

# 维生素D缺乏与妊娠期疾病关系的研究进展

姚火娣, 刘东方\*

重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 重庆

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月14日

## 摘要

维生素D是人体必需的脂溶性维生素, 它在调节钙、镁和磷的动态平衡及作为抗增殖和免疫调节介质方面发挥关键作用。近年来, 随着我国生育政策的不断调整, 人们生育需求的增加, 妊娠期间维生素D缺乏的话题引起了广泛的关注, 由于妊娠对维生素D的需求明显增加, 维生素D缺乏与自然流产、妊娠期糖尿病、子痫前期、产后抑郁、早产等妊娠期疾病密切相关。本文旨在对维生素D缺乏与妊娠期疾病关系的研究进展进行综述, 以期为孕妇维生素D缺乏的临床干预提供一定的依据。

## 关键词

维生素D缺乏, 妊娠期疾病, 相关关系

# Research Progress on the Relationship between Vitamin D Deficiency and Gestational Diseases

Huodi Yao, Dongfang Liu\*

Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Aug. 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Vitamin D is an essential fat-soluble vitamin, which plays a key role in regulating the dynamic balance of calcium, magnesium and phosphorus and as a medium of anti-proliferation and immunomodulation. In recent years, with the continuous adjustment of China's fertility policy, people's

\*通讯作者。

fertility demand is increasing, and the topic of vitamin D deficiency during pregnancy has aroused widespread concern. Due to the increased demand for vitamin D in pregnancy, vitamin D deficiency is closely related to pregnancy diseases such as spontaneous abortion, gestational diabetes, preeclampsia, postpartum depression and preterm delivery. The purpose of this article is to review the research progress on the relationship between vitamin D deficiency and pregnancy diseases, in order to provide some basis for clinical intervention of vitamin D deficiency in pregnant women.

## Keywords

Vitamin D Deficiency, Gestational Disease, Correlation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 维生素 D 的作用

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素, 它在调节钙、镁和磷的动态平衡及作为抗增殖和免疫调节介质方面发挥关键作用。维生素 D 受体分布于人体的大多数组织及细胞, 如骨骼肌、大脑、乳房、胰腺、甲状旁腺、免疫细胞、心肌细胞和卵巢[1] [2]。因此, 维生素 D 的缺乏除了会引起骨骼肌疾病外, 还可能引起广泛的骨骼肌外效应, 影响血糖稳态、心血管疾病、癌症、生育能力、心理障碍等[3]。近年来, 随着我国生育政策的不断调整, 人们的生育需求增加, 妊娠期间维生素 D 缺乏的话题引起了广泛的关注, Lee 等人进行的一项前瞻性研究发现妊娠期间维生素 D 需求明显增加, 70% 的孕妇患有维生素 D 缺乏, 21% 的孕妇维生素 D 不足, 只有 7.3% 的孕妇维生素 D 水平足够[4]。由于孕妇妊娠期间体内各类激素水平和代谢状况的改变, 且胎儿的生长使孕妇维生素 D 的需求增高 4~5 倍, 使孕期维生素 D 缺乏更常见, 维生素 D 缺乏与自然流产、妊娠期糖尿病、子痫前期、产后抑郁、早产等妊娠期疾病密切相关[5] [6] [7]。本文旨在对维生素 D 缺乏与上述妊娠期疾病关系的研究进展进行综述, 以期对孕妇维生素 D 缺乏的临床干预提供一定的依据。

## 2. 维生素 D 与妊娠期疾病关系

### 2.1. 维生素 D 与自然流产

自然流产(spontaneous abortion, SA)是常见的妊娠期并发症之一, 育龄期女性发生一次自然流产的风险约为 10% [8]。相关研究表明维生素 D 缺乏可能会危及妊娠的维持, 从而导致自然流产。Mumford 等人对一项来自阿司匹林对妊娠和生殖的影响(EAGeR)试验的前瞻性队列进行二次分析发现较高的维生素 D 浓度与活产、临床妊娠和 hCG 妊娠率的增加以及流产率的降低有关[9]。Lin 等人在中国河南进行的一项病例对照研究表明维生素 D 缺乏可能与较高的自然流产风险有关[5]。维生素 D 如何在自然流产中产生影响目前尚未完全明确。相关研究发现维生素 D 可能通过促进对感染的抗菌天然免疫反应, 同时抑制不利的炎症性适应性免疫, 从而在怀孕期间维持复杂的蜕膜免疫系统中发挥多功能作用[10]。此外, 维生素 D 可能有助于在人类胎盘形成期间额外的绒毛滋养层侵入[11]。然而 Ciepiela 等人对 198 名拟行胞浆内精子注射和单胚胎移植的不孕妇女进行的一项前瞻性研究发现卵泡液中的 25(OH)D 水平与卵母细胞受精能力和随后的着床前胚胎发育呈负相关[12]。目前对于孕期维生素 D 应该维持在哪个水平以减少自然

流产的发生还需大量的临床数据来进一步证实。

## 2.2. 维生素 D 与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期间首次出现的血糖异常。一项针对台湾地区 2,053,305 名孕妇的回顾性研究表明从 2004 年到 2015 年的 12 年间, GDM 的年患病率增长了 1.8 倍, 并呈显著的持续上升趋势(从 7.6% 上升到 13.4%) [13]。GDM 的发病原因尚未完全阐明, 主要与妊娠期胰岛素抵抗有关, 如胰岛素分泌相对减少、组织对胰岛素的敏感性以及自身免疫介导的胰岛细胞炎症[14]。相关研究发现孕期维生素 D 缺乏可增加 GDM 发生风险[15], Chen 等人研究发现维生素 D 受体的沉默降低了细胞存活率, 增加了 FoxO1mRNA 和蛋白的表达, FOXO1 过表达可导致线粒体功能障碍(包括活性氧的产生和线粒体膜电位的降低)和细胞凋亡, 而过表达 VDR 和维生素 D 补充可诱导细胞存活, 减轻 FoxO1 诱导的细胞凋亡[16]。Yin 等人一项包括 4984 名孕妇的前瞻性研究表明 25-(OH)D > 50 nmol/L 的孕妇 GDM 发生风险比维生素的缺乏孕妇降低。同时妊娠期间补充维生素 D 使 25-(OH)D 平均水平达到 50 nmol/L 时, 可以降低 GDM 的发生风险[17]。因此, 维生素 D 在预防和治疗 GDM 方面可能具有有益的作用。

## 2.3. 维生素 D 与子痫前期

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种妊娠期高血压疾病, 其特点为妊娠 20 周后出现新发高血压和蛋白尿, 它是一种多系统进展性疾病, 对孕产妇健康产生严重影响。Muyayalo 等人发现维生素 D 缺乏与子痫前期之间存在关联[18]。Hu 等人对妊娠早期和中期维生素 D 状况与子痫前期风险之间的关系进行了荟萃分析, 共纳入了 22 项研究, 包括 25530 名参与者, 其结论表明维生素 D 水平不足的妇女子痫前期的发生率高于维生素 D 水平充足的妇女[19]。然而 Magnus 等人的研究表明目前没有强有力的证据支持维生素 D 状态对妊娠期高血压或先兆子痫的因果影响[20]。因此, 维生素 D 与子痫前期之间的因果关系尚未明确, 维生素 D 缺乏是否会增加子痫前期的发生风险需进一步证实。

目前子痫前期的发病机制尚未完全阐明, 但大多数研究支持胎盘起源假说[21]。在人类胚胎发育过程中, 侵袭性绒毛外滋养层细胞迁移到母体子宫蜕膜组织中, 并参与随后的螺旋动脉重塑。然而, 受氧化应激状态等病理条件下, 滋养层细胞的生理功能严重受损, 导致胎盘浅着床和子宫螺旋动脉重构功能障碍[22]。维生素 D 参与子痫前期的发病机制涉及许多生理过程。Pi 等人研究证实了 1,25(OH)2D3 通过特异性地激活自噬来减轻缺氧/复氧状态导致的滋养层细胞的损伤, 同时 1,25(OH)2D3 抑制了自噬介导的热下重的激活[23]。Muyayalo 等人研究发现在子痫前期患者中, 血浆维生素 D 水平降低与免疫参数改变(Treg/Th17 细胞失衡和 IL-6 水平升高)相关, 因此认为适宜的血浆维生素 D 水平可能通过其对 Treg/Th17 细胞比率的免疫调节作用, 有助于防止子痫前期的发生或至少延缓其进展[18]。由于维生素 D 在子痫前期发病中发挥重要作用, 补充维生素 D 可能是预防子痫前期的一个重要干预措施。

## 2.4. 维生素 D 与产后抑郁

产后抑郁(postpartum depression, PPD)是妊娠期常见的精神性并发症, 主要症状包括感到悲伤、绝望、精力枯竭、愤怒或与宝宝和其他亲人断绝联系, 严重时可能会对自己或孩子造成伤害。多项研究表明维生素 D 缺乏在产后抑郁中起到了重要作用。Robinson 等人对 796 名孕妇进行了一项前瞻性研究证实孕期维生素 D 缺乏是导致产后抑郁症状的危险因素[7]。Pillai 等人针对产后 6 周产妇进行的一项回顾性研究表明: 低水平的血清总 25(OH)D、游离的和生物有效的 25(OH)D 水平与产后抑郁有关[24]。关于维生素 D 补充的相关研究也表明了其在产后抑郁中可能存在作用, Amini 等人研究发现每两周服用一次 50,000

国际单位的维生素 D3 补充剂, 连续 8 周, 对缺乏维生素 D 的妇女的产后抑郁的严重程度和症状有所改善[25]。然而, Nielsen 等人进行的一项嵌套在丹麦国家出生队列中的病例对照研究不支持孕期低维生素 D 浓度与产后抑郁风险之间的联系, 相反, 该研究发现在维生素 D 浓度最高的女性中, 发现患产后抑郁的风险增加[26]。目前维生素 D 与产后抑郁之间的因果联系仍有待阐明, 但是目前的大多数证据证明孕期补充维生素 D 对预防产后抑郁有一定的防治作用。

## 2.5. 维生素 D 与早产

早产(preterm birth, PB)定义为从末次月经的最后一天开始计算婴儿在妊娠 37 周或 259 天之前出生[27]。相关研究表明维生素 D 水平偏低可增加早产风险。在动物研究方面, 一项小鼠的动物研究中发现口服维生素 D3 可以减轻脂多糖诱导的早产, 此外, 口服维生素 D3 通过下调胎盘孕酮合成酶来阻断内毒素引起的血清孕酮的降低引发的流产, 该研究还发现口服维生素 D3 可抑制脂多糖诱导的胎盘前列腺素的产生, 这些都对维生素 D 受体介导内毒素诱导的早产提供了一定证据[28]。Abdelrahim 等人在苏丹进行的一项病例对照研究表明: 血清 25(OH)D 水平与早产呈负相关, 血清 25(OH)D 水平每增加 1 ng/ml, 早产的风险就会降低 8.0%。此外, 维生素 D 缺乏的女性发生早产的风险高 2.6 倍[29]。Wang 等人在中国浙江对 3465 名孕妇进行的一项前瞻性研究发现孕中期和晚期孕妇维生素 D 缺乏与孕周较短有关, 同时维生素 D 代谢途径基因, 包括 GC、LRP2 和 VDR, 可能在孕周和早产的风险中发挥重要作用[30]。其作用机制可能与维生素 D 代谢相关通路上的相关基因单核苷酸多态性相关, 维生素 D 结合蛋白是血浆中 VitD 的主要转运体, GC 基因编码维生素 D 结合蛋白, 相关研究发现 GC rs7041T 等位基因型的孕妇血清生物可利用度 25(OH)D 水平降低从而导致早产风险增加[31]。对于 LRP2 基因单核苷酸多态性相关研究, 王硕佳等人研究发现: rs10210408 纯合突变可降低早产发生风险, 同时在孕中、晚期 CC 基因型且维生素 D 缺乏症孕妇相比 rs10210408 的 TT 基因型且不缺乏者分娩孕周缩短[32]。关于 VDR 基因多态性对孕妇的影响, 一项包含 178 名孕妇的意大利出生队列研究显示: 随着 rs2228570 A 等位基因数量的增加, 孕妇妊娠期缩短, 此外, 与 GG 和 GA 基因型 rs2228570 相比, AA 基因型母亲发生早产的风险更高[33]。

在不同人种方面, Monier 等人对 2813 名孕妇在妊娠早期的 25(OH)D 水平进行了多中心前瞻性队列研究发现: 在总样本和肤色较浅的女性中, 未发现低母体维生素 D 浓度与早产风险之间存在关联, 反而对于肤色较深的女性, 观察到早产风险增加[34]。Budhwar 等人的研究表明, 脐带 25(OH)D 水平不足可能会扰乱胎盘炎症的稳态, 改变的脐带血清 25(OH)D 介导的抗炎信号可能在调节胎盘中的炎症反应和引发早产中自发分娩的过早激活中充当触发信号[35]。因此, 孕期补充维生素 D 对于预防早产起到一定的作用。

## 3. 小结

妊娠期疾病的发生与维生素 D 水平存在密切的关系, 充分了解育龄期女性妊娠前及妊娠期间体内血清维生素 D 水平并通过一定的方式干预其水平对于预防自然流产、妊娠期糖尿病、子痫前期、产后抑郁、早产等妊娠期疾病的发生具有重要的意义。

## 参考文献

- [1] Ramagopalan, S.V., Heger, A., Berlanga, A.J., *et al.* (2010) A ChIP-seq Defined Genome-Wide Map of Vitamin D Receptor Binding: Associations with Disease and Evolution. *Genome Research*, **20**, 1352-1360. <https://doi.org/10.1101/gr.107920.110>
- [2] Holick, M.F. (2007) Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>

- [3] Muscogiuri, G., Altieri, B., Annweiler, C., *et al.* (2017) Vitamin D and Chronic Diseases: The Current State of the Art. *Archives of Toxicology*, **91**, 97-107. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1804-x>
- [4] Lee, C.L., Ng, B.K., Wu, L.L., *et al.* (2017) Vitamin D Deficiency in Pregnancy at Term: Risk Factors and Pregnancy Outcomes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **31**. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0005>
- [5] Lin, S., Zhang, Y., Jiang, L., *et al.* (2022) Interactive Effects of Maternal Vitamin D Status and Socio-Economic Status on the Risk of Spontaneous Abortion: Evidence from Henan Province, China. *Nutrients*, **14**, Article No. 291. <https://doi.org/10.3390/nu14020291>
- [6] Zhao, R., Zhou, L., Wang, S., *et al.* (2022) Association between Maternal Vitamin D Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Food & Function*, **13**, 14-37. <https://doi.org/10.1039/D1FO03033G>
- [7] Robinson, M., Whitehouse, A.J., Newnham, J.P., *et al.* (2014) Low Maternal Serum Vitamin D during Pregnancy and the Risk for Postpartum Depression Symptoms. *Archives of Women's Mental Health*, **17**, 213-219. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0422-y>
- [8] Rai, R. and Regan, L. (2006) Recurrent Miscarriage. *The Lancet*, **368**, 601-611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69204-0)
- [9] Mumford, S.L., Garbose, R.A., Kim, K., *et al.* (2018) Association of Preconception Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations with Livebirth and Pregnancy Loss: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 725-732. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30153-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30153-0)
- [10] Tamblyn, J.A., Hewison, M., Wagner, C.L., *et al.* (2015) Immunological Role of Vitamin D at the Maternal-Fetal Interface. *Journal of Endocrinology*, **224**, R107-R121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>
- [11] Chan, S.Y., Susarla, R., Canovas, D., *et al.* (2015) Vitamin D Promotes Human Extravillous Trophoblast Invasion *in Vitro*. *Placenta*, **36**, 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.021>
- [12] Ciepiela, P., Dulęba, A.J., Kowaleczko, E., *et al.* (2018) Vitamin D as a Follicular Marker of Human Oocyte Quality and a Serum Marker of *in Vitro* Fertilization Outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **35**, 1265-1276. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1179-4>
- [13] Su, F.L., Lu, M.C., Yu, S.C., *et al.* (2021) Increasing Trend in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Taiwan. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 2080-2088. <https://doi.org/10.1111/jdi.13595>
- [14] Yuan, X.S., Zhang, M., Wang, H.Y., *et al.* (2018) Increased Secreted Frizzled-Related Protein 4 and Ficolin-3 Levels in Gestational Diabetes Mellitus Women. *Endocrine Journal*, **65**, 499-508. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0508>
- [15] Zhang, Y., Gong, Y., Xue, H., *et al.* (2018) Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review Based on Data Free of Hawthorne Effect. *BJOG*, **125**, 784-793. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15060>
- [16] Chen, C., Luo, Y., Su, Y., *et al.* (2019) The Vitamin D Receptor (VDR) Protects Pancreatic Beta Cells against Forkhead Box Class O1 (FOXO1)-Induced Mitochondrial Dysfunction and Cell Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109170. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109170>
- [17] Yin, W.J., Tao, R.X., Hu, H.L., *et al.* (2020) The Association of Vitamin D Status and Supplementation during Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: A Chinese Prospective Birth Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **111**, 122-130.
- [18] Muyayalo, K.P., Huang, X.B., Qian, Z., *et al.* (2019) Low Circulating Levels of Vitamin D May Contribute to the Occurrence of Preeclampsia through Deregulation of Treg/Th17 Cell Ratio. *American Journal of Reproductive Immunology*, **82**, e13168. <https://doi.org/10.1111/aji.13168>
- [19] Hu, K.L., Zhang, C.X., Chen, P., *et al.* (2022) Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **14**, Article No. 999. <https://doi.org/10.3390/nu14050999>
- [20] Magnus, M.C., Miliku, K., Bauer, A., *et al.* (2018) Vitamin D and Risk of Pregnancy Related Hypertensive Disorders: Mendelian Randomisation Study. *BMJ*, **361**, k2167. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2167>
- [21] Phipps, E.A., Thadhani, R., Benzing, T., *et al.* (2019) Pre-Eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 275-289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
- [22] Pollheimer, J., Vondra, S., Baltayeva, J., *et al.* (2018) Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2597. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02597>
- [23] Pi, Y., Tian, X., Ma, J., *et al.* (2021) Vitamin D Alleviates Hypoxia/Reoxygenation-Induced Injury of Human Trophoblast HTR-8 Cells by Activating Autophagy. *Placenta*, **111**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.05.008>
- [24] Pillai, R.R., Premkumar, N.R., Kattimani, S., *et al.* (2021) Reduced Maternal Serum Total, Free and Bioavailable Vitamin D Levels and Its Association with the Risk for Postpartum Depressive Symptoms. *Archives of Medical Research*, **52**, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.003>

- 
- [25] Amini, S., Amani, R., Jafarirad, S., *et al.* (2022) The Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Inflammatory Biomarkers, Estradiol Levels and Severity of Symptoms in Women with Postpartum Depression: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutritional Neuroscience*, **25**, 22-32. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1707396>
- [26] Nielsen, N.O., Strøm, M., Boyd, H.A., *et al.* (2013) Vitamin D Status during Pregnancy and the Risk of Subsequent Postpartum Depression: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, **8**, e80686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080686>
- [27] WHO (1977) Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to the Perinatal Period and Use of a New Certificate for Cause of Perinatal Deaths. Modifications Recommended by FIGO as Amended October 14, 1976. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **56**, 247-253.
- [28] Fu, L., Chen, Y.H., Xu, S., *et al.* (2019) Oral Cholecalciferol Supplementation Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Preterm Delivery Partially through Regulating Placental Steroid Hormones and Prostaglandins in Mice. *International Immunopharmacology*, **69**, 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.052>
- [29] Abdelrahim, S.K., Sharif, M.E., *et al.* (2022) Association between Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk of Preterm Birth in Central Sudan: A Case-Control Study. *Nutrients*, **14**, Article No. 891. <https://doi.org/10.3390/nu14040891>
- [30] Wang, S., Xin, X., Luo, W., *et al.* (2021) Association of Vitamin D and Gene Variants in the Vitamin D Metabolic Pathway with Preterm Birth. *Nutrition*, **89**, Article ID: 111349. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111349>
- [31] Shao, B., Jiang, S., Muyiduli, X., *et al.* (2018) Vitamin D Pathway Gene Polymorphisms Influenced Vitamin D Level among Pregnant Women. *Clinical Nutrition*, **37**, 2230-2237. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.024>
- [32] 王硕佳. 孕期维生素 D 及其代谢通路相关基因与早产的关联研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [33] Barchitta, M., Maugeri, A., La Rosa, M.C., *et al.* (2018) Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Affect Birth Weight and the Risk of Preterm Birth: Results From the “Mamma & Bambino” Cohort and a Meta-Analysis. *Nutrients*, **10**, Article No. 1172. <https://doi.org/10.3390/nu10091172>
- [34] Monier, I., Baptiste, A., Tsatsaris, V., *et al.* (2019) First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-for-Gestational Age. *Nutrients*, **11**, Article No. 3042. <https://doi.org/10.3390/nu11123042>
- [35] Budhwar, S., Verma, P., Verma, R., *et al.* (2020) Altered Cord Serum 25-Hydroxyvitamin D Signaling and Placental Inflammation Is Associated with Pre-Term Birth. *American Journal of Reproductive Immunology*, **83**, e13201. <https://doi.org/10.1111/aji.13201>