

埃文郡亲子纵向研究队列及启示

刘婷婷, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/安徽人口健康与优生省级实验室, 合肥 230032

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 179 R 172

【文章编号】 1000-9817(2018)08-1277-04

【关键词】 队列研究; 儿童; 亲子关系

埃文郡亲子纵向研究队列 (Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort, ALSPAC) 又称为“90 年代的儿童” (children of 90s), 是目前世界上依从性最好、影响力最大的出生队列之一。埃文郡亲子纵向研究队列是由英国的布里斯托大学从 1991 年对居住于埃文郡的孕期妇女及其子女进行的长期、大规模的研究, 至今已经持续 20 多年。随后, 研究者又将范围扩大至以上 90 后儿童的下一代, 这是目前唯一包含三代人信息的一项出生队列研究, 为系统地研究健康的代际效应提供了平台, 也能揭示不同时代母婴健康状况的变化趋势。该项研究集中收集研究对象各种因素的暴露情况, 阐述了多种儿童及青少年健康问题的危险因素, 为今后的相关研究甚至政策制定提供了强有力的理论支撑。本文简介其研究设计、重要的结果, 并分析其对我国出生队列研究带来的启示。

1 研究方法

1.1 研究对象的选择 研究者在第一阶段时, 选取居住在埃文郡预产期在 1991 年 4 月 1 日到 1992 年 12 月 31 日之间的孕妇以及产下的儿童作为“90 年代的儿童”的研究样本^[1-2]。在研究进行到第二阶段即队列样本中最大子女达到 7 岁时, 研究者又从英国国家卫生服务生育记录 (UK National Health Service birth records) 招募儿童^[3-7]。除此之外, 研究对象还包括儿童的父亲、祖父母、兄弟姐妹。随着研究时间的推移又孕育出一类名为“90 年代儿童的下一代” (children of the children of the 90s, COC090s) 的样本。

1.2 研究变量及获得方法 ALSPAC 主要通过自填

式问卷、个人评估、生物样本和其他途径来获取研究对象的人体测量、社会经济特征、环境因素、生活方式以及各种健康状况等指标^[8]。

1.2.1 自填式问卷 ALSPAC 共设计了约 86 份自填式问卷, 其中包括涉及母亲健康、家庭环境、收入、教育、工作等因素的抚育者问卷 17 份, 配偶问卷 15 份, 涉及儿童健康、发育、行为、饮食等因素的主要抚养者填写儿童问卷 23 份, 涉及儿童牙齿、学校、家庭、喜好、物质滥用、心理健康等情况的儿童问卷 22 份, 以及涉及 Tanner 分期、月经初潮等情况的年度青春期发育问卷 9 份。

1.2.2 个人评估 个人评估资料中包括涉及人体测量 (如血压、肺功能、皮肤、头发等) 数据、肉眼观察数据和变应性测验 (如视力、听力、牙齿等) 数据的生理测量, 涉及适应性、记忆力、说话能力的认知测量, 涉及饮食、污染、教养、日托的环境测量以及血液样本^[14-16]。

1.2.3 生物样本 生物样本主要包括母亲的血液和尿液, 父亲的血液和唾液, 脐带血和切片、胎盘, 儿童的牙齿、头发、指 (趾) 甲、血液、唾液和尿液等。

1.2.4 其他 除了上述几种来源之外, ALSPAC 还通过 DNA、直接学校联系、健康记录和外接数据库等获取大量的相关数据, 为研究提供了更为完整详细的健康信息^[14-16]。综上所述, ALSPAC 研究对象的选择即数据收集过程如图 1 所示^[17-18]。

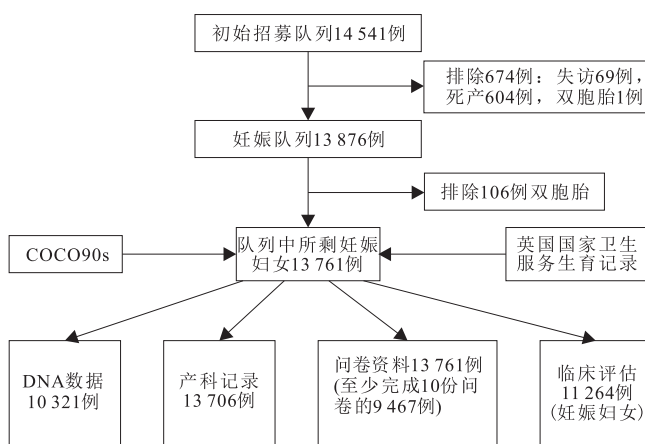


图 1 ALSPAC 研究对象选择即数据收集流程

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81330068)。

【作者简介】 刘婷婷 (1995-), 女, 安徽六安人, 在读硕士, 主要研究方向为妇幼卫生。

【通讯作者】 陶芳标, E-mail: fbtao@126.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.08.051

2 重要研究成果

2.1 儿童和青少年肥胖环境危险因素 由于儿童期肥胖率的日益上升及其与日后长期或短期不良后果之间的密切联系,儿童期肥胖已经成为一项重要的公共卫生问题。对儿童期肥胖的流行病学病因研究而获得的对该问题的理解可以帮助各部门建立预防策略。对人一生暴露的测量、体力活动的客观测量以及饮食和体成分更加精确的测量等前瞻性研究,将能够更好地识别环境暴露改变所造成的累积效应或其对人生历程关键时期的影响^[19-23]。ALSPAC 招募了约 14 500 名预产期在 1991 年 4 月 1 日至 1992 年 12 月 31 日的孕妇,从那时起,儿童及其家人一直受到详细的追踪。

ALSPAC 收集了 7 岁儿童的身高、体重数据并计算出体质量指数 (body mass index, BMI),再根据英国 1990 年的参考指标来确定肥胖与否。得出各种环境暴露与儿童肥胖的关系如下:(1)母亲的受教育水平与儿童肥胖之间呈负相关(母亲为低教育水平的儿童肥胖率是母亲为高教育水平儿童肥胖率的 3 倍);(2)出生体重大的儿童更易发生肥胖(出生体重每增加 100 g 的 OR 值为 1.05, 95% $CI=1.03 \sim 1.08$);(3)母亲孕期吸烟的儿童更易发生肥胖(孕期每天吸 20 支烟的 OR 值为 2.10, 95% $CI=1.10 \sim 4.01$);(4)母乳喂养和后期引入主食与儿童肥胖的关系在调整后无统计学意义;(5)其他如儿童观看屏幕时间、睡眠规律等都与肥胖发生的关联有统计学意义。

2.2 儿童青少年精神病学研究

2.2.1 围生期抑郁的病程及危险因素 消极的自我思想可增加孕期抑郁的风险,孕期或产后分居、孕期家庭暴力、孕期进食障碍症、过去患过抑郁症和家庭类型等都可增加患产前或产后抑郁的风险;低 $\omega-3$ 脂肪酸的摄入、戒烟等均可降低患抑郁的风险^[24-25]。此外,父亲因素如未婚或单身妈妈也会增加患精神病的风险。

2.2.2 母亲和父亲抑郁对儿童发育的影响 母亲孕期抑郁与儿童外化困难、18~30 个月婴儿睡眠问题、11 岁时的行为问题以及母体营养不良有关,孕期抑郁也可能与子女 18 岁时的抑郁有关^[26];而父亲的产前抑郁可能与子女的注意力缺陷有关^[27-29]。

2.2.3 儿童期和青少年期抑郁的危险因素 早期的逆境、被兄弟姐妹欺负、母亲消极的自我思想、青春状态、全身炎症标志物白细胞介素 6 (IL-6) 过高等因素都可能与儿童期和青少年期抑郁有关。而血清 25 (OH) D3 和 25 (OH) D2 则可能是儿童期和青少年期抑郁的保护因素。

2.2.4 有关精神病经历的发病率及危险因素 12 岁儿童精神病经历 (psychotic experiences) 的患病率为 5% (与 18 岁青少年患病率相近)。18 岁青少年患精神病经历时间达到 1 年的比例为 1.3% (约为患精神分裂症的 100 倍)。有 1.7% 的 18 岁青少年符合精神错乱的标准,其中一半没有寻求专业帮助。12 岁时有精神病经历与 18 岁时的精神混乱显著相关 ($OR=12.7$, 95% $CI=6.2 \sim 26.1$)。不良的产前和围产期暴露如产妇感染、糖尿病、镇痛剂的使用、孕期吸烟、出生时缺氧以及低出生体重等都与子女精神病经历有关。童年期鼻咽病毒感染和过敏性疾病也与精神病经历有关。

2.2.5 抑郁和精神病经历之间的共同危险因素 欺凌与受害、感染以及遗传重叠等因素都同时与儿童抑郁和生病经历有关,是抑郁和精神病经历之间的共同危险因素^[30-31]。

2.3 儿童和青春期被退学研究 Paget 等^[32-33] 在 ALSPAC 队列中,研究了 8 岁和 16 岁被退学的研究对象分别是 8 245 和 4 482 人,其中 8 岁组中有 53 (0.6%) 人被退学,16 岁组中有 390 (16.7%) 人被退学。进一步进行单因素分析得出因果推断结果如下:8 和 16 岁组退学率男童高于女童,差异均有统计学意义 (P 值均 <0.01);低收入家庭的儿童、处于逆境家庭的儿童、母亲患有精神病的儿童、低智商儿童、有心理健康问题儿童、精神障碍儿童、社会交往困难儿童、具有反社会行为暴露的儿童、具有欺负他人或被欺负经历的儿童、低教育程度的儿童、具有特殊教育需求的儿童等在 8 和 16 岁时更容易被退学。而多因素分析的结果为:在调整了其他的混杂变量后,被临床诊断为有社会交往困难的儿童被退学概率高,其中 8 岁组的 OR 值为 7.4 (95% $CI=3.6 \sim 15.4$),16 岁组的 OR 值为 2.3 (95% $CI=1.5 \sim 3.5$)。

2.4 儿童血管健康问题的决定因素

2.4.1 血管基线直径的影响因素 体温和皮肤温度均与血管基线直径呈正相关 (r 值分别为 0.2 和 0.4, P 值均 <0.01)。基线血流与血管基线直径也呈较强的正相关 ($r=0.7$, $P<0.01$)。血管直径又与血流介导的血管扩张百分比 FMD 呈负相关,但绝对值与血管基线直径之间却未观察到有相关性 ($P=0.53$)。在单因素分析中,动脉的可扩张系数 (DC) 与脉搏波传播速度 (PWV) 之间呈微弱的相关性 ($r=-0.2$, $P<0.01$);且此种联系在多变量分析中校正了年龄、性别、肱动脉直径、收缩压/舒张压与温度之后,也没有实质性的改变。

2.4.2 血管测量与人体测量的环境影响因素 男童

比女童的血管更粗[血管直径分别为 (2.8 ± 0.3) mm 和 (2.6 ± 0.3) mm, $P<0.01$), 且男童比女童也有更小的 FMD, DC 和更大的 PWV (P 值均 <0.01), 即使在校正血管直径因素之后也是如此。随着年龄的增加(即使在很小范围内), PWV 也会随之而增加。

2.5 母亲孕前 BMI 与子女 DNA 甲基化之间的代际关系 研究表明, 孕妇孕前的 BMI 与子女脐带血中 cg27146050 甲基化的关联有统计学意义($P=0.027$), 并且二者之间呈现负相关, 但是母亲 BMI 与青春期中子女的 cg27146050 甲基化呈正相关^[34-35]。除此之外, 母亲 BMI 还与 HIF3 其他 4 个 CpG 位点 (cg 20667364, cg 26749414, cg 25196389 和 cg 23548163) 的甲基化呈正相关^[36-38]。

3 启示

3.1 埃文郡亲子纵向研究队列的优势与不足 埃文郡亲子纵向研究队列随访时间长且失访人数少, 利用多种可靠的健康检查全面系统地记录研究对象孕前、孕期、产后及其子女出生前后各个时间段的纵向数据, 能够有效地控制回忆偏倚, 保证了研究数据的准确性; 研究因素多且研究范围广, 收集了包括父母和子女基因型、人体测量学资料、态度和行为、体力和其他健康危险因素、骨矿物质含量、过敏症状和心理健康、环境因素等在内的多种指标, 为其后多种健康状况的病因和机制研究提供了充足的证据支撑; 包含了三代人群的系统的健康信息, 能够较为系统地研究健康的代际效应, 从而反映不同时代母婴健康状况的变化趋势。

埃文郡亲子纵向研究队列所纳入的研究对象大多是居住于埃文郡且自愿参加的人群, 可能会受到社会经济条件的影响, 导致研究人群不能完全代表原人群; 研究持续的时间较长, 因此在随访过程中一些变量如社会经济状况的变化也可能是潜在的混杂因素, 会对研究结局产生影响。

3.2 对中国开展类似研究的启示 中国作为最大的发展中国家, 伴随着经济的飞速发展, 居民的健康问题特别是慢性非传染病的流行及其疾病负担也日趋严峻。通过大型的出生队列研究, 可从生命历程视角揭示生命早期、出生后至老年阶段的环境与社会因素的影响作用、敏感期和累积效应, 阐明遗传和环境的交互作用及慢性非传染病的发生和发展, 为慢性非传染性疾病的防治提供理论依据和实践观察^[39]。然而, 我国出生队列研究起步较晚, 埃文郡亲子纵向研究队列应能给中国学者以启示: (1) 暴露与结局的多元性。一种暴露可能导致多种结局, 而一种结局也定是由多

种暴露综合作用所致; 如高脂饮食是肥胖等在内的多种代谢性疾病的危险因素, 而肥胖又是高脂饮食等多种行为、环境和遗传因素综合作用的结果^[40-42]。因此, 提示研究者在建立出生队列研究时应尽可能收集多种健康资料以提供更多的病因线索。(2) 样本量要足够大且随访时间要足够长; 作为前瞻性队列研究, 大样本可降低失访对研究结果的影响, 且研究结局是在研究开始时没有出现的, 因此需要长时间的随访才能尽可能观察到真实的结局。(3) 要有客观且公认的研究标准。

4 参考文献

- [1] BARAZZETTA M, GHISLANDI S. Family income and material deprivation: do they matter for sleep quality and quantity in early life? Evidence from a longitudinal study[J]. *Sleep*, 2017, 40(3): 1-9.
- [2] COLE T J, KUH D, JOHNSON W, et al. Using super-imposition by translation and rotation (sitar) to relate pubertal growth to bone health in later life: the medical research council (mrc) national survey of health and development.[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(4): 1125.
- [3] JIANG Y, LI Z, LIU Z, et al. mirDNMR: a gene-centered database of background de novo mutation rates in human[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D796-D803.
- [4] BUJAKOWSKA K M, FERNANDEZGODINO R, PLACE E, et al. Copy-number variation is an important contributor to the genetic causality of inherited retinal degenerations[J]. *Gen Med*, 2016, 19(6): 643.
- [5] FRYSZ M, DEERE K, LAWLOR D A, et al. Bone mineral density is positively related to carotid intima-media thickness: findings from a population based study in adolescents and pre-menopausal women[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(12): 2139-2148.
- [6] GILLY A, RITCHIE G R, SOUTHAM L, et al. Very low-depth sequencing in a founder population identifies a cardioprotective APOC3 signal missed by genome-wide imputation[J]. *Hum Mol Gen*, 2016, 25(11): 2360-2365.
- [7] RAKESMITH M, DUTT A, FONVILLE L, et al. Volumetric, relaxometric and diffusometric correlates of psychotic experiences in a non-clinical sample of young adults[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12(C): 550-558.
- [8] GRANELL R, HENDERSON A J, STERNE J A. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the avon longitudinal study of parents and children: a population-based birth cohort[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 1060-1070.
- [9] AUDREY S, BROWN L, CAMPBELL R, et al. Young people's views about consenting to data linkage: findings from the pearl qualitative study[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2016, 16(1): 1-13.
- [10] HOWE L D, SMITH A D, MACDONALD WALLIS C, et al. Relationship between mediation analysis and the structured life course approach[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(4): 1280-1294.
- [11] HUMPHRISS R, HALL A J, BAGULEY D M. Prevalence and characteristics of spontaneous tinnitus in 11-year-old children[J]. *Int J Audiol*, 2016, 55(3): 1.

- [12] GOLDING J, GREGORY S, EMOND A, et al. Prenatal mercury exposure and offspring behaviour in childhood and adolescence [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 57: 87-94.
- [13] HOLROYD C R, OSMOND C, BARKER D J, et al. Placental size is associated differentially with postnatal bone size and density [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31 (10): 1855-1864.
- [14] JOINSON C, SULLIVAN S, GONTARD A V, et al. Stressful events in early childhood and developmental trajectories of bedwetting at school age [J]. *J Pediatr Psychol*, 2016, 41 (9): 1002.
- [15] LEREYA S T, WINSPIER C, TANG N K, et al. Sleep problems in childhood and borderline personality disorder symptoms in early adolescence [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2016, 45 (1): 1-14.
- [16] AUDREY S, BROWN L, CAMPBELL R, et al. Young people's views about the purpose and composition of research ethics committees; findings from the pearl qualitative study [J]. *BMC Med Ethics*, 2016, 17 (1): 53.
- [17] STERGIAKOULI E, MARTIN J, HAMSHERE M L, et al. Association between polygenic risk scores for attention-deficit hyperactivity disorder and educational and cognitive outcomes in the general population [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 46 (2): 421-428.
- [18] CATHERINE Q, PEARSON R M, ALAN S, et al. Are female children more vulnerable to the long-term effects of maternal depression during pregnancy [J]. *J Affect Disord*, 2016, 189: 329-335.
- [19] CHARAKIDA M, JONES A, FALASCHETTI E, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (25): 2643-50.
- [20] EMMETT P M, JONES L R. Diet, growth, and obesity development throughout childhood in the avon longitudinal study of parents and children [J]. *Nutr Rev*, 2015, 73 (3): 175-206.
- [21] RICHMOND R C, TIMPSON N J, FELIX J F, et al. Using genetic variation to explore the causal effect of maternal pregnancy adiposity on future offspring adiposity: a mendelian randomisation study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14 (1): e1002221.
- [22] BOYD A, GOLDING J, MACLEOD J, et al. Cohort profile: the 'children of the 90 s'-the index offspring of the avon longitudinal study of parents and children [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42 (1): 111-127.
- [23] CARSLAKE D, PINGER P R, ROMUNDSTAD P, et al. Early-onset paternal smoking and offspring adiposity: further investigation of a potential intergenerational effect using the hunt study [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (12): e166952.
- [24] GEULAYOV G, METCALFE C, GUNNELL D. Parental suicide attempt and offspring educational attainment during adolescence in the avon longitudinal study of parents and children (alspac) birth cohort [J]. *Psychol Med*, 2016, 46 (10): 2097-2107.
- [25] WINSPIER C, HALL J, STRAUSS V Y, et al. Aetiological pathways to borderline personality disorder symptoms in early adolescence: childhood dysregulated behaviour, maladaptive parenting and bully victimisation [J]. *Border Person Disord Emot Dysregul*, 2017, 4 (1): 10.
- [26] HAYES J F, KHANDAKER G M, ANDERSON J, et al. Childhood interleukin-6, c-reactive protein and atopic disorders as risk factors for hypomanic symptoms in young adulthood: a longitudinal birth cohort study [J]. *Psychol Med*, 2017, 47 (5): 984-986.
- [27] JONES H J, STERGIAKOULI E, TANSEY K E, et al. Phenotypic manifestation of genetic risk for schizophrenia during adolescence in the general population [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73 (3): 221.
- [28] DAVIES G, MARIONI R E, LIEWALD D C, et al. Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK biobank [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21 (6): 758-767.
- [29] KINGSBURY M, WEEKS M, MACKINNON N, et al. Stressful life events during pregnancy and offspring depression: evidence from a prospective cohort study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 55 (8): 709-716.
- [30] SIMPKIN A J, HOWE L D, TILLING K, et al. The epigenetic clock and physical development during childhood and adolescence: longitudinal analysis from a UK birth cohort [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 69 (1): 594-558.
- [31] NIVARD M G, GAGE S H, HOTTENGA J J, et al. Genetic overlap between schizophrenia and developmental psychopathology: longitudinal and multivariate polygenic risk prediction of common psychiatric traits during development [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43 (6): 1197-1207.
- [32] PAGET A, PARKER C, HENLEY W, et al. Which children and young people are excluded from school? findings from the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC) [J]. *Lancet*, 2015, 385: S76.
- [33] MEYER E, CARSS K J, RANKIN J, et al. Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia [J]. *Nat Gen*, 2016, 49 (2): 223-237.
- [34] FERGUSSON E, MAUGHAN B, GOLDING J. Which children receive grandparental care and what effect does it have [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2008, 49 (2): 161-169.
- [35] MCCARRON P, DAVEY S G, HATTERSLEY A T. Type 2 diabetes in grandparents and birth weight in offspring and grandchildren in the alspac study [J]. *J Epidemiol Commun Health*, 2004, 58 (6): 517.
- [36] RICHMOND R C, SHARP G C, WARD M E, et al. DNA methylation and bmi: investigating identified methylation sites at hif3a in a causal framework [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (5): 1231.
- [37] MICALI N, DE S B, PLOUBIDIS G B, et al. The effects of maternal eating disorders on offspring childhood and early adolescent psychiatric disorders [J]. *Int J Eat Disord*, 2013, 47 (4): 385-393.
- [38] SMITH G D, STEER C, LEARY S, et al. Is there an intrauterine influence on obesity? evidence from parent-child associations in the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC) [J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92 (10): 876.
- [39] 陶芳标. 开拓我国儿童早期发育与终生健康关系的出生队列研究 [J]. *中国学校卫生*, 2006, 27 (9): 737-738.
- [40] 李飞扬, 陶芳标. 纽约上州儿童出生队列研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28 (4): 484-486.
- [41] 孙丽, 许韶君, 陶芳标. 成年期慢性非传染性疾病早期起源的研究进展基于赫尔辛基出生队列研究 [J]. *现代预防医学*, 2014, 41 (18): 3398-3400.
- [42] 侯方丽, 许韶君, 陶芳标. 巴西 Pelotas 的 3 次出生队列研究及其启示 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2013, 24 (6): 950-953.