

·临床与预防·

# 丙氨酸氨基转移酶水平与子宫平滑肌瘤的 潜在因果关联分析

栗艳林, 肖谈如, 申景欣, 胡媛, 程利, 殷玲, 魏馨  
南华大学附属长沙中心医院妇产科, 湖南 长沙 410004

**摘要:** **目的** 子宫平滑肌瘤 (uterine leiomyomata, UL) 为育龄期女性常见良性肿瘤。丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 与代谢及内分泌异常相关, 但其与 UL 的因果关系尚不明确。本研究利用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析, 评估 ALT 与 UL 之间的潜在关联。**方法** 基于欧洲人群全基因组关联研究汇总数据, 采用两样本 MR 评估 ALT 与 UL 风险的因果关联。先行单变量 MR, 再构建多变量孟德尔随机化 (multivariable Mendelian randomization, MVMR), 分别调整身体质量指数 (body mass index, BMI)、血压、血糖、血脂、性激素结合球蛋白及生活方式因素以估计 ALT 的独立效应; 同时开展反向 MR 验证方向性, 并通过共定位分析检验关键基因座是否共享因果变异。**结果** 单变量 MR 显示遗传预测的 ALT 升高与 UL 风险增加相关 ( $OR=1.125, P=0.012$ ;  $OR=1.143, P=0.007$ )。MVMR 在调整多种代谢、激素及生活方式相关因素后, ALT 的正向效应仍保持稳健 ( $OR=1.110 \sim 1.139; P=0.008 \sim 0.045$ )。反向 MR 未支持 UL 对 ALT 的因果影响。共定位分析在 *HSPA4*、*ATF1* 等位点发现 ALT 与 UL 共享遗传变异的强证据 ( $PP.H4>0.8$ )。**结论** 本研究提供多层次遗传证据支持 ALT 升高可独立增加 UL 发生风险, 提示肝脏代谢异常可能通过激素代谢与代谢炎症通路参与 UL 发生。ALT 作为临床易获取指标, 具有潜在风险预测与早期预警价值。

**关键词:** 丙氨酸氨基转移酶; 子宫肌瘤; 孟德尔随机化分析; 多变量孟德尔随机化; 共定位分析

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)13-2479-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202512312

## Potential causal association between alanine aminotransferase levels and uterine leiomyoma

SU Yan-lin, XIAO Tan-ru, SHEN Jing-xin, HU Yuan, CHENG Li, YIN Ling, WEI Xin

Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Changsha Central Hospital, University of South China, Changsha, Hunan 410004, China

**Abstract:** **Objective** Uterine leiomyoma (UL) is a common benign tumor among women of reproductive age. Alanine aminotransferase (ALT) is closely linked to metabolic and endocrine dysregulation, but its causal relationship with UL remains unclear. This study used Mendelian randomization (MR) to assess the potential causal association between ALT and UL. **Methods** Using summary statistics from genome-wide association studies (GWAS) of European ancestry, we performed two-sample MR to evaluate the causal effect of ALT on UL risk. We first conducted univariable MR and then performed multivariable MVMR analyses adjusting for body mass index (BMI), blood pressure, glycemic traits, lipid profiles, sex hormone-binding globulin (SHBG), and lifestyle-related factors to estimate the independent effect of ALT. Reverse MR (UL→ALT) was applied to assess directionality. Colocalization analyses were further performed to test whether ALT and UL share causal variants at key loci. **Results** Univariable MR showed that genetically predicted higher ALT levels were associated with an increased risk of UL ( $OR=1.125, P=0.012$ ;  $OR=1.143, P=0.007$ ). In MVMR, the positive effect of ALT on UL remained robust after adjustment for multiple metabolic, hormonal, and lifestyle-related factors ( $OR=1.110-1.139; P=0.008-0.045$ ). Reverse MR provided no evidence supporting a causal effect of UL on ALT. Colocalization analyses identified strong evidence of shared causal variants between ALT and UL at loci including *HSPA4* and *ATF1* ( $PP.H4>0.8$ ). **Conclusion** This study provides multi-layered genetic evidence that elevated ALT independently increases the risk of UL, suggesting that hepatic metabolic dysfunction may contribute to UL development through pathways involving sex hormone metabolism and metabolic inflammation. As an easily accessible clinical marker, ALT may have potential value for risk prediction and early

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2025JJ80570, 2026JJ81703); 南华大学附属长沙中心医院院内项目 (YNKY202509)

作者简介: 栗艳林 (1986—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 子宫肌瘤, 子宫内膜异位症; 肖谈如 (1979—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇产科炎症与内分泌疾病; 栗艳林与肖谈如为共同第一作者

通信作者: 魏馨, E-mail: weixin1017a@163.com

warning of UL.

**Keywords:** Alanine aminotransferase; Uterine leiomyomas; Mendelian randomization analysis; Multivariable Mendelian randomization; Colocalization analysis

子宫平滑肌瘤(uterine leiomyomata, UL)是育龄妇女常见盆腔肿瘤,终身累积发病率达 70%~80%<sup>[1-2]</sup>。UL 为激素依赖性疾​​病,可致月经过多、贫血、慢性盆腔痛、不孕及不良妊娠结局,是子宫切除的重要原因<sup>[3-5]</sup>。其在大小、数量、细胞成分与生物学行为上高度异质<sup>[6-8]</sup>,提示存在多通路驱动与个体易感性。危险因素包括年龄、种族、肥胖、月经/生育史、家族史、高血压、维生素 D 缺乏、微生物组改变及内分泌干扰物暴露<sup>[9-13]</sup>。激素失衡被认为是子宫肌瘤发生发展的核心驱动力,雌激素与孕激素信号通过促进平滑肌细胞增殖及细胞外基质沉积发挥关键作用<sup>[7]</sup>。然而,单纯激素模型仍难以完全解释疾病的异质性。近年来研究提示,代谢及炎症因素亦参与 UL 的发生发展<sup>[14]</sup>。肝脏不仅是重要的代谢器官,同时也是内分泌调节枢纽,参与类固醇激素代谢与全身代谢稳态调控<sup>[15]</sup>。作为肝细胞损伤与代谢应激的标志物,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)升高通常反映肝脏代谢功能异常。肝脏功能受损可能影响性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)合成及

类固醇激素清除,进而改变循环游离雌激素水平<sup>[16]</sup>。因此,我们提出 ALT 所代表的“肝脏-代谢-生殖轴”失衡可能参与 UL 的发生。为克服观察性研究的混杂与反向因果,本研究基于全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS),以 ALT 相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为工具变量开展单变量孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR),并用多变量 MR(multivariable Mendelian randomization, MVMR)控制身体质量指数(body mass index, BMI)、血糖、血压、SHBG 等,估计 ALT 对 UL 风险的潜在独立因果效应;同时开展异质性与水平多效性敏感性分析,比较逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数、MR-Egger 回归等方法的一致性与稳健性,并在关键遗传位点结合贝叶斯共定位分析验证是否存在共享因果变异,从而增强因果推断的遗传学证据,为阐明 UL 发生的代谢-内分泌机制及未来风险分层研究提供理论依据。见图 1。

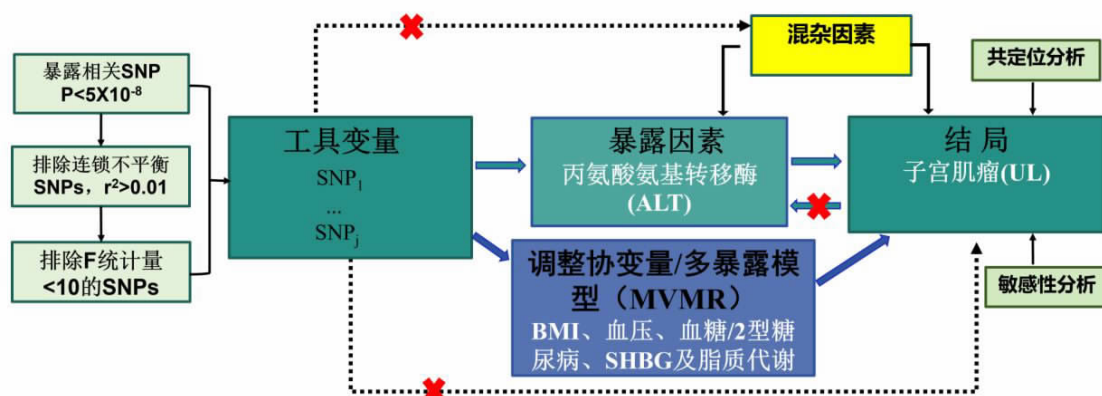


图 1 MR 研究的假设流程图

Figure 1 Hypothetical flowchart of MR study

## 1 资料与方法

**1.1 研究设计** 本研究采用两样本 MR 系统评估 ALT 与 UL 的因果关系。MR 方法基于三个核心假设:(1)相关性假设:工具变量(IVs)必须与暴露因素(ALT)显著相关;(2)独立性假设:IVs 不应与暴露-结局关系中的混杂因素相关;(3)排他性假设:IVs 仅通过暴露因素影响结局,而不存在水平多效性路径。为系统验证上述假设,本研究设计如下多层分析流程:(1)首先开展单变量 MR 估计 ALT 对 UL 的总体因果效应;(2)考虑 ALT 与代谢及内分泌因素(BMI、

血压、血糖、2 型糖尿病、SHBG 及脂质等)之间可能存在遗传相关性,进一步采用 MVMR,在同一模型中同时纳入 ALT 及协变量,以估计 ALT 对 UL 的独立因果效应并减少遗传共线性带来的偏倚;(3)同时进行反向 MR 检验 UL 是否反向影响 ALT 以明确因果方向;(4)为增强生物学可信度,在显著关联位点区域开展贝叶斯共定位分析,评估 ALT 与 UL 是否由同一因果变异驱动。通过以上实现因果效应、协变量调整、方向性与遗传学证据的多层稳健推断。

**1.2 数据来源** 本研究暴露、结局及协变量的 GWAS 汇总统计量均来自公开的大样本数据库,均为

欧洲人群数据以保证人群结构一致性并降低偏倚,见表 1。暴露因素为 ALT 水平,采用两套独立欧洲人群 GWAS:ALT1( $n=437\ 724$ )与 ALT2( $n=437\ 267$ )。结局为 UL,纳入两套芬兰人群数据集:Finn-UL1( $n=123\ 579$ )与 Finn-UL2( $n=107\ 042$ ),两者不存在样本

重叠。为评估代谢与内分泌相关因素在 ALT-UL 关联中的潜在影响,本研究同步引入空腹血糖、饮酒、成年女性 BMI、高血压、总胆固醇及 SHBG 等表型的欧洲人群 GWAS 数据。所有数据均为公开去标识化汇总统计信息,因此无需额外伦理审批和知情同意。

表 1 ALT 与 UL 的 MR 研究所用 GWAS 数据基本信息

Table 1 Basic information on GWAS datasets used for MR analyses of ALT and UL

| 暴露 / 结局变量     | 人群   | 样本量     | SNPs 数目    | 发表年份(年) | GWAS 编号                                  |
|---------------|------|---------|------------|---------|------------------------------------------|
| 丙氨酸氨基转移酶,ALT1 | 欧洲人群 | 437 724 | 4 231 965  | 2021    | ebi-a-GCST90025979                       |
| 丙氨酸氨基转移酶,ALT2 | 欧洲人群 | 437 267 | 15 930 375 | 2021    | ebi-a-GCST90013405                       |
| 芬兰 子宫肌瘤 UL1   | 欧洲人群 | 123 579 | 16 379 784 | 2021    | finn-b-CD2_BENIGN_LEIOMYOMA_UTERI        |
| 芬兰 子宫肌瘤 UL2   | 欧洲人群 | 107 042 | 16 379 176 | 2021    | finn-b-CD2_BENIGN_LEIOMYOMA_UTERI_EXALLC |
| 空腹血糖水平        | 欧洲人群 | 200 622 | 31 008 728 | 2021    | ebi-a-GCST90002232                       |
| 饮酒            | 欧洲人群 | 83 626  | 7 914 362  | 2022    | ieu-b-4834                               |
| 成年女性 BMI      | 欧洲人群 | 246 511 | 11 590 399 | 2020    | ieu-b-5117                               |
| 高血压           | 欧洲人群 | 484 598 | 9 587 836  | 2021    | ebi-a-GCST90038604                       |
| 总胆固醇水平        | 欧洲人群 | 115 082 | 11 590 399 | 2022    | ebi-a-GCST90092985                       |
| SHBG 水平       | 欧洲人群 | 189 473 | 16 140 044 | 2020    | ebi-a-GCST90012107                       |

**1.3 工具变量的选择标准** 在 MR 分析中,工具变量(IVs)的选择需满足强关联性、遗传独立性和排他性三大核心假设:(1)选择与 ALT 显著相关的 SNP( $P < 5 \times 10^{-8}$ );(2)并通过连锁不平衡( $r^2 < 0.01$ ,距离  $> 10\ 000$  kb)确保遗传独立性;(3)计算  $F$  统计量,仅保留  $F > 10$  的 SNP 以避免弱工具偏倚。最终共获得满足关联强、遗传独立且工具效力充分的有效 SNP,为后续评估 ALT 与 UL 的因果关系提供了稳健可靠的遗传学工具。

**1.4 统计分析** 本研究开展两样本单变量 MR,采用 IVW 为主并结合 MR-Egger、加权中位数、简单模态与加权众数进行稳健性估计;通过 Cochran  $Q$  检验评估异质性,MR-Egger 截距检验与 MR-PRESSO 检测水平多效性,并采用留一法评估结果稳定性。随后考虑 BMI、血压、血糖 /2 型糖尿病、SHBG 及脂质代谢等潜在混杂或相关通路因素,实施 MVMR 在同一模型中同时纳入 ALT 及协变量,以估计 ALT 对 UL 的独立因果效应并降低遗传相关性偏倚;同时进行反向 MR(UL $\rightarrow$ ALT)检验反向因果或双向作用。进一步采用贝叶斯共定位分析计算  $PPH_0 \sim PPH_4$ ;当  $PPH_4 > 0.75$  且在显著位点  $\pm 500$  kb 窗口内,提示共享因果变异。局限包括残余多效性、欧洲人群外推性及线性假设等。所有分析在 R 4.3.2 中完成,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 ALT 水平与 UL 风险的 MR 分析** 在两样本 MR 分析中,我们以 ALT 为暴露、UL 为结局,分别基于两套独立 ALT GWAS(ALT1、ALT2)对 FinnGen 两

组 UL 数据(Finn-UL、Finn-UL2)进行效应估计。四组分析结果方向一致,均提示遗传预测的 ALT 升高与 UL 风险增加呈正向关联。ALT1 数据集中,IVW 结果显示 ALT 每升高 1 个标准差,Finn-UL1 队列 UL 风险增加 12.5%( $OR=1.125, P=0.012$ ),Finn-UL2 队列风险增加 14.3%( $OR=1.143, P=0.007$ )。ALT2 数据集中亦观察到一致的风险升高:Finn-UL1 中  $OR=1.781$ ,Finn-UL2 中  $OR=1.925, P=0.017$ )。总体而言,ALT 升高与 UL 发病风险增加之间存在一致的因果关联证据。见表 2。

在异质性检验方面,Cochran  $Q$  统计量在四组分析中均达到统计学显著( $Q_{pval}$  范围为  $3.84 \times 10^{-6}$  至  $1.67 \times 10^{-4}$ ),提示不同工具变量间存在一定效应差异。然而, $I^2$  值主要分布在 27.12%~31.57%,属于轻度异质性范围,表明整体异质性程度较低,对因果估计的影响有限。

在多效性检验方面,ALT1 数据集中 MR-Egger 截距检验未发现显著方向性水平多效性( $P=0.227$  和  $0.279$ )。而 ALT2 数据集中,MR-Egger 截距检验提示存在轻度方向性水平多效性( $P=0.029$  和  $0.048$ )。然而,Egger 截距估计值较小(0.005),且 IVW、加权中位数及 MR-Egger 回归所得效应方向一致,结合 MR-PRESSO 及留一法分析未发现单一 SNP 驱动整体结果,提示该多效性影响程度有限,未实质改变总体因果推断方向。

综合异质性与多效性分析结果,ALT 与 UL 之间的因果关联在多种稳健性检验下总体保持一致,结果具有较好的稳定性。

表 2 ALT 与 UL 因果关系的 MR 分析

Table 2 MR analysis of the causal association between ALT and

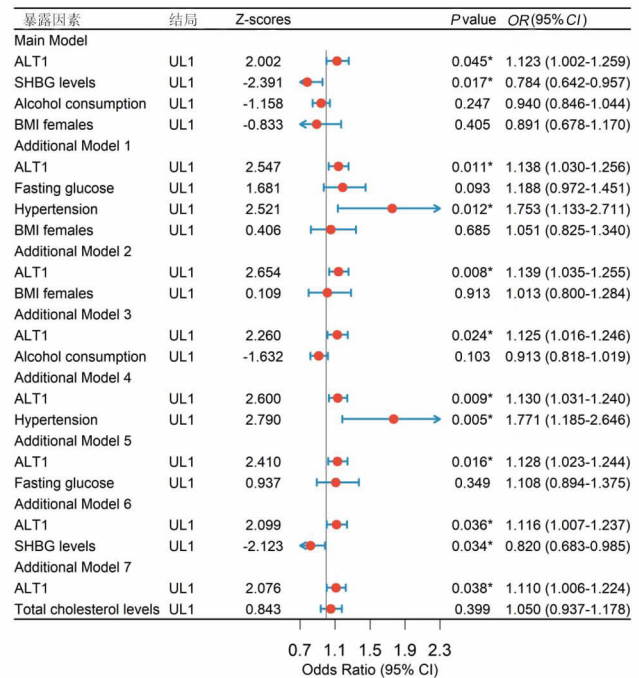
| UL   |          |      |                       |           |
|------|----------|------|-----------------------|-----------|
| 暴露   | 结局       | nSNP | OR (95% CI)           | P 值 (IVW) |
| ALT1 | Finn-UL1 | 242  | 1.125 (1.026 ~ 1.233) | 0.012     |
| ALT1 | Finn-UL2 | 242  | 1.143 (1.037 ~ 1.260) | 0.007     |
| ALT2 | Finn-UL1 | 229  | 1.781 (1.065 ~ 2.978) | 0.028     |
| ALT2 | Finn-UL2 | 229  | 1.925 (1.126 ~ 3.289) | 0.017     |

注:结果以 IVW 为主分析;OR 为比值比,CI 为置信区间;nSNP 为工具变量 SNP 数;Finn-UL1;finn-b-CD2\_BENIGN\_LEIOMYOMA\_UTERI;Finn-UL2;finn-b-CD2\_BENIGN\_LEIOMYOMA\_UTERI\_EXALLC。

**2.2 ALT 与 UL 风险的 MVMR 分析** 为评估 ALT 对 UL 的独立因果效应,我们基于 ALT1 与 UL1 构建主模型及 7 个扩展 MVMR 模型,分别纳入性激素、葡萄糖代谢、血压、血脂与生活方式等协变量进行调整,见图 2。结果显示,ALT 在不同协变量设定下效应方向一致、幅度相近且持续显著 ( $OR=1.110 \sim 1.139$ ,  $P=0.008 \sim 0.045$ ),提示其与 UL 风险增加的关联具有稳健性,且并非完全由已纳入的代谢/激素相关表型的遗传效应所驱动。主模型中,ALT 显著增加 UL 风险( $OR=1.123$ ,  $P=0.045$ ),SHBG 呈保护作用( $OR=0.784$ ,  $P=0.017$ )。在同时加入空腹血糖、高血压和 BMI 后,ALT 仍显著( $OR=1.138$ ,  $P=0.011$ ),且高血压为独立危险因素( $OR=1.753$ ,  $P=0.012$ )。单独调整 BMI、高血压或 SHBG 等时 ALT 效应亦未明显改变,其中调整 BMI 时效应最强( $OR=1.139$ ,  $P=0.008$ ),且 SHBG 在相关模型中持续表现为保护因素( $OR=0.820$ ,  $P=0.034$ )。总体而言,MVMR 一致支持 ALT 升高为 UL 风险的独立因果因素。

**2.3 UL 对 ALT 的逆向因果影响** 为评估 ALT 与 UL 之间是否存在反向因果关系,本研究进行了逆向两样本 MR 分析,将 UL 作为暴露、ALT 作为结局进行推断。结果显示,无论采用何种 MR 方法,都未观察到 UL 对 ALT 水平具有统计学显著的因果效应,亦未见方向性多效性或异质性的证据( $P>0.05$ )。这些结果提示 ALT 与 UL 的关联更可能由 ALT→UL 的单向效应驱动,而非由 UL 水平变化反向影响 ALT。

**2.4 ALT 与 UL 共定位分析结果** 我们基于两套 ALT 暴露数据开展 ALT 与 UL 的共定位分析,以评估两性状在不同基因座是否共享因果变异。在 ALT 1 分析中,多个区域显示 ALT 与 UL 共享遗传变异的有力证据,其中 5 号染色体 *HSPA4* 区最为显著 ( $PP.H_4=0.962$ ),12 号染色体 *DIP2B* 亦呈高度共定位 ( $PP.H_4=0.932$ )。 *BTNL2* ( $PP.H_4=0.732$ ) 与 *ADCY3* ( $PP.H_4=0.570$ ) 表现为中度共定位, *COBLL1*、*CYP4F2*、*LEPR*、*HPR* 与 *SH3PXD2A* 等位点  $PP.H_4$  较低 (0.012 ~ 0.430)。见表 3、图 3。



注:主模型及附加模型分别在不同协变量(如 SHBG、BMI、饮酒、空腹血糖、高血压、总胆固醇)调整后给出估计值;“\*”表示  $P<0.05$ 。

图 2 ALT 与 UL 风险关系的 MV MR 森林图

Figure 2 Forest plot of multivariable Mendelian randomization (MV MR) estimates for the association between ALT and the risk of UL

补充分析 ALT 2 进一步支持关键位点的共定位: *ATF1* ( $PP.H_4=0.993$ )、*HSPA4* 区域 ( $PP.H_4=0.951$ )、*NPC1* ( $PP.H_4=0.831$ ) 及 *LOC105377989* ( $PP.H_4=0.805$ ) 均显示强共定位,并与 ALT 1 在核心区域高度一致。总体而言,共定位结果提示 ALT 与 UL 在 *HSPA4* 基因区间共享遗传信号,为 ALT 升高与 UL 风险增加的因果关联提供遗传学支撑。

### 3 讨论

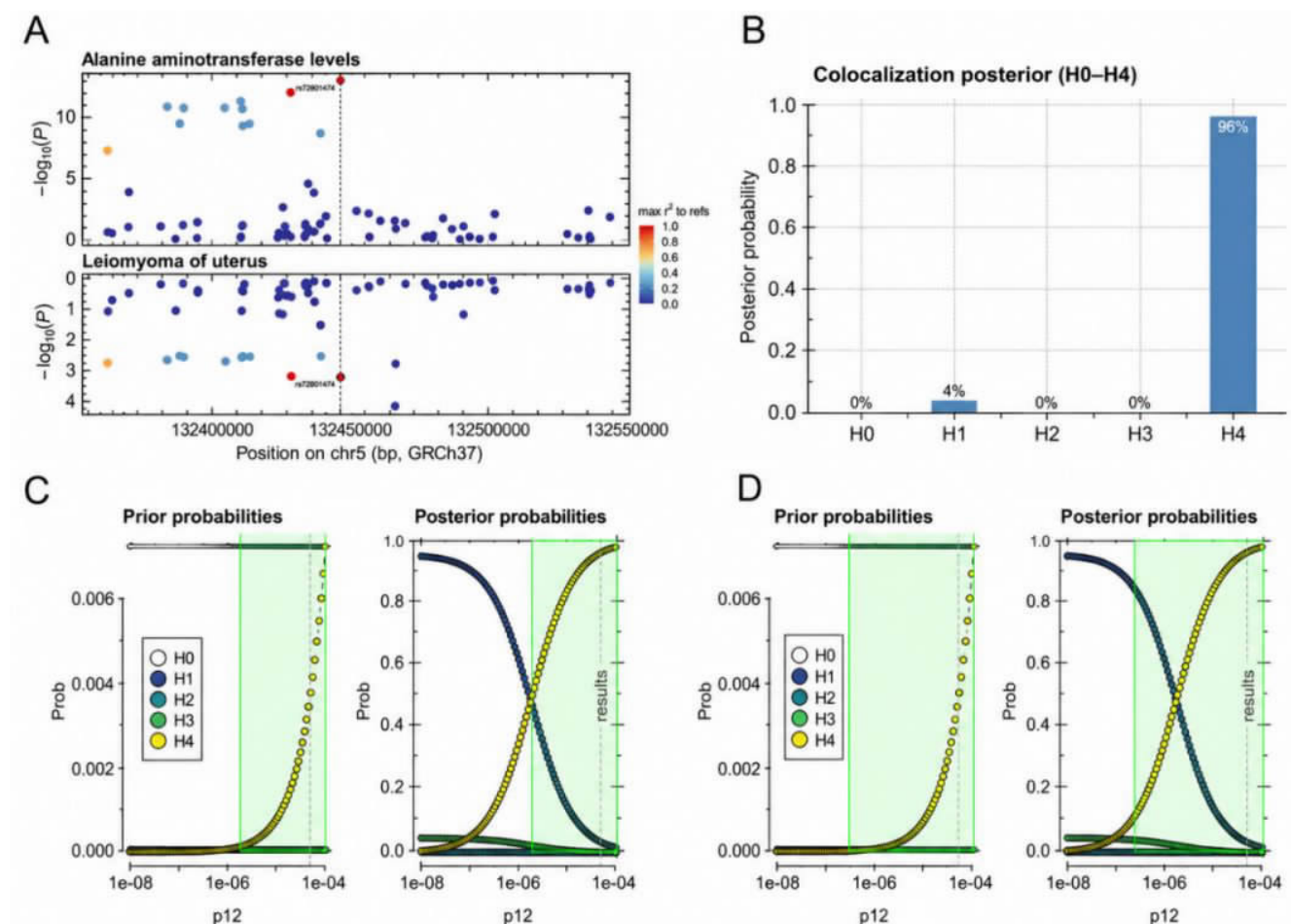
UL 虽为良性肿瘤,但其高患病率、症状负担与复发风险使其在育龄女性中具有显著公共卫生意义;现有干预多在症状明显或病情进展后启动,仍以手术与药物控制为主,存在成本高、侵入性强及复发风险等问题。因此,从二级预防角度探索可干预、可监测的早期风险标志物并前移管理具有重要价值。本研究整合双向两样本 MR、MV MR 及贝叶斯共定位分析,构建“因果效应-协变量控制-方向性验证-位点证据”相互印证的遗传证据链。总体结果支持遗传预测 ALT 升高与 UL 风险增加存在一致方向的因果关联;在控制 BMI、血压、血糖/2 型糖尿病、饮酒、血脂与 SHBG 等因素后,ALT 效应总体仍保持一致方向,提示 ALT 可能反映 UL 相关的代谢风险状态并具有一定独立性。进一步的共定位分析在部分关键区域

提示 ALT 与 UL 可能共享潜在因果变异,为“ALT→ UL”的遗传学一致性提供位点层面的补充证据。

表 3 ALT 与 UL 共定位分析结果  
Table 3 Colocalization analysis results between ALT and UL

| 基因座 (chr:pos) | 基因        | 性状 1 | 性状 2 | PP.H <sub>0</sub>      | PP.H <sub>1</sub>      | PP.H <sub>2</sub>      | PP.H <sub>3</sub> | PP.H <sub>4</sub> | 主效 SNP     |
|---------------|-----------|------|------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| 5:132444128   | HSPA4     | ALT1 | UL1  | $5.02 \times 10^{-8}$  | 0.036                  | $2.58 \times 10^{-9}$  | 0.002             | 0.962*            | rs72801474 |
| 12:51138862   | DIP2B     | ALT1 | UL1  | 2.23                   | 0.040                  | $1.59 \times 10^{-11}$ | 0.028             | 0.932*            | rs1047912  |
| 6:32582354    | BTNL2     | ALT1 | UL1  | $5.79 \times 10^{-12}$ | 0.141                  | $5.26 \times 10^{-12}$ | 0.128             | 0.732             | rs5004277  |
| 2:25158008    | ADCY3     | ALT1 | UL1  | 0.050                  | 0.376                  | $4.27 \times 10^{-4}$  | 0.003             | 0.570             | rs713586   |
| 2:165528624   | COBLL1    | ALT1 | UL1  | $2.20 \times 10^{-40}$ | 0.548                  | $8.9 \times 10^{-42}$  | 0.022             | 0.430             | rs1128249  |
| 10:105579594  | SH3PXD2A  | ALT1 | UL1  | $1.03 \times 10^{-21}$ | $2.99 \times 10^{-21}$ | 0.252                  | 0.736             | 0.012             | rs743240   |
| 1:155108287   | CYP4F2    | ALT1 | UL1  | $3.72 \times 10^{-38}$ | 0.601                  | $1.15 \times 10^{-39}$ | 0.019             | 0.380             | rs11264333 |
| 16:72066879   | HPR       | ALT1 | UL1  | $1.15 \times 10^{-15}$ | 0.833                  | $1.72 \times 10^{-17}$ | 0.012             | 0.155             | rs1424241  |
| 4:69362301    | TMPRSS11E | ALT1 | UL1  | $2.94 \times 10^{-5}$  | 0.623                  | $3.43 \times 10^{-8}$  | 0.001             | 0.376             | rs2278921  |
| 1:66100915    | LEPR      | ALT1 | UL1  | $4.55 \times 10^{-8}$  | 0.603                  | $7.85 \times 10^{-10}$ | 0.010             | 0.386             | rs1938496  |

注:PP.H<sub>0</sub>~PP.H<sub>4</sub>分别表示五种假设的后验概率,H<sub>0</sub>(两性状均无关联)、H<sub>1</sub>(仅 Trait1 关联)、H<sub>2</sub>(仅 Trait2 关联)、H<sub>3</sub>(两性状均关联但因果变异不同)、H<sub>4</sub>(两性状共享同一因果变异);Lead SNP 为该位点区域内的主导关联 SNP;“\*”表示 PP.H<sub>4</sub> 达到预设阈值 (提示较强共享因果变异证据)。



注:图 A 为 chr5 区域关联图,上为 ALT(ALT1),下为 UL(UL1),颜色表示与主导 SNP 的连锁不平衡( $r^2$ );图 B 为共定位后验概率(H0~H4)柱状图,H4 表示两性状共享同一因果变异;图 C、D 为先验敏感性分析,在不同先验参数( $p_{12}$ )设定下,展示各假设的先验与后验概率变化;绿色阴影区域为预设判定范围/阈值。

图 3 ALT 与 UL 共定位分析  
Figure 3 Colocalization analysis between ALT and UL.

传统观察性研究中 ALT 与 UL 的关联容易受到生活方式因素(如饮酒、体力活动、膳食结构、吸烟、睡眠/昼夜节律)、药物暴露(如对肝酶有影响的药物)、以及代谢综合征相关因素的共同影响,这些因素既可直接改变 ALT 水平(肝脂沉积、肝胰岛素抵抗、酒精/药物性肝损伤、炎症负荷等),也可能通过肥胖、胰岛素抵抗与炎症通路间接影响 UL 风险。MR 的优势在于遗传变异在受孕时随机分配,理论上独立于大多数后天生活方式与环境因素,从而显著降低传统混杂与反向因果的干扰;同时,本研究在 MVMR 中纳入饮酒、BMI、血压、血糖/2 型糖尿病及血脂等可表征生活方式与代谢通路的关键表型,旨在进一步降低与生活方式相关的遗传共线性或共享通路偏倚。尽管如此,我们仍在局限性部分明确指出,复杂的基因-环境交互与难以量化的行为暴露可能无法被完全捕获,仍需在前瞻性队列中进一步验证 ALT 在不同生活方式背景下的稳定性与外部可推广性。

在生物学机制方面,尽管 MR 本身不直接揭示分子机制,但 ALT 作为肝细胞损伤与代谢相关肝功能异常的敏感指标,其升高常与脂肪肝谱系、胰岛素抵抗及慢性低度炎症等状态并存<sup>[17]</sup>。肝脏不仅是能量与脂质代谢中枢,也是重要的内分泌调控器官,参与类固醇激素代谢清除与全身内分泌稳态维持;在代谢相关肝功能异常背景下,肝源性 SHBG 合成可能下调,从而改变循环游离性激素比例并影响雌激素/孕激素信号环境<sup>[18-19]</sup>。结合 UL 对性激素信号的依赖性及其“平滑肌细胞增殖-细胞外基质(extracellular matrix,ECM)沉积-炎症/应激反应”特征,上述“肝-代谢-内分泌轴”失衡可能通过改变子宫局部微环境与组织重塑而参与肌瘤发生与进展(该机制推断仍需后续实验与纵向队列进一步验证)。值得注意的是,在本研究的 MVMR 框架中,SHBG 与 UL 风险呈负向关联趋势,提示激素载体及激素生物利用度改变可能介入风险链条;但 ALT 在调整 SHBG 后仍保留效应方向,说明其影响可能并非仅限于“SHBG-游离性激素”单一路径,还可能涉及胰岛素/IGF 轴、免疫代谢炎症、氧化应激与细胞应激反应等更广泛网络。基于此,ALT 更可能作为一种“系统性代谢-炎症-内分泌失衡状态”的遗传代理指标,通过多通路共同塑造 UL 易感微环境,而不仅是单一激素通路的替代标志。

需要进一步指出的是,尽管本研究已纳入 SHBG 等与激素生物利用度相关的指标,但尚未将女性特异性激素,尤其是雌激素和孕激素,直接纳入多变量模型。这构成了本研究的重要局限。UL 的发生、增殖及 ECM 沉积高度依赖雌激素和孕激素信号,ALT 与 UL 之间观察到的遗传关联,可能部分反映肝脏代谢异常

对激素合成、转运、清除及外周可利用度的间接影响。由于目前公开数据库中女性特异性激素相关 GWAS 数据仍相对有限,尤其缺乏样本量充足、工具变量强度较高且适合 MVMR 分析的女性专属性汇总统计结果,因此本研究未能进一步区分 ALT 对 UL 风险的直接效应与其经激素通路介导的间接效应。未来应结合雌激素、孕激素及其受体相关遗传工具开展更精细的 MVMR、中介 MR 或分层分析,以更全面解析“肝脏代谢-激素环境-子宫微环境”之间的因果链条。

共定位分析为上述机制提供了位点尺度的补充证据,其生物学意义需要结合基因功能背景进行解读。与单纯 MR 估计不同,共定位强调“同一遗传区域内两性状关联是否由共享因果变异驱动”,从而在位点尺度上降低连锁不平衡导致的“看似相关但并非同一因果变异”的解释风险。本研究在 *ATF1*、*NPC1* 与 *HSPA4* 等区域观察到 ALT 与 UL 共享信号的证据,提示这些位点可能是连接“肝脏代谢应激-系统性信号-子宫平滑肌/ECM 重塑”的上游调控线索。*ATF1* 属于 CREB/ATF 转录因子家族,参与细胞应激响应、增殖/凋亡平衡及炎症信号转导;*NPC1* 参与细胞内胆固醇转运与脂质稳态,可能通过脂质蓄积与代谢应激影响细胞功能;*HSPA4* 为热休克蛋白家族成员,与蛋白稳态、内质网应激及细胞保护机制相关。上述基因功能与“代谢稳态-细胞应激-组织重塑”的病理轴具有生物学相容性,提示 ALT 相关代谢/应激遗传背景可能通过影响细胞增殖与 ECM 重塑通路参与 UL 发生。未来可进一步结合组织特异表达、eQTL/coloc 精细定位与功能实验(如子宫平滑肌细胞/成纤维细胞模型、类器官或动物模型)验证“位点-通路-表型”的因果链条,从而增强共定位结果的机制解释与转化价值。

关于研究结论的推广性,本研究 GWAS 样本以欧洲人群为主,考虑到不同人群的等位基因频率、连锁不平衡结构以及基因-环境交互差异,效应估计的跨种族外推需谨慎。未来建议开展多族群外部验证:一方面在东亚或其他族群 ALT 与 UL 的 GWAS 数据中重复 MR 与共定位分析,构建族群特异工具变量并比较效应一致性;另一方面通过跨族群 meta 分析或转录组/蛋白组 QTL 整合,评估共享遗传信号的稳健性。现实挑战包括非欧洲人群大样本 ALT 与 UL GWAS 数据相对不足、表型定义差异以及统计功效下降等,因此需要多中心协作与标准化表型定义以推动外部验证。

从转化角度看,本研究提示 ALT 可能为 UL 风险分层研究提供新的切入点。ALT 检测便捷、成本低、临床普及度高,但我们更倾向于将其视为“可修饰代

谢风险状态”的表征指标,而非单独用于筛查的决定性标志。未来若在多族群队列与前瞻性研究中证实其预测价值,可探索将 ALT 与 BMI、血糖血脂、血压、生活方式及影像指标联合构建综合风险模型,用于育龄女性的风险分层与个体化随访;并评估针对代谢异常的生活方式与代谢管理是否可能降低 UL 发生或复发风险。总体而言,本研究为“ALT-代谢炎症-激素环境-子宫微环境”综合框架提供了遗传学支持与候选位点线索,但其机制阐释与临床转化仍需要更高质量的跨族群重复、纵向证据与功能实验共同推进。

综上,本研究基于双向两样本 MR、MVMR 及贝叶斯共定位等多层遗传证据,支持遗传预测的 ALT 升高与 UL 风险增加存在一致方向的潜在因果关联。该关联在纳入 BMI、血压、血糖/2 型糖尿病、饮酒、血脂及 SHBG 等代谢与激素相关因素进行调整后总体保持一致方向,提示 ALT 可能反映与 UL 相关的可修饰代谢风险状态。共定位分析在部分关键区域提示 ALT 与 UL 可能共享潜在因果变异,为后续机制研究提供了候选基因与位点线索。上述发现拓展了 UL 代谢相关病因学的遗传学证据基础,并为风险分层研究及二级预防前移管理策略的探索提供参考。鉴于人群外推性、性别特异性与功能验证仍存在不足,未来需在非欧洲人群与女性特异数据中开展重复验证,并结合组织/细胞与动物实验进一步解析关键通路,以推动遗传发现向临床转化的可行路径。

致谢 感谢本次科研及论文协作过程中科室同事的指导和大力支持  
利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Bulun SE. Uterine fibroids [J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(14): 1344-1355.
- [2] Marsh EE, Wegienka G, Williams DR. UTERINE fibroids[J]. Journal of the American Medical Association, 1954, 156(15): 1492-1493.
- [3] Dolmans MM, Petraglia F, Catherino WH, et al. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions [J]. Fertility and Sterility, 2024, 122(1): 6-11.
- [4] Vannuccini S, Petraglia F, Carmona F, et al. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding[J]. Fertility and Sterility, 2024, 122(1): 20-30.
- [5] Donnez J, Taylor HS, Marcellin L, et al. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management [J]. Fertility and Sterility, 2024, 122(1): 31-39.
- [6] Goad J, Rajkovic A. Uterine fibroids at single-cell resolution: unveiling cellular heterogeneity to improve understanding of pathogenesis and guide future therapies [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2025, 232(4): S124-S134.
- [7] Yang QW, Ciebia M, Bariani MV, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment [J]. Endocrine Reviews, 2022, 43(4): 678-719.
- [8] 罗小利,金馨,张璐,等. 行为生活方式与子宫肌瘤因果关联的孟德尔随机化研究 [J]. 现代预防医学, 2025, 52(14): 2551-2557, 2600.  
Luo XL, Jin X, Zhang L, et al. Mendelian randomization study of the causal association between lifestyle behaviors and uterine fibroids[J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(14): 2551-2557, 2600. (In Chinese)
- [9] Alsharif SA, Baradwan S, Alshahrani MS, et al. Effect of oral consumption of vitamin D on uterine fibroids: a systematic review and Meta-Analysis of randomized clinical trials[J]. Nutrition and Cancer, 2024, 76(3): 226-235.
- [10] 王鹤,白曼,江帆,等. 子宫肌瘤患者临床指标与肠道菌群微生态变化的关系研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(12): 1420-1424.  
Wang H, Bai M, Jiang F, et al. The relationship between clinical indicators and gut microbiota changes in patients with uterine fibroids[J]. Journal of Pathogen Biology, 2024, 19(12): 1420-1424. (In Chinese)
- [11] Robbins SJ, Brown SE, Stennett CA, et al. Uterine fibroids and longitudinal profiles of the vaginal microbiota in a cohort presenting for transvaginal ultrasound[J]. PLOS One, 2024, 19(2): e0296346.
- [12] Zhang H, Zhou H, Chen X, et al. Phthalate exposure as a hidden risk factor for uterine leiomyoma in adult women: accumulated evidence from observational studies[J]. Ecotoxicology and Environment Safety, 2024, 285: 117069.
- [13] Bi Y, Yang Y, Yuan X, et al. Association between liver enzymes and type 2 diabetes: a real-world study [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1340604.
- [14] Moriles KE, Zubair M, Azer SA. Alanine aminotransferase (ALT) test [EB/OL]. [2026-05-30]. [https://www.semanticscholar.org/paper/Alanine-Amino-Transferase-\(ALT\)-Moriles-Azer/3de21a6494f434cb19709869a38e6c8106546aca#related-papers](https://www.semanticscholar.org/paper/Alanine-Amino-Transferase-(ALT)-Moriles-Azer/3de21a6494f434cb19709869a38e6c8106546aca#related-papers).
- [15] Rhyu J, Yu R. Newly discovered endocrine functions of the liver[J]. World Journal of Hepatology, 2021, 13(11): 1611-1628.
- [16] Qu XQ, Donnelly R. Sex Hormone-Binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(21): 8191.
- [17] Betlejewska J, Hubska J, Roszkowska Z, et al. Endocrine disorders and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review[J]. Biomedicines, 2025, 13(10): 2500.
- [18] European Association for the Study of the Liver. European association for the study of diabetes, European association for the study of obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): executive summary[J]. Diabetologia, 2024, 67(11): 2375-2392.
- [19] Hutchison AL, Tavaglione F, Romeo S, et al. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance [J]. Journal of Hepatology, 2023, 79(6): 1524-1541.

收稿日期: 2025-12-22