

饮食习惯对女性生殖障碍影响的孟德尔随机化研究

张燕雨¹ 袁山政¹ 翟亚悦¹ 李泽琳¹ 廖莎¹ 高宁¹ 郑伟² 徐慧军³

¹山东中医药大学 山东 济南 250014;

²青岛市第五人民医院 山东 青岛 266002;

³青岛市中医医院 山东 青岛 266000

摘要 目的:采用两样本孟德尔随机化法探究饮食习惯与生殖障碍间潜在因果关系。方法:从英国生物库选取2006—2010年间年龄在40~69岁的50万人并获得人群饮食摄入量的全基因组关联分析(GWAS)数据,从数据库中提取与暴露变量显著相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量(IV)。从FinnGen联盟中获取生殖障碍相关的SNP作为结局变量。以逆方差加权(IVW)为主要分析方法,并以MR-Egger回归、加权中位数法(WME)、基于众数的加权估计(WM)和基于众数的简单估计(SM)作为补充进行双样本MR分析。采用MR-Egger回归检验多效性,Cochran's Q检验评估SNP异质性,留一法评估结果稳定性。结果:①IVW分析结果显示,茶叶($OR=0.806, 95\%CI:0.670\sim0.969, P=0.022$)与子宫平滑肌瘤患病风险降低相关;无盐坚果($OR=28.200, 95\%CI:1.193\sim666.733, P=0.039$)与子宫内膜异位症患病风险增加相关;无盐花生($OR=1.901, 95\%CI:1.079\sim3.348, P=0.026$)与不孕患病风险增加相关;水果($OR=5.652, 95\%CI:1.443\sim22.134, P=0.013$)与多囊卵巢综合征(PCOS)患病风险增加相关;水果($OR=4.162, 95\%CI:1.549\sim11.178, P=0.005$)与卵巢功能障碍患病风险增加相关;油性鱼类($OR=0.787, 95\%CI:0.626\sim0.988, P=0.039$)与卵巢囊肿患病风险降低相关;生蔬菜($OR=0.529, 95\%CI:0.284\sim0.986, P=0.045$)与卵巢囊肿患病风险降低相关;红酒($OR=0.158, 95\%CI:0.057\sim0.442, P<0.001$)与妊娠剧吐患病风险降低相关;腌制坚果($OR=2.757, 95\%CI:1.067\sim7.122, P=0.036$)与妊娠剧吐患病风险增加相关;腌制坚果($OR=1.983, 95\%CI:1.137\sim3.457, P=0.016$)与子痫前期患病风险增加相关;生蔬菜($OR=0.287, 95\%CI:0.105\sim0.789, P=0.016$)与子痫前期患病风险降低相关;奶酪($OR=0.565, 95\%CI:0.407\sim0.784, P=0.001$)与子痫前期患病风险降低相关。②敏感性分析结果显示,饮食习惯对生殖障碍的因果效应没有异质性、多效性或异常值,表明研究结果没有产生偏倚。结论:饮食习惯与女性生殖障碍间存在因果关联,茶叶为子宫平滑肌瘤的保护因素;无盐坚果为子宫内膜异位症的风险因素;无盐花生为不孕的风险因素;水果为PCOS与卵巢功能障碍的风险因素;油性鱼类、生蔬菜是卵巢囊肿的保护因素;红酒是妊娠剧吐的保护因素,腌制坚果是妊娠剧吐的风险因素;腌制坚果是子痫前期的风险因素,生蔬菜、奶酪是子痫前期的保护因素。

关键词 孟德尔随机化;饮食习惯;生殖障碍;因果关系

中图分类号 R711.75

文献标志码 A

Mendelian randomization study on the influence of dietary habits on female reproductive disorders

ZHANG Yanyu¹, YUAN Shanzheng¹, ZHAI Yayue¹, LI Zelin¹, LIAO Sha¹,
GAO Ning¹, ZHENG Wei², XU Huijun³

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China;

²Qingdao Fifth People's Hospital, Qingdao 266002, Shandong, China;

³Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266000, Shandong, China

课题来源:山东省中医药科技项目(编号:M-2022017)。

作者简介:张燕雨,女,1999—,医学硕士生,主要从事不孕症、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、复发性流产、卵巢早衰等的研究,E-mail:zyy905239@163.com。

通信作者:郑伟,E-mail:speaktome@126.com;徐慧军,E-mail:xuhuijun08@163.com。

Abstract

Objective: To investigate the potential causal relationship between dietary habits and reproductive disorders using two-sample Mendelian randomization. **Methods:** Genome-wide association analysis (GWAS) data on dietary intake were collected from 500 000 people aged 40-69 years between 2006 and 2010 in the UK Biobank. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with exposure variables were extracted from the database as instrumental variables (IVs). SNPs related to reproductive disorders were obtained from the FinnGen consortium and used as outcome variables. In this study, the inverse variance weighted IVW method was adopted as the main analysis method. The MR-Egger regression method was used to test the pleiotropy, the Cochran's *Q* test was used to evaluate the heterogeneity of SNPs, and the remain-one method was used to evaluate the stability of the results. **Results:** ①IVW analysis showed that tea ($OR=0.806$, 95% CI : 0.670-0.969, $P=0.022$) was associated with a lower risk of uterine leiomyoma. Unsalted nuts ($OR=28.200$, 95% CI : 1.193-666.733, $P=0.039$) were associated with an increased risk of endometriosis. Unsalted peanuts ($OR=1.901$, 95% CI : 1.079-3.348, $P=0.026$) were associated with an increased risk of infertility. Fruit ($OR=5.652$, 95% CI : 1.443-22.134, $P=0.013$) was associated with an increased risk of polycystic ovary syndrome (PCOS). Fruit ($OR=4.162$, 95% CI : 1.549-11.178, $P=0.005$) was associated with an increased risk of ovarian dysfunction. Oily fish ($OR=0.787$, 95% CI : 0.626-0.988, $P=0.039$) were associated with a reduced risk of ovarian cysts. Raw vegetables ($OR=0.529$, 95% CI : 0.284-0.986, $P=0.045$) were associated with a lower incidence of ovarian cysts. Red wine ($OR=0.158$, 95% CI : 0.057-0.442, $P<0.001$) was associated with a reduced risk of hyperemesis gravidarum. Pickled nuts ($OR=2.757$, 95% CI : 1.067-7.122, $P=0.036$) were associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum. Pickled nuts ($OR=1.983$, 95% CI : 1.137-3.457, $P=0.016$) were associated with an increased risk of preeclampsia. Raw vegetables ($OR=0.287$, 95% CI : 0.105-0.789, $P=0.016$) were associated with a reduced risk of preeclampsia. Cheese ($OR=0.565$, 95% CI : 0.407-0.784, $P=0.001$) was associated with a reduced risk of preeclampsia. The sensitivity analysis showed that there was no heterogeneity, pleiotropy, or outliers in the causal effect of dietary habits on reproductive disorders, indicating that the results were not biased. **Conclusion:** This study revealed the causal relationship between dietary habits and female reproductive disorders, and tea was a protective factor for uterine leiomyoma; Unsalted nuts are a risk factor for endometriosis. Unsalted peanut was a risk factor for infertility. Fruit is a risk factor for PCOS and ovarian dysfunction. Oily fish and raw vegetables were protective factors for ovarian cysts. Red wine is a protective factor for hyperemesis gravidarum, and pickled nuts are a risk factor for hyperemesis gravidarum. Pickled nuts are a risk factor for preeclampsia, and raw vegetables and cheese are protective factors for preeclampsia.

Key Words Mendelian Randomization; Dietary Habits; Reproductive Disorders; Causality

近年来,越来越多的女性受到生殖相关疾病的困扰,这些问题严重影响着她们的身心健康。因此,通过日常预防来维护生殖健康显得尤为重要。饮食是日常生活中不可或缺的一方面,对女性生殖健康的影响不容忽视。不科学的饮食不仅会影响身体健康,还可能引发多种疾病,进而导致家庭医疗费用的增加和人力资本的损失等严重后果^[1]。从

饮食方面识别可能影响女性生殖障碍的潜在致病因素,这对于加强女性生殖障碍疾病的预防和优化治疗策略至关重要。

研究^[2]表明,饮食行为与女性生殖功能之间存在密切关联,如营养过剩的肥胖女性,其饮食可能缺乏必需的微量营养素,这通常与不良的产科结局有关。FORD等^[3]研究指出,低脂饮食可能会促进

绝经后体质量增加,而低碳水化合物饮食可能降低体质量增加的风险。此外,对地中海饮食的高依从性与全因死亡风险降低有关^[4]。然而,其中大多数证据来自流行病学报告,存在潜在的混杂因素和固有局限性。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是基于遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)来评估风险因素与特定疾病之间的因果关系的研究方法。在人类配子形成过程中,给定单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)的等位基因是随机分离的,因此MR可以减少混杂因素引起的偏倚,遗传变异与潜在的混杂环境暴露无关^[5]。在MR分析中,遗传变异遵循减数分裂过程中随机等位基因分配的原则,类似于随机对照试验,因此,该方法能够有效克服观察性研究的一些局限性,例如混杂因素、反向因果关系和非代表性抽样,也同样避免了随机试验的可行性限制。研究表明,女性生殖障碍的发病率、进展以及结局受患者基因多态性的影响。同时,也有研究证明了饮食习惯与女性生殖障碍在遗传学中存在相关性。然而,MR尚未用于阐明饮食习惯与女性生殖障碍之间的潜在因果关系。因此,本研究采用双样本MR分析来阐明25种饮食习惯与女性生殖障碍之间的关联,以期为女性生殖障碍的预防及治疗提供新线索。

1 资料与方法

1.1 研究方法 采用双样本MR研究设计来评估饮食习惯(暴露变量)与女性生殖障碍(结局变量)发病风险之间的因果关系。MR研究的有效性依赖于3个核心假设^[6]:(1)相关性,多种IV与暴露变量显著相关;(2)独立性,多种IV与暴露变量-结局变量关联的任何混杂因素无关;(3)排除限制,暴露变量是多种IV影响结局的唯一途径(图1)。

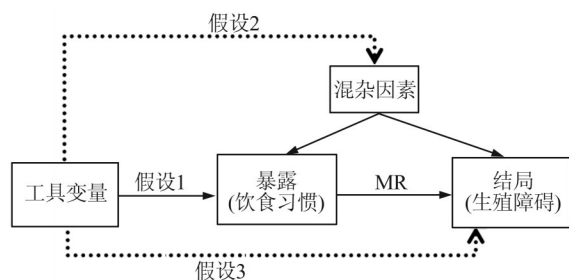


图1 双样本MR分析

注:假设1为相关性;假设2为独立性;假设3为排除限制。

1.2 数据来源与数据优化

1.2.1 数据来源 在英国生物库(<https://bio-bank.ctsu.ox.ac.uk/crystal/label.cgi?id=100052uk>)选取2006年至2010年间年龄在40~69岁之间的50万人并获得了饮食摄入量的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据。原始清单包括25种膳食摄入量,并具有相应的样本量,包括牛奶摄入量($n=64\,949$)、酸奶摄入量($n=64\,949$)、咸花生摄入量($n=64\,949$)、无盐花生摄入量($n=64\,949$)、咸坚果摄入量($n=64\,949$)、无盐坚果摄入量($n=64\,949$)、咖啡摄入量($n=428\,860$)、茶摄入量($n=447\,485$)、奶酪摄入量($n=451\,486$)、谷物摄入量($n=441\,640$)、面包摄入量($n=452\,236$)、油性鱼类摄入量($n=460\,443$)、非油性鱼类摄入量($n=460\,880$)、牛肉摄入量($n=461\,053$)、羊肉摄入量($n=460\,006$)、猪肉摄入量($n=460\,162$)、培根摄入量($n=64\,949$)、熟蔬菜摄入量($n=448\,651$)、生蔬菜摄入量($n=435\,435$)、新鲜水果摄入量($n=446\,462$)、干果摄入量($n=421\,764$)、红酒摄入量($n=327\,026$)、啤酒摄入量($n=327\,634$)、饱和脂肪酸摄入量($n=114\,999$)和多不饱和脂肪酸摄入量($n=114\,999$)。每种饮食模式的数据集由整数变量组成,例如平均每天杯装咖啡的消费量,以及指示家禽消费频率的分类变量。为确保数据的质量和可靠性,在数据提交过程中排除了任何不合理的回复。此外,本研究使用的饮食习惯评估问题和测量单位(例如汤匙或杯子)的详细定义可通过英国生物库网站查询。GWAS膳食摄入量的汇总统计数据来自欧洲血统的个体^[7]。由于UKB中没有报告显著的性别异质性,故使用了男性和女性合并的汇总统计量来增加统计功效和工具变量强度。

从FinnGen联盟中(<https://www.finnngen.fi/fi>, accessed on July 10, 2023)获取有关女性生殖障碍的GWAS数据,包括:卵巢功能障碍(2 010例和200 581例对照)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)(ICD-10代码E282, 13 142例和107 564例对照)、卵巢囊肿(ICD-10代码N83[0-2], 20 750例和107 564例对照);子宫状况,如异常子宫出血(ICD-10代码N93, 10 319例和107 564例对照),子宫内膜异位症(ICD-10代码N80, 15 088例和107 564例对照),子宫平滑肌瘤(ICD-10代码D25, 31 661例和179 209例对照);生育或妊娠相关疾病,如女性不孕症(ICD-10代码N97, 13 142例和

107 564 例对照),自然流产(ICD-10 代码 O03, 16 906 例和 149 622 例对照),子痫前期(ICD-10 代码 O15, 452 例和 194 266 例对照),妊娠高血压(ICD-10 代码 O10|O11|O13|O14|O15|O16, 14 727 例和 196 143 例对照),妊娠糖尿病(ICD-10 代码 O244, 13 039 例和 197 831 例对照),妊娠期过度呕吐(ICD-10 代码 O21, 2 361 例和 179 899 例对照)。来自英国生物银行研究(<http://www.nealelab.is/uk-biobank/>)的 GWAS 数据提供了额外的结果,包括宫颈癌(1 450 例和 192 703 例对照)和子宫/子宫内膜癌(906 例和 193 247 例对照)^[8]。

以上数据均来自公开 GWAS 数据库,因此无需提供伦理批准和知情同意书。

1.2.2 工具变量的选择 (1)为了满足假设 1,即 SNP 与暴露变量显著相关,我们以选取 $P < 5 \times 10^{-8}$ 作为筛选条件从数据库中提取了与暴露变量显著相关的 SNP。然而,由于牛奶、酸奶、咸坚果、无盐坚果、咸花生和无盐花生的 SNP 少于 5 个符合全基因组意义 ($P < 5 \times 10^{-8}$),我们利用宽松的阈值 ($P < 1 \times 10^{-5}$) 来选择这些饮食的 SNP。(2)设置参数 ($R^2 < 0.01$, 遗传距离 = 5 000 kb),以排除连锁不平衡的干扰;去除重复的 SNP,应用异质性测试来消除显著异质的 SNP;(3)IV 的强度使用 F 统计量,计算 F 统计量以排除弱变量偏倚, F 统计量定义为由 IV 解释的暴露方差(由 R^2 表示)和 $(n-2)/(1-R^2)$ 的比例因子的乘积,其中 n 表示样本量。最后,仅将 F 统计量 > 10 的 SNP 纳入分析。最终筛选出的与暴露变量显著相关的 SNP 以用作 IV。

1.3 统计分析 逆方差加权法(inverse variance weighted method, IVW)具有较强的因果关系检测效能,其原理是将因果估计中的每个 IV 的 Wald 比率估计值合并,对暴露对结局的因果关系进行可靠评估。若存在异质性,则使用随机效应模型;无异质性则采用固定效应模型。因此,该研究采用以 IVW 法为主要结果,并以 MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median, WME)、基于众数的加权估计(weighted mode, WM)、基于众数的简单估计(simple mode, SM)这 4 种方法作为补充进行双样本 MR 分析。MR-Egger 回归法可以测试和调整多效性,并在回归时考虑截距项的存在,对异常值敏感,但与 IVW 相比效率较低。WME 法需要一半以上的 IV 是有效 SNP。WM 法所需样本量更小,且可保证更少的偏差。SM 法则是根据被估计的因果效

应是否为相似,将具有相似效应的 SNP 进行分组。这些方法使用比值比(odds ratio, OR)评估饮食习惯与生殖障碍的潜在因果关系。

1.4 质量控制 IV 若通过其他途径影响结果,表明存在潜在的水平多效性效应,并且 IVW 的因果估计可能存在偏差。为了衡量 MR 结果的稳定性和可靠性,本研究采取了多种方法进行质量控制。第一,应用 Cochran's Q 检验与 IVW 和 MR-Egger 回归的截距相结合评估 SNP 的异质性,若检验结果具有统计学意义 ($P < 0.05$) 则表明分析结果存在显著的异质性。第二,利用 MR-Egger 回归的截距以检验 SNP 是否存在显著的多效性,若检验结果具有统计学意义 ($P < 0.05$) 则表明分析结果存在显著的多效性。如果检测到异质性或多效性,在排除异常值 SNP 后重新计算 MR 估计值。第三,采用“留一法”分析评估单个 SNP 是否影响或偏倚了 MR 估计值。为了更准确地评估因果关系。MR 分析结果以比值比及其相应的 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)的形式呈现,显著性水平为 $\alpha = 0.05$,所有 MR 分析和质控均在 R 4.2.3 软件中使用版本 0.5.6 的“TwoSampleMR”进行。

2 结果

2.1 饮食习惯的 SNP 筛查 经过筛选优化 GWAS 数据集发现,所有 25 种饮食习惯均表现出独立的 SNP。计算 F 统计量发现,每个 SNP 的 F 统计量都大于 10,无弱工具变量。最终,每种饮食选择 8~47 个独立的 SNP 作为 IV 纳入研究。

2.2 双样本 MR 结果 双样本 MR 分析饮食习惯与生殖障碍疾病在遗传水平上的关系具体数据见表 1。

2.2.1 子宫平滑肌瘤 IVW 法结果显示,茶叶 ($OR = 0.806$, 95% CI: 0.670~0.969, $P = 0.022$) 与子宫平滑肌瘤患病风险降低相关。

2.2.2 子宫内膜异位症 IVW 法结果显示,无盐坚果 ($OR = 28.200$, 95% CI: 1.193~666.733), $P = 0.039$) 与子宫内膜异位症患病风险增加相关。

2.2.3 不孕 IVW 法分析结果显示,无盐花生 ($OR = 1.901$, 95% CI: 1.079~3.348, $P = 0.026$) 与不孕患病风险增加相关。

2.2.4 PCOS IVW 法分析结果显示,水果 ($OR = 5.652$, 95% CI: 1.443~22.134, $P = 0.013$) 与 PCOS 患病风险增加相关。

表 1 双样本 MR 分析饮食习惯与生殖障碍疾病在遗传水平上的关系

结局	暴露	SNP 数量	方法	OR(95%CI)	P
子宫平滑肌瘤	茶叶	35	MR Egger	0.848(0.563~1.277)	0.433
			WME	0.768(0.593~0.996)	0.047
			IVW	0.806(0.670~0.969)	0.022
			SM	0.660(0.415~1.049)	0.087
			WM	0.732(0.537~0.998)	0.056
子宫内膜异位症	无盐坚果	13	MR Egger	3 237.843(4.233~2 476 651.090)	0.025
			WME	15.643(0.211~1157.296)	0.210
			IVW	28.200(1.193~666.733)	0.039
			SM	1.862(0.001~3 339.872)	0.872
			WM	3.356(0.003~3710.657)	0.738
不孕	无盐花生	22	MR Egger	1.924(0.656~5.637)	0.237
			WME	2.353(1.025~5.403)	0.044
			IVW	1.901(1.079~3.348)	0.026
			SM	4.895(0.758~31.588)	0.099
			WM	4.428(0.946~20.713)	0.063
PCOS	水果	32	MR Egger	6.560(0.056~765.549)	0.442
			WME	3.335(0.494~22.493)	0.216
			IVW	5.652(1.443~22.134)	0.013
			SM	36.389(0.631~2 099.424)	0.088
			WM	2.827(0.139~57.712)	0.502
卵巢功能障碍	水果	32	MR Egger	2.861(0.092~89.346)	0.552
			WME	3.102(0.681~14.134)	0.144
			IVW	4.162(1.549~11.178)	0.005
			SM	5.448(0.232~127.925)	0.297
			WM	1.844(0.168~20.269)	0.619
卵巢囊肿	油性鱼类	47	MR Egger	0.544(0.202~1.465)	0.233
			WME	0.859(0.621~1.190)	0.362
			IVW	0.787(0.626~0.988)	0.039
			SM	0.921(0.411~2.064)	0.842
			WM	0.865(0.430~1.743)	0.687
	生蔬菜	8	MR Egger	0.499(0.025~10.119)	0.657
			WME	0.587(0.258~1.337)	0.205
			IVW	0.529(0.284~0.986)	0.045
			SM	0.284(0.059~1.366)	0.135
			WM	0.508(0.139~1.860)	0.321
妊娠剧吐	红酒	10	MR Egger	0.364(0.002~53.564)	0.697
			WME	0.228(0.055~0.944)	0.041
			IVW	0.158(0.057~0.442)	<0.001
			SM	0.312(0.030~3.233)	0.343
			WM	0.250(0.025~2.511)	0.255
	腌制坚果	11	MR Egger	4.349(0.905~20.904)	0.075
			WME	4.861(1.140~20.733)	0.033
			IVW	2.757(1.067~7.122)	0.036
			SM	4.074(0.308~53.832)	0.293
			WM	4.894(0.965~24.820)	0.063

续表 1					
结局	暴露	SNP 数量	方法	OR(95%CI)	P
子痫前期	生蔬菜	8	MR Egger	0.536(0.004~69.166)	0.805
			WME	0.434(0.116~1.621)	0.215
			IVW	0.287(0.105~0.789)	0.016
			SM	0.521(0.057~4.762)	0.571
			WM	0.555(0.087~3.516)	0.540
	奶酪	47	MR Egger	0.346(0.079~1.512)	0.164
			WME	0.576(0.362~0.914)	0.019
			IVW	0.565(0.407~0.784)	0.001
			SM	0.298(0.097~0.910)	0.038
			WM	0.429(0.166~1.109)	0.086
	腌制坚果	11	MR Egger	1.188(0.474~2.979)	0.715
			WME	1.279(0.548~2.983)	0.569
			IVW	1.983(1.137~3.457)	0.016
			SM	1.271(0.321~5.032)	0.734
			WM	1.353(0.552~3.314)	0.512

注: PCOS. 多囊卵巢综合征;WME. 加权中位数法;IVW. 逆方差加权法;WM. 基于众数的加权估计;SM. 基于众数的简单估计。

2.2.5 卵巢功能障碍 IVW 法分析结果显示,水果 ($OR=4.162$, $95\%CI: 1.549\sim11.178$, $P=0.005$)与卵巢功能障碍患病风险增加相关。

2.2.6 卵巢囊肿 IVW 法分析结果显示,油性鱼类($OR=0.787$, $95\%CI: 0.626\sim0.988$, $P=0.039$)与卵巢囊肿患病风险降低相关;生蔬菜($OR=0.529$, $95\%CI: 0.284\sim0.986$, $P=0.045$)与卵巢囊肿患病风向降低相关。

2.2.7 妊娠剧吐 IVW 法分析结果显示,红酒 ($OR=0.158$, $95\%CI: 0.057\sim0.442$, $P<0.001$)与妊娠剧吐患病风险降低相关;腌制坚果($OR=2.757$, $95\%CI: 1.067\sim7.122$, $P=0.036$)与妊娠剧吐患病风险增加相关。

2.2.8 子痫前期 IVW 法分析结果显示,腌制坚果($OR=1.983$, $95\%CI: 1.137\sim3.457$, $P=0.016$)与子痫前期患病风险增加相关;生蔬菜($OR=0.287$, $95\%CI: 0.105\sim0.789$, $P=0.016$)与子痫前期患病风险降低相关;奶酪($OR=0.565$, $95\%CI: 0.407\sim0.784$, $P=0.001$)与子痫前期患病风险降低相关。

此外,以上 IVW 法与 MR-Egger 法、加权中位数法、简单中位数法和加权中值法分析结果方向一致,见图 2。

2.3 敏感性分析 在饮食习惯与生殖障碍疾病的敏感性分析中,Cochran's Q 检验结果表明纳入分析的 SNP 之间不存在异质性(表 2);MR-Egger 回归的截距则显示 MR 分析结果不存在多效性(表 3)

3 讨论

日常饮食中的营养成分通过参与错综复杂的稳态级联反应,在维持生理过程中发挥着不可或缺的作用。例如生蔬菜是维生素、矿物质和膳食纤维的已知来源,这些化合物是调节各种生物过程所必需的,包括抗氧化、抗炎、脂质代谢和内皮功能^[9]。通过改变饮食来改善抗氧化状态可能具有潜在的健康益处。氧化应激(oxidative stress, OS)被视为活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生与保护机制消除 ROS 之间的不平衡,这可能导致慢性炎症^[10]。ROS 对女性各种生殖过程具有生物学作用,例如卵泡成熟、卵巢类固醇生成、排卵、囊胚形成、植入、黄体溶解和妊娠期黄体维持^[11]。包括动物和人类在内的许多研究^[12-13]表明,ROS 与女性生殖有关,特别是卵巢、输卵管等。过量的 ROS 产生可能会压倒人体的天然抗氧化防御系统,从而形成不适合正常女性生理反应的环境,这会导致许多生殖疾病,饮食成分可能在调节其风险方面发挥重要作用。

本研究表明茶叶与良性子宫平滑肌瘤存在因果关系,这一结论与先前的研究结果一致。茶叶的主要活性化合物没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate, EGCG)对癌细胞的抗增殖和抗血管生成作用提供了对其对子宫肌瘤等良性肿瘤的潜在保护作用^[14]。其发挥抑制作用的机制尚未明确,目前有两种说法:一种机制是 EGCG 对儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol - omethyl transferase, COMT)活性和蛋白质表达的调节^[15]。COMT 基

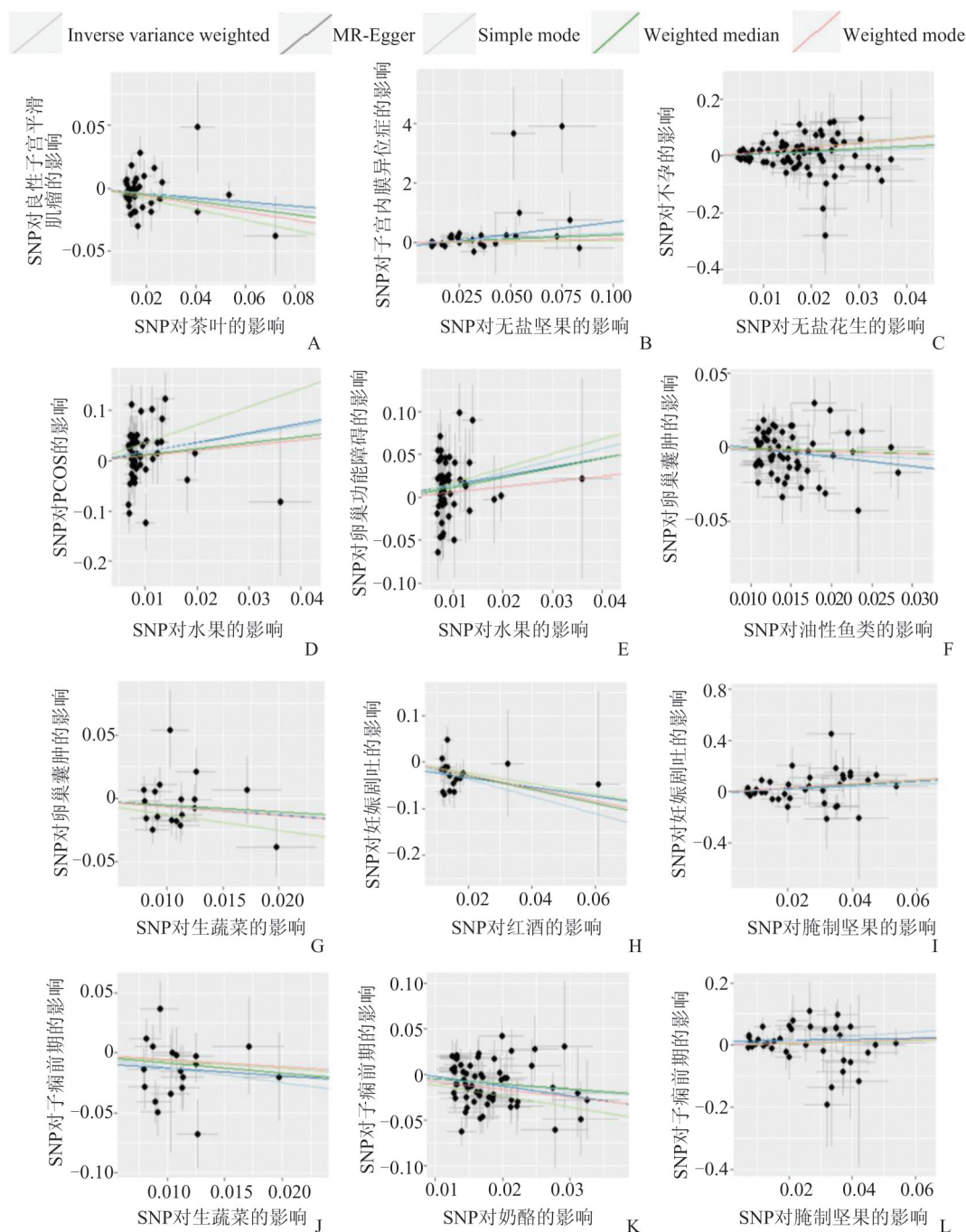


图2 饮食习惯对女性生殖障碍疾病影响不同MR方法的散点图

因多态性与子宫肌瘤风险增加有关,COMT将抗雌激素化合物(2-羟基雌二醇)转化为雌激素原(2-甲氧基雌二醇),并导致富含雌激素的环境。因此,COMT被认为间接促进肌瘤的发生,这是一种高度依赖雌激素的过程^[16]。EGCG对肌瘤的抗生长作用可能部分由COMT抑制介导。另一个分子靶点

是骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2),它是细胞分化和细胞凋亡的重要调节因子,BMP2可作为肿瘤抑制因子^[17]。子宫内膜对BMP2的抵抗在子宫肌瘤发病机制中起着至关重要的作用,并被认为是由转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)引起的。研究^[18]发现,

表 2 饮食习惯与 GWAS 数据集遗传变量的异质性检验					
结局	变量	方法	MR-Egger 回归的截距		
			Q	自由度	P
子宫平滑肌瘤	茶叶	MR-Egger	49.159	38	0.106
		IVW	49.254	39	0.126
子宫内膜异位症	无盐坚果	MR-Egger	28.021	26	0.357
		IVW	30.713	27	0.283
不孕	无盐花生	MR-Egger	57.498	72	0.893
		IVW	57.499	73	0.908
PCOS	水果	MR-Egger	61.348	50	0.130
		IVW	61.353	51	0.152
卵巢功能障碍	水果	MR-Egger	51.682	50	0.408
		IVW	51.733	51	0.445
卵巢囊肿	油性鱼类	MR-Egger	68.148	58	0.170
		IVW	68.811	59	0.179
	生蔬菜	MR-Egger	19.173	16	0.260
		IVW	19.175	17	0.319
妊娠剧吐	红酒	MR-Egger	15.986	16	0.454
		IVW	16.098	17	0.517
	腌制坚果	MR-Egger	29.933	35	0.711
		IVW	30.444	36	0.730
	腌制坚果	MR-Egger	25.084	35	0.892
		IVW	26.962	36	0.862
子痫前期	生蔬菜	MR-Egger	20.634	16	0.193
		IVW	20.719	17	0.239
	奶酪	MR-Egger	74.806	59	0.080
		IVW	75.370	60	0.087

注: PCOS. 多囊卵巢综合征;IVW. 逆方差加权法。

表 3 饮食习惯在 GWAS 数据集中的多效性检验				
结局	变量	MR Egger 回归的截距		
		Egger intercept	SE	P
子宫平滑肌瘤	茶叶	−0.001	0.004	0.788
子宫内膜异位症	无盐坚果	−0.114	0.072	0.126
不孕	无盐花生	−0.000 2	0.007	0.980
PCOS	水果	−0.001	0.022	0.949
卵巢功能障碍	水果	0.004	0.016	0.825
卵巢囊肿	油性鱼类	0.005	0.007	0.456
	生蔬菜	0.001	0.016	0.969
妊娠剧吐	红酒	−0.012	0.036	0.742
	腌制坚果	−0.010	0.015	0.480
	腌制坚果	0.012	0.009	0.179
子痫前期	生蔬菜	−0.007	0.026	0.800
	奶酪	0.008	0.013	0.507

EGCG 上调 BMP2 基因表达并降低 TGF-β,可能会导致子宫内膜容受性改善。

子宫内膜异位症是一种慢性和复发性疾病。人体由许多重要的信号通路组成,体内最重要的信号通路之一是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-acti-

vated protein kinase, MAPK)。MAPK 通路是响应 OS 基因转录的主要调节因子。它们的信号级联反应由丝氨酸和/或苏氨酸残基的磷酸化和去磷酸化控制。该过程促进受体酪氨酸激酶、蛋白酪氨酸激酶、细胞因子受体和生长因子的作用^[19]。过量的 ROS 会破坏这些级联信号通路的正常作用。在正常条件下,核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通过其抑制性亚基 IκB 的结合而保持无活性。然而,在应激条件下,IκB 被磷酸化并与 NF-κB 解离,然后 NF-κB 易位到细胞核并激活促炎细胞和其他细胞因子的表达,子宫内膜异位细胞已证明 ROS 增加和随后的细胞增殖,这被认为是通过激活 MAPK 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK),包括 ERK1/2 发生的^[20]。人子宫内膜异位细胞通过激活 MAPK ERK1/2、NF-κB 和其他途径的存活也归因于前列腺素 E2(prostaglandin E2, PG E2),PG E2 通过受体 EP2 和 EP4 起作用抑制细胞凋亡^[21]。有研究^[22]表明,缺乏足够量抗氧化剂的饮食可能使一些女性易患子宫内膜异

位症。有必要进一步研究不同人群的膳食和补充抗氧化剂摄入量,以确定抗氧化状态和/或摄入量是否在子宫内膜异位症的发展中起到作用。

一些不明原因不孕的病理生理学机制尚不清楚,但文献^[23]表明 ROS 水平升高可能有所贡献,特别是与腹膜腔中抗氧化剂浓度相比,脂质过氧化标志物丙二醛水平升高。这些患者 ROS 含量的增加表明抗氧化防御减少,腹膜液的低抗氧化状态可能是特发性不孕症发病机制的决定因素。本研究从遗传的角度证实无盐花生是不孕的风险因素,然而其具体途径目前尚未完全了解。

卵巢囊肿从正常生理现象到卵巢恶性肿瘤不等,包括生理性的卵泡和黄体囊肿、多囊卵巢综合征的小滤泡囊肿、卵巢的子宫内膜异位囊肿、肿瘤性囊肿等。卵巢功能障碍的范围也很广泛,其重点就在于卵巢功能,包括原发性卵巢功能不全、卵巢早衰、排卵障碍等等,其中也涉及氧化应激和炎症反应。在原发性卵巢功能不全与卵巢早衰患者中,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-6 等炎性细胞因子导致卵巢颗粒细胞凋亡和卵巢功能障碍^[24]。PCOS 与抗氧化剂浓度降低有关。PCOS 女性在 ROS 产生增多的炎症状态下单核细胞增加^[25],这更多地发生在对高血糖和 C 反应蛋白的反应增强中。生理性高血糖从单核细胞产生 ROS 水平升高,然后激活 TNF- α 的释放并增加炎症转录因子 NF- κ B。结果, TNF- α (一种已知的胰岛素抵抗介质) 的浓度进一步增加。由此产生的 OS 会产生炎症环境,进一步增加胰岛素抵抗并导致高雄激素血症^[26]。水果中含有大量果糖。实验研究表明,高果糖摄入会促进氧化应激、炎症、胰岛素抵抗及高血压^[27]。此外果糖摄入量增加导致高血糖,刺激胰腺 β 细胞增加胰岛素分泌,从而刺激 θ 细胞,增加雄激素的产生,这可能表现为多毛症和痤疮。PCOS 女性患者的基础治疗是改变生活方式,这包括均衡饮食和运动。

红酒中的酚类化合物具有抗氧化和抗炎特性,能够降低胰岛素抵抗,并通过减少氧化应激发挥有益作用^[28]。白藜芦醇(3,5,4'-三羟基反式二苯乙烯)是一种在葡萄果实中发现的多酚,白藜芦醇通过增加一氧化氮的产生,在一定程度上通过上调内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达,刺激 eNOS 活性和防止 eNOS 解偶联,在心血管保护方面发挥有益作用^[29]。母体服用白藜芦醇可以减少胎盘和胚胎组织的炎症和氧

化应激。研究^[30]表明,摄入红酒会导致血清中炎症或免疫生物标志物减少。胎儿游离 DNA (cell free fetal DNA, cff-DNA) 是一种新型且有前途的生物标志物。最近的研究^[31]表明, cff-DNA 的主要来源是来自合胞滋养层的细胞,它们从合胞体连接中释放出来。在患有妊娠剧吐孕妇的血清中发现 cff-DNA 的浓度增加,导致母亲的免疫反应过度活跃和滋养层损伤。据推测,过度激活的母体免疫系统会导致妊娠剧吐^[32]。由于妊娠剧吐的病因尚未明了,所以我们推测适量饮用红酒可以通过改善免疫状态及减少氧化应激而改善妊娠剧吐。研究^[33]表明,妊娠剧吐与子痫前期之间存在轻微关联,妊娠中期妊娠剧吐与子痫前期之间相关性更强的发现表明,妊娠剧吐可能与胎盘异常有关。关于腌制坚果与妊娠剧吐发病率的正比关系,我们猜测和子痫前期类似,与胎盘相关。

子痫前期的发病机制涉及多种机制,包括胎盘的早期紊乱,随后血管生成因子的失衡、异常的炎症反应、胎盘氧化应激增加和胎盘老化^[34-35]。胎盘 ROS 水平升高与妊娠相关疾病有关。影响内皮细胞功能障碍的 TNF- α 细胞因子和抗氧化剂锰超氧化物歧化酶都被破坏并具有保护作用。ROS 相关的胎盘功能不良会增加细胞因子和前列腺素的产生,从而产生内皮细胞损伤并导致子痫前期^[36]。奶酪不仅含有蛋白质、钙、铁、锌、维生素 A、B1、B2 和叶酸等营养物质,还含有丰富的益生菌,可以减少体内的炎症和氧化应激状态^[37]。在中国的饮食文化中,盐常常用于坚果加工和制备。但最近的证据^[38]表明,高盐摄入会刺激胎盘中的炎症因子,并且通过干扰营养物质向胎儿的运输而对妊娠产生负面影响。动物研究^[39]报告表明,怀孕期间的高盐喂养会导致高血压、胎儿生长受限、蜕膜血管增厚和一氧化氮-cGMP 信号传导受损。在高脂肪、高糖和高盐的饮食的相关研究^[40]发现,以加工肉类、咸味零食和甜饮料摄入量较高为特征的饮食与子痫前期风险增加有关 (OR=1.21, 95%CI: 1.03~1.42)。

本研究通过 MR 分析解决了混淆和反向因果关系导致的偏差,与传统的观察性研究相比,这为评估饮食习惯与生殖障碍的因果关系提供了更有力的证据。此外,本研究利用广泛的遗传汇总数据,为分析提供了强大的统计能力。在研究中,我们发现饮食习惯与生殖障碍存在因果关系,从而更全面地了解饮食习惯对生殖系统疾病的潜在影响,进一

步强调了饮食习惯在预防和治疗女性生殖障碍方面的重要性。

然而,必须承认本研究具有固有的局限性。第一,在包含男性和女性人群的GWAS数据中选择工具变量,由于男女性别之间的异质性,例如不同BMI对饮食习惯的偏好不同,可能会影响研究的验证,对本研究产生一定的偏倚。第二,自我报告的饮食数据可能会受到回忆偏倚和测量误差的影响,并且该研究并没有考虑到研究期间饮食习惯的变化及完整的饮食模式。第三,样本主要是由欧洲血统的个体组成,这对具有不同生活方式和文化背景的种族群体的普遍性产生限制。第四,需要承认的是,尽管我们试图通过放宽阈值来提高灵敏度,但分析的强相关SNP数量的有限可能会导致显示关联的统计功效降低或限制结果的普遍性。综上所述,虽然本研究的结果在一定程度上与以前的观察性研究一致,但有必要通过更大规模的前瞻性研究和深入的机制调查进行进一步验证。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] 庞广昌,陈庆森,胡志和,等. 过度营养与人体代谢和疾病关系的研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 373-396.
PANG G C, CHEN Q S, HU Z H, et al. Progress and prospect of overnutrition on metabolism and human wellness[J]. Food Sci, 2013, 34(15): 373-396.
- [2] CHARNLEY M, NEWSON L, WEEKS A, et al. Pregnant women living with obesity: A cross-sectional observational study of dietary quality and pregnancy outcomes[J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1652.
- [3] FORD C, CHANG S, VITOLINS M Z, et al. Evaluation of diet pattern and weight gain in postmenopausal women enrolled in the Women's Health Initiative Observational Study[J]. Br J Nutr, 2017, 117(8): 1189-1197.
- [4] CHEN G, LEARY S, NIU J Z, et al. The role of the Mediterranean diet in breast cancer survivorship: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomised controlled trials[J]. Nutrients, 2023, 15(9): 2099.
- [5] ZHENG J, BAIRD D, BORGES M C, et al. Recent developments in mendelian randomization studies[J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(4): 330-345.
- [6] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A C, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. Stat Med, 2008, 27(8): 1133-1163.
- [7] LI X P, WANG N N, WANG C J, et al. Causal effects of dietary habits on COVID-19 susceptibility, hospitalisation and severity: A comprehensive Mendelian randomisation study[J]. Br J Nutr, 2024, 131(6): 1007-1014.
- [8] LING S Y, DAI Y Q, WENG R X, et al. Epidemiologic and genetic associations of female reproductive disorders with depression or dysthymia: A Mendelian randomization study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5984.
- [9] TANG G Y, MENG X, LI Y, et al. Effects of vegetables on cardiovascular diseases and related mechanisms[J]. Nutrients, 2017, 9(8): 857.
- [10] ĎURAČKOVÁ Z. Some current insights into oxidative stress[J]. Physiol Res, 2010, 59(4): 459-469.
- [11] JOZWIK M, WOLCZYNSKI S, JOZWIK M, et al. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans[J]. Mol Hum Reprod, 1999, 5(5): 409-413.
- [12] BEHRMAN H R, KODAMAN P H, PRESTON S L, et al. Oxidative stress and the ovary[J]. J Soc Gynecol Investig, 2001, 8(1 Suppl Proceedings): S40-S42.
- [13] EL MOUATASSIM S, GUÉRIN P, MÉNÉZO Y. Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation[J]. Mol Hum Reprod, 1999, 5(8): 720-725.
- [14] HAZIMEH D, MASSOUD G, PARISH M, et al. Green tea and benign gynecologic disorders: A new trick for an old beverage?[J]. Nutrients, 2023, 15(6): 1439.
- [15] ZHANG D, RAJARATNAM V, AL-HENDY O, et al. Green tea extract inhibition of human leiomyoma cell proliferation is mediated *via* catechol-O-methyltransferase [J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 78(2): 109-118.
- [16] SALAMA S A, NASR A B, DUBEY R K, et al. Estrogen metabolite 2-methoxyestradiol induces apoptosis and inhibits cell proliferation and collagen production in rat and human leiomyoma cells: A potential medicinal treatment for uterine fibroids[J]. J Soc Gynecol Investig, 2006, 13(8): 542-550.
- [17] BECK S E, JUNG B H, DEL ROSARIO E, et al. BMP-induced growth suppression in colon cancer cells is mediated by p21WAF1 stabilization and modulated by RAS/ERK[J]. Cell Signal, 2007, 19(7): 1465-1472.
- [18] DOHERTY L F, TAYLOR H S. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity[J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): 845-852.
- [19] BROWN M D, SACKS D B. Protein scaffolds in MAP kinase signalling[J]. Cell Signal, 2009, 21(4): 462-469.
- [20] BURTON G J, JAUNIAUX E. Oxidative stress[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(3): 287-299.
- [21] BANU S K, LEE J, SPEIGHTS V O, et al. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 induces apoptosis of human endometrial cells through

- suppression of ERK1/2, AKT, NFkappaB, and beta-catenin pathways and activation of intrinsic apoptotic mechanisms[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(8): 1291-1305.
- [22] PARAZZINI F, CHIAFFARINO F, SURACE M, et al. Selected food intake and risk of endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(8): 1755-1759.
- [23] POLAK G, ROLA R, GOGACZ M, et al. Malonyldialdehyde and total antioxidant status in the peritoneal fluid of infertile women[J]. *Ginek Pol*, 1999, 70(3): 135-140.
- [24] DENG T R, HE J, YAO Q Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian failure mice through inhibiting apoptosis and inflammation *via* a paracrine mechanism[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(6): 1718-1732.
- [25] GONZÁLEZ F, ROTE N S, MINIUM J, et al. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 336-340.
- [26] COSTELLO M F, SHRESTHA B, EDEN J, et al. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: A Cochrane review[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(5): 1200-1209.
- [27] NAKAGAWA T, HU H B, ZHARIKOV S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(3): F625-F631.
- [28] CASTALDO L, NARVÁEZ A, IZZO L, et al. Red wine consumption and cardiovascular health[J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3626.
- [29] LI H G, XIA N, HASSELWANDER S, et al. Resveratrol and vascular function[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2155.
- [30] RETTERSTOL L, BERGE K E, BRAATEN Ø, et al. A daily glass of red wine: Does it affect markers of inflammation?[J]. *Alcohol Alcohol*, 2005, 40(2): 102-105.
- [31] SIFAKIS S, KOUKOU Z T, SPANDIDOS D A. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2367-2372.
- [32] SUGITO Y, SEKIZAWA A, FARINA A, et al. Relationship between severity of hyperemesis gravidarum and fetal DNA concentration in maternal plasma[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(10): 1667-1669.
- [33] BOLIN M, ÅKERUD H, CNATTINGIUS S, et al. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: A population-based cohort study[J]. *BJOG*, 2013, 120(5): 541-547.
- [34] STAFF A C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update[J]. *J Reprod Immunol*, 2019, 134/135: 1-10.
- [35] MAYNE B T, LEEMAQZ S Y, SMITH A K, et al. Accelerated placental aging in early onset preeclampsia pregnancies identified by DNA methylation[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(3): 279-289.
- [36] ONER-IYIDOĞAN Y, KOÇAK H, GÜRDÖL F, et al. Indices of oxidative stress in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2004, 57(4): 214-217.
- [37] THORNING T K, BERTRAM H C, BONJOUR J P, et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: Current evidence and knowledge gaps[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(5): 1033-1045.
- [38] LAGER S, SAMULESSON A M, TAYLOR P D, et al. Diet-induced obesity in mice reduces placental efficiency and inhibits placental mTOR signaling[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(2): e00242.
- [39] TAKUSHIMA S, NISHI Y, NONOSHITA A, et al. Changes in the nitric oxide-soluble guanylate cyclase system and natriuretic peptide receptor system in placentas of pregnant Dahl salt-sensitive rats[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(4): 540-550.
- [40] BRANTSÆTER A L, HAUGEN M, SAMUELSEN S O, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women[J]. *J Nutr*, 2009, 139(6): 1162-1168.

(2024-09-17 收稿)
编辑 袁 靓