

TRAINING FOR THE HEALTH SECTOR

[Date ...Place ...Event...Sponsor...Organizer]

儿童免疫系统疾病

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

October 2011

学习目的

- ❖ 介绍免疫系统的复杂结构及功能，以及免疫损伤后对机体的影响
- ❖ 阐明围产期免疫系统的易损性
- ❖ 举例说明环境危险因素和免疫损伤的相关性

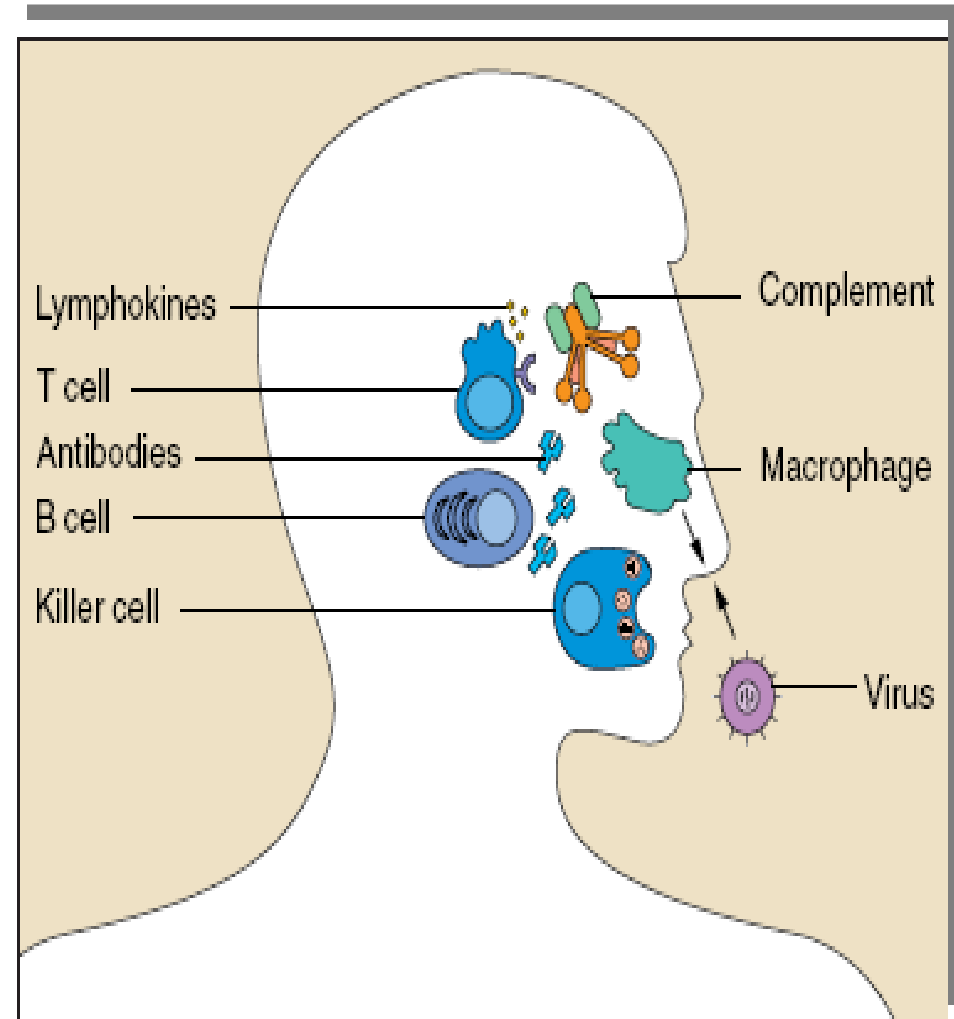
概述

- ❖ 免疫系统和免疫性疾病
- ❖ 围产期免疫易感性和发育性免疫毒性
- ❖ 影响免疫功能的环境危险因素
- ❖ 免疫变化的生物学标志物
- ❖ 未来的研究—新的挑战

免疫力 Immunity

❖ 通过多种复杂的、高度调控的、多细胞参与的生理机制来达到同一目：

- 识别自己与非己



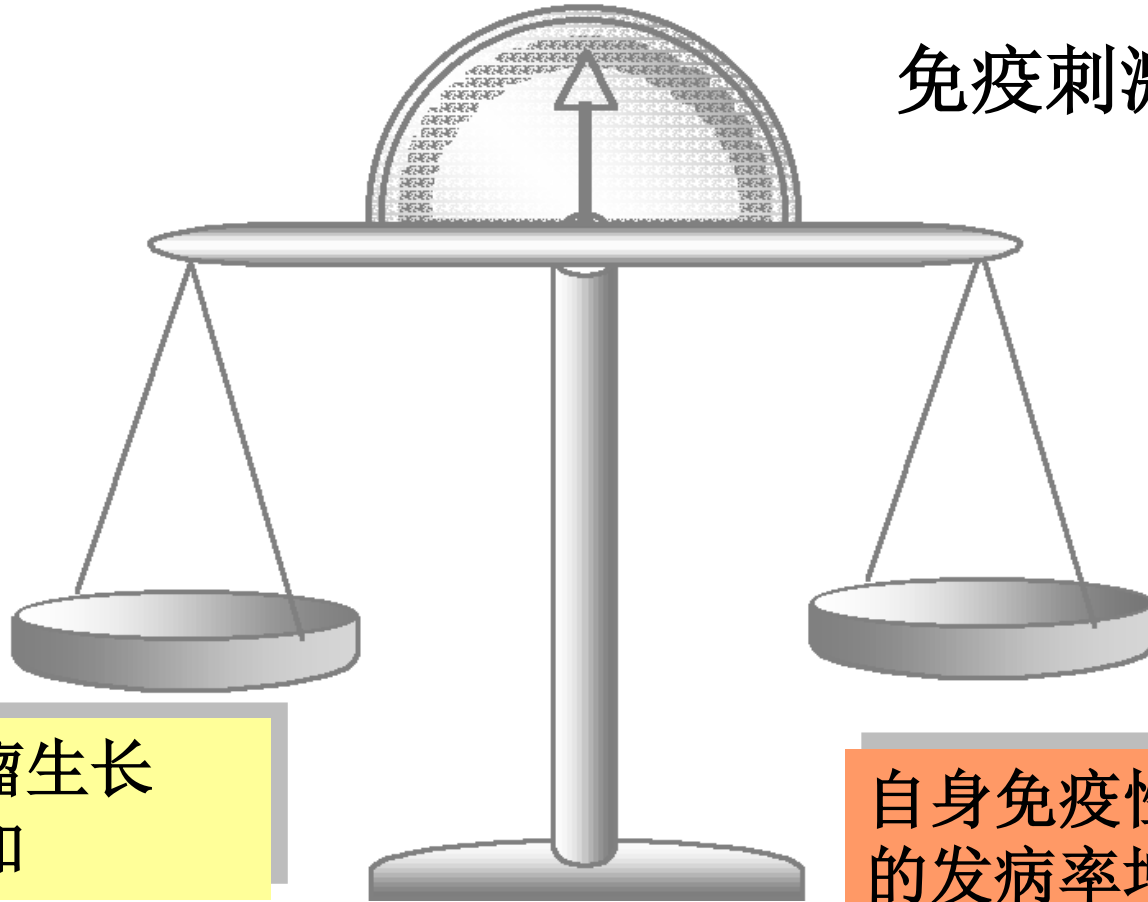
免疫力 Immunity

- ❖ 细胞因子：在免疫系统中的激素信使
- ❖ 细胞因子有促炎或抗炎效应
- ❖ T 淋巴细胞：产生主要的细胞因子：细胞表面有抗原特异性受体以识别外来病原
- ❖ 表达细胞膜表面分子**CD4**的T淋巴细胞是也被称为辅助T细胞
- ❖ 辅助T细胞被分为**Th1** 和 **Th2**两个亚类, 他们分泌的细胞因子为**Th1**型细胞因子和 **Th2**型细胞因子。
- ❖ **Th1**类型细胞因子主要参与促炎反应的免疫应答。
- ❖ **Th2**类型细胞因子主要参与抗炎反应的免疫应答。

免疫活性和免疫毒性

免疫抑制

免疫刺激



对感染和肿瘤生长的
敏感性增加

自身免疫性疾病和过敏
的发病率增加

免疫性疾病

免疫抑制

- 感染性疾病和肿瘤的发生率增加

免疫刺激

- 超敏反应



例如:

- ❖ 哮喘, 鼻炎, 湿疹, 风疹, 过敏反应
- ❖ 自身免疫性疾病: I型糖尿病, 类风湿性关节炎, 系统性红斑狼疮
- ❖ 变应性肺泡炎
- ❖ 接触性皮炎(T细胞因子介导的)
- ❖ 新生儿溶血病
- ❖ 肾小球基底膜损伤

免疫毒性

微效应 潜在效应

- ❖ 环境因素的影响可能在临床疾病之前几年就存在
- ❖ 当改变了的免疫系统受到另一个危险因素挑战时，临床疾病可能会即刻表现出来

发育中的免疫毒性

免疫相关性疾病的发病率日渐增长

- 围产期事件对日后机体抵抗机制至关重要

- 发育中的免疫系统对毒性物质非常敏感

儿童免疫系统 敏感性增强

- ❖ 3到12倍的剂量灵敏度
- ❖ 不同且不可预知的一系列改变
- ❖ 效应持久
- ❖ 潜伏性-直到生后免疫系统处于压力之下时，改变才能体现

适用于成人免疫功能的预测性方法不适用于发育中的免疫系统

免疫活性的平衡发展 从营养学所了解到的

母乳喂养
减少婴幼儿的过敏反应



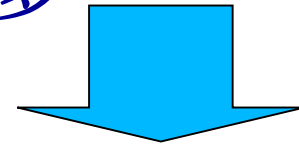
WHO.

儿童免疫平衡的发展: 从早期感染性疾病了解到的



Laborde A.

儿童早期感染性疾病减少，而过敏性疾病增多



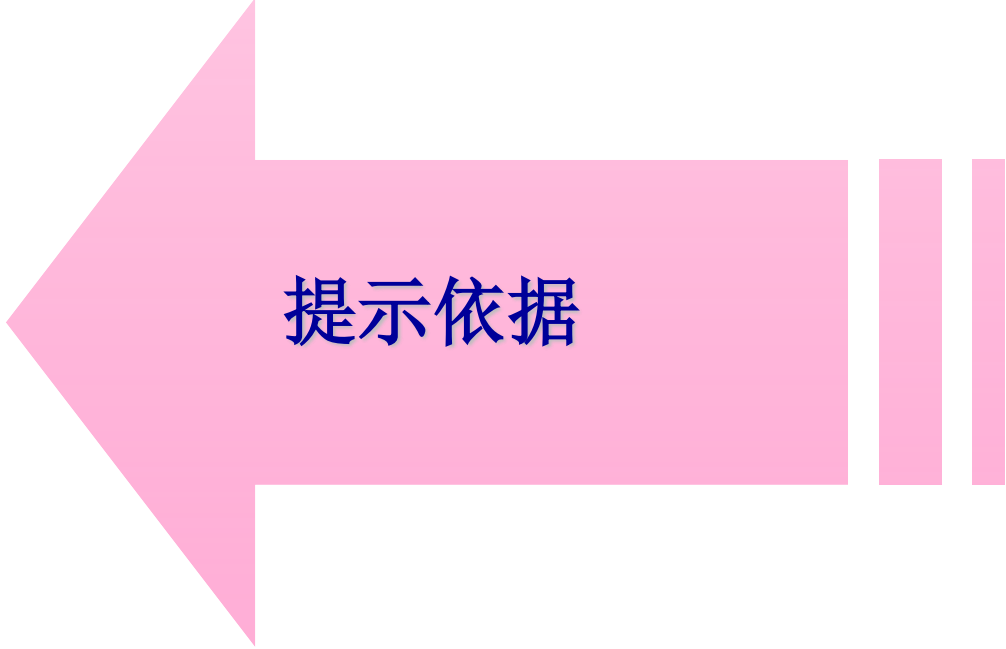
卫生学假设

免疫性疾病的危险因素

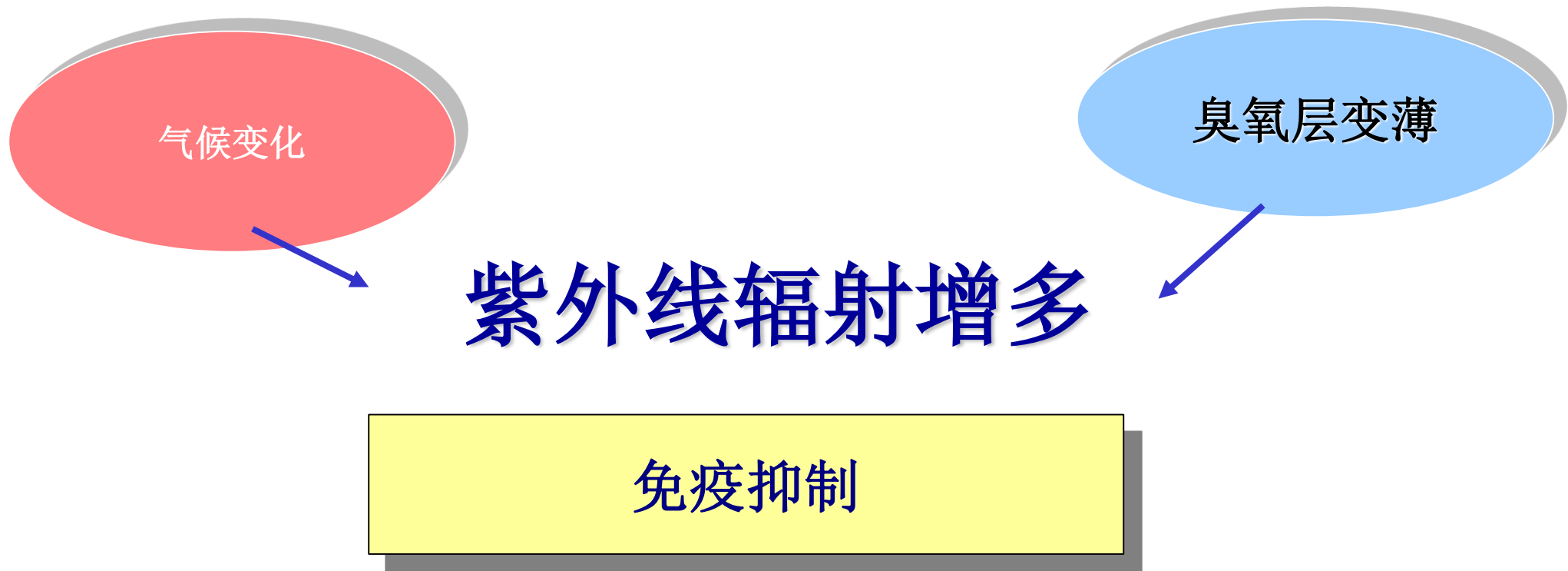
- ❖ 遗传因素
- ❖ 应激
- ❖ 微生物
- ❖ 放射线
- ❖ 化学物质
 - 药物
 - 环境污染物

环境污染物的免疫毒性

- ❖ 紫外线辐射
- ❖ 霉菌毒素
- ❖ 多环芳烃
- ❖ 多氯联苯/多溴联苯
- ❖ 金属
- ❖ 杀虫剂



提示依据



- ❖ 感染性疾病增多
- ❖ 疫苗接种后免疫应答受损
- ❖ 诱导皮肤癌

霉菌毒素

霉菌- 室内污染

❖ 过敏原或霉菌毒素的吸入与呼吸道和皮肤超敏性疾病有关

超敏反应



Laborde A.

霉菌毒素



FAO, 1991

免疫抑制

食物暴露

黄曲霉素B1和单端孢霉烯的摄入有较强的免疫抑制作用，同时也有致癌性。

室外污染 多环芳香烃(PAHs)

- ❖ 呼吸道感染的病例增多
- ❖ 多环芳烃引起的体液和细胞介导的免疫抑制
- ❖ 致癌作用与免疫毒性相关

免疫抑制



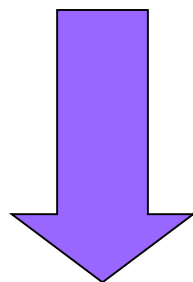
WHO

肿瘤风险增高

室内空气污染 固体燃料燃烧-吸烟

免疫抑制

- 呼吸道巨噬细胞活性降低



- 肺炎



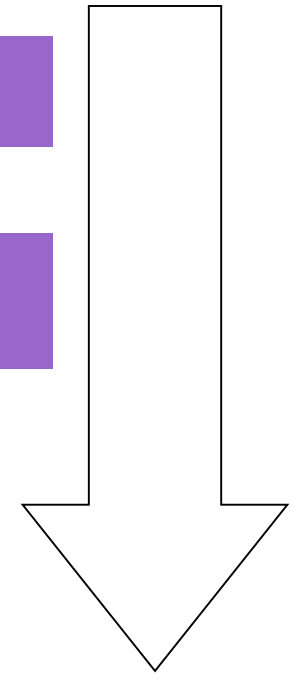
WHO

持续性有机物感染 从机会感染人群了解到的

PCBs – 台湾和日本的米糠油污染

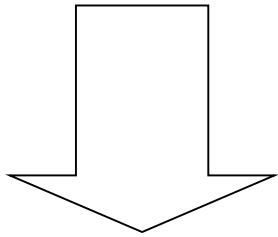
TCDD – 密苏里土壤被污泥油污染

PBBs – 密歇根乳制品污染



免疫抑制

多氯联苯的免疫抑制效应



- 对病毒的免疫反应降低



WHO/Aphaluck Bhatiasavi

砷

免疫抑制

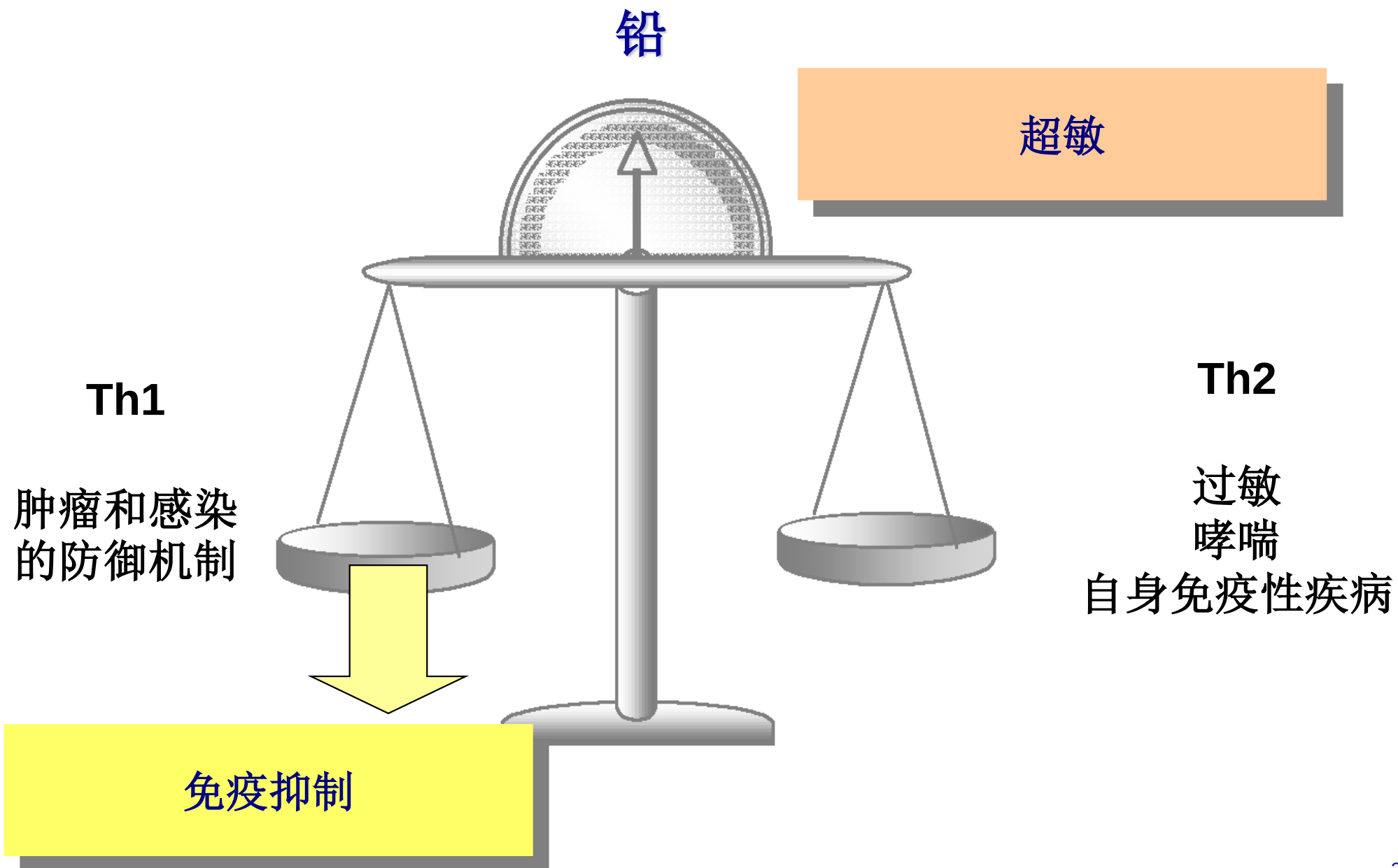
水源的慢性砷污染

- ❖ 感染后的免疫应答受损
- ❖ 与H1N1感染后死亡率增加有关.



WHO

Immune diseases and children



铅

发育中的免疫毒性

- 围产期对铅免疫毒性的敏感性增高
 - 血铅浓度低于10 microg/dL !
- 早期免疫毒性作用是持续性的
 - 即使血铅浓度已降到安全水平

与慢性炎症过程和自身免疫性疾病相关的其他金属物质

超敏	钙	汞
肾炎	✓	✓
自身免疫性疾病	✓	✓

农药

- 多数农药可刺激、抑制或下调免疫系统功能
- 当农药从身体清除时身体状况可改善!

免疫抑制



超敏反应

自身免疫性疾病

大部分的自身免疫性疾病和化学物质有关

毒油综合征: 类似硬皮病

L-色氨酸介导的嗜酸性粒细胞性肌痛综合征

地下水中含有重金属和碳氢化合物: 狼疮和抗核抗体

狼疮和狼疮综合征 (ANA 阳性)

多种遗传和环境因素相互作用

可能与下列因素有关

- 透气硅胶
- 三氯乙烯(空气和水污染)
- 汞, 金, 钙

过敏性哮喘

- 从**1980**年起，发达国家中患哮喘的儿童数量翻倍增多
- 对诱因的敏感性增加，还是诱因增多？
- 早期化学物暴露增多可能是高敏状态的决定因素

免疫毒性的生物标志物 研究需要

•单一的方法不能准确的对免疫毒性进行预测或诊断

常用的生物标志有:

- 细胞计数
- 细胞表面活性标志物
- 免疫球蛋白浓度
- 有丝分裂的反应
- 细胞因子的表达和分泌

新的挑战: 纳米材料

- ❖ 少数文献报道其免疫抑制作用
- ❖ 大部分文献表示了其的超敏作用
 - “类石棉” 炎症和肉芽肿形成
 - 过敏反应

预防

保护儿童，尤其是母亲和新生儿免受环境危险分子的侵害



Laborde A.

总结

- ❖ 免疫性疾病的病因可以是遗传性的，生物性的，物理和化学性的。
- ❖ 免疫系统是一个复杂的、易受其他各种因素干扰的系统，尤其是在生命早期。
- ❖ 早期的污染物暴露可导致儿童及成人期的免疫系统疾病。
- ❖ 越来越多的证据表明，持续有机物污染，农药，大气污染，金属污染，紫外线辐射，霉菌毒素污染可使免疫系统受损，出现免疫反应增强或免疫抑制效应。

健康和环境方面的主要问题

- ❖ 免疫性疾病的诊断和治疗
- ❖ 注意了解病人及其家庭的生活环境
- ❖ 与环境因素暴露相关的免疫性疾病一经发现及时上报，因为这可能是首发病例。
- ❖ 促进与环境危险因素相关免疫毒性的研究
- ❖ 保护妇女儿童免受污染物的侵害

Immune diseases and children

未来掌握在我们手中，
那就是我们的孩子



ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials for a broad audience. Further support was kindly provided by the UK Department of Health.

First draft prepared by Amalia Laborde MD (Uruguay)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

WHO Project coordination: Ruth A. Etzel, MD PhD
Marie-Noël Bruné, MSc

Latest update: October 2011

DISCLAIMER

- ❑ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❑ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❑ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❑ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❑ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❑ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会
儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由北京大学第一医院

李珊 校对

2014年8月