

转基因食品的致敏性评估

吕相征 刘秀梅

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100050)

摘要:为推动中国转基因食品安全性评价工作,通过回顾转基因食品致敏性评估策略的发展,重点介绍 2001 年 FAO/WHO 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议推荐的转基因食品致敏性树状评估策略,并对目前国内外关于转基因食品致敏性评估的不同方法进行了论述。

关键词:转基因食品;危险性评估;食物过敏;安全

Assessment of potential allergenicity of genetically modified foods

Lu Xiangzheng, et al.

(National Institute for Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100050)

Abstract: In order to provide the reference to the food safety assessment of foods derived from genetically modified organisms in China, the strategies for assessment of potential allergenicity of genetically modified foods were reviewed. Decision tree developed by Joint FAO/WHO Expert consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology was emphasized. Also in this paper, different methods for assessment of potential allergenicity of genetically modified foods were discussed.

Key Words: Genetically modified foods; Risk Assessment; Food Hypersensitivity; Safety

食物过敏是一个全世界关注的公共卫生问题,约 2 %的成年人和 6 %~8 %的儿童患有食物过敏症。^[1]1999 年国际食品法典委员会第 23 次会议公布了常见致敏食品的清单,包括花生、大豆、牛奶、鸡蛋、鱼类、贝类、小麦和坚果等,90 %以上的过敏反应是由这 8 大类常见致敏食品而引起的。^[2]另外还存在其他 160 类食物也可引起过敏反应。几乎所有的食物致敏原都是蛋白质,但在食物的多种蛋白质中只有少数几种是致敏原。多数食物致敏原引起人的 I 型过敏反应,症状主要为口周红斑、唇肿、口腔疼痛、舌咽肿、恶心以及呕吐等。转基因技术选择某一特定基因导入植物,有利于提高植物的产量,改善植物的品质,增强植物的抗病、抗虫能力。然而,由于基因重组能够使宿主植物产生新的蛋白质,这些新蛋白质有可能对人体产生包括致敏性在内的毒效应。Nordlee 等^[3]就发现了一种转基因大豆可以使人类产生过敏反应。随着转基因农作物种植面积的逐年增加,转基因食品的安全性引起了越来越广泛的

关注。因此,在新的转基因食品商业化之前,需要对其进行包括致敏性在内的安全性评估。

1 转基因食品致敏性评估策略的发展

由于很难将传统的毒理学试验和危险性评估步骤应用于整个食物,因此包括转基因食品在内的食用植物的安全性评估需要一个有针对性的方案。1988 年,国际食品生物技术委员会(the International Food Biotechnology Council, IFBC)开始建立包括致敏性在内的转基因食品安全性的评估标准和评估程序。1996 年,国际食品生物技术委员会与国际生命科学研究会(the International Life Sciences Institute, IL-SI)制定了评估遗传改良食品致敏性的树状分析策略。着重于分析转入基因的来源、与已知致敏原序列的相似性、表达产物与已知过敏患者血清中特异 IgE 抗体的免疫学反应和重组蛋白质的理化特性等。^[4]1996 年,联合国粮农组织和世界卫生组织生物技术和安全联合专家咨询会议(Joint FAO/WHO

基金项目:国家科技部资助项目
作者简介:吕相征 男 博士在读

This work was supported by the Special Funds of Ministry of Science and Technology, China.

Consultation on Biotechnology and Food Safety) 推荐把实质等同性作为转基因食品安全性评估的原则,包括基因来源、分子量、序列相似性、耐热和耐加工稳定性、耐消化性等评估指标。^[5]2000 年 6 月,FAO/WHO 植物源性转基因食品安全联合咨询会 (Joint FAO/

WHO Consultation on Safety Aspects of Genetically Modified Foods of Plant Origin) 讨论了转基因食品的安全问题,进一步发展和完善了 IFBC/ILSI 提出的遗传改良食品致敏性树状评估策略(图 1)。^[6]

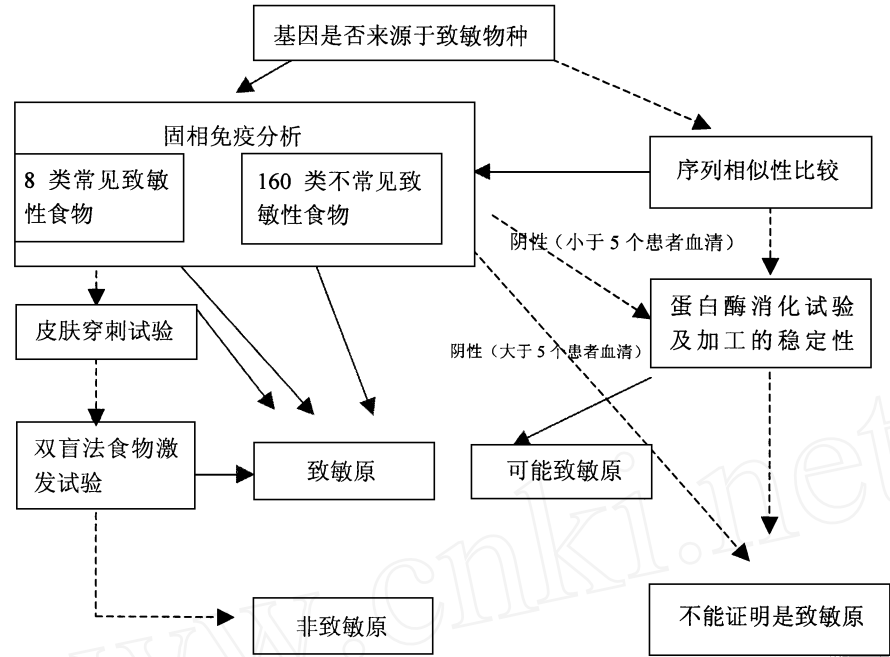


图 1 FAO/WHO 2000 年食品致敏性评估的树状分析步骤
注: ——→阳性; ———→阴性

考虑到公众越来越关注转基因食品的营养和安全性,国际食品法典委员会于 1999 年决定成立生物技术食品政府间特别工作组 (Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology) 以建立标准、导则及推荐值。2001 年政府间特别工作组提出了关于生物技术食品的一个致敏性评估程序。^[7]首先是判断基因是否来源于致敏性物种,第二步进行序列相似性分析,如与已知致敏原有序列相似性,则认为该蛋白质可能引起过敏,如无序列相似性,需进行蛋白质消化试验。如果蛋白质消化试验阴性,需进行血清学试验,阳性则认为该基因表达产物可能引起过敏。对于来源于非致敏性食物的基因,若序列存在与已知致敏原的相似性,也需进行血清学试验。若序列与已知致敏原无相似性,则认为该基因编码蛋白质不是已知致敏原并且不太可能引起过敏。最后,根据不同试验的结果进行综合分析判断。

2 转基因食品致敏性树状评估策略

2001 年,FAO/WHO 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议 (Joint FAO/WHO Expert consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology) 进一步发展和完善了已有评估程序,公布了新的转基因

食品潜在致敏性树状评估策略(见图 2)。^[8]与 2000 年公布的评估策略相比,新的评估策略删除了皮肤穿刺试验和双盲法食物激发试验,增加了定向筛选血清学试验和动物模型试验。

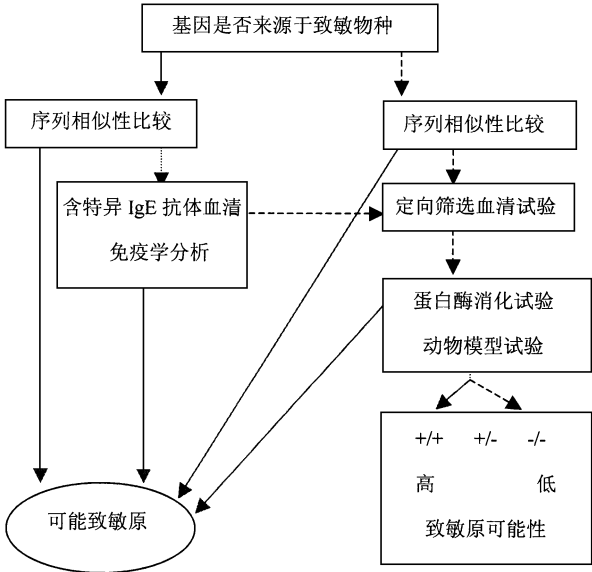


图 2 FAO/WHO 2001 年食品致敏性评估的树状分析步骤
注: ——→阳性; ———→阴性

在该评估策略中,首先是判断基因的来源,根据基因是否来源于已知对人体致敏的物种而采取不同

的分析步骤。

2.1 转入的基因来源于已知致敏物种的评估 首先进行氨基酸序列的相似性比较,如果证明重组蛋白质和已知致敏蛋白质间存在相似序列,就可判定该重组蛋白质为可能致敏原,无需进行下一步试验;如果重组蛋白质和已知致敏蛋白质间不存在相似序列,则需用对基因来源物种过敏患者的血清进行特异 IgE 抗体结合试验。在进行血清学试验时,该评估策略没有区分转入的基因是否来源于常见的致敏性物种,只要氨基酸序列相似性比较结果为阴性,都需进行特异 IgE 抗体检测试验。如果特异 IgE 抗体检测试验结果为阳性,就可判定该重组蛋白质为可能致敏原,无需进行下一步试验,如果试验结果为阴性,则需进行定向筛选血清学试验、模拟胃肠液消化试验和动物模型试验。

2.2 转入的基因来源于非已知致敏物种的评估 首先应通过致敏原数据库比较重组蛋白质和已知致敏原序列相似性:序列相似性比较结果阳性,就判定该重组蛋白质为可能致敏原,无需进行下一步试验;序列相似性比较结果阴性,需进行重组蛋白质与含基因来源相关特异 IgE 抗体的血清间的结合试验——定向筛选血清学试验,如果定向筛选血清学试验阴性,则需进行模拟胃肠液消化试验和动物模型试验。

3 常用的转基因食品致敏性评估方法

3.1 氨基酸序列相似性比较 用计算机进行序列分析已成为研究不同蛋白质间结构、功能和进化关系的重要手段,^[9,10]通过对蛋白质的氨基酸序列分析,可以了解重组蛋白质是否含有与致敏蛋白质相同的氨基酸序列。

目前国际上已经建立了致敏原氨基酸序列的数据库,该数据库共有包括食物致敏原在内的大约 300 种致敏原的氨基酸序列,查询网址为: <http://www.iit.edu/~sgendel>。北京大学生命科学中心建立的食物致敏原数据库可以提供转基因食物与已知食物致敏原氨基酸序列的相似性比较及相关的研究方法。^[11] 促发过敏反应所要求的与 T 细胞结合的最短肽链长度为 8 个或 9 个氨基酸,应至少含有两个 IgE 抗体结合位点,因此,检索 8 个连续相同的氨基酸的分析方法应是比较可靠的。1996 年 IFBC /ILSI 分析策略中,显著的序列相似性要求至少有 8 个连续相同的氨基酸。2001 年 FAO/WHO 分析策略中,显著的序列相似性要求有 6 个连续相同的氨基酸,同时增加了相同氨基酸含量的指标。与 8 个连续相同的氨基酸相比,只要求有 6 个连续相同的氨基酸更容

易产生假阳性,但有研究表明,^[12,13]除了氨基酸顺序决定簇之外还存在构象决定簇引起过敏,序列相似性分析并不能包括构象决定簇分析,即使没有 8 个连续相同的氨基酸,只要蛋白质能形成相应的空间结构,也存在 IgE 抗体的结合位点。目前,序列相似性分析仅局限于氨基酸一级序列的比较,并不包括蛋白质之间空间结构相似性的比较,所以,将连续相同的氨基酸数量和相同氨基酸含量联合比较能够得到更合理的结果。在进行序列相似性比较时,使用合理的运算法则和参数十分关键。目前多采用 FASTA (Fast Alignment) 或 BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) 等程序。^[10,14]

2001 年 FAO/WHO 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议推荐的操作程序为:第一步:从数据库中查询所有致敏原的氨基酸序列 (FASTA 模式) 作为数据库 1, SwissPort 和 TrEMBL 的网址为 <http://expasy.ch/tools>, PIR (Protein Information Resource) 的网址为: <http://www-nbrf.georgetown.edu/pirwww>;第二步:准备重组蛋白质的一组 80 个氨基酸长度的序列作为数据库 2;第三步:在 <http://www2.ebi.ac.uk> 上,用 FASTA 程序比较数据库 1 和数据库 2。如果二者含有相同氨基酸的数量大于或等于 35%,或含有 6 个连续相同的氨基酸,就认为重组蛋白质和已知致敏原有相似序列。考虑到两者之间含有 6 个连续相同的氨基酸存在一定的偶然性,咨询会议建议:如果重组蛋白质与致敏原有 6 个连续相同的氨基酸,而二者含有相同氨基酸的数量小于 35%,应选择人或动物相应的抗体进行确证。当然,如果含有相同氨基酸的数量小于 35%,二者发生明显交叉反应的可能性不大,那么重组蛋白质与已知致敏原空间结构是否相似对结果评定具有重要的参考意义,如果重组蛋白质属于一些结构相关的蛋白质家族如 lipocalins、napins、非特异性转脂蛋白和小清蛋白等,这些蛋白质家族包含几种致敏原,那么就可以认为它有可能是致敏蛋白质。

然而,在进行氨基酸序列相似性比较时,并不是所有的致敏原蛋白质的氨基酸序列在数据库中都能找到。限制序列相似性比较的因素除了数据库的结构、完整性外,还包括查询的策略和运算法则及评估查询的标准等。

3.2 特异 IgE 抗体结合试验 如果转入基因来源于人体过敏的物种,重组蛋白质与已知致敏原序列相似性比较为阴性,则需进行与特异 IgE 抗体的结合试验。由于对不同食物过敏的病人其血清中含有的特异 IgE 抗体是不同的,因此检测重组蛋白质是否为致敏原的血清池需要由不同过敏病人的等量血

清组合而成。酶联免疫吸附试验(ELISA)、放射性变应原吸附试验(RAST)和 RAST 抑制试验是检测致敏原的常用方法,^[3,15,16] 尤以后两种最为常用。在 RAST 抑制试验中,做为标准的致敏原样品可以是致敏原提取液,也可以是原核表达致敏原。抑制线平行或接近平行表明致敏原样本含相同或相近的致敏原组分,样本 RAST 抑制线间的斜率差异无显著性时,可以进行 50 %抑制点的比较,致敏原的抗原性越强,其抑制作用也就越强,达到 50 %抑制所需要的致敏原的量也就越少。

我国许多变应原来自尘螨、蒿属和豚草属,^[16] 因此我国的转基因产品潜在致敏性评估中,非常有必要用对这些致敏原过敏的患者血清做免疫学试验。

2001 年 FAO/WHO 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议推荐的判断标准为:如果转入的基因来自一种常见的致敏性食物,与 6 个相关食物过敏患者的血清中特异 IgE 抗体结合试验结果为阴性,则有 95 %的把握认为该重组蛋白质不是致敏原;用 8 个相关患者的血清免疫试验结果为阴性,则有 99 %的把握认为该重组蛋白质不是过敏原;用 14 个相关患者的血清免疫分析结果为阴性,则有 99.9 %的把握认为该重组蛋白质不是致敏原。如果转入基因来自一种非常见致敏性食物,用 17 个相关患者的血清免疫分析结果为阴性,则有 95 %的把握认为影响至少 20 %敏感人群的一种次要致敏原未转入该种食品;用 24 个相关患者的血清免疫分析结果为阴性,则有 99 %的把握认为影响至少 20 %敏感人群的一种次要致敏原未转入该种食品。如果患者血清中特异性 IgE 抗体的浓度过低,有可能产生假阴性。所以,在该血清学试验中,要求患者血清中特异性 IgE 抗体的浓度大于 10 kIU/L。如果相关患者血清的数量达不到要求,也有可能得到假阴性。FAO/WHO 2001 年联合专家咨询委员会建议宁可用较少种高 IgE 抗体含量的血清,也不使用多种低 IgE 抗体含量的血清。

3.3 定向筛选血清试验 由于目前致敏原数据库的资料不十分充分,所以重组蛋白质与致敏原之间没有相似序列并不能表明重组蛋白质与致敏原之间没有相似性。在这种情况下,随机进行过敏患者血清反应试验往往不是十分有效的,采用定向血清筛选试验更为合理。定向筛选血清试验是 2001 年 FAO/WHO 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议推荐的转基因食品致敏性树状评估策略中新增加的评估方法。根据转入基因的来源不同,采用过敏患者的血清见表 1。获得含高浓度特异 IgE 抗体的血

清后,用 RAST 或 ELISA 方法进行重组蛋白质与特异 IgE 抗体的结合试验。结果阳性,即可判定该重组蛋白质为可能致敏原。

3.4 模拟胃肠液消化试验 通常,食物致敏原能耐受食品加工、加热和烹调,并能抵抗胃肠消化酶,在小肠粘膜或被吸收入血后产生免疫反应,所以模拟胃肠液消化试验结果是评估蛋白质致敏性的一个重要指标。^[17,18] 模拟胃肠液中蛋白酶、离子成分和 pH 值这三个要素应尽量符合人体胃肠中的情况。

模拟胃肠液配制通常根据美国药典:^[19] 在 1 000 mL 模拟胃液中,胃蛋白酶 3.2 g,NaCl 2.0 g,HCl 调 pH 值至 1.2;在 1 000 mL 模拟肠液中,胰蛋白酶 10.0 g,磷酸二氢钾 6.8 g,NaOH 调 pH 值至 7.5 ± 0.1。一些主要的食物致敏原如卵清蛋白、牛奶β乳球蛋白等在该消化液中 60 min 仍不分解,而非食物致敏原如蔗糖合成酶等 15 s 内即被酶解。通常是用 SDS - PAGE 分离蛋白质/蛋白酶混合液,用考马斯亮蓝染色。^[20] 该方法能将 1~100 kD 的蛋白质分离开,可以用来检测含 10 个以上氨基酸的多肽对蛋白酶的稳定性。

表 1 不同基因来源应采用患者的血清

转入基因的来源	血清来源
单子叶植物	对草、大米等单子叶植物过敏的患者
双子叶植物	对树花粉、芹菜、花生和坚果等双子叶植物过敏的患者
霉菌	对霉菌、酵母和真菌等过敏的患者
无脊椎动物	对螨、蟑螂、虾、摇蚊和蚕等过敏的患者
脊椎动物	对实验动物、牛奶、鱼、鸡蛋和血浆蛋白等过敏的患者
细菌等其它生物	目前尚不能进行定向血清筛选

2001 年 FAO/WHO 生物技术食品致敏性联合专家咨询会议推荐的试验方法为:将含 500 μg 受试蛋白质、0.32 % (w/v) 的蛋白酶和 30 mmol/L NaCl 的混合液 200 μL (pH 2.0) 在 37 °C 水浴中振荡反应。分别在 0、15、30 s 和 1、2、4、15、60 min 时用缓冲液中和,终止反应。然后和 SDS - PAGE 试样缓冲液混合,90 °C 加热 5 min,用 SDS - PAGE 分离蛋白质/蛋白酶混合液。试验中需要设立阳性(如牛奶β乳球蛋白、大豆胰蛋白酶抑制剂等)和阴性(如大豆 lipoxygenase、土豆酸磷酸酶等)对照,认为不能被降解的蛋白质或降解片段大于 3.5 kDa 的蛋白质可能是致敏蛋白质。

但是,模拟胃肠液消化试验并不能完全反映食物在消化系统中被消化的实际结果,因为在消化系统中,食物很少是作为单纯蛋白质存在的,食物中的其它成份可能影响蛋白质的稳定性和胃肠内的 pH 值。^[8] 另外,虽然蛋白质经酶解后可以破坏其本来含

有的抗原决定簇,但小于8个氨基酸的多肽仍可含有IgE抗体的结合位点。因此,在模拟胃肠液中不被酶解并不能表明该蛋白质一定是致敏原,易被酶解也不能认为该蛋白质一定不是致敏原。尽管如此,综合研究转入基因来源、序列相似性比较、加工、加热耐受试验结果,模拟胃肠液消化试验仍可以为转基因食品的致敏性评估提供有价值的资料。^[20,21]

3.5 动物模型

动物模型试验是2001年FAO/WHO生物技术食品致敏性联合专家咨询会议发布的转基因食品致敏性评估树状分析策略中新增加的评估方法。到目前为止,尚未建立动物模型试验的标准方法,也没有建立致敏原评估的标准动物模型。包括狗、^[22] 幼猪、^[23] 豚鼠、^[24] BALB/c小鼠、^[25] C3H/HeJ小鼠、^[26,27] 挪威棕色大鼠^[28]等很多种动物被用做试验研究。在动物模型试验中,都是通过动物暴露于受试物后引起的免疫反应来评估受试物的致敏性的,主要是通过检测动物血中特异IgE抗体含量。

通常认为,致敏性评估中的动物模型应具有以下4个特点:^[29] (1)暴露于人类致敏原后产生过敏反应,暴露于非人类致敏原后不产生过敏反应;(2)对不同致敏原产生的过敏反应的强度与人类相似,对人类强致敏原(如花生)产生的过敏反应的强度>中等致敏原(如牛奶)>非致敏原(如菠菜叶);(3)与人类的胃肠系统相似;(4)能发生和人体相似的抗原-抗体反应。由于BALB/c小鼠和挪威棕色大鼠具有显性遗传性过敏性疾病,所以普遍认为这两种动物作为动物模型更具有前途。^[25,28,30]不同之处在于,挪威棕色大鼠是经灌胃致敏(经饮水致敏无效),而BALB/c小鼠主要是通过腹腔注射致敏。Dearman等^[25]对2种动物模型及不同的致敏方式进行了比较,结果发现,以卵清蛋白做为致敏原,挪威棕色大鼠经灌胃致敏后没有检测到特异的IgE抗体,BALB/c小鼠腹腔注射致敏后检测到低浓度的特异IgE抗体。但另有文献报道,^[30]同样是以卵清蛋白做为致敏原,挪威棕色大鼠经灌胃致敏后却检测到特异的IgE抗体。所以,虽然灌胃是比较合理的致敏途径,但其致敏效果尚未最终确定。

值得强调的是,由于重组蛋白质可能在胃肠道内被蛋白质酶水解或不能被吸收,因此在经腹腔注射致敏时,产生特异IgE抗体的反应结果并不能完全代表人体经膳食暴露后免疫反应的实际情况。另外,由于不同的致敏途径可能得到不同的结果,经一种致敏途径得到的阴性结果并不能排除经另一种致敏途径可以得到阳性结果。所以,建议用两种致敏途径给同种或不同的动物模型致敏来判定结果。

3.6 皮肤穿刺试验和双盲法食品激发试验 皮肤穿刺试验是临床上测定患者是否对目标食物过敏的一种普通而常用的方法,双盲法食品激发试验被认为是目前食物过敏诊断的金标准。^[8,31]但出于对人体安全和医学伦理方面的考虑,2001年FAO/WHO新发布的致敏性评估策略中取消了这两项人体试验。

3.7 致敏原糖基化问题

有研究表明,糖基化程度可以影响蛋白质对加工过程和蛋白水解酶的易感性,可以通过遮蔽蛋白质表面或通过形成多糖抗原决定簇而改变蛋白质抗原决定簇的结构,一半以上的致敏原都是糖基化的。^[16]但是,糖基化并不是判断蛋白质是否为致敏原的常规标准,因为还有不少致敏原是没有糖基化的,比如一些属于lipocalin蛋白质家族的动物致敏原就并不糖基化。而且,不少蛋白质的糖基化与过敏是没有关系的。糖基化对于IgE抗体结合致敏原的反应有何影响正在研究中。

3.8 重组蛋白质的表达水平 有的学者认为,致敏蛋白质的表达水平越高,越容易引起过敏反应。然而有文献报道,毫克甚至微克水平的致敏蛋白质就可使易感个体产生过敏反应。^[32]所以,2001年FAO/WHO生物技术食品致敏性联合专家咨询会议认为不能将表达水平作为重组蛋白质致敏性评估的标准。^[8]

4 结语

随着食品安全问题日益受到重视,转基因食品潜在致敏性的评估也引起了越来越多的关注。相关的国际组织均建立了致敏性评估的程序。2000年起我国已开展转基因食品潜在致敏性的研究,并着手建立相应的评估方法、评估程序和管理法规。但是,如前所述,目前国内外转基因食品潜在致敏性评估的方法和手段尚不完善。主要的问题是:(1)评估策略需要进一步改进;(2)食物致敏原数据库资料不全,尚不能进行蛋白质间空间结构相似性比较;(3)国外已建立了较为完备的过敏患者血清库,国内尚处于创建阶段;(4)尚未建立致敏原评估的标准动物模型及动物模型试验的标准方法。因此,在我国,加速开展转基因产品潜在致敏性评估的研究,建立与国际接轨的评估标准具有十分重要的意义。

参考文献:

- [1] Sampson H A. Food hypersensitivity: manifestation, diagnosis, and natural history[J]. Food Technology, 1992, (5): 141—145.
- [2] Metcalfe D. The nature and mechanisms of food allergies

- and related diseases[J]. Food Technology, 1992, (5): 136—140.
- [3] Nordlee J A, Taylor S L, Townsend J A, et al. Identification of a brazil-nut allergen in transgenic soybeans[J]. The New England Journal of Medicine, 1996, (334): 688—692.
- [4] Metcalfe D D, Astwood J D, Townsend R, et al. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 1996, (36): S165—S186.
- [5] A Joint FAO/WHO Expert Consultation on Biotechnology and Food Safety. Biotechnology and food safety[EB/OL]. <http://www.fao.org/es/ESN/food/pdf/biotechnology.pdf>, 1996—10—04.
- [6] A joint FAO/WHO consultation on foods derived from biotechnology. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin[EB/OL]. <http://www.who.int/fs/GMfood/FAO-WHO-Consultation-report-2000.pdf>, 2000—06—02.
- [7] The codex ad hoc intergovernmental task force on foods derived from biotechnology. Assessment of possible allergenicity (proteins), annex to draft guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant—DNA plants[EB/OL]. <http://www.codexalimentarius.net/biotech/en/DNAPlant.htm>, 2001—02—12.
- [8] A joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods[EB/OL]. <http://www.who.int/fs/GMfood/Consultation-Jan2001/report20.pdf>, 2001—01—22.
- [9] Saier M H. Computer-aided analyses of transport protein sequences: gleaned evidence concerning function, structure, biogenesis, and evolution[J]. Microbiological Reviews, 1994, (58): 71—93.
- [10] Gendel S M. The use of amino acid sequence alignments to assess potential allergenicity of proteins used in genetically modified foods[J]. Adv Food Nutr Res, 1998, (42): 45—62.
- [11] 林忠平,倪挺.转基因食品的过敏特性评估-食物过敏原数据库的建立[J].生物技术通报,2001,(6):47.
- [12] Elsayed S, Sornes S, Aplod J, et al. The immunological reactivity of the three homologous repetitive tetrapeptides in the region 41—64 of allergen M from cod[J]. Scand Immunol, 1982, (16): 77—82.
- [13] Miller K, Bradley A, Fitzgerald R, et al. Chemical composition and structure of food constituents: defining allergenic potential[J]. Monogr Allergy. 1996, (32): 100—104.
- [14] B Baderschneider, R W R Crevel, L K Earl, et al. Sequence analysis and resistance to pepsin hydrolysis as part of an assessment of the potential allergenicity of ice structuring protein type III HPLC 12[J]. Food and Toxicology, 2002, (40): 965—978.
- [15] Lars K. Poulsen. In vivo and in vitro techniques to determine the biological activity of food allergens[J]. Journal of Chromatography B, 2001, (756): 41—55.
- [16] 倪挺,胡鸢雷,林忠平,等.转基因产品过敏性评估的规范化[EB/OL]. <http://ambl.lsc.pku.edu.cn/LabNews/newpaper/assessment.htm>, 2002.
- [17] Taylor S L, Lehrer S B. Principles and characteristics of food allergens[J]. Critical Reviews In Food Science And Nutrition, 1996, (36): S91—S118.
- [18] Astwood J D, Leach J N, Roy L Fuchs. Stability of food allergens to digestion in vitro. [J] Nature Biotechnology, 1996, (14): 1269—1273.
- [19] Board of Trustees (ed.). Simulated Gastric Fluid, TS, PP. 2053 in The United States Pharmacopeia 23, The National Formulary 18[Z]. United States Pharmacopeia Convention, Inc, Rockville, MD.
- [20] Shagger H, Von Jagow H. Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa[J]. Anal Biochem, 1987, (166): 368—379.
- [21] Harrison L A, Bailey Michele R, Naylor Mark W, et al. The expressed protein in glyphosate tolerant soybean, 5-enol-pyruvylshikimate-3-phosphate synthase from Agrobacterium sp. strain CP4, is rapidly digested in vitro and is not toxic to acutely gavaged mice[J]. J Nutrition, 1996, (126): 728—740.
- [22] Ermel R W, M Kock, S M Griffey, et al. The atopic dog: a model for food allergy[J]. Lab Anim Sci, 1997, (47): 40—49.
- [23] Helm R M, Furuta G T, Stanley J S, et al. A neonatal swine model for peanut allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(1): 136—142.
- [24] Fargeas M J, Theodorou V, Weirich B, et al. Decrease in sensitisation rate and intestinal anaphylactic response after nitric oxide synthase inhibition in a food hypersensitivity model[J]. Gut, 1996, 38(4): 598—602.
- [25] Dearman R J, I Kimber. Determination of protein allergenicity: studies in mice[J]. Toxicol Lett, 2001, (120): 181—186.
- [26] Frossard C P, Hauser C, Eigenmann P A. Oral carrageenan induces antigen-dependent oral tolerance: prevention of anaphylaxis and induction of lymphocyte anergy in a murine model of food allergy[J]. Pediatr Res, 2001, 49(3): 417—422.
- [27] 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): 150—158.
- [28] Penninks A H, L M J Knippels. Determination of protein allergenicity: studies in rats[J]. Toxicol Lett, 2001, (120): 171—180.

[29] Bob B Buchanan. Genetic engineering and the allergy issue [J]. Plant Physiol, 2001, (126): 5—7.

[30] Akiyama H, Teshima R, Sakushima J, et al. Examination of oral sensitization with ovalbumin in Brown-Norway rats and three strains of mice[J]. Immunol Lett, 2001, (78): 1—5.

[31] Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, et al. Celeryallergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, (106): 373—378.

[32] Sorva R, Makinen K, Juntunen-Backman K. β -Lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 1994, (93): 787—792.

[收稿日期:2003-03-28]

中图分类号:R15;Q343.1 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2003)03-0238-07

有机锡化合物的污染及其毒性

王永芳
(卫生部卫生监督中心,北京 100007)

摘 要:为了解有机锡化合物污染及其毒性的研究成果,从有机锡化合物对海洋的污染状况、污染来源、有机锡化物对海洋生物以及人体健康的毒性等方面进行了综述。实验证明有机锡化合物尤其是三苯基锡和三丁基锡,能够引起雌性软体动物变性、哺乳细胞生殖毒性、以及人体免疫毒性等。有机锡化合物作为一种防污涂料被广泛应用于船体和海洋建筑等,因此导致了海产品中残留了大量的有机锡化合物,这些化合物可以通过食物链影响人体健康。人类食用了含有机锡化合物的海产品后,对人体健康可能造成的潜在危险,其危害机理尚需进一步研究。
关键词:有机锡化合物;环境污染;食品污染

The contaminative status of organic tin compounds and its toxicity
Wang Yongfang
(National Center for Health Inspection and Supervision, China, Beijing 100007)

Abstract: The contaminative status and the sources of organic tin (organotin) compounds in marine environment and its toxicity to marine animal and human were summarized. It has been found that organotin compound can induce imposex in female gastropods, reproductive toxicity and genotoxicity on mammalian cells, and immunotoxicity on human cells in vitro, especially triphenyltin compounds (TPT) and tributyltin compounds (TBT). Organotin compounds were widely used as antifouling paints for boats and other marine buildings, and organotin compounds were accumulated in sea products. The organotin compounds were accumulated in the food chain and inducing hazardous effect on human health. The occurrence of organotin compounds in sea products indicated a potential danger for the health of people consuming seafood. More information is needed to determine the risk of organotin compounds to human health.
Key Words: Organotin Compound; Environment Contamination; Food Contamination

有机锡化合物最初是作为 PVC 的稳定剂开发使用的,后来作为杀虫剂使用,到了 20 世纪 60 年代,有机锡的防污特性被发现后,有机锡特别是三丁基锡涂料的应用越来越广泛。有机锡化合物作为防污涂料用于防止海洋附着生物如海草、海绵水螅虫等软体动物对船体、海洋建筑及钻井平台等的污损。20 世纪 80 年代后,各国相继发现了有机锡对海洋及海洋生物的污染问题,于是各国政府纷纷采取措施限制和禁止有机锡在海洋中的使用,从此关于有机锡对海洋的污染及其对海洋生物的毒性研究也成为各国所关注的热点问题。

作者简介:王永芳 女 副研究员

有机锡化合物可分为单锡型 (RSnX3)、二锡型