

综述

转基因食品致敏性评价啮齿类动物模型研究进展

孙拿拿^{1,2} 彭于发¹ 贾旭东² 李 宁²

(1. 中国农业科学院植物保护研究所植物病虫害生物学国家重点实验室 北京 100193;

2. 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100050)

摘 要:随着转基因作物的快速发展,转基因食品的安全性成为广大民众关心的问题,转基因食品引起食物过敏的可能性是人们关注的焦点之一。目前,使用动物模型评价转基因作物的致敏性,是国际上研究和开发的热点领域,本文就转基因食品致敏性评价啮齿类动物模型的研究进展进行了综述。

关键词:食品, 基因修饰;致敏性评价;啮齿类动物模型

Progress in Rodent Models Used for Detecting the Allergenicity of Genetically Modified Foods

SUN Na-na, PENG Yurfa, JIA Xur-dong, Li Ning

(Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

Abstract: With the rapid development of genetically modified (GM) crops, a number of fundamental issues regarding health concerns have been raised. The potential allergenicity of GM foods is one of the focuses of attention. Recently, the development of animal models used for the assessment of allergenicity of GM crops has become a hot field of research and development. Several rodent models used for detecting the allergenicity of genetically modified foods were reviewed.

Key words: Food, Genetically Modified; Allergenicity Assessment; Rodent Models

由转基因技术生产的食品简称转基因食品。目前的转基因食品主要来源于转基因植物的食品。1996年,为提高动物饲料中甲硫氨酸含量,将巴西坚果的2S清蛋白转入到转基因大豆的研究中,发现了致敏原转移的可能性。由于潜在的风险性,该转基因大豆被禁止生产^[1,2]。在转基因作物的研发中,不能完全避免将可能引起过敏反应的蛋白质转入到转基因作物中,但如果对转基因作物致敏性进行科学合理的评价,可以将风险降到最低^[2]。因此转基因食品致敏性评价研究日益受到人们的重视。

转基因食品致敏性评价方法,最早是由国际食品生物技术委员会(IFBC)和国际生命科学学会(ILSI)在1996年合作制订的判定树分析法(decision tree approach)^[3],之后分别在2001年和2003年由联合国粮农组织(FAO)与世界卫生组织(WHO)进行了修改和补充^[4,5]。近年来,使用动物模型评价转基因作物致敏性,已经成为国际上研究的热点。

1 食物过敏

食物过敏(food allergy)是指食物进入人体后,机

体对之产生异常免疫反应,导致机体生理功能的紊乱和/或组织损伤,进而引发一系列临床症状。食物过敏是由免疫机制介导的食物不良反应(adverse reactions to food),而非免疫介导的反应则称之为食物不耐受(food intolerance)^[6]。高达8%的儿童和2%~4%的成人受到食物过敏的影响。分子量大于3.5 kDa的多肽才能与肥大细胞IgE发生交联并引发过敏反应,完整的蛋白质和大的稳定蛋白片段也同样有激发过敏反应的可能性^[7]。一般来说,食物过敏是IgE介导的I型过敏反应,即速发型过敏反应,分为致敏和发敏两个阶段。当致敏原进入机体后,选择性激活CD4⁺Th₂细胞,诱发其分泌细胞因子IL-4和IL-13,在Th₂细胞释放的IL-4和IL-13以及Th₁细胞产生的IFN- γ 和IL-2(起拮抗作用)协调作用下诱导产生IgE抗体。Th₂细胞释放的细胞因子还激发并增强肥大细胞(mast cell, MC)和嗜碱性粒细胞(basophil, Bas)的发育、定位及功能^[8]。IgE与MC、Bas膜表面特定的受体结合,成为致敏靶细胞,从而使机体处于致敏状态。当再次进入的相同致敏原与致敏靶细胞上IgE发生特异性结合后,肥大细胞与嗜碱细胞被活化释放生物活性物质如组胺等引起小血管扩张,血管通透性增加,平滑肌收缩,粘膜体分泌增强,支气管收缩,从而引发过敏反应^[9]。最近的证据表明CD8⁺Tc细胞可能也影响

基金项目:国家科技部973课题(2007CB109207);转基因重大专项(2008ZX08011-005)。

作者简介:孙拿拿 女 硕士生

通讯作者:李 宁 女 研究员

IgE 的生成及过敏反应^[8]。

2 啮齿类动物模型的致敏性评价

转基因食品致敏性评价的动物模型应该满足以下标准: 不使用抗原特异免疫佐剂, 佐剂有可能会影响免疫反应的类型; 给予途径最好为经口, 且饮食平衡, 以防产生与受试蛋白本身无关的不良反应; 受试动物能明显产生蛋白特异的 IgE 及其他 Th₂ 相关的免疫效应物; 受试动物致敏后的临床表现应与人类食物过敏反应相似; 模型应易于操作和重复。

目前已经开发了一些啮齿类动物模型包括挪威棕色大鼠、BALB/c 小鼠、C3H/HeJ 小鼠等。由于人类食物过敏机制比较复杂, 目前还没有一种单一的动物模型能够完全预测转基因食品的潜在致敏性。但有资料表明, 正确应用动物模型, 再结合其他评价标准, 可以有效地对转基因食品致敏性进行评价^[10]。

2.1 挪威棕色 (Brown Norway, BN) 大鼠 BN 大鼠是高免疫球蛋白 (尤其是 IgE) 应答品系, 是一种有研究前景的经口致敏动物模型。免疫印迹实验证明, 经口给予鸡蛋清或牛奶致敏的 BN 大鼠血清, 与鸡蛋清或牛奶过敏的病人血清, 识别相似的食物致敏原。表明 BN 大鼠诱导产生的抗体对特异蛋白的识别, 与过敏病人血清中观察到的现象相似^[11]。

目前, 已经对经口途径给予 BN 大鼠致敏蛋白, 进行了有佐剂^[12] 或无佐剂^[13-17] 的致敏性研究。KNIPPELS 等人^[14] 使用鸡蛋致敏原卵清蛋白 (OVA) 作为模式蛋白, 研究了剂量大小 (每次 0.002 ~ 20 mg OVA), 喂食模式 (灌胃与饮水比较) 以及喂食频率 (每天, 1 周 2 次, 1 周 1 次, 2 周 1 次) 对致敏作用的影响。实验中连续 42 天经口给予 BN 大鼠 OVA (1 mg/d), 且不使用佐剂。酶联免疫反应 (ELISA) 和被动皮肤过敏反应 (PCA) 测定分析结果显示, 对 OVA 应答产生特异 IgE 的大鼠超过了 80 %。观察到最佳的 OVA 特异 IgE 抗体应答在 28 ~ 35 天。

在以上研究结果的基础上, KNIPPELS 等人^[16] 对 Wistar、Piebald Virol Glaxo (PVG)、Hooded Lister (HL) 和 BN 大鼠进行经口给予 OVA 试验, 只有 BN 大鼠明显激发产生了 OVA 特异的 IgE 抗体, 说明 BN 大鼠是经口致敏研究的最适品系。

之后, KNIPPELS 等人^[15] 对 BN 大鼠食物过敏模型进行了进一步的特征描述。通过测定肠通透性研究经口途径再次激发致敏 BN 大鼠后诱导产生的局部效应。经口给予 OVA 再次激发已 OVA 致敏的 BN 大鼠, 肠道对 β -乳球蛋白 (β -lactoglobulin) 吸收性的增加证明了肠通透性的增加。除了研究局部效

应之外, 还通过监测呼吸功能和血压的变化来研究全身效应。在同样的实验条件下, OVA 经口再次激发 OVA 致敏的 BN 大鼠后, 只诱导少数动物的呼吸系统或血压有小的变化。认为 BN 大鼠过敏反应的低发病率与食物过敏患者的临床观察一致。

吕相征等人^[18] 分别经口给予 BN 大鼠 1 mg/d 的 OVA、马铃薯酸性磷酸酶 (PAP) 和 10 mg/d 的鸡蛋清粗提蛋白质 (HEWP) 致敏, BN 大鼠对常见致敏食物蛋白质 OVA 和 HEWP 产生过敏反应, 而对无致敏史食物蛋白质 PAP 不产生过敏反应。由此可见, BN 大鼠可能是较为理想的食物过敏动物模型。贾旭东等人^[19] 采用经口和腹腔注射两种途径致敏 BN 大鼠, 研究结果表明, BN 大鼠模型是一种值得进一步研究的蛋白致敏模型, 可用于转基因食品蛋白的致敏性检测。

2.2 BALB/c 小鼠 与其他动物模型相比, BALB/c 小鼠有许多优点, 它是近交高 IgE 应答品系, 且已开发了多种小鼠免疫及分子试剂。同 BN 大鼠一样, 优先产生 Th₂ 型免疫应答和 IgE 抗体^[20, 21]。由 DEARMAN 等人^[22, 23] 研究的一种用于有佐剂、腹腔注射纯化蛋白的 BALB/c 小鼠模型, 由于防止了经口耐受的可能性而成为一种有用的动物模型。

KIMBER 等人^[24] 对腹腔注射蛋白使 BALB/c 小鼠致敏的可能性进行了一系列详细的实验探究。这些方法能较好引起强烈的免疫球蛋白 IgG 和 IgE 的体液免疫反应, 是筛选蛋白潜在致敏性的有效模型。

BALB/c 小鼠可以用来判定能够引发明显 IgE 抗体蛋白的内在致敏可能性 (inherent sensitizing potential), 也就是鉴别免疫原性蛋白 (immunogenic proteins) 和潜在致敏性蛋白 (potentially allergenic proteins)。免疫原性蛋白可诱导机体产生特异 IgG 而非 IgE 抗体, 潜在致敏性蛋白则可引起特异 IgG 和 IgE 抗体产生^[22, 23, 25-27]。免疫蛋白与致敏蛋白产生抗体的不同, 可通过对诱导免疫应答性质有影响的蛋白质特性来判定。比较重要的蛋白质特性有: 蛋白质的大小、水解稳定性、生物学功能 (包括酶活性)、糖基化作用、整体免疫原性和蛋白质在免疫系统中的递呈处理方式^[18, 28]。同时必须认识到, 可以激发 IgE 应答的存在内在致敏可能性的蛋白质, 不一定会对人类健康造成危害。比如, 用上述方法判定的一个蛋白质存在内在致敏活性, 在饮食中或在暴露水平不足以引发免疫应答的情况下, 可能不会引起人类过敏反应。

BALB/c 小鼠作为食物过敏动物模型的可行性也一直存在争议。DEARMAN 等人^[27, 29] 分别用 0.2 % 花生血凝素、2 % OVA、20 % PAP 各 0.25 ml 对

BALB/c 小鼠以经口和腹腔注射途径致敏,并用 PCA 方法检测 IgE 滴度,结果发现,两种致敏途径的花生血凝素组 32 倍稀释血清均检测到特异 IgE 抗体;腹腔注射 OVA16 倍稀释血清检测到特异 IgE 抗体;PAP 组均未检测到特异 IgE 抗体,该研究认为 BALB/c 小鼠是合适的评价食物致敏原的动物模型。吕相征等人^[30]分别用 2 %的 OVA、牛血清白蛋白(BSA)、大豆胰蛋白酶抑制剂(TI)、PAP 0.25 ml 腹腔注射方式致敏,结果显示,常见致敏食物蛋白质 OVA 和 TI、不常见致敏食物蛋白质 BSA 和无致敏史食物蛋白质 PAP 均可使 BALB/c 小鼠产生过敏反应,而作者认为理想的动物模型应该对无致敏史蛋白不产生过敏反应,说明 BALB/c 小鼠不适合作为食物过敏动物模型。

2.3 C3H/HeJ 小鼠 C3H/HeJ 小鼠是高 IgE 应答品系,前期已经用于食物过敏疾病机制的研究^[31-33]。有学者对年龄与性别相同的 C3H/HeJ 与 BALB/c 小鼠进行了平行比较研究,发现两种小鼠都能通过经口途径对致敏原致敏,但用致敏原再次激发后,仅 C3H/HeJ 小鼠产生临床过敏反应,而 BALB/c 小鼠则无反应^[33,34],这是由于肠道菌群可以影响过敏反应的发生,而肠道菌群又受 TLR 状况的影响。共生菌群和肠道菌群间的相互作用可以影响由食物抗原引发的局部和全身水平免疫应答的发生及严重性^[34]。C3H/HeJ 小鼠的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 基因发生了点突变,阻碍了脂多糖(LPS)的信号传递。LI 和 BASHIR 等人^[32,35]认为花生抗原系统的特异过敏反应与无法通过 TLR4 传递脂多糖信号有关。

CAPOBIANCO 等人^[34]用虾肌球蛋白(ST) + 霍乱毒素(cholera toxin, CT)佐剂经口致敏 8 周大的雌性 C3H/HeJ 小鼠。肠组织中细胞因子 mRNA 的表达分析结果显示,致敏后 IL-13mRNA 仅在空肠中存在,空肠中 IL-4mRNA 的表达量比对照组升高了 5 倍,结肠中 IL-4mRNA 的表达量虽然高于空肠,但并不是由致敏所致。致敏后空肠和结肠中 IFN- γ 、IL-10 表达量维持稳定或有轻微的下降趋势。这些结果说明空肠是经口抗原的影响部位,并诱导 Th₂ 表型反应的进行。

小鼠模型广泛应用于各种过敏疾病,如哮喘。食物过敏小鼠模型存在的主要问题是摄入抗原具有强烈的经口耐受。各种研究证明经口耐受与鼠系、首次喂食年龄、剂量及抗原性质、佐剂的使用有关^[31]。LI 等人^[31,32]用牛奶蛋白和花生蛋白进行研究,为克服经口耐受问题,使用了霍乱毒素作为免疫佐剂,实验选用 3 周的雌性 C3H/HeJ 小鼠灌胃给予

不同剂量(0.01、0.1、1.0 或 2 mg/g BW)的牛奶蛋白 + CT 佐剂(0.3 μ g CT/g BW),选用 5 周大的雌性 C3H/HeJ 小鼠灌胃给予不同剂量(1 mg/只, 5 mg/只)花生蛋白 + CT 佐剂(10 μ g CT/只)。发现 1.0 mg/g BW 的牛奶蛋白剂量与 1 mg/只的花生蛋白剂量致敏最佳。

PROUST 等人^[36]开发了一种不使用佐剂,经口给予花生蛋白的 C3H/HeJ 小鼠致敏模型,并在两周内即引发了严重的花生过敏症。研究中发现,致敏后第 4 天就可通过皮肤实验观察到致敏反应,而在第 14 天才能在血清中检测到特异 IgE。由于阳性皮肤试验是肥大细胞脱颗粒的表现,所以皮肤测试与特异 IgE 检测到的时间点不同,说明初始阶段特异 IgE 优先与肥大细胞结合,皮肤试验在确定过敏方面更可靠。

BOWMAN 等人^[37]通过腹腔注射和经口加佐剂两种途径给予 6~8 周大的雌性 C3H/HeJ 小鼠不同剂量的食物全蛋白(food total protein),比较了各种食物(生花生、烤花生、鸡蛋清、菠菜、火鸡及巴西坚果)全蛋白潜在致敏性的不同。研究发现,C3H/HeJ 小鼠经口给予蛋白 + 佐剂途径可以区别出食物蛋白潜在致敏性的不同。腹腔注射途径中,各蛋白均激发产生特异 IgE,但仅菠菜蛋白体现出反应强度与剂量大小的关系。经口全蛋白(1 mg/只、2 mg/只) + 佐剂(10 μ g CT)途径中,烤花生和花生产生的特异 IgE 增加有统计学意义,且与剂量大小相关,巴西坚果产生的特异 IgE 显著性增加值略低于花生,菠菜和火鸡的特异 IgE 增加均无统计学意义,经口无佐剂途径组则不产生食物特异抗体反应,且扩大经口剂量后(全蛋白 5 mg/只 + 佐剂 10 μ g),过敏原与非过敏原产生的 IgE 量之间没有显著不同。

该试验还发现食物蛋白胃肠消化液稳定性与经口暴露激发 IgE 应答的能力之间有很好的关联性。评估蛋白质的胃肠消化液稳定性是现今致敏性评价过程的一部分,尽管蛋白胃肠消化液稳定性与致敏性的关系并不绝对,但通常认为能够在经口暴露后诱导致敏的蛋白质,会在胃肠消化液环境中显示出一定程度的稳定性,以有效地与黏膜免疫系统相互作用。已经清楚知道经口服用时(至少在经口暴露之后),非稳定蛋白质也可以引发小鼠免疫应答^[29]。因此,建议蛋白质的胃肠消化液水解抗性不能单独归因于在胃肠道中的存活能力,也可能是由于动物个体的敏感性或其他的水解消化作用,影响了免疫系统中抗原递呈细胞对蛋白质的递呈作用方式^[24]。

综合上述研究结果,C3H/HeJ 小鼠可能是研究

转基因食物蛋白经口致敏性的一种有用的动物模型,该小鼠模型为进一步研究食物过敏机制,预防和 治疗过敏性疾病带来新的机会。

3 研究展望

近年来啮齿类动物模型在转基因食品致敏性评价中的应用被广为关注,但国内外尚没有广泛公认的动物模型。不同种属的啮齿类动物各有其特点。BN大鼠能够很好地通过经口和腹腔注射两种途径致敏,致敏引起的全身反应也与人类的临床表现相似,但其致敏的可重复性还有待验证。BALB/c小鼠则可能更适用于腹腔注射途径,用以判定蛋白质的内在致敏可能性。C3H/HeJ小鼠是Toll样受体4基因突变型小鼠,可能更适用于研究食物致敏的发生机制。C3H/HeJ小鼠虽然也能够很好地通过经口和腹腔注射两种途径致敏,但采取经口途径致敏时,对于CT佐剂使用的必要性仍有待验证。所以,需要根据不同的研究目的来选择合适的啮齿类动物作为模型。同时对啮齿类动物模型还需要进行进一步的验证和标准化研究,使其能在转基因食品致敏性评价中得到应用。

参考文献

- [1] NORDLEE J A, TAYLOR S L, TOWNSEND J A, et al. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):688-692.
- [2] GOODMAN R E, VIETHS S, SAMPSON H A, et al. Allergenicity assessment of genetically modified crops——what makes sense? [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(1):73-81.
- [3] METCALFE D D, ASTWOOD J D, TOWNSEND R, et al. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1996, 36 Suppl: S165-186.
- [4] FAO/WHO. Evaluation of allergenicity of genetically modified food. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology[R]. Rome:FAO, 2001.
- [5] FAO/WHO. Codex alimentarius guideline for conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants; Appendix IV: Annex on assessment of possible allergenicity. In Joint FAO/WHO Food Standard Programme (C. A. Commission, Ed.) [R]. Rome: Codex Alimentarius Commission, 2003.
- [6] BROSTOFF J. Food allergy and intolerance [J]. *Clin Exp Allergy*, 1991, 21 Suppl 1:325-329.
- [7] THOMAS K, HEROUET-GUICHENEY C, LADICS G, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(7):1116-1122.
- [8] KIMBER I, DEARMAN R J. Food allergy: what are the issues? [J]. *Toxicol Lett*, 2001, 120(1-3):165-170.
- [9] 顾可飞,李春红,高美须,等. 食物过敏原及检测技术的研究进展[J]. *食品科技*, 2006, 31(8):1-5.
- [10] PRESCOTT V E, HOGAN S P. Genetically modified plants and food hypersensitivity diseases: usage and implications of experimental models for risk assessment[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 111(2):374-383.
- [11] KNIPPELS L M, PENNINKS A H. Assessment of the allergic potential of food protein extracts and proteins on oral application using the brown Norway rat model[J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(2):233-238.
- [12] ATKINSON H A, JOHNSON I T, GEE J M, et al. Brown Norway rat model of food allergy: effect of plant components on the development of oral sensitization[J]. *Food Chem Toxicol*, 1996, 34(1):27-32.
- [13] KNIPPELS L M, PENNINKS A H, HOUBEN G F. Continued expression of anti-soy protein antibodies in rats bred on a soy protein-free diet for one generation: the importance of dietary control in oral sensitization research[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101(6 Pt 1):815-820.
- [14] KNIPPELS L M, PENNINKS A H, SPANHAAK S, et al. Oral sensitization to food proteins: a Brown Norway rat model[J]. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28(3):368-375.
- [15] KNIPPELS L M, PENNINKS A H, SMIT J J, et al. Immune-mediated effects upon oral challenge of ovalbumin-sensitized Brown Norway rats: further characterization of a rat food allergy model[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 156(3):161-169.
- [16] KNIPPELS L M, PENNINKS A H, VAN MEETEREN M, et al. Humoral and cellular immune responses in different rat strains on oral exposure to ovalbumin[J]. *Food Chem Toxicol*, 1999, 37(8):881-888.
- [17] KNIPPELS L M, VAN DER KLEIJ H P, KOPPELMAN S J, et al. Comparison of antibody responses to hen's egg and cow's milk proteins in orally sensitized rats and food-allergic patients [J]. *Allergy*, 2000, 55(3):251-258.
- [18] 吕相征,刘秀梅,杨晓光. BN大鼠食物过敏动物模型的实验研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2005, 17(2):103-105.
- [19] 贾旭东,李宁,王伟,等. 蛋白过敏性研究——BN大鼠动物模型[J]. *卫生研究*, 2004, 33(1):63-65.
- [20] OKANO M, NISHIZAKI K, ABE M, et al. Strain-dependent induction of allergic rhinitis without adjuvant in mice [J]. *Allergy*, 1999, 54(6):593-601.
- [21] RUSSO M, NAHORI M A, LEFORT J, et al. Suppression of asthma-like responses in different mouse strains by oral tolerance[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(5):518-526.
- [22] DEARMAN R J, CADDICK H, BASKETTER D A, et al. Divergent antibody iso type responses induced in mice by systemic exposure to proteins: a comparison of ovalbumin with bovine serum albumin[J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(4):351-360.
- [23] DEARMAN R J, CADDICK H, STONE S, et al. Characterization of antibody responses induced in rodents by exposure to food proteins: influence of route of exposure[J]. *Toxicology*, 2001, 167(3):217-231.
- [24] KIMBER I, DEARMAN R J, PENNINKS A H, et al. Assessment of protein allergenicity on the basis of immune reactivity: animal models [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(8):1125-1130.
- [25] HILTON J, DEARMAN R J, BASKETTER D A, et al. Serological responses induced in mice by immunogenic proteins and by protein

- respiratory allergens[J]. *Toxicol Lett*, 1994, 73(1):43-53.
- [26] HILTON J, DEARMAN R J, SATTAR N, et al. Characteristics of antibody responses induced in mice by protein allergens[J]. *Food Chem Toxicol*, 1997, 35(12):1209-1218.
- [27] DEARMAN R J, KIMBER I. Determination of protein allergenicity: studies in mice[J]. *Toxicol Lett*, 2001, 120(1-3):181-186.
- [28] HUBY R D, DEARMAN R J, KIMBER I. Why are some proteins allergens? [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 55(2):235-246.
- [29] DEARMAN R J, CADDICK H, STONE S, et al. Immunogenic properties of rapidly digested food proteins following gavage exposure of mice: a comparison of ovalbumin with a potato acid phosphatase preparation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40(5):625-633.
- [30] 吕相征,刘秀梅,郭云昌,等. BALB/c 小鼠食物过敏动物模型的实验研究[J]. *卫生研究*, 2005, 34(2):211-213.
- [31] LI X M, SCHOFIELD B H, HUANG C K, et al. A murine model of IgE-mediated cow's milk hypersensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(2 Pt 1):206-214.
- [32] LI X M, SEREBRISKY D, LEE S Y, et al. A murine model of peanut anaphylaxis: T and B-cell responses to a major peanut allergen mimic human responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(1 Pt 1):150-158.
- [33] MORAFO V, SRIVASTAVA K, HUANG C K, et al. Genetic susceptibility to food allergy is linked to differential TH2-TH1 responses in C3H/HeJ and BALB/c mice [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(5):1122-1128.
- [34] CAPOBIANCO F, BUTTERONI C, BARLETTA B, et al. Oral sensitization with shrimp tropomyosin induces in mice allergen-specific IgE, T cell response and systemic anaphylactic reactions[J]. *Int Immunol*, 2008, 20(8):1077-1086.
- [35] BASHIR M E, LOUIE S, SHI H N, et al. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy [J]. *J Immunol*, 2004, 172(11):6978-6987.
- [36] PROUST B, ASTIER C, JACQUENET S, et al. A single oral sensitization to peanut without adjuvant leads to anaphylaxis in mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 146(3):212-218.
- [37] BOWMAN C C, SELGRADE M K. Differences in allergenic potential of food extracts following oral exposure in mice reflect differences in digestibility: potential approaches to safety assessment[J]. *Toxicol Sci*, 2008, 102(1):100-109.
- [收稿日期:2009-03-10]

中图分类号:R15;Q788;TS201.6 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2009)05-0473-05

中华人民共和国卫生部、中华人民共和国工业和信息化部、
中华人民共和国农业部、国家工商行政管理总局、公告
国家质量监督检验检疫总局、国家食品药品监督管理局
(2009年第6号)

卫生部等关于加强生鲜乳品抗生素残留量管理的公告

近期,少数乳品企业宣称生产“无抗奶”,误导消费者,严重扰乱乳品生产经营秩序。为保护消费者身体健康,规范乳品生产经营活动,根据《乳品质量安全监督管理条例》、《兽药管理条例》、《食品标识管理规定》等法规规定,现公告如下:

一、严禁在乳品标签、标识和广告中宣传“无抗奶”等不科学、不符合实际的内容。自即日起,各乳品生产经营和餐饮企业应当停止“无抗奶”生产经营活动。自2009年6月30日起,各有关监管部门开始依法查处。

二、奶畜养殖者、生鲜乳收购者和乳制品生产企业要严格执行《乳品质量安全监督管理条例》、《兽药管理条例》等法规的规定,禁止销售、收购和加工尚在用药期和休药期内的奶畜产的、不符合健康标准或者未经检疫合格的奶畜产的以及其他不符合法规标准的生鲜乳,确保乳品质量安全。

三、各地要加强奶畜养殖、生鲜乳收购、乳品生产流通和餐饮消费等环节的监督管理,依职能、依法查处违反《食品标识管理规定》、乳品质量不符合《动物性食品中兽药最高残留限量》规定的违法行为,维护乳品生产经营秩序。

四、发现乳品违法生产经营活动和宣传“无抗奶”的,消费者有权向当地卫生、农业、工商、质量技术监督和食品药品监管部门举报。

特此公告。

中华人民共和国卫生部 中华人民共和国工业和信息化部
中华人民共和国农业部 国家工商行政管理总局
国家质量监督检验检疫总局 国家食品药品监督管理局
二〇〇九年四月二十二日