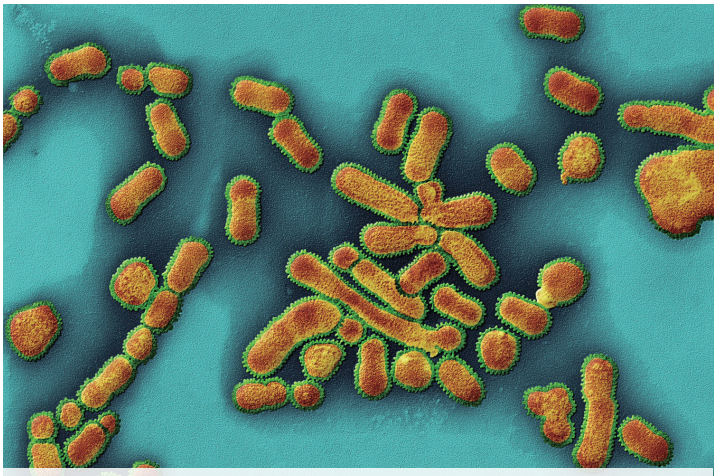
关注芳香烃受体

出生前暴露对免疫影响的潜在机制



一项对甲型流感（如图）和TCDD的研究提供了一个机制框架，有助于研究人员了解某些化学物暴露如何影响发育中的免疫系统。

© Eye of Science/Science Source

流行病学研究表明，出生前及出生早期暴露于某些化学物质可以影响之后的免疫系统功能。然而，这些改变是通过哪些机制发生的仍不得而知。在本期的*EHP*中[122(11):1201–1208 (2014)]，研究人员报告在出生前曾暴露于2,3,7,8-四氯二苯-对-二恶英（TCDD）的成年小鼠中发现了流感病毒感染的免疫反应改变，这揭示了一种新的发育期暴露的细胞靶标。

“多年来，研究人员一直在证明免疫系统发育对化学物暴露具有独特的敏感性，”美国国立环境健康科学研究所系统毒理学小组组长Dori Germolec表示。“这项研究提供了一个机制框架，可以有助于我们理解为什么情况是这样。”Germolec未参与此项研究。

以往的流行病学研究已经报告，孕产期血液及脐血的多氯联苯和二恶英水平与常规免疫接种的免疫反应下降以及儿童呼吸道感染的增多是对应的。新的研究被认为是证明$CD4^+$ T细胞（对免疫接种和感染产生有效反应至关重要的免疫细胞）在发育期暴露于那些流行病学文献中测量的同一族类的化学物后发生功能改变的首例研究。

TCDD是一种在工业过程中产生的生物累积副产品，如焚烧废弃物和生产杀虫剂。人体与动物研究中已显示这一化合物通过结合到芳香烃受体从而改变基因的转录。

研究人员将怀孕雌性小鼠暴露于环境相关剂量的TCDD中（1 μg/kg）。成年子代小鼠在6~8周龄时感染甲型流感病毒。

$CD4^+$ T细胞对感染做出反应时有能力分化为一截然不同的免疫细胞亚群。与一些母体未经暴露的后代小鼠相比，在宫内暴露于TCDD的小鼠表现出4个$CD4^+$ T常规辅助细胞亚群的频率降低，而这些细胞是负责增强抗病毒免疫反应。此外，资深研究作者、罗切斯特大学（University of Rochester）的免疫毒理学家B. Paige Lawrence表示，“我们观察到调节性T细胞比例的上升，这对免疫反应设置了阻碍。”

为了测试发育期暴露于TCDD是否造成了$CD4^+$ T细胞分化能力的本质变化，研究人员们将被暴露的子代小鼠中提取到的纯化细胞转入未暴露小鼠体内。他们观察到移入被暴露小鼠的细胞后，对流感病毒做出反应的辅助T细胞的数量减少了。此外，暴露小鼠的B细胞比对照组少2至3倍，而这些细胞则负责抗体反应。这些改变持续存在，Lawrence指出，这表明“发育期暴露于化学物可以改变免疫细胞的表观遗传编程，这使得它们对感染的反应是持久改变的。”

今后的研究将探究免疫功能的改变是否可以转移到子代的后代中。未曾参与此项研究的威斯康星大学密尔沃基分校（University of Wisconsin-Milwaukee）Zilber公共卫生学院的环境卫生科学家Michael Laiosa认为，“将怀孕小鼠孕期暴露于诸如二恶英等环境化学物后会使其子代小鼠对流感的免疫反应产生不良影响，这一观点对公共卫生有着深远的意义。”Laiosa指出，目前尚不清楚是否所有结合到芳香烃受体（AhR）的化学物也与TCDD（已知作用于受体的最有效的化学物之一）有着相同的影响。

小鼠的新证据表明，结合到AhR的溴代二恶英类化合物也会影响免疫功能。Germolec指出，如果类似的免疫调节作用也发生在人体，那么我们就可能一直未意识到这些生物累积化合物对疾病总负担的影响，特别是具有较高暴露风险的人群。

以往调查化学暴露对人体免疫系统影响的研究大多将重点放在抗体水平上。作者写道，此项新研究“对检验生命早期暴露如何影响人群免疫功能是有意义的，而对人体而言抗体反应通常是唯一的度量。”Lawrence是希望将这些新知识转向研究人类群体。她说，“这告诉我们，还应该更密切地关注不同细胞类型的功能以及这些细胞对免疫反应的作用，而不仅仅是测量产生的抗体水平。”

Lindsey Konkel，居住在马萨诸塞州伍切斯特市的科学、卫生与环境类记者。她是《环境卫生新闻》（*Environmental Health News*）和《每日气候》（*The Daily Climate*）的编辑。

译自*EHP* 122(11):A313 (2014)
翻译：徐瑾真

***本文参考文献请浏览英文原文**

原文链接
http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A313