

卵巢早衰与膳食营养相关研究*

陈慧^{1,2}, 程冉^{1,2}, 许良智^{1,2,△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部
重点实验室(四川大学)(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨膳食营养与卵巢早衰发病之间的关系,以便在膳食营养方面为卵巢早衰的预防提供依据。**方法** 收集 2015 年 11 月至 2017 年 1 月于我院生殖内分泌门诊就诊的患者,以 1:3 的病例对照设计,纳入病例组与对照组研究对象,分析两组间日实际摄入量、蛋白质日摄入量、碳水化合物日摄入量和膳食纤维日摄入量、维生素日摄入量、微量元素日摄入量的差异,进一步用多因素 logistic 回归,分析膳食营养与卵巢早衰发病之间的关系。**结果** 本研究共纳入卵巢早衰组 70 例,对照组 224 例,卵巢早衰组 18~40 岁,平均 31.41 岁。对照组 19~40 岁,平均 28.74 岁。两组年龄、性别分布、身高、体质量、体质量指数(BMI)差异均无统计学意义,基线可比。日实际摄入量、蛋白质日摄入量、碳水化合物日摄入量和膳食纤维日摄入量在卵巢早衰组和对照组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,碳水化合物日摄入量过低者和膳食纤维日摄入量过低者是卵巢早衰的独立危险因素,其比值比(OR)值分别为 11.652(95%CI:3.864~35.135)和 7.851(95%CI:2.272~27.137)。**结论** 碳水化合物及膳食纤维日摄入量的不足均可能增加卵巢早衰患病风险。

【关键词】 膳食营养 卵巢早衰 发病危险因素

Correlation Between Dietary Nutrition and Premature Ovarian Failure CHEN Hui^{1,2}, CHENG Ran^{1,2}, XU Liang-zhi^{1,2,△}. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education (Sichuan University), Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liangzxuhui@sina.com

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between dietary nutrition and premature ovarian failure (POF). **Methods** A case control study was undertaken in 294 patients recruited from the reproductive endocrine clinic of our hospital over the period from November 2015 to January 2017. The POF group included women with premature ovarian failure, and women with normal menstruation were included as control group. The dietary and nutritional status of these patients were analyzed and compared. **Results** A total of 70 POF patients (POF group) and 224 controls participated in this study. No significant differences in age, sex, height, body mass and body mass index (BMI) existed between the two groups. Significant differences were found between the two groups in daily intakes of protein, carbohydrate and dietary fiber ($P<0.05$). Low carbohydrate (OR=11.652, 95% CI: 3.864-35.135) and dietary fiber intake (OR=7.851, 95% CI: 2.272-27.137) were associated with higher odds of POF.

Conclusion Deficiencies of carbohydrate and dietary fiber are associated with premature ovarian failure.

【Key words】 Dietary nutrition Premature ovarian failure Risk factors

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 指在青春期之后、40 岁之前发生的非生理性的月经停止,伴有潮热、原发或继发不孕等全身症状和生殖器官萎缩。卵巢早衰一旦发生,将严重影响妇女的身心健康,降低患病妇女生存质量^[1]。近年来,临床上 POF 的发病率有逐年上升趋势,当今社会,除环境、盆腔放化疗史等外因会导致 POF 的发生外,营养代

谢作为可调控因素,对下丘脑、垂体、卵巢周期整个支撑生殖轴的调节均有重要影响。那么,POF 患者营养代谢状况究竟如何,POF 发病过程中出现的不可逆的早绝经状况是否与营养代谢相关,是否是由于营养代谢的改变从而对 POF 的发生发展产生影响,对于这些问题的研究目前尚未见文献报道。本研究主要通过分析 POF 患者与正常妇女之间膳食营养情况的差异,来进一步探讨膳食营养与 POF 发生发展的关系,以便更好地对 POF 进行早期预防,一定程度上降低 POF 的发病率。

* 国家自然科学基金(No. 81270665)和四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2012SZ0031)资助

△ 通信作者, E-mail: liangzxuhui@sina.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为病例对照研究,病例组为 POF 组,对照组为月经正常组。收集 2015 年 11 月至 2017 年 1 月于我院生殖内分泌门诊就诊的患者。对初诊患者进行病史全面询问及体格检查,根据以下纳入标准对就诊患者进行筛选,最后确定纳入病例组或对照组。

POF 组入组标准:根据目前国际公认的 POF 诊断标准^[1-4],确定以下纳入及排除标准:①40 岁以前出现至少 4 个月以上的闭经(除外妊娠);②卵泡期(月经第 3~5 天)抽血 2 次或 3 次以上血清促卵泡生长激素(FSH) >40 U/L(两次检查间隔 1 个月以上);③雌二醇水平 <30 ng/L;④盆腔超声观察卵巢和子宫发生影像学改变。对照组入组标准:①年龄 18~40 岁,有正常月经周期的女性;②年龄 18~40 岁,月经规律,输卵管因素引起的女性不孕患者;③年龄 18~40 岁,月经规律,男方原因引起的女性不孕患者。

1.2 研究方法

营养素的测量主要是利用食物频率表进行就诊前一个月所有饮食回顾,通过形体促进与饮食营养指导系统软件(以下简称 CANE)分析实现。CANE 是针对成年人形体、代谢综合征、饮食营养、饮食习惯等相关问题进行综合个体化分析,进行指导和健康管理的计算机辅助医疗决策支持系统。CANE 是一项极其复杂的计算工作,其中包括细胞学、能量代谢学、人体组织学、人体运动生理学、热动力学和现代控制理论等 6 个方面的关联模型,应用了 40 000 多个人体和食品等常数、1 600 多个计算公

式,在短时间内通过极大的计算量完成综合分析。

1.3 Logistic 回归分析赋值说明

年龄以 1 岁为间隔,作连续变量处理。对于日实际摄入量、蛋白质日摄入量、碳水化合物日摄入量和膳食纤维日摄入量,以 25%和 75%百分位数为界点将资料分为三分类变量数据,设日摄入量低于 25%百分位数值者为 1,25%~75%百分位数为 2,高于 75%百分位数值范围者为 3;各种维生素日摄入量和微量元素日摄入量均按中国膳食营养学会推荐日摄入量参考值的 80%~120%为正常参考范围,将资料分为三分类变量进行分析,设日摄入量低于参考值 80%水平者为 1,80%~120%百分位数为 2,高于参考值 120%水平者为 3。所有 X 均以赋值 2 为参照,以赋值 1 和 3 为哑变量,以比值比(OR)计算同一种营养素摄入在低水平(1)或高水平(3)相对于正常水平(2)的患病风险。

1.4 统计学方法

计量资料正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示并进行单因素方差分析,偏态分布资料采用中位数(四分位间距)表示并进行 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用构成比或率表示并进行卡方检验。单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量和有专业意义的变量纳入到多因素分析中,进行多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共纳入 POF 组 70 例,对照组 224 例。POF 组 18~40 岁,平均 31.41 岁。对照组 19~40 岁,平均 28.74 岁。两组年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)差异均无统计学意义,基线可比。见表 1。

表 1 两组能量及三大元素指标的描述($\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距))

Table 1 Energy and nutrient intakes in the participants ($\bar{x} \pm s$ or median (P_{25}, P_{75}))

Index	POF ($n=70$)	Control ($n=224$)	<i>P</i>
Height/m	1.56 \pm 0.05	1.56 \pm 0.06	0.447
Body mass/kg	52.30 \pm 8.27	52.10 \pm 7.88	0.659
BMI/(kg/m ²)	21.60 \pm 3.24	21.32 \pm 3.01	0.981
Daily actual intake/(kcal/kg)	2 085.3 (1 859.8, 2 498.5)	2 062.2 (1 861.8, 2 374.6)	0.000
Daily intake of protein/(g/d)	85.717 (71.483, 109.770)	81.082 (71.610, 98.519)	0.003
Daily intake of fat/(g/d)	75.558 (60.364, 100.520)	68.784 (55.887, 87.108)	0.193
Daily intake of carbohydrate/(g/d)	293.79 (267.74, 332.66)	277.77 (250.67, 320.75)	0.000
Daily intake of dietary fiber/(g/d)	32.685 (23.510, 45.867)	29.136 (22.021, 38.914)	0.000

2.2 两组间能量及三大营养素摄入量的比较

表 1 中可以看出日实际摄入量、蛋白质日摄入量、碳水化合物日摄入量和膳食纤维日摄入量在 POF 组和对照组之间差异有统计学意义($P <$

0.05)。

从表 2 中可以看出,各种维生素日摄入量在 POF 组与对照组之间差异均无统计学意义($P >$ 0.05)。

从表 3 中可以看出各微量元素日摄入量在 POF 组与对照组之间差异均无统计学意义。

2.3 多因素 logistic 回归

表 4 对各项单因素分析中有统计意义的指标进行多因素分析, 排除混杂因素干扰后, 年龄仍对

POF 患病有影响; 最后得出碳水化合物日摄入量过低者和膳食纤维日摄入量过低者患病风险较摄入正常者增加 ($P < 0.05$), 其 OR 值及 95% 可信区间 (CI) 分别为 11.652 (95% CI: 3.864 ~ 35.135) 和 7.851 (95% CI: 2.272 ~ 27.137)。

表 2 两组各种维生素日摄入量的统计描述〔中位数(四分位间距)〕
Table 2 Daily intake of vitamins in the participants [median (P₂₅, P₇₅)]

Daily intake	POF (n=70)	Control (n=224)	P
Vitamin A/(μg/d)	179.13 (116.75, 237.32)	138.80 (100.48, 190.09)	0.225
Vitamin B1/(mg/d)	1.417 4 (1.105 8, 1.885 7)	1.427 1 (1.155 2, 1.706 3)	0.740
Vitamin B2/(mg/d)	1.306 9 (1.036 3, 1.7980)	1.200 8 (1.010 2, 1.456 2)	0.259
Niacin/(mg/d)	21.054 (18.142, 28.731)	21.135 (17.950, 26.192)	0.118
Vitamin C/(mg/d)	289.67 (182.81, 425.65)	245.98 (183.65, 331.05)	0.583
Vitamin E/(mg/d)	37.528 (26.451, 49.305)	31.902 (24.534, 41.245)	0.343

表 3 两组微量元素日摄入量的统计描述〔中位数(四分位间距)〕
Table 3 Intakes of trace elements in the participants [median (P₂₅, P₇₅)]

Daily intake	POF (n=70)	Control (n=224)	P
Phosphorus/(mg/d)	1 262.2 (1 042.3, 1 567.7)	1 179.3 (1 024.0, 1 385.2)	0.567
Kaliumm/(g/d)	3 246.6 (2 470.7, 4 462.8)	2 904.1 (2 346.6, 3 693.3)	0.973
Sodiumm/(g/d)	4 980.2 (2 669.9, 6 270.2)	3 044.8 (2 023.1, 4 598.3)	0.087
Magnesium/(mg/d)	423.29 (322.72, 563.86)	3 858.0 (3 109.0, 4 680.7)	0.316
Iron/(mg/d)	31.083 (23.273, 39.631)	27.299 (22.637, 33.239)	0.844
Zinc/(mg/d)	14.583 (12.089, 17.163)	13.740 (11.909, 16.011)	0.348
Cuprum/(mg/d)	3.083 7 (2.3743, 4.1400)	2.6696 (2.249 8, 3.235 7)	0.859
Manganese/(mg/d)	8.559 7 (6.3948, 12.082)	6.8473 (5.860 0, 8.721 6)	0.591
Folic acid/(mg/d)	38.519 (28.771, 48.082)	318.71 (263.02, 414.51)	0.691
Iodine(μg/d)	54.650 (39.591, 87.870)	52.906 (39.228, 79.333)	0.072

表 4 两组间膳食营养元素指标的多因素分析
Table 4 Multivariate analysis on dietary nutrients associated with POF

Variable	B	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
Age	0.134	0.026	11.225	0.001	1.143	1.056	1.237
Daily intake of sodium (2)							
1	-0.273	0.655	0.806	0.672	0.761	0.215	2.693
3	0.086	0.465	0.391	0.896	1.090	0.298	3.989
Daily intake of Protein (2)							
1	0.639	0.567	0.215	0.238	1.894	0.656	5.473
3	-17.224	0.441	0.116	0.996	0.861	0.363	2.043
Daily intake of carbohydrate (2)							
1	2.455	0.536	0.335	0.000	11.652	3.864	35.135
3	-18.775	0.404	0.557	0.996	1.352	0.612	2.988
Daily intake of dietary fiber (2)							
1	2.061	0.496	0.000	0.001	7.851	2.272	27.137
3	-1.533	0.384	0.858	0.295	0.216	0.012	3.812
Daily actual intake (2)							
1	-0.565	0.445	2.682	0.473	0.568	0.121	2.659
3	-13.813	0.349	3.472	0.997	0.522	0.264	1.034

1: Low level; 2: Normal level; 3: High level; B: Partial regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

目前膳食营养对卵巢功能的作用已开始受到国内外学者的关注,能量谱的两个极端(慢性能量过剩和慢性能量不足)都可导致许多生殖功能异常,其中包括月经周期异常和闭经^[5-6],虽然尚未有文献表明膳食营养与 POF 发病的关系,但在营养与绝经年龄关系的研究中发现,部分食物如大豆可降低绝经前妇女的 FSH 水平从而保护卵巢功能。本研究主要分析膳食营养情况在 POF 患者与正常妇女之间的差异,从而进一步探讨膳食营养与 POF 发生发展的关系,以便更好地对 POF 进行早期预防,减少 POF 的发病率。

碳水化合物亦称糖类化合物,是自然界存在最多、分布最广的一类重要的有机化合物,它是为人体提供热能的 3 种主要的营养素中最廉价的营养素。糖类化合物是一切生物体维持生命活动所需能量的主要来源,胰岛素、生长激素、IGF1 这些激素和因子是在能量和生殖系统之间起着重要介导作用的代谢信号。当碳水化合物摄入不足时,会导致能量供给不足从而影响这些代谢信号分泌,进一步抑制下丘脑促性腺激素释放激素的脉冲产生系统,影响卵泡的生长发育和卵母细胞的成熟排卵。本研究中碳水化合物摄入量过低,可能诱发 POF,其 OR 值及 95%CI 为 11.652(95%CI:3.864~35.135)。因此当机体摄入碳水化合物过少时,可能会引起能量供给不足,导致 POF 的发生。

膳食纤维是健康饮食中不可或缺的营养物质,虽然它不提供能量,但对多种物质吸收、维持胃肠道健康有重要的积极作用。人体研究^[7]显示膳食纤维有降低血清 FSH 的作用,纤维素可能对生殖功能有积极作用。但也有报道显示过高的膳食纤维的摄入会使体外卵母细胞成熟比例下降、胞质颗粒细胞分布异常卵泡增加、胚胎发育延迟。一项前瞻性队列研究显示,高膳食纤维水平对女性血清雌二醇、孕酮有一定影响,膳食纤维每增加 5 g/d,无排卵风险增加 1.78 倍^[7]。虽然本研究结果显示,膳食纤维日摄入量过低,可能是 POF 发病的潜在危险因素,其 OR 值及 95%CI 为 7.851(95%CI:2.272~27.137),但也不能由此而过度地摄入膳食纤维,而应注意碳水化合物与膳食纤维的合理搭配,因此膳食纤维与能量物质的平衡对维持生殖系统功能的稳定极为重要。

虽然在本研究中各种维生素及多种微量元素在 POF 组和对照组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),但多项研究表明,多种维生素及微量元素对卵巢均有一定影响。体外研究显示,维生素 A 产生代谢产物 RA 缺乏会阻断卵巢生殖细胞的减数分裂启动,卵泡不能继续发育分化^[8]。而在添加维生素 A 或其代谢产物的实验中显示,这类物质用于辅助生殖对促排卵后的获卵数、体外卵泡成熟有明显的积极影响。钠离子对卵巢功能也有重要影响,动物实验显示,卵巢组织细胞膜内外钠离子的浓度异常可继发黄体功能减退^[8]。也有动物实验显示,铜锌结合的 SOD (Cu/Zn-SOD) 的缺乏导致孕酮分泌降低并影响实验动物受孕,铜的缺乏对卵巢功能有重要作用^[8]。这些营养元素虽未在本研究中出现统计学差异,但尚不能完全否定这些膳食营养元素在 POF 发病中的作用。同时,文中报道的 95%CI 跨度较大,可能与纳入的样本量偏小有关,仍需今后进一步扩大样本量来进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 瞿湘梅. 二仙汤加减治疗卵巢早衰的临床观察. 长春: 长春中医药大学 [2017-03-17]. <http://cdmd.cnki.com.cn/Area/CDMDUnitArticle-10199-2011-9.htm>.
- [2] 王 茜. 性激素补充治疗卵巢功能早衰. 内蒙古中医药, 2010, 29(21):59-59.
- [3] 唐邹颖, 马艳萍, 武 泽, 等. 卵巢早衰的相关因素与预防. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(24):4485-4488 [2017-03-20]. <http://www.clinicmed.net/journal/fulltext/volume/8/issue/24/article/11414>. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.24.037.
- [4] 张茜茜, 秦莹莹, 陈子江, 等. 卵巢早衰遗传学病因研究进展. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(8):768-773.
- [5] Group ECW. Nutrition and reproduction in women. Hum Reprod Update, 2006, 12(3):193-207.
- [6] GUDMUNDSOTTIR SL, FLANDERS WD, AUGEST LB. Physical activity and age at menopause: the Nord-Trøndelag population-based health study. Climacteric, 2013, 16(1):78-87.
- [7] PASTUSZEWSKA B, TACIAK M, TUSNIO A, et al. Physiological effects of long-term feeding diets supplemented with potato fibre or cellulose to adult rats. Arch Anim Nutr, 2010, 64(2):155-169.
- [8] QUESNEL H. Nutritional and lactational effects on follicular development in the pig. Soc Reprod Fertil Suppl, 2009, 66 (Suppl):121-134.

(2017-04-03 收稿, 2017-06-27 修回)

编辑 吕 熙