

孕妇血清维生素 D 水平与妊娠结局的相关性研究*

吴桐, 向菲[△], 欧亚萍, 梁英梅, 田嘉嘉, 张扬
(贵州省贵阳市第二人民医院内分泌代谢科 550081)

[摘要] **目的** 探讨妊娠中晚期孕妇血清 25 羟维生素 D [25(OH)D] 营养状态对妊娠结局的影响。**方法** 收集中晚期孕妇 143 例行问卷调查了解生活习惯。应用高效液相色谱-串联质谱法检测血清 25(OH)D, 根据血清 25(OH)D 水平将受试者分为维生素 D 充足组 ($n=32$)、欠当组 ($n=49$)、不足组 ($n=51$) 及缺乏组 ($n=11$)。采用回顾性分析的方法, 对孕妇的妊娠结局进行跟踪随访。**结果** (1) 妊娠中晚期孕妇血清 25(OH)D 平均值为 (22.49 ± 9.51) ng/mL。(2) 流产率在充足组、欠当组、不足组、缺乏组分别为 3.1% (1/32)、2.0% (1/49)、11.8% (6/51)、36.4% (4/11), 胎儿窘迫发生率 3.1% (1/32)、8.2% (4/49)、11.8% (6/51)、36.4% (4/11)。维生素 D 缺乏组流产、胎儿窘迫发生率高于其余各组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(3) 各组细菌性阴道病发生率为 0 (0/32)、4.1% (2/49)、13.7% (7/51)、27.3% (3/11), 维生素 D 缺乏组、不足组细菌性阴道病发生率高于其余各组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(4) 各组孕妇妊娠周期为 (39.48 ± 1.44) 、 (39.00 ± 1.70) 、 (38.09 ± 2.01) 、 (37.29 ± 0.49) 周, 维生素 D 不足组、缺乏组孕周较充足组、欠当组明显缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 妊娠中晚期维生素 D 缺乏可增加流产、胎儿窘迫、细菌性阴道病的发生率, 并显著缩短妊娠周期。

[关键词] 25-羟维生素 D; 妊娠期; 妊娠结局; 妊娠并发症

[中图分类号] R446.11; R714.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0893-03

Correlation of maternal serum vitamin D status and pregnancy outcome*

Wu Tong, Xiang Fei[△], Ou Yaping, Liang Yingmei, Tian Jiajia, Zhang Yang

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550081, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] status on the pregnancy outcome in the second and third trimester pregnant women living. **Methods** A total of 143 pregnant women (12–42 weeks gestational age) were participated in the study. Their serum 25(OH)D concentrations were detected by liquid chromatography-mass spectrometry method. Finally, vitamin D status was assessed according to sufficiency group ($n=32$), inadequacy group ($n=49$), insufficiency group ($n=51$) and deficiency group ($n=11$). Retrospective analysis were adopted to follow up the pregnancy outcome of pregnant women. **Results** (1) The average serum 25(OH)D level was (22.49 ± 9.51) ng/mL in the second and third trimester of pregnancy. (2) Abortion rate were 3.1% (1/32) in sufficient group, 2.0% (1/49) in inadequacy group, 11.8% (6/51) in insufficiency group, 36.4% (4/11) in deficiency group, fetal distress incidence were 3.1% (1/32), 8.2% (4/49), 11.8% (6/51), 36.4% (4/11) in each group. Abortion, fetal distress rate were higher in deficiency group compared with the other three groups ($P < 0.05$). (3) Bacterial vaginosis incidence were 0 (0/32), 4.1% (2/49), 13.7% (7/51), 27.3% (3/11) in each group, deficiency group and insufficiency group were higher ($P < 0.05$). (4) Otherwise, the gestation period were (39.48 ± 1.44) weeks in sufficient group, (39.00 ± 1.70) weeks in inadequacy group, (38.09 ± 2.01) weeks in insufficiency group, (37.29 ± 0.49) weeks in deficiency group, pregnancy cycle was significantly shorter when $25(OH)D < 20.00$ ng/mL ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin D deficiency in pregnant women could increase the risk of abortion, fetal distress, bacterial vaginosis, and significantly shorten the gestation period.

[Key words] serum 25-hydroxy vitamin D; pregnancy; pregnancy outcomes; pregnancy complications

根据流行病学的统计, 维生素 D 不足或缺乏在全球范围内普遍存在, 全球总人数预计可达 10 亿人左右, 孕妇作为高危人群更易出现维生素 D 缺乏^[1]。近年来国外研究认为妊娠期间孕妇维生素 D 的营养状态可能影响妊娠结局, 并进一步影响胎儿的生长发育^[2]。但目前国内相关报道较少, 本研究通过分析妊娠期间孕妇血清 25 羟维生素 D [25(OH)D] 水平与妊娠结局的关系, 为妊娠期合理补充维生素 D 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 3 月至 2013 年 10 月在贵阳市第一、第二人民医院孕检的健康孕妇 143 例, 均于贵阳地区居

住 5 年以上, 孕周 12~36 周, 其中妊娠 12~28 周为中期妊娠, 妊娠大于或等于 28 周为晚期妊娠。通过询问病史排除高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、结缔组织疾病、急慢性肝脏疾病、急慢性肾脏疾病等。

1.2 方法

1.2.1 血清 25(OH)D 水平检测 全部血样均为上午 (8:00~10:00) 空腹静脉采集 (5 mL), 1 h 内完成血清的离心分离, 保存在 -80 °C 冰箱待检。25(OH)D 采用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 进行检测; 检测仪器: 美国 AB 公司的液相色谱串联质谱仪 (API4000); 检测试剂: 美国 SIGMA 公司的

表 1 不同组别孕妇不良妊娠结局及妊娠合并症发生率[n(%)]

组别	n	流产	胎儿窘迫	细菌性阴道病	妊娠期糖尿病	妊娠期高血压	剖宫产	贫血
缺乏组	11	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)	0	0	6(54.5)	0
不足组	51	6(11.8)	6(11.8)	7(13.7)	3(5.9)	1(2.0)	27(52.9)	1(2.0)
欠当组	49	1(2.0)	4(8.2)	2(4.1)	7(14.3)	1(2.0)	16(32.7)	0
充足组	32	1(3.1)	1(3.1)	0	0	0	9(28.1)	1(3.1)

标准品和内标品,德国 RECIPE 公司的质控品,采用美国标准化委员会给出的用于核查 25(OH)D 检测方法准确度的标准物质 SRM972 保障方法的准确度。检测范围为 2.64~126.00 ng/mL,批内变异系数(CV)为 2.86%,批间 CV 为 5.62%。根据 2011 年 IOF 的定义^[3],将血清 25(OH)D 水平分为 4 组,充足组:≥30.00 ng/mL,32 例;欠当组:20.00~<30.00 ng/mL,49 例;不足组:10.00~<20.00 ng/mL,51 例;缺乏组:<10.00 ng/mL,11 例。

1.2.2 观察指标 对不同 25(OH)D 水平孕妇的一般情况、分娩孕周、不良妊娠结局及合并症进行分析。不良妊娠结局包括:妊娠期糖尿病、妊娠期高血压病、流产、胎儿窘迫、剖宫产。妊娠并发症包括:细菌性阴道病、贫血。以上疾病诊断标准参照《威廉姆斯产科学》第 21 版。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料结果以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 共 143 例妊娠中晚期孕妇纳入本研究,平均年龄(27.03±3.73)岁,各组孕妇的年龄、孕产次、孕前体质量、孕前体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、孕期户外活动时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。25(OH)D 平均值为(22.49±9.51)ng/mL,77.6%的孕妇出现血清 25(OH)D 水平下降。

2.2 不同维生素 D 组孕妇妊娠结局比较 143 例受试对象中,维生素 D 充足组、欠当组、不足组、缺乏组流产率分别为 3.1%(1/32)、2.0%(1/49)、11.8%(6/51)、36.4%(4/11)。维生素 D 充足组、欠当组、不足组、缺乏组胎儿窘迫发生率分别为 3.1%(1/32)、8.2%(4/49)、11.8%(6/51)、36.4%(4/11)。维生素 D 缺乏组与其余各组相比,流产率、胎儿窘迫发生率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余各组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、剖宫产在不同维生素 D 水平组组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 不同维生素 D 组孕妇妊娠合并症比较 143 例受试对象中,在维生素 D 充足组、欠当组、不足组、缺乏组细菌性阴道病的发生率分别为 0(0/32)、4.1%(2/49)、13.7%(7/51)、27.3%(3/11)。与维生素 D 充足组比较,维生素 D 缺乏组、不足组中细菌性阴道病发生率增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。贫血发生率在各组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.4 不同维生素 D 组孕妇妊娠周期比较 去除流产的 12 例孕妇,其余 131 例孕妇的分娩孕周在维生素 D 充足组、欠当组、不足组和缺乏组分别为(39.48±1.44)、(39.00±1.70)、(38.09±2.01)、(37.29±0.49)周,维生素 D 不足组、缺乏组的孕妇孕周较充足组、欠当组明显缩短,差异有统计学意义($P <$

0.05)。

3 讨 论

孕妇是维生素 D 缺乏的高危人群,维生素 D 在妊娠期的作用是近年来研究的热点。既往对维生素 D 的研究多以其对骨代谢的影响为主,如今对维生素 D 的非骨代谢作用也逐渐重视。

维生素 D 存在于部分天然食物中,受紫外线的照射后,人体内的胆固醇能转化为维生素 D^[4]。维生素 D 经肝脏 25-羟化酶作用后形成 25(OH)D,25(OH)D 进一步在肾脏 1 α -羟化酶的作用下转化为 1,25 二羟基维生素 D[1,25(OH)₂D]。25(OH)D 是活性维生素 D 的贮存形式和转运形式,其自身并没有生物学活性。1,25(OH)₂D 作为维生素 D 在体内主要的活性形式,主要通过与其受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥生物学效应。VDR 是一种核内大分子物质,属于类固醇激素受体,在人体内广泛分布于甲状腺旁腺、肠道、肾脏、骨骼、血液淋巴等系统^[5]。近期研究表明,维生素 D 不但是骨骼的重要营养因子和代谢调节因子,也潜在影响免疫、胰腺、肌肉骨骼、心血管及神经系统的功能^[4,6-7]。目前临床通过检测血清 25(OH)D 来了解维生素 D 的水平^[8]。

与平时不同,妊娠期妇女血清中 1,25(OH)₂D 水平是非妊娠妇女的 3~4 倍,这种超生理剂量的 1,25(OH)₂D 水平与妊娠期间维生素 D 结合蛋白(vitamin D-binding protein, BDP)水平升高有关。BDP 可促进血液循环中的 25(OH)D 向 1,25(OH)₂D 转化,使得 1,25(OH)₂D 水平逐渐增高。这种超生理剂量的 1,25(OH)₂D 水平与 25(OH)D 的水平关系密切,并且不受到钙磷代谢的反馈调控,也不会引起高钙血症及尿钙排泄增加^[9]。如果妊娠期妇女存在维生素 D 不足或缺乏,使 25(OH)D 水平降低,导致 1,25(OH)₂D 不能维持在较高水平,不但不能满足妊娠期母体代谢的需求,也会妨碍胎儿正常的生长发育。

维生素 D 对妊娠期的影响是多方面的,由于人类胎盘存在维生素 D 激活酶 CYP27B1 及 VDR,所以 25(OH)D 可直接通过 cAMP/蛋白激酶 A 信号通路促进人绒毛膜促性腺激素的表达和分泌,并使胎盘分泌性激素增多^[10]。另一方面,妊娠期间维生素 D 可以影响胎儿的生长发育, Morley 等^[11]的研究显示妊娠期妇女血清 25(OH)D 水平与新生儿长骨发育及体质量有独立相关性,在妊娠 28~32 周时,母亲维生素 D 的缺乏可使胎儿骨骼发育受限。近来一些观察性研究也发现妊娠期妇女维生素 D 不足或缺乏会影响母体免疫机能的调控,进而使得免疫功能紊乱,使不良的妊娠结局及妊娠合并症的发生率增加,包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、流产、细菌性阴道病、贫血、铁缺乏症、胎儿窘迫等。

全球妊娠中晚期妇女维生素 D 水平不足或缺乏现象普遍, Garland 等^[12]报道:18% 的英国孕妇、25% 阿联酋孕妇、80% 伊朗孕妇、42% 印度北部孕妇、61% 新西兰孕妇和 60%~

84%非西方荷兰孕妇血清 25(OH)D 水平小于 10.00 ng/mL, 处于缺乏状态。我国聂敏等^[13]对北京地区健康孕妇的 25(OH)D 进行研究,结果孕中晚期 25(OH)D 水平小于 10.00 ng/mL 占 50.60%,10.00~20.00 ng/mL 占 45.80%,>20.00 ng/mL 仅占 3.60%。贵阳地区对妊娠期妇女血清维生素 D 水平的研究结果也显示,90%的贵阳地区孕妇存在维生素 D 不足及缺乏^[14]。

本研究在对 143 例中晚期妊娠妇女的随访中发现,77.6% 的孕妇出现血清 25(OH)D 水平下降,并且在妊娠期间流产、胎儿窘迫及细菌性阴道病的发生率在维生素 D 缺乏时明显升高。免疫耐受降低是导致流产的一个重要原因,其中调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tr)与效应性 T 细胞(effective T cells, Te)间的失衡可以引起免疫耐受的降低。25(OH)D 缺乏时可使外周血 T 淋巴细胞总数明显下降,直接导致了调节性 T 细胞的相对或绝对低下使其免疫抑制的作用减弱而不能抑制过激的免疫反应,从而加大了流产的风险。另一方面,维生素 D 缺乏可干扰生长因子的释放而造成流产,Tavakoli 等^[15]针对不明原因习惯性流产孕妇的研究发现,与健康孕妇比较,1,25(OH)₂D 水平较低时其子宫内膜细胞及子宫内膜间质细胞产生的干扰素 γ (IFN- γ)、白介素-10(IL-10)、转化生长因子 β (TGF- β)等均有所下降。在补充 1,25(OH)₂D 后,细胞因子则较前增长。

免疫功能的紊乱也可增加妊娠期妇女细菌性阴道病的发病率。25(OH)D 缺乏时 B 细胞分化和成熟障碍造成低免疫球蛋白血症,体液免疫功能的降低使得阴道菌群失调,进而导致细菌性阴道病高发。另外,25(OH)D 诱导人体内的巨噬细胞分泌抗菌肽,即 cathelicidin,后者可以大量吞噬侵入体内的细菌和病毒。当 25(OH)D 水平低下时,抗菌肽分泌减少或活性成分 LL-37 降低,也可增加细菌性阴道病的发生。另一方面,妊娠期间母体并发感染可刺激子宫强烈收缩而增加流产风险。感染本身也是引起流产的又一重要因素。

维生素 D 缺乏引起胎儿窘迫的机制尚不明确,可能与维生素 D 缺乏所致的孕妇免疫功能紊乱及潜在的缺氧风险增加有关。

本研究还发现,当妊娠期妇女血清 25(OH)D 水平小于 20.00 ng/mL 时,其妊娠周期明显缩短。当维生素 D 不足组、缺乏时胎儿发育受限、孕妇不良妊娠及妊娠合并症的发生率增加,各种因素共同作用,使维生素 D 不足、缺乏组妊娠周期较维生素 D 充足组、欠当组明显缩短。

综上所述,维生素 D 缺乏在妊娠期孕妇中普遍存在。维生素 D 的缺乏可增加发生不良妊娠结局及妊娠合并症的风险,影响胎儿生长发育,并导致妊娠周期缩短。临床上妊娠期合理补充维生素 D 是必要的。但补充维生素 D 的合理剂量还需多中心、大样本随机双盲对照临床试验加以证实。

参考文献

[1] 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.

[2] Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(1):76-

82.

[3] Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL)[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(4):681-691.

[4] Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5):1784-1788.

[5] 廖二元. 代谢性骨病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:122-144.

[6] Anatoliotaki M, Tsilimigaki A, Tsekoura T, et al. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(3):389-391.

[7] Lee JH, O'keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(24):1949-1956.

[8] Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older [J]. *J Nutr*, 2010, 140(3):595-599.

[9] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: doubleblind, randomized clinical trial of safety and effectiveness[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(10):2341-2357.

[10] Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103(3/5, SI):529-532.

[11] Morley R, Carlin JB, Pasco JA, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3):906-912.

[12] Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention[J]. *Am J Public Health*, 2006, 96(2):252-261.

[13] 聂敏, 王鸥, 张葵, 等. 妊娠中晚期 25-羟维生素 D 状况初步研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2009, 2(2):83-87.

[14] Xing F, Jiang J, Li H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in pregnant woman working indoor and residing in Guiyang, China[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(7):503-507.

[15] Tavakoli M, Jeddi-Tehrani M, Salek-Moghaddam A, et al. Effects of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on cytokine production by endometrial cells of women with recurrent spontaneous abortion[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(3):751-757.