

维生素 D 与子宫内膜异位症的研究进展*

李彦秋 综述 迟洪滨** 审校

(北京大学第三医院生殖医学中心, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2023)11-0865-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2023.11.013

子宫内膜异位症(内异症)是指子宫内膜腺体和(或)间质出现在子宫体以外部位而引起的疾病,常伴有痛经、慢性盆腔痛和不孕等症状。药物及手术是内异症的主要治疗手段。激素抑制治疗主要通过抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,从而缓解疼痛、缩小病灶,药物主要包括孕激素、复方口服避孕药、促性腺激素释放激素激动剂等。药物治疗无效的疼痛、合并不孕等内异症患者往往选择手术治疗。腹腔镜下可应用电凝、热凝、激光及剪刀切除或破坏内异症病灶。由于深部浸润型子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)常累及肠管、输尿管、膀胱等重要脏器,手术风险不容忽视,腹腔镜 DIE 手术并发症的发生率可达 2.6%~7.8%^[1],泌尿系 DIE 手术治疗的并发症发生率约为 25%,包括输尿管瘘、膀胱阴道前壁瘘、膀胱乏力等^[2]。腹腔镜肠道 DIE 手术中,肠道损伤发生率为 0~3.7%,吻合口漏发生率为 0~11.1%^[3]。腹腔镜手术较多依赖能量器械,对于有生育需求的患者,电凝对卵巢储备能力不利,多项研究表明卵巢内异症囊肿剔除术后血清抗缪勒管激素水平降低、窦卵泡数目减少,术后促排卵刺激时间更长、获卵数更少^[4,5],且能量器械对生育储备的损伤是不可逆的。在我国人口出生率出现新变化的当下和未来,最大化保护女性生育力意义重大,因此,对于内异症治疗非手术疗法的探索至关重要。近年来,关于维生素 D(vitamin D, VD)与内异症治疗的基础与临床研究成为新的热点。

1 VD 与内异症

1.1 VD 与内异症的相关性

美国内分泌协会将血清 25 羟基维生素 D > 30 ng/ml 定义为 VD 充足, 21~29 ng/ml 定义为 VD 不足, < 20 ng/ml 定义为 VD 缺乏。Anastasi 等^[6]报道 VD 缺乏或不足在内异症患者中发生率更高(80% vs. 33.3%, $P < 0.001$)。一项病例-对照研究^[7]显示内异症患者血清及腹腔液中 25 羟基维生素 D 水平均显著低于非内异症患者,且血清 25 羟基维生素 D < 20 ng/ml 者发生内异症的风险是 > 20 ng/ml 者 2.7 倍($OR = 2.7$, 95% CI : 1.24~5.80, $P = 0.01$)。Yarmolinskaya 等^[8]研究表明内异症患者外周血 VD 水平显著低于健康女性[22.1(17.1, 28.0) ng/ml vs. 36(19.6, 52.8) ng/ml, $P < 0.001$],推测血清 25 羟基维生素 D 低水平可能是内异症的危险因素。Somigliana 等^[9]报道内异症患者血清 25 羟基维生素 D 水平显著高于非内异症患者[(24.9 ± 14.8) ng/ml vs. (20.4 ± 11.8) ng/ml, $P = 0.05$],推测内异症与血清 VD 水平升高有关。但 Buggio 等^[10]研究表明 25 羟基维生素 D 水平在内异症患者和非内异症患者间并无显著差异[(17.9 ± 7.0) ng/ml vs. (18.4 ± 7.6) ng/ml, $P = 0.46$]。

一项小样本量研究^[11]纳入 9 例轻度内异症和 7 例重度内异症,结果表明血清总 25 羟基维生素 D 水平与内异症严重程度无显著相关性[轻度内异症:回归系数 0.02(95% CI : -4.68~5.07), $P = 0.935$;重度内异症:回归系数 -2.46(95% CI :

* 基金项目:国家自然科学基金(82171626)

** 通讯作者, E-mail: chihb@163.com

-8.82 ~ 3.90), $P = 0.437$ 。此外,VD 与内异症不同亚型之间的关系也逐渐引起研究者关注。一项病例-对照研究^[10]纳入 434 例意大利白人女性患者,其中内异症 217 例,包括 127 例卵巢内异症囊肿和 90 例 DIE,不同亚型内异症患者 25 羟基维生素 D 水平与非内异症患者比较均无显著差异[DIE 患者 (18.7 ± 7.4) ng/ml vs. 配对非内异症患者 (18.5 ± 7.7) ng/ml, $P = 0.8$; 卵巢内异症囊肿患者 (17.3 ± 6.6) ng/ml vs. 配对非内异症患者 (18.3 ± 7.6) ng/ml, $P = 0.23$]。Ciavattini 等^[12]报道血清 25-OH-D3 水平与卵巢内异症囊肿直径呈显著线性相关($r = -0.3$, $P = 0.03$)。

2 VD 在内异症中发挥作用的潜在机制

炎症、免疫反应、氧化应激、血管生成和细胞凋亡等机制在内异症发生发展过程中发挥重要作用^[13]。

2.1 诱导凋亡

VD 可通过调控细胞周期及诱导细胞凋亡来抑制细胞增殖。对内异症大鼠模型腹腔注射 VD3 后,间质出现明显纤维化及细胞凋亡^[14]。Rashidi 等^[15]报道内异症患者在位子宫内膜间质细胞(eutopic endometrial stromal cell, EuESC)及异位子宫内膜间质细胞(ectopic endometrial stromal cell, EESC)的增殖水平均显著高于非内异症患者子宫内膜间质细胞(control endometrial stromal cell, CESC),但细胞凋亡水平并无明显差异。EESC 中 S 期细胞比例明显高于 EuESC 和 CESC,而 G0/G1 期细胞比例明显低于 EuESC 和 CESC,印证了 EESC 具有更高的增殖能力。在雌激素存在的情况下,1,25(OH)₂D3 处理后 3 种内膜间质细胞的增殖均被明显抑制,EECS 中亚 G1 期细胞显著增加,S 期细胞显著降低,EECS 中凋亡细胞及坏死细胞数目显著增加,活细胞数显著降低。

2.2 黏附及侵袭

内异症患者体内失调的雌、孕激素信号过度激活 Wnt/ β -catenin 通路,导致子宫内膜细胞迁移、黏附及侵袭能力增强。VD 对 Wnt/ β -catenin 通路具有调控作用。一项随机对照试验表明补充 VD 后内异症患者体内 β -catenin 活性形式表达显著降低($P = 0.000$)^[16]。在 Wnt 靶基因中,CD44 与内异症相关

性较高。CD44 是一种跨膜糖蛋白,也是透明质酸的主要配体,具有大量的剪接变异亚型,与细胞黏附、侵袭有关。内异症患者子宫内膜 CD44s、CD44V、CD44v6 表达显著增加,血清和子宫内膜液中可溶性 CD44 的浓度高于健康女性。补充 VD 后观察到 CD44 表达降低,并且 VD 能减少 CD44 从细胞表面向子宫内膜液的脱落^[17]。CD44 在内异症子宫内膜的表达增加和大量脱落可能在内异症的发病机制中起作用,VD 至少在一定程度上可以控制和改变这一过程。Ingles 等^[18]报道 EESC 经 1,25(OH)₂D3 处理后,有 1627 个基因的表达水平发生至少 2 倍改变,其中轴突引导信号通路、RhoGDP 信号通路及基质金属蛋白酶抑制通路被显著下调。轴突引导通路调控神经血管生成,神经血管新生在异位内膜组织种植、发展中发挥至关重要的作用,并且可能与疼痛相关。RhoGDP 信号通路影响肌动蛋白动力学和细胞骨架的构建。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)降解细胞外基质,在侵袭过程中发挥作用。1,25(OH)₂D3 降低异位内膜基质细胞中 MMP2 和 MMP9 的表达^[19]。

2.3 基因多态性

内异症患者一级亲属发病风险较无家族史者高 7 倍,内异症患者同卵双胞胎姐妹发病风险高达 75%^[20]。近年来,VDR 基因多态性与内异症发病风险之间的关系受到关注。目前研究较多的 VDR 基因多态性位点包括 FokI(rs2228570 T/C)、BsmI(rs1544410 A/G)、ApaI(rs7975232 C/A)、TaqI(rs731236 T/C)^[21],VDR 基因多态性与 VDRmRNA 稳定性及蛋白活性相关,在 VD 的生物利用中发挥重要作用并与某些疾病易感性相关^[22]。伊朗一项病例-对照研究表明,内异症患者 VDR FokI、BsmI、TaqI 及 ApaI 的等位基因频率及基因型分布与健康女性相比无显著差异^[23]。VDR ApaI、TaqI 等位基因及基因型多态性也并非印度女性内异症发病的危险因素^[24]。但 Yarmolinskaya 等^[8]报道内异症患者 VDR BsmI 位点 G/G 基因型频率显著高于非内异症患者($P < 0.05$),该基因型下内异症发生风险高出 1.9 倍($OR = 1.93$, 95% CI : 1.082 ~ 3.450)。Szczepańska 等^[25]报道 A-T BsmI/FokI VDR 单倍型是内异症相关不孕的重要危险因素($OR = 1.659$, 95% CI : 1.122 ~ 2.453, $P = 0.011$)。

2.4 抗炎

内异症患者腹腔液中含有丰富的单核细胞,尤其是巨噬细胞,可分泌多种生长因子和细胞因子,包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生生长因子 B(platelet-derived growth factor B, PDGFB)和单核/巨噬细胞衍生生长因子(monocyte/macrophage-derived growth factor, MDGF)。Mohagheghian Yaghoubi 等^[26]在腹腔镜下收集腹腔液样本并分离单核细胞,内异症患者腹腔液单核细胞 EGF、PDGFB 表达水平较非内异症患者升高($P = 0.006, P < 0.001$),给予 VD3 (100 nmol/L)后 6、24、48 h EGF 水平下降($P < 0.001, P < 0.001, P = 0.007$),给予 VD3 (100 nmol/L)后 24、48 h MDGF 水平下降($P < 0.001, P = 0.009$),给予 VD3 (100 nmol/L)后 6 h PDGFB 水平下降($P = 0.047$)。艾洛骨化醇是选择性 VDR 激动剂,具有明确的抗增殖和抗炎效应。Mariani 等^[27]报道 VDR 激动剂对转移的子宫内膜组织的植入和生长具有保护作用,可抑制小鼠内异症病灶的发展。研究者利用小鼠内异症模型进行研究,在给予艾洛骨化醇后病灶总重量减轻,子宫内膜间质细胞对胶原的黏附力下降,巨噬细胞在腹膜上的募集及炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 等的产生受到抑制。因此,艾洛骨化醇可能通过降低子宫内膜细胞的黏附力与侵袭力以及抑制腹膜炎炎症反应来抑制内异症病灶的发展,进一步显示其在内异症中的治疗潜力。

3 VD 在内异症中的潜在治疗作用

3.1 内异症相关疼痛

伊朗一项前瞻性随机对照研究^[28]纳入 60 例内异症,结果表明内异症患者补充 VD(在 12 周内每 2 周口服 VD 50 000 IU)可以显著改善盆腔痛($P = 0.03$)。Yarmolinskaya 等^[8]纳入 440 例内异症,其中 23 例仅接受 VD 治疗,104 例接受 aGnRH-a(3.75 mg)联合 VD 治疗,113 例接受地诺孕素(2 mg)联合 VD 治疗,103 例接受 aGnRH-a(3.75 mg)单药治疗,97 例接受地诺孕素(2 mg)单药治疗,VD 摄入量依据外周血初始 VD 水平和基于日摄入量的浓度变化平均值进行个性化调整,达到预期效果的 VD 推荐水平为 40 ~ 60 ng/ml,治疗 6 个月后进行疼痛评估,结果显示 aGnRH-a 单药治疗组 77.7% (80/103)患

者没有出现疼痛综合征,地诺孕素单药治疗组为 74.2% (72/97),aGnRH-a 联合 VD、地诺孕素联合 VD 治疗组分别为 92.3% (96/104)、90.3% (102/113),表明与标准激素疗法(GnRH-a 或地诺孕素单药治疗)相比,联合应用 VD 能够更有效地缓解内异症相关疼痛综合征。一项美国的随机对照研究^[29]纳入 69 例 12 ~ 25 岁内异症,VD 组每天口服 2000 IU VD3,对照组服用安慰剂,6 个月后 VD 组疼痛视觉模拟评分显著下降[7.0(6.2, 7.8)分 vs. 5.5(4.2, 6.8)分, $P = 0.02$],但安慰剂组也观察到相似的疼痛改善($P = 0.97$)。最新的一项 meta 分析表明,补充 VD 并不能改善内异症患者痛经和非周期性慢性盆腔疼痛,对 VD < 30 ng/ml 的患者进行分析,结果表明补充 VD 后痛经强度显著降低^[30]。

3.2 内异症相关不孕

内异症不孕率高达 30% ~ 40%,同源盒基因 A10(homologous heterobox gene A10, HOXA10)是 DNA 甲基化靶向调控的基因之一,在子宫内膜中表达,与胚胎着床和子宫内膜蜕膜化相关,对子宫内膜容受性的建立发挥重要作用。HOXA10 在内异症女性在位及异位子宫内膜中表达显著降低,这可能是内异症不孕的原因,也是内异症患者植入失败率高于其他不孕患者的可能原因^[31]。成熟胞饮突是形态学上子宫内膜容受性的最佳指标,Guo 等^[32]报道 VD 水平较高的女性子宫内膜成熟胞饮突更多,血清 VD 水平与内膜 HOXA10 表达水平呈正相关($r = 0.768, P = 0.026$)。Abdullah 等^[33]利用多变量模型调整女性年龄和 BMI 后结果表明:VD 水平与子宫内膜厚度显著正相关($OR_{VD} = 1.19, 95\% CI: 1.06 \sim 1.33; OR_{内膜厚度} = 2.15, 95\% CI: 1.36 \sim 3.38$)。以上均支持 VD 在子宫内膜容受性中可能发挥一定作用,VD 能否改善内异症患者 IVF 植入率及临床妊娠率值得进一步研究。2021 年意大利的一项随机对照试验探讨体外授精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)前单次口服 600 000 IU VD3 对临床妊娠率的影响,共纳入 83 例内异症,38 例口服 VD3,45 例作为对照组接受安慰剂治疗,结果显示补充 VD 并不能提高内异症相关不孕女性 IVF 累积妊娠率($P = 0.90$)。此外,2 组间促性腺激素剂量、卵数等均无统计学差异。这是目前唯一关于 VD 与内异症相关不孕 IVF 结局关系

的研究^[34]。

4 小结

VD 缺乏可能是内异症的风险因素。基础实验表明 VD 具有诱导细胞凋亡、抑制新生血管生成、抗炎等作用,可一定程度上缩小内异症病灶^[30],并与子宫内膜容受性相关,为内异症保守治疗及预防复发提供新的潜在靶点。临床研究表明补充 VD 可改善疼痛症状、提高子宫内膜容受性,在现有药物治疗基础上联合应用 VD 效果更佳,或许将一定程度为内异症患者提供更多保守治疗机会,降低内异症患者手术率,保护内异症患者卵巢功能及生育力。希望 VD 补充治疗能够推进内异症的无创治疗进展。关于补充 VD 对内异症患者辅助生殖结局影响的研究尚少,无法得出有效结论。鉴于 VD 对内异症的潜在治疗作用尚存在争议,需要更多高质量的随机对照研究来提供证据。

参考文献

1 Centini G, Afors K, Murtada R, et al. Impact of laparoscopic surgical management of deep endometriosis on pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol*,2016,23(1):113 – 119.

2 陈旭,刘彦,Francisc Rozsnyai,等. 输尿管及膀胱深部浸润型子宫内膜异位症的手术治疗效果. *中国微创外科杂志*,2013,13(2):97 – 102.

3 梁炎春,姚书忠. 腹腔镜肠道子宫内膜异位症手术并发症防治. *中国实用妇科与产科杂志*,2015,31(5):388 – 392.

4 Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, et al. Endometrioma surgery – a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol*,2022,226(1):33 – 51. e7.

5 马彩虹,乔杰. 卵巢子宫内膜异位症治疗后的 IVF 结局. *实用妇产科杂志*,2012,28(6):423 – 424.

6 Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, et al. Low levels of 25 – OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med*,2017,55(12):e282 – e284.

7 Delbandi AA, Torab M, Abdollahi E, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for endometriosis in Iranian women. *J Reprod Immunol*,2021,143:103266.

8 Yarmolinskaya M, Denisova A, Tkachenko N, et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*, 2021,37(Suppl 1):40 – 43.

9 Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod*,2007,

22(8):2273 – 2278.

10 Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, et al. 25-hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: Results of a case-control study. *Reprod Sci*,2019,26(2):172 – 177.

11 Baek JC, Jo JY, Lee SM, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med*,2019,46(3):125 – 131.

12 Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol*,2017,33(2):164 – 167.

13 Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol*,2019,234(11):19384 – 19392.

14 Abbas MA, Taha MO, Disi AM, et al. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol*,2013,715(1 – 3):72 – 75.

15 Rashidi N, Arefi S, Sadri M, et al. Effect of active vitamin D on proliferation, cell cycle and apoptosis in endometriotic stromal cells. *Reprod Biomed Online*,2023,46(3):436 – 445.

16 Pazhohan A, Danaei-Mehrabad S, Mohamad-Rezaei Z, et al. The modulating effects of vitamin D on the activity of β -catenin in the endometrium of women with endometriosis: a randomized exploratory trial. *Gynecol Endocrinol*,2021,37(3):278 – 282.

17 Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2018,178:150 – 158.

18 Ingles SA, Wu L, Liu BT, et al. Differential gene expression by 1, 25 (OH)₂D3 in an endometriosis stromal cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2017,173:223 – 227.

19 Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*,2016,101(6):2371 – 2379.

20 Hung SW, Zhang R, Tan Z, et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. *Med Res Rev*,2021,41(4):2489 – 2564.

21 Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2016,164:18 – 29.

22 Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*,2015,55(9):1193 – 1205.

23 Jafari M, Khodaverdi S, Sadri M, et al. Association between vitamin D receptor (VDR) and vitamin D binding protein (VDBP)

genes polymorphisms to endometriosis susceptibility in Iranian women. *Reprod Sci*,2021 ,28(12) :3491 – 3497.

24 Beeram H, Siddamalla S, Tumu VR, et al. Genetic variants of VDR and PGC-1 α Are not associated with the risk of endometriosis in Indian women. *DNA Cell Biol*,2022 ,41(11) :987 – 995.

25 Szczepańska M, Mostowska A, Wirstlein P, et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (5) : 7109 – 7115.

26 Mohagheghian Yaghoubi H, Samadi M, Tajik N, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D3 on gene expression of MDGF, EGF and PDGFB in endometriosis. *Reprod Biomed Online*, 2020 ,41(5) :782 – 789.

27 Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod*, 2012 ,27(7) :2010 – 2019.

28 Mehdizadehkashi A, Rokhgireh S, Tahermanesh K, et al. The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*,2021 ,37(7) :640 – 645.

29 Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE) : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*,2020 ,112(1) :229 – 236.

30 Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Daniilidis A, et al. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*,2022 ,20(1) :176.

31 Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, et al. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*,2019 ,20(15) :3822.

32 Guo J, Liu S, Wang P, et al. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer: implications for endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol*,2020 ,18(1) :24.

33 Abdullah UH, Lalani S, Syed F, et al. Association of vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2017 ,30(1) :117 – 120.

34 Somigliana E, Sarais V, Reschini M, et al. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2021 , 225 (3) : 283. e1 – e10.

(收稿日期 :2023 – 05 – 14)

(修回日期 :2023 – 08 – 10)

(责任编辑 :李贺琼)