

## 综述

## 食物致敏原限量确定方法研究进展

韦晓群<sup>1</sup>, 谢力<sup>1</sup>, 邹志飞<sup>1</sup>, 相大鹏<sup>1</sup>, 李志勇<sup>1</sup>, 甄宇江<sup>2</sup>

(1. 广东出入境检验检疫技术中心, 广东 广州 510623;

2. 广州天河出入境检验检疫局, 广东 广州 510610)

**摘要:** 食物中致敏原的管理是食品安全的重要内容之一,而食物致敏原限量对消费者、食品监管部门、企业都有着重要的实际意义,但食物致敏原限量却难以被严格、科学地确定。本文综述了欧盟、美国、澳大利亚以及日本等国家和组织食物致敏原限量的确定方法,并提出了我国食物致敏原限量确定的建议。

**关键词:** 致敏原;限量;阈值;食品安全

中图分类号:R155.5 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2011)04-0369-04

**Progress on the methods for defining food allergen limits**

Wei Xiaqun, Xie Li, Zou Zhifei, Xiang Dapeng, Li Zhiyong, Zhen Yujiang

(Guangdong Inspection and Quarantine Technology Center, Guangzhou 510623, China)

**Abstract:** Since food allergen is one of the most important parts in food safety management, limiting food allergen has important practical significance for consumers with food allergy, food safety regulators and food enterprises; however, food allergen limits are difficult to be defined strictly and scientifically. The methods of defining food allergen limits in European Union, USA, Australia and Japan were reviewed. Suggestions for establishing food allergen limits in China are proposed.

**Key words:** allergen; limit; threshold; food safety

在食品包装上标识致敏原信息可以帮助食物过敏患者理性选择适合自己的食品,以避免食物致敏原的不良影响,是食物致敏原管理的有效措施之一。目前采取食品中致敏原标识措施的国家 and 组织有欧盟<sup>[1]</sup>、美国<sup>[2]</sup>、加拿大<sup>[3]</sup>、澳大利亚<sup>[4]</sup>、日本<sup>[5]</sup>、韩国<sup>[6]</sup>、南非<sup>[7]</sup>及中国香港地区<sup>[8]</sup>等。但是,迄今为止,上述食品中致敏原标识法规颁布国尚未正式公布食物致敏原限量,其结果必然是给政府、消费者和企业带来许多不便:第一,监管部门无法可依,容易造成监管混乱;第二,消费者选择范围缩小,支付成本增加;第三,企业无所适从,开发无特定致敏原食品得不到依据,其原因是技术上、时间和资金使用上存在问题。因此,确定致敏原限值对于各国食品中致敏原标识管理具有重大意义。

本文综述了欧盟、美国、加拿大、澳大利亚和日本等国家和组织食物致敏原限量的确定方法,为我国致敏原限量的确定提供科学建议。

**1 致敏原限量相关概念****1.1 食物过敏**

食物过敏反应是食品中的致敏原成分进入患者血液后由血液中的抗体或者免疫细胞引起的不良反应。食物过敏往往是终身的,严重的食物过敏是致命的,目前人群中有1%~6%的人患有食物过敏性疾病<sup>[9]</sup>。

**1.2 食物致敏原**

致敏原是引起食物过敏的物质,常见的食物致敏原来自于人类赖以生存的主要食物,90%的人体食物过敏是由麸质、牛奶、鸡蛋、花生、鱼类、甲壳类、大豆、坚果、亚硫酸盐等引起<sup>[10]</sup>。当这些食物被加工为食品并销售时,这些食物致敏原被称为食品中的致敏原。

**1.3 食物致敏原限量**

食物致敏原限量指不需标识的致敏原在食品中允许的最大浓度,以每千克样品中所含致敏原的毫克数(mg/kg)表示。通常情况下,当食品中这些致敏原容易被辨认时,其含量一般远大于阈值,因此,食物致敏原限量主要应用于界定加工食品中致敏原是否需要标识的浓度。

**1.4 食物致敏原的危险度评价**

危险度(risk)指在特定的接触条件下终生接触

收稿日期:2010-09-02

基金项目:国家质检公益性行业科研专项(10-68)

作者简介:韦晓群 男 中级工程师 研究方向为食品、化妆品安全及技术性贸易措施研究 E-mail:weixq@iqtc.cn

通信作者:谢力 男 高级工程师 研究方向为昆虫学、生物化学及技术性贸易措施研究 E-mail:xiel@iqtc.cn

某环境因素引起个体或群体产生有害效应(损伤、疾病或死亡)的预期频率。危险度评价(risk assessment)是流行病学的基本研究方法,在探索疾病的病因方面已经取得了显著的成绩,其根本目的是危险度管理,食物致敏原的危险度评价指利用危险度评价方法对食物致敏原的日容许摄入量(acceptable daily intake, ADI)进行评估。

## 2 致敏原限量确定方法现状

目前欧盟<sup>[11]</sup>、美国<sup>[12]</sup>、澳大利亚和日本等国家和组织采用以下5种方法来制定致敏原限量:危险度评价系统(risk assessment-based approach)、安全性评价基础法(safety assessment-based approach)、致敏原检测限量法(limit of detection, LOD)、法规延伸法(statutorily-derived approach)、单一指标法(given single-value approach)。

### 2.1 危险度评价法

#### 2.1.1 危险度数据的获得

1983年美国国家研究委员会(United States National Research Council, NRC)提出了危险度评价程序,目前已进一步细化为4个步骤:①危害性认定,即通过结构-活性相关性(SARs)或定量结构-活性相关(QSARs)分析、体内和体外试验以及人群流行病学调查,评价特定化学物产生损害作用的可能性;②剂量-反应关系评价,即通过分析接触一定剂量或浓度的化学物与人群中产生有害效应之间的关系,确定危险度的基准值;③接触评定,即要明确人群接触特定化学物的总量,并阐明接触特征,例如接触类型、水平和持续时间等;④危险度特征分析,即通过综合分析前3个阶段提供的信息,阐明接触人群中产生损害作用的性质,并预测该损害作用在接触人群中的发生率。

#### 2.1.2 影响致敏原限量值的因素

在实际操作中风险评估法所确定的限量受易感人群、生物标志物(biomarker)、食物激发实验、食物加工过程或者基体、致敏原检测方法的选择等因素所影响。

易感人群是阈值水平确定中最大的不确定因素。个体不同时间段的敏感性不同,不同个体之间的敏感性不同,研究者所选易感人群的代表性不同。

生物标志物包括接触标志(exposure biomarker)、效应标志(biomarker of effect)和易感性标志(biomarker of susceptibility)。其中食物过敏的效应标识的界定标准较为主观,不同研究者的判定标准不一导致试验结果的不一致。

安慰剂控制的双盲食物激发(double-blind

placebo-controlled food challenges, DBPCFC)被认为是诊断过敏性疾病和测试对某种食品过敏度的最准确的方式<sup>[13]</sup>,但是,该方法目前还难以标准化,如剂量方法(包括剂量的数量、不同剂量间的间隔和剂量的相对大小)和食品来源(包括制备和提供)。

食物的加工过程可以增加或减少致敏原的数量、改变或者不改变致敏原的致敏性。但是研究者难以采用含有某种致敏原的所有食品进行测试。

食物致敏原的检测方法的误差也影响致敏原阈值的测定。

### 2.1.3 危险度评价法的应用

危险度评价法被认为是一种最科学、最严格的定量分析方法。目前关于定量危险度评价的临床试验已有报道<sup>[14-16]</sup>,但是,危险度评价法存在评估周期长、成本高、对研究人员及研究技术等要求较高以及安全系数难以确定的缺点,在实际使用过程中受到诸多限制。

## 2.2 安全性评价法

### 2.2.1 安全性评价程序

在安全性评价时,常假设动物最大未观察到有害作用剂量(NOAE)为人体致敏原阈值(个体)的近似值,然后再根据安全系数推算出最终的参考剂量(日容许摄入量, ADI), ADI与NOAE或观察到有害作用的最低剂量(LOAEL)、安全系数(SF)的关系如下:

$$ADI = NOAE/SF \text{ 或 } LOAEL/SF$$

### 2.2.2 安全性评价法的影响因素

安全性评价方法的影响因素主要来自安全系数的确定。影响安全系数的因素被认为一方面来自于数据或信息的缺乏,另一方面来自于相关的主观判断、统计差异、样品误差和内在的随机误差的科学评价<sup>[17]</sup>。

### 2.2.3 安全性评价法的优缺点及应用

安全性评价法的优点是利用基于NOAE、LOAEL和适当的安全系数来设定阈值的方法比较合理,当文献报道缺乏时,适当的安全系数可以为被保护的过敏人群主体提供证据。对于多种主要致敏原,报道的LOAEL存在较合理的一致性。

安全性评价方法的缺点是大多数致敏原的临床试验数据有限,而且安全系数受太多难以控制的因素影响。

几个主要贸易国和地区应用安全性评价法获得的致敏原阈值数据见表1,该阈值的含义为易感人群每食用1kg食品时,如果该食品中含有的致敏原的量在阈值量以上时,就可能引发食物过敏症状。除了牛奶和大豆外,美国获得的致敏原阈值范围和欧盟的在同一水平上。

表1 主要贸易国收集到或采用的临时性食物致敏原限量

Table 1 Temporary food allergen limits collected from or applied in the main trading partner countries (mg/kg)

主要致敏原	欧盟	美国	澳大利亚	日本
鸡蛋	0.13 <sup>[18]</sup>	0.13~1.0	2-10-50	20
花生	0.1 <sup>[19]</sup>	0.25~10	2-10-50	20
牛奶	0.05 <sup>[20-23]</sup>	0.36~3.6	5-10-50	20
坚果	6 <sup>[24]</sup>	0.02~7.5	2-10-50	
大豆	0.0013 <sup>[25]</sup>	88.0~522	10-10-50	
鱼类	6 <sup>[26]</sup>	1.00~100	20-50	
亚硫酸盐	10 <sup>[27]</sup>	10	10	
麸质	20	20	20	20
贝类或软体动物	2 <sup>[28]</sup>		2-10-50	
芝麻	12.4 <sup>[29]</sup>		2-10-50	
芥菜/芥末	0.3 <sup>[30]</sup>			
芹菜	0.16 <sup>[31]</sup>			

### 2.3 检测限法

目前用于致敏原检测的方法有酶联免疫法、聚合酶链式反应法、色谱质谱法、表面等离子共振免疫法等。在利用风险评估法和安全性评价法难以获得致敏原阈值时,各国一般默认采用检测方法的检测限作为评判致敏原标识是否合格的标准。但是不同的方法的检测限存在较大的区别,因此机构之间、国家之间应该采用一种检测结果较为精确、重复性较好的标准方法。目前较多国家所认可的方法是酶联免疫法。但是酶联免疫法也受许多因素制约,如被测食品母体、检测人员、试剂盒等。

检测限法的优点是只要检测方法被证明有效,就可以获得该方法的检测限,灵活、方便。缺点是检测方法的检测限不以致敏原阈值为参考,且检测限不固定,经常会随着检测技术的进步而变动,受各国致敏原检测技术水平的影响大。

目前颁布了食品中致敏原标识措施的国家都不约而同地使用这一方法,但是各国的致敏原检测限量并不一致。

### 2.4 法规延伸法

法规延伸法是指依据法规中豁免标识食品中的某种致敏原浓度作为其他食品中该致敏原限量的一种方法。CAC《食品标签通用标准》以及美国FALCPA法规中豁免了高度精制油中致敏原的标识,因为高度精制油中的蛋白质含量非常低,致敏原的含量更低,已有的研究也证明高度精制油不引起人群的过敏症状<sup>[32-33]</sup>。根据这一规定,研究者只需知道高度精制油中致敏原的浓度水平即可知道这些致敏原的限量了。

法规延伸法的优点是提供了基于法定豁免食品中致敏原浓度确定阈值的机制,应用的范围适用于临时工作。法规延伸法的缺点是限量的确定并非经过严格的、科学的系统评估。

目前该方法并未被各国所采用。

### 2.5 单一指标法

单一指标法不考虑不同种类食物致敏原致敏性的差别,而是基于一定的临床事实人为给定一个单一指标。

该方法的优点是可以快速确定限量,为致敏原的管理和控制提供实在参考。该方法的缺点是其不考虑不同种类食物致敏原的致敏性及限值的区别,对许多过敏消费者来说不太恰当。

澳大利亚采用了单一指标法(见表1),除了麸质和亚硫酸盐外,其他致敏原限量水平被分为3个等级,第一个限量水平是鸡蛋、花生、坚果、贝类/软体动物和芝麻的限量水平为2 mg/kg,牛奶的限量水平为5 mg/kg,鱼类为20 mg/kg;第二个限量水平是除鱼类外都统一为10 mg/kg;第三个限量水平是都统一为50 mg/kg。日本也采用单一指标法,见表1。

## 3 结语

致敏原标识限量指标的确定具有重大意义,可以作为食品安全监管部门的执法依据,也可作为食品企业生产中致敏原控制和标识的参照物,合理应用致敏原的限量指标有助于无特定致敏原食品产业的发展,有助于提高国民经济以及保证消费者的食品安全与身体健康。但是致敏原限量评估工作的经济成本和时间成本巨大,为此,我国可以借鉴主要贸易国食物致敏原限量及其确定方法。

首先,制定致敏原标识限量评估的准则或标准;其次,成立专门的致敏原限量评估小组,根据致敏原标识限量的评估标准进行资料收集与研究;再次,加强与国外相关机构的交流,并借鉴国外研究成果提出我国致敏原标识的限量指标。

## 参考文献

- [1] European Parliament and of the Council. Directive 2003/89/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/13/EC as regards indication of the ingredients present in foodstuffs[J]. Official Journal of the European Union, 2003, 308:15-18.
- [2] US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004 (Public Law 108-282, Title II) [S/OL]. [2010-09-02]. [http://www.fda.gov/food/labelingnutrition/Food Allergens Labeling/Guidance Compliance Regulatory Information/ ucm106187. htm](http://www.fda.gov/food/labelingnutrition/Food%20Allergens%20Labeling/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/ucm106187.htm).
- [3] Canada Food Inspection Agency. 2003 Guide to food labeling and advertising-Chapter 2-Basic Labelling Requirements [S/OL]. [2010-09-02]. <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/labeti/guide/tab2e.shtml>.
- [4] Food Standards Australia New Zealand. Standard 1.2.3 -

- Mandatory Warning and Advisory Statements and Declarations [S/OL]. [2010-09-02]. <http://www.foodstandards.gov.au/foodstandards/foodstandardscode/standard123mandatory4230.cfm>.
- [5] HAMAMOTO T. Japan Food and Agricultural Import Regulations and Standards Revised Allergen Labeling Requirements 2005 [R]. Washington; USDA Foreign Agricultural Service, 2005.
- [6] Korea Food and Drug Administration. Food Labelling Standards [S/OL]. [2010-09-02]. [http://eng.kfda.go.kr/board/board\\_view.php?av\\_id=ENG\\_RULE&textfield=&keyfield=&board\\_id=ENG\\_RULE&av\\_seq=10](http://eng.kfda.go.kr/board/board_view.php?av_id=ENG_RULE&textfield=&keyfield=&board_id=ENG_RULE&av_seq=10).
- [7] South African Department of Health. Regulations Relating to the Labelling and Advertising of Foodstuffs [S/OL]. [2010-09-02]. <http://www.doh.gov.za/docs/regulations/2007/reg0642.pdf>.
- [8] 香港食品安全中心. 公众卫生及市政条例(第132章)第V及第VA部-指引(14)-2007 2004年食物及药物(成分组合及标签)(修订)规例有关食物致敏物、食物添加剂及日期格式的标签指引. [S/OL]. [2010-09-02]. [http://www.cfs.gov.hk/sc\\_chi/food\\_leg/food\\_leg\\_lgfa.html](http://www.cfs.gov.hk/sc_chi/food_leg/food_leg_lgfa.html).
- [9] OSTERBALLE M, HANSEN T K, MORTZ C G, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16 (7): 567-573.
- [10] Codex Alimentarius Commission. CODEX STAN 1-1985 (Rev. 1-1991) General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods [S/OL]. [2010-09-02]. [http://www.codexalimentarius.net/web/index\\_en.jsp](http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp).
- [11] Dietetic products, nutrition and allergies working shop of European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes [J]. *EFSA J*, 2004, 32:1-197.
- [12] Threshold Working Group of FDA. Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food [EB/OL]. [2010-09-02]. <http://www.fda.gov/Food/Labeling/Nutrition/FoodAllergensLabeling/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm106108.htm>.
- [13] BAHNA S L. Diagnosis of food allergy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90:77-80.
- [14] BINDSLEV-JENSEN C, BRIGGS D, OSTERBALLE M. Hypothesis paper: Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature [J]. *Allergy*, 2002, 57:741-746.
- [15] MONERET-VAUTRIN D A, KANNY G. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry [J]. *Current Opinion Allergy Clin Immunol*, 2004, 4: 215-219.
- [16] CORDLE C T. Soy protein allergy: Incidence and relative severity [J]. *J Nutr*, 2004, 134:1213S-1219S.
- [17] BYRD D M, COTHERN C R. Chapter II: functions, models, and uncertainties in: Introduction to risk analysis: a systematic approach to science-based decision making [R]. Government Institutes, 2000:87.
- [18] VOYSEY P, JEWELL K, STRINGER M. Risk Characterization [M]// BROWN M, STRINGER M. Microbiological risk assessment in food processing. Cambridge England: Woodhead Publishing Limited, 2002.
- [19] RANCE F, DUTAU G. Asthme et allergies alimentaires: à propos de 163 observations pédiatriques [J]. *Arch Pédiatr*, 2002, 9 (3): 402-407.
- [20] HOURIHANE J O B, KILBURN S A, NORDLEE J A, et al. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100: 596-600.
- [21] AXELSSON I, JAKOBSSON I, LINDBERG T, et al. Bovine  $\beta$ -lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1986, 75: 702-707.
- [22] MACHTINGER S, MOSS R. Cow's milk allergy in breast-fed infants; the role of allergen and maternal secretory IgA antibody [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1986, 77: 341-347.
- [23] ALTINTAS D, GUNESER S, EVLIYAOGU N, et al. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants [J]. *Acta Paediatr*, 1995, 84: 1320-1321.
- [24] SORVA R, MAKINEN-KILJUMEN S, JUNTUNEN-BACKMAN K.  $\beta$ -lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 93: 787-792.
- [25] WENSING M, PENNINKS A H, HEFLE S L, et al. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110: 915-920.
- [26] BINDSLEV-JENSEN C, BRIGGS D, OSTERBALLE M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature [J]. *Allergy*, 2002, 57:741-746.
- [27] HANSEN T K, BINDSLEV-JENSEN C. Codfish allergy in adults. Identification and diagnosis [J]. *Allergy*, 1992, 47:610-617.
- [28] SCHWARTZ H J. Sensitivity to ingested metabisulphite: variations in clinical presentation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1983, 71:487.
- [29] DAUL C B, MORGAN J E, HUGHES J, et al. Provocation-challenge studies in shrimpsensitive individuals [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 81: 1180-1186.
- [30] MORISSET M, MONERET-VAUTRIN D A, KANNY G, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges [J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 1046-1051.
- [31] TAYLOR S L, HEFLE S L, BINDSLEV-JENSEN C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: How much is too much [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 24-30.
- [32] STEVE L T, WILLIAM W B, MARTIN I S, et al. Peanut oil is not allergenic to peanut-sensitive individuals [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1981, 68(5):372-375.
- [33] ROBERT K B, STEVE L T, JULIE A N, et al. Soybean oil is not allergenic to soybean-sensitive individuals [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1985, 76(2):242-245.