

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.23.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1045.006\(2024-11-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1045.006(2024-11-11))

复发性流产患者维生素 D 与抗磷脂抗体水平相关性研究*

夏建妹¹, 杜雯琪², 项国谦³, 翟洪波^{1△}

(1. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院妇产科, 杭州 310003; 2. 温州医科大学检验医学院/生命科学学院, 浙江温州 325035; 3. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院检验科, 杭州 310003)

[摘要] **目的** 探讨复发性流产(RSA)患者的维生素 D 与抗磷脂抗体(APLa)水平的相关性。**方法** 通过前瞻性临床研究,选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月于杭州市第一人民医院 RSA 门诊就诊的 RSA 患者 157 例为研究对象,其中维生素 D 缺乏合并 APLa 异常的 RSA 患者 34 例(研究组),对其进行补充维生素 D 干预,动态监测其维生素 D 和 APLa 水平;选取同期非 RSA 门诊就诊的 27 例 RSA 患者作为对照组,且患者均为维生素 D 缺乏合并 APLa 异常同时未补充维生素 D 干预。比较两组的一般资料,以及两组维生素 D 与 APLa 水平的关系,分析两组的妊娠结局。**结果** 两组的年龄和 BMI 等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。在研究组中,维生素 D 与 APLa 水平间呈负相关($P<0.001$);治疗后维生素 D 水平明显升高而 APLa 水平明显下降($P<0.001$)。两组不良妊娠结局发生率比较,差异有统计学意义($P=0.043$)。**结论** 在 RSA 患者中,维生素 D 与 APLa 水平呈负相关性,监测与评估维生素 D 与 APLa 水平,孕前采用维生素 D 尽早干预,可预防 RSA 不良妊娠结局的发生风险,从而改善妊娠结局。

[关键词] 复发性流产;维生素 D;抗磷脂抗体;相关性;妊娠结局**[中图分类号]** R714 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)23-3559-06

Study on correlation between vitamin D level and antiphospholipid antibody level in patients with recurrent miscarriage*

XIA Jianmei¹, DU Wenqi², XIANG Guoqian³, ZHAI Hongbo^{1△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hangzhou Municipal First People's Hospital, School of Medicine, Xihu University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 2. School of Laboratory Medicine/School of Life Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325035, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hangzhou Municipal First People's Hospital, School of Medicine, Xihu University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between vitamin D and antiphospholipid antibody (APLa) level in the patients with recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** A total of 157 patients with RSA visiting the RSA outpatient department of RSA of Hangzhou Municipal First People's Hospital from January 2022 to April 2023 were selected by the prospective clinical study as the study subjects. Among them, 34 RSA cases of vitamin D deficiency complicating APLa abnormality (the study group) conducted the vitamin D supplement intervention and their vitamin D and APLa levels were dynamically monitored; 27 RSA patients with vitamin D deficiency and APLa abnormality without vitamin D supplement intervention before intervention or at the same time visiting the department of non-RSA outpatient of this hospital served as the control group. The general data and the relationship between vitamin D and APLa level were compared between the two groups. The pregnant outcomes in the two groups were analyzed. **Results** There were no differences in the general data such as age and BMI between the two groups ($P>0.05$). In the study group, the vitamin D was negatively correlated with the APLa level ($P<0.001$); after treatment, the vitamin D level was significantly increased and the APLa level was significantly decreased ($P<0.001$). The adverse pregnan-

* 基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2023ZL566);杭州市医学重点学科项目(0020200450);杭州市科技局重点项目(ZD20220060)。

△ 通信作者, E-mail: zhaihb@126.com。

cy outcomes had statistical difference between the two groups ($P=0.043$). **Conclusion** Among the patients with RSA,the vitamin D may be negatively correlated with the APLa level. Monitoring and evaluating the vitamin D and APLa levels,and adopting the vitamin D intervention before pregnancy as early as possible could prevent the occurrence risk of adverse pregnant outcomes in RSA,thus improve the pregnant outcome.

[**Key words**] recurrent spontaneous abortion;vitamin D;antiphospholipid antibody;correlation;pregnant outcome

复发性流产(RSA)被认为是连续发生 2 次及以上自然流产就应予以重视并进行评估的疾病^[1],其发生率为 1%~5%并随流产次数增加而升高^[2],且患者再次妊娠发生自然流产的概率高达 70%~80%^[3]。RSA 病因复杂多样,目前仍存在 50% 未知病因的 RSA,被称为不明原因 RSA^[4]。因此,RSA 给临床诊疗带来巨大的挑战,也让许多家庭承受经济与精神上的重担,是生殖健康领域亟待解决的重要问题^[5]。

病因学研究结果显示,60% 以上的 RSA 患者存在免疫紊乱^[6],其中抗磷脂抗体综合征(APS)是导致 RSA 的一种常见自身免疫性疾病,研究表明^[7-8],在一般孕前女性中,抗磷脂抗体(APLa)阳性率约为 2%,而在 RSA 患者中约为 26.4%。APLa 中的抗心磷脂抗体和抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体与临床生殖健康关系最为密切^[9]。而母体维生素 D 的缺乏可能导致免疫功能下降^[10-12],进而造成反复自然流产、子痫前期、胎儿生长受限等多种不良妊娠结局;在 RSA 患者中维生素 D 缺乏占 45%,妊娠期女性占 38.4%,维生素 D 缺乏增加了患 RSA 的风险^[13]。维生素 D 缺乏在 APS 患者中也很常见,并与临床定义的血栓事件相关^[13-16];一项最新系统评价和 meta 分析显示,与健康个体相比,原发性 APS 患者维生素 D 缺乏或不足的比例更高,血栓形成率更高,血清维生素 D 水平更低^[17]。目前认为,维生素 D 不足和 APLa 阳性都是导致 RSA 的高危因素^[18-19],但目前关于 RSA 患者维生素 D 水平与 APLa 水平间是否存在相关性极少报道。因此,本研究旨在探讨和分析 RSA 患者维生素 D 水平与 APLa 水平间是否存在相关性,进一步探讨维生素 D 缺乏导致 RSA 的发病机制,为其预防及诊疗策略提供科学的循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过前瞻性临床研究,选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月于西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院 RSA 门诊就诊的 RSA 患者 157 例为研究对象。RSA 患者的纳入标准:(1)育龄期女性;(2)与同一性伴侣连续发生 2 次及以上的自然流产;(3)治疗前 3 个月内未服用维生素 D 或相关制剂。排除标准:(1)夫妻染色体核型异常;(2)合并某种恶性疾病;(3)除原发

APS 的其他免疫性疾病。研究对象均签署知情同意书,并获该院伦理委员会审批通过(审批号:IIT-20230808-0172-01;临床试验注册编号:NCT06002035)。157 例 RSA 患者中,维生素 D 缺乏者 114 例,其中 34 例维生素 D 缺乏合并 APLa 异常作为研究组;选取同期非 RSA 门诊就诊的 27 例 RSA 患者作为对照组,且患者均为维生素 D 缺乏合并 APLa 异常同时未补充维生素 D 干预。两组的年龄、流产次数和 BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	流产次数(次)
对照组	27	32.04 $\pm$ 4.20	22.41 $\pm$ 3.65	2.24 $\pm$ 0.65
研究组	34	31.29 $\pm$ 4.26	22.50 $\pm$ 3.26	2.27 $\pm$ 0.26
<i>P</i>		0.365	0.930	0.730

1.2 方法

收集研究对象的相关信息,包括患者的年龄、BMI(由孕前首次就诊的身高与体重数据计算)、病史(流产史、用药史)、治疗后的妊娠情况(直至其本次顺利妊娠或妊娠终止)等;采用液相色谱-串联质谱法检测患者静脉血中维生素 D 水平,试剂购自浙江迪赛思诊断技术有限公司;采用 ELISA 法检测其 APLa 水平,试剂购自欧蒙医学诊断(中国)有限公司。动态监测所有指标,未孕患者 1 个月检测 1 次,已孕患者孕早期 12 周前检测 1 次,孕中期 12~28 周检测 1 次。

监测指标参考标准:维生素 D 水平 >30 ng/mL 为维生素 D 充足,20~ ≤ 30 ng/mL 为维生素 D 不足, <20 ng/mL 为维生素 D 缺乏。根据国际分类标准,APLa 监测指标包括狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体,其中定性检测 APLa 水平 >20 RU/mL 为 APLa 阳性,9.4~ ≤ 20 RU/mL 为 APLa 弱阳性, <9.4 RU/mL 为 APLa 阴性。

研究组给予补充维生素 D 及相关干预方法,具体如下:在改善不良生活方式(膳食营养结构失衡、熬夜、喝酒等)和情绪的同时,给予维生素 D 缺乏或不足者维生素 D 制剂补充,并在室外光照下进行中等强度的运动。维生素 D 制剂补充方法:口服 1 mL 维生素 D(杭州贝诺萌保健食品有限公司,每瓶 240 mg/30

mL),每日1次。中等强度运动:以100 m/min的快走为例,每次运动达到心率加快、微微出汗约1 h,每周持续3~5 d。

1.3 统计学处理

采用SPSS26.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示;运用线性回归分析维生素D水平与APLa水平的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RSA患者维生素D缺乏与流产情况

以首次来院检测的维生素D水平进行判断,在157例RSA患者中,维生素D缺乏者114例,占比72.61%;维生素D不足者31例,占比19.75%;维生素D正常者12例,占7.64%。RSA患者的既往自然流产病史临床表现主要包括:生化妊娠,<12周的空囊、无胎心、胎心消失等稽留流产;14~28周的晚期自然流产,可表现为胎死宫内、阴道流血或流液后胚胎内容物排出体外等。在157例RSA患者中,总流产次数为381次;其中生化妊娠93次,占24.41%;空囊44次,占11.55%;无胎心81次,占21.26%;胎心消失102次,占26.77%;晚期自然流产22次,占5.77%;自然流产39次,占10.24%。

2.2 研究组的维生素D水平与APLa水平关系

对研究组患者补充维生素D前后的维生素D水平进行分析。根据线性回归分析结果,维生素D水平(Y)与APLa水平(X)间存在较强的负相关($P<0.001$),拟合系数 $R=-0.57$,而对照组 $P>0.05$, $R<0.1$,说明对照组中维生素D与APLa水平间无线性关系。见图1。对研究组RSA患者干预前后的维生素D与APLa水平进行检测,结果显示,干预后研究组维生素D水平高于干预前,APLa水平低于干预前,差异有统计学意义($P<0.001$),见表2。

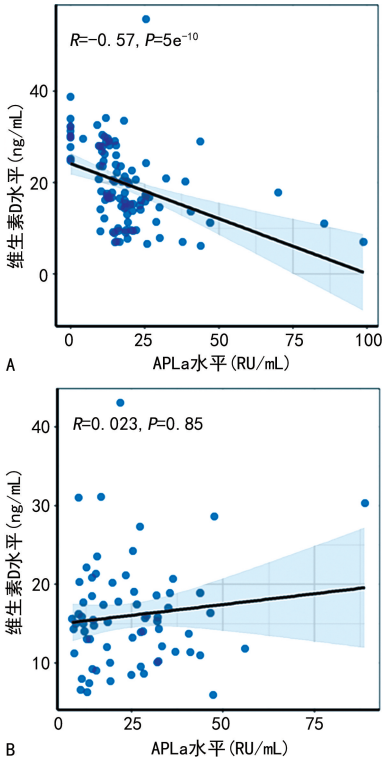
表2 研究组补充前后维生素D、APLa水平比较($n=34,\bar{x}\pm s$)

时间	维生素D(ng/mL)	APLa(RU/mL)
补充前	12.09±3.63	15.06±3.65
补充后	23.43±5.47	10.40±1.75
P	<0.001	<0.001

2.3 RSA患者干预后妊娠情况

157例RSA患者经过干预后,其妊娠结局明显改善,主要分为5种结局:活产111例,占70.70%;临床妊娠23例,占14.65%;备孕12例,占7.64%;生化妊娠1例,占0.64%;流产10例,占6.37%;胎儿生长受限1例,占0.64%。其中不良妊娠结局仅占7.01%。

对照组和研究组不良妊娠结局比较,差异有统计学意义($P=0.043$),见表3。



A:研究组维生素D水平与APLa水平的线性回归分析;B:对照组维生素D水平与APLa水平的线性回归分析。

图1 维生素D与APLa水平关系散点图

表3 两组不良妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	生化妊娠	流产	早产	子痫前期	胎儿生长受限
对照组	27	8(29.6)	8(29.6)	1(3.7)	2(5.4)	1(3.7)
研究组	34	1(2.9)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)

3 讨 论

免疫功能异常是RSA发生的最主要因素^[20],包括自身免疫性疾病和同种免疫性疾病。维生素D是一种类固醇衍生物^[21],除参加经典钙磷稳态和骨代谢外,在生殖功能中也占据重要的地位,与卵子发育、精子生成、配子受精、胚胎着床和妊娠维持都有十分紧密的联系^[22]。而APLa是以细胞膜和线粒体膜中负电荷磷脂为靶抗原的自身抗体,是病理状态下由组织细胞损伤导致磷脂暴露产生^[23],主要包括抗心磷脂抗体和抗 $\beta 2$ 糖蛋白I抗体。

本研究结果显示,157例RSA患者中,维生素D缺乏者占72.61%,不足者占19.75%。近年相关文献^[12-13]报道,RSA患者维生素D缺乏率为64.6%,而健康妊娠女性为38.4%。这些均表明,在RSA患者中维生素D缺乏率较高。一项2021年的前瞻性队列研究发现,维生素D缺乏在RSA患者中起着重要的致病作用^[21]。另一项2022年的研究发现,RSA患者

维生素 D 代谢与蜕膜和胎盘绒毛组织中的维生素 D 受体表达及自噬水平有关^[24]。由此可推测,维生素 D 缺乏可能是导致 RSA 发生的原因之一。其机制可能是维生素 D 缺乏使其与细胞核内维生素 D 受体结合异常,导致靶基因转录和翻译不能正常进行^[25],进而影响靶细胞和组织的生理功能;因此,可能会使孕酮水平降低^[26]及其受体活性异常^[27],从而致使排卵、子宫内膜蜕膜化、胚胎着床等生理过程异常;可能会削弱细胞外调节蛋白激酶信号通路,导致绒毛外滋养层细胞入侵母体蜕膜、重塑螺旋动脉的能力减弱^[28-29]。此外,维生素 D 缺乏还可能加重母胎界面炎症反应^[30]、增强自然杀伤细胞数量与毒性、破坏不同 T 细胞亚群间平衡。因此,维生素 D 可能在蜕膜化、胎盘发育及母胎免疫耐受机制的建立和维持等环节发挥重要作用^[31]。而 APLa 导致 RSA 发生的机制可能是通过与磷脂结合争夺胎盘血管的磷脂受体导致血液处于高凝状态,甚至局部微血栓形成,影响胎盘功能,最终引发流产^[32];除血栓性病理外,APLa 介导的不良妊娠结局还与滋养细胞功能异常、免疫炎症反应、膜联蛋白 V 复合物等有关^[6]。

本研究通过 34 例研究组病例研究发现,维生素 D 水平与 APLa 水平间存在负相关($P<0.001$),且干预后维生素 D 水平明显升高而 APLa 水平明显下降($P<0.001$)。目前关于 RSA 患者维生素 D 水平与 APLa 水平的关系性研究相对有限,曾有报道^[13],在维生素 D 缺乏的 RSA 患者中,APLa 的阳性率增高,CD19⁺ B 细胞水平也明显增加,故推测维生素 D 缺乏可能导致 APLa 水平异常,其可能机制为维生素 D 缺乏不能有效抑制激活的 B 细胞持续增殖并诱导其凋亡而激活自身免疫^[33],导致组织细胞损伤及磷脂暴露而产生 APLa,推测如果长期维生素 D 缺乏未及时纠正,APLa 水平可能持续增加或 12 周后监测仍提示阳性,久而久之不但导致自然流产,还可能导致栓塞,最终成为典型的 APS。

近年研究结果显示,RSA 患者抗心磷脂抗体 IgM 水平明显高于健康女性,且其灵敏度、特异度、阳性与阴性预测值均较好^[34-35],可作为 RSA 血清学指标。另有研究结果表明,抗心磷脂抗体是中国人中最主要的一种自身免疫抗体,在 RSA 患者中占 53.65%,且抗心磷脂抗体 IgM 主要是通过 T 淋巴细胞免疫引发导致早期流产,且妊娠后新产生的抗心磷脂抗体与 RSA 关联密切^[36-37],提示对妊娠期女性进行 APLa 检测是很重要的。最后,本研究发现,研究组 RSA 患者通过补充维生素 D 可使 APLa 水平下降最终使其妊娠结局明显改善,与对照组相比,研究组生化妊娠、流产、子痫前期及胎儿生长受限的不良妊娠结局发生率

较低($P<0.05$)。由此推测:长期维生素 D 缺乏患者可能导致体内 APLa 水平升高,从而可能导致不良妊娠结局的发生。补充维生素 D 尤其是日光下室外运动补充维生素 D 可作为一种自然疗法,将 RSA 再次流产风险降至最低^[23]。

综上所述,在 RSA 患者中,维生素 D 缺乏较为常见,而维生素 D 水平与 APLa 水平呈负相关。因此,监测与评估维生素 D 与 APLa 水平,孕前采用维生素 D 尽早干预,可预防 RSA 不良妊娠结局的发生风险,从而改善妊娠结局。由于本研究样本量较少,且对照组只是自然暴露的未干预组,而不是设计安慰剂组,该结果存在一定局限性,尚需进一步扩大临床病例的样本量予以验证;而且,RSA 是一种复杂多样的疾病,维生素 D 和 APLa 水平受多种因素影响,因此如何解释其相关性及其具体作用机制还有待进一步的体外或动物实验研究探索。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.

[2] TUR-TORRES M H,GARRIDO-GIMENEZ C, ALIJOTAS-REIG J.Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss[J].Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2017,42:11-25.

[3] 张丽梅,杨燕宁,张瑞晓,等.自然流产两次与三次及以上的早期复发性流产患者病因构成的比较[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):855-859.

[4] PEREZA N,OSTOJIĆ S,KAPOVIĆ M,et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion[J].Fertil Steril,2017,107(1):150-159.

[5] HOMER H A. Modern management of recurrent miscarriage[J].Aust N Z J Obstet Gynaecol,2019,59(1):36-44.

[6] KWAK-KIM J,SKARIAH A,WU L,et al. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures:a possible role of vitamin D[J].Autoimmun Rev,2016,15(10):943-947.

[7] SCHREIBER K,HUNT B J. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy [J].Thromb Res,2019,181(1):41-46.

- [8] GIBBINS K J, TEBO A E, NIELSEN S K, et al. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study[J]. *Lupus*, 2018, 27(12): 1903-1910.
- [9] 吴琪, 陈丹青. 抗心磷脂抗体与不良妊娠结局的关系研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(6): 618-621.
- [10] PILZ S, ZITTERMANN A, OBEID R, et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of clinical data[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10): 2241.
- [11] 刘子维, 陈璐, 冯晓玲. 维生素 D 缺乏导致复发性流产中西医研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(11): 92-96.
- [12] CHEN X, YIN B, LIAN R C, et al. Modulatory effects of vitamin D on peripheral cellular immunity in patients with recurrent miscarriage[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6): 432-438.
- [13] OTA K, DAMBAEVA S, HAN A R, et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29: 208-219.
- [14] 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.
- [15] SHAH R, MOHAMMED Y N, KOEHLER T J, et al. Antiphospholipid antibodies and vitamin D deficiency in covid-19 infection with and without venous or arterial thrombosis: a pilot case-control study[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0269466.
- [16] DU W, CHAO Y, LIN Y, et al. Study on the clinical value of Vitamin D in recurrent spontaneous abortion: revisiting the importance of Vitamin D[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 91(1): e13810.
- [17] ISLAM M A, AHMED S, SHABIHA S, et al. Vitamin D status in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS): a systematic review and meta-analysis[J]. *Antibodies(Basel)*, 2023, 13(1): 22.
- [18] LIU H, SONG Y, ZHOU M, et al. Associations of serum vitamin D and Fok I polymorphism of receptor gene with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Rev Roma Med Lab*, 2022, 30(3): 293-304.
- [19] 韩婷. 免疫相关复发性流产妊娠结局及其相关因素的临床分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [20] RAHUL U, MICHELLE F. Study of incidence of antiphospholipid antibody syndrome and low vitamin D levels as an etiological factor in recurrent pregnancy loss and their correlation[J]. *Inter J Reproduct Contracep Obstet Gynecology*, 2016, 5(10): 3275-3279.
- [21] ELSALAM S A, MANSOR A E, SARHAN M H, et al. Evaluation of apoptosis, proliferation, and adhesion molecule expression in trophoblastic tissue of women with recurrent spontaneous abortion and infected with toxoplasma gondii[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40(20): 124-133.
- [22] ABDOLLAHI E, REZAEI S A, SAGHAFI N, et al. Evaluation of the Effects of 1,25 vitamin D₃ on regulatory T cells and T helper 17 cells in vitamin D-deficient women with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13(4): 306-317.
- [23] 徐玉庭, 王华伟, 苏梦驰, 等. 维生素 D 缺乏与复发性流产的相关性及补充维生素 D 对防治复发性流产的作用机制[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(17): 3103-3107.
- [24] MIYAKIS S, LOCKSHIN M D, ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306.
- [25] RADZINSKY V E, RAMAZANOVA F U, KHAMOSHINA M B, et al. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37: 8-12.
- [26] 周立花, 胡英, 邹晖. 复发性流产中活性维生素 D₃ 与维生素 D₃ 受体的表达及其对滋养细胞增殖与侵袭的调控和机制研究[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(7): 513-520.
- [27] GONÇALVES D R, BRAGA A, BRAGA J, et al. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: a

review of the literature[J]. *Am J Reprod Immunol*,2018,80(5):e13022.

[28] 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.

[29] ZGAJNAR N R,DE LEO S A,LOTUFO C M, et al. Biological actions of the Hsp90-binding immunophilins FKBP51 and FKBP52[J]. *Biomolecules*,2019,9(2):52.

[30] XI C,YAN Z,BAI D,et al. Immune rebalancing at the maternal-fetal interface of maternal SARS-CoV-2 infection during early pregnancy [J]. *Protein Cell*,2024,15(6):460-473.

[31] KIM R H,RYU B J,LEE K M,et al. Vitamin D facilitates trophoblast invasion through induction of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Am J Reprod Immunol*,2018,79(2):8.

[32] WANG L Q,YAN X T,YAN C F,et al. Women with recurrent miscarriage have decreased expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase by the fetal-maternal interface[J]. *PLoS One*,2016,11(12):e0165589.

[33] LAGISHETTY V,CHUN R F,LIU N Q,et al. 1 α -hydroxylase and innate immune responses to 25-hydroxyvitamin D in colonic cell lines[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2010,121(1/2):228-233.

[34] 周燕,罗孟军,陈莉农,等. 抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体和抗核抗体检测在复发性流产诊断中的价值[J]. *中国计划生育和妇产科*,2020,12(5):25-28.

[35] DONG H,WANG F,GAO L,et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with hsCRP and other novel inflammatory biomarkers in children:a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*,2024,14(9):e083227.

[36] 石雯茜,段忠亮,李翠,等. 抗磷脂抗体与复发性自然流产和子痫前期的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*,2023,38(3):473-476.

[37] 岳超,李捷. 抗心磷脂抗体、抗 β 2 糖蛋白 I 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 C1q 抗体在复发性流产诊断中的价值分析[J]. *中国实验诊断学*,2021,25(11):1631-1635.

(收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-08-11)
(编辑:管佩钰)

(上接第 3558 页)

[32] WANG S,XIAO W,DUAN Z,et al. Depression heightened the association of the systemic immune-inflammation index with all-cause mortality among osteoarthritis patient[J]. *Affect Disord*,2024,355(1):239-246.

[33] BEUREL E,TOUPS M,NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation;double trouble[J]. *Neuron*,2020,107(2):234-256.

[34] SLUZEWSKA A,RYBAKOWSKI J,BOSMANS E,et al. Indicators of immune activation in major depression[J]. *Psychiatry Res*,1996,64(3):161-167.

[35] MOLNAR V,MATIŠIĆ V,KODVANJ I,et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(17):9208.

[36] SCANZELLO C R. Chemokines and inflammation in osteoarthritis:insights from patients and animal models[J]. *J Orthop Res*,2017,35(4):735-739.

[37] SCHIEKER M,CONAGHAN P G,MINDEHOLM L,et al. Effects of interleukin-1 β inhibition on incident hip and knee replacement: exploratory analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Intern Med*,2020,173(7):509-515.

[38] FU K,METCALF B,BENNEL K L,et al. The association between psychological factors and pain exacerbations in hip osteoarthritis [J]. *Rheumatology*,2021,60(3):1291-1299.

[39] LEANEY A A,LYTTLE J R,SEGAN J,et al. Antidepressants for hip and knee osteoarthritis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2022,10(10):CD012157.

[40] HUANG G,LI W,ZHONG Y,et al. Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between liver enzymes and the risk of six specific bone and joint-related diseases [J]. *Front Immunol*,2023,14:1195553.

(收稿日期:2024-05-28 修回日期:2024-09-11)
(编辑:姚 雪)