

• 综述 •

儿童牛奶蛋白过敏牛奶阶梯治疗的研究进展

帅佳佳¹, 杨速飞^{1,2}

1. 华西二院眉山市妇女儿童医院儿童保健科, 四川 眉山 620000; 2. 华西第二医院儿童保健科

摘要: 牛奶蛋白过敏是儿童常见的过敏反应。牛奶阶梯是通过不同程度变性、增加剂量的阶梯式方式逐渐引入牛奶蛋白, 可以诱导儿童更早实现牛奶蛋白长期耐受。目前已有的研究证明牛奶阶梯是一种安全有效的方法。但牛奶阶梯作为一种新兴的治疗方法, 基于个体、文化差异应有不同的改进策略, 需要更多的研究验证其长期安全性。

关键词: 牛奶蛋白过敏; 牛奶阶梯; 安全性; 改进策略; 儿童

中图分类号: R723.19 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)05-0520-04 doi: 10.11852/zgetbjzz2024-0832

Research progress of milk ladder treatment for milk protein allergy in children

SHUAI Jiaji¹, YANG Sufei^{1,2}

1. Child Healthcare Department, Meishan Women and Children's Hospital of West China Second Hospital, Meishan, Sichuan 620000, China; 2. Child Healthcare Department, West China Second Hospital

Corresponding author: YANG Sufei, E-mail: yangsufei@scu.edu.cn

Abstract: Cow's milk protein allergy (CMPA) is a common allergic reaction among children. The milk ladder approach involves gradually introducing cow's milk protein through steps of varying degrees of denaturation and increasing doses, which can induce earlier long-term tolerance to cow's milk protein in children. Existing research has proven the milk ladder to be a safe and effective method. However, as an emerging treatment, the milk ladder necessitates diverse improvement strategies based on individual and cultural differences, and requires further research to verify its long-term safety.

Keywords: cow's milk protein allergy; milk ladder; safety; improvement strategy; children

自 20 世纪 30 年代以来, 有关牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 的科学文献不断增加。全球 CMPA 的发生率为 2.5%~3.0%^[1], 国内报道 0~3 岁婴幼儿 CMPA 发生率为 0.83%~3.5%^[2]。牛奶蛋白过敏也称牛奶过敏 (cow's milk allergy, CMA), 是儿童早期最常见和最复杂的过敏表现之一^[3]。CMPA 是一种由牛奶蛋白引起的异常免疫反应, 其发病机制可通过 IgE 或非 IgE 介导, 亦或两者混合介导。目前试验性膳食回避-口服食物激发 (experimental dietary avoidance-oral food challenge, EDA-OFC) 是诊断牛奶蛋白过敏的金标准^[4]。无牛奶蛋白饮食是牛奶蛋白过敏的基础治疗, 并在可能的情况下用水解配方奶替代^[5]。然而, 无牛奶蛋白饮食牛奶蛋白仍可能会通过加工食品被无意中摄入, 而且严格回避牛奶蛋白饮食会降低儿童的生活质量, 甚至造成其营养、社会和心理障碍^[6]。为了更好地管理 CMPA, 应根据儿童的年龄特点, 给出个性化的建议。近年, 出现了一种被称为

“牛奶阶梯”的新兴治疗方法, 不同形式加热对牛奶蛋白的致敏性有不同影响, 牛奶阶梯治疗可能成为未来管理和治疗 CMPA 最有希望的选择^[7]。

1 牛奶阶梯的来源及发展

1.1 牛奶阶梯的前期探索 2008 年 Nowak-Wegrzyn 等^[8]进行了文献中最早的研究, 将烘焙牛奶耐受性作为牛奶耐受性的预测因子之一。这项研究挑战了严格回避牛奶作为牛奶过敏主要治疗方法的标准, 发现在 OFC 中对烘焙牛奶耐受的患者在摄入烘焙牛奶 3 个月后对新鲜牛奶的免疫反应明显减少^[8]。2011—2018 年, 有 4 项研究探讨了将烘焙牛奶作为牛奶过敏的治疗方法^[9-13]。在这些数据中, 在饮食中引入烘焙牛奶的人群通过了烘焙牛奶的 OFC 测试, 而被指示严格回避牛奶的人群则未通过烘焙牛奶的 OFC 测试。研究发现, 35% 的患者在治疗过程中出现不良反应, 其中大多数 (77%) 为轻度反应^[13], 引入烘焙牛奶后出现不良反应的人群中无

基金项目: 眉山市科技局指导性项目 (2023KJZD126)

作者简介: 帅佳佳 (1993—), 女, 硕士学位, 主治医师, 主要研究方向为儿童保健。

通信作者: 杨速飞, E-mail: yangsufei@scu.edu.cn

使用肾上腺素治疗的患者^[12]。总体上,使用烘焙牛奶治疗牛奶过敏对患者来说是一种安全的方法^[9,12-13]。每项研究都向参与者提供了详细的说明,从烘焙奶制品开始,大多数情况下是松饼,剂量逐渐增加,一旦耐受,就继续按顺序引入烘焙较少的食品,从煎饼到烤奶酪,最后是新鲜的巴氏消毒牛奶。然而,烘焙牛奶的使用差异很大,增加剂量周期从 2 个月到 12 个月不等。这些研究促进了牛奶阶梯的发展,主要目标是在家中循序渐进地从牛奶普遍加热到较少加热,最后耐受新鲜牛奶。

1.2 牛奶阶梯的创建和发展 首次发布的牛奶阶梯是 2013 年的牛奶过敏初级(MAP)指南^[14],针对轻度至中度非 IgE 介导的牛奶过敏。这是一个针对常见英国食物的 12 步方法。国际(iMAP)版本于 2017 年发布,以响应 MAP 牛奶阶梯在国际上的日益普及^[15]。这个更新的版本考虑了世界各地的健康饮食、喂养习惯和其他食物过敏,减少了步骤,并将高糖食物作为必要的步骤移除,只有 6 个步骤(饼干、松饼、煎饼、奶酪、酸奶和巴氏灭菌奶),见表 1^[15]。这些阶梯设计目的是为了管理非 IgE 介导的牛奶过敏,然而,使用牛奶阶梯治疗 IgE 介导的 CMPA 完整策略和指南尚未建立。

表 1 牛奶阶梯治疗
Tab. 1 Steps of milk ladder treatment

步骤	含牛奶蛋白的食物	用量	备注
1	饼干	从 1 个逐渐到 3 个	含少量牛奶蛋白
2	松饼	从 1/2 个逐渐到 1 个	含较多牛奶蛋白
3	煎饼	从 1/2 个逐渐到 1 个	含更多牛奶蛋白
4	奶酪	15g(硬奶酪)	一旦儿童可以耐受奶酪,即可在披萨或其他食物上放 15g 奶酪烘焙
5	酸奶	125mL	一旦儿童耐受酸奶,可以引入巴氏消毒的软奶酪(注意含糖量)
6	巴氏灭菌奶/合适的婴儿配方奶	初始 100mL 的巴氏灭菌奶/配方奶,与替代品混用,逐渐到 200mL	若耐受,将当前所有替代品转换为巴氏灭菌奶/配方奶

注:牛奶阶梯适用于轻中度非 IgE 介导的牛奶过敏儿童,每个步骤建议从 1/4 或 1/2 的特定食物开始,在几天内逐渐增加到目标量。

在过去十年中,牛奶阶梯治疗 IgE 介导的 CMPA 在若干国家的经验性使用有所增加。随着 iMAP 的引入,加拿大过敏学会调整并创建自己的阶梯^[16],四步阶梯的方法适用于加拿大家庭中常见的食物,适用于轻度 IgE 介导的牛奶过敏的学龄前儿童。印度专家共识和国际合作也建立了基于印度

饮食习惯特征的“印度牛奶阶梯”^[17],他们的六步阶梯提供了烹饪时间和温度信息,适用于非 IgE 介导的和轻度 IgE 介导的 CMPA。牛奶阶梯是一种安全有效的方法,可以在 IgE 介导的 CMPA 儿童中逐渐引入牛奶^[18]。最近的两项研究证明了 iMAP 牛奶阶梯在爱尔兰和英国三级过敏中心的有效性^[19-20]。爱尔兰最近的研究,首次探索了在初级保健环境下使用牛奶阶梯治疗 IgE 介导的 CMPA,结果表明,初级保健机构是一个安全有效的环境,可以在初级保健环境下,开展牛奶阶梯治疗 IgE 介导的 CMPA^[21]。这些研究意味着牛奶阶梯可能成为治疗和管理 CMPA 的一种新的安全有效的选择。

2 牛奶阶梯的作用机制

2.1 牛奶蛋白过敏的分子机制 每升牛奶含有 30~35g 蛋白质,其中至少有 20 种蛋白质是潜在的过敏原^[22]。乳清蛋白(可溶性蛋白)占牛奶的 20%,酪蛋白(不溶性蛋白)占牛奶的 80%^[23]。血清部分中存在的过敏原包括含量最多的 α -乳白蛋白和 β -乳球蛋白、免疫球蛋白、血清白蛋白以及微量的乳铁蛋白、溶菌酶、蛋白酶-蛋白胨和转铁蛋白。其中乳铁蛋白、乳过氧化物酶和溶菌酶是重要的抗菌剂,而乳铁蛋白、 β -乳球蛋白和 α -乳蛋白是重要的肿瘤抑制因子^[24]。酪蛋白可分为 4 种蛋白质:包括最重要的 α s1-酪蛋白(32%)和 α s2-酪蛋白(10%)、 β -酪蛋白(28%)、 κ -酪蛋白(10%),酪蛋白的主要作用与其矿物质结合(特别是钙和磷)以及载体能力有关^[24]。牛奶蛋白过敏通常是由乳清蛋白引起的,但也可由酪蛋白促进。大多数患者对 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白和酪蛋白过敏,少数研究描述了部分患者对免疫球蛋白、血清白蛋白、乳铁蛋白过敏^[25]。CMPA 患者通常对乳清蛋白和酪蛋白都敏感^[25-26]。

2.2 牛奶阶梯对 CMPA 的调节作用 牛奶过敏的儿童可能耐受烘焙乳制品^[9]。一些研究报道了儿童对烘焙牛奶的良好耐受反应,甚至烘焙牛奶加速了儿童对新鲜牛奶的耐受^[8,10]。有研究观察到,在 CMPA 恢复早期的患者中,牛奶与 IgG4 表位结合强度增加同时与 IgE 结合强度降低,IgG4 的产生通过阻断特定 IgE 与过敏原的结合诱导耐受性^[11]。研究提示烘焙牛奶蛋白变性表位的逐渐引入可能促进了 IgG4 的产生,从而诱导了牛奶过敏患者的耐受。烘焙过程改变了不同牛奶过敏原的结构,改变了其稳定性,从而降低了致敏性(通过降低 CM 与 IgE 结合)^[25]。

牛奶阶梯中的食物在烘烤过程中受到不同程度

的加热。主要的牛奶过敏原(α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白和酪蛋白)都有不同程度的变性,其中酪蛋白是最耐热的。这种烘烤过程改变了这些过敏原的稳定性,并通过减少 IgE 结合使其致敏性降低。经常食用这些烘焙奶制品会导致 IgG4 的产生增加,而 IgG4 会阻止 IgE 与过敏原的结合。因此,经常食用这些烘焙乳制品会降低 IgE 水平,增加 IgG4 水平,从而对牛奶蛋白的耐受性也会增加。

3 牛奶阶梯的改进策略及前瞻性

3.1 牛奶阶梯的改进策略 为了更好地管理 CMPA,应该根据儿童的年龄给出个性化的建议。为了让牛奶阶梯顺利进行,需要一个灵活的阶梯食物,在每一步都有多种食物选择,并在阶梯的关键阶段进行咨询随访,以使所有家庭都能将牛奶阶梯纳入日常生活中^[20]。

牛奶阶梯治疗 IgE 介导的 CMPA 的临床实践中,阶梯应该提供牛奶蛋白含量,明确提供加热的时间及温度信息,随着阶梯的进展牛奶蛋白变性减少,以达到预期的效果。牛奶蛋白的初始剂量应平衡安全性和有效性,起始剂量需要足够低,以使大多数患者安全启动,接下来再遵循蛋白质含量的合理增加^[7]。目前,治疗 IgE 介导的 CMPA 还出现了一种被称为口服免疫疗法(oral immunotherapy, OIT)的治疗方法^[27],OIT 是逐渐增加牛奶蛋白过敏儿童的牛奶蛋白剂量,包括“诱导阶段”和“剂量递增阶段”,主要目标是达到耐受剂量^[25,28]。牛奶阶梯和 OIT 都是诱导患儿牛奶蛋白耐受,但操作方法不同,今后还需研究探索两者的安全性、有效性、可操作性以及具体适应人群,以期 CMPA 儿童提供更优质的治疗。

阶梯食物的选择需要考量多方面的因素。由于阶梯食物主要是婴幼儿食用,营养成分是至关重要的,还应考虑食物的味道和婴幼儿的接受程度。此外,食物在文化上的适宜性也很重要,家庭是否容易获得所需的食材也很重要,并尽可能提供多样化的选择^[7,17]。

牛奶阶梯并非没有风险,持续无不良反应的长期结果仍不清楚。除了阶梯食物的组成部分,安全因素的考虑是最重要的。虽然有研究表明牛奶阶梯治疗 IgE 介导的 CMPA 无严重不良反应^[18,20],但很难预测儿童在今后牛奶阶梯治疗的过程中不会出现严重的过敏症状。后期需要对牛奶阶梯食物的安全性进行更深入的调查^[29]。

牛奶阶梯作为一种家庭治疗方法,父母依从性对于治疗的成功至关重要^[20]。应向家庭对儿童在

牛奶阶梯治疗时可能出现的轻度过敏症状进行充分培训和指导,说明如何进行每一个步骤以及在取得进展之前需要多长时间,并说明在安全情况下进行,即当儿童处于正常健康状态时,在有监护人的家中,甚至在方便获得紧急救治的情况下进行^[7]。

3.2 牛奶阶梯的前瞻性 严格回避牛奶理论上容易,但很难付诸实践,除了过敏反应持续存在的风险,无牛奶蛋白饮食可能还存在营养不良的风险^[30-31]。基于目前阶梯食物的科学基础和优势,可以探索并验证牛奶阶梯产生的积极影响。使用阶梯食物治疗 IgE 介导的食物过敏有如下优点:1)缩短食物过敏的耐受病程^[32];2)增加食物多样性^[33];3)提高医疗保健质量;4)降低医疗成本;5)减轻患者负担^[34]。这提示牛奶阶梯也有相似的优势,但目前缺乏较多的临床试验验证这种方法,后期可探索并找到符合我国文化和饮食习惯特征的牛奶阶梯。

牛奶阶梯作为一种新的治疗策略,已经成为近几十年临床实践的一个热点。牛奶阶梯的顺利进行受多种因素影响,组成部分是基础,家庭的依从性至关重要,最重要的是安全性,治疗过程需警惕发生严重过敏反应的风险。目前已有部分研究证明牛奶阶梯的安全性和有效性,但需要更多的前瞻性队列研究来验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
Chen J, Liao Y, Zhang HZ, et al. Prevalence of food allergy in children under 2 years of age in three cities in China[J]. Chin J Pediatr, 2012, 50(1): 5-9. (in Chinese)
- [3] Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children-Euro Prevall birth cohort[J]. Allergy, 2015, 70(8): 963-972.
- [4] 陈同辛, 洪莉, 王华, 等. 中国婴儿轻中度非 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.
Chen TX, Hong L, Wang H, et al. Guidelines for diagnosis and nutritional intervention of mild to moderate non-IgE mediated cow's milk protein allergy in Chinese infants[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(4): 241-250. (in Chinese)
- [5] Brotons-Canto A, Martin-Arbella N, Gamazo C, et al. New pharmaceutical approaches for the treatment of food allergies[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2018, 15(7): 675-686.
- [6] Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2022, 22(3): 181-187.
- [7] Hicks A, Fleischer D, Venter C. The future of cow's milk

- allergy-milk ladders in IgE-mediated food allergy[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1-7.
- [8] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(2): 342-347.
- [9] Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(1): 125-131.
- [10] Esmailzadeh H, Alyasin S, Haghighat M, et al. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(7): 747-753.
- [11] Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(6): 1315-1321.
- [12] Nowak-Węgrzyn A, Lawson K, Masilamani M, et al. Increased tolerance to less extensively heat-denatured(baked) milk products in milk-allergic children[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(2): 486-495.
- [13] Dunlop JH, Keet CA, Mudd K, et al. Long-term follow-up after baked milk introduction[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1699-1704.
- [14] 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: 1-11.
- [15] Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP(Milk Allergy in Primary Care) guideline[J]. *Clin Transl Allergy*, 2017, 7: 1-9.
- [16] Chomyn A, Chan ES, Yeung J, et al. Canadian food ladders for dietary advancement in children with IgE-mediated allergy to milk and/or egg[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17: 1-6.
- [17] Hosaagrahara Ramakrishna S, Shah N, Acharyya BC, et al. The need for culturally appropriate food allergy management strategies: The Indian milk ladder[J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 1-11.
- [18] Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, et al. 'Early introduction' of cow's milk for children with IgE-mediated cow's milk protein allergy: A review of current and emerging approaches for CMPA management[J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1-26.
- [19] d'Art YM, Forristal L, Byrne AM, et al. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme[J]. *Allergy*, 2022, 77(9): 2760-2769.
- [20] Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with IgE-mediated cow's milk allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(6): 911-920.
- [21] Cronin C, McGinley AM, Flores L, et al. Primary care as a setting for introducing milk using the milk ladder in children with IgE-mediated cow's milk protein allergy[J]. *Clin Transl Allergy*, 2023, 13(7): 1-3.
- [22] Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention[J]. *Methods*, 2014, 66(1): 22-33.
- [23] Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition—a review[J]. *Lipids Health Dis*, 2007, 6: 1-16.
- [24] Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health[J]. *Nutrition*, 2014, 30(6): 619-627.
- [25] 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): 1-21.
- [26] Yi DY, Kim SY. Human breast milk composition and function in human health: From nutritional components to microbiome and microRNAs[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 1-11.
- [27] 白金梅, 卢蓉, 高春燕. 儿童食物过敏口服免疫疗法的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(10): 8871-8876.
- Bai JM, Lu R, Gao CY. Progress in oral immunotherapy of food allergy in children[J]. *Adv Clin Med*, 2022, 12(10): 8871-8876. (in Chinese)
- [28] Pajno GB, Cox L, Caminiti L, et al. Oral immunotherapy for treatment of immunoglobulin E-mediated food allergy: The transition to clinical practice[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2014, 27(2): 42-50.
- [29] Mondello W. Girl with milk allergy dies of severe reaction related to desensitization[EB/OL]. (2021-12-20)[2024-11-13]. <https://www.allergicliving.com/2021/12/20/girl-with-milk-allergy-dies-of-severe-reaction-related-to-desensitization/>.
- [30] Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1-14.
- [31] Jansen PR, Petrus NCM, Venema A, et al. Higher poly-genetic predisposition for asthma in cow's milk allergic children[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1-12.
- [32] Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 473-480.
- [33] Upton J, Nowak-Węgrzyn A. The impact of baked egg and baked milk diets on IgE and non-IgE-mediated allergy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55(2): 118-138.
- [34] Venter C, Meyer R, Ebisawa M, et al. Food allergen ladders: A need for standardization[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(1): 1-10.

收稿日期:2024-08-05 修回日期:2024-11-19 本文编辑:王悦