

· 综述 ·

维生素 D 缺乏与多囊卵巢综合征研究进展

吴婷婷^{1,2}, 周加敏³, 许波群^{1,3}

1. 南京医科大学第二附属医院妇产科, 江苏 南京 210000; 2. 南京市红十字医院妇产科, 江苏 南京 210000;

3. 南京医科大学附属逸夫医院妇产科, 江苏 南京 210000

摘要: 维生素 D 在许多骨骼外疾病方面具有潜在作用,包括癌症、自身免疫性疾病、心血管疾病、糖尿病和肥胖。维生素 D 是一种前激素,需要代谢成生物活性产物,与其同源核受体[维生素 D 受体(VDR)]结合,以调节不同的生理过程。VDR 存在于生殖系统,如子宫、卵巢等组织。近来研究发现维生素 D 缺乏与多囊卵巢综合征(PCOS)相关。PCOS 常伴有不孕、胰岛素抵抗和血脂异常等代谢功能障碍。维生素 D 状态与 PCOS 患者的卵泡发育障碍、代谢障碍、心血管疾病和心理健康等有关,补充维生素 D 治疗后可能会改善 PCOS 引起的胰岛素抵抗、高雄激素血症及肥胖。本文就维生素 D 缺乏和 PCOS 之间关系的研究进展作一简要综述,探讨 PCOS 患者维生素 D 缺乏可能的作用机制,为 PCOS 的临床治疗提供思路。

关键词: 维生素 D; 多囊卵巢综合征; 卵泡发育障碍; 代谢障碍; 心血管疾病; 心理障碍; 维生素 D 受体基因多态性

中图分类号: R771.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)10-1439-05

Progress on the relationship between vitamin D deficiency and polycystic ovary syndrome

WU Ting-ting*, ZHOU Jia-min, XU Bo-qun

* Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Corresponding author: XU Bo-qun, E-mail: boqun_xu@njmu.edu.cn

Abstract: Vitamin D has a potential role in many extraskeletal diseases, including tumors, autoimmune diseases, cardiovascular disease, diabetes, and obesity. Vitamin D is a prohormone that needs to be metabolized into bioactive products and bind to its homologous nuclear receptor [vitamin D receptor (VDR)] to regulate different physiological processes. VDR exists in the reproductive system, such as uterus, ovary and other tissues. Recent studies have found that vitamin D deficiency is associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is often accompanied by infertility, metabolic dysfunction such as insulin resistance and dyslipidemia. Vitamin D level is associated with follicular dysplasia, metabolic disorders, cardiovascular disease and mental health in PCOS patients. Supplementation of vitamin D may improve insulin resistance, hyperandrogenemia and obesity caused by PCOS. This paper briefly reviews the research progress on the relationship between vitamin D and PCOS, explores the possible mechanism of vitamin D deficiency in PCOS patients, and provides ideas for the clinical treatment of PCOS.

Keywords: Vitamin D; Polycystic ovary syndrome; Follicular dysplasia; Metabolic disorder; Cardiovascular disease; Psychological disorder; Vitamin D receptor gene polymorphism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81873820); Nanjing Health Science and Technology Development Special Fund Project (YKK19150)

维生素 D 是一种类固醇激素,主要功能是调节骨骼生长发育和钙、磷代谢。近年发现,维生素 D 在骨骼系统外的其他系统也有重要的作用,如自身免疫性疾病^[1]、糖尿病^[2]、高血压^[3]、炎症及肿瘤^[4]。另外,先前的研究证实维生素 D 在一定程度上影响女性生殖功能,包括卵巢内分泌功能、卵泡形成、排卵及受孕过程。维生素 D 缺乏介导了多种疾病的发病。多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是最常见的影

响育龄妇女的内分泌疾病之一,根据鹿特丹诊断标准,发病率高达 10%^[5]。PCOS 在临床上表现为排卵功能障碍及高雄激素血症相关症状,严重影响了女性生殖生育功能。此外,这类患者常伴有其他系统疾病,包括血脂血糖代谢异常、高血压等心血管疾病、癌症和心理障碍等^[6]。PCOS 目前病因仍不明,可能是遗传、环境因素^[7]交互作用,现有研究尚未能全面阐述其发病机制。近来越来越多的研究发现,维生素 D 缺乏与 PCOS

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.022

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873820); 南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK19150)

通信作者: 许波群, E-mail: boqun_xu@njmu.edu.cn

出版日期: 2022-10-20

患者的临床表现、体征及发病机制相关,现就维生素 D 与 PCOS 关系的研究进展作一综述。

1 维生素 D 的合成及生理功能

1.1 维生素 D 的合成与代谢 维生素 D 是一种脂溶性维生素,可通过阳光诱导的光化学作用将皮肤内的胆固醇转化为 7-脱氢胆固醇或从饮食中获得^[8]。维生素 D 代谢需要经历两次羟化,第一次羟化作用发生在肝脏,维生素 D 被 25-羟化酶迅速羟化成 25-羟基维生素 D [25(OH)D];第二次羟化作用发生在肾脏,由 1-羟化酶催化形成 1,25-二羟基维生素 D [1,25(OH)₂D],后者是维生素 D 的活性代谢物。当 1,25(OH)₂D 结合到维生素 D 受体 (VDR) 上,开始发挥作用^[9-10]。

1.2 维生素 D 的生理功能 维生素 D 的主要功能是调节骨骼生长发育和钙、磷代谢,骨骼外作用包括调节多种机体组织细胞增生、分化功能,如 1,25(OH)₂D₃ 可负反馈调节甲状旁腺激素的分泌^[11],刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[12]。循环 1,25(OH)₂D₃ 通过与 VDR 结合发挥其生物学功能。VDR 是一种 DNA 结合转录因子,与维甲酸 X 受体形成异二聚体,广泛分布于组织中,是介导 1,25(OH)₂D 来发挥生物效应的主要途径。1,25(OH)₂D₃ 是维生素 D 最具生物活性的形式,在血液中与维生素 D 结合蛋白 (VDBP) 结合,通过循环系统,最终作用于各个靶器官,与靶细胞上的 VDR 结合,诱导靶细胞的基因组和非基因组调节,从而影响人体的多项生物学功能。VDR 广泛分布于体内各组织细胞中,除了传统的维生素 D 靶器官如骨骼、肠道、肾脏、胰腺外^[13],VDR 存在于生殖系统,如子宫、卵巢等组织,提示维生素 D 在女性生殖器官发育及激素合成中可能发挥作用^[14]。

2 维生素 D 在女性生殖系统中的生理作用

VDR 在动物和人类卵巢组织中的颗粒细胞中均有表达。Grzesiak 等^[15]在来曲唑诱导的 PCOS 大鼠实验中证实了 VDR 及维生素 D 关键代谢酶 CYP27B1 和 CYP24A1 在卵巢组织中表达。有研究发现维生素 D 可以刺激人卵巢细胞孕酮、雌酮和雌二醇的产生^[16],表明维生素 D 是女性雌激素生物合成的重要因素。VDR 被证实动情期的小鼠子宫内膜、卵巢和输卵管中均有表达^[17]。此外,有研究证实维生素 D 代谢酶、VDR 和 VDBP 在胎盘和蜕膜中也有表达,1,25(OH)₂D₃ 参与调节胎盘催乳素的表达、子宫内膜的蜕膜化和胎盘的钙转运^[18]。一项临床横断面研究结果提示,血清 25(OH)D 水平与游离雄激素指数、黄体生成素 (LH)、睾酮、LH/促卵泡激素 (FSH) 比值、雄烯二酮和抗苗勒管激素 (anti-Mullerian hormone, AMH) 呈负相关^[19]。以上结果均表明维生素 D 在女性生殖生理中的潜在作用。

3 维生素 D 与 PCOS

在临床上,评估维生素 D 水平的最佳形式是通过 25(OH)D 水平的量化。维生素 D 缺乏的定义为 25(OH)D 低

于 20 ng/ml (50 nmol/L),维生素 D 不足的定义为 25(OH)D 在 21~29 ng/ml (52.5~72.5 nmol/L)^[20]。近年来,越来越多的研究表明维生素 D 缺乏与 PCOS 患者的卵泡发育障碍、代谢障碍、心血管疾病和心理健康等有关^[21]。

3.1 维生素 D 缺乏与 PCOS 患者卵泡发育障碍 PCOS 常表现为月经不规律、稀发排卵或不排卵和不孕等,造成育龄期女性生殖功能障碍。近年来的研究提示维生素 D 在女性生殖功能中发挥了重要作用。维生素 D 和卵巢储备功能存在一定的关系。AMH 是卵巢储备的最佳标志物之一,它是由卵巢初级卵泡、腔前卵泡和小腔卵泡的颗粒细胞产生的,它的表达和血清水平会受到环境因素的影响,如维生素 D 缺乏和肥胖^[22]。在卵巢颗粒细胞中,维生素 D 改变了 AMH 水平、卵泡刺激素信号及孕酮的分泌,提示维生素 D 可能在卵巢卵泡发育和黄体化中起生理学作用^[23]。血清 25(OH)D 水平与 AMH 呈正相关,在维生素 D 缺乏的患者中予补充维生素 D 治疗可以抑制季节性的血清 AMH 变化^[24]。在一项前瞻性的横断面研究中,补充维生素 D 对 PCOS 患者的卵泡动力学有促进作用,添加维生素 D 可以获得优势卵泡,改善卵巢储备功能^[25],这些可能表明维生素 D 改善 PCOS 患者卵泡生成的机制。因此,评估维生素 D 状况可以作为 PCOS 患者的一项重要辅助检查,对存在维生素 D 缺乏的 PCOS 患者适当补充治疗可能会改善卵巢储备功能和卵泡发育。

3.2 维生素 D 缺乏与 PCOS 患者代谢障碍 PCOS 患者常伴有代谢障碍,如胰岛素抵抗、血脂代谢异常和肥胖等。研究表明,维生素 D 缺乏与 PCOS 患者的代谢障碍有关^[26]。一项关于 VDR 过表达改善小鼠糖尿病的动物实验结果表明,VDR 在胰岛中的表达受到葡萄糖的调节,而在糖尿病小鼠模型中,VDR 的表达都减少了,在胰岛 β 细胞中过度表达 VDR 的转基因小鼠可以预防糖尿病^[12]。Krul-Poel 等^[27]对 639 名 PCOS 患者和 449 名正常女性进行了一项维生素 D 与代谢紊乱的横断面临床研究,结果表明 PCOS 患者血清维生素 D 水平显著降低,PCOS 患者维生素 D 缺乏与较高的胰岛素抵抗和不利的脂质谱有关。另外多项临床研究表明,补充维生素 D 可降低患者的血脂、胆固醇等代谢参数水平,降低稳态模型评估的胰岛素抵抗^[28-32]。

维生素 D 可能通过多种机制影响糖脂代谢。在外周胰岛素靶细胞中,维生素 D 可能通过引起胰岛素受体表达增加,导致葡萄糖转运体的激活或通过激活转录因子过氧化体增殖物激活受体 (peroxide-proliferator activates the receptor, PPAR) 来直接增强胰岛素敏感性,PPAR 参与调节骨骼肌和脂肪组织的脂肪酸代谢^[33];维生素 D 缺乏还可能会导致甲状旁腺激素浓度升高,抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并通过调节细胞内游离钙浓度而诱导胰岛素抵抗,进而发展为糖尿病^[34]。

3.3 维生素 D 缺乏与 PCOS 患者心血管疾病 PCOS 患者常伴有肥胖、血糖、血脂异常等代谢综合征,发生心血管疾病的风险也增加。研究发现,维生素 D 缺乏与心血管疾病风险具有相关性^[35]。一项关于维生素 D 对 PCOS 大鼠模型主动脉血管功能影响的实验结果显示,PCOS 组冠状动脉横切面可见脂

肪浸润、多发炎症细胞及局灶性钙化的动脉粥样硬化斑块;维生素D治疗组冠状动脉肌壁正常,无脂肪细胞、浆细胞,炎症细胞少,提示维生素D对血管功能的有利作用^[36]。内皮细胞广泛用于血管生成疗法,并作为评估心血管疾病风险的预测性生物标志物。海南省人民医院魏翔团队研究发现,静脉输注高表达VDR的内皮祖细胞显著抑制了载脂蛋白E缺陷小鼠的动脉粥样硬化,可以作为一种潜在的血管生成治疗方法^[37]。

维生素D保护心血管系统的机制可能是以下三种:维生素D可以抑制炎症的各个方面,这已被确定与动脉粥样硬化的关键致病机制有关;维生素D对心肌细胞肥大和增殖具有抗增殖作用,这是充血性心力衰竭发病机制的基础;维生素D因其调节肾素-血管紧张素系统,在高血压和心血管健康中起着重要的独立作用^[38]。因此,维生素D缺乏的PCOS患者可能会引起心血管疾病的发生率进一步增加。

3.4 维生素D缺乏与PCOS患者心理障碍 PCOS患者和其他慢性疾病患者一样,因为长期受月经失调、不孕及代谢综合征等并发症的困扰,生活质量下降,易导致心理障碍^[39]。多项研究表明,PCOS患者常伴有心理障碍,如抑郁焦虑症、自闭、进食障碍、自杀未遂、对身体不满、性满意度降低等^[40]。Naqvi等^[41]关于PCOS患者抑郁症预测因素的研究结果表明,血清25(OH)D水平与抑郁症筛查量表(PHQ评分)呈负相关,提示PCOS患者维生素D缺乏可能会引起或加重抑郁症。项守奎等^[42]研究提示PCOS合并抑郁症患者,维生素D水平较对照组明显减低,且维生素D水平与贝克抑郁评分之间呈负相关,提示维生素D水平和抑郁症严重程度相关。补充维生素D治疗后抑郁症的症状得以好转,抑郁症评分亦有所改善^[43]。

PCOS伴维生素D缺乏患者合并抑郁症的确切机制目前还不清楚,有学者推测可能是因为VDR分布于脑组织中的杏仁核,杏仁核的主要功能是调节情绪^[42]。此外维生素D状态影响大脑中关键神经递质的合成和释放,如多巴胺和血清素。作为一种神经类固醇激素,维生素D也可能在神经传递、神经保护和神经免疫调节中起调节作用^[44]。因肥胖型的PCOS患者中维生素D缺乏更常见,也有研究提示PCOS合并抑郁症可能与肥胖相关基因FTOrs9939609多态性有关^[45]。

4 VDR基因多态性与PCOS

VDR存在于人体多个组织以调节不同的生理过程。研究发现VDR基因多态性与PCOS之间存在关系^[46-48]。有研究发现,VDR基因中的Fok-I和ApaI多态性与PCOS患者的AMH水平有关^[49]。也有研究发现,VDR基因中的TaqI和BsmI多态性与PCOS相关,维生素D水平与PCOS患者的高雄激素血症有关^[50]。巴西的一项临床病例对照研究结果发现,VDR基因中的Fok-I多态性与PCOS患者的睾酮水平相关,Cdx2多态性与胰岛素敏感性相关^[51]。另一项横断面研究结果提示,VDR基因中的ApaI变异与PCOS女性的代谢综合征、血压、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇有关^[52]。这些结

果表明VDR基因可能通过其对胰岛素抵抗、血清胰岛素水平及代谢综合征的影响,参与PCOS的病理过程。

5 补充维生素D对PCOS患者的影响

目前国内外已有多项关于对PCOS患者进行维生素D补充治疗的临床研究。国外一项前瞻性、随机双盲、安慰剂对照的临床研究,予维生素D每周50 000 IU的剂量连续12周治疗后,PCOS组患者的总睾酮、甲状腺激素、游离雄激素指数、多毛症评分均显著下降,血清25(OH)D、性激素结合球蛋白和磷水平显著升高;此外,在卵巢体积和卵泡数量以及月经周期的规律性等方面观察到显著变化^[53]。Karadağ等^[54]进行了一项研究,对67例维生素D缺乏[25(OH)D水平低于20 ng/ml]的PCOS患者和54例年龄和BMI匹配的维生素D缺乏的非PCOS志愿者,所有参与者口服5万IU/周的胆钙化醇8周,口服1 500 IU/d的胆钙化醇4周,补充维生素D后,PCOS组血清雄烯二酮水平显著降低($P=0.007$),胰岛素敏感指数显著升高($P=0.001$),而对照组的这些参数无显著变化。该项研究结果显示,补充维生素D可提高PCOS患者的胰岛素敏感性,降低雄激素水平,但对非PCOS患者无任何影响。2020年一篇关于补充维生素D对PCOS妇女影响的论著中,纳入了9项研究进行分析,均证实补充维生素D恢复了PCOS患者的血清25(OH)D水平,在其中6项研究中,补充维生素D显著降低空腹血糖,改善胰岛素抵抗和血清空腹胰岛素;此外,4项研究报告了血清三酰甘油降低,与低剂量维生素D(1 000 IU/d)和安慰剂相比,高剂量的维生素D(4 000 IU/d)对高雄激素血症具有有益的影响;高剂量补充维生素D至少12周,可改善PCOS妇女的血糖水平、胰岛素敏感性、高脂血症和激素功能^[55]。这些结果提示维生素D可能在PCOS复杂的发病机制中发挥作用。

6 结语与展望

维生素D缺乏在PCOS患者中比较常见,维生素D缺乏与PCOS患者的卵泡发育障碍、代谢障碍、心血管疾病和心理健康等存在密切的关系,VDR基因多态性可能与PCOS的发病机制有关,维生素D补充治疗后可以改善PCOS患者的胰岛素抵抗、脂代谢和激素水平。然而,还需要更多的研究来阐明维生素D在PCOS中的具体机制。临床医生在诊治PCOS患者,特别是伴有代谢综合征的患者时,不能忽视维生素D缺乏,必要时可予补充治疗;同时需要更多临床研究以确定最佳的治疗指南。关于维生素D缺乏在PCOS发展中的机制尚未明确,有待进一步研究。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Harrison SR, Li DY, Jeffery LE, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1): 58-75.
- [2] Torres Dominguez EA, Peñafiel AM, Pedraza AG, et al. Molecular

- mechanisms from insulin-mimetic effect of vitamin D: treatment alternative in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6682–6690.
- [3] Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6483.
- [4] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656.
- [5] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270–284.
- [6] Stener-Victorin E, Deng QL. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome-challenges and opportunities for treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9): 521–533.
- [7] Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(3): e1071–e1083.
- [8] Arslan S, Akdevelioğlu Y. The relationship between female reproductive functions and vitamin D[J]. *J Am Coll Nutr*, 2018, 37(6): 546–551.
- [9] Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6573.
- [10] Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: pharmacologic implications[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 173: 113595.
- [11] Chen X, Chu C, Doebis C, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone in 23 134 outpatients[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2022, 220: 106101.
- [12] Morró M, Vilà L, Franckhauser S, et al. Vitamin D receptor overexpression in β -cells ameliorates diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2020, 69(5): 927–939.
- [13] Zmijewski MA, Carlberg C. Vitamin D receptor(s): in the nucleus but also at membranes? [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(9): 876–884.
- [14] Nandi A, Sinha N, Ong E, et al. Is there a role for vitamin D in human reproduction? [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016, 25(1): 15–28.
- [15] Grzesiak M, Burzawa G, Kurowska P, et al. Altered vitamin D₃ metabolism in the ovary and periovarian adipose tissue of rats with letrozole-induced PCOS [J]. *Histochem Cell Biol*, 2021, 155(1): 101–116.
- [16] Harmon QE, Kissell K, Jukic AMZ, et al. Vitamin D and reproductive hormones across the menstrual cycle[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(2): 413–423.
- [17] Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al. Vitamin D and endometrium: a systematic review of a neglected area of research[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2320.
- [18] Hou H, Zhang JY, Chen D, et al. Altered decidual and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage[J]. *Placenta*, 2020, 92: 1–8.
- [19] Chu C, Tsuprykov O, Chen X, et al. Relationship between vitamin D and hormones important for human fertility in reproductive-aged women[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 666687.
- [20] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2): 153–165.
- [21] Mu Y, Cheng D, Yin TL, et al. Vitamin D and polycystic ovary syndrome: a narrative review [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(8): 2110–2117.
- [22] Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11): 3361–3373.
- [23] 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.e3.
- [24] Naderi Z, Kashanian M, Chenari L, et al. Evaluating the effects of administration of 25-hydroxyvitamin D supplement on serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in infertile women [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(5): 409–412.
- [25] Bacanakgil BH, Ilhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve[J]. *Medicine*, 2022, 101(6): e28796.
- [26] Wang HM, Chen WW, Li DQ, et al. Vitamin D and chronic diseases[J]. *Aging Dis*, 2017, 8(3): 346–353.
- [27] Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0204748.
- [28] Luo JX, Li T, Yuan JL. Effectiveness of vitamin D supplementation on lipid profile in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 114–129.
- [29] Upreti V, Maitri V, Dhull P, et al. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: a parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(4): 509–512.
- [30] Barzegari M, Sarbakhsh P, Mobasser M, et al. The effects of vitamin D supplementation on lipid profiles and oxidative indices among diabetic nephropathy patients with marginal vitamin D status [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 542–547.
- [31] Wang L, Wen XQ, Lv SL, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(5): 446–455.
- [32] El Hajj C, Chardigny JM, Boirie Y, et al. Effect of vitamin D treatment on glucose homeostasis and metabolism in Lebanese older adults: a randomized controlled trial[J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(9): 1128–1132.
- [33] Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and diabetes [J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2010, 39(2): 419–446.
- [34] Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, et al. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice[J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3491.

- [35] Butler AE, Dargham SR, Abouseif A, et al. Vitamin D deficiency effects on cardiovascular parameters in women with polycystic ovary syndrome: a retrospective, cross-sectional study[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 211: 105892.
- [36] Lajtai K, Tarszabó R, Bányai B, et al. Effect of vitamin D status on vascular function of the aorta in a rat model of PCOS[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8865979.
- [37] Wei X, Hu ZL, He XJ, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells that overexpress vitamin D receptor inhibits atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1233-1242.
- [38] de la Guña-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2946-2957.
- [39] Doretto L, Mari FC, Chaves AC. Polycystic ovary syndrome and psychotic disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 543.
- [40] Light RS, Chilcot J, McBride E. Psychological distress in women living with polycystic ovary syndrome: the role of illness perceptions[J]. *Womens Health Issues*, 2021, 31(2): 177-184.
- [41] Naqvi SH, Moore A, Bevilacqua K, et al. Predictors of depression in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2015, 18(1): 95-101.
- [42] 项守奎,王龙,吴阳,等.多囊卵巢综合征患者血清维生素D水平与抑郁症的关系[J].*临床荟萃*,2015,30(6):649-653.
Xiang SK, Wang L, Wu Y, et al. Association between serum vitamin D and depression in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Clin Focus*, 2015, 30(6): 649-653.
- [43] Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression[J]. *J Affect Disord*, 2017, 208: 56-61.
- [44] Zhu DM, Zhao WM, Cui SS, et al. The relationship between vitamin D, clinical manifestations, and functional network connectivity in female patients with major depressive disorder[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 817607.
- [45] Mehrdad M, Eftekhari MH, Jafari F, et al. Associations between FTO rs9939609 polymorphism, serum vitamin D, mental health, and eating behaviors in overweight adults[J]. *Nutr Neurosci*, 2021 May 3. Epub ahead of print.
- [46] Vulcan T, Filip GA, Lenghel LM, et al. Polymorphisms of vitamin D receptor and the effect on metabolic and endocrine abnormalities in polycystic ovary syndrome: a review[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(10): 645-653.
- [47] Mahmoudi T, Majidzadeh-A K, Farahani H, et al. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a case control study [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2015, 13(12): 793-800.
- [48] Jamshidi M, Mohammadi Pour S, Bahadoram M, et al. Genetic polymorphisms associated with polycystic ovary syndrome among Iranian women[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 153(1): 33-44.
- [49] Szafarowska M, Dziech E, Kaleta B, et al. Anti-Müllerian hormone level is associated with vitamin D receptor polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(6): 1281-1289.
- [50] Xavier LB, Gontijo NA, Rodrigues KF, et al. Polymorphisms in vitamin D receptor gene, but not vitamin D levels, are associated with polycystic ovary syndrome in Brazilian women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(2): 146-149.
- [51] Song DK, Lee H, Hong YS, et al. Vitamin D receptor and binding protein polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome: a case control study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 145.
- [52] Santos BR, Lecke SB, Spritzer PM. Apa-I polymorphism in VDR gene is related to metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 38.
- [53] Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, et al. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: a randomized placebo controlled clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 870-878.
- [54] Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(2): 270-277.
- [55] Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(1): 1-5.

收稿日期:2022-04-17 修回日期:2022-05-07 编辑:王宇