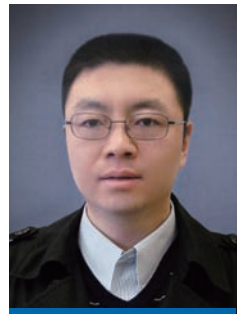
持久性有机污染物免疫健康效应的研究现状及展望

环境污染问题伴随着人类社会的发展进程以及经济和生活的日益全球化而日益复杂化及多样化，这使得环境污染对人类的健康所带来的负面影响日益严重，并且成为一个全球性的焦点问题。世界卫生组织（WHO）在其《2004 年世界卫生报告》中指出，在全球范围内估计有24%的疾病负担（健康寿命年损失）和23%的死亡（早逝）可归因于环境因素，而其中最主要的因素之一就是日益加剧的化学物污染。持久性有机污染物（POPs）就是这其中的一类重要的代表性污染物。由于POPs具有环境持久性、生物累积性等特殊的理化性质，人体一生暴露于POPs的健康风险也是长久性的；研究表明，POPs对人类健康的威胁涉及人体机能的多个方面，包括诱发肿瘤、引起生殖障碍、损伤免疫系统和神经系统等等[1]。这些原因使得关于POPs的健康效应及机理的研究成为环境与健康研究领域的重点之一。

在POPs对生物体造成的多种健康危害中，对免疫系统的影响是其中一个重要的方面，几乎所有的POPs都会在不同的方面影响到免疫系统的功能。免疫系统是一个极其复杂的系统，除了履行经典的免疫防御、免疫自稳和免疫监视功能外，在其他生命过程中也发挥着非常重要的作用[2,3]，因此免疫系统的失调也会间接影响其他系统造成继发健康危害[4]。但是目前关于POPs损害免疫系统的研究主要还停留在对现象进行描述，对分子机制的研究甚少。而从分子水平探明化学污染物对健康如何产生影响，无疑会为人们深入了解目前环境因素所带来的一系列健康与社会问题，以及制定合理的环境规范标准和管理措施提供关键的理论基础。

以目前人类对生物系统的认知程度，如果想全面地掌握POPs对免疫系统危害的分子机制还不现实。目前可实施的做法是先把其中的典型污染物的作用机制或者是其中关键的一个方面研究清楚，然后以此为基础以点带面研究其他污染物和不同方面的作用机制，这样就会循序渐进，逐步的、全方位的探明POPs对免疫系统危害的分子机制。在目前POPs对免疫系统的危害效应中，对二噁英类物质的研究最多，也是最深入的。这主要是因为二噁英一直作为POPs的典型代表被全世界所关注，开展的研究也是POPs中最多的；另外一个方面，目前二噁英的毒理学机制研究得相对清楚，开展体外、体内实验所需的研究系统较全。因而可以将二噁英对免疫系统危害的研究作为一个突破口进行深入的探讨，由此不但能使我们对二噁英本身危害免疫系统的分子机制有更深入全面的认识，更重要的是也可以为研究其他POPs提供有益的提示。

现有研究表明，二噁英几乎可以危及所有的免疫细胞的活性和功能，也可以影响众多的免疫过程，如体液免疫、细胞免疫、超敏反应等等，并且还可以影响免疫系统的发育，使免疫系统发生根本性的改变[5–12]。概括起来，目前相关的研究主要呈现两个特点：第一，主要着眼于对免疫系统总体的影响，而未对细节和分子机制进行细致的探究；第二，在一些问题的认识上，还存在一定的争议。造成这种研究现状的原因是多方面的：第一，免疫系统的复杂性和二噁英可以干扰多种免疫细胞的功能和多个免疫过程，使得进一步的深入研究难以找到合适的切入点；第二，目前对二噁英影响免疫细胞功能的分子机制的研究还非常有限，并且尚未找到问题的关键，而二噁英通过芳香烃受体（AhR）直接或间接造成细胞毒害这条经典信号通路很多时候并不能完全解释免疫细胞所发生的变化[13]；第三，各种免疫细胞功能在各类免疫反应中往往是相互依赖和相互影响的，但目前对这方面的研究甚少；第四，不同研究者的实验方法存在差异，比如说所用实验动物、用药剂量和给药方式不同等等。


赵 斌

在二噁英危害免疫系统的研究工作中，我们认为未来有几方面的研究需要特别的关注。第一、AhR在此过程中的确切功能。从分子机制上来说，二噁英致毒主要是通过激活AhR介导的信号通路以及一系列下游的分子进程而产生的。目前大量的生化、分子实验以及AhR基因敲除小鼠等动物实验证据也表明AhR在二噁英危害免疫系统过程中发挥着重要的作用，但是研究者目前对于其分子机制的研究并不清楚。比如说，二噁英的危害是因为活化了AhR从而直接转录调控了某些下游基因表达的变化而造成的，还是因为通过影响其他信号通路，如NF-κB或AP-1等，而间接引起的；AhR是否是唯一的关键靶点分子等等问题都值得人们深入系统的研究[14]。第二、二噁英对各类主要免疫细胞的影响以及对免疫细胞间相互作用的影响。目前的研究表明，二噁英几乎对所有的免疫细胞都有影响，但是有两个问题在目前的研究中往往被忽略。一个是目前的研究中时常采取超量二噁英处理，这样就难以了解各类免疫细胞对二噁英的敏感程度；另一个是在此过程中免疫细胞的变化是二噁英直接影响的，还是因为首先影响了一种免疫细胞的功能，比如说造成了某些细胞因子分泌水平的改变，从而间接影响了其他免疫细胞的功能。第三、二噁英对人体免疫系统造成危害的严重程度究竟有多大。目前大量的实验数据来自于短期的实验小鼠模型，而因为与人的AhR相比实验小鼠（如C57BL/6J）的AhR有着不同的亲和力和其他特性方面的差异，所以得到的实验数据并

不能真实的反映二噁英对于人类的实际危害[15]。但是因为目前有关于此的实验证据偏少，对于此方面人们需要更多的流行病学的调查数据和运用更合适的实验动物和实验模型，以更好地模拟人类在此过程中所发生的变化。第四、二噁英对免疫系统的危害是否会间接危害其他系统。前面也提到免疫系统在整个生命体中的重要作用，那么对免疫系统所造成的损伤是否可以影响其他系统的功能，又是如何影响其他的生理功能的呢？

如前所述，免疫系统是环境因素尤其是化学污染物危害人体健康的一个重要环节，也是环境与健康研究中的一个热点和难点。未来通过对以上问题的研究，可以有利于加深人们对二噁英免疫毒性的认识，并找到免疫系统对二噁英类物质产生反应的易于检测的生物学指标，为未来的预防、监控和治疗打下基础。更为重要的是，二噁英的研究成果将会为研究其他POPs对生物体健康危害提供一套系统的研究思路。

赵斌
环境化学与生态毒理学国家重点实验室
中国科学院生态环境研究中心
北京市海淀区双清路18号，100085
Email: binzhao@rcees.ac.cn
Tel: 010-62842865

*作者感谢中国科学院知识创新工程重要方向项目（KZCX2-EW-411）以及国家自然科学基金委创新群体项目（20921063）的支持。

参考文献

[1] Li QQ, Loganath A, Chong YS, Tan J, Obbard JP. 2006. Persistent organic pollutants and adverse health effects in humans. J Toxicol Environ Health A. 69(21):1987–2005.
[2] Chinen J, Shearer WT. 2010. Advances in basic and clinical immunology in 2009. J Allergy Clin Immunol. 125(3):563–568.
[3] Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, et al. 2006. Roitt's Essential Immunology (11th ed.), Blackwell Publishing: Malden, MA.
[4] Alcock R, Bashkin V, Bisson M, et al. 2003. Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution. World Health Organization, Regional Office for Europe:Copenhagen.
[5] Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson DG Jr, Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. 2002. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. Environ Health Perspect. 110(12):1169–1173.
[6] Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, Caccamo M, Oukka M, Weiner HL. 2008. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature. 453(7191):65–71
[7] Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, Stockinger B. 2008. The aryl hydrocarbon receptor links T_H17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. Nature. 453(7191):106–109
[8] Kerkvliet NI, Shepherd DM, Baecher-Steppan L. 2002. T lymphocytes are direct, aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD): AhR expression in both $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells is necessary for full suppression of a cytotoxic T lymphocyte response by TCDD. Toxicol Appl Pharmacol. 185(2):146–152.
[9] Luebke RW, Copeland CB, Daniels M, Lambert AL, Gilmour MI. 2001. Suppression of allergic immune responses to house dust mite (HDM) in rats exposed to 2,3,7,8-TCDD. Toxicol Sci. 62(1):71–79.
[10] Haarmann-Stemmann T, Bothe H, Abel J. 2009. Growth factors, cytokines and their receptors as downstream targets of arylhydrocarbon receptor (AhR) signaling pathways. Biochem Pharmacol. 77(4):508–520.
[11] Camacho IA, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. 2004. Evidence for induction of apoptosis in T cells from murine fetal thymus following perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Toxicol Sci. 78(1):96–106.
[12] Gogal RM Jr, Holladay SD. 2008. Perinatal TCDD exposure and the adult onset of autoimmune disease. J Immunotoxicol. 5(4):413–418.
[13] Esser C, Rannug A, Stockinger B. 2009. The aryl hydrocarbon receptor in immunity. Trends Immunol. 30(9):447–454.
[14] Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. 2008.The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 18(3):207–250.
[15] Ramadoss P, Perdew GH. 2004. Use of 2-azido-3[125I]iodo-7,8-dibromodibenzo-*p*-dioxin as a probe to determine the relative ligand affinity of human versus mouse aryl hydrocarbon receptor in cultured cells. Mol Pharmacol. 66(1):129–136.