

血浆同型半胱氨酸与乳腺癌关系的研究进展

Research Progress in Relationship Between Serum Homocysteine and Breast Cancer

ZHOU Zhi-bing, ZHOU Lei-lei

周志兵^{1,2}, 周蕾蕾¹

(1. 四川省人民医院, 四川 成都 610072; 2. 遵义医学院, 贵州 遵义 563003)

摘要: 血浆同型半胱氨酸(Hcy)是一种致血管损伤性氨基酸。近年来研究表明, 乳腺癌患者外周血中同型半胱氨酸水平有异常升高, 外周血中高水平同型半胱氨酸可能与乳腺癌的存在有一定的联系, 降低血浆同型半胱氨酸或许对乳腺癌的预防具有重要价值。文章主要对此进行综述。

主题词: 同型半胱氨酸; 乳腺肿瘤; 半胱氨酸

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)08-0626-03

据 GLOBOCAN 统计, 2008 年全世界共约有 1 270 万癌症病例, 其中 760 万人死于癌症, 而乳腺癌作为威胁妇女健康的头号杀手, 其患病率和死亡率分别占总癌症的 23% 和 14%, 且呈逐年上升趋势^[1]。因此, 如何识别乳腺癌的高危人群, 进一步降低乳腺癌的发病率, 是摆在我们面前的一个难题。乳腺癌的病因尚不明确, 发病机制非常复杂, 影响乳腺癌发病因素较多。近年来国内外研究表明, 乳腺癌患者外周血中同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平有异常升高, 外周血中高水平同型半胱氨酸可能与乳腺癌的发生有一定联系, 本文就血浆同型半胱氨酸水平与乳腺癌关系的相关研究进展作一综述。

1 同型半胱氨酸及其代谢

血浆同型半胱氨酸是一种致血管损伤性氨基酸, 与血管内皮细胞损伤、炎症反应、血栓形成、血管平滑肌增殖、血管钙化等有关^[2]。国内外研究表明, 同型半胱氨酸的升高与乳腺癌的存在有一定的联系。同型半胱氨酸是含硫基的非必需氨基酸, 它是由细胞内甲硫氨酸在 ATP、甲基转移酶作用下生成的。同型半胱氨酸在体内有 3 条主要代谢途径: ①甲基化途径: 此途径主要在人体低蛋白摄入的情况下进行。在肝脏中, 由甜菜碱作为甲基供体。在其他组织, 甲基供体是 5-甲基四氢叶酸。②转硫化途径: 当体内

甲基化途径饱和或半胱氨酸缺乏时, 则进入该途径。转硫基系统仅存在于肝脏、肾脏、小肠和胰腺。③少量同型半胱氨酸释放到细胞外基质。此途径与血浆中同型半胱氨酸的浓度密切相关, 可反映细胞内同型半胱氨酸的代谢状况^[3]。

2 同型半胱氨酸在肿瘤中可能的致病机制

有文献报道, 同型半胱氨酸引起细胞癌变可能与同型半胱氨酸硫内酯的形成及其毒性有关。现已了解, 同型半胱氨酸硫内酯可造成细胞增殖性改变, 如纤维化、血管形成、胶原性炎症、钙化、血管内栓塞、鳞状上皮化增生、伴有角质化及上皮不典型增生。对内皮细胞体外的研究发现, 同型半胱氨酸可促使过氧化氢形成, 抑制内皮细胞呼吸, 导致内皮细胞损伤并能刺激平滑肌细胞增殖^[4]。同型半胱氨酸发生还与细胞内 DNA 多胺、组蛋白等有关。此外同型半胱氨酸还能改变恶性肿瘤患者的凝血、抗凝血和纤溶系统的功能状态, 这种改变可能对肿瘤的生长和浸润产生促进作用^[5]。

3 同型半胱氨酸水平升高的危害

同型半胱氨酸被认为是心脑血管疾病的一个独立危险因素, 高同型半胱氨酸血症增加心血管系统疾病发生率^[6]。许多研究表明, 随着血浆同型半胱氨酸

通讯作者: 周蕾蕾, 教授, 硕士生导师, 硕士; 四川省人民医院乳腺科, 四川省成都市青羊区一环路西二段 32 号(610072); E-mail: zhouleilei2006d@126.com。

收稿日期: 2012-07-16

酸水平的升高,初发脑卒中患者的脑血管事件再发风险和脑卒中复发风险也显著增加^[7]。高同型半胱氨酸血症可能通过启动局部的炎症反应以及扰乱体内凝血系统致血液处于高凝状态而增加冠心病发病的风险^[8]。国内外有关文献报道,乳腺癌患者外周血中同型半胱氨酸水平有异常升高,外周血中高水平同型半胱氨酸可能与乳腺癌的发生有一定的联系,同型半胱氨酸的细胞毒性、神经毒性等可能在乳腺癌的发生中发挥作用。

4 同型半胱氨酸与乳腺癌

已有研究显示同型半胱氨酸在结直肠癌、前列腺癌等恶性肿瘤患者血浆中的水平显著升高,且近年来研究表明,乳腺癌患者外周血中同型半胱氨酸水平也有异常升高^[11-13]。

由于同型半胱氨酸和半胱氨酸的氧化损伤和代谢紊乱作用可能与致癌有关,Lin等^[14]探讨了血浆同型半胱氨酸和半胱氨酸与妇女患乳腺癌风险的关系。作者前瞻性评估了812例患浸润性乳腺癌患者和812名健康妇女的血浆同型半胱氨酸和半胱氨酸水平(入组人群年龄 ≥ 45 岁,无癌症和心血管病史)。观察到半胱氨酸水平与患乳腺癌的风险之间呈正相关,并且当叶酸水平低时,高同型半胱氨酸和半胱氨酸水平的妇女患乳腺癌的风险更大。

邓燕玲等^[15]也探讨乳腺癌发病与血清同型半胱氨酸的关系。他们采用循环酶法检测32例乳腺癌患者血清同型半胱氨酸水平,并与50名健康体检者检测结果进行比较。结果显示:两组受检者年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),而血清同型半胱氨酸浓度在乳腺癌组水平明显高于健康对照组水平,差异有统计学意义($P < 0.01$),Ⅲ期乳腺癌患者同型半胱氨酸的水平明显高于Ⅰ期乳腺癌患者同型半胱氨酸的水平,差异也有统计学意义($P < 0.05$)。作者认为血清同型半胱氨酸可能与乳腺癌发病具有一定的相关性。

同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢的中间产物,且血浆同型半胱氨酸升高是一碳代谢协调途径失衡的敏感标志物。Chou等^[10]研究血浆同型半胱氨酸水平与乳腺癌发病风险之间的联系。在治疗前对最近诊断且病理证实为乳腺癌的146例女性患者和接受过公

认健康体检且年龄匹配的285名妇女进行问卷调查和血样采集。用酶转化免疫技术分析测定血浆同型半胱氨酸水平。结果显示,血浆同型半胱氨酸水平升高显著增加乳腺癌的风险。血浆同型半胱氨酸水平可能是乳腺癌代谢方面的危险因素。

Ferroni等^[11]也探讨了高同型半胱氨酸血症与致癌风险的关系,癌症患者炎症和营养状态与同型半胱氨酸的基因型/表型的相互作用。亚甲基四氢叶酸还原酶(*MTHFR*)基因C677T和A1298C基因型分布与预计的Hardy-Weinberg分布不同。相反,同型半胱氨酸水平较高的癌症患者有低度炎症特点($P=0.04$)。同型半胱氨酸水平与患者的白细胞介素-6($P=0.001$)、肿瘤坏死因子- α ($P=0.042$)和叶酸($P < 0.0001$)水平相关。多元统计分析表明,肿瘤坏死因子- α ($P=0.014$)和叶酸($P=0.019$)是癌症患者的高同型半胱氨酸水平的独立预测因子。认为*MTHFR*基因多态性对癌症患者总同型半胱氨酸水平无显著作用,但同型半胱氨酸水平升高可能与肿瘤坏死因子- α 介导途径所致癌症相关炎症有关。

患有乳腺囊性疾病患者,其患乳腺癌的发病风险更高。乳腺囊液中含有少见的大量低分子和高分子物质,包括类固醇激素及其偶联物。Tallova等^[16]的研究共纳入14例患有明显乳腺囊性疾病的妇女,用高效液相色谱法和荧光检测法检测乳腺囊液中同型半胱氨酸、半胱氨酸、半胱氨酸甘氨酸和谷胱甘肽浓度;用放射免疫测定雌二醇、孕酮、别孕烯醇酮和硫酸孕烯醇酮的含量。结果显示:囊液中同型半胱氨酸、胱氨酸、半胱氨酸甘氨酸、钠钾比值、雌二醇和硫酸孕烯醇酮的平均水平显著高于相应的血浆浓度。此外还发现同型半胱氨酸和钠钾比值之间呈负相关($r=-0.72, P=0.003$),囊液中同型半胱氨酸与雌二醇之间呈正相关($r=0.64, P=0.018$),同型半胱氨酸与硫酸孕烯醇酮之间亦呈正相关($r=0.60, P=0.025$)。该研究提供了在乳腺囊性疾病囊液中存在疏醇的证据。并发现同型半胱氨酸水平与钠钾比值之间呈负相关关系。乳腺囊性疾病囊液中同型半胱氨酸浓度的发现可能被临床上用来作为囊肿恶变的一种标志物。

Annecke等^[17]和Subramanian等^[18]探讨同型半胱氨酸是否影响乳腺癌患者外周血单个核细胞(MNC)表达尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)、尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)和纤溶酶原激活

物抑制物-1 (PAI-1)。研究显示同型半胱氨酸诱导乳腺癌患者外周血 MNC 表达 uPA、uPAR, 而抑制 MNC 表达 PAI-1, 并且呈剂量依赖性, 认为同型半胱氨酸可以影响乳腺癌患者外周血 MNC 表达 uPA、uPAR 和 PAI-1, 可能在乳腺癌的侵袭和转移中发挥一定的作用。

另外还有研究报道^[19,20], 转移性乳腺癌患者同型半胱氨酸水平呈显著性增高, 晚期乳腺癌患者并发静脉血栓性疾病与高同型半胱氨酸血症有密切关系。

综上所述, 虽然目前对同型半胱氨酸的研究取得了很大进展, 发现外周血中高同型半胱氨酸水平可能与乳腺癌有一定的联系, 但仍有许多问题尚待解决, 比如, 同型半胱氨酸与乳腺癌的其他危险因素之间的关系如何, 同型半胱氨酸致乳腺癌的机制还未完全明确, 可能与其细胞毒性、神经毒性等在乳腺癌的发生中发挥作用有关。但高浓度同型半胱氨酸水平变化与乳腺癌的发生有一定联系, 故保持低水平同型半胱氨酸, 消除蛋氨酸代谢障碍, 降低血浆同型半胱氨酸水平或许对乳腺癌的预防具有重要价值, 但还需要大量的研究进一步证明。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Youhanna S, et al. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1):180-186.
- [3] 刘君, 万云高, 孙志媛, 等. 同型半胱氨酸与心脑血管病相关性研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(1): 116-120.
- [4] Boldyrev AA. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2009, 74(6):589-598.
- [5] Zecchina G, Ghio P, Bosio S, et al. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2007, 8(4): 264-267.
- [6] Miller ER 3rd, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, et al. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(4):517-527.
- [7] Zhang W, Sun K, Chen J, et al. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2009, 118(3): 187-194.
- [8] Kalita J, Kumar G, Bansal V, et al. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(4): 364-367.
- [9] Maruti SS, Ulrich CM, White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(2): 624-633.
- [10] Chou YC, Lee MS, Wu MH, et al. Plasma homocysteine as a metabolic risk factor for breast cancer. Findings from a case control study in Taiwan[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(2): 199-205.
- [11] Ferroni P, Palmirotta R, Martini F, et al. Determinants of homocysteine levels in colorectal and breast cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(10):4131-4138.
- [12] Lukyanova NY. Characteristics of homocysteine-induced multidrug resistance of human MCF-7 breast cancer cells and human A2780 ovarian cancer cells [J]. *Exp Oncol*, 2010, 32(1):10-14.
- [13] Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(6): 1632-1642.
- [14] Lin J, Lee IM, Song YQ, et al. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6):2397-2405.
- [15] 邓燕玲, 郑利平. 血清同型半胱氨酸与乳腺癌发病的相关性分析[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(8): 1921-1922.
- [16] Tallova J, Tomandl J, Bicikova M, et al. Homocysteine in breast cyst fluid[J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(7): 623-627.
- [17] Annecke K, Schmitt M, Euler U, et al. uPA and PAI-1 in breast cancer: review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial [J]. *Adv Clin Chem*, 2008, 45: 31-45.
- [18] Subramanian R, Gondi CS, Lakka SS, et al. siRNA-mediated simultaneous down regulation of uPA and its receptor inhibits angiogenesis and invasiveness triggering apoptosis in breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(4): 831-839.
- [19] Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4):871-876.
- [20] Gellekink H, Muntjewerff JW, Vermeulen SH, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype is associated with plasma total homocysteine levels and may increase venous thrombosis risk[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(6):1226-1231.