



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.04

文章编号: 2095-1264(2021)05-0535-04

叶酸及其代谢酶基因与宫颈癌相关性的研究综述

蒋瑜羽, 王东红*

(遵义医科大学附属医院 妇科, 贵州 遵义, 563003)

摘要: 宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其发生发展是多因素共同作用的复杂过程。有研究显示,缺乏叶酸可能导致宫颈癌。*MTHFR* 基因及 *MTRR* 基因是影响叶酸水平的重要因素,其编码的蛋白是叶酸代谢通路的关键酶。*MTHFR* 是一种能将 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸的关键酶,维持着 DNA 的正常甲基化反应,这是叶酸代谢循环的主要形式。*MTRR* 是一种辅助酶,有研究报道其基因多态性与癌症的发生具有相关性。但叶酸缺乏是否系宫颈鳞癌的致病因素或增加其易感性,现有的研究仍存在争议且尚无定论。因此,本文旨在对叶酸水平及参与其代谢的关键酶基因多态性与宫颈癌相关性的研究进展进行综述。

关键词: 叶酸; *MTHFR* 基因; *MTRR* 基因; 宫颈癌

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A

A review of the relationship between folic acid and its metabolizing enzyme gene and cervical cancer

JIANG Yuyu, WANG Donghong*

(Department of Gynecology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563003, China)

Abstract: Cervical cancer is one of the common gynecological malignant tumors. The occurrence and development of cervical cancer is a complex process in which multiple factors work together. A lack of folic acid has been linked to cervical cancer in some studies. *MTHFR* and *MTRR* genes are important factors in the expression level of folic acid. Both are key enzymes in folic acid metabolic pathways. *MTHFR* is a key enzyme that reduces 5, 10-methylene tetrahydrofolate to 5-methyl-tetrahydrofolate, which provides the raw material for the methyl cycle and maintains the normal methylation of DNA. This is the main form of the folic acid cycle. *MTRR* is an auxiliary enzyme, and its gene polymorphism has been reported to be associated with the occurrence of cancer. However, whether folic acid deficiency is a risk factor or an increase in susceptibility to cervical carcinoma is controversial and inconclusive. Therefore, the purpose of this article is to review the progress of studies on the relationship between folic acid level and gene polymorphism of key enzymes involved in its metabolism and cervical carcinoma.

Keywords: Folic acid; Methylenetetra hydrofolate reductase; Methionine synthase reductase; Cervical carcinoma

前言

宫颈癌以鳞状细胞癌最为多见(占子宫颈癌的 75%~80%)。尽管由于人们对健康认知的提升以及宫颈癌筛查手段的普及提高了宫颈癌的检出率,并在一定程度上降低了其发病率,但全国总体形势

仍不容乐观。据中国癌症中心发布的研究数据,中国 2014 年宫颈癌的患病率仍居全球第二位。近 20 年来,宫颈癌发病率呈升高趋势,且发病逐渐趋于年轻化。由于宫颈癌的发病因素并未完全明确,所以,积极寻找其病因仍是科研及临床工作者长期关注并致力于研究的方向。了解宫颈癌相关的影响

作者简介:蒋瑜羽,女,住院医师,研究方向:妇科肿瘤。

*通信作者:王东红,女,硕士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤与微创。

因素可为下一阶段的宫颈癌预防工作奠定基础。

近十年来相关资料显示,缺乏叶酸可能导致宫颈癌,但就目前的资料看来,国内外已有的研究结论仍存在较大分歧且并无定论。叶酸由蝶酸和谷氨酸结合而成,参与人体 DNA 的甲基化及合成。在参与叶酸代谢和转运的酶中,以 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)最为关键^[1-2]。MTHFR 可将 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,为甲基循环提供原料,以维持 DNA 的正常甲基化反应^[3-4],而 MTRR 可与 MTHFR 协同促进叶酸代谢与转运。上述两种基因若发生突变,则会降低其编码的酶的活性,从而影响 DNA 甲基化及核酸的稳定性。本文就叶酸水平、MTHFR 基因及 MTRR 基因与宫颈癌的相关性研究及进展进行综述。

1 叶酸及相关基因

1.1 叶酸循环与宫颈癌的关系

叶酸由蝶酸和谷氨酸结合而成,又称蝶酰谷氨酸,参与人体 DNA 的甲基化及合成,是嘌呤及嘧啶合成的前体^[5]。5,10-亚甲基四氢叶酸在 MTHFR 辅酶的作用下生成 5-亚甲基四氢叶酸,而含单谷氨酸的 N₅-CH₃-FH₄是叶酸在血液循环中的主要形式,其在 MTRR 辅酶的作用下为同型半胱氨酸提供甲基参与甲硫氨酸循环。若 MTRR 基因异常导致 MTRR 酶活性降低,将直接影响甲硫氨酸循环,间接引起同型半胱氨酸升高,从而导致一系列疾病。以上两种基因在叶酸及同型半胱氨酸代谢过程中起着重要作用。

因此,若参与叶酸代谢循环的两种重要酶基因发生突变,则会影响到相应的酶活性,从而降低叶酸水平。叶酸缺乏会造成 DNA 甲基化、组蛋白甲基化发生改变,继而影响核酸的甲基化,从而导致基因稳定性降低、基因突变频率增加,使肿瘤相关基因的某些特定区域失活,或激活原癌基因,可能加速突变进展并使其 DNA 链断裂,增加相应遗传性疾病的易感性及细胞癌变的风险^[6-8]。刘金波^[9]的研究提示血清叶酸水平与宫颈癌的发生发展有一定的相关性;高晨菲等^[10]的研究表明叶酸水平高低对宫颈癌有着促进或抑制的作用。除此之外,叶酸缺乏还可能增加机体整合 HPV 的几率^[11-12]。甲基化异常是机体发生癌变的一个重要特征^[13-14]。

1.2 MTHFR 基因

在上述两种关键酶中,MTHFR

是甲硫氨酸-叶酸代谢系统中更受瞩目的一种。相关资料显示,MTHFR 基因包含 11 个外显子,位于 1 号染色体的 1p36.3,且自身具有多态性^[15]。MTHFR 高度甲基化将导致其基因表达减少,从而导致多种人类疾病,但对于 MTHFR 甲基化水平改变的原因,目前我们知之甚少^[16]。

结合相关文献可知,目前已有研究的相关基因多态性主要包括:(1)MTHFR C677T rs1801133;(2)MTHFR A1298C rs 1801131;(3)MTRR A66G rs 1801394^[12,16-17]。MTHFR 677 位点有 3 种基因分型(野生型 CC、杂合突变型 CT 及纯合突变型 TT)^[18]。相应的,MTHFR 1298 位点也包含 3 种基因分型(野生型 AA、杂合突变型 AC 及纯合突变型 CC)。上述两个位点的突变均可引起酶活性改变而致叶酸缺乏^[19]。人类 MTHFR 基因多态性可能增加某些疾病的易感性,最常见的如产科疾病(先兆流产、子痫前期、早产等)和妇科疾病(多囊卵巢综合征、宫颈癌等)^[20-22],其他如心血管疾病、肾性高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死、心肌梗死、男性不育,甚至焦虑等。

Yu 等^[23]的研究提示 MTHFR C677T 多态性与宫颈上皮内瘤变 II/III 级和宫颈癌的易感性缺乏关联。Hajiesmaeil 等^[12,24]报道,携带 MTHFR C677T 基因型的患者似乎更易感染 HPV16 和 HPV18。薛雄燕等^[25]报道显示,MTHFR 基因 C667T 多态性是宫颈癌发生的易感因素,其纯合型(TT)可增加宫颈癌发生的风险,且低叶酸水平人群的发生风险更高。MTHFR 1298 位点多态性与宫颈癌发病的关系尚存争议^[26]。MTHFR 甲基化调控异常与许多疾病具有相关性^[16-17]。范岩峰等^[26]报道,携带 MTHFR 1298 位点 AC 或 CC 基因型可能是宫颈癌发病的易感因素。而 Tong 等^[27]的研究提示,MTHFR 1298 位点与宫颈癌的发病无相关性。

1.3 MTRR 基因

相对于 MTHFR 基因,MTRR 基因的相关研究明显较少,而 MTRR 与 MTHFR 两种关键酶共同维持着叶酸的正常代谢^[28]。MTRR 基因位于 5 号染色体 5p15.2~5p15.3,其编码序列包含 2094 个碱基对,其编码的 MTRR 蛋白也是叶酸代谢过程的关键酶。MTRR rs1801394、rs1532268、rs162036 位点是主要的突变位点^[29]。其中 A66G 是目前研究最多的基因型,其碱基 A→G 的转换会导致 MTRR 酶活性降低^[12,15,30]。弟娟娟等^[31]的研究提示,MTRR 基因 A66G 多态性与宫颈癌的发生呈低相关性甚至无相

关性。*MTRR* 基因与癌症发生发展的相关报道多见于胃癌、肺癌及结肠癌等^[32-34]。

总的看来,目前尚无*MTRR* 基因与宫颈癌发病呈显著相关性的报道,也未见叶酸水平、*MTRR* 和 *MTHFR* 基因多态性与宫颈鳞癌临床病理特征(如临床分期、组织学分化、淋巴转移、脉管转移等)之间存在关联性的报道。

1.4 叶酸代谢基因测定 目前,市场上已有多种针对 *MTHFR* 及 *MTRR* 基因的检测试剂盒,但基本上大同小异,主要采用 PCR-荧光探针法,根据 *MTHFR* 及 *MTRR* 基因不同位点的多态性,设计两套特异性引物和探针组合,目的是在同一反应体系中通过不同通道来检测一个位点的基因多态性。因为同一反应体系中含有不同的基因型模板,所以可通过 PCR 反应释放不同的荧光信号,再利用仪器对 PCR 过程中相应通道发出的信号强度进行实时监测和输出,最终对检测结果进行定性分析。

2 结论

宫颈癌是多因素共同导致的结果,因大多数研究对于叶酸与宫颈癌是否具有相关性尚无定论,其与叶酸的关系也成为研究的热点,需要进一步研究并探讨二者的相关性。总而言之,*MTHFR* 及 *MTRR* 两种关键酶共同参与叶酸的合成及代谢,若其基因发生突变,则会导致相应酶的活性降低,从而影响叶酸的合成,导致叶酸缺乏;而 5-亚甲基四氢叶酸水平及 *MTRR* 酶活性降低同时也影响着甲硫氨酸循环,直接或间接地导致同型半胱氨酸水平的上升,造成高同型半胱氨酸血症,可能引起心脑血管疾病等一系列不可逆转的疾病。

目前尚未发现同时对叶酸水平、*MTHFR* 基因及 *MTRR* 基因三者与宫颈癌之间相关性进行研究的报道,而 *MTRR* 基因及叶酸水平与宫颈癌的相关性报道为数不多,故该方面的研究具有重要的意义,可能为宫颈癌的病因探索及其防治提供理论参考。结合目前的研究资料,叶酸水平、*MTHFR* 基因及 *MTRR* 基因与宫颈癌的相关性仍需要大样本数据进行研究。

参考文献

[1] LI Q L, DING L, JING N, et al. Folate deficiency and aberrant DNA methylation and expression of FHIT gene were associated with cervical pathogenesis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1963-1972. DOI: 10.3892/ol.2017.7471

[2] CAI L M, YU R F, HAO X, et al. Folate receptor-targeted bio-

flavonoid genistein-loaded chitosan nanoparticles for enhanced anticancer effect in cervical cancers [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2017, 12(1): 509. DOI: 10.1186/s11671-017-2253-z.

[3] 贾吴琳, 丁玲, 任志英, 等. 叶酸与 p16 蛋白在宫颈癌变中的作用及其相互效应[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(12): 1647-1652. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2016.12.018.

[4] LUONG D, KESHARWANI P, ALSAAB H O, et al. Folic acid conjugated polymeric micelles loaded with a curcumin difluorinated analog for targeting cervical and ovarian cancers [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2017, 157: 490-502. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.06.025.

[5] ROCHTUS A, JANSEN K, GEET CVAN, et al. Nutri-epigenomic studies related to neural tube defects: does folate affect neural tube closure via changes in DNA methylation? [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(13): 1095-1102. DOI: 10.2174/1389557515666150909144828.

[6] OAKS B M, DODD K W, MEINHOLD C L, et al. Folate intake, post-folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(2): 449-455. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28433.

[7] 赵刘碧琦, 徐子力, 刘宗谕, 等. 叶酸代谢通路相关酶基因多态性与先天性心脏病的关系研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(14): 3371-3374. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411.2019.14.70.

[8] 周青, 刘帅妹, 张瑞金, 等. *MTHFR* 基因多态性与宫颈癌关系的 Meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(24): 99-102.

[9] 刘金波. 血清叶酸水平与宫颈癌的相关性[J]. *大家健康(中旬版)*, 2017, 11(1): 186-187. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-6019.2017.01.248.

[10] 高晨菲, 康慧杰, 白丽霞, 等. 叶酸对脆性组氨酸三联体基因表达的影响及对宫颈癌细胞增殖凋亡的作用[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(5): 569-572. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0254-6450.2014.05.022.

[11] 南晶, 丁玲, 刘学智, 等. 叶酸与 HPV16E6/E7mRNA 表达在宫颈癌变中的交互作用[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 852-857. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2016.06.022.

[12] 冯婉琴, 马颖. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与妇科疾病相关性的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(10): 1677-1680. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.10.033.

[13] KIM K C, FRISO S, CHOI S W. DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging [J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(12): 917-926. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.06.008.

[14] TONG S Y, KIM M K, LEE J K, et al. Common polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with risks of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in women with low serum folate and vitamin B₁₂ [J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(1): 63-72. DOI: 10.1007/s10552-010-9675-6.

[15] 李静, 郑玲利, 蒋婷, 等. 叶酸代谢基因多态性的研究进展[J]. *医药导报*, 2019, 38(2): 230-234. DOI: 10.3870/j. issn.1004-0781.2019.02.020.

[16] COPPEDÈ F, STOCCORO A, TANNORELLA P, et al. Association of polymorphisms in genes involved in one-carbon me-

- tabolism with *MTHFR* methylation levels [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3754. DOI: 10.3390/ijms20153754.
- [17] SANTANA BEZERRA H, SEVERO DE ASSIS C, SANTOS NUNES M KDOS, et al. The *MTHFR* promoter hypermethylation pattern associated with the A1298C polymorphism influences lipid parameters and glycemic control in diabetic patients [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 4–19. DOI: 10.1186/s13098-019-0399-9.
- [18] 舒放, 王海峰, 薛飞肖, 等. 不同性别 *MTHFR* 基因多态性协同叶酸水平差异对血清同型半胱氨酸的影响研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(9): 1119–1121. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.09.004.
- [19] GONZÁLEZ-MERCADO M G, RIVAS F, GALLEGOS-ARREOLA M P, et al. *MTRR* A66G, *RFC1* G80A, and *MTHFR* C677T and A1298C polymorphisms and disease activity in Mexicans with rheumatoid arthritis treated with methotrexate [J]. *Genet Test Mol Biomark*, 2017, 21(11): 698–704. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0124.
- [20] ZHUO W L, ZHANG L, LING J J, et al. *MTHFR* C677T and A1298C polymorphisms and cervical carcinoma susceptibility: meta-analyses based on 4421 individuals [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 8723–8732. DOI: 10.1007/s11033-012-1732-7.
- [21] MOHAMMADPOUR-GHAREHBAGH A, TEIMOORI B, NAROOEI-NEJAD M, et al. The association of the placental *MTHFR* 3'-UTR polymorphisms, promoter methylation, and *MTHFR* expression with preeclampsia [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1346–1354. DOI: 10.1002/jcb.26290.
- [22] GONG J M, SHEN Y, SHAN W W, et al. The association between *MTHFR* polymorphism and cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7244. DOI: 10.1038/s41598-018-25726-9.
- [23] YU L, CHANG K, HAN J, et al. Association between Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and susceptibility to cervical cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55835. DOI: 10.1371/journal.pone.0055835.
- [24] HAJIESMAEIL M, TAFVIZI F, SARMAZI S. The effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on susceptibility to human Papilloma virus infection and cervical cancer [J]. *Infect Genet Evol*, 2016, 46: 1–6. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.012.
- [25] 薛雄燕, 朱嫦琳, 潘练华, 等. 叶酸水平、*MTHFR* 基因 C677T 多态性与宫颈癌的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(6): 710–713. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.018.
- [26] 范岩峰, 李健, 许榕仙, 等. *MTHFR*1298 位点多态性及叶酸水平对宫颈癌发病的影响研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(2): 258–261.
- [27] TONG S Y, LEE J M, SONG E S, et al. The effects of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*), methionine synthase (*MTR*), and methionine synthase reductase (*MTRR*) on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women [J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(1): 23–30. DOI: 10.1007/s10552-009-9430-z.
- [28] 禹志韞, 陈江平, 张凡. 叶酸对宫颈癌 Caski 细胞增殖及脆性组氨酸三联体基因表达的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(10): 2353–2355. DOI: 10.7620/zgfy0bj. j. issn. 1001-4411.2018.10.60.
- [29] 常闪闪. *MTHFR*, *MTRR* 基因多态性及叶酸补充与胎儿先心病的关系[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [30] YANG B Y, LIU Y Y, LI Y F, et al. Geographical distribution of *MTHFR* C677T, A1298C and *MTRR* A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57917. DOI: 10.1371/journal.pone.0057917.
- [31] 弟娟娟. 叶酸代谢酶基因 *RFC1*、*MTRR* 多态性及其与 HPV16 在宫颈癌发生中作用的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2007: 1–47.
- [32] CHEN C, WANG L Y, HUANG Y, et al. Association between *TLR2*, *MTR*, *MTRR*, *XPC*, *TP73*, *TP53* genetic polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(3): 346–359. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.12.009.
- [33] AKSOY-SAGIRLI P, ERDENAY A, KAYTAN-SAGLAM E, et al. Association of three single nucleotide polymorphisms in *MTR* and *MTRR* genes with lung cancer in a Turkish population [J]. *Genet Test Mol Biomark*, 2017, 21(7): 428–432. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0062.
- [34] JOKIĆ M, BRČIĆ-KOSTIĆ K, STEFULJ J, et al. Association of *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *RFC1*, and *DHFR* gene polymorphisms with susceptibility to sporadic colon cancer [J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(10): 771–776. DOI: 10.1089/dna.2010.1189.

收稿日期: 2020-05-23 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 蒋瑜羽, 王东红. 叶酸及其代谢酶基因与宫颈癌相关性的研究综述[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(5): 535–538. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.04.

Cite this article as: JIANG Yuyu, WANG Donghong. A review of the relationship between folic acid and its metabolizing enzyme gene and cervical cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2021, 11(5): 535–538. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.04.