

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.24.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 24-0043-05

综述

维生素D与复发性流产的病因学机制研究进展*

姚睿婷¹, 韩昕宇¹, 冯晓玲²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150006; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 复发性流产(RSA)的发生率逐年提高,严重威胁了女性的生殖健康,随着国家三孩政策的开放,生育需求也随之升高,但RSA病因学机制错综复杂,至今仍有50%病因不明。随着研究的深入,发现维生素D(VD)在女性生殖疾病中起到重要作用,RSA患者普遍存在VD缺乏的情况,VD水平的下降会导致流产风险升高。VD与遗传、感染、血栓前状态、内分泌及免疫都具有相关性,直接或间接参与RSA的发病。该文就VD与RSA的病因学机制研究作一综述。

关键词: 复发性流产; 维生素D; 病因; 发病机制

中图分类号: R714.2

文献标识码: A

Advances in the etiological role of vitamin D in recurrent spontaneous abortion*

Yao Rui-ting¹, Han Xin-yu¹, Feng Xiao-ling²

(1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150006, China;
2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: The incidence of recurrent spontaneous abortion (RSA) is increasing year by year, which severely threatens women's reproductive health. With the implementation of the three-child policy in China, there has been an increase in the demand for births. However, due to the intricate etiological mechanisms of RSA, 50% of the cases are still agnogenic. Further studies have revealed an essential role of vitamin D (VD) in female reproductive system diseases, while VD deficiency is prevalent among RSA patients. As the level of VD declines, the risk of abortion increases. VD is related to heredity, infection, prethrombotic state, and endocrine and immune processes, and directly or indirectly participates in the pathogenesis of RSA. In this review, the etiological role of VD in RSA is discussed and summarized.

Keywords: recurrent spontaneous abortion; vitamin D; etiology; nosogenesis

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是与同一性伴侣在妊娠28周前连续发生≥3次的妊娠丢失,专家认为发生2次流产即应立即重视^[1],其发生率为1%~3%^[2],严重影响育龄女性的身心健康。解剖因素、遗传因素、内分泌因素、血栓前状

态、免疫因素、感染因素等是RSA发生的重要病理因素。此外,至少有50%病因不明的患者有复发性流产或同种免疫型复发性流产。维生素D(Vitamin D, VD)是人体必需的脂溶性维生素,可由自身合成和膳食中获取,25(OH)D是VD的活性成分,经1- α

收稿日期: 2023-02-23

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No:81973894)

[通信作者] 冯晓玲, E-mail: doctorfxl@163.com; Tel: 13604800585

羟化酶作用形成 1, 25(OH)₂D, 与维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合形成激素-受体复合物, 发挥生物学效应。VDR 在女性生殖系统所有组织中表达, 包括下丘脑、垂体、卵巢、子宫内膜、输卵管上皮等, 因此 VD 除了在调节钙、磷代谢、骨骼生长、细胞增殖、免疫、血管及代谢水平方面发挥作用外, 还在女性生殖疾病中起到关键作用^[3]。一项针对上海地区孕妇 VD 营养状况的调查研究显示^[4], 妊娠期 VD 重度缺乏率为 31.8%、VD 缺乏率为 40.7%、VD 不足率为 25.1%、正常 VD 水平的孕妇仅占 2.4%。而黄月红等^[5]研究发现, 随着血清 25(OH)D 水平的不断降低, RSA 患者流产率持续升高。可见 VD 水平降低是导致 RSA 的重要原因, 本文就 VD 与 RSA 的病因学机制进行综述, 以期对 RSA 的防治提供思路。

1 VD与遗传

RSA 病因复杂, 常为多个环节造成的, 其中遗传因素占重要比例, 包含染色体及基因异常。研究发现, 在 RSA 流产患者绒毛培养成功的 44 例核型中, 胚胎染色体异常检出率为 56.82%^[6], 说明 RSA 与胚胎染色体异常密切相关。通过分析早期流产患者的临床资料、生化指标及其分布特征, 发现胚胎染色体异常者 VD 缺乏率高达 75.15%, VD 低水平是胚胎染色体异常的独立危险因素, 但目前 VD 在胚胎染色体中的风险机制尚不明确^[7]。

VD 可能与基因突变、基因表达及基因多态性密切相关, 可通过影响胚胎质量介导妊娠胎儿丢失。抗苗勒氏管激素 (anti-mullerian hormone, AMH) 基因参与原始卵泡的募集和发育, 抑制卵母细胞池的丢失, 是调控卵子质量的重要因子, 在 AMH 基因的启动子区域存在功能性 VD 反应元件, VD 通过 VD 反应元件直接上调 AMH 基因的表达^[8], 改善卵巢储备和卵泡质量, 提高胚胎质量。SLC37A2 基因是 VD 受体的靶基因, 可能参与多种与 VD 有关的生物代谢途径, 其纯合子突变会导致奶牛胚胎损伤, 但与人类流产是否相关有待进一步证实^[9]。CYP2R1 基因是 VD 发挥生理作用的关键基因, 其调节 VD 转化为 25(OH)D 的活性形式, 最终与 VDR 结合以发挥作用。有研究发现, VD 可能参与 CYP2R1 的基因多态性, 导致 RSA 的发生, CYP2R1 rs12794714 的 AG 和

GG 基因型增加 RSA 发生的风险, 而 CYP2R1 rs12794714 的 AG 基因型与 VD 水平密切相关^[10]。

2 VD与感染

反复持续的生殖道感染是引起 RSA 的原因之一, 大量病原菌在子宫内繁殖, 诱导各种细胞因子、有毒副产物和基质金属蛋白酶等产生, 从而导致孕妇流产^[11-12]。龚歆等^[13]观察到生殖道解脲支原体、沙眼衣原体感染是自然流产的独立危险因素, 且与流产次数呈正相关。杜亚琴^[14]发现 72.25% 患有细菌性阴道病的孕妇体内 25(OH)D 水平处于缺乏和不足状态, 说明孕妇体内 VD 水平与阴道微生态失衡关系密切。补充 VD 可能通过激活与先天免疫相关基因的转录, 影响免疫调节, 减少促炎细胞因子的产生, 抑制炎症应答, 诱导抗菌肽和防御素杀死病原体, 激活自噬通路等生物过程, 抑制感染, 改善阴道微环境, 从而防止流产反复发生^[15-17]。

3 VD与血栓前状态

近年来 RSA 与血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 的关系是国内外研究的热点。妊娠期多种因素诱发抗凝、凝血和纤溶系统功能障碍或紊乱, 致使血液动力学改变, 引起局部底蜕膜内微血栓形成、纤维素沉着, 血流迟滞, 导致胚胎缺血、缺氧、停育甚至流产^[18]。血清同型半胱氨酸、D-二聚体是检测 PTS 的重要指标。研究发现, RSA 患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体水平明显高于正常妊娠妇女, 并与 VD 水平呈负相关^[16-20], 表明 VD 低水平可能与血栓形成有关。国外研究显示, 在不表达 VDR 的小鼠模型中, 血小板聚集增加, 抗凝血酶基因和血栓调节蛋白降低, 组织因子升高, 而补充 25(OH)₂D₃ 类似物可调节人单核细胞中血栓调节蛋白和组织因子的表达^[21], 改善凝血状态。因此, 补充 VD 可能是有效预防和治疗 PTS 流产的方法, 但具体的作用机制和通路还有待进一步探讨。

4 VD与内分泌因素

RSA 中内分泌因素占 8% ~ 12%^[22], VD 参与各种内分泌失调的发病。有研究表明, VD 参与卵泡的发育和类固醇激素的生成, 通过抑制 AMH 受体和促卵泡生成激素受体的表达, 促进卵泡的成熟和排卵,

影响胚胎质量,并通过诱导关键类固醇酶,如 3β -羟类固醇脱氢酶的反应促进颗粒细胞黄体化,维持孕酮水平防止流产发生^[23]。胰岛素抵抗与妊娠所需的子宫内膜容受性、蜕膜化、血栓前状态、炎症反应等密切相关^[24]。研究发现 VD 参与调节葡萄糖代谢,还对胰岛素的分泌起作用,通过刺激胰岛素受体表达,增加胰岛素敏感性,促进葡萄糖向细胞内的转运^[25],改善胰岛素抵抗。此外,陈秋玲等^[26]发现当 VD 缺乏时,促甲状腺激素和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)升高,出现甲状腺功能异常,同时可诱发胰岛素抵抗,导致糖代谢异常,血糖持续处于高水平,胰岛素分泌不足,从而影响 VD 的正常分泌,形成恶性循环,造成内分泌进一步紊乱,产生过度炎症反应导致流产发生。

5 VD 与免疫

5.1 自身免疫异常

> 50% 的 RSA 病因与免疫功能紊乱相关。常见的与 RSA 相关的自身免疫病包括抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、自身免疫性甲状腺疾病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),常伴随抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)、 β_2 糖蛋白 I 抗体(β_2 -glycoprotein I, β_2 -GPI)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、TPOAb 等异常增高。KAMEN 等^[27]发现当 VD 缺乏时,遗传易感个体的 B 细胞过度活化, T 细胞调节减少,体内的自身免疫性抗体增加,因此 VD 可能通过调节自身免疫病的易感性影响 RSA。

5.1.1 APS 陈一红等^[28]构建的 APS 型自然流产小鼠模型中, ACA 抗体、 β_2 -GPI 明显升高,组织中的 miR-146a-5p 及 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)信号相关蛋白表达相应增加,补充 VD 后抗体及 TLR 信号相关蛋白、miR-146a-5p 表达均明显下降。因此, VD 可能通过降低胎盘组织中 TLR 信号相关蛋白的表达,调节 miR-146a-5p 的表达,降低自身免疫型流产的发生率。此外,有研究表明补充 VD 可抑制 β_2 -GPI 表达,降低血栓形成的风险^[29]。

5.1.2 SLE SLE 患者妊娠期间会出现绒毛上免疫复合物沉积,影响绒毛的物质交换功能,从而导致 RSA 的发生^[30]。陆子贇等^[31]调查发现, RSA 患者与同时期无不良孕产史的正常孕妇相比, ANA 的表达

明显升高。马骏^[32]的研究中, 25-OH-VD 水平与 ANA 滴度、抗磷脂抗体、狼疮疾病活动指数呈负相关,可作为监测 SLE 的一项血清学指标。VD 可能是 SLE 的保护因素,促进妊娠的维持。

5.1.3 自身免疫性甲状腺疾病 VD 与 TPOAb 水平呈负相关^[33], VD 缺乏导致 TPOAb 异常增加,与 TPO 结合后损伤甲状腺细胞,引起机体甲状腺功能不断减退,甲状腺激素分泌减少,影响胎盘滋养层螺旋动脉进入子宫内膜的过程,导致胎盘血液循环建立失败,引起正常孕妇发生流产。VD 补充干预后发现,大鼠甲状腺组织炎症细胞浸润减少,滤泡形状趋于规则,腔内胶质增加,血清甲状腺激素水平及甲状腺球蛋白抗体、TPOAb 水平不同程度降低,有效改善了自身免疫性甲状腺炎大鼠甲状腺功能,且有效抑制了 TLR2/NF- κ B 信号通路相关因子及炎症因子的表达,从而减轻了炎症反应^[34]。此外,郝月兰等^[35]研究发现低 25(OH)D 的 RSA 患者抗子宫内膜抗体、抗 HCG 抗体阳性率增加,两者呈负相关。VD 缺乏可以引起自身免疫抗体的高表达,是 RSA 的风险因素,补充 VD 可能通过减少自身免疫抗体的表达防止流产的发生。

5.2 同种免疫型异常

5.2.1 VD 与 NK 细胞 NK 细胞是一种具有细胞毒性的固有免疫细胞,人体内 NK 细胞主要特征为 CD3⁻CD56⁺ 淋巴细胞群,其中血液中主要为 CD16⁺CD56^{dim} 亚型。徐士儒等^[36]发现 RSA 中 VD 缺乏比例较高,且外周血 NK 细胞毒性显著增加,然而 VD 缺乏患者 CD3⁻CD56⁺ NK 细胞比例并没有显著变化,其推测 VD 对 NK 细胞数量和细胞毒性的影响是相互独立的, VD 对 NK 细胞毒性的影响可能与 NK 细胞数量无关。不同的是叶瑛瑛等^[37]发现, RSA 患者 CD16⁺CD56⁺ 和 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 升高,并与 VD 水平呈正相关,提示 RSA 患者中, VD 水平下降可能导致外周血 CD16⁺CD56⁺ NK 细胞和 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK 细胞数量升高,加强了对胚胎的免疫杀伤作用,导致流产的风险增加。贾新转等^[38]研究也发现 25(OH)D 低水平组外周血 CD56⁺ 百分比高于 25(OH)D 正常组,因此,推测 VD 可能通过抑制 NK 细胞的数量和细胞毒性,从而降低 NK 细胞对胚胎的杀伤作用,促进妊娠的维持。

5.2.2 VD 与 Th1/Th2/Th17/Tregs VD 可调控活

化 T 细胞, 促进其分化及免疫耐受。刘蕾等^[39]发现 VD 高水平组比低水平组 Th2 细胞因子有上升趋势。表明 VD 可以抑制 Th1 型细胞因子分泌, 增加 Th2 型因子, 协助免疫向 Th2 型转化^[40]。ZHANG 等^[41]、MORA 等^[42]验证了这一点, VD 可以抑制 Th1 细胞的免疫活性, 减少干扰素 γ 、白细胞介素 -2 (Interleukin-2, IL-2)、IL-12 和肿瘤坏死因子 α 等的产生。BOONSTRA 等^[43]发现 IL-4 是增强的 VD 诱导 Th2 发育的主要介质, 体外给予 VD 使 IL-4、IL-5、IL-10 等细胞因子生成增加, 促进 Th2 细胞的发育, 产生免疫保护, 从而有利于维持妊娠。

Treg 细胞发挥免疫抑制作用。Th17 细胞具有促炎症作用, 可诱导保护性免疫, 但在 Th17 免疫优势下可导致母胎界面中性粒细胞过度浸润, Treg/Th17 维持平衡是保证正常妊娠的重要因素。ABDOLLAHI 等^[44]发现 RSA 患者外周血 FOXP3 基因表达明显降低, 补充 VD 后增加了 FOXP3 的表达。FOXP3 基因作为 Tregs 细胞的产生、维持及免疫表型和免疫抑制功能的重要分子, 证实 VD 可参与 Tregs 细胞的调控。LI 等^[45]发现补充 VD 后, IL-25 表达增加, Th17 细胞活性降低, 进而导致 IL-6、IL-23、IL-17 等炎症因子表达相应减少。总之, VD 同时参与了 Treg 与 Th17 表达的生物学过程, 从而调节 Treg/Th17 平衡维持母胎界面正常免疫应答。正如 JI 等^[46]的研究结果所示, RSA 患者 VD 水平与 Treg/Th17 比值呈正相关, 添加不同浓度的活性 VD 增加了 Treg/Th17 比值, 同时 VD 受体和代谢酶 CYP24A1 mRNA 显著增加。

6 总结

综上所述, VD 与 RSA 的病因学机制与遗传、感染、血栓前状态、内分泌、免疫等方面都有直接或间接的联系, 可以通过调节基因改善胚胎质量, 改善凝血、激素分泌及免疫功能促进母胎共生。检测 RSA 患者血清 VD 水平、查找病因具有一定的临床意义, 但 VD 是否可以作为临床检测的必要指标预测 RSA 的发生, 还需要大量的调查研究来验证。

参 考 文 献 :

[1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 72.

- [2] van DIJK M M, KOLTE A M, LIMPENS J, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2020, 26(3): 356-367.
- [3] HEYDEN E L, WIMALAWANSA S J. Vitamin D: effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 180: 41-50.
- [4] 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 Childbirth, 2021, 21(1): 431.
- [5] 黄月红, 范光琴, 张研琳. 妊娠期维生素 D 水平与复发性流产患者妊娠结局的关系[J]. 中国现代医生, 2022, 60(6): 56-58.
- [6] 杨岚, 钱芳波, 王俏霞, 等. 反复早期自然流产的遗传因素分析及咨询指导[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 108-111.
- [7] 张哲慧, 薛吟霜, 何英明, 等. 早期自然流产胚胎染色体异常的危险因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(3): 443-448.
- [8] MALLOY P J, PENG L H, WANG J N, et al. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells[J]. Endocrinology, 2009, 150(4): 1580-1587.
- [9] 张焯, 于学文. 维生素 D 及其受体靶基因 SLC37A2 与自然流产的相关性[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(4): 392-394.
- [10] 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.
- [11] MA C F, DU J K, DOU Y H, et al. The associations of genital mycoplasmas with female infertility and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Sci, 2021, 28(11): 3013-3031.
- [12] 金影. 生殖道感染及全身微炎症状态与复发性流产的研究进展[J]. 中国医刊, 2021, 56(6): 604-608.
- [13] 龚歆, 任青玲, 张俊俊, 等. 女性生殖道解脲支原体、沙眼衣原体感染与自然流产的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(8): 965-968.
- [14] 杜亚琴. 孕期血清 25-羟维生素 D 水平与孕妇细菌性阴道病的相关分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(4): 489-492.
- [15] ISMAILOVA A, WHITE J H. Vitamin D, infections and immunity[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23(2): 265-277.
- [16] SASSI F, TAMONE C, D'AMELIO P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1656.
- [17] 侯宇, 李景辉, 邓超. 维生素 D/维生素 D 受体、自噬与感染[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(6): 780-785.
- [18] WU Y, XIN M W, HAN Q, et al. Extensive serum biomarker analysis in the prethrombotic state of recurrent spontaneous abortion[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(14): 6679-6694.
- [19] 王晓磊, 周慧慧. 血清同型半胱氨酸、D-二聚体与复发性流产相关性临床研究[J]. 中国社区医师, 2022, 38(11): 48-50.
- [20] 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]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(25): 18-21.
- [21] 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.
- [22] ARREDONDO F, NOBLE L S. Endocrinology of recurrent pregnancy loss[J]. *Semin Reprod Med*, 2006, 24(1): 33-39.
- [23] MERHI Z, DOSWELL A, KREBS K, et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E1137-E1145.
- [24] 叶春雨, 陈秀荣, 邱凌钰, 等. 胰岛素抵抗与复发性流产相关性研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2): 243-246.
- [25] MAESTRO B, CAMPIÓN J, DÁVILA N, et al. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells[J]. *Endocr J*, 2000, 47(4): 383-391.
- [26] 陈秋玲, 李文霞. 妊娠早期维生素 D 水平联合甲状腺功能及免疫炎症因子评估孕前糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退发生的价值[J]. 发育医学电子杂志, 2022, 10(3): 182-188.
- [27] KAMEN D L, TANGPRICHA V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity[J]. *J Mol Med*, 2010, 88(5): 441-450.
- [28] 陈一红, 韦娟冰, 陈桂玲, 等. 维生素 D₃ 对自身免疫型自然流产中 Toll 样受体 2 信号通路及 miR-146a-5p 的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3135-3138.
- [29] AGMON-LEVIN N, BLANK M, ZANDMAN-GODDARD G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 145-150.
- [30] 杨西超, 牛敏, 杜磊磊, 等. 妊娠期系统性红斑狼疮不良妊娠结局影响因素分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(11): 42-45.
- [31] 陆子贇, 岳朝艳, 应春妹. 抗核抗体检测和抗核抗体谱检测在复发性流产诊断中的应用分析[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(6): 135-138.
- [32] 马骏. ANAs、APAs、VitD 对 SLE 诊断价值及相关性分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.
- [33] SHIN D Y, KIM K J, KIM D, et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(2): 476-481.
- [34] 赵慧, 陈文文, 朱丽萍, 等. 1,25(OH)₂D₃ 通过抑制 TLR2/NF-κB 信号通路保护实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠甲状腺功能研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 78-86.
- [35] 郝月兰, 刘辉, 吕明云, 等. 复发性流产孕妇血清 25(OH)D 水平与炎症因子、自身免疫抗体及 T 淋巴细胞亚群分布的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6): 799-802.
- [36] 徐士儒, 王云霞, 连若纯, 等. 维生素 D 对复发性流产患者外周血自然杀伤细胞的调节作用[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(4): 316-321.
- [37] 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.
- [38] 贾新转, 郭丽娜, 李玉琢, 等. 复发性流产患者血清维生素 D 水平与自身免疫抗体、淋巴细胞亚群的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(24): 66-69.
- [39] 刘蕾. 25(OH)D 调节 Th1/Th2 平衡对 IVF/ICSI-ET 患者妊娠结局的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2021: 000850.
- [40] OTA K, DAMBAEVA S, KIM M W I, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(11): 3188-3199.
- [41] ZHANG Y, LEUNG D Y M, RICHERS B N, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1[J]. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2127-2135.
- [42] MORA J R, IWATA M, von ANDRIAN U H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 685-698.
- [43] BOONSTRA A, BARRAT F J, CRAIN C, et al. 1α, 25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells[J]. *J Immunol*, 2001, 167(9): 4974-4980.
- [44] ABDOLLAHI E, SAGHAFI N, REZAEI S A, et al. Evaluation of 1,25(OH)₂D₃ effects on FOXP3, ROR-γt, 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.
- [45] LI N N, SAGHAFI N, GHANEIFAR Z, et al. Evaluation of the effects of 1, 25VitD₃ on inflammatory responses and IL-25 expression[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 779494.
- [46] JI J L, 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.

(李科 编辑)

本文引用格式: 姚睿婷, 韩昕宇, 冯晓玲. 维生素 D 与复发性流产的病因学机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 43-47.

Cite this article as: YAO R T, HAN X Y, FENG X L. Advances in the etiological role of vitamin D in recurrent spontaneous abortion[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(24): 43-47.