

大型人群队列遗传资源建设与利用

陈兴栋^{1,2}, 蒋艳峰^{1,2}, 徐萍^{3,4}, 金力^{1,2}

1. 复旦大学人类表型组研究院, 遗传工程国家重点实验室, 生命科学学院, 上海 200433
2. 复旦大学泰州健康科学研究院, 泰州 225300
3. 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031
4. 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031

摘要: 在大数据和精准医学的时代, 大型人群队列研究是慢性病病因研究的首选设计之一, 队列遗传资源已成为我国重要的战略资源。推动队列遗传资源的标准化建设与利用可有效促进生物医药领域研究与技术开发的原始创新。本文以“泰州队列”为例, 介绍大型人群队列遗传资源建设过程中采集、保藏和共享利用的原则、方法、标准体系和具体实践经验等, 以期为我国大型人群队列研究的遗传资源建设和利用提供参考与借鉴。

关键词: 大型人群队列; 遗传资源; 标准化; 共享利用

Construction and utilization of human genetic resources in large population cohorts

Xingdong Chen^{1,2}, Yanfeng Jiang^{1,2}, Ping Xu^{3,4}, Li Jin^{1,2}

1. State Key Laboratory of Genetic Engineering, Human Phenome Institute, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China
2. Fudan University Taizhou Institute of Health Sciences, Taizhou 225300, China
3. Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
4. Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Abstract: In the era of big data and precision medicine, large population cohort studies are one of the preferred designs for studying the etiology of chronic diseases, and cohort genetic resources have become important strategic resources of China. Promoting the standardized construction and utilization of cohort genetic resources can effectively promote the original innovation of research and technological development in the field of biomedicine, and make full use of the rich genetic resources of China. To provide a reference for the construction and utilization of genetic resources in the cohort research in China, we took the Taizhou Longitudinal Study (TZL) as an example and introduced the principles, methods,

收稿日期: 2021-06-01; 修回日期: 2021-07-28

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2017YFC0907000, 2017YFC0907500, 2016YFC1201700), 国家自然科学基金重大研究计划(编号: 91846302), 上海市重大科技项目(编号: 2017SHZDZX01)资助[Supported by the National Key Research and Development Program of China (Nos. 2017YFC0907000, 2017YFC0907500, 2016YFC1201700), the National Natural Science Foundation of China (No. 91846302), the Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (No. 2017SHZDZX01)]

通讯作者: 陈兴栋, 博士, 研究员, 研究方向: 肿瘤分子流行病学与大型人群队列研究。E-mail: xingdongchen@fudan.edu.cn
金力, 博士, 教授, 研究方向: 遗传学。E-mail: lijn@fudan.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.21-195

网络出版时间: 2021/9/10 15:51:56

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210910.1041.001.html>

standard system, and practical experience of the collection, preservation, and shared utilization of genetic resources in the process of the cohort construction.

Keywords: large population cohort; genetic resource; standardization; shared utilization

大型人群队列研究(large population-base cohort study)是针对数十万人群的健康及疾病(尤其是慢性病)状况进行持续数十年调查与追踪研究的科学方法,是目前国际公认研究慢性病病因的首选设计之一,也是生命组学样本和表型组学数据的重要来源^[1]。近年来,随着信息科学与生命组学技术、精准医学和表型组学的快速发展及广泛应用,人们对健康与环境、经济、社会、文化的复杂关系认识日益深刻,综合性、前瞻性的的大型人群队列的研究意义进一步凸显,队列研究的维度和深度也大大增加。由于人群特殊性的不可复制、环境特殊性的不可替代,世界各国开始普遍认识到大型/超大型人群队列建设关乎本国和本地区的国民健康战略、生物资源战略、国家安全战略,政府主导建设的国家级人群队列纷纷启动,使之成为重要的开放性科研基础设施、多学科交叉研究基地和卫生决策支撑平台^[1,2]。目前,全球已建成规模超过 10 万人的大型人群队列数十个,如欧洲癌症和营养前瞻性调查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)、英国生物样本库(UK Biobank)、美国护士健康研究(Nursing Health Study, NHS)等^[3-5]。我国前瞻性人群队列研究起步相对较晚,自 20 世纪后半叶起陆续建立了若干具有一定规模的代表性人群队列,例如上海市女/男性健康研究(合计规模 13.7 万)、中国慢性病前瞻性研究(规模 51.3 万)、泰州人群健康跟踪调查(规模 20 万,下称“泰州队列”)等^[6-9]。2016 年,中国科技部正式启动了精准医学研究重点专项,以我国常见高发、危害重大的疾病及若干流行率相对较高的罕见病为切入点,部署了各大区大规模自然人群队列和专病队列研究^[10]。

与经典队列研究相比,面向精准医学的大型人群队列被赋予了新的特征。基于科学的流行病学设计和完善的质量控制,各国大型人群队列开始开展多维度表型组和暴露组的测量,多时间点、适用于生命组学分析的样本的收集,以及多组学数据的检

测。大型人群队列研究由此集成产生了多种类型的人类遗传资源,如含有人体基因组、基因等遗传物质的组织、细胞、血液等遗传材料及相关的信息资料。尽管我国前期的队列研究取得了初步的成效,但队列中的人类遗传资源采集、保藏与利用的标准化、规范化和系统化仍有待提高。人类遗传资源是一种重要的战略资源,具有重大的科学、社会与经济价值,如何在符合生物安全规范的前提下对其实施采集、保藏和共享利用是队列研究过程中需重点考虑的问题。

“泰州队列”于 2007 年在江苏省泰州市中国医药城启动,以泰州全市 500 万居民为框架人群,建设大型人群队列及人类遗传资源库。“泰州队列”旨在探索中国经济转型期重大慢性疾病流行病学队列研究需要解决的关键问题,阐明环境和遗传因素与疾病的发生、发展、治疗和转归的关系,为制定慢性病预防和控制对策,开发新的治疗和干预手段提供科学证据。泰州市地处南北人群交汇点,人群稳定、大小适中,一方面包含了中国人群代表性遗传结构的特征,另一方面也反映了我国经济转型期的环境与社会特点,是理想的队列研究地区。“泰州队列”在建设过程中得到了复旦大学和泰州市政府长期的大力支持,在中国医药城成立了复旦大学泰州健康科学研究院,现已建成了 50 余人的稳定团队,专注于队列建设、研发与管理,保障了队列能够长期稳定发展,对队列建设和队列质量的提高具有重要意义。目前“泰州队列”已在泰州市下辖的海陵区、医药高新区/高港区和泰兴市等区域采集了 20 万人群规模的表型数据以及 200 余万份的生物样本,在表型数据和样本采集、管理和共享利用方面积累了一定的经验。本文将“泰州队列”为例,介绍大型人群队列研究过程中的人类遗传资源采集、保藏和共享利用的原则、方法、标准体系和具体实践经验等,以期为我国队列研究的遗传资源建设和利用提供参考和借鉴。

1 队列遗传资源的标准化采集

“泰州队列”采用三阶段分层抽样的策略招募人群：首先，选取泰州市三个区县(海陵区-以城镇人口为主、医药高新区/高港区-以城乡结合部人口为主、泰兴市-以农村人口为主)的乡镇和街道；其次，从选择的乡镇街道内选取部分社区/村庄；最后，对所选取社区/村庄内 20~80 岁符合纳入标准的居民进行招募和基线调查。预调查及第一阶段基线调查(2007~2011 年)完成研究对象招募约 10 万人，队列持续至今已累积完成 20 万人群规模的基线调查，并进行持续随访调查(图 1)。此外，依托“泰州队列”也发展建立了一些特色子队列(如脑影像子队列、眼病队列等)^[11,12]。

人群队列收集和产生的人类遗传资源大体可分为两类：实物标本(人类生物样本)和相关联的数据信息^[13]。生物样本包括但不限于血液和血液衍生物、尿液、唾液、龈沟液、粪便、实体组织(如癌和癌旁组织)、遗传物质(DNA)样本等。队列的数据信息内容庞杂，包括志愿者的人口学、人类学、环境暴露、生活习惯、个人健康情况、家族史、医学检验检查，以及生物医药研究后产生的数据资料等，详述如下。

1.1 人类生物样本的标准化采集

生物样本在队列研究的较长时间段内可能被多

次利用，并产出相应的生化与组学检测等数据信息，因此必须保证其采集和处理过程的规范化、标准化及统一化，从而制备可长期保存和利用的高质量生物样本^[14]。针对不同类型的生物样本，需制定相应的标准化采集方案，做到每份样本具有唯一标识且可溯源。除样本提供者的基本信息外，样本类型、采样时间、采集方法、处理流程等重要信息在样本采集时也应一并收集。对采集不合格或无法溯源的样本应做出标识，并根据情况进行重新制备或剔除。

以“泰州队列”为例，在法规、伦理和知情同意指导下，遵循最大程度减轻志愿者痛苦的方式采集可供后续科研使用的最少量生物样本。针对不同生物样本类型，采集前告知志愿者做必要前期准备。由具备执业资格的专业护理人员无菌操作采集外周血，其他类型生物样本的采集由经统一培训的专业技术人员执行，取材用具均为一次性使用无菌器具。为保证生物样本中目标分析物的原始状态，样本的处理和分装在采集现场按标准化流程于 4 h 内完成。采集现场配备样本临时保存器材，如便携式冷藏箱、-80℃冰箱等。完成分装处理后，长期保存样本在 4 h 内干冰转运至队列生物样本库进行登记入库，生理生化指标、血、尿、便常规检测的样本 4℃冷藏运输至检测机构。

1.2 队列数据资源的标准化采集

队列建设会持续产生各种类型的海量数据资源，



图 1 泰州队列设计与建设时间线

Fig. 1 Overall timeline for design and construction of Taizhou Longitudinal Study

包括由队列研究团队自主采集的调查数据、来自医疗卫生机构和政府管理部门的关联数据, 以及生物样本产生的检测数据等。标准化的数据采集和整理流程将助力同一队列不同批次间、不同队列和系统间实现数据互联、互通与共享; 同时有利于避免信息的重复采集, 减少资源浪费, 实现一次采集多次复用^[14]。通过建立一套系统的数据规范, 对来源广泛的数据项进行标准化处理, 明确其应用语境, 有利于保证队列数据信息的准确性、一致性和通用性。已有部分关于大型人群队列调查的团体标准发布, 可对数据采集进行指导, 如中华预防医学会制定的《大型人群队列现场调查管理技术规范》^[15]。

“泰州队列”研究团队针对大型人群队列常规调查的共性问题制定了《大型人群队列数据集标准》, 并申请获得中国卫生信息与健康医疗大数据学会卫生信息团体标准项目立项。参照上述标准, 目前已完成队列所有历史数据资料的标准化处理。结合标准与队列质量控制方案, 构建了规范化的自然人群队列表型信息采集系统, 由经过统一专业培训的调查员通过系统进行队列数据资源的采集, 以保证数据的质量。同时, 构建了实时高效的随访系统, 通过对接卫生、公安、民政等信息系统的常规监测途径, 以及主动调查访视的模式收集全队列调查对象在随访期间的疾病发病、死亡、户籍变动和环境暴露等情况。

2 队列遗传资源的规范化管理

2.1 生物样本库管理

生物样本库规范化的建设管理和完善, 可避免因无序、无规划的建库导致样本、以及人财物力的浪费, 是样本库长期运行及使用的必然要求。《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》也明确提出, 标准化、规范化的人类遗传资源保藏基础平台和人类遗传资源大数据库建设, 是开展相关研究开发活动的必要支撑^[16]。因此, 建立健全队列遗传资源库规范化的管理流程, 既满足大型人群队列建设过程提升效率与效益的需求, 保证后续研究开发的样本和数据的质量, 也符合新的法规要求。在队列生物样本库的建设与管理过程中, 既要针对各项业务和

流程设计标准的操作方案和质量控制规范, 也要明确每个岗位人员的行为准则(工作具体承担的方法与程序)和监督方式^[17], 更重要的是需要一整套完善且可靠的生物样本库信息管理系统。规范化的信息管理系统可为动态增加的生物样本提供从采集、处理, 到储存、使用的全流程、标准化数据信息管理。这些都将极大提高队列生物样本库的利用价值, 也可增强其与不同数据库之间的协同管理能力, 使队列遗传资源在共享与应用中得到合理高效的利用及价值体现。

“泰州队列”目前已积累了标准化采集且具备多表型数据信息的生物样本 20 余种, 包括血样及血液制品、尿液、唾液、粪便、DNA 等。队列已建成了占地近一千平方米的生物样本库, 并设置自动化存储区、液氮存储区、超低温冰箱区、常温存储区、4℃操作区、-20℃冷库、样本接收处理区、办公区等功能区域。针对不同岗位配备了专业技术人员, 并制定了一系列标准化操作流程及规范, 如《样本(数据)出入库管理制度》、《安全管理制度》等。样本库的建设与管理兼并, 考虑了样本存储与管理功能、消防、安全、通风、洁净等多方面的要求, 同时配备了温度监控、氧浓度监控、视频监控、双电路系统、数据安全保障系统等一系列安全措施, 以保证样本的长期安全保藏。

在生物样本库的基础上, “泰州队列”采用数字化管理体系搭建了电子化实体遗传资源管理平台, 对生物样本进行精细化管理。平台主要实现管理存储设备、样本信息及样本出入库的标准化流程, 涵盖样本采集、样本处理、样本入库、查询统计、样本存储、样本应用等多方面内容, 综合管理样本信息录入、检索、筛选和取用等功能, 同时还可提供面向科研的转化医学管理。通过数字化技术, 将遗传资源信息化, 并与队列的健康大数据平台(下述)实现信息对接, 大大提高了队列遗传资源的保藏、利用和共享水平, 充分发挥生物样本的科学价值。

2.2 数据资源管理

数据资源的标准化化管理是利用信息技术及数据管理工具, 在标准化体系下对数据资源进行组织、处理和管控, 是支撑数据交换、共享和利用的必要前提。大型人群队列的数据资源涉及志愿者的基本

信息、医疗记录等隐私内容，在管理与利用过程中还须确保数据信息的安全。因此，队列数据资源的管理应从底层构建统一的数据标准规范体系，对数据进行治理和管控，并在稳定可靠的数据分析利用一体化安全保障环境中进行数据价值的挖掘，从而形成高效统一的管理和共享服务体系，提升队列数据资源价值的转化力度。

“泰州队列”初步构建完成“大型队列健康大数据平台”(图 2)，可为队列研究提供标准化数据采集、融合、管理、分析、共享等一站式服务。平台引入双层模型机制，采用解耦采集和分析数据结构：在采集阶段，采用无结构存储方式，无需进行数据采集存储表结构的设计，可以快速实现各类表单的定制采集，大大缩短了项目的开发准备周期；在分析阶段，根据分析需求，通过受访者画像系统进行数据的检索和数据导出，确保数据符合统一标准，减少数据治理的工作量。通过该技术，可以同步实现多问卷数据采集需求的灵活响应及数据的快速融合利用，也解决了数据跨项目融合使用的问题。此外，平台搭载了从实验仪器、可穿戴设备、第三方系统进行数据采集的标准化接口，实现了流行病学调查、生命组学、医疗卫生记录等多维数据资源整合。目前，队列已完成历史与新增数据资源的标准化处理与质量控制，将规范化的数据资源信息汇交至健康

大数据平台进行统一管理。

3 队列遗传资源的共享利用

科学数据共享是全球科学研究的必然发展趋势。推动大型人群队列遗传资源共享能够充分发挥队列建设方的资源优势与协作利用方的技术和专业优势，既是为了促进资源的有效利用，提升医药领域的原始创新能力，也是为了能够通过共享促进建设，让各方参与到遗传资源的建设中来，充分利用社会资源。在进行遗传资源共享的过程中必须保障资源提供方、需求方、共享平台和政府等主体的利益，遵循科学规范、伦理原则和法律法规，能够为共享提供合理合法的科学途径。只有建立共建、共享、共赢机制，才能实现各方的利益均衡，同时也可以增加资源提供方的动力，发挥遗传资源的价值，为人群健康服务。

“泰州队列”在建设伊始，即定位于开放共享的研究平台构建，主要针对中国经济转型期重大慢性病的危险因素、预防控制及干预对策开展研究。在法律、伦理、资源许可的前提下，向国内外科研团队积极开放队列资源，让队列资源在推动科学研究、产业发展、社会进步中发挥应有价值。队列依托单位复旦大学泰州健康科学研究院成立了资源共享和

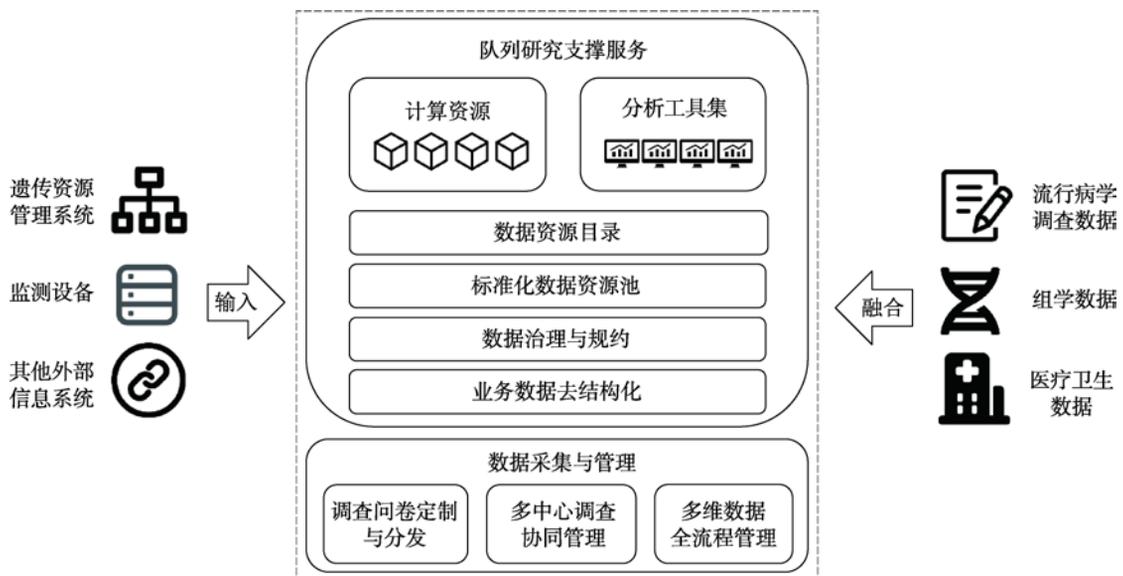


图 2 泰州队列健康大数据平台设计框架图

Fig. 2 Design framework for health big data platform of Taizhou Longitudinal Study

合作发展部,开展队列数据、样本资源的共享利用和国内高校院所企业合作等方面的工作。

根据《中华人民共和国生物安全法》和《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》要求,在我国从事采集、保藏、利用、对外提供人类遗传资源,应当在遵守国务院科学技术行政部门制定的技术规范基础上,符合伦理规范,按照国家有关规定进行伦理审查,并实行申报登记制度。其中,将我国人类遗传资源信息向境外组织或个人提供或者开放使用的,应当向国务院科学技术主管部门事先报告并提交信息备份。在开展国际合作科学研究时,应当保证中方单位及其研究人员全过程、实质性地参与,所有记录和数据信息应当完全开放给中方单位并提供备份,保证中方依法分享相关权益。据此,“泰州队列”在综合考虑遗传资源保护与安全利用以及医学伦理的要求基础上,制定了《泰州队列资源共享基本原则》^[18]。研究者根据需求提交队列样本或数据资源申请后,队列共享办公室将对申请情况进行评估,并提请专家/伦理委员会审核。审核通过后,在进一步协商确认资源共享方式、知识产权分配、数据来源标注,以及加工处理后数据、研究成果等的返还形式和期限等内容后,双方签署《泰州队列资源共享协议》、《保密协议》等规范,开展队列资源的共享和利用。为保证队列资源的充分利用,申请方有义务按照共享协议在约定的期限内返还加工处理后数据集、样本产生的检测等数据,以及相应的科研成果。申请方在取得样本或数据后,共享活动进入项目开展及后续成果返还的阶段。项目约定期满后,队列共享办公室将按照共享协议,根据反馈的数据质量及研究成果对样本申请方进行共享信用评价,评价结果可为评估该申请者后续申请资源共享提供参考。

近 5 年,“泰州队列”已与国内外 20 余家科研单位及企业完成队列资源共享,涉及流行病学调查和各类组学检测数据累积 5 万余条,各种类型生物样本 1.2 万余份,支撑国家和省部级科技项目 30 余项,依托队列资源,获得慢病发展的危险因素,发掘疾病的生物标志物,发表学术论文 200 余篇,为人群肿瘤等慢性疾病的精准防控提供了科学依据。例如,依托“泰州队列”,复旦大学科研团队与邬

远基因公司合作,通过液体活检技术进行恶性肿瘤早期诊断研究,发现利用循环肿瘤 DNA (ctDNA) 甲基化特征可以提早 4 年对常见肿瘤进行早期诊断^[19];复旦大学联合山东大学团队利用“泰州队列”现场,研究发现了饮酒、饮茶、口腔卫生等因素与当地消化道肿瘤高发有关,从遗传和环境交互作用的角度解释了饮酒和酒精代谢相关基因在消化道肿瘤发病中的作用^[20]。此外,队列与医院和社区紧密结合,通过大数据分析获得了泰州地区主要慢性病的疾病谱、危险因素及发病趋势的变化特征,发现和预警了部分老百姓健康问题,使得很多志愿者得到了及时的诊断和治疗,也为当地疾病防治、卫生政策制定提供了数据支持。与此同时,随着队列资源价值的不断提升和挖掘,基础研究和应用研究的不断深入,科技成果陆续产生。特别是队列平台吸引了一批对队列资源感兴趣的企业到泰州来落地开展产业化,有力促进了当地大健康产业的发展,实现了社会效益和经济效益的双丰收。

未来,“泰州队列”将继续探索共建、共享、共赢机制,通过开展联合建设或联合研究共享资源信息等方式充实队列资源池,实现资源的共建、共享和最大化利用,促进基础和应用研究、产业关键技术和产品攻关应用,通过成果转化服务百姓健康。

4 结语与展望

生命科学研究正在进入大数据、大平台、大发现的时代。大型人群队列研究已成为现代流行病学研究的主流之一,是精准医学的重要支撑平台,也是生物医药创新研究的战略高地。采用规范化、标准化、信息化的技术方法实施大型人群队列遗传资源的采集、整理、保存、管理和共享,可保证高质量队列资源的可持续增长,为开展疾病与卫生政策等研究提供保障。近年来,我国陆续投入资源建设了不同方向和特征的自然人群和专病研究队列,形成了类型多样、资源丰富的中国人群遗传资源库。面对激烈的国际竞争,通过数据标准化、共享过程去中心化监管及可溯源技术等信息融合技术,将队列建设与开发利用有效结合,可充分发挥我国的资源优势。此外,可研制跨队列的遗传资源规范化获

取、融合管理、联合分析、共享服务的技术、术语体系和标准规范,建立规范化、可共享的队列联合研究遗传资源库。通过构建大型人群队列间联合研究的大数据云平台,对已建成的各种队列遗传资源进行有机整合,并利用生物与信息融合技术促进大型队列间的联合研究和遗传资源共享利用,为精准医学研究等原始创新活动提供高质量的资源支撑,使大型队列遗传资源成为国家真正的战略资源。

参考文献(References):

- [1] Wang XF, Jin L. Large population-based cohort studies. *Sci Sin Vitae*, 2016, 46(4): 406–412.
王笑峰, 金力. 大型人群队列研究. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(4): 406–12. [DOI]
- [2] Li LM, Lyu J. Large prospective cohort studies: a review and update. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(11): 1187–1189.
李立明, 吕筠. 大型前瞻性人群队列研究进展. 中华流行病学杂志, 2015, 36(11): 1187–1189. [DOI]
- [3] Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, Kroke A, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Lauria C, Bellegotti M, Ocké MC, Peeters PHM, Engeset D, Lund E, Agudo A, Larrañaga N, Mattisson I, Andren C, Johansson I, Davey G, Welch AA, Overvad K, Tjønneland A, Van Staveren WA, Saracci R, Riboli E. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr*, 2002, 5(6b): 1125–1145. [DOI]
- [4] Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, Downey P, Elliott P, Green J, Landray M, Liu B, Matthews P, Ong G, Pell J, Silman A, Young A, Sprosen T, Peakman T, Collins R. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*, 2015, 12(3): e1001779. [DOI]
- [5] Colditz GA, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: lifestyle and health among women. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 388–396. [DOI]
- [6] Zheng W, Chow WH, Yang G, Jin F, Rothman N, Blair A, Li HL, Wen WQ, Ji BT, Li Q, Shu XO, Gao YT. The Shanghai Women's Health Study: rationale, study design, and baseline characteristics. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(11): 1123–1131. [DOI]
- [7] Shu XO, Li HL, Yang G, Gao J, Cai H, Takata Y, Zheng W, Xiang YB. Cohort profile: the Shanghai men's health study. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(3): 810–818. [DOI]
- [8] Chen ZM, Chen JS, Collins R, Guo Y, Peto R, Wu F, Li L, China Kadoorie Biobank (CKB) collaborative group. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652–1666. [DOI]
- [9] Wang XF, Lu M, Qian J, Yang YJ, Li SL, Lu D, Yu SZ, Meng W, Ye WM, Jin L. Rationales, design and recruitment of the Taizhou Longitudinal Study. *BMC Public Health*, 2009, 9: 223. [DOI]
- [10] Xu P, Gui YH, Jin L. Speed up the development of precision medicine with Chinese characteristics. *Chin J Pediatr*, 2016, 54(5): 321–322.
徐萍, 桂永浩, 金力. 加快中国特色的精准医学的发展. 中华儿科杂志, 2016, 54(5): 321–322. [DOI]
- [11] Jiang YF, Cui M, Tian WZ, Zhu SB, Chen JH, Suo C, Liu ZQ, Lu M, Xu KL, Fan M, Wang JC, Dong Q, Ye WM, Jin L, Chen X, Taizhou Imaging Study Group. Lifestyle, multi-omics features, and preclinical dementia among Chinese: The Taizhou Imaging Study. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 18–28. [DOI]
- [12] Tang YT, Wang XF, Wang JC, Huang W, Gao YP, Luo Y, Lu Y. Prevalence and causes of visual impairment in a Chinese adult population: The Taizhou Eye Study. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): 1480–1488. [DOI]
- [13] Cao ZF, Cao YR, Ma LG, Peng ZQ, Hu XH, Wang YY, Xu JJ, Ma X. Standardization for sharing and utilization of Chinese genetic resources. *Hereditas(Beijing)*, 2008, 30(1): 51–58.
曹宗富, 曹彦荣, 马立广, 彭左旗, 胡序怀, 王媛媛, 徐玖瑾, 马旭. 中国人类遗传资源共享利用的标准化研究. 遗传, 2008, 30(1): 51–58. [DOI]
- [14] Jin L, Wang XF, eds. Thinking and practice on the construction of large cohorts of population health. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
金力, 王笑峰, 主编. 人群健康大型队列建设的思考与实践. 北京: 人民卫生出版社, 2015. [DOI]
- [15] Chinese Preventive Medicine Association. Technical specification of management for field survey in large population-based cohort study (T/CPMA 001-2019). *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(7): 739–747.
中华预防医学会. 大型人群队列现场调查管理技术规范(T/CPMA 001-2019). 中华流行病学杂志, 2019, 40(7): 739–747. [DOI]
- [16] Regulation of the People's Republic of China on the administration of human genetic resources.(2019-06-10)

- [2021-05-07]. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=71878966504849574956484857>.
- 《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》. (2019-06-10)
- [2021-05-07]. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=71878966504849574956484857>. [DOI]
- [17] She QY, Zheng CX. Standardized management and operation of biobank. *Chin J Nephrol Dial Transpl*, 2019, 28(5): 494–498.
余琴英, 郑春霞. 生物样本库的规范化管理和标准化操作. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(5): 494–8. [DOI]
- [18] Fudan University Taizhou Institute of Health Sciences. Resource sharing process of Taizhou Longitudinal Study. (2020-06-20)[2021-05-10]. <http://fdtzihs.org.cn/zygxl>.
复旦大学泰州健康科学研究院. 泰州队列资源共享流程. (2020-06-20)[2021-05-10]. <http://fdtzihs.org.cn/zygxl>. [DOI]
- [19] Chen XD, Gole J, Gore A, He QY, Lu M, Min J, Yuan ZY, Yang XR, Jiang YF, Zhang TJ, Suo C, Li XJ, Cheng L, Zhang ZH, Niu HY, Li ZY, Xie Z, Shi H, Zhang X, Fan M, Wang XF, Yang YJ, Dang J, McConnell C, Zhang J, Wang JC, Yu SZ, Ye WM, Gao Y, Zhang K, Liu R, Jin L. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3475. [DOI]
- [20] Suo C, Yang YJ, Yuan ZY, Zhang TJ, Yang XR, Qing T, Gao P, Shi LM, Fan M, Cheng HW, Lu M, Jin L, Chen XD, Ye WM. Alcohol intake interacts with functional genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase (ALDH2) and alcohol dehydrogenase (ADH) to increase esophageal squamous cell cancer risk. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): 712–725. [DOI]

(责任编辑: 方向东)