

- [8] Wang HY, Wang RF. Regulatory T cells and cancer[J]. Current Opinion Immunol, 2007, 19(2): 217-223.
- [9] Lee SK, Kim JY, Jang BW, et al. Foxp3^{high} and Foxp3^{low} Treg cells differentially correlate with T helper 1 and natural killer cells in peripheral blood[J]. Human Immunol, 2011, 72(9): 621-626.
- [10] Navarrete AM, Delignat S, Teillaud JL, et al. CD4+CD25+ regulatory T cell-mediated changes in the expression of endocytic receptors and endocytosis process of human dendritic cells[J]. Vaccine, 2011, 29(15): 2649-2652.
- [11] Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo[J]. Nat Immunol, 2009, 10(7): 1000-1007.
- [12] Needham DJ, Lee JX, Beilharz MW. Intra-tumoural regulatory T cells: A potential new target in cancer immunotherapy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(3): 684-691.
- [13] Zhang Y, Ma DX, Zhang Y, et al. The imbalance of Th17/Treg in patients with uterine cervical cancer[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(11-12): 894-900.
- [14] Yuan XL, Chen L, Li MX, et al. Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX-2-dependent manner[J]. Clin Immunol, 2010, 134(3): 277-288.
- [15] 陈怡丽, 姜悦. Th17 细胞及其在神经免疫疾病中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 242-244.
- [16] 陈颖, 陈曲波. Th17 细胞在炎性疾病中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12): 1176-1180.
- [17] Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2006, 212(1): 8-27.
- [18] Homey B. After TH1/TH2 now comes Treg/TH17: significance of T helper cells in immune response organization[J]. Hautarzt, 2006, 57(5): 730-732.
- [19] Okamoto K, Iwai Y, Oh-Hora M, et al. IkappaBzeta regulates T (H)17 development by cooperating with ROR nuclear receptors[J]. Nature, 2010, 464(7293): 1381-1385.
- [20] Ouyang WJ, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. Immunity, 2008, 28(4): 454-467.
- [21] Huter EN, Stummvoll GH, DiPaolo RJ, et al. Pre-differentiated Th1 and Th17 effector T cells in autoimmune gastritis: Ag-specific regulatory T cells are more potent suppressors than polyclonal regulatory T cells[J]. Internat Immunopharmacol, 2009, 9(5): 540-545.
- [22] Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation[J]. Immunity, 2011, 34(4): 566-578.
- [23] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J]. Immunity, 2009, 31(5): 787-798.
- [24] Muranski P, Boni A, Antony PA, et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma[J]. Blood, 2008, 112(2): 362-373.
- [25] Kryczek I, Wei S, Szeliga W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis[J]. Blood, 2009, 114(2): 357-359.
- [26] Numasaki M, Fukushima J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth[J]. Blood, 2003, 101(19): 2620-2627.
- [27] Zhang B, Rong G, Wei H, et al. The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 374(3): 533-537.

(收稿日期: 2011-12-09)

• 综 述 •

儿童食物过敏性胃肠病发病机制研究进展

李胤颖 综述, 刘泉波[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科 400014)

关键词: 食物过敏; 发病机制; 胃肠疾病; 儿童; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 05. 027 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2012)05-0569-03

食物过敏性胃肠病(FAG)又称胃肠道食物过敏,是由食物过敏(FA)导致的一组胃肠道疾病,指特定食物抗原引起的、可能反复发作的、免疫介导的食物不良反应^[1]。当足够的食物抗原侵入胃肠道黏膜屏障和(或)各种原因(基因和环境因素)致机体免疫机制紊乱时,就可能引起 FAG。国外最新统计表明,小于 5 岁儿童的 FA 发病率约 5%,青年和成人 4%,且呈上升趋势^[2]。约一半的 FA 可累及胃肠道,但其发病机制至今仍未完全阐明,是儿科医师面临的巨大挑战,本文就 FAG 的发病机制研究进展作一综述,以期对临床诊治提供帮助。

1 常见过敏原

导致儿童 FA 的过敏原主要为牛奶、鸡蛋、小麦、大豆、花生、坚果、鱼类、虾、番茄、麸皮等。因不同食物来源的抗原蛋白间存在共同的抗原决定簇,故食物抗原之间存在交叉过敏反应。

某些蔬菜水果含有与桦树花粉抗原蛋白(如 Betv1)结构相似的病原相关蛋白,故对桦树花粉过敏的患儿,可能在进食榛果、苹果、桃子、梨、芹菜、胡萝卜等多种食物后产生过敏反应^[3];乳胶致敏后患儿则对香蕉、芒果、无花果等水果发生过敏反应;此外,羊乳与牛乳蛋白,艾蒿与芹菜,马铃薯与禾本科植物之间亦可发生交叉过敏。

2 FAG 发病机制

2.1 胃肠道黏膜非特异性防御机制 胃肠道黏膜长期暴露于含大量营养物质、微生物和毒素的复杂环境,其选择性地摄取抗原能够促进肠道黏膜免疫系统的发育,胃肠道固有防御机制的健全能防止有害抗原的入侵。胃肠道固有防御机制,即非特异性免疫机制,包括分泌胃酸和消化酶、肠道黏膜屏障、肠道菌群、分泌型 IgA(sIgA)以及抗菌肽(如防御素)、吞噬细胞,上述

[△] 通讯作者, E-mail: liuqb1223@sina. com。

功能的异常与 FAG 的发病有关。

2.1.1 胃酸低下 食物蛋白在胃肠道的吸收与胃酸水平相关,增加胃酸能减少食物抗原的吸收,反之则抗原吸收增加。Untersmayr 等^[4]的研究表明,使用抑酸剂或抗酸剂(雷尼替丁或者硫糖铝)的小鼠,食物特异性抗体水平显著增加,胃肠道嗜酸性粒细胞和肥大细胞计数升高,提示机体对食物抗原的敏感性增加,其机制可能与中性 pH 环境下胃蛋白酶作用不充分、食物蛋白水解不完全,较多未水解的大分子食物蛋白被胃肠道吸收有关。婴幼儿胃酸低下,胃内食物抗原消化不充分,较成年人更易发生 FA。

2.1.2 肠道通透性增加 肠道通透性增加由基因和环境因素共同调节,先天性肠道屏障关键分子的异常改变 获得性肠道屏障受损如肠道感染等,均可使肠道通透性增加,大分子食物过敏原吸收增加,进一步导致机体对多种食物产生过敏。早在 1992 年,Crowe 等^[5]认识到 FA 患者肠道通透性增加,食物过敏原吸收增加。也有学者证实,牛奶过敏患儿由于胃肠道通透性增加,通常为不可吸收性食物蛋白也能通过肠道黏膜^[6]。Ramsay 等^[7]认为感染或炎症反应可导致胃肠道通透性增加,食物蛋白过敏原通过细胞旁路而非肠道柱状上皮细胞呈递,直接刺激肠道黏膜肥大细胞表面的 IgE 抗体,从而激发过敏反应。

2.1.3 正常肠道菌群破坏 肠道菌群通过特异和非特异性保护作用避免和减轻 FA。正常肠道菌群在抑制有害抗原摄入后 IgE 介导的抗原特异性全身反应和 Th2 细胞因子反应中发挥重要作用^[8]。Kalliomäki 等^[9]对 76 名过敏高危婴儿的研究发现,3 周时过敏和非过敏婴儿大便脂肪酸组成及细菌含量已存在明显差异,过敏婴儿大便中梭菌含量较高,而双歧杆菌含量减少。Björkstén 等^[10]的前瞻性研究发现,日后出现过敏的儿童在新生儿期肠球菌减少,12 个月内双歧杆菌减少,3 个月时梭菌增高,6 个月时金黄色葡萄球菌增高。这些研究均表明,在过敏性疾病出现症状之前,肠道菌群紊乱已经存在,而非继发现象。

Gronlund 等^[11]发现肠道双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌可减少阳性反应介质释放,减轻 FA 时肠道炎症反应;同时可抑制 Th2 介导的免疫应答反应,促进 Th1 细胞发育,预防肠道过敏反应。TLR4 是肠黏膜 Toll 样受体家族(TLRs)的一员,能识别病原微生物,并对免疫应答具有调控作用。Bashir 等^[12]发现,肠道菌群介导的 TLR4 信号传导通路能够抑制小鼠 FA 的发生,TLR4 缺失和无菌状态使小鼠更易产生 FA。

2.1.4 sIgA 合成不足 sIgA 由黏膜固有层的浆细胞合成,是作用于黏膜局部抗感染的主要抗体。sIgA 具有免疫排除作用,对食物抗原物质具有封闭作用,使食物抗原游离于分泌物中并将其限制于黏膜表面,阻止对肠黏膜的侵入,下调肠腔的高反应性。儿童特别是婴幼儿 sIgA 水平低,对抗原的防御能力减弱,易导致食物抗原进入体内。

2.2 胃肠道黏膜特异性免疫防御机制 FAG 根据免疫机制分为 IgE 介导、非 IgE 介导和混合介导三类^[13]。前者属于 I 型变态反应,常在进食后数分钟内出现症状;非 IgE 介导的常于进食后数小时或数天后出现症状,也可累及皮肤、呼吸道、心血管系统等。

2.2.1 IgE 介导的免疫反应 IgE 介导的 I 型过敏反应在 FAG 的发生起主导作用,其机制研究较多,可分 3 个阶段:致敏期、效应期、慢性期^[14]。过敏原进入消化道,经抗原递呈细胞的摄取、加工和递呈使 Th0 细胞转化为 Th2 细胞,诱导抗原

特异性 B 淋巴细胞产生 IgE 抗体,IgE 以 Fc 段与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面相应的 FcεRI 结合,形成致敏靶细胞。反复的 IgE 交联可诱导靶细胞脱颗粒,分泌和释放多种生物活性物质如组胺、白三烯、前列腺素等。生物活性物质作用于口腔、胃肠道等效应组织,于进食数分钟内引起消化道或全身过敏反应。抗原暴露 2~24 h 内发生嗜酸性、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞(主要是 Th2 细胞)浸润,启动迟发期反应。反复的迟发期反应使 Th1 和 Th2 细胞介导的持久的多种炎症反应细胞浸润,以致胃肠道功能紊乱。

有学者证实 FAG 与 T 淋巴细胞归巢有关,整合素 α-4、β-7 是淋巴细胞向肠道派尔集合淋巴结(Peyer's patch)定向归巢的特异性归巢受体,导致淋巴细胞向肠道黏膜定向归巢^[15-16]。

2.2.2 非 IgE 介导的免疫反应 非 IgE 介导的过敏反应发病机制尚不清楚,可能涉及特异性抗体、免疫复合物及 T 细胞介导的免疫反应等机制,从而引起局部和(或)全身性变态反应。食物蛋白诱导性小肠结肠炎综合征(FPIES)食物抗原特异性 IgA、IgM 抗体增加^[17]。在乳糜泻患者血清、小肠分泌物、大便中,均检测到麸质与 IgA 形成的抗原-抗体复合物增多,沉积于肠黏膜,提示 III 型超敏反应可能参与了发病^[18]。

2.2.3 口服耐受建立延迟或破坏 口服耐受即口服抗原后,机体对该种抗原产生特异性无或低免疫性应答。FA 与遗传缺陷导致的口服食物耐受发育不良和后天的食物耐受形成破坏有关^[19]。Du Toit 等^[20]研究表明,以色列犹太儿童花生过敏发生率(0.17%)明显低于英国犹太儿童(1.85%),但花生食用量及次数明显高于英国犹太儿童,提示花生过敏发生率低与婴儿饮食中早期引入花生所致的口服耐受有关。但早期食物暴露与建立口服耐受能否预防和治疗 FA 尚缺乏肯定证据。

1942 年提出的“宫内致敏”学说主张母亲在哺乳期进行食物限制,但至今母亲妊娠期或哺乳期食物限制预防婴儿 FA 的证据不足;多数学者认为母乳是最好的低致敏性营养食物,可减少婴儿牛乳蛋白早期暴露。2008 年,Prescott 等^[21]提出 4~6 月龄是婴儿建立食物耐受的“关键窗口期”,若延迟抗原暴露,错过“窗口期”可能增加 FA、胃肠过敏性疾病等的风险。因此,2008 年美国儿科学会(AAP)^[22]及欧洲变态反应和临床免疫学会(EAACI)^[17]均不主张哺乳期母亲限制食物以预防婴儿 FA,推荐预防婴儿 FA 措施之一是 4~6 月龄纯母乳喂养,不能母乳喂养的高危婴儿 4 月龄内可使用部分水解或深度水解配方预防过敏,并建议在 4~6 月龄开始引入固体食物。

正常情况下,少量抗原暴露于完整的胃肠道屏障和免疫防御机制,肠道黏膜处于免疫耐受状态。相反,这种平衡状态一旦破坏则诱发 Th2 反应,多种炎症反应细胞活化及炎症反应因子释放,导致过敏的产生。抗原递呈细胞(包括肠道上皮细胞、树突状细胞)和调节型 T 细胞对口服耐受的诱导和维持起主要作用。目前多项研究均表明依赖于转录因子 FOXP3 的 CD4⁺CD25⁺调节 T 细胞与口服耐受的维持和 IgE 反应的调节有关^[23-24]。

2.3 遗传易感性 FA 发病机制与遗传因素相关。大量研究表明,过敏具有遗传性,如果一系亲属有过敏史,则过敏的风险大大增加。IL-13 蛋白 R130Q 变异和总 IgE 水平相关,导致食物敏感性增加,特别是与鸡蛋过敏有关^[25]。嗜酸性食管炎患者的基因微阵列研究表明,嗜酸性粒细胞趋化因子-3 基因的单核苷酸多态性与疾病易感性有关^[26]。研究表明 90%~95% 的乳糜泻患者 HLA DQ2 阳性,其余人群大多数是 HLA DQ8 阳性^[27]。Garner 等^[28]进行了乳糜泻患者的全基因组分析,推

断最可能的相关基因位于第 7 号染色体长臂(7q)。但目前还没有关于 FA 全基因组关联分析的确定性报道。

总之, FAG 受遗传和环境因素共同影响, 涉及非特异性和特异性免疫机制, 虽然目前尚并不完全清楚, 就目前的研究成果而言, 建立完好的胃肠道黏膜固有屏障、早期食物暴露以建立免疫耐受, 这些都是可以后天干预的。而遗传因素所致的过敏敏感基因及免疫机制方面的研究相对薄弱, 则需待进一步研究, 以期给 FA 患儿带来更多福音。

参考文献

- [1] Boyce JA, Assaad A, Burks A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report [J]. *Nutri Resear*, 2011, 31(1): 61-75.
- [2] Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(6): 1549-1955.
- [3] Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B, et al. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 964(1): 47-68.
- [4] Untersmayr E, Schöll I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(3): 616-623.
- [5] Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology[J]. *Gastroenterology*, 1992, 103(3): 1075-1095.
- [6] Heyman M, Grasset E, Ducroc R, et al. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy[J]. *Pediatr Res*, 1988, 24(2): 197-202.
- [7] Ramsay DB, Stephen S, Borum M, et al. Mast cells in gastrointestinal disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 6(12): 772-777.
- [8] Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, et al. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders [J]. *Allergy*, 2007, 62(11): 1223-1236.
- [9] Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(1): 129-134.
- [10] Björkstén B, Sepp E, Julge K, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(4): 516-520.
- [11] Gronlund MM, Arvilommi H, Kero P, et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, 83(3): 186-192.
- [12] Bashir ME, Louie S, Shi HN. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy[J]. *J Immunol*, 2004, 172(11): 6978-6987.
- [13] Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(Suppl): 87-94.

- [14] Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4): 1089-1113.
- [15] Eigenmann PA, Tropia L, Hauser C, et al. The mucosal adhesion receptor alpha4beta7 integrin is selectively increased in lymphocytes stimulated with beta-lactoglobulin in children allergic to cow's milk[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(5): 931-936.
- [16] Knight AK, Blazquez AB, Zhang S, et al. CD4 T cells activated in the mesenteric lymph node mediate gastrointestinal food allergy in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(6): 1234-1243.
- [17] Host A, Halken S, Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(1): 1-4.
- [18] Bateman EA, Ferry BL, Hall A, et al. IgA antibodies of coeliac disease patients recognise a dominant T cell epitope of A-gliadin [J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1274-1278.
- [19] Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1): 3-12.
- [20] Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(5): 984-991.
- [21] Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(5): 375-380.
- [22] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): 183-191.
- [23] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome(IPEX) is caused by mutations of FOXP3[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 20-21.
- [24] Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P, et al. 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.
- [25] Zitnik SE, Ruschendorf F, Muller S, et al. IL13 variants are associated with total serum IgE and early sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20(6): 551-555.
- [26] Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2): 536-547.
- [27] Kaukinen K, Partanen J, Maki M, et al. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(3): 695-699.
- [28] Garner CP, Ding YC, Steele L, et al. Genome-wide linkage analysis of 160 North American families with celiac disease[J]. *Genes Immun*, 2007, 8(2): 108-114.

(收稿日期: 2011-07-06)