

新生儿早发型败血症危险因素及维生素 D 水平分析

尉全平¹, 付晓康¹, 苏琴¹, 侯凤香¹, 杨建宝², 翟洪然¹

(1.河北北方学院附属第二医院儿科,河北张家口 075100; 2.河北北方学院附属第二医院检验科,河北张家口 075100)

[摘要] 目的 探讨新生儿早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)的危险因素以及和维生素 D 水平的关系。方法 选取河北北方学院附属第二医院收治的 56 例 EOS 新生儿为 EOS 组,选取同一时期出生并排除感染的新生儿 60 例为对照组。收集 2 组新生儿及对应母亲临床资料,检测 2 组新生儿及母亲静脉血 25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]水平,对 2 组临床资料及维生素 D 水平进行分析。结果 EOS 组母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、胎盘早剥、羊水胎粪污染、宫内窘迫、出生时窒息发生率高于对照组($P < 0.05$),EOS 组母亲及新生儿 25-(OH)D 水平显著低于对照组($P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、新生儿出生时窒息是新生儿 EOS 的危险因素($P < 0.05$),新生儿 25-(OH)D 水平是新生儿 EOS 的保护因素($P < 0.05$)。新生儿 25-(OH)D 水平预测 EOS 的受试者工作特征曲线下面积为 0.833($P = 0.013$),约登指数为 0.512,新生儿 25-(OH)D 水平截断值为 21.29 nmol/L,预测 EOS 的敏感度为 83.3%,特异度为 67.9%。EOS 组和对照组母亲和新生儿 25-(OH)D 水平均呈正相关($P < 0.05$)。结论 母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、新生儿出生时窒息是 EOS 的危险因素,新生儿维生素 D 水平是 EOS 的保护因素,也是良好的预测指标。孕妇需重视维生素 D 补充,降低 EOS 的发病率,早期识别危险因素并检测维生素 D 水平有助于全面评估 EOS 的发病风险。

[关键词] 新生儿败血症;维生素 D;影响因素分析 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.010

[中图分类号] R722.13 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1415-05

Analysis of risk factors and vitamin D levels of neonatal early-onset sepsis

YU Quan-ping¹, FU Xiao-kang¹, SU Qin¹, HOU Feng-xiang¹,

YANG Jian-bao², ZHAI Hong-ran¹

(1.Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, China; 2.Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of early-onset sepsis (EOS) in neonates and its relationship with vitamin D levels. **Methods** A total of 56 neonates with EOS admitted to the Second Affiliated Hospital of Hebei North University were selected as the EOS group, and another 60 neonates born in the same period excluding infections were selected as the control group. The clinical data of neonates and corresponding mothers in the two groups were collected, and the levels of 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] in venous blood of neonates and mothers in the two groups were detected. The clinical data and vitamin D levels in the two groups were analyzed. **Results** The incidences of maternal chorioamnionitis, premature rupture of membranes ≥ 18 h, placental abruption, meconium-stained amniotic fluid, fetal distress and asphyxia at birth in EOS group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of 25-(OH)D of mothers and neonates in EOS group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that maternal

[收稿日期]2023-09-05

[基金项目]张家口市市级科技计划财政资助项目(1911022D)

[作者简介]尉全平(1978-),男,河北张家口人,河北北方学院

附属第二医院副主任医师,医学硕士,从事儿科疾病诊治研究。

chorioamnionitis, premature rupture of membranes ≥ 18 h and neonatal asphyxia at birth were risk factors for EOS ($P < 0.05$). Neonatal 25-(OH)D level was a protective factor for EOS ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of neonatal 25-(OH)D level for the prediction of EOS was 0.833 ($P = 0.013$), and the Jordan index was 0.512. The cut-off value of neonatal 25-(OH)D level was 21.29 nmol/L, and the sensitivity and specificity for the prediction of EOS were 83.3% and 67.9% respectively. The levels of 25-(OH)D in mothers and neonates were positively correlated in both EOS group and control group ($P < 0.05$).

Conclusion Maternal chorioamnionitis, premature rupture of membranes ≥ 18 h and neonatal asphyxia at birth are risk factors for EOS, while neonatal 25-(OH)D level is a protective factor for EOS and also a good predictive index. Pregnant women should pay attention to vitamin D supplementation to reduce the incidence rate of EOS. Early identification of risk factors and detection of vitamin D levels is helpful for comprehensively assessing the risk of EOS.

[Key words] neonatal sepsis; vitamin D; influencing factor analysis

新生儿败血症是指病原体侵入新生儿血液并生长、繁殖、产生毒素而引起的全身炎症反应^[1],根据发病时间分为两型:发病时间 ≤ 3 日龄为早发型败血症(early-onset sepsis, EOS),发病时间 > 3 日龄为晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)^[2]。EOS大多为产前或产时母体病原菌垂直传播,本病起病隐匿,病情进展快,血培养结果需要一定时间且阳性率低^[3-4],早期诊断有赖于识别感染危险因素,因此研究围生期母婴危险因素对临床诊疗有重要价值^[5]。维生素D并非单一物质,而是指维生素D在人体内一系列代谢产物,其中25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]生物活性虽低,但易于测定而且血液中浓度稳定,是评价维生素D营养状态的金标准^[6]。维生素D具有多种生物学功能,其中抗感染、调节炎症反应的作用成为新的研究热点^[7-8]。维生素D缺乏与多种感染性疾病的发生、发展相关,补充维生素D成为预防、治疗多种感染性疾病的有效手段^[9]。本研究通过对EOS新生儿和排除感染新生儿的临床资料和维生素D水平进行分析,探讨新生儿EOS的危险因素以及和维生素D水平的关系,为预防、早期评估新生儿EOS提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月—2022年1月期间出生并收治于河北北方学院附属第二医院儿科新生儿病房的56例临床诊断或确诊为EOS的新生儿为EOS组,选取同一时期出生无严重并发症并排除感染的住院新生儿60例为对照组。纳入标准:①EOS组符合新生儿EOS诊断标准;②对照组新生儿无明显EOS临床表现且出院前排除新生儿败血

症;③所有新生儿父母对研究知情并签署知情同意书。排除标准:①母亲伴有严重肝肾功能障碍、骨代谢异常疾病及恶性肿瘤;②双胎或多胎;③新生儿先天性发育畸形或患有遗传代谢性疾病,新生儿肝肾功能异常;④对照组新生儿如出现呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎等严重并发症则予以排除。

本研究经医院伦理委员会审查并批准通过。

1.2 新生儿EOS诊断标准 新生儿生后3d内发病,有临床表现,并且下列3项实验室检查至少具备1项:①血液非特异性检查至少2项阳性;②脑脊液检查符合化脓性脑膜炎改变;③血中检出致病菌DNA,可临床诊断。新生儿生后3d内发病,有临床表现,血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养阳性,可确定诊断^[2]。符合临床诊断或确定诊断的均可诊断新生儿EOS。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集 调查并记录2组新生儿胎龄、出生体重、性别、出生方式、出生季节、是否小于胎龄儿、是否存在宫内窘迫及出生时窒息;2组母亲分娩时年龄、孕次、人工流产情况、妊娠期并发症(妊娠期糖尿病、子痫前期、甲状腺功能减低),是否有绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、胎盘早剥、羊水胎粪污染。

1.3.2 标本采集及检测 EOS组疑诊后即采集新生儿和母亲静脉血,对照组出生3d内采集新生儿和母亲静脉血,将血标本离心后取得血清,酶联免疫法检测血清25-(OH)D水平,试剂盒为英国IDS公司产品。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本的 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;单因素分析差异有统计学意义的指标纳入多因素Logistic回归模型,分析EOS

的影响因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC curve)分析新生儿维生素D水平对EOS的预测价值;相关性分析采用Pearson分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组新生儿一般资料比较 2组新生儿胎龄、出生体重、性别、出生方式、出生季节比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组新生儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of neonates between the two groups

组别	例数	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	性别(例数, %)		出生方式(例数, %)	
				男性	女性	自然分娩	剖宫产
EOS组	56	36.04 \pm 4.07	2.63 \pm 0.54	29(51.79)	27(48.21)	31(55.36)	25(44.64)
对照组	60	36.41 \pm 5.97	2.76 \pm 0.60	32(53.33)	28(46.67)	36(60.00)	24(40.00)
t/χ^2 值		0.698	1.542	0.748		1.263	
P 值		0.871	0.642	0.513		0.205	

组别	例数	新生儿出生季节(例数, %)			
		春季(2~4月)	夏季(5~7月)	秋季(8~10月)	冬季(11~次年1月)
EOS组	56	15(26.79)	14(25.00)	15(26.79)	12(21.43)
对照组	60	17(28.33)	13(21.67)	16(26.67)	14(23.33)
t/χ^2 值		0.629			
P 值		0.472			

2.2 新生儿EOS发生的单因素分析 2组母亲分娩时年龄、孕次、人工流产情况以及妊娠期糖尿病、子痫前期、甲状腺功能减低、新生儿小于胎龄儿发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);EOS组母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、胎盘早剥、羊水胎粪污

染、新生儿宫内窘迫、出生时窒息发生率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);EOS组母亲及新生儿25-(OH)D水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 新生儿早发型败血症发生的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of early-onset sepsis in neonates

组别	例数	母亲年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕次(例数, %)		人工流产(例数, %)		
			1次	>1次	0次	1次	>1次
EOS组	56	27.64 \pm 6.71	30(53.57)	26(46.43)	48(85.71)	6(10.71)	2(3.57)
对照组	60	26.90 \pm 4.52	31(51.67)	29(48.33)	51(85.00)	7(11.67)	2(3.33)
t/χ^2 值		0.836	0.763		0.394		
P 值		0.549	0.285		0.751		

组别	例数	妊娠期糖尿病(例数, %)	子痫前期(例数, %)	甲状腺功能减低(例数, %)	绒毛膜羊膜炎(例数, %)
		EOS组	56	6(10.71)	4(7.14)
对照组	60	5(8.33)	5(8.33)	6(10.00)	5(8.33)
t/χ^2 值		0.191	0.012	0.032	19.917
P 值		0.662	0.914	0.858	<0.001

组别	例数	胎膜早破 ≥ 18 h (例数, %)	胎盘早剥 (例数, %)	羊水胎粪污染 (例数, %)	母亲25-(OH)D水平 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)
		EOS组	56	17(30.36)	10(17.86)
对照组	60	4(6.67)	3(5.00)	4(6.67)	36.72 \pm 6.31
t/χ^2 值		10.965	4.812	4.639	8.616
P 值		<0.001	0.028	0.010	<0.001

组别	例数	小于胎龄儿 (例数, %)	宫内窘迫 (例数, %)	出生时窒息 (例数, %)	新生儿25-(OH)D水平 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)
		EOS组	56	3(5.36)	10(17.86)
对照组	60	3(5.00)	3(5.00)	3(5.00)	30.54 \pm 6.06
t/χ^2 值		0.008	4.812	8.082	5.634
P 值		0.931	0.028	0.004	<0.001

2.3 新生儿EOS发生的多因素 Logistic 回归分析 以新生儿EOS(未发生=0,发生=1)作为因变量,将表2中差异有统计学意义的因素,母亲绒毛膜

羊膜炎(无=0,有=1)、胎膜早破 ≥ 18 h(无=0,有=1)、胎盘早剥(无=0,有=1)、羊水胎粪污染(无=0,有=1)、宫内窘迫(无=0,有=1)、出生时窒

息(无=0,有=1)、母亲 25-(OH)D 水平(连续变量)、新生儿 25-(OH)D 水平(连续变量)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、新生儿出生时窒息是新生儿 EOS 的危险因素($P < 0.05$),新生儿 25-(OH)D 水平是新生儿 EOS 的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 新生儿早发型败血症发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of early-onset sepsis in neonates

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
绒毛膜羊膜炎	1.615	0.229	15.306	< 0.001	3.304	2.546~9.361
胎膜早破 ≥ 18 h	1.730	0.483	10.462	0.002	2.653	2.042~6.814
胎盘早剥	0.738	0.347	3.192	0.428	1.437	0.971~4.108
羊水胎粪污染	1.412	0.262	4.625	0.257	2.426	1.350~5.116
宫内窘迫	1.081	0.380	4.063	0.315	1.829	0.721~6.752
出生时窒息	0.864	0.294	6.517	0.016	3.024	1.440~7.215
母亲 25-(OH)D 水平	-1.162	0.361	5.130	0.074	2.415	1.724~6.438
新生儿 25-(OH)D 水平	-1.506	0.315	7.364	0.010	2.812	1.526~8.370

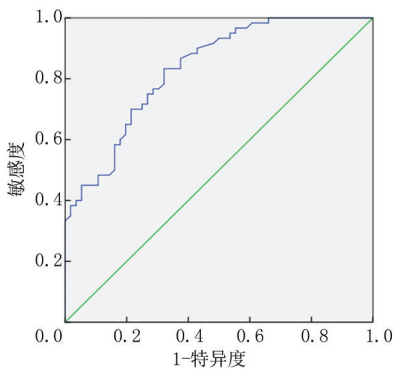


图 1 新生儿维生素 D 水平预测新生儿早发型败血症的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of vitamin D levels for predicting early-onset sepsis in neonates

2.5 母亲和新生儿维生素 D 水平的相关性分析
EOS 组母亲和新生儿 25-(OH)D 水平呈正相关($r = 0.825, P < 0.05$),对照组母亲和新生儿 25-(OH)D 水平呈显著正相关($r = 0.862, P < 0.01$)。

3 讨论

新生儿 EOS 总体发病率在 0.15%~5% 之间^[10],常并发化脓性脑膜炎、感染性休克、弥散性血管内凝血等^[11],是我国新生儿死亡的主要原因之一,早期正确识别危险因素并采取相应措施对于降低 EOS 发病率、改善预后具有重要意义。本研究中多因素 Logistic 回归分析显示,母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、新生儿出生时窒息是新生儿 EOS 的危险因素。胎膜早破指在临产前胎膜自发性破裂,胎膜早破后阴道的微生物可逆行进入羊膜腔导

致绒毛膜羊膜炎、胎儿感染及新生儿 EOS^[5],同时胎膜破裂羊水流出,子宫壁对胎儿的压力增加,影响胎儿循环,进而导致宫内感染、生后新生儿败血症等^[12]。胎膜早破时间越久,新生儿发生感染的风险越大,Alemu 等^[13]研究显示,胎膜早破 ≥ 18 h 孕妇所生新生儿发生败血症的概率是胎膜早破 < 18 h 新生儿的 2.8 倍。绒毛膜羊膜炎是指发生于绒毛膜和羊膜的急性炎症,由泌尿生殖道的微生物上行感染或母体血源性传播所致,绒毛膜羊膜炎可能诱发新生儿 EOS,子宫内羊水污染或产道中分泌物也可成为新生儿 EOS 的发病原因^[12]。有研究显示,绒毛膜羊膜炎是新生儿 EOS 的独立危险因素,约 40% 诊断为 EOS 新生儿的母亲合并有绒毛膜羊膜炎^[14]。绒毛膜羊膜炎也是胎膜早破发生的主要危险因素之一^[15],两者互为因果关系。胎膜早破与宫内感染时炎症因子影响胎盘循环功能,胎盘灌注量下降,胎儿宫内窘迫,生后则表现为新生儿窒息^[16],因此新生儿窒息可为宫内感染的表现形式,同时围生期窒息可导致胎儿(新生儿)黏膜功能下降,抗感染能力减弱,容易并发感染^[17]。

新生儿 EOS 的发生与围生期母子因素及新生儿免疫功能低下有关^[18],维生素 D 对人体固有免疫和适应性免疫的调节均发挥重要作用^[19]。维生素 D 主要通过促进抗菌肽合成对人体固有免疫产生影响,发挥抗感染作用,也可经多种途径调节适应性免疫,抑制炎症因子的产生及减少 T 细胞促炎反应,减轻炎症反应导致的损伤^[20]。国外的研究显示,体内维生素 D 水平较高的孕妇,其阴道内 B 族链球菌定植率较低^[21]。国内的一项研究表明,B 族链球菌

感染孕妇低维生素 D 水平是并发胎膜早破的影响因素。赵晓芬等^[21]的调查显示, EOS 组新生儿和母亲血清 25-(OH)D 水平均低于对照组。本研究结果显示, EOS 组母亲及新生儿 25-(OH)D 水平均显著低于对照组 ($P < 0.01$), 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 新生儿 25-(OH)D 水平是新生儿 EOS 的保护因素。新生儿维生素 D 水平预测 EOS 的 ROC 曲线分析表明, 当新生儿 25-(OH)D 水平为 21.29 nmol/L 时, 预测新生儿 EOS 的敏感度为 83.3%, 特异度为 67.9%, 具有良好的预测价值。评估新生儿 EOS 发病风险时, 除了母婴感染危险因素外, 可将新生儿维生素 D 水平作为预测指标, 有利于疾病早期诊断, 改善预后。

本研究结果显示, 母亲和新生儿的 25-(OH)D 水平呈正相关, 这是因为妊娠期间维生素 D 经胎盘绒毛膜由母亲转运到胎儿, 胎儿的维生素 D 来源于母体, 孕妇的维生素 D 水平决定了胎儿及新生儿早期的维生素 D 状态。国外的一项随机对照临床试验证实孕期补充维生素 D 可以提高新生儿的免疫功能, 降低新生儿感染的风险^[22]。孕妇维生素 D 缺乏被认为是全球普遍存在的问题, 在上海地区进行的调查发现仅 8.54% 的孕妇维生素 D 补充量达到 400 U/d^[23]。应该加强宣教推广孕妇维生素 D 水平的监测及补充, 备孕期即应监测血清维生素 D 水平, 《中国居民膳食指南(2016)》推荐孕妇补充维生素 D 的剂量是 400 U/d, 而维持血维生素 D 在较高水平, 补充剂量需达到 1 500 U/d。

综上所述, 母亲绒毛膜羊膜炎、胎膜早破 ≥ 18 h、新生儿出生时窒息是新生儿 EOS 的危险因素, 新生儿维生素 D 水平是新生儿 EOS 的保护因素, 也是良好的预测指标。孕妇需重视维生素 D 补充, 提高新生儿维生素 D 水平, 降低 EOS 的发病率, 早期识别危险因素并检测维生素 D 水平有助于全面评估新生儿 EOS 的发病风险。

[参考文献]

[1] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.

[2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257.

[3] Yadav P, Yadav SK. Progress in diagnosis and treatment of neonatal Sepsis; a review article[J]. *Inma J Nepal Med Assoc*, 2022, 60(247): 318-324.

[4] Celikl H, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal Sepsis; the past, present and future[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 337-350.

[5] 方巧巧, 王艳芬, 李林科. 早发型新生儿败血症危险因素及炎症指标分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(7): 13-18.

[6] Bahrami A, Sadeghnia HR, Tabatabaeizadeh SA, et al. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 4033-4043.

[7] 雷玉琳, 刘翠兰, 熊伶俐, 等. 新生儿感染性肺炎血清维生素 D、IL-6 和 PCT 水平与病情程度相关分析[J]. *中国热带医学*, 2022, 22(7): 607-610.

[8] Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(2): 265-277.

[9] 吴依然, 张敏, 崔明明, 等. 维生素 D 与儿童感染性疾病相关性及其抗感染机制研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(11): 1037-1041.

[10] Sands K, Spiller OB, Thomson K, et al. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 933-946.

[11] 陈洁, 余加林. 新生儿早发型败血症预后不良的预测因素[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(2): 146-151.

[12] 吴娟, 谢妍, 廉伟, 等. 早发型新生儿败血症围生期危险因素及病原菌分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(4): 304-308.

[13] Alemu M, Ayana M, Abiy H, et al. Determinants of neonatal sepsis among neonates in the northwest part of Ethiopia: case-control study[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 150.

[14] 田月月, 吴明远. 新生儿早发型败血症高危因素与预防的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(4): 317-320.

[15] 张丽, 杨晓丽, 高鑫. 胎膜早破患者发生宫内感染的危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(5): 1125-1127.

[16] 罗晓华, 史娜, 郭晓珮, 等. 妊娠期 B 链球菌带菌情况危险因素及母婴结局的临床研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4): 399-401.

[17] Cotten CM, Smith PB. Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2013, 25(2): 167-171.

[18] Germano C, Messina A, Massaro A, et al. Maternal origins of neonatal infections: what do obstetrician-gynecologist should/could do? [J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(S1): S31-S41.

[19] Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity[J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(6): 439-447.

[20] 张晓丹, 赵贝, 李光慧, 等. 维生素 D 缺乏与感染发生的相关性及其机制研究进展[J]. *中国药房*, 2018, 29(5): 710-715.

[21] 赵晓芬, 刘伍芬, 朱双燕, 等. 维生素 D 水平与足月新生儿早发型败血症的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(20): 3696-3699.

[22] Hornsby E, Pfeiffer PE, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 269-278.e1.

[23] 刘然, 翟燕红. 维生素 D 缺乏与不良妊娠结局的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(9): 1603-1606.