

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003405

维生素 D 与女性生育力及生殖系统疾病的研究进展

张爱萍, 杨霞, 张学红

(兰州大学第一医院生殖医学中心, 兰州大学第一临床医学院, 甘肃省生殖医学与胚胎重点实验室, 兰州 730000)

【摘要】维生素 D 受体在女性生殖器官中广泛表达, 维生素 D 与维生素 D 受体结合调节体内骨和钙稳态, 参与炎症、细胞介导免疫、细胞周期和凋亡等多种信号通路。维生素 D 对卵泡发育和卵巢储备、子宫内膜容受性有调节作用; 维生素 D 缺乏与多囊卵巢综合征病理进程有关; 补充维生素 D 对预防卵巢早衰、子宫肌瘤、子宫内膜异位症和卵巢癌有重要意义; 体内维生素 D 水平与体外受精结局也有一定相关性。维生素 D 缺乏是一个主要公共卫生问题, 合理补充维生素 D, 有益于维护女性生殖健康。

【关键词】维生素 D; 卵巢储备; 内膜容受性; 多囊卵巢综合征; 卵巢早衰; 子宫肌瘤; 子宫内膜异位症; 卵巢癌; 体外受精

【中图分类号】R711

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-16

Research advances in the role of vitamin D in female fertility and reproductive system diseases

Zhang Aiping, Yang Xia, Zhang Xuehong

(The Assisted Reproductive Medicine Center of The First Hospital of Lanzhou University,
The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Key Laboratory for Reproductive
Medicine and Embryo of Gansu Province)

【Abstract】Vitamin D receptor (VDR) is widely expressed in female reproductive organs, and vitamin D binds with VDR to regulate bone and calcium homeostasis and participate in various signaling pathways such as inflammation, cell-mediated immunity, cell cycle, and apoptosis inside the body. Vitamin D regulates follicular development, ovarian reserve, and endometrial receptivity, and vitamin D deficiency is associated with the pathological process of polycystic ovary syndrome. Vitamin D supplementation is of great significance in preventing premature ovarian failure, uterine myoma, endometriosis, and ovarian cancer. The level of vitamin D inside the body is also associated with the outcome of *in vitro* fertilization. Vitamin D deficiency is a major public health problem, and reasonable supplementation of vitamin D may help to maintain female reproductive health.

【Key words】vitamin D; ovarian reserve; endometrial receptivity; polycystic ovarian syndrome; premature ovarian failure; uterine myoma; endometriosis; ovarian cancer; *in vitro* fertilization

维生素 D (vitamin D, VD) 是人体必需的脂溶性类固醇激素, VD 有 VD₂ (又称麦角钙化醇) 和 VD₃ (又称胆钙化醇) 2 种主要形式, 二者不能相互转化。VD₃ 占 VD 总量的 90% 以上, 可通过饮食吸收, 但主要由表皮细胞中的 7-脱氢胆固醇经紫外线 UV-B 辐射转化成 VD 前体^[1], 随后在肝脏中经 25 羟化酶催化转化成为 25-羟维生素 D₃ (25-(OH)D₃, 骨化二醇), 后者与维生素 D 结合蛋白 (vitamin D binding protein, DBP) 结合经血液循环运输到肾脏, 在近曲肾小管由 1 α -羟化酶

(CYP27B1) 作用转化为具有生理活性的 1 α , 25-二羟维生素 D₃ (1 α , 25-(OH)₂D₃, 骨化三醇), 被 DBP 转运至靶器官与维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合发挥其生理功能^[2]。

VD₃ 的所有形式中, 只有 1 α , 25-(OH)₂D₃ 具有生物活性并激活靶组织中的 VDR。血清中 25-(OH)D₃ 半衰期约为 3 周, 是人体循环中 VD 的主要代谢物, 也是监测 VD 水平最适合的指标^[2]。北美内分泌指南提出血清 25-(OH)D₃ 浓度 <50 nmol/L (<20 ng/mL) 为维生素 D 缺乏; 50~75 nmol/L 之间 (20~30 ng/mL) 是 VD 不足; 大于 75 nmol/L (>30 ng/mL) 为 VD 充足。血清浓度大于 375 nmol/L (>150 ng/mL) 与毒性和不良反应有关^[3]。

VDR 广泛分布于组织和器官, 1 α , 25-(OH)₂D₃ 与 VDR 结合后调节体内调节骨和钙稳态, 参与炎症、细胞免疫、细胞周期及凋亡等多种信号通路。本文就 VD 与女性生育力及生

作者介绍: 张爱萍, Email: 1481708533@qq.com,

研究方向: 生殖内分泌与生育力保存。

通信作者: 张学红, Email: zhangxueh@lzu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81960273)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240119.1442.014>

(2024-01-23)

殖系统疾病的研究进展进行综述。

1 VD 的作用途径

$1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生物学效应有基因组与非基因组 2 种途径。VDR 是亲核蛋白,属于类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员;VDR 作为转录因子,能够调节多种内分泌和细胞功能,包括钙代谢^[1]。基因组途径中骨化三醇-VDR 形成复合物,该复合物再与视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异源二聚体,后者移位到细胞核中并与维生素 D 反应元件 (vitamin D response elements, VDRE) 结合,诱导转录共激活物或共抑制物的募集,从而调节靶基因表达。有报道 VDR 调节的人类基因组中的基因超过 3%^[1]。在非基因组途径中,骨化三醇与细胞膜上的 VDR 结合,或与膜相关快速反应类固醇结合蛋白 (membrane-associated rapid response steroidbinding protein, MARRS) 结合,通过跨膜信号转导引起机体多种组织细胞增生、分化和功能的调节,这种快速生物学效应不依赖基因转录,作用迅速但不持久^[4]。

2 VD 与女性生育力

2.1 VD 与卵巢储备的相关性

卵巢储备是指卵巢中卵泡的数量和质量。它有效反映女性排卵能力、性激素分泌能力及生殖潜能,是评价女性生育能力的一个重要指标。临床上一般用促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、窦性卵泡计数 (antral follicle counting, AFC) 和抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 来评估卵巢储备。AMH 属于转化生长因子家族糖蛋白,由卵巢中初级、腔前和小腔卵泡的颗粒细胞产生,且不受月经周期影响。AMH 抑制原始卵泡的募集,减缓卵泡的闭锁和死亡,从而维持卵巢储备。

研究发现,AMH 基因的启动子中有 VDRE,提示 VD_3 影响 AMH 基因的表达, VD_3 可以通过激活 AMH 基因中的 VDRE 来增加 AMH 的产生,影响卵巢储备^[5]。Wojtusik 等^[6]体外培养发现 VD 降低鸡 3~5 mm 和 6~8 mm 卵泡颗粒细胞上 AMH mRNA 的表达,并且呈剂量相关性降低,但对 2 组卵泡颗粒细胞中 FSHR mRNA 的表达和细胞增殖均有显著的促进作用。VDR 敲除雌性小鼠表现为高促性腺激素性腺功能减退,FSH 水平高而雌激素水平低,低水平的 VD_3 与人类原发性卵巢功能不全有关。饮食中补充 VD_3 能改善卵泡活力和生长,以及卵泡 E2 和 P 的产生^[7]。 VD_3 注射可改善卵泡形态和卵泡细胞超微结构 (如细胞连接、内质网和脂滴) 以及血清睾酮水平^[8]。Merhi ZO 等^[9]报道血清 VD_3 水平与 AMH 在 35 岁以下女性中可能存在弱负相关,在 40 岁以上女性中呈弱正相关。Jukic AMZ 等^[10]随机选择华盛顿特区的 527 名 30~49 岁的绝经前妇女,发现 FSH 与 VD_3 呈负相关, $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 每增加 10 ng/mL,尿 FSH 降低 14%。Arefi S 等^[11]研究表明,严重低 VD 水平可能与 VD 缺乏患者卵巢储备减少有关。Bacanagil BH 等^[12]非随机横断面研究中纳入卵巢储备减退

且 VD_3 缺乏症的不孕妇女 62 名,补充 VD 后 FSH 显著降低,补充 VD 可改善卵巢储备标志物,因此 VD 被认为可作为卵巢储备下降和 VD 缺乏不孕症患者的治疗措施。也有些与上述研究结果不一致。Karimi E^[13]的荟萃分析发现,青少年和成年女性中 VD 和卵巢储备标记物之间没有显著关联。Moridi I 等^[14]纳入 24 项研究的系统评价表明,VD 和 AMH 之间的关联复杂,因果关系取决于女性的排卵状态,多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 妇女补充 VD 后血清 AMH 显著降低,而无 PCOS 的排卵妇女补充 VD 后血清 AMH 显著升高。

VD 缺乏可能与卵巢储备有关,对生殖健康有潜在的重要影响。维生素 D 和 AMH 水平之间关联有差异,可能与研究对象的异质性有关,其作用机制需要进一步研究。

2.2 VD 与卵泡发育

早期发育阶段的卵泡卵母细胞,尤其是原始卵泡和初级卵泡有 VDR 蛋白表达^[15]。研究显示 VDR 和 CYP27B1 基因敲除小鼠的卵巢间质组织增加,卵泡发育减弱,黄体缺乏,排卵障碍,这证实了 VD_3 对卵泡发生的影响。当卵泡发育到窦前和窦卵泡阶段时,VDR 在颗粒细胞 (granulosa cells, GC) 中的表达量随卵泡直径增加而增加,添加 VD_3 对 GC 可引起 VDR、类固醇性急性调节因子 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) 和 3β -羟基类固醇脱氢酶 (3β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3β -HSD) mRNA 表达增加。表明 VD 可能直接作用于卵母细胞和 GC,以维持或改变原始卵泡的静止状态,并调节生长卵泡的生长和成熟。

Xu J 等^[16]体外分离恒河猴窦前卵泡并将其培养,添加低浓度 (25 pg/mL) 或高浓度 (100 pg/mL) 的 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。低剂量对卵母细胞生长、窦前卵泡的存活和发育具有积极影响,在达到窦卵泡期后,高剂量更有效,并促进卵泡生长。 VD_3 与早晚期卵泡的生长和发育与颗粒细胞的增殖和分化有关,对卵泡发育作用与剂量和阶段有关。

恒河猴腔前卵泡和窦前卵泡中均表达 25-羟化酶和 11α -羟化酶,分离的恒河猴卵泡在没有 VD 的情况下培养时,卵泡 VDR mRNA 水平降低。补充 VD_3 后,培养卵泡中 VDR mRNA 的表达恢复到体内发育卵泡中观察到的水平^[15]。山羊卵巢颗粒细胞中表达 VDR, VD_3 可能通过调节细胞氧化应激和细胞周期相关基因在颗粒细胞增殖中起重要作用^[17]。对小鼠前成骨细胞和人类淋巴瘤细胞系的研究表明, VD_3 -VDRRXR 复合物所占据的 VDRE 由 VD 的数量控制, VD_3 增强 VD_3 -VDR-RXR 复合物与 VDRE 的结合,可对 VDR 表达产生正反馈,以增强其在卵巢中的内分泌和旁分泌信号。

补充 VD_3 还能提高了环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、雌二醇 (estradiol, E_2) 和孕酮 (progesterone, P4) 水平,降低 AMH 受体 (anti-Müllerian hormone receptor, AMHR) 和 FSHR mRNA 表达量。同时,改善卵泡形态和卵泡细胞超微结构 (如细胞连接、内质网和脂滴) 以及血清睾酮水平^[7-8,18]。VD 参与调节线粒体功能和多种细胞过程,包括三磷酸腺苷合成、钙信号传导、活性氧生成和凋亡,这些对卵泡发育和卵母细胞成熟有关键影响。Lee CT 等^[19]发现在

培养基中补充 VD₃ 可增加 PCOS 小鼠模型颗粒细胞中线粒体 DNA 拷贝数、生物发生和膜完整性,并上调抗氧化和抗凋亡因子的基因表达^[20-21]。

VD 对卵泡细胞和卵母细胞的影响可能直接通过调节其下游因子,也可能间接通过介导促性腺激素作用。需要适当的动物模型进行良好控制的体内外研究,来探索潜在的分子和细胞机制。

3 VD 与生殖系统疾病

3.1 VD 与 PCOS

PCOS 是引起育龄期女性继发闭经和无排卵性不孕的主要原因。PCOS 临床表现高度异质,主要以月经周期异常、排卵异常、雄激素增多以及卵巢多囊样改变为基本特征,同时可伴有肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常等代谢异常,且发生子宫内膜癌、2 型糖尿病、心血管疾病等的远期患病风险也显著增加。研究表明 PCOS 患者 VD₃ 水平普遍降低,表明 VD₃ 缺乏与 PCOS 临床症状之间存在关联。

3.1.1 VD 与高雄激素 卵巢功能性高雄激素血症是 PCOS 的主要症状之一。PCOS 患者下丘脑促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 分泌增加,垂体分泌促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 频率升高,导致循环 LH/FSH 比率升高,卵泡 FSH 敏感性降低,细胞色素 P450 芳香化酶 (CYP19A1) 活性受抑制,阻止雄激素向雌激素的转化,导致正常卵泡发育停止,不形成主导卵泡,表现为稀发排卵或无排卵^[22]。胰岛素直接通过胰岛素受体或通过胰岛素样生长因子 1 受体间接作用,加剧 LH 对卵泡膜细胞的过度刺激^[7,23]。

循环中 VD 水平降低可以下调 CYP19A1 的活性和表达,干扰雄激素向雌激素的转化,雄激素浓度增加会阻止排卵前卵泡成熟,还可能导致卵巢囊肿^[24]。

血清 VD 水平与性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 水平呈正相关^[25]。在超重或肥胖的 PCOS 患者补充 VD 和钙 3 个月后,发现循环中雄激素 (总睾酮、雄烯二酮和硫酸脱氢表雄酮) 显著降低。

随机对照试验表明补充高剂量 VD 不仅对游离睾酮,而且对 SHBG 和游离雄激素指数 (free androgen index, FAI) 产生有利影响^[26]。PCOS 模型大鼠补充 VD 能改善 PCOS 的芳香化酶活性和黄体形成,提高雌激素浓度,对治疗起重要作用。Karadağ C 等^[27]发现补充 VD 可增加 VD 缺乏型 PCOS 女性的胰岛素敏感性和雄激素水平降低,但对 VD 缺乏的非 PCOS 女性没有任何影响。还有些研究认为 VD 与 PCOS 的雄激素浓度无关。Mesinovic J 等^[28]的一项横断面研究发现 PCOS 女性的 VD 代谢物与雄激素之间没有关联。Lazúrová I 等^[29]研究了 VD₃ 缺乏和胰岛素抵抗的 PCOS 妇女补充 VD₃ 的效果,发现 VD₃ 给药不会显著影响雄激素浓度或高雄激素血症的临床特征,但 VD₃ 能增强二甲双胍对 LH/FSH 比率和睾酮水平。此外, Bakhshalizadeh S 等^[30]使用 PCOS 小鼠模型发现 VD₃ 通过调节 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein ki-

nase, AMPK) 调节颗粒细胞中的类固醇生成。

VD 可以通过多种途径调节循环中的雄激素,参与 PCOS 复杂的发病机制,VD₃ 治疗可能改善 PCOS 患者卵泡成熟和排卵。

3.1.2 VD 与胰岛素抵抗 PCOS 妇女中 60%~80% 出现胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), VD₃ 通过胰腺 β 细胞中 VDR 的介导对胰岛素分泌和葡萄糖代谢产生直接作用。胰岛素编码基因的启动子中有 VDRE 序列,VD₃ 增加胰岛素合成和分泌及其受体的表达。VD₃ 对胰岛素敏感性的间接影响取决于细胞内钙水平的调节,这对胰岛素非依赖性组织 (肌肉和脂肪) 中适当细胞信号传导是必要的。此外,它通过抑制促炎细胞因子的产生而增加细胞对胰岛素的敏感性^[24]。

VD₃ 缺乏与葡萄糖清除和胰岛素分泌受损有关。一项荟萃分析报告补充 VD₃ 可能有助于减少 PCOS 患者的 IR 和代谢综合征^[23]。Kotsa K 等^[31]研究结果表明,大多 PCOS 患者的 IR 和肥胖与 VD 缺乏和促性腺激素分泌减少有关。补充 VD 可能改善 IR 并降低血清雄激素,纠正肥胖青少年 VD 缺乏状况与胰岛素敏感性的显著改善相关。Seyyed Abootorabi M 等^[32]发现在 VD 缺乏的 PCOS 患者中补充 VD,可改善空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、脂联素和血清 VD 水平。另外也有结果不同的研究。Ardabili HR 等^[33]研究发现,补充 VD₃ 后,血清胰岛素和葡萄糖浓度、胰岛素敏感性或 HOMA-IR 无显著变化。

值得注意的是,与瘦型 PCOS 患者相比,肥胖患者的 VD₃ 水平显著降低,表明 VD₃ 缺乏可能是肥胖所致。然而,这种关系目前难以明确评估,需要深入研究 VD₃ 分子参与胰岛素作用的相关过程^[23]。

3.1.3 VD 和可溶性晚期糖基化终产物受体 晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end product, AGE) 是葡萄糖对蛋白质、脂质和核酸进行非酶修饰的产物。胰岛素抵抗导致葡萄糖浓度升高,可能以非酶方式改变蛋白质、脂质和核酸形成 AGE。在 PCOS 患者中观察到 AGE 的血浆浓度增加及它们在卵泡颗粒和卵泡膜细胞中的积聚。AGE 是促炎分子,能够通过激活关键的细胞内信号通路诱导氧化应激和促炎细胞因子的产生,可结合其细胞受体参与卵泡异常发育。可溶性晚期糖基化终产物受体 (soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE) 能结合 AGE,防止其对卵泡的损害。

人、动物体内及体外研究发现 AGE 可能与 PCOS 的发病机制和生育结局有关,AGE 及其受体在 PCOS 患者中的作用可以通过补充 VD₃ 来减弱^[34]。Irani M 等^[35]的 1 项研究指出,VD 缺乏的 PCOS 患者和对照组妇女口服 VD₃ 治疗 8 周后 2 组血清 25OH-D₃ 明显增加,PCOS 患者 AMH 浓度显著下降,sRAGE 水平明显增加,但在无 PCOS 的对照组中,没有观察到这些变化。

VD₃ 可以调节 PCOS 患者的卵泡发育与成熟、类固醇激素的分泌和代谢综合征的发生,体内充足的 VD₃ 水平助于改善 PCOS 的临床症状及生育状况。

3.2 VD 与卵巢早衰

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是 40 岁之前因自身免疫损伤或遗传易感性等因素导致卵巢储备过早耗尽卵巢功能丧失。典型的 POF 症状包括闭经、高促性腺激素和低雌二醇水平, 以及血浆中 AMH 浓度降低。对患有 POF 的女性的研究表明, VD_3 缺乏与 FSH 水平呈负相关, 考虑到 VD_3 对卵巢储备标志物 AMH 合成的影响, VD_3 可能参与 POF 的发生。另一方面, Ersoy E 等^[36]2014 年在土耳其的一项研究发现 POF 患者特征性激素水平 (高 FSH 和 LH 水平, 低雌二醇水平) 与 VD_3 浓度没有关系。

VD_3 缺乏是否导致 POF 的发生尚有争议, 有待多中心合作, 开展进一步研究。

3.3 VD 与子宫肌瘤

子宫肌瘤是起源于平滑肌细胞的女性生殖器官中最常见的一种良性肿瘤。VD 缺乏被认为是子宫肌瘤的危险因素。VD 缺乏症与子宫肌瘤的高发病率相关, Sharan 等^[37]体外试验中用 VD 培养人子宫平滑肌瘤 (human uterine leiomyoma, HuLM) 细胞 120 h, 与对照组相比, 在 1 mmol/L 时抑制 HuLM 细胞的生长 47%, 在 0.1 mmol/L 时抑制 38%。VD 抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的活化, 下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, BCL-2)、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达, 并抑制儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 表达和酶活性。VD 还可通过抑制转化生长因子- $\beta 3$ (transforming growth factor- $\beta 3$, TGF- $\beta 3$) 的表达来减少子宫肌瘤的纤维化。与 VD 不足的女性相比, VD 充足的女性纤维瘤的患病率估计降低 32%^[38-39]。子宫肌瘤的生长取决于未充分降解的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的增殖和沉积, VD 还将作为金属蛋白酶 (MMP-2 和 MMP-9) 的表达和激活的调节剂, 参与 ECM 的降解。

VD 缺乏似乎是子宫肌瘤的一个重要风险因素, VD 能够抑制子宫肌瘤细胞的生长增殖。这些发现表明 VD 在子宫肌瘤临床治疗中有潜在作用。

3.4 VD 与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 一种雌激素依赖的慢性炎症, 主要影响育龄妇女, 典型症状有痛经、性交困难、子宫不规则出血、慢性盆腔疼痛、不孕等。EM 的病因复杂, 有研究报道 EM 患者腹膜液中炎症细胞因子、中性粒细胞、巨噬细胞和 TNF- α 增加。

VDR 在生殖系统广泛表达, VD 抑制淋巴细胞增殖和免疫球蛋白的合成、抑制促炎转录因子发挥作用和细胞因子的产生, 由此提示 EM 和 VD 系统之间可能存在联系。Miyashita M 等^[40]的体外研究表明, 严重 EM 患者血清 VD 水平明显低于对照组和轻度 EM 患者。一项关于 EM 患者 VD 状况的 Meta 分析显示, 与对照组相比 EM 患者的 VD 水平较低, VD 水平与 EM 严重程度存在负相关性, VD 缺乏是 EM 的潜在危险因素^[41]。有研究对 135 例 EM 患者与 90 例对照比较, 发现

EM 组 VD 水平显著降低, 且 VD 水平不足与出现中度或重度盆腔疼痛有关。Baek JC 等^[42]观察到 EM 的严重程度与血清总 VD 水平呈弱负相关。也有研究认为血清 VD 在 EM 与对照组间没有明显差异。Delbandi AA 等^[43]证实 VD 在体外显著增加异位和在位 EM 基质细胞黏附, 同时减少其侵袭和增殖。VD 治疗可导致异位 EM 基质细胞产生 IL-6 的显著降低, 但对 IL-8 的产生没有明显影响。VD 还导致 Bcl-2、Bcl-xL 和 VEGF-A 基因表达明显下降, 提示 VD 在 EM 治疗中有潜在作用。

3.5 VD 与卵巢癌

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性健康。流行病学研究表明, 卵巢癌的发生与暴露于 UVB 辐射呈负相关, 而 UVB 辐射是皮肤中合成 VD_3 所必需的, 这表明 VD_3 参与卵巢癌发病。有研究显示卵巢癌患者血浆 VD_3 浓度明显低于对照组, 此外, VD_3 水平低于 10 ng/mL 患者的生存率在统计学上较低, 适当补充 VD_3 可降低患病风险, VD_3 缺乏可能对具侵袭性的癌症患者产生较大的影响^[44]。 VD_3 的抗肿瘤作用可能是通过影响细胞周期调节蛋白 (p21、p27、细胞周期蛋白) 抑制细胞增殖, 还可能抑制 G₂/M 期细胞周期, 增强生长抑制和 DNA 损伤基因 (growth arrest and DNA damage inducible gene, Gadd45) 蛋白的表达, 诱导卵巢癌细胞死亡。 VD_3 还抑制肿瘤血管生成和转移。此外它影响癌细胞中的葡萄糖和脂肪酸代谢。

目前认为 VDR 基因多态性增加卵巢癌的风险, 5' 端的 FokI f 等位基因比 F 等位基因合成更长氨基酸序列的 VDR 蛋白, 这种突变型 VDR 蛋白对 $1\alpha, 25-(OH)_2D_3$ 的反应较差并且转录活性较低^[45]。

VD 在卵巢癌内的作用已被广泛研究, VD 通过调节细胞增殖和代谢在预防癌症方面起着重要作用, VD 状态可能是卵巢癌患者预后的独立预测指标, 其缺乏会导致患卵巢癌的风险增加, 合理补充可能是预防癌症的有效方法之一。

4 VD 与子宫内膜容受性

子宫内膜容受性是子宫内膜对胚胎的接受能力, 当子宫内膜容受性存在缺陷, 会影响胚胎的着床, 导致不孕症的发生或妊娠丢失。

VD_3 被认为对植入过程有积极影响。HOXA10 是负责子宫内膜容受性的主要基因, 在植入窗口期表达增加并调节蜕膜化的基因, 缺乏该基因的情况下, 胚胎不能植入。有研究发现 VDR 诱导 HOXA10 的表达升高, VD 与 VDR 通过调节 HOXA10 基因表达发挥生理效应, 参与子宫内膜免疫应答和刺激子宫内膜蜕膜化参与胚胎植入过程^[46]。

在 VDR 基因敲除小鼠中, 不仅可以看到卵泡发育受损, 性腺功能障碍, 芳香酶表达和活性降低及妊娠并发症, 还发现子宫发育不全。Rajaei S 等^[47]用 $1\alpha, 25-(OH)_2D_3$ 处理重复植入失败 (repeated implantation failure, RIF) 与正常生育妇女的全子宫内膜细胞 (whole endometrial cells, WEC) 和子宫内膜基质细胞 (endometrial stromal cells, ESC), 发现 $1\alpha, 25-$

(OH)₂D₃下调2组WEC中细胞因子的产生,但IL-8升高。IL-8诱导子宫内膜细胞中ESC增殖并上调Fas配体的表达,促血管生成因子发挥作用。IL-8的这些特征表明,RIF组1 α ,25-(OH)₂D₃介导的IL-8分泌上调对这类患者有益,VD₃对植入过程有积极影响。

5 VD与体外受精结局的关系

近年来VD水平对辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)结局的影响成为生殖领域的研究热点。VD缺乏在不孕妇女中相当普遍,前瞻性研究中,血清VD浓度与接受IVF治疗患者获得的成熟卵母细胞数量和卵母细胞受精率呈正相关。Antunes等研究发现卵泡液VD₃浓度在不孕症诊断中没有差异,HCG日较低的VD₃组的卵泡较多和血清雌二醇浓度较高,提示较低的卵泡VD₃浓度对卵巢刺激的更好反应,表现为更多的大卵泡^[48]。Tian M等^[49]2017年在中国的一项横断面研究根据血清VD₃四分位数进行分类,VD₃水平最高的组正常受精率最高,VD水平与体外受精后的临床妊娠率、活产率无关。Hayder对218名ART女性的回顾性队列研究发现血清VD水平与体外受精成功率之间存在正相关性^[50]。一项针对100名女性进行的168个ART治疗周期的研究发现血清VD₃浓度与受精率呈正相关,而与其他助孕结局无关。也有研究认为,游离的VD₃在反映怀孕期间VD的状态方面比总VD₃更准确。但是有一些研究没有明确血清或卵泡液VD水平与IVF结果(获得的卵母细胞数量、卵母细胞受精率和胚胎质量)之间的显著关系^[44]。

此外,有研究表明不孕妇女VDR TaqI等位基因多态性与卵巢刺激后的卵泡数有关,TaqI TC/CC基因型患者的卵泡数较低,取回的卵泡数量与卵泡内E₂浓度之间的比率更高^[48]。

VD与ART的临床妊娠结局的相关性尚不明确。此外,大多数研究目前只分析了血清VD₃水平,缺乏关于卵泡液或卵泡及卵母细胞中活性形式1 α ,25-(OH)₂D₃水平的数据,不一致的研究结果可能与患者或/和医疗方案的异质性有关。

综上所述,VD在女性生殖系统中有关键作用,对卵泡发育和卵巢储备、内膜容受性、ART结局等方面都具有积极的作用。对生殖系统疾病,尤其是PCOS的激素及代谢状态有重要调节作用,补充VD有利于子宫肌瘤、子宫内膜异位症、卵巢癌的预防和治疗。VD缺乏是全球的一个主要公共卫生问题,需要更多地研究确定女性生殖健康和生育所需的最低VD水平,指导合理补充VD。

参 考 文 献

- [1] Morgante G, Darino I, Spanò A, et al. PCOS physiopathology and vitamin D deficiency: biological insights and perspectives for treatment[J]. J Clin Med, 2022, 11(15): 4509.
- [2] Fichera M, Török P, Tesarik J, et al. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives[J]. Int J

Food Sci Nutr, 2020, 71(3): 276–285.

- [3] Chu J, Gallos I, Tobias A, et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and Meta-analysis[J]. Hum Reprod Oxf Engl, 2018, 33(1): 65–80.
- [4] 陈春艳, 郑丽彬, 王雁玲, 等. 维生素D对母胎界面肾素的调节作用研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(6): 1021–1027.
- Chen CY, Zheng LB, Wang YL, et al. Regulatory effect of vitamin D on renin expression at maternal–fetal interface[J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2022, 53(6): 1021–1027.
- [5] Rogenhofer N, Jeschke U, von Schönfeldt V, et al. Seasonal dynamic of cholecalciferol (D3) and anti-Muellerian hormone (AMH) with impact on ovarian response and IVF/ICSI[J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 306(1): 219–228.
- [6] Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates anti-Mullerian hormone expression in granulosa cells of the hen[J]. Biol Reprod, 2012, 86(3): 91.
- [7] Behmanesh N, Abedelahi A, Charoudeh HN, et al. Effects of vitamin D supplementation on follicular development, gonadotropins and sex hormone concentrations, and insulin resistance in induced polycystic ovary syndrome[J]. Turk J Obstet Gynecol, 2019, 16(3): 143–150.
- [8] Kuyucu Y, Sencar L, Tap Ö, et al. Investigation of the effects of vitamin D treatment on the ovarian AMH receptors in a polycystic ovary syndrome experimental model: an ultrastructural and immunohistochemical study[J]. Reprod Biol, 2020, 20(1): 25–32.
- [9] Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: women's interagency HIV study[J]. Fertil Steril, 2012, 98(1): 228–234.
- [10] Jukic AMZ, Steiner AZ, Baird DD. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in premenopausal women[J]. Menopause N Y N Y, 2015, 22(3): 312–316.
- [11] Arefi S, Khalili G, Iranmanesh H, et al. Is the ovarian reserve influenced by vitamin D deficiency and the dress code in an infertile Iranian population? [J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 62.
- [12] Bacanakgil BH, İlhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve[J]. Medicine, 2022, 101(6): e28796.
- [13] Karimi E, Arab A, Rafiee M, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin D and ovarian reserve[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16005.
- [14] Moridi I, Chen A, Tal O, et al. The association between vitamin D and anti-müllerian hormone: a systematic review and Meta-analysis[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1567.
- [15] Xu J, Lawson MS, Xu FH, et al. Vitamin D3 regulates follicular development and intrafollicular vitamin D biosynthesis and signaling in the primate ovary[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1600.
- [16] Xu J, Hennebold JD, Seifer DB. Direct vitamin D3 actions on rhesus macaque follicles in three-dimensional culture: assessment of follicle survival, growth, steroid, and antimüllerian hormone production[J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1815–1820.
- [17] Yao X, Zhang G, Guo Y, et al. Vitamin D receptor expression and potential role of vitamin D on cell proliferation and steroidogenesis in goat ovarian granulosa cells[J]. Theriogenology, 2017, 102: 162–173.

- [18] Xu FH, Wolf S, Green O, et al. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation[J]. *Reproduction*, 2021, 161 (6) : R129–R137.
- [19] Lee CT, Wang JY, Chou KY, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates the effects of sublethal BPA on mitochondrial function via activating PI3K–Akt pathway and 17 β -estradiol secretion in rat granulosa cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185:200–211.
- [20] Safaei Z, Bakhshalizadeh SH, Nasr Esfahani MH, et al. Effect of vitamin D₃ on mitochondrial biogenesis in granulosa cells derived from polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Fertil Steril*, 2020, 14(2) : 143–149.
- [21] Safaei Z, Bakhshalizadeh S, Nasr-Esfahani MH, et al. Vitamin D₃ affects mitochondrial biogenesis through mitogen-activated protein kinase in polycystic ovary syndrome mouse model[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9):6113–6126.
- [22] Kalyanaraman R, Pal L. A narrative review of current understanding of the pathophysiology of polycystic ovary syndrome: focus on plausible relevance of vitamin D[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9) : 4905.
- [23] Kaminska K, Grzesiak M. The relationship between vitamin D₃ and insulin in polycystic ovary syndrome: a critical review[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2021, 72(1) : 13–22.
- [24] Grzesiak M. Vitamin D₃ action within the ovary: an updated review[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(3) : 371–378.
- [25] Li YK, Wang J, Yang JM, et al. The correlation between vitamin D, glucose homeostasis and androgen level among polycystic ovary syndrome patients: a cross-sectional study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(3) : 235–239.
- [26] Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(1) : 1–5.
- [27] Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(2) : 270–277.
- [28] Mesinovic J, Teede HJ, Shorakae S, et al. The relationship between vitamin D metabolites and androgens in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5) : 1219.
- [29] Lazúrová I, Lazúrová Z, Figurov J, et al. Relationship between steroid hormones and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(3) : 457–465.
- [30] Bakhshalizadeh S, Amidi F, Shirazi R, et al. Vitamin D₃ regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(4) : 183–193.
- [31] Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, et al. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(3) : 1053–1058.
- [32] Seyyed Abootorabi M, Ayremlou P, Behrooz-Lak T, et al. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(6) : 489–494.
- [33] Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency[J]. *Nutr Res*, 2012, 32(3) : 195–201.
- [34] Merhi Z, Kandaraki EA, Diamanti-Kandaraki E. Implications and future perspectives of AGEs in PCOS pathophysiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(3) : 150–162.
- [35] Irani M, Minkoff H, Seifer DB, et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5) : E886–890.
- [36] Ersoy E, Ersoy AO, Yildirim G, et al. Vitamin D Levels in Patients with Premature Ovarian Failure[J]. *Ginekol Pol*, 2016, 87(1) : 32–36.
- [37] Sharan C, Halder SK, Thota C, et al. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1) : 247–253.
- [38] Ciebia M, Esfandiyari S, Siblini H, et al. Nutrition in gynecological diseases: current perspectives[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4) : 1178.
- [39] Fichera M, Török P, Tesarik J, et al. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2020, 71(3) : 276–285.
- [40] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ on endometriosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6) : 2371–2379.
- [41] Qiu YC, Yuan S, Wang HJ. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(1) : 141–152.
- [42] Baek JC, Jo JY, Lee SM, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2019, 46(3) : 125–131.
- [43] Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, et al. 1,25-dihydroxy vitamin D₃ modulates endometriosis-related features of human endometrial stromal cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(4) : 461–473.
- [44] Farzadi L, Khayatizadeh Bidgoli H, Ghojizadeh M, et al. Correlation between follicular fluid 25-OH vitamin D and assisted reproductive outcomes[J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(6) : 361–366.
- [45] Guo H, Guo J, Xie W, et al. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1) : 71.
- [46] Ersahin SS, Ersahin A. Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with endometrial HOXA10 mRNA expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(10) : 3483–3486.
- [47] Rajaei S, Mirahmadian M, Jeddi-Tehrani M, et al. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on cytokine production by endometrial cells of women with repeated implantation failure[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(11) : 906–911.
- [48] Antunes RA, Mancebo ACA, Reginatto MW, et al. Lower follicular fluid vitamin D concentration is related to a higher number of large ovarian follicles[J]. *Reprod BioMedicine Online*, 2018, 36(3) : 277–284.
- [49] Tian M, Zeng SM, Cai SF, et al. 25(OH) VitD and human endocrine and functional fertility parameters in women undergoing IVF/ICSI[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:986848.
- [50] Hasan HA, Barber TM, Cheaib S, et al. Preconception vitamin D level and *in vitro* fertilization: pregnancy outcome[J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(4) : 235–239.