



中国出生队列生物样本资源建设进展

杜江波^{1,2}, 周昆¹, 林苑^{1,2,3}, 蒋杨倩^{1,2,3}, 柯康^{1,2}, 马红霞^{1,2}, 夏彦恺^{2,4}, 胡志斌^{1,2}, 沈洪兵^{1,2*}

1. 南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室, 南京 211166;
2. 南京医科大学公共卫生学院, 全球健康研究中心, 流行病学系, 南京 211166;
3. 南京医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 南京 211166;
4. 南京医科大学公共卫生学院毒理学系, 南京 211166

* 联系人, E-mail: hbshen@njmu.edu.cn

收稿日期: 2023-05-12; 接受日期: 2023-08-04; 网络版发表日期: 2024-06-07

国家重点研发计划(批准号: 2021YFC2700600, 2021YFC2700705)

摘要 我国近年来人口自然增长率持续下降, 不孕不育发生率居高不下, 辅助生殖治疗对子代人口健康的影响尚不完全清楚. 因此, 生殖和妇幼健康相关研究的重要性日益凸显. 出生队列研究是专门用于研究生命早期暴露对孕期和子代近、远期健康影响的经典人群研究设计, 已经被用于研究生命早期遗传、环境、社会心理、营养等因素对妊娠结局和子代结局的影响. 作为一个复杂的研究资源平台, 多个国家已经在该领域取得显著的成效. 我国也积极尝试出生队列建设, 取得一些成功经验, 积累大量的生物样本资源, 这些生物样本资源对于将来探索生殖和妇幼健康相关重大科学问题奠定坚实基础. 本文全面介绍了国内外出生队列及其生物样本资源建设进展和面临的挑战, 展望了出生队列生物样本资源建设发展方向和未来前景, 以期为我国人口高质量发展提供重要借鉴与参考.

关键词 出生队列, 生物样本, 人类遗传资源, 共享合作

近年来, 我国人口基本国情正在经历重大转变. 人口自然增长率持续下降, 2022年出现61年来的首次人口负增长^[1,2]. 由于育龄人口和初婚人数的减少, 叠加婚育年龄推迟和生育意愿下降, 人口下降趋势可能还会持续. 在这种情况下, 贯彻“优生优育”政策的显得尤为迫切. 特别是针对生殖健康、优生优育等重大问题应搭建高水平研究平台, 汇集优质研究资源, 开展高水平研究. 出生队列作为开展生殖健康和母婴健康

相关研究的重要平台和资源库, 受到各国研究者的普遍重视. 我国在这一领域尽管起步相对较晚, 但发展很快. 在取得一些成绩的同时也暴露出一些问题, 需要领域内形成广泛共识, 深度合作, 以创新性研究成果, 为人民健康事业奠定基础, 为我国人口政策的制定提供决策依据. 本文即围绕出生队列阐述生殖和妇幼健康研究资源建设和利用的现状和问题, 并提出相应的应对策略.

引用格式: 杜江波, 周昆, 林苑, 等. 中国出生队列生物样本资源建设进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1008–1020

Du J B, Zhou K, Lin Y, et al. Progress in biological sample resources development of birth cohort in China (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1008–1020, doi: [10.1360/SSV-2023-0036](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0036)

1 出生队列的重要意义

1.1 我国人口妇幼健康面临新的挑战

自中华人民共和国成立以来,我国生殖、妇幼健康事业取得巨大发展.1949~2019年的70年间,孕产妇死亡率从1500/10万下降到17.8/10万,新生儿死亡率从200/1000人下降到5.6/1000人^[3].然而,伴随着近年来居民生活方式的快速转变以及自然和社会环境的急剧变化^[4],儿童青少年神经行为发育异常、过敏性疾病和代谢性疾病发病率快速上升^[5~7].同时,不良妊娠结局和出生缺陷发生率长期居高不下^[8].目前认为,这些疾病的发生可能是胎儿在子宫内不良暴露所造成的^[9].已经有证据指出,妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期等常见妊娠期合并症不仅严重危害孕产妇健康,也对子代出生后的近、远期健康状况产生持久的不利影响.因此,持续关注母、儿健康状况的长期变化趋势,识别相关影响因素,并深入探讨其疾病结局发生发展的作用机制,对于提升我国人口的整体健康水平具有重要意义.

1.2 辅助生殖人口健康状况需要长期关注

目前,不孕不育也已成为重大全球公共卫生问题^[10],约有10%~15%的夫妇患有生育障碍.辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)作为治疗不孕不育的首选策略,从1978年首个试管婴儿诞生以来,已经产生数百万子代,发达国家中辅助生殖孕育的婴儿占比已达4%甚至更高^[11].我国每年出生的辅助生殖子代预计也已超过50万人^[3].然而,由于辅助生殖过程存在的额外用药和冷冻配子、胚胎等操作,其安全性一直以来备受关注.最近的研究显示:与自然妊娠相比,通过体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)和单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)受孕的孕妇发生妊娠期高血压和先兆子痫的风险更大^[12],早产、低出生体重、出生缺陷等不良出生结局的风险显著增加^[13~15].除使用辅助生殖技术的过程之外,试管婴儿还受到潜在不孕因素的影响.因此,试管婴儿和不良出生结局之间的联系是源自辅助生殖技术本身还是不孕因素亟待深入研究.

1.3 出生队列是开展生殖和妇幼健康研究的重要基础

队列研究作为最经典的流行病学设计之一,在因

果关联的探讨方面具有独特优势^[16].其中,出生队列是专门用于研究生命早期暴露对孕期和子代近、远期健康影响的队列研究设计.出生队列通常以母子对或家庭为单位招募孕早期的孕妇及其配偶加入队列,然后在孕中期、孕晚期和分娩期等多个时间点采集父母双方和子代的环境、行为、营养膳食、精神心理、临床诊疗等数据和血液、尿液等多种类型生物样本,继续随访并收集子代出生后近远期多个时间点的体格发育、神经行为发育、疾病表型、营养膳食等多个方面的数据.由于这种设计是个体从宫内时期开始,在其整个生命早期中都被纵向跟踪,因此出生队列使研究者能够描绘早期暴露与后续结局之间的关联^[17].世界各国已经在出生队列建设方面取得积极进展.

2 出生队列的起源和发展

2.1 国外出生队列的发展

西方国家出生队列研究开展较早.这些出生队列的设计方案给我国出生队列建设提供很好的借鉴.北欧国家的出生队列大都基于其完善的人口健康登记系统,医疗相关数据全面,并且可以完整获取子代远期健康结局数据.这些队列采集的生物样本类型也都非常丰富.例如:芬兰赫尔辛基出生队列(Helsinki Birth Cohort Study, HBCS)招募1934~1944年间在芬兰赫尔辛基出生的13345名婴儿^[18],保藏血液、唾液样本、胎盘等生物样本,被认为是世界上最早建立的出生队列.该队列重点关注早期生长和生活条件对健康的长期影响,包括心血管疾病及其危险因素、心理、衰老和癌症.丹麦国家出生队列(Danish National Birth Cohort, DNBC)于1996年成立,招募10万名孕早期女性,在孕期和子代多时间点对母亲进行随访^[19],同时该队列也建立生物样本库,采集外周血、脐带血、尿液、粪便、精液等生物样本^[20].其优势在于整合丹麦国家统计局关于人口统计、医疗、出生、死因登记和劳动力市场等完善的登记系统数据^[20].挪威母子队列研究(The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study, MoBa)于1999~2009年间招募95000家庭,收集夫妻双方孕期调查问卷,在子代6个月、18个月和3岁时进行随访,此外还收集父母双方外周血、脐带血和尿液.该队列主要围绕烟草、饮食、环境、家庭和生活方式等相关因素对母子的近远期健康影响^[21].还有一些出

生队列尽管样本量不大, 但是其研究目标聚焦, 特色鲜明, 也在一些特定的领域显示出独特的优势。例如: 波士顿医学中心于1998年启动波士顿出生队列(Boston Birth Cohort, BBC)^[22], 以应对美国人口中持续上升的早产率以及黑人、原住民和有色人种之间长期存在的巨大早产率差异。该队列招募8733个母子对, 其中3592名儿童参加儿童健康研究, 平均随访时间为14.5年, 收集血液、胎盘、尿液、粪便等多种生物样本。纽约上州儿童研究的样本量为5868, 其重点关注不孕不育治疗对子代健康的长期影响^[23]。此外, 荷兰、加拿大、巴西、日本、韩国、澳大利亚、南非等国家和地区陆续开展出生队列建设。这些队列都结合自身特点和研究导向而设计, 特色鲜明, 在相关研究领域产生重要影响(表1)。

2.2 我国出生队列建设的进展

出生队列建设具有不可替代的重大战略意义。近年来我国积极推进出生队列建设, 目前已建立具备一定规模和影响力的出生队列。中国-安徽出生队列(China-Anhui Birth Cohort Study, C-ABCS)于2008年启动建设, 该队列招募来自中国安徽省六个主要城市的孕妇, 收集人口统计学、职业、营养和社会心理因素等问卷数据和临床检查检测数据, 同时分别在孕早期、孕中期和孕晚期采集孕妇血液样本^[24]。上海出生队列(Shanghai Birth Cohort, SBC)于2013年开始以家庭为基础招募研究对象, 旨在研究遗传、环境和行为等因素对人群生育能力、妊娠结局、儿童生长发育及疾病风险的影响, 该队列是世界卫生组织领导的环境与儿童健康国际出生队列小组(Environment and Child Health International Birth Cohort Group, ECHIBCG)成员^[25]。广州出生队列研究(The Born in Guangzhou Cohort Study, BIGCS)旨在研究中国南方城市社会、生物和环境因素对妊娠和儿童健康的影响, 该队列主要纳入居住在广州并在孕早期到广州市妇女儿童医疗中心接受产前护理的孕妇, 随访数据对接医疗和行政数据系统, 并计划对接学校入学率和国家考试记录等数据^[26]。武汉健康宝贝队列(Wuhan Healthy Baby Cohort, WHBC)于2021年开始招募, 设计严谨, 是国内比较有代表性的出生队列。该队列从2021年开始招募, 纳入20000对夫妇, 着重探讨环境暴露对子代健康的近、远期影响^[27]。此外, 甘肃兰州、浙江嘉兴等地区也陆

续建立各具特色的出生队列。2016年, 中国国家出生队列(China National Birth Cohort, CNBC)启动建设, 计划以家庭为单位招募3万个自然妊娠家庭和3万个辅助生殖治疗家庭的人群, 开展长期随访。截至2020年, CNBC已经纳入6万多个自然受孕家庭, 基于高质量的数据和生物样本, CNBC将发挥极其重要的支持作用, 对中国妇幼保健和生殖健康产生深远影响^[28]。此后, 建设出生队列的重要性形成更加广泛的认同和共识, 例如: “北京顺义妇幼健康之约队列(China Longitudinal Environmental, Genetic, and Economic Cohort, CHALLENGE)”^[29], 以医院为基础进行研究对象招募, 覆盖孕期和产后多时点生物样本、问卷和电子病例信息, 为该地区妇幼人群健康研究水平的提升奠定基础(表2)。

总体看来, 我国出生队列发展呈现出下列趋势: (i) 生物样本采集类型更丰富, 具有更大潜在科学价值; (ii) 发达地区出生队列建设较多, 为今后更广范围的队列招募积累成功经验; (iii) 更多关注辅助生殖人群, 顺应我国辅助生殖人群快速增加的现实需求; (iv) 初产妇比例较高, 在相关研究结果进行解读是需要充分考虑由此带来的潜在偏倚。

3 出生队列生物样本库的现状

3.1 出生队列生物样本库的发展现状

生物样本库是通过标准化的流程收集并长期储存人体生物样本及样本相关信息的资源库^[30]。多组学检测技术和精准医学的发展也促进队列建设和生物样本库建设的融合发展。挪威公共卫生研究所建立的挪威母婴出生队列研究^[31], 专门建立挪威母婴队列研究生物样本库^[32], 已存储超过38万份样本, 计划保存时间长达100年。丹麦政府建立的丹麦国家生物样本库(Danish National Biobank), 保藏超过2500万份生物样本, 并对本国和世界各地的科学家开放。丹麦国家出生队列在孕早期采集孕妇血液样本, 24 h内完成现场采样、样本转运并保藏在丹麦国家生物样本库^[33]。我国的广州出生队列在广州市妇女儿童医疗中心建设超800 m²的生物样本库, 保存外周血、脐带血、脐带、胎盘、干血片等生物样本, 引进自动化液氮罐及-80℃全自动存储系统, 已储存约230万份生物样本, 为开展妇女儿童健康与疾病临床研究和转化医学研究

表 1 国际代表性出生队列列表

Table 1 List of globally representative birth cohorts

队列名称	国家	开始年份	样本量	生物样本类型	特点	目标	网址
赫尔辛基出生队列研究	芬兰	1934	13345	血清、血浆、尿液、口腔拭子、唾液样本、胎盘、脐带血	数据涵盖, 产前、幼儿期和晚年期等全生命周期	研究早期成长和生活条件对心血管疾病、心理健康、衰老和癌症的长期影响	https://neurodegenerationresearch.eu/cohort/helsinki-birth-cohort-study/
芬兰北部出生队列	芬兰	1966	12231	血液、粪便、尿液、唾液、毛发	以家系为单位进行招募, 收集两代人的社会、遗传和环境因素数据	聚焦早产和宫内生长迟缓的危险因素, 以及这些早期不良事件对子代随后的发病和死亡的影响	https://www oulu.fi/en/university/faculties-and-units/faculty-medicine/northern-finland-birth-cohorts-and-arctic-bio-bank/research-program-health-and-well-being
巴西出生队列研究	巴西	1982	5914	血液、DNA	基于三个年代出生人口建立队列, 采取多次家庭入户随访调查, 随访率高	关注不同时代和不同社会阶层母婴健康状况的变化趋势和影响因素	http://www.epidemiologia.ufpel.org.br/projetos_de_pesquisas/estudos/coorte_1982
澳大利亚原住民出生队列	澳大利亚	1987	686	脐带血、胎盘	随访率高, 标准化收集全面的健康数据	研究胎儿生长受限的原因、患病率及其与成人慢性病的关联	—
“出生到二十岁”	南非	1988	3273	—	涵盖贫困、移民、政治暴力、医疗服务、儿童保育等数据	与生活方式相关的疾病的发病率, 包括生殖障碍、糖尿病、心血管疾病	http://www.wits.ac.za/birthto20
丹麦国家出生队列	丹麦	1996	100000	血浆、血清、尿液、粪便、精液、头发、胎盘	前瞻性收集数据, 样本量大, 结合各类国家登记系统数据	早期暴露与远期疾病之间的因果关系以及疾病预防的可能性	https://www.dnbc.dk
波士顿出生队列	美国	1998	8733	红细胞、血浆、脐带血、胎盘	使用病例对照研究设计对早产儿进行抽样	建立大型的综合数据库和生物样本库	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228875
挪威母子队列研究(MoBa)	挪威	1999	114000	血液、脐带血、尿液、DNA、RNA、血浆	样本量大, 涵盖大量暴露与结局数据, 可以研究相对罕见的疾病和基因-环境的相互作用	主要研究暴露因素如烟草、饮食、环境、家庭 and 生活方式等对母子的近远期健康影响	https://www.fhi.no/moba-en
北海道出生队列	日本	2002	20926	血浆、血清、尿液、脐带血	以医院为基础的队列; 收集环境暴露数据	低水平环境暴露和遗传易感性对产前、婴儿期和幼儿期发育和健康的影响	—
荷兰 Generation R	荷兰	2002	9778	血液、尿液、DNA	多民族队列; 随访从胎儿至成年	旨在确定早期环境和遗传因素对胎儿、儿童期和青年期生长、发育和健康的影响	https://generationr.nl/
韩国儿童环境健康研究	韩国	2007	70000	血液、尿液	以医院和社区为基础; 收集环境暴露信息	调查出生前和出生后环境暴露对从胎儿早期到成年早期的生长、发育和健康的影响, 包括妊娠结局、神经发育、哮喘、肥胖	https://www.ehtis.or.kr/kochens/index.do

(表1续1)

队列名称	国家	开始年份	样本量	生物样本类型	特点	目标	网址
纽约上州儿童研究	美国	2008	5868	—	利用出生证明登记建立出生队列评估生殖相关损害和生殖相关治疗与儿童生长发育之间的联系	关注孕前健康及不孕不育治疗与儿童生长发育的联系, 提出可能可行的干预措施	https://www.albany.edu/sph/upstate-kids
魁北克出生队列	加拿大	2010	81496	—	使用行政卫生数据库, 人口覆盖率高	卡介苗接种与儿童哮喘、糖尿病间的关联	https://www.epi.inrs.ca
千禧年出生队列	英国	2000	18552	唾液、牙齿	收集代际信息, 与国家健康健康	吸烟、饮酒、母乳喂养等与子代超重	—

提供基础支撑作用。CNBC生物样本库于2015年建成并投入使用, 占地2000 m², 具有较高的信息化管理水平, 建设目标是动态保藏来自6万家庭约180万份高质量的生物样本, 为今后妇幼相关领域研究提供丰富的样本和数据资源。

3.2 出生队列生物样本库建设的标准化和规范化

出生队列生物样本库的建设在场地、硬件、软件、标准操作流程(standard operating procedure, SOP)以及样本保藏资质等多个方面均有标准化要求。2019年正式实施的《生物样本库质量和能力通用要求》(GB/T 37864—2019)是生物样本库领域的首个国家标准, 该标准的发布标志着我国生物样本库建设进入标准化时代。例如: CNBC生物样本库建立全工作流程SOP体系, 内容涵盖生物样本采集、收集、处理、转运、入库、质控、出库等。对样本库环境温度、湿度和冰箱运行状态等都需要进行实时监控。样本库必须设置双供电系统, 确保生物样本库在极端条件下的安全运行。为实现对生物样本的入库、出库和使用进行高效管理, 智能化的生物样本库信息系统也是标准化配置。目前CNBC生物样本库已成为国际生物和环境样本库协会(International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER)会员并通过ISO9001:2015质量管理体系认证, 获得国家科技部人类遗传资源保藏和样本信息采集审批。基于CNBC还制定“出生队列技术规范 第1部分: 现场调查”(T/CPMA 015.1-2020)、“出生队列技术规范 第2部分: 长期随访”(T/CPMA 015.2-2020)、“出生队列技术规范 第3部分: 成员信息系统”(TCPMA 015.3-2020)等团体标准, 出版《出生队列建设标准与适宜技术》(人民卫生出版社), 推动出生队列朝着更规范的方向发展^[34]。2019年, 中华人民

共和国国务院颁布《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》^[35], 对人类遗传资源的采集、保藏、利用、对外提供和相关法律责任提出明确的规定。2021年, 《中华人民共和国生物安全法》^[36]开始施行, 国家从法律层面进一步加强对生物样本资源的管理。这些法律法规的颁布为我国出生队列生物样本资源的规范建设和高质量发展奠定制度基础。

4 出生队列生物样本资源的特点和用途

出生队列生物样本资源有着“样本类型多样, 多时间节点采样, 研究范围广泛”等鲜明特征^[37]。此外, 不同出生队列的设计初衷通常有所侧重, 在采样类型、储存方式和研究目的等方面既有各自的特点、也有很多共性要求(表3)。因此, 充分认识出生队列生物样本资源特点, 对高质量建设出生队列生物样本资源, 充分发挥生物样本资源价值具有重要意义。

4.1 多时点生物样本对探索孕期动态变化具有独特优势

在妊娠过程中, 孕妇生理机能和解剖学状态都发生着持续的变化。从受精卵到胚胎再到发育成熟的胎儿的整个生长和发育过程也与母体有着复杂的物质、能量交换和神经内分泌调控。因此, 出生队列生物样本采集通常覆盖多个时间节点。以母子对为纳入对象的出生队列^[38], 通常会收集孕妇孕早、中、晚期和分娩以及子代出生后近期和远期的生物样本。多个时间点意味着研究者可以基于这些生物样本描绘出关键分子标志物的动态变化轨迹。相比于单一时点的检测, 连续动态的检测数据显然具有更大优势。同时, 多时点重复的组学测量数据也给分析策略和算法都提出新的要

表 2 国内代表性出生队列列表

Table 2 List of representative birth cohorts in China

队列名称	省份/城市	成立年份	样本量	生物样本类型	特点	目标	网址
香港“1997年儿童”出生队列	香港	1997	8327	血液	较大的样本量、独特的历史背景、种族同质性及较高的随访率	婴儿生长模式、母乳喂养、二手烟暴露、早产、空气污染和社会经济地位对子代的影响, 以及健康的代际关系	http://hku.hk/apr-may97/
嘉兴出生队列	浙江	1999	338413	—	详细记录儿童生命最初几年的饮食摄入量、行为信息和生长模式	中国儿童产前危险因素、早期喂养习惯和肥胖间的关联	—
武汉双胞胎生育队列	湖北	2006	14869	血液、尿液、脐带血、脐带、羊水、胎盘、母乳、胎粪、阴道分泌物	基于武汉双胞胎出生登记处, 招募双胞胎	关注出生时和儿童时期的表观遗传标志物, 提供影响表型的宫内和早期生活暴露因素	http://www.whfuyou.com:8090/dl/
中国-安徽出生队列	安徽	2008	11421	血液、血清	以家庭为单位, 随访率较高	孕期环境暴露对出生缺陷及儿童生长发育的影响	—
广州出生队列研究	广东	2012	30000	血液、脐带血、胎盘、脐带、粪便	以家庭为单位	调查中国南方城市环境中社会、生物和环境因素对妊娠和儿童健康及发育的影响	http://www.bigcs.com.cn
武汉健康宝贝队列	湖北	2012	>20000	血液	以家庭为单位	确定早期环境和遗传原因与妊娠并发症、胎儿和儿童生长发育的关联	https://mp.weixin.qq.com/s/bJDfQMOjDM4-GulwNnq9xXQ
上海出生队列	上海	2013	4127	血液、尿液、颊粘膜拭子、胎盘、脐带血、头发、指甲	以家庭为单位, 有孕前队列和怀孕队列, 涵盖城市、郊区和农村的多中心研究	研究遗传、环境和生活方式因素对生育、怀孕、儿童生长和发育的影响以及儿童疾病的危险因素	—
中国国家出生队列	中国内地 (不含港澳台地区)	2016	180000	血液、尿液、粪便、脐带血、胎盘、精液、卵泡液	以家庭为单位; 辅助生殖和自然妊娠对比设计	辅助生殖对于子代出生缺陷等健康结局的影响	http://cnbc.njmu.edu.cn/cnbc/index.asp
天津出生队列	天津	2017	30000	血液、尿液、粪便、母乳、胎盘、脐带血、脐带	以家庭为单位, 收集多种生物样本	研究早期暴露与长期健康结局之间的因果关系	—
北京顺义妇幼健康之约队列	北京	2018	9635	血液、尿液、粪便、脐带、脐带血、胎盘、唾液、阴道分泌物、足跟血、母乳	以医院为基础, 覆盖孕期和产后五个阶段的生物样本、心理问卷和电子病例信息	探讨孕期暴露对子代健康的远期影响; 报道 COVID-19流行期间的不良妊娠结局的增加趋势	—

求. 近期, 一篇发表在*Cell*的研究通过动态分析30名孕妇多个孕周血浆样本的非靶向代谢组, 应用机器学习算法成功构建“代谢分子时钟”, 可以用于预测孕龄, 预测能力优于传统的基于B超的方法. 同时, 该研究还揭示多种重要代谢分子在孕期的轨迹变化模式, 对于

深入理解妊娠进程调控有重要价值^[39]. 另一项发表在*Nature*的研究通过检测孕期多时点血浆游离RNA, 通过机器学习方法构建先兆子痫预测模型, 取得理想的预测效果^[40]. 由此可见, 出生队列多时点动态数据为解读研究经典表型提供新的途径. 但这并不意味着单

表 3 出生队列相关主要生物样本类型及其用途

Table 3 Primary types of birth cohort bio-samples and their respective purposes

样本名称	采集容器类型	保藏条件	用途
血液	含EDTA或肝素钠抗凝采血管	-80℃	分离血浆、血细胞等, 或直接进行核酸提取
血清	聚丙烯样本管	-80℃	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子、暴露组等多组学检测
血浆	聚丙烯样本管	-80℃	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子、暴露组等多组学检测
白细胞	聚丙烯样本管	-80℃或-20℃	基因组检测
红细胞	聚丙烯样本管	-80℃或-20℃	基因组检测
血细胞	聚丙烯样本管	-80℃或-20℃	基因组检测
滤纸片血斑	含湿度指示卡的无菌密封袋	-80℃或-20℃	基因组检测
精浆	聚丙烯样本管	-80℃	代谢组、蛋白质组、炎症因子、暴露组等多组学检测
尿液	聚丙烯样本管、玻璃冻存管	-80℃或-20℃	暴露组等多组学检测
卵泡液	聚丙烯样本管	-80℃	代谢组、蛋白质组、炎症因子、暴露组等多组学检测
唾液	含PBS冻存管	-80℃或-20℃	基因组、微生物组检测
羊水	聚丙烯样本管	-80℃	代谢组、蛋白质组、炎症因子等多组学检测
母乳	聚丙烯样本管	-80℃	代谢组、蛋白质组等多组学检测
胎盘	冻存管或含RNALater冻存管	液氮	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子等多组学检测
脐带	冻存管或含RNALater冻存管	液氮	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子等多组学检测
精子	聚丙烯样本管	液氮	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子等多组学检测
鼻咽拭子	聚丙烯样本管	-80℃	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子、微生物组等多组学检测
口腔拭子	聚丙烯样本管	-80℃	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子、微生物组等多组学检测
阴道分泌物	聚丙烯样本管或无菌运输拭子	-80℃	基因组、代谢组、蛋白质组、炎症因子、微生物组等多组学检测
粪便	无菌冻存管	-80℃	微生物组检测
头发	无菌冻存管	4℃	元素组检测、基因组检测
指甲	无菌密封袋	4℃	元素组检测、基因组检测

时点的样本和数据就失去价值。单时点、多组学数据仍然在回答特定科学问题中发挥重要作用。例如：哈佛大学一项基于LIFECODES出生队列的研究利用孕中期的尿样本检测金属元素、邻苯二甲酸酯、酚类和多环芳烃等暴露组学检测，还用血浆样本检测脂质代谢、炎症、氧化应激和血管生长因子等，发现多个影响这些因子的重要环境化学物。但是也必须承认，这样的研究只能提供关联证据，无法确证其因果关系^[41]。

4.2 出生队列采集的生物样本类型多样

出生队列的另一个独特之处在于样本采集类型丰富，不仅收集血液、尿液等常规样本，还会收集精液、卵泡液、脐带血、胎盘、羊水等特殊类型的生物样

本。基于血液、尿液等样本可用于生命早期环境化学物暴露的评估，并研究其暴露水平与不良妊娠结局、出生结局、儿童疾病等的相关性^[42,43]。荷兰Generation R队列收集孕期血液样本和子代10岁时的核磁共振成像结果，发现母体促甲状腺激素与子代总灰质体积和皮层灰质体积呈倒U形关联^[44]。一项基于“武汉健康宝贝队列”的出生队列研究发现不同孕期的尿液双酚A浓度与子代出生体重和体重指数(body mass index, BMI)呈负相关^[27]。丹麦国家出生队列的一项基于18岁以上子代精液质量的研究发现这些男性的精子质量与其在母体内接受的不良暴露有关，为“男性不育相关疾病的胎儿起源假说”提供证据^[45]。卵泡液是辅助生殖出生队列特有的生物样本，有研究对通过辅助生殖技术

助孕的女性卵泡液进行研究,发现卵泡液中较高浓度的全氟烷基酸与较差的胚胎质量相关^[46]。安徽出生队列研究表明:脐带血中维生素D水平与胎儿生长之间呈现倒U型关系,且在维生素D中等浓度时,发生小于胎龄儿的风险最低^[47]。胎盘是位于母体和胎儿血管床之间的界面,它介导母体和胎儿营养和废弃物的交换。有研究发现邻苯二甲酸盐的产前浓度和不良出生结局以及胎盘组织一些mRNA表达水平变化存在相关性^[48]。此外,一些化学物质可以通过胎盘屏障进入羊水,波斯出生队列研究表明在产妇的羊水中可以检测到对羟基苯甲酸酯,且羊水中对羟基苯甲酸酯水平与新生儿的出生大小之间存在显著相关性^[49]。

出生队列子代出生以后采集的胎粪、母乳、外周血、尿液等多种生物样本对于子代健康研究也十分重要。在南非出生队列的一项研究中,科学家通过检测胎粪发现艾滋病感染、新生儿早期喂养方式和分娩方式对新生儿粪便菌群定植模式产生影响^[50]。母乳是婴儿成长最重要的天然食物,它含有婴儿成长必需的所有营养和免疫成分,其组分的人群差异可能与子代生长发育有关^[51]。挪威的一项研究发现妊娠期体重增加过多与母乳中单不饱和脂肪酸含量增加和多不饱和脂肪酸(n-3 PUFA)含量降低有关,同时发现母乳中单不饱和脂肪酸不足会增加婴儿肥胖风险^[52]。澳大利亚的一项出生队列研究发现学龄前儿童血铅含量均低于5 $\mu\text{g/dL}$,血铅水平较之前调查显著下降,证明儿童铅暴露风险控制措施发挥明显作用^[53]。

4.3 基于出生队列家系样本探索跨代遗传与子代疾病风险的关系

早期出生队列以母子对为单位来招募研究对象^[54]。随着认识的深入,父方因素对子代生长发育的影响也逐渐受到重视^[55],越来越多的出生队列以家庭为单位招募研究对象^[56],同时关注父母双方因素对子代的影响^[57]。CNBC致力于研究辅助生殖技术对生殖健康、妊娠结局和出生结局等的影响。该队列设计之初就以家庭为单位进行招募和随访。该队列最新研究发现:通过ART产生的后代中新生突变的增加主要来源于父亲,这表明ART本身可能不是新生突变积累的主要原因,强调对于使用ART助孕的家庭,评估父方因素的重要性^[58]。在挪威母子队列的一项研究基于710个家系研究母亲和父亲围产期脂质和代谢特征与

新生儿脐带血脂和代谢特征之间的关联,发现母亲、父亲的代谢物和多种脐带血代谢物显著相关,这可能会导致子代远期心血管疾病风险上升^[59]。同样在MoBa队列,研究人员发现父母对后代内化问题的影响主要是由于遗传变异导致,而不是父母基因通过环境的间接影响^[60]。这些研究进一步凸显基于家庭的出生队列对于疾病病因的探索具有十分重要的意义。

5 出生队列生物样本和数据资源的共享

出生队列生物样本资源蕴含着丰富的科学研究价值,这是各国竞相开展出生队列研究的主要原因。同时需要注意的是,出生队列研究资源只有通过更广泛研究者参与才能充分发掘其科学价值。因此,不同出生队列将各自的生物样本资源进行公开共享是大家共同的诉求,也只有做到这一点才能形成更好的共建、共享、共赢的可持续发展机制。

5.1 国内出生队列生物样本资源开放共享的探索

我国近年来已经建成一定规模的出生队列样本库,但是在生物样本资源共享机制尚处于论证和探索阶段^[61]。从积极的角度看,出生队列生物样本资源的公开共享已经成为领域内的广泛共识,主要有以下几点原因:首先,国内各出生队列存在地域、民族、遗传背景等差异,一些队列之间的样本和数据资源类型存在互补性,共享合作可以使样本更具有代表性,研究结果外推性更好。其次,共享合作能够促进学术交流、学科交叉、提升领域整体研究水平,产生更具价值的科研成果。最后,出生队列生物样本库的规模和生物样本资源的体量的快速增加,其长期保藏的成本也逐渐受到关注,各出生队列研究团队纷纷开始思考如何提升对生物样本资源利用效率也间接推动资源的共享合作。此外,出生队列生物样本库可以通过有偿共享获得经费支持,以实现持续的运行经费支持。

国内一些机构或团队已经开始尝试建立生物样本资源开放共享的中国模式。北京大学公共卫生学院牵头搭建中国队列共享平台(China Cohort Consortium, CCC)项目于2017年启动,旨在建立多层次、立体化的合作策略和共享机制,形成共享、共建、共生、共赢的队列资源生态系统。作为我国首个队列共享平台,CCC平台已经纳入来自全国各地区的135个队列,覆

盖全国31个省市的多民族人群1000余万人,其中包括18个出生队列,已经实现队列基本信息和字典变量共享,大大推动出生队列资源共享利用合作模式和机制的发展^[62]。江苏省重大疾病生物资源样本库是长三角地区首个省级层面的生物统筹共享的资源库,涵盖江苏省多家医院和研究机构的生物样本资源。江苏出生队列样本库作为“江苏省重大疾病生物资源样本库”的子库,多年来积极探索生物样本资源开放共享机制,通过设置开放课题积极与高校、医疗机构和科研院所开展课题合作,有效推进出生队列生物样本资源开放共享。这些探索和尝试为我国各个出生队列生物样本库资源的有效利用和共享提供很好借鉴。

5.2 我国出生队列生物样本资源开放共享的机遇和挑战

我国《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》提出:整合优化多领域资源配置,推进科研院所、高等院校和企业科研资源共享。为生物样本资源共享奠定制度基础。我国首部《生物样本库/数据共享管理规范》于2017年发布,为我国生物样本库建设及生物数据共享机制提供专家共识,从样本及数据的采集、管理、合作、知识产权等环节制定明细的管理流程与规范,对完善出生队列生物样本库建设和资源共享体系具有重要意义。这些政策法规的出台必然会对出生队列资源共享产生巨大推动。但是研究者也必须充分认识到,做好开放共享前提是出生队列资源建设的不断发展。然而,当前我国出生率大幅下降,导致一些出生队列的招募速度和数量未达到预期。要解决好这个问题,首先应该进一步完善招募策略,为队列参与者提供更具吸引力的便利和权益。另一方面要加强宣传,让更多的育龄夫妇认识到出生队列的重要意义,提升对出生队列的认同感,进而通过积极参与队列为国家生殖健康事业做出贡献。此外,在出生队列生物样本资源共享方面依然存在知情同意、隐私保密、商业转化、收益

分配等诸多挑战。如何认可参与者的贡献、如何满足样本贡献者的权益诉求、如何分享家庭成员之间的遗传信息以及如何认定父母签署的伦理条款在出生队列子代成年以后的约束效力,这些都是有待进一步探讨^[63]。尽管如此,随着出生队列生物样本库数量及规模逐渐扩大,共享合作的理念日益深入人心,研究者有理由期待我国出生队列样本资源共享达到国际先进水平,并产出更多高质量科学证据。

6 我国出生队列建设和资源利用的未来展望

我国出生队列发展十余年,经历从无到有、从有到优的阶段。不仅如此,我国还在辅助生殖人口及其子代队列建设领域独辟蹊径,开创性地建立辅助生殖人群和自然妊娠人群对比设计的国家出生队列。当前,研究者应该更加重视和做好以下几方面工作:(i)已建立的出生队列和样本资源库、数据库的标准化程度、建设质量、开放共享水平、资源利用效率等均需持续提升;(ii)当前人们正处于大数据时代,与之相对应的算力、算法发展和理念、概念创新日新月异。生物样本作为人群健康大数据的载体,其资源建设、过程管理、数据生产、数据挖掘等多个方面都需要与大数据时代的前沿进展积极融合;(iii)必须坚持学习和贯彻数据安全和人类遗传资源管理相关的法律法规要求;(iv)队列建设主体和相关管理部门需要多措并举,为出生队列资源建设争取长期稳定的经费支持。展望未来,“健康中国2030”的美好愿景离人们已经不远。出生队列作为一个经典的研究设计类型,也逐渐被认为是现代生物医学研究当中不可或缺的重要资源和公共研究平台,更是我国医学与生命科学自主创新的重要驱动力。因此,国内各个出生队列建设团队需要抢抓机遇,加强交流、共享与合作,建立中国出生队列联盟,不断提升队列服务人群全生命周期健康研究的能力和水平。

参考文献

- 1 Li H T, Tang J L, Qiao J. China's declining fertility rate. *BMJ*, 2024, doi: 10.1136/bmj.q1000
- 2 Chen W. Forecast of negative population growth and aging trend in China (in Chinese). *Soc Sci J*, 2022, 12: 133–144 [陈卫. 中国人口负增长与老龄化趋势预测. 社会科学辑刊, 2022, 12: 133–144]

- 3 Qiao J, Wang Y, Li X, et al. A *Lancet* Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China. *Lancet*, 2021, 397: 2497–2536
- 4 Wu T C. Thinking and prospect of environmental and population health research (in Chinese). *Chin J Prev Med*, 2018, 52: 1201–1203 [邬堂春. 环境和人群健康研究的思考与展望. *中华预防医学杂志*, 2018, 52: 1201–1203]
- 5 Wang Y, Zhao L, Gao L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 446–461
- 6 Cohen Kadosh K, Muhaiddi L, Parikh P, et al. Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children—an update and novel insights. *Nutrients*, 2021, 13: 199
- 7 Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135: 29–41
- 8 Wei Y, Xu Q, Yang H, et al. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: a population-based cohort study in China. *PLoS Med*, 2019, 16: e1002926
- 9 Li X, Zhang M, Pan X, et al. “Three Hits” hypothesis for developmental origins of health and diseases in view of cardiovascular abnormalities. *Birth Defects Res*, 2017, 109: 744–757
- 10 Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N, et al. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr*, 2018, 9: 833–848
- 11 de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2010, 25: 1851–1862
- 12 Chih H J, Elias F T S, Gaudet L, et al. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childb*, 2021, 21: 449
- 13 McDonald S D, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among *in vitro* fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 146: 138–148
- 14 Dunietz G L, Holzman C, Zhang Y, et al. Assisted reproductive technology and newborn size in singletons resulting from fresh and cryopreserved embryos transfer. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0169869
- 15 Yu H T, Yang Q, Sun X X, et al. Association of birth defects with the mode of assisted reproductive technology in a Chinese data-linkage cohort. *Fertil Steril*, 2018, 109: 849–856
- 16 Dekkers O M, Egger M, Altman D G, et al. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med*, 2012, 156: 37–40
- 17 Lawlor D A, Andersen A M N, Batty G D. Birth cohort studies: past, present and future. *Int J Epidemiol*, 2009, 38: 897–902
- 18 Eriksson J G. Epidemiology, genes and the environment: lessons learned from the Helsinki Birth Cohort Study. *J Internal Med*, 2007, 261: 418–425
- 19 Olsen J. The Danish National Birth Cohort—a data source for studying preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84: 539–540
- 20 Olsen J, Melbye M, Olsen S F, et al. The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim. *Scand J Public Health*, 2001, 29: 300–307
- 21 Magnus P, Birke C, Vejrup K, et al. Cohort profile update: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, 2016, 45: 382–388
- 22 Pearson C, Bartell T, Wang G, et al. Boston birth cohort profile: rationale and study design. *Precis Nutr*, 2022, 1: e00011
- 23 Yeung E H, Sundaram R, Bell E M, et al. Examining infertility treatment and early childhood development in the upstate KIDS study. *JAMA Pediatr*, 2016, 170: 251–258
- 24 Tao F B, Hao J H, Huang K, et al. Cohort profile: the China-Anhui Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*, 2013, 42: 709–721
- 25 Zhang J, Tian Y, Wang W, et al. Cohort profile: the Shanghai Birth Cohort. *Int J Epidemiol*, 2019, 48: 21–21g
- 26 Qiu X, Lu J H, He J R, et al. The Born in Guangzhou Cohort Study (BIGCS). *Eur J Epidemiol*, 2017, 32: 337–346
- 27 Hu J, Zhao H, Braun J M, et al. Associations of trimester-specific exposure to bisphenols with size at birth: a Chinese prenatal cohort study. *Environ Health Perspect*, 2019, 127: 107001
- 28 Hu Z B, Du J B, Xu X, et al. Profile of China National Birth Cohort (in Chinese). *Chin J Epidemiol*, 2021, 42: 569–574 [胡志斌, 杜江波, 徐欣, 等. 中国国家出生队列建设背景和设计简介. *中华流行病学杂志*, 2021, 42: 569–574]
- 29 Hao C, Jin F, Hao C, et al. Evaluation of the effects on uninfected pregnant women and their pregnancy outcomes during the COVID-19 pandemic in Beijing, China. *Front Med*, 2022, 9: 842826

- 30 Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. [Virchows Arch](#), 2021, 479: 233–246
- 31 Magnus P, Irgens L M, Haug K, et al. Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). [Int J Epidemiol](#), 2006, 35: 1146–1150
- 32 Rønningen K S, Paltiel L, Meltzer H M, et al. The Biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a resource for the next 100 years. [Eur J Epidemiol](#), 2006, 21: 619–625
- 33 Laurberg P, Andersen S L, Hindersson P, et al. Dynamics and predictors of serum TSH and ft_4 reference limits in early pregnancy: a study within the Danish National Birth Cohort. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2016, 101: 2484–2492
- 34 Yang J L, Huang W Y, Huang P Y, et al. Current status of establishment and development of cohort studies in China (in Chinese). *China Public Health*, 2019, 35: 1393–1399 [杨景丽, 黄文雅, 黄佩瑶, 等. 中国队列研究建立和发展现状. *中国公共卫生*, 2019, 35: 1393–1399]
- 35 Chu J Y. Research and management of human genetic resources in China (in Chinese). *Science (Shanghai)*, 2020, 72: 5–10 [褚嘉祐. 中国人类遗传资源的研究和管理. *科学(上海)*, 2020, 72: 5–10]
- 36 Building up the national biosafety legal barrier-an analysis of the biosafety law on the occasion of the sixth national security education day (in Chinese). *China health resources*, 2021, 24: 339 [筑牢国家生物安全法律屏障——第六个全民国家安全教育日之际解析生物安全法. *中国卫生资源*, 2021, 24: 339]
- 37 Jones R, Golding J. Choosing the types of biological sample to collect in longitudinal birth cohort studies. [Paediatric Perinat Epidemiol](#), 2009, 23: 103–113
- 38 Liu C, Huang L, Huang S, et al. Association of both prenatal and early childhood multiple metals exposure with neurodevelopment in infant: a prospective cohort study. [Environ Res](#), 2022, 205: 112450
- 39 Liang L, Rasmussen M L H, Piening B, et al. Metabolic dynamics and prediction of gestational age and time to delivery in pregnant women. [Cell](#), 2020, 181: 1680–1692.e15
- 40 Rasmussen M, Reddy M, Nolan R, et al. RNA profiles reveal signatures of future health and disease in pregnancy. [Nature](#), 2022, 601: 422–427
- 41 Aung M T, Yu Y, Ferguson K K, et al. Cross-sectional estimation of endogenous biomarker associations with prenatal phenols, phthalates, metals, and polycyclic aromatic hydrocarbons in single-pollutant and mixtures analysis approaches. [Environ Health Perspect](#), 2021, 129: 37007
- 42 Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, et al. Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-Sabadell cohort. [Environ Health Perspect](#), 2016, 124: 521–528
- 43 Navarro-Lafuente F, Adoamnei E, Arense-Gonzalo J J, et al. Maternal urinary concentrations of bisphenol a during pregnancy are associated with global DNA methylation in cord blood of newborns in the “NELA” birth cohort. [Sci Total Environ](#), 2022, 838: 156540
- 44 Jansen T A, Korevaar T I M, Mulder T A, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. [Lancet Diabetes Endocrinol](#), 2019, 7: 629–637
- 45 Keglborg Hærvig K, Bonde J P, Ramlau-Hansen C H, et al. Fetal Programming of Semen Quality (FEPOS) Cohort—a DNBC male-offspring cohort. [Clin Epidemiol](#), 2020, 12: 757–770
- 46 Zeng X W, Bloom M S, Wei F, et al. Perfluoroalkyl acids in follicular fluid and embryo quality during IVF: a prospective IVF cohort in China. [Environ Health Perspect](#), 2023, 131: 27002
- 47 Zhu P, Tong S L, Hu W B, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D and fetal growth in the China-Anhui Birth Cohort study. [Sci Rep](#), 2015, 5: 14930
- 48 Adibi J J, Buckley J P, Lee M K, et al. Maternal urinary phthalates and sex-specific placental mRNA levels in an urban birth cohort. [Environ Health](#), 2017, 16: 35
- 49 Golestanzadeh M, Ebrahimpour K, Daniali S S, et al. Association between parabens concentrations in human amniotic fluid and the offspring birth size: a sub-study of the PERSIAN birth cohort. [Environ Res](#), 2022, 212: 113502
- 50 Claassen-Weitz S, Gardner-Lubbe S, Nicol P, et al. HIV-exposure, early life feeding practices and delivery mode impacts on faecal bacterial profiles in a South African birth cohort. [Sci Rep](#), 2018, 8: 5078
- 51 Yi D, Kim S. Human breast milk composition and function in human health: from nutritional components to microbiome and microRNAs. [Nutrients](#), 2021, 13: 3094
- 52 Criswell R L, Iszatt N, Demmelmair H, et al. Predictors of human milk fatty acids and associations with infant growth in a Norwegian BIRTH Cohort. [Nutrients](#), 2022, 14: 3858

- 53 Symeonides C, Vuillermin P, Sly P D, et al. Pre-school child blood lead levels in a population-derived Australian birth cohort: the Barwon infant study. *Med J Australia*, 2020, 212: 169–174
- 54 Julvez J, López-Vicente M, Warembourg C, et al. Early life multiple exposures and child cognitive function: a multi-centric birth cohort study in six European countries. *Environ Pollut*, 2021, 284: 117404
- 55 Li J, Qiu J, Lv L, et al. Paternal factors and adverse birth outcomes in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy Childb*, 2021, 21: 19
- 56 Yu Y, Qin X D, Bloom M S, et al. Associations of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with preterm birth: a family-based birth cohort study. *Environ Res*, 2022, 214: 113803
- 57 Chen S, Yang Y, Qu Y, et al. Both maternal and paternal risk factors for term singleton low birthweight infants in rural Chinese population: a population-based, retrospective cohort study. *Sci Rep*, 2018, 8: 12539
- 58 Wang C, Lv H, Ling X, et al. Association of assisted reproductive technology, germline *de novo* mutations and congenital heart defects in a prospective birth cohort study. *Cell Res*, 2021, 31: 919–928
- 59 Oyri L K L, Bogsrud M P, Christensen J J, et al. Novel associations between parental and newborn cord blood metabolic profiles in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC Med*, 2021, 19: 91
- 60 Jami E S, Eilertsen E M, Hammerschlag A R, et al. Maternal and paternal effects on offspring internalizing problems: results from genetic and family-based analyses. *Am J Med Genet Pt B*, 2020, 183: 258–267
- 61 Aibaidula A, Lu J, Wu J, et al. Establishment and maintenance of a standardized glioma tissue bank: Huashan experience. *Cell Tissue Bank*, 2015, 16: 271–281
- 62 Sun Y, Pei Z, Zhao H, et al. Data resource profile: China Cohort Consortium (CCC). *Int J Epidemiol*, 2020, 49: 1436–1436m
- 63 Zhang Q J, Jiang H. Ethical entanglement of protection and sharing in the construction of biological sample bank (in Chinese). *Chin Med Ethics*, 2019, 32: 335–339 [张秋菊, 蒋辉. 生物样本库建设中保护与共享的伦理纠结. 中国医学伦理学, 2019, 32: 335–339]

Progress in biological sample resources development of birth cohort in China

DU JiangBo^{1,2}, ZHOU Kun¹, LIN Yuan^{1,2,3}, JIANG YangQian^{1,2,3}, KE Kang^{1,2},
MA HongXia^{1,2}, XIA YanKai^{2,4}, HU ZhiBin^{1,2} & SHEN HongBing^{1,2}

1 State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

2 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

3 Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

4 Department of Toxicology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

The natural population growth rate in China has continued to decline in recent years, and this trend may continue in the foreseeable future. The incidence of infertility remains high, and the impact of assisted reproductive therapy on the health of the offspring is not fully evaluated. Therefore, reproductive health, maternal and child health related research needs to be strengthened urgently. Birth cohort, a classical study design for association study between maternal exposure and health of offspring, has been used to explore the impact of genetic, environmental, psychosocial, nutritional and other factors on pregnancy outcomes and offspring outcomes in early life. As a complex research platform, several countries have made remarkable achievements in birth cohort. In China, several birth cohorts have started. We have gained some successful experience and accumulated a large number of biological samples, which is critical important for reproductive health, maternal and child health related research. In this review, we comprehensively introduced the progress as well as challenges of birth cohort and biological sample resources in China and globally. We also we look forward to the future of biological sample resources in the birth cohort, with a view to providing important reference for the high-quality development of Chinese population.

birth cohort, biological sample, human genetic resources, sharing and cooperation

doi: [10.1360/SSV-2023-0036](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0036)