

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2019.04.011

环境因素和过敏性疾病

周晓鹰,唐颖娟,魏涛,刘杰

(常州大学 制药与生命科学学院,江苏 常州 213164)

摘要:世界性的过敏性疾病的患病率正在上升,且该类疾病的发病机制复杂性及其发展严重性继续增加,儿童和青少年群体逐渐成为这一趋势的主体。过敏性疾病包括哮喘、过敏性鼻炎、过敏性接触性皮炎、特应性皮炎、食物过敏症等等,患者生活质量和正常社交受到极大影响。研究显示,大气和气候的变化包括人类活动引起的全球变暖,对生物圈、生物多样性和人们周围的生活环境,包括天气、居住条件、办公场所等都产生极大影响,导致过敏性疾病患病率和过敏休克死亡率上升,同时环境因素对该病的治疗效果也有影响。所以,维护良好环境对人类健康有着不可忽视的作用。

关键词:环境因素;过敏性疾病;生物多样性;微生物;气候变化;空气污染;接触性过敏原

中图分类号:R 12

文献标志码:A

文章编号:2095-0411(2019)04-0076-10

Environmental Factors and Allergic Diseases

ZHOU Xiaoying, TANG Yingjuan, WEI Tao, LIU Jie

(School of Pharmaceutical Engineering & Life Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Nowadays, the prevalence of allergic diseases is increasing in the world. The complexity and severity of allergic diseases still increase especially in children and adolescents. Allergic diseases, including asthma, anaphylaxis, allergic rhinitis, allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and food/drug allergies, deeply affect the life quality and social ability of human beings. A wide body of evidences show that the major changes in atmosphere are associated with climate, which has been influencing the biosphere, biodiversity, and human environment, including weather, habitation and office life, resulting in significant increases in morbidity of allergic diseases and mortality of anaphylactic shock and contributing to therapeutic effects of the allergic diseases. Therefore, maintaining of a good environment plays on important role in human health.

Key words: environment factors; allergic diseases; biodiversity; microorganisms; climate change; air

收稿日期:2018-04-24。

基金项目:常州大学人才引进基金项目(ZMF14020066);常州科技局国际交流研究基金项目(KYJ1520305);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX18-0964)。

作者简介:周晓鹰(1957—),女,博士,常州大学外籍特聘教授。E-mail: xiaoyingzhou@cczu.edu.cn

引用本文:周晓鹰,唐颖娟,魏涛,等.环境因素和过敏性疾病[J].常州大学学报(自然科学版),2019,31(4):76-85.

pollution; contact allergens

过敏性疾病是多因素异质性疾病,受到环境和遗传共同作用,可发生在多个器官组织(典型症状包括哮喘、鼻炎、胃肠道症状、皮肤损伤),且患者年龄跨度大。当前,全球过敏性疾病的患病率上升,儿童和青少年成为这一趋势的主体,发病机制更复杂且发展过程更严重,患者生活质量下降且社交受到极大影响。过敏性疾病由个人遗传易感性和周围环境因子相互作用产生^[1-2]。本文综述了影响过敏性疾病的发病和病程的各类环境因素,包括环境生物多样性的变化、微生物生态平衡的破坏和改变、气候变化和空气污染导致过敏原的突变和量的变化等。

1 过敏性疾病

1.1 过敏性疾病

过敏性疾病包括危及生命的过敏休克反应、食物过敏、药物过敏、过敏哮喘、鼻炎、结膜炎、湿疹、嗜酸性等疾病(花粉和昆虫过敏等)。全球范围内,约有2.5亿人有食物过敏症,有3亿人患有哮喘,4亿人有鼻炎,总人口中十分之一有药物过敏反应。更重要的是,同一位患者可产生不同过敏症状。这意味着患者需要了解潜在诱因,并且接受更加细致的诊断和治疗^[3]。

过敏性哮喘(Allergic Asthma)是一种复杂性疾病,症状不断变化且反复,患者病症主要有气道阻塞、支气管高反应和潜在的炎症反应。该疾病发病由自身遗传因素和免疫系统发育时期的环境因素共同导致。据世界卫生组织统计,每年有25万人因哮喘死亡,预计2025年哮喘患者人数会增至4亿^[3-4]。

过敏性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)是一种常见疾病,主要症状有鼻痒、鼻充血、打喷嚏、流鼻涕等。该疾病严重影响了儿童的生活质量,也给家庭和社会带来较大经济负担。在中国,儿童AR的普遍性和相关症状随着地区不同也有所差异,总的来说,人口密集地区的发病率高于人口稀疏地区^[5-6]。

过敏性接触性皮炎(Allergic Contact Dermatitis, ACD)是一种常见的皮肤疾病,由接触皮肤的抗原激发IV型超敏反应引起。同时ACD是一种常见的职业性皮肤病,20%的工作健康问题和ACD有关。接触性过敏原主要来自化妆品、个人洗护用品、装饰品、医疗保健场所和工作场所^[7]。

特应性皮炎(Atopic Dermatitis, AD)是一种复发性皮肤炎症,也被称为“特应性湿疹”,其主要症状是瘙痒,现已成为发达国家主要的公共卫生问题。湿疹的终生患病率较高(10%至20%),发展中国家的发病率逐渐上升。不同国家和地区的研究显示,环境因素和儿童湿疹发病率相关^[8-9]。

食物过敏(Food Allergy)是一种在特定的人群中,由特定食物引发特异性免疫应答并造成的不良健康效应。接触食物(如牛奶、花生和鸡蛋)后,患者会有麻疹、气喘、呕吐等症状。嗜酸性的胃肠功能紊乱(EGID)也是由食物引起的。微生物因子的缺少、肠道菌群的平衡破坏维生素D的缺少以及环境中化学成分变化都会导致食物过敏的患病率迅速上升^[10]。

1.2 过敏性疾病机制

肥大细胞和嗜碱细胞是过敏反应中的核心细胞,激活脱颗粒释放化学介质是这些细胞的主要特征。这些细胞被激活的途径有多种,但是激活引起的临床症状相同。

过敏反应(Allergic reaction)的经典机制是特异性免疫球蛋白E(IgE)介导的I型急性反应,称IgE依赖通路。这个机制认为,过敏反应需要在之前对个体进行过敏原的预敏化。药物抗原和特异性的IgE多价桥连结合,并和细胞表面的FcεRI受体引起交叉耦合,胞质酪氨酸活化基序的磷酸化和引发信号转导级联,导致胞内钙离子诱导脱颗粒,释放大量的蛋白质化学介质。

与上述经典的 IgE 介导的过敏反应不同,肥大细胞或嗜碱细胞也能够被其他非 IgE 驱动的机制激活,称非 IgE 依赖通路,又称类过敏反应(Anaphylactoid reaction)。暴露于抗原而使机体预敏,但仍产生相同的临床症状。非 IgE 介导的过敏反应不需要预先暴露于抗原而使机体预敏,但仍产生相同的临床症状。引起类过敏反应的细胞激活途径有多种:比如血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)及其受体、IgG 介导的交联其受体 Fc γ RIIIA 级联激活系统、干细胞因子(stem cell factor)及其受体 c-Kit 激活系统、补体(complement)及其受体、缓激肽(bradykinin, BK)及其受体激活系统和其他细胞膜表面受体激活系统^[11]。

2 环境及其变化

人类行为改变了全球环境,生态环境的破坏导致其他生物种群数目下降,某些物种甚至灭绝。研究显示,大气和气候的变化(如人类活动引起的全球变暖),对生物圈、生物多样性和人们周围的生活环境(包括天气、居住条件、办公场所等)产生极大影响。生物多样性损失、生物和微生物群落的变化、气候变化、空气污染等等都在不同程度上成为摄入性或接触性的过敏原(图 1),并成为过敏性疾病患病率上升的主要原因。

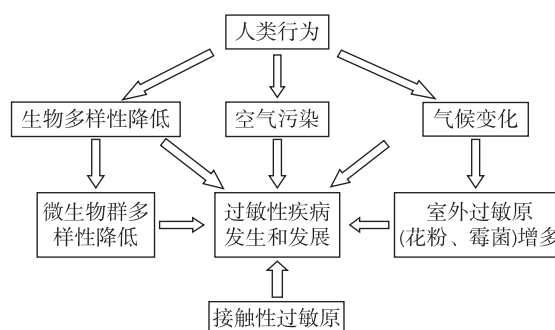


图 1 环境因素及其变化影响过敏性疾病的发生和发展

2.1 生物多样性损失

生物多样性(Biodiversity)的构成主要有动植物、微生物及其赖以生存的环境和周围生态系统。近年来,社会工业化、城市化步伐加快,生物多样性不断下降,越来越多的人亲近自然的机会变得有限。充分接触自然对人体健康十分重要,尤其可以维持人体微生物群的稳定(有利于抵御炎症反应)。“生物多样性假说”(Biodiversity Hypothesis)指出,如果与自然环境和其他物种的接触次数减少,人体的免疫调节系统会变迟钝^[12-14]。

生物多样性损失的同时,过敏反应及其他慢性炎症疾病的发病率正在快速增长,两者的相关性也许比以前大得多^[12]。研究表明,敏感个体居住地周围的环境多样性(植被种类和土地使用类型)比健康个体的低^[13]。动植物的多样性塑造了微生物的多样性,动植物多样性降低,也会影响微生物多样性。微生物群落过敏症相互关系的研究发现,健康青少年与对过敏原敏感的青少年相比,身上的变形菌种类更多。人皮肤上不动杆菌 *Acinetobacter*(一种变形菌)的高水平与血液中重要的抗炎信号分子——白细胞介素-10 的高水平相关^[14]。

过敏性疾病的发展过程十分复杂,是环境和基因共同作用的结果。生物多样性的降低可直接影响人体免疫系统和免疫应答,也可使免疫基因发生突变,造成免疫异常,从而影响哮喘、鼻炎等过敏性疾病的发展过程^[15-17]。

调查表明,现在生物多样性损失的速率没有下降的迹象,在未来的一段时间内,维持生物多样性平衡仍然面临巨大压力。人们在探索过敏性疾病的治疗方案的同时,也需要采取大量的环境保护措施^[12]。

2.2 微生物

人们生存环境中存在大量微生物,“卫生假说”(Hygiene Hypothesis)提出,幼年时期几乎不接触感

染因子、共生微生物(如肠道菌群和益生菌)和寄生虫,免疫系统的自然发育会被抑制,人体易发生过敏性疾病。这说明人体健康与周围微生物群密切相关。流行病学资料显示,儿童早期接触农场环境、宠物、兄弟姐妹或进入托儿班,可接触大量微生物,它们的存在使得哮喘、鼻炎和特应性皮炎的发病风险降低^[18]。研究发现,生活在农场的孩子的床垫灰尘(适合细菌生长)比例高于对照组(同一地区不生活在农场的孩子),而农场孩子的哮喘发病率低于对照组。微生物能够激活非特异性免疫系统,此外人体接触大量不同种类微生物,可防止有害细菌在呼吸道“扎根生长”,这可能使哮喘发病率降低^[19]。哮喘儿童的肺部致病菌数明显高于正常孩子,接受抗生素治疗后,其致病菌数下降,气道反应性明显降低^[20-21]。

肠道微生物多样性与气道的微生物群稳定同等重要。早期肠道微生物定植直接影响非特异性免疫和特异性免疫系统的发育,共生微生物可增强肠道屏障功能,分泌抗菌因子,阻止致病菌的定植,并加强调节性B细胞或T细胞应答反应。大量研究表明,人体代谢过程与免疫系统的失常(如炎症肠疾病、肥胖、过敏等)和童年时期肠道菌群稳态失调有关^[18]。怀孕期间,母亲和孩子之间有紧密的“免疫互动”(Immunological interactions),母亲体内的微生物会直接影响胎儿免疫系统发育,甚至通过表观遗传机制改变基因表达。这些都会对出生后婴儿的生理适应能力和疾病易感性产生影响^[22]。自然分娩和哺乳过程中,孩子可以从母体得到大量微生物。挪威地区一项对妊娠人群(40614对母子参与其中)的调查显示,怀孕期间(评估22周的妊娠期)益生菌牛奶的消费情况与特应性湿疹和鼻结膜炎的发病率相关。相比没有摄入益生菌(Probiotics)或者只有一方摄入益生菌的母子,双方(怀孕期间的母亲和出生6个月之后的孩子)都摄入益生菌,结果是孩子患鼻结膜炎风险降低得更明显^[23]。有研究显示,肠道微生物群和一岁婴儿的食品过敏有关,在166个婴儿中,对一种或几种食物过敏原敏感的个体占7.2%,这些敏感个体的微生物多样性更低^[24]。剖腹产出生的孩子对鸡蛋和牛奶的过敏率是顺产孩子的2倍^[25]。这些研究表明,早期肠道微生物定植可能对特应性疾病(如食物过敏)的发展产生影响^[26]。

皮肤上的共生微生物可抵御外来致病菌,能避免其在皮肤上定植。共生微生物群可调节宿主的非特异性和特异性免疫系统,它们可能通过适当的调节功能,使皮肤T细胞准确识别“正确”抗原,从而产生相应的免疫反应。个人衣物、洗护用品、美妆产品和局部或全身抗生素的使用会对皮肤微生物群的多样性及数量产生影响^[27]。最近研究发现,细菌不仅能存在于皮肤表面,还能穿过最外层皮肤保护屏障,进入皮肤更深处。这意味着皮肤健康或发生病变,微生物群的存在对免疫稳态的影响是显著的。20世纪70年代,研究人员发现,过敏性皮炎病灶处的金黄色葡萄球菌定植数目明显增加^[28]。Heidi H. Kong等人研究发现,过敏性皮炎病灶显微结果与正常组对比,皮肤表面微生物多样性降低且葡萄球菌的比例升高^[29]。对于机体来说,金黄色葡萄球菌在病灶处的增殖不是一种保护作用,金黄色葡萄球菌分泌的丝氨酸蛋白酶会破坏皮肤屏障,造成皮肤脱屑,同时病菌释放的毒力因子会使过敏性皮炎病灶恶化^[28]。在过敏性皮炎患者的间歇性治疗中发现,金黄色葡萄球菌的比例下降的同时,微生物群的多样性逐渐恢复正常^[29]。

2.3 气候变化

近一个世纪以来,人们使用大量矿物燃料(如煤、石油),排放出CO₂等多种温室气体,导致全球气温升高。现在,北极正在经历冰川融化、海平面上升、海水变暖等一系列变化,而北半球冬季积雪覆盖面积也在逐步减少。同时,持续高温、干旱、洪水、飓风等极端天气的出现频率和强度有所增加^[2]。

气候变化可直接对人体健康产生影响,呼吸道过敏性疾病的发生和恶化的几率升高,甚至高于其他疾病的发病率^[30-31]。研究显示,持续高温会急剧增加呼吸道疾病发病率和死亡率,气温每增加1℃,患有呼吸道疾病患者过早死亡的几率比正常人高出6倍^[32]。酷热和潮湿可触发哮喘,旋风天气也和哮喘有关。寒冷天气会增加潜在的慢性阻塞性肺病个体的呼吸道感染几率^[33]。

气候变化也可间接加重过敏性疾病症状。观测数据显示,世界多地局部区域的气候变化,尤其是气温的升高,已经对当地的物理和生物系统产生一定影响^[2]。局部地区温度和 CO₂ 浓度均升高,使得致敏植物的生长加快、花期提前且延长,其花粉数和花粉内部的过敏蛋白都有所增加,敏感人群和过敏患者接触空气过敏原的几率也随之升高^[34-35]。在欧洲的大部分国家,干草花粉是呼吸道过敏的第一或第二过敏原^[33],一项大型的流行病学研究表明,干草花粉过敏症与季节性哮喘恶化有关^[36]。豚草(Regweed)是主要的室外过敏原之一,城市和农村均有分布,与鼻炎和哮喘的发病相关。城市的温度和 CO₂ 浓度均比农村高,豚草开花时间更早,产生的花粉更多,由此造成过敏性疾病患者增多^[37]。还有研究表明,气候变化可能会造成必需食物(如大米)中致敏物质增多,然而由气候变化引起的食品过敏原增多并没有受到足够的重视^[38-39]。

极端天气的出现会影响室外过敏原的数目。历史资料和研究调查结果表明,春末夏初的暴风雨会引起哮喘等一系列呼吸道过敏性疾病爆发,历史上几次大爆发分别发生在 1983 年英国伯明翰、1994 年英国伦敦和 2016 年澳大利亚墨尔本,暴风雨导致当地院就诊和住院患者急剧增加。虽然暴风雨和哮喘具体作用机制还不明确,但是已有明确的证据表明,两者之间重要关联是:患者有花粉过敏症,且暴风雨常常引发大量花粉和花粉过敏原的释放^[31,34-35,40]。

气候变化可单独或与其他因素共同作用,从而影响空气过敏原的分散和分布。气温升高使得原有的低海拔植被可在高海拔地带生长,而气候变化造成的长期影响是让植被和其他物种的生长向北迁移(对北半球而言)。一些迹象表明,一个地区引入“新植物”、“新花粉”,人群中的过敏性疾病病例明显增加,尤其是以前对“新植物”“新花粉”没有接触过的人群^[41]。迁移研究显示,人们迁居新的地方前,应充分考虑当地过敏性疾病发病率以及过敏性疾病或哮喘发病的潜在诱因^[2]。

气候变化引发的过敏性疾病案例,同样出现在蚊虫高发区。随着季节的变化和温度的升高,昆虫大批迁移且数目急剧增长,这导致这些地区出现由叮咬引发的过敏性疾病案例增长^[37,42]。

2.4 空气污染

在各种污染问题中,空气污染产生的影响广而深,受到世界各地广泛关注。空气污染破坏生态环境的同时,也深深地伤害了人们的健康。呼吸道疾病和过敏性疾病(如哮喘等)的发病率逐渐升高,空气污染作为主要潜在影响因素引起人们注意。欧洲和北美国家最先观测并报道了该问题。现在一些经济快速发展的东南亚国家,尤其是中国,同样面临空气污染问题^[43-44]。

室外空气污染物的主要组成有二氧化硫(SO₂)、二氧化氮(NO₂)、臭氧(O₃)以及不同粒径的颗粒物(Particulate Matters, PMs 包括 PM10 和 PM2.5)。它们多数来源于发电、交通运输、工业生产等过程中化石燃料的燃烧,少数来自山林野火、火山喷发、生物腐败等自然过程^[43,45]。室内空气污染物的无机组成成分与室外的大致相同,主要来源于取暖和烹饪消耗的油、天然气以及固体燃料(木头、煤、草皮、农作物废物等)。室内吸烟产生的烟雾和装修材料的挥发性有机化合物(如甲醛、萜烯类)也属于空气污染物。此外,生物空气污染物也是室内空气污染的重要组成部分,如人和宠物皮屑、粉尘、尘螨、挥发有机化合物、墙和通风管中的真菌孢子等^[43,46]。空气污染物的类型、来源及对人体的影响见表 1。

2.5 接触性过敏原

皮肤是人体接触外源化学物的第一道屏障,了解自己何时何地接触过敏物质,有利于确定过敏原、及时采取措施并避免过敏性接触性疾病的发生^[66]。据调查,使用化妆品的部分人群对化妆品(Cosmetics)中的化学成分敏感甚至产生过敏反应。化妆品包括个人洗护用品(肥皂、洗发露、牙膏等)、美妆产品(面霜、香水等)以及清洁用品(衣物洗涤剂、除臭剂等)^[67]。化妆品过敏者有的积极寻求治疗,有的则

表 1 室内空气污染物、来源以及对人体的影响

室内空气污染物类型		来源	对人体的影响	参考文献
SO ₂	炉灶;室外		减弱呼吸功能;增加儿童哮喘发作风险,引发持续性咳嗽和咳痰症状	[47-49]
NO ₂	炉灶;室外		刺激肺部,降低呼吸道抗感染的能力;影响过敏性皮炎发展	[50-51]
O ₃	高压空气净化装置;室外		影响哮喘、过敏性鼻炎的发展	[44,52]
PMs(PM10,PM2.5)	炉灶;吸烟;室外(主要是柴油机废气)		黏附过敏原,增加哮喘、特应性皮炎及变应性致敏风险;发生食物过敏原致敏现象	[52-55]
挥发性有机化合物(VOCs)	地毯、胶合板等建筑材料;油漆及其溶剂;干洗后的衣物(散发四氯乙烯);空气清新剂,香料;散发萜烯类的植物		促使特应性皮炎的发展;可触发光化学氧化剂的形成,刺激眼部	[43,45]
生物空气污染物	宠物皮屑;人体皮屑和降解的头发;尘螨分泌的酶和排泄物;墙壁和通风管的霉菌		增加过敏性哮喘、过敏性鼻炎的发病率,引起支气管反应、气道损伤、持续性咳嗽等症状	[56-66]

只是暂停使用产品,在 7 项不同的调查中,共 30 207 名皮肤过敏患者参与斑贴测试(一种确定是否有特殊物质引起患者皮肤过敏炎症的测试),统计结果显示,9.8%的阳性反应与化妆产品中的过敏原相关^[68]。Katarzyna Osinka 等对 179 款润肤剂产品进行成分分析,结果只有 72 款产品不含任何致敏成分,剩余 107 款产品含有一种或多种欧洲基准系列(European baseline series)标注中的 28 种致敏物质^[69]。大多数化妆品中含有过敏原都是低浓度的^[70],但是皮肤长时间接触化妆品,产品中各种化学物质的致敏率升高^[67]。

过敏性接触性皮炎(ACD)的临床研究发现,脸是发生“化妆品”皮炎最频繁的部位,56%研究对象的症状表现在脸上。研究对象年龄跨度为 13~67 岁,患者年龄集中在 21~40 岁(58%),多数男性患者 41~50 岁(31.58%);多数女性患者 21~30 岁(38.71%)^[71]。Eliane Aparecida Silva 等研究发现,女性手部接触性皮炎发病率较高,她们工作环境大多潮湿,27.9%研究对象因从事家务清洁、美发师工作等,而患有职业性接触性皮炎^[66]。

近些年,越来越多的外用化妆品和药物的成分包含植物提取物。通常认为,植物提取物对人体有益且副作用较少,常用的植物提取物有菊科提取物、茶树油、薄荷油、指甲花提取物等。研究显示,400 名过敏疾病和皮肤病患者中,因使用“天然”外用产品而导致发病的患者人数占总数的 60.25%。外用化妆品和药物中含有的植物成分多数来自菊科植物,大部分有菊科过敏症的患者,通常在使用有菊科植物提取物的化妆品后发生过敏反应。另外,许多产品(如洗发露、按摩油、漱口水、香薰蜡烛、衣物洗涤剂、保湿剂等等)都含有茶树油成分。曾经有报道指出,用茶树油治疗宠物擦伤、足癣、昆虫叮咬、毛囊炎等病症时,使用者产生 ACD 症状。薄荷油气味清新,常常用于润唇膏、漱口水、口气清新剂等产品。Tran A 等研究 4 个过敏性接触性唇炎病例,发现润唇膏或其他唇部产品中含有的薄荷油最有可能导致该炎症发生。指甲花主要分布在东亚、澳洲北部以及非洲的热带、亚热带地区。指甲花染液中常常加入对苯二胺(PPD)以增加染色效果,PPD 会显著增加 ACD 的发病风险^[70]。

一些装饰品也会诱发接触性皮炎。在 Ewa Czarnobilska 等的斑贴测试中,佩戴镍耳环的 16 岁少女的接触性皮炎患病率高于没有佩戴镍耳环的同龄女孩近 4 倍^[72]。Teresa Reduta 等对 1 532 名过敏性接触性皮炎患者进行皮肤斑贴测试,结果发现硫酸镍为 10 大过敏原之首,其导致的阳性反应达到 24%。与之前的研究结果(17%)相比,十几年来对镍过敏的人数一直在增加^[73]。Tone Smith-Sivertsen 等对 1 767 位成人进行皮肤测试,他们分别来自有镍污染的南瓦朗格尔市(实验组)和无镍污染的特罗姆瑟市(对照组)。镍过敏确诊结果:实验组和对照组女性过敏比例分别为 27.5%和 31.1%,男性过敏

比例分别为 5.1% 和 5.0%。对于女性患者来说,耳朵穿孔是镍过敏的主要诱因^[74]。

3 总结与展望

环境对人体健康的影响已经引起人们的关注,过敏性疾病的发病与发展过程和环境以及环境中的过敏原密切相关,敏感人群避免接触过敏原可减少自身过敏性疾病的发病率;过敏性疾病患者应更加注意周围环境的变化,避免潜在因素影响病情发展,同时应积极寻求治疗;医生和专家可从过敏性疾病与过敏原的相关性,进一步研究过敏性疾病的病理病因,更重要的是,环境良好的维护对人类健康的维持有着不可忽视的作用。

参考文献:

- [1] JENEROWICZ D, SILNY W, DAŃCZAK-PAZDROWSKA A, et al. Environmental factors and allergic diseases[J]. *Annals of Agricultural & Environmental Medicine Aaem*, 2012, 19(3):475-481.
- [2] D'AMATO G, HOLGATE S T, PAWANKAR R, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2015, 8(1):1-52.
- [3] PAWANKAR R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2014, 7(1):1-3.
- [4] SCHACHTER E N, MOSHIER E, HABRE R, et al. Outdoor air pollution and health effects in urban children with moderate to severe asthma[J]. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 2016, 9(3):251-263.
- [5] WANG X, LIU W, HU Y, et al. Home environment, lifestyles behaviors, and rhinitis in childhood[J]. *International Journal of Hygiene & Environmental Health*, 2016, 219(2):220-231.
- [6] FOREMAN A, PSALTIS A J, TAN L W, et al. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis[J]. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2012, 12(2):127-135.
- [7] GASPARI A A. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2012, 12(2):114-124.
- [8] BIEBER T. Atopic Dermatitis[J]. *Annals of Dermatology*, 2010, 22(2):125-137.
- [9] JIAO C, WEI L, YU H, et al. Household environment, lifestyle behaviors, and dietary habits in relation to childhood atopic eczema in Shanghai, China[J]. *International Archives of Occupational & Environmental Health*, 2016:1-19.
- [10] BENEDÉ S, BLÁZQUEZ A B, CHIANG D, et al. The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments[J]. *Ebiomedicine*, 2016, 7:27-34.
- [11] 周晓鹰, 王晶晶, 储奕. 肥大细胞、嗜碱细胞与药物过敏及过敏性休克的诊断标志物[J]. *常州大学学报(自然科学版)*, 2017, 29(3):69-76.
- [12] VON H L, HANSKI I, HAAHTELA T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related[J]. *Embo Reports*, 2011, 12(11):1089-1093.
- [13] HANSKI I, VON H L, FYHRQUIST N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(21):8334-8339.
- [14] HAAHTELA T, HERTZEN L V, HANSKI I. Biodiversity hypothesis explaining the rise of chronic inflammatory disorders-allergy and asthma among them-in urbanized populations[J]. *Acta Anatomica*, 2013, 1(1):5-7.
- [15] EGE M J, STRACHAN D P, COOKSON W O, et al. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2011, 127(1):1-4.

- [16]HAAHTELA T, HOLGATE S, PAWANKAR R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement[J]. World Allergy Organization Journal,2013, 6(1):1-18.
- [17]PORTELLI M A, HODGE E, SAYERS I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association[J]. Clinical & Experimental Allergy,2015, 45(1):21-31.
- [18]BRIDGMAN S L, KOZYRSKYJ A L, SCOTT JA, et al.Gut microbiota and allergic disease in children[J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology,2016, 116(2):99-105.
- [19]EGE M J, MAYER M, NORMAND A C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma [J]. New England Journal of Medicine,2011, 364(8):701-709.
- [20]HUANG Y J, NELSON C E, BRODIE E L, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2011, 127(2):372-381.
- [21]SLATER M, RIVETT D W, WILLIAMS L, et al. The impact of azithromycin therapy on the airway microbiota in asthma[J]. Thorax,2014, 69(7):673-674.
- [22]WEST C E, JENMALM M C, PRESCOTT S L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective[J]. Clinical & Experimental Allergy,2015, 45(1):43-53.
- [23]BERTELSEN R J, BRANTSÆTER A L, MAGNUS M C, et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology,2014, 133(1):165-171.
- [24]NGOC P L, NGOC L P, GOLD D R, et al.Cytokines, allergy, and asthma[J]. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology,2005, 5(2):161-166.
- [25]KOPLIN J, ALLEN K, GURRIN L, et al. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review[J]. Pediatric Allergy & Immunology,2008, 19(8):682-687.
- [26]RIISER A. The human microbiome, asthma, and allergy[J]. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2015, 11(1):35-41.
- [27]SALAVA A, LAUERMA A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis[J]. Clinical and Translational Allergy,2014, 4(1):33-38.
- [28]WILLIAMS M R, GALLO R L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis[J]. Current Allergy and Asthma Reports,2015, 15(11):65-74.
- [29]KONG H H, OH J, DEMING C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis[J]. Genome Research,2012, 22(5):850-859.
- [30]STAFOGGIA M, FORASTIERE F, AGOSTINI D, et al. Factors affecting in-hospital heat-related mortality: a multi-city case-crossover analysis[J]. Journal of Epidemiology & Community Health, 2008, 62(3):209-215.
- [31]D'AMATO G, PAWANKAR R, VITALE C, et al. Climate change and air pollution: effects on respiratory allergy [J]. Allergy Asthma & Immunology Research,2016, 8(5):391-395.
- [32]AYRES J G, FORSBERG B, ANNESIMAESANO I,et al. Climate change and respiratory disease: european respiratory society position statement[J]. European Respiratory Journal,2009, 34(2):295-302.
- [33]D'AMATO G, CECCHI L, D'AMATO M,et al.Climate change and respiratory diseases[J]. European Respiratory Review,2014, 23(132):161-169.
- [34]D'AMATO G, BAENACAGNANI C E, CECCHI L, et al. Climate change, air pollution and extreme events leading to increasing prevalence of allergic respiratory diseases[J]. Multidisciplinary Respiratory Medicine,2013, 8(1):12-20.
- [35]D'AMATO G. Climate change, pollen allergy and extreme events leading to increasing prevalence of allergic respiratory diseases[J]. Toxicology Letters,2016, 259:S27.
- [36]CANOVA C, HEINRICH J, ANTO J M,et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks[J]. European Respiratory Journal,2013, 42(4):935-945.
- [37]BARNE C, ALEXIS N E, BERNSTEIN J A, et al. Climate change and our environment: the effect on respiratory and allergic disease[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice ,2013, 1(2):137-141.

- [38]BEGGS P J. Climate change and plant food allergens[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,2009, 123(1): 271-272.
- [39]BLANDO J, BIELORY L, NGUYEN V, et al. Anthropogenic climate change and allergic diseases[J]. *Atmosphere*, 2012, 3(4):200-212.
- [40]D'AMATO G, BERGMANN K C, CECCHI L, et al. Climate change and air pollution: effects on pollen allergy and other allergic respiratory diseases[J]. *Allergo Journal International*,2014, 23(1):17-23.
- [41]REID C E, GAMBLE J L. Aeroallergens, allergic disease, and climate change: impacts and adaptation[J]. *Eco-Health*,2009, 6(3):458-470.
- [42]DEMAIN J G, GESSNER BDMCLAUGHLIN J B. Increasing insect reactions in Alaska: is this related to changing climate[J]. *Allergy & Asthma Proceedings*,2009, 30(3):238-243.
- [43]LEUNG D Y C. Outdoor-indoor air pollution in urban environment: challenges and opportunity[J]. *Frontiers in Environmental Science*,2015, 2:1-7.
- [44]ZHANG Q, QIU Z, CHUNG K F, et al. Link between environmental air pollution and allergic asthma: east meets west[J]. *Journal of Thoracic Disease*,2015, 7(1):14-22.
- [45]AHN K. The role of air pollutants in atopic dermatitis[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,2014, 134(5): 993-999.
- [46]NOWAK D, JOVAN S, BRANQUINHO C, et al. Chapter 4: Biodiversity, air quality and human health[M]. Sydney: IUCN World Parks Congress,2015:63-74.
- [47]DENG Q, LU C, OU C, et al. Effects of early life exposure to outdoor air pollution and indoor renovation on childhood asthma in China[J]. *Building & Environment*,2015, 93:84-91.
- [48]PAN G, ZHANG S, FENG Y, et al. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China[J]. *Respir Med*,2010, 104(12):1903-1911.
- [49]LEUNG T F, KO F W, WONG G W. Roles of pollution in the prevalence and exacerbations of allergic diseases in Asia[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,2012, 129(1):42-47.
- [50]MORGENSTERN V, ZUTAVERN A, CYRYS J, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*,2008, 177(12): 1331-1337.
- [51]PRZYBILLA B, PECHAK J, RING J. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,1998, 101(1):141-143.
- [52]SUH Y, LEE S H C. Allergic diseases and air pollution[J]. *Asia Pacific Allergy*,2013, 3(3):145-154.
- [53]HUANG S K, ZHANG Q, QIU Z, et al. Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases [J]. *Journal of Thoracic Disease*,2015, 7(1):23-33.
- [54]HINZ D, BAUER M, RÖDER S, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year[J]. *Allergy*,2011, 67(3):380-389.
- [55]SAULYTE J, REGUEIRA C, MONTES-MARTÍNEZ A, et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plos Medicine*,2014, 11(3):e1001611.
- [56]GILL N K, KAUR M. Indoor dust mites and fungal spores. A major cause of asthma and allergic rhinitis in the subjects of punjab (India)[J]. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*,2016,26(3):158-167.
- [57]SIMONNOBBE B, DENK U, PÖLL V, et al. The spectrum of fungal allergy[J]. *International Archives of Allergy & Immunology*,2008, 145(1):58-86.
- [58]FUKUTOMI Y, TANIGUCHI M. Sensitization to fungal allergens: resolved and unresolved issues[J]. *Allergology International*,2015, 64(4):321-331.

- [59]BEHBOD B, SORDILLO J E, HOFFMAN EB, et al. Wheeze in infancy: protection associated with yeasts in house dust contrasts with increased risk associated with yeasts in indoor air and other fungal taxa[J]. *Allergy*,2013, 68(11): 1410-1418.
- [60]DALES R E, CAKMAK S, JUDEK S,et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma[J]. *Chest*,2003, 123 (3):745-750.
- [61]GRINGOFRÓN A, STRZELCZAK A. Changes in concentration of *Alternaria* and *Cladosporium* spores during summer storms[J]. *International Journal of Biometeorology*,2013, 57(5):759-768.
- [62]FAIRS A, AGBETILE J, HARGADON B, et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*,2010, 182(11): 1362-1368.
- [63]AGBETILE J, FAIRS A, DESAI D, et al. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1[J]. *Clinical & Experimental Allergy*,2012, 42(5):782-791.
- [64]LICORISH K, NOVEY H S, KOZAK P, et al. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,1986, 76(6):819-825.
- [65]GENT J F, REN P, BELANGER K, et al. Levels of household mold associated with respiratory symptoms in the first year of life in a cohort at risk for asthma[J]. *Environmental Health Perspectives*,2002, 110(12):781-786.
- [66]SILVA E A, BOSCO M R, MOZER E. Study of the frequency of allergens in cosmetics components in patients with suspected allergic contact dermatitis[J]. *Anais Brasileiros De Dermatologia*,2012, 87(2):263-268.
- [67]LAGUNA C, DE L C J, MARTÍN-GONZÁLEZ B, et al. Allergic contact dermatitis to cosmetics[J]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*,2009, 100(1):53-60.
- [68]HAMILTON T, DE G C. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics[J]. *Skin Therapy Letter*,2011, 16(4):1-4.
- [69]OSINKA K, KARCZMARZ A, KRAUZE A, et al. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition[J]. *Contact Dermatitis*,2016, 75(4):241-243.
- [70]JACK A R, NORRIS P L, STORRS F J. Allergic contact dermatitis to plant extracts in cosmetics[J]. *Seminars in Cutaneous Medicine & Surgery*,2013, 32(3):140-146.
- [71]KUMAR P, PAULOSE R. Patch testing in suspected allergic contact dermatitis to cosmetics[J]. *Dermatology Research & Practice*,2014, 2014:695387.
- [72]CZARNOBILSKA E, OBTULOWICZ K, DYGA W, et al. Contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis among school children and teenagers with eczema[J]. *Contact Dermatitis*,2009, 60(5):264-269.
- [73]REDUTA T, BACHAREWICZ J, PAWŁÓŚ A. Patch test results in patients with allergic contact dermatitis in the Podlasie region[J]. *Postępy Dermatologii I Alergologii*,2013, 30(6):350-357.
- [74]SMITH-SIVERTSEN T, DOTTERUD L K, LUND E. Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*,1999, 40(5):726-735.

(责任编辑:殷丽莉)