

食品致敏原标识管理研究进展及对我国的启示

熊文文, 曾冰蕙, 王俊娟, 郝梦真, 车会莲*
(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 近年来, 食物过敏的患病率持续上升, 食物过敏已成为全球性食品安全和公共卫生问题。但目前回避致敏原仍然是应对食物过敏的最佳方式, 食品致敏原标识对过敏消费者具有重要的保护作用。本文综述了食品致敏原标识管理的研究进展, 分别从食物致敏原清单的建立、国民营养膳食调查数据的整理与利用、食物致敏原人群阈值的建立这3个方面展开讨论, 并分析了我国目前在食品致敏原管理中存在的问题, 以期相关的科学研究提供信息, 同时也为加强我国食品致敏原的管理提供理论参考。

关键词: 食物过敏; 风险评估; 致敏原清单; 食品摄入量; 人群阈值

Research Progress in Food Allergen Labeling Management and Its Enlightenment to China

XIONG Wenwen, ZENG Binghui, WANG Junjuan, HAO Mengzhen, CHE Huilian*
(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: In recent years, the incidence of food allergy has continued to rise globally. Food allergy has become a global food safety and public health problem. Currently, avoiding allergens is the best way to deal with food allergy, and food allergen labeling plays an important role in protecting allergic consumers. This paper reviews recent progress in food allergen risk assessment from the perspectives of the establishment of the food allergens list, the sorting-out and utilization of national nutrition and diet survey results, and the population threshold for food allergens. Furthermore, the problems existing in China's food allergen management are discussed. It is expected that this review will provide information for scientific research and a theoretical reference to strengthen the management of food allergens.

Keywords: food allergy; risk assessment; food allergen list; food intake; population threshold

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220625-291

中图分类号: TS201.6

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2023)15-0329-10

引文格式:

熊文文, 曾冰蕙, 王俊娟, 等. 食品致敏原标识管理研究进展及对我国的启示[J]. 食品科学, 2023, 44(15): 329-338.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220625-291. <http://www.spkx.net.cn>

XIONG Wenwen, ZENG Binghui, WANG Junjuan, et al. Research progress in food allergen labeling management and its enlightenment to China[J]. Food Science, 2023, 44(15): 329-338. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220625-291. <http://www.spkx.net.cn>

食物过敏是指过敏患者摄入食物致敏原后, 其免疫系统对致敏原产生的过度免疫应答^[1]。近年来, 食物过敏的患病率持续上升。据流行病学资料统计, 目前在世界范围内有高达10%的人群患有食物过敏, 其中8%~10%是学龄前儿童^[2-3], 食物过敏俨然已成为全球性食品安全和公共卫生问题。此外, 食物过敏发病时可累及周身多个

系统, 如皮肤、呼吸道、胃肠道和中枢神经系统, 严重时可导致过敏性休克甚至危及生命^[2]。

口服免疫疗法、舌下免疫疗法和表皮免疫疗法已在治疗食物过敏方面取得较大进展, 但目前严格回避致敏原仍是患者应对食物过敏的最佳手段^[4]。各国公共卫生和立法工作的重心也是加强食品致敏原的管理, 建立

收稿日期: 2022-06-25

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目(7202100)

第一作者简介: 熊文文(1999—)(ORCID: 0000-0003-0574-0561), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品加工与安全。

E-mail: 948548043@qq.com

*通信作者简介: 车会莲(1977—)(ORCID: 0000-0002-1632-5729), 女, 教授, 博士, 研究方向为食物过敏。

E-mail: chehuilian@cau.edu.cn

科学的致敏原标识标准,向消费者提供可靠的食品致敏原信息^[5]。食品中的致敏原分为两种:一种是作为食品成分的致敏原;另一种是在生产过程中因交叉污染无意带入食品中的微量致敏原。对于“成分致敏原”,大多数国家都制定了强制性标识标准,而对于无意带入的致敏原,则推荐食品经营者采用预防致敏原标签(precautionary allergen labelling, PAL)以警示消费者可能存在的风险^[6]。但目前各国对PAL的管理并不统一,仅有阿根廷、日本、南非和瑞士制定了相应的法规来规范PAL的使用,加拿大、新西兰等其他国家则推行自愿标识^[7-9]。此外,PAL的使用并没有遵循科学的风险评估方案,食品生产者不知如何评估食品中是否真的污染了致敏原以及由此带来的风险大小,这在一定程度上导致了PAL的滥用,也透支了监管部门的公信力^[10-12]。从生物学角度看,食物过敏存在阈值,即致敏原的摄入量高于某个临界值时,过敏反应才会发生。忽略个体特征和致敏原含量,让过敏患者杜绝所有致敏性食品,尤其是那些在生产过程中因交叉污染混入微量致敏原的食品,似乎是不切实际的。

上述内容都说明了科学地进行食品致敏原风险评估、加强食品致敏原标识管理的重要性。目前国外已有大量关于食物致敏原人群阈值和风险评估的研究,但国内对此方面的研究还鲜有报道。因此,本文综述了目前关于食品致敏原风险评估的研究进展,分别从食物致敏原清单的建立、国民营养膳食调查数据的整理与利用、食物致敏原人群阈值的建立这3个方面展开讨论,并分析了我国目前在食品致敏原管理中存在的问题,以期对相关科学研究提供信息,同时也为加强我国食品致敏原管理提供理论参考。

1 食品致敏原风险评估

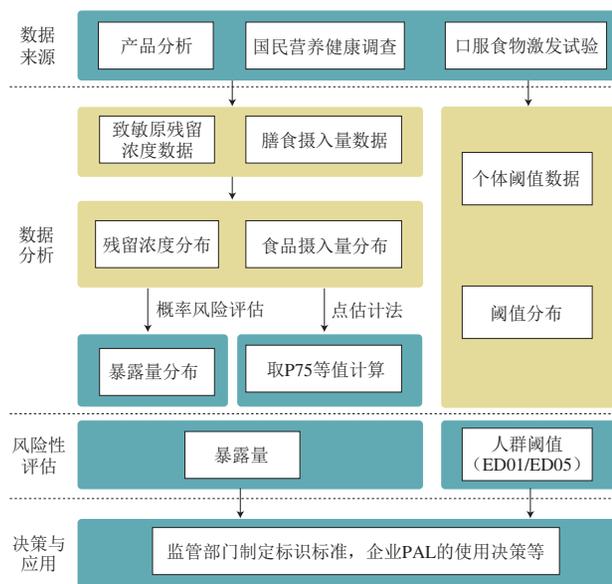
1.1 定义

对食品致敏原的标识管理应基于科学的风险评估。在食品方面,风险评估是指在某个特定的条件下,人体摄入风险源后对健康产生不良反应可能性的评估,整个过程一般包含危害识别、危害特征描述、暴露评估、风险描述4个环节。其中暴露评估是整个风险评估中最重要的一环,它能够反映在各种条件下危害物的含量水平和在食用中出现的各种可能性^[13]。暴露是由摄入的食物量和有害物浓度共同作用的结果。暴露评估又分为确定性风险评估和概率风险评估。确定性风险评估一般用点估计法,用于评估某段时期或某时刻消费者暴露于化学物质下的风险,输入的是单一的数值,如平均值或95%置信区间上限值,一般表示“最坏的情况”,作为最保守的估计;而概率风险评估输入的是一个可能的取值范围,该范围内所有值的概率组成一个概率分布,考虑了几乎所有的可能性及其可能的发生方式,主要包括蒙特卡洛法、

贝叶斯法和马尔可夫法^[14-15]。对于食品致敏原,暴露量的计算公式为:暴露量=致敏原在食品中的残留浓度×食品摄入量。

1.2 所需的投入及流程

目前很多研究都已建立起食品致敏原的风险评估方案,其所需的投入及流程如图1^[16-17]所示。在国外,花生过敏发病率高,并且花生致敏原是引发致死反应的主要致敏原之一。因此,有研究将花生蛋白作为风险评估的“模式致敏原”,其他食物致敏原带来的风险都低于花生过敏带来的风险^[18],这提示可以建立一份针对中国食物过敏人群的致敏原清单,找到我国的“模式致敏原”以辅助后续的风险评估。进行食品致敏原概率风险评估需要得到食品摄入量、致敏原残留浓度、食物致敏原人群阈值这3个参数^[19],其中食品摄入量数据来源于全国膳食调查,致敏原残留浓度数据可通过产品的检测分析得到,也可以直接设定。一般来说,设定的残留浓度都较为保守,如在Meima等的研究中将其设定为1、3、10、30、100、300、1 000、3 000、10 000 mg/kg m_6 9个不同的剂量进行风险评估^[16]。通过将暴露量与致敏原的人群阈值进行比较,可评估食品中致敏原污染的风险水平,为监管部门制定标准提供参考^[20]。同时,用人群阈值除以对应的食品摄入量可以计算出致敏原的参考剂量,可作为食品企业标准纳入危害分析与关键控制点(hazard analysis and critical control points, HACCP)管理等,并且有研究证明这些参考剂量值高于绝大多数商用试剂盒的最低检测限,具有实际应用价值^[21-22]。



P75. 3/4分位数; ED01和ED05.分别使1%和5%的食物过敏患者产生客观过敏症状的致敏性食物或致敏原的剂量(单位mg)。

图1 食品致敏原风险评估流程示意图^[16-17]

Fig. 1 Schematic presentation of risk assessment of food allergens^[16-17]

2 食物致敏原清单的建立

2.1 国外食物致敏原清单的建立情况

目前,已发现的致敏性食物已超过200多种,监管机构和科研院所需重点关注那些患病率高且引发相对严重过敏反应的“主要致敏原”。但由于各国的饮食和生活习惯不同,因此“主要致敏原”的种类也存在差异,各国应基于本国的实际情况建立致敏原清单,对食品致敏原进行管理。国际食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission, CAC)在CODEX STAN 1-1985《预包装食品标签通则》中规定了必须在预包装食品上标识的致敏性食物或成分包括:含有麸质的谷物,即小麦、黑麦、大麦、燕麦、斯佩耳特小麦或其杂交品种及其制品;甲壳类及其制品;蛋类及蛋制品;鱼类及鱼制品;花生、大豆及其制品(2022年联合国粮食及农业组织粮农组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)/世界卫生组织(World Health Organization, WHO)专家会议将其替换为芝麻^[23]);奶类及奶制品(包括乳糖);坚果及坚果制品;剂量为10 mg/kg m_b 或以上的亚硫酸盐^[24]。这是国际上首个规范食品致敏原标签标识的法规,其后各国的规定也是依据该法并结合本国国情制定的。参考各国政府网站和已报道的文献^[10,25],对比各国食品致敏原标识法规发现,几乎所有国家的致敏原清单都包含牛奶、鸡蛋、鱼、甲壳类、坚果、花生、大豆和小麦这几种常见的致敏性食物。欧盟、美国和日本致敏原标识标准是根据独立的、全面的流行病学调查数据建立的,其中日本还根据致敏原清单,将致敏原分为了强制性标识和推荐性标识两类,具有较大的灵活性。韩国是强制性标识致敏原种类最多的国家,其针对本国流行情况纳入了一些致敏原种类,如西红柿、桃子、牛肉等^[26]。

2.2 我国食物致敏原清单的建立情况

我国致敏原清单中致敏物质的种类较少,主要是参照CAC的标准纳入了除亚硫酸盐外的8大类致敏性食物,包括含麸质的谷物、甲壳类动物、鱼类、蛋类、花生、大豆、乳、坚果以及上述8类物质的制品^[27]。目前,我国尚无全国性的食物过敏流行病学研究,仅有部分区域性或针对特定年龄段的调查数据可供参考^[28],本文收集整理已发表的相关研究中的数据,如表1所示。

表1 中国部分地区食物过敏的流行情况数据^[29-47]
Table 1 Epidemiological data of food allergy in some regions of China^[29-47]

地区	食物类别	食物过敏人数	食物过敏人数占研究纳入总人数比例/%	是否纳入GB 7718-2011《预包装食品标签通则》
重庆、云南、贵州、四川、广东、香港、 厦门、上海、海口、北京、哈尔滨、三亚、 山东、天津、江苏	甲壳类 (虾、蟹等)	2776	11.70	是
重庆、云南、贵州、四川、广东、香港、 厦门、上海、海口、北京、哈尔滨、三亚、 山东、天津	鸡蛋	2256	9.51	是
重庆、云南、贵州、四川、广东、香港、 厦门、上海、海口、哈尔滨、山东	鱼	1010	4.26	是
重庆、云南、贵州、四川、广东、香港、 厦门、上海、海口、北京、哈尔滨、三亚、 山东、天津、江苏	牛奶	1001	4.22	是
重庆、云南、贵州、四川、香港、厦门、 上海、海口、北京、山东	花生	869	3.66	是
三亚、天津	坚果	758	3.20	是
重庆、云南、贵州、四川、广东、 香港、海口、北京、山东	大豆	517	2.18	是
重庆、云南、贵州、四川、厦门、 上海、海口、江苏、三亚、天津	牛肉	452	1.91	否
海口	黄鳝	377	1.59	否
重庆、云南、贵州、四川、上海、 海口、哈尔滨、天津	芒果	348	1.47	否
海口、天津	贝类	329	1.39	否
重庆、云南、贵州、四川、海口	苹果	179	0.75	否
三亚、天津	菠萝	82	0.35	否
香港、上海、北京、山东	小麦	81	0.75	是
北京	芝麻	52	0.22	否
厦门	羊肉	51	0.22	否
香港	水果	30	0.13	否
香港	味精	4	0.02	否
重庆	橙子	3	0.01	否
广东	菠菜	2	0.01	否

由表1可知,位居我国食物致敏原清单前8位的食物分别为甲壳类(虾、蟹)、鸡蛋、鱼、牛奶、花生、坚果、大豆、牛肉。此外,在2017年,一项规模最大的针对中国南方地区过敏患者血清特异性免疫球蛋白E(specific immunoglobulin E, sIgE)检测结果的回顾性分析研究也表明,虾、蟹和鸡蛋蛋白是我国致敏性食物阳性率排名的前3位^[48]。由表1还可以看出,水果类,例如芒果、苹果和菠萝也是我国常见的引发过敏人群过敏的致敏性食物。该表可为建立适合我国国情的致敏原清单提供一定的参考信息,但建立更完善的清单仍需全面的食物过敏流行病学调查。

3 国民营养膳食调查数据的整理与利用

3.1 数据的收集

国民营养膳食调查数据大多由非连续性24 h膳食回顾法收集得到,将其用于风险评估前需假定:1)只有经过加工的食品才存在因交叉污染带入致敏原的风险;

2) 过敏人群与一般人群的食品摄入量无差异。因此, 未加工食物的摄入量数据不被纳入计算暴露量, 且采用总体人群的情况代替过敏人群进行风险评估。但由于目前没有针对过敏人群的食品摄入量数据库, 假定2带来的偏差是未知的。有学者调查了38名牛奶或鸡蛋过敏患者和35名花生或树坚果过敏患者对各类食品的摄入量, 并与总体人群对比, 认为两者间无差异, 可以替代进行风险评估^[49]。但该研究招募的过敏患者数量有限, 无法说明在所有食品类别上两者间都无差异。此外, 非连续性24 h膳食回顾法中调查的是受试者三餐的膳食摄入量情况, 而食物过敏往往是IgE介导的速发型反应, 不具有累积效应。因此, 在整理食品摄入量数据库时也仅取用三餐中每类食品的最高摄入量。

3.2 数据的分组与应用

收集好食品摄入量数据后, 就按照一定的分类标准将食品分组, 再模拟分布, 进行概率风险评估。在点估计法中是取分布中的单个数值, 如中位数(P50)、3/4位数(P75)、97.5%分位数(P97.5)等进行暴露量的点估计计算。目前的研究表明, P75是最合适的点估计值^[21,50]。此外, 食品的分组方法也会对风险评估的结果产生影响, 有学者研发了一种聚类分析法以优化食品分组的标准, 该方法采用Kolmogorov-Smirnov(KS)检验和Cramér-van Mises(CM)检验比较两种食品摄入量分布是否存在差异, 并根据检验结果判断是否需要将初始食品组作进一步的合并或分类, 最后用风险评估结果验证分组是否正确^[51]。国外学者也探索了不同国家间对各种食品的消费量是否存在差异, 因为如果各国间食品摄入量数据可以互换, 那么就可以弥补各国调查数据中的缺陷, 同时使食品致敏原风险评估能涵盖不同国家的情况。Biro等研究了是否可以将全球对各类食品摄入量数据结合起来, 建立共同食品摄入量数据库。他们成功聚类分析了荷兰、法国和丹麦的消费数据, 设计出61种可用于致敏原风险评估的食物组^[19]。Meima等探索了美国和荷兰居民对各类食品的摄入量是否存在差异, 他们比较了两国同类食品的风险评估结果, 但发现20%的食物组间风险性相差较大。因此, 美国和荷兰的食品摄入量数据不能交换使用, 但在做风险评估时可以考虑采用极值, 即最大摄入量进行风险分析^[16]。

4 食物过敏原人群阈值的建立

个体阈值, 即食物激发剂量(eliciting dose, ED), 是指使过敏患者产生客观过敏症状的致敏性食物或食物致敏原的量。但在风险评估中需要考虑的是人群阈值, 旨在保护绝大多数过敏患者的安全。人群阈值, 即ED ρ , 是指预测使 $\rho\%$ 的过敏患者产生客观过敏反应的致敏性食物或食物致敏原的量。阈值是通过食物激发

试验(food challenges, FCs)确定的, 对个体阈值进行建模, 就可以确定人群激发剂量。FCs的方案、预测模型拟合的效果是影响人群阈值预测准确性的两个重要因素。本节将分别从FCs、预测模型和国外人群阈值的建立情况3个方面进行讨论与总结。

4.1 食物激发试验

FCs可分为开放性食物激发试验(open food challenges, OFCs)、单盲口服食物激发试验(single-blind, placebo controlled food challenges, SBPCFCs)和双盲口服食物激发试验(double-blind, placebo controlled food challenges, DBPCFCs)。三者最大的区别就是受试者和/或医生是否知道食物信息。DBPCFCs同时排除了患者和医生主观因素对试验结果的干扰, 是食物过敏诊断的金标准。而对于婴幼儿来说, 少见其在心理或精神上对特定食物存在喜好, 因此, 对于婴幼儿多选择OFCs来确定阈值^[52]。花生过敏在国外具有高发病率, 且花生是引起严重过敏反应的致敏性食物。因此, 国外对花生致敏原的FCs报道得最多, 有超过3 000多份的花生FCs数据, 由此衍生的回顾性分析统计研究也很多^[18]。我国目前也有一些婴幼儿牛奶的OFCs研究报告^[53-58], 但几乎没有对这些数据整理与再利用的研究。此外, 虽然DBPCFCs是确定个体阈值的金标准, 但其实施方案目前国际上还并未达成共识, DBPCFCs中对速发型过敏反应的定义也各不相同^[59-64]。食物的呈递形式^[65]、间隔时间^[66]、试验终点的判定、食物的剂量梯度等都会影响试验的结果^[67]。目前关于FCs的研究主要有3种, 分别是阈值研究、诊断研究和治疗研究。有研究对比了以口服免疫治疗为目的的OFCs与以定量个体阈值为目的的DBPCFCs, 发现通过前者中的数据拟合得到的人群阈值更小, 并且作者推断这一差异是由于给药方案不同造成的^[68]。但也有研究对比了通过上述3种类型FCs研究拟合出的ED05差异, 发现阈值研究得到的ED05与其他两种类型的ED05无显著性差异, 但治疗研究得到的ED05显著低于诊断研究。推断造成这一差异的原因是FCs的起始剂量不同, 而在治疗研究中往往以极低的起始剂量给药^[69]。

4.2 预测模型

模型拟合的效果直接决定所预测人群阈值的准确性, 最常见的基础模型有韦布尔(Weibull)、对数正态(Log-Normal)和对数逻辑(Log-Logistic)等。这些基础模型只是对数据进行简单的拟合, 并不考虑生物学因素的影响, 当有多个模型进行比较分析时, 模型的选择往往依靠专家判断, 并且常常是最保守的模型胜出。堆叠模型平均法可以加权组合不同模型得到ED ρ 值, 该法简化了拟合分布的结果, 是从多个模型中推导出基准值的首选方法^[60,70]。此外, 在回顾性分析中, 阈值数据来自多份不同的研究, 涵盖不同的受试人群和DBPCFCs方案, 采用模型平均法可以合并多份研究的信息, 使得对人群阈值的估计更具有代表性^[68,71]。

除了上述基础模型，一些结合生物标志物的预测模型也已被建立。生物标志物是指具有预测作用的临床指标和个体特征，如血清sIgE水平、皮肤点刺试验（skin prick test, SPT）结果、性别、年龄、有无特异性皮炎等。这里的预测作用是指这些标志物与阈值剂量、过敏反应严重程度或口服食物激发试验结果（失败还是成功）的相关性^[72-75]。到目前为止，还没有确定的能够预测过敏反应严重程度或阈值的可靠标志物。有学者分析了包括嗜碱性粒细胞激活试验（basophil activation test, BAT）结果在内的可能的预测标志物，并未发现任何指标与严重程度相关，但BAT结果与阈值剂量相关^[76]。而Santos等的研究发现，CD63⁺嗜碱性粒细胞的比率和皮肤点刺圈的直径在预测花生过敏反应的严重性和阈值的效果上具有高特异性和灵敏性，是最佳的预测标志物^[77]。就目前的研究结果来看，CD63⁺嗜碱性粒细胞（BAT结果得到其比率）是最有潜力的生物预测标志物^[78-79]。从食物过敏的反应机制方面来看，嗜碱性粒细胞是过敏反应的效应细胞，激活的嗜碱性粒细胞比率反映了嗜碱性粒细胞的反应性。活化的嗜碱性粒细胞比例越高，脱颗粒的嗜碱性粒细胞比例越高，释放的血管活性介质含量就越多，从而导致更严重的症状。甚至有研究推断，BAT过程中体外嗜碱性粒细胞活化和脱颗粒的阈值剂量将与FCs中体内阈值剂量相对应^[80]，这提示体外BAT或可取代FCs作为测定个体阈值的方法。

预测模型不仅能基于已知的个体阈值数据拟合出人群阈值，还能根据这些生物标志物的值预测患者的阈值剂量。如在Elegbede等的研究中，其建立了一种结合性别、SPT结果和Ara h2-sIgE水平的Cox预测模型。通过该模型可以预测当皮肤点刺圈直径为10 mm、Arah2-sIgE水平为42 kU/L时，引起1%的女性过敏患者产生过敏反应的花生蛋白阈值中位数为0.17 mg^[0.04, 0.89]^[81]。因此，当建立了生物标志物-阈值的关系模型后，只需测定患者的一些临床指标就可以预测得到其阈值剂量。这可以使患者免受口服食物激发试验带来的痛苦，极大地提高诊断效率。

4.3 国外人群阈值的建立情况

多年来，人们不清楚食物致敏原人群阈值是否真的存在，因为微量的致敏原也能引发过敏反应，但从生物学角度来看，食物致敏原人群阈值是存在的^[82]。国外对于食物致敏原人群阈值的研究起步较早，多种致敏性食物的人群阈值都已经被确定（表2）。2002年，通过模型模拟个体阈值分布确定人群阈值的想法被首次正式提出^[83]。2007年，研究人员更进一步地提出了ED ρ 的概念^[84]。此后关于ED ρ 的研究也陆续发表^[69,85]，并在2014年取得了

突破性的进展：由荷兰和美国组成的自愿微量致敏原标识（Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling, VITAL）科学专家小组公布了11种主要致敏性食物的ED值。风险评估人员可以选择合适的ED ρ 值来设置食物致敏原参考剂量，目前最受推荐的ED ρ 值是ED01和ED05，即分别使1%或5%的食物过敏人群产生客观过敏症状的致敏性食物或致敏原的剂量。荷兰风险评估和研究规划局基于VITAL[®] 2.0项目，推荐采用ED01作为“意外暴露”致敏原的临时参考剂量。澳大利亚和新西兰在VITAL 3.0项目中更新了14种致敏食物的ED值，同时也选择ED01作为参考剂量做进一步的评估和管理决策^[86]。但比利时的监管机构推荐采用VITAL[®] 2.0项目中的ED05作为参考剂量。此外，2021年FAO和WHO的联合专家会议也指出，ED05作为参考剂量足以达到现阶段的安全目标，并且在此次会议中参考Remington^[60]和Houben^[87]等研究中的ED05值，为9种食物制定了参考剂量^[88]。Hourihane等的研究更进一步地证明了ED05的可靠性，他们发现单次摄入ED05剂量的花生蛋白引发的过敏反应率低于5%^[89]。除了拥有95%的保护水平，ED05引发严重过敏反应的比率也极低。如图2^[18,67,90-93]所示，在ED05的暴露水平下，70%人无症状发生，80%患者的症状在不使用药物的情况下可自行消退，并且目前还没有出现过一例ED05引发致死性过敏反应的报道^[94]，预估ED05的致死率仅为百万分之一。虽然个体间的阈值相差较大，但有研究发现地域、年龄、食物形式等对ED05的影响较小^[69]。澳大利亚和新西兰的VITAL 2.0项目曾报道，虽然ED05会随着地域的变化而变化，但这带来的差异是有限的，不同国家花生ED05的估计值在2~4 mg之间，这在统计学上可视为差异，但在临床上这个范围是狭窄的。对人群阈值估计的质量很大程度上取决于受试人群是否具有代表性，而涵盖不同人群和FCs方案的回顾性分析研究也许可以在一定程度上抵消地域等因素带来的影响，使预测出的ED05值更具有代表性。

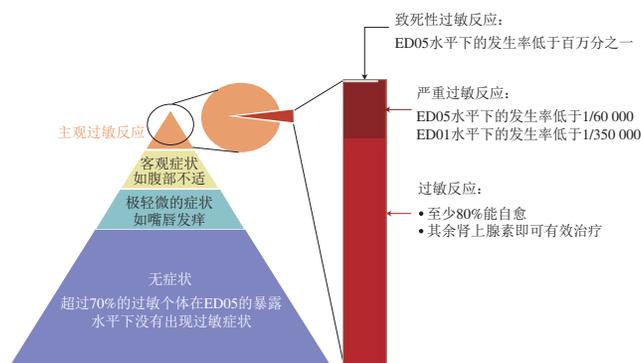


图2 食物过敏易感人群面临的风险等级^[18,67,90-93]

Fig. 2 Hierarchy of risks faced by people susceptible to food allergy^[18,67,90-93]

表2 国外研究中已确定的多种致敏性食物的人群阈值
Table 2 Population thresholds for some food allergens determined in foreign studies

方法	研究对象	国家/地区	受试者数量	终点判定标准	致敏原	人群阈值/mg					参考文献
						单次ED01	累积ED01	单次ED05	累积ED05	累积ED10	
DBPCFCs; 模型平均法结合Weibull、Log-Normal、Log-Logistic、Generalized Pareto和Log-Laplace	儿童	德国、瑞士、荷兰、意大利、挪威、西班牙、加拿大、美国、法国、丹麦、土耳其、瑞典、英国、波兰、捷克共和国、冰岛、希腊、立陶宛、巴西、澳大利亚、保加利亚、日本、芬兰、泰国	1306		花生	0.2	0.7	2.1	3.9		
			245		腰果	0.05	0.09	0.8	1.6		
			82		芹菜	0.07	0.05	1.5	1.3		
			431		鸡蛋	0.2	0.2	2.3	2.4		
			82		鱼	2.6	1.3	12.1	15.6		
			411		榛子	0.1	0.2	3.5	4.7		
			25		羽扇豆	2.9	2.6	15.3	16.8		
			450		牛奶	0.2	0.3	2.4	3.1	—	[60]
			33		芥末	0.07	0.05	0.4	0.5		
			40		芝麻	0.1	0.2	2.7	4.2		
			75		虾	26.2	30.8	280	429		
			87		大豆	0.5	0.7	10	14.1		
			74		核桃	0.03	0.04	0.8	1.2		
			99		小麦	0.7	1.1	6.1	9.3		
OFCs; 模型平均法结合Weibull、Frechet、Log-logistic和Log Gaussian	儿童	日本	979	客观症状	煮鸡蛋白	—	5.53	—	—	36.2	[68]
DBPCFCs+OFCs; 模型平均法	成人与儿童	加拿大	73	客观症状	花生蛋白	—	1.17	—	5.74	11.82	[71]
DBPCFCs; Log-Normal										17.6	
DBPCFCs; Log-Logistic	成人和儿童	法国、美国、荷兰、英国	185	客观症状	花生	—	—	—	—	17	[95]
DBPCFCs; Weibull										14.6	
DBPCFCs; Log-Normal	成人与儿童	法国	286	客观症状	花生	—	—	—	7.3	14.4	
DBPCFCs; Log-Normal	成人与儿童	法国	450	客观症状	花生	—	—	—	5.2	12.3	[96]
OFCs+DBPCDCs+SBFCs; Log-Normal	成人与儿童	—	—	客观症状	牛奶	—	24.62	—	—	—	
			—	客观症状	鸡蛋	—	1.69	—	—	—	
			—	客观症状	花生	—	2.65	—	—	—	
			—	客观症状	大豆	—	295	—	—	—	
			>200	客观症状	花生蛋白	—	0.2	—	—	—	
			>200	客观症状	牛奶蛋白	—	0.1	—	—	—	
			>200	客观症状	鸡蛋蛋白	—	0.03	—	—	—	
			>200	客观症状	榛子蛋白	—	0.1	—	—	—	
			<80	客观症状	大豆蛋白	—	—	—	—	1	
			<80	客观症状	小麦蛋白	—	—	—	—	1	—
DBPCDCs+OFCs; Weibull、Log-Normal、Log-Logistic	成人与儿童	荷兰、德国、美国、澳大利亚、欧盟	<80	客观症状	腰果蛋白	—	—	—	2		
			<80	客观症状	芥末蛋白	—	—	—	0.05		
			<80	客观症状	羽扇豆蛋白	—	—	—	4		
			<80	客观症状	芝麻蛋白	—	—	—	0.2		
			<80	客观症状	虾蛋白	—	—	—	10		
			3 151	客观/主观症状	花生	—	—	2.1	7.1		
			744	客观/主观症状	腰果	—	—	0.8	9.4		
			434	客观/主观症状	榛子	—	—	3.5	15.7		
			350	客观/主观症状	核桃	—	—	0.8	13		
			273	客观/主观症状	芝麻	—	—	2.7	58		
			1045	客观/主观症状	牛奶	—	—	2.4	6.6	—	[18]
			1180	客观/主观症状	鸡蛋	—	—	2.3	5.3		
			146	客观/主观症状	小麦	—	—	6.1	25		
			59	客观/主观症状	鱼	—	—	12.1	102		
			58	客观/主观症状	虾	—	—	280	1 850		
140	客观/主观症状	大豆	—	—	10	76					
DBPCFCs; Weibull	儿童	荷兰	135	客观症状	花生蛋白	—	0.15	—	1.56	4.42	
			93	客观症状	牛奶蛋白	—	0.05	—	1.07	4.24	
			53	客观症状	鸡蛋蛋白	—	0.07	—	1.51	5.82	[97]
			31	客观症状	腰果蛋白	—	1.3	—	7.41	16	
			28	客观症状	榛子蛋白	—	0.01	—	0.29	1.38	
FCs; Cox	87%研究对象低于16岁	法国、比利时、卢森堡	204	客观症状	花生蛋白	—	0.26	—	—	—	[81]

注：—文献未提及。

5 结 语

在世界范围内, 回避致敏原仍然是患者应对食物过敏的最佳方式, 而很多食物被加工之后难以辨认其原型, 因此, 食品致敏原的标识对食物过敏消费者起着重要的保护作用。目前全球对食品致敏原的标识管理都不完善, 尤其是对PAL的使用并没有遵循科学的风险评估策略。

本文综述了食品致敏原标识管理的研究进展, 整理了致敏原风险评估流程及执行该流程所需的投入, 还收集了我国不同地区食物过敏情况调查的研究结果, 整理成食物致敏原清单。国外已有很多关于食品致敏原风险评估和人群阈值的研究, 从目前国外的研究成果中可以总结出以下几个要点: 1) 综合考虑保护水平和反应的严重性, ED05是最适合纳入风险评估的人群阈值; 2) 进行风险评估时, 可采用一般人群食品摄入量数据代替过敏人群; 3) CD63⁺嗜碱性粒细胞是目前最有前景的预测标志物, 且模型平均法是预测模型挑选和比较的首选方法; 4) 结合生物标志物的预测模型可越过FCs预测出人群阈值。而我国目前对食品致敏原的标识管理还比较落后: 一方面, 对作为成分有意加入食品中的致敏原, 我国的标识种类主要是参考国际食品法典委员会的标准, 并未结合我国食物过敏的实际情况; 另一方面, 对食品生产过程中因交叉污染意外带入的致敏原, 相关的风险评估研究和人群阈值研究还鲜有报道。

虽然目前我国在食品中致敏原的标识管理上还存在很多问题, 但对于食品中致敏原管理的规范并不能一蹴而就, 它需要科研单位、政府部门和食品企业三方共同的努力, 相信随着政府和业内专家对食物过敏疾病的日渐重视, 这些问题都将被解决。

参考文献:

- [1] DE MARTINIS M, SIRUFO M M, SUPPA M, et al. New perspectives in food allergy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(4): 1474. DOI:10.3390/ijms21041474.
- [2] 陈碧华, 吴雨泓, 吴欢, 等. 食物过敏与炎症性肠道疾病关联性的研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(1): 294-304. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220112-113.
- [3] YANG H, QU Y, GAO Y, et al. Role of the dietary components in food allergy: a comprehensive review[J]. *Food Chemistry*, 2022, 386: 132762. DOI:10.1016/j.foodchem.2022.132762.
- [4] SINDER S B, LONG A, CHIN A R, et al. Food allergy, mechanisms, diagnosis and treatment: innovation through a multi-targeted approach[J]. *Allergy*, 2022, 77(10): 2937-2948. DOI:10.1111/all.15418.
- [5] KUCUKSEZER U C, OZDEMIR C, CEVHERTAS L, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance[J]. *Allergology International*, 2020, 69(4): 549-560. DOI:10.1016/j.alit.2020.08.002.
- [6] BLOM W M, MICHELSEN A D, VAN OS-MEDENDORP H, et al. Accidental food allergy reactions: products and undeclared ingredients[J]. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2018, 142(3): 865-875. DOI:10.1016/j.jaci.2018.04.041.
- [7] ALLEN K J, TURNER P J, PAWANKAR R, et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework?[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2014, 7(1): 1-14. DOI:10.1186/1939-4551-7-10.
- [8] LOPEZ M C. Food allergen labeling: a latin american approach[J]. *Journal of AOAC International*, 2018, 101(1): 14-16. DOI:10.5740/jaoacint.17-0382.
- [9] FLEMING F, GRINTER K, LEIGHTON K, et al. The challenges of precautionary labeling[M]// BOYE J I, GODEFROY S B. *Allergen Management in the Food Industry*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010: 453-472.
- [10] THOMPSON T, KANE R R, HAGER M H. Food allergen labeling and consumer protection act of 2004 in effect[J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 2006, 106(11): 1742-1744. DOI:10.1016/j.jada.2006.08.010.
- [11] MANNY E, LA VIEILLE S, BARRERE V, et al. Peanut and hazelnut occurrence as allergens in foodstuffs with precautionary allergen labeling in Canada[J]. *npj Science of Food*, 2021, 5(1): 11. DOI:10.1038/s41538-021-00093-4.
- [12] DUNN G A, ROBERTS G, REGENT L, et al. Understanding how consumers with food allergies make decisions based on precautionary labelling[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2019, 49(11): 1446-1454. DOI:10.1111/cea.13479.
- [13] 娄雨豪, 曹冬梅, 张东杰, 等. 不同贮藏条件及加工处理后大麦中脱氧雪腐镰刀菌烯醇膳食风险评估[J]. *食品科学*, 2023, 44(1): 132-139. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220123-236.
- [14] 王颜红, 王姗姗, 王世成, 等. 欧盟消费者膳食暴露风险评估策略及在我国的适用性[J]. *食品科学*, 2009, 30(1): 288-293.
- [15] 王小艺, 陈谦, 赵峙尧, 等. 基于蒙特卡洛仿真的小麦仓储环节菌落总数风险评估方法[J]. *食品科学*, 2020, 41(23): 166-171. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20190927-337.
- [16] MEIMA M Y, BLOM W M, WESTERHOUT J, et al. A Systematic comparison of food intake data of the United States and the Netherlands for food allergen risk assessment[J]. *Food Chemical Toxicology*, 2021, 150: 112006. DOI:10.1016/j.fct.2021.112006.
- [17] REMINGTON B C, BAUMERT J L, MARX D B, et al. Quantitative risk assessment of foods containing peanut advisory labeling[J]. *Food Chemical Toxicology*, 2013, 62: 179-187. DOI:10.1016/j.fct.2013.08.030.
- [18] TURNER P J, PATEL N, BALLMER B K, et al. Peanut can be used as a reference allergen for hazard characterization in food allergen risk management: a rapid evidence assessment and meta-analysis[J]. *Journal of Allergy Clinical Immunology-In Practice*, 2022, 10(1): 59-70. DOI:10.1016/j.jaip.2021.08.008.
- [19] BIROT S, MADSEN C B, KRUIZINGA A G, et al. Food groups for allergen risk assessment: combining food consumption data from different countries in Europe[J]. *Food Chemical Toxicology*, 2018, 118: 371-381. DOI:10.1016/j.fct.2018.05.042.
- [20] REMINGTON B C, BAUMERT J, BLOM W M, et al. Allergen quantitative risk assessment within food operations: concepts towards development of practical guidance based on an ILSI Europe workshop[J]. *Food Control*, 2022, 138: 108917. DOI:10.1016/j.foodcont.2022.108917.
- [21] MANNY E, DOMINGUEZ S A, BARRERE V, et al. Allergen action levels for food industries as risk management tools for a better use of precautionary allergen labelling[J]. *Food Control*, 2022, 135: 108773. DOI:10.1016/j.foodcont.2021.108773.

- [22] HOLZHAUSER T, JOHNSON P, HINDLEY J P, et al. Are current analytical methods suitable to verify Vital[®] 2.0/3.0 allergen reference doses for EU allergens in foods?[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 145: 111709. DOI:10.1016/j.fct.2020.111709.
- [23] Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. Risk assessment of food allergens. Part 1: review and validation of codex alimentarius priority allergen list through risk assessment: meeting report[R]. Rome: FAO/WHO, 2022.
- [24] GENDEL S M. Comparison of international food allergen labeling regulations[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2012, 63(2): 279-285. DOI:10.1016/j.yrtph.2012.04.007.
- [25] 郑颖, 陈曙光, 叶钰, 等. 日本食物过敏原的管理及对我国的启示[J]. 食品科学, 2016, 37(3): 253-257. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201603044.
- [26] 李雪娇. 我国预包装食品致敏原标签标示管理及风险评估研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2019: 4-9.
- [27] 于航宇, 樊永祥, 朱蕾, 等. 国内外食品中致敏物质管理趋势及我国消费者食物过敏现状分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2021, 33(3): 351-356. DOI:10.13590/j.cjfh.2021.03.019.
- [28] 傅玲琳, 王彦波. 食物过敏: 从致敏机理到控制策略[J]. 食品科学, 2021, 42(19): 1-19. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20210726-302.
- [29] 黄霞. 1、儿童哮喘诊治2年以上仍有急性发作危险因素的 Logistic 回归分析; 2、1 863 例儿童过敏性疾病食物过敏原皮肤点刺试验结果分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016: 30-32.
- [30] 兰天飞, 张曼, 石海云, 等. 8 种常见食物过敏原在不同年龄段sIgE 检测阳性率分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(3): 235-237. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2019.03.009.
- [31] HO M H K, LEE S L, WONG W H S, et al. Prevalence of self-reported food allergy in Hong Kong children and teens: a population survey[J]. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2012, 30(4): 275-284.
- [32] 李宛珈, 黄志锋, 廖陈喜, 等. 广州地区2 005 例成人过敏性疾病患者过敏原特异性IgE检测结果分析[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22): 2764-2768; 2773.
- [33] 温壮飞, 李晓莉, 林志雄, 等. 海口地区1 496 例过敏性疾病儿童过敏原皮肤点刺结果分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(19): 3507-3510.
- [34] 温小丽. 皮肤点刺试验在婴儿食物过敏中诊断价值的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014: 21-24.
- [35] 王焯, 邱乒乓, 李基明, 等. 厦门地区过敏性疾病儿童过敏原分析[J]. 生物技术世界, 2016(5): 108-109.
- [36] 莫非, 谭玉婷, 王桂芳, 等. 上海地区高中学生食物过敏现状调查[J]. 中国学校卫生, 2013, 34(11): 1328-1329.
- [37] 肖亦立, 潘建芳, 王丽萍, 等. 上海市社区婴幼儿食物过敏状况及影响因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(11): 72-74.
- [38] 周静, 吴瑕, 杨虹, 等. 深圳地区3 104 例过敏性疾病患者食物过敏原结果分析[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2016, 15(5): 263-266.
- [39] 张凤杰, 范梦娇, 刘文博, 等. 急性荨麻疹患者食物组过敏原特异性 IgE定量检测分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(4): 203-206.
- [40] 吴培东, 王艺涵, 李洪娟, 等. 儿童与成人食入性过敏原致病对比分析[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(3): 32-33.
- [41] 杨珍, 陈同辛. 儿童不同过敏性疾病的过敏原构成分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015(9): 912-917.
- [42] MA Z, CHEN L, XIAN R, et al. Time trends of childhood food allergy in china: three cross-sectional surveys in 1999, 2009, and 2019[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2021, 32(5): 1073-1079. DOI:10.1111/pai.13490.
- [43] 丁静, 王泉. 婴幼儿湿疹血清过敏原特异性IgE检测结果分析[J]. 中国社区医师, 2021, 37(2): 120-121.
- [44] 胡宇晴, 张建中. 156 例特异性皮炎患者血清吸入和食物过敏原特异性免疫球蛋白E及患者自觉过敏情况[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(5): 980-984. DOI:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.05.032.
- [45] CHANG M L, BING S, LIU Y H, et al. Analysis of allergens in 5 473 patients with allergic diseases in Harbin, China[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2013, 26(11): 886-893. DOI:10.3967/bes2013.017.
- [46] JIANG N, YIN J, WEN L, et al. Characteristics of anaphylaxis in 907 Chinese patients referred to a tertiary allergy center: a retrospective study of 1 952 episodes[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2016, 8(4): 353-361. DOI:10.4168/aa.2016.8.4.353.
- [47] 柯海劲, 陈小燕, 郭勇, 等. 牛奶蛋白过敏婴幼儿常见过敏原sIgE 阳性率分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(2): 363-367. DOI:10.13481/j.1671-587x.20180228.
- [48] LUO W, HU H, TANG W, et al. Allergen sensitization pattern of allergic adults and children in Southern China: a survey based on real life data[J]. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2019, 15(1): 42. DOI:10.1186/s13223-019-0357-y.
- [49] BLOM W M, VAN OS-MEDENDORP H, BIJLSMA S, et al. Allergen risk assessment: food intake levels of the general population represent those of food allergic patients[J]. Food Chemical Toxicology, 2020, 146: 111781. DOI:10.1016/j.fct.2020.111781.
- [50] BLOM W M, REMINGTON B C, BAUMERT J L, et al. Sensitivity analysis to derive a food consumption point estimate for deterministic food allergy risk assessment[J]. Food Chemical Toxicology, 2019, 125: 413-421. DOI:10.1016/j.fct.2019.01.025.
- [51] BIROT S, MADSEN C B, KRUIZINGA A G, et al. A procedure for grouping food consumption data for use in food allergen risk assessment[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2017, 59: 111-123. DOI:10.1016/j.jfca.2017.01.008.
- [52] 中华预防医学会过敏疾病预防与控制专业委员会预防食物药物过敏学组. 口服食物激发试验标准化流程专家共识[J]. 中国全科医学, 2018, 21(27): 3281-3284.
- [53] 乐庆胜, 樊小燕, 张小雯, 等. 开放性食物激发试验在消化道牛奶蛋白过敏症婴儿中的应用[J]. 中国当代医药, 2020, 27(24): 134-137.
- [54] 皮壮, 吕欣桐, 吴岚, 等. 开放性食物激发试验在牛奶蛋白过敏诊治中的应用价值[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(4): 567-569.
- [55] 吕欣桐. 开放性口服食物激发试验对牛奶蛋白过敏患儿的诊治价值[D]. 吉林: 吉林大学, 2015: 14-17.
- [56] 刘玲, 周薇. 口服食物激发试验出现过敏反应120 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 946-948.
- [57] 熊励晶, 何小庆, 李静, 等. 家庭开放性激发试验诊断婴儿非IgE介导牛奶蛋白过敏的临床研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(6): 689.
- [58] 刘玲, 周薇, 王良录, 等. 基于开放性口服食物激发试验评价皮肤点刺试验和血清特异性IgE在儿童牛奶蛋白诊断中的应用价值[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021(1): 21-26.
- [59] CARDONA V, ANSOTEGUI I J, EBISAWA M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020[J]. World Allergy Organization Journal, 2020, 13(10): 100472. DOI:10.1016/j.waojou.2020.100472.
- [60] REMINGTON B C, WESTERHOUT J, MEIMA M Y, et al. Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 139: 111259. DOI:10.1016/j.fct.2020.111259.
- [61] SAMPSON H A. Anaphylaxis and emergency treatment[J]. Pediatrics, 2003, 111(Suppl 3): 1601-1608. DOI:10.1542/peds.111.S3.1601.
- [62] HOURIHANE J O, GRIMSHAW K E C, LEWIS S A, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community?[J]. Clinical and Experimental Allergy, 2005, 35(9): 1227-1233. DOI:10.1111/j.1365-2222.2005.02312.x.

- [63] SAMPSON H A, MUÑOZ-FURLONG A, CAMPBELL R L, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117(2): 391-397. DOI:10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
- [64] WESTERHOUT J, BAUMERT J L, BLOM W M, et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens[J]. *Journal and Allergy Clinical Immunology*, 2019, 144(5): 1290-1309. DOI:10.1016/j.jaci.2019.07.046.
- [65] LANSER B J, RABINOVITCH N, GELFAND E W, et al. The risk of failing oral food challenge to baked egg and milk increases with wheat flour replacers[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(2): 450. DOI:10.1016/j.jaci.2015.12.579.
- [66] BARBON K M, SZYCHINCKI C, DEVONSHIRE A L, et al. What is different about kids who fail oral food challenge to egg?[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(2): 451. DOI:10.1016/j.jaci.2015.12.580.
- [67] PATEL N, ADELMAN D C, ANAGNOSTOU K, et al. Using data from food challenges to inform management of consumers with food allergy: a systematic review with individual participant data meta-analysis[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 147(6): 2249-2262. DOI:10.1016/j.jaci.2021.01.025.
- [68] FUKUIE T, TAKEUCHI S, SAITO M, et al. Analysis of clinical food allergen thresholds by comparing threshold dose distributions[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022, 149(2): B114. DOI:10.1016/j.jaci.2021.12.392.
- [69] ALLEN K J, REMINGTON B C, BAUMERT J L, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(1): 156-164. DOI:10.1016/j.jaci.2013.06.042.
- [70] WHEELER M W, WESTERHOUT J, BAUMERT J L, et al. Bayesian stacked parametric survival with frailty components and interval-censored failure times: an application to food allergy risk[J]. *Risk Analysis*, 2021, 41(1): 56-66. DOI:10.1111/risa.13585.
- [71] CHU D K, BAUMERT J L, TAYLOR S L, et al. Peanut allergen reaction thresholds during controlled food challenges in 2 Canadian randomized studies (Canada-ARM1 and PISCES)[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021, 9(6): 2524-2526. DOI:10.1016/j.jaip.2021.02.009.
- [72] DE KAM P, KRAMER M F, SHAMJI M H, et al. Dogmas, challenges, and promises in phase III allergen immunotherapy studies[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2021, 14(9): 100578. DOI:10.1016/j.waojou.2021.100578.
- [73] BERIN M C, AGASHE C, BURKS A W, et al. Allergen-specific T cells and clinical features of food allergy: lessons from CoFAR immunotherapy cohorts[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022, 149(4): 1373-1382. DOI:10.1016/j.jaci.2021.09.029.
- [74] KLEMANS R J, BROEKMAN H C, KNOL E F, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2013, 1(6): 632-638. DOI:10.1016/j.jaip.2013.07.014.
- [75] SANTOS A F, DOUIRI A, BÉCARES N, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 134(3): 645-652. DOI:10.1016/j.jaci.2014.04.039.
- [76] BLUMCHEN K, BEDER A, BESCHOMER J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 134(2): 390-398. DOI:10.1016/j.jaci.2014.03.035.
- [77] SANYOS A F, DU T G, ROURKE C, et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 146(2): 344-355. DOI:10.1016/j.jaci.2020.03.035.
- [78] CHINTHRAJAH R S, PURINGTON N, ANDORF S, et al. Development of a tool predicting severity of allergic reaction during peanut challenge[J]. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2018, 121(1): 69-76. DOI:10.1016/j.anaai.2018.04.020.
- [79] COTTEL N, SAF S, BOURGOIN M, et al. Two different composite markers predict severity and threshold dose in peanut allergy[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021, 9(1): 275-282. DOI:10.1016/j.jaip.2020.09.043.
- [80] SANTOS A F, DU T G, DOUIRI A, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 135(1): 179-186. DOI:10.1016/j.jaci.2014.09.001.
- [81] ELEGBEDE C F, PAPADOPOULOS A, JUST J, et al. Gender, prick test size and RARa h 2 SIgE level may predict the eliciting dose in patients with peanut allergy: evidence from the mirabel survey[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2019, 49(5): 677-689. DOI:10.1111/cea.13348.
- [82] MADSEN C B, DUNGEN M W, COCHRANE S, et al. Can we define a level of protection for allergic consumers that everyone can accept?[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020, 117: 104751. DOI:10.1016/j.yrtph.2020.104751.
- [83] BINDSLEV C, BRIGGS D, OSTERBALLE M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature?[J]. *Allergy*, 2002, 57(8): 741-746. DOI:10.1034/j.1398-9995.2002.23797.x.
- [84] CREVELER W R, BRIGGS D, HEFLE S L, et al. Hazard characterisation in food allergen risk assessment: the application of statistical approaches and the use of clinical data[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45(5): 691-701. DOI:10.1016/j.fct.2006.09.005.
- [85] TAYLOR S L, BAUMERT J L, KRUIZINGA A G, et al. Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, 63: 9-17. DOI:10.1016/j.fct.2013.10.032.
- [86] Allergen Bureau. Food industry guide to the voluntary incidental trace allergen labelling (VITAL) program (Apr 20210 update)[EB/OL]. (2021-04)[2022-06-25]. https://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2021/04/Food_Industry_Guide_VITAL_Program_Version_April_2021_VF1.pdf.
- [87] HOUBEN G F, BAUMERT J L, BLOM W M, et al. Full range of population eliciting dose values for 14 priority allergenic foods and recommendations for use in risk characterization[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 146: 111831. DOI:10.1016/j.fct.2020.111831.

- [88] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Ad hoc Joint FAO WHO expert consultation on risk assessment of food allergens: part 1: summary and conclusions of the review and validation of Codex priority allergen list through risk assessment[R]. Geneva: FAO, 2020.
- [89] HOURIHANE J O, ALLEN K J, SHREFFLER W G, et al. Peanut allergen threshold study (PATS): novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(5): 1583-1590. DOI:10.1016/j.jaci.2017.01.030.
- [90] UMASUNTHAR T, LEONARDI J, HODES M, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Experimental Allergy*, 2013, 43(12): 1333-1341. DOI:10.1111/cea.12211.
- [91] NOIMARK L, WALES J, DU T G, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2012, 42(2): 284-292. DOI:10.1111/j.1365-2222.2011.03912.x.
- [92] WORM M, MONERET V A, SCHERER K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)[J]. *Allergy*, 2014, 69(10): 1397-1404. DOI:10.1111/all.12475.
- [93] PATEL N, CHONG K W, YIP A, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 148(5): 1307-1315. DOI:10.1016/j.jaci.2021.03.042.
- [94] TURNER P J, JERSCHOW E, UMASUNTHAR T, et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2017, 5(5): 1169-1178. DOI:10.1016/j.jaip.2017.06.031.
- [95] TAYLOR S L, CREVEL R W, SHEFFIELD D, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals[J]. *Food Chemical Toxicology*, 2009, 47(6): 1198-1204. DOI:10.1016/j.fct.2009.02.011.
- [96] TAYLOR S L, MONERET D A, CREVEL R W, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals[J]. *Food Chemical Toxicology*, 2010, 48(3): 814-819. DOI:10.1016/j.fct.2009.12.013.
- [97] BLOM W M, Vlieg B J, KRUIZINGA A G, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 131(1): 172-179. DOI:10.1016/j.jaci.2012.10.034.