

## 室内环境暴露和哮喘发作：对2000年医学研究所综述的更新(续1)

Watcharoot Kanchongkittiphon<sup>1, 2, 3</sup>, Mark J. Mendell<sup>4, 5</sup>, Jonathan M. Gaffin<sup>1, 2</sup>,  
Grace Wang<sup>6</sup>, Wanda Phipatanakul<sup>1, 2</sup>

### 4.4 环境烟草烟雾暴露

**4.4.1 背景** 已有大量研究评估了环境烟草烟雾(ETS)被动暴露对呼吸道健康的影响。烟草烟雾中含有固态颗粒和半挥发性及挥发性有机化合物。这些化合物包含已知或疑似的眼睛和呼吸道刺激物、毒素、诱变剂和致癌物(Zeise 和 Dunn, 1999)。区分急性和慢性ETS暴露的影响是一大难题,除非通过仅在成人中进行的对照模拟研究(IOM, 2000)。因此,所有观察性研究都被认为是评估慢性ETS暴露。IOM总结:(1)有充分证据表明,慢性ETS暴露与学龄前儿童哮喘发作之间有因果关系;(2)有限或提示性证据表明,慢性ETS暴露与大龄儿童和成人哮喘发作有关;(3)有限或提示性证据表明,急性ETS暴露与对ETS敏感的哮喘患者哮喘发作之间有相关性。

**4.4.2 新证据概要** 补充资料表S5概括了新近19项有关ETS暴露与哮喘发作的研究:针对学龄前儿童的有2项前瞻性研究;针对大龄儿童的有3项前瞻性研究、1项病例对照研究和8项横断面研究;针对成人和儿童的有1项前瞻性研究和1项横断面研究;针对成人的有3项前瞻性研究。一些新的研究结果未显示ETS与哮喘发作有关。

Kattan等(2007)发现,在学龄前儿童中,高ETS暴露与气喘发作或计划外就医的增加无明显相关,但

与寒冷天气就诊最大流量下降有关。Perzanowski等(2010)报道,虽然先前的研究结果显示ETS暴露与FeNO呈正相关,但目前的研究显示为负相关。4岁时儿童的ETS暴露与7岁时FEV<sub>1</sub>及用力呼气50%中程呼气量(FEF<sub>25%~75%</sub>)明显降低有关,但7岁时的暴露与之无关。

在大龄哮喘患儿中,FeNO与报道的烟草烟雾暴露、血清或头发可替宁含量不相关(Dinakar等,2005; Spanier等,2006, 2008)。事实上,测得的尼古丁暴露与FeNO降低有关(Spanier等,2008),此为一种可能由NOS3基因多态性介导的反应(Spanier等,2009)。谷胱甘肽S转移酶基因变异也涉及对ETS的肺功能反应(Palmer等,2006)。这可能表明ETS并不导致变应性呼吸道炎症。其他的新近研究表明,由于ETS暴露而至急诊治疗的急性哮喘症状或反应并无差异(Karadag等,2003; Vargas等,2007)。

相反,许多针对儿童的研究一致证实,ETS与肺功能下降及气喘、夜间症状和急诊就诊增加相关(Chapma等,2003; Lawson等,2011; Morkjaroenpong等,2002; Soussan等,2003; Sturm等,2004; Wang等,2007)。Herman和Walsh(2011)提出的生态学证据证实,相比于其他未颁布禁烟令的州,亚利桑那州禁烟令颁布后儿童和成人的哮喘入院率下降22%。Eisner等(2002, 2005)的研究表明,ETS暴露与随访、急诊就诊、哮喘住院期间的哮喘加剧相关。Newman等(2010)报道,家中ETS暴露与孕期症状严重度和发生频率减低无明显相关。

总的来说,先前IOM证实的有关ETS与学龄前儿童哮喘发作因果关系的结论并不明确。新近的2项学龄前儿童前瞻性研究(Kattan等,2007; Perzanowski等,2010)没有发现预想中明显的因果关系。目前所有的证据并不完全一致,对于学龄前儿童似乎更支持相关性的结果而非因果关系。对于大龄儿童和成人,得到

[作者单位] 1.Division of Allergy and Immunology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; 2.Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; 3.Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; 4.Indoor Air Quality Program, California Department of Public Health, Richmond, California, USA; 5.Indoor Environment Group, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, USA; 6.American Institutes for Research, San Mateo, California, USA

[通信作者] Address correspondence to M.J. Mendell, 819 Everett St., El Cerrito, CA 94530 USA. Telephone: (510)2959395. Email: mmendell@pacbell.net

的有关ETS与哮喘发病增加的证据极不一致。这与先前对两者关系仅有有限或提示性证据的评价是一致的。没有其他最新证据表明急性ETS暴露与哮喘发作有关。

**4.4.3 结论** (1)有充分证据表明,慢性ETS暴露与学龄前儿童哮喘发作之间有相关性。(2)有限或提示性证据表明,慢性ETS暴露与大龄儿童和成人哮喘发作之间有相关性。(3)有限或提示性证据表明,急性ETS暴露与对ETS敏感的哮喘患者哮喘发作之间有相关性。

## 5 有充分证据表明与哮喘发作相关的暴露

### 5.1 狗过敏原

**5.1.1 背景** 现已确认了2种主要的狗过敏原:*Can f 1*和*Can f 2*。无论室内是否养狗,都发现了高水平的狗毛皮屑。狗过敏原的气道激发试验阳性结果和狗过敏原敏感相关。IOM总结:有充分证据表明,在对狗过敏原特异性敏感的个体中,狗过敏原暴露和哮喘发作相关。

**5.1.2 新证据概要** 补充材料表S6总结了最近5项研究的发现:其中3项前瞻性研究和1项横断面研究是关于儿童的;1项横断面研究是关于成人的。

McConnell等(2006)发现在未经特异性敏感测定的哮喘患儿中,家中有狗会增加周围污染物对支气管症状的影响。另外2项前瞻性研究和1项横断面研究发现,狗过敏原大大加重了敏感儿童的哮喘(Gen等,2009,2012; Murray等,2006)。在成人中,不敏感的个体暴露于高水平的狗过敏原中,也显示出气道反应性的增强(Langley等,2005)。

之前的证据仅提供了建议,而不足以(如IOM总结的)建立室内狗过敏原暴露和哮喘发作的关联。当前的研究结果建立了敏感儿童中哮喘加重和狗过敏原暴露的关联,也提示了不敏感成人中两者的关联。

**5.1.3 结论** (1)有充分证据表明,狗过敏原暴露和对狗敏感儿童的哮喘发作相关。(2)有限或提示性证据表明,在不敏感的成人中,狗过敏原暴露和哮喘发作相关。

### 5.2 真菌(定量)

**5.2.1 背景** 在这部分中,我们综述触发哮喘的定量真菌暴露。定性评估的环境真菌的影响或真菌成分、真菌副产物或其他潮湿相关因子的影响见“潮湿或潮湿相关因素”中综述。

长期以来已经记录了很多室内外真菌菌株致敏的案例,但仍未完全解释对于大部分真菌的反应机制。研究已经多次证实了较高浓度的室外真菌孢子能增加哮喘严重性,对真菌敏感的病人会刺激哮喘症状的发生,对真菌抗原脱敏后哮喘症状会减轻(IOM,2000)。然而,室内真菌浓度测量值和哮喘发作之间的关联,包括相关暴露参数和机制,并不清晰。IOM总结:有充分证据表明,真菌暴露和敏感的哮喘患者症状发作之间有相关性。暴露也可能和非特异性胸部症状有关(IOM,2000)。

**5.2.2 新证据概要** 之前IOM引用的研究(2000)以及Atkinson等(2006)和Pongracic等(2012)的报道显示,室外真菌暴露会导致敏感个体的哮喘发作。例如,Atkinson等(2006)报道,在调整花粉和空气污染物以后,室外真菌浓度和儿童被收入急诊室呈正相关。所有证据都表明存在强相关性、时间性、一致性和生物合理性,Pongracic等(2010)的研究表明存在剂量依赖性反应。

补充材料表S7总结了6项研究,均为儿童室内真菌暴露和哮喘发作的最新证据,包括5项前瞻性研究和1项横断面研究。除非另外特别注明,所有下述研究结果都指室内培养的空气真菌浓度,从哮喘儿童的前瞻性研究中测得,并在分析时调整主要的混杂变量。

有2项前瞻性研究发现,在特异性敏感的儿童中,室内培育的气源性青霉菌与重度哮喘发作(以计划外就诊表示)、严重性或症状(Gent等,2012; Pongracic等,2010)的增加相关,甚至有1项研究调整室外真菌水平后仍是如此(Gent等,2012)。在对真菌敏感但不一定对所研究菌种敏感的儿童中(26%对青霉菌敏感),Pongracic等(2012)发现室内培育的气源性青霉菌以及4种最常见的真菌菌种与哮喘重度发作和症状的显著增加相关,总室内真菌浓度和重度发作的显著增加相关。在对真菌敏感的人群中,各菌种相应的症状发作增加天数在非特异性敏感的人群中相较在特异性敏感的人群中要少,青霉菌对应的症状发作增加天数只减少5%(Pongracic等,2010)。

在敏感情况未知的哮喘患儿中,Turyk等(2006)的横断面研究发现,室内青霉菌和症状频率的增加明显相关,Bundy等(2009)的1项前瞻性研究发现,室内青霉菌(而不是总室内真菌)和呼气峰流速变化(PEFV)的增加明显相关。相对而言,在1项19个儿童小型研究的非调整分析中,Inal等(2007)没有发现

总室内霉菌或4种特定菌种(包括青霉菌)和哮喘症状或肺功能结局有关;但这个研究的局限性降低了它的重要性。这些关于空气中可培养真菌的研究有个非常重要的弱点:所有采样方法都采用1 min空气样本,因此真菌的浓度估值非常不可靠,会产生时间性变化。在非特异性过敏儿童的非调整分析中,Wu等(2010)发现灰尘中总可培养真菌仅和那些造成角质层(一种重要的真菌蛋白质)酶解降低的基因多态性相关。(该项研究为真菌暴露导致的哮喘发作的非应变性机制提供了生物合理性。)

总体上,已知证据能充分证明对真菌敏感的人群中哮喘发作是由室外真菌暴露引起的。尽管这些室外真菌在室内也存在,但表明室内真菌暴露具有直接因果关系或相关性的证据并不充分。青霉菌与哮喘发作相关的报道可能缘于其他室内潮湿相关暴露的混杂。

**5.2.3 结论** (1)有充分证据表明,室外可培养的真菌暴露和对真菌过敏的哮喘患者的哮喘发作之间存在因果关系。(2)有限或提示性证据表明,在室内可培养的青霉菌暴露和有特异性敏感、对任何真菌敏感或非特异性敏感的患儿哮喘发作有关。(3)有限或提示性证据表明,在室内总可培养真菌暴露和对任何真菌敏感的儿童哮喘的发作有关。

### 5.3 潮湿或潮湿相关因素

**5.3.1 背景** 长期以来,已有足够证据表明潮湿指标和哮喘及其他呼吸系统效应的发作相关。尽管未得以确认,但特定的潮湿相关致病因子也被认为是尘螨或真菌过敏原(IOM, 2000)。鲜有证据表明建筑物内的潮湿指标和哮喘发作间有强烈的相关性。之前的IOM结论没有清楚地指出证据是否显示因果关系或仅显示相关性。

潮湿可能使已有的哮喘发作。尚不明确实际导致疾病发展和发作的潮湿相关因素,但可能和尘螨以及真菌过敏原有关(IOM, 2000)。

**5.3.2 新证据概要** 现在可以查到8项关于潮湿指标的定性评估(例如,能见的潮湿,水渍,或霉菌、霉菌气味)或定量潮湿和哮喘发作的研究,或之前没有考虑到的研究。补充资料表S8的证据来自这8项研究:其中有2项对照干预研究、2项前瞻性研究和2项横断面研究是关于儿童的;有1项前瞻性研究和1项横断面研究是关于成人的。

Kercsmar等(2006)对潮湿房屋中哮喘儿童进行了1项对照干预研究,研究表明对潮湿源头和可见霉

菌的综合治理使危重哮喘的发作明显减少。与对照家庭中的孩子相比,接受治疗(即经过处理)的家庭中孩子的急诊治疗明显减少(减少90%)。另外,关于儿童的1项干预研究(Bernstein等, 2006)和2项前瞻性研究(Hagmolen of Ten Have等, 2007; Venn等, 2003)发现,潮湿或霉菌与哮喘发作或哮喘结果的严重性呈显著正相关。Bernstein等(2006)进行了1项对照干预研究,通过在家庭通风管中使用紫外线照射来减少对真菌敏感的哮喘儿童的微生物暴露。紫外线照射和PEFV降低有明显关联,和FEV<sub>1</sub>降低没有明显关联;在气促和胸闷的严重性评分、气促及胸闷的天数及药物使用量方面有明显降低;在其他所有疾病严重性评估中没有明显降低(Bernstein等, 2006)。研究认为这一机制在于非特定微生物暴露的减少。Burr等(2007)的干预研究被认为是不合格的,因为他在去除霉菌的同时也增加了室外空气的通风,这会降低其他室内空气污染物的浓度,导致研究结果不单是针对霉菌去除。

Venn等(2003)研究发现,墙壁湿度测量值和持续喘息3年以上的患儿之间具有剂量效应正相关性,尤其在特应性哮喘的案例中。卧室湿度测量值与夜间症状及客厅湿度测量值与白天症状的ORs,都显示了剂量相关的反应,最高湿度水平的ORs可达7.0。可见霉菌和任何症状类型都不明显相关,但和哮喘疾病明显相关。Hagmolen of Ten Have等(2007)报道,潮湿的水渍或霉菌的生长和3项哮喘严重指标呈正相关。只有1/3的受试者对真菌敏感。

在2项儿童横断面研究中,Bonner等(2006)发现家庭潮湿或霉菌与3项哮喘严重指标有强烈的正相关性,而Teach等(2006)未发现这样的关联。Bonner等(2006)报道,家中存在潮湿或霉菌和因为呼吸问题去医院治疗的次数增加3倍相关,和喘息发作频率增加3倍相关,和夜间症状的预计频率增加2倍相关。Teach等(2006)报道,之前1个月中家中可见潮湿或霉菌和中位数以上的计划外就医、持续哮喘症状、或中位数以下的生活质量得分无关。

关于成人的1项前瞻性研究发现,不考虑受试者的肥胖情况,家庭霉菌暴露时哮喘发生会翻倍(Wen等, 2009)。在之前IOM(2000)引用的1项确诊哮喘的横断面研究中,湿度计测量的总家庭潮湿度和可见霉菌评分都与哮喘严重性呈明显的剂量正相关,潮湿度测量值高和气流阻塞增强明显相关(Williamson等,

1997)。

造成哮喘发作的潮湿相关致病因子仍未得以确认。尽管一直假设这些致病因子为真菌,但它们仍可能包含其他生物暴露,例如细菌、阿米巴、或在潮湿环境中蓬勃生长的尘螨,也可能包括非生物暴露,例如从潮湿物质中散发的化学物质(Mendell等,2011)。

在这些研究中,明显的潮湿或霉菌或测量的潮湿度和哮喘发作或哮喘严重度呈正相关——研究结果几乎完全一致。设计最严谨的2项干预研究都清晰地显示了这些关系。干预和前瞻性研究都显示了时间效应,结果一致,除了1项横断面研究外其他所有横断面研究结果也一致。Venn等(2003)和Williamson等(1997)都发现,潮湿度测量值和危重哮喘结果之间呈强烈的剂量正相关。由于对所有这些结果的非因果解释都不尽合理,尤其是Kercsmar等(2006)的结果,所以这些证据显示了室内潮湿度或潮湿相关因素和哮喘患儿哮喘严重度呈正相关。这些研究中只有少量限制在特应性受试者中,限制于对任何真菌、特定真菌菌种或尘螨敏感的受试者则更少。

**5.3.3 结论** 有充分的证据表明,潮湿或潮湿相关因素与儿童哮喘发作之间有因果关系,在成人中也相关。但证据并没有提示这一关联仅限于对特定真菌或尘螨敏感的人群。

#### 5.4 二氧化氮

**5.4.1 背景** 二氧化氮( $\text{NO}_2$ )是室内外一种常见的污染气体。每当发生高温燃烧,它会与其它氮氧化物一同产生。室内燃烧来源包括煤气炉和小型取暖器、煤油取暖器以及通风较差的火炉和壁炉,它们都会产生高浓度的室内 $\text{NO}_2$ 。在配有燃烧设备的家庭中 $\text{NO}_2$ 个体暴露通常来自室内产生的浓度,甚至有时室外升高的浓度也会渗进家中。在装有煤气炉的家里,室内 $\text{NO}_2$ 浓度在厨房中高于其他房间,并在做饭时明显升高。因此,家中的个体暴露很大部分取决于做饭时停留在厨房的时间(IOM,2000)。

除了二氧化氮,室内燃烧设备通常排出各种其他污染物,例如一氧化碳、二氧化硫( $\text{SO}_2$ )、甲醛、挥发性有机物(VOCs)和亚微颗粒(PM),其中一些是已知的呼吸道刺激物。流行病学研究通常仅仅将有煤气装置作为 $\text{NO}_2$ 升高的指标,或使用 $\text{NO}_2$ 测量值,但不使用其他气体燃烧排放物的测量值。由此,这些研究没能将与煤气装置甚至 $\text{NO}_2$ 测量值相关的健康效应归因于 $\text{NO}_2$ 暴露本身(IOM,2000)。短暂的受控 $\text{NO}_2$ 高水

平暴露(例如,煤气装置使用过程中厨房通风可能不好)会造成哮喘成人气道反应性的增强(IOM,2000)。IOM总结:有充分证据表明,短暂的 $\text{NO}_2$ 高水平暴露与哮喘患者对非特异性化学刺激物和吸入性过敏原呼吸道反应增强之间有相关性。这些效应已在人类模拟研究( $\text{NO}_2$ 浓度仅为在通风不良且使用燃气灶具的厨房可能达到的水平)中观察到(IOM,2000)。

**5.4.2 新证据概要** 补充资料表S9从有关 $\text{NO}_2$ 和哮喘发作的8项研究中总结了最新的证据:关于儿童的有2项干预对照研究、4项前瞻性队列研究和1项横断面研究;关于成人的有1项前瞻性研究。补充资料表S10总结6项有关煤气炉使用和哮喘发作的研究证据:关于儿童的有3项横断面研究;关于成人的有2项前瞻性研究和1项横断面研究。

在关于儿童的 $\text{NO}_2$ 研究中,有2项干预研究(Gillespie-Bennett等,2011;Pilotto等,2004)换掉了在室内排放 $\text{NO}_2$ 和其他燃烧产物的非烟道式取暖器。未替换的取暖器或高 $\text{NO}_2$ 水平与哮喘症状增加(Gillespie-Bennett等,2011;Pilotto等,2004)和/或 $\text{FEV}_1$ 降低相关(Gillespie-Bennett等,2011)。在前瞻性研究中,高浓度的室内 $\text{NO}_2$ 和很多(但并非所有)哮喘相关发病指标的增加都相关(Belanger等,2013;Fu等,2012;Hansel等,2008;Kattan等,2007)。在Belanger等(2013)的研究中,4种结局呈明显剂量依赖性增加。然而,在1项研究中,仅在非特应性儿童的喘息中存在这种关联(Kattan等,2007)。Fu等(2012)发现, $\text{NO}_2$ 暴露和高 $\beta$ -2肾上腺素能受体( $ADRB2$ )甲基化基因的儿童严重哮喘有关。在1项横断面研究中,Belanger等(2006)发现 $\text{NO}_2$ 浓度测量值和多户家庭住宅中哮喘患儿喘息和胸闷增加的几率呈明显正相关,但在单户家庭住宅中并非如此。在成人中,1项前瞻性研究(Ng等,2001)发现女性哮喘患者的不良呼吸道反应与烹饪所致 $\text{NO}_2$ 暴露相关。

(待续)

翻译:何蓉、操仪、张晶;审校:金泰廙

#### 参考文献(略)

本文原文刊登于EHP杂志,需要者务必引用英文原文,详见Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. Environ Health Perspect, 2015, 123(1): 6-20.

本文原文及参考文献请浏览<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307922>

(编辑:汪源;校对:郑轻舟)