

王峥,李秀敏,苗晋鑫. 食物过敏小鼠模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 570-577.

Wang Z, Li XM, Miao JX. Advances in murine models for food allergies[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 570-577.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.04.020

食物过敏小鼠模型研究进展

王峥¹,李秀敏^{2*},苗晋鑫^{1*}

(1. 河南中医药大学,中医药科学院,郑州 450000; 2. 纽约医学院,微生物与免疫学系,耳鼻喉系,纽约 10595)

【摘要】 食物过敏正在迅速发展成为全球性健康问题。食物过敏反应是由无害食物特异性的 Th2 反应引起,导致 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒和相关的发炎反应。食物过敏小鼠模型有助于对人类食物过敏病理学、生理学及新型治疗策略的研究。食物过敏小鼠模型分为依赖佐剂模型、无佐剂模型、基因工程模型和人源化模型。然而,尚无小鼠模型能重现人类食物过敏完整的病理学特征,使用特定的食物过敏小鼠模型来解决特定食物过敏研究问题至关重要。本文结合国内外研究文献,对近 20 年不同食物过敏小鼠模型的制备方法及其优缺点的研究进展做一综述,为食物过敏机制研究及开发新型治疗策略提供科学基础。

【关键词】 食物过敏;小鼠模型;基因工程模型;人源化小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 04-0570-08

Advances in murine models for food allergies

WANG Zheng¹, LI Xiumin^{2*}, MIAO Jinxin^{1*}

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. Department of Microbiology and Immunology, and Department of Otolaryngology, New York Medical College and School of Medicine, New York, 10595, USA)

Corresponding author: LI Xiumin. E-mail: xiu-min.li@outlook.com; Miao Jinxin. E-mail: jinxin.miao@yahoo.com

【Abstract】 Food allergies are rapidly becoming a global health problem. Food allergic reactions are caused by Th2 responses to harmless foods, leading to IgE-mediated mast cell degranulation and related inflammatory responses. Food allergy murine models are helpful for studying the pathology, physiology and new treatment strategies for human food allergies. These models can be divided into adjuvant-dependent, adjuvant-free, genetic-engineered and humanized mouse models. However, no animal models can reproduce the entire range of human pathological features; therefore, specific mouse models of food allergies must be used to address specific food allergy research issues. This article summarizes the literature, research progress on modeling method, and advantages and disadvantages of different murine models of food allergies over the last 20 years and provides a reference and scientific basis for researching food allergy mechanisms and developing new treatment method.

【Keywords】 food allergy; mouse model; genetic engineering model; humanized mouse

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】河南中医药大学科研启动经费(RSBSJJ2018-36),河南中医药大学实验室建设与人才培养(38103009-2020-2)。

Funded by PhD Research Startup Foundation of Henan University of Chinese Medicine (RSBSJJ2018-36), Laboratory Construction and Talent Training of Henan University of Traditional Chinese Medicine (38103009-2020-2).

【作者简介】王峥(1996—),女,硕士,主要从事过敏性疾病研究。Email:15038001835@163.com

【通信作者】李秀敏,女,教授,主要从事过敏性疾病研究。Email:xiu-min.li@outlook.com;

苗晋鑫,男,医学博士,助理研究员,主要从事转基因动物及肿瘤防治研究。Email:jinxin.miao@yahoo.com。

* 共同通信作者

食物过敏 (Food allergy, FA) 是世界第五大公共卫生问题,其临床特征为口腔粘膜、喉咙、胃肠道等组织或器官局部炎症,常伴有皮肤反应,严重时危及生命^[1]。食物过敏因其反应的严重程度及终身性引起了人们广泛的关注^[2]。研究 FA 发病机制、防治手段对改善食物过敏患者病情至关重要。目前,仍缺乏完全模拟人类食物过敏临床特征的动物模型。不同动物模型对同一食物过敏原识别模式和过敏的敏感性存在差异,在蛋白质致敏研究中,猪和狗的食物过敏模型具有与人类非常相似的过敏反应,但是致敏周期长,致敏剂量大和价格昂贵,且缺乏相关的分子免疫试剂,因此它们更多是用于过敏机制研究而非致敏性评价。食物过敏小鼠模型体积小,易于繁殖和价格便宜,并有多种小鼠免疫分子试剂及近亲交配和转基因小鼠,已广泛用于各种 IgE 介导的过敏性疾病的分子和细胞机制研究。FA 小鼠模型为研究食物过敏原致敏性发生、发展和治疗食物过敏的基本工具^[3-4]。FA 小鼠模型分为依赖佐剂模型、无佐剂模型、转基因模型和人源化模型。然而,尚无小鼠模型模拟全部人类 FA 疾病的病理学特征,使用特定的食物过敏小鼠模型对解决特定食物过敏研究问题至关重要。本综述旨在总结不同 FA 小鼠模型与人 FA 疾病的相似性以及应用范围,为食物过敏性疾病的研究提供理论及科学基础。

1 佐剂辅助致敏小鼠模型

小鼠免疫系统是目前研究体内复杂的免疫反应的绝佳模型^[5]。已开发多种特定 IgE 产生的过敏小鼠模型,过敏原口服途径是食物过敏小鼠模型常用制备方法^[6]。但是,口服途径对诱导 IgE 的敏感性较低。佐剂辅助致敏可增强免疫激活作用,导致非过敏性蛋白诱导 Th2 反应,有助于 FA 小鼠模型的成功建立^[7]。本文主要阐述 4 种常用的佐剂致敏物,氢氧化铝、霍乱毒素 (cholera toxin, CT)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、金黄色葡萄球菌肠毒素 B (staphylococcal enterotoxin B, SEB)。

1.1 氢氧化铝辅助致敏

氢氧化铝是经典的免疫激活剂。研究发现通过对 BALB/c 小鼠皮下注射 1 mg 氢氧化铝佐剂与

100 μg 花生粗提蛋白 (crude peanut extract protein, CPE),共注射两次,间隔时间为 3 周,第二次免疫 1 周后,皮下注射 200 μg CPE 进行激发,成功获得致敏小鼠模型。结果,该致敏小鼠出现与人类相似的临床症状,腹泻、精神萎靡、挠头搔耳、呼吸急促,肺泡灌洗液中肥大细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞数量都显著升高和血清中 IgE 表达上升^[8]。研究提示,该模型采用去除脂肪和多糖类物质中的花生粗蛋白对小鼠进行致敏,其致敏性强,能反映花生作为食品引起的过敏反应。氢氧化铝佐剂价格便宜和购买方便,但其配制方法繁琐,对 pH 值范围要求较高。值得注意的是采用皮下致敏途径,因佐剂的吸收速度较慢会在注射部位引起较严重的局部反应,导致皮下注射后易形成肿块^[9]。

1.2 CT 辅助致敏

Song 等^[10]采用 CT 和花生对 C3H/HeJ 小鼠灌胃,结果出现腹泻、体温下降及血浆中组胺、嗜酸性粒细胞数量增加的过敏症状。利用 FAHF-2 药物对 CT 辅助致敏的小鼠治疗,小鼠体温恢复正常、外周血中的组胺表达量和嗜酸性粒细胞数量明显减少^[10]。

1.3 LPS 辅助致敏

Rodriguez 等^[11]在第 0、7、14、21、28 和 35 天对 BALB/c 小鼠进行桃蛋白 prup 3 和 LPS 腹腔注射,结果小鼠出现体温下降、呆滞、呼吸频率增加、IgE 抗体水平升高全身过敏反应特征。Th1/Th2 向 Th2 偏移是产生过敏的关键因素,食物过敏时 Th2 型细胞活化增加,IL-4 的生成显著增多,进而诱导 B 细胞生成大量 sIgE,并诱发机体发生过敏性炎症反应^[12]。研究发现,佐剂可以增强某些蛋白质诱导 Th2 反应作用,根据 LPS 浓度调节反应趋向于 Th1 模式或增强 Th2 反应的诱导^[11,13-15]。

1.4 SEB 辅助致敏

SEB 与抗原一起使用可导致系统免疫反应。Ganeshan 等^[16]每周 1 次对小鼠灌胃 100 mg 卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 和 10 mg SEB,最终剂量为 100 mL,持续 8 周,在第 9 周后,5 mg OVA 灌胃攻击,成功建立 SEB 辅助 OVA 致敏小鼠模型。该小鼠模型血清中 IgE、组胺水平升高,嗜酸性粒细胞数量增加、空肠组织出现水肿等临床过敏症状。SEB 辅助

致敏相对于 CT 辅助致敏能促进嗜酸性粒细胞数量的增加,并且可通过降低剂量来促进花生的过敏反应^[17]。

2 无佐剂小鼠模型

关于食物过敏原的性质以及造成患者缺乏或丧失耐受性的机制信息仍然不足,因此研究人员对无佐剂致敏小鼠模型进行了深入研究。费巧玲等^[18]采用含有 OVA 的纱布贴于小鼠背部脱毛皮肤处,经皮肤成功建立小鼠肠道过敏模型。无佐剂经皮致敏建立的小鼠模型不仅能增加过敏原特异性 IgE 抗体的产生还能诱导肠道病理改变。小鼠肠道过敏模型表现为直肠温度下降、空肠毛细血管炎性渗透、肠黏膜出现轻度糜烂,固有层可见较多肥大细胞聚集、伴随胞膜破裂、肠绒毛损伤,排列紊乱、断裂或缺失。除了通过皮肤致敏还有无佐剂口服增敏方法,首先采用不含佐剂的 80 mg 花生灌胃 C3H/HeJ 小鼠,两周后腹腔注射 30 mg 花生提取物腹腔注射,小鼠过敏反应表现为体温下降、血清中肥大细胞蛋白酶-1 (Mast cell protease 1, Mmcp1) 和花生特异性 IgE 表达升高。该模型提供了量化且客观的花生致敏指标,还原了人类食物过敏的方式,因为他们不需要用佐剂来塑造对食物的过敏性免疫反应^[19]。

3 转基因小鼠模型

随着科学研究的深入,基因学改变了我们对包括过敏疾病在内的大多数生物学领域的理解。转基因动物的出现有助于全面认识疾病的本质特点,并且逐渐成为研究人类疾病的发展规律和疾病防治机理的重要工具之一^[20-21]。本文主要探讨 *Was* 基因敲除小鼠、*Il4 α F709* 小鼠和 *CNS1* 基因敲除小鼠三种基因工程小鼠。

3.1 *Was* 基因敲除小鼠

Snapper 等^[22]建立了 *Was* 基因敲除小鼠模型,并发现 *Was* 基因敲除小鼠与 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白 (Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP) 缺陷的患者在轻度血小板减少、淋巴细胞减少、缺陷性 T 细胞活化、肠道固有层炎性细胞浸润、结肠隐窝囊

肿等方面具有相同特征。Lexmond 等^[23]在特定食物致敏的不同背景下检测 *Was*^{-/-} 小鼠血清中 IgE, 结果发现,在 BALB/c 和 C57BL/6 背景下的动物对结肠炎具有抗性,表明结肠炎症不会引起对摄入抗原的致敏。多敏化是人类食物过敏的标志,可将 WASP 缺陷型小鼠模型来定义潜在的多敏化机制。因此,条件删除 FOXP3 + Treg 中的 *Was* 导致 Th2 型肠道炎症的食物过敏反应程度加重,相比于整体 WASP 缺乏小鼠模型更显著,与临床症状相似^[24],为研究 T 细胞活化缺陷的过敏反应提供良好的动物模型。

3.2 *Il4 α F709* 小鼠

IL-4 和 IL-13 通过 IL-4 受体 α 链 (IL-4R α) 在过敏性疾病中起关键作用。通过采用苯丙氨酸替换 709 位的酪氨酸残基,诱变 IL-4R α 的抑制性 ITIM 基序失活建立 *Il4 α F709* 小鼠^[25]。该模型破坏 Treg 的功能,促进 Treg 细胞向 Th2 分化及细胞因子 IL-4 的表达,形成 Th2 介导的过敏反应。经 OVA 致敏的 *Il4 α F709* 小鼠出现过敏相关的临床症状,针对 OVA 特异性 IgE 增加,出现局部或全身性 Th2 介导过敏反应以及体温下降、腹泻等^[26-27]。病理组织观察发现该小鼠的小肠肥大细胞增殖和绒毛增生。*Il4 α F709* 小鼠肠绒毛中粘膜肥大细胞数量较多,这个位置有利于与吸收食物蛋白相互作用,支持肠道肥大细胞扩增并驱动 IgE 依赖性过敏反应。

3.3 *CNS1* 基因敲除小鼠

粘膜界面的促炎和消炎机制之间的平衡与防止过敏、哮喘和肠道炎症相关的不良反应密切相关^[28]。调节性 T 细胞可防止粘膜界面特异性自身免疫和炎性病变。*CNS1* 基因敲除小鼠通过破坏 Treg 分化和功能促进对食物过敏原的致敏作用。非编码 DNA 序列 1 (*CNS1*) 在肠道相关淋巴组织中诱导 Treg 的产生中发挥重要作用。*CNS1* 基因敲除小鼠由于肠道抗原特异性 Treg 细胞的缺乏,胃肠道的免疫平衡可能受到损害。因此表现出体重下降、IL-4 表达增加,出现 Th2 型过敏反应^[29-30]。其中,*CNS1* 缺陷小鼠的血清抗体对小肠、大肠、胰腺与食物抗原具有反应性,整个胃肠道出现了不同程度的病变,如隐窝脓肿、胃炎、浆细胞肠炎等。

4 人源化食物过敏小鼠模型

人源化小鼠重建了人源免疫系统,能够更好的模拟人体免疫微环境,是研究免疫发病机制和疫苗开发的理想动物模型^[31-33]。人源化小鼠模型为食物过敏疾病提供可靠的医学研究。本文介绍常用于食物过敏疾病的人源化小鼠模型,人胸腺植入 NSG-SCF/GM-CSF/IL3 小鼠模型、肝和造血干细胞模型、人类免疫细胞或干细胞植入 NOD-sciD- $\gamma^{-/-}$ 小鼠和表达人免疫球蛋白 E 受体 (Fc ϵ RI) 小鼠模型,研究食物过敏在人体内免疫机制。

4.1 人胸腺、肝和造血干细胞植入 NSG-SCF/GM-CSF/IL3 小鼠模型

研究发现,将人胸腺、肝和造血干细胞植入 NSG-SCF/GM-CSF/IL3 小鼠后,人源化小鼠中人肥大细胞发育并产生于腹腔腔和周围组织,并启动具有包含人恒定区嵌合的 IgE 导致小鼠被动皮肤过敏反应 (passive cutaneous anaphylaxis, PCA) 及被动全身性过敏反应 (passive systemic anaphylaxis, PSA), 用于研究人类 IgE 依赖性过敏反应^[34]。对 NSG-SCF/GM-CSF/IL3 小鼠组织染色,发现小鼠的肺和脾中都含有较多人肥大细胞的标志物 (人胰蛋白酶),该小鼠模型中的人类肥大细胞的表型与原代人肥大细胞相似,并表达 CD117、类胰蛋白酶和 Fc ϵ RI,所以 NSG-SCF/GM-CSF/IL3 小鼠模型独特的优势在于肥大细胞可以进行脱颗粒,且可在体外培养用于其他研究^[35]。

4.2 人类免疫细胞或干细胞植入 NOD-sciD- $\gamma^{-/-}$ 小鼠

NOD-sciD- $\gamma^{-/-}$ 小鼠的特点是非肥胖糖尿病 (non-obese diabetic, NOD), 严重免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency, SCID), 并且缺乏通用的 γ 链 (γ c; IL-2R γ) 功能。该小鼠没有小鼠 T 细胞和 B 细胞,缺乏残留的 NK 细胞活性,并且存在高植入人细胞的比率^[36-37]。Weigmann 等^[38] 通过腹腔注射来自过敏原供体的外周血单核细胞建立肠道炎症模型。在细胞转移后三周,对肠道进行口服过敏原激发,并采用高分辨率视频微型内窥镜系统监测肠道炎症以及组织,发现小鼠肠道粘膜增多,肠壁增厚肥大、炎症细胞浸润等肠道炎症病变。此模型

小鼠建模具有可靠性且重现性好等特点。

4.3 Fc ϵ RI 小鼠模型

人类食管树突状细胞和小肠固有层 Fc ϵ RI 是 IgE 的主要受体。Sallmann 等^[39] 建立了树突状细胞表面携带人的 Fc ϵ RI 的人源化小鼠,并采用 100 μ g OVA 腹腔致敏,研究发现来自 α -DC TG 小鼠的树突状细胞对 IgE 具有强烈的结合力,同时 Fc ϵ RI 依赖性增强以及体内发生了 T 细胞活化的过程。 α -DC TG 小鼠 OVA 特异性 T 细胞增殖与野生型相似,体内 DC 上 IgE 与 Fc ϵ RI 的结合诱导对 Ag 特异性记忆 T 细胞的增殖。Platzer 等^[40] 利用表达人 Fc ϵ RI 小鼠,连续两次腹腔注射 100 μ g OVA 致敏,隔日连续 3 ~ 6 次 50 mg OVA 灌胃,发现小鼠出现较高的致敏反应。小鼠肠部组织中肥大细胞特异性蛋白酶及数量、Th2 型细胞因子 (IL-4 和 IL-13) 和 DC 衍生的炎症介质迅速增加,其中肠和肠粘膜肥大细胞数量是用来评估食物过敏小肠的组织炎症程度;同时在这些实验性食物过敏的小鼠模型中,可分析 IgE/Fc ϵ RI 结合对肠粘膜炎症反应。该模型为研究 IgE/Fc ϵ RI 介导的树突状细胞与过敏性炎症反应提供可靠小鼠模型。

5 结论

小鼠食物过敏模型可分为依赖佐剂模型、无佐剂模型、基因工程模型、人源化模型 (表 1)。比较目前可用的食物过敏模型只能部分地模拟食物过敏疾病的特征,不能完全反应临床特征。食物诱导和佐剂辅助的模型常用于研究食物过敏疾病,除了蛋白质本身的致敏性外,佐剂辅助也会影响蛋白质的免疫原性和过敏原性,此致敏方式较贴近实际生活中食物蛋白摄入的情况;人类 IgE 具有高度的物种特异性,并且不会交叉与啮齿动物受体反应,转基因小鼠模型不仅可用于研究某一基因的改变在食物过敏疾病的发生和发展的重要性,还可获得能够对人的 IgE 产生的过敏反应模型;人源化小鼠模型可以克服种族特异性,真实的模拟人类食物过敏,表现出更强的针对性,对免疫系统功能失调导致的疾病和新细胞亚群的发现及功能研究提供了很好的模型^[41]。这些小鼠模型为人类食物过敏发病机制、药物开发提供科学基础。

表 1 食物过敏小鼠模型

Table 1 Mouse model of food allergy

品系 Mouse strain	致敏 Sensitization	激发 Challenge	过敏表型 Allergy Phenotype	参考文献 Reference
佐剂辅助致敏 Adjuvant sensitization				
C3H/HeJ	10 mg CPE 和 20 μ g CT, 灌胃 10 mg CPE + 20 μ g CT, i.g.	200 mg CPE 和 20 μ g CT, 灌胃 200 mg CPE + 20 μ g CT, i.g.	腹泻、体温下降;花生特异 IgE 产生; 嗜酸性粒细胞增加、肥大细胞脱颗粒和血浆组胺释放。 Diarrhea, decreased body temperature. Peanut-specific IgE production. Increased eosinophils, mast cell degranulation, plasma histamine release.	[9]
BALB/c	100 μ g CPE 和 1 mg 氢氧化铝, 腹腔注射 100 μ g CPE + 1 mg Alum, i.p.	200 μ g CPE, 腹腔注射 200 μ g CPE, i.p.	抓痒、呼吸急促、腹泻; 肥大细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞升高; 血清中 IgE 水平增高。 Scratching, shortness of breath, diarrhea. Elevated mast cells, lymphocytes, and eosinophils. Increased serum IgE levels	[7]
BALB/c	20 μ g Prup 3 和 20 ng LPS, 腹腔注射 20 μ g Prup 3 + 20 ng LPS, i.p.	100 μ g Prup 3, 腹腔注射 100 μ g Prup 3, i.p.	体温下降, 呼吸频率增加, 不爱活动; 特异性 IgE、IL-4 及 IFN- γ 的产生增加; 脾细胞中 IL-10 减少。 Temperature drop, inactivity, increased respiratory rates. Increased specific IgE, IL-4 and IFN- γ . Decreased IL-10 in splenocytes.	[10]
BALB/c	100 μ g OVA 和 10 mg SEB, 灌胃 8 周 100 μ g OVA + 10 mg SEB, 8 weeks, i.g.	5 mg OVA, 灌胃 5 mg OVA, i.g.	皮肤炎症; Th2 倾斜反应; Treg 数量减少, 嗜酸性粒细胞增加; 空肠组织出现水肿; 脾中 IFN- γ 产生增加; 血浆中 IgE 和组胺升高。 Skin inflammation. Th2 response, Treg count decreased, eosinophils increased. Edema in jejunum tissue. Increased IFN- γ production in splenocytes. Increased IgE and histamine in plasma.	[17]
无佐剂致敏 Free-adjuvant				
BALB/c	200 μ g OVA 和 100 μ L PBS, 经皮致敏 200 μ g OVA + 100 μ L PBS, skin sensitization	50 mg OVA, 灌胃 50 mg OVA, i.g.	腹泻、呼吸频率增加、抓挠、弓背; 血浆中 tIgE、Mmcp-1 升高; 直肠温度下降、空肠血管炎性渗透、肠粘膜轻度糜烂、肥大细胞聚集、胞膜破裂、肠绒毛损伤、排序紊乱。 Diarrhea, increased respiratory rate, scratching, arched back. Increased plasma tIgE and Mmcp-1. Rectal temperature drop, intestinal vascular inflammatory infiltration, mild erosion of intestinal mucosa, mast cell aggregation, membrane rupture, intestinal villus damage, sorting disorders.	[18]
C3H/HeJ	1 \times 80 mg CPE, 灌胃 1 \times 80 mg CPE, i.g.	1 \times 30 mg CPE, 腹腔注射 1 \times 30 mg CPE, i.p.	花生特异性 IgE; 肥大细胞活化。 Peanut-specific IgE. Mast cell activation in the skin.	[19]
基因工程小鼠模型 Genetically engineered mouse model				
K5-rTA TetO-Tslp	阿霉素 0.01 mg/mL 和 10 μ g OVA, 皮下注射 0.01 mg/mL Dox + 10 μ g OVA, s.c.	50 mg OVA, 灌胃 50 mg OVA, i.g.	胃肠型过敏; 空肠炎性细胞浸润; Mmcp-1 水平升高。 GI allergy. Jejunal inflammatory cell infiltration. Increased Mmcp-1 expression.	[42]
Was ^{-/-}	5 mg OVA, 灌胃 5 mg OVA, i.g.	50 mg OVA, 灌胃 50 mg OVA, i.g.	血清 IgE 和特异性 IgE 水平升高; Th2 型小肠炎症; 肥大细胞脱颗粒, 缺陷性 T 细胞活化; 血小板、淋巴细胞减少, MLN 中 CD4 ⁺ T 细胞的增殖。 Increased serum IgE and specific IgE levels. Th2 small bowel inflammation. Mast cell degranulation, defective T cell activation. Platelet and lymphocyte reduction, proliferation of CD4 ⁺ T cells in MLN.	[23]

品系 Mouse strain	致敏 Sensitization	激发 Challenge	过敏表型 Allergy Phenotype	参考文献 Reference
Il4 ^{cre} F709	5 mg OVA (和 20 mg CT), 灌胃 5 mg OVA + 20 mg CT, i.g.	150 mg OVA, 灌胃 150 mg OVA, i.g.	体温下降、腹泻; 肠道肥大细胞数量增加; IL-4、IgE 表达增加; STAT6 磷酸化增强。 Temperature drop, diarrhea. Increased number of intestinal mast cells. Increased expression of IL-4 and IgE. Enhanced phosphorylation of STAT6.	[23]
CNS1 ^{-/-}	—	—	体重下降; 胃肠道病理变化; 肺部炎症特征, 肠炎症; Th2 反应倾向; IL-4、IL-5、IL-13 表达升高; GATA3 ⁺ 、CD4 ⁺ T 细胞数量增加; 特异性 IgE 和 IgA 水平升高。 Weight loss. Gastrointestinal pathological changes. Pulmonary and intestinal inflammatory characteristics. Th2 reaction. IL-4, IL-5, IL-13 increased expression. Increased number of GATA3 ⁺ and CD4 ⁺ T cells. Increased specific IgE and IgA levels.	[29]
人源化小鼠模型 Humanized mouse model				
NOG IL-3/GM	植入人胸腺、肝和造血干细胞 Transfer of human thymus, liver and hematopoietic stem cells.	—	人总骨髓细胞 (CD33 ⁺), 粒细胞 (CD66b ⁺) 和单核细胞 (CD14 ⁺) 显著增加; 具有人嗜酸性粒细胞, 嗜碱性粒细胞, 嗜中性粒细胞和肥大细胞; 人胰蛋白酶表达升高。 Significant increase in human total bone marrow cells (CD33 ⁺), granulocytes (CD66b ⁺) and monocytes (CD14 ⁺). With human eosinophils, basophils, neutrophils and mast cells. Increased expression of human trypsin.	[35]
NOD-sciD- γ ^{-/-}	注射过敏性供体外周血与相对的过敏原 (20 μ g), 8 d 后过敏原增加 20 μ g Inject allergic donor PBMC and the opposite allergen (20 μ g), the allergen increased by 20 μ g after 8 days.	过敏原直肠注射 (20 μ g) 或口服 (50 μ g) Allergen rectal (20 μ g) injection or oral (50 μ g).	胃肠道炎症; 产生过敏原特异性 IgE; 特异性 T 细胞增殖和细胞因子产生。 Gastrointestinal inflammation. Production of allergen-specific IgE. Specific T cell proliferation and cytokine production.	[38]
α -DC	—	100 μ g OVA 腹腔注射或表皮致敏 (4 周), OVA (4% w/v) 或桦树粉提取物 (1% w/v) 雾化两天 100 μ g OVA Intraperitoneal injection or epidermal sensitization (4 weeks), OVA (4% w/v) or birch powder extract (1% w/v) atomization for two consecutive days.	肠部组织中肥大细胞数量, Th2 型细胞因子、特异性蛋白酶表达增加; 脾、淋巴结等器官中树突状细胞增加; T 细胞刺激增强。 Increased number of mast cells, Th2 cytokines, and specific proteases in intestinal tissue. Increased dendritic cells in spleen, lymph nodes and other organs. T cell stimulation increased.	[39]

参 考 文 献 (References)

- [1] Schülke S, Albrecht M. Mouse models for food allergies: Where do we stand? [J]. Cells, 2019, 8(6): 546.
- [2] Itazawa T, Adachi Y, Takahashi Y, et al. The severity of reaction after food challenges depends on the indication: A prospective multicenter study [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(2): 167-174.
- [3] 赵新风, 曾本华, 谭毅, 等. 两品系小鼠食物过敏模型的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2014, (3): 35-39.
Zhao XF, Zeng BH, Tan Y, et al. Comparison of the BALB/C and Kunming mouse models of food allergy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(3): 35-39.
- [4] Bai J, Hui J, Lu Q, et al. Effect of transglutaminase cross-linking on the allergenicity of tofu based on a BALB/c mouse model [J]. Food Funct, 2020, 11(1): 404-413.
- [5] Arumugam M, Ahrens R, Osterfeld H, et al. Increased susceptibility of 129SvEvBrd mice to IgE-Mast cell mediated anaphylaxis [J]. BMC Immunol, 2011, 12(1): 14.
- [6] Knippels LM, Penninks AH. Recent advances using rodent models for predicting human allergenicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 207(2 Suppl): 157-160.
- [7] Gonipeta B, Kim E, Gangur V. Mouse models of food allergy: how well do they simulate the human disorder? [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2015, 55(3): 437-452.
- [8] 刘志刚, 杨成彬, 闫浩, 等. Balb/c 小鼠花生过敏模型的建立及发病机理 [J]. 深圳大学学报 (理工版), 2012, 29(2): 165-170.

- Liu ZG, Yang CB, Yan H, et al. Establishment and pathogenesis of mouse peanut allergy model [J]. *J Shenzhen Uni (Science and Engineering)*, 2012, 29(2):165-170.
- [9] 曹冲, 张岱州, 刘宜辉, 等. 大鼠被动皮肤过敏试验两种佐剂选择的探讨[J]. *食品与药品*, 2018, 20(4): 44-48.
- Cao C, Zhang DZ, Liu YH, et al. Discussion on two adjuvants for passive cutaneous anaphylaxis test in rats [J]. *Food Drug*, 2018, 20(4):278-282.
- [10] Song Y, Qu C, Srivastava K, et al. Food allergy herbal formula 2 protection against peanut anaphylactic reaction is via inhibition of mast cells and basophils [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(6):1208-1217.
- [11] Rodriguez MJ, Aranda A, Fernandez TD, et al. LPS promotes Th2 dependent sensitisation leading to anaphylaxis in a Pru p 3 mouse model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40449.
- [12] 吴群, 邵洁, 俞善昌, 等. 食物过敏动物模型中辅助性 T 淋巴细胞 1/辅助性 T 淋巴细胞 2 相关细胞因子变化 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007(21):1642-1643.
- Wu Q, Shao J, Yu SC, et al. Change of helper T lymphocyte cell 1/helper T lymphocyte cell 2 cytokine in food allergy animal model [J]. *Chin J App Clin Ped*, 2007(21):1642-1643, 1661.
- [13] Eisenbarth SC, Cassel S, Bottomly K. Understanding asthma pathogenesis: linking innate and adaptive immunity [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2004, 16(6):659-666.
- [14] Zhang Y, Zhou X, Zhou B. DC-derived TSLP promotes Th2 polarization in LPS-primed allergic airway inflammation [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7):1735-1743.
- [15] Gerhold K, Avagyan A, Reichert E, et al. Lipopolysaccharides modulate allergen-specific immune regulation in a murine model of mucosal tolerance induction [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 147(1):25-34.
- [16] Ganeshan K, Neilsen CV, Hadsaitong A, et al. Impairing oral tolerance promotes allergy and anaphylaxis: A new murine food allergy model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(1): 231-238.
- [17] Forbes-Blom E, Camberis M, Prout M, et al. Staphylococcal-derived superantigen enhances peanut induced Th2 responses in the skin [J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(2): 305-314.
- [18] 费巧玲, 齐睿娟, 张小雨, 等. 经皮致敏小鼠肠道过敏模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(5): 619-625.
- Fei QL, Qi RJ, Zhang XY, et al. Establishment and evaluation of a mouse model of intestinal allergy by epicutaneous sensitization [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(5):619-625.
- [19] 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.
- [20] Miao J, Ying B, Li R, et al. Characterization of an N-Terminal non-core domain of RAG1 gene disrupted syrian hamster model generated by CRISPR Cas9 [J]. *Viruses*, 2018, 10(5):243.
- [21] 潘赫, 谷奕诺, 左旭, 等. 转基因动物模型在哮喘疾病诊断中的应用展望 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(10): 1859-1861.
- Pan H, Gu YN, Zuo X, et al. Application prospect of Transgenic animal models in the diagnosis of asthma [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2019, 23(10):1859-1861.
- [22] Snapper SB, Rosen FS, Mizoguchi E, et al. Wiskott-aldrich syndrome protein-deficient mice reveal a role for WASP in T but not B cell activation [J]. *Immunity*, 1998, 9(1): 81-91.
- [23] Lexmond WS, Goettel JA, Lyons JJ, et al. FOXP3+ Tregs require WASP to restrain Th2-mediated food allergy [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10):4030-4044.
- [24] Lexmond WS, Goettel JA, Sallis BF, et al. Spontaneous food allergy in Was^{-/-} mice occurs independent of FcεRI-mediated mast cell activation [J]. *Allergy*, 2017, 72(12): 1916-1924.
- [25] Tachdjian R, Al Khatib S, Schwingshackl A, et al. In vivo regulation of the allergic response by the IL-4 receptor alpha chain immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5):1128-1136.
- [26] Burton OT, Darling AR, Zhou JS, et al. Direct effects of IL-4 on mast cells drive their intestinal expansion and increase susceptibility to anaphylaxis in a murine model of food allergy [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(4): 740-750.
- [27] Mathias CB, Hobson SA, Garcia-Lloret M, et al. IgE-mediated systemic anaphylaxis and impaired tolerance to food antigens in mice with enhanced IL-4 receptor signaling [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3):795-805.
- [28] Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 298-306.
- [29] Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 395-399.
- [30] Ye Z, Josefowicz S, Chaudhry A, et al. Role of conserved non-coding DNA elements in the Foxp3 gene in regulatory T-cell fate [J]. *Nature*, 2010, 463(7282): 808-812.
- [31] 任晓楠, 周晓辉. 用于肝脏疾病研究的人源化小鼠模型概述 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, (5): 95-99.
- Ren XN, Zhou XH. Humanized mouse models for Liver disease research: a review [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2014, (5):95-99.

- [32] 连晶瑶, 丁苗慧, 秦国慧, 等. 免疫系统人源化小鼠模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(10): 113-119.
Lian JY, Ding MH, Qin GH, et al. Research progress of humanized mouse models in immune system[J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(10): 113-119.
- [33] 郭文文, 乔天运, 张彩勤, 等. 免疫系统人源化小鼠模型的构建及其在肿瘤治疗研究中的应用[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 98-104.
Guo WW, Qiao TY, Zhang CQ, et al. Establishment of mouse models with a humanized immune system and applications for tumor immunotherapy [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 98-104.
- [34] Bryce PJ, Falahati R, Kenney L, et al. Humanized Mouse Model of Mast Cell-Mediated Passive Cutaneous Anaphylaxis and Passive Systemic Anaphylaxis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(3): 769-779.
- [35] Ito R, Takahashi T, Katano I, et al. Establishment of a human allergy model using human IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice [J]. J Immunol, 2013, 191(6): 2890-2899.
- [36] Shultz LD, Lyons BL, Burzenski LM, et al. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells [J]. J Immunol, 2005, 174(10): 6477-6489.
- [37] Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, et al. NOD/SCID/gamma (c) (null) mouse: An excellent recipient mouse model for engraftment of human cells [J]. Blood, 2002, 100(9): 3175-3182.
- [38] Weigmann B, Schughart N, Wiebe C, et al. Allergen-induced IgE-dependent gut inflammation in a human PBMC-engrafted murine model of allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1126-1135.
- [39] Sallmann E, Reininger B, Brandt S, et al. High-affinity IgE receptors on dendritic cells exacerbate Th2-dependent inflammation [J]. J Immunol, 2011, 187(1): 164-171.
- [40] Platzer B, Baker K, Vera MP, et al. Dendritic cell-bound IgE functions to restrain allergic inflammation at mucosal sites [J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(3): 516-532.
- [41] Fukasaku Y, Goto R, Ganchiku Y, et al. Novel immunological approach to assess donor reactivity of transplant recipients using a humanized mouse model [J]. Hum Immunol, 2020, S0198-S8859(19)31452-1
- [42] Han H, Xu W, Headley MB, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma [J]. Mucosal Immunol, 2012, 5(3): 342-351.

[收稿日期] 2020-02-10