

维生素 D 与多囊卵巢综合征关系的研究进展

程智玲¹, 易童², 余晓霞¹

(1. 重庆市中医院道门口院内分泌科, 重庆 400010, 2. 重庆大学附属中心医院泌尿外科, 重庆 400010)

【摘要】多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种与女性内分泌代谢相关的疾病。其临床主要表现为月经紊乱、高雄激素血症、胰岛素抵抗、卵巢多囊样改变等。近些年来,相关学者不断深入研究维生素 D 与 PCOS 发生发展的关系,发现体内维生素 D 含量可以影响 PCOS 的代谢紊乱、生殖功能障碍等症状。提高体内维生素 D 含量,有益于改善 PCOS 带来的相关症状。现对维生素 D 与 PCOS 之间关系的相关研究进行综述。

【关键词】多囊卵巢综合征;维生素 D;研究进展

【中图分类号】R588.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-31

Research progress on the correlation between vitamin D and polycystic ovary syndrome

Cheng Zhiling¹, Yi Tong², Yu Xiaoxia¹(1. Department of Endocrinology, Daomenkou Branch of Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital;
2. Department of Urology, Chongqing University Central Hospital)

【Abstract】Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a disease related to female endocrine metabolism. Its main clinical manifestations are menstrual disorder, hyperandrogenemia, insulin resistance and polycystic ovarian changes. In recent years, relevant scholars have conducted in-depth studies on the relationship between vitamin D and the development of PCOS, and found that the vitamin D content in the body can affect the metabolic disorder, reproductive dysfunction, and other symptoms of PCOS. Vitamin D supplementation is beneficial to improve the symptoms of PCOS. In this paper, the relationship between vitamin D and PCOS is reviewed.

【Key words】polycystic ovary syndrome; vitamin D; research progress

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者主要集中在青春期及育龄期,然而 PCOS 给女性健康带来的影响却并不局限于青春期及育龄期。从常见的月经周期紊乱、痤疮、多毛、肥胖,到严重的子宫内膜疾病、不孕,再到心血管、乳腺等出现相应病变,还有贯穿患者一生的心理情绪问题,这些都严重威胁女性健康和生命质量^[1]。

维生素 D(vitamin D, VD)是人体代谢不可或缺的一种类固醇激素,主要由皮肤经阳光照射产生;饮食及膳食补充剂现已成为人体维生素 D 的其他来源。其中,维生素 D₂ 由植物或酵母中含有的麦角固醇经紫外线照射而成,维生素 D₃ 由人皮下的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射而成^[2]。在肝脏和肾脏

中,无活性的维生素 D 经过 2 次连续的羟基化反应,生成有活性的维生素 D,即 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂-VitD₃]或骨化三醇。1,25-(OH)₂-VitD₃ 循环浓度最高,半衰期长,且不受体内钙含量影响,因此可代表体内维生素 D 的状况,用以评估体内维生素 D 的营养状态^[3-5]。维生素 D 对维持健康的矿物质和骨骼代谢至关重要,不仅刺激肠道对钙、磷的吸收,调节骨代谢,还可通过其活性代谢物骨化三醇的内分泌作用负调控甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌。维生素 D 也拥有与矿物质和骨代谢无关的其他效应,包括调节血压、心血管并发症的预防、调节免疫、调节胰岛素的产生、预防糖尿病、预防某些癌症、肾脏保护等^[2]。

1 维生素 D 与 PCOS 患者临床特征的关系

1.1 维生素 D 与 PCOS 患者高雄激素血症的关系

1 项纳入 120 例 PCOS 患者的研究发现,体内 1,25-(OH)₂-

作者简介:程智玲, Email: czl890512@sina.com,

研究方向:内分泌及代谢疾病。

通信作者:余晓霞, Email: 863757947@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81270913)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201014.1241.014.html>

(2020-10-14)

VitD₃ 的水平与睾酮、脱氢表雄酮、雄烯二醇、黄体生成素/促卵泡生成激素比值没有明显相关性^[6],与体内性激素结合球蛋白水平正相关,与游离雄激素指数负相关^[7]。另一项对 100 例多囊卵巢综合征女性的研究表明,肥胖多囊卵巢综合征患者体内 1,25-(OH)₂-VitD₃ 与睾酮和脱氢表雄酮水平呈负相关^[8]。然而,最近的一项研究未观察到 1,25-(OH)₂-VitD₃ 水平与高雄激素标志物之间有任何联系^[9]。由于目前 PCOS 高雄激素血症的发生机制尚未完全阐明,而各项研究所纳入样本特征不尽相同,所得出的关于维生素 D 与 PCOS 患者高雄激素之间的关系结论并不一致。因此,目前尚不能说明维生素 D 水平与 PCOS 患者高雄激素血症存在一对一的因果关系。

1.2 维生素 D 与 PCOS 患者生殖功能的关系

不孕不育是公共卫生领域的一个热门话题,影响着全世界约 4 850 万对夫妇。不孕不育除了增加医疗系统的负荷,给患者及家属也带来严重的心理问题,治疗过程中产生的费用也给家庭带来巨大的经济压力^[10]。女性不孕很多是因为曾经患过 PCOS。在动物或人类身上进行的研究表明,维生素 D 可能在女性生育能力中发挥作用^[11]。流行病学数据表明,人类生殖能力具有季节性,而维生素 D 水平的季节性变化可能是其中一方面因素。最近的一项回顾性队列研究表明,与 25-羟维生素 D 水平 <20 ng/mL 的 PCOS 不孕妇女相比,25-羟维生素 D 水平足够(>30 ng/mL)的 PCOS 不孕妇女更有可能实现排卵。此外,成功活产的妇女的 25-羟维生素 D 水平比未成功活产的妇女高^[12]。因此,对于一个不孕的 PCOS 患者来说,体内维生素 D 若维持在一个合适水平,可能会改善患者的不孕症状。一项前瞻性队列研究评估了 PCOS 的生殖参数,发现 25-羟维生素 D 缺乏症(<25 nmol/L)是接受柠檬酸克罗米芬(clomiphene citrate,CC)刺激的无排卵不孕症 PCOS 妇女卵泡发育和妊娠的重要预测参数^[13]。

在维持卵巢储备与改变卵泡对促卵泡生成激素的敏感性方面,有一个重要的影响激素,称为抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)。正常女性血清中 AMH 的含量仅占患者血清中 AMH 含量的 30%~50%。在体外进行进一步的基础实验也已明确,AMH 基因启动子序列中有部分区域存在维生素 D 的反应元件。对动物进行相关实验已经证实维生素 D 与 AMH 之间存在联系,骨化三醇显著降低 AMH 信使 RNA 在母鸡颗粒细胞培养中的表达,而增加促卵泡生成激素受体基因的表达,表明维生素 D 在卵泡发育和选择中的积极作用。另一项临床研究发现,联合维生素 D 用药组与单独以短效避孕药治疗组相比,血清 AMH 水平无明显差异($P>0.05$),但补充维生素 D 的患者与未补充维生素 D 患者相比,其 AMH 下降更为明显^[14]。

也有研究表明,骨化三醇可影响人绒毛膜促性腺激素

(human chorionic gonadotropin,HCG)的合成,并刺激人胎盘细胞合成雌二醇和孕酮^[15-16]。同时有报道指出,人胎盘催乳素(human placental prolactin,HPL)的表达受骨化三醇调节^[17]。此外,人足月胎盘滋养细胞表达 calbindin-D28k (CaBP28k)。CaBP28k 属于一类大型钙结合蛋白,可能与滋养细胞的钙转运或细胞发育有关^[18]。此外,最近的一项研究表明,维生素 D 对绒毛外滋养层植入具有直接和有益的作用^[19]。考虑到维生素 D 缺乏可能通过绒毛外滋养层植入不足而增加子痫前期和胎儿生长受限的风险,适量补充维生素 D 或许可预防这些并发症。最后,人子宫内间质细胞与骨化三醇共培养后,Homeobox A10(HOXA10)基因表达增加,这对胚胎着床过程至关重要。

尽管目前缺乏关于维生素 D 与 PCOS 患者生殖功能相关的高质量随机对照研究,两者之间的因果联系及相关机制也并未完全阐明,但维生素 D 对改善 PCOS 患者生殖功能的潜在防治价值仍值得关注。

1.3 维生素 D 与 PCOS 患者胰岛素抵抗的关系

随着研究的不断深入,发现维生素 D 与 PCOS 患者代谢紊乱的症状存在关系,胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)的发病机制中就涉及维生素 D。维生素 D 与 IR 之间的联系有以下几个方面:①维生素 D 可提高胰岛素受体表达,提高胰岛素对葡萄糖转运的反应性^[20];②维生素 D 可以拮抗炎症反应;③对于人胰岛素基因中的维生素 D 反应元件,1,25-(OH)₂-VitD₃ 可以将其激活并促进转录的发生^[21]。此外,维生素 D 可以调节体内钙离子的含量,在胰岛素反应组织中,这一点对于维持胰岛素发挥相关作用十分重要^[21]。另一方面,肥胖因素或许影响维生素 D 与 IR 之间的关系。临床病例显示多数 PCOS 患者体质量过高,体质指数已达超重甚至肥胖水平。超重及肥胖与 IR 之间本就密切相关,而体内 1,25-(OH)₂-VitD₃ 的含量又受体质量影响,因为脂溶性维生素只能存在于脂肪组织中,且不同体质指数的 PCOS 患者机体代谢也存在不同^[22]。由于维生素 D 受体在肌肉、胰腺、脂肪等多个组织中均有表达,并且 IR 受多种因素影响,不同研究在设计时并非将所有相关因素完全纳入,因此目前维生素 D 影响 PCOS 患者 IR 的相关机制仍未完全阐明。

2 维生素 D 受体基因多态性与 PCOS 的关系

对于体内维生素 D 引起的多种生物学效应^[7],维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)的表达水平是一个重要的控制效应因素。相关学者研究 VDR 基因多态性在 PCOS 患者机体代谢和内分泌方面的作用,发现受体基因若发生变异,会对 PCOS 产生影响。在改变年龄、体质指数等因素后,VDR-Apa146、47 和 BsmI gene47 多态性与 PCOS 风险增加相关。根

据最新的病例对照研究结果,对于西里西亚患者来说,典型的 PCOS 表型与 VDR 基因多态性(TaqI、ApaI、BsmI、FokI)没有关系^[24]。在印度进行此项研究也获得了相同的结论。但是体内睾酮的含量和患者是否不孕这 2 种情况,则分别与 Cdx2 和 FokI 这 2 个基因发生变异存在关联^[25]。还有研究证实 VDR 基因 rs757343 多态性与女性患 PCOS 的风险之间无任何联系^[26-27]。患者体内的睾酮含量受 VDR-ApaI 基因多态性的影响;若基因 VDR-Cdx2 发生变异,胰岛素敏感性也会受到影响^[28]。由于目前技术水平和理论成果的局限性,VDR 基因的多态性与 PCOS 的出现、进展之间的相互关系并没有得到确切的证明。

3 补充维生素 D 对 PCOS 患者的影响

部分干预性研究探讨了维生素 D 在 PCOS 代谢和生殖方面的治疗意义^[29-30]。同时,最近有些研究的荟萃分析显示,除了维生素 D 对降低血清甘油三酯的影响,暂不能支持维生素 D 治疗 PCOS 其他代谢紊乱的疗效^[31-32]。根据高雄激素血症标记物,一项荟萃分析得出结论,维生素 D 治疗可以改善卵泡发育和月经周期,特别是与二甲双胍联合治疗^[32],另一项没有发现有益的效果^[31]。最近研究表明,维生素 D 可能通过新的途径参与 PCOS 发病,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)在 PCOS 的发生发展过程中发挥作用^[33-34]。AGEs 与其受体的相互作用诱导促炎症基因激活,导致细胞损伤^[35]。目前尽管关于补充维生素 D 相关研究的现有文献数据很多,但其结果不一致,而且关于补充维生素 D 对 PCOS 的代谢和生殖的影响也没有明确的结论。上述干预研究受到若干限制,这在一定程度上解释了其结果缺乏明显的一致性,比如样本量不够,缺乏随机性和分配隐蔽性,因此增加了选择偏差的风险。在基线时患者的 25-羟维生素 D 状况、25-羟维生素 D 评估所用的方法、给药方案和干预配方、持续时间、联合治疗的使用等方面存在很大的异质性,所有这些都可能导致观察结果的差异。此外,这些研究在不同国家和不同季节进行,这些因素也可能影响结果。使用单一的基线维生素 D 测量可能不能反映长期维生素 D 状况,这也可能影响干预研究的有效性^[36]。

4 总 结

根据现阶段获得的研究结果,对于 PCOS 患者来说,体内维生素 D 的含量与疾病的发展存在关联。虽然已经明确维生素 D 与该疾病有关系,但对于维生素 D 影响力的大小,由于目前研究水平有限,学者们仍无法得出肯定的结论。部分患者治疗时补充维生素 D,内分泌代谢紊乱等症状可以得到

改善,而且可以提高生育能力。即便如此,学者们也无法肯定治疗同时服用维生素 D 一定能显著提高疗效。尽管维生素 D 市场价格便宜,患者服用后身体耐受性好,但对于每一个个体来说,体内维生素 D 含量维持在何种水平可以取得最佳治疗效果,目前尚无定论,这需要更高质量的随机对照研究及更深入的相关机制研究为维生素 D 的临床应用提供更权威的证据。

参 考 文 献

- [1] Nandi A, Chen Z, Patel R, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 123-147.
- [2] Ureña-Torres P, Souberbielle JC. Pharmacologic role of vitamin D natural products[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(2): 278-285.
- [3] Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D₂, vitamin D₃, and vitamin D analogs[J]. *Ann Rev Nutr*, 2013, 33: 23-44.
- [4] Shieh A, Chun RF, Ma C, et al. Effects of high-dose vitamin D₂ versus D₃ on total and free 25-hydroxyvitamin D and markers of calcium balance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 3070-3078.
- [5] Batacchi Z, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, et al. Effects of vitamin D₂ supplementation on vitamin D₃ metabolism in health and CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(9): 1498-1506.
- [6] Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(10): 577-583.
- [7] Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Metabolism*, 2011, 60(10): 1475-1481.
- [8] Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280(4): 559-563.
- [9] Paterakis TS, Diamanti-Kandaraki E. Aspects of cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Curr Obes Rep*, 2014, 3(4): 377-386.
- [10] Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys[J]. *PLoS Med*, 2012, 9(12): e1001356.
- [11] Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(3): 225-235.
- [12] Pal L, Zhang H, Williams J, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 3027-3035.
- [13] Ott J, Wattar L, Kurz C, et al. Parameters for calcium metabolism

- in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation; a prospective cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(5):897-902.
- [14] 陈瑞利. 维生素 D 对 PCOS 患者 AMH, 胰岛素代谢水平及促排卵的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [15] Barrera D, Avila E, Hernández G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2008, 6:3.
- [16] Barrera D, Avila E, Hernández G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103(3-5):529-532.
- [17] Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, et al. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells[J]. *J Cell Sci*, 1991, 98(Pt3):333-342.
- [18] Belkacemi L, Gariépy G, Mounier C, et al. Expression of calbindin-D28k (CaBP28k) in trophoblasts from human term placenta[J]. *Biol Reprod*, 2003, 68(6):1943-1950.
- [19] Chan SY, Susarla R, Canovas D, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion *in vitro*[J]. *Placenta*, 2015, 36(4):403-409.
- [20] Du H, Daftary GS, Lalwani SI, et al. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(9):2222-2233.
- [21] Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6):2017-2029.
- [22] Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxy vitamin D₃[J]. *Cell Biochem Funct*, 2002, 20(3):227-232.
- [23] Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(3):343-350.
- [24] Jedrzejuk D, Łaczmański Ł, Milewicz A, et al. Classic PCOS phenotype is not associated with deficiency of endogenous vitamin D and VDR gene polymorphisms rs731236(TaqI), rs7975232(ApaI), rs1544410(BsmI), rs10735810(FokI); a case-control study of lower Silesian women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(12):976-979.
- [25] Dasgupta S, Dutta J, Annamaneni S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome among Indian women[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 142(3):276.
- [26] Ranjzad F, Mahmoudi T, Shemirani AI, et al. A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(3):2313-2319.
- [27] Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Daneshpour MS, et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS[J]. *Gene*, 2013, 515(1):193-196.
- [28] Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(5):741-749.
- [29] Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, et al. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome; a pilot study[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009, 48(2):142-147.
- [30] Pal L, Berry A, Coraluzzi L, et al. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12):965-968.
- [31] He C, Lin Z, Robb SW, et al. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2015, 7(6):4555-4577.
- [32] Fang F, Ni K, Cai Y, et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2017, 26:53-60.
- [33] Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 69(4):634-641.
- [34] Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(1):135-145.
- [35] Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. RAGE; a novel biological and genetic marker for vascular disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(8):621-637.
- [36] Karras SN, Anagnostis P, Naughton D, et al. Vitamin D during pregnancy: why observational studies suggest deficiency and interventional studies show no improvement in clinical outcomes? A narrative review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(12):1265-1275.

(责任编辑:唐秋姗)