

# 食物过敏：回顾，分类与诊断

安东内拉·斯佩格尔，乔纳森·钱费罗尼  
食品科学研究所，威尔士卡迪夫大学

**摘要：**食物过敏，定义为对食物蛋白质的免疫反应，影响多达8%的幼儿和西方国家中2%的成年人，而且他们的患病率似乎像所有过敏性疾病一样在上升。除了众所周知的荨麻疹和由IgE抗体介导的免疫反应引发的过敏反应外，越来越多的人认识到细胞介导的疾病，例如嗜酸性食管炎和食物蛋白诱导的小肠结肠炎。关于IgE和非IgE介导疾病的发病机制的新知识正在开发中。目前，食物过敏的管理包括教育患者避免摄入。如果发生摄入，负责任的过敏原和开始治疗。然而，正在研究新的策略，包括舌下口服免疫疗法和其他对未来有希望的策略

**关键词：**过敏原特异性IgE；食物过敏；食物蛋白诱导的小肠结肠炎；非IgE；花生过敏

## Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis

Antonella Spergel and Jonathan Cianferoni  
Food Science Institute, Cardiff University, Wales

**Abstract:** Food allergies, defined as an immune response to food proteins, affect as many as 8% of young children and 2% of adults in westernized countries, and their prevalence appears to be rising like all allergic diseases. In addition to well-recognized urticaria and anaphylaxis triggered by IgE antibody-mediated immune responses, there is an increasing recognition of cell-mediated disorders such as eosinophilic esophagitis and food protein-induced enterocolitis. New knowledge is being developed on the pathogenesis of both IgE and non-IgE mediated disease. Currently, management of food allergies consists of educating the patient to avoid ingesting the responsible allergen and initiating therapy if ingestion occurs. However, novel strategies are being studied, including sublingual immunotherapy and others with a hope for future.

**Keywords:** allergen specific IgE, food allergy, food protein induced enterocolitis, non-IgE, peanut hypersensitivity

### 引言：

食物过敏是影响儿童和成人的重要公共卫生问题，在过去2至3年中，其患病率一直在上升。症状可能从轻微到严重不等，在极端情况下，食物过敏会导致过敏反应，这是一种危及生命的过敏反应。目前，没有治愈食物过敏的方法。食物过敏的管理包括避免过敏原或紧急治疗。八种最常见的食物过敏原是鸡蛋、牛奶、花生、坚果、大豆、小麦、甲壳类贝类和鱼，所有这些都在美国经常食用。因此，患者及其家人必须时刻保持警惕，这往往会带来压力。此外，非过敏性食物反应，例如食物不耐受，通常被误认为是食物过敏。

对被细菌或黄曲霉毒素污染的食物，或对含有过量组胺的食物（如变质的鱼）（鲭鱼食物中毒）的急性毒性反应，此处不做综述。此外，由于代谢错误（通常是常染色体隐性遗传的酶缺乏）引起的食物不良反应并最终导致严重的疾病，如苯丙酮尿症、酪氨酸血症、有机酸

血症、同型半胱氨酸尿症、Refsum病、半乳糖血症。同样不包括吸收不良问题，例如脂肪会加重肠道症状的无 $\beta$ 脂蛋白血症和胰腺功能不全。虽然饮食干预可以影响克罗恩病1-3和口面部肉芽肿4，但食物在这些炎症性疾病中的作用也超出了本文的范围。

### 一、分类

食物不良反应是一个广义的术语，代表与摄入食物相关的任何异常临床反应，它们被进一步归类为食物基于反应的病理生理机制的不耐受或食物过敏。食物不耐受指对食物的不良生理反应可能是由于食物的固有特性（即有毒污染物、药理活性成分）或宿主特征（即代谢障碍、特异反应、心理障碍），它们可能无法重现，并且它们是常常是剂量依赖性的。据信食物不耐受代表了大部分的不良反应到食物。食物过敏是指易感宿主对食物的异常免疫反应。这些反应每次都是可重复的食物被摄入，它们通常不依赖于剂量。根据所涉及的免疫机制，

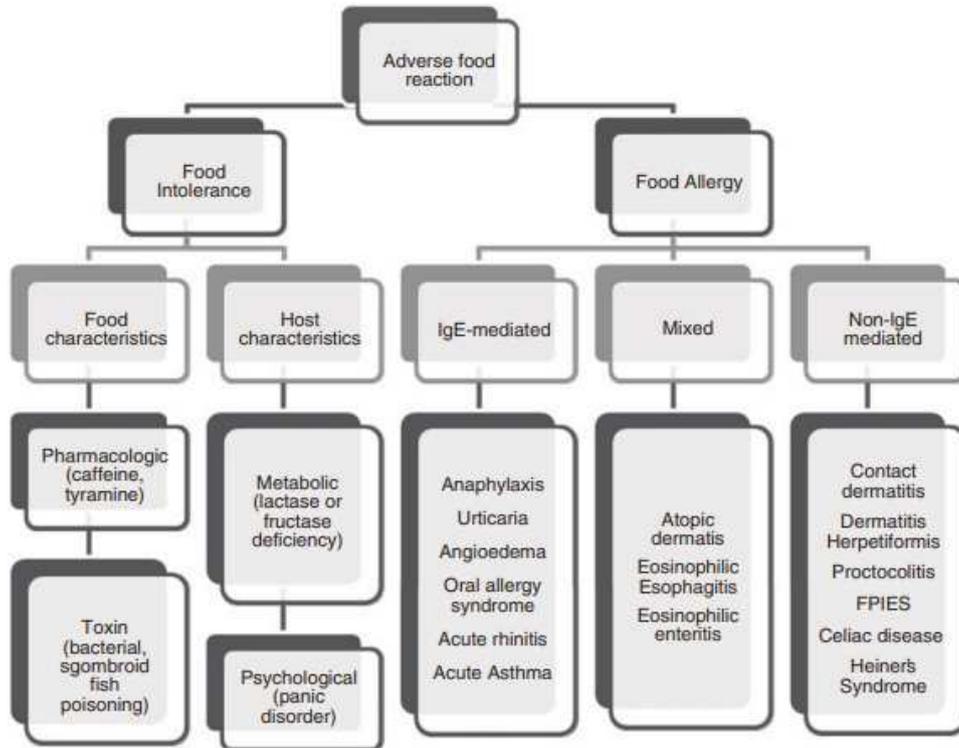


图1 食品不良反应分类

食物过敏可进一步分为 a) IgE 介导，由属于免疫球蛋白 E (IgE) 的抗体介导，是最典型的食物过敏反应；b) 细胞介导当免疫细胞成分系统负责食物过敏，主要是涉及胃肠道；c) 混合 IgE 介导的细胞介导，当 IgE 和免疫细胞参与反应 (图 1)。

## 二、流行病学

过去几十年的许多研究表明尽管 40%–60% 的父母相信他们孩子的症状与食物消耗有关，只有 4%–8% 的儿童有口腔重现的症状食物挑战。食物过敏的患病率是婴儿和幼儿中最高 (6–8%)，然后下降随着年龄的增长，影响几乎 4% 的成年人。食物过敏是过敏反应的主要原因在西欧和美国的医院急诊科接受治疗。单纯的食物过敏在美国，每年大约有 30,000 起过敏反应、2,000 起住院治疗和 200 起死亡。在儿童中，食物过敏是过敏反应的最常见原因。中度至重度特应性儿童皮炎中 IgE 介导的患病率较高食物过敏估计约为 10–30%，具体取决于特应性皮炎的严重程度。食物过敏似乎在超过 90% 的患有嗜酸性食管炎。

儿科最常见的食物过敏原人口包括牛奶、鸡蛋、花生、树坚果、大豆、小麦、鱼和贝类，而花生、树坚果、鱼和贝类在成年人中占主导地位美国 (US)。对特定食物过敏原的敏感性因人而异根据研究对象的年龄和特征人口，但纳入诊断食品的研究目前的挑战估计，婴儿牛奶过敏率为 2.5%，幼儿鸡蛋过敏率为 1.6%，花生过敏率估

计在 0.8% 到 1.5% 之间美国和英国的幼儿。大多数婴儿非 IgE 介导的牛奶过敏会在 3 岁时“超过”他们的敏感性，但大约 10–25% 患有 IgE 介导的牛奶过敏的婴儿保持其敏感性，约 50% 发展为敏感性大多数对鸡蛋过敏的儿童也可能在儿童后期发展出对卵子的耐受性，卵子 IgE 较高的患者除外超过 50 kU L，他们不太可能产生鸡蛋耐受性。花生、芝麻和坚果过敏对花生和芝麻种子的耐受性更持久，有可能产生耐受性约为 20%，大约 10% 用于树坚果。

婴儿期对牛奶或鸡蛋过敏与环境过敏致敏和哮喘的风险增加有关。确实它们似乎是特应性进行曲的第一步，在婴儿期开始食物致敏和特应性皮炎并继续与环境 1–2 岁后过敏和鼻炎和哮喘的发展。食物过敏的发生率显著增加，包括紧急情况增加食品过敏反应的部门访问。此外，美国儿童的花生过敏患病率和英格兰在过去几年中以相同的速度翻了一番电话调查。增加的原因食物过敏的患病率尚不清楚，但是，增加发生的时间很短，表明环境因素更多可能比遗传因素相关卫生假说。其他因素可能起着重要作用，例如食物方法准备、增加使用抗酸剂和暴露含有食物过敏原的药膏。这推测，在婴儿饮食后期添加食物会增加食物过敏。

## 三、发病

食物过敏是针对食物过敏原的免疫反应，通常由 IgE 介导、非 IgE 介导 (即细胞介导) 或混合 IgE 和非 IgE 介导。

通过检测食物特异性 IgE 来诊断。在食物过敏个体中,大多数对食物的急性过敏反应是由于过敏原特异性 IgE 抗体与其在肥大细胞和嗜碱性粒细胞上表达的高亲和力受体 (Fc  $\epsilon$  RI) 和低亲和力受体 (Fc  $\epsilon$  RII) 结合所致,后者在肥大细胞和嗜碱性粒细胞上表达。存在于巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板上。当特定抗原结合与 Fc  $\epsilon$  RI 连接的 IgE 时,它决定了受体交联和介质的随后释放。甚至

如果最初认为肥大细胞是 IgE 介导的急性反应的主要效应细胞,那么进一步的研究表明,嗜碱性粒细胞也在急性食物过敏症状中起主要作用。事实上,患有特应性皮炎和食物过敏的患者具有更高的嗜碱性粒细胞自发放组胺的比率,在从饮食中去除有害食物后恢复正常。据报道,食物引起的过敏反应患者血清类胰蛋白酶水平正常(肥大细胞活化的一种特异性标志物)有时表明组胺从类胰蛋白酶阴性细胞(如嗜碱性粒细胞)释放有关

食物过敏原的内在特性可能有助于过敏原是否有利于过敏性免疫反应。事实上,相对较少的食物(鸡蛋、牛奶、花生、坚果、鱼、贝类、小麦和大豆)会导致大部分过敏反应。“主要”食物过敏原的共同特征是它们是水溶性糖蛋白,大小为 10 至 70 kD,对热、酸和蛋白酶相对稳定。此外,食物中存在的免疫刺激因子也可能导致这种过敏。例如,来自花生的主要糖蛋白过敏原, Ara h 1 不仅非常稳定且能抵抗热消化酶降解,而且由于聚糖加合物的表达,还可以作为 TH2 佐剂。然而,食物过敏原的生化特征不能单独解释其过敏性,因为只有少数接触它的患者会发生过敏。事实上,接触新食物的自然后果是耐受性。口服耐受性取决于完整且具有免疫活性的胃肠道屏障。这种屏障包括通过紧密连接和厚粘液层连接的上皮细胞,以及管腔和刷状缘酶、胆汁盐和极端 pH 值,它们有助于降低抗原的免疫原性。此外,先天性(自然杀伤细胞、多形核白细胞、巨噬细胞、上皮细胞和 toll 样受体)和适应性免疫(上皮内和固有层淋巴细胞、派尔氏斑、IgA 和细胞因子)为外来抗原提供了主动屏障。

由于食物过敏在婴儿中更为常见,因此婴儿肠粘膜的较高渗透性和早期接触过敏性抗原已被认为是婴儿致敏的可能原因。然而,已经表明胃肠黏膜在生命的第 2-3 天就渗透性达到成熟,并且在一些食物过敏儿童中观察到的渗透性增加是过敏性炎症的结果而不是原因。相反,在某些情况下,早期接触食物可能会阻止食物过敏的发展。最近的一项研究表明,以色列儿童在 1 岁之前经常食用一种流行的花生零食,与美国和英国的儿童

相比,他们的花生过敏患病率要低 10 倍。已经提出了违反口服耐受性所需的其他因素。由于感染性炎症过程导致的渗透性暂时增加可能会增加过敏原抗原的吸收并有利于致敏。或者,如果通过替代途径(例如呼吸道或皮肤)呈递蛋白质绕过胃肠道屏障,则促进敏化。在口腔过敏综合征(也称为花粉-食物相关综合征)中,由于花粉过敏原和水果中含有的过敏原(即桦树花粉蛋白 Bet v 1 和一种同源苹果蛋白, Mal d 1),由于在消化酶的存在下不稳定,因此在摄入时通常具有良好的耐受性。来自鼠模型的数据表明,食物蛋白的表皮应用可能导致非常强烈的过敏性致敏和 TH2 炎症。人类皮肤可能对食物过敏原过敏的间接证据是 Lack 等人的一项研究,该研究发现后代花生过敏风险的增加与使用含有花生的婴儿护肤霜有关,而不是与母亲在怀孕期间摄入花生有关。怀孕或哺乳。

由于有利于致敏的主动免疫屏障的 TH2 偏向失调,也可能破坏口服耐受性。最近的流行病学研究确定了可能促进这种失调的潜在环境影响,包括减少接触细菌和感染(“卫生假说”)、增加 omega-6 的摄入量和减少 omega-3 多不饱和脂肪酸的摄入量、减少饮食中的抗氧化剂,以及维生素 D 的过量或缺乏。50, 59, 60 有人提出,TH2 失调是由于上皮细胞、抗原呈递细胞(树突状细胞)和调节性 T 细胞,最终决定了食物过敏原引发的 T 细胞反应的类型。肠上皮细胞可能作为 T 淋巴细胞的非专业抗原呈递细胞,因为它们表达 II 类主要组织相容性复合物(MHC),但它们缺乏“第二信号”,这是抗原呈递后 T 细胞扩增所必需的,这表明它们在诱导对食物抗原的耐受性。已发现几种调节性 T 细胞对口服耐受很重要: Th3 细胞,一组分泌转化生长因子(TGF)  $\beta$  的 CD4+ 细胞; Tr1 细胞,分泌 IL-10 的细胞; CD4+CD25+ 调节性 T 细胞,表达转录因子 FoxP3; CD8+ 抑制 T 细胞; 和 gamma-delta T 细胞。调节性 T 细胞在食物过敏中的作用来自一个携带 FOXP3 突变的严重食物过敏家族。此外,据报道,增加的 T 调节细胞水平与对牛奶的获得性耐受有关。

T 细胞归巢到靶器官可以解释为什么一些食物过敏性疾病是局部的,而不是像食物相关的特应性皮炎或嗜酸性食管炎那样是全身性的。事实上,CLA(皮肤淋巴细胞抗原)仅在食物反应性特应性皮炎患者中在食物反应性 T 细胞中上调。在嗜酸性食管炎中,食管组织的基因微阵列分析表明,与健康对照食管相比, eotaxin-3 的 mRNA 是嗜酸性食管炎组织中最高度上调的转录物,并且与组织嗜酸性粒细胞增多相关。非 IgE 介导的食物过

敏代表了对食物的少数免疫反应, 并且发生在皮肤或血清中没有可证明的食物特异性 IgE 抗体的情况下。它们的特征不太清楚, 但通常是由于胃肠道中的急性或慢性炎症, 其中嗜酸性粒细胞和 T 细胞似乎起主要作用。对于食物蛋白诱导的小肠结肠炎患者, TNF- $\alpha$  似乎具有重要作用。TNF- $\alpha$  可以从患有食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征的婴儿的外周血单核细胞中体外培养。Chung 及其同事还发现, 在患有食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征的婴儿的十二指肠活检中, TNF- $\alpha$  染色增加。对于嗜酸性食管炎, 嗜酸性粒细胞及其生长和趋化因子起关键作用。与患有慢性食管炎的对照组相比, Eotaxin-3 在食管组织中上调了 50 倍。此外, IL-13 和 IL-5 在小鼠模型的发病机制中起关键作用, 并增加了组织样本中的 VCAM-1、TGF- $\beta$ , 导致组织纤维化增加。最后, 食物

过敏至少部分是由基因决定的。例如, 与一般人群风险相比, 有兄弟姐妹花生过敏的儿童发生花生过敏的可能性大约是普通人群的 10 倍; 然而, 尚未确定特定基因。与非 IgE 介导的食物过敏相似, 存在很大的家族和种族差异, 主要是患有该疾病的高加索男性。

#### 四、诊断

患者的病史可以成为一个强大的工具, 特别是如果患者和家属是客观的历史学家。但家族自身的观念和知识往往会影响历史。显然怀疑食物过敏的频率高于通过准确的诊断程序发现的频率, 并且在不到 20% 的时间内被挑战证实。一般来说, 病史对 IgE 介导的疾病更有帮助, 因为这些反应在食物摄入后很快就会发生, 并且多个靶器官受到影响。食物蛋白诱发的小肠结肠炎的病史更难, 嗜酸性食管炎的症状会在数小时或数天后出现。

**Table 1** 95% Predictive values for prick skin test and specific IgE

Food	Specific IgE (kU/L)	Wheal Size
Egg	7 (>2 yr) (78)	13 mm (108)
Egg	2 (<2 yr) (109)	6 mm (109)
Egg	17.5 (not previous exposed to eggs) (110)	5 mm (110)
Peanut	15 (111)	8 mm (111)
Peanut	15 (78)	8 mm (112)
Milk	32 (78)	12.5 mm (108)
Milk	None found (77)	6 mm (112)
Soy, Wheat	None (77, 78)	

因此, 对患者饮食进行系统回顾是非常有用的第一步。重要的历史考虑包括以下内容: 1.) 反应是否可重现? 每次摄入食物时都会发生吗? 如果不是, 则不太可能触发。2.) 反应的时间范围是什么? 即刻的超敏反应通常会迅速发生, 通常在几分钟内, 几乎总是在 2.5 小时内。混合和 T 细胞介导的反应具有典型的延迟发作。因此, FPIEC 患者通常在摄入后 1.5 小时后开始出现症状。其他临床病史元素可能会有所帮助。第一次和最后一次出现的时间可以揭示敏感性是增加还是减少。这些考虑因素以及触发反应所需的数量也有助于规划诊断挑战程序。有时, 由于某些产品中可能存在微量食物, 历史可能会变得复杂。

#### 五、口服食物的挑战

通常, 消除饮食可以提供诊断信息以及缓解症状。如果不是, 则可能并非所有负责任的食物都已被消除(在牛奶敏感患者的“低过敏性”酪蛋白水解物配方中并非全部在诊断检查中检测到, 隐藏成分或足够的过敏原)。元素饮食 (Neocate、EleCare) 也可能有帮助, 因为它们可以避免所有蛋白质过敏原。如果消除饮食成功, 则指示食物挑战以确认诊断并阐明个体食物触发因

素。对于胃肠道疾病, 消除 (正常化) 和重新引入 (炎症反应) 后的活检可以帮助确定负责任的食物触发因素。口服食物挑战是确定特定食物触发因素的关键。最严格的方法是双盲和安慰剂对照 (DBPC), 但可以执行单盲 (患者) 和开放式挑战。时间最少的程序是公开挑战。如果终点被明确定义和记录, 则此程序对于诊断目的是令人满意的。76 当终点是主观投诉 (可能存在偏见) 或有特定研究目标时, 表明 DBPC 挑战。

#### 六、食物过敏治疗

唯一经过验证的疗法是消除食物。然而, 许多家庭发现很难将标签解读为许多食物有多种方式来称呼一种成分 (例如, 酪蛋白、乳清和乳白蛋白) 牛奶)。因此, 政府制定了标签法。例如, 在日本, 常见的食品标签厚生劳动省过敏症 (2001 年) 根据 2001 年第 23 号部长令规定对 5 种食品 (牛奶、鸡蛋、花生、小麦和荞麦) 进行标签, 并建议对还有 19 种食物 (鲍鱼、鱿鱼、鲑鱼子、虾、橙、蟹、猕猴桃、牛肉、坚果、三文鱼、鲭鱼、大豆、鸡肉、猪肉、松茸、桃子、山药、苹果和明胶)。美国于 2005 年颁布了 FALPCA 以帮助带有阅读标签, 以防止意外接触 8 种最常见的食物过敏原 (牛奶、鸡蛋、

花生、坚果、鱼、贝类、大豆和小麦)。全部有过敏反应风险的患者必须接受培训识别早期症状并做好适当治疗的准备。自动注射肾上腺素是必不可少的与教育一起帮助识别可避免的风险。

### 七、未来疗法

一种预防食物过敏的替代方法是推迟引进, 提倡母乳喂养或从母亲的饮食中去除过敏原怀孕。总体而言, 这些治疗方案具有没有成功。事实上, Lack 最近的研究和同事建议延迟引入与“遗传”相比, 英国花生的摄入量可以解释食物过敏的增加匹配的对照在以色列与英格兰的 10 倍花生过敏。但是, 这不能算以色列芝麻过敏率增加, 这也是早期饮食中引入的。唯一的饮食措施已被证明在进行良好的纵向研究中很重要是婴儿配方奶粉和固体食物的引入4-6个月大之前的饮食。所以, 美国儿科学会不再建议在怀孕期间避免食物, 并且已经没有关于重新引入食物的具体建议除了母乳喂养之外, 直到 4 个月才吃固体食物年龄。过敏原给药替代途径的新研究正在进行中。在最近的一项研究中, 榛子舌下免疫疗法在减轻 23 名对榛子过敏的成年人的症状。约 50% 的患者处于活跃期组达到最大剂量 (20 g), 而只有 9% 在安慰剂组达到最大剂量。该数据表明舌下免疫治疗对榛子的耐受性是可能的, 如通过评估双盲, 安慰剂对照的食物挑战。使用标准化的口服免疫疗法 (OIT) 各种食物过敏的治疗方案, Patriarca 等。据报道, 完成该方案的食物过敏受试者中有 83% 随后可以耐受他们以前过敏的食物。他们队列中最常见的食物过敏是牛奶, 其次是鸡蛋和鱼。与年龄匹配的食物过敏对照相比, 接受 OIT 显示食物特异性 IgE 显著降低, 特异性 IgG4 升高。Meglio 及其同事在经证实具有 IgE 介导的敏感性的儿童牛奶。在 6 个月内, 21 名儿童中有 15 名完全脱敏; 3 个孩子部分如此。即使是部分脱敏也大大降低了患意外或不注意摄入少量牛奶后的严重反应。在 4-5 年随访中, 14/20 名儿童完全 (n = 13, 65%) 或部分 (n = 1, 5%) 耐受牛奶。此外, 伯克斯和同事使用另一个 OIT 协议成功 7 名鸡蛋过敏儿童脱敏并确诊与 DBPC 食物挑战。鸡蛋特异性 IgG 浓度显著增加, 与 Patriarca 相似, 表明这可能是耐受性发展的标志

### 八、结论

食物过敏是对某些食物的不良反应涉及免疫反应。此类不良反应食物会引起从轻微到甚至危及生命的各种症状。估计的食物流行率基于临床证据的过敏原是三到四倍儿童高于成人, 影响 4-8% 的儿童成人为 1-2%。不同食物过敏的患病率不同国家之间的差异很大原因, 包

括生活方式、饮食习惯、消费模式、暴露年龄和独特食物的可用性。牛奶鸡蛋过敏是儿童最常见的食物过敏, 而鱼和贝类过敏在成年人。由于目前无法治愈食物过敏, 并且建议完全避免有害食物补救措施, 食物过敏因此受到强制性标签的监管自 2002 年以来预包装食品中的主要食物过敏原。食品过敏原标签法规的差异。然而, 受监管的国家使实施复杂化给农业生产造成了巨大的经济负担食品工业。食物过敏是继续上升类似于其他食物过敏, 但上升的确切原因尚不清楚。增加了解 IgE 和非 IgE 介导的反应已经完成使用新技术和小鼠模型。这些进展为食物过敏的新疗法创造了机会。然而, 就目前而言, 唯一的治疗方法是避免。

### 参考文献:

- [1]Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M. A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:270-4.
- [2]Shek LP, Lee BW. Food allergy in children—the Singapore story. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999;17:203-6.
- [3]Eriksson NE, Moller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U, Zolubas M. Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:70-9.
- [4]Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103 (Pt 1):717-28.
- [5]Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
- [6]David, T.J. : Adverse reactions and intolerance to foods. *Brit. Med. Bull.*, 56, 34-50 (2009).
- [7]Gianferoni, A. and Spergel, J.M. : Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol. Int.*, 58, 457-466 (2009).
- [8]O'Connell, E.J. : Pediatric allergy: a brief review of risk factors associated with developing allergic disease in childhood. *Ann. Allerg. Asthma Im.*, 90, 53-58 (2003).
- [9]Nurmatov, U., Devereux, G., and Sheikh, A. : Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immun.*, 127, 724-733 (2011).
- [10]Sellge, G. and Bischoff, S.C. : The immunological basis of IgE-mediated reactions. In: *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*, 4rd Ed. (Metcalfe, D.D., Sampson, H.A. and Simon, R.A. eds.) Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK. pp. 15-28 (2008).