

# MicroRNA 调控卵巢颗粒细胞功能的研究进展

何晓<sup>1</sup>, 沈豪飞<sup>1</sup>, 姚莹<sup>1</sup>, 张学红<sup>2\*</sup>

作者单位:1. 730000 甘肃 兰州, 兰州大学第一临床医学院;2. 730000 甘肃 兰州, 兰州大学第一医院生殖医学专科医院

作者简介:何晓, 兰州大学妇产科专业研究生在读, 主要研究方向为辅助生殖技术、女性不孕症

\* 通信作者, E-mail: zhangxueh@lzu.edu.cn

【关键词】颗粒细胞; MicroRNA; 凋亡; 增殖; 类固醇激素

【中图分类号】R 711.75; Q 752 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)09-057-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.14

卵巢颗粒细胞在卵泡形成窦腔时, 分化为卵丘细胞(cumulus cells, CC)和壁层颗粒细胞(mural granulosa cells, MGC)。CC突起的尖端穿过透明带, 终止于卵母细胞膜, 从而形成卵丘-卵母细胞复合体。CC通过缝隙连接与卵母细胞进行双向信息传递, 进而有助于卵母细胞的成熟、受精与早期胚胎发育<sup>[1]</sup>。MGC表面存在多种受体, 并且能够分泌多种激素和细胞因子, 以自分泌和旁分泌的方式调节卵泡生长发育和成熟<sup>[2]</sup>。研究表明, 在卵母颗粒细胞复合物中加入颗粒细胞可改善卵母细胞的代谢, 有助于其在体外生长<sup>[3]</sup>。还有其他实验支持颗粒细胞质量的下降和凋亡的增多会影响卵母细胞质量以及受精率和妊娠率<sup>[4]</sup>。由此可见, 对颗粒细胞功能的研究很必要。MicroRNA(miRNA)是一类高度保守的小型非编码RNA, 大小一般为18~24个核苷酸, 通过互补结合其靶基因的3'非翻译区(3'UTR), 从而参与转录后水平的基因调控, 调节细胞的增殖、分化、凋亡、肿瘤形成等生物学过程。目前在生殖领域中, 对其研究主要集中在以下三个方面: ① miRNA调节卵母细胞发育和成熟的方式<sup>[5]</sup>。② miRNA在卵母细胞和颗粒细胞双向通信过程中的作用<sup>[1]</sup>。③ miRNA在子宫内膜异位症等生殖疾病中的作用<sup>[6]</sup>。在查阅大量文献后发现, 之前研究大多停留在miRNA在卵巢颗粒细胞不同阶段中的差异性表达, 以及对细胞功能的影响, 但具体调控机制和下游因子改变的认识较浅, 因此本文就近年来miRNA在颗粒细胞凋亡、增殖和类固醇激素合成中的作用和调控机制予以综述。

## 1 miRNA对颗粒细胞凋亡的调控

凋亡是一种程序性的细胞死亡, 半胱天冬酶(caspase)又称凋亡蛋白酶, 凋亡相关因子通过caspase级联反应诱导DNA片段化, 导致细胞凋亡。颗粒细胞凋亡是卵泡闭锁的主要原因之一, 而闭锁是卵泡生长发

育和维持的重要环节。卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)指40岁之前因卵巢功能衰竭所致的闭经, 伴随血促性腺激素过多和雌激素过少, 颗粒细胞凋亡在POF发病机制中发挥重要作用, 通过研究卵巢颗粒细胞凋亡的调控机制可对POF的诊疗提供帮助。

### 1.1 促进颗粒细胞凋亡的miRNA

Zhou等<sup>[7]</sup>发现miR-150促进绵羊卵巢颗粒细胞的凋亡, 在体外过表达miR-150增加促凋亡因子Bax和caspase3的表达, 减少类固醇生成急性调节蛋白的表达, 与黄体期颗粒细胞相比miR-150在卵泡期颗粒细胞中的表达增加, 这与黄体期颗粒细胞凋亡增多引起卵泡闭锁相吻合。此现象引导研究者们继续探索miRNA对颗粒细胞凋亡的影响。过氧化物酶体增殖活化受体 $\gamma$ 辅助活化因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PPARGC1A)是线粒体合成的关键因子, 其可通过多种途径减轻氧自由基损伤、抑制炎症反应、抑制凋亡。过氧化氢处理后的山羊颗粒细胞凋亡, miR-1197-3p表达显著上升而PPARGC1A表达显著下降, miR-1197-3p抑制剂可减轻过氧化氢对细胞的凋亡并增加PPARGC1A的表达。miR-1197-3p可能通过线粒体依赖性细胞凋亡途径靶向PPARGC1A调控细胞凋亡<sup>[8]</sup>。另有研究发现miR-31和miR-143通过抑制卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)受体的miRNA和蛋白质表达促进牛颗粒细胞的凋亡, 此外过表达miR-31减少孕酮的合成, 过表达miR-143同时减少孕酮和雌激素的合成, miR-31和miR-143的抑制剂对激素水平起反作用<sup>[9]</sup>。在基因转录过程中转录因子发挥重要的调控作用, 类固醇生成因子1(steroidogenic factor 1, SF1)通过结合编码miR-202-5p基因附近启动子区域, 激活转化生长因子 $\beta$ II型受体(transforming growth factor receptor 2, TGF $\beta$ R2), 在

mRNA 和蛋白质水平上降解 TGF $\beta$ R2 减弱 TGF $\beta$ /Smad 信号通路传导,从而诱导山羊颗粒细胞凋亡并抑制细胞增殖<sup>[10]</sup>。卵泡闭锁是卵泡发育、成熟和正常排卵中重要的生理过程,卵泡闭锁的加快导致 POF 患者异常排卵或不排卵,在收集临床标本后,Chen 等<sup>[11]</sup>发现 miR146a 在 POF 患者血浆和卵巢颗粒细胞表达显著高于正常女性,进一步研究发现 miR146a 同时靶向白介素 1 受体相关激酶和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 促进颗粒细胞凋亡,此外,caspase 抑制剂可减弱 miR146a 对卵巢颗粒细胞凋亡的影响。由此可推测 miR146a 通过调控颗粒细胞凋亡参与 POF 的发病,但能否作为 POF 的预测和诊断依据,尚需结合临床进行深入研究。由上可知,miRNA 通过调控靶基因促进颗粒细胞凋亡,进而参与卵泡闭锁及 POF 发生发展等过程,或许 miRNA 能够作为 POF 等疾病的临床指标和治疗策略。

## 1.2 抑制颗粒细胞凋亡的 miRNA

目前研究发现抑制颗粒细胞凋亡的 miRNA 相比促进颗粒细胞凋亡的 miRNA 较少,现总结目前研究最透彻的三种 miRNA:miR-181b、miR-222、miR-21。

Smads 家族在 TGF $\beta$  信号通路中扮演重要角色,不同 Smad 对 TGF $\beta$  信号通路有不同的影响。Smad7 影响 TGF $\beta$ R1 的稳定性并阻碍 TGF $\beta$ R1 与 Smad2/3 的结合,最终破坏 TGF $\beta$  信号通路,该通路异常会影响颗粒细胞功能和卵母细胞成熟。在猪卵泡闭锁过程中下调的 miR-181b 可直接作用于 Smad7 基因,抑制颗粒细胞凋亡<sup>[12]</sup>。miR-222 直接靶向血小板凝血酶蛋白 1 (thrombospondin1, THBS1) 的 3'UTR,miR-222 模拟物抑制 THBS1 的 mRNA 和蛋白质,并导致抗凋亡因子 Bcl-2 上调,促凋亡因子 caspase3 下调;miR-222 抑制剂促进 THBS1 表达,减少 Bcl-2 表达,但对 caspase3 无明显影响。miR-222 通过影响 THBS1 抑制猪颗粒细胞凋亡<sup>[13]</sup>。当发现 miR-21 可抑制颗粒细胞凋亡后,研究者在体外用 miR-21 转染的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 与化学诱导的大鼠 POF 颗粒细胞共培养,可有效抑制颗粒细胞的凋亡,同时磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN) 和程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 表达下调。下调的磷酸化 PTEN 激活蛋白激酶 B 途径,诱导细胞生长和增殖,并抑制细胞凋亡。PDCD4 通过脂多糖介导的信号通路诱导细胞凋亡, PDCD4 的下调保护细胞免受 DNA 损伤所致的凋亡。体内实验将 miR-21 转染的 MSC 移植到大鼠双侧卵巢,结果表明大鼠卵巢重量和不同阶段卵泡数目增加,雌激素水平增加而 FSH 水平降低。这意味着过表达 miR-21 促进 MSC 对 POF 的修复作用,这对 POF 患者改善卵巢功能提供了新的诊疗思路<sup>[14]</sup>。

## 2 miRNA 对颗粒细胞增殖的调控

颗粒细胞的增殖功能对于卵泡发育、成熟和闭锁至关重要。多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是常见的因排卵障碍引起的不孕类型,已观察到 PCOS 患者颗粒细胞的增殖率显著上升,通过总结颗粒细胞增殖与 miRNA 的关系,为 PCOS 的发病机制和诊疗

提供帮助。

### 2.1 miRNA 在正常颗粒细胞增殖中的作用

为证明 miR-320 在颗粒细胞增殖中的作用,Yin 等<sup>[15]</sup>在体内和体外鼠颗粒细胞中过表达 miR-320,均表现为颗粒细胞增殖受抑制,并且 miR-383 能够增强 miR-320 对颗粒细胞增殖的抑制作用。miR-10b 通过靶向脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 抑制山羊颗粒细胞的增殖, BDNF 具有促进细胞增殖的作用,进一步研究将 miR-10b 与 BDNF 联合治疗发现促进颗粒细胞的增殖,可见 miR-10b 的抑制作用可通过 BDNF 的重新加入而逆转<sup>[16]</sup>,可考虑使用靶基因抑制剂去改善 miRNA 对颗粒细胞增殖的抑制作用。miR-224 可通过靶向 Smad4 抑制小鼠颗粒细胞的增殖和雌激素的释放,Liang 等<sup>[17]</sup>在此基础从转录水平出发,发现 p53 和 p65 因子通过结合 miRNA-22 的宿主基因 GABAA 受体  $\epsilon$  亚基启动子下调 miR-224,上调靶基因,由此思考是否可反调控 miRNA 来治疗相关疾病。miR-181a 通过靶向激活素受体 IIA (activin receptor IIA, AcvrlIa) 减少增殖细胞核抗原的积累抑制颗粒细胞增殖<sup>[18]</sup>。特别的是 Yan 等<sup>[19]</sup>研究发现 miRNA-145 通过靶向 Acvrlb 抑制小鼠颗粒细胞增殖,而 Xu 等<sup>[20]</sup>发现 miR-145 通过靶向 Kruppel 样因子 4 保护小鼠颗粒细胞免受氧化应激导致的凋亡,因此 miR-145 在小鼠颗粒细胞中的作用仍需要更多的研究去证实。

### 2.2 miRNA 在多囊卵巢综合征患者颗粒细胞增殖中的作用

miR-93 在 PCOS 患者中过表达,通过靶向细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A 增强永生化人颗粒肿瘤细胞的增殖,但不能排除高胰岛素血症和高雄激素对 miR-93 的影响,此现象仅在 PCOS 患者中发现,因此 miR-93 对健康颗粒细胞是否有调节作用仍需更加全面的研究<sup>[21]</sup>。PCOS 患者中上调的 miRNA 还有 miR-3940-5p、miR-140、miR-129 和 miR-17-5p 等<sup>[17,22-25]</sup>。相反,在 PCOS 患者中低表达的 miR-145、miR-483 和 miR-483-5p 分别通过靶向胰岛素受体底物 1、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)、IGF2 抑制颗粒细胞增殖<sup>[26-28]</sup>。近期研究发现 PCOS 患者中低表达的 miR-129 和 miR-17-5p,当过表达两者时可见颗粒细胞增殖增加凋亡减少<sup>[22-23]</sup>。这些结果提示 miRNA 可作为改善 PCOS 患者颗粒细胞功能的新型分子靶标。

## 3 miRNA 对颗粒细胞类固醇激素合成的调控

MGC 产生多种类固醇激素和生长因子,通过影响颗粒细胞增殖与凋亡以及卵泡液的形成影响卵泡生长发育<sup>[2]</sup>,最重要的类固醇激素有雌激素和孕激素,他们通过负反馈下丘脑垂体性腺轴调控卵巢功能,雌、孕激素也是主要的抗凋亡因子。我们通过研究 miRNA 对类固醇激素的调控不但可以间接解释颗粒细胞凋亡,还对调控卵泡生长发育提供理论支持。

芳香化酶 (CYP19A1) 是体内雌激素合成的限速酶,直接影响体内雌激素的水平。研究发现 miR-378 直接靶向猪卵丘细胞 CYP19A1 抑制雌激素合成,从而影响卵母细胞成熟<sup>[29]</sup>;miR-1275 则是通过靶向肝受体同源

蛋白 1 影响 CYP19A1 表达从而抑制猪颗粒细胞雌激素合成<sup>[30]</sup>;Zhang 等<sup>[31]</sup>发现过表达 miR-205 抑制小鼠颗粒细胞雌激素释放并促进细胞凋亡,作用机制与 miR-205 靶向环磷酸腺苷反应原件结合蛋白 1 (cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein 1, CREB1) 调控 caspase 和 CYP19A1 轴有关,CREB1 上调可部分挽救 miR-205 所致的细胞凋亡和雌激素抑制;相反 miR-132 靶向 CYP19A1 负向调节剂神经元相关受体 1 促进小鼠颗粒细胞雌激素的合成<sup>[32]</sup>。miR-320 通过转录因子 E2F1 和 SF1 两个靶基因抑制小鼠颗粒细胞雌激素产生,同时部分促进孕酮和睾丸激素产生<sup>[15]</sup>。Mohammed 等<sup>[33]</sup>在人颗粒细胞中发现 miR-96 通过抑制叉头转录因子 1 促进颗粒细胞孕激素产生。由上可知,miRNA 在颗粒细胞雌、孕激素合成过程中起重要的调控作用,而雌孕激素对卵母细胞发育和胚胎成功着床极为重要,在辅助生殖技术中,我们可考虑通过检测颗粒细胞中与激素合成相关的特异 miRNA 初步评估卵泡质量和子宫内膜情况。

#### 4 结语与展望

以上,我们总结 miRNA 在颗粒细胞凋亡、增殖和类固醇激素合成中的作用,miRNA 与靶基因的特异性结合,引起靶基因和/或下游通路因子 miRNA 和蛋白质水平变化,进而调控颗粒细胞功能。目前研究的卵巢颗粒细胞多数取材于动物,无法准确反映 miRNA 对人颗粒细胞功能的调控,但对解释两者间机制提供一定方向,以后仍需要更多以人颗粒细胞为模型的研究为临床试验奠定理论基础。在今后的研究我们应多分析探索 miRNA 的多元化特征,深究其在颗粒细胞中的复杂网络调控系统,另外物种差异性和组织特异性问题也不容忽视。人类对新事物的认识是一个从宏观到微观,再从微观到宏观的过程,研究 miRNA 对颗粒细胞的调控机制为以后宏观调节颗粒细胞功能奠定了分子基础。异常颗粒细胞 miRNA 的研究为相关疾病提供新的诊疗思路,miRNA 合成剂与抑制剂以及相应靶基因类似药物也将有望成为治疗不孕症相关疾病的新方法。此外,在人类辅助生殖技术中,是否可将 miRNA 作为微创诊断生物标记物预测卵母细胞和胚胎质量,更需要我们进一步的探索。

#### 【参考文献】

- [1] Clarke HJ. Regulation of germ cell development by intercellular signaling in the mammalian ovarian follicle [J]. Wiley interdisciplinary reviews Developmental biology, 2017; e294.
- [2] Chou CH, Chen MJ. The effect of steroid hormones on ovarian follicle development [J]. Vitamins and Hormones, 2018, 107: 155-175.
- [3] Ishiguro A, Munakata Y, Shirasuna K, et al. Addition of granulosa cells collected from differential follicle stages supports development of oocytes derived from porcine early antral follicles [J]. Reproductive Medicine and Biology, 2019, 18(1): 65-71.
- [4] Almeida CP, Ferreira M, Silveira CO, et al. Clinical correlation of apoptosis in human granulosa cells-A review [J]. Cell Biology International, 2018, 42(10): 1276-1281.
- [5] Tesfaye D, Gebremedhn S, Salilew-Wondim D, et al. MicroRNAs: tiny molecules with a significant role in mammalian follicular and oocyte development [J]. Reproduction (Cambridge, England), 2018, 155(3): R121-R135.
- [6] Taghavipour M, Sadoughi F, Mirzaei H, et al. Apoptotic functions of microRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of endometriosis [J]. Cell Biosci, 2020, 10: 12.
- [7] Zhou R, Miao Yanping, Li Y, et al. MicroRNA-150 promote apoptosis of ovine ovarian granulosa cells by targeting STAR gene [J]. Theriogenology, 2019, 127: 66-71.
- [8] Zhang GM, An SY, Ei-Samahy MA, et al. Suppression of miR-1197-3p attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis of goat luteinized granulosa cells via targeting PPARGC1A [J]. Theriogenology, 2019, 132: 72-82.
- [9] Zhang Z, Chen CZ, Xu MQ, et al. MiR-31 and miR-143 affect steroid hormone synthesis and inhibit cell apoptosis in bovine granulosa cells through FSHR [J]. Theriogenology, 2019, 123: 45-53.
- [10] Ding Q, Jin M, Wang Y, et al. Transactivation of miR-202-5p by steroidogenic factor 1 (SF1) induces apoptosis in goat granulosa cells by targeting TGFβR2 [J]. Cell, 2020, 9(2): 44S.
- [11] Chen X, Xie MX, Liu Da, et al. Downregulation of microRNA 146a inhibits ovarian granulosa cell apoptosis by simultaneously targeting interleukin 1 receptor associated kinase and tumor necrosis factor receptor associated factor 6 [J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 12(4): 5155-5162.
- [12] Yao W, Pan ZX, Du X, et al. miR-181b-induced SMAD7 downregulation controls granulosa cell apoptosis through TGF-β signaling by interacting with the TGFBR1 promoter [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(9): 6807-6821.
- [13] Zhu W, Yang M, Shang JN, et al. MiR-222 inhibits apoptosis in porcine follicular granulosa cells by targeting the THBS1 gene [J]. Animal Science Journal = Nihon Chikusan Gakkaiho, 2019, 90(6): 719-727.
- [14] Fu X, He Y, Wang X, et al. Overexpression of miR-21 in stem cells improves ovarian structure and function in rats with chemotherapy-induced ovarian damage by targeting PDCD4 and PTEN to inhibit granulosa cell apoptosis [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 187.
- [15] Yin M, Wang XR, Yao G, et al. Transactivation of micromA-320 by microRNA-383 regulates granulosa cell functions by targeting E2F1 and SF-1 proteins [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(26): 18239-18257.
- [16] Jy P, An XP, Fang F, et al. MicroRNA-10b suppresses goat granulosa cell proliferation by targeting brain-derived neurotrophic factor [J]. Domestic Animal Endocrinology, 2016, 54: 60-67.
- [17] Liang M, Yao GD, Yin MM, et al. Transcriptional cooperation between p53 and NF-κB p65 regulates microRNA-224 transcription in mouse ovarian granulosa cells [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2013, 370(1/2): 119-129.
- [18] Zhang Q, Sun H, Jiang Y, et al. MicroRNA-181a suppresses mouse granulosa cell proliferation by targeting activin receptor IIA [J]. PloS one, 2013, 8: e59667.
- [19] Yan G, Zhang L, Fang T, et al. MicroRNA-145 suppresses mouse granulosa cell proliferation by targeting activin receptor IB [J]. FEBS Letters, 2012, 586(19): 3263-3270.
- [20] Xu L, Sun H, Zhang M, et al. MicroRNA-145 protects follicular granulosa cells against oxidative stress-induced apoptosis by targeting Krüppel-like factor 4 [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2017, 452: 138-147.



- [21] Jiang LL, Huang J, Li L, et al. MicroRNA-93 promotes ovarian granulosa cells proliferation through targeting CDKN1A in polycystic ovarian syndrome [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2015, 100(5): E729-E738.
- [22] Hlz A, Yqc B, Zzf A. Downregulation of lncRNA ZFAS1 and upregulation of microRNA-129 repress endocrine disturbance, increase proliferation and inhibit apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovarian syndrome by downregulating HMGB1 [J]. Genomics, 2020, 112(5): 3597-3608.
- [23] Liu G, Liu S, Xing G, et al. lncRNA PVT1/MicroRNA-17-5p/PTEN Axis Regulates Secretion of E2 and P4, Proliferation, and Apoptosis of Ovarian Granulosa Cells in PCOS [J]. Molecular Therapy. Nucleic Acids, 2020, 20: 205-216.
- [24] Xiong Z, Li B, Wang W, et al. MiR-140 targets RAP2A to enable the proliferation of insulin-treated ovarian granulosa cells [J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 13.
- [25] Gao L, Wu DD, Wu YT, et al. MiR-3940-5p promotes granulosa cell proliferation through targeting KCNA5 in polycystic ovarian syndrome [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 524(4): 791-797.
- [26] Cai G, Ma XD, Chen BL, et al. MicroRNA-145 negatively regulates cell proliferation through targeting IRS1 in isolated ovarian granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome [J]. Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.), 2017, 24(6): 902-910.
- [27] Xiang Y, Song Y, Li Y, et al. miR-483 is Down-Regulated in Polycystic Ovarian Syndrome and Inhibits KGN Cell Proliferation via Targeting Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1) [J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2016, 22: 3383-3393.
- [28] Shi L, Liu S, Zhao WQ, et al. MiR-483-5p and miR-486-5p are down-regulated in cumulus cells of metaphase II oocytes from women with polycystic ovary syndrome [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2015, 31(4): 565-572.
- [29] Pan B, Toms D, Shen W, et al. MicroRNA-378 regulates oocyte maturation via the suppression of aromatase in porcine cumulus cells [J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2015, 308(6): E525-E534.
- [30] Liu J, Li XY, Yao Y, et al. miR-1275 controls granulosa cell apoptosis and estradiol synthesis by impairing LRH-1/CYP19A1 axis [J]. Biochimica et Biophysica Acta-Gene Regulatory Mechanisms, 2018, 1861(3): 246-257.
- [31] Zhang P, Wang J, Lang Hongyan, et al. MicroRNA-205 affects mouse granulosa cell apoptosis and estradiol synthesis by targeting CREB1 [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018: 1-9.
- [32] Wu S, Sun H, Zhang Q, et al. MicroRNA-132 promotes estradiol synthesis in ovarian granulosa cells via translational repression of Nurrl [J]. Reproductive biology and endocrinology: RB&E, 2015, 13: 94.
- [33] Mohammed BT, Sontakke SD, Ioannidis J, et al. The adequate corpus luteum: miR-96 promotes luteal cell survival and progesterone production [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2017, 102(7): 2188-2198.

(收稿日期: 2020-06-04 编辑: 向晓莉)

(上接第 52 页)

- [23] Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles [J]. Fertility and Sterility, 2014, 101(2): 447-452.
- [24] Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function [J]. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 2004, 11(5): 263-271.
- [25] Evans KN, Nguyen L, Chan J, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D-3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D-3 on cytokine production by human decidual cells [J]. Biology of Reproduction, 2006, 75(6): 816-822.
- [26] Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2014, 29(9): 2032-2040.
- [27] Liu X, Zhang W, Xu Y, et al. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization [J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 2019, 17(1): 59.
- [28] Fung JL, Hartman TJ, Schleicher RL, et al. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study [J]. Fertility and Sterility, 2017, 108(2): 302-311.
- [29] Zhao J, Huang X, Xu B, et al. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis [J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 2018, 16(1): 13.
- [30] Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia [J]. Journal of Clinical Investigation, 2016, 126(12): 4702-4715.
- [31] 缪琨. 维生素 D 缺乏与妊娠期糖尿病发病的相关性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(17): 129-132.
- [32] 罗茜, 蔡汪宇, 马红丽, 等. 维生素 D 与多囊卵巢综合征代谢及内分泌水平的 Meta 分析 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(12): 1003-1012.
- [33] Miao CY, Fang XJ, Chen Y, et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 19(4): 2641-2649.
- [34] Trummer C, Pilz S, Schwetz V, et al. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review [J]. Endocrine Connections, 2018, 7(3): R95-R113.
- [35] 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.
- [36] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 264.
- [37] Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020, 302(1): 141-152.
- [38] Faserl K, Golderer G, Kremser L, et al. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011, 96(1): E233-E241.
- [39] Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, et al. Vitamin D and 1, 25(OH)2D regulation of T cells [J]. Nutrients, 2015, 7(4): 3011-3021.
- [40] 张丽凤, 张信美. 维生素 D 在子宫内膜异位症中的作用研究进展 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2018, 47(4): 413-418.

(收稿日期: 2021-03-23 编辑: 舒砚)