

## 红肉诱发严重过敏反应的临床病例研究

文利平, 周俊雄, 尹佳<sup>#</sup>, 李宏, 孙毅<sup>\*</sup>, 孙劲旅, 王瑞琦

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院变态反应科, 北京 100730)

**摘要:** 目的 自2009年起, 澳大利亚、美国和欧洲相继报道了一种新型食物过敏病例, 患者在进食红肉3~6 h后发生严重过敏反应, 这种疾病被认为和蜱叮咬及非灵长类哺乳动物阿尔法半乳糖 IgE 抗体相关。病例散发于各大洲, 本文为我国首次报道。方法 对2例进食红肉后迟发严重过敏反应患者的临床表现进行总结并进行蜱叮咬问卷调查。病例1血清和健康对照血清分别与哺乳动物肉和内脏进行免疫印迹实验, 观察其特异性结合特点。结果 病例1为57岁女性, 病例2为44岁男性, 均为北京郊县农民。2例患者均在进食红肉后3~6 h多次发生严重过敏反应。患者血清多种哺乳动物蛋白皮肤试验和 IgE 抗体均为阳性, 且阿尔法半乳糖特异性 IgE 均为阳性(分别为6级 >100 kU/L 和3级 6.00 kU/L)。病例1在发病前有蜱叮咬史, 捕获其家犬身上蜱, 经鉴定为长角血蜱。病例2在发作前无明确蜱叮咬病史。血清免疫印迹实验结果提示病例1血清 IgE 与动物肌肉组织和内脏组织均有特异性结合, 其中动物内脏阿尔法半乳糖表型表达高于肌肉组织。结论 红肉过敏可导致严重临床症状, 威胁患者生命。这一疾病可由蜱叮咬引起, 值得公众及临床医生关注。确诊为红肉过敏的患者应避免进食相关肉类和内脏等组织。

**关键词:** 食物过敏; 过敏反应; 红肉; 蜱叮咬

中图分类号: R593.1 文献标志码: A 文章编号: 1673-8705(2015)01-0001-07

DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2015.01.001

### Clinical Case Study on Anaphylaxis Induced by Red Meat Ingestion

WEN Li-ping, ZHOU Jun-xiong, YIN Jia<sup>#</sup>, LI Hong, SUN Yi<sup>\*</sup>, SUN Jin-lü, WANG Rui-qi

(Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**Objective** A novel delayed anaphylactic reaction to red meat, associated with tick bites and IgE antibodies against galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal), was reported in Australia, US, and Europe since 2009. This is the first clinical case study of red meat induced delayed anaphylaxis in China. **Method** Two cases of delayed anaphylactic reactions to red meat were reported for the first time in China. Clinical manifestations were summarized, allergens were investigated, and questionnaire about tick bite was taken as well. Analysis of the antigen-binding characteristics of serum specific IgE antibodies with pork, innards were performed, based on western blotting by using sera from case 1 and a healthy control to observe the features of specific binding characteristics. **Results** The two cases (case 1 female/57 yrs, case 2 male/44 yrs) are both farmers who live in the suburb of Beijing, manifested with anaphylactic reactions three to six hours after red meat ingestion. Serum specific IgE and skin test results to multiple mammalian proteins were positive.

第一、二作者对本文贡献相同; \* 军事医学科学院微生物流行病学研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071; #通信作者 电话: 010-69151601, 电子邮件: doctoryinjia@163.com

Specific IgE to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose were positive in the two patients ( $>100$  kU/L in case 1 and 6.00 kU/L in case 2). Case 1 reported a history of tick biting with large regional reactions 2-3 weeks before anaphylaxis. The ticks on her dog were captured and authenticated as *hematophagous ixodidae*. Case 2 did not report history of tick bites. The increased concentration of IgE reactive epitopes in mammalian organs was confirmed by using western blotting with serum of case 1. **Conclusions** Ingestion of red meat can induce severe and sometimes life-threatening clinical manifestations, which might be induced by tick bite. This issue should arouse concerns both in public and doctors. Patients with red meat allergy should avoid intake of meat as well as innards of non-primate mammalian.

**Key words:** food allergy; anaphylaxis; red meat; tick bite

*Chin J Allergy Clin Immunol*, 2015, 9(1):01-07

肉类是优质蛋白的主要来源之一。营养学根据肉类外观特点将日常进食的肉类分为红肉和白肉。红肉主要指未烹调时呈红色的哺乳动物肉类,其颜色来自肌红蛋白,包括猪肉、牛肉、羊肉等家畜肉,在特定地区也包括袋鼠、海豹、鲸等野生哺乳动物肉。白肉则主要指未烹调时呈白色的肉类,包括各种禽肉和鱼、虾、贝类等海产品。

根据流行病学统计,人类食物过敏原有鸡蛋、牛奶、鱼、小麦、花生、黄豆、坚果、甲壳类等8类,而人类日常大量进食的各种红肉和禽类肉过敏却并不常见,这与肉类过敏原的蛋白质结构对热敏感及高温烹调的进食习惯相关<sup>[1]</sup>。哺乳动物肉类过敏较禽类过敏多见,其中尤以牛肉过敏报道最多,牛肉过敏常见于儿童,这和牛奶与牛肉间交叉过敏反应相关。据报道,牛奶过敏者中牛肉过敏/致敏的比例高达20%,临床表现主要为荨麻疹/湿疹,多数患儿随年龄增长可逐渐耐受肉类<sup>[2]</sup>。白蛋白和球蛋白是导致这种速发型超敏反应的主要过敏原<sup>[3]</sup>。

半乳糖-阿尔法-1,3-半乳糖(galactose- $\alpha$ -1,3-galactose),简称阿尔法半乳糖( $\alpha$ -gal或alpha-gal),是猪、牛、羊、猫、狗等非灵长类哺乳动物红细胞上主要的血型物质。阿尔法半乳糖是引起人-哺乳动物异种移植排斥反应最重要的抗原,人血中抗阿尔法半乳糖IgG占人体IgG总量的1%<sup>[4]</sup>。红肉中阿尔法半乳糖过敏所致严重迟发型过敏反应为新型过敏性疾病,其具有以下特点:(1)过敏原结构并非蛋白质而是糖类( $\alpha$ -gal),这也是目前已知的可以诱发过敏反应的唯一糖类结构;(2)发病机制虽为IgE介导的I型超敏反应,但发病过程却表现为延迟发作(进食后3~6h);(3)越来越多的证据表明,这种疾病与蜱叮

咬相关<sup>[5-9]</sup>;(4)与红肉中蛋白成分导致过敏症状相比,其临床表现为起病急、症状重,常累及多系统;且由于经常发生于进食后3~6h,若处于午夜时分,严重者可引起致死性过敏性休克,非常凶险<sup>[5-9]</sup>。本文为我国首次对红肉过敏进行报道,并首次应用免疫印迹检测(Western blotting)证实哺乳动物内脏中的阿尔法半乳糖表型表达明显高于肌肉组织,希望引起临床医生的关注和重视。

## 对象和方法

### 临床资料

病例1:女,56岁,北京平谷区农民。就诊2周前,患者深夜(1:00 am)突发全身剧烈瘙痒,风团和红斑对称分布,伴腹痛、便意,如厕时突然出现全身无力、极度呼吸困难、无法言语、心慌、头晕、濒死感,自行口服抗组胺药(特非那丁60 mg)无效。随后,患者晕厥、摔倒,被家属扶起直立后再次晕厥,伴呕吐、大小便失禁,即送至医院急诊。入院后,检查血压为70/40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心电图示典型心肌缺血(图1A),因条件所限未查心肌酶谱。予心电监护、吸氧、静脉补液、肾上腺素0.5 ml和苯海拉明50 mg肌肉注射、甲强龙40 mg静脉注射等对症处理。约8 h后症状缓解,次晨心电图相应导联T波恢复正常(图1B)。追问病史,患者前一天晚餐包括主食(小麦、小米、玉米)、猪肉、鸡蛋、蔬菜(茄子、豆角、大葱、黄瓜、西红柿等),同平时饮食,以往进食同样食物从未发生过类似情况;发作前未饮酒,未进食海鲜;饭后户外散步0.5 h,否认蜜蜂等昆虫叮咬,未行剧烈运动,至入睡无任何症

状。就诊2 d前,患者再次发作上述症状,发作时间亦为深夜(11:30 pm)病,经急诊对症治疗后好转。为进一步诊治就诊于北京协和医院变态反应科。

患者既往无明确食物、药物过敏史,无鼻炎和支气管哮喘等呼吸道过敏病史。高血压史5年,规律服用“北京降压零号”血压,控制平稳。否认糖尿病及冠状动脉硬化性心脏病(冠心病)病史。就诊2年前,患者于外院行右乳腺癌改良根治术(病理诊断为右乳浸润性导管癌II B级),术后行6个疗程化疗(紫杉醇和吡柔比星方案)及25个疗程放疗;经借阅外院住院及门诊病历,无生物制剂使用记录。无过敏和肿瘤家族史。入院体格检查:一般情况良好,心肺听诊阴性,就诊时未见皮疹。外院IgE检查:总IgE > 200 U/ml,户尘螨IgE 2.2级,屋尘螨IgE 2.4级,猫毛狗毛/皮屑IgE 1.9级,杂草混合(矮豚草/艾蒿/葎草)、蟑螂、牛肉/羊肉混合、鸡蛋蛋白和蛋黄、牛奶、鳕鱼、虾、蟹、青贝IgE均为0级。

病例2:男,44岁,北京怀柔区农民。反复发作性皮疹、风团、腹泻、腹痛、呼吸困难4年,自觉诱因:多于进食猪肉、鸡肉、牛肉、羊肉等3~4 h后发作。风团和瘙痒为对称性,症状经常于深夜和凌晨发作,口服抗组胺药有效。呼吸困难主要表现为喉头堵塞感,无哮鸣音,无五官痒等卡他症状,否认心慌、头晕、晕厥等低血压表现,无意识障碍。病程前3年症状仅于每年8~9月发作,其他季节可进食各种肉类而无症状。就诊1年前,发作不再具有季节性,且每次进食肉类后均可引起发作,因此不敢进食所有肉类,全素饮食后不再发作。无宠物饲养史,无鼻炎和支气管哮喘病史,否认心血管疾病和糖尿病等慢性病史。入院体格检查:一般情况好,就诊时未见皮疹。

#### 研究方法

过敏原相关检查:包括皮肤试验和特异性过敏原IgE检测。分别对患者进行吸入组和食物组过敏原皮内试验,皮内试验试剂选用北京新华联协和药业生产的过敏原制剂。本研究分别用气传过敏原和食物过敏原进行皮内试验,记录皮肤试验风团直径,并根据标准操作流程进行皮肤试验及结果判读<sup>[10]</sup>。血清特异性IgE检测采用放射过敏原吸附试验荧光酶联免疫法,由北京协和医院变态反应科实验室完成,特异性过敏原IgE检测试剂选用赛默飞世尔科技(中国)有限公司(Thermo Fisher Phadia AB)产品。

免疫印迹检测:分别用市售猪肉(含血)、猪肝、猪肠、猪肾、牛肾、牛心提取蛋白质<sup>[11]</sup>和牛甲状腺球蛋白(Wako SHIRAI Japan, Lot SDP6845)(A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>、C<sub>1</sub>、D<sub>1</sub>、E<sub>1</sub>、F<sub>1</sub>、G<sub>1</sub>泳道)后对其进行聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE, 12.5%聚丙烯酰胺胶,每道加样量20 μg,电泳后酰氨黑10B染色),并分别与健康对照血清(A<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>、D<sub>2</sub>、E<sub>2</sub>、F<sub>2</sub>、G<sub>2</sub>泳道)和病例1血清(A<sub>3</sub>、B<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>、D<sub>3</sub>、E<sub>3</sub>、F<sub>3</sub>、G<sub>3</sub>泳道)进行免疫印迹实验。

蚊虫叮咬问卷及蚊虫鉴定:根据文献[8]进行问卷设计,包括临床特点(症状、发作时间、可能诱因、治疗及对治疗的反应等)和蚊虫叮咬相关问题;蚊虫种属由军事医学科学院微生物流行病学研究所进行大体和显微镜下鉴定后明确。

随访研究:随访内容包括是否有过敏症状发作、发作诱因及时间、诊治过程等。每半年进行1次电话随访,每年进行1次门诊随访,随访时间分别为4年(病例1)和3年(病例2)。

## 结 果

### 皮肤试验

病例1:多价真菌第I组7 mm × 9 mm(+);春季花粉第II组10 mm × 10 mm(++);牛奶11 mm × 12 mm(++);猪肉13 mm × 10 mm(++);牛肉20 mm × 15 mm(+++);羊肉19 mm × 13 mm(++)(图2A)。病例2:多价真菌第II组8 mm × 8 mm(+);狗毛10 mm × 10 mm(++);猫毛9 mm × 10 mm(++);牛奶13 mm × 13 mm(++);猪肉11 mm × 11 mm(++);牛肉13 mm × 11 mm(++),羊肉11 mm × 11 mm(++)(图2B)。

### 过敏原 IgE 抗体

病例1血清总IgE 276 kU/L。血清特异性IgE:吸入性过敏原过筛试验(phadiatop)1级(0.56 kU/L)、狗皮屑2级(1.19 kU/L)、猫皮屑2级(1.30 kU/L)、牛皮屑2级(0.71 kU/L)、肉类混合(猪肉、牛肉、蛋黄、鸡肉、火鸡肉)2级(0.92 kU/L)、猪肉3级(15.4 kU/L)、牛肉2级(1.98 kU/L),牛奶3级(3.62 kU/L),鼠类蛋白(主要成分为鼠毛、鼠尿、鼠血清白蛋白)1级(0.40 kU/L),其他各项(螨、昆虫、

霉菌、禾本科花粉、树花粉、杂草花粉、谷物、花生、大豆、蔬菜、水果、坚果、鸡蛋白和蛋黄、鸡肉、海鲜、蜂毒、青霉素、蚕丝、乳胶等)均为阴性。血清阿尔法半乳糖特异性 IgE 结果为强阳性(6级, >100 kU/L)。

病例2特异性 IgE: 猪肉3级(3.83 kU/L), 鸡肉0级(<0.35 kU/L级), 猫毛2级(0.93 kU/L)。血清阿尔法半乳糖3级(6.00 kU/L)

#### 免疫印迹检测结果

病例1动物肉和内脏提取物与健康对照血清无特异结合( $A_2 \sim G_2$ 泳道), 动物内脏提取物与病例1血清有特异性结合( $B_3 \sim G_3$ 泳道), 条带数目和结合强度均大于猪肉( $A_3$ 泳道), 猪肉蛋白和病例1血清结合条带为相对分子质量40 000、80 000及120 000, SDS-PAGE电泳过程中变性的牛甲状腺球蛋白和病例1血清的特异结合条带为相对分子质量52 000、68 000、90 000、140 000和165 000( $G_3$ 泳道)(图3)。

#### 蜱虫叮咬问卷及蜱鉴定

对患者进行蜱虫叮咬问卷调查, 病例1诉在过敏症状发作前约2~3周曾被自家室外放养犬身上蜱叮咬, 并出现较大面积局部反应, 红肿直径约5 cm, 剧烈瘙痒, 自行外用“肤轻松”治疗后局部反应消退。捕获其家犬身上成年蜱虫活体(3头), 经大体形态和显微镜下鉴定为长角血蜱(图4)。病例2经常到山上菜地干农活, 因曾见到村中羊和狗身上存在蜱虫, 认为有蜱叮咬可能性, 但否认蜱叮咬病史, 亦未注意到皮肤瘙痒和皮疹。

#### 诊断和鉴别诊断

2例患者均表现为进食红肉后数小时出现典型的严重过敏反应症状, 受累系统均 $\geq 3$ 个, 包括皮肤/黏膜系统、呼吸系统、消化系统、心血管系统和中枢神经系统。特异性血清 IgE 检测免疫印迹实验的特异性结合证实, 非灵长类哺乳动物蛋白和阿尔法半乳糖致敏。其中, 1例有明确蜱叮咬史, 另1例则无。蜱叮咬并非诊断必须, 因蜱叮咬并不一定为受害者察觉。鉴别诊断主要有慢性荨麻疹/血管性水肿、心源性休克、感染性休克等, 通过临床病史和实验室检查结果可资鉴别。

#### 随访和预后

确诊半年后首次随访。病例1诉在半年中发生3次过敏反应: 第1次为进食猪肉3 h后出现全身瘙痒、

荨麻疹、呼吸困难、喉头水肿、腹痛、腹泻和呕吐; 第2次为意外进食少量牛内脏“夫妻肺片”中牛肚和牛心等)约4 h后出现全身瘙痒、荨麻疹, 无其他症状; 第3次为服用某营养药(治疗骨质疏松的牛骨提取制品, 具体药名不详)后3~4 h出现全身荨麻疹、呼吸困难。上述3次均于平卧休息及口服抗组胺药物后缓解, 未就诊, 未使用苯海拉明和肾上腺素等注射药物。嘱患者严格限制哺乳动物内脏等食物, 可进食谷物、禽肉、蛋类、海鲜、蔬菜、水果等其他食物。随访4年, 未再发生过敏症状。

病例2在确诊红肉过敏后, 进食禽类肉(鸡鸭肉等)无症状, 严格避免红肉进食(猪肉、牛肉、羊肉等), 随访3年, 未再发生严重过敏反应。

## 讨 论

蜱是一种古老的物种, 与蜘蛛、螨等同属蛛形纲, 全世界已描述定名896种, 我国已发现117种。蜱可传播多种病原微生物, 如细菌(如蜱传回归热、兔热病)、病毒(如森林脑炎、出血热)、螺旋体(如莱姆病)、立克次体(如Q热、蜱传斑疹热)、原虫(如巴贝虫、泰勒虫)、嗜吞噬细胞无形体等, 也可传播毒素(如蜱传麻痹症), 给人类健康、畜牧业和野生动物带来极大危害。2011年以来, 我国河南等地发生的蜱虫病疫情, 导致数十人死亡, 引起卫生部门的重视。该病急性起病, 临床表现为持续高热, 发热伴白细胞、血小板减少和多脏器功能损害, 严重者可导致死亡, 已被证实为蜱传播的新型布尼亚病毒所致, 并被正式命名为严重发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)<sup>[12]</sup>。

除了传播各种感染性疾病, 近年来越来越多的研究表明, 蜱叮咬还可导致红肉过敏。2009年澳大利亚 Van Nunen 等<sup>[5]</sup>首先发现了两者的内在联系, 一组成人患者既往可耐受红肉, 但从某个时点开始突然出现食用红肉后发生延迟的严重过敏反应, 患者大多来自悉尼北海岸这一全环硬蜱(*Ixodes holocyclus*)孳生和蜱疾病高发区, 且在红肉过敏前大多有蜱叮咬病史, 由此研究者提出临床假设, 蜱虫叮咬可能致患者对红肉过敏。自2005年起, 美国发生多例肿瘤患者首次注射西妥昔(表皮生长因子受体人鼠嵌合单克隆抗体)后出现严重过敏反应的病例, 研究发现患者体

内预先存在针对西妥昔 Fab 段修饰的鼠源糖类阿尔法半乳糖 IgE 抗体<sup>[13-14]</sup>。流行病学调查发现,上述病例集中分布于美国花蜱(*Amblyomma americanum*, 又称孤星蜱 lone star ticks) 孳生和蜱传斑疹热的美国西南部,大部分患者伴有突然发生的迟发型红肉过敏反应。Commins 等<sup>[8]</sup>比较蜱虫叮咬前后患者血清总 IgE 水平和阿尔法半乳糖特异性 IgE 抗体滴度发现,两者于蜱叮咬后均有不同程度的升高,指出蜱虫叮咬能诱导患者产生阿尔法半乳糖特异性 IgE 抗体,从而导致食用红肉后对其中阿尔法半乳糖成分过敏症状。以上临床病例研究、流行病学研究和实验室研究等完整证据链表明,蜱叮咬和红肉过敏之间存在某种因果关系。

蜱虫叮咬如何导致阿尔法半乳糖致敏和红肉迟发过敏性休克的发病机制目前尚未明确。研究发现,早期被证实为蜱虫叮咬所致红肉过敏的 32 例患者,其叮咬人类后导致后者红肉过敏的蜱均属于硬蜱科[分别为美国花蜱(*Amblyomma americanum*),全环硬蜱(*Ixodes holocyclus*),篦子硬蜱(*Ixodes ricinus*)]<sup>[5-7,9]</sup>。本文病例 1 从家犬身上捕获的长角血蜱(很可能为曾叮咬患者的蜱类)亦属于硬蜱的一种。在所有吸血动物中,硬蜱独特之处在于吸血时间长(可达 2 周),在此期间蜱虫唾液腺分泌的抗凝物质和局部麻醉剂可对宿主的防御机制,发挥抗凝、麻醉及免疫抑制性能,叮咬处可无任何临床症状,因此蜱虫叮咬有时并不能为受害者察觉,本文病例 2 无法提供蜱虫叮咬病史,可能和蜱叮咬这一特性相关<sup>[15]</sup>。由于蜱虫在生长过程中需要反复长时间吸取不同宿主动物血液,因此猜测,叮咬导致蜱唾液腺或消化系统被非灵长类哺乳动物血液中阿尔法半乳糖污染,并通过下一次叮咬将阿尔法半乳糖成分“注射”入人体使其致敏,这正如叮咬过程中导致病原微生物在不同动物之间的传播一样。近来研究发现,蜱胃肠道中存在阿尔法半乳糖,这是首次发现蜱叮咬传播红肉阿尔法半乳糖的直接证据<sup>[16]</sup>。

红肉中的阿尔法半乳糖在脂肪微粒(乳糜微粒和极低密度脂蛋白)消化后才开始释放,这一过程往往需要数小时<sup>[17]</sup>,故红肉过敏和其他 IgE 介导的食物过敏不同,临床症状需延迟至进食后 3~6 h 才发生,本文 2 例患者亦符合这一特点。病例 1 有蜱叮咬史而从未注射过西妥昔等含有阿尔法半乳糖成分的生物制剂,所以其致敏途径应为蜱虫叮咬导致阿尔法半乳糖

致敏。致敏后,患者在进食含有阿尔法半乳糖的红肉和内脏后发生严重过敏反应。

从本文 2 例患者皮肤试验和过敏原特异性 IgE 检测结果可知,患者血清中针对哺乳动物(猪、牛、狗、猫、鼠)不同组织(毛发、皮屑、肉、奶、尿等)的相关 IgE 均阳性,而植物或其他动物来源的过敏原 IgE 均为阴性。这表明患者可能对哺乳动物某种泛过敏原致敏;笔者认为,广泛存在于各种非灵长类哺乳动物不同组织中的阿尔法半乳糖为导致此种交叉反应的泛过敏原。

本研究首次用免疫印迹实验证实,内脏提取物与患者血清结合条带数目和结合强度均大于肌肉组织,这可能与内脏富含淋巴和内皮组织、且这些组织阿尔法半乳糖表型含量较高有关。猪肉蛋白和患者血清结合条带位于相对分子质量 40 000、80 000、及 120 000,这些条带与猪淋巴细胞和内皮细胞中含有阿尔法半乳糖结构的主要蛋白分子的相对分子质量一致<sup>[18]</sup>,表明这种特异性结合主要源自猪淋巴和内皮细胞中的阿尔法半乳糖结构。由此可见,引起本病临床症状的不仅为肌肉组织,内脏可能更易导致临床症状。

本病诊断存在一定困难,由于发病距进食红肉时间长达数小时,不易想到两者的相关性。同时,因哺乳动物肉类和组织中都有阿尔法半乳糖,可因交叉反应导致阿尔法半乳糖隐性暴露,从而诱发过敏症状。病例 1 在确诊后半年内曾反复多次出现严重过敏反应,分析原因分别可能为(1)患者初期对诊断存有疑惑,认为长期进食各种肉类不可能对肉类过敏,也存在一定侥幸心理,认为少量进食可能不会导致过敏反应;(2)未能意识到红肉和内脏间的交叉反应;(3)未能意识到肉类和结缔组织(骨胶原)制品间的相关性。近来研究表明,动物胶原中含有阿尔法半乳糖成分,胶原制品和红肉间存在交叉反应<sup>[19]</sup>。因胶原等动物提取物是一种广泛应用的药物或食物添加剂,红肉过敏患者应予以重视。病例 2 在确诊前因症状发作均在进食各种肉类后 3~6 h,因此不敢进食各种肉类食物。在确诊红肉过敏后,避免红肉进食(猪肉、牛肉、羊肉等),而进食各种白肉(禽类肉和鱼虾蟹等)均无任何症状,随访 3 年无不适。

与其他食物过敏一样,红肉过敏目前无法根治,主要措施为避免进食红肉及内脏。如急性发作,应以肾上腺素、抗组胺药物等急救措施。病例 1 为老年

女性,发病过程中出现心肌缺血的典型心电图表现,由于老年人常合并心血管疾病,当老年人出现低血压和心肌缺血表现时,临床上应注意过敏性休克与心源性休克的鉴别。鉴别要点包括病史、是否合并荨麻疹和血管性水肿等皮肤黏膜表现。过敏性休克应立即使用肾上腺素,快速升压,保证心脏、大脑等重要器官血液供应;而心源性休克则常用硝酸甘油等药物扩张外周血管,降低心脏前负荷。如院前急救时不仔细甄别,给过敏性休克患者误用硝酸甘油等血管扩张剂将可能加重休克程度和心、脑、肾等重要器官的缺血。

蜱虫叮咬并不少见。国内曾有报道39名印尼回国人员例行体检时发现其中6名被蜱虫叮咬<sup>[20]</sup>。我国幅员辽阔,广大山区和林区有多种蜱类分布和孳生<sup>[12]</sup>,蜱叮咬应比较常见。由于反复蜱叮咬可导致阿尔法半乳糖 IgE 抗体滴度增加<sup>[8]</sup>,故红肉过敏患者在野外活动时应采取防护措施,避免再次叮咬;回家时应彻底检查皮肤和衣物,除外蜱虫附着;如饲养宠物,则应定期查杀寄生蜱虫。

本文2例患者分别确诊于2010年和2011年,并于2011年起相继在国内会议和国外进行报道<sup>[21-22]</sup>。

总之,临床医生对红肉过敏应予以足够重视,及时诊断,防止复发,同时应对其发病机制进一步深入研究。

(本文图1、2见插页I,图3、4见插页II)

## 参 考 文 献

- [1] Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 143: 290.
- [2] Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99: 293.
- [3] Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, et al. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen [J]. *Allergy*, 2000, 55: 348.
- [4] 王捷熙, 章扬培. 猪红细胞血型抗原修饰异种输血的研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2002, 10: 273-276.
- [5] Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, et al. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans [J]. *Med J Aust*, 2009, 190: 510-511.
- [6] Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 426-433.
- [7] Jacquenet S, Moneret-Vautrin DA, Bihain BE. Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 603-605.
- [8] Commins SP, James HR, Kelly LA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 1286-1293.
- [9] Nuñez R, Carballada F, Gonzalez-Quintela A, et al. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose in 5 European patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 1122-1124.
- [10] 叶世泰. 变态反应的病案采集与诊断原则 [M] // 叶世泰, 变态反应学. 北京: 科学出版社, 1998: 104-117.
- [11] 乔秉善. 变态反应学实验技术 [M]. 2版. 北京: 中国协和医科大学出版, 2002: 100-101.
- [12] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1523.
- [13] Qian J, Liu T, Yang L, et al. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion [J]. *Anal Biochem*, 2007, 364: 8-18.
- [14] Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1109-1117.
- [15] Chmelar J, Calvo E, Pedra JH, Francischetti IM, Kotsyfakis M. Tick salivary secretion as a source of antihemostatics [J]. *J Proteomics*, 2012, 75: 3842-3854.
- [16] Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy [J]. *Allergy*, 2013, 68: 549-552.
- [17] Commins SP, Platts-Mills TA. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate

- determinant [J]. J Allergy Clin Immunol ,2009 , 124: 652-657.
- [18] Vaughan HA , McKenzie IF , Sandrin MS. Biochemical studies of pig xenoantigens detected by naturally occurring human antibodies and the galactose alpha(1-3) galactose reactive lectin [J]. Transplantation , 1995 , 59: 102-109.
- [19] Mullins RJ , James H , Platts-Mills TA , et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- $\alpha$ -1 , 3-galactose [J]. J Allergy Clin Immunol , 2012 , 129: 1334.
- [20] 龙彬,郑静晨,刘亚华,等. 头面部蜂叮咬6例报告[J]. 中国皮肤性病学杂志,2005,19: 366-368.
- [21] 文利平. 猪肉过敏导致严重过敏反应一例//中华医学会. 全国变态反应学术会议论文集,成都,2011:41.
- [22] Wen L , Zhou J , Yin J , et al. Delayed Anaphylaxis to Red Meat Associated With Specific IgE Antibodies to Galactose [J]. Allergy Asthma Immunol Res , 2015 , 7: 92-94.

(2014-12-08 收稿)

## 红肉诱发严重过敏反应的临床病例研究

(正文见第1页)

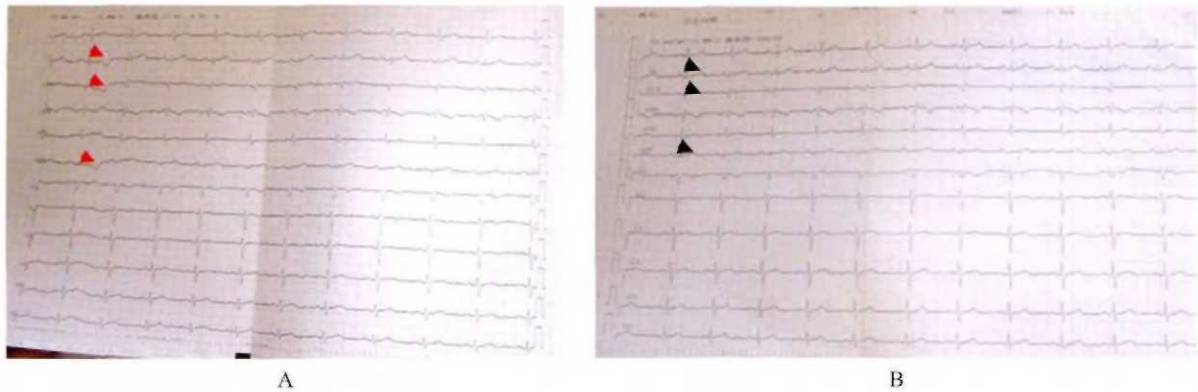


图1 病例1 过敏性休克期和恢复期心电图

Fig 1 Electrocardiogram of case 1 during anaphylactic shock and recovery phase

A: 休克状态时(血压 70/40 mm Hg), II、III、AVF 导联 T 波倒置(红色箭头), 提示下壁心外膜下心肌缺血; B 纠正休克后, 心电图 T 波形态正常(黑色箭头)

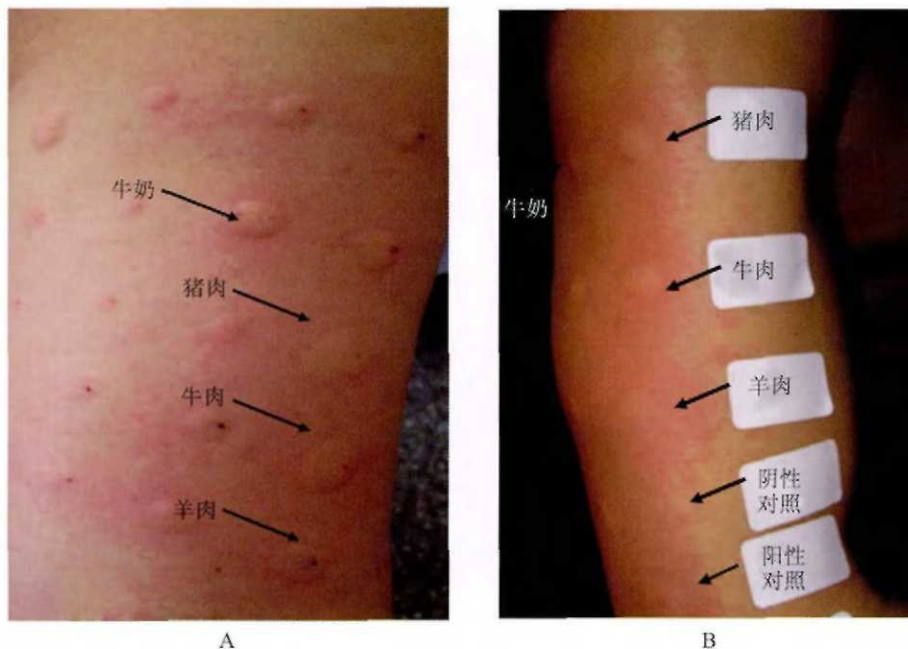


图2 食物过敏原皮内试验结果

Fig 2 Intracutaneous test of food and airborne allergens

A: 病例1, 牛奶、猪肉、牛肉、羊肉皮内试验阳性(箭头); B: 病例2, 牛奶、猪肉、牛肉、羊肉皮内试验阳性(箭头)



## 红肉诱发严重过敏反应的临床病例研究

(正文见第1页)

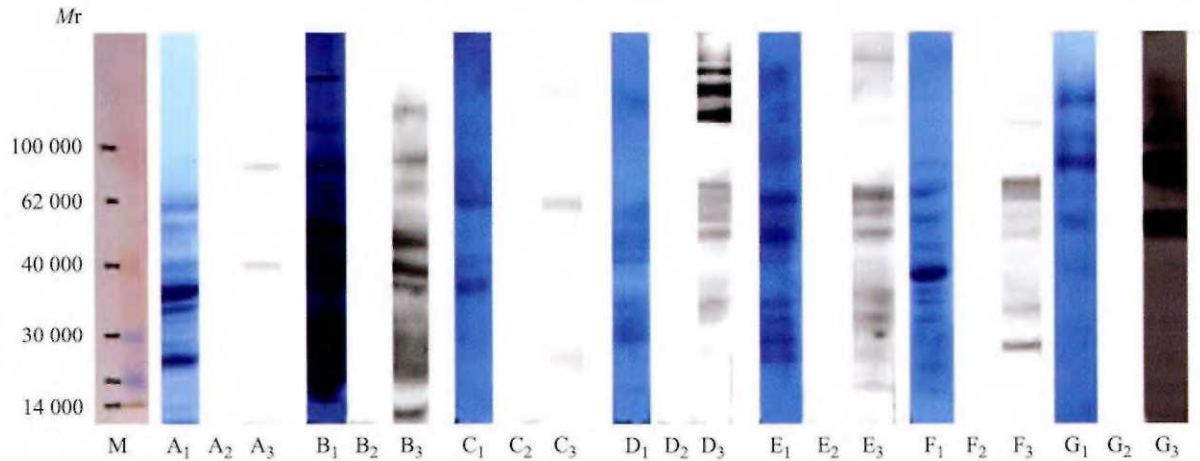


图3 猪肉和动物内脏分别与病例1血清和健康对照血清的免疫印迹实验

Fig 3 Western blotting of the antigen-binding characteristics of serum specific IgE antibodies with pork, organs using sera of case 1 and a health control

Mr: 相对分子质量; M: 分子标记物; A<sub>1</sub>~G<sub>1</sub>: 分别为猪肉、猪肝、猪肠、猪肾、牛肾、牛心提取物和牛甲状腺球蛋白 SDS 电泳; A<sub>2</sub>~G<sub>2</sub>: 分别为上述提取物与健康对照血清免疫印迹实验; A<sub>3</sub>~G<sub>3</sub>: 分别为提取物与病例1血清免疫印迹实验

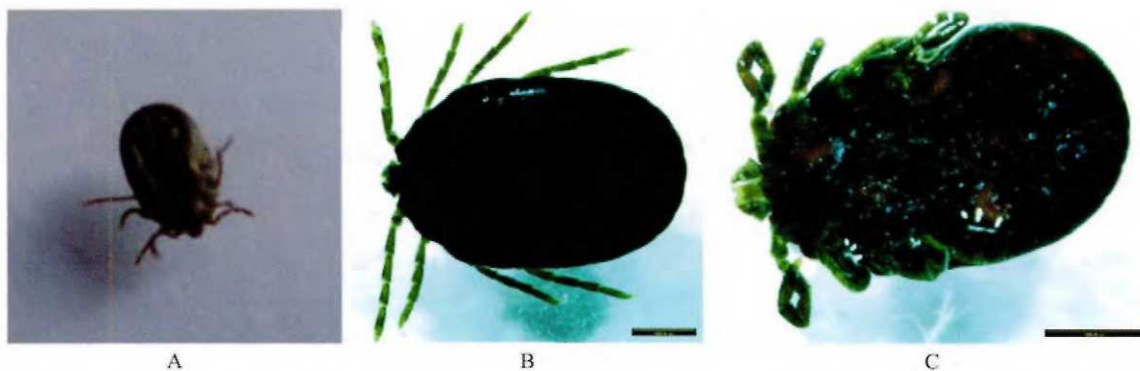


图4 长角血蜱(取自病例1家犬)

Fig 4 Tick captured by case 1 in her outdoor dog

A: 蜱成虫; B: 显微镜下蜱(背面观); C: 显微镜下蜱(腹面观)