

大的作用机制。Ang II 诱导的心肌细胞肥大模型中可以观察到细胞表面积增大、p - Akt 蛋白及 β - MHC mRNA、BNP mRNA 表达增加,而 UA 能有效缓解 Ang II 引起的变化,表明 UA 对 Ang II 诱导的心肌细胞肥大具有明显的保护作用。而 UA 干预组与 PI₃K 抑制剂干预组相比,两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),并检测 T - Akt、p - Akt 蛋白表达量,表明 UA 保护心肌细胞肥大与抑制 PI₃K/Akt 通路有关。

综上所述,笔者认为熊果酸具有防治心肌细胞肥大作用,对其特征性生化指标和 β - MHC、BNP 的改变亦具有明显的调控作用,且可能是通过抑制 PI₃K/Akt 信号转导通路而发挥作用的。UA 作用具有多效性,探讨其是否能抑制心肌细胞肥大及其影响机制具有重要意义,可为临床治疗心肌肥厚提供一种新理论。

参考文献

- Gang C, Qiang C, Xiangli C, *et al.* Puerarin suppresses angiotensin II - induced cardiac Hypertrophy by inhibiting NADPH oxidase activation and oxidative stress - triggered AP - 1 signaling pathways[J]. J Pharm Pharmaceut Sci, 2015, 18(2): 235 - 248
- Jiang H, Zhang L, Liu M, *et al.* Extracellular high - mobility group box 1 mediates pressure overload - induced cardiac hypertrophy and heart failure[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 459 - 470
- Kecsksés M, Jacobs G, Kerselaers S, *et al.* The Ca²⁺ - activated cation channel TRPM4 is a negative regulator of angiotensin II - induced cardiac hypertrophy[J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(4): 1 - 14
- 陆莹,肖刚,任鹏,等. SK - 7041 对血管紧张素 II 致大鼠心肌细胞肥大的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, (7): 1951 - 1952
- Bang HS, Seo DY, Y M, *et al.* Corrigendum to: ursolic acid - induced elevation of serum Irisin augments muscle strength during resistance training in men[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18(6): 531 - 532
- Chen J, Wong HS, Ko KM. Mitochondrial reactive oxygen species production mediates ursolic acid - induced mitochondrial uncoupling and glutathione redox cycling, with protection against oxidant injury in H9c2 cells[J]. Food Funct, 2015, 6(2): 549 - 557
- Wang RQ, Tu PF, Hattori M, *et al.* The cytotoxic activity of ursolic acid derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2005, 40(6): 582 - 589
- BaiKK, Chen FL, Yu Z, *et al.* Synthesis of [3 β - acetoxy - urs - 12 - en - 28 - oyl] - 1 - monoglyceride and investigation on its anti tumor effects against BGC - 823[J]. Bioorg Med Chem, 2011, 19(13): 4043 - 4050
- Shao JW, Dai YC, Xue JP, *et al.* In vitro and in vivo anticancer activity evaluation of ursolic acid derivatives[J]. Eu J Med Chem, 2011, 46(7): 2652 - 2661
- Chadalapaka G, Jutooru I, Mcalees A, *et al.* Structure - dependent inhibition of bladder and pancreatic cancer cell growth by 2 - substituted glycyrrhetic and ursolic acid derivatives[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(8): 2633 - 2639
- Zhu YM, Shen JK, Wang HK, *et al.* Synthesis and anti - HIV activity of oleanolic acid derivatives[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11(24): 3115 - 3118
- Miyazawa M, Okuno YK. Suppression of the SOS - inducing activity of mutagenic heterocyclic amine, Trp - P - 1, by triterpenoid from *Uncaria sinensis* in the *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 Umu test[J]. J Agr Food Chem, 2005, 53(6): 2312 - 2315
- Ouyang C, Zhou ZW, Zhang XH, *et al.* A bioinformatic and mechanistic study elicits the antifibrotic effect of ursolic acid through the attenuation of oxidative stress with the involvement of ERK, PI3K/Akt, and p38 MAPK signaling pathways in human hepatic stellate cells and rat liver[J]. Drug Design Dev The, 2015, 9(4): 25 - 46
- Deng L, Zhang R, Tang F, *et al.* Ursolic acid induces U937 cells differentiation by PI3K/Akt pathway activation[J]. Chinese J of Nat Med, 2014, 12(1): 15 - 19
- Meng DU, Huang K, Gao L, *et al.* Nardosinone Protects H9c2 Cardiac Cells from Angiotensin II - induced Hypertrophy[J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2013, 33(6): 822 - 826
- Zhang L, Yu P, Tong R, *et al.* Extracellular high - mobility group box 1 mediates pressure overload - induced cardiac hypertrophy and heart failure[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 459 - 470
- Alvin Z, Zhao A, Laurence Q, *et al.* Regulation of IK by captopril and ANG II via PI3K pathway in hypertrophied cardiac myocytes[J]. FASEB J, 2010, 24(6): 214 - 216
- Yan M, Lin ZM, Nan G, *et al.* Ursolic acid induces apoptosis of prostate cancer cells via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Am J Chinese Med, 2015, 43(7): 1 - 16
- Lijun L, Xiaochen Z, Pierre SV, *et al.* Association of PI3K - Akt signaling pathway with digitalis - induced hypertrophy of cardiac myocytes[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 293(5): C1489 - C1497
- HE Y, Li W, Li Y, *et al.* Ursolic acid increases glucose uptake through the PI3K signaling pathway in adipocytes [J]. PLoS One, 2014, 9(10): 13 - 16

(收稿日期:2016 - 04 - 13)

(修回日期:2016 - 04 - 22)

欢迎订阅

欢迎赐稿

食物不良反应患者血清中 20 种食物特异性 IgG、IgG4 的检测分析

刘 奕 吴善东 汪慧英

摘 要 **目的** 探讨食物特异性 IgG (sIgG) 和特异性 IgG4 (sIgG4) 检测在筛查食物不良反应患者问题食物的应用和临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 对 284 例食物不良反应患者血清中 20 种食物 sIgG 抗体和 sIgG4 抗体进行平行检测。**结果** 食物 sIgG 总体阳性率 55.8%, sIgG4 总体阳性率 44.0%, sIgG 总体阳性检出率极显著高于 sIgG4 ($P < 0.01$)。食物不良反应患者的 sIgG 和 sIgG4 的阳性率均明显高于健康对照组的 sIgG 和 sIgG4 ($P < 0.05$)。小麦、大豆、花生、牛奶、鸡蛋、鳕鱼、榛子、腰果的 sIgG 和 sIgG4 检测结果的一致性较好。20 种项目中,除蘑菇、花生外,其余 18 项食物的 sIgG 和 sIgG4 阳性率性别间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。儿童组小麦、大豆、西红柿、牛奶、鸡蛋、鳕鱼、榛子、腰果和桃的 sIgG 阳性率均极显著高于青少年及成人组 ($P < 0.05$),小麦、鸡蛋、牛奶、鳕鱼、腰果的 sIgG4 阳性率均极显著高于青少年及成人组 ($P < 0.05$)。**结论** 检测食物不良反应患者尤其是儿童血清中食物 sIgG 和 sIgG4 对于指导剔除问题食物,缓解食物不良反应症状具有较大的临床意义。

关键词 特异性 IgG 抗体 特异性 IgG4 抗体 食物不良反应

中图分类号 R446.62

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.024

Study on Specific IgG and Specific IgG4 of 20 Kinds of Food in Serum of Patients of Adverse Food Reactions. Liu Yi, Wu Shandong, Wang Huiying. Hangzhou Zheda Dixin Biological Gene Engineering Co., Ltd, Zhejiang 310052, China

Abstract Objective To investigate the clinical application and clinical significance of examination of food specific IgG and specific IgG4 to screen the food resulting adverse food reactions. **Methods** sIgG and sIgG4 to 20 food antigens were measured by ELISA in serum of 284 patients of adverse food reactions. **Results** The total positive rates of food sIgG and sIgG4 were 55.8% and 44.0% respectively. The total detection rates of food sIgG were significantly higher than sIgG4. The detection rates of 20 food sIgG and sIgG4 in patients of adverse food reactions were all significantly higher than that in healthy people ($P < 0.05$). The detection results of sIgG to wheat, soybean, peanut, milk, egg, codfish, hazelnut, cashewnut had good consistencies with sIgG. Except mushroom and peanut, there was no significant difference between the detection rates of sIgG, sIgG and sIgG4 to the other 18 foods ($P > 0.05$). The positive rates of sIgG to wheat, soybean, tomato, milk, egg, codfish, hazelnut, cashewnut and peach in children were distinctly higher than that in elder children and adults ($P < 0.05$). The positive rates of sIgG4 to wheat, egg, milk, codfish and cashewnut in children were distinctly higher than that in elder children and adults ($P < 0.05$). **Conclusion** Detection of food sIgG and sIgG4 had significant clinical signification as a guidance to eliminate the harmful food and improve the symptoms of adverse food reactions.

Key words Specific IgG antibody; Specific IgG4 antibody; Adverse food reactions

食物不良反应是指由摄入食物和(或)食物添加剂引起的所有临床异常反应,包括人体对食物成分或添加剂引起的免疫反应及非免疫性反应。免疫型食物不良又分为 4 类: IgE 介导的、非 IgE 介导的、IgE 介导和非 IgE 介导混合型及细胞介导的^[1]。其中一

类非 IgE 介导的食物不良反应是 IgG 及其亚类 IgG4 介导的迟发型反应,通常在摄食入食物后 24 ~ 120h 内发生,且会反复或持续发作。近年来, IgG 介导的食物不良反应与疾病的关系受到极大关注,也一度成为国内外研究的热点课题。然而以往研究中的食物抗原种类较少,且鲜有关于食物特异性 IgG 抗体 (sIgG) 和特异性 IgG4 抗体 (sIgG4) 的性别、年龄差异的研究。笔者对来自浙江地区的 284 例是食物不良反应患者用 ELISA 法,分别检测其血清中 20 种常见食物的 sIgG 和 sIgG4 抗体,并分析了性别、年龄差异,结果报告如下。

基金项目:浙江省科技计划基金资助项目(2007C13024);科技型中小企业技术创新基金资助项目(08C26223300760)

作者单位:310052 杭州浙大迪迅生物基因工程有限公司(刘奕、吴善东);310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院(汪慧英)

通讯作者:汪慧英,电子邮箱:w_huiying@yahoo.com

材料与方法

1. 标本来源: 284 例临床标本来自 2012 年 11 月 ~ 2013 年 6 月在浙江大学医学院附属第二医院过敏科就诊、有食物不良反应症状的患者。其中, 男性 141 例, 女性 143 例; 患者年龄 2 ~ 86 岁, 平均年龄 38.8 岁。按年龄分为儿童组和青少年及成人组: 儿童组 (≤ 14 岁) 55 例, 平均年龄 8.7 岁; 青少年及成人组 (> 14 岁) 229 例, 平均年龄 46.0 岁。另设健康对照组, 为 50 例健康志愿者, 无任何食物不良反应症状及病史, 其中, 男性 22 例, 女性 28 例, 年龄 22 ~ 43 岁, 平均年龄 32.3 岁。抽取所有患者和健康志愿者静脉血 2 ~ 3ml, 分离血清, 血清分离后至检测前置 -20°C 保存。

2. 主要试剂和仪器: 采用杭州浙大迪迅生物基因工程有限公司生产的食物特异性抗体 IgG 检测试剂盒 (酶联免疫法) 和食物特异性抗体 IgG4 检测试剂盒 (酶联免疫法), 两种试剂盒的检测项目均包括 20 种中国人较常摄入的食物抗原: 牛肉、鸡肉、猪肉、小麦、大麦、玉米、大豆、花生、西红柿、蘑菇、牛奶、鸡蛋、虾、蟹、鳕鱼、土豆、榛子、腰果、桃、菠萝。洗板机为美国 Thermo 公司产品, 型号为 Wellwash 4MK2。酶标分析仪为北京普朗新技术有限公司产品, 型号为 DMN-9602。电热恒温培养箱为黄石市恒丰医疗器械有限公司产品, 型号为 Incubators SKP-02.420。

3. 方法: (1) sIgG 抗体的检测: 加标准 IgG (25、50、100、200、400U/ml) 各 $100\mu\text{l}$ 于标准测定孔内, 加稀释后的患者或健康志愿者血清 (1:100 稀释) $100\mu\text{l}$ 于 20 种食物抗原包被的反应孔内, 室温反应 30min, 洗涤液洗涤 5 次; 每孔加入羊抗人 HRP-IgG $100\mu\text{l}$, 室温反应 30min 后, 洗涤液洗涤 5 次; 每孔加入 TMB $100\mu\text{l}$, 室温显色 10min 后加入盐酸终止液 $100\mu\text{l}$ 终止反应, 用酶标分析仪测定 450nm 波长的吸光度值 (A 值)。(2) sIgG4 抗体的检测: 加标准 IgG4 (100、250、500、1000、2500AU/ml) 各 $100\mu\text{l}$ 于标准测定孔内, 加稀释后的患者血清或健康志愿者 (1:100 稀释) $100\mu\text{l}$ 于 20 种食物抗原包被的反应孔内, 室温反应 30min, 洗涤液洗涤 5 次; 每孔加入羊抗人 HRP-IgG4 $100\mu\text{l}$, 室温反应 30min 后, 洗涤液洗涤 5 次; 每孔加入 TMB $100\mu\text{l}$, 室温显色 10min 后加入盐酸终止液 $100\mu\text{l}$ 终止反应, 用酶标分析仪测定 450nm 波长的吸光度值 (A 值)。

4. 结果判读: 以标准反应孔 IgG 或 IgG4 抗体浓

度作为横坐标, 吸光度值作为纵坐标绘制曲线, 通过与标准曲线比较得到 sIgG 或 sIgG4 的浓度, 再根据 sIgG 或 sIgG4 的浓度判读结果。sIgG 浓度 $> 50\text{U/ml}$ 为阳性, $< 50\text{U/ml}$ 为阴性; sIgG4 浓度 $> 250\text{AU/ml}$ 为阳性, $< 250\text{AU/ml}$ 为阴性。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 for Windows 软件进行 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 一致性检验以 $Kappa = 1$ 为完全一致, $Kappa > 0.75$ 为一致性好, $0.4 \leq Kappa \leq 0.75$ 为一致性较好, $Kappa < 0.4$ 为一致性较差。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

284 例患者中至少 1 种食物 sIgG 检出阳性的有 166 例 (55.8%), sIgG4 检出阳性的有 125 例 (44.0%), sIgG 总体阳性检出率极显著高于 sIgG4 ($P < 0.01$)。健康对照组 20 种食物 sIgG 和 sIgG4 检出阳性的分别为 7 例 (14.0%) 和 2 例 (4.0%), 食物不良反应患者组的 sIgG 和 sIgG4 的阳性率均明显高于健康对照组的 sIgG ($\chi^2 = 33.645, P = 0.000$) 和 sIgG4 ($\chi^2 = 28.886, P = 0.000$)。284 例中针对同种食物过敏原的 sIgG 和 sIgG4 同时检出阳性的有 99 例 (30.0%)。20 个检测项目中, 小麦、大麦、蘑菇、牛奶、蟹、土豆、榛子、腰果的 sIgG 阳性率明显高于 sIgG4 ($P < 0.05$), 其余项目二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。sIgG 阳性率最高的项目是鸡蛋, 其次是牛奶和花生, 腰果、小麦、鳕鱼、榛子、大豆、蟹、大麦的阳性率也相对较高, 其余项目的阳性率较低; sIgG4 阳性率最高的项目也是鸡蛋, 其次是花生, 牛奶、腰果、小麦、榛子、鳕鱼、大豆的阳性率也相对较高, 其余项目的阳性率较低。小麦、大豆、花生、牛奶、鸡蛋、鳕鱼、榛子、腰果的 sIgG 和 sIgG4 检测结果比较的 $Kappa$ 值在 0.4 ~ 0.75 之间, 检测结果的一致性较好; 其余项目两者的一致性较差 (表 1)。

284 例患者的 20 项食物 sIgG 及 sIgG4 的性别及年龄分组比较见表 2 及表 3。除了蘑菇 sIgG 的阳性率女性显著高于男性 ($P < 0.05$), 而花生 sIgG4 的阳性率男性极显著高于女性外 ($P < 0.01$), 其余 18 项食物的 sIgG 和 sIgG4 阳性率性别间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。儿童组小麦、大豆、西红柿、牛奶、鸡蛋、鳕鱼、榛子、腰果的 sIgG 阳性率均极显著高于青少年及成人组 ($P < 0.01$), 桃的 sIgG 阳性率也是儿童组显著高于青少年及成人组 ($P < 0.05$), 其余

表 1 284 例患者血清中 20 种食物 sIgG 及 sIgG4 阳性检测结果 [n(%)]

检测项目	sIgG 阳性例数	sIgG4 阳性例数	χ^2	<i>P</i>	符合例数	<i>Kappa</i>
牛肉	3(1.1)	0(0)	1.340	0.247	281(98.9)	0.000
鸡肉	6(2.1)	1(0.4)	2.314	0.128	277(97.5)	-0.006
猪肉	3(1.1)	0(0)	1.340	0.247	281(98.9)	0.000
小麦	31(10.9)	17(6.0)	4.460	0.035	261(91.9)	0.470
大麦	16(5.6)	3(1.1)	9.203	0.002	269(92.3)	0.196
玉米	5(1.8)	7(2.5)	0.341	0.560	272(95.8)	-0.021
大豆	19(6.7)	11(3.9)	2.252	0.133	268(94.4)	0.471
花生	48(16.9)	43(15.1)	0.327	0.567	262(92.3)	0.710
西红柿	6(2.1)	1(0.4)	2.314	0.128	277(97.5)	-0.006
蘑菇	14(4.9)	0(0)	14.354	0.000	270(95.1)	0.000
牛奶	49(17.3)	22(7.7)	11.734	0.001	37(30.8)	0.456
鸡蛋	94(33.1)	78(27.5)	2.135	0.144	165(87.0)	0.701
虾	10(3.5)	4(1.4)	2.636	0.104	248(87.3)	0.271
蟹	17(6.0)	5(1.8)	6.808	0.009	274(96.5)	0.252
鲑鱼	22(7.7)	15(5.3)	1.417	0.230	268(94.4)	0.550
土豆	12(4.2)	1(0.4)	9.526	0.000	268(94.4)	0.161
榛子	26(9.2)	12(4.2)	5.528	0.019	274(96.5)	0.441
腰果	33(11.6)	19(6.7)	4.149	0.042	261(91.9)	0.539
桃	11(3.9)	4(1.4)	3.355	0.067	269(94.7)	-0.021
菠萝	6(2.1)	2(0.7)	1.141	0.285	277(97.5)	0.211
总体	166(58.5)	125(44.0)	11.845	0.001	99(30.0)	-

符合例数 = sIgG 与 sIgG4 同时为阳性的例数 + sIgG 与 sIgG4 同时为阴性的例数;符合率 = 符合例数/检测例数 × 100%。“总体”是指有 1 种及以上检测项目结果为阳性的统计数据

项目差异无统计学意义($P>0.05$)。儿童组小麦、鸡蛋的 sIgG4 阳性率均极显著高于青少年及成人组($P<0.01$),牛奶、鲑鱼、腰果的 sIgG4 阳性率也是儿童组显著高于青少年及成人组($P<0.05$),其余项目差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 不同性别及年龄组 20 种食物 sIgG 的阳性率比较[n(%)]

检测项目	sIgG 阳性例数		χ^2	<i>P</i>	儿童组	青少年及成人组	χ^2	<i>P</i>
	男性	女性						
牛肉	2(1.4)	1(0.7)	0.000	0.990	0(0)	3(1.3)	0.014	0.393
鸡肉	2(1.4)	4(2.8)	0.156	0.693	1(1.8)	5(2.2)	0.000	1.000
猪肉	1(0.7)	2(1.4)	0.000	1.000	0(0)	3(1.3)	0.014	0.393
小麦	20(14.2)	11(7.7)	3.077	0.079	20(36.4)	11(4.8)	45.427	0.000
大麦	11(7.8)	5(3.5)	2.475	0.116	6(10.9)	10(4.4)	2.446	0.118
玉米	2(1.4)	3(2.1)	0.000	1.000	3(5.5)	2(0.9)	3.059	0.080
大豆	11(7.8)	8(5.6)	0.554	0.457	10(18.2)	9(3.9)	12.237	0.000
花生	28(19.9)	20(14.0)	1.743	0.187	13(23.6)	35(15.3)	2.203	0.138
西红柿	2(1.4)	4(2.8)	0.156	0.693	5(9.1)	1(0.4)	12.149	0.000
蘑菇	3(2.1)	11(7.7)	4.691	0.030	2(3.6)	12(5.2)	0.021	0.883
牛奶	26(18.4)	23(16.1)	0.276	0.599	20(36.4)	29(12.7)	17.448	0.000
鸡蛋	46(32.6)	48(33.6)	0.028	0.866	32(58.2)	62(27.1)	19.381	0.000
虾	6(4.3)	4(2.8)	0.444	0.505	1(1.8)	9(3.9)	0.127	0.722
蟹	12(8.5)	5(3.5)	3.172	0.075	2(3.6)	15(6.6)	0.251	0.616
鲑鱼	11(7.8)	11(7.7)	0.001	0.973	14(25.5)	8(3.5)	26.935	0.000
土豆	6(4.3)	6(4.2)	0.001	0.980	3(5.5)	9(3.9)	0.017	0.895
榛子	16(11.3)	10(7.0)	1.619	0.203	10(18.2)	16(7.0)	6.683	0.010
腰果	19(13.5)	14(9.8)	0.939	0.333	12(21.8)	21(9.2)	6.908	0.009
桃	7(5)	4(2.8)	0.896	0.344	7(12.7)	4(1.7)	11.564	0.001
菠萝	4(2.8)	2(1.4)	0.710	0.399	2(3.6)	4(1.7)	0.125	0.724

表 3 不同性别及年龄组 20 种食物 sIgG4 的阳性率比较 [n(%)]

检测项目	sIgG 阳性例数							
	男性	女性	χ^2	<i>P</i>	儿童组	青少年及成人组	χ^2	<i>P</i>
牛肉	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—
鸡肉	1(0.7)	0(0)	0.000	1.000	0(0)	1(0.4)	0.000	1.000
猪肉	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—
小麦	11(7.8)	6(4.2)	1.640	0.200	9(16.4)	8(3.5)	10.867	0.001
大麦	2(1.4)	1(0.7)	0.000	0.990	1(1.8)	2(0.9)	0.000	1.000
玉米	5(3.5)	2(1.4)	0.615	0.433	2(3.6)	5(2.2)	0.020	0.889
大豆	7(5.0)	4(2.8)	0.896	0.344	4(7.3)	7(3.1)	1.136	0.286
花生	31(22.0)	12(8.4)	10.212	0.001	11(20.0)	32(14.0)	1.253	0.263
西红柿	1(0.7)	0(0)	0.000	1.000	0(0)	1(0.4)	0.000	1.000
蘑菇	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—
牛奶	14(9.9)	8(5.6)	1.867	0.172	9(16.4)	13(5.7)	5.671	0.017
鸡蛋	40(28.4)	38(26.6)	0.115	0.735	26(47.3)	52(22.7)	13.434	0.000
虾	4(2.8)	0(0)	2.325	0.127	1(1.8)	3(1.3)	0.000	1.000
蟹	4(2.8)	1(0.7)	0.843	0.358	2(3.6)	3(1.3)	0.369	0.544
鳕鱼	9(6.4)	6(4.2)	0.679	0.410	7(12.7)	8(3.5)	5.825	0.016
土豆	1(0.7)	0(0)	0.000	1.000	0(0)	1(0.4)	0.000	1.000
榛子	8(5.7)	4(2.8)	1.451	0.228	4(7.3)	8(3.5)	0.771	0.380
腰果	11(7.8)	8(5.6)	0.554	0.457	7(12.7)	12(5.2)	3.982	0.046
桃	3(2.1)	1(0.7)	0.268	0.605	1(1.8)	3(1.3)	0.000	1.000
菠萝	0(0)	2(1.4)	0.489	0.484	0(0)	2(0.9)	0.000	1.000

讨 论

食物不良反应可能发生于各种免疫学、毒物学或代谢原因,与这些反应相关的症状包括胃肠道疾病、嘴唇水肿、皮肤瘙痒、结膜炎等。一般来说,不涉及免疫反应的被称为食物不耐受。食物免疫反应,包括食物过敏,通常发生于敏感个体。主要的免疫反应根据机制可以分为 4 类:①IgE 介导的超敏反应(如血管性水肿、花粉-食物综合征);②非 IgE 介导的超敏反应(如食物蛋白诱导直肠结肠炎、小肠结肠炎);③IgE 介导和非 IgE 介导的混合型超敏反应(如嗜酸性粒细胞性食管炎、胃炎);④细胞介导的超敏反应(如疱疹样皮炎、接触性皮炎)。非 IgE 介导的食物不良反应机制尚不清楚,某些病症可能是由几种作用共同的结果,主要可能是未致敏的 T 细胞分化成 Th1 细胞或其他免疫细胞(如嗜酸性粒细胞)引发的迟发型超敏反应^[1]。由 IgG 介导的食物不良反应是非 IgE 介导的超敏反应中的一类。已有很多研究证明食物特异性 IgG 与免疫型食物不良反应有密切关系,通过剔除问题食物,患者的症状可以得到缓解^[2~7]。国内外也均有研究表明食物特异性 IgG4 是 IgG 介导的食物不良反应的主要参与者^[8~10]。本研究中,284 例食物不良反应患者中至少 1 种食物 sIgG 检出阳性的为 55.8%,至少 1 种食物 sIgG4 检出阳性的为 44.0%,而健康对照组 sIgG 和 sIgG4 的阳性率分别为 14.0%和 4.0%,食物不良反应患者组的 sIgG 和 sIgG4 的阳

性率均明显高于健康对照组的 sIgG 和 sIgG4 ($P < 0.05$),说明食物 sIgG 和 sIgG4 的检测对于食物不良反应的诊治具有重要意义。

本研究中 20 种食物 sIgG 阳性率较高的项目依次为鸡蛋、牛奶、花生、腰果、小麦、鳕鱼、榛子、大豆、蟹、大麦,食物 sIgG4 阳性率较高的项目依次为鸡蛋、花生、牛奶、腰果、小麦、榛子、鳕鱼、大豆,这与 FAO (1995)和 IFST(1999)报告的最常见 8 大类食物过敏原(即蛋类、牛奶、花生、大豆、小麦、树木坚果、鱼类和甲壳类食物)基本一致。

IgG4 是 IgG 4 种亚型中含量最少的一种。本研究发现,阳性率较高的 8 个项目即小麦、大豆、花生、牛奶、鸡蛋、鳕鱼、榛子、腰果的 sIgG 和 sIgG4 检测结果的一致性均较好 ($Kappa > 0.4$),说明食物 sIgG4 在 IgG 介导的食物不良反应中起着主要作用;其余项目两种的符合率较低可能是由于其他的食物阳性率较低,有效的阳性例数太少而导致统计出现偏差或无意义。另外,20 种食物 sIgG 总体阳性检出率显著高于 sIgG4 ($P < 0.01$),说明虽然食物 sIgG4 在 IgG 介导的食物不良反应中起主要作用,但是食物 sIgG4 并不能完全替代食物 sIgG 的检测,其他含量更高的亚型食物 sIgG1 等也可能引起食物不良反应。20 个检测项目中的小麦、大麦、蘑菇、牛奶、蟹、土豆、榛子、腰果的 sIgG 阳性率明显高于 sIgG4 ($P < 0.05$),表明至少在这些项目中 sIgG 的升高除了 sIgG4 可能还有其他亚

型的 sIgG 抗体在起作用。试验中也存在 sIgG4 阳性而 sIgG 阴性的情况,这可能是由于 sIgG4 的含量较低,其水平升高的变化不足以引起 sIgG 的量升高至阳性水平所致。

刘小萍等^[11]研究发现食物 sIgG 和 sIgG4 无性别差异,本研究结果与其研究结果基本一致,仅蘑菇和花生存在性别差异。有性别差异的项目可能是由于所选标本的饮食习惯差异造成的。世界过敏组织(WAO)报道,大约 2.5% 的人群受到食物超敏反应的影响。高达 8% 的 3 岁以下儿童可能受到影响,而对于患湿疹的儿童,发生率高达 30%。大约有 2.5% 的新生儿在出生第 1 年对牛乳有超敏反应,且约 80% 的患儿在 5 岁左右会逐渐产生耐受,这些婴儿中约有 25% 会保留其对牛乳的敏感度直到十几岁,35% 可能会对其他食物产生超敏反应。研究表明 1.3% ~ 1.5% 幼儿对鸡蛋有超敏反应,0.5% 的幼儿对花生有超敏反应。

婴幼儿及儿童易产生食物超敏反应的机制可能是其免疫和机械屏障尚不成熟,大量具有免疫活性的完整蛋白穿肠道屏障进入血液循环,随着年龄的增长,产生临床耐受后会阻止病理反应的发生。引起婴幼儿及成人超敏反应的食物主要为牛奶/羊奶、鸡蛋、大豆、花生和小麦,而引起大龄儿童和成人超敏反应的食物主要为花生、坚果、鱼、贝类、水果、蔬菜、种子、调味品。本研究发现,儿童组 sIgG 和 sIgG4 阳性率均较高的项目为鸡蛋、牛奶、小麦、花生、大豆、鲑鱼、腰果、榛子,青少年及成人组 sIgG 和 sIgG4 阳性率均较高的项目为鸡蛋和花生。本研究结果与 WAO 报告的结果一致,较少数存在差异的项目可能是标本所选人群的饮食差异造成的。儿童组的小麦、大豆、西红柿、牛奶、鸡蛋、鲑鱼、榛子、腰果、桃 sIgG 阳性率显著高于青少年及成人组($P < 0.05$),儿童组的小麦、鸡蛋、牛奶、鲑鱼、腰果 sIgG4 阳性率显著高于青少年及成人组($P < 0.05$),说明这些常见的致敏食物随着年龄的增加而产生耐受。因此,检测食物不良反应患者尤其是儿童血清中食物 sIgG 和 sIgG4 对于剔除问题食物,缓解食物不良反应症状具有较大的临床意义。

双盲安慰剂对照食物激发试验(DBPCFC)是诊断食物不良反应的金标准,但是由于临床实际应用较为困难,所以本研究没有采取金标准方法,只是通过对患者进行了病史和病症询问的方法筛选病例。另

外由于本项研究的样本数量有限,所选区域范围较窄,某些项目的阳性样本数量过小,可能结果会有一些偏差。实验也没有进一步检测患者的食物特异性 IgE 抗体,尚不能确定食物 sIgG 或 sIgG4 为阳性患者的症状是否为 IgE 介导和非 IgE 介导的混合型超敏反应。因此下一步研究中需要进一步扩大样本筛选区域范围,增加每个项目有效阳性例数,明确所选标本的具体病症并采用金标准确认,探讨区域及不同病症间的差异,并平行检测患者的食物特异性 IgE 含量,以确定患者病症的准确类别。

参考文献

- Skypala I. Adverse food reactions—an emerging issue for adults [J]. J Am Diet Assoc, 2011, 111(12): 1878–1891
- Weiss GA, Lehman HK, Ambrus J. Bowel inflammation in food hypersensitivity: diagnosis and effective management with food-specific IgG RAST based elimination diet[J]. Gastroenterology, 2012, 142(5 suppl 1): 724
- Lic CN, Benarroch L, Camacho N, *et al.* Frequency of food hypersensitivity mediated by IGG in patients received in a venezuelan laboratory during 2011[J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(Suppl 2): S150–S151
- Bentz S, Hausmann M, Paul S, *et al.* Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: A double-blind cross-over diet intervention study[J]. Digestion, 2010, 81(4): 252–264
- 张燕华, 毛峻岭, 张丽航, 等. 根据食物特异性 IgG 抗体剔除过敏食物治疗肠易激综合征[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(2): 178–180
- 谭全会, 李兴华. 食物特异性 IgG 抗体指导的限制性饮食治疗肠易激综合征[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(34): 3904–3907
- 梁美嫦, 彭杨. 儿童食物过敏与消化系统疾病的相关性[J]. 临床合理用药, 2013, 6(12A): 100–101
- Rajendran N, Kumar D. Food-specific IgG4-guided exclusion diets improve symptoms in Crohn's disease: a pilot study[J]. Colorectal Dis, 2011, 13(9): 1009–1013
- Gunasekera AV, Rajendran N, Mendall MA, *et al.* An IgG4 specific food exclusion diet improves both clinical disease activity and quality of life in Crohn's disease; a randomised sham diet controlled study[J]. Gastroenterology, 2012, 142(5): S-567
- 刘云, 徐汉云. 食物 IgG4 抗体检测在婴幼儿腹泻病中的临床意义研究[J]. 现代诊断与治疗, 2001, 25(22): 5203–5204
- 刘小萍, 林家坤, 刘萍. 特异性 IgG、IgG4 和 IgE 在荨麻疹患者食物过敏原筛查中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(6): 647–648, 650

(收稿日期:2016-02-19)

(修回日期:2016-03-25)