

T 细胞及其表位在食物过敏中的研究进展

李 欣^{1,2}, 马 鑫^{1,2}, 谭宏凯^{1,2}, 杨 帆^{1,2}, 陈红兵^{1,3}, 武 涌^{1,3}

(1. 食品科学与技术国家重点实验室,南昌大学,江西 南昌 330047;2. 南昌大学 食品学院,江西 南昌 330047;3. 南昌大学 中德联合研究院,江西 南昌 330047)

摘要: 食物过敏蛋白经胃肠道消化后经树突状细胞递呈给 T 细胞后, 会启动过敏反应的发生。在此过程中,不同 T 细胞发挥了不同的作用,其中 Th1/Th2 下调被认为是引发过敏反应的主要工作机制,Th9、Th17 和 Tfh 等细胞在过敏反应发展中的作用不容忽视。作者介绍了不同 T 淋巴细胞的作用,探讨了 T 细胞表位预测及定位以及目前 T 细胞表位在常见过敏原蛋白中的应用,综述了 T 细胞在食物过敏中的研究进展。

关键词: T 细胞;表位;食物过敏;预测;定位

中图分类号:R 392.8 文章编号:1673-1689(2020)10-0018-08 DOI:10.3969/j.issn. 1673-1689.2020.10.003

Research Progress in T Cells and Their Epitopes in Food Allergy

LI Xin^{1,2}, MA Xin^{1,2}, TAN Hongkai^{1,2}, YANG Fan^{1,2}, CHEN Hongbing^{1,3}, WU Yong^{1,3}

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 2. School of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 3. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China)

Abstract: The allergy peptides from food protein digested by gastrointestinal tract were presented by dendritic cell to T cells, which led to allergic reaction. T cells could differentiate into certain subgroups and play different roles in immune reaction. Among them, the down-regulation of Th1/Th2 was considered as a trigger of the hypersensitivity reaction such as food allergy. The role of Th9, Th17, Tfh and other Th cells cannot be ignored in the development of allergic reactions. Therefore, this review comprehensively summarized the research of T cells on food allergy, introducing the roles of T lymphocytes with different subgroup, prediction and mapping of T cell epitopes in common allergen proteins, and the application of T cell epitopes, etc.

Keywords: T cells, epitope, food allergy, prediction, epitope mapping

食物过敏,是机体对某一给定食物可重复发生的不良免疫反应。它不同于食物不耐受、药物反应和毒素反应,会引发一系列轻微或严重的临床症

状。据报道,发达国家和发展中国家食物过敏患者人数每年都在增加^[1-3]。我国小范围调查表明,居民食物过敏的发生率在 3.4%~5.0%^[4]。过敏反应引起

收稿日期:2019-05-12

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(31760431);国家重点研发计划项目(2018YFC1604205)。

作者简介:李 欣(1980—),女,博士,教授,博士研究生导师,主要从事食品免疫学研究。E-mail:zhizilixin@ncu.edu.cn

的症状累及皮肤、胃肠道、呼吸道等器官,严重的可使人休克甚至死亡。

过敏食物中的蛋白质是引起绝大部分食物过敏的“罪魁祸首”。食物蛋白质经胃肠道消化后,消化肽段被抗原提呈细胞摄取、加工,并与主要组织相容性复合体(MHC)分子一起递呈给初始T淋巴细胞(Th0),然后Th0细胞增殖分化为辅助性细胞(Th),产生相应的细胞因子,刺激B淋巴细胞发生抗体转换,产生IgE抗体,从而引发超敏反应。T淋巴细胞辅助B细胞发生抗体转换处于食物过敏反应的致敏阶段,决定超敏反应的发展。

1 T细胞在食物过敏中的角色

1.1 T细胞的分类

T淋巴细胞(T lymphocyte)来源于胸腺(Thymus),T细胞在胸腺中发育成熟分化为不同功能亚群的T细胞,介导机体产生适应性细胞免疫应答,并且辅助抗原诱导体液免疫应答。成熟T细胞只表达CD4或CD8,分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞;根据功能的不同,T细胞又可分为辅助性T细胞(Th)、细胞毒性T细胞(CTL)和调节性T细胞(Treg),这些细胞实际是初始CD4⁺T细胞和初始CD8⁺T细胞活化后分化成不同的效应细胞。前者常涉及适应性免疫应答,后者则涉及固有免疫应答。

CD4⁺T细胞在适应性免疫应答中至关重要,通过长期的研究发现,CD4⁺T细胞除了辅助B细胞和CD8⁺T细胞外^[5-6],还能通过分泌多种细胞因子来抑制病毒的复制或招募其他免疫细胞来清除病原体,并能增强固有免疫^[7]。抗原递呈细胞,如树突状细胞(DC),在皮肤或者肠道摄取并加工抗原肽,使MHC II分子与抗原肽结合,进而刺激DC细胞发育成熟并迁移至引流淋巴结提呈给Th0细胞,使其分化成至少6种类型的T辅助细胞—Th1、Th2、Th9、Th17、Th22和诱导型调节T细胞(Treg)等。DC和周围细胞的共刺激分子以及细胞因子的表达决定了Th细胞的分化。白细胞介素(IL)-12和IFN- γ 可诱导产生Th1的分化,IL-4和IL-2诱导产生Th2的分化,而Th17和Treg细胞分化发育所必需的细胞因子是TGF- β ,Th17的分化还需要IL-6、IL-21和IL-23的参与。IL-4可阻断由TGF- β 诱导的Foxp3⁺Treg细胞的产生,但能与TGF- β 协同诱导Th2细胞转分化为Th9^[8-9]。Th细胞通过分泌细胞因子来直接或

者间接调节B淋巴细胞,促进其分泌IgE或者促使免疫球蛋白发生类别转换,进而诱发过敏反应的发生。

CD8⁺T细胞通常是指细胞毒性T细胞,它能够特异性识别内源性抗原肽-MHC I类分子复合物,进而杀伤细胞内寄生病原体感染的细胞或肿瘤细胞,其杀伤机制主要有分泌穿孔素和颗粒酶直接杀伤靶细胞,通过Fas/FasL途径诱导细胞凋亡以及产生细胞毒性细胞因子(TNF- α 等)。Srivastava等^[10]在研究中国药草对延缓花生过敏反应,诱导耐受的影响中,发现IFN- γ 型CD8⁺T细胞与过敏症状减轻的关系。同时也有发现在小鼠模型中,CD8⁺T细胞减轻了食物过敏原引发的腹泻^[11]。CD8⁺T细胞可能有抑制食物过敏反应的作用,但其机制不详。

1.2 分化后的T细胞与食物过敏反应

CD4⁺T细胞对过敏反应的发生有至关重要的作用,目前发现以下几种分化后的T细胞亚群跟食物过敏有密切关系。

1.2.1 Th1/Th2下调引发IgE介导的食物过敏反应

大多数食物过敏反应是由IgE介导的超敏反应。引发IgE介导的超敏反应的关键是B细胞中IgE类抗体转换,这个过程主要由Th2细胞分泌的IL-4和IL-13诱发产生。另外IL-5、IL-9、IL-17A、IL-25^[12]以及IL-33^[13]也被认为跟IgE介导的超敏反应密切相关^[14]。从1986年以来,Th1/Th2在体内的失衡(降低)被认为是触发如食物过敏等超敏反应的诱因,但随着对过敏机制的深入研究,一些非Th1或Th2细胞或效应细胞因子过敏反应的发现,让人们发现了过敏反应的发生机制不仅局限于此。

Th9因能分泌Th2型细胞因子(IL-4、IL-5和IL-13)受到关注^[15],其主要分泌的IL-9在小鼠模型和人体的研究中均有促进Th2型免疫反应的作用。Forbes等^[16]在IL-9^{-/-}和WT小鼠模型对比中发现抗原特异性IgE、IL-4、IL-5和IL-13表达水平的下降与减弱的Th2反应无关,作者还发现IL-9是肠道肥大细胞增多的诱因。在花生过敏儿童中,Th2与Th9相关的基因表达增多,且IL-9的水平可以作为区分花生过敏(allergy)患者和致敏(sensitization)患者的指示,表明Th9细胞可能参与花生特异性反应^[17]。

1.2.2 Th17细胞参与食物过敏反应 Th17细胞在2000年被Infante-Duarte团队发现^[18],其通过

STAT3 激活并分泌 IL-17(A-F)等细胞因子参与免疫应答,有研究称 Th17 通过分泌 IL-8 或者激活肥大细胞来募集中性粒细胞^[19]。Th17 首先被发现在延缓超敏反应发展以及关节炎中的作用^[20-21],随后有研究发现在 OVA 过敏模型中过敏组脾细胞 IL-17 比治疗组分泌增多^[22]。Archila 等^[23]观察到在腰果过敏患者中,过敏原刺激 T 细胞试验时,T 细胞存在向 Th2 型细胞的分化的现象,同时存在的大量 Th17 细胞,说明既有 Th2 型又存在 Th2/Th17 极化。另外在花生 Ara h1 过敏人体中还发现 IL-10、IFN- γ 和 IL-17 的表达上调^[24],表明 Th17 细胞参与了食物过敏反应。

1.2.3 Tfh 辅助 IgE 类别转换 Tfh 能调节食物过敏反应。另外,Tfh 细胞因其分泌 IL-21 和 IL-4 能特异性诱导 B 细胞分化为浆细胞以及免疫球蛋白类别转换中的重要作用而被广泛关注^[25]。通过趋化因子受体 CXCR5 转运到 B 细胞卵泡,辅助 B 细胞由 IgM 抗体转化为 IgE 抗体。因此,Tfh 细胞在调节食物过敏反应方面可能是最关键的一类 T 细胞亚群。不仅 Tfh 会产生 IL-21、IFN- γ 、IL-4、IL-17 及 Th17 细胞,部分 Th1 细胞也可产生 IL-21^[26],Tfh 在 IgE 类别转换中的贡献还有待进一步研究。

1.2.4 iTreg 诱导食物蛋白免疫耐受 Treg 通过分泌 IL-10、IL-35 和 TGF- β 参与免疫负调节,其中表达 Foxp3 的 iTreg 与维持肠道黏膜免疫耐受有关。Karlsson MR 等^[27]发现对牛奶耐受的儿童有更高的 CD4⁺、CD25⁺ T 细胞频率并能降低外周血单核细胞(PBMC)中牛 β -乳球蛋白的体外增殖反应,这表明对食物抗原的黏膜耐受性的诱导与 CD4⁺、CD25⁺ Treg 细胞的分化有关。虽然研究表明 iTreg 细胞对产生耐受有关键作用,但还需要深入探讨诱导耐受的免疫途径(口服、皮下、舌下)的效果和安全性。

不同 T 淋巴细胞亚群以不同的机制参与过敏反应的发生,与细胞因子等有密切关系。IgE 介导的食物过敏反应不再是单纯的 Th1/Th2 失衡所引起的,还有其他 T 淋巴细胞的参与。

2 T 细胞表位及其研究进展

表位又称抗原决定簇,是指存在于抗原分子中能够诱导免疫反应,一般由 5~7 个氨基酸残基组成的特殊序列及其空间结构^[28]。T 细胞表位属于线性

表位,没有构象结构域,它们不能与细胞结合的 IgE 交联或激活炎症性肥大细胞和嗜碱性粒细胞,但能引发 T 细胞产生增殖、分化,是决定过敏反应的关键,从而使机体的 Th1/Th2 发生移动。因此,获得 T 细胞表位信息是充分了解食物过敏致敏机理的物质基础。

2.1 T 细胞表位的预测

T 细胞表位预测分为 CTL 表位预测和 Th 表位预测,即 MHC I 类分子和 MHC II 类分子亲和肽的预测。预测方法大体分为两类:基于序列信息和基于结构信息,也有两者相结合的预测方法。由于 MHC 分子结合肽的氨基酸序列具有一定的特异性和保守性,因此最早、最简单、现在比较成熟的预测方法是直接统计序列信息,再根据统计出氨基酸出现频率等特征建立抗原表位序列模体,如 NetMHC (II)/pan,SYFPEITHI,UniProt,IEDB 等在线网站。

Ravkov 等^[29]使用 REVEAL-MHC 结合肽方法测定了原肌球蛋白 91 段重叠肽,其中包括与 17 种 HLA 分子结合力强的肽段,再与 IEDB 比对相结合的预测方式推测出与 MHC II 类分子强结合肽。Pascal 等^[30]使用 NetMHC II pan-2.0 和 NetMHC II-2.2 算法预测 Ara h2 肽段与 MHC II 分子 (HLA-DRB1*,HLA-DQB1*)结合力强的区域,最终鉴定了 Ara h2 中的 4 个主要 T 细胞免疫显性区域。该团队在 2016 年^[31]采用同样的预测算法和试验验证预测了 Ara h1 中的 36 个主要免疫显性区域,为花生特异性 T 细胞表位肽疫苗的研究提供了依据。过敏原 T 细胞表位的预测受限于肽段长度和锚定残基。其中 MHC I 类分子比 MHC II 类分子具有更明显的锚定基,所以 MHC I 类分子表位预测更简单、准确。MHC 分子的多样性使预测出的结果不能完全体现出体内的实际特异性结合情况,因此表位肽一定具有强结合 MHC 分子的能力,但与 MHC 结合能力好的肽段不一定是表位肽。

2.2 T 细胞表位的定位

T 细胞表位是可以刺激 T 细胞使其增殖分化的片段,所以研究某种蛋白 T 细胞表位的工具之一是合成的覆盖整个变应原序列的嵌套重叠肽组,将这些肽段分别刺激蛋白特异性 T 细胞系(TCL)或 T 细胞克隆(TCC)。由于 MHC II 类分子识别的 T 细胞表位很短,所以肽段重组或合成时其长度控制在 12~20 个氨基酸为宜^[28]。肽段的合成可以是覆盖整

个蛋白序列的重叠肽,但涉及成本和非必要的问题,也有结合研究经验和热点选择候选表位区。如 Tanabe 等^[32]将牛和人血清白蛋白差异较大区域的 16 个肽作为候选表位,发现其中有 3 个肽段可以诱导 T 细胞增殖,并且这 3 个区域也可被 B 细胞识别。Gouw 等^[33]认为 β -乳球蛋白肽段中 AA31-48 是可能引起 T 细胞免疫反应的区域,合成相应肽段后与树突状细胞及 T 细胞共同孵育,找到了 2 段免疫显性区。Elsayed 等^[34]比较了溴化裂解肽和固相合成肽的方法获得 α_{s1} -酪蛋白的肽段,确定了 α_{s1} -酪蛋白的 7 个表位序列,并提出小于 6 个氨基酸的肽段是不被 T 细胞识别的。肽段设计需要考虑全面性和特异性。为了确保不会遗失可能的表位,每一段肽段至少重复前一段肽段的 3~10 个氨基酸^[35]。经肽段刺激的蛋白特异性 T 细胞通过一系列免疫测定的方法来检测其增殖及分化情况,从而确定出 T 细胞表位,测定方法包括流式细胞术,酶联免疫斑点技术(Elispot),荧光染料缀合的 HLA II 类肽四聚体等。

流式细胞术中,标记羧基荧光素二乙酸酯琥珀酰亚胺酯(CFSE)法对肽段刺激 T 细胞的检测灵敏度高,特别是与其他标记如 CD25 组合时,但 CFSE 染色的 CD4⁺ T 细胞并非全是抗原特异性 T 细胞,这些非特异性 T 细胞的增殖可能会降低 CFSE 的特异性^[36-37]。Eugene 等^[38]将 91 段包含原肌球蛋白的重叠肽刺激特异性 T 细胞,CFSE 法测定 T 细胞增殖情况,最终鉴定出 17 个受 DRB1 分子限制的 T 细胞免疫显性表位,其中包含 Wang 等鉴定出的肽段区域^[39],并且有 2 个肽段(AA196-210,AA220-235)可以结合多个 MHC II 类分子。CFSE 法测定 T 细胞增殖的关键在于保证待测定增殖的细胞都被 CFSE 标记上,某种抗原特异性 T 细胞占总 T 细胞的比例很少,在测定所有 CFSE 标记-T 细胞增殖情况时也会记录非特异性增殖。

HLA-肽四聚体复合物比 CFSE 法具有更高的特异性。Jonathan 等^[40]运用 HLA II 类肽四聚体方法鉴定出 Ara h1 受 DR0101、DR0301、DR0401、DR0404、DR1101、DR1401、DR1502 和 DRB5 限制的 20 个 T 细胞免疫显性表位。William 等^[41]研究了 Fel d1 蛋白 HLA 限制的 T 细胞表位,观察到 Fel d1 特异性 T 细胞高表达 CCR7,共鉴定出 6 个 HLA-DR 限制的 T 细胞表位,肽段长度在 10~20 个氨基酸之间。Renand 等^[42]研究了 Pen m1 和 Pen m2 受

HLA 分子限制的 CD4⁺ T 细胞表位所在的区域,鉴定出 Pen m1 AA 9-28 以及 Pen m2 AA 281-100 是受 DRB1*03:01 限制的 T 细胞表位;Pen m1 AA 161-180 以及 Pen m2 AA 193-212 是受 DRB5*01:01 限制的 T 细胞表位;Pen m1 AA 197-116 以及 Pen m2 AA 265-284 分别是受 DQA*01:02, DQB*06:02 限制的 T 细胞表位。HLA II 类分子识别肽段的方式缺乏灵敏性,肽段往前或往后一个氨基酸都可能会造成不一样的结果,再加上合成昂贵、不易制作,并且许多 HLA II 类分子不容易被分离用于制作四聚体,因此限制了其应用。

基于 Elispot 的方法可用于 T 细胞表位肽的高通量筛选,单个细胞的分泌都会被检测到。Prickett 等^[43]运用 T 细胞增殖试验与 Elispot 技术鉴定出 Ara h2 的 5 个 T 细胞显性表位(AA 32-44,AA 37-47,AA 91-102,AA 95-107 和 AA 128-141),其中 AA 90-141 与 Nina King 等^[44]鉴定出的区域相似。Oseroff 等^[45]鉴定了提摩西草(Timothy grass)的 43 个抗原区域的 T 细胞表位分子决定簇,其中有 9 个肽段区能被超过 51% 人血清样特异性识别,并发现 Phl p 特异性 IgE 水平和 T 细胞反应之间存在很小或没有相关性。Jason 等^[46]运用 Elispot 技术鉴定了小麦、大麦和黑麦蛋白的 T 细胞表位,得到了相似的致敏肽段,说明致病性乳糜泄 T 细胞表现出有限多样性。

除了肽段单独刺激特异性 T 细胞外,研究者还多用其他免疫细胞株来辅助判断肽段的致敏性。如 Gouw 等^[33]合成肽段与树突状细胞和 T 细胞共孵育得到 β -乳球蛋白的免疫显性区域。Nina King 等^[44]比较了未修饰 Ara h2 蛋白与修饰 Ara h2 蛋白的 IgE 结合能力和 RBL-2H3 细胞释放介质的能力,并鉴定出了 3 个 T 细胞免疫显性表位:AA 11-35,AA 86-125 和 AA 121-155。再者,Prickett 团队^[47]基于 TCL 和嗜碱性粒细胞激活试验鉴定了 Ara h1 的 10 个受 HLA II 类分子限制的 T 细胞免疫显性表位,主要集中在 AA 400-470 区域。

2.3 T 细胞表位在食物过敏中的应用

2.3.1 预防 T 细胞表位肽作为疫苗施用具有安全、有效、稳定等优点,T 细胞表位肽疫苗分为交叉血清型预防性疫苗和治疗性疫苗,治疗性疫苗包括肿瘤抗原疫苗和微生物抗原疫苗。目前,还没有一项 T 细胞表位肽疫苗方案通过美国 FDA 的认证,虽

然已有在临床试验中达到好的预期^[51]。

基于 T 细胞表位肽的疫苗在 1985 年由 Jakob 等创建的,其是利用外部重组微生物(大肠杆菌)蛋白表达的 T 细胞表位肽^[52],此外还有 T 细胞表位合成、利用表达 T 细胞表位的嵌合病毒、酶处理的抗体表达外援 T 细胞表位等方式制备 T 细胞表位肽。成功制备表位肽疫苗的重要组成还有佐剂和载体,佐剂能靶向 APC,每种佐剂有不同的优缺点;载体能使疫苗处于适当的大小范围以模拟病毒颗粒而被免疫系统摄取,包括金纳米颗粒、脂质体和病毒样颗粒等,前两种可以很容易通过化学方法与肽和分子佐剂结合,而病毒样颗粒需要在特定的动物细胞培养系统中获得,但其获得的佐剂效益更高^[53]。表位肽疫苗制备的前提是表位的预测和鉴定,Pascal 等^[29-30]团队使用 NetMHC II pan-2.0 和 NetMHC II-2.2 算法预测 Ara h1 和 Ara h2 与 MHC II 结合的肽,鉴定出 40 个主要区域,为花生特异性 T 细胞表位肽疫苗的研究提供了依据。除了 T 细胞表位鉴别方法外,还有很多已在动物试验中成功的疫苗案例报道,随着免疫信息学的发展,T 细胞表位肽疫苗的问世指日可待。

2.3.2 治疗 避免过敏原和施用急救药物如抗组胺药或肾上腺素是现在应对食物过敏的方法。目前,所有食物过敏的治疗方法由于其不安全性还没有一项通过美国 FDA 的认证。1911 年,Noon 率先提出过敏原免疫治疗(AIT)可以治疗花粉过敏症^[54]。现在已证明采用变应原提取物可以作为缓解过敏性疾病的治疗方法,但存在不可预见的严重不良反应的风险^[55-57]。

过敏反应中 CD4⁺ T 细胞的重要性得到证实,T 细胞表位和 B 细胞表位之间的明显差异有助于开发精准治疗剂以诱导耐受。T 细胞表位属于线性表位,没有构象结构域,其不能与 IgE 交联或激活炎症性肥大细胞和嗜碱性粒细胞,所以施用 T 细胞表位肽可以诱导耐受而不引起过敏反应。目前 T 细胞表位肽治疗建议在 12~20 个氨基酸长度^[37]。Takagi 等^[58]

运用转基因技术将日本雪松花粉和大豆球蛋白 T 细胞显性蛋白融合表达在水稻种子上,喂养 Balb/c 小鼠,结果显示诱导了小鼠产生免疫耐受。Karen 等^[59]利用 C57BL/6 小鼠模型探索了卵白蛋白诱导的过敏性鼻炎中静脉注射使用 AA 323-339 免疫治疗的效果,发现单独使用 AA 323-339 肽并不能降低炎症的程度,在与另一显性 T 细胞表位肽 AA 263-278 混合使用时可减少 IL-5 和 IL-13 的含量,但卵清蛋白特异性 IgE 中的嗜酸性粒细胞增多。Yang 等^[60]运用鸡蛋卵白蛋白 3 段免疫显性 T 细胞表位,在 Balb/c 小鼠模型中评估基于肽免疫治疗的潜力,结果显示接受多个表位肽的小鼠有更低的过敏评分。Wai 等^[61]用贝类过敏原蛋白 Met e1 免疫显性 T 细胞表位在小鼠模型中得到了相似的结果。Thang 等^[62]用 β -乳球蛋白的 2 个 T 细胞表位灌胃致敏的 Balb/c 小鼠,观察到小鼠过敏临床症状虽有所减轻,但并未诱导产生 CD25⁺、Foxp3⁺ Treg,还需要进一步探讨调节性 T 细胞介导的免疫耐受以及其他免疫细胞群体的变化。T 细胞表位肽疗法依赖于相关过敏原中免疫显性 CD4⁺ T 细胞表位的鉴定,在一系列的动物模型中证实了 T 细胞表位诱导成功产生耐受的可能,也有消息称花生过敏原免疫疗法进入了临床 III 期,相信在不久的将来食物过敏有“药”可治。

3 结 语

食物过敏是一种免疫反应,作为细胞免疫的核心细胞 T 细胞,既在致敏阶段起到协助提呈的作用,又在效应阶段促进特异性抗体生成。由于 T 细胞可分化为不同的亚群,以不同的角色来参与过敏反应。因此 T 细胞是食物过敏的关键细胞。虽然有部分研究成果,但仍有许多未解之谜。结合过敏原的特性,探讨 T 细胞表位肽也是探索食物过敏的重要方向。所以,对过敏原中免疫显性 CD4⁺ T 细胞表位的鉴定不仅可以探究过敏反应发生机制,还能找到预防和治疗过敏反应的理论基础。

参考文献:

- [1] OSBORNE N J, KOPLIN J J, MARTIN P E, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3): 668-676 e661-662.
- [2] SUSAN L PRESCOTT R P, KATRINA J ALLEN, DIANNE E CAMPBELL, et al. A global survey of changing patterns of food

- allergy burden in children[J]. **World Allergy Organization Journal**, 2013, 6(1): 1.
- [3] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2018, 141(1): 41-58.
- [4] FERNANDEZ-RIVAS M, BOLHAAR S, GONZALEZ-MANCEBOE, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2006, 118(2): 481-488.
- [5] SUN J, BRACIALE TJ. Role of T cell immunity in recovery from influenza virus infection [J]. **Current Opinion in Virology**, 2013, 3(4): 425-429.
- [6] SWAIN S L, MCKINSTRY K K, STRUTTT M. Expanding roles for CD4⁺ T cells in immunity to viruses[J]. **Nat Rev Immunol**, 2012, 12(2): 136-148.
- [7] BOT A, BOT S, BONA C A. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus [J]. **Journal of Virology**, 1998, 72(8): 6637-6645.
- [8] VELDHOFEN M, UYTENHOVE C, VAN SNICK J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset[J]. **Nat Immunol**, 2008, 9(12): 1341-1346.
- [9] DARDALHON V, AWASTHI A, KWON H, et al. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF- β [J]. **Nature Immunology**, 2008, 9(12): 347-350.
- [10] KAMAL D, SRIVASTAVA C Q, TENGFEI ZHANG, Joseph Goldfarb, et al. Food Allergy Herbal Formula-2 silences peanut-induced anaphylaxis for a prolonged posttreatment period via IFN- γ -producing CD8⁺ T cells[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2009, 123: 443-451.
- [11] YAMADA A, OHSHIMA Y, YASUTOMI M, et al. Antigen-primed splenic CD8⁺ T cells impede the development of oral antigen-induced allergic diarrhea[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2009, 123(4): 889-894.
- [12] CHU D K, LLOP-GUEVARA A, WALKER T D, et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2013, 131(1): 187-200.
- [13] TORDESILLAS L, GOSWAMI R, BENEDE S, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens [J]. **J Clin Invest**, 2014, 124(11): 4965-4975.
- [14] ARCHILA L D, KHAN F S, BHATNAGAR N, et al. alphaS1-Casein elucidate major T-cell responses in cow's milk allergy[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2017, 140(3): 854-857.
- [15] SHIK D, TOMAR S, LEE J B, et al. IL-9-producing cells in the development of IgE-mediated food allergy[J]. **Semin Immunopathol**, 2017, 39(1): 69-77.
- [16] FORBES E E, GROSCHWITZ K, ABONIA J P, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity[J]. **J Exp Med**, 2008, 205(4): 897-913.
- [17] BROUGH H A, COUSINS D J, MUNTEANU A, et al. IL-9 is a key component of memory TH cell peanut-specific responses from children with peanut allergy[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2014, 134(6): 1329-1338.
- [18] INFANTE-DUARTE C, HORTON H F, BYRNE M C, et al. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells[J]. **The Journal of Immunology**, 2000, 165(11): 6107-6115.
- [19] OBOKI K, OHNO T, SAITO H, et al. Th17 and allergy[J]. **Allergol Int**, 2008, 57(2): 121-134.
- [20] SUSUMU NAKAE Y K, AYA NAMBU K S, Michiko Iwase, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses[J]. **Immunity**, 2002, 17(3): 375-387.
- [21] SUSUMU NAKAE S S, REIKO HORAI, KATSUKO SUDO, et al. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist[J]. **PNAS**, 2003, 100: 5986-5990.
- [22] YAMAKI K, YOSHINO S. Preventive and therapeutic effects of rapamycin, a mammalian target of rapamycin inhibitor, on food allergy in mice[J]. **Allergy**, 2012, 67(10): 1259-1270.
- [23] ARCHILA L D, CHOW I T, MCGINTY J W, et al. Ana o1 and Ana o2 cashew allergens share cross-reactive CD4⁺ T cell epitopes with other tree nuts[J]. **Clinical & Experimental Allergy**, 2016, 46(6): 871-883.
- [24] DELONG J H, SIMPSON K H, WAMBRE E, et al. Are h1-reactive T cells in individuals with peanut allergy[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2011, 127(5): 1211-1218.
- [25] BERIN M C, SAMPSON H A. Food allergy: an enigmatic epidemic[J]. **Trends Immunol**, 2013, 34(8): 390-397.

- [26] CROTTY S. Follicular helper CD4 T cells (TFH)[J]. **Annu Rev Immunol**, 2011, 29: 621-663.
- [27] KARLSSON M R, RUGTVEIT J, BRANDTZAEG P. Allergen-responsive CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy[J]. **J Exp Med**, 2004, 199(12): 1679-1688.
- [28] MUTSCHLECHNER S, EGGER M, BRIZA P, et al. Naturally processed T cell-activating peptides of the major birch pollen allergen[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2010, 125(3): 711-718.
- [29] RAVKOV E V, PAVLOV I Y, MARTINS T B, et al. Identification and validation of shrimp-tropomyosin specific CD4 T cell epitopes[J]. **Hum Immunol**, 2013, 74(12): 1542-1549.
- [30] PASCAL M, KONSTANTINOU G N, MASILAMANI M, et al. In silico prediction of Ara h 2 T cell epitopes in peanut-allergic children[J]. **Clin Exp Allergy**, 2013, 43(1): 116-127.
- [31] RAMESH M, YUENYONGVIWAT A, KONSTANTINOU G N, et al. Peanut T-cell epitope discovery: Ara h 1 [J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2016, 137(6): 1764-1771.
- [32] TANABE S, KOBAYASHI Y, TAKAHATA Y, et al. Some human B and T cell epitopes of bovine serum albumin, the major beef allergen[J]. **Biochemical and biophysical research communications**, 2002, 293(5): 1348-1353.
- [33] GOUW J W, JO J, MEULENBROEK L, et al. Identification of peptides with tolerogenic potential in a hydrolysed whey-based infant formula[J]. **Clin Exp Allergy**, 2018, 48(10): 1345-1353.
- [34] ELSAYED S, ERIKSEN J, OYSAED L K, et al. T cell recognition pattern of bovine milk alphaS1-casein and its peptides[J]. **Mol Immunol**, 2004, 41(12): 1225-1234.
- [35] THANG C L, ZHAO X. Effects of orally administered immunodominant T-cell epitope peptides on cow's milk protein allergy in a mouse model[J]. **Food Research International**, 2015, 71: 126-130.
- [36] VAN HEMELLEN D, MAHLER V, FISCHER G, et al. HLA class II peptide tetramers vs allergen-induced proliferation for identification of allergen-specific CD4 T cells[J]. **Allergy**, 2015, 70(1): 49-58.
- [37] O'HEHIR R E, PRICKETT S R, ROLLAND J M. T cell epitope peptide therapy for allergic diseases [J]. **Curr Allergy Asthma Rep**, 2016, 16(2): 14.
- [38] RAVKOV E V, PAVLOV I Y, MARTINS T B, et al. Identification and validation of shrimp-tropomyosin specific CD4 T cell epitopes[J]. **Hum Immunol**, 2013, 74(12): 1542-1549.
- [39] WANG S, DELGADO J C, RAVKOV E, et al. Penaeus monodon tropomyosin induces CD4 T-cell proliferation in shrimp-allergic patients[J]. **Hum Immunol**, 2012, 73(4): 426-431.
- [40] DELONG J H, SIMPSON K H, WAMBRE E, et al. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy [J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2011, 127(5): 1211-1218.
- [41] KWOK W W, ROTI M, DELONG J H, et al. Direct ex vivo analysis of allergen-specific CD4⁺ T cells [J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2010, 125(6): 1407-1409.
- [42] RENAND A, NEWBROUGH S, WAMBRE E, et al. Arginine kinase Pen m 2 as an important shrimp allergen recognized by TH2 cells[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2014, 134(6): 1456-1459.
- [43] PRICKETT S R, VOSKAMP A L, DACUMOS-HILL A, et al. Ara h 2 peptides containing dominant CD4⁺ T-cell epitopes: candidates for a peanut allergy therapeutic[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2011, 127(3): 608-615.
- [44] KING N, HELM R, STANLEY J S, et al. Allergenic characteristics of a modified peanut allergen [J]. **Mol Nutr Food Res**, 2005, 49(10): 963-971.
- [45] OSEROFF C, SIDNEY J, KOTTURI M F, et al. Molecular determinants of T cell epitope recognition to the common Timothy grass allergen[J]. **J Immunol**, 2010, 185(2): 943-955.
- [46] TYE-DIN J A, STEWART J A, DROMEY J A, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease[J]. **Sci Transl Med**, 2010, 2(41): 41-51.
- [47] PRICKETT S R, VOSKAMP A L, PHAN T, et al. Ara h 1 CD4⁺ T cell epitope-based peptides: candidates for a peanut allergy therapeutic[J]. **Clin Exp Allergy**, 2013, 43(6): 684-697.
- [48] EIGENMANN P A, HUANG S K, Sampson H A. Characterization of ovomucoid-specific T-cell lines and clones from egg-allergic subjects[J]. **Pediatric Allergy and Immunology**, 1996, 7(1): 12-21.
- [49] 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- γ [J]. **Clinical & Experimental Allergy**, 2001, 31(6): 952-964.
- [50] SUZUKI K, INOUE R, SAKAGUCHI H, et al. The correlation between ovomucoid - derived peptides, human leucocyte antigen class II molecules and T cell receptor-complementarity determining region 3 compositions in patients with egg-white allergy[J]. **Clinical & Experimental Allergy**, 2002, 32(8): 1223-1230.
- [51] L DUDEK N, PERLMUTTER P, AGUILAR I, et al. Epitope discovery and their use in peptide based vaccines [J]. **Current Pharmaceutical Design**, 2010, 16(28): 3149-3157.
- [52] AKAHATA W, YANG Z-Y, ANDERSEN H, et al. A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection[J]. **Nature Medicine**, 2010, 16(3): 334-338.
- [53] TESTA J S, PHILIP R. Role of T-cell epitope-based vaccine in prophylactic and therapeutic applications [J]. **Future Virol**, 2012, 7(11): 1077-1088.
- [54] NOON L. Prophylactic inoculation against hay fever[J]. **The Lancet**, 1911, 177(4580): 1572-1573.
- [55] BURKS A W, CALDERON M A, CASALE T, et al. Update on allergy immunotherapy: American academy of allergy, asthma & immunology/European academy of allergy and clinical immunology/PRACTALL consensus report [J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2013, 131(5): 1288-1296.
- [56] COMPALATI E, BRAIDO F, CANONICA G W. An update on allergen immunotherapy and asthma [J]. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, 2014, 20(1): 109-117.
- [57] CANONICA G W, BOUSQUET J, CASALE T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World allergy organization position paper 2009[J]. **World Allergy Organization Journal**, 2009, 2(11): 233.
- [58] TAKAGI H, HIROI T, YANG L, et al. A rice-based edible vaccine expressing multiple T cell epitopes induces oral tolerance for inhibition of Th2-mediated IgE responses[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2005, 102(48): 17525-17530.
- [59] MACKENZIE K J, FITCH P M, LEECH M D, et al. Combination peptide immunotherapy based on T-cell epitope mapping reduces allergen-specific IgE and eosinophilia in allergic airway inflammation[J]. **Immunology**, 2013, 138(3): 258-268.
- [60] YANG M, YANG C, MINE Y. Multiple T cell epitope peptides suppress allergic responses in an egg allergy mouse model by the elicitation of forkhead box transcription factor 3-and transforming growth factor- β -associated mechanisms [J]. **Clinical & Experimental Allergy**, 2010, 40(4): 668-678.
- [61] WAI C Y, LEUNG N Y, LEUNG P S, et al. T cell epitope immunotherapy ameliorates allergic responses in a murine model of shrimp allergy[J]. **Clin Exp Allergy**, 2016, 46(3): 491-503.

科 技 信 息

加拿大批准在切块奶酪中使用纤维素和微晶纤维素

2020 年 8 月 7 日,加拿大卫生部发布 NOM/ADM-0149 号文件,修订允许使用的抗结块剂列表,批准在切块奶酪中使用纤维素和微晶纤维素(Cellulose and Microcrystalline Cellulose)。

据了解,纤维素在加拿大已经被允许作为抗结块剂用于切碎奶酪中。此次修订自 2020 年 8 月 7 日起生效。

[信息来源] 食品伙伴网. 加拿大批准在切块奶酪中使用纤维素和微晶纤维素 [EB/OL]. (2020-08-10). <http://news.foodmate.net/2020/08/568684.html>