

妊娠期肝内胆汁淤积症患者维生素 D 水平及与妊娠结局的关系

李秋霞¹, 马迎春¹, 范金银², 范波¹

(1. 川北医学院附属医院产科, 四川 南充 637000; 2. 遂宁市中心医院产科, 四川 遂宁 629009)

【摘要】目的: 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者的维生素 D 水平,并分析维生素 D 水平与 ICP 的相关性及与妊娠结局的关系。**方法:** 选取 230 例 ICP 患者设为病例组;另选取 327 例正常孕妇为对照组。比较两组对象一般资料、维生素 D 水平、肝功、围产结局,并行相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析维生素 D 水平对病例组不良妊娠结局的预测价值。**结果:** 两组对象年龄、产次、既往 ICP 病史、症状、肝功、孕晚期维生素 D 水平、妊娠结局比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组对象的孕次、孕早期血清维生素 D 水平无统计学差异($P>0.05$)。相关性分析发现,孕晚期血清维生素 D 与总胆汁酸(TBA)负相关($r=-0.204, P<0.001$)。ICP 患者中,不良妊娠结局组孕妇孕晚期血清维生素 D 水平低于无不良妊娠结局组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析发现,孕晚期血清维生素 D 水平对 ICP 患者不良妊娠结局有一定的预测价值($P<0.001$)。**结论:** 病例组孕妇孕晚期血清维生素 D 水平低于对照组孕妇,且维生素 D 与 TBA 负相关。病例组孕妇孕晚期维生素 D 水平对不良妊娠结局有一定预测价值,在孕期应适当加强补充维生素 D。

【关键词】 维生素 D;胆汁淤积;妊娠结局;妊娠期

【中图分类号】 R714.7 **【文献标志码】** A

Relationship between vitamin D level and pregnancy outcome in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LI Qiu-xia¹, MA Ying-chun¹, FAN Jin-yin², FAN Bo¹

(Department of Obstetrics, 1. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 2. Suining Central Hospital, Suining 629009, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the level of vitamin D in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), and analyze the relationship between vitamin D level and ICP and pregnancy outcome. **Methods:** 230 ICP patients were selected as case group and 327 normal pregnant women were selected as control group. General data, vitamin D levels, liver function and perinatal outcomes of the two groups were compared, and correlation analysis was performed. The predictive value of vitamin D levels in adverse pregnancy outcomes was analyzed using receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** There were statistically significant differences in age, birth time, previous ICP history, symptoms, liver function, vitamin D level in late pregnancy and pregnancy outcome between the two groups ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of serum vitamin D in the first trimester and the second trimester between the two groups ($P>0.05$). Correlation analysis showed that there was a negative correlation between serum vitamin D and serum total bile acid (TBA) in late pregnancy ($r=-0.204, P<0.001$). In ICP patients, the serum vitamin D level in the third trimester in the adverse pregnancy outcome group was lower than that in the non-adverse pregnancy outcome group, and the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum vitamin D level in late pregnancy had a certain predictive value for adverse pregnancy outcomes in ICP patients ($P<0.001$). **Conclusion:** The serum vitamin D in the case group was lower than that in the control group, and there was a negative correlation between vitamin D and TBA. The level of vitamin D in the late trimester of pregnant women in the case group has a certain predictive value for adverse pregnancy outcomes, and vitamin D supplementation should be appropriately strengthened during pregnancy to improve maternal and infant outcomes.

【Key words】 Vitamin D; Cholestasis; Pregnancy outcome; Pregnancy period

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是主要发生在妊娠中晚期的并发症,发病有明显的地域和种族差异^[1]。全球范围内的发病率差异较大,不同人群的发病率为 0.3%~15%,多数为 0.3~0.5%^[2]。在 2020 年的一项包含 12 200 例中国孕妇的队列研究中指出 ICP 的总发病率为 6.06%^[3]。我国以四川、湖北及重庆等长江流域多发,主要表现为皮肤瘙痒和血清里的总胆汁酸增高^[1]。随着病情发展,母婴不良围生期结局增加,最严重的是胎死宫内^[4]。目前 ICP 的病因尚未完全清楚,认为与遗传易感性(ABCB4、ABCB11、ATP8B1、ABCC2 等基因缺陷)、激素变化(雌、孕激素水平升高)、肠道菌群及环境(缺硒及维生素 D)等因素共同作用可能是导致该病发生的重要原因^[5]。近年关于维生素 D 的研究越来越多,人体内维生素 D 的主要循环和储存形式是 25-羟基维生素 D[25(OH)D],其功能包括生长和骨矿化、调节免疫及胰岛素分泌、控制细胞增殖、刺激细胞分化、诱导细胞凋亡、抗炎、抗氧化以及调节磷酸钙稳态和肌肉钙转运^[6]。然而,现关于维生素 D 与 ICP 的关系存在争议,相关文献报道低水平的 25-羟基维生素 D3[25(OH)D3]与 ICP 的发病有关^[7],也有学者指出维生素 D 水平与 ICP 无相关性^[8]。因此,本研究旨在探讨 ICP 患者孕期维生素 D 水平、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、谷丙转氨酶(Glutamic pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(Glutamic oxaloacetic transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(Indirect bilirubin, IBIL)与围产结局,了解 ICP 患者血清维生素 D 与 TBA 的相关性,分析其与妊娠结局的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 30 日川北医学院附属医院 230 例确诊 ICP 的孕妇的临床资料,并将其划为为病例组;另选取 327 例同期健康孕妇为正常组。纳入标准:(1)年龄 18~40 岁;(2)ICP 组患者满足妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版),空腹血清 TBA ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$ 或餐后血清 TBA ≥ 19 $\mu\text{mol/L}$ ^[1];(3)单胎妊娠,已行孕早期($\leq 13^{+6}$ 周)及孕晚期(32~34⁺ 周)两次维生素 D 水平检测;(4)自愿加入且签署协议。排除标准:(1)交流障碍、辅助生殖技术受孕;(2)患有其他肝脏疾病;(3)其他妊娠期疾病,包括妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、心肝肺肾等严重内外科

疾病及糖尿病合并妊娠患者;(4)资料信息不全。本研究通过医院伦理委员会批准(2024ER364-1)。

1.2 方法

抽取血液标本前空腹至少 8 h,于孕早期($\leq 13^{+6}$ 周)、孕晚期(32-34⁺ 周)常规抽静脉血 5 mL,置于真空管中,管内含分离胶,1 h 内完成血清离心分离,取清亮血清,转移至 400 μL 容量的冻存管里,进行标记,保存于一 20 $^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中,后期用干冰转运至-80 $^{\circ}\text{C}$ 的超低温冰箱里进行冻存,然后交由成都和合医学检验研究所采用高效液相色谱法检测维生素 D 水平。主要仪器是日本岛津公司的液相串联质谱仪(LC/MS/MS8040),试剂来源于美国 SIGMA 公司的内标品、TRC 及 Iso sciences 公司的标准品、甲醇(Merck, HPLC Grade, Germany)、正己烷(Fisher, HPLC Grade, USA)、无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司,分析纯)、甲酸(Fisher, LC/MS Grade, Spain)、乙酸铵(sigma-aldrich, 99.99%, 50 g)。

1.3 观察指标

收集对象的一般资料包括年龄、孕产次、症状、有无 ICP 病史。实验室资料包括维生素 D 水平和肝功,维生素 D 水平参照中国营养学会健康管理分会建议标准: >50 nmol/L 为正常; $\geq 30\sim 50$ nmol/L 为不足; <30 nmol/L 为缺乏^[9]。围产期结局等资料包括分娩孕周、分娩方式、胎膜早破、分娩出血量、羊水粪染、新生儿的出生体质量及是否转入新生儿科住院。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计量资料不符合正态分布的以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较使用秩和检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验;两变量的相关性用皮尔逊相关性分析(Pearson);用受试者工作特征(ROC)曲线分析孕晚期血清维生素 D 对病例组孕产妇不良妊娠结局的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料比较

两组对象的孕次比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组对象年龄、产次、既往 ICP 病史、症状比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组孕妇孕期维生素 D 分布情况及水平比较

病例组中,孕早期血清维生素 D 水平缺乏者有 194 例(84%),维生素 D 水平不足者有 34 例

(15%),维生素 D 水平正常者 2 例(1%);对照组中,孕早期血清维生素 D 水平缺乏者有 275 例(84%),维生素 D 水平不足者有 49 例(15%),维生素 D 水平正常者 3 例(1%)。病例组中,孕晚期血清维生素 D 水平缺乏者有 170 例(74%),维生素 D 水平不足者有 56 例(24%),维生素 D 水平正常者 5 例(2%);对照组中,孕晚期血清维生素 D 水平缺乏者有 204 例(62%),维生素 D 水平不足者有 114 例(35%),维生素 D 水平正常者 9 例(3%)。见图 1。

两组对象孕早期维生素 D 水平无组间差异($P>0.05$),病例组孕晚期维生素 D 水平低于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

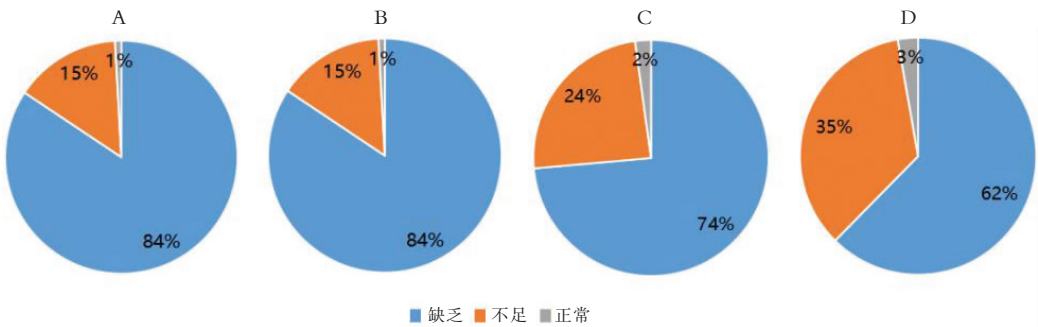


图 1 两组孕妇孕期维生素 D 值分布情况

A. 病例组孕早期维生素 D 值分布饼图;B. 对照组孕早期维生素 D 值分布饼图;C. 病例组孕晚期维生素 D 值分布饼图;D. 对照组孕晚期维生素 D 值分布饼图。

表 2 两组孕妇孕期维生素 D 比较($\bar{x}\pm s$,nmol/L)				
孕期	病例组($n=230$)	正常组($n=327$)	t 值	P 值
孕早期	20.12±9.73	20.14±9.85	-0.023	0.982
孕晚期	24.11±10.83	27.17±10.08	-3.416	<0.001

2.3 两组孕妇孕期肝功比较

病例组孕期 TBA、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组孕妇孕期肝功比较[$M(P_{25},P_{75}),\bar{x}\pm s$]				
肝功	病例组($n=230$)	正常组($n=327$)	t/Z 值	P 值
TBA($\mu\text{mol/L}$)	14.45(9.90,31.00)	3.00(1.90,4.60)	-15.985	<0.001
ALT(U/L)	87.80(42.80,152.80)	13.00(10.00,18.00)	-15.974	<0.001
AST(U/L)	59.00(37.00,110.00)	19.00(16.00,23.00)	-16.595	<0.001
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	10.90(8.68,14.03)	9.30(7.40,11.80)	-4.844	<0.001
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	3.62±3.71	2.13±1.04	5.910	<0.001
IBIL($\mu\text{mol/L}$)	8.67±3.33	7.84±3.08	3.021	0.003

2.4 两组孕妇围产期结局比较

两组孕妇胎膜早破、羊水粪染无统计学差异($P>0.05$),两组孕妇的分娩方式、分娩出血量、分

表 1 两组孕妇一般资料比较[$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]				
资料	病例组($n=230$)	对照组($n=327$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	29.77±4.10	28.94±3.53	2.496	0.013
孕次			9.099	0.168
1	83(36.09)	143(43.72)		
2	64(27.82)	92(28.14)		
≥3	83(36.09)	92(28.14)		
产次			12.217	0.007
0	148(64.35)	251(76.76)		
1	72(31.30)	71(21.71)		
≥2	10(4.35)	5(1.53)		
ICP 病史			11.690	<0.001
有	12(5.22)	2(0.61)		
无	218(94.78)	325(99.39)		
症状			98.004	<0.001
有	74(32.17)	7(2.14)		
无	156(67.83)	320(97.86)		

娩孕周、新生儿出生体质量、新生儿科住院情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组孕妇围产期结局比较[$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75}),n(\%)$]				
指标	病例组($n=230$)	对照组($n=327$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
分娩方式			76.945	<0.001
剖宫产	203(88.26)	173(52.91)		
阴道顺娩	27(11.74)	154(47.09)		
分娩出血(mL)	358±158	304±83	4.690	<0.001
分娩孕周(周)	38 ⁺² (37 ⁺¹ ,38 ⁺⁶)	39 ⁺⁴ (38 ⁺⁶ ,40 ⁺²)	208.032	<0.001
胎膜早破			0.110	0.916
有	16(6.96)	22(6.73)		
无	214(93.04)	305(93.27)		
羊水粪染			4.504	0.212
0	198(86.09)	299(91.44)		
I	15(6.52)	11(3.36)		
II	10(4.35)	9(2.75)		
III	7(3.04)	8(2.45)		
新生儿科住院			34.904	<0.001
是	33(14.35)	5(1.53)		
否	197(85.65)	322(98.47)		
新生儿体质量(g)	3120.23±438.53	3345.65±357.96	-6.433	<0.001

2.5 孕期维生素 D 水平与 TBA 的相关性分析

孕早期维生素 D 与 TBA 无显著相关性($r =$

0.027, $P > 0.05$); 孕晚期维生素 D 与 TBA 负相关 ($r = -0.204, P < 0.001$)。见图 2。

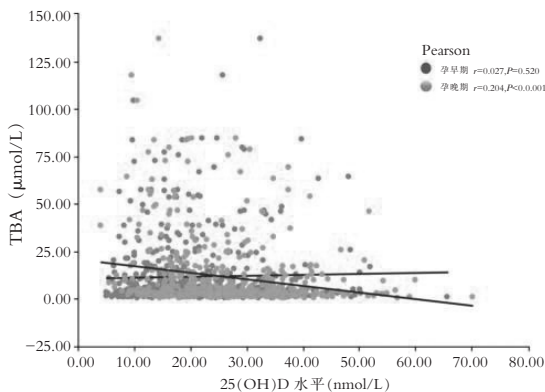


图 2 孕期维生素 D 水平与 TBA 的相关性分析

2.6 不同妊娠结局患者孕期维生素 D 水平比较

在病例组中,发生不良妊娠结局 76 例,无不良妊娠结局 154 例,两组对象孕早期血清维生素 D 水平比较,差异无统计学意义。不良妊娠结局组孕晚期孕妇维生素 D 水平明显低于无不良妊娠结局组,组间差异有统计学意义。见表 5。

表 5 病例组不同妊娠结局孕妇孕期维生素 D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)

孕期	不良妊娠结局($n=76$)	无不良妊娠结局($n=154$)	t 值	P 值
早期	20.76 ± 10.68	19.81 ± 9.25	0.699	0.485
晚期	21.47 ± 11.72	25.26 ± 10.16	2.230	0.012

2.7 孕晚期维生素 D 水平对 ICP 患者不良妊娠结局的预测价值分析

经 ROC 曲线分析,孕晚期维生素 D 水平对病例组孕妇不良妊娠结局有预测价值 ($P < 0.001$),敏感度 63%,特异度 68.4%,曲线下面积 (AUC) 0.673, 95% CI: 0.599 ~ 0.747, 截断值为 20.6 nmol/L。见图 3。

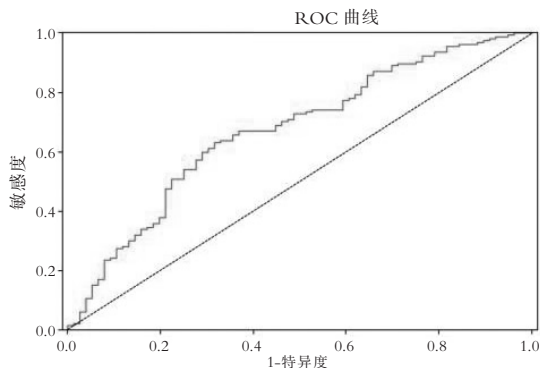


图 3 孕晚期维生素 D 水平预测不良妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

本研究发现,在孕早期,两组对象处于维生素 D 缺乏状态均高达 84%。在孕晚期,病例组中有 74% 的孕妇处于维生素 D 缺乏状态,明显高于对照组

的 62%。维生素 D 是人体必需的脂溶性维生素,其主要有三个来源,包括阳光照射经紫外线转变而来,还有膳食摄入以及维生素 D 制剂补充。维生素 D 在体内有不可或缺的作用,包括钙、磷等矿物质的代谢、维护骨骼健康,并且在肌肉、心血管疾病、癌症、免疫及炎症反应中也有一定的作用^[10]。国外研究^[11]报道,影响人体内维生素 D 水平的因素很多,包括季节、天气、户外活动、衣着、防晒措施、饮食、地理纬度、肤色、医疗等,尤其是孕产妇、婴儿、老年人、癌症患者更易缺乏维生素 D。维生素 D 缺乏在全球普遍存在,是全球的主要公共卫生问题,据估计目前全球有 10 亿左右人口处于维生素 D 缺乏状态^[12]。2021 年一篇包括上海地区 953 人的横断面研究^[13]显示,维生素 D 缺乏的患病率为 40.7%。2017 年合肥一项研究^[14]发现,当地孕妇维生素 D 缺乏的患病率为 81.4%。本研究维生素 D 水平缺乏发生率与以上研究相近。

ICP 是妊娠期一种特有的肝脏疾病,主要表现为瘙痒,血清胆汁酸特异性升高,可导致胎儿宫内窘迫、早产甚至宫内死亡等不良妊娠结局,其病因有遗传、激素、免疫及环境等^[15]。还有学者^[7,16]发现 ICP 的发生与维生素 D 缺乏有关。推测其原因可能是 TBA 抑制维生素 D 合成的关键酶(维生素 D 25-羟化酶)有关,羟基化缺陷进而导致维生素 D 合成减少^[17]。也有研究^[18-19]表明维生素 D 缺乏与不良围产结局相关,维生素 D 水平过低时,发生不良母婴结局风险增加,比如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、早产及 ICP 等。本研究结果显示,两组对象孕早期维生素 D 水平差异无统计学意义,病例组孕晚期维生素 D 水平明显低于对照组,相关性分析发现孕晚期维生素 D 水平与 TBA 负相关,与国内外相关研究一致^[7,16]。推测维生素 D 缺乏可能参与了 ICP 的发生发展,但 ICP 发病是一个综合机制,本研究显示孕晚期维生素 D 水平与血清 TBA 相关性较低,这可能与其它因素也参与了 ICP 的发生发展有关。当血清维生素 D 水平越低, TBA 水平越高,而 ICP 的所有管理都是基于 TBA 水平,因此孕期应重视维生素 D 水平的检测,适当加强补充维生素 D,以期改善和预防 ICP。

本研究发现,病例组孕妇发生早产、胎膜早破、剖宫产以及新生儿科住院率明显高于对照组,病例组的新生儿出生体质量明显低于对照组新生儿。维生素 D 可和心、脑、骨骼肌、大肠等全身多处的维生素 D 受体(VDR)结合,参与胎儿生长发育,当维生素 D 缺乏时,则会影响胎儿的生长发育^[20-21]。有研究^[22]表明,孕妇维生素 D 缺乏时,增加了低出生

体质量儿发生的风险。导致胎膜早破的因素很多,包括胎膜结构缺陷、阴道病原微生物逆行性感染、外力等。相关文献^[23]报道,孕期维生素 D 水平缺乏的孕妇比维生素 D 充足的孕妇更易发生胎膜早破。其原因可能是维生素 D 作为抗炎剂,可促进抗炎因子分泌,同时抑制促炎因子分泌,以此调节炎症反应^[24]。维生素 D 缺乏时,生殖道抗病原微生物能力下降,从而诱发感染,其产生的酶类对胎膜有降解作用,当胎膜感染时,抗压力下降,加上炎症引起前列腺素增加,引起宫缩,如此共同作用,导致胎膜早破^[25]。课题组以病例组患者是否发生不良妊娠结局再分亚组,对比两亚组维生素 D 水平,发现病例组中合并不良妊娠结局的孕妇维生素 D 水平明显低于无不良妊娠结局组,因此进一步行 ROC 曲线分析,发现孕晚期血清维生素 D 水平对 ICP 患者不良妊娠结局有一定的预测价值。

综上,病例组孕妇孕晚期血清维生素 D 低于对照组孕妇,且维生素 D 与 TBA 负相关。病例组孕妇孕晚期维生素 D 水平对不良妊娠结局有一定预测价值,在孕期应适当加强补充维生素 D。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会. 妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版)[J]. 中华妇产科杂志,2024,59(2):97-107.

[2] Lee RH,Greenberg M,Metz TD,*et al.* Society for maternal-fetal medicine consult series # 53: intrahepatic cholestasis of pregnancy replaces consult # 13, April 2011[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology,2021,224(2):B2-B9.

[3] Gao XX,Ye MY,Liu Y,*et al.* Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population[J]. Scientific Reports,2020,10(1):16307.

[4] 王路长,赵婕,赵娅丽,等. 不同孕周发病的妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 TBA、ALT、AST 特点及围产儿结局分析[J]. 四川医学,2021,42(5):504-507.

[5] 李忠媛,孙晓彤,白宏,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志,2020,7(10):11-20.

[6] Delrue C,Speeckaert MM. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease[J]. International Journal of Molecular Sciences,2023,24(5):4642.

[7] 曹阳,曹晨,万小丹,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症血清 25-(OH) D3 水平与总胆汁酸、甘胆酸水平及母婴结局的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(5):529-532.

[8] 金海容. 妊娠期血清 25-羟基-维生素 D3 水平与围产结局关系的临床研究[D]. 温州:温州医科大学,2020.

[9] 中国营养学会健康管理分会,唐世琪,杨月欣,等. 维生素 D 营养状况评价及改善专家共识[J]. 中华健康管理学杂志,2023,

17(4):245-252.

[10] 张晓宇. 科普维生素 D[J]. 开卷有益(求医问药),2024(3):26-27.

[11] Roth DE,Abrams SA,Aloia J,*et al.* Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries[J]. Annals of the New York Academy of Sciences,2018,1430(1):44-79.

[12] Palacios C,Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? [J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,2014,144:138-145.

[13] Yang C,Jing W,Ge S,*et al.* Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China [J]. BMC Pregnancy and Childbirth,2021,21(1):431.

[14] 尹万军,陶瑞雪,张英,等. 2015—2017 年合肥市孕妇维生素 D 状态变化趋势研究[J]. 中华预防医学杂志,2019,53(9):947-950.

[15] 刘佳琪,曾常春,梅武轩. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制及治疗研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2023,37(26):548-552,456.

[16] 邱玉梅,廖利琼,刘洋,等. 维生素 D 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清和脐带血的水平及其与总胆汁酸的相关性研究[J]. 新医学,2023,54(11):815-820.

[17] Bolt MJ,Sitrin MD,Favus MJ,*et al.* Hepatic vitamin D 25-hydroxylase:inhibition by bile duct ligation or bile salts[J]. Hepatology (Baltimore,Md),1981,1(5):436-440.

[18] 黄玉林,李伟清,利惠婵,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 25-羟基维生素 D3 甘胆酸和总胆汁酸水平与不良妊娠结局的关联性研究[J]. 中国临床新医学,2022,15(6):544-548.

[19] Bialy L,Fenton T,Shulhan-Kilroy J,*et al.* Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes:an overview of 42 systematic reviews[J]. BMJ Open,2020,10(1):e032626.

[20] Wolski H,Kurzawinska G,Ozarowski M,*et al.* FokI vitamin D receptor polymorphism as a protective factor in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ginekologia Polska,2020,91(12):719-725.

[21] Li L,Chen W,Ma L,*et al.* Continuous association of total bile acid levels with the risk of small for gestational age infants[J]. Scientific Reports,2020,10(1):9257.

[22] 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,2021,100(41):e27505.

[23] Chen HY,Zhang HP,Yang J,*et al.* The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome[J]. Clinical Endocrinology,2020,93(6):713-720.

[24] Ranganathan P,Khalatbari S,Yalavarthi S,*et al.* Vitamin D deficiency,interleukin 17,and vascular function in rheumatoid arthritis[J]. The Journal of Rheumatology,2013,40(9):1529-1534.

[25] 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]. 中国妇幼保健杂志,2016,7(5):44-46.

(收稿日期:2024-12-14 修回日期:2025-02-15)