

中国孕前队列研究现状

张玉^{1,2} 蒋泓^{1,2} 马晓英^{1,2} 武常倩^{1,2} 喇雪娜^{1,2} 钱序^{1,2,3}

¹复旦大学公共卫生学院妇幼与儿少卫生教研室,上海 200032; ²复旦大学公共卫生学院卫生安全教育部重点实验室,上海 200032; ³复旦大学全球健康研究所,上海 200032

通信作者:蒋泓, Email:h_jiang@fudan.edu.cn

【摘要】 孕前队列对于分析和探讨人类生殖健康、生命孕育前与早期阶段各种因素对妊娠结局和子代健康的影响具有重要价值。本文就中国已建立的孕前队列基本情况与特点进行综述。

【关键词】 妊娠; 队列研究

基金项目:上海市第四轮公共卫生三年行动计划重点学科建设(15GWZK0402); 上海市高峰学科建设; 上海市高水平地方高校建设; 上海市自然科学基金(19ZR1405900)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.023

Review on preconception cohort studies in China

Zhang Yu^{1,2}, Jiang Hong^{1,2}, Ma Xiaoying^{1,2}, Wu Changqian^{1,2}, La Xuena^{1,2}, Qian Xu^{1,2,3}

¹Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; ³School of Public Health and Global Health Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Jiang Hong, Email: h_jiang@fudan.edu.cn

【Abstract】 The preconception cohort is of great importance to explore and analyze the impact of multiple factors before and during pregnancy on human reproductive health, pregnancy outcomes and offspring health. This paper summarizes the information and characteristics of the preconception cohort studies in recent years in China.

【Key words】 Pregnancy; Cohort studies

Fund programs: The Fourth Round of Three-year Action Plan and Key Discipline Program on Public Health System Establishment of Shanghai (15GWZK0402); Peak Discipline Establishment of Shanghai; Shanghai High-level University Capacity Building; Discipline Development Project; Natural Science Foundation of Shanghai (19ZR1405900)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.023

出生队列研究是以特定时期出生的同一群人作为研究对象进行随访调查,探索遗传、环境因素与生长发育和终身健康的关联,出生队列研究可以在生命早期收集暴露情况,在验证胎源性疾病和早期预防方面具有重大意义。国际上规模较大的出生队列主要集中于欧洲地区,例如丹麦国家出生队列^[1-2]。我国出生队列起步较晚,但是近十年来,国家加大对公共卫生科研领域的投入,一批大型出生队列先后在安徽、上海、广州等地建立起来,并取得了不错的研究成果^[3-5]。

目前大部分出生队列研究多始于孕期,未包括孕前阶段。随着实验动物研究和人类研究的发展,人们开始将生命早期的范畴从孕期拓展至孕前期^[5-7]。2018年Lancet发表了3篇关于孕前健康的系列文章,分析和总结了孕前健康的主要风险因素(BMI、维生素和微量元素的摄入、饮食、体力活动、不良生活习惯等)如何影响妊娠结局与子代健康,提出了“孕前期(preconception period)”的新定义、强调了孕前健康的重要性并呼吁大家更多地关注孕前期健康和保健干预,以

改善孕产妇和儿童的健康状况^[6]。与孕期开始的出生队列相比,开展孕前队列研究可以提供生命形成前夫妇多种因素的暴露情况,收集全孕程的暴露信息,对生育能力和出生缺陷等问题的研究具有重要价值。孕前队列研究使人们有可能将预防保健服务提前到孕前期。

1984年,新西兰开展了前瞻性孕前队列研究^[7],1998年英国开展了队列研究“Southampton Women's Survey”(SWS)^[8],进入21世纪后,美国先后开展了队列研究“Environment and Reproductive Health”(EARTH)^[9]、“Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment”(LIFE)^[10-11]和“Pregnancy Study Online”(PRESTO)^[12],丹麦开展了队列研究“Smart-Gravid”^[13-14],荷兰开展了队列研究“Rotterdam Periconceptional Cohort/Predict Study”^[15]等。我国较早的孕前队列是1993年开展的中美叶酸预防神经管畸形项目^[16],推进了我国和全球围孕期和围产期增补叶酸的重要保健指南的制定。

本文对2018年12月前的中国已有孕前队列的基本情况

进行概述,纳入标准:从孕前开始采集信息或生物样本,并开展随访,记录从孕前到妊娠,并持续随访到分娩和出生后的长期队列平台。排除那些仅对国家免费孕前优生健康检查项目工作的数据库进行整理分析而无额外信息收集的研究。

1. 中美叶酸预防神经管畸形项目(Periconceptional Folic Acid Supplementation Cohort Study):1993年10月至1996年12月由北京大学生殖健康所负责的孕妇增补叶酸队列在江苏、浙江和河北3个省份的21个县(市)开展,该队列研究旨在评价妇女在妊娠前后服用单纯400 μg叶酸增补剂对胎/婴儿神经管畸形(NTDs)的预防效果。在知情同意的基础上各地区所有参加婚检或早孕妇女全部纳入。期间总计纳入25万妊娠前后叶酸增补妇女和23万叶酸增补妇女所生儿童,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10万余份生物标本库。研究结果显示,妇女在孕前和孕期每天增补叶酸在NTDs高发和低风险地区均可以降低神经管缺陷的发生风险。此外,叶酸增补还可以有效预防唇腭裂、肛门闭锁及自发性早产^[16],不会增加多胎及流产的危险性^[17]。

2. 环境铅污染对生殖生育影响的队列研究:该队列是1996年至1998年12月由安徽医科大学负责在安徽省池州市贵池区(建有铅锌冶炼厂)所建立,旨在研究环境铅污染对生殖生育(受孕时间、妊娠结局、胎儿宫内生长发育、婴幼儿体格增长和智力发育)的影响。期间共纳入211对准备生育且在贵池区居住1年以上的新婚夫妇,基线问卷调查获得对象的身高和体重、社会人口学特征、目前和既往疾病史、妇女生殖生育史、职业史、饮食习惯、个人嗜好和居住环境等情况,同时收集孕前夫妻的血液样本。自婚后停止避孕时开始每天记录“新婚日记”,直到确定临床怀孕或满1年未怀孕停止。对确定临床怀孕者从怀孕到住院分娩,每隔3个月随访1次,填写孕期随访表并收集孕中期血液;分娩后采集脐带血、收集新生儿出生信息并对子代进行体格检查、发育商数测定和问卷调查和收集婴幼儿指尖血。研究发现基线时女性血铅水平越高,受孕能力越低。研究认为环境铅污染对男、女性的生育力、妊娠结局和婴幼儿体格和智力发育有一定的不良影响^[18-19]。

3. 纺织工效学对女性生殖健康的流行病学研究:该队列研究是1996年8月至2000年12月由安徽医科大学在某大型纺织厂开展,旨在研究纺织厂工效学因素(噪音、高湿、全身振动、轮班、工作强度等)对临床受孕时间、临床自然流产以及对活产儿出生体重、孕周的影响。纳入年龄20~34岁、准备怀孕的女工。期间1005人参加了新婚队列;660人停止避孕后进入了孕前检测队列。所有新婚队列中女工临床怀孕后3个月进行孕期随访,收集有关暴露和怀孕结局(如自然流产、活产等)的信息,同时由专业人员在研究期间对每个女工岗位的5种工效学因素进行评价。研究结果显示在该纺织厂新婚女工中,工作强度对临床受孕时间有影响作用,且呈剂量反应关系,工作紧张可能与临床自然流产有关,强噪音、高湿与出生体重下降有关;高湿是低出生体重的危险因

素;轮班是分娩提前危险因素^[20]。

4. 二氧化硫(CS₂)对作业女工妊娠影响的前瞻性研究:该队列研究是1997年潍坊医学院通过招募停止避孕计划生育的女工,探究CS₂对作业女工妊娠的影响。基线时共招募623名孕前妇女,问卷调查获得女工一般情况、工作车间、工种及工作变化、月经初潮年龄及目前月经、生活习惯、既往生育和疾病史、配偶暴露史、吸烟和饮酒等情况。按是否暴露CS₂分为暴露组257人,对照组366人,进入队列后,从月经周期的第21天开始收集晨尿和隔日晨尿,至下次月经来潮或临床诊断妊娠为止,测定尿中人体绒毛膜促性腺激素浓度来判断早孕。每月采用气相色谱法对CS₂进行检测3次。研究结果提示女工接触CS₂是延长受孕时间的危险因素,暴露CS₂可致作业女工胚胎早期发育障碍。夫妻双方共同暴露CS₂也会影响妊娠结局^[21]。

5. 中国人群孕前队列:2008年由中南大学公共卫生学院在湖南省浏阳地区妇幼保健机构建立。该研究计划招募3000对孕前夫妻进入队列,旨在阐明先兆子痫的病因,探讨宫内发育迟缓和新生儿出生重量指数(PI)的孕前因素。截至2012年,共招募1915对孕前夫妻,在基线入组时抽取孕前夫妻的血液进行检测,获得孕前临床和生化数据;收集孕前夫妻的体重、血压等信息,然后跟踪随访分别在12~20孕周、33~36孕周、分娩时以及产后1年各时间点收集孕妇的血液、生化检测数据、体重、血压等临床数据以及脐带血。研究发现与孕前相比,孕妇的SBP和DBP在孕中期有所下降,然而在孕晚期有所上升^[22]。BMI、腰围、流产史、叶酸水平等一些孕前因素与宫内发育迟缓有关^[23]。新生儿出生PI与孕前经济收入水平、文化程度、腰围及胰岛素等有关^[24]。

6. 河南省农村育龄妇女不良妊娠结局的影响因素分析:该研究于2012年在河南省孟州市、辉县市、睢阳区和项城市4个项目点开展,旨在探讨影响河南省农村育龄妇女不良妊娠结局的危险因素。研究期间共招募17911名近半年内计划怀孕的育龄妇女,基线问卷调查获得纳入对象的疾病史、用药史、孕育史、家族史、饮食营养、生活习惯等信息。采用入户和电话调查相结合的方法对育龄妇女进行早孕情况(3个月随访1次)和妊娠结局随访,随访内容主要包括是否怀孕、末次月经时间、是否正确服用叶酸、是否接触过有毒有害物质、孕早期患病及服用药物情况以及妊娠结局、婴儿出生体重以及出生后42d存活情况等。研究表明高龄妊娠和不良妊娠史是不良妊娠结局的危险因素,正确服用叶酸是其保护因素^[25]。

7. 孕前保健对出生缺陷及其他不良妊娠结局的影响:该研究于2012年5月至2015年4月进行,旨在研究孕前保健对出生缺陷及其他不良妊娠结局的影响。纳入标准为近5个月内准备怀孕、年龄24~31岁的已婚待孕妇女,共有268名妇女进入该研究,抽签法随机分为观察组134例和对照组134例。观察组参加孕前保健:在对夫妇进行孕前风险评估完成之后,开展健康咨询服务,进行优生健康教育。在产前筛查时发放调查问卷,通过问卷调查形式对已婚待孕妇女的

孕前风险因素进行评估筛查,主要有家族史、一般状况、疾病史、生育史等。对照组未参加孕前保健。所有研究对象孕满3个月后,由计划生育服务人员负责随访孕早期主要危险因素暴露情况及采取保健措施情况,填写《妊娠早期情况随访表》,进行孕中期的免费产前筛查和产前诊断。定期开展产检工作,追踪妊娠结局,通过电话和拜访进行随访,并填写“婴儿与妊娠结局随访情况表”。研究发现孕前保健能减少出生缺陷,有利于其他不良妊娠结局的改善^[26]。

8. 上海优生儿童队列(Shanghai Birth Cohort, SBC):该队列于2012年由上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室建立,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,乃至成人期疾病与健康发生发展的影响。计划在上海市新华医院、国际妇幼和平妇幼保健院等10家妇幼机构招募3 000多名孕前及孕早期妇女,目前已招募超过1 175对孕前夫妻。在入组时对孕前夫妻进行调查问卷,内容包括经济情况、健康行为、生殖生育史、疾病史、用药史、家族疾病史、膳食、理化环境、社会心理环境等信息,同时收集孕前夫妻双方的血液和尿液。每两个月进行1次随访获得受孕信息,进入孕期后对产检的孕妇进行问卷调查,同时采集血液、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。并对出生后42 d、6月龄、12月龄、24月龄婴幼儿进行随访,了解喂养状况和行为习惯、评估生长发育情况、测试智力、筛查自闭症等。研究显示了双酚A、全氟烷基、氟烷基等环境污染物以及维生素D对孕妇和婴幼儿健康存在关联^[27-32]。此外,还发现了夫妻双方孕前疾病史、有害物质接触等孕前因素会增加自然流产的风险^[33]。

9. 复旦孕前队列(Preconceptional Offspring Trajectory Study, PLOTS):该队列是2016年9月由复旦大学公共卫生学院联合上海市嘉定区妇幼保健院(所)和江西省乐平市妇幼保健院共同建立。目前共有两个招募现场分别为嘉定区妇幼保健院(所)和乐平市妇幼保健院。该队列旨在研究孕前夫妻双方的环境暴露、健康的社会决定因素、生活方式和不同保健服务模式等对夫妇生育能力、妊娠结局和子代健康的影响。研究招募的对象是在妇幼保健院参加国家免费优生孕前健康检查的夫妻,至今已招募超过1 200对孕前夫妻。在入组时对孕前夫妻进行问卷调查,内容包括人口、经济情况、健康行为、生殖生育史、疾病史、用药史、家族疾病史、膳食、理化环境、社会心理环境等信息;同时收集夫妻双方的血液、尿液、指甲、头发等生物样本。每2个月通过电话进行1次随访获得受孕信息;在孕中期和孕晚期产检时收集生物样本,并完成1份孕晚期问卷调查;分娩时收集脐带血和胎盘等样本,产后收集胎粪、母乳等样本;分别于出生后42 d、6月龄、12月龄、24月龄对婴幼儿进行随访,了解喂养状况、评估生长发育情况并收集生物样本。

根据以上9个孕前队列的基本情况,我们总结中国孕前队列的特点如下:

1. 研究数量少。相比于孕期开始的出生队列^[2],有公开信息发表被纳入本文的孕前队列较少,其中仅上海优生儿童队列和复旦孕前队列为近期新建,其他的孕前队列在完成特定研究后已鲜见报道。Buck等^[34]在2004年开展的全球孕前队列综述中,2002年5月以前的国外孕前队列已有14个,提示中国孕前队列数量总体较少。

2. 开展规模较小。除了中美叶酸增补预防神经管畸形项目研究现场覆盖江苏、浙江、河北3个省份的21个县(市),研究对象超过24万之外,其他研究的现场多集中在某地区开展,大部分孕前队列研究的样本量集中在1 000~2 000人之间。由于前瞻性队列研究资源消耗大,随访时间长,所以在开展孕前队列时需要有足够的人力、财力、物力支持。

3. 生物样本收集不普遍,较少考虑父方因素。在纳入本文的9个孕前队列中,同时收集个人信息和采集生物样本的队列研究共5个,包括上海优生儿童队列、中美叶酸增补预防神经管畸形项目、复旦孕前队列、中南大学孕前队列以及安徽医科大学的环境铅污染对生殖生育影响的前瞻性孕前队列。与已有的研究相似^[35],我国现有的孕前队列大多集中在妇女健康对子代健康的影响,较少收集父方的样本和信息。在纳入本文的孕前队列研究中,只有安徽医科大学的环境铅污染对生殖功能的影响研究^[18]、上海优生儿童队列^[4]和复旦孕前队列3个队列研究收集孕前父方信息和生物样本。从理论上,父方的健康相关因素暴露会对夫妇双方的生殖行为与结局产生影响,有研究显示男性生殖系统异常可能会引起不育,男性的不良生活习惯如吸烟、饮酒也会对精子质量产生影响从而导致生育力和生育质量下降^[36]。我国免费孕前优生项目明确建议,男性也需要参加孕前检查。建议将来的孕前队列研究考虑父方因素的采集与分析。

4. 长期随访少,随访难度大。除了上海优生儿童队列和复旦孕前队列仍处于持续随访中,其他7个队列研究从公开资料显示,从建立到完成特定研究的随访周期是2~5年,关注的健康结局指标多集中于妊娠结束或婴幼儿时期,未见学龄期、青少年期和成年期的随访研究报道。大部分报道的国外孕前队列的随访周期为2~10年,目前仍在持续随访的研究有1998年英国开展的“Southampton Women's Survey”(SWS)^[8](已随访至11~13岁青少年期)和2004年美国开展的“Environment and Reproductive Health”(EARTH)^[9],已持续随访14年。

相对于从孕期开展的队列研究,孕前队列需要从孕前起随访研究对象,随访时间较长,研究对象发生的不确定因素多,容易发生失访,收集完整的信息也较难。本文纳入的孕前队列中,7个已完成的研究中从孕前至分娩最高的失访率约40%。国外的一些孕前队列研究也显示了失访率高的情况^[37-40]。但我国相对完善的户籍与居住信息登记制度,结合国家免费孕前优生健康检查项目,具备开展孕前队列研究的理想条件。

5. 多关注环境因素。孕前队列可以收集夫妇双方受孕前的多种因素暴露,为研究环境因素对生殖能力和母婴健康

结局的影响提供了很好的契机。纳入本文的 9 个孕前队列中,环境暴露是很多孕前队列关注的内容,例如,上海优生儿童队列探究了生命早期各种环境及遗传因素对儿童疾病和健康的影响^[27,29],安徽医科大学的 2 个孕前队列分别观察了环境铅污染对生殖生育的影响^[18]以及纺织厂工效学因素与女性生殖健康的关系^[20],山东大学的孕前队列观察了 CS₂对作业女工妊娠的影响^[21]。近来有孕前队列开始关注社会、心理、生物、环境等各方面因素,将为除了环境因素外的其他各类生命早期暴露因素对健康结局的影响提供有力的证据,例如,2016 年启动的复旦孕前队列不仅包括孕前夫妻双方的环境暴露,同时也关注健康的社会决定因素、生活方式和不同保健服务模式对生育能力、妊娠结局和子代健康的影响。

6. 国家免费孕前优生健康检查项目为近期开展的孕前队列建立提供了平台。2013 年起,国家开始全面实施国家免费孕前优生健康检查项目。该项目旨在为计划怀孕夫妻免费提供一系列的孕前优生保健服务。孕前检查,是针对所有孕前的夫妇进行相关风险因素筛查,提供咨询,及时发现危险因素^[41]。该项目为开展孕前队列研究提供了绝佳的机会。本文纳入的 9 个孕前队列中,复旦孕前队列的研究对象的招募就是依托于该项目。由于目前国家免费孕前优生健康检查收集的信息具有统一的形式与内容,对于开展特定的深入研究不够充分,所以复旦孕前队列收集了额外的个人信息与生物样本。

7. 大多在妇幼保健机构招募对象。目前我国的国家免费孕前优生健康检查项目的定点服务机构多为妇幼保健机构,同时妇幼保健机构是进行产前检查和提供分娩服务的地点,很多还包括了儿童期、青春期、育龄期和老年期的保健服务,覆盖了整个生命周期。在妇幼机构开展孕前队列现场具有以下优点:方便招募孕前夫妻或育龄妇女;可以借助妇幼机构为各阶段提供保健服务的时机开展队列随访;可以覆盖多个生命周期的关键阶段等。

总体而言,我国的孕前队列研究无论是设计还是实施现状都还在起步阶段,面临着许多挑战和机遇。由于孕前队列研究周期长,难度相对较大,与孕期开始的出生队列相比样本量普遍较小,研究包括出生缺陷在内的罕见病,统计效能可能不足。如今,国际上已经有很多出生队列都在进行全球性合作^[42],建立和完善孕前队列数据共享平台以及多地区合作的孕前队列将会成为未来研究趋势之一。近年我国各地区陆续开展了孕前队列研究,方向与内容逐渐多样化,不仅关注环境因素,也开始关注孕前和孕期社会、心理、生物各方面因素对亲代和子代健康结局的影响,并且结局评价指标逐渐丰富,包括生殖功能、妊娠结局和子代健康结局等。孕前队列的特点在于可以收集生命形成前和全孕程的各种因素暴露信息,若能实现长期、持续的随访,将有助于生命早期暴露与青春期、成年期疾病的关联研究,将进一步证实“健康与疾病的发育起源假说(Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD)”理论^[43]提供重要依据,为将来制定孕前保健干预策略和指南提供有力的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] 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.
- [3] 张淼,郑英杰. 中国母婴队列研究特点[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(1): 112-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.022.
- [4] Zhang M, Zheng YJ. Characteristics related to maternal and child cohort studies in China: a review [J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(1): 112-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.022.
- [5] 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.
- [6] Zhang J, Tian Y, Wang WY, et al. Toward a national birth cohort study in China [J]. Am J Public Health, 2016, 106(12): 2111-2112. DOI: 10.2105/AJPH.2016.303484.
- [7] Shen SM, Lu JM, He JM, 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.
- [8] Stephenson J, Heselhurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health [J]. Lancet, 2018, 391(10132): 1830-1841. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30311-8.
- [9] France JT, Graham FM, Gosling L, et al. A prospective study of the preselection of the sex of offspring by timing intercourse relative to ovulation [J]. Fert Steril, 1984, 41(6): 894-900. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)47904-5.
- [10] Inskip HM, Godfrey KM, Robinson SM, et al. Cohort profile: the southampton women's survey [J]. Int J Epidemiol, 2006, 35(1): 42-48. DOI: 10.1093/ije/dyi202.
- [11] Messerlian C, Williams PL, Ford JB, et al. The environment and reproductive health (EARTH) study: a prospective preconception cohort [J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2). Pii: hoyool. DOI: 10.1093/hropen/hoy001.
- [12] Buck Louis GM, Schisterman EF, Sweeney AM, et al. Designing prospective cohort studies for assessing reproductive and developmental toxicity during sensitive windows of human reproduction and development-the LIFE Study [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2011, 25(5): 413-424. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01205.x.
- [13] LIFE. Longitudinal investigation of fertility and the environment [EB/OL]. (2007-01-10) [2019-02-19]. <https://web.emmes.com/study/life/index.htm>.
- [14] Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. Design and conduct of an internet-based preconception cohort study in North America: pregnancy study online [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2015, 29(4): 360-371. DOI: 10.1111/ppe.12201.
- [15] Huybrechts KF, Mikkelsen EM, Christensen T, et al. A successful implementation of e-epidemiology: the Danish pregnancy planning study 'Snart-Gravid' [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(5): 297-304. DOI: 10.1007/s10654-010-9431-y.
- [16] Mikkelsen EM, Hatch EE, Wise LA, et al. Cohort profile: the Danish web-based pregnancy planning study - 'Snart-Gravid' [J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(4): 938-943. DOI: 10.1093/ije/dyn191.
- [17] Steegers-Theunissen RP, Verheijden-Paulissen JJ, van Uiter EM, et al. Cohort profile: the rotterdam periconceptional cohort (Predict Study) [J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(2): 374-381. DOI: 10.1093/ije/dyv147.
- [18] 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.

- [17] 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.
- [18] 沈彤. 环境铅污染对生殖生育影响的队列研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2002.
Shen T. A cohort study on the effect of environmental lead pollution on reproductive process and development in offspring [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2002.
- [19] 沈彤, 朱中平, 杨永坚, 等. 环境铅暴露的新婚女性血铅水平与受孕时间的队列研究[J]. *环境与健康杂志*, 2005, 22 (2) : 83–86. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5914.2005.02.001.
Shen T, Zhu ZP, Yang YJ, et al. Effect of environmental lead exposure on time to pregnancy of newly-married women [J]. *J Environ Health*, 2005, 22 (2) : 83–86. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5914.2005.02.001.
- [20] 黄爱群. 纺织厂工效学因素与女性生殖健康的流行病学研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2001.
Huang AQ. Ergonomic factors and female reproductive health [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2001.
- [21] 王志萍. 二硫化碳对作业女工早期妊娠影响及其作用机理的研究[D]. 济南: 山东大学, 2005.
Wang ZP. The effect and its mechanism of carbon disulfide on the early period of pregnancy of occupationally exposed women [D]. Ji'nan: Shandong University, 2005.
- [22] 文师吾, 谭红专, 谢日华, 等. 中国人群孕前队列研究先兆子痫: 原理、研究方法和基线结果[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2012, 37(11): 1081–1087. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.11.001.
Wen SW, Tan HZ, Xie RH, et al. A pre-conception cohort to study preeclampsia in China: rationale, study design, and preliminary results [J]. *J Central South Univ: Med Sci*, 2012, 37 (11) : 1081–1087. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.11.001.
- [23] 胡丽, 谭红专, 周书进, 等. 宫内发育迟缓的孕前因素研究[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(11): 1099–1103. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.003.
Hu L, Tan HZ, Zhou SJ, et al. Pre-conception factors for intrauterine growth retardation [J]. *J Central South Univ: Med Sci*, 2013, 38 (11) : 1099–1103. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.003.
- [24] 蔡畅, 周书进, 文师吾, 等. 孕前因素对新生儿出生重量指数的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(4): 342–345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.008.
Cai C, Zhou SJ, Wen SW, et al. Pre-conceptive factors on the birth ponderal index [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34 (4) : 342–345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.008.
- [25] 张军喜, 蒋丽芳, 柴健, 等. 河南省农村育龄妇女不良妊娠结局影响因素分析[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2017, 52(1): 54–57. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.01.015.
Zhang JX, Jiang LF, Chai J, et al. Influencing factors of adverse pregnancy outcomes among women of child-bearing age in rural areas of Henan province [J]. *J Zhengzhou Univ: Med Sci*, 2017, 52 (1) : 54–57. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.01.015.
- [26] 陈亮, 韦济鸿. 孕前保健对出生缺陷及其他不良妊娠结局的影响[J]. *医学综述*, 2016, 22 (11) : 2200–2202. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.11.036.
Chen L, Wei JH. Effect of preconception care on birth defects and other adverse pregnancy outcomes [J]. *Med Recapitul*, 2016, 22 (11) : 2200–2202. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.11.036.
- [27] Wang X, Ouyang FX, Feng LP, et al. Maternal urinary triclosan concentration in relation to maternal and neonatal thyroid hormone levels: a prospective study [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(6): 67017. DOI: 10.1289/EHP500.
- [28] Zhou W, Zhang LL, Tong CL, et al. Plasma perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances concentration and menstrual cycle characteristics in preconception women [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(6): 67012. DOI: 10.1289/EHP1203.
- [29] Wang X, Wang X, Chen Q, et al. Urinary bisphenol a concentration and gestational diabetes mellitus in Chinese women [J]. *Epidemiology*, 2017, 28 Suppl 1: S41–47. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000730.
- [30] Wang B, Chen Q, Shen LX, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in cord blood of newborns in Shanghai, China: implications for risk assessment [J]. *Environ Int*, 2016, 97: 7–14. DOI: 10.1016/j.envint.2016.10.008.
- [31] Wang H, Yu XD, Huang LS, et al. Fetal vitamin D concentration and growth, adiposity and neurodevelopment during infancy [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(10): 1396–1403. DOI: 10.1038/s41430-017-0075-9.
- [32] Yu XD, Wang WY, Wei ZZ, et al. Vitamin D status and related factors in newborns in Shanghai, China [J]. *Nutrients*, 2014, 6 (12) : 5600–5610. DOI: 10.3390/nu6125600.
- [33] 霍晓娜, 杨瑜麟, 黄红, 等. 孕前因素对自然流产影响的前瞻性研究[J]. *教育生物学杂志*, 2016, 4(2): 57–63. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4301.2016.02.002.
Huo XN, Yang YL, Huang H, et al. Effect of prepregnancy risk factors on miscarriage: a prospective study [J]. *J Bio-Educ*, 2016, 4(2) : 57–63. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4301.2016.02.002.
- [34] Buck GM, Lynch CD, Stanford JB, et al. Prospective pregnancy study designs for assessing reproductive and developmental toxicants [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (1) : 79–86. DOI: 10.1289/EHP6262.
- [35] 王磊, 孙蕾, 何晓燕, 等. 中国出生队列研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 556–560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.029.
Wang L, Sun L, He XY, et al. Birth cohort studies in China: a review [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38 (4) : 556–560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.029.
- [36] 何江, 余伍忠, 邹红云, 等. 吸烟对男性精液质量的影响[J]. *中国男科学杂志*, 2008, 22 (8) : 31–33, 37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2008.08.008.
He J, Yu WZ, Zou HY, et al. Influence of cigarette smoking on semen quality in males [J]. *Chin J Androl*, 2008, 22 (8) : 31–33, 37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2008.08.008.
- [37] Pyper C, Bromhall L, Dummett S, et al. The Oxford conception study design and recruitment experience [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2006, 20 Suppl 1: 51–59. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2006.00771.x.
- [38] Luderer U, Li T, Fine JP, et al. Transitions in pregnancy planning in women recruited for a large prospective cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(6): 1325–1333. DOI: 10.1093/humrep/dex065.
- [39] Baker D, Park C, Sweeney C, et al. Recruitment of women in the national children's study initial vanguard study [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(11): 1366–1374. DOI: 10.1093/aje/kwu062.
- [40] Stanford JB, Brenner R, Fetterer D, et al. Impact of preconception enrollment on birth enrollment and timing of exposure assessment in the initial vanguard cohort of the U.S. National Children's Study [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2015, 15: 75. DOI: 10.1186/s12874-015-0067-1.
- [41] 张世琨, 王巧梅, 沈海屏. 中国免费孕前优生健康检查项目的设计、实施及意义[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(3): 162–165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.03.002.
- [42] Zhang SK, Wang QM, Shen HP. Design, implementation and significance of the National Free Preconception Health Examination Project in China [J]. *Natl Med J China*, 2015, 95 (3) : 162–165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.03.002.
- [42] 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.
- [43] Gillman MW. Developmental origins of health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (17) : 1848–1850. DOI: 10.1056/NEJME058187.

(收稿日期: 2019-01-25)

(本文编辑: 万玉立)