

全氟化合物免疫毒性研究进展

陈敏燕¹, 汪子夏¹, 田英^{1,2}, 高宇¹

1. 上海交通大学医学院公共卫生学院环境与健康系, 上海 200025

2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室, 上海 200092

摘要:

全氟化合物(PFASs)是一类存在于环境和生物体中的持久性有机污染物。PFASs 由于具有优良的疏水疏油性和化学稳定性,被广泛应用于各种工业和消费产品。PFASs 可以通过食物链不断蓄积并产生生物放大作用,对人类健康产生不良影响,其中免疫毒性可能是PFASs 暴露最敏感的健康效应之一,已引起广泛关注。本文归纳了 PFASs 免疫毒性的国内外流行病学研究,包括 PFASs 对免疫系统的抑制和过度激活作用;综述了 PFASs 对免疫器官、免疫细胞和免疫因子等方面影响的实验研究;并进一步总结了 PFASs 免疫毒性可能的作用机制,包括依赖过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α)、核因子- κ B(NF- κ B)激活和线粒体凋亡通路。人群流行病学研究提示 PFASs 暴露可能会降低儿童对疫苗接种的抗体反应,但与免疫相关疾病的关联性尚无定论。此外,既往研究主要关注传统 PFASs 的免疫毒性,而其具体机制仍处于初级阶段,故未来需要进一步探索新型 PFASs 免疫毒性及其分子机制。

关键词: 全氟化合物; 免疫毒性; 免疫抑制; 细胞因子; 作用机制

Advances on immunotoxicities induced by per- and polyfluoroalkylated substances CHEN Minyan¹, WANG Zixia¹, TIAN Ying^{1,2}, GAO Yu¹ (1. Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Ministry of Education-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

Per- and polyfluoroalkylated substances (PFASs) are a group of persistent organic pollutants that are widespread in the environment and organisms. Given their unique hydrophobicity, oil-repellence, and chemical stability, PFASs are widely used in various industrial and commercial products. PFASs can accumulate and be biomagnified through the food chain, and its toxic effects have posed a certain threat to human health. The response of the immune system to PFASs exposure is one of the most sensitive human health effects, and has attracted remarkable attention from related scientists and organizations. We summarized international and domestic epidemiological studies on the associations between exposure to PFASs and immune system, including immunosuppression and immunoenhancement. We also reviewed experimental evidence of PFASs on immune system from perspectives of immune organs, immune cells, and cytokines. Furthermore, the possible mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α)-dependent, nuclear factor- κ B (NF- κ B)-activated, and mitochondrial apoptosis pathways were summarized. While the relationships between PFASs and immune-related diseases in human are not yet conclusive, accumulative epidemiological studies provide evidence for associations between PFASs and reduced immune response to vaccination in children. In addition, previous studies mainly focus on the immunotoxicity of traditional PFASs, and our understanding of the molecular mechanism of the effects of PFASs on immune system is still in its infancy. Therefore, it is necessary to further explore the immunotoxicity of new PFASs and associated mechanism.

Keywords: per- and polyfluoroalkylated substances; immune toxicity; immunosuppression; cytokine; mechanism



DOI 10.11836/JEOM21237

基金项目

国家自然科学基金项目(81773387); 国家自然科学基金项目(81872629)

作者简介

陈敏燕(1997—),女,硕士生;

E-mail: minyanchen@sjtu.edu.cn

通信作者

高宇, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-05-23

录用日期 2021-06-28

文章编号 2095-9982(2022)02-0223-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

陈敏燕,汪子夏,田英,等.全氟化合物免疫毒性研究进展[J].环境与职业医学,2022,39(2):223-228,235.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21237

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GAO Yu, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-05-23

Accepted 2021-06-28

► To cite

CHEN Minyan, WANG Zixia, TIAN Ying, et al. Advances on immunotoxicities induced by per- and polyfluoroalkylated substances[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(2): 223-228, 235.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21237

全氟化合物(per- and polyfluoroalkylated substances, PFASs)是一类含有极其稳定的碳氟键,理化性质稳定、疏水疏油的持久性有机污染物,被广泛应用于工业生产和生活消费领域,包括不粘炊具、防水和透气纺织品,以及纸张、

食品包装材料和地毯的保护涂料等^[1],具有生物累积性、生物放大作用和高毒性等特点^[2]。PFASs能持久存在于环境中,人们可以通过饮食、饮水或灰尘等多种途径暴露PFASs^[3],其中饮食摄入以及食品包装或炊具中PFASs的迁移是主要的暴露途径^[4],少数还可以通过室内环境(粉尘和空气)接触暴露^[5]。PFASs半衰期长(3~4年),能在人体生物标本中被广泛检测到,目前在人体血液、精液、母乳和脐带血中均已检测到PFASs^[6]。其中全氟辛磺酸(perfluorooctane sulfonic acid, PFOS)和全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)是生产最为广泛,使用最多的两种PFASs;PFOS及其衍生物、PFOA及其衍生物已先后在2009年和2019年被纳入《联合国关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》^[7]。然而,随着PFOA和PFOS在欧美等发达国家停产,其生产逐渐向亚洲国家转移,目前的研究显示亚洲地区的发展中国家人群血中PFOA的暴露水平远高于发达国家水平^[8]。与此同时,一些氟化替代品的生产和使用逐渐增加,包括短链PFASs、氟化醚等,而这些新型替代品可能对人体有更大的毒性作用^[9]。因此,PFASs带来的潜在健康风险是公共卫生领域需要长期关注的话题。

大量研究表明,PFASs具有肝脏毒性^[10]、免疫毒性^[11]、神经毒性^[12]、生殖毒性^[13]和内分泌毒性^[14]等,其中免疫系统改变可能是PFASs暴露最敏感的健康效应之一。2020年,欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)基于儿童接种疫苗后的抗体反应不断下调了PFOS的每周耐受摄入量,并强调儿童对疫苗接种的抗体反应下降是PFASs引起机体毒性的关键敏感指标^[15]。实验研究提示PFASs具有免疫毒性^[16-17],但是人群研究结果尚无定论。因此,PFASs对免疫系统的影响值得关注,本文将从人群流行病学研究、实验研究以及可能的作用机制三个方面进行综述,以期将来深入研究和机制探索提供参考。

1 PFASs免疫毒性的流行病学研究

1.1 PFASs的免疫抑制作用

1.1.1 PFASs对抗体浓度的影响 多项研究提示,PFASs暴露与儿童免疫接种的抗体浓度降低有关^[18-20]。一项挪威母婴队列($n=99$)研究发现,产前PFASs暴露PFOS、PFOA、全氟壬酸(perfluorononanoic acid, PFNA)和全氟己烷磺酸(perfluorohexane sulfonate acid, PFHxS)与3岁儿童的风疹抗体滴度降低有关^[18]。同时,该队列的脐带血基因表达研究也支持产前PFASs暴露与3岁儿

童风疹抗体滴度下降有关的结论^[19]。另一项法罗群岛的出生队列($n=587$)研究表明^[11, 20],产前或产后血清PFASs浓度[全氟癸酸(perfluorodecanoic acid, PFDA)、PFHxS、PFNA、PFOA和PFOS]与5岁和7岁儿童白喉抗体和破伤风抗体水平呈负相关关系;并且,当该队列随访至13岁($n=516$)时表明,儿童血清PFASs浓度与破伤风抗体浓度和白喉类毒素之间仍呈现负相关关系^[20]。Stein等^[21]基于美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)1999—2000年和2003—2004年的数据($n=1191$)发现,血清PFASs(PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA)浓度与血清抗体阳性的12~19岁青少年的腮腺炎和风疹抗体浓度呈负相关,但未发现PFASs与麻疹抗体水平的关联。

对于成人而言,PFASs对成人免疫系统影响的流行病学研究较少,且主要集中在横断面研究。1999—2000年和2003—2004年NHANES($n=1202$)数据显示,血清PFOA和PFOS与成人(19~49岁)风疹抗体浓度呈负相关,而按照性别进行分层后,仅PFOA与男性风疹抗体浓度下降有关^[22]。另外,成人PFASs浓度与流感疫苗诱导的抗体浓度之间的关系也不一致^[23-24]。

因此,目前的流行病学研究显示产前或者儿童期暴露于PFASs与儿童免疫接种的抗体浓度降低有关,提示儿童接种疫苗后的抗体反应可能是PFASs引起机体免疫毒作用的敏感指标,但是对青少年和成人抗体浓度的影响并不一致,需要进一步深入研究。

1.1.2 PFASs对感染性疾病的影响 挪威母婴队列($n=99$)研究发现,产前PFOA和PFNA浓度与3岁儿童普通感冒发作次数之间呈正相关关系,PFOA和PFHxS则与3岁儿童胃肠炎发作次数之间存在正相关关系^[18]。一项丹麦欧登塞前瞻性儿童队列研究($n=359$)发现,产前PFOS和PFOA的暴露浓度越高,1~4岁儿童发烧的频率越高^[25]。Dalsager等^[26]继续对欧登塞队列($n=1503$)随访后也发现,产前PFOS暴露与儿童(出生至4岁)总感染性疾病风险增加有关,并且PFOS与PFOA暴露与下呼吸道感染风险增加有关。上海的出生队列研究($n=344$)显示,产前全氟丁烷磺酸(perfluorobutane sulfonic acid, PFBS)暴露浓度较高的学龄前儿童更易患呼吸道感染,这可能归因于免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)产生的免疫抑制作用^[27]。在西非几内亚比绍的一项研究($n=237$)也发现,血清PFASs暴露与2岁儿童发烧、腹泻、咳嗽和呕吐等感染性疾病或症状的发生率增加有关^[28]。

然而, PFASs 对感染性疾病的研究中也有一些不一致的结论。在挪威母婴队列中, PFOS、PFOA、PFHxS 和全氟庚烷磺酸(perfluoroheptane sulfonate, PFHpS) 与 0~3 岁儿童($n=1\,270$) 呼吸道感染(支气管炎/肺炎) 呈正相关关系, PFOS、PFOA 和 PFHpS 则与 0~3 岁儿童尿路感染呈负相关关系; PFOA 和 PFHxS 与 6~7 岁儿童($n=972$) 胃肠道感染呈正相关, 而未发现 PFASs 与呼吸道感染和耳部感染有关^[29]。日本的一项研究($n=343$) 表明, 产前 PFOS 和 PFOA 暴露与 18 个月儿童的感染性疾病无关^[30]。

1.2 PFASs 对免疫系统的过度激活作用

PFASs 可能引起免疫系统的不适当激活, 导致鼻炎、哮喘等过敏性疾病或自身免疫性疾病, 但现有研究结果也不完全一致。上海的一项出生队列研究($n=811$) 显示, 产前 PFOA、PFDA、全氟十二酸(perfluorododecanoic acid, PFDoA) 和 PFHxS 暴露增加了 1 岁儿童湿疹的风险^[31]。另一项在挪威奥斯陆的环境与儿童哮喘的出生队列研究($n=378$) 显示, 儿童期 PFHxS 暴露与 10 岁儿童湿疹呈正相关, PFOA 与 10 岁和 16 岁儿童鼻炎呈正相关, 而尚未发现其他类型的 PFASs 与儿童过敏性疾病之间的关联^[32]。美国 NHANES(2013—2014) 研究($n=607$) 显示血清 PFOA、PFOS、PFNA 和 PFHxS 浓度与儿童(3~11 岁) 哮喘患病率之间存在弱正相关性^[33]。挪威北部的一项青少年队列研究($n=675$) 显示, PFOS 和 PFHxS 与青少年(16~18 岁) 哮喘之间呈正相关^[34]。

一些研究则报告了不一致的结果。一项在西班牙的出生队列研究($n=1\,243$) 显示, 产前 PFNA 和 PFOS 暴露分别与儿童(1.5~7 岁) 哮喘和湿疹呈负相关^[35]。最新日本北海道环境与儿童健康研究($n=2\,689$) 显示, 产前暴露于 PFASs 可以降低 7 岁儿童喘息、湿疹和鼻炎的患病风险^[36]。挪威母婴队列($n=99$) 研究未发现产前 PFASs 浓度与 3 岁儿童哮喘有关^[18]。丹麦欧登塞的儿童出生队列研究($n=981$) 显示, 产前 PFASs 暴露与儿童(5 岁以下) 由医生诊断的哮喘或喘鸣之间无明显关联^[37]。

综上所述, 目前流行病学研究中比较一致的结论是: 产前或者儿童期暴露于 PFASs 与儿童免疫接种的抗体浓度降低有关, 但其结果可能受到疫苗的类型、接种者的年龄或性别等不同的影响。以上研究提示 PFASs 暴露可能会对不同发育时期的机体免疫系统产生不同的影响, 鉴于生命早期和儿童期处于发育关键时期, 其免疫系统易受到 PFASs 暴露的干扰, 因此关注 PFASs 对发育关键期免疫系统的影响更有意义。

PFASs 暴露与感染性或过敏性疾病之间的关联尚

不一致, 其原因可能是疾病结局的定义(基于问卷或由医生确诊) 不同, 研究人群、暴露水平及暴露评估时间(产前、产后或横断面) 不同。此外, 与 PFASs 暴露所致的其他不良健康效应相比, PFASs 免疫毒性相关的研究比较有限, 因此, 有关 PFASs 暴露与免疫相关疾病之间的关联还有待在不同地区、大样本的流行病学研究中进一步证实。

2 PFASs 对免疫系统影响的实验研究

2.1 对免疫器官的影响

免疫器官(如胸腺和脾脏等) 的质量是衡量免疫毒性最直观的指标。Yang 等^[38-39] 在雄性 C57BL/6 小鼠的饮食中添加 PFOA, 发现 PFOA 干扰了小鼠的免疫系统, 导致胸腺和脾脏质量减轻, 胸腺细胞和脾细胞总数也减少。Qazi 等^[40] 也得到相似结果, 雄性 C57BL/6 小鼠通过饮食每天暴露于 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS 10 d 后, 出现体重下降, 胸腺和脾脏质量显著减轻。Rockwell 等^[41] 通过单剂量 PFNA($0.1\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$) 腹腔注射 C57BL/6 四周后, 小鼠出现脾和胸腺萎缩, 同时脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 诱导的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达增加。Guo 等^[42] 研究发现 PFOS 会引起斑马鱼的肝脏损伤, 并通过影响溶菌酶活性干扰斑马鱼的肝脏免疫调节功能。

2.2 对免疫细胞的影响

目前研究发现 PFASs 会导致 T 细胞和 B 细胞总数减少^[43]。BALB/c 小鼠经皮肤暴露 PFOA 14 d 后, 脾脏 B 细胞总数和 T 细胞($\text{CD4}^+\text{CD8}^+$) 的数量减少^[44]。单剂量 PFNA($0.1\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$) 腹腔注射 C57BL/6 小鼠 4 周后, 胸腺中 $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ 双阳性 T 细胞数量均减少, 脾脏中 B 细胞($\text{CD14}^+\text{CD19}^+$) 数量也呈不同程度下降^[41]。Peden-Adams 等^[45] 研究虽然未发现 PFOS(总暴露剂量: 0.5、1 和 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 对雄性 B6C3F1 小鼠胸腺 T 细胞($\text{CD4}/\text{CD8}$) 亚群有影响, 但是发现 PFOS(总暴露剂量 $\geq 0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 引起小鼠脾脏中 T 细胞亚群的数量显著减少。

T 细胞依赖性抗体应答反应(T-cell-dependent antibody response, TDAR) 可以衡量 T 细胞和 B 细胞在抗体产生中的作用, 被认为是评估免疫毒性最灵敏的功能性实验^[46]。当 PFOS(总暴露剂量 $\geq 0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 灌胃成年雄性 B6C3F1 小鼠 28 d 后, TDAR 呈剂量反应性抑制^[45]。Shane 等^[44] 将 BALB/c 小鼠经皮肤暴露于 PFOA 4 d 后也观察到其抑制 TDAR 的反应。但是, Frawley 等^[47] 对大鼠每天灌胃 $0\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFDA 28 d 后, 未观察到其对 TDAR 的抑制作用。Qazi 等^[48] 发现饮食中

添加 PFOS(总暴露剂量: $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)也没有对 B6C3F1 雄性小鼠的 TDAR 产生影响,并且他们提出给药途径可能会影响 PFASs 诱导的免疫毒性作用。

同时,PFASs 对非特异性免疫细胞也有影响。Frawley 等^[47]对雌性 Harlan Sprague-Dawley 大鼠灌胃 PFDA($\geq 0.25 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$)后,发现大鼠肝脏和胸腺组织中巨噬细胞的吞噬活性降低。Peden-Adams 等^[45]研究显示,与对照组相比,短期 PFOS 暴露(总暴露剂量: 0.5 、 1 和 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)会导致雄性 B6C3F1 小鼠自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性增加,但在雌性小鼠中没有改变。当 $5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{周})^{-1}$ PFDA 灌胃 B6C3F1/N 小鼠 28 d 后,与对照组相比, NK 细胞的绝对数量减少^[47]。

2.3 对细胞因子的影响

细胞因子在免疫调节过程中发挥着重要作用。辅助性 T 细胞 1(T helper cells 1, Th1)主要分泌促炎细胞因子,例如 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2),可促进细胞免疫;辅助性 T 细胞 2(T helper cells 2, Th2)主要分泌抗炎细胞因子,例如白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),能促进免疫球蛋白产生并抑制 TH1 型细胞因子分化^[49]。Zheng 等^[50]对成年雄性 C57BL/6 小鼠的研究表明,PFOS 灌胃 [$20 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$] 7 d 会破坏小鼠脾脏中 Th1 与 Th2 之间的平衡,并倾向于向 Th2 状态转变,引起 TNF- α 、IL-4 和 IFN- γ 等细胞因子分泌紊乱,进而导致其体液免疫增强,细胞免疫减弱。Dong 等^[51]对成年 C57BL/6 小鼠的亚慢性效应研究也表明,PFOS 灌胃 60 d 会引起小鼠脾脏中 IL-10 上升,而 IL-2 和 IFN- γ 显著下降, Th1/Th2 失衡。Midgett 等^[52]分别用 PFOS(50 、 75 和 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)处理植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)/佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA)刺激的人外周血白血病 T 细胞(Jurkat 细胞),并用 PFOS(5 、 10 、 50 和 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)处理抗 CD3 刺激的 Jurkat 细胞,均发现 IL-2 显著下降;然而,即使在最高浓度 PFOA($10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)处理 Jurkat 细胞,与对照组相比,均未发现 PFOA 对 IL-2 有影响。Castaño-Ortiz 等^[53]在 2019 年首次报道了 PFOS 能干扰鸟类先天免疫的细胞因子,包括白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、TNF- α 、IL-4 和核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB),提示 PFOS 在鸟类中具有潜在免疫调节的潜能。

综上,动物实验研究表明,PFASs 会从免疫器官、免疫细胞和细胞因子等多方面干扰免疫系统,引起免疫器官萎缩,影响 T 淋巴和 B 淋巴细胞的发育,并导致细胞因子分泌紊乱,破坏体内的免疫平衡状态,产

生免疫毒性作用。

3 PFASs 免疫毒性的可能作用机制

3.1 依赖 PPAR- α 途径

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是核激素受体超家族的成员,主要有三种亚型: PPAR- α 、PPAR- β 和 PPAR- γ ^[54]。虽然目前 PFASs 产生免疫毒性的机制尚不清楚,但是已有研究提示其机制可能包括 PPAR- α 依赖性和非依赖性途径^[55]。PPAR- α 的激活被认为在 PFASs 产生免疫毒性作用过程中起关键作用^[56]。PFASs 是该受体的弱激活剂,可诱导肝过氧化物酶体增殖,而 PPAR- α 是一种配体激活的核受体,以特征性方式调节基因表达,并与炎症反应、细胞增殖和分化有关^[57]。Yang 等^[38-39, 43]通过对 PPAR- α 敲除小鼠的研究表明, PFOA 是一种 PPAR- α 有效的激动剂。Qazi 等^[40]对 PFOS 的研究中也得到相似结论, PFOS 处理的 C57BL/6 野生型小鼠出现胸腺和脾脏的萎缩,而 PPAR- α 敲除的小鼠的胸腺和脾脏未出现明显改变。Fang 等^[58]通过灌胃 BALB/c 小鼠 PFNA[3 或 $5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$]持续 14 d 后,小鼠体重减轻,胸腺和脾脏器官的质量减少,并且发现 PPAR- α 基因显著上调,提示 PFNA 可能是通过激活 PPAR- α 通路,从而产生免疫毒性作用。上述研究表明 PFASs 的免疫毒性作用可能依赖于 PPAR- α 途径,并且该途径可能具有独立的免疫作用。

3.2 激活 NF- κB 通路

NF- κB 是一种转录因子,在免疫细胞激活和细胞因子分泌中起着重要的作用^[59]。Corsini 等^[17]通过体外研究表明 PFOS 和 PFOA 均可激活 PPAR,但是他们对 PPAR- α 的依赖程度存在差异; PFOS 可能不依赖于 PPAR- α 途径,并通过激活 NF- κB 通路,抑制细胞因子 TNF- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10 和 IFN- γ 分泌,从而产生免疫毒性作用;而 PFOA 的免疫毒性作用依赖于 PPAR- α ,同时 p65 磷酸化和 κB 抑制因子(inhibitor of κB , I κB)也受到了抑制,从而干扰 TNF- α 的 mRNA 转录及其释放,提示 PFOA 通过依赖 PPAR- α 途径参与 NF- κB 通路的激活。Corsini 等^[60]通过人外周白细胞和人急性单核细胞白血病细胞系两种细胞模型评估了 PFBS,全氟辛烷磺酰胺(perfluorooctane sulfonamide, PFOSA)、PFOS、PFDA 四种 PFASs 对细胞因子释放的影响,结果显示四种 PFASs 均抑制了 TNF- α 的释放,而 PFOSA、PFOS 和 PFDA 抑制了 IL-6 的释放; PFOS、PFBS 和 PFDA 则抑制了 LPS 诱导的 I κB 的降解,

并且四种 PFASs 均抑制了 LPS 诱导下的 p65 磷酸化,提示 PFASs 通过干扰 LPS 诱导的 NF- κ B 活化,导致单核细胞中细胞因子释放减少。上述研究表明,PFASs 可以通过激活 NF- κ B 通路,调控细胞因子,进而影响免疫功能。

3.3 线粒体凋亡途径

线粒体途径是诱导细胞凋亡的关键通路,在这个过程中的关键事件包括线粒体膜通透性改变,细胞色素释放和半胱天冬酶(cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase)的激活^[61]。Mashayekhi 等^[62]研究发现 PFOA 能够诱导线粒体复合物 I 和复合物 III 中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高,同时线粒体膜电位缺损,细胞色素 C 释放,激活 caspase-9,从而诱导细胞凋亡或坏死。Hu 等^[63]通过 PFOA 和/或 PFOS(50~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理人肝癌细胞(HepG2 细胞),结果显示,PFOA 和/或 PFOS 会诱导 ROS 的产生,导致线粒体膜电位缺失,活化 p53、B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、caspase-9 等细胞凋亡相关基因表达,最终导致 HepG2 细胞的凋亡;并且表明 PFOA 与 PFOS 联合作用引起的毒性更大。Liu 等^[64]通过 PFOS 或 PFOA 处理淡水罗非鱼中原代培养的肝细胞 24 h 后,也发现 PFOS 或 PFOA 会导致 ROS 增多,同时超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶活性增加,而谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽硫转移酶活性降低,诱导氧化应激和细胞凋亡。上述研究表明,PFASs 可能通过影响线粒体膜的通透性,引起 ROS 增多,激活细胞凋亡信号通路,进而导致免疫毒性。

4 总结与展望

PFASs 作为一种持久性有机污染物,从流行病学调查和实验研究来看,PFASs 具有免疫毒性。流行病学研究最主要比较一致的结果表明 PFASs 与儿童接种疫苗后的抗体反应降低有关。但是目前 PFASs 对过敏性或感染性疾病影响的研究结果尚无定论,相关的队列研究比较有限,中国尚缺乏类似的研究报道,需要进一步在不同地区大样本的队列研究中探索 PFASs 暴露对免疫相关疾病的影响。本文还阐述了 PFASs 可能涉及的免疫毒性机制,但目前具体的机制尚不明确,且由于种属的差异,其免疫毒性机制相对复杂,外推到人体上也存在一定的局限性,因此深入探究 PFASs 免疫毒性及其相关分子机制是未来研究方向之一。另外,现有研究主要集中在 PFOA 和 PFOS 两种传统 PFASs 的研究,未来研究需要进一步探索其他类型的

PFASs 以及新型 PFASs 的免疫毒性作用以及具体作用机制。

参考文献

- [1] KRAFFT MP, RIESS JG. Selected physicochemical aspects of poly- and perfluoroalkylated substances relevant to performance, environment and sustainability-part one[J]. *Chemosphere*, 2015, 129: 4-19.
- [2] BERGER U, KAISER MA, KÄRRMAN A, et al. Recent developments in trace analysis of poly- and perfluoroalkyl substances[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 400(6): 1625-1635.
- [3] ANDERSSON EM, SCOTT K, XU Y, et al. High exposure to perfluorinated compounds in drinking water and thyroid disease. A cohort study from Ronneby, Sweden[J]. *Environ Res*, 2019, 176: 108540.
- [4] ROVIRA J, MARTÍNEZ M Á, SHARMA RP, et al. Prenatal exposure to PFOS and PFOA in a pregnant women cohort of Catalonia, Spain[J]. *Environ Res*, 2019, 175: 384-392.
- [5] ERICSON JOGSTEN I, NADAL M, VAN BAVEL B, et al. Per- and polyfluorinated compounds (PFCs) in house dust and indoor air in Catalonia, Spain: implications for human exposure[J]. *Environ Int*, 2012, 39(1): 172-180.
- [6] PIZZURRO DM, SEELEY M, KERPER LE, et al. Interspecies differences in perfluoroalkyl substances (PFAS) toxicokinetics and application to health-based criteria[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 106: 239-250.
- [7] SHA B, SCHYMANSKI EL, RUTTKIES C, et al. Exploring open cheminformatics approaches for categorizing per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)[J]. *Environ Sci Process Impacts*, 2019, 21(11): 1835-1851.
- [8] LIU Y, LI A, BUCHANAN S, et al. Exposure characteristics for congeners, isomers, and enantiomers of perfluoroalkyl substances in mothers and infants[J]. *Environ Int*, 2020, 144: 106012.
- [9] QIAO X, JIAO L, ZHANG X, et al. Contamination profiles and risk assessment of per- and polyfluoroalkyl substances in groundwater in China[J]. *Environ Monit Assess*, 2020, 192(2): 76.
- [10] SAKR CJ, KRECKMANN KH, GREEN JW, et al. Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers[J]. *J Occup Environ Med*, 2007, 49(10): 1086-1096.
- [11] GRANDJEAN P, ANDERSEN EW, BUDTZ-JØRGENSEN E, et al. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds[J]. *JAMA*, 2012, 307(4): 391-397.
- [12] GALLO V, LEONARDIG, BRAYNE C, et al. Serum perfluoroalkyl acids concentrations and memory impairment in a large cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(6): e002414.
- [13] LETER G, CONSALES C, ELEUTERI P, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and sperm DNA global methylation in Arctic and European populations[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2014, 55(7): 591-600.
- [14] LIN CY, WEN LL, LIN LY, et al. The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults[J]. *J Hazard Mater*, 2013, 244-245: 637-644.
- [15] EFSA. PFAS in food: EFSA assesses risks and sets tolerable intake[EB/OL]. [2020-09-17]. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/pfas-food-efsa-assesses-risks-and-sets-tolerable-intake>.
- [16] DEWITT JC, COPELAND CB, STRYNAR MJ, et al. Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(5): 644-650.
- [17] CORSINI E, AVOGADRO A, GALBIATI V, et al. *In vitro* evaluation of the

- immunotoxic potential of perfluorinated compounds (PFCs)[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 250(2): 108-116.
- [18] GRANUM B, HAUG LS, NAMORK E, et al. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood[J]. *J Immunotoxicol*, 2013, 10(4): 373-379.
- [19] PENNING S JL A, JENNEN DG J, NYGAARD UC, et al. Cord blood gene expression supports that prenatal exposure to perfluoroalkyl substances causes depressed immune functionality in early childhood[J]. *J Immunotoxicol*, 2016, 13(2): 173-180.
- [20] GRANDJEAN P, HEILMANN C, WEIHE P, et al. Serum vaccine antibody concentrations in adolescents exposed to perfluorinated compounds[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(7): 077018.
- [21] STEIN CR, MCGOVERN KJ, PAJAK AM, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 y: national Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(2): 348-357.
- [22] PILKERTON CS, HOBBS GR, LILLY C, et al. Rubella immunity and serum perfluoroalkyl substances: sex and analytic strategy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203330.
- [23] STEIN CR, GE Y, WOLFF MS, et al. Perfluoroalkyl substance serum concentrations and immune response to FluMist vaccination among healthy adults[J]. *Environ Res*, 2016, 149: 171-178.
- [24] LOOKER C, LUSTER MI, CALAFAT AM, et al. Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(1): 76-88.
- [25] DALSAGER L, CHRISTENSEN N, HUSBY S, et al. Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in the Odense Child Cohort[J]. *Environ Int*, 2016, 96: 58-64.
- [26] DALSAGER L, CHRISTENSEN N, HALEKOH U, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: a study among 1, 503 children from the Odense Child Cohort[J]. *Environ Int*, 2021, 149: 106395.
- [27] HUANG H, YU K, ZENG X, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and respiratory tract infections in preschool children[J]. *Environ Res*, 2020, 191: 110156.
- [28] TIMMERMAN CA G, JENSEN KJ, NIELSEN F, et al. Serum perfluoroalkyl substances, vaccine responses, and morbidity in a cohort of guinea-bissau children[J]. *Environ Health Perspect*, 2020, 128(8): 087002.
- [29] IMPINEN A, LONGNECKER MP, NYGAARD UC, et al. Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) during pregnancy and childhood allergy and asthma related outcomes and infections in the Norwegian Mother and Child (MoBa) cohort[J]. *Environ Int*, 2019, 124: 462-472.
- [30] OKADA E, SASAKI S, SAIJO Y, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants[J]. *Environ Res*, 2012, 112: 118-125.
- [31] CHEN Q, HUANG R, HUA L, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study[J]. *Environ Health*, 2018, 17(1): 8.
- [32] KVALEM HE, NYGAARD UC, LØDRUP CARLSEN KC, et al. Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes - implications of gender, exposure period and study design[J]. *Environ Int*, 2020, 134: 105259.
- [33] JACKSON-BROWNE MS, ELIOT M, PATTI M, et al. PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances) and asthma in young children: NHANES 2013-2014[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2020, 229: 113565.
- [34] AVERINA M, BROX J, HUBER S, et al. Serum perfluoroalkyl substances (PFAS) and risk of asthma and various allergies in adolescents. The Tromsø study Fit Futures in Northern Norway[J]. *Environ Res*, 2019, 169: 114-121.
- [35] MANZANO-SALGADO CB, GRANUM B, LOPEZ-ESPINOSA MJ, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances, immune-related outcomes, and lung function in children from a Spanish birth cohort study[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222(6): 945-954.
- [36] BAMAI YA, GOUDARZI H, ARAKI A, et al. Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: the Hokkaido study on environment and children's health[J]. *Environ Int*, 2020, 143: 105979.
- [37] BECK IH, TIMMERMAN CA G, NIELSEN F, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort[J]. *Environ Health*, 2019, 18(1): 97.
- [38] YANG Q, XIE Y, ERIKSSON AM, et al. Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator perfluorooctanoic acid in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(8): 1133-1140.
- [39] YANG Q, XIE Y, ALEXSON SE H, et al. Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(10): 1893-1900.
- [40] QAZI MR, XIA Z, BOGDANSKA J, et al. The atrophy and changes in the cellular compositions of the thymus and spleen observed in mice subjected to short-term exposure to perfluorooctanesulfonate are high-dose phenomena mediated in part by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα)[J]. *Toxicology*, 2009, 260(112/3): 68-76.
- [41] ROCKWELL CE, TURLEY AE, CHENG X, et al. Persistent alterations in immune cell populations and function from a single dose of perfluorooctanoic acid (PFNA) in C57BL/6 mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100: 24-33.
- [42] GUO J, WU P, CAO J, et al. The PFOS disturbed immunomodulatory functions via nuclear factor-κB signaling in liver of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 91: 87-98.
- [43] 杨谨, 李昂, 杨谦, 等. 过氧化物酶体增殖剂激活受体α对小鼠T、B细胞发育的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, 22(3): 296-298.
- YANG J, LI A, YANG Q, et al. Influence of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha on the development of T and B cells in mice[J]. *Chin J Cellular Mol Immunol*, 2006, 22(3): 296-298.
- [44] SHANE HL, BAUR R, LUKOMSKA E, et al. Immunotoxicity and allergenic potential induced by topical application of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a murine model[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111114.
- [45] PEDEN-ADAMS MM, KELLER JM, EUDALY JG, et al. Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate[J]. *Toxicol Sci*, 2008, 104(1): 144-154.
- [46] DEWITT JC, BLOSSOM SJ, SCHAIDER LA. Exposure to per-fluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances leads to immunotoxicity: epidemiological and toxicological evidence[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2019, 29(2): 148-156.
- [47] FRAWLEY RP, SMITH M, CESTA MF, et al. Immunotoxic and hepatotoxic effects of perfluoro-*n*-decanoic acid (PFDA) on female Harlan Sprague-Dawley rats and B₆C₃F₁/N mice when administered by oral gavage for 28 days[J]. *J Immunotoxicol*, 2018, 15(1): 41-52.

(下转第 235 页)