

环境污染物暴露对儿童免疫系统发育的影响

霍霞^{1,2}, 谢博¹, 曾志俊³, 徐锡金^{4,5}

(1. 暨南大学环境与气候学院环境医学与发育毒理学实验室, 广州 511443; 2. 暨南大学第一附属医院环境医学与发育毒理学实验室, 广州 510630; 3. 重庆医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室, 重庆 400016; 4. 汕头大学医学院环境医学与发育毒理学实验室, 汕头 515041; 5. 汕头大学医学院细胞生物学与遗传学教研室, 汕头 515041)



霍霞, 暨南大学教授, 博士生导师。1983年毕业于广西医学院临床医学专业(学士学位), 1998年毕业于第一军医大学人体解剖学与组织胚胎学专业(博士学位)。担任国际地球化学与健康学会亚太区主席、*Environmental geochemistry and health* 杂志副主编、世界卫生组织 E-waste and Children's Health 联盟成员、巴塞尔公约亚太区域中心化学品与废物环境管理智库专家、广东省环境诱变剂学会副理事长等。曾留学德国哥廷根大学医学院、美国德克萨斯州大学安德森肿瘤中心和医学部。主编和参编教材及著作 13 部, 主持国家科技部、国家自然科学基金、美国国立卫生研究院等多项科研项目。发表论文 260 余篇, 发明专利 2 项, 获教育部科学技术进步奖二等奖 1 项、广东省科学技术进步奖三等奖 3 项、军队科学技术进步奖三等奖 1 项、福特汽车环保奖环境教育项目一等奖 1 项。获广东省“杰出女科技工作者”荣誉称号及国际毒理学联盟学者奖等。连续多年入选中国高被引学者、中国公共卫生与预防医学专家学术影响力百强榜单。

摘要 环境污染物的暴露会导致炎症因子释放和免疫功能受损。本文基于粗放式电子垃圾拆解污染现场, 通过检测重金属、有机污染物、大气污染物等环境污染物内、外暴露水平, 儿童外周血炎症细胞、细胞因子和接种 I 类疫苗后血清特异性抗体浓度等免疫相关指标, 探讨环境污染物暴露对儿童免疫系统发育的影响及其健康风险。结果发现, 粗放式电子垃圾拆解区各类污染物处于较高水平, 长期污染物暴露可造成儿童机体呈现慢性低度炎症状态, 疫苗接种所产生的特异性抗体滴度较低且与污染物暴露水平负相关, 儿童黏膜免疫系统受损, 感冒、腹泻等呼吸、消化系统病症的发生频率增加, 儿童免疫功能的变化与年龄、性别、营养状况和复合暴露有关。由于机体低度炎症是衰老和慢性疾病的重要因素, 也是各类器官系统损伤和疾病发生的主要诱发因素, 随着年龄的增长, 罹患心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病和自身免疫性疾病等慢性疾病的发病风险不断加大。研究提示, 环境污染物暴露可通过干扰儿童期免疫系统的正常发育, 增加成年后罹患相关疾病的风险。这些研究可为制定针对性的疫苗接种政策和慢性疾病的早期防控提供科学依据。

关键词 污染物暴露; 免疫毒理; 慢性低度炎症; 儿童健康

中图分类号: R179 **文献标志码**: A **文章编号**: 1005-930X(2024)11-1530-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.014

Effects of environmental pollutant exposure on the development of immune system in children

HUO Xia^{1,2}, XIE Bo¹, ZENG Zhijun³, XU Xijin^{4,5}. (1. Laboratory of Environmental Medicine and Developmental Toxicology, College of Environment and Climate, Jinan University, Guangzhou 511443, China; 2. Laboratory of Environmental Medicine and Developmental Toxicology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. Laboratory of Environmental Medicine and Developmental Toxicology, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; 5. Department of Cell Biology and Genetics, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 22376079)

[通信作者] 霍霞, E-mail: xhuo@jnu.edu.cn

[收稿日期] 2024-08-12

Abstract Exposure to environmental pollutants can lead to the release of inflammatory factors and impaired immune function. Based on the e-waste recycling area, aiming to investigate the impact of pollutants on children's immune system development and associated health risks, this study measures the levels of internal and external exposure to environmental pollutants, including heavy metals, organic pollutants, and atmospheric pollutants, along with immune-related markers such as peripheral blood inflammatory cells, cytokines, and serum-specific antibody concentrations following Class I vaccination. The results shows that pollutant levels in the e-waste recycling area are high. Long-term exposure leads to chronic low-grade inflammation in children. The titers of specific antibodies post-vaccination are low and negatively correlated with the pollutant exposure level. Children exhibit a compromised mucosal immune system, leading to increased occurrences of respiratory and digestive issues like influenza and diarrhea. Age, gender, nutritional status, and combined exposure are associated with changes in children's immune function. Low-grade inflammation is a key factor in aging and chronic diseases, as well as a major predisposing factor for various organ system injuries and diseases. It increases the risk of cardiovascular diseases, diabetes, neurodegenerative disorders, and autoimmune diseases as children grow older. This study suggests that exposure to environmental pollutants can increase the risk of related diseases in adulthood by interfering with the normal development of the immune system in childhood. These studies provide a scientific basis for targeted vaccination policies and early chronic disease prevention strategies.

Keywords pollutant exposure; immunotoxicology; chronic low-grade inflammation; child health

儿童处于快速生长发育的关键阶段,更容易受到不良环境因素的危害。加之儿童免疫系统发育较其他系统的发育相对滞后,所面对的环境危害风险更高^[1]。生命早期暴露于环境污染物,如重金属、有机污染物、空气污染物等,已被证实会导致儿童免疫系统功能受损^[2]。免疫系统功能受损是一个连续且复杂的过程。免疫细胞、免疫因子、抗体等是机体免疫反应的重要组成部分和免疫功能指标^[3]。免疫反应紊乱会增加儿童对感染和疾病的敏感性^[1],也会增加成年后罹患相关疾病的风险。

贵屿是国内大规模的电子垃圾拆解区之一,我们在该地区的现场调查中发现,长期采用不规范粗放式的作业方法处理电子垃圾,导致重金属如铅、镉、铬^[4],有机污染物包括多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)^[5]、多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)^[6]、多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)^[7]、全氟化合物(perfluorinated compounds, PFCs)^[8]、6PPD-醌(N-(1,3-Dimethylbutyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine quinone, 6PPDQ)^[9],以及大气细颗粒物(PM_{2.5})^[10]等环境污染物处于高暴露水平,对当地儿童的免疫系统造成了损害。自2004年至今,本实验室立足于电子垃圾拆解污染现场,开展环境污染物暴露与儿童健康的研究,本文主要归纳总结电子垃圾拆解区环境污染物

暴露对儿童免疫系统发育的影响,阐述生命早期环境污染物暴露对人体免疫系统发育影响的潜在危害,为环境污染暴露所造成的人体健康风险防控和有关政策制定提供科学依据。

1 早期暴露与免疫毒理

铅是电子设备中用途最广泛的材料,贵屿地区由于长期采用不规范粗放式的作业方法处理电子垃圾,如手工拆解、烘烤电路板、强酸洗金、露天焚烧等处置方式,使得该地儿童血铅水平较高^[11]。由于儿童处于较高的铅暴露水平环境,使得儿童总淋巴细胞呈现下降趋势^[12]。此结论与印度的一项研究一致,说明免疫系统是金属铅的重要靶点之一^[13]。特别值得注意的是,我们发现贵屿地区儿童的血铅水平与CD4⁺中央记忆性T细胞百分比呈正相关关系,这表明铅暴露可能通过刺激CD4⁺中央记忆性T细胞发育来干扰儿童细胞免疫^[14]。电子垃圾拆解活动在产生污染物暴露的同时也对儿童先天免疫细胞有毒性作用。与参照组儿童相比,暴露组的儿童外周血单核细胞计数明显较高,白细胞和中性粒细胞有增加的趋势^[15]。儿童暴露于多种重金属还会导致嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的数量以及单核细胞比例显著增加^[16-17],提示贵屿地区儿童暴露于环境污染物可能会对免疫反应和炎症调节造成

损害。另外一项关注儿童铅和PAHs复合暴露与炎症生物标志物的关联分析显示,儿童中性粒细胞和单核细胞计数有升高趋势,预示着儿童未来罹患心血管疾病的风险增加^[18]。另外,该地区儿童自然杀伤细胞(natural killer cells, NK细胞)百分比也因环境污染物暴露而下降^[19]。免疫因子例如白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、干扰素(IFN)- α 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-7、IL-27、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α 和MIP-1 β ,是调节NK细胞发育、存活和功能的重要信号^[20]。环境污染物暴露不仅导致NK细胞比例降低,还引起血小板、IL-1 β 和IL-27的水平改变,表明贵屿地区儿童相关免疫因子表达失调,而NK细胞活性和功能可能受到细胞因子和(或)趋化因子改变的干扰^[19]。我们的研究指出,儿童体内芳香烃受体(AhR)和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)表达以及9种免疫因子(IL-1 β 、IL-4、IL-10、IL-12p70、IL-18、IL-22、IL-23、TNF- α 和IFN- γ)的升高有关,结果表明,AhR和NLRP3可能在污染物暴露与免疫因子的关系中起着至关重要的作用^[21]。此外,研究发现,铅暴露通过改变血液形态和红细胞表面I型补体受体(erythrocyte complement receptor 1, CR1)水平,影响红细胞合成和干扰其免疫功能,从而导致红细胞相关参数不利变化^[22]。值得注意的是,在另外一项研究中,我们观察到早期污染物暴露会轻微刺激由红细胞黏附分子CD44和CD58介导的免疫因子分泌,促进IL-1 β 、IL-12p70和IFN- γ 水平升高,研究结果也为儿童铅暴露与红细胞免疫变化提供解释^[23]。

电子垃圾拆解活动导致不同种类的空气污染物的排放^[24]。受该地区空气污染影响,我们研究发现,儿童IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平较高^[25]。另外一项调查儿童PM_{2.5}暴露与呼吸道抗菌活性关联的研究发现,空气PM_{2.5}暴露导致儿童外周血白细胞计数、中性粒细胞、单核细胞、IL-8和TNF- α 水平升高^[26]。电子垃圾拆解现场儿童受环境污染物暴露影响,儿童促炎因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF- α)水平具有升高趋势^[16-17, 19, 27-29],而抗炎因子(IL-4、IL-10和IL-13)水平具有降低趋势^[16, 29]。因此,环境污染物暴露可能会导致儿童免疫反应失调和机体低度慢性炎症状态,出现免疫系统发育异常。

环境污染物引起的免疫毒性还反映在抗体滴

度的降低^[30]。早期环境污染物暴露会降低儿童疫苗抗体效价。我们的研究显示,电子垃圾暴露组儿童血铅水平升高与乙型肝炎表面抗体(HBsAb)滴度降低相关($\beta=-0.447, P<0.001$),贵屿地区有超过50%的儿童由于铅暴露而未能在疫苗接种后形成足够的乙型肝炎表面抗体,预示着高铅暴露儿童可能无法对乙型肝炎产生足够的免疫力^[31]。尽管电子垃圾暴露组儿童常规疫苗如麻疹、腮腺炎和风疹疫苗接种的抗体滴度显著低于参照儿童(分别为669.64 mIU/mL vs. 1 046.79 mIU/mL; 272.24 IU/mL vs. 491.78 IU/mL; 37.08 IU/mL vs. 66.50 IU/mL),然而抗体滴度与儿童血铅水平之间并无显著相关性^[32]。我们认为可能的原因是因为在特定时间的血铅水平只代表近期暴露水平,而不能准确反映铅暴露的累积效应,而抗体滴度则是代表污染物暴露长期效应。有研究也提示,污染物暴露可能抑制儿童对常规疫苗接种的免疫反应^[32]。我们进一步探究了电子垃圾拆解现场儿童暴露于10种重(类)金属(铅、砷、汞、铬、镉、锰、镍、铜、锌和硒)与7种国家I类疫苗抗体(白喉、百日咳、破伤风、乙型肝炎、日本脑炎、脊髓灰质炎和麻疹)之间关系,发现暴露组所有疫苗抗体水平均显著低于参照组($P<0.01$),提示较高水平重(类)生发中心(germinal center, GC)金属复合暴露可能是造成儿童免疫力下降的危险因素^[33]。有研究提示,污染物破坏B细胞在生发中心分化为浆细胞是疫苗免疫后抗体产生不足的主要原因^[34]。另外,2020年的一项研究还观察到铅和镉暴露水平较高的儿童血清中IgG1、IgG1+IgG2浓度较高(IgG1和IgG2分别在针对蛋白质和碳水化合物抗原的免疫反应中占主导地位),儿童血清IgG1水平升高与其血铅、血镉水平升高相关,这可能是由于金属暴露通过调节Th1/Th2细胞因子水平,增加儿童血清免疫球蛋白水平^[29]。以上研究表明,污染物暴露与儿童免疫接种产生的抗体效力下降以及疫苗提供的保护总体不足有关。暴露于环境污染物的儿童可能由于免疫系统功能损伤,造成免疫失衡,引起免疫接种抗体效力较低,产生免疫抵抗力下降等健康风险^[2]。

环境污染物主要以免疫抑制的形式改变儿童B淋巴细胞、T淋巴细胞及其亚群的数量或比例,改变适应性免疫应答过程而产生免疫毒性影响^[12-13, 17]。污染物暴露与儿童免疫器官,如胸腺和脾脏的大小

和重量减少甚至组织病理学变化有关,可减少B淋巴细胞和T淋巴细胞正常激活的数量,不仅干扰先天性免疫反应—从B细胞的抗原识别、抗原呈递(antigen presentation, AP)、Th2激活和细胞因子产生、GC形成和同种型转换、亲和力成熟、特异性抗体的产生和记忆细胞的产生等过程;也可直接影响免疫细胞因子如IL-4、IFN- γ 、TNF- α 等的分泌,调节T细胞亚群的分化与功能,降低细胞免疫发挥作用的效力和强度^[1]。污染物暴露不仅与儿童促炎因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF- α)水平的上升和抗炎因子(IL-4、IL-10和IL-13)水平的下降相关,还通过刺激先天免疫细胞的生成,激活免疫系统的先天免疫反应,进而造成儿童慢性低度炎症状态^[12, 16-17]。污染物暴露也可能通过炎症介质的调控影响细胞因子网络的平衡,慢性炎症会干扰T细胞亚群的分化与功能,进而影响免疫应答的方向和强度。此外,污染物可通过诱导细胞内活性氧(ROS)的过量生成,损伤细胞内的关键生物分子,进一步激活炎症信号通路,从而诱导促炎细胞因子的分泌,进一步加重炎症反应,慢性炎症状态可能导致免疫细胞功能紊乱^[1]。污染物暴露还可能通过炎症介质的调控影响细胞因子网络的平衡,慢性炎症会干扰T细胞亚群的分化与功能,进而影响免疫应答的方向和强度。总体而言,环境污染物通过皮肤或黏膜进入体内,通过氧化应激、炎症反应等机制,导致先天免疫系统的过度激活或损伤,同时也干扰后天免疫系统的正常功能,导致免疫记忆的形成受阻或免疫反应不足,使得儿童更容易患感染性疾病或发生自身免疫疾病。

2 早期暴露与疾病风险

电子垃圾拆解现场儿童长期暴露于各类环境污染物,而污染物暴露与促炎因子水平的上调和抗炎因子水平的下调密切相关。低度炎症是疾病和衰老的标志,也是相关损伤和疾病的主要诱发因素^[35]。特定污染物通过改变儿童抗体水平可能增加儿童患感染性疾病的风险。

金属铅和镉暴露负向调节IL-13表达,可能会对儿童哮喘相关的免疫调节异常造成风险^[12]。儿童铅暴露通过改变血液形态和CR1表达量降低影响红细胞合成和其免疫功能,导致儿童血红蛋白水平下降以及红细胞相关参数的不利变化,从而增加儿

童贫血风险^[22]。同时,该地区高水平的金属暴露可能通过氧化损伤途径降低儿童的用力肺活量(forced vital capacity, FVC),使其肺功能受损^[36]。

另外,该现场儿童铅与PAHs内暴露量较高,与炎症生物标志物呈正相关,可能会通过损害炎症细胞和血管表皮,从而增加心血管疾病风险^[18]。这些污染物暴露也与甘油三酯和血管炎症生物标志物脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)呈正相关关系,尤其血压较高或其他心血管生理学指标异常的儿童,血管炎症和脂质紊乱的风险更高,提示电子垃圾拆解现场环境污染物暴露可通过诱发血管炎症干扰儿童血压、血脂,从而增加心血管疾病风险^[28]。我们另外一项研究表明,PAHs暴露也可通过改变氧化应激方式,从而增加儿童血压与血脂异常风险,其中血清超氧化物歧化酶(SOD)水平可作为PAHs暴露相关心血管功能异常的有效标志物^[37-38]。同时,我们也发现PAHs暴露可能通过改变氧化脂质通路,主要表现为促炎氧化脂质增加和抗炎氧化脂质减少,这也为污染物暴露与慢性炎症提供新的视角^[39]。因此,电子垃圾拆解现场PAHs暴露通过诱发血管炎症、改变氧化应激以及氧化脂质通路共同导致儿童成年后增加心血管疾病风险。

我们的研究发现,电子垃圾暴露组儿童的外周血单核细胞计数明显较高,白细胞和中性粒细胞也呈增加趋势,同时儿童腹泻次数较多,肠道健康状况较差,提示外周炎症指标升高可能对儿童肠道健康产生不利影响^[15]。在关于电子垃圾拆解现场儿童肠道免疫影响的研究中观察到,PAHs暴露会引起炎症并导致微皱襞细胞分化,随后通过分泌型免疫球蛋白A(sIgA)启动适应性免疫反应,这表明污染物暴露可能导致肠道炎症,改变肠道免疫反应,损害肠道免疫功能,增加胃肠道感染的风险,导致儿童腹泻。亦有研究表明,sIgA水平升高可能是儿童对污染物暴露的保护性免疫反应^[5]。

6PPD-醌(6PPDQ),即N-(1,3-二甲基丁基)-N'-苯基对苯醌,是苯二胺(PPD)类防老剂6PPD氧化生成的一种强效抗氧化剧毒化合物^[40]。电子垃圾拆解区是6PPDQ的主要来源^[9]。我们也观察到电子垃圾拆解现场6PPDQ暴露水平与儿童腹泻以及流感风险有关^[41],这之前研究结论相一致^[5]。电子垃圾拆解活动引起环境污染物暴露不仅降低儿童

肠道微生物菌群丰富度,还改变肠道代谢组^[42]。最新研究也表明,儿童肠道菌群显著改变是环境污染物质重金属、PBDEs、PCBs和6PPDQ复合暴露综合影响,其中6PPDQ暴露与肠道微生物多样性呈现负相关趋势^[43]。我们认为儿童6PPDQ暴露与肠道菌群及其代谢物变化之间的关联可能归因于6PPDQ引起的肠道免疫屏障功能破坏^[44-45]。

在对于空气污染物暴露与儿童呼吸道抗菌活性之间关系的研究发现,PM_{2.5}暴露导致儿童外周血白细胞计数、中性粒细胞、单核细胞、IL-8和TNF- α 水平升高从而削弱呼吸道抗菌活性,这可能会加速儿童呼吸道病原体感染^[26]。此外,空气污染暴露还与儿童炎症细胞因子的改变相关。此外,研究还发现,污染物暴露可能导致儿童神经递质存在显著差异,从而引起儿童注意力缺陷障碍等其他神经退行性行为问题^[25]。电子垃圾拆解区多种空气污染物(PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、SO₂和CO)还可通过激活交感—肾上腺髓质系统(sympatho-adrenomedullary, SAM)增加心血管疾病风险^[46]。最新研究表明,PM_{2.5}同时会诱发胰岛素抵抗,增加儿童患糖尿病的可能性^[47]。研究结果表明,空气污染也可能通过增加儿童慢性低度炎症的发生,从而升高儿童罹患相关疾病的风险。

随着年龄的增加,相关疾病如心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病和自身免疫性疾病等慢性疾病的发病率不断增加。环境污染物暴露通过干扰儿童期免疫系统正常发育,增加成年后罹患相关疾病的风险。

3 儿童免疫功能变化的影响因素

3.1 年龄 年龄是影响免疫功能的重要因素。儿童的免疫系统在5岁时开始成熟,并在8岁时达到成年水平^[2]。不同年龄儿童的免疫系统对污染物暴露具有不同的敏感性。美国的一项大型横断面研究发现,血铅水平与3岁以下儿童的B淋巴细胞、T淋巴细胞以及IgG、IgA和IgM浓度呈正相关关系,但在其他年龄段的儿童中没有这种关联性^[48]。金属暴露与疫苗特异性抗体与年龄有关,金属暴露水平与3~48个月幼儿的百白破和破伤风特异性抗体水平升高相关,而在较大的儿童中,金属暴露水平与麻疹特异性抗体水平降低相关^[49]。我们的研究发现,年龄较小的儿童更容易受到PAHs暴露对适

应性免疫反应的影响^[5]。早期发育的免疫系统对环境毒性损伤更为敏感。未来的研究需要探讨不同发育阶段环境污染物暴露对儿童免疫功能的影响,以确定敏感时期。

3.2 性别 不同性别免疫反应对污染物毒性的敏感性可能存在差异。研究表明,污染物暴露水平仅与女性的CD3⁺、CD4⁺细胞百分比呈正相关关系^[50]。金属暴露对女性的IgG、IgM和IgE水平的负面影响较男性更为显著^[51]。孟加拉国的一项研究发现,血铅水平与破伤风抗体水平仅在女性中显著正相关关系^[52]。上述证据表明,污染物暴露可能对女孩的免疫系统产生更为显著的不良影响。免疫反应对污染物毒性在不同性别敏感性差异可能由雌激素的作用解释,雌激素在甲基化过程中发挥上调作用;此外,性激素可以强烈影响免疫反应,女性激素具有免疫刺激作用,而男性激素具有免疫抑制作用,因此这可能是解释性别在免疫反应中效应不同的原因^[1]。

3.3 营养状况 儿童的营养不良可能会加剧污染物暴露对免疫功能的损害。儿童期的营养不良与麻疹和白喉特异性抗体的降低有关,金属暴露和麻疹抗体滴度降低负面影响在低营养的儿童更为显著^[49]。这表明儿童的抗体保护水平不仅受到金属暴露影响,同时营养状况也是影响暴露效应的重要因素。儿童尿砷水平与IgG和IgE水平之间的关联在低体重的儿童更为显著^[53]。产前母亲的营养补充可以有效减轻儿童早期污染物暴露的危害。营养物质进入体内拮抗污染物并减少其毒性效应^[1]。长期的营养不良可能导致儿童免疫功能降低。迫切需要研究确定哪种营养物质补充能减轻污染物暴露对儿童免疫功能的不良影响。营养状况在污染物免疫毒性中的混杂作用需要进一步阐明。

3.4 污染物复合暴露 值得注意的是,污染物暴露通常不是单一的暴露,儿童通常暴露于多种污染物,并且不同污染物之间可能存在复杂的交互作用,共同影响儿童免疫系统的功能。例如,我们长期研究的电子垃圾拆解区,是典型的多种污染物暴露环境。我们在该地区的研究已经证实,儿童血液中多种重金属(如铅、镉、汞、砷)的水平与多种促炎因子IL-1 β 和IL-6水平较高,而淋巴细胞计数、IL-1RA和IL-13水平较低;然而,只有IL-1RA与这4种重金属的浓度显著负相关关系^[17],表明暴露组和参

照组之间的免疫指标差异可能是由多种金属的共同效应引起的。此外,我们还观察到该地区的儿童接种国家I类疫苗后血清特异性抗体浓度显著低于对照组的儿童,这也可能是多种金属共同暴露可能抑制了免疫系统对疫苗的反应^[33]。通过纳入PBDEs、PCBs、6PPDQ和重(类)金属多种污染物,分析暴露对儿童肠道菌群的综合影响,利用贝叶斯核机回归模型,我们观察到6PPDQ、BDE28、PCB52、镍和铜的共同暴露会显著降低肠道微生物多样性^[43],提示不同污染物之间的交互作用可能通过改变肠道菌群的组成和功能,从而间接影响儿童的免疫功能。这些结果进一步强调了多种污染物共同暴露对儿童免疫系统的复杂影响。未来的研究应深入探讨不同污染物之间的交互作用机制,特别是如何通过协同、拮抗或累积效应共同影响儿童免疫功能。

4 小结和展望

电子垃圾拆解区是多种污染物复合暴露研究现场,长期污染物暴露可造成儿童机体呈现慢性低度炎症状态,污染物暴露与疫苗接种后抗体滴度较低有关,儿童免疫功能的变化与年龄、性别、营养状况和复合暴露有关。本研究提示,环境污染物暴露可通过干扰儿童期免疫系统的正常发育,增加成年后罹患相关疾病的风险。后续研究应该探讨污染物暴露针对不同抗体水平变化,不同污染物暴露干扰儿童免疫系统健康发育、增加疾病风险的可能机制。本研究为污染物暴露干扰儿童免疫系统发育提供流行病学证据,研究结果可为环境污染区域的儿童制定更有针对性的免疫政策和慢性疾病的早期防控,为相关环境污染暴露所造成的人体健康风险防控和有关政策制定提供科学依据。

参考文献:

- [1] ZHENG K Y, ZENG Z J, TIAN Q W, et al. Epidemiological evidence for the effect of environmental heavy metal exposure on the immune system in children[J]. *Science of the total environment*, 2023, 868: 161691.
- [2] ZENG Z J, NGAI S, WANG Q H, et al. Early-life exposure to widespread environmental toxicants and children's health risks: a focus on the post-vaccination antibody potency or immunoglobulin levels[J]. *Science of the total environment*, 2021, 781: 146714.
- [3] JANEWAY JR C A, TRAVERS P, WALPORT M, et al. The components of the immune system [M]. *Immunobiology: The immune system in health and disease* 5th edition. Garland Science. 2001.
- [4] XU R B, ZHENG X B, LIN Y C, et al. Assessment of dust trace elements in an e-waste recycling area and related children's health risks[J]. *Science of the total environment*, 2021, 791: 148154.
- [5] CHEN G C, HUO X, LUO X L, et al. E-waste polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure leads to child gut-mucosal inflammation and adaptive immune response[J]. *Environmental science and pollution research international*, 2021, 28(38): 53267-53281.
- [6] WU K S, XU X J, LIU J X, et al. Polybrominated diphenyl ethers in umbilical cord blood and relevant factors in neonates from Guiyu, China[J]. *Environmental science & technology*, 2010, 44(2): 813-819.
- [7] LIN C M, ZENG Z J, XU R B, et al. Risk assessment of PBDEs and PCBs in dust from an e-waste recycling area of China[J]. *Science of the total environment*, 2022, 803: 150016.
- [8] HU H F, ZENG X, ZHENG K Y, et al. Risk assessment and partitioning behavior of PFASs in environmental matrices from an e-waste recycling area[J]. *Science of the total environment*, 2023, 905: 167707.
- [9] ZHANG Z X, DAI C X, CHEN S Y, et al. Spatiotemporal variation of 6PPD and 6PPDQ in dust and soil from e-waste recycling areas[J]. *Science of the total environment*, 2024, 923: 171495.
- [10] ZENG X, XU X J, ZHENG X B, et al. Heavy metals in PM_{2.5} and in blood, and children's respiratory symptoms and asthma from an e-waste recycling area[J]. *Environmental pollution (Barking, Essex, 1962)*, 2016, 210: 346-353.
- [11] HUO X, PENG L, XU X J, et al. Elevated blood lead levels of children in Guiyu, an electronic waste recycling town in China[J]. *Environmental health perspectives*, 2007, 115(7): 1113-1117.
- [12] ZENG Z J, XU X J, ZHU Y Z, et al. Pb and Cd exposure linked with IL-10 and IL-13 gene polymorphisms in asthma risk relevant immunomodulation in children[J]. *Chemosphere*, 2022, 294: 133656.
- [13] RAWAT P S, SINGH S, ZAHID M, et al. An integrated assessment of lead exposure in children: correlation with biochemical and haematological indices[J]. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 2021, 68: 126835.
- [14] CAO J J, XU X J, ZHANG Y, et al. Increased memory T

- cell populations in Pb-exposed children from an e-waste-recycling area[J]. *Science of the total environment*, 2018, 616/617: 988-995.
- [15] LUO X L, HUO X, ZHANG Y L, et al. Increased intestinal permeability with elevated peripheral blood endotoxin and inflammatory indices for e-waste lead exposure in children[J]. *Chemosphere*, 2021, 279: 130862.
- [16] ZHANG Y, XU X J, SUN D, et al. Alteration of the number and percentage of innate immune cells in preschool children from an e-waste recycling area[J]. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2017, 145: 615-622.
- [17] ZHANG Y, HUO X, LU X L, et al. Exposure to multiple heavy metals associate with aberrant immune homeostasis and inflammatory activation in preschool children[J]. *Chemosphere*, 2020, 257: 127257.
- [18] ZHENG X B, HUO X, ZHANG Y, et al. Cardiovascular endothelial inflammation by chronic coexposure to lead (Pb) and polycyclic aromatic hydrocarbons from preschool children in an e-waste recycling area[J]. *Environmental pollution (barking, Essex)*, 2019, 246: 587-596.
- [19] ZHANG Y, HUO X, CAO J J, et al. Elevated lead levels and adverse effects on natural killer cells in children from an electronic waste recycling area[J]. *Environmental pollution (barking, Essex)*, 2016, 213: 143-150.
- [20] FAURIAT C, LONG E O, LJUNGGREN H G, et al. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition[J]. *Blood*, 2010, 115(11): 2167-2176.
- [21] CHENG Z H, HUO X, DAI Y F, et al. Elevated expression of AhR and NLRP3 link polycyclic aromatic hydrocarbon exposure to cytokine storm in preschool children [J]. *Environment international*, 2020, 139: 105720.
- [22] DAI Y F, HUO X, ZHANG Y, et al. Elevated lead levels and changes in blood morphology and erythrocyte CR1 in preschool children from an e-waste area[J]. *Science of the total environment*, 2017, 592: 51-59.
- [23] HUO X, DAI Y F, YANG T, et al. Decreased erythrocyte CD44 and CD58 expression link e-waste Pb toxicity to changes in erythrocyte immunity in preschool children[J]. *Science of the total environment*, 2019, 664: 690-697.
- [24] ZENG Z J, HUO X, WANG Q H, et al. PM2.5-bound PAHs exposure linked with low plasma insulin-like growth factor 1 levels and reduced child height[J]. *Environment international*, 2020, 138: 105660.
- [25] ZENG X, XU C, XU X J, et al. Combined toxicity of air pollutants related to e-waste on inflammatory cytokines linked with neurotransmitters and pediatric behavioral problems[J]. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2022, 239: 113657.
- [26] ZHANG S C, HUO X, ZHANG Y, et al. Ambient fine particulate matter inhibits innate airway antimicrobial activity in preschool children in e-waste areas[J]. *Environment international*, 2019, 123: 535-542.
- [27] HOU R K, HUO X, ZHANG S C, et al. Elevated levels of lead exposure and impact on the anti-inflammatory ability of oral sialic acids among preschool children in e-waste areas[J]. *Science of the total environment*, 2020, 699: 134380.
- [28] LU X L, XU X J, ZHANG Y, et al. Elevated inflammatory Lp-PLA2 and IL-6 link e-waste Pb toxicity to cardiovascular risk factors in preschool children[J]. *Environmental pollution (barking, Essex)*, 2018, 234: 601-609.
- [29] ZHENG X B, XU X J, LU F F, et al. High serum IgG subclass concentrations in children with e-waste Pb and Cd exposure[J]. *Science of the total environment*, 2021, 764: 142806.
- [30] GASCON M, MORALES E, SUNYER J, et al. Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: a systematic review[J]. *Environment international*, 2013, 52: 51-65.
- [31] XU X J, CHEN X J, ZHANG J, et al. Decreased blood hepatitis B surface antibody levels linked to e-waste lead exposure in preschool children[J]. *Journal of hazardous materials*, 2015, 298: 122-128.
- [32] LIN Y C, XU X J, DAI Y F, et al. Considerable decrease of antibody titers against measles, mumps, and rubella in preschool children from an e-waste recycling area[J]. *Science of the total environment*, 2016, 573: 760-766.
- [33] LIN X J, XU X J, ZENG X, et al. Decreased vaccine antibody titers following exposure to multiple metals and metalloids in e-waste-exposed preschool children[J]. *Environmental pollution (barking, Essex)*, 2017, 220(Pt A): 354-363.
- [34] RUDZANOVÁ B, THON V, VESPALCOVÁ H, et al. Altered transcriptome response in PBMCs of Czech adults linked to multiple PFAS exposure: B cell development as a target of PFAS immunotoxicity[J]. *Environmental science & technology*, 2024, 58(1): 90-98.
- [35] FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases[J]. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2014, 69(Suppl 1): S4-S9.
- [36] ZHENG G N, XU X J, LI B, et al. Association between

- lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area[J]. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 2013, 23(1): 67-72.
- [37] WANG Q H, XU X J, ZENG Z J, et al. PAH exposure is associated with enhanced risk for pediatric dyslipidemia through serum SOD reduction[J]. *Environment international*, 2020, 145: 106132.
- [38] WANG Q H, XU X J, ZENG Z J, et al. Antioxidant alterations link polycyclic aromatic hydrocarbons to blood pressure in children[J]. *Science of the total environment*, 2020, 732: 138944.
- [39] DAI Y F, CHENG Z H, ZENG Z J, et al. A targeted lipidomic reveals CYP450-derived oxylipin linked to the inflammatory response by polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in children[J]. *Exposure and health*, 2023, 15(2): 455-466.
- [40] TIAN Z Y, ZHAO H Q, PETER K T, et al. A ubiquitous tire rubber-derived chemical induces acute mortality in coho salmon[J]. *Science*, 2021, 371(6525): 185-189.
- [41] ZHANG Z X, XU X J, QIAN Z Y, et al. Association between 6PPD-quinone exposure and BMI, influenza, and diarrhea in children[J]. *Environmental research*, 2024, 247: 118201.
- [42] ZENG X, ZENG Z J, WANG Q H, et al. Alterations of the gut microbiota and metabolomics in children with e-waste lead exposure[J]. *Journal of hazardous materials*, 2022, 434: 128842.
- [43] ZHANG Z X, ZHONG Q, QIAN Z Y, et al. Alterations of gut microbiota and its metabolomics in children with 6PPD-Q, PBDE, PCB, and metal(loid) exposure[J]. *Journal of hazardous materials*, 2024, 475: 134862.
- [44] HUA X, FENG X, LIANG G Y, et al. Long-term exposure to tire-derived 6-PPD quinone causes intestinal toxicity by affecting functional state of intestinal barrier in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Science of the total environment*, 2023, 861: 160591.
- [45] ZHANG S Y, GAN X F, SHEN B G, et al. 6PPD and its metabolite 6PPDQ induce different developmental toxicities and phenotypes in embryonic zebrafish[J]. *Journal of hazardous materials*, 2023, 455: 131601.
- [46] CONG X W, XU X J, XU L, et al. Elevated biomarkers of sympatho-adrenomedullary activity linked to e-waste air pollutant exposure in preschool children[J]. *Environment international*, 2018, 115: 117-126.
- [47] ZHENG X B, WANG Q H, XU X J, et al. Associations of insulin sensitivity and immune inflammatory responses with child blood lead (Pb) and PM2.5 exposure at an e-waste recycling area during the COVID-19 lockdown[J]. *Environmental geochemistry and health*, 2024, 46(8): 296.
- [48] SARASUA S M, VOGT R F, HENDERSON L O, et al. Serum immunoglobulins and lymphocyte subset distributions in children and adults living in communities assessed for lead and cadmium exposure[J]. *Journal of toxicology and environmental health Part A*, 2000, 60(1): 1-15.
- [49] WYATT L, PERMAR S R, ORTIZ E, et al. Mercury exposure and poor nutritional status reduce response to six expanded program on immunization vaccines in children: an observational cohort study of communities affected by gold mining in the Peruvian Amazon[J]. *International journal of environmental research and public health*, 2019, 16(4): 638.
- [50] WANG M, XIA W, ZENG Q, et al. Associations between prenatal and postnatal lead exposure and preschool children humoral and cellular immune responses[J]. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2021, 207: 111536.
- [51] SUN L, HU J, ZHAO Z, et al. Influence of exposure to environmental lead on serum immunoglobulin in preschool children[J]. *Environmental research*, 2003, 92(2): 124-128.
- [52] WELCH B M, BRANSCUM A, GELDHOF G J, et al. Evaluating the effects between metal mixtures and serum vaccine antibody concentrations in children: a prospective birth cohort study[J]. *Environmental health*, 2020, 19(1): 41.
- [53] RAQIB R, AHMED S, AHSAN K B, et al. Humoral immunity in arsenic-exposed children in rural Bangladesh: total immunoglobulins and vaccine-specific antibodies[J]. *Environmental health perspectives*, 2017, 125(6): 067006.

本文引用格式:

霍霞,谢博,曾志俊,等.环境污染物暴露对儿童免疫系统发育的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2024,41(11): 1530-1537.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.014

HUO X, XIE B, ZENG Z J, et al. Effects of environmental pollutant exposure on the development of immune system in children[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1530-1537.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.014