16.
- [23] Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37:808-822.
- [24] Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*, 2008, 188:109-112.
- [25] Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr*, 2002, 140:219-224.
- [26] Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk - induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121:343-347.
- [27] Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125:1165-1167.
- [28] Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105:376-381.
- [29] Mukoyama T, Nishima S, Arita M, et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergo Int*, 2007, 56:349-361.
- [30] Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 2007, 62:857-871.
- [31] Simons FE, Arduo LR, Bilò MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12:389-399.
- [32] 卫生部. 过敏性休克诊疗指南. <http://wenku.baidu.com/view/efbb91ee998fcc22bcd10d98.html>.
- [33] Berg Av, Krämer U, Link E, et al. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course - GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40:627-636.
- [34] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 2008, 121:183-191.
- [35] Kranmer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3:CD000133.
- [36] Dalmou SJ, Martorell AA. Cow milk protein allergies; primary prevention. Nutritional aspects. *An Pediatr (Barc)*, 2008, 68:295-300.
- [37] Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101:453-459.
- [38] Prescott SL, Tang ML. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement; summary of allergy prevention in children. *Med J Aust*, 2005, 182:464-467.
- [39] Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2000, 11:149-161.
- [40] Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 4:CD003664.

(收稿日期:2012-12-08)

(本文编辑:关卫屏)