

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

李祥雯 李 晶 朱启英

摘要 目的 探讨子痫前期(preeclampsia, PE)孕妇血清维生素 D 水平与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因多态性的相关性,分析 VDR 与子痫前期的关系。方法 选取 2018 年 2 月~2019 年 4 月新疆医科大学第一附属医院收治的子痫前期孕妇 100 例为 PE 组,另选取同期健康孕妇 100 例为对照组;比较两组孕妇一般资料及 VDR 基因位点 BsmI、ApaI、ForI、TaqI 表达多态性差异;再根据孕妇血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是否低于 30ng/ml 进行亚组分析。结果 PE 组孕妇血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、血钙及白蛋白水平低于对照组,甘油三酯水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平孕妇中,PE 组 VDR 基因位点中 BsmI GG 基因型、G 等位基因频率及 ForI CC 基因型、C 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在正常 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平孕妇中,PE 组与对照组各 VDR 基因位点的基因型及等位基因频率情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 子痫前期孕妇体内维生素 D 水平较低,低维生素 D 水平且 BsmI 位点 GG 基因型及 ForI 位点 CC 基因型比例较高的孕妇易发生子痫前期。

关键词 子痫前期 维生素 D 维生素 D 受体 基因多态性 相关性

中图分类号 R714.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.022

Correlation between Serum Vitamin D and Calcium Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Preeclampsia Pregnant Women.

Li Xiangwen, Li Jing, Zhu Qiyang. Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To explore the correlation between serum vitamin D levels and vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in pregnant women with preeclampsia (PE), and to analyze the relationship between VDR and preeclampsia. **Methods** A total of 100 cases of preeclampsia pregnant women treated in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from February 2018 to April 2019 were selected as PE group, and 100 healthy pregnant women were selected as control group. The general information of pregnant women and the expression polymorphisms of BsmI, ApaI, ForI, TaqI in the VDR gene loci between the two groups were compared. Subgroup analysis was performed based on whether the serum of pregnant women $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ was lower than 30ng/ml . **Results** The serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, serum calcium and albumin levels of the pregnant women in the PE group were lower than those in the control group, and the triglyceride levels were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Among $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ low-level pregnant women, the BsmI GG genotype, G allele frequency, ForI CC genotype, and C allele frequency in the VDR locus in the PE group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant. Significance ($P < 0.05$). In normal pregnant women with $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels, there was no significant difference in genotype and allele frequency between VDR loci in the PE group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Preeclampsia pregnant women have low vitamin D levels, low vitamin D levels, and pregnant women with a high proportion of GG genotypes at the BsmI site and CC genotypes at the ForI site are prone to preeclampsia.

Key words Preeclampsia; Vitamin D; Vitamin D receptor; Genetic polymorphism; Correlation

子痫前期(preeclampsia, PE)是特发于人类的以孕期血压升高、并导致一系列母胎并发症为特征的妊

娠期特有疾病。在全球范围内的发生率约占孕妇总数的 5%~10%^[1]。在我国,随着二胎政策的全面放开,PE 的发生率也逐渐升高。PE 的发生、发展涉及多种因素,近年来流行病学研究及临床研究均提示孕期血清维生素 D(vitamin D, VD)水平低下是 PE 的相关因素^[2-4]。VD 受体(VDR)是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族的成员,人类几乎所有的组织和细胞

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(面上项目)(2019D01C317)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院产科

通讯作者:朱启英,主任医师,博士生导师,电子信箱:378068512@qq.com

qq.com

中都发现存在 VDR, 强调 VDR 可广泛调节全身组织和细胞的功能^[5]。VDR 由一个巨大的基因 (> 100kb) 编码, 每一种基因变体如果出现在至少 1% 的人群中, 就称为多态性^[6]。VDR 基因具有 4 个精确描述的双等位基因多态性, 即 BsmI (A > G)、ApaI (A > C)、FokI (C > T) 和 TaqI (T > C)。VDR 等位基因变异和受体的不同表达在许多健康问题中起着关键作用, 如乳腺癌或自身免疫性疾病^[7,8]。但 VDR 及其等位基因变异, 特别是不同维生素 D 水平下在子痫前期发生上的作用尚未明确。为此笔者医院进行了一项对照研究, 报告如下。

资料与方法

1. 临床资料: 纳入标准: ①孕周 20 ~ 28 周; ②均规律产检; ③均符合中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组制定的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中关于子痫前期的诊断标准^[9]; ④临床资料完整; ⑤均为单胎妊娠。排除标准: ①存在器质性疾病、免疫系统疾病、血液病等基础疾病者; ②多胎妊娠; ③妊娠期甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进者; ④合并慢性高血压、心脏病、肾病、糖尿病及肝病病史, 输血、免疫治疗史的孕妇。共纳入 2018 年 2 月 ~ 2019 年 4 月新疆医科大学第一附属医院收治的子痫前期孕妇 100 例, 设为 PE 组; 另选取同期健康规律产检孕妇 100 例, 设为对照组。

2. 收集指标: 通过病历回顾孕早期两组孕妇的基本临床资料, 包括年龄、孕周、BMI、收缩压、舒张压、肝功能指标[谷草转氨酶 (ALT)、谷丙转氨酶 (AST)、直接胆红素 (Db)、间接胆红素 (Tb)、白蛋白 (Alb)]、血清甘油三酯 (TG) 和胆固醇 (TC) 及 1,25(OH)₂D₃、钙离子水平。

3. VDR 基因多态性检测: 采集所有受试者的外周血 5ml, 采用 Bioteke DNA 提取试剂盒[中国江苏无锡百泰克生物技术有限公司, 批准文号: 沪食药监械(准)字 2014 第 1400585 号]提取 DNA, 分光光度仪测定 DNA 的浓度及纯度, 并置于 -20℃ 冰箱中保存备用。维生素 D 受体基因 BsmI、FokI、TaqI、ApaI 的单核苷酸多态性采用 TaqMan 系统和 ABI7900HT RT-PCR 仪器(美国 Life Technologies 公司)进行测量。采用 Apaman 探针实时荧光 PCR 技术检 4 个位点的基因型, 引物由美国 Applied Bio 生物科技公司设计研发, Apa 位点的上游引物序列为 5' - ACCATAATAAGAAATAGTTTTA - 3', 下游引物序列为 5' - TGTCACCTACTTTAC - 3'; FokI 位点的上游引物

序列为 5' - AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT - 3', 下游引物序列为 5' - ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC - 3'。TaqI 位点的上游引物序列为 5' - CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG - 3', 下游引物序列为 5' - GGATGTACGTCTGCAGTGTG - 3'; BmsI 位点的上游引物序列为 5' - CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCATGA - 3', 下游引物序列为 5' - AAC-CAGCGGAAGAGGTCAAGGG - 3'。PCR 采用 25μl 反应体系, 扩增条件为 95℃ 预变性 3min, 95℃ 15s, 60℃ 1min, 共 45 个循环, 扩增结束后采用 Bio - Rad CFX manager 3.0 软件进行基因型分析。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 不符合正态分布的计数资料采用中位数(取值范围)表示, 采用秩和检验比较组间差异; 计数资料采用例数(构成比) [*n*(%)] 的形式表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. PE 和对照组孕妇一般资料比较: PE 组孕妇血清 1,25(OH)₂D₃、血钙及白蛋白水平低于对照组, 甘油三酯水平高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 详见表 1。

表 1 两组孕妇一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PE 组 (n=100)	对照组 (n=100)	t/Z	P
平均年龄 (岁)	27.79 ± 6.54	27.44 ± 6.71	0.374	0.709
孕周 (周)	10.35 ± 1.06	10.12 ± 1.77	0.676	0.501
BMI (kg/m ²)	21.11 ± 2.23	21.15 ± 2.22	0.127	0.899
SBP (mmHg)	123.85 ± 5.87	122.41 ± 5.74	1.754	0.081
DBP (mmHg)	72.22 ± 4.41	72.53 ± 4.43	0.324	0.747
PLT (×10 ⁹ /L)	205.81 ± 20.46	203.44 ± 18.97	0.849	0.397
ALT (U/L)	24.99 ± 3.85	25.41 ± 3.27	0.831	0.407
AST (U/L)	23.55 ± 2.99	23.07 ± 2.85	1.162	0.247
DB (mg/dl)	0.37 ± 0.12	0.35 ± 0.13	1.130	0.259
TB (mg/dl)	0.73 ± 0.18	0.71 ± 0.12	0.925	0.356
Alb (g/L)	35.24 ± 2.54	42.38 ± 2.56	12.915	0.000
1,25(OH) ₂ D ₃ (ng/ml)	28.34 ± 4.71	35.76 ± 4.29	11.646	0.000
TG (mmol/L)	1.57 ± 0.35	0.92 ± 0.13	13.200	0.000
TC (mmol/L)	4.71 ± 1.18	4.64 ± 1.07	0.439	0.661
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.33 ± 0.09	2.55 ± 0.10	16.352	0.000

2. 两组孕妇 VDR 基因多态性比较: 两组孕妇 VDR 基因 4 个位点的基因型、等位基因频率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 详见表 2。

表 2 两组孕妇 VDR 基因多态性比较

VDR 基因		PE 组 (n = 100)	对照组 (n = 100)	OR	95% CI	χ^2	P
FokI	CC	64	55			1.693	0.429
	CT	26	32				
	TT	10	13				
等位基因频率	T	46	58	0.731	0.467 ~ 1.146	1.871	0.171
	C	154	142				
BsmI	GG	44	38			1.564	0.457
	GA	43	43				
	AA	13	19				
等位基因频率	G	131	119	1.292	0.861 ~ 1.939	1.536	0.215
	A	69	81				
ApaI	AA	43	47			0.526	0.769
	AC	32	32				
	CC	25	21				
等位基因频率	A	118	126	0.845	0.565 ~ 1.264	0.672	0.412
	C	82	74				
TaqI	TT	36	30			0.815	0.665
	TC	55	60				
	CC	9	10				
等位基因频率	T	127	120	1.160	0.775 ~ 1.737	0.519	0.471
	C	73	80				

3. 两组中低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的孕妇间 VDR 基因多态性比较:PE 组 VDR 基因位点中 BsmI GG 基因型、G 等位基因频率及 ForI CC 基因型、C 等位基因

频率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 两组低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的孕妇间 VDR 基因多态性比较

VDR 基因		PE 组 (n = 62)	对照组 (n = 25)	OR	95% CI	χ^2	P
FokI	CC	41	10			5.102	0.018
	CT	16	12				
	TT	5	3				
等位基因频率	T	26	18	0.472	0.229 ~ 0.970	4.262	0.039
	C	98	32				
BsmI	GG	31	6			4.952	0.020
	GA	25	15				
	AA	6	4				
等位基因频率	G	87	27	2.003	1.019 ~ 3.939	4.119	0.042
	A	37	23				
ApaI	AA	24	9			0.978	0.613
	AC	22	7				
	CC	16	9				
等位基因频率	A	70	25	1.296	0.671 ~ 2.504	0.598	0.439
	C	54	25				
TaqI	TT	25	10			0.069	0.966
	TC	31	13				
	CC	6	2				
等位基因频率	T	81	33	0.970	0.486 ~ 1.939	0.007	0.932
	C	43	17				

3. 两组正常 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的孕妇间 VDR 基因多态性比较:PE 组与对照组各 VDR 基因位点的

基因型及等位基因频率情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 4。

表 4 两组正常 1,25(OH)₂D₃ 水平的孕妇间 VDR 基因多态性比较

VDR 基因		PE 组 (n = 38)	对照组 (n = 75)	OR	95% CI	χ ²	P
FokI	CC	23	45			0.003	0.999
	CT	10	20				
	TT	5	10				
等位基因频率	T	20	40	0.982	0.525 ~ 1.836	0.003	0.955
	C	56	110				
BsmI	GG	13	32			1.109	0.574
	GA	18	28				
	AA	7	15				
等位基因频率	G	44	92	0.867	0.494 ~ 1.52	0.249	0.618
	A	32	58				
ApaI	AA	19	38			1.205	0.548
	AC	10	25				
	CC	9	12				
等位基因频率	A	48	101	0.832	0.467 ~ 1.482	0.392	0.532
	C	28	49				
TaqI	TT	11	20			0.248	0.883
	TC	24	47				
	CC	3	8				
等位基因频率	T	46	87	1.110	0.632 ~ 1.949	0.133	0.715
	C	30	63				

讨 论

PE 通常表现为孕 20 周以后出现的血压升高,但研究显示,PE 的发生起始基础是早孕期胚胎着床和胎盘形成不良,引起胎盘局部缺血缺氧、炎症和免疫调控网络失衡,释放各种因子,引起全身小血管痉挛^[10]。多项研究显示,孕期血清维生素水平低下是 PE 的高危因素,孕早期维生素 D 缺乏可增加早发型 PE 的发病风险。临床研究显示,约 40% ~ 62% 的女性在孕早期血清内存在维生素 D 缺乏,这就可能增加 PE 的发生风险^[11]。维生素 D 能够广泛调节全身组织和细胞功能,除了直接调节钙磷骨代谢外,对于免疫系统、心血管系统也具有一定的作用。维生素 D 参与上述调节需要细胞膜上的 VDR 参与,VDR 广泛存在于全身各组织细胞中,妊娠期子宫内膜基质细胞和妊娠早期蜕膜细胞等多种生物组织细胞中均有 VDR 的表达。还有研究表明,VDR 及 VDR 信号途径在胎盘中具有重要作用,子痫前期患者胎盘组织中 VDR 表达水平低可能与子痫前期发生有关^[12]。VDR 调节异常可能是低水平 1,25(OH)₂D₃ 参与 PE 形成的关键原因,也是机制研究的一个切入点;但目前国内外尚未见有 1,25(OH)₂D₃ 降低 PE 发生的机制研究。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)是由 VDR 基因编码,VDR 基因位于 12 号染色体长臂 1 区 3 带,全长 75kb,由 9 个外显子和 8 个内含子组成,包

指每种基因多态性位点出现在至少 1% 的人群中就称为该基因的多态性^[13]。常见的 VDR 多态性位点为 rs1544410、rs7975232、rs731236 以及 rs2228570 双等位基因位点,而这些等位基因的变异进而导致其受体呈现不同表达,对于许多疾病的发展起着重要作用,但在妊娠期的作用特别是对于子痫前期发生风险的机制尚不明确^[14]。

本研究的维生素 D 水平与国内其他学者研究的新疆地区的维生素 D 水平相类似,均低于中东部地区人群^[15]。另外 VDR 受体多态性也与国内关于新疆地区人群中 VDR 的研究类似^[16]。新疆地区孕妇的子痫前期发生率也高于中东部地区,可能与人种和新疆地区居民的饮食结构有关^[17]。

在本研究中,PE 组孕妇血清 1,25(OH)₂D₃、血钙及白蛋白水平低于对照组,甘油三酯水平高于对照组,分析认为,子痫前期孕妇体内存在多种物质代谢紊乱,特别是脂代谢紊乱和胰岛素代谢异常,国外文献也报道了相同的结论^[18]。维生素 D 在体内的活性形式为 1,25(OH)₂D₃,通过与 VDR 结合发挥生物学效应,包括调节钙磷骨代谢和相关蛋白的合成等。国内有研究者利用前瞻性队列分析显示,超过 2/3 的重度子痫前期患者处于维生素 D 缺乏或不足的状况,其血清 1,25(OH)₂D₃ 水平于妊娠第 6 ~ 10 周就明显低于正常妊娠者^[19]。在妊娠期 VD 通过与 VDR 结合参与胚胎着床、调节妊娠相关蛋白合成、调节细胞因

子的合成及钙的输送,对于维持正常妊娠和胎儿生长发育发挥着重要作用。

进一步分析 VDR 基因的多态性,25(OH)₂D₃ 水平低的 PE 组 VDR 基因位点中 BsmI GG 基因型、G 等位基因频率及 ForI CC 基因型、C 等位基因频率高于对照组;但 1,25(OH)₂D₃ 水平正常的 PE 组和对照组之间各基因位点差异无统计学意义,这提示 VDR 基因多态性影响血清维生素 D 水平的高低,也影响 PE 的发病风险。分析上述现象,VDR 基因多态性可能会影响 VDR 基因的表达和功能,并可能影响 1,25(OH)₂D₃ 与 VDR 的结合。有研究指出,BsmI 位点的多态性会影响钙的吸收及 VDR 在小肠上皮细胞的表达,进一步影响 VD 的吸收^[20]。

正常水平的血清维生素 D 可以通过抑制 RAS 来预防高血压。同样,维生素 D 可以通过抑制血管平滑肌细胞增殖来影响血压,维生素 D 含量过低可能会增强肾素分泌,与血管平滑肌细胞增殖有关的机制可能是子痫前期的发病一个潜在因素。已发现 FokI 和 BsmI 的常见 VDR 多态性与妊娠外高血压风险之间有很强的联系,另外,有关于克罗恩病和 VDR 基因多态性关系的研究发现,ForI 位点的基因突变能够影响克罗恩病的严重程度,VD 与相应的受体结合增强了局部的炎症反应有关^[21]。而 1,25(OH)₂D₃ 低下的 PE 患者 ForI 位点 CC 基因型、C 等位基因频率较高,这些突变基因型的 VDR 受体在于 VD 结合后有可能增加胎盘及子宫内血管壁的炎症,增加了 PE 的发病风险。

综上所述,子痫前期孕妇体内 1,25(OH)₂D₃ 水平较低,这种低水平的状态可能与维生素 D 受体基因位点 BsmI 和 ForI 多态性有关;低 1,25(OH)₂D₃ 水平且 BsmI 位点 GG 基因型及 ForI 位点 CC 基因型比例较高的孕妇易发生子痫前期。

参考文献

- 1 刘娟,张霞. 妊娠期高血压疾病住院患者疾病不确定感现状调查及影响因素分析[J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33(28): 2181-2185
- 2 Hutabarat M, AO, Wibowo N, *et al.* Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206725
- 3 孟虢,胡慧颖,徐飞. 妊娠期高血压患者血清 25-羟基维生素 D 水平及与疾病严重程度的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(9): 1056-1058
- 4 Akbari S, Khodadadi B, SAY A, *et al.* Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: a systematic review and updated Meta-analysis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(2): 241-247

- 5 邱海凡,王荣跃,邱笑飞,等. 子痫前期患者 25-OH-VD、VDR 蛋白水平变化及维生素 D 干预效果的研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(23): 2098-2100, 2105
- 6 Nassar SZ, Badae NM. Protective effect of vitamin D supplementation in a rat modal of preeclampsia: a possible implication of chemerin[J]. Hypertens Preg, 2019, 38(3): 149-156
- 7 Stougaard M, AO, Damm P, *et al.* Extra vitamin D from fortification and the risk of preeclampsia: the D-tect study[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191288
- 8 曾敬雅,刘英,叶美廷,等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗的预后及与血清维生素 D 水平和 Ki-67、PD-L1 表达情况的相关性[J]. 癌症进展, 2019, 17(11): 1279-1281
- 9 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
- 10 李冠琳,杨慧霞. 子痫前期的预测与预防[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(6): 425-429
- 11 Mirzakhani H, Carey VJ, McElrath TF, *et al.* The association of maternal asthma and early pregnancy vitamin D with risk of preeclampsia: an observation from vitamin D antenatal asthma reduction trial (VDAART) [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(2): 600-608
- 12 刘孟春,隋静,王敬丽,等. VDR 基因 Cdx2 位点多态性与子痫前期遗传易感性关系[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(2): 229-231
- 13 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
- 14 Brodowski L, Burlakov J, Hass S, *et al.* Impaired functional capacity of fetal endothelial cells in preeclampsia[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178340
- 15 王福刚,朱文秀,王晓妹,等. 新疆克拉玛依居民维生素 D 水平现状调查[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(2): 24-27
- 16 刘玉,古丽巴哈·买买提,严媚,等. VDR 基因 Fok I 多态性与新疆维吾尔族、汉族儿童急性白血病易感性的关系[J]. 山东医药, 2016, 56(34): 76-78
- 17 张孝彬,宋晓平,李小英. 新疆维吾尔族、汉族单纯性重度子痫前期患者及一级亲属的临床特征简析[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(5): 108-110
- 18 Baca KM, Simhan HN, Platt RW, *et al.* Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia[J]. Ann Epidemiol, 2016, 26(12): 853-857
- 19 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
- 20 Cim N, Kurdoglu M, Ege S, *et al.* An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(13): 1602-1607
- 21 夏盛隆,林心心,郭茂东,等. 克罗恩病患者维生素 D 受体基因多态性及血清 25-羟基维生素 D 水平分析[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(7): 601-606

(收稿日期: 2020-07-14)

(修回日期: 2020-08-15)