

维生素D₂软胶囊对重度子痫前期产妇的临床观察



程军军, 黄佳琪

杭州市临平区中医院产科 (浙江临平 311106)

【摘要】目的 探讨维生素 D₂ 软胶囊对重度子痫前期 (PE) 的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2024 年 12 月杭州市临平区中医院产科就诊的重度 PE 产妇的临床资料, 根据是否使用维生素 D₂ 软胶囊分为维生素 D 组和常规治疗组。比较两组产妇治疗后的临床疗效、凝血功能指标 [凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (D-D) 和纤维蛋白原 (FIB)]、氧化应激指标 [超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等抗氧化酶活性, 丙二醛 (MDA) 和蛋白质氧化产物 (AOPP)]、胎盘缺氧细胞因子指标 [胎盘生长因子 (PLGF)、妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 和可溶性内皮因子 (sEng) 水平]、血管内皮因子指标 [内皮素-1 (ET-1) 和一氧化氮 (NO)]、25 羟维生素 D₂ [25 (OH) D] 及妊娠结局。**结果** 共纳入 118 例患者, 两组各 59 例。维生素 D 组治疗有效率显著高于常规治疗组 (91.53% vs. 76.27%, $P < 0.05$)。维生素 D 组产妇治疗后 PT、APTT、SOD、GSH-Px、PLGF、PAPP-A、NO、25 (OH) D 显著高于常规治疗组 ($P < 0.05$), 而 D-D、FIB、MDA、AOPP、sEng 和 ET-1 显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$)。此外, 维生素 D 组产妇不良妊娠结局发生率显著低于常规治疗组 (3.39% vs. 13.56%, $P < 0.05$)。**结论** 维生素 D₂ 软胶囊可优化重度 PE 产妇的治疗效果, 为临床干预提供了新的思路。

【关键词】 重度子痫前期; 维生素 D₂ 软胶囊; 凝血功能; 氧化应激; 妊娠结局

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Clinical observation of vitamin D₂ soft capsules in puerperae with severe preeclampsia

CHENG Junjun, HUANG Jiaqi

Department of Obstetrics, Hangzhou Linping District Traditional Chinese Medicine Hospital, Linping 311106, Zhejiang Province, China

Corresponding author: HUANG Jiaqi, Email: 13738357056@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy of vitamin D₂ soft capsules in puerperae with severe preeclampsia (PE). **Methods** The clinical data of pregnant women with severe PE who visited the obstetrics department of Linping District Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hangzhou from January 2021 to December 2024 were retrospectively analyzed. The women were divided into a vitamin D group and a conventional treatment group according to whether they used vitamin D₂ soft capsules. The clinical efficacy, coagulation function indicators [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer (D-D), and fibrinogen (FIB)], oxidative stress indicators [activities of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), and protein oxidation products (AOPP)], placental hypoxia cytokine indicators [placental growth factor (PLGF), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), and

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507003

通信作者: 黄佳琪, 主治医师, Email: 13738357056@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

soluble endothelial growth factor (sEng) levels], vascular endothelial factor indicators [endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO)], 25-hydroxyvitamin D₂ [25 (OH) D], and pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results** A total of 118 patients were included, 59 in each group. The treatment efficiency of the Vitamin D group was significantly higher than that of the conventional treatment group (91.53% vs. 76.27%, $P<0.05$). After treatment, PT, APTT, SOD, GSH-Px, PLGF, PAPP-A, NO, and 25(OH)D in the Vitamin D group were significantly higher than those in the conventional treatment group ($P<0.05$), while D-D, FIB, MDA, AOPP, sEng, and ET-1 were significantly lower ($P<0.05$). Additionally, the incidence of adverse pregnancy outcomes in the Vitamin D group was significantly lower than that in the conventional treatment group (3.39% vs. 13.56%, $P<0.05$). **Conclusion** Vitamin D₂ soft capsules can optimize the treatment effect of pregnant women with severe PE and provide new ideas for clinical intervention.

【Keywords】 Severe preeclampsia; Vitamin D₂ soft capsules; Coagulation function; Oxidative stress; Pregnancy outcome

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠中晚期特有的多系统受累疾病, 以高血压病、蛋白尿及全身血管内皮功能紊乱为特征, 是导致孕产妇和围生儿发病率及死亡率升高的重要原因^[1]。全球范围内, PE 的发病率约为 2%~8%, 而重度 PE 占 PE 病例的 10%~25%, 且发病率呈逐年上升趋势^[2]。在我国, 随着生育政策调整及高龄产妇比例增加, 重度 PE 的防治面临着更为严峻的挑战。

重度 PE 的病理生理机制复杂, 胎盘浅着床导致胎盘缺血缺氧是疾病发生发展的关键起始环节。胎盘在缺血缺氧状态下, 大量炎症因子释放, 引发全身系统性炎症反应, 进而导致血管内皮细胞损伤、凝血-纤溶系统失衡及氧化应激水平异常升高^[3]。凝血-纤溶系统紊乱则易形成微血栓, 进一步加重组织器官缺血缺氧; 氧化应激增强使得超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等抗氧化酶活性降低, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和蛋白质氧化产物 (advanced oxidized protein products, AOPP) 等氧化产物堆积, 加剧细胞损伤和炎症反应^[4]。血管内皮细胞功能障碍导致内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 分泌增加, 而一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成减少, 引起全身小动脉痉挛, 导致血压升高^[5]。上述病理过程相互交织, 形成恶性循环, 严重影响妊娠结局。

当前, 重度 PE 的临床治疗仍以硫酸镁解痉、降压、镇静以及适时终止妊娠为主要手段。硫酸镁作为 PE 治疗的一线药物, 在预防子痫发作方面具有重要作用, 但对于改善胎盘功能、延缓病情进展的效果有限。降压药物虽能在一定程度上控制血压, 但无法从根本上逆转疾病的病理生理

过程。而适时终止妊娠虽可降低孕产妇严重并发症的发生风险, 但过早终止妊娠会导致胎儿早产, 面临呼吸窘迫综合征、脑损伤等诸多并发症, 严重影响围生儿预后。因此, 探寻安全有效的辅助治疗方法, 改善重度 PE 患者的妊娠结局, 成为妇产科领域亟待解决的重要课题。

维生素 D 作为一种具有多种生物学功能的脂溶性维生素, 近年来在妊娠期疾病防治中的作用逐渐受到关注。维生素 D 不仅参与钙磷代谢调节, 维持骨骼健康, 还通过与维生素 D 受体结合, 调控多种细胞功能, 参与免疫调节、抗炎反应、血管内皮功能调节等重要生理过程^[6]。研究表明, 妊娠期女性对维生素 D 的需求显著增加, 而全球范围内妊娠期维生素 D 缺乏或不足的现象普遍存在, 尤其在重度 PE 患者中更为突出^[7]。多项流行病学调查显示, 重度 PE 患者血清 25 羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25 (OH) D] 水平明显低于正常妊娠女性, 且 25 (OH) D 水平与疾病严重程度呈负相关^[8-9], 提示维生素 D 缺乏可能与重度 PE 的发生发展密切相关。

目前关于维生素 D 补充治疗重度 PE 的临床研究仍处于探索阶段。现有研究在样本量、干预方案及观察指标等方面存在差异, 导致研究结果尚不一致。黄文娟等^[10]研究显示, 维生素 D 滴剂可改善早发型重度 PE 产妇凝血功能, 但对妊娠结局无影响。然而, 张露霞等^[11]研究发现, 维生素 D 胶囊辅助治疗可改善重度 PE 产妇治疗效果, 降低不良妊娠结局发生率。因此, 进一步深入探讨维生素 D 对重度 PE 的临床疗效及其作用机制, 明确其在重度 PE 治疗中的价值, 对于优化临床治疗策略、改善母儿预后具有重要的理论和实践意义。

本研究旨在通过比较维生素 D₂ 软胶囊联合常规治疗与单纯常规治疗对重度 PE 产妇的临床疗效、相关生物学指标及妊娠结局的影响,为重度 PE 的防治提供新的思路 and 依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2021 年 1 月至 2024 年 12 月杭州市临平区中医院产科诊治的重度 PE 产妇为研究对象。纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[12]中重度 PE 诊断标准;②单胎妊娠,且孕周<34 周;③知晓本研究内容,并签署知情同意书。排除标准:①合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病;②甲状腺疾病、糖尿病等内分泌代谢性疾病;③近 1 个月未使用过维生素 D 制剂或其他影响凝血功能、血脂代谢、氧化应激及炎症反应的药物。本研究经杭州市临平区中医院医学伦理委员会批准(伦理批件号:2025071501)。

1.2 样本量计算

本研究采用两组率差异性检验计算样本量,通过对杭州市临平区中医院近 3 年的病例统计,维生素 D 组治疗有效率约为 0.9 (P_1),常规治疗组治疗有效率约为 0.7 (P_2),取 I 类错误概率 $\alpha=0.05$,检验效能 $(1-\beta)=80\%$,故 $\mu_{\alpha/2}=1.96$, $\mu_{\beta}=0.84$ 。将上述数值代入公式得出每组样本量为 59 例。

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}{(P_1 - P_2)^2} \right] \times (\mu_{\alpha/2} + \mu_{\beta})^2$$

1.3 治疗方案

将纳入的重度 PE 患者根据是否使用维生素 D₂ 软胶囊分为维生素 D 组和常规治疗组。常规治疗组产妇入院后持续心电监护[每小时记录尿量(维持>30 mL/h),每日监测血常规、肝肾功能、凝血功能等]、控制血压[口服硝苯地平缓释片(迪沙药业集团有限公司,规格:20 mg,批号:241204),根据病情给予合适剂量]、低盐(<5 g/d)低脂饮食、严格控制液体摄入量(每日 1 000~1 500 mL,避免扩容过度诱发肺水肿),仅在血容量不足(如少尿伴低血压)时谨慎扩容(选用胶体液如白蛋白)、解痉[25% 硫酸镁注射液(扬州中宝药业股份有限公司,规格:10 mL:5 g,批号:241116)20 mL 溶于 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注]等常规治疗,维持至分

娩。此外,在常规治疗基础上使用低分子量肝素钠注射液(杭州九源基因工程有限公司,规格:2 mL:5 000 U,批号:240924)5 000 U,皮下注射,qd,疗程 1 周。

维生素 D 组在常规治疗组的基础上,口服维生素 D₂ 软胶囊[大连水产药业有限公司,规格:0.25 mg(1 万单位)/粒,批号:240802]0.5 mg,qd,疗程 2 周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

依据血压、尿蛋白定量及临床症状判定临床疗效^[13],具体标准及分级如下:①显效:血压恢复正常(舒张压≤90 mmHg 和收缩压<140 mmHg),蛋白尿明显下降(24 h 尿蛋白≤0.9 g),临床症状(水肿、恶心呕吐等)消失;②有效:血压(舒张压下降>10 mmHg,收缩压下降>30 mmHg)及尿蛋白较前改善,临床症状较前改善;③无效:血压、尿蛋白及临床症状无变化或恶化。有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 凝血功能

于治疗前及治疗后采集空腹静脉血,采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、D-二聚体(D-dimer,D-D)和纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平。

1.4.3 氧化应激指标及胎盘缺氧细胞因子

采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测 SOD(Abcam 公司,批号:ab178012)、MDA(Elabscience 公司,批号:E-EL-0060c)、GSH-Px(MyBiosource 公司,批号:MBS2540472)、AOPP(Cell Biolabs 公司,批号:STA-318)、胎盘生长因子(placental growth factor,PLGF,R&D Systems 公司,批号:DY264)、妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy-associated plasma protein A,PAPP-A,Abnova 公司,批号:89027286)和可溶性内皮因子(soluble endoglin,sEng)水平(MyBiosource 公司,批号:MBS160912)。所有试剂盒规格均为 96 T,内含包被抗原的酶标板、标准品、生物素标记的抗体、辣根过氧化物酶标记的亲合素、显色剂、终止液(2 mol/L 硫酸)及洗涤液等。所有试剂均在有效期内,且按照说明书要求进行储存和处理。

1.4.4 血管内皮因子及25(OH)D

用ELISA法检测ET-1(北京索莱宝科技有限公司,批号:20230315)水平;用硝酸还原酶法测定NO(上海科华生物工程股份有限公司,批号:20220720)水平;用化学发光免疫分析法检测25(OH)D(广州万孚生物技术股份有限公司,批号:20211105)含量。

1.5 妊娠结局

记录两组产妇产后出血、胎盘早剥、早产、胎儿窘迫、新生儿窒息等不良妊娠结局的发生情况。

1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入118例重度PE产妇,常规治疗组和维生素D组各59例。如表1所示,两组

产妇在年龄、体重指数、孕周、孕产史等基线资料上比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 临床疗效

治疗前,两组产妇平均动脉压、舒张压、收缩压及24 h尿蛋白比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组产妇平均动脉压、舒张压、收缩压及24 h尿蛋白均较前显著下降($P < 0.05$),且维生素D组平均动脉压、舒张压、收缩压及24 h尿蛋白显著低于常规治疗组($P < 0.05$)。此外,维生素D组产妇分娩时孕周和新生儿体重显著高于常规治疗组($P < 0.05$)。具体见表2。治疗后维生素D组临床有效率显著高于常规治疗组(91.53% vs. 76.27%, $P < 0.05$)。具体见表3。

2.3 凝血功能指标

治疗前,两组产妇PT、APTT、D-D和FIB比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组产妇PT和APTT较前上升($P < 0.05$),而D-D和FIB较前下降($P < 0.05$)。此外,维生素D组产妇治疗后PT和APTT高于常规治疗组($P < 0.05$),而D-D和FIB低于常规治疗组($P < 0.05$)。具体见表4。

表1 基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data

基线资料	常规治疗组 ($n=59$)	维生素D组 ($n=59$)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	30.25 $\pm$ 0.90	30.29 $\pm$ 0.93	-0.201	0.841
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.82 $\pm$ 0.55	26.93 $\pm$ 0.52	-1.093	0.277
孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.20 $\pm$ 1.13	30.19 $\pm$ 1.03	0.085	0.932
孕产史 [$n(\%)$]			0.318	0.573
经产妇	24 (40.68)	21 (35.59)		
初产妇	35 (59.32)	38 (64.41)		
平均动脉压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	151.12 $\pm$ 9.71	152.07 $\pm$ 9.21	-0.545	0.587
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	144.66 $\pm$ 8.90	146.61 $\pm$ 8.62	-1.208	0.230
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	95.61 $\pm$ 5.45	94.36 $\pm$ 4.86	1.320	0.189
24 h尿蛋白 ($\bar{x} \pm s$, 24 h/g)	4.56 $\pm$ 0.59	4.47 $\pm$ 0.67	0.800	0.425
凝血功能 ($\bar{x} \pm s$)				
PT (s)	9.03 $\pm$ 1.09	9.08 $\pm$ 1.02	-0.216	0.830
APTT (s)	18.31 $\pm$ 1.26	18.11 $\pm$ 1.23	0.876	0.383
D-D (mg/L)	2.66 $\pm$ 0.17	2.64 $\pm$ 0.17	0.761	0.448
FIB (g/L)	5.09 $\pm$ 1.26	5.21 $\pm$ 1.27	-0.497	0.620

表2 临床疗效指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of clinical efficacy indicators ($\bar{x} \pm s$)

临床疗效指标	常规治疗组 ($n=59$)	维生素D组 ($n=59$)	t	P
分娩时孕周 (周)	31.37 $\pm$ 1.53	32.93 $\pm$ 1.61	-5.398	<0.001
新生儿体质量 (kg)	2.21 $\pm$ 0.17	2.70 $\pm$ 0.21	-13.918	<0.001
平均动脉压 (mmHg)				
治疗前	151.12 $\pm$ 9.71	152.07 $\pm$ 9.21	-0.545	0.587
治疗后	124.46 $\pm$ 7.80 ^a	107.93 $\pm$ 6.18 ^a	12.755	<0.001

续表2

临床疗效指标	常规治疗组 (n=59)	维生素D组 (n=59)	t	P
舒张压 (mmHg)				
治疗前	144.66 ± 8.90	146.61 ± 8.62	-1.208	0.230
治疗后	121.98 ± 5.58 ^a	93.31 ± 4.74 ^a	30.065	<0.001
收缩压 (mmHg)				
治疗前	95.61 ± 5.45	94.36 ± 4.86	1.320	0.189
治疗后	87.71 ± 4.81 ^a	81.47 ± 3.51 ^a	8.045	<0.001
24小时尿蛋白 (24 h/g)				
治疗前	4.56 ± 0.59	4.47 ± 0.67	0.800	0.425
治疗后	2.34 ± 0.31 ^a	1.03 ± 0.20 ^a	27.001	<0.001

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05。

表3 临床疗效比较 [n (%)]

Table 3. Comparison of clinical efficacy [n (%)]

临床疗效	常规治疗组 (n=59)	维生素D组 (n=59)	χ ²	P
显效	3 (5.08)	7 (11.86)		
有效	42 (71.19)	47 (79.66)		
无效	14 (23.73)	5 (8.47)		
总有效率	45 (76.27)	54 (91.53)	5.081	0.024

表4 凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of coagulation function ($\bar{x} \pm s$)

指标	常规治疗组 (n=59)	维生素D组 (n=59)	t	P
PT (s)				
治疗前	9.03 ± 1.09	9.08 ± 1.02	-0.216	0.830
治疗后	11.36 ± 1.14 ^a	13.01 ± 1.24 ^a	-7.567	<0.001
APTT (s)				
治疗前	18.31 ± 1.26	18.11 ± 1.23	0.876	0.383
治疗后	31.29 ± 1.10 ^a	34.13 ± 1.28 ^a	-12.962	<0.001
D-D (mg/L)				
治疗前	2.66 ± 0.17	2.64 ± 0.17	0.761	0.448
治疗后	2.09 ± 0.23 ^a	1.42 ± 0.20 ^a	17.115	<0.001
FIB (g/L)				
治疗前	5.09 ± 1.26	5.21 ± 1.27	-0.497	0.620
治疗后	3.83 ± 0.56 ^a	2.42 ± 0.45 ^a	15.060	<0.001

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05。

2.4 氧化应激、胎盘缺氧细胞因子、血管内皮因子指标及25 (OH) D

治疗前，两组产妇SOD、MDA、GSH-Px、AOPP、PLGF、PAPP-A、sEng、ET-1、NO和25 (OH) D比较，差异无统计学意义 (均 P > 0.05) 。治疗后，维生素D组产妇SOD、GSH-Px、PLGF、

PAPP-A、NO、25 (OH) D水平显著高于常规治疗组 (P < 0.05) ，而MDA、AOPP、sEng、ET-1显著低于常规治疗组 (P < 0.05) 。具体见表5。

2.5 妊娠结局

维生素D组产妇不良妊娠结局发生率低于常规治疗组 (3.39% vs. 13.56% , P < 0.05) 。具体见表6。

表5 氧化应激、胎盘缺氧细胞因子、血管内皮因子指标及25羟维生素D比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Comparison of oxidative stress, placental hypoxic cytokines, vascular endothelial factors and 25-hydroxyvitamin D ($\bar{x} \pm s$)

指标	常规治疗组 (n=59)	维生素D组 (n=59)	t	P
SOD (kU/L)				
治疗前	93.94 ± 3.41	94.89 ± 3.29	1.542	0.126
治疗后	121.59 ± 7.34 ^a	138.00 ± 8.54 ^a	11.183	<0.001
MDA (μmol/L)				
治疗前	9.38 ± 1.23	9.53 ± 1.37	0.612	0.542
治疗后	6.71 ± 0.70 ^a	5.36 ± 0.83 ^a	-9.615	<0.001
GSH-Px (kU/L)				
治疗前	94.10 ± 3.76	94.62 ± 3.9	0.738	0.462
治疗后	109.49 ± 5.06 ^a	121.19 ± 6.91 ^a	10.495	<0.001

续表5

指标	常规治疗组 (n=59)	维生素D组 (n=59)	t	P
AOPP (μmol/mL)				
治疗前	28.27 ± 2.73	27.57 ± 2.62	-1.431	0.155
治疗后	22.66 ± 1.82 ^a	17.12 ± 2.08 ^a	-15.374	<0.001
PLGF (ng/mL)				
治疗前	46.71 ± 4.83	46.81 ± 5.19	0.114	0.910
治疗后	79.72 ± 7.27 ^a	94.48 ± 3.30 ^a	14.208	<0.001
PAPP-A (μg/mL)				
治疗前	1.96 ± 0.37	1.90 ± 0.40	-0.874	0.384
治疗后	2.55 ± 0.25 ^a	3.22 ± 0.44 ^a	10.031	<0.001
sEng (ng/mL)				
治疗前	36.86 ± 3.01	37.06 ± 3.52	0.331	0.741
治疗后	22.48 ± 2.55 ^a	16.17 ± 2.11 ^a	-14.671	<0.001
ET-1 (μmol/L)				
治疗前	120.00 ± 8.69	117.77 ± 8.76	-1.389	0.168
治疗后	89.89 ± 8.80 ^a	74.71 ± 9.41 ^a	9.052	<0.001
NO (ng/L)				
治疗前	65.12 ± 4.29	65.25 ± 3.71	0.179	0.858
治疗后	77.82 ± 4.58 ^a	90.56 ± 6.21 ^a	-12.681	<0.001
25 (OH) D (nmol/L)				
治疗前	25.53 ± 2.00	25.60 ± 1.71	0.185	0.853
治疗后	41.41 ± 2.58 ^a	50.88 ± 3.28 ^a	17.456	<0.001

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05。

表6 妊娠不良结局比较 [n (%)]

Table 6. Comparison of adverse pregnancy outcomes [n (%)]

妊娠结局	常规治疗组 (n=59)	维生素D组 (n=59)	χ ²	P
新生儿窒息	2 (3.39)	0 (0.00)		
胎盘早剥	1 (1.69)	1 (1.69)		
胎儿窘迫	2 (3.39)	1 (1.69)		
产后出血	3 (5.08)	0 (0.00)		
总不良妊娠结局	8 (13.56)	2 (3.39)	3.933	0.047

3 讨论

重度 PE 是妊娠期特有的严重并发症，严重威胁母婴健康。目前，虽然临床已有常规治疗手段，但寻找更有效的辅助治疗方法仍至关重要。本研究旨在探究维生素 D₂ 软胶囊对重度 PE 的临床疗效，分析其对产妇凝血功能、氧化应激、胎盘相关指标等的影响，探讨潜在作用机制，为临床治疗提供新依据。

本研究结果显示，维生素 D₂ 软胶囊干预可显著提升重度 PE 产妇的治疗有效率，并降低不良妊娠结局发生率，与既往研究大致相符^[10-11]。上述结果提示维生素 D₂ 软胶囊可能通过多靶点机制改善疾病进程。重度 PE 的核心机制为胎盘缺血缺氧引发的母体系统性炎症反应及血管内皮损伤，而维生素 D 的免疫调节与血管保护作用可能是其疗效的关键基础^[14]。VDAART 试验显示，在普通妊娠人群中每日补充 4 000 IU 维生素 D 可降

低 PE 发生率 18%^[15]。该研究虽聚焦于普通妊娠人群的预防效应，但其揭示的维生素 D 对妊娠高血压疾病的保护作用，与本研究观察到的治疗有效率提升形成呼应，共同支持维生素 D 在 PE 病程中的关键作用。值得注意的是，本研究针对已发生的重度 PE 患者，而 VDAART 研究侧重一级预防，两者在干预时机上的差异为维生素 D 的“全程干预”策略提供了新思路。

在氧化应激指标方面，治疗后维生素 D 组产妇的 SOD、GSH-Px 水平显著高于常规治疗组，而 MDA、AOPP 水平显著降低，与既往系统综述结论一致^[16]，该综述纳入 12 项随机对照试验证实维生素 D 可通过激活核因子-红细胞相关因子 2 抗氧化通路降低妊娠相关氧化损伤。上述结果均表明维生素 D₂ 软胶囊能够有效增强机体抗氧化能力，减轻氧化损伤。维生素 D 通过与维生素 D 受体结合，激活下游信号通路，可上调抗氧化酶基因的表达，诱导 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶

的合成,从而增强机体清除自由基的能力,减少MDA等氧化产物的生成^[17]。此外,维生素D还可抑制AOPP的生成,减轻蛋白质氧化损伤,维持细胞内蛋白质的正常功能^[18]。既往研究显示补充维生素D可改善糖尿病患者体内的氧化应激状态,与本研究维生素D₂软胶囊调节氧化应激的结果具有一致性^[19]。但本研究进一步将其应用于重度PE患者,且从多种抗氧化指标进行全面评估,更深入地揭示了维生素D₂软胶囊在该病症氧化应激调节中的作用。

凝血功能指标的变化显示,维生素D组产妇产后的PT、APTT显著延长,D-D、FIB水平显著降低,表明维生素D₂软胶囊有助于改善重度PE患者的凝血-纤溶系统失衡状态。维生素D₂软胶囊可能通过影响肝脏合成凝血因子和纤溶因子,调节凝血与纤溶的动态平衡。一方面,维生素D可抑制凝血因子VII、VIII等促凝因子的表达,延缓凝血过程,使PT、APTT延长;另一方面,促进纤溶酶原激活物的生成,增强纤溶活性,降低D-D和FIB水平,减少微血栓形成^[20]。

胎盘缺氧细胞因子和血管内皮因子指标的结果表明,维生素D组产妇的PLGF、PAPP-A水平显著升高,sEng水平显著降低,ET-1降低而NO升高。既往研究显示,活性维生素D可通过诱导特定基因启动子区去甲基化而下调肾素表达,为维生素D的表观遗传调控提供了直接实验依据^[21],而本研究显示维生素D能够改善胎盘血管网络功能,缓解胎盘缺氧状态。维生素D可促进血管内皮细胞生长因子等血管生成因子的表达,刺激胎盘血管新生,增加胎盘灌注^[11],抑制sEng的分泌,减少其对血管内皮细胞的损伤,维持血管内皮细胞功能的完整性。此外,通过调节血管收缩因子ET-1和舒张因子NO的平衡,使血管保持正常的舒缩功能,改善胎盘循环。相较于仅从单一血管因子探讨维生素D对胎盘功能的影响^[10-11],本研究从胎盘缺氧细胞因子、血管内皮因子等多个维度进行分析,更全面地阐述了维生素D₂软胶囊对胎盘血管网络的优化机制。

然而,本研究也存在一定局限性。首先,本研究是一项回顾性研究,可能存在选择偏倚;第二,未对维生素D₂软胶囊的不同剂量进行探讨。未来需开展前瞻性、大样本、多中心的随机对照试验,进一步探索维生素D₂软胶囊的最佳干预

剂量及长期安全性,明确其在高危人群中的应用价值。

综上所述,本研究证实了维生素D₂软胶囊对重度PE具有良好的治疗效果,其可能通过调节氧化应激-凝血-胎盘血管网络的交互作用发挥治疗作用,为临床治疗重度PE提供了新的理论依据和治疗思路。

参考文献

- 1 Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5): 275-289. DOI: [10.1038/s41581-019-0119-6](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6).
- 2 Wang L, Mo Y, Wang P, et al. Prediction model of adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia based on logistic regression and random forest algorithm[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(1): 142-147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37773662/>.
- 3 Zhang C, Guo Y, Yang Y, et al. Oxidative stress on vessels at the maternal-fetal interface for female reproductive system disorders: update[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1118121. DOI: [10.3389/fendo.2023.1118121](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118121).
- 4 Ravarotto V, Bertoldi G, Innico G, et al. The pivotal role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular-renal remodeling in kidney disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(7): 1041. DOI: [10.3390/antiox10071041](https://doi.org/10.3390/antiox10071041).
- 5 Genovesi S, Giussani M, Orlando A, et al. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(3): 537-545. DOI: [10.1007/s00467-021-05144-2](https://doi.org/10.1007/s00467-021-05144-2).
- 6 张永镇. 维生素D信号通路在肠道菌群与结直肠癌关系中的作用及其机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016. DOI: [10.7666/d.Y3157672](https://doi.org/10.7666/d.Y3157672).
- 7 姚火娣, 刘东方. 维生素D缺乏与妊娠期疾病关系的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(9): 8342-8347. [Yao HD, Liu DF. Research progress on the relationship between vitamin d deficiency and gestational diseases[J]. *Clinical Medical Progress*, 2022, 12(9): 8342-8347.] DOI: [10.12677/ACM.2022.1291202](https://doi.org/10.12677/ACM.2022.1291202).
- 8 Giourga C, Papadopoulou SK, Voulgaridou G, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor of preeclampsia during pregnancy[J]. *Diseases*, 2023, 11(4): 25. DOI: [10.3390/diseases11040158](https://doi.org/10.3390/diseases11040158).
- 9 Achkar M, Dodds L, Giguère Y, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 511.e1-511.e5117. DOI: [10.1016/j.ajog.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.009).
- 10 黄文娟, 卢莹莹. 维生素D联合依诺肝素钠治疗对早发型重度子痫前期患者血胎盘生长因子D-二聚体及妊娠结局的影响[J]. *中国药物与临床*, 2024, 24(20): 1331-1336. [Huang WJ, Lu YY. Effects of vitamin D assisted enoxaparin sodium therapy on serum PLGF D-dimer and pregnancy out-comes in patients with early-onset severe preeclampsia[J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2024, 24(20): 1331-1336.] DOI: [10.11655/zgywylc2024.20.008](https://doi.org/10.11655/zgywylc2024.20.008).
- 11 张露霞, 张霞晖, 彭晨, 等. 维生素D辅助硫酸镁和甲基多

- 巴对重度子痫前期患者 PLGF 和 Hcy 水平的影响机制[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(7): 1176–1179. [Zhang LX, Zhang XH, Peng C, et al. The mechanism of vitamin D-assisted magnesium sulfate and methyldopa on PLGF and Hcy levels in patients with severe preeclampsia[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2023, 38(7): 1176–1179.] DOI: [10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.07.004](https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.07.004).
- 12 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(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227–238. [Chinese Medical Association Obstetrics and Gynecology Branch, Pregnancy Hypertension Disease Group. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: a clinical practice guideline in China (2020)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55(4): 227–238.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039).
- 13 王芳芳, 王小莎, 刘世东, 等. 硝苯地平联合依诺肝素钠对重度子痫前期术后妊娠期高血压患者的应用效果[J]. 河北医药, 2023, 45(14): 2165–2167, 2171. [Wang FF, Wang XS, Liu SD, et al. Application of nifedipine combined with enoxaparin sodium in patients with gestational hypertension after severe preeclampsia surgery[J]. Hebei Medical Journal, 2023, 45(14): 2165–2167, 2171.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-7386.2023.14.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2023.14.019).
- 14 Smith TA, Kirkpatrick DR, Kovilam O, et al. Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(9): 1055–1063. DOI: [10.1586/1744666X.2015.1056780](https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1056780).
- 15 Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy[J]. Bone Res, 2017, 5: 17030. DOI: [10.1038/boneres.2017.30](https://doi.org/10.1038/boneres.2017.30).
- 16 Motamed S, Nikooyeh B, Anari R, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress and inflammatory biomarkers in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 816. DOI: [10.1186/s12884-022-05132-w](https://doi.org/10.1186/s12884-022-05132-w).
- 17 Vázquez-Lorente H, Herrera-Quintana L, Jiménez-Sánchez L, et al. Antioxidant functions of vitamin D and CYP11A1-derived vitamin D, tachysterol, and lumisterol metabolites: mechanisms, clinical implications, and future directions[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(8): 996. DOI: [10.3390/antiox13080996](https://doi.org/10.3390/antiox13080996).
- 18 Toualbi LA, Mounir A, Wafa B, et al. Implications of advanced oxidation protein products and vitamin E in atherosclerosis progression[J]. Arch Med Sci Atheroscler Dis, 2021, 6: e135–e144. DOI: [10.5114/amsad.2021.107823](https://doi.org/10.5114/amsad.2021.107823).
- 19 Cojic M, Kocic R, Klisic A, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a 6-month follow up randomized controlled study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 610893. DOI: [10.3389/fendo.2021.610893](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.610893).
- 20 Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis[J]. Biomolecules, 2019, 9(11): 649. DOI: [10.3390/biom9110649](https://doi.org/10.3390/biom9110649).
- 21 Govender D, Damjanovic L, Gaza CA, et al. Vitamin D decreases silencer methylation to downregulate renin gene expression[J]. Gene, 2021, 786: 145623. DOI: [10.1016/j.gene.2021.145623](https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145623).

收稿日期: 2025 年 07 月 01 日 修回日期: 2025 年 08 月 20 日
本文编辑: 马琳璐 李 阳