

食物过敏原介导食物过敏机制研究进展

刘晓宇^{1,2}, 李 荔¹, 刘志刚^{2*}

(1. 深圳大学生命科学学院, 深圳 518060;
2. 深圳大学过敏反应与免疫学研究所, 深圳 518060)

摘 要: 目前食物过敏已成为严重危害成人、儿童健康的公共卫生问题且发病率呈逐年上升的趋势。食物过敏可引起严重的不良反应甚至导致死亡, 但目前针对食物过敏尚无有效的治疗方法, 只能通过食物规避或针对食物过敏症状进行相应的治疗。由于复杂的环境和遗传因素, 食物过敏的致病机制尚不清晰。本文就近年来食物过敏致病机制研究的进展进行综述。

关键词: 食物过敏原; 食物过敏; 过敏机制

The development in mechanisms of food allergy mediated by food allergen

LIU Xiao-Yu^{1,2}, LI Li¹, LIU Zhi-Gang^{2*}

(1. College of Life Science, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;
2. Institute of Allergy and Immunology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

ABSTRACT: Food allergy is an important public health problem that affects children and adults and is increasing in prevalence year by year. Despite the risk of severe allergic reactions and even death, there is no effective treatment for food allergy. The disease can only be managed by allergens avoidance or treatment of symptoms. The mechanism of food allergy remains unclear because the complex context and genetic reasons. This article reviewed the advanced development in study of food allergy mechanism.

KEY WORDS: food allergen; food allergy; mechanisms of food allergy

食物过敏是一种较常见的变态反应性疾病, 近十几年间发病人数大幅增加。据统计, 成人患病率达2%~4%, 而儿童更高, 达8%^[1]。与此同时, 在临床诊疗过程中, 亦出现了许多棘手的问题, 包括诊断方法的改进以及治疗效果提高等。虽然目前可用于诊断食物过敏方法很多, 如测定特异性IgE抗体、皮肤划痕试验、过敏性斑贴试验、放射过敏原吸附试验, 还有被称为“金标准”的双盲安慰剂对照激发试验等, 但是这些方法都有不足之处。治疗方面也同样如此, 治疗方法多、效果不确切。要解决这诸多问题, 阐明该病的发病机制是根本。

经过近十年的不懈努力, 人们对食物过敏机制

的认识大大增加, 现已将其分为三种类型: IgE介导的过敏反应, 非IgE介导和IgE和非IgE混合介导的过敏反应。另外, 随着人们对黏膜免疫系统、口服免疫耐受和肠道共栖微生物的认识不断深入, 食物过敏致病机制的阐明也更加明朗化。但是影响食物过敏的因素颇多, 包括遗传和环境两大方面, 其中遗传因素仍是过敏反应十分重要的致病因素, 而要彻底弄清该致病机制还有许多问题亟待解决。现将近几年食物过敏原致食物过敏机制研究做一综述。

1 食物加工和处理与致敏的关系

食物加工和处理对食物过敏原的致敏有重要影

基金项目: 国家自然科学基金项目(31101280、81273275、81271950)、深圳市重点实验室组建项目(SW201110010)、深圳大学基础研究科研项目(201101)

*通讯作者: 刘志刚, 博士, 教授, 从事过敏原基础研究及过敏性疾病机制研究。E-mail: lzg195910@126.com

响。因为通常为了提高食物本身的感观和营养价值,人们都要对所食用的食物进行一系列加工和处理。如果食物(这种外来抗原)在加工和处理过程中被分解成很小分子量的物质,那么食物过敏原的致敏性将大大减弱,甚至消失。这是因为只有分子量大于或等于 3.5 kDa 的多肽才能使肥大细胞和 IgE 发生交联而启动过敏反应,大于 10 kDa 的物质才具抗原特性,大的稳定片段甚至完整蛋白都有启动过敏反应的能力^[2-5]。食物加工处理的方法有很多,分为热力和非热力两大类。

1.1 热力作用影响

通常,热力作用可明显减少食物过敏原特异性 IgE 介导过敏反应,其具体机制尚不明确^[6],可能是改变热依赖蛋白的形成和使抗原决定基消失来改变过敏原的致敏能力。如一些食物过敏原,属于交叉反应 Bet v 1 家族,在经过热处理后蛋白结构仍然保留,抗原决定基也存在,故过敏原性不变。桦树过敏的病人对苹果、樱桃、芹菜等都过敏,因为其中的过敏原是一种物质,均属于 Bet v 1 家族^[7-8]。同时,该家族又从属于一种植物防御蛋白:植物非特异性脂质转运蛋白(non-specific lipid transfer proteins, nsLTPs)。其广泛分布于各种植物,参与植物防御的形成,可抵抗致植物病的细菌和真菌,与此同时,nsLTPs 家族的许多成员被证明是植物食物和花粉相关的过敏原,可抵抗高温(大于 100 °C)且能耐酸、耐受胃蛋白酶的消化^[9]。近来,已克隆出花生过敏原成分 Ara h6(nAra h6),经研究发现,在体外消化试验和抵抗高温过程中 nAra h6 表现得十分稳定^[10]。Bugajska-Schretter A 等^[11]也报道了鲤鱼致敏物质清蛋白的结构,发现它是钙结合蛋白,CD 谱分析显示该蛋白十分稳定且有再折叠的能力。同时研究得出多于 95%对鱼过敏的病人食用了纯化的该清蛋白发生 IgE 介导反应,诱导剂量依赖性组胺释放,并且平均有 83%的 IgE 抗原决定基存在于其他鱼类,说明此鲤鱼清蛋白是一重要的交叉反应食物过敏原^[11]。这些结果都能解释为什么即使食物经烹饪后进入胃肠道仍能致敏。

1.2 非热力作用影响

酶水解是常见的非热力作用,也是最有效的破坏序列和抗原决定基的方法,所以通过此方式可使过敏原性减少。水解不仅是破坏蛋白质的一级结构,而且也破坏其二级结构和修饰作用。研究发现,actinase 可减弱大米的变应原性,蛋白水解酶能减弱

大豆的变应原性,胰蛋白酶和胰糜蛋白酶可降低配方牛奶的变应原性。但是,水解作用并不能完全破坏所有的决定基,因为有不完全性水解的存在(例如花生,桃子)^[12-13]。

去除食物的部分成分也有可能抑制过敏原的暴露,从而阻止过敏反应。因为去除的成分中含有高比重的过敏原。例如,削去桃子的皮可减少水果汁的致敏性质,因为桃子过敏主要源于桃子皮^[14]。

除了上述食物本身经加工或未加工致敏,还有一个问题应引起人们的关注,那就是食品加工交叉污染问题。因为诱导食物过敏的剂量可以是十分低的,所以在食品加工过程中一种非致敏食物发生交叉污染就可对食物过敏病人带来危险。故预防严重的食物过敏反应应注重多学科间相互合作,涉及的相关专家包括变态反应学家、化学家、食品技术专家和食品工业研究方面的专家等^[15]。

2 启动食物过敏机制

2.1 口服免疫耐受

每个人每天都要进食大量的食物,但是尽管机体暴露于大量的食物抗原,仅仅只有少部分人会对食物产生不良的免疫反应。这一点与口服免疫耐受有很大的关系。口服免疫耐受是通过口腔途径对食入抗原的一种免疫抑制状态^[16]。多种机制可调节口服耐受的发生,包括 T 细胞清除、T 细胞无能(即一种不反应状态)以及激活抑制^[17]。有证据表明,大剂量的抗原可诱导 T 细胞克隆清除^[18]和 T 细胞无能^[19],而小剂量的则很有可能是由调节性 T 细胞诱导激活抑制^[20]。然而,不同的耐受方式之间并不是相互排斥,而是相互重叠的。取消口服耐受或诱导口服耐受失败可导致食物超敏反应的发生^[21]。复杂的肠道免疫细胞网可保持免疫激活和免疫耐受的精确平衡。

2.2 肠道黏膜上皮屏障

一个状态良好的胃肠道黏膜免疫系统能抵御一切外来抗原,包括食物抗原。但是在机械的和生化的作用下,有可能破坏胃肠道黏膜屏障的完整性,尤其是破坏黏膜上皮的突起部分,从而使胃肠道黏膜摄取有毒的或有免疫原性的物质^[22]。例如,用质子泵抑制剂抑制胃酸,可吸收更大的、更有免疫活性的食物蛋白片段进入胃肠道免疫系统,从而启动致敏机制^[23]。食物外在的表面活化剂也可重排肠细胞内的细胞骨架或能诱导肥大细胞脱颗粒,进而导致食物

过敏。此外,还有其他因素影响上皮的渗透性,增加对食物蛋白的渗透,导致食物过敏反应的发生,这些因素包括饮酒、热力作用刺激上皮和慢性精神压力等^[24]。

IgA 抗体是肠道黏膜屏障的又一重要因素,它由肠道固有层的浆细胞产生,被广泛分布于黏膜表面,是抑制微生物粘附和阻止完整蛋白吸收的第一道防线。抗原和 sIgA 交联不会激发炎症过程,所以可以阻止慢性炎症的发生。在肠壁,局域性产生的 IgA 也可以与已达固有层的抗原接触形成免疫复合物然后通过多聚免疫球蛋白受体交联被吞噬或转运回肠腔^[25]。低水平的 IgA 与人类^[26]和鼠类^[27]的食物过敏有关,IgA 缺乏的个体有发生食物过敏的倾向性^[28]。

2.3 启动食物过敏反应

在上述不良因素(即低水平 IgA、机械和生化作用)的影响下,食物蛋白穿过肠道黏膜上皮屏障,发生一系列肠道免疫反应。派氏集合淋巴结是诱导免疫应答的极其重要的部位,其特化的肠上皮所含的 M 细胞被认为是抗原从肠腔进入黏膜免疫系统的门道,通过 M 细胞将抗原运送到派氏集合淋巴结的上皮下的抗原提呈细胞(APCs),在此细胞内降解后被加工处理成抗原多肽片段,再以抗原肽-MHC 复合物的形式表达于细胞表面。当 APCs 与固有层内的 T 细胞接触,抗原肽-MHC 复合物被 T 细胞的 TCR(T 细胞受体)识别,从而将抗原信息传递给 T 细胞(即 TH0 细胞),引起 T 细胞活化。有报道,肠壁固有层的初始 T 细胞很少且不能移出肠壁^[29]。所以来自派氏淋巴结或肠黏膜的大部分载有抗原的 APCs 通过输出淋巴管进入肠淋巴结,在那里提呈给其中的初始 T 细胞,使其活化,之后通过输出管离开肠淋巴结进入胸导管再进入血液,可能诱导局部的黏膜免疫反应,也可诱导外周系统性免疫反应^[16]。肠壁的黏膜层和固有层中有 T 细胞,黏膜层以 T 细胞为主,且以 CD8⁺ T 细胞为主,CD4⁺ T 细胞很少,而固有层则有较多 B 细胞,且 T 细胞是以 CD4⁺ T 细胞为主,CD8⁺ T 细胞很少,另有巨噬细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等。活化的 Th0 细胞产生少量 IL-4,进而 Th0 细胞分化为 Th2,从而产生一系列细胞因子,包括 IL-4, IL-5, IL-10 和 IL-13,这些因子使 B 细胞变为可生成 IgE 的浆细胞,产生的抗原特异性 IgE 广泛分布于肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和力 FcεRI 受体。一旦再次食入相同的食物过敏原,将与交联的 IgE 抗体激发肥大细胞脱颗粒,释放多种调节因子包括组胺、细胞因子、蛋白酶等,从而产生皮肤、胃肠道、呼吸

道和全身症状^[30]。从这一系列激活过程可以看出,肠道黏膜固有层在其中起重要作用,且有文献指出正常发育成熟的肠道黏膜固有层的功能是保持免疫效应器和调节功能的平衡。在新生动物中这种平衡的建立很慢,免疫损伤例如断奶可能影响该平衡而导致暂时或慢性过敏或疾病易感^[31]。这一机制也致儿童过敏多于成人,且有相当数量的过敏儿童超过三岁后食物过敏症状就逐渐消失,与上述平衡逐渐建立有一定关系。

目前认为,调节性 T 细胞在过敏反应中有重要作用,IgE 的生成量被严密的调节和控制。激活调节性 T 细胞可阻止初始 T 辅助细胞前体向 Th2 表型分化^[32]。使用高 IgE 反应的小鼠模型我们发现多克隆 CD4⁺调节性 T 细胞转移可以阻止抗原特异性 Th2 细胞的发生,抑制生发中心的形成和减少 IgE 的水平。调节性 CD4⁺CD25⁺T 细胞能有效保护小鼠免受高 IgE 作用^[33]。然而,有关过敏性病人的调节性 T 细胞失能的程度还不清楚,故将调节性 T 细胞用于治疗的可能性有待进一步研究^[31]。

有关过敏反应的发病机制还有两个方面研究很多,一是有关淋巴细胞在肠壁归巢的粘附因子,如细胞间粘附分子-1 和黏膜粘附分子 α4β7 整合素,它们均在成人食物过敏时表达增加^[34];二是肠道共栖微生物对食物过敏反应的影响。Kim HY 等^[35]用小鼠做实验研究双歧杆菌属对过敏反应的影响。结果显示无论是过敏前还是过敏后使用双歧杆菌均能明显增加 Th1 型细胞因子 IFN-γ 的量而减少 Th2 型细胞因子 IL-6 和 IL-18 的量,故得出结论:口服双歧杆菌能抑制食物过敏反应,且过敏前用效果好于过敏后用^[36]。

3 食物过敏症状的机制研究

通常,食物过敏的症状出现在进食含过敏原食物的数分钟至 2 小时之内,主要涉及皮肤、消化系统、呼吸系统和心血管系统等。症状的轻重不一,轻到只出现轻微的局部症状,但有时重到出现全身不良反应,即过敏性休克^[37]。口服过敏症状(Oral Allergy Syndrome, OAS)是食物过敏最常见的临床症状。有约 40%~70% 的食物过敏者有消化道症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹胀和腹泻等^[38]。检测过敏性腹泻小鼠模型研究发现,该小鼠近侧结肠的水通道 4mRNA 和 8mRNA 水平明显下降,且水通道 4 蛋白和 8 蛋白表达也减少,推断过敏性腹泻与水通道 4 和 8 表达下调有关^[38]。

近些年研究表明,从免疫学机制角度而言,食物过敏包括 IgE 介导、非 IgE 介导、IgE 和非 IgE 混合介导三种类型^[39],而其中 IgE 介导的 I 型超敏反应在整个食物反应的过程中占大部分,其始动因素是 IgE 类抗体。其包括食物过敏原的致敏阶段、激发阶段和效应阶段。在致敏阶段中,在过敏体质的人群中,易感个体第一次接触到足够的过敏原蛋白后,产生反应性 IgE 抗体。IgE 抗体与体内肥大细胞或者嗜碱性粒细胞表面的 IgE 受体发生高亲和力结合,从而使机体处于致敏阶段。而在正常体质的人群中,通过胃肠道进入体内的过敏原可以形成免疫耐受。在激发阶段,当相同过敏原再次进入机体时,通过与致敏肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞表面的抗体相结合,使其脱颗粒,释放组胺、白三烯及前列腺素等大量的生物活性介质,作用于机体的各个效应组织器官从而产生种种食品过敏症状。其中肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞是食品过敏症状的基础效应细胞。它们所释放的生物活性介质对食物过敏的临床症状起到重要作用^[40]。其中肥大细胞效应是通过其表面受体与 IgE 交联,导致释放在胞内已有的或新合成的介质 Th2 型细胞因子 IL-3、IL-5 以及 IL-13,并且通过刺激嗜酸性粒细胞等其他炎症细胞从而产生过敏反应。而嗜酸性粒细胞同样通过表面受体与 IgE 相结合而被激活,产生嗜酸性粒细胞趋化蛋白和 IL-5 从而介导皮肤的 I 型超敏反应,对炎症产生重要的作用^[41]。而非 IgE 介导的食物过敏中,其过敏反应涉及 II、III、IV 型超敏反应,其主要是通过释放 Th2 细胞因子以及缺乏可以调节 T 细胞的细胞因子从而导致食物过敏。但是现在还缺乏直接的证据。不过也有不少研究进展^[42-44],如牛奶引发的血小板减少涉及 II 型超敏反应,而食物诱发的吸收不良主要涉及 III、IV 型超敏反应。1999 年, Jersen-Jarolim E 等^[45]在鼠类动物研究表明食物中的过敏原模拟物可诱导过敏原特异性 IgG 来增加免疫反应,即除了 IgE 参加过敏反应外, IgG 也参与。故得出口服过敏症状的机制是一种加重的 I 型过敏反应,也就可能说明其免疫反应是由 IgE 与 IgG 共同作用下产生的。该机制可能导致症状的早期出现,甚至是低剂量过敏原也可致敏^[45]。

参考文献

- [1] Boyce JA, Assaad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, (6): S5-S58.
- [2] Lucassen R, Schulte-Pelkum J, Csuvárszki C, *et al.* Evaluation of a Novel Rapid Test System for the Detection of Allergic Sensitization to Timothy Grass Pollen against Established Laboratory Methods and Skin Prick Test [J]. *J Allergy*, 2010, (8): 1-4.
- [3] Kumar R, Tsai HJ, Hong XM, *et al.* Race, Ancestry, and Development of Food-Allergen Sensitization in Early Childhood [J]. *Pediatrics*, 2011, (4): 821-829.
- [4] Lack G, Lhapman M, Kalshekert N, *et al.* Report on the potential allergenicity of genetically modified organisms and their products [J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32: 1131-1143.
- [5] Thomas K, Aalbers M, Bannon GA, *et al.* A multi-laboratory evaluation of a common in vitro pepsin digestion assay protocol used in assessing the safety of novel proteins [J]. *Reg Tox Pharma*, 2004, 39: 87-98.
- [6] Besler M, Steinhart H, Paschke A. Stability of food allergens and allergenicity of processed food [J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2001, 25: 207-228.
- [7] Scheurer S, Lauer I, Foetisch K, *et al.* Strong allergenicity of Pru av 3, the lipid transfer protein from cherry, is related to high stability against thermal processing and digestion [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(4): 900-907.
- [8] Bohle B, Zwolfer B, Heratozadeh A, *et al.* Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118: 242-249.
- [9] Salcedo G, Monge R, Barber D, *et al.* Plant non-specific lipid transfer proteins: An interface between plant defence and human allergy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(6): 781-791.
- [10] Suhr M, Wicklein D, Lepp U, *et al.* Isolation and characterization of natural Ara h 6: evidence for a further peanut allergen with putative clinical relevance based on resistance to pepsin digestion and heat [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2004, 48(5): 390-399.
- [11] Bugajska-Schretter A, Grote M, Vangelista L, *et al.* Purification, biochemical, and immunological characterization of a major food allergen: different immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound forms of carp parvalbumin [J]. *Gut*, 2000, 46(5): 661-669.
- [12] Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, *et al.* lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived food that is highly resistant to pepsin digestion [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000, 122: 20-32.
- [13] Lehmann K, Schweimer K, Reese G, *et al.* Structure and stability of 2S albumin type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions [J]. *Biochem J*, 2006, 395: 463-472.
- [14] Brenna O, Pompei C, Ortolani C, *et al.* Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 493-497.
- [15] Ortolani C, Ispano M, Scibilia J, *et al.* Introducing chemists to food allergy [J]. *Allergy*, 2001, 56: (67): 5-8.
- [16] van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization [J]. *Biomed Pharmacol*

- ther, 2007, 61: 8–20.
- [17] Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance [J]. Immunol Rev, 2005, 206: 232–259.
- [18] Chen Y, Inobe J, Marks R, *et al.* Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance [J]. Nature, 1995, 376: 177–180.
- [19] Whitacre CC, Gienapp IE, Orosz CG, *et al.* Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy [J]. J Immunol, 1991, 147: 2155–2163.
- [20] Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 6688–6692.
- [21] Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115: 3–12.
- [22] Herrmann A, Lock G, Hollerbach C, *et al.* Parenteral and enteral nutrition in palliative medicine [J]. Zentralbl Chir, 1999, 124 (7): 573–584.
- [23] Untermayr E, Bakos N, Schöll I, *et al.* Anti-ulcer drugs promote IgE formation towards dietary antigens in adult patients [J]. FASEB J, 2005, 19: 632–656.
- [24] Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, *et al.* Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: International workshop report [J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45: 1116–1122.
- [25] van Egmond M, Damen CA, van Spruiel AB, *et al.* IgA and IgA Fc receptor [J]. Trends Immunol, 2001, 22: 205–211.
- [26] Savilahti E, Tainio VM, Salmenperä L, *et al.* Levels of IgA and cow milk antibodies in breast milk vs. the development of atopy in children. Low colostral IgA associates with cow milk allergy [J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 310: 417–425.
- [27] Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114: 377–382.
- [28] Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency [J]. Adv Immunol, 1997, 65: 245–276.
- [29] MacDonald TT, Pender SC. Lamina propria T cells [J]. Chem Immunol, 1998, 71: 103–117.
- [30] Bennoy, Mitsuoka T. Development of intestinal microflora in humans and animals [J]. Bifidobacteria Microflora, 1986, 5: 13–25.
- [31] Bailey M, Plunkett FJ, Rothkotter HJ, *et al.* Regulation of mucosal immune responses in effector sites [J]. Proc Nutr Soc, 2001, 60(4): 427–435.
- [32] Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. The role of regulatory T cells in allergy [J]. Springer Semin Immun, 2004, 25: 295–310.
- [33] Curotto de Lafaille MA, Muriglan S, Sunshine MJ, *et al.* Hyperimmunoglobulin E response in mice with monoclonal populations of B and T lymphocytes [J]. J Exp Med, 2001, 194: 1349.
- [34] Veres G, Helin T, Arato A, *et al.* Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal adhesion molecule a4b7 integrin in small intestinal mucosa of adult patients with food allergy [J]. Clin Immunol, 2001, 99(3): 353–359.
- [35] Kim HY, Lee SY, Ji GE. Timing of Bifidobacterium administration influences the development of allergy to ovalbumin in mice [J]. Biotechnol Lett, 2005, 27: 1361–1367.
- [36] Mari A, Ballmer-Weber B, Vieths S. The oral allergy syndrome: Improved diagnosis and treatment [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005, 5: 263–273.
- [37] Jersén-Jarolim E, Wiedermann U, Ganglbauer E, *et al.* Allergen mimotopes in food enhance type I allergic reactions in mice [J]. FASEB J, 1999, 13(12): 1586–1592.
- [38] Yamamoto T, Kuramoto H, Kadowaki M. Downregulation in aquaporin 4 and aquaporin 8 expression of the colon associated with the induction of allergic diarrhea in a mouse model of food allergy [J]. Life Sci, 2007, 81: 115–120.
- [39] 何韶衡, 刘志刚. 基础过敏反应学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 732.
- [40] Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management [J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(6): 981–989.
- [41] Rothenberg ME. Eosinophilia [J]. N Engl J Med, 1998, 338(22): 1592–1600.
- [42] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2 Suppl): S470–475.
- [43] Sicherer SH. Food allergy [J]. Lancet, 2002, 360: 701–710.
- [44] Mills EN, Breiteneder H. Food allergy and its relevance to industrial food proteins [J]. Biotechnol Adv, 2005, 23: 409–414.
- [45] Jersén-Jarolim E, Wiedermann U, Ganglbauer E, *et al.* Allergen mimotopes in food enhance type I allergic reactions in mice [J]. FASEB J, 1999, 13(12): 1586–1592.

(责任编辑: 赵静)

作者简介



刘晓宇, 硕士, 从事食品过敏原分子生物学及致敏机制研究。



刘志刚, 博士, 教授, 从事过敏原基础研究及过敏性疾病机制研究。

E-mail: lzg195910@126.com