

儿童特应性皮炎相关食物过敏 诊断与管理专家共识

中国医师协会皮肤科医师分会儿童皮肤病专业委员会

中华医学会皮肤性病学分会儿童学组

中华医学会儿科学分会皮肤性病学组

通信作者:王华,Email:huawang@hospital.cqmu.edu.cn;马琳,Email:bch_maleen@aliyun.com

【摘要】 临床中,特应性皮炎(AD)相关食物过敏的诊断存在不规范及过度诊断的问题,而由此导致的不必要饮食回避对儿童健康具有潜在影响。与IgE介导的经典食物过敏不同,AD相关食物过敏可表现为非湿疹样表现、独立的湿疹样表现及混合型表现。AD患儿食物过敏的诊断需结合病史(包括详细过敏史和喂养史)、临床表现及相关辅助检查包括皮肤点刺试验、血清特异性IgE检测、特应性斑贴试验及口服食物激发试验。对合并食物过敏的AD患儿需要综合管理,饮食回避是治疗的主要手段,但需对营养状况、生长发育等进行定期监测,皮肤科医师、营养师、儿科医师等多学科合作。

【关键词】 皮炎,特应性;食物过敏;诊断;儿童;免疫球蛋白E;口服食物激发试验

DOI:10.35541/cjd.20190586

Expert consensus on diagnosis and management of food allergy in children with atopic dermatitis

Pediatric Dermatology Committee, China Dermatologist Association; Pediatric Dermatology Group, Chinese Society of Dermatology; Dermatology and Venereology Group, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Wang Hua, Email: huawang@hospital.cqmu.edu.cn; Ma Lin, Email: bch_maleen@aliyun.com

【Abstract】 In clinical practice, the diagnosis of food allergy has not been standardized, and food allergy is overdiagnosed in patients with atopic dermatitis (AD). Unnecessary elimination diets due to overdiagnosis of food allergy may exert a potential adverse effect on health in children with AD. Unlike classic IgE-mediated food allergy, food allergy in AD patients may manifest as noneczematous reactions, isolated eczematous reactions and a combination of the two above. The diagnosis of food allergy in children with AD should be made in combination with a thorough clinical history (detailed allergic history and feeding history), clinical manifestations and a laboratory work-up including skin prick tests, serum specific IgE measurements, atopy patch tests and oral food challenge tests. Once an underlying food allergy is confirmed in AD patients, comprehensive management is generally recommended. Avoidance of the incriminated food is the main treatment approach, but regular clinical follow-up is necessary, including evaluation of nutritional status, and supervision of growth and development. Multi-disciplinary cooperation of dermatologists, nutritionists and pediatricians is required.

【Key words】 Dermatitis, atopic; Food hypersensitivity; Diagnosis; Child; Immunoglobulin E; Oral food challenge

DOI: 10.35541/cjd.20190586

特应性皮炎(AD)是一种慢性反复发作的炎症性皮肤病,大多于婴儿期发病。2014年中国12个城市现场流行病学调查显示,1~7岁中国城市儿童AD患病率高达12.94%^[1]。AD的病因和发病机制复杂,涉及遗传、环境因素等。环境因素中,吸入性变应原、食物变应原、接触性变应原及感染变应原是诱发或加重AD的重要因素。AD患儿食物过

敏发生率较健康儿童显著增高,食物过敏对AD的发展、愈后及病情的控制起着重要作用。然而在临床实践中,AD相关食物过敏的诊断和管理存在诸多误区,如过敏原检测方法选择不恰当、结果解释不规范,AD食物过敏的过度诊断会导致不必要的饮食回避,并对儿童健康产生潜在影响。为规范儿童AD相关食物过敏的诊断和管理,中国医师协会

皮肤科医师分会儿童皮肤病专业委员会、中华医学会皮肤性病学分会儿童学组、中华医学会儿科学分会皮肤性病学组共同组织国内专家,结合国内外相关循证医学证据制定本共识。

一、儿童 AD 与食物过敏的相关性

食物过敏是指由食物蛋白引起的机体异常或过强的免疫反应,可累及皮肤组织及消化、呼吸、心血管等系统^[2]。在过去 10~15 年中,全球食物过敏的患病率在上升,根据世界过敏组织(World Allergy Organization)的数据,发达国家学龄前儿童食物过敏患病率高达 10%^[3]。在 AD 患儿中,食物过敏的患病率也显著增加,美国 0~17 岁儿童健康调查(National Survey of Children's Health)的结果显示,有湿疹和无湿疹儿童食物过敏的患病率分别为 15.1% 和 3.6%^[4]。北美及欧洲 AD 患儿经食物激发试验证实的食物过敏患病率高达 33%~63%^[4,9],中国 <2 岁的中重度 AD 患儿经食物激发试验证实的食物过敏患病率为 49.7%^[10]。此外,多项研究显示 AD 患儿发生食物过敏的风险与其疾病严重程度密切相关。重度 AD 发生 1 种食物过敏的可能性是中度 AD 的 3.42 倍,多种食物过敏的可能性为 11.67 倍^[11]。AD 疾病严重度评分(SCORAD)≥20 分的 AD 患儿对牛奶、鸡蛋等食物蛋白过敏的风险是 SCORAD 评分 <20 分 AD 患儿的 25 倍^[12]。AD 越严重,持续时间越长,食物过敏发生率也越高^[13]。同时,食物过敏也会影响 AD 发生。上海市 6 624 例儿童的调查显示,食物过敏使 AD 患病的风险提高近 3 倍^[14]。

尽管 AD 与食物过敏具有明显的相关性,但两者之间是共病关系还是因果关系存在较大争议。近年的出生队列研究结果证实,AD 发生在食物过敏之前,二者之间存在因果关系^[13]。AD 患儿常见的食物过敏原包括鸡蛋、牛奶、小麦、大豆、坚果、鱼等^[15]。不同年龄 AD 患儿的食物过敏原有所不同,<6 月龄 AD 患儿与鸡蛋、牛奶和鱼过敏高度相关^[15]。对 150 例 <2 岁中重度 AD 患儿进行食物激发试验显示,66.7%、62.7%、39.0% 的患儿分别对鸡蛋、牛奶、大豆过敏,24.1% 对小麦过敏^[10]。

二、AD 相关食物过敏的临床表现

AD 患儿食物过敏既可表现为单一的皮肤症状,也可表现为同时伴有其他系统的症状或特异性疾病^[16]。根据发病机制不同,分为 3 类。

1. 非湿疹样表现:由 IgE 介导的速发型过敏反应,通常在食物暴露后 2 h 内出现症状,主要表现为

皮肤红斑、全身潮红、风团乃至血管神经性水肿等,自觉不同程度瘙痒。此外,患儿常可同时出现其他系统症状,如恶心、呕吐、胃食管反流、拒食、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、消化道出血等胃肠道症状,喷嚏、流涕、鼻塞、声音嘶哑、喘息和咳嗽等呼吸道症状,眼睛瘙痒、结膜充血、眼泪增多和眶周水肿等眼部症状,甚至是心动过速、低血压、头晕或晕厥等过敏性休克症状等^[17]。AD 患者中 40%~60% 的食物过敏病例为非湿疹样表现^[18]。此外,有些患儿可能在最初发生反应后 6~8 h 出现短暂的麻疹样皮疹,并在数小时内消失,被认为是“迟发”的 IgE 介导的过敏反应^[19]。

2. 湿疹样表现:非 IgE 介导,而是由 T 细胞介导的迟发型过敏反应。通常在进食致敏食物后 6~48 h 甚至数天后才出现症状^[19-20]。主要表现为湿疹的复发即从缓解期进入发作期,或原有的湿疹损害进一步加重,出现新发皮疹或渗出等急性或亚急性湿疹的表现^[21]。此外,部分患儿也可出现呕吐、腹泻及便秘等消化道症状。此型表现发生于 12%~30% 的 AD 伴食物过敏患儿^[9]。

3. 混合型表现:是上述两种类型的混合,约 40% 的 AD 伴食物过敏患儿属于此种类型^[22]。患儿往往在进食后很快出现 IgE 介导的速发症状,随后又在数小时或数日后继发湿疹表现,这类患儿大多合并特异性疾病,如过敏性哮喘或过敏性鼻炎等。

三、AD 相关食物过敏的诊断

我国 1~7 岁 AD 患儿 74.6% 为轻度^[1],轻度 AD 患儿如没有食物过敏速发过敏反应史或不伴有消化道症状,则无需进行食物过敏筛查。但在以下情况则需要进行详细的食物过敏筛查:①患 AD 并同时有对一种或多种食物的速发过敏反应史;②持续中重度 AD,即使无食物速发过敏反应史和可疑食物致湿疹反应史;③患者或家长确信食物是加重 AD 的触发因素(即使无明显速发过敏反应史)。

AD 患儿食物过敏的诊断需结合病史(包括详细过敏史和喂养史)、临床表现及相关辅助检查[包括皮肤点刺试验(SPT)、血清特异性 IgE (sIgE) 检测、特应性斑贴试验(APT)及口服食物激发试验(OFC)]进行综合判断^[23-24]。

1. 病史询问:对 AD 患儿病史询问应包括可疑的诱发食物及摄入情况、进食与症状发生的时间关系,既往症状(包括初次及最近一次发生的症状)及复发情况、受累系统,其他诱发因素如运动、药物

等,特应性疾病家族史。

准确可靠的病史对确定由IgE介导的速发型食物过敏有较高价值,但对食物过敏所致的AD迟发型湿疹样反应诊断价值有限。因此,当AD患儿存在以下情况时,应高度怀疑食物过敏的可能^[25-26]:①既往曾有过食物过敏速发反应症状;②AD呈中重度;③AD经常规抗炎治疗仍不能控制,尤其是同时伴有肠道蠕动障碍(腹痛、呕吐、排便习惯改变)或生长困难。

2. AD严重程度评分:AD患儿的食物过敏除表现为经典的速发反应症状外,40%~60%可表现为湿疹的复发或加重。因此,对病情严重程度的客观评价是诊断AD食物过敏的重要前提。目前用于AD严重程度评估的方法包括SCORAD评分、湿疹面积严重度指数评分、研究者整体评分等。SCORAD评分包含对客观体征和主观症状(瘙痒、睡眠)的评价,被临床广泛采用。

3. 辅助检查:

(1)SPT:用于诊断IgE介导的食物过敏,对大多数患者来说SPT是检测过敏最方便和经济的方法。但仅SPT阳性不能诊断食物过敏,其结果的解释必须结合病史,也无需进行盲目的饮食回避,应在暴露中观察。SPT阳性预测值<50%,而阴性预测值>90%^[27],但对<1岁婴儿,SPT阴性结果需要排除假阴性可能。

(2)sIgE检测:与SPT相比,sIgE结果可以客观定量分析,无体内试验的风险,不受AD皮损、药物治疗等因素的影响。sIgE检测和SPT的一致性为85%~95%^[28]。sIgE阳性表示患者对该抗原发生I型变态反应,但不一定产生临床症状,这种情况称为致敏。sIgE水平越高,与临床的相关性越强。尽管多项研究建立了食物抗原sIgE阳性预测界点值,但在不同年龄、不同食物抗原之间存在较大差异^[17,29-31]。

(3)APT:对非IgE介导的食物过敏尤其是小麦过敏有一定诊断价值^[32-33]。APT特异性高(>90%),但敏感性较低。由于缺乏标准化的抗原,其临床应用受到限制^[34],目前仅推荐用于:①sIgE检测阴性的AD食物过敏患儿;②找不到诱因的严重或持续AD患儿;③多种sIgE阳性、但无法证实其与临床相关性的AD患儿^[35]。

(4)OFC:OFC是诊断食物过敏的最可靠方法,分为开放性、单盲及双盲OFC。其中双盲安慰剂对照食物激发试验是诊断食物过敏的金标准^[36]。

OFC存在严重过敏反应的风险,因此应在有抢救设施的医院完成,并在经验丰富的专科医生和护士监护下进行^[37]。AD患儿在OFC前,需先诊断性饮食排除,严格回避可疑致敏食物4~6周,若疑为牛奶蛋白过敏,建议饮食回避期间使用完全无过敏原的氨基酸配方粉(AAF)替代。激发过程中,除观察速发过敏反应症状,每日需计算SCORAD评分。食物诱发出速发反应症状和/或SCORAD评分增加 ≥ 10 分即为阳性。

(5)其他检查:部分食物过敏患儿会出现外周血嗜酸性粒细胞升高,血常规检查可能有助于诊断。抗原特异性IgG4抗体检测:由于无症状食物过敏患儿及健康人群也可存在该抗体,一般不建议用于食物过敏诊断^[38-39]。对伴有消化道症状者,如肠道蠕动障碍(绞痛、呕吐、排便习惯改变)、便血或大便潜血等,建议进行消化科相关检查。

4. AD食物过敏诊断流程:见图1。

四、AD食物过敏的管理

对伴有食物过敏的AD患儿,在常规湿疹外用药物和/或系统治疗基础上,需要进行长期而细致的饮食管理。根据AD食物过敏发生的机制不同,饮食管理主要包括以下几方面:

1. 基础健康管理:与所有慢性病患者一样,营养缺乏和生长发育迟缓在伴食物过敏的AD患儿较健康儿童更为常见^[40]。因此,对AD患儿生长发育的监测至关重要,包括身高、体重、头围(2岁以下婴幼儿)。此外,食物过敏和AD均会对患儿及其家庭生活产生负面影响,严重的睡眠障碍可能导致显著的心理问题(如注意力缺陷多动障碍),应定期进行评估。

2. 皮肤屏障功能管理:皮肤屏障功能障碍在AD患儿食物过敏发病中起重要作用,因此AD患儿需要规范、正确地使用保湿润肤剂,以有效改善皮肤屏障,降低外源性抗原(包括食物过敏原)经皮致敏的可能性。

3. AD患儿IgE介导的食物过敏饮食管理:如果有典型速发过敏症状发作史,同时有相应的实验室证据支持,应高度怀疑IgE介导的食物过敏。AD患儿应严格避免接触可疑食物,并需要定期随访以评估其过敏症状是否持续。同时,应该教育所有家庭成员和AD患儿如何识别过敏反应的征兆,家中常备抗组胺药;病历上注明就近医院紧急注射肾上腺素及其剂量(1:1 000肾上腺素0.01 mg/kg肌肉注射,儿

童最大剂量 0.3 mg), 反应不佳者可在 5 ~ 15 min 后重复注射; 对有严重全身症状或哮喘等其他危险因素的 AD 患儿, 需要告知学校或早教机构^[41]。

4. AD 患儿非 IgE 介导的食物过敏饮食管理: 对 AD 患儿非 IgE 介导的食物过敏尚无特异性诊断检查, 致敏食物的确定可根据食物日记(food diary)、诊断性饮食回避(diagnostic elimination diet)及 OFC 结果^[13]。一旦明确食物过敏原与 AD 的关系, 回避致敏食物同时兼顾营养需求则成为管理的重心。在未明确致敏食物前切不可盲目避食, 以免患儿营养不良。当明确致敏食物后, 应在完全回避致敏原的同时, 寻找营养充足、安全可靠的替代品以满足患儿的生长发育需求。

5. AD 患儿牛奶蛋白过敏饮食管理: 牛奶蛋白过敏的 AD 患儿除了回避牛奶蛋白之外, 还需要采用 AAF 或深度水解蛋白配方粉(extensively

hydrolyzed formula) 替代^[42-45]。纯母乳喂养儿和混合喂养儿的母亲应回避牛奶蛋白和奶制品。如母亲在回避牛奶蛋白和奶制品后, 患儿经过规范抗炎治疗仍无效, 可直接采用 AAF 喂养。建议每 6 个月重新评估患儿是否耐受牛奶蛋白^[46]。见图 2。

6. 辅食添加: 以往主张推迟食物过敏患儿的辅食添加, 但来自 GINI (German Infant Nutritional Intervention Program)^[47]、LISA (Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood)^[48]、KOALA^[49] 等出生队列研究的证据显示, 推迟辅食添加对预防食物过敏无效, 而且缺乏有效证据证明 6 个月后推迟引入辅食可减少婴儿食物过敏风险。

常规辅食(如大米、蔬菜、水果、猪/家禽肉类), 无论母乳喂养还是人工喂养, 均可与健康儿童一样在 4 ~ 6 月龄添加, 以每 3 ~ 5 天不超过一种新食物

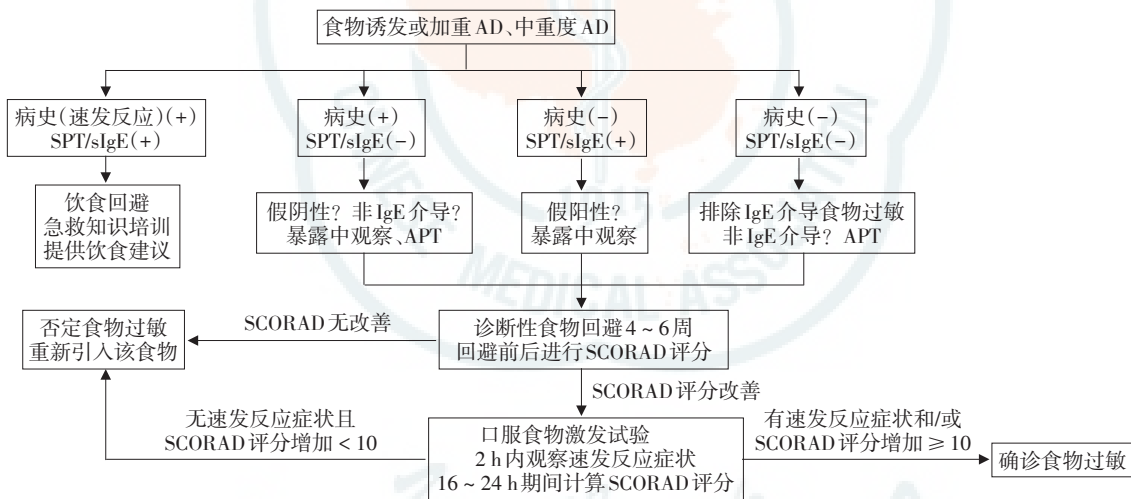


图 1 特应性皮炎(AD)食物过敏诊断流程 SPT: 皮肤点刺试验; sIgE: 特异性免疫球蛋白 E; SCORAD: 特应性皮炎疾病严重度评分; APT: 皮肤斑贴试验

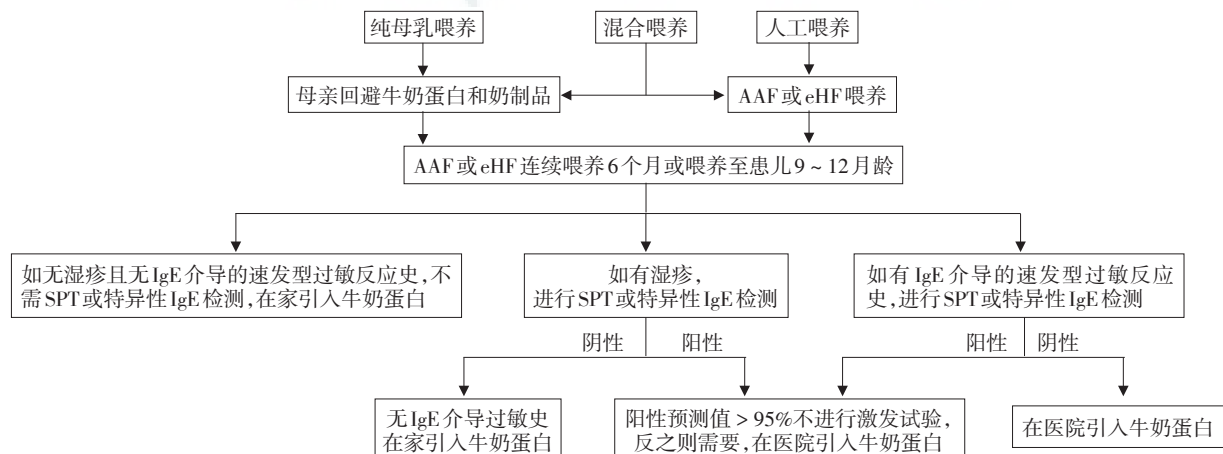


图 2 牛奶蛋白过敏的特应性皮炎患儿饮食管理方案 AAF: 特殊氨基酸配方粉; eHF: 深度水解蛋白配方粉; SPT: 皮肤点刺试验

的速度引入。酸性水果如浆果类、番茄、柑橘类和蔬菜与皮肤接触后可引起局部的口周反应,通常不会导致全身症状,因此不建议延迟摄入这类食物。对容易引起过敏的食物如牛奶、鸡蛋、大豆、小麦、花生、坚果、鱼、贝类,何时及如何引入目前尚无统一的意见。建议先在家中(非幼儿园或餐馆)少量品尝,如果没有明显的反应,可以逐渐增加摄入量,以每 3~5 天一种新食物的速度引入其他新的食物。对重度 AD 且在接受治疗后控制不佳的患儿,或者有可靠的食物速发反应史的患儿,建议向医生咨询确定辅食的引入^[50]。

7. 饮食监督(dietary supervision):饮食限制的 AD 患儿及其母亲均需要接受营养评估,患儿还需接受定期生长监测,无监督的饮食回避会导致营养不良、生长迟缓、维生素缺乏甚至蛋白质营养不良症。

8. 预后及随访:大多数对鸡蛋、牛奶、大豆和小麦发生 IgE 介导的速发型过敏反应的 AD 患儿,随年龄增长会逐渐耐受这些食物,少数可持续到成年。花生、坚果和鱼过敏倾向于持续到成年^[51]。非 IgE 介导的食物过敏总体上预后更好,通常在 5 岁时达到耐受^[52]。建议每隔 6~12 个月对牛奶和鸡蛋过敏的 AD 患儿进行复查,花生或坚果过敏应每两年复查 1 次^[41]。

五、小结

中重度 AD 患儿食物过敏常见,其机制涉及 IgE 和非 IgE 因素。全面详细的询问病史和有针对性的辅助检查对确定 AD 患儿食物过敏和寻找致敏食物具有重要作用。对合并食物过敏的 AD 患儿需要综合管理,包括寻找诱发加重因素、加强基础护理、修复皮肤屏障和外用足够的抗炎药物及必要的系统治疗控制症状。饮食回避是治疗 AD 食物过敏的主要手段,应在严密监管下进行,并对患儿的营养状况、生长发育等进行实时监测,需要皮肤科医师、营养师、儿科医师等多学科合作。

参与本共识制定的人员(按姓氏笔画排序):马琳(首都医科大学附属北京儿童医院)、卫风蕾(大连市儿童医院)、王华(重庆医科大学附属儿童医院)、王榴慧(复旦大学附属儿科医院)、李萍(深圳市儿童医院)、汤建萍(湖南省儿童医院)、陈戟(上海儿童医学中心)、罗晓燕(重庆医科大学附属儿童医院)、郭一峰(上海交通大学医学院附属新华医院)、郭艳萍(哈尔滨市儿童医院)、徐子刚(首都医科大学附属北京儿童医院)、韩秀萍(中国医科大学附属盛京医院)、谭琦(重庆医科大学附属儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Guo Y, Li P, Tang J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys [J]. *Sci Rep*, 2016,6:29751. doi: 10.1038/srep29751.
- [2] Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions [J]. *J Pediatr*, 1988,113(3):447-451. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80626-7.
- [3] Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children [J]. *World Allergy Organ J*, 2013,6(1):21. doi: 10.1186/1939-4551-6-21.
- [4] Silverberg JL, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013,24(5):476-486. doi: 10.1111/pai.12095.
- [5] Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis [J]. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1992,176:34-37.
- [6] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis [J]. *Pediatrics*, 1998,101(3):E8. doi: 10.1542/peds.101.3.e8.
- [7] Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo - controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 1999,29(1):91-96.
- [8] Tang ML, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? [J]. *Intern Med J*, 2017,47(3):256-261. doi: 10.1111/imj.13362.
- [9] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2004,34(5):817-824. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.1953.x.
- [10] Yang H, Xiao YZ, Luo XY, et al. Diagnostic accuracy of atopy patch tests for food allergy in children with atopic dermatitis aged less than two years [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014,42(1):22-28. doi: 10.1016/j.aller.2012.10.007.
- [11] Hon KL, Chan IH, Chow CM, et al. Specific IgE of common foods in Chinese children with eczema [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011,22(1 Pt 1):50-53. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01031.x.
- [12] Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants [J]. *J Invest Dermatol*, 2014,134(2):345-350. doi: 10.1038/jid.2013.298.
- [13] 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.
- [14] Xu F, Yan S, Zheng Q, et al. Residential risk factors for atopic dermatitis in 3- to 6-year old children: a cross-sectional study in Shanghai, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016,13(6). pii: E537. doi: 10.3390/ijerph13060537.
- [15] Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999,104(3 Pt 2):S114-S122. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70053-9.
- [16] 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.
- [17] Cartledge N, Chan S. Atopic dermatitis and food allergy: a paediatric approach [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018,14(3):171-179. doi: 10.2174/1573396314666180613083616.
- [18] Dhar S, Srinivas SM. Food allergy in atopic dermatitis [J]. *Indian J Dermatol*, 2016,61(6):645-648. doi: 10.4103/0019-5154.193673.
- [19] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus - based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018,32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.

- [20] Suh KY. Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2010,29(2):72-78. doi: 10.1016/j.sder.2010.03.007.
- [21] Lack G. Epidemiologic risks for food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008,121(6):1331-1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032.
- [22] Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN[J]. *Allergy*, 2007,62(7):723-728. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x.
- [23] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus - based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018,32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888.
- [24] Cartledge N, Chan S. Atopic dermatitis and food allergy: a paediatric approach[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018,14(3):171-179. doi: 10.2174/1573396314666180613083616.
- [25] 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]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010,21 Suppl 21:1-125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
- [26] Kim JE, Kim HJ, Lew BL, et al. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (Part I): general management and topical treatment [J]. *Ann Dermatol*, 2015,27(5):563-577. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.563.
- [27] Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999,103(6):981-989. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70167-3.
- [28] Schäfer T, Hoelscher B, Adam H, et al. Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: a prospective study in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003,14(2):120-129.
- [29] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005,35(3):268-273. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02150.x.
- [30] Osterballe M, Bindslev - Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003,112(1):196-201. doi: 10.1067/mai.2003.1603.
- [31] Komata T, Söderström L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food - specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007,119(5):1272-1274. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.038.
- [32] Edwards KP, Martinez BA. Atopy patch testing for foods: a review of the literature [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014,35(6):435-443. doi: 10.2500/aap.2014.35.3797.
- [33] Walter A, See-gräber M, Wollenberg A. Food - related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019,56(1):19-31. doi: 10.1007/s12016-018-8687-y.
- [34] Robison RG, Singh AM. Controversies in allergy: food testing and dietary avoidance in atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019,7(1):35-39. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.006.
- [35] Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test [J]. *Allergy*, 2006,61(12):1377-1384. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01136.x.
- [36] Nguyen TA, Leonard SA, Eichenfield LF. An update on pediatric atopic dermatitis and food allergies [J]. *J Pediatr*, 2015,167(3):752-756. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.05.050.
- [37] Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2017 [J]. *Allergol Int*, 2017,66(2):248-264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001.
- [38] Bock SA. AAAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010,125(6):1410. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.013.
- [39] Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report [J]. *Allergy*, 2008,63(7):793-796. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01705.x.
- [40] Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2014,27(3):227-235. doi: 10.1111/jhn.12149.
- [41] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy [J]. *Allergy*, 2014,69(8):1008-1025. doi: 10.1111/all.12429.
- [42] de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula [J]. *J Pediatr*, 1997,131(5):744-747. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70104-5.
- [43] 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]. *J Pediatr*, 1995,127(4):550-557. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70111-7.
- [44] 马琳, 申昆玲, 夏晓玲, 等. 肠内营养剂治疗食物蛋白过敏婴儿有效性及安全性多中心临床研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012,27(10):766-769.
- [45] Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001,12(2):78-82.
- [46] 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.
- [47] Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study [J]. *J Pediatr*, 2007,151(4):352-358. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.018.
- [48] Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA [J]. *Pediatrics*, 2008,121(1):e44-e52. doi: 10.1542/peds.2006-3553.
- [49] Snijders BE, Thijs C, van Ree R, et al. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study [J]. *Pediatrics*, 2008,122(1):e115-e122. doi: 10.1542/peds.2007-1651.
- [50] Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013,1(1):29-36. doi: 10.1016/j.jaip.2012.09.003.
- [51] Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015,35(1):45-59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004.
- [52] 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.

(收稿日期:2019-05-17)

(本文编辑:尚淑贤)