

食物过敏动物模型的研究进展

黄建芳, 王彩霞, 向军俭*, 郑 函

(暨南大学 广东省分子免疫与抗体工程重点实验室, 广东 广州 510632)

摘 要: 食物过敏是食品安全的重要问题之一, 日益受到人们的关注。食物过敏动物模型不仅为食物过敏机制的研究提供重要的依据, 而且还有效地对食物过敏原进行准确的评价和检测。本文对小鼠、大鼠、豚鼠等啮齿类动物及幼猪和狗等非啮齿类常见食物过敏动物模型、动物模型致敏途径以及动物过敏模型检测、评价指标等研究进行了综述。

关键词: 食物过敏; 动物模型; 过敏原检测; 致敏性评价

Research Advances in Animal Models of Food Allergy

HUANG Jian-fang, WANG Cai-xia, XIANG Jun-jian*, ZHENG Han

(Guangdong Province Key Laboratory of Molecular Immunology and Antibody Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Food allergy is an important food safety issue, and has received more attention recently. Animal models of food allergy are not only necessary to pursue the mechanisms and potential treatments of food allergy, but also become a useful approach to accurate identification and assessment of food allergens. Common animal models of food allergy and their allergic pathways, biological detection methods and allergenicity evaluation are reviewed in this paper.

Key words: food allergy; animal model; allergen detection; allergenicity assessment

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2014) 03-0280-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201403055

食物过敏属于食品安全领域, 约6%~8%的儿童和2%~4%的成人受到食物过敏的影响, 并呈不断增加的趋势^[1]。食物过敏多为IgE介导的I型超敏反应: 当食物过敏原进入机体后, 激活Th2细胞并分泌白细胞介素4 (interleukin 4, IL-4)、白细胞介素5 (interleukin 5, IL-5)、白细胞介素4 (interleukin 13, IL-13) 等细胞因子, 诱发B细胞产生IgE抗体, IgE与靶细胞 (肥大细胞, 嗜碱性粒细胞) 结合, 使机体处于致敏状态。当相应食物过敏原再次进入机体, 与靶细胞上的IgE分子结合介导桥联反应, 激活下游信号通路, 促使靶细胞脱颗粒, 释放如组胺、5-羟色胺、白三烯等介质, 引起过敏反应^[2]。目前被国际免疫学会认定的过敏食物有100多种, 但90%的食物过敏反应由牛奶、鸡蛋、鱼、甲壳类、花生、大豆、小麦和坚果8类食物引起的^[3]。

研究表明, 啮齿动物在免疫调节的许多方面与人类相似, 如Th1和Th2细胞的分化和IgE介导的过敏反应等, 且某些品系是高IgE反应型, 类似人类的遗传性过敏症; 而猪、狗等非啮齿动物的胃肠解剖学和生理学、营养需求、黏膜免疫学等方面都与人类是相似的, 具有天然的

食物过敏反应, 且食物过敏的发生率, 胃肠道和皮肤的过敏临床症状也与人类相似^[4]。在多数情况下, 引起人类过敏的食物可导致某些动物过敏, 因此可以通过建立敏感动物的食物过敏原模型, 研究实验动物对过敏原免疫应答的特异性与敏感性, 为评价和检验检测过敏原提供依据。

目前, 食物过敏动物模型主要用于评价新型食物或蛋白的潜在致敏性, 尤其是转基因食品^[5], 在2001年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) 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议制定的蛋白致敏性树状分析法中, 动物模型实验是其重要组成部分, 也是最直接的方法^[6], 它既避免了人体实验的安全与伦理顾虑, 又克服了体外实验只能局部反映过敏原的性质, 不能直接显示其与机体作用结果的缺陷, 可直接、准确的反应食物中的过敏原, 是一种可靠的过敏原检测与评价技术。此外食物过敏动物模型研究对于理解食物过敏反应复杂的免疫学和病理学机制具有重要作用, 并可以运用其检验新的治疗方法, 评价低过敏食物或抗过

收稿日期: 2013-02-20

基金项目: 广东省重点实验室建设项目 (2011A060901017)

作者简介: 黄建芳 (1984—), 女, 硕士, 研究方向为食物过敏原。E-mail: jianfang_514@163.com

*通信作者: 向军俭 (1952—), 男, 教授, 硕士, 研究方向为抗体药物及食品安全。E-mail: txjj@jnu.edu.cn

敏食物的功效, 以及研究食品加工过程和食品添加剂对食物潜在致敏性的影响^[7]。

1 常用的食物过敏动物模型

在20世纪90年代, 欧美一些国家就开展了食物过敏动物模型的研究。过敏动物模型主要可以分为啮齿类动物(BALB/c、C57BL/6、A/J、BDF-1、C3H/HeJ等小鼠和BN等大鼠)和非啮齿类动物(如狗和幼猪)。

1.1 小鼠模型

小鼠是最常用的动物模型, 这主要是因为小鼠体积小, 易于繁殖, 实验成本低, 并已开发了多种小鼠免疫分子试剂及近亲交配和转基因的小鼠, 小鼠模型已广泛用于各种IgE介导的过敏性疾病的分子和细胞机制研究^[7]。

BALB/c小鼠是常用的过敏动物模型, 它是近交高IgE应答品系。Dearman等^[8-11]对BALB/c小鼠腹腔无佐剂注射模型进行了一系列研究: 用过敏原花生凝集素、卵清蛋白(ovalbumin, OVA)和牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)以及非过敏原马铃薯酸性磷酸酶(potato acid phosphatase, PAP)或马铃薯凝集素腹腔注射BALB/c小鼠, 运用酶联免疫和被动皮肤致敏试验(passive cutaneous anaphylaxis, PCA)分别检测小鼠血清中的特异性IgG和IgE, 结果显示, BALB/c小鼠对花生凝集素、OVA和BSA产生了特异性IgG和IgE, 而对PAP只产生特异性IgG而无IgE产生; 另外, Adel-Patient等^[12]和Lisa等^[13]以霍乱毒素(cholera toxin, CT)为佐剂口服致敏BALB/c小鼠, 发现花生和牛奶蛋白致敏的小鼠能产生高的特异性IgE和IgG₁, IL-4和IL-5分泌也相应增加, 并伴随局部的过敏症状; 这些研究表明BALB/c小鼠可能是一种有效的食物过敏动物模型。

C3H/HeJ小鼠是高IgE应答品系和Toll样受体4基因突变型。Li Xiumin等^[14]以加入CT佐剂的花生粉末灌胃致敏C3H/HeJ小鼠。结果显示, C3H/HeJ小鼠能产生针对花生粗提液及其主要过敏原Ara h1、Ara h2的特异性IgE, 且与过敏患者IgE识别相同的Ara h2亚型和相似的过敏原表位及过敏原优势表位; 另外, 致敏的C3H/HeJ小鼠在过敏原激发后产生明显的与人类相似的过敏临床症状。孙拿拿等^[15]用灌胃及腹腔注射两种途径给予C3H/HeJ小鼠OVA, 两组小鼠均产生了OVA特异性IgE, 荧光实时定量PCR检测显示脾细胞中IL-4的表达显著升高, 而IFN- γ 的表达则显著降低。这些研究表明, C3H/HeJ小鼠是一种可靠有效的食物过敏动物模型。

C57/BL6小鼠是常用的过敏动物模型, 多见于呼吸性过敏反应的研究。刘婉莹等^[16]用牛奶和虾的粗提液皮下注射C57/BL6小鼠, 以Al(OH)₃作为佐剂, 收集小鼠腹腔致敏肥大细胞(sensitivity of mast cell induced peritoneal, PMC),

用牛奶、虾过敏原体外诱导PMC释放组胺, 结果显示致敏小鼠过敏原激发后产生较明显的过敏症状, 且PMC体外组胺释放量与激发过敏原的来源、种类及剂量存在相关性。TNO Quality of Life实验室研究小鼠的花生腹腔注射模型时, 发现C57/BL6小鼠PCA阳性率较高, 且可以产生较强的过敏症状^[17]。因此, C57/BL6小鼠也是一种较好的食物过敏动物模型。

然而, 不同品系的小鼠对同一食物过敏原识别模式和过敏的敏感性存在差异, 不同食物对同一品系小鼠的致敏性和致敏率也存在差异, 如TNO Quality of Life实验室用花生的3个主要过敏原Ara h1、Ara h2和Ara h3分别致敏BALB/c、C3H/HeJ、A/J、C57BL/6小鼠, 特异性IgE的检测发现C3H/HeJ和A/J都能识别这3个过敏原, 而BALB/c和C57/BL6只能识别Ara h3^[17]。因此, 单一的小鼠过敏模型检测和评价食物过敏原具有风险性, 需要根据研究目的和研究对象合理选择多种小鼠品系。

1.2 大鼠模型

大鼠作为食物过敏动物模型, 具有以下优势: 它的大小适于在单个动物上进行血清特异性抗体的动力学分析, 可以口服致敏且无需佐剂, 致敏大鼠激发后可产生与人类相似的过敏症状^[7]。BN大鼠是高免疫球蛋白(尤其是IgE)应答品系, 已作为过敏动物模型被广泛研究。

Knippels等^[18]先后对BN大鼠的OVA致敏模型进行了深入研究, 包括注射剂量、喂食模式、喂食频率、饮食控制以及检测指标等。实验中连续42 d口服给予BN大鼠OVA(1 mg/d), 且不使用佐剂。酶联免疫和PCA测定结果显示, 超过80%BN大鼠产生OVA特异IgE, 且致敏小鼠OVA激发后肠通透性增加, 少数动物的呼吸系统或血压有微弱变化。TNO Quality of Life实验室^[17]运用纯化的花生过敏原Ara h1、虾过敏原Pena 1、马铃薯过敏原Sol t1(罕见过敏原)和牛肉原肌球蛋白(非过敏原), 以口服无佐剂、口服加佐剂和腹腔无佐剂3种途径致敏BN大鼠, 结果显示口服致敏的BN大鼠产生了过敏原特异性IgE和IgG2a, 佐剂不会增加模型的敏感度, 另外酶联免疫检测出BN大鼠IgE阳性反应率排序为Ara h1>Pen a 1>Sol t 1, 牛肉原肌球蛋白则无致敏性, 这与人群中这几种过敏原的致敏率相似。Bogh等^[19]研究也发现BN大鼠识别花生主要过敏原Ara h1的IgE表位与人类相同。人群中不同过敏原的发病率和致敏强度具有差异, 理想的动物模型应该能反映人群中不同过敏原的致敏率以及人类对不同过敏原的反应强度, 因此BN大鼠是一种理想的过敏动物模型。吕相征^[20]、向钱^[21]、李中港^[22]等的研究也证实了BN大鼠是一种较理想的口服致敏动物模型。

1.3 豚鼠模型

豚鼠具有易感性, 是最普遍的过敏动物模型之一。Devey等^[23]通过口服方式致敏豚鼠, 结果发现, 致敏后

豚鼠以注射、口服方式再次接触全牛奶或其主要过敏原酪蛋白、 α -乳清蛋白会发生死亡或产生应激性休克，表明豚鼠具有与人相似的致敏途径，是一种良好的牛奶过敏动物模型。王丽娟等^[24]用0.1~20 mg/mL卵白蛋白和虾蛋白致敏并激发豚鼠，结果显示100%豚鼠呈全身过敏反应，1 mg/mL卵白蛋白激发组的豚鼠全部死亡，虾蛋白对致敏豚鼠离体回肠平滑肌过敏性收缩反应（Schultz-Dale反应）的影响与全身过敏反应结果相似，表明豚鼠是虾和卵白蛋白的一种合适的过敏模型。向军俭等^[25]用海虾粗提液和Al(OH)₃佐剂混合免疫致敏豚鼠，发现豚鼠的血清中海虾蛋白及其主要过敏原Pen a1的血清IgE和IgG水平显著提高，表明豚鼠具有跟人类相似的过敏原识别机制，是一种较好的过敏动物模型。

1.4 幼猪和狗模型

在蛋白质致敏性的研究中，幼猪和狗等非啮齿类动物不是常用的动物模型。Twuber等^[26]建立了狗的花生和树坚果过敏动物模型，致敏的狗对相应的过敏原皮肤试验阳性，产生了特异性的IgE，且口服激发后出现呕吐和嗜睡的症状。Ermel等^[27]用口服和皮下注射的途径建立了辛巴吉犬过敏动物模型的种系，致敏的辛巴吉犬能对一系列食物过敏原和过敏食物发生过敏反应，产生特异性的IgE，出现明显的过敏临床症状如反胃、恶心、腹泻和红斑，胃肠血管的通透性增强，血压升高等。Helm等^[28]通过腹腔注射花生蛋白使怀孕的兰德瑞斯猪致敏，结果大部分幼猪口服激发和PCA实验阳性，并产生了严重的胃肠黏膜损伤，出现呕吐、腹泻和呼吸困难等症状。黄琼等^[29]用11 S大豆过敏蛋白，也发现大豆抗原蛋白11 S可诱发五指山小型猪产生IgE介导的I型过敏反应。虽然幼猪和狗具有与人类非常相似的过敏反应，但是致敏周期长、致敏剂量大、体积大、实验成本高，且缺乏相关的分子免疫试剂，因此它们更多是用于过敏机制研究而非致敏性评价^[20]。

2 致敏方式选择

过敏动物模型中，致敏方式取决于动物种类与过敏原分子的易感性和特异性。过敏原的性质、免疫剂量、给予频率和途径^[30]均可影响免疫反应的方向（致敏或耐受）。除了蛋白质本身的致敏性外，食物介质（脂质、糖类、其他蛋白等）和食物中的污染物（脂多糖、内毒素、凝集素等）也会影响蛋白质的免疫原性和过敏原性^[31]，Dearman等^[32]的研究发现内源的脂类对于巴西坚果主要过敏原Ber e1的致敏性是必需的，并且加入不同的脂类可诱导不同的IgE反应。表1具体介绍了3种主要致敏途径的致敏剂量、周期和优缺点。针对不同的动物模型，致敏方式也应发生相应的变化，一般需选择多种途径进行组合和比较论证，从而获得最佳的方式。

表1 致敏方式（啮齿动物）
Table 1 Sensitization routes (rodent)

致敏途径	致敏剂量与周期	佐剂（可选）	优点	缺点
口服 灌胃 ^[14,15,17,20,21,33]	小鼠：1 mg/周，4~7周 大鼠：1 mg/d，28~42 d	CT	与人类食物过敏的致敏途径最相似	易产生口服耐受
腹腔注射 ^[6,11,17,20,21]	小鼠：50 μ g/周~2.5 mg/周，3~4周 大鼠：100 μ g/周~1 mg/周，2~3周	明矾；Al(OH) ₃	可克服口服耐受	可能与人类的食物过敏结果存在差异
皮下注射 ^[34,35]	小鼠：50~500 μ g/周，3~6周	Al(OH) ₃		

3 检测指标

I型过敏症的检测指标有多种，但过敏反应的机制是复杂的，单一的指标并不能反应机体的过敏状态，实际中需联合多种指标进行检测，以下是常用的几种检测指标。

3.1 过敏原特异性抗体

血清IgE是最常用的检测指标。IgE的检测方法包括酶联免疫、Western blotting以及基于其生物活性的实验如PCA或大鼠嗜碱性粒细胞（rat basophilic leukemia cell line 2H3，RBL-2H3）脱颗粒实验。酶联免疫是检测血清中的特异性IgE最常用的方法，但易受IgG的干扰。实际中，大多数研究者在对蛋白进行地高辛或生物素标记后，利用夹心酶联免疫检测，或者在间接酶联免疫检测之前去除血清中的IgG^[31]。Western blotting方法主要用于鉴定复杂混合物中IgE特异性蛋白组分。PCA常用于啮齿动物模型中，可以反映结合到肥大细胞表面的具有生物活性的IgE含量。

小鼠的IgG1、大鼠和豚鼠的IgG2a与迟发型过敏反应相关，也属于Th2型抗体，受Th2型细胞因子的调节，因此也常作为过敏检测指标。蛋白特异性的IgG1或IgG2a常用间接酶联免疫检测。但是只有在特定的实验体系中，用IgG亚型抗体作为IgE的替代指标才是合适的，在一些情况下，IgG1和IgE的产生不具有相关性^[31]。Dearman等^[7]研究发现小鼠中存在两种IgG1抗体：一种IL-4依赖的IgG1抗体，它诱导肥大细胞脱颗粒；一种非IL-4依赖的IgG1抗体，它受 γ 干扰素（Interferon- γ ，IFN- γ ）和IL-12调节，不产生PCA反应。Gizzarrelli^[33]和Birmingham^[34]等也发现在大豆或榛子致敏的BALB/C小鼠中，血清中的IgG1和IgE水平均显著升高，但同时IgG2a（Th1型抗体）的水平也升高，只是比IgG1和IgE增高的水平要低，而且在C3H/HeJ小鼠的口服花生致敏模型IgA的水平也升高，说明在动物模型中过敏反应可能是由多种特异性抗体参与的反应^[36]。

3.2 免疫细胞和细胞因子

Th2细胞和CD4⁺CD25⁺调节性T细胞（T Reg）在过敏反应的致敏和激发阶段都发挥着重要作用。Th2细胞通过分泌一些细胞因子诱导IgE的产生，引起过敏反应，主要Th2细胞因子有IL-4、IL-5、IL-13等^[2,36]。此外Th1细胞

分泌IFN- γ 抑制IgE的产生,而CD $_4^+$ CD $_{25}^+$ 调节性T细胞通过分泌免疫抑制性的细胞因子IL-10控制过敏反应^[7]。Zhang Songguo等^[37]发现OVA诱导OVA TCR转基因小鼠产生口服耐受后CD $_4^+$ CD $_{25}^+$ T Reg增加,将已产生口服耐受小鼠的CD $_4^+$ CD $_{25}^+$ T Reg转移到BALB/c中能抑制小鼠发生迟发型过敏反应,而IL-10受体和TGF- β 受体可以部分抑制CD $_4^+$ CD $_{25}^+$ T Reg发挥作用。

在过敏动物模型中,脾细胞增殖反应和相关细胞因子分析作为血清分析的补充是非常有用的检测指标^[33]。van Wijk等^[36]研究的C3H/HeJ小鼠的口服花生致敏模型中,分别取花生致敏小鼠在致敏早期(第8天)和晚期(第49天)的脾脏进行体外培养,再分别加入花生粗提液、Ara h1、Ara h2 Ara h3、Ara h6进行共培养刺激,用酶联免疫试剂盒检测培养上清中IL-4、IL-10、IL-13和IFN- γ 的含量,结果表明在致敏早期和晚期,与对照相比过敏原刺激的脾细胞培养上清中4种细胞因子的含量均升高,且有剂量依赖性。Morafo等^[38]研究C3H/HeJ小鼠口服牛奶致敏模型也得到类似的结果,即IL-4、IL-10和IFN- γ 的水平都明显升高。在BALB/c小鼠和BN大鼠的过敏模型中Th1型细胞因子和Th2型细胞因子也均升高。在I型超敏反应中,例如哮喘和食物过敏,通常认为Th1/Th2平衡向Th2偏移是产生过敏的关键因素,但是目前关于哮喘的研究表明这一假设太过简单^[39],在花生过敏患者中观察到多种亚型的花生特异的抗体反应,包括血清中IgG1、IgG4、IgA水平的升高^[40],此外食物过敏患者身上也观察到Th1/Th2混合的细胞因子反应^[41]。而过敏动物模型的研究也表明,在实验动物中过敏反应也并不是严格由Th2反应介导,可能是一个Th1/Th2混合的反应^[42-43]。

3.3 临床症状

致敏动物激发后的临床症状也可以作为检测指标。观察过敏原激发后的全身性过敏症状如浮肿、腹泻、气喘、惊厥、死亡等,在小鼠模型中根据症状严重程度被分为6个等级,从而实现定量检测^[14]。而动物的局部过敏反应如:呼吸频率增加、胃肠通透性增加、直肠温度下降、胃肠道病理损伤等症状都可通过相应的试剂仪器或组织学观察进行检测^[33-44]。耳部膨胀实验和皮肤试验也常用于检测动物过敏反应^[34]。

3.4 活性介质和其他指标

I型过敏反应最重要的特征是过敏原激发后肥大细胞脱颗粒释放活性介质引起过敏反应,常用的检测肥大细胞脱颗粒的活性介质有组胺、类胰蛋白酶、 β -己糖胺酶、小鼠肥大细胞蛋白酶1(mouse mast cell protease、mMCP-1),可通过酶联免疫或酶活力测定进行检测^[35-36, 45]。其中组胺是经典的过敏介质,本实验室不仅在国内率先建立组胺荧光检测方法,而且还建立了致敏肥大细胞体外定向释放组胺的模型^[16],但是由于

组胺的半衰期很短,其他蛋白类的过敏介质越来越受到重视。Th2细胞和靶细胞活化相关的细胞表面分子或特异转录因子GATA-3表达量的多少也是有效的检测指标^[31,34,46]。

4 结 语

4.1 模型的综合因素

过敏动物模型的建立、评价和优化需要考虑到众多的因素,过敏原的性质和动物的种类可能是两个最重要的方面。人类的过敏反应具有个体性、地区性和年龄差别,不同的过敏原对同一个体的致敏性不同,而不同个体对同一过敏原的过敏反应也不相同,因此对于动物模型,不同的过敏原可能适用于不同的动物种类,过敏原的性质、纯度以及与其他过敏原的交叉反应都将影响动物的过敏反应^[47]。目前已研究开发了多种动物模型,选择时需要考虑不同种属动物的免疫反应特点,使用一个模型动物的成本和合理性(动物的大小、饲养、操作),以及是否有相关的分析试剂。过敏原性质和不同种属动物免疫应答的特点基本决定了免疫途径(最好口服)^[48]、免疫剂量、免疫周期和佐剂的使用。过敏的检测指标有多种,不同种属的动物可能适用于不同的检测指标,可针对不同的动物种类选择最佳的定性和定量检测指标。总之,应根据不同的研究目的,将不同因素进行综合考虑和分析,以得到最佳的动物模型。

4.2 存在的问题

动物过敏模型由于能直接、准确的反应食物中的过敏原,随着近年来一些较为理想的动物模型逐渐被研究开发,动物过敏模型作为一种评价和鉴定食物过敏原的有效途径受到广泛关注。但现有的动物模型也存在一定的局限性,如重复性较差,对于同一模型不同的研究者得到的结果差异较大,如吕相征等^[49]研究BALB/c小鼠的腹腔注射模型时,发现小鼠对过敏原和非过敏原都产生特异性IgE,表明BALB/c小鼠并非理想的食物过敏动物模型,因此动物模型的建立应实现过敏原,致敏过程和检测指标的标准化,从而建立可靠的动物模型。目前没有一个动物模型对大范围的过敏原和非过敏原进行了检测和验证,因此还不能运用于检测和评价,但目前的研究表明正确应用动物模型,并结合其他的评价标准,可以有效地对食品的致敏性进行准确的检测和评价。

参考文献:

- [1] LEUNG D. Food allergy: are we getting closer to a cure[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3): 555-557.
- [2] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(Suppl 2): 116-125.
- [3] 张田勘. 哪些食物可以引起过敏反应[J]. 科学养生, 2009(1): 48-49.
- [4] UNTERSMAYR E, JENSEN E. Mechanisms of type I food allergy[J].

- Pharmacol Ther, 2006, 112(3): 787-798.
- [5] GOODMAN R E, VIETHS S, SAMPSON H A, et al. Allergenicity assessment of genetically modified crops: what makes sense? [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(1): 73-81.
- [6] FAO/WHO. Evaluation of allergenicity of genetically modified food. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology[R]. Rome: FAO, 2001.
- [7] DEARMAN R J, KIMBER I. Animal models of protein allergenicity: potential benefits, pitfalls and challenges[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(4): 458-468.
- [8] DEARMAN R J, CADDICK H T, BASKTTER D A, et al. Divergent antibody isotype responses induced in mice by systemic exposure to proteins: a comparison of ovalbumin with bovine serum albumin[J]. Food Chem Toxicol, 2000, 38(4): 351-360.
- [9] DEARMAN R J, KIMBER I. Characterization of antibody responses induced in rodents by exposure to food proteins: influence of route of exposure[J]. Toxicology, 2001, 167(3): 217-231.
- [10] DEARMAN R J, STONE S, CADDICK H T, et al. Evaluation of protein allergenic potential in mice: dose-response analyses[J]. Clin Exp Allergy, 2003, 33(11): 1586-1594.
- [11] DEARMAN J, KIMBER I. A mouse model for food allergy using intraperitoneal sensitization[J]. Methods, 2007, 41(1): 91-98.
- [12] ADEL-PATIENT K, BERNMARD H, AHLEUNG S, et al. Peanut and cow's milk-specific IgE, Th2 cells and local anaphylactic reaction are induced in BALB/c mice orally sensitized with cholera toxin[J]. Allergy, 2005, 60(5): 658-664.
- [13] LISA C, HUGH S, MADHAN M. Oral Sensitization to peanut in BALB/c mice is enhanced by dietary elimination of soybean components - towards a better mouse model for food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(2): 218.
- [14] LI Xiumin, SEREBRISK Y, LEE S Y, et al. A murine model of peanut anaphylaxis: T-and B-cell responses to a major peanut allergen mimic human responses[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(1): 150-158.
- [15] 孙拿拿, 张馨, 崔文明, 等. 食品致敏性评价啮齿类动物模型研究-C3H/HeJ小鼠动物模型[J]. 卫生研究, 2010, 39(3): 310-312.
- [16] 刘婉莹, 向军俭, 蒋红玲, 等. 肥大细胞组胺体外释放模型在食品过敏原分析中的应用[J]. 食品科学, 2008, 29(8): 576-578.
- [17] LADICS G, KNIPPELS M, PENNIKES A H, et al. Review of animal models designed to predict the potential allergenicity of novel proteins in genetically modified crops[J]. Regul Toxicol Pharm, 2009, 56(2): 212-224.
- [18] KNIPPELS L M, PENNINKS A H, van MEETEREN M, et al. Humoral and cellular immune responses in different rat strains on oral exposure to ovalbumin[J]. Food Chem Toxicol, 1999, 37(8): 881-888.
- [19] BOGH K L, NIELSEN H, MADSEN B, et al. IgE epitopes of intact and digested Ara h 1: a comparative study in humans and rats[J]. Mol Immunol, 2012, 51(3): 337-346.
- [20] 吕相征, 刘秀梅, 杨晓光. BN大鼠食物过敏动物模型的实验研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2005, 17(2): 103-105.
- [21] 向钱, 贾旭东, 王伟, 等. BN大鼠致敏动物模型研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2008, 20(5): 393-396.
- [22] 李中港, 秦慧迪, 汪怀山, 等. BN大鼠与Wistar大鼠 I 型超敏反应敏感性的比较[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(1): 30-34.
- [23] DEVEY M E, ANDERSON K J, COOMBS R R, et al. The modified anaphylaxis hypothesis for cot death. Anaphylactic sensitization in guinea pig fed cow's milk[J]. Clin Exp Immunol, 1976, 26(3): 542-548.
- [24] 王丽娟, 胡志和, 陈照丽, 等. 虾蛋白过敏试验动物模型的建立[J]. 食品科学, 2010, 31(19): 347-350.
- [25] 向军俭, 李小迪, 王宏, 等. 过敏豚鼠模型的建立及海虾主要过敏原组分的纯化与鉴定[J]. 食品科技, 2006, 31(1): 137-139.
- [26] TWUBER S S, DELVAL G, MORIGASKI S, et al. The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(6): 921-927.
- [27] ERMEL R, KOCK M, GRIFFEY M, et al. The atopic dog: a model for food allergy[J]. Lab Anim Sci, 1997, 47(1): 40-49.
- [28] HELM M, FURUTA T, STANLEY S, et al. A neonatal swine model for peanut allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(1): 136-142.
- [29] 黄琼, 徐海滨, 高汎, 等. 大豆球蛋白经口诱发五指山小型猪过敏反应的实验研究[J]. 卫生研究, 2009, 38(5): 531-534.
- [30] SUN Na, ZHOU Cui, PU Qiankun, et al. Allergic reactions compared between BN and Wistar rats after oral exposure to ovalbumin[J]. J Immunotoxicol, 2013, 10(1): 67-74.
- [31] ALDEIR H, BARS R, HEROUET C. Murine models for evaluating the allergenicity of novel proteins and foods[J]. Regul Toxicol Pharm, 2009, 54(Suppl 3): 52-57.
- [32] DEARMAN R J, ALCOCER M, KIMBER I, et al. Influence of plant lipids on immune responses in mice to the major Brazil nut allergen Ber e 1[J]. Clin Exp Allergy, 2007, 37(2): 582-591.
- [33] GIZZARELLI F, CORINTI S, BARLETTA B, et al. Evaluation of allergenicity of genetically modified soybean protein extract in a murine model of oral allergen-specific sensitization[J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(3): 238-248.
- [34] BIRMINGHAM N, PARVATANENI S, HASSAN H, et al. An adjuvant-free mouse model of tree nut allergy using hazelnut as a model tree nut[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 144(3): 203-210.
- [35] BETTS C, FLANAGAN B F, CADDICKS H T, et al. Intradermal exposure of BALB/c strain mice to peanut protein elicits a type 2 cytokine response[J]. Food Chem Toxicol, 2004, 42(10): 1589-1599.
- [36] van WIJK F, HARTGRING S, KOPPELMANT S J, et al. Mixed antibody and T cell responses to peanut and the peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 and Ara h 6 in an oral sensitization model[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(9): 1422-1488.
- [37] ZHENG Songguo, WANG Juhua, GRAY J D, et al. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25⁻ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10[J]. J Immunol, 2004, 172(Suppl 9): 5213-5221.
- [38] MORAFO V, SRIVASTAVA K, HUANG C K, et al. Genetic susceptibility to food allergy is linked to differential TH2-TH1 responses in C3H/HeJ and BALB/c mice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(5): 1122-1128.
- [39] SALVI S S, BABU K S, HOLGATE S T. Is asthma really due to a polarized T cell response toward a helper T cell type 2 phenotype[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164 (8 Pt 1): 1343-1346.
- [40] KOLOPP M N, MONERET D A, GOBERT B, et al. Polyisotypic antipeanut-specific humoral responses in peanut-allergic individuals[J]. Clin Exp Allergy, 2001, 31(1): 47-53.
- [41] HOLEN E, BOLANN B, ELSAYED S. Novel B and T cell epitopes of chicken ovomucoid (Gal d 1) induce T cell secretion of IL-6, IL-13 and IFN-gamma[J]. Clin Exp Allergy, 2001, 31(6): 952-964.
- [42] SMART J M, KEMP A S. Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease[J]. Clin Exp Allergy, 2002, 32(5): 796-802.
- [43] NG T W, HOLT P G, PRESCOTT S L. Cellular immune responses to ovalbumin and house dust mite in egg-allergic children[J]. Allergy, 2002, 57(3): 207-214.
- [44] KAMAL D, LUDMILLA B, HUGH A, et al. Efficacy and immunological actions of FAHF-2 in a murine model of multiple food allergies[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2012, 108(5): 351-358.
- [45] 郭永超, 李振兴, 林洪. 组胺、类胰蛋白酶、 β -己糖胺酶在肥大细胞体外释放过程中的相互关系[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(12): 1073-1075.
- [46] PROUST B, ASTIER C, JACQUENET S, et al. A single oral sensitization to peanut without adjuvant leads to anaphylaxis in mice[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2008, 146(2): 212-218.
- [47] BETTY C, MARJAN G, HANS W, et al. Sensitizing capacity and allergenicity of enzymatically cross-linked sodium caseinate in comparison to sodium caseinate in a mouse model for cow's milk allergy[J]. Toxicol Lett, 2013, 218(1): 50-55.
- [48] ELVIRA B, MARGARITA C, MONICA C, et al. A shorter and more specific oral sensitization-based experimental model of food allergy in mice[J]. J Immunol Methods, 2012, 381(2): 41-49.
- [49] 吕相征, 刘秀梅, 郭云昌, 等. BALB/c 小鼠食物过敏动物模型的实验研究[J]. 卫生研究, 2005, 34(2): 211-213.