

综述

从过敏原危害评估食物过敏风险

于闯¹, 雍凌², 李振兴¹, 高翔³, 林航³, 林洪¹

(1. 中国海洋大学食品科学与工程学院, 山东 青岛 266003; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; 3. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003)

摘要: 随着全球食物过敏发生率的逐年升高, 食物过敏性疾病已成为人们日益关注的食品安全和公共卫生问题。本文介绍了食物过敏原特性、致敏机制、临床表现、常见致敏食物及主要暴露来源等内容, 概括了食物过敏原阈值及参考剂量的制定方法和最新调整情况, 并总结了目前国际上公认的几种食物过敏原的风险评估方法, 以期对下一步开展我国人群食物过敏风险评估提供理论依据。

关键词: 食物过敏; 过敏原; 阈值; 风险评估

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2021)03-0383-09

DOI: 10.13590/j.cjfh.2021.03.026

Assess food allergy risk from allergen hazards

YU Chuang¹, YONG Ling², LI Zhenxing¹, GAO Xiang³, LIN Hang³, LIN Hong¹

(1. College of Food Science and Engineering, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266003, China; 2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; 3. The Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

Abstract: As the incidence of global food allergies increases year-by-year, food allergic diseases have become a growing concern in food safety and public health issue circles. In this paper, the characteristics of food allergens, allergenicity mechanism, clinical manifestations, common allergenic foods, and main exposure sources were introduced. The formulation method and the latest adjustment of food allergen threshold and reference dose were summarized, and several internationally recognized risk assessment method of food allergens were also summarized, which provides the theoretical basis for the next step of food allergy risk assessment in our country.

Key words: Food allergy; allergen; threshold; risk assessment

在最近的几十年中, 全球食物过敏性疾病患病率呈不断上升趋势, 食物过敏已经成为全球性公共健康问题。2018 年全球研究学者联合进行的一项食物过敏流行病学调查显示, 近 10 年全球约 2% 的成人和 2%~8% 的婴幼儿患有 IgE 介导的食物过敏性疾病, 如过敏性鼻炎、哮喘、结膜炎、湿疹、荨麻疹和严重过敏反应等, 且有患病率呈逐年上升的趋势^[1]。目前, 中国尚无全国性食物过敏的患病率数据, 但从一些小范围的调查数据显示全国食物过敏性疾病患病率仍不容乐观。食物过敏尚无明确的治疗方法, 过敏原标识是过敏患者避免食物过敏性

疾病发生的有效途径。因此, 通过了解食物过敏原的危害, 提醒消费者某些食物或食品中过敏原的潜在风险, 并采取一系列措施进行阈值监管以及传递过敏原风险信息是十分必要的。

1 食物过敏反应及机制

1.1 食物过敏反应及过敏原特性

食物过敏是食物不良反应的一种, 其定义为机体针对摄入的食物产生的一种有害的、具有复发性的特定免疫反应。食物不耐受与食物过敏因其类似的疾病症状而常常被混淆, 其定义为非免疫性食物不良反应, 包括酶、药理作用以及一些未明机制所引发的机体不良反应。图 1 为美国国家过敏症和传染病研究所以及欧洲变态反应与临床免疫学会对食物不良反应几种类型进行的分类^[2]。

食品中能够被特定的免疫细胞识别并产生特异性 IgE 抗体而引起速发型过敏反应的食物或配料成分称为食物过敏原, 其主要参与由 IgE 介导的

收稿日期: 2020-02-04

基金项目: 国家自然科学基金(31871719; 31771892); 高层次人才队伍建设项目评估团队建设项目

作者简介: 于闯 男 博士研究生 研究方向为食品安全 E-mail: yuchuangou@163.com

通信作者: 雍凌 女 副研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: yongling@cfsa.net.cn

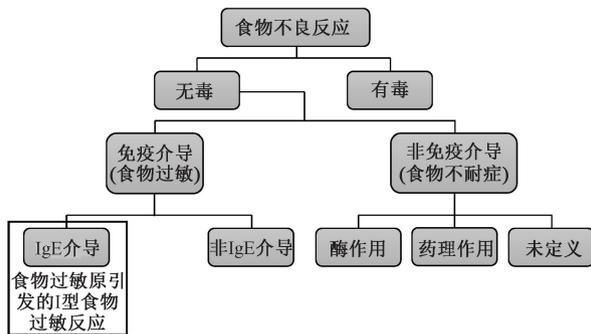


图1 食物不良反应分类

Figure 1 Classification of adverse food reactions

食物过敏反应类型。一般来说,食物过敏原具有以下几点特征:(1)过敏原蛋白在致敏食物中所占比例较高,其中虾(虾尾)的主要过敏原占总蛋白的20%;花生的主要过敏原占总蛋白的2%~6%。所以,食物中存在着较多过敏原蛋白组分是引发过敏反应的重要因素之一^[3]。(2)食物过敏原具有耐加工、耐消化的特性。研究表明高温、高压、脉冲辐射等加工处理方式,可明显降低食物过敏原的免疫活性,但加工后存在的高稳定性过敏原组分也会导致过敏反应的发生^[4]。另外,在胃肠道的消化过程中过敏原蛋白相较于非过敏原蛋白具有更高的消化稳定性,所以蛋白的消化稳定性是区分食物过敏原和非过敏原的重要参数^[5]。Ferrari等^[6]研究表明,食物过敏原分子中存在的二硫键等特殊的蛋白质结构可能是导致过敏原高度稳定性的主要原因。(3)食物间存在的交叉反应是引发食物过敏的另一大诱因。一般来说,同一致敏蛋白家族或存在共同抗原表位的同源蛋白更容易发生过敏原交叉反应,这一类常见过敏性疾病包括花粉-食物综合征、螨-虾综合征及禽-蛋综合征等^[7]。

1.2 食物过敏致敏机制

食物过敏包括 IgE 介导、非 IgE 介导和混合型 (IgE/非 IgE 介导) 三种反应类型。其中由 IgE 介导的食物过敏反应较为常见,主要与机体内的 IgE 抗体有关,其发生过程包括食物过敏原的致敏阶段和诱导阶段,见图 2。在致敏阶段,当机体接触到一定量的过敏原蛋白后,被抗原递呈细胞吞噬并将信号

递呈到 T 细胞表面,诱导 T 细胞分化产生白介素 (IL-4、IL-13 等细胞因子),这些细胞因子能够辅助 B 细胞产生特异性 IgE 抗体,其中 IgE 抗体与体内效应细胞(肥大细胞或嗜碱性粒细胞等)表面的 IgE 受体 FcεRI 发生高亲和力结合,从而使得机体处于致敏阶段。在诱导阶段,当过敏原再次进入机体与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的特异性 IgE 抗体结合,引发肥大细胞脱颗粒,释放组胺、类胰蛋白酶及前列腺素等炎症化学介质,从而使机体的各个效应组织器官产生相应的过敏症状。而非 IgE 或混合型介导的食物过敏主要涉及食物抗原特异 T 细胞反应在特定组织引发的食物过敏反应,例如乳糜泻、食源性肠炎综合征以及嗜酸性食管炎疾病等。

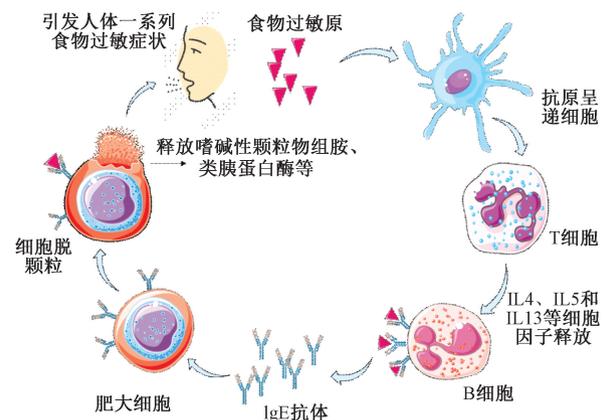


图2 I型食物过敏反应中过敏性炎症发生的总体机制

Figure 2 General mechanism of allergic inflammation in type I food allergy

1.3 食物过敏临床表现

目前,食物过敏尚无统一的诊断标准,通常需要结合不同的实验,比如血清学实验、皮肤点刺实验、口头激发试验以及双盲安慰剂对照食物激发试验等;既往病史及临床表现(表1)对食物过敏患者进行更好的分类及诊断^[8-9]。食物过敏与复杂的机体器官因素和过敏原特性密切相关,食物过敏会引发机体产生一系列的过敏症状并造成器官损伤,主要包括皮肤、呼吸道、消化道、心血管及神经系统^[10-11]。

表1 食物过敏所引发的疾病及症状

Table 1 Diseases and symptoms caused by food allergy

人体系统	引发的疾病及症状	过敏反应类型
皮肤系统	全身性荨麻疹、急性接触性荨麻疹、过敏性皮炎;湿疹	IgE/混合型介导
呼吸系统	过敏性鼻炎、哮喘、急性支气管痉挛;过敏性肺炎	IgE/非 IgE 介导
胃肠道系统	口腔综合征;急性胃肠道痉挛、嗜酸性食管炎及其他嗜酸性疾病;食源性肠炎综合征、食物蛋白导致的肠道综合征	IgE/非 IgE/混合型介导
心血管系统	低血压、心律失常、血管性水肿、过敏性休克	IgE 介导
中枢神经系统	焦虑、头晕和/或意识丧失	IgE 介导
其他	与食物有关的运动引起的过敏反应;子宫绞痛、痉挛;	IgE 介导

2 人体暴露的食物过敏原来源

2.1 过敏食物及过敏原组分

“八大类过敏食物”是人类的主要营养来源,但这些提供人体必需营养物质的食物对于一些人群却存在一定的致敏风险。牛奶、鸡蛋、花生及坚果是儿童过敏的常见食物来源,贝类、鱼、花生、核桃和鸡蛋是成人过敏频次较高的食物。食物过敏的自然病程通常始于1~2岁之前,牛奶和鸡蛋过敏常出现在婴幼儿时期,且在儿童期后开始耐受;而花

生过敏可持续到成人期^[12-13]。八种常见致敏食物可分为动物食源及植物食源,将这些食物过敏原按蛋白家族分类,植物源性过敏原主要包括醇溶谷蛋白家族、Cupin 蛋白家族和抑制蛋白家族;动物源性过敏原主要包括原肌球蛋白、小清蛋白和酪蛋白。表2为常见的过敏食物及过敏原组分。此外,随着食物过敏患病人群的增多,越来越多过敏食物被人发现并受到关注。目前,欧盟、加拿大、澳大利亚及日本等国还将麸质、芝麻、软体及芥末等食物列在常见致敏食物名单中^[14-15]。

表2 导致食物过敏的常见食物及过敏原组分^[16-21]

Table 2 Common foods and allergen components that cause food allergies

食物	物种名称	过敏原组分
鸡蛋	Gallus Gallus domesticus	卵类粘蛋白(Gal d 1);卵清蛋白(Gal d 2);卵转铁蛋白(Gal d 3);溶菌酶C(Gal 4); α-卵黄蛋白(Gal d 5);卵黄高磷蛋白(Gal d 6)
牛奶	Bos domesticus	α-乳清蛋白(Bos d 4);β-乳球蛋白(Bos d 5);酪蛋白(Bos d 8)
小麦	Triticum aestivum	抑制蛋白(Tri a 12);高分子量谷蛋白亚基(Tri a 26);低分子量谷蛋白亚基(Tri a 36)
鱼类	Gadus callarius	β-小清蛋白(Gad c 1)
	Gadus morhua	β-小清蛋白(Gad m 1);β-烯醇酶(Gad m 2);醛缩酶A(Gad m 3)
	Salmo salar	β-小清蛋白(Sal s 1);β-烯醇酶(Sal s 2);醛缩酶A(Sal s 3)
甲壳类	Litopenaeus vannamei(虾)	原肌球蛋白(Lit v 1);精氨酸激酶(Lit v 2);肌球蛋白轻链2(Lit v 3);肌质钙结合蛋白(Lit v 4)
	Penaeus indicus(虾)	原肌球蛋白(Pan b 1)
花生	Penaeus monodon(虾)	原肌球蛋白(Pen m 1);精氨酸激酶(Pen m 2);肌球蛋白轻链2(Pen m 3);肌质钙结合蛋白(Pen m 4);肌钙蛋白C(Pen m 6)
	Arachis hypogaea	7S 贮藏蛋白(Ara h 1Ara h 3);抑制蛋白(Ara h 5)凝集素(Ara h 2Ara h 6Ara h 7)Bet v 1 家族成员(Ara h 8);非特异性脂质转移蛋白I型(nsLTP1)(Ara h 9);油脂蛋白(Ara h 14 和 Ara h 15);防御素蛋白(Ara h 12)和(Ara h 13);非特异性脂质转移蛋白(Ara h 16 和 Ara h 17)
大豆	Glycine max	疏水蛋白(Gly m 1);抑制蛋白(Gly m 3);发病机制相关蛋白[PR-10, Bet v 1(Gly m 4)];β-伴大豆球蛋白(Gly m 5);大豆球蛋白(Gly m 6);生物素化蛋白(Gly m 7);2S 白蛋白(Gly m 8)
	Prunus dulcis(杏仁)	非特异性脂质转移蛋白I型(nsLTP1)(Pru du 3);抑制蛋白(Pru du 4);11S 球蛋白(Pru du 6)
树坚果类	Anacardium orientale(腰果)	豌豆球蛋白(Ana o 1);豆球蛋白(Ana o 2);2S 白蛋白(Ana o 3)
	Bertholletia excels(巴西坚果)	2S 贮藏白蛋白(Ber e 1);11S 贮藏球蛋白(类豆蛋白)(Ber e 2)
	Carya illinoensis(山核桃)	2S 贮藏白蛋白(Car i 1);豆科贮藏蛋白(Car i 4)

2.2 食品中的隐蔽过敏原

随着现代食品工业的发展,食品加工过程中的配料越来越多,人们很难通过肉眼对食品中可能存在的过敏原进行辨别。特别是柔性生产线的引进,多个产品采用同一条生产线的现象非常普遍,由此引发的过敏原污染问题层出不穷。在欧洲,尽管生产企业必须进行预包装产品声明,但其中存在的交叉污染信息不在标签规定之列,许多其他的食物过敏原可能会作为隐性成分出现在不同的食物、饮料、药物、疫苗和个人护理产品中。这些隐蔽过敏原的接触和摄入仍会导致意外发生,造成严重的过敏反应,甚至威胁生命^[22-23]。自20世纪90年代中期以来,因为食物过敏原问题而召回的产品越来越普遍,BUCCHINI等^[24]的调查发现在食品召回事件中,超过50%的召回是由于食品中含有不明的过敏

原引起的。所以,相比于致敏食物本身,由于存在着较多不可控因素,这些在食品加工中引入的隐蔽过敏原会给过敏患者带来更大的食品安全隐患。

2.3 转基因食品

转基因食品安全问题一直是社会关注的热点,转基因食品由于会引入新的外源过敏基因,使某些人们从未接触或食用的生物中过敏因素基因转入到食物性动植物中而引发过敏反应事件。所以,转基因食品在进入市场之前需对其进行致敏性评估,以降低过敏性疾病的发生^[25]。近年来,欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)、食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission, CAC)及联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization, FAO)/世界卫生组织(World Health Organization, WHO)联合专家组等专家机构组织对

转基因食品存在的致敏性风险制定了不同的指导性文件,2016年EFSA发布了新型食品(包含转基因食品)致敏性评估指南,表3对以上转基因食品致敏性评估指南中提到的关键要素作出总结^[26-29]。在整个致敏性评估程序中,利用生物信息学工具对氨基酸序列比对或蛋白特征序列同源性分析是转基因食品致敏性评估的重要手段。表4概括了国际上常用的过敏原蛋白数据库。我国过敏领域的专家学者也致力于建立我国的食物过敏原数据库。林忠平等^[30]建立食物过敏原数据库可用于转基因食品与已知过敏原氨基酸序列的同源比较;郭明璋等^[31]通过网络语言、服务器和相关数据库管理系统搭建了我国的食物过敏原数据库(<http://175.102.8.19:8001/site/index>),数据库已收录1

498条过敏原记录,可为转基因食品过敏原致敏性评估提供一定的信息服务;广州医科大学也建立了一个ALLERGENIA数据库(<https://allergen.gzhu.edu.cn/>)。另外,参照我国转基因生物安全评价指南(农业部办公厅文件[2017]5号),转基因食品的致敏性评价体系还需结合基因及供体来源、血清学试验、热稳定性试验,模拟胃肠液消化试验及过敏原成分含量等资料,综合判断其存在的潜在致敏性^[32]。目前,我国已颁布转基因外源蛋白与已知过敏原相似性比对标准(农业农村部1485号公告-18-2010)、血清筛选的标准(农业农村部2406号公告-5-2016)、模拟胃肠液外源蛋白质消化稳定性标准(农业农村部869号公告-2-2007),在进行转基因食品致敏性评估时需参照并执行^[33-35]。

表3 现有指导文件中转基因食品致敏性评估的关键要素

Table 3 Key elements for allergenicity assessment of genetically modified foods from existing guidance documents

关键要素	转基因食品(转基因蛋白)	非转基因食品(单一蛋白质,提取物,天然食品)
背景信息	暴露史;转基因产品的来源及安全性	食品中蛋白质成分;食品材料来源;食品生产加工过程;致敏性研究(包括体外、体内血清学实验)等
潜在致敏蛋白分析	与已知过敏原氨基酸序列进行比对;蛋白理化性质分析(包括体外抗胃蛋白酶降解能力等)	蛋白含量;与已知过敏原氨基酸序列进行比对;免疫学实验;潜在致敏蛋白的分子量、热稳定性、pH敏感性、胃肠蛋白酶的消化稳定性等
人体临床测试	血清特异性IgE结合能力实验;皮肤点刺试验	血清sIgE含量测试;皮肤点刺试验;双盲安慰剂对照食物激发试验
其他	动物模型试验;体外生物学试验;市场监测等	有证据表明(包括文献调研,血清学数据,临床数据;动物模型数据以及体外细胞模型数据等信息)潜在过敏食品或其衍生物不太可能引发食物不良反应;市场监测等

表4 常见食物过敏原数据库

Table 4 Databases for common food allergens

数据库	网址	机构
Allergy online	http://www.allergenonline.org/	内布拉斯加大学
SDAP	http://fermi.utmb.edu/SDAP/	德克萨斯大学医学院
WHO/IUIS	http://allergen.org/	世界卫生组织和国际免疫学会联合会
ALLFam	http://www.meduniwien.ac.at/allfam/	维也纳医科大学
Allergome	http://www.allergome.org/	昆士兰大学
Pfam	http://pfam.xfam.org/	英国桑格研究所;欧洲生物信息学研究所(EMBL-EBI)
Informall	http://www.inflammation-repair.manchester.ac.uk/informAll/	曼彻斯特大学

2.4 食品加工产生的过敏性问题

一些研究学者发现食品加工技术可对蛋白质的功能和活性产生较大影响。早在1999年,CHUNG等^[36]发现无致敏性的植物凝集素会在美拉德反应的作用下使其发生致敏性变化。DE JONGH等^[37]研究糖基化对鳕鱼小清蛋白的消化率和IgE结合的影响,结果发现经过热处理后小清蛋白的消化性不发生改变,但由此形成了二聚体和四聚体,这些多聚体比单体小清蛋白可结合更多的IgE,所以鱼类在经过食品处理时也可能导致其中过敏原致敏性增加。ZHANG等^[38]发现不同烹饪方法对花生致敏性有着很大的不同,水煮和油炸可降低花生过敏原致敏性,但烘烤有利于蛋白三聚体的形成可使其致敏性增加。这些研究结果表明食品在物理、化学以及生物加工的过程中都有可能产生一些新

的致敏组分或使原有的蛋白组分发生改变,因此有必要对加工后的食品进行致敏性评估。

3 阈值及参考剂量

阈值的限定对食物过敏的定量风险评估起到重要作用^[39]。过敏原阈值可分为个体阈值和群体阈值;个体阈值是特定食物过敏个体可耐受的过敏原最大食物量,即观察到不良作用的最低剂量(LOAEL)或最小诱发剂量(MED)值,是在临床诊断中依照双盲安慰剂对照食物激发试验(DBPCFC)所确定的过敏原阈值。群体阈值是指特定类型食物过敏人群(或一类代表性亚群体)所能耐受的过敏原最大食物量。在确定群体阈值的过程中,对特定食物极度易过敏的代表性群体数据的获取尤为重要,其中最易敏个体决定了群体阈值范围的最低限^[40]。

诱发作用剂量 (ED) 是评估群体阈值的有效方法, ED_p 是指从过敏原食物中预测在 p% 的过敏人群中产生过敏反应的蛋白剂量, 即 ED₀₁ 或 ED₀₅ 分别表示在食物过敏人群中 1% 或者 5% 的患者产生严重过敏反应的诱发剂量^[41-42]。严格规避过敏食物仍然是避免发生食物过敏反应最有效的风险管理方法。欧盟要求食品生产企业对 14 种过敏食物予以强制性的标签制度, 对交叉污染 (例如在加工或包装过程中) 出现在食品中的过敏原成分, 食品生产商可使用自愿预防性过敏原标签 (PAL) 的方式告知易感人群。自愿性偶发痕量过敏原标签 (VITAL) 由澳大利亚与新西兰过敏原局开发, 该项目可评估食物交叉接触所产生的过敏风险并为食品企业提供适当的 PAL^[43]。2019 年 VITAL 科学专家工作小组 (VITAL Scientific Expert Panel, VSEP) 对 10 种过敏食物的群体推荐阈值 VITAL[®] 2.0 (2014 版) 进行重新评估并发布 VITAL[®] 3.0^[44] (表 5)。在 VITAL[®]

3.0 版本中,除了鸡蛋的参考剂量增加至一个数量级,牛奶和虾的剂量值也明显升高,而羽扇豆、大豆、小麦和芝麻的剂量值明显下降,并新增了腰果、芹菜、鱼和核桃的参考剂量值。HOLZHAUSER 等^[45]对花生、大豆、榛子、小麦、牛奶和鸡蛋的检测限、基质相容性和特异性进行评估,发现花生、大豆、榛子和小麦过敏原含量均低于 VITAL[®] 2.0/3.0 参考剂量,而牛奶和鸡蛋由于加工方式及基质等问题,导致与 VITAL 的参考剂量存在较大偏差,但总体来说 VITAL[®] 2.0/3.0 参考剂量值灵敏度较高。总之,VITAL 项目的开展有利于易感人群的风险沟通,同时将致敏风险最小化,一些国家和企业已将 VITAL 参考剂量应用于食物的风险评估^[46-47]。但由于整合数据的局限性以及不确定因素 (地域、年龄、食物加工方式、基质效应等) 影响,VITAL 参考剂量仍需不断的更新及改进,目前该方法仍无法预估全部过敏患者发生过敏风险的可能。

表 5 VITAL[®] 3.0 与 VITAL[®] 2.0 推荐食物过敏原参考剂量的比较

Table 5 Comparison of VITAL[®] 3.0 and VITAL[®] 2.0 recommended food allergen reference doses

食物过敏原	研究个体数量	VITAL 2.0 适用性评价	VITAL 2.0 参考剂量 (mg protein)	研究个体数量	VITAL 3.0 适用性评价	VITAL 3.0 参考剂量 (mg protein)	参考剂量调整
花生	744	好	0.2	1 306	好	0.2	—
牛奶	344	差	0.1	450	差	0.2	↑
鸡蛋	206	非常差	0.03	431	差	0.2	↑
榛子	200	好	0.1	411	好	0.1	—
大豆	51	好	1.0	87	好	0.5	↓
小麦	40	一般	1.0	99	一般	0.7	↓
羽扇豆	24	—	4.0	25	—	2.6	↓
芥末	33	—	0.05	33	—	0.05	—
芝麻	21	—	0.2	40	—	0.1	↓
虾	48	—	10.0	75	—	25.0	↑
腰果	31	—	—	245	—	0.05	+
芹菜	39	—	—	82	—	0.05	+
鱼	19	—	—	82	—	1.3	+
核桃	~15	—	—	74	—	0.03	+

注:— 无;— 不变;↑ 上升;↓ 下降;+ 新增

4 风险评估方法

食物过敏原风险评估对食品企业及过敏人群的风险管理起到重要作用。过敏原的风险评估一方面取决于是否有合适且经临床验证的诱发阈值, 低于该阈值, 大多数过敏患者不会出现过敏反应。另一方面, 食品生产企业需要采取适当的检测方法来识别和量化食品生产过程中的过敏原交叉污染^[48]。酶联免疫吸附实验 (ELISA)、聚合酶链式反应 (PCR) 及质谱 (MS) 技术是过敏原定性及定量检测的常用方法, 其中 ELISA 和 MS 方法是通过识别所选蛋白质的表位或肽检测食品中的蛋白质成分, 而 PCR 法是通过检测该致敏食品的特定 DNA 序列从而实现致敏食品的特异性检测。然而, 食物过敏

原种类、食品基质组成以及加工技术等会对这些检测技术的灵敏性、特异性及稳定性产生一定影响。近年来, 食物过敏原风险评估领域也得到欧盟 EuroPrevall 项目以及国际生命科学研究欧洲分会专家组 (ILSI-Europe) 的广泛关注^[49-50]。在 2007 年由 EuroPrevall、英国食品标准局 (U. K. Food Standards Agency) 和 ILSI-Europe 组织的研讨会上, 确立了三种非互斥的食物过敏风险评估方法, 包括未观察到不良作用水平 (NOAEL) 和观察到不良作用的最低剂量 (LOAEL) 法、基准剂量 (BMD) 和暴露限值 (MoE) 法以及概率评估法^[51]。虽然这些方法在复杂性和数据需求方面存在差异, 产生的定量风险程度也各不相同, 但它们在食物过敏风险评估中都占有各自的优势。

4.1 NOAEL 和 LOAEL 法

在传统的风险评估方法中,健康指导值通常需从动物实验数据中获得,即将动物实验得到的 NOAEL 除以不确定系数 10,以校正动物与人群之间的种属间差异;再将数值除以另一个不确定性系数 10,以校正人群之间的种属内差异。而目前尚不存在用于过敏反应的可靠动物模型,过敏人群数据只能从临床阈值研究及其他食物激发试验中获得。另外,在某些食物激发试验中,即使在最低剂量的情况下,一部分过敏患者也存在发生过敏反应的可能。因此,在分析过敏人群的数据时还应充分考虑到过敏人群的敏感性差异所带来的不确定性因素。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)阈值工作组讲述了如何将这种方法应用于食物过敏原安全性评估的示例,在考虑多种不确定性因素的情况下,将花生的“安全”阈值估算为每人每进食一次 0.3 μg 花生蛋白(不确定系数 100)^[52]。所以,NOAEL 或 LOAEL 法可用于过敏风险的首次评估。

4.2 BMD 和 MoE 法

BMD 和 MoE 法最早由 Crump 开发,该方法利用食物激发试验数据资料分析拟合得出剂量-反应关系曲线,找到使效应增加到某一特定反应水平的相应剂量,并计算出统计学可信的剂量-反应曲线可信限区间下限 BMDL。通过 BMDL 除以过敏原的估计摄入量,即可得到暴露限值(MoE),也称作安全限值^[53]。MoE 值可描述给定过敏原残留水平的安全性,并可为其设置可接受的安全阈值水平提供参考。通常以 10 000 作为公共卫生关注度界点,当 MoE > 10 000 时,可认为健康风险较低,当 MoE < 10 000 时,健康

风险需要关注。FLINTERMAN 等^[54]利用花生作为模型食品,通过 BMD 和 MoE 法调查了儿童食品中被花生污染的过敏原剂量水平,结果显示在 10% 的花生过敏人群中发生过敏反应的 BMD 值为 87 mg 花生蛋白,BMDL₁₀ 值为每人 31.4 mg 花生蛋白,MoE 值为 26。CREVEL 等^[55]也进一步探讨了如何利用食物激发数据的分布模型确定过敏原的基准剂量等问题。BMD 法可弥补 NOAEL 法的不足,它可以描述剂量与过敏反应之间某种关系的具体情况,并根据置信度和引发的反应剂量,反映出剂量反应数据中的一些不确定性情况。

4.3 概率评估法

概率评估法被视为食品过敏人群风险评估的最佳方法,与上述两种评估方法相比,概率评估法还需要结合临床激发试验数据(无作用水平或最小诱发剂量)、食物消费量调查数据及食物中过敏原含量检测数据等信息综合评估食物中存在的致敏风险;其输入的变量还包括来自食物激发数据的“剂量-反应关系曲线”和“过敏原暴露量分布”;“过敏原暴露量分布”是由所调查食物中“食物消费量分布”和“过敏原含量分布”相结合计算得来(图 3)。SPANJERSBERG 等^[56]首先从概念上描述了如何对过敏食物进行概率风险评估;REMINGTON 等^[49]利用概率风险评估方法保守预测了小麦中大豆过敏原的污染水平,确定了小麦产品对大豆过敏消费者是否存在致敏风险。最近,一些研究人员采用贝叶斯模型进一步完善评估方法中的输入概率,例如过敏患病率、是否食用了某种食物及食物中是否存在一些意外的致敏成分等,可实现对这些变量的更好估算^[57-58]。概率

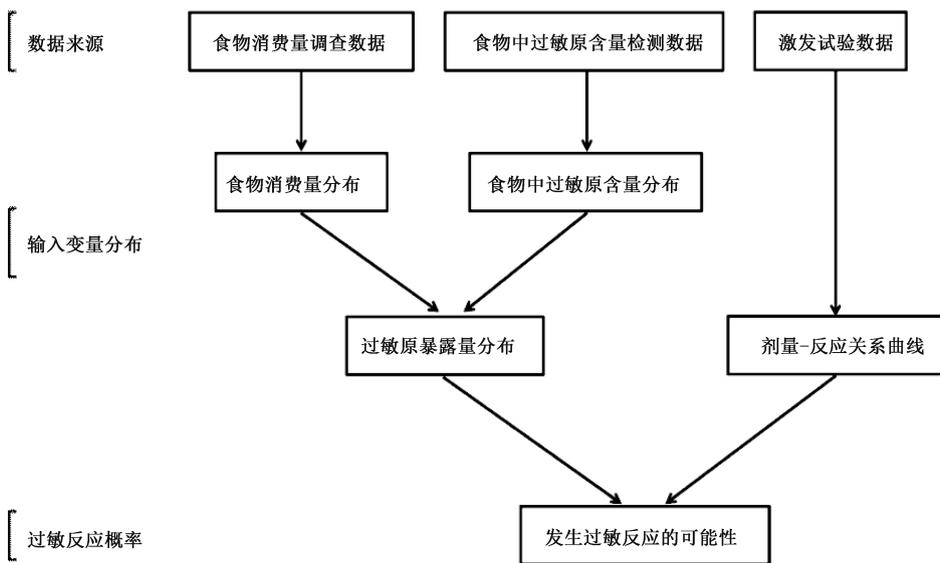


图 3 食物过敏原概率评估流程图^[56]

Figure 3 Flow chart of food allergens probabilistic assessment

评估法主要是基于多方面数据计算出的可能发生过敏反应的人数比例,该方法可以将现有数据利用的更加充分,有利于制定更加明确的风险管理决策^[59-60]。然而,概率评估法也存在一定的局限性,它是一种适用于人群而非个体的过敏原风险评估方法。另外,概率评估法需要考虑到以下因素:过敏人群占总人群的比例,食物消费人群占总人群的比例,食物消费量,食物中意外混入过敏原的事件发生概率等^[61]。

4.4 不确定因素

食物过敏的风险评估存在较多不确定性,比如食物本身的品种差异、加工方式的多样化以及基质效应等因素;受试人群在地域、种族、年龄等方面存在的个体差异;患者自身的健康状况、心理因素、生活环境以及酒精和药物使用情况等。这些不确定因素都会对激发试验数据的获取及患者的诊断标准产生较大影响^[62]。另外,不同种类食物过敏原引起食物过敏症状的严重程度以及发生口服耐受的比率也均存在一定的差异^[63]。所以,这些试验数据及参考剂量的不确定性可能会高估或低估过敏的风险。在概率评估中,不确定性可忽略不计,因为不确定性和可变性因素可作为整体风险评估的一部分。但为了最大限度地减少公共卫生影响,仍然需要尽量降低评估中的不确定性。

5 结语

食物过敏是一种过敏性疾病,是机体免疫系统对食物异常的反应,其反应程度可以从轻微的局部症状到严重的全身性过敏反应。在日常生活中,避免接触食物过敏原是有效的预防食物过敏的方法。但现阶段,食物致敏原标识管理体系的不完善、食品在加工过程中可能存在的致敏成分以及转基因食品带来的潜在致敏性隐患,都将使过敏患者接触食物过敏原的风险增加,也将导致食物过敏性疾病的预防存在一定难度。另一方面,流行病学数据、过敏原阈值及暴露评估数据的局限性给食物过敏原的风险评估带来极大的挑战,过敏原风险评估体系仍需进一步完善。因此,应加强食品贸易标签及企业管理及转基因食品的安全性评价,增强消费者对过敏原的认知,使过敏患者从源头上避免接触或摄入食物过敏原。与此同时,还应重视我国食物过敏性疾病的流行病学研究,建立我国主要食物过敏原的数据库,采用标准化地过敏诊断方法等措施,极大地提高食物过敏原风险评估的可靠性,这对控制我国食物性过敏疾病的发生有着重要意义。

参考文献

- [1] RENZ H, ALLEN K J, SICHERER S H, et al. Food allergy [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4(1): 1-20.
- [2] BRUIJNZEEL-KOOMEN C, ORTOLANI C, AAS K, et al. Adverse reactions to food[J]. *Allergy*, 1995, 50(8): 623-635.
- [3] PEKAR J, RET D, UNTERSMAJR E. Stability of allergens [J]. *Molecular Immunology*, 2018, 100: 14-20.
- [4] VERHOECKX K C M, VISSERS Y M, BAUMERT J L, et al. Food processing and allergenicity [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, 80: 223-240.
- [5] FERNANDEZ A, MILLS E N C, KONING F, et al. Safety assessment of immune-mediated adverse reactions to novel food proteins[J]. *Trends in Biotechnology*, 2019, 37(8): 796-800.
- [6] FERRARI E, CORSINI R, BURASTERO S E, et al. The allergen Mus m 1.0102: Cysteine residues and molecular allergology[J]. *Molecular Immunology*, 2020, 120: 1-12.
- [7] FABER M A, VAN GASSE A L, DECUYPER I I, et al. Cross-reactive aeroallergens: Which need to cross our mind in food allergy diagnosis? [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, 6(6): 1813-1823.
- [8] MURARO A, WERFEL T, HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy [J]. *Allergy*, 2014, 69(8): 1008-1025.
- [9] ORIEL R C, WANG J. Diagnosis and management of food allergy[J]. *Pediatric Clinics of North America*, 2019, 66(5): 941-954.
- [10] Lopez C M, Mendez M D. *Food Allergies* [J]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
- [11] WIDGE A T, SHARMA H P. Pathophysiology and symptoms of food allergy and anaphylaxis [M]//*Pediatric Food Allergy*. Cham: Springer, 2020: 17-29.
- [12] IWEALA O I, CHOUDHARY S K, COMMINS S P. Food allergy [J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2018, 20(5): 1-6.
- [13] SICHERER S H, WARREN C M, DANT C, et al. Food allergy from infancy through adulthood[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2020, 8(6): 1854-1864.
- [14] TAYLOR S L, BAUMERT J L. Worldwide food allergy labeling and detection of allergens in processed foods[M]//*Food allergy: Molecular Basis and Clinical Practice*. Basel: Karger Publishers, 2015: 227-234.
- [15] BUCCHINI L, DALY M, MILLS E N C. Chapter 7. food allergen labelling regulation[M]//*Food Chemistry, Function and Analysis*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2019: 107-126.
- [16] DONA D W, SUPHIOGLU C. Egg allergy: Diagnosis and immunotherapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14): 5010.
- [17] QUIRCE S, BOYANO-MARTÍNEZ T, DÍAZ-PERALES A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2016, 12(5): 563-572.
- [18] BROUNS F, ROOY G, SHEWRY P, et al. Adverse reactions to wheat or wheat components[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2019, 18(5): 1437-1452.

- [19] MATSUO H, YOKOOJI T, TAOGOSHI T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes [J]. *Allergology International*, 2015, 64(4): 332-343.
- [20] Allergome[OL]. 2019. Available from <http://www.allergome.org/index.php>.
- [21] World Health Organization/International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Database [OL]. 2018. Available from <http://www.allergen.org/index.php>.
- [22] BAKER M G, SAF S, TSUANG A, et al. Hidden allergens in food allergy [J]. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2018, 121(3): 285-292.
- [23] MICHELSEN-HUISMAN A D, VAN OS-MEDENDORP H, BLOM W M, et al. Accidental allergic reactions in food allergy: Causes related to products and patient's management [J]. *Allergy*, 2018, 73(12): 2377-2381.
- [24] BUCCHINI L, GUZZON A, POMS R, et al. Analysis and critical comparison of food allergen recalls from the European Union, USA, Canada, Hong Kong, Australia and New Zealand [J]. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 2016, 33(5): 760-771.
- [25] LEE T H, HO H K, LEUNG T F. Genetically modified foods and allergy [J]. *Hong Kong Medical Journal*, 2017, 23(3): 219-295.
- [26] World Health Organization. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods[R]. Rome: WHO, 2001.
- [27] CODEX. Foods Derived from Modern Biotechnology[S]. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, Codex Alimentarius Commission, 2009.
- [28] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms. Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants[R]. EU: EFSA, 2011.
- [29] EFSA Panel on Dietetic Products. Guidance on the preparation and presentation of an application for authorization of a novel food in the context of Regulation[R]. EU: EFSA, 2016.
- [30] 林忠平, 倪挺. 转基因食品的过敏特性评估-食物过敏原数据库的建立[J]. *生物技术通报*, 2001, 06: 46-47.
- [31] 郭明璋, 许文涛, 罗云波, 等. 中国食物过敏原数据库的建立与应用 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2014, 5(9): 2948-2952.
- [32] 农业部 农业转基因生物安全管理办公室, 中国科学技术协会 科普部. 农业转基因生物知识 100 问[M]. 北京: 中国农业出版社, 2011: 35-40.
- [33] 农业部. 转基因生物及其产品食用安全检测外源蛋白质过敏性生物信息学分析方法 农业部 1485 号公告-18-2010[S]. 中国: 农业部, 2010.
- [34] 农业部. 转基因生物及其产品食用安全检测外源蛋白质致敏性人血清酶联免疫试验 农业部 2406 号公告-5-2016 [S]. 中国: 农业部, 2016.
- [35] 农业部. 转基因生物及其产品食用安全检测模拟胃肠液外源蛋白质消化稳定性试验方法 农业部 869 号公告-2-2007 [S]. 中国: 农业部, 2007.
- [36] CHUNG S Y, CHAMPAGNE E T. Allergenicity of Maillard reaction products from peanut proteins [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1999, 47(12): 5227-5231.
- [37] DE JONGH H H, ROBLES C L, TIMMERMAN E, et al. Digestibility and IgE-binding of glycosylated codfish parvalbumin [J]. *Biomed Research International*, 2013, 2013: 756789.
- [38] ZHANG Y, WU Z, LI K, et al. Allergenicity assessment on thermally processed peanut influenced by extraction and assessment methods[J]. *Food Chemistry*, 2019, 281: 130-139.
- [39] GRAHAM F, EIGENMANN P A. Clinical implications of food allergen thresholds [J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2018, 48(6): 632-640.
- [40] WESTERHOUT J, BAUMERT J L, BLOM W M, et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(5): 1290-1309.
- [41] HOURIHANE J O, ALLEN K J, SHREFFLER W G, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(5): 1583-1590.
- [42] DUBOIS A E J, TURNER P J, HOURIHANE J, et al. How does dose impact on the severity of food-induced allergic reactions, and can this improve risk assessment for allergenic foods? Report from an ILSI Europe Food Allergy Task Force Expert Group and Workshop [J]. *Allergy*, 2018, 73(7): 1383-1392.
- [43] TAYLOR S B, CHRISTENSEN G, GRINTER K, et al. The allergen bureau VITAL program [J]. *Journal of AOAC International*, 2018, 101(1): 77-82.
- [44] A. Bureau. VITAL Scientific Expert Panel 2019 Summary Recommendations-the New Allergen Reference Doses for VITAL® Program [EB/OL]. 2019. http://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2019/09/VSEP-2019-Summary-Recommendations_FINAL_Sept2019.pdf.
- [45] HOLZHAUSER T, JOHNSON P, HINDLEY J P, et al. Are current analytical methods suitable to verify VITAL® 2.0/3.0 allergen reference doses for EU allergens in foods? [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 145: 111709.
- [46] REMINGTON B C, WESTERHOUT J, MEIMA M Y, et al. Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 139: 111259.
- [47] YEUNG J, ROBERT M C. Challenges and path forward on mandatory allergen labeling and voluntary precautionary allergen labeling for a global company [J]. *Journal of AOAC International*, 2018, 101(1): 70-76.
- [48] Cucu T. Food allergens-a challenge for the food industry [J]. 2018.
- [49] LODGE C J, LOWE A J, DHARMAGE S C. EuroPrevall: insights into the allergic disease epidemic [J]. *Thorax*, 2018, 73(11): 999-1000.
- [50] CREVEL R R W, RONSMANS S, MARSAUX C F M, et al. ILSI Europe's food allergy task force: from defining the hazard to assessing the risk from food allergens [J]. *Journal of AOAC International*, 2018, 101(1): 91-95.
- [51] CREVEL R W, BAUMERT J L, BAKA A, et al. Development and evolution of risk assessment for food allergens [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, 67: 262-276.

- [52] BUCHANAN R, DENNIS S, GENDEL S, et al. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food [J]. *Journal of Food Protection*, 2008, 71(5): 1043-1088.
- [53] CRUMP K S. A new method for determining allowable daily intakes[J]. *Toxicological Sciences*, 1984, 4(5): 854-871.
- [54] FLINTERMAN A E, PASMANS S G, HOEKSTRA M O, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117(2): 448-454.
- [55] CREVEL R W R, BRIGGS D, HEFLE S L, et al. Hazard characterisation in food allergen risk assessment: The application of statistical approaches and the use of clinical data [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45(5): 691-701.
- [56] SPANJERSBERG M Q I, KRUIZINGA A G, RENNEN M A J, et al. Risk assessment and food allergy: The probabilistic model applied to allergens[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45(1): 49-54.
- [57] REMINGTON B C, TAYLOR S L, MARX D B, et al. Soy in wheat-contamination levels and food allergy risk assessment[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 62: 485-491.
- [58] WHEELER M W, WESTERHOUT J, BAUMERT J L, et al. Bayesian stacked parametric survival with frailty components and interval-censored failure times: An application to food allergy risk [J]. *Risk Analysis*, 2020; risa.13585.
- [59] BLOM W M, REMINGTON B C, BAUMERT J L, et al. Sensitivity analysis to derive a food consumption point estimate for deterministic food allergy risk assessment [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, 125: 413-421.
- [60] REMINGTON B C. Food allergy and risk assessment: Current status and future directions [J]. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2017, 85: 012003.
- [61] BIROT S, CRÉPET A, REMINGTON B C, et al. Frequentist and Bayesian approaches for food allergen risk assessment: Risk outcome and uncertainty comparisons [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 18206.
- [62] PETERSSON M E, KOPPELMAN G H, FLOKSTRA-DE BLOK B M J, et al. Prediction of the severity of allergic reactions to foods [J]. *Allergy*, 2018, 73(7): 1532-1540.
- [63] TURNER P J, BAUMERT J L, BEYER K, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? [J]. *Allergy*, 2016, 71(9): 1241-1255.

辅食结构及其对婴幼儿营养的作用

刘静,霍军生,孙静,黄建,公维一

(中国疾病预防控制中心营养与健康所,北京 100050)

摘要:生命早期膳食营养均衡充足,是保障儿童大脑、体格和免疫力健康发育的关键。该阶段婴幼儿营养状况受多种因素的共同作用,其中辅食喂养是主要的影响因素。本文结合近年来国内外关于婴幼儿辅食喂养与营养状况的研究,综述了辅食结构的定义和评估方法、我国辅食结构现状及存在问题、辅食结构与儿童营养状况研究进展和目前辅食结构研究的不足及前瞻。已有研究结果显示,贫困地区婴幼儿辅食喂养仍存在问题,营养不良状况和辅食结构合格状况有待提高。当前对于不同种类具体食物添加、食物种类数添加状况和喂食量等的研究几近空白。今后可开展辅食结构及其对婴幼儿营养状况作用的研究,辅食结构成因的研究,如母乳和非母乳喂养婴幼儿辅食结构状况及影响因素、婴幼儿辅食特征与营养状况关系、辅食风险因素整体分析等。

关键词:婴幼儿;辅食结构;营养状况;营养不良;贫困地区

中图分类号:R153.2 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2021)03-0391-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2021.03.027

Complementary feeding pattern and its effect on nutritional status among infants

LIU Jing, HUO Junsheng, SUN Jing, HUANG Jian, GONG Weiyi

(National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: A balanced and adequate diet is the key point to ensure healthy development of children's brains, physical health, and immunity in early life. Infant nutritional status is affected by many factors, among which complementary

收稿日期:2021-04-28

作者简介:刘静 女 博士 研究方向为营养与食品卫生 E-mail:liujingjenny1989@163.com

通信作者:霍军生 男 研究员 研究方向为营养与食品卫生 E-mail:hujos@ninh.chinacdc.cn