DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts. H20260113003
**引用格式**: 陈晓春, 马婵, 王佳怡, 等. 乳制品过敏原全链条管理研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(14): 11–21.
Chen Xiaochun, Ma Chan, Wang Jiayi, et al. Research progress on full-chain management of dairy allergens [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(14): 11–21. (in Chinese with English abstract).

# 乳制品过敏原全链条管理研究进展

陈晓春[1], 马　婵[2], 王佳怡[2], 张未晨[2], 牛相涛[1,3*]

(1. 四川成都中农大现代农业产业研究院, 成都　611430; 2. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京　100083; 3. 中国检验检疫科学研究院综合检测中心, 北京　100123)

**摘　要:** 乳制品过敏是全球范围内最常见的食物过敏类型之一, 对消费者健康构成显著威胁, 也是食品安全领域长期关注的焦点。乳蛋白在多种加工食品中广泛存在, 而且产业链条较长、环节复杂, 过敏原交叉污染的风险相应增加, 所以建立全链条管理体系对于保障乳制品安全具有重要意义。本研究从牛乳中酪蛋白、乳清蛋白等过敏原的分子特性和致敏机制入手, 系统分析了热处理、酶解、发酵及高压处理等常见加工工艺对乳蛋白致敏性的调控效果与作用原理。研究指出, 单一技术在降低致敏性方面的局限性, 并强调多技术协同处理的潜在优势。在检测方法上, 本文比较了免疫学、分子生物学、质谱分析及生物传感器等方法的应用特点和适用场景。针对风险防控, 重点阐述了危害分析与关键控制点体系在过敏原信息管理、生产交叉接触防控、标签全流程管控等环节的应用策略。同时还对当前乳制品过敏原管理中工艺参数精准调控、检测信号与实际致敏风险关联、国际标识标准协调等关键问题进行了讨论。基于上述分析, 本文进一步提出未来应深化多技术协同降敏与蛋白质结构动态解析研究, 推动智能传感与数字化管理体系融合, 并加快构建与国际接轨的标准体系, 以期为我国乳制品过敏原的精准识别与高效管控提供系统的理论依据与实践参考。

**关键词:** 乳制品过敏; 加工工艺; 检测方法; 风险防控; 危害分析与关键控制点体系
**中图分类号:** TS252.5　　**文献识别码:** A　　**文章编号:** 2095–0381(2026)14–0011–11

## Research progress on full-chain management of dairy allergens

CHEN Xiao-Chun[1], MA Chan[2], WANG Jia-Yi[2], ZHANG Wei-Chen[2], NIU Xiang-Tao[1,3*]

(1. *China Agricultural University-Sichuan Advanced Agricultural & Industrial Institute*, *Chengdu* 611430, *China*; 2. *College of Food Science and Nutritional Engineering*, *China Agriculture University*, *Beijing* 100083, *China*; 3. *Comprehensive Testing Center*, *China Academy of Inspection and Quarantine*, *Beijing* 100123, *China*)

**ABSTRACT:** Dairy allergy is one of the most common types of food allergy worldwide, posing a significant threat to consumers' health and being a long-standing focus in the field of food safety. Milk proteins are widely present in various processed foods, and due to the long and complex industrial chain, the risk of allergen cross-contamination increases accordingly. Therefore, establishing a full-chain management system is crucial for the safety control of dairy products. This study started with the molecular characteristics and allergenic mechanisms of allergens such as casein and whey

**收稿日期:** 2026-01-13
**第一作者:** 陈晓春(1999—), 女, 硕士, 主要研究方向为食品加工与安全。E-mail: chenxiaochun1008@126.com
***通信作者:** 牛相涛(1985—), 男, 副研究员, 主要研究方向为食品安全。E-mail: niuxiangtao@caiqtest.com

protein in cow's milk, and systematically analyzed the regulatory effects and mechanisms of common processing techniques such as heat treatment, enzymatic hydrolysis, fermentation and high-pressure treatment on the allergenicity of milk proteins. It pointed out the limitations of single technology in reducing allergenicity and emphasized the potential advantages of multi-technology collaborative processing. In terms of detection methods, this paper compared the application characteristics and applicable scenarios of immunology, molecular biology, mass spectrometry and biosensors. With regard to risk prevention and control, this paper focused on elaborating the application strategies of the hazard analysis and critical control points system in allergen information management, prevention and control of cross-contact in production, and full-process control of labeling. It also discussed the key issues in current dairy allergen management, such as the precise regulation of process parameters, the correlation between detection signals and actual sensitization risks, and the harmonization of international labeling standards. Based on the above analysis, this paper further proposed that future research should deepen studies on multi-technology collaborative desensitization and dynamic analysis of protein structures, promoted the integration of intelligent sensing technologies with digital management systems, and accelerated the establishment of a standard system aligned with international standards. This is expected to provide a systematic theoretical basis and practical reference for the precise identification and efficient control of dairy allergens in China.

**KEY WORDS:** dairy allergy; processing techniques; detection methods; risk prevention and control; hazard analysis and critical control points system

## 0 引 言

食物过敏已成为日益突出的全球性公共卫生挑战，不仅威胁人群健康，更给社会医疗体系与过敏者生活带来多重负担。据统计，全球约 5%成年人及 8%儿童受食物过敏困扰，其中牛乳过敏(cow's milk allergy, CMA)占比高达 1/3，且近年来其发病率在各国均呈持续上升趋势[1]。牛乳作为天然营养密集型食物，富含优质蛋白、钙、磷以及多种维生素，在婴幼儿营养和人类膳食结构中占据不可替代的地位。然而，牛乳因其致敏性被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)与联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization, FAO)共同被列为全球八大重点防控过敏性食物之一，是继花生和坚果之后第 3 常见的易引起过敏食物[2−3]。CMA 的临床表现多样，轻者可表现为皮肤瘙痒、荨麻疹、湿疹等皮肤症状，或腹痛、腹泻、呕吐等胃肠道症状；重者可引发严重的呼吸困难、血压骤降、过敏性休克甚至死亡，给患者的生活质量和生命安全带来严重威胁[4]。

婴幼儿因免疫系统尚未发育成熟，成为 CMA 的主要易感人群。全球范围内的流行病学研究显示，婴幼儿 CMA 的患病率约为 1.8%~7.5%，存在明显地域差异[5]。我国婴幼儿 CMA 患病率虽低于欧洲等发达国家，但形势依旧严峻。此前，中国南方地区 7 家医院联合开展的一项针对 6768 名疑似乳蛋白过敏儿童的研究显示，其中 182 名儿童被确诊为乳蛋白过敏，患病率高达 2.69%[6]。值得注意的是，近年来的研究发现 CMA 的自然缓解率可能低于此前预期，约有 15%的患儿症状会持续至青少年甚至成年期[7−8]，这意味着部分过敏人群需长期面临过敏原规避的挑战。牛乳因具备良好的功能特性，被广泛应用在烘焙食品、饮料、婴幼儿配方食品、保健食品等各类加工食品中。加之牛乳加工产业链复杂，涵盖原料乳收购、运输储存、加工生产、包装成品等多个环节，这也进一步放大了过敏防控的难度。在实际生产中，因为共用生产设备、生产线交叉、原辅料混入或清洁不彻底等问题，即使标注“不含牛乳”的食品，也可能存在过敏原的微量残留。因此，建立覆盖全产业链的过敏原管理体系，实现从农场到餐桌的全程控制，对于保障食品安全、保护过敏消费者权益具有重要的现实意义。

乳制品过敏原的全链条管理是一项复杂的系统工程，主要包括以下几个关键环节：(1)准确识别和表征过敏原蛋白的分子特性与致敏机制；(2)建立灵敏、快速、准确的检测方法；(3)优化加工工艺以降低或消除过敏原性；(4)实施危害分析与关键控制点(hazard analysis and critical control points, HACCP)等食品安全管理体系进行关键点控制；(5)执行规范的过敏原标识制度。本文将围绕上述 5 个核心方面，系统阐述近年来国内外乳制品过敏原全链条管理的最新研究进展与实践经验，以期为我国乳制品过敏原安全控制提供理论参考和技术指导。

## 1 乳制品主要过敏原及其特性

CMA 是人体对牛乳中的蛋白质产生的免疫介导性反应。根据免疫作用机制的不同，可以分为免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)介导型、非 IgE 介导型(细胞介导)或混合型反应(IgE 介导和非 IgE 介导)[9]。在临床上，约 60%的 CMA 患者为 IgE 介导型，其发作迅速且危险系数高，部

分患者甚至可能引发过敏性休克等严重症状[2]。牛乳中蛋白质含量约占 3.3%~3.5%[10], 目前已鉴定出的牛乳蛋白质约 200 种, 其中至少有 25 种具有潜在的致敏性, 主要分为酪蛋白(casein, CN)和乳清蛋白(whey protein, WP)两大类[11–12]。这些蛋白质中, 存在多种线性或构象抗原表位, 能够被人类免疫系统识别并触发免疫反应。深入了解这些过敏原的分子结构、理化性质和致敏机制, 是开发有效检测方法和降敏技术的重要科学基础。

### 1.1　酪蛋白类过敏原

CN 是牛乳中最主要的蛋白质, 约占乳蛋白总量的 80%[13]。它并非单一分子, 而是由 $\alpha$s1-CN、$\alpha$s2-CN、$\beta$-CN 和 $\kappa$-CN 4 种主要组分以特定比例(约 4:1:3.5:1.5)构成的蛋白质家族, 在乳中以稳定的胶束形式存在[2,11]。其中, $\alpha$s1-CN 与 $\beta$-CN 含量最高, 且多项研究指出 $\alpha$s1-CN 因其低溶解度和消化抗性是致敏性最强的酪蛋白, 约 50%的 CMA 患者血清中可检出其特异性 IgE 抗体[14–15]。

CN 的强致敏性与其独特的分子结构密切相关。其氨基酸序列中富含脯氨酸残基, 这种残基通常会干扰规则的 $\alpha$-螺旋和 $\beta$-折叠等二级结构的形成, 使得酪蛋白缺乏紧密的三维折叠。另一方面, CN 还含有多个磷酸化丝氨酸残基, 能够与钙离子形成复合物, 参与胶束的稳定与构建[12]。整体上呈无规卷曲状态, CN 具有高度的分子柔性, 这种松散结构不仅导致其线性抗原表位持续暴露在分子表面而极易被免疫系统识别, 还使得 CN 在热加工处理中表现出显著的耐受性[2]。研究表明, 即使在 121 ℃高温下加热数分钟, 酪蛋白的免疫原性和抗原性也几乎不受影响, 这对热加工降敏工艺提出了严峻挑战[16–17]。

近年来, 随着蛋白质组学和免疫学研究的深入, 已有众多学者采用酶解、肽芯片筛选、合成重叠肽定位等技术手段, 系统识别了 CN 的多个致敏表位[18–22]。尽管各项研究在方法和实验模型上存在差异, 所定位的致敏片段略有不同, 但部分区域的致敏性已得到广泛共识。例如, $\alpha$s1-CN 的第 69~78 位和 173~194 位、$\alpha$s2-CN 的 171-180 位、$\beta$-CN 的 55~70 以及 173~194 位和 $\kappa$-CN 的第 13~22、34~44 位以及 155~164 位等均为主要的 IgE 结合区域[2,8,12]。这些表位多为线性抗原表位, 长期暴露于 CN 表面, 是其高度致敏性的关键结构基础。此外, 不同哺乳动物之间 CN 的氨基酸序列同源性较高, 例如牛奶与羊奶、水牛奶的 CN 序列相似性可达 90%以上[23], 这种高度的序列保守性导致 CMA 患者常常对其他动物乳制品也产生交叉过敏反应, 从而进一步限制了替代奶源的选择。

### 1.2　乳清蛋白类过敏原

WP 是牛乳中除酪蛋白外的另一类主要蛋白质, 约占牛乳总蛋白含量的 20%[13]。WP 主要包括 $\beta$-乳球蛋白($\beta$-lactoglobulin, BLG)、$\alpha$-乳白蛋白($\alpha$-lactalbumin, ALA)、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、免疫球蛋白(immunoglobulins, Ig)和乳铁蛋白(lactoferrin, LF)等多种组分[24]。其中 BLG 是乳清中含量最高的蛋白质, 约占乳清蛋白总量的 50%, 也是公认的牛乳中最主要的过敏原之一[25]。从进化和比较生物学角度来看, BLG 存在于牛、羊、马等反刍动物和部分非反刍动物的乳汁中, 但在人乳中并不存在[26]。这一特点被认为是婴幼儿对牛乳产生过敏反应的重要原因之一, 因为婴儿的免疫系统将 BLG 识别为外源性异物蛋白而产生免疫应答。BLG 分子量约为 18.3 kDa, 其三维结构呈现典型的脂钙蛋白家族特征, 具有紧密的 $\beta$-桶状核心结构, 该结构由 8 条反向平行的 $\beta$-折叠链围成[27]。分子内含有两个二硫键和一个游离巯基, 这些结构特征使 BLG 在酸性环境中保持较高的结构稳定性, 能够部分抵抗胃蛋白酶的消化作用, 使其在不完全降解的情况下通过消化道, 增加与免疫系统的相互作用并暴露过敏表位[4,28]。这一特征是 CMA 发展的重要因素, 尤其是在消化和免疫系统尚未成熟的儿童中[27]。

与 CN 不同, BLG 对热处理较为敏感。研究表明, BLG 的热变性起始温度约为 70~75 ℃, 在此温度以上蛋白质开始发生不可逆的构象变化[17]。热变性过程中, 蛋白质的三级结构逐渐展开, 构象表位被破坏, 分子内部原本被包埋的疏水性氨基酸残基暴露于分子表面, 游离巯基变得活跃并可与其他蛋白质分子发生二硫键交换反应, 最终导致蛋白质聚集和沉淀[29]。由于构象表位的破坏, 热处理后 BLG 与患者血清中特异性 IgE 抗体的结合能力通常会下降, 这在一定程度上降低了其致敏性需要指出的是, BLG 的线性表位在热处理过程中仍然保持稳定, 部分患者仍可对热变性的 BLG 产生过敏反应[30]。

ALA 是乳清蛋白中含量仅次于 BLG 的成分, 约占乳清总蛋白的 25%[8]。它是乳糖合成酶复合物的调节亚基, 参与乳糖的生物合成, 具有重要的生理功能。但同时, ALA 也已被广泛认定为牛乳过敏的主要过敏原之一。研究发现, 尽管牛乳 ALA 与人乳 ALA 存在 74%的同源氨基酸序列, 但超过 75%的牛乳过敏患者仍对牛乳中的 ALA 产生过敏反应[31]。这一特征也从侧面反映其构象表位是引起牛乳过敏的主要原因[8,12]。

除 BLG 和 ALA 外, 乳清中其他蛋白质虽含量较低, 但其致敏性在临床背景下仍不容忽视。BSA 主要来源于人乳腺组织中的血液渗透, 作为载体蛋白, 其结构与人类血清白蛋白有较高同源性。BSA 的致敏性常与“牛肉-牛奶交叉过敏综合征”相关, 这意味着对牛乳过敏的患者可能同时对牛肉也产生过敏反应[32]。Ig 是乳汁中抗体的主要成分, 其致敏性可能与婴幼儿肠道未完全发育、大分子蛋白易于渗透有关。LF 作为一种具有广谱抗菌活性和免疫调节功能

的铁结合糖蛋白，近年来作为功能性食品配料被广泛应用于婴儿配方奶粉和保健食品中[33]。虽然 LF 的致敏性较弱，但随着其在食品中应用的增加，相关过敏病例报道也有所上升[34]。总之，牛乳中蛋白质成分复杂，从理论上讲，每一种蛋白质都可能成为潜在的过敏原，这给过敏原的全面检测和控制带来了挑战。

## 2 加工工艺对乳制品过敏原性的影响

明确乳制品过敏原的分子结构与致敏机制，能够为后续通过加工手段干预蛋白构象、降低其致敏性提供精确的靶点依据。不过，不同加工处理方式对过敏原结构的作用机制存在明显差异，相应的降敏效果也并不是固定不变，会受到蛋白种类、工艺参数以及食品基质等多重因素的共同影响，有时甚至可能暴露隐蔽表位或诱发新的免疫原性变化。正因如此，系统梳理并评价各种加工工艺对乳制品过敏原性的影响规律，是指导低致敏产品开发与生产工艺优化的重要科学基础，具有重要的理论与应用价值。

### 2.1 热处理对牛乳过敏原性的影响

热处理是乳制品加工中应用最为普遍的技术，其主要作用是杀灭病原微生物、灭活有害酶类、延长货架期，同时还能针对性优化乳制品的功能特性，是保障乳品安全与品质的关键工艺。目前学界普遍认为，热处理对牛乳过敏原性的影响效果由加热温度、加热时间、加热方式以及牛乳中目标致敏蛋白的结构特性共同决定[2]。

结合现有相关研究结果来看，热处理对不同牛乳蛋白的影响差异很大，其中 WP 对热处理的敏感度远高于其他蛋白，尤其是 BLG 和 ALA。这类蛋白具有紧密的三级结构，致敏表位也多为构象性表位。在 50 ℃至 90 ℃范围内，蛋白质分子结构逐渐展开，原本包埋在内部的线性表位暴露，这一变化反而可能导致其抗原性出现短暂升高[2,10]。可当温度进一步升高至 90~120 ℃时，蛋白质发生剧烈的变性、聚集，并通过二硫键等相互作用形成新的聚集体[29]。在这一高温变性过程中，原本主导致敏性的构象表位会被大量破坏，部分线性表位也会被聚集的蛋白结构掩蔽，从而导致蛋白与 IgE 的结合能力显著下降。但需要警惕的是，线性表位因具备较强的热稳定性通常不受常规热处理影响，因此热处理不能完全消除 BLG 的致敏性[30]。

相比之下，CN 缺乏紧密的三维折叠结构，热稳定性极强，即使在 121 ℃的超高温灭菌条件下，它的免疫反应性也几乎不会减弱[2]。热处理主要改变 CN 胶束结构解离与重组等物理状态，不会影响其核心的线性表位结构。因此，对于 CN 过敏患者，常规热加工在生产安全的低敏产品时存在一定局限。值得注意的是，热处理不仅会直接作用于牛乳蛋白质，还会通过促进美拉德反应，间接改变牛乳过敏原性。这一反应的本质，是蛋白质赖氨酸残基上的氨基与乳糖等还原糖的羰基发生共价结合，生成席夫碱、Amadori 产物以及高分子量糖基化产物。这些产物可直接封闭蛋白质表面的 IgE 结合位点，掩盖特定线性或构象表位，从而降低牛乳的致敏性。但已有研究表明，过度的美拉德反应也可能改变蛋白质的整体折叠状态，暴露新的抗原决定簇或形成新型糖肽复合物，引发不可预期的免疫应答[35–36]。所以单靠热处理并不足以大幅度减少牛乳的过敏性，必须结合酶解、发酵等其他技术手段，才能进一步降低乳制品的致敏性。

### 2.2 酶解处理对牛乳过敏原性的影响

酶解处理是当前降低牛乳蛋白过敏原性最有效且应用最广泛的技术，已成功应用于低致敏婴儿配方奶粉的工业化生产。核心机制是通过蛋白酶特异性水解牛乳蛋白的肽键，直接破坏致敏相关的线性与构象表位，从根本上降低致敏风险[37]。根据水解程度的不同，婴儿配方奶粉可分为部分水解配方奶粉(partially hydrolyzed infant formula, pHF)和深度水解配方奶粉(extensively hydrolyzed infant formula, eHF)两大类[2]。临床上，CMA 婴儿常推荐使用 eHF 或氨基酸配方奶粉。然而，研究显示，食用 eHF 的婴儿在第一年的体重增长显著低于食用标准配方的婴儿[38]。pHF 虽具有一定优势，如含有活性肽并改善消化吸收，但其在临床中仍被视为具有致敏潜力[39]。

在酶解过程中，多种蛋白酶(如胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、Alcalase®碱性蛋白酶和枯草杆菌蛋白酶等)已被单独、组合或序贯使用以生产水解乳蛋白[4]。不同蛋白酶的底物特异性不同，其对致敏表位的破坏效率存在显著差异。已有研究证实，$\alpha$-糜蛋白酶、胃蛋白酶等多种蛋白酶可精准靶向 BLG 的关键结构区域，通过断裂特定肽键破坏其致敏表位[40]。此外，采用 Alcalase®结合序贯超滤技术制备的乳蛋白肽，可显著富集小于 1 kDa 的低分子量肽段并减少大于 3 kDa 的残留片段[41]。它通过将肽段控制在 IgE 无法有效交联识别的长度以下，从而大幅降低抗体结合能力。这一结果说明，酶解工艺的合理设计对降低致敏性至关重要。

酶解处理虽是降低牛乳过敏原性的有效手段，但这项技术在实际应用中也面临着不少技术难题。乳蛋白酶解过程中可能产生大量具有苦味的疏水性肽段，这会直接影响产品的感官可接受性[2]。同时过度水解还会破坏蛋白质的起泡性、乳化性、凝胶性等功能特性，限制产品的应用范围[4]。更关键的是，某些未被彻底降解的中等分子量残留肽段仍可能具有免疫原性。因此优化酶解工艺，需要在降低致敏性、保持营养价值、控制产品风味和保留功能特性之间寻找最佳平衡点。

### 2.3 发酵处理对牛乳过敏原性的影响

乳酸菌发酵是酸奶、奶酪、开菲尔等传统发酵乳制品生产的核心工艺。乳酸菌具有复杂而高效的蛋白水解系统，

包含细胞壁结合的蛋白酶和多种细胞内肽酶, 能够将牛乳蛋白逐步降解为肽段和游离氨基酸以满足自身对氮源的需求。这一蛋白水解过程除了能改善产品的质地、风味和营养价值, 增加生物活性肽的含量, 提高蛋白质的消化吸收率之外, 还可以破坏过敏原蛋白的致敏表位, 从而降低发酵乳制品的致敏风险, 这也是发酵乳品更适合乳糖不耐受或牛乳轻度过敏人群食用的重要原因[42]。

不同种属和菌株的乳酸菌具有不同的蛋白水解活性和表位降解特异性。研究者使用青春双歧杆菌发酵 12 h 后, ALA、BLG 和不同 CN 组分的免疫反应性下降幅度各不相同, 其中 $\alpha$s1-CN 的免疫反应性下降了 65.87%, 显示出菌株对特定蛋白的水解偏好性[42]。Ogrodowczyk 等[43]则报道, 使用 casei-LcY 菌株发酵可使 BLG、$\alpha$-CN、$\beta$-CN、$\kappa$-CN 及原料乳的免疫反应性分别降低 98%、96%、89%、75% 和 93%[43]。在实际应用中, 混合菌株发酵往往展现出比单一菌株更优的效果。Anggarini 等[44]的研究曾表明, 瑞士乳杆菌、保加利亚乳杆菌与嗜热链球菌混合发酵, 对 CN 免疫反应性的降低率(>98%)远高于仅使用保加利亚乳杆菌单菌发酵(34.18%)。上述菌株间的降敏差异从侧面反映出, 蛋白酶谱组成与底物特异性是决定发酵降敏效果的关键因素。未来可借助基因组学与蛋白质组学, 精准解析菌株的蛋白水解图谱, 为定向筛选高效降敏菌株提供坚实分子依据, 进而开发出更安全、更具针对性的低致敏发酵乳制品。

### 2.4　新型加工技术对牛乳过敏原性的影响

随着消费者对清洁标签和精简加工类食品需求的日益增长, 非热加工技术在食品工业中的应用也随之受到广泛关注。这些技术在杀菌保鲜的同时能较好地保持食品的营养成分和感官品质, 部分技术还被探索用于调控蛋白质结构和降低过敏原性。

高压处理(high-pressure processing, HPP)是目前非热加工技术中最具代表性、商业化应用最成功的一项技术。通常在 100~600 MPa 的压力范围内操作, 既能有效杀灭乳品中的病原微生物和腐败微生物, 保障产品货架期稳定[2,45]。还能通过压缩蛋白质疏水核心、破坏维持三级结构的非共价相互作用。这种作用会导致蛋白质发生部分去折叠, 进而帮助降低致敏性[46]。不过 HPP 对蛋白质抗原性的影响相当复杂。Chen 等[47]借助荧光光谱、圆二色谱及分子动力学模拟系统研究了不同压力-温度组合对 BLG 构象与 IgE 结合能力的影响。他们在室温下发现一个有趣的现象: BLG 的 IgE 结合能力随压力变化呈现明显波动。当压力从 0.1 MPa 升至 200 MPa 时, IgE 结合能力逐渐下降。但在 200~400 MPa 区间内, IgE 结合能力反而升高。当压力继续升至 600 MPa 时, IgE 结合能力再次逐渐下降, 这与蛋白质在高压下发生深度展开并通过 Cys121 游离巯基介导的二硫键交换反应形成分子间聚集体、掩蔽表位有关。但在 60 ℃条件下, 升温会促进 BLG $\alpha$-螺旋和 $\beta$-折叠的持续解体, 此时 IgE 结合能力随压力升高呈下降趋势, 不再出现中间段的抗原性升高现象。上述结果说明, HPP 的降敏效果依赖于压力与温度的协同作用, 单纯提高压力强度不仅无法保证降敏效果, 在某些条件下甚至适得其反。所以真正有效的策略是把 HPP 和合适的温度结合起来, 利用协同效应让蛋白质充分展开并有序聚集。

除了 HPP, 辐照技术、超声波处理、脉冲电场、冷等离子体等其他非热技术也在陆续尝试用于牛乳蛋白降敏[45]。总之, 新型非热加工技术为保留乳制品品质的同时降低乳蛋白致敏性提供了新途径, 但其效果依赖于工艺参数、蛋白结构及食品基质的相互作用。未来研究需整合体外免疫检测、消化模型及真实食品基质的验证, 以建立稳定、可产业化的低敏化加工策略。

## 3　乳制品过敏原检测方法

加工工艺的优化虽能不同程度地改变乳蛋白的致敏性, 但由于不同处理方式的降敏效果存在较大的不确定性, 且部分工艺条件下过敏原性甚至可能升高, 仅依赖工艺控制并不能保障过敏人群的饮食安全。因此, 建立能够准确反映加工前后过敏原实际残留水平的检测方法, 是过敏原全链条管理不可或缺的技术支撑。目前, 乳制品过敏原的检测方法主要包括免疫学方法、分子生物学方法、质谱方法和生物传感器技术等[48–49]。

### 3.1　免疫学检测方法

#### 3.1.1　酶联免疫吸附测定法

酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)是目前食品过敏原检测领域应用最广泛、技术最成熟的方法, 也是食品工业进行过敏原常规监测的首选技术。ELISA 基于抗原-抗体特异性识别与结合的原理, 利用酶标记的抗体与底物反应产生可定量检测的显色信号。根据检测原理和操作流程的不同, ELISA 可分为直接法、间接法、双抗体夹心法和竞争法等多种类型, 其中双抗体夹心 ELISA 因其较高的灵敏度和良好的特异性, 在牛乳过敏原检测中应用最为广泛[50]。

目前, 国际市场上已有多种针对牛乳过敏原的商品化 ELISA 试剂盒。2023 年的一项市场调查显示, 主要生产厂商包括 Neogen、R-Biopharm、Eurofins、Romer Labs、Crystal Chem 等, 这些试剂盒的检测靶标主要包括 CN、BLG 或总牛乳蛋白, 检出限通常在 0.5~5 mg/kg 范围内, 定量范围可达 1~100 mg/kg, 能够满足大多数食品安全监管和企业内控的要求。ELISA 方法具有操作相对简便、设备投入较低、可实现高通量检测等优点, 适合作为食品企业和监管部门的常规筛查手段[51]。

但 ELISA 方法在实际应用中也存在一些固有的局限

性, 使用者需要充分了解这些问题以正确解读检测结果。不同 ELISA 试剂盒所采用的抗体来源、特异性和抗原表位识别能力存在差异, 这可能导致不同试剂盒对相同样品的响应存在显著偏差。一项在针对牛乳过敏原的商业 ELISA 套件性能比较研究中就有体现, 不同品牌的试剂盒在热加工基质中对牛乳蛋白的检测能力表现出明显差异, 反映出抗体特异性的差异及加工食品基质效应对检测的影响[51]。其次是基质效应和加工影响问题, 食品加工中蛋白质的热变性、酸碱处理、酶解、美拉德反应等可能改变抗原表位的结构或可及性, 影响抗体的识别效率, 造成检测结果偏低甚至假阴性。标准化是另一个不可忽视的问题, 不同厂家的 ELISA 试剂盒采用不同的抗体、校准标准品和提取方法, 缺乏统一的国际参考物质, 使得不同实验室之间的结果难以直接比较[52]。

#### 3.1.2 侧向流免疫层析法

侧向流免疫层析法(lateral flow immunoassay, LFIA)又称免疫层析试纸条法或胶体金免疫层析法, 是一种快速、简便的现场检测技术。LFIA 将抗原-抗体免疫反应与毛细管层析技术相结合, 通过胶体金、有色乳胶颗粒或荧光微球等标记物实现可视化检测[53]。其原理是将含有目标过敏原的样品滴加到试纸条的样品垫上, 过敏原与结合垫上的标记抗体结合, 形成复合物并通过毛细作用在硝酸纤维素膜上迁移。当复合物到达检测线位置时, 被捕获抗体截留并显现颜色条带, 表示阳性结果。

LFIA 的最大优势是操作简便, 无需复杂的仪器设备和专业培训。整个检测过程通常能在 5~15 min 内完成, 非常适合于食品生产现场快速筛查、原料验收检测和设备清洁效果验证等应用场景。作为一种典型的免疫层析技术, LFIA 在食品过敏原快速检测中的应用也越来越受关注。最新研究已开发出针对 BLG 的双抗体夹心 LFIA 测试条[54], 通过标记抗体提高对这一主要过敏原的特异性检测性能, 并实现现场快速定性分析。这一技术对于严控乳制品生产过程中的交叉污染风险、保障牛乳过敏人群饮食安全, 具有重要的实际价值。为了进一步提高 LFIA 的灵敏度与定量能力, 研究人员还将新型标记纳米材料、电化学信号增强策略等技术引入 LFIA 平台[55]。除了单指标检测优化, 多重免疫层析平台也逐步落地, 实现了一张试纸条同时检测多种乳蛋白过敏原的目标。这种增强型 LFIA 技术正在推动快速过敏原检测方法向更高准确性、定量化方向发展。

### 3.2 分子生物学检测方法

分子生物学检测方法是基于核酸扩增的过敏原检测技术, 通过检测编码过敏原蛋白的特异性 DNA 或 RNA 序列来间接反映过敏原的存在。与直接检测蛋白质的方法相比, DNA 分子具有更高的化学稳定性, 不易受高温、高压、极端 pH 等食品加工过程的影响, 因此核酸检测方法在检测深度加工食品中的过敏原时具有独特优势[56]。

聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)是应用最广泛的核酸检测技术。实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR)更是推动检测流程向快速化、自动化升级, 还能实现目标 DNA 的精确定量。针对牛乳过敏原检测, 研究人员已开发出多种 qPCR 方法, 并通过筛选不同检测靶标基因, 进一步提升检测特异性与灵敏度。比如在复杂食品基质的研究中, 研究人员通过对比 *BLG* 基因、*β-CN* 基因及线粒体标记等多个候选序列构建 qPCR 检测体系, 可实现对痕量牛乳成分的灵敏检测和定量分析[57]。经过优化的 qPCR 方法对牛乳浓缩蛋白的检出限可低至 0.005% (*m*/*m*), 部分条件下能达到 0.001% (*m*/*m*)[58]。这一灵敏度在多数热加工食品中均优于常规 ELISA 方法。需要指出的是, PCR 检测的是编码过敏原的 DNA 序列, 而非致敏蛋白本身。食品加工对 DNA 和蛋白质的破坏程度不同, PCR 阳性结果并不一定意味着具有免疫活性的过敏原残留。因此在过敏风险评估和标签合规性判断中仍需结合蛋白质水平的免疫学或质谱数据综合解读。

### 3.3 质谱检测方法

液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)技术凭借高特异性、高灵敏度和同时检测多目标物的优势, 逐渐成为食品过敏原检测领域的重要发展方向, 也被认为是过敏原确证分析的标准方法[59]。

LC-MS/MS 先将蛋白质水解为肽段并利用液相色谱分离, 再通过质谱检测肽段的质荷比和碎片特征来实现过敏原的鉴定与定量。这种方法的核心是选择合适的特征肽。理想的特征肽应具备对目标蛋白的唯一性、良好的电离效率和对加工处理的稳定性[60]。在牛乳过敏原检测中, 多靶标 LC-MS/MS 方法可同步完成 BLG、ALA 及各类 CN 的标志肽定量。引入异位标记肽或稳定同位素内标, 结合多反应监测策略, 单次检测即可实现多种过敏原肽段的分析, 且表现出良好的线性与精密度。Ramachandran 等[61]进一步建立的多基质通用校准 LC-MS/MS 方法, 在饼干、巧克力等复杂食品基质中对 BLG 等乳蛋白标志肽的定量检测限可低至 1 mg/kg 以下, 而且基质独立的校准策略有效提升了跨基质结果的可比性[61]。对比研究证实, 在适宜的提取与前处理条件下, LC-MS/MS 与 ELISA 方法在多过敏原分析结果中具有良好的相关性, 从而验证了质谱定量方法的可靠性[62]。和免疫学方法相比, LC-MS/MS 不依赖于抗体对抗原表位的识别, 因此不受蛋白质构象变化或抗体交叉反应的影响, 尤其适合热加工或深加工食品中的过敏原残留检测。目前该方法的建立仍依赖于特征肽的优选、样品前处理、内标策略与校准方式等多环节的系统优化, 并且

尚缺乏统一的标准化指南, 这也对不同实验室间检测结果的可比性造成了一定挑战。

### 3.4　生物传感器技术

生物传感器是将抗体、核酸适配体、酶、细胞等生物识别元件与物理化学信号转换器相结合的分析装置, 可将生物识别信号转化为可测量的电学、光学或其他信号输出, 具有灵敏度高、响应快速、可微型化和便携化等优点[63–65]。近年来, 搭载纳米材料、微流控芯片以及智能信号处理技术的生物传感器在食品过敏原检测领域发展迅速, 这为实现现场、实时和高灵敏度检测提供了新的技术路径。

电化学生物传感器依靠监测电极界面的电化学反应来识别目标过敏原, 目前已被广泛用于牛乳过敏原的检测研究。比如将金纳米颗粒修饰的电极与免疫识别元素结合, 能显著提高 BLG 的检测灵敏度和选择性[64]。部分传感器实现了低于 ng/mL 级的检出限, 并在复杂食品基质中表现出良好的抗干扰能力, 可见电化学生物传感器在痕量过敏原检测上具有良好的应用前景[65]。表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)传感器是另一类备受关注的技术, 这种光学生物传感技术无需标记, 通过监测生物分子结合引起的折射率变化, 就能实现牛乳过敏原的实时检测[66]。核酸适配体作为新型生物识别元件, 在过敏原检测中也显示出广阔前景。相比抗体, 适配体具有化学合成简便、易于修饰、热稳定性好和批次间一致性高的优点。Liu 等[67]基于核酸适配体研发的 BLG 传感器在牛乳实际样品中的回收率达 95%以上, 全程检测时间约 10 min, 较传统 ELISA 缩短约 5 倍, 体现了适配体传感器在现场快速检测方面的实用潜力。尽管生物传感器技术发展迅速, 但商业化应用仍面临诸多挑战, 比如复杂食品基质的干扰、传感器的长期稳定性、批量生产的一致性以及检测成本偏高等问题, 这些瓶颈问题仍需后续研究持续优化[65]。

## 4　HACCP 体系在乳制品过敏原控制中的应用

检测技术的发展为过敏原的定性与定量分析提供了重要的技术支撑, 但检测本质上是一种被动的验证手段, 很难从生产源头阻断过敏原的引入与交叉污染。想要实现乳制品过敏原风险的主动预防与系统控制, 就需要将检测数据融入系统化的生产管理流程, 而 HACCP 体系正是落实这一管控需求的核心制度载体。

### 4.1　HACCP 体系概述及其在乳制品过敏原管理中的定位

HACCP 体系是国际公认的、以预防为主的食品安全管理体系。该体系通过系统地识别、评估和控制食品生产过程中的生物性、化学性和物理性危害, 将管理重点从传统的终端产品检验转向过程控制[68]。该体系包含 7 大原则: (1)进行危害分析; (2)确定关键控制点; (3)建立关键限值; (4)建立监控程序; (5)建立纠偏措施; (6)建立验证程序; (7)建立记录保存系统[69]。这一体系与乳制品过敏原“全程防控”的需求高度契合, 目前已被广泛应用于乳制品生产中的过敏原控制, 成为企业落实食品安全主体责任、保障过敏人群食用安全的核心管理工具[70]。

在乳制品过敏原管理中, HACCP 体系的应用呈现出一些特殊性。过敏原与传统食品安全危害有着本质区别, 微量的过敏原残留就可能引发敏感人群的严重反应, 且目前缺乏公认的“安全阈值”可供设定关键限值。澳大利亚和新西兰过敏原局发布的 VITAL 4.0 指南, 提出了基于风险评估的过敏原参考剂量, 但这些数值主要用于制定预防性标识, 不能作为 HACCP 关键限值的设定依据[71]。基于这些特点, 过敏原控制通常被纳入 HACCP 体系的前提方案或操作性前提方案进行管理。

目前全球范围内针对食品过敏原的管控要求日益严格, 相关法规与行业标准也不断完善。美国食品安全现代化法案(Food Safety Modernization Act, FSMA)已明确将过敏原控制作为强制性的预防控制措施, 全球食品安全标准认证(Brand Reputation Through Compliance by Global Standards, BRCGS)、食品安全质量认证(Safe Quality Food, SQF)、食品安全体系认证(Food Safety System Certification 22000, FSSC 22000)等国际食品安全管理标准, 也都将过敏原管控纳入核心必备条款, 这也印证了过敏原管理在乳制品全流程安全管控中的核心地位[72]。

### 4.2　过敏原控制计划的建立与实施

在 HACCP 框架下, 过敏原控制计划的价值不在于简单地罗列清单和机械地执行条款, 而在于把过敏原作为一种可系统识别、可验证控制、可追溯复盘的危害源, 融入企业从原料到成品的全过程管理。实践表明, 过敏原事件通常并非由单一失误导致, 而是配方或供应链变更、现场交叉接触控制薄弱与标签治理失效等多个环节叠加作用的结果。更为重要的是, 牛乳蛋白既是核心原料又是强致敏物质, 其生产链条长、产品品类多, 含乳与非含乳产品共线加工的情形普遍存在, 这无疑增加了过敏原风险管控的难度。因此, 亟需建立一个成熟的过敏原控制计划, 这需遵循风险识别、过程控制、验证与改进的闭环逻辑, 针对性解决乳制品生产中的实际防控需求。

构建精准的动态信息管理系统, 是过敏原控制计划落地的首要基础。计划的核心是全面掌握所有输入性风险, 这要求企业建立并持续维护一个全面的过敏原信息数据库。该数据库需以所有原辅料的深入成分分析为基础, 并延伸至供应链各环节的严格审核。企业须强制要求供应商提供具有法律约束力的过敏原声明及详尽的交叉接触风险分析报告, 并辅以定期的现场审核或第三方检测验证。此

外，考虑到配方更新、供应商变更及法规演变的动态性，数据库的年度评审与实时更新就显得十分重要。

生产过程中的交叉接触防控是计划的技术核心与执行难点。乳制品生产中，多品类产品共用管道、均质机、灌装线等关键设备的情形十分常见，设备内壁、阀门死角、泵体密封件等难清洁部位是 BLG、CN 等热稳定性蛋白残留的高风险节点。鉴于微量的过敏原就可引发反应的特性和清洁残留的复杂性，物理性隔离与程序性控制优于单纯清洁。这要求从生产布局与排程的设计到具体清洁验证的执行，均体现预防为主的原则。科学的生产排序和设备专用化、产线隔离是最高效的一级控制策略。当物理隔离无法完全实现时，建立经过充分验证的清洁程序便至关重要。此处的验证不应局限于常规的感官或微生物标准，必须引入针对目标过敏原的、灵敏度足够的检测方法，以科学数据证实清洁程序能有效将过敏原残留降至可接受水平以下。此外，将过敏原意识融入企业文化，通过持续培训使一线员工具备识别风险、严格执行更衣、洗手、工具管理等规范的能力，是保障所有书面程序得以落实的关键人力因素。

标签管理作为消费者风险沟通的最后一道防线，也是过敏原相关召回的高发触点。统计数据显示，未声明过敏原或标签错误是全球食品召回的主要原因之一，尤其以牛乳、小麦、坚果等典型过敏原为主[73]。乳制品品类繁多，同一工厂往往同时生产含乳、低乳糖、部分水解及植物基等多种产品，标签信息的准确性与换产后的及时更新尤为关键。因此，标签控制不宜仅依赖一次性核对，而应建立覆盖配方与标签版本管理、印刷与发放、上线前检查、换产线确认的全流程控制，并通过双人复核、记录留存和偏差处置保障可追溯与持续改进。

## 5 讨 论

乳制品过敏原的全链条管理涉及从分子机制认知到生产实践落地的多个环节，各环节之间相互制约、协同发展。结合近年来该领域的研究成果不难发现，有几个关键问题仍需深入探讨，这也是推动过敏原管理水平提升的核心方向。

想要利用不同加工手段来达到降敏的效果远比预期复杂。同一种处理方法在不同参数下可能产生截然相反的结果。以 HPP 为例，室温环境下，适度压力与高压对 BLG 免疫反应性的影响并不是简单的线性变化，加入温度因素后，这一规律还会发生根本性改变[47]。糖基化反应也有类似情形，适度糖基化可屏蔽表位、降低致敏性，而反应过度则可能形成新的免疫活性结构[35–36]。这意味着工艺参数的精细调控比处理强度本身更为关键。未来开发低致敏产品，需建立基于蛋白质结构动态变化的工艺优化模型，结合热处理、酶解、发酵等技术进行协同处理，通过精准调控各工艺参数实现稳定降敏。

检测方法能否准确反映真实的过敏风险，同样值得关注。ELISA 等免疫学方法识别的是抗原表位能否被抗体结合，PCR 检测到的是来源 DNA，二者都不能直接代表蛋白质的实际致敏活性。Lu 等[51]在商品化 ELISA 试剂盒的对比研究中发现，不同品牌试剂盒在热加工食品基质中的检测结果差异明显，说明蛋白质变性对免疫学检测的影响不可忽视。Villa 等[58]的 qPCR 研究则指出，由于 DNA 比蛋白质更耐加工处理，核酸方法有时会高估深度加工食品中的实际过敏风险。LC-MS/MS 虽通过直接定量特征肽段在一定程度上弥补了这一不足，但特征肽的选择本身也需要对加工过程中蛋白质的变化有足够的了解。因此，未来检测技术的发展不应只盯着灵敏度的提升，更应关注检测信号与致敏剂量之间转化关系的系统建立。

检测能力的提升，也为过敏原管理体系的改进带来了新的可能。传统 HACCP 体系在过敏原管控上的一个难点是缺乏公认的安全阈值，关键限值难以设定。目前 VITAL 4.0 已于 2024 年更新，将参考剂量从 $ED_{01}$ 调整为 $ED_{05}$，为预防性标识决策提供了更具操作性的依据[71]，但其在不同人群和不同食品基质中的适用性仍存在讨论空间。与此同时，物联网传感器与生物传感器技术的快速发展，使得过敏原的实时在线监控从设想走向可行。研究表明，将 IoT 传感器与生产线相结合，可动态追踪食品安全风险[74]。再配合数字化管理系统的数据记录与分析，过敏原防控有望从事后核查升级为实时响应。对中小乳制品企业而言，如何借助这一技术趋势，降低合规成本、提升管理能力，是未来需要重点探索的方向。

从国际视野来看，过敏原标识的协调问题同样不容回避。目前各国在强制标示范围、预防性标识阈值和表达方式上存在明显差异。日本明确禁止预防性标识并设定 10 ppm 的强制阈值，澳大利亚推行 VITAL 体系，欧盟则允许预防性标识但缺乏统一的量化标准[75]。这种碎片化的局面给跨境贸易和消费者判断都带来了实际困难。FAO 和 WHO 自 2020 年以来开展的一系列过敏原风险评估专家磋商，正是在尝试为全球性的标识框架提供科学依据[76]，这一方向无疑值得持续推动。与此同时，随着植物基乳制品市场持续扩张，含乳和非含乳产品共线生产的情形越来越普遍，标识管理的压力也随之上升，这使得国际协调统一的需求变得更加迫切。

## 6 结束语

本文围绕乳制品过敏原全链条管理，从过敏原分子特性、加工工艺影响、检测技术到 HACCP 体系应用进行了系统梳理。总体而言，乳蛋白致敏性的调控与其分子结构状态密切相关，单一工艺难以实现稳定的降敏效果，多技术协同往往是更可靠的路径。同时，检测方法的选择也

需与食品加工状态相匹配。在系统管控层面，有效应对过敏原风险，需要风险识别、过程控制与标签管理协同推进，任何一个环节的缺失，都可能大幅降低整体防控效果。

未来，随着蛋白质结构解析、智能传感与数字化管理技术的持续进步，以及国际社会在过敏原标识协调方面的推动，乳制品过敏原的精准识别与有效控制将逐步迈向更高水平，最终为过敏人群的饮食安全提供更坚实、更全面的保障。

## 参考文献


[1] Sicherer S H, Sampson H A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 141(1): 41–58.

[2] Zeng Jianhua, Wang Qingfei, Yi Huaxi, et al. Recent insights in cow's milk protein allergy: clinical relevance, allergen features, and influences of food processing [J]. Trends in Food Science & Technology, 2025, 156: 104830.

[3] 车会莲. 食物过敏原相关研究新动态[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(12): 3729–3730.
Che Huilian. New development of food allergen research [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(12): 3729–3730.

[4] Ansiliero R, Xavier A L O, Araújo E D, et al. Cow's milk protein allergy: biochemical and immunological aspects and biotechnological strategies for hypoallergenic dairy production [J]. Food Bioscience, 2025, 71: 107095.

[5] Flom J D, Sicherer S H. Epidemiology of cow's milk allergy [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1051.

[6] Tang Rui, Lyu Xiaohong, Liu Yi, et al. Four clinical phenotypes of cow's milk protein allergy based on dairy product specific IgE antibody types in North China [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 949629.

[7] Schoemaker A A, Sprikkelman A B, Grimshaw K E, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children-EuroPrevall birth cohort [J]. Allergy, 2015, 70(8): 963–972.

[8] 张秋会, 申家龙, 白玉斌, 等. 牛乳过敏及其降敏技术研究进展 [J]. 食品科学, 2024, 45(18): 315–325.
Zhang Qiuhui, Shen Jialong, Bai Yubin, et al. Research progress on cow milk allergy and techniques for reducing its allergenicity [J]. Food Science, 2024, 45(18): 315–325.

[9] Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy [J]. Allergologia et Immunopathologia, 2015, 43(5): 507–526.

[10] 谭梦, 华家才, 冯凤琴. 牛乳过敏原及加工技术对其致敏性的影响[J]. 食品工业科技, 2016, 37(5): 384–387, 93.
Tan Meng, Hua Jiacai, Feng Fengqin. Cow's milk allergen and effects of processing technology on its allergenicity [J]. Science and Technology of Food Industry, 2016, 37(5): 384–387, 93.

[11] D'auria E, Mameli C, Piras C, et al. Precision medicine in cow's milk allergy: proteomics perspectives from allergens to patients [J]. Journal of Proteomics, 2018, 188: 173–180.

[12] 党慧杰, 刘振民, 郑远荣. 牛乳主要过敏原及其检测技术研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(3): 765–770.
Dang Huijie, Liu Zhenmin, Zheng Yuanrong. Research progress of cow milk allergens and their detection techniques [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(3): 765–770.

[13] Madureira A R, Tavares T, Gomes A M P, et al. Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins [J]. Journal of Dairy Science, 2010, 93(2): 437–455.

[14] Villa C, Costa J, Oliveira M, et al. Bovine milk allergens: a comprehensive review [J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2018, 17(1): 137–164.

[15] Satitsuksanoa P, Van de Veen W, Tan G, et al. Allergen-specific B cell responses in oral immunotherapy-induced desensitization, remission, and natural outgrowth in cow's milk allergy [J]. Allergy, 2025, 80(1): 161–180.

[16] Broersen K. Milk processing affects structure, bioavailability and immunogenicity of $\beta$-lactoglobulin [J]. Foods, 2020, 9(7): 874.

[17] Guinee T P. Effect of high-temperature treatment of milk and whey protein denaturation on the properties of rennet–curd cheese: a review [J]. International Dairy Journal, 2021, 121: 105095.

[18] Busse P J, Järvinen K M, Vila L, et al. Identification of sequential IgE-binding epitopes on bovine alpha(s2)-casein in cow's milk allergic patients [J]. International archives of allergy and immunology, 2002, 129(1): 93–96.

[19] Cerecedo I, Zamora J, Shreffler W G, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2008, 122(3): 589–594.

[20] Chatchatee P, Järvinen K M, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on αs1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001, 107(2): 379–383.

[21] Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Visualization of clustered IgE epitopes on alpha-lactalbumin [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2010, 125(6): 1279–85.e9.

[22] Li Xin, Yuan Shuilin, Huang Meijia, et al. Identification of IgE and IgG epitopes on native Bos d 4 allergen specific to allergic children [J]. Food & Function, 2016, 7(7): 2996–3005.

[23] 王明礼, 钱珊珊, 李艾黎, 等. 降低牛乳致敏性方法的研究进展[J]. 中国乳品工业, 2021, 49(7): 25–31.
Wang Mingli, Qian Shanshan, Li Aili, et al. Research progress on methods of reducing allergenicity of milk [J]. China Dairy Industry, 2021, 49(7): 25–31.

[24] Pillai A T, Morya S, Kasankala L M. Emerging trends in bioavailability and pharma-nutraceutical potential of whey bioactives [J]. Journal of nutrition and metabolism, 2024, 2024: 8455666.

[25] Jaiswal L, Worku M. Recent perspective on cow's milk allergy and dairy nutrition [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022, 62(27): 7503–7517.

[26] Guo Mingruo. Chapter 10-human milk biochemistry and infant formula manufacturing technology [M]. Functional Foods (2nd ed). Woodhead Publishing, 2025: 327–362.

[27] Kazemi R, Taheri-Kafrani A, Motahari A, et al. Allergenicity reduction of bovine milk $\beta$-lactoglobulin by proteolytic activity of lactococcus lactis BMC12C and BMC19H isolated from Iranian dairy products [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 112: 876–881.

[28] Yang Hui, Qu Yezhi, Gao Yaran, et al. Role of the dietary components in

food allergy: a comprehensive review [J]. Food Chemistry, 2022, 386: 132762.

[29] Yun G, Gillies G, Ripberger G, et al. Modelling the reaction kinetics of *β*-lactoglobulin and *κ*-casein heat-induced interactions in skim milk [J]. Journal of Food Engineering, 2023, 344: 111391.

[30] Bloom K A, Huang F R, Bencharitiwong R, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity [J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2014, 25(8): 740–746.

[31] 王佳蕊, 李朝旭, 李书国. 牛乳中主要过敏原致敏机理及其脱敏技术的研究进展[J]. 中国乳品工业, 2019, 47(6): 28–32.
Wang Jiarui, Li Zhaoxu, Li Shuguo. Research progress on sensitization mechanism and desensitization technology of major allergens in milk [J]. China Dairy Industry, 2019, 47(6): 28–32.

[32] Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species [J]. Clinical and Experimental Allergy, 1999, 29(7): 997–1004.

[33] Chen Jiaqi, Zhang Tiehua, Ashaolu T J, et al. Invited review: structural-functional synergies of lactoferrin-bioactive compound complexes—multidisciplinary applications [J]. Journal of Dairy Science, 2025, 108(11): 11771–11786.

[34] Wang Wenli, An Qin, Huang Kunlun, et al. Unlocking the power of lactoferrin: exploring its role in early life and its preventive potential for adult chronic diseases [J]. Food Research International, 2024, 182: 114143.

[35] Pi Xiaowen, Chen Zhenling, Cao Qingqing, et al. The conjugation of sugars on protein via glycation to decrease food allergenicity: mechanism, application, challenges and future directions [J]. Trends in Food Science & Technology, 2025, 166: 105372.

[36] Teodorowicz G, Bastiaan-Net S, Hoppenbrouwers T, et al. The Maillard reaction and food allergy: impacts on sensitisation and on elicitation [M]. Encyclopedia of Food Allergy (1st ed). Oxford; Elsevier, 2024: 212–224.

[37] Gruppi A, Dermiki M, Spigno G, et al. Impact of enzymatic hydrolysis and heat inactivation on the physicochemical properties of milk protein hydrolysates [J]. Foods, 2022, 11(4): 516.

[38] Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German infant nutritional intervention study [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(6): 1846–1856.

[39] Mennella J A, Ventura A K, Beauchamp G K. Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas [J]. Pediatrics, 2011, 127(1): 110–118.

[40] Feng Nuan, Zhang Haiyang, Li Yao, et al. A novel catalytic material for hydrolyzing cow's milk allergenic proteins: papain-$Cu_3(PO_4)_2 \cdot 3H_2O$-magnetic nanoflowers [J]. Food Chemistry, 2020, 311: 125911.

[41] Xiong Ziyi, Tan Shuijie, Wu Yong, et al. Development of hypoallergenic cow's milk protein peptides via enzymatic hydrolysis coupled with ultrafiltration and analysis of their allergenicity [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2025, 73(47): 30511–30521.

[42] Xu Yunpeng, Zhang Feiei, Mu Guangqing, et al. Effect of lactic acid bacteria fermentation on cow milk allergenicity and antigenicity: a review [J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2024, 23(1): e13257.

[43] Ogrodowczyk A M, Kalicki B, Wróblewska B. The effect of lactic acid fermentation with different bacterial strains on the chemical composition, immunoreactive properties, and sensory quality of sweet buttermilk [J]. Food Chemistry, 2021, 353: 129512.

[44] Anggraini H, Tongkhao K, Chanput W. Reducing milk allergenicity of cow, buffalo, and goat milk using lactic acid bacteria fermentation [C]//8th Annual Basic Science International Conference (BaSIC)-Coverage of Basic Sciences toward the World's Sustainability Challanges, 2018, 2021(1): 070010.

[45] Dong Xin, Wang Jin, Raghavan V. Critical reviews and recent advances of novel non-thermal processing techniques on the modification of food allergens [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2021, 61(2): 196–210.

[46] Siddiqui S A, Khan S, Bahmid N A, et al. Impact of high-pressure processing on the bioactive compounds of milk-a comprehensive review [J]. Journal of Food Science and Technology, 2024, 61(9): 1632–1651.

[47] Chen Gang, Wu Chenyu, Chen Xiaojie, et al. Studying the effects of high pressure–temperature treatment on the structure and immunoreactivity of *β*-lactoglobulin using experimental and computational methods [J]. Food Chemistry, 2022, 372: 131226.

[48] Ding Man, Duan Mengxia, Wu Shijia, et al. Unraveling the mysteries of food allergens: aptamer-driven detection and suppression strategies [J]. Food Research International, 2025, 219: 117021.

[49] Muhammed M T, Ahmed T A, Hetty A K A R H, et al. Emerging aptasensor technologies for sensitive detection of food allergens: a comprehensive review [J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2025, 144: 107740.

[50] Poms R E, Klein C L, Anklam E. Methods for allergen analysis in food: a review [J]. Food additives and contaminants, 2004, 21(1): 1–31.

[51] Lu Yingshuang, Yang Shuopeng, Fu Tongjen. Quantitation of milk proteins in thermally treated milk samples and commercial food products by ELISA test kits [J]. Food Chemistry, 2024, 455: 139736.

[52] Ivens K O, Baumert J L, Taylor S L. Commercial milk enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit reactivities to purified milk proteins and milk-derived ingredients [J]. Journal of Food Science, 2016, 81(7): T1871–T1878.

[53] Nguyen N M, Mukai R, Nita M, et al. Development of a sensitive lateral flow immunoassay using recombinant rabbit single-chain variable fragments fused to a nitrocellulose-binding protein [J]. Analytical chemistry, 2025, 97(51): 28203–28212.

[54] Wan Yang, Kang Wenhan, Han Jincheng, et al. Determination of cow's milk *β*-lactoglobulin allergens in foods based on a rapid and sensitive immunochromatographic test strip method [J]. Food Analytical Methods, 2025, 19(1): 16.

[55] Kunpatee K, Panphloi M, Charoenkitamorn K, et al. Electrochemical lateral flow immunosensor with enhanced reproducibility for milk allergen detection [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2024, 401: 135042.

[56] Holzhauser T. Protein or no protein? Opportunities for DNA-based detection of allergenic foods [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(38): 9889–9894.

[57] Villa C, Costa J, Oliveira M B P P, et al. Cow's milk allergens: screening gene markers for the detection of milk ingredients in complex meat products [J]. Food Control, 2020, 108: 106823.

[58] Villa C, Costa J, Mafra I. Detection and quantification of milk ingredients

as hidden allergens in meat products by a novel specific real-time PCR method [J/OL]. Biomolecules, 9(12): 804. [2019-11-29]. DOI: 10.3390/biom9120804.

[59] Bianco M, Ventura G, Calvano C D, et al. Food allergen detection by mass spectrometry: from common to novel protein ingredients [J]. Proteomics, 2023, 23(23-24): e2200427.

[60] Croote D, Quake S R. Food allergen detection by mass spectrometry: the role of systems biology [J]. NPJ Systems Biology and Applications, 2016, 2: 16022.

[61] Ramachandran B, Downs M L. Development and validation of a targeted mass spectrometry method for the quantification of milk protein allergens in multiple complex food matrices using matrix-independent calibration [J]. Food Control, 2024, 162: 110444.

[62] Oyama Y, Hamasaka T, Okada H, et al. Improved multi-food allergen analysis of processed foods using HRAM-LC MS/MS with an ELISA-validated extraction solution and MS sample prep kit [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2024, 416(23): 5165–5175.

[63] Alves R C, Barroso M F, González-garcía M B, et al. New trends in food allergens detection: toward biosensing strategies [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2016, 56(14): 2304–2319.

[64] Sheng Kaikai, Jiang Hui, Fang Yan, et al. Emerging electrochemical biosensing approaches for detection of allergen in food samples: a review [J]. Trends in Food Science & Technology, 2022, 121: 93-104.

[65] Zhu Danqing, Fu Shiqian, Zhang Xiru, et al. Recent progresses on emerging biosensing technologies and portable analytical devices for detection of food allergens [J]. Trends in Food Science & Technology, 2024, 148: 104485.

[66] Ashley J, D'aurelio R, Piekarska M, et al. Development of a $\beta$-lactoglobulin sensor based on SPR for milk allergens detection [J]. Biosensors, 2018, 8(2): 32.

[67] Liu Anqi, Jiang Meng, Wu Yuyin, et al. A rapid and sensitive aptamer-based biosensor for beta-lactoglobulin in milk [J]. Analytical Methods: Advancing Methods and Applications, 2024, 16(19): 3039–3046.

[68] Kafetzopoulos D P, Psomas E L, Kafetzopoulos P D. Measuring the effectiveness of the HACCP food safety management system [J]. Food Control, 2013, 33(2): 505–513.

[69] 何娟. HACCP 系统在液态乳制品生产中的应用研究[J]. 现代食品, 2024, 30(13): 146–148, 58.
He Juan. Research on application of HACCP System in liquid dairyproduction [J]. Modern Food, 2024, 30(13): 146–148, 58.

[70] 周秀丽, 周秀娟, 秦宇婷, 等. 乳制品企业 HACCP 体系运行实效评估与食品安全提升策略[J]. 食品安全导刊, 2025, 19(33): 5–7.
Zhou Xiuli, Zhou Xiujuan, Qin Yuting, et al. Evaluation of the operational effectiveness of the HACCP system in dairy enterprises and strategies for enhancing food safety [J]. China Food Safety Magazine, 2025, 19(33): 5–7.

[71] Allergen Bureau. VITAL 4.0 Summary and FAQs [EB/OL]. (2024-09-30) [2026-03-19]. https://vital.allergenbureau.net/wp-content/uploads/2024/08/VITAL-4.0-Summary-and-FAQ_F1e.pdf.

[72] Jackson L S, Al-Taher F M, Moorman M, et al. Cleaning and other control and validation strategies to prevent allergen cross-contact in food-processing operations [J]. Journal of Food Protection, 2008, 71(2): 445–458.

[73] Soon J M, Abdul-Wahab I R. Global food recalls and alerts associated with labelling errors and its contributory factors [J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 118: 791–798.

[74] Revelou P K, Tsakali E, Batrinou A, et al. Applications of machine learning in food safety and HACCP monitoring of animal-source foods [J]. Foods, 2025, 14(6): 922.

[75] Ham J H, Suh S M, Cha J E, et al. Global perspectives on allergen labeling: harmonization of regulations and practices [J]. Allergy Asthma & Immunology Research, 2025, 17(3): 288–303.

[76] World Health Organization. Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens reference dose(s) for cereals containing gluten or gluten [EB/OL]. (2025-11-03) [2026-03-19]. https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/11/03/default-calendar/ad-hoc-joint-fao-who-expert-consultation-on-risk-assessment-of-food-allergens-reference-doses-for-cereals-containing-gluten-or-gluten.

(责任编辑: 韩晓红　蔡世佳)