

维生素 D 与性腺关系的研究进展

杨润娇, 李磊, 郭暉*

【摘要】 维生素 D 是固醇类衍生物, 越来越多的证据表明, 维生素 D 缺乏与多系统疾病相关, 如心血管系统疾病、呼吸系统疾病、肿瘤、糖尿病、高血压、精神分裂症及多种自身免疫性疾病等。维生素 D 与性腺疾病的关系受到医学界的关注, 本文就维生素 D 与性腺疾病及性发育相关的研究做一综述。

【关键词】 维生素 D; 维生素 D 缺乏; 性腺; 综述

【中图分类号】 R 588 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.08.026

杨润娇, 李磊, 郭暉. 维生素 D 与性腺关系的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (8): 1015-1018.

[www.chinagp.net]

YANG R J, LI L, GUO H. Research progress of the relationship between vitamin D and gonad [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (8): 1015-1018.

Research Progress of the Relationship between Vitamin D and Gonad YANG Run-jiao, LI Lei, GUO Hui*

Department of Endocrinology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

* Corresponding author: GUO Hui, Professor, Main research: diabetic macroangiopathy; E-mail: nfmguohui@126.com

【Abstract】 Vitamin D is a steroid derivative. More and more evidence shows that deficiency of vitamin D is associated with multisystemic diseases, such as cardiovascular system diseases, respiratory system diseases, tumor, diabetes, hypertension, schizophrenia and various autoimmune diseases. The relationship between vitamin D and gonadal diseases has attracted attention from the medical field. This article reviews the related researches on vitamin D, gonadal diseases and sexual development.

【Key words】 Vitamin D; Vitamin D deficiency; Gonads; Review

维生素 D 缺乏已成为影响全球儿童及成年人的健康问题。维生素 D 作为一种激素对机体内环境稳态功能发挥着调控作用。最近大量流行病学研究显示, 维生素 D 缺乏与一系列疾病相关, 包括心血管疾病^[1]、肥胖^[2]、代谢综合征^[3]、胰岛素抵抗^[4]、感染^[5]、过敏性疾病^[6]、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、不良妊娠等^[7]。随着研究的进展, 发现垂体、卵巢及睾丸等内分泌腺体均存在维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR)^[8], 提示维生素 D 可能参与下丘脑-垂体-性腺激素分泌的调节, 目前有研究发现, 维生素 D 可能与儿童青春期性发育的启动有关^[9]。本文对维生素 D 与性腺功能、性腺疾病及性发育相关的研究加以综述。

1 维生素 D 及 VDR

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 属于类固醇激素家族的重要成员, 80%~90% 由暴露于紫外线的皮肤产生并合成, 其余可由肝、乳、鱼肝油等食物中摄取^[10]。

活性维生素 D 主要是通过 VDR 结合发挥其生物学作用。VDR 能在全身多个系统器官组织中表达。VDR 为亲核蛋

白, 是介导 $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 发挥生物效应的核内生物大分子, 属于超家族成员。维生素 D 的生物学功能均是通过 VDR 介导调节靶基因转录来实现。

2 维生素 D 缺乏的流行病学

尽管目前维生素 D 缺乏的标准尚未达成一致, 但大多数学者认同将血清 $25 (\text{OH}) \text{D}$ 水平进行分层: 维生素 D 缺乏: $25 (\text{OH}) \text{D} < 50.0 \text{ nmol/L}$ (或 $< 20.0 \text{ ng/ml}$), 不足: $25 (\text{OH}) \text{D}$ 为 $50.0 \sim 74.9 \text{ nmol/L}$ (或 $20.0 \sim 29.9 \text{ ng/ml}$), 充足: $25 (\text{OH}) \text{D} \geq 75.0 \text{ nmol/L}$ (或 $\geq 30.0 \text{ ng/ml}$)^[11]。WACKER 等^[12]认为维生素 D 中毒通常是在 $25 (\text{OH}) \text{D} > 150 \text{ ng/ml}$ 时发生。

不同国家和地区维生素 D 缺乏的发病率差异较大, 文献报道其发病率为 30%~90%, 中国和蒙古国发病率较高, 尤其在儿童中, 血清 $25 (\text{OH}) \text{D} < 12.5 \text{ nmol/L}$ 的维生素 D 缺乏发病率高达 50%^[13]。

发展中国家与西方国家维生素 D 缺乏的危险因素相似, 包括老年人及儿童、女性、冬季、黑肤色、营养失调、缺乏日晒、肥胖等^[14]。大多数国家缺少有关儿童维生素 D 不足或缺乏的流行病学数据, 但无论是发达国家还是发展中国家, 维生素 D 缺乏均为一个公共的卫生健康问题, 成年人及儿童发病率在 29%~100%^[15]。2008 年韩国国民第四次健康和营养检

130000 吉林省长春市, 吉林大学第一医院二部内分泌科

* 通信作者: 郭暉, 教授, 主要研究方向: 糖尿病大血管病变;

E-mail: nfmguohui@126.com

查调查的数据显示, 86.8% 的男性及 93.3% 的女性 25 (OH) D < 30 ng/ml, 且韩国年龄 ≥ 10 岁的各年龄段人群均存在明显的维生素 D 不足或相对不足, 表现最为明显的为 12 ~ 13 岁青少年, 男童维生素 D 缺乏占 98.9%, 女童占 100.0%, 其中 5.3% 为 25 (OH) D 水平相对不足 (20.0 ~ 29.9 ng/ml), 94.2% 为 25 (OH) D 水平完全缺乏 (< 20.0 ng/ml)^[16]。最近中国杭州的一项研究检测 6 008 名 1 个月 ~ 16 岁儿童维生素 D 水平, 并将入选人群按照婴儿期、学龄前期、学龄期、青少年期进行分层, 发现春季 > 50% 的学龄期儿童及青少年存在维生素 D 缺乏, 而冬季, 100% 的青少年及 93.7% 的学龄期儿童存在维生素 D 缺乏^[17]。

3 维生素 D 与性腺关系的研究进展

3.1 维生素 D 与男性性腺关系的研究 近年来, 随着研究的进展, 发现生殖系统也是维生素 D 的靶器官^[8], 越来越多的证据表明维生素 D 和性腺之间存在一定的关联, 但研究结论不一致^[18]。早在 20 世纪 90 年代末就有动物研究发现维生素 D 缺乏可能与男性不育症有关^[19], 后来经 KINUTA 等^[20]通过动物试验证实, 维生素 D 缺乏的雄性动物可出现交配能力下降, 生精能力减弱和睾酮水平降低。CORBETT 等^[21]首次发现男性精子头部的细胞核和精子中段表达 VDR, 同时也提示维生素 D 可通过 VDR 及代谢酶参与到雄性生殖的生理过程中。尽管目前针对人类相关的研究较少, 但目前大多数研究表明补充维生素 D 可使雄性激素水平明显升高, 雄性激素水平升高导致精子生成增加^[22]。成年人睾酮的分泌受促黄体生成素 (LH) 调节, LH 作用于睾丸间质细胞, 促进睾酮的产生, LH 诱导睾酮的合成是通过增加环腺苷一磷酸的分泌和睾丸间质细胞内钙离子浓度进行的, 1, 25 (OH)₂D₃ 对睾酮的作用可能是通过调节上述钙依赖性 LH 应答实现的。但是研究结论并不一致, BLOMBERG JENSEN 等^[23]对 1, 25 (OH)₂D₃ 与男性精子质量关系进行了研究。结果表明, 44% 的受试者存在维生素 D 不足 [25 (OH) D 为 10 ~ 20 ng/ml], 25 (OH) D 水平与精子活动度及精子前向运动能力呈正相关。与高维生素 D 水平 [25 (OH) D > 30 ng/ml] 相比, 维生素 D 缺乏 [25 (OH) D < 10 ng/ml] 的男性活动的精子比例降低 ($P = 0.027$)、精子前向运动减少 ($P = 0.035$)、形态正常的精子比例降低 ($P = 0.044$)。分析上述结果可能的原因为 1, 25 (OH)₂D₃ 通过 VDR 介导的细胞内钙离子释放增加, 从而增加精子活动度, 降低成熟精子的顶体反应。25 (OH) D 水平与血中卵泡刺激素 (FSH)、抑制素 B 无直线相关性 ($P = 0.38, 0.37$)。HAMMOUD 等^[24]对 25 (OH) D 水平与精子质量及性激素水平的关系进行进一步探讨, 该研究为横断面研究, 入组 170 名健康男性, 平均年龄 (29.0 ± 8.5) 岁, 平均体质指数 (24.3 ± 3.2) kg/m²。所有人群完成一般生殖与健康调查问卷, 符合条件的人群收集血液及精子样本。所有研究人群中 25 (OH) D 平均水平为 (34.2 ± 15.1) ng/ml, 体质指数与 25 (OH) D 水平呈负相关 ($P = 0.016$)。25 (OH) D > 50 ng/ml 者精子浓度、精子活动度、精子形态、有活力精子数量比 25 (OH) D 水平为 20 ~ 50 ng/ml 者降低; 25 (OH) D < 20 ng/ml 者精子浓度、有活力精子数量比 25 (OH) D 为 20 ~

50 ng/ml 者降低, 即呈现“U”形曲线相关, 研究者分析, 维生素 D 缺乏可能引起睾丸支持细胞和间质细胞失调, 干扰与阻碍间质细胞的功能, 进而引起精子的生成紊乱。

近期, 一项从意大利、比利时、波兰、瑞典、英国、西班牙、匈牙利、爱沙尼亚选取 3 369 名年龄在 40 ~ 79 岁男性进行的多中心横断面研究揭示, 25 (OH) D 水平与体内总睾酮或游离睾酮水平呈正相关, 与雌二醇和 LH 水平呈负相关, 同时该研究还观察到, 维生素 D 缺乏的人群睾酮水平降低^[25]。另一项纳入 2 299 名男性的欧洲队列研究表明, 游离 25 (OH) D 水平与睾酮水平、游离雄性激素指数呈正相关; 调整可能的混杂因素后, 发现在同样的季节波动模式下, 25 (OH) D 水平与睾酮水平、游离雄性激素指数仍具有相关性^[26]。此外, 美国一项关于男性的研究显示了同样的结果, 进一步表明, 25 (OH) D 水平与总睾酮、游离睾酮水平具有相关性, 但只有在 25 (OH) D 低水平 (< 30 ~ 34 ng/ml) 时呈直线相关性^[27]。上述研究发现的睾酮与维生素 D 缺乏相关性结论不一致, YANG 等^[28]认为可能与 25 (OH) D 水平存在季节差异, 但睾酮水平无与季节相关的波动, 同时与纳入人群年龄及居住地理位置等有关。

3.2 维生素 D 与女性性腺关系的研究 维生素 D 的许多生理功能由 VDR 介导完成。VDR 对维持卵巢功能十分必要, 目前有研究显示, 多囊卵巢综合征 (PCOS)、雌激素分泌及调节、女性雄性激素水平与维生素 D 水平有关^[29]。动物实验研究显示, 将维生素 D 缺乏和维生素 D 充足的雌鼠分别与雄鼠交配, 观察其产仔数量的差异, 结果提示维生素 D 缺乏的雌鼠总体生育能力较维生素 D 充足的雌鼠下降约 75%, 产仔数量也下降约 30%^[30]。KINUTA 等^[20]在 2000 年建立 VDR 基因敲除鼠构建 VDR 缺失的动物模型, 以研究维生素 D 及 VDR 对卵巢的作用。研究发现, VDR 缺失雌鼠存在子宫发育不全、卵泡形成不良、血中雌二醇水平低、LH 和 FSH 水平升高, 且补充雌激素可增加 VDR 缺失雌鼠子宫的重量, 使子宫形态恢复正常。这表明 VDR 缺失雌鼠的子宫处于雌激素缺乏的状态, 进而说明 VDR 在卵巢雌激素合成过程中发挥作用; 在基因组学方面, 该研究发现, 在 VDR 缺失雌鼠卵巢内, 细胞色素 P450 活性和 CYP19 基因表达受抑制, 细胞色素 P450 是卵巢雌激素合成过程的一种关键酶, 可直接影响雌激素水平, CYP19 是编码细胞色素 P450 的基因, CYP19 表达的降低导致细胞色素 P450 活性降低, 细胞色素 P450 活性下降导致雌激素缺乏。这表明维生素 D 通过直接调控细胞色素 P450 活性及基因表达在卵巢雌激素合成过程中发挥重要作用^[31]。

维生素 D 缺乏在 PCOS 妇女中较常见, 67% ~ 85% 的 PCOS 妇女的血清 25 (OH) D < 20 ng/ml^[32]。1999 年, THYS - JACOBS 等^[33]研究, 予以 13 例 PCOS 妇女每周或每 2 周使用 50 000 U 维生素 D₂, 以达到 75 ~ 100 nmol/L 的血清 25 (OH) D 水平, 试验结果显示, 患者月经周期和皮肤痤疮得到改善, 并有 2 例患者在 6 个月的随访中妊娠。CHANG 等^[34]选取来自韩国首尔平均年龄 33.8 岁的健康非肥胖女性 (体质指数 15.9 ~ 26.2 kg/m², 平均体质指数 20.7 kg/m²) 73 名进行横断面研究, 受试者包括月经周期正常的经产妇女和无

生育史的妇女,检测血清25(OH)D、睾酮水平和卵巢储备功能〔FSH、双侧卵巢体积、抗穆勒管激素(AMH)水平〕、雌二醇、总睾酮、性激素结合球蛋白(SHBG)、17-羟孕酮水平,胰岛素稳态模型评估法(homeostasis model assessment, HOMA)评估胰岛素抵抗情况。消除年龄、体质指数、胰岛素抵抗、脂肪等因素的差异,经线性回归分析提示,25(OH)D水平与总睾酮和游离睾酮水平呈正相关,但是与脱氢表雄酮硫酸盐(DHEAS)、FSH、LH、17-羟孕酮水平无直线相关关系。样条回归模型分析提示,25(OH)D水平与总睾酮水平的关系在25(OH)D水平>13 ng/ml时最显著〔 $\beta = 2.374$, 95% CI (1.435, 3.313)〕。血清25(OH)D水平与FSH、AMH水平、双侧卵巢体积无直线相关关系。该研究表明,在健康非肥胖女性中,25(OH)D与睾酮水平呈正相关。由于雄性激素在原始卵巢中的蓄积对早期卵泡发育和颗粒细胞扩增有重要作用,且睾酮可刺激卵泡细胞成熟而对生殖功能有利,故推测充足的维生素D对健康非肥胖女性生殖结局有利。

3.3 维生素D与儿童性发育关系的研究 维生素D可能参与青春期启动。2014年一项来自韩国的关于25(OH)D水平与女童性早熟的研究,该研究共入选60名性早熟女童(性早熟组),30名健康对照女童(对照组),检测25(OH)D水平。研究发现,性早熟组25(OH)D水平为(17.1±4.5) ng/ml,对照组25(OH)D水平为(21.2±5.0) ng/ml,差异显著。性早熟组中42名(70%)存在维生素D缺乏〔25(OH)D<20 ng/ml〕,18名存在维生素D相对不足〔25(OH)D为20~30 ng/ml〕;对照组中13名(43%)存在维生素D缺乏,15名存在维生素D相对不足,2名为维生素D正常〔25(OH)D>30 ng/ml〕。性早熟组中Tanner分期Ⅲ期及Ⅳ期者维生素D缺乏更加明显〔OR=3.05, 95% CI (1.22, 7.57)〕。该研究首次报道了25(OH)D水平与女童性早熟之间的关系^[35]。关于维生素D缺乏与性早熟关系的具体机制仍不明确,研究者分析可能有以下机制:(1)既往研究报道居住在低纬度女童月经初潮时间比居住在赤道附近的女童月经初潮时间早,推测维生素D缺乏与性早熟相关;(2)肥胖儿童易存在维生素D缺乏,而肥胖儿童月经初潮时间早,从而推测维生素D缺乏与月经初潮时间提前相关^[36];(3)维生素D水平与胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平呈负相关。IGF-1通过作用于促性腺激素释放激素(GnRH)参与了青春期的启动与进展^[37]。哥伦比亚研究者进行一项前瞻性的大型流行病学研究,研究目的为探讨25(OH)D水平与月经初潮时间的关系,随机选取242名女童,平均年龄为(8.8±1.6)岁,检测25(OH)D水平,随访30个月,分为3组:维生素D缺乏组〔25(OH)D<20 ng/ml〕、维生素D相对不足组〔25(OH)D为20~30 ng/ml〕、维生素D充足组〔25(OH)D>30 ng/ml〕。结果显示:在随访过程中,维生素D缺乏组中57%的女童出现月经初潮,维生素D充足组中23%的女童出现月经初潮,维生素D缺乏女童月经初潮时间明显早于维生素D充足的女童,研究者进一步对月经初潮的女童进行研究,发现上述女童平均体质指数明显高于无月经初潮女童。提示肥胖女童更易出现维生素D缺乏,更易出现月

经初潮时间提前^[17]。也有报道显示,月经初潮年龄的变化可能与VDR基因多态性相关^[38]。VDR基因敲除小鼠显示卵巢发育障碍和维生素D代谢产物的变化^[39]。在人类中,VDR基因的A等位基因ApaI位点的VDR Taq酶和连接在1位点的T等位基因,可能与月经初潮年龄提前有关^[17]。

4 总结

关于维生素D与性腺疾病关系的研究为近几年的热点,但结论并不一致,从分子水平到性腺组织学形态、生理方面,再到个体激素水平的研究,均证实维生素D与性腺功能密切相关,但25(OH)D水平到底在怎样的范围内对性腺功能是有益的,什么时候需要补充维生素D,如何调整合适的补充剂量,目前仍未见相关报道,维生素D在性腺疾病的治疗等问题仍需要更多的研究来解决。

本文文献检索策略:

检索数据库: PubMed、中国知网;检索关键词: Vitamin D、puberty、estrogen、androgen、menarche、pubertal development、维生素D、青春期、性发育、雌激素、睾酮、性腺;检索时间: 1999—2016年;检索结果: PubMed中检索出111篇文章,中国知网中检索出55篇;纳入标准: 年龄<18岁(处于青春发育期)或处于育龄期;排除标准: 绝经后女性、老年男性、肥胖及骨代谢的相关研究。

作者贡献: 郭晖进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,对文章整体负责,监督管理;杨润娇进行资料收集、整理,撰写论文;李磊负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] TEMMERMAN J C. Vitamin D and cardiovascular disease [J]. J Am Coll Nutr, 2011, 30 (3): 167-170.
- [2] HAREL Z, FLANAGAN P, FORCIER M, et al. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment [J]. J Adolesc Health, 2011, 48 (5): 448-452.
- [3] GANJI V, ZHANG X, SHAIKH N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006 [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94 (1): 225-233.
- [4] SHIN Y H, KIM K E, LEE C, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea [J]. Eur J Pediatr, 2012, 171 (10): 1475-1480.
- [5] MADDEN K, FELDMAN H A, SMITH E M, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children [J]. Pediatrics, 2012, 130 (3): 421-428.
- [6] BREHM J M, ACOSTA-PÉREZ E, KLEI L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186 (2): 140-146.
- [7] PLUDOWSKI P, HOLICK M F, PILZ S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality - a review of recent evidence [J]. Autoimmun Rev, 2013, 12 (10):

- 976 - 989.
- [8] WANG N, HAN B, LI Q, et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: results from a cross-sectional SPECT - China study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 74.
- [9] BONJOUR J P, CHEVALLEY T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35 (5): 820 - 847.
- [10] LERCHBAUM E, RABE T. Vitamin D and female fertility [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26 (3): 145 - 150.
- [11] SHIN Y H, SHIN H J, LEE Y J. Vitamin D status and childhood health [J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56 (10): 417 - 423.
- [12] WACKER M, HOLICK M F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation [J]. *Nutrients*, 2013, 5 (1): 111 - 148.
- [13] ARABI A, EL RASSI R, EL - HAJJ FULEIHAN G. Hypovitaminosis D in developing countries - prevalence, risk factors and outcomes [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6 (10): 550 - 561.
- [14] VIMALESWARAN K S, BERRY D J, LU C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi - directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts [J]. *PLoS Med*, 2013, 10 (2): e1001383.
- [15] SHIN Y H, SHIN H J, LEE Y J. Vitamin D status and childhood health [J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56 (10): 417 - 423.
- [16] CHOI H S, OH H J, CHOI H, et al. Vitamin D insufficiency in Korea—a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNH ANES) 2008 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (3): 643 - 651.
- [17] KIM S Y. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 18 (2): 45 - 54.
- [18] DABROWSKI F A, 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.
- [19] YAN W J, YU N, YIN T L, et al. Can vitamin D supplementation be used as adjunctive treatment for oligozoospermia or asthenozoospermia accompanied with vitamin D deficiency? [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17 (1): 165 - 167.
- [20] 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.
- [21] CORBETT S T, HILL O, NANGIA A K. Vitamin D receptor found in human sperm [J]. *Urology*, 2006, 68 (6): 1345 - 1349.
- [22] SOWELL K D, KEEN C L, URIU - ADAMS J Y. Vitamin D and reproduction: from gametes to childhood [J]. *Healthcare (Basel)*, 2015, 3 (4): 1097 - 1120.
- [23] BLOMBERG JENSEN M, BJERRUM P J, JESSEN T E, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26 (6): 1307 - 1317.
- [24] HAMMOUD A O, MEIKLE A W, PETERSON C M, et al. Association of 25 - hydroxy - vitamin D levels with semen and hormonal parameters [J]. *Asian J Androl*, 2012, 14 (6): 855 - 859.
- [25] LEE D M, TAJAR A, PYE S R, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 (1): 77 - 85.
- [26] WEHR E, PILZ S, BOEHM B O, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73 (2): 243 - 248.
- [27] NIMPTSCH K, PLATZ E A, WILLETT W C, et al. Association between plasma 25 - OH vitamin D and testosterone levels in men [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77 (1): 106 - 112.
- [28] YANG B, SUN H, WAN Y, et al. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men [J]. *Int J Androl*, 2012, 35 (6): 783 - 792.
- [29] LAZUROVÁ I, FIGUROVÁ J, DRAVECKÁ I. Vitamin D and polycystic ovary syndrome [J]. *Vnitr Lek*, 2016, 62 (Suppl 3): 87 - 91.
- [30] HALLORAN B P, DELUCA H F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat [J]. *J Nutr*, 1980, 110 (8): 1573 - 1580.
- [31] HARKNESS L S, BONNY A E. Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, androgen biosynthesis [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2005, 18 (5): 305 - 311.
- [32] THOMSON R L, SPEDDING S, BUCKLEY J D. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77 (3): 343 - 350.
- [33] THYS - JACOBS S, DONOVAN D, PAPADOPOULOS A, et al. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome [J]. *Steroids*, 1999, 64 (6): 430 - 435.
- [34] CHANG E M, KIM Y S, WON H J, et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (7): 2526 - 2532.
- [35] GRIVAS T B, VASILADIS E, MOUZAKIS V, et al. Association between adolescent idiopathic scoliosis prevalence and age at menarche in different geographic latitudes [J]. *Scoliosis*, 2006, 1: 9.
- [36] YAO M, LUDWA I, CORBETT L, et al. Bone speed of sound and physical activity levels of overweight and normal - weight girls and adolescents [J]. *Pediatr Exerc Sci*, 2011, 23 (1): 25 - 35.
- [37] MURRAY P G, CLAYTON P E. Endocrine control of growth [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163C (2): 76 - 85.
- [38] SANWALKA N, KHADILKAR A, CHIPLONKAR S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass indices in post - menarchal Indian adolescent girls [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31 (1): 108 - 115.
- [39] COLONESE F, LAGANÀ A S, COLONESE E, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 986281.

(收稿日期: 2016 - 08 - 26; 修回日期: 2016 - 12 - 28)

(本文编辑: 陈素芳)