

# 孕晚期母体血清维生素 D 水平与妊娠结局之间的相关性分析

韩琼琼 张晶波\*

徐州市中心医院妇产科 江苏徐州 221002

**摘要:** 目的: 探讨中国东北沈阳地区妊娠晚期母体 Vit D 水平与妊娠结局之间的相关性。研究方法: 筛选出 2016 年 1 月至 2023 年 6 月于中国医科大学附属第四医院住院分娩并进行 Vit D 检测的孕妇, 孕晚期妇女 25 (OH) D 水平均采用高效液相色谱串联质谱法测定, 根据结果分为: Vit D 充足组 (25 (OH) D  $\geq$  30ng/mL)、不足组 (30ng/mL > 25 (OH) D  $\geq$  20ng/mL) 和缺乏组 (25 (OH) D < 20ng/mL), 采用二元 Logistic 回归探讨妊娠晚期母体 Vit D 水平与妊娠结局的相关性。结果: 妊娠晚期孕妇 Vit D 缺乏非常普遍, Vit D 平均水平为  $16.18 \pm 8.03$ ng/mL, 大约 71.02% 的孕妇 Vit D 缺乏, 仅 6.87% 的孕妇 Vit D 浓度达到充足水平。Vit D 缺乏组孕妇的尿路感染患病率高于充足组, 差异有统计学意义 (Pbonferroni=0.018)。Vit D 缺乏组孕妇的剖宫产率高于充足组及不足组, 差异有统计学意义 (缺乏组 vs 充足组: Pbonferroni=0.004, 缺乏组 vs 不足组: Pbonferroni=0.016)。Vit D 缺乏组孕妇妊娠晚期贫血的发生率明显高于不足组、充足组, 差异有统计学意义 (缺乏组 vs 不足组: Pbonferroni < 0.001, 缺乏组 vs 充足组: Pbonferroni < 0.001)。结论: 本研究发现妊娠晚期孕妇 Vit D 缺乏较为普遍, 妊娠晚期 Vit D 缺乏与尿路感染、剖宫产、贫血的发生有关。

**关键词:** 维生素 D; 25-(OH)D; 孕晚期; 妊娠结局; 相关性

## 前言

妊娠期母体 Vit D 水平与妊娠结局的关系一直是一个备受关注的课题, 目前科学界对于这个问题的认识还不完全。有一些研究表明, 妊娠期母体 Vit D 水平低与各种不良产科结局有关, 如妊娠期糖尿病 (GDM)<sup>[1]</sup>、子痫前期<sup>[2]</sup>。也有研究提示孕妇缺乏 Vit D 可能会因为骨盆肌肉力量降低, 分娩无法顺利进行, 从而引起剖宫产率增加 [3, 4]。另外, 孕早期充足的血清 25(OH)D 可能是胎儿早期生长的保护因素, 妊娠期 Vit D 缺乏与多种不良胎儿和新生儿健康结局有关, 包括流产<sup>[5]</sup>、早产<sup>[6]</sup>、低出生体重 (LBW)<sup>[7]</sup> 等。因为脐带血和母乳是胎儿及新生儿阶段 Vit D 的唯一来源, 母亲 Vit D 缺乏易导致新生儿 Vit D 储备不足<sup>[8]</sup>。有部分研究发现, 孕早期母体 Vit D 水平可能与子代远期健康密切相关, 如子代自闭症谱系障碍<sup>[9]</sup>、儿童早期佝偻病<sup>[10]</sup>、肺炎<sup>[10]</sup>、儿童哮喘<sup>[11]</sup>。

然而, 需要注意的是, 目前关于妊娠期母体 Vit D 水平与母儿结局的相关性的研究结果并不一致, 有些研究并未发现明显的相关性。美国的一项随机对照实验发现在妊娠 10 至 18 周之间开始补充 Vit D 并没有降低子痫前期的发生率<sup>[12]</sup>。美国的另外一项前瞻性队列研究也并未发现孕前 Vit D 与流产之间存在关联<sup>[13]</sup>。同时, 一项多中心前瞻性队列研

究的结果不支持孕早期 Vit D 缺乏与早产或小于胎龄儿风险之间的关联<sup>[14]</sup>。

鉴于这些研究结果的不一致, 我们的研究目标是进一步验证妊娠晚期 Vit D 是否与妊娠结局相关。

## 1. 研究方法

### 1.1 人群

人群来自来自中国医科大学附属第四医院 2016 年 1 月至 2023 年 6 月期间住院分娩的孕妇共 4602 名。在排除 1051 名缺少维生素 D 检测结果的孕妇、138 名数据资料缺失不全的孕妇、15 名多胎妊娠及人工授精孕妇、327 名合并原发性疾病的孕妇后, 最终 3071 名孕妇被纳入分析。本研究于 2023 年 12 月获得了中国医科大学附属第四医院伦理委员会对本研究 (EC-2023-KS-059) 的伦理批准。

纳入标准: (1) 单胎妊娠; (2) 妊娠达到及超过 28 周; (3) 孕妇的年龄在 18-45 岁之间。排除标准: (1) 合并原发性高血压、甲状腺及甲状旁腺疾病、糖尿病、肝内胆汁淤积症等妊娠期合并症及并发症; (2) 风疹病毒、弓形虫、乙肝病毒感染及呼吸道感染; (3) 合并恶性肿瘤、心脑血管疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、内分泌代谢疾病、泌尿系统疾病、消化系统疾病、精神疾病者; (4) 人工授精。

### 1.2 数据资料收集

从病历中提取住院分娩孕妇队列妊娠晚期维生素 D 水平、孕妇及新生儿合并症，疾病诊断由专业医生以相同的标准化诊断标准进行，包括妊娠期高血压疾病（HDP）、妊娠期糖尿病、胎膜早破（PROM）、阴道炎、尿路感染（UTI）、羊水量异常（包括羊水量过多或过少）、胎盘粘连、产后出血、剖宫产、低出生体重、巨大儿、早产、胎儿生长受限、新生儿窒息、胎儿窘迫。其他变量，包括产妇年龄、体质量指数（BMI）、民族、工作情况、产次、Vit D 采血季节、分娩方式、新生儿性别等，也从病历中提取。

### 1.3 诊断及分类标准

迄今为止，关于妊娠期健康的最佳 Vit D 水平尚未达成共识，本研究中的 Vit D 临界水平是根据美国内分泌学会定义<sup>[15]</sup>，血清 25（OH）D  $\geq 30\text{ng/mL}$  为充足， $20\text{ng/mL} \leq 25$ （OH）D  $< 30\text{ng/mL}$  为不足、 $25$ （OH）D  $< 20\text{ng/mL}$  为缺乏。妊娠期高血压疾病包括诊断为妊娠期高血压、子痫前期、重度子痫前期、子痫、慢性高血压合并子痫前期、妊娠合并慢性高血压的孕妇。在孕周 24 至 28 周进行口服葡萄糖耐量试验，如果受试者符合以下任何标准，则诊断为 GDM：空腹血糖  $\geq 5.1\text{mmol/L}$ ；或服糖后 1 小时血糖  $\geq 10.0\text{mmol/L}$ ；或服糖后 2 小时血糖  $\geq 8.5\text{mmol/L}$ 。PTB 定义为在妊娠  $\geq 28$  但  $< 37$  周分娩。新生儿出生体重  $< 2500\text{g}$ ，则诊断为

LBW，而新生儿出生体重  $\geq 4000\text{g}$  为巨大儿。胎儿生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息由有经验的医师做出诊断。生殖道微生物生态清洁度 III 度及以上或者合并滴虫性阴道炎、外阴阴道假丝酵母菌病、细菌性阴道病均归类为阴道炎。尿沉渣白细胞计数  $> 10/\text{HP}$  无论伴或不伴尿路感染症状诊断为尿路感染。血红蛋白  $< 110\text{g/L}$  诊断为妊娠期贫血。季节划分：春季（3-5 月）、夏季（6-8 月）、秋季（9-11 月）、冬季（12-2 月）。

### 1.4 统计学方法

连续变量由平均值  $\pm$  标准差（SD）或中位数（四分位距）表示，分类变量由频率（百分比）表示。采用 Kruskal-Wallis H 检验、卡方检验或基于数据特征的 Fisher 精确检验比较母体人口学特征及化验指标在各组之间的分布，Bonferroni 校正应用于多重比较校正。采用多因素 Logistic 回归分析探索产妇 Vit D 水平与孕产妇和新生儿结局的关系。双变量相关分析采用 Spearman 相关分析。所有分析均使用 SPSS 软件版本 26.0 进行，小于 0.05 的双侧 P 值被认为具有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1 人群的 Vit D 分布状况及人口统计学特征

研究中包括的 3071 名孕妇的 Vit D 状况见表 1 及图 1、图 2。

表 1. 孕妇妊娠晚期 Vit D 水平分布（ng/mL）

平均值	最小值	最大值	第 5 百分位	第 10 百分位	第 25 百分位	第 50 百分位	第 75 百分位	第 90 百分位	第 95 百分位
16.18	2.96	58.32	6.13	7.28	9.86	14.42	21.36	27.61	31.46

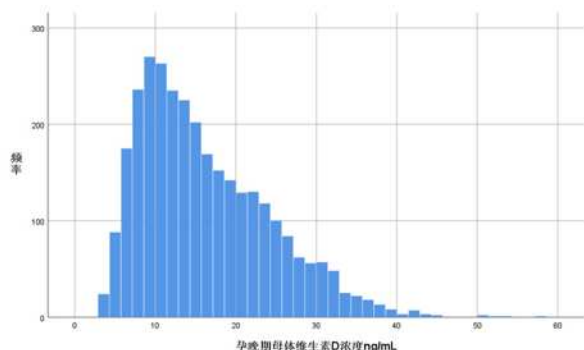


图 1 妊娠晚期 Vit D 频率分布直方图

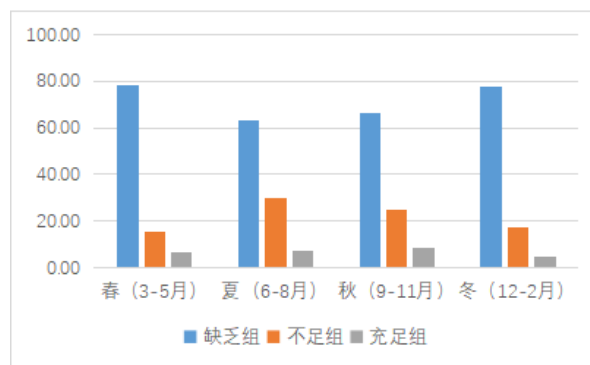


图 2 2016 年 -2023 年孕妇妊娠晚期维 Vit D 季节分布直方图

如表 2 所示，孕妇妊娠晚期不同 Vit D 水平之间胎次、胎儿性别、妊娠晚期 BMI、民族没有统计学差异（ $P=0.750$ 、 $P=0.381$ 、 $P=0.244$ 、 $P=0.995$ ），年龄、工

作、Vit D 检测季节有统计学差异 ( $P=0.001$ 、 $P=0.001$ 、 $P=0.000$ )。缺乏组女性年龄低于不足组及充足组 (缺乏组 vs 不足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.000$ 、缺乏组 vs 充足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.000$ )，不足组及充足组之间差异无统计学意义 ( $P_{\text{Bonferroni}}=0.352$ )。充足组工作女性所占比例高于缺乏组及不足组 (充足组 vs 缺乏组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.000$ 、充足组 vs 不足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.001$ )，缺乏组及不足组之间差异无统计学意义 ( $P_{\text{Bonferroni}}=0.891$ )。春季及冬季 Vit D 缺乏所占比例高于夏季和秋季，差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ) (图 3)。

表 2 按母体 Vit D 水平分层的孕产妇人口统计学特征分布状况

特征	孕晚期母体 Vit D 水平 (ng/mL)			H/ $\chi^2$	P 值
	< 20	20-30	$\geq 30$		
Vit D	11.93 $\pm$ 4.07	21.19 $\pm$ 2.73	34.36 $\pm$ 4.51		
年龄 <sup>ab</sup>	29.39 $\pm$ 4.23	30.17 $\pm$ 4.35	30.75 $\pm$ 4.50	29.664	0.001#
BMI	28.62 $\pm$ 4.11	28.64 $\pm$ 4.08	28.32 $\pm$ 4.45		
民族				0.009	0.995
汉族	1831 (83.95)	569 (83.80)	177 (83.89)		
其他民族	350 (16.05)	110 (16.20)	34 (16.11)		
工作 <sup>bc</sup>				14.557	0.001
有	819 (37.55)	253 (37.26)	107 (50.71)		
无	1362 (62.45)	426 (62.74)	104 (49.29)		
维生素检测季节				76.445	0.000
春 (3-5 月)	644 (29.53)	127 (18.70)	54 (25.59)		
夏 (6-8 月)	537 (24.62)	256 (37.70)	60 (28.44)		
秋 (9-11 月)	495 (22.70)	184 (27.10)	64 (30.33)		
冬 (12-2 月)	505 (23.15)	112 (16.49)	33 (15.64)		
胎次				0.576	0.750
1	1549 (71.02)	492 (72.46)	149 (70.62)		
$\geq 2$	632 (28.98)	187 (27.54)	62 (29.38)		
胎儿性别, n (%)				1.930	0.381
男	1095 (50.21)	350 (51.55)	116 (54.98)		
女	1086 (49.79)	329 (48.45)	95 (45.02)		

注: #Kruskal—Wallis H 检验; 加粗字体表示  $P < 0.05$ , Bonferroni 法用于多重比较校正。a. 缺乏组 (< 20 ng/mL) 与不足组 (20-30 ng/mL) 差异有统计学意义; b. 缺乏组与充足组 (> 30 ng/mL) 差异有统计学意义; c. 表示不足组与充足组之间差异有统计学意义。

## 2.2 妊娠晚期母体 Vit D 水平与孕妇结局相关性的单因素分析

Vit D 充足组、不足组的妇女与缺乏组的孕妇相比, 妊娠期糖尿病的患病率差异有统计学意义 (充足组 vs 缺乏组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.004$ , 不足组 vs 缺乏组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.019$ )，不足组与充足组差异无统计学意义 ( $P_{\text{Bonferroni}}=0.233$ )。Vit D 缺乏组孕妇的尿路感染患病率高于充足组, 差异有统计学意义 ( $P_{\text{Bonferroni}}=0.018$ )，充足组、缺乏组与不足组的尿路感染患病率差异无统计学意义 (充足组 vs 不足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.117$ , 缺乏

组 vs 不足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.251$ )。Vit D 缺乏组孕妇的剖宫产率高于充足组及不足组, 差异有统计学意义 (缺乏组 vs 充足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.004$ , 缺乏组 vs 不足组:  $P_{\text{Bonferroni}}=0.016$ )，充足组与不足组的剖宫产率差异无统计学意义 ( $P_{\text{Bonferroni}}=0.217$ )。Vit D 缺乏组孕妇妊娠晚期贫血的发生率明显高于不足组、充足组, 差异有统计学意义 (缺乏组 vs 不足组:  $P_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ , 缺乏组 vs 充足组:  $P_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ )，不足组及充足组之间贫血发生率无统计学差异 ( $P_{\text{Bonferroni}}=0.979$ )。(表 3)。

表 3 按母体 Vit D 水平分层的孕妇结局分布状况

分类	孕晚期母体 Vit D 水平 (ng/mL)			$\chi^2$	P 值
	< 20	20-30	$\geq 30$		
妊娠期高血压				5.230	0.073
是	186 (8.53)	74 (10.90)	25 (11.85)		
否	1995 (91.47)	605 (89.10)	186 (88.15)		
妊娠期糖尿病 <sup>ab</sup>				11.642	0.003

是	323 (14.81)	126 (18.56)	47 (22.27)		
否	1858 (85.19)	553 (81.44)	164 (77.73)		
胎膜早破				3.210	0.201
是	298 (13.66)	81 (11.93)	35 (16.59)		
否	1883 (86.34)	598 (88.07)	176 (83.41)		
阴道炎				2.822	0.244
是	422 (19.35)	149 (21.94)	47 (22.27)		
否	1759 (80.65)	530 (78.06)	164 (77.73)		
尿路感染 <sup>b</sup>				6.315	0.043
是	700 (32.10)	202 (29.75)	51 (24.17)		
否	1481 (67.90)	477 (70.25)	160 (75.83)		
胎盘粘连				0.153	0.926
是	451 (20.68)	142 (20.91)	46 (21.80)		
否	1730 (79.32)	537 (79.09)	165 (78.20)		
产后出血				1.033	0.597
是	91 (4.17)	30 (4.42)	6 (2.84)		
否	2090 (95.83)	649 (95.58)	205 (97.16)		
剖宫产 <sup>ab</sup>				12.077	0.002
是	1365 (62.59)	390 (57.44)	111 (52.61)		
否	816 (37.41)	289 (42.56)	100 (47.39)		
贫血 <sup>ab</sup>					
是	465 (21.32)	68 (10.01)	21 (9.95)	54.786	0.000
否	1716 (78.68)	611 (89.99)	190 (90.05)		

注：加粗字体表示  $P < 0.05$ ，Bonferroni 法用于多重比较校正。a. 缺乏组 ( $< 20 \text{ ng/mL}$ ) 与不足组 ( $20\text{--}30 \text{ ng/mL}$ ) 差异有统计学意义；b. 缺乏组与充足组 ( $> 30 \text{ ng/mL}$ ) 差异有统计学意义；c. 表示不足组与充足组之间差异有统计学意义。

2.3 妊娠晚期母体 Vit D 水平与新生儿结局相关性的单因素分析  $P = 0.384$ )、早产 ( $\chi^2 = 0.751$ ,  $P = 0.687$ )、胎儿生长受限 ( $\chi^2 = 0.148$ ,  $P = 1.000$ )、新生儿窒息 ( $\chi^2 = 0.923$ ,  $P = 0.630$ )、胎儿窘迫 ( $\chi^2 = 3.047$ ,  $P = 0.248$ ) 之间的相关性。

新生儿出生情况如表 4 所示，未观察到孕妇妊娠晚期维 D 状况与巨大儿 ( $\chi^2 = 0.462$ ,  $P = 0.794$ )、LBW ( $\chi^2 = 1.537$ ,

表 4 按母体 Vit D 水平分层的新生儿结局分布状况

分类	孕晚期母体 Vit D 水平 (ng/mL)			$\chi^2$	P 值
	$< 20$	$20\text{--}30$	$\geq 30$		
LBW				1.537	0.384*
是	7 (0.32)	4 (0.59)	1 (0.47)		
否	2174 (97.52)	675 (99.41)	210 (99.53)		
巨大儿				0.462	0.794
是	170 (7.79)	48 (7.07)	15 (7.11)		
否	2011 (92.21)	631 (92.93)	196 (92.89)		
早产				0.751	0.687
是	93 (4.26)	24 (3.53)	8 (3.79)		
否	2088 (95.74)	655 (96.47)	203 (96.21)		
胎儿生长受限				0.148	1.000*
是	12 (0.55)	3 (0.44)	1 (0.47)		
否	2169 (99.45)	676 (99.56)	210 (99.53)		
新生儿窒息				0.923	0.630
是	54 (2.48)	16 (2.36)	3 (1.42)		
否	2127 (97.52)	663 (97.64)	208 (98.58)		
胎儿窘迫				3.047	0.248

是	24 (1.10)	3 (0.44)	3 (1.42)
否	2157 (98.90)	676 (99.56)	208 (98.58)

注: \* 为 Fisher 确切概率, 加粗字体表示  $P < 0.05$ , Bonferroni 法用于多重比较校正。a. 缺乏组 ( $< 20 \text{ ng/mL}$ ) 与不足组 ( $20\text{--}30 \text{ ng/mL}$ ) 差异有统计学意义 ;b. 缺乏组与充足组 ( $> 30 \text{ ng/mL}$ ) 差异有统计学意义 ;c. 表示不足组与充足组之间差异有统计学意义。

### 2.4 妊娠晚期母体 Vit D 水平与孕妇和新生儿结局的多因素 Logistic 回归分析

将  $P < 0.1$  的结局变量进一步采用二元 Logistic 回归分析, 包括 HDP、GDM、UTI、剖宫产、贫血, 将年龄、工作情况、民族、产次、BMI、新生儿性别、Vit D 检测年份和季节分类变量纳入协变量进行调整, 以 Vit D  $< 20\text{ng/mL}$  为参考 (表 5)。Vit D 不足组孕妇妊娠期高血压疾病的患病率更高 (未调整的 OR: 1.312, 95%CI: 0.987–1.743; 调整后的 OR: 1.367, 95%CI: 1.011–1.847)。Vit D 充足组孕妇妊娠期糖尿病的患病率较高 (未调整的 OR: 1.649, 95%CI: 1.167–2.328; 调整后的 OR: 1.629, 95%CI: 1.136–2.337)。Vit D 充足组孕妇妊娠期尿路感染的患病率较低 (未调整的

OR: 0.674, 95%CI: 0.486–0.936; 调整后的 OR: 0.695, 95%CI: 0.496–0.972)。Vit D 充足组孕妇的剖宫产率低于缺乏组 (未调整的 OR: 0.664, 95%CI: 0.500–0.881; 调整后的 OR: 0.614, 95%CI: 0.455–0.828), 不足组的剖宫产率低于缺乏组 (未调整的 OR: 0.807, 95%CI: 0.677–0.961; 调整后的 OR: 0.745, 95%CI: 0.617–0.898)。Vit D 充足组孕妇的贫血发生率低于缺乏组 (未调整的 OR: 0.408, 95%CI: 0.257–0.648; 调整后的 OR: 0.439, 95%CI: 0.274–0.703), 不足组的贫血发生率低于缺乏组 (未调整的 OR: 0.411, 95%CI: 0.313–0.538; 调整后的 OR: 0.402, 95%CI: 0.304–0.532)。

表 5 按母体 Vit D 水平分层的孕妇和新生儿的未调整和调整 OR 值

分类	分组	未调整的 OR 值 (95%CI) 及 P 值			调整后的 OR 值 (95%CI) 及 P 值		
		OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
HDP	$< 20$	1.00	–	–	1.00	–	–
	20–30	1.312	0.987–1.743	0.061	1.367	1.011–1.847	0.042
	$\geq 30$	1.442	0.925–2.247	0.106	1.520	0.950–2.432	0.081
GDM	$< 20$	1.00	–	–	1.00	–	–
	20–30	1.311	1.045–1.644	0.019	1.255	0.990–1.592	0.060
	$\geq 30$	1.649	1.167–2.328	0.005	1.629	1.136–2.337	0.008
UTI	$< 20$	1.00	–	–	1.00	–	–
	20–30	0.896	0.743–1.081	0.251	0.901	0.742–1.094	0.293
	$\geq 30$	0.674	0.486–0.936	0.018	0.695	0.496–0.972	0.034
剖宫产	$< 20$	1.00	–	–	1.00	–	–
	20–30	0.807	0.677–0.961	0.016	0.745	0.617–0.898	0.002
	$\geq 30$	0.664	0.500–0.881	0.005	0.614	0.455–0.828	0.001
贫血	$< 20$	1.00	–	–	1.00	–	–
	20–30	0.411	0.313–0.538	0.000	0.402	0.304–0.532	0.000
	$\geq 30$	0.408	0.257–0.648	0.000	0.439	0.274–0.703	0.001

### 3. 讨论

在这项回顾性研究中, 我们调查了辽宁沈阳地区妊娠晚期孕妇的 Vit D 状况以及 Vit D 浓度与母儿结局之间的关系。

一项孕产妇和新生儿 Vit D 状况全球总结显示 42–72% 的美洲妇女、18–90% 的欧洲妇女、46% 的东地中海妇女、66–96% 的东南亚妇女和 41–97% 的西太平洋地区妇女在怀孕期间缺乏 Vit D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ), 怀孕期间严重缺乏 Vit D ( $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/L}$ ) 的妇女在美洲占 2–20%, 欧洲占 20–40%, 东地中海占 40–96%, 西太平洋地区占

5–61%<sup>[16]</sup>。我国东南地区一项大型队列研究中妊娠早期、中期和晚期血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平低于  $50 \text{ nmol/L}$  的孕妇所占比例分别为 81.3%、77.4% 和 78.8%<sup>[17]</sup>。长期以来, 阳光一直被认为是人类 Vit D 的主要来源, 太阳光谱中 UVB (290–315 nm) 的辐射将皮肤中的 7-脱氢胆固醇光解为维生素 D3 前体, 而维生素 D3 前体又通过热过程转化为维生素 D3<sup>[18]</sup>。纬度和季节影响到达地球表面的太阳辐射的数量和质量, 从 11 月到 2 月, 在波士顿 (北纬  $42.2^\circ$ ) 晴朗天气里暴露在阳光下的人体皮肤没有将 7-脱氢胆固醇转化为维生素 D3 前体,



在埃德蒙顿(北纬 52°)，这种情况从 10 月一直持续到 3 月，再往南(北纬 34° 和北纬 18°)，在隆冬时节，阳光能有效地将 7-脱氢胆固醇光转化为维生素 D3 前体<sup>[19]</sup>。

1, 25(OH)D 可能通过与胰腺 β 细胞中的 1, 25(OH)D-VDR 结合影响胰岛素分泌，并通过其他机制影响胰岛素敏感性，从而促进糖尿病的发生发展<sup>[20]</sup>。有学者认为，在孕妇中，较低的 25(OH)D 浓度与母体血糖升高、胰岛素抵抗和 GDM 风险增加相关<sup>[21]</sup>。Vit D 缺乏影响 GDM 的机制可能不仅仅限于影响胰岛素代谢，还可能通过具有 VD 反应元件的基因介导，比如 CYP27B1(1-α-羟化酶)启动子区域的单个核苷酸多态性<sup>[22]</sup>。然而关于 Vit D 缺乏与 GDM 的结论并不一致，大量研究发现，妊娠期母体 VD 状态与 GDM 密切相关。中国一项包含 4984 例孕妇的前瞻性出生队列研究发现 25(OH)D 浓度在 50-75 nmol/L(RR: 0.74;95%CI: 0.58, 0.95) 和 >75 nmol/L(RR: 0.40;95%CI: 0.22, 0.70) 之间的女性的 GDM 风险显著低于 25(OH)D 浓度 <25 nmol/L 的女性，曲线拟合模型表明，仅当浓度 > 50 nmol/L 时，随着 25(OH)D 浓度的增加，GDM 风险、空腹血糖和葡萄糖曲线下面积显著降低<sup>[23]</sup>。

同样，关于孕期 Vit D 水平与 HDP 的关系说法不一。我国东南地区一项纳入 13806 名孕妇的队列研究发现在调整相关混杂因素后，妊娠 23-28 周时母亲 Vit D 缺乏与重度 PE 的几率增加密切相关(aOR, 3.16;95%CI, 1.77-5.65)<sup>[17]</sup>。一项纳入 27 项随机对照实验的荟萃分析显示孕妇补充 Vit D > 2000 IU/天对 GDM 有积极影响(OR= 0.70, 95%CI:0.51 ~ 0.95)。Vit D 补充剂 ≤ 2000 IU/天降低了 PE 的风险(OR= 0.29, 95%CI:0.09-0.95)，并且与 > 2000 IU/天相比无显著差异(OR= 0.80, 95%CI:0.51 ~ 1.24)<sup>[24]</sup>。尽管有研究表明母亲 Vit D 缺乏与 HDP 风险增加有关，目前关于补充 Vit D 在预防 HDP 方面的有效性的证据是有争议的。另外一项随机对照实验表明在妊娠 10 至 18 周之间开始补充 Vit D 并没有降低 PE 的发生率，值得注意的是，与 Vit D 水平不足的女性相比，在怀孕早期入组时 Vit D 水平充足(≥ 30ng/ml)并在妊娠晚期保持该状态的女性，PE 的发生率显著降低，然而，此研究中只有 74% 的孕妇在妊娠 32 至 38 周时血清 Vit D 达到充足水平(≥ 30ng/ml)<sup>[12]</sup>。对于严重的 PE，25(OH)D ≥ 50 nmol/L 与 25(OH)D <50 nmol/L 相比，风险降低 40%(0.65[0.43-0.98])<sup>[25]</sup>，提示妊娠早期 Vit D 状态可能与 HDP 的发生发展有关，

维生素 D 的补充时机和达到最佳 Vit D 浓度非常重要，在妊娠前及妊娠早期保持充足的 Vit D 水平可能获得更大的临床益处。

然而非常有趣的是，我们的研究与既往研究呈现出截然不同的结果，Vit D 充足组 GDM 的患病率高于 Vit D 缺乏组，经过多因素 Logistic 回归分析调整后这种差异仍然存在，而 Vit D 不足组与充足组相比差异无统计学意义。Vit D 不同水平组 HDP 的患病率差异无统计学意义，但是经过多因素 Logistic 回归分析调整后结果与 GDM 情况一致，Vit D 不足组中 HDP 的患病率高于缺乏组。首先，我们的研究属于回顾性研究，所获得的是妊娠晚期 Vit D 水平，不能得出 Vit D 与 GDM 及 HDP 之间的因果关联。另外，可能是因为医生近年来非常重视孕期 Vit D 的筛查与补充，诊断为 GDM、HDP 的患病人群相比正常妊娠的孕妇被临床医生投入更多的关注，摄入了更多的 Vit D 补充剂，从而导致合并 HDP 或 GDM 的孕妇 Vit D 水平得到更好的纠正，而且我们的研究没有进一步细化 HDP 孕妇的病情严重程度分级。

贫血是一个重大的公共卫生问题，在孕妇中更为普遍。我们的研究中大约 18% 的孕妇在妊娠晚期合并不同程度的贫血，Vit D 缺乏组孕妇妊娠晚期贫血的发生率明显高于不足组及充足组，不足组及充足组之间无明显差异，在调整混杂因素后，Vit D 不足组的孕妇妊娠晚期贫血的患病率低于缺乏组(调整后的 OR=0.402, 95% CI: 0.304-0.532)，充足组孕妇妊娠晚期贫血的患病率也低于缺乏组(调整后的 OR=0.439, 95% CI:0.274-0.703)。然而，有研究结果与我们的结果不同，比如，苏丹学者开展的一项涉及 180 名孕妇的横断面研究结果表明 25-(OH)D 水平与 Hb 水平(r=0.001, P=0.999)之间没有相关性，值得注意的是，此研究其中 93.9%Vit D ≤ 20ng/mL，仅 1 名女性 Vit D ≥ 30 ng/mL<sup>[26]</sup>。一项涉及 775 名贫血孕妇和 1550 名对照组的病例对照研究发现贫血女性的 25-(OH)D 浓度明显低于对照组，与浓度为 50.0-74.9 nmol/L 的女性相比，25(OH)D 浓度 <25.0-37.4 nmol/L 和 37.5-49.9 nmol/L 的女性贫血风险均增加，贫血风险随血清 25(OH)D 浓度的降低而显著增加，呈剂量依赖性(P = 0.012)，对于浓度 < 50.0 nmol/L 的女性，在调整混杂因素后，贫血风险增加了 80%(95% CI = 1.45-2.25)，并且还观察到血清 25(OH)D 与贫血之间存在非线性关系，贫血的 25(OH)D 阈值为 50.0 nmol/L<sup>[27]</sup>，这与我们的结论

基本一致。其原因可能是由于铁调素是一种全身性铁调节激素,受红细胞前体对血红蛋白合成的铁需求调节,而 Vit D 可能通过降低铁调素和增加铁吸收来增加 Hb,当存在补铁时,它可能为 Vit D 提供促进铁吸收的来源<sup>[28]</sup>。有研究表明 Vit D 的活性形式骨化三醇,可以上调红系祖细胞上促红细胞生成素受体的表达,通过增加爆发形成单位-红细胞增殖(BFU-E)来支持红细胞生成,并与促红细胞生成素具有协同作用,以进一步增强红系祖细胞增殖<sup>[29]</sup>。骨化三醇还通过抑制促炎细胞因子的表达在免疫功能调节中发挥重要作用,从而预防炎症性贫血<sup>[28]</sup>。仍然需要进一步的研究来深入探索 Vit D 影响血红蛋白的可能机制。

另外,我们的研究结果显示妊娠晚期 Vit D 水平与 UTI 的发生相关( $P=0.043$ ),充足组 UTI 发生率低于缺乏组(缺乏组:32.1%vs 不足组:29.75%vs 充足组:24.17%),不足组与缺乏组、不足组与充足组之间差异无统计学意义,在调整混杂因素后, Vit D 充足组的女性妊娠期患 UTI 的风险降低(调整后的 OR: 0.695, 95%CI: 0.496-0.972)。一项病例对照研究发现病例组孕妇血清 Vit D 水平显著低于对照组( $12.7 \pm 5.9$  ng/ml vs  $26.05 \pm 10.37$  ng/ml;  $P < 0.001$ ),在多元二元 logistic 回归模型中调整所有混杂因素后,血清 Vit D 水平低于 20 ng/ml 是与 UTI 相关的唯一因素(aOR = 3.67; 95% CI: 1.19-6.24;  $P < 0.001$ )<sup>[30]</sup>。

研究结果显示妊娠晚期 Vit D 水平与剖宫产相关( $P=0.002$ ),缺乏组剖宫产发生率高于不足组及充足组(缺乏组:62.59%vs 不足组:57.44%vs 充足组:52.61%),不足组与充足组之间差异无统计学意义,在调整混杂因素后,血清 Vit D 缺乏组的女性剖宫产率仍高于不足组(调整后的 OR: 0.745, 95%CI: 0.617-0.898)及充足组(调整后的 OR: 0.614, 95%CI: 0.455-0.828)的女性。孕妇 Vit D 水平可能与骨盆肌肉力量呈正相关, Vit D 不足导致盆底肌肉力量降低,分娩失败率增加,从而引起剖宫产率增加[3, 4]。另外, Vit D 缺乏也可能导致以 PE、GDM 为指征的剖宫产增加。

研究的局限性:首先,我们没有收集有关饮食和 Vit D 补充剂的信息,这些信息是影响孕妇 Vit D 水平的重要因素。其次,研究中缺乏一些协变量,如孕前 BMI、生活方式、阳光照射、穿衣习惯等情况。并且这是一项回顾性研究,我们没有记录孕早期和孕中期的 Vit D 水平,只关注孕晚期, Vit D 的水平在整个孕期可能是波动的,因此我们无法确定低母

亲 Vit D 浓度与母子结局的因果关系,需要进一步精心设计前瞻性研究阐明母亲 Vit D 状况与母亲和新生儿结果之间的因果关系。另外,这项研究是单中心的,仅包括来自东北沈阳地区的女性,结果反映了该地区母体妊娠晚期 Vit D 与妊娠结局的相关性,因此,结果可能不代表其他地区的人群。

#### 4. 结论

本研究发现妊娠晚期孕妇 Vit D 缺乏较为普遍,妊娠晚期 Vit D 缺乏与尿路感染、剖宫产、贫血的发生率较高。

#### 参考文献:

[1] 曹志瑞,崔巧婷,陶瑞雪.妊娠早中期维生素 D 水平动态变化与妊娠糖尿病的关联性分析[J].中国医药,2024,19(09):1388-1392.

[2] DAHMA G, NEAMTU R, NITU R, et al. The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15).

[3] MEREWOOD A, MEHTA S D, CHEN T C, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 940-5.

[4] LOY S L, LEK N, YAP F, et al. Association of Maternal Vitamin D Status with Glucose Tolerance and Caesarean Section in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142239.

[5] 赵倩,王亮英,项洪琴,等.补充维生素 D3 对早期妊娠流产的影响[J].浙江医学,2024,46(18):1990-1992.

[6] ABDELRAHIEM S K, SHARIF M E, N A L, et al. Association between Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk of Preterm Birth in Central Sudan: A Case-Control Study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(4).

[7] 游芳,孔庆平,强光峰,等.维生素 D 水平与极低出生体重儿临床结局的相关性研究[J].中国儿童保健杂志,2022,30(02):216-220.

[8] HOSSEIN-NEZHAD A, HOLICK M F. Vitamin D for health: a global perspective [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(7): 720-55.

[9] SOURANDER A, UPADHYAYA S, SURCEL H M, et al. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Autism Spectrum Disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(11): 790-7.

- [10]NASANTOGTOKH E, GANMAA D, ALTANTUYA S, et al. Maternal vitamin D intakes during pregnancy and child health outcome [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2023, 235: 106411.
- [11]KORKMAZ U T K, ERSOY S, YUKSEL A, et al. Association between vitamin D levels and lower-extremity deep vein thrombosis: a case-control study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2021, 139(3): 279-84.
- [12]MIRZAKHANI H, LITONJUA A A, MCEL RATH T F, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4702-15.
- [13]SUBRAMANIAN A, STEINER A Z, WEINBERG C R, et al. Preconception vitamin D and miscarriage in a prospective cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(10): 2465-73.
- [14]MONIER I, BAPTISTE A, TSATSARIS V, et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12).
- [15]HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-30.
- [16]SARAF R, MORTON S M, CAMARGO C A, JR., et al. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review [J]. *Matern Child Nutr*, 2016, 12(4): 647-68.
- [17]ZHAO X, FANG R, YU R, et al. Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China [J]. *Nutrients*, 2017, 9(2).
- [18]PASSERON T, BOUILLON R, CALLENDER V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(5): 916-31.
- [19]WEBB A R, KLINE L, HOLICK M F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(2): 373-8.
- [20]LIPS P, EEKHOFF M, VAN SCHOOR N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173: 280-5.
- [21]TRIUNFO S, LANZONE A, LINDQVIST P G. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(10): 1049-59.
- [22]RAMOS-LOPEZ E, KAHLES H, WEBER S, et al. Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic contribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(8): 683-5.
- [23]YIN W J, TAO R X, HU H L, et al. The association of vitamin D status and supplementation during pregnancy with gestational diabetes mellitus: a Chinese prospective birth cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(1): 122-30.
- [24]IRWINDA R, HIKSAS R, LOKESWARA A W, et al. Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: Systematic review and meta-analysis [J]. *Womens Health (Lond)*, 2022, 18: 17455057221111066.
- [25]BODNAR L M, SIMHAN H N, CATOV J M, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia [J]. *Epidemiology*, 2014, 25(2): 207-14.
- [26]GAFFER A A, RAYIS D A, ELHUSSEIN O G, et al. Vitamin D status in Sudanese pregnant women: a cross-sectional study [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2019, 113(9): 569-71.
- [27]YUAN Y, CAI Z, DAI Y, et al. Association of Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations with Risk of Gestational Anemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1526-32.
- [28]SMITH E M, TANGPRICHA V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(6): 432-8.
- [29]ALON D B, CHAIMOVITZ C, DVILANSKY A, et al. Novel role of 1,25(OH)(2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation [J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(5): 403-9.
- [30]HAGHDOOST S, PAZANDEH F, DARVISH S, et al. Association of serum vitamin D levels and urinary tract infection in pregnant women: A case control study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 243: 51-6.

#### 作者简介:

韩琼琼, (1997-7-10), 女, 汉族, 安徽省亳州市人, 硕士, 徐州市中心医院, 妇产科住院医师, 围产医学