早期引入食物指南与食物过敏模式的变化

Stanislaw J. Gabryszewski, MD, PhD,[1,2,3] Jesse Dudley, MS,[2] Jennifer A. Faerber, PhD,[2] Robert W. Grundmeier, MD,[2] Alexander G. Fiks, MD, MSCE,[2,4] Jonathan M. Spergel, MD, PhD,[1,3] David A. Hill, MD, PhD[1,3]

[1]Division of Allergy and Immunology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; [2]Clinical Futures, Department of Biomedical and Health Informatics, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; [3]Department of Pediatrics and Institute for Immunology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania.; and [4]American Academy of Pediatrics Pediatric Research in Office Settings Network

Address correspondence to: David A. Hill, MD, PhD, Division of Allergy and Immunology, Children's Hospital of Philadelphia, Abramson Research Building, 1208B, 3615 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104. hilld3@chop.edu

现有研究显示 2015年《花生过敏早期干预研究》促使多家机构联合发布指南，建议高风险儿童尽早接触花生以预防IgE介导的食物过敏，但该建议是否真正降低实际生活中的花生或其他食物过敏发生率，目前尚无定论。

本研究的创新点 临床确诊的婴幼儿花生及IgE介导型食物过敏患病率，在早期花生引入指南及补充指南发布后显著下降。研究结果表明，推广早期食物引入对预防食物过敏具有重要价值。

摘 要

目的 本研究的目的是确定在早期花生引入指南及其增补指南发布后，花生（或其他）免疫球蛋白E介导的食物过敏(IgE-FA)的发生率是否发生变化。

方法 通过使用来自跨州、基于初级保健的美国儿科学会协作电子报告有效性研究网络中的电子健康记录数据，我们分别定义指南发布前、指南发布后及补充指南发布后队列（队列入组时间分别为2012年9月1日至2014年8月31日、2015年9月1日至2017年8月31日以及2017年2月1日至2019年1月31日）。我们确定年龄在0～3岁、随访时间至少1年或2年的儿童中IgE-FA和（或）特应性皮炎(AD)的累积发病率。采用logistic回归、Cox比例风险模型和中断时间序列分析法，对比指南实施前后2个时期的诊断率差异。

结果 从指南发布前到指南发布后时期，花生IgE-FA (0.79%～0.53%；HR：0.65；95% CI：0.55～0.77)和任何IgE-FA (1.46%～1.02%；HR：0.69；95% CI：0.61～0.78)的累积发病率和发病风险均显著下降($P < 0.000\ 1$)。此外，从指南发布前到补充指南发布后时期，花生IgE-FA (0.79%～0.45%；HR：0.55；95% CI：0.46～0.66)和任何IgE-FA (1.46%～0.93%；HR：0.63；95% CI：0.55～0.72)的累积发病率和发病风险也显著下降($P < 0.000\ 1$)。中断时间序列分析证实，指南发布后IgE-FA的诊断率呈现下降趋势。

结论 我们发现，在早期引入指南及其增补指南发布后，花生或任何IgE-FA的发病率均有所下降。我们的结果为这些具有里程碑意义的公共卫生建议的预期效果提供有力支持。

引 言

免疫球蛋白E介导的食物过敏(IgE-FA)是儿童过敏性休克最常见的原因，与生活质量下降、过敏并发症风险增加、营养不良和高经济成本相关[1-3]。花生是导致IgE-FA最常见的原因之一，且大多数患有花生IgE-FA的儿童会持续过敏至成年[4]。近期研究提出，通过在肠道建立免疫耐受环境，让婴幼儿早期接触食物抗原可预防IgE-FA。这一理论在“花生过敏早期认知(LEAP)”试验中得到验证。该试验表明，患有严重特应性皮炎(AD)和（或）鸡蛋过敏的4～11月龄婴儿，定期摄入花生可使他们5岁时发生花生

The article(s) originally appeared in English in the 2025, Volume 156 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

过敏的风险降低 81%，且该效应可持续至青春期[5,6]。LEAP 试验之后，多个组织共识指南相继出台，始于 2015 年针对高风险[即患有严重 AD 和（或）鸡蛋过敏]婴儿的初始指南[7]，以及 2017 年针对高风险和中风险婴儿的增补指南[8]，其风险分层依据是预防性食物过敏检测结果。随后发布的（2021 年[3]）最新指南建议，无论特应性病史或食物过敏测试结果如何，都应在 4 ～ 6 月龄时引入花生、鸡蛋等主要食物过敏原。

在实际应用中，早期辅食引入指南的采纳情况存在差异，这可能是由于实施过程中存在多方面的障碍[9]。根据基于调查的研究显示，29% 的普通儿科医生[10] 和 65% 的过敏症专科医生[11] 表示全面执行 2017 年早期花生引入补充指南。根据 2021 年指南，只有 17% 的医护人员支持在婴儿 7 月龄前引入花生[12]。鉴于食物过敏预防工作的不断发展，持续监测 IgE-FA 流行病学具有重要价值。迄今为止，美国实施早期食物引入指南实施后，花生或任何 IgE-FA 的发病率是否发生显著变化仍不明确。为填补这一知识空白，我们利用一个多中心、基于电子健康记录（EHR）的儿科队列，比较指南发布前和发布后临床诊断的 IgE-FA 的发病率。

方　　法

研究设计与患者

为探究花生过敏（IgE-FA）诊断模式在早期引入花生指南发布前后的变化，我们使用美国儿科学会（AAP）通过协作电子报告进行的比较效果研究（CER2）数据库，这是一个受《健康保险流通与责任法案》限制的电子健康记录数据库，由美国境内的初级保健机构组成[2]。我们重点关注 CER2 实践中一个子集，包括大西洋中部地区一个学术医疗系统附属的 31 家实践机构，以及分布在美国各地的 17 家独立私营儿科诊所，这些机构在研究时段（2012 年 9 月 1 日至 2020 年 1 月 31 日）内具有连续的数据可用性（表 S1）。我们首先定义 2 个队列，要求每个队列中的婴儿在 1 岁前有 1 次初级保健就诊记录：(1)“指南发布前”队列定义为在初始指南发布（约 2015 年 8 月[7]）之前，即 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 10 月 31 日期间入组的队列；(2)“指南发布后”队列，定义为在 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日期间入组的队列。对参与者随访至少 2 年（图 1A），以观察 AD 和（或）IgE-FA 的发生情况。另进行观察期为 1 年的二次分析。该分析包括纳入指南发布前和初始指南发布后队列的相同儿童，并且允许生成第 3 个“增补指南发布后”队列，该队列定义为在早期花生引入增补指南发布（约 2017 年 1 月[8]）之后，即 2017 年 2 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日入组的队列（图 1B）。队列观察时间

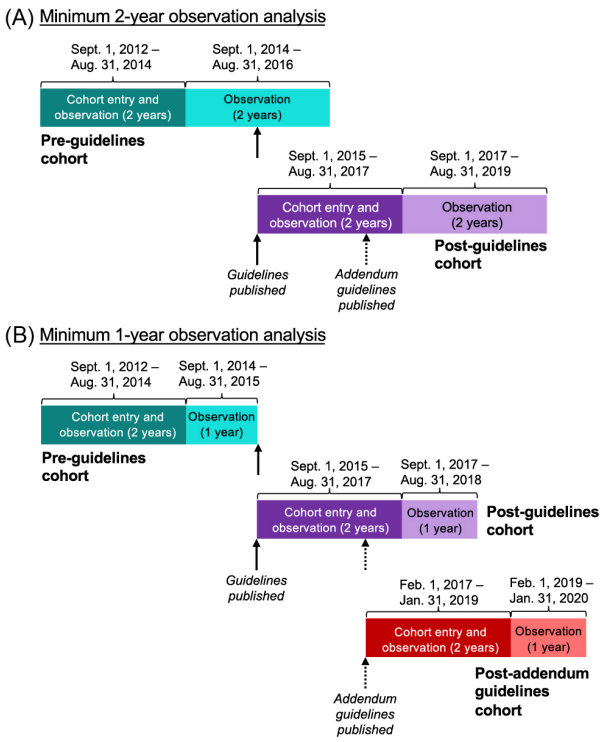


图 1　队列设计示意图

A：指南发布前和指南发布后队列（2 年观察期）。
B：指南发布前、指南发布后和增补指南发布后队列（1 年观察期）。
图中标明队列入组日期（深色部分）和（或）观察期（深色或浅色部分）。指南和增补指南的发布日期分别用实线箭头和虚线箭头标示。

表 1　伴有和不伴有 IgE-FA 的研究队列的人口学特征：至少 2 年观察期

人口学特征	指南发布前[a]				指南发布后[b]				*P* 值[c]
	IgE-FA		无 IgE-FA		IgE-FA		无 IgE-FA		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
入组时年龄									
0 ～ 4 月龄	711	93.0	34 869	92.0	547	95.0	43 574	95.0	****
5 ～ 8 月龄	30	4.0	1 618	4.0	16	3.0	1 408	3.0	NS
9 ～ 12 月龄	24	3.0	1 342	4.0	13	2.0	1 122	2.0	NS
性别									
男	469	61.0	19 341	51.0	354	61.0	23 629	51.0	****
女	296	39.0	18 487	49.0	222	39.0	22 475	49.0	****
未知	0	0.0	1	0.0	0	0.0	0	0.0	
种族[d]									
白人	439	57.0	21 941	58.0	354	61.0	26 136	57.0	****
黑人	156	20.0	9 362	25.0	84	15.0	10 898	24.0	****
亚裔或太平洋岛民	70	9.0	1 609	4.0	51	9.0	1 955	4.0	***
其他	28	4.0	1 763	5.0	32	6.0	3 619	8.0	*
未知	72	9.0	3 154	8.0	55	10.0	3 49	8.0	*
民族									
非西班牙裔	713	93.0	33 067	87.0	526	91.0	40 150	87.0	****
西班牙裔	47	6.0	4 125	11.0	39	7.0	4 417	10.0	NS
其他	5	1.0	637	2.0	11	2.0	1 537	3.0	NS
总计	765	100.0	37 829	100.0	576	100.0	46 104	100.0	

进行统计学检验，以比较每个指南发布时期（发布前 vs 发布后）内各人口学特征与 IgE-FA 状态的关联性。

[a] 队列入组时间为 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日，观察至 2016 年 8 月 31 日（如图 1A 所示）。

[b] 队列入组时间为 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日，观察至 2019 年 8 月 31 日（如图 1A 所示）。

[c] “****”代表 $P < 0.000\,1$，“***”代表 $P < 0.001$，“*”代表 $P < 0.05$。

[d] “未知”类别由自我认同为种族未知的个体组成，而“其他”包括所有其他条目，如“美国印第安人或阿拉斯加原住民”“混合种族群体”“种族信息不可用”。

总结于表 S2。我们提取性别及自我报告的种族和民族信息，这些信息由各个健康系统在其各自的 EHR 中记录。后者作为非生物性的社会和制度性因素的代表进行检查，因为先前研究已记录在少数种族和族裔群体儿童中过敏性疾病负担更高[13-14]。“未知”类别包括种族不明的儿童，“其他”则由其他种族标识组成，如美国印第安人和多种族。本研究已获 AAP 机构审查委员会批准，并经费城儿童医院认定不属于人体研究范畴。

研究结果

我们筛选出存在花生 IgE-FA 或至少 1 种 IgE-FAs 的儿童患者，无论其是否具有 AD 病史。如先前详细描述[2]，我们使用相应的《国际疾病分类》第 9 版或第 10 版诊断代码和（或）系统化医学命名法代码。对于 IgE-FA 的诊断标准，要求患者需满足以下条件：患者具有相应的诊断代码、过敏模块中至少 1 项食物过敏项目记录，以及有肾上腺素自动注射器处方（无预设用药顺序）。过敏性疾病累积发病率的计算采用 R 软件（版本 4.4.2）完成。

统计学方法

首先，我们采用单因素 logistic 回归分析，检验指南实施前后过敏反应发生率是否存在显著差异。接着，我们进行 Cox 比例风险模型分析，根据入组年龄、性别、种族和民族进行调整，以计算指南发布后时期相较于指南发布前时期发生过敏性疾病的风险。最后，我们按照补充方法中的详述，进行中断时间序列分析[15]。具体而言，我们统计 2014 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 1 日 2 岁儿童 IgE-FA 阳性率的月度变化百分比，并计算出指南实施后回归线斜率与假设性指南前趋势线斜率之间的估计斜率差异。

结　果

队列人口统计学特征（表 1 和表 2；表 S3 ～ S6）包括入组年龄、性别以及自我报告的种族和民族，这些数据作为可能影响疾病发生率的心理社会因素的代表。指南发布前、指南发布后和增补指南发布后队列中分别共有 38 594 名、46 680 名和 39 594 名儿童（图 1）。在 2 年观察分析中，指南发布前和指南发布后队列儿童的平均年龄（年龄范围）分别为 1.2 (0.3 ～ 3.9) 岁和 0.9 (0.3 ～ 2) 岁。在 1 年观察分析中，

表 2　伴有和不伴有 IgE-FA 的研究队列的人口学特征：至少 1 年观察期

人口学特征	指南发布前[a]				指南发布后[b]				*P* 值[d]	增补指南发布后[c]				*P* 值[d]
	IgE-FA		无 IgE-FA		IgE-FA		无 IgE-FA			IgE-FA		无 IgE-FA		
	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	
入组时年龄														
0 ～ 4 月龄	522	93.0	35 058	92.0	449	94.0	43 672	95.0	*	353	96.0	37 542	96.0	*
5 ～ 8 月龄	23	4.0	1 625	4.0	15	3.0	1 409	3.0	NS	10	3.0	945	2.0	NS
9 ～ 12 月龄	17	3.0	1 349	4.0	12	3.0	1 123	2.0	NS	5	1.0	739	2.0	NS
性别														
男	342	61.0	19 468	51.0	290	61.0	23 693	51.0	NS	224	61.0	20 227	52.0	**
女	220	39.0	18 563	49.0	186	39.0	22 511	49.0	NS	144	39.0	18 999	48.0	*
未知	0	0.0	1	0.0	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0	0.0	
种族[e]														
白人	331	59.0	22 049	58.0	291	61.0	26 199	57.0	*	241	65.0	21 318	54.0	NS
黑人	101	18.0	9 417	25.0	70	15.0	10 912	24.0	NS	32	9.0	9 286	24.0	*
亚裔或太平洋岛民	49	9.0	1 630	4.0	42	9.0	1 964	4.0	NS	26	7.0	1 761	4.0	***
其他	23	4.0	1 768	5.0	26	5.0	3 625	8.0	*	30	8.0	2 745	7.0	NS
未知	58	10.0	3 168	8.0	47	10.0	3 504	8.0	NS	39	11.0	4 116	10.0	*
民族														
非西班牙裔	519	92.0	33 261	87.0	438	92.0	40 238	87.0	*	339	92.0	34 238	87.0	*
西班牙裔	39	7.0	4 133	11.0	30	6.0	4 426	10.0	NS	17	5.0	3 732	10.0	***
其他	4	1.0	638	2.0	8	2.0	1 540	3.0	NS	12	3.0	1 256	3.0	NS
总计	562	100.0	38 032	100.0	476	100.0	46 204	100.0		368	100.0	39 226	100.0	

进行统计学检验，以比较每个指南发布时期（发布前 vs 发布后或增补指南发布后）内各人口学特征与 IgE-FA 状态的关联性。

[a] 队列入组时间为 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日，观察至 2015 年 8 月 31 日（如图 1B 所示）。

[b] 队列入组时间为 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日，观察至 2018 年 8 月 31 日（如图 1B 所示）。

[c] 队列入组时间为 2017 年 2 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日，观察至 2020 年 1 月 31 日（如图 1B 所示）。

[d]* 代表 $P < 0.000\,1$，** 代表 $P < 0.001$，*** 代表 $P < 0.01$，**** 代表 $P < 0.05$。

[e]“未知”类别由自我认同为种族未知的个体组成，而“其他”包括所有其他条目，如“美国印第安人或阿拉斯加原住民”“混合种族群体”“种族信息不可用”。

表 3　研究队列中 IgE-FA 或 AD 的累积发病率：至少 2 年观察期

队列	所有儿童				伴有先前 AD 的儿童			伴有先前鸡蛋 IgE-FA 的儿童
	花生 IgE-FA	≥ 1 种 IgE-FA	≥ 2 种 IgE-FA	AD	花生 IgE-FA	≥ 1 种 IgE-FA	≥ 2 种 IgE-FA	花生 IgE-FA
指南发布前 [a]	0.92% (355)	1.98% (765)	0.79% (306)	13.4% (5157)	0.38% (145)	0.58% (225)	0.23% (90)	0.12% (46)
指南发布后 [b]	0.67% (312)	1.23% (576)	0.56% (263)	19.7% (9 219)	0.33% (152)	0.52% (243)	0.26% (121)	0.07% (34)
相对百分比变化 [c]	−27.20%	−37.90%	−29.10%	47.00%	−13.20%	−10.30%	13.00%	−41.70%

进行统计学检验，以比较指南发布前后各个过敏结局。所有列出的累积发病率代表观察期间队列中（括号内为绝对数）确诊患者数除以队列患者总数（见表 1）。

“*”代表 $P < 0.05$，“****”代表 $P < 0.0001$。

[a] 队列入组时间为 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日，观察至 2016 年 8 月 31 日（如图 1A 所示）。

[b] 队列入组时间为 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日，观察至 2019 年 8 月 31 日（如图 1A 所示）。

[c] 相对于指南发布前队列的百分比变化。

指南发布前、指南发布后和补充指南发布后队列儿童的平均年龄（年龄范围）分别为 1.0 (0 ～ 2.9) 岁、0.9 (0 ～ 2.7) 岁和 0.8 (0 ～ 2.2) 岁。从指南发布前到指南发布后时期，在患有 IgE-FA 的儿童中，年龄在 0 ～ 4 月龄的白人患者占比显著增加 ($P < 0.05$)，而黑人、亚裔或太平洋岛民以及西班牙裔患者的占比下降（表 1 和表 2）。

对比 IgE-FA 的累积发病率在指南发布前后的变化发现，花生相关 IgE-FA 和所有 IgE-FA 的发生率均显著下降（表 3 和表 4）。在指南发布前后队列的 2 年观察分析中（图 1A），花生 IgE-FA 的累积发病率从 0.67% 降至 0.92%（降幅 27.2%，$P < 0.000\ 1$），1 种及以上 IgE-FA 从 1.23% 降至 1.98%（降幅 37.9%，$P < 0.000\ 1$），2 种及以上 IgE-FA 从 0.56% 降至 0.79%（降幅 29.1%，

表 4　研究队列中 IgE-FA 或 AD 的累积发病率：至少 1 年观察期

队列	所有儿童				伴有先前 AD 的儿童			伴有先前鸡蛋 IgE-FA 的儿童
	花生 IgE-FA	≥ 1 种 IgE-FA	≥ 2 种 IgE-FA	AD	花生 IgE-FA	≥ 1 种 IgE-FA	≥ 2 种 IgE-FA	花生 IgE-FA
指南发布前 [a]	0.79% (306)	1.46% (562)	0.56% (217)	11.2% (4313)	0.27% (105)	0.43% (166)	0.20% (81)	0.10% (39)
指南发布后 [b]	0.53% (247)	1.02% (476)	0.41% (193)	18.0% (8397)	0.25% (118)	0.43% (199)	0.21% (100)	0.06% (26)
相对百分比变化 [c]	−32.9%	−30.1%	−26.8%	+60.7%	−7.4%	0%	+5%	−40.0%
增补指南发布后 [d]	0.45% (176)	0.93% (368)	0.40% (157)	19.7% (7816)	0.24% (96)	0.37% (148)	0.20% (83)	0.04% (15)
相对百分比变化 [e]	−43.0%	−36.3%	−28.6%	+75.9%	−11.1%	−14.0%	0%	−60.0%
P 值	****	****	***	****	NS	NS	NS	**

所有列出的累积发病率代表观察期间队列中（括号内为绝对数）确诊患者数除以队列患者总数（表 1）。进行统计学检验，以比较指南发布前后各个过敏结局。

“*”代表 $P < 0.05$，“**”代表 $P < 0.01$，“***”代表 $P < 0.001$，“****”代表 $P < 0.0001$。

[a] 队列入组时间为 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日，观察至 2015 年 8 月 31 日（如图 1B 所示）。

[b] 队列入组时间为 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日，观察至 2018 年 8 月 31 日（如图 1B 所示）。

[c] 相对于指南发布前队列的百分比变化。

[d] 队列入组时间为 2017 年 2 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日，观察至 2020 年 1 月 31 日（如图 1B 所示）。

表 5　研究队列中记录的食物过敏原分布：至少 2 年观察期

指南发布前[a]				指南发布后[b]				
排名	食物过敏原	n	%	排名	食物过敏原	n	%	*P* 值[c]
1	花生	355	0.920	1	鸡蛋	326	0.698	NS
2	鸡蛋	257	0.666	2	花生	312	0.668	****
3	牛奶	170	0.440	3	牛奶	138	0.296	***
4	树生坚果	62	0.161	4	树生坚果	64	0.137	NS
5	甲壳类动物	49	0.127	5	芝麻	43	0.092	NS
6	鱼	44	0.114	6	甲壳类动物	34	0.073	*
7	芝麻	38	0.098	7	腰果	30	0.064	NS
8	大豆	33	0.086	8	大豆	24	0.051	NS
9	腰果	19	0.049	9	鱼	22	0.047	***
10	核桃	14	0.036	10	小麦	17	0.036	NS
11	小麦	14	0.036	11	开心果	14	0.030	NS
12	杏仁	7	0.018	12	核桃	10	0.021	NS
13	向日葵	7	0.018	13	杏仁	9	0.019	NS
14	榛子	6	0.016	14	向日葵	8	0.017	NS
15	山核桃	6	0.016	15	榛子	4	0.009	NS
16	开心果	5	0.013	16	芥末	4	0.009	NS
17	芥末	1	0.003	17	山核桃	3	0.006	NS

进行统计学检验，以比较指南发布前后各个过敏结局。

[a] 队列入组时间为 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日，观察至 2016 年 8 月 31 日（如图 1A 所示）。

[b] 队列入组时间为 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日，观察至 2019 年 8 月 31 日（如图 1A 所示）。

[c] “*”代表 $P < 0.05$，“***”代表 $P < 0.001$，“****”代表 $P < 0.000\,1$。

$P < 0.000\,1$）（见表 3 和表 4）。1 年观察分析结果也呈现相似趋势（图 1A），并有证据表明在增补指南发布后时期 IgE-FA 累积发病率进一步下降（表 3 和表 4）。具体数据表明：花生 IgE-FA 从 0.45% 降至 0.79%（降幅 43.0%，$P < 0.000\,1$）；1 种及以上 IgE-FA 从 0.93% 降至 1.46%（降幅 28.6%，$P < 0.000\,1$）；2 种及以上 IgE-FA 从 0.40% 降至 0.56%（降幅 28.6%，$P < 0.000\,1$）。在对先前有过 AD 或鸡蛋 IgE- 花生过敏反应（花生 IgE-FA 的风险因素）的儿童进行亚组分析时，发现有鸡蛋 IgE-FA 史的儿童花生 IgE-FA 发生率显著降低（$P < 0.05$），而 AD 史的儿童则无此变化（表 3 和表 4）。在指南从修订前过渡到修订后的阶段，鸡蛋成为记录在案的首要食物过敏原（表 5 和表 6）。尽管鸡蛋过敏的累积发病率未显著下降，但作为第 3 大记录食物过敏原的牛奶过敏累积发病率在此期间显著降低（$P < 0.01$）（表 5 和表 6）。

接下来，为量化指南发布前与发布后对花生过敏或任何 IgE-FA（图 2）或 AD（图 S1）诊断风险的影响，我们采用 Cox 比例风险模型，对协变量（入组年龄、性别、种族和民族）进行调整，并计算风险比（HR）（表 S7）。我们检测到，在从指南发布前到指南发布后以及从指南发布前到增补指南发布后的时期，花生 IgE-FA（HR：0.65，95% CI：0.55 ～ 0.77；0.55，95% CI：0.46 ～ 0.66）以及任何 IgE-FA（HR：0.69，95% CI：0.61 ～ 0.78；0.63，95% CI：0.55 ～ 0.72）的诊断风险均显著降低（$P < 0.000\,1$）（图 2；表 S7）。在此过渡期间，AD 的诊断风险同时出现显著增加（$P < 0.000\,1$）（图 S1；表 S7）。

最后，我们进行中断时间序列分析，以确定早期引入指南的发布是否与相关比率的变化有关。针对确诊 IgE-FA 的 2 岁儿童，我们通过月度诊断数据和分段线性回归分析，量化指南发布后趋势线的斜率以及反事实趋势线（即指南发布前趋势线的外推）的斜率（表 S8）。我们发现在整个指南发布后，花生 IgE-FA 的诊断率可能存在下降，尽管该差异无统计学意义（斜率变化：−0.012；95% CI：−0.031 ～ 0.007 4；$P = 0.23$；表 S8）。然而，在整个指南发布后（图 3），与仅在初始指南发布后（图 S2）或增补指南发布后时期（图 S3）相比，确诊 1 种或多种 IgE-FA 的比率出现显著下降（斜率变化：−0.027；95% CI：−0.051 ～ −0.002 9；$P < 0.05$）。

讨　论

针对确定儿童引入潜在致敏食物的最佳时间的指南已经有相当大的发展[9]。2008 年，AAP 撤销先前建议将高风险儿童的花生引入延迟至 3 岁的指南，

表 6　研究队列中记录的食物过敏原分布：至少 1 年观察期

指南发布前[a]				指南发布后[b]					增补指南发布后[c]				
排名	食物过敏原	n	%	排名	食物过敏原	n	%	*P* 值[d]	排名	食物过敏原	n	%	*P* 值[d]
1	花生	306	0.793	1	鸡蛋	271	0.581	NS	1	鸡蛋	223	0.563	NS
2	鸡蛋	233	0.604	2	花生	247	0.529	NS	2	花生	176	0.445	****
3	牛奶	146	0.378	3	牛奶	116	0.249	NS	3	牛奶	82	0.207	**
4	树生坚果	47	0.122	4	树生坚果	37	0.079	NS	4	树生坚果	39	0.098	NS
5	甲壳类动物	36	0.093	5	芝麻	28	0.06	NS	5	芝麻	24	0.061	NS
6	鱼	31	0.080	6	甲壳类动物	24	0.051	NS	6	腰果	16	0.04	NS
7	大豆	29	0.075	7	大豆	21	0.045	NS	7	大豆	12	0.03	*
8	芝麻	22	0.057	8	腰果	16	0.034	NS	8	甲壳类动物	10	0.025	**
9	腰果	14	0.036	9	小麦	16	0.034	NS	9	小麦	10	0.025	NS
10	小麦	13	0.034	10	鱼	14	0.03	NS	10	开心果	9	0.023	NS
11	核桃	10	0.026	11	杏仁	6	0.013	NS	11	鱼	8	0.02	*
12	杏仁	5	0.013	12	开心果	6	0.013	NS	12	杏仁	7	0.018	NS
13	榛子	5	0.013	13	核桃	6	0.013	NS	13	向日葵	5	0.013	NS
14	向日葵	5	0.013	14	向日葵	4	0.009	NS	14	核桃	5	0.013	NS
15	山核桃	4	0.01	15	芥末	3	0.006	NS	15	榛子	4	0.01	NS
16	开心果	4	0.01	16	榛子	2	0.004	NS	16	山核桃	4	0.01	NS
17	芥末	1	0.003	17	山核桃	2	0.004	NS	17	芥末	1	0.003	NS

进行统计学检验，以比较指南发布前后各个过敏结局。

[a] 队列入组时间为 2012 年 9 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日，观察至 2015 年 8 月 31 日（如图 1B 所示）。

[b] 队列入组时间为 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日，观察至 2018 年 8 月 31 日（如图 1B 所示）。

[c] 队列入组时间为 2017 年 2 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日，观察至 2020 年 1 月 31 日（如图 1B 所示）。

[d] “*”代表 $P < 0.05$；“**”代表 $P < 0.01$；“****”代表 $P < 0.000\,1$。

因为该策略对预防食物过敏并无实际效果[16-17]。重大转折点出现在 LEAP 试验中，该研究证实对高风险婴儿早期持续摄入花生能有效预防花生 IgE-FA（花生特异性 IgE 食物过敏）[5]。此后，多家机构联合发布的共识指南建议对高风险儿童尽早引入花生[7-8]。虽然指南中包含针对性筛查（如花生特异性 IgE 检测或皮肤点刺试验），但现实情况表明筛查服务并非人人可及，且检测假阳性率会导致食物引入的延误和医疗成本增加[18-19]。2021 年，全球顶尖过敏与免疫学机构的专家小组建议：婴儿在 6 个月左右即可开始添加花生和鸡蛋，无需进行风险评估或食物过敏检测[3]。该公共卫生干预措施在设计和实施过程中，已被普通儿科医生纳入常规诊疗流程。然而，尚不清楚美国早期的引入方式转变是否伴随着 IgE-FA 流行病学的变化。

本研究采用基于 EHR 的儿科队列数据，对 0 ～ 3 岁儿童 IgE-FA 的诊断模式进行分析。需要说明的是，该年龄段涵盖花生过敏的发病高峰出现在 15 月龄，而 IgE-FA（IgE- 食物过敏反应）的发病高峰则出现在 13 月龄[2]。由于早期引入指南和增补指南在 2015—2017 年发布，目前尚无法评估其对整个儿童期（即 0 ～ 18 岁）IgE-FA 发生率的影响。美国国家健康访谈调查显示，2012 和 2021 年 18 岁以下儿童中父母报告的食物过敏患病率分别为 5.6% 和 5.8%[20-21]，这表明指南发布前后时期的总体食物过敏率可能保持相似。因此，我们重点关注更年轻的人群，如果指南对食物过敏率有影响，这部分人群更可能显示出变化。

我们的 EHR 分析方法是对传统调查法的补充。传统调查法虽能构建全国代表性队列，但可能受报告偏差影响 [22]。本研究选取 AAP 临床评价 [23] 诊所中部分数据持续完整的亚组，采用临床医生录入的诊断数据进行分析。结果显示，相较于指南发布前的时期，指南实施后的花生过敏及 IgE-FA（免疫组胺 - 肥大细胞过敏）发生率显著下降。需要特别指出的是，在进行中断时间序列分析时，准确界定干预时间节点至关重要，这需要考虑药物延迟使用等实际因素。为此，除对比 2 个连续时间段外，我们还特别将指南发布前时期与补充指南（对早期引入指南的精细化修订）发布后时期进行 IgE-FA 诊断模式对比。这 2 个时期长达 16 个月的间隔期，实际上起到“洗脱期”的作用。

值得注意的是，我们发现花生和 IgE-FA 累积发病率的下降具有统计学意义，且不受 AD 诊断的影响。这一发现与近期鼓励早期引入花生、鸡蛋和其他潜在致敏食物时弱化风险分层的趋势相一致 [3]。不过，AD 作为公认的 IgE-FA 风险因素，正是过敏性发展进程的起点，因为皮肤屏障功能受损会促进致敏。指南实施后，队列中 0 ～ 4 月龄婴儿和 AD 确诊患儿的比例显著增加，这表明早期识别 AD 风险因素可能对 IgE-FA 率下降有贡献。由于在 AD 确诊儿童的亚组分析中，IgE-FA 率差异无统计学意义，这提示我们可能需要在该人群中进一步加强食物过敏预防工作。有趣的是，在指南实施后阶段，我们发现牛奶 IgE-FA 的累积发病率显著下降，但鸡蛋 IgE-FA 的降幅并不明显。这些结果表明，早期引入实践可能因食物种类不同

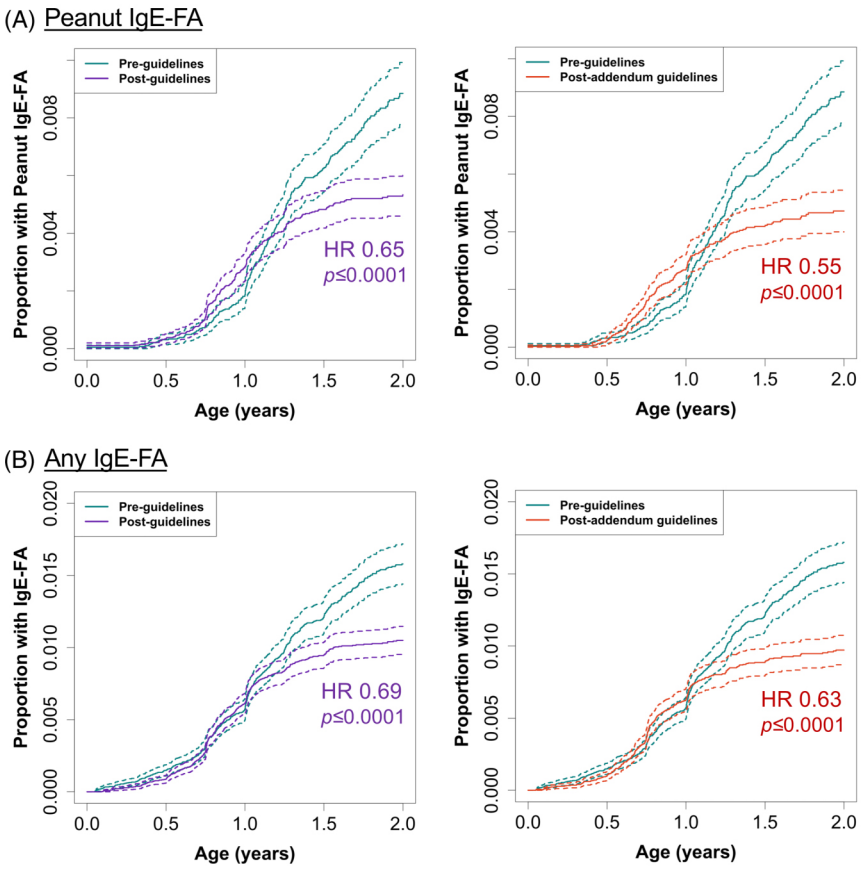


图 2　Cox 比例风险模型分析

指南发布后（或增补指南发布后）时期与指南发布前时期相比，确诊 (A) 花生 IgE-FA 或 (B) 任何 IgE-FA 的儿童比例。结果显示的是针对入组年龄、性别、种族和民族进行调整后的模型。虚线代表 95% CI。

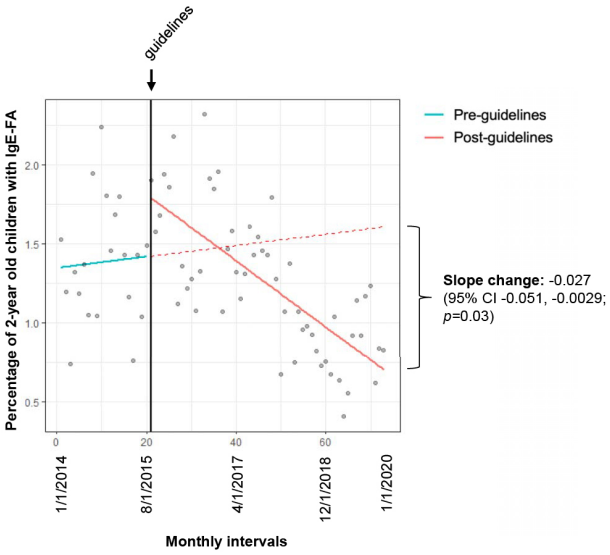


图 3　中断时间序列分析

初始早期引入指南发布（干预，黑色垂直线）前后，每月确诊为 IgE-FA 的 2 岁儿童百分比。实心青绿色线、虚线红色线和实心红色线分别代表干预前趋势线、反事实趋势线和干预后趋势线。

而存在差异，这凸显追踪早期食物引入模式演变趋势的必要性。

国际上一直关注早期引入指南对食物过敏的影响。在加拿大的一项单中心研究中，早期引入指南的实施与 2 岁及以下儿童新发过敏反应的显著减少相关 [24]。在澳大利亚，2007 年和 2015 年婴儿喂养指南的调整与 1 ～ 14 岁儿童食物相关过敏性休克年发病率的放缓同步发生，尽管所有年龄段的总体入院率仍呈上升趋势 [25]。然而，近期一项横断面研究显示，尽管澳大利亚早期花生引入率有所增加，但花生过敏患病率的绝对降幅仅为 0.5%，未达到统计学显著性 [26]。类似地，在瑞典修订早期引入指南后，出生第 1 年内引入花生、鸡蛋和其他潜在致敏食物的情况有所增加；然而，在指南发布后时期，直至 18 月龄的儿童中，自我报告的 IgE-FA 患病率未观察到差异 [27]。这些有限的证据凸显持续研究婴儿喂养方式和食物过敏模式的重要性，同时也表明将基于 EHR 的诊断信息与自我报告数据相结合的价值。

由于社会经济差异已知会对少数族裔儿童的过敏结果产生不利影响 [14]，我们检查自我报告的种族和民族特征，作为可能影响疾病结局的社会和环境因素的代表。在从指南发布前到发布后的过渡期间，我们注意到食物过敏儿童中黑人、亚裔或太平洋岛民以及西班牙裔的比例下降。目前尚不清楚这些变化是源于不同人群的喂养习惯差异，还是其他受医疗资源获取影响更大的因素所致。我们注意到，总体而言，与美国人口普查数据 [28] 相比，我们的队列中自我认同为黑人的儿童比例较高 (24% ～ 25% vs 14%)，而自我认同为西班牙裔的儿童比例较低 (10% ～ 11% vs 26%)。因此，我们的队列虽不具有全国代表性，但包含以往研究中未必普遍涵盖的人口群体。我们注意到，在我们的 Cox 比例风险模型中，无论是否对这些人口统计学协变量进行调整，我们的结果都具有可比性。

本研究存在若干局限性值得探讨。首先，我们未能获取婴儿及幼儿实际喂养模式的具体信息，例如具体引入哪些食物、喂养量及喂养频率等细节。在初步介绍之后需要说明的是，既往研究已明确指出，早期引入辅食与持续摄入都是促进食物过敏防护机制形成的重要因素 [5, 29]。我们还需注意，本研究未能涵盖 2021 年放宽早期引入指南后食物过敏的演变规律 [3]，但所选时间段的优势在于无需考虑新冠疫情可能带来的干扰效应。由于过敏倾向反映环境和遗传因素复杂的相互作用 [30]，我们不能排除其他非饮食因素随时间推移对食物过敏率的影响。此外，虽然我们的诊断标准要求存在诊断代码、肾上腺素处方和食物过敏原记录，但我们未考虑其他临床数据，如食物过敏源检测或口服食物激发试验。最后，最后需要说明的是，本研究仅涵盖部分加拿大 [2] 医疗体系，因此，我们的研究结果对外部健康系统的普适性尚不完全清楚。

总之，利用跨洲的临床和诊断 EHR 数据，我们观察到在 2016 年早期引入指南发布后，花生和任何

IgE-FA 的累积发病率显著下降，并且在 2017 年增补指南发布后，这些发生率进一步下降，且与先前是否存在 AD 诊断无关。本研究是首批发现这一显著变化的科研成果之一，随着循证医学方式转向通过早期引入食物预防过敏，美国 IgE-FA（免疫组胺 - 食物过敏）诊断率呈现下降趋势。尽管降幅显著，但本研究中花生 IgE-FA 的百分比降幅仍低于 LEAP 试验的观察结果 [5]。这与近期基于调查的研究结果一致，这些研究揭示临床医生在推荐早期引入食物时的个体差异 [10-11]，并提示在实际临床中加强此类工作的必要性。我们的研究结果对婴儿照护者、儿科初级保健提供者和过敏专科医生具有指导意义。此外，他们支持加强有关早期食物引入实践的教育和倡导，目前这些实践在不同利益相关者中存在差异 [9-11]。未来研究不仅应纵向监测 IgE-FA 的流行病学特征，还应明确家庭的具体喂养实践，这些数据有助于确定与儿童食物过敏最佳防护相关的食物摄入时机、频率及剂量。

缩略语

AAP：美国儿科学会

AD：特应性皮炎

CER2：通过协作电子报告进行的比较效果研究

HER：电子健康记录

HR：风险比

IgE-FA：免疫球蛋白 E 介导的食物过敏

LEAP：早期解花生过敏

（许喆琦 译　金忠芹 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1 Trogen B, Jacobs S, Nowak-Wegrzyn A. Early introduction of allergenic foods and the prevention of food allergy. Nutrients. 2022;14(13):2565. PubMed doi: 10.3390/nu14132565

2 Gabryszewski SJ, Dudley J, Shu D, et al. Patterns in the development of pediatric allergy. Pediatrics. 2023;152(2):e2022060531. PubMed doi: 10.1542/peds.2022-060531

3 Fleischer DM, Chan ES, Venter C, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):22–43.e4. PubMed doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.002

4 Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(2):367–374. PubMed doi: 10.1067/mai.2001.112129

5 Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al; Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. N Engl J Med. 2016;374(15):1435–1443. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1514209

6 Du Toit G, Huffaker MF, Radulovic S, et al. Follow-up to adolescence after early peanut introduction for allergy prevention. NEJM Evid. 2024;3(6):EVIDoa2300311. PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38804779/ doi: 10.1056/EVIDoa2300311

7 Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American Academy of Pediatrics, American College of Allergy; Asthma & Immunology, Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Israel Association of Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society for Allergology; Society for Pediatric Dermatology; World Allergy Organization. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(2):258–261. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.001

8 Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(1):29–44. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.010

9 Abrams EM, Shaker M, Stukus D, Mack DP, Greenhawt M. Updates in food allergy prevention in children. Pediatrics. 2023;152(5):e2023062836. PubMed doi: 10.1542/peds.2023-062836

10 Gupta RS, Bilaver LA, Johnson JL, et al. Assessment of pediatrician awareness and implementation of the addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States. JAMA Netw Open. 2020;3(7):e2010511. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10511

11 Johnson JL, Gupta RS, Bilaver LA, et al. Implementation of the addendum guidelines for peanut allergy prevention by US allergists, a survey conducted by the NIAID, in collaboration with

the AAAAI. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(4):875–883. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.020

12 Venter C, Warren C, Samady W, et al. Food allergen introduction patterns in the first year of life: a US nationwide survey. Pediatr Allergy Immunol. 2022;33(12):e13896. PubMed doi: 10.1111/pai.13896

13 Borrell LN, Elhawary JR, Fuentes-Afflick E, et al. Race and genetic ancestry in medicine - a time for reckoning with racism. N Engl J Med. 2021;384(5):474–480. PubMed doi: 10.1056/NEJMms2029562

14 Davis CM, Apter AJ, Casillas A, et al. Health disparities in allergic and immunologic conditions in racial and ethnic underserved populations: a Work Group Report of the AAAAI Committee on the Underserved. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(5):1579–1593. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.034

15 Schaffer AL, Dobbins TA, Pearson SA. Interrupted time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models: a guide for evaluating large-scale health interventions. BMC Med Res Methodol. 2021;21(1):58. PubMed doi: 10.1186/s12874-021-01235-8

16 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000;106(2 Pt 1):346–349. PubMed

17 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. 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(1):183–191. PubMed doi: 10.1542/peds.2007-3022

18 Shaker M, Stukus D, Chan ES, Fleischer DM, Spergel JM, Greenhawt M. "To screen or not to screen": comparing the health and economic benefits of early peanut introduction strategies in five countries. Allergy. 2018;73(8):1707–1714. PubMed doi: 10.1111/all.13446

19 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al; COMMITTEE ON NUTRITION; SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. Pediatrics. 2019;143(4):e20190281. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-0281

20 Bloom B, Jones LI, Freeman G. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2012. Vital Health Stat 10. 2013;(258):1–81. PubMed

21 Zablotsky B, Black L, Akinbami L.Diagnosed allergic conditions in children aged 0–17 years: United States, 2021. NCHS Data Brief, no 459. National Center for Health Statistics. 2023. Accessed September 23, 2024. https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db459.pdf

22 Sutherland SM, Kaelber DC, Downing NL, Goel VV, Longhurst CA. Electronic health record-enabled research in children using the electronic health record for clinical discovery. Pediatr Clin North Am. 2016;63(2):251–268. PubMed doi: 10.1016/j.pcl.2015.12.002

23 Fiks AG, Grundmeier RW, Steffes J, et al; Comparative Effectiveness Research Through Collaborative Electronic Reporting (CER2) Consortium. Comparative Effectiveness Research Through a Collaborative Electronic Reporting Consortium. Pediatrics. 2015;136(1):e215–e224. PubMed doi: 10.1542/peds.2015-0673

24 Yu J, Lanoue D, Mir A, et al. Trends of peanut-induced anaphylaxis rates before and after the 2017 early peanut introduction guidelines in Montreal, Canada. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(9):2439–2444.e4. PubMed doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.004

25 Mullins RJ, Dear KBG, Tang MLK. Changes in Australian food anaphylaxis admission rates following introduction of updated allergy prevention guidelines. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(1):140–145.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.795

26 Soriano VX, Peters RL, Moreno-Betancur M, et al. Association between earlier introduction of peanut and prevalence of peanut allergy in infants in Australia. JAMA. 2022;328(1):48–56. PubMed doi: 10.1001/jama.2022.9224

27 Österlund J, Granåsen G, Bodén S, et al. Revised Swedish infant feeding guidelines are associated with earlier introduction of allergenic foods. J Allergy Clin Immunol. 2024;153(2):461–470. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2023.08.037

28 Child Stats. POP3 race and Hispanic origin composition: percentage of U.S. children ages 0–17 by race and Hispanic origin, 1980–2021 and projected 2022–2050. Federal Interagency Forum on Child and Family Statistics. Accessed October 30, 2022. https://www.childstats.gov/americaschildren/tables/pop3.asp

29 Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al; PETIT Study Team. Twostep egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):276–286. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(16)31418-0

30 Gabryszewski SJ, Hill DA. One march, many paths: insights into allergic march trajectories. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(3):293–300. PubMed doi: 10.1016/j.anai.2021.04.036

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2025;156(5):e2024070516*】