

- [25] Bravo-Oro A, Acosta-Yebra D, Grimaldo-Zapata IP et al. Reversible cortical atrophy secondary to anti-NMDA receptor antibody encephalitis[J]. *Revista De Neurologia*, 2015, 60(10): 447-452.
- [26] Iizuka T, Yoshii S, Kan S et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study[J]. *Journal of Neurology*, 2010, 257(10): 1686-1691.
- [27] Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N et al. Association of Progressive Cerebellar Atrophy With Long-term Outcome in Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[J]. *Jama Neurol*, 2016, 73(6): 706-713.
- [28] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [29] Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V et al. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children[J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2015, 57(1): 95-99.
- [30] Gastaldi M, Nosadini M, Spatola M et al. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: laboratory diagnostics and comparative clinical features in adults and children[J]. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2018, 18(2): 1-13.
- [31] Braverman JA, Charlotte M, Ruchi G. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A neuropsychiatric syndrome associated with ovarian teratoma[J]. *Gynecologic Oncology Reports*, 2015, 14(C): 1-3.
- [32] Dabner M, McCluggage WG, Bundell C et al. Ovarian teratoma associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a report of 5 cases documenting prominent intratumoral lymphoid infiltrates [J]. *International Journal of Gynecological Pathology Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2012, 31(5): 429-437.
- [33] Johnson N, Henry C, Fessler AJ et al. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus[J]. *Neurology*, 2010, 75(16): 1480-1482.
- [34] Florance NR, Davis RL, Lam C et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents[J]. *Annals of Neurology*, 2009, 66(1): 11-18.
- [35] Armangue T, Titulaer MJ, Milner TA et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 850-856.
- [36] Qi H, Yuan W, Qin R et al. Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Journal of Neurology*, 2016, 263(12): 2446-2455.
- [37] Gordonlipkin E, Yeshokumar AK, Saylor D et al. Comparative Outcomes in Children and Adults With Anti-N-Methyl-D-Aspartate (anti-NMDA) Receptor Encephalitis. [J]. *Journal of Child Neurology*, 2017, 32(11): 930-935.

(收稿 2018-08-05 修回 2018-08-14)

维生素 D 与女性生殖相关的研究进展

葛平艳¹ 过明珠¹ 王百苗² 叶平²

关键词 维生素 D ; 生殖功能 ; 自然流产 ; 妊娠期高血压 ; 多囊卵巢综合征 ; 肾

维生素 D 为一种脂溶性的开环固醇类衍生物，能够维持人体内钙磷代谢的平衡，参与到某些蛋白质转录的调节过程中。人体自身的组织系统当中广泛分布有维生素 D，使得其在生理方面具有广泛的作用。目前认为，维生素 D 与人体的免疫功能、心血管、代谢、妊娠和胎儿发育等密切相关。近年来，维

生素 D 对生殖系统的作用越来越受到重视，其与自然流产、子痫前期及妊娠期糖尿病等一系列不良妊娠结局密切相关。本文主要对维生素 D 在女性生殖领域中的研究进展予以综合性的概述。

1 维生素 D 概述

维生素 D 缺乏的现象普遍存在，全世界缺乏维生素 D 的人群甚至高达 10 亿^[1]。国内关于维生素 D 的流行病学研究表明，目前我国维生素 D 缺乏 (<30ng/mL) 的人群达到 86%，而在女性人群中这

作者单位：1 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州 310053) 2 浙江省立同德医院生殖免疫科(杭州 310012)
通信作者：王百苗, Tel: 1506880718, E-mail: wbmiao123456@163.com

一水平相对更高,尤其在妊娠期更是一种普遍现象。人体内维生素 D 很少一部分来自于食物,主要由皮肤中存在的维生素 D 的前体在受紫外线(290~315nm)照射后转变而来。食物中所包含的维生素 D 在胆汁的协助作用下,在小肠中形成一种乳糜类型的微粒被吸收之后进入到血液,再和内源性的维生素 D 一起经血浆中维生素 D 结合蛋白输送至肝脏代谢,在肝脏的微粒 25-羟化酶的催化作用下氧化成为 25-羟维生素 D[25-(OH)D]。随后再被转运到肾脏,经 1-羟化酶的催化,进一步转化成 1α 和 25-二羟基维生素 D₃[25(OH)₂D₃]以及 24R 这三种物质。其中的 25(OH)₂D₃ 是维生素 D 代谢的一个最终产物,它是一种具有生物活性的类固醇激素,通过和维生素 D 受体(VDR)进行结合,从而发挥出其在生物学方面的相关作用^[2]。人体内的大部分器官及组织都含有 VDR,其作用广泛,如调节内分泌、增强免疫、影响细胞的增殖与分化等。研究发现,VDR 在女性的子宫内膜、卵巢、胎盘及蜕膜等都有着不同程度的表达,并且在妊娠期间其自身的表达量在不断增加^[3]。

2 维生素 D 与自然流产

自然性流产是妊娠早期的并发症之一,其发病机制复杂,涉及多方面,常见原因包括胚胎染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌疾病、感染、免疫功能异常等,但是目前仍有 50%的自然流产原因不明^[4]。

2.1 维生素 D 与细胞因子 在妊娠期间,因为母体内胎儿自身携带有 1/2 不同于母体的父系抗原,所以可以将妊娠认为是一种半同种异体移植过程,而妊娠能够最终达到成功主要依赖于母体中的免疫系统对胎儿的识别及认同,并且形成一种免疫耐受及产生保护性免疫应答^[5]。Th1 和 Th2 细胞因子之间的平衡与自然流产之间的关联性得到了广泛的关注。研究发现,维生素 D 是母胎免疫调节活动中的一个潜在的免疫调节分子,它能够抑制 T 淋巴细胞的活化和增生,影响细胞因子的表达。

目前认为,在妊娠期 Th1/Th2 的模式中,Th1 为一种主型免疫可导致流产,而 Th2 也是一种主型免疫可以维持孕妇最终成功妊娠。由于 Th1 细胞分泌大量具有胚胎毒作用的因子,当 Th1/Th2 比值向 Th1 细胞方向偏移,免疫功能发生异常,对母体内胚胎早期的发育产生阻碍作用,进而导致自然流产及病理性妊娠。维生素 D₃ 及其类似物能够有效下调 Th1 细胞因子,可以治疗 Th1 型细胞因子过度活动有关的疾病^[6]。苏贞文等^[7]研究发现,自然流产患者维生素

D₃ 水平低于对照组,且与 Th1 因子呈正相关,促使辅助性 T 细胞向 Th1 细胞偏移,导致免疫耐受无法形成。魏真真等^[8]发现,孕期补充维生素 D 可改善子鼠维生素 D 水平,并纠正由于孕期维生素 D 缺乏引起的 Th1/Th2 失衡。25(OH)₂D₃ 可通过抑制树突状细胞的转移,产生白介素(IL)-12 和 IL-23,促使 Th 细胞向 Th1 分化,从而减少 Th2 细胞的增殖,降低过敏性疾病的发生。

2.2 维生素 D 与甲状腺抗体 自身免疫甲状腺疾病(AITD)是女性中最为常见的一种自身免疫疾病,其发病机制主要为机体内甲状腺自身抗体导致免疫功能紊乱。

根据临床报道,AITD 患者普遍存在维生素 D 缺乏现象,表明维生素 D 和甲状腺自身免疫之间存在着一定的关联^[9]。妊娠期间体内甲状腺自身免疫所发生的变化相当于是一种成功的半同种类型移植的过程,而且也是母体和胎儿之间发生免疫排斥现象的平衡体制的具体表现,有赖于母体自身对体内胚胎在半抗原方面所进行的免疫耐受。

人体自身免疫是导致生殖障碍的最主要因素。国外的一项荟萃分析研究发现,甲状腺自身抗体阳性的患者即使甲状腺激素水平处于正常范围,其自然流产的风险仍然很高^[10]。贾新转等^[11]研究表明,在妊娠的早期及中期,甲状腺自身抗体阳性组中自然流产患者血清 25-(OH)D 水平均低于未自然性流产者。国外的研究人员则发现,桥本甲状腺炎(HT)患者血清 25(OH)D 水平与抗-甲状腺过氧化物酶(TPO)水平之间呈显著负相关,经过 4 个月的维生素 D (1200~4000IU/d)补充治疗后,血清抗-TPO 水平显著下降^[12]。

3 维生素 D 与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(PCOS)是患者激素分泌异常,导致过度肥胖,进而引起血压升高、血糖升高等严重疾病^[13],育龄期女性不孕的重要原因。胰岛素抵抗(IR)和高胰岛素血症(HI)则是该疾病在临床方面的主要特征之一,而 PCOS 当中大约有 67%~85%的患者伴随维生素 D 缺乏现象^[14]。

IR 是胰岛素针对靶器官进行作用时其自身敏感性下降,也可以被理解为正常剂量的胰岛素作用后所产生的效果比正常生物学效应水平低的一种病理状态,即胰岛素所包含的敏感细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取及利用产生的一种抵抗作用^[15]。

流行病学研究显示,人体内维生素 D 缺乏或者

不足都会增加罹患 IR 的风险^[16]。相关研究表明,VDR 自身所具有的相关多态性和维生素 D 在人体内进行的代谢作用之间有所关联,并且还有可能造成 PCOS 的易感性^[17]。

高胰岛素能够通过多种不同途径促进女性卵巢以及肾上腺分泌雄激素,使体内产生过高含量的雄激素^[18],导致月经失调以及不孕不育等症状。国外研究发现,PCOS 患者高胰岛素血症可能导致纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)浓度升高和纤溶指数降低,从而诱发血管中绒毛血栓的形成,对胎盘的供血造成一定的影响,并导致早期妊娠的丢失^[19]。Chiu 等^[20]发现人体内 25(OH)D₃ 水平和胰岛素敏感性之间呈正相关,与 β 细胞功能之间呈负相关。而 VDR 存在于胰岛 β 细胞,VDR 是胰岛 β 细胞功能体现的关键因素,其自身能够和染色质相关蛋白进行结合,从而对位于胰岛素受体启动基因区域范围内的维生素反映类型的元件进行适当地调控,以促进胰岛 β 细胞的合成以及胰岛素的分泌。

4 维生素 D 与妊娠期高血压

妊娠期高血压主要发生在妊娠的第二十周以后,临床表现主要有水肿、蛋白尿和高血压等症状,可导致孕妇体内胎儿生长发育限制,出现早产和胎盘过早剥离等一系列的并发症^[21]。世界卫生组织(WHO)指出,妊娠期间高血压疾病是造成母体和胎儿死亡以及新生儿患病的一个原因,其中母体的死亡率达到 10%~15%,胎儿以及新生儿死亡率甚至达到 25.7%^[22]。

妊娠期高血压的发病机制尚未完全阐明,目前研究者们认为主要与钙离子跨膜转运及其代谢方面密切相关。血清钙离子(Ca^{2+})和 25-(OH)D 等通过影响血管内皮细胞的功能,减轻血管内皮细胞的炎症性损伤,减少血压波动的发生。25-(OH)D 能调节体内钙磷代谢,促进人体对钙的吸收和利用,血清 25-(OH)D 水平降低与妊娠期高血压和子痫前期的发生、发展有关^[23]。在妊娠期维生素 D 缺乏的病例对照研究中发现,血清 25-(OH)D 水平低于 50nmol/L 的孕妇发生子痫前期的概率是对照组的 4 倍^[24]。Palacios 等^[25]研究发现,在妊娠早期,补充维生素 D 的孕妇可以降低先兆子痫的发生风险。

5 中医对于维生素 D 与生殖关系的认识

中医认为,“肾藏精主生殖”,精气贮藏于肾,肾气充沛是维持生殖功能的关键因素。《医学衷中参西录》曰:“男女生育皆赖肾气作强,肾旺自能蒙胎也”,

由此可见肾的精气亦是构成胚胎生长发育的物质基础。肾气盛,天葵至,是孕育子女的必要条件。肾中精气化为血,孕后精血下聚胞宫以养胎,母体内的胚胎以及胎儿才能正常发育。肾精气血盛旺,才能够具有载胎和养胎的条件,即“胞脉由肾所系”。

肾虚与维生素 D 缺乏存在密切联系,维生素 D 对内分泌系统的影响与肾的藏象学说非常接近。谢冬梅^[26]等针对成都地区内不同年龄段的人群进行相关的调查分析,发现人体内 25-(OH)D 水平伴随着年龄的增长而呈现出逐渐降低的趋势。肾为先天之本,在生、长、壮、老、已的各个生命阶段,其生理状态的不同,取决于肾中精气的盛衰。而衰老隶属于一种自然性肾虚证^[27],由此可见,维生素 D 和肾虚证存在密切关联。

肾虚是人体生殖系统内分泌功能紊乱的主要原因^[28]。通过对日常食物摄取以及日照等因素进行干扰,可以造成实验小鼠体内的维生素 D 缺乏并且导致其自身肾精不足^[29]。维生素 D 缺乏可以导致雌性大鼠生育能力下降约 75%,性腺功能低下,进而表现出肾精亏虚的症状^[30]。由此可见,维生素 D 和“肾藏精主生殖”之间有着密切关系。

6 小结

维生素 D 伴随着女性生长发育的整个过程,在生殖系统中存在相关酶和受体的表达,通过多种途径影响女性的生殖功能。目前关于维生素 D 影响女性生殖功能的相关机制需要更深层次的探索。维生素 D 轴可能是针对“肾藏精主生殖”理论进行中医补肾治疗的一个新靶点,为女性生殖疾病治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age[J]. Aging, 2013, 5(7): 575-581.
- [2] Heikkinen S, Vaisanen S, Pehkonen P, et al. Nuclear hormone $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39(21): 9181-9193.
- [3] 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]. Fertil Steril, 2010, 93(8): 2738-2743.
- [4] Jevc YB, Davies W. Evidence-based management of recur-

- rent miscarriages[J].J Hum Reprod Sci 2014 ,7(3) :159-169.
- [5] 李慧玲,廖琪,吕丽,等.稽留流产患者绒毛组织中缺氧因子-1 α 和血管内皮生长因子表达的研究[J].妇产与遗传:电子版 2014 ,4(2) :52-54.
- [6] Adorini L ,Penna G.Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system [J].Nat Clin Pract Rheumatol , 2008 ,4(8) :404-412.
- [7] 苏贞文,姚吉龙,姜艳华.维生素 D 与稽留流产的免疫相关性研究[J].中国临床研究 2015 ,28(3) :280-282.
- [8] 魏真真,陈威威,王磊,等.孕期维生素 D 缺乏对子鼠 Th1/Th2 细胞免疫功能的影响[J].上海交通大学学报(医学版) 2016 ,36(9) :1278-1281.
- [9] Kim D.Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis[J].Hormones 2016 ,15(3) :385-393.
- [10] Chen L ,Hu R.Thyroid autoimmunity and miscarriage a meta-analysis[J].Clinical Endocrinology 2011 ,74(4) :513-519.
- [11] 贾新转,张娜,郭丽娜,等.血清抗甲状腺过氧化物酶抗体、25-羟维生素 D 水平与复发性流产孕妇临床结局的关系[J].广西医学 2016 ,38(9) :1232-1234.
- [12] Mazokopakis EE ,Papadomanolaki MG ,Tsekouras KC ,et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis [J].Hell J Nucl Med 2015 ,18(3) :222-227.
- [13] 廖国芳,李雅琪,杨军.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并高胰岛素血症原发不孕 35 例临床观察[J].临床合理用药 2012 ,5(4) :34-36.
- [14] Thomson RL ,Spedding S,Brinkworth GD ,et al.Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome[J].Fertil Steril 2013 ,99(6) :1779-1785.
- [15] 郑宪玲,张洪峰.瘦素与胰岛素抵抗[J].国外医学内分泌学分册 2001 ,21(5) :256-257.
- [16] Ryu OH , Chung W ,Lee S ,et al.The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes [J].Korean J Intern Med 2014 ,29(5) :620-629.
- [17] Irani M ,Merhi Z.Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction a systematic review[J].Fertil Steril 2014 ,102(2) :460-468.
- [18] 曹士红,秦川,刘伟靓.复发性自然流产患者血栓标志物的研究及其临界值的确定[J].中外女性健康研究 2015 , (16) :7-9.
- [19] Sun L ,Lv H ,Wei W ,et al.Angiotensin A - converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor -1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortion in polycystic ovarian syndrome [J].Endocrinol Invest 2010 ,33(2) :77-82.
- [20] Chiu KC ,Chu A ,Go VL.Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction [J].Am J Clin Nutr 2004 ,79(5) :820-825.
- [21] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社 2013 :66.
- [22] An L B ,Li WT ,Xie TN ,et al.Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems :A meta-analysis of multicentre randomized controlled trials[J].International Journal of Nursing Practice 2015 ,21(2) :19-31.
- [23] 蒲元芳,谢艳,战玉峰,等.孕妇血清 25 羟基维生素 D 水平与妊娠合并症的关系[J].生殖医学杂志 2015 ,24(1) :79-83.
- [24] 刘孟春,隋静,王敬丽,等.VDR 基因 Cdx2 位点多态性与子痫前期遗传易感性关系[J].青岛大学医学院学报 2016 ,52(2) :229-231.
- [25] Palacios C ,De-Regil LM ,Lombardo LK ,et al.Vitamin D supplementation during pregnancy :Updated meta-analysis on maternal outcomes [J].J Steroid Biochem Mol Biol 2016 ,164 :148-155.
- [26] 谢冬梅,王相.成都地区不同年龄人群血清 25-羟维生素 D 水平分析及影响因素研究[J].营养学报 2014 ,36(4) :323-326.
- [27] 沈自尹,黄建华,林伟,等.从整体论到系统生物学进行肾虚和衰老的研究[J].中国中西医结合杂志 2009 ,29(6) :548-550.
- [28] 周兴,周青,赖永金.肾虚肝郁证迟发性性腺功能减退症大鼠模型的建立与评价[J].湖南中医药大学学报 2016 ,36(3) :30-35.
- [29] 陈云志,杨长福,秦钟,等.维生素 D 缺乏肾精不足小鼠模型的建立[J].中华中医药杂志 2012 ,27(9) :2412-2414.
- [30] 陈云志,秦钟,张小容,等.维生素 D 缺乏小鼠模型性激素的改变[J].贵阳中医学院学报 2012 ,34(3) :8-9.

(收稿 2018-06-20 修回 2018-08-15)