

女性生殖行为与功能性胃肠病的关联：一项中介孟德尔随机化研究



邱效慧¹, 吕 静¹, 尹鸿涛², 龚 霞¹

1. 兰州大学第一医院全科医学科 (兰州 730000)

2. 兰州大学第一医院内分泌科 (兰州 730000)

【摘要】目的 利用孟德尔随机化 (MR) 方法探讨女性生殖行为与功能性胃肠病 (FGIDs) 之间的因果关联。**方法** 基于全基因组关联研究数据, 采用两样本 MR 分析女性生殖行为与 FGIDs 的遗传关联。选取体重指数、重度抑郁障碍和受教育程度作为中介变量, 通过两步 MR 分析量化其在上述关联中的介导比例。**结果** 两样本 MR 分析显示, 初潮年龄较晚 [OR=0.87, 95%CI (0.77, 0.98), $P=0.026$] 或绝经状态 [OR=0.41, 95%CI (0.20, 0.85), $P=0.016$] 与功能性便秘风险降低存在名义上的关联 ($P_{\text{FDR}} > 0.05$); 首次活产年龄 [OR=0.51, 95%CI (0.34, 0.77), $P=0.001$] 或首次性生活年龄 [OR=0.61, 95%CI (0.49, 0.77), $P < 0.001$] 较早均与肠易激综合征 (IBS) 风险升高显著相关 ($P_{\text{FDR}} < 0.05$); 此外, 首次性生活年龄与功能性便秘或功能性消化不良、活产次数与功能性便秘或 IBS 间也观察到名义上的关联 (P 均 < 0.05 , $P_{\text{FDR}} > 0.05$)。两步 MR 分析进一步表明, 在较早的首次活产年龄与 IBS 风险的关联中, 重度抑郁障碍和受教育程度分别介导 35.81% 和 21.32% 的效应; 而在较早的首次性生活年龄与 IBS 风险的关联中, 二者分别介导 37.57% 和 33.77% 的效应。**结论** 初潮年龄或绝经状态与功能性便秘、首次活产年龄或首次性生活年龄与 IBS、首次性生活年龄与功能性便秘或功能性消化不良、活产次数与功能性便秘或 IBS 之间均存在负向因果关联, 重度抑郁障碍和受教育程度可能是其潜在的介导机制。

【关键词】 功能性胃肠病; 女性生殖行为; 重度抑郁障碍; 受教育程度; 孟德尔随机化

【中图分类号】 R574 **【文献标识码】** A

Association between female reproductive behavior and functional gastrointestinal disorders: a mediated Mendelian randomization study

QIU Xiaohui¹, LYU Jing¹, YIN Hongtao², GONG Xia¹

1. Department of General Practice, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Endocrinology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: GONG Xia, Email: happyxia2008@163.com

【Abstract】Objective To investigate the causal association between female reproductive behavior and functional gastrointestinal disorders (FGIDs) using Mendelian randomization (MR). **Methods** Based on genome-wide association study (GWAS) data, two-sample MR analysis was used to explore the genetic association between female reproductive behavior and FGIDs. Body

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202601023

基金项目: 甘肃省自然科学基金一般项目 (25JRRA566)

通信作者: 龚霞, 副主任医师, Email: happyxia2008@163.com

yxxz.whuznhmedj.com

mass index, major depressive disorder, and educational level were chosen as mediators, and a two-step MR analysis was performed to quantify the proportions of these associations mediated by each factor. **Results** Two-sample MR analysis showed that later age at menarche [OR=0.87, 95%CI (0.77, 0.98), $P=0.026$] and menopausal status [OR=0.41, 95%CI (0.20, 0.85), $P=0.016$] were nominally associated with a reduced risk of functional constipation ($P_{\text{FDR}} > 0.05$); earlier age at first live birth [OR=0.51, 95%CI (0.34, 0.77), $P=0.001$] and earlier age at first sexual intercourse [OR=0.61, 95%CI (0.49, 0.77), $P < 0.001$] were both significantly associated with an increased risk of irritable bowel syndrome (IBS) ($P_{\text{FDR}} < 0.05$). Additionally, age at first sexual intercourse also showed nominal associations with functional constipation and functional dyspepsia, and number of live births showed nominal associations with functional constipation and IBS (all $P < 0.05$, $P_{\text{FDR}} > 0.05$). The two-step MR analysis further demonstrated that major depressive disorder and educational attainment mediated 35.81% and 21.32% of the association between early age at first live birth and IBS, respectively. In the association between earlier age at first sexual intercourse and IBS risk, they mediated 37.57% and 33.77% of the effect, respectively. **Conclusion** These findings suggest a negative causal relationship between age at menarche or menopausal status and functional constipation, between the age at first live birth or age at first sexual intercourse and IBS, between age at first sexual intercourse and functional constipation or functional dyspepsia, and between the number of live births and functional constipation or IBS, with mechanisms involving major depressive disorder and educational attainment potentially underlying this association.

【Keywords】 Functional gastrointestinal disorders; Female reproductive behavior; Major depressive disorder; Educational level; Mendelian randomization

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 已构成全球重大健康负担, 影响约全球 40% 的人口。女性罹患 FGIDs 的总体风险较男性增加 1.3~1.7 倍, 且此性别差异在多种 FGIDs 亚型中均有体现^[1-2]: 女性在肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 患者中占比达 60%~70%, 在功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 病例中约占 65%, 而终生罹患功能性便秘 (functional constipation, FC) 的风险则为男性的 2.3 倍^[3-5]。女性 FGIDs 患者的临床表现也更趋复杂, 易出现症状重叠, 如 IBS 常与 FD 或 FC 同时存在, 且可合并盆底功能障碍等^[6]。此外, 女性 IBS 患者的生命质量评分显著低于男性, 反复发作的症状增加医疗成本及焦虑、抑郁风险^[7-9]。

IBS 作为 FGIDs 的核心亚型, 其病理生理机制表现出显著的性别二态性。女性在便秘型 IBS (IBS with constipation, IBS-C) 患者中占比高达 80%, 而腹泻型 IBS (IBS with diarrhea, IBS-D) 则在男性中更为常见^[10]。这种性别差异与激素调控、微生物-肠-脑轴内的相互作用密切相关。雌激素通过增强内脏敏感性 (如激活脊髓传入通路与 5-羟色胺 3 受体) 从而延迟肠道传输导致 IBS-C 女性高发^[11]; 并通过脊髓雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER- α) 和 ER- β 介导跨器官痛觉敏化

参与盆腔痛^[12]。此外, 性激素亦可通过神经、免疫和内分泌途径调节肠道微生物群与脑-肠轴之间的相互作用, 影响肠道功能^[13-16]。例如, 无菌雄性小鼠海马 5-羟色胺升高而雌性无此现象^[17], 提示微生物调控中枢神经传递的性别依赖性。神经影像学显示, 女性 IBS 患者在伤害性刺激期间, 其边缘系统区域 (如杏仁核、前扣带回皮层) 激活增强, 该神经可塑性适应与放大的情绪-疼痛相互作用密切相关^[18-19]。男性对 IBS-D 的易感性则可能与睾酮及其活性代谢物 5 α -二氢睾酮通过非基因组钙敏化途径直接刺激结肠收缩有关^[20]。

生殖行为与 FGIDs 之间的机制联系正被重新界定。临床观察显示, 约 50% 的女性 IBS 患者在围经期出现腹痛、腹胀、腹泻及便秘加重^[21]。其分子基础在于血清雌二醇水平升高, 通过促进肥大细胞脱颗粒、释放组胺与蛋白酶等介质, 诱导内脏高敏感性并增加黏膜通透性^[22]。此外, 绝经后肠道菌群组成发生显著改变, *Bifidobacteria*、*Prevotella*、*Bacteroidetes* 和 *Parabacteroides* 等菌属丰度下降^[22]。此类改变与短链脂肪酸产量减少及抗炎功能受损相关^[23], 二者共同促使胃肠道症状发生。

然而, 传统观察性研究难以确立因果关系, 残留混杂因素可能夸大所观察到的关联^[24]。孟德

尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 利用遗传工具变量 (instrumental variable, IV) 进行因果推断, 为突破此局限提供了新途径^[25], 本研究采用两样本、两步法 MR, 系统评估女性生殖行为与 FGIDs 的因果关系及中介效应^[26-27], 旨在为性别特异性防控策略提供遗传流行病学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究遵循观察性流行病学研究报告指南 (STROBE) 及 MR 研究报告规范 (STROBE-MR) 框架所阐述的核心原则^[27]。分析基于全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 的公开汇总数据, 探讨女性生殖行为与 FGIDs 之间的因果关联, 并评估体重指数 (body mass index, BMI)、重度抑郁障碍和受教育程度在其中的潜在中介作用。研究设计遵循 MR 分析的 3 项核心假设^[28]: ①遗传 IV 必须与所选暴露因素强相关; ②IV 应独立于已知混杂因素; ③IV 应仅通过暴露因素影响结局。本研究设计示意图见图 1。

为增强因果效应估计的统计效能并提高结果准确性, 针对生殖行为与 FGIDs 进行双向 MR 分析。在常规 MR 分析中, 筛选与暴露因素强关联的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP), 显著性阈值设定为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 。同时设置连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 参数以排除受 LD 影响的 SNP ($r^2=0.001$, 距离=10 000 kb)。对暴露与结局数据集进行协调, 以最大限度减少

等位基因方向不一致的回文 SNP 数量, 并利用 MR-PRESSO 方法识别并剔除异常 SNP^[29]。通过计算各 SNP 的 F 值 ($F=Beta^2/SE^2$) 评估其与暴露的关联强度^[30], $F > 10$ 视为满足强 IV 假设。在反向 MR 分析中, 鉴于 FGIDs 样本量有限, 为增加可用于后续分析的 SNP 数量, 将 IV 筛选的显著性阈值放宽至 $P < 5 \times 10^{-6}$, 其余分析参数与流程均与常规 MR 分析保持一致。

1.2 数据来源

暴露变量为女性生殖行为, 其 IV 提取自英国生物样本库 (UK Biobank) 汇总数据^[31]。暴露变量包括初潮年龄 (age at menarche, AAM)、首次性生活年龄 (age at first sexual intercourse, AFS)、首次活产年龄 (age at first live birth, AFB)、末次活产年龄 (age at last live birth, ALB)、活产次数 (number of live births, NLB) 及绝经状态 (had menopause, HM)。结局变量为 FGIDs, 其汇总数据来自 FinnGen 数据库^[32]。疾病诊断依据《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD): IBS 对应 ICD-9 564.1, FC 对应 ICD-10 K59.0, FD 对应 ICD-10 K30^[33]。中介变量方面, BMI 与受教育年限 (作为受教育程度的衡量指标) 数据来自 IEU Open GWAS 数据库, 重度抑郁障碍数据来源于精神病学基因组学联盟 (PGC)^[34]。各变量详细的数据来源、样本量见表 1。

1.3 MR 方法

因果效应估计主要采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法。同时, 为验证结果的稳健性, 辅以 MR-Egger 回归、加权中位数

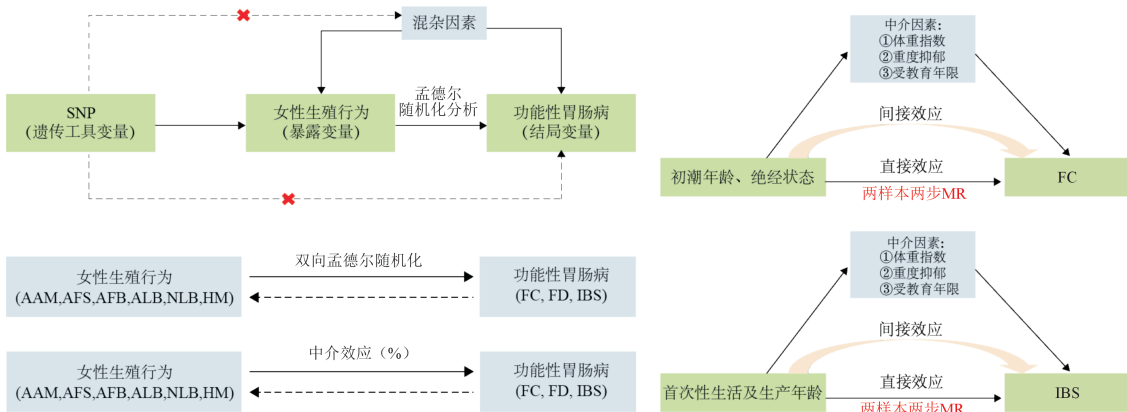


图 1 研究设计示意图

Figure 1. Schematic diagram of the study design

注: SNP. 单核苷酸多态性; AAM. 初潮年龄; AFS. 首次性生活年龄; AFB. 首次活产年龄; ALB. 末次活产年龄; NLB. 活产次数; HM. 绝经状态; FC. 功能性便秘; FD. 功能性消化不良; IBS. 肠易激综合征。

表 1 暴露、结局及中介变量的 GWAS 数据来源

Table 1. GWAS data sources for exposures, outcomes, and mediators

表型	数据来源	人群	
		样本量	地区
AAM	Neale Lab	176 008	欧洲
AFS	MRC-IEU	406 457	欧洲
AFB	MRC-IEU	170 498	欧洲
ALB	MRC-IEU	170 248	欧洲
NLB	MRC-IEU	250 782	欧洲
HM	MRC-IEU	211 114	欧洲
BMI	GIANT	330 793	欧洲
重度抑郁	PGC	807 553	欧洲
受教育年限	SSGAC	766 345	欧洲
FC	FinnGen	453 733	欧洲
FD	FinnGen	395 933	欧洲
IBS	FinnGen	372 135	欧洲

(weighted median) 法、简单众数 (simple mode) 法及加权众数 (weighted mode) 法进行分析^[35-37]。

1.4 中介效应 MR 分析

为保证遗传 IV 在因果路径中的一致性，暴露对中介及中介对结局的效应估计均采用从暴露 GWAS 中筛选的同一组独立 SNP，以减少因 IV 集合不同所致偏倚。所有汇总数据均经链式比对及等位基因方向协调，效应值统一至每增加 1 个效应等位基因对应的 β 尺度。连续性状采用 β 值表示；二分类性状若原始效应量为比值比 (odds ratio, OR)，则对数转换后进行分析，即 $\beta = \ln(OR)$ ，其标准误由相应的对数尺度标准误或 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 获得。

基于两步法 MR 分析框架，分别估计 β_0 (暴露对结局的总效应)、 β_1 (暴露对中介的效应) 和 β_2 (中介对结局的效应)。间接效应按 $\beta_1 \times \beta_2$ 计算，中介效应占比按 $(\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0$ 计算。标准误及 95% CI 采用 Delta 法估算，即基于一阶泰勒展开，分别对间接效应 $\beta_1 \times \beta_2$ 及中介效应占比 $(\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0$ 的方差进行近似计算，并据此计算标准误和 95% CI。

1.5 敏感性分析

采用 Cochran's Q 检验评估 IV 间的异质性，并运用 MR-Egger 截距检验评估水平多效性^[38]。同时，采用 MR-PRESSO 方法识别并剔除潜在异常 SNP，以验证结果的稳健性。

1.6 统计学分析

所有分析均采用 R 4.4.1 软件的 TwoSampleMR

包完成。结果以 OR 及其 95% CI 表示， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为控制多重假设检验的假阳性风险，采用 Benjamini-Hochberg 法对错误发现率进行校正，并以假发现率 (false discovery rate, FDR) 校正后的 $P_{FDR} < 0.05$ 作为筛选可靠因果关联的显著性阈值。

2 结果

2.1 IV 筛选

依据预设 IV 筛选标准，确定用于女性生殖行为及 FGIDs 表型遗传预测分析的候选 SNP。所有纳入 SNP 的 F 值均大于 30，提示 IV 强度良好。

2.2 女性生殖行为对 FGIDs 的因果效应

2.2.1 AAM 与 HM 对 FGIDs 的因果效应

AAM 与 HM 对 FGIDs (包括 FC、IBS 及 FD) 的因果效应分析结果见表 2。IVW 法显示，AAM 每延迟 1 岁，FC 风险降低 13% [$OR=0.87$, 95% CI (0.77, 0.98), $P=0.026$]; 与未绝经相比，HM 与 FC 风险降低 59% 有关 [$OR=0.41$, 95% CI (0.20, 0.85), $P=0.016$]。上述关联经 FDR 校正后统计学显著性减弱 (P_{FDR} 分别为 0.078 和 0.068)，但敏感性分析方向均保持一致，且未发现显著异质性或多效性，支持结果稳健，见附件表 1。未发现 AAM、HM 与 IBS 或 FD 存在因果关联，见表 2。

2.2.2 AFB 与 AFS 对 FGIDs 的因果效应

经 FDR 校正的 IVW 分析表明，AFB 每延迟 1 岁，IBS 风险显著降低 49% [$OR=0.51$, 95% CI (0.34, 0.77), $P_{FDR}=0.006$]; AFS 每延迟 1 岁，IBS 风险显著降低 39% [$OR=0.61$, 95% CI (0.49, 0.77),

表2 初潮年龄、绝经状态对功能性胃肠病的因果效应
Table 2. Causal effects of age at menarche and menopausal status on functional gastrointestinal disorders

暴露变量	结局变量	研究方法	SNPs	OR 值 (95%CI)	P 值	P _{FDR} 值
AAM	FC	MR-Egger	118	0.79 (0.55, 1.13)	0.192	—
		weighted median	118	0.80 (0.67, 0.95)	0.013	—
		IVW	118	0.87 (0.77, 0.98)	0.026	0.078
		simple mode	118	0.72 (0.46, 1.12)	0.143	—
		weighted mode	118	0.71 (0.52, 0.98)	0.040	—
AAM	FD	MR-Egger	118	0.77 (0.41, 1.45)	0.422	—
		weighted median	118	0.90 (0.66, 1.24)	0.532	—
		IVW	118	0.99 (0.80, 1.22)	0.899	0.952
		simple mode	118	0.98 (0.38, 2.54)	0.963	—
		weighted mode	118	0.72 (0.38, 1.36)	0.312	—
AAM	IBS	MR-Egger	118	1.05 (0.55, 1.98)	0.886	—
		weighted median	118	1.12 (0.80, 1.58)	0.498	—
		IVW	118	1.01 (0.81, 1.25)	0.966	0.966
		simple mode	118	1.28 (0.57, 2.85)	0.548	—
		weighted mode	118	1.15 (0.67, 1.99)	0.606	—
HM	FC	MR-Egger	11	0.89 (0.13, 5.97)	0.908	—
		weighted median	11	0.30 (0.12, 0.80)	0.016	—
		IVW	11	0.41 (0.20, 0.85)	0.016	0.068
		simple mode	11	0.25 (0.05, 1.25)	0.123	—
		weighted mode	11	0.25 (0.05, 1.32)	0.133	—
HM	FD	MR-Egger	11	1.13 (0.05, 28.31)	0.943	—
		weighted median	11	2.18 (0.46, 10.36)	0.327	—
		IVW	11	2.73 (0.79, 9.44)	0.112	0.168
		simple mode	11	1.82 (0.16, 20.35)	0.636	—
		weighted mode	11	1.87 (0.20, 17.30)	0.595	—
HM	IBS	MR-Egger	11	0.41 (0.02, 9.79)	0.598	—
		weighted median	11	0.61 (0.11, 3.31)	0.564	—
		IVW	11	1.42 (0.42, 4.80)	0.576	0.750
		simple mode	11	0.95 (0.06, 16.18)	0.971	—
		weighted mode	11	0.70 (0.06, 8.73)	0.787	—

$P_{FDR} = 0.006$]。未发现 AFB 与 FC 或 FD 存在因果关联 ($P_{FDR} > 0.05$)；IVW 分析显示，AFS 与 FC 及 FD 之间存在名义上的因果关联 [AFS 与 FC：OR=0.87, 95%CI(0.77, 0.98), $P=0.019$ ；AFS 与 FD：OR=0.64, 95%CI(0.51, 0.79), $P<0.001$]，但经 FDR 多重校正后，统计学显著性减弱 (P_{FDR} 分别为 0.068 和 0.162)，见表 3。所有敏感性分析方向一致，且无异质性与水平多效性证据，支持结果稳健，见附件表 1。

2.2.3 ALB 与 NLB 对 FGIDs 的因果效应

经 FDR 校正的 IVW 分析未发现 ALB 与 FGIDs 存在因果关系。IVW 分析显示，NLB 与 FC 及 IBS 之间存在名义上的因果关联 [NLB 与 FC：OR=1.47, 95%CI (1.02, 2.12), $P=0.039$ ；NLB 与

IBS：OR=2.43, 95%CI (1.08, 5.45), $P=0.032$]，但经 FDR 多重校正后，统计学显著性减弱 (P_{FDR} 分别为 0.088 和 0.082)，NLB 与 FD 未见因果关联 ($P=0.583$)，见表 4。所有敏感性分析方向一致，且无异质性与水平多效性证据，支持结果稳健，见附件表 1。

2.3 FGIDs 对女性生殖行为的因果效应

反向 MR 分析表明，FGIDs 的遗传易感性对女性生殖行为无因果效应。敏感性分析显示无异质性或多效性证据，且 MR-PRESSO 分析后结果保持稳健。

2.4 两步法 MR 分析

2.4.1 生殖行为对中介因素的因果效应
基于前期分析结果，本研究聚焦于 AAM、HM

表3 首次活产年龄、首次性生活年龄对功能性胃肠病的因果效应

Table 3. Causal effects of age at first live birth and age at first sexual intercourse on functional gastrointestinal disorders

暴露变量	结局变量	研究方法	SNPs	OR 值 (95%CI)	P 值	P_{FDR} 值
AFB	FC	MR-Egger	32	0.47 (0.13, 1.73)	0.267	—
		weighted median	32	0.92 (0.68, 1.25)	0.600	—
		IVW	32	0.83 (0.66, 1.04)	0.112	0.168
		simple mode	32	0.93 (0.49, 1.78)	0.827	—
		weighted mode	32	0.97 (0.54, 1.73)	0.912	—
AFB	FD	MR-Egger	33	1.19 (0.13, 10.48)	0.879	—
		weighted median	33	0.94 (0.55, 1.60)	0.806	—
		IVW	33	0.72 (0.49, 1.04)	0.081	0.162
		simple mode	33	0.96 (0.34, 2.67)	0.933	—
		weighted mode	33	0.94 (0.37, 2.38)	0.899	—
AFB	IBS	MR-Egger	33	0.12 (0.01, 1.16)	0.076	—
		weighted median	33	0.54 (0.32, 0.91)	0.020	—
		IVW	33	0.51 (0.34, 0.77)	0.001	0.006
		simple mode	33	0.45 (0.15, 1.37)	0.169	—
		weighted mode	33	0.53 (0.17, 1.58)	0.262	—
AFS	FC	MR-Egger	187	1.16 (0.67, 2.01)	0.606	—
		weighted median	187	0.86 (0.72, 1.04)	0.117	—
		IVW	187	0.87 (0.77, 0.98)	0.019	0.068
		simple mode	187	0.97 (0.59, 1.60)	0.901	—
		weighted mode	187	0.94 (0.58, 1.51)	0.782	—
AFS	FD	MR-Egger	187	0.52 (0.19, 1.41)	0.200	—
		weighted median	187	0.69 (0.49, 0.96)	0.025	—
		IVW	187	0.64 (0.51, 0.79)	< 0.001	0.162
		simple mode	187	1.23 (0.48, 3.17)	0.669	—
		weighted mode	187	0.93 (0.38, 2.31)	0.883	—
AFS	IBS	MR-Egger	187	0.52 (0.18, 1.48)	0.222	—
		weighted median	187	0.59 (0.42, 0.84)	0.003	—
		IVW	187	0.61 (0.49, 0.77)	< 0.001	0.006
		simple mode	187	0.70 (0.22, 2.21)	0.547	—
		weighted mode	187	0.67 (0.25, 1.82)	0.432	—

与FC之间、AFB或AFS与IBS之间已确立的因果关系，进一步探究BMI、重度抑郁障碍及受教育程度在其中的中介作用。ALB与FGIDs未发现因果关联，而NLB虽与FC、IBS存在名义关联，但其与3个中介因素的关联均不显著 (P 均 >0.05 ，附件表2)，故均未纳入分析。

两步法MR分析结果显示，AAM [OR=0.90, 95%CI(0.85, 0.94), $P<0.001$]、AFB [OR=0.82, 95%CI(0.76, 0.88), $P<0.001$]、AFS [OR=0.77, 95%CI(0.72, 0.83), $P<0.001$] 均与BMI呈负相关，AFB与重度抑郁障碍存在负向因果关联 [OR=0.59, 95%CI(0.52, 0.66), $P<0.05$]，而与受教育程度呈正向因果关联 [OR=1.50, 95%CI(1.40, 1.61), $P<0.05$]。类似地，AFS与重度抑

郁障碍也呈负向因果关系 [OR=0.66, 95%CI(0.60, 0.73), $P<0.05$]，而与受教育程度存在正向因果效应 [OR=1.61, 95%CI(1.54, 1.68), $P<0.05$]，见附件表2。

进一步分析中介因素与FGIDs之间的因果关联。结果显示，重度抑郁障碍FC [OR=1.26, 95%CI(1.11, 1.44), $P<0.05$] 及IBS [OR=1.57, 95%CI(1.24, 1.99), $P<0.05$] 均存在正向因果关联。与之相反，受教育程度与FC [OR=0.86, 95%CI(0.71, 0.96), $P<0.05$]、IBS [OR=0.71, 95%CI(0.57, 0.87), $P<0.05$] 均呈负向因果关联。然而，未发现BMI与FC或IBS存在因果关系的证据。所有潜在中介因素与FC及IBS关联的Cochran's Q 检验均未显示异质性证据。此外，

MR-PRESSO 检验进一步证实不存在水平多效性，见附件表 3。

2.4.2 中介比例分析

中介分析结果显示，在 AFB 与 IBS 的因果路径中，重度抑郁障碍 [中介比例：35.81%，95%CI（15.47%，56.14%）] 与受教育程度 [中

介比例：21.32%，95%CI（7.82%，34.81%）] 均发挥显著中介作用。类似地，在 AFS 与 IBS 的关联中，重度抑郁障碍 [中介比例：37.57%，95%CI（16.02%，59.11%）] 和受教育程度 [中介比例：33.77%，95%CI（13.01%，54.52%）] 也被确认为重要中介因素，见表 5。

表 4 末次活产年龄、活产次数对功能性胃肠病的因果效应

Table 4. Causal effects of age at last live birth and number of live births on functional gastrointestinal disorders

暴露变量	结局变量	研究方法	SNPs	OR 值 (95%CI)	P 值	P _{FDR} 值
ALB	FC	MR-Egger	6	4.16 (0.28, 62.88)	0.361	—
		weighted median	6	0.93 (0.49, 1.78)	0.831	—
		IVW	6	0.85 (0.44, 1.65)	0.631	0.757
		simple mode	6	0.76 (0.25, 2.28)	0.639	—
		weighted mode	6	1.00 (0.45, 2.24)	0.997	—
ALB	FD	MR-Egger	6	17.06 (0.35, 832.96)	0.226	—
		weighted median	6	0.83 (0.23, 2.94)	0.767	—
		IVW	6	0.42 (0.14, 1.23)	0.112	0.168
		simple mode	6	0.83 (0.13, 5.28)	0.847	—
		weighted mode	6	0.87 (0.22, 3.44)	0.847	—
ALB	IBS	MR-Egger	6	0.23 (0.00, 72.85)	0.646	—
		weighted median	6	0.95 (0.29, 3.17)	0.939	—
		IVW	6	0.78 (0.23, 2.65)	0.687	0.773
		simple mode	6	0.26 (0.03, 1.98)	0.250	—
		weighted mode	6	0.95 (0.23, 3.94)	0.950	—
NLB	FC	MR-Egger	10	0.27 (0.01, 8.25)	0.477	—
		weighted median	10	1.57 (0.96, 2.57)	0.070	—
		IVW	10	1.47 (1.02, 2.12)	0.039	0.088
		simple mode	10	1.98 (0.86, 4.54)	0.143	—
		weighted mode	10	1.81 (0.86, 3.82)	0.153	—
NLB	FD	MR-Egger	10	84.17 (0.15, 46 609.14)	0.206	—
		weighted median	10	1.18 (0.49, 2.86)	0.709	—
		IVW	10	1.21 (0.61, 2.38)	0.583	0.750
		simple mode	10	0.52 (0.11, 2.40)	0.425	—
		weighted mode	10	0.54 (0.13, 2.22)	0.416	—
NLB	IBS	MR-Egger	9	4.40 (0.00, 9 748.61)	0.718	—
		weighted median	9	3.28 (1.24, 8.65)	0.017	—
		IVW	9	2.43 (1.08, 5.45)	0.032	0.082
		simple mode	9	3.67 (0.90, 14.99)	0.107	—
		weighted mode	9	3.86 (1.17, 12.77)	0.057	—

表 5 AFS、AFB 对 IBS 因果效应中的中介比例

Table 5. Mediated proportions in the causal effects of AFS and AFB on IBS

暴露/结局	中介因素	β_0 (95%CI)	β_1 (95%CI)	β_2 (95%CI)	中介效应 (%，95%CI)	P 值
AFS/IBS	重度抑郁障碍	-0.492 (-0.720, -0.263)	-0.408 (-0.514, -0.312)	0.453 (0.218, 0.687)	37.57 (16.02, 59.11)	< 0.001
	受教育程度	-0.492 (-0.720, -0.263)	0.476 (0.431, 0.520)	-0.349 (-0.560, -0.137)	33.77 (13.01, 54.52)	0.001
AFB/IBS	重度抑郁障碍	-0.668 (-1.071, -0.265)	-0.528 (-0.646, -0.410)	0.453 (0.218, 0.687)	35.81 (15.47, 56.14)	< 0.001
	受教育程度	-0.668 (-1.071, -0.265)	0.408 (0.337, 0.480)	-0.349 (-0.560, -0.137)	21.32 (7.82, 34.81)	0.002

注：P 值. 检验中介效应的统计学显著性。

3 讨论

本研究采用两样本、两步法 MR 分析,系统探讨了女性生殖行为(包括 AAM、AFS、AFB、ALB、NLB 及 HM)与 FGIDs 之间的因果关系。结果显示, AAM 较晚及 HM 与 FC 风险降低存在名义上的关联, AFS 与 FC 及 FD、NLB 与 FC 及 IBS 间也观察到名义上的关联; AFB 与 AFS 较早均与 IBS 风险增加存在因果关联。未发现 NLB 或 ALB 与 FGIDs 存在因果关系的证据。进一步中介分析显示, 重度抑郁障碍与受教育程度在 AFB、AFS 与 IBS 的关联中具有中介作用。

MR 分析显示, AAM 与 FC 风险存在名义上的负向关联。有实验证据显示, 去势雌鼠补充雌激素可显著延迟胃排空及肠道传输^[39], 与本研究结果一致。其胃肠道效应可能通过雌激素的双重调节机制实现: ①通过受体激活增强胆囊收缩素信号传导; ②调节钙激活钾通道活性, 共同促进肠道平滑肌松弛^[40-41]。推测 AAM 延迟可能减轻青春期早期雌激素激增的暴露, 从而在关键发育窗口期降低对肠动力的过度抑制。该保护机制可能有助于成年期形成更规律的节律性肠蠕动模式, 可为理解青春期发育时机对长期消化健康的影响提供新认识。该发现具备生物学连贯性, 且未发现水平多效性证据 (MR-Egger 截距 $P=0.554$), 增强其为真实生物信号的可能性。尽管受限于 GWAS 样本量, 研究结果对多重检验校正的稳健性可能不足, 但不同 MR 方法所呈现的效应方向一致性及机制合理性, 使其仍值得作为未来研究的重要方向加以深入探索。

本研究结果显示, HM 可能是 FC 的保护性因素。该发现与部分观察性研究报道绝经后便秘患病率升高的结论不同, 可能源于方法学视角的差异。观察性研究易受绝经前后行为、共病等混杂因素影响, 而本 MR 研究揭示的则是由遗传背景决定的长期生物学效应。既往研究表明, 绝经相关的内分泌变化可诱导肠道菌群失调 (如 *Bifidobacteria* 等菌属丰度降低), 理论上可能增加便秘风险^[42]。然而, 本研究观察到的负向关联则提示, 二者之间可能尚存在未被充分认识的关键保护性机制。此外, 本研究中 AFS 与 FC 或 FD、NLB 与 FC 或 IBS 也观察到名义上的关联, 但这些关联未通过严格的多重比较校正, 属于探索性发

现, 未来需进一步验证。

美国一项针对 3~12 岁女性研究发现, 较高 BMI 与较早 AAM 相关^[43]。近期研究也提示, AAM 较早与青春期早期抑郁症状增加存在关联, 而后者可能通过脑-肠轴、炎症反应或其他生物学机制促成 FC^[44-46]。基于此, 本研究假设儿童期肥胖、体重增加或抑郁症状可能中介 AAM 与 FC 之间的关联^[47-49]。为验证此假设, 本研究进一步检验了早期初潮与 BMI、重度抑郁障碍之间的因果关系, 但结果未支持 BMI 或重度抑郁障碍在其中发挥中介作用。该不一致结果可能源于样本量有限, 或提示早期初潮可能通过其他生物学途径影响 FC。

此外, 本研究发现 AFS 较早与 IBS 风险增加相关。既往研究已确认早期性活动是重度抑郁障碍的危险因素^[50], 本研究结果与此一致。重度抑郁障碍可能通过改变肠道菌群、影响遗传易感性及干扰脑-肠轴相互作用等机制参与 IBS 的发生^[51-56]。基于此, 本研究假设重度抑郁障碍在 AFS 与 IBS 风险增加之间发挥中介作用, 并得到验证。另外, 既往研究表明受教育程度较低是 IBS 的独立危险因素, 可能与其较低的社会经济地位有关^[6, 57]。较高的社会经济地位常伴随更佳医疗资源可及性、更强的压力管理能力及更健康的生活方式选择 (如均衡饮食、规律运动、避免吸烟酗酒), 这些因素可共同降低 IBS 风险。本研究进一步证实受教育程度在 AFS 与 IBS 关联中的中介作用^[58-62]。本研究还发现 AFB 较早与 IBS 风险增加相关, 潜在因素包括较早生育女性所经历的激素变化 (如雌激素和孕激素波动) 可能影响肠道蠕动与分泌功能, 从而加剧 IBS 症状^[63]。同时, 较早生育可能带来额外的心理压力 (如家庭责任和社会期望), 影响神经及肠道功能, 增加 IBS 风险^[64-65]。本研究证实重度抑郁障碍与受教育程度均在 AFB 与 IBS 的因果关系中发挥中介作用。

本研究存在一定局限性。首先, 在表型界定方面, 基于 FinnGen 数据库 ICD 编码所定义的 FGIDs 与 2016 年发布的 FGID 罗马 IV 标准中的症状并不完全等价, 基于医疗记录确定结局变量的方法可能引入表型异质性, 从而导致真实的因果关联效应稀释, 但在大规模遗传研究中, 该方法仍是保证统计效能的可行方案。其次, 在因果推

断层面，主要 MR 分析框架面临三方面限制：①性别维度不匹配。虽然本研究采用的女性生殖行为遗传工具来源于针对女性特有性状的 GWAS，但其原始数据样本包含部分男性个体；同时，FGIDs 及其中介因素的遗传数据来自全人群，导致 MR 估计值在严格意义上表征的是一种针对全人群的遗传倾向性平均因果效应，将其外推至女性群体内部的特有关联时，可能会因男性信息的效应稀释而产生偏差甚至低估真实关联。②社会行为暴露的 IV 可信度。AFS、AFB 等生殖行为性状不仅受遗传调控，也深受社会经济地位、文化规范及家庭环境的复杂影响。这种特性可能从 2 个层面引入偏倚：其一，若上述社会文化因素与种族或区域基因频率存在关联，可能导致人口分层偏倚；其二，与遗传工具关联的社会环境变量可能构成独立的多效性通路，而不仅是通过暴露本身影响结局。尽管本研究已运用 MR-Egger 截距项、MR-PRESSO 全局检验及加权中位数法进行敏感性分析，但这些方法主要对违反 IV “排他性”假设的水平多效性提供校正，却无法彻底消除动态社会行为（如首次生育年龄）所伴随的剩余混杂。③数据与模型的限制。GWAS 汇总数据的特性限制了对潜在非线性关联的探索，有限的样本量也可能降低统计效能。因此，本研究发现应被解读为一种遗传预测的、终身层面的因果效应倾向。

综上，本研究发现 AAM 较晚及 HM 与 FC 风险降低存在名义上的关联，而 AFB 与 AFS 较早均与 IBS 风险升高存在因果关联，其中重度抑郁障碍与受教育程度可能发挥中介作用。这些发现为制定针对性预防策略、优化风险评估方法及强化健康教育提供了科学依据，有助于提升对 FGIDs 的应对能力，改善女性健康水平，减轻相关疾病的社会经济负担。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202601023.pdf>)

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计、数据分析和论文撰写：邱效慧；文献检索和资料整理：吕静、尹鸿涛；论文选题、指导与修订、经费支持：龚霞

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可在公开数据库 UK Biobank (<https://www.ukbiobank.ac.uk/>)、IEU OpenGWAS project (<https://opengwas.io/>) 以及 FinnGen (https://www.finnngen.fi/en/access_results) 网站获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664–1674.
- 2 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99–114.e3.
- 3 Kim YS, Kim N. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(4): 544–558.
- 4 Kim YS, Kim N. Functional dyspepsia: a narrative review with a focus on sex-gender differences[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, 26(3): 322–334.
- 5 Verkuil SJ, Meinds RJ, Trzpis M, et al. The influence of demographic characteristics on constipation symptoms: a detailed overview[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 168.
- 6 Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1435–1446.
- 7 Simrén M, Abrahamsson H, Svedlund J, et al. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care: the impact of gender and predominant bowel pattern[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(5): 545–552.
- 8 Dancy CP, Hutton-Young SA, Moye S, et al. Perceived stigma, illness intrusiveness and quality of life in men and women with irritable bowel syndrome[J]. *Psychol Health Med*, 2002, 7(4): 381–395.
- 9 Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, et al. Anxiety and depression increase in a stepwise manner in parallel with multiple FGIDs and symptom severity and frequency[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(7): 1038–1048.
- 10 Choghakhori R, Abbasnezhad A, Amani R, et al. Sex-related differences in clinical symptoms, quality of life, and biochemical factors in irritable bowel syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(6): 1550–1560.
- 11 Meier R, Beglinger C, Dederding JP, et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 1995, 7(4): 235–238.
- 12 Peng HY, Chen GD, Lai CY, et al. PI3K modulates estrogen-dependent facilitation of colon-to-urethra cross-organ reflex sensitization in ovariectomized female rats[J]. *J Neurochem*, 2010, 113(1): 54–66.
- 13 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701–712.
- 14 Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease[J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 94.
- 15 Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(9): 1369–1378.
- 16 Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(9): 713–719.
- 17 Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a

- sex-dependent manner[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 666–673.
- 18 Labus JS, Gupta A, Coveleskie K, et al. Sex differences in emotion-related cognitive processes in irritable bowel syndrome and healthy control subjects[J]. *Pain*, 2013, 154(10): 2088–2099.
 - 19 Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative Meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 91–100.
 - 20 González-Montelongo MC, Marín R, Gómez T, et al. Androgens induce nongenomic stimulation of colonic contractile activity through induction of calcium sensitization and phosphorylation of LC20 and CPI-17[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(5): 1007–1023.
 - 21 Moore J, Barlow D, Jewell D, et al. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle?[J]. *BJOG*, 1998, 105(12): 1322–1325.
 - 22 Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W, et al. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1992, 98(4): 398–409.
 - 23 Mehta RS, Staller K. Menopausal transition and bowel disturbances: a step in the right direction[J]. *Menopause*, 2018, 25(6): 589–590.
 - 24 Gilmartin-Thomas JF, Liew D, Hopper I. Observational studies and their utility for practice[J]. *Aust Prescr*, 2018, 41(3): 82–85.
 - 25 Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4: 186.
 - 26 Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465–478.
 - 27 Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614–1621.
 - 28 Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. *Stat Methods Med Res*, 2017, 26(5): 2333–2355.
 - 29 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698.
 - 30 Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 728–742.
 - 31 Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(3): e1001779.
 - 32 Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508–518.
 - 33 Hong Y, Zeng ML. International classification of diseases (ICD)[EB/OL]. (2022)[2025-12-01]. <https://www.imrpess.com/journal/KO/49/7/10.5771/0943-7444-2022-7-496>.
 - 34 Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide Meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 343–352.
 - 35 Slob EAW, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data[J]. *Genet Epidemiol*, 2020, 44(4): 313–329.
 - 36 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512–525.
 - 37 Bowden J, Davey Smith G, 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.
 - 38 Greco MF, Minelli C, Sheehan NA, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. *Stat Med*, 2015, 34(21): 2926–2940.
 - 39 Bond EF, Heitkemper MM, Perigo R. Gastric emptying and gastric-intestinal transit in rats with varying ovarian hormone status[J]. *Nurs Res*, 1996, 45(4): 218–224.
 - 40 Wu CL, Hung CR, Chang FY, et al. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastrointestinal motility by estradiol in ovariectomized rats[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(10): 1133–1139.
 - 41 Chen TS, Doong ML, Chang FY, et al. Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats[J]. *Am J Physiol*, 1995, 268(1 Pt 1): G171–G176.
 - 42 Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota[J]. *Maturitas*, 2018, 116: 43–53.
 - 43 Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(2): 347–353.
 - 44 Galvao TF, Silva MT, Zimmermann IR, et al. Pubertal timing in girls and depression: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2014, 155: 13–19.
 - 45 Mendle J, Ryan RM, McKone KMP. Early menarche and internalizing and externalizing in adulthood: explaining the persistence of effects[J]. *J Adolesc Health*, 2019, 65(5): 599–606.
 - 46 Prince C, Joinson C, Kwong ASF, et al. The relationship between timing of onset of menarche and depressive symptoms from adolescence to adulthood[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2023, 32: e60.
 - 47 He Z, Yu Q, He B, et al. Can depression lead to chronic constipation, or does chronic constipation worsen depression? NHANES 2005–2010 and bidirectional Mendelian randomization analyses[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 361.
 - 48 Ballou S, Katon J, Singh P, et al. Chronic diarrhea and constipation are more common in depressed individuals[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(13): 2696–2703.
 - 49 王玲, 樊文彬, 倪嘉淳, 等. 功能性便秘与焦虑抑郁共病的研究进展[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2024, 13(5): 411–416. [Wang L, Fan WB, Ni JC, et al. Research progress on functional constipation and comorbid anxiety and depression[J]. *Chinese Journal of Colorectal Diseases (Electronic Edition)*, 2024, 13(5): 411–416.]
 - 50 Lu Z, Sun Y, Liao Y, et al. Identifying causal associations between early sexual intercourse or number of sexual partners and major depressive disorders: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *J Affect Disord*, 2023, 333: 121–129.
 - 51 Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links?[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 Suppl 8: 38–45.
 - 52 Sibelli A, Chalder T, Everitt H, et al. A systematic review with Meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset[J]. *Psychol Med*, 2016, 46(15): 3065–3080.
 - 53 Sun G, Jiang Y. Major depressive disorder and irritable bowel syndrome risk: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0300251.
 - 54 Gong W, Guo P, Li Y, et al. Role of the gut-brain axis in the shared genetic etiology between gastrointestinal tract diseases and

- psychiatric disorders: a genome-wide pleiotropic analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(4): 360–370.
- 55 Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203–209.
- 56 Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1500–1512.
- 57 Son YJ, Jun EY, Park JH. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Korean adolescent girls: a school-based study[J]. *Int J Nurs Stud*, 2009, 46(1): 76–84.
- 58 Rodríguez-Hernández CF, Cascallar E, Kyndt E. Socio-economic status and academic performance in higher education: a systematic review[J]. *Educ Res Rev*, 2020, 29: 100305.
- 59 Rehkopf DH, Haughton LT, Chen JT, et al. Monitoring socioeconomic disparities in death: comparing individual-level education and area-based socioeconomic measures[J]. *Am J Public Health*, 2006, 96(12): 2135–2138.
- 60 Wagstaff A. Poverty and health sector inequalities[J]. *Bull World Health Organ*. 2002, 80(2): 97–105.
- 61 Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review[J]. *Soc Sci Med*, 2015, 128: 316–326.
- 62 Wilkinson RG, Pickett KE. Income inequality and population health: a review and explanation of the evidence[J]. *Soc Sci Med*, 2006, 62(7): 1768–1784.
- 63 Costas T, Gomes-Ferreira M. Post-maternity Body Changes: Obstetric Fundamentals and Surgical Reshaping[M]. Berlin, Germany: Springer, 2023: 9–23.
- 64 Reid V, Meadows-Oliver M. Postpartum depression in adolescent mothers: an integrative review of the literature[J]. *J Pediatr Health Care*, 2007, 21(5): 289–298.
- 65 Mercer RT. Nursing support of the process of becoming a mother[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2006, 35(5): 649–651.
- 收稿日期: 2026 年 01 月 06 日 修回日期: 2026 年 07 月 14 日
本文编辑: 杨 燕 曹 越

引用本文: 邱效慧, 吕静, 尹鸿涛, 等. 女性生殖行为与功能性胃肠病的关联: 一项中介孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2026, 36(7): 771–781. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202601023.

Qiu XH, Lyu J, Yin HT, et al. Association between female reproductive behavior and functional gastrointestinal disorders: a mediated Mendelian randomization study[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(7): 771–781. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202601023.