

应用生物科技防治过敏反应疾病对健康的危害

Application of biotechnology disease prevention and treatment of allergic reactions to the harm to health

鲁思慧

摘要 :本文就开发生物科技,呵护大众健康相关的防治过敏反应解决方案的基本理念、过敏诊断方法、新型体外检测技术及其试剂与仪器应用等问题作研讨分析,同时也从治疗角度出发对食物不耐受引发过敏反应疾病的饮食调整与干预原则等问题作说明。

关键词 :过敏疾病,体外诊断,抗体,免疫球蛋白,食物不耐受

Abstract: In this paper, the development of science and technology, protecting public health related to the basic idea of prevention and treatment of allergic reaction solution, allergy diagnosis method, the new type of in vitro diagnostic reagent and instrument of testing technology and its application problems such as analysis, but also from the aspect of the treatment of food intolerance cause allergy disease diet adjustment and intervention principle explanation.

Keywords: allergic diseases, In vitro diagnostic, antibody, Immunoglobulin, Food intolerance

问题的提出

“过敏”这个词是大家再熟悉不过的了。医学上又名“变态反应”。随着城市化、工业化和环境与空气污染(如雾霾天气)程度的加剧、生活方式及用药卫生的改变,过敏疾病已经悄然进入我们的生活。目前人群中每4个人就有一位患有过敏疾病,中国就有超过3亿的过敏人群。我想您一定跟我一样,总能想起周围几个正在受到过敏困扰的朋友的名字吧,想起他们过敏打喷嚏、皮肤湿疹时的痛苦经历。

过敏疾病涉及皮肤科、耳鼻喉科、呼吸科、儿科、眼科等多种领域。专业的过敏原检测是过敏疾病诊疗的基石,只有准确找出致敏原才能帮助患者真正的摆脱过敏困扰。过敏原检测的困难在于,过敏原种类繁多,数量有上千种,包括食物、花粉、植物、动物皮毛、药物、化学品等。成份极其复杂,此外,免疫球蛋白E(IgE)抗体在人体中水平极低,是免疫球蛋白G(IgG)的几千分之一。面对出现如此新的挑战,为防治过敏疾病,当今不少专业公司或厂商正应用生物科技在研发和从事生产高质量的过敏原检测试剂与产品及相关的设备。

值此本文就开发生物科技,呵护大众健康相关的防治过敏反应解决方案的基本理念、过敏诊断方法、新型体外

诊断检测技术及其试剂与仪器应用等问题作研讨分析,同时也从治疗过敏反应疾病角度出发对食物饮用的调整与干预原则等举措作说明。为此先述过敏反应的基本理念。

基本概念

过敏反应(allergy):也叫超敏反应(hypersensitivity),是机体受同一抗原物质再次刺激后发生的表现为组织损伤或生理功能紊乱的特异性反应。它有四种类型的分型法,即I型——速发型,以组胺的释放为基础,迅速发病(<1小时)并成为大量过敏疾病;II型——细胞毒型,由免疫球蛋白G或免疫球蛋白M介导直接针对靶细胞的免疫反应,例如血反应;III型——免疫复合物型,由免疫球蛋白G介导形成免疫复合物,成为迟发型导致很多慢性疾病,如包括皮肤病。以上3型均由免疫球蛋白E抗体和免疫球蛋白G抗体为介导;而IV型——迟发型过敏(由细胞因子为介导),如接触性皮炎。

过敏诊断方法

过敏性疾病的诊断包括:既往病史、过敏原接触史、临床症状和查体及实验室指标几方面,其中实验室诊断是客观的诊断指标,是有效的辅助诊断工具。过敏实验室诊断方法

分为体内和体外两类：其一是、体内：划痕试验、皮内试验、点刺试验、食物激发试验、斑贴试验；其二是、体外：体外总免疫球蛋白 E 抗体检测、体外特异性免疫球蛋白 E 抗体检测、体外特异性免疫球蛋白 G 抗体检测、嗜碱性粒细胞脱颗粒检测。体外检测与体内检测相比，更加的安全，依从性高，越来越成为过敏诊断的常用检测方法。体内实验：在安全性上，有诱发过敏反应的风险；在全面性上，可检测的过敏原有限，有些过敏原不适合直接接触人体进行试验；在特异性上，有些过敏原直接导致皮肤刺激反应，与真实性反应易混淆，导致假阳性；在发病期上，广泛皮肤病变时无法检测；在用药上，服用抗组胺药、全身免疫抑制剂时无法检测。而体外实验：在安全性上，不接触人体，安全性高；在全面性上，可检测几百种过敏原；在特异性上，特异性较体内实验好；在发病期上，不受皮肤病变的影响；在用药上，不受抗组胺药、全身免疫抑制剂的影响。

新型体外诊断 (IVD) 检测技术

1) 酶联免疫吸附法

该法的基础是抗原或抗体的固相化及抗原或抗体的酶标记。抗原或抗体结合在固相载体表面上，受检标本（测定其中的抗体或抗原）与固相载体表面的抗原或抗体起反应。清洗步骤：去掉未结合的物质，再加入酶进行标记，然后加入显色剂进行显色。由于结合在固相载体上的酶量与标本中受检物质的量呈一定的比例，因此可根据最后显色的深浅进行定性或定量分析。由于酶的催化效率很高，间接地放大了免疫反应的结果，使测定方法达到很高的敏感度。基于酶联免疫吸附法原理的产品有拜酶克。

2) 酶免膜条法

酶免膜条法是以纤维素膜条为固相载体的酶免原理技术，其特点在于，选用了共价偶联的方法，使过敏原上的抗原决定簇保持较高的活性，同时使本底活性保持在较低水平，使检测达到更好的敏感性。

3) 免疫捕获法

普通的检测过敏原的方法是将过敏原包被在微孔板中，检测样本中的抗体，这样容易受到样本中非免疫球蛋白 E 抗体的干扰导致灵敏度特异性的下降。免疫捕获法是将高纯度的抗免疫球蛋白 E 抗体包被在微孔板中，捕获到免疫球蛋白 E 抗体后再用过敏原进行标记识别。此法相对于传统的酶免法可提高一定的灵敏度和特异性。当今在过

敏解决方案中的福克过敏原特异性免疫球蛋白 E 抗体检测产品就采用了免疫捕获法。

什么是免疫球蛋白 E 与速发过敏

1) 免疫球蛋白 E 的形成与速发型过敏机制

过敏的发生分两个阶段：过敏原第一次进入机体时，相应的免疫细胞产生特异性抗体（主要是免疫球蛋白 E），该抗体结合到肥大细胞或血液中嗜碱性粒细胞表面的受体上，使机体对于该过敏原处于致敏状态。如在致敏状态下再次遇到同一过敏原时，过敏原会与结合在肥大细胞上或嗜碱性粒细胞上的免疫球蛋白 E 抗体结合。引起细胞结构改变，导致后续过敏症状的出现。图 1 为免疫球蛋白 E 的形成与速发型过敏机制产生示意图。

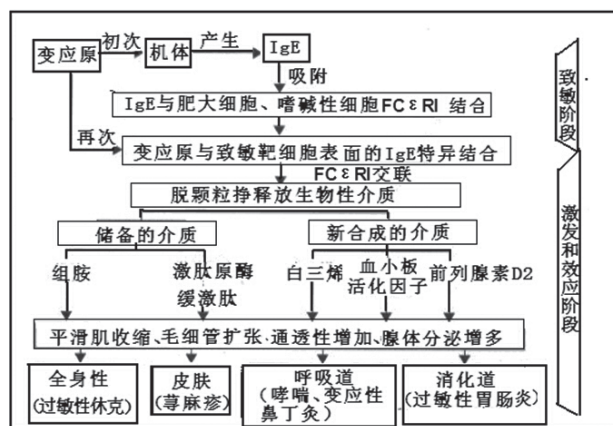


图 1 免疫球蛋白 E 的形成与速发型过敏机制产生示意图 Fc RI

图 1 中 Fc RI 是 IgE 的高亲和力受体，属于抗原受体超家族成员，它在病原体或抗原特异性 IgE 同细胞免疫效应功能之间的联系中发挥重要作用。

2) 过敏的遗传性与过敏原的检测

过敏是具有遗传性的。有数据表明，在过敏疾病患者中，大约有 40% -50% 的患者存在家族过敏史。患者对花粉或者食物逐渐产生敏感或者过敏是一个长期的过程。其过敏的遗传性包括：父母没有过敏史的孩子产生过敏的风险有 12%；如果父母中的一个有过敏史，孩子的过敏风险升高到 20%；如果父母双方都具有过敏史，孩子过敏风险超过 40%；如果父母都具有相同的过敏症状（如哮喘、湿疹等），孩子具有相同过敏症状的风险为 70%。

那末对过敏原检测有必要吗？在此应对其检测的必要性作说明：其一、很多过敏患者仅仅凭着自己的经验猜测是哪种过敏原导致了过敏症状，自我估计的效果往往不尽

如人意，过度或漏查过敏原，耽误了及时的治疗，对患者存在很大风险。也有些患者对过敏疾病不重视。不进行过敏检测，这样就会继续接触过敏原，增加发病的概率，影响生活质量；其二、通过检测体内过敏原特异性抗体的含量可判断临床症状是否由过敏引起的，客观的诊断结果可以帮助医生有目的性的进行治疗，提高治疗的针对性和预后结果；其三、可用过敏原系列检测产品（如欧博克公司产）可以准确的检测出食物、吸入、药物、接触等多种类型的过敏原，满足您的不同诊断需求。

需要指出的是过敏原的种类有许多，据过敏原根据接触途径的不同，最新确定的可以分为食入式过敏原、吸入式过敏原、注射式过敏原、接触式过敏原等。医生会根据你的过敏情况，进行相应的过敏原检测。具体如下：吸入式过敏原，可通过吸入某种花粉或粉尘而引发确认过敏症状。常见的吸入过敏原有螨虫、粉尘、花粉、动物皮屑、柳絮、油烟、油漆、汽车尾气、煤气。香烟等；食入式过敏原，可通过食入某一种或几种食物而引发确认过敏症状。常见的食物过敏原有牛奶、鸡蛋、鱼虾、牛羊肉、海鲜、动物脂肪、异体蛋白、酒精、毒品、抗菌素、消炎药、香油、香精、葱、姜、大蒜以及一些蔬菜、水果等；注射式过敏原，可通过服用或注射药物而引起过敏症状。常见的注射式过敏原有青霉素、链霉素、异种血清等；接触式过敏原，可通过接触某些物质而引发过敏症状。常见的接触过敏原有化妆品、洗发水、洗洁精、染发剂、肥皂、化纤用品、塑料、金属饰品、手表、项链、戒指、耳环等。

免疫球蛋白 G 与食物不耐受及调整干预至关重要

1) 食物不耐受引发过迟发型敏感

根据文献报道，患者体内食物特异性免疫球蛋白 G 抗体水平的升高会导致食物不耐受，属于一种迟发型过敏，在人群中的发病率高达 50%，导致很多慢性疾病或亚健康状态的发生。限制摄入不耐受食物对治疗多种慢性疾病很有帮助。如果不能及时改变饮食结构，不耐受的食物会继续形成复合物，加重原有的症状并不断继续下去，免疫系统超负荷，致使人体各系统出现系列症状疾病。其一是消化道系统呈现：慢性腹痛、腹泻、口臭、口腔溃疡、恶心、胃肠胀气；其二是皮肤系统呈现：湿疹、荨麻疹、皮肤淀粉样变、痤疮、过敏性紫癜；其三是神经系统呈现：头晕、头痛、偏头痛、睡眠障碍；其四是呼吸系统呈现：哮喘、慢性咳嗽、慢性鼻炎、鼻窦炎；其五是精神系统呈现：焦虑、忧郁。注意力涣散、

暴躁易怒、坐立不安；其六是肌肉骨骼系统呈现：关节炎、关节疼痛；其七是泌尿生殖系统呈现：尿频、尿急，阴道瘙痒、阴道分泌物异常；其八是、心血管系统呈现：胸部疼痛。高血压、心律不齐、心率过快；其九是代谢系统呈现：体重快速变动、高血糖、肥胖、磨牙等。

特别需要指出的是，食物不耐受和食物过敏有着本质的区别，可从下表 1 作出比较：

表 1 食物不耐受引发过敏症和食物过敏有着本质的区别

项目	食物不耐受	食物过敏
发病率	50% (人群)	1.5% (人群)
发作特点	延迟性	速发性
作用机制	IgG 介导	IgE 介导
发病时间	一般在进食不耐受食物 2-24 小时后出现反应	进食敏感食物后 2 小时内发病
发病人群	各年龄段的人群	主要见于儿童，成人相对较少
常见症状	各种各样的慢性症状	主要表现为荨麻疹、湿疹、呕吐、腹泻等典型过敏症状
发病组织	人体各组织器官都可能受累	主要影响皮肤、呼吸道和消化系统
诊断难易	起病隐匿，涉及食物较多，患者难以自我发现不耐受食物	发作迅速，涉及食物较少，患者容易自我发现敏感食物
敏感食物	常为喜食食物	多为不常吃的食物
检测手段	IgE 常为阴性，IgG 检测阳性	IgE 检测及皮肤实验阳性
治疗措施	忌食不耐受食物	免疫及对症治疗
预后情况	忌食后 6 个月，症状多能消除	多为长期过敏

从表 1 看出重要的是，食物不耐受的发病率为 50% (人群)，而食物过敏发病率仅为 1.5% (人群)；其发病组织上，食物不耐受引发过敏症是人体各组织器官都可能受累的各种各样的慢性症状，而食物过敏是影响皮肤、呼吸道和消化系统。既然如此，如何应对食物不耐受引发过敏症？后期用什么举措作调整与干预呢？

2) 后期饮食的干预

如果存在食物不耐受引起的不适症状。不要盲目的节食或调整饮食，为此可提供的食物免疫球蛋白 G 抗体检测技术，能够专业、准确，全面的解决饮食调整的问题。受试者通过食物免疫球蛋白 G 抗体检测。医生根据检测结果有目的制定饮食调整方案。严格按照饮食方案调整饮食。几周后您将会明显感觉到身体在逐渐好转。则后期饮食干预的步骤为：

第一步：接受食物免疫球蛋白 G 抗体检测，提供“阳性”或“阴性”的检测结果，以此判断对哪种食物产生不耐受。其阴性结果：检测结果为阴性，说明未发现该食物的特异性 IgG 抗体或抗体水平未达到致病水平。可以放心食用。其阳性结果：阳性结果意味着存在对该食物的不耐受情况，需要根据检测结果进行以下的饮食调整。

第二步：有目的的进行饮食调整，剔除阳性食物是公认的解决食物不耐受的最佳方法，此方法安全易行。通过专业检测结果进行科学的，有依据的饮食调整可以加快治疗进程。

3) 如何进行食物免疫球蛋白 G 抗体的检测

抽静脉血 2mL 即可进行血洁食物免疫球蛋白 G 抗体的检测。其检测结果含义为：报告单上的食物分级代表对该食物的耐受程度，也是将要开展饮食调整的客观依据。阴性：级别为 0 级，解释为表示对该食物耐受，可放心食用；阳性：级别为 +1 级，解释为表示对该食物产生轻度不耐受，需饮食调整；阳性：级别为 +2 级，解释为表示对该食物产生中度不耐受，需饮食调整；阳性：级别为 +3 级，解释为表示对该食物产生重度不耐受，需饮食调整。

4) 阳性结果的饮食调整原则

原则上应该将检测结果为阳性的食物全部忌食。若不耐受食物较少，则全部忌食；若不耐受食物较多，全部忌食会考虑到营养不良的问题，可以先将 +2、+3 阳性的食物列为“忌食”，+1 的食物列入“轮替”；如果对某种食物忌食，那么，对含有这种不耐受食物成分的食品也需要忌食。比如您牛奶不耐受，那么所有含有牛奶的食品如冰激凌、奶油等也需要避免食入。

过敏原检测仪器应用与相关产品功能典例说明

应该说对过敏原检测与防治有多种试剂、仪器和产品，值此仅例举数种作说明。

1) 过敏原体外检测试剂与全自动酶免分析系统应用

过敏原体外检测试剂 过敏原体外检测系列产品可提供速发，迟发过敏检测，脱敏治疗效果监控等全面实验室指标。可检测总免疫球蛋白 E、特异性免疫球蛋白 E、特异性免疫球蛋白 G。其检测原理为：采用免疫捕获法定量检测人血清或血浆中总免疫球蛋白 E1gE 和特异性免疫球蛋白 E 的含量。检测结果可辅助进行 1 型超敏反应的诊断。而检测流程从 50 μ L 标准品 / 质控、样本（无需稀释）室温孵育 60 分钟开始直至每孔加入 100 μ L 终止液，并用 450nm/620nm 酶标仪读数为见止等多步骤。据此可分析出以下性能：与患者病史和皮肤点刺实验有良好相关性，与经典体外检测方法具有良好的相关性和极好的点对点相关性及 82.4% 的灵敏度、97.9% 的特异性。该试剂特点为：超过 800 种的单一过敏原及复合过敏原，手工操作或全自动系统均可适用，具备先进的免疫捕获法原理（总免疫球蛋白 E 和特异性免疫球蛋白 E），更好的灵敏度和特异性，有定量检测结果及使用 WHO 标准 6 点曲线（0.35，0.7，3.5，175，50，100，IU/mL）

全自动酶免分析系统的应用 它是过敏原检测的独特设

计。其系统能以最大的工作效率完成诊断，而且不增加实验室的经济负担，处理量高，适合实验室使用。为筛查和确诊可疑过敏症患者提供了快速、准确、成本较低的检测手段。系统优势就在于可同时处理 2 块微孔板，具有如“Albatros（信天翁）”的工作软件，同时适用于 WIN 98、WIN XP 等多种语言界面，可全自动，又免保养，开机后无需操作者在旁监控；可同时检测总免疫球蛋白 E1gE 抗体和特异性免疫球蛋白 E 抗体浓度；提供 60-80 个标本位，并可移动过敏原试剂架提供 80 种过敏原；安全可靠，液面感应系统自动识别标本、试剂液位。可提供 800 种以上过敏原。

应该说，当今有不少此类过敏原体外检测试剂与全自动酶免分析系统，其中以符克牌为一典例。

2) 关于过敏原检测产品典例的应用

其检测原理为：体外定性检测人血清或血浆中的过敏原免疫球蛋白 E 抗体。产品特点：可同时检测总免疫球蛋白 E 和多个独立的过敏原；多种组合，适用于不同地区医院的需求；操作简便，无需特殊仪器和培训，标本无需要预处理；亦可提供半定量检测、读数仪及配套软件；敏感度 >90%，特异性 >88%。

上述的判读软件是过敏原扫描分析软件典其功能：可通过扫描系统实现过敏原检测结果的数字化判读，提供准确可靠的检测结果；该专用扫描系统为准确结果提供保障；具有专用判读支架，满足同时进行 24 人份结果判读；专用全自动膜条仪，有效提高工作效率；专用工作站，合理布局，轻松应对大样本处理并可按照国际标准进行结果分级。在此对过敏原检测产品检测流程作图 2 所示。此类产品仅以 IVT（艾威梯）公司产为典例作说明。

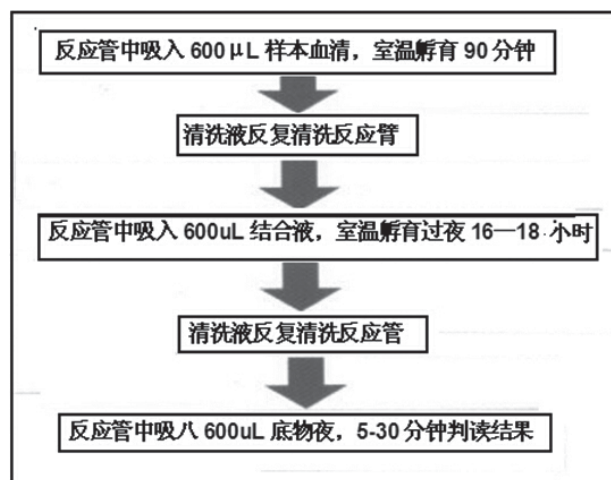


图 2 过敏原检测产品检测流程