

环境化学污染物暴露影响抗抑郁药疗效机制及精准药学预测模型的研究进展



王培¹, 陈婉滢², 尚楠³, 张瑞芬¹

1. 山西医科大学附属临汾医院临床试验管理办公室 (山西临汾 041000)
2. 山西医科大学药学院 (太原 030001)
3. 山西医科大学第一医院药学部 (太原 030001)

【摘要】 抗抑郁药物疗效存在显著个体差异, 除遗传与临床因素外, 终身累积的环境化学污染物暴露正逐渐被认识为重要的外源性调控因素。然而, 现有研究多停留于暴露与抑郁风险的关联层面, 缺乏从药代动力学-药效动力学整合视角对其影响抗抑郁治疗过程的系统阐释。本文旨在从转化药学角度, 系统综述环境化学污染物影响抗抑郁药疗效的关键机制, 并探讨其在个体化疗效预测模型中的整合应用。现有证据表明, 重金属、空气污染物及持久性有机污染物可通过诱导氧化应激与慢性炎症, 损伤血脑屏障 (BBB), 尤其是内皮糖萼, 并调控外排转运体 (如P-糖蛋白) 及代谢酶 (如细胞色素P450) 的表达与活性, 从而改变药物体内处置过程, 降低脑内有效暴露水平, 导致血药浓度与治疗反应之间的“脱钩”。上述过程可被视为一种长期累积的“药物-环境相互作用”。在此基础上, 本文进一步提出, 将环境暴露指标作为新型预测维度, 与药物基因组学、生物标志物及临床特征等多模态数据整合, 结合机器学习方法 (如随机森林、优化的分布式梯度提升库等), 构建抗抑郁疗效预测模型。本文从“环境暴露—BBB—药代过程—治疗结局”的整合框架出发, 为解释抗抑郁疗效异质性提供了新的机制视角, 并为精准精神药物治疗提供潜在的转化路径。未来仍需在暴露评估标准化、因果关系验证及模型临床应用等方面进一步深入研究。

【关键词】 抗抑郁药; 环境暴露; 血脑屏障; 药物疗效; 环境化学污染物; 精准药学

【中图分类号】 R971+.43 **【文献标志码】** A

Environmental chemical exposure and antidepressant efficacy: mechanisms and advances in precision pharmacology prediction models

WANG Pei¹, CHEN Wanying², SHANG Nan³, ZHANG Ruifen¹

1. Clinical Trial Management Office, Linfen Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Linfen 041000, Shanxi Province, China

2. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. Department of Pharmacy, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHANG Ruifen, Email: 36779365@qq.com

【Abstract】 Significant inter-individual variability exists in antidepressant treatment response. Beyond genetic and clinical determinants, lifelong cumulative exposure to environmental

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202512134

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目 (2024-146); 山西省回国留学人员科技活动择优资助项目 (20230048)

通信作者: 张瑞芬, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: 36779365@qq.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

chemical pollutants has emerged as an important exogenous factor. However, existing studies largely remain at the level of associations between environmental exposure and depression risk, lacking a systematic explanation of its impact on the antidepressant treatment process from an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective. This review aims to systematically summarize the mechanisms by which environmental chemical exposures influence antidepressant efficacy from a translational pharmacology perspective, and to explore their integration into predictive models for individualized treatment response. Existing evidence suggests that heavy metals, air pollutants, and persistent organic pollutants can induce oxidative stress and chronic inflammation, disrupt blood-brain barrier (BBB) integrity—particularly via endothelial glycocalyx damage—and modulate the activity of drug transporters (e.g., P-glycoprotein) and metabolizing enzymes (e.g., cytochrome P450). These alterations may affect drug disposition in the body, reduce central nervous system exposure, and lead to a decoupling between plasma drug concentration and therapeutic response. Such processes can be conceptualized as cumulative drug-environment interactions. Building on this framework, environmental exposure indicators may serve as novel predictive dimensions and can be integrated with pharmacogenomics, biomarkers, and clinical features using machine learning approaches (e.g., random forest, XGBoost) to develop individualized antidepressant efficacy prediction models. By proposing an integrated framework linking environmental exposure, BBB function, pharmacokinetics, and treatment outcomes, this review provides a novel perspective for understanding variability in antidepressant efficacy and offers potential pathways toward precision psychopharmacology. Future studies should address challenges related to exposure assessment standardization, causal relationship validation, and clinical translation.

【Keywords】 Antidepressants; Environmental exposure; Blood-brain barrier; Drug efficacy; Environmental chemical pollutants; Precision pharmacology

抑郁症是一种高致残性精神障碍，我国终身患病率约6.8%，抑郁症所致疾病负担在全部精神障碍疾病负担中占比超过三分之一^[1-3]。尽管药物治疗是临床核心手段，但约30%~50%的患者对一线抗抑郁药如选择性5-羟色胺再吸收抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs）应答不足，呈现显著个体差异与治疗抵抗^[4-6]，提示疗效受多层次因素共同调控。

传统研究多聚焦于内源性因素，包括药物代谢的关键酶如细胞色素P450（cytochrome P450, CYP）酶相关的CYP2D6、CYP2C19和CYP3A4等基因多态性，患者的年龄、性别、共病状态及用药依从性等^[7]。但即使在代谢表型相似且治疗方案一致的患者群体中，疗效仍存在不可忽视的差异，提示仍有重要的外源性调控因素未被系统识别和整合。近年来，暴露组学研究为理解上述“未解释差异”提供了新的研究视角^[8-9]。英国生物样本库（UK Biobank）等大型队列研究证实空气污染及环境化学暴露与心理健康密切相关。环境广泛关联研究（Environment-Wide Association Study, EWAS）进一步明确了多重暴露与精神结

局的稳健关联^[10-11]。然而，现有研究多停留在暴露-疾病风险层面，尚未充分阐明环境暴露如何干预抗抑郁治疗过程。

大量研究^[12-14]表明，重金属、细颗粒物及持久性有机污染物（persistent organic pollutants, POPs）等典型环境化学污染物暴露，与抑郁症的发生及其严重程度密切相关。从药理学角度看，此类暴露可通过诱发慢性低度炎症和氧化应激等反应，系统性改变机体药物代谢系统和血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）功能，进而干扰药物的体内处置^[15-18]。其中，BBB作为调控药物中枢暴露的核心枢纽，其结构完整性及转运体功能如P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）、乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein, BCRP）和局部代谢酶对疗效具有关键影响^[19]。毒理学研究^[20]提示，污染物可损伤BBB结构，破坏内皮糖萼，上调外排转运体活性，从而限制药物脑内递送。

本文将“环境化学污染物暴露”界定为一种外源性修饰因子，其流行病学性质在于：它是一种可测量的、终身累积的外部暴露，能够系统性改变宿

主的内环境（如炎症氧化状态、屏障功能、酶/转运体活性），从而修饰（增强或削弱）抗抑郁药的药代动力学（pharmacokinetics, PK）过程与最终疗效，是构成疗效个体差异的重要来源。

综上，尽管暴露与抑郁症的关联已被关注，但污染物通过 BBB 及 PK 途径影响抗抑郁药疗效的机制仍缺乏系统整合。本文聚焦环境化学污染物如何通过调控 BBB 结构与功能，影响抗抑郁药体内暴露与治疗反应这一核心问题，系统综述相关证据和机制，并探讨将暴露指标纳入个体化疗效预测模型的可行路径，为精准精神药物治疗策略的优化提供理论支持。

1 环境化学污染物内暴露与抗抑郁治疗异质性的药物流行病学机制框架

在抗抑郁治疗反应高度异质的背景下，单纯依赖遗传或临床因素已难以充分解释个体间疗效差异，提示仍存在重要的外源性调控因素有待系统整合。环境化学污染物作为一种长期累积的内暴露背景，可通过多层级途径影响药物体内处置过程，但其在药物流行病学框架中的作用路径尚缺乏清晰界定。基于此，本章从“暴露-中介-结局”的分析视角出发，重点整合环境化学污染物的内暴露特征、BBB 功能改变以及肝脏代谢调控机制，系统阐释环境暴露如何通过中介作用及效应修饰影响抗抑郁治疗结局，并为后续构建个体化疗效预测模型提供机制基础。

1.1 环境化学污染物的内暴露负荷及其作为抗抑郁治疗异质性的外源性决定因素

在人群层面，环境化学污染物暴露并非单一、短暂的外界刺激，而是一种长期存在、个体差异显著的外源性背景因素。环境化学污染物暴露通过持续影响机体药代相关生理状态，可能成为抗抑郁治疗反应异质性的来源。

环境化学污染物来源复杂、种类繁多，主要包括重金属（如铅、镉、汞、砷）、空气污染物（尤其是悬浮颗粒物）以及 POPs 如多氯联苯、全氟/多氟烷基物质（perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, PFAS）、二噁英类及有机氯农药。上述污染物普遍具有环境持久性和生物蓄积性，可经呼吸道、消化道或皮肤进入机体，并在血液、脂肪组织及中枢神经系统中长期存在，形成稳定的内暴露状态^[20-24]。

与环境空气或水体中污染物浓度等外环境指标相比，通过血液、尿液或其他生物样本测得的内暴露负荷，更能反映个体真实接受的污染物剂量及其潜在生物学效应。内暴露指标综合了吸收、分布、代谢与清除等个体差异因素，因而在药学与药物流行病学研究中，更接近药物作用过程中所对应的“有效暴露剂量”，具有更直接的解释意义。

长期、低水平但持续存在的污染物内暴露，构成了一种相对稳定的“化学背景”，可慢性调节机体炎症反应与氧化应激^[25]，改变脑血管内皮细胞、肝细胞等关键药代相关细胞的功能状态，并可能通过表观遗传调控^[22]，长期影响药物代谢酶和转运体相关基因的表达。这种调节并不一定表现为急性毒性，而更可能以隐匿、累积的方式影响药物体内处置过程。

既往人群研究已观察到多种环境污染物内暴露水平与抑郁症发生、症状严重程度及治疗结局之间的关联。例如，基于美国国家健康与营养检查调查（National Health And Nutrition Examination Survey, NHANES）等大型调查数据的研究^[12, 26]显示，血中重金属或 PFAS 水平升高与抑郁症患病风险增加相关；长期细颗粒物（particulate matter 2.5, PM_{2.5}）暴露亦与抑郁症复发风险及疗效不佳有关^[27-28]。对特定人群（如妊娠期妇女、儿童）的研究^[29-30]也发现，污染物暴露与较差的抗抑郁治疗反应相关。重要的是，即使对年龄、性别、社会经济地位、吸烟、身体质量指数等潜在混杂因素进行调整后，污染物暴露与不良抑郁结局的关联仍然存在，支持其独立的生物学效应。尽管现有证据多为关联性结果，但整体趋势支持将环境内暴露视为抗抑郁治疗异质性的潜在外源性决定因素。

上述内暴露背景为理解 BBB 功能改变^[25-26]及肝脏代谢调控在抗抑郁治疗异质性中的中介与效应修饰作用提供了前提。

1.2 BBB 功能改变作为环境暴露影响抗抑郁治疗结局的中介与效应修饰机制

在“环境暴露-治疗结局”这一因果链条中，BBB 并非静态背景结构，而是一个可被环境因素调节、并直接影响脑内药物暴露的关键中介环节，见图 1。本节重点从药物流行病学视角阐明 BBB 在其中的中介与效应修饰作用。

绝大多数抗抑郁药需通过 BBB 才能到达其中

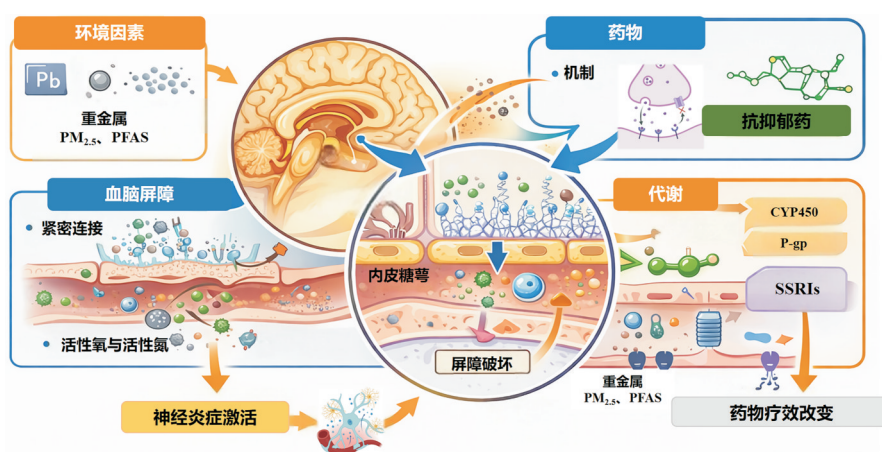


图1 环境化学污染物通过BBB影响抗抑郁药脑内暴露机制的示意图

Figure 1. Schematic diagram of the mechanism by which environmental chemical pollutants affect brain exposure to antidepressants through BBB

注：本图使用Microsoft Powerpoint制作。

枢作用靶点^[19]。BBB的结构与功能状态直接决定了外周给药剂量能否转化为脑内有效暴露。因此，在环境暴露背景下，BBB应被视为连接外源性暴露与治疗结局的中介变量，而非单纯的生理背景。

环境污染物可诱导系统性及局部的氧化应激与炎症反应^[15, 24-26]，进而影响BBB的紧密连接、基底膜完整性及旁细胞通路通透性^[13, 25, 31-32]。这种结构性与功能性失衡可能增加BBB的非选择性通透，使脑内物质交换过程变得不稳定，从而改变抗抑郁药进入中枢的效率与一致性^[33]。

除传统BBB结构改变外，内皮糖萼损伤可能代表一种更早期且隐匿的功能异常^[19, 34]。内皮糖萼对氧化应激和炎症高度敏感，其损伤未必伴随紧密连接蛋白明显下降，但仍可能改变内皮表面屏障特性及转运体微环境^[35-37]。循环中可检测的内皮糖萼降解产物如多配体蛋白聚糖-1为识别此类BBB功能异常提供了潜在工具^[38-40]。

在炎症和氧化应激状态下，BBB上外排转运体（如P-gp、BCRP）功能增强^[15, 25, 31-32, 35, 41]，可能限制抗抑郁药在脑内的稳态积累^[25, 32-33, 41]。该过程主要发生于BBB局部，外周PK参数变化不明显，但对脑内有效暴露具有重要影响。

上述多重机制可能导致外周血药浓度与脑内有效暴露之间的相关性减弱，使基于血药浓度的治疗药物监测在环境暴露人群中解释力下降。这种脱钩现象为真实世界研究中观察到的剂量-反应关系不稳定提供了合理解释，也提示BBB功能状态可能是重要的效应修饰因素。

1.3 肝脏代谢调控与药物-环境相互作用对抗抑郁治疗结局的系统性影响

除中枢层面的BBB机制外，肝脏药物代谢改变构成环境暴露影响抗抑郁治疗结局的另一条系统性路径。

多种常用抗抑郁药主要经CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4和CYP1A2酶代谢，这些酶系对多种环境化学物具有不同程度的敏感性^[42-44]。

环境污染物既可通过核受体途径诱导特定CYP酶表达^[14, 16]，也可通过炎症反应抑制其他酶活性^[13, 45-47]，呈现方向不一致的代谢调控特征。这种复杂性增加了PK预测的不确定性。

尽管环境污染物并非传统意义上的“药物”，其通过调控代谢酶和转运体影响药物体内处置的过程，符合药物-环境相互作用（drug-environment interaction, DEI）的机制特征。与可被识别和管理的药物相互作用不同，DEI通常隐匿、长期且难以量化，在真实世界研究中更易被忽视。

肝脏代谢改变导致的全身PK差异，与BBB局部通透性和转运体功能变化相互叠加，共同决定最终到达中枢靶点的有效药物暴露水平。这种“全身PK×中枢PK”的交互效应，为理解抗抑郁治疗结局的个体差异提供了系统性解释框架。

2 构建个体化抗抑郁疗效预测模型的整合策略

构建能够准确预测抗抑郁治疗反应的整合模型，需要系统融合环境暴露、生物标志物、遗传

信息与临床特征等多维度数据，并采用科学的机器学习建模流程与验证框架，见图 2。尽管该领域尚处起步阶段，但已有相关模型与研究方法提供了重要借鉴。

2.1 多维度数据基础

(1) 环境暴露组学数据：通过血液、尿液等生物样本定量检测重金属、POPs 及其代谢物，构建个体“内暴露负荷”指标。记录暴露时间窗口（如孕期、儿童期、成年期）对于理解累积效应至关重要。

(2) 生物标志物数据：Meta 分析^[48]显示，重度抑郁症患者的脂质过氧化标志物如丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 明显升高，抗抑郁治疗后则明显降低。系统综述^[49-50]显示，急性期患者总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAC)、尿酸 (uric acid, UA)、白蛋白 (albumin, Alb)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 下降，治疗后 UA、Alb、维生素 C (vitamin C, VC) 升高，MDA 及 8-F2 异前列腺素 (8-F2-isoprostane) 下降。此外，炎症因子如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、内皮糖萼损伤标志物如 syndecan-1，以及 BBB 完整性指标如脑脊液/血清白蛋白比值 (cerebrospinal fluid/serum albumin ratio, CSF/serum albumin ratio) 等指标可作为污染物所致病理改变的中间表型。

(3) 遗传与 PK 数据：涵盖 CYP2D6、CYP2C19 及 ABCB1 的基因多态性，并结合药物基因组学检测转化为功能性代谢表型。研究^[51]表明，检测 CYP2D6 和 CYP2C19 代谢表型可提升抗抑郁药缓

解率与应答率，减少不良事件，支持基因多态性指导药物选择与剂量调整，实现个体化治疗优化。

(4) 临床与电子健康记录数据：临床变量构成预测模型的基础层，包括人口学特征、抑郁严重程度、既往治疗史、合并症、生活方式及治疗反应评估，电子健康记录 (electronic health record, EHR) 数据样本量大、真实世界代表性强，是模型训练、外部验证及后续临床嵌入的重要数据来源。

2.2 机器学习建模流程与算法选择

在多维数据高度异质的背景下，合理的机器学习流程是保证模型稳健性和泛化能力的关键。首先，通过最小绝对值收缩和选择算子回归、随机森林 (random forest, RF) 特征重要性评估或递归特征消除等方法筛选关键变量，以降低模型复杂度并减少过拟合风险。模型训练阶段可采用 K 折交叉验证或自助法进行参数优化，并针对疗效结局中常见的类别不平衡问题，引入合成少数类过采样技术或类别权重调整策略。在算法层面，通过 RF、极限梯度提升、支持向量机及堆叠法、提升法等集成学习方法，可有效捕捉非线性关系和高维特征交互，从而提升预测性能^[52]。模型评估除关注曲线下面积 (area under the curve, AUC) 和准确率外，还应结合校准曲线、阳性/阴性预测值及决策曲线分析，评估模型在真实临床决策场景中的潜在获益^[53-54]。

2.3 可借鉴的现有模型与经验

多项研究基于 EHR 和常规临床变量构建抗抑郁疗效预测模型，并进行了外部验证，见表 1。

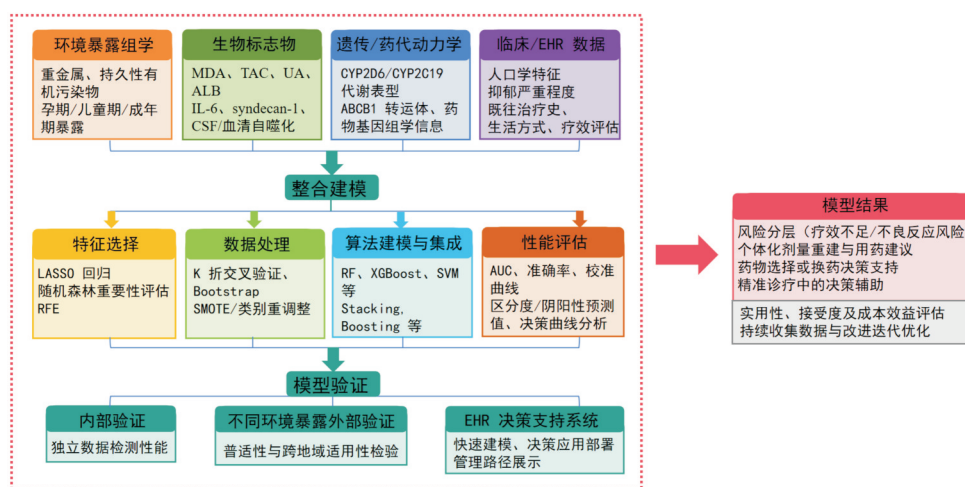


图 2 精准药理学预测模型框架模拟图

Figure 2. Simulation diagram of the precision pharmacotherapy prediction model framework

注：本图使用 Microsoft Powerpoint 制作。

表 1 抗抑郁疗效预测相关研究模型对比

Table 1. Comparison of predictive models for antidepressant efficacy

模型类型	核心变量	主要发现	优势	局限性
氧化应激相关系统综述与Meta分析 ^[48-50]	脂质过氧化指标(MDA等), 抗氧化能力	抑郁状态下脂质过氧化水平显著升高, 治疗后可下降	生物学机制清晰; 结论一致性较高	非预测研究; 难以评估个体疗效差异
基于EHR的机器学习预测模型 ^[55]	人口学特征、诊断信息、既往用药、临床变量	抗抑郁反应预测AUC约0.70~0.73, 外部验证稳定	样本量大; 可直接嵌入临床系统; 可推广性强	缺乏生物学与环境暴露信息; 可解释性有限
药物基因组学驱动预测模型 ^[56]	CYP2D6/CYP2C19代谢表型	不同独立队列中稳定预测治疗反应	遗传变量稳定; 跨队列泛化能力好	仅反映代谢通路; 覆盖维度有限
药代-药效联合预测模型 ^[57]	代谢表型+血浆药物浓度	提高缓解预测并优化个体化剂量区间	直接指导剂量调整; 临床决策相关性高	药物特异性强; 推广至其他药物需重建模型
集成机器学习预测框架 ^[58]	多维临床特征	疗效预测AUC≈0.83, 缓解预测AUC≈0.81	捕捉非线性与高维交互; 性能优于单模型	模型复杂; 可解释性和可移植性受限

Xu等^[55]基于大规模EHR数据构建模型预测抗抑郁药反应, 内部与外部验证AUC约为0.70~0.73, 显示在真实世界环境中具有良好可实施性与推广潜力。在环境暴露层面, Arias-Magnasco等^[10]利用UK Biobank数据开展EWAS, 系统分析了大规模人群中空气污染、重金属及POPs等终身暴露对抑郁及焦虑症状的影响。研究发现, 特定污染物暴露与精神健康结局存在显著关联, 并通过多变量建模评估了暴露组合对个体症状风险的预测能力, 为将环境暴露纳入抗抑郁疗效预测提供了实证案例。

在生物标志物层面, 多篇系统综述/Meta分析^[48]显示, 重度抑郁症患者脂质过氧化标志物(如MDA)升高, 抗抑郁治疗可显著降低其水平; 结合临床变量, 基线抗氧化能力及相关指标可进一步提高预测准确性, 为模型整合生物化学信息提供实践依据。药物基因组学驱动模型也验证了基因信息在临床预测中的价值。Athreya等^[56]通过多试验复刻研究表明, 基于CYP2D6/CYP2C19代谢表型的模型在不同独立队列中均可稳定预测治疗反应, 而Yuan等^[57]以帕罗西汀为例, 将代谢表型与血浆浓度预测结合, 实现精准剂量优化。研究提示, 在构建高泛化性模型时, 药物基因组学信息可提供可靠的个体化调节因素。

另外, Lin等^[58]提出的用于预测抗抑郁药治疗反应和缓解的集成机器学习框架, 结合boosting与多种互补算法, 从而同时捕捉非线性关系和高维特征交互。在此框架下, 对421例抑郁症患者的数据预测, 该模型在抗抑郁疗效预测和缓解预测中均表现出良好性能, 且均略优于单一多层

前馈神经网络模型。并且模型在交叉验证和外部独立队列中均保持稳健性, 这表明通过多算法集成不仅可以提高预测准确性, 也可增强模型的稳定性和临床实用性。

综合来看, 这些案例表明: 利用EHR和临床数据可实现可操作的初步预测; 纳入环境暴露信息(如暴露组学数据)能够提升模型的外部效度和风险识别能力; 加入抗氧化生物标志物和药物基因组学信息, 可进一步增强预测精度与稳健性; 集成学习方法则可提高模型泛化性, 为未来构建精准、可验证的抗抑郁疗效预测平台提供了明确方法论启示。

2.4 模型验证与临床转化路径

(1) 内部与外部验证: 模型先在独立内部验证集评估性能, 随后在多中心、不同环境暴露背景的外部队列中验证泛化能力, 这一点尤其重要, 因为环境暴露模式存在显著的地理差异, 涉及跨种族和跨地域的适用性。

(2) 临床决策支持系统集成: 将验证后的模型封装为临床决策支持工具, 嵌入电子病历系统, 辅助抗抑郁药物选择与剂量调整。

(3) 实用性评估与迭代: 通过真实世界试点研究评估可用性、接受度及成本效益, 并建立持续迭代更新机制, 从而实现预测模型从研究到临床的闭环转化。

这一框架将外源性环境因素与内源性PK有机连接, 解释了为何部分药物基因组学预测为“正常代谢型”的患者仍可能治疗失败——其药物处置受环境暴露干扰。模型先在独立内部验证集评估性能, 再在多中心、不同暴露背景的外部

队列验证泛化能力，验证结果可进一步封装为决策支持工具，嵌入电子病历系统辅助药物选择与剂量调整，并通过真实世界试点评估可用性与持续迭代。总体而言，该框架强调在评估抗抑郁药疗效时，应采用“生物-心理-社会-环境”综合视角，将遗传、药代、临床特征与环境暴露整合考虑。

在临床实践中，该预测模型可用于抗抑郁治疗前的风险分层，辅助起始剂量设定与药物选择；在疗效不佳或不良反应发生时，结合环境暴露与代谢表型信息，为是否调整剂量或更换治疗方案提供量化依据。

3 整合预测模型与精准药物治疗：应用、挑战与未来方向

3.1 数据整合与模型构建

在现有临床评分、生物标志物和药物基因组学基础上，环境暴露指标为疗效预测提供了具有生物学合理性的新维度。暴露生物标志物通过检测血液、尿液、头发或脂肪组织等基质，利用质谱等技术测定特定污染物浓度、混合物总负荷或计算暴露指数，如环境污染指数或混合暴露评分，以量化个体环境暴露水平；而效应生物标志物则能更直接地反映功能性改变，包括评估 BBB 完整性的指标、系统性氧化应激/炎症标志物以及间接反映转运体或代谢酶活性的体内功能探针药物^[59]。构建预测模型时可采用分层整合策略：第一层纳入传统变量，包括人口学特征、临床诊断、共病情况及药物基因组学信息；第二层整合环境暴露与效应标志物，涵盖个体内暴露负荷数据及 BBB 完整性、氧化应激水平等功能性指标^[60]。模型的最终输出旨在预测个体对特定抗抑郁药的治疗反应概率，或推算达到治疗有效所需的最佳剂量范围，从而为临床精准决策提供依据。

3.2 基于机器学习模型的整合

机器学习方法为应对传统统计模型的局限提供了强大工具。其优势在于能够同时处理数值型、分类型和序列型等异质性数据，自动捕捉环境暴露与临床结局间复杂的非线性关系及交互作用，并通过特征选择识别关键预测变量，利用集成学习提升模型的稳健性与准确性。然而，模型的可解释性是其临床应用的挑战，可借助 Shapley

加法解释、局部可解释模型无关解释等可解释性技术，量化各预测变量（如特定污染物浓度）对个体预测结果的贡献度，从而增强决策的透明度与临床信任。

这一框架在个体化治疗中具有广阔应用场景：在治疗前，模型可用于风险分层，识别因高环境暴露而导致“PK 损害”高风险的患者，从而指导优先选择受影响较小的药物或在安全范围内调整初始剂量；在治疗中，可结合暴露与基因组信息优化剂量方案；在治疗失败时，可帮助探查环境暴露是否为主要影响因素，进而引导临床采取针对性干预措施。

3.3 挑战应对与未来方向

将环境暴露纳入精神科精准医学仍面临技术与实践挑战。科学层面需要建立标准化、可共享的暴露评估体系，降低检测成本，开发动态、可量化的生物标志物，并深入解析污染物混合效应与个体基因易感性。同时，数据隐私与伦理问题不可忽视，尤其是环境暴露数据常涉及地理位置、居住历史等敏感信息，需要在数据采集、存储和分析中保障个人隐私。在临床层面，预测模型的可解释性、临床接受度，以及验证、成本效益和公平性评估都是关键因素。未来研究应结合大规模前瞻性队列^[60-62]、类器官等新型实验模型和可解释机器学习算法，形成可操作的诊疗和干预策略，包括环境暴露监测、个体化药物剂量调整，以及营养或生活方式等辅助干预措施。例如，对于长期高铅暴露患者，可选择不依赖 CYP2D6 及 CYP1A2 代谢的抗抑郁药，并在治疗过程中密切监测血药浓度和疗效；对于暴露于空气微颗粒物且伴炎症活化的患者，可优先选择在 BBB 通透性受损情况下仍能有效进入中枢的药物，同时结合抗炎生活干预。通过建立跨学科协作平台和政策支持机制，可推动暴露组学在精准精神医学中的系统整合，实现从环境暴露评估到临床干预的闭环管理，最终提升抑郁症治疗效果及公共卫生公平性。

4 结语

现有证据表明，终身累积的环境化学污染物暴露是影响抗抑郁药疗效的重要外源性决定因素。重金属、空气颗粒物及 POPs 可通过诱导氧化应激与慢性炎症，损伤 BBB 结构、上调外排转

运体并调控肝脏CYP代谢酶表达,从而重塑药物PK过程,降低脑内有效暴露水平,为疗效差异与治疗抵抗提供了超越传统药物基因组学的机制解释。从药学范式看,DEI应被纳入独立的药效调控维度,未来可基于标准化暴露生物标志物,整合药物基因组学、动态药代学、多模态神经影像与临床变量,借助可解释机器学习构建个体化疗效预测模型,以识别高风险无反应人群并优化用药决策;从公共卫生视角,减少环境污染既有助于精神疾病预防,也可提升治疗响应,推动环境感知的精准精神药物治疗由概念走向临床实践。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137–150. DOI: [10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).
- 2 Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981–990. DOI: [10.1016/S2215-0366\(21\)00251-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00251-0).
- 3 尉力文,陈旭鹏,严子康,等. 1990—2019年中国人群精神障碍疾病负担变化趋势及危险因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2024, 41(4): 511–516. [Wei LW, Chen XP, Yan ZK, et al. Trends of burden on mental disorders and its related risk factors in China, from 1990 to 2019[J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2024, 41(4): 511–516.] DOI: [10.11783/j.issn.1002-3674.2024.04.007](https://doi.org/10.11783/j.issn.1002-3674.2024.04.007).
- 4 Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 28–40. DOI: [10.1176/appi.ajp.163.1.28](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28).
- 5 司天梅,王振,李凌江. 抗抑郁药品临床综合评价专家共识[J]. *中国药房*, 2023, 34(13): 1547–1554. [Si TM, Wang Z, Li LJ. Expert consensus on comprehensive clinical evaluation of antidepressant drugs[J]. *China Pharmacy*, 2023, 34(13): 1547–1554.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.02](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.02).
- 6 Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 369–388. DOI: [10.2147/PPA.S29716](https://doi.org/10.2147/PPA.S29716).
- 7 Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLCO6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(1): 51–68. DOI: [10.1002/cpt.2903](https://doi.org/10.1002/cpt.2903).
- 8 Wild CP. The exposome: from concept to utility[J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(1): 24–32. DOI: [10.1093/ije/dyr236](https://doi.org/10.1093/ije/dyr236).
- 9 Gutierrez-Ortiz C, Hossain B, Dessenne C, et al. Role of the exposome in mental disorders: a scoping review protocol [J]. *BMJ Open*, 2025, 15(8): e101575. DOI: [10.1136/bmjopen-2025-101575](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-101575).
- 10 Arias-Magnasco A, Lin BD, Pries LK, et al. Mapping the exposome of mental health: exposome-wide association study of mental health outcomes among UK Biobank participants[J]. *Psychol Med*, 2025, 55: e16. DOI: [10.1017/S0033291724003015](https://doi.org/10.1017/S0033291724003015).
- 11 Doğan MK, Guloksuz S. Mapping the exposome of mental health outcomes to enhance population salutogenesis[J]. *Alpha Psychiatry*, 2025, 26(3): 44314. DOI: [10.31083/AP44314](https://doi.org/10.31083/AP44314).
- 12 Bouchard MF, Bellinger DC, Weuve J, et al. Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(12): 1313–1319. DOI: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.164](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.164).
- 13 Branca JJV, Morucci G, Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(11): 1879–1882. DOI: [10.4103/1673-5374.239434](https://doi.org/10.4103/1673-5374.239434).
- 14 Gaum PM, Gube M, Schettgen T, et al. Polychlorinated biphenyls and depression: cross-sectional and longitudinal investigation of a dopamine-related neurochemical path in the German HELPCB surveillance program[J]. *Environ Health*, 2017, 16(1): 106. DOI: [10.1186/s12940-017-0316-3](https://doi.org/10.1186/s12940-017-0316-3).
- 15 Shi LZ, Zheng W. Early lead exposure increases the leakage of the blood-cerebrospinal fluid barrier, *in vitro*[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2007, 26(3): 159–167. DOI: [10.1177/0960327107070560](https://doi.org/10.1177/0960327107070560).
- 16 叶旋,王宇光,高月. 芳基炔受体及其转录调控的细胞色素P4501A在环境污染物所致毒性中的作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2008, 22(4): 316–320. [Ye X, Wang YG, Gao Y. Roles of aryl hydrocarbon receptor regulating cytochrome P-450 1A in toxic responses caused by environmental pollutants[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2008, 22(4): 316–320.] DOI: [10.3867/j.issn.1000-3002.2008.04.013](https://doi.org/10.3867/j.issn.1000-3002.2008.04.013).
- 17 Kim HJ, Kim JH, Lee S, et al. PM2.5 exposure triggers hypothalamic oxidative and ER stress leading to depressive-like behaviors in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13527. DOI: [10.3390/ijms252413527](https://doi.org/10.3390/ijms252413527).
- 18 徐焰. 紧密连接蛋白在铅诱导的血脑屏障损伤中的作用及调控机制[D]. 西安: 第四军医大学, 2013. DOI: [10.7666/d.D357373](https://doi.org/10.7666/d.D357373).
- 19 Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 69. DOI: [10.1186/s12987-020-00230-3](https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3).
- 20 Zahoor SM, Ishaq S, Ahmed T. Neurotoxic effects of metals on blood brain barrier impairment and possible therapeutic approaches[J]. *Vitam Horm*, 2024, 126: 1–24. DOI: [10.1016/bs.vh.2024.04.003](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.04.003).

- 21 聂蔓青, 谢天成, 郑波, 等. 中国川渝地区人群的铅、砷、汞和镉暴露:以直接法和间接法获得的参考区间对比研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(2): 442–450. [Nie MQ, Xie TC, Zheng B, et al. Exposure to lead, arsenic, mercury, and cadmium in populations in Sichuan and Chongqing:a comparative study of reference intervals derived from direct and indirect sampling methods[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2025, 56(2): 442–450.] DOI: [10.12182/20250360604](https://doi.org/10.12182/20250360604).
- 22 Shou Y, Huang Y, Zhu X, et al. A review of the possible associations between ambient PM_{2.5} exposures and the development of Alzheimer's disease[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174: 344–352. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2019.02.086](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.02.086).
- 23 Brooks AW, Sandri BJ, Nixon JP, et al. Neuroinflammation and brain health risks in veterans exposed to burn pit toxins[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9759. DOI: [10.3390/ijms25189759](https://doi.org/10.3390/ijms25189759).
- 24 Sangkham S, Phairuang W, Sherchan S, et al. An update on adverse health effects from exposure to PM_{2.5}[J]. *Environ Adv*, 2024, 18: 100603. DOI: [10.1016/j.envadv.2024.100603](https://doi.org/10.1016/j.envadv.2024.100603).
- 25 Maes M, Galecki P, Chang YS, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 35(3): 676–692. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2010.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004).
- 26 Rezaei K, Mastali G, Abbasgholinejad E, et al. Cadmium neurotoxicity:insights into behavioral effect and neurodegenerative diseases[J]. *Chemosphere*, 2024, 364: 143180. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2024.143180](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.143180).
- 27 Rahman HH, Stokey WR, Munson-McGee SH. Depression outcomes correlated to exposure to per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS)[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2025, 32(36): 21413–21432. DOI: [10.1007/s11356-025-36917-z](https://doi.org/10.1007/s11356-025-36917-z).
- 28 Vert C, Sánchez-Benavides G, Martínez D, et al. Effect of long-term exposure to air pollution on anxiety and depression in adults: a cross-sectional study[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220(6): 1074–1080. DOI: [10.1016/j.ijheh.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.06.009).
- 29 Hu Y, Niu Z, Eckel SP, et al. Prenatal exposure to ambient air pollution and persistent postpartum depression [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 953: 176089. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2024.176089](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176089).
- 30 Jacobson MH, Ghassabian A, Gore AC, et al. Exposure to environmental chemicals and perinatal psychopathology[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 195: 114835. DOI: [10.1016/j.bcp.2021.114835](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114835).
- 31 Song H, Zheng G, Shen XF, et al. Reduction of brain barrier tight junctional proteins by lead exposure: role of activation of nonreceptor tyrosine kinase Src via chaperon GRP78[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(2): 393–402. DOI: [10.1093/toxsci/kfu007](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu007).
- 32 Lv Y, Chen Y, Gao Z, et al. Diesel exhaust particles induced blood-brain barrier dysfunction through inflammation, oxidative stress, and activation of the RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *Neurotoxicology*, 2025, 110: 122–131. DOI: [10.1016/j.neuro.2025.08.002](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2025.08.002).
- 33 Press MF. Lead-induced permeability changes in immature vessels of the developing cerebellar microcirculation[J]. *Acta Neuropathol*, 1985, 67(1–2): 86–95. DOI: [10.1007/BF00688128](https://doi.org/10.1007/BF00688128).
- 34 Sanchez-Cano F, Hernández-Kelly LC, Ortega A. The blood-brain barrier: much more than a selective access to the brain[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 2154–2174. DOI: [10.1007/s12640-021-00431-0](https://doi.org/10.1007/s12640-021-00431-0).
- 35 Peixoto-Rodrigues MC, Monteiro-Neto JR, Teglas T, et al. Early-life exposure to PCBs and PFAS exerts negative effects on the developing central nervous system[J]. *J Hazard Mater*, 2024, 485: 136832. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2024.136832](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136832).
- 36 Cao J, Lei Y, Li W, et al. Coupled digital visualization and multi-omics uncover neurobehavioral dysfunction in zebrafish induced by resorcinol bis(diphenylphosphate)[J]. *Environ Int*, 2024, 192: 109023. DOI: [10.1016/j.envint.2024.109023](https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.109023).
- 37 Gao HT, Zhou HQ, Ji HN, et al. From exposure to neurotoxicity induced by micro-nanoplastics with brain accumulation and cognitive decline[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 304: 119114. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2025.119114](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119114).
- 38 Daniyarova KR, Sarkulova ZN, Tamadon A, et al. Glycocalyx and endothelial biomarkers as prognostic indicators in sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Microbiologyopen*, 2025, 14(6): e70155. DOI: [10.1002/mbo3.70155](https://doi.org/10.1002/mbo3.70155).
- 39 Inoda A, Suzuki K, Tomita H, et al. Glycocalyx shedding as a clinical biomarker in critical illness[J]. *Exp Mol Pathol*, 2025, 144: 104997. DOI: [10.1016/j.yexmp.2025.104997](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2025.104997).
- 40 Andersen HG, DellaValle B, Bøgehave H, et al. Glycocalyx shedding patterns identifies antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis[J]. *Psychiatry Res*, 2024, 339: 116037. DOI: [10.1016/j.psychres.2024.116037](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116037).
- 41 Figueiredo Godoy AC, Frota FF, Araújo LP, et al. Neuroinflammation and natural antidepressants: balancing fire with flora[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(5): 1121. DOI: [10.3390/biomedicines13051129](https://doi.org/10.3390/biomedicines13051129).
- 42 刘永敏, 夏玉凤. CYP450底物、抑制剂、诱导剂及种属特异性的研究进展[J]. *药物资讯*, 2023, 12(2): 70–80. [Liu YM, Xia YF. Research progress of CYP450 substrates, inhibitors, inducers and species specificity[J]. *Pharmacy Information*, 2023, 12(2): 70–80.] DOI: [10.12677/pi.2023.122009](https://doi.org/10.12677/pi.2023.122009).
- 43 English BA, Dortch M, Ereshefsky L, et al. Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14(4): 376–390. DOI: [10.1007/s11920-012-0284-9](https://doi.org/10.1007/s11920-012-0284-9).
- 44 Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(3): 270–280. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.3643](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643).
- 45 Agarwal U, Pannu A, Tonk RK. Foreign contaminants target brain health[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2025, 24(5): 353–374. DOI: [10.2174/0118715273338071241213101016](https://doi.org/10.2174/0118715273338071241213101016).
- 46 Pan J, Wei Y, Ni L, et al. Unbalanced ER-mitochondrial calcium homeostasis promotes mitochondrial dysfunction and associated apoptotic pathways activation in methylmercury exposed rat

- cortical neurons[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(9): e23136. DOI: [10.1002/jbt.23136](https://doi.org/10.1002/jbt.23136).
- 47 Fonken LK, Xu X, Weil ZM, et al. Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(10): 973–987. DOI: [10.1038/mp.2011.76](https://doi.org/10.1038/mp.2011.76).
- 48 Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza AC, et al. A Meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2479–2491. DOI: [10.2147/NDT.S89922](https://doi.org/10.2147/NDT.S89922).
- 49 Liu T, Zhong S, Liao X, et al. A Meta-analysis of oxidative stress markers in depression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0138904. DOI: [10.1371/journal.pone.0138904](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904).
- 50 Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, et al. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls[J]. *Bipolar Disord*, 2020, 23(2): 117–129. DOI: [10.1111/bdi.12980](https://doi.org/10.1111/bdi.12980).
- 51 Wang X, Wang C, Zhang Y, et al. Effect of pharmacogenomics testing guiding on clinical outcomes in major depressive disorder: a systematic review and Meta-analysis of RCT[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 334. DOI: [10.1186/s12888-023-04756-2](https://doi.org/10.1186/s12888-023-04756-2).
- 52 Ntam VA, Huebner T, Steffens M, et al. Machine learning approaches in the therapeutic outcome prediction in major depressive disorder: a systematic review[J]. *Front Psychiatry*, 2025, 16: 1588963. DOI: [10.3389/fpsyt.2025.1588963](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2025.1588963).
- 53 Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis[J]. *Diagn Progn Res*, 2019, 3: 18. DOI: [10.1186/s41512-019-0064-7](https://doi.org/10.1186/s41512-019-0064-7).
- 54 Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models[J]. *Med Decis Making*, 2006, 26(6): 565–574. DOI: [10.1177/0272989X06295361](https://doi.org/10.1177/0272989X06295361).
- 55 Xu Z, Vekaria V, Wang F, et al. Using machine learning to predict antidepressant treatment outcome from electronic health records[J]. *Psychiatr Res Clin Pract*, 2023, 5(4): 118–125. DOI: [10.1176/appi.prep.20220015](https://doi.org/10.1176/appi.prep.20220015).
- 56 Athreya AP, Neavin D, Carrillo-Roa T, et al. Pharmacogenomics-driven prediction of antidepressant treatment outcomes: a machine-learning approach with multi-trial replication[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(4): 855–865. DOI: [10.1002/cpt.1482](https://doi.org/10.1002/cpt.1482).
- 57 Yuan R, Liao Y, Lu X, et al. Advancing paroxetine treatment in depression: predicting remission and plasma concentration, and validating and updating therapeutic reference ranges[J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15(1): 321. DOI: [10.1038/s41398-025-03503-3](https://doi.org/10.1038/s41398-025-03503-3).
- 58 Lin E, Kuo PH, Liu YL, et al. Prediction of antidepressant treatment response and remission using an Ensemble machine learning framework[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(10): 305. DOI: [10.3390/ph13100305](https://doi.org/10.3390/ph13100305).
- 59 Manzano-Covarrubias AL, Yan H, Luu MDA, et al. Unravelling the signaling power of pollutants[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(12): 917–933. DOI: [10.1016/j.tips.2023.09.002](https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.09.002).
- 60 司书成, 吴柳柳, 王聪慧, 等. 大语言模型助力药物流行病学研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(9): 1074–1083. [Si SC, Wu LL, Wang CH, et al. Large language models empowering pharmacoepidemiology research[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(9): 1074–1083.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202504033](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202504033).
- 61 Chua RXY, Tay MJY, Ooi DSQ, et al. Understanding the link between allergy and neurodevelopmental disorders: a current review of factors and mechanisms[J]. *Front Neurol*, 2021, 11: 603571. DOI: [10.3389/fneur.2020.603571](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.603571).
- 62 Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures[J]. *Biostatistics*, 2014, 16(3): 493–508. DOI: [10.1093/biostatistics/kxu058](https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxu058).

收稿日期: 2025年12月31日 修回日期: 2026年04月07日
本文编辑: 杨燕 洗静怡