

子宫内膜异位症与癌症发病风险的关联：NHANES 观察性研究联合孟德尔随机化分析

黄展鹏, 夏智勇
(川北医学院附属医院妇科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的：探讨子宫内膜异位症与癌症风险之间的关联，并通过孟德尔随机化(MR)分析评估其潜在因果关系。**方法：**以美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库为依托开展人群研究，按照有无子宫内膜异位症将女性参与者分为两组。用多因素 Logistic 回归模型来分析子宫内膜异位症和癌症发生风险的关系，并且逐步把年龄、体质量指数(BMI)、种族、教育程度、吸烟情况、婚姻状况、初潮年龄、生育次数、家庭贫困收入比(PIR)、糖尿病及高血压等可能存在的混杂因素加以控制。开展亚组分析以及交互作用的检验工作，为了检验潜在因果关系，在全基因组关联研究(GWAS)的基础上，选择子宫内膜异位症相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量，并主要采用逆方差加权(IVW)方法来估计因果效应，同时使用 MR-Egger 和 Cochrane's Q 检验来进行敏感性分析。**结果：**NHANES 数据共纳入 3 987 名参与者。多变量逻辑回归显示，子宫内膜异位症与恶性肿瘤发病率升高相关($OR=2.160, 95\%CI:1.429\sim3.264, P<0.001$)。亚组分析结果一致(交互作用均 $P>0.05$)。双样本孟德尔随机化分析显示，子宫内膜异位症风险增加与卵巢癌($OR=1.493, 95\%CI:1.220\sim1.827, P<0.001$)，子宫内膜癌($OR=1.125, 95\%CI:1.037\sim1.219, P=0.004$)，宫颈癌($OR=1.186, 95\%CI:1.063\sim1.323, P=0.002$)的风险增加存在因果关系，其中子宫内膜异位症与卵巢癌之间相关性最高。进一步 MR 分析子宫内膜异位症以及不同的组织学亚型的卵巢癌之间的相关性可发现：子宫内膜异位症和高级别浆液性卵巢癌存在明显的关联关系($OR=1.122, 95\%CI:1.054\sim1.195, P<0.001$)；低级别浆液性卵巢癌($OR=1.269, 95\%CI:1.085\sim1.485, P=0.002$)、卵巢透明细胞癌($OR=1.491, 95\%CI:1.277\sim1.741, P<0.001$)及子宫内膜样癌($OR=1.392, 95\%CI:1.266\sim1.530, P<0.001$)的发生风险增加；虽然子宫内膜异位症和低度恶性卵巢黏液癌存在一定相关性($OR=1.148, 95\%CI:1.027\sim1.283, P=0.015$)，但是经过 FDR 校正之后这种关系不再具有统计学意义。子宫内膜异位症与浸润性的黏液性卵巢癌之间没有明显的相关性($OR=1.123, 95\%CI:0.987\sim1.279, P=0.079$)。**结论：**根据 NHANES-NDI 队列和 MR 分析的综合证据可以得出，在子宫内膜异位症患者中，患卵巢癌的风险会增加，其他妇科恶性肿瘤也有类似的情况，该研究为探究子宫内膜异位症与妇科肿瘤之间潜在因果关系提供了新的流行病学依据。

【关键词】 子宫内膜异位症；癌症；流行病学联系；NHANES；孟德尔随机化

【中图分类号】 R737.3 **【文献标志码】** A

Association of endometriosis with cancer risk: based on the NHANES observational study and mendelian randomization analysis

HUANG Zhan-peng, XIA Zhi-yong
(Department of Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the association between endometriosis and cancer risk, and to evaluate the potential causal relationship through Mendelian Randomization (MR) analysis. **Methods:** Female participants were divided into two groups according to the presence or absence of endometriosis. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the relationship between endometriosis and the risk of cancer. The possible confounding factors such as age, body mass index (BMI), race, education level, smoking status, marital status, menarche age, parity, family poverty to income ratio (PIR), diabetes and hypertension were gradually controlled. Subgroup analysis and interaction testing were performed. To test potential causal relationships, single nucleotide polymorphisms (SNPS) associated with endometriosis were selected as instrumental variables on the basis of genome-wide association studies (GWAS), and the causal effects were mainly estimated by inverse variance weighting (IVW). Sensitivity analysis was performed using MR-Egger and Cochrane's Q test. **Results:** A total of 3,987

基金项目：川北医学院附属医院妇产科横向课题(KYZX20230333)
作者简介：黄展鹏(1998—)，男，硕士研究生。E-mail:2543291697@qq.com
通讯作者：夏智勇。E-mail:xzy930520@sina.com

participants were included in NHANES data. Multivariate Logistic regression showed that endometriosis was associated with a increased incidence of malignant tumors [odds ratio (*OR*): 2.160, 95% confidence interval (95% *CI*): 1.429 ~ 3.264, $P < 0.001$]. The results of subgroup analysis were consistent (all P for interaction > 0.05). Two-sample Mendelian randomization analysis showed that endometriosis was associated with an increased risk of ovarian cancer ($OR = 1.493, 95\% CI: 1.220 \sim 1.827, P < 0.001$), endometrial cancer ($OR = 1.125, 95\% CI: 1.037 \sim 1.219, P = 0.004$). There was a causal relationship between the increased risk of cervical cancer ($OR = 1.186, 95\% CI: 1.063 \sim 1.323, P = 0.002$), and endometriosis was the most closely related to ovarian cancer. Further MR Analysis of the association between endometriosis and different histological subtypes of ovarian cancer revealed that: There was a significant association between endometriosis and high-grade serous ovarian cancer ($OR = 1.122, 95\% CI: 1.054 \sim 1.195, P < 0.001$), low-grade serous ovarian cancer ($OR = 1.269, 95\% CI: 1.085 \sim 1.485, P = 0.002$), ovarian clear cell carcinoma ($OR = 1.491, 95\% CI: 1.277 \sim 1.741, P < 0.001$), and endometrioid carcinoma ($OR = 1.392, 95\% CI: 1.266 \sim 1.530, P < 0.001$). Although there was an association between endometriosis and low-grade mucinous ovarian cancer ($OR = 1.148, 95\% CI: 1.027 \sim 1.283, P = 0.015$), this association was no longer statistically significant after FDR correction. There was no significant association between endometriosis and invasive mucinous ovarian cancer ($OR = 1.123, 95\% CI: 0.987 \sim 1.279, P = 0.079$). **Conclusion:** The combined evidence from the NHANES-NDI cohort and MR Analysis suggests an increased risk of ovarian cancer in women with endometriosis, as seen with other gynecologic malignancies, and provides a new epidemiological basis for exploring the potential causal relationship between endometriosis and gynecologic cancers.

【Key words】 Endometriosis; Cancer; Epidemiological link; NHANES; Mendelian randomization

子宫内膜异位症属于一种慢性炎症性疾病, 主要特点是子宫腔以外部位出现类似子宫内膜的组织生长^[1], 该病多见于盆腔炎、阴道炎、尿道炎等感染性病症, 常伴随腹痛、排尿不畅、长期乏力等症状, 并可影响到育龄妇女的生活质量及心理状态^[2-3], 尽管发病率较高, 但是其病理生理学机制和发展过程还不清楚^[4-5], 既往研究^[6-8]表明, 子宫内膜异位症和其他一些慢性疾病之间存在联系, 比如自身免疫性疾病、心血管疾病和恶性肿瘤等。该发现暗示着子宫内膜异位症可能会通过系统性炎症以及免疫功能紊乱的方式促进相关疾病的发病和恶化^[9]。近年来, 子宫内膜异位症和恶性肿瘤之间存在的联系引起了人们的重视。多项研究^[10-12]显示, 有子宫内膜异位症病史的人群患卵巢癌、子宫内膜癌及乳腺癌的风险较高, 但是子宫内膜异位症与妇科癌症风险之间存在的联系仍不清楚。故本研究使用 NHANES 数据库对子宫内膜异位症与妇科癌症之间关系进行全面调查, 并用孟德尔随机化方法来分析两者之间是否存在因果联系, 希望可以给临床治疗带来新的启发。

1 方法

1.1 研究设计概述

本研究分为两大部分: 第一部分使用 NHANES 数据库进行人群研究来探究子宫内膜异位症和癌症的风险相关性; 第二部分采用双样本孟德尔随机化的分析方法来探究子宫内膜异位症与妇科恶性肿瘤之间是否存在某种联系。所有的参与对象都已经在相关数据源上签署了知情同意书。

1.2 观察性研究

1.2.1 NHANES 数据收集与定义 数据来自美国国家健康和营养调查(NHANES), 这是对美国人健康的横断面调查研究的一个项目, 也是为了解美国人健康状况而设计的^[13], 数据可以访问(www.cdc.gov/nchs/nhanes/canview.jsp), 从 1999 年到 2006 年的 NHANES 调查周期里, 最初有 41 474 名参与者被选中, 之后排除了子宫内膜异位症患者、肿瘤相关数据不全的人群以及失访和协变量信息不完备的个体后, 最后共有 3 987 名被纳入到研究当中来。

本研究的主要暴露变量是子宫内膜异位症, 数据来源于 NHANES 生殖健康问卷。当参与者问到“医生或者其他健康专业人士有没有告诉您/受访者有关子宫内膜异位症的情况?”问题回答成“是”的参与者就被诊断为患有子宫内膜异位症。恶性肿瘤的发病率为主要结果指标。恶性肿瘤数据通过 NHANES 医学状况问卷采集, 问题表述为“医生或者其他健康专业人员是否曾告知“您/他/她”患有任何类型的恶性肿瘤?”。协变量有: 年龄、体质量指数、种族(分墨西哥裔美国人、其他西班牙裔美国人、非西班牙裔黑人、非西班牙裔白人及其他), 婚姻状况(分为已婚和其他), 教育程度(分为高中以下、高中或同等学历、高中以上)、家庭贫困收入比(poverty income ratio, PIR)、吸烟情况(从不吸烟、既往吸烟、当前吸烟)及糖尿病史。

1.2.2 NHANES 数据库的统计分析 所有的分析、绘图都是用 R studio 4.3.1 软件完成的, 在 2024 年 4 月 2 日为最新版。连续变量符合正态分

布则用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验;不符合正态分布则用 $[M(Q_1,Q_3)]$ 表示,组间比较用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较行独立样本 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析子宫内膜异位症与恶性肿瘤发病率的关系。同时进行亚组分析以发现结果的异质性,分别采用三个模型做回归分析:模型 1 不加任何协变量;模型 2 调整年龄、种族和体质质量指数(BMI);模型 3 调整教育水平、婚姻状况、吸烟状况、初潮年龄、孕次、产次、PIR、糖尿病及高血压等潜在混杂因素。

1.3 孟德尔随机化分析

1.3.1 两样本孟德尔随机化分析 孟德尔随机化(mendelian randomization,MR)分析基于三个基本假设来推断暴露因素和结果之间因果关系:(1)与目标暴露因素有较强的直接相关性;(2)没有受到其他混杂变量的影响;(3)结果的变化都是通过暴露因素而起的,而不是其他途径。

1.3.2 工具变量选择与功能分析 利用 Finnngen 数据库(<https://www.finnngen.fi/en>)子宫内膜异位症的数据以及 IEU Open GWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)中妇科恶性肿瘤数据集来进行分析。主要用随机效应逆方差加权法做回归分析来估计结果。设置筛选条件为 $P<5\times10^{-6}$,连锁不平衡 $R^2=0.001$,区域宽度为 10 000 kb,从而选取与暴露因素相关的独立单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)作为工具变量(instrumental variables,IVs),以减少基因多效性对于结果的影响^[14]。计算出 F 统计量来度量遗传变异的程度, $F>10$ 认为具有较强的关联关系^[15]。

1.3.3 敏感性分析 敏感性分析包括了异质性检验以及水平多效性检验来对存在的可能产生影响的结果做进一步的验证。异质性的判断是用 Cochrane's Q 检验来进行的,而水平多效性则是通过 Mr-Egger 回归分析来确定的^[14]。

2 结果

2.1 NHANES 数据库的统计分析

2.1.1 一般资料 本研究共有 3 987 名受试者参与其中,约 7.1% 的人被诊断出患有子宫内膜异位症,也就是 286 名。子宫内膜异位症患者一般年龄较大,受教育水平高、家庭贫困收入比也较高($P<0.05$),另外,其恶性肿瘤的发生率及全因死亡率都比较高($P<0.05$),相比于没有患病的人群,子宫内膜异位症患者的非西班牙裔白种人、已婚状态者和现在或者过去有烟瘾的个体占的比例更大($P<0.05$)。见表 1。

表 1 患或不患子宫内膜异位症参与者的一般资料 $[n(\%),M(P_{25},P_{75})]$

资料	非子宫内膜异位症参与者($n=3\ 701$)	子宫内膜异位症参与者($n=286$)	Z/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	34.00(26.00,44.00)	41.00(34.00,47.00)	7.985	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.38(23.46,32.88)	27.21(23.13,32.31)	0.068	0.946
种族			56.007	<0.001
墨西哥裔美国人	824(22.26)	23(8.04)		
其他拉美裔	152(4.11)	6(2.10)		
非西班牙裔白人	1748(47.23)	196(68.53)		
非西班牙裔黑人	804(21.72)	53(18.53)		
其他种族	173(4.67)	8(2.80)		
婚姻状况已婚	2 080(56.20)	178(62.24)	3.982	0.046
初潮年龄(岁)	12.00(12.00,13.00)	12.00(11.00,13.00)	1.214	0.231
妊娠次数	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	1.064	0.293
生产次数	2.00(1.00,3.00)	2.00(1.00,3.00)	1.679	0.100
教育程度			12.429	0.002
高中以下	836(22.59)	35(12.24)		
高中	792(21.40)	77(26.92)		
高中以上	2073(56.01)	174(60.84)		
家庭 PIR	2.30(1.16,4.26)	3.43(1.59,5.00)	2.557	0.014
吸烟情况			10.597	0.005
目前吸烟	792(21.40)	83(29.02)		
既往吸烟	603(16.29)	51(17.83)		
从未吸烟	2 306(62.31)	152(53.15)		
糖尿病	170(4.59)	10(3.50)	0.985	0.321
高血压	638(17.24)	84(29.37)	6.038	0.014
癌症	155(4.19)	34(11.89)	34.858	<0.001

PIR=家庭年收入/贫困线。

2.1.2 子宫内膜异位症与恶性肿瘤之间的关联 本研究中共有 189 名被诊断出患有各种类型的癌症。子宫内膜异位症的存在和恶性肿瘤发病率之间存在正相关关系($P<0.05$)。经协变量调整后的多变量逻辑回归分析显示,子宫内膜异位症患者比没有子宫内膜异位症的人患恶性肿瘤的风险要高($OR=2.160,95\%CI:1.429\sim3.264,P<0.001$)。见表 2。

表 2 根据有或无子宫内膜异位症的参与者,癌症风险的比值比(95%CI)

模型	OR 值	95%CI	P 值
模型 1	2.463	1.626~3.732	<0.001
模型 2	1.994	1.317~3.019	0.002
模型 3	1.707	1.061~2.748	0.036

模型 1 没有做校正,模型 2 对年龄、种族以及 BMI 做了校正,模型 3 则针对年龄、BMI、种族、受教育程度、吸烟情况、婚姻状况、初潮年龄、孕次、产次、家庭 PIR、糖尿病和高血压进行校正。

按年龄、BMI、种族、教育程度以及糖尿病分层之后子宫内膜异位症和恶性肿瘤的关系,该关联在

不同的亚组中都比较稳定,并且各个变量之间没有明显的交互效应($P>0.05$)。见表 3。

表 3 子宫内膜异位症和癌症之间关系的亚组分析

亚组	OR 值	95%CI	P 值	交互作用 P 值
所有亚组	1.707	1.061~2.748	0.036	
年龄(岁)				0.103
≥35	1.657	0.987~2.783	0.066	
<35	1.407	0.538~3.681	0.492	
BMI(kg/m ²)				0.076
≥25	2.069	1.182~3.619	0.017	
<25	1.192	0.480~2.964	0.708	
种族				0.664
非西班牙裔白人	1.522	0.868~2.671	0.153	
其他种族	3.561	0.985~12.869	0.063	
教育程度				0.308
高中以上	2.390	1.294~4.412	0.009	
其他人	0.957	0.454~2.017	0.908	
吸烟情况				0.958
从不吸烟	3.312	1.554~6.639	0.004	
有吸烟史	1.768	0.631~1.773	0.832	
初潮年龄(岁)				0.838
≥13	1.729	0.805~3.710	0.171	
<13	1.636	0.844~3.171	0.156	
家庭 PIR				0.529
≥2	2.288	1.042~3.719	0.046	
<2	1.537	0.771~3.063	0.223	

2.2 两样本孟德尔随机化分析

采用孟德尔随机化(MR)方法,逆方差加权(inverse-variance weighted,IVW)法对子宫内膜异位

症与妇科癌症之间的因果关系进行研究。显示基因预测的子宫内膜异位症以及某些妇科恶性肿瘤风险增加有统计学意义。其中子宫内膜异位症和子宫内膜癌($OR = 1.125, 95\%CI: 1.037 \sim 1.219, P = 0.004$)、宫颈癌($OR = 1.186, 95\%CI: 1.063 \sim 1.323, P = 0.002$)、卵巢癌($OR = 1.493, 95\%CI: 1.220 \sim 1.827, P < 0.001$)的发生风险较高。在对错误发现率(false discovery rate,FDR)进行校正之后,所有的关联仍然有统计学意义。子宫内膜异位症与卵巢癌之间相关性最高。进一步分层 MR 分析来探讨子宫内膜异位症以及不同的组织学亚型的卵巢癌之间是否存在相关性。子宫内膜异位症和高级别浆液性卵巢癌存在明显的相关性($OR = 1.122, 95\%CI: 1.054 \sim 1.195, P < 0.001$),低级别浆液性卵巢癌($OR = 1.269, 95\%CI: 1.085 \sim 1.485, P = 0.002$)、卵巢透明细胞癌($OR = 1.491, 95\%CI: 1.277 \sim 1.741, P < 0.001$)以及子宫内膜样癌($OR = 1.392, 95\%CI: 1.266 \sim 1.530, P < 0.001$)的发生风险增加;虽然子宫内膜异位症和低度恶性卵巢黏液癌存在一定相关性($OR = 1.148, 95\%CI: 1.027 \sim 1.283, P = 0.015$),但是经过 FDR 校正之后不再具有统计学意义($P>0.05$)。子宫内膜异位症与浸润性的黏液性卵巢癌之间没有明显的相关性($OR = 1.123, 95\%CI: 0.987 \sim 1.279, P = 0.079$)。见表 4 及表 5。

表 4 子宫内膜异位症和妇科恶性肿瘤的孟德尔随机化结果

暴露	方法	结局	SNPs	β 值	SE 值	OR(95%CI)	P 值	FDR
子宫内膜异位	IVW	子宫内膜癌	96	0.117	0.041	1.125(1.037~1.219)	0.004	0.027
		子宫颈癌	99	0.171	0.056	1.186(1.063~1.323)	0.002	0.016
		卵巢癌	71	0.401	0.103	1.493(1.220~1.827)	<0.001	0.001

IVW:逆方差加权(乘随机效应),SNP 单核苷酸多态性。

表 5 子宫内膜异位症和卵巢癌的孟德尔随机化结果

暴露	方法	结局	SNPs	β 值	SE 值	OR(95%CI)	P 值	FDR
子宫内膜异位症	IVW	卵巢癌	71	0.4010	0.103	1.493(1.220~1.827)	<0.001	0.001
		高级别浆液性卵巢癌	85	0.116	0.032	1.122(1.054~1.195)	<0.001	0.002
		低级别浆液性卵巢癌	90	0.239	0.080	1.269(1.085~1.485)	0.002	0.019
		卵巢透明细胞癌	89	0.399	0.079	1.491(1.277~1.741)	<0.001	<0.001
		子宫内膜样卵巢癌	89	0.331	0.048	1.392(1.266~1.530)	<0.001	<0.001
		卵巢黏液癌:低度恶性潜能	90	0.138	0.057	1.148(1.027~1.283)	0.015	0.077
		浸润性黏液性卵巢癌	90	0.116	0.066	1.123(0.987~1.279)	0.079	0.245

3 讨论

本研究使用美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库进行观察性分析,并通过双样本孟德尔随机化(MR)方法,从流行病学关联和遗传因果推断两个层面,研究子宫内膜异位症与妇科癌

症风险之间的关系。观察性分析发现,在 NHANES 研究人群中,子宫内膜异位症与恶性肿瘤发生风险增加具有相关性,且在多因素调整后仍具有统计学意义。进一步 MR 分析表明遗传预测的子宫内膜异位症与多种妇科恶性肿瘤风险升高之间存在因果联系,其中与卵巢癌的关联最为明显,上

述结果从观察性研究和遗传流行病学研究两个角度相互印证,提示子宫内膜异位症可能在部分妇科恶性肿瘤的发生发展过程中发挥一定作用。

子宫内膜异位症与恶性肿瘤之间存在相关性,近几年来已经在多项研究^[16]中进行探讨。既往流行病学研究^[17]中普遍发现,子宫内膜异位症患者的卵巢癌发生率比一般女性要高一些。Pearce 等^[18]发现子宫内膜异位症和卵巢癌某些组织学亚型相关性较强,其中以子宫内膜样型、透明细胞型为主。Kvaskoff 等^[5]近期开展的荟萃分析表明,子宫内膜异位症患者卵巢癌、甲状腺癌和乳腺癌风险增加。本研究用 NHANES 数据库中所得的数据得出的结果和上述的研究总体是一致的,即子宫内膜异位症患者恶变率高于非患病人群,在人群流行病学的角度上进一步证实了二者之间存在相关性。

但传统观察性研究在评价疾病之间的关系时,往往容易受到混杂因素和反向因果关系的影响,因此不能直接推断因果关系^[14]。为进一步探究子宫内膜异位症与妇科恶性肿瘤之间是否存在潜在的因果关系,本研究进一步采用双样本 MR 方法进行分析。MR 研究选取暴露因素相关的遗传变异作为工具变量,根据孟德尔遗传定律,这些遗传变异在受精时随机分配。因此,在一定程度上较少受到环境因素及传统混杂因素的影响,从而在一定程度上模拟随机对照试验的研究思路^[19]。本研究的 MR 分析显示,遗传预测的子宫内膜异位症与子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌风险增加之间均存在关联,其中对子宫内膜样型和透明细胞型卵巢癌的关联性尤为明显,进一步强化了子宫内膜异位症与妇科恶性肿瘤之间的因果关联,并从遗传流行病学角度为两者之间可能存在生物学关联提供了支持。

目前关于子宫内膜异位症促进肿瘤发生的具体机制尚不完全清楚,但已有研究提出了一些可能的解释。子宫内膜异位症往往被认为是一种慢性炎症性疾病,其病灶组织中往往伴随有持续的炎症反应、氧化应激及免疫微环境改变;这些因素可能会导致 DNA 损伤和细胞异常增殖,进而增加肿瘤发生的风险^[20]。一些分子生物学研究^[21-22]也发现,在子宫内膜异位症病灶组织中存在多种与肿瘤发生相关的基因突变,如 ARID1A 和 PIK3CA 等,而在卵巢透明细胞癌和子宫内膜样型卵巢癌中这些基因突变也比较常见。microRNA 表达异常也被认为在子宫内膜异位症及其相关肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的调控作用^[23]。

在以往卵巢癌早期筛查的大规模随机对照研究中,如英国卵巢癌筛查协作试验(UK collaborative

trial of ovarian cancer screening, UKCTOCS),尽管多模式筛查和经阴道超声检查可以提高卵巢癌早期发现的比例,而对卵巢癌相关死亡率的下降并没有表现出显著的效果^[24]。但是本研究的 MR 分析显示,子宫内膜异位症和某些妇科恶性肿瘤之间存在一定的相关性,这为以后对有较高风险的人群开展更精准的筛查和管理提供了新的参考依据。

本研究在 NHANES 人群数据和孟德尔随机化分析的基础上进行研究,从观察性研究、遗传因果推断两个方面系统地探讨子宫内膜异位症与癌症风险之间的相关性,一定程度上提高了研究结论的可信度。NHANES 数据库使用了复杂抽样方法并且用标准化的方法来收集数据,所以研究结果有较好的代表性^[25]。本研究对可能存在的混杂因素进行了调节,并用子组分析来检验结果是否具有稳定性和可靠性。

本研究主要利用 NHANES 观察性数据以及孟德尔随机化分析的结果来说明子宫内膜异位症与癌症风险之间的关系,且认为子宫内膜异位症在某些妇科恶性肿瘤的发生中起着一定的作用。这些结论为更深入地认识子宫内膜异位症和肿瘤发生之间关系提供了新的流行病学证据,也提醒人们要重视对子宫内膜异位症患者进行肿瘤风险评估以及长期健康管理。在近年基因组学研究^[26]中发现,很多与子宫内膜异位症有关的遗传易感位点,给了解疾病的发病机制提供新线索。一些综合性的研究^[27]对于该疾病流行病学特点及其潜在并发症进行了系统的总结,越发地强调了需要进一步探究子宫内膜异位症长期健康的影响。

本研究仍存在一定局限。首先,横截面研究设计本身限制了对子宫内膜异位症与恶性肿瘤发病之间因果关系的判断,本研究结果更多反映相关性而非因果联系。其次,样本量相对有限,可能影响统计效能,并在一定程度上增加结果的不稳定性,因此需谨慎解读相关发现。此外,子宫内膜异位症及恶性肿瘤病史均来源于自填问卷,存在回忆偏倚的可能,从而对结果准确性产生一定影响。本研究结合了横截面分析与孟德尔随机化分析,但两部分数据来源于不同人群,可能带来一定程度的异质性。尽管如此,孟德尔随机化分析在内部保持了人群一致性,且其结果方向与观察性分析基本一致,这在一定程度上支持了研究结论的稳健性。然而,上述结果在不同种族及地区人群中的适用性仍有待进一步验证。未来仍需依赖大样本、多中心及跨人群研究,特别是在亚洲人群中的重复验证,以进一步评估结论的普适性与可靠性。

参考文献

- [1] Zondervan KT, Becker CM, Koga K, *et al.* Endometriosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 9.
- [2] Shafir AL, Farland LV, Shah DK, *et al.* Risk for and consequences of endometriosis; a critical epidemiologic review[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51: 1—15.
- [3] Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, *et al.* The burden of endometriosis; costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5): 1292—1299.
- [4] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1244—1256.
- [5] Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, *et al.* Endometriosis and cancer; a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(2): 393—420.
- [6] Damen M, Popa CD, Netea MG, *et al.* Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases[J]. Atherosclerosis, 2017, 264: 83—91.
- [7] Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, *et al.* High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis; a case-control study [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36 (4): 356—359.
- [8] Rossi HR, Uimari O, Terho A, *et al.* Increased overall morbidity in women with endometriosis; a population-based follow-up study until age 50[J]. Fertil Steril, 2023, 119(1): 89—98.
- [9] Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, *et al.* Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis; a possible etiopathogenetic link[J]. Fertil Steril, 2017, 108(2): 289—295. e1.
- [10] Barnard ME, Farland LV, Yan B, *et al.* Endometriosis typology and ovarian cancer risk[J]. JAMA, 2024, 332(6): 482—489.
- [11] Hermens M, Altena AMV, Nieboer TE, *et al.* Incidence of endometrioid and clear-cell ovarian cancer in histological proven endometriosis; the ENOCA population-based cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(1): 107. e1—107. e11.
- [12] Tang T, Yu H, Xu S, *et al.* Causal effects of endometriosis on cancer risk; a Mendelian randomization study[J]. Int J Cancer, 2024, 154(11): 1948—1954.
- [13] Johnson CL, Paulose-Ram R, Ogden CL, *et al.* National health and nutrition examination survey; analytic guidelines, 1999—2010[J]. Vital Health Stat 2, 2013, 161: 1—24.
- [14] Nguyen K, Mitchell BD. A guide to understanding Mendelian randomization studies [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2024, 76(11): 1451—1460.
- [15] Deng Z, Lei W, Kuang X, *et al.* Primary biliary cholangitis and seropositive rheumatoid arthritis; a two-sample Mendelian randomization study [J]. Clin Exp Gastroenterol, 2025, 18: 139—148.
- [16] Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, *et al.* Endometriosis; a high-risk population for major chronic diseases? [J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(4): 500—516.
- [17] Rueda-Martínez A, Garitazelaia A, Cilleros-Portet A, *et al.* Genetic contribution of endometriosis to the risk of developing hormone-related cancers[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (11): 6083.
- [18] Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, *et al.* Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer; a pooled analysis of case-control studies[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4): 385—394.
- [19] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization; genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89—R98.
- [20] Adilbayeva A, Kunz J. Pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated cancers[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (14): 7624.
- [21] Al-Qahtani WS, Alduwish MA, Al-Olayan EM, *et al.* Screening for PIK3CA mutations among Saudi women with ovarian cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41(7): 1127—1133.
- [22] Tsai S, Fournier LA, Chang EY, *et al.* ARID1A regulates R-loop associated DNA replication stress[J]. PLoS Genet, 2021, 17(4): e1009238.
- [23] Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, *et al.* Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer; histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 243.
- [24] Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, *et al.* Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS); a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 945—956.
- [25] Saylor J, Friedmann E, Lee HJ. Navigating complex sample analysis using national survey data[J]. Nurs Res, 2012, 61(3): 231—237.
- [26] Lalami I, Abo C, Borghese B, *et al.* Genomics of endometriosis; from genome wide association studies to exome sequencing[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7297.
- [27] Farland LV, Harris HR. Long-term health consequences of endometriosis-pathways and mediation by treatment [J]. Corrent Obstet Gynecol Rep, 2020, 9(3): 79—88.

(收稿日期: 2026—02—03

修回日期: 2026—04—05)