

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.032
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250310.1913.006(2025-03-11)

血清维生素 D 水平与复发性流产的相关性研究进展*

万 珊,李发科,王 挺[△]
(广东省妇幼保健院医学遗传中心,广州 511400)

[摘要] 复发性流产(RSA)主要是指在妊娠 28 周之前,与同一配偶连续发生两次或两次以上流产,其发病因素复杂多样。维生素 D 在生殖过程中发挥重要作用,低维生素 D 水平和 RSA 的发病存在一定的联系,因此,维生素 D 对 RSA 的干预治疗作用引起了学者们的广泛关注。目前,对于维生素 D 与 RSA 之间的作用机制仍无定论。该文就近年国内外维生素 D 与 RSA 的相关性进行综述。
[关键词] 复发性流产;维生素 D;免疫调节;代谢异常;综述
[中图法分类号] R715 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2025)06-1464-06

Recent advances on the correlation between serum vitamin D levels
and recurrent spontaneous abortion*

WAN Shan,LI Fake,WANG Ting[△]
(Medical Genetics Center of Guangdong Maternal and Child Health Hospital,
Guangzhou,Guangdong 511400,China)

[Abstract] Recurrent spontaneous abortion (RSA) mainly refers to two or more consecutive abortions of the same spouse before 28 weeks of pregnancy. These pathogenic factors are complex and diverse. Vitamin D levels are considered to play an important role in the reproductive process. Low levels of vitamin D have been correlated with the onset of RSA. The intervention and therapeutic effects of vitamin D levels on RSA have attracted widespread attention from scholars. However,it's still unclear that how vitamin D levels affect the pathogenesis of recurrent miscarriage. This article reviewed the recent studies on the correlation between vitamin D levels and recurrent miscarriage.
[Key words] recurrent spontaneous abortion;vitamin D;immune regulation;metabolic abnormalities;review

根据欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology,ESHRE)和美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine,ASRM)的指南,复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)是指在妊娠 20 周前两次或两次以上的自发性流产,中国专家共识将其定义为在妊娠 28 周前与同一配偶发生连续两次或两次以上的流产^[1]。RSA 发病率为 1%~3%^[2],再次妊娠后流产的概率可达 40%~80%^[3]。RSA 的发病因素包括母体免疫学、内分泌异常、女性生殖器官解剖结构异常、感染、血栓前状态、遗传因素等^[4]。
维生素 D 是机体必需的脂溶性类固醇衍生物,其中 25 羟维生素 D[25-hydroxy vitamin D,25-(OH)-D]半衰期长,血清中含量多,因此可以用来评估维生

素 D 水平^[5]。近年来,研究发现维生素 D 在生殖过程中发挥重要作用^[6],如参与细胞增殖与代谢、免疫功能调节等。本文综述了维生素 D 与 RSA 相关性的研究。
1 免疫调节
1.1 辅助性 T 细胞(T helper cell,Th)1/Th2 平衡
近年来,有学者研究了免疫学因素与 RSA 发病的关系,发现 Th1/Th2 细胞因子的平衡对妊娠过程至关重要。一旦平衡被破坏,将导致 RSA 发生^[7-9]。在正常机体环境下,Th1/Th2 处于平衡状态;但在妊娠过程中,Th2 型细胞为主导,增加白细胞介素(interleukin,IL)-4、IL-6 及 IL-10 等因子生成,抑制免疫、炎症,有利于胚胎发育。同时,Th1 型细胞表达减弱,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82201862);广东省基础与应用基础研究基金项目(区域联合基金-青年基金项目)(2020A1515110643);广东省广州市科技计划项目(202102080233);广东省妇幼保健院临床研究遴选资助项目(310103-1625)。
[△] 通信作者,E-mail:kevinwtwt@163.com。

γ -干扰素(interferon- γ , INF- γ)、IL-2 分泌减少, 母体免疫杀伤作用减弱, 免疫系统抑制胚胎着床能力减弱, 保证妊娠进展顺利^[10]。

当 Th2 型细胞抑制作用减弱, Th1 型细胞表达增强时, RSA 风险增加。研究发现, 维生素 D 水平或维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)信号下降会导致 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移, 而补充维生素 D 可使其向 Th2 偏移^[11]。刘静等^[10]研究显示, 维生素 D 治疗可帮助 160 例患者正常妊娠, 说明其在 RSA 中具有治疗作用。然而, 另一研究表明, 只有当体内维生素 D 浓度达到 40 ng/mL 时, 干预作用才开始显现, 需要大剂量补充才能使 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移^[12]。因此, 维生素 D 的治疗作用与其剂量浓度是否有关尚待确定。

1.2 NK 细胞

NK 细胞分为 CD16⁺CD56⁺ 和 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 共两个亚群。前者主要存在于母体外周血, 对靶细胞具有杀伤作用; 后者主要存在于子宫蜕膜, 对胚胎有保护作用。研究发现, 维生素 D 水平可能与 CD16⁺CD56⁺ 和 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 相关, 其水平下降可能导致外周血 CD16⁺CD56⁺ NK 细胞和 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK 细胞升高, 增加对胚胎的杀伤作用, 从而引发 RSA^[5]。补充维生素 D 可以降低 RSA 风险, 并减少 NK 细胞数目和毒性。机制可能是维生素 D 抑制 NK 细胞受体, 包括 NKp46、NKp30 及 NKp44, 从而降低 NK 细胞毒性和脱颗粒作用^[13]。这一机制需进一步证实, 但为维生素 D 与 RSA 之间的联系提供了新的研究方向。

1.3 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)和 Th17

Treg 和 Th17 是两种淋巴细胞, 分别负责免疫调节和免疫防御。血清维生素 D 水平与 Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比及 Treg/Th17 比值呈正相关, 与 Th17 百分比成反比。母体维生素 D 低水平可能导致 RSA, 而维生素 D 作为免疫疗法可促进 Th17 向 Treg 的转化^[14]。维生素 D 可能通过负性调节 Toll 样受体 4 和信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路或增加叉头盒 P3(forkhead box P3, FOXP3)和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)基因表达来影响免疫调节机制, 而不是通过抑制 Th17 免疫作用^[15]。因此, 维生素 D 是一种调节 Treg 分化的免疫调节剂。

1.4 VDR、细胞色素 P450 家族 2 亚家族 R 成员 1 (cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 Gene, CYP2R1)和 CYP27B1

维生素 D 进入体内后转化为活性激素形式 1,25 (OH)₂D₃, 与细胞中的 VDR 相互作用, 再通过羟化酶

代谢^[16]。羟化酶由多种细胞色素 P450 组成^[17-18]。研究显示, RSA 女性中 VDR 和 CYP27B1 表达降低^[19], 胎盘绒毛组织自噬水平也较低。补充维生素 D 可提高微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3-II (Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3-II, LC3-II) 表达, 降低 p62 含量, 增强细胞自噬水平。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/雷帕霉素哺乳靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路是自噬的重要调控因子, 维生素 D 可通过此通路干预 RSA^[20-21]。此外, 研究还发现 CYP2R1 rs12794714 的 AG 基因型与维生素 D 水平相关^[22], 但结论仍需进一步验证。

2 代谢异常

2.1 胰岛素抵抗

RSA 发病机制复杂, 内分泌异常会增加其发病率, 其中胰岛素抵抗是重要原因^[23]。研究显示, 维生素 D 与高胰岛素/胰岛素抵抗有关^[24-25], 但 KHO-RASANI 等^[26]和王百苗等^[27]的研究结果提示二者无相关性。这可能与样本量和胰岛素抵抗诊断标准的不一致有关。

2.2 肥胖

饮食习惯改变和生活质量提高导致肥胖问题增多。研究表明, 维生素 D 不足与肥胖有明显相关性^[28]。维生素 D 不足可促进前脂肪细胞分化为脂肪细胞, 增加肥胖风险, 并导致甲状腺激素水平升高, 促进钙流入脂肪细胞, 进一步增加脂肪生成^[29]。相反, 充足的维生素 D 可减少脂肪细胞分泌趋化因子和细胞因子, 促进脂肪细胞凋亡, 抑制单核细胞抗炎作用, 有助于保持健康^[30]。

2.3 血栓前状态

血栓前状态是患者存在血栓形成风险, 但尚未出现明显的血栓症状或事件。此时血液呈高凝状态, 可能导致微血栓和胚胎缺血, 进而引发 RSA。方丽莎等^[31]的研究显示, 低水平组维生素 D 水平与正常组有明显差异, 但其他指标差异无统计学意义($P > 0.05$), 可能与样本量不足有关。然而, GARCÍA-CARRASCO 等^[32]的研究表明低维生素 D 水平可能形成血栓, 补充维生素 D 可能具有抗血栓形成作用。因此, RSA 中低维生素 D 水平和血栓前状态有关联, 但维生素 D 的干预治疗需进一步探讨。

3 维生素 D 与 RSA 的相关研究技术

3.1 血清维生素 D 的检测方法

3.1.1 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

ELISA 法是一种基于抗原抗体结合专一性的免疫检测方法, 通过将抗原或抗体结合到固相载体上, 生成抗原抗体复合物, 再通过酶催化底物生成有色产物进行定性或定量分析^[33]。此法在血清维生素 D 水平检测中被广泛应用, 优点在于可自动化操作且不会

造成污染,适合临床实验室使用。但不同试剂盒间的检测结果可能存在差异,需进行验证以提高准确性^[34-35]。此外,由于所有维生素 D 羟基化合物都能与抗体结合,ELISA 法无法区分 25-(OH)D₂ 和 25-(OH)D₃。而且,ELISA 法的基质灵敏度低,易与其他非目标化合物发生交叉反应,影响特异度,且酶促反应受多种因素影响,批内批间变异系数相对较大^[36-37]。

3.1.2 化学发光免疫检测法

化学发光免疫检测法是使用连接有异鲁米诺衍生物的 25-(OH)D 与样品中 25-(OH)D 竞争性结合包被了 25-(OH)D 特异性抗体的磁珠,反应终止后加入激发剂,使用光电倍增管检测产生的化学荧光信号。化学发光免疫检测法的优点在于操作简单、快速,无同位素污染,自动化程度高,可以进行大样本的检测,并且准确性也能大幅度提高。但是该方法也有其弊端,仪器价格昂贵,且只能测出 25-(OH)D 总量^[38]。

3.1.3 液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry,LC-MS/MS)

LC-MS/MS 是一种分析生物样品中 25-(OH)D 的方法,其流程包括沉淀蛋白、提取和净化样品中的 25-(OH)D,再通过液相色谱和质谱检测器进行检测^[38],可以同时测定 25-(OH)D₂ 和 25-(OH)D₃ 的浓度,解决了之前只能测总浓度的问题^[39]。尽管 LC-MS/MS 具有高精度,但由于价格昂贵和需要高水平操作人员,因此在基础医院难以普及。质谱离子源主要有电喷雾电离、大气压化学电离、大气压光电离离子源,电喷雾电离离子源适用于衍生化样品,大气压化学电离离子源和大气压光电离离子源适用于未衍生化样品,其中大气压光电离离子源的灵敏度最高,

但电喷雾电离离子源的基质效应较大^[40]。

3.2 流式细胞术

流式细胞术是检测外周血中细胞因子的重要方法,广泛应用于细胞因子研究。流式细胞仪是高端精密仪器,用于细胞亚群及功能、免疫分型、细胞表面抗原定量等研究^[41]。淋巴细胞亚群分析是其主要功能,需对血液标本进行前处理,利用免疫反应原理使特定细胞带上不同荧光信号,再用流式细胞仪检测分析^[42]。流式细胞术使用方法无具体标准,荧光染料组合、样品处理、仪器类型和报告数据方式各异,结果也会有差异^[43-44]。郭屹锦等^[45]学者探究了流式细胞术检测外周血标本的预处理最佳试验条件,认为淋巴细胞数在 47 万至 100 万时,检测标本量较少可不固定,1.5 h 内完成测定;标本量较大时,固定后 24 h 内检测完成较合适。

3.3 免疫组织化学法

免疫组织化学法是利用特异性抗体或抗原结合特点,通过化学反应使标记物显示颜色,进而观察组织、细胞结构情况^[46]。其步骤包括样品处理、抗体反应、可视化和分析等。RSA 患者绒毛组织中的 VDR、CYP2R1 和 CYP27B1 表达常用免疫组织化学法检测^[19]。

3.4 逆转录 PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction,RT-PCR)

RT-PCR 被用于研究基因表达对 RSA 的影响,如 VDR、CYP2R1 和 CYP27B1 的表达,该技术的原理包括反转录和 PCR 两个步骤。首先,提取并纯化 RNA,以 mRNA 为模板,利用逆转录酶反转录成互补 cDNA 第一链。然后,以互补 cDNA 第一链为模板进行 PCR 扩增,以获得目的基因或检测基因表达^[47-48]。各种检测技术的优缺点如表 1 所示。

表 1 各种检测技术的优缺点

检测技术	优点	缺点
ELISA	可以进行自动化操作,并且不会造成污染,适合在临床实验室使用	(1)ELISA 试剂盒的性能检测需要做好验证工作;(2)维生素 D 羟基化合物都能发生抗原-抗体结合反应,所以 ELISA 只能测定 25-(OH)D 总浓度,不能区分检测 25-(OH)D ₂ 和 25-(OH)D ₃ ; (3)ELISA 基质灵敏度低,容易与其他非目标化合物发生交叉反应,降低检测的特异性,并且酶促反应受到温度、时间及加样准确性等因素的影响,批内批间变异系数相对较大
化学发光免疫检测法	操作简单、快速,无同位素污染,自动化程度高,可以进行大样本的检测,且准确性提高	仪器价格昂贵,且只能测出 25-(OH)D 总量
LC-MS/MS	可以同时分别测定 25-(OH)D ₂ 和 25-(OH)D ₃ 的浓度,更好地分析到 25-(OH)D ₂ 和 25-(OH)D ₃ 与 RSA 之间的关联性,提高研究的精确度	价格昂贵,且需要操作人员有较高的技术水平,因此基础医院难以达到使用标准。
流式细胞术	可以对细胞亚群及功能、免疫分型、细胞表面抗原定量等进行研究	目前仍然无具体的标准,每项研究与荧光染料的组合、样品处理、仪器类型及报告数据的方式都有不同,最后结果也会有所差异

续表 1 各种检测技术的优缺点

检测技术	优点	缺点
免疫组织化学法 ^[49]	(1)特异性强,能够识别不同的抗原表位,区分同源异型的蛋白质或多肽;(2)灵敏度高,能够检测低丰度的抗原,甚至单个分子水平的信号;(3)定位准确,能够在组织或细胞的原位显示抗原的分布和形态,实现形态与功能的结合;(4)方法多样,能够根据不同的标记物和显色剂,进行光镜或电镜下的单标记或多标记染色	(1)操作繁琐,需要进行多个步骤,如固定、包埋、切片、抗原修复、阻断、孵育、显色等,每个步骤都可能影响染色的效果和质量;(2)可重复性差,需要优化和标准化各种实验条件,如抗体的种类、浓度、来源、批次等,以及缓冲液的 pH、温度、时间等,否则会导致结果的不一致和不可靠;(3)特异度有限,可能出现交叉反应、假阳性或假阴性的情况,如抗体与非特异性蛋白或其他抗体结合,或者抗原被固定或修复后损失或变性等
RT-PCR ^[50]	(1)灵敏度高,能够检测极低丰度的核酸模板,如病毒载荷、稀有突变等;(2)准确度高,能够在 PCR 的指数期进行数据采集,避免了平台期的变异和非特异性扩增的干扰;(3)动态范围广,能够覆盖多个数量级的核酸模板,如基因表达、拷贝数变异等;(4)速度快,无须 PCR 后处理,如凝胶电泳、杂交等,节省时间和成本;(5)多样性强,能够进行多种类型的检测,如定量、定性、分型、分离等,适用于多种应用领域	(1)操作复杂,需要优化和标准化各种实验参数,如引物、探针、模板、循环数、退火温度等,否则会影响结果的准确性和可重复性;(2)成本高,需要专用的仪器、试剂和软件,尤其是荧光探针的合成费用较高,不适合大规模的实验;(3)可能出现假阳性或假阴性的情况,如荧光信号的衰减、污染、抑制剂、退火效率等,需要进行严格的质量控制和验证

4 问题与展望

维生素 D 与 RSA 相关性研究数量仍有限,学者们主要探讨低维生素 D 水平导致 RSA 的机制,以及维生素 D 对 RSA 的治疗效果。然而,符合筛选标准的 RSA 患者样本量不足,低维生素 D 水平导致 RSA 的病理生理学机制、最佳治疗浓度及潜在毒性作用等仍需进一步研究。学者们在实验方法和反应条件上存在差异,尚未制订标准化方案。RSA 作为一种难以确定病因的疾病,长期困扰着患者和医生。然而,随着研究者们对其关注度的增加,以及实验方法和反应条件的不断改进和完善,临床对 RSA 的理解必将更加深入,这将有助于早期诊断和治疗 RSA,更好地控制病情并改善预后。

参考文献

[1] CAO C,BAI S,ZHANG J,et al. Understanding recurrent pregnancy loss:recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management[J]. Med Rev (Berl),2022,2(6):570-589.

[2] ALIJOTAS-REIG J,GARRIDO-GIMENEZ C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage[J]. Obstet Gynecol Surv,2013,8(6):445-466.

[3] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1082-1092.

[4] 谢婷,曾雪慧,林清,等. 复发性流产患者维生素 D 水平、甲状腺功能及调节性 T 细胞表达的相关性分析[J]. 武汉大学学报(医学版),2022,43(6):1007-1011.

[5] 叶瑛瑛,王金辉,谢灵平. 复发性流产患者血清维生素 D 水平与 NK 细胞、淋巴细胞亚群的关系[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(7):18-20.

[6] CHEN B,CHEN Y,XU Y. Vitamin D deficiency in pregnant women:influenced by multiple risk factors and increase the risks of spontaneous abortion and small-for-gestational age[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(41):e27505.

[7] 卞义华,吴晓丽,马凤英,等. 复发性流产夫妇相关病因分析[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(16):1723-1726.

[8] 龚玲玲,卓睿,周正欣,等. 母胎免疫耐受平衡与复发性流产关系的研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(1):187-190.

[9] 常兴隆. 复发性流产患者 Th1/Th2 型细胞因子的表达分析[J]. 数理医药学杂志,2021,34(1):45-46.

[10] 刘静,焦思宁,邢晓林,等. 复发性流产患者外周血 Th1、Th2 细胞因子水平变化及维生素 D 的干预效果[J]. 河北医药,2023,45(8):1222-1224.

[11] 李航. 中药干预母-胎免疫耐受异常机制研究进展[J]. 中成药,2020,42(8):2137-2140.

[12] OTA K,DAMBAEVA S,HAN A R,et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity[J]. Hum Reprod,2014,29(2):208-219.

[13] TAVAKOLI M,JEDDI-TEHRANI M,SALEKMOGHADDAM 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.
- [14] JI J, ZHAI H, ZHOU H, et al. The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(6): e13112.
- [15] ABDOLLAHI E, SAGHAFI N, REZAEI S A, et al. Evaluation of 1, 25 (OH)₂D₃ effects on FOXP3, ROR- γ t, GITR, and CTLA-4 gene expression in the PBMCs of vitamin D-deficient women with unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) [J]. *Iran Biomed J*, 2020, 24(5): 295-305.
- [16] MEYER M B, PIKE J W. Mechanistic homeostasis of vitamin D metabolism in the kidney through reciprocal modulation of CYP27B1 and CYP24A1 expression [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 196: e105500.
- [17] CHENG J B, LEVINE M A, BELL N H, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(20): 7711-7715.
- [18] KARRAS S N, WAGNER C L, CASTRACANE V D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes [J]. *Metabolism*, 2018, 86: 112-123.
- [19] 周立花, 胡英, 邹晖. 复发性流产中活性维生素 D₃ 与维生素 D₃ 受体的表达及其对滋养细胞增殖与侵袭的调控和机制研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(7): 513-520.
- [20] ZHAO W, ZHANG L, CHEN R, et al. SIRT3 protects against acute kidney injury via AMPK/mTOR-regulated autophagy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: e1526.
- [21] ZHANG J, WANG E, ZHANG L, et al. PSPH induces cell autophagy and promotes cell proliferation and invasion in the hepatocellular carcinoma cell line Huh7 via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(2): 305-319.
- [22] LIU D Y, LI R Y, FU L J, et al. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(1): 179-190.
- [23] 李倩, 梁晓燕. 内分泌异常与复发性流产 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(5): 327-329.
- [24] LU M, XU Y, LV L, et al. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293: 959-966.
- [25] 陈龙丁, 牛建民, 周宇恒, 等. 妊娠早期血清 25-羟基维生素 D₃ 与妊娠期糖尿病的相关研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 6(3): 152-155.
- [26] KHORASANI Z M, BONAKDARAN S, RAFIEIE H P. The relationship between vitamin D deficiency and insulin resistance in pregnant women with gestational diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(5): 414-419.
- [27] 王百苗, 叶平, 熊智慧, 等. 复发性流产患者血清维生素 D 水平与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58(2): 59-62.
- [28] MANOUSOPOULOU A, AL-DAGHRI N M, GARBIS S D, et al. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(10): 1113-1126.
- [29] MAI X M, CHEN Y, CAMARGO C A J R, et al. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(10): 1029-1036.
- [30] 徐玉庭, 王华伟, 苏梦驰, 等. 维生素 D 缺乏与复发性流产的相关性及补充维生素 D 对防治复发性流产的作用机制 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(17): 3103-3107.
- [31] 方丽莎, 王静, 徐杨, 等. 复发性流产患者血清维生素 D 水平与血栓前状态相关指标的关系研究 [J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2021, 8(25): 18-21.
- [32] GARCÍA-CARRASCO M, JIMÉNEZ-HERRERA E A, GÁLVEZ-ROMERO J L, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2018, 27(14): 2181-2189.
- [33] GRANGE R D, THOMPSON J P, LAMBERT D G. Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(2): 213-216.
- [34] 陈竞, 云春风, 王睿, 等. 测定血清中 25 羟基维生素 D 浓度的两种酶联免疫试剂盒的比较 [C]// 中国营养学会微量元素营养第十二次学术会议暨第六届微量元素营养分会会员大会论文集, 北京: 中国营养学会, 2014.

- [35] 李光. 免疫化学发光法、酶联免疫吸附法测定 25 羟维生素 D 在骨质疏松诊断中的应用[J]. 实用老年医学, 2016, 30(10): 865-866.
- [36] 谢荣, 陆娣, 倪君君, 等. 血清维生素 D 检测方法研究进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6): 849-853.
- [37] 冯海英, 王颖, 林丽荣, 等. 两种 25-羟基维生素 D 测定方法的评价[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(14): 2101.
- [38] 童小平, 黄百芬. 25-羟基维生素 D 检测方法综述[J]. 预防医学, 2018, 30(3): 278-280.
- [39] ARAUJO E P D S, LIMA S C V D C, GALDINO O A, et al. Association of CYP2R1 and VDR polymorphisms with metabolic syndrome components in non-diabetic Brazilian adolescents[J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4612.
- [40] 胡哲益, 张梦琪, 刘海明, 等. LC-MS/MS 法分析人体内 25-羟基维生素 D₂ 和 25-羟基维生素 D₃ 浓度的系统综述[J]. 上海医药, 2011, 32(10): 477-480.
- [41] 李燕, 陈萍, 丁娜. 流式细胞术检测 T 细胞亚群在 2 型糖尿病及糖尿病肾病患者中的应用[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(1): 11-13.
- [42] 吕英楷, 刘文丽, 胡志雄. 荧光流式细胞仪的标准化研究进展[J]. 激光与光电子学进展, 2023, 60(4): 38-50.
- [43] PATEL S, RAMNORUTH N, WEHR P, et al. Evaluation of a fit-for-purpose assay to monitor antigen-specific functional CD4⁺ T-cell subpopulations in rheumatoid arthritis using flow cytometry-based peptide-MHC class-II tetramer staining[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(1): 72-83.
- [44] 梁新强, 刘海洲, 利基林, 等. 原发性肝癌和慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平分析[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(3): 407-408.
- [45] 郭屹锦, 景玮亮, 滕晋莹, 等. 流式细胞术外周血样本预处理最佳试验条件探索[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(7): 1006-1012.
- [46] 陈莎, 刘永平. 免疫组化法用于肿瘤患者病理诊断的效果评价[J]. 当代医学, 2020, 26(25): 18-19.
- [47] 李道江, 江从庆. 数字 PCR 技术和其在结直肠癌液体活检中的应用和研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(3): 425-431.
- [48] DUNTAS L H, ALEXANDRAKI K I. On the centennial of vitamin D-vitamin D, inflammation, and autoimmune thyroiditis: a web of links and implications[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5032.
- [49] IM K, MARENINOV S, DIAZ M F P, et al. An introduction to performing immunofluorescence staining[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1897: 299-311.
- [50] 李蒙航, 赵振军, 李佩佩. 核酸固相分离方法及其在病原 PCR 诊断中的应用综述[J]. 化学工业与工程, 2021, 38(1): 86-95.

(收稿日期: 2024-09-15 修回日期: 2025-03-22)
(编辑: 管佩钰)

(上接第 1463 页)

- [40] 饶裕泉, 张冰, 袁开明, 等. 不同保温方法对脊柱手术患者围术期核心体温和恢复情况的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(3): 266-269.
- [41] HORN E P, BEIN B, BOHM R, et al. The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia[J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(6): 612-617.
- [42] GUPTA N, BHARTI S J, KUMAR V, et al. Comparative evaluation of forced air warming and infusion of amino acid-enriched solution on intraoperative hypothermia in patients undergoing head and neck cancer surgeries: a prospective randomised study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2019, 13(4): 318-324.
- [43] ROTH J V, BRAITMAN L E, HUNT L H. Induction techniques that reduce redistribution hypothermia: a prospective, randomized, controlled, single blind effectiveness study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 203.
- [44] MIZOBE T, NAKAJIMA Y, UENO H, et al. Fructose administration increases intraoperative core temperature by augmenting both metabolic rate and the vasoconstriction threshold[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(6): 1124-1130.

(收稿日期: 2024-11-26 修回日期: 2025-03-11)
(编辑: 张芃捷)