

过敏原组分诊断在儿童食物过敏中的应用

张 韦*

重庆医科大学, 重庆

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月17日; 发布日期: 2023年2月24日

摘 要

食物过敏(Food allergy, FA)是指由于摄入食物蛋白抗原而引起免疫系统的一种异常反应。伴随经济发展及生活水平提高, 儿童食物过敏发病率逐渐升高, 这影响了患儿及其家庭的生活质量。过敏原组分诊断(Component-resolved diagnostics, CRD)是一种采用经提纯后天然的或重组的过敏原, 检测出单个过敏原组分特异性IgE的方法。本文梳理了儿童常见食物过敏原组分, 并就其在食物过敏诊断中的应用进行综述。

关键词

过敏原组分, 组分诊断, 食物过敏

Application of Component-Resolved Diagnostics in Children with Food Allergy

Wei Zhang*

Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 21st, 2023; accepted: Feb. 17th, 2023; published: Feb. 24th, 2023

Abstract

Food allergy (FA) refers to an abnormal reaction of the immune system caused by ingestion of food protein antigens. With the development of economy and the improvement of living standards, the incidence of food allergy in children is gradually increasing, which affects the quality of life of children and their families. Component-resolved diagnostics (CRD) is a method that uses purified natural or recombinant allergens to detect specific IgE to a single allergen component. This review summarized the common food allergen components in children and the application in the diagnosis of food allergy.

*通讯作者 Email: 1028846672@qq.com

Keywords

Allergen Component, Component-Resolved Diagnostics, Food Allergy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 食物过敏及过敏原组分诊断概述

食物过敏(food allergy, FA)是指由于摄入食物蛋白抗原而引起免疫系统的一种异常反应,可分为 IgE 介导、非 IgE 介导以及两者混合介导三种类型。伴随经济发展及生活水平提高,儿童食物过敏发病率逐渐升高,这影响了患儿及其家庭的生活质量。最近一项研究表明,我国重庆地区 2019 年 0~2 岁儿童食物过敏的患病率高达 11.1% [1]。食物过敏可累及皮肤、消化、呼吸等多个系统,严重时甚至会威胁患儿的生命[2],故精准诊断及治疗食物过敏非常重要。目前临床诊断 IgE 介导的食物过敏主要的检测方法包括血清特异性 IgE (specific IgE, sIgE)检测、皮肤点刺试验(Skin prick test, SPT)等。药物因素、过敏原种类和浓度等都可能影响 SPT 的结果,而血清 sIgE 水平和 SPT 阳性结果仅表明对过敏原致敏,但不代表过敏。一方面与这两种检验的假阳性率高有关,另一方面与过敏原之间的交叉反应有关[3]。双盲安慰剂对照口服食物激发试验(double-blinded placebo-controlled food challenge, DBPCFC)仍然是诊断食物过敏的“金标准”,但此试验耗时长、成本高、技术挑战性大,可能会引发严重的过敏反应[4],在临床上应用受到限制。所以临床上需要更有效、准确的诊断方法,过敏原组分诊断(Component-resolved diagnostics, CRD)应运而生。

CRD 是一种采用经提纯后天然的或重组的过敏原,检测出单个过敏原组分特异性 IgE 的方法。在国外,目前可用于临床的过敏原组分诊断的产品有 2 种,一种是 ImmunoCAP (Thermofisher Scientific/Phadia)和 Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics),另一种是 ImmunoCAP ISAC (Thermofisher Scientific/Phadia),后者可以同时检测 100 多种过敏原组分的特异性 IgE 抗体,大大提高诊断效率[5]。

在讨论儿童常见食物过敏原组分之前,首先简单介绍一下过敏原组分命名法。过敏原组分名称是基于其来源的植物或动物种属的拉丁文名称[6] [7],例如,桦树花粉的主要过敏原 Bet v 1 以桦树的学名命名,其中桦树(Betula)为属,疣状桦(verrucosa)为种。该属的前三个字母(Bet)和该种的第一个字母(v)一起构成了过敏原名称的基础,后跟一个数字。原则上按发现顺序排列,如 Bet v 1 表示被发现的第一个桦树花粉过敏原[8]。

2. 儿童常见食物过敏原组分及特点

2.1. 牛奶

牛奶是儿童食物过敏中最常见的过敏原,牛奶蛋白含有 80%的酪蛋白和 20%的乳清蛋白,其主要的过敏原组分包括酪蛋白(Bos d 8)、 α -乳球蛋白(Bos d 4)和 β -乳球蛋白(Bos d 5)。酪蛋白可细分为 α s1-酪蛋白(Bos d 9)、 α s2-酪蛋白(Bos d 10)、 β -酪蛋白(Bos d 11)和 κ -酪蛋白(Bos d 12)。乳清蛋白是 α -乳球蛋白、 β -乳球蛋白、牛血清白蛋白(Bos d 6)和免疫球蛋白(Bos d 7)的混合物。酪蛋白耐高温,在大于 90°C 的水中沸腾 90 分钟后仍能保持较强的 IgE 结合能力[9]。

基于 Bos d 8 耐高温这一特点, Bos d 8 的高水平特异性 IgE 抗体可预测临床对烘焙牛奶的反应性,

即 Bos d 8-sIgE 水平越高, 对烘焙牛奶产生反应的可能性就越大。Ford 等人研究发现, Bos d 8 可分辨对牛奶存在持续性过敏还是暂时性过敏[10]。那些血清中 Bos d 8-sIgE 水平较高的儿童, 他们的牛奶过敏症状有可能持续到青少年时期甚至是成年时期[10]。

CRD 在评估牛奶过敏患者口服免疫治疗(oral immunotherapy, OIT)的效果上也发挥了很大的作用。血清酪蛋白、 α -乳球蛋白和 β -乳球蛋白 sIgE 水平越高的患者, 进行 OIT 时, 可达到口服维持剂量越低, 效果就越差[11]。

2.2. 鸡蛋

最常涉及鸡蛋过敏反应的过敏原组分有 5 种, 其中蛋清包含了 4 种过敏原组分, 分别是卵类黏蛋白(ovomucoid, Gal d 1)、卵白蛋白(ovalbumin, Gal d 2)、卵转铁蛋白(ovotransferrin, Gal d 3)和卵溶菌酶(egg lysozyme, Gal d 4), 蛋黄主要的过敏原组分是卵黄高磷蛋白(phosvitin α -livetin, Gal d 5)。

虽然蛋清中大约只含 10% 的 Gal d 1, 但它却是最重要的过敏原组分。Gal d 1 具有热稳定性及高致敏性, 高水平的 Gal d 1-sIgE 可能表明存在持续的鸡蛋过敏。Dang TD 等人在一项队列研究中发现, 如果鸡蛋过敏的儿童血清中 Gal d 1-sIgE 水平越高, 那他对鸡蛋产生耐受的时间就越迟[12]。而蛋清中含量最多的组分是 Gal d 2, 此蛋白不耐热, 对生鸡蛋过敏有诊断意义。

2.3. 花生

花生过敏原组分有不同的蛋白质结构, 包括 Ara h 1 (7S 球蛋白)、Ara h 2 (2S 白蛋白)、Ara h 3 (11S 球蛋白)、Ara h 6 (2S 白蛋白)、Ara h 8 (致病相关蛋白 PR-10)、Ara h 9 (非特异性脂质转移蛋白 1 型)等。Ara h 1、Ara h 2 和 Ara h 3 这三种贮藏蛋白具有热稳定性, 并且不易被酶解消化, 是花生的主要过敏原组分[13]。

相较于 SPT 和花生粗提取物 IgE 这两种检测手段, 针对 Ara h 2-sIgE 的检测更有助于确诊花生过敏, 从而避免了不必要的口服食物激发试验(oral food challenge, OFC) [14]。Ara h 6 与 Ara h 2 都是 2S 白蛋白, 有高度同源性, 与儿童发生严重过敏反应有关。然而, 花生过敏的高患病率主要是由于对花粉的交叉反应, 并不能反映花生的主要过敏率。最常见的是 Ara h 8, 其与桦树花粉的主要过敏原组分 Bet v 1 存在交叉反应。

另外, 花生过敏原组分致敏性受加工方式的影响, 高温烘焙可能增加 Ara h 1 和 Ara h 2 的致敏性, 而其他的烹饪方法, 比如煮熟, 可能会降低它们的致敏性[15]。

2.4. 大豆

大豆在食品加工中的广泛使用让它成为一种隐藏的过敏原, 目前已确定的大豆过敏原组分有 16 种, 它们属于不同的蛋白质家族, 主要的过敏原组分是 Gly m 5 (7S 球蛋白)、Gly m 6 (11S 球蛋白)、Gly m 8 (2S 白蛋白)。

检测 Gly m 8-sIgE 水平可以很好区分大豆过敏中有症状和无症状儿童, 尽管它仍然有相对较高的误判率[16]。食物依赖的运动诱发的过敏反应(food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)是一种较为罕见但却威胁生命的疾病, 主要发生在年龄较大的儿童和年轻人中, 表现为摄入某些食物后运动时出现过敏症状。大豆诱导的 FDEIA 有两种不同的类型: 一种与 Gly m 5、Gly m 6 有关, 另一种是与花粉相关的 FDEIA, 可能与 Gly m 4 有关[17]。

2.5. 小麦

在德国、日本等国家, 小麦过敏仅次于牛奶和鸡蛋过敏。在我国, 引起严重过敏反应最常见的就是

小麦过敏[18]。小麦过敏原组分中最重要的就是 Tri a 19 (ω -5 醇溶蛋白), 热稳定性好, 与小麦依赖型运动诱发的过敏反应(wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)有关。小麦中部分过敏原组分(如 Tri a 25)与其他禾本科植物花粉存在着交叉过敏反应。

2.6. 树坚果

随着人们生活水平不断提高, 树坚果越来越受欢迎。对树坚果的过敏存在着地域及种族的差异, 比如, 在美国引起过敏反应最常见的树坚果是腰果和核桃, 在欧洲则是榛子[18]。除了抑制蛋白(profilin)和致病相关蛋白 10 (pathogenesis-related proteins 10, PR-10)以外, 其他的树坚果蛋白都耐热, 在加工过程中不易被破坏。

2.6.1. 腰果

腰果的主要过敏原组分包括 Ana o 1 (7S 球蛋白)、Ana o 2 (11S 球蛋白)和 Ana o 3 (2S 白蛋白), 其中最重要的是 Ana o 3。Lukasz 等人研究发现, 对 Ana o 3 单独致敏与腰果严重过敏反应的高风险有关[19]。

2.6.2. 核桃

核桃中的主要过敏原组分有 Jug r 1 (2S 白蛋白)、Jug r 2 (7S 球蛋白)和 Jug r 3 (PR-14)。Jug r 3 与过敏症状发生有关。

2.6.3. 榛子

榛子中主要过敏原组分有 Cor a 1 (PR-10)、Cor a 8 (PR-14)、Cor a 9 (11S 球蛋白)、Cor a 11 (7S 球蛋白)和 Cor a 14 (2S 白蛋白)。一般来说, 两个过敏原的结构相似性越高, 两者发生交叉反应的概率就越高。例如, Cor a 1 与桦树花粉主要过敏原组分 Bet v 1 同属于 PR-10, 两者可能会发生交叉过敏反应。最近的研究表明, 将 CRD 与临床背景和基于提取物的血清学相结合的模式在评估榛子诱发过敏反应的风险方面优于单独的 CRD, 特别是在排除严重过敏反应时[20]。

2.7. 鱼类

鱼与鸡蛋、牛奶等食物一样, 属于八大过敏食物之一。鱼肉、鱼卵、鱼皮等都包含了过敏原。鱼肉中最主要的过敏原是细小白蛋白(parvalbumin), 见于鲱鱼(Clu h 1)、沙丁鱼(Sar sa 1)、鲤鱼(Cyp c 1)、鳕鱼(Gad c 1、Gad m 1)、金枪鱼(Thu a 1)、鲑鱼(Sal s 1)等, 细小蛋白的存在可能会使不同种类鱼发生交叉过敏反应[21]。

2.8. 甲壳类和软体动物(贝类)

贝类过敏, 特别是对虾过敏, 在成人中的概率接近 42%, 在儿童中则为 12% [22]。甲壳类主要过敏原有原肌球蛋白、精氨酸激酶、肌球蛋白轻链、肌钙蛋白 C 和肌浆钙结合蛋白, 最重要的还是原肌球蛋白[23]。软体动物(贝类)主要过敏原为原肌球蛋白、精氨酸激酶、肌动蛋白。食品加工方法, 如热处理或加压处理, 可能会提升这些蛋白质的过敏原性。孙一帆等人对中国人群的虾、蟹过敏原组分研究发现, 虾和蟹的主要致敏组分相同, 但虾的过敏原性比蟹更强[24]。

2.9. 红肉

红肉是指在烹饪前呈现出红色的肉, 如牛肉、猪肉、羊肉等。牛肉的主要过敏原是 Bos d 6 和 Bos d 7, 由于交叉反应性, 对同一动物的血清蛋白和乳蛋白过敏是不可避免的。比如, 在牛奶蛋白过敏的儿童中, 有 10%左右的人在摄入牛肉后会出现速发型过敏反应[25]。

2.10. 水果

最常引起过敏反应的水果大多属于蔷薇科，比如草莓、苹果、桃子等。在这些水果中鉴定出的过敏原组分属于四种蛋白质家族，分别是致病相关蛋白(PR-10)、抑制蛋白(profilin)、非特异性脂质转移蛋白1型(nsLTP type 1)和渗透素样蛋白(Osmotin-like protein/thaumatin-like protein)。果皮和果肉均含有过敏原，苹果主要的过敏原有 Mal d 1、Mal d 2、Mal d 3、Mal d 4，桃子主要的过敏原有 Pru p 1、Pru p 3、Pru p 4。其中，Mal d 1 和 Pru p 1 与桦树花粉 Bet v 1 具有同源性，可引起交叉过敏反应。猕猴桃不属于蔷薇科，但也是欧洲最常见的引起过敏的水果之一，主要的过敏原组分包括了 Act d 1、Act d 2、Act d 5 等，以 Act d 1 最为重要。Act d 8、Act d 9 因与桦树花粉 Bet v 1 同源，可引起花粉过敏患者合并口腔过敏综合征(oral allergy syndrome, OAS) [26]。

3. CRD 在儿童食物过敏中的应用

CRD 在儿童食物过敏中的作用主要有：1) 明确食物的主要过敏原组分，避免不必要的口服食物激发试验；2) 辨别原发性过敏反应和交叉过敏反应；3) 预测发生严重过敏反应以及出现免疫耐受的可能；4) 指导饮食及特异性免疫治疗。

在食物过敏患病率日益增长的今天，CRD 的出现无疑为我们诊断食物过敏带来了莫大的益处。它是一种基于分子水平的诊断方法，虽然可以更加精确的诊断食物过敏，但在临床应用时，还是需要结合患者病史，同时参考其他的检测结果再做出最终判断。CRD 将过敏性疾病的诊断带入分子时代，更加符合精准医学的要求。

目前 CRD 还没有普遍应用于临床，仅能检测常见食物的部分过敏原组分，故还需更多的研究来推动 CRD 在我国过敏性疾病诊断中的应用。

参考文献

- [1] Ma, Z., Chen, L., Xian, R., *et al.* (2021) Time Trends of Childhood Food Allergy in China: Three Cross-Sectional Surveys in 1999, 2009, and 2019. *Pediatric Allergy and Immunology*, **32**, 1073-1079. <https://doi.org/10.1111/pai.13490>
- [2] Nwaru, B.I., Hickstein, L., Panesar, S.S., *et al.* (2014) The Epidemiology of Food Allergy in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Allergy*, **69**, 62-75. <https://doi.org/10.1111/all.12305>
- [3] Kattan, J. and Wang, J. (2013) Allergen Component Testing for Food Allergy: Ready for Prime Time? *Current Allergy and Asthma Reports*, **13**, 58-63. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0311-2>
- [4] Yu, W., Freeland, D.M.H. and Nadeau, K.C. (2016) Food Allergy: Immune Mechanisms, Diagnosis and Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 751-765. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.111>
- [5] 许志强, 魏继福. 过敏原组分解析诊断在过敏疾病中的应用进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(1): 18-22.
- [6] King, T.P., Hoffman, D., Lowenstein, H., *et al.* (1995) Allergen Nomenclature. *Allergy*, **50**, 765-774. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb01222.x>
- [7] Radauer, C., Nandy, A., Ferreira, F., *et al.* (2014) Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database Based on Analysis of Allergen Sequences. *Allergy*, **69**, 413-419. <https://doi.org/10.1111/all.12348>
- [8] Matricardi, P.M., Kleine-Tebbe, J., Hoffmann, H.J., *et al.* (2016) EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*, **27**, 1-250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- [9] Bloom, K.A., Huang, F.R., Bencharitwong, R., *et al.* (2014) Effect of Heat Treatment on Milk and Egg Proteins Allergenicity. *Pediatric Allergy and Immunology*, **25**, 740-746. <https://doi.org/10.1111/pai.12283>
- [10] Ford, L.S., Bloom, K.A., Nowak-Wegrzyn, A.H., *et al.* (2013) Basophil Reactivity, Wheal Size, and Immunoglobulin Levels Distinguish Degrees of Cow's Milk Tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 180-186e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.003>
- [11] Bone, C.J., Clavero, A.M., Guallar, A.I., *et al.* (2021) As Soon as Possible in IgE-Cow's Milk Allergy Immunotherapy. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 291-294. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03731-3>
- [12] Dang, T.D., Peters, R.L., Koplin, J.J., *et al.* (2019) Egg Allergen Specific IgE Diversity Predicts Resolution of Egg Al-

- lergy in the Population Cohort Health Nuts. *Allergy*, **74**, 318-326. <https://doi.org/10.1111/all.13572>
- [13] Nilsson, C., Berthold, M., Mascialino, B., *et al.* (2020) Accuracy of Component-Resolved Diagnostics in Peanut Allergy: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, **31**, 303-314. <https://doi.org/10.1111/pai.13201>
- [14] Greenhawt, M., Shaker, M., Wang, J., *et al.* (2020) Peanut Allergy Diagnosis: A 2020 Practice Parameter Update, Systematic Review, and GRADE Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 1302-1334. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.031>
- [15] Vissers, Y.M., Blanc, F., Skov, P.S., *et al.* (2011) Effect of Heating and Glycation on the Allergenicity of 2S Albumins (Ara h 2/6) from Peanut. *PLOS ONE*, **6**, e23998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023998>
- [16] Kattan, J.D. and Sampson, H.A. (2015) Clinical Reactivity to Soy Is Best Identified by Component Testing to Gly m 8. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **3**, 970-972e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.002>
- [17] Hayashi, M., Pawankar, R., Yamanishi, S., *et al.* (2020) Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis to Soybean: Gly m 5 and Gly m 6 as Causative Allergen Components. *World Allergy Organization Journal*, **13**, Article ID: 100439. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100439>
- [18] Jiang, N., Yin, J., Wen, L., *et al.* (2016) Characteristics of Anaphylaxis in 907 Chinese Patients Referred to a Tertiary Allergy Center: A Retrospective Study of 1,952 Episodes. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **8**, 353-361. <https://doi.org/10.4168/aair.2016.8.4.353>
- [19] Blazowski, L., Majak, P., Kurzawa, R., *et al.* (2019) Food Allergy Endotype with High Risk of Severe Anaphylaxis in Children-Monosensitization to Cashew 2S Albumin Ana o 3. *Allergy*, **74**, 1945-1955. <https://doi.org/10.1111/all.13810>
- [20] Datema, M.R., Van Ree, R., Asero, R., *et al.* (2018) Component-Resolved Diagnosis and Beyond: Multivariable Regression Models to Predict Severity of Hazelnut Allergy. *Allergy*, **73**, 549-559. <https://doi.org/10.1111/all.13328>
- [21] Sharp, M.F. and Lopata, A.L. (2014) Fish Allergy: In Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **46**, 258-271. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8363-1>
- [22] Chokshi, N.Y., Maskatia, Z., Miller, S., *et al.* (2015) Risk Factors in Pediatric Shrimp Allergy. *Allergy & Asthma Proceedings*, **36**, 65-71. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3852>
- [23] Davis, C.M., Gupta, R.S., Aktas, O.N., *et al.* (2020) Clinical Management of Seafood Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.019>
- [24] 孙一帆, 黄建芳, 王彩霞, 等. 中国人的虾、蟹致敏过敏原组分分析[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(10): 1325-1329.
- [25] Schimmel, J., Fawaz, B., Renzi, M., *et al.* (2020) Mammalian Meat Allergy—Beyond Urticaria? *International Journal of Dermatology*, **59**, e312-e314. <https://doi.org/10.1111/ijd.14897>
- [26] Le, T.M., Bublin, M., Breiteneder, H., *et al.* (2013) Kiwifruit Allergy across Europe: Clinical Manifestation and IgE Recognition Patterns to Kiwifruit Allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.009>