

# 鸡卵类黏蛋白过敏原性的在体与离体实验

王丽娟<sup>1,2</sup>, 吴子健<sup>1,2</sup>, 刘 露<sup>1</sup>, 陈一华<sup>1</sup>, 裴高鑫<sup>1</sup>, 王 勇<sup>1</sup>

(1.天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134; 2.天津市食品生物技术重点实验室, 天津 300134)

**摘 要:** 通过观察卵类黏蛋白引起的豚鼠过敏性休克以及对致敏豚鼠离体肠平滑肌过敏性收缩反应(Schultz-Dale反应)的影响, 研究鸡卵类黏蛋白的过敏原性, 并初步建立其过敏实验的动物模型。结果显示: 1) 在实验观察剂量下, 1 mg/mL卵清白蛋白组豚鼠100%出现过敏性休克并死亡, 全身性过敏反应呈极强阳性(4分); 卵类黏蛋白组豚鼠的反应与卵白蛋白组相似( $P>0.05$ ), 大部分动物出现死亡, 全身性过敏反应100%呈阳性(2.04~3.68分); 不同剂量的卵类黏蛋白引起的豚鼠全身过敏反应呈现出剂量依赖性, 当致敏剂量为4 mg/mL时, 全身性过敏反应评分为3.68。2) 卵类黏蛋白对Schultz-Dale反应的影响也与卵清白蛋白相似, 使致敏的肠平滑肌收缩活动明显加强; 以2 mg/mL致敏时, 豚鼠离体肠收缩力改变率最高, 为538.5%。3) 不同致敏剂量卵类黏蛋白组豚鼠血清免疫球蛋白(Ig)G水平较对照组明显升高, 且呈剂量依赖性。由此建立的卵类黏蛋白在体与离体过敏实验的动物模型可用以检测卵类黏蛋白过敏原及评价其过敏原的消减效果。

**关键词:** 卵类黏蛋白; 卵白蛋白; 动物模型; 过敏性休克; Schultz-Dale 反应

## Allergenicity *in Vivo* and *in Vitro* of Ovomucoid

WANG Lijuan<sup>1,2</sup>, WU Zijian<sup>1,2</sup>, LIU Lu<sup>1</sup>, CHEN Yihua<sup>1</sup>, PEI Gaoxin<sup>1</sup>, WANG Yong<sup>1</sup>

(1. College of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China;

2. Tianjin Key Laboratory of Food Technology, Tianjin 300134, China)

**Abstract:** This work was performed to study the allergenicity of ovomucoid (OVO) and to establish an animal model for this purpose. The OVO-induced anaphylactic shock in guinea pigs and the Schultz-Dale response of intestinal smooth muscle from sensitized guinea pigs when it was *in vitro* exposed to OVO were observed. The results obtained were as follows: (1) All the guinea pigs stimulated by ovalbumin at different dosages suffered from anaphylactic shock and finally died. The systemic allergic reactions were extremely positive (the score was 4 points). The systemic allergic reactions induced by ovomucoid were similar to those induced by 1 mg/mL ovalbumin ( $P>0.05$ ) and were 100% positive (the score was 2.04–3.68), causing the death of most of the animals. The effect of ovomucoid was dose dependent and an average score of 3.68 was observed at a dose of 4 mg/mL. (2) Ovomucoid was similarly effective as ovalbumin ( $P>0.05$ ) in enhancing smooth muscle contraction in Schultz-Dale reaction. Muscle contractility showed the highest percentage of change (538.5%) when stimulated with 2 mg/mL of ovomucoid. (3) Serum immunoglobulin G (IgG) levels of guinea pigs stimulated by ovalbumin and ovomucoid were both obviously higher than those of the control group and their effects were dose dependent. In conclusion, the animal model developed (*in vivo* and *in vitro*) in this research allowed to detect the allergenicity of OVO and evaluate its elimination and reduction.

**Keywords:** ovomucoid; ovalbumin; animal model; anaphylactic shock; Schultz-Dale reaction

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201805037

中图分类号: R155.56

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2018) 05-0247-05

引文格式:

王丽娟, 吴子健, 刘露, 等. 鸡卵类黏蛋白过敏原性的在体与离体实验[J]. 食品科学, 2018, 39(5): 247-251. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201805037. <http://www.spkx.net.cn>

WANG Lijuan, WU Zijian, LIU Lu, et al. Allergenicity *in vivo* and *in vitro* of ovomucoid[J]. Food Science, 2018, 39(5): 247-251. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201805037. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2017-02-15

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划面上项目 (14JCYBJC30900)

第一作者简介: 王丽娟 (1961—), 女, 教授, 硕士, 研究方向为功能食品及其安全性。E-mail: wljuan@tjcu.edu.cn

鸡蛋具有丰富的营养价值,是最物美价廉的食物之一,也是婴幼儿早期主要的膳食蛋白来源,还是许多加工食品的主要组成成分。然而,鸡蛋也是易引起过敏的常见食物之一<sup>[1-2]</sup>。从鸡蛋的营养价值和食品安全的角度考虑,开发低致敏性或无致敏性的蛋类食品十分必要。动物实验是评价食品潜在致敏性最直接的方法<sup>[3]</sup>。因此,建立可靠的过敏动物模型是检测食品过敏原的重要环节。卵类黏蛋白是鸡蛋过敏反应中致敏性最强、最普遍的蛋白质<sup>[1,4-5]</sup>,而研究卵类黏蛋白在体致敏性的动物模型鲜见明确报道。本实验选择豚鼠为研究对象,以卵白蛋白为阳性对照,以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)为阴性对照<sup>[6]</sup>,通过比较卵类黏蛋白与卵白蛋白的全身过敏反应和对致敏豚鼠离体肠平滑肌收缩反应(Schultz-Dale反应)的影响,建立卵类黏蛋白过敏实验的整体实验和离体器官实验的动物模型,为深入研究卵类黏蛋白过敏及进一步开发与评价低敏或无致敏性蛋类食品中过敏原的消减效果提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物、材料与试剂

英国种Hartly豚鼠(白色),2~3月龄,体质量250~320 g,雌雄兼用,清洁级,由天津市实验动物中心提供;合格证号:SCXK津2010-0002。雌雄分笼饲养,自由摄食、饮水,室温(20~25℃),光线充足。

卵类黏蛋白(纯度>94%) 天津市食品生物技术重点实验室;卵白蛋白(纯度≥90%, II型) 美国Sigma公司;羊抗兔免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) G-辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP) 杭州华安生物技术有限公司;丙酮(分析纯) 天津市化学试剂批发公司;马来酸氯苯那敏(扑尔敏,批号140103) 黑龙江百泰药业有限公司。

### 1.2 仪器与设备

BL-420F生物信号采集系统、HW-1000超级恒温水浴 成都泰盟软件有限公司;Spectra Max 190光吸收酶标仪 美国美谷分子仪器有限公司;2000ES全自动四元梯度高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(配套UV1000紫外检测仪) 美国SSI/Alltech公司;TDZ4-WS台式低速离心机 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 卵类黏蛋白的制备

采用三氯乙酸丙酮工艺提取卵类黏蛋白<sup>[7]</sup>。在规定的实验条件下,手工分离蛋清和蛋黄,将蛋清进行预处理降低黏度。向蛋清中加入等体积的体积分数10%三氯醋酸溶液并混合均匀,调节pH 4.0,4℃静置4 h。4℃、

4 000 r/min离心15 min后取上清液加入3倍体积预冷丙酮,在冰浴里放置至少4 h。再次离心后取上清液用水稀释,调节至pH 4.0,加入3倍体积预冷丙酮,冰浴中静置4 h以上。4℃、4 000 r/min离心15 min后将上清液透析冻干即得卵类黏蛋白,经HPLC检测,纯度≥94%。

#### 1.3.2 过敏性休克动物模型的建立

实验前期,豚鼠在实验室适应1周,将30只健康合格豚鼠按体质量随机分为5组,每组6只,雌雄各半。各组的致敏与激发物质分别为PBS、1 mg/mL卵白蛋白、1、2、4 mg/mL卵类黏蛋白。致敏方法为腹腔注射,每只注射1.0 mL,隔日1次,共3次,于末次腹腔注射后第10天进行激发。激发时豚鼠行静脉注射,2.0 mL/只,非一次注射成功者舍弃<sup>[6,8]</sup>。激发后立即观察并记录60 min内豚鼠的反应<sup>[9]</sup>,观察指标及过敏反应评定方法<sup>[6,8]</sup>见表1。

表1 豚鼠过敏反应判定标准

Table 1 Criteria for systemic allergic reaction assessment in guinea pig

临床表现	评分	结果评价
无反应	0.0	阴性
只有轻微抓鼻、颤抖或竖毛	1.0	弱阳性
只有轻微咳嗽,并伴有3次及3次以上的抓鼻、颤抖或竖毛	2.0	阳性
连续咳嗽,伴有呼吸困难、痉挛、抽搐	3.0	强阳性
大小便失禁、死亡	4.0	极强阳性

#### 1.3.3 致敏豚鼠离体回肠平滑肌过敏原攻击实验

将25只豚鼠按体质量随机分为5组,每组5只。分组情况及致敏方法同1.3.2节。末次注射后第14天进行肠平滑肌过敏原攻击实验(Schultz-Dale反应)。取致敏豚鼠,放血处死,取出回肠一段,按离体器官装置进行安装并描记,浴管内均加入25 mL台氏液,并保持恒温、供氧。待肠平滑肌收缩活动平稳后,用相应过敏原攻击,观察并记录攻击前后的肠收缩曲线。比较各组肠收缩力的变化,根据下式计算肠收缩变化率<sup>[9]</sup>。

$$\text{肠收缩变化率}/\% = \frac{F_1 - F_0}{F_0} \times 100$$

式中: $F_0$ 为攻击前的肠平滑肌收缩力/g; $F_1$ 为攻击后的肠平滑肌收缩力/g。

#### 1.3.4 扑尔敏对卵类黏蛋白致敏作用的影响

0.16 μg/mL扑尔敏对组胺即有明显的阻断作用<sup>[9]</sup>。豚鼠致敏方法同1.3.2节。于末次致敏后第14天进行Schultz-Dale反应检测,离体肠段处置方法同1.3.3节。待肠平滑肌收缩活动平稳后,首先给予0.16 μg/mL扑尔敏,观察肠段的变化,待肠收缩稳定后再加入相应的过敏原进行攻击,通过比较给予扑尔敏前后肠收缩力的变化,分析肠平滑肌的过敏反应与组胺释放的关系。

#### 1.3.5 间接ELISA法测定血清抗体效价

豚鼠致敏方法同1.3.2节。末次致敏第14天,自颈

总动脉放血至离心管中, 静置10 min后3 000 r/min离心5 min得到血清, 置-20 ℃保存备用。

按间接酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 步骤操作<sup>[10]</sup>。经测试, 包被抗原的最佳工作质量浓度为20 μg/mL, 酶标抗抗体 (二抗) 选择羊抗兔IgG-HRP, 底物选择邻苯二胺。终止反应后立即用酶标仪测定, 在492 nm波长处测定不同稀释倍数待测卵类黏蛋白致敏豚鼠血清的OD值, 每个样品平行测3次, 取平均值。以阳性OD值为阴性对照2倍时血清的稀释倍数为抗体效价。

#### 1.4 数据统计分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 $t$ 检验比较两组间差异的显著性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 卵类黏蛋白的过敏性休克反应

根据激发后豚鼠的反应, 按表1中的评分标准进行评分, 各组的评分结果见表2。

表2 豚鼠过敏反应结果

Table 2 Evaluation of systemic allergic reactions in guinea pig

致敏及激发物质	观察例数	阳性例数	阳性率/%	评分
PBS	5	0	0	0.00±0.00
1 mg/mL卵白蛋白	5	5	100	4.00±0.00**
1 mg/mL卵类黏蛋白	5	4	80	2.04±1.42**△
2 mg/mL卵类黏蛋白	6	6	100	3.10±1.26**△
4 mg/mL卵类黏蛋白	5	5	100	3.68±0.30**

注: \*\*.与PBS组比较差异极显著 ( $P < 0.01$ ); 下同; △.与卵白蛋白组比较差异显著 ( $P < 0.05$ ); △△.与卵白蛋白组比较差异极显著 ( $P < 0.01$ )。

由表2可以看出, PBS溶液 (阴性对照) 组的过敏率为0, 1 mg/mL卵白蛋白 (阳性对照) 组豚鼠100%出现了过敏反应, 并因过敏性休克而死亡, 表现过敏反应极强阳性, 评分达4分。1~4 mg/mL卵类黏蛋白各组豚鼠也出现明显的过敏反应, 其反应强度呈现一定的量效关系, 即随致敏和激发剂量增加, 过敏反应程度加强。4 mg/mL卵类黏蛋白与1 mg/mL卵白蛋白的致敏性相近 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 Schultz-Dale反应

于末次致敏第14天进行过敏原攻击实验, 攻击时均加入相应过敏原0.2 mL, 结果见表3。

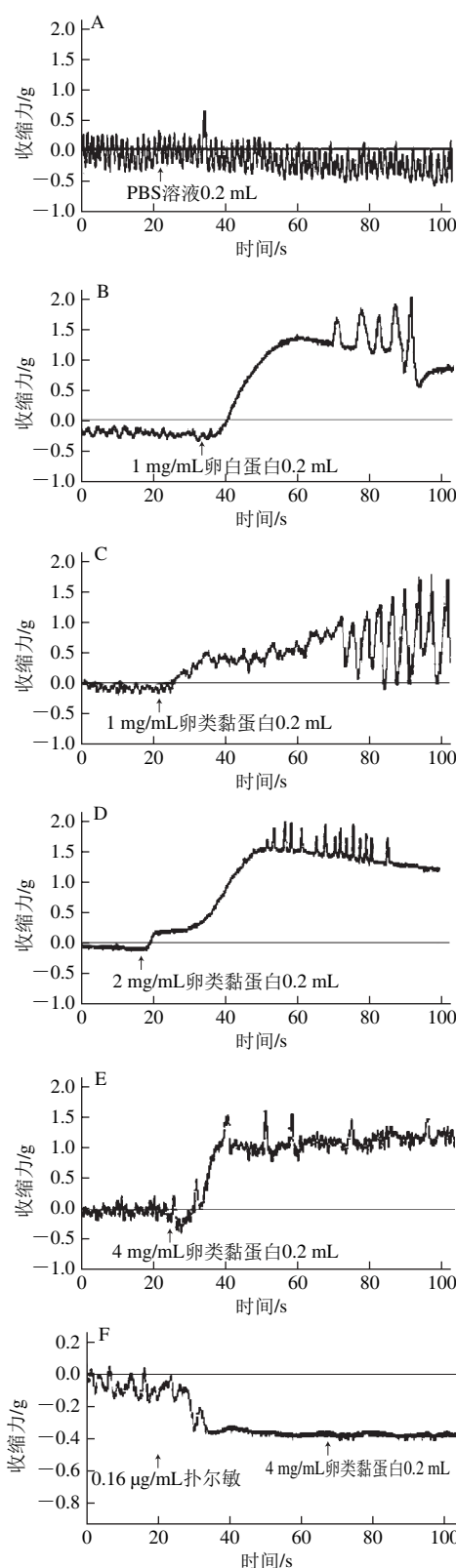
表3 卵类黏蛋白对豚鼠离体肠平滑肌的作用

Table 3 Effects of ovomucoid on the isolated ileum smooth muscle from the guinea pig

致敏与攻击物质	观察例数	肠平滑肌收缩力/g		收缩力改变率/%
		攻击前	攻击后	
PBS	5	0.25±0.17	0.19±0.09	-42.1±54.3
1 mg/mL卵白蛋白	5	0.16±0.06	1.25±0.49 <sup>##</sup>	678.9±191.9**
1 mg/mL卵类黏蛋白	5	0.21±0.12	0.86±0.49 <sup>##</sup>	175.7±89.9**
2 mg/mL卵类黏蛋白	5	0.23±0.07	1.21±0.55 <sup>##</sup>	538.5±283.1**
4 mg/mL卵类黏蛋白	5	0.45±0.27	1.16±0.64 <sup>##</sup>	179.4±146.1**

注: ##.与攻击前比较差异极显著 ( $P < 0.01$ )。

剪辑各组肠收缩曲线, 结果见图1。



A.致敏物与攻击物为PBS; B.致敏物与攻击物为1 mg/mL卵白蛋白; C~E.致敏物与攻击物分别为1、2、4 mg/mL卵类黏蛋白; F.致敏物与攻击物为4 mg/mL卵类黏蛋白, 攻击前先给予扑尔敏。

图1 致敏肠平滑肌在过敏原攻击前后的收缩曲线

Fig. 1 Contraction curves of isolated ileum smooth muscle before and after allergic attack



由图1可知, PBS组在攻击后无明显反应(且存在run-down现象), 1 mg/mL卵白蛋白组攻击后的肠平滑肌收缩幅度较攻击前明显加大( $P<0.01$ ); 1~4 mg/mL卵类黏蛋白各组受攻击后的肠平滑肌收缩力较攻击前也明显加强( $P<0.01$ ), 与1 mg/mL卵白蛋白组的反应相近( $P>0.05$ ), 表明卵类黏蛋白具有强致敏性。不同质量浓度卵类黏蛋白组间比较, 2 mg/mL卵类黏蛋白对致敏肠平滑肌的攻击作用强于1 mg/mL卵类黏蛋白组, 而4 mg/mL卵类黏蛋白的攻击作用有所减弱, 这可能是随卵类黏蛋白过敏原致敏剂量加大, 致敏性增强, 使其在致敏强化期间就有部分过敏活性物质释放, 引起肠平滑肌的基础张力增高, 致使在过敏原攻击后的收缩力增强幅度减小(表3、图1)。

### 2.3 卵类黏蛋白致敏豚鼠血清抗体效价

用20  $\mu$ g/mL包被抗原包被酶标板, 加入不同稀释度的各待测血清, 酶标仪测定OD<sub>492 nm</sub>, 计算抗体效价, 结果致敏剂量为1、2 mg/mL和4 mg/mL的卵类黏蛋白各组豚鼠, 其血清IgG效价分别为64、96和192, 其致敏豚鼠血清的抗体效价水平与其过敏的临床表现趋势相一致, 具有剂量依赖关系。

### 2.4 卵类黏蛋白致敏类型的初步分析

表4 扑尔敏对卵类黏蛋白过敏原致敏作用的影响

Table 4 Blocking effect of chlorphenamine on the sensitization efficiency of ovomucoid

致敏与攻击物质	观察例数	肠平滑肌收缩力/g		
		致敏后	加入扑尔敏后(攻击前)	过敏原攻击后
2 mg/mL卵类黏蛋白	5	0.249 $\pm$ 0.185	0.013 $\pm$ 0.056	-0.141 $\pm$ 0.130
4 mg/mL卵类黏蛋白	5	0.304 $\pm$ 0.230	-0.087 $\pm$ 0.103	-0.241 $\pm$ 0.233

在Schultz-Dale反应实验中, 预先给予扑尔敏, 则卵类黏蛋白的攻击作用明显被拮抗, 结果见表4和图1F。攻击前、后肠平滑肌收缩力差异不显著( $P>0.05$ ), 2 mg/mL卵类黏蛋白与4 mg/mL卵类黏蛋白组差异也不显著( $P>0.05$ )。提示组胺的释放在卵类黏蛋白致敏过程中起重要作用, 卵类黏蛋白引起的过敏反应极大可能是由IgE介导的I型变态反应。

## 3 讨论

过敏症是在全世界广泛流行的一类常见的变态反应性疾病。由于其种类繁多, 临床表现复杂, 危害广泛且难以根治, 成为长期以来医学界的一大难题<sup>[11]</sup>。食物过敏是常见的食物不良反应之一, 多数食物过敏为由IgE介导的速发型变态反应。

食物过敏的实验研究方法分整体动物体内实验、哺乳动物离体器官实验和体外检测过敏原实验。体外检测不能反映食物进入体内的过敏反应进程, 具有很大的

局限性, 而人体实验又存在安全与伦理方面的问题。因此, 哺乳动物体内实验与离体器官实验是评价食品安全性的主要研究手段。食物过敏动物模型则是评价新型食物或蛋白潜在致敏性主要的也是最直接的研究方法<sup>[12-13]</sup>, 可直接、准确地反映食物中过敏原的存在与否。然而, 研究食物过敏的动物模型还不够成熟, 也不稳定, 不同动物对食物中过敏原的过敏反应存在量与质的差异。目前, 常用于食物过敏模型研究的动物主要有小鼠(ICR小鼠<sup>[14]</sup>、BALB/c小鼠<sup>[15-17]</sup>、C3H/HeJ小鼠<sup>[18]</sup>等)、大鼠(BN大鼠<sup>[19-21]</sup>)、豚鼠<sup>[5,22]</sup>、幼猪<sup>[23]</sup>、狗<sup>[24]</sup>等。各种动物对不同过敏原的反应性有所差异, 其反应与过敏原的性质、纯度等因素有关<sup>[25]</sup>。豚鼠血清中含有丰富的补体, 易于致敏, 与其他动物相比, 具有与人类相似的过敏原识别机制, 更适于进行过敏性实验研究<sup>[26-27]</sup>。

鸡蛋是引发食物过敏最常见的食物之一。鸡蛋中有4种主要过敏原(卵类黏蛋白、卵白蛋白、卵转铁蛋白和溶菌酶), 其中卵类黏蛋白是鸡蛋过敏反应中致敏性最强、最普遍的蛋白质之一<sup>[4,25]</sup>。鸡蛋中的4种主要过敏原中, 卵白蛋白的结构性质等已研究的较为透彻, 并容易获得。因此, 在很多研究中, 已将其作为建立食物过敏动物模型中的对照品<sup>[28-29]</sup>。目前, 关于卵类黏蛋白过敏实验动物模型的研究尚鲜见明确的报道。

本研究结果显示, 1 mg/mL卵清白蛋白即可使豚鼠100%致敏并出现过敏性休克死亡, 与文献[6,27-28]报道相符。卵类黏蛋白引起的过敏性休克反应与卵清白蛋白相似, 且不同剂量卵类黏蛋白的过敏反应呈现出剂量-效应关系。即增加过敏原的接触剂量, 过敏反应阳性率增加, 过敏反应程度加重; 降低剂量到一定水平, 阳性率也大大降低, 与药物过敏反应的发生比较一致, 确证了过敏反应与卵类黏蛋白间的因果关系。Schultz-Dale反应是观察和评价I型变态反应常用的方法。致敏动物的肠平滑肌在抗原攻击时释放过敏介质, 使平滑肌收缩。通过比较过敏原攻击前后的肠平滑肌收缩力, 分析过敏原的致敏性。卵类黏蛋白与卵白蛋白的Schultz-Dale反应结果与全身过敏反应趋势相似。组胺是一种自体活性物质, 在暴露的抗原反应中, 组胺释放后进入组织<sup>[30]</sup>, 然后与外周组胺H<sub>1</sub>受体结合, 引起呼吸道和胃肠道中速发浓度依赖的平滑肌收缩<sup>[11]</sup>。扑尔敏为组胺H<sub>1</sub>受体拮抗剂, 能对抗由组胺引起的上述反应。本研究结果提示卵类黏蛋白引起的过敏反应可能为I型变态反应。间接ELISA法测定卵类黏蛋白致敏豚鼠血清抗体的效价水平与在体、离体器官实验结果相一致。

综上, 选择豚鼠为观察对象, 以卵白蛋白为对照建立的卵类黏蛋白过敏实验动物模型是可靠的, 结合间接ELISA法检测血清抗体水平, 结果将更加可靠。

## 参考文献:

- [1] MINE Y, ZHANG J W. The allergenicity of ovomucoid and the effect of its elimination from hen's egg white[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2001, 81(15): 1540-1546. DOI:10.1002/jsfa.974.
- [2] 赵水娣, 贾宁人, 李思洋. 食物变态反应性疾病患者食物过敏原特异性IgG抗体检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5): 606-607. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.048.
- [3] 单毓娟. 食品毒理学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 140.
- [4] MINE Y, ZHANG J W. Identification and fine mapping of IgG and IgE epitopes in ovomucoid[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 292(4): 1070-1074. DOI:10.1006/bbrc.2002.6725.
- [5] 李灿鹏, 吴子健. 食品科学与技术[M]. 北京: 中国标准出版社, 2013: 1-2.
- [6] 王丽娟, 胡志和, 陈照丽, 等. 虾蛋白过敏实验动物模型的建立[J]. 食品科学, 2010, 31(19): 347-350.
- [7] 史晓霞. 蛋清卵类黏蛋白分离纯化、结构表征及其过敏原性的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2012: 24-26. DOI:10.7666/d.Y2162153.
- [8] PARK J S, CHOI I H, LEE D G, et al. Anti-IL-4 monoclonal antibody prevents antibiotics-induced active fatal anaphylaxis[J]. Journal of Immunology, 1997, 158(10): 5002-5006.
- [9] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 237-238; 1411-1412.
- [10] TONG P, GAO J, CHEN H, et al. Effect of heat treatment on the potential allergenicity and conformational structure of egg allergen ovotransferrin[J]. Food Chemistry, 2012, 131(2): 603-610. DOI:10.1016/j.foodchem.2011.08.084.
- [11] 张骏, 翁福海. 保肺祛敏冲剂抗过敏介质实验及抗乙酰胆碱收缩豚鼠离体回肠实验研究[J]. 天津医科大学学报, 1999, 5(4): 69-70.
- [12] Food and Agriculture Organization. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods[R/OL]. (2001-01-22)[2016-11-15]. <http://www.fao.org/docrep/007/y0820e/y0820e00.htm>.
- [13] GOODMAN R E, VIETHS S, SAMPSON H A, et al. Allergenicity assessment of genetically modified crops: what makes sense?[J]. Nature Biotechnology, 2008, 26(1): 73-81. DOI:10.1038/nbt1343.
- [14] 蒋栋磊, 孙秀兰, 张银志, 等. 小鼠过敏模型在食品过敏原分析中的研究与应用[J]. 食品与生物技术学报, 2012, 31(5): 499-504. DOI:10.3969/j.issn.1673-1689.2012.05.009.
- [15] 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. DOI:10.1016/S0304-483X(01)00462-0.
- [16] DEARMAN R J, KIMBER I. A mouse model for food allergy using intraperitoneal sensitization[J]. Methods, 2007, 41(1): 91-98. DOI:10.1016/j.ymeth.2006.07.008.
- [17] CHANG L, SAMPSON H A, MASILAMANI 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]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013, 131(2): 218. DOI:10.1016/j.jaci.2012.12.1447.
- [18] 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.
- [19] 孙拿拿, 张倩男, 王珊, 等. BN大鼠经口致敏动物模型研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(3): 214-217.
- [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. DOI:10.3969/j.issn.1004-8456.2005.02.003.
- [21] 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. DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2010.01.006.
- [22] 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(6): 137-140. DOI:10.3969/j.issn.1005-9989.2006.06.043.
- [23] 黄琼, 徐海滨, 高芑, 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.
- [24] TWUBER S S, DELVAL G, MORIGASKI S, et al. The atropic dog as a model of peanut and tree nut food allergy[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002, 110(6): 921-927. DOI:10.1067/mail.2002.130056.
- [25] 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]. Toxicology Letters, 2013, 218(1): 50-55. DOI:10.1016/j.toxlet.2013.01.001.
- [26] 崔淑芳. 实验动物学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2007: 123.
- [27] 王朋, 谭程, 张佳佳, 等. 经卵清蛋白致敏过敏性鼻炎模型豚鼠造模方法探讨[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(3): 32-35. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2012.03.020.
- [28] WALSH B J, HILL D J, MACOUN P, et al. Detection of four distinct groups of hen egg allergens binding IgE in the sera of children with egg allergy[J]. Allergologia et Immunopathologia, 2005, 33(4): 183-191. DOI:10.1157/13077741.
- [29] 李凯文, 邵洁. 鸡蛋过敏原与婴幼儿鸡蛋过敏的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(4): 386-389. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2011.04.026.
- [30] 向军俭, 张在军, 毛露田, 等. 食品过敏源体外激发小鼠致敏肥大细胞组胺释放[J]. 广东医学, 2005, 26(5): 593-595.