·综 述·

环境烟草烟雾暴露对儿童支气管哮喘的影响

刘丽娟[1]，周玉峰[2,3]*
（复旦大学附属儿科医院 1. 呼吸科；2. 儿科研究所，上海 201102；3. 复旦大学生物医学研究院，上海 200032）

摘要：近几十年，全球范围内儿童支气管哮喘的发病率呈增长趋势。环境烟草烟雾（ETS）暴露是儿童呼吸道疾病，特别是支气管哮喘发生的危险因素。围生期 ETS 暴露可以损伤肺功能、改变免疫状态，增加儿童支气管哮喘发生。本文综述 ETS 暴露对儿童哮喘的影响及机制，胎儿期及儿童期 ETS 暴露对支气管儿童呼吸道健康的影响，并介绍 ETS 暴露的标志物研究进展。

关键词：支气管哮喘；儿童；环境烟草烟雾(ETS)
中图分类号：R725.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)08-0524-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.004

Influence of environmental tobacco smoke exposure to bronchial asthma in children

LIU Li-juan[1], ZHOU Yu-feng[2,3]*
(*1. Department of Respiration; 2. Institute of Pediatrics, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102; 3. Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China*)

Abstract: In the past few decades, the prevalence of bronchial asthma in children has increased abruptly worldwide. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure is a risk factor for respiratory diseases in children, especially bronchial asthma. ETS exposure during prenatal and postnatal life can impair lung development, alter the immune system, and increase the prevalence of bronchial asthma in children. This review describes the effects and mechanisms of ETS on bronchial asthma, and the effects of ETS exposure on the lung health in children and fetal period, and the biomarkers of ETS exposure.

Key words: bronchial asthma; children; environmental tobacco smoke (ETS)

全球范围内儿童支气管哮喘（以下简称儿童哮喘）的发病率呈增长趋势，2010 年中国儿童哮喘流行病学调查显示，儿童哮喘患病率和总患病率较 10 年前分别增长了 50.6% 和 52.8% [1]。由于污染物暴露可影响肺发育及免疫系统的成熟，围生期及儿童早期污染物暴露可严重影响儿童呼吸系统健康。环境烟草烟雾（ETS）暴露是公认的导致急性与慢性呼吸道疾病危险因素，是哮喘发作的一个常见诱因，由于家庭及周围环境中烟草烟雾的存在，儿童常常持续且别无选择地暴露其中 [2-3]。尽管世界各地都有相关烟草控制法规，但仍有高达 40% 的儿童存在烟草烟雾暴露 [4]，中国是世界上最大的烟草生产国与消费国，有 1.8 亿青少年遭受 ETS 暴露的有害影响 [5]。本文综述 ETS 暴露对儿童支气管哮喘的影响。

1 ETS 影响儿童哮喘的机制

哮喘是一个多因素疾病，是基因与环境因素交互作用的结果。因此，哮喘的病因学包括影响肺发育及免疫系统成熟的自身体质与环境因素（如呼吸

收稿日期：2018-03-29；**修回日期：**2018-06-18
作者简介：刘丽娟，主治医师，博士研究生，研究方向：儿童哮喘的基础与临床。
通信作者：周玉峰，研究员，博士生导师，研究方向：环境和表观遗传学因素对免疫系统发育及功能的影响；免疫性疾病的细胞治疗、基因治疗。
基金项目：国家自然科学基金面上项目(编号：81671561)；科技部国家重点研发计划(编号：2016YFC1305102)。

道病毒感染、空气致敏原以及室内外空气污染物）[6]。分析 ETS 暴露对儿童哮喘影响的机制，需结合遗传因素、自身体质及环境因素进行分析。

遗传与 ETS 暴露的交互作用近年得到广泛的研究，对于认识哮喘的发生机制具有重要意义。2014 年首个关于生命早期 ETS 暴露与哮喘的全基因组交互作用研究，确定了 6 号与 18 号染色体上 2 个与 ETS 暴露具有相互作用并参与哮喘发生的单核苷酸多态性（SNP）[7]。Blekic 等 [8] 发现 17q21 区带的基因变异增加儿童哮喘风险，该区带包括多个基因如 *ORMDL3*、*IKZF3* 与 *GSDMA*，与多个人群的哮喘发病有关，该区带的 SNP 与 ETS 暴露对儿童早发性哮喘的影响有关 [9]。ETS 可能改变气道上皮细胞基因表达，以及影响免疫系统对过敏原应答，从而促进哮喘发生 [10]。ETS 还通过表观遗传机制起作用，ETS 暴露对成人吸烟者、儿童以及胎儿 DNA 甲基化有显著影响，并且可影响先天免疫基因（*CD14*）的表达 [11-12]。

在与自身体质相关的因素中，早产是儿童肺损伤的一个重要危险因素，由于肺及免疫系统发育不成熟，早产可能增加哮喘的风险。母亲孕期吸烟及被动吸烟与新生儿早产、低出生体质量的相关性已得到广泛证实 [13]。Robison 等 [14] 发现，母亲孕期吸烟及新生儿早产对于婴幼儿发生反复喘息具有协同作用。这两个因素均对肺发育、婴幼儿肺功能以及对病毒病原体的易感性产生影响，从而引起反复喘息风险增加。临床上需对早产儿加强关注，预防与哮喘有关的环境因素。

环境因素可能对肺发育及肺功能产生有害影响。ETS 是最重要的室内空气污染物之一，而且与其他空气污染物交互作用可引起儿童呼吸道疾病。胎儿期暴露于室内细颗粒物与 ETS 会增加婴幼儿对下呼吸道感染的易感性，而婴幼儿下呼吸道感染则与各种慢性肺疾病，包括哮喘的发生有关 [15]。研究发现，胎儿期间暴露于多环芳烃合并 ETS 与 5 ～ 6 岁儿童哮喘发生有显著相关性，但单纯多环芳烃暴露则未发现相关性；而且有研究显示，暴露于多环芳烃与烟草烟雾可诱导表观遗传学修饰，且这些修饰与哮喘有关 [16-17]。研究发现，长期暴露于高水平的交通相关颗粒物和 NO_2，与胎儿及婴儿期 ETS 暴露的儿童在其 3 岁时喘息风险增加有关，胎儿期无 ETS 暴露的儿童则未发现其相关性 [18]。

2　母亲孕期吸烟与生命早期烟草烟雾暴露

全球范围内，母亲孕期吸烟的比例 10% ～ 30% 不等 [2]，美国每年预计有 40 万新生儿存在胎儿期 ETS 暴露，10.7% 的孕妇在怀孕晚期仍在吸烟 [19]。烟草烟雾含有多种能够穿透胎盘屏障的化合物，都会影响到胎儿，例如尼古丁、多环芳香烃类等。尼古丁在人体内进行初级代谢后的主要产物可替宁检测显示，新生儿可替宁水平接近主动吸烟者。尼古丁暴露对胎儿呼吸系统结构与功能的发育具有不良影响，例如改变肺泡期、破坏Ⅰ型上皮细胞、抑制成纤维细胞增殖、降低小气道管径、增加肌肉紧张度以及降低肺顺应性等。

一项大型的前瞻性队列研究发现，母亲孕期持续吸烟导致子代早期、持续性喘息与哮喘的风险增加 [20]。胎儿期烟草烟雾暴露还会使哮喘气道高反应性随出生后年龄增长改善程度减弱，降低吸入激素对哮喘儿童的治疗效果 [21]。ETS 暴露对肺功能的影响研究陆续报道，一项纳入 21 项研究的系统分析发现，与非 ETS 暴露组相比，ETS 暴露组学龄期儿童第一秒用力呼气量（FEV_1）下降 1.4%[22]。近期研究也提示，母亲孕期吸烟与学龄期哮喘儿童气流受限显著相关，提示，胎儿期 ETS 暴露对远期气道阻塞的影响非常显著 [23]。胎儿期 ETS 暴露对呼吸道的长期重塑会持续至成年期，并最终引起慢性阻塞性肺疾病 [24]。

母亲孕期 ETS 暴露也可对子代呼吸系统健康产生危害。一项针对 15 个欧洲国家的出生人群汇总分析发现，母亲孕期 ETS 暴露的子代在 2 岁时发生喘息的风险大，而且这种风险随着出生后继续 ETS 暴露进一步增加，且在有过敏性疾病家族史的儿童中

更为显著[25]。不吸烟的母亲孕期ETS暴露与子代7岁时哮喘诊断显著相关[26]。Braback等[27]发现，即使母亲孕期不吸烟，而外祖母在怀孕早期吸烟，即母亲在其胎儿期ETS暴露后其子代发生早期持续性哮喘的风险仍显著增加，而祖母吸烟则对子代哮喘风险无影响。但也有研究发现，子代哮喘与外祖母孕期吸烟无相关性，而祖母孕期吸烟即父亲在其胎儿期ETS暴露则与其女儿哮喘风险显著增加相关[28]。提示，烟草暴露与表观遗传学介导的传代效应，以及性别特异性传代模式尚需要进一步研究。

胎儿期是儿童对烟草烟雾诱导的基因改变最为敏感的时期，包括细胞增殖、免疫以及DNA甲基化的表观遗传学改变。母亲孕期吸烟对胎儿肺发育的破坏通过烟碱受体起作用，使呼吸道结构与呼吸道上皮细胞增殖发生改变和氧化应激作用[29]。ETS暴露使免疫细胞活化水平发生改变，IgE水平升高，从而促进过敏原致敏[30-31]。表观遗传学改变参与生命早期ETS暴露对儿童肺发育“遗传程序”的影响。动物试验显示，胎儿期ETS暴露可以改变子代DNA甲基化模式，增加气道高反应性[32]。Chhabra等[33]研究胎儿期ETS暴露对胎儿肺特异性甲基化影响，发现了与哮喘有关的基因*DPP10*甲基化改变。

ETS暴露引起的损害存在性别差异。多项研究发现，在不存在过敏易感性的儿童中，胎儿期被动烟雾暴露带来的不良影响，男孩大于女孩，原因可能由于男孩与女孩在胎儿肺发育期（由于表面活性物质生成的原因，女性肺发育更早）及成年期（女性相对于肺实质组织容积，气道管径更大）存在差异，且儿童期男孩肺发育不成熟及气道管径相对狭窄[34-35]。而且，卵巢激素，包括孕激素与雌激素，也会对呼吸系统产生影响[36]。

3 儿童期ETS暴露对呼吸道健康的影响

近年来，越来越多的国家出台法律禁止在公共场所吸烟，如饭店、酒吧及工作场所等，然而，家庭仍然是儿童严重暴露于ETS的一个场所。2007年美国进行的国家儿童健康调查报告显示，3～11岁儿童中53.6%存在ETS暴露，烟草依赖的父母以及看护者是儿童ETS暴露的主要来源[37]。家庭内的烟雾暴露随着儿童年龄增加而增加，且与哮喘风险增加有关。一项纳入79项研究的系统分析发现，ETS暴露的儿童哮喘风险增加20%～85%，提示儿童期ETS暴露对呼吸道健康影响非常显著[38]。Liu等[39]对市中心儿童哮喘危险因素与哮喘严重度之间进行分析，发现过敏通路与ETS暴露对哮喘严重度起主要作用，ETS暴露可导致肺功能下降以及哮喘严重度增加。

儿童期ETS暴露与肺功能损伤有关。Leung等[40]发现，香港地区学龄前儿童中，可替宁/肌酐比值与0.5秒用力呼气量、用力呼气中期流速及呼气峰流速呈负相关，提示ETS暴露是肺功能损伤的重要危险因素。美国一项针对儿童群体的7年随访发现，母亲吸烟会降低儿童FEV_1的预期年增长水平，而且存在过敏原致敏的女孩在高水平ETS暴露的情况下，肺功能下降的风险最大[41]。即使低水平的ETS暴露也会影响学龄前哮喘儿童的肺功能[42]。而且，有ETS暴露的学龄前喘息儿童呼出气一氧化氮水平较无ETS暴露的儿童偏高，提示，ETS暴露使儿童气道炎症增加[43]。

烟草烟雾暴露增加IgE水平，促进前变应细胞因子的分泌。而且，它可以增加气道上皮细胞的通透性，降低黏液清除，增加过敏原的穿透，以及促进致敏的嗜碱性粒细胞释放组胺。台湾地区一项针对1 315例5～18岁儿童的研究发现，血清可替宁水平升高与蟑螂、花粉以及某些食物相关的IgE致敏有关，而且呈显著的剂量依赖关系[44]。Havstad等[45]研究则发现ETS暴露对变应原敏感性的影响依赖于过敏性疾病家族史，对于不存在母亲过敏性疾病家族史的儿童，ETS暴露与变应原致敏相关，而存在母亲过敏性疾病史的儿童则未发现上述相关性。研究结果的不一致可能与研究对象人群以及研究设计的差异有关，尚需要进一步研究来阐释。

4 ETS 暴露的评估

儿童 ETS 暴露受日常活动的影响较大，难以精确定量。ETS 暴露一般是通过问卷来确定，问卷调查相对便宜，可覆盖时间长，并且可以进行回顾性评估，但父母通常倾向于最小化汇报吸烟量，因此该方法获得的 ETS 暴露一般会低于儿童实际的暴露量，且精确评估累积暴露量比较困难。ETS 暴露还可以通过测定室内尼古丁、颗粒物或一氧化碳浓度，或直接测定血、尿或其他生物样本中尼古丁、可替宁含量确定[46]。目前最常用的 ETS 暴露生物标志物为可替宁，可替宁是烟草烟雾的主要成分尼古丁最重要的代谢产物，在细胞色素 P450 酶 2A6(CYP2A6) 的作用下通过肝脏代谢。可替宁以 N- 葡糖苷酸结合物的形式在尿液中排泄，它占代谢物总量的比例约 10% ～ 15%；它可以通过血液、尿液、唾液、头发或指甲来测定。体液中的可替宁浓度可以反映 ETS 的短期暴露量，而长期暴露则通过指甲、头发的可替宁浓度获得[47]。血样检测最为精确，可以提供过去 72 h 内暴露值，目前还有仅需要少量指尖血的干血斑测定可替宁的方法[48]，适用于婴幼儿及儿童研究。尿液含可替宁浓度高，易于检测，而且容易获取，可大面积采样，是目前使用最为广泛的生物标本。婴幼儿尿样中检出可替宁有 3 种情况：被动吸烟吸入的尼古丁、通过母乳摄入的尼古丁、通过母乳摄入母体中的可替宁并由婴儿直接排出，其中母乳喂养是婴儿尼古丁暴露的主要决定因素，而非通过被动吸烟吸入[49]。有研究发现，有 ETS 暴露的儿童，在室内的平均时间与尿样可替宁水平、可替宁 / 肌酐比呈正相关，而无 ETS 暴露的儿童则呈负相关，这些发现说明 ETS 的主要来源是父母在家中吸烟，而家庭 ETS 暴露水平需要通过长期、多次可替宁测定来确定[50]。

5 结语

儿童是对 ETS 暴露最为敏感的群体。ETS 对儿童呼吸系统健康具有严重影响，特别是参与儿童哮喘发生与肺损伤，需要努力避免儿童暴露于烟草烟雾相关的污染空气中。家庭是儿童烟草烟雾暴露的主要场所，公共卫生政策需要侧重于家庭禁烟。对父母及家人进行烟草烟雾暴露危害儿童健康的宣传教育，将有助于为孩子创造一个无烟环境，对于维护儿童健康具有重要影响。

参考文献：

[1] 全国儿科哮喘协作组. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-736.

[2] Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children[J]. Eur J Pediatr, 2009, 168(8): 897-905.

[3] Hatoun J, Davisplourde K, Penti B, *et al*. Tobacco control laws and pediatric asthma[J]. Pediatrics, 2018, 141(Suppl 1): S130-S130.

[4] Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, *et al*. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries[J]. Lancet, 2011, 377(9760): 139-146.

[5] 卫生部履行《烟草控制框架公约》领导小组办公室 . 2007 年中国控制吸烟报告——创建无烟环境 , 享受健康生活[J]. 中国健康教育 , 2008, 24(12): 934-939.

[6] Norman RE, Carpenter DO, Scott J, *et al*. Environmental exposures: an underrecognized contribution to noncommunicable diseases[J]. Rev Environ Health, 2013, 28(1): 59-65.

[7] Scholtens S, Postma DS, Moffatt MF, *et al*. Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(3): 885-888.

[8] Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, *et al*. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma[J]. Nature, 2007, 448(7152): 470-473.

[9] Rava M, Smit LA, Nadif R. Gene-environment interactions in the study of asthma in the postgenomewide association studies era[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(1): 70-78.

[10] Lambrecht BN, Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(3): 499-507.

[11] Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(1): 14-14.

[12] Christensen S, Jaffar Z, Cole E, *et al*. Prenatal environmental tobacco smoke exposure increases allergic asthma risk with methylation changes in mice[J]. Environ Mol Mutagen, 2017, 58(6): 423-433.

[13] Díezizquierdo A, Balaguer A, Lidónmoyano C, *et al*. Correlation between tobacco control policies and preterm births and low birth weight in Europe[J]. Environ Res, 2018, 160(1): 547-553.

[14] Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, *et al*. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood[J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(7): 666-673.

[15] Yang SI, Kim BJ, Lee SY, *et al*. Prenatal particulate matter/tobacco smoke increases infants' respiratory infections: COCOA study[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2015, 7(6): 573-582.

[16] Rosa MJ, Jung KH, Perzanowski MS, *et al*. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke and asthma[J]. Respir Med, 2011, 105(6): 869-876.

[17] Klingbeil EC, Hew KM, Nygaard UC, *et al*. Polycyclic aromatic hydrocarbons, tobacco smoke, and epigenetic remodeling in asthma[J]. Immunol Res, 2014, 58(2-3): 369-373.

[18] Sonnenschein-van der Voort AM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VW, *et al*. Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort[J]. Environ Health, 2012, 11:91. doi: 10.1186/1476-069X-11-91.

[19] Tong VT, Dietz PM, Morrow B, *et al*. Trends in smoking before, during, and after pregnancy — pregnancy risk assessment monitoring system, United states, 40 sites, 2000-2010[J]. MMWR Surveill Summ, 2013, 62(6): 1-19.

[20] den Dekker HT, Voort A, de Jongste JC, *et al*. Tobacco smoke exposure, airway resistance, and asthma in school-age children: the generation R study[J]. Chest, 2015, 148(3): 607-617.

[21] Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, *et al*. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 491-497.

[22] Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Parental smoking and spirometric indices in children[J]. Thorax, 1998, 53(10): 884-893.

[23] Brown SW, Liu B, Taioli E. The relationship between tobacco smoke exposure and airflow obstruction in US children: analysis of the national health and nutrition examination survey (2007-2012)[J]. Chest, 2018, 153(3): 630-637.

[24] Kerkhof M, Boezen HM, Granell R, *et al*. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(1): 68-76. e64.

[25] Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, *et al*. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children[J]. Eur Respir J, 2016, 48(1): 115-124.

[26] Simons E, To T, Moineddin R, *et al*. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(2): 201-207.

[27] Braback L, Lodge CJ, Lowe AJ, *et al*. Childhood asthma and smoking exposures before conception-a three-generational cohort study[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2018, 29(4): 361-368.

[28] Miller LL, Henderson J, Northstone K, *et al*. Do grandmaternal smoking patterns influence the etiology of childhood asthma?[J]. Chest, 2014, 145(6): 1213-1218.

[29] Spindel ER, McEvoy CT. The role of nicotine in the effects of maternal smoking during pregnancy on lung development and childhood respiratory disease. Implications for dangers of E-cigarettes[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(5): 486-494.

[30] Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development[J]. Chest, 2016, 149(2): 552-561.

[31] Feleszko W, Ruszczynski M, Jaworska J, *et al*. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(11): 985-992.

[32] Lee JW, Jaffar Z, Pinkerton KE, *et al*. Alterations in DNA methylation and airway hyperreactivity in response to in utero exposure to environmental tobacco smoke[J]. Inhal Toxicol, 2015, 27(13): 724-730.

[33] Chhabra D, Sharma S, Kho AT, *et al*. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure[J]. Epigenetics, 2014, 9(11): 1473-1484.

[34] Hu LW, Yang M, Chen S, *et al*. Effects of in utero and postnatal exposure to secondhand smoke on lung function by gender and asthma status: the seven northeastern cities (SNEC) study[J].

Respiration, 2017, 93(3): 189-197.

[35] Dong GH, Wang D, Yang ZH, *et al*. Gender-specific differences in effects of prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in 23,474 children with and without allergic predisposition: results from 25 districts of northeast China[J]. Int J Environ Health Res, 2011, 21(3): 173-188.

[36] Franco RL, Bowen MK, Arena R, *et al*. Sex differences in pulmonary oxygen uptake kinetics in obese adolescents[J]. J Pediatr, 2014, 165(6): 1161-1165.

[37] Farber HJ, Groner J, Walley S, *et al*. Protecting children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke[J]. Pediatrics, 2015, 136(5): e1439-e1467.

[38] Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, *et al*. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [J]. Pediatrics, 2012, 129(4): 735-744.

[39] Liu AH, Babineau DC, Krouse RZ, *et al*. Pathways through which asthma risk factors contribute to asthma severity in inner-city children [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(4): 1042-1050.

[40] Leung TF, Chan IH, Liu TC, *et al*. Relationship between passive smoking exposure and urinary heavy metals and lung functions in preschool children[J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(11): 1089-1097.

[41] Brunst KJ, Ryan PH, Lockey JE, *et al*. Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2012, 23(5): 479-487.

[42] Valsamis C, Krishnan S, Dozor AJ. The effects of low-level environmental tobacco smoke exposure on pulmonary function tests in preschool children with asthma[J]. J Asthma, 2014, 51(7): 685-690.

[43] Kalliola S, Pelkonen AS, Malmberg LP, *et al*. Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(3): 730-735.

[44] Yao TC, Chang SW, Hua MC, *et al*. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study[J]. Allergy, 2016, 71(1): 90-98.

[45] Havstad SL, Johnson CC, Zoratti EM, *et al*. Tobacco smoke exposure and allergic sensitization in children: a propensity score analysis[J]. Respirology, 2012, 17(7): 1068-1072.

[46] Pattemore PK, Silvers KM, Frampton CM, *et al*. Hair nicotine at 15 months old, tobacco exposure and wheeze or asthma from 15 months to 6 years old [J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(4): 443-451.

[47] Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P, 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers [J]. Handb Exp Pharmacol, 2009, 192(1): 29-60.

[48] Ladror D, Pitt B, Funk W. Quantification of cotinine in dried blood spots as a biomarker of exposure to tobacco smoke[J]. Biomarkers, 2018, 23(1): 44-50.

[49] Yilmaz G, Karacan C, Besler HT, *et al*. The urinary cotinine levels of infants and the determinants[J]. Turk J Pediatr , 2010, 52(3): 294-300.

[50] Tung KY, Wu KY, Tsai CH, *et al*. Association of time–location patterns with urinary cotinine among asthmatic children under household environmental tobacco smoke exposure[J]. Environ Res , 2013, 124(3): 7-12.

（责任编辑：雷　玲）

