

# 大豆与花生过敏原组分诊断解读：主要组分识别及临床管理策略

**【摘要】** 大豆、花生均属于豆科植物，是食物过敏性反应的常见诱因。过敏症状从口腔过敏综合征，到严重的呼吸困难、过敏性休克甚至死亡。同属豆科植物过敏患者，由于引起过敏的过敏原不同，其症状严重程度也不同，在此种情况下，基于分子水平的精准诊断或过敏原组分诊断(component-resolved diagnosis, CRD)是很有必要的。CRD 是一种精准识别过敏原蛋白的技术，帮助医生为过敏患者提供个性化的脱敏治疗和管理策略。本文根据欧洲过敏和临床免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)发布的《过敏原组分诊断指导建议 2.0》(MAUG2.0)解读了大豆和花生过敏原主要致敏组分识别、临床诊断、治疗及管理，旨在提高大豆和花生过敏的精准诊断和个性化治疗水平。

**【关键词】** 大豆； 花生； 过敏反应； 过敏原组分诊断； 精准诊断

大豆、花生均是容易引起过敏反应的豆科植物，可以与其他植物性食物特别是其他豆类和树坚果发生交叉致敏反应 [1]。虽然花生过敏的脱敏治疗方法已经出现，但还没有针对其他豆类和大多数树坚果的脱敏治疗方法，而且对花生的脱敏也没有被证明对豆类交叉致敏有影响 [1]。分子诊断可能是解决上述问题的未来工具。本课题组在前几期专栏中解读了欧洲过敏和临床免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)发布的《过敏原组分诊断指导建议 2.0》(Molecular Allergology User's Guide 2.0, MAUG 2.0) [2]，并对尘螨、牧草花粉、杂草花粉、树花粉、真菌、鸡蛋和牛奶等过

敏原组分诊断进行了详细讲解和深入探究 [3- 11]，本期将继续对大豆和花生过敏的致敏性、临床表现、临床诊断和治疗方法进行研读。过敏原组分诊断 (component resolved diagnosis, CRD) 技术的应用有助于更好地识别豆科植物过敏，鉴别与其他豆类或树坚果发生的交叉致敏反应，为临床豆科植物过敏患者提供精准诊断与个体化治疗。

### 一、大豆、花生过敏原来源和分布

大豆是一种豆科植物，提供丰富而廉价的营养来源，多用于菜肴和食品加工。它们原产于东亚，主要产地在美国，其次是南美洲和亚洲。大豆属于“八大”食物之一，是各种过敏原的重要来源 (表 1)，并且在与食物有关的过敏反应中，90%与大豆有关 [12]。已有暴露于全豆制品、蛋白质制品和未加工的大豆后发生过敏反应的报道 [12- 15]，特别是儿童的严重过敏反应，偶尔也会被报道 [16- 17]。对桦树花粉过敏的个体在摄入未经加工的含大豆粉或大豆饮料产品后也会出现过敏反应 [13- 14, 18- 19]。这些由 IgE 相关交叉反应引起的过敏是在接触相关桦树花粉或桤木花粉的地区最常见的大豆过敏反应类型 [18, 20- 21]。以口腔症状最为常见，全身症状常在饮用豆浆后出现 [20- 21]。港口工人和附近居民在卸货过程中大量接触或者吸入未加工的生大豆，也会出现过敏反应 [22- 25]。

表 1 大豆主要过敏原蛋白家族及特性

过敏原名称	蛋白质名称	其他名称	相对分子质量(kDa)	热稳定性
Gly m 1	疏水蛋白	脂质转移蛋白	7	未知
Gly m 2	防御素	-	8	稳定
Gly m 3	前纤维蛋白	-	14	稳定
Gly m 4	Bet v 1	病原相关蛋白 PR-10	17	稳定
Gly m 5	7S 球蛋白	$\beta$ -球蛋白, 豌豆球蛋白	48~65	高度稳定
Gly m 6	11S 球蛋白	大豆球蛋白, 豆球蛋白	52~61	高度稳定
Gly m 7	种子生物素化蛋白	-	76.2	未知
Gly m 8	2S 白蛋白	-	28	高度稳定

花生属于豆科植物，在中国最常见，其次是在印度和美国。花生是食物过敏

性反应的常见诱因。在欧洲或者美国，人们主要食用烘焙过花生，它们可以以完整花生的形式，或作为各种产品的配料被食用。花生蛋白质含量高达 24%~29%，含有多种过敏原，加工过程对其过敏原性很重要，因为高温烘烤会促进致密球状蛋白聚集，增加 Ara h 1、Ara h 2 和油质蛋白的过敏原性，而烹饪会降低它们的过敏原性。此外，大多数对花生过敏的人都可以安全地食用精炼的花生油，而未精炼的花生油因为含有大量的过敏原，食用则会引起过敏反应。

全面了解大豆、花生过敏原的来源、分布、加工处理对其致敏性的影响，对于制定有效的过敏原管理策略、预防及控制过敏症状十分重要。

## 二、大豆、花生过敏原蛋白质家族

目前，已有 8 种大豆（表 1）和 18 种花生（表 2）过敏原被鉴定并收录在世界卫生组织/国际免疫学会联盟（World Health Organization/International Union of Immunological Societies, WHO/IUIS）过敏原命名数据库中。大豆、花生过敏原分别属于多种蛋白质超家族，例如醇溶蛋白 [2S 白蛋白和脂质转移蛋白（lipid transfer proteins, LTPs）]、cupins（7S 球蛋白和 11S 球蛋白）、profilins、Bet v1 样病原相关（pathogenesis-related, PR）- 10、防御素和油质蛋白超家族等（表 1、2）。大豆、花生过敏原具有保守的三维结构，会在豆科不同成员之间引发 IgE 介导的免疫交叉反应 [12]。

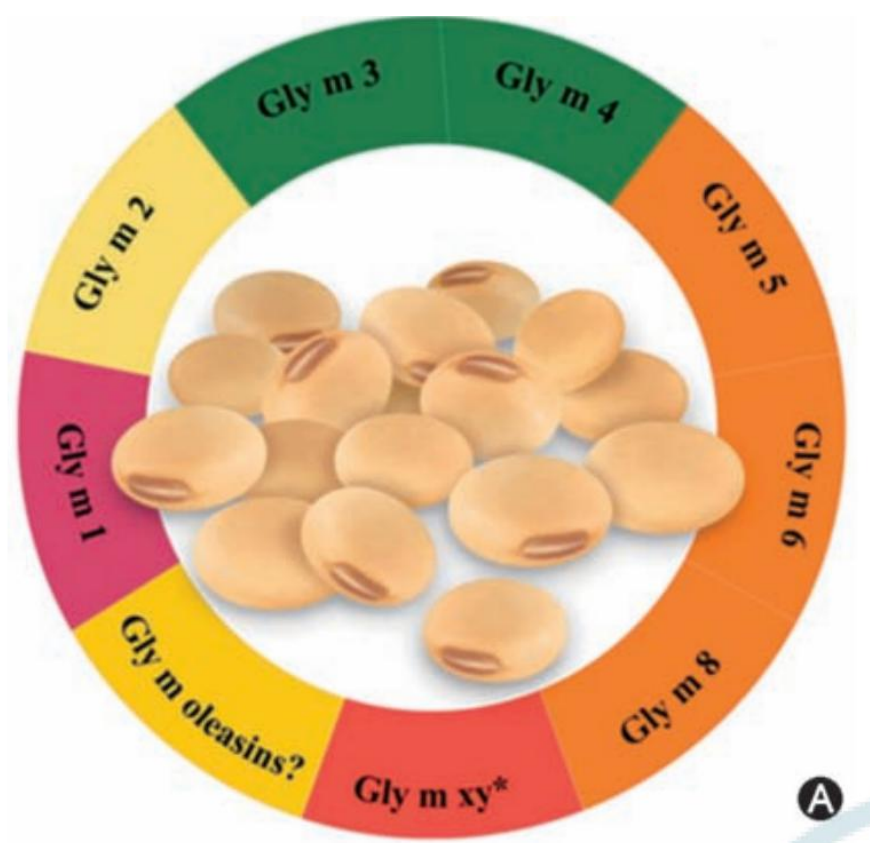
表2 花生主要过敏原蛋白家族及特性

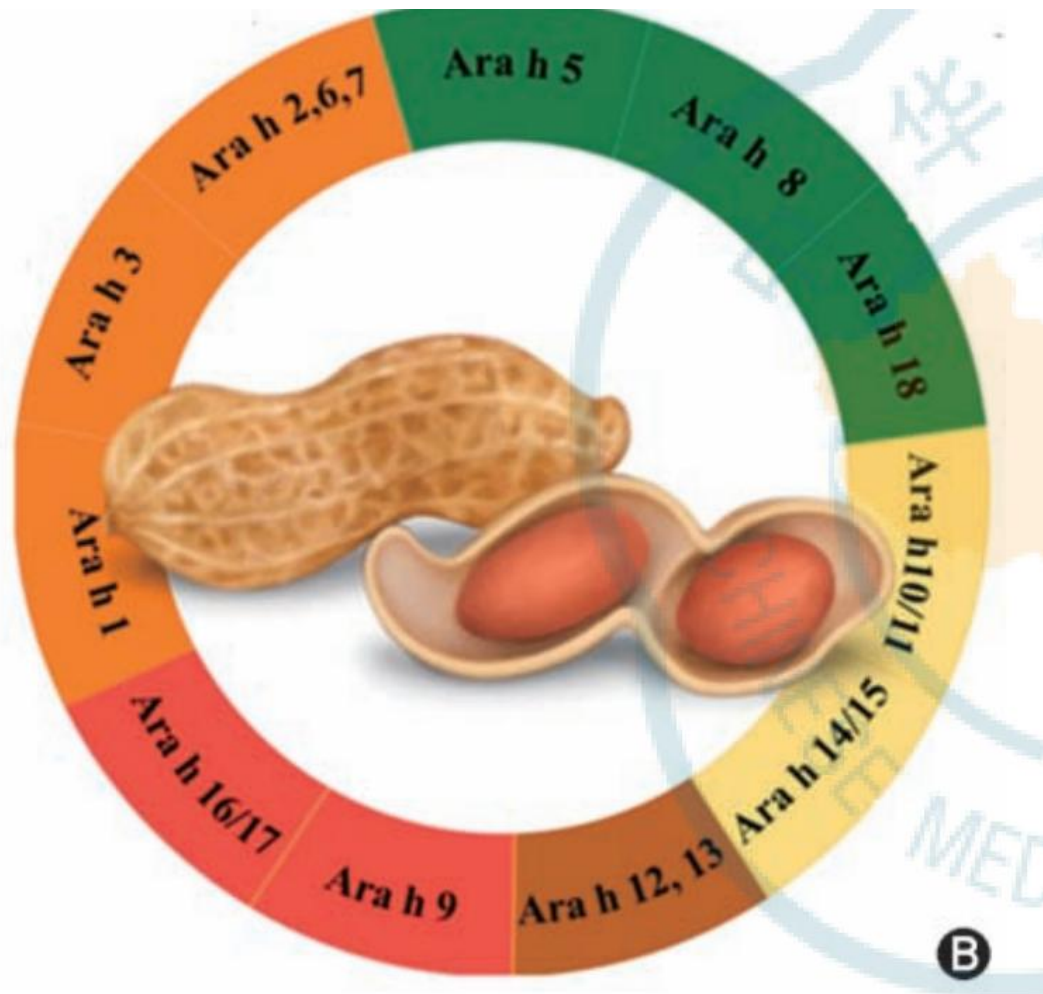
过敏原名称	蛋白质名称	其他名称	相对分子质量(kDa)	热稳定性
Ara h 1	豌豆球蛋白	7S 球蛋白	64	稳定
Ara h 2	2S 白蛋白	蓝豆蛋白	17	稳定
Ara h 3	豆球蛋白	大豆球蛋白, 11S 球蛋白	60	稳定
Ara h 4	Ara h 3.02	-	-	-
Ara h 5	前纤维蛋白	-	15	不稳定
Ara h 6	2S 白蛋白	蓝豆蛋白	15	稳定
Ara h 7	2S 白蛋白	蓝豆蛋白	15	稳定
Ara h 8	Bet v 1	病原相关蛋白	17	不稳定
Ara h 9	非特异性脂质转移蛋白1	PR-10	9.8	稳定
Ara h 10	油质蛋白	-	16	稳定
Ara h 11	油质蛋白	-	14	稳定
Ara h 12	防御素	-	5.184	未知
Ara h 13	防御素	-	5.472	未知
Ara h 14	油质蛋白	-	17.5	稳定
Ara h 15	油质蛋白	-	17	稳定
Ara h 16	非特异性脂质转移蛋白2	-	8.5	稳定
Ara h 17	非特异性脂质转移蛋白1	-	11	稳定
Ara h 18	亲环蛋白-肽基脯氨酸顺反异构酶	-	21	未知

8 种最常涉及过敏反应的大豆蛋白已经被 WHO/IUIS 过敏原命名小组委员会正式认可 (表 1、图 1)。Gly m 1 (non-specific lipid transfer protein, nsLTP) 是在装载和处理大豆地区的粉尘中发现的 [26]。Gly m 1 和 Gly m 2 (防御素) 与吸入大豆粉尘后所致哮喘相关。Gly m 3 属于 profilin 超家族, Gly m 4 属于 Bet v 1 样超家族。由于 Gly m 3 和 Gly m 4 在大豆提取物中所占比例不足, 导致提取物和基于单一过敏原的 IgE 结果之间存在巨大差异 [27]。此外, 大豆提取物中低浓度的 Gly m 3 和 Gly m 4 掩盖了稳定过敏原 (如 Gly m 5 [19, 28]、Gly m 6 [19, 28] 和 Gly m 8 [29- 30]) 发生食物反应的差异以及与大豆中 Bet v 1 同源物的交叉反应的差异, 这在特应性体质儿童的队列研究中得到了证实 [31]。Gly m 5 和 Gly m 6 属于 cupin 超家族, Gly m 8 属于醇溶蛋白超家族。这些过敏原在大豆提取物中有很好的代表性, 基于它们耐热耐消化酶的特性, 这些过敏原与儿童 [28, 29] 和成人 [19] 对大豆的严重过敏反应有关。

17 种最常参与过敏反应的花生蛋白已被 WHO/IUIS 过敏原命名小组委员会正

式认可（表 2、图 1）。Ara h 1、Ara h 2 和 Ara h 3 是花生贮存蛋白，具有耐热耐消化酶特性，是主要过敏原，在过敏患者中诱发 IgE 反应的发生率最高。Ara h 5 是一个次要的过敏原，与花粉 profilins 同源。Ara h 6 与 Ara h 2 共享部分相同的 IgE 表位，并与 Ara h 22 发生交叉反应 [32]。Ara h 6 和 Ara h 7 也被认为是花生贮存蛋白。Ara h 8 是一种 PR-10 蛋白，已被证明是桦树花粉和花生交叉致敏患者的主要过敏原。LTP 是一种泛过敏原，其交叉反应性与 profilin 相当，作为 Ara h 9、Ara h 16 和 Ara h 17 存在于花生中。Ara h 10、Ara h 11、Ara h 14 和 Ara h 15 属于花生亲脂性过敏原，即油苷。防御素以 Ara h 12 和 Ara h 13 的形式存在于花生复合亲脂性基质中。Ara h 18 是新近发现的一种亲环素家族成员 [33]。





**图1** 大豆、花生中主要过敏原 图A示大豆中主要过敏原;图B示花生中主要过敏原

### 三、大豆、花生的致敏率和临床相关性

以往的大豆致敏率主要是基于整个大豆提取物的皮肤或 IgE 检测。目前已知的只有 Gly m 4~6 的致敏率 [27, 34]，而 Gly m 1~3 和 Gly m 7~8 的致敏率尚缺乏。研究显示，一般人群中，儿童对大豆过敏的加权患病率为 0.27%，在转诊人群中，加权患病率为 0.4%、3.1%和 1.9%，在 IgE 致敏儿童中为 2.7% [16]。对 3~17 岁的德国受试者进行的一项大型队列 IgE 检测显示，受试者对大豆提取物的过敏原产生特异性 IgE 的占比为 6.3% [35]。采用类似的方法在德国成人中研究显示，德国成人中大豆提取物的致敏率为 3.7%，大豆过敏原 Gly m 4 的

致敏率为 10.3% [27]。致敏率因年龄和地区而有差异。在不同的年龄组中，大量的墨西哥过敏人群对大豆呈阳性反应，年幼儿童（≤5 岁）的阳性率低于年龄较大的儿童（6~17 岁） [36]。一项针对日本儿童的队列研究显示，在 5 岁和 9 岁的儿童之间，Gly m 5 和 Gly m 6 的致敏率没有明显变化，但 Gly m 4 的致敏率却增高 [34]。值得注意的是，关于原发性致敏的结论受到具有高度交叉反应性和不稳定的低丰度大豆过敏原（Bet v 1 同源物 Gly m 4 和大豆 profilin Gly m 3）的影响。

花生的致敏率主要是基于使用全花生提取物进行皮肤点刺试验（skin prick test, SPT）或特异性 IgE 测定。致敏率因受测人群的年龄、合并症和其他吸入性过敏原不同而有很大差异。临床无关致敏在同时存在花粉和花生过敏的患者中特别高，而临床相关致敏在湿疹儿童中相对较高。澳大利亚的一项研究表明，患有湿疹的婴儿发生花生致敏的可能性是没有湿疹的婴儿的 8 倍，患有湿疹的婴儿发生花生过敏反应的可能性是没有湿疹的婴儿的 11 倍 [37]。对 13100 名年龄在 3~17 岁的德国普通儿童进行非选择性筛选，结果显示近 11% 的儿童对花生过敏 [38]。EuroPreval1 关于成人食物致敏率的研究显示，花生提取物致敏率为 0.5%~7.2%，致敏率最高的地区是马德里 [39]。Ara h 1 的致敏率在 63%~80%。大多数花生过敏患者对 Ara h 2 敏感，而对 Ara h 2 敏感的儿童在一般人群中所占比例较低 [34]。花生过敏儿童和青少年具有对 Ara h 2 和 Ara h 6 反应的特异性 IgEs，在美国、中欧和北欧地区占 76%~96%，而在西班牙只占 42%。Ara h 3 的致敏率较低，而 Ara h 7 的致敏率仅为 43% [40]。Ara h 8 和 Ara h 9 的致敏率存在地域差异，这两种过敏原是西欧、中欧和南欧的主要过敏原 [41]。Ara h 9 是一种次要食物过敏原，尤其是在地中海国家 [42]。这种二次致敏、

交叉反应是由于其他 nsLTPs（例如桃子中的 Pru p 3）的致敏。对 Bet v 1 同源 PR-10 蛋白 Ara h 8、profilin Ara h 5 和糖蛋白（glycoproteins, CCD）的致敏通常是由对花粉过敏原的交叉反应引起的。致敏率因区域人群对花粉接触和饮食习惯而不同。德国的一项队列研究中，Ara h 10/11 和 Ara h 14/15 的致敏率与 Ara h 2 相似，但仍需在更大的患者群体中进行调查 [43]。另外，花生提取物中油苷含量缺失或不足，妨碍了对受影响患者的识别和诊断 [43]。

#### 四、大豆、花生过敏的临床管理

##### （一）临床模式

根据暴露途径、暴露剂量、大豆加工程度和相关大豆蛋白过敏原的理化性质的不同，分为 3 种大豆过敏模式：A、B 和 C 模式。A 模式：特应性患者的皮肤或肠道早期对相对稳定的过敏原（Gly m 5 [19, 28]，Gly m 6 [19, 28]，Gly m 8 [29- 30]）致敏，是摄入大豆或大豆加工制品 [12, 44] 后发生严重全身反应的基础。这种 IgE 致敏也可能演变为对多种豆类的致敏，偶尔在摄入其他大豆制品后引起症状。这些过敏反应主要在婴幼儿中报道 [28- 29]，很少在成人中发生被报道 [19, 22]。B 模式：在大约 10% 的桦树花粉敏感人群中，出现 Bet v 1 特异性 IgE 的个体暴露于壳斗目花粉，并对大豆 PR-10 蛋白 Gly m 4 产生不同程度的交叉反应，在食用轻度加工的大豆制品（大豆蛋白粉、豆奶等）后，诱发口腔黏膜的过敏症状，或者全身过敏症状 [13- 15]。这些患者常对桦树花粉产生高浓度的特异性 IgE [14, 45- 46]。C 模式：大量接触未加工的大豆可诱导 IgE 介导的对果壳过敏原（Gly m 1、Gly m 2）的致敏，并在暴露个体中引起呼吸道症状 [22- 25]。

根据涉及的花生蛋白质的接触途径和理化性质的不同，分为 3 种花生过敏模

式：A、B 和 C 模式。A 模式：种子贮存蛋白（即 Ara h 1、2、3、6 和 7）是儿童花生过敏的主要过敏原。患有湿疹的婴幼儿主要对种子贮存蛋白敏感。患者经常出现皮肤（如荨麻疹）、胃肠道（如呕吐）、呼吸系统（如哮喘）和（或）心血管系统（如血压下降）的即时性症状。Ara h 2 和 Ara h 6 与花生的严重过敏反应有关，可能是与过敏原的高稳定性及其在总蛋白质含量中的高比例有关。

B 模式：对 Bet v 1 同源的 PR-10 蛋白 Ara h 8、抑制蛋白 Ara h 5 和 CCD 的致敏通常是由花粉过敏原致敏引起的。在欧洲，桦树花粉过敏与 Ara h 8 的交叉反应造成了相当大的南北梯度差异；在草花粉暴露较高的地区，患者对 Ara h 5 和含 CCD 的花生提取物的交叉反应性 IgE 会增加。所涉及的蛋白质大多是不耐热和易消化的。由于花生通常是烘烤或烹饪食用而不是生吃的，大多数情况下没有症状或只有轻微的口咽症状。C 模式：Ara h 9 是一种次要食物过敏原，尤其是在地中海国家。这种间接致敏/交叉反应可能是由于其他 nsLTP（如桃子中的 Pru p 3）导致 [47]。由于 Ara h 9 具有耐热耐消化酶的特性，受影响的患者会出现全身过敏症状 [48]。

## （二）临床诊断

1. 皮肤点刺试验（SPT）：在过敏原（如种子贮存蛋白质）含量很高的情况下，商业大豆提取物或者花生提取物具有良好的诊断性能，使用大豆、花生或相关制品进行点刺试验时，如果曾有严重的过敏反应，最好使用稀释的制品进行滴定试验或在 SPT 前进行初步 IgE 检测。如果怀疑大豆过敏原为 Gly m 4，可以使用轻度加工的大豆饮料或豆粉进行食物点刺试验。假阴性反应取决于过敏原的丰度和稳定性。在易于发生交叉反应的不稳定大豆过敏原，即 Gly m 4 作为诱导物的情况下，由于假阴性反应，其应用价值有限。

2. 过敏原特异性 IgE 检测: 大豆提取物特异性 IgE 与口腔食物激发试验结果相关, 但尚未获得 95% 的阳性预测值 (positive predictive value, PPV) [17, 49]。在临床模式为 B [21] 的情况下, 该试验可能产生假阴性或低滴度。Gly m 5 和 Gly m 6 特异性 IgE 与大豆严重过敏反应有关 [19, 28]。Gly m 8 特异性 IgE 是诊断儿童 [29] 和成人 [30] 大豆过敏的最佳预测因子。Gly m 4 特异性 IgE 在 B 型临床模式中是一个有效的诊断标记物 [21, 46]。Ara h 2 特异性 IgE 在婴儿、儿童和成人中对花生过敏的诊断准确率最高。基于系统综述和荟萃分析 [50], Ara h 2 特异性 IgE 在诊断儿童花生过敏时有意义的临界值是 0.35kUA/L。Ara h 2 特异性 IgE 水平大于 42kUA/L, 预测花生激发试验为阳性的概率为 95%。Ara h 2 特异性 IgE 水平小于 0.03kUA/L, 预测花生激发试验为阴性的概率为 90%。由于例外情况, Ara h 2 特异性 IgE 的检测无法实现 100% 预测。总体而言, Ara h 2 特异性最强, 但其敏感性低于 SPT 和花生提取物特异性 IgE。临床医生不仅可以使⤵用 Ara h 2, 还可以使⤵用 SPT 或花生提取物特异性 IgE 来确诊花生过敏 [51]。

3. 阶梯式临床诊断方案: 花生特异性 IgE 和/或 SPT 检测是花生过敏高危人群的良好筛查指标。花生特异性 IgE 的阴性结果具有较高的阴性预测价值。花生特异性 IgE 和 (或) SPT 阳性仅在出现相应症状时具有临床意义。测定花生特异性 IgE 和 Ara h 2 特异性 IgE 在疑似原发性花生过敏的病例诊断中起着至关重要的作用。明确的花生直接过敏史和 Ara h 2 特异性 IgE 升高, 高度提示患者存在花生过敏 (图 2)。对于食用花生后即刻反应史不确定的患者, 医师可以根据图 2 进行花生过敏诊断。当诊断尚存疑问时, 口服食物激发试验可以明确 Ara h 2 为阴性或低 IgE 反应的病例。如果对任何种子贮存蛋白均没有特异性 IgE,

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/186142212145011014>