C e s ssa a abe a Sc e ceD ec

E e I e a a

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

A be PM$_{2.5}$ a d c ca ec ed ea e a c ss: A case-c s d s a e a e s e ed c s

Y a Z a [a,b,c], J a e Wa [a], L C e [d], H a Ya [e], B e Z a [a], Q a Wa [a], L a H [d], Na Z a [c], S e e Veda [c,f], Fe a X e [b,*], Z e Ba [c,**]

[a] Department of Family Planning, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, China
[b] Department of Gynecology and Obstetrics, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, China
[c] State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing, China
[d] School of Geographic and Environmental Sciences, Tianjin Normal University, Tianjin, China
[e] Department of Family Planning, Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics, Tianjin, China
[f] Department of Environmental and Occupational Health Sciences, School of Public Health, University of Washington, Seattle, WA, USA

A R T I C L E I N F O

Ha d Ed : Ha a B aa d

Keywords:
Ad e se e a c c es
A
La d se e ess de s
M sca a e
Pa c a e a e

A B S T R A C T

Background: E e e a esea c s es s a fi e a c a e a e (PM$_{2.5}$) e s e affec e - b c de e e H e e, fe a -based s d es a e es a ed e ac f a e a e s e PM$_{2.5}$ e ea e a c ss.

Objectives: T es a e ass c a s be ee c ca ec ed ea e a c ss (CREPL) a d e s e a be PM$_{2.5}$ a d d a es de ces d e -c ce e ds, e a de f s sce be e s e e d s.

Methods: CREPL cases a d a ea e a c c s (f s a a e a d a d ese e e e , a a f 364 a s) e e ec ed be ee J 2017 a d J 2018 a e es d T a , C a. A e a e a be PM$_{2.5}$ c ce a s f e e s e d s (4 ee s, 2 ee s a d 1 ee bef e c ce ; e fi s, sec d, da df s e ee, e fi s a d sec d 2- ee e ds, a d e e e 4-

s ca s s e s, a d a s s . e s s sce b e s a e . e- e a c e ca s e s e (C e, 2014). H e e, . e e s ess f a . e effec s f a e a e s e . $PM_{2.5}$ a e b c d e e e d ea e a c . Re e a . esea c s eeded . es . a e . e e s e- es se e a . s a d e- s e-effec . ec a s s, a d . de e de ce f ad . a- a e e e . s . e e ad e se e a c c es a d ss b e fe a e s e- e a ed ad . d d seases.

Ea e a c ss (EPL), a s a s sca a e s a- e s ab . , s a . ca d ca . c eflec s se e e ab a- es f e b c de e e . I . s e c . e f ad e se e a c . c es, . a c de ce f a a e 10% f a c ca ec ed e a c es (T e A e ca C e e f Obs e . ca s a d G ec s s, ACOG, 2015). EPL s defi ed as a ab e, . a e e e a c . e e a e . es a . a sac a es a . a sac c a a e b (. 8 ee s s-c - ce .) fe . s (be d 8 ee s s-c ce .) . . fe a ea ac . . . efi s . e s e (ACOG, 2015). T e cc e ce f EPL s a e a ed . e b cc s a ab a es, e d c e fac . s, e d c . e d sf c . e . b c s a e, b . e . s ea fac . s a d a . e c ec a s s a e . c e e c ea (P ac ce C . ee f e A e ca S c e f Re d c e Med c e, 2012; R a C e e f Obs e . ca s a d G aec s s, RCOG, 2011). Rece . s . d es a e s es ed . a EPL as e a ed . da . e s . ess a d fla a . a e a s s e c a d a e a- fe a e face (C ss e a., 2015; L e a., 2013; W e a., 2016; Z a e a., 2016; Z e a., 2017).

E s e $PM_{2.5}$ a d ce . a s s e c fla a . a d da . e da a e (Fe e a., 2016; Hassa a d e a., 2017; L e a., 2015; M e a d L f, 2010; P e e a., 2016). Ma e a e s e . a b e $PM_{2.5}$ d ec ce . a d s ec fic e d s f e a c as bee ass c a ed . a e e fla a . d ca ed b a- ce a a . a d e e (Nac a e a., 2016). Add . a , a- a e e e a s . d es a e f . d a $PM_{2.5}$ e s e ca c ease da . e s ess e e a b d f e a . ce a d d ce a- ce a fla a . a d c eased abs bed b as . c s s as (L e a., 2017; L e a., 2016). Acc d , e . es e a . a- e a $PM_{2.5}$ e s e d ea e a c . be ass c a ed . EPL, e . . c eas da . e s . ess a d fla a . .

T e e de ca e de ce f effec s f $PM_{2.5}$ e a c ss s s . ed (G e a., 2018). Based . a es . e a . e- . e a . 1 A . s 2018, . e e e . ee e e a . . a . - based s . d es. A e . s ec . e s . d de . fied ass c a . s be . ee a b e $PM_{2.5}$ a d s a e . s ab . b e a fe a dea . s e ca e da . based ed ca ec d s a d . a e a e $PM_{2.5}$ c ce . a . s eas ed a ad s . a . e . s a . s (E aa e a., 2014). A . e e . s ec . e s . d assessed . e- a . s be . ee cases f EPL d a s ed . e e e e c de a . e . a d e a da $PM_{2.5}$ a 3-da a d 7-da a s (Sa e e a., 2018). Rece . , a . s ec . e c . s . d f 343 e a ces (- c d 97 e a c sses cc ed bef e 18 ee s f es a .) . ded e de ce . a $PM_{2.5}$ c ce . a . s a e a ed e . e e e a c (c c e . s e) e e ass c a ed . fas e . e . e a c ss. A b e $PM_{2.5}$ a . . ac e e . s e d s (2 ee s bef e . a . a d e as 2 ee s f e a c) as a s es . a ed, b . as e a ed . s f e a c ss (Ha e a., 2018).

Effec s . e e a . e, . e ace a a de b /fe . s f . c e s es de e d . e e s . e . d . EPL s a d a cess, a d s . . s d . a a s a ea ed a e af e e - b c fe a dea . I . s . e ef e d ffic . . de e . e s ec fic . e . a EPL cc ed. Es . a $PM_{2.5}$ e s e d . e e e a c f e d s . e a . e . a f . e a c , see e d . . be se s b e. T s e e e , a . be f c e ca c e s f $PM_{2.5}$ a e a s e a . e a . eas . a e s e . c ca effec s. Acc d . e U.S. F d a d D Ad s . a . (FDA), e a . e e . s es d . e fi s 2 ee s af e c ce . a e . . ca se c e a a a es; e e, s c e s es a e fe e . a a . f e bas c s . ca se s a e s ab . . F . e, . e e b s s eas d s . ed b e a . e e s es d - a e e ss (3 . 8 ee s s-c ce .) (U.S. FDA, 2005).

A . . s ec . e c s c s de ed . e s . e fec . des e e a e de ca s . d es, . s s ab e f s b ec s ec . e a d e s e assess e . f s ec fic d sease as EPL. F s, . s f EPL d . e d . ed ca s . . s. S e . es e a . e e ce . e EPL, a d a e . e . e EPL as . e e . e s . a e d. Sec d , e s a d . ea e a . e a e e a . a e s . a e d s ssed, b c . e e ab . . e s e . e e -c ce . e d . d a e assed. T s, . de f s ec fic e d s f e e ed . e ab . , e c d c ed . s case-c . s . d es. a e s a . e a $PM_{2.5}$ e s e s s e a -ad s ed a d . se e e ss de s, f - c s . e s - e e s e d s bef e a d af e c ce - . . T e bes . f . ed e, s s . e fi s . e e a e - de ca s . d . es. a e ass c a . s be . ee c ca ec ed ea e a c ss (CREPL) a d ac . e e s es . $PM_{2.5}$ d se e a e -c ce . (es ec a . s-c ce .) e s e . e d s.

2. Methods

2.1. Study participants

T s s . d . sed a a c ed case-c . des . e-des ed e e e-ad s e ed e s . a e. CREPL cases a d a ea e a c c . s e e ec ed f T e Sec d H s a f T a Med ca U e s . a d T a Ce a H s a f G ec a d Obs e . c s, be . ee J 2017 a d J 2018, a e e s d s ce a d s . c s f ad ace . s b ba d s . c s (. a ea 2084 ^{2}) f T a ad . c a ed es de ces d . e- s ea . T a s a e ac . . e C a . a . e e ces e e s f a . . I 2017, . e a a a e a ec ce . a . f $PM_{2.5}$ as 62 μ / ^{3} (M s . f Ec a d E e . f e Pe e s Re b c f C a, 2018). T e . s a s a e . e . a e s . fa a de a . e s T a . A a f ab . 10,000 d ced ab . s a e . f ed eac ea . e . de a . e s, c d . e ded e a c es a d CREPL cases e . s ca e ac a . . e a e . e a c .

Case a d c . . ee s . d a c a s . ded . e - f ed c se . a d c . ed a e e e e-ad s e ed . es- . a e. T e . es . a e . ded f a . a c a . e- s de . a add ess, . e e a c a d de a c c a a c e s . cs. W e e f a . as c ea , e e e f - . as c d c ed s . af e ec . e . Fas . e e a b d f e a . e a d ea e a c c c . s (e sa e as c c) . ss es e e c ec ed . e da f s ca e a c a . . T e s . d as a - ed b . e Med ca E . cs C . ee f e Sec d H s a f T a Med ca U e s . (N .KY2017K003).

2.2. Definition of cases and controls

T e d a s . c c e a f CREPL e e based a . ed ca s . , s ca e a a . , . as a a d se β- a c c ad . (β- CG) es . , e . e S c e f Rad ss U as . d de es f . a s a a . as a c d a ss f EPL (ACOG, 2015; D b e e a., 2013). T e c s c e a f CREPL cases e e: e a c < 13 ee s es a . ; e a e s . a c c e (e a e f a a . as 1 da d . e e s ea); c ca d a ss f EPL . a s a a . a- s a de s . a c – . e . f ≥7 a d ea bea , ea sac d a e e f ≥25 a d e b , abse ce f e b . ea bea ≥11 da s af e a sca a . s ed a e a . a sac . a . sac (D b e e a., 2013; M e a., 2016). T e

c s c e a f c , s e e: e a c < 13 ee s es a , ; , e a e s , a c c e; , as a s a , a e e a c , a e b fe , s , ea bea ; a a b eed d , e ese , e a c ; s , f e a c ss, fe a a- f a , , e e b , de e ed a e b , b , e . T e e c , s c e a f cases a d c , s e e e a c c - ca , s c d e d c e a c , fec , s, , e e a f a- , s , e e a s s e c d seases (e. , , e e s , d a- be es, , d d sease) c a e f es de , a add ess , e e , s ea . Beca se a e a e , s e , $PM_{2.5}$, be ass c a ed , fe a DNA da a e , ace a DNA , e , a , a d a e ed e e e e ess (Ja sse e a., 2013; Q e a., 2017; Te e a., 2016; W c e a s e a., 2017) c c d ed a e , e effec s f $PM_{2.5}$ EPL, e d d , , e sc ee f c s a ab - a es , e a c a s c de c s a ab a es as e c s c e a.

Af e e e , f eac CREPL case, a c es d c , as ec ed c ss, fa a , a a ea e a c f s- a a e (− 5 ea s) a d a d , (− 1 , be f e a c es) ese , , e ee f e c es d case. T e a c c e a e e de e ed d e , a e a a e s , e s c s fac , f EPL, a d a d , s a a , d ca , ffe a e fe , (ACOG, 2015; RCOG, 2011). C , s e e a s , e a , a e- es, a d ced ab , , a c ec , f b ca sa es, es ec a c c s, f s bse e b a e eas e e s. Pa , as , c s de ed as e f e a c a ab e, beca se C a, a c , e ca a e , c d e a , s , a d , e d ced ab - , s e a. T e ef e, a , as e c se e a ed , s c a fac , s, a e , a s ca fac , s.

2.3. Exposure estimation

O s a , e a e s e ed c , s e e based a a d se e ess (LUR) de , s a a es , (1) as desc bed e , s (C e e a., 2017), c b ed , e a ad s, e . I b ef, e sa e ced es as sed E ea S d f C sf A P , Effec s (ESCAPE) e e f ed f de de e e a d a da , (Eef e s e a., 2012; ESCAPE, 2009). $PM_{2.5}$ c ce a , da a e e c ec ed f 28 , e , s es e a ed b e T a E e a M , Ce e 2014. T e e a c ed c , a ab es c ded , e fi a $PM_{2.5}$ LUR de e e , - a , de s , , ad e , , a 1 b ffe , d s a a d a ea , a 2 b ffe a dd s a ce , e c as . M de ed c , e acc - ac as e d , a ea e- e- , c ss- a da , (LOOCV) R^2 f 0.73 (C e e a., 2017).

T es , a es s a , e , a s bec s es de , a add esses e e e c ded a d s a , a ed , e dded , , s f , e LUR de s. G e Ma s as sed , b a , de a d a , , de f a es de , a add esses (a a ab e , ..:// . ss .c / as.). A cGIS 10.2 s f , a e (ESRI I c., CA, USA) as sed , - e a e , e a e s f , de a d a , de, ad s , a , e d s, c s a f T a a d , e as e a f , e LUR de . I de , effec , e a d , e e s e sc ass fica , d e , a e a es de , a b- , , e ec ed , e s b ec s ad c a ed es de ces d , e e s ea .

T e a -ad s , e $PM_{2.5}$ e s e d d ffe e , e s e , e d s, da e f a , f eac s b ec , as es , a ed b b- s e , c a s based , e as , e s , a e d (LMP) a d e s , a c c e, a d c b ed , a s a a , as a f ecessa . Beca se fe , a , s a cc s , 24 af e , a , e ass ed e , a , da e , be , e da e f c ce , . T be s ec fic, e sed , e f e a , es, a e , e da e f , a , based , e fac , a , e e a f a , , e e , e s , a . (ea ase e ,) s e a e fi ed a 14 da s (C a f d e a., 2017; La e a., 2011; P ac ce C ee f e A e ca S c e f Re d c e Med c e, 2015):

Date of ovulation = LMP + menstrual cycle − 14 days

We c ec ed e s f , a s a a , as a f a s b ec s. F eac f , e c , s, , e c − , e (CRL) f , e e b as e e a e , e c es d es a , a a e. We sed , e ab e- e , ed e, ds , es, a e , e , f c ce , f a c , s. I , e as , a , f cases, d e , EPL, , e CRL f , e e b ea sac d a e e as ess , a es a , a a e. We a s sed , e ab e- e , ed e, ds , es, a e , e , f c ce - , . B f 13 cases, , e CRL f , e e b ea sac d a e e as s fica , a e , a s as s e a , e es a , a a e. Af e f , e , es, , e cases ec ed a , e as , es , a , e as b s ess a s a . Ac a , , as s , e a a b eed af e e a c (ea e ed ab ,). T e ef e, e , ed , e- s e s , a e d, .e., , e ea LMP, , , e ab e- e , ed e a , , , es, a e , e , f c ce , .

Te e s e d s c ded , ee e-c ce , e s e d s (4 ee s, 2 ee s a d 1 ee bef e c ce ,) a d se e s -c ce , e s e d s (, e fi s , sec d, , d a d f , s e ee , , e fi s , a d sec d 2- ee e ds, a d , e e , e 4- ee e d af e c ce , ; .e., da s 0–7, 8–14, 15–21, 22–28, 0–14, 15–28 a d 0–28 af e c ce ,).

We b a ed da d d a - e e es, a es f a b e $PM_{2.5}$ f , e LUR es de , a a , a e s e es, a es , da $PM_{2.5}$ da a d , e s d e d f , e T a b a bac d , s a , T a . S a , e , a e s e es, a es e e ade s , e a , e d ced e f ESCAPE f e , a a , bac , e (ESCAPE, 2009). T e da s a , e , a es, a es f eac s b ec , e e ca c a ed as , e es de , a e s e es, a e , , ed b , e a , f da , a , a 2014 a e a e $PM_{2.5}$ c ce , a , s a , e bac d , s a , . Da s a , e , a es, a es e e e a e a ed e eac e -c ce , e s e , e d (Dad a d e a., 2013; ESCAPE, 2009; Sc e ba e a., 2014). T s ass es , a , e da , a , a a , a da s , e sa e ac ss , e s , d a ea (Dad a d e a., 2013; Eef e s e a., 2011; Sc e ba e a., 2015).

2.4. Statistical analysis

Desc , e c a ac e s , cs a d es , a ed $PM_{2.5}$ e s es , e a c ed case-c , se s e e c a ed s , e a ed *t*- es f a c , , s a ab es, e W c s ed a es f - a c , , s a ab es, e McNe a es f b a a ab es, a d , e a a e e , es f de ed ca e ca a ab es. Pea s c e a , c effic e s be ee e $PM_{2.5}$ ed c ed c - ce a , s a , eac e s e e d f e es, e e ca c a ed.

U a d s ed a d a d , s ed ORs f ass c a , s be , ee CREPL a d s a , e a $PM_{2.5}$ es, a es e e b a ed f s e- a ab e a d , a ab e c d , a s c e ess de s. We ca c a ed ORs a d 95% c fide ce e a s (CIs) f a 10 μ / ^{3} c ease $PM_{2.5}$ e s es. Se a a e e ess de s e e fi s , sed , es, a e as- sc a , s , a e a e $PM_{2.5}$ e s es f eac e -c ce , e- s e d . S ce e s es eac , e d e e c e a ed , , se f , e , e d s, de , es, a e de e de , e s e , e d effec s, a s e e ess de , a , c ded a e s e a ab e f eac , a e c , s e e- ee , e d as es, a ed.

T e ad s ed c d , a s c e ess de s e e ad s ed f , e f 9 e a c f de s: b d ass de (BMI), a , (0, 1, 2, ≥ 3), a e a ed ca , (sc e , c e e, e a c e e), ec c s a , s f fa , c e e ca a (< 5000 , 5000–7500 , > 7500), e e a , e e f e (≥ 1 ea a , < 1 ea a), cc a , a e , s e (e s e , e a c a a d , s s bs a ces a , s c as b d dec a , a e as, , , e e d e , as c ds, e a ac a , c e ca e e c , c s fac , , e c . - es/), a c

c s , d e a c (es/), ac e s d e - a c (es/) a d ass e s d e a c (sec d- a d s e e s e e e a e - es/). Es a ed $PM_{2.5}$ e s es a d BMI e e e e ed , e de s as c , s a - ab es e a e c a a es e e e e ed as ca e ca a ab es.

Se s a a ses e e f ed b : *a*) e c d cases a d c s ac e s ed d e a c a d e c e - s d c s cases, e e f e d d ac e s ed e a c , $n = 80$ (11%); *b*) e c d cases a d c s d a ac d e a c a d c es d c s cases, e e f e d d d ac d e a c , $n = 206$ (28%). Sa e s e f c d a s c e ess as es, a ed as 20 es e be f a ab es (N a e a ., 2012), es es - a ed e ed sa e s es f cases a d c s, es ec e , f a eas 200 s b ec s. A s a s ca a a ses e e c d c ed s SPSS e s 22.0 (IBM C a , NY, USA). S a s ca s fica ce as defi ed as a - a ed α e e f 5%.

3. Results

3.1. Study participants

D e c se f e s d , 734 a c a s (367 CREPL cases a d 367 a ea e a c c s) e e ec ed. T ee cases a d c es d c s e e e c ded beca se f a ss e - c ded add ess, ea 364 cases a d c s f e fi a a a s s. Add esses f e cases a d c s b s ead a e e e d s c s f T a . T e d s b f add esses f e 728 s b ec s s s e S e e a Ma e a (F . S1). T e ec e e f cases s d a ed f 33 69 da s (4^{+5} 9^{+6} ee s) af e c - ce , a d e ec e e f c s a ed f 31 47 da s (4^{+3} 6^{+5} ee s) af e c ce . T e - ee e ce f e cases ad s f CREPL f ce e es. A cases ad s f fe a af a , e e b de e ed a e b b e .

B e f e e-des ed e e e-ad s e ed es- a e a d e e ef - , , e e e e ss da a f eac a ab e f e es. Desc e s a s cs f e c a ac e s cs f cases a d c s a e ese ed Tab e 1. Ma e a a e a ed f 19 ea s 46 ea s. Ma e a a e a d a d e e e a c ed case-c se s. C a ed c s, e cases ad e BMI, ess a , e f e e a d e e s ea , a d e f ac c s a d ac e s d e a c . T e e as s fica d ffe e ce a - e a ed ca , fa c e, cc a a e s e ass e s .

3.2. Exposure estimates

A e e e s e e d s, e es a ed a b e $PM_{2.5}$ e s es f eac s b ec a ed f 28.8 µ / ^{3} 153.2 µ / ^{3}, eflec a e a a s a e a $PM_{2.5}$ e s es. D s b s f $PM_{2.5}$ c ce a s f eac e -c ce d cases a d c s a e ese ed Tab e 2. T e s e e e s e d , e ea e e a a f $PM_{2.5}$ c ce a s. I s f e e s e d s, ed as f $PM_{2.5}$ c ce a s e e e cases a c s a d ffe e ce as s a s ca s fica f e sec d ee a d e e e f - ee e d af e c ce . C e a c effic e s be ee e $PM_{2.5}$ ed c ed c - ce a s a eac e s e e d f e es a e s e S e e a Ma e a (Tab e S1). C e a s e e s e a e be ee ad ace e d s.

3.3. Associations between PM2.5 and CREPL

U ad s ed a d ad s ed ORs (95% CIs) f ass c a s be ee

Table 1
Desc e c a ac e s cs f c ca ec ed ea e a c ss cases a d a ea e a c c s.

Pa a e e	Cases ($n = 364$) n (%) ea SD	C s ($n = 364$) n (%) ea SD	p- a e[a]
Ma e a a e (ea s)	30.7 4.9	30.5 5.0	0.456
G a d (es)			0.497
≤2	243 (66.8)	241 (66.2)	
3–4	104 (28.6)	102 (28.0)	
≥5	17 (4.7)	21 (5.8)	
B d ass de	22.2 3.5	21.5 3.3	0.006
Pa			< 0.001
0	222 (61.0)	143 (39.3)	
1	129 (35.4)	190 (52.2)	
2	13 (3.6)	31 (8.5)	
≥3	0	0	
Ma e a ed ca			0.603
H sc e	91 (25.0)	76 (20.9)	
C e e	236 (64.8)	259 (52.3)	
H e a c e e	37 (10.2)	29 (8.0)	
Fa c e e ca a ( )			0.283
< 5000	127 (34.9)	123 (33.8)	
5000–7500	138 (37.9)	123 (33.8)	
> 7500	99 (27.2)	118 (32.4)	

I J-4.4(34.1790Td4 143)-332.5((39.3)) 5.977400 2(De e e)]8Td[(f a)-341.2(( ))]TJ -1.342

CREPL a d $PM_{2.5}$ es a es d eac e -c ce e s e d a e s Tab e 3. F s -c ce e s e d s e ad s ed de s, e a es effec s f a 10 µ / ^{3} c ease $PM_{2.5}$ e e see f e sec d ee af e c ce (OR = 1.13; 95%

Table 3
ORs (95% CIs) fc ca ec ed ea e a c ss ass c a ed PM2.5 e s e(e 10 μ / 3 c e e) se a a e f eac e s e d f ad s ed a d ad s ed de s (*n* = 364 a s).

E s e d	U ad s ed de	*p*- a e	Ad s ed de [a]	*p*- a e
4- ee e d bef e c ce	1.17 (1.00, 1.37)*	0.048	1.12 (0.93, 1.34)	0.246
2- ee e d bef e c ce	1.08 (0.98, 1.20)	0.135	1.06 (0.94, 1.19)	0.339
1- ee e d bef e c ce	1.06 (0.98, 1.14)	0.135	1.04 (0.95, 1.14)	0.374
F s ee af e c ce	0.99 (0.93, 1.06)	0.814	0.99 (0.91, 1.07)	0.713
Sec d ee af e c ce	1.11 (1.03, 1.20)*	0.009	1.13 (1.03, 1.23)*	0.010
T d ee af e c ce	1.04 (0.97, 1.12)	0.299	1.07 (0.98, 1.17)	0.115
F ee af e c ce	1.03 (0.96, 1.11)	0.388	1.03 (0.95, 1.12)	0.467
F s 2- ee s af e c ce	1.08 (0.98, 1.19)	0.131	1.08 (0.97, 1.21)	0.169
Sec d 2- ee s af e c ce	1.07 (0.97, 1.19)	0.191	1.10 (0.98, 1.24)	0.118
E e 4- ee e d af e c ce	1.18 (1.01, 1.38)*	0.033	1.22 (1.02, 1.46)*	0.027

N e:
[a] C d a s c e ess de s, a c c e a e e s a a e(5 ea s) a d a d (1 be f e a c e s), ad s ed f b d ass de , a , a e a ed ca , fa c e e ca a, e e a e e f e , cc a a e s e, a c c s , ac e s a d ass e s .
* OR s fica a α = 0.05.

CI: 1.03, 1.23; *p* = 0.010) a d f e e e f - ee e d af e c ce (OR = 1.22; 95% CI: 1.02, 1.46; *p* = 0.027). D ffe e ces be ee e ad s ed a d ad s ed de s e e ab e.

U ad s ed a d ad s ed ORs (95% CIs) f ass ca a s be ee CREPL a d PM2.5 es a es (f a 10 μ / 3 c ease PM2.5) d eac e- ee e d e s e d ad s ed f a e a e c s e e d s a e s Tab e 4. Es a ed effec s f e de ad s ed f c a a es f e sec d ee af e c ce , de e de f effec s f e e d s, e e b s c f e e d s ad e e a a e a se f e e d s (OR = 1.15; 95% CI: 1.04, 1.27; *p* = 0.005).

F e-c ce e s e d s, e ad s ed OR (95% CI) f e f - ee e d bef e c ce as 1.12 (95% CI: 0.93, 1.34; *p* = 0.246) (Tab e 3). Es a ed effec s f e e e-c ce d s e e s a e. Res s f se s a a ses e c d cases a d c s d a ac s ed c a e es d e a c a d e c es d c s cases, es ec e , e e e a c s s e , se ff s d a sa e (see S e e a Ma e a , Tab e S2).

4. Discussion

I s case-c s d , e es a ed ass c a s be ee CREPL a d a e a PM2.5 e s es d e -c ce e s e - d s s e a -ad s ed a d se e e ss de s. We f d CREPL as ass c a ed ac e a e a e s es a b e PM2.5 d e 4- ee e d af e c ce , e sec d ee s- s b be e e s e d f s e ab .

4.1. Subject recruitment and determination of exposure windows

S d es a a s a d ad e se e a c c es s c as e e b b e a e e a sed da a f e ec- c b ce fica es b c s (C e e a., 2015; Es a c e a., 2016; La e e a., 2013; Pede se e a., 2016; Sc e ba e a., 2015). H e e, EPL as bee c ded a e a s s e s c es. O ce d a sed CREPL, s a e s c se , de s ca e ac a, as s as ss b e de a d e s ec f ass e e e e a e. C se e , c- ec f case da a b ca sa es f se e de ca s d es as bee d ffic . Us e ab da c ca es ces f e a es fa a de a e s Ta , C a, e e e ab e c d c s case-c s d .

K ed e f e a s f EPL as c s de ed de- e e s e e d s a ef c sed . I s d ffic de e e e s ec fic e a EPL cc ed. S ec fica , ess as a e e be e f ed da , a e e e ea bea s de ec ed b as a , s d ffic e e e b fe s ad s d ed ad bee dead f s e e. We e ef e dec ded a s e d a s c e f EPL as b- a c. Based e effec s f e s e e a e c a e s d ea e a c (U.S. FDA, 2005), e f c sed e s -e e- s e d s bef e a d af e c ce a e e es a e e ac e ea effec s f a e a PM2.5 e s e a d de f e s sce b e e s e e d . A ece b s ed e-se es s d a a ed e e a s be ee NO2 a d a e a c ss es a , s ee c ce s ed e b a e a de fied e a c sses (K e a., 2019). I as a e s dea f de e e e s e e d s.

Table 4
I de e de effec s [ORs (95% CIs)] f c ca ec ed ea e a c ss ass c a ed a 10 μ / 3 c e e PM2.5 a fi e e- ee e s e d s (e e-c ce a d f s -c ce) ad s ed f e e e s e e d s (*n* = 364 a s).

E s e d	U ad s ed de	*p*-Va e	Ad s ed de [a]	*p*-Va e
1- ee e d bef e c ce	1.08 (0.99, 1.17)	0.059	1.07 (0.98, 1.17)	0.157
F s ee af e c ce	0.97 (0.91, 1.05)	0.457	0.97 (0.90, 1.06)	0.522
Sec d ee af e c ce	1.14 (1.05, 1.24)*	0.003	1.15 (1.04, 1.27)*	0.005
T d ee af e c ce	1.04 (0.96, 1.12)	0.390	1.07 (0.98, 1.17)	0.151
F ee af e c ce	1.05 (0.97, 1.14)	0.197	1.05 (0.96, 1.15)	0.278

N e:
[a] C d a s c e ess de s, a c c e a e e s a a e(5 ea s) a d a d (1 be f e a c e s), ad s ed f b d ass de , a , a e a ed ca , fa c e e ca a, e e a e e f e , cc a a e s e, a c c s , ac e s a d ass e s .
* OR s fica a α = 0.05.

4.2. Estimation of maternal exposure

Meas e e fac a es ae s e a e c se f e ac s feas be. A s , e s ad ea e a e ae e a a es a e d s ssed, b c e e ab e s e e -c ce ed d ae assed. B ecess , e , a c ce a da a f a be a a sa s ae bee s fe e sed es a e e s es e de ca s des f b c es (DeF ac e a., 2016; D ad c e a., 2006; Hec e a., 2014; W e ad R , 2005). H e e, ee s e a ec ce a s a ac es s s bs a a e s e eas e e e (K a , 2012).

E s e ed c de s s c as LUR de s e e de e ed a e ed ce e s e eas e e e a d s ac ea effec es a es. LUR de s a e bee e ed e e a e ed c ed e s e a ab es a e de ca s des, - c d e s s des f e ass ca be ee a e a e - s es PM$_{2.5}$ a d ad e se e a c c es (B a e e a., 2008; Es a c e a., 2016; P e e a., 2015; Pede se e a., 2013; R d a e a., 2011; S eb e a., 2016). O e ad a a e f LUR de s s e s a a es f e a c ce a ed c s, ed c s ade a s ec fic s s ace s c as d d a s d s b ec add esses (Ne e e a., 2008). T e e f a ce f LUR de s ba a eas s ca be e e a e e -s a s ca e ds s c as c e a d s e s de s (H e e a., 2008).

S a da d LUR de s d d ce e- a ed c s. Te a -ad s ed LUR de s e e de e ed a s - e s ec fic e d a e s e ed c s be ade. T s e e s f LUR de s ade se f ad s e fac s de ed f da a e e a e , e e da , ed c s (B a e e a., 2008; S a a e a., 2007; R a d W e , 2008). F e a e, da s a e a ed c s f ab c es s d Ne Y C e e ca c a ed as e d c f e s a a LUR ed c s a d e a be ee da a da a a e a e PM$_{2.5}$ c ce a s a bac d s a s; s a ac e ded s a e a e s e ed c s f PM$_{2.5}$ a e f ed e a da ess s ac a eas e e s f c ce a s (R ss e a., 2013).

F e e, af e e a ad s e , a ab e e s e c eases, s a e a ed c s d ea e s a s ca e de ec ass ca s ea c es a e s a a ed c s (Sc e ba e a., 2014). A e a ad s e f LUR s faces as bee de sed, a be a cab e e e - e eas s ass es e e s a a s e ac a e e s ace, c a be a a e a a e a ea. W e se e a e de ca s des a ed e s LUR s d e a a a effec s, EPL as bee e a e de s ded (Z a e a., 2017).

4.3. Associations between PM2.5 and CREPL

T e e de ca e de ce f effec s f PM$_{2.5}$ e a c ss s s ed (G e a., 2018). We s s e a ca sea c ed f e ec c e a e da abases [P bMed (.:// . cb. . / b ed), EMBASE (.:// .e base.c), Web f Sc e ce (.://a s. eb f ed e.c), a d Sc s (.:// .sc s. c)] f e e e a e b s ed 1 A s 2018 s e f sea c c a d: [(fi e a c a e a e OR PM$_{2.5}$) AND (e a c ss OR sca a e OR ab)]. T e s e a e de fied a e e a a ces, e s e e sea c ed f a fie ds (P bMed a d EMBASE) a d c (Web f Sc e ce a d Sc s), a d e d d a a es c s. T e sea c e ded 20 ec ds af e de-d ca , f c ee, as ed ea e, e e e de - ca s des e ass ca be ee PM$_{2.5}$ a d EPL (E aa e a., 2014; Ha e a., 2018; Sa e e a., 2018).

E aa e a. (2014) e ed a s c e a (= 0.92, $p < 0.001$) a e s ec e ec c s d be ee ca e da a e a e s f PM$_{2.5}$ a d be f s a e s ab s. Ha e a. (2018) e ed a a IQR (3.0 μ / ^{3}) c ease a e a e e e a c PM$_{2.5}$ c ce a as ass c a ed fas e e a c ss f e e f a (a a d a , HR = 1.13; 95% CI: 1.03, 1.24); a f e 97 e a c sses s s d c- c ed bef e 18 ee s f es a . H e e, e HRs f ac e e s e d s (2 ee s bef e a a d e as 2 ee s f e a c) e e s fica e e a ed. I a e s ec e, e- s a fied, case-c ss e s d, Sa e e a. (2018) e ed a - c eased s fe e e c de a e d a sed CREPL c eased 3-da c a e PM$_{2.5}$ s e a da a be c ce a eas es (OR = 1.03, 95% CI: 1.00, 1.06).

O fi d f a ass ca be ee a e a PM$_{2.5}$ e s es a d CREPL s b ad c s s e e se s s des. H e e, e ese s des, b f c s e e d f a e ess, e e e ab e de f e f ee s af e c ce , a des ec a e sec d ee af e c ce , as e a s sce be e s e d s. T s fi d c d e a f c s e e a e eff s as e as f e esea c e ad e se effec s f PM$_{2.5}$ e s e a e b c de e e .

4.4. Strengths and limitations

T ed e, s s d s e fi s a -based s d e a e e ass ca s be ee CREPL a d ac e PM$_{2.5}$ e s es e e -c ce e d. F e-sca e s a e a e s e es- a es s e a -ad s ed LUR de s e e ade c a ed effec s fe s e d se e a s - e e s e e d s be assessed. Add a , e e-des ed e e e -ad s e ed es a e e s ed e a a ab a d a f f a e a c f de s a d e c ca e d a e d d a e e. B e e ab da c ca es ces f e a es fa- a de a e s a C ese e ac , e a s ad a e e add ess es. T s c , as d d s e ac es C a, e e ced e PM$_{2.5}$ c ce a s d e e d f e s d , c e ed d ce s bs a a e s e c ass, c e ed de ec ass ca s.

T e e e s e a s e s d , e e. F s , e s ed a be PM$_{2.5}$ es a es a es de a add esses as a s a e f e s a e s e c c d a e e es ed e s e eas e e a d b ased effec es a es (Dad a d e a., 2013; G e a., 2018; I e e a., 2016). I c d c a a es eflec d a e s es, s c as cc a a e s e, e e a e e f e , ac e s a d ass e s , a a e e ed ed ce e a eas e e e . Sec d, e f c sed PM$_{2.5}$, s s ss be a e e e a s a e ec e a ed PM$_{2.5}$ a a e bee es s be f , c b ed , e bse ed ass c a s. F a , beca se s s d as d e a ed e ac C a, s c ea e e a ab e e fi d s a e , c es e se e e a e e ce ess . F e s des a e eeded a a e e ca e fi d s e se s.

5. Conclusions

T s s d des e de ce f a ad e se ac fe s e a a e b c de e e . C ca ec ed ea e a c ss (CREPL) as ass c a ed a a e a ac e e- s es a be PM$_{2.5}$ d e f ee s af e c ce , e sec d ee af e c ce ss b be e s e ab e e s e e d ; e dds f CREPL f s d c eased a a e 15% e 10 μ / ^{3} c ease PM$_{2.5}$ c ce a . F e s des s d f c s e ca ese fi d s ad - c e a e c ec a s s. F e e de ca s des c d be ed be e e s e ed c s a d c s de a f

e a as as e as ces f $PM_{2.5}$. S c s des d e e a f c s eff s e e e s e- e a ed effec s e b c de e e .

Funding

T s as s ed b Ce a Lab a Y F d f T e Sec d H s a f T a Med ca U es , C a [G a be 2017YDEY02], add as f e AXA Resea c F d C a A P a d Hea , F a ce.

Declarations of interest

N e.

Appendix A. Supplementary data

S e e a da a s a ce ca be f d e a . s:// d . /10.1016/ .e .2019.02.062.

References

Ba , R., G c a , P.D., G a d e a , P., Ha s , M., He de , J.J., 2012. De e e a s f -c cab e d sease: ca s f esea c a d b c ea . E . Hea 11, 42. s://d . /10.1186/1476-069X-11-42. 22715989.

B a e , M., Le ca , C., Ta b c, L., K e , M., De e s, P., Ka , C., 2008. A c s d f affic- e a ed a ac s b c es. E . Hea Pe s ec 116 (5), 680–686. s://d . /10.1289/e .10952. 18470315.

C e , L., S , M., L , S., Ba , Z., Wa , Z., 2017. C b ed se f a d se e ess a d Be MAP f es a b c ea be efi s f ed c $PM_{2.5}$ Ta , C a. A s. E . 152, 16–23. s://d . /10.1016/ .a se .2016.12.023.

C e , E., G s , J.K., Je e , M., G e -R b , V., Bec e a , B., C c b , M., e a., 2015. M de s a a effec s f $PM_{2.5}$ e b e L s A ee s C . E . Res. 142, 354–364. s://d . /10.1016/ .e es.2015.06.044. 26196780.

C e, G.M., 2014. B f a fe a e s e e e a ce cas ea e a c. J T c E Hea B C Re 17 (4), 205–224. s://d . /10.1080/10937404.2014.898167. 24828452.

C a f d, N.M., P c ad, D.A., He , A.H., S e e , A.Z., 2017. P s ec e e a a- f ea ase e a d a a fe . . Fe . S e . 107 (3), 749–755. s://d . /10.1016/ .fe s e .2016.11.022. 28065408.

C ss, C.E., T ba, M.F., R de , C.M., X , M., Abde -Ra a , S.Z., 2015. O da e s ess a e s RNA a d e e e ess fies s fis es e - bas s. B ed. Res. I . 2015, 257090. s://d . /10.1155/2015/257090. 26339600.

Dad a d, P., F e as, F., Basa a a, X., Bee e , R., Ma e , D., C ac , M., e a., 2013. A be a a d eec a s a: a s a e a a a s s. E . Hea Pe s ec 121 (11 – 12), 1365–1371. s://d . /10.1289/e .1206430. 24021707.

DeF a c , E., M a ec, W., X , F., Ha , E., H ssa , M., Ha es, E.N., e a., 2016. E s e a b e a c a e a e d e a c s ass ca ed e e b : a a -based c s d . E . Hea 15, 6. s://d . /10.1186/s12940-016-0094-3. 26768419.

D b e , P.M., Be s , C.B., B e, T., B a as, M., S ce f Rad ss U as d M s ec a Pa e Ea F s T es e Da ss f M sca a e a d E c s fa V ab e I a e e Pe a c , Ba a , K.T., e a., 2013. Da s cc e af ab e e a c ea e fis es e. N. E . J. Med. 369 (15), 1443–1451. s://d . /10.1056/NEJM a1302417. 24106937.

D a d c, R., D dds, L., S eb, D., S -D , M., 2006. T e ass c a be ee e e e s es a be a a d e b e : a e. s ec e c s d . E . Hea 5, 3. s://d . /10.1186/1476-069X-5-3. 16503975.

Eef e s, M., Bee e , R., F sc e , P., B e eef, B., Me efs e, K., H e , G., 2011. S ab f eas ed a d de ed s a a c as s NO_2 e e. Occ . E . Med. 68, 765–770. s://d . /10.1136/ e .2010.061135. 21285243.

Eef e s, M., Tsa , M.Y., A e, C., A a de , B., Bee e , R., Be a de , T., e a., 2012. S a a a a f $PM_{2.5}$, PM_{10}, $PM_{2.5}$ abs ba ce a d $PM_{c a se}$ c ce a s be- ee a d 20 E ea s d a eas a d e ea s NO_2 – es s f e ESCAPE ec . A s. E . 62, 303–317. s://d . /10.1016/ .a se .2012.08.038.

E aa, D., Wa b , N., Ja a d a , B., U a a, J., K s s e , Y., L d sa ba, S., e a., 2014. Seas a a be a c ea e ss s ae s ab M a. BMC P e a c C db 14, 146. s://d . /10.1186/1471-2393-14-146. 24758249.

ESCAPE, 2009. ESCAPE–E ea s d f c s f a effec s. A a ab e: :// .esca e ec e / de . , Accessed da e: 14 Ma 2013.

Es a c , M., Ba es e , F., Da da d, P., L , S., Es es, A., Fe de -S a , A., e a., 2016. E s e a be a d e a c a d e e b : a S a s ce e b c s d . E . Res. 147, 50–58. s://d . /10.1016/ .e es.2016.01.037. 26851724.

Fe , S., Ga , D., L a , F., Z , F., Wa , X., 2016. T e ea effec s f a be $PM_{2.5}$ a d e a ec a s s. Ec c . E . Saf. 128, 67–74. s://d . /10.1016/ .ec e .2016.01.030. 26896893.

G , A., Z a , J., C , L., G , Y., Q a , L., Z a , J., e a., 2018. A e s ed e a c a d s a e s ab a d s b . Re . E . Hea 33 (3), 247–264. s://d . /10.1515/ e e -2017-0033. 29975668.

Ha, S., S da a , R., B c L s, G.M., N b es, C., See , I., S e a , S., e a., 2018. A be a a d e s f e a c ss: a s ec ec s d . Fe . S e . 109 (1), 148–153. s://d . /10.1016/ .fe s e .2017.09.037. 29153729.

Hassa a d, M.S., Naddafi, K., Kas a , H., Fa d , S., K , N., Nab ade , R., e a., 2017. S e effec s f a ces e fac s c c a b a es f - fla a a a e fe de s bec s a d ea a d s. E . P . 223, 695–704. s://d . /10.1016/ .e .2017.02.005. 28190687.

Hec , J.E., Pa , A.S., Q , J., C c b , M., R , B., 2014. R s f e e a ea e s e a be a c s e a c a dea c d d. I . J. H . E . Hea 217, 662–668. s://d . /10.1016/ . e .2013.12.003. 24472648.

H e , G., Bee e , R., H , K.D., V e ea , D., G e , J., F sc e , P., e a., 2008. A e e f a d- se e ess de s assess s a a a f d a - . A s. E . 42, 7561–7578. s://d . /10.1016/ .a se .2008.05.057.

I e , C., Es es, A., S e , J., Bas e ec ea, M., Fe de -S a , A., C s a, O., e a., 2016. P e a a e s e NO_2 a d as d eas es f fe a . e S a s INMA c . E . Hea Pe s ec 124, 235–242. s://d . /10.1289/e .1409423. 26115483.

Ja sse , B.G., G dde s, L., P e e s, N., P e s, K., K c ńs , M., C e e s, A., e a., 2013. P ace a DNA e a ass c a a c a ea ea fe. Pa F b e T c 10, 22. s://d . /10.1186/1743-8977-10-22. 23742113.

K , M.A., Ra , R., W s , A., F ss, R., N e , R., B da , D.M., e a., 2019. T affic- e a ed a a d e a c ss. E de 30 (1), 4–10. s://d . /10.1097/EDE.0000000000000918. 30199416.

K a , N., 2012. U ce a e e a s be ee c e a a sad b e C ca . A s. E . 49, 171–179. s://d . /10.1016/ .a se .2011.12.001. 22346563.

La , C.S., C e , S., C , K., La s , M.G., M ab , J.M., Ne -C e , C., e a., 2011. I fl e ce f se a d es a s c c a a e c e des. J. A . C . Ca d . 58 (6), 618–626. s://d . /10.1016/ . acc.2011.03.042. 21798425.

La e , O., W , J., L , L., C , J., Ba e , S., 2013. I es a e ass ca be- ee b e a d c e e a a e cs: ac s d . E . Hea 12, 18. s://d . /10.1186/1476-069X-12-18. 23413962.

L , X., H a , S., J a , A., Ya , X., Y , J., Wa , Y., e a., 2017. Ass ca be ee a be fie a c a e a e a d ee b e b e : a - da ed s se a c e e a d ea-a a s s. E . P . 227, 596–605. s://d . /10.1016/ .e .2017.03.055. 28457735.

L , L., U c , B., P , R., S s c , M., S ec , M., G d, D.R., e a., 2015. Effec s f a be c a e, fi e, a d afi e a ces a d e b ca c s., e s s se cb a es: ac ed a e s es. d . E . Hea Pe s ec 123 (6), 534–540. s://d . /10.1289/e .1408387. 25616223.

L , Y., Wa , L., Wa , F., L , C., 2016. Effec f fi e a c a e a e ($PM_{2.5}$) a ace a a a d e a a c es. Med Sc M 22, 3274–3280. s://d . /10.12659/MSM.897808. 27629830.

L , W., Z a , M., Fe , J., Fa , A., Z , Y., X , Y., 2017. T e fl e ce f ece a e a , da es essa d fla a ce e s e effi e a c a e a e d es a . I J E Res P b c Hea 14 (6). s://d . /10.3390/ e 14060592. : E592, PMID: 28574437.

L , S.W., S , H., Y , J.A., C , M.U., S , S.R., K , Y.S., e a., 2013. Ta sc a fi a a a - e ed a a ss e ace a f e a ed sca a e. P ace a 34 (2), 133–140. s://d . /10.1016/ . ace a.2012.12.003. 23266290.

M s. f Ec a d E e f e Pe es Re b c f C a, 2018. Re es a e f ee c a d e e C a 2017 A a ab e: .. ://e s. ee. .c /Res ces/Re s/s e/SOEE2017/201808/P020180801597738742758. df, Accessed da e: 16 A s 2018.

M e , P., L f , S., 2010. O da e da a e DNA a d ds as b a es fe s e a . E . Hea Pe s ec 118 (8), 1126–1136. s://d . /10.1289/e .0901725. 20423813.

M , L., Ca , Y.M., G a c, P., 2016. U as de a a ffi s es e c - ca s f e a c . J. Obs e. G aec . Ca . 38 (10), 982–988. s://d . /10.1016/ . c.2016.06.001. 27720100.

Nac a , R.M., Ma , G., Z a , X., H , X., C e , Z., S a, C.S., e a., 2016. I a e e fla a a d ae a e s e a be $PM_{2.5}$ d e- c ce a d s ec fic e ds f e a c : e B s b c . E . Hea Pe s ec 124 (10), 1608–1615. s://d . /10.1289/EHP243. 27120296.

Ne e , E., Lec e, S.E., Tesc e, K., B a e , M., 2008. F eas es de s: a e a a fa e s e assess e f e de ca s des f e- a e . Occ . E . Med. 65, 579–586. s://d . /10.1136/ e . 2007.035337. 18070798.

N a , G., M e , S., Saa a, S., 2012. Sa es ecac a s: s d ee- e sc es be ff e e ade eas e? BMJ 345, e5278. s://d . /10.1136/b .e5278. 22918496.

Pede se , M., G s-A e a d, L., Be a d, C., A e a, I., A de se , A.M., Ba es e , F.,

e a., 2013. A be a ad b e : a E ea c s d (ESCAPE). La ce Res . Med. 1, 695–704. s://d . /10.1016/S2213-2600(13)70192-9. 24429273.
Pede se , M., Sa e, L., Sa a, R., S ese , M., F eas, F., N e e se , M.J., e a., 2014. A be a ad e ac - d ced e e s eds de s: a s se a c e e ad ea-a a ss. H e e s 64 (3), 494–500. s://d . /10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03545. 24935943.
Pede se , M., Ge , U., Bee e , R., Wa , M., G s-A e a d, L., A de se , A.M., e a., 2016. E e e a c s e s f a c ae a e ad e b ss e E ea c s. E . Hea Pe s ec 124, 141–150. s://d . /10.1289/e .1409546. 26046983.
P e, A., D dds, L., D e, T., Ra a , D., Ma e, B., J s , M., 2015. Ma e ae s e a ad ad se b c es Ha fa , N a Sc a. J. Occ . E . Med. 57, 1291–1298. s://d . /10.1097/JOM.0000000000000604. 26641824.
P e, C.A., B a a a , A., McC ac e , J.P., Ab a a , W., C , D.J., O T e, T., 2016. E s e fie a c ae a ass ca ed ed ea a d s s e c fla a . C c. Res. 119 (11), 1204–1214. s://d . /10.1161/CIRCRESAHA.116.309279. 27780829.
P ac ce C ee f e A e ca S ce f Re d c e Med c e, 2012. E a a ad ea e f ec e e ac ss: ac ee . Fe . S e . 98 (5), 1103–1111. s://d . /10.1016/ .fe s e .2012.06.048. 22835448.
P ac ce C ee f e A e ca S ce f Re d c e Med c e, 2015. C e c ca e e a ce f ea ase defic e c : ac ee . Fe . S e . 103 (4), e27–e32. s://d . /10.1016/ .fe s e .2014.12.128. 25681857.
Q , Z., H , H., F , F., W , J., Ha , B., Ya , W., e a., 2017. F e a c a e a e s e d ces ce c ce a es a d b s a a d as f a e a s b as , as de e ed b a TRAQ-based a a e e cs s a e . Re d. T c . 74, 10–22. s://d . /10.1016/ . e .2017.08.014. 28843701.
R , B., W e , M., 2008. A be a ad ad e se b c es: e - d c ss es a e e fie d. Bas c C P a ac T c 102, 182–190. s://d . /10.1111/ .1742-7843.2007.00161. . 18226073.
R ss, Z., I , K., J s , S., Yee, M., Pe es , G., C e , J.E., e a., 2013. S a a a d e a es a fa a s e Y C : e s e ass e f se ab c es s. d . E . Hea 12, 51. s://d . /10.1186/1476-069X-12-51. 23802774.
R a C e e f Obs e. ca s a d G aec s s, 2011. T e es a a d ea e fc es ec e fi s es e a d sec d- es e sca a e (G ee - G de e N . 17). A a ab e: s:// . c . / ba asse s/d c e s/ de es/ _17. df, Accessed da e: 22 Ma 2017.
R da, C.B., W a s, M.A., S e a d, L., K e , J.Q., Sc ff, M.A., 2011. A be ca b de a d fi e a c ae a e ea eec a s a a d e e de e es e Was s a e. E . Hea Pe s ec 119, 886–892. s://d . /10.1289/e .1002947. 21262595.
Sa e , K., C a e, L., Ha s , H., S ee b , J., A -D a , R., Mad se , T., e a., 2018. P a a a ed c s s a e s ea e a c ss e e e c de- a e . Acad. E e . Med. 25 (S1), S264. s://d . /10.1111/ace .13424.
Sc e ba , A., N e e se , M.J., Sa ad , J., de Na e e, A., C ac , M., Dad a d, P., e a., 2014. T affic- e a ed a a d c e a a a es Ba ce a. E . Hea Pe s ec 122 (3), 317–323. s://d . /10.1289/e .1306802. 24380957.
Sc e ba , A., de H , K., Pede se , M., Dad a d, P., Ma e, D., H e, G., e a., 2015. A be a ad e b s ea d ad s a b : d ffe e ces b a e a e c (e b B adf d s d c). E . Hea Pe s ec 123 (11), 1208–1215. s://d . /10.1289/e .1408675. 25978617.
Sa a, R., M e s e , V., C s, J., Z a e , A., He ba , O., W c a , H.E., e a., 2007. T affic- e a ed a s e c a s ee s d e a c a d ffs s e b e : as d e a a d- se e ess e s e de. E . Hea Pe s ec 115, 1283–1292. s://d . /10.1289/e .10047. 17805417.
S eb, D.M., C e , L., Es , M., J de , S., 2012. A be a , b e a d e e b : a s s e a c e e a d e a-a a s s. E . Res. 117, 100–111. s://d . /10.1016/ e es.2012.05.007. 22726801.
S eb, D.M., C e , L., Bec e a , B.S., Je e , M., C se, D.L., O a ba, W.R., e a., 2016. Ass ca s f e a c c es a d $PM_{2.5}$ a a a Ca ad a s d. E . Hea Pe s ec 124, 243–249. s://d . /10.1289/e .1408995. 26090691.
Te , C., Wa , Z., Ya , B., 2016. F e a ce- d ced b defec s: ac s f s e, a ad, a d be d. B Defec s Res C E b T da 108 (3), 196–206. s://d . /10.1002/bd c.21136. 27581067.
T e A e ca C e e f Obs e. ca s a d G ec s s, 2015. T e A e ca C e e f Obs e. ca s a d G ec s s ac ce b e . 150. Ea e a c ss. Obs e . G ec . 125 (5), 1258–1267. s://d . /10.1097/01.AOG.0000465191.27155.25. 25932865.
U.S. De a e f Hea a d H a Se ces, F d a d D Ad s a , 2005. E a a e s s f d e s e a e a ces. A a ab e: s:// .fda. /d ads/D s/G da ceC a ceRe a I f a / G da ces/UCM071645. df, Accessed da e: 6 Ma c 2017.
W e , M., R , B., 2005. L ca a a s CO a d a c a e a a d ad e se b c es L s A e es C , Ca f a, USA. E . Hea Pe s ec 113, 1212–1221. s://d . /10.1289/e .7751. 16140630.
W c e a s, E., V e s, K., Tsa , M., Ja sse , B.G., Sae e , N.D., R e s, H.A., e a., 2017. Ne b se -s ec fic a sc e s a. es a d es a. a e s e. fi e a ce s: fi d s f e ENVIRONAGE b c . E . Hea 16 (1), 52. s://d . /10.1186/s12940-017-0264- . 28583124.
W , F., T a , F.J., L , Y., X , W.M., 2016. O da e s. ess: ace a f c a d d s- f c . A . J. Re d. I . 76 (4), 258–271. s://d . /10.1111/a . 12454. 26589876.
Z a , C., De , X., Z a , X., Pa , Z., Z a , W., Z a , Y., e a., 2016. Ass ca be ee se TNF-α e e s a d ec e s a e s sca a e: a ea-a a ss. A . J. Re d. I . 75 (2), 86–93. s://d . /10.1111/a .12447. 26585408.
Z a , Y.J., X e, F.X., Ba , Z.P., 2017. A e a -ad s ed a d se e ess de s es, a ea be a e s ed e a c. Z a Y Fa Y X e Za Z 51 (3), 265–276. s://d . /10.3760/c a. ss .0253-9624.2017.03.015. 28260344.
Z , L., C e , H., L , M., Y a , Y., Wa , Z., C e , Y., e a., 2017. T e /T 17 ce ba a ce a d IL-6 fie a e s e a ed ec e s a e s ab . Re d. Sc . 24 (6), 882–890. s://d . /10.1177/1933719116670517. 27698192.