

维生素D在宫颈病变及宫颈癌中的研究进展

韩睿文^{1,2}, 张少华^{1*}

¹西安医学院第一附属医院妇科, 陕西 西安

²西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

近年来, 国内外大量的研究是关于维生素D及维生素D受体(Vitamin D Receptor, VDR)在癌症发生、发展中所起的作用。维生素D除了维持体内矿物质的稳态和骨骼的功能外, 还具有抑制细胞增殖、诱导细胞分化、凋亡及免疫调节的作用。近些年, 越来越多的研究表明, 维生素D及维生素D受体在宫颈病变及宫颈癌的发病机制中发挥着重要的作用, 未来可能会成为宫颈病变及宫颈癌治疗手段中新的切入点。现就维生素D及其受体在宫颈病变及宫颈癌研究现状进行综述。

关键词

维生素D, 宫颈病变, 宫颈癌

Research Progress of Vitamin D in Cervical Lesions and Cervical Cancer

Ruiwen Han^{1,2}, Shaohua Zhang^{1*}

¹Gynecology Department of the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate Affairs Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

In recent years, a large number of studies at home and abroad have focused on the role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in the occurrence and development of cancer. In addition to maintaining mineral homeostasis and bone function, vitamin D also has the function of inhibiting cell proliferation, inducing cell differentiation, apoptosis and immune regulation. In recent years, more and more studies have shown that vitamin D and vitamin D receptors play an important role in the pathogenesis of cervical lesions and cervical cancer, and may become a new entry point in the treatment of cervical lesions and cervical cancer in the future. This article reviews the research status of

*通讯作者。

vitamin D and its receptors in cervical lesions and cervical cancer.

Keywords

Vitamin D, Cervical Lesions, Cervical Cancer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是发病率高和死亡率女性最常见的恶性肿瘤之一。人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要原因,其中 HPV16 是主要原因。早期发现和有效治疗宫颈癌前病变是预防宫颈癌的关键。在全球范围内,宫颈癌是育龄妇女发病率和死亡率第二高的癌症。宫颈癌的主要病因是持续的慢性人乳头瘤病毒(HPV)感染,HPV16 型和 18 型的组合导致了全球 71%的宫颈癌。HPV16 是全球致癌性最强的基因型,已被用于预测普通人群患宫颈癌及其前体的风险,HPV18 因其高患病率和高致癌性而在西方国家引起了特别关注[1]。宫颈癌的自然病程包括 HPV 感染、进展为宫颈病变甚至侵袭为癌症。其他风险因素,包括吸烟、HIV 感染、首次性生活早期、口服激素避孕药和多个性伴侣,共同导致大量宫颈癌。因此宫颈癌是一种在很大程度上可以预防的疾病。

2. 维生素 D 生理作用和抗癌机制

2.1. 维生素 D 生理作用

维生素 D 是一种既可以从饮食中获得的脂溶性维生素,也是由阳光紫外线 B 在皮肤中产生的甾体激素原。作为强效类固醇激素的前体,维生素 D 在肝脏和肾脏中经过两步代谢,合成一种具有生物活性的骨化三醇,它与维生素 D 受体(VDR)结合以实现其多种生理功能[2]。维生素 D 的典型作用是调节钙和磷酸盐的代谢,对骨骼重塑至关重要。然而,过去几十年的广泛研究表明,阳光照射不足和维生素 D 缺乏也与许多其他骨骼外疾病(如癌症)的风险增加有关[3]。

2.2. 维生素 D 抗癌机制

当前,流行病学和临床前研究均观察到维生素 D 在癌症预防和治疗中的有益作用,因此已经提出了多种机制来解释其抗癌作用。越来越多的证据表明,维生素 D 可以调节从癌症发展到转移的整个过程,以及细胞与微环境的相关作用,其机制包括介导细胞凋亡,抑制细胞增殖,抗炎,促进细胞分化以及抑制血管生成、肿瘤侵袭和转移[4]。维生素 D 在肿瘤的起始阶段,在抗炎、抗氧化防御和 DNA 损伤修复中发挥重要作用;在肿瘤的促进阶段,通过抑制细胞增殖、诱导细胞分化和细胞死亡来阻断肿瘤促进阶段,从而引发抗癌特性[5]。目前的研究表明,维生素 D 的缺乏与许多疾病有关,例如免疫、心血管、呼吸、生殖和内分泌系统疾病,以及前列腺癌、结直肠癌和乳腺癌等恶性肿瘤的发生相关。而宫颈组织中同样存在维生素 D 受体,这暗示着维生素 D 可能在宫颈病变及宫颈癌的发生发展过程中发挥作用,为后续探讨其与宫颈病变及宫颈癌的关系埋下伏笔。

3. 宫颈病变及宫颈癌概述

人乳头瘤病毒(HPV),尤其是 HPV16 和 HPV18 等高危类型,是公认的宫颈癌病因。宫颈癌起源于正

常宫颈上皮, 通过低级别和高级别宫颈上皮内病变(CIN)的进行性发展, 其中持续性 HPV (hr-HPV)感染起主要致病作用。HPV 的致癌潜力主要归因于其早期基因产物, 特别是 E6 和 E7 蛋白。这些癌蛋白通过各种机制在正常宫颈上皮细胞转化为癌细胞中起着至关重要的作用。从 HPV 感染发展为宫颈癌分为三个阶段: 初始感染、持续感染和癌症发展。在第一阶段, HPV 颗粒感染子宫颈的基底上皮细胞, 而身体的免疫系统试图识别和清除病毒; 第二阶段代表高危 HPV 类型的持续感染, 其中受感染的细胞繁殖并发生细胞变化; 最后阶段说明了进展为浸润性癌, HPV DNA 整合到宿主基因组中[6]。HPV 感染进入宫颈上皮导致宿主基因组改变, 一方面导致各种肿瘤抑制因子沉默, 另一方面诱导各种肿瘤促成因子功能异常。由各种 hr-HPV 衍生的致癌因子进入宫颈上皮细胞宿主基因组引起的不平衡和不稳定会推动肿瘤进展。同时宫颈癌发展结果的严重程度取决于 HPV 的特定亚型。迄今为止, 已经确定了 216 种 HPV 亚型, 并将其分为低、中和高风险类型。虽然低风险和中等风险亚型发生恶性转化的可能性较低, 但高风险亚型, 尤其是 16 型和 18 型, 是肿瘤转化的主要促进因素[7]。除了高危慢性 HPV 感染外, 还有几个因素会导致宫颈癌的进展和发展。其中一些危险因素与个人性生活史有关, 因为 HPV 感染的几率随着性活动年龄的提高、有多个性伴侣和足月妊娠以及首次足月妊娠的年龄增加而增加。由沙眼衣原体和淋病奈瑟菌感染引起的宫颈炎以及其他性传播感染, 如单纯疱疹病毒 2 型感染也会导致宫颈癌的进展。前列腺素 E₂ 对宫颈的慢性炎症也会增加患宫颈癌的风险。宫颈癌发病的其他危险因素包括人类免疫缺陷病毒感染引起的免疫抑制、长期使用口服避孕药、吸烟、受教育程度低、蔬菜和水果吃得少、相关癌症的家族史和肥胖。除了这些遗传、感染、环境和生活方式因素外, 还有一些研究将维生素 D 缺乏与宫颈癌风险增加联系起来。

4. 维生素 D 与宫颈病变及宫颈癌关系的研究现状

4.1. 维生素 D 水平与宫颈病变及宫颈癌的相关性研究

最近许多研究表明, 维生素 D 水平与宫颈病变和宫颈癌密切相关。2010 年一项日本病例对照研究显示, 维生素 D 摄入量增加可降低宫颈瘤变的风险[8]。2022 年一项山西省大规模临床研究表明, 维生素 D 多态性在山西女性 HPV16 阳性宫颈病变中发挥作用, 其中维生素 D 受体的基因型中 FOKI 和 TaqI 基因型可能与 CIN2⁺的高风险有关[9]。Vahedpoor Z 等[10]一项随机、双盲试验中发现, 在患有宫颈上皮内瘤变 I 级(CINI)患者中, 连续服用 6 个月的维生素 D₃ 相比服用安慰剂组, CINI 的消退率显著升高。毛慧娟等[11]的研究结果表明持续性高危 HPV 感染患者血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于无持续性 hr-HPV 感染者。分析其相关原因在于, 血清 25-(OH)D 水平较低是机体维生素 D 缺乏的直观表现, 而维生素 D 缺乏会抑制 T 淋巴细胞增殖, 机体免疫应答受到抑制, 降低机体免疫防御功能, 从而导致 HPV 清除率降低, 增加持续感染风险。曹蕾等[12]的一项病例对照研究结果显示宫颈良性病变组、宫颈癌组血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于对照组, 高危宫颈癌患者血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于低危及中危患者, 同时宫颈癌患者的血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与绝经前后, 淋巴结是否转移、组织学分级、FIGO 分期及危险等级存在显著相关性。

4.2. 维生素 D 在宫颈病变及宫颈癌发生发展中的作用机制研究

吴琦等[13]的研究表明, 维生素 D/骨化三醇治疗可诱导 miR-589-3p 并抑制宫颈癌进展。MiR-589-3p 有可能预测宫颈癌患者的总生存期[13]。González-Duarte 等[14]利用维生素 D 分别处理宫颈癌细胞 SiHa、Hela 和 c33A, 24 小时和 48 小时后, SiHa 细胞内 Dicer 的表达水平在两个时间点都发生上调; 在 Hela 细胞中, 仅在药物作用 48 小时后 Dicer 的表达水平增加, 而在维生素 D 受体表达阴性的 c33A 细胞, 未发现 Dicer 基因表达变化。此外, VD 处理后 SiHa 细胞有大量 microRNA 上调, 且 miR-22、miR-2963p、

miR-29c、miR-342-5p、miR-4455、miR-4462 和 miR-4656 在两个时间段都发生了上调。随后利用凝胶电泳迁移实验与矩阵模型分析证明在 Dicer 基因启动子区有 VDRE 存在。综上, 维生素 D/维生素 D 受体共同作用于 Dicer 酶基因启动子区的 VDRE, 促进酶的表达从而加速 microRNA 的加工过程, 进而调控 microRNA 靶基因的表达水平, 从而发挥抗癌作用。

5. 小结与展望

综上所述, 本研究阐述维生素 D 在宫颈癌防治中的潜在作用, 具有重要的理论和现实意义。从理论层面来看, 它揭示了维生素 D 与宫颈癌发生发展之间的潜在联系, 为宫颈癌病因学研究提供了新方向; 在实践方面, 为宫颈癌的预防和治疗开辟了新思路, 有助于探索基于维生素 D 的新型预防策略和治疗手段。然而, 维生素 D 在宫颈病变及宫颈癌中的作用机制尚未完全明确, 存在许多未知的分子靶点和信号通路, 需要进一步深入研究。尽管目前已有不少关于维生素 D 与宫颈病变及宫颈癌关系的研究, 但仍存在诸多未知。未来研究可从以下几个方向深入展开: 其一, 进一步明确不同地区、不同种族人群中, 维生素 D 水平与宫颈癌发病风险的量化关系, 探究维生素 D 补充剂在宫颈癌预防中的具体效果和适宜剂量; 其二, 深入研究维生素 D 受体多态性与宫颈癌发生发展的内在机制, 挖掘潜在的生物标志物, 用于宫颈癌的早期筛查和风险预测; 其三, 开展大规模、多中心的临床研究, 评估维生素 D 联合现有治疗手段(如手术、放疗、化疗等)对宫颈癌患者的治疗效果和预后影响; 其四, 研究维生素 D 与其他宫颈癌危险因素(如 HPV 感染、免疫状态等)之间的相互作用, 为制定个性化的宫颈癌防治方案提供依据。通过这些研究, 有望为宫颈癌的防治提供更科学、有效的策略, 降低宫颈癌的发病率和死亡率。

参考文献

- [1] Jia, H., Ding, L., Han, Y., Lyu, Y., Hao, M., Tian, Z., *et al.* (2021) Genotype-Specific Distribution and Change of High-Risk Human Papillomavirus Infection and the Association with Cervical Progression Risk in Women with Normal Pathology and Abnormal Cytology in a Population-Based Cohort Study in China. *Journal of Cancer*, **12**, 4379-4388. <https://doi.org/10.7150/jca.57993>
- [2] Zhang, R. and Naughton, D.P. (2010) Vitamin D in Health and Disease: Current Perspectives. *Nutrition Journal*, **9**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-65>
- [3] Bikle, D.D. (2016) Extraskelatal Actions of Vitamin D. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1376**, 29-52. <https://doi.org/10.1111/nyas.13219>
- [4] 张强, 郭苗苗, 张涛, 路宏朝, 王珊珊, 王令. 维生素 D 及其受体介导 microRNA 的抗癌作用机制研究进展[J]. 陕西理工大学学报(自然科学版) 2020, 36(6): 60-68.
- [5] Jeon, S. and Shin, E. (2018) Exploring Vitamin D Metabolism and Function in Cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>
- [6] Liu, Y. and Ai, H. (2024) Comprehensive Insights into Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Pathophysiology, Screening, and Vaccination Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1879**, Article ID: 189192. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189192>
- [7] Olusola, P., Banerjee, H.N., Philley, J.V. and Dasgupta, S. (2019) Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, **8**, Article No. 622. <https://doi.org/10.3390/cells8060622>
- [8] Hosono, S., Matsuo, K., Kajiyama, H., Hirose, K., Suzuki, T., Kawase, T., *et al.* (2010) Association between Dietary Calcium and Vitamin D Intake and Cervical Carcinogenesis among Japanese Women. *European Journal of Clinical Nutrition*, **64**, 400-409. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.28>
- [9] Li, D., Liu, Y., Kong, D., Papukashvili, D., Rcheulishvili, N., Zhao, H., *et al.* (2022) Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of CIN2⁺ in Shanxi Population. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 6875996. <https://doi.org/10.1155/2022/6875996>
- [10] Vahedpoor, Z., Jamilian, M., Bahmani, F., Aghadavod, E., Karamali, M., Kashanian, M., *et al.* (2017) Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hormones and Cancer*, **8**, 58-67. <https://doi.org/10.1007/s12672-016-0278-x>

- [11] 毛惠娟, 黄国琴, 杨棹霞, 叶火红. 血清 25-(OH)D 与持续性高危型 HPV 感染的相关性及意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(11): 2758-2764.
- [12] 曹蕾, 上官改珍, 白雯. 1,25-(OH)₂D₃ 在宫颈良性病变和宫颈癌患者中的表达水平及临床意义[J]. 实用癌症杂志 2019, 34(9): 1409-1411.
- [13] Wu, Q., Zhang, L., Sun, Y. and Ying, J. (2024) Vitamin D-Regulated miR-589-3p in Patients with Cervical Cancer Predicts Patient Prognosis and Is Involved in Tumor Progression. *Nutrition and Cancer*, **76**, 840-848. <https://doi.org/10.1080/01635581.2024.2365473>
- [14] González-Duarte, R.J., Cázares-Ordoñez, V., Romero-Córdoba, S., Díaz, L., Ortiz, V., Freyre-González, J.A., *et al.* (2015) Calcitriol Increases Dicer Expression and Modifies the microRNAs Signature in Siha Cervical Cancer Cells. *Biochemistry and Cell Biology*, **93**, 376-384. <https://doi.org/10.1139/bcb-2015-0010>