

· 妇幼保健 ·

初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤的孟德尔随机化研究

蒋舒頔¹, 郭婷¹, 凌军军¹, 任婕¹, 张亮^{1, 2}

1. 贵州医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550004; 2. 重庆两江新区中医院, 重庆 401123

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化(MR)方法分析初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤的因果关系。**方法** 初次性行为年龄相关单核苷酸多态性(SNP)位点资料来自一项全基因组关联研究(GWAS)的Meta分析, 妇科恶性肿瘤(卵巢癌、子宫内膜癌和宫颈癌)及其亚型相关SNP位点资料来自IEU OpenGWAS数据库。以初次性行为年龄为暴露因素, 以妇科恶性肿瘤为结局, 采用逆方差加权法(IVW)进行MR分析; 采用Cochran Q检验评估异质性, 采用MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验评估工具变量的水平多效性, 采用漏斗图检验偏倚。**结果** 初次性行为年龄越小, 卵巢低级别浆液性癌($OR=0.553$, 95% CI : 0.335~0.911)、宫颈癌($OR=0.674$, 95% CI : 0.466~0.974)、子宫内膜癌($OR=0.854$, 95% CI : 0.730~0.999)和子宫内膜样癌($OR=0.830$, 95% CI : 0.690~0.998)发病风险越高。未发现初次性行为年龄与卵巢癌、卵巢高级别浆液性癌、卵巢黏液性癌、卵巢子宫内膜样癌和非子宫内膜样癌的统计学关联(均 $P>0.05$)。敏感性分析未发现工具变量间的异质性和水平多效性(均 $P>0.05$)。漏斗图显示不存在偏倚。**结论** 初次性行为年龄越小可能与部分妇科恶性肿瘤发病风险增加有关, 建议加强青少年性教育。

关键词: 妇科恶性肿瘤; 初次性行为年龄; 孟德尔随机化

中图分类号: R737.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087(2025)05-0516-05

Association between age at first sexual intercourse and gynecologic malignant tumors: a Mendelian randomization study

JIANG Shudi¹, GUO Ting¹, LING Junjun¹, REN Jie¹, ZHANG Liang^{1, 2}

1. The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Chongqing Liangjiang New Area Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 401123, China

Abstract: Objective To examine the casual association between age at first sexual intercourse and gynecologic malignant tumors using Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** The single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with age at first sexual intercourse were obtained from a meta-analysis of genome-wide association study (GWAS), and the SNPs related to gynecologic malignant tumors (ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer), and their subtypes were sourced from the IEU OpenGWAS database. Using age at first sexual intercourse as the exposure and gynecologic malignant tumors as the outcome, a MR analysis was performed with the inverse-variance weighted (IVW) method. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test, horizontal pleiotropy was evaluated using MR-Egger regression and MR-PRESSO test, and bias was examined using funnel plots. **Results** The Mendelian randomization analysis demonstrated that younger age at first sexual intercourse was significantly associated with an increased risk of low-grade serous ovarian carcinoma ($OR=0.553$, 95% CI : 0.335–0.911), cervical cancer ($OR=0.674$, 95% CI : 0.466–0.974), endometrial cancer ($OR=0.854$, 95% CI : 0.730–0.999), and endometrioid carcinoma ($OR=0.830$, 95% CI : 0.690–0.998). No statistical association was found between the age at first sexual intercourse and ovarian cancer, high-grade serous ovarian cancer, mucic-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.05.018

基金项目: 重庆市中青年医学高端人才项目(渝卫人〔2022〕No.15); 重庆市公共卫生中青年骨干人才项目(渝疾控发〔2024〕19号)

作者简介: 蒋舒頔, 硕士研究生在读, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤治疗工作

通信作者: 张亮, E-mail: zhangliangsyd@163.com

nous ovarian cancer, endometrioid ovarian cancer, or non-endometrioid ovarian cancer (all $P>0.05$). Sensitivity analysis showed no evidence of undetected instrumental variable heterogeneity or horizontal pleiotropy (all $P>0.05$), and the funnel plot indicated no presence of bias. **Conclusion** Younger age at first sexual intercourse may be associated with an increased risk of certain gynecologic malignant tumors, highlighting the need to strengthen adolescent sex education.

Keywords: gynecologic malignant tumor; age at first sexual intercourse; Mendelian randomization

卵巢癌、子宫内膜癌和宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤，发病率、复发率和死亡率较高^[1]，被称为女性生殖系统三大恶性肿瘤。近年来我国妇科恶性肿瘤的新发病例数和死亡病例数整体上升^[2]。研究表明，初次性行为年龄<16 岁女性发生宫颈癌的风险是初次性行为年龄≥21 岁的 2.4 倍^[3]，初次性行为年龄小可能增加妇科恶性肿瘤的患病风险^[4]。然而，初次性行为与妇科恶性肿瘤发病风险的结论大多来源于观察性研究，难以排除混杂因素和反向因果关系的影响；且恶性肿瘤的临床诊断与危险因素间可能存在时间延迟，难以为因果关系提供有力的证据。本研究采用两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）方法^[5]，使用遗传变异作为初次性行为年龄的工具变量，分析初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤的因果关系，为完善妇科恶性肿瘤的病因预防和干预策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

初次性行为年龄相关单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）位点资料来自一项全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）的 Meta 分析，包含 406 457 名欧洲研究对象，数据库编号为 ukb-b-6591（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-6591>）。妇科恶性肿瘤及其亚型相关 SNP 位点资料来自 IEU OpenGWAS 数据库（<https://gwas.mrcieu.ac.uk>），具体信息见表 1。本研究使用的数据均来自公共数据库，可免费下载，涉及的 GWAS 数据均获得各自机构的伦理批准^[6]，各数据库间无样本重复。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

MR 分析满足以下 3 个假设：（1）工具变量与暴露强相关；（2）工具变量仅通过暴露影响结局；（3）工具变量独立于暴露与结局关系的任何混杂因素^[7]。

1.2.2 工具变量筛选

以 $P<5\times10^{-8}$ 为筛选条件从 GWAS 数据库中提取与暴露强相关的 SNP 作为工具变量；设置参数 $r^2<$

表 1 妇科恶性肿瘤 GWAS 资料
Table 1 GWAS data for gynecologic malignant tumors

结局	数据库编号	病例组/对照组
卵巢癌	ieu-a-1120	25 509/40 941
卵巢高级别浆液性癌	ieu-a-1121	13 037/40 941
卵巢低级别浆液性癌	ieu-a-1122	1 012/40 941
卵巢黏液性癌	ieu-a-1231	2 566/40 941
卵巢子宫内膜样癌	ieu-a-1125	2 810/40 941
宫颈癌	ebi-a-GCST90018817	909/238 249
子宫内膜癌	ebi-a-GCST006464	12 906/108 979
子宫内膜样癌	ebi-a-GCST006465	8 758/46 126
非子宫内膜样癌	ebi-a-GCST006466	1 230/35 447

0.001、 $kb=10\ 000$ ，排除连锁不平衡的干扰，以确保工具变量的独立性；剔除存在回文序列的 SNP 以避免等位基因的影响；使用 F 统计量评估筛选的 SNP 是否受弱工具变量偏倚的影响， $F>10$ 则表示不存在弱工具变量。

1.2.3 MR 分析

采用逆方差加权法（inverse-variance weighted, IVW）作为评估初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤及其亚型因果关系的主要分析方法^[8]，采用加权中位数法（weighted median, WME）、MR-Egger 回归法、简单众数法（simple mode, SM）和加权众数法（weighted mode, WM）作为补充方法。IVW 结果的 $P<0.05$ ，即存在相对稳定的因果关系。

1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验评估工具变量间是否存在异质性，以 IVW 结果为主，Cochran Q 检验 $P>0.05$ 表明工具变量间不存在异质性。采用 MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验评估水平多效性，MR-Egger 回归截距 $P>0.05$ 表明工具变量不存在水平多效性；MR-PRESSO 检验用于检测离群值，并剔除 $P<0.05$ 的离群值后重新进行因果分析。采用漏斗图绘制每个 SNP 的 Wald 比值，评估工具变量的水平多效性，验证结果的稳健性。

1.3 统计分析

采用 R 4.4.2 软件 TwoSampleMR 0.6.8 程序包和 MR-PRESSO 程序包统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 工具变量筛选结果

筛选出 200 个与初次性行为年龄密切相关的 SNP，剔除存在回文序列的 SNP (rs10496949、rs10922907、rs1226414、rs12653396、rs1454687、rs3739121、rs6955073、rs9514600 和 rs976179)，纳入 191 个 SNP 作为工具变量做 MR 分析。SNP 的 *F* 值为 30.32~171.06，均>10，表明未受弱工具变量偏倚的影响。

倚的影响。

2.2 MR 分析结果

IVW 结果显示，初次性行为年龄与卵巢低级别浆液性癌、宫颈癌、子宫内膜癌和子宫内膜样癌的发生风险存在统计学关联，且呈负相关（均 *P*<0.05）。未发现初次性行为年龄与卵巢癌、卵巢高级别浆液性癌、卵巢黏液性癌、卵巢子宫内膜样癌和非子宫内膜样癌的发生风险存在统计学关联（均 *P*>0.05）。见表 2。

表 2 初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤的 MR 分析结果
Table 2 Results of MR analysis of association between age at first sexual intercourse and gynecologic malignant tumors

结局	SNP 数量	方法	OR 值 (95%CI)	<i>P</i> 值	Cochran <i>Q</i> 检验 <i>P</i> 值	MR-Egger 回归 截距 <i>P</i> 值	MR-PRESSO 检验 <i>P</i> 值
卵巢癌	176	IVW	1.022 (0.891~1.172)	0.754	0.991	0.880	0.987
		WME	1.069 (0.870~1.313)	0.525			
		MR-Egger 回归法	1.071 (0.577~1.986)	0.829			
		SM	1.166 (0.632~2.150)	0.624			
		WM	1.166 (0.645~2.108)	0.612			
卵巢高级别浆液性癌	177	IVW	0.975 (0.829~1.146)	0.758	0.999	0.864	0.995
		WME	0.955 (0.756~1.207)	0.702			
		MR-Egger 回归法	0.916 (0.441~1.902)	0.814			
		SM	1.328 (0.685~2.574)	0.401			
		WM	1.178 (0.618~2.245)	0.618			
卵巢低级别浆液性癌	173	IVW	0.553 (0.335~0.911)	0.020	0.998	0.950	0.995
		WME	0.496 (0.238~1.034)	0.061			
		MR-Egger 回归法	0.593 (0.062~5.709)	0.651			
		SM	0.804 (0.090~7.189)	0.845			
		WM	0.337 (0.042~2.654)	0.303			
卵巢黏液性癌	170	IVW	0.921 (0.672~1.263)	0.611	0.997	0.311	0.992
		WME	1.048 (0.651~1.687)	0.845			
		MR-Egger 回归法	1.898 (0.454~7.939)	0.381			
		SM	0.847 (0.207~3.465)	0.818			
		WM	1.068 (0.326~3.500)	0.913			
卵巢子宫内膜样癌	176	IVW	1.117 (0.829~1.506)	0.467	0.992	0.215	0.994
		WME	1.376 (0.885~2.139)	0.156			
		MR-Egger 回归法	2.682 (0.654~11.005)	0.172			
		SM	2.771 (0.717~10.717)	0.141			
		WM	2.650 (0.684~10.257)	0.160			
宫颈癌	177	IVW	0.674 (0.466~0.974)	0.036	0.992	0.208	0.990
		WME	0.523 (0.306~0.894)	0.018			
		MR-Egger 回归法	0.232 (0.044~1.265)	0.093			
		SM	0.322 (0.072~1.435)	0.139			
		WM	0.386 (0.115~1.298)	0.126			
子宫内膜癌	177	IVW	0.854 (0.730~0.999)	0.049	0.981	0.917	0.981
		WME	0.896 (0.706~1.137)	0.367			
		MR-Egger 回归法	0.823 (0.407~1.666)	0.589			
		SM	1.110 (0.569~2.166)	0.760			
		WM	1.124 (0.576~2.195)	0.733			

表 2 (续) Table 2 (continued)

结局	SNP 数量	方法	OR 值 (95%CI)	P 值	Cochran Q 检验 P 值	MR-Egger 回归 截距 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
子宫内膜样癌	179	IVW	0.830 (0.690~0.998)	0.048	0.989	0.962	0.995
		WME	0.817 (0.626~1.066)	0.137			
		MR-Egger 回归法	0.846 (0.369~1.943)	0.695			
		SM	1.123 (0.487~2.591)	0.785			
		WM	0.672 (0.298~1.519)	0.341			
非子宫内膜样癌	177	IVW	1.293 (0.823~2.031)	0.265	0.989	0.395	0.989
		WME	1.127 (0.595~2.134)	0.714			
		MR-Egger 回归法	0.546 (0.071~4.182)	0.560			
		SM	1.108 (0.150~8.190)	0.920			
		WM	1.185 (0.194~7.248)	0.854			

2.3 敏感性分析结果

Cochran Q 检验未发现工具变量间存在异质性 ($P>0.05$)。MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验结果显示不存在水平多效性 (均 $P>0.05$)。见表 2。漏斗图显示两侧分布对称,表明工具变量不通过初次性行为年龄以外的途径影响妇科恶性肿瘤,MR 分析结果可靠。

3 讨论

本研究基于大规模 GWAS 数据对初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤及其亚型的因果关系进行 MR 分析,结果显示,遗传预测的初次性行为年龄与卵巢低级别浆液性癌、宫颈癌、子宫内膜癌和子宫内膜样癌的发病风险存在统计学关联,且呈负相关。提示初次性行为年龄越小可能与部分妇科恶性肿瘤发病风险增加有关,建议加强青少年性教育,早期识别初次性行为年龄较小的群体,并制定针对性的预防措施和保健策略,降低妇科恶性肿瘤的发病风险。

性行为是生殖道感染的主要途径之一,初次性行为为年龄小,生殖系统和免疫功能尚未完全发育成熟,易引起生殖细胞微环境紊乱和传导通路异常,增加部分妇科恶性肿瘤的发病风险^[9]。研究发现卵巢低级别浆液性癌组织中雌激素受体表达较高,提示其发病可能与激素水平相关^[10]。性行为过程中会释放多种激素,如催产素、雌激素等,初次性行为年龄越小可能会越早暴露于高水平雌激素波动状态,从而增加卵巢低级别浆液性癌的发病风险。

多项研究报道初次性行为年龄与宫颈癌、卵巢癌的关系,例如,初次性行为年龄<18 岁女性患宫颈癌的风险是初次性行为年龄≥18 岁女性的 2.95 倍^[11];与 10~19 岁发生性行为后妊娠的女性相比,≥20 岁

妊娠女性患宫颈癌的风险降低 41%,患卵巢癌的风险降低 11%^[12]。此外,初次性行为年龄小的女性采取避孕措施的可能性较小,无避孕措施的高危性行为时间较长,且可能存在子宫颈癌筛查的认识和积极性不足、人乳头瘤病毒疫苗接种率低,从而增加了宫颈癌危险因素暴露风险^[13-14]。

子宫内膜样癌是子宫内膜癌中最常见的类型^[15],受激素、基因突变和微环境等多种因素影响。研究表明,青少年初次发生性行为可能影响生理和心理健康,引起激素水平波动和焦虑、抑郁及恐惧等心理应激反应,加剧内分泌紊乱,影响子宫内膜细胞的修复能力,这些变化可能导致子宫内膜细胞增殖和凋亡异常^[16],增加子宫内膜癌发病风险。

本研究未发现初次性行为年龄与卵巢癌、卵巢高级别浆液性癌、卵巢黏液性癌、卵巢子宫内膜样癌和非子宫内膜样癌存在因果关系,可能与不同亚型恶性肿瘤的病因、形态特征和分子改变存在差异有关^[17]。研究发现,卵巢高级别浆液性癌和卵巢低级别浆液性癌在基因突变谱和临床表现上存在显著差异^[18],这可能是未发现遗传基因预测的初次性行为年龄表型与卵巢高级别浆液性癌因果关系的原因。本研究尚不能完全排除混杂因素,如性伴侣数量、生育年龄等,探讨初次发生性行为年龄与妇科恶性肿瘤的因果关系时需谨慎推断。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al.Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.

[2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (3): 221-231.

- ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. Chin J Oncol, 2024, 46 (3): 221-231. (in Chinese)
- [3] LOUIE K S, DE SANJOSE S, DIAZ M, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries [J]. Br J Cancer, 2009, 100 (7): 1191-1197.
- [4] XAVIER-JÚNIOR J C C, DUFLOTH R M, VALE D B, et al. Early age at first sexual intercourse is associated with higher prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39 (2): 80-85.
- [5] SANDERSON E, GLYMOUR M M, HOLMES M V, et al. Mendelian randomization [J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2 (1): 6-54.
- [6] ELSWORTH B, LYON M, ALEXANDER T, et al. The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure [J]. BioRxiv, 2020, 8: 2448-2469.
- [7] DAVIES N M, HOLMES M V, GEORGE D S. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. BMJ, 2018, 362: 601-611.
- [8] BURGESS S, THOMPSON S G. Mendelian randomization: methods for causal inference using genetic variants [M]. Florida: CRC Press LLC, 2021.
- [9] 陶陶, 曾志, 张晓巍, 等. 子宫颈免疫防御机能 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40 (7): 703-708.
- TAO T, ZENG Z, ZHANG X W, et al. The immune defense function of cervix [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2024, 40 (7): 703-708. (in Chinese)
- [10] SLOMOVITZ B, GOURLWY C, CAREY M S, et al. Low-grade serous ovarian cancer: state of the science [J]. Gynecol Oncol, 2020, 156 (3): 715-725.
- [11] MEKONNEN A G, MITTIKU Y M. Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: a review of literature [J]. PLOS Glob Public Health, 2023, 3 (3): 1-13.
- [12] AZMI N B, SHAHBAZI F. A meta-analysis of the association between adolescent pregnancy and the risk of gynecological cancers [J]. Epidemiol Health, 2024, 46: 1-10.
- [13] YAMAGUCHI M, SEKINE M, HANLEY S J B, et al. Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 1-9.
- [14] MAGNUSSON B M, MASHO S W, LAPANE K L. Early age at first intercourse and subsequent gaps in contraceptive use [J]. J Womens Health (Larchmt), 2012, 21 (1): 73-79.
- [15] 李璐媛, 宋艳. 子宫内膜癌分子分型与相关免疫治疗的最新研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (42): 3409-3414.
- LI L Y, SONG Y. Recent advances in molecular subtypes of endometrial cancer and related immunotherapy [J]. Natl Med J China, 2022, 102 (42): 3409-3414. (in Chinese)
- [16] LARA L A S, ABDO C H N. Age at time of initial sexual intercourse and health of adolescent girls [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29 (5): 417-423.
- [17] KARNEZIS A N, CHO K R, GILKS C B, et al. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17 (1): 65-74.
- [18] WANG T J, TIAN L X, WEI B, et al. Effect of fibroblast heterogeneity on prognosis and drug resistance in high-grade serous ovarian cancer [J]. Sci Rep, 2024, 14 (1): 1-19.
- 收稿日期: 2024-11-28 修回日期: 2025-04-03 本文编辑: 徐亚慧

(上接第515页)

- [14] SHAKERIAN L, KOLAHDOOZ H, GAROUSI M, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease [J/OL]. Cytokine, 2022, 158 [2025-03-12]. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156015>.
- [15] TANG M X, SUN X D, LI P, et al. IL-33 and soluble ST2 in follicular fluid are associated with premature ovarian insufficiency [J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15 [2025-03-12]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1463371>.
- [16] TRIVEDI S, LABUZ D, DEERING-RICE C E, et al. IL-33 induces NF- κ B activation in ILC2 that can be suppressed by *in vivo* and *ex vivo* 17 β -estradiol [J/OL]. Frontiers in Allergy, 2022, 3 [2025-03-12]. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1062412>.
- [17] MOK M Y, LUO C Y, HUANG F P, et al. IL-33 orchestrated the interaction and immunoregulatory functions of alternatively activated macrophages and regulatory T cells in vitro [J]. J Immunol, 2023, 211 (7): 1134-1143.
- [18] RUAN J Y, TIAN Q, LI S T, et al. The IL-33-ST2 axis plays a vital role in endometriosis via promoting epithelial: mesenchymal transition by phosphorylating β -catenin [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22 (1): 318-337.
- [19] PAWLIK K, CIAPALA K, CIECHANOWSKA A, et al. Pharmacological evidence of the important roles of CCR1 and CCR3 and their endogenous ligands CCL2/7/8 in hypersensitivity based on a murine model of neuropathic pain [J]. Cells, 2022, 12 (1): 98-125.
- [20] CHEN B X, FAN P, SONG X, et al. The role and possible mechanism of the ferroptosis-related SLC7A11/GSH/GPX4 pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24 (1): 531-542.
- 收稿日期: 2024-12-17 修回日期: 2025-03-12 本文编辑: 徐文璐