

亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与癌症研究进展

邹小娟 丁卓伶 张标 杨远荣

【摘要】 亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 是一个多形态的酶, 参与叶酸的代谢。到目前为止, MTHFR 677TT 基因多态性已经被报道与多种癌症相关, 但许多研究结果仍存在争议。该文就 MTHFR 基因多态性与乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、食管腺癌、肺癌相关性的研究进展做一综述, 分析 MTHFR 基因多态性是否为癌症的易感因素, 为更进一步的深入研究提供依据。

【关键词】 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 癌症

Research progress on methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and cancer Zou Xiaojuan, Ding Zhuoling, Zhang Biao, Yang Yuanrong. Department of Pharmacy, Jingzhou Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou 434000, China
Corresponding author, Yang Yuanrong, E-mail: jzyyyjk@sina.com

【Abstract】 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a polymorphous enzyme, which is involved in the metabolism of folate acid. Up to date, it has been reported that MTHFR polymorphism is correlated with multiple carcinomas. However, relevant research findings remain debatable. This article aims to summarize the research progress on the association between MTHFR polymorphism and varying cancers including breast cancer, prostate cancer, rectal cancer, esophageal cancer and lung cancer. We try to analyze whether MTHFR polymorphism is a susceptibility factor for the incidence of cancer and provide consolidate evidence for subsequent investigation.

【Key words】 Methylenetetrahydrofolate reductase; Polymorphism; Cancer

亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 是一个多形态的酶, 参与叶酸的代谢, 不可逆地催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸。5-甲基四氢叶酸是叶酸在血浆内的主要存在形式, 一方面为甲硫氨酸的合成提供甲基, 直接参与 DNA 的甲基化。另一方面 DNA 合成所需要的胸腺嘧啶是由脱氧尿苷一磷酸转化而成, 这个过程也需要 5, 10-亚甲基四氢叶酸的参与。MTHFR 基因位于 1 号染色体短臂上 (1p36.3), 基因的 cDNA 全长为 2.2 kb, 包含 10 个内含子和 11 个外显子^[1]。MTHFR 基因多态性具有临床意义的两个位点是 C677T 和 A1298C, 关于 C677T 多态性的研究比较多, 该突变是第 677 位核苷酸胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T 后使得丙氨酸被缬氨酸替代, 导致酶的稳定性 and 活性下降。与 677 位野生型 CC 基因型相比,

突变型 677TT 纯合子基因型使得酶活性下降 70%, 677CT 杂合子基因型使得酶活性下降 35%, 这导致了 DNA 低甲基化、基因组不稳定以及原癌基因阻遏而增加癌症的发病风险。由叶酸介导的一碳单位代谢以甲基团的转移为特征, 并通过诱导表观遗传改变和影响 DNA 的合成来影响肿瘤细胞的形成。叶酸的缺乏已经证明与神经管缺陷、心血管疾病和贫血相关, 近年来有研究表明叶酸的缺乏与迅速增长的癌症发病率相关^[2-4]。MTHFR 677TT 基因多态性也已经被报道与多种癌症相关, 但很多结果并不一致, 存在争议性。本文就 MTHFR 基因多态性与癌症关系的研究进展做一综述, 分析 MTHFR 基因多态性是否为癌症的易感因素, 帮助阐明癌症发生及发展的分子遗传学机制, 有助于对癌症患者进行早期筛选及干预。

一、MTHFR 基因多态性与乳腺癌相关性研究

乳腺癌是全球女性的一种常见疾病,在 2012 年所有癌症患者中约有 25% 为女性乳腺癌患者,约 1.67 亿人^[5]。乳腺癌家族史是乳腺癌发生的危险因素,另外月经初潮早(小于 12 岁)、绝经迟(大于 55 岁)、未婚、未育、晚育、未哺乳、患乳腺良性疾病未及时就诊和有激素替代治疗史是患乳腺癌的危险因素。尽管很多女性暴露在这些危险因素中,但仅少部分人发展成为乳腺癌,这表明遗传因素在乳腺癌易感性方面起了非常重要的作用^[6]。

He 等^[7]调查了中国人叶酸的摄入量和 MTHFR 基因多态性与乳腺癌的关系,其收集了 342 例乳腺癌患者治疗前及 416 名健康志愿者的外周血样,对其 MTHFR C677T、A1298C 和 MTR A2756G 基因多态性进行了分析,结果表明,与 TT 基因型相比, MTHFR 677CC 基因型能显著增加乳腺癌的发病风险($OR = 1.70$, $95\% CI = 1.06 \sim 1.73$),同样,与 C 等位基因携带者相比, T 等位基因携带者有更高的患乳腺癌的风险($OR = 1.34$, $95\% CI = 1.06 \sim 1.70$)。但是, He 等没有发现 MTHFR A1298C 和 MTR A2756G 基因多态性与乳腺癌发病率间存在相关性。由于种族差异, MTHFR C677T 基因多态性与乳腺癌发病率相关性的不同研究结果也存在一定的偏差,例如高长明等^[8]对中国乳腺癌患者的研究表明两者之间不存在相关性, Akram 等^[9]对巴基斯坦乳腺癌患者的研究却得出相反结论。因此,为了得到更准确的结论,还需要进行多中心、大样本的研究。

二、MTHFR 基因多态性与前列腺癌相关性研究

前列腺癌是常见的男性恶性肿瘤之一,虽然在亚洲人群中的发病率相对较低,但仍呈迅速增长趋势^[10]。年龄、种族、家族史是前列腺癌的危险因素^[11]。前列腺癌的发病机制仍未明确,目前有研究表明,前列腺癌的形成涉及大量基因,而并非与某个单独的基因有明确的相关性,但是基因组相关性研究已表明某些基因突变能增加前列腺癌的发病风险^[12-13]。

Abedinzadeh 等^[14]通过搜索 PubMed 和 Web of Science 数据库的所有病例对照研究探讨了 MTHFR C677T 基因多态性与前列腺癌的关系,该 Meta 分析共有 22 个独立的研究,包括 10 832 例病例和 11 993 名对照,结果显示,在 5 个遗传模型组里, MTHFR C677T 基因多态性与前列腺癌之间无明显

相关性, MTHFR C677T 基因多态性不会增加前列腺癌发病风险,这与 Bai 等^[15]及 Zhang 等^[16]的 Meta 分析结果一致。但是,有研究却表明台湾人 MTHFR C677T 和 A1298C 两个单核苷酸多态性以及吸烟习惯与前列腺癌易感性相关^[17]。该研究包括 436 名健康人(对照组)和 218 例前列腺癌患者(病例组),研究者对其 DNA 进行基因分型,结果显示 MTHFR C677T 基因多态性与前列腺癌的发生存在显著的相关性。研究者进一步发现, C 等位基因与前列腺癌发病率之间具有显著的相关性, T 等位基因能显著降低台湾人前列腺癌的发病风险。而且具有 CT 或 TT 基因型吸烟者比具有 CC 基因型吸烟者的前列腺癌发病风险低。鉴于 MTHFR C677T 基因多态性与前列腺癌相关性研究的争议性, Guo 等^[18]进行了新的 Meta 分析,分析截止至 2015 年 1 月,资料来源于 Medline、中国知网、考克兰图书馆的所有相关研究,共 23 个研究涉及 13 个国家,包括 11 348 例前列腺癌患者和 12 676 名健康对照者。全面分析没有发现 MTHFR C677T 任何基因型与前列腺癌易感性具有相关性,但分层分析结果显示在亚洲人群中 MTHFR 基因多态性对前列腺癌的发病具有保护作用。

三、MTHFR 基因多态性与结肠癌相关性研究

张艳玲等(2008 年)的研究显示, MTHFR 基因多态性可能与结肠癌相关,与突变型杂合子 677CT 型和野生型相比,具有 677TT 突变型纯合子基因型的个体结肠癌的发病风险降低了 40% ~ 50%。但此现象仅在体内叶酸水平达标的受试者中观察到,对于那些体内叶酸水平不足或者大量饮酒的个体来说, MTHFR 677TT 基因型不会减少结肠癌的发病风险。

有部分研究报道了 MTHFR 基因多态性能减少结肠癌的发病风险, Kim 等(2007 年)探讨了 MTHFR 基因多态性和大量饮酒的韩国人结肠癌的相关性,结肠癌患者和对照组均选自韩国的同一家医院,共 243 例患者和 225 名对照者,但其没有发现 CC 或 CT 基因型会增加结肠癌的发病风险。

四、MTHFR 基因多态性与食管腺癌易感性研究

为了验证高加索人中 MTHFR C677 基因多态性与食管腺癌的相关性, Keld 等^[19]进行了一项病例对照研究,对 48 例患者和 58 例非癌症患者进行基因分型,并测定其血清叶酸、同型半胱氨酸、维生素 B₁₂ 的水平,记录肿瘤分期、分化和存活率,

结果表明, MTHFR 基因多态性会增加癌症发病风险。外已有研究证实(薛恒川等, 2008 年)食管鳞状上皮细胞癌和贲门腺癌与中国人 MTHFR 基因多态性相关。

五、MTHFR 基因多态性与肺癌相关性研究

蔡祖勋等^[20]探讨了河南地区汉族人 MTHFR 基因 677 位和 1 298 位单核苷酸多态性与肺癌发生的关系。结果显示肺癌组与对照组 CC、CT、TT 基因亚型分布频率分别为 26.7% 和 34.2%, 50.5% 和 55.4%, 22.8% 和 10.4%, 采用 χ^2 检验分析, 2 组 TT 基因型分布频率比较差异有统计学意义, 携带 TT 基因型患肺癌的 OR 值为 2.542, 95% CI 为 1.453~4.444; 而 2 组 A1298C 位点基因型分布无差异, 提示河南汉族地区肺癌患者 MTHFR 基因 C677T 位点 TT 亚型与肺癌的发病明显相关。金川等^[21]研究了广东地区肺癌患者和正常人群 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 分布情况, 结果显示 MTHFR 基因 A1298C 基因多态性分布在两者间无明显差异。孙良等^[22]的 Meta 分析共入选 8 篇文献, 包括了 1 857 例中国肺癌患者和 2 449 名对照者, 结果显示 MTHFR 基因多态性与肺癌易感性不相关。

六、总 结

综上所述, MTHFR 基因多态性与多种肿瘤的易感性的关系存在不确定性, 相关研究之间仍存在争议性, 其中涉及的因素包括种族、地理环境、样本量、研究对象入组与排除标准设定的不同等。因此, 我们需要选择具体人群及扩大样本量来研究 MTHFR 基因多态性与肿瘤易感性的相关关系, 为肿瘤的早期预防与患者个体化治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, Tardón A, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Dosemeci M, Moore L, Rothman N, Sinha R. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer*, 2007, 43 (11): 1731-1740.
- [2] Kwasniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1997, 18 (6): 526-530.
- [3] Eichholzer M, Liithy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly*, 2001, 131 (37-38): 539-549.
- [4] Marchal C, Redondo M, Reyes-Engel A, Perea-Milla E, Gaitan MJ, Machuca J, Diaz F, Caballero J, Carnero J. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34 (7): 805-810.

- [5] World Health Organization. GLOBOCAN2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- [6] Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5 (3): 219-234.
- [7] He JM, Pu YD, Wu YJ, Qin R, Zhang QJ, Sun YS, Zheng WW, Chen LP. Association between dietary intake of folate and MTHFR and MTR genotype with risk of breast cancer. *Genet Mol Res*, 2014, 13 (4): 8925-8931.
- [8] 高长明, Takezaki Toshiro, 吴建中, 丁建华, 刘燕婷, 李苏平, 苏平, 胡旭, 徐天亮, Hamajima Nobuyuki, Tajima Kazuo. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因型、饮食习惯与胃癌的易感性. *中华预防医学杂志*, 2009, 43 (7): 576-581.
- [9] Akram M, Malik FA, Kayani MA. Mutational analysis of the MTHFR gene in breast cancer patients of Pakistani population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (4): 1599-1603.
- [10] Li D, Tian T, Guo C. No association of the MTHFR gene A1298C polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2012, 3 (3): 493-498.
- [11] Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, Albright LA. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015, 75 (4): 390-398.
- [12] Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *New Engl J Med*, 2003, 349 (4): 366-381.
- [13] Lee WH, Isaacs WB, Bova GS, Nelson WG. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the polymerase chain reaction: a new prostate cancer biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6 (6): 443-450.
- [14] Abedinzadeh M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H, Abedinzadeh M, Karami H. Association between MTHFR C677T Polymorphism and Risk of Prostate Cancer: Evidence from 22 Studies with 10, 832 Cases and 11, 993 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 (11): 4525-4530.
- [15] Bai JL, Zheng MH, Xia X, Ter-Minassian M, Chen YP, Chen F. MTHFR C677T polymorphism contributes to prostate cancer risk among Caucasians: a meta-analysis of 3511 cases and 2762 controls. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (8): 1443-1449.
- [16] Zhang WB, Zhang JH, Pan ZQ, Yang QS, Liu B. The MTHFR C677T polymorphism and prostate cancer risk: new findings from a meta-analysis of 7306 cases and 8062 controls. *Asian Pac J Cancer P*, 2012, 13 (6): 2597-2604.
- [17] Wu HC, Chang CH, Tsai RY, Lin CH, Wang RF, Tsai CW, Chen KB, Yao CH, Chiu CF, Bau DT, Lin CC. Significant association of methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms with prostate cancer susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res*, 2010, 30 (9): 3573-3577.
- [18] Guo SQ, Jiang XK, Chen XB, Chen L, Li XJ, Jia YJ. The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: evidence from 23 case-

control studies. *Gene*, 2015, 565 (1): 90-95.

[19] Keld R, Thian M, Hau C, Sajid J, Kumar N, Ang Y. Polymorphisms of MTHFR and susceptibility to oesophageal adenocarcinoma in a Caucasian United Kingdom population. *World J Gastroenterol*. 2014, 20 (34): 12212-12216.

[20] 蔡祖勋, 黄飞飞, 张险萍, 杨艳丽, 王涛, 李前程, 丁雪冰, 廖世秀. 河南汉族人群 MTHFR 基因多态性与肺癌的关系. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28 (9): 866-868.

[21] 金川, 张永晖, 彭美芳, 李卫东, 马磊, 陈文晟. MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 多态性与肺癌的关系. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12 (9): 671-675.

[22] 孙良, 孙业桓, 万俊峰, 杜杰, 朱理业, 宋秀萍, 韩腾伟, 吴振强, 王铁柱. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与中国人群肺癌易感性的 Meta 分析. *全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议*, 2011: 39.

(收稿日期: 2015-11-11)

(本文编辑: 洪悦民)

