

• 综述 •

叶酸、维生素 B12 和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与乳腺癌风险的关系

王龙强 王明鑫 综述 邹天宁 审校

乳腺癌是妇女最常见的癌症,也是癌症导致死亡最常见的原因。2002 年,全球有 115 万妇女被确诊为乳腺癌,且约有 41 万妇女死于该病^[1]。从目前的研究现状看,乳腺癌的发生、发展除与遗传、月经初潮、月经周期、首次足月孕、哺乳、绝经年龄、环境污染、职业等因素有关外,饮食因素也已成为学者们越来越关注的另一个重要因素。其中,植物性雌激素^[2]、叶酸、维生素 B12 预防乳腺癌的作用更受到学者们的关注^[3]。笔者就叶酸、维生素 B12 和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与乳腺癌风险的关系作一综述。

1 叶酸、维生素 B12 及亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的关系

叶酸(folic acid)属于水溶性 B 族维生素,它由喋啶核、对氨基苯甲酸及谷氨酸三部分组成。人体不能合成叶酸,所以它主要的摄取方式是从食物中获得。食物中叶酸以植物为主要来源,其中菠菜最高,其次是大米和绿茶。多数天然叶酸都是以多谷氨酸的形式存在,可在肠黏膜经 α -L-谷氨酰转移酶(α -L-glutamyltransferase)水解成单谷氨酸,经还原和移甲基作用形成 5-甲基四氢叶酸后在十二指肠和空肠上段吸收入肝及血液。

MTHFR 是叶酸代谢的一个关键酶。其在黄素腺嘌呤二核苷酸的辅助下,将 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为血清中的主要叶酸形式——亚甲基四氢叶酸。MTHFR 酶活性影响血浆 5,10-亚甲基四氢叶酸浓度,而 5,10-亚甲基四氢叶酸浓度在尿嘧啶脱氧核苷酸转化为胸腺嘧啶脱氧核苷酸的过程中起关键性作用,影响着 DNA 的合成与修复。MTHFR 的催化作用决定了细胞中叶酸是趋向甲基化过程还是核苷酸合成过程,因此影响到 DNA 甲基化与 DNA 合成之间的平衡。

维生素 B12 依赖的蛋氨酸合成酶,能催化一个甲基基团从甲基四氢叶酸上转移至同型半胱氨酸,形成蛋氨酸,最终形成 S-腺苷蛋氨酸,这是甲基化反应的甲基供体。缺乏叶酸和维生素 B12 将减少 DNA 甲基化的 S-腺苷蛋氨酸可利用

作者单位:650018 昆明,昆明医学院第三附属医院 云南省肿瘤医院乳腺癌临床研究中心(王龙强 王明鑫)

通信作者:邹天宁, E-mail: zoutn@yahoo.com.cn

量,从而影响其基因表达。

2 叶酸与乳腺癌危险度

叶酸是人体正常发育的重要营养物质。它一方面通过提供甲基完成尿嘧啶脱氧核苷酸到胸腺嘧啶脱氧核苷酸的合成,另一方面通过同型半胱氨酸合成甲硫氨酸、S-腺苷甲硫氨酸的生化过程影响 DNA 甲基化^[4]。因此,叶酸在调节细胞内甲基化反应和保持基因组稳定方面具有重要作用,是核苷酸和 DNA 合成及甲基化的重要前体物质,其缺乏或代谢障碍与乳腺癌的发病风险增高相关。叶酸缺乏会引起 DNA 甲基化减低、修复机制障碍、染色体脆性易变,而 DNA 甲基化水平对保持基因组的稳定和调节基因表达方面起非常重要的作用^[4]。叶酸缺乏也会引起尿嘧啶脱氧核苷酸取代胸腺嘧啶核苷酸掺入 DNA,使 DNA 股链断裂。DNA 修复过程中,错误加入的尿嘧啶被识别并被切除,这就可能造成 DNA 单链或双链的断裂,最终导致染色体的不稳定,引起细胞恶性转化。另外,摄入充足的叶酸则可能减少因饮酒^[5]和吸烟^[6]所致的乳腺癌发生风险。

虽然叶酸在维持 DNA 的完整性和稳定性中起重要作用,但叶酸在预防乳腺癌方面的作用仍有争议^[7]。动物实验研究表明,叶酸可能对乳腺癌的发生、发展存在双重影响,这取决于它的时间^[8]。叶酸可以预防癌前病变的发生,却使进展期肿瘤的病变加重。3 组大鼠的实验研究结果显示,补充叶酸可促进乳腺肿瘤的发展,而叶酸缺乏可抑制乳腺肿瘤的发展^[9]。快速增殖的组织如肿瘤组织,需要大量合成核苷酸,而叶酸促进了这一过程。此外,甲氨蝶呤和氟尿嘧啶等几种叶酸制剂是有效的化疗药,可阻止乳腺癌的 DNA 合成^[10]。因此,叶酸促进乳腺癌的进程只是在特定阶段。

3 维生素 B12 与乳腺癌的危险度

维生素 B12 在人体内主要通过内源因子(intrinsic factor, IF)和钴胺转运蛋白(transcobalamin, TC)吸收和转运。作为参与一碳基团代谢的辅酶,维生素 B12 在传递甲基的过程中起重要作用。该过程在体内四氢叶酸和甲硫氨酸的合成中必不可少,所以维生素 B12 实际上与核酸和蛋白质的合成密切相关。

维生素 B12 是 DNA 甲基化代谢过程中必需的辅助因子。它的可利用性影响到叶酸的代谢效率,同时也参与嘌呤和核苷酸的合成,维持染色体的稳定性和 DNA 的修复。维生素 B12 依赖的蛋氨酸合成酶能催化甲基四氢叶酸的甲基转给同型半胱氨酸形成蛋氨酸,是 S-腺苷甲硫氨酸合成的必经途径。其缺乏可能干扰 DNA 甲基化与合成,从而导致异常基因表达和 DNA 不稳定,最终导致癌症或先天缺陷^[11]。

维生素 B12 水平下降时可通过影响核酸代谢增加乳腺癌的危险度,从而

参与致癌过程。在绝经前妇女中,高维生素 B12 水平与低乳腺癌危险度之间有关联($RR=0.36, 95\%CI=0.15\sim0.86$)^[12];在绝经后妇女中,维生素 B12 摄入量高时对叶酸与乳腺癌的负相关性有加强作用,叶酸摄入量与乳腺癌危险度的负相关性和维生素 B12 摄入量与乳腺癌危险度的负相关趋势均具有统计学意义^[13]。也有研究显示,大量服用维生素 B12 可降低乳腺癌的发生风险^[14]。

4 MTHFR 基因多态性与乳腺癌的危险度

MTHFR 是甲硫氨酸-叶酸代谢中的一个关键酶,它将体内的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,成为体内叶酸的主要活性形式。正常的 MTHFR 活性能保证叶酸代谢、DNA 合成和甲基化的正常进行。MTHFR 的催化作用决定了细胞中叶酸是进入甲基化途径还是参与核苷酸合成,而 MTHFR 基因发生突变,将会影响 MTHFR 酶的活性及 DNA 合成和甲基化,从而成为肿瘤风险因子。

人类的 MTHFR 基因有多种突变类型,不同的突变类型对 MTHFR 的活性和热稳定性产生不同的影响。近年来,关于 MTHFR 突变位点的研究发现,有近 10 余处错义和无义突变,其常见的如第 677 位 C-T 转换和第 1298 位 A-C 颠换。677 杂合型(CT 型)和 677 纯合型(TT 型)个体中,MTHFR 酶活性分别为野生型(CC 型)的 65%和 30%^[15];而 1298 AC 型和 1298 CC 型个体 MTHFR 酶活性与野生型 1298 AA 型个体相比也有显著降低。酶活性的降低可能使生物甲基化反应的甲基供体合成受到限制,从而影响基因组 DNA 甲基化与基因表达。

酶活性降低程度最大的 677TT 基因型携带者罹患乳腺癌的风险最大^[16],而其他基因型对乳腺癌风险影响不很明显。MTHFR C677T 多态性与乳腺癌危险度增高有关,但这个关系会受叶酸摄入量的影响。TT 基因型携带者在膳食叶酸摄入量低时可能会增加乳腺癌危险度,因 MTHFR 酶活性低时会出现 DNA 合成和修复异常,同时又没有足够的叶酸供给 DNA 进行甲基化。相反,在叶酸充足的情况下,TT 基因型携带者可能比 CC 基因型携带者更有优势,因为 MTHFR 酶活性低时,可能有更多的 5,10-亚甲基四氢叶酸参与核苷酸的合成,使 DNA 的正常合成和修复得以加强。

5 结语

叶酸、维生素 B12 和 MTHFR,对乳腺癌危险度的影响既有独立性又有联系性,能干预乳腺癌发生和发展。通过饮食调整,增加水果和蔬菜的摄入量以提高血中叶酸和维生素 B12 水平,可降低乳腺癌发生风险。此外,充足的

叶酸对饮酒量多的乳腺癌高危妇女尤为重要。MTHFR 对叶酸与乳腺癌危险度关系的影响尚无大量的研究。

总之,乳腺癌的病因是复杂的,它有许多的危险因素和保护性因素。国内外学者一致认为多个危险因素的重叠将增加乳腺癌的危险性,提示乳腺癌的发病是多因素长期复合作用和内外因素综合影响所致。因此,女性应该注意养成良好的生活习惯,注意饮食结构的合理平衡,多参加体育锻炼,增强体质,对预防乳腺癌的发生可能起到积极作用。

【关键词】 叶酸;维生素 B12;亚甲基四氢叶酸还原酶基因;乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] 王姝妹. ATAC 试验 100 个月随访的分析. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2:227-233.
- [2] 王姝妹. 植物性雌激素摄入与乳腺癌的关联. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2:238-248.
- [3] Lin J, Lee IM, Cook NR, et al. Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr*,2008,87:734-743.
- [4] Stevens VL, McCullough ML, Pavluck AL, et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolism genes and postmenopausal breast cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2007, 16:1140-1147.
- [5] Duffy CM, Assaf A, Cyr M, et al. Alcohol and folate intake and breast cancer risk in the WHI Observational Study. *Breast Cancer Res Treat*,2009,116:551-562.
- [6] Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003,12:713-720.
- [7] Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, et al. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case control study in Japan. *Nutr Cancer*, 2009,61: 447-456.
- [8] Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*,2008,87:517-533.
- [9] Kotsopoulos J, Medline A, Renlund R, et al. Effects of dietary folate on the development and progression of mammary tumors in rats. *Carcinogenesis*,2005,26:1603-1612.
- [10] Oliva C, Bergnoli P, Ingui M, et al. Vinorelbine and fluorouracil plus leucovorin combination (ViFL) in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol*,2010,136: 411-417.
- [11] Kim YI. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *J Nutr Rev*,2006,64:468-475.
- [12] Zhang SM, Willett WC, Selhub J, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*,2003, 95: 373-380.
- [13] Zhang SM, Willett WC, Selhub J, et al. Folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2006,15:443-448.
- [14] Zhang SM, Cook NR, Albert CM, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B6 and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA*,2008,300:2012-2021.
- [15] Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost*,1997,78: 523-526.
- [16] Ericson UC, Ivarsson MI, Sonestedt E, et al. Increased breast cancer risk at high plasma folate concentrations among women with the MTHFR 677T allele. *Am J Clin Nutr*,2009,90:1380-1389.

(收稿日期:2010-03-11)

(本文编辑:任林)

王龙强,王明鑫,邹天宁. 叶酸、维生素 B12 和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与乳腺癌风险的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(6):747-750.