

# 血脂水平介导饮食与子宫内膜异位症的因果关系：一项孟德尔随机化研究

崔 骥, 杨 竹\*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月23日

## 摘 要

**研究背景:** 子宫内膜异位症(EMs)是一种雌激素依赖性的慢性炎症性疾病, 影响约10%的育龄期女性。EMs症状的复杂性和不典型性严重影响患者的生理和心理健康并对社会经济造成沉重的负担。然而EMs的发病机制和有效的干预措施目前尚不完全清楚。饮食作为重要干预措施在多种慢性疾病中发挥作用, 然而, 关于饮食在EMs中的作用相关研究较少且多为观察性研究。孟德尔随机化(MR)利用遗传变异作为工具变量可以弥补传统观察性研究的不足, 因而被广泛应用于探索可改变的暴露与疾病之间的因果关系。**研究方法:** 本研究利用双向双样本MR分析方法探究饮食与EMs之间的因果关系。分别从IEU数据库和芬兰基因联盟中获取与饮食和EMs有关的全基因组关联研究(GWAS)数据。将基因位点显著性阈值设定为 $P < 5 \times 10^{-6}$ , 并通过去除连锁不平衡(LD)及剔除与结局相关的混杂SNP等方法严格筛选出代表暴露的工具变量(IV)后进行MR分析。进一步地, 利用中介MR分析探究二者之间潜在的中介因素, 探究了血脂在饮食和EMs中的中介效应。为了评估研究结果的稳定性, 还进行了多种敏感性分析。**研究结果:** 本研究主要基于IVW方法, 有力地证明了干果和油性鱼类的摄入与EMs之间存在因果关系, 以及TG在饮食和EMs之间的中介作用。具体而言, 在所有饮食因素中, 干果摄入( $OR = 0.72, 95\% CI: 0.56 \sim 0.93, P = 0.01$ )和油性鱼类摄入( $OR = 0.80, 95\% CI: 0.66 \sim 0.97, P = 0.02$ )与EMs发生风险降低有关。血脂水平与EMs之间的因果关系发现TG是EMs发生的危险因素( $OR = 1.15, 95\% CI: 1.07 \sim 1.23, P < 0.01$ )。进一步发现, 干果( $OR = 0.81, 95\% CI: 0.75 \sim 0.88, P < 0.01$ )和油性鱼类摄入( $OR = 0.86, 95\% CI: 0.81 \sim 0.91, P < 0.01$ )均可降低TG水平, 且中介MR分析显示TG在干果和油性鱼类摄入对EMs的保护性作用中均起到中介效应, 中介比例分别为9% ( $P = 0.001$ )和10% ( $P = 0.002$ )。**研究结论:** 本研究利用MR分析发现干果和油性鱼类的摄入与EMs发生风险降低有关。血脂水平尤其是TG水平与EMs的发生风险增加有关。干果和油性鱼类对EMs的保护作用部分是通过降低TG水平实现的。

## 关键词

子宫内膜异位症, 饮食, 孟德尔随机化, 血脂

\*通讯作者。

# The Causal Relationship between Blood Lipid Levels Mediating Diet and Endometriosis: A Mendelian Randomized Study

Ji Cui, Zhu Yang\*

Department of Gynecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2025; accepted: May 13<sup>th</sup>, 2025; published: May 23<sup>rd</sup>, 2025

## Abstract

**Background:** Endometriosis (EMs) is an estrogen-dependent chronic inflammatory disease with a high prevalence, affecting approximately 10% of women of reproductive age. The complexity and atypical nature of EMs symptoms severely impact patients' physical and mental health and impose a significant socioeconomic burden. However, the pathogenesis and effective interventions for EMs remain incompletely understood. Diet, as an important intervention, plays a role in various chronic diseases. Nevertheless, research on the role of diet in EMs is limited and predominantly observational. Mendelian randomization (MR), which uses genetic variants as instrumental variables, can address the limitations of traditional observational studies and is widely used to explore causal relationships between modifiable exposures and diseases. **Methods:** This study employed a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) approach to investigate the causal relationship between diet and EMs. Genome-wide association study (GWAS) data related to diet and EMs were obtained from the IEU database and the Finnish Gene Consortium, respectively. Genetic loci with a significance threshold of  $P < 5 \times 10^{-6}$  were selected, and instrumental variables (IVs) representing exposures were rigorously screened by removing linkage disequilibrium (LD) and excluding SNPs associated with confounding factors. Furthermore, mediation MR analysis was conducted to explore potential mediating factors between diet and EMs, specifically focusing on blood lipids. Finally, various sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of the findings. **Results:** Based primarily on the IVW method, this study provided strong evidence for a causal relationship between the intake of dried fruits and oily fish and EMs, as well as the mediating role of triglycerides (TG) in the relationship between diet and EMs. Specifically, among all dietary factors, the intake of dried fruits (OR = 0.72, 95% CI: 0.56~0.93,  $P = 0.01$ ) and oily fish (OR = 0.80, 95% CI: 0.66~0.97,  $P = 0.02$ ) was associated with a reduced risk of endometriosis. Subsequently, we explored the causal relationship between blood lipid levels and EMs and found that TG is a risk factor for EMs (OR = 1.15, 95% CI: 1.07~1.23,  $P < 0.01$ ). Further analysis revealed that both dried fruit (OR = 0.81, 95% CI: 0.75~0.88,  $P < 0.01$ ) and oily fish intake (OR = 0.86, 95% CI: 0.81~0.91,  $P < 0.01$ ) could reduce TG levels. Mediation MR analysis showed that TG mediated the protective effects of dried fruits and oily fish on EMs, with mediation proportions of 9% ( $P = 0.001$ ) and 10% ( $P = 0.002$ ), respectively. **Conclusions:** This study, using MR analysis, found that the intake of dried fruits and oily fish is associated with a reduced risk of EMs. Blood lipid levels, particularly TG, are associated with an increased risk of endometriosis. The protective effects of dried fruits and oily fish on EMs are partially mediated by reducing TG levels.

## Keywords

Endometriosis, Diet, Mendelian Randomization, Blood Lipid

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

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是一种雌激素依赖性的慢性炎症性疾病,特征为子宫内膜样组织(腺体和间质)在子宫腔外异常生长,常见于盆腔腹膜、卵巢、肠道等部位[1]。EMs 发病率高,影响了全球约 10%的育龄女性[2]。由于其临床症状复杂和不典型,目前对 EMs 的识别和干预仍存在不足,这给社会经济带来沉重的负担[3]。有研究表明,饮食因素与其他雌激素依赖性疾病(如乳腺癌和子宫内膜癌)的致病和治疗之间存在关联[4] [5],类似地,部分观察性研究提示饮食模式可能与 EMs 发生风险存在关联[6],这些暗示营养干预可能成为预防 EMs 的新方向,但现有证据存在显著局限性。

目前有关饮食与 EMs 的研究主要是传统观察性研究,难以规避混杂偏倚。饮食摄入通常与生活方式、社会经济地位等存在强相关性,而现有统计模型往往无法完全校正这些混杂因素。其次,反向因果关系可能扭曲真实关联。这些方法学缺陷使得观察性研究得出的关联难以直接转化为临床干预靶点。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)作为新兴的因果推断工具,为突破上述困境提供了新的可能[7]。该方法利用遗传变异作为工具变量(Instrumental Variables, IVs),模拟随机对照试验的因果推断逻辑。其核心优势体现在:(1) 基因型在配子形成时随机分配,可有效避免传统混杂因素干扰;(2) 疾病发生不会改变个体基因型,从而消除反向因果偏倚;(3) 基于全基因组关联研究(GWAS)的遗传工具具有客观测量特性,显著降低暴露测量误差。近年来,MR 分析已在心血管代谢性疾病领域成功识别出多个因果性饮食因素[8]。

本研究首次将 MR 方法应用于 EMs 营养病因学研究领域,突破传统观察性研究的因果推断瓶颈,为疾病预防提供更可靠的证据等级。

## 2. 研究方法

本研究是一项双向双样本 MR 分析联合中介 MR 分析,使用的是全基因组关联研究(GWAS)的汇总统计数据。为了确保结果的有效性,我们必须遵守孟德尔随机化三大假设[9]。这些假设包括(1) 我们选择的工具变量(IVs)与所研究的暴露因素之间存在很强的关联;(2) 这些 IVs 与我们所研究的结果之间完全不存在关联;(3) 我们还必须确保本研究纳入的 IVs 不受任何可能扭曲研究结果的混杂因素的影响。

### 2.1. 数据来源

本研究采用的膳食因素汇总结果包括牛肉摄入量、咖啡摄入量、熟蔬菜摄入量、干果摄入量、新鲜水果摄入量、羊肉/羊肉摄入量、肉类消费量、牛奶摄入量、非油性鱼类摄入量、油性鱼类摄入量、猪肉摄入量、家禽摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量、茶摄入。中介因素(血脂)包括低密度脂胆固醇、高密度脂胆固醇、总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG),载脂蛋白 A (Apo A)和载脂蛋白 B (Apo B)。所调查的暴露和中介因素的基因组研究汇总数据来自 IEU 全球基因组研究数据库。该计划得到了布里斯托尔大学 MRC 综合流行病学组的支持,它汇编并分析了各种来源的 GWAS 数据,包括英国生物库、已发表文献和芬兰基因生物库。由于分析中使用的数据是公开的、匿名的和去标识化的,因此这项研究被认为无须经过伦理审查机构的批准。研究还从芬兰基因生物库中提取了 EMs 的 GWAS 数据,该生物库包括 77,257 名欧洲血统的参与者,其中有 8288 例 EMs 病例和 68,969 例对照。本研究使用的 GWAS 摘要级数据由 IEU 开放

GWAS 项目发布。

## 2.2. IVs 的选择

在 MR 分析中, 遗传变异, 尤其是单核苷酸多态性(SNPs), 通常被用作 IV 来研究暴露因素与结果之间的因果关系, 选择的全基因组显著性阈值定义为  $P < 5 \times 10^{-6}$ 。在本研究中, 我们筛选了不同数量的 SNPs 作为各种暴露因素的 IVs。所有的 SNP 在全基因组阈值下都是显著的, 并且不存在连锁不平衡(LD,  $R^2 \geq 0.001$  且在 10 mb 以内), 也没有与已知的 EMs 风险位点重叠。在 MR 分析中, 我们使用 F 统计量来评估 IV 的强度。该指标的计算公式( $F = R^2 \times (N - k - 1)/k \times (1 - R^2)$ )考虑了一系列变量, 包括总方差( $R^2$ )、样本量(N)和分析中包含的 IV 数量(k)。弱遗传工具的定义是 F 统计量小于 10 的工具, 这些工具被排除在我们的分析之外。

## 2.3. 统计方法

在这项研究中, 我们采用了四种不同的 MR 统计分析方法, 包括逆方差加权法(IVW)、加权中位法(WM)、MR-Egger 和加权模式, 来评估膳食因素对 EMs 的因果效应。这些 MR 方法对水平多向性的假设各不相同, 由于 IVW 方法是通过对 Wald 值进行荟萃分析来估计因果关系, 因此 IVW 方法被用作主要方法。WM 法用于剔除无效仪器, 最大允许比例为 50%。相比之下, MR-Egger 方法允许所有工具失效, 并通过检查截距项来评估潜在的方向性多效性, 加权模式则作为前三种方法的补充。IVW 模型的异质性使用 Cochran's Q 检验进行评估, P 值小于 0.05 表示存在异质性。此外, 我们还评估了 IVs 的水平多效性水平。我们进行了 Leave-one-out 剔除分析, 以评估单个 SNP 对结果的影响。

进一步地, 在本研究中还采用中介 MR 分析研究脂质谱(LDL-c、HDL-c、TC、TG、Apo-A 和 Apo-B)在干果和油性鱼类摄入与 EMs 之间关系中的潜在中介作用。中介 MR 分析的原理如图 1 所示。在中介 MR 分析中,  $\beta_a$  是饮食对中介的影响,  $\beta_b$  是中介对 EMs 的影响,  $\beta_c$  则表示饮食对 EMs 的总效应(Total effect, TE),  $\beta_c'$  表示饮食对 EMs 的直接效应(Direct effect, DE) ( $\beta_c' = \beta_c - \beta_a * \beta_b$ )。我们通过将间接效应(IE) ( $\beta_a * \beta_b$ )除以总效应( $\beta_c$ ), 使用系数和多变量 delta 方法的乘积量化饮食因素通过中介对 EMs 的间接影响。

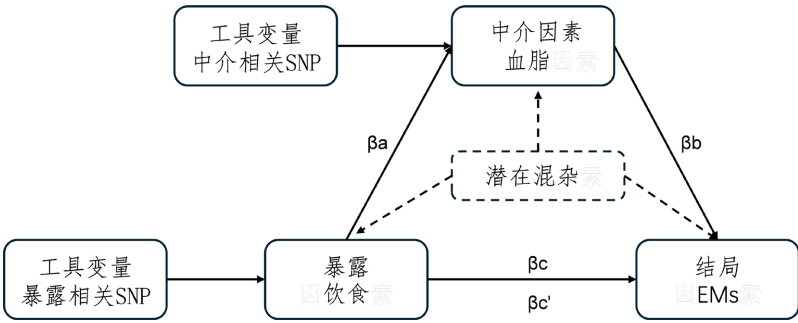


Figure 1. Schematic diagram of the principle of mediated Mendelian randomization  
图 1. 中介孟德尔随机化原理示意图

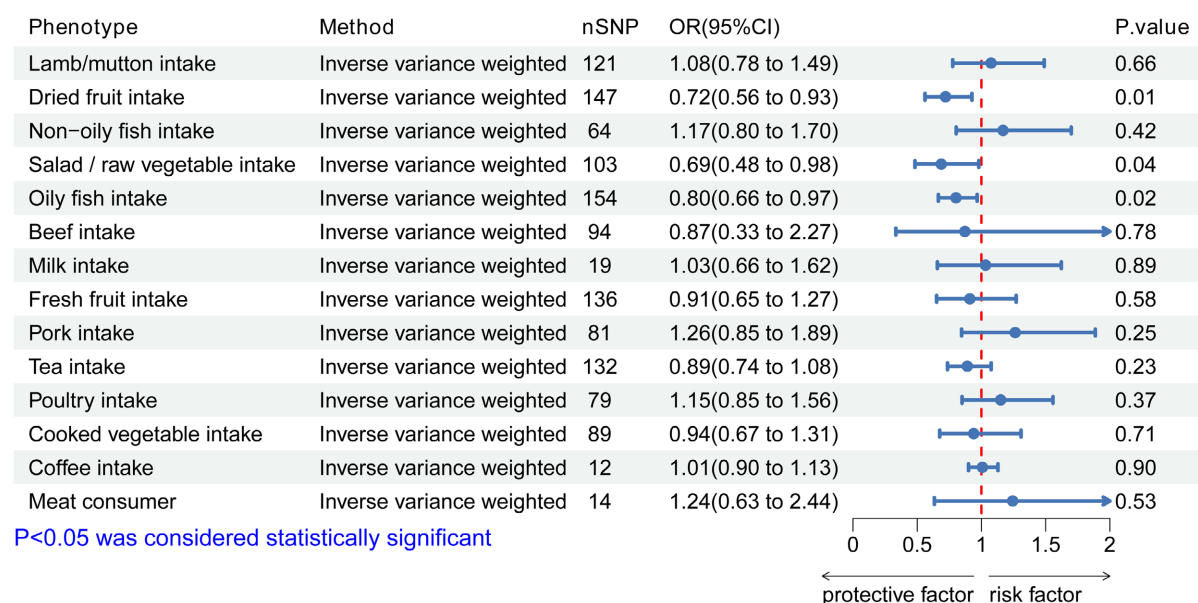
本研究使用 R 软件(4.2.0 版)以及 TwoSampleMR 软件包进行分析。采用的显著性水平为  $P < 0.05$ , MR 估计值以概率比(OR)和 95%置信区间(CI)表示。

## 3. 结果

在这项研究中, 我们调查了 14 种不同饮食暴露因素与 EMs 之间的因果关系。表 1 显示了 14 种饮食因素的基线数据特征。以 IVW 法为主要的研究方法, 共发现 2 种显著的因果关系( $P < 0.05$ )。我们发现,

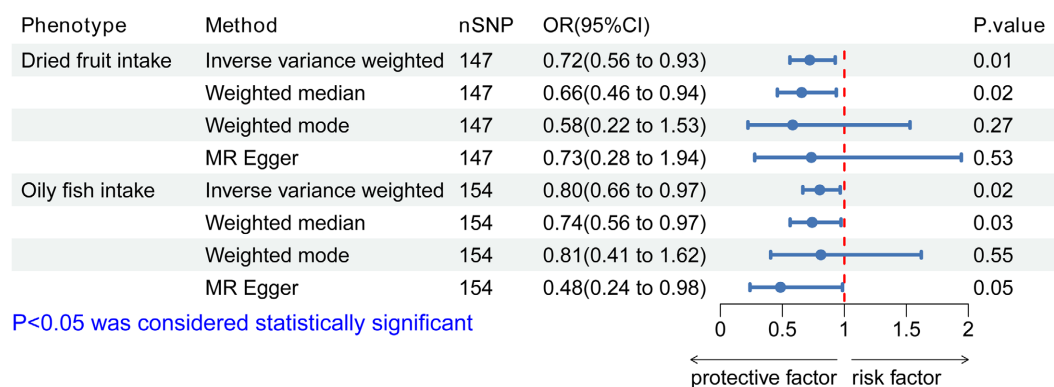
干果摄入量与 EMs 风险的降低有明显关联( $OR = 0.72 (0.56 \sim 0.93)$ ,  $P = 0.01$ )。此外, 我们还发现油性鱼类摄入量是 EMs 的保护性因素( $OR = 0.80 (0.66 \sim 0.97)$ ,  $P = 0.02$ )。然而, 我们并未发现牛肉摄入量、咖啡摄入量、熟蔬菜摄入量、新鲜水果摄入量、羊肉/羊肉摄入量、肉类消费量、牛奶摄入量、非油性鱼类摄入量、猪肉摄入量、家禽摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量、茶摄入共 13 种饮食因素与 EMs 之间存在因果关系( $P > 0.05$ ), 结果如图 2 所示。

为了确保结果的稳定性, 我们对干果和油性鱼类摄入与 EMs 之间进行敏感性分析。Cochran's Q 检验显示, 干果摄入与 EMs 之间存在异质性( $P = 0.02$ ), 但油性鱼类与 EMs 之间不存在显著异质性( $P = 0.80$ )。尽管干果摄入相关 IVs 存在异质性, 但 Weight median 分析方法(图 3)仍显示干果摄入与 EMs 之间存在显著的因果关系( $OR = 0.66 (0.46 \sim 0.94)$ ,  $P = 0.02$ ), 这表明 MR 分析结果不受异质性的影响。水平多效性显示干果摄入( $P = 0.97$ )、油性鱼类摄入( $P = 0.15$ )与 EMs 之间的 IVs 不存在水平多效性。Leave-one-out 剔除分析同样表明在剔除单个 SNP 后干果和油性鱼类摄入与 EMs 的因果关系仍存在。以上敏感性分析表明, 干果和油性鱼类与 EMs 之间的因果关系具有稳健性。



**Figure 2.** Forest plot of causal associations between genetically predicted dietary factors and EMs

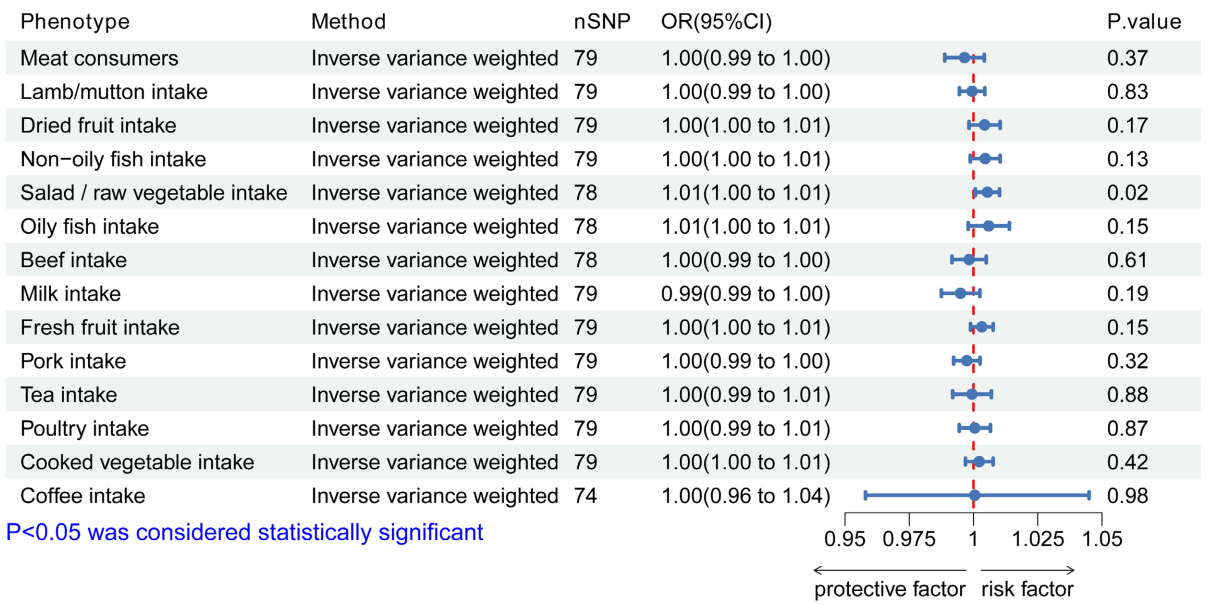
**图 2.** 基因预测的饮食因素与 EMs 之间因果关联森林图



**Figure 3.** Forest plot of genetically predicted causal associations between dried fruit and oily fish intake and EMs

**图 3.** 基因预测的干果和油性鱼类摄入与 EMs 之间因果关联森林图

为了避免反向因果关系对本研究的干扰, 我们将 EMs 作为暴露将 14 种饮食作为结局进行反向 MR 分析(图 4)。反向 MR 分析显示 EMs 似乎与蔬菜的摄入增加相关(OR = 1.01 (1.00~1.01), P = 0.02), 然而并未发现 EMs 与干果摄入和油性鱼类摄入之间存在反向因果关系。这表明, 干果摄入和油性鱼类摄入与 EMs 之间不受反向因果关系的影响。

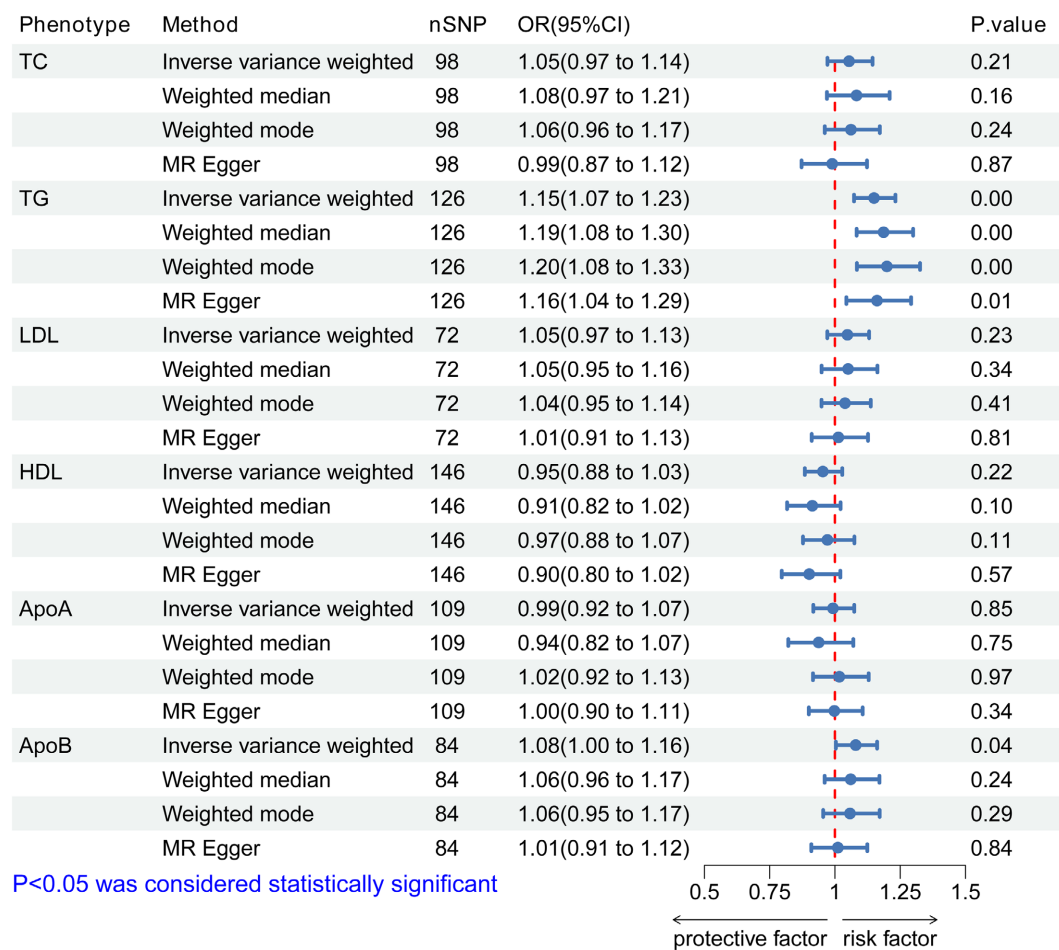


**Figure 4.** Forest plot of causal association between genetically predicted EMs and dietary factors  
**图 4.** 基因预测的 EMs 与饮食因素之间因果关联森林图

既往观察性研究表明血脂似乎在 EMs 的发生发展中起作用, 而血脂同样作为饮食干预的一个重要身体成分是否在与 EMs 之间起到中介作用呢? 为了明确这一问题, 我们首先将血脂水平作为暴露, 将 EMs 作为结局开展 MR 分析以探究血脂水平与 EMs 之间的因果关系。MR 结果显示 TG (OR = 1.15 (1.07~1.23), P < 0.01)和 Apo B (OR = 1.08 (1.00~1.16), P = 0.04)水平与 EMs 发生风险升高有因果关系。然而 TC (P = 0.21)、LDL-c (P = 0.23)、HDL-c (P = 0.22)和 Apo A (P = 0.85)与 EMs 之间未显示具有显著因果关系(图 5)。敏感性分析显示, TG 和 Apo B 对 EMs 不存在异质性和水平多效性, 且反向 MR 分析未显示 EMs 能影响血脂水平。

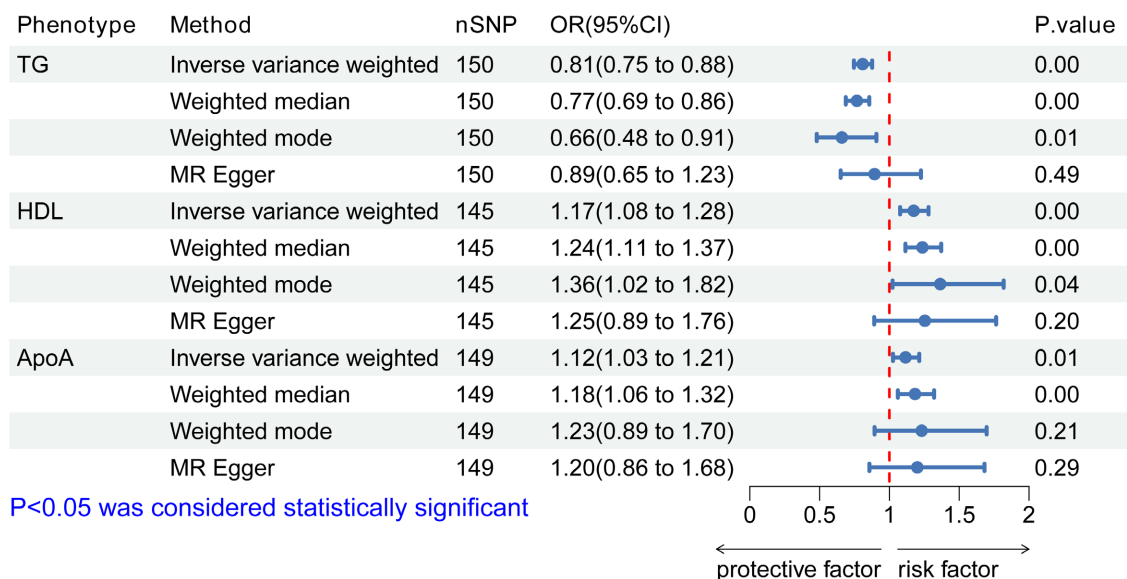
进一步地, 我们利用 MR 分析探究干果摄入和油性鱼类摄入对血脂水平的影响。MR 分析显示, 干果摄入可以降低 TG (OR = 0.81 (0.75~0.88), P < 0.01)水平同时可以升高 HDL-c (OR = 1.17 (1.08~1.28), P < 0.01)和 Apo A (OR = 1.12 (1.03~1.21), P = 0.01)水平(图 6)。类似地, 我们发现油性鱼类摄入同样可以降低 TG (OR = 0.86 (0.81~0.91), P < 0.01)水平同时可以升高 HDL-c (OR = 1.15 (1.08~1.23), P < 0.01)和 Apo A (OR = 1.07 (1.00~1.14), P = 0.04)水平(图 7)。敏感性分析显示, 干果摄入和油性鱼类摄入均不存在异质性和水平多效性。

上述双样本 MR 分析表明, 干果摄入和油性鱼类摄入可能通过降低 TG 水平进而降低 EMs 的发生风险, 为了证实 TG 在饮食和 EMs 之间的中介效应, 我们利用中介 MR 分析对饮食、TG 和 EMs 三者之间中介效应及其占比。中介 MR 分析表明, 干果摄入对 EMs 的总效应(TE)为-0.33, 直接效应(DE)为-0.30, 而干果摄入通过 TG 作为中介对 EMs 的间接效应(IE)为-0.03, TG 在其中的中介比例为 9%且中介效应应具有统计学意义(P = 0.001)。同样地, 中介 MR 分析也表明, 油性鱼类摄入对 EMs 的 TE 为-0.22, DE



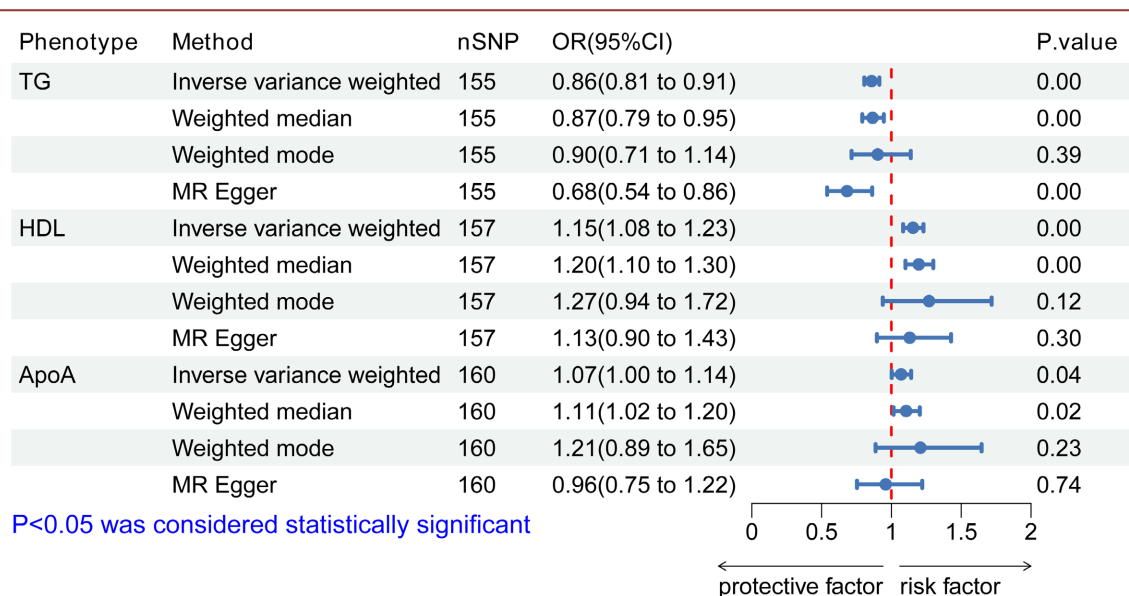
**Figure 5.** Forest plot of causal association between genetically predicted blood lipid levels and EMs

**图 5.** 基因预测的血脂水平与 EMs 之间因果关联森林图



**Figure 6.** Forest plot of the causal association between genetically predicted dried fruit intake and blood lipids

**图 6.** 基因预测的干果摄入与血脂之间因果关联森林图



**Figure 7.** Forest plot of genetically predicted causal association between oily fish intake and lipids

**图 7.** 基因预测的油性鱼类摄入与血脂之间因果关联森林图

为-0.20, 而油性鱼类摄入通过 TG 作为中介对 EMs 的 IE 为-0.02, TG 在其中的中介比例为 10%且中介效应具有统计学意义( $P = 0.002$ )。

#### 4. 讨论

饮食因素可以调节类固醇激素代谢、影响肌肉收缩、调节炎症、氧化应激和月经周期, 从而在 EMs 的发生发展中起到重要作用[10]。本研究发现干果和油性鱼类摄入是 EMs 的保护性因素, 可降低 EMs 发生的风险。干果中丰富的膳食纤维可能通过多重途径影响雌激素代谢: ①促进肠道菌群介导的雌激素分解代谢, 降低循环雌激素水平; ②增加性激素结合球蛋白(SHBG)合成, 减少生物可利用雌激素; ③通过调节胆汁酸循环抑制雌激素的肠肝再吸收。这一机制与 EMs 的雌激素依赖性病理特征高度吻合。此外, 干果中高浓度的维生素 E、多酚类物质及硒元素具有强大的抗氧化能力[11]。子宫内膜异位微环境中活性氧(ROS)的过度产生已被证实可促进病灶血管生成和细胞增殖[12]。

油性鱼类富含的  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸(特别是 EPA 和 DHA)已被证实具有显著的抗炎作用。其通过竞争性抑制促炎性前列腺素 E2 和白三烯 B4 的合成[13], 同时促进消退素(resolvins)和保护素(protectins)等促消退介质的生成, 可能有效缓解 EMs 特征性的慢性炎症状态。值得注意的是, 近期研究发现子宫内膜异位病灶中环氧合酶-2 (COX-2)表达显著上调[14], 而  $\omega$ -3 脂肪酸可能通过下调 COX-2 通路发挥治疗作用。

与血脂水平相关的 MR 分析显示, TG 水平升高( $OR = 1.15$ ,  $P < 0.01$ )和 Apo B 水平升高( $OR = 1.08$ ,  $P = 0.04$ )与 EMs 风险增加显著相关, 而 TC、LDL-c、HDL-c 和 Apo A 未显示显著影响。这一结果与既往研究一致, 表明 TG 可能是 EMs 的关键代谢风险因素。TG 可能通过以下机制促进 EMs 发生: 1. 炎症激活: 高 TG 水平可增加游离脂肪酸(FFAs)释放, 激活 Toll 样受体(TLR4)和核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通路, 促进促炎因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )分泌, 进而增强子宫内膜细胞的黏附与侵袭能力。2. 氧化应激: TG 代谢过程中产生的活性氧(ROS)可导致脂质过氧化, 损伤子宫内膜细胞 DNA, 促进异位病灶形成。3. 雌激素代谢调控: TG 水平升高可能影响雌激素的生物利用度, 因为脂蛋白(如 VLDL)可携带雌激素前体, 促进局部雌激素合成, 而雌激素是 EMs 的关键驱动因子。

此外, 我们的研究发现, 干果(OR = 0.81)和油性鱼类(OR = 0.86)摄入均可显著降低 TG 水平, 并降低 EMs 风险。干果富含  $\alpha$ -亚麻酸(ALA), 而油性鱼类富含二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。这些多不饱和脂肪酸(PUFA)可通过下调 SREBP-1c 抑制肝脏 TG 合成并通过激活 PPAR $\alpha$  促进脂肪酸  $\beta$  氧化。此外, EPA 和 DHA 还可减少 VLDL-c 分泌, 从而降低循环 TG 水平。除了 PUFA, 干果中可溶性膳食纤维可延缓肠道脂质吸收, 减少肝脏 TG 合成。另外, 干果中的维生素 E 和多酚类物质可减轻氧化应激, 间接改善脂代谢。

中介 MR 分析显示, TG 在干果和油性鱼类摄入与 EMs 关系中的中介比例分别为 9%和 10%, 这提示 TG 可能只是部分中介了饮食对 EMs 的影响, 表明 TG 是饮食影响 EMs 的重要但非唯一途径, 还有其他更重要的中介通路或机制未被发现。

本研究是首个利用 MR 分析从多角度探究饮食、脂质、EMs 三者之间因果关系的研究, 我们强调了 TG 在饮食和 EMs 之间的关键中介作用。本研究的意义在于为 EMs 提供饮食干预策略, 我们的研究表明, 增加干果和油性鱼类摄入可作为降低 TG、预防 EMs 的潜在措施。另外对 EMs 高风险女性(如家族史、不孕症患者)应监测 TG 水平, 必要时给予降脂干预。

然而, 本研究仍存在一定的局限性。首先, 研究对象基本上是欧洲血统的个体, 因此将研究结果外推到其他人可能受到一定的限制。其次, 由于数据库本身的限制, 在此 MR 分析中数据采集阶段无法进行人群的性别筛选, 可能对最终结果产生影响。但由于相关 SNP 不处于性染色体上, 性别对最终结果的影响较小。此外, 尽管 MR 方法可以有效控制混杂因素, 但仍可能存在一些未被发现的混杂因素, 例如生活方式、环境因素等, 这些因素可能同时影响饮食、血脂和 EMs 的风险。最后, 由于客观因素限制, 相关细胞和动物实验暂时无法开展, 因此进一步的实验和临床验证研究对于探索潜在的分子机制及深化临床意义至关重要。期待未来开展更多的干预试验并结合多组学整合分析探索饮食-代谢-生殖轴的相互作用, 为 EMs 的精准预防提供新策略。

## 5. 小结

本研究发现干果和油性鱼类的摄入与 EMs 发生风险降低有关, 血脂水平尤其是甘油三酯(TG)水平与 EMs 的发生风险增加有关, 且干果和油性鱼类对 EMs 的保护作用部分是通过降低 TG 水平实现的。这对拓展 EMs 疾病相关认知及指导日常干预具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B. and Santulli, P. (2019) Rethinking Mechanisms, Diagnosis and Management of Endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 666-682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>
- [2] Saunders, P.T.K., Whitaker, L.H.R. and Horne, A.W. (2024) Endometriosis: Improvements and Challenges in Diagnosis and Symptom Management. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101596. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101596>
- [3] Young, S.L. (2024) Nonsurgical Approaches to the Diagnosis and Evaluation of Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **121**, 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.020>
- [4] Dunneram, Y., Greenwood, D.C. and Cade, J.E. (2019) Diet, Menopause and the Risk of Ovarian, Endometrial and Breast Cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, **78**, 438-448. <https://doi.org/10.1017/s0029665118002884>
- [5] Li, Y., Li, S., Meng, X., Gan, R., Zhang, J. and Li, H. (2017) Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*, **9**, Article No. 728. <https://doi.org/10.3390/nu9070728>
- [6] Ballweg, M.L. (2005) Selected Food Intake and Risk of Endometriosis. *Human Reproduction*, **20**, 312-313. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh561>
- [7] Richmond, R.C. and Davey Smith, G. (2021) Mendelian Randomization: Concepts and Scope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a040501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040501>
- [8] Shi, Z., Zhao, Z., Zhu, P., An, C. and Zhang, K. (2023) Types of Milk Consumed and Risk of Essential Hypertension: A 2-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Journal of Dairy Science*, **106**, 4516-4523.

- <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22392>
- [9] Skrivankova, V.W., Richmond, R.C., Woolf, B.A.R., Yarmolinsky, J., Davies, N.M., Swanson, S.A., *et al.* (2021) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *JAMA*, **326**, 1614-1621. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18236>
  - [10] Abramiuk, M., Mertowska, P., Frankowska, K., Świechowska-Starek, P., Satora, M., Polak, G., *et al.* (2024) How Can Selected Dietary Ingredients Influence the Development and Progression of Endometriosis? *Nutrients*, **16**, Article No. 154. <https://doi.org/10.3390/nu16010154>
  - [11] Barnard, N.D., Holtz, D.N., Schmidt, N., Kolipaka, S., Hata, E., Sutton, M., *et al.* (2023) Nutrition in the Prevention and Treatment of Endometriosis: A Review. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article ID: 1089891. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1089891>
  - [12] Assaf, L., Eid, A.A. and Nassif, J. (2022) Role of AMPK/mTOR, Mitochondria, and ROS in the Pathogenesis of Endometriosis. *Life Sciences*, **306**, Article ID: 120805. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120805>
  - [13] Mozaffarian, D. and Wu, J.H.Y. (2011) Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *Journal of the American College of Cardiology*, **58**, 2047-2067. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.063>
  - [14] Lai, Z., Yang, H., Ha, S., Chang, K., Mei, J., Zhou, W., *et al.* (2019) Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 2783-2797. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35128>