

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.041

# 先天性小耳畸形危险因素研究进展

马辰浩 蒋海越 何乐人 周佳宇 王永振

(中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院整形七科 北京 100144)

**摘要:**先天性小耳畸形即小耳症,主要指耳廓、外耳道的畸形、听力损害等,少数患者合并外耳道闭锁、中耳及面部畸形。尽管先天性小耳畸形的发病机制尚未完全明确,但已有研究证实其发生可能与环境和遗传因素有关。因此,对于相关流行病学调查的相关因素与危险因素的研究与规避,并以此指导开展针对性防治工作显得尤为重要。本文将从流行病学特征及相关危险因素两个方面对于病因学进行探讨与总结。

**关键词:**小耳畸形;流行病学;危险因素

**中图分类号:**R764 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2363-03

## Research Progress of Risk Factors of Congenital Microtia

MA Chen-hao, JIANG Hai-yue, HE Le-ren, ZHOU Jia-yu, WANG Yong-zhen

(Seventh Department of Plastic, Plastic Surgery Hospital of Beijing Union Medical College of China Academy of Medical Sciences, Beijing, 100144, China)

**ABSTRACT:** Congenital microtia namely microtia, which mainly refers to the deformity of the pinna, concha and hearing impairmen, and a few of patients with the external auditory canal atresia, middle ear and facial deformity. The mechanism of congenital microtia has been unknown. Recently, some researches have shown that there would be a relationship of congenital microtia with the environmental and the genetic. Thus, to study and avoid related risk factors to guide our current strategy of prevention and treatment is highly important. In this paper, we discuss and summary the epidemiology characteristics and related risk factors.

**Key words:** Microtia; Epidemiology; Risk Factors

**Chinese Library Classification(CLC):** R764 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2015)12-2363-03

### 前言

先天性小耳畸形依据严重程度主要包含两种情形:无耳和小耳结构畸形,前者指外耳及外耳道完全性缺失,后者指耳郭在大小或形状上发育的不足,常伴有外耳道狭窄或闭锁。临床根据治疗策略需求,存在各种进一步进行分类的方法与依据。先天性小耳畸形的发病,其公共卫生问题方面的严重性,主要在于其给病患带来较多心理负面影响以及多次手术的负担<sup>[1]</sup>。另外超过 90%的对象存在患侧耳不同程度传导性听力障碍<sup>[2]</sup>。鉴于此,相关机构对于病患听力损害护理,及多次再造手术所付出的相关医疗成本较大,因此有必要针对其病因学加以描述,目前对于发病机制有多种假说,但尚未被完全证实,与之相对应,部分危险因素通过流行病学调查,逐渐被确认存在有较强相关性,本文以下将通过针对其流行病学特征及危险因素进行总结与评述。

### 1 先天性小耳畸形流行病学发病特征

作者简介:马辰浩(1988-),男,硕士研究生,住院医师,从事先天性小耳畸形危险因素 meta 分析方面的研究,

E-mail:983441262@qq.com

△通讯作者:蒋海越(1965-),男,博士,教授、博士研究生导师,主任医师,从事先天性小耳畸形组织器官再造方面的研究

(收稿日期:2015-01-05 接受日期:2015-01-27)

相关群体流行病学调研数据表明,全球先天性小耳畸形患病率波动范围大体为 0.83/ 万 -17.40/ 万<sup>[3-5]</sup>(其中美国加州为 2.50/ 万,夏威夷为 3.97/ 万,芬兰为 4.34/ 万。通过对相关文献的评估,我们认为,较大的数据差异可能归咎于引入标准的不统一,例如严重程度较为轻微的类型可能不会被归为小耳畸形的医疗记录,并由此导致了过高或过低的差异化报道。另一方面,亦有报道厄瓜多尔基多市发病率达 17.4/ 万<sup>[6]</sup>,比该国其他城市高 5 倍(3.2/ 万),且严重病例占比远高于其他地区,除混杂上述因素外,可能提示种族遗传及地域环境如海拔与发病率很强相关性。

种族差异方面,亚裔人群<sup>[9]</sup>,太平洋群岛<sup>[4]</sup>,拉丁裔人群<sup>[7]</sup>对比高加索裔,非洲裔人群有较高患病风险,其中厄瓜多尔与智利人种患病率比世界总体高 3-8 倍<sup>[8]</sup>。

发病特征方面,小耳畸形较多发生于男性,相比女性,有 20-40%增高的罹患风险。77-93%的群体较多单侧受累,尤以右侧较多,约占比 60%<sup>[3]</sup>。

小耳畸形可能单独发病,亦有可能作为其他先天畸形综合症的一部分而伴发,最常见的包括脊椎畸形,唇腭裂,面部不对称,先天性心脏病,面裂等,其中先天性心脏病与面裂占比最多,约 30%;而后为无眼或小眼畸形,占比约 14%其中大多数畸形与耳-眼-肾综合症相关<sup>[9]</sup>。

### 2 危险因素总结与分析

尽管致病机制并未完全明确,但通过较多的相关病例对照研究,部分风险因素得以确认具有较强相关性,以下将进行分类描述。

## 2.1 胎儿因素

主要包括性别差异,其中男性占比 2/3。差异被部分文献归因于性激素影响或由于性染色体连锁遗传所导致。另外出生体重低也被认为有部分相关性。

## 2.2 母方因素

**2.2.1 孕期急性疾病** 1996 年 JS Lopez-Camelo 南美洲地区调查发现流感病毒与先天性小耳畸形发病相关,但无法完全排除母亲社会经济水平低的干扰混杂因素,2013 年, Babette S. Saltzman 过长期大样本病例对照研究进一步证实:妊娠前 3 个月孕母流感样症状史被确认有较强相关性。其发病机制可能与胚胎期感染致使相关基质积聚,进而导致先天畸形相关。此外,对感染水痘的 76 例孕妇进行了调查研究发现:她们所生产的婴儿中有 2 名患水痘综合症,这是一种十分严重的综合畸形;同时有 4 名出现单发性畸形,有 1 例为小耳畸形,这表明:孕妇感染水痘也可能诱发小耳畸形。但由于其样本较小,无法完全证实。

**2.2.2 孕期慢性疾病** 孕期母亲糖尿病,高血压等慢性疾病已被较多文献所证实,2013 年 Van Bennekom CM<sup>[10]</sup>通过流行病学对照,此基础上进一步对于可能发病机制进行筛选,并最终排除血管破坏机制假说。

**2.2.3 孕期药物服用史** 已有证据证实孕期某些特殊药物是先天性小耳畸形的致畸因素,其中包括异维甲酸,沙利度胺及部分免疫抑制剂<sup>[11,12]</sup>,其致病机制均未完全明确。可能是由于维甲酸在细胞周期中阻止 G0 进入 G1 期从而从分子基因水平抑制了蛋白表达。

另外近期有研究发现,围产期叶酸摄入是有效降低发病风险的保护性因素,尤其在非肥胖女性群体效果更为明显<sup>[13]</sup>。或许与之前某些国内调查中关于饮茶史对于其保护性作用存在某种契合与一致性。

**2.2.4 产次** 1996 年 Harris J 发现多产次<sup>[14]</sup>,尤其是产次超过四次的高龄孕妇新生儿发生无耳畸形的概率比小耳结构畸形的概率更为明显。并由 Luquetti DV<sup>[15]</sup>于 2013 年进一步分层确认多产次相比初产具有更高的发病风险,并追加确认超过八次的先前产次相比有更高的发病风险,而确定了两者的正相关性。

**2.2.5 其他因素** 其他因素诸如母亲社会经济水平低下(低收入,低教育程度,居住于较低发展水平区域),居住于重工业区及高龄妊娠等因素亦有可能与胎儿发生先天性小耳畸形有关,其中居住于重工业居住区可能提示母亲孕期长期接触相关污染物如重金属存在某些关联<sup>[16,17]</sup>。

## 2.3 父方因素

根据杜家梅 2006 年发表的一篇回顾性病例对照研究发现:父亲酗酒与吸烟与先天性小耳畸形发病较强相关性,该研究进一步证实了 1992 年由 J Zhang 的发表的一篇研究结果,研究确认父亲吸烟因素是新生儿多发型畸形的一项危险因素,且与吸烟量呈现一定剂量效应关系。

## 2.4 种族影响

综合各项研究结果发现,拉丁裔,印第安裔,及亚裔发病率远高于高加索及非裔同地区居住人群,因此高度怀疑遗传因素有较强关联。但另一方面,对于智利及厄瓜多尔的相关报道发现此二地区人群更是明显高于先前报道拉丁裔全球平均水平,进一步提示基因与环境的互动可能是其背后的主因<sup>[9]</sup>。

## 2.5 地域差异

1999 年 Castilla EE<sup>[6]</sup>报道了高海拔对于先天性畸形的影响,并通过病例对照研究的回归分析确认了海拔因素对于各种先天性畸形的相关性,其中四种颅颌面畸形在高海拔地区(>2000m)发生几率明显上升,而另外两种神经管畸形的发生频率却有所降低,其中高海拔对于先天性小耳畸形是较为明显的危险因素,如此不同类畸形如此分化的结果,可能预示着其中不同的发病机制原理。但另一方面,鉴于较高比例印第安裔倾向居住于高海拔地区,这种相关性亦可能是种群混杂因素所导致,另外,这种差异可能也归咎于高低海拔的饮食及生活习惯的不同。国内方面,基于一项普查结果文献表明,1988-1992 年间 5 年间以医院为基础样本平均发病率为 1.40/ 万,其中城市总体高于乡村,而各省之间对比,内蒙古自治区最低(0.33/ 万),新疆最高(2.08/ 万)。

## 2.6 遗传因素

除外染色体变异,大约 20-60%先天性小耳畸形通常与其他综合症相关,其中主要包括 Treacherous Collins 综合症, Nagler 综合症, Miller 综合症等<sup>[9]</sup>。

先天性小耳畸形与耳脊柱眼综合症有着较多共同点<sup>[18-20]</sup>,诸如非对称颜面累积,右侧好发,男性罹患倾向。因此部分文献认为单纯性小耳畸形是该综合症的微小表现形式,尽管存在争议,但其二者之间的关联也许能够揭示致病基因所在。

其存在较强遗传性基础的依据<sup>[18,21]</sup>:单卵双胞胎较之异卵双胞胎具有较高的一致性<sup>[22]</sup>。被报道的常染色体显性遗传与常染色体隐性遗传模式的案例具有不完全外显性<sup>[23]</sup>。3.家族性聚集病例发生的概率范围在 3-34%<sup>[24]</sup>,基因缺陷或染色体异常的与小耳畸形相关的综合症病例被相继报道。动物模型证实了特定基因敲除后确实能够导致小耳畸形。

## 3 结束语

尽管对于先天性小耳畸形发病原因与机制尚未完全清楚,但其发病更多被认为是遗传与环境因素共同作用的结果,而非单一因素所致,且胚胎期 5-8 周一二鳃弓的发育异常被普遍认同为病理发生的共同作用位点,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。另外,在某些已经通过大样本高质量研究得以反复确认的风险性因素,不仅可以用于引导挖掘病因原理,亦可以作为预防和降低先天性畸形发病率的直接依据。因此本文通过叙述其流行病学特点并分别总结论述相关因素,希望能够用于引导挖掘病因原理新线索以及为制定预防和降低先天性小耳畸形发病率的策略提供参考。

## 参考文献(References)

- [1] Du JM, Zhuang HX, Chai JK, et al. Psychological status of congenital microtia patients and relative influential factors: analysis of 410

- cases[J]. National Medical Journal of China, 2007, 87(6): 383-387
- [2] Bassila MK, Goldberg R. The association of facial palsy and/or sensorineural hearing loss in patients with hemifacial microsomia[J]. Cleft Palate J, 1989, 26(4): 287-291
- [3] Canfield MA, Langlois PH, Nguyen LM, et al. Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009, 85(11): 905-913
- [4] Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of anotia and microtia, Hawaii, 1986-2002[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2005, 45(4): 119-124
- [5] Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarova Z, et al. Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997 [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004, 70(7): 472-475
- [6] Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies[J]. Am J Med Genet, 1999, 86(1): 9-14.
- [7] Yang J, Carmichael SL, Kaidarova Z, et al. Risks of selected congenital malformations among offspring of mixed race-ethnicity[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004, 70(10): 820-824.
- [8] Castilla EE, Orioli IM. Prevalence rates of microtia in South America [J]. Int J Epidemiol, 1986, 15(3): 364-368
- [9] Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, 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
- [10] Van Bennekom CM, Mitchell AA, Moore CA, et al. Vasoactive exposures during pregnancy and risk of microtia[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013, 97(1): 53-59
- [11] Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, et al. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149a(6): 1241-1248
- [12] Klieger-Grossmann C, Chitayat D, Lavign S, et al. Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2010, 32(8): 794-797
- [13] Ma C, Carmichael SL, Scheuerle AE, et al. Association of microtia with maternal obesity and periconceptional folic acid use [J]. Am J Med Genet A, 2010, 152a(11): 2756-2761
- [14] Harris J, Kallen B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia[J]. J Med Genet, 1996, 33(10): 09-813
- [15] Luquetti DV, Saltzman BS, 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
- [16] Zhang QG, 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
- [17] Zhu J, Wang Y, Liang J, et al. An epidemiological investigation of anotia and microtia in China during 1988-1992[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2000, 35(1): 62-65
- [18] Llano-Rivas I, Gonzalez-del Angel A, del Castillo V, et al. Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City[J]. Arch Med Res, 1999, 30(2): 120-124
- [19] Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data[J]. Am J Med Genet, 1983, 15(2): 233-253
- [20] Tasse C, Bohringer S, Fischer S, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification [J]. Eur J Med Genet, 2005, 48(4): 397-411
- [21] Alasti F, Sadeghi A, Sanati MH, et al. A mutation in HOXA2 is responsible for autosomal-recessive microtia in an Iranian family[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(4): 982-991
- [22] Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck Mde L, Greenway S, et al. A classic twin study of external ear malformations, including microtia [J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1216-1218
- [23] Klockars T, Suutarla S, Kentala E, et al. Inheritance of microtia in the Finnish population [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2007, 71(11): 1783-1788
- [24] Okajima H, Takeichi Y, Umeda K, et al. Clinical analysis of 592 patients with microtia[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1996, 52518-52524

(上接第 2357 页)

- [32] Jang MS, Goo E, An JH, et al. Quorum sensing controls flagellar morphogenesis in *Burkholderia glumae* [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84831
- [33] Hughes DT, Clarke MB, Yamamoto K, et al. The QseC adrenergic signaling cascade in Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) [J]. PLoS Pathog, 2009, 5(8): e1000553
- [34] Chatterjee A, Cui Y, Chakrabarty P, et al. Regulation of motility in *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*: quorum-sensing signal controls FlhDC, the global regulator of flagellar and exoprotein genes, by modulating the production of RsmA, an RNA-binding protein[J]. Mol Plant Microbe Interact, 2010, 23(10): 1316-1323
- [35] Singer HM, Kuhne C, Dedert JA, et al. The *Salmonella* *Spil* virulence regulatory protein HilD directly activates transcription of the flagellar master operon *flhDC* [J]. J Bacteriol, 2014, 196(7): 1448-1457
- [36] 杨堃. 大肠杆菌密度感应调节子 C(QseC) 在生物材料植入感染中的作用研究[D]. 昆明医科大学, 2013
- Yang Kun. The Role of Quorum Sensing *Escherichia coli* Regulator C (QseC), A Bacterial Adrenergic Receptor, in Implant-Associated Infection Caused by *Escherichia coli* [D]. Kunming Medical University, 2013