综述
Review

空气污染与先天性小耳畸形关系的研究进展

于维君，张家雨，张铁凝，姜宇婷，王瀚苑，赵玉虹，吴琪俊

中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室，辽宁 沈阳 110004

摘要：

先天性小耳畸形患病率在全球差异很大，为0.83/万~17.4/万。原国家卫生部发布的《中国出生缺陷防治报告（2012）》中指出，先天性小耳畸形发生率位列第10位，且存在逐年上升的趋势，给患者带来了巨大的生理障碍、心理和经济负担。近年来，随着空气污染问题的日趋严重，关注空气污染物对人群健康影响的研究也越来越多，部分研究将空气污染与耳畸形之间联系在一起。在检索、查阅、整理和分析大量文献后，本文主要从先天性小耳畸形的流行病学研究现状、空气污染和先天性小耳畸形关系以及其病因机制研究进展方面进行综述，明确空气污染与先天性小耳畸形的关系，并探讨其病因线索，以期为先天性小耳畸形病因学研究及制定预防措施提供依据。

关键词：先天畸形；先天性小耳畸形；空气污染；危险因素；机制；患病

Research progress on relationship between air pollution and congenital microtia

YU Weijun, ZHANG Jiayu, ZHANG Tiening, JIANG Yuting, WANG Hanyuan, ZHAO Yuhong, WU Qijun (Department of Clinical Epidemiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract:

The prevalence rate of congenital microtia varies greatly across the globe, ranging from 0.83/10 000 to 17.4/10 000. According to the Report on the Prevention and Treatment of Birth Defects in China (2012) issued by the former Ministry of Health, congenital microtia ranks 10th in the incidence rate, and there is a rising trend year by year, which impose huge physical obstacles, as well as psychological and economic burdens on patients. In recent years, as the problem of air pollution becomes increasingly serious, more and more studies focus on the impact of air pollutants on population health, and some studies link air pollution with ear deformities. After searching, reading, sorting, and analyzing a large number of literature, we reviewed studies on the prevalence of congenital microtia, the relationship between air pollution and congenital microtia, and related etiological mechanism. We confirmed their relationship, and discussed the etiological clues, aiming to provide insights for the etiological study on congenital microtia and the formulation of preventive measures.

Keywords: congenital anomaly; congenital microtia; air pollution; risk factor; mechanism; prevalence

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20391

基金项目
国家重点研发计划（2017YFC0907403）；辽宁省“兴辽英才计划”（XLYC1907102）

作者简介
于维君（1991—），男，硕士生，医师；
E-mail：lncdcywj@163.com

通信作者
吴琪俊，E-mail：wuqj@sj-hospital.org

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2020-08-16
录用日期 2021-01-07

文章编号 2095-9982(2021)03-0308-06
中图分类号 R122.7
文献标志码 A

▸引用
于维君，张家雨，张铁凝，等. 空气污染与先天性小耳畸形关系的研究进展[J]. 环境与职业医学，2021，38（3）：308-313.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20391

Funding
This study was funded.

Correspondence to
WU Qijun, E-mail: wuqj@sj-hospital.org

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2020-08-16
Accepted 2021-01-07

▸To cite
YU Weijun, ZHANG Jiayu, ZHANG Tiening, et al. Research progress on relationship between air pollution and congenital microtia[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(3): 308-313.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20391

自2002年Ritz等[1]首次发现了周围空气污染与新生儿畸形发生的关联之后，国内外多项流行病学研究结果显示空气污染与先天畸形及其亚型之间存在关联，如先天性心脏畸形、神经管畸形、肢体畸形和生殖系统异常等[2-7]。随着研究的不断深入，部分研究将空气污染与耳畸形联系在一起。本文通过文献复习，综述空气污染与先天性小耳畸形的关系，并探讨其病因线索，以期为先天性小耳畸形病因学研究及制定预防措施提供依据。

1 先天性小耳畸形与空气污染研究概况

1.1 先天性小耳畸形概况

脊椎动物的耳朵分为外耳、中耳和内耳[8]。先天性小耳畸形可被定义为先天性胚胎发育障碍所造成的，以外耳的长度和宽度均减小为特征的畸形，即耳廓畸形。先天性小耳畸形是耳畸形的主要类型[9]，其临床表现主要为重度耳廓发育不全、外耳道畸形和听力损害，有时甚至伴发身体其他系统的畸形，因而可分为

单纯型小耳畸形和综合征型小耳畸形[10]。在所有先天性小耳畸形的病例中，一半的病例是单纯型小耳畸形，另一半则是合并其他畸形的综合征型小耳畸形，且其他畸形中最常见的是颅面部畸形[9]。小耳畸形患病率在全球差异很大，为0.83/万~17.4/万[11]；且存在男性易患和右侧耳朵患病频率更高的特点[12]。90%先天性小耳畸形患者是单侧耳畸形，且双侧比单侧耳畸形患其他相关畸形或综合征型小耳畸形的风险更高[9]。由原国家卫生部发布的《中国出生缺陷防治报告（2012）》中指出，先天性小耳畸形的发生率位列第10位（2011年2.79/万，2010年3.09/万）[13]，且存在逐年上升的趋势，给患者带来巨大的生理障碍、心理和经济负担。

1.2 空气污染概况

随着我国经济的迅猛发展和人口的日益扩大，能源消耗和机动车辆不断增加，给中国城市的大气环境带来沉重的负担。被污染的空气中存在大量的空气污染物，空气中污染物的成分通常是个复杂的混合体。一般将其分成颗粒物（particulate matter，PM）和气态污染物两大类。其中PM按其空气动力学当量直径大小又可被分为可吸入颗粒物PM_{10}（直径<10 mm）、粗颗粒物$PM_{10\sim2.5}$（直径<10~2.5 mm）、细颗粒物$PM_{2.5}$（直径<2.5 mm）和超细颗粒物（ultrafine particles，UFPs）（直径<0.1 mm）等；气态污染物则包括CO、NO_x、SO_2和O_3等。当前我国的空气污染主要表现为：SO_2污染一直处在较高水平，机动车尾气污染物排放的总量也在迅速增加，PM浓度值在大城市中普遍超标，NO_x污染亦呈现出加重的趋势[14]。由这些空气污染物产生的空气污染问题日益突出，据世界卫生组织称，暴露于室内外空气污染会导致诸如中风、心脏病、肺癌，慢性阻塞性肺病和包括肺炎在内的呼吸道感染等疾病，而这些疾病每年造成700万人过早死亡[15]。关于空气污染与人类健康的研究持续近几十年，越来越多的研究也表明孕妇妊娠期暴露于空气污染物会对母体、胎儿和新生儿造成诸多不利影响，包括不孕不育、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、胎膜早破、死胎、死产、宫内发育迟缓、低出生体重、早产和先天畸形等[16-18]。

2 空气污染与先天性小耳畸形的关系

2.1 流行病学研究结果

国内外虽有多项流行病学研究结果显示空气污染与先天畸形及其亚型之间存在关联[2-7]。但到目前为止，只有5项流行病学研究探讨了空气污染与先天性小耳畸形风险之间的关系，且结果并不一致。最早是2009年Rankin等[19]报道的在英国北部地区进行的基于人群的病例对照研究，他们从英国国家空气质量信息档案馆网站获得母亲住所10 km范围内所有环境空气监测站测得的黑烟（black smoke，BS；空气动力学直径≤4 g·m^{-3}的颗粒物）和二氧化硫（SO_2）的每日读数，用来计算怀孕前三个月的总污染物暴露量的平均值，再把暴露量的平均值作为对照和病例［先天畸形病例均取自北部地区先天畸形调查（Northern Congenital Abnormality Survey，NorCAS）项目］的暴露评估值。暴露窗口期之所以选择怀孕前三个月是因为他们认为这是先天畸形最容易发生的时期。最后采用非条件logistic回归模型调整出生体重、婴儿性别和贫困情况后发现，BS、SO_2暴露与眼、耳、面和颈畸形呈正向关联［BS每增加1 000 g·m^{-3}，*OR*=1.12，95%*CI*：0.93~1.34；以四分位数分组（分别以Q1、Q2、Q3、Q4表示从小到大4个组），与Q1组相比，SO_2暴露的Q4组，其*OR*=1.76，95%*CI*：0.59~5.29］，但相关均无统计学意义。

2013年Vinikoor-Imler等[20]报道在美国的北卡罗纳州进行了一项队列研究，该研究采用分层贝叶斯模型评估孕妇3~8周$PM_{2.5}$和O_3暴露水平，在调整了母亲种族和年龄等混杂因素后，二项式回归模型分析发现小耳/无耳畸形分别与$PM_{2.5}$和O_3的暴露呈正向关联［$PM_{2.5}$每增加4 g·m^{-3}，*OR*=1.29，95%*CI*：0.80~2.07；O_3每增加0.395 3 mg·m^{-3}（19 ppb），*OR*=1.18，95%*CI*：0.67~2.09］，但由于病例数较少（*n*=44），可信区间较宽且包括零，相关无统计学意义。据了解，这是首次研究小耳/无耳与空气污染之间的联系。

同年Padula等[21]报道了在加利福尼亚州的圣华金河谷进行了一项病例对照研究，在这之前，该团队已经调查了交通相关的空气污染与特定的缺陷类型如神经管缺陷、口面部裂、腹裂[22]和先天性心脏病亚型[23]之间的关系。此次调查的目的是探索交通相关的空气污染是否与加州圣华金河谷出现的其他结构性异常有关。该研究采用反距离加权法评估孕妇怀孕后前2个月CO和NO_2暴露水平，在调整产妇种族/民族、教育程度和维生素使用情况后，多变量logistic回归分析发现CO与小耳/无耳畸形呈负相关，与0.162 5~0.487 5 mg·m^{-3}（0.13~0.39 ppm）比较，在0.900 0~1.712 5 mg·m^{-3}（0.72~1.37 ppm）范围内，调整*OR*=0.4，95%*CI*：0.2~0.8；NO_2与小耳/无耳畸形呈正相关，与0.047 9~0.266 4 mg·m^{-3}（2.40~13.36 ppb）相

比，在0.2666~0.3352 mg·m^{-3}（13.37~16.81 ppb）范围内，调整*OR*=1.9，95%*CI*：1.1~3.3。这是继Rankin等[19]和Vinikoor-Imler等[20]之后首次发现空气污染与小耳/无耳畸形呈负相关。

2017年Pedersena等[24]报道了在丹麦进行了一项基于丹麦国家出生队列儿童的研究，采用AirGIS扩散模型评估孕妇孕早期NO_2暴露水平，在调整了父母年龄等混杂因素后，logistic回归和广义估计方程（GEE）模型分析发现NO_2与耳、面部和颈部先天性畸形的*OR*增加有关（每增加10 g·m^{-3}，*OR*=1.22，95%*CI*：0.98~1.52），但可信区间包括零，这和Rankin等[19]在英国北部进行的唯一一项病例对照研究中评估黑烟（BS）和二氧化硫（SO_2）暴露以及Vinikoor-Imler等[20]在美国北卡罗纳州进行的一项队列研究评估$PM_{2.5}$和O_3暴露结果相似。

最近一篇有关耳畸形的文献是来自董爽等[25]针对辽宁省大气污染与出生缺陷相关性分析的描述性研究，结果显示，辽宁省2006—2015年缺陷发生率为183.67/万，外耳畸形发生率为6.09/万，比2011—2014年北京市东城区小耳和无耳的总发生率（6.44/万）[26]略低，比芬兰（4.34/万）[27]、美国夏威夷（3.79/万）[28]、意大利（1.46/万）[29]都要高，缺陷顺位前五位分别为先天性心脏病、唇腭裂、多指（趾）、脑积水、外耳畸形。将污染物浓度以均值±标准差表示，采用Spearmen相关分析各污染物浓度与出生缺陷相关性后发现，SO_2（孕前1月、孕4月，分别*r*=0.857、0.786）与外耳畸形的发生具有相关性（均*P*<0.05）。尽管如此，根据胚胎学基础，耳廓是在胚胎第6周即初具外形，母亲孕4月处于严重的污染中是否会对耳廓后续发育产生影响，所以本结论的正确性有待进一步研究。

妊娠期是非常敏感的时期，这种敏感是对包括空气污染物在内的外界有毒有害等物质。先天畸形主要发生在孕早期3~8周的器官形成期，所以精准的暴露窗口期在引起畸形的类型方面至关重要，如耳部发育窗口期一般为5~8周。需要注意的是以上5项流行病学研究的暴露窗口期并不一致，分别是孕前3个月、孕前1月、孕早期、孕后前2个月、孕3~8周和孕4月不等。在这些暴露与结局呈正相关的关键期中，大部分时期相比之下较为宽泛，可能是空气污染物对先天性小耳畸形的影响存在累积效应。且空气污染物潜在的暴露关键期还与空气污染物的类型有关，如Padula等[21]在加利福尼亚州的圣华金河谷进行的病例对照研究中孕后前2个月暴露于较高浓度NO_2与小耳/无耳畸形呈正相关，而与CO呈负相关。空气污染与耳畸形关系的主要研究项目内容见表1。

表1 空气污染与耳畸形关系的研究

Table 1 Studies on relationship between air pollution and ear anomalies

第一作者，发表时间	地区，国家	研究设计	方法和模型	研究年份	病例人数	对照人数/队列人数	疾病类型	暴露因素，暴露时间	*OR*（95%*CI*）	调整的混杂因素
Rankin J，2009[19]	北部地区，英国	病例对照研究	平均暴露水平；非条件logistic回归	1985—1990	38	11925	眼、耳、面和颈畸形	与Q1组比较：SO_2 Q2组；孕前3个月	1.28（0.44~3.76）	出生体重、婴儿性别和贫困
								SO_2 Q3组；孕前3个月	1.64（0.56~4.83）	
								SO_2 Q4组；孕前3个月	1.76（0.59~5.29）	
					38	11868		BS每增加1000 mg·m^{-3}；孕前3个月	1.12（0.93~1.34）	
Vinikoor-Imler LC，2013[20]	北卡罗来纳州，美国	队列研究	分层贝叶斯模型；二项式回归模型	2003—2005	44	322969	小耳/无耳	$PM_{2.5}$每增加4 mg·m^{-3}；孕3~8周	1.29（0.80~2.07）	母亲种族（指标）、母亲年龄和城乡连续体代码类别
								O_3每增加0.3953 mg·m^{-3}；孕3~8周	1.18（0.67~2.09）	
Padula AM，2013[21]	加利福尼亚州，美国	病例对照研究	反距离加权法；多变量logistic回归	1997—2006	10	624	小耳/无耳	与0.1625~0.4875 mg·m^{-3}比较：CO 0.9000~1.7125 mg·m^{-3}；孕后前2个月	0.4（0.2~0.8）*	产妇种族/民族、教育程度和维生素使用情况
					41	814		与0.0479~0.2664 mg·m^{-3}比较：NO_2 0.2666~0.3352 mg·m^{-3}；孕后前2个月	1.9（1.1~3.3）*	
Pedersena M，2017[24]	丹麦	队列研究	AirGIS扩散模型；logistic回归和广义估计方程（GEE）方法模型	1997—2002	115	84218	耳、面和颈畸形	NO_2每增加10 mg·m^{-3}；孕早期	1.22（0.98~1.52）	父母年龄、母亲吸烟、母亲饮酒、母亲受教育程度和可支配收入
董爽，2019[25]	辽宁省，中国	描述性研究	Spearmen相关性分析	2006—2015	2019	58744	外耳畸形	SO_2第一季度（0.075±0.030）mg·m^{-3}；孕前1月、孕4月	0.857#	无
								SO_2第四季度（0.056±0.031）mg·m^{-3}；孕前1月、孕4月	0.786#	

[注]*：调整的*OR*值；#：相关系数*r*。

2.2 动物实验研究结果

有限的几项动物实验研究结果似乎也证实了小耳/无耳畸形与空气污染之间的关联，包括：①2017年Calderón-Garcidueñas等[30]报道的动物实验研究表明健康幼犬暴露于超标的细颗粒物（$PM_{2.5}$）和臭氧与其听性脑干畸形和异常听性脑干诱发电位有关，需要注意的是，早在2011年他们报道的在墨西哥城进行的一项研究已经表明暴露于严重的空气污染和听觉通路的神经功能障碍之间存在关联[31]，那时他们的动物实验研究正在进行。②斑马鱼在形态上与人内耳系统中的毛细胞相似，因而斑马鱼被广泛用于评估耳毒性。最新的一项研究是2019年Rhee等[32]利用斑马鱼模型评估$PM_{2.5}$暴露对毛细胞的损伤和发育毒性情况。他们在$PM_{2.5}$暴露后观察到显著的毛细胞损伤，同时在较长时间暴露后这种损伤存在剂量依赖性并且更为严重。③Yadav等[33]进行小鼠体内实验结果显示，当颗粒物存在时，小鼠鼻咽部的肺炎球菌定植数量增加，并扩散到肺部和中耳，引起肺和中耳部位发生病理改变。

3 病因机制研究现况

多数学者认为由遗传因素引起的出生缺陷占20%~30%，而由环境因素引起的占5%~10%左右，其余多为遗传因素和环境因素共同作用的结果[14]。先天性小耳畸形作为先天畸形亚型中的一种，其发病原因与机制尚未完全清楚，但与先天畸形一样更多被认为其患病是遗传与环境因素共同作用的结果，而不是单一因素导致。自1978年Guizar-Vázquez等[34]首次报道母子二人同患单侧小耳畸形伴耳道闭锁系常染色体显性遗传以来，由遗传所造成的先天性小耳畸形及其相关畸形被相继发现。例如，单卵双胞胎与异卵双胞胎先天性小耳畸形的一致性不同，分别为38.5%和4.5%[35]；家族聚集性先天性小耳畸形的发生率为2.9%~33.3%[36]；鼠动物模型表明，特定基因的突变会导致小耳畸形[8]。来自近期流行病学综述表明，母亲孕期暴露于工业生产场所、矿山、垃圾填埋场和焚烧炉等场所[37]以及母亲文化程度低、室内装修暴露、被动吸烟频率高和父亲职业环境中重金属暴露等[10]，都可能造成先天性畸形。此外，学者们较一致地认为，出生低体重、母体高产次、母亲急性疾病、母体胰岛素依赖型糖尿病和母体用药、多胎、高生育年龄、教育程度低等是耳畸形的高危因素[29, 38]。目前，关于空气污染导致先天性小耳畸形患病机制的研究甚少。主要为：耳廓是由胚胎期5~8周第一、二鳃弓发育而来[39]，故被普遍认为是先天性小耳畸形病理发生的共同作用位点，包括空气污染在内的各种危险因素背后的影响机理，可能都是通过颅神经嵴细胞的迁移异常导致该先天性畸形发生[40]。候选基因和表观基因组关联研究提供的证据进一步表明，孕期暴露在空气污染物中可以导致新生儿脐带血和胎盘中甲基化的位点特异性变化，特别是涉及细胞对氧化应激、线粒体功能、炎症、生长和早期生命发育的反应的基因[41]。Sox4基因是胚胎发育过程中神经嵴细胞分化和发育的重要调控基因[42]。因此，空气污染可能导致Sox4基因甲基化异常进而影响神经嵴细胞分化和发育甚至迁移异常，最终导致耳等多器官畸形的发生。

4 总结和展望

综合以上流行病学研究结果，在纳入的2篇队列研究、2篇病例对照研究结果显示孕期暴露于BS、SO_2、$PM_{2.5}$、O_3和NO_2与耳畸形呈正相关，但大部分研究结果没有统计学意义，甚至有一篇病例对照研究还得出了CO与小耳/无耳畸形呈显著性负相关的结论。描述性研究结果提示SO_2与外耳畸形的发生具有相关性。尽管遗传学、表观遗传学、胚胎学和动物实验学等学科提供的证据似乎可以确定孕妇孕期暴露在空气污染环境中能够导致先天性小耳畸形的发生，但流行病学研究方面的证据仍然有限且存在争议。因此，在下一步工作中，我们不仅要提供更多的流行病学研究证据印证我们已经发现的这些关联，更要探索致畸敏感期间（3~8周）空气污染与先天性小耳畸形之间的关联。与此同时，更严密的设计、更大的样本量、更准确的暴露评估和混杂因素的调整等是研究结果准确性的重要保证。

参考文献

[1] RITZ B，YU F，FRUIN S，et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in southern California [J]. Am J Epidemiol，2002，155 (1)：17-25.

[2] WILHELM M，RITZ B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County，California，USA [J]. Environ Health Perspect，2005，113 (9)：1212-1221.

[3] YANG Y，LIN Q，LIANG Y，et al. Maternal air pollution

exposure associated with risk of congenital heart defect in pre-pregnancy overweighted women [J]. Sci Total Environ, 2020, 712: 136470.

[4] ZHANG J Y, GONG T T, HUANG Y H, et al. Association between maternal exposure to PM_{10} and polydactyly and syndactyly: a population-based case-control study in Liaoning province, China [J]. Environ Res, 2020, 187: 109643.

[5] LIU C, LI Q, YAN L, et al. The association between maternal exposure to ambient particulate matter of 2.5 mm or less during pregnancy and fetal congenital anomalies in Yinchuan, China: a population-based cohort study [J]. Environ Int, 2019, 122: 316-321.

[6] SALAVATI N, STRAK M, BURGERHOF J G, et al. The association of air pollution with congenital anomalies: an exploratory study in the northern Netherlands [J]. Int J Hyg Environ Health, 2018, 221 (7): 1061-1067.

[7] VINCETI M, MALAGOLI C, MALAVOLTI M, et al. Does maternal exposure to benzene and PM10 during pregnancy increase the risk of congenital anomalies? A population-based case-control study [J]. Sci Total Environ, 2016, 541: 444-450.

[8] LUQUETTI D V, HEIKE C L, HING A V, et al. Microtia: epidemiology and genetics [J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A (1): 124-139.

[9] HARTZELL L D, CHINNADURAI S. Microtia and related facial anomalies [J]. Clin Perinatol, 2018, 45 (4): 679-697.

[10] 陈威, 李天雅, 张如鸿, 等. 父母围孕期环境暴露与0~10岁儿童小耳畸形发病相关性的病例对照研究 [J]. 环境与职业医学, 2017, 34 (4): 285-290.
CHEN W, LI T Y, ZHANG R H, et al. Case-control study on associations between parental environmental exposure during peri-conceptional period and microtia in children 0-10 years of age [J]. J Environ Occup Med, 2017, 34 (4): 285-290.

[11] LUQUETTI D V, LEONCINI E, MASTROIACOVO P. Microtia-anotia: a global review of prevalence rates [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011, 91 (9): 813-822.

[12] KLOCKARS T, RAUTIO J. Embryology and epidemiology of microtia [J]. Facial Plast Surg, 2009, 25 (3): 145-148.

[13] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告 (2012) [EB/OL]. [2020-06-12]. http://www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223373.htm.
Ministry of Health of the People's Republic of China. China birth defect prevention report (2012) [EB/OL]. [2020-06-12]. http: //www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223373.htm.

[14] 樊利春. 海南地区空气污染物暴露对妊娠不良结局的影响研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
FAN L C. Study on the association between air pollutants exposure and adverse pregnancy outcomes in Hainan province [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2013.

[15] NEIRA M P. Air pollution and human health: a comment from the world health organization [J]. Ann Glob Health, 2019, 85 (1): 141.

[16] 韩莹莹, 王旭, 夏彦恺. 空气污染对育龄女性的生殖健康影响 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (1): 33-42.
HAN Y Y, WANG X, XIA Y K. Effects of air pollution on reproductive health in women of childbearing age [J]. J Environ Occup Med, 2019, 36 (1): 33-42.

[17] PEDERSEN M, GIORGIS-ALLEMAND L, BERNARD C, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE) [J]. Lancet Respir Med, 2013, 1 (9): 695-704.

[18] HACKLEY B, FEINSTEIN A, DIXON J. Air pollution: impact on maternal and perinatal health [J]. J Midwifery Womens Health, 2007, 52 (5): 435-443.

[19] RANKIN J, CHADWICK T, NATARAJAN M, et al. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies [J]. Environ Res, 2009, 109 (2): 181-187.

[20] VINIKOOR-IMLER L C, DAVIS J A, MEYER R E, et al. Early prenatal exposure to air pollution and its associations with birth defects in a state-wide birth cohort from North Carolina [J]. Birth Defects Res A, Clin Mol Teratol, 2013, 97 (10): 696-701.

[21] PADULA A M, TAGER I B, CARMICHAEL S L, et al. Traffic-related air pollution and selected birth defects in the San Joaquin Valley of California [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013, 97 (11): 730-735.

[22] PADULA A M, TAGER I B, CARMICHAEL S L, et al. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California [J]. Am J Epidemiol, 2013, 177 (10): 1074-1085.

[23] PADULA A M，TAGER I B，CARMICHAEL S L，et al. Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California [J]. Paediatr Perinat Epidemiol，2013，27 (4)：329-339.

[24] PEDERSEN M，GARNE E，HANSEN-NORD N，et al. Exposure to air pollution and noise from road traffic and risk of congenital anomalies in the Danish National Birth Cohort [J]. Environ Res，2017，159：39-45.

[25] 董爽，黄彦红，李静，等. 辽宁省大气污染与出生缺陷相关性分析 [J]. 中国公共卫生，2019，35 (10)：1421-1423.
DONG S，HUANG Y H，LI J，et al. Correlation between air pollution and birth defects in Liaoning province [J]. Chin J Public Health，2019，35 (10)：1421-1423.

[26] 肖文霞，栾艳秋，刘亚兰，等. 北京市东城区2011—2014年围产儿小耳和无耳畸形资料分析 [J]. 中国计划生育学杂志，2016，24 (10)：687-689.
XIAO W X，LUAN Y Q，LIU Y L，et al. Data analysis of perinatal Microtia and Anotia in Dongcheng District，Beijing from 2011 to 2014 [J]. Chin J Fam Plann，2016，24 (10)：687-689.

[27] SUUTARLA S，RAUTIO J，RITVANEN A，et al. Microtia in Finland：comparison of characteristics in different populations [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2007，71 (8)：1211-1217.

[28] FORRESTER M B，MERZ R D. Descriptive epidemiology of anotia and microtia，Hawaii，1986–2002 [J]. Congenit Anom (Kyoto)，2005，45 (4)：119-124.

[29] MASTROIACOVO P，CORCHIA C，BOTTO L D，et al. Epidemiology and genetics of microtia-anotia：a registry based study on over one million births [J]. J Med Genet，1995，32 (6)：453-457.

[30] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L，GONZÁLEZ-GONZÁLEZ L O，KULESZA R J，et al. Exposures to fine particulate matter ($PM_{2.5}$) and ozone above USA standards are associated with auditory brainstem dysmorphology and abnormal auditory brainstem evoked potentials in healthy young dogs [J]. Environ Res，2017，158：324-332.

[31] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L，D'ANGIULLI A，KULESZA R J，et al. Air pollution is associated with brainstem auditory nuclei pathology and delayed brainstem auditory evoked potentials [J]. Int J Dev Neurosci，2011，29 (4)：365-375.

[32] RHEE J，HAN E，NAM K J，et al. Assessment of hair cell damage and developmental toxicity after fine particulate matter 2.5 mm ($PM_{2.5}$) exposure using zebrafish (*Danio rerio*) models [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2019，126：109611.

[33] YADAV M K，GO Y Y，JUN I，et al. Urban particles elevated *Streptococcus pneumoniae* biofilms，colonization of the human middle ear epithelial cells，mouse nasopharynx and transit to the middle ear and lungs [J]. Sci Rep，2020，10 (1)：5969.

[34] GUIZAR-VÁZQUEZ J，ARREDONDO-VEGA A，ROSTENBERG I，et al. Microtia and meatal atresia in mother and son [J]. Clin Genet，1978，14 (2)：80-82.

[35] ARTUNDUAGA M A，QUINTANILLA-DIECK M D，GREENWAY S，et al. A classic twin study of external ear malformations，including microtia [J]. N Engl J Med，2009，361 (12)：1216-1218.

[36] ALASTI F，VAN CAMP G. Genetics of microtia and associated syndromes [J]. J Med Genet，2009，46 (6)：361-369.

[37] BALDACCI S，GORINI F，SANTORO M，et al. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies：a review of recent epidemiological evidence [J]. Epidemiol Prev，2018，42 (3/4)：1-34.

[38] ZHANG Q G，ZHANG J，YU P，et al. Environmental and genetic factors associated with congenital microtia：a case-control study in Jiangsu，China，2004 to 2007 [J]. Plast Reconstr Surg，2009，124 (4)：1157-1164.

[39] JOUKHADAR N，MCKEE D，CAOUETTE-LABERGE L，et al. Management of congenital auricular anomalies [J]. Plast Reconstr Surg，2020，146 (2)：205e-216e.

[40] 马辰浩，蒋海越，何乐人，等. 先天性小耳畸形危险因素研究进展 [J]. 现代生物医学进展，2015，15 (12)：2363-2365.
MA C H，JIANG H Y，HE L R，et al. Research progress of risk factors of congenital microtia [J]. Prog Mod Biomed，2015，15 (12)：2363-2365.

[41] ISAEVSKA E，MOCCIA C，ASTA F，et al. Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children：a systematic review [J]. Environ Res，2021，193：110504.

[42] JURILOFF D M，HARRIS M J. Mouse genetic models of cleft lip with or without cleft palate [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol，2008，82 (2)：63-77.

（英文编辑：汪源；责任编辑：丁瑾瑜）