

· 综述 ·

饮食干预对多囊卵巢综合征患者生殖功能影响的研究进展

车悦 陶弢

上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科, 上海 200127

通信作者: 陶弢, Email: taotaosh76@163.com

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌代谢疾病,也是导致育龄期女性不孕的重要原因之一。生活方式干预是PCOS患者的一线治疗。大量证据表明,饮食干预可显著改善PCOS患者代谢与生殖功能。然而目前各饮食干预手段各有利弊,尚未确定治疗PCOS最有效的膳食结构。该文主要围绕不同饮食干预对PCOS患者生殖功能的疗效进行综述,包括低热量饮食、低碳水饮食、地中海饮食、生酮饮食、间歇性断食和高纤饮食,旨在为改善PCOS患者生殖功能的饮食干预方案提供参考。

【关键词】 多囊卵巢综合征;生活方式干预;生殖功能

基金项目:国家自然科学基金(8217030752);上海市科学技术委员会基金项目(18411968700)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211002-10001

Research progress of dietary intervention impact on reproduction in polycystic ovary syndrome Che Yue, Tao Tao. Department of Endocrinology, Renji Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Tao Tao, Email: taotaosh76@163.com

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common metabolic disease. It is also one of the most important causes of infertility in women of childbearing age. Lifestyle intervention is the first-line treatment for PCOS patients. A lot of evidence shows that lifestyle intervention can significantly improve the metabolic and reproductive function of PCOS patients. However, at present, each dietary intervention method has its advantages and disadvantages. The most effective one has not been determined. This article focuses on different impacts of dietary interventions on PCOS patients' reproductive function, including low-calorie diet, low-carbohydrate diet, the Mediterranean diet, ketogenic diet, intermittent fasting, and high-fiber diet, aiming to provide a reference for dietary interventions to improve the reproductive function of PCOS patients.

【Keywords】 Polycystic ovary syndrome; Lifestyle intervention; Reproductive function

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8217030752); Science and Technology Committee of Shanghai Foundation (18411968700)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211002-10001

在人类进化过程中,为了应对食物不足等恶劣环境因素,女性代谢生殖机制发生一系列改变。然而在食物资源相对丰富的今天,这种适应机制却使营养摄入过量和能量消耗不足更易发生,营养代谢与生殖之间的平衡被破坏,导致女性生殖功能出现异常。多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)作为一种与营养过剩密切相关的代谢生殖异常综合征,以高胰岛素血症、胰岛素抵抗和高雄激素血症为病理核心,常合并腹型肥胖。此三者相互作

用导致稀发排卵或无排卵,损害患者生育力,是引起女性无排卵性不孕的重要原因之一。

参照《多囊卵巢综合征中国诊疗指南(2018)》,生活方式干预是PCOS患者首选的基础治疗,包括饮食控制、运动和行为干预。饮食控制具体包括:坚持低热量饮食,调整主要的营养成分,选用低糖、不饱和脂肪酸、高纤维饮食等^[1]。然而不同饮食干预方案对PCOS女性内分泌代谢指标、性激素指标、排卵与妊娠的影响各不相同。《2018 国际循证指南:

多囊卵巢综合征的评估和管理》指出^[2],对于 PCOS 患者,目前仍缺乏确切证据表明某一特定的饮食类型改善 PCOS 效果最好。究竟哪种饮食结构最适合改善 PCOS,仍需进一步探索。

1 低热量饮食

低热量饮食是经典的饮食干预改善代谢性疾病的手段之一。指南推荐,超重/肥胖 PCOS 患者应每日减少能量摄入 30% 或降低 500~700 kcal/d (减重期间维持 1 200~1 500 kcal/d) 以减重^[2]。Shang 等^[3] 系统性回顾后指出,与终止高血压饮食 (DASH)、低碳水化合物饮食 (以下简称低碳水饮食) 及地中海饮食相比,低热量饮食对 PCOS 患者减重效果最佳。Jarrett 等^[4] 回顾 17 项低热量饮食干预的随机对照研究 (最短干预时长 1.5 个月,最长干预时长 12 个月),指出对于育龄期肥胖 PCOS 患者,适当减重与部分 PCOS 患者恢复自主性排卵相关,但在高雄激素血症与胰岛素抵抗得到缓解后,生殖功能才能改善。不同 PCOS 亚型患者对低热量饮食干预后生殖功能改善效果的异质性大,暂无证据提示低热量饮食与 PCOS 患者卵巢功能改善之间具有显著相关性。此外,极低热量饮食可能带来负面影响。Van Dam 等^[5] 研究发现,极低热量饮食 (每日约 471 kcal) 干预后肥胖 PCOS 患者黄体生成素 (LH) 基础值与峰值水平反而上升。推测可能是由于原本高雄激素血症损害了 PCOS 患者雌激素与孕激素对 LH 释放的负反馈抑制,导致 PCOS 患者 LH 升高。而极低热量饮食干预后患者循环睾酮减少,下丘脑对雌激素与孕激素的负反馈敏感性增加,从而导致 LH 分泌增加。

2 低碳水饮食

低碳水饮食指严格限制碳水化合物的摄入,增加蛋白质和脂肪摄入以补充之前来自于碳水化合物的热量。据《美国膳食指南 2020—2025》推荐^[6],成人每日碳水化合物摄入量应为 130 g,占总热量 45%~65% 为宜。目前仍缺乏对低碳水饮食的严格定义。一般将每日碳水化合物摄入低于 130 g 或碳水化合物摄入百分比低于总热量 26% 定义为低碳水饮食,大于总热量 45% 为高碳水饮食^[7]。有证据表明低碳水饮食亦可有效改善 PCOS 患者生殖功能。Zhang 等^[8] 的 Meta 分析指出低碳水饮食干预 4 周以上可显著改善 PCOS 患者卵泡刺激素 (FSH) 与性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平,而睾酮与 LH 变化

无统计学差异。然而长期低碳水饮食可能导致肾功能、骨密度下降,水果、蔬菜、全谷物等保护性食物摄入量降低,带来未知的健康风险^[9]。

3 地中海饮食

地中海饮食以用橄榄油替代动物油,大量摄入蔬菜、水果、谷物、坚果,适量摄入鱼类、乳制品和红酒,以及少摄入鸡蛋为特色,因常见于地中海沿岸各国而得名。Davis 等^[10] 的综述对地中海饮食做出定量定义,指出地中海饮食的每日平均总能量约为 2 226 kcal,各营养元素占比平均为:42.8% 碳水化合物、14.9% 蛋白质、36.6% 脂肪 [单不饱和脂肪酸 (MUFA) 占 18.8%,饱和脂肪酸 (SFA) 占 9%]。Barrea 等^[11] 收集 112 例未经药物治疗的 PCOS 女性 7 d 饮食记录,发现日常饮食结构更贴近地中海饮食的 PCOS 患者,血清睾酮更低,多毛表现较轻。Rodriguez Paris 等^[12] 发现用与地中海饮食结构类似的低蛋白饮食 (14% 蛋白质、47% 碳水化合物、39% 脂肪) 干预 10 周,可使 PCOS 小鼠恢复规律性自主排卵。徐莉等^[13] 对 20 例肥胖 PCOS 患者进行地中海饮食干预 3 个月,干预后患者 LH、LH/FSH 水平显著下降,16 例恢复正常月经,9 例成功妊娠。这均提示地中海饮食可改善 PCOS 患者生殖异常。然而,地中海饮食结构下,机体蛋白质摄入量偏少。Winship 等^[14] 对正常小鼠从孕前 3 周至哺乳期结束给予持续低蛋白饮食 (8% 蛋白质) 干预后发现,虽然低蛋白饮食干预不会影响母体小鼠卵泡形态或数量,但实验组子代在发育期与成年后的原始卵泡数量均显著低于对照组子代。这提示低蛋白饮食可能导致子代卵巢储备功能下降。

4 生酮饮食

生酮饮食指每日摄入极低 (20~25 g) 碳水化合物与大量脂肪的饮食策略。此时,因葡萄糖供应减少,肝糖原与肌糖原储存降低,糖异生激活。当糖异生产生的葡萄糖仍无法满足需求时,机体将使用脂肪酸作为燃料,产生酮体作为葡萄糖替代品供应能量。《2018 生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识》建议启动生酮饮食应采用“柔性生酮”方式,1~2 周逐步增加脂肪供能比^[15]。生酮饮食可以利用的碳水化合物摄入量应小于 50 g/d。BMI < 24 kg/m² 即停止生酮饮食干预。停止需进行 2 周左右的退酮过程,逐步回归均衡饮食。Paoli 等^[16] 对超重 PCOS 患者生酮饮食干预 12 周,干预后患者

LH/FSH、LH、游离睾酮、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)显著下降。李健等^[17]对 52 例超重(肥胖)PCOS 患者生酮饮食干预 12 周,干预前有生育意愿但不孕者 29 例,干预后 15 例成功妊娠。这均提示生酮饮食可助于 PCOS 患者恢复生育力。但长期行生酮饮食可能对健康造成长期损害,包括头痛、疲劳、头晕、胃肠不适和心悸等^[18]。在李健等^[17]研究中,干预后成功妊娠的患者除 1 例胚胎停育外,其余均无早产、巨大儿、低出生体质量儿等妊娠不良结局出现。这提示退酮后怀孕是安全的。但此观察性研究样本量较小,生酮饮食干预 PCOS 的安全性仍待进一步研究。

5 间歇性断食与定期禁食

间歇性断食包括隔日断食和 5:2 断食(每周正常饮食 5 d、断食 2 d),定期禁食指每两周一次性禁食 2 d 及以上。此二者可通过改变新陈代谢昼夜节律、肠道菌群组成、进食速度、进食时间和睡眠等因素影响机体代谢^[19]。Li 等^[20]对 15 例无排卵且超重 PCOS 患者进行间歇性禁食干预 6 周(每日 8:00 和 16:00 间进食,其余时间禁食),干预后患者总睾酮与游离雄激素指数下降,SHBG 升高,11 例恢复正常月经周期,LH、FSH 和 LH/FSH 无显著差异。但该研究存在一定局限性,它是一项非随机干预,缺少对照组,且受试者除限时进食外并没有进行标准化饮食控制,不能排除其他变量影响。间歇性断食对 PCOS 的作用仍需更多的临床研究进行探索。

6 高纤维饮食

膳食纤维被誉为“第七营养素”,是一种不能被人体小肠内源性消化酶消化和吸收的多糖,具有饱腹、抑制肠胃排空、改善血糖、降低血脂、防止便秘等益处。据《美国膳食指南 2020—2025》推荐,成年人每日总膳食纤维摄入量应为 31~34 g^[6]。然而研究表明,PCOS 患者日常膳食纤维摄入较少。Cutler 等^[21]分析 87 例 PCOS 女性 3 d 饮食记录结果显示,受访者平均每日摄入膳食纤维仅 19.6 g,远低于推荐标准。证据显示高纤维饮食有助于 PCOS 患者在未来恢复自主排卵、重新建立正常的月经周期。给予 PCOS 小鼠每日菊粉(可溶性膳食纤维)0.5 g/kg 灌胃,干预 21 d 后受试小鼠紊乱的动情周期显著改善^[22]。卵巢 HE 染色显示干预后的 PCOS 小鼠卵泡内颗粒层细胞和黄体显著增加,证明菊粉能够改善 PCOS 小鼠卵巢病理损伤。Gholizadeh 等^[23]纳入 62

例 PCOS 女性,给予每日标准饮食(含膳食纤维 28 g)与额外 20 g 抗性糊精(可溶性膳食纤维)补充,干预后患者血清硫酸脱氢表雄酮和游离睾酮显著降低,多毛评分、月经周期改善。但据 Singh 等^[24]报道,给予小鼠高纤维饮食(含 7.5% 菊粉)6 个月可诱导产生胆汁淤积与肝细胞癌。此现象为肠道菌群依赖性,可在多种肠道菌群失调小鼠中观察到,但在无菌或抗生素处理的小鼠中却没有观察到。推测是由于小鼠肠道菌群失调,导致可溶性膳食纤维发酵异常,产生大量丁酸盐后形成促肿瘤微环境。因此,高纤维饮食对人体健康的长期影响仍需进一步探索。

7 小结

综上所述,生活方式干预是 PCOS 的一线治疗。然而不同饮食结构对 PCOS 影响的探究仍处于初级阶段,仍有进一步研究的价值和必要。期待未来更多研究各饮食干预方案改善 PCOS 患者生殖功能之间效果的差异,探寻出标准化饮食治疗 PCOS 临床路径,为 PCOS 患者的有效管理进一步指明方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 1(53): 2-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.
- [2] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1602-1618. DOI:10.1093/humrep/dey256.
- [3] Shang Y, Zhou H, Hu M, et al. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(10): dgaa425. DOI:10.1210/clinem/dgaa425.
- [4] Jarrett BY, Lujan ME. Impact of hypocaloric dietary intervention on ovulation in obese women with PCOS [J]. Reproduction, 2016, REP-16-0385. DOI:10.1530/REP-16-0385.
- [5] Van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, et al. Increase in daily LH secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282(4): E865-872. DOI:10.1152/ajpendo.00458.2001.
- [6] Phillips JA. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 [J]. Workplace Health Saf, 2021, 69(8): 395. DOI:10.1177/21650799211026980.
- [7] Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base [J]. Nutrition, 2015, 31(1): 1-13. DOI:10.1016/j.nut.2014.06.011.

(下转第 78 页)

COVID-19 重症和危重症的证据。特别需要关注的是,两项大型 RCT 研究均未观察到维生素 D 干预在 COVID-19 中的有利作用。因此,我们应该全面、及时地了解维生素 D 防治 COVID-19 的研究进展,客观地评价临床研究证据质量和维生素 D 干预的效果,准确地传递相关领域内的新信息。我们倡导和鼓励民众达到并保持维生素 D 充足,但盲目地指导他人或推广自行补充维生素 D 以期达到防治 COVID-19 的目标并非科学的、可取的做法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 马思远,刘秉昆,石芳彬,等. 维生素 D 在预防重症新型冠状病毒肺炎中的作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(3): 179-183 DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210329-03077.
- [2] 关海霞. 能否用维生素 D 防治新型冠状病毒肺炎? [J] 中华内

分泌代谢杂志, 2021, 37(3): 177-179. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210226-00125.

- [3] Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, et al. Vitamin D supplementation in COVID-19 patients; a clinical case series[J]. Am J Ther, 2020, 27(5): e485-e490. DOI: 10. 1097/MJT. 0000000000001222.
- [4] Sabico S, Enani MA, Sheshah E, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate covid-19; a randomized clinical trial [J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2170. DOI: 10. 3390/nu13072170.
- [5] Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of Vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe covid-19; a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 325(11): 1053-1060. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 26848.
- [6] Jolliffe DA, Holt H, Greening M, et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT) [J]. BMJ, 2022, 378: e071230. DOI: 10. 1136/bmj-2022-071230.

(收稿日期: 2023-01-03)

(上接第 64 页)

- [8] Zhang X, Zheng Y, Guo Y, et al. The Effect of Low Carbohydrate Diet on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 4386401. DOI: 10. 1155/2019/4386401.
- [9] Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? [J]. Br J Nutr, 2005, 94(2): 154-165. DOI: 10. 1079/bjn20051475.
- [10] Davis C, Bryan J, Hodgson J, et al. Definition of the mediterranean diet; a literature review [J]. Nutrients, 2015, 7(11): 9139-9153. DOI: 10. 3390/nu7115459.
- [11] Barrea L, Arnone A, Annunziata G, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [J]. Nutrients, 2019, 11(10): DOI: 10. 3390/nu11102278.
- [12] Rodriguez Paris V, Solon-Biet SM, Senior AM, et al. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5262. DOI: 10. 1038/s41467-020-19003-5.
- [13] 徐莉, 王红霞, 宫建美, 等. 地中海饮食模式对肥胖型多囊卵巢综合征患者生殖功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 122-124. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 01. 43.
- [14] Winship AL, Gazzard SE, Cullen-McEwen LA, et al. Maternal low-protein diet programmes low ovarian reserve in offspring [J]. Reproduction, 2018, 156(4): 299-311. DOI: 10. 1530/REP-18-0247.
- [15] 江波, 白文佩, 郁琦, 等. 生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识 (2018 年版) [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(1): 1-4. DOI: 10. 7619/jcmp. 201901001.
- [16] Paoli A, Mancin L, Giacona MC, et al. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 104. DOI: 10. 1186/s12967-020-02277-0.
- [17] 李健, 白文佩, 江波, 等. 生酮饮食对超重/肥胖多囊卵巢综合征女性月经及生育力的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(6): 1021-1025. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2021. 06. 019.
- [18] Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BV, et al. Consumer Reports of "Keto Flu" Associated With the Ketogenic Diet [J]. Front Nutr, 2020, 7: 20. DOI: 10. 3389/fnut. 2020. 00020.
- [19] Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting [J]. Annu Rev Nutr, 2017, 37: 371-393. DOI: 10. 1146/annurev-nutr-071816-064634.
- [20] Li C, Xing C, Zhang J, et al. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 148. DOI: 10. 1186/s12967-021-02817-2.
- [21] Cutler DA, Pride SM, Cheung AP. Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study [J]. Food Sci Nutr, 2019, 7(4): 1426-1437. DOI: 10. 1002/fsn. 977.
- [22] Xue J, Li X, Liu P, et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice [J]. Endocr J, 2019, 66(10): 859-870. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ18-0567.
- [23] Gholizadeh Shamasbi S, Dehgan P, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, et al. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome; a randomized, triple-blind, controlled, clinical trial [J]. Eur J Nutr, 2019, 58(2): 629-640. DOI: 10. 1007/s00394-018-1648-7.
- [24] Singh V, Yeoh BS, Chassaing B, et al. Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer [J]. Cell, 2018, 175(3): 679-94 e22. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 09. 004.

(收稿日期: 2021-10-02)