

维生素 D 对子痫前期防治作用的研究进展

韩雪,张静,边秀平,吴艳莉,孙敬霞*

作者单位:150001 黑龙江 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科

作者简介:韩雪,哈尔滨医科大学在读硕士研究生,住院医师,研究方向为妊娠期高血压疾病

* 通讯作者,E-mail:sjxsw2013@163.com

【关键词】子痫前期;维生素 D;氧化应激;细胞免疫;内皮功能

【中图分类号】R 714.24⁺⁴ 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)09-013-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.09.04

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是一种妊娠期特有的复杂的多系统疾病,多发生于妊娠20周以后,主要临床表现为高血压和蛋白尿,偶有水肿,可导致HELLP综合征、胎盘早剥、全身多器官功能损害或衰竭、不良妊娠结局等,治疗不及时可出现抽搐,甚至死亡^[1-3]。PE的发病率为妊娠妇女的3%~8%,是孕产妇和胎儿患病和死亡的主要原因之一^[1]。胎儿娩出是已知的唯一有效治疗PE的方法^[4]。PE的发生发展与氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍、胎盘植入、妊娠期胰岛素抵抗及免疫功能障碍密切相关,这些生物过程可能直接或间接受维生素D(Vitamin D, VD)影响^[3]。所以母体VD水平与PE的关系、补充VD对PE的影响及其在PE病理生理中的作用受到广泛关注。本文主要对VD的抗氧化应激、改善内皮功能、调节细胞免疫及抗炎的作用机制进行综述。

1 维生素 D 与妊娠

1.1 维生素 D

VD是一种人体所必须的脂溶性类固醇激素,主要由皮下储存的7-脱氢胆固醇受到紫外线照射后产生,少部分在食物中摄取,故充足的光照有利于VD的合成。VD经过多个代谢步骤,最终以活性形式被人体吸收利用。其循环活性形式与VD受体(Vitamin D Receptor, VDR)结合发挥生物学作用,VDR在人体内分布广泛。1,25-二羟VD₃[1,25-dihydroxy vitamin d₃, 1,25(OH)₂D₃]活性最强,但含量少且半衰期短。而25羟基VD[25-hydroxy vitamin d, 25(OH)D]在体内较稳定,且易于检测,能够反映体内VD水平。VD不仅调节

机体钙磷平衡,维持骨骼健康,还参与体内的免疫调节、激素分泌、葡萄糖代谢、细胞增殖与分化、血管形成等过程^[5]。VD缺乏是许多慢性疾病的危险因素,包括心血管疾病、代谢综合征、癌症、传染性和自身免疫性疾病等^[6]。

1.2 维生素 D 与妊娠

VD代谢系统包括VD结合蛋白(Vitamin D binding protein, VDBP)、25-羟化酶(CYP 2R 1)、1 α -羟化酶(CYP 27 B 1)、24-羟化酶(CYP 24 A 1)和VDR,且这些VD相关蛋白在胎盘滋养层中均有表达,这表明在胎盘滋养层中存在VD代谢系统和自分泌调节信号。妊娠时子宫内膜、蜕膜组织及胎盘可合成VD,所以母体VD水平随孕周逐渐升高。在妊娠早期,母体肾脏CYP 27 B 1活性增加,1,25(OH)₂D₃水平升高2~3倍且半衰期延长^[7]。VD在胎盘中产生多种生物效应,可调节胎盘泌乳素、人绒毛膜促性腺激素分泌和胎盘中的钙转运,以及调节母胎界面局部免疫耐受、先天免疫和适应性免疫等,所以母体VD水平对孕产妇及胎儿健康很重要^[8]。孕妇因承担自身及胎儿的共同VD消耗,日照不足和摄入过少等易发生VD缺乏,在世界范围内已经报道了孕期VD缺乏的高患病率。母体血清25(OH)D浓度低于50 nmol/L认为是VD缺乏^[4]。孕期VD缺乏可引起不良妊娠结局,包括妊娠期糖尿病、PE、胎儿生长受限等,从而影响胎儿生长发育^[8]。故人们对母体VD缺乏及其有害影响也越来越关注。一项随机对照试验研究表明,妊娠12~16周开始每天摄入4 000 IU的VD,能够既安全又有效地使整个孕期VD充足。目前,美国医学研究所推荐VD摄入量为400~600 IU/d,而美国内分泌学会则建议孕妇每天补充VD 1 500~2 000 IU。目前,中国

缺乏补充 VD 的官方指南^[4]。

1.3 影响孕期母体维生素 D 水平的因素

众所周知,VD 的产生受到阳光照射、穿衣习惯和 VD 摄入量的影响。研究表明,位于中国北方的北京(39.9°N)VD 缺乏患病率为 90.2%^[9],中国西南部贵阳(27.2°N)为 83.6%^[10],而在中国南方的广州(23°N)VD 缺乏患病率要低得多(18.9%)^[11],这可能与阳光照射的强度有关。阳光充足的夏季 VD 合成最有效,所以 PE 患病率最低,而冬季的患病率最高^[12-13]。除此之外,Zhao 等^[4]对无锡 11 151 名妊娠 23~28 周的孕妇进行研究,在这个队列中 VD 缺乏患病率为 78.9%。VD 浓度有显著的季节性变化,VD 缺乏在冬季最常见(93.9%),在夏季最低(60.9%)。孕前体质质量指数(body mass index,BMI)<25 kg/m²的孕妇 VD 缺乏患病率为 77.9%,而 BMI>25 kg/m²的孕妇为 88.3%,这可能与 VD 的脂溶性有关。35 岁以上的孕妇 VD 缺乏的患病率要较 35 岁以下孕妇高得多,年龄小于 35 岁 VD 缺乏的患病率为 61%,而 35 岁以上的孕妇维生素 D 缺乏最常见(91.4%)。所以,不同的季节、BMI 和年龄,母体血清 25(OH)D 浓度也存在明显差异。

2 维生素 D 与子痫前期

2.1 维生素 D 水平与子痫前期的关系

尽管一些观察性研究已经描述了母体 VD 水平与 PE 患病风险之间的关系,但研究结果并不一致。Bodnar^[14]第一次提出妊娠不足 22 周母体 VD 缺乏是 PE 一个重要的独立危险因素。Ullah 等^[15]表明,VD 缺乏可使 PE 和子痫的患病率增加 5 倍。Robinson^[16]发表的一项病例对照研究清楚地显示了早发型重度 PE 母体血清 25(OH)D 浓度明显降低。Haugen 等^[12]发表的一项涉及 23 423 名挪威初产妇的大型前瞻性研究发现每天摄入 400~600 IU VD 补充剂 PE 患病率可降低 27%,同时证明孕早期与孕晚期补充 VD 均有效,这进一步支持了补充 VD 可能会降低 PE 风险的假说。然而,Gidlof^[17]和 Wetta^[18]没有发现母体 25(OH)D 浓度和 PE 的患病风险之间有任何关联。不同研究结果间存在差异可能是由于样本大小、人口特征不同(PE 患病率的遗传背景以及生活方式)、季节和孕周引起的。根据 Wei 等^[19]病例对照研究,母体 25(OH)D 水平与氧化应激生物标志物呈负相关,故母体 VD 缺乏可能通过改变氧化应激来增加 PE 的患病风险。

2.2 子痫前期维生素 D 代谢稳态被破坏

正常的胎盘发育和功能保证健康的妊娠结局,而胎盘功能障碍在 PE 的发病机制中起着重要的作用,这可能会引起 VD 代谢稳态被破坏。Rong 等^[8]通过实验证明,与正常妊娠相比,PE 母体 1,25(OH)₂D₃ 水平降低,胎盘中 CYP 2 R 1、VDR 和 VDBP 表达减少,而 CYP 27 B 1 和 CYP 24 A 1 表达增加,这一改变可能是由于 PE 时胎盘滋养层氧化应激增加所致。CYP 2 R 1 将 VD₂ 催化为

25(OH)D₃,CYP 27 B 1 进一步将 25(OH)D₃ 催化为 1,25(OH)₂D₃,所以 CYP 2 R 1 表达减少会导致生物活性 VD 减少。在正常胎盘中,CYP 27 B 1 多表达于绒毛血管内皮细胞,而子痫前期胎盘中,CYP 27 B 1 多表达于滋养细胞,在绒毛血管内皮细胞中几乎检测不到,这可能是 PE 患者脐血中 1,25(OH)₂D₃ 水平降低的原因。CYP 24 A 1 是一种 VD 分解酶,在正常胎盘滋养细胞中表达微弱,但子痫前期时表达明显增加,可致生物活性 VD 降解。VDBP 与生物活性 VD 结合,并运至靶器官,VDBP 表达减少可能会导致 VDBP 活性降低及生物活性 VD 利用率降低。1,25(OH)₂D₃ 的生物学功能是通过与 VDR 结合来调节下游信号传导的,VDR 表达减少可使 VD 下游信号发生改变。

母体 VD 水平与 PE 密切相关,PE 孕妇体内 VD 水平降低,VD 缺乏可增加孕期 PE 患病风险,孕期补充 VD 可降低 PE 的患病风险。VD 缺乏是 PE 的一个危险因素,但 VD 缺乏并不是 PE 唯一的致病因素。

3 维生素 D 防治子痫前期的作用机制

3.1 维生素 D 抗氧化应激及改善内皮功能的作用机制

PE 时氧化应激增加,其病理生理作用可能是:相对低氧胎盘产生的活性氧自由基被转移到母体循环中,而引起内皮功能障碍^[20]。孕妇的临床症状被认为是继发于内皮功能障碍产生的^[21]。

PE 时,胎盘滋养细胞氧化应激诱导血栓素(thromboxane, TX)产生增多和前列环素(prostacyclin, PGI 2)产生减少。TX 是一种血管收缩剂并可促进血小板聚集,而 PGI 2 是一种血管舒张剂,所以 TX 增多和 PGI 2 减少使胎盘血管收缩增加。Sun 等^[22]利用二氯化钴(cobaltous chloride, CoCl₂)建立胎盘滋养细胞氧化应激模型,可使滋养细胞产生更多的环氧酶-2(cyclooxygenase-2, cox-2)、TX 及 8-异前列腺素。cox-2 和过氧化物酶将花生四烯酸转化为 TX、PGI 2 和前列腺素。而用 1,25(OH)₂D₃ 处理细胞可抑制 CoCl₂ 诱导的 cox-2 的上调,并显著降低 8-异前列腺素和 TXA 2 及 TXA 2 与 PGI 2 之比,从而促进胎盘血液循环及延缓胎盘血栓形成。8-异前列腺素产生增加标志着氧化应激和脂质过氧化产生增多^[23]。1,25(OH)₂D₃ 抑制 8-异前列腺素产生,证明了 VD 对胎盘滋养细胞的抗氧化应激作用。

众所周知,内皮功能障碍与氧化应激和炎症反应的增加以及血管生成特性的改变有关。氧化应激不仅使铜锌超氧化物歧化酶(copper zinc superoxidase, CuZn-SOD)的表达减少,而且还下调了内皮细胞及胎盘滋养细胞中的 VDR 表达。研究发现在脐带血管内皮细胞培养基中添加 1,25(OH)₂D₃ 不仅可使 VDR 的表达增加,而且使内皮细胞中 CuZn-SOD、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(flt-1 和 KDR)表达上调^[6]。CuZn-SOD 是一种重要的抗氧化

酶,可以清除活细胞中的超氧自由基,它的增加有利于血管内皮抵抗氧化应激。VEGF是一种重要的血管生成因子,表达增加可改善内皮细胞的血管生成特性,促进内皮增殖、迁移。SUN等^[6]通过实验得出:VDR siRNA抑制VDR表达,同时可抑制1,25(OH)₂D₃诱导的CuZn-SOD、VEGF和KDR表达增加,证明了VD的这些有益作用是由VDR介导的。

3.2 维生素D调节细胞免疫及抗炎作用机制

妊娠期间,胎盘合体滋养细胞不断向母体循环分泌包含微粒子(microparticles, MPs)的微囊,这些微囊是蛋白质、脂质和核酸的重要载体,能够与母体血管内皮、凝血成分、免疫细胞相互作用,从而参与血管和免疫系统功能调节。氧化应激诱导的滋养细胞凋亡可促进半胱氨酸蛋白酶分裂,随后Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶1(Rho-associated coiled-coil protein kinase 1, ROCK 1)被激活,从而使膜结构被破坏,最终形成MPs^[24]。与正常妊娠胎盘滋养细胞相比,PE时微粒子分泌增多,使内皮素和纤溶酶原激活物抑制劑表达增多^[25],会引起内皮细胞、血小板和白细胞活化,刺激外周血单核细胞产生更多促炎性细胞因子和趋化因子^[26],从而诱发血管功能障碍和过度炎症^[27]。因此,MPs分泌减少可能会降低炎症反应,减少PE的血管损伤。Xu等^[24]通过实验证明,氧化应激导致的MPs增多可以被VD抑制,可能是通过抑制细胞凋亡通路信号分子半胱氨酸蛋白酶裂解和ROCK 1活化来完成,从而对胎盘滋养细胞起到保护作用。

与正常妊娠相比,PE母体表现为促炎症因子分泌增多的免疫失衡,如CD4 T细胞活化,炎性细胞因子、抗血管紧张素II 1型受体自身抗体(autoantibodies to the angiotensin II type I receptor, AT1-AA)和抗血管形成的可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble FMS-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)分泌增多。CD4 T细胞可促进AT1-AA、促血管收缩的肾皮质内皮素-1(renal cortex endothelin-1, ET-1)和sFlt-1的生产,是妊娠期血压升高的机制之一^[28]。在正常妊娠中AT1-AA并没有达到可测量的水平,所以对PE患者来说AT1-AA是一个相当独特的因子。此外,AT1-AA和sFlt-1水平与PE患者的严重程度相关,可导致血压升高、血管阻力增加及内皮功能障碍。VD在人体生理免疫调节中的作用最近被认可,激活的VDR可抑制CD4 T细胞增殖、B细胞活化。Jessica等^[28]通过降低子宫灌注压(reduced uterine perfusion pressure, RUPP)建立大鼠的PE模型发现:补充VD可使RUPP大鼠CD4 T细胞活化减少,从而可导致促炎细胞因子(IL-6、TNF)、AT1-AA、ET-1和sFlt-1降低,最终降低血压和死胎率。而正常大鼠补充VD对母体生理或胎儿发育不会产生不良影响。这为补充VD可改善PE免疫系统发病机制、降低高血压、提高胎儿存活率以及补充VD的安全性提供证据。

综上所述,VD具有改善血压和内皮细胞功能,抑制氧化应激、过度炎症反应等作用,孕期补充VD可降低PE患病率。

4 展望

目前对于补充VD对PE孕妇的治疗效果、VD使用剂量及时间、对胎儿生长发育等的影响尚不明确,还需要大规模和多中心的前瞻性研究,从而确定VD的作用,并建立VD摄入预防PE的指南。

【参考文献】

- [1] Reslan OM, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2010, 8(4): 204-226.
- [2] Gupta S, Aziz N, Sickhon L, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia; a systematic review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2009, 64(11): 750-759.
- [3] Gargari BP, Tabrizi FF, Sadien B, et al. Vitamin D status is related to oxidative stress but not high-sensitive C-reactive protein in women with pre-eclampsia [J]. *Gynecologic & Obstetric Investigation*, 2015, 81(4): 308-314.
- [4] ZHAO Xin, FANG Rui, YU Renqiang, et al. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in southeastern China [J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 138.
- [5] 蒲元芳,谢艳,战玉峰,等. 孕妇血清25羟维生素D水平与妊娠合并症的关系 [J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(1): 79-83.
- [6] ZHONG Wei-jie, GU Bai-han, GU Yang, et al. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells [J]. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 140(2): 56-62.
- [7] 张名旭,丁小玲,李磊. 妊娠期与育龄期非妊娠妇女25-羟维生素D水平的比较 [J]. *检验医学*, 2017, 32(9): 753-756.
- [8] MA Rong, GU Yang, ZHAO Shuang, et al. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(7): E928-E935.
- [9] SONG Shu-jun, SI Shaoyan, LIU Junli, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size [J]. *Public Health Nutr*, 2013, 16(4): 687-692.
- [10] Xiang F, Jiang J, Li H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in pregnant women working indoors and residing in Guiyang, China [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(7): 503-507.
- [11] Zhou J, Su L, Liu M, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(8): 925-930.
- [12] Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women [J]. *Epidemiology*, 2009, 20(5): 720-726.
- [13] Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia [J]. *Bjog An International Journal of Obstetrics &*

Gynaecology, 2001, 108(11): 1116 - 1119.

- [14] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3517 - 3522.
- [15] Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, et al. Vitamin D deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh [J]. *Horm Metab Res*, 2013, 45: 682 - 687.
- [16] Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, et al. Plasma 25 - hydroxyvitamin D levels in early - onset severe preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4): 1 - 6.
- [17] Gidlof S, Silva AT, Gustafsson S, et al. Vitamin D and the risk of preeclampsia - a nested case - control study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(8): 904 - 908.
- [18] Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, et al. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? [J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(6): 541 - 546.
- [19] WEI S, Bilodeau JF, Julien P, et al. Association of maternal vitamin D status and oxidative stress during pregnancy and risk of preeclampsia [J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2014, 210 (1): S169 - S170.
- [20] Rajmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials [J]. *Hypertension*, 2004, 44(4): 374.
- [21] Phalak P, Kulkarni J, Tilak M, et al. Role of lipid peroxidation and antioxidant status in pathogenesis of preeclampsia [J]. *Indian J Basic Appl Med Res*, 2013, 2(2): 536 - 539.
- [22] Sun J, Zhong W, Gu Y, et al. 1,25(OH)₂D₃ suppresses COX -

2 up - regulation and thromboxane production in placental trophoblast cells in response to hypoxic stimulation [J]. *Placenta*, 2014, 35(2): 143 - 145.

- [23] Fam SS, Morrow JD. The isoprostanes; unique products of arachidonic acid oxidation - a review [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(17): 1723.
- [24] XU Jie, JIA Xiu - yue, GU Yang, et al. Vitamin D reduces oxidative stress - induced procaspase - 3/ROCK1 activation and MP release by placental trophoblasts [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 102(6): 2100 - 2110.
- [25] Guller S, TANG Z, MA Y - y, et al. Protein composition of microparticles shed from human placenta during placental perfusion; Potential role in angiogenesis and fibrinolysis in preeclampsia [J]. *Placenta*, 2011, 32(1): 63 - 69.
- [26] Holder BS, Tower CL, Jones CJ, et al. Heightened pro - inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans [J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(4): 103.
- [27] Marques FK, Campos FM, Sousa LP, et al. Association of microparticles and preeclampsia [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40 (7): 4553 - 4559.
- [28] Faulkner JL, Cornelius DC, Amaral LM, et al. Vitamin D supplementation improves pathophysiology in a rat model of preeclampsia [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(4): R346 - R354.

(收稿日期:2017 - 10 - 16 编辑: 向晓莉)

(上接第 12 页)

- [21] TATUM H J, JAIN A K. Management and outcome of pregnancies associated with the Copper T intrauterine contraceptive device [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1976, 126 (7): 869 - 879.
- [22] GOSDEN C, ROSS A, MCGOVERN A, et al. The state of the device and copper levels in the products of conception in women becoming pregnant with a copper - bearing IUD in situ [J]. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1979, 55(2): 437 - 446.
- [23] GOLIGHTLY E, GEBBIE A E. Low - lying or malpositioned intrauterine devices and systems [J]. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 2014, 40(2): 108 - 112.
- [24] OHANNESSIAN A, JAMIN C. Post - abortion contraception [J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2016, 45 (10): 1568 - 1576.
- [25] 钱金凤, 黄紫蓉. 人工流产后立刻放置宫内节育器 [J]. *实用妇产科杂志*, 2007, 23(7): 396 - 397.
- [26] RAMESH S S, CHARM S, KALINOWSKI A, et al. Management of intrauterine contraception in early pregnancy [J]. *Southern Medical Journal*, 2017, 110(8): 550 - 553.
- [27] LIN J - c, CHEN Y - o, LIN B - l, et al. Outcome of removal of intrauterine devices with flexible hysteroscopy in early pregnancy [J]. *Journal of Gynecologic Surgery*, 1993, 9(4): 195 - 200.
- [28] SCHIESSER M, LAPAIRE O, TERCANLI S, et al. Lost intrauterine devices during pregnancy; maternal and fetal outcome after ultrasound - guided extraction. An analysis of 82 cases [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2004, 23 (5): 486

- 489.

- [29] GUSTAVI B E, NORDENSKJOLD F. Removal of IUDs in early pregnancy [J]. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 1984, 63(6): 571 - 572.
- [30] ASSAF A, GOHAR M, SAAD S, et al. Removal of intrauterine devices with missing tails during early pregnancy [J]. *Contraception*, 1992, 45(6): 541 - 546.
- [31] SANDERS A P, SANDERS B H. Saline hysteroscopy for removal of retained intrauterine contraceptive devices in early pregnancy [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2016, 38 (12): 1114 - 1119.
- [32] COHEN S B, BOUAZIZ J, BAR - ON A, et al. In - office hysteroscopic extraction of intrauterine devices in pregnant patients who underwent prior ultrasound - guided extraction failure [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017, 24 (5): 833 - 836.
- [33] KOETSAWANG S R, PIYA - ANANT M. Outcome of pregnancy in the presence of intrauterine device [J]. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 1977, 56(5): 479 - 482.
- [34] SENAT M V, SENTILHES L, BATTUT A, et al. Post - partum: Guidelines for clinical practice - Short text [J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015, 44(10): 1157 - 1166.
- [35] RACCAH - TEBEKA B, PLU - BUREAU G. Post - partum contraception; Guidelines for clinical practice [J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015, 44(10): 1127 - 1134.

(收稿日期:2018 - 05 - 02 实习编辑: 吕永胜)