

武汉双生子出生队列研究

杨少萍 赵瑾珠 梅红 彭安娜 梅慧 谭亚飞 张丹 张艳 曹江霞 李瑞珍
周倩 雷凤琼 王芳 李娜 李娜 何正慧 姬云 曾丽敏 崔婧 张斌

430016 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)基层
指导科(杨少萍、赵瑾珠、梅红、彭安娜、梅慧、谭亚飞、张丹、张艳、何正慧、姬云、曾丽
敏、崔婧),孕产保健科(曹江霞),儿童保健科(李瑞珍),分娩室(周倩),手术室(雷凤
琼),家庭化产房(王芳),产科二病区(李娜),产科三病区(李娜),院务办公室(张斌)

通信作者:张斌, Email:2500070378@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.026

【摘要】 儿童及青少年期生长发育及心理行为相关疾病患病率有逐年上升趋势,且病因复杂。双生子共享母体宫内环境、同时出生并享有相同的早期家庭环境,能控制年龄、遗传和早期家庭环境等的干扰,是开展复杂慢性疾病研究的良好资源。利用双生子家庭开展出生队列研究,能更好地结合遗传和环境因素寻找复杂慢性疾病的病因起源。本研究从研究目标、内容、进展和优势与潜在问题等方面对武汉双生子出生队列进行简要介绍,着重呈现本研究的总体设计和进展概况。

【关键词】 双生子; 出生队列

The Wuhan Twin Birth Cohort Study Yang Shaoping, Zhao Jinzhu, Mei Hong, Peng An'na, Mei Hui, Tan Yafei, Zhang Dan, Zhang Yan, Cao Jiangxia, Li Ruizhen, Zhou Qian, Lei Fengqiong, Wang Fang, Li Na, Li Na, He Zhenghui, Ji Yun, Zeng Limin, Cui Jing, Zhang Bin

Guiding Department for General Staff (Yang SP, Zhao JZ, Mei H, Peng AN, Mei H, Tan YF, Zhang D, Zhang Y, He ZH, Ji Y, Zeng LM, Cui J), Department of Maternal Healthcare (Cao JX), Department of Child Healthcare (Li RZ), Delivery Room (Zhou Q), Operating Room (Lei FQ), Laboratory, Delivery, Recovery, Postpartum Ward (Wang F), Obstetrics II Ward (Li N), Obstetrics III Ward (Li N), General Office (Zhang B), Wuhan Children' Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Center), Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding author: Zhang Bin, Email: 2500070378@qq.com

【Abstract】 The prevalence of child and adolescent growth and mental-behavior related diseases are increasing, and the pathogenesis are complex. Twins are excellent natural resources for complex chronic diseases research as they share the maternal intrauterine environment, born at the same time and share the same family environment in early years, which could benefit the adjustment of confounding factors, such as age, genetic factors and early family environmental factors. Birth cohort with twin families involved could be more effective in exploring the genetic and environmental factors for complex chronic diseases at the very beginning of life. This paper summarizes the objective, content, progress, strengths and potential problems of Wuhan Twin Birth Cohort, with emphasis on the overall design and progress of the study.

【Key words】 Birth cohort; Twin study

随着社会经济的发展,我国儿童和青少年期生长发育及心理行为相关疾病的患病率有不断上升的趋势^[1-3]。例如,我国城市儿童肥胖率由1985年的0.2%上升至2010年的8.1%,局部地区已经接近甚至超过发达国家流行水平^[3]。由于各类疾病病因复杂,影响因素众多,传统的横断面研究和病例对照研究结果均较难满足病因学推断的需要。队列研究在先因后果的时间顺序上观察有害暴露的致病作用,

是进行病因学研究的重要方法^[4]。双生子队列研究除具有一般队列研究的特点外,又具有双生子特有的优势(同时出生、共享母体宫内环境和早期家庭环境,能有效控制年龄、宫内及儿童生命早期环境等因素),是分析复杂疾病遗传与环境因素作用的有效方法^[5]。例如,通过比较同卵双生子脐带血或胎盘基因DNA甲基化差异,可以在控制遗传和宫内环境因素的影响下分析表观遗传对儿童和青少年期相关疾

病的影响^[6];利用同卵与异卵双生子粪便肠道菌群结构和丰度的差异,可评估肠道菌群及遗传因素对近远期相关疾病的影响^[7];对不同喂养模式下的同卵双生子,可分析肠道菌群在喂养模式与疾病发生中的中介效应等^[8]。

近年来,国内外出生队列研究较多^[9-14],但基于双生子的研究较少^[15-16]。高文静和李李明^[17]开展了基于中国成人双生子队列和 Zheng 等^[18]开展了基于 7~15 岁青少年和 50~70 岁老年人的双生子队列^[19]。武汉双生子出生队列(Wuhan Twin Birth Cohort, WTBC)于 2016 年 3 月启动,以研究单位为现场,通过现场流行病学调查的方式,开展孕期及儿童保健期间卷调查和生物标本采集,计划纳入和随访 1 000 对双生子家庭,以研究儿童和青少年期生长发育及心理行为相关常见疾病的遗传与环境病因,特别是表观遗传因素。项目开始以来相继得到华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)院内基金(WHFE201601)、中国 CDC 妇幼保健中心合生元母婴营养与健康研究项目基金(2018FYH018)和武汉市卫生和计划生育委员会面上重点项目(S201802260066)经费支持。

WTBC 的研究目标:2016—2020 年纳入 1 000 对符合要求的双生子家庭,并对孕妇孕前、分娩、配偶及双生子 18 岁以内的多时点进行问卷调查和生物标本采集,以探究儿童 0~18 岁内生长发育及心理行为相关疾病的遗传与环境病因学证据。根据儿童生长发育特点及项目进度,将 WTBC 目标分解为近期(儿童期)和远期(青少年期)目标。其中,近期目标主要研究儿童期 BMI、肥胖、心理行为等指标的遗传与环境影响因素,远期目标主要研究青少年期肥胖、糖尿病、抑郁症等指标的发病机制。近 3 年的目标

细化为①纳入 1 000 对双生子家庭;②建立和完善 WTBC 数据库和信息平台,包括武汉市妇幼信息系统和华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)医院信息系统、医学检验系统及超声影像系统、WTBC 项目随访和管理网站,对问卷调查、生物标本储存和相关数据进行管理;③分析孕期、分娩及婴幼儿期遗传因素,特别是表观遗传因素与环境因素等对 0~3 岁期间 BMI、肥胖、心理行为发育等指标的影响。

本项目通过武汉市妇女儿童医疗保健中心伦理委员会审批(批准号:WHFE2016050),研究对象均已签署知情同意书。

一、WTBC 的研究内容

1. 研究对象纳入条件:①同意参加 WTBC 并在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)分娩;②武汉市户籍或在武汉市居住超过半年且相对稳定;③纳入时孕周 < 16⁺ 周;④首次产检 B 超诊断为双胞胎。

2. 流行病学研究:WTBC 以华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)为现场,采用分级管理模式开展对象纳入和随访工作(图 1)。根据时间先后顺序,WTBC 现场流行病学调查可分为孕初期、孕中期、孕晚期、分娩及儿童 1 月龄、6 月龄、12 月龄、2 岁、3 岁、4 岁、5 岁、6 岁、12 岁、15 岁和 18 岁保健体检等阶段随访(图 2)。相关变量:社会人口学信息包括孕妇及配偶年龄、学历、职业和家庭收入等,孕前体格测量指标指孕妇及配偶的身高和体重,生活环境包含孕妇及配偶填写问卷前 6 个月内吸烟、被动吸烟及饮酒等情况,生活方式指孕妇填写问卷前 1 个月内营养补充、运动和睡眠情况等信息,疾病情况指孕妇填写问卷前 6 个月内

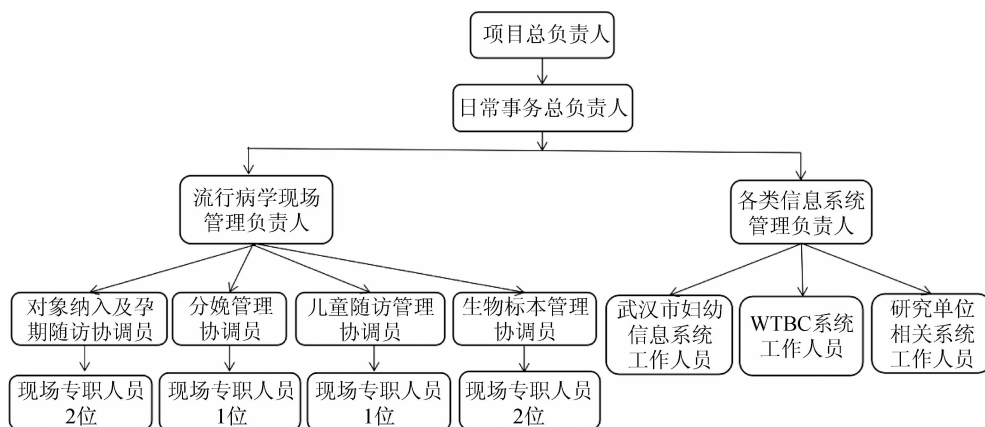


图 1 武汉双生子出生队列日常工作管理结构图

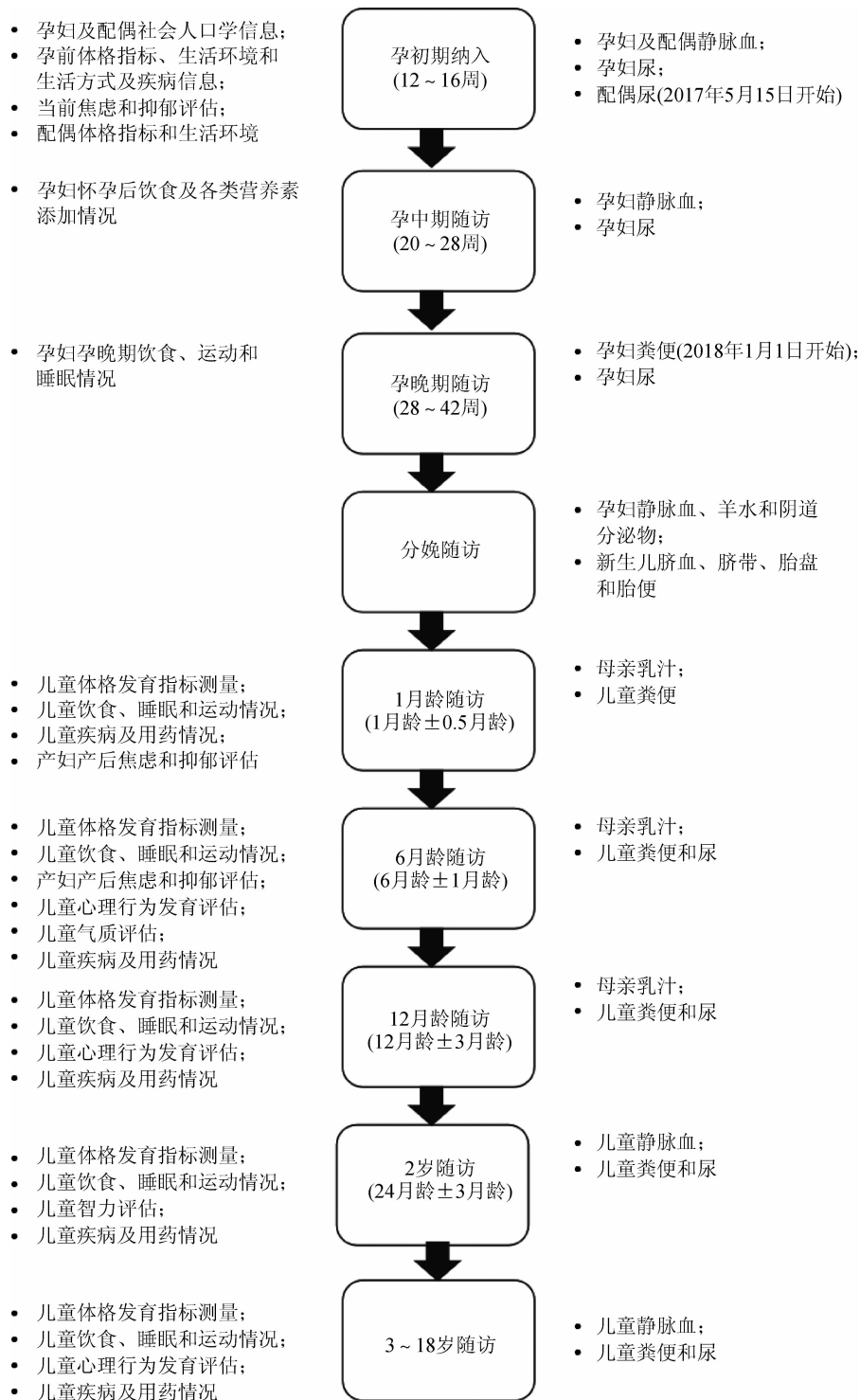


图2 武汉双生子出生队列对象随访流程图

患病及用药情况。孕妇孕前及产后焦虑和抑郁情况分别采用《爱丁堡产前抑郁量表》和《焦虑自评量表》评估。儿童1月龄、6月龄、12月龄和2岁体格发育测量主要包括身高、体重、头围和胸围,3~18岁体格测量指标除上述指标外拟增加臀围、上臂围、皮脂厚度和体成分测量。儿童饮食情况:1月龄时主要包括母乳、配方奶粉、鱼肝油、维生素、铁、钙或其他

营养补充剂的添加情况,6月龄和12月龄时主要考察辅食添加和营养补充剂的使用情况。儿童各月龄睡眠情况主要指白天和晚上睡眠时长、夜醒情况及是否与大人同床等,各月龄运动情况均包括户外活动时长和游泳的频次等。儿童6月龄和12月龄心理行为发育评估采用根据中国国情改编后的《年龄与发育进程问卷》(Ages & Stages Questionnaires,

ASQ)^[20], 儿童 6 月龄气质评估采用《中国 1~3 岁儿童气质问卷》^[21]。儿童 2 岁时智力评估采用《贝利婴幼儿发展量表》, 3~18 岁心理行为发育评估拟采用《3~6 岁韦氏学龄前儿童智力量表》和《4~18 岁儿童行为量表》等。儿童各随访期疾病和用药情况通过问卷调查的形式, 其中疾病情况包括某随访期内儿童是否生过病、疾病名称、患病天数、是否住院、住院天数; 用药情况包括某病期间是否用药、用药方式(口服、静脉注射或肌肉注射)、每次用量、用药频次及周期等。

3. 生物标本的采集和储存: 标本的采集和储存流程见图 3。

4. 双生子卵型鉴定: 区别双生子卵型是进行双生子研究工作的第一步。对于同性别双生子, 以往大部分研究通过评估双生子长相相似度来粗略判断卵型^[22]。WTBC 采用短串联重复序列分型技术进行同性别双生子卵型鉴定, 该技术已广泛应用于法医身份识别鉴定, 其身份识别率高达 99.99%^[23-24]。

二、WTBC 现阶段进展

截至 2018 年 3 月底, WTBC 已纳入双生子家庭 375 例, 孕中期、孕晚期、分娩阶段、儿童 1 月龄、6 月龄和 12 月龄分别随访 351、327、259、212、130 和 69 个双生子家庭。具体随访情况见表 1~3。为方便区别, 将先出生的双生子称为大双, 后出生者称为小双。

对已收集的问卷资料进行分析显示, 本研究双生子孕妇平均年龄为 30.2 岁, 孕前超重或肥胖的孕妇约占 12.9%, 大部分孕妇及其配偶均有大专及以上学历, 约 30.6% 孕妇孕期有被动吸烟, 327 例孕晚期孕妇平均孕晚期体重增长为 17.8 kg。在分娩的 259 个家庭中, 剖宫产者超过 90%, 其中有约一半为早产儿。新生儿及儿保随访期大双和小双体格发育指标差异不明显, 但存在一定趋势。具体结果见表 4、5, 其中 12 月龄问卷收集数 < 100 例, 故未进行分析。

三、WTBC 的优势与潜在问题

双生子妊娠和分娩期出现不良妊娠结局的概率

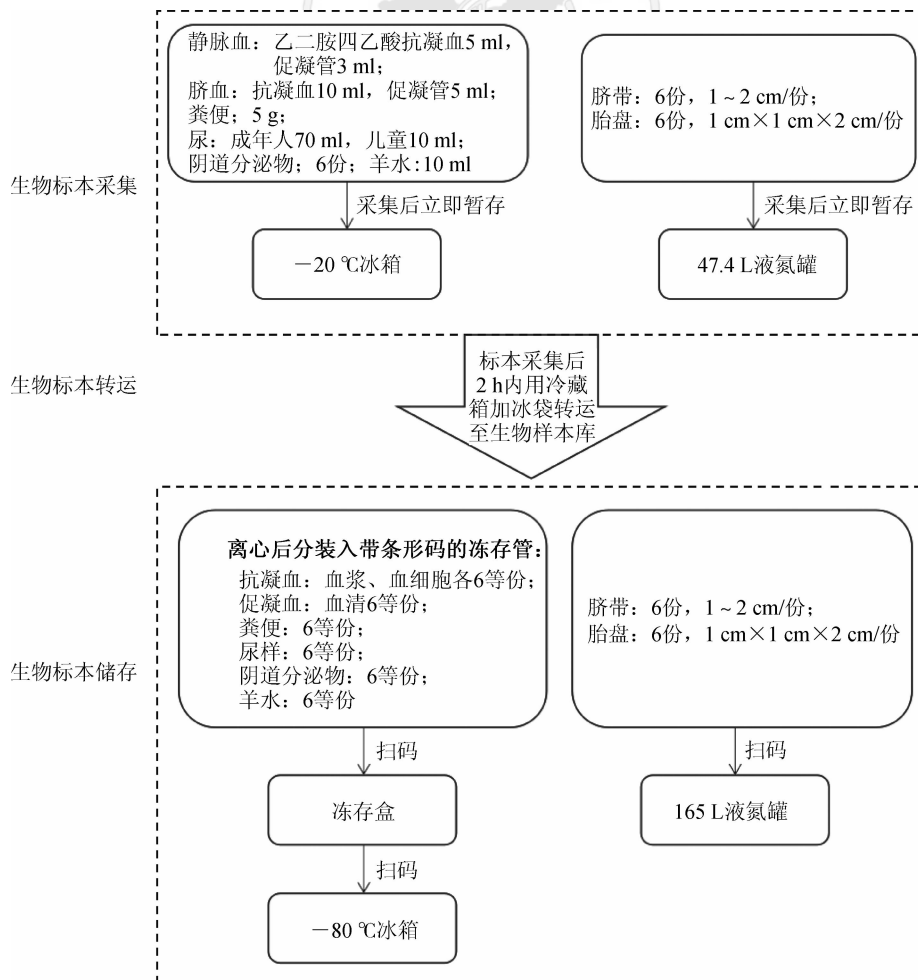


图 3 生物标本采集和储存流程图

表1 双生子家庭孕期随访情况(截至2018年3月26日)

类别	孕早期			孕中期			孕晚期		
	应访人数	已访人数	失访人数	应访人数	已访人数	失访人数	应访人数	已访人数	失访人数
问卷	375	369(98.4)	6(1.6)	351	334(95.2)	17(4.8)	327	289(88.4)	38(11.6)
孕妇静脉血样	375	372(99.2)	3(0.8)	351	332(94.6)	19(5.4)	259	244(94.2)	15(5.8)
孕妇尿样	375	372(99.2)	3(0.8)	351	342(97.4)	9(2.6)	327	279(85.3)	48(14.7)
配偶静脉血样	375	344(91.7)	31(8.3)	-	-	-	-	-	-
配偶尿样	145	136(93.8)	9(6.2)	-	-	-	-	-	-

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);尿样从2017年5月15日开始收集;孕晚期尿样和问卷在进入孕晚期即开始采集和填写,血样在分娩前采集;-未采集血样或尿样

表2 双生子家庭分娩随访情况(截至2018年3月26日)

类别	应访人数	已访人数	失访人数
待产妇	259	238(91.9)	21(8.1)
阴道分泌物	238	217(91.2)	21(8.8)
羊水-大双	238	217(91.2)	21(8.8)
羊水-小双	238	226(95.0)	12(5.0)
脐带血-大双	238	232(97.5)	6(2.5)
脐带血-小双	238	227(95.4)	11(4.6)
脐带-大双	238	234(98.3)	4(1.7)
脐带-小双	238	235(98.7)	3(1.3)
胎盘-大双	238	234(98.3)	4(1.7)
胎盘-小双	238	235(98.7)	3(1.3)
胎便-大双	238	231(97.1)	7(2.9)
胎便-小双	238	232(97.5)	6(2.5)

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

表3 双生子家庭儿童期随访情况(截至2018年3月26日)

双生子	应访人数	已访人数	失访人数	粪便份数	尿样数	母亲乳汁样数
1月龄-大双	223	212(95.1)	11(4.9)	185(87.3)	-	162(76.4)
1月龄-小双				187(88.2)	-	
6月龄-大双	161	130(80.7)	31(19.3)	100(76.9)	66(50.8)	52(40.0)
6月龄-小双				99(76.2)	67(51.5)	
12月龄-大双	92	69(75.0)	23(25.0)	51(73.9)	33(47.8)	8(11.6)
12月龄-小双				53(76.8)	30(43.5)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);生物标本频率以各月龄已访人数为分母

较单胎妊娠更高,容易出现对象纳入速度较慢及对象失访率较高等问题。WTBC研究是综合参考华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)2011—2015年双胎妊娠和分娩实际并结合流行病学研究方法制定的总体研究计划,项目开展两年来基本达到研究计划目标。据统计,武汉市双胎新生儿在分娩人口中的比例有逐年上升的趋势,从2006年的1.8%上升至2015年的4.2%^[25]。与此同时,随着辅助生殖技术的发展和2016年全国二胎政策的全面开放,双生子的数量将会继续增加,更有利于加快WTBC研究进度。

双生子出生队列研究较单胎队列的项目设计和数据处理及分析方法更为复杂,是双生子出生队列

表4 孕前、孕期及分娩期孕妇及双生子主要特征(截至2018年3月26日)

变量	数据
孕妇年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.2 ± 3.9
孕前体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	56.0 ± 8.8
孕妇身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	160.7 ± 4.6
孕前BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.7 ± 3.2
<18.5	53(14.3)
18.5 ~	271(72.8)
≥25.0	48(12.9)
文化程度(大专及以上)	265(71.0)
配偶文化程度(大专及以上)	255(68.4)
家庭年收入(万元)	
<5.0	71(19.0)
5.0 ~	283(75.7)
≥10.0	20(5.3)
孕前吸烟	10(2.8)
孕前饮酒	16(4.2)
孕期被动吸烟	114(30.6)
分娩孕周 ^a	37(34.2 ~ 39.5)
0 ~	150(45.9)
37 ~	176(53.8)
≥42	1(0.3)
剖宫产 ^c	298(91.1)
孕期体重增长(kg, $\bar{x} \pm s$)	17.8 ± 5.7
男童	138(53.3)
出生体重(g, $\bar{x} \pm s$)	2 402.0 ± 501.3
出生体重差异(g) ^a	210(110 ~ 400)
出生身长(cm, $\bar{x} \pm s$)	46.4 ± 3.2
出生身长差异(cm) ^a	1(1 ~ 2)
出生BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	11.0 ± 1.4
出生BMI差异(kg/m ²) ^a	0.6(0.3 ~ 1.1)
<P ₅	161(62.2)
P ₅ ~	97(37.5)
≥P ₉₅ ^b	1(0.3)

注:数据以实际应答人数为准;^a采用M(Q_k)表示;^b将超重(P₈₅)和肥胖(P₉₅)合并;其他括号外数据为频数,括号内数据为率(%)

研究的又一重要难题。近年来国际双生子队列研究迅速发展^[15-16],通过文献报道及国际合作与交流等方式可为WTBC的实施和数据分析提供技术参考。此外,基因组学、代谢组学、微生物组学及表观遗传学等各组学检测和分析技术发展迅猛,也为开展复杂慢性疾病的机制研究提供了便利。

表 5 儿童 1 月龄和 6 月龄体格发育情况
(截至 2018 年 3 月 26 日)

年龄	指标	大双	小双	差值
1 月龄 (n=212)	身长(cm, $\bar{x} \pm s$)	51.4 ± 2.8	50.8 ± 3.1	1.2(0.5 ~ 2.0)
	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	3.8 ± 0.7	3.7 ± 0.7	0.3(0.1 ~ 0.5)
	头围(cm, $\bar{x} \pm s$)	35.9 ± 1.6	35.8 ± 2.2	0.5(0.2 ~ 1.0)
6 月龄 (n=130)	胸围(cm, $\bar{x} \pm s$)	35.7 ± 2.3	35.1 ± 2.3	1.0(0.5 ~ 2.0)
	身长(cm, $\bar{x} \pm s$)	66.8 ± 2.9	66.7 ± 2.5	1.1(0.5 ~ 2.5)
	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	8.1 ± 1.0	7.9 ± 1.0	0.6(0.3 ~ 0.9)
	头围(cm, $\bar{x} \pm s$)	42.9 ± 1.4	42.9 ± 1.5	0.9(0.5 ~ 1.5)
	胸围(cm, $\bar{x} \pm s$)	44.7 ± 2.7	44.7 ± 2.6	1.0(0.5 ~ 2.0)

此外,队列研究由于其持续时间久,需要耗费大量的人力、物力和财力,且存在失访等问题。据统计,WTBC 启动两年来各项开支总计约 200 万元/年。根据目前进展可显示,随着随访时间的持续,随访率有持续下降的趋势。WTBC 旨在搭建儿童和青少年期相关复杂慢性疾病的病因学研究平台,诚挚欢迎相关领域的研究人士参与本项目,充分利用项目优势开展研究,并共同克服和解决可能存在的问题。利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Fu JF, Prasad HC. Changing epidemiology of metabolic syndrome and type 2 diabetes in Chinese youth [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14: 447. DOI: 10.1007/s11892-013-0447-z.

[2] 童连, 史慧静, 臧嘉捷. 中国儿童 ADHD 流行状况 Meta 分析 [J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(9): 1279-1283. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-09-10.

Tong L, Shi HJ, Zang JJ. Prevalence of ADHD in children of China: a systematic review and meta analysis [J]. *Chin J Public Health*, 2013, 29(9): 1279-1283. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-09-10.

[3] Song Y, Wang HJ, Ma J, et al. Secular trends of obesity prevalence in urban Chinese children from 1985 to 2010: gender disparity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53069. DOI: 10.1371/journal.pone.0053069.

[4] 王笑峰, 金力. 大型人群队列研究 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46(4): 406-412. DOI: 10.1360/N052016-00104.

Wang XF, Jin L. Large population-based cohort studies [J]. *Sci Sin Vitae*, 2016, 46(4): 406-412. DOI: 10.1360/N052016-00104.

[5] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341(6150): 1241214. DOI: 10.1126/science.1241214.

[6] Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity [J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 81-86. DOI: 10.1038/nature20784.

[7] Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes [J]. *JAMA*, 2017, 317(4): 355-356. DOI: 10.1001/jama.2016.20099.

[8] Green JM, Barratt MJ, Kinch M, et al. Food and microbiota in the FDA regulatory framework [J]. *Science*, 2017, 357(6346): 39-40. DOI: 10.1126/science.aan0836.

[9] Yang SP, Tan YF, Mei H, et al. Ambient air pollution the risk of stillbirth: a prospective birth cohort study in Wuhan, China [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2018, 221(3): 502-509. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.01.014.

[10] Liu HX, Lu S, Zhang B, et al. Maternal arsenic exposure and birth outcomes: a birth cohort study in Wuhan, China [J]. *Environ Pollut*, 2018, 236: 817-823. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.02.012.

[11] Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their

associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(7): 526-534. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30099-7.

[12] van Leeuw V, Leroy C, Englert Y, et al. Effect of maternal origin on the association between maternal height and risk of preterm birth in Belgium: a retrospective observational cohort study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e20449. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020449.

[13] 田甜. 脑卒中家族史、饮茶与缺血性脑卒中发病风险的前瞻性队列研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2017.

Tian T. The relationships between family history of stroke, tea and risk of ischemic stroke in China: a nationwide, prospective cohort study of 0.5 million adults [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2017.

[14] Qiu X, Lu JH, He JR, et al. The born in Guangzhou cohort study (BIGCS) [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(4): 337-346. DOI: 10.1007/s10654-017-0239-x.

[15] Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(2): 457-466. DOI: 10.3945/ajcn.117.153643.

[16] Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the collaborative project of development of anthropometrical measures in Twins (CODA Twins) study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(2): 371-379. DOI: 10.3945/ajcn.116.130252.

[17] 高文静, 李立明. 中国双生子队列研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(6): 828-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.027.

Gao WJ, Li LM. The Chinese national twin cohort: an update [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(6): 828-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.027.

[18] Zheng YF, Ding XH, Chen YX, et al. The Guangzhou twin project: an update [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2013, 16(1): 73-78. DOI: 10.1017/thg.2012.120.

[19] Liu QQ, Yu CQ, Gao WJ, et al. Genetic and environmental effects on weight, height, and BMI under 18 years in a Chinese population-based twin sample [J]. *Twin Res Human Genet*, 2015, 18(5): 571-580. DOI: 10.1017/thg.2015.63.

[20] 魏梅, 卞晓燕, Jane S, 等. 年龄与发育进程问卷中国常模及心理测量学特性研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12): 913-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.12.009.

Wei M, Bian XY, Jane S, et al. Studies of the norm and psychometrical properties of the ages and stages questionnaires, third edition, with a Chinese national sample [J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(12): 913-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.12.009.

[21] 刘国艳. 中国 12 ~ 36 月龄幼儿情绪社会性发展影响因素研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.

Liu GY. A study on the factors affecting the social-emotional development of toddlers at the age of 12 to 36 months in China [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2008.

[22] Gao WJ, Li LM, Cao WH, et al. Determination of zygosity by questionnaire and physical features comparison in Chinese adult twins [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2006, 9(2): 266-271. DOI: 10.1375/twin.9.2.266.

[23] Diegoli TM. Forensic typing of short tandem repeat markers on the X and Y chromosomes [J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2015, 18: 140-151. DOI: 10.1016/j.fsigen.2015.03.013.

[24] Cao MD, Balasubramanian S, Bodén M. Sequencing technologies and tools for short tandem repeat variation detection [J]. *Brief Bioinform*, 2015, 16(2): 193-204. DOI: 10.1093/bib/bbu001.

[25] Zhao JJ, Yang SP, Peng AN, et al. The Wuhan Twin Birth cohort (WTBC) [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2017, 20(4): 355-362. DOI: 10.1017/thg.2017.24.

(收稿日期: 2018-04-18)
(本文编辑: 万玉立)