

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

陈威, 李天雅, 张如鸿, 张群

摘要:

[目的] 探究孕前6个月至孕早期3个月内(围孕期)父母的生活环境及职业有害因素暴露与单纯型先天性小耳畸形发病的相关性。

[方法] 采用病例对照研究设计, 对2015年6月—2016年6月期间于上海交通大学医学院附属第九人民医院就诊的0~10岁单纯型先天性小耳畸形患者(病例组)及同年龄段因外伤、发热或急诊就诊患儿(对照组)的父母进行面对面访谈和问卷调查, 收集其社会人口学以及围孕期生活环境、生活习惯、职业接触等资料, 将获得的数据进行单因素卡方检验和非条件多因素logistic回归分析。

[结果] 最终获得124例病例和126例对照的问卷资料。单因素分析发现: 围孕期居住地附近($\leq 3\text{ km}^2$)有排放污水、固体废物和空气污染物的工业生产企业, 围孕期居住地室内装修或添置新家具, 母亲围孕期职业环境中的重金属暴露、染发烫发、被动吸烟以及父亲围孕期重金属和有机溶剂的职业有害因素暴露皆可能是先天性小耳畸形的危险因素(均 $P < 0.05$)。非条件多因素logistic回归分析的结果显示: 母亲文化程度低($OR=0.737$, 95%CI: 0.545~0.996), 围孕期室内装修($OR=4.546$, 95%CI: 1.668~12.390), 围孕期母亲被动吸烟频率高($OR=1.420$, 95%CI: 1.059~1.903)以及父亲职业环境中重金属暴露($OR=2.880$, 95%CI: 1.036~8.007)均可能是小耳畸形发病的相关危险因素。

[结论] 围孕期多种环境和职业有害因素暴露对小耳畸形发病的影响值得关注和进一步研究。

关键词: 小耳畸形; 危险因素; 围孕期; 生活环境; 职业有害因素暴露

引用: 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. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16700

Case-control study on associations between parental environmental exposure during peri-conceptional period and microtia in children 0-10 years of age CHEN Wei, LI Tian-ya, ZHANG Ru-hong, ZHANG Qun (Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China). Address correspondence to ZHANG Qun, E-mail: qunzhang737@sina.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To assess the associations of parental exposure to potential environmental or occupational risk factors from 6 months prior to conception to the first trimester of pregnancy (peri-conceptional period) with the occurrence of isolated microtia.

[Methods] A case-control study was performed in Shanghai Ninth People's Hospital from June 2015 to June 2016. Personal interviews and questionnaire surveys were conducted among the parents of children aged 0-10 years with diagnosed congenital microtia (case group) and traumatic injuries/other emergent conditions (control group). Their demographic information, residential environment, living habits, and occupational exposure during peri-conceptional period were collected for chi-square test and non-conditional multiple logistic regression analysis.

[Results] A total of 124 cases and 126 controls were included for analysis. The results of chi-square test showed that parental exposure to industrial pollution (such as sewage, solid waste, and air pollutants) near residence ($\leq 3\text{ km}^2$), indoor decoration, and new furniture in residence during peri-conceptional period, maternal exposure to heavy metals at workplace, hair dyeing or perming, and

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 2013年国家自然科学基金项目(编号: 81372081)

[作者简介] 陈威(1990—), 男, 硕士生; 研究方向: 小耳畸形的临床和基础研究; E-mail: KyvenJones@163.com

[通信作者] 张群, E-mail: qunzhang737@sina.com

[作者单位] 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, 上海 200011

passive smoking during peri-conceptional period, as well as paternal occupational exposure to heavy metals and organic solvent might be the risk factors of congenital microtia ($P < 0.05$)。The results of non-conditional multiple logistic regression analysis showed that maternal factors including lower educational level ($OR=0.737$, 95%CI: 0.545-0.996), indoor decoration during peri-conceptional period ($OR=4.546$, 95%CI: 1.668-12.390), and more passive smoking exposure during peri-conceptional period ($OR=1.420$, 95%CI: 1.059-1.903), as well as paternal exposure to heavy metals at workplace ($OR=2.880$, 95%CI: 1.036-8.007) might be the risk factors for microtia。

[Conclusion] The impacts of exposure to various environmental and occupational risk factors during peri-conceptional period on the occurrence of microtia deserve more attention and further study.

Keywords: microtia; risk factor; peri-conceptional period; living environment; occupational hazard exposure

Citation: CHEN Wei, LI Tian-ya, ZHANG Ru-hong, 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]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(4): 285-290. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16700

先天性小耳畸形是发病率较高的颅面部畸形之一,据报道国内新生儿发生率约为5.18/万^[1],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。该病症引起的外观畸形和功能障碍,会严重影响患者的身心状况和生活质量^[2],且再造手术及术后护理成本巨大,患者和家属同时还要面临较大的手术风险和各种术后并发症^[3-4]。现已证实小耳畸形的发生与遗传和环境因素有关^[5],但其具体发病机制尚未明确。因此,对其风险因素进行研究以针对性地预防显得尤为重要。迄今已有若干个发病相关的危险因素被一些病例对照研究所证实^[6-9],如低出生体重、孕期服药、多胎妊娠、高龄产妇、高海拔等,但对于父母在围孕期的生活和职业环境这些与日常生活密切相关的因素却少有研究。当前,环境和职业因素与先天性疾病发生的关系已引起国内外学者的广泛重视,针对这些因素的早期干预也一直是近年来医学研究的热点^[10]。本研究旨在了解围孕期诸多环境和职业有害因素的暴露对小耳畸形发病的影响,从而为今后的预防提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

病例来源于2015年6月—2016年6月期间,于上海交通大学医学院附属第九人民医院门诊就诊和住院手术的130例0~10岁单纯型先天性小耳畸形患者,并随机选取同期就诊于该医院的130例0~10岁外伤或急诊患者作为对照。通过全面细致的临床查体和相关实验室及影像学检查对样本进行筛选。病例纳入标准:不伴有其他系统或器官的先天畸形或缺陷,无家族遗传病史;对照纳入标准:与病例组同期,无任何

先天畸形或其他先天性疾病,无家族遗传病史。

1.2 方法

通过查阅文献,结合临床中发现的可能影响因素设计问卷,问卷经专家审议、预调查后最终确定。设计统一编号的问卷调查表,病例组和对照组问卷内容一致。调查内容主要包括以下三方面内容,(1)孩子的基本情况:性别、年龄、出生地、出生体重、胎次、孕周等;(2)孩子母亲的情况:生育此胎的年龄,文化程度,围孕期职业有害因素暴露,生活环境与生活习惯,家族史等;(3)孩子父亲的情况:生育此胎的年龄,文化程度,围孕期职业有害因素暴露,生活环境和生活习惯,家族史等。

1.3 质量控制

对调查人员进行统一培训后,采取面对面访问模式进行问卷调查,所有被调查者均签署了知情同意书。问卷经专门人员进行检查和核对后方收回。本次调查总共收集260份问卷资料(病例、对照各130份),其中病例组有效问卷124份(合格率95.4%),对照组有效问卷126份(合格率96.9%)。

1.4 统计学分析

采用Epidata 3.1进行问卷双录入,SPSS 21.0软件进行统计分析。计数资料的单因素分析采用卡方检验;对于小耳畸形的潜在危险因素,进行多因素logistic回归分析,计算出各因素与非综合征型小耳畸形发病风险的优势比(odds ratio, OR)及95%可信区间(95%CI)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

本调查共收集病例组资料124份,对照组资料126份。所选取的病例组和对照组儿童年龄范围为

0~10岁,其中病例组为(6.73 ± 3.2)岁,对照组为(4.57 ± 3.9)岁。2组在性别、出生体重、胎次和孕周方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。另外,母亲生育此胎的年龄,病例组为(27.17 ± 4.6)岁,对照组为(26.89 ± 4.0)岁,二者差异无统计学意义($P=0.611$)。

2.2 单因素分析

单因素分析结果显示,有10个因素可能与单纯型先天性小耳畸形的发生有关($P < 0.05$),包括:居住地附近($\leq 3 \text{ km}^2$)有排放污水、固体废物和空气污染物的工业生产企业,围孕期室内装修和添置新家具,母亲的文化程度低、有职业有害因素暴露史,围孕期染发烫发、接触厨房油烟、被动吸烟以及父亲文化程度低和围孕期有职业有害因素暴露史,这些因素在病例和对照中的差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。另外,在诸多职业有害因素暴露的单因素分析中,发现围孕期孩子母亲与重金属的职业接触(表3)及孩子父亲与重金属、有机溶剂的职业接触(表4)明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而其他职业有害因素暴露在病例组和对照组中暴露人

数均较少,且组间对比差异无统计学意义。

表1 病例组和对照组的基本情况

Table 1 Demographic characteristics of selected cases and controls

项目 Item	病例组 (n=124) Case		对照组 (n=126) Control		χ^2	P		
	例数 n	%	例数 n	%				
	男(Male)	女(Female)	例数 n	%				
性别 Gender	66	53.2	69	54.8				
	58	46.7	57	45.2	0.059	0.808		
出生体重(kg) Birth weight	<2	9	7.2	16	12.7			
	2~	37	29.8	37	29.3			
	3~	68	54.8	71	56.3	7.343 0.062		
	4~	10	8.2	2	1.7			
胎次 Parity	1	87	70.2	97	76.9			
	2	33	26.6	22	17.6			
	3	3	2.4	7	5.5	5.328 0.149		
	3~	1	0.8	0	0.0			
孕周(周) Gestational age(week)	<37	16	12.9	12	9.6			
	37~	97	78.2	110	87.3	4.639 0.098		
	42~	11	8.9	4	3.1			

表2 围孕期父母生活环境和职业有害因素暴露的单因素分析结果

Table 2 Maternal and paternal environmental and occupational factors during peri-conceptional period by chi-square test

影响因素 Influencing factor	病例组(n=124) Case		对照组(n=126) Control		χ^2	P
	例数(n)	%	例数(n)	%		
母亲文化程度(Maternal education)						
小学及以下(Primary school and below)	17	13.7	2	1.6		
初中(Junior high school)	37	29.8	22	17.5	13.338 0.004	
高中/中专/职高(Senior high school or technical secondary school)	27	21.8	31	24.6		
大学本科/大专及以上(University/college and above)	43	34.7	71	56.3		
居住地附近($\leq 3 \text{ km}^2$)有排放污染物的工业生产企业 Industrial pollutants near residential areas($\leq 3 \text{ km}^2$)	25	20.1	14	11.1	4.027	0.045
室内装修(Indoor decoration)	26	21.0	7	5.6	12.123	<0.001
室内添置新家具(New furniture)	28	22.6	15	11.9	5.002	0.025
母亲被动吸烟频率(Maternal passive smoking)						
无(Never)	41	33.1	53	42.1		
偶尔(Occasionally)	36	29.0	51	40.5	14.361 0.002	
经常(Frequently)	19	15.3	14	11.1		
每天(Daily)	28	22.6	8	6.3		
母亲接触厨房油烟(Maternal exposure to kitchen fume)						
每天(Daily)	54	43.6	33	26.2		
经常(Frequently)	15	12.1	24	19.0	23.222 <0.001	
偶尔(Occasionally)	21	16.9	50	39.7		
从不(Never)	34	27.4	19	15.1		
母亲曾染发烫发(Maternal use of hair dyes or hair perm lotions)	10	8.1	0	0.0	8.538	0.003
母亲有使用化妆品(Maternal use of cosmetics)	8	6.5	13	10.3	1.172	0.279
家中有宠物饲养(Pet raising)	25	20.2	16	12.7	2.539	0.111
母亲有职业有害因素暴露史(Maternal exposure to occupational hazards)	41	33.1	13	10.3	19.096	<0.001

续表2

影响因素 Influencing factor	病例组(n=124)		对照组(n=126)		χ^2	P
	Case 例数(n)	%	Control 例数(n)	%		
父亲文化程度(Paternal education)						
小学及以下(Primary school and below)	9	7.3	5	4.0		
初中(Junior high school)	40	32.2	23	18.2	12.666	0.005
高中/中专/职高(Senior high school or technical secondary school)	35	28.3	29	23.0		
大学本科/大专及以上(University/college and above)	40	32.2	69	54.8		
父亲吸烟(Paternal smoking)	66	53.2	69	54.8	0.059	0.808
父亲吸烟频率(支/d)(Paternal cigarette smoking per day)						
<10	42	63.6	46	66.7		
10~	18	27.3	18	26.1	0.082	0.960
20~	6	9.1	5	7.2		
父亲有职业有害因素暴露史(Paternal exposure to occupational hazards)	64	51.6	21	16.7	28.710	<0.001

表3 围孕期母亲相关职业有害因素暴露的单因素 χ^2 检验

Table 3 Maternal exposure to occupational hazards during peri-conceptional period by chi-square test

影响因素 Influencing factor	病例组(n=124)		对照组(n=126)		χ^2	P
	Case 接触数 (n)	%	Case 接触数 (n)	%		
噪声 Noise	4	3.2	4	3.2	0.001	0.982
高温环境 High temperature	1	0.8	0	0.0	1.020	0.312
灰尘或粉尘 Dust	12	9.7	7	5.6	1.512	0.219
放射线 Radiation	9	7.3	4	3.2	3.851	0.050
农药、杀虫剂 Pesticides and insecticides	4	3.2	4	3.2	0.000	0.987
重金属 Heavy metal	16	12.9	0	0.0	8.398	0.004
有机溶剂 Organic solvent	3	2.4	1	0.8	0.385	0.079

2.3 多因素 logistic 回归分析

在单因素分析结果的基础上, 将其中差异具有统计学意义的因素作为自变量进行非条件多因素 logistic 回归分析(自变量赋值见表5)。模型中引入变量和剔除变量的检验水准分别为 $Sle=0.05$, $Sls=0.10$, 估计回归系数, 计算 OR 及 95% 可信区间(95%CI)。在 $\alpha=0.05$ 的

表4 围孕期父亲相关职业有害因素暴露的单因素 χ^2 检验

Table 4 Paternal exposure to occupational hazards during peri-conceptional period by chi-square test

影响因素 Influencing factor	病例组(n=124)		对照组(n=126)		χ^2	P
	Case 接触数 (n)	%	Case 接触数 (n)	%		
噪声 Noise	9	7.3	4	3.2	3.851	0.050
高温环境 High temperature	3	2.4	5	4.0	2.667	0.102
灰尘或粉尘 Dust	11	8.9	5	4.0	2.508	0.113
放射线 Radiation	3	2.4	1	0.8	3.085	0.079
农药、杀虫剂 Pesticides and insecticides	3	2.4	2	1.6	0.321	0.571
重金属 Heavy metal	25	20.2	7	5.6	9.991	0.002
有机溶剂 Organic solvent	11	8.9	1	0.8	5.765	0.016

水准上, 筛选出母亲文化程度低($OR=0.737$, 95%CI: 0.545~0.996)、围孕期室内装修($OR=4.546$, 95%CI: 1.668~12.390)、母亲被动吸烟频率高($OR=1.420$, 95%CI: 1.059~1.903)、父亲重金属职业有害因素暴露($OR=2.880$, 95%CI: 1.036~8.007)这4个因素可能是小耳畸形发病的相关危险因素(表6)。

表5 影响因素的变量赋值表

Table 5 Assignment of variables

影响因素(Influencing factor)	赋值(Assignment)
母亲文化程度 Maternal educational level	小学及以下(Primary school and below)=1, 初中(Junior high school)=2, 高中/中专/职高(Senior high school or technical secondary school)=3, 大学本科/大专及以上(University/college and above)=4
围孕期室内装修 Indoor decoration during peri-conceptional period	有(Yes)=1, 无(No)=0
母亲围孕期被动吸烟频率 Maternal exposure to passive smoking during peri-conceptional period	无(Never)=1, 偶尔(Occasionally)=2, 经常(Frequently)=3, 每天(Daily)=4
围孕期父亲重金属职业有害因素暴露 Paternal occupational exposure to heavy metals during peri-conceptional period	有(Yes)=1, 无(No)=0

表6 环境与职业有害因素暴露对小耳畸形发病影响的非条件多因素 logistic 回归分析
Table 6 Non-conditional multiple logistic regression analysis on impacts of environmental and occupational factors during peri-conceptional period on microtia

影响因素(Influencing factor)	b	S _b	wald χ ²	P	OR	95%CI
母亲文化程度 Maternal educational level	-0.305	0.154	3.942	0.047	0.737	0.545~0.996
围孕期室内装修 Indoor decoration during peri-conceptional period	1.514	0.512	8.765	0.003	4.546	1.668~12.390
母亲围孕期被动吸烟频率 Maternal exposure to passive smoking during peri-conceptional period	0.350	0.150	5.487	0.019	1.420	1.059~1.903
围孕期父亲有重金属职业有害因素暴露 Paternal occupational exposure to heavy metals during peri-conceptional period	1.058	0.522	4.113	0.043	2.880	1.036~8.007

3 讨论

本研究通过以医院为基础的病例对照研究, 经多因素分析, 结果提示母亲文化程度、围孕期室内装修、母亲被动吸烟频率以及父亲有重金属职业有害因素暴露史与小耳畸形的发病相关。

目前, 已有研究表明母亲受教育程度低是小耳畸形发病的危险因素^[9]。本研究的多因素分析显示小耳畸形的发生与母亲文化程度的高低呈负相关($OR=0.73$, 95%CI: 0.545~0.996; $P=0.047$)。可能是由于受教育程度对母亲的生活环境及生活方式等方面有着较大程度的影响, 文化程度低、围孕期自我保健知识的缺乏间接影响小耳畸形的发生。因而加强围孕期的健康教育, 尤其对文化程度较低的孕妇围孕期保健知识的宣传具有十分重要的意义。

韩京秀等^[11]的调查表明, 室内装修污染可能是孕妇发生异常妊娠的危险因素。本研究多因素分析结果提示, 围孕期室内装修会增加先天性小耳畸形的发病风险($OR=4.546$, 95%CI: 1.668~12.390)。一些室内装修材料和家具用品都广泛应用于醛类化合物、苯及其同系物。甲醛被世界卫生组织确定为致癌和致畸性物质, 同时亦有研究表明, 苯及其化合物的暴露对人体具有生殖发育的毒性效应^[12]。母亲围孕期接触这类有害物质, 被调查者中绝大部分情况为室内装修和添置新家具, 少部分包括孕妇经常乘坐或驾驶新购轿车, 所以围孕期应当注意预防这些潜在因素。

此外, 本次调查还发现后代患病与母亲围孕期被动吸烟频率具有相关性, 且发病风险随着被动吸烟频率(无、偶尔、经常、每天)的升高而增加($OR=1.420$, 95%CI: 1.059~1.903)。迄今为止吸烟的致畸作用在国内外文献中均有较多报道, 并有研究指出被动吸烟相比吸烟本身造成的危害更大^[13]。系统评价发现被动吸烟可增加出生缺陷的发生率^[14]。Luquetti等^[5]的病例对照研究曾描述了孕期母亲吸烟对小耳畸形发病的影

响, 而我国女性的主动吸烟率和吸烟人数远低于西方发达国家, 却是被动吸烟的主要受害者。虽然调查中父亲吸烟在病例组和对照组中的差异不具有统计学意义($P>0.05$), 但发现父亲吸烟却是生活中孕妇二手烟暴露的主要来源, 因而父亲戒烟对孕期保健至关重要。

在本次调查的母亲多种职业有害因素暴露中, 单因素分析结果显示重金属的接触在病例组与对照组中的差异具有统计学意义($P=0.004$), 但在回归模型中并未显示出差异有统计学意义。而父亲职业环境中重金属的密切接触在多因素分析中显示会增加小耳畸形的发病风险($OR=2.880$, 95%CI: 1.036~8.007)。与重金属接触有关的职业在被调查者中主要是从事电镀电焊、油漆涂料和矿物开采等行业, 其中较常见的重金属是铅、汞、锰、镉。已有研究表明铅具有生殖毒性和胚胎致畸作用, 其毒性作用存在剂量效应关系^[15]。根据Paul等^[16]的报道, 铅尘也可经父方传递给其配偶, 且在引起胎儿畸形上有明显的剂量关系。其他物质如镉、汞、砷等^[17~18]对先天畸形发生的影响也均见报道。

综上所述, 影响小耳畸形发病的环境因素众多, 应从多个方面入手进行预防。本研究结果提示, 围孕期室内装修、被动吸烟以及相关职业中重金属、有机溶剂的暴露等与单纯型小耳畸形的发病具有一定的相关性, 但研究还存在一定的局限: ①采用以医院为基础的回顾性调查, 且样本中一些儿童的年龄偏大, 难免存在选择偏倚和信息偏倚, 对此, 本研究首先通过对问卷的专家评估和预调查筛选出较为客观精确的指标, 在制定严格的资料收集和质量控制方法的基础上, 对被调查者进行封闭式提问, 尽可能控制偏倚; ②样本含量有限, 职业因素分层的样本量偏小, 一些有害因素的暴露率较低, 影响病因推断的精确度; ③考虑到综合征型小耳畸形以及家族遗传病例的病因可能存在较强的遗传学基础或基因突变和染色体畸

变^[19-21], 所以筛选出散发的单纯型小儿畸形病例做其风险因素的分析, 在未来的研究工作中, 将进一步分析综合征型小耳畸形与单纯型小耳畸形发病危险因素的差异以发现新的证据。同时将进一步扩大样本量, 完善病例与对照的匹配, 并以环境、职业有害因素暴露为重点, 对小耳畸形的病因进行探索和验证。而与小耳畸形确切的病因联系, 今后还有待于前瞻性队列研究去证实。

参考文献

- [1]陈佳鹏, 张蕾, 陈功, 等. 中国1993—1998年出生缺陷监测能力分析[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(5): 392-395.
- [2]杜佳梅, 庄洪兴, 柴家科, 等. 先天性小耳畸形410例患者心理状况调查研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(6): 383-387.
- [3]Brent B. Microtia repair with rib cartilage grafts: a review of personal experience with 1000 cases[J]. Clin Plast Surg, 2002, 29(2): 257-271.
- [4]Long X, Yu N, Huang J, et al. Complication rate of autologous cartilage microtia reconstruction: a systematic review[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2013, 1(7): e57.
- [5]Luquetti D V, Heike C L, Hing A V, et al. Microtia: epidemiology and genetics[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158(1): 124-139.
- [6]Li CL, Chen Y, Shan J, et al. Phenotypic characterization and risk factors for microtia in East China, a case-control study[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014, 78(12): 2060-2063.
- [7]Wu J, Zhang R, Zhang Q, et al. Epidemiological analysis of Microtia: a retrospective study in 345 patients in China[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(3): 275-278.
- [8]Luquetti D V, Saltzman B S, Lopez-Camelo J, et al. Risk factors and demographics for microtia in South America: a case-control analysis[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013, 97(11): 736-743.
- [9]Lee K T, Yang E J, Lim S Y, et al. Association of congenital microtia with environmental risk factors in South Korea[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2012, 76(3): 357-361.
- [10]郭勇勇, 周裕林, 霍霞. 先天畸形和自然流产与环境危险因素关系研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(1): 107-109.
- [11]韩京秀, 曹兆进, 刘欣燕. 室内装修污染对异常妊娠结局影响病例对照研究[J]. 环境卫生学杂志, 2013, 3(1): 1-3, 7.
- [12]潘艳, 李纯颖, 杨双波, 等. 苯对大鼠的生殖毒性和胚胎发育毒性研究[J]. 实用预防医学, 2010, 17(6): 1043-1045.
- [13]Zhang X, Shu X O, Yang G, et al. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among Chinese women nonsmokers[J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(3): 213-218.
- [14]Salmasi G, Grady R, Jones J, et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(4): 423-441.
- [15]孙纳. 铅生殖毒性剂量-反应关系评定的Meta回归分析[J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(6): 418-420, 436.
- [16]Paul M, Himmelstein J. Reproductive hazards in the workplace: what the practitioner needs to know about chemical exposures[J]. Obstet Gynecol, 1988, 71(6 Pt 1): 921-938.
- [17]Ferm V H. Developmental malformations induced by cadmium. A study of timed injections during embryogenesis[J]. Biol Neonate, 1971, 19(1): 101-107.
- [18]赵灵琴. 铅、汞等金属元素和微量元素对胎儿先天畸形及早期自然流产影响的流行病学研究[D]. 上海: 复旦大学, 2008.
- [19]Beck A E, Hudgins L, Hoyme H E. Autosomal dominant microtia and ocular coloboma: new syndrome or an extension of the oculo-auriculo-vertebral spectrum?[J]. Am J Med Genet A, 2005, 134(4): 359-362.
- [20]Alasti F, Van Camp G. Genetics of microtia and associated syndromes[J]. J Med Genet, 2009, 46(6): 361-369.
- [21]Kelberman D, Tyson J, Chandler D, et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome[J]. Hum Genet, 2001, 109(6): 638-645.

(收稿日期: 2016-10-25; 录用日期: 2017-01-23)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 王晓宇)