

粪便钙卫蛋白在婴儿非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏中的应用价值

李妍, 赵煜

作者单位:300134 天津,天津市儿童医院消化科
作者简介:李妍(1982—),女,医学硕士,主治医师。研究方向:儿科消化系统疾病的诊治
通讯作者:李妍,E-mail:18622880025@163.com

【摘要】 食物过敏多见于 1 岁以内的婴儿,以牛奶蛋白过敏引起的肠道症状多见,多为非 IgE 介导,早期诊断困难,获得耐受的相关机制仍不清楚,诊断及动态监测病情亦无特异性生物学指标,寻找特异性生物学指标帮助早期诊断非常重要。粪便钙卫蛋白具有抗细菌降解的作用,在肠道中不容易被分解,因而能够真实反映肠道的炎症程度,较其他炎症指标更具有肠道特异性。文章就粪便钙卫蛋白在非 IgE 介导的婴儿牛奶蛋白过敏诊断中的应用及价值作一综述。

【关键词】 食物过敏; 钙卫蛋白; 牛奶蛋白过敏; 非 IgE 介导; 婴儿

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2023.01.009

【中图分类号】 R781.6+7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2023)01-0040-06

Application value of fecal calprotectin in infants with non-IgE-mediated milk protein allergy LI Yan, ZHAO Yu, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China

【Abstract】 Food allergy is more common in infants under 1 year old. The intestinal symptoms caused by milk protein allergy(CMPA) are more common, mostly non-IgE-mediated. Early diagnosis is difficult, the relevant mechanism of obtaining tolerance is still unclear, and there are no specific biological indicators for diagnosis and dynamic monitoring of the disease. Therefore, it is very important to find specific biological indicators to help to make early diagnosis. Fecal calprotectin has the effect of anti-bacterial degradation and is not easy to be decomposed in the intestine. Therefore, it can truly reflect the degree of intestinal inflammation and is more intestine-specific than other inflammatory indicators. This paper reviews the application and value of fecal calprotectin in the diagnosis of non-IgE-mediated milk protein allergy in infants.

[70] 赵宁侠,刘玉堂. 中医辨证施治结合特殊教育治疗心脾两虚型孤独症 46 例临床观察[C]//中华中医药学会儿科分会. 中华中医药学会儿科分会第三十次学术大会论文汇编,2013.

[71] 吴晖,吴忠义.“三位一体”中医疗法治疗孤独症[J]. 医药产业资讯,2006,3(11):116-117.

[72] 贺利敏,李光武,王敏,等. 辛夷挥发油经嗅觉通路改善自闭症模型昆明鼠学习记忆能力及其神经递质含量[J]. 神经解剖学杂志,2016,32(4):507-512.

[73] 欧阳俊辉,陈恬恬,马丙祥. 针刺治疗儿童孤独症的文献研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(4):144-145.

[74] 李小玲. 中医针灸结合综合康复训练诊疗小儿孤独症谱系障碍的疗效分析[J]. 世界复合医学,2020,6(4):124-126.

[75] 原宝华,邵荣波,伊宏波. 针灸对孤独症儿童语言沟通能力改善的效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(54):199.

[76] 丘丽华,叶兵. 中医推拿治疗儿童自闭症的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(20):104.

[77] Brondino N, Fusar-Poli L, Rocchetti M, et al. Complementary and Alternative Therapies for Autism Spectrum Disorder[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:258589.

[78] Davis TN, O'Reilly M, Kang S, et al. Chelation treatment for autism spectrum disorders: A systematic review[J]. Res Autism Spectr Disord, 2013, 7(1):49-55.

[79] Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR, et al. Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism[J]. Res Autism Spectr Disord, 2010, 4(2):268-275.

[80] Levy SE, Hyman SL. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2015, 24(1):117-143.

(收稿日期:2022-10-31)
(本文编辑:刘颖;外审专家:韩颖)

【Keywords】 Food allergy; Fecal calprotectin; Milk protein allergy; Non-IgE-mediated; Infants

近些年来世界范围内食物过敏发生率仍在持续增加,原因有可能与环境污染、缺乏和微生物的接触及饮食中天然成分减少等相关。婴儿期最常摄入的食物是牛奶,故婴儿时期牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)最为常见。2010 年世界过敏组织发表综述显示婴幼儿 CMPA 的发病率在 1.9%~4.9%^[1]。但不同国家及地区发病率不尽相同。2017 年一项来自多个欧洲国家关于 CMPA 的数据显示,2 岁以内的 CMPA 的患病率为 1.28%,其中约一半是非 IgE 介导的 CMPA (non-IgE mediated cow's milk protein allergy, non-IgE-CMPA)^[2]。目前我国范围内比较大规模 CMPA 发生率的报道是 2012 年于杭州、重庆、珠海 3 个城市儿童保健机构进行的多中心大样本调查,数据显示婴幼儿 CMPA 的患病率为 0.83%~3.50%^[3]。虽然以上数据显示 CMPA 的发生率均在 5% 以下,但有 5%~15% 的婴幼儿有相关临床症状,被诊断为 CMPA^[4]。

婴幼儿时期的 CMPA 大多表现为非 IgE 介导,消化系统症状为主,症状无特异性,故很多都被误诊为生理性腹泻、胃肠功能紊乱、肠炎、乳糖不耐受等,从而出现误诊、漏诊、诊断延迟,如不及时干预治疗,很可能影响生长发育。反过来,近些年,由于过敏意识的普及,依据经验性诊断而出现的过度诊疗越来越多见。过度诊治会导致不必要的配方奶的变更,不必要的母乳回避,不仅带来较大的经济压力,而且会增加家属的心理负担,出现焦虑情绪,甚至造成后续辅食添加不积极,亦可能造成营养不良。无论是漏诊、误诊、诊断延迟,亦或是过度诊治,均源于与 IgE 介导的食物过敏相比,non-IgE-CMPA 临床症状大多延迟出现,甚至呈慢性表现,使其和过敏原的关联表现的不是那么明显。目前诊断还是多基于详细询问病史及临床表现,而大多数情况下,non-IgE-CMPA 的症状并无特异性。口服食物激发试验目前仍被认为是诊断的金标准^[5],但因其风险性目前在临床尚未普及。在 non-IgE-CMPA 中,目前缺乏实验室辅助测试手段,粪便生物标记物的研究将是主要的方向^[6]。近些年的一些研究调查了多种粪便中的生物学标记物在诊断中的应用价值,如钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)、肿瘤坏死因子- α 、 α -1 抗胰蛋白酶、 β -防御素、嗜酸性粒细胞源性神经毒素、嗜酸性阳离子蛋白和粪便 IgA^[7]。其中粪便 FC 是研究热点。

FC 是可与钙结合的不均一的复合蛋白质,属于

S100 蛋白质家族(S100 A8/A9),相对分子质量为 36 000^[8]。它存在于中性粒细胞胞质部分,主要存在除溶菌酶外的细胞质中,有抗增殖、诱导细胞凋亡、参与细胞信号传递、免疫调节、抗微生物活性、抗炎等生物学功能^[9]。是炎症反应中的调节蛋白。在肠道发生炎症的情况下肠道中的 FC 随粪便排出体外,在体外可长期保持稳定,不会被细菌和酶所降解、破坏^[10]。在儿科临床已经广泛应用于评价溃疡性结肠炎活动性及监测其治疗效果。然而其在预测 non-IgE-CMPA 的价值目前仍存在争议,本文就 FC 在 non-IgE-CMPA 中的应用价值作一综述。

1 FC

1.1 FC 的发现 Fagerhol 等^[11]早在 1980 年从中性粒细胞中分离出一种蛋白质,被命名为 L1 蛋白。之后在 1987 年分别有科学家指出,L1 蛋白是巨噬细胞游走抑制因子相关的蛋白质,是与囊性纤维化相关的抗原,转年通过免疫组化染色、cDNA 及氨基酸序列证实,这三者为同一种物质,遂被正式命名为 FC^[10,12],目前其基因已被定位在 1q12-q21 号染色体上^[10]。

1.2 FC 的结构 FC 由两条相对分子质量 14 000 重链,一条相对分子质量 8 000 轻链通过共价键连接而成,每条链均可和 2 个 Ca^{2+} 结合为蛋白质异二聚体,故其水解性强、耐热性好。FC 还可以通过竞争锌、抑制锌依赖性酶从而达到抑制微生物生长的作用。

1.3 FC 的生物学特点 FC 在人体体液、组织、细胞、排泄物中均可检出^[13]。FC 占到中性粒细胞胞质总蛋白含量的 60% 以上,它同样存在于巨噬细胞、单核细胞中,但浓度均比中性粒细胞低^[14]。FC 在人体不同部位其含量分布亦不同。在健康成人血浆中的含量为 0.1~0.6 mg/L,但血浆含量存在性别差异,男性明显高于女性。而 FC 的含量明显高于血浆,大约为 6 倍^[15],并且没有性别差异。血浆中 FC 的半衰期略短,大约为 5 h;而粪便中的 FC 性质更加稳定,不因饮食结构而变化,且可对抗酶的降解,不易被细菌破坏,普通收集盒留取粪便后室温下可存留长达 7 d 其生物活性不变,4℃ 时可存留至少 14 d, -20℃ 冷冻储存甚至可长达 6 个月^[16-17]。

1.4 FC 的生物学功能 FC 具有多样生物学功能:抗增殖和诱导细胞凋亡^[18]、抗微生物活性^[19]、免疫调节作用^[20]、参与细胞信号传递^[21],亦有相关研究数据表明 FC 具有很好的抑菌性能,效果堪比抗生素^[22]。而当肠道发生炎症时,中性粒细胞不断向

肠黏膜迁移,中性粒细胞脱颗粒,FC 被大量释放入肠道从而随粪便排出体外。可见 FC 是一种敏感的、非侵入性的标记物,它标记了胃肠道系统炎症的活动情况^[23-24]。

1.5 粪 FC 的影响因素 多种因素都可能对 FC 产生影响,其中儿童阶段年龄因素对其影响最为显著^[25],成人和儿童的 FC 水平,以及不同年龄、地区的儿童,均存在着显著差异。故对不同地区不同年龄正常 FC 值的测定非常重要。2016 年我国上海地区基于健康儿童的 FC 水平的研究显示:1~3 月龄 FC 的中位浓度为 375.2 $\mu\text{g/g}$, >3~6 月龄为 217.9 $\mu\text{g/g}$, >6~9 月龄为 127.7 $\mu\text{g/g}$, >9~12 月龄为 96.1 $\mu\text{g/g}$, >1~2 岁为 96.14 $\mu\text{g/g}$, >2~3 岁为 81.48 $\mu\text{g/g}$, >3~4 岁为 65.36 $\mu\text{g/g}$ ^[25]。而中国同年龄儿童不同地区 FC 数值亦有所区别,有研究比较了中国云南农村和上海 0~6 个月儿童的 FC 浓度,发现作为贫困地区云南农村儿童的 FC 浓度较高,分析原因可能由于农村地区卫生条件较差,慢性肠道炎症导致 FC 的高浓度^[26]。综上所述,我们需要更多的研究来明确本地区不同年龄组 FC 的参考值。笔者所在医院 2017 年的一项天津地区儿童 FC 水平的研究显示,6 个月婴儿的 FC 浓度为 (138.6 $\pm$ 1.2) $\mu\text{g/g}$, 9 个月为 (111.6 $\pm$ 2.1) $\mu\text{g/g}$, 12 个月为 (109.8 $\pm$ 1.1) $\mu\text{g/g}$, 18 个月为 (102.4 $\pm$ 0.9) $\mu\text{g/g}$,可见随年龄增长,FC 水平有所下降^[27]。

除年龄外亦应注意以下可能对 FC 有影响因素:(1)药物因素:对 FC 影响比较大的药物包括非甾体抗炎药、质子泵抑制剂^[28]。长期服用非甾体抗炎药会致使肠黏膜损伤,肠壁通透性增加;质子泵抑制剂会阻断中性粒细胞胞膜的 H^+ - K^+ -ATP 酶,使其表达黏附分子的能力受到抑制,中性粒细胞迁徙能力增加,以上均可导致 FC 浓度升高^[29]。(2)血液因素:血液流入肠腔后,其中的中性粒细胞被分解,会导致肠道中 FC 水平升高,如消化道出血、鼻衄咽下等^[28]。(3)肠道准备:内镜检查前大多服用大量液体进行肠道准备,稀释的粪便中 FC 浓度偏低^[30]。(4)留取标本时间:同一患者每天不同时间粪便中的 FC 浓度也会有较大差异。曾有研究显示同一粪便标本在不同的位置进行取样,FC 浓度差异可达 23%^[31],建议使用清晨第 1 次粪便标本进行 FC 检测。另外标本的留取方式、萃取方式均可能影响 FC 浓度。

FC 作为粪便标记物,具有非侵入性、可重复操作等优点,尤其适用于取血困难的婴幼儿。在儿科领域大多用于诊断和监测炎症性肠病,并与功能性

胃肠疾病进行鉴别^[32]。而对于 CMPA,越来越多的研究证实 FC 可以作为 CMPA 相关肠道炎症指标,尤其是以非 IgE 介导,因为 non-IgE-CMPA 以胃肠道症状和结肠炎为主。一些学者提出,FC 是有胃肠道症状的儿童结、直肠炎症的良好预测指标^[33]。

2 非 IgE 介导食物过敏

近年来,对非 IgE 介导的食物过敏的认知度普遍提高。非 IgE 介导的胃肠道疾病从一般状况良好的直肠炎到可能进展至休克状态的小肠结肠炎,临床表现虽有重叠,但轻重不一。然而这些疾病几乎都是暂时性、自限性的,婴儿发病率最高,我们根据不同的临床症状、不同的病理生理过程进行区分,主要有三种类型:(1)食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)。(2)食物蛋白诱导的直肠结肠炎(food protein-induced proctocolitis, FPIP);(3)食物蛋白诱导的肠病(food protein-induced enteropathy, FPIE)^[34]。三者最常见的触发因素均为牛奶蛋白。

2.1 FPIES FPIES 是非 IgE 介导的过敏性疾病中最严重的临床类型,通常对牛奶、大豆过敏。平均起病年龄 5.5 个月^[35]。目前国内尚无相关流行病学数据。根据 FPIES 表现不同,可分为慢性和急性。慢性通常在出生后第一个月开始出现,慢性腹泻、间歇性呕吐是主要症状,长期存在可影响生长发育。而将近 75% 的 FPIES 婴儿出现急性表现,特征性表现为呕吐,多在喂养后 1~3 h 出现,5~8 h 后可能出现腹泻^[36],还常伴嗜睡、低体温、面色苍白等,15%~20% 可能进展为脱水甚至休克^[37]。临床诊断需详细询问病史,排除败血症、代谢疾病、外科疾患,急性 FPIES 常常被误诊为外科急腹症,最常见的是坏死性小肠结肠炎、肠梗阻、Hirschsprung 病、肠套叠^[38]。

针对 FPIES 目前尚无可用的实验室诊断方法。曾有报道急性 FPIES 患儿中性粒细胞及血小板均明显升高,但在许多病理条件下均可发生,非 FPIES 所特有。

FPIES 的治疗除回避可疑致敏食物外,急性发作时应给予积极静脉复苏,肾上腺素对治疗无法提供重要帮助,因为 FPIES 的低容量非血管因素导致,而是由大量胃肠液的损失引起,故静脉补液是关键^[35]。盐酸昂丹西琼可以抑制呕吐,可缓解急性 FPIES 的呕吐症状^[39]。

FPIES 患儿随着年龄增长,对过敏食物产生免疫耐受,故预后大多良好。据报道 50% 的 FPIES 患儿在 12 个月龄时可耐受牛乳,75% 在 18 个月龄时

耐受,89%在 24 个月龄时耐受,94%在 30 个月龄时耐受^[40]。

2.2 FPIP 尽管缺乏流行性数据,但在非 IgE 介导的食物过敏中 FPIP 被认为是最常见的临床类型。最常见的症状为血便,在直肠出血婴儿中患病率为 18%~64%。有学者认为 FPIP 可能是 FPIES 的一种较温和的形式,因为在 FPIP 中,炎症反应通常发生在直肠^[7]。

FPIP 在母乳及配方奶喂养而中均可出现,且母乳喂养儿中更常见^[41]。最常见的触发因素是牛奶蛋白(76%),其次是鸡蛋(16%)、大豆(6%)和玉米(2%)^[7]。回避饮食,症状多在两周内消失。诊断重点是排除直肠出血的其他病因,如肛裂、感染、炎症性肠病等^[41]。

FPIP 在临床上常常进行经验性诊治,故目前对于 FPIP 比较突出的问题为过度诊治。美国的一项显示,健康婴儿直肠出血中 FPIP 的比例大约为 64%,而有将近 84%的患儿被临床医生建议通过回避饮食进行经验性治疗^[42]。这就会导致不必要的配方奶粉的变更及乳母饮食回避,甚至停止母乳喂养,导致患儿家属的焦虑情绪。

FPIP 患儿大多一般情况良好。60%的儿童在第一年就可以产生耐受性,3 年内 99%的儿童均可以产生耐受^[43]。

2.3 FPIE FPIE 是一种罕见的小肠损伤综合征,1 岁内多见,导致的营养吸收不良与乳糜泻相似,但相对较轻^[44]。临床多表现为慢性腹泻,可合并脂肪泻,可出现蛋白丢失性肠病表现,如水肿、生长发育落后、低蛋白血症等。最常见的致敏因素依然是牛奶蛋白,其次为大豆、鸡蛋、鱼、鸡和米等,多在摄入可疑食物后数小时或数天出现临床症状。内镜检查及活检目前是确诊 FPIE 的必要条件,内镜下可见肠壁水肿、小肠绒毛扁平、萎缩,组织学显示上皮内淋巴细胞增多、上皮间 CD8⁺ 细胞、固有层 CD4⁺ 细胞增多、隐窝增生、绒毛萎缩^[45]。回避过敏食物后症状多在 1~4 周内消失,而引起的肠道组织学改变将在临床症状明显缓解后数月消退^[7]。

3 FC 在婴儿 non-IgE-CMPA 中的应用

FC 是胃肠道炎症的非侵入性的标记物,通过内镜和组织学检查证实其浓度与肠道黏膜炎症水平相关^[46]。目前在儿科消化领域已广泛用于炎症性肠病的诊断及监测,是否对食物过敏性疾病,尤其是婴儿阶段诊断困难的 non-IgE-CMPA 有诊断价值,目前已成为研究热点。

2010 年 Baldassarre 等^[47]对比了 30 例直肠出

血的 CMPA 患儿和同年龄同性别健康婴儿的 FC 水平, CMPA 组的 FC 水平明显高于对照组 [(325.89±152.31) vs. (131.97±37.98) μg/g, $P<0.001$]。饮食中回避牛奶蛋白 4 周后, CMPA 组 FC 水平下降了 50%,再次与对照组比较,仍然高于对照组 [(157.5±149.13) vs. (93.72±36.65) μg/g, $P=0.03$]。这项研究表明,直肠出血的 CMPA 患儿的 FC 增加,而回避牛奶蛋白后 FC 可降低,但都高于健康婴儿。2014 年 Beser 等^[48]在土耳其进行了一项随机对照研究,检测了 32 名 CMPA 婴儿的 FC 浓度(24 例 IgE 介导,8 例非 IgE 介导),在所有受试者中,在回避牛奶蛋白之前和之后,均评估了 FC 水平,并与 39 例健康婴儿进行比较。32 例 CMPA 婴儿回避饮食前的 FC 值与对照组及回避饮食后的 FC 值比较,均有显著性差异。同时此研究还比较了 IgE 介导组和对照组在回避饮食前的 FC 水平,发现没有显著的统计学差异($P=0.142$);而非 IgE 介导组回避饮食前平均 FC 值为(886±278) μg/g,对照组为(296±94) μg/g,差异有统计学意义($P<0.001$)。IgE 介导组和非 IgE 介导组,回避饮食前 FC 值分别为(392±209) μg/g 和(886±278) μg/g,差异有统计学意义($P=0.025$)。作者分析原因可能为在 non-IgE-CMPA 中胃肠道症状和结肠炎占主导地位,故考虑 FC 对 non-IgE-CMPA 更有预测价值。同是 2014 年,芬兰基于中位年龄 8.7 个月的婴儿 57 名进行了一项临床研究,患儿均存在胃肠道症状,如过度哭闹、烦躁不安、呕吐、腹泻,考虑为 CMPA 引发,并通过双盲安慰剂对照口服食物激发试验(double-blind placebo-controlled food challenges, DBPCFC)进行确诊。对照组为有皮肤病或呼吸系统疾病的婴儿,饮食正常。结果显示,DBPCFC 阳性者平均 FC 水平明显高于阴性患儿和对照组,提示 FC 对 CMPA 存在诊断价值。但此项研究存在一定的局限性,研究样本量相对较小,特别是 DBPCFC 阳性组,由于样本量的限制,无法根据症状或其他临床参数对 DBPCFC 阳性患儿进行进一步分组^[49]。2015 年 Belizón 等^[50]进行的一项前瞻性研究报道,1~12 个月诊断为 non-IgE-CMPA 患儿的 FC 值比健康对照组的 FC 值高。此外,在经过 1~3 个月的无奶喂养后,non-IgE-CMPA 患儿的 FC 值逐渐下降。这项研究作者通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),得出 FC 值<138 μg/g 可排除 non-IgE-CMPA,其敏感性为 95%,特异性为 78.57%。2018 年 Lendvai-Emmert 等^[51]对 46 名患有过敏性结肠炎的儿童进行

的研究中发现,严格回避牛奶蛋白 3 个月后,FC 值要比诊断时的水平低很多,因此证明 FC 是诊断 CMPA 的一个有用参数。同在 2018 年 Prikhodchenko 等^[52]进行了一项队列研究,研究对象是 18 名 FPIE 婴儿,对照组是 20 名年龄匹配的健康婴儿,研究表明在疾病过程中 FPIE 患儿的平均 FC 浓度高于对照组,但在病程中会显著下降,作者得出结论,FC 可以作为 FPIE 的检测指标,并评估 FPIE 患儿的治疗效果。

然而,也有一些研究得出不同的结论,一项针对 17 名年龄<2 岁的 non-IgE-CMPA 的研究表明,这些患儿的 FC 水平与 10 名年龄匹配的健康对照组相比并无差异;FC 的中位数(范围)分别为 47.25 μg/g (28.80~106.10)和 68.40 μg/g (30.38~76.73),*P*=1.00^[9]。但这项研究的实验组为饮食回避 6 个月后的 CMPA 婴儿,在此期间,除 3 例患者外,余均出现了免疫耐受。故仅能说明回避牛奶蛋白饮食后的过敏婴儿与健康婴儿之间 FC 浓度差异无统计学意义。

4 结论

综上,根据大多数研究得出的结论,现有成果不足以将 FC 作为监测 CMPA 的生物学标记物,即缺乏确切的 cut-off 值。今后的研究应该更好地定义,考虑年龄、喂养模式、肠道微生物群发育阶段等因素,确定不同人群中 FC 的确切临界值。

参考文献

[1] 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.

[2] Schoemaker AA, Sprinkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort[J]. Allergy, 2015, 70(8): 963-972.

[3] 陈静, 廖艳, 张红忠, 等. 三城市两岁以下儿童食物过敏现状调查[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(1): 5-9.

[4] 陈同辛, 张慧. 婴幼儿牛奶蛋白过敏症的诊断和治疗指南[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(21): 1697-1700.

[5] Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update[J]. Nutrients, 2020, 12(7): 2086.

[6] Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Blanco-Pérez F, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food protein-induced allergic disorders. clinical perspectives and analytical approaches [J]. Foods (Basel, Switzerland), 2021, 10(11): 2662.

[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] Srikrishna G. S100A8 and S100A9: new insights into their

roles in malignancy[J]. J Innate Immun, 2012, 4(1): 31-40.

[9] Xiong LJ, Xie XL, Li Y, et al. Current status of fecal calprotectin as a diagnostic or monitoring biomarker for cow's milk protein allergy in children: a scoping review[J]. World J Pediatr, 2021, 17(1): 63-70.

[10] 李刚, 李玉林. 钙卫蛋白与临床疾病的关系[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(15): 2437-2439.

[11] Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein(L1)[J]. Scand J Haematol, 1980, 24: 393-398.

[12] John B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin[J]. Mol Pathol, 1997, 50(3): 113-123.

[13] Herrera OR, Christensen ML, Helms RA. Calprotectin: clinical applications in pediatrics[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2016, 21(4): 308-321.

[14] Striz I, Trebichavský I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation[J]. Physiol Res, 2004, 53(3): 245-253.

[15] Ayling RM, Kok K. Fecal calprotectin[J]. Adv Clin Chem, 2018, 87: 161-190.

[16] Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study[J]. Scand J Gastroenterol, 1992, 27(9): 793-798.

[17] 曾俊祥, 吕婕, 罗婷, 等. 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.

[18] Caviglia GP, Pellicano R, Astegiano M. Reply to: Diagnostic power of fecal calprotectin in inflammatory and functional intestinal disorders[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(5): 623-624.

[19] Brophy MB, Hayden JA, Nolan EM. Calcium ion gradients modulate the zinc affinity and antibacterial activity of human calprotectin[J]. J Am Chem Soc, 2012, 134(43): 18089-18100.

[20] Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, et al. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense, enhancing neutrophil killing of Staphylococcus aureus [J]. Cell Host Microbe, 2011, 10(2): 158-164.

[21] Giannesi F, Scavuzzo MC, Giambelluca MA, et al. Chronic alcohol administration causes expression of calprotectin and RAGE altering the distribution of zinc ions in mouse testis [J]. Syst Biol Reprod Med, 2015, 61(1): 18-25.

[22] Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence[J]. Scand J Immunol, 1995, 42(5): 551-556.

[23] 历娜娜, 唐志鹏, 郝微微, 等. 粪钙卫蛋白的临床应用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(3): 357-359.

[24] De Jong HK, Achouiti A, Koh GC, et al. Expression and function of S100A8/A9 (calprotectin) in human typhoid fever and the murine Salmonella model[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4): e0003663.

[25] 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.

[26] Zhu Q, Li F, Wang J, et al. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150725.

[27] 李静, 赵煜, 王婧. 关于 6~18 个月婴幼儿 164 例粪钙卫蛋白水平和变化趋势的分析[J]. 继续医学教育, 2017, 31(12): 110-111.

[28] 曾俊祥, 吕婕, 罗婷, 等. 粪便钙卫蛋白检测及其实验影响因素[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(10): 756-759.

[29] Oyaert M, Van den Bremt S, Boel A, et al. Do not forget about pre-analytics in faecal calprotectin measurement [J]. Clin Chim Acta, 2017, 473: 124-126.

[30] Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, et al. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission [J]. Clin Nutr, 2010, 29(6): 738-744.

[31] Du L, Foshaug R, Huang VW, et al. Within-Stool and Within-Day Sample Variability of Fecal Calprotectin in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Study[J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 52(3): 235-240.

[32] Kolho KL, Sipponen T, Valtonen E, et al. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease[J]. Int J Colorectal Dis, 2014, 29(1): 43-50.

[33] Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 40(4): 450-455.

[34] 陈同辛, 洪莉, 王华, 等. 中国婴儿轻度中度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(4): 241-250.

[35] Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(2): 95-101.

[36] Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009, 9(4): 371-377.

[37] Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7(3): 317-327.

[38] Baker MG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: epidemiology and comorbidities [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2020, 20(2): 168-174.

[39] Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(5): 1219-1220.

[40] 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.

[41] 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.

[42] Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 41(1): 16-22.

[43] Buyuktiyaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(5): 574-579.

[44] Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2018, 1: 4.

[45] 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.

[46] Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice[J]. Dig Liver Dis, 2004, 36(7): 467-470.

[47] Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone[J]. J Pediatr, 2010, 156(3): 397-401.

[48] Beşer OF, Sancak S, Erkan T, et al. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(1): 33-38.

[49] Merras-Salmio L, Kolho KL, Pelkonen AS, et al. Markers of gut mucosal inflammation and cow's milk specific immunoglobulins in non-IgE cow's milk allergy[J]. Clin Transl Allergy, 2014, 4(1): 8.

[50] Belizón CT, Páez EO, Claros AM, et al. Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy[J]. Ana Pediatr, 2015, 84(6): 318-323.

[51] Lendvai-Emmert D, Emmert V, Fusz K, et al. Quantitative assay of fecal calprotectin in children with cow's milk protein allergy[J]. Value Health, 2018, 21: S128.

[52] Prikhodchenko NG, Shumakova TA, Nee AN, et al. Noninvasive marker of the intestinal epithelial barrier state in infants with Food Protein-Induced Enteropathy[J]. Res J Pharm Biol Chem Sci, 2018, 9: 625-628.

(收稿日期: 2022-11-15)
(本文编辑: 刘颖; 外审专家: 孙梅)