**社论**

**一种慢性病流行病学的生命历程研究方法：概念模型、经验挑战及跨学科视角**

YoavBen-ShlomoaandDianaKuhb

什么是慢性病流行病学的生命历程研究方法？

过去几年中，在生命历程理论框架下定义疾病的病因正越来越引起人们的研究兴趣。1，2这种方法对于公共卫生研究而言并不新鲜，在流行病学研究中亦不独特（见下文）。然而，它目前在流行病学研究中引起的反响和兴趣反映了这种方法所提供的具有挑战性的理论框架。这期《国际流行病学杂志》中有几篇主题为“生命历程”的论文。此篇附带的社论旨在突出我们认为的生命历程流行病学中的关键概念问题。我们选择使用慢性病流行病学中的研究为例，但这种研究方法也适用于传染病3及有关健康和福祉等更广泛概念的研究。4

我们将此方法定义为慢性病流行病学的生命历程研究方法1，研究妊娠期、儿童期、青春期、青年和成年后的生活中物理和社会暴露对慢性疾病风险的长期影响。慢性病流行病学生命历程研究包括了贯穿个体生命历程及世代间影响慢性疾病发展的生物、行为和心理社会路径的研究。

生命历程流行病学的概念模型

按照常规方法，慢性病队列研究通常会招募中年患者并跟踪他们未来的疾病终点。因此疾病发展的风险与基线暴露因素或进一步随访时所确定的暴露因素程度变化有关。即使基线暴露因素包括了生命早期暴露，如出生体重和童年社会经济地位等，这些因素通常只会进入一个多变量模型，而不太注意变量之间的时间关系。仅仅收集生命历程中的暴露因素数据并不等同于建立了病因的生命历程模型。令人惊讶的是，很少有流行病学文章直接或通过中介变量清楚地说明暴露变量的时间顺序及其与结局变量的相互关系。举个例子，有研究明确地利用这种方法测试了早期和晚期生活因素对颈动脉内膜厚度的影响5。这种图解式的有序变量贯穿了整个生命过程。在统计建模方法出现前，此方法在结构方程建模、路径分析和图形化模型等方法为代表的前期概念建模中是常见的、标准的方法。6、7

图1表示关于成人呼吸系统疾病和/或呼吸功能受损的概念。该图说明了胎儿宫内发育和成人疾病之间的许多潜在的发病路径。这样的生命历程模型使研究者能够明确地测试早期生命过程中的暴露因素与之后疾病的关系，以及可能的发病路径与潜在的疾病媒介和混杂因素的关系。轨迹（a）代表了一个主要的生物路径，表明胎儿宫内肺结构发育不良与未来感染性病原体引起的呼吸道感染有关，且更容易在成年时发生或合并慢性阻塞性气道疾病的肺功能受损。轨迹（b）反映了一个主要的社会途径，由此看出儿童时期恶劣的社会经济地位对不良的童年暴露因素产生、成年社会经济地位和吸烟行为造成了影响。轨迹（c）反映了一种社会-生物路径，即儿童时期恶劣的社会经济地位与产后肺功能有关，随后因其对免疫功能的影响、接触传染性病原体的可能性增大而导致成年时肺功能不良。轨迹（d）是一种生物-社会路径，即儿童时期反复的感染导致不良的教育条件和较低的成人社会经济地位。即使如此粗略的模型也强调了生物和社会机制之间复杂的相互关系和非随意的衍进。如Krieger8断言“社会和生物的简单划分是不够的”。这样的简化模型（见Strachan9的详细讨论），对临床流行病学家和社会科学家来说，仍是他们控制整个生命历程中的暴露变量及概念化变量间内在关系时艰巨但重要的挑战。

除了整合生物和心理社会的路径，生命历程的方法上十分需要了解正常生物系统的自然史和生理轨迹（图2）。如从肺功能指标来看（但也可运用其他许多连续性的生理指标如肌肉力量、认知功能等），其在生命历程中不同时期的稳定或衰退影响着生物发展的各个阶段。这种另类的表示疾病病因的图解方式对理解暴露因素可能会在关键期和/或敏感时期（见下文）时对疾病产生不同的影响非常重要。例如，在早期生活中的暴露因素可能会对发育期（B线）的肺功能产生不利影响，导致生理储备减少，而对肺功能衰退率则没有明显的作用（C线）。

a英国布里斯托Whiteladies路Canynge大厅社会医学部

b 英国伦敦托林顿广场1-19号伦敦大学学院医学院流行病学与公共卫生学部

医学研究理事会全国健康与发展调查中心

通讯作者：Yoav Ben-Shlomo

285



**Figure 1**生命历程中可能影响肺功能和/或呼吸系统疾病的生物和心理社会暴露因素示意图

鉴于广泛存在的潜在的暴露因素以及暴露时间的重要性，暴露因素可能以不止一种方式影响疾病风险是不足为奇的。之前我们已经提出了一个简单的、潜在的健康的生命历程模型类别（表1）10。有些人误用了生命历程的方法，排除了关键期模型而只包含风险积累模型11。

“关键期模型”是指特定时期的暴露对器官、组织和身体系统的结构或功能产生持久或终生的影响，而这种影响在之后不会有任何大的改变。这也被称为“生物编程”或有时被称为“延迟模型”12，它是“成人疾病的胎儿起源假说”的基础13。例如，有证据表明，胎儿在子宫内发育不良容易导致各种慢性疾病，如心血管病、非胰岛素依赖性糖尿病、高血压等。暴露因素会以简单叠加的方式在之后的生命中影响患病的风险，但有人认为胎儿时期的暴露因素会的永久性地改变解剖结构和各种代谢系统。14

关键期如何“关键”？

这种模型以其最纯粹的形式，主张在关键时期的暴露因素会导致永久的不可逆转的损害或疾病。这种暴露的一个明显的例子是母体在妊娠期及胎儿四肢发育时期中对沙利度胺的暴露。然而，在慢性病的背景下，区分暴露因素对人体结构及功能的影响是很重要的。宫内发育不良可能对胎儿的肌细胞数量发育产生不利影响，因此，一个在出生时发育迟缓的小胎儿可能会发生肌肉细胞的数量永久性的减少（结构上）。然而，这样的孩子仍然可以通过肌肉肥大来获得代偿，因此在功能上可能没有明显的区别。这种自适应能力说明了进化的意义，且功能上的不足只有在自适应过程开始衰退，导致深层的结构性缺陷突出时才能表现出来。14相同的原理可能适用于代谢和内分泌系统，它们的功能在胎儿期时会受到上调或下调，但仍能够被成年期的暴露因素所改变。



**图2**不同生命历程时间窗中的暴露因素对肺功能自然发育史的相对重要性

**表1概念性生命历程模型**

**关键期模型**

具有或不具有后天生活风险因素

具有后天生活影响因素

**风险累积**

具有独立和不相关的损害

具有相关的损害

 ‘风险聚类’

 具有叠加性或触发效应的‘风险链’

第二个模型扩展了“关键期”的概念，因为它认识到后天生活效应修饰因子的重要性。例如，有研究表明，冠心病、高血压及胰岛素抵抗与出生时低体重的联系十分密切，或有时只能在儿童肥胖、成人肥胖或两者同时存在的受试者中观察到这样的联系。11,15–17这样微妙的分化显得十分重要，关键期可能只会再次对那些经历了其他暴露因素的个体起关键作用。虽然统计学上的相互作用不同于生物学上的相互作用，但我们有理由设想，一个受损的生物系统可能会伴随之后的生理或代谢压力而导致病理改变。

与此相反，导致疾病风险或促进健康的因素可能在生命过程中逐渐积累，尽管可能有发展时期，其影响对以后健康的影响比其他时期的因素更大（见下文）。这个设想与适应负荷概念具有互补性，随着暴露因素数量和/或时间的增加，对生物系统的损害逐渐积累。环境或行为上的损害可能会以分开和独立的方式或者以社会模式集中在一起的方式，对健康造成长期的、渐进的损害。例如，一个受试者可能会经历各种独立的暴露因素（如道路交通事故、随后的失业和最终的配偶死亡），其中每一因素均与前一因素无关。然而更重要的是这些不良暴露因素的聚集。又如，生活在恶劣的社会环境下的孩子更可能是低出生体重儿，且暴露于不良的饮食，经历被动吸烟，并获得较差的教育机会。在这种情况下，通过识别早期的物理或心理环境（如空气污染暴露或家庭冲突）的具体方面来了解童年期所处的社会阶级因素的影响，或其可能的机制（如营养、感染或压力）与成年时期疾病的相关性，将为疾病提供进一步的病因学见解。不同生命阶段的暴露因素也会藉由“风险链”随着时间的推移而累积，即其中一个不利的（或有益的）暴露或经历导致另一个的发生，诸如此类。例如，失业会导致收入无保障，而这又会增加婚姻冲突和家暴的可能性，从而导致夫妻分居及离婚。这些联系是概率性而不是确定性的，但很可能是连续性的。在这种情况下，可以想象每一个暴露因素都可以简单的累积方式（“叠加效应”）来增加夫妻分居的风险。或者，可能仅是发生链中的最后环节，家暴导致分居（“触发效应”）。从预防的角度来看，这些事件链有助于识别风险链中可能被打破的点，并建立新的生命历程轨迹。终止叠加效应将有利于健康，但残留损害仍然存在。防止触发效应将更大程度地消除与早期接触暴露因素有关的任何不利风险。

关键期VS敏感期

“关键期”和“敏感期”的这两个术语在流行病学中往往使用随意，没有多大区别。在自然科学领域中个体发展的关键期指的是一个时间窗，在这个时间窗里，生命系统及子系统结构的改变能够迅速地使系统的复杂性增加、适应性提高和更高效地运转，或通过一系列因素使系统更容易向有利或不利的方向发展。19在发育的关键期发生的本质变化，是完全或部分不可逆的；发育敏感期也是发生快速变化的时期，但在时间窗外有更多的空间来改变或甚至逆转这些变化。我们建议接下来有区分地在慢性病流行病学生命历程中使用这些术语。在这样的背景下，关键期所发生的各变化因素之间的相关性，与这些变化因素对患病风险、或对病情中期指标的长期效应有关，长期效应通常在关键期后的几年内发生。关键期的定义是指一个有限的时间窗，在这个时间窗中，暴露因素对发育及后续疾病的发生可以产生不利影响或保护作用。在这个时间窗之外，这种介导暴露因素和患病风险的发展机制不再适用。敏感期是指，一个时间段中，暴露因素对发育过程有着强烈作用，使得患病风险比其他时间更高；换句话说，在这段时间之外，相同的暴露因素仍可能与患病风险增加相关，但这种相关性较弱于敏感期时。在流行病学上，关键期和敏感期可以定性地理解为不同的暴露时间产生的作用。在关键期时间窗之外，没有额外的患病风险与暴露因素有关，而在敏感期时间窗之外，患病风险与暴露因素只有较弱的相关性。在胎儿发育过程中，关键期暴露因素若起作用会表现得很明显，但它们并不局限于此。例如，从欧洲移民到南非的多发性硬化症高风险人群中，只观察到15岁后的移民发病。20敏感期对慢性疾病的影响更难验证。Hall等人曾探讨传染病患者的临床疾病严重程度随暴露年龄的不同而不同。3关键期可能对慢性病风险的作用更为明显，其与生物子系统中的发育机制相关。而敏感期可能更常见的是对行为发展的影响。我们大多数人都知道，小孩学习第二语言是如何轻松但成年人则尤为困难。

从个体到跨代以及健康的人口决定因素

多数现有的生命历程研究在单队列中有限的检验各种暴露因素。虽然在过去的研究中已经检验了疾病和/或危险因素的重合率或世代间的相关性，但直到最近，研究人员才开始检测跨代间暴露因素与疾病的关系。一些研究已经表明，父母亲的心血管病死亡率与后代的出生体重相关。21 - 23这种关联是复杂的，可能反映了长期不利的社会经济环境、产妇健康、母亲自身出生体重和儿童生长发育、吸烟等生活方式因素，以及基因组或表观遗传过程。22

近期，生命历程研究方法因其有助于了解人口随时间、国家和社会群体之间的健康和疾病的变化的重要作用而受到更多的关注。24-27Davey Smith和他的同事们提出，在生命历程不同阶段的社会模式暴露可以解释成人病因特异性死亡率的社会不平等现象。生命历程的观点正日益用于形成“健康状态的社会不平等”的辩论。28-31更广泛地讲，如Keating和Hertzman26认为，神经雕刻等重要过程会影响大脑和行为发展，并通过对人力资本及此后的国家财富的长期效应，与儿童和青少年生活中日益增长的混乱现象相互影响。Leon24建议，生命历程的观点可能有助于了解死亡的基本地域模式，特别是东西方差异。他提出假设：“当今无论是在国家之间或国家内部的健康不平等，是由生活环境的同期差异造成的”，从一系列重要疾病来看无法支撑这种说法，因为这些疾病似乎是由早期生活和儿童时期较差的社会经济环境所驱动。24

其他的流行病学研究

二十世纪末，学者们围绕流行病理论的需要，特别是与健康不平等的关系，展开了许多辩论。伴随着以时间为中心的生命历程流行病学的发展，越来越多的人对生态-社会或多层次模型感兴趣，它们同时考虑了从宏观经济到分子水平等各种层次的风险因素。33-35像生命历程模型，他们强调需要有介于生物和社会因素之间的综合方法；即社会现象成为生物的“化身”。8,36在不同程度上，他们也承认暴露因素之间的时间关系。生命历程方法和生态-社会方法之间的区别被其他人所重视。Krieger在他的评论8中把生命历程方法归类到更广泛的对心理社会理论下。虽然生命历程的方法包含了心理社会理论，但它却比其更广泛。Hertzman和他的同事们试图将生命历程与宏观、中观和微观层面的现代社会指标结合成“统一框架”。如前所述，生命历程方法应该尝试将生态-社会影响与健康相结合。37在这方面我们预测两种模型可能会被越来越多地一起使用。我们不同意生命历程方法是一种提出“对立”概念的方法，而是认为从时间角度和从层次角度出发的方法是互补的，相互包容的。我们也认为，生命历程方法并不限于在研究单一的一代人群中运用，更应该与生物和社会风险的跨代传递紧密结合。与研究单一人群相比更为独特，它必须同时考虑与层次结构以及地域和世俗差异有关的任何的暴露因素。我们扩展了Hertzman和同事们12提出的这些观点（图3）。祖父母、父母和孩子是通过共同的遗传信息和/或社会影响联系在一起的。家庭、社区和国家的潜在影响会跨越时间及个人。例如，不利的社区条件可能影响母亲和她的孩子（A）。同样，国家层面的暴露因素（如战时的配给政策）可能会对某一种人群产生特殊影响（B），或所有人都可能会经历周期效应（c）。

把生命历程置于历史和跨学科的背景中

流行病学

儿童时期对成年后的健康起到重要作用的观点在流行病学和公共卫生领域并不新鲜，但在二十世纪上半阶段是盛行的健康模式。在第二次世界大战后的时期里，人们对“成人健康的风险来源于早期生活中”的观点进行了认真的思考。有学者对成人慢性支气管炎的童年起源进行了探讨40，另有人则利用成熟的纵向研究资料对其进行了研究41。研究成人癌症的产前起源是癌症流行病学的自然延伸，人们已经认识到群体效应43和早期生殖44或职业暴露的长期潜在效应对成人癌症的影响，生育特征也已经与儿童癌症联系起来45。一项针对1944至1945年冬季发生在荷兰的饥荒对人们后来的发育，特别是精神表现的影响的调查，至今仍是生命历程研究的经典案例。

Stein和同事们简洁地表达了生命历程流行病学的基本原理，他们写道：“受孕时每个队列的构成遵循生育模式，并与后天的产前和产后体验模式相互作用。存活的成年人口在开发这些发育时留下的有利和不利的经验印记；疾病的发病率成为这些印记的标记，死亡率以每一个队列特有的方式进行队列稀释。”同样的，Jerry Morris在他的《经典流行病学史》中也考虑了跨代影响、生物编程以及认识成人疾病的童年期先兆的重要性，（见Davey Smith的讨论47）。在心血管流行病学中，研究成年人的生活模式成为战后时代（有一些例外48,49）的主要方式，但对早期生活因素的研究兴趣在20世纪70年代后期得到了恢复，如儿童群体成年后患病（如高血压、吸烟、脂肪饮食和肥胖等）危险因素的自然史料研究。随后进行的是恶劣童年生活条件（见本文所附的Forsdahl52文章和评论）和早期发育不全与成人心血管疾病的联系的研究。



**图3**多代模式图解分层次和生命历程暴露对三个相关个体疾病风险的可能影响

其他科学领域

总所周知人类发展的西方模型被认为是“最初几年的生活一定会在以后的发展和成人的性格中起重要作用”。56二十世纪伊始，主流理论认为，人体的发育发展遵循生长发育阶段中一个不变的序列，其中的变化是累积且通常是不可逆的。环境的作用通过提供最初的刺激和适当的成长和成熟的机会来逐渐显现57。在胎儿阶段发育关键期或婴儿期，更常见的是儿童期里，环境损害或恰当刺激的缺乏会对身体及智力发育产生长期效应。个体一旦发育成熟，体内的系统便更难得到调整。

自二十世纪60年代以来，这种模式越来越遭到质疑。有人提出，环境因素的持续作用而非早期经历本身，是形成成年后性格特征的长期影响背后的原因。几乎在所有的行为学发展关键期后（无论是在禽类印记、社会行为或语言习得等时期），都伴随着某些行为学上因关键期暴露或剥夺造成的影响的恢复。70成长中关键期发生的不可逆的生物学变化的证据越来越多。作为这场争议在一定程度上的响应，发展心理学中生命期限的观点开始在二十世界70年代出现。71，72这种观点认为心理发育存在于生命的全过程中。早期发育经历造成的后果可以通过之后的经历一次次地改变，而人体生长发育的过程到老都是可塑的。在英国的Rutter73认为，“影响因素的作用不可改变这一概念需要被放在一边，而代之以更大的动态的概念，即影响因素随着时间的推移不断相互作用…”，应承认早期经历与成人心理社会功能之间的实质的连续性。连锁反应（我们称之为“风险链”）为这些连续性提供了解释，其中的“坏事”导致了另一件坏事，或者，相反得到了一个很好的经历，从而又使更多事情可能发生。73,74

人口学家和社会学家已经研究过个人的生命历程是如何通过制度和文化、历史和社会变化以及个体衰老过程的变化（如预期寿命的增加）而形成的。75在人口水平上，队列效应的发生是因为不同年龄的人和不同角色的人有区别地受到社会和经济变化的影响，例如30年代的经济萧条。76社会学中的生命历程的观点鼓励寿命心理学家考虑个体的生命历程是如何嵌入在社会历史和生物文化背景中的。77变化的个体必须在变化的世界中研究。

在人类生物学中出现的生命历程观点，78,79将人体发育发展与老龄化联系起来，重点放在生命中早期环境因素对人的形态和功能的影响。这种方法已为生物人类学家和流行病学家所鼓励，区别于他们以往将研究重点放在生命历程中的变异、变异程度、病因、功能变化或疾病等后果上，80那些寻找生命衰老前兆的学者也倡导此方法。81人们在逆境中选择、优化和适应可能会促进生存和繁殖成功，但代价是以后可能会患病。

因此，今天的跨学科发育科学与战前时期57相比有着不同的侧重点82,83。从注重发育过程中的均匀性、连续性和异质性向发育的普遍性、连续性和环境特定性转变。探求的范围是发育中的可塑性及其与年龄有关的变化和限制。84这种研究具有将流行病学观察与潜在机制联系起来的可能。

生命历程分析中的经验挑战

采用生命历程方法对流行病学研究的设计和分析提出了重大挑战。85 很少有研究人员能够幸运地取得出生人口的队列研究，并同时进行心理和生物暴露因素的重复测量。86–88这样的研究在进行常见病的疾病结果或连续性的功能检查时可行，但可能在非常见病研究中会受到限制。通常这种研究要么没有数据，特别是生物机制的数据，要么缺少参与者的有关参数。但它们显然仍是测试生命历程模型的最有力的方法之一。此外，来自同一群人但不同时间段的队列人群可以直接用于观察长期趋势89–91并提供提供宝贵的见解，以求在不同的时间段里确定暴露因素-疾病间的关系。

历史队列研究11,92和记录联动研究23提供了一种测试早期生命暴露因素的有效方法。然而，这两种方法仅限于研究一个或两个在具体的时间窗口发生的暴露因素，并经常有所限制或无法取得其他生命周期期间的数据。这意味着对病因产生重要影响的潜在周期可以确定，但早期和之后的生活环境之间的相互作用或积累模式则无法考查。病例对照研究也可以用于研究暴露因素93 ，这种研究可以使用替代手段来进行早期生命暴露或进行暴露因素回顾。要量化成年期早期生命暴露的效应仍有许多工作要做。94有时候自然发生的实验，例如战时营养不良，可以用来测试在特定时间窗内的极端限时暴露。46,95同理，随机对照试验通常应用于不同目的的研究，仍然是研究生物暴露因素和社会干预因素时运用的强大测试方法。96–98

在整个生命历程中适当地获取暴露因素指标可能存在问题，针对如此庞大和复杂的数据集的分析也是有问题的。我们预计，随着生命历程方法的研究兴趣与日俱增，新技术将发展，以帮助我们通过实证检验上面提出的一些理论模型。同理，有些技术已经存在但也许现阶段仍未被利用于传统的流行病学分析中，例如结构方程模型、路径分析、G-估计99和多层次模型，将得以更加广泛地运用。

结论

生命历程流行病学挑战了慢性病风险研究中成人生活模式模型的自满情绪。它特别对健康状态社会不平等领域新研究的产生起到了催化剂作用，并帮助建立了生物、心理-逻辑和社会模型的疾病因果关系。生命历程研究方法是具有矛盾性的，一方面它是直观而明显地（我们真的需要研究来证明风险的积累吗？）然而另一方面他又是经验性而复杂的（我们真的有很多证据支持这些模型吗？）作为研究人员，我们能否应付所有这些复杂性还有待观察。生命历程方法的未来价值将取决于它在阐明新的机制和疾病途径，以及解释疾病分布的社会、地理和时间模式方面的成功。

致谢

作者要感谢1999年Pisa会议主办方，在这次会议中这些想法是第一次提出，同时感谢Hilary Graham，Johan Hallqvist，Clyde Hertman，John Lynch, Chris Power等在2001年葡萄牙科英布拉ESF暑期学校生活课程研讨会上所作的有益讨论。

参考文献

* 1. KuhDL,Ben-ShlomoY.慢性病流行病学的生命历程探讨;从生命早期到成年的健康溯源Oxford:OxfordUniversityPress,1997.
	2. HertzmanC.早期经历的生物学嵌入及其对成人健康的影响*AnnNYAcadSci*1995;**896:**85–95.
	3. HallAJ,YeeLJ,ThomasSL.生命历程流行病学与传染病*IntJEpidemiol*2002;**31:**300–01.
	4. KuhD,HardyR.女性健康的生命历程研究方法Oxford:OxfordUniversityPress,inPress.
	5. LamontD,ParkerL,WhiteM*etal.*通过49–51岁颈动脉内膜中层厚度测量心血管疾病风险：生命历程研究*BMJ*2000;**320:**273–78.
	6. CoxDR,WermuthN.多元依赖模型、分析与解释。*MonographsonStatisticsandAppliedProbablility*.London:Chapman&Hall,1996.
	7. KaplanD.结构方程模型：基础和扩展SagePublications,2000.
	8. KriegerN.21世纪社会流行病学的主题：一个经济社会视角*IntJEpidemiol*2001;**30:**668–77.
	9. StrachanDP.呼吸道和过敏性疾病。In:KuhD,Ben-ShlomoY(eds).*ALifeCourseApproachtoChronicDiseaseEpidemiology.*Oxford:OxfordUniversityPress,1997,pp.101–20.
	10. 世界卫生组织和英国国际长寿中心；接受生命历程方法教育对健康的影响。日内瓦：世界卫生组织, 2000.
	11. ErikssonJG,ForsenT,TuomilehtoJ,OsmondC,BarkerDJP.生命早期成长与晚期冠心病：纵向研究. *BMJ* 2001;**322:**949–53.
	12. HertzmanC,PowerC,MatthewsS,ManorO.利用一个社会和生命历程的互动的框架来解释青年早期自测健康状况*SocSciMed*2001;**53:**1575–85.
	13. BarkerDJP.母亲、婴儿及晚年健康Edinburgh:Churchill Livingstone, 1998.
	14. BasseyEJ,AihieSayerA,CooperC.肌肉骨骼老化：肌肉力量、骨质疏松症和骨关节炎In:KuhD,HardyR(eds).*ALifeCourseApproachtoWomen’sHealth.* Oxford:Oxford UniversityPress,inPress.
	15. FrankelS,ElwoodP,SweetnamP,YarnellJ,DaveySmithG.出生体重、中年体重指数与冠心病*Lancet*1996;**248:**1478–80.
	16. LithellHO,McKeiguePM,BerglundL,MohsenR,LithellU,LeonDA.50–60岁男性出生体重与非胰岛素依赖型糖尿病和胰岛素水平间的关系。*BMJ*1996;**312:**406–10.
	17. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO*etal.*在50岁瑞典男性中未能观察到出生前生长潜力和成人肥胖与血压的关系*BMJ*1996;**312:**401–06.
	18. McEwenBS.应激介质的保护和损伤作用*NEnglJMed*1998;**338:**171–79.
	19. ScottJP.组织化过程的关键时期In:FalknerF, TannerJM(eds).*HumanGrowth.Vol.I*.NewYork:PlenumPress,1986, pp.181–96.
	20. DeanG,KurtzkeJF.根据南非移民的年龄论多发性性硬化症的患病风险. *BMJ*1971;**3:**725–29.
	21. DaveySmithG,HartC,FerrellC.在Renfrew and Paisley研究后代出生体重和死亡率：前瞻性观察研究Birthweightofoffspringandmor-talityintheRenfrewandPaisleyStudy:prospectiveobservationalstudy.*BMJ*1997;**315:**1189–93.
	22. DaveySmithG,HardingS,RosatoM.婴儿出生体重与母亲死亡率的关系：前瞻性观察研究. *BMJ* 2000;**320:**839–40.
	23. DaveySmithG,WhitleyE,GisslerM,HemminkiE.后代出生时的尺寸、早产和母亲的死亡率*Lancet*2000;**356:**2066–67.
	24. LeonDA.共同的线索：国家间和国家内部死亡率不平等的实质内容In: Leon D, Walt G(eds).*Poverty,InequalityandHealth:AnInternationalPerspective*.Oxford:OxfordUniversityPress,2000,pp.58–87.
	25. DaveySmithG,GunnellD,Ben-ShlomoY.病因特异性成人死亡率社会经济差异的生命历程探讨In:LeonD,WaltG(eds).*Poverty,Inequalityand Health:AnInternationalPerspective*.Oxford:OxfordUniversityPress,2000,pp.88–124.
	26. KeatingD,HertzmanC.健康发展与国家财富：社会、生物和教育动态NewYork:TheGuilfordPress,1999.
	27. RutterM,SmithDJ.青年人的心理社会障碍：时间趋势及其原因Chichester:JohnWiley&SonsLtd,1995.
	28. DaveySmithG.社会经济差别In:KuhD,Ben-ShlomoY(eds).*ALifeCourseApproachtoChronicDiseaseEpidemiology.*Oxford:OxfordUniversityPress,1997,pp.242–73.
	29. PowerC,ManorO,FoxAJ.健康与阶级：生命早期状况London:ChapmanHall, 1991.
	30. 卫生不平等问题的独立探讨*ReportoftheIndependentInquiryintoInequalitiesinHealth*.London:TheStationeryOffice, 1997.
	31. GrahamH.建立一个跨学科的健康不平等科学：以生命历程研究为例*SocSciMed*2002;(inpress).
	32. SusserM,SusserE.选择流行病学的未来：1时代与范例*AmJPublicHealth*1996;**86:**668–73.
	33. KriegerN,ZierlerS.什么解释了公众的健康？流行病学理论的呼吁*Epidemiology*1996;**7:**107–09.
	34. SusserM,SusserE.选择流行病学的未来：2从黑箱到中国盒子与生态流行病学. Am J Public Health 1996;86:674–77.
	35. MacMichael AJ. 近乎被困：在变化的时代放宽对流行病学的限制Am J Epidemiol 1999;149:887–97.
	36. Krieger N.社会流行病学词汇. J Epidemiol CommunityHealth 2001;55:693–700.
1. Ben-Shlomo Y,KuhD.结论. In:KuhD,Ben-ShlomoY(eds). A Life 《慢性流行病学的生命历程方法》. Oxford:OxfordUniversityPress,1997,pp.296–307.
2. Kuh D, Davey Smith G.死亡风险是什么时候确定的？对当前辩论的历史见解Social History of Medicine 1993;6:101–23.

 39Davey Smith G, Kuh D. William Ogilvy Kermack和成人健康和疾病的儿童的起源. Int J Epidemiol2001;30:696–703.

40 Reid DD. 支气管炎的起因 Proc R Soc Med 1969;62:311–16. 41 Colley JRT, Douglas JWB, Reid DD. 年轻人的呼吸道疾病：早期儿童下呼吸道疾病、社会阶层、空气污染和吸烟的影响。 BMJ 1973;2:195–98.

1. Trichopoulos D. 假说：乳腺癌的发病源头在子宫内吗？Lancet 1990;335:939–40.
2. MacMahon B. 绝经后乳腺癌：从发病率变化观察到的解释。Cancer 1957;10:1037–44.
3. Cole P, MacMahon B. 育龄早期中雌激素成分在乳腺癌病因学中的作用. Lancet 1969;March 22:604–06.
4. MacMahon B, Newill VA. 恶性肿瘤死亡儿童的出生特征。J Natl Cancer Inst 1962;28:231–44.
5. SteinZ,SusserM,SaengerG,Marolla F.灾荒与人类发展。1944至1945年荷兰的饥饿之冬。New York:OxfordUniversityPress,1975.
6. Davey Smith G. 流行病学用途的用法Int J Epidemiol

2001;30:1146–55.

1. Abraham S, Collins G, Nordsieck M. 成人儿童期时体重状况与发病率的关系HSMHA Health Reports 1971;86:273–84.
2. OsbornGR.1500例处于发展阶段的青年冠心病。低血压和婴儿喂养与病因学的关系。ColloquesInternationaux du Centre National de la RechercheScientifique1967;169:93–139.
3. BerensonGS,MacMahanCA,Voors AW et al. 儿童心血管危险因素：动脉粥样硬化的早期自然史和原发性高血压。New York:OxfordUniversityPress,1980.
4. Lauer RM, Lee J, Clarke WR.影响儿童和成人胆固醇水平之间的关系的因素：Muscatine研究。 J Pediatr1975;86:697–706.
5. Forsdahl A. 童年和青春期恶劣的生活条件是否是动脉硬化性心脏病的重要危险因素？Br J PrevSoc Med 1977;31:91–95.
6. Forsdahl A. Commentary: 童年剥夺与成人死亡率

Int J Epidemiol2002;31:308.

1. Barker DJP. 评论：芬马克县高死亡率的内容说Int J Epidemiol 2002;31: 309–10.
2. Williams DRR, Roberts SJ, Davies TW. 英国和威尔士死亡缺血性心脏病死亡的人群和婴儿死亡率。 J Epidemiol Community Health 1979;33:199–202.
3. ClarkeAM,ClarkeADB.成长的岁月？In:ClarkeAM,ClarkeADB(eds).《早年经历：虚构与证据》New York:TheFreePress,1976.
4. Cravens H. 行为主义研究：发展科学、成熟理论与人类心智的生物学基础， 20世纪20-50年代

In:BensonKR,MaienscheinJ,RaingerR(eds). The Expansion of American Biology.NewBrunswick:RutgersUniversityPress,1991,pp.133–63.

* 1. Stockard CR. 发育率和结构表达：双生子、双卵畸形和单畸形的实验研究及其胚胎器官起源和发育过程中的相互作用。Am J Anat 1921;28:115–225.
	2. StockardCR.激素与结构发育The Beaumont Foundation Lecture. Series No. 6.Detroit,Michigan: WayneCountyMedicalSociety,1927.
	3. SpemanH.胚胎发育与诱导Embryonic Development and Induction.NewHaven: Yale UniversityPress,1938.
	4. Lorenz K. 本能概念的建立In: Lorenz K (ed.). Studies in Animal and Human Behaviour. Vol. I. (R Martin trans.). Cambridge, MA: Harvard University Press, 1971.
	5. HessEH.印记：早期经验与附着的发展心理学New York: VanNostrandReinhold,1973.
	6. BowlbyJ.孕产妇保健与心理健康World Health Organization Monograph Series No.2.Geneva: WorldHealthOrganization,1951.
	7. BowlbyJ.儿童保育与爱的成长Harmondsworth:Penguin,1953.
	8. FreudS.心理分析对科学利益的诉求：从发展的角度看心理分析的兴趣（1913）In:StracheyJ(ed.). The Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Vol. XIII. London:TheHogarthPressandtheInstituteofPsycho-analysis,1955.
	9. Wingard DL, Criqui MH, Edelstein SL et al. 婴儿期母乳喂养与成人寿命有关吗？Am J Public Health 1994;84:1458–62.
	10. Leitch I.成长与健康. Br J Nutr1951;5:142–51.
	11. Brim OG, Kagan J.人类发展的稳定性和变化Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
	12. Cairns RB, Hood KE.社会发展的连续性：个体差异预测的比较视角。In: Baltes PB, Brim OG Jr (eds). Life Span Development and Behaviour. New York: Academic Press,1983,pp.302–59.
	13. Colombo J.关键期概念：研究、方法论和理论问题。Psychol Bull 1982;91:260–75.
	14. FeathermanDL.社会科学研究中的生命周期视角.In:BaltesPB,BrimOGJr(eds). Life-span Development and Behaviour. New York:AcademicPress,1983,pp.1–57.
	15. Baltes PB, Lindenberger U, Staudinger UM. 发展心理学中的生命周期理论In: Damon W, Lerner RM (eds). Handbook of Child Psychology. Vol. 1: Theoretical Models of Human Development.New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998, pp.1029–143.
	16. Rutter M. 从童年到成年生活的途径Pathways from childhood to adult life. J Child Psychol Psychiatry 1989;30:25–51.
	17. RobinsL,RutterM.从童年到成年的笔直和迂回的途径Cambridge:CambridgeUniversityPress,1990.
	18. GieleJZ,ElderGHJr.生命历程研究：一个领域的发展In:GieleJZ,ElderGHJr(eds). Methods of Life Course Research: Qualitiative and Quantitative Approaches. ThousandOaks,CA:SagePublications,Inc.,1998,pp.5–27.
	19. ElderGHJr.生命历程与人类发展In:Damon W,LernerRM(eds). Handbook of Child Psychology. Vol. 1: Theoretical Models of Human Development.New York:John Wiley&Sons,Inc.,1998,pp.939–91.
	20. RileyMW.社会学视角的概述与重点In:SorensonA,Weinert F,SherrodL(eds). Human Development and the Life Course: Multidisciplinary Perspectives,Hillsdale,NJ:LawrenceErlbaumAssociates,1986,pp.153–75.
	21. Henry CJK,Ulijaszek SJ (eds).早期环境的长期后果：成长、发展和寿命观Oxford: OxfordUniversityPress,1996.
	22. Leidy LE. 人类生物学研究的生命周期方法：导论。 Am J Hum Biol1996;8:699–702.
	23. Panter-BrickC,WorthmanCM(eds).荷尔蒙、健康与行为Cambridge:CambridgeUniversityPress,1999.
	24. Finch CE, Kirkwood TBL. 机遇、发展与老龄化Oxford: Oxford University Press, 2000.
	25. Cairns RB, Elder GH, Costello EJ (eds).发展科学.Cambridge:CambridgeUniversityPress,1996.
	26. Magnusson D (ed). 个体的生命发展：行为学、神经生物学和社会心理学观点。 Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
	27. SherrodLR,BrimOGJr.结语：对人类发展生命历程研究的回顾与展望。In: Sorensen AB,WeinertFE,SherrodLR(eds). Human Development and the Life Course: Multidisciplinary Perspectives. Hillsdale,NJ:LawrenceErlbaumAssociates,1986,pp.557–80.
	28. Kuh D, Hardy R. 结论：联系过去、现在和未来。 In: Kuh D, Hardy R (eds). A Life Course Approach to Women’s Health. Oxford: Oxford University Press (in Press).
	29. Wadsworth MEJ, Kuh DJL. 儿童时期对成人健康的影响：最近对英国1946全国出生队列研究的工作回顾，MRC国家健康与发展调查部门Paediatr Perinat Epidemiol1997;11:2–20.
	30. Power C. 1958年出生儿童健康回顾：国家儿童发展研究。Paediatr Perinat Epidemiol1992;6:91–110.
	31. Golding J, Pembrey M, Jones R.ALSPAC—英国的家长和孩子的Avon纵向研究:1研究方法。Paediatr Perinat Epidemiol2001;15:74–87.
	32. Kuh DL, Power C, Rodgers B. 社会阶级的长期趋势和成人身高的性别差异。Int J Epidemiol 1991;20:1001–09.
	33. 89 Upton MN, McConnachie MA, McSharry C et al.成人哮喘和花粉热的发病率在20年中的跨带趋势：父母和子女的家庭的Midspan调查BMJ 2000; 321:88–92.
	34. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth MEJ, Peckham C. 1939 - 45战争以来儿童湿疹流行率的变化. Lancet 1984;ii:1255–57.
	35. Fall CHD, Vijayakumar M, Barker DJP, Osmond C, Duggleby S. 婴儿期体重与成人冠心病患病率。BMJ 1995;310:17–19.
	36. Maheswaran R, Strachan DP, Dodgeon B, Best NG. 以人群为基础的病例对照研究，以英国和威尔士的胃癌及中风为例，探讨生命早期对成人和成人死亡率地理变异的影响。Int J Epidemiol 2002;31: 375–82.
	37. Berney LR, Blane DB. 收集回顾性数据：50年后召回的数据准确性与历史记录不符SocSci Med 1997;45: 1519–25.
	38. Stanner SA, Bulmer K, Andres C et al. 宫内营养不良是否决定了成年后的糖尿病和冠心病？ Leningrad的研究结果，一项横断面研究。BMJ 1997; 315:1342–48.
	39. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. 早产儿的早期营养和后期血压：两个随机试验后的队列研究。Lancet 2001; 357:413–19.
	40. Belizan JM, Villar J, Bergel E et al. 孕期补钙对后代血压的长期影响：一项随机对照试验的随访BMJ 1997; 315:281–85.
	41. SchweinhartLJ,BarnesHV,WeikartDP.显著的好处。27岁的High/Scope Perry Preschool研究Monographs of the High/Scope Educational Research Foundation 10. 1993.
	42. Robins JM, Greenland S.直接和间接影响的可识别性和互换性Epidemiology 1992;3:143–55.