

维生素 D 与女性生育功能的研究进展

方健叶, 郝翠芳*

作者单位: 266000 山东 青岛, 青岛妇女儿童医院生殖中心

作者简介: 方健叶, 毕业于武汉大学, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为生殖医学。郝翠芳, 主任医师, 二级岗位, 博士生导师, 全国优秀科技工作者、国家卫生健康委员会突出贡献专家、山东省突出贡献中青年专家。

* 通信作者, E-mail: cuifang-hao@163.com

【关键词】 维生素 D; 生育力; 抗苗勒管激素; 子宫内膜容受性; 不孕症

【中图分类号】 R 711.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)09-050-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.12

维生素 D 作为脂溶性类固醇衍生物, 通过与核受体家族中的维生素 D 受体结合发挥作用^[1]。已证实维生素 D 受体在女性卵巢、子宫内膜、输卵管上皮细胞、胎盘、蜕膜细胞、下丘脑、垂体、男性睾丸等许多组织均有表达^[2]。另外, 维生素 D 在抗苗勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)的产生、卵母细胞发育、卵巢激素分泌、子宫内膜容受性等生育功能方面发挥重要作用^[3]。

1 维生素 D 概述

1.1 维生素 D 的合成、代谢及作用

维生素 D 主要包括维生素 D₂(麦角钙化醇)和维生素 D₃(胆钙化醇), 维生素 D₃ 主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后产生, 食物中也可摄入少量维生素 D₂ 或 D₃。血液中维生素 D 通常不以游离形式存在, 需与维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)以结合型形式转运至肝脏, 经肝脏中的 25-羟化酶生成 25-羟基维生素 D₃, 再由肾脏的 1- α 羟化酶(CYP27B1)作用形成具有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]。转运至各靶器官与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合形成激素-受体复合物, 与细胞核的 Vit D 反应元件结合调控相关应答基因, 从而发挥生物学效应^[4]。1,25-(OH)₂D₃ 最后在 24-羟化酶作用下, 形成无活性的 24,25-二羟基维生素 D₃。

维生素 D 的经典作用主要是促进肠道钙和磷的吸收和肾小管内钙的重吸收, 并通过直接调节骨骼代谢, 以维持血液循环中的钙磷稳态参与调节钙磷代谢。非经典作用包括对机体多种组织细胞增生、分化和功能的调节, 如 1,25-(OH)₂D₃ 可负反馈抑制甲状旁腺激素的产生、刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素及促进成纤维细胞生

长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)合成, 而 FGF23 主要由成骨细胞和骨细胞产生^[5]。

1.2 血清维生素 D 水平的评估

虽然维生素 D 的活性成分是 1,25-(OH)₂D₃, 但多数学者认为 25-(OH)D₃ 比 1,25-(OH)₂D₃ 能更准确地反映体内维生素 D 的水平, 故临床上通常检测血清 25-(OH)D₃ 浓度评价维生素 D 的水平。意大利临床内分泌协会以及美国临床内分泌医师协会指南将 25-(OH)D₃ ≥ 30.0 ng/mL (75 nmol/L) 定义为充足, 20.0 ~ 29.9 ng/mL (50.0 ~ 74.9 nmol/L) 为不足, < 20.0 ng/mL (< 50.0 nmol/L) 为缺乏^[6]。

2 维生素 D 与女性生育功能

2.1 维生素 D 与卵巢储备功能

卵巢储备功能的评判常以窦卵泡数及 AMH 来评价, 其中 AMH 是卵巢窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌的特异性糖蛋白, 不受月经周期影响。AMH < 1.1 ng/mL 提示早发性卵巢功能不全^[7]。有动物实验证实 1,25-(OH)₂D₃ 能降低 AMH mRNA 水平, 同时增加卵泡刺激素受体表达, 从而调节卵泡的发育^[8]。Merhi 等^[9]研究 33 例体外受精(in vitro fertilization, IVF)促排卵治疗的患者发现, 25-(OH)₂D₃ 缺乏或不足的患者颗粒细胞中 AMH II 型受体的表达较 25-(OH)D₃ 水平正常患者增加两倍; 作者指出维生素 D 可通过减少 Smads 家族蛋白磷酸化位点及其核定位而抑制 AMH 的作用, 也可通过抑制 AMH II 型受体表达和下游信号传导, 解除 AMH 对颗粒细胞的抑制作用从而促进卵泡成熟。

一项来自 388 例月经周期规律女性的研究发现, 年龄大于 40 岁女性的维生素 D 和 AMH 水平呈正相关, 年

龄小于 35 岁女性的维生素 D 与 AMH 水平呈弱的负相关;年龄大于 40 岁女性维生素 D 缺乏被认为与卵巢储备功能下降有关^[10]。Chang 等^[11]对 73 例非肥胖健康女性横断面研究发现:血清维生素 D 与 AMH、卵泡刺激素、窦性卵泡计数和卵巢容积无关,与游离睾酮、总睾酮和游离雄激素指数呈正相关,这表明维生素 D 可能通过调节雄激素活性来改善生育能力。但该研究样本量有限,仍需大数据进一步证实。

2.2 维生素 D 与卵泡发育及受精

维生素 D 可能影响卵泡发育。Yoshizawa 等^[12]将小鼠的 VDR 基因敲除后,小鼠显示出卵泡发育受损和子宫发育不全。有研究证实维生素 D 可促进卵巢类固醇激素的生成,促进雌二醇、雌酮和孕酮的产生,同时刺激卵巢产生胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (IGFBP-1),这些激素对于卵泡的发育有积极作用^[13]。来自恒河猴的实验证实,1,25(OH)₂D₃ 以剂量和阶段依赖的方式影响卵泡及卵母细胞的生长,低剂量 1,25(OH)₂D₃ 促进窦前卵泡的生长,高剂量则使卵泡直径生长更大^[14]。

研究发现,受精过程受 VDR 介导的非基因组活动的作用^[15],活性维生素 D 通过增加细胞内钙的浓度,增加顶氨酸的活性(顶氨酸是消化透明带的酶),利于精子穿透并完成受精过程^[16]。随后受精卵成为母体生殖道内的半抗原物质,女性免疫系统因受抗原物质的刺激而发挥免疫作用;活性维生素 D 刺激 Treg 细胞活性,诱导免疫耐受,有利于胚胎植入^[17]。Ciepiela 等^[18]的临床研究发现,在胞浆内精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)助孕女性的卵泡液中,25-(OH)D₃ 水平与卵母细胞受精能力及优质胚胎发育呈负相关,即卵泡液低浓度 25-(OH)D₃ 组的优质胚胎更多;另外,血清 25-(OH)D₃ < 20 ng/mL 的女性与 ≥20 ng/mL 的女性比较,虽然受精率(71% vs 61.6%, $P=0.026$)及临床妊娠率更高(48.2% vs 25%, $P=0.001$),但流产率也更高(14.5% vs 3.8%, $P=0.013$)。然而,由于该作者研究的对象是 ICSI 助孕的患者,无法证实正常受精患者的受精情况是否与维生素 D 呈负相关,故仍需进一步探索。

2.3 维生素 D 与子宫内膜容受性

动物实验表明,VDR 在小鼠子宫内膜有表达^[19],而 VDR 突变的雌性小鼠则子宫发育不全,无法生育^[20]。一项研究表明,1,25(OH)₂D₃ 可通过与子宫内膜基质细胞中 HOXA10 受体结合,上调其 mRNA 和蛋白的表达,HOXA10 对女性生育能力和胚胎着床至关重要^[21]。这一观点进一步得到了体外细胞实验的支持,实验表明 1- α 羟化酶在妊娠早期的子宫内膜间质细胞中表达上调^[22]。在一项供卵 IVF 治疗的回顾性研究中,维生素 D 缺乏者的临床妊娠率和活产率低于维生素 D 充足者,这一研究提示,维生素 D 可能通过调节子宫内膜而不是卵子来影响生育^[23]。维生素 D 还可通过免疫调节作用于子宫内膜^[24],如骨化三醇处理后的蜕膜自然杀伤细胞降低了细胞因子 CSF2, IL1, IL6 和 TNF 的合成^[25],骨化三醇减弱了蜕膜 T 细胞的功能,有助于胚胎植入。有研究

对 368 例 IVF/ICSI 患者分析发现,维生素 D 缺乏的妇女与维生素 D 水平 ≥20 ng/mL 的妇女在卵母细胞数量、成熟卵母细胞数量、受精率、优质胚胎百分率和移植胚胎质量方面无显著差异,而维生素 D 缺乏组临床妊娠率显著下降,且通过 Logistic 回归分析提示维生素 D 缺乏与较低的临床妊娠率呈独立相关^[26]。我们也进行了血清维生素 D 与 IVF/ICSI 妊娠结局的相关分析,维生素 D 缺乏组与非缺乏组比较,成熟卵子率、受精率、优胚率均无差异,但临床妊娠率分别为 52.21%、62.24%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示维生素 D 缺乏可能通过影响子宫内膜的容受性而影响妊娠。

2.4 维生素 D 与妊娠

一项回顾性研究发现接受 IVF 治疗的患者中卵泡液维生素 D 水平与血清维生素 D 水平呈正相关($r=0.85$, $P<0.001$),且卵泡液维生素 D 水平显著高于血清维生素 D 水平($P<0.001$),血清维生素 D 最高的妇女正常受精率最高,提示受精过程可能会受维生素 D 水平的影响^[27]。有学者对 132 例 18~39 岁健康女性的前瞻性研究发现,妊娠女性血清 25-(OH)D₃ 水平显著高于非妊娠女性(67.5% vs 49.0%),而且在摄入维生素 D 的人群中,有更高的活产率(59.0% vs 40.0%)^[28]。2018 年一项荟萃分析显示,IVF/ICSI 不孕女性中,维生素 D 缺乏的女性临床妊娠率及活产率均低于维生素 D 充足的女性,说明维生素 D 可能影响胚胎着床,从而影响妊娠结局^[29]。

维生素 D 与妊娠期高血压、子痫及妊娠期糖尿病等妊娠并发症相关。来自 881 例单胎妊娠女性前瞻性研究发现,在妊娠晚期(32~38 周)体内血清维生素 D 含量高于 30 ng/mL 时,子痫前期的发生风险随之降低^[30]。维生素 D 可能通过调节促进炎症反应,减少子痫前期的氧化应激,促进血管生成等参与子痫的发病。此外,维生素 D 对胰腺 β 细胞有直接作用,影响胰岛素分泌^[31],参与妊娠期糖代谢的过程。

3 维生素 D 与生殖相关疾病

3.1 维生素 D 与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是最常见的生殖内分泌疾病,是排卵障碍性不孕的主要原因之一,其主要临床表现为稀发排卵或不排卵、肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、代偿性高胰岛素血症等。针对 1 122 例 PCOS 和 847 例健康非 PCOS(对照组)女性维生素 D 水平的 Meta 分析,发现 PCOS 组维生素 D 水平显著低于对照组;进一步分析发现维生素 D 水平与体质指数、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰岛 β 细胞功能指数、游离雄激素指数、甲状旁腺素呈负相关,与高密度脂蛋白、性激素结合球蛋白呈正相关^[32]。2020 年的一项荟萃分析显示补充维生素 D 可以降低 PCOS 患者的胰岛素分泌和高雄激素血症,并在一定程度上改善其脂质代谢^[33]。这可能是因为人胰岛素基因的启动子区域中有维生素 D 反应元件,维生素 D 通过刺激胰岛素受体的表达提高胰岛素对葡萄糖转运的

反应性,参与调节糖代谢的过程^[34]。PCOS 患者卵巢呈多囊样改变,并伴有较高水平的 AMH。2020 年的荟萃分析显示 PCOS 患者补充维生素 D 后 AMH 显著降低^[35],提示维生素 D 可能通过调节 AMH 水平促进 PCOS 卵泡正常发育。

3.2 维生素 D 与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症患者伴不孕的发生率高达 40%^[36]。一项荟萃分析发现 25-(OH) D₃ 水平与子宫内膜异位症患病风险呈负相关^[37]。VDBP 是维生素 D 进入体循环的载体,如果 VDBP 改变可能会影响 25-(OH) D₃、1,25-(OH)₂ D₃ 的转运与清除。有学者研究 VDBP 多态性与子宫内膜异位症发病的关系,结果显示子宫内膜异位症患者血清中 VDBP 浓度较非子宫内膜异位症患者高 3 倍左右,携带 GC-2 基因多态性的子宫内膜异位症患者由于不能充分激活巨噬细胞的吞噬功能,可能会促使子宫内膜组织种植到腹腔腔内^[38]。动物实验发现维生素 D 可显著降低 VEGF 的表达,而子宫内膜异位症患者腹腔液中 VEGF 增多,使盆腔微血管生长增加,异位内膜容易种植生长。另外,维生素 D 不仅通过 T 细胞发挥免疫调节作用^[39],还通过多种途径发挥抗炎作用^[40],参与子宫内膜异位症的发病。

4 总结与展望

目前,大量研究证实维生素 D 在一定程度上影响女性生殖功能,包括卵巢储备功能、卵泡发育、卵子受精及胚胎植入过程,也会受影响生育的相关疾病如 PCOS、子宫内膜异位症等产生直接或间接的影响。目前尚无关于维生素 D 与女性生殖系统的相关指南或共识,而人群维生素 D 缺乏普遍存在,故需要更多的动物实验及更大规模的前瞻性研究,来进一步明确维生素 D 对女性生育功能的作用,为女性不孕患者提供有效的辅助治疗。

【参考文献】

- [1] Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression [J]. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 144 (PtA) :5-11.
- [2] Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads [J]. *Endocrinology*, 2000, 141 (4) :1317-1324.
- [3] Arslan S, Akdevelioğlu Y. The relationship between female reproductive functions and vitamin D [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2018, 37 (6) :546-551.
- [4] Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 25 (4) :531-541.
- [5] 谢忠建,程群,丁悦. 维生素 D 代谢和作用 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11 (1) :26-33.
- [6] Cesario R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (5) :546.
- [7] 陈子江,田秦杰,乔杰,等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52 (9) :577-581.
- [8] Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells of the hen [J]. *Biology of Reproduction*, 2012, 86 (3) :91.
- [9] Merhi Z, Doswell A, Krebs K, et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99 (6) :E1137-E1145.
- [10] Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, et al. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97 (7) :2450-2455.
- [11] Chang EM, Kim YS, Won HJ, et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99 (7) :2526-2532.
- [12] Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning [J]. *Nature Genetics*, 1997, 16 (4) :391-396.
- [13] Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells [J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2010, 42 (10) :754-757.
- [14] 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]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106 (7) :1815-1820. e1.
- [15] Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being [J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 180:41-50.
- [16] Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a Trojan Horse or the Golden Fleece? [J]. *Nutrients*, 2015, 7 (6) :4139-4153.
- [17] Baker AM, Haeri S, Camargo J, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95 (11) :5105-5109.
- [18] Ciepiela P, Dulęba AJ, Kowaleczko E, et al. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018, 35 (7) :1265-1276.
- [19] Zarnani AH, Shahbazi M, Salek-Moghaddam A, et al. Vitamin D₃ receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle [J]. *Fertility and Sterility*, 2010, 93 (8) :2738-2743.
- [20] Johnson LE, Deluca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of Calcium are fertile [J]. *The Journal of Nutrition*, 2001, 131 (6) :1787-1791.
- [21] Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and fertility: a systematic review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 (5) :765-778.
- [22] Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2006, 36 (3) :415-424.

- [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: 舒颀)