

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.029>

## 孕妇血清维生素 D 水平与妊娠并发症相关性研究进展

林丽娟<sup>1</sup> 综述 张延丽<sup>2</sup> 审校

(山西医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院产科, 太原 030000)

**[摘要]** 维生素D是调节机体钙磷代谢, 维持骨骼健康的一类重要的营养素, 其缺乏或不足在全球范围内普遍存在, 而孕妇作为一类特殊人群, 维生素D缺乏更加常见。随着现代社会的发展、生存环境的变化及国家二孩政策的颁布, 患有妊娠并发症的人数、疾病种类及严重程度呈逐年递增的趋势。

**[关键词]** 孕妇; 维生素D; 妊娠并发症

## Research progress in correlation between serum vitamin D level and pregnancy complications in pregnant women

LIN Lijuan<sup>1</sup>, ZHANG Yanli<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical College; 2. Department of Obstetrics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

**Abstract** Vitamin D (VD) is an important nutrient that regulates the metabolism of calcium and phosphorus in the body and maintains bone health, and its deficiency or insufficiency is universal all over the world. As a special group of people, Vitamin D deficiency is more common in pregnant women. With the development of modern society, the change of living environment and the promulgation of the national two-child policy, the number of people suffering from pregnancy complications, the types of diseases and the severity of them are increasing year by year.

**Keywords** pregnant women; vitamin D; pregnancy complications

众所周知, 维生素D是维持机体正常生理功能所必须的一类脂溶性维生素, 而维生素D不足或缺乏在全世界范围内普遍存在, 并已成为公共卫生问题。近年来研究表明, 维生素D可直接影响人类基因组中多个基因, 这些基因已经被证明和心血管疾病(高血压、动脉粥样硬化、冠心病等)<sup>[1-2]</sup>、免疫系统疾病(风湿性关节炎、系统性红斑狼疮)<sup>[3-4]</sup>、某些肿瘤(结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺

癌)<sup>[5-8]</sup>、1型糖尿病<sup>[9]</sup>等密切相关。妊娠期妇女由于生活习惯、饮食结构发生变化, 维生素D缺乏或不足更加常见, 进而导致母体罹患妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎膜早破、亚临床甲状腺功能减退症、细菌性阴道病等妊娠并发症, 甚至使子代在未来罹患高血压、糖尿病等慢性病的风险较正常人明显增加。目前对于理想的血清25-(OH)D水平尚未达成共识, 但多数

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-12

通信作者 (Corresponding author): 张延丽, Email: zhangyanli1960@163.com

专家认为 $25\text{-}(\text{OH})\text{D}_3 < 25 \text{ nmol/L}$ 为维生素D严重缺乏,  $< 50 \text{ nmol/L}$ 为维生素D缺乏,  $50\sim 75 \text{ nmol/L}$ 为维生素D不足<sup>[10]</sup>。目前, 我国维生素D缺乏的现状十分严峻, 一项对125名妊娠妇女调查<sup>[2]</sup>显示维生素D缺乏者为96.8%, 其中约50%为维生素D严重缺乏。本文旨在分析维生素缺乏或不足与妊娠期并发症的相关性, 为临床医师采取适当有效的干预措施提供更多的理论依据。

## 1 孕妇血清维生素 D 水平与妊娠并发症

### 1.1 孕妇血清维生素 D 水平与妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders complicating pregnancy): 血清 $25\text{-}(\text{OH})\text{D}$ 不足或缺乏与原发性高血压有密切关系<sup>[11-12]</sup>。Baker等<sup>[13]</sup>发现妊娠15~20周时血浆 $25\text{-}(\text{OH})\text{D}$ 水平低于 $50 \text{ nmol/L}$ 的孕妇发生子痫前期重度的风险增加约4倍, 先兆子痫与孕妇血清维生素的水平存在显著负相关关系。维生素D可降低子痫前期的发生率, 妊娠期补充足量的维生素D是相当重要的, 但其机制仍不明确, 还需大规模临床研究证实。

我国维生素D不足或缺乏现象十分常见, 多数临床研究和流行病学研究提示维生素D缺乏与高血压发病可能有紧密联系。维生素D可以通过以下途径引起高血压的发生: 通过对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的负调控, 减少机体甲状旁腺素的分泌, 改善胰岛素抵抗和保护血管的作用, 进而降低高血压发病的可能性<sup>[14]</sup>。另有研究<sup>[15]</sup>证实高血压与维生素D受体基因多态性相关。相关对患有妊娠期高血压疾病的动物研究<sup>[16]</sup>发现: 通过适当补充维生素D可以明显改善孕鼠血压和幼鼠的体质量。另一项动物研究<sup>[17]</sup>发现维生素D缺乏的母鼠体内肾素和血管紧张素II受体基因水平分别上调3, 4倍; 并对胎盘组织的病理研究发现维生素D缺乏的母鼠迷路区域血管内径均减小。以上研究提示维生素D水平不足或缺乏可能是引起孕妇胎盘发育异常和血压升高的原因之一。

### 1.2 孕妇血清维生素 D 水平与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM): 维生素D的主要作用是调节机体钙磷代谢, 维持骨骼健康。Bland<sup>[18]</sup>发现胰岛B细胞上存在维生素D受体及维生素D依赖性钙结合蛋白。维生素D可通过影响胰岛B细胞的功能, 从而刺激胰岛素分泌: 直接通过维生素D的活性形式 $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与胰岛B细胞受体结合发挥作用, 或

间接调节细胞内外钙离子浓度而发挥作用。维生素D还可调节外周组织对胰岛素的敏感性<sup>[19]</sup>。妊娠期糖尿病孕妇体内低维生素状态可能是导致其患病的危险因素之一<sup>[20]</sup>。Kim等<sup>[21]</sup>研究结果显示: 妊娠期糖尿病孕妇的血清 $25\text{-}(\text{OH})\text{D}_3$ 水平明显低于正常孕妇, 维生素D严重缺乏的孕妇发生妊娠期糖尿病的风险显著增加。适当的补充维生素D可作为预防及治疗妊娠期糖尿病的重要方式<sup>[22]</sup>。

### 1.3 孕妇血清维生素 D 水平与胎膜早破

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM): 是产科常见的危害母婴健康的妊娠期并发症之一, 包括足月PROM及未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membranes, PPRM), 国内足月单胎PROM的发生率约为8%, 单胎妊娠PPROM的发生率为2%~4%, 双胎妊娠PPROM的发生率为7%~20%<sup>[23]</sup>。胎膜早破后因胎膜的防御屏障消失, 进而引起早产、宫内感染、羊水过少、胎盘早剥、脐带脱垂、胎儿窘迫、新生儿呼吸窘迫综合征等严重并发症, 使得孕产妇及胎儿感染率和围产儿病死率显著增加。相关研究<sup>[24]</sup>表明引起胎膜早破的主要原因之一为病原微生物上行性感染, 其中病原微生物包括细菌、支原体、衣原体、滴虫、真菌等。Kucukaydin等<sup>[25]</sup>的研究表明: 维生素D还与机体免疫因子密切相关, 它在体内可以调节抑菌肽、抗菌肽的产生, 有抗感染作用。孕妇维生素D不足或缺乏时, 生殖道抗感染能力下降, 致使出现生殖道感染, 随着病原微生物产生的蛋白酶、胶原酶和弹性蛋白酶对胎膜的直接降解作用, 胎膜组织变脆, 并因炎症因子刺激后前列腺素合成的增加, 在这几个因素共同作用下, 导致胎膜早破的发生。可见孕妇血清维生素D缺乏与不足容易出现生殖道感染, 进而增加胎膜早破的发生率。故相关研究<sup>[26]</sup>指出适当补充维生素D, 可减少胎膜早破的发生, 并提高母胎的生命质量。

### 1.4 孕妇血清维生素 D 水平与亚临床甲状腺功能减退症

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH): 近年来研究发现绝大多数与免疫系统功能有关的细胞含有维生素D受体, 维生素D通过作用于免疫细胞上的维生素D受体对免疫系统产生相应的调节作用, 进而抑制多种自身免疫性疾病的发生发展<sup>[27]</sup>。SCH患者大部分存在甲状腺自身抗体(TPOAb和

TgAb), 甲状腺自身抗体是评估SCH病因及其预后的重要指标<sup>[28]</sup>。TPOAb阳性的SCH孕妇发生维生素D缺乏的比率较高, 故维生素D缺乏可能是TPOAb阳性孕妇并发SCH的危险因素。SCH孕妇中TPOAb阴性孕妇的维生素D水平高于TPOAb阳性孕妇, 且TPOAb或TgAb阳性孕妇维生素D缺乏率明显高于TPOAb或TgAb阴性的孕妇, 提示维生素D水平与自身免疫性甲状腺疾病之间存在负相关关系<sup>[29]</sup>。因此, 血清25-(OH)D水平可作为SCH的重要参考指标, 将其维持到正常水平具有重要的临床意义<sup>[30]</sup>。

### 1.5 孕妇血清维生素 D 水平与细菌性阴道病

细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV): 是育龄期妇女最常见的阴道感染性疾病。多项研究<sup>[31-32]</sup>表明细菌性阴道病会导致许多不良后果, 对于胎儿及孕妇均会造成严重的影响。相关研究<sup>[33]</sup>表明细菌性阴道病与维生素D缺乏密切相关。美国匹兹堡大学一项对469名孕妇的研究<sup>[34]</sup>发现: 41%的研究对象患有细菌性阴道炎, 而在这些患者中约93%的孕妇体内维生素D处于缺乏状态, 且随着研究对象体内维生素D水平的提高, 她们罹患细菌性阴道病的风险也相应地减少, 故研究人员认为维生素D在调控机体抗菌肽的生成中发挥重要作用, 抗菌肽可以帮助免疫系统预防和控制细菌感染。因此, 适量补充维生素D可有效预防细菌性阴道病的发生<sup>[35-37]</sup>。

## 2 结语

维生素D水平的不足或缺乏在全球范围内普遍存在<sup>[38]</sup>。孕妇作为特殊人群, 体内维生素D水平与地域及季节等因素密切相关, 孕期缺乏维生素D可能会导致各种并发症的发生, 进而影响妊娠结局, 故了解孕妇体内血清维生素D水平十分重要。然而就目前而言, 多数基层医院均未开展孕期维生素D水平的检测, 以致于未能及时对维生素D缺乏或不足者进行适当的维生素D补充或纠正, 最终导致不良妊娠结局的发生。由此可见完善普及基层医院维生素D检测的必要性。另外, 孕妇体内血清维生素D水平还需大规模检测及进一步研究, 以便了解其作用机制, 明确孕妇体内血清维生素D的代谢及胎盘中维生素D的功能, 为及时干预孕妇维生素D缺乏及不足提供更多的理论依据。

## 参考文献

1. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 33-44.
2. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(11): 885-901.
3. Salman-Monte TC, Torrente-Seqarra V, Veqa-Vidal AL, et al. Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review[J]. *Autommun Rev*, 2017, 16(11): 1155-1159.
4. Ishikawa LLW, Colavite PM, Fraga-Silva TFC, et al. Vitamin D deficiency and rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(3): 373-388.
5. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 174: 284-289.
6. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN, et al. A collaborative analysis of individual participant data from 19 prospective studies assesses circulating vitamin D and prostate cancer risk[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 274-285.
7. LaRocca CJ, Warner SG. A new role for vitamin D: The enhancement of oncolytic viral therapy in pancreatic cancer[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(4): E104.
8. Makishima M. Bone and calcium metabolism associated with malignancy. Vitamin D and cancer[J]. *Clin Calcium*, 2018, 28(11): 1465-1472.
9. Ongagna JC, Pinget M, Belcourt A. Vitamin D-binding protein gene polymorphism association with IA-2 autoantibodies in type 1 diabetes[J]. *Clin Biochem*, 2005, 38(5): 415-419.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
11. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(10): 621-630.
12. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(2): 211-218.
13. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11): S105-S109.
14. 俞燕燕, 钱星星. 妊娠期补充碳酸钙/维生素D预防妊娠高血压

- 综合征的临床观察[J]. 中国基层医药, 2004, 11(6): 739.
- YU Yanyan, QIAN Xingxing. Clinical observation on the prevention of pregnancy Hypertension syndrome by supplementing calcium carbonate/vitamin D during pregnancy[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2004, 11(6): 739.
15. 朱学创, 李利华, 尹雪艳. 维生素D和高血压发病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 1001-1003.  
ZHU Xuechuang, LI Lihua, YIN Xueyan. Research progress on the pathogenesis of vitamin D and hypertension[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2010, 18(12): 1001-1003.
  16. 刘莉, 叶鹏. 妊娠母鼠食物维生素D缺乏与母鼠高血压和胎盘及胎仔发育异常有关[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(8): 752.  
LIU Li, YE Peng. Vitamin D deficiency in pregnant mother rats was related to hypertension in mother rats and abnormal development of placenta and fetal larvae[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2013, 21(8): 752.
  17. Pike JW. Vitamin D3 receptors: structure and function in transcriptior[J]. Annu Rev Nutr, 1991, 11: 189-216.
  18. Bland R. Expression of 25-hydroxy vitamin D3-lalpha-hydroxylase in pancreatic islets[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 89(1/5): 121-125.
  19. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, et al. The impact of vitamin D on pregnancy: A systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012, 91(12): 1357-1367.
  20. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 173: 280-285.
  21. Kim HS, Hwang HS, Kwon HS, et al. A comparative analysis of maternal and fetal 25-hydroxy vitamin D in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(20): 2748-2755.
  22. 芦娟, 陈渊博. 妊娠期糖尿病与血清维生素D的相关性研究[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(11): 1646-1647.  
LU Juan, CHEN Yuanbo. Study on the relationship between gestational diabetes mellitus and serum vitamin D[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2018, 31(11): 1646-1647.
  23. 漆洪波. 胎膜早破//谢幸. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 154-156.  
QI Hongbo. Premature rupture of membrane//XIE Xing. Obstetrics and gynecology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 154-156.
  24. 钱海芬. 胎膜早破与阴道炎的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10): 2370-2371.  
QIAN Haifen. Correlation analysis of premature rupture of membranes and vaginitis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2013, 23(10): 2370-2371.
  25. Kucukaydin Z, Kurdoglu M, Kurdoglu Z, et al. Selected maternal, fetal and placental trace element and heavy metal and maternal vitamin levels in preterm deliveries with or without preterm premature rupture of membranes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(5): 880-889.
  26. 李智慧, 陶瑞环, 冯雪兰. 血清维生素D水平与胎膜早破的相关性研究[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2016, 7(5): 44-46.  
LI Zhihui, TAO Ruihuan, FENG Xuelan. Correlation between serum vitamin D and premature rupture of membranes[J]. Chinese Journal of Women and Children Health, 2016, 7(5): 44-46.
  27. 肖凤艳, 许林骥. 亚临床甲状腺功能减退孕妇血清维生素D水平的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26): 4449-4451.  
XIAO Fengyan, XU Linji. Clinical study of Serum vitamin D level in pregnant women with subclinical hypothyroidism[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2015, 30(26): 4449-4451.
  28. 贺译平, 贺同强, 王艳霞, 等. 不同诊断标准的亚临床甲状腺功能减退症及甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 823-828.  
HE Yiping, HE Tongqiang, WANG Yanxia, et al. Comparison of the effect of different diagnostic criteria of subclinical hypothyroidism and positive TPO-Ab on pregnancy outcomes[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 49(11): 823-828.
  29. Zhou X, Li Z, Li B, et al. Expression and clinical significance of serum 25-OH-D in pregnant women with SCH (Subclinical Hypothyroidism) and GDM (Gestational Diabetes Mellitus)[J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(5): 1278-1282.
  30. 廖琪. 妊娠期糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退孕妇检测血清25-羟基维生素D的意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(8): 1643-1645.  
LIAO Qi. Significance of serum 25-hydroxyl vitamin D in pregnant women with gestational diabetes mellitus complicated with subclinical hypothyroidism[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32(8): 1643-1645.
  31. Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11): 2070-2077.
  32. Fernandes de Abreu DA, Landel V, Barnett AG, et al. Prenatal vitamin D deficiency induces an early and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis in the second generation[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(9): 10911-10919.
  33. 毕爱芬, 裴德翠, 胡汉斌, 等. 25-羟维生素D水平与妊娠期细菌性阴道病发生率的关系[J]. 中外医学研究, 2013, 11(15): 1-3.  
BI Aifen, PEI Decui, HU Hanbin, et al. The relationship between the level of 25-(OH) D and the incidence rate of pregnancy bacterial vaginal disease[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2013, 11(15): 1-3.

34. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy[J]. *J Nutr*, 2009, 139(6): 1157-1161.
35. Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR, et al. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(6): 799-806.
36. Dunlop AL, Taylor RN, Tangpricha V, et al. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011, 2011: 216-217.
37. Grant WB. Adequate vitamin D during pregnancy reduces the risk of premature birth by reducing placental colonization by bacterial vaginosis species[J]. *MBio*, 2011, 2(2): e00022-11.
38. 吴桐, 向菲, 欧亚萍, 等. 孕妇血清维生素D水平与妊娠结局的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(7): 893-895.  
WU Tong, XIANG Fei, OU Yapping, et al. Correlation between serum vitamin D level and pregnancy outcome in pregnant women[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(7): 893-895.

本文引用: 林丽娟, 张延丽. 孕妇血清维生素D水平与妊娠并发症相关性研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 2031-2035. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.029

**Cite this article as:** LIN Lijuan, ZHANG Yanli. Research progress in correlation between serum vitamin D level and pregnancy complications in pregnant women[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 2031-2035. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.029