

文章编号 1006-8147(2023)04-0456-04

综述

# 生命早期暴露对儿童过敏性疾病的影响

郭英丽 综述, 阚璇 审校

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

**摘要** 近年来, 儿童过敏性疾病患病率逐年升高, 严重影响了患儿的生活质量和身心健康, 也带来了巨大的医疗负担。生命早期包括胚胎期和婴幼儿期, 是人类生长发育的关键时期, 对整个生命周期的健康至关重要, 这一时期对各种环境、药物等因素的影响尤为敏感。大量研究表明生命早期各种因素的暴露, 如母亲精神状态、分娩方式、喂养方式、肠道菌群失调等, 与儿童过敏性疾病的发生密切相关, 本文就不同暴露因素对儿童过敏性疾病的影响进行分析讨论, 从而为过敏性疾病的发生与发展提供预防策略。

**关键词** 儿童; 生命早期; 过敏性疾病**中图分类号** R725.6**文献标志码** A

目前全球约 22% 的人群患过敏性疾病, 过敏已成为全球性健康问题<sup>[1]</sup>。我国调查显示, 近年来, 儿童哮喘患病率总体呈上升趋势<sup>[2]</sup>, 儿童湿疹患病率高达 12.94%<sup>[3]</sup>, 过敏已经成为一个重要的公共卫生问题。过敏性疾病的发生是遗传、生理、环境和行为等多因素综合作用的结果。在不同年龄阶段, 过敏性疾病表现形式不同, 婴儿期以湿疹和消化道过敏为主, 随着年龄的增长, 逐渐转向呼吸道, 主要表现为过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和哮喘(asthma, AS), 这一历程称为“过敏性疾病进程”<sup>[4]</sup>。在儿童中, AS、AR 和湿疹共存现象多见, 其中至少两种疾病共存被称为过敏性多发病, 在欧洲, 过敏性多发病被视为一种重要的慢性儿童疾病<sup>[5]</sup>。儿童过敏性疾病受生命早期暴露的影响, 因此早期暴露因素的识别及预防至关重要, 本文就不同的暴露因素分别进行阐述, 并分析其可能的致病机制。

## 1 母亲精神状态及孕期应激

随着我国社会经济的快速发展和生活节奏的增快, 来自于家庭、工作、经济等方面的压力也在逐渐增加, 对母亲的精神状态产生一定影响。研究发现, 母亲的精神因素是儿童过敏性疾病发病的危险因素之一。Brew 等<sup>[6]</sup>对 453 516 名儿童进行的队列分析显示母亲早年经历丧亲与子女早发性 AS 相关( $HR=1.15$ , 95%  $CI$ : 1.08~1.23), 其中 28%~33% 与社会经济地位有关, 9%~20% 与情绪障碍有关。哥伦比亚大学的精神病学家对普查资料中的有关数据进行了分析, 发现患抑郁症母亲的子女患过敏性疾病的概率比一般人群增加了 67%, 而患有惊恐症的母

亲, 其子女患过敏性疾病的概率增加了 46%, 母亲的孕期焦虑增加了儿童时期特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)和 AS 的发病率<sup>[7]</sup>。

其可能的机制包括子宫内应激暴露导致下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴紊乱, 皮质醇水平下降, 最终导致后代 AS 等其他过敏性疾病的发生<sup>[8]</sup>; 肺成熟所需信号的表观遗传变化, 有动物实验证明钙调神经磷酸酶/NFAT 信号控制出生前肺成熟, 其上游调节因子的甲基化和转录抑制与产前母体应激相关<sup>[9]</sup>, 这种压力诱导的表观遗传学变化可能发生在生命早期的配子中, 然后由后代继承, 导致多代免疫改变, 另一种可能的解释是 AS 和抑郁症的共同遗传因素所起的作用; 也有研究表明可能母亲精神压力太增加了怀孕期间吸烟、体重指数增加或低出生体重等不良分娩结果的发生, 进而影响子代<sup>[6]</sup>。

## 2 分娩方式

随着医疗体系的改善和可支配收入的增加, 更多的母亲选择剖宫产(Cesarean Delivery, CS)作为分娩方式, 研究发现 CS 会增加儿童过敏性疾病的发生率。Gabryszewski 等<sup>[10]</sup>对 158 510 例患有 AD、IgE 介导的食物过敏(immunoglobulin E-food allergy, IgE-FA)、AS 或 AR 的儿童进行回顾性分析, 结果显示, 与 CS 相比, 阴道分娩出生的儿童 IgE-FA、AS 和 AR 的发生率降低(均  $P \leq 0.001$ )。一项澳大利亚的出生队列显示, 相比阴道分娩, CS 与儿童 AS 患病率呈正相关, 但与儿童湿疹和肺功能下降相关性不显著, 因此表明, CS 对儿童过敏性疾病的影响不大, 也有可能 CS 对呼吸系统(例如: 分娩期间肺液的清除)比对过敏途径影响更大<sup>[11]</sup>。厄瓜多尔的一项横断面研究表明, 经 CS 出生的儿童发生喘息、诊断 AS、

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-068C)

作者简介 郭英丽(1996-), 女, 硕士在读, 研究方向: 儿科学; 通信作者: 阚璇, E-mail: ashelykx@126.com。

发生丘疹或湿疹伴瘙痒 6 个月的风险高于经阴道分娩的儿童( $OR$  值分别为 4.12、24.06、2.65),但没有发现分娩方式与 AR 或 FA 之间的相关性,同时,按照经济社会地位分层后,发现 CS 只与中高等社会经济背景儿童的过敏性疾病有关<sup>[12]</sup>。这种关联可能的原因:CS 出生的新生儿失去与母亲肠道菌群接触的机会,菌群种类多样化降低,菌群数量减少,甚至可能存在潜在致病菌,导致肠道菌群的长期紊乱。有研究证明,这种影响至少持续到两岁,直至体内肠道菌群的发育完成<sup>[13]</sup>。对 CS 婴儿外周血细胞因子谱分析显示,辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞失衡,Th1 相关趋化因子 CXCL10 和 CXCL11 的水平显著降低,最终导致向 Th2 介导免疫途径偏移<sup>[14]</sup>。

### 3 喂养方式

有研究发现,母乳喂养可以预防儿童 AS、AR 等过敏性疾病的发生<sup>[15]</sup>。Gabryszewski 等<sup>[10]</sup>的研究显示与配方奶粉喂养相比,母乳喂养儿童 AD、AS 和 AR 的发生率降低(均  $P<0.001$ )。Kull 等<sup>[16]</sup>通过出生队列研究发现,纯母乳喂养 4 个月或更长时间降低了儿童 4 岁时患 AS 的风险( $OR=0.72$ , 95%CI:0.53~0.97),尤其是过敏性家族史阴性的儿童。可能原因为母乳中含有大量具有活性的免疫因子,特别是以分泌性 IgA 为多,可保护呼吸道黏膜免受病原微生物的侵犯<sup>[17]</sup>。母乳喂养对儿童过敏性疾病的影响可能和相关基因有关,Li 等<sup>[18]</sup>对 156 例屋尘螨致变应性鼻炎(use dust mite-induced allergic rhinitis, HDM-AR)儿童与 173 名健康儿童对比研究发现,携带 IL18R1\_rs2287037 基因 TT 的个体中,前 4 个月纯母乳喂养的 HMD-AR 的风险显著降低( $OR=0.33$ ),该研究提示 IL18R1\_rs2287037 可能对学龄儿童 HDM-AR 具有保护作用,而这种保护作用可能受早期环境暴露的调节。同时也要考虑喂养时间长短和喂养量的差异,Pelak 等<sup>[15]</sup>研究母乳喂养时间与 FA 风险的关系,结果显示,母乳喂养 1 个月与 FA 相关性的  $OR$  值为 0.96,母乳喂养 12 个月的  $OR$  值为 0.57,明显存在差异。

### 4 肠道菌群失调

过敏性疾病患病率的增加可能是肠道菌群失调的结果,肠道微生物学的早期研究源于 1857 年<sup>[19]</sup>,Theodor Escherich 首先研究证明胎粪是无菌的,肠道细菌的定植与婴儿出生后 3~24 h 内的环境有关,并强调了母乳喂养的价值,后来,随着分子生物学的兴起和测序技术的发展,一些学者对“无菌胎粪”的观点提出质疑,分子研究表明,微生物接触始于出生前,在怀孕期间,婴儿可能已经从母亲那里获

得了微生物,出生后,肠道菌群的早期定居者来自于母体微生物菌群(阴道、粪便、母乳、口腔、皮肤)和环境,其中母乳起重要作用,在母乳中发现的菌株也在相应婴儿的粪便样本中可检测到<sup>[20]</sup>。婴幼儿胃肠道菌群的建立影响免疫系统的发育和耐受,Cukrowska 等<sup>[14]</sup>研究提出肠道菌群是一种新的器官,它对免疫系统进行编程,并通过所谓的“肠道菌群-器官轴”(例如肠道-脑轴、肠道-皮肤轴、肠道-肺轴、肠道-肝轴)影响新陈代谢和其他器官。因此,由各种因素(剖宫产、配方奶喂养、抗生素使用、较少与自然接触)引起的早期肠道菌群失调可能通过破坏 Th1/Th2 细胞之间的平衡调节机制,对免疫耐受产生负面影响,最终可能激活促过敏过程并增加过敏风险。婴幼儿肠道菌群的多样性和成熟度对过敏性疾病有一定的影响,Galazzo 等<sup>[21]</sup>研究发现肠道菌群的多样性与 AD 的发生呈负相关( $OR=0.21$ ,  $P=1.15\times10^{-4}$ ),肠道菌群的成熟度与 AD 呈正相关( $OR=1.14$ ,  $P=1.94\times10^{-5}$ ),且 AS 和 AR 与肠道菌群多样性和成熟度的相关性亦是如此,还发现在停止母乳喂养时双歧杆菌、葡萄球菌和链球菌等显著减少,而乳酸菌科的许多细菌(如假丁状核弧菌、乳杆菌、玫瑰花环菌、布鲁氏菌)增加。

### 5 药物及环境影响

5.1 抗生素暴露 抗生素是临床广泛使用的一类药物,儿童由于免疫系统发育尚未健全,感染性疾病高发,是应用抗生素最多的群体<sup>[22]</sup>,在 2016 年对 9 个省 18 家医院抗生素处方的调查中发现,我国 58.1% 的新生儿和 70.3% 的儿童在调查当天至少服用了一种抗生素,这一比例高于许多欧洲国家<sup>[23]</sup>。儿童抗菌药物的使用不仅导致细菌耐药产生,还会影响到体内微生态,尤其在生命早期使用,会导致机体免疫稳态失调,并且与过敏性疾病的发生有关<sup>[22]</sup>。Gabryszewski 等<sup>[10]</sup>研究显示,AD、IgE-FA、AS 和 AR 的发生率增加与生命早期抗生素暴露相关(均  $P<0.001$ )。2022 年发表的一项 Meta 分析显示,接触抗菌药物与 AS、AR、AD、FA 及过敏性结膜炎的发生呈正相关(均  $P<0.01$ ),但其暴露时期不全为生命早期<sup>[24]</sup>。Zhong 等<sup>[25]</sup>将 26 项研究纳入 Meta 分析,结果表明母亲在孕期使用抗生素可能会增加儿童 AS 和 AD 的风险,但与 FA 的相关性不显著。抗生素的暴露可能会增加其他过敏性疾病的患病率,Chen 等<sup>[26]</sup>研究提示,AD 患者频繁使用抗生素可能会加剧 AS 的发生,尤其是大环内酯类药物,因此,当 AD 患者发生感染时,应考虑抗生素的亚型、剂量和使用时间。



目前关于抗生素影响儿童过敏的生物学机制主要有3种:首先,被广泛接受的是“卫生学假说”,该假说认为生命早期的抗生素使用减少了儿童暴露于细菌的机会,使儿童生活在“完全卫生”的环境中,改变了感染过程,从而导致原本的免疫途径转向过敏途径。其次,一些实验研究表明,某些抗生素有抑制Th1的作用,这会导致Th1/Th2朝Th2方向偏离,从而促进过敏的发生<sup>[27]</sup>。最后,肠道微生物群对人类健康具有重要意义,肠道共生菌生态系统有助于免疫平衡的发展,接触抗生素会杀死共生菌,破坏肠道上皮屏障,可能是加剧过敏性疾病发生的重要因素之一<sup>[26]</sup>。

**5.2 环境内分泌干扰物(EDCs)** EDCs是一种外源性化学物质,对生物的激素合成与代谢等过程具有干扰作用,破坏机体内分泌稳态,对生殖及生长发育产生不良影响,主要存在于生活日用品中(如:婴儿奶瓶、玩具、牙膏、清洁剂等),通过呼吸道、消化道及皮肤接触暴露,也可通过胎盘、脐带血及乳汁传递<sup>[28]</sup>。有研究发现,EDCs在结构上与类固醇激素相似,具有拟类固醇激素的免疫调节功能,可能影响免疫系统及过敏反应<sup>[29]</sup>。EDCs的浓度可以通过血液、血浆及尿液来测定,一项病例对照研究发现,与健康儿童相比,AR患儿血清双酚A(bisphenol A, BPA)、白细胞介素(IL)-4、IgE水平明显升高,其中BPA和IL-4在中重度持续性AR组升高更明显( $P<0.05$ ),即BPA的浓度与疾病的严重程度呈正相关<sup>[30]</sup>。Buckley等<sup>[31]</sup>研究发现,妊娠晚期孕妇尿液中2,5-二氯苯酚的浓度与儿童近12个月因AS发作就诊有关( $OR=2.07$ ),与近12个月出现皮疹、湿疹或麻疹有关( $OR=1.71$ ),产前尿BPA浓度与AS诊断率增加相关( $OR=1.66$ ),且这种关联性只出现在男孩中,提示可能存在性别差异。BPA暴露对AS的影响可能是通过DNA甲基化的改变来调节的,尤其是MAPK1 50CGI甲基化状态可能作为表观遗传生物标志物,导致BPA暴露,进而影响AS的发生<sup>[32]</sup>。也有研究发现,EDCs通过影响Th1/Th2的功能,增加细胞因子及免疫球蛋白水平,影响免疫系统,进而可能与过敏反应有关<sup>[29]</sup>。

**5.3 致敏原暴露** 生命早期尘螨、霉菌、花粉、动物皮毛等过敏原暴露及细菌、病毒等自然感染可能对气道起保护作用。“农场效应”在许多研究中被反复提及,Mazur等<sup>[33]</sup>对波兰223名城市儿童与117名农村儿童对比发现,城市儿童过敏性疾病的总患病率高于农村儿童,分别为29.3%和17.1%( $P=0.007$ ),可能是农村环境中非传染性微生物的暴露起保护

作用。Chatenoud等<sup>[34]</sup>研究发现,与既往无感染史儿童相比,有 $\geq 4$ 次感染史的儿童发生AD的风险降低( $OR=0.35, P=0.039$ ),这一研究结果与“卫生假说”相符。一项横断面研究发现,7~9岁儿童中过敏性疾病的患病率与出生后第一年家庭猫狗数量呈负相关<sup>[35]</sup>。早期广泛接触的致敏原,通过促进Th1炎症,抑制Th2炎症以及影响Treg细胞和树突状细胞来影响体内免疫反应<sup>[33]</sup>。

## 6 其他

除了上述几种因素以外,生活中还存在许多其他暴露因素,如环境污染、二手烟等,与过敏性疾病的发生相关。一项多中心研究显示接触颗粒物(particulate matter, PM)和氮氧化物与学龄儿童的肺功能下降有关<sup>[36]</sup>。Johnston等<sup>[37]</sup>发现家庭成员吸烟是AS发病的最显著预测因素( $OR=11.66, 95\% CI: 2.01\sim 67.56$ )。有研究提出,儿童患过敏性疾病的风险与同胞个数有关,Chatenoud等<sup>[34]</sup>亦发现,感染次数与AD发生的风险,随着兄弟姐妹数量的增多,呈下降趋势( $P=0.023$ )。2021年5月,第七次全国人口普查数据发布后,我国为应对人口老龄化问题,提出进一步优化生育,实施“三孩政策”<sup>[38]</sup>,随着这一政策的推广,未来可进行大样本研究探究其相关性。

综上,对儿童过敏性疾病的研究显示,环境因素和遗传因素的影响同等重要,它们早期通过影响机体呼吸道和免疫系统的发育、成熟,以及肠道菌群的建立,对过敏性疾病的发生起到一定作用,但具体机制仍不明确;遗传因素的作用亦毋庸置疑。本文阐述了母亲精神状态、不同分娩方式、喂养方式及抗生素等生命早期因素对儿童过敏性疾病的影响,以提高大家对过敏性疾病的预防意识。

## 参考文献:

- [1] 高翔,徐雷,曲政海. 儿童过敏性疾病健康教育体系建设[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 467-470.
- [2] 书文,李梦龙,李子昂,等. 中国哮喘监测城市0~14岁儿童哮喘患病率Meta分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(8): 875-883.
- [3] GUO Y, LI P, TANG J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29751.
- [4] NISSEN S P, KJAER H F, HOST A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2013, 24(6): 549-555.
- [5] SIGURDARDOTTIR S T, JONASSON K, CLAUSEN M, et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort[J]. Allergy, 2021, 76(9): 2855-2865.
- [6] BREW B K, LUNDHOLM C, CAFFREY OSVALD E, et al. Early-life adversity due to bereavement and inflammatory diseases in the next generation: a population study in transgenerational stress exposure[J]. Am J Epidemiol, 2022, 191(1): 38-48.

- [7] WRIGHT R J, VISNESS C M, CALATRONI A, et al. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(1): 25–33.
- [8] DREGER L C, KOZYRSKYJ A L, HAYGLASS K T, et al. Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(1): 116–122.
- [9] TRUMP S, BIEG M, GU Z, et al. Prenatal maternal stress and wheeze in children: novel insights into epigenetic regulation[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 28616.
- [10] GABRYSEWSKI S J, DUDLEY J, GRUNDMEIER R W, et al. Early-life environmental exposures associate with individual and cumulative allergic morbidity[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(5): 1089–1093.
- [11] LIAO Z, LAMB K E, BURGNER D, et al. No obvious impact of caesarean delivery on childhood allergic outcomes: findings from Australian cohorts[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(7): 664–670.
- [12] GORRIS A, BUSTAMANTE G, MAYER K A, et al. Cesarean section and risk of allergies in Ecuadorian children: a cross-sectional study[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(4): 763–773.
- [13] JAKOBSSON H E, ABRAHAMSSON T R, JENMALM M C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroides colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section[J]. *Gut*, 2014, 63(4): 559–566.
- [14] CUKROWSKA B, BIERŁA J B, ZAKRZEWSKA M, et al. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of Bifidobacterium breve and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 946.
- [15] PELAK G, WIESE A M, MASKARINEC J M, et al. Infant feeding practices during the first postnatal year and risk of asthma and allergic disease during the first 6 years of life[J]. *Breastfeed Med*, 2021, 16(7): 539–546.
- [16] KULL I, ALMQVIST C, LILJA G, et al. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(4): 755–760.
- [17] 徐孝华, 杭昊, 蔡迎庆, 等. 饮食结构与婴幼儿哮喘 157 例相关性研究[J]. *交通医学*, 2013, 27(2): 191–193.
- [18] LI Y, LIN Y, JIANG Y, et al. GWAS-identified variants to allergic disease and early environmental exposure in Chinese schoolchildren with allergic rhinitis induced by house dust mite[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2022, 40(1): 55–64.
- [19] SHULMAN S T, FRIEDMANN H C, SIMS R H. Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(8): 1025–1029.
- [20] WOPEREIS H, OQZEER R, KNIPPING K, et al. The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(5): 428–438.
- [21] GALAZZO G, VAN BEST N, BERVOETS L, et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1584–1596.
- [22] 张文双, 张交生, 郑跃杰, 等. 中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2017—2020)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(1): 1–5.
- [23] ZHANG J S, LIU G, ZHANG W S, et al. Antibiotic usage in Chinese children: a point prevalence survey[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(4): 335–343.
- [24] DUONG Q A. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2022, 85(3): 213–300.
- [25] ZHONG Y, ZHANG Y, WANG Y, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: a meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(3): 445–456.
- [26] CHEN I L, TSAIM K, CHUNG H W, et al. The effects of antibiotic exposure on asthma in children with atopic dermatitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8526.
- [27] 江流, 谢亮亮, 严双琴, 等. 生命早期抗生素暴露对 6~11 月龄和 18~23 月龄儿童过敏性疾病影响的出生队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(5): 598–605.
- [28] 高翔. 环境内分泌干扰物是谁打破了过敏防御的“金钟罩”?[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(1): 97–98.
- [29] 唐宁, 欧阳凤秀. 生命早期环境内分泌干扰物暴露与儿童过敏性疾病关系的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(9): 1101–1106, 1100.
- [30] NALBANTOĞLU A, ÇELIKKOL A, SAMANCI N, et al. Bisphenol A as a risk factor for allergic rhinitis in children[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(3): 395–402.
- [31] BUCKLEY J P, QUIRÓS-ALCALÁ L, TEITELBAUM S L, et al. Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years[J]. *Environ Int*, 2018, 115: 79–88.
- [32] YANG C F, KARMAUS W J J, YANG C C, et al. Bisphenol exposure, DNA methylation, and asthma in children[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(1): 298.
- [33] MAZUR A, SZYLLING A, BIELECKA T, et al. Is the “farm effect” hypothesis still current? Atopy and allergic diseases in rural and urban children in Poland[J]. *J Asthma*, 2018, 55(10): 1147–1155.
- [34] CHATENOU L, BERTUCCIO P, TURATI F, et al. Markers of microbial exposure lower the incidence of atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 104–115.
- [35] HESSELMAR B, HICKE-ROBERTS A, LUNDELL A C, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208472.
- [36] EGUILUZ-GRACIA I, MATHIOUDAKIS A G, BARTEL S, et al. The need for clean air: the way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma[J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2170–2184.
- [37] JOHNSTON C F, BROOM M, SHADBOLT B, et al. Smoking in the family is most predictive of the development of childhood asthma in preterm babies <30 weeks gestation: results of the respiratory outcomes study 2 (RESPOS2)[J]. *J Asthma*, 2018, 55(7): 705–711.
- [38] 陈卫. 中国的低生育率与三孩政策——基于第七次全国人口普查数据的分析[J]. *人口与经济*, 2021(5): 25–35.

(2022-11-25 收稿)