

二噁英对免疫系统影响的研究进展*

裴新辉 谢群慧 胡 芹 赵 斌**

(中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 100085 北京)

摘 要 二噁英是持久性有机污染物的一种, 它对人体健康的影响是多方面的, 包括引起氯痤疮、诱发肿瘤、导致畸形、内分泌干扰、免疫毒性和肝毒性等等. 本文着重总结了在二噁英对免疫系统的影响方面最近的研究进展. 研究表明, 二噁英可以从多方面干扰免疫系统的功能, 它可以影响机体的体液和细胞免疫、超敏反应、自身免疫以及影响免疫细胞本身的活性, 同时也可以影响免疫系统的发育, 改变其体内细胞因子的表达水平等等. 通过二噁英对免疫系统影响的研究, 不仅可以加深对二噁英生物学、毒理学以及健康效应的认识, 也可以为进一步了解免疫系统本身的功能提供帮助.

关键词 二噁英, 免疫毒性, 淋巴细胞, 体液免疫, 细胞免疫, 自身免疫, 超敏反应, 发育.

二噁英是一类脂溶性的卤代芳香族碳水化合物, 以 2,3,7,8-四氯二苯并二噁英 (TCDD) 为代表, 是持久性有机污染物的一种, 也是目前在持久性有机污染物中研究最为广泛也是最为深入的物质. 目前一般认为其主要是通过活化其受体——芳香烃受体 (AhR) 发挥毒理学效应的, 即二噁英进入细胞质后与 AhR 结合从而活化了 AhR 并引起其入核, 入核后的 AhR 与芳香烃受体核转移蛋白 (ARNT) 形成异源二聚体, 使得该复合体具备转录因子的活性, 一方面可以直接调控一些下游基因的转录进而影响细胞功能, 另一方面还可以在蛋白水平或转录水平上影响其它转录因子的活性从而间接地影响细胞功能. 由于二噁英在体内的半衰期长达 7 年, 所以其引起的健康效应是长久的. 目前的研究发现二噁英对健康的影响是多方面的、复杂的, 例如引起氯痤疮, 诱发肿瘤, 导致畸形, 干扰内分泌系统的正常功能, 对免疫系统、神经系统产生毒性等等, 而本文着重论述二噁英对免疫系统的影响. 免疫系统是生物体内最为复杂的系统, 其复杂性的原因在于机体内存在不同的免疫器官发挥着不同的功能, 且免疫细胞的种类亦复杂多样, 而每种细胞又都有复杂的功能. 研究表明生物体绝大多数生物反应都有免疫系统的参与, 长久以来免疫系统一直是生物研究的热点, 即便如此还有很多未知的秘密有待探索. 通过二噁英对免疫系统影响的研究和认识不仅可以加深对二噁英生物学、毒理学和健康效应的认识, 也可以帮助深入了解免疫系统本身.

1 对体液免疫的影响

1.1 二噁英抑制体液免疫系统

有证据表明, 除了抑制如罗非鱼等低等生物的体液免疫外^[1], 二噁英更可以抑制高等生物如实验小鼠和大鼠甚至人类的体液免疫系统. 例如其抑制了实验动物体内本底以及抗原特异性 IgM、IgA 以及 IgG 的表达, 从而抑制体液免疫系统^[2-6]. 意大利塞维索二噁英泄漏地区 20 年的流行病学研究表明, 污染人群血清内 IgG 水平有所下降^[7], 这些表明 TCDD 对体液免疫的抑制是广泛存在的. 但是我们必须注意到, 意大利暴露人群中 IgM、IgA、C3 和 C4 的水平并未发现异常, 同时综合 1966—2001 年有关 TCDD 对人免疫球蛋白和补体蛋白影响的文献, 发现 TCDD 对体液免疫影响的证据是非常有限的^[7]. 所以说 TCDD 对体液免疫系统的长期影响以及危害还需要进一步研究.

1.2 机制

1.2.1 影响 B 细胞的分化和功能

NF- κ B 和 AP-1 信号通路在 B 细胞的活化、分化和 IgG 的产生中都有着很重要的作用. 实验发现

2010 年 8 月 11 日收稿.

* 中国科学院百人计划项目; 国家自然科学基金委创新群体项目 (20921063); 国家重大科学研究计划项目 (973 项目: 2010CB933500).

* * 通讯联系人, Tel 010-62842865; E-mail binzha@cees.ac.cn

TCDD可以活化 AhR 然后通过未知的机制抑制 B细胞系中 $c-Jun$ 的稳定表达, 从而影响了 AP-1 信号通路, 进而抑制 B 细胞在免疫应答中的功能, 而在此过程中并未影响 NF- κ B 的活性^[2]. 周期蛋白依赖的激酶抑制分子 p27kip1 的表达水平和迁移与 B 细胞的分化相关. 而 TCDD 的处理可以改变活化 B 细胞系中 p27kip1 的浓度和转录后修饰, 从而抑制该 B 细胞分化成 IgM 分泌型 B 细胞^[4]. Pax5 是 B 细胞分化的抑制性因子, 在 B 细胞分化及产生 IgM 分泌型 B 细胞过程中, 伴随着该蛋白的表达下调. 而 TCDD 的处理可以抑制 Pax5 的下调甚至促进该蛋白的表达^[8]. 进一步的研究提示 TCDD 通过 Pax5 影响 B 细胞分化的机制可能是: 在抗原刺激下, B 细胞中 AP-1 会活化, 由于 B linP-1 (Pax-5 表达的抑制因子) 的启动子区域有 AP-1 的调控序列, 因而启动了 B linP-1 的表达, 进而导致了 Pax-5 表达的下调. 而 TCDD 抑制了 AP-1 结合到 B linP-1 启动子上, 最终使得 Pax-5 的表达水平不再下调, 从而造成 B 细胞的分化异常^[9]. 亦有研究表明 TCDD 在初始体液免疫反应中可以抑制高亲和力抗体分泌细胞的产生和高亲和力抗体的产生, 而这种改变可能是因为在 B 细胞生发中心形成过程中抑制了抗原特异性 B 细胞的增生^[10].

1.2.2 影响抗原的呈递

在抗原呈递细胞——树突状细胞 (DC) 中, TCDD 处理活化了 AhR, 而活化的 AhR 可以结合 R α 1 并可以抑制其结合 DNA 的活性, 同时在此过程中 p50 却可以形成抑制性的同源二聚体而且该二聚体是可以结合 DNA 的. 该结果表明 TCDD 也许改变了 NF- κ B/R α 1 与转录抑制性 p50 同源二聚体之间的平衡, 从而抑制了其 NF- κ B/R α 1 信号通路, 进而导致了树突状细胞功能的丧失并造成免疫的抑制^[11]. 而且 TCDD 也可以降低树突状细胞中 R α 2 的表达, 从而抑制 NF- κ B 信号通路^[12]. 但是, 另有研究表明 TCDD 是可以活化抗原呈递细胞的, 而又因为抗原呈递细胞的活化可以减弱其吞噬能力, 所以怀疑免疫的抑制来自于抗原呈递细胞能力的减弱. 该研究表明, TCDD 并未改变 DC 的抗原呈递能力, 但是也许提高了其向 T 细胞传递活化信号的能力, 而这反过来改变了 T 细胞和 DC 的生存率, 从而导致了免疫反应的失活^[13]. 在 DC 中, TCDD 对 AhR 的活化可以诱导吲哚胺-2,3-双加氧酶 (IDO1) 和吲哚胺-2,3-双加氧酶类似蛋白 (IDO2) 的表达, 而 IDO 的表达伴随着调节性 T 细胞 (Treg) 中 Foxp3 的表达, 即 Treg 细胞的活化, 而该细胞的活化抑制了免疫应答能力^[14]. 有研究称, TCDD 处理小鼠会导致小鼠脾脏树突状细胞数目减少, 但是其辅助分子如 ICAM-1、CD24、B7-2 和 CD40 表达显著提高, 而 LFA-1 却降低了. 当这种处理过的树突状细胞与 T 细胞共同培养时, T 细胞增殖反应以及 IL-2 和 NF- γ 的水平都有所提高, 而且该树突状细胞分泌 IL-12 的量也有所提高. 这些数据表明 TCDD 可以向 DC 提供一种活化刺激信号从而导致了 DC 的未成熟清除. 而 DC 的存活可以影响免疫反应的强度和ación, 所以 TCDD 对免疫系统的抑制也许是通过 DC 引起的^[15].

1.2.3 影响辅助性 T 细胞的功能

在免疫应答过程中, TCDD 处理可以向抗原特异性 T 细胞提供一种早期的但不正确的活化信号, 这可能会提高 T 细胞最初的活化和增殖. 但同时, 它也抑制了 T 细胞中一些关键性粘附分子和辅助刺激分子的表达, 而这些蛋白表达的下调降低了 T 细胞的生存率, 从而导致 T 细胞增殖中断、死亡率提高并且可以抑制其获得性免疫^[16]. 通过基因芯片分析的结果表明, TCDD 可以抑制抗原刺激的 CD4(+) 细胞中很多基因的表达, 同时其也可以抑制 GTP-结合蛋白介导的信号通路, 而这种抑制导致了其对抗体产生的抑制^[17]. TCDD 对 T 细胞的影响是广泛的, 详情可参见下文.

1.2.4 影响细胞因子的表达或细胞的迁移

TCDD 可以提高活化脾脏细胞中 NF- γ 和 TNF- α 的表达却抑制了 IL-1 的表达, 表明 TCDD 可以通过上调促炎症因子的表达而损害其免疫功能^[18]. 但最新的研究却表明, NF- γ 是可以改善 TCDD 对体液免疫的抑制的^[6]. TCDD 处理的小鼠, 其 IgA 的分泌会受到抑制, 也就是影响其肠道中的体液免疫, 而这种抑制的部分原因是 TCDD 抑制了 B1 细胞从腹腔向肠粘膜的转移^[19].

2 对细胞免疫的影响

急性移植植物抗宿主反应试验是一种 T 细胞介导的排异实验, 即将一种供体小鼠的 T 细胞植入另外一种小鼠中. 因为该两种小鼠为异源的, 所以会产生细胞免疫的过程. 通过分析供体 T 细胞的变化、分析

细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的活性或者其它指标就可以分析对细胞免疫过程的影响. 实验表明 TCDD 的处理可以降低供体 CD4(+) 和 CD8(+) T 细胞介导的 CTL 活性^[20].

在同样的实验中, TCDD 可以通过 AhR 的活化诱导供体产生 CD4(+) CD25(+) T 细胞, 这种细胞还有 CTLA-4、糖皮质激素诱导的 TNFR 和低量的 CD62L 表达. 这种细胞的很多性质跟 Treg 细胞类似^[21]. 同时其也可以诱导 CD8(+) CD25(+) T 细胞, 该两种细胞都可以抑制这种急性移植抗宿主反应. 跟 CD4(+) Treg 细胞一样, 供体 CD8(+) CD25(+) T 细胞可以高表达 CD28、GITR 和 CTLA-4 同时降低 CD62L 的表达. 而且这种表型是 AhR 依赖的. 在 CD8(+) 细胞中, AhR 的活化抑制了 CD62L 的表达; 在 CD4(+) 细胞中, AhR 的活化诱导了 CD25 的表达, 而 GITR 和 CTLA-4 的表达仅是部分依赖于 AhR 的活化. 而 CD4(+) Treg 中这些蛋白的变化则全部依赖于该细胞本身 AhR 的活化. 这说明在此过程中, AhR 信号通路在 CD8(+) 细胞中的作用是非常有限的, 而在 CD4(+) 细胞中的活化可能会同时诱导 CD4(+) 和 CD8(+) 获得性 Treg 细胞的产生^[22]. 随后的实验证实, 如果仅在 T 细胞中单独过表达活化 AhR 只能降低 L 选凝素 (CD62L) 的表达却不会影响 CD25 的表达. 这说明单单活化 AhR 并不能完全模拟在该实验中 TCDD 所造成的 T 细胞的变化, 也不能抑制 T 淋巴细胞介导的同种异位细胞毒性反应^[7]. 以上结果表明可能还有未知的非 AhR 依赖的机制参与这个过程.

3 二噁英致使胸腺萎缩并影响免疫系统的发育

3.1 胸腺的萎缩及机制

在胚胎胸腺组织体外培养实验中, 人们发现 TCDD 并不是因为引起细胞的凋亡而导致了胸腺的萎缩, 而是因为其抑制了胸腺内干细胞有丝分裂而引起胸腺萎缩的^[23]. 进一步的研究表明只有胸腺细胞内的 AhR 活化后才可以引起萎缩, 而不是树突状细胞和其它抗原呈递细胞 (APC). TCDD 处理可以使得胸腺细胞聚集在 G(1) 期, 特别是在 CD4(-) CD8(-) CD3(-) 三阴性细胞中. 这说明 TCDD 是通过抑制胸腺细胞有丝分裂过程而抑制该细胞增殖的^[24]. 同时, 实验发现 ARNT 在其中也扮演了非常重要的角色^[25]. 但是也有研究者认为 TCDD 可以诱导胸腺细胞凋亡, 其同时可以诱导表达几种凋亡基因, 比如说 FasL. 但是 TCDD 只能引起胸腺基质细胞而非 T 细胞的 FasL 表达. 而基质细胞表达的 FasL 可以通过与胸腺细胞表达的 Fas 相互作用而导致其凋亡. 在基质细胞中 TCDD 可以诱导 NF- κ B 的亚基 (p50 p65) 入核从而上调基质细胞中 FasL 的表达, 但是在 T 细胞中却不能诱导 NF- κ B 的入核^[26]. 以上的研究表明, TCDD 可能在两个方面诱导了胸腺的萎缩, 第一个是直接影响了胸腺细胞的有丝分裂, 第二个是通过诱导基质细胞释放凋亡信号从而引起胸腺细胞凋亡.

3.2 对免疫系统发育的影响

人们发现在妊娠期或者哺乳期 TCDD 的暴露更容易引起免疫系统的危害, 因为在这个时期免疫系统还处于一个发育阶段, 所以这种危害可能影响终生. 当用李斯特细菌感染含 TCDD 的母乳喂养的小鼠时, 该小鼠血清内的 TNF- α 和 INF- γ 水平比正常小鼠高, 但是其清除病原菌的能力却减弱了^[27]. 在妊娠期用 TCDD 处理会造成子代小鼠胸腺萎缩, 而原因可能是 TCDD 活化了凋亡信号通路, 比如说 Fas, TRAIL 和 DR5^[28]. 在妊娠期和哺乳期用 TCDD 处理会影响整个免疫系统, 会造成自身免疫性疾病, 这种影响有可能是终生的. 这是因为 TCDD 可以通过胎盘进入胚胎从而影响胸腺细胞的成熟, 影响 T 细胞受体的表达, 也可以影响胸腺细胞中 MHC II 的表达^[29]. 同时通过对婴儿血细胞的流行病学分析发现, 二噁英浓度越高其 CD8(+) 和 CD3(+) T 淋巴细胞所占比例以及 CD4(+) 淋巴细胞与 CD8(+) T 淋巴细胞的比值就越高, 表明二噁英的确可以改变免疫细胞的分化方向^[30].

4 对免疫相关细胞的影响

4.1 对胸腺细胞选择、分化的影响

TCDD 会抑制胸腺细胞迁出胸腺, 而迁出胸腺的胸腺细胞为 CD4(-) CD8(-) 双阴性 (DN) 细胞, 这是一种非成熟的胸腺细胞. 在这种细胞表面会表达 CD44 的多种亚型, CD44 是一种细胞粘附分子, 与该细胞的迁移直接相关^[31]. 迁出胸腺的 DN 细胞中的一部分会表现出一种全新的“活化而非成熟” (CD3-TCR β -CD25+ /in CD44-CD45RB+ /in CD62L+ CD69-) 表型^[32]. 同时 TCDD 诱导的信号通

路可以调节 DN 胸腺细胞向 $\text{TCR}\alpha\beta(+)$ T 细胞和 $\text{TCR}\gamma\delta(+)$ T 细胞分化的方向. TCDD 的处理可以使 DN 细胞更容易分化成 $\text{TCR}\alpha\beta(+)$ T 细胞^[33]. TCDD 可以影响胸腺选择过程并诱导 $\text{CD4}(+) \text{CD8}(+)$ 胸腺细胞转变为 $\text{CD4}(-) \text{CD8}(+)$ 细胞, 而可能的机制是诱导了 Notch1 基因的表达^[34]. TCDD 也可以增强胸腺细胞的阴性选择, 这样就可以使得自身免疫性 T 细胞免于被清除并且使之进入循环系统^[35].

4.2 引起 T 细胞的凋亡

通过 T 细胞移植实验的研究表明, TCDD 干扰了抗原特异性 Th 细胞的存活和分化^[36]. 同时通过 cDNA 芯片技术分析, TCDD 可以改变胸腺和脾脏中很多与细胞凋亡、细胞因子及新生血管形成有关基因的表达^[37]. TCDD 本身可以加速外周 T 细胞的凋亡, 而这个过程是由 Fas/FasL 凋亡信号通路介导的^[38]. 同时 TCDD 可以引起初始 T 细胞的凋亡, 这可以降低该细胞抗原初次刺激时的增生反应, 当抗原二次免疫时, T 细胞增生也会受到抑制, 这种抑制不是来自于其凋亡而是来自于第一阶段的无反应性^[39].

也有实验表明, TCDD 仅仅处理初始 T 细胞时, 其引起的该细胞凋亡并不严重, 但是如果加入刀豆蛋白 (ConA) 则会加重该细胞的凋亡, 而如果在此基础上再添加树突状细胞则凋亡更为严重. T 细胞的活化可以提高 AhR、Fas 和 Fas 配基 (FasL) 的表达水平. 同时树突状细胞的成熟和 TCDD 也可以提高 FasL 的表达. TCDD 作用于活化的 T 细胞时会下调其胞质 FLICE 抑制蛋白 (c-FLIP) 的表达, 而这种蛋白是抗凋亡的. 说明在活化状态下和在有树突状细胞时 TCDD 是可以诱导凋亡的, 而这种凋亡是通过下调 c-FLIP 实现的^[40]. 这个实验同时说明 TCDD 引起 T 细胞的凋亡可能是一种多细胞多因素参与的过程.

4.3 对吞噬细胞的影响

TCDD 可以诱导巨噬细胞形成泡沫细胞, 而泡沫细胞可以引起动脉粥样硬化. 用 TCDD 处理人巨噬细胞系 U937, 可以上调环氧酶-2、 $\text{IL}1\beta$ 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的表达, 同时也上调基质降解金属蛋白酶 (MMP-1、-12 和 -13) 的表达水平. 而 MMP 的上调促进了巨噬细胞的迁移^[41-42]. 在 U937 细胞中, 用 TCDD 处理 1h 就可以看到胞质磷脂酶 A2 (cPLA2) 和 COX-2 活化, 并使得钙离子内流, 在这个时间内并未看到 CYP1A1 的表达, 这说明这个过程并非是转录调控水平介导的, 也没有 ARNT 的参与. 而且 COX-2 的活化在其它细胞也能看到, 说明这种机制具有一定的普遍性^[43]. 人们同时也发现如果单独用雌二醇或者 TCDD 处理多形核细胞 (PMN) 都可以抑制其过氧化物的释放, 但是共同使用却不会抑制. 这说明 TCDD 可能会抑制 PMN 的活性, 但是这种抑制却可以被雌激素所介导的信号通路所抑制, 从一个侧面说明了 AhR 和雌激素受体信号通路之间的相互抑制作用^[44].

5 对自身免疫性疾病的影响

TCDD 可以通过影响 Treg 细胞或 Th17 细胞增殖、凋亡、活化或抑制, 影响自身免疫性抗体, 如抗 DNA、抗核抗体的水平, 从而影响一系列自身免疫性小鼠模型. 但是在对自身免疫性疾病的影响方面的观点却存在冲突, 有些研究认为是可以抑制的, 有些研究却认为是可以加重的.

5.1 对自身免疫性疾病的增强

在实验自身免疫性脑脊髓膜炎模型中, TCDD 激活 AhR 可以刺激 Treg 细胞的增生, 从而抑制实验自身免疫性脑脊髓膜炎, 但是如果用 6-甲酰吲哚 [3,2-b] 吡唑 (6-formylindolo[3,2-b] carbazole) 激活 AhR 则会抑制 Treg 但是却可以使 Th17 细胞增生, 从而加重了该实验模型^[45-46]. 人们发现如果在孕期用 TCDD 处理, 那么其所繁殖的小鼠成年后会表现出一定的自身免疫疾病的症状, 如其体内抗 dsDNA、ssDNA 和心磷脂的抗体都会有所增加, 其中抗 dsDNA 抗体增加的最多; 在肾小球中都可以观察到 IgG 和 C3 沉淀, 而这是早期自身免疫性肾小球肾炎的症状. 这些说明, 如果在免疫系统发育过程中接触到 TCDD 则会引起持久性的体液免疫的失常也会改变细胞免疫, 而这些可以引起成年后自身免疫性疾病的发病率提高^[47]. 在小鼠肖格伦综合征实验模型中, 对新生小鼠用 TCDD 的处理可以加重该疾病. 这是因为新生小鼠胸腺细胞中 AhR 的表达水平是高于成年小鼠的, 所以其对 TCDD 更为敏感. 除此之外, 用 TCDD 处理可以提高脾脏 $\text{CD4}(+)$ T 细胞分泌 Th1 细胞因子的水平, 比如说 IL-2 和 $\text{INF-}\gamma$. 同时也可以提高血清中自身抗体的水平. 这个实验表明, 在新生儿胸腺中 TCDD 活化 AhR 信号通路可以影响与自身免疫相关的 T 细胞分化^[48]. WR 小鼠与 NZB 小鼠的杂交一代小鼠 SN F(1) 出生 8 个月后, 95% 的雌鼠会产生

红斑狼疮类似的肾小球肾炎反应,而雄鼠的发病期则会更迟一点.如果在小鼠妊娠期用 TCDD 处理,待杂合小鼠 24 周龄大小时观察,发现雌鼠中 CD4(+)8(+)胸腺细胞会减少而 CD4(-)8(-)胸腺细胞会增加,而在淋巴结中自体反应的 CD4(+)Vβ17(a+) T 细胞会增加^[49],而且 TCDD 的处理可以提高其抗双链 DNA 抗体的量,而在肾脏中抗 IgG 和抗 C3 免疫复合体的量会有增加,这说明 TCDD 加重了自身免疫性肾小球肾炎^[50].

5.2 对自身免疫性疾病的抑制

TCDD 可以抑制小鼠的系统性红斑狼疮 (EAE) 模型,在该模型中其可以降低蛋白尿、抗 DNA 抗体、总 IgG 和死亡率.可以降低胸腺和脾脏的重量,可以降低胸腺中 CD4(+)CD8(+) T 细胞和脾脏中 CD4(+) T 细胞的比例,可以提高脾脏中 B220(+)sIgM(+) B 细胞的比例,同时可以提高血清中 NF-γ 的水平^[51].用 TCDD 提前处理小鼠可以抑制 hRBP-p 诱导的实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎 (EAU),这是由于 TCDD 诱导了 Foxp3(+) Treg 细胞的增殖,同时抑制 NF-γ 和 IL-17 的表达,从而抑制了 EAU^[52].也就是说,TCDD 抑制了 CD4(+) T 细胞分化成 Th1、Th2 和 Th17 细胞,但是却可以诱导 Foxp3 阳性或阴性调节性 T 细胞 (Treg)^[53].

6 对超敏反应的抑制

在大鼠的过敏性实验中,TCDD 的处理可以显著地降低屋尘螨过敏原诱导的哮喘反应,表现在血清 IgE、IL-5 水平降低和呼吸道痉挛的缓解等等^[54].在卵清蛋白 (OVA) 诱导的小鼠哮喘模型中,TCDD 的处理可以抑制特异性 IgE 和 IgG1 的量,同时可以抑制 Th2 类细胞因子 (IL-4、IL-5) 的表达,但是却提高了 Th1 类细胞因子 NF-γ 的表达,其可以抑制 T 细胞的增殖但是却不能抑制 B 细胞的增殖^[55].在过敏性皮炎模型中,TCDD 既可以显著降低体内 IgE 的总量也可以降低抗原特异性 IgE 的量,也可以降低 IL-4 和 IL-5 的表达量,同时也抑制过敏性皮炎反应^[56].TCDD 可以抑制 Th2 T 细胞分泌的细胞因子,如 IL-4、IL-5,但是却不能影响 IgM 的水平.这表明在过敏源免疫时,与胸腺细胞和 B 细胞相比效应 T 细胞对 TCDD 处理更为敏感^[3-57].前面的研究表明 TCDD 可以提高 OVA 免疫小鼠的 NF-γ 水平,但是可以抑制 Th2 细胞因子和抗 OVA 抗体的水平.但是如果仅仅在 T 细胞中过表达活化的 AhR (CA-AhR) 只能提高 NF-γ 水平,这说明 TCDD 诱导的这种效果可能不仅仅是 T 细胞参与的,也可能是因为这两种作用 (NF-γ 表达量的提高, Th2 细胞因子及特异性 IgE 表达的下降) 可能通过不同的分子机制^[58].但是却有报道称,TCDD 可以特异性地提高过敏患者 B 细胞生产 IgE 的能力,而这也也许可以说明 TCDD 是可以加重 IgE 介导的哮喘反应的^[59].总体上来看,目前的观点认为 TCDD 的处理是可以降低过敏性反应的,并且人们已经发现 AhR 的配基^[59]同样也可以降低 OVA 诱导的哮喘模型^[60].我们推测在人体内,TCDD 也许是可以激活 B 细胞的,但是这种激活不敌其体内 Th2 类激素下降所带来的抑制效果,所以在总体上来说,TCDD 是抑制 IgE 水平提高的.

7 对病毒感染的影响

大部分研究报道声称,虽然 TCDD 的处理可以改变病毒感染时细胞因子的表达水平,可以改变其抗体的表达水平,也可以改变免疫细胞的分化.但是其并未影响病毒在实验小鼠内的病毒负荷,也未影响小鼠的死亡率.这说明在此过程中,可能有一些未知的因素中和了 TCDD 对免疫系统的抑制作用^[61].

7.1 病毒感染时 TCDD 对免疫系统的影响

在流感病毒感染时,TCDD 的处理可以抑制抗该病毒的 CD8(+)细胞的产生而且也可以降低淋巴结中杀伤性 T 细胞 (CTL) 的数量,还可以抑制该 CD8(+)细胞产生 NF-γ 的水平,这说明 TCDD 可以使得 CD8(+) T 细胞进入一种类似无效细胞的无反应的状态,但是并不能改变其特异性的 CD8(+) T 细胞的功能^[62-63].同时 TCDD 的处理也可以显著地降低其 IgG1、IgG2a 和 IgG2b 的量,而其 IgA 水平和腹腔白细胞的数目是增加的.但是淋巴结中 T 细胞的增生、IL-12 和 NF-γ 却不太受影响^[63-64].TCDD 对 AhR 的活化可以导致多种抗病毒免疫的缺陷,比如说抑制了 CTL 细胞的产生从而降低了机体的抗病力.但是 TCDD 处理并不能改变小鼠在感染流感病毒时的一些免疫反应的水平和规模,比如说肺部的 TNF-α、IL-1 和 NF-α/β 水平等等^[65].

虽然 TCDD 的处理可以减弱流感病毒感染引起的初始免疫反应, 比如说抗该病毒的 IgG 和记忆性 CD8(+) T 细胞都有所下降, 但是病毒二次感染时, TCDD 并未影响其发病率跟死亡率^[66]. 进一步的研究表明, 虽然 TCDD 抑制了流感病毒初次免疫时 CD8(+) T 细胞的增生, 但是并未影响病毒二次免疫时 CD8(+) T 细胞的反应. 所以 TCDD 也许是抑制了产生特异记忆性 CD8(+) T 细胞的能力, 而不是影响了其本身抗病毒能力^[67].

在妊娠期和哺乳期对小鼠进行 TCDD 暴露, 该小鼠成年后, 雌鼠对流感病毒感染所造成的细胞免疫和体液免疫都有抑制, 而雄鼠未受影响. 但是 TCDD 却加强了小鼠的天然免疫系统, 比如说感染病毒小鼠肺中的中性粒细胞数目和 NF- γ 水平都增加了. 但是这种效应并非来自免疫系统的毒理学效应, 因为 TCDD 并未改变胸腺、脾脏和骨髓内的细胞组成^[68]. 进一步的研究发现妊娠期和哺乳期对小鼠进行 TCDD 暴露所造成的对病毒免疫反应的抑制来自于 TCDD 影响了骨髓内的造血干细胞的功能. 这说明 TCDD 对淋巴系统发育的影响是长久的, 而对成熟后的免疫系统的影响只是暂时的^[69].

TCDD 处理小鼠可以提高流感病毒处理后中性粒细胞往肺部的迁移, 而这种小鼠没有出现趋化因子、粘附分子和凋亡速率的异常, 也未发现血管体积的异常. 亦未见总体上中性粒细胞有增加. 这就说明, 肺部可能有一种 AhR 依赖的, 并且与中性粒细胞迁移相关的未知机制^[70].

7.2 可能机制的研究

在有限的研究中, 除了上述所提及的可能的机制外, 研究者主要提出两种可能的机制. 第一, 其可以上调肺部 NK 细胞的水平, 但是其并未参与病毒的清除, 清除病毒主要还是 CD8(+) 细胞. 虽然 TCDD 处理降低了 CTL 细胞的水平, 但是该细胞清除病毒的能力很强, 只要有少量的 CTL 细胞活化就足以清除病毒^[65]. 另外一种可能是增加了中性粒细胞向病毒感染部位的迁移率, 也就是增强了其天然免疫能力, 从而增强了对病毒的清除能力, 而这种对中性粒细胞影响的机制目前人们研究的并不清楚^[68, 70].

但是也有报道称 TCDD 可以提高流感病毒感染时的死亡率, TCDD 处理后, 小鼠肺部的 NF- γ 水平会有 4 倍提高, 而 NF- γ 主要来自中性粒细胞和巨噬细胞而非来自淋巴细胞, 而且还伴随着 NO 合成酶 (NOS) 水平的提高. 而 NF- γ 是直接来自 TCDD 激活 AhR 所引起的在转录水平的调控, 而这种调控依赖于 NOS, 而上皮细胞 NOS 水平的提高并不依赖于骨髓细胞系的 AhR 活化. 所以肺部应该有一种 AhR 调控的可以提高 NOS 的全新机制, 而 NOS 进一步使得吞噬细胞分泌 NF- γ . 所以很有可能是在肺部的薄壁组织细胞中有一种 AhR 活化依赖的机制来改变白细胞的迁移效率^[71].

8 长期的健康效应

为了研究 TCDD 对免疫系统的长期影响, 人们对 8—12 周实验小鼠用 TCDD 处理一次, 然后在 16—21 月龄进行观察分析, 发现其血糖、葡萄糖耐受、T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的比例、胰脏、肝脏、肾脏、脾脏和肺未出现改变. 但是 TCDD 处理组的 IgM 水平却有提高, 这个实验表明对青年小鼠一次性暴露 TCDD 就可以活化二级淋巴系统并提高其 IgM 水平^[72]. 为了研究更长期的 TCDD 处理的影响, 人们用 TCDD 处理恒河猴并于 13 年后进行了研究和分析, 发现 TCDD 可以提高其外周血单核细胞而非白细胞受刺激时 TNF- α 的产率, 并且降低 NK 细胞活性, 但是却未影响外周血单核细胞受刺激时释放 IL-6、IL-10 和 NF- γ 的能力. 与此同时其体内 CD3(+) /CD25(-) 和 CD3(-) /CD25(+) 白细胞的数目也有所增加^[73, 74].

通过对两个被 TCDD 严重污染的病人的两年跟踪调查表明, 除了氯痤疮, 只有很少几个临床的和生化的指标发生了变化^[75]. 而对参加越南战争并接触过橙剂的退役军人的研究发现, 其红血球、血红蛋白和血细胞比容都有所下降, 但白细胞未发现变化. 其血清内的 IgG 特别是 IgG1 水平下降, 但是 IgE 水平却有所提高. IFN- γ 水平也会下降, 但是 IL-4 和 IL-10 水平却有所提高. 而 IgE、IL-4 和 IL-10 水平的提高可能意味着这些人群对过敏原更为敏感^[76].

通过这些长期的研究发现, TCDD 对免疫系统长期的影响并非像人们从实验小鼠得到的严重. 这主要可能是因为灵长类的 AhR 对二噁英的亲合力要比小鼠 AhR 亲合力低^[77], 然而二噁英对人类免疫系统的长期影响还有待未来深入广泛的研究.

9 总结与展望

综上所述,二噁英对免疫系统的影响是广泛的,影响到了免疫系统的各个方面,上面罗列了其影响免疫系统的主要的一些方面.然而在这些研究中也存在一些互相矛盾的地方,这在另外一个方面也说明免疫系统的复杂性,也提醒了我们二噁英影响免疫过程可能不像以前认为的那么简单,可能有一定的时空性.

大家一般认为二噁英影响免疫系统都是通过其活化了芳香烃受体(AhR)并直接或者间接影响了转录水平的调控而引起的一种复合的效应.通过对AhR基因敲除小鼠的研究发现,AhR基因本身并未影响其体液免疫和细胞免疫,但是TCDD对免疫系统的抑制却是AhR所介导的^[78].一般认为二噁英是通过这么一条经典途径造成细胞毒理效应的,即二噁英首先进入细胞质结合并活化了AhR,而后AhR入核与ARNT形成AhR-ARNT异源二聚体并调节相关基因的表达.二噁英对免疫系统的影响也许并非通过这个经典的途径介导的,而是通过间接的作用调节了其它转录因子的功能^[79].比如说前面提及其可以与AP-1或者NF- κ B信号通路在蛋白水平上相互作用从而抑制了这两个信号通路的功能.而其还有可能通过另外一种间接的转录水平的调控方式影响其它基因的表达,比如说在IL-2启动子的远端有AhR的调控序列,所以在活化的AhR结合了该序列后其可以与近端调控序列协调上调IL-2的表达^[80].一般认为AhR需要与ARNT相互结合才能发挥其调控功能,那么ARNT的类似物ARNT2是否在这个过程中发挥作用呢,研究发现TCDD诱导的胸腺萎缩和改变B细胞的成熟并不依赖于AhR-ARNT2异二聚体^[25 81].

虽然大部分的研究都认为二噁英可以抑制免疫系统,从而抑制机体的抗病原体的能力,但是现在的研究却发现了越来越多的意外情况.比如说,我们前面提及二噁英对流感病毒的感染并没有多少影响.比如说有人发现其甚至可以抑制自身免疫性疾病等等.对斑海豹的研究中发现,二噁英并不影响其T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖^[82].那么这是因为物种的差异造成的吗?有研究称,TCDD处理小鼠可以调高其抗大利什曼虫活性和提高其生存率.但是TCDD本身却使胸腺萎缩、抗体水平降低,IL-2提高^[83].这到底是因为TCDD抑制了大利什曼虫的活性还是影响了机体未知的因素呢?还有研究说,TCDD引起的AhR的活化可以提高实验小鼠对病原体和非病原体刺激的反应能力.分别用肺炎链球菌感染TCDD处理或未处理过的小鼠,研究者发现TCDD可以提高小鼠的存活率,肺部的菌落数也会减少.但是奇怪的是其中中性粒细胞、细胞因子和趋化因子的水平都是降低的^[84].那么究竟是怎么抑制了肺炎球菌的呢?该研究者认为这种AhR活化的保护作用并非来自于免疫系统而是来自于肺部.那么就出现了两个问题,第一AhR是否活化了肺部某个未知机制从而加强了对细菌的抑制,第二在免疫过程中到底是这种未知的机制起主导作用还是传统的免疫系统呢?还有最新的研究称,TCDD预处理的小鼠可以对抗葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎,而这个过程看来是前列腺素E2(PGE2)介导的^[85].那么TCDD究竟是怎样影响前列腺素水平的呢,在这种模型中免疫系统的抑制究竟发挥什么作用呢?还有一些临床观察结果表明,二噁英对健康效应的影响也许不像我们在实验动物观察到的这么明显,这就是说二噁英实际上究竟在多大程度上影响了免疫系统,还需要进一步研究.

在目前对二噁英的研究中,为了研究的方便,研究者通常会采取大剂量处理细胞或实验动物以期获得更为明显的实验效果.但是这种做法是值得商榷的,因为不同的剂量浓度也许对机体的影响是不同的.另外,因为实验周期的关系,甚少有研究者对二噁英的长期健康效应进行研究,而短期的效应可能跟长期的效应存在差异.而且现在一般都是用全身性AhR基因敲除小鼠来研究AhR在二噁英污染中的作用,但是这种全身性的基因敲除会影响很多其它器官的功能,使得我们观察到的现象可能不仅仅是来自二噁英的处理.所以使用组织特异性的基因敲除小鼠或者运用诱导性基因操作小鼠将会更加有利于研究二噁英对机体健康的影响.因为二噁英影响了免疫系统的很多方面,目前的研究工作虽然做了很多,但是大部分还是流于表面或者仅仅是研究了一个层面的问题,而缺乏全局性的研究.而以上我们提及的那些所谓的意外情况里面可能蕴含着另外的科学道理,这些都亟待研究者们更加深入的探索.

参 考 文 献

- [1] Smith D A, Schurig G G, Smith S A, et al. Tilapia (*Oreochromis niloticus*) and rodents exhibit similar patterns of inhibited antibody

- production following exposure to immunotoxic chemicals[J]. *VetHum Toxicol* 1999, 41(6): 368-373
- [2] Suh J, Jeon Y J, Kim H M, et al Arylhydrocarbon receptor dependent inhibition of AP-1 activity by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in activated B cells[J]. *ToxicolApplPharmacol* 2002, 181: 116-123
- [3] Ito T, Inouye K, Fujimaki H, et al Mechanism of TCDD-induced suppression of antibody production: effect on T cell-derived cytokine production in the primary immune reaction of mice[J]. *ToxicolSci* 2002, 70(1): 46-54
- [4] Crawford R B, Sulentic C E, Yoo B S, et al 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the regulation and posttranslational modification of p27kip1 in lipopolysaccharide activated B cells[J]. *ToxicolSci* 2003, 75(2): 333-342
- [5] Nakano S, Takekoshi H, Nakano M. *Chlorella (Chlorella pyrenoidosa)* supplementation decreases dioxin and increases immunoglobulin concentrations in breastmilk[J]. *JMed Food* 2007, 10(1): 134-142
- [6] North C M, Kim B S, Snyder N, et al TCDD-mediated suppression of the in vitro anti-sheep erythrocyte IgM antibody forming cell response is reversed by interferon-gamma[J]. *ToxicolSci* 2009, 107(1): 85-92
- [7] Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson D G Jr, et al Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies [J]. *EnvironHealth Perspect* 2002, 110(12): 1169-1173
- [8] Schneider D, Manzan M A, Crawford R B, et al 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin mediated impairment of B cell differentiation involves dysregulation of paired box 5 (Pax5) isoform, Pax5a[J]. *JPharmacolExp Ther* 2008, 326(2): 463-374
- [9] Schneider D, Manzan M A, Yoo B S, et al Involvement of Blimp-1 and AP-1 dysregulation in the 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated suppression of the IgM response by B cells[J]. *ToxicolSci* 2009, 108(2): 377-388
- [10] Inouye K, Ito T, Fujimaki H, et al Suppressive effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the high-affinity antibody response in C57BL/6 mice[J]. *ToxicolSci* 2003, 74(2): 315-324
- [11] Ruby C E, Leidl M, Kerkvliet N I 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin suppresses tumor necrosis factor-alpha and anti-CD40-induced activation of NF-kappaB/Rel in dendritic cells: p50 homodimer activation is not affected[J]. *MolPharmacol* 2002, 62(3): 722-728
- [12] Lee J A, Hwang J A, Sung H N, et al 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates functional differentiation of mouse bone marrow-derived dendritic cells: Downregulation of RelB by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin[J]. *ToxicolLett* 2007, 173(1): 31-40
- [13] Vorderstrasse B A, Dearstyn E A, Kerkvliet N I Influence of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the antigen-presenting activity of dendritic cells[J]. *ToxicolSci* 2003, 72(1): 103-112
- [14] Vogel C F, Goth S R, Dong B, et al Aryl hydrocarbon receptor signaling mediates expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. *Biochem BiophysRes Commun* 2008, 375(3): 331-335
- [15] Vorderstrasse B A, Kerkvliet N I 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin affects the number and function of murine splenic dendritic cells and their expression of accessory molecules[J]. *ToxicolApplPharmacol* 2001, 171(2): 117-125
- [16] Funatake C J, Dearstyn E A, Steppan L B, et al Early consequences of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on the activation and survival of antigen-specific T cells[J]. *ToxicolSci* 2004, 82(1): 129-142
- [17] Nagai H, Takei T, Tohyama C, et al Search for the target genes involved in the suppression of antibody production by TCDD in C57BL/6 mice[J]. *IntImmunopharmacol* 2005, 5(2): 331-343
- [18] Ho-Jun K, Kang B N, Cho S W, et al Effects of benzo[a] pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells[J]. *JVetSci* 2002, 3(4): 247-254
- [19] Ishikawa S. Children's immunology: what can we learn from animal studies (3): Impaired mucosal immunity in the gut by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): a possible role for allergic sensitization[J]. *JToxicolSci* 2009, 34: S349-361
- [20] Kerkvliet N I, Shepherd D M, Baecher-Steppan L. 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[J]. *ToxicolApplPharmacol* 2002, 185(2): 146-152
- [21] Funatake C J, Marshall N B, Steppan L B, et al Cutting edge: activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin generates a population of CD4+ CD25+ cells with characteristics of regulatory T cells[J]. *JImmunol* 2005, 175(7): 4184-4188
- [22] Funatake C J, Marshall N B, Kerkvliet N I 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters the differentiation of alloreactive CD8+ T cells toward a regulatory T cell phenotype by a mechanism that is dependent on aryl hydrocarbon receptor in CD4+ T cells[J]. *JImmunotoxicol* 2008, 5(1): 81-91
- [23] Lai Z W, Fiore N C, Hahn P J, et al Differential effects of diethylstilbestrol and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on thymocyte differentiation, proliferation and apoptosis in bcl2 transgenic mouse fetal thymus organ culture[J]. *ToxicolApplPharmacol* 2000, 168(1): 15-24
- [24] Laio S M, D, Wymann A, Murante F G, et al Cell proliferation arrest within intrathymic lymphocyte progenitor cells causes thymic atrophy mediated by the aryl hydrocarbon receptor[J]. *JImmunol* 2003, 171(9): 4582-4591
- [25] Tomita S, Jiang H B, Ueno T, et al T cell-specific disruption of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (Ahrnt) gene causes resistance to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced thymic involution[J]. *JImmunol* 2003, 171(8): 4113-4120
- [26] Camacho I A, Singh N, Hegde V L, et al Treatment of mice with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin leads to aryl hydrocarbon receptor

- dependent nuclear translocation of NF- κ B and expression of Fas ligand in thymic stromal cells and consequent apoptosis in T cells[J]. *J Immunol* 2005, 175(1): 90-103
- [27] Sugita-Konishi Y, Kobayashi K, Naito H, et al. Effect of lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the susceptibility to *Listeria* infection[J]. *BioSci Biotechnol Biochem* 2003, 67(1): 89-93
- [28] Camacho IA, Nagarkatti M, Nagarkatti P S. Evidence for induction of apoptosis in T cells from murine fetal thymus following perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)[J]. *Toxicol Sci* 2004, 78(1): 96-106
- [29] Goyal RM, Jr, Holladay S D. Perinatal TCDD exposure and the adult onset of autoimmune disease[J]. *J Immunotoxicol* 2008, 5(4): 413-418
- [30] Nagayama J, Tsuji H, Iida T, et al. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins: PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants[J]. *Chemosphere* 2007, 67(9): S393-398
- [31] Esser C, Temchura V, Majora M, et al. Signaling via the AHR leads to enhanced usage of CD44v10 by murine fetal thymic emigrants: possible role for CD44 in emigration[J]. *Int Immunopharmacol* 2004, 4(6): 805-818
- [32] Temchura V V, Frericks M, Nacken W, et al. Role of the aryl hydrocarbon receptor in thymocyte emigration in vivo[J]. *Eur J Immunol* 2005, 35(9): 2738-2747
- [33] Majora M, Frericks M, Temchura V, et al. Detection of a novel population of fetal thymocytes characterized by preferential emigration and a TCR γ delta+ T cell fate after dioxin exposure[J]. *Int Immunopharmacol* 2005, 5(12): 1659-1674
- [34] Kronenberg S, Lai Z, Esser C. Generation of alpha β T-cell receptor+ CD4- CD8+ cells in major histocompatibility complex class II-deficient mice upon activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin[J]. *Immunology* 2000, 100(2): 185-193
- [35] Fisher M T, Nagarkatti M, Nagarkatti P S. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin enhances negative selection of T cells in the thymus but allows autoreactive T cells to escape deletion and migrate to the periphery[J]. *Mol Pharmacol* 2005, 67(1): 327-335
- [36] Shepherd D M, Dearstyne E A, Kerkvliet N I. The effects of TCDD on the activation of ovalbumin (OVA)-specific DO11.10 transgenic CD4(+) T cells in adoptively transferred mice[J]. *Toxicol Sci* 2000, 56(2): 340-350
- [37] Zeytin A, McKallip R J, Fisher M, et al. Analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced gene expression profile in vivo using pathway-specific cDNA arrays[J]. *Toxicology* 2002, 178(3): 241-260
- [38] Camacho IA, Hassaneh M R, Nagarkatti M, et al. Enhanced activation-induced cell death as a mechanism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced immunotoxicity in peripheral T cells[J]. *Toxicology* 2001, 165(1): 51-63
- [39] Faulkner L, Camacho I, Nagarkatti M, et al. Superantigen-primed T cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) replicate poorly following recall encounter[J]. *Arch Toxicol* 2006, 80(3): 134-145
- [40] Singh N P, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Primary peripheral T cells become susceptible to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated apoptosis in vitro upon activation and in the presence of dendritic cells[J]. *Mol Pharmacol* 2008, 73(6): 1722-1735
- [41] Vogel C F, Sciallo E, Matsumura F. Activation of inflammatory mediators and potential role of aryl receptor ligands in foam cell formation[J]. *Cardiovasc Toxicol* 2004, 4(4): 363-373
- [42] Lecœur V, Fenech E L, N'diaye M, et al. ERK-dependent induction of TNF α expression by the environmental contaminant benzo(a)pyrene in primary human macrophages[J]. *FEBS Lett* 2005, 579(9): 1904-1910
- [43] Sciallo E M, Dong B, Vogel C F, et al. Characterization of the pattern of the nongenomic signaling pathway through which TCDD induces early inflammatory responses in U937 human macrophages[J]. *Chemosphere* 2009, 74(11): 1531-1537
- [44] Abrahams V M, Collins J E, Wira C R, et al. Inhibition of human polymorphonuclear cell oxidative burst by 17 β -estradiol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin[J]. *Am J Reprod Immunol* 2003, 50(6): 463-472
- [45] Quintana F J, Basso A S, Iglesias A H, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nature* 2008, 453(7191): 65-71
- [46] Vekhlenn M, Hirota K, Westendorp A M, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins[J]. *Nature* 2008, 453(7191): 106-109
- [47] Mustafa A, Holladay S D, Goff M, et al. An enhanced postnatal autoimmune profile in 24-week-old C57BL/6 mice developmentally exposed to TCDD[J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, 232(1): 51-59
- [48] Ishimaru N, Takagi A, Kohashi M, et al. Neonatal exposure to low dose 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes autoimmunity due to the disruption of T cell tolerance[J]. *J Immunol* 2009, 182(10): 6576-6586
- [49] Mustafa A, Holladay S D, Goff M, et al. Developmental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters postnatal T cell phenotypes and T cell function and exacerbates autoimmune lupus in 24-week-old SNF1 mice[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009, 85(10): 828-836
- [50] Mustafa A, Holladay S D, Witonsky S, et al. Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin disrupts B2 cell lymphopoiesis and exacerbates autoimmune disease in 24-week-old SNF1 mice[J]. *Toxicol Sci* 2009, 112(1): 133-143
- [51] Li J, Murray R W. Effects of chronic exposure to DDT and TCDD on disease activity in murine systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus* 2009, 18(11): 941-949

- [52] Zhang L, Ma J, Takeuchi M, et al. Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by inducing differentiation of regulatory T cells via activation of aryl hydrocarbon receptor[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010, 51(4): 210922117
- [53] Marshall N B, Kerkvliet N I. Dioxin and immune regulation: emerging role of aryl hydrocarbon receptor in the generation of regulatory T cells[J]. Ann N Y Acad Sci 2010, 1183: 25237
- [54] Luebke R W, Copekand C B, Daniels M, et al. Suppression of allergic immune responses to house dust mite (HDM) in rats exposed to 2,3,7,8-TCDD[J]. Toxicol Sci 2001, 62(1): 71279
- [55] Nohara K, Fujimaki H, Tsukumo S, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on T cell-derived cytokine production in ovalbumin (OVA) immunized C57BL/6 mice[J]. Toxicology 2002, 172(1): 49258
- [56] Fujimaki H, Nohara K, Kobayashi T, et al. Effect of a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune function in male NC/Nga mice[J]. Toxicol Sci 2002, 66(1): 1172124
- [57] Inoue K, Pan X, Mai N, et al. T cell-derived IL-25 production is a sensitive target of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [J]. Chemosphere 2005, 60(7): 9072913
- [58] Nohara K, Suzuki T, Ao K, et al. Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed in T cells increases immunization-induced IFN- γ production in mice but does not suppress T(h)2 cytokine production or antibody production[J]. Int Immunol 2009, 21(7): 7692777
- [59] Kinata H. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin selectively enhances spontaneous IgE production in B cells from atopic patients[J]. Int J Hyg Environ Health 2003, 206(6): 6012604
- [60] Lawrence B P, Denison M S, Novak H, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor is essential for mediating the anti-inflammatory effects of a novel low molecular weight compound[J]. Blood 2008, 112(4): 115821165
- [61] Lawrence B P, Wamen T K, Luong H. Fewer T lymphocytes and decreased pulmonary influenza virus burden in mice exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [J]. J Toxicol Environ Health A 2000, 61(1): 39253
- [62] Mitchell K A, Lawrence B P. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) renders influenza virus-specific CD8 $^{+}$ T cells hyporesponsive to antigen[J]. Toxicol Sci 2003, 74(1): 74284
- [63] Mitchell K A, Lawrence B P. T cell receptor transgenic mice provide novel insights into understanding cellular targets of TCDD: suppression of antibody production, but not the response of CD8 $^{+}$ T cells during infection with influenza virus[J]. Toxicol Appl Pharmacol 2003, 192(3): 2752286
- [64] Vorderstrasse B A, Bohn A A, Lawrence B P. Examining the relationship between impaired host resistance and altered immune function in mice treated with TCDD[J]. Toxicology 2003, 188(1): 15228
- [65] Neff-LaFord H D, Vorderstrasse B A, Lawrence B P. Fewer CTL, not enhanced NK cells are sufficient for viral clearance from the lungs of immunocompromised mice[J]. Cell Immunol 2003, 226(1): 54264
- [66] Lawrence B P, Vorderstrasse B A. Activation of the aryl hydrocarbon receptor diminishes the memory response to homologous influenza virus infection but does not impair host resistance[J]. Toxicol Sci 2004, 79(2): 3042314
- [67] Lawrence B P, Roberts A D, Neumiller J J, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation impairs the priming but not the recall of influenza virus-specific CD8 $^{+}$ T cells in the lung[J]. J Immunol 2006, 177(9): 581925828
- [68] Vorderstrasse B A, Cundiff J A, Lawrence B P. A dose-response study of the effects of prenatal and lactational exposure to TCDD on the immune response to influenza virus[J]. J Toxicol Environ Health A 2006, 69(6): 4452463
- [69] Hogaboam J P, Moore A J, Lawrence B P. The aryl hydrocarbon receptor affects distinct tissue compartments during ontogeny of the immune system[J]. Toxicol Sci 2008, 102(1): 1602170
- [70] Teske S, Bohn A A, Hogaboam J P, et al. Aryl hydrocarbon receptor targets pathways extrinsic to bone marrow cells to enhance neutrophil recruitment during influenza virus infection[J]. Toxicol Sci 2008, 102(1): 89299
- [71] Neff-LaFord H, Teske S, Bushnell T P, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation during influenza virus infection unveils a novel pathway of IFN- γ production by phagocytic cells[J]. J Immunol 2007, 179(1): 2472255
- [72] Esser C, Steinwachs S, Herder C, et al. Effects of a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin given at postpuberty in senescent mice[J]. Toxicol Lett 2005, 157(2): 89298
- [73] Rier S E, Coe C L, Lemieux A M, et al. Increased tumor necrosis factor- α production by peripheral blood leukocytes from TCDD2-exposed rhesus monkeys[J]. Toxicol Sci 2001, 60(2): 3272337
- [74] Rier S E. The potential role of exposure to environmental toxins in the pathophysiology of endometriosis[J]. Ann N Y Acad Sci 2002, 955: 2012212, discussion 2302232, 3962406
- [75] Geusau A, Abraham K, Geissler K, et al. Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: clinical and laboratory effects [J]. Environ Health Perspect 2001, 109(8): 8652869
- [76] Kim H A, Kim E M, Park Y C, et al. Immunotoxicological effects of Agent Orange exposure to the Vietnam War Korean veterans[J]. Ind Health 2003, 41(3): 1582166
- [77] Beischlag T V, Luis Morales J, Hollingshead B D, et al. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2008, 18(3): 2072250

[78] Vorderstrasse B A, Steppan L B, Silverstone A E, et al. Aryl hydrocarbon receptor2deficient mice generate normal immune responses to model antigens and are resistant to TCDD2induced immune suppression[J]. *ToxicolApplPharmacol*, 2001, 171(3): 1572164

[79] Matsumura F. The significance of the nongenomic pathway in mediating inflammatory signaling of the dioxin2activated Ah receptor to cause toxic effects[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(4): 6082626

[80] Jeon M S, Esser C. The murine IL22 promoter contains distal regulatory elements responsive to the Ah receptor: a member of the evolutionarily conserved bHLH2PAS transcription factor family[J]. *J Immunol*, 2000, 165(12): 697526983

[81] Laissa M D, Lai ZW, Thumond T S, et al. 2, 3, 7, 82tetrachlorodibenzo2dioxin causes alterations in lymphocyte development and thymic atrophy in hemopoietic chimeras generated from mice deficient in ARNT2[J]. *Toxicol Sci*, 2002, 69(1): 111721124

[82] Levin M, De Guise S, Ross P S. Association between lymphocyte proliferation and polychlorinated biphenyls in free2ranging harbor seal (*Phoca vitulina*) pups from British Columbia, Canada[J]. *Environ Toxicol Chem*, 2005, 24(5): 124721252

[83] Bowers O J, Sammersted K B, Sowell R T, et al. 2, 3, 7, 82tetrachlorodibenzo2dioxin (TCDD) reduces Leishmania major burdens in C57BL/6 mice[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, 75(4): 7492752

[84] Vorderstrasse B A, Lawrence B P. Protection against lethal challenge with *Streptococcus pneumoniae* is conferred by aryl hydrocarbon receptor activation but is not associated with an enhanced inflammatory response[J]. *Infect Immun*, 2006, 74(10): 567925686

[85] Takamura T, Hama D, Matsuoka S, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway may ameliorate dextran sodium sulfate2induced colitis in mice[J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(6): 6852689

REVIEW: EFFECTS OF DIOXINS ON THE IMMUNE SYSTEM

PEI Xinhui XIE Qunhui HU Qin ZHAO Bin

(Research Center for Eco2Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China)

ABSTRACT

Dioxins are a group of chemically2related compounds that are persistent organic pollutants (POPs). Exposure to dioxins produces a variety of adverse effects on human health, for example, ch brcane tumor promotion, teratogenicity, endocrine disruption, immunotoxicity and hepatotoxicity. This review mainly focuses on recent research advances in dioxin effects on the immune system. Studies show that dioxins can interfere with the immune system in many ways, such as the body's humoral and cellular immunity, hypersensitivity, autoimmune, activity of immune cells, the immune system devebpmnt and cytokine expression levels. A better understanding of the effects of dioxins on immune system will not only enhance our knowledge on the biological, toxicological and health effects of dioxins, but also help to learn more about the functions of the immune system itself.

Keywords dioxin, immunotoxicity, lymphocyte, humoral immunity, cellular immunity, autoimmune, hyposensitivity, devebpmnt