

中国出生队列研究进展

王磊 孙蕾 何晓燕 王亦雄 于伟平

225002 扬州大学医学院附属医院扬州市妇幼保健院

通信作者:于伟平, Email:zyywp@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.029

【摘要】 出生队列研究历经100余年发展,在探讨孕前及孕期环境暴露对婴儿、儿童、青少年、成年人及老年人健康的影响中发挥了巨大的作用。我国出生队列研究起步较晚,但发展迅速。近年来,中国大陆以及香港地区、台湾地区先后建立起一批大型出生队列研究。本文将针对中国目前已开展的出生队列研究进行简要综述。

【关键词】 妊娠;儿童;队列研究

基金项目:江苏省妇幼保健科研项目(F201403, F201605, F201655);扬州市科技发展计划项目(YZ2014216)

Birth cohort studies in China: a review Wang Lei, Sun Lei, He Xiaoyan, Wang Yixiong, Yu Weiping
Maternal and Child Health Care Hospital of Yangzhou, Affiliated Hospital of Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225002, China

Corresponding author: Yu Weiping, Email: zyywp@126.com

【Abstract】 With longer than 100-year experience of development, methods used on birth cohort study have been viewed as having important roles in exploring the probable effects of health and environment exposure both prior to and during the pregnancy in the life circle as infants, children, adolescents, adults, and the elderly. However in China, birth cohort studies started late but with rapid development. Recently, some well-known methods on birth cohort studies were established in mainland China, Hong Kong and Taiwan area. This paper presented an overall review on the progress about birth cohort studies and their prospects, in China.

【Key words】 Pregnancy; Child; Cohort studies

Fund programs: Jiangsu Provincial Maternal and Child Health Research Project (F201403, F201605, F201655); Yangzhou Science and Technology Development Project (YZ2014216)

出生队列研究模式在探讨环境、遗传因素与生长发育和终身健康的关联,以及对儿童保健、学校卫生和成人期疾病早期预防中的作用早已被全球公共卫生领域专家所认可^[1]。早在1911年英国就建立了出生队列,并迅速在世界范围内广泛开展,尽管我国自20世纪50年代就开始进行人群队列研究,然而出生队列研究成果较少^[2]。2006年我国学者便撰文呼吁应尽快建立设计合理且大样本量的儿童早期发育与终身健康的队列研究^[3]。近十年,随着我国经济的快速发展,国家对公共卫生科研领域投入的不断扩大,高校与医疗机构科研合作日趋紧密,出生队列研究发展迅猛。安徽、上海、广州等地先后建立起一批大型出生队列。本文将着重针对目前中国大陆与香港地区、台湾地区已开展的出生队列研究做简要综述。

一、大陆地区主要出生队列研究现况

1. 孕妇增补叶酸队列(Periconceptional Folic Acid Supplementation Cohort Study): 20世纪80年代,我国原卫生部与美国CDC针对在中国进行预防神经管畸形的合作达成初步共识,1988年原卫生部正式建立全国出生缺陷监测网,

1991年北京医科大学(现北京大学医学部)与美国CDC签署了“中美预防出生缺陷与残疾合作项目(China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention)”,1993年北京大学生育健康研究所负责的孕妇增补叶酸队列在浙江、江苏、河北省等21个城市开展,先后建立25万妊娠前后增补叶酸妇女队列,23万增补叶酸妇女所生儿童队列,9 000名具有智力和神经行为测量资料的儿童队列,同时建立了包括血浆、红细胞、纸血片、口腔颊黏膜脱落细胞、胎盘等10万余份数量的生物标本库。经过为期3年的大样本队列研究,其结果显示,妇女从怀孕前开始到孕后3个月止,每天增补0.4 mg叶酸,在高发地区可以减少85%以上、在低发地区可以减少40%以上神经管畸形的发生^[4-5]。尽管孕妇增补叶酸队列未开展长期随访调查,然而它却开创了我国出生队列研究的先河,建立了当时世界上唯一的一套完整的体表出生缺陷病例图片资料库,推动了我国妇女增补叶酸预防神经管畸形措施的推广应用,我国自2009年起计划每年向1 200万农村育龄妇女免费提供叶酸增补剂预防出生缺陷。

2. 中国-安徽出生队列(China-Anhui Birth Cohort Study,

C-ABCS):安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,人口健康与优生安徽省重点实验室于2008年建立了中国-安徽出生队列,选取安徽省合肥、马鞍山、芜湖、界首、六安、宁国6个地区作为研究现场,2008年11月至2010年10月间共有17 874名孕妇受邀参与调查,最终纳入16 776名孕妇建立队列,入组率约为93.8%,产后共收集到13 454名单胎活产儿出生结局,计划分三阶段进行队列随访。第一阶段工作内容主要包括孕早期、中期及晚期进行问卷调查及血清样本收集,了解各类生物、物理、化学、营养、心理等环境暴露因素,以及生活方式、家庭环境、妊娠并发症等信息。儿童出生后随访至1周岁,分别在42 d、3月龄、6月龄、9月龄及12月龄进行健康体检,收集出生缺陷、生长发育等资料,该阶段工作已于2011年底基本完成。二、三阶段调查现场主要由马鞍山市承担,其中二阶段计划在儿童1.5~6岁收集饮食模式、带养方式、气质、行为、智力发育状况等信息,2014年4月至2015年5月开展的研究中共计随访到3~6岁的学龄前儿童3 803名,随访率约为81.5%,发现多种孕期暴露与学龄前儿童超重肥胖、行为问题、执行功能等方面的相关性^[6-9]。三阶段主要调查8~15岁青春发动时相,体内性激素水平的变化状况,该阶段的长期随访工作正在筹划中。中国-安徽出生队列是全球17个样本超过5 000人出生队列研究之一,重点研究生命早期环境暴露与出生缺陷及儿童发育异常的病因关联,该队列报道了迄今为止我国最为接近真实水平的以社区为基础的总出生缺陷检出率(46.1‰),32.7‰为结构性出生缺陷,15.5‰为功能性出生缺陷^[10-11]。建立了孕妇血清双酚A、邻苯二甲酸酯、镉、锌、维生素D等物质的检测方法^[12-14],发现多种与不良妊娠结局、出生缺陷及儿童发育异常有关的环境暴露因素^[15-20]。

3. 广州出生队列(Born in Guangzhou Cohort Study, BIGCS):中国广州市妇女儿童医疗中心与英国伯明翰大学合作开展的广州市出生队列研究于2010年开始筹建,2012年3月正式启动生物样本库基础建设,预期招募广州市30 000名孕20周前,计划在广州市妇女儿童医疗中心产检及分娩,并在广州居住3年及以上的孕妇,随访队列儿童至成年期,运用流行病学调查方法,收集孕期母亲接触的环境、生物、社会因素对胎儿生长发育的影响,并观察这些因素对儿童健康的长期影响,从而验证一系列不良妊娠结局和儿童期疾病的病因假设。截止2016年4月已招募17 480名孕妇入组,入组率约为70%。其中已分娩13 481人,双胎302对,三胎1例。使用微博、QQ、短信平台等多种方式管理队列,1岁时随访率超过85%。建立了围绕出生缺陷、妊娠期糖尿病和多胎儿童健康为主题的亚队列。已入库生物标本100万余份,能够通过实时信息推送及数据更新实现生物样本可视化管理。该项出生队列的目标是建立中国最大的正常人群亲子生物样品库,生物库设计容量为30 000对亲子随访18年约1 000 000人份生物标本。孕期收集母亲血液、尿液及粪便,分娩时收集脐带、脐血及胎盘,婴儿期收集纸血片、粪便和血液,收集儿童的血液、口腔颊黏膜脱落细胞及粪便。该生物库的建立将

积累大量广州地区居民亲子生物样本,促进国内乃至国际的分子遗传学等基础研究,为生命医学研究发展提供基础支撑作用^[21]。主要研究成果包括孕期膳食、孕酮药物使用、气温变化等对儿童健康的影响,以及广州市出生体重与全球标准的比较^[22-29]。

4. 上海优生儿童队列(Shanghai Birth Cohort, SBC):上海交通大学附属新华医院环境与儿童健康教育部与上海市重点实验室于2012年启动上海优生儿童队列前瞻性研究项目,2013年4月在上海新华医院开展招募工作,国际妇幼和平妇幼保健院、杨浦区妇幼保健所、上海新华医院崇明分院、上海市第一妇婴保健院、红房子医院等多个上海地区的医疗机构参与研究。该项出生队列由孕产妇队列(Shanghai Birth Cohort Women/Couples)和儿童队列(Shanghai Birth Cohort Child)两部分组成,计划将在上海地区妇幼保健机构招募3 000余名孕前及孕早期妇女作为调查对象。孕前妇女将通过两月一次的电话调查跟踪随访15个月。孕妇则分别在孕早期、中期及晚期在医院进行问卷调查,收集孕期营养、心理状况,采集血液、尿液等生物样本,挑选队列中约30%的孕妇进行上门随访,开展家庭环境及营养状况评估、家庭环境采样的现场工作。儿童出生时收集血清和胎盘样本,分别于出生后42 d、6月龄、12月龄、24月龄随访儿童,进行喂养状况调查、生长发育评估、智力测试、自闭症筛查、行为习惯调查等工作。该项研究旨在探究生命早期各种环境及遗传因素对儿童疾病和健康,乃至成人期疾病和健康发生发展的影响^[30]。承担此项研究的环境与儿童健康教育部与上海市重点实验室同时还参与中国上海市过敏队列研究(the Shanghai Allergy Cohort Study)及美国围产期合作项目(the Collaborative Perinatal Project)。并与加拿大3D出生队列(Design, Develop, Discover Study, 3D study)和母婴环境化学物质研究(Maternal-infant Research on Environmental Chemicals, MIREC)进行了中外队列研究数据同质化和共享的首次尝试,为今后跨国出生队列数据共享项目提供了可参考的操作方式^[31]。

5. 其他:随着地方高校与医疗机构科研合作的不断深入,出生队列研究在全国其他地区也广泛开展。2014年3月,中山大学公共卫生学院与深圳南山区妇幼保健院合作成立深圳出生队列研究中心。同年7月,南京医科大学生殖医学国家重点实验室队列研究基地成立,该基地旨在建立以儿童肥胖与环境污染之间内在联系为目标的大样本前瞻性出生队列研究,已有南京市妇幼保健院、苏州市立医院、常州市妇幼保健院参与研究。此外华中科技大学同济医学院在广东省广州市、辽宁省沈阳市、湖北省武汉市3个地区开展了出生队列研究^[32]。浙江省嘉兴市^[33]、广东省珠海市^[34]、天津市^[35]等地也纷纷建立出生队列。马鞍山市继2008年与安徽医科大学合作建立中国-安徽出生队列后,又于2013年5月至2014年9月间纳入3 474名孕妇建立了马鞍山市优生优育队列(Ma'anshan Birth Cohort, MABC)^[36],并已报道孕期邻苯二甲酸酯、妊娠并发症、妊娠相关焦虑等多种暴露因素对不

良妊娠结局及婴幼儿发育的影响。这种同一地区不同时期的出生队列研究可以较好地反映不同时代母婴健康状况的变化趋势,并为全面了解本地区卫生保健可及性和利用率,以及卫生政策的制定和实施提供了可靠的指导依据。

二、港、台地区主要出生队列研究现状

1. “九七的儿女”出生队列(Children of 1997): “九七的儿女”出生队列由香港大学李嘉诚医学院、香港大学公共卫生学院建立,共纳入香港地区1997年4—5月间出生的8 327名儿童,约占同期出生率的88%。该项研究最初目标是探讨二手烟对儿童健康的不良影响,研究人群来自香港地区47家母婴健康院,通过在健康院的定期体检完成儿童随访计划,问卷调查主要涉及社会及经济状况、出生特征、婴儿喂哺、二手烟接触和医疗服务等方面。队列儿童分别于3月龄、9月龄和18月龄进行随访并填写问卷,2005年进行跟进随访调查,收集母婴健康院、学生健康服务和医院管理局的档案记录,2007年与研究对象家庭重新建立联系以便今后定期随访,2013年8月进行新一轮健康随访,针对研究对象进行健康体检和问卷调查,内容大致包括肺功能测定、脂肪比例测试,收集唾液、尿液、头发、指甲及血液样本。该项出生队列已开展19年,共计发表学术论文60余篇,近期报道了数篇与青少年心理、行为、青春发育等健康相关的研究成果,为香港地区公共卫生政策制定及推广提供了有力的支持^[37];2014年该项出生队列公布的一项长达17年的有关母乳喂养与儿童健康的研究结果:母乳喂养时间越长,儿童受感染、哮喘及肥胖、血压及心理健康风险越低。这项研究结果促使联合国儿童基金香港委员会(UNICEF HK)与香港大学李嘉诚医学院共同签署“爱婴行动”(Baby Friendly Action)联合声明,向全港推广持续母乳喂养的健康理念。“九七的儿女”出生队列是目前中国随访时间最长,研究成果最丰富的出生队列研究。

2. 台湾出生世代研究(Taiwan Birth Cohort Study, TBPS): 台湾出生世代研究是由中国台湾地区“行政院卫生署国民健康局”于2005年开展的一项长期追踪研究。其研究主旨为透过生命历程以及流行病学观点,收集与成年人健康有关的生命早期环境因素等资料,并整合相关专业领域人力与社会资源,为今后营造有益于儿童健康、儿童照顾与成长环境提供依据。该项研究的具体目标:①建立新世纪台湾地区儿童生长发育健康状况常模;②探讨社会环境对儿童健康与发展的影响;③研究童年健康与成年人健康的关系。该研究于2005年1月1日至12月31日纳入台湾地区约20.5万名新生儿作为调查对象,分别在儿童6月龄、18月龄、3岁、5岁年龄段分别进行随访调查并填写问卷,问卷内容大致包括生长发育与健康、照顾方式与生活型态,家庭社会环境,理化环境暴露,以及大陆和外籍配偶特有问题^[38]。该项出生队列不但将台湾地区学龄前儿童生长发育指标与WHO标准进行了比较^[39],同时还关注到未成年母亲生育^[40],环境污染^[41]对儿童健康的影响。

3. 台湾妇幼世代研究(Taiwan Maternal and Infant Cohort Study, TMICS): 台湾地区高雄医学大学环境医学研

究中心于2000年开展了围绕孕期环境化学物暴露与儿童认知功能相关性为核心的台湾地区孕妇及新生儿世代研究先驱实验研究(Taiwan Maternal and Infant Cohort Study-pilot, TMICS-pilot),2013年1月正式开展队列研究。该项研究纳入台湾地区9所医院约2 000对孕妇及其新生儿作为调查对象,长期跟踪队列儿童至青春期,分别在儿童2岁、5岁、8岁、11岁、14岁时进行随访调查,收集的生物样本包括孕产妇静脉血、尿液、胎盘、脐带血、母乳、胎儿的粪便、儿童尿液、静脉血、头发。重点关注了空气污染物、环境荷尔蒙污染物(塑化剂、双酚A、壬基苯酚类化合物)、重金属、农药、丙烯酰胺以及三聚氰胺的环境暴露状况。定期为儿童进行神经行为发育评估,测评工具主要包括中国儿童发展量表台湾地区版、学龄前儿童行为问卷、学龄前儿童活动调查表、学龄前儿童日常问卷、儿童行为量表、4~16岁行为检核表、韦氏智力量表、贝利婴幼儿发展量表和空气质量表等。目前该队列已发表数篇有关孕期邻苯二甲酸酯、全氟烷烃、全氟羧酸暴露对儿童行为^[42]、智力^[43]、生长速度^[44]及甲状腺激素水平^[45]不良影响的文章。

4. 台湾出生追踪研究(Taiwan Birth Panel Study, TBPS): “国立”台湾大学生殖危害实验室于2004—2005年开展了针对台北地区人群,以研究宫内及儿童早期环境暴露与儿童健康和疾病的关联性为目的的台湾出生追踪研究(Taiwan Birth Panel Study, TBPS)。调查对象来自于台北地区两所医院及两家诊所的486对母亲及其儿童,分别在儿童出生时、4月龄、6月龄、1岁、2岁、3岁、5岁时进行随访调查,采用邮件填写及面对面访谈两种方式完成问卷调查工作,定期收集孕期及产后母亲的血液,儿童的血液、尿液、唾液和头发作为生物样本。该项出生队列重点关注孕期吸烟,重金属、全氟烷基等环境化学物暴露,心理及社会影响,过敏及其他传染病等各种环境因素对孕妇及儿童健康的影响^[46]。主要研究结果包括:脐血中全氟化合物与儿童注意力缺陷多动障碍发病的关联^[47],生命早期邻苯二甲酸酯暴露与儿童过敏性疾病的关联^[48],胎盘中铅锰水平与儿童神经发育的关联^[49],脐血中全氟化合物与不良妊娠结局的关联^[50]等。

三、我国出生队列研究发展展望

前瞻性出生队列研究着眼于生命孕育阶段,是研究孕前及孕期环境因素与胎儿、婴幼儿以及青少年健康关系的有效方法,也是研究生殖健康及相关课题的“黄金手段”,对预防儿童在未来生命历程中出现的健康问题具有深远价值^[51-52]。近十年,国内科研工作者在充分借鉴国外优秀队列发展经验的基础上,综合我国国情,建立起一批具有中国特色的大型出生队列,研究成果受到国际同行高度关注与认可。但目前各地出生队列设计、规模、实施内容不尽相同,主要存在以下问题:①多数仅在分娩或孕晚期进行样本和信息采集;②无父方样本和信息;③回访年限较短;④结局评价指标/生物样本类型单一;⑤无环境和营养的准确评估;⑥数据无法共享。因此我国亟需建立国际化、智能化、开放、共享的国家大型出生队列,最终形成我国在世界生殖医学研究领域

发挥引领作用的国家工程,对提高我国出生人口健康水平具有重大战略意义。2014年4月香山科学会议提出大规模前瞻性队列研究是现代生物医学研究不可或缺的重要环节和公共平台,是我国自主创新和人群健康的重大需求。本次会议针对国家层面建设大型健康队列的必要性和可行性进行了探讨,并提出了国家大型健康队列的总体框架。2015年12月中国CDC召开了中国母婴营养与健康队列研究专家研讨会,会议明确了在我国开展创新性出生队列研究的重要意义,并就建立各队列间的交流分享平台达成共识。随着我国出生队列研究的蓬勃发展,需要进一步加强研究设计的科学性及其合理性,提高队列的管理与控制,促进各队列间的相互交流与数据共享,从而为我国人群相关疾病预防和干预提供有效的理论基础和科学依据^[53-54]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 李立明,吕筠. 大型前瞻性人群队列研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(11): 1187-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
Li LM, Lyu J. Large prospective cohort studies: a review and update[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(11): 1187-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
- [2] 王慧,陈培战,张作文,等. 我国人群队列研究的现状、机遇与挑战[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(11): 1016-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.11.019.
Wang H, Chen PZ, Zhang ZW, et al. The present situation, opportunities and challenges of population cohort study of China[J]. Chin J Prev Med, 2014, 48(11): 1016-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.11.019.
- [3] 陶芳标. 开拓我国儿童早期发育与终身健康关系的出生队列研究[J]. 中国学校卫生, 2006, 27(9): 737-738. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9817.2006.09.001.
Tao FB. Development of early child development and lifelong healthy relationships of China: birth cohort studies[J]. J Chin School Health, 2006, 27(9): 737-738. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9817.2006.09.001.
- [4] Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China[J]. N Engl J Med, 1999, 341(20): 1485-1490. DOI: 10.1056/NEJM19991113412001.
- [5] Li ZW, Ye RW, Zhang L, et al. Periconceptional folic acid supplementation and the risk of preterm births in China: a large prospective cohort study[J]. Int J Epidemiol, 2014, 43(4): 1132-1139. DOI: 10.1093/ije/dyu020.
- [6] 邵婷,陶慧慧,倪玲玲,等. 母亲孕前BMI和孕期增重对学龄前儿童超重肥胖的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 123-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.005.
Shao T, Tao HH, Ni LL, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with preschool children's overweight and obesity[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(2): 123-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.005.
- [7] 陶慧慧,邵婷,倪玲玲,等. 母亲孕期情绪症状与学龄前儿童情绪和行为问题关系的出生队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 129-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.006.
Tao HH, Shao T, Ni LL, et al. The relationship between maternal emotional symptoms during pregnancy and emotional and behavioral problems in preschool children: a birth cohort study[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(2): 129-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.006.
- [8] 倪玲玲,邵婷,陶慧慧,等. 孕前6个月父母生活、职业环境暴露对学龄前儿童执行功能影响[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 136-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.007.
Ni LL, Shao T, Tao HH, et al. Effect of parents' occupational and life environment exposure during six months before pregnancy on executive function of preschool children[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(2): 136-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.007.
- [9] 孙艳丽,邵婷,姚余有,等. 母亲妊娠特有焦虑与学龄前儿童孤独症样行为关系的出生队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 118-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.004.
Sun YL, Shao T, Yao YY, et al. Pregnancy-related anxiety and subthreshold autism trait in preschool children based a birth cohort study[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(2): 118-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.004.
- [10] 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.
- [11] 王磊. 马鞍山市出生队列的建立与出生结局随访研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2013.
Wang L. Establishment of Ma' anshan birth cohort and its birth outcomes[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2013.
- [12] Wang H, Liu L, Hu YF, et al. Maternal serum cadmium level during pregnancy and its association with small for gestational age infants: a population-based birth cohort study[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22631. DOI: 10.1038/srep22631.
- [13] Wang H, Hu YF, Hao JH, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11262. DOI: 10.1038/srep11262.
- [14] Zhu P, Tong SL, Hu WB, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D and fetal growth in the China-Anhui birth cohort study[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14930. DOI: 10.1038/srep14930.
- [15] Ge X, Tao FB, Huang K, et al. Maternal snoring may predict adverse pregnancy outcomes: a cohort study in China[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148732. DOI: 10.1371/journal.pone.0148732.
- [16] Zhu P, Chen YJ, Hao JH, et al. Maternal depressive symptoms related to Epstein-Barr virus reactivation in late pregnancy[J]. Sci Rep, 2013, 3: 3096. DOI: 10.1038/srep03096.
- [17] Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 3234-3241. DOI: 10.1210/jc.2011-0274.
- [18] Xing XY, Tao FB, Hao JH, et al. Periconceptional folic acid supplementation among women attending antenatal clinic in Anhui, China: data from a population-based cohort study[J]. Midwifery, 2012, 28(3): 291-297. DOI: 10.1016/j.midw.2011.04.002.
- [19] Sun L, Tao FB, Hao JH, et al. First trimester vaginal bleeding and adverse pregnancy outcomes among Chinese women: from a large cohort study in China[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(8): 1297-1301. DOI: 10.3109/14767058.2011.632034.
- [20] Sun L, Tao FB, Hao JH, et al. Vaginal bleeding in early pregnancy and associations with physical, psychological and environmental factors among Chinese women: from the C-ABC cohort study[J]. Gynecol Obstet Invest, 2012, 73(4): 330-336. DOI: 10.1159/000336402.
- [21] Shen SY, Lu JH, He JR, et al. Progesterone use in early pregnancy: a prospective birth cohort study in China[J]. Lancet, 2015, 386(Suppl 1): S58. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00639-X.
- [22] Guo Y, Li SH, Kuang YS, et al. Effect of short-term room temperature storage on the microbial community in infant fecal samples[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26648. DOI: 10.1038/srep26648.
- [23] Lu MS, Chen QZ, He JR, et al. Maternal dietary patterns and fetal growth: a large prospective cohort study in China[J]. Nutrients, 2016, 8(5): E257. DOI: 10.3390/nu8050257.
- [24] He JR, Yuan MY, Chen NN, et al. Maternal dietary patterns and gestational diabetes mellitus: a large prospective cohort study in China[J]. Br J Nutr, 2015, 113(8): 1292-1300. DOI: 10.1017/

- S0007114515000707.
- [25] Chen NN, He JR, Li WD, et al. C1q and tumor necrosis factor-related protein 3 is present in human cord blood and is associated with fetal growth [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453: 67–70. DOI: 10.1016/j.cca.2015.11.031.
- [26] Liu Y, Guo Y, Wang CB, et al. Association between temperature change and outpatient visits for respiratory tract infections among children in Guangzhou, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(1): 439–454. DOI: 10.3390/ijerph12010439.
- [27] He JR, Liu Y, Xia XY, et al. Ambient temperature and the risk of preterm birth in Guangzhou, China (2001–2011) [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(7): 1100–1106. DOI: 10.1289/ehp.1509778.
- [28] Qiu X, He JR, Zhao MG, et al. Relationship between human cord blood adipon levels and fetal growth [J]. *Peptides*, 2014, 52: 19–22. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.013.
- [29] He JR, Xia HM, Liu Y, et al. A new birthweight reference in Guangzhou, southern China, and its comparison with the global reference [J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(12): 1091–1097. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305923.
- [30] Ying T, Yu XD, Zhang JJ. Introduction to the Shanghai Birth Cohort [EB/OL]. (2013-07-02)[2016-09-14]. <http://ehp.niehs.nih.gov/isee/s-1-32-05>.
- [31] 周光迪, 吴美琴, 赵丽, 等. 中国和加拿大合作出生队列研究数据统一及共享方法 [J]. *中国医药生物技术*, 2015, 10(6): 494–497. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2015.06.004.
- Zhou GD, Wu MQ, Zhao L, et al. China and Canada cooperation birth cohort research data unity and sharing method [J]. *Chin Med Biotechnol*, 2015, 10(6): 494–497. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2015.06.004.
- [32] Zhang JD, Himes JH, Guo Y, et al. Birth weight, growth and feeding pattern in early infancy predict overweight/obesity status at two years of age: a birth cohort study of Chinese infants [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e64542. DOI: 10.1371/journal.pone.0064542.
- [33] Zheng JS, Guan Y, Zhao Y, et al. Pre-conceptional intake of folic acid supplements is inversely associated with risk of preterm birth and small-for-gestational-age birth: a prospective cohort study [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(3): 509–516. DOI: 10.1017/S0007114515004663.
- [34] Mei H, Guo BB, Yin BM, et al. Interactive effects of early exclusive breastfeeding and pre-pregnancy maternal weight status on young children's BMI—a Chinese birth cohort [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144357. DOI: 10.1371/journal.pone.0144357.
- [35] Jin JJ, Zou YX, Zeng SW. Risk factors for and expression of immune and inflammatory factors in atopic dermatitis in Chinese population: A birth cohort study [J]. *Mol Cell Probes*, 2016, 30(3): 168–173. DOI: 10.1016/j.mcp.2016.03.006.
- [36] 葛星, 徐叶清, 黄三唤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 187–191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007.
- Ge X, Xu YQ, Huang SH, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: a prospective birth cohort study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(2): 187–191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007.
- [37] Schooling CM, Hui LL, Ho LM, et al. Cohort profile: 'children of 1997': a Hong Kong Chinese birth cohort [J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(3): 611–620. DOI: 10.1093/ije/dyq243.
- [38] Lung FW, Chiang TL, Lin SJ, et al. Developing and refining the Taiwan Birth Cohort Study (TBCS): five years of experience [J]. *Res Dev Disabil*, 2011, 32(6): 2697–2703. DOI: 10.1016/j.ridd.2011.06.002.
- [39] Li YF, Lin SJ, Lin KC, et al. Growth references of preschool children based on the Taiwan Birth Cohort Study and compared to World Health Organization Growth standards [J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(1): 53–59. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.03.014.
- [40] Wu WY, Li CR, Kuo CP, et al. The growth and development of children born to adolescent mothers in Taiwan [J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42(1): 80. DOI: 10.1186/s13052-016-0280-5.
- [41] Lung FW, Chiang TL, Lin SJ, et al. Incinerator pollution and child development in the taiwan birth cohort study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(6): 2241–2257. DOI: 10.3390/ijerph10062241.
- [42] Lien YJ, Ku HY, Su PH, et al. Prenatal exposure to phthalate esters and behavioral syndromes in children at 8 years of age: Taiwan maternal and infant cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(1): 95–100. DOI: 10.1289/ehp.1307154.
- [43] Wang Y, Rogan WJ, Chen HY, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and children's IQ: The Taiwan maternal and infant cohort study [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218(7): 639–644. DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.07.002.
- [44] Wang Y, Adgent M, Su PH, et al. Prenatal Exposure to Perfluorocarboxylic Acids (PFCAs) and fetal and postnatal growth in the Taiwan maternal and infant cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(11): 1794–1800. DOI: 10.1289/ehp.1509998.
- [45] Wang Y, Rogan WJ, Chen PC, et al. Association between maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and maternal and cord thyroid hormones: Taiwan maternal and infant cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(5): 529–534. DOI: 10.1289/ehp.1306925.
- [46] Hsieh CJ, Hsieh WS, Su YN, et al. The Taiwan Birth Panel Study: a prospective cohort study for environmentally-related child health [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 291. DOI: 10.1186/1756-0500-4-291.
- [47] Lien GW, Huang CC, Shiu JS, et al. Perfluoroalkyl substances in cord blood and attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in seven-year-old children [J]. *Chemosphere*, 2016, 156: 118–127. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.04.102.
- [48] Wang JJ, Lin CC, Lin YJ, et al. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study [J]. *Environ Int*, 2014, 62: 48–54. DOI: 10.1016/j.envint.2013.09.002.
- [49] Lin CC, Chen YC, Su FC, et al. In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age [J]. *Environ Res*, 2013, 123: 52–57. DOI: 10.1016/j.envres.2013.03.003.
- [50] Chen MH, Ha EH, Wen TW, et al. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42474. DOI: 10.1371/journal.pone.0042474.
- [51] 陶芳标. 儿童健康促进应始于生命的孕育阶段 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(2): 105–109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.001.
- Tao FB. Early life opportunities for promotion of children health [J]. *Chin J Prev Med*, 2016, 50(2): 105–109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.001.
- [52] 陶芳标. 生命历程理论整合于孕前和孕期保健研究与实践 [J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(7): 937–939. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-07-01.
- Tao FB. Research and practice of life course theory integration in prenatal care and antenatal care [J]. *Chin J Public Health*, 2013, 29(7): 937–939. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-07-01.
- [53] 王慧, 董尔丹, 张作文. 对我国开展人群队列研究的思考和建议 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(3): 164–166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.03.002.
- Wang H, Dong ED, Zhang ZW. Ideals and suggestion for cohort studies in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48(3): 164–166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.03.002.
- [54] 王磊, 于伟平. 全球范围内的出生队列合作研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(10): 1055–1057. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-10-14.
- Wang L, Yu WP. Worldwide birth cohorts cooperative study [J]. *Chin J Child Health Care*, 2014, 22(10): 1055–1057. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-10-14.

(收稿日期: 2016-09-05)

(本文编辑: 万玉立)