

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221356

· 综述 ·

非综合征型先天性小耳畸形的病因研究进展

谢众, 赵斯君

(南华大学儿科学院 湖南省儿童医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410007)

摘要:非综合征小耳畸形主要表现为外中耳畸形,通常不合并其他部位的畸形,大多数病例为散发。有学者认为非综合征型小耳畸形是我国第二大颅面部先天性畸形。可能是半侧颜面短小畸形中临床表现较轻微的一种类型。半侧颜面短小畸形常常为第一、二鳃弓发育不全所致。尽管有大量文献报道非综合征型小耳畸形有家族聚集性并有部分基因的变异,但是也并不能解释大部分非综合征型小耳畸形的表型,目前,非综合征型小耳畸形的发病机制仍然是具有遗传易感性的个体,在特定的环境中形成。有文献报道维甲酸、沙利度胺、霉酚酸酯及免疫抑制药物可导致非综合征小耳畸形,其机制可能与神经嵴细胞迁移紊乱和局部血管破裂有关。所以,本文将重点介绍目前解释非综合征型小耳畸形发病机制的神经嵴细胞假说和血管破裂假说。

关键词:小耳畸形;神经嵴细胞;血管破裂

中图分类号:R764.1

Research progress on the etiology of nonsyndromic congenital microtia

XIE Zhong, ZHAO Sijun

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Hunan Children's Hospital, College of Pediatrics, University of South China, Changsha 410007, China)

Abstract: Non-syndromic microtia is mainly manifested as external and middle ear deformity. It is usually not associated with other parts of the deformity, and most cases are sporadic. Some scholars believe that non-syndromic microtia is the second largest craniofacial congenital deformity in China. It may be one of the milder clinical manifestations of hemifacial microsomia. Hemifacial short deformity is often caused by the first and second gill arch hypoplasia. Although a lot of literature on non-syndromic microtia with familial aggregation and partial genetic variants have been reported. However, this does not explain most of the phenotypes of non-syndromic microtia, which is still developed by individuals with genetic predisposition in specific environments. It has been reported that retinoic acid, thalidomide, mycophenolate and immunosuppressive drugs can cause nonsyndromic microtia. The mechanism may be related to the disturbance of neural crest cell migration and local vascular rupture. Therefore, the paper will introduce the neural crest cell hypothesis and vascular rupture hypothesis to explain the non-syndromic microtia.

Keywords: Microtia; Neural crest cells; Vascular disruption

先天性小耳畸形包括综合征型小耳畸形和非综合征型小耳畸形,综合征型小耳畸形大多能找到明确的病因,如鳃耳肾综合征(branchio-otorenal-syndrome, BOR)、Treacher Collins综合征(Treacher Collins syndrome, TCS)、Miller综合征(Miller syndrome, MS)等综合征型小耳畸形分别与EYA1、SIX5、TCOF1、DHODH基因有关^[1]。非综合征型小

耳畸形占到小耳畸形的绝大多数,达到77%~93%,非综合征型小耳畸形主要表现为外中耳畸形,包括耳廓结构发育不良甚至无耳畸形,外耳道闭锁或狭窄等,常伴有传导性为主的听力损失,偶可伴发面神经、前庭导水管畸形^[2-3]。有学者发现非综合征型小耳畸形在同卵双胞胎中的发病率(38.5%)远大于异卵双胞胎(4.5%)^[4]。此外,从组织胚胎

基金项目:湖南省出生缺陷协同防治科技重大专项(2019SK1015)。

第一作者简介:谢众,男,在读硕士研究生。

通信作者:赵斯君,Email: zhaosj3991@sohu.com

学的角度来看,外中耳的发育起源于内胚层第一咽囊,外胚层第一、二鳃弓及其所包含的第一鳃裂,以及其间的中胚层间充质^[5]。神经嵴细胞迁移、分化形成的第一、二鳃弓,耳廓由第一、二鳃弓之间间充质细胞形成6个耳丘,逐渐演变而来,外中耳结构在胚胎30周内完成,内耳起源于表面外胚层,于23周内完成,所以,绝大部分非综合征型小耳畸形不包含有内耳畸形。因此,非综合征型小耳畸形可能在具有遗传易感性因素存在的前提下,经历孕期不良环境因素,都能够影响神经嵴细胞向第一、二鳃弓迁移、分化,进而导致非综合征型小耳畸形的发生。

1 神经嵴细胞假说

1.1 神经嵴细胞

主要分为4个细胞群:神经嵴细胞、神经嵴细胞、迷走神经嵴细胞、体神经嵴细胞。神经嵴细胞是一个多功能细胞团,参与颅面部主要组织器官的形成。耳廓的正常发育与神经嵴细胞的迁移、增殖、分化密切相关,神经嵴细胞迁移、分化等逐渐形成第一、二、三、四鳃弓,其中第一、二鳃弓与颅面部结构密切相关,并受到内环境影响,一旦迁移、分化等出现错误,可以导致包括小耳畸形在内的颅面部的畸形^[6]。

1.2 Wnt 信号通路与神经嵴细胞的关系

Wnt 信号通路与细胞的增殖、迁移有关,该信号通路包括 Wnt/ β -catenin 经典信号通路、Wnt/ Ca^{2+} 非经典信号通路和 Wnt/平面细胞极性通路^[7]。Wnt/ β -catenin 信号通路激活后,细胞内 β -catenin 积累,并进入细胞核,结合 T 细胞因子/淋巴样增强因子家族转录因子,促进下游基因的表达,使细胞增殖、分化和迁移^[8]。Wnt/ Ca^{2+} 信号通路激活后,细胞内 Ca^{2+} 的增加,以及钙/钙调素调节激酶 II 和蛋白激酶 C 的激活,此信号通路中的受体包括 Wnt5a、Wnt11。Wnt/平面细胞极性通路可以调节细胞骨架组织来调节细胞极性,控制细胞极化运动。有动物实验表明 Wnt5a 被敲除的小鼠,表现出小耳畸形。毕晔发现 Wnt11 基因的过表达与先天性小耳畸形有关,并发现 Wnt1 基因在先天性小耳畸形患者中的表达无下调^[9]。表明 Wnt 信号通路虽然可以影响神经嵴细胞的增殖、迁移导致先天性小耳畸形的发生。但是,Wnt 信号通路家族庞大,不同的 Wnt 基因作用迥异。而且目前尽在动物实验中发现 Wnt 信号通路异常可以导致小耳畸形,也不能明确其是

否包括综合征型小耳畸形。因此,研究不同类型 Wnt 基因对神经嵴细胞的作用,以及解决动物表现出小耳畸形是否非综合征型小耳畸形的问题可能是下一步研究的方向。

1.3 Bmp 信号通路与神经嵴细胞的关系

Bmp 信号通路是一种激酶传导系统,与成骨及软骨分化密切相关。该信号通路包括经典 smad 通路和非 smad 依赖通路。Smad 通路中的信号分子 smad 蛋白是丝氨酸/苏氨酸激酶受体下游的级联转录调节物,smad 受体蛋白 2、3、4、6、7 受到刺激后,形成受体复合物,并与 smad1、5、8 蛋白相互结合并使之磷酸化,引起 Runx 转录因子的表达,最终启动软骨及成骨等细胞的表达。非 smad 依赖通路可以在 MAPK 信号通路中发挥调节作用,其中 MAPK 信号通路包括蛋白激酶 (protein kinases, RK) 信号通路、p38 MAPK 信号通路和 c-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路^[10-11]。相关研究表明 Bmp 基因是先天性小耳畸形的候选基因,其中 Bmp5 缺失在小鼠中可以耳廓短小^[12]。但是目前在人类非综合征型小耳畸形患者中,并没有 Bmp5 基因突变的报道。因此,其下一步的研究方向应该对非综合征型小耳畸形,尤其是具有家族聚集性的病例行基因检测,以探索是否有该基因突变。

1.4 Fgf 信号通路与神经嵴细胞的关系

成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 是由 FGFR1-4 组成的受体酪氨酸激酶,其配体 Fgfs (1-10、15-22) 可以与 FGFR 受体结合,可以通过激酶结构域的磷酸化,启动下游信号转导,调节多种生理过程^[13-14]。Fgf 信号血管生成和上皮间质转化中发挥重要作用。有研究表明 Fgf1-3 主要影响外耳道的发育,Fgf8、10 主要影响外耳廓的发育,而且 Fgfs 家族部分成员的作用同 Wnt 家族相似,也存在重叠性。在动物实验中发现 Fgf8、Fgf10 基因与小耳畸形有关^[15]。Fgf8、Fgf10 基因与 Bmp5 基因一样,在人类非综合征型小耳畸形患者中亦未见有基因突变的报道。

1.5 次黄嘌呤核苷酸酶 2 (inosine monophosphate dehydrogenase 2, IMPDH2) 与神经嵴细胞的关系

IMPDH2 是鸟嘌呤核苷酸从头合成途径的关键酶。对于必须从头合成核苷酸的细胞的增殖具有明显的抑制作用。吗替麦考酚酯是一种用于移植术后及自身免疫性疾病的免疫抑制剂,吗替麦考酚酯经口服后形成具有免疫抑制活性的产物—麦考酚酸,麦考酚酸是 IMPDH 的非竞争性抑制剂,因为淋巴细

胞对嘌呤从头合成途径高度依赖,不能利用补救合成途径,故为淋巴细胞增殖所必须。因而广泛应用于肝、肾、心血管移植后预防免疫排斥反应及系统性红斑狼疮、原发性肾病综合征等自身免疫性疾病的治疗。Anderka 等^[16]报道了 1 例在孕期接触吗替麦考酚酯治疗的患儿有双侧重度小耳畸形,外耳道闭锁。Alsebayel 等^[17]报道了 1 例经肝移植并使用了吗替麦考酚酯的孕妇其婴儿表现为双侧小耳畸形并外耳道闭锁。Perez-Aytes 等^[18]总结既往文献发现,75% 暴露于吗替麦考酚酯的病例出现了单侧、双侧甚至无耳畸形,远远高于其他原因导致耳畸形的比例。在 IMPDH2 与神经嵴细胞的关系上,Lake 等^[19]在小鼠胚胎早期敲除 IMPDH2,可以出现高渗透性肠神经节病,颅面骨骼发育不全、心血管畸形,表明 IMPDH2 介导的鸟嘌呤核苷酸合成途径对神经嵴细胞及其他神经嵴的正常发育至关重要。张杨通过动物实验证实吗替麦考酚酯大鼠胚胎整体及耳廓组织发育不良,并呈现剂量依赖性^[6]。因此,吗替麦考酚酯可能通过竞争 IMPDH2 的作用位点,不仅仅影响淋巴细胞的增殖,还可能抑制神经嵴细胞的迁移、增殖,进而导致小鼠耳廓畸形。这表明部分药物具有目前还不明确的副作用,尤其是对于意外怀孕初期妇女,可能使用具有致畸作用的药物导致先天性小耳畸形的发生。

1.6 表观遗传学与神经嵴细胞的关系

表观遗传学是研究基因发生了可遗传的改变,但是 DNA 序列并不发生改变的生物化学分支,主要研究 miRNA、lncRNA 等非编码 RNA 及 DNA 甲基化、组蛋白修饰。miRNA 是一类 20~24 个核苷酸的非编码 RNA,miRNA 在不同生物体内普遍存在,而且具有明显的组织特异性和表达阶段特异性,成熟的 miRNA 与其他蛋白质一起组成 RNA 诱导的沉默复合体,通过与靶 mRNA 的 3'UTR 区域的互补结合来调节翻译水平的基因表达。魏安瑶等^[20]通过敲除斑马鱼 miRNA-23a,发现神经嵴细胞向咽区迁移明显减少,而且不能分化成熟。lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸组成的非编码 RNA,主要在调控基因表达和表观遗传修饰方面发挥作用。张玲等发现先天性小耳畸形患者中有抑制细胞生长作用的基因 BRE 表达的 lncRNANR-028308 上调,尽管 lncRNA 为非编码 RNA。但是,有研究发现相关 miRNA、靶基因、转录因子和 lncRNA 可以构成调节网络,对耳的发育进行调节,如 lnc MIAT 与 miR-221/222-3p、ZEB2、RNF2 在先天性小耳畸形患者患

耳表达上调,并构成调节链,可能通过影响神经嵴细胞发育的 *HOX* 基因表达影响软骨的发育,参与小耳畸形的发生^[21]。甲氨蝶呤作为一种抗肿瘤药物,主要通过对二氢叶酸还原酶的抑制而达到抑制肿瘤细胞的作用。Dawson 等^[22]报道了孕期暴露于甲氨蝶呤的患儿出现室间隔缺损及右侧小耳畸形的病例,证实了甲氨蝶呤具有导致先天性小耳畸形的作用。林阳洋等^[23]综述孕期服用叶酸可以减少包括先天性小耳畸形在内的多种先天性畸形的报道,甚至可以部分减轻甲氨蝶呤的致畸作用。关于叶酸抗先天性小耳畸形的机制可能是通过为神经嵴细胞增殖分裂所需的核苷酸以及组蛋白提供甲基化,并抑制神经嵴细胞凋亡。但是,关于叶酸拮抗先天性小耳畸形的机制尚不清楚,仍需要较大样本的流行病学数据进行支持。

1.7 内皮素通路 with 神经嵴细胞的关系

内皮素通路可以调节神经嵴细胞的迁移、分化,内皮素受体表达与多种耳廓畸形有关。维甲酸被广泛应用于皮肤病的治疗和化妆品的添加剂中,过量维甲酸对胚胎有毒性作用,维甲酸可导致先天性小耳畸形在内的多种先天性畸形,并发现孕期接触维甲酸导致畸形的发生率显著高于未接触者。刘磊通过实验证明维甲酸可以导致小鼠小耳畸形的发生^[24]。维甲酸导致小耳畸形的机制包括内皮素通路在内的多种通路及 *HOX* 基因的表达影响外耳的发育,并提示表观遗传学机制可能在其中发挥重要作用。此外,*Gsc* 基因表达的转录因子也可以抑制内皮素通路的表达,干扰神经嵴细胞的迁移^[1,25]。说明神经嵴细胞的迁移、增殖既受环境因素(如维甲酸)的影响,同时也受到基因的调控,还有可能是基因受到环境因素的影响发生了基因突变,进而影响神经嵴细胞迁移、增殖,导致第一二鳃弓发育不良,形成小耳畸形。

2 血管破裂假说

该学说指在胚胎第 4 周左右,该时期第一、二鳃弓的发育由鳃骨动脉供血,如果在鳃骨动脉形成之前,因面部局部组织内出血、形成血肿,导致局部血液循环不足与缺氧,影响神经嵴细胞的增殖、迁移,影响第一、二鳃弓组织分化障碍,导致小耳畸形^[26]。

2.1 抗血管生成药物

如果胚胎时期局部血管不能形成,可造成局部供血区细胞死亡,尤其是导致局部神经嵴细胞死

亡,则可以导致小耳畸形的发生。沙利度胺是一种已知的致畸药物,所导致的畸形包括眼、耳、面部、脊柱、肢体等多种畸形。沙利度胺本身也是一种抗血管生成药物。Werler 等^[27]报道孕期服用伪麻黄碱、阿司匹林、布洛芬等具有缩血管作用的药物与小耳畸形有关。但是, Paput 等^[28]报道孕期高热孕妇服用布洛芬等退热药具有降低小耳畸形发生率的作用。而且,米索前列醇作为一种前列腺素 E1 抑制药,具有收缩血管的作用,可以导致子宫动脉灌注减少,米索前列醇虽有导致肢体畸形的作用,却没有导致小耳畸形的报道^[29]。目前关于非综合征型小耳畸形的大部分流行病学调查发现其多发生于男性多于女性,右侧多于左侧的临床现象。可能是右耳线粒体成熟较左耳晚,男性雄激素能降低线粒体的呼吸率,增加对化学性缺氧的敏感性,认为这可能与雄激素降低线粒体对缺氧的耐受能力^[30]。虽然有学者研究发现孕期服用孕酮及使用雌激素药物,亦可以导致小耳畸形的发病率升高^[23]。此外,有文献报道高海拔地区小耳畸形发生率较低海拔地区明显升高,尽管在西藏地区本地的小耳畸形的发生率并没有较其他地区升高^[1]。推测可能在胚胎发育过程中,影响第一、二鳃弓发育的因素颇多有关,沙利度胺具有抗血管生成,较缩血管药物具有更强的导致局部血运障碍,也更加可能导致局部组织缺血缺氧,影响到脑神经嵴细胞的分裂、增殖,从而更容易导致小耳畸形。

2.2 机械刺激

杜佳梅等^[31]通过病例对照研究发现先天性小耳畸形患儿母亲在流产史、多生史、先兆流产史相比正常儿童母亲发生率高,且具有统计学意义,此外,有动物实验证明 *frem2* 缺乏可导致小鼠出现血肿,虽然 *frem2* 并不表达于胚胎血管上,但是 *frem2* 及其相关的 *frem1*、*frs1* 等均与细胞外基质密切相关,其缺乏可以导致组织脆性增加,容易受到机械刺激出现血管破裂,影响局部组织的分化,导致小耳畸形^[32]。流产次数多、多生史、先兆流产等对子宫有较大刺激的孕妇发生小耳畸形患儿的机率较大可能与此有关。

3 展望

综上,非综合征型小耳畸形常因神经嵴细胞迁移、增殖受到多种环境因素的影响,尽管没有明确的致病基因,但是偶尔可以在非综合征型小耳畸形患

者行基因检查时发现基因突变的情况,所以,其病因常较综合征型小耳畸形病因更加复杂。但是,非综合征型小耳畸形是由脑神经嵴细胞增殖、迁移障碍导致第一、二鳃弓发育异常导致。所以,将来关于非综合征型小耳畸形病因研究可以从以下两个方面进行:①通过大样本的流行病学调查,发现导致非综合征型小耳畸形可靠的环境危险因素;②探索该环境危险因素对与脑神经嵴细胞有关的基因层面的改变,最后,通过动物实验的验证。

参考文献:

- [1] Luquetti DV, Heike CL, Hing AV, et al. Microtia; epidemiology and genetics [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(1):124-139.
- [2] 张天宇. 先天性外中耳畸形临床处理策略专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(3):182-186.
- [3] 李颖, 王丹妮, 赵守琴. 先天性外耳道骨性闭锁患者人工耳蜗植入的手术分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(6):637-640.
- [4] Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck ML, Greenway S, et al. A classic twin study of external ear malformations, including microtia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1216-1218.
- [5] 张天宇, 李辰龙. 先天性外中耳畸形(1)——发育生物学研究进展[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(2):223-226.
- [6] 张杨. 吗替麦考酚酯诱导大鼠小耳畸形动物模型的研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2020.
- [7] 谭亭, 伍满, 但婧, 等. 角膜中 Wnt/ β -catenin 信号通路研究进展[J]. *生命的化学*, 2021, 41(8):1824-1828.
- [8] Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease [J]. *Cell*, 2006, 127(3):469-480.
- [9] 毕晔, 林琳, 蒋海越, 等. 先天性小耳畸形甲基化谱深度分析与差异基因的表达验证[J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(10):862-867.
- [10] 车家驹, 金旭红, 戴涛. BMP 在 BMSC 成骨、软骨分化中作用及机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(16):99-101.
- [11] Li J, Xiong S, Ding L, et al. The mechanism research of non-Smad dependent TAK1 signaling pathway in the treatment of bone defects by recombination BMP-2-loaded hollow hydroxyapatite microspheres/chitosan composite [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2019, 30(12):130.
- [12] Marker PC, Seung K, Bland AE, et al. Spectrum of Bmp5 mutations from germline mutagenesis experiments in mice [J]. *Genetics*, 1997, 145(2):435-443.
- [13] 姜玮奇, 王静, 贺玮威, 等. FGF/FGFR 信号通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(1):117-122.
- [14] Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2013, 5(6):a15958.

- [15] Wright TJ, Mansour SL. Fgf3 and Fgf10 are required for mouse otic placode induction[J]. *Development*, 2003,130(15):3379-3390.
- [16] 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.
- [17] Alsebayel MM, Abaalkhail FA, Alsebayel FM, et al. Congenital esophageal atresia and microtia in a newborn secondary to mycophenolate mofetil exposure during pregnancy: a case report and review of the literature [J]. *American Journal of Case Reports*, 2018,19(8):523-526.
- [18] Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? [J]. *Am J Med Genet A*, 2008,146A(1):1-7.
- [19] Lake JL, Avetisyan M, Zimmermann AG, et al. Neural crest requires Impdh2 for development of the enteric nervous system, great vessels, and craniofacial skeleton[J]. *Dev Biol*, 2016,409(1):152-165.
- [20] 魏安瑶, 赵鹏辉, 夏景兰, 等. microRNA-23a 调控斑马鱼颅神经嵴细胞迁移和分化[J]. *发育医学电子杂志*, 2017,5(1):7-13.
- [21] 郭蕊, 杨庆华. 先天性小耳畸形微小 RNA 综合调控网络的生物信息学分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019,19(51):114-117.
- [22] Dawson AL, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, et al. Maternal exposure to methotrexate and birth defects: a population-based study [J]. *Am J Med Genet A*, 2014,164A(9):2212-2216.
- [23] 林阳洋, 潘博. 先天性小耳畸形致畸药物机制初探[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018,26(12):1-3.
- [24] 刘磊. 维甲酸导致先天性小耳畸形发病机制研究[D]. 北京:协和医学院, 2011.
- [25] 虞佩, 张娇, 章庆国. Goosecoid 基因突变与先天性小耳畸形的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2007,7(5):725-727.
- [26] 刘瑜, 岑瑛, 李正勇. 半侧颜面短小畸形现代医学研究和治疗进展[J]. *华西医学*, 2021,36(2):265-270.
- [27] Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, et al. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004,70(6):389-395.
- [28] Paput L, Czeizel AE, Banhidy F. Maternal diseases and risk of isolated ear abnormalities in their children[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2011,19(3):170-176.
- [29] Da SDPT, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Toxicol*, 2006,22(4):666-671.
- [30] Paulozzi LJ, Lary JM. Laterality patterns in infants with external birth defects[J]. *Teratology*, 1999,60(5):265-271.
- [31] 杜佳梅. 先天性小耳畸形临床流行病学调查[D]. 北京:中国协和医科大学, 2005.
- [32] Vrontou S, Petrou P, Meyer BI, et al. Frasl deficiency results in cryptophthalmos, renal agenesis and blebbed phenotype in mice [J]. *Nat Genet*, 2003,34(2):209-214.

(收稿日期:2021-09-19)

本文引用格式:谢众, 赵斯君. 非综合征型先天性小耳畸形的病因研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022,28(5):102-106. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221356

Cite this article as: XIE Zhong, ZHAO Sijun. Research progress on the etiology of nonsyndromic congenital microtia[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(5):102-106. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221356

(上接第 101 页)

- [10] 徐夏, 邓文婷, 黄成志, 等. 喉部 Rosai-Dorfman 病 1 例报道及文献复习[J]. *南方医科大学学报*, 2018,38(2):125-129.
- [11] 王涛, 尹曼莉, 袁弘, 等. 鼻咽及双侧颈部罗道病 1 例[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006,13(10):735-736.
- [12] Kasper HU, Hegenbarth V, Buhtz P. Rhinoscleroma associated with Rosai-Dorfman reaction of regional lymph nodes[J]. *Pathol Int*, 2004,54(2):101-104.
- [13] Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, et al. Updates on histiocytic disorders[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014,61(7):1329-1335.
- [14] Gan L, Liu WD, Yu WT, et al. A case of cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting with auricular enlargement as the first manifestation[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2019, 85(5):518-522.
- [15] Lin SK, Guralnick MP, Cassarino DS. Elusive diagnosis of left ear nodules. Cutaneous Rosai-Dorfman disease (RDD) [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(1):81-82.
- [16] 温能巧, 邓洲铭, 雷军, 等. 骨骼系统罗道病 1 例并文献复习[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2021,18(2):95-96.
- [17] Plaza J, Garrity J, Dogan A, et al. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells; manifestation of IgG4 systemic disease[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011,129(4):421-428.
- [18] Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020,50(2):354-359.

(收稿日期:2021-09-26)

本文引用格式:孟德静, 张俊, 吴晓平, 等. 罕见耳廓罗道病合并可疑 IgG4 相关疾病 1 例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022,28(5):100-101,106. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221363