

[妇女生殖健康研究]

# 血栓前状态在胚胎反复种植失败中的研究进展

谭小方, 丁家怡

(南通市妇幼保健院生殖中心, 江苏 南通 226006)

**[摘要]** 胚胎反复种植失败(RIF)成为体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗中的难题,而血栓前状态(PTS)是导致胚胎 RIF 的原因之一。目前 PTS 对 RIF 影响机制的研究较少,抗凝治疗对 PTS 指标异常 RIF 患者的治疗作用有待进一步研究。在 RIF 患者中可能继发免疫学改变,因此需进一步探讨抗凝治疗在 RIF 中的作用及可能的免疫学机制,进而为 RIF 患者的病因学检查和治疗提供一种新的途径。该文综述了 PTS 对胚胎 RIF 的影响及抗凝治疗对 RIF 可能的作用机制。

**[关键词]** 体外受精-胚胎移植;反复种植失败;血栓前状态;低分子肝素

doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2019.06.021

[中图分类号]R714.8 [文献标识码]A [文章编号]1673-5293(2019)06-0744-05

## Advances in the study of prethrombotic state in repeated implantation failure

TAN Xiaofang, DING Jiayi

(Reproductive Center of Nantong Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Nantong 226006, China)

**[Abstract]** The repeated embryo implantation failure(RIF)is a difficult problem in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET), and prothrombotic state (PTS) is one of the causes of RIF. At present, there are few studies on the mechanism of PTS on RIF, and the effect of anticoagulant therapy on RIF patients with abnormal indexes of PTS needs to be further studied. Possible secondary immunological changes may occur in patients with RIF, so it is necessary to further explore the role of anticoagulant therapy and possible immunological mechanism in RIF, so as to provide a new way for etiological examination and treatment of RIF patients. In this paper, the effect of PTS on RIF and possible mechanism of anticoagulant therapy on RIF were reviewed.

**[Key words]** in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET); repeated implantation failure (RIF); prethrombotic state (PTS); low molecular heparin

反复种植失败(repeated implantation failure, RIF)的发生率在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)助孕的妇女中约占 10%。欧洲人类生殖与胚胎学学会(ESHRE)将 RIF 定义为移植 3 次以上优质胚胎或总移植胚胎数 $\geq 10$ 枚仍未孕。RIF 的原因较多,主要为胚胎因素和子宫内膜容受性两方面,影响因素主要有肥胖、子宫畸形、甲状腺功能紊乱、免疫因素、遗传性和获得性血栓、胚胎移植技巧等。现就血栓前状态(pre-thrombotic state, PTS)在 RIF 中发挥的作用及抗凝治疗的研究结果综述如下。

### 1 PTS 与 RIF

目前一般认为 RIF 与复发性流产可能是同一病理机制的不同时期的表现,即胚胎种植障碍,RIF 为胚胎种植失败,而复发性流产为妊娠继续失败,均由多因素所致。有研究认为妊娠并发症如复发性流产、子痫前期、胎儿生长受限、妊娠期肝内胆汁淤积

症等发病机制均与母体内或胎盘内存在 PTS 或血栓有关<sup>[1]</sup>。PTS 可降低绒毛膜间的血流灌注,从而导致胎盘发育不良。在 RIF 中可能具有相同的机制,绒毛膜和蜕膜血管的损坏、滋养细胞侵入的降低可能导致胚胎种植失败<sup>[2]</sup>。

#### 1.1 关于 PTS

PTS 是指多因素引起的凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程,其易导致血液学变化形成血栓。PTS 分为遗传性 PTS 和获得性 PTS。遗传性 PTS 主要有凝血因子 V Leiden (FVL)突变、凝血酶原基因突变、亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、抗凝血酶 III 缺乏、高同型半胱氨酸血症等;获得性 PTS 主要包括抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)和获得性高同型半胱氨酸血症等。目前普遍认为 PTS 导致自然流产的机制为妊娠期高凝状态使子宫胎盘部位血流发生改变,形成局部微血栓,甚至引起胎盘梗死,使胎盘组织的血液供应下降,胚胎或胎儿缺血

[收稿日期]2017-04-02;[修回日期]2019-04-28

[基金项目]南通市科技计划资助项目(GLZ16078);南通市卫计委青年基金资助项目(WQ2015068)

[作者简介]谭小方(1982-),男,主治医师,硕士,主要从事妇产科临床工作及生殖医学的研究。

[通讯作者]丁家怡,主任医师。

缺氧,导致胚胎发育不良而流产。对 PTS 目前还没有统一明确的诊断标准。2016 年中国复发性流产诊治专家共识推荐检测 PTS 的指标:凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原及 D-二聚体、相关自身抗体、抗心磷脂抗体(ACA)、抗  $\beta_2$  糖蛋白 1( $\beta_2$ GP1)抗体、狼疮抗凝物(LA)及同型半胱氨酸(Hcy)。2017 年 11 月 ESHRE 发布新的反复妊娠失败的临床指南中指出:反复妊娠失败患者应行易栓症的筛查,不建议常规行遗传性血栓检测,除非有家族史。其建议常规行获得性 PTS 检测,尤其是抗磷脂相关抗体的检测<sup>[3]</sup>。

在 RIF 患者中应常规对 PTS 指标进行筛查,不论是先天性或是获得性血栓,其导致的蜕膜微血管梗塞是种植失败的潜在风险因素。在 IVF-ET 中,促排卵导致的多卵泡发育和超生理剂量的激素易形成病理性高凝状态,这些改变增加了血栓的风险。

### 1.2 遗传性 PTS 与 RIF

大规模队列研究提示,纯合子 FVL 和凝血酶原 G20210A 基因突变增加的妇女静脉血栓风险为 80 倍,而杂合子增加的风险为 2.7 和 3.8 倍<sup>[4]</sup>。Bates 等<sup>[5]</sup>发现 FVL 突变的患者胚胎种植失败率比正常人的风险高 3 倍。Djurovic 等<sup>[6]</sup>对 1 631 位种植失败的塞尔维亚妇女进行遗传性血栓基因检测,在 FVL1691 基因突变方面,种植失败患者与正常健康妇女存在临界性差异( $P=0.05$ );在 F II 20210G>A 方面,尽管没有显著性统计学差异,但发现等位基因突变的发生率比正常对照组更高(1.87% vs. 0.38%)。遗传性血栓基因突变在欧洲人和美洲人中大概为 1.2%~4.6%,而在非洲人和亚洲人中也是罕见的。

### 1.3 获得性 PTS 与 RIF

获得性 PTS 主要是指 APS,主要抗体包括 LA、ACA、 $\beta_2$ GP-1 抗体。APS 是一种自身免疫病,临床上以动、静脉血栓形成,复发性流产和血小板减少等症状为表现,血清中存在抗磷脂抗体,上述症状可以单独或多个共同存在。2006 年悉尼 APS 诊断标准为至少有一项临床症状和一项实验室指标。临床症状主要为:①血栓形成,任何器官或组织发生 1 次以上动、静脉或小血管血栓。②妊娠丢失,至少 1 次 10 周以上的不明原因、形态正常的胎儿死亡;或 3 次以

上不明原因的早期自然流产( $<10$  周);或妊娠 $\leq 34$  周、子痫、子痫前期或胎盘功能不全致胎儿早产 1 次。实验室指标为:间隔 $\geq 12$  周,且 $\geq 2$  次检出 LA、ACA、 $\beta_2$ GP-1 抗体阳性。2015 年 Deepa“非标准化”产科 APS 诊断标准将 $\geq 2$  次胚胎移植失败作为非标准化的临床标准之一<sup>[7]</sup>。因此 APS 在胚胎 RIF 中起着重要作用。Antovic 等<sup>[8]</sup>也认为产科 APS 对胚胎种植妊娠结局有不利影响,建议 RIF 患者应行抗磷脂抗体的相关检测。

Bansal 等<sup>[9]</sup>认为 APS 导致流产的主要机制为:①抗磷脂抗体促进胎盘血管血栓的形成;②抗体抑制滋养层细胞的活性;③通过直接结合这些抗体,降低黏附分子的表达和增加滋养细胞的凋亡;④抗体也能够诱导炎症反应伴随补体激活和 C5a 过敏毒素的产生;⑤抗体显著降低了子宫内膜内皮细胞血管生成的长度,并且减少新血管生成;⑥抗体同样显著降低血管内皮生长因子(VEGF)和金属基质蛋白酶(MMP)的生成,并且降低核因子 NF- $\kappa$ B 结合的能力;⑦增加 T 细胞功能的紊乱并降低 Tregs 细胞的回收。几种机制参与早期的 APS 导致的复发性流产主要包括滋养细胞的增殖能力、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、滋养层细胞的侵袭能力的降低及这些细胞凋亡的增加和血管再生的损害。

获得性 PTS 指标 LA 和 ACA 与妊娠丢失和 IVF 种植失败有关,它们主要损害胚胎种植时初始血管化,这是成功妊娠的前提。抗磷脂抗体会降低膜联蛋白 V 的水平,膜联蛋白 V 是一种潜在的抗凝物质。这可能是导致血栓和早期胚胎丢失及种植失败的原因。Chen 等<sup>[10]</sup>通过前瞻随机对照研究也发现 ACA-IgG、ACA-IgM、 $\beta_2$ GP I-IgG 抗体与首次行 IVF-ET/卵胞浆内单精子显微注射技术(ICSI)患者的妊娠结局显著负相关,在行 IVF/ICSI 之前给予低剂量的阿司匹林,可以改善其妊娠结局。但也有研究认为抗磷脂抗体阳性与抗磷脂抗体阴性患者的 IVF-ET 妊娠结局无明显差异<sup>[11]</sup>。Khizroeva 等<sup>[12]</sup>认为 PTS 会影响 IVF-ET 的妊娠结局,并且抗凝治疗会提高 RIF 患者的妊娠率,建议 RIF 患者应行 PTS 指标的筛查。Orquevaux 等<sup>[13]</sup>也认为抗磷脂抗体阳性会降低 IVF-ET 的妊娠率,行 IVF-ET 前应行抗磷脂抗体筛查。

APS 作为一种慢性的易栓症,影响胚胎种植可能有以下几方面原因:①在促排卵和黄体期增加血

清的雌激素水平,进而增加了母体血栓的风险;②子宫内膜微小血管梗塞会阻碍胚胎植入和早期胚胎的发育;③阻碍细胞滋养层的侵入及其向合体滋养层细胞的分化;④干扰胎盘合体滋养层的形成;⑤诱发蜕膜血管病变;⑥激活补体引起炎症反应。APS不仅会导致血栓,而且会使补体激活和产生炎症反应,共同作用进而造成妊娠丢失。APS的炎症作用也会通过干扰卵泡发育和子宫内膜的容受性而影响生育<sup>[14]</sup>。2015年国内学者王乐民认为静脉血栓的起源与发生是在免疫细胞平衡功能崩溃状态下,失去及时、有效清除胞内感染细胞/恶性细胞的功能,使静脉内发生感染性炎症/非感染性炎症。因此PTS可能同时伴有免疫功能紊乱,进而影响胚胎种植和导致复发性流产的发生。

Mor等<sup>[15]</sup>回顾性研究发现,在140例接受IVF-ET助孕患者并发血栓栓塞的PTS的发生率为45%。遗传性PTS能导致微小血栓,获得性PTS如APS还存在非感染性炎症反应,血栓本身也是在免疫功能紊乱下导致的,PTS和免疫反应可能相辅相成,相互促进。在IVF-ET中,促排卵过程中的高雌激素和高孕激素状态及高龄、妊娠、自身免疫疾病、活动量少等都是血栓形成和发展的高危因素,增加母体血栓形成的风险,导致子宫内膜微小血栓的形成,影响子宫内膜容受性。也可引起血浆中凝血因子水平的升高,血管内皮细胞的抗凝功能下降,这些都增加血栓形成的风险。

在IVF-ET中,发生不同程度卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的患者约为10%,轻度OHSS的发生率约占1/3,而中重度OHSS的发生率在3.1%~8.0%之间。在重度OHSS患者中发生静脉血栓的风险高达4.1%;且在IVF-ET中容易形成子宫微血栓,导致胚胎种植失败。血栓栓塞是IVF-ET中极其罕见却致命的并发症,在IVF-ET周期中的发病率约为0.11%,致死率为1/45 000~1/500 000。OHSS患者由于卵巢的血管渗透性增加,导致腹水产生,进而引起全身处于低血容量和高凝状态。尽管对OHSS且可能并发静脉血栓的患者进行积极的预防和治疗,但还是不时出现致残、甚至危及生命的结局<sup>[16]</sup>。2016年2月英国皇家妇产科医师学会(RCOG)发布第3版OHSS的诊治指南中建议对危重患者和以OHSS收入院的患者应使用低分子量肝素预防血栓的形成。

Th1/Th2型细胞因子的平衡决定着妊娠的成败,妊娠维持是以Th2反应增强为主,当体内Th1/Th2偏向于Th1为主的状态时,容易发生胚胎种植失败、复发性流产、子痫等状况。目前认为Th1/Th2平衡不足以解释妊娠免疫耐受,Th1/Th2/Th17和Treg平衡也发挥重要作用。Treg在维持免疫系统的稳定性和母胎免疫耐受中发挥着重要作用。正常妊娠者Th17/Treg平衡偏向Treg,若偏向Th17则与复发性流产密切相关。子宫淋巴结是产生和扩增Treg的主要部位,随着月经周期的增加,子宫内膜的Treg细胞逐渐增加,在胚胎种植的“窗口期”达到高峰。这说明Treg细胞与胚胎种植的子宫内膜容受性相关。

## 2 抗凝治疗与RIF

抗凝治疗在RIF中的作用存在争议。Dentali等(2012年)研究显示小剂量阿司匹林可通过增加子宫内膜血流而提高胚胎种植率。Sisistatidis等(2012年)研究通过Meta分析发现小剂量阿司匹林或安慰剂之间对胚胎种植没有显著性差异。Gizzo等(2014年)研究认为IVF治疗期间应用小剂量阿司匹林有轻微受益,但无显著差异。Qublan等(2008年)研究的一项前瞻性随机对照研究认为低分子肝素在RIF患者合并易栓症的患者中,胚胎种植率、妊娠率和活产率都显著性增加,其基本原理是预防血栓形成和抑制抗磷脂抗体的结合作用,防止滋养细胞受到损害,然后促进胚胎的成功种植和其后的胎盘形成。Nelson等(2008年)研究显示对确诊为APS或IVF RIF妇女的系统综述中表明,自诱导排卵时开始应用低分子肝素和阿司匹林可提高IVF周期的妊娠率。Orquevaux等<sup>[17]</sup>认为低分子肝素可以改善抗磷脂患者的IVF-ET妊娠结局。

2009年英国生殖协会政策与临床委员会报告,在IVF治疗中,用低分子肝素和小剂量阿司匹林对诊断明确的APS和RIF妇女的经验性治疗是可行的,但该委员会的建议证据水平较弱(C级),且是在缺乏告知临床研究直接证据情况下制定的。Potdar等<sup>[18]</sup>通过Meta分析谨慎认为,在不明原因的RIF患者中应用低分子肝素可提高活产率并降低流产率,但不建议在RIF中常规应用低分子肝素,其认为评价低分子肝素在提高子宫内膜容受性方面的作用需要进一步的临床和基础研究,以及低分子肝素在

RIF 中应用的治疗标准。

易栓症导致胚胎植入部位的微血栓并且损害合体滋养层细胞对母体血管的侵袭,进而导致种植失败。肝素的抗凝作用能够预防胎盘血栓和梗塞,并且维持妊娠的建立和持续。Fluhr 等(2010 年)研究显示肝素能够增加催乳素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的生成,并且抑制胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)的产生。这些蛋白的表达在胚胎种植窗子宫内膜发育和容受性方面发挥着重要的作用。肝素还可以调节肝素结合的表皮细胞生长因子(EGF),进而提高种植率,EGF 主要表达在胚胎种植期、囊胚侵入和促进早期胚胎的发育。Qublan 等(2008 年)研究在动物实验中发现肝素有粘附分子作用,像上皮型钙粘附蛋白(E-cadherin)系统样调节胚胎种植。在 APS 中,除了抗血栓作用,低分子肝素可以防止抗磷脂抗体结合囊胚细胞和修复囊胚的侵入和分化。肝素也有阻止补体活化和调节炎症反应的作用,也能通过诱导 MMP 的活性而提高绒毛膜外滋养细胞的侵袭能力。MMP-2 和 MMP-9 可能参与了滋养细胞对子宫内膜的侵袭。肝素具有减少异常滋养细胞凋亡和提高细胞的存活率,有助于胚胎的粘附及滋养细胞侵袭和分化。这些作用包括提高子宫内膜容受性和滋养细胞的侵袭能力,主要在 IGF-1 和 IGFBP-1 方面,调节肝素结合 EGF 和粘附分子或者抑制补体的活化。

PTS 导致复发性流产的发病机制及抗凝治疗的作用目前已在深入研究中,在 RIF 的抗凝治疗方面还存在争议,但对 PTS 在 RIF 患者中病因学作用及在 RIF 中影响机制的研究较少,抗凝治疗在 PTS 指标异常的 RIF 患者中的治疗作用及对 RIF 患者中是否存在继发的 NK 细胞和 T 淋巴细胞免疫学改变有待进一步研究。

### 3 展望

借鉴国内外学者对 RIF 患者进行遗传性和获得性 PTS 指标的病因学筛查;对存在 PTS 的复发性流产患者的抗凝治疗经验;对存在 PTS 的 RIF 患者给予阿司匹林和低分子肝素进行抗凝治疗,探讨其对胚胎种植的影响;采用抗凝治疗对 RIF 患者外周血和母胎界面 NK 细胞活性及 Th 1/Th 2、Treg/Th17 的变化进行研究,以期发现抗凝治疗在 RIF 患者中可能继发的免疫学改变,进一步探讨抗凝治疗在

RIF 中的作用及可能的免疫学机制,进而为 RIF 患者的病因学检查和治疗提供一种新的途径。

致谢:2015 默克雪兰诺中国生殖医学研究基金资助。

### [参考文献]

- [1] Bradley L A, Palomaki G E, Bienstock J, *et al.* Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy outcomes? Results from a targeted evidence-based review[J]. *Genet Med*, 2012, 14(1):39-50.
- [2] Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology - any detrimental impact or unnecessary overuse? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(10):1305-1310.
- [3] Atik R B, Christiansen O B, Elson J, *et al.* ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. *Human Reproduction Open*, 2018, 2018(2):42-46.
- [4] Rambaldi M P, Mecacci F, Guaschino S, *et al.* Inherited and acquired thrombophilias [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(2):167-182.
- [5] Bates S M. Anticoagulation and in vitro fertilization and ovarian stimulation [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1):379-386.
- [6] Djurovic J, Stojkovic O, Todorovic J, *et al.* Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations [J]. *Hum Fertil*, 2016, 20(2):132-139.
- [7] Arachchillage D R, Machin S J, Mackie I J, *et al.* Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(1):13.
- [8] Antovic A, Sennström M, Bremme K, *et al.* Obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1):1-9.
- [9] Bansal A S, Bajardeen B, Shehata H, *et al.* Recurrent miscarriage and autoimmunity [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7(1):37-44.
- [10] Chen X, Mo M L, Huang C Y, *et al.* Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: a prospective cohort study [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 122:14-20.
- [11] Hee H Y, Jeong K S, Yong M K, *et al.* Impact of presence of antiphospholipid antibodies on in vitro fertilization outcome [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(3):359-366.
- [12] Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, *et al.* In vitro fertilization outcomes in women with antiphospholipid

antibodies circulation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, [Epub ahead of print].

[13] Orquevaux P, Masseau A, Guern V L, *et al*. In vitro fertilization and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome; an update [J]. *Rev Med Interne*, 2015, 36(3):154-158.

[14] Chighizola C B, de Jesus G R. Antiphospholipid antibodies and infertility[J]. *Lupus*, 2014, 23(12):1232-1238.

[15] Mor Y S, Schenker J G. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(6):541-548.

[16] Kumako V, Derex L, Blanclasseur K, *et al*. Cerebral

[医学荟萃]

infarction after ovarian hyperstimulation in the era of thrombolysis[J]. *Rev Neurol*, 2014, 170(3):197-204.

[17] Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V *et al*. In vitro fertilization in 37 women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome; a series of 97 procedures[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(5):613-618.

[18] Potdar N, Gelbaya T A, Konje J C, *et al*. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(6):674-684.

[专业责任编辑:王慰敏]

## 孕妇维生素 D 与新生儿呼吸疾病的关系研究

张海燕, 王 玲, 张霞晖

(浙江省温岭市第一人民医院妇产科, 浙江 温岭 317500)

**[摘要]**目的 探讨孕妇维生素 D 水平对新生儿呼吸系统疾病的影响。方法 回顾性研究 2015 年 3 月至 2018 年 3 月在温岭市第一人民医院进行产前诊断并且阴道分娩的孕妇 176 例, 根据不同维生素水平分为正常、不足、轻度缺乏、严重缺乏四组, 通过分析各组新生儿出生情况(头围、胸围、身长和体重)、呼吸系统疾病[呼吸窘迫综合征(RDS)、重度窒息、湿肺(TTN)和宫内感染肺炎]及其他情况的相关数据, 比较孕妇维生素水平对新生儿呼吸系统的影响。结果 维生素 D 严重缺乏组新生儿头围和胸围小于正常组( $t$  值分别为 5.36、4.70, 均  $P < 0.05$ ), 维生素 D 轻度缺乏组和严重缺乏组新生儿的身长、体重均小于正常组( $t$  值分别为 5.07、3.99、7.21、5.39, 均  $P < 0.05$ ), 维生素 D 重度缺乏组呼吸系统疾病总发病率高于正常组(22.72% vs 6.81%), 组间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.06, P < 0.05$ ); 维生素 D 轻度缺乏组和重度缺乏组住院时间大于正常组, 组间比较差异有统计学意义( $t$  值分别为 5.94、6.17, 均  $P < 0.05$ ), 重度缺乏组 NICU 入住率高于正常组(18.18% vs 4.55%), 组间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.10, P < 0.05$ )。结论 孕妇维生素水平缺乏时, 会减低新生儿的身高和体重, 增加呼吸系统疾病的发生率。

**[关键词]** 孕妇; 新生儿; 维生素 D; 呼吸系统疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2019.06.022

[中图分类号] R153.1; R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2019)06-0748-05

### Relationship between vitamin D level of pregnant women and neonatal respiratory diseases

ZHANG Haiyan, WANG Ling, ZHANG Xiahui

(Department of Obstetrics and Gynecology, Wenling First People's Hospital, Zhejiang Wenling 317500, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of vitamin D levels of pregnant women on neonatal respiratory diseases. **Methods** From March 2015 to March 2018, 176 patients with prenatal diagnosis and normal spontaneous labor in Wenling First People's Hospital were retrospectively analyzed, and they were divided into normal group, insufficient group, mild deficiency group and severe deficiency group according to vitamins level. The neonatal conditions (head circumference, chest circumference, length and weight), respiratory diseases including respiratory distress syndrome (RDS), severe asphyxia, wet lung (TTN) and intrauterine pneumonia and other conditions were analyzed to explore the impact of vitamin levels of pregnant women on neonatal respiratory system. **Results** Head circumference and chest circumference of newborns in severe vitamin D deficiency group were smaller than those in normal group ( $t$  value was 5.36 and 4.70, respectively, both  $P < 0.05$ ). The length and weight of newborns in mild deficiency group and severe deficiency group were smaller than normal group ( $t$  value was 5.07, 3.99, 7.21 and 5.39, respectively, all  $P < 0.05$ ). The total incidence of respiratory diseases in severe vitamin D deficiency group was higher than normal group (22.72% vs 6.81%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 5.06, P < 0.05$ ). The hospitalization time of mild deficiency group and severe deficiency group was longer than normal group with significant difference ( $t$  value was 5.94 and 6.17, respectively, both  $P < 0.05$ ). The NICU occupancy rate of severe vitamin D deficiency group was higher than the normal group (18.18% vs 4.55%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 4.10, P < 0.05$ ). **Conclusion** The deficiency of vitamin level in pregnant women will reduce the height and body weight of newborns, and increase the incidence of respiratory diseases and poor prognosis.

**[Key words]** pregnant women; neonates; vitamin D; respiratory diseases

[收稿日期] 2018-07-10

[作者简介] 张海燕(1983—), 女, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事妇科临床工作。

[通讯作者] 张霞晖, 副主任医师。