

【临床研究】

通信作者:杨 君(1976-),女,河南新乡人,硕士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤及内分泌;E-mail:13937335562@163.com

that serum 25-(OH)D levels were negatively correlated with CRP, E_2 , FSH, LH and TES in the PCOS group ($r = -0.608, -0.301, -0.288, -0.327, -0.479; P < 0.05$), not correlated with PRL and PROG ($r = -0.167, 0.051; P > 0.05$); in PCOS group, the serum CRP levels were positively correlated with E_2 , FSH and TES ($r = 0.267, 0.466, 0.543; P < 0.05$), not correlated with LH, PRL and PROG ($r = 0.203, 0.068, 0.130; P > 0.05$). **Conclusion** PCOS patients have decreased serum vitamin D levels and increased CRP levels. Vitamin D plays a positive regulatory role in the disease progression of PCOS patients, and CRP plays a negative regulatory role in the disease progression of PCOS patients. Appropriate vitamin D supplementation may help to control the progression of PCOS patients.

Key words: polycystic ovarian syndrome; vitamin D; C-reactive protein; sex hormone

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的生殖和内分泌紊乱疾病, 发病率为 6% ~ 10%, 呈逐年上升趋势, 临床表现通常为不孕、稀发排卵或无排卵、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高雄激素血症、肥胖与多毛等, 被认为是一种多因子的紊乱性疾病; 与健康女性相比, PCOS 患者易诱发糖尿病、子宫内膜癌和心脑血管疾病等并发症, 给患者带来精神及心理压力^[1]。PCOS 的发病机制尚不明确, 但有证据表明, 下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常、环境因素、自身免疫、家族遗传及慢性炎症等诸多因素参与 PCOS 的发生、发展^[2], 这些异常因素可能与慢性炎症有一定的关系。有研究显示, 慢性炎症是导致 PCOS 妇女生殖及内分泌功能障碍的关键因素^[3], C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 作为炎症标志物, 在体内的表达与 PCOS 的发生、发展有关^[4]。维生素 D 参与维持机体细胞的调节与分化, PCOS 患者维生素 D 水平较健康人群水平低, 补充维生素 D 可以改善 PCOS 患者的 IR、免疫调节及炎症水平^[5]。相关研究表明, 在 PCOS 患者中普遍存在维生素 D 缺乏和慢性炎症反应, 然而二者是否协同参与 PCOS 的发生、发展尚不明确^[6]。PCOS 的诊断标准目前尚未完全统一, 但性激素 6 项 [雌二醇 (estradiol, E_2)、卵泡生成素 (follicular hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、泌乳素 (prolactin, PRL)、黄体酮 (progesterone, PROG)、睾酮 (testosterone, TES)] 是诊断该病的重要检验项目^[7]。本研究通过观察 PCOS 患者血清维生素 D、CRP 水平与性激素 6 项的关系, 旨在探讨血清维生素 D 和 CRP 与 PCOS 的相关性, 以便为 PCOS 的临床诊断、治疗提供辅助参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2019 年 10 月于新乡医学院第一附属医院门诊就诊并确诊的

43 例 PCOS 患者为研究对象, 年龄 16 ~ 36 (24.77 ± 5.80) 岁; 均符合 2003 年鹿特丹会议的 PCOS 诊断标准^[8]。排除标准: (1) 就诊前 3 个月有避孕药物、减肥药、抗生素、激素等服用史; (2) 合并严重心血管、肾脏、肝脏疾病; (3) 有恶性肿瘤病史, 并经过手术及放射治疗、化学治疗; (4) 先天性生理缺陷导致的生殖器畸形致闭经及不孕; (5) 妊娠期。另选择同期体检健康女性 40 名为对照组, 年龄 19 ~ 37 (28.48 ± 4.71) 岁。2 组受试者年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 患者均知情同意并签定知情同意书。

1.2 血清维生素 D、CRP 及性激素水平检测方法

2 组受试者均于月经来潮 3 ~ 5 d、清晨 8:00 ~ 10:00 采集空腹静脉血 10 mL, $3\ 000\ r \cdot \min^{-1}$ 离心 15 min, 取上层血清置于 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。采用透射比浊法检测血清 CRP 水平, 电化学发光免疫法测定血清 E_2 、FSH、LH、PRL、PROG、TES 及 25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D] 水平, 由同一检验人员操作, 测定过程严格按照试剂盒说明书方法执行。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 相关性分析采用 Pearson 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者血清 25-(OH)D、CRP 及性激素水平比较 结果见表 1。PCOS 组患者血清 25-(OH)D 水平显著低于对照组, CRP、 E_2 、FSH、TES 水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PCOS 组患者血清 LH、PRL、PROG 水平与对照组受试者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 2 组受试者血清 25-(OH)D、CRP 及性激素水平比较

Tab.1 Comparison of serum levels of 25-(OH)D,CRP and of subjects between the two groups										($\bar{x} \pm s$)
组别	n	25-(OH)D/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	E ₂ / ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	FSH/ ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	LH/ ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	PRL/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PROG/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TES/ ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	
对照组	40	22.22 \pm 7.53	4.21 \pm 2.69	32.10 \pm 9.17	5.22 \pm 1.35	5.42 \pm 2.50	8.63 \pm 5.78	0.54 \pm 0.38	26.46 \pm 12.55	
PCOS 组	43	11.97 \pm 3.50	9.81 \pm 4.75	42.28 \pm 15.13	6.90 \pm 2.95	8.78 \pm 3.00	11.42 \pm 5.21	0.48 \pm 0.46	58.17 \pm 16.62	
t		-8.043	6.546	3.674	3.295	1.747	2.302	-0.540	9.751	
P		0.000	0.000	0.002	0.001	0.190	0.565	0.561	0.021	

2.2 PCOS 组患者血清 25-(OH)D 水平与 CRP 及性激素的相关性 Pearson 相关性分析显示,PCOS 组患者血清 25-(OH)D 水平与 CRP、E₂、FSH、LH 及 TES 呈负相关($r = -0.608$ 、 -0.301 、 -0.288 、 -0.327 、 -0.479 , $P < 0.05$),与 PRL、PROG 无相关性($r = -0.167$ 、 0.051 , $P > 0.05$)。

2.3 PCOS 组患者血清 CRP 水平与性激素的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,PCOS 组患者血清 CRP 水平与 E₂、FSH 及 TES 呈正相关($r = 0.267$ 、 0.466 、 0.543 , $P < 0.05$),与 LH、PRL 及 PROG 无相关性($r = 0.203$ 、 0.068 、 0.130 , $P > 0.05$)。

3 讨论

PCOS 是常见的女性内分泌系统疾病,常表现为性激素分泌紊乱,不仅影响育龄期女性的生育功能,还会导致其代谢紊乱,PCOS 患者肥胖、2 型糖尿病及心血管疾病的患病风险显著高于健康女性^[9]。

性激素 6 项为 PCOS 的重要检验指标,临床上通常以性激素 6 项检测作为监测 PCOS 的常用方法。杨晓珊等^[10]和 PARIKH 等^[11]研究显示,PCOS 患者的性激素变化以 FSH、TES 升高为主,LH 正常或降低,E₂、PROG 水平无明显变化。本研究结果显示,PCOS 患者血清 FSH、TES、E₂ 水平显著高于对照组,血清 LH、PRL、PROG 水平与对照组比较差异无统计学意义,该结果与杨晓珊等^[10]和 PARIKH 等^[11]研究结果有所不同,可能与研究对象的年龄、情绪、环境等多种因素有关,这也说明了 PCOS 诊断的复杂性、多样性。

有研究发现,PCOS 患者维生素 D 缺乏率显著高于普通人群,而 PCOS 患者血清 CRP 水平显著高于健康妇女^[12]。维生素 D 是一种作用于钙、磷代谢的激素前体,主要参与调节体内钙、磷代谢及骨的形成,25-(OH)D 是血清维生素 D 的主要存在形式,其血清水平可直接反映血清中维生素 D 表达水平。维生素 D 可能在一些 PCOS 相应表现如排卵功能障碍、内分泌改变和 IR 中起一定调节作用。相关研究

认为,维生素 D 在调节人体免疫、生殖、IR 等方面发挥重要作用,而体内维生素 D 缺乏会加重 PCOS 患者的排卵障碍与不孕症^[13-14],随着血清维生素 D 水平的降低,将会导致该类患者罹患排卵功能障碍、性激素水平紊乱等,提示维生素 D 可能在 PCOS 疾病进展中起正向调节作用。有研究发现,PCOS 患者维生素 D 表达水平降低与 IR 增强、胰岛 β 细胞功能降低有关^[15]。补充维生素 D 后,PCOS 患者的胰岛素敏感性明显增强^[16]。体外研究表明,维生素 D 在人类卵巢颗粒细胞中主要通过调节生成类固醇的关键酶的活性,对女性性激素的生成发挥重要作用^[17]。维生素 D 缺乏可显著降低卵巢颗粒细胞抗苗勒管激素的表达,导致卵巢排卵及激素水平的紊乱^[18]。

CRP 是一种由肝细胞合成的多功能蛋白,是一种重要的炎症介质,其在感染及炎症反应患者的血清中表达升高,使络氨酸磷酸化过程受损,导致 IR^[19]。研究显示,维生素 D 缺乏是成人 CRP 增高的危险因素,对维生素 D 缺乏人群补充维生素进行干预可能有利于降低机体炎症水平^[20]。MENICHINI 等^[21]探讨了维生素 D 与 CRP 在 PCOS 患者疾病进程中的相互作用,结果显示,维生素 D 不仅可调节机体钙、磷代谢平衡,还可调节细胞周期、机体免疫及 CRP 生成等作用。高柳冰等^[22]研究发现,PCOS 患者血清 CRP 水平异常升高,与维生素 D 呈负相关。本研究结果显示,PCOS 患者血清 25-(OH)D 水平显著低于对照组,CRP 水平显著高于对照组,且 PCOS 患者血清 25-(OH)D 水平与 CRP 呈负相关,此结果与 MENICHINI 等^[21]和高柳冰等^[22]研究结果相符,提示 PCOS 患者体内存在维生素 D 缺乏及较强的炎症反应,其血清 CRP 水平增高与维生素 D 水平下降有关。另外,本研究 Pearson 相关性分析结果显示,PCOS 组患者血清 25-(OH)D 水平与 E₂、FSH、LH 及 TES 呈负相关,血清 CRP 水平与 E₂、FSH 及 TES 呈正相关,提示维生素 D 在 PCOS 疾病进展中起正向调节作用,而 CRP 在 PCOS 疾病进展

中起负向调节作用,CRP 水平升高与PCOS患者体内炎症反应密切相关,较高的炎症因子暴露进一步诱导 IR、肥胖及性激素分泌紊乱等诸多并发症,进而影响 PCOS 患者性激素水平,加重该类患者的病情进展。

综上所述,PCOS 患者存在血清维生素 D 水平降低和 CRP 水平增高,且 PCOS 患者的血清 25-(OH)D 水平与 CRP 呈负相关,维生素 D 在 PCOS 疾病进展中发挥正向调节作用,CRP 在 PCOS 疾病进展中发挥负向调节作用,在 PCOS 的长期管理治疗中适当补充维生素 D 可能有助于改善患者体内炎症反应,为治疗和控制 PCOS 的病情进展提供新的思路。

参考文献:

[1] MEIER R K. Polycystic ovary syndrome[J]. *Nurs Clin North Am*, 2018, 53(3):407-420.

[2] BARTHELMMESS E K, NAZ R K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2014, 6:104-119.

[3] VELEZ L M, SELDIN M, MOTTA A B. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome[J]. 2021, 104(6):1205-1217.

[4] 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.

[5] AKBARI M, OSTADMOHAMMADI V, LANKARANI K B, et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(4):271-279.

[6] 周婷婷,谈勇. 维生素 D 及氧化应激在 PCOS 中的作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(2):198-200, 封三.

[7] 李贞. 性激素六项检查在女性不孕症诊断中的应用[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(30):100-101. DOI:10.16484/j.cnki.issn2095-8803. 2019. 30. 071.

[8] ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1):19-25.

[9] PATEL S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182:27-36.

[10] 杨晓珊,陈泽微,李格宁. 性激素六项检查在女性不孕症诊断中的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2011, 29(2):169-170.

[11] 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]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(10):754-757.

[12] KUANG H, DUAN Y, LI D, et al. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0235404.

[13] SPRITZER P M, LECKE S B, SATLER F, et al. Adipose tissue dysfunction adipokines, and low grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome[J]. *Reproduction*, 2015, 149(5):R219-R227.

[14] 柳雨雨,袁涛,李海鸿,等. 维生素 D 治疗多囊卵巢综合征有效性的 meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(6):81-87.

[15] ZHANG J, WU Y, GAO Z. Correlations of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and insulin resistance with cerebral infarction in hypertensive patients[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:1506-1511.

[16] 王莉,徐帅. 维生素 D 辅治对 PCOS 患者脂代谢及相关激素水平和抑郁情绪的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(4):539-544.

[17] WOJTUSIK J, JOHNSON P A. Vitamin D regulates anti-mullerian hormone expression in granulosa cells of the hen[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(3):91.

[18] LEE C T, WANG J Y, CHOU K Y, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 increases testosterone-induced 17beta-estradiol secretion and reverses testosterone-reduced connexin 43 in rat granulosa cells[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12:90.

[19] 茹比娜·买买提依明. 维生素 D 水平与多囊卵巢综合征患者胰岛功能、胰岛素抵抗及血脂的关系[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2016.

[20] 尹丽萍,张晓雨,丰萍璐,等. 健康体检人群血清 25 羟维生素 D 与超敏 C 反应蛋白的关联性研究[J]. *中华健康管理学杂志*, 2020, 14(2):170-173.

[21] 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.

[22] 高柳冰,俞丽珍,李灵光,等. PCOS 患者血清 25-羟维生素 D 水平及与炎症因子之间的相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(9):1068-1071.

(本文编辑:李胜利)