

体质和环境交互作用与特应性皮炎发病的相关性研究现状

成雪¹, 刘朝圣^{2*}, 刘芳榕¹, 程晓¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要:特应性皮炎(AD)是目前最常见、治疗十分棘手的一种慢性炎症性皮肤病,随着现代化工业化的发展,其发病率呈快速上升趋势。中医认为AD的发病基础是体质和环境因素,西医认为其病理基础是遗传和环境因素。通过整理概括近十年来有关AD发病与体质、环境及二者交互作用的关联性研究进展,分别从中医、西医的角度阐述AD的发病机制,提出存在的问题并对未来发展趋势进行展望。

关键词:特应性皮炎;发病机制;体质;环境;交互作用

DOI:10.11954/ytctyy.202301044

中图分类号:R275

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号:1673-2197(2023)01-0191-05



Current Research on Interaction of Constitution and Environment Between Correlation of Atopic Dermatitis

Cheng Xue¹, Liu Chaosheng^{2*}, Liu Fangrong¹, Cheng Xiao¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is one of the most common and intractable chronic inflammatory skin diseases. with the development of modern industry, the incidence of AD is increasing rapidly. Traditional Chinese medicine elieves that the pathogenesis of AD is based on constitution and environmental factors, while western medicine believes that its pathological basis is genetic and environmental factors. This paper summarizes the research on the relationship between AD and Constitution, environment and their interaction in recent ten years, and expounds the pathogenesis of AD from the angle of TCM and western medicine respectively, it also points out the existing problems and prospects for the future development trend.

Keywords: Atopic Dermatitis; Pathogenesis; Constitution; Environment; Interaction

特应性皮炎(Atopic dermatitis, AD)是由多种内、外因素引起的以多形皮损、剧烈瘙痒为特征的皮肤炎症反应。AD的病因复杂,现代医学认为其与遗传、环境、免疫失衡等密切相关。而中医学则认为AD多因胎毒遗热、先天禀赋不足、复感外邪、病久不愈等所致,且体质和环境是AD发生发展的驱动因素。体质的形成与先天禀赋和后天环境的相互作用有关,其影响发病倾向性、病邪易感性及治疗反应性等,环境的变化通常通过影响正邪关系而致发病。

因此通过对AD中医体质的研究,可以了解AD、体质、环境三者之间的关联性,从而得以有效运用辨病、辨体、辨证的中医诊疗模式,为AD的诊治、慢性期调养及高危人群预防,提供有益参考。

1 AD与体质

AD属中医“四弯风”“奶癣”“浸淫疮”等范畴,是一种慢性复发性瘙痒性过敏性皮肤病,任何年龄段均可发病,从婴幼儿湿疹样皮炎到成人苔藓样皮炎,贯穿终身。AD具有鲜明的个体差异性,不同的体质

收稿日期:2022-06-27

基金项目:湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金重点项目(2020ZXJH06);湖南省卫生计生委科研课题(20201181)

作者简介:成雪(1997—),女,湖南中医药大学硕士研究生,研究方向为中医皮肤性病学。E-mail:1348810943@qq.com

通讯作者:刘朝圣(1977—),男,博士,湖南中医药大学第一附属医院副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向为中医皮肤性病学。E-mail:57846224@qq.com

影响病情的进展和预后转归。中医体质学说认为体质禀受于先天,受后天各种因素影响,在其生、长、壮、老过程中形成的与环境相适应的,具有相对稳定性的固有人体特质。体质强弱不仅是正气盛衰的体现,也决定了发病的倾向性,正如《灵枢·五变》所言:“肉不坚,腠理疏,则善风变。五脏柔弱者,善病消痺。”

常见体质分类有九种,其中“特禀质”具有先天失常、过敏体质、环境适应能力差等特点,与AD先天不足、禀赋不耐、反复易发作性等体质特征相类似。“特禀质”的三种主要类型包括遗传体质、胎传体质及过敏体质,中医认为其根本病机为阴阳失和,因此“特禀质”对外界环境适应能力差,如过敏体质对季节交替、地域变化、空气环境等敏感,易出现哮喘、湿疹、荨麻疹、AD等疾病。

1.1 遗传体质

AD的发病与先天禀赋不足有关,“禀赋”即禀受于父母之精气,如《类经》曰:“夫禀赋为胎元之本,精气受于父母者是也。”《灵枢·天年》曰:“以母为基,以父为楫。”父母之精是生命个体形成的基础,其个性特点均形成于胎儿期,取决于个体遗传背景,遗传因素维持个体体征的相对稳定,是决定体质的形成和发展的基础。中医认为AD病因之一是父母之精本有异常,故而致先天不足,后天失调,生化乏源,以致身体消瘦、肌肉不充,气血精液匮乏,肌肤失养,易感邪气,则好发为本病。

西医经流行病学调查发现,AD具有家族聚集性、遗传易感性的特点,其发病机制与编码表皮结构蛋白、屏障酶及其抑制剂的基因突变有关。表观遗传学是AD发病的潜在驱动因素,皮肤屏障丝聚合蛋白基因突变功能缺失,导致其相关蛋白表达截断和丢失,使得皮肤通透性增加,更易被环境过敏原、刺激物和微生物等病原体穿透,引发免疫炎症反应。而且如果母亲是丝聚合蛋白基因突变携带者,儿童患AD的风险是母亲的1.5倍^[1-2]。有研究发现,遗传基因调控了人体免疫系统及各种炎症反应的发生,其易感性是AD发生的主要风险因素,基因的代代相传是AD家族聚集性的根本原因^[3-4]。另外,HAMANN等^[5]研究发现,父母有皮肤病和自身免疫性疾病与子代AD患病率密切相关,且母亲患有过敏性疾病与子代出生时脐带血T淋巴细胞失衡有关,与子代患AD的风险密切相关。这些研究进一步验证了遗传因素对于AD的影响,以及AD家族聚集性的原因,同样也提供了防治AD新的诊疗思路,比如怀孕前对父母双方的自身免疫性疾病进行干预治疗,有可能降低子代AD的发生率。

1.2 胎传体质

孕妇的饮食、情志、环境等因素影响胎儿先天禀赋的形成,如《格致余论》曰:“儿在母胎,与母同体,得热则俱热,得寒则俱寒,病则俱病,安则俱安。母之饮食起居,尤当慎密。”胎儿受到偏颇体质母亲传递的不良信息,转化形成“胎毒”;若孕妇长期在不节饮食、情志变化及其他因素等刺激下,超过了人体生理调节能力范围,则可致脏腑精气不足或紊乱,给胎儿体质带来不良影响。因此妊娠期强调慎起居、调饮食、避风寒、畅情志等,以减少对胎儿体质形成的不良影响。

研究表明,孕妇饮食结构不同,子代AD的发生率也不同。ZENG、OGAWA等^[6-7]研究发现,饮食结构以蔬菜为主的孕妇与子代过敏性疾病的发生率呈负相关,而饮食结构以家禽为主的结果却与之相反。此外,从“健康和疾病的发育起源”假说可知,孕妇在怀孕期间的饮食可以为胎儿发育提供营养,同样孕妇摄入的膳食蛋白也是影响胎儿生长发育的主要过敏原,子宫内不可遗传的暴露体可能引起子代免疫系统及表皮结构、功能等的异常改变,因此孕妇的饮食结构与胎儿的生长发育密切相关。

孕妇的情志波动也是影响子代AD发生率的重要因素。相关研究表明,孕妇产前的情志刺激会改变胎盘DNA甲基化。胎盘表观遗传学的改变,是子代发展为AD的机制之一^[8-9];但SESTER等^[10]研究发现,有产前应激性生活事件的孕妇与子代AD发生率无关联。

在其他因素方面,如环境暴露体、病原体等也可影响母体。KOJIMA、LI等^[11-12]研究发现,孕妇产前接触化工产品与子代AD发生率呈正相关。现有研究表明,胚胎皮肤发育主要发生在妊娠前3个月,妊娠3~6月左右皮肤的发育完成,产前母体暴露于各种环境因素下,有害物质大多可穿过胎盘,极易影响胎儿免疫发育、心理压力、代谢能力等^[13]。

1.3 过敏体质

过敏性疾病以过敏体质为“土壤”,以后天因素为“诱因”,肺、脾、肾功能失调被认为是过敏体质产生的主要原因。脾虚,运化失司,痰湿聚而不化,蕴于肌肤,故部分AD患者局部皮损以水疱、糜烂为主,且湿性黏滞、病情缠绵,因此AD病程反复迁延。并且脾为生气之源,肺为主气之枢,二者协调互用,共同生成后天之气,若脾虚,升降失常,营养物质不能输布于肺,脾土不能濡养肺金,则肺气自弱,从而肺脾两虚,邪袭内外,正不胜邪,故大多数AD患者有肺系疾病史,如过敏性鼻炎、哮喘等。肾精为先、后天之精相资合化而成,其盛衰决定人体生长发育,若AD病久不愈,则常累及肾,肾虚则脏腑气血阴阳

失于温煦、滋润,功能失常,肌肤失养而发病。

西医认为先天性过敏体质遗传于父母,后天性过敏体质是在地域气候、社会环境等因素作用下形成的。相关研究发现易感基因遗传、环境暴露、哮喘等是影响AD反复发作的因素^[14]。有研究表明AD患者皮肤屏障功能异常,是因角质层和紧密连接蛋白的遗传性和获得性缺陷、皮肤脂质代谢异常、机械性损伤、环境暴露体等,这些因素单独或共同导致经表皮失水增加,变应原穿透增加,免疫激活,最终导致IgE及大量炎性因子产生,从而致敏^[15]。过敏原产生的相关物质对瘙痒传导神经元的反复刺激,可能也是导致AD过敏性体质产生的原因。

2 AD与环境

环境指人类生存的自然环境与社会环境,包括气候变化、地域因素、生活工作环境等。人类的生活与自然、社会变化息息相关,但若这种“天人相应”的关系被打破,则易影响正邪关系而发病。随着四季变化不同,人体正气及阴阳的盛衰有所偏颇,对病邪的抵抗能力不同,因此不同的季节,可出现不同的易感邪气和易感病,如春易伤风、夏易中暑、秋易伤燥、冬易感寒等;不同的地域因素可影响人群的体质特性和地域性疾病的发生,如西北地势高峻,气候干燥寒凉多发寒病;东南方地势低洼,气候温暖潮湿,降雨量丰富,多发热病或湿热病;在山区,因水源缺乏营养物质,易发瘰疬等疾病;秽浊潮湿的生活工作环境,可导致人体气血阴阳失调而发病。社会环境带来的改变,影响人体气血阴阳的运行及情志活动,若人体不能自行调节与其相适应,则会促使疾病的产生。

虽现有研究表明AD的发生与遗传因素密切相关,但近年来随着现代工业化的快速进展,AD的患病率增长迅速,目前在发达国家的儿童中AD的发病率高达20%,成人约3%,在发展中国家AD的发病率也呈逐年上升趋势,因此不能单用遗传因素来解释这种突然增高的发病率,有很大一部分原因要归因于环境的恶化^[16]。

2.1 环境与过敏性疾病的关系

过敏性疾病是一种慢性异质性疾病,包括哮喘、过敏性鼻炎、AD和过敏反应。目前过敏性疾病影响近20%的人口,其中包括2亿AD患者、2.5亿食物过敏患者、4亿过敏性鼻炎患者,以及2~2.5亿哮喘患者^[17]。过敏性疾病的发病机制多因过敏原特异性IgE刺激Th2型免疫反应,分泌炎症细胞因子,激活肥大细胞和嗜碱性细胞,促进异常炎症反应的发生,其中有研究表明环境过敏原的致敏作用是促进过敏性疾病发展的诱因之一^[18-19]。

随着时代的进步,环境的变化仍朝未知方向发

展,目前对环境与过敏性疾病之间关联性的研究愈来愈多,这些研究大都支持现代化的环境变化与过敏性疾病的发生密切相关。有研究表明肺-皮肤-肠上皮屏障是保护性屏障,若上皮屏障功能障碍,过敏原易侵袭人体,可诱发并加速破坏上皮屏障使其通透性增加,“允许”过敏原在小细胞内流入黏膜下或皮下组织,与肥大细胞、嗜酸性粒细胞等效应细胞表达IgE的受体结合诱导效应细胞脱颗粒,释放过敏性介质如组胺、白三烯、细胞因子等。这些介质诱发过敏反应,症状多表现为呼吸困难、发红、发痒等。经临床研究发现,过敏性疾病可能有共同的环境因素和重叠的病因,可以从皮肤病发展到过敏性鼻炎、哮喘和食物过敏,这种现象通常被称为特应性过敏进行曲^[20-24]。

2.2 环境对AD发生发展的影响

AD的发生与产前暴露、过敏原、气候因素等环境因素相关。有关研究表明,全球AD患病率的增加不能仅归因于遗传学,环境暴露体及其之间存在的复杂相互作用也是AD的诱因之一^[25-26]。多项研究均发现季节变换、日照时间、湿度及体表微生物等会增加AD的患病风险^[27-29]。环境的变化及差异性、环境之间的交互作用均影响AD的发病倾向性,如温暖潮湿的环境,有利于病原体的生长与繁殖,但每个地区特有的其他因素,如贫困、恶劣的卫生条件、寄生虫以及菌群的多样性,对AD的发展可能起到促进作用或造成风险。有研究表明空气污染可能是AD发生的重要诱因^[30]。然而有一项研究认为,皮肤屏障功能异常是过敏原诱导AD发生的驱动因素,以皮肤保护性屏障破坏为首要前提,敞开的“大门”允许小分子过敏原通过,从而诱发过敏反应^[31-33]。另一项有趣的研究发现,植物分泌的酚类化合物,不仅对暴露在重度空气污染下的皮肤起抗氧化、抗炎的保护作用,还可降低细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子等的表达水平,从而缓解“空气暴露体”引起的细胞炎症反应^[34]。因此,不良的环境可能是AD发病率逐年上升的原因,良好的环境可能是辅助治疗AD的新方向。

3 体质与环境的交互作用

早在古代,许多医家就已经认识到环境因素可影响不同体质的形成,并指出不同的地域环境、季节气候、地质水土等,会促进多元化的生活习俗及社会环境等的形成,这些环境共同的交互作用使得人体质的形成也呈现多样化。有两项研究表明体质的变化与环境相关,其中一项研究发现在亚热带高原季风气候与饮食风俗的交互作用下,居民体质的分布,除平和体质外,湿热体质>阳虚体质>气虚体质;另一项研究发现,生活、工作环境可能会对阳虚体质产

生一定的影响^[35-36]。而AD患者先天禀赋本不足,相对于正常人,其环境适应能力差,因此在生长发育过程中,其体质特征并不具有固有性、稳定性,而是会随着环境的变化,其体质可能也会随之变化,如夏季多表现为湿疹样皮炎,而在秋冬季多表现为苔藓样皮炎;但若AD患者先天禀赋正常,在强烈的环境刺激下,也会导致体质的改变,从而表现为发红、瘙痒、干燥等临床症状。也就是说,环境因素可对体质产生一定的制约性影响,而不同体质本身对环境的适应能力也有不同,二者的交互作用影响AD患者的脏腑气血阴阳的生理功能,以致肌肤失养而发病。因此对AD患者进行体质干预时,要重点考虑气候、地理、生活、社会等环境因素的影响。

西医认为许多复杂的表型或疾病不仅受遗传因素的影响,还受环境因素的影响,如环境微生物为适应不同环境改变自身多糖相关基因的组成,人类衰老模式和寿命的有限遗传力是基因与环境相互作用的结果^[37-38]。在自然环境和人工环境中,生物经常遇到物理或生物因素形式的波动选择,从而促进进化动力学,导致遗传多样性的形成,机体对外部条件的生理适应性,来自环境信号的代谢和基因调控反应^[39]。有研究表明,基因和消极教育环境的交互作用与青少年抑郁症状呈正相关,基因与环境的双向互作影响胎儿脐带血IgE水平^[40]。而遗传、环境因素与AD的皮肤表观密切相关,有一项双胞胎研究发现AD的遗传率约为75%,其中编码丝聚合蛋白的基因突变被认为是最强的AD遗传风险因素,其功能缺失不能将皮肤屏障功能与适应性和先天免疫相结合,导致皮肤屏障功能破坏、免疫失衡等,其对环境的适应性下降,极易发生过敏反应^[5];但有一项研究认为丝聚合蛋白基因的缺失,仅存在于部分AD人群,而组蛋白修饰和DNA甲基化才是AD表观遗传调控的关键驱动因素^[41]。环境因素的变化通过皮肤、呼吸道、口腔等影响遗传体征的改变,如有一项研究发现环境暴露体,可以通过降解紧密连接和粘连接处的细胞间屏障蛋白,破坏皮肤屏障的物理完整性,进一步触发上皮细胞因子分泌,增加上皮屏障的通透性,使过敏原被极易“允许”通过,激发免疫反应,发生AD。BLAKEWAY等^[16]研究发现,基因与环境(宠物、水硬度、母乳喂养时间等)的相互作用增加了AD的患病风险;而另一项研究却发现,有AD家族史的婴儿在经基因分型分组后,发现暴露在潮湿住房环境、家庭收入较低和吸烟母亲的婴儿,其AD发病率较低^[42]。但遗传因素与环境的交互作用会影响AD的发生发展,这是大部分研究者的共识。

4 结语

AD的发病机制仍是当前的研究热点,近十年来

对于AD与体质、环境相关性的研究逐渐增多,目前仍处于质变之前的量变积累阶段。而不同人群在后天环境影响下,体质也各不相同,其对病邪的易感性、疾病证候易罹性也不同。其中证候是体质和环境交互作用下的机体反应状态,不同的季节气候、地域特点、生活工作等环境因素,影响人体质改变及机体的生理活动与病理变化等,使得证候特点具有差异性表现。因此在AD的诊治上,中医学强调应用“天地人一体”的整体观念去看待AD的发生发展过程,把AD与天时气候、地域环境、体质等诸多因素全面考虑,预测其发生发展的趋向性,因时、因地、因人制定适宜的治疗方法,将认知从局部提高到全局。研究体质和环境的交互作用与AD发病之间的相关性,有助于拓展AD辅助治疗及常规护理的新思路。

参考文献:

- [1] LøSET M, BROWN S J, SAUNES M, et al. Genetics of atopic dermatitis: from dna sequence to clinical relevance[J]. *Dermatology*, 2019, 235: 355-364.
- [2] BROWN S J, ELIAS M S, BRADLEY M. Genetics in atopic dermatitis: historical perspective and future prospects[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100: adv00163.
- [3] LI Y, XIAO F L, CHENG H, et al. A common variant at 11q-23.3 is associated with susceptibility to atopic dermatitis in the han chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25: 638-645.
- [4] FERREIRA M A R, VONK J M, BAURECHT H, et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with allergic disease risk[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143: 691-699.
- [5] HAMANN C R, EGEGERG A, SILVERBERG J I, et al. Association between parental autoimmune disease and atopic dermatitis in their offspring: a matched case-control study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33: 1143-1151.
- [6] ZENG J, WU W, TANG N, et al. Maternal dietary protein patterns during pregnancy and the risk of infant eczema: a cohort study[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 608972.
- [7] OGAWA K, PAK K, YAMAMOTO-HANADA K, et al. Association between maternal vegetable intake during pregnancy and allergy in offspring: Japan environment and children's study[J]. *PLoS One*, 2021, 16: e0245782.
- [8] KIM H B, KANG M J, LEE S Y, et al. Prenatal maternal anxiety promotes atopic dermatitis in offspring via placental DNA methylation changes[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020; 167: 78-90.
- [9] VAN DER LEEK A P, BAHREINIAN S, CHARTIER M, et al. Maternal distress during pregnancy and recurrence in early childhood predicts atopic dermatitis and asthma in childhood[J]. *Chest*, 2020, 158: 57-67.
- [10] SENTER C C, BUSH N R, LOFTUS C T, et al. Maternal stressful life events during pregnancy and atopic dermatitis in children aged approximately 4-6 years[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 90-97.
- [11] KOJIMA R, SHINOHARA R, HORIUCHI S, et al. Association between gestational hair dye use and allergies at 3 years old: the

- Japan environment and children's study[J]. *Environ Res*, 2021, 201:111530.
- [12] LI C Y, DAI Y X, CHANG Y T, et al. Prenatal exposure to acetaminophen increases the risk of atopic dermatitis in children: A nationwide nested case-control study in Taiwan[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32:1080-1088.
- [13] LEE S, WANG H Y, KIM E, et al. Clinical characteristics and genetic variation in atopic dermatitis patients with and without allergic contact dermatitis[J]. *Eur J Dermatol*, 2018, 28: 637-643.
- [14] THORSTEINSDOTTIR S, STOKHOLM J, THYSEN J P, et al. Genetic, clinical, and environmental factors associated with persistent atopic dermatitis in childhood[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155:50-57.
- [15] BAWANY F, BECK L A, JÄRVINEN K M. Halting the march: primary prevention of atopic dermatitis and food allergies[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8:860-875.
- [16] BLAKEWAY H, VAN-DE-VELDE V, ALLEN V B, et al. What is the evidence for interactions between filaggrin null mutations and environmental exposures in the aetiology of atopic dermatitis? a systematic review[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183:443-451.
- [17] PATRICK G J, LIU H, ALPHONSE M P, et al. Epicutaneous *Staphylococcus aureus* induces IL-36 to enhance IgE production and ensuing allergic disease[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131: 145-150.
- [18] PALLER A S, SPERGEL J M, MINA-OSORIO P, et al. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143:46-55.
- [19] WHEATLEY L M, PLAUT M, SCHWANINGER J M, et al. Report from the national institute of allergy and infectious diseases workshop on drug allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136:262-71. e2.
- [20] BROUGH H A, LANSER B J, SINDHER S B, et al. Early intervention and prevention of allergic diseases[J]. *Allergy*, 2022, 77:416-441.
- [21] SUGITA K, KABASHIMA K. Tight junctions in the development of asthma, chronic rhinosinusitis, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, and inflammatory bowel diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107:749-762.
- [22] KEMTER A M, NAGLER C R. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129:1483-1492.
- [23] HOLM J G, AGNER T, CLAUSEN M L, et al. Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311:173-182.
- [24] DAVIDSON W F, LEUNG D Y M, BECK L A, et al. Report from the national institute of allergy and infectious diseases workshop on "atopic dermatitis and the atopic march: mechanisms and interventions"[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143: 894-913.
- [25] KANTOR R, SILVERBERG J I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13:15-26.
- [26] STEFANOVIC N, IRVINE A D, FLOHR C. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis[J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2021, 8:222-241.
- [27] WAN J, MITRA N, HOFFSTAD O J, et al. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis[J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2021, 8:222-241.
- [28] BJERRE R D, HOLM J B, PALLEJA A, et al. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21:256.
- [29] YOKOMICHI H, MOCHIZUKI M, TSUCHIDA A, et al. Association of the incidence of atopic dermatitis until 3 years old with birth month and with sunshine duration and humidity in the first 6 months of life: Japan environment and children's study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11:e047226.
- [30] WANG H L, SUN J, QIAN Z M, et al. Association between air pollution and atopic dermatitis in Guangzhou, China: modification by age and season[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184:1068-1076.
- [31] WOODFOLK J A, COMMINS S P, SCHUYLER A J, et al. Allergens, sources, particles, and molecules: why do we make IgE responses[J]. *Allergol Int*, 2015, 64:295-303.
- [32] BANERJEE S, RESCH Y, CHEN K W, et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135:102-109.
- [33] SMITH A R, KNAYSI G, WILSON J M, et al. The skin as a route of allergen exposure: part i. immune components and mechanisms[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17:6.
- [34] BOO Y C. Can plant phenolic compounds protect the skin from airborne particulate matter[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8: undefined.
- [35] 叶子怡, 李海, 陈欣燕, 等. 阳虚体质的环境影响因素分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(11):1659-1662.
- [36] 唐卫华, 袁建平, 周桦, 等. 曲靖居民中医体质分布与地理环境及性别、慢性病发病之关系探析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(4):36-39.
- [37] FINCH C E, HAGHANI A. Gene-environment interactions and stochastic variations in the gero-exposome[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76:1740-1747.
- [38] TAKIHARA H, MIURA N, AOKI-KINOSHITA K F, et al. Functional glyco-metagenomics elucidates the role of glycan-related genes in environments[J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22: 505.
- [39] ABDUL-RAHMAN F, TRANCHINA D, GRESHAM D. Fluctuating environments maintain genetic diversity through neutral fitness effects and balancing selection[J]. *Mol Biol Evol*, 2021, 38:4362-4375.
- [40] KEIJSER R, ÅSLUND C, NILSSON K W, et al. Gene-environment interaction: oxytocin receptor (OXTR) polymorphisms and parenting style as potential predictors for depressive symptoms. [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 303:114057.
- [41] SCHMIDT A D, DE GUZMAN STRONG C. Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30:1150-1155.
- [42] GALLAY C, MEYLAN P, MERMOUD S, et al. Genetic predisposition and environmental factors associated with the development of atopic dermatitis in infancy: a prospective birth cohort study[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179:1367-1377.

(编辑:陈湧涛)