

行为生活方式与子宫肌瘤因果关联的孟德尔随机化研究

罗小利, 金馨, 张璐, 肖成汉, 刘振溢

四川大学华西公共卫生学院(华西第四医院), 四川 成都 610041

摘要:目的 利用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法探讨吸烟、饮酒、体力活动、性行为、睡眠习惯和营养素等 6 类 12 种行为生活方式与子宫肌瘤的因果关联,并探索肥胖相关指标的中介作用。方法 利用全基因组关联研究数据,首先进行双向 MR 分析筛选与结局有因果关联的暴露因素,纳入多变量 MR 以评估独立因果效应,最后利用两步 MR 评估肥胖在上述因果路径的中介作用。单变量 MR 分析以逆方差加权法(Inverse-variance weighted, IVW)为主,并将 MR-Egger 回归法和加权中位数法用于稳健性验证;多变量 MR 分析采用多变量 IVW 法。结果 IVW 结果显示,遗传预测的经常吸烟($OR = 1.150, 95\% CI: 1.006 \sim 1.316, P = 0.041$)、高酒精摄入量($OR = 1.306, 95\% CI: 1.092 \sim 1.563, P = 0.004$)和高碳水化合物摄入量($OR = 1.681, 95\% CI: 1.151 \sim 2.456, P = 0.007$)是子宫肌瘤的危险因素,且与 MR-Egger 回归法和加权中位数法结果一致。反向 MR 分析未见显著因果关联(P 值均 > 0.05)。多变量 MR 分析支持经常吸烟($OR = 1.302, 95\% CI: 1.124 \sim 1.507, P < 0.001$)、碳水化合物摄入量($OR = 1.410, 95\% CI: 1.053 \sim 1.887, P = 0.022$)对子宫肌瘤的独立因果效应。两步 MR 分析表明,经身体质量指数调整的腰臀比介导了经常吸烟对子宫肌瘤的影响,中介比例为 16.2%。结论 经常吸烟和高碳水化合物摄入量可增加子宫肌瘤患病风险,且肥胖在经常吸烟与子宫肌瘤之间发挥了部分中介作用,这强调了健康行为生活方式和体重管理在子宫肌瘤预防中的重要性。

关键词:行为生活方式;子宫肌瘤;孟德尔随机化

中图分类号:R737.33 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)14-2551-08

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202412477

Mendelian randomization study of the causal association between lifestyle behaviors and uterine fibroids

LUO Xiao-li, JIN Xin, ZHANG Lu, XIAO Cheng-han, LIU Zhen-mi

West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the causal association of twelve lifestyle behaviors in six categories (including smoking, drinking, physical activity, sexual behaviors, sleep habits and nutrients) on uterine fibroids using mendelian randomization (MR) method, and to investigate the mediating role of obesity related indicators. **Methods** Using genome-wide association study data, bidirectional MR analysis was first performed to identify exposures with causal associations with the outcome, which were then incorporated into multivariable MR to evaluate the independent causal effect of each variable, and finally two-step MR was used to evaluate the mediating role of obesity in the above causal pathways. Univariable MR analysis primarily employed the inverse-variance weighted (IVW) method, with the MR-Egger regression and the weighted median method used as the robustness verification methods; Multivariable MR was performed using the multivariable IVW method. **Results** IVW results showed that genetically predicted regular smoking ($OR = 1.150, 95\% CI: 1.006 - 1.316, P = 0.041$), higher alcohol intake ($OR = 1.306, 95\% CI: 1.092 - 1.563, P = 0.004$) and higher carbohydrate intake ($OR = 1.681, 95\% CI: 1.151 - 2.456, P = 0.007$) were risk factors for uterine fibroids, and were consistent with the results of the MR-Egger regression and the weighted median method. No reverse causal relationship was found in reverse MR analysis (all P values < 0.05). Multivariable MR analysis showed that regular smoking ($OR = 1.302, 95\% CI: 1.124 - 1.507, P < 0.001$) and carbohydrate intake ($OR = 1.410, 95\% CI: 1.053 - 1.887, P = 0.022$) had independent causal effects on uterine fibroids. The two-step MR analysis showed that the waist hip ratio adjusted by body mass index mediated the effect of regular smoking on uterine fibroids, with a mediation proportion of 16.2%. **Conclusion** Regular smoking and higher carbohydrate intake are

作者简介:罗小利(2000—),女,硕士在读,研究方向:儿少卫生与妇幼保健学

通信作者:刘振溢, E-mail: zhenmiliu@scu.edu.cn

associated with an increased risk of uterine fibroids, with obesity partially mediating the relationship between regular smoking and uterine fibroids, emphasizing the importance of healthy lifestyle and weight management in the prevention of uterine fibroids.

Keywords: Lifestyle behaviors; Uterine fibroids; Mendelian randomization

子宫肌瘤是女性最常见的子宫良性肿瘤,患病率因种族、人群的不同而在全世界范围内有较大差异,从 4.5% ~ 68.6% 不等^[1]。在我国,育龄期妇女子宫肌瘤的患病率为 25%,由尸体解剖估计的患病率高达 50% 以上^[2]。子宫肌瘤在临床早期多表现为无症状,但约有 30% 的患者会出现腹痛、异常子宫出血等严重的症状,并且可能导致不孕症和不良产科结局如流产^[3]。为彻底根治疾病,子宫肌瘤成为子宫切除的主要原因,约占所有子宫切除术的 40% ~ 60%^[4]。据美国统计数据显示,因子宫肌瘤住院人数占妇科住院总人数的 29%,每年造成的直接和间接成本可达 344 亿美元^[5-6]。由于巨大的医疗、经济和社会成本,子宫肌瘤被认为是影响患者和医疗保健系统的主要公共卫生问题。

目前,子宫肌瘤的发病机制尚未完全阐明,但行为生活方式可能通过调控其发育和生长过程中的信号通路和分子机制,进而影响患病风险^[7]。观察性研究结果表明,行为生活方式与子宫肌瘤发生风险之间存在潜在的关联。最近的前瞻性队列研究和病例对照研究显示,吸烟可使子宫肌瘤发生风险降低 33% ~ 69%^[8-9],而早期研究则发现二者存在正相关关系^[10-11]。多项研究表明,饮酒与子宫肌瘤的患病风险显著相关^[12-14],但其他研究未能证实这一关联^[15-16]。性行为方面,目前仅有的两项探讨首次性行为年龄与子宫肌瘤关系的病例对照研究得出了并不一致的结果^[17-18]。而睡眠习惯和营养素如碳水化合物、蛋白质摄入量与子宫肌瘤之间的关联很少受到关注,尚需进一步探讨。此外,由于观察性研究容易受到各种混杂因素和反向因果关系的干扰,不同行为生活方式和子宫肌瘤之间的真实关联仍然未知。肥胖被认为是子宫肌瘤的重要危险因素,已有研究表明,身体质量指数(Body mass index, BMI)、腰臀比、腰围等肥胖相关指标与子宫肌瘤风险呈正相关^[19-20]。同时,吸烟、重度饮酒、不健康饮食和长时间睡眠等行为生活方式与超重及肥胖密切相关^[21-24]。然而,行为生活方式是否通过肥胖间接影响子宫肌瘤的发生,尚缺乏直接的证据,因此有必要进一步探讨肥胖在二者关系中的潜在中介作用。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用遗传变异作为工具变量(Instrumental variable, IV)来推断暴露因素对结局的影响,能最大限度地减少混杂、偏倚以及反向因果的干扰,为因果推断提供了更

为可靠的方法^[25]。然而,关于行为生活方式与子宫肌瘤的 MR 研究却较为局限,目前仅发现两项单变量 MR 研究探索了烟酒、性行为与子宫肌瘤的关系,且并未发现因果关联^[26-27]。因此,本研究基于全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)数据,利用双向 MR 和多变量 MR 的方法从吸烟、饮酒、体力活动、性行为、睡眠习惯和饮食 6 个方面深入探讨 12 种行为生活方式与子宫肌瘤之间的因果关联,并且利用两步 MR 分析探索肥胖在二者因果关联之间的潜在中介作用,旨在为子宫肌瘤的预防和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究首先通过单变量 MR 分析探索不同行为生活方式对子宫肌瘤的因果效应,然后将与子宫肌瘤有因果关联的行为生活方式视为多个暴露因素,采用多变量 MR 的方法得到每种暴露对子宫肌瘤的独立因果效应。此外,通过两步 MR 分析探索肥胖相关指标在行为生活方式与子宫肌瘤因果路径中的中介作用。为避免反向因果关系,研究还将子宫肌瘤作为暴露,不同行为生活方式作为结局进行了反向 MR 分析。

1.2 数据来源 子宫肌瘤的数据来源于 Gallagher 等人^[28]于 2019 年发表的 GWAS 研究,该研究仅根据自我报告或临床记录的子宫肌瘤病史来区分病例和对照,最后共纳入 58 655 名病例和 244 324 例欧洲白人女性对照。研究从吸烟、饮酒、体力活动、性行为、睡眠习惯和营养素 6 个方面纳入了 12 种行为生活方式指标,其中体力活动指标包括久坐看屏幕时间和中等至剧烈强度的体力活动,性行为指标包括首次性行为年龄和性伴侣数量,睡眠习惯指标包括早晨偏好、睡眠时长和白天嗜睡,营养素指标包括碳水化合物、蛋白质和脂肪摄入量。此外,研究纳入了 12 种肥胖相关的候选中介因素,包括 BMI、BMI 调整的腰臀比(BMI-adjusted waist-to-hip ratio, WHRadjBMI)、BMI 调整的腰围(BMI-adjusted waist circumferences, WCadjBMI)、BMI 调整的臀围(BMI-adjusted hip circumferences, HIPadjBMI)、体脂百分比、手臂脂肪量、腿部脂肪量、躯干脂肪量、全身脂肪量、全身非脂肪量、握力以及四肢瘦体重。有关每个 GWAS 的详细信息见表 1。本研究所使用数据均来源于已发表或公开的 GWAS 数据,因此不需要额外的伦理申请和知

情同意。为减少人口分层所带来的潜在偏倚,纳入数据均基于欧洲血统个体。

表 1 MR 分析中所使用的 GWAS 信息
Table 1 GWAS information used in MR analysis

表型	样本量(总样本量或病例数/对照数)	人群	作者	PMID/GWAS ID
结局数据				
子宫肌瘤	58 655/244 324	欧洲	C S Gallagher	31 649 266
暴露数据				
吸烟				
经常吸烟	1 175 108/1 493 921	欧洲	Gretchen R B Saunders	36 477 530
饮酒				
酒精摄入量	449 210	欧洲	Joanne B Cole	32 193 382
体力活动				
久坐看屏幕时间	526 725	欧洲	Zhe Wang	36 071 172
中等至剧烈强度的体力活动	608 595 ^a	欧洲	Zhe Wang	36 071 172
性行为				
首次性行为年龄	387 338	欧洲	Melinda C Mills	34 211 149
性伴侣数量	370 711	欧洲	Richard Karlsson Linner	30 643 258
睡眠习惯				
早晨偏好	697 828	欧洲	Samuel E Jones	30 696 823
睡眠时长	326 224	欧洲	Hassan S Dashti	30 846 698
白天嗜睡	452 071	欧洲	Heming Wang	31 409 809
营养素				
碳水化合物摄入量	235 000	欧洲	S Fleur W Meddens	32 393 786
蛋白质摄入量	235 000	欧洲	S Fleur W Meddens	32 393 786
脂肪摄入量	235 000	欧洲	S Fleur W Meddens	32 393 786
候选中介数据				
BMI	681 275	欧洲	Loic Yengo	30 124 842
WHRadjBMI	142 762	欧洲	Dmitry Shungin	25 673 412
WCadjBMI	104 052	欧洲	Dmitry Shungin	25 673 412
HIPadjBMI	93 955	欧洲	Dmitry Shungin	25 673 412
体脂百分比	454 633	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 8909
手臂脂肪量	454 684	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 8338
腿部脂肪量	454 823	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 7212
躯干脂肪量	454 588	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 20044
全身脂肪量	454 137	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 19393
全身非脂肪量	454 850	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 13354
握力	461 026	欧洲	Ben Elsworth	ukb - b - 7478
四肢瘦体重	450 243	欧洲	Yu Fang Pei	33 097 823

注:a 原始研究中仅报告总样本量。

1.3 工具变量的筛选 将单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)作为 IV,其选择需满足三个核心假设:(1)关联性假设,即 SNP 与研究的暴露因素强相关;(2)独立性假设,即 SNP 与混杂因素相互独立;(3)排他性假设,即 SNP 只能通过暴露因素影响结局。为满足上述假设,IV 的筛选过程如下:(1)选择与暴露因素具有强关联的 SNP,即全基因组显著性阈值 $P < 5.00 \times 10^{-8}$ 。(2)通过国际千人基因组计划参考数据集排除处于连锁不平衡状态的 SNP,设定条件为 $r^2 < 0.001$ 且遗传距离小于 10 000kb。(3)为了避免弱工具变量偏倚,采用 F 统计量评估每个 SNP 的强度并剔除 $F < 10$ 的 SNP^[29]。 F 统计量计

算公式为: $F = \frac{(N - k - 1)}{k} \times \frac{R^2}{(1 - R^2)}$ ^[25]。对于单个

SNP, N 代表每个 SNP 所对应的 GWAS 样本量, $k = 1$, R^2 表示单个 SNP 所能解释的方差比例。(4)由于无法确定回文 SNP 在暴露和结局中的方向,因此进行删除处理。(5)利用 MR - PRESSO 评估是否存在异常离群值,在剔除离群值后进行 MR 分析。

1.4 统计分析 采用逆方差加权法(Inverse - variance weighted, IVW)作为因果效应估计的主要分析方法,该方法通过固定效应或随机效应的逆方差加权分析总结每个 SNP 的 Wald 比值。利用 Cochran Q 统计量进行异质性检验, $P < 0.05$ 表明不同 SNP 之间存在异质性,此时采用随机效应的 IVW 法以估计因

果效应值,否则采用固定效应的 IVW 法^[30]。由于 IVW 的估计值可能会受到无效 IV 或水平多效性的影响,因此本研究也补充了 MR - Egger 回归法和加权中位数法 (Weighted median estimation, WME)。MR - Egger 法的斜率代表因果效应,即使所有 SNP 由于多效性而无效,MR - Egger 也可以提供因果效应的无偏估计值^[31]。WME 根据每个 SNP 的 Wald 比值大小对其进行排序,并利用权重计算的百分位数构建函数,从而得到最终的效应估计值,当高达 50% 的 SNP 无效时,WME 仍能提供稳定的估计值^[32]。为确保结果的可靠性,研究还进行了水平多效性检验。根据 MR - Egger 回归法的截距项评估 SNP 和结局之间的多效性, $P > 0.05$ 表明无水平多效性。在单变量 MR 的基础上,选择满足以下条件的行为生活方式纳入多变量 MR 分析:IVW 法中 $P < 0.05$,IVW、MR - Egger 和 WME 效应方向一致,无水平多效性。此外,将单变量 MR 分析与子宫肌瘤有因果关联的行为生活方式纳入两步 MR 分析,计算中介因素的中介比例。中介因素的选择原则如下:(1)中介因素与子宫肌瘤之间有因果关联;(2)行为生活方式对中介因素有因果效应(β_1);(3)调整行为生活方式后,中介因素对子宫肌瘤有直接的因果效应(β_2);(4)中介效应($\beta_1 \times \beta_2$)与单变量 MR 分析中总效应(β_0)的方向一致。若中介因素同时满足以上所有条件,则通过公式 $\frac{\beta_1 \times \beta_2}{\beta_0}$ 计算

中介比例^[33]。本研究所有分析均采用 R 4.4.2 软件进行,主要涉及的 R 包为“TwoSampleMR”、“MRPRESSO”以及“MVMR”,研究结果以比值比 (Odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (Confidence interval, CI) 表示。

2 结果

2.1 行为生活方式与子宫肌瘤的双向 MR 分析

Cochran Q 检验提示,经常吸烟、休闲看屏幕时间、首次性行为年龄、性伴侣数量、早晨偏好和白天嗜睡纳入的 SNP 之间存在异质性 (P 值均 < 0.05 , 表 2),因此采用随机效应的 IVW 法以估计因果效应值,其余变量采用固定效应的 IVW 法。MR - Egger 截距项提示不存在水平多效性 (P 值均 > 0.05 , 表 2)。

正向 MR 分析结果显示,遗传预测的经常吸烟 ($OR = 1.150, P = 0.041$)、高酒精摄入量 ($OR = 1.306, P = 0.004$) 和高碳水化合物摄入量 ($OR = 1.681, P = 0.007$) 是子宫肌瘤的危险因素,MR - Egger 和 WME 因果效应方向与 IVW 法一致 (OR 值均 > 1),表明因果关系可靠。IVW 结果表明,首次性行为年龄 ($OR = 0.824, P = 0.013$) 越小,子宫肌瘤患病风险越高,但 MR - Egger 效应方向相反 (图 1)。反向 MR 结果显示,子宫肌瘤与任何行为生活方式之间均不存在因果关联 (P 值均 > 0.05 , 图 2)。

表 2 异质性和水平多效性检验

Table 2 Heterogeneity and pleiotropy tests

暴露	异质性检验		水平多效性检验	
	Cochran Q	P 值	MR - Egger 截距项	P 值
经常吸烟	474.619	< 0.001	-0.002	0.313
酒精摄入量	33.274	0.226	0.004	0.243
休闲看屏幕时间	138.423	0.002	0.009	0.182
中等至剧烈强度的身体活动	21.138	0.173	-0.002	0.897
首次性行为年龄	150.496	0.015	-0.008	0.143
性伴侣数量	102.060	< 0.001	0.007	0.490
早晨偏好	241.257	0.003	0.001	0.815
睡眠时长	21.539	0.308	-0.013	0.079
白天嗜睡	46.531	0.015	0.005	0.737
碳水化合物摄入量	14.403	0.072	-0.037	0.301
蛋白质摄入量	1.635	0.802	0.023	0.463
脂肪摄入量	4.018	0.259	-0.018	0.244

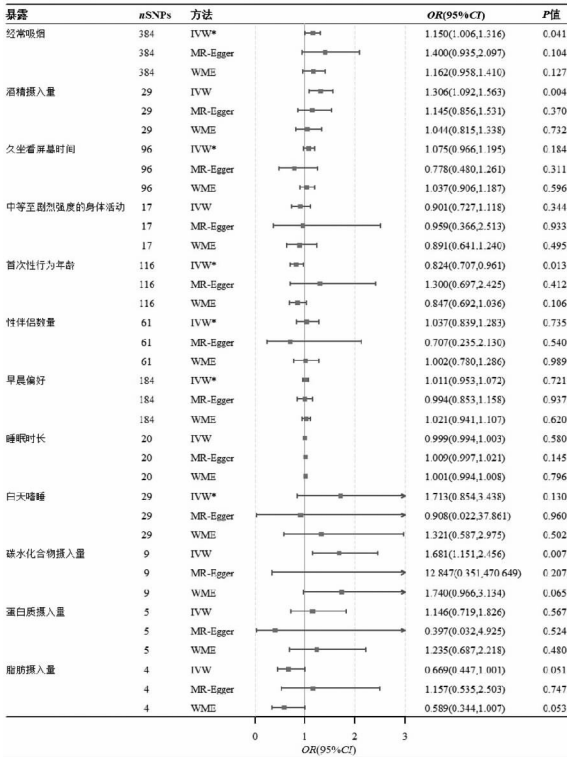
2.2 行为生活方式与子宫肌瘤的多变量 MR 分析

多变量 MR 分析结果显示,调整酒精和碳水化合物摄入量后,经常吸烟与子宫肌瘤之间的正向因果关联依然显著 ($OR = 1.302, P < 0.001$);调整经常吸烟和酒精摄入量后,碳水化合物摄入量的正向因果效应亦保持稳健 ($OR = 1.410, P = 0.022$);而酒精摄入量与子

宫肌瘤的关联在调整其他变量后消失 ($OR = 0.856, P = 0.110$) (图 3)。

2.3 肥胖介导的行为生活方式与子宫肌瘤的因果关系

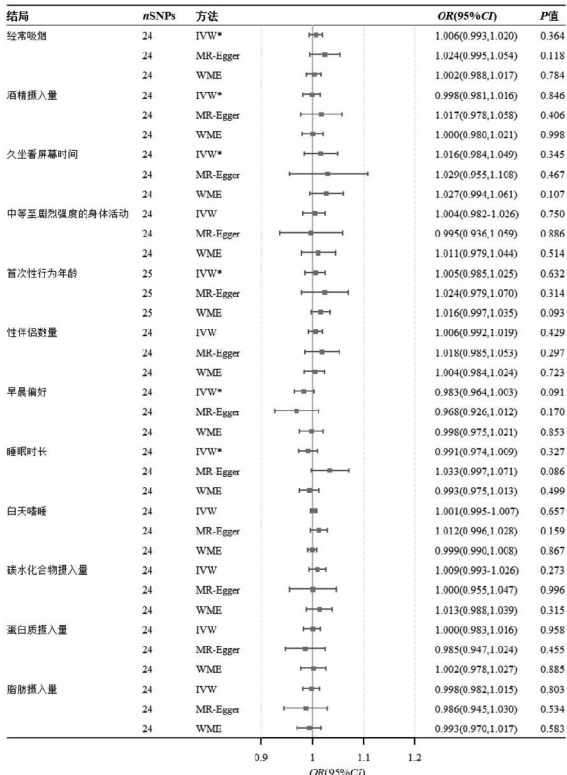
在 12 种肥胖相关指标中,仅有 WHRadjBMI 满足中介因素的所有筛选标准 (图 4a)。两步 MR 分析结果显示,遗传预测的经常吸烟可升高 WHRadjBMI



注：* 表明使用随机效应 IVW 模型。

图 1 不同行为生活方式对子宫肌瘤的影响

Fig. 1 The effects of different lifestyle behaviors on uterine fibroids



注：* 表明使用随机效应 IVW 模型。

图 2 子宫肌瘤对不同行为生活方式的影响

Fig. 2 The effects of uterine fibroids on different lifestyle behaviors

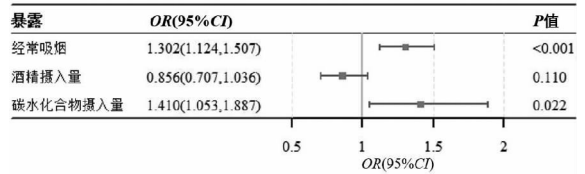


图 3 行为生活方式与子宫肌瘤的多变量 MR 分析结果

Fig. 3 Results of multivariate MR analysis of lifestyle behaviors and uterine fibroids

($\beta_1 = 0.121, P = 0.005$), 而在调整经常吸烟后, WHRadjBMI 与子宫肌瘤患病风险之间的关联仍然显著($\beta_2 = 0.188, P = 0.046$) (图 4b)。WHRadjBMI 可以介导经常吸烟对子宫肌瘤的因果效应, 中介比例为 16.2%。

3 讨论

本研究探讨了不同行为生活方式与子宫肌瘤的因果关联, 并探索了肥胖在二者因果路径中所起的中介作用。单变量 MR 研究结果表明, 经常吸烟、酒精摄入量和碳水化合物摄入量与子宫肌瘤患病风险之间存在正向因果效应; 多变量 MR 分析显示, 经常吸烟、碳水化合物摄入量对子宫肌瘤具有独立因果效应; 两步 MR 分析表明, WHRadjBMI 可部分介导经常吸烟与子宫肌瘤之间的因果关联。

Bidgoli 等人^[10]的研究显示吸烟与子宫肌瘤呈正相关关系, Dragomir 等人^[11]针对 986 名 35 ~ 49 岁女性的研究表明吸烟会增加患弥漫性子宫肌瘤的风险。本研究使用的吸烟数据来源于迄今为止最大规模的 GWAS 研究, 基于孟德尔随机化方法, 支持吸烟对子宫肌瘤风险的潜在因果作用。而 Qu 等人^[26]的 MR 研究未发现每天平均吸烟次数与子宫肌瘤的关联。这一差异可能源于样本量的增加所带来的统计效能提升, 使得微弱但真实的因果效应得以显现, 此外, 吸烟变量的定义不同也可能影响研究结果。关于吸烟增加子宫肌瘤发病风险的机制尚不清楚, 但有研究认为吸烟主要通过抑制免疫效能而发挥作用。烟草中的有害化学物质进入血液循环后, 可刺激多种免疫细胞如 T 细胞和 B 细胞发生反应, 从而干扰免疫系统的正常功能, 促使疾病的发生和发展^[34]。同时, 烟草烟雾可能会升高炎症因子如转化生长因子- β (TGF- β) 的表达水平, 而 TGF- β 可诱导细胞外基质形成, 在子宫肌瘤的病理性纤维化过程中起着重要作用^[35-36]。

研究表明, 吸烟与腹部肥胖密切相关, 吸烟者较非吸烟者具有更不利的脂肪分布特征, 表现为更高的腹部和内脏脂肪堆积^[21, 37-38]。观察性研究和 MR 分

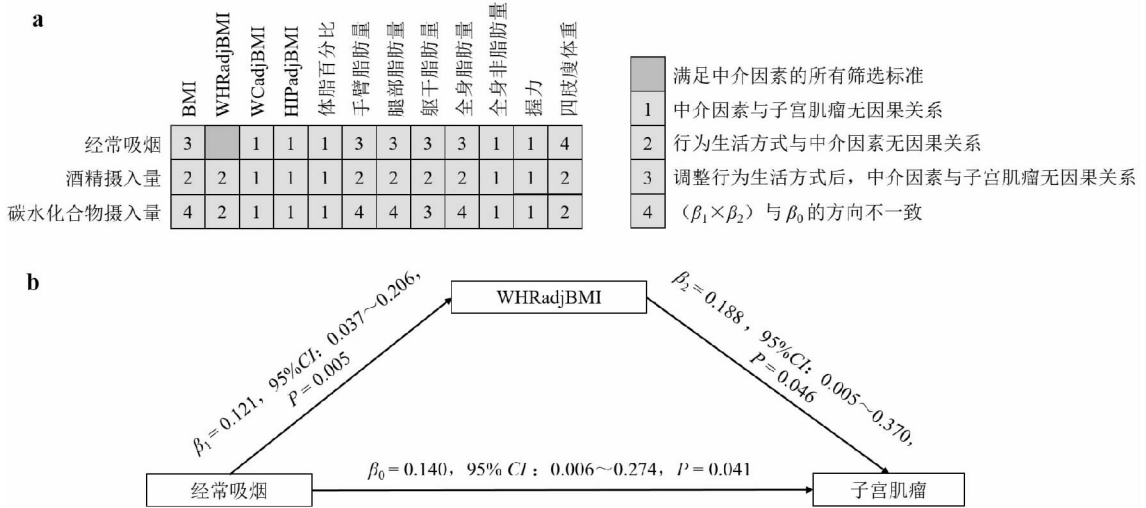


图 4 肥胖在行为生活方式与子宫肌瘤因果路径的中介作用

Fig. 4 The mediating role of obesity in the causal pathway between lifestyle behaviors and uterine fibroids

析均表明,腹部肥胖与子宫肌瘤的发生风险显著相关^[19, 39-40]。例如, Qin 等人^[20]针对 24 项研究,涉及 325 899 名参与者和 19 593 名病例的 meta 分析显示,腰臀比最高组的个体患子宫肌瘤的风险增加。以往研究提出,肥胖可能通过提高内源性激素水平、减少血清激素结合球蛋白、改变雌激素代谢以及影响子宫肌层细胞的信号传导来促进子宫肌瘤的发生^[41-42]。本研究结果进一步证实,吸烟可能通过影响体脂分布和脂肪代谢,从而增加子宫肌瘤的发生风险。

根据肿瘤发生发展的机制,肿瘤细胞主要利用血液中的葡萄糖以摄取能量,富含碳水化合物的食物可升高循环胰岛素和游离胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的水平,进而通过胰岛素/IGF-1 信号通路直接促使肿瘤细胞快速增殖,因此低碳水化合物饮食可能是对抗肿瘤增殖的有效策略^[43]。此外,减少碳水化合物的摄入可抑制炎症标志物的生成和下丘脑-垂体-卵巢轴的失调现象,从而减缓子宫肌瘤发展过程中的平滑肌血管生成现象^[44]。黑人女性健康研究中对 21 861 名绝经前妇女的前瞻性队列研究表明,低膳食血糖指数(即食物相对于参考食物的等效碳水化合物部分提高餐后血糖浓度的能力)和血糖负荷(即血糖指数与食物所含碳水化合物克数的乘积)与较低的子宫肌瘤风险相关^[45]。此外,限制碳水化合物饮食在治疗代谢性疾病方面的作用被广泛认可,相关综述和临床意见也支持其在女性常见生殖内分泌疾病如多囊卵巢综合征的应用^[44, 46]。结合 MR 分析结果,本研究认为通过调整饮食结构有助于降低子宫肌瘤的发生风险。

单变量 MR 研究为饮酒与子宫肌瘤的因果关系

提供了潜在性的证据。最近一项针对 250 万名 20 ~ 39 岁女性的回顾性队列研究也证明饮酒量与子宫肌瘤风险成正比关系^[12]。酒精可抑制雌激素代谢,增加内源性雌激素水平,使子宫肌瘤患者子宫肌层平滑肌细胞中的生长因子及其受体表达水平增加^[47]。同时,酒精可与黄体生成素产生交互作用,刺激卵巢释放雌二醇,从而刺激子宫肌瘤的生长^[48]。不良性行为可能通过改变性激素水平和增加子宫感染的易感性而影响子宫肌瘤的发生,但本研究显示首次性行为与年龄和性伴侣数量与子宫肌瘤之间不存在因果关联,与 Pakiz 等人^[18]的研究结果一致。并且在先前一项 MR 研究中可找到类似的结果, Wu 等人^[27]未证实性行为与子宫肌瘤之间的因果关联,但发现首次性行为与年龄与子宫肌瘤存在显著的负基因组相关性,这表明二者的内在联系可能是由共同的生物学机制驱动的,而并非因果关系。本研究 MR 分析未发现体力活动与子宫肌瘤的关联,而以往研究倾向于运动对子宫肌瘤的保护作用^[49-50],该差异可能反映观察性研究中存在混杂或反向因果关系,也可能提示当前遗传工具对体力活动的解释力有限,二者的关系尚需进一步验证。

本研究基于 MR 的框架探究不同行为生活方式与子宫肌瘤的关系,能够避免观察性研究因混杂等因素造成的偏差,增强了因果推断的可能性。但也存在一些局限性:研究基于汇总数据,无法判断非线性关联如 U 型、J 型关联;尽管采用了不同的敏感性分析方法以验证结果的稳健性,但仍可能存在一些无法解释的混杂因素;研究所用数据均来源于欧洲人群,研究结论是否适用于其他种族仍需进一步研究。

综上所述,经常吸烟和高碳水化合物摄入量增加子宫肌瘤患病风险,可通过减少吸烟和碳水化合物的摄入达到预防子宫肌瘤的目的。此外,肥胖在吸烟与子宫肌瘤之间起部分中介作用,这突出了健康的行为生活方式及体重控制在子宫肌瘤预防中的重要性,为疾病防控和干预策略提供了新的科学依据。但未来仍需更多大样本前瞻性研究以识别潜在混杂因素,并进一步探讨子宫肌瘤的致病机制。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review[J]. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2017, 124(10): 1501 – 1512.
- [2] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793 – 800. Chinese expert consensus group on diagnosis and treatment of uterine fibroids. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of uterine fibroids[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 52(12): 793 – 800. (In Chinese)
- [3] Levens ED, Wesley R, Premkumar A, et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 200(5): 537. e1 – 537. e7.
- [4] Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005[J]. Medical Science Monitor, 2008, 14(1): CR24 – CR31.
- [5] Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, et al. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, 202(6): 541. e1 – 541. e6.
- [6] Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012, 206(3): 211. e1 – 211. e9.
- [7] 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.
- [8] Wesselink AK, Wegienka G, Coleman CM, et al. A prospective ultrasound study of cigarette smoking and uterine leiomyomata incidence and growth[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2023, 229(2): 151. e1 – 151. e8.
- [9] Muawad R, Dabbagh R, Sabr Y. Association of health and lifestyle factors with uterine fibroids among Saudi women: A case – control study[J]. Journal of Taibah University Medical Sciences, 2022, 17(6): 1039 – 1046.
- [10] Bidgoli SA, Khorasani H, Keihan H, et al. Role of endocrine disrupting chemicals in the occurrence of benign uterine leiomyomata: special emphasis on AhR tissue levels[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012, 13(11): 5445 – 5450.
- [11] Dragomir AD, Schroeder JC, Connolly AM, et al. Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata[J]. Reproductive Sciences, 2010, 17(11): 1029 – 1035.
- [12] Kim S, Han K, Choi SY, et al. Alcohol consumption and the risk of new – onset uterine leiomyomas: a nationwide population – based study in 2.5 million Korean women aged 20 to 39 years[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2023, 229(1): 45. e1 – 45. e18.
- [13] Nagata C, Nakamura K, Oba S, et al. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women[J]. British Journal of Nutrition, 2009, 101(10): 1427 – 1431.
- [14] Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers[J]. Fertility and Sterility, 2009, 92(4): 1436 – 1446.
- [15] He Y, Zeng Q, Dong SY, et al. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case – control study in China[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2013, 22(1): 109 – 117.
- [16] Chiaffarino F, Parazzini F, La vecchia C, et al. Diet and uterine myomas[J]. Obstetrics and Gynecology, 1999, 94(3): 395 – 398.
- [17] Krsteski J, Jurcic S, Pakiz M, et al. Polymorphism of the IL13 gene May be associated with Uterine leiomyomas in Slovenian women[J]. Balkan Journal of Medical Genetics : BJMG, 2016, 19(2): 51 – 60.
- [18] Pakiz M, Potocnik U, But I. Solitary and multiple uterine leiomyomas among Caucasian women: two different disorders? [J]. Fertility and Sterility, 2010, 94(6): 2291 – 2295.
- [19] Yang Y, He Y, Zeng Q, et al. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women[J]. Journal of Women's Health, 2014, 23(7): 619 – 626.
- [20] Qin H, Lin ZJ, Vásquez E, et al. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta – analysis[J]. Journal of Epidemiology and Community Health, 2021, 75(2): 197 – 204.
- [21] Park S, Kim SG, Lee S, et al. Causal effects from tobacco smoking initiation on obesity – related traits: a Mendelian randomization study[J]. International Journal of Obesity, 2023, 47(12): 1232 – 1238.
- [22] Golzarand M, Salari – Moghaddam A, Mirmiran P. Association between alcohol intake and overweight and obesity: a systematic review and dose – response meta – analysis of 127 observational studies[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022, 62(29): 8078 – 8098.
- [23] Banerjee M, Pandey VP. Diet – induced obesity: Pathophysiology, consequences and target specific therapeutic strategies[J]. Current Protein & Peptide Science, 2025, 26(2): 113 – 124.
- [24] Jike M, Itani O, Watanabe N, et al. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta – analysis and meta – regression[J]. Sleep Medicine Reviews, 2018, 39: 25 – 36.
- [25] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. BMJ, 2018, 362: k601.
- [26] Qu YM, Chen LL, Guo SJ, et al. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1133260.
- [27] Wu XY, Xiao CF, Rasooly D, et al. A comprehensive genome – wide cross – trait analysis of sexual factors and uterine leiomyoma[J]. PLOS Genetics, 2024, 20(5): e1011268.
- [28] Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Author correction: genome – wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 4857.

- [21] 潘昊. 中国部分地区肺癌早诊早治筛查项目肺癌患者的预后、经济负担及筛查策略的卫生经济学评价与分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
Pan H. Health economics evaluation and analysis of prognosis, economic burden and screening strategies for lung cancer patients in some regions of China[D]. Shenyang: China Medical University, 2022. (In Chinese)
- [22] 马婧, 乔良, 李强, 等. 基于 Markov 模型的肺癌筛查卫生经济学评价研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(11): 801 - 804, 810.
Ma J, Qiao L, Li Q, et al. Health economics evaluation of lung cancer screening based on Markov model[J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2020, 28(11): 801 - 804, 810. (In Chinese)
- [23] 乔良, 刘明艳, 周鹏, 等. 2014—2018 年成都市龙泉驿区肺癌高危人群队列筛查结果及发病影响因素分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(12): 975 - 982.
Qiao L, Liu MY, Zhou P, et al. Analysis of lung cancer screening results and incidence influencing factors of high - risk cohort population in longquanyi district of Chengdu city, Sichuan province from 2014 to 2018[J]. China Cancer, 2022, 31(12): 975 - 982. (In Chinese)

收稿日期: 2025-01-16

(上接第 2557 页)

- [29] Burgess S, Thompson SG, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(3): 755 - 764.
- [30] Bowden J, Del greco m F, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two - sample summary data Mendelian randomization[J]. Medicine Statistics, 2017, 36(11): 1783 - 1802.
- [31] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. International Journal of Epidemiology, 2015, 44(2): 512 - 525.
- [32] Bowden J, Davey smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(4): 304 - 314.
- [33] Ye CJ, Kong LJ, Wang YY, et al. Mendelian randomization evidence for the causal effects of socio - economic inequality on human longevity among Europeans[J]. Nature Human Behaviour, 2023, 7(8): 1357 - 1370.
- [34] Büttner P, Mosig S, Funke H. Gene expression profiles of T lymphocytes are sensitive to the influence of heavy smoking: A pilot study[J]. Immunogenetics, 2007, 59(1): 37 - 43.
- [35] Kim JH, Park SG, Lee KH, et al. GSTM1 and GSTP1 polymorphisms as the effect of smoking on inflammatory potential factors for modifying response [J]. Journal of Korean Medical Science, 2006, 21(6): 1021 - 1027.
- [36] Zannotti A, Greco S, Pellegrino P, et al. Macrophages and immune responses in uterine fibroids [J]. Cells (Basel, Switzerland), 2021, 10(5): 982.
- [37] Carrasquilla GD, García - ureña M, Romero - lado MJ, et al. Estimating causality between smoking and abdominal obesity by Mendelian randomization[J]. Addiction, 2024, 119(6): 1024 - 1034.
- [38] Kim JH, Shim KW, Yoon YS, et al. Cigarette smoking increases abdominal and visceral obesity but not overall fatness: an observational study[J]. PLOS One, 2012, 7(9): e45815.
- [39] Terry KL, De vivo I, Hankinson SE, et al. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma [J]. Epidemiology, 2007, 18(6): 758 - 763.
- [40] Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdotir S, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study [J]. PLOS Medicine, 2022, 19(2): e1003679.
- [41] Jia W, Liu F. Obesity: causes, Consequences, treatments, and challenges[J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2021, 13(7): 463 - 465.
- [42] Feofilova MA, Pavlov OG, Geimerling VE. [the effect of Life - Style and occupational hazards on development of hysterymyoma] [J]. Problemy Sotsial' noi Gigieny, Zdravookhraneniia i Istorii Meditsiny / NII Sotsial' noi Gigieny, Ekonomiki i Upravleniia Zdravookhraneniem im. N. A. Semashko RAMN ; AO " Assotsiatsiia ' Meditsinskaia Literatura' ". , 2018, 26(6): 406 - 410.
- [43] Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? [J]. Nutrition & Metabolism, 2011, 8: 75.
- [44] Salcedo AC, Yun J, Carter C, et al. Therapeutic carbohydrate restriction as a metabolic modality for the prevention and treatment of abnormal uterine bleeding [J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3760.
- [45] Radin RG, Palmer JR, Rosenberg L, et al. Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women' s Health Study [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2010, 91(5): 1281 - 1288.
- [46] Camajani E, Feraco A, Verde L, et al. Ketogenic Diet as a possible non - pharmacological therapy in main endocrine diseases of the female reproductive system: a practical guide for nutritionists [J]. Current Obesity Reports, 2023, 12(3): 231 - 249.
- [47] Wise LA, Laughlin - Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause[J]. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2016, 59(1): 2 - 24.
- [48] Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, et al. Uterine fibroids and Diet [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(3): 1066.
- [49] Huang X, Yu D, Zou M, et al. The effect of exercise on high - intensity focused ultrasound treatment efficacy in uterine fibroids and adenomyosis: a retrospective study [J]. BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2017, 124 Suppl 3: 46 - 52.
- [50] 郭来霞. 妇女生活行为、饮食习惯与子宫肌瘤关系的分析[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(6): 558 - 560.
Guo LX. Analysis of the relationship between women' s life behavior and dietary habits and uterine fibroids [J]. Ningxia Medical Journal, 2016, 38(6): 558 - 560. (In Chinese)

收稿日期: 2024-12-27