

孟德尔随机化分析低级别浆液性卵巢癌 与乳腺癌的因果关系

袁宗怀,潘广晔,迟曰梅,安传国,张永刚

(日照市人民医院普外科,山东日照 276800)

摘要:目的 探索低级别浆液性卵巢癌(low grade serous ovarian cancer, LGSOC)与乳腺癌(breast cancer, BC)的因果关系。方法 采用双向两样本孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)方法,使用公开的来自欧洲人群全基因组关联研究中的遗传数据,以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量,正向研究以LGSOC作为暴露变量、BC作为结局,反向研究以BC作为暴露变量、LGSOC为结局。另外对4种分子亚型BC进行亚组分析。运用逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger回归法、加权中位数、加权模型、简单模型来研究LGSOC和BC之间的因果关系。Cochran's Q检验工具变量的异质性。MR-Egger截距法检验水平多效性。结果 正向研究纳入19个SNPs,MR分析结果显示,LGSOC与BC的风险增加存在正向因果关系(IVW:OR=1.05,95%CI:1.01~1.08, P=0.01)。亚组分析结果显示,LGSOC与雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性BC存在因果关系(P=0.07)。反向研究纳入95个SNPs,MR分析结果显示,BC与LGSOC的风险增加不存在因果关系(P>0.05)。异质性检验和多效性检验均未发现存在显著异质性和水平多效性(P>0.05)。结论 欧洲人中LGSOC与BC的风险增加有正向因果关系,可能增加ER+BC的发生风险,不支持BC与LGSOC风险增加的因果关系。

关键词:低级别浆液性卵巢癌;乳腺癌;分子亚型;孟德尔随机化;因果关系

中图分类号:R737

文献标志码:A

Causal relationship between low grade serous ovarian cancer and breast cancer analyzed by Mendelian randomization

YUAN Zonghuai, PAN Guangye, CHI Yuemei, AN Chuanguo, ZHANG Yonggang

(Department of General Surgery, People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276800, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the causal relationship between low grade serous ovarian cancer (LGSOC) and breast cancer (BC). **Methods** The study employed a bidirectional two sample Mendelian randomization (MR) method, and utilized publicly available genetic data from genome-wide association studies in European populations, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) as instrumental variables. The forward study used LGSOC as the exposure variable and BC as the outcome, while the reverse study used BC as the exposure variable and LGSOC as the outcome. In addition, subgroup analysis was conducted on four molecular subtypes of BC. Inverse variance weighted (IVW), MR Egger regression, weighted median, weighted model, and simple model were used to study the causal relationship between LGSOC and BC. The Cochran's Q test was used for heterogeneity of instrumental variables. The MR Egger intercept method was used to test horizontal pleiotropy. **Results** The positive study included 19 SNPs, and MR analysis showed a positive causal relationship between LGSOC and increased risk of BC (IVW: OR = 1.05, 95% CI: 1.01-1.08, P =

0.01). Subgroup analysis showed that LGSOC may have a causal relationship with estrogen receptor positive (ER+) BC ($P=0.07$). The reverse study included 95 SNPs, and the MR analysis results showed that there was no causal relationship between BC and increased risk of LGSOC ($P>0.05$). No significant heterogeneity or horizontal pleiotropy was found in both heterogeneity and pleiotropy tests ($P>0.05$). **Conclusion** There is a positive causal relationship between LGSOC and increased risk of BC in Europeans, which may increase the risk of ER+BC. The causal relationship between BC and increased risk of LGSOC is not supported.

Key words: Low grade serous ovarian cancer; Breast cancer; Molecular subtype; Mendelian randomization; Causal relationship

低级别浆液性卵巢癌(low grade serous ovarian cancer, LGSOC)是一种罕见的上皮性卵巢肿瘤的组织学亚型,占有浆液性卵巢肿瘤的6%~10%和所有上皮性卵巢肿瘤的5%~8%^[1-2]。与更普遍的高级别浆液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer, HGSOC)亚型相比,LGSOC发病年龄约为40~47岁,总生存期较长以及对常规化疗的反应较低^[3]。乳腺癌(breast cancer, BC)是一种异质性恶性肿瘤,具有不同的分子亚型和不同的生物学和临床特征,根据国际癌症研究机构的官方统计数据分析报告,2022年BC发病率已位居全球恶性肿瘤发病率的第二位,并且死亡人数位居癌症死亡人数第四位^[4],造成了重大的健康和经济负担^[5]。许多研究发现,大多数LGSOC与BC都表现出雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体阳性^[6],都经常会伴有BRCA1/2基因的突变^[7],且患者比较年轻^[8]。但是未检索到LGSOC与BC之间的因果联系的研究报道,其潜在的生物学机制还不明确,更缺乏大规模前瞻性纵向队列研究的验证。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析已成为研究流行病学的一种强有力的工具^[9]。MR将单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量,来推断暴露是否会对健康结果产生因果影响^[10]。MR通常基于公开的全基因组关联研究(genome wide association studies, GWAS)数据进行分析^[11],避免了混杂因素的干扰。本研究使用双向两样本MR方法,探讨

LGSOC与BC之间的因果关系,并针对BC的4种临床分子亚型进行亚组分析,为LGSOC与BC之间的因果关系提供新的证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

MR必须遵循以下三个核心假设:①遗传变异与暴露因素之间存在很强的相关性;②遗传变异不受环境等混杂因素的影响;③遗传变异只能通过暴露因素影响结果^[12]。为了减轻人口分层的影响,所纳入样本均为欧洲人群。从IEU OpenGWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/>)中下载了所有参与MR分析的工具变量。LGSOC数据来自2017年卵巢癌协会联盟公布的GWAS数据,共涉及43 907名欧洲参与者,包含2 966例患者以及40 941名对照者。BC数据来自2021年公布的GWAS数据,共涉及257 730名欧洲参与者,包含17 389例患者以及240 341名对照者。根据ER和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的状态,将BC分成4种亚型:ER+ BC、ER- BC、HER2+ BC、HER2- BC。将所有表型分成病例组和对照组。所有参与分析的GWAS样本信息见表1。正向研究是将LGSOC作为暴露因素,BC作为结局因素;反向研究是将BC作为暴露因素,LGSOC作为结局因素。本研究中使用的数据均已公开发表,不需要额外的伦理审查。

表1 MR研究中的样本信息

Table 1 Details of samples included in MR analysis

表型	ID 编号	样本量	病例组样本量	对照组样本量
低级别浆液性卵巢癌	ieu-a-1229	43 907	2 966	40 941
BC	ebi-a-GCST90018799	257 730	17 389	240 341
ER+ BC	ieu-a-1132	83 691	38 197	45 494
ER- BC	ieu-a-1135	55 149	9 655	45 494
HER2- BC	finn-b-C3_BREAST_HERNEG_EXALLC	102 359	3 092	99 267
HER2+ BC	finn-b-C3_BREAST_HERPLUS_EXALLC	103 530	4 263	99 267

1.2 工具变量的选择和质量控制

首先,提取与暴露全基因组显著性相关的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-6}$)^[13]。其次,连锁不平衡的参数阈值设置为 $r^2 < 0.001$,区域范围 $kb = 10\ 000$,去除连锁不平衡的 SNPs。再次,剔除次要等位基因频率低于 0.01 的 SNPs。最后,删除回文和不相容的等位基因。此外,弱工具变量可能会影响结果,使用 F 评分来评估所选的 SNP 是否受到弱工具变量的影响。公式为 $F = \beta^2 / se^2$ ^[14],其中 β 为 SNP 对暴露的效应值, se 为 β 的标准误。当 F 值 > 10 时,本研究认为不存在偏倚,并排除 F 统计量 < 10 的 SNPs^[15]。

1.3 统计学处理

本研究采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 作为计算因果效应的主要方法,MR-Egger 回归法、加权中位数 (weighted median)、简单模式 (simple mode) 和加权模式 (weighted mode) 来综合评估因果效应^[16]。IVW 是用于估计潜在因果关系的主要分析工具,因为它提供了最准确的结果,选定的 SNP 是有效的工具变量^[17]。MR-Egger 回归法和加权中位数被用来改善 IVW 估计,因为它们更广泛的病例中提供更可靠的估计^[18-19]。加权模式根据因果效应的相似性将 SNPs 聚类为一个子集,从而估计 SNPs 数量最多的子集的因果效应^[20]。LGSOC 与 BC 的因果关系强度用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% CI 来表示。异质性检验用于评估个体工具变量之间的差异,采用 Cochran's Q 检验来评估异质性, $P > 0.05$ 表明不存在异质性^[21]。多效性检验用于评估多个工具变量之间存在的水平多效性,通常用 MR-Egger 方法的

截距项表示, $P > 0.05$ 表明没有水平多效性^[22]。绘制漏斗图用于评估可能的水平多效性,类似于荟萃分析中用于评估偏倚的方法。采用“留一”敏感性分析来计算 MR 结果,以评估暴露和结果之间的因果关系是否受到任何单一 SNP 的影响^[23],分析结果在森林图中呈现。上述所有的 MR 分析过程都是使用 R 软件 (版本 4.3.2) 和 R 包“TwoSampleMR (版本 0.5.6)”进行 MR 分析和质量控制。

2 结果

2.1 LGSOC 与 BC 的因果关系 (正向研究)

2.1.1 MR 分析结果

本研究纳入了以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为显著阈值和以 $r^2 < 0.001$, $kb = 10\ 000$ 为标准独立的 SNPs。在去除回文序列后,纳入了 19 个工具变量,其 F 值 > 10 。这些变量符合 MR 的强相关性假设,受弱工具变量的偏倚影响较小。IVW 显示了 LGSOC 会增加 BC 的发生风险 ($OR = 1.05$, 95% CI: 1.01 ~ 1.08, $P = 0.01$)。MR-Egger 回归法、加权中位数、加权模型、简单模型四种分析结果差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),五种分析方法因果效应方向一致 (OR 均 > 1),提示 LGSOC 与 BC 有正向因果关系,LGSOC 是 BC 的危险因素。亚组分析结果显示,LGSOC 与 ER+ BC 的因果关系有统计学意义 (IVW: $OR = 1.03$, 95% CI: 0.99 ~ 1.06, $P = 0.07$),5 种分析方法因果效应方向一致 (OR 均 > 1),提示 LGSOC 与 ER+ BC 的发生有因果相关性。LGSOC 与其余亚型未观察到存在显著因果关系 (P 均 > 0.10)。见表 2~3。

表 2 LGSOC 的工具变量详细信息
Table 2 Details of instrumental variables for LGSOC

SNPs	EA	OA	CHR	β	se	EAF	P	F
rs10103314	C	A	8	-0.38	0.05	0.13	8.78×10^{-17}	63.34
rs117296985	T	C	20	-0.43	0.09	0.04	2.78×10^{-6}	19.97
rs141678166	A	G	22	0.78	0.17	0.01	2.63×10^{-6}	22.06
rs144928390	G	C	9	-0.79	0.16	0.02	1.40×10^{-6}	23.31
rs1470053	T	G	2	-0.18	0.04	0.18	1.71×10^{-6}	22.02
rs150293538	T	C	8	-0.78	0.14	0.02	2.03×10^{-9}	29.98
rs1562315	A	T	2	-0.17	0.03	0.69	3.07×10^{-8}	31.36
rs199656482	C	T	18	0.18	0.04	0.21	2.98×10^{-6}	22.19
rs34466582	T	C	17	0.19	0.03	0.21	2.68×10^{-8}	30.57
rs71472643	A	G	11	-0.17	0.04	0.19	2.96×10^{-6}	22.12
rs7405776	G	A	17	-0.14	0.03	0.63	1.42×10^{-6}	23.64
rs7705526	A	C	5	0.28	0.03	0.33	1.58×10^{-20}	87.11
rs77590288	C	A	7	0.49	0.11	0.02	3.85×10^{-6}	21.35
rs77608084	A	G	19	0.56	0.12	0.02	3.50×10^{-6}	21.65

续表

SNPs	EA	OA	CHR	<i>beta</i>	<i>se</i>	EAF	<i>P</i>	<i>F</i>
rs78237675	G	A	16	-0.19	0.04	0.15	4.34×10^{-6}	20.99
rs7902587	T	C	10	0.26	0.05	0.09	4.01×10^{-8}	31.21
rs8098244	G	A	18	-0.17	0.03	0.73	3.89×10^{-8}	31.50
rs9648723	C	A	7	0.18	0.04	0.18	1.78×10^{-6}	22.63
rs9870207	G	A	3	-0.17	0.03	0.31	4.47×10^{-8}	28.44

表3 LGSOC 和 BC 的双向 MR 因果推断结果
Table 3 Results of the bidirectional MR analysis between LGSOC and BC

暴露	结局	方法	nSNP	<i>beta</i>	<i>P</i>	OR	95%CI
LGSOC	BC	MR Egger	19	0.08	0.09	1.08	0.99~1.18
		simple mode	19	0.02	0.66	1.02	0.93~1.12
		weighted mode	19	0.02	0.69	1.02	0.93~1.12
		weighted median	19	0.03	0.20	1.03	0.98~1.08
		IVW	19	0.05	0.01	1.05	1.01~1.08
	ER+ BC	MR Egger	19	-0.04	0.31	0.97	0.90~1.03
		simple mode	19	0.04	0.34	1.04	0.96~1.12
		weighted mode	19	0.04	0.32	1.04	0.96~1.12
		weighted median	19	0.03	0.16	1.03	0.99~1.07
		IVW	19	0.03	0.07	1.03	0.99~1.06
	ER- BC	MR Egger	19	-0.08	0.23	0.92	0.81~1.05
		simple mode	19	0.08	0.33	1.08	0.93~1.26
		weighted mode	19	0.09	0.20	1.09	0.96~1.26
		weighted median	19	0.05	0.11	1.05	0.99~1.13
		IVW	19	0.02	0.40	1.03	0.97~1.09
	HER2+ BC	MR Egger	18	-0.01	0.90	0.99	0.85~1.15
		simple mode	18	-0.04	0.63	0.96	0.80~1.14
		weighted mode	18	-0.02	0.76	0.98	0.84~1.14
		weighted median	18	-0.02	0.65	0.98	0.89~1.07
		IVW	18	-0.01	0.88	0.99	0.93~1.06
HER2- BC	MR Egger	18	-0.03	0.78	0.97	0.79~1.19	
	simple mode	18	0.09	0.49	1.09	0.86~1.39	
	weighted mode	18	0.08	0.46	1.09	0.87~1.36	
	weighted median	18	0.03	0.55	1.03	0.92~1.16	
	IVW	18	0.01	0.86	1.01	0.92~1.10	
BC	LGSOC	MR Egger	95	-0.04	0.57	0.96	0.85~1.09
		simple mode	95	-0.01	0.98	0.99	0.75~1.32
		weighted mode	95	-0.02	0.82	0.98	0.86~1.12
		weighted median	95	0.04	0.55	1.04	0.92~1.17
		IVW	95	0.01	0.84	1.02	0.93~1.09

2.1.2 敏感性分析

Cochran *Q* 检验显示 $Q=27.16, P=0.08$, 选定的 SNPs 不存在异质性 ($P>0.05$)。MR-Egger 截距法 (截距 = -0.01, $P=0.42$) 表明, 选定的 LGSOC 工具变量不存在水平多效性 ($P>0.05$)。在各亚型 BC

中, 也未发现异质性和水平多效性 ($P>0.05$)。留一法分析表明, 缺乏单一 SNP 并不影响 LGSOC 与 BC 发生的因果相关性。漏斗图显示两侧对称, 结果稳健可靠。见表 4, 图 1~2。

表4 工具变量的异质性检验和多效性检验结果
Table 4 Results of heterogeneity test and pleiotropy test for instrumental variables

结局	异质性检验		多效性检验	
	Q	P	截距	P
BC	27.16	0.08	-0.01	0.42
ER+ BC	22.69	0.20	0.02	0.06
ER- BC	31.52	0.06	0.03	0.09
HER2+ BC	19.44	0.30	1.34×10^{-3}	0.95
HER2- BC	26.54	0.09	0.01	0.69
LGSOC	97.94	0.37	5.4×10^{-3}	0.39

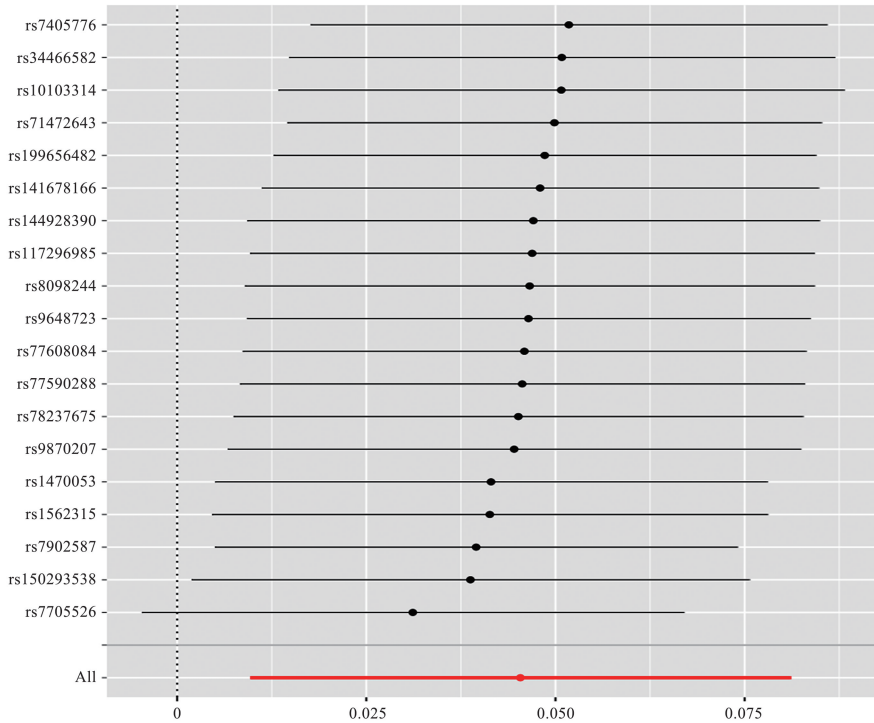


图1 LGSOC 相关 SNPs 对 BC 因果关系的留一图

Figure 1 Leave-one-out plot of the causal effects of LGSOC-associated SNPs on BC

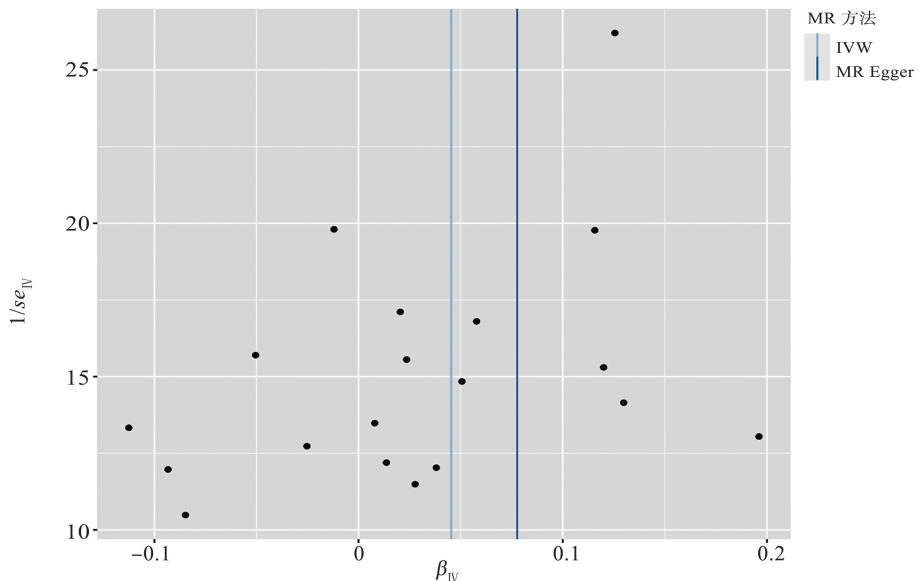


图2 LGSOC 相关 SNPs 对 BC 因果影响的漏斗图

Figure 2 Funnel plot of the causal effects of LGSOC-associated SNPs on BC

2.2 BC 与 LGSOC 的因果关系(反向研究)

2.2.1 MR 分析结果

在反向研究中,将 BC 作为暴露因素,LGSOC 作为结局因素,纳入的 SNPs 条件与正向研究相同。最后选择了 95 个工具变量,所有 F 值均 >10 ,不存在偏倚。5 种 MR 分析结果均显示 BC 与 LGSOC 的发生不存在因果关系,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.2.2 敏感性分析

Cochran Q 检验显示 $Q=97.94, P=0.37$,选定的 SNPs 不存在异质性 ($P > 0.05$)。MR-Egger 截距法 (截距 $=0.0054, P=0.39$) 表明,选定的 BC 工具变量不存在显著性水平多效性 ($P > 0.05$)。留一法分析表明,缺乏单一 SNP 并不影响 BC 与 LGSOC 发生的因果相关性。漏斗图显示两侧对称,结果稳健可靠。见表 4、图 3~4。

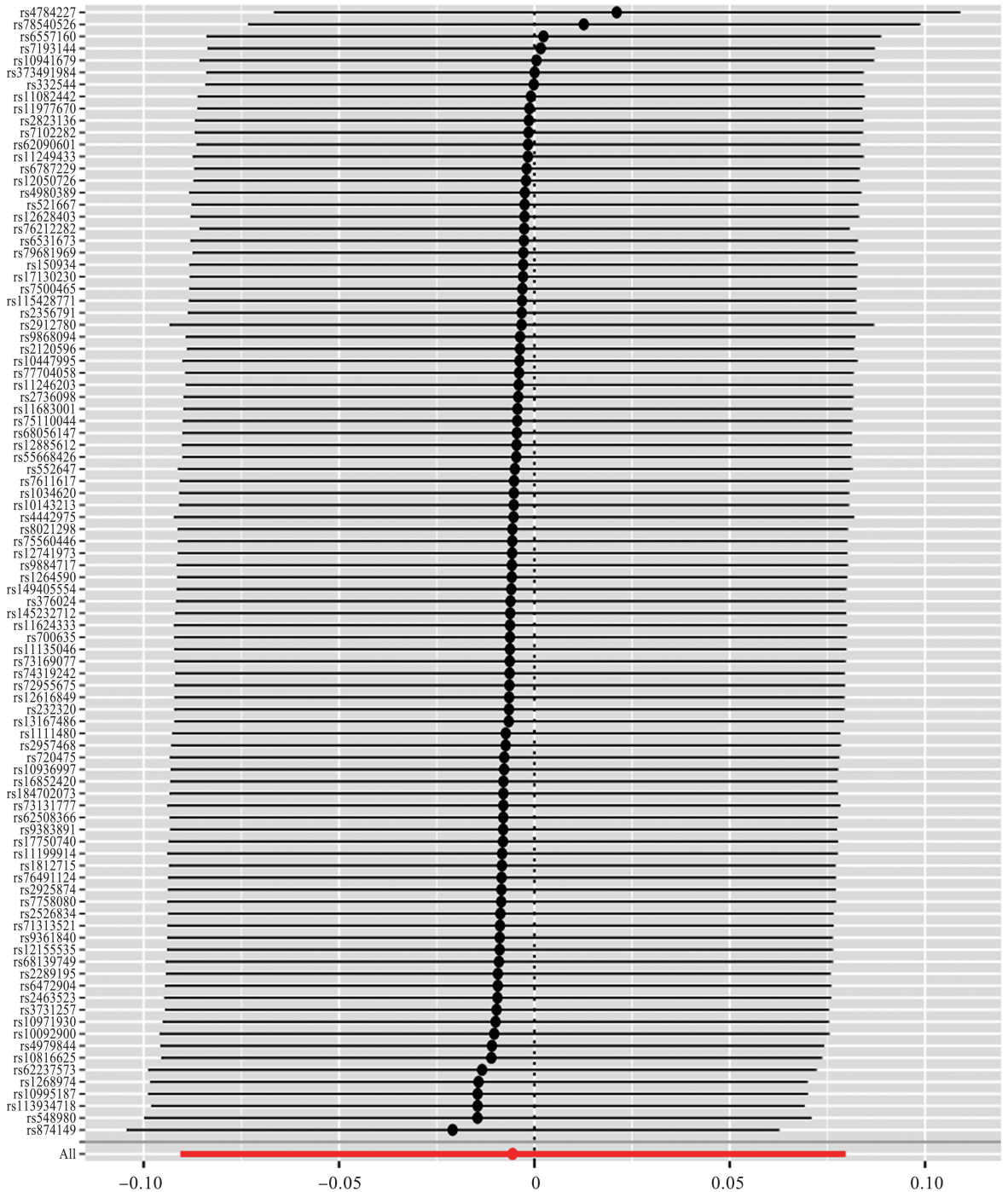


图 3 BC 相关 SNPs 对 LGSOC 因果关系的留一法图

Figure 3 Leave-one-out plot of the causal effects of BC-associated SNPs on LGSOC

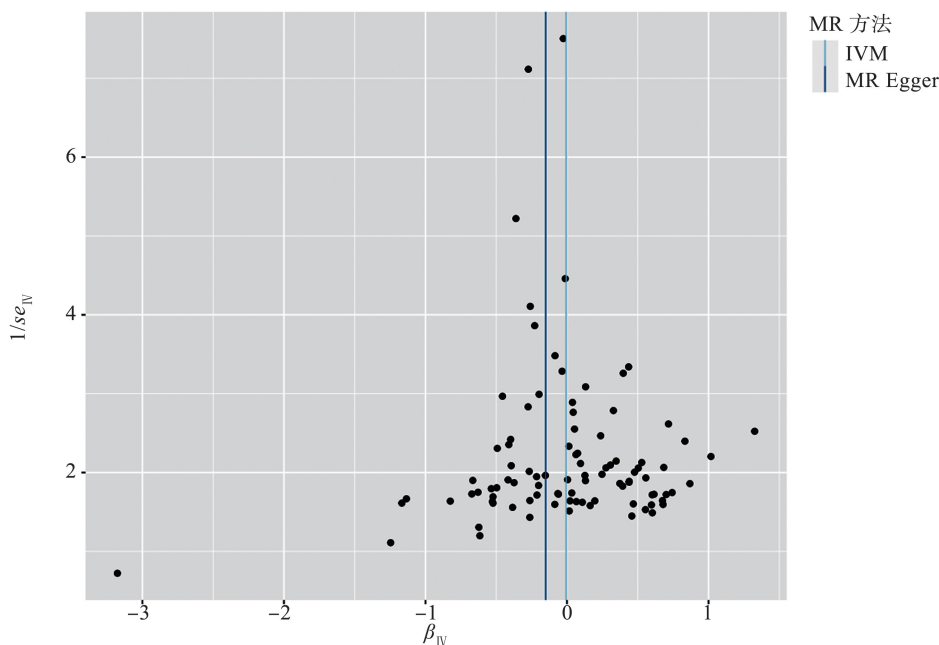


图4 BC相关SNPs对LGSOC因果影响的漏斗图

Figure 4 Funnel plot of the causal effects of BC-associated SNPs on LGSOC

3 讨论

本研究通过利用公开的GWAS数据,采用双向两样本MR方法,对LGSOC与BC之间的因果关系进行了深入分析。结果显示,LGSOC显著增加了BC的发生风险。亚组分析结果显示,LGSOC可能增加ER+BC的发生风险。反向研究未能提供足够的证据支持BC导致LGSOC风险增加的假设,MR分析结果均未显示统计学意义。两项研究均未发现工具变量的异质性和水平多效性,结果稳健可靠。

LGSOC已成为一个独特的类型,在分子特征和临床管理方面与HGSOC有显著不同。LGSOC是通过一条独特的途径产生的,通常与KRAS和BRAF等特定突变有关,而HGSOC通常由TP53突变驱动,表现出侵袭性行为和不良预后。LGSOC通常比HGSOC具有更高的ER、PR阳性率,而ER+BC占有所有类型BC的70%以上^[24]。流行病学研究表明,BMI、体脂质量、10岁时的相对体型、腰围和受教育程度是总体BC和LGSOC共同的危险因素^[25]。

LGSOC和BC之间的相互患病风险关系并不明确。一项单中心回顾性分析纳入了195例LGSOC患者和386例HGSOC对照组,结果显示患有LGSOC的女性同时患BC的可能性显著降低($P=0.0016$)^[26]。一家三级癌症中心对1994年12月至2018年8月诊断为BC和LGSOC患者的临床病理和生存预后进行了回顾性评估,发现患有BC

或LGSOC的女性分别患LGSOC或BC的风险高出1.5倍和2倍^[27]。一项研究纳入了184例与BRCA相关的LGSOC患者,发现10%的患者在LGSOC后5年内会发生BC^[28]。另一项研究也发现有BC症病史的患者患卵巢恶性肿瘤的风险可能会增加^[29]。本研究发现,LGSOC可以增加总体BC的患病风险,在亚组分析中,只在ER+BC中可以观察到可能的因果相关性,在ER-BC和HER2+/-BC中未发现因果关系,同时也未发现BC能增加LGSOC的患病风险。

本研究所证实的LGSOC与BC的因果关系可能与多种机制有关:①肥胖可能会增加LGSOC的风险,这种现象可能与雌激素和雄激素水平的升高相关,而BC也与雌激素和雄激素水平密切相关^[30-31],ER、PR通路的代偿性激活可以增加癌细胞的增殖和转移,这是LGSOC可能会增加ER+BC风险的潜在机制。②LGSOC常具有KRAS和BRAF突变,BC也被报道具有类似突变^[32]。KRAS和BRAF是Ras-Raf-MEK-ERK信号通路的重要转导因子,它们的突变会显著增加患BC的风险。③BRCA突变是家族性BC、卵巢癌等肿瘤的核心危险因素,所有乳腺和卵巢BRCA1/2相关肿瘤的共同特征是高度同源重组缺陷^[33],在LGSOC中高度存在同源重组缺陷^[34],从而会增加BC的患病风险。

本项研究存在以下局限性:①LGSOC和BC的癌症生物学内在复杂性,包括肿瘤特征和患者人口

统计学的异质性,这对建立明确的因果关系提出了挑战。②本研究中使用的汇总数据来自欧洲人群,如果没有额外的验证,本文获得的结论将无法推广。③本研究中使用的数据库数量较少,且缺乏兼容性,可能会给MR分析带来一些偏差。④本研究仅从遗传学的角度探讨LGSOC与BC的关系,但其具体作用机制仍有待进一步验证。

综上所述,本研究阐释了LGSOC和BC之间的因果关系,有助于临床中的治疗决策,尤其为筛查出在LGSOC患者中可能患BC的高危人群提供证据支持。未来的研究应旨在整合基因组、转录组和环境数据阐明这种关联背后的机制,并评估其对临床实践的影响,特别是在风险评估和有针对性的治疗策略方面,最终目的是改善两种癌症患者的生存预后。

参考文献:

- [1] Zwimpfer TA, Tal O, Geissler F, et al. Low grade serous ovarian cancer—a rare disease with increasing therapeutic options[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 112: 102497. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102497.
- [2] Montero-Macías R, Segura-Sampedro JJ, Rigolet R, et al. The role of systematic lymphadenectomy in low-grade serous ovarian cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 955. doi: 10.3390/cancers16050955.
- [3] Kathleen IP, Karla JC, Marta LF, et al. High-throughput drug screening identifies novel therapeutics for low grade serous ovarian carcinoma [J]. *Sci Data*, 2024, 11(1): 1024. doi: 10.1038/s41597-024-03869-x.
- [4] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [5] Bao R, Qu H, Li B, et al. Knowledge mapping of immunotherapy for breast cancer: a bibliometric analysis from 2013 to 2022 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2335728. doi: 10.1080/21645515.2024.2335728.
- [6] Öfverholm A, Törngren T, Rosén A, et al. Extended genetic analysis and tumor Characteristics in over 4600 women with suspected hereditary breast and ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 738. doi: 10.1186/s12885-023-11229-y.
- [7] Innella G, Godino L, Erini G, et al. Factors predicting BRCA1/2 pathogenic variants in patients with ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Clin Pathol*, 2023, 76(8): 510-517.
- [8] Ottenbours T, Van NE. Novel endocrine therapeutic opportunities for estrogen receptor-positive ovarian cancer—what can we learn from breast cancer? [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(10): 1862. doi: 10.3390/cancers16101862.
- [9] Smylie J, Rotondi MA, Filipenko S, et al. Randomized controlled trial demonstrates novel tools to assess patient outcomes of Indigenous cultural safety training [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 3. doi: 10.1186/s12916-023-03193-y.
- [10] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302. doi: 10.1101/cshperspect.a041302.
- [11] Fang A, Zhao Y, Yang P, et al. Vitamin D and human health: evidence from Mendelian randomization studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(5): 467-490.
- [12] Davies NM, Holmes MV, Davey SG, et al. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ*, 2018, 362: k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
- [13] 李舒冉, 孙静, 孙绮悦, 等. 便秘与肺炎因果关系的双向孟德尔随机化分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(23): 224-229.
LI Shuran, SUN Jing, SUN Qiyue, et al. Bidirectional Mendelian randomization analysis of causal relationship between constipation and pneumonia [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(23): 224-229.
- [14] Chen LL, Yang HQ, Li HT, et al. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: a Mendelian randomization study [J]. *Hepatology*, 2022, 75(4): 785-796.
- [15] Pan SY, Zhang ZQ, Pang WY, et al. The causal relationship between bacterial pneumonia and diabetes: a two-sample mendelian randomization study [J]. *Islets*, 2024, 16(1): 2291885. doi: 10.1080/19382014.2023.2291885.
- [16] Cheng ZJ, Gao L, Huang P, et al. Genetic causal association between rheumatoid arthritis and periodontitis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis [J]. *Clin Oral Investig*, 2024, 28(1): 107. doi: 10.1007/s00784-024-05512-w.
- [17] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [18] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [19] Bowden J, Davey SG, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [20] Yin KJ, Huang JX, Wang P, et al. No genetic causal association between periodontitis and arthritis: a bidirec-

- tional twosample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 808832. doi: 10.3389/fimmu.2022.808832.
- [21] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *Elife*, 2018, 7: e34408. doi: 10.7554/eLife.34408.
- [22] Shu MJ, Li JR, Zhu YC, et al. Migraine and ischemic stroke: a mendelian randomization study [J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(1): 237-246.
- [23] Jin Y, Yu X, Li J, et al. Causal effects and immune cell mediators between prescription analgesic use and risk of infectious diseases: a Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1319127. doi: 10.3389/fimmu.2023.1319127.
- [24] Babaier A, Mal H, Alselwi W, et al. Low-grade serous carcinoma of the ovary: the current status[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 458. doi: 10.3390/diagnostics12020458.
- [25] Si SH, Li JQ, Marlvin AT, et al. Identifying causality, genetic correlation, priority and pathways of large-scale complex exposures of breast and ovarian cancers[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(11): 1570-1581.
- [26] Marisa AV, Molly SD, Diana LU, et al. Is low-grade serous ovarian cancer part of the tumor spectrum of hereditary breast and ovarian cancer? [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(2): 229-232.
- [27] Shalaka J, Sridevi MN, Shylasree TS, et al. Synchronous and metachronous breast and ovarian cancers: experience from a single tertiary care cancer centre in India [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2023, 14(4): 809-821.
- [28] Catherine SJ, Abigail F, Rodrigo A, et al. Breast cancer surveillance following ovarian cancer in BRCA mutation carriers[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(1): 202-207.
- [29] Perrone C, Angioli R, Luvero D, et al. Targeting BRAF pathway in low-grade serous ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2024, 35(4): e104. doi: 10.3802/jgo.2024.35.e104.
- [30] Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(3): 560-567.
- [31] 张娜娜,赵一鸣,刘新敏,等.基于两样本孟德尔随机化探索子宫肌瘤与乳腺癌的因果关系[J].*山东大学学报(医学版)*, 2023, 61(8): 86-93.
ZHANG Nana, ZHAO Yiming, LIU Xinmin, et al. Causal relationship between uterine leiomyomas and breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2023, 61(8): 86-93.
- [32] Kim YN, Chung YS, Park E, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 expression and subsequent dynamic changes in patients with ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7992. doi: 10.1038/s41598-024-57515-y.
- [33] 中国抗癌协会肿瘤标志物专业委员会,上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会.基于中国人群的BRCA胚系突变筛查专家共识(2024年版)[J].*中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 220-238.
China Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee, Shanghai Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee. Expert consensus on population-based BRCA germline mutation screening in China (2024 edition)[J]. *China Oncology*, 2024, 34(2): 220-238.
- [34] Emanuela DA, Iñigo E, Lara F, et al. Ovarian high-grade serous carcinoma with transitional-like (SET) morphology: a homologous recombination-deficient tumor[J]. *Hum Pathol*, 2023, 141: 15-21. doi: 10.1016/j.humpath.2023.08.010.

(编辑:相峰)