

靶器官毒理学丛书

TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES

免疫毒理学

Immunotoxicology

主编 谭壮生

赵振东

主审 常元勋

赵超英

北京大学医学出版社

靶器官毒理学丛书

TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES

免疫毒理学

Immunotoxicology

主编 谭壮生 赵振东
主审 常元勋 赵超英

北京大学医学出版社

MIANYI DULIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

免疫毒理学 / 谭壮生, 赵振东主编. — 北京:
北京大学医学出版社, 2011. 2

(靶器官毒理学丛书)

ISBN 978-7-5659-0108-9

I. ①免… II. ①谭… ②赵… III. ①免疫学: 毒理
学 IV. ①R392 ②R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 264360 号

免疫毒理学

主 编: 谭壮生 赵振东

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 江 宁 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 11.5 字数: 330 千字

版 次: 2011 年 4 月第 1 版 2011 年 4 月第 1 次印刷 印数: 1 - 2000 册

书 号: ISBN 978-7-5659-0108-9

定 价: 39.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

《靶器官毒理学丛书》，以机体各系统（器官）为“靶器官”，以靶器官损伤与外源化学物的关系为切入点，全面总结和介绍外源化学物对神经、血液、心血管、呼吸、免疫、消化、泌尿和生殖系统，以及眼、皮肤与骨的毒性表现、毒性机制、防治原则。重点介绍近几十年来外源化学物对人和动物致突变、生殖发育（致畸）毒性及致癌性。这将填补我国这一领域的空白。

本丛书是国内第一套全面介绍外源化学物对各系统（器官）损伤的丛书。北京大学医学出版社委托常元勋教授担任本丛书总主编，组织全国部分院校、省（市）疾病预防控制中心的教授、研究员，作为本丛书各分册的主编。

本丛书作为毒理学综合参考书，具有系统性、完整性和先进性。我相信本丛书对从事环境卫生、劳动卫生、环境保护和劳动保护等领域的工作和研究会有所帮助。

中国科学院院士
北京大学教授



2009年4月24日

丛书前言

20 世纪人类进步的一个表现是通过使用天然的和合成的化学物质解决迅猛增加的人口的生存问题，并且提高了人类的生活水平。但是经过一百多年的迅猛发展后，人们慢慢觉悟到生存、生活质量和安全是互相关联的，不可忽略其中任何一个方面。因此，环境有害化学因素对人体健康的影响已受到全社会的关注。

人体的生命活动是组成人体的各个系统（器官）功能的综合。因此，健康状态下系统（器官）方能行使正常功能，如血液系统中血液的循环，呼吸系统对气体的吸入和排出，消化系统对食物的消化和吸收，泌尿系统对代谢产物的排出，免疫系统的防御功能，健康的生殖系统关系到出生人口的素质，皮肤是人体重要的保护器官，眼是重要的视觉器官。然而，神经系统在人体各系统（器官）中起着主导作用，它全面地调节着体内各系统（器官）的功能，以适应内外环境的变化。由此可见，环境中任何一种化学因素，如果影响到某一系统（器官）或多种系统（器官）功能，将会引起人体综合功能的改变，导致损伤或死亡。

本丛书分为《神经系统毒理学》、《血液毒理学》、《呼吸系统毒理学》、《心血管系统毒理学》、《免疫毒理学》、《消化系统毒理学》、《泌尿系统毒理学》、《生殖与发育毒理学》、《皮肤、眼与骨毒理学》及《靶器官肿瘤毒理学》等 10 个分册。以机体各系统（器官）为“靶器官”，以靶器官损伤与外源化学物的关系为切入点，全面总结和介绍外源化学物对神经、血液、心血管、呼吸、免疫、消化、泌尿和生殖系统，以及眼、皮肤与骨的毒性表现、毒性机制、防治原则。重点介绍近几十年来外源化学物对人和动物致突变、生殖发育（致畸）毒性及致癌性。这将填补我国这一领域的空白。

由于本丛书是国内第一套全面介绍外源化学物对各系统（器官）损伤的丛书。为此，我们组织全国部分院校、省（市）疾病预防控制中心

中心的教授、研究员，作为本丛书各分册的主编。尤其令人振奋的是，作者群中有相当数量的年轻、学有所长的硕士、博士，显示了我国未来毒理学领域发展的巨大潜力。本丛书的编写得到了北京市疾病预防控制中心和江苏省疾病预防控制中心的资助，以及北京大学医学出版社的出版基金资助。同时还得到各分册主编、编委及编写人员所在单位领导的大力支持，使本丛书能够顺利出版发行。

本丛书作为毒理学综合参考书，具有系统性、完整性和先进性。对从事环境卫生、劳动卫生、食品卫生、毒理学、中毒抢救、环境保护和劳动保护等领域的专业人员的工作将有所帮助。

由于编写人员较多，文笔水平有差别。此外，对编写内容的简繁可能有所不同，难免有些疏漏之处，请读者谅解。

常元勳

2009. 3. 17

前 言

虽然几个世纪前已经注意到外源化学物能影响生物体对病原微生物的抵抗力，但直到 20 世纪 70 年代，有关免疫毒理学专著的出版和国际会议的召开，标志着免疫毒理学作为毒理学新的分支的诞生。其推动力主要来自公众和安全管理部門，对一些影响人类免疫系统功能的外源化学物持续关心和忧虑。免疫毒理学的检测方法首先是由相关管理部门和生产外源化学物或药物的厂商建立，其实验结果也主要用于对外源化学物的安全性评价。随着分子生物学不断地发展，以及与毒理科学地不断融合，使我们对毒物代谢及毒效过程有更加深入的了解；同时从分子角度了解免疫反应的细节，使我们从技术上，具备发展更简单有效的、能提供更多信息的实验方法，发现易感人群和敏感个体，为他们提供有效的防护措施。因此免疫毒理学的作用不仅仅体现在对外源化学物和药物的安全性评价上，还应该加深其基础研究和其他方面的应用，加深对免疫毒性机制的研究。近年来，免疫毒理的工作者把更多的注意力放在环境污染物对人群、牲畜和野生动物的免疫功能影响上，以加深对外源化学物的免疫毒性机制的了解和优化免疫毒性的危险度评价。研究表明，大西洋瓶鼻海豚和波罗的海海豹都对 PCBs (polychloro-biphenyls) 高度易感。它们通过食物链摄入大量的 PCBs，导致其抵抗力显著下降，种群数量显著减少。

对于人类，免疫毒性明显表现为免疫缺陷 (immunodeficiency)，变应反应和自身免疫反应。当半抗原 (小分子量抗原) 和完全抗原 (大分子量抗原) 进入机体常常引起变应性接触性皮炎、呼吸道刺激症状或食物过敏症状。免疫缺陷主要体现为对感染性疾病的抵抗力下降，病情加重，对肿瘤易感。自身免疫主要是对自身抗原识别出现障碍、某些被隔离的抗原被释放到血液中或自身成分与外源化学物结合引起抗原特性的改变，引发免疫反应，出现病理改变。

在免疫毒性的研究中，我们不可忽视炎性因子，尤其是细胞因子

的作用。这些因子常常由免疫细胞产生或作用于免疫细胞本身，同时这些因子也可由其他细胞产生或作用于其他细胞，它们在免疫系统和其他系统相互影响中起重要的媒介作用。在重视外源化学物对其他系统（器官）影响的同时，也不能忽视其对免疫系统的损伤，反之亦然。在这些方面，免疫-神经-内分泌系统的相互关系研究最为广泛和深入。大麻和鸦片毒瘾者常常表现出免疫系统受损症状，就是由于这些物质能刺激促肾上腺皮质激素和皮质类激素释放，间接影响免疫功能。

在免疫毒性的检测方法上，随着现代科学技术的不断发展，尤其是分子生物学的发展和检测技术的进步，已经发展了许多高度特异性和敏感性的方法，但对变应反应的某些类型和自身免疫反应仍然缺少适当的检测方法。在对免疫毒性检测结果的解释上，我们需要更多免疫检测指标与宿主抵抗力之间的定量的关系，因此需要在人群免疫毒理流行病学和野生动物免疫毒理学研究中投入更大的人力和物力。

本分册分总论和各论两部分，总论介绍了研究免疫毒理学的目的、意义、发展历史、主要研究内容、免疫系统的基本知识、免疫毒物、免疫毒性机制、免疫毒性的影响因素及研究方法等，各论重点介绍了一些常见免疫毒物的来源、接触机会、体内代谢转化、一般毒性概括、免疫毒性表现及免疫毒性机制。

本分册的编写我们邀请了国内多年从事免疫毒理学研究的专家、教授参与写作，由于水平有限，书中难免有不妥之处，敬请各位专家和读者批评指正。

赵超英 谭壮生

2010年8月

目 录

第一部分 总 论

第一章 概述.....	3	六、嗜酸性粒细胞	21
第一节 研究内容与发展史	3	七、嗜碱性粒细胞	21
一、研究内容	3	八、肥大细胞	21
二、发展史	3	第三节 抗 原	22
第二节 研究方向与展望.....	4	一、抗原的概念	22
一、人群免疫毒理学	4	二、影响抗原免疫原性的因素	23
二、发育免疫毒理学	5	三、抗原的特异性和交叉反应	24
三、药物免疫毒理学	5	四、抗原的分类	25
四、野生动物免疫毒理学	7	五、非特异性免疫细胞刺激剂	26
第二章 免疫器官、免疫细胞及其功能	11	第四节 抗体	28
第一节 免疫器官	11	一、抗体	28
一、骨髓	11	二、抗体结构	28
二、胸腺	12	三、抗体生物学功能	31
三、脾	13	四、各类免疫球蛋白的特点 ...	32
四、淋巴结	14	五、免疫球蛋白抗体形成.....	34
五、黏膜免疫系统	15	第五节 T淋巴细胞与细胞免疫	35
第二节 免疫细胞	16	一、T淋巴细胞的分化发育	35
一、T淋巴细胞	16	二、自然杀伤T细胞 (NKT细胞)	37
二、B淋巴细胞	16		
三、吞噬细胞	16		
四、树突状细胞	19		
五、自然杀伤细胞	20		

三、初始 T 淋巴细胞与记忆性	
T 淋巴细胞	38
第六节 B 淋巴细胞和体液免疫	
.....	41
一、B 淋巴细胞的表面分子	
.....	41
二、B 淋巴细胞的亚群	43
三、B 淋巴细胞的成熟	43
四、B 淋巴细胞的激活和分化-体	
液免疫应答	44
第七节 天然免疫细胞	46
一、主要天然免疫细胞	46
二、天然免疫应答的特点	49
第八节 细胞因子	50
一、概述	50
二、细胞因子的分类	51
三、细胞因子的主要生物学效应	
.....	53
四、细胞因子受体	53
第九节 主要组织相容性复合体	
.....	54
一、HLA 复合体的基因结构与	
组成	55
二、HLA 复合体的基本概念及	
遗传特征	56
三、MHC 抗原结构	57
四、MHC 抗原的表达及其调控	
.....	58
五、MHC 的功能	58
六、HLA 与医学	60

第十节 免疫调节	61
一、分子水平的免疫调节	61
二、细胞水平的免疫调节	64
三、整体和群体水平的免疫调节	
.....	65
第三章 致免疫毒性外源化学物	
及毒性表现	71
第一节 致免疫毒性外源化学物	
.....	71
一、外源化学物的概念	71
二、致免疫毒性的外源化学物	
.....	71
第二节 外源化学物致免疫	
毒性的特点	72
一、灵敏性	72
二、多样性	73
三、差异性	73
四、个体差异	74
第三节 免疫抑制	74
一、免疫抑制的表现与机制	
.....	74
二、引起免疫抑制的外源化学物	
.....	75
第四节 免疫刺激	76
一、免疫刺激的概念及机制	
.....	76
二、免疫刺激剂的种类	77
三、免疫刺激的副作用	81
第五节 变应反应	82
一、变应反应的类型	83

二、致变应反应的外源化学物	85
三、变应反应机制	86
第六节 自身免疫反应	86
一、自身免疫反应的表现与机制	86
二、引起自身免疫反应的 外源化学物	87
第七节 影响免疫系统毒性因素	87
一、心理、生理、神经	87
二、神经、内分泌与免疫系统的 相互作用	89
三、年龄、性别与免疫功能	91
四、时间与免疫	92
第四章 外源化学物致免疫 系统毒性机制	96
第一节 免疫细胞 DNA 损伤 和凋亡	96
一、免疫细胞 DNA 损伤	96
二、免疫细胞凋亡	96
第二节 神经-内分泌-免疫 调节机制	98
一、细胞因子对免疫应答的影响	99
二、对抗原加工和转录因子的 影响	99
三、第二信使与免疫抑制	100
四、芳香烃受体途径	101

五、共刺激因子途径	101
第五章 免疫毒性研究方法	104
第一节 免疫病理学检查与免疫 功能评价方法	104
一、免疫病理学检查	104
二、免疫功能评价方法	104
第二节 变应反应和自身免疫 反应检测方法	106
一、变应反应的检测方法	106
二、自身免疫反应相关实验	108
第三节 细胞因子检测方法与 转基因动物模型	109
一、细胞因子检测方法	109
二、转基因动物模型	109
第四节 新的免疫检测方法	109
一、荧光细胞芯片测定法	110
二、钥孔贼血蓝素实验	110
三、羧基荧光素乙酰乙酸琥珀酰 亚胺酯淋巴细胞转化实验	111
四、流式细胞术	112
五、免疫细胞表型分析	113
六、磁珠分离术	113
第五节 免疫毒性作用的 评价原则	114

第二部分 外源化学物的免疫毒性

第六章 金属及其化合物

..... 121

第一节 镉及其化合物..... 3

一、理化性质 3

二、来源、存在与接触机会 ... 3

三、吸收、分布、代谢与排泄

..... 3

四、毒性概述 122

五、毒性表现 124

六、毒性机制 126

第二节 汞及其化合物..... 128

一、理化性质 128

二、来源、存在与接触机会

..... 129

三、吸收、分布、代谢与排泄

..... 129

四、毒性概述 130

五、毒性表现与机制 132

第三节 铝及其化合物..... 134

一、理化性质 134

二、来源、存在与接触机会

..... 134

三、吸收、分布、代谢与排泄...

..... 134

四、毒性概述 135

五、毒性表现 137

六、毒性机制 139

第四节 铜及其化合物..... 140

一、理化性质 140

二、来源、存在与接触机会

..... 140

三、吸收、分布、代谢与排泄

..... 140

四、毒性概述 141

五、毒性表现与机制 142

第五节 铍及其化合物..... 144

一、理化特性 144

二、来源、存在与接触机会

..... 144

三、吸收、分布、代谢与排泄

..... 144

四、毒性概述 145

五、毒性表现 146

六、毒性机制 148

第六节 铅及其化合物..... 150

一、理化性质 150

二、来源、存在与接触机会

..... 150

三、吸收、分布、代谢与排泄

..... 150

四、毒性概述 151

五、毒性表现 153

六、毒性机制 156

第七节 镍及其化合物..... 157

一、理化特性 157

二、来源、存在与接触机会	157
三、吸收、分布、代谢与排泄	157
四、毒性概述	158
五、毒性表现	159
六、毒性机制	160
第七章 砷及其化合物	170
一、理化性质	170
二、来源、存在与接触机会	170
三、吸收、分布、代谢与排泄	170
四、毒性概述	171
五、毒性表现	173
六、毒性机制	175
第八章 石棉	177
一、理化性质	177
二、来源、存在与接触机会	177
三、吸入与转归	177
四、毒性概述	178
五、毒性表现与机制	180
第九章 有机磷农药	186
一、理化性质	186
二、来源、存在与接触机会	186
三、吸收、分布、代谢与排泄	186
四、毒性概述	187

五、毒性表现	190
六、毒性机制	194
第十章 氨基甲酸酯类农药	199
第一节 西维因	199
一、理化性质	199
二、来源、存在与接触机会	199
三、吸收、分布、代谢与排泄	199
四、毒性概述	200
五、毒性表现	201
六、毒性机制	204
第二节 其他氨基甲酸酯类农药	205
一、理化性质	205
二、来源、存在与接触机会	205
三、吸收、分布、代谢与排泄	205
四、毒性概述	206
五、毒性表现	208
六、毒性机制	210
第十一章 硫与氧化合物	215
第一节 二氧化硫	215
一、理化性质	215
二、来源、存在与接触机会	215
三、吸收、分布、代谢与排泄	215

四、毒性概述	216
五、毒性表现	217
六、毒性机制	218
第二节 臭氧	219
一、理化性质	219
二、来源、存在与接触机会	219
三、吸收、分布、代谢与排泄	220
四、毒性概述	220
五、毒性表现与机制	222
第十二章 氯代烷烃与环氧 化物	229
第一节 四氯化碳	229
一、理化性质	229
二、来源、存在与接触机会	229
三、吸收、分布、代谢与排泄	229
四、毒性概述	231
五、毒性表现与机制	233
第二节 环氧乙烷	236
一、理化特性	236
二、来源、存在与接触机会	237
三、吸收、分布、代谢与排泄	237
四、毒性概述	237
五、毒性表现	240
六、毒性机制	241

第十三章 氯代烯烃类与氯代 环烃类	244
第一节 氯乙烯	244
一、理化性质	244
二、来源、存在与接触机会	244
三、吸收、分布、代谢与排泄	244
四、毒性概述	245
五、毒性表现	247
六、毒性机制	247
第二节 六氯苯	248
一、理化性质	248
二、来源、存在与接触机会	248
三、吸收、分布、代谢与排泄	248
四、毒性概述	248
五、毒性表现	250
六、毒性机制	251
第十四章 芳香族烃类	254
第一节 多环芳烃	254
一、理化特性	254
二、来源、存在与接触机会	254
三、吸收、分布、代谢与排泄	255
四、毒理概述	255
五、毒性表现	257
六、毒性机制	259

第二节 二噁英	261	一、理化性质	278
一、理化特性	261	二、来源、存在与接触机会	278
二、来源、存在与接触机会	261	三、吸收、分布、代谢与排泄	278
三、吸收、分布、代谢与排泄	262	四、毒性概述	279
四、毒性概述	262	五、毒性表现	280
五、毒性表现	264	六、毒性机制	281
六、毒性机制	264	第三节 偏苯三酸酐	282
第三节 多氯联苯	265	一、理化性质	282
一、理化性质	265	二、来源、存在与接触机会	282
二、来源、存在与接触机会	266	三、吸收、分布、代谢与排泄	283
三、吸收、分布、代谢与排泄	266	四、毒性概述	283
四、毒性概述	267	五、毒性表现与机制	285
五、毒性表现与机制	269	第十六章 酰胺类与醛类	289
第十五章 酯类与酸酐类	274	第一节 环磷酰胺	289
第一节 邻苯二甲酸酯类	274	一、理化性质	289
一、理化性质	274	二、来源、存在与接触机会	289
二、来源、存在与接触机会	274	三、吸收、分布、代谢与排泄	289
三、吸收、分布、代谢与排泄	274	四、毒性概述	290
四、毒性概述	275	五、毒性表现与机制	292
五、毒性表现	277	第二节 甲 醛	295
六、毒性机制	277	一、理化性质	295
第二节 甲苯二异氰酸酯 ...	278	二、来源、存在与接触机会	295

三、吸收、分布、代谢与排泄	296	四、毒性概述	313
四、毒性概述	296	五、毒性表现	314
五、毒性表现与机制	298	六、毒性机制	315
第十七章 氯代烃杀虫剂		第四节 氯丹	315
	303	一、理化性质	315
第一节 滴滴涕	303	二、来源、存在与接触机会	316
一、理化性质	303	三、吸收、分布、代谢与排泄	316
二、来源、存在与接触机会	304	四、毒性概述	316
三、吸收、分布、代谢与排泄	304	五、毒性表现与机制	318
四、毒性概述	305	第十八章 有机颗粒物	322
五、毒性表现	307	第一节 种类、来源及暴露	322
六、毒性机制	308		322
第二节 六六六	309	一、植物性粉尘	322
一、理化性质	309	二、动物性粉尘	322
二、来源、存在与接触机会	309	三、人工合成有机粉尘	323
三、吸收、分布、代谢与排泄	309	第二节 对健康的影响	323
四、毒性概述	309	一、有机粉尘毒性综合征 (organic dust toxic syndrome, ODTS) 或毒性肺炎 (toxic pneumonitis)	323
五、毒性表现	311		323
六、毒性机制	311	二、呼吸道炎症	323
第三节 甲氧滴滴涕	312	三、有机尘肺	324
一、理化性质	312	四、致癌作用	324
二、来源、存在与接触机会	313	五、棉尘症	324
三、吸收、分布、代谢与排泄	313	六、单纯性非特异性呼吸道刺激	324
			324
		七、其他危害	324

第三节 对免疫系统的影响	325	第二节 糖皮质激素.....	331
一、变应性肺炎	325	一、概述	331
二、职业性哮喘	325	二、免疫抑制作用	334
三、变应性肺泡炎	326	三、作用机制	335
第十九章 药物.....	328	四、不良反应	336
第一节 青霉素.....	328	第三节 环孢素 A	337
一、概述	328	一、概述	337
二、用途	329	二、用途与免疫抑制作用 ...	338
三、变应反应	329	三、不良反应	339
四、注意事项	331	四、注意事项	339