



· 论著 ·

多囊卵巢综合征患者维生素 D 水平变化及其与亚临床心血管疾病标志物的关系研究

王晓青¹, 吴艳¹, 周焕², 周群英¹

【摘要】 背景 多囊卵巢综合征(PCOS)患者心血管疾病(CVD)、维生素D缺乏症发生率均较高,明确PCOS患者维生素D水平与亚临床CVD标志物之间的关系可能为PCOS患者高CVD风险机制研究提供一定参考。目的 分析PCOS患者维生素D水平变化及其与亚临床CVD标志物的关系。方法 选取2016年1月—2019年8月六安市第二人民医院诊治的PCOS患者119例作为观察组,根据血清25-羟维生素D〔25(OH)-D〕水平将PCOS患者分为25(OH)-D正常患者31例(A亚组, $>30 \mu\text{g/L}$)、25(OH)-D不足患者46例(B亚组, $20\sim30 \mu\text{g/L}$)及25(OH)-D缺乏患者42例(C亚组, $<20 \mu\text{g/L}$)。另按照年龄、体质指数(BMI)1:1匹配原则选取同期本院体检健康人员119例作为对照组。比较观察组与对照组受试者及A亚组、B亚组、C亚组患者一般资料、实验室检查指标及亚临床CVD标志物,血清25(OH)-D水平与PCOS患者BMI、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及亚临床CVD标志物的相关性分析采用Pearson相关分析,PCOS患者亚临床CVD标志物的相关因素分析采用多元线性回归分析。结果 观察组与对照组受试者年龄、BMI、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及白蛋白(Alb)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者收缩压(SBP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、HOMA-IR高于对照组,血清25(OH)-D水平、踝-肱指数(ABI)低于对照组,颈总动脉内-中膜厚度(CIMT)、颈内动脉内-中膜厚度(IIMT)大于对照组,脉搏波传导速度(PWV)快于对照组($P<0.05$)。A亚组、B亚组、C亚组患者DBP、TC、TG、Alb比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A亚组、B亚组、C亚组患者年龄、BMI、SBP、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、HOMA-IR、CIMT、IIMT、ABI、PWV比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,血清25(OH)-D水平与PCOS患者BMI($r=-0.401$)、HOMA-IR($r=-0.272$)、CIMT($r=-0.301$)、IIMT($r=-0.393$)、PWV($r=-0.268$)呈负相关,与ABI($r=0.420$)呈正相关($P<0.001$)。多元线性回归分析结果显示,25(OH)-D缺乏与PCOS患者CIMT、IIMT独立相关,25(OH)-D不足、缺乏与PCOS患者ABI、PWV独立相关($P<0.05$)。结论 PCOS患者维生素D水平下降,而维生素D不足或缺乏又与亚临床CVD标志物有关,这可能是PCOS患者高CVD风险的一个潜在机制。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 维生素D; 心血管疾病

【中图分类号】 R 711.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.009

王晓青, 吴艳, 周焕, 等. 多囊卵巢综合征患者维生素D水平变化及其与亚临床心血管疾病标志物的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(7): 41-47. [www.syxnf.net]

WANG X Q, WU Y, ZHOU H, et al. Change of vitamin D level and its correlation with subclinical cardiovascular disease markers in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(7): 41-47.

Change of Vitamin D Level and Its Correlation with Subclinical Cardiovascular Disease Markers in Patients with Polycystic Ovary Syndrome WANG Xiaoping¹, WU Yan¹, ZHOU Huan², ZHOU Qunying¹

1. The Second People's Hospital of Liuan, Liuan 237000, China

2. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author: ZHOU Qunying, E-mail: moshengtg@163.com

【Abstract】 **Background** The incidence of cardiovascular disease (CVD) and vitamin D deficiency in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) is high. To clarify the relationship between vitamin D level and subclinical CVD markers in PCOS patients may provide some reference for the study of the mechanism of high CVD risk in PCOS patients. **Objective** To analyze the change of vitamin D level and its correlation with subclinical cardiovascular disease markers in patients with PCOS. **Methods** From January 2016 to August 2019, a total of 119 patients with PCOS were selected as observation group

基金项目: 安徽省卫生计生委科研计划项目 (2016QK090)

1.237000 安徽省六安市第二人民医院 2.233030 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院第一附属医院

通信作者: 周群英, E-mail: moshengtg@163.com

in the Second People's Hospital of Liuan, and they were divided into A subgroup [31 patients with 25 (OH) -D normal, $>30 \mu\text{g/L}$], B subgroup [46 patients with 25 (OH) -D deficiency, $20\text{--}30 \mu\text{g/L}$] and C subgroup [42 patients with 25 (OH) -D deficiency, $<20 \mu\text{g/L}$] according to serum 25 (OH) -D level, meanwhile a total of 119 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group according to the matching principle of age and BMI 1:1. The general information, laboratory test results and subclinical CVD markers were compared between observation group and control group, subgroups A, B and C. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum 25 (OH) -D level with BMI, HOMA-IR and subclinical CVD markers in patients with PCOS, and multiple linear regression was used to analyze the related factors of subclinical CVD markers in patients with PCOS. **Results** There was no statistically significant difference in age, BMI, DBP, TC, TG, HDL-C, LDL-C and Alb between observation group and control group ($P>0.05$); SBP, hs-CRP and HOMA-IR in the observation group were statistically significantly higher than those in the control group, 25- (OH) -D and ABI in the observation group were statistically significantly lower than those in the control group, CIMT and IIMT in the observation group were statistically significantly greater than those in the control group, and the PWV in the observation group was statistically significantly faster than that in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in DBP, TC, TG and Alb among subgroups A, B and C ($P>0.05$). There were statistically significant differences in age, BMI, SBP, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, HOMA-IR, CIMT, IIMT, ABI and PWV among subgroups A, B and C ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that, serum 25 (OH) -D level was negatively correlated with BMI ($r=-0.401$), HOMA-IR ($r=-0.272$), CIMT ($r=-0.301$), IIMT ($r=-0.393$) or PWV ($r=-0.268$), while was positively correlated with ABI ($r=0.420$) ($P<0.001$). Multivariate linear regression analysis showed that, 25 (OH) -D deficiency was independently related to CIMT and IIMT in patients with PCOS, while 25 (OH) -D deficiency was independently related to ABI and PWV in patients with PCOS ($P<0.05$). **Conclusion** The level of vitamin D is decreasing in PCOS patients, however, vitamin D deficiency is related to subclinical CVD markers. This may be a potential mechanism for high CVD risk in PCOS patients.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Vitamin D; Cardiovascular diseases

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的内分泌系统疾病, 其主要临床特征为高胰岛素血症和高雄激素血症, 目前其确切的发病机制尚不清楚, 可能由环境和遗传因素共同作用所致^[1]。既往研究表明, 与无 PCOS 妇女相比, PCOS 妇女心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 发生风险明显升高^[2-3]。两项 Meta 分析结果显示, PCOS 患者 CVD 发生风险比为 1.3~2.0^[4-5]。据报道育龄期妇女 PCOS 发生率为 4%~21%^[6], 但由于患者处于育龄期, 因此其治疗方案主要针对排卵障碍和不孕, 对 CVD 的干预较少。目前临床上常通过亚临床 CVD 标志物筛查及预防 CVD, 常见的亚临床 CVD 标志物包括内-中膜厚度 (interior-medium thickness, IMT)、踝-肱指数 (ankle-brachial index, ABI)、脉搏波传导速度 (pulse wave propagation velocity, PWV)^[7]。

据报道成年人维生素 D 缺乏症患病率为 20%~48%, PCOS 患者维生素 D 缺乏症患病率为 67%~85%^[8], 且维生素 D 缺乏症又与 CVD 发生风险升高有关^[9]。因此, 笔者推测维生素 D 缺乏可能是 PCOS 患者 CVD 风险升高的潜在机制。本研究旨在分析 PCOS 患者维生素 D 水平变化及其与亚临床 CVD 标志物的关系, 以期能早期、有效筛查高 CVD 风险 PCOS 患者。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 >18 岁; (2)

试图妊娠, 但存在 1 年以上无保护性交仍未妊娠者; (3) 未接受过相关不孕治疗, 输卵管、宫腔大小正常; (4) 本地常住人口 (居住时间 >3 年)。排除标准: (1) 合并高催乳素血症、甲状腺功能障碍及肾上腺疾病者; (2) 伴有严重肝脏、肾脏或肺部疾病者; (3) 合并心脏病、瓣膜性心脏病、先天性心脏病者; (4) 近 3 个月内补充维生素 D 者; (5) 近 3 个月内口服避孕药、降脂药物或胰岛素增敏剂者; (6) 临床资料不完整者。

1.2 一般资料 选取 2016 年 1 月—2019 年 8 月六安市第二人民医院诊治的 PCOS 患者 119 例作为观察组, 均符合《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》^[10] 中的 PCOS 诊断标准: (1) 排卵过少或无排卵; (2) 血液学指标显示高雄激素血症; (3) 超声检查显示多囊卵巢。根据血清 25-羟维生素 D [25 (OH) -D] 水平将 PCOS 患者分为 25 (OH) -D 正常患者 31 例 (A 亚组, $>30 \mu\text{g/L}$)、25 (OH) -D 不足患者 46 例 (B 亚组, $20\text{--}30 \mu\text{g/L}$) 及 25 (OH) -D 缺乏患者 42 例 (C 亚组, $<20 \mu\text{g/L}$)。另按照年龄、体质指数 (BMI) 1:1 匹配原则选取同期本院体检健康人员 119 例作为对照组。本研究经六安市第二人民医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集所有受试者的一般资料, 主要包括年龄、BMI、收缩压 (SBP) 及舒张压 (DBP)。

1.3.2 实验室检查指标 收集所有受试者的实验室检查指标,主要包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白蛋白(Alb)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及血清25(OH)-D水平,其中25(OH)-D采用酶联免疫吸附试验进行检测。

1.3.3 亚临床CVD标志物 记录所有受试者亚临床CVD标志物,主要包括颈总动脉内-中膜厚度(CIMT)、颈内动脉内-中膜厚度(IIMT)、ABI及PWV。采用彩色多普勒超声检测仪检测IMT:在颈总动脉4 cm处、颈动脉分叉处和离分叉处2 cm远的颈内动脉两侧分别进行纵切面和横切面扫描,IMT定义为无斑块动脉段中第一条超声线(腔-内膜界面)前缘与第二条超声线(中膜界面)前缘之间的距离。采用心电图(ECG)检测ABI:受试者安静状态下休息10 min,袖带置于双上臂、右侧膝部及双侧踝部,ECG导联置于腕部,心音接收装置置于胸骨右缘第二肋间隙,测量3次并取其平均值,每次测量间隔5 min,计算ABI。采用自动波形分析仪检测PWV:受试者安静状态下休息5 min,平卧位,双臂位于身体两侧,测量臂动脉和踝关节之间的PWV,左右两边各测1次并取其平均值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验,两组间比较采用两独立样本*t*检验;血清25(OH)-D水平与PCOS患者BMI、HOMA-IR及亚临床CVD标志物的相关性分析采用Pearson相关分析;分别以PCOS患者亚临床CVD标志物为因变量,以一般资料、实验室检查指标为自变量进行一元及多元线性回归分析。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组受试者一般资料、实验室检查指

标及亚临床CVD标志物比较 观察组与对照组受试者年龄、BMI、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C及Alb比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组患者SBP、hs-CRP、HOMA-IR高于对照组,血清25(OH)-D水平、ABI低于对照组,CIMT、IIMT大于对照组,PWV快于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05,见表1)。

2.2 A亚组、B亚组、C亚组患者一般资料、实验室检查指标及亚临床CVD标志物比较 A亚组、B亚组、C亚组患者DBP、TC、TG、Alb比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);A亚组、B亚组、C亚组患者年龄、BMI、SBP、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、HOMA-IR、CIMT、IIMT、ABI、PWV比较,差异有统计学意义(*P*<0.05,见表2)。

2.3 相关性分析 Pearson相关分析结果显示,血清25(OH)-D水平与PCOS患者BMI($r=-0.401$)、HOMA-IR($r=-0.272$)、CIMT($r=-0.301$)、IIMT($r=-0.393$)、PWV($r=-0.268$)呈负相关,与ABI($r=0.420$)呈正相关(*P*<0.05,见图1)。

2.4 PCOS患者CIMT相关因素分析 一元线性回归分析结果显示,年龄、BMI、SBP、LDL-C、hs-CRP、HOMA-IR、25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者CIMT相关(*P*<0.05,见表3);多元线性回归分析结果显示,年龄、hs-CRP、HOMA-IR、25(OH)-D缺乏与PCOS患者CIMT独立相关(*P*<0.05,见表4)。

2.5 PCOS患者IIMT相关因素分析 一元线性回归分析结果显示,年龄、BMI、SBP、HDL-C、Alb、hs-CRP、HOMA-IR、25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者IIMT相关(*P*<0.05,见表5);多元线性回归分析结果显示,年龄、HDL-C、hs-CRP、HOMA-IR、25(OH)-D缺乏与PCOS患者IIMT独立相关(*P*<0.05,见表6)。

表1 观察组与对照组受试者一般资料、实验室检查指标及亚临床CVD标志物比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information, laboratory test results and subclinical CVD markers between observation group and control group

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	
对照组	119	33.2±6.9	26.1±6.5	120±12	77±10	4.98±1.04	1.21±0.74	1.47±0.28	
观察组	119	32.5±7.3	26.9±5.8	132±14	79±9	5.17±1.01	1.31±0.71	1.38±0.33	
<i>t</i> 值		0.733	0.932	6.994	1.453	1.432	1.064	0.899	
<i>P</i> 值		0.461	0.352	<0.001	0.147	0.154	0.289	0.369	
组别	LDL-C(mmol/L)	Alb(g/dl)	hs-CRP(mg/L)	HOMA-IR	25(OH)-D(μg/L)	CIMT(mm)	IIMT(mm)	ABI	PWV(m/s)
对照组	3.15±0.93	4.19±0.55	2.29±0.83	2.55±1.03	65±11	49±8	50±7	1.10±0.11	9.88±2.01
观察组	3.18±0.87	4.26±0.63	4.96±0.95	3.04±1.02	28±9	59±8	57±6	1.05±0.13	10.52±2.03
<i>t</i> 值	0.241	0.913	23.091	3.687	27.752	10.124	8.746	3.203	2.444
<i>P</i> 值	0.809	0.362	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.015

注: BMI= 体质指数, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, Alb= 白蛋白, hs-CRP= 超敏C反应蛋白, HOMA-IR= 胰岛素抵抗指数, 25(OH)-D=25-羟维生素D, CIMT= 颈总动脉内-中膜厚度, IIMT= 颈内动脉内-中膜厚度, ABI= 踝-肱指数, PWV= 脉搏波传导速度; 1 mm Hg=0.133 kPa

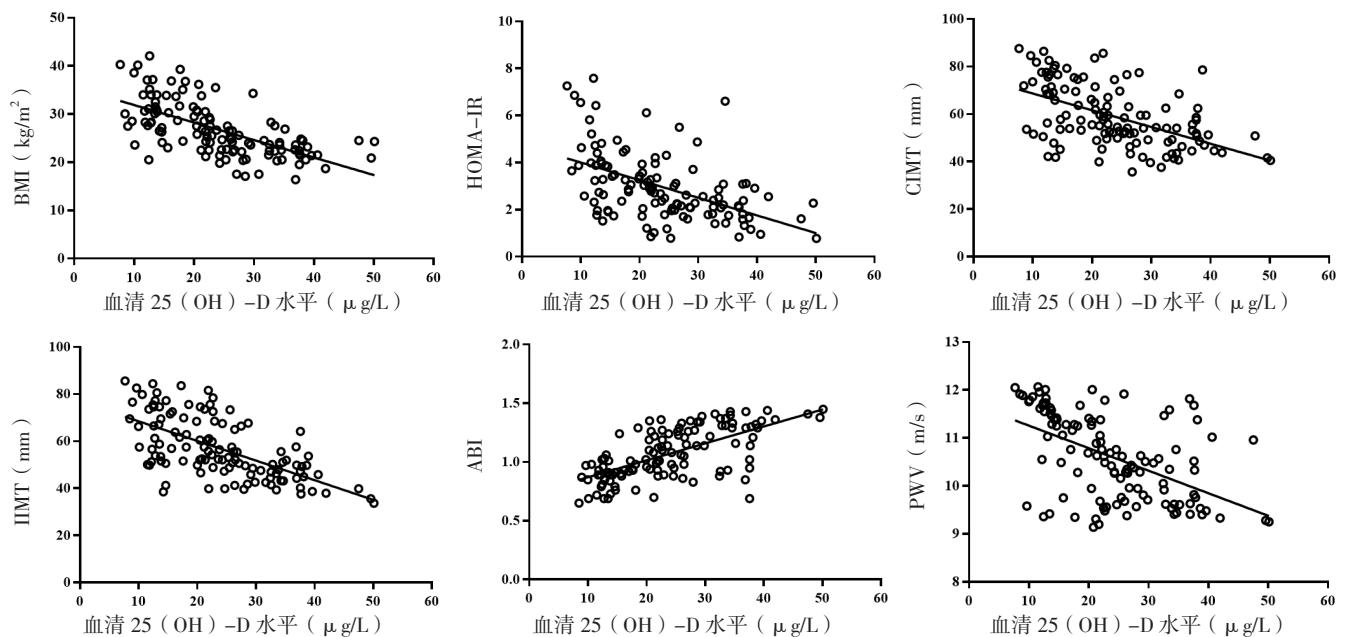
表2 A亚组、B亚组、C亚组患者一般资料、实验室检查指标及亚临床CVD标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general information, laboratory test results and subclinical CVD markers among A subgroup, B subgroup and C subgroup

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
A组	31	31.0 $\pm$ 6.9	22.5 $\pm$ 5.3	115 $\pm$ 13	78 $\pm$ 9	5.06 $\pm$ 1.04	1.24 $\pm$ 0.63	1.51 $\pm$ 0.51
B组	46	31.1 $\pm$ 7.1	26.6 $\pm$ 5.9 ^a	135 $\pm$ 12 ^a	78 $\pm$ 9	5.16 $\pm$ 1.09	1.29 $\pm$ 0.69	1.44 $\pm$ 0.41
C组	42	35.2 $\pm$ 7.2 ^{ab}	30.4 $\pm$ 6.2 ^{ab}	145 $\pm$ 14 ^{ab}	80 $\pm$ 9	5.26 $\pm$ 1.12	1.38 $\pm$ 0.75	1.22 $\pm$ 0.47 ^{ab}
F值		14.071	54.145	171.124	2.172	1.013	1.252	12.591
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.116	0.364	0.287	<0.001

组别	LDL-C (mmol/L)	Alb (g/dl)	hs-CRP (mg/L)	HOMA-IR	CIMT (mm)	IIMT (mm)	ABI	PWV (m/s)
A组	2.97 $\pm$ 0.78	4.36 $\pm$ 0.71	4.31 $\pm$ 0.81	2.16 $\pm$ 1.09	51 $\pm$ 8	46 $\pm$ 6	1.23 $\pm$ 0.11	10.16 $\pm$ 1.76
B组	3.14 $\pm$ 0.82 ^a	4.28 $\pm$ 0.62	5.06 $\pm$ 0.89 ^a	2.71 $\pm$ 1.16 ^a	57 $\pm$ 7 ^a	56 $\pm$ 7 ^a	1.18 $\pm$ 0.12 ^a	10.35 $\pm$ 1.72
C组	3.38 $\pm$ 0.91 ^a	4.16 $\pm$ 0.69	5.33 $\pm$ 1.01 ^{ab}	3.95 $\pm$ 1.24 ^{ab}	67 $\pm$ 8 ^{ab}	66 $\pm$ 7 ^{ab}	0.90 $\pm$ 0.10 ^{ab}	11.22 $\pm$ 1.89 ^{ab}
F值	7.183	2.651	40.414	73.725	146.721	258.214	309.412	11.845
P值	0.001	0.072	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: A亚组为25(OH)-D正常患者, B亚组为25(OH)-D不足患者, C亚组为25(OH)-D缺乏患者; 与A亚组比较, ^a $P < 0.05$; 与B亚组比较, ^b $P < 0.05$



注: BMI= 体质指数, HOMA-IR= 胰岛素抵抗指数, CIMT= 颈总动脉内-中膜厚度, IIMT= 颈内动脉内-中膜厚度, ABI= 踝-肱指数, PWV= 脉搏波传导速度, 25(OH)-D=25-羟维生素D

图1 血清25(OH)-D水平与PCOS患者BMI、HOMA-IR及亚临床CVD标志物关系的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlations of serum 25(OH)-D level with BMI, HOMA-IR and subclinical CVD markers in patients with PCOS

2.6 PCOS患者ABI相关因素分析 一元线性回归分析结果显示, 年龄、BMI、SBP、hs-CRP、HOMA-IR、25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者ABI相关($P < 0.05$, 见表7); 多元线性回归分析结果显示, 年龄、SBP、HOMA-IR、25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者ABI独立相关($P < 0.05$, 见表8)。

2.7 PCOS患者PWV相关因素 一元线性回归分析结果显示, 年龄、BMI、SBP、hs-CRP、HOMA-IR、25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者PWV相关($P < 0.05$, 见表9); 多元线性回归分析结

果显示, 年龄、SBP、HOMA-IR、25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者PWV独立相关($P < 0.05$, 见表10)。

3 讨论

目前, 临床常通过亚临床CVD标志物预测CVD的发生。ALLAMEH等^[11]、GARG等^[12]研究表明, PCOS患者CIMT和IIMT大于健康对照组; DOGAN等^[13]、YANG等^[14]研究表明, PCOS患者ABI低于健康对照组; HUGHAN等^[15]、KIM等^[16]研究表明, PCOS患者PWV快于健康对照组; 本研究结果显示, 观察组患

表3 PCOS患者CMT相关因素的一元线性回归分析

Table 3 Univariate linear regression on related factors of CMT in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	0.522	(0.337, 0.706)	0.092	0.599	5.646	<0.001
BMI	0.045	(0.011, 0.078)	0.017	0.293	2.667	0.009
SBP	0.070	(0.028, 0.112)	0.021	0.237	3.268	<0.001
DBP	0.006	(-0.007, 0.019)	0.007	0.041	0.860	0.390
TC	0.011	(-0.005, 0.028)	0.008	0.066	1.355	0.176
TG	0.007	(-0.009, 0.024)	0.008	0.043	0.893	0.372
HDL-C	-0.019	(-0.031, 0.011)	0.024	0.102	1.864	0.135
LDL-C	0.036	(0.018, 0.054)	0.009	0.293	3.861	<0.001
Alb	-0.013	(-0.036, 0.009)	0.011	-0.092	1.179	0.239
hs-CRP	0.047	(0.041, 0.054)	0.003	0.481	13.725	<0.001
HOMA-IR	0.513	(0.328, 0.711)	0.077	0.601	6.354	<0.001
25 (OH) -D (以正常为对照)						
不足	-0.044	(-0.068, 0.019)	0.012	-0.297	3.528	<0.001
缺乏	-0.073	(-0.131, -0.042)	0.019	-0.443	3.987	<0.001

表4 PCOS患者CMT相关因素的多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis on related factors of CMT in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	0.081	(0.039, 0.123)	0.021	0.275	3.781	<0.001
BMI	0.306	(-0.026, 0.639)	0.166	0.327	1.848	0.070
SBP	0.017	(-0.004, 0.038)	0.011	0.171	1.574	0.116
LDL-C	0.013	(-0.005, 0.032)	0.009	1.516	1.440	0.155
hs-CRP	0.153	(0.134, 0.173)	0.010	0.524	15.392	<0.001
HOMA-IR	0.328	(0.233, 0.689)	0.017	0.569	16.254	<0.001
25 (OH) -D (以正常为对照)						
不足	-0.033	(-0.081, 0.014)	0.024	-0.047	1.369	0.171
缺乏	-0.082	(-0.127, -0.037)	0.023	-0.415	3.620	0.001

表5 PCOS患者IIMT相关因素的一元线性回归分析

Table 5 Univariate linear regression on related factors of IIMT in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	0.088	(0.027, 0.148)	0.031	0.105	2.860	0.004
BMI	0.011	(0, 0.021)	0.005	0.076	2.002	0.044
SBP	1.067	(0.812, 1.323)	0.026	0.385	6.358	<0.001
DBP	0.080	(-0.273, 0.434)	0.178	0.032	0.452	0.653
TC	0.032	(-0.067, 0.130)	0.049	0.047	0.641	0.524
TG	0.010	(-0.118, 0.137)	0.064	0.018	0.151	0.880
HDL-C	-1.719	(-2.100, -1.337)	0.194	-0.404	8.846	<0.001
LDL-C	0.044	(-0.008, 0.096)	0.026	0.156	1.676	0.096
Alb	-0.093	(-0.183, -0.002)	0.046	-0.187	2.002	0.046
hs-CRP	0.063	(0.038, 0.088)	0.013	0.434	4.997	<0.001
HOMA-IR	0.067	(0.012, 0.639)	0.021	0.354	6.987	<0.001
25 (OH) -D (以正常为对照)						
不足	-0.021	(-0.036, -0.007)	0.007	-0.333	2.899	0.005
缺乏	-0.687	(-0.865, -0.508)	0.091	-0.387	7.560	<0.001

表6 PCOS患者IIMT相关因素的多元线性回归分析

Table 6 Multiple linear regression analysis on related factors of IIMT in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	0.031	(0.013, 0.048)	0.009	0.251	3.793	0.001
BMI	0.006	(-0.001, 0.013)	0.003	0.163	1.751	0.083
SBP	0.417	(-0.006, 0.839)	0.213	0.181	1.953	0.053
HDL-C	-1.000	(-0.141, -0.060)	0.021	-0.417	4.875	<0.001
Alb	-0.106	(-0.219, 0.008)	0.057	-0.170	1.838	0.069
hs-CRP	0.275	(0.079, 0.471)	0.099	0.253	2.781	0.006
HOMA-IR	0.046	(0.014, 0.068)	0.018	0.325	4.698	<0.001
25 (OH) -D (以正常为对照)						
不足	-0.224	(-0.631, 0.183)	0.204	-0.135	1.098	0.276
缺乏	-0.178	(-0.242, -0.114)	0.032	-0.459	5.493	<0.001

表7 PCOS患者ABI相关因素的一元线性回归分析

Table 7 Univariate linear regression on related factors of ABI in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	-0.083	(-0.128, -0.039)	0.022	-0.372	3.755	<0.001
BMI	-0.084	(-0.128, -0.039)	0.022	-0.394	3.732	<0.001
SBP	-0.040	(-0.076, -0.005)	0.018	-1.894	2.269	0.027
DBP	0.042	(0.001, 0.084)	0.021	1.638	1.977	0.052
TC	0.051	(-0.005, 0.098)	0.029	0.310	1.934	0.071
TG	0.046	(-0.002, 0.094)	0.024	0.297	1.903	0.062
HDL-C	0.054	(0.015, 0.077)	0.035	0.270	1.528	0.131
LDL-C	-0.025	(-0.210, 0.161)	0.093	-0.050	-0.267	0.791
Alb	0.733	(-0.364, 1.831)	0.549	0.181	1.335	0.187
hs-CRP	-0.054	(-0.113, -0.002)	0.028	-0.255	2.081	0.041
HOMA-IR	-0.065	(-0.101, -0.012)	0.021	-0.511	7.258	<0.001
25 (OH) -D (以正常为对照)						
不足	0.171	(0.117, 0.226)	0.028	0.580	6.172	<0.001
缺乏	0.038	(0.018, 0.059)	0.010	0.396	3.759	<0.001

表8 PCOS患者ABI相关因素的多元线性回归分析

Table 8 Multiple linear regression analysis on related factors of ABI in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	-0.002	(-0.002, -0.001)	0.001	-0.150	7.618	<0.001
BMI	-0.010	(-0.053, 0.032)	0.021	-0.491	0.496	0.622
SBP	-0.071	(-0.131, -0.011)	0.030	-0.297	2.331	0.020
hs-CRP	0.003	(-0.018, 0.024)	0.011	0.268	0.268	0.791
HOMA-IR	-0.068	(-0.180, -0.019)	0.029	-0.398	5.661	0.001
25 (OH) -D (以正常为对照)						
不足	0.141	(0.091, 0.192)	0.026	0.480	5.501	<0.001
缺乏	0.064	(0.055, 0.072)	0.004	0.523	15.134	<0.001

表9 PCOS患者PWV相关因素的一元线性回归分析

Table 9 Univariate linear regression on related factors of PWV in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	1.067	(0.812, 1.323)	0.026	0.385	6.358	<0.001
BMI	0.222	(0.101, 0.342)	0.061	0.260	3.630	<0.001
SBP	0.154	(0.059, 0.248)	0.048	0.291	3.229	0.002
DBP	0.566	(-0.137, 1.269)	0.358	0.081	1.584	0.114
TC	0.165	(-0.231, 0.562)	0.200	0.072	0.826	0.410
TG	0.004	(-0.003, 0.011)	0.004	0.121	1.251	0.214
HDL-C	-0.002	(-0.008, 0.005)	0.003	-0.044	0.446	0.642
LDL-C	0.337	(-0.103, 0.777)	0.222	0.146	1.516	0.132
ALB	-0.070	(-0.174, 0.033)	0.052	-0.114	1.346	0.181
hs-CRP	0.125	(0.087, 0.364)	0.043	0.369	4.258	<0.001
HOMA-IR	0.068	(0.041, 0.095)	0.014	0.471	5.029	<0.001
25(OH)-D (以正常为对照)						
不足	-0.033	(-0.043, -0.022)	0.005	-0.496	6.070	<0.001
缺乏	-0.284	(-0.348, -0.221)	0.032	-0.624	8.881	<0.001

表10 PCOS患者PWV相关因素的多元线性回归分析

Table 10 Multiple linear regression analysis on related factors of PWV in patients with PCOS

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	0.427	(0.287, 0.567)	0.071	0.502	6.033	<0.001
BMI	0.026	(-0.020, 0.071)	0.023	0.090	1.118	0.266
SBP	0.468	(0.336, 0.601)	0.067	0.550	7.002	<0.001
hs-CRP	0.039	(-0.025, 0.083)	0.048	0.113	2.011	0.068
HOMA-IR	0.063	(0.039, 0.087)	0.012	0.437	5.183	<0.001
25(OH)-D (以正常为对照)						
不足	-0.106	(-0.176, -0.037)	0.035	-0.274	3.035	0.003
缺乏	-0.025	(-0.036, -0.013)	0.006	-0.374	4.223	<0.001

者ABI低于对照组, CIMT、IIMT大于对照组, PWV快于对照组。上述研究表明, PCOS患者CVD发生风险较高, 但PCOS患者CVD发生时间较长, 因此早期筛查并及早预防CVD对改善PCOS患者预后具有重要意义。

维生素D在心血管系统、生殖系统中具有重要作用^[2-3, 9, 17]。既往研究表明, 维生素D因抗氧化、抗炎等作用而能保护心功能, 而氧化应激、炎症反应又是动脉粥样硬化及CVD发生、发展机制的重要组成部分^[9]。目前, PCOS患者维生素D水平与亚临床CVD标志物之间的关系尚不清楚, 明确上述关系可能为PCOS患者高CVD风险机制提供一种假设: 维生素D介导作用。1, 25-二羟基维生素D₃是维生素D生物活性的主要形式, 但其 $t_{1/2}$ 较短, 循环浓度明显低于25(OH)-D, 因此临床上常通过测定25(OH)-D水平来反映维生素D水平。本研究结果显示, 观察组患者血清25(OH)-D水平低于对照组, 提示PCOS患者血清维生素D水平低于健康人群, 与既往研究结果一致^[8-9, 18]。本研究结

果还显示, 血清25(OH)-D水平与PCOS患者BMI、HOMA-IR呈负相关, 与KOKANALI等^[19]研究结果一致。但有研究表明, 维生素D水平下降程度主要由肥胖程度(BMI和总脂肪量)决定, 并不直接受HOMA-IR影响^[20]。事实上, 早期有研究证实, PCOS患者与健康人群维生素D受体(VDR)Apa-I基因型间无明显差异^[21]; 但对BMI进行有效分层后发现, PCOS患者VDRTaq-I基因型和等位基因频率间存在差异, 表明VDR多态性可能与BMI有关^[22]。一项研究证实, PCOS患者维生素D水平受代谢紊乱影响^[23]。一项横断面研究结果显示, 我国健康育龄期妇女维生素D水平普遍处于缺乏和不足状态^[24]。但PCOS患者维生素D水平下降的原因尚需进一步分析。

本研究通过对PCOS患者亚临床CVD标志物相关因素进行多元线性回归分析发现, 25(OH)-D缺乏与PCOS患者CIMT、IIMT独立相关, 25(OH)-D不足、25(OH)-D缺乏与PCOS患者ABI、PWV独立相关, 提示维生素D可能与PCOS患者CVD风险升高有关, 结合既往研究结果分析其作用机制可能如下: (1)抗氧化、抗炎作用^[25]。维生素D可减少促炎细胞因子〔如白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等〕, 增加抗炎细胞因子〔如白介素10(IL-10)等〕; 可减轻氧化应激反应及血管壁超氧化物的产生; 此外其还可抑制Th1/17细胞并影响树突状细胞功能。(2)维生素D可通过负性调节肾素-血管紧张素系统而发挥调节血压的作用^[26]。(3)维生素D缺乏可导致继发性甲状旁腺功能亢进、甲状旁腺激素分泌过剩, 增加HOMA-IR, 进而导致代谢综合征; 其亦可激活肾素-血管紧张素醛固酮系统, 增加血压, 导致细胞凋亡^[9]。(4)维生素D在生殖功能中具有重要作用, 其可影响机体性激素代谢, 导致代谢紊乱^[19]。

综上所述, PCOS患者维生素D水平下降, 而维生素D不足或缺乏又与亚临床CVD标志物有关, 这可能是PCOS患者CVD风险高的一个潜在机制。但本研究仍存在一定局限性: (1)样本量较小, 缺乏强有力的证据支撑本研究结论; (2)未收集PCOS患者补充维生素D后的临床数据, 故未能阐述补充维生素D的临床意义; (3)维生素D水平受多种因素影响, 如测定方法、饮食、日照时间、运动、地区等, 尽管本研究纳入的PCOS患者为本地常住居民, 但很难统一其他因素。

作者贡献: 王晓青、吴艳、周焕、周群英进行文章的构思与设计; 王晓青、周群英进行研究的实施与可行性分析, 撰写论文, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理; 王晓青、吴艳、周群英进行数据收集、整理、分析, 结果分析与解释; 王晓青进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LIZNEVA D, SUTURINA L, WALKER W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- [2] SNYDER M L, SHIELDS K J, KORYTKOWSKI M T, et al. Complement protein C3 and coronary artery calcium in middle-aged women with polycystic ovary syndrome and controls [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(7): 511–515. DOI: 10.3109/09513590.2014.895985.
- [3] GLINTBORG D, RUBIN K H, NYBO M, et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 37. DOI: 10.1186/s12933-018-0680-5.
- [4] ZHOU Y, WANG X, JIANG Y, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(12): 904–910. DOI: 10.1080/09513590.2017.1347779.
- [5] ZHAO L, ZHU Z, LOU H, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 33715–33721. DOI: 10.18632/oncotarget.9553.
- [6] ZORE T, JOSHI N, LIZNEVA D, et al. Polycystic ovarian syndrome: long-term health consequences [J]. *Semin Reprod Med*, 2017, 35(3): 271–281. DOI: 10.1055/s-0037-1603096.
- [7] SHPILSKY D, BAMBS C, KIP K, et al. Association between ideal cardiovascular health and markers of subclinical cardiovascular disease [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(12): 1593–1599.
- [8] HE C L, LIN Z M, ROBB S W, et al. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2015, 7(6): 4555–4577. DOI: 10.3390/nu7064555.
- [9] MIRHOSSEINI N, RAINSBURY J, KIMBALL S M. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 87. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00087.
- [10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.01.001.
- [11] ALLAMEH Z, ROUHOLAMIN S, ADIBI A, et al. Does carotid intima-media thickness have relationship with polycystic ovary syndrome? [J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(11): 1266–1270.
- [12] GARG N, DHARMALINGAM M, PRABHU V, et al. Carotid intima-media thickness: a predictor for cardiovascular disorder in patients with polycystic ovarian syndrome in the South Indian population [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(5): 662–666. DOI: 10.4103/2230-8210.190552.
- [13] DOGAN M I, TASCI I, BULUCU F, et al. Abdominal obesity is associated with a lower ankle-brachial index in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Angiology*, 2013, 64(2): 105–111. DOI: 10.1177/0003319711436248.
- [14] YANG B, SUN Z J, CHEN B, et al. Statin ameliorates endothelial dysfunction and insulin resistance in Tibet women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(6): 1185–1191.
- [15] HUGHAN K S, TFAYLI H, WARREN-ULANCH J G, et al. Early biomarkers of subclinical atherosclerosis in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome [J]. *J Pediatr*, 2016, 168: 104–111.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.082.
- [16] KIM J, CHOI S Y, PARK B, et al. Arterial stiffness measured by cardio-ankle vascular index in Korean women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(5): 681–686.
- [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.e3.
- [18] KRUL-POEL Y H, SNACKKEY C, LOUWERS Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6): 853–865. DOI: 10.1530/EJE-13-0617.
- [19] KOKANALI D, KARACA M, OZAKSIT G, et al. Serum vitamin D levels in fertile and infertile women with polycystic ovary syndrome [J]. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 2019, 79(5): 510–516. DOI: 10.1055/a-0828-7798.
- [20] MUSCOGIURI G, POLICOLA C, PRIOLETTA A, et al. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(4): 476–480. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.12.010.
- [21] EL-SHAL A S, SHALABY S M, ALY N M, et al. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11): 6063–6073.
- [22] 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.
- [23] KRUL-POEL Y H M, KOENDERS P P, STEEGERS-THEUNISSEN R P, et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0204748.
- [24] 卢佳希, 刘小兵, 陈竞, 等. 2010—2012年中国城市育龄妇女维生素D营养状况 [J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(2): 112–116.
- [25] CAPUSA C, STEFAN G, STANCU S, et al. Subclinical cardiovascular disease markers and vitamin D deficiency in non-dialysis chronic kidney disease patients [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(5): 1015–1022. DOI: 10.5114/aoms.2016.61911.
- [26] SAPONARO F, MARCOCCI C, ZUCCHI R. Vitamin D status and cardiovascular outcome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11): 1285–1290. DOI: 10.1007/s40618-019-01057-y.

(收稿日期: 2020-02-21; 修回日期: 2020-05-23)

(本文编辑: 谢武英)