·流行病与统计方法·

基于两样本孟德尔随机化探索血脂四项与子宫平滑肌瘤的因果关系

陈卓婷[1]，朱玲[2]

1.广州中医药大学，广东 广州 510405；2.广州中医药大学第一附属医院妇儿中心一妇科，广东 广州 510405

摘要：目的　采用两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析的方法研究血脂四项[甘油三酯(triglyceride，TG)、总胆固醇(total cholesterol，TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C)]与子宫平滑肌瘤(uterine leiomyoma，UL)的因果关系。**方法**　从 IEU open GWAS 数据库获取 UL 及血脂四项的全基因组关联研究(GWAS)数据，筛选出与血脂四项强相关的单核苷酸多态性作为工具变量，使用逆方差加权法(inverse variance weighted，IVW)等进行两样本 MR 分析。然后对血脂四项与 UL 进行反向 MR 分析以评估两者是否存在反向因果关系。**结果**　IVW 法显示 TG 与 UL 发病风险呈负相关(*OR*=0.996，95% *CI*：0.994～0.998，*P*<0.001)，HDL-C 与 UL 发病风险呈正相关（*OR*=1.002，95%*CI*：1.000～1.003，*P*=0.012)，TC、LDL-C 与 UL 发病无相关性(*P*>0.05)，反向 MR 分析未见血脂四项与 UL 存在反向因果关系(*P*>0.05)。以上的研究均未发现水平多效性(*P*>0.05)。**结论**　人体内 TG 的水平与 UL 的发病呈负相关，HDL-C 的水平与 UL 的发病呈正相关，血脂四项与 UL 不存在反向因果关系。

关键词：孟德尔随机化；子宫平滑肌瘤；甘油三酯；高密度脂蛋白胆固醇

中图分类号：R737.33　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1003-8507(2025)01-1-07

DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202406005

Exploring the causal relationship between four lipid parameters and uterine leiomyoma based on two-sample Mendelian randomization

CHEN Zhuo-ting*, ZHU Ling

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: Objective To investigate the causal relationship between four lipid parameters—triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)—and uterine leiomyoma (UL) using a two-sample Mendelian randomization (MR) analysis approach. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data for UL and the four lipid parameters were obtained from the IEU open GWAS database. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) strongly associated with the lipid parameters were selected as instrumental variables. Two-sample MR analyses were conducted using methods such as inverse variance weighted (IVW) analysis. Subsequently, reverse MR analysis was performed to assess whether there was a reverse causal relationship between the lipid parameters and UL. **Results** The IVW method indicated a negative correlation between TG and the risk of UL (*OR*=0.996, 95%*CI*: 0.994-0.998, *P*<0.001) and a positive correlation between HDL-C and the risk of UL (*OR*=1.002, 95%*CI*: 1.000-1.003, *P*=0.012). No correlation was found between TC or LDL-C and the incidence of UL (*P*>0.05). Reverse MR analysis did not reveal any reverse causal relationship between the lipid parameters and UL (*P*>0.05). No horizontal pleiotropy was detected in the above studies (*P*>0.05). **Conclusion** The level of TG in the body is negatively correlated with the incidence of UL, while the level of HDL-C is positively correlated with the incidence of UL. There is no reverse causal relationship between the four lipid parameters and UL.

Keywords: Mendelian randomization; Uterine leiomyoma; Triglycerides; High-density lipoprotein cholesterol

基金项目：国家自然科学基金项目(82174418)；广东省基础与应用基础研究基金项目（省企联合基金)(2022A1515220084)；罗颂平全国名老中医药专家传承工作室（国中医药人教函〔2022〕75 号)；罗颂平全国名中医工作室(国中医药人教发〔2022〕5 号)

作者简介：陈卓婷(1998—)，女，硕士在读，研究方向：中西医结合防治妇科疾病

通信作者：朱玲，E-mail：2275898821@ qq.com

子宫平滑肌瘤(uterine leiomyoma，UL)是最常见的妇科良性肿瘤，育龄期女性的发病率达 20%～40%[1]。UL 不仅会引起月经过多、经期延长、性交不适、尿频、便秘等症状，还会影响育龄期女性的生育，引发不孕、自然流产等生殖问题，远期还可能导致子宫内膜癌等[1-2]。因 UL 而行子宫切除术占临床上

所有子宫切除术的 40%～60%，并同时占 18～44 岁年轻女性子宫切除术的 30%[3]。保留子宫的 UL 剔除术，术后存在复发的可能[1]。由此可见，UL 严重影响了女性的身心健康，因此，积极探索 UL 的危险因素并针对其进行预防，有望减少 UL 的发生，减轻个人和社会的负担。

血脂四项包括甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）以及低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）。有不少观察性研究发现血脂水平与 UL 的发病存在相关性。一项采用病例对照的研究发现，UL 患者的 TC 水平比对照组高，且随着 LDL-C 的升高，UL 的发病率也随之升高[4-5]。一项使用高效液相色谱质谱联用法的研究发现，初诊 UL、复发性 UL 和对照组相比，参与 TG 代谢的脂质、血浆胆固醇酯、血浆 TG 等物质的水平均存在显著差异[6]。也有病例对照研究发现，HDL-C 能促进 UL 的发病[7]。然而，观察性研究容易受环境等混杂因素及反向因果关系的干扰，进行因果推断的证据等级较差。随机对照试验是流行病学研究中进行因果推断较为准确的方法，但由于研究设计复杂、实施过程困难等原因，难以直接用于病因分析。

孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）分析是利用与暴露因素强相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）作为工具变量（instrumental variables，IVs），来评价暴露与结局之间因果关系的分析方法[8]。配子的形成遵循孟德尔随机分配定律，等位基因随机分配，与随机对照试验类似，故不会受到后天混杂因素的干扰，还能最大限度减少反向因果关系的存在。在现有的研究中，关于血脂四项与 UL 的 MR 分析研究较少，仅 Park 等人[9]把 TG 和 2 600 种疾病性状的表型进行 MR 分析，结果发现 TG 是 UL 的危险因素，但该研究未剔除弱 IVs，且未充分考虑到回文 SNP 对 MR 结果的影响。此外，目前尚未有研究对血脂四项中的 TC、HDL-C、LDL-C 与 UL 的因果关系进行分析。因此，本研究运用两样本 MR 分析方法，以 SNPs 作为 IVs，研究血脂四项与 UL 的因果关系，以期为 UL 的预防与治疗提供新依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用两样本 MR 分析方法来探讨血脂四项与 UL 的因果关系。利用血脂四项作为暴露因素，与血脂四项显著相关的 SNPs 作为 IVs，UL 为结局变量，剔除离群值后，运用两样本 MR 分析方法进行因果分析，并进行异质性检验和水平多效性分析等来验证因果关系的可靠性。其中，为了保证 MR 分析结果的准确性，本研究需要满足 3 个核心假设[8]：（1）关联性：SNPs 与血脂四项强相关；（2）排他性：SNPs 仅通过血脂四项对 UL 产生影响；（3）独立性：SNPs 与任何混杂因素之间不存在相关性。即 SNPs 与混杂因素是相互独立的。

1.2 数据来源 本研究数据均来源于 IEU open GWAS 数据库（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）。其中，UL 数据集样本量为 337 199 人，含 10 894 596 个 SNPs；TG 数据集样本量为 78 700 人，含 7 892 037 个SNPs；TC 数据集样本量为 115 078 人，含 12 321 875个 SNPs；HDL-C 数据集样本量为 403 943 人，含 12 321 875 个 SNPs；LDL-C 数据集样本量为 440 546 人，含 12 321 875 个 SNPs。见表 1。本项目已获得广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准（批准号：N0.JY2024-133）。

表 1 MR 分析的 GWAS 数据相关信息

Table 1 Information on GWAS data for MR analysis

变量	GWAS ID	年份（年）	人群	样本量（例）	SNPs 数量（个）
UL	ukb-a-522	2017	欧洲人	337 199	10 894 596
TG	ieu-b-4850	2022	欧洲人	78 700	7 892 037
TC	met-d-Total_C	2020	欧洲人	115 078	12 321 875
HDL-C	ieu-b-109	2020	欧洲人	403 943	12 321 875
LDL-C	ieu-b-110	2020	欧洲人	440 546	12 321 875

1.3 IVs 的筛选 为了确保本研究结论的全面性及准确性，采用以下质量控制步骤来选择最佳 IVs。首先，设置相关参数 $P<5\times10^{-8}$，以提取与血脂四项强相关的 SNPs。其次，去除连锁不平衡的 SNPs：通过设置遗传距离为 10 000 kb，R^2=0.001，来剔除遗传距离在 10 000 kb 范围内，且与显著 SNPs 的 $R^2>0.001$ 的 SNPs，以保证 IVs 之间的相互独立性。另外，为了保证研究结果的可靠性，MR 分析前需要剔除弱工具变量，它是指与暴露因素不具有强相关性但会影响 MR 分析结果的准确性的一类 IVs[8]，具体使用 F 检验来评估弱工具变量，剔除 $F<10$ 的 SNPs。通过上述步骤，可以从血脂四项的数据集里提取出最佳 SNPs，接着与 UL 数据集合并，同时剔除具有回文结构的 SNP。最后，利用 MR-PRESSO（MR pleiotropy residual

sum and outlier, MR-PRESSO)进行离群值检验，评估离群值对暴露与结局之间的影响，并剔除离群值。

1.4　MR 分析　采用 R 4.3.2 版本中的 Two Sample MR 包进行 MR 分析，用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）作为评估因果效应的主要方法，采用加权中位数法（weighted median estimator，WME）、MR-Egger 回归法（mendelian randomization egger regression，MR-Egger）、简单模式（simple mode）和加权模型（weighted mode）作为辅助方法。IVW 法通过汇总基因数据，合并每个 SNP 的 Wald 估计值来获得总体因果效应值，若数据存在异质性，则采用随机效应模型，反之则采用固定效应模型。IVW 分析中，设定检验水准 α=0.05，P<0.05 的结果被认为具有统计学显著性，则表明本研究中暴露因素与结局因素存在因果关系。OR 值>1 时，表明暴露因素与结局因素之间存在正相关关系，反之则存在负相关关系。

1.5　可靠性检验　此外，为了验证结果的可靠性，本研究将进行异质性分析、水平多效性分析以及敏感性分析。采用 IVW 法的 Cochran Q 检验来判断是否存在异质性，若 Cochran Q 检验中 P>0.05，则认为数据不存在异质性。漏斗图也可用于检测数据的异质性，如果两边图形中的 SNPs 大致对称，那么可认为本研究不存在异质性。水平多效性分析采用 MR-Egge 截距法进行检测，若 P>0.05，则认为数据不存在水平多效性。采用留一法进行敏感性分析，对 SNPs 逐一剔除，观察效应值是否发生较大的改变，以此来检验研究结果是否受单个 SNP 的影响较大，以推断结果的稳定性。

1.6　反向 MR 分析　为了使研究结果更可靠、全面，本研究利用相同的方法，对血脂四项与 UL 进行反向 MR 分析。将 UL 作为暴露因素，血脂四项作为结局因素，进行 MR 分析，以探究血脂四项与 UL 是否存在反向因果关系。

2　结　果

2.1　IVs 的筛选结果　经过设置相关参数 $P<5\times10^{-8}$、去除连锁不平衡以及弱工具变量后，从 TG 数据集、TC 数据集、HDL-C 数据集和 LDL-C 数据集各筛选出 44、62、353 和 175 个 SNPs，经过与 UL 数据集合并整理及删除回文 SNPs 后，最终各得到 35、55、310 和 157 个 SNPs，并且经 MR-PRESSO 检验均未发现离群值。其中，从 TG 数据集发现并删除了 7 个回文 SNPs，分别为 rs1471251、rs4711750、rs5112、rs59347135、rs7008241、rs7783857、rs964184；从 TC 数据集发现并删除 1 个回文 SNP（rs12027110）；从 HDL-C 数据集发现并删除了 9 个回文 SNPs，分别为 rs10119644、rs10901802、rs1125873、rs12044156、rs12588117、rs1281959、rs133015、rs2588859、rs407133；从 LDL-C 数据集发现并删除了 3 个回文 SNPs，分别是 rs28601761、rs4782568、rs990619。

2.2　MR 分析　MR 分析中 IVW 法显示，TG、HDL-C 与 UL 发病风险存在因果关系，见表 2。其中，TG 与 UL 发病风险呈负相关（OR=0.996，95%CI：0.994 ~ 0.998，P<0.001），HDL-C 与 UL 发病风险呈正相关（OR=1.002，95%CI：1.000 ~ 1.003，P=0.012）。且其余四种 MR 分析的方法与 IVW 法趋势相同，见图 1。而 TC、LDL-C 与 UL 的 MR 分析中 IVW 法 P 值均>0.05，不具有统计学意义，表明 TC、LDL-C 两者与 UL 发病风险不存在因果关系。

表 2　MR 分析的 IVW 法结果

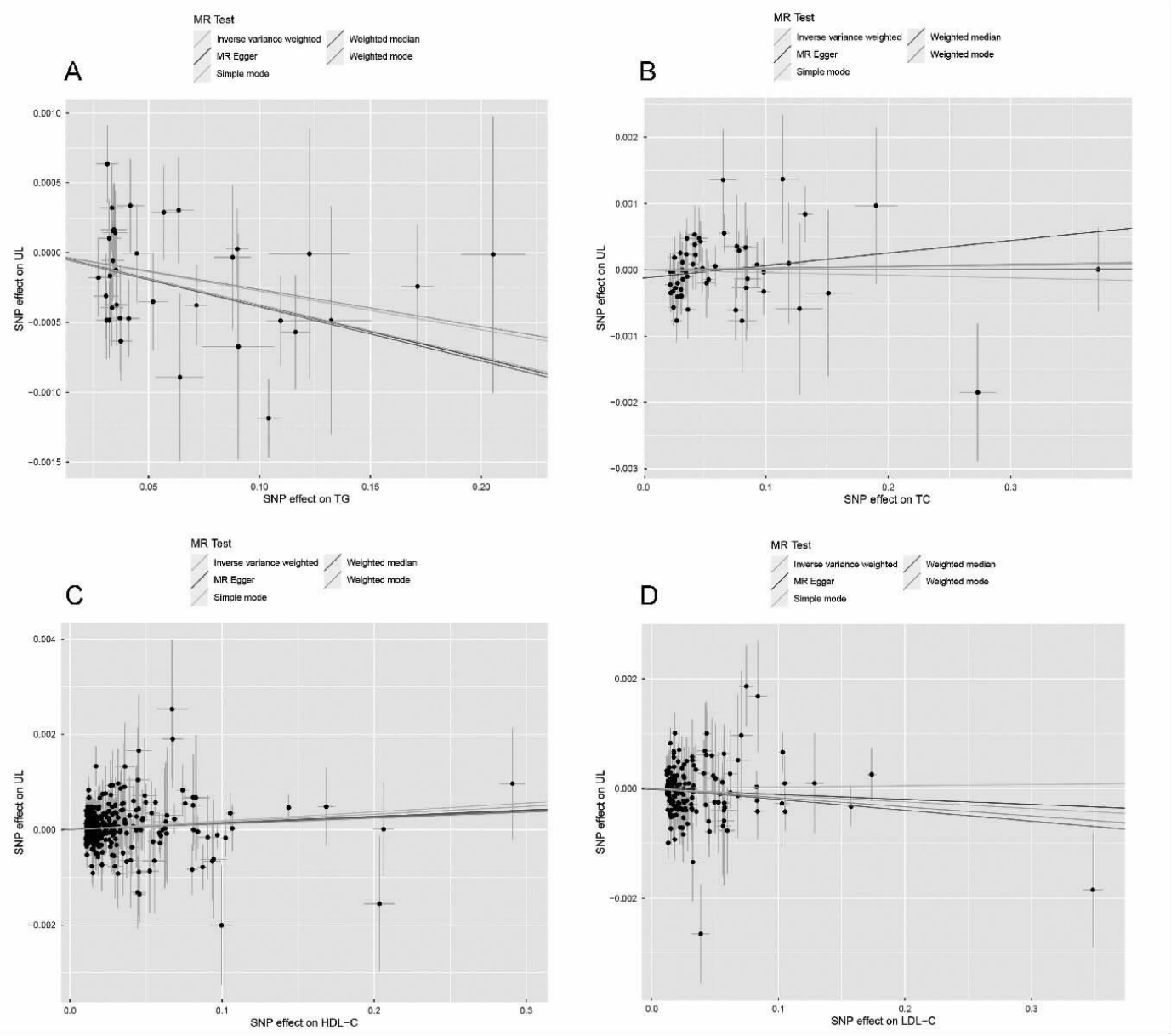
Table 2　IVW results of MR analysis

暴露因素	SNPs 数目	β	s	P 值	OR 值(95%CI)
TG	35	−0.004	0.001	<0.001	0.996(0.994 ~ 0.998)
TC	55	<0.001	0.001	0.791	1.000(0.999 ~ 1.002)
HDL-C	310	0.002	0.001	0.012	1.002(1.000 ~ 1.003)
LDL-C	157	−0.001	0.001	0.151	0.999(0.997 ~ 1.000)

2.3　可靠性检验　异质性分析中的 Cochran Q 检验、水平多效性分析结果见表 3。由表 3 可知，血脂四项 Cochran Q 检验 P 值均>0.05，表示研究数据不存在异质性。而 MR-Egger 回归截距均<0.001，P 值均>0.05，说明 SNPs 不存在水平多效性，MR 分析结果可靠。另外，漏斗图结果显示纳入的 SNPs 具有对称性，也表明研究不存在异质性，见图 2。敏感性分析见图 3，留一法结果发现，依次剔除 TG、HDL-C 以及 LDL-C 数据中的 SNPs，剩余 SNPs 的效应值均与总的 MR 分析值相近，且均在无效线一侧，说明 MR 分析结果稳健。而 TC 数据中有 2 个 SNPs 在无效线的另一侧，但 MR-PRESSO 分析中并未发现 TC 数据有离群值，故未予剔除这 2 个 SNPs。

2.4　反向 MR 分析　将 UL 作为暴露因素，设置相关性参数 $P<5\times10^{-8}$，遗传距离为 10 000 kb，R^2=0.001 以及剔除弱工具变量后发现有效 SNPs 较少，故设置

相关性参数 $P<5\times10^{-5}$，余筛选条件不变，可得到 38 个 SNPs，经 MR 分析后发现结果均无统计学意义，表明血脂四项与 UL 不存在反向因果关系。在异质性分析中，UL 与 HDL-C 数据的结果存在潜在异质性（P=0.002）。当存在异质性时，IVW 法会使用随机效应模型来分析。而水平多效性分析结果的 P 值均＞0.05，表明数据均不存在水平多效性，综上可认为结果可靠。



注：结局因素为 UL；图 A 暴露变量为 TG；图 B 暴露变量为 TC；图 C 暴露变量为 HDL-C；图 D 暴露变量为 LDL-C。

图 1　MR 分析散点图

Figure 1　MR analysis scatter plot

表 3　异质性分析与水平多效性分析

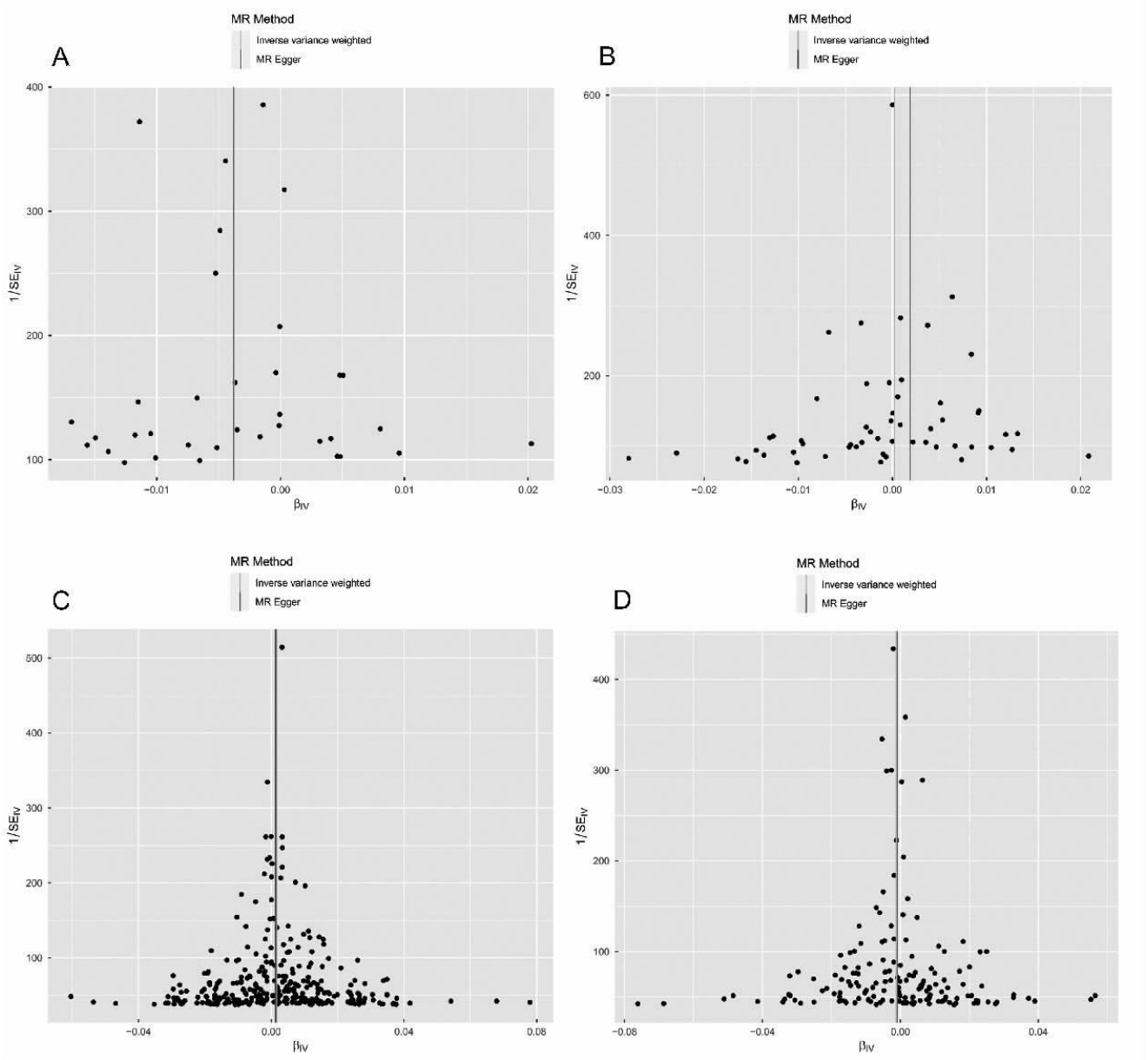
Table 3　Heterogeneity analysis and horizontal pleiotropy analysis

暴露因素	Cochran Q 检验		MR-Egge 截距法	
	检验统计量	P 值	截距	P 值
TG	43.096	0.136	5.60×10^{-6}	0.964
TC	57.085	0.361	-1.20×10^{-4}	0.125
HDL-C	276.130	0.911	1.11×10^{-5}	0.706
LDL-C	184.015	0.062	-1.44×10^{-5}	0.751

3　讨　论

本研究利用 GWAS 数据库中 UL 与血脂四项的数据，使用 MR 分析后发现 TG 是 UL 发病的保护因素，与 UL 的发病成负相关；HDL-C 是 UL 的危险因素，与 UL 的发病成正相关。TC 及 LDL-C 与 UL 发病无相关性。

TG 具有合成细胞膜、储存能量、保温以及激素样信号传导的作用，还参与炎症产生、血栓形成的过程[10-11]。TG 降低 UL 发病风险的具体机制尚未明确。目前已知雌激素水平与 UL 的发病密切相关，可能与雌激素能促进生长因子、细胞因子和趋化因子等的合



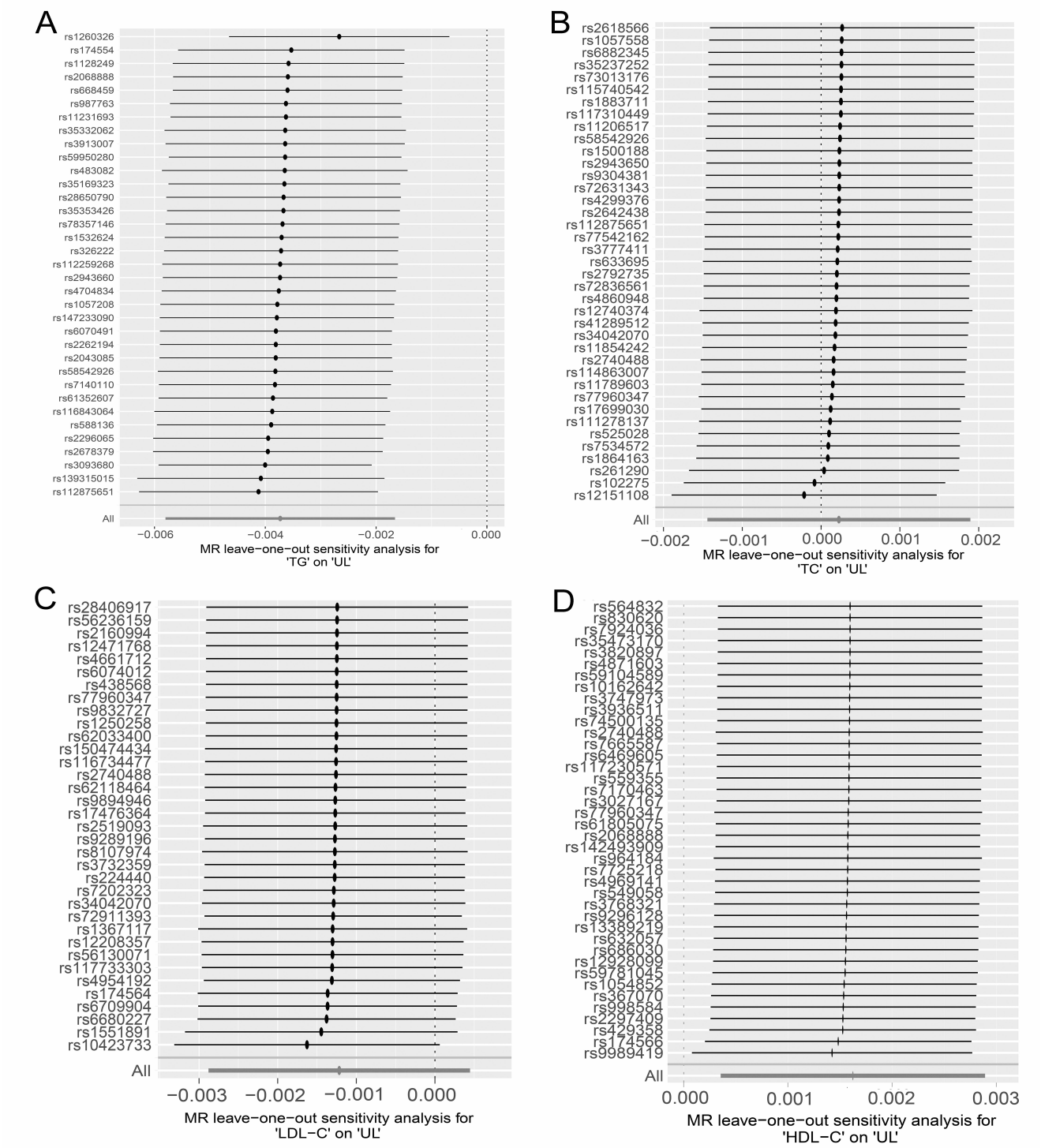
注：结局因素为 UL；图 A 暴露变量为 TG；图 B 暴露变量为 TC；图 C 暴露变量为 HDL-C；图 D 暴露变量为 LDL-C。

图 2　MR 分析漏斗图

Figure 2　Funnel diagram of MR analysis

成相关[12]。有研究发现，雌激素浓度的下降与 TG 水平的升高有关[13]，但更多的研究关注雌激素水平的下降会导致 TG 的升高[14]。有研究发现绝经后女性的 TG 水平随着年龄的增长而升高，且比同年龄段的男性升高速度更快，这也说明 TG 水平与雌激素水平相关[15]。MR 分析可以在一定程度上确定二者间的因果关系。本研究中我们认为 TG 可能是 UL 的保护因素，可能是由于体内 TG 水平降低，促进了女性患者的雌激素分泌，进而导致了 UL 的发生。但是目前的研究对脂类影响雌激素的关注较少，结果有待实验验证。已发表的另一项 TG 与 UL 的 MR 分析结果[9]与本研究不同，可能与未剔除弱工具变量及回文 SNP 有关，且研究选取的样本不同亦可能导致结果的差异。

HDL-C 主要由肝脏合成，因其具有降低胆固醇、保护内皮细胞，从而降低动脉粥样硬化发病率的作用而引起广泛的关注。除此之外，HDL-C 还参与了机体许多其他的新陈代谢的过程，包括炎症、氧化应激等[16]。一项病例对照研究发现，与无 UL 对照组对比，患有 UL 女性的血清 HDL-C 水平显著升高，且最大肌瘤体积与 HDL-C 水平呈显着正相关[17]，与本研究结果相似。在具体机制上，UL 中 PI3K/AKT 通路蛋白和靶标的激活比正常子宫肌层更显著，表明了 UL 的发生与 PI3K/AKT 信号传导相关[18]。此外，有研究在培养 UL 和正常子宫肌层的细胞时，发现 PI3K 是雌激素依赖性细胞生长所必需的；而在体外实验中，AKT 抑制剂可限制 UL 的生长以及促进细胞的死亡[19]。子宫肌层中存在三种不同的 TGF-β 亚型（TGF-β1、2、3）[19-20]，TGF-β 信号的激活会导致平滑肌细胞增殖



注：结局因素为 UL；图 A 暴露变量为 TG；图 B 暴露变量为 TC；图 C 暴露变量为 LDL−C；图 D 暴露变量为 HDL−C；图 B、C、D 因数据量大，仅截取部分展示。

图 3　留一法敏感性分析

Figure 3　Leave−one−out sensitivity analysis results

和细胞外基质沉积[21]，且用 TGF−β 处理 UL 细胞后可增加细胞中的纤维连接蛋白并促进细胞增殖[19]。因此，结合上述的研究结果，本研究认为 HDL−C 可能是通过激活 PI3K/AKT 通路来诱导 TGF−β 的表达，从而促进了 UL 的发病。

一项观察性研究发现，UL 组 TC 及 LDL−C 水平比对照组高，表明了 TC 与 LDL−C 可能与 UL 发病相关[4−5]，这与本研究的结果不同，可能是因为观察性研究无法避免混杂因素干扰所致的。MR 分析是从遗传学的角度评估暴露因素与结局因素之间的因果关系，本研究使用遗传变异作为 IVs，通过研究血脂四项与 UL 之间的双向因果关系，可以更大程度的减少环境、生活方式等混杂因素的干扰。除此之外，本研究采用 GWAS 数据库中的人群数据，样本量大，并对 IVs 进

行了严格的筛选，还进行了可靠性检验如异质性分析、水平多效性分析及敏感性分析等，能够确保结果的准确性；最后还进行了反向 MR 分析，证明血脂四项与 UL 不存在反向因果关系，避免了反向因果的干扰，使结果更具有可靠性。

除此之外，本研究尚存在一定的局限性。因本研究的数据来源是欧洲人群，虽减少了异质性，但结果无法推广到其他人群或种族；另外，本研究数据未对年龄、体重进行分层，无法推断血脂四项与 UL 的非线性关系。因此，未来需要进行更大的样本量以及更细分层的 MR 研究或随机对照试验，以获得更准确可靠的结果。

综上，本研究通过两样本 MR 分析的方法对血脂四项与 UL 进行了因果关系的探讨，认为 TG 是 UL 发病的保护因素，HDL-C 是 UL 发病的危险因素，TC、LDL-C 与 UL 发病无相关性。这可为今后对 UL 发病因素的进一步研究提供参考依据，有望为疾病的预防和临床治疗提供新思路。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Ahmad A, Kumar M, Bhoi NR, et al. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies [J]. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 2023, 34 (3): 291-310.

[2] Guo JZ, Wu QJ, Liu FH, et al. Review of mendelian randomization studies on endometrial cancer [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 783150.

[3] Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids[J]. Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018, 46: 3-11.

[4] Jasti P, Kumari S, Singh S, et al. Serum versican as a potential biomarker in patients with uterine fibroids: A study from Eastern India[J]. J Family Med Prim Care, 2023, 12(8): 1704-1709.

[5] Afrin S, El Sabeh M, Miyashita-Ishiwata M, et al. Simvastatin reduces plasma membrane caveolae and caveolin-1 in uterine leiomyomas[J]. Life Sciences, 2022, 304: 120708.

[6] Tonoyan NM, Chagovets VV, Starodubtseva NL, et al. Alterations in lipid profile upon uterine fibroids and its recurrence [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 11447.

[7] He Y, Zeng Q, Li XH, et al. The association between subclinical atherosclerosis and uterine fibroids [J]. PLOS One, 2013, 8 (2): e57089.

[8] Nguyen K, Mitchell BD. A guide to understanding mendelian randomization studies [J]. Arthritis Care & Research, 2024, 76(11): 1451-1460.

[9] Park JK, Bafna S, Forrest IS, et al. Phenome-wide Mendelian randomization study of plasma triglyceride levels and 2600 disease traits[J]. eLife, 2023, 12: e80560.

[10] Wulff AB, Nordestgaard BG. Lipids and lipoproteins [J]. Danish Medical Journal, 2023, 70(7): A03230185.

[11] Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation[J]. Nature Immunology, 2020, 21(1): 30-41.

[12] Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98 (3): 921-934.

[13] Korljan B, Bagatin J, Kokić S, et al. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women [J]. Medical Hypotheses, 2010, 74 (1): 162-163.

[14] Li JM, Sun HL, Wang Y, et al. Apolipoprotein C3 is negatively associated with estrogen and mediates the protective effect of estrogen on hypertriglyceridemia in obese adults [J]. Lipids in Health and Disease, 2023, 22(1): 29.

[15] Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, et al. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions[J]. Maturitas, 2015, 81(1): 62-68.

[16] Von eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance[J]. European Heart Journal, 2023, 44(16): 1394-1407.

[17] Sersam LW, Shaymaa A.Study of lipid profile in patients with uterine fibroid [J]. The Iraqi Postgraduate Medical Journal, 2012, 11 (2): 5-11.

[18] Afrin S, Ramaiyer M, Begum UAM, et al. Adipocyte and adipokines promote a uterine leiomyoma friendly microenvironment[J]. Nutrients, 2023, 15(3): 715.

[19] Kiesler ZG, Hunter MI, Balboula AZ, et al. Periostin's role in uterine leiomyoma development: a mini-review on the potential periostin poses as a pharmacological intervention for uterine leiomyoma [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2024, 309(5): 1825-1831.

[20] Miyashita-Ishiwata M, El Sabeh M, Reschke LD, et al. Hypoxia induces proliferation via NOX4-Mediated oxidative stress and TGF-β3 signaling in uterine leiomyoma cells [J]. Free Radical Research, 2022, 56(2): 163-172.

[21] Shukla R, Arshee MR, Laws MJ, et al. Chronic exposure of mice to phthalates enhances TGF beta signaling and promotes uterine fibrosis[J]. Reproductive Toxicology, 2023, 122: 108491.

收稿日期：2024-06-01