

环境与儿童健康研究的设计：现状与发展

周志俊¹, 陶芳标²

1. 复旦大学公共卫生学院/公共卫生安全教育重点实验室, 上海 200032

2. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/出生人口健康教育重点实验室/人口健康与优生安徽省重点实验室/国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室, 安徽 合肥 230032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21161

摘要：

儿童健康是全民健康和素质的基础, 对儿童的终身发展至关重要。生命早期经历不良环境因素, 往往会对儿童健康产生深远影响。本文从不同研究设计角度出发, 介绍了环境与儿童健康相关研究的现状, 探讨了不同研究设计存在的不足, 包括: 因果方向的不确定性, 研究的论证力度不足, 大样本、前瞻性、多中心、代表性出生队列研究的缺乏。因此, 需要加强出生队列建设, 为环境与儿童健康相关公共卫生政策的制定提供高质量证据。

关键词：出生队列；生命早期；环境；儿童健康

Designs of studies on environment and children's health: Current status and development
ZHOU Zhijun¹, TAO Fangbiao² (1.School of Public Health/Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health/MOE Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle/Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics/NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract:

Children's health is the foundation of the health and well-being of the entire population, and it is vital to the life-long development of children. Exposure to adverse environmental factors in early life has a lifelong impact on children's health. From the perspective of different research designs, this review introduced the current status of research related to environment and children's health and pointed out the short comings of the applied designs, including uncertain causality, insufficient strength of evidence, and lack of large-sample, prospective, multi-center, and representative birth cohort studies. Therefore, it is necessary to strengthen the establishment of birth cohorts to provide high-quality evidence for the formulation of public health policies related to environment and children's health.

Keywords: birth cohort; early life; environment; children's health

儿童健康是全民健康的基础, 是经济社会可持续发展的重要保障。近几十年来, 尽管全球儿童健康状况得到明显改善, 但可持续发展目标中儿童健康指标的进展目前处于停滞不前的状态。随着工业化进程的快速发展, 生态环境发生了改变, 儿童青少年疾病谱不断重构, 儿童青少年健康面临一系列新的威胁, 包括气候变化、环境污染、不良生活方式和饮食、伤害和暴力等。人类在早期发育过程中经历不良环境因素, 可导致子代组织器官在结构和功能上发生永久性或程序性改变, 甚至影响成年期慢性非传染性疾病的发生和发展^[1]。因此, 为进一步提高儿童健康水平, 开展环境与儿童健康的相关研究至关重要, 其研究结果的论证力度也备受关注。

1 横断面调查设计的环境风险因素与儿童健康研究

环境污染物包括空气污染物、重金属、内分泌干扰物 (endocrine disrupting compounds, EDCs) 等, 对儿童的出生结局、生长发育、过敏性疾病、神经发育

组稿专家

周志俊 (复旦大学公共卫生学院), E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn
陶芳标 (安徽医科大学), E-mail: fbtiao@ahmu.edu.cn

基金项目

国家重点研发计划 (2018YFC1004200)

特约撰稿人



陶芳标, 二级教授, 博士生导师。出生人口健康教育重点实验室/人口健康与优生安徽省重点实验室主任, 安徽医科大学卫生管理学院院长。研究方向为生命早期环境暴露母婴健康效应、青少年发育与行为健康。兼任中华预防医学会儿少卫生分会副主任委员、公共卫生眼科分会副主任委员, 国家卫生健康委国家儿童青少年视力健康管理专家咨询委员会副主任委员, 教育部全国中小学健康教育指导委员会副主任委员。受聘《中国学校卫生》杂志总编辑和《中华预防医学杂志》副总编辑。

作者简介

周志俊 (1964—), 男, 博士, 教授;
E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn

通信作者

陶芳标, E-mail: fbtiao@ahmu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-04-14

录用日期 2021-07-15

文章编号 2095-9982(2021)09-0924-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

周志俊, 陶芳标. 环境与儿童健康研究的设计: 现状与发展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38(9): 924-929.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21161

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TAO Fangbiao, E-mail: fbtiao@ahmu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-04-14

Accepted 2021-07-15

►To cite

ZHOU Zhijun, TAO Fangbiao. Designs of studies on environment and children's health: Current status and development[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(9): 924-929.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21161

和行为问题等产生影响^[2]。横断面研究通过描述所研究的疾病或健康状况以及相关因素在调查人群中的分布,并按不同因素的暴露特征或疾病状态进行比较分析,从而建立病因假设。这种研究设计往往是环境风险因素与儿童健康研究的第一步。

1.1 空气污染

空气污染是影响儿童健康的最主要的环境风险因素,分为室外和室内空气污染。室外空气污染多是交通污染和工业废气,包括颗粒物(particulate matter, PM)、二氧化氮(nitrogen dioxide, NO₂)、二氧化硫(sulfur dioxide, SO₂)、臭氧(ozone, O₃)等;室内空气污染多指二手烟雾(second hand smoke, SHS)。澳大利亚儿童健康与空气污染研究(Australian Child Health and Air Pollution Study, ACHAPS)显示,NO₂浓度增加与儿童哮喘的患病率增加相关,且与儿童肺功能的下降相关^[3]。中国一项大型横断面调查发现,大气PM水平与儿童代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的患病率呈正相关,与腹部肥胖、空腹血糖升高相关,但未发现与儿童血压升高有关^[4]。另一项中国东北七城市(Seven Northeast Cities, SNEC)的横断面研究结果与前一项研究不同,该研究发现O₃和PM₁₀浓度与儿童血压呈正相关,NO₂浓度与男童血压呈正相关^[5]。

1.2 重金属

重金属如铅、镉、锰、汞等通过污染水土和食物进入人体,可在血液和尿液中检出,甚至可以通过胎盘屏障。多项研究发现重金属影响儿童身心健康,如儿童龋齿、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、神经发育受损、智力低下等^[6-9]。

1.3 环境EDCs

通过干扰激素功能,引起人群可逆性或不可逆性生物学效应的环境化合物被称为环境EDCs,包括邻苯二甲酸酯、双酚A、多环芳烃、持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)、有机氯农药(organochlorine pesticides, OCPs)、多溴二苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)、全氟化合物(perfluorinated compounds, PFCs)等。美国的全国健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)研究显示,酚类化合物可能与女童初潮年龄提前有关^[10]。Hendryx等^[11]发现,6~19岁年龄组儿童青少年尿中总多环芳烃代

谢物与较高的体重指数(body mass index, BMI)有关,而其他年龄组并未发现此关联。韩国两项横断面调查表明,EDCs可能会影响儿童神经行为发育,如邻苯二甲酸酯代谢物浓度与儿童智商(intelligence quotient, IQ)、词汇得分呈负相关^[12];双酚A也与学习障碍评估量表(Learning Disability Evaluation Scale, LDES)中学习能力呈负相关,同时与Achenbach儿童行为量表(Child Behavior Checklist, CBCL)得分呈正相关^[13]。美国俄亥俄州一项研究发现,全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)第二四分位数组儿童的ADHD患病率较第一四分位数组高,而第四四分位数组儿童的ADHD患病率较第一四分位数组低,呈现先升后降的趋势,可能是因为横断面调查未发现PFOA暴露与ADHD内在的关联^[14]。

1.4 不足之处

横断面调查的样本来自一般人群,具有较好的代表性,并且可同时观测多种风险因素对健康的影响。但横断面研究结果难以确定因果关系,可能会出现双向关联,得出的结论可靠性相比于分析性研究较低,还可能出现结果不一致的现象,如上述空气污染与儿童血压的研究^[4-5]。同时,一些横断面研究往往仅测量某一时点暴露或某一种暴露,未考虑时间效应和可能的混合暴露效应。

2 病例对照设计的环境与儿童健康研究

病例对照研究是根据疾病状态招募受试者,收集病例和对照过去的暴露情况,并进行比较,以评估暴露与疾病之间的关系;是一种回顾性的、由结果探索病因的研究方法,是在健康问题出现之后去追溯假定病因(如环境和遗传因素)的方法。

2.1 空气污染

不同国家研究了空气污染与出生缺陷、哮喘、神经发育和行为问题的关系。丹麦的一项病例对照研究表明儿童暴露于高水平PM_{2.5}比未暴露儿童更有可能患哮喘和持续性喘息^[15]。中国东北的一项基于人群的病例对照研究结果发现,母亲孕前和孕早期暴露于PM₁₀与胎儿多指和并指的发生风险增加有关^[16]。伊朗的一项研究显示儿童暴露于PM₁₀、SO₂、苯、甲苯、乙苯等空气污染物与孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)的发生风险无关^[17]。另一项来自韩国的基于社区的病例对照研究提示儿童暴露于SHS与儿童多动/冲动行为问题相关^[18]。

2.2 重金属

上述韩国的社区研究同时发现即使是低水平血铅也会与儿童注意力不集中相关,并与SHS协同作用增加儿童ADHD的发生风险^[18]。此外,中国湖北的一项病例对照研究表明母亲孕期暴露于较高水平铬可能会增加婴儿低出生体重(low birth weight, LBW)的发生风险,且这种关联在女婴中更显著^[19]。

2.3 环境EDCs

丹麦一项研究显示羊水中全氟烷基物质(perfluoroalkyl substances, PFASs)水平和儿童ASD发生风险呈负相关,这可能与PFASs具有弱雌激素作用和抗雄激素作用有关^[20]。西班牙一项采用新生儿纸血片进行的病例对照研究表明,PFASs与婴儿LBW相关,但未发现其与婴儿18月龄体重的关联^[21]。加拿大的一项研究表明孕妇暴露于三种BDEs(BDE-99, BDE-100, BDE-154)可能与男婴睾丸异常迁移有关^[22]。中国的一项研究显示儿童暴露于邻苯二甲酸酯可能会导致ADHD和内外化行为问题^[23]。另一项中国台湾的研究显示PFCs暴露与儿童哮喘相关^[24]。

2.4 不足之处

综上,虽然病例对照研究相对省力、省时间,并且较易于组织实施,但是仍存在以下局限性:(1)选择研究对象(病例和对照)时,难以避免选择偏倚;(2)获取以往信息时,难以避免回忆偏倚,特别是母亲在回忆孕前和孕期暴露危险因素信息时;(3)暴露与结局的时间先后常难以判断,所得结论仍需队列研究或者动物实验验证。

3 出生队列,为评价环境与儿童健康关系提供高质量科学证据

3.1 出生队列设计特点

出生队列研究是队列研究的一种特殊类型,它以出生人群(含母婴亲子对)为队列起点,研究生命早期和生命不同阶段多种暴露,环境与遗传因素交互作用和多种健康结局的关联效应^[25]。与临床试验研究设计不同之处在于,出生队列研究设计既没有对参与者进行干预、治疗或暴露,也没有指定参照组,在结局发生之前队列就已经确定,进而可判定暴露与结局之间的因果关联;同时,在一定程度上减少了回忆偏倚。值得关注的是,出生队列研究耗费的人力、时间和经费等成本较高,需要通过相对较长的随访时间获取结局数据,且不适用于研究罕见疾病的病因,但其

产出的研究结果比回顾性研究/横断面研究结果的论证强度更高。尽管随机双盲对照试验是因果关系论证强度最高的研究类型,但其并不适用于暴露对人体存在危害的情况。因此,基于出生队列研究,有利于识别生命历程中健康和疾病的潜在因果关联机制,为制定儿童青少年相关公共卫生政策提供循证依据,确保儿童青少年当下和未来健康。

3.2 国内外丰富的出生队列研究

目前,国内外出生队列研究非常丰富,尤其值得关注,包括世界上最早建立的出生队列即英国赫特福德郡出生队列(Hertfordshire Cohort Study, HCS)^[26]、目前规模较大的丹麦国家出生队列(Danish National Birth Cohort, DNBC)^[27]和挪威母婴队列(Norwegian Mother and Child Cohort Study, MoBa)^[28]、随访持续时间超过60年的英国儿童发育研究(National Child Development Study, NCDS)^[29]、关注代与代之间健康的英国埃文郡亲子纵向队列研究(Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC)^[30-31]等,这些出生队列研究各具特色,不同研究之间随访数据获取来源、随访年限和随访手段等均存在一定程度的差异。除上述丰富的国外出生队列,我国近年来也建立了许多优秀的出生队列,包括香港“九七”儿女出生队列(Children of 1997)^[32]、中国—安徽出生队列(China-Anhui Birth Cohort Study, C-ABC)^[33]、广州出生队列(Born in Guangzhou Cohort Study, BIGCS)^[34]、上海优生儿童队列(Shanghai Birth Cohort, SBC)^[35]等。尽管我国涌现了众多别具特色的出生队列,但总体出生队列建设比国外起步晚,不同信息系统之间联系不够紧密,出生队列信息和生物样本资源开放共享平台建设尚不完善,缺乏具有全国代表性的大样本、前瞻性、多中心出生队列,因此,我国出生队列建设仍需加强,为儿童青少年健康政策制定提供高质量研究证据。

3.3 基于出生队列的环境与儿童健康研究

据WHO报道,全球每年约有170万名5岁以下儿童死于环境相关疾病^[36],环境与儿童健康息息相关。目前,基于出生队列的环境与儿童健康研究产出的研究成果不胜枚举,下面将对近年来具有公共卫生意义的部分出生队列研究进行举例(表1)。基于以上前瞻性出生队列研究,发现孕期和儿童期暴露于空气污染物、重金属、环境EDCs等均会在一定程度上损害儿童健康,且危害可能具有远期效应。为从本质上降低儿

童死于环境相关疾病的发生风险,需要基于论证强度较高,适用性广泛,具有代表性的高质量出生队列研究,将儿童健康置于社会发展的核心,制定公共卫生政策。

表1 环境与儿童健康的国内外出生队列研究节选

Table 1 Representative domestic and foreign birth cohort studies on environment and children's health

出生队列/国家	年份	研究人群	暴露指标	主要结局	结果	公共卫生学意义
CANDLE/美国 ^[37]	2006—2011	822对母婴对	产前和产后NO ₂ 和PM _{2.5}	4~6岁儿童收缩压和舒张压	孕期PM _{2.5} 水平(尤其是孕中期)与儿童收缩压和舒张压升高有关。	制定可接受的空气污染物水平和恰当的监管政策,保护儿童心血管健康。
ALSPAC/英国 ^[38]	1991—1992	13963对母婴对	孕期和儿童期PM ₁₀	8岁和15岁儿童肺功能	孕期和儿童早期暴露于PM ₁₀ (源于道路交通)显著降低儿童肺功能。	采取与道路交通相关的空气污染控制措施,保护儿童呼吸健康。
SBC/中国 ^[39]	2013—2016	752对母婴对	孕期PFAS及其替代物全氟丁烷磺酸盐和全氟庚酸	新生儿性激素	孕早期全氟丁烷磺酸盐和全氟庚酸水平与新生儿促性腺激素呈负相关。	环境EDCs的替代物造成的危害不容小觑。
TMCHD/中国 ^[40]	2004—2011	191330对母婴对	产前和产后环境重金属砷、镉、铅、汞	儿童哮喘	孕期和新生儿时期铅暴露与儿童哮喘发生风险相关。	孕妇和婴儿尽量避免接触到空气污染、环境毒物和过敏原。
Dunedin study/新西兰 ^[41]	1972—1973	564名成人	11岁儿童血铅	45岁成人脑结构成像和认知测试	儿童期血铅水平越高,成人大脑皮质表面积越小,海马灰质体积越小,整体各向异性分数越低,脑龄指数越大。	儿童期暴露于高铅环境中的成年人,可能存在患神经退行性疾病风险。
DNBC/丹麦 ^[42]	1996—2002	67565对母婴对	孕期谷蛋白摄入	儿童1型糖尿病	孕期谷蛋白摄入量与儿童1型糖尿病发生风险密切相关。	关注含麸质食物的安全性。
MoBa/挪威 ^[43]	1999—2008	104946名孕妇	孕期叶酸补充和抗癫痫药物使用	儿童ASD	孕期服用抗癫痫药物且不补充叶酸的孕妇所孕育的儿童患ASD风险会增加5~8倍。	所有服用抗癫痫药物的孕妇均应持续补充叶酸。
NCDS/英国 ^[44]	1958	7466名成人	儿童青少年时期行为问题和情感症状	中后期炎症和心血管疾病指标、腰臀比、全因死亡率	儿童青少年时期持续行为问题和情感症状会增加中后期纤维蛋白原和C-反应蛋白水平,降低高密度脂蛋白水平,增加腹部肥胖和过早全因死亡率发生风险。	早期心理问题的有效干预可改善身体健康状况,降低过早死亡风险。

[注] CANDLE,儿童早期神经认知发育和学习影响因素;TMCHD,台湾母婴健康数据库;Dunedin study,新西兰但尼丁研究。

当前,我国尚缺乏高质量、大样本、有代表性的出生队列,给儿童健康相关的公共卫生政策和某些环境污染物限定水平标准的制定增加了难度。但是,我国在出生队列的建设方面也拥有独特的优势:(1)我国是人口大国,具备独特和较为完善的妇幼卫生制度和妇幼保健服务体系,为出生队列建设提供了研究平台;(2)《“十四·五”国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项》中强调加强妇女儿童健康保障,开展儿童健康促进与疾病防治研究,为前瞻性、大规模出生队列研究建设提供了强有力的政策和经费支撑;(3)国内优秀的研究平台和团队之间合作交流不断增进,为出生队列建设提供了丰富的经验;(4)社会对身心健康的意识不断加强,对研究调查接受度和认可度不断上升,为出生队列建设提供了人群基础。从制度体系、国家政策、研究经费、队列建设平台、队列建设经验到人群接受度等,出生队列建设均面临重要的机遇。因此,我国现阶段需要抓住机遇,加强出生队列建设,包括大规模的专病队列和多中心、前瞻性、代表性的出生队列,以改善儿童健康为目标,为环境与儿童健康事业发展提供高质量研究证据。

参考文献

- [1] GILLMAN MW. Developmental origins of health and disease [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (17): 1848-1850.
- [2] TSAI MS, CHEN MH, LIN CC, et al. Children's environmental health based on birth cohort studies of Asia (2) - air pollution, pesticides, and heavy metals [J]. Environ Res, 2019, 179: 108754.
- [3] KNIBBS LD, DE WATERMAN AM, TOELLE BG, et al. The Australian Child Health and Air Pollution Study (ACHAPS): a national population-based cross-sectional study of long-term exposure to outdoor air pollution, asthma, and lung function [J]. Environ Int, 2018, 120: 394-403.
- [4] ZHANG JS, GUI ZH, ZOU ZY, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and metabolic syndrome in children and adolescents: a national cross-sectional study in China [J]. Environ Int, 2021, 148: 106383.
- [5] ZENG XW, QIAN Z, VAUGHN MG, et al. Positive association between short-term ambient air pollution exposure and children blood pressure in China-Result from the Seven Northeast Cities (SNEC) study [J]. Environ Pollut, 2017, 224: 698-705.

- [6] MOSS M E, LANPHEAR B P, AUINGER P. Association of dental caries and blood lead levels [J]. *JAMA*, 1999, 281 (24) : 2294-2298.
- [7] HONG S B, IM M H, KIM J W, et al. Environmental lead exposure and attention deficit/hyperactivity disorder symptom domains in a community sample of South Korean school-age children [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (3) : 271-276.
- [8] CIESIELSKI T, WEUVE J, BELLINGER D C, et al. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (5) : 758-763.
- [9] BOUCHARD M F, SAUVÉ S, BARBEAU B, et al. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (1) : 138-143.
- [10] BUTTKE D E, SIRCAR K, MARTIN C. Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003—2008) [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (11) : 1613-1618.
- [11] HENDRYX M, LUO J. Latent class analysis of the association between polycyclic aromatic hydrocarbon exposures and body mass index [J]. *Environ Int*, 2018, 121 : 227-231.
- [12] CHO S C, BHANG S Y, HONG Y C, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (7) : 1027-1032.
- [13] HONG S B, HONG Y C, KIM J W, et al. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2013, 54 (8) : 890-899.
- [14] STEIN C R, SAVITZ D A. Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (10) : 1466-1471.
- [15] HOLST G J, PEDERSEN C B, THYGESEN M, et al. Air pollution and family related determinants of asthma onset and persistent wheezing in children : nationwide case-control study [J]. *BMJ*, 2020, 370 : m2791.
- [16] ZHANG J Y, GONG T T, HUANG Y H, et al. Association between maternal exposure to PM₁₀ and polydactyly and syndactyly : a population-based case-control study in Liaoning province, China [J]. *Environ Res*, 2020, 187 : 109643.
- [17] YOUSEFIAN F, MAHVI A H, YUNESIAN M, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and autism spectrum disorder in children : a case-control study in Tehran, Iran [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 643 : 1216-1222.
- [18] JOO H, LIM M H, HA M, et al. Secondhand smoke exposure and low blood lead levels in association with attention-deficit hyperactivity disorder and its symptom domain in children : a community-based case-control study [J]. *Nicotine Tob Res*, 2016, 19 (1) : 94-101.
- [19] XIA W, HU J, ZHANG B, et al. A case-control study of maternal exposure to chromium and infant low birth weight in China [J]. *Chemosphere*, 2016, 144 : 1484-1489.
- [20] LONG M, GHISARI M, KJELDEN L, et al. Autism spectrum disorders, endocrine disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid : a case-control study [J]. *Mol Autism*, 2019, 10 (1) : 1.
- [21] GROSS R S, GHASSABIAN A, VANDYOUSEFI S, et al. Persistent organic pollutants exposure in newborn dried blood spots and infant weight status : a case-control study of low-income Hispanic mother-infant pairs [J]. *Environ Pollut*, 2020, 267 : 115427.
- [22] GOODYER C G, POON S, ALEKSA K, et al. A case-control study of maternal polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and cryptorchidism in Canadian populations [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125 (5) : 057004.
- [23] HU D, WANG Y X, CHEN W J, et al. Associations of phthalates exposure with attention deficits hyperactivity disorder : a case-control study among Chinese children [J]. *Environ Pollut*, 2017, 229 : 375-385.
- [24] DONG G H, TUNG K Y, TSAI C H, et al. Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (4) : 507-513.
- [25] 陶芳标. 出生人口队列与精准预防 [M]. 上海 : 上海交通大学出版社, 2018.
- TAO F B. Birth cohort and precision prevention [M]. Shanghai : Shanghai Jiao Tong University Press, 2018.
- [26] SYDDALL H E, SAYER A A, DENNISON E M, et al. Cohort profile : the Hertfordshire cohort study [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34 (6) : 1234-1242.
- [27] OLSEN J, MELBYE M, OLSEN S F, et al. The Danish national

- birth cohort-its background, structure and aim [J] . Scand J Public Health, 2001, 29 (4) : 300-307.
- [28] MAGNUS P, IRGENS LM, HAUG K, et al. Cohort profile : the Norwegian mother and child cohort study (MoBa) [J] . Int J Epidemiol, 2006, 35 (5) : 1146-1150.
- [29] POWER C, ELLIOTT J. Cohort profile : 1958 British birth cohort (national child development study) [J] . Int J Epidemiol, 2006, 35 (1) : 34-41.
- [30] BOYD A, GOLDING J, MACLEOD J, et al. Cohort profile : the 'Children of the 90s'—the index offspring of the Avon longitudinal study of parents and children [J] . Int J Epidemiol, 2013, 42 (1) : 111-127.
- [31] FRASER A, MACDONALD-WALLIS C, TILLING K, et al. Cohort profile : the Avon longitudinal study of parents and children : ALSPAC mothers cohort [J] . Int J Epidemiol, 2013, 42 (1) : 97-110.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] QIU X, LU JH, HE JR, et al. The born in Guangzhou cohort study (BIGCS) [J] . Eur J Epidemiol, 2017, 32 (4) : 337-346.
- [35] ZHANG J, TIAN Y, WANG W, et al. Cohort profile : the Shanghai birth cohort [J] . Int J Epidemiol, 2019, 48 (1) : 21-21g.
- [36] World Health Organization. An estimated 12.6 million deaths each year are attributable to unhealthy environments [EB/OL] . [2021-04-07] . <https://www.who.int/news/item/15-03-2016-an-estimated-12-6-million-deaths-each-year-are-attributable-to-unhealthy-environments>.
- [37] NI Y, SZPIRO AA, YOUNG MT, et al. Associations of pre- and postnatal air pollution exposures with child blood pressure and modification by maternal nutrition : a prospective study in the CANDLE cohort [J] . Environ Health Perspect, 2021, 129 (4) : 047004.
- [38] CAI Y, HANSELL AL, GRANELL R, et al. Prenatal, early-life, and childhood exposure to air pollution and lung function : the ALSPAC cohort [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202 (1) : 112-123.
- [39] NIAN M, LUO K, LUO F, et al. Association between prenatal exposure to PFAS and fetal sex hormones : are the short-chain PFAS safer? [J] . Environ Sci Technol, 2020, 54 (13) : 8291-8299.
- [40] HSIEH CY, JUNG CR, LIN CY, et al. Combined exposure to heavy metals in PM_{2.5} and pediatric asthma [J] . J Allergy Clin Immunol, 2021, 147 (6) : 2171-2180.e13.
- [41] REUBEN A, ELLIOTT ML, ABRAHAM WC, et al. Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in midlife [J] . JAMA, 2020, 324 (19) : 1970-1979.
- [42] ANTIVORSKOV JC, HALLDORSSON TI, JOSEFSEN K, et al. Association between maternal gluten intake and type 1 diabetes in offspring : national prospective cohort study in Denmark [J] . BMJ, 2018, 362 : k3547.
- [43] BJØRK M, RIEDEL B, SPIGSET O, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero [J] . JAMA Neurol, 2018, 75 (2) : 160-168.
- [44] PLOUBIDIS GB, BATTY GD, PATALAY P, et al. Association of early-life mental health with biomarkers in midlife and premature mortality : evidence from the 1958 British birth cohort [J] . JAMA Psychiatry, 2021, 78 (1) : 38-46.

(英文编辑：汪源；责任编辑：丁瑾瑜)