

金剑,常慧,黄和缓,等. 大气污染物与部分不良妊娠结局的关系 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 118-122.

Jin J, Chang H, Huang HH, et al. Relationship between atmospheric pollutants and some adverse pregnancy outcomes [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 118-122.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.018

大气污染物与部分不良妊娠结局的关系

金剑^{1#}, 常慧^{1,2#}, 黄和缓¹, 彭瑞¹, 赵冰¹, 张小安^{1,3*}

(1. 郑州大学第三附属医院, 郑州 450000; 2. 西安交通大学公共卫生学院, 西安 710000;
3. 河南科技大学, 河南 洛阳 471000)

【摘要】 随着中国经济的迅速发展和城市化进程的持续加速, 大气污染问题日益凸显, 对人类健康产生了极大的影响。最近几年来, 国内外的研究工作大量涌现, 研究结果显示, 在妊娠期间接触大气污染物和不良妊娠结果之间存在一定的相关性, 大气污染对孕妇和胎儿健康的影响随之受到更多的重视。本文主要就大气污染物对部分不良妊娠结局的影响及其可能的生物学机制作一简要综述。

【关键词】 大气污染物; PM_{2.5}; 早产; 低出生体重; 死胎; 出生缺陷

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0118-05

Relationship between atmospheric pollutants and some adverse pregnancy outcomes

JIN Jian^{1#}, CHANG Hui^{1,2#}, HUANG Hehuan¹, PENG Rui¹, ZHAO Bing¹, ZHANG Xiaohan^{1,3*}

(1. the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China.

2. School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000.

3. Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000)

【Abstract】 The rapid development of the Chinese economy and the continuous advancement of urbanization have made the problem of air pollution more prominent, which may have an impact on people's health. In recent years, a large number of studies have emerged in the academic community both domestically and internationally. Many cohort studies have shown that during pregnancy, the surrounding air pollutants are relatively high, which may increase the risk of adverse pregnancy outcomes. So now people are paying more attention to the impact of air pollutants on the health of pregnant women or fetuses. This article provides a brief review of the impact of atmospheric pollutants on some adverse pregnancy outcomes and their possible biological mechanisms.

【Keywords】 atmospheric pollutants; PM_{2.5}; premature birth; low birth weight; stillbirth; birth defect

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

大气污染^[1]是指由于自然和人为的原因使大气中一些物质的含量远超其正常含量, 因而对人、动植物和其他物体产生不良影响的大气状况。大气污染物由颗粒物以及氮氧化物、SO₂、臭氧等气体

【基金项目】 河南省重大公益专项(201300310800); 河南省重点研发与推广专项科技攻关项目(222102310418, 212102310443)。

【作者简介】 金剑(1986—), 男, 硕士, 研究方向: 神经药理研究。E-mail: jinjian86@zzu.edu.cn

常慧(1988—), 女, 博士研究生, 研究方向: 围产期疾病预防研究。E-mail: changhui@zzu.edu.cn [#]共同第一作者

【通信作者】 张小安(1964—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 妇幼相关疾病早期诊断研究。E-mail: zxa@zzu.edu.cn

混合而成。大量国内外文献研究已证实,大气污染危害人类健康。妊娠期间,由于孕妇新陈代谢加快、呼吸运动增强,通过呼吸进入肺泡的气体增多,大气污染物对其影响也随之增大。若孕妇暴露于大气污染环境,大气污染物将更多经过肺泡进入血液,经胎盘进入胎儿体内,从而影响胎儿的生长发育,进而导致不良妊娠结局的发生。近年来,大气污染物对人类健康,尤其是孕妇和胎儿健康的影响备受关注,多项流行病学研究已经证实,妊娠期暴露于大气污染物与早产、低出生体重儿、死胎、出生缺陷等不良妊娠结局相关^[2-4]。本文主要就大气污染物对部分不良妊娠结局的影响及其可能的生物学机制作一简要综述。

1 大气污染物与早产

早产^[5]是指妊娠满 28 周但不足 37 周时胎儿娩出的情况,这种情况下娩出的新生儿被称为早产儿,其体重范围通常在 1000~2499 g 之间。早产是新生儿死亡的重要因素之一,并与成年后多种慢性疾病的发生有着密切的相关性,例如冠心病、II 型糖尿病、高血压等。有国外研究表明,在妊娠期暴露于 PM_{2.5}、PM₁₀ 等大气污染物与早产的发生存在相关性^[6-8]。同时,北京、上海和广州等地也进行了相似的研究,这些结果提示了大气污染物浓度的升高与早产风险增加之间可能存在因果关系^[9-11]。杨敏娟等^[12]收集了上海市某区 2013 年 1 月 1 日~2013 年 12 月 31 日出生的新生儿数据,共纳入 38 083 名新生儿,其中 1782 例早产儿,通过环境监测系统获得了空气污染资料,控制早产的各类影响因素后,应用 Logistic 回归模型定量评价妊娠期大气污染物暴露对早产的影响,最终结果显示整个妊娠期大气中 SO₂、PM₁₀ 浓度增加是早产的危险因素,只有当孕妇在怀孕的晚期接触 NO₂ 时,才会增加早产的风险。

Ha 等^[13]收集了 2004 年年初到 2005 年年底在佛罗里达州出生的 423 719 名新生儿的数据,空气污染数据为 PM_{2.5} 和 O₃,研究显示,怀孕期间暴露于高浓度的 O₃ 及 PM_{2.5} 是早产发生的潜在危险因素,尤其是在孕中期,暴露于高浓度 PM_{2.5} (PM_{2.5} ≥ 11.1 μg/m³),孕妇未来将面临更高的早产风险(OR = 1.123, 95% CI: 1.109~1.138)。这项研究也将监测站数据作为暴露值,纳入了超过 100 000 名监测站方圆 8 km 内出生的新生儿,结果与前述一致。这

提示,不同的大气污染物对早产的影响可能存在不同的敏感期,国内的相关研究也证实了这一推测^[11,14-15]。

对于大气污染物与早产的关系,学术界也存在不同的观点。Hyder 等^[16]分别利用大气监测和美国国家环保局的数据,观察了 2000 年~2006 年美国康涅狄格州和马萨诸塞州共计 834 332 名怀孕期间暴露于 PM_{2.5} 的新生儿母亲的数据,他们发现,PM_{2.5} 每增加 1 个四分位数(2.41 μg/m³),早产的校正 OR 值分别为 1.00(95% CI: 0.99~1.02)、0.98(95% CI: 0.94~1.03)和 0.99(95% CI: 0.95~1.03),并没有发现 PM_{2.5} 和早产之间具有相关性。这可能是污染物的组成和区域差异,以及气象因素的影响,致使全球各地的研究结果不一致。

目前关于妊娠期大气污染物暴露导致早产的机制尚无明确定论。有学者认为可能与污染物造成的胎膜损伤有关^[13]。大气污染物通过直接或间接途径进入人体,引发广泛的炎症与氧化应激反应,激活蛋白酶,加速细胞外基质和胶原的分解,从而对胎膜的结构和抗张能力产生负面影响,最终导致胎膜破裂。此外,若氧化应激所引发的 DNA 损伤,不能得到有效的修复,便可能引发细胞凋亡,这也可能是胎膜变薄的原因之一^[13]。

2 大气污染物与死胎

妊娠 20 周以后,胎儿在子宫内死亡,称为死胎^[17]。据估计,2015 年国际上约有 260 万死胎。目前虽然大气污染物暴露与一些不良出生结局的研究受到关注,但重点关注死胎的研究为数不多。包竹青等^[18]在对 1995 年~2013 年间开展的 12 个不同类型的关于大气污染物与死胎、死产关联强度的研究进行汇总后得出结论,SO₂、PM₁₀ 等是造成死胎、死产的危险因素,但对于大气污染物造成死胎的敏感时期还没有定论。此外,少数研究评估了死胎与 PM_{2.5} 之间的关系^[19-20],然而相关文献研究结论并不一致。Green 等^[19]在加利福尼亚进行的一项回顾性队列研究提示妊娠期 PM_{2.5} 暴露与死胎风险增加有关。他们收集了 1999 年~2009 年间 13 999 例死产和 3 012 270 例活产的数据,使用回顾性队列设计和逻辑回归模型,计算了孕妇整个妊娠期间与 PM_{2.5} 接触的死胎概率。得到的结论是:在整个妊娠期间,暴露于 PM_{2.5} 的浓度每增加 10 μg/m³,对应的死胎风险 OR 值为 1.06(95% CI: 0.99~1.13)。

Liang 等^[21]以 2014 年至 2017 年间中国南方七个城市 1 273 924 名母亲和其娩出胎儿为研究对象,对出生队列的数据进行研究后,得出了一致的结论:他们发现整个妊娠期 $PM_{2.5}$ 的浓度每增加 $10 \mu g/m^3$,死胎的风险比 (HR) 为 1.52 (95% CI : 1.42 ~ 1.62); 与妊娠早期 (HR : 1.44, 95% CI : 1.37 ~ 1.52) 和妊娠晚期 (HR : 1.23, 95% CI : 1.16 ~ 1.30) 相比,在妊娠中期 (HR : 1.67, 95% CI : 1.57 ~ 1.77) 观察到的相关性相对更高,而且这种相关性与没有怀孕和分娩经历的孕妇对比更高,即妊娠中期母亲接触 $PM_{2.5}$,可能会增加死胎的风险,但母亲先前的妊娠和分娩经历可能会改变这种关联。而 DeFranco 等^[22]在俄亥俄州进行的另一项研究表明,妊娠早期和妊娠中期高水平的 $PM_{2.5}$ 暴露对死胎的发生率没有显著的影响,妊娠晚期暴露于高水平的 $PM_{2.5}$ 与死胎风险的显著增加相关 (OR : 1.42, 95% CI : 1.06 ~ 1.91)。与此同时, Siddika 等^[20]在对 13 篇文献进行 Meta 分析后发现死胎风险会随 $PM_{2.5}$ 暴露浓度有所增加。

然而,另一些研究报告得出了相反的结论。Zhu 等^[23]在对 25 项观察性流行病学研究进行 meta 分析后发现,没有证据表明 $PM_{2.5}$ 暴露每增加 $10 \mu g/m^3$ 对死胎风险有统计学显著影响 (OR : 1.18, 95% CI : 0.69 ~ 2.04)。 $PM_{2.5}$ 在妊娠期间的暴露量的估计存在一定的困难,不同的研究人员所使用不同的研究方法可能导致研究结果不一致。

部分学者进行了大气污染物与死胎之间的机制研究。Mazzoli-Rocha 等^[24]认为死胎的出现也许与大气污染物导致胎儿细胞的 DNA 损伤密切相关,一些污染物在体内代谢后的活化产物可能降低其 DNA 的修复效果,增加 DNA 突变率,或者污染物本身就具有致畸致突变的作用。另有研究提出氧化应激、炎症反应在死胎的发生中发挥了不可忽视的作用^[25-26]。Mohorovic 等^[27]研究则发现血液中的高铁血红蛋白水平可作为环境毒物对母亲和胎儿不利影响的一个有价值的生物标志物。

3 大气污染物与新生儿出生体重

出生时体重小于 2500 g 的新生儿称为低出生体重儿^[28]。这种新生儿部分器官功能可能尚未发育完全,免疫力低下,易发生感染,病死率高。无论胎龄,胎儿大于 4000 g 即被认为是巨大胎儿^[29]。大量研究表明,妊娠期暴露于大气污染物与新生儿出生体重有一定的相关性。一些可改变的因素,如吸

烟、营养和孕前体重已被确定为胎儿出生时体重和胎龄降低的危险因素^[30-31]。Khadka 等^[32]研究表明,早产和低出生体重是成高度正相关的。Rangel 等^[33]发现长期暴露于逆温环境会损害胎儿出生时的健康。所谓逆温,是指气温随高度增加而升高的反常气象现象。逆温存在时,空气垂直对流受阻,近地面污染物不能及时扩散,从而增加了居民的暴露。具体来说,在妊娠的最后 13 周内,每周增加 1 次逆温暴露会导致出生体重下降 23.3 g,低出生体重发生率增加 0.6 个百分点(或相对平均 7.3%)。一项关于智利新生儿体重与 $PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 的研究结果显示,整个妊娠期接触 PM_{10} 与早产和低出生体重均相关,而 $PM_{2.5}$ 暴露仅在妊娠中期与出生体重降低相关^[34]。Ghosh 等^[35]的多元回归研究结果表明,环境中 $PM_{2.5}$ 的浓度每增加 $10 \mu g/m^3$,出生体重降低 22 g (95% UI : 12 ~ 32),低出生体重风险增加 11% (95% UI : 1.07 ~ 1.16)。此外,在 Luo 等^[36]的研究中发现母亲妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与二手烟暴露对巨大儿风险的交互作用具有统计学意义(交互作用 $P < 0.05$),即在整个妊娠期和妊娠早期,暴露于 $PM_{2.5}$ 空气污染物的孕妇在妊娠期暴露于二手烟会增加巨大儿的发生风险,且二手烟的暴露频率越高,二者的交互作用越强。

有研究认为大气污染物可能导致胎盘损伤,从而出现低出生体重儿,污染物在体内产生的炎症和氧化应激反应,将对血管内皮细胞造成损伤,从而改变人体的血流动力学,增加血液黏度,甚至血栓形成,进而破坏胎盘微循环,影响母体与胎盘之间氧气和营养物质的运输,造成胎儿在母体内发育不良^[22]。

4 大气污染物与出生缺陷

婴儿出生前发生身体结构、功能或代谢异常,称为出生缺陷^[37]。据估算,在我国出生缺陷的总发生率在 5.6% 左右^[38]。近年来,有研究指出,妊娠期暴露于高水平 $PM_{2.5}$ 可能与某些出生缺陷的风险增加有关。Jiang 等^[39]在中国长沙进行的一项包含了 921 例病例和 9210 例对照病例的对照研究显示:母亲在妊娠早期接触 $PM_{2.5}$ 会增加胎儿先天性心脏病的风险,且环境热暴露可能会增强这种影响。Yu 等^[40]在对 30 篇文献进行 meta 分析后发现,妊娠期持续暴露于 $PM_{2.5}$ 可能增加罹患法洛四联症的风险,暴露于 $PM_{2.5}$ 的浓度每增加 $10 \mu g/m^3$,对应的法

洛四联症风险的 *OR* 值为 1.09 (95% *CI*: 1.00 ~ 1.18)。而妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与其他先天性心脏病的发生率之间没有显著性差异。Zhou 等^[41]对美国四个州的 470 万新生儿的研究结果表明, $PM_{2.5}$ 的浓度每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$,患单纯性腭裂的风险显著增加 43% (*OR*: 1.43, 95% *CI*: 1.11 ~ 1.86),而患唇裂的风险没有增加。Al Noaimi 等^[37]在对 553 个病例和 10 214 个对照进行匹配病例对照研究和特征选择分析后发现母亲在妊娠早期接触 $PM_{2.5}$ 与较高的整体出生缺陷风险 (*OR*: 1.05, 95% *CI*: 1.01 ~ 1.09) 以及较高的泌尿生殖系统缺陷 (*OR*: 1.06, 95% *CI*: 1.01 ~ 1.11) 和神经管缺陷 (*OR*: 1.10, 95% *CI*: 1.03 ~ 1.17) 风险显著相关。

目前对导致出生缺陷的机制研究主要在 DNA 的修饰及损伤上。Grevendonk 等^[42]的研究指出,妊娠期大气颗粒污染物暴露会增加母体及胎儿线粒体 DNA 损伤;另一项研究显示,空气污染物会通过 DNA 甲基化等表观遗传修饰作用改变胎儿的基因组 DNA,从而在妊娠期影响胎儿基因表达模式^[43]。Slama 等^[44]认为,大气污染物还会通过导致氧化应激等方式,使胎儿发生遗传性状的改变,进而引发出生缺陷。

5 总结与展望

综上所述,过往证据证明,妊娠期间接触大气污染物和不良妊娠结局之间存在一定的关联,但具体的发病机制目前仍不清楚,相关研究也多停留在流行病学调查层面,缺乏分子生物层面的机制研究和病因探究。而且暴露是否存在敏感期,暴露剂量、暴露浓度等是否存在阈值也都没有定论。该领域未来的研究将集中于阐明大气污染物导致不良妊娠结局的生物学机制、准确测量妊娠期间各种污染物的暴露剂量,探索妊娠期间各种污染物的关键暴露期。

我国空气污染状况严重,虽然其影响孕妇和胎儿的具体机制尚不清楚,但是推测大气污染物可能通过多种潜在的机制对人类健康产生持续性、发展性的威胁,我们应当充分认识到该问题的严重性以及紧迫性。希望国内能够开展更多严谨可靠的相关研究,实现早期干预,减少或者避免不良妊娠结局的出现。

参考文献:

[1] 郭亚楠. 大气污染的形成及综合整治办法探析 [J]. 化工管

理, 2020, 30(15): 54-55.

- [2] Basu R, Pearson D, Ebisu K, et al. Association between $PM_{2.5}$ and $PM_{2.5}$ constituents and preterm delivery in California, 2000-2006 [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2017, 31(5): 424-434.
- [3] Balsa AI, Caffera M, Bloomfield J. Exposures to particulate matter from the eruptions of the puyehue volcano and birth outcomes in Montevideo, Uruguay [J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(11): 1816-1822.
- [4] 杨阳, 张华. 空气污染与不良妊娠结局的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(26): 65-66.
- [5] Li S, Peng L, Wu X, et al. Long-term impact of ambient air pollution on preterm birth in Xuzhou, China: a time series study [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(30): 41039-41050.
- [6] Sagiv SK, Mendola P, Loomis D, et al. A time-series analysis of air pollution and preterm birth in Pennsylvania, 1997-2001 [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(5): 602-606.
- [7] Brauer M, Lencar C, Tamburic L, et al. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes [J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(5): 680-686.
- [8] Hansen C, Neller A, Williams G, et al. Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia [J]. BJOG, 2006, 113(8): 935-941.
- [9] Tsai SS, Yu HS, Chang CC, et al. Increased risk of preterm delivery in women residing near thermal power plants in Taiwan [J]. Arch Environ Health, 2004, 59(9): 478-483.
- [10] Xu X, Ding H, Wang X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery: a community-based cohort study [J]. Arch Environ Health, 1995, 50(6): 407-415.
- [11] 张燕萍, 刘旭辉, 任展宏, 等. 太原市大气污染对妊娠结局的影响 [J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(3): 128-131.
- [12] 杨敏娟, 沈惠平, 黄云彪, 等. 妊娠期大气污染暴露对早产影响的流行病学研究 [J]. 职业与健康, 2016, 32(2): 221-224.
- [13] Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, et al. The effects of air pollution on adverse birth outcomes [J]. Environ Res, 2014, 134: 198-204.
- [14] 朱娟, 梁志江, 温济英, 等. 某市空气污染对早产影响的病例对照研究 [J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(2): 132-135.
- [15] 亚库甫·艾麦尔, 王佳佳, 彭振耀, 等. 北京市大气污染对不良妊娠结局影响的病例对照研究 [J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(5): 389-393.
- [16] Hyder A, Lee HJ, Ebisu K, et al. $PM_{2.5}$ exposure and birth outcomes: use of satellite- and monitor-based data [J]. Epidemiology, 2014, 25(1): 58-67.
- [17] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 (第9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2018.
- [18] 包竹青, 余灿清, 曹卫华. 大气污染与死胎死产关系的研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(10): 1051-1056.
- [19] Green R, Sarovar V, Malig B, et al. Association of stillbirth with

- ambient air pollution in a California cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(11): 874–882.
- [20] Siddika N, Balogun HA, Amegah AK, et al. Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence [J]. *Occup Environ Med*, 2016, 73(9): 573–581.
- [21] Liang Z, Yang Y, Yi J, et al. Maternal PM_{2.5} exposure associated with stillbirth: a large birth cohort study in seven Chinese cities [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2021, 236: 113795.
- [22] DeFranco E, Hall E, Hossain M, et al. Air pollution and stillbirth risk: exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with fetal death [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120594.
- [23] Zhu X, Liu Y, Chen Y, et al. Maternal exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and pregnancy outcomes: a meta-analysis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(5): 3383–3396.
- [24] Mazzoli-Rocha F, Fernandes S, Einicker-Lamas M, et al. Roles of oxidative stress in signaling and inflammation induced by particulate matter [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2010, 26(5): 481–498.
- [25] Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, et al. Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy [J]. *Epidemiology*, 2011, 22(4): 524–531.
- [26] Roberts RA, Laskin DL, Smith CV, et al. Nitrate and oxidative stress in toxicology and disease [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 112(1): 4–16.
- [27] Mohorovic L, Petrovic O, Haller H, et al. Pregnancy loss and maternal methemoglobin levels: an indirect explanation of the association of environmental toxics and their adverse effects on the mother and the fetus [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(12): 4203–4212.
- [28] Li C, Yang M, Zhu Z, et al. Maternal exposure to air pollution and the risk of low birth weight: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Environ Res*, 2020, 190: 109970.
- [29] Vitner D, Bleicher I, Kadour-Peero E, et al. Does prenatal identification of fetal macrosomia change management and outcome? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(3): 635–644.
- [30] Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis [J]. *Bull World Health Organ*, 1987, 65(5): 663–737.
- [31] Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth [J]. *Epidemiol Rev*, 1993, 15(2): 414–443.
- [32] Khadka A, Canning D. Understanding the pathways from prenatal and post-birth PM_{2.5} exposure to infant death: an observational analysis using US vital records (2011–2013) [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 19(1): 258.
- [33] Rangel MA, Tomé R. Health and the megacity: urban congestion, air pollution, and birth outcomes in Brazil [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(3): 1151.
- [34] Rodríguez-Fernández A, Ramos-Castillo N, Ruiz-De la Fuente M, et al. Association of prematurity and low birth weight with gestational exposure to PM_{2.5} and PM₁₀ particulate matter in Chilean newborns [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(10): 6133.
- [35] Ghosh R, Causey K, Burkart K, et al. Ambient and household PM_{2.5} pollution and adverse perinatal outcomes: a meta-regression and analysis of attributable global burden for 204 countries and territories [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(9): e1003718.
- [36] Luo Y, Zhang Y, Pan H, et al. Maternal secondhand smoke exposure enhances macrosomia risk among pregnant women exposed to PM_{2.5}: a new interaction of two air pollutants in a nationwide cohort [J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 735699.
- [37] Al Noaimi G, Yunis K, El Asmar K, et al. Prenatal exposure to criteria air pollutants and associations with congenital anomalies: a Lebanese national study [J]. *Environ Pollut*, 2021, 281: 117022.
- [38] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012) [EB/OL]. (2012-09-12). https://www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223371.html.
- [39] Jiang W, Liu Z, Ni B, et al. Independent and interactive effects of air pollutants and ambient heat exposure on congenital heart defects [J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 104: 106–113.
- [40] Yu G, Chen Y, Tang J, et al. Meta-analyses of maternal exposure to atmospheric particulate matter and risk of congenital anomalies in offspring [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(40): 55869–55887.
- [41] Zhou Y, Gilboa SM, Herdt ML, et al. Maternal exposure to ozone and PM_{2.5} and the prevalence of orofacial clefts in four U. S. states [J]. *Environ Res*, 2017, 153: 35–40.
- [42] Grevendonk L, Janssen BG, Vanpoucke C, et al. Mitochondrial oxidative DNA damage and exposure to particulate air pollution in mother-newborn pairs [J]. *Environ Health*, 2016, 15: 10.
- [43] Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Ramezani M, et al. Epigenetic alterations and exposure to air pollutants: protocol for a birth cohort study to evaluate the association between adverse birth outcomes and global DNA methylation [J]. *JMIR Res Protoc*, 2017, 6(2): e29.
- [44] Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(6): 791–798.