

· 中国国家出生队列 ·

中国国家出生队列建设背景和设计简介

胡志斌^{1,2} 杜江波¹ 徐欣¹ 林苑^{2,3} 马红霞^{1,2} 靳光付^{1,2} 李蓉⁴ 颜军昊⁵刘志伟⁶ 林戈⁷ 周灿权⁸ 夏彦恺^{2,9} 沈洪兵^{1,2}

¹南京医科大学公共卫生学院流行病学系 211166; ²南京医科大学生殖医学国家重点实验室 全球健康研究中心 211166; ³南京医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 211166; ⁴北京大学第三医院生殖中心妇产科 100191; ⁵山东大学附属生殖医院, 济南 250021; ⁶上海交通大学医学院中国福利会国际和平妇幼保健院新生儿科 200030; ⁷中信湘雅生殖与遗传专科医院, 长沙 410000; ⁸中山大学第一附属医院生殖中心, 广州 510080; ⁹南京医科大学公共卫生学院教育部现代毒理学重点实验室 211166

通信作者: 沈洪兵, Email: hbshe@njmu.edu.cn

【摘要】 随着生活行为方式、自然和社会环境的急剧变化, 育龄人口生殖健康状况持续下降, 快速增加的由辅助生殖技术(ART)孕育的子代的远期健康状况亟待评估。因此, 妇幼保健和生殖健康相关研究关注的重点亟需从妊娠期、围产期的死亡和严重疾病表型逐渐向全生命周期和全疾病谱拓展。为了满足这样的研究需求, 在我国 12 个省(自治区、直辖市)启动了中国国家出生队列(China National Birth Cohort)建设, 计划以家庭为单位, 招募 3 万个自然妊娠家庭和 3 万个 ART 家庭的人群, 并对夫妻双方以及孕育的子代开展长期随访, 收集夫妻和子代的环境暴露、生殖生育、精神心理、行为习惯等多方面暴露数据。同时采集外周血、尿液、脐血、卵泡液和精浆、精子等多种类型的生物样本。该出生队列对于我国妇幼健康和生殖医学研究具有极其重要支撑作用和深远影响。本文即是对国家出生队列的建设概况和基本设计做简要介绍。

【关键词】 出生队列; 中国国家出生队列; 辅助生殖; 自然妊娠

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1000200)

Profile of China National Birth Cohort

Hu Zhibin^{1,2}, Du Jiangbo¹, Xu Xin¹, Lin Yuan^{2,3}, Ma Hongxia^{1,2}, Jin Guangfu^{1,2}, Li Rong⁴, Yan Junhao⁵, Liu Zhiwei⁶, Lin Ge⁷, Zhou Canquan⁸, Xia Yanka^{2,9}, Shen Hongbing^{1,2}

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Center for Global Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ³Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Medical Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ⁵Center for Reproductive Medicine, Shandong University, Ji'nan 250021, China; ⁶Departments of Neonatology, International Peace Maternity and Children Hospital of China Welfare Institution, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China; ⁷Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha 410000, China; ⁸Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ⁹Key Laboratory of Modern Toxicology of Ministry of Education, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
Corresponding author: Shen Hongbing, Email: hbshe@njmu.edu.cn

【Abstract】 With the rapid changes in lifestyle, natural and social environment, the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201211-01402

收稿日期 2020-12-11 本文编辑 李银鸽

引用本文: 胡志斌, 杜江波, 徐欣, 等. 中国国家出生队列建设背景和设计简介[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(4): 569-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201211-01402.



reproductive health status of couples in childbearing age continues to decline, and long-term outcomes of the rapidly increasing offspring conceived by assisted reproductive technology (ART) needs to be evaluated urgently. Therefore, the focus of research now needs to be extended from death and severe diseases to full life cycle and full disease spectrum. In order to meet the demand for such research, we launched the China National Birth Cohort (CNBC) study, an ongoing prospective and longitudinal study aiming to recruit 30 000 families underwent ART and 30 000 families with spontaneous pregnancies. Long-term follow-up programs will be conducted for both spouses and their offspring. Data of couples and their offspring, such as environmental exposure, reproductive history, psychological and behavioral status, will be collected during follow-up. Peripheral blood, urine, umbilical blood, follicular fluid, semen were also collected at different follow-up nodes. Based on high-quality data and biological samples, CNBC will play an extremely important supporting role and have a far-reaching impact on maternal and children's health care and reproductive health in China. This paper is exactly a brief introduction to the construction and basic design of CNBC.

【Key words】 Birth cohort; China National Birth Cohort; Assisted reproductive technology; Spontaneous pregnancy

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1000200)

近年来,我国妇幼健康工作迎来诸多新的挑战。持续的生活行为方式、自然和社会环境深刻变化对人群疾病和健康状况的影响日益凸显。育龄人口生殖健康状况持续下降^[1],出生缺陷发生率居高不下^[2],儿童神经行为发育异常发生率快速增加^[3],这些新的变化趋势相关的影响因素和生物学机制亟待探讨。此外,近年来辅助生殖治疗人群及其子代的数量快速增加^[4],治疗所带来的远期健康影响有待明确^[5]。出生队列是研究生命早期暴露对孕期和子代近、远期健康影响的经典人群研究设计。国外出生队列研究起步较早,以丹麦国家出生队列、荷兰 Generation R 出生队列、美国纽约上州出生队列等为典型代表。较为完善的医疗和出生登记系统为国外出生队列数据提供了得天独厚的优势^[6],但是由于起步较早,生物样本采集的数量和类型较为有限^[7],而且对于辅助生殖人群及其子代健康相关科学问题的关注较少^[8-11]。近十年来,通过参考国外出生队列的基本设计和成熟经验^[7-11],我国学者在安徽、上海、广州等地区在出生队列建设方面做了一些初步尝试,取得了一些有益经验^[12-15]。2016年,在科技部国家重点研发计划的支持下,南京医科大学整合全国 26 家单位,启动了中国国家出生队列 (China National Birth Cohort, CNBC) 的建设。该项目计划以家庭为单位招募 3 万个自然妊娠家庭和 3 万个辅助生殖治疗家庭的人群,开展长期随访,同时以该队列的人群数据和生物样本资源为依托,支持下游基础研究、临床转化,并形成完整闭环,最终建成契合“健康中国 2030”规划,符合人民群众妇幼和生殖健康需求的人群研究、基础研究和临床研究整合发展的生态体

系。自 2016 年队列正式开始招募至 2020 年 6 月, CNBC 已经纳入 27 044 个辅助生殖受孕家庭, 29 589 个自然受孕家庭。本文将对 CNBC 的建设概况和基本设计做简要介绍。

一、CNBC 研究的现场和研究对象

1. 地区分布: CNBC 建设的现场分布在我国华北、东北、东南、西南、西北和中西部大部分地区,基本覆盖大部分区域性中心城市。队列建设采用先试点后推广的策略,于 2016 年 11 月在南京市和苏州市开展试点现场建设,2017 年 1 月开始按照标准化队列要求在我国 12 个省(自治区、直辖市) 26 家单位(图 1)启动全国出生队列建设。

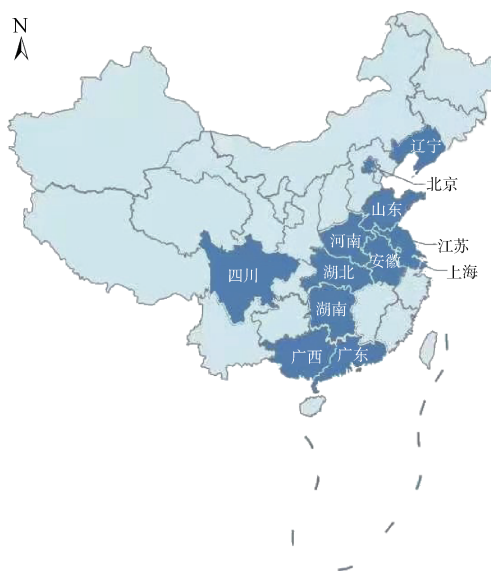


图 1 中国国家出生队列参与单位的地理位置

2. 研究对象: 队列成员招募的目标人群是处于孕早期的自然妊娠夫妇和辅助生殖治疗前的不孕不育夫妇。随访人群为夫妻双方孕育的子代,以及

夫妻双方本人。自然妊娠夫妇主要依托妇产医院产科门诊招募,部分地区因政策差异,采用社区医院与妇产医院相结合的招募方式。辅助生殖治疗夫妇的招募均依托医院生殖医学科门诊。参与队列的每个家庭都将获得唯一的家庭编号,以便后期随访工作的开展。具体纳入标准:自然妊娠队列纳入标准包括①自然怀孕;②计划在本院或者与本院对接的其他妇产医院进行常规产检并分娩的家庭;排除有辅助生殖治疗史的夫妇。辅助生殖队列纳入标准包括①计划在该中心进行辅助生殖治疗;②如果助孕成功,有意向在本院分娩的夫妇;排除计划通过供精、供卵或人工授精受孕的家庭。本项目通过南京医科大学伦理委员会审批,研究对象均已签署知情同意书。

二、队列成员招募和随访

1. 自然妊娠队列成员招募和孕早期随访:自然妊娠队列成员招募是在自然妊娠家庭孕早期(8~14周)建立健康档案时进行,由社区医院或妇产医院的队列专员向所有符合条件的家庭进行项目宣教。对于有意愿加入的家庭,需签署知情同意书并按要求完成基线阶段信息和生物样本采集。

2. 辅助生殖队列成员招募和生殖中心阶段随访:辅助生殖队列成员招募是在不孕不育夫妇到生殖中心进行助孕治疗相关咨询时进行,生殖中心医生或者队列专职人员会对即将开始助孕治疗的 家庭进行宣教。有意愿加入的夫妇需签署知情同意书,并按要求于女方在该中心的第一个取卵周期之前(即在使用促排卵药物之前)完成基线阶段信息和生物样本采集。辅助生殖家庭在生殖中心接受助孕治疗期间的随访内容主要包括在取精或取卵的时候采集相关信息及生物样本;在胚胎移植治疗之后的第 14 天验孕时获取女方该项检查结果和生物样本;以及在 B 超检查确认是否临床妊娠时获取相关临床信息。成功妊娠的辅助生殖孕妇于妊娠早期(8~14周)在生殖中心进行 B 超检查以了解胚胎发育情况,此时将对其进行孕早期随访。如果胚胎发育正常,其之后的孕期随访则会和自然妊娠家庭并轨进行。

3. 自然妊娠队列和辅助生殖队列孕期并轨随访:自然妊娠家庭和成功妊娠的辅助生殖家庭的孕中期(22~26周)和孕晚期(30~34周)随访均在妇产科的孕期随访门诊开展。本次随访将采集孕妇外周血标本,完成调查问卷并摘录孕早期至孕晚期的重要临床数据和异常结局相关信息。孕妇来院分

娩时,本队列通过产科的医疗记录及时获取孕妇住院信息,并有专人对其进行问卷调查以及临床信息和生物样本采集。

4. 子代随访:本队列对于活产子代的随访主要涉及 4 个时间点,分别是第 42 天和 6 个月的电话随访,以及 1 岁和 3 岁邀约回医院的面访和体检。其中,电话随访主要获取子代在当地社区医院进行的出生后 42 d 体检和出生后 6 个月体检相关的临床检查和实验室检测数据。子代 1 岁和 3 岁时回到医院参与随访,将进行更加全面的信息调查、体格检查和发育评估。

三、数据信息与生物样本资源

1. 数据信息采集:

(1) 基本信息:队列参与者的基本信息主要包括男女双方的居住地点、联系方式、身份识别号码、文化程度以及家庭收入等(表 1)。这些信息不仅在基线纳入阶段采集,在后期随访过程中也会对发生变化的上述信息及时获取和更新。

(2) 生育史、疾病史和家族史:既往生育情况,疾病史和重要疾病的家族史在基线问卷调查中采集,同时以初诊时的临床问诊记录作为补充(表 1)。

(3) 环境暴露和生活行为方式:通过问卷调查采集包括空气污染、职业暴露等环境暴露数据;吸烟、饮酒、饮茶、饮咖啡以及体育锻炼等生活行为方式;通过食物频率问卷采集的营养膳食数据和膳食补充剂摄入情况;采用流行病学研究中心抑郁量表、10 项感知压力量表和焦虑自评量表等评价的精神心理状况数据^[16-18];以及采用匹兹堡睡眠质量量表评估的睡眠质量数据等^[19](表 1)。

(4) 临床数据:对于辅助生殖家庭,临床数据主要包括既往疾病史、生殖生育史、不孕诊断、血尿常规、用药方案、移植方案、精卵评估、胚胎评估、妊娠结局、子代结局等(表 2)。对于自然受孕家庭,临床信息主要包括血尿常规、血生化检查、体格检查、胎心监护和不良妊娠结局,以及产科数据(子代出生体重、身长、头围)等。

(5) 子代相关信息:分娩后,通过问卷调查获取孩子的喂养、疾病、药物使用、睡眠以及体格检查等信息,也会通过 Gesell 量表^[20]和 Bayley 量表^[21]评估子代的神经发育状况(表 3)。

2. 生物样本采集:

(1) 各家庭成员外周血样本:血样的采集对象包括加入队列的男女双方以及子代。其中,男方需要在纳入时提供外周血样本;女方在纳入时,孕早

表 1 中国国家出生队列通过问卷获取信息概要

特 征	取卵术前	移植	孕早期(8~14周)	孕中期(22~26周)	孕晚期(30~34周)	分娩
人口学特征 ^a	辅助		自然			
社会经济资料 ^a						
文化程度	辅助		自然			
家庭收入	辅助		自然			
职业	辅助		自然			
室内空气污染 ^a	辅助		自然			
职业暴露 ^a	辅助		自然			
行为生活方式 ^a						
吸烟和被动吸烟	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
饮酒	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
饮茶	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
饮咖啡和含咖啡因的饮料	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
体育锻炼 ^a	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
营养膳食 ^a						
食物频率问卷	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
微量营养素补充剂	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
健康状况						
自评健康状况 ^a	辅助		自然			
月经史 ^b	辅助		自然			
生育史 ^b	辅助		自然			
疾病史 ^a	辅助		自然			
妊娠期疾病 ^b			自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
睡眠、情绪和心理量表 ^a						
匹兹堡睡眠质量量表	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
焦虑自评量表	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
流行病学研究中心抑郁量表	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	
10项感知压力量表	辅助		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	

注：^a 男女性双方均收集；^b 仅收集女方；辅助：辅助生殖家庭；自然：自然妊娠家庭

期、孕中期、孕晚期及产前均需提供外周血；子代会在其出生时采集脐带血，在 1 岁和 3 岁面访时采集指尖血。

(2) 夫妇双方尿液样本：尿液样本具有采集方便、体积多等优势，一直以来都是用于代谢物、元素暴露等暴露评估的常用生物样本。本队列中，尿液的采集对象包括加入队列的夫妇双方。男女双方在基线纳入时需要提供尿样，如果基线阶段由于特殊原因未能采集到，则需要孕中期补充采集。

(3) 卵泡液、精浆和精子样本：卵泡液是卵母细胞生长的微环境和培养基，直接影响到卵泡发育和卵母细胞成熟，而精浆和精子的质量更是男性生育力评估的重要方面。对于辅助生殖人群，配子质量是治疗结果的关键影响因素之一。因此，本队列针对接受辅助生殖治疗的家庭，在男方取精时采集其精浆和精子样本，在女方取卵时采集其卵泡液样本。

四、出生队列质量控制总体原则

1. 质量控制顶层设计：出生队列建设质量，决

定了其科学价值。完善的质量控制策略和措施对于出生队列建设至关重要。出生队列质量控制工作应该贯穿队列设计、实施、研究全过程，涵盖人群招募、数据获取、样本采集等多个方面。CNBC 质量控制方案的制定在队列设计之初即认真做好队列质控顶层设计，确立专门的质控团队、质控工作流程、质控方案和质量保证方案。确保队列质量作为出生队列建设的核心任务之一。

2. 应用新兴技术手段：CNBC 的招募、随访等各项工作均依托云端信息化平台开展。因此，队列相关数据质量控制，不同于传统流行病学人群研究，而是大量采用了自动化、智能化的方式。具体体现在数据入口环节的逻辑限定和智能提醒、数据获取过程中的全程记录和可溯源、数据采集数据库终端的深度逻辑核查，以及基于信息平台的实时反馈、纠错机制。

3. 重视生物样本质量控制：生物样本的质量对于其在未来研究中所产生的检测数据具有根本性的影响。CNBC 所涉及的样本类型多、采集时点

表 2 中国国家出生队列中辅助生殖家庭通过医疗记录收集的信息概要

变 量	纳入	取卵日	体外受精	移植	移植后 14 d	移植后 28 d
女方						
不孕诊断	√					
生殖系统疾病史	√					
IVF/ICSI 治疗的指征	√					
体格检查	√					
血常规	√					
血生化检查	√					
凝血实验	√					
生殖内分泌检查	√					
TORCH 和传染病检查	√					
妇科检查	√					
治疗方案		√				
促排卵用药方案		√				
授精方式			√			
培养基种类			√			
冻胚/鲜胚				√		
黄体支持方案				√		
移植胚胎数				√		
移植胚胎发育时期				√		
胚胎质量评分				√		
血液 HCG 值					√	
尿液 HCG 值					√	
超声检查结果						√
临床妊娠						√
生化妊娠						√
宫外孕						√
男方						
不育诊断	√					
生殖系统疾病史	√					
IVF/ICSI 治疗的指征	√					
体格检查	√					
血常规	√					
血生化检查	√					
TORCH 和传染病检查	√					
精液常规	√					
精液质量	√					
精液来源	√					
精液收集方法	√					

注:√:数据收集

多、涉及中心多。因此,CNBC实施团队在生物样本的采集、处理、转运、储存等各个环节均对于样本的体积、性状、存放温度和时间、涉及人员、冻融次数等都做了详尽记录。此外,对样本相关耗材做到了按照批次留存样品,对这些样品的本底元素溶出水平等做了严格质控,确保后续样本检测时能够排除各种潜在因素的影响。

五、CNBC的建设目标

1. 支持生殖健康相关暴露-结局关联研究的全面开展:CNBC拥有丰富的人群数据,可以全面开展生殖健康相关的暴露-结局关联研究。人群宏观数据的丰富性体现在:家庭多成员、随访多节点、暴露多维度、结局多层面。基于这些数据,可以充分运用流行病学和统计学分析方法,系统、全面地开展关联研究和因果推断分析,进而为下游研究提供重要的人群证据。

2. 承载基于生物样本检测的多组学研究:基于CNBC的各类生物样本,针对宏观关联分析发现的线索开展基因组学、暴露组学、代谢组学、微生物组学、元素组学等多组学检测和分析,能够在分子层面解析传统流行病学研究的“黑箱”,为因果推断和机制研究提供重要证据。

3. 为亚队列研究、干预研究的开展和新兴技术的应用提供平台:CNBC成员依从性高、随访信息完善的特点决定了该人群也可以为设计更加精细的亚队列研究的开展提供很好的人群和现场基础。此外,该队列的成熟体系还可以为后期干预研究的开展和某些新兴技术如可穿戴设备、实时血糖检测仪等的应用提供良好的平台。

六、总结

CNBC的建成和持续发展,对于我国妇幼健康和生殖医学研究具有极其重要的意义。具备广泛代表性、大样本量和长期随访的出生队列数据为关联研究证据的探索提供了理想的研究资源,出生队列人群和现场成熟

的工作模式为后续研究的拓展和深化提供了理想的平台。CNBC在队列云端信息化平台建设方面的积极探索,不仅实现了建设质量和效率的双提升,也为我国队列研究的现代化发展提供了有益经验。CNBC严谨独特的顶层设计、共建共享的先进理念、成熟完善的标准体系,给我国出生队列研究领域的高质量发展树立了典型范例,必将对妇幼健康和生殖医学研究产生积极而深远的影响。

表 3 中国国家出生队列中子代通过问卷调查和医疗记录收集的信息概要

特征	出生时	42 d	6 个月	12 个月	36 个月
问卷					
喂养情况		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
膳食补充剂		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
膳食评估		自然&辅助		自然&辅助	自然&辅助
大便状态				自然&辅助	自然&辅助
睡眠		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
户外活动				自然&辅助	自然&辅助
疾病情况		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
药物使用		自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
医疗记录					
性别	自然&辅助				
胎数	自然&辅助				
分娩方式	自然&辅助				
Apgar 评分	自然&辅助				
先天性疾病	自然&辅助				
人体测量学					
身高体重	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
头围	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助
腰围				自然&辅助	自然&辅助
前囟				自然&辅助	自然&辅助
神经发育评估					
Bayley 量表				自然&辅助	自然&辅助
Gesell 量表		自然&辅助	自然&辅助		
眼科检查					
口腔检查			自然&辅助	自然&辅助	自然&辅助

注:辅助:辅助生殖家庭;自然:自然妊娠家庭

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zhou Z, Zheng D, Wu H, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study[J]. BJOG, 2018, 125(4): 432-441. DOI:10.1111/1471-0528.14966.

[2] 李文艳. 全国妇幼卫生监测及年报通讯第 1 期[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-12-01]. http://www.mchscn.org/Article_Show.asp?ArticleID=712.

[3] Li WY. National maternal and Child health monitoring and annual report communication No.1[EB/OL].(2020-03-04) [2020-12-01]. http://www.mchscn.org/Artide_Show.asp?ArticleID=712.

[4] Wang F, Lu L, Wang SB, et al. The prevalence of autism spectrum disorders in China: a comprehensive Meta-analysis[J]. Int J Biological Sci, 2018, 14(7): 717-725. DOI: 10.7150/ijbs.24063.

[5] Yang X, Li Y, Li C, et al. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China[J]. Fertility & Sterility, 2014, 101(2):385-391. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.10.017.

[6] Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?' [J]. Human Reproduction Update, 2019, 25(2): 137-158. DOI:10.1093/humupd/dmz001.

[7] Paananen R, Gissler M. Cohort profile: the 1987 Finnish Birth Cohort[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(4): 941-945. DOI:10.1093/ije/dyr035.

[8] Olsen J, Melbye M, Olsen SF, et al. The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim[J]. Scand J Public Health, 2001, 29(4): 300-307. DOI: 10.1177/14034948010290040201.

[9] Elliott J, Shepherd P. Cohort profile: 1970 British Birth Cohort (BCS70)[J]. Int J Epidemiol, 2006, 35(4):836-843.

[10] Power C, Elliott J. Cohort profile:1958 British birth cohort (National Child Development Study) [J]. Int J Epidemiol, 2006, 35(1):34-41.

[11] Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, et al. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(6):1461-1468. DOI:10.1093/ije/dyq130.

[12] Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Moll HA, et al. The Generation R Study: Design and cohort profile[J]. Eu J Epidemiol, 2006, 21(6):475-484.

[13] Tao FB, Hao JH, Huang K, et al. Cohort Profile: the China-Anhui Birth Cohort Study[J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(3): 709-721. DOI:10.1093/ije/dys085.

[14] Zhang J, Tian Y, Wang W, et al. Cohort profile: the Shanghai Birth Cohort[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(1): 21. DOI: 10.1093/ije/dyy277.

[15] Zheng JS, Liu H, Jiang J, et al. Cohort Profile: The Jiaying Birth Cohort in China[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(5): 1382. DOI:10.1093/ije/dyw203.

[16] Qiu X, Lu JH, He JR, et al. The Born in Guangzhou Cohort Study (BIGCS) [J]. Eu J Epidemiol, 2017, 32(4): 337-346. DOI:10.1007/s10654-017-0239-x.

[17] Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders[J]. Psychosomatics, 1971, 12(6):371-379.

[18] Taylor JM. Psychometric analysis of the Ten-Item Perceived Stress Scale[J]. Psychol Assess, 2015, 27(1):90. DOI:10.1037/a0038100.

[19] Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population[J]. App Psychol Measurement, 1977, 1(3):385-401.

[20] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiatry Res, 1989, 28(2): 193-213.

[21] Group BMDC. Gesell Developmental Diagnosis Scale[M]. Beijing Mental Development Cooperative Group, China, 1985.

[22] Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development-third edition[M]. San Antonio, TX:Harcourt Assessment Journal of Psychoeducational Assessment, 2006, 25(2):180-190.