DOI:10.16016/j.1000-5404.202010002

重庆市主城区2017-2019年环境空气污染对自然流产影响的病例交叉研究

明 鑫[1],胡雅琼[1],杨赟平[1],何子翼[1],陈红燕[1],李燕喃[1],周妮娅[2],陈 卿[2],周文正[1] 401147 重庆,重庆市妇幼保健院[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系毒理学研究所[2]

[**摘要**] **目的** 分析2017-2019年重庆市空气污染物浓度与自然流产之间的关系。**方法** 通过时间分层的病例交叉设计,控制时间趋势偏倚;采用分布滞后非线性模型探究重庆市空气污染与自然流产发生数的关系,同时控制气象因素等混杂因素的影响。在单污染物模型的基础上,采用双污染物模型控制其他污染物对关联的影响。**结果** 研究期间重庆市主城区空气中$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2日平均浓度分别为39.32、63.31、41.04、8.86 μg/m^3。除NO_2外,各污染物浓度均与自然流产风险相关,且关联均在滞后3 d时达到峰值,$PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2每升高10 μg/m^3,其*RR*值分别为1.069(95%*CI*:1.010~1.132)、1.046(95%*CI*:1.007~1.086)、1.511(95%*CI*:1.148~1.989)。双污染物模型中上述关联仍在存在。**结论** 重庆市空气中$PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2短期暴露可能造成自然流产风险增加。

[**关键词**] 空气污染;自然流产;分布滞后非线性模型;病例交叉研究
[**中图法分类号**] R122.7; R181.34; R714.21 [**文献标志码**] A

Effect of environmental air pollution on spontaneous abortion in the main urban area of Chongqing from 2017 to 2019: a case-crossover study

MING Xin[1], HU Yaqiong[1], YANG Yunping[1], HE Ziyi[1], CHEN Hongyan[1], LI Yannan[1], ZHOU Niya[2], CHEN Qing[2], ZHOU Wenzheng[1] [1]Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing, 401147; [2] Institute of Toxicology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the relationship between air pollutants and spontaneous abortion in Chongqing. **Methods** Time trend bias was controlled by time-stratified case-crossover design. The distribution lag nonlinear model was employed to study the relationship between air pollution and the number of spontaneous abortion in the main urban area of Chongqing and to control the influence of confounding factors such as meteorological factors. Based on the single pollutant model, the two-pollutant model was used to control the influence of other pollutants on correlation. **Results** During the study period, the average daily concentration of $PM_{2.5}$, PM_{10}, NO_2 and SO_2 in the air was 39.32, 63.31, 41.04 and 8.86 μg/m^3, respectively. All pollutants except NO_2 were associated with the risk of spontaneous abortion, and all the associations reached the peak value at the lag of 3 d. For the increase of every 10 μg/m^3, the relative risk value was 1.069 (95%*CI*: 1.010~1.132), 1.046 (95%*CI*: 1.007~1.086) and 1.511 (95%*CI*: 1.148~1.989), respectively. These associations still existed in the two-pollutants model. **Conclusion** Short-term exposure of $PM_{2.5}$, PM_{10} and SO_2 in the ambient air may increase the risk of spontaneous abortion in Chongqing.

[**Key words**] air pollution; spontaneous abortion; distributed lag non-linear model; case-crossover study

Supported by the General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2020jcyj-msxmX0511) and the Project of Technical Innovation and Application Demonstration Program of Chongqing (CSTC2018jscx-mszdX0021). Corresponding author: ZHOU Wenzheng, E-mail: zhouwenzheng@126.com

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金面上项目(CSTC2020jcyj-msxmX0511);重庆市技术创新与应用示范项目(CSTC2018jscx-mszdX0021)
[**通信作者**] 周文正,E-mail:zhouwenzheng@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

自然流产是指非人为因素引起的流产,发生率为10%~15%。胚胎染色体异常、感染等是导致自然流产的重要因素[1](约占50%),但仍有一半以上自然流产的发生原因不明确。近年来,许多研究显示妊娠早期是对体内外环境都很敏感的特殊时期,胎盘与胚胎正在形成与发育,此时母体暴露于有害物质(如空气污染物中)可能导致不良妊娠结局[2-3]。尽管有生物学和流行病学证据证明这种影响,但调查空气污染和自然流产之间关系的研究尚不多见。重庆市前几年主城区的空气污染一直较国内其他许多城市严重[4],近几年通过大力治理,空气污染情况有较大改善,为研究环境空气污染与生殖健康的关系提供了一个特有的环境样本。

国外相关研究整体不多,报道样本量较小,且研究区域和方法各不相同。本研究收集重庆市2017-2019年主城区17个环境监测点每日的环境空气污染物浓度与自然流产发生数据,通过时间分层的病例交叉研究方法,采用quasi-poisson的分布滞后模型,分析空气污染物对自然流产的急性效应与滞后效应,旨在为研究自然流产与环境空气污染物的关系提供进一步的参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

1.1.1 环境空气污染物资料 重庆市的空气污染数据来自中国环境监测总站重庆市主城区17个国控监测点中的实时数据。重庆市空气污染物主要包括:细颗粒物($PM_{2.5}$)、可吸入颗粒物(PM_{10})、二氧化氮(NO_2)、二氧化硫(SO_2)。因重庆市主城区17个国控监测点的污染水平和季节趋势较为接近,将17个监测点污染物每日监测值的平均浓度作为重庆市主城9区的环境空气污染物暴露水平。时间范围为2017年1月1日至2019年12月31日。数据格式为逐日数据,且完整性好。

1.1.2 气象数据 气象数据来自气象数据共享网(http://data.cma.cn/),下载重庆市主城沙坪坝区的气象数据,包括逐日平均温度与相对湿度。

1.1.3 疾病资料 以重庆市主城区妇女为研究对象,自然流产急性发作资料从重庆市某三甲医院获取,获取时间范围(入院时间)为2017年1月1日至2019年12月31日。本研究将受孕日期定义为末次月经之后的第14天,通过入院日期与孕周倒推,计算得到受孕日期。纳入标准:自然流产定义采用国际疾病法第10版(International Classification of Disease, ICD-10),编码为O03.300x061、O03.4、O03.5、O03.6、O03.7、O03.8、O03.9;年龄<35岁;无流产史;常住地址在重庆市主城区的妇女。本研究获得重庆市妇幼保健院伦理委员会的批准[(2018)伦审(科)020号]。

1.2 研究设计

1.2.1 病例交叉设计 本研究采用病例交叉设计(case-crossover design),以自然流产发生作为环境空气污染健康效应指标,通过比较自然流产受孕日期发生前一段时间内(病例期)的环境空气污染物暴露情况和未发生自然流产受孕日期的具有可比性的一段时间(对照期)的暴露情况,探讨空气污染物短期暴露对自然流产发生的影响。

1.2.2 时间分层的对照选择 目前病例交叉设计的对照有多种选择,包括单向对照选择、双向对照选择以及时间分层法选择对照等。本研究采用时间分层的对照选择方法,选择同一年、同一月、同一个星期几为其对照期。在研究的时间范围内,当日有自发性流产发生的病例作为病例期,以与其同年同月星期几的几天作为对照期,从而形成一个匹配组。通过此设计,可以避免选择对照组所造成的偏倚,同时消除时间趋势造成的影响[5]。

1.3 统计学分析

本研究采用分布滞后非线性模型(distributed lag non-linear model, DLNM)评估环境空气污染物暴露和自然流产之间的剂量-效应关系,探究空气污染物对自然流产是否存在滞后效应。采用广义线性模型(generalize linear model, GLM)作为基础模型,由于自然流产属于小概率事件,经过度离散检验后发现自然流产发生呈过度离势,因此模型中选择quasi-poisson函数作为连接函数。

污染物对自然流产的影响可能滞后或持续数天,本研究使用单污染物模型短期的1 d滞后,即滞后0 d(Lag 0)到滞后7 d(Lag 7)和使用移动平均滞后:平均滞后1 d(Lag 01)、平均滞后3 d(Lag 03)、平均滞后5 d(Lag 05)、平均滞后7 d(Lag 07)来评估空气污染物潜在的滞后与累积效应。最后对其他污染物进行控制后拟合双污染物模型,根据分布滞后模型绘制自然流产发生数与空气污染物浓度之间的滞后效应图。

2 结果

2.1 一般人口学特征

将从重庆市某三甲医院2017-2019年自然流产

住院患者资料进行整理,共计纳入常住地址在重庆市主城区的自然流产患者 1 399 例。患者年龄(28.42±3.33)岁,流产孕周为(11.68±3.51)周,住院时间为(3.99±1.36)d。其中,35.7%的患者从未怀孕过,29.4%的患者有过怀孕史,34.9%的患者有过 2 次或 2 次以上的怀孕史;超过 2/3(72.1%)的患者没有分娩史。

2.2 重庆市 2017-2019 年 4 种大气污染物情况

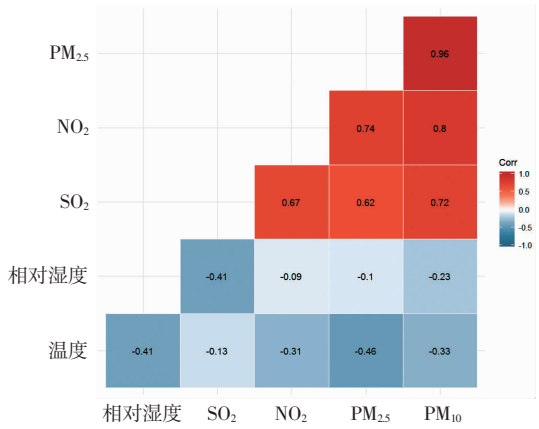
研究期间,重庆市主城区空气中 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2 日平均浓度分别为 39.32、63.31、41.04、8.86 μg/m^3,以 PM_{10} 日均污染水平最高。重庆市的日平均温度是 19.32℃,相对湿度为 75.47%(表 1)。

表 1 重庆市 2017-2019 年各空气污染物与气象因素的统计学描述

变量	均数	标准差	中位数	最小值	最大值
空气污染物/μg·m^{-3}					
$PM_{2.5}$	39.32	25.42	32.48	7.47	165.94
PM_{10}	63.31	34.73	56.06	12.24	225.18
NO_2	41.04	12.32	39.35	14.76	87.06
SO_2	8.86	3.57	8.12	3.53	31.47
气象因素					
温度/℃	19.32	7.83	19.1	4.5	36.5
相对湿度(%)	75.47	11.43	77.0	37.0	97.0

2.3 各环境空气污染物与气象因素的相关性分析

经 Shapiro-Wilk 检验,空气污染物与气象因素均为非正态分布,采用 Spearman 秩相关进行分析显示(图 1):各空气污染物浓度之间均呈正相关(均 $P<0.001$),其中 $PM_{2.5}$ 与 PM_{10} 相关性最强,相关系数 r 为 0.96($P<0.001$),其次为 NO_2 与 PM_{10},相关系数 r 为 0.8($P<0.001$);平均温度、相对湿度分别和各空气污染物浓度之间呈负相关(均 $P<0.001$),表明各空气污染物浓度将随着平均温度与相对湿度的降低而相对升高。



Spearman 秩相关结果均有统计学意义($P<0.001$)

图 1 2017-2019 年各空气污染物与气象因素的相关性热图

2.4 单一污染物模型

单污染物模型下(校正了平均温度、相对湿度、时间趋势后),空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2 与自然流产发生数之间的滞后日从 0~7 d,各污染物浓度每增加 10 μg/m^3,自然流产发生数增加的相对危险度(relative risk, *RR*)变化情况显示(表 2):$PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2 均在受孕日期滞后 3 d 时的 *RR* 有统计学意义,*RR* 分别为 1.069(95%*CI*:1.010~1.132)、1.046(95%*CI*:1.007~1.086)、1.511(95%*CI*:1.148~1.989);NO_2 浓度与自然流产的发生无统计学意义;各污染物浓度的滞后移动平均值与自然流产之间均无统计学意义。

表 2 重庆市空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2 与自然流产发生的单污染物模型

滞后时间/d	$PM_{2.5}$		PM_{10}		NO_2		SO_2	
	RR(95%*CI*)	*P* 值	*RR*(95%*CI*)	*P* 值	*RR*(95%*CI*)	*P* 值	*RR*(95%*CI*)	*P* 值
Lag 0	1.007(0.965~1.051)	0.246	0.999(0.970~1.028)	0.290	0.981(0.915~1.052)	0.211	0.871(0.674~1.126)	0.146
Lag 1	0.989(0.935~1.047)	0.240	1.001(0.964~1.039)	0.301	1.028(0.944~1.118)	0.198	1.095(0.825~1.453)	0.198
Lag 2	0.990(0.935~1.047)	0.242	0.991(0.954~1.028)	0.219	0.970(0.892~1.056)	0.190	0.871(0.657~1.153)	0.156
Lag 3	1.069(1.010~1.132)	0.049	1.046(1.007~1.086)	0.048	1.043(0.959~1.134)	0.153	1.511(1.148~1.989)	0.038
Lag 4	0.949(0.896~1.005)	0.087	0.966(0.930~1.004)	0.087	0.990(0.910~1.076)	0.262	0.791(0.596~1.051)	0.098
Lag 5	0.982(0.928~1.039)	0.199	0.987(0.952~1.025)	0.192	1.003(0.921~1.091)	0.298	0.831(0.627~1.101)	0.123
Lag 6	1.021(0.967~1.079)	0.181	1.012(0.976~1.050)	0.194	0.955(0.878~1.039)	0.145	1.012(0.769~1.333)	0.293
Lag 7	1.023(0.982~1.065)	0.144	1.015(0.988~1.043)	0.141	1.046(0.978~1.118)	0.122	1.042(0.828~1.311)	0.243
Lag 01	1.006(0.981~1.032)	0.228	1.003(0.985~1.021)	0.247	0.998(0.945~1.053)	0.296	0.963(0.772~1.202)	0.245
Lag 03	1.015(0.988~1.043)	0.144	1.010(0.990~1.030)	0.154	1.009(0.948~1.074)	0.255	1.069(0.834~1.369)	0.214
Lag 05	1.013(0.983~1.044)	0.171	1.007(0.986~1.030)	0.199	1.007(0.940~1.080)	0.271	0.945(0.714~1.250)	0.235
Lag 07	1.022(0.989~1.056)	0.123	1.013(0.990~1.038)	0.145	1.008(0.934~1.088)	0.269	0.916(0.670~1.253)	0.210

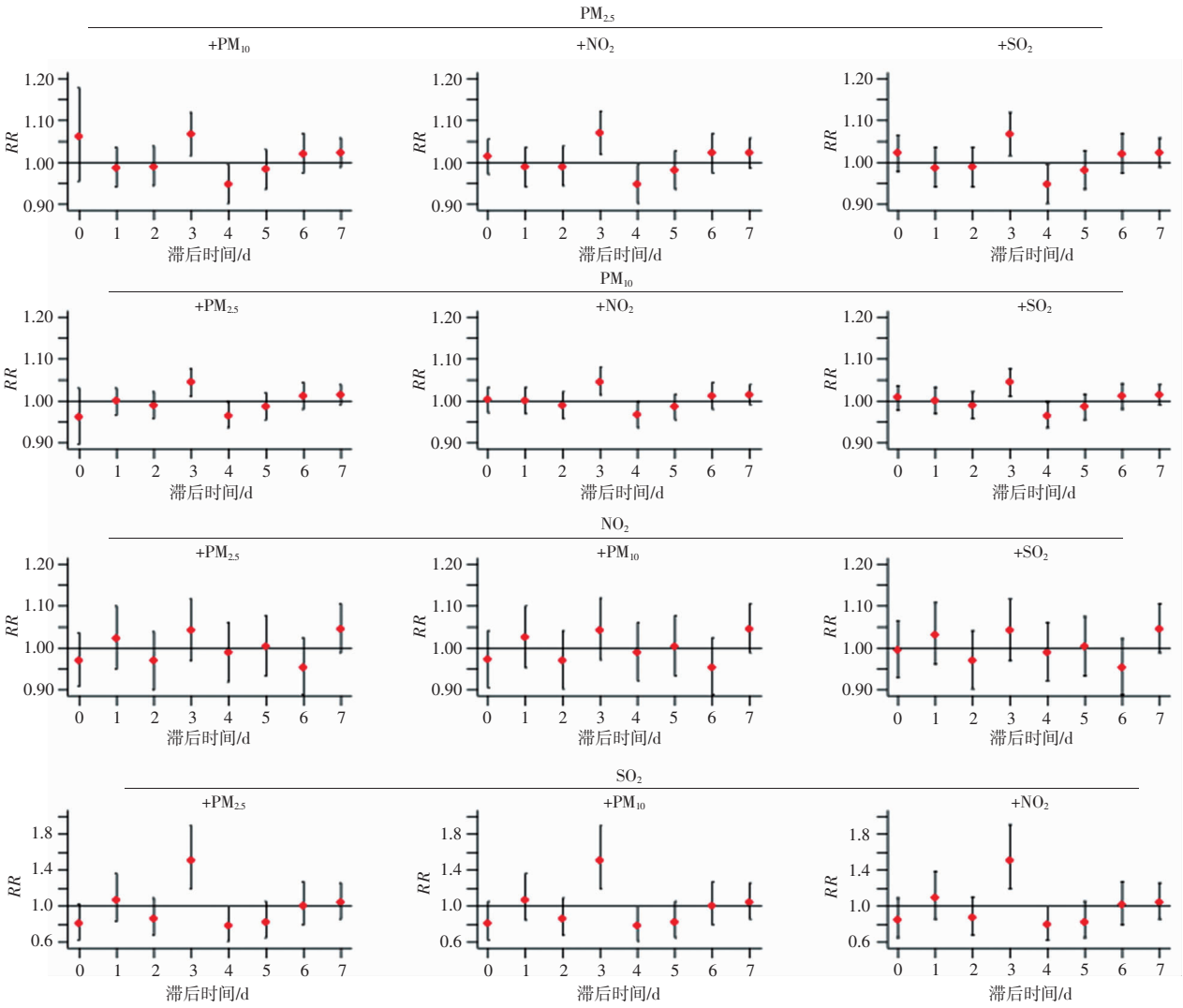


图 2　双污染物模型中各空气污染物浓度每升高 10 μg/m³ 对自然流产发生数影响的 *RR*(95%*CI*)滞后效应图

2.5　双污染物模型

双污染物模型(校正了平均温度、相对湿度、时间趋势后)与单污染物模型结果相比,各空气污染物对自然流产的相对危险度估计值有轻微下降,但不改变影响的方向和统计学检验结果;双污染物模型中,$PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2 对自然流产的影响在单滞后 3 d 时仍然稳健且具有统计学意义;当模型中分别纳入 $PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2 时,NO_2 与自然流产发生数的关联无统计学意义(图 2)。

3　讨论

重庆市是中国四大直辖市之一,拥有约 3 100 万常住人口,由于经济快速发展和交通拥堵,重庆市的空气污染物浓度在中国主要城市中排名靠前,同时也高于世界上许多其他城市[6],研究环境空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2 对自然流产发生的影响对于保护女性健康有重要意义。本研究通过时间分层的病例交叉设计,采用分布滞后模型研究重庆市 2017-2019 年主要空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2 日浓度水平对自然流产的影响。

已有研究发现[7-10],环境空气污染物对自然流产发生的影响存在滞后效应,机体在暴露于环境空气污染物当日或数日滞后才产生健康效应,但各相关文献报道的结果(即滞后天数)不尽相同。本研究结果显示:在控制气象因素、时间趋势后,环境空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2 浓度均在滞后 3 d 时对自然流产影响达到最大,NO_2 与自然流产无显著关系。这与 DASTOORPOOR 等[11]的研究一致,该研究发现 NO_2 与早产有关,但与自然流产之间无统计学意义。单污染物模型滞后效应分析显示:滞后 3 d 的 *RR* 值均大于

平均滞后 3 d 的 *RR* 值,空气中 $PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2 的污染物浓度每升高 10 μg/m^3 时,单滞后 3 d 的 *RR* 值分别为 1.069(95% *CI*:1.010~1.132)、1.046(95% *CI*:1.007~1.086)、1.511(95% *CI*:1.148~1.989);而平均滞后 1 d(Lag 01)、平均滞后 3 d(Lag 03)、平均滞后 5 d(Lag 05)、平均滞后 7 d(Lag 07)时,各空气污染物平均滞后值与自然流产发生之间均无统计学意义,提示短期或单次暴露于环境空气污染物更可能增加自然流产发生的风险,与 ENKHMAA 等[8]研究结果基本一致。此外,$PM_{2.5}$、PM_{10} 在平均滞后 7 d 对自然流产影响最大,$PM_{2.5}$、PM_{10} 每升高 10 μg/m^3 所对应的 *RR* 值分别为 1.022(95% *CI*:0.989~1.056)、1.013(95% *CI*:0.990~1.038),结果均无统计学意义。NO_2 与 SO_2 在平均滞后 3 d 对自然流产影响最大,NO_2 与 SO_2 每升高 10 μg/m^3 所对应的 *RR* 值分别为 1.009(95% *CI*:0.948~1.074)、1.069(95% *CI*:0.834~1.369),结果均无统计学意义。本研究结果与其他类似文献结果基本相符,只是环境污染物种类与相对危险度以及滞后时间存在一定差异。与其他类似文献相比,本研究环境空气污染物单天滞后与平均滞后对自然流产的影响低于意大利 DI CIAULA 等[9]、美国 LEISER 等[10]研究结果。这可能与不同人群对空气污染的敏感性存在差异、空气颗粒物的组分不同以及研究设计与统计方法有关。双污染物模型与单污染物模型结果相比,各空气污染物对自然流产的影响的正负方向和统计学检验结果均未改变,但相对危险度估计值普遍有轻微下降,这可能与不同污染物之间存在强相关性有关。也有研究认为,双污染物模型将增加模型拟合的标准差,故统计分析的意义较弱[12]。此外,本研究显示 4 种污染物的相对危险度都在滞后 3 d 达到了最大值,提示我们应及早采取相关预防措施,以减少空气污染物对自然流产的影响。

目前,空气污染对自然流产的作用机制尚不明确,关于自然流产与环境空气污染的研究非常有限,且各研究结果存在较大差异。PERIN 等[13]研究不同水平的 PM_{10} 对怀孕前卵泡阶段的影响,发现怀孕前期短暂暴露于高水平环境 PM_{10} 与妊娠早期损失之间存在联系。HOU 等[14]发现,自然流产妇女环境中的 PM_{10} 平均暴露水平并不显著高于未流产妇女。BYRNE 等[15]研究发现 $PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 的暴露与自然流产之间的联系可能是由于遗传损伤介导,因为来自城市和工业地区的 PM_{10} 具有强烈的基因毒性活性[16-17],且染色体异常是造成自然流产的重要原因之一。此外,空气污染物可以通过直接或间接的方式产生活性氟、氧以及炎症反应进而引发不良妊娠结局[18]。相反的是,1 项探索静脉血、脐带血和胎盘遗传损伤的生物标记物研究结果显示:相对较低的空气污染可显著增加不良妊娠结局的发生。

因 $PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2、SO_2 与气象因素之间存在显著负相关,气象因素是研究空气污染物对自然流产影响的重要混杂因素。目前,气象因素对自然流产的影响还没有明确的定论,一方面可能直接影响自然流产的发生,另一方面可能通过影响空气污染物的空间分布来间接影响自然流产的发生。故本研究仅将气象因素作为混杂因素纳入模型中,以起到调整模型的作用,其与自然流产的关系还需要进一步研究证实。

本研究采用了广泛应用于空气污染、气象因素导致健康效应的时间分层-病例交叉设计,结合分布滞后非线性模型,同时考虑了空气污染物对自然流产的滞后效应,是为数不多的研究自然流产与空气污染物关系的文章。但本研究为回顾性研究,仅探讨了空气污染物与自然流产的简单关系,尚未考虑遗传因素、母本父本等因素,且采用各监测站日平均浓度来代表重庆市主城区不同地点的污染物浓度,忽略了环境空气污染物的空间差异性,这可能会使研究产生一定的偏倚[19]。此外,本研究与国内外相关文献比较,样本量相对较大,且遍布重庆市主城九区,具有一定的代表性,但样本仅来自重庆市某三甲医院,病例对照研究暴露数据的采集可能存在信息偏倚,后续研究中将进一步完善和改进,以期得到更全面和准确的结论。

参考文献:

[1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
XIE X, KONG B H, DUAN T. Obstetrics and gynecology [M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishin House, 2018.

[2] LI S, GUO Y, WILLIAMS G. Acute impact of hourly ambient air pollution on preterm birth[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(10): 1623-1629. DOI: 10.1289/EHP200.

[3] LIU C, LI Q, YAN L L, *et al*. The association between maternal exposure to ambient particulate matter of 2.5 μm or less during pregnancy and fetal congenital anomalies in Yinchuan, China: a population-based cohort study[J]. Environ Int, 2019, 122: 316-321. DOI: 10.1016/j.envint.2018.11.030.

[4] 文童. 基于分布滞后非线性模型的空气污染和住院量关

系研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
WEN T. Study on the association between air pollution and hospital admissions based on distributed lag non-linear model [D]. Chongqing: Chongqing Medical University,2019.

[5] 张彩霞, 刘志东, 张斐斐, 等. 时间分层病例交叉研究的R软件实现[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(3): 507-509.
ZHANG C X, LIU Z D, ZHANG F F, *et al*. Implementation of R software for time stratified case-crossover study[J]. Chin J Heal Stat, 2016, 33(3): 507-509.

[6] 李静. 重庆市主城区气候因素及空气污染对人群疾病负担影响的研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2016.
LI J. The impact of meteorological factors and air pollution on the burden of disease in Chongqing[D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2016.

[7] LIANG Z, XU C, FAN F, *et al*. Association between air pollution and menstrual disorder outpatient visits: A time-series analysis[J]. Ecotoxicol Environ Safety, 2020, 192. DOI:10.1016/j.ecoenv.2020.110283.

[8] ENKHMAA D, WARBURTON N, JAVZANDULAM B, *et al*. Seasonal ambient air pollution correlates strongly with spontaneous abortion in Mongolia [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014,14:146. DOI:10.1186/1471-2393-14-146.

[9] DI CIAULA A, BILANCIA M. Relationships between mild PM_{10} and ozone urban air levels and spontaneous abortion: clues for primary prevention[J]. Int J Environ Health Res, 2015,25(6): 640-655. DOI: 10.1080/09603123.2014.1003041.

[10] LEISER C L, HANSON H A, SAWYER K, *et al*. Acute effects of air pollutants on spontaneous pregnancy loss: a case-crossover study[J]. Fertil Steril, 2019, 111(2): 341-347. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.10.028.

[11] DASTOORPOOR M, IDANI E, GOUDARZI G, *et al*. Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: a time-series study[J]. Environ Sci Pollut Res, 2018, 25(6): 5447-5458. DOI:10.1007/s11356-017-0692-9.

[12] 赵庆国, 梁志江, 李兵, 等. 某市空气污染对早产急性影响的Poisson广义可加模型分析[J]. 环境与健康杂志, 2010, 27(6): 488-492.
ZHAO Q G, LIANG Z J, LI B, *et al*. Acute effect of air pollution on preterm birth in a city[J]. J Environ Heal, 2010, 27(6):488-492.

[13] PERIN P M, MALUF M, CZERESNIA C E, *et al*. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2010, 93(1): 301-303. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.06.031.

[14] HOU H Y, WANG D, ZOU X P, *et al*. Does ambient air pollutants increase the risk of fetal loss? A case-control study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(2): 285-291. DOI:10.1007/s00404-013-2962-1.

[15] BYRNE J, WARBURTON D, KLINE J, *et al*. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics [J]. Teratology, 1985, 32(2): 297-315. DOI:10.1002/tera.1420320218.

[16] BRITS E, SCHOETERS G, VERSCHAEVE L. Genotoxicity of PM_{10} and extracted organics collected in an industrial, urban and rural area in Flanders, Belgium[J]. Environ Res, 2004, 96(2): 109-118. DOI: 10.1016/j.envres.2004.03.006.

[17] CORONAS M V, PEREIRA T S, ROCHA J A, *et al*. Genetic biomonitoring of an urban population exposed to mutagenic airborne pollutants[J]. Environ Int, 2009, 35(7): 1023-1029. DOI:10.1016/j.envint.2009.05.001.

[18] RISOM L, MØLLER P, LOFT S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution[J]. Mutat Res, 2005, 592(1/2): 119-137. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.06.012.

[19] 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 associations between air pollutants exposure and adverse pregnancy outcomes in Hainan Province[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2013.

(**收稿**:2020-10-01;**修回**:2020-10-28)
(编辑 张 维)