

深圳龙华区孕妇血清维生素D水平及其受体基因 rs2228570 多态性与子痫前期易感性相关性研究

崔普芳^a, 刘爱胜^b, 李 喆^a, 张 燕^a, 季新梅^a, 刘国栋^b

(深圳市龙华区人民医院 a. 妇产科; b. 检验科, 广东深圳 518109)

摘要: **目的** 了解深圳龙华区子痫前期 (preeclampsia, PE) 孕妇血清中 1, 25-二羟基维生素 D₃[1, 25-(OH)₂Vit D₃] 水平及其受体 (VDR) 基因 rs2228570 多态性分布情况, 并探讨其与深圳龙华区 PE 发病的易感性。**方法** 收集 2019 年 3 月~2020 年 12 月在深圳市龙华区人民医院妇产中心就诊并确诊为 PE 孕妇 87 例作为 PE 组, 120 例健康孕妇作为对照组。分别检测血清中 1, 25-(OH)₂Vit D₃ 水平, 同时对 VDR 基因 rs2228570 多态性进行分析。**结果** PE 组 1, 25-(OH)₂Vit D₃ 水平 (21.67±5.86 nmol/L) 明显低于对照组 (37.29±7.65 nmol/L), 差异有统计学意义 ($t=4.082\ 5$, $P=0.032\ 7$)。重度 PE 孕妇 1, 25-(OH)₂Vit D₃ 水平 (15.87±3.24 nmol/L) 明显低于轻度 PE 孕妇 (26.95±6.43 nmol/L), 差异有统计学意义 ($t=3.512\ 7$, $P=0.035\ 2$)。经 Spearman 相关性分析, PE 组孕妇 1, 25-(OH)₂Vit D₃ 水平与 PE 病情严重程度呈负相关 ($r=-0.612\ 4$, $P=0.05$)。PE 组 VDR 基因 rs2228570 位点 CC 基因型及 C 等位基因频率 (65.52% 和 77.59%) 明显高于对照组 (29.17% 和 42.50%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.280\ 3$ 和 $5.102\ 8$, 均 $P<0.05$)。CC 基因型及 C 等位基因孕妇患 PE 的相对风险增加 (OR=1.928, 95%CI: 1.503~2.617 和 OR=1.643, 95% CI: 1.204~1.921), 而 TT 基因型及 T 等位基因孕妇患 PE 的相对风险降低 (OR=0.529, 95%CI: 0.326~0.793 和 OR=0.671, 95% CI: 0.485~0.916)。重度 PE 孕妇 CC 基因型及 C 等位基因频率 (74.36% 和 84.62%) 高于轻度 PE 孕妇 (58.34% 和 71.87%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=2.594\ 3$ 和 $2.976\ 0$, 均 $P<0.05$)。PE 组 CC 基因型孕妇 1, 25-(OH)₂Vit D₃ 水平 (13.78±2.91 nmol/L) 明显低于 CT 和 CC 基因型孕妇 (23.84±6.37 nmol/L 和 25.06±6.72 nmol/L), 差异均有统计学意义 ($t=3.920\ 4$ 和 $4.271\ 5$, 均 $P<0.05$), 但 CT 和 TT 基因型孕妇之间差异无统计学意义 ($t=0.970\ 3$, $P=0.152\ 8$)。**结论** PE 孕妇 1, 25-(OH)₂Vit D₃ 水平明显降低, 与 PE 病情严重程度呈负相关。同时 VDR 基因 rs2228570 位点存在多态性分布, 其中 CC 基因型可能是深圳地区 PE 孕妇危险易感基因之一。

关键词: 维生素 D; 维生素 D 受体基因; 单核苷酸多态性; 子痫前期

中图分类号: R714.245; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 05-023-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.005

Study on the Correlation between Serum Vitamin D Level and rs2228570 Polymorphism of Its Receptor Gene and Preeclampsia Susceptibility in Pregnant Women in Shenzhen Longhua District

CUI Pu-fang^a, LIU Ai-sheng^b, LI Zhe^a, ZHANG Yan^a, JI Xin-mei^a, LIU Guo-dong^b

(a. Department of Obstetrics and Gynecology; b. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To investigate the serum levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃[1, 25-(OH)₂Vit D₃] and the polymorphism distribution of VDR gene rs2228570 in pregnant women with preeclampsia (PE) in Shenzhen Longhua District, and explore its relationship with susceptibility to PE in Shenzhen Longhua District. **Methods** 87 pregnant women diagnosed with PE who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology Center of Longhua District People's Hospital of Shenzhen from March 2019 to December 2020 were selected as the PE group and 120 healthy pregnant women was selected as the control group. Serum levels of 1, 25-(OH)₂Vit D₃ were detected, and VDR gene rs2228570 polymorphism was detected. **Results** The level of 1, 25-(OH)₂Vit D₃ in PE group (21.67±5.86 nmol/L) was significantly lower than that in control group (37.29±7.65 nmol/L), and the difference was statistically significant ($t=4.082\ 5$, $P=0.032\ 7$). The level of 1, 25-(OH)₂Vit D₃ in pregnant women with severe PE (15.87±3.24 nmol/L) was significantly lower than that in pregnant women with mild PE (26.95±6.43 nmol/L), the difference was statistically significant ($t=3.512\ 7$, $P=0.035\ 2$). Spearman correlation analysis showed that the level of 1, 25-(OH)₂Vit D₃ was negatively correlated with the severity of PE in pregnant women in PE group ($r=-0.612\ 4$, $P=0.05$). The

作者简介: 崔普芳 (1986-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事临床妇产疾病的诊疗工作, E-mail: cuipufang1986@163.com。

CC genotype and C allele frequencies of VDR rs2228570 locus in PE group were significantly higher than those in control group (65.52% and 77.59%), the difference was statistically significant ($\chi^2=7.280\ 3$ and $5.102\ 8$, all $P<0.05$). CC genotype and C allele had an increased relative risk of developing PE (OR=1.928, 95%CI: 1.503~2.617 and OR=1.643, 95%CI: 1.204~1.921), while TT genotype and T allele had a decreased relative risk of developing PE (OR=0.529, 95%CI: 0.326~0.793 and OR=0.671, 95%CI: 0.485~0.916). CC genotype and C allele frequency (74.36% and 84.62%) were higher in severe PE women than those in mild PE women (58.34% and 71.87%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=2.594\ 3$ and $2.976\ 0$, all $P<0.05$). The level of $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ in pregnant women with CC genotype in PE group (13.78 ± 2.91 nmol/L) was significantly lower than that in pregnant women with CT genotype and CC genotype (23.84 ± 6.37 nmol/L and 25.06 ± 6.72 nmol/L), the difference was statistically significant ($t=3.920\ 4$ and $4.271\ 5$, all $P<0.05$), but there was no statistically significant difference between pregnant women with CT and TT genotype ($t=0.970\ 3$, $P=0.152\ 8$). **Conclusion** The level of $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ in pregnant women with PE was significantly decreased, which was negatively correlated with the severity of PE. At the same time, VDR gene rs2228570 has polymorphism distribution, and CC genotype may be one of the risk susceptibility genes of PE pregnant women in Shenzhen area.

Keywords: vitamin D; vitamin D receptor gene; single nucleotide polymorphism; preeclampsia

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妇女妊娠期内所特有的一种疾病, 主要表现为妊娠 20 周后出现高血压、蛋白尿及水肿, 是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一^[1-3]。PE 发病病因和机制十分复杂, 至今尚未完全阐明。有研究表明, 孕妇维生素 D (vitamin D, Vit D) 缺乏会增加 PE 和妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的发病风险。Vit D 多种生物学效应主要通过与其受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合才发挥的, 但 VDR 基因多个位点存在多态性, 且其多态性可能会影响 Vit D 水平表达或结构, 从而导致 VDR 基因多态性与多种疾病的发生和发展有关^[4-6]。近年来, 有关 VDR 基因多态性与 PE 易感性已见少数报道, 但不同地区和种族人群之间结论不一致^[7-9]。为此, 本研究对深圳龙华区孕妇血清中 VitD 水平及 VDR 基因 rs2228570 位点单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 进行了分析, 为妊娠期 PE 的早期诊断、治疗、预防及发病机制的研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月~2020 年 12 月在深圳市龙华区人民医院妇产中心就诊并确诊为 PE 的孕妇 87 例为 PE 组, 其中轻度 PE 48 例, 重度 PE 39 例。年龄 23~49 岁, 平均年龄 32.56 ± 8.91 岁。孕周 20~29 周, 平均 25.02 ± 3.18 周。选取同期健康孕妇 120 例为对照组, 年龄 22~50 岁, 平均年龄 33.07 ± 9.78 岁。孕周 21~30 周, 平均 25.73 ± 3.65 周。确保两组的年龄和孕周等一般性资料差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: ①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)》中 PE 诊断标准^[10]; ②孕周 ≥ 20 周; ③有规律产检和资料完整者; ④单胎者; ⑤自愿并积极配合者; ⑥患者及家属知情同意者; ⑦经同医院伦理委员同意批准。排除标

准: ①伴有实质器官、免疫及血液等基础疾病者; ②伴有慢性高血压、心脏病、肝病、肾病及糖尿病者; ③多胎者; ④甲状腺功能异常者; ⑤有免疫治疗史。

1.2 仪器与试剂 c8000 分析仪及试剂 (购于美国雅培公司); $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 试剂盒 (购于广州菲康生物技术有限公司); DNA 提取试剂盒 (购于深圳亚能生物技术有限公司); ABI7500 PCR 基因扩增仪 (购于美国 ABI 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 于清晨采集空腹静脉血 5~7ml, 其中 2~3ml 于 EDTA-K₂ 抗凝管内, 充分混匀, 用于 VDR 基因 rs2228570 位点单核苷酸多态性分析, 剩余的加入无抗凝剂的干燥管内, 室温静置 30min 后, 分离血清, 用于 $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平检测。

1.3.2 $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平检测: 采用 c8000 分析仪对 $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平进行检测。检测前对仪器进行保养、校正及质控检测。所有操作按仪器和试剂盒说明书进行, 确保结果的准确性和可比性。

1.3.3 DNA 提取: 采用 DNA 提取试剂盒提取外周全血 DNA, 并运用核酸荧光蛋白定量仪对提取的 DNA 浓度和纯度进行检测, 将 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 比值为 1.7~1.9 的 DNA 提取物置于 -20°C 冰箱中保存备用。

1.3.4 多态性分析: 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 法对 VDR 基因 rs2228570 位点多态性进行分析, 具体操作参照文献^[7,9]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 $1,25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平比较 PE 组血

清中 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平 ($21.67 \pm 5.86 \text{ nmol/L}$) 明显低于对照组 ($37.29 \pm 7.65 \text{ nmol/L}$), 两组间差异有统计学意义 ($t=4.0825$, $P=0.0327$)。

2.2 不同程度 PE 孕妇 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平比较 重度 PE 孕妇 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平 ($15.87 \pm 3.24 \text{ nmol/L}$) 明显低于轻度 PE 孕妇 ($26.95 \pm 6.43 \text{ nmol/L}$) 两者差异有统计学意义 ($t=3.5127$, $P=0.0352$)。经 Spearman 相关性分析, PE 组 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平与 PE 病情严重程度呈负相关 ($r=-0.6124$, $P=0.05$)。

2.3 两组 VDR 基因 rs2228570 位点基因型及等位基因频率比较 见表 1。两组孕妇 VDR 基因 rs2228570 位点多态性均检出 TT, CT 和 CC 三种基

表 1 两组 VDR 基因及不同程度 PE VDR 基因 rs2228570 位点基因型及等位基因频率 (%) 比较

基因类别	PE 组 (n=87)	对照组 (n=120)	χ^2	P	轻度 PE (n=48)	重度 PE (n=39)	χ^2	P
基因型								
TT	9 (10.34)	53 (44.17)	12.6017	0.0106	7 (14.58)	2 (5.13)	8.7905	0.0193
CT	21 (24.14)	32 (26.67)	1.0954	0.1292	13 (27.08)	8 (20.51)	3.0816	0.0352
CC	57 (65.52)	35 (29.17)	7.2803	0.0216	28 (58.33)	29 (74.36)	2.5943	0.0386
等位基因								
T	39 (22.41)	138 (57.50)	6.9251	0.0237	27 (28.13)	12 (15.38)	4.2751	0.0298
C	135 (77.59)	102 (42.50)	5.1028	0.0294	69 (71.87)	66 (84.62)	2.9760	0.0325

2.4 不同程度 PE VDR 基因 rs2228570 位点基因型及等位基因频率比较 见表 1。重度 PE 组 CC 基因型及 C 等位基因频率高于轻度 PE, 两者间差异有统计学意义 ($\chi^2=2.5943$, 2.9760 , 均 $P<0.05$)。

2.5 PE 组不同基因型 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平比较 PE 组 CC 基因型 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平 ($13.78 \pm 2.91 \text{ nmol/L}$) 明显低于 CT 和 CC 基因型孕妇 ($23.84 \pm 6.37 \text{ nmol/L}$ 和 $25.06 \pm 6.72 \text{ nmol/L}$), 差异有统计学意义 ($t=3.9204$, 4.2715 , $P=0.0296$, 0.0217), 但 CT 和 TT 基因型之间差异无统计学意义 ($t=0.9703$, $P=0.1528$)。

3 讨论

PE 是妇女妊娠期特有的一种常见严重并发症, 其发病率约为 2%~8%, 且呈逐年上升趋势。目前, PE 仍缺乏有效的诊断和治疗手段, 及早终止妊娠是唯一解决办法。若诊断和治疗不及时, 进一步发展为子痫, 孕产妇可能因出现溶血, 肝酶升高和血小板减少 (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, HELLP) 综合征、胎盘早剥、急性肾衰竭及肺水肿等严重并发症而死亡, 而胎儿轻者可出现生长受限及神经受损, 严重者会导致死亡, 严重影响孕妇和胎儿的身心健康和生活质量^[11-12]。但 PE 病因和发病机制至今尚未明确, 给临床诊断和治疗带来很大挑战。因此, 探索 PE 病因及发病机制对 PE 的诊断、治疗及预防具有重要的意义。

因型, 经 χ^2 检验, 两组孕妇 VDR 基因 rs2228570 位点基因型和等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ($\chi^2=1.0893$, 0.8516 ; $P=0.0791$, 0.1154), 具有样本代表性。PE 组 VDR 基因 rs2228570 位点 CC 基因型及 C 等位基因频率明显高于对照组 (65.52% vs 29.17% , 77.59% vs 42.50%), 两组间差异有统计学意义 ($\chi^2=7.2803$, 5.1028 , 均 $P<0.05$)。CC 基因型和 C 等位基因孕妇患 PE 的相对风险增加 (OR=1.928, 95%CI: 1.503~2.617 和 OR=1.643, 95%CI: 1.204~1.921), 而 TT 基因型和 T 等位基因孕妇患 PE 的相对风险降低 (OR=0.529, 95%CI: 0.326~0.793 和 OR=0.671, 95%CI: 0.485~0.916)。

表 1 两组 VDR 基因及不同程度 PE VDR 基因 rs2228570 位点基因型及等位基因频率 (%) 比较

Vit D 是一种固醇类衍生物, 主要参与体内钙磷代谢, 但最近研究发现, Vit D 与糖脂代谢、免疫应答及炎症反应的调节有关, 其含量高低与高血压、糖尿病及高脂血症等多种代谢性疾病有密切关系。Vit D 与 VDR 结合后可参与胚胎着床、妊娠相关蛋白 (pregnancy-associated protein, PAPP) 和细胞因子的分泌及钙的输送, 在维持正常妊娠和胎儿生长发育中发挥着重要作用^[13-14]。有研究表明, 约有 40%~62% 的妊娠期妇女 Vit D 水平降低或缺乏, 而 VitD 水平降低或缺乏可增加 PE 的发病风险^[15]。 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 是体内 Vit D 主要存在形式, 其水平高低直接反映 Vit D 水平。本研究结果显示, PE 组 $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平明显低于对照组, 且重度 PE 比轻度 PE 降低更为明显 ($P<0.05$)。经 Spearman 相关性分析, $1, 25-(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 水平与 PE 病情严重程度呈负相关 ($r=-0.6124$, $P<0.05$), 与徐晓峰等^[16]报道的基本一致, 这表明 Vit D 在 PE 的发生和进程中发挥了重要的作用, 这可能与 Vit D 水平降低对肾素分泌的抑制作用减弱, 导致肾素分泌增加, 从而促进血管平滑肌细胞增殖有关^[15,17]。

PE 发病和发展过程十分复杂, 与遗传、氧化应激、免疫失衡、炎症反应、胎盘异常及缺血等多种因素有关, 但具体病因及发病机制尚未完全阐明。但有研究表明, PE 发病是由遗传和环境因

素共同作用所导致的,其中遗传因素在PE的发生和发展中发挥了重要的作用^[7,9]。VDR基因位于12号染色体长臂1区3带处,存在多个SNP位点,极易发生基因多态性突变,从而影响VitD水平或导致其结构异常,与多种疾病的发生和发展有密切关系^[6,18-19]。有研究表明,VDR基因rs2228570位点多态性与妊娠期PE发病有一定相关性^[7,9],而REZENDE等^[8]报道两者之间无相关性,这说明VDR基因rs2228570位点多态性与妊娠期PE发病的相关性存在地区和种族性差异。本研究结果显示,PE组和对照组VDR基因rs2228570位点基因型和等位基因频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律,表明本研究所选取的样本具有良好的群体代表性。PE组VDR基因rs2228570位点CC基因型和C等位基因频率比对照组明显升高,且重症PE明显高于轻症PE($P<0.05$),同时携带CC基因型和C等位基因孕妇患PE的相对风险明显增加,与有关报道^[7,9]的结论基本一致,这表明VDR基因rs2228570位点多态性可能与深圳地区妊娠期PE发病有一定关系,其中CC基因型可能是该地区妊娠期PE发病的易感基因之一,这可能与VDR基因突变后与VitD结合增加胎盘和子宫内血管壁的炎症,从而导致孕妇患PE的相对风险增加有关^[20]。此外,结果还显示,携带CC基因型孕妇血清中 $1,25-(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 水平降低比CT和TT基因型更为明显($P<0.05$),这说明VDR基因多态性突变可能是通过影响 $1,25-(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 水平或导致其结构异常而在妊娠期PE发病中发挥重要作用的^[21],具体作用机制有待深入研究。

综上所述,深圳地区妊娠期PE孕妇血清中 $1,25-(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 水平明显降低,且VDR基因rs2228570位点多态性与妊娠期PE发病有一定相关性,但存在地区和种族性差异。因此,加强不同地区人群VitD水平及VDR基因多态性监测分析,对妊娠期PE孕妇的早期诊断、治疗及预防具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 樊娜娜,詹瑛,徐文,等.子痫前期患者血清代谢物水平及其与疾病严重程度的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(5):568-573.
FAN Nana,ZHAN Ying,XU Wen,et al. Study on serum metabolite level and its correlation with disease severity in patients with preeclampsia [J]. International Journal of Laboratory Medicine,2021,42(5):568-573.
- [2] 李笑天.子痫前期的定义、分类及其循证依据[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(5):471-474.
LI Xiaotian.Definition, classification and evidence-based basis of preeclampsia[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics,2018,34(5):471-474.
- [3] 吴琳琳,陈艺璇,管小念,等.妊娠前BMI与子痫前期发生及临床特征的关系[J].中华妇产科杂志,2021,56(2):96-101.
WU Linlin,CHEN Yixuan,GUAN Xiaonian, et al. Associations between pre-pregnancy body mass index and occurrence and clinical features of preeclampsia [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology,2021,56(2):96-101.
- [4] HUTABARAT M, WIBOWO N, OBERMAYER-PIETSCH B, et al. Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206725.
- [5] 吴惠珍.维生素D缺乏与子痫前期相关性的研究进展[J].右江医学,2020,48(7):543-546.
WU Huizhen. Progress of research on vitamin D deficiency and preeclampsia[J]. Youjiang Medical Journal,2020,48(7):543-546.
- [6] 黄彩芝,张聪,唐莲,等.VDR基因多态性与儿童慢性乙型肝炎的临床相关性分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(1):50-55.
HUANG Caizhi ,ZHANG Cong ,TANG Lian ,et al. Analysis of the clinical correlation between VDR gene polymorphism and chronic hepatitis B in children[J]. International Journal of Laboratory Medicine,2021,42(1):50-55.
- [7] 马亚楠,刘世国,蒋峰丽,等.维生素D受体基因多态性与子痫前期遗传易感性的关系[J].中华围产医学杂志,2015,18(6):442-445.
MA Yanan,LIU Shiguo,JIANG Fengli,et al.Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia[J].Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2015,18(6):442-445.
- [8] REZENDE V B, SANDRIM V C, PALEI A C, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy[J]. Molecular Biology Reports, 2012, 39(12): 10903-10906.
- [9] 李祥雯,李晶,朱启英.子痫前期孕妇血清维生素D水平与维生素D受体基因多态性的相关性[J].医学研究杂志,2021,50(1):104-108.
LI Xiangwen,LI Jing,ZHU Qiying. Correlation between serum vitamin D and calcium levels and vitamin D receptor gene polymorphism in preeclampsia pregnant women [J]. Journal of Medical Research,2021,50(1):104-108.
- [10] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J].中华妇产科杂志,2015,50(10):721-728.
Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup,Chinese Society of Obstetrics and Gynecology,Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline of hypertensive disorders in pregnancy (2015) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015,50(10):721-728.
- [11] 徐建萍,周丹红,陈卫青.孕早期和孕中期联合检测血清学指标预测子痫前期的临床价值[J].中国妇

- 幼保健,2021,36(1):36-38.
- XU Jianping,ZHOU Danhong,CHEN Weiqing. Clinical value of combined detection of serological indexes in early and second trimester in predicting preeclampsia[J].Maternal and Child Health Care of China,2021,36(1):36-38.
- [12] MALHOTRA A S, GOEL P, CHAUDHARY A, et al. Serial profile of flow-mediated dilatation in primigravida for prediction of preeclampsia and gestational hypertension[J]. Hypertension in Pregnancy, 2018, 37(4): 212-219.
- [13] 郭进京. 孕中期母血 PAPP-A 与 PIGF 在预测子痫前期发生的作用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 115-117.
- GUO Jinjing. Role of maternal PAPP-A and PIGF levels at second trimester in the prediction of preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2016,31(5):115-117.
- [14] 吴惠珍, 凌永嫦, 林凤娟, 等. 血清 25-羟基维生素 D、钙离子水平与子痫前期发生及疾病严重程度的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 233-235.
- WU Huizhen, LING Yongchang, LIN Fengjuan, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D, calcium ion levels and preeclampsia[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2020, 21(3): 233-235.
- [15] 邓娜, 范翠芳. 维生素 D 对子痫前期的影响及作用机制的研究进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(8): 1441-1444.
- DENG Na, FAN Cuifang. Study progress of the effect of vitamin D in preeclampsia and its pathogenesis [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2018, 22(8): 1441-1444.
- [16] 徐晓峰, 郭历琛, 徐玲, 等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1, Ca^{2+} , 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 35-39.
- XU Xiaofeng, GUO Lichen, XU Ling, et al. Clinical significance of serum PLGF, sFlt-1, Ca^{2+} , 25-(OH)-D levels and other risk factors in pregnant women in predicting preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 35-39.
- [17] AKBARI S, KHODADADI B, AHMADI S A Y, et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2018, 57(2): 241-247.
- [18] 孙源, 范平, 刘青青, 等. 子痫前期患者 APOC1 基因 rs4420638A/G 和 -317H1/H2 位点多态性的研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(7): 774-778.
- SUN Yuan, FAN Ping, LIU Qingqing, et al. Analysis of rs4420638A/G and -317H1/H2 polymorphisms of APOC1 gene among Chinese patients with pre-eclampsia [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2020, 37(7): 774-778.
- [19] 胡峦, 李艳, 刘国栋, 等. PCOS 患者 Vit D 水平及其受体基因 Taq I rs731236T/C 位点多态性与 Vit D, TGF- β 1 水平之间的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(9): 1052-1054, 1067.
- HU Luan, LI Yan, LIU Guodong, et al. The level of vit D and the correlation between its receptor gene Taq I rs731236T/C polymorphism and the levels of vit D, TGF- β 1 in PCOS patients [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2020, 28(9): 1052-1054, 1067.
- [20] 熊矿辉, 周群艳. 血清 25-(OH)D3 水平与子痫前期孕妇内皮损伤及胎盘细胞凋亡的关系[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(10): 2205-2208.
- XIONG Kuanghui, ZHOU Qunyan. Correlation of serum 25-(OH) D3 levels with maternal endothelial injury and placental apoptosis in pregnant women with preeclampsia [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2019, 34(10): 2205-2208.
- [21] 杨冬梅, 刘佩佩, 黄利红, 等. 重度子痫前期母体和胎盘维生素 D 代谢紊乱[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(6): 446-449.
- YANG Dongmei, LIU Peipei, HUANG Lihong, et al. Severe preeclampsia: Maternal and placental disorders of vitamin D metabolism[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2020, 29(6): 446-449.

收稿日期: 2021-03-24

修回日期: 2021-04-10

(上接第15页)

- ZHONG Jingzi. Study on gene diagnosis and new pathogenicity of muscular dystrophy [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2018.
- [19] 陆盈, 孙顺昌. MLPA 技术对 Duchenne 肌营养不良症患者基因外显子缺失和重复的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4): 12-15.
- LU Ying, SUN Shunchang. Deletion and duplication in the DMD gene detected by MLPA[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(4): 12-15.
- [20] 洪莎, 赵冬莹, 谢利娟, 等. 2 个中国汉族假肥大型进行性肌营养不良家系分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(10): 1223-1228.
- HONG Sha, ZHAO Dongying, XIE Lijuan, et al. Analysis of two Chinese Han families with Duchenne/Becker muscular dystrophy[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2018, 38 (10): 1223-1228.
- [21] BIRNKRANT D J, BUSHBY K, CARLA M B, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management[J]. The Lancet Neurology, 2018, 17(3): 251-267.

收稿日期: 2021-06-06

修回日期: 2021-06-29