

# 膳食水溶性维生素对低度宫颈上皮内瘤变转归影响的前瞻性队列研究

刘虹<sup>1</sup> 宋丽<sup>1</sup> 祁卓<sup>1</sup> 孟丹<sup>1</sup> 王捷<sup>1</sup> 吕元婧<sup>1</sup> 贾海霞<sup>1</sup> 丁玲<sup>1</sup> 郝敏<sup>2</sup> 田志强<sup>3</sup>  
王金桃<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第二医院妇产科,太原 030001; <sup>3</sup>山西医科大学口腔医院,太原 030001

通信作者:王金桃, Email:wangjt59@163.com

**【摘要】** 目的 探讨膳食水溶性维生素对低度宫颈上皮内瘤变(CIN I)转归的影响。方法 采用以社区为基础的前瞻性队列研究方法,从课题组于2014年建立的已婚女性队列中,选择经病理学确诊的564名CIN I患者为研究对象,在收集一般基线资料的同时,应用导流杂交技术检测HPV分型,采用食物频数问卷调查膳食水溶性维生素的摄入情况,确定暴露水平,进而对研究对象进行12个月的随访观察。随访结束时再次取活检组织行病理学检查,判定CIN I患者的逆转、持续和进展情况。采用SPSS 22.0软件进行相关资料的分析。结果 膳食水溶性维生素低水平可促进CIN I患者的持续或进展,且CIN I不良转归的风险随维生素摄入水平的降低而升高,尤其是叶酸、维生素B1、维生素B2、维生素B6、烟酸、生物素和维生素C(RR值分别为15.22、1.86、1.92、2.11、2.98、2.14和2.19)低水平对CIN I的持续/进展起到重要促进作用。结合HR-HPV感染状况进行分析后显示,HR-HPV阳性时,叶酸、烟酸和生物素低水平可促进CIN I持续和进展。结论 膳食水溶性维生素低水平是CIN I持续和进展的重要促进因素,对于HR-HPV阳性女性,叶酸、烟酸和生物素的作用更为明显。

**【关键词】** 膳食水溶性维生素; 低度宫颈上皮内瘤变; 转归; 队列研究

**基金项目:**国家自然科学基金(81872705,81473060,81703313);国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201402010)

## Effect of dietary water-soluble vitamins on the poor prognosis of low-grade cervical intraepithelial neoplasia—a prospective cohort study

Liu Hong<sup>1</sup>, Song Li<sup>1</sup>, Qi Zhuo<sup>1</sup>, Meng Dan<sup>1</sup>, Wang Jie<sup>1</sup>, Lyu Yuanjing<sup>1</sup>, Jia Haixia<sup>1</sup>, Ding Ling<sup>1</sup>, Hao Min<sup>2</sup>, Tian Zhiqiang<sup>3</sup>, Wang Jintao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>3</sup>Stomatological Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Wang Jintao, Email:wangjt59@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of dietary water-soluble vitamins on the poor prognosis of low-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN I). **Methods** A total of 564 participants with CIN I were selected from a community-based married women cohort established in 2014. The general baseline information was collected, and HPV genotyping was detected. A food frequency questionnaire was used to investigate dietary water-soluble vitamins' consumption and determine their exposure levels. The follow-up program was carried out for 12 months, and the regression, persistence, and progression of CIN I was determined according to histopathological

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200807-01040

收稿日期 2020-08-07 本文编辑 万玉立

引用本文:刘虹,宋丽,祁卓,等.膳食水溶性维生素对低度宫颈上皮内瘤变转归影响的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(6):1097-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200807-01040.



results at 12-month. **Results** The low-levels of dietary water-soluble vitamins could promote CIN I's persistence and progression, showing the increasing tendency of CIN I poor prognosis with the decrease of water-soluble vitamin levels. Especially folate, VB1, VB2, VB6, niacin, biotin, and VC (RR values were 15.22, 1.86, 1.92, 2.11, 2.98, 2.14, 2.19, respectively) played an important role. Considering the status of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection, our results showed that the low levels of folate, niacin, biotin could promote the poor prognosis of CIN I. **Conclusions** The low-level of dietary water-soluble vitamins could facilitate the poor prognosis of CIN I. In addition, folate, niacin, biotin were more effective on HR-HPV positive women.

**【Key words】** Dietary water-soluble vitamins; Low-grade cervical intraepithelial neoplasia; Prognosis; Cohort study

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81872705, 81473060, 81703313); Nonprofit Scientific Research Industry Special Fund of National Health and Family Planning Commission of China (201402010)

宫颈癌是全球女性第四大恶性肿瘤,严重威胁女性健康<sup>[1]</sup>。低度宫颈上皮内瘤变(CIN I)中约30%病变持续或进展为高级别CIN乃至宫颈癌<sup>[2]</sup>,阻断其进程是降低宫颈癌发病和死亡的关键,然而,究竟哪些因素影响CIN I的转归目前尚不清楚。HPV感染,特别是高危型HPV(HR-HPV)感染是宫颈癌及其癌前病变的必要而非充分病因,提示有其他因素参与CIN进展。膳食水溶性维生素在维持DNA完整性和调节基因表达中发挥着重要作用,越来越多的研究提示膳食水溶性维生素与肿瘤的发生密切相关<sup>[3]</sup>。本课题组前期研究也发现膳食叶酸这一重要水溶性维生素缺乏可增加宫颈病变的风险<sup>[4]</sup>。基于此,本研究采用以社区为基础的前瞻性队列研究,深入探讨了膳食水溶性维生素对CIN I转归的影响,以期为预防和控制CIN I的恶性转化提供科学依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:基于本课题组于2014年在山西省建立的社区已婚队列,在当地居住1年以上且自愿参与该项目的女性中,排除妊娠期和哺乳期女性、其他恶性肿瘤、消化系统、精神疾病患者及3个月内维生素B(VB)和维生素C(VC)使用者。研究开始,对招募的39 988名女性进行问卷调查、妇科检查和液基细胞学检查(TCT),对于TCT异常者实施阴道镜和病理学检查。最终以病理学确诊为CIN I的564例患者作为研究对象,对其进行了12个月的随访观察。本研究通过山西医科大学伦理委员会审查,研究对象均签署知情同意书。

2. 基线资料收集:收集研究对象人口学特征、生活卫生习惯、婚育史、妇科病史等资料的同时,采

用根据当地居民饮食习惯及维生素在食物中的含量设计的食物频数问卷,获得研究对象最近5年内谷薯类、豆类、蔬菜水果、蛋白4大类24种食物每天的摄入频率和每次摄入量。根据《中国食物成分表2004》计算并经总能量调整后获得日均摄入量( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ 或 $\text{mg}/\text{kcal}$ )<sup>[5]</sup>。调查中采用出示标准食物、餐具模型等方法,提高膳食调查的准确性。

3. HPV分型检测:由妇科大夫在行妇科检查的同时收集研究对象的宫颈脱落细胞,于24 h内提取HPV-DNA,采用导流杂交技术进行HPV分型检测<sup>[6]</sup>。

4. 暴露和随访结局的判定:根据564例CIN I患者基线调查获得的膳食水溶性维生素的摄入量确定研究对象的暴露情况。在随访至12个月时,在阴道镜下再次取活检组织行病理学检查。与基线病理结果相比较,对CIN I的转归做出如下判断:随访检查为正常宫颈者判定为CIN I逆转,仍为CIN I者判定为CIN I持续,检查为高度宫颈上皮内瘤变(CIN II/III)或CC者判定为CIN I进展。

5. 统计学分析:采用SPSS 22.0软件进行数据整理和分析。定量资料采用 $F$ 检验、最小显著性差异法(LSD)分析,分类资料用 $\chi^2$ 检验和趋势 $\chi^2$ 检验。利用Cox回归模型分析膳食水溶性维生素对CIN I转归的影响。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 一般特征:研究对象的平均年龄为50.0岁,以40~60岁(72.2%)、在婚(95.8%)、被动吸烟(63.3%)、月经规律(88.9%)和产次 $\geq 2$ 次(70.8%)占比较大。564例CIN I女性中479名(84.93%)完成了12个月的随访,发生逆转331例(69.1%)、持续105例(21.9%)和进展43例(9.0%)。

2. 水溶性维生素在不同 CIN I 转归女性中的摄入水平:从 CIN I 逆转、持续到进展组维生素水平逐渐降低,其中叶酸( $F=9.529, P<0.001$ )、VB1( $F=3.347, P=0.036$ )和 VB6( $F=3.655, P=0.027$ )在各组间的差异有统计学意义。组间比较后发现,叶酸在逆转与持续或进展组、VB6 在逆转或持续与进展组、VB1 和生物素在逆转与进展组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图 1),未发现 VB2、烟酸和 VC 在不同转归组间差异有统计学意义。

3. 膳食水溶性维生素对 CIN I 转归的影响:以 564 例 CIN I 女性基线时的膳食水溶性维生素平均水平为界将其分为不同暴露组,分析结果显示,叶

4. HR-HPV 感染状况下膳食水溶性维生素对 CIN I 转归的影响:进一步结合 HR-HPV 感染这一宫颈病变的主要病因进行分析,结果显示,在 HR-HPV 感染组,叶酸、烟酸和生物素低水平对 CIN I 持续或进展有促进作用;HR-HPV 阴性时,叶酸、VB2、烟酸和 VC 低水平可促进 CIN I 的持续或进展(表 3)。VB1 和 VB6 在 HR-HPV 阳性和阴性时均未显示对 CIN I 转归的影响。

酸、VB2、烟酸和 VC 低摄入量可促进 CIN I 病变的持续,叶酸、烟酸、生物素和 VC 低水平促进 CIN I 的进展。将 CIN I 持续/进展合并分析可见,各种膳食水溶性维生素低水平均对 CIN I 持续/进展有促进作用(表 1)。

进一步采用四分位数法将膳食水溶性维生素分为 4 组进行分析,结果显示,随着膳食水溶性维生素水平的降低,CIN I 持续和进展的风险均呈逐渐升高趋势( $P<0.05$ )。叶酸、VB2、VB6、烟酸和 VC 低水平可促进 CIN I 病变的持续,叶酸、VB1、VB6、烟酸、生物素和 VC 低水平在 CIN I 进展中作用显著(表 2)。

导致 CIN I 持续和进展的影响因素并予以干预,对阻断宫颈上皮内瘤变的恶性转化具有重要意义。

水溶性维生素包括 VB 和 VC,不能在机体内合成,需通过外源性食物供给<sup>[3]</sup>,故膳食水溶性维生素与人类疾病的关系备受关注。研究显示,膳食中较高水平的 VB1、VB2、VB6 和叶酸可降低肿瘤的发生风险<sup>[7]</sup>,叶酸和 VC 的高摄入可降低 CIN 和宫颈癌的发生风险<sup>[8]</sup>,本课题组前期研究结果也提示膳食叶酸与宫颈癌的发生呈负相关<sup>[4]</sup>,但膳食水溶性维生素在 CIN I 转归中的作用目前尚不清楚。本研究结果显示,膳食水溶性维生素低水平可促进 CIN I 的持续和进展,且呈剂量依赖关系,尤其是叶酸、VB1、VB2、VB6、烟酸、生物素和 VC 的作用更为明显。有研究显示,叶酸和 VC 低水平可增加宫

### 讨 论

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一,给患者带来极大的身心伤害。CIN I 作为 CIN 的最低级别病变,发生不良转归的比例达 30%。积极寻找

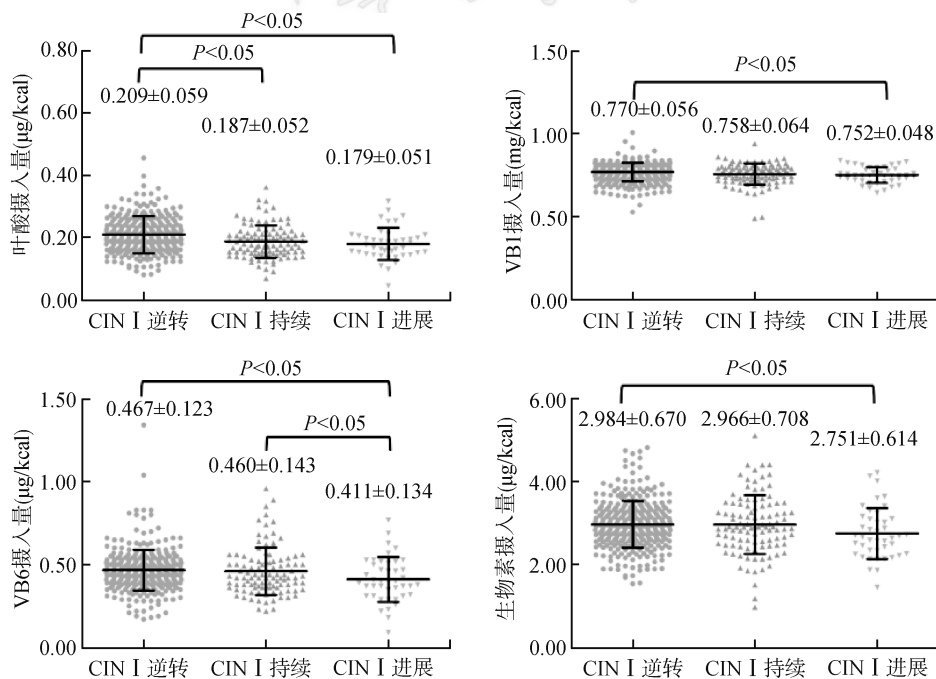


图 1 水溶性维生素在不同 CIN I 转归女性中的暴露水平

表 1 膳食水溶性维生素对 CIN I 转归的影响

水溶性 维生素	持续			进展			持续/进展		
	人数(百分 比,%)	RR 值(95%CI)	ARP (%)	人数(百分 比,%)	RR 值(95%CI)	ARP (%)	人数(百分 比,%)	RR 值(95%CI)	ARP (%)
叶酸( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )									
≥0.20	15(6.2)	1.00	83.7	8(3.3)	1.00	77.7	23(9.5)	1.00	82.1
<0.20	90(38.1)	7.54(4.36~13.03)		35(14.8)	7.27(3.37~15.71)		125(53.0)	5.83(3.74~9.11)	
VB1( $\text{mg}/\text{kcal}$ )									
≥0.77	46(18.9)	1.00	24.7	20(8.2)	1.00	16.3	66(27.0)	1.00	22.6
<0.77	59(25.1)	1.44(0.98~2.12)		23(9.8)	1.37(0.75~2.49)		82(34.9)	1.39(1.00~1.92)	
VB2( $\text{mg}/\text{kcal}$ )									
≥0.72	42(17.4)	1.00	34.6	16(6.6)	1.00	42.1	58(24.0)	1.00	36.8
<0.72	63(26.6)	1.50(1.02~2.23)		27(11.4)	1.78(0.96~3.33)		90(38.0)	1.50(1.08~2.09)	
VB6( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )									
≥0.46	41(17.6)	1.00	32.3	18(7.7)	1.00	24.5	59(25.3)	1.00	30.1
<0.46	64(26.0)	1.37(0.93~2.04)		25(10.2)	1.28(0.70~2.36)		89(36.2)	1.29(1.03~1.80)	
烟酸( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )									
≥6.97	36(14.6)	1.00	50.7	13(5.3)	1.00	58.9	49(19.9)	1.00	53.2
<6.97	69(29.6)	2.35(1.57~3.53)		30(12.9)	3.11(1.62~5.98)		99(42.5)	2.30(1.63~3.25)	
生物素( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )									
≥2.92	47(19.9)	1.00	16.7	14(5.9)	1.00	50.4	61(25.8)	1.00	27.9
<2.92	58(23.9)	1.35(0.92~1.99)		29(11.9)	2.20(1.16~4.16)		87(35.8)	1.47(1.06~2.04)	
VC( $\text{mg}/\text{kcal}$ )									
≥0.04	41(17.2)	1.00	35.6	14(5.9)	1.00	51.2	55(23.0)	1.00	40.7
<0.04	64(26.7)	1.61(1.09~2.38)		29(12.1)	2.16(1.14~4.10)		93(38.8)	1.68(1.20~2.35)	

注:ARP为归因危险度百分比

颈病变的发生风险<sup>[9]</sup>,补充叶酸和VC有助于CIN的逆转<sup>[10]</sup>。虽然有研究报道,较高的膳食VB1、VB2和VB6水平可降低乳腺癌<sup>[7]</sup>、结直肠癌<sup>[11]</sup>和卵巢癌<sup>[12]</sup>的发生风险,烟酸和生物素参与细胞生物学功能调节及细胞代谢反应<sup>[13-14]</sup>,但这些维生素与宫颈病变关系的研究尚未见报道。本研究基于自然人群队列的前瞻性研究,揭示了膳食水溶性维生素摄入不足对CIN I的持续和进展具有重要促进作用。提示加强对宫颈早期病变患者水溶性维生素水平的监测,提高和强化维生素的摄入水平,对阻断CIN I的进展,降低宫颈癌的发病和死亡风险具有重要意义,同时,对于CIN I患者进行水溶性维生素的辅助治疗,可能具有促进CIN I逆转的潜在临床价值。

高危型HPV感染是宫颈癌及宫颈癌前病变发

生的关键病因,膳食叶酸缺乏可促进HPV DNA与宿主基因的整合<sup>[15]</sup>,增加HPV持续感染的风险。本研究结果显示,无论HR-HPV感染与否,叶酸和烟酸低水平均可促进CIN I的持续和进展,当HR-HPV阳性时,低水平的生物素对CIN I的不良转归也具有重要促进作用。提示,提高HR-HPV感染女性膳食叶酸、烟酸和生物素的摄入,对于阻碍宫颈病变的恶性进程意义重大。

本研究前瞻性地发现了对CIN I转归有重要影响作用的膳食水溶性维生素,特别发现了在HR-HPV感染女性中应重点关注的水溶性维生素,为从膳食角度预防和控制CIN I的恶性转归提供了重要参考依据。然而,鉴于CIN I转归的复杂性,膳食水溶性维生素对宫颈病变进展作用和机制的研究有待深入。

表 2 膳食水溶性维生素对 CIN I 转归影响的趋势分析

水溶性维生素	持续		进展		持续/进展	
	人数(百分比,%)	RR 值(95%CI)	人数(百分比,%)	RR 值(95%CI)	人数(百分比,%)	RR 值(95%CI)
叶酸( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )						
>0.24	2(1.7)	1.00	3(2.5)	1.00	5(4.1)	1.00
0.20~	13(10.7)	5.38(1.21~23.83)	5(4.1)	1.59(0.38~6.69)	18(14.8)	3.07(1.14~8.28)
0.15~	42(36.2)	20.69(5.01~85.53)	12(10.3)	6.38(1.80~22.64)	54(46.6)	9.91(3.96~24.77)
<0.15	48(40.0)	32.47(7.88~133.79)	23(9.0)	12.52(3.76~41.70)	71(59.2)	15.22(6.14~37.69)
趋势检验 $\chi^2$ 值		87.448		41.001		108.873
P 值		<0.001		<0.001		<0.001
VB1(mg/kcal)						
>0.80	23(18.3)	1.00	6(4.8)	1.00	29(23.0)	1.00
0.77~	23(19.3)	1.21(0.67~2.17)	14(11.8)	2.64(1.01~6.94)	37(31.1)	1.43(0.88~3.42)
0.74~	31(24.6)	1.55(0.90~2.67)	9(7.1)	1.71(0.61~4.82)	40(31.7)	1.54(0.95~2.49)
<0.74	28(25.9)	1.65(0.95~2.88)	14(13.0)	3.40(1.30~8.88)	42(38.9)	1.86(1.16~2.99)
趋势检验 $\chi^2$ 值		3.816		3.894		6.296
P 值		0.050		0.048		0.012
VB2(mg/kcal)						
>0.86	18(15.1)	1.00	9(7.6)	1.00	27(22.9)	1.00
0.72~	24(19.5)	1.50(0.81~2.77)	7(5.7)	0.88(0.32~2.40)	31(25.2)	1.32(0.78~2.22)
0.61~	29(23.0)	1.64(0.91~2.97)	15(11.9)	1.65(0.71~3.83)	44(34.9)	1.56(0.96~2.53)
<0.61	34(30.6)	2.10(1.18~3.73)	12(10.8)	1.73(0.72~4.13)	46(41.4)	1.92(1.19~3.10)
趋势检验 $\chi^2$ 值		10.105		3.956		11.796
P 值		0.002		0.045		0.001
VB6( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )						
>0.53	19(16.1)	1.00	8(6.8)	1.00	27(22.9)	1.00
0.46~	22(19.1)	1.65(0.89~3.06)	10(8.7)	1.51(0.60~3.83)	32(27.8)	1.22(0.74~1.99)
0.39~	31(24.0)	1.49(0.84~2.64)	7(5.4)	0.78(0.28~2.16)	38(29.5)	1.57(0.94~2.63)
<0.39	33(28.2)	2.09(1.18~3.73)	18(15.4)	2.60(1.13~5.98)	51(43.6)	2.11(1.32~3.38)
趋势检验 $\chi^2$ 值		7.791		5.337		11.028
P 值		0.005		0.021		0.001
烟酸( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )						
>7.78	18(15.1)	1.00	2(1.7)	1.00	20(16.8)	1.00
6.97~	18(14.1)	0.89(0.47~1.72)	11(8.6)	4.29(0.95~19.37)	29(22.7)	1.23(0.69~2.17)
6.49~	35(28.5)	2.55(1.44~4.53)	17(13.8)	10.15(2.35~43.97)	52(42.3)	2.30(1.36~3.88)
<6.49	34(31.2)	2.00(1.13~3.56)	13(11.9)	7.71(1.74~34.23)	47(43.1)	2.98(1.78~4.99)
趋势检验 $\chi^2$ 值		17.488		14.163		26.628
P 值		<0.001		<0.001		<0.001
生物素( $\mu\text{g}/\text{kcal}$ )						
>3.30	20(17.7)	1.00	4(3.5)	1.00	24(21.1)	1.00
2.92~	27(21.8)	1.35(0.76~2.41)	10(8.1)	2.36(0.74~7.52)	37(29.8)	1.50(0.90~2.51)
2.59~	29(23.8)	1.48(0.84~2.61)	10(8.2)	2.67(0.84~8.53)	39(32.0)	1.61(0.97~2.68)
<2.59	29(24.2)	1.76(0.99~3.11)	19(15.8)	4.81(1.63~14.15)	48(40.0)	2.14(1.31~3.50)
趋势检验 $\chi^2$ 值		3.764		11.234		9.168
P 值		0.049		<0.001		0.002
VC(mg/kcal)						
>0.05	20(16.4)	1.00	7(5.7)	1.00	27(22.1)	1.00
0.04~	21(17.9)	1.33(0.72~2.46)	7(6.0)	1.09(0.38~3.10)	28(23.9)	1.21(0.71~2.06)
0.03~	28(24.6)	1.62(0.91~2.87)	8(7.0)	1.25(0.45~3.46)	36(31.6)	1.48(0.90~2.43)
<0.03	36(28.6)	2.07(1.20~3.58)	21(16.7)	3.20(1.36~7.53)	57(45.2)	2.19(1.38~3.46)
趋势检验 $\chi^2$ 值		9.934		12.001		17.206
P 值		0.002		<0.001		<0.001

表 3 HR-HPV 感染状况下膳食水溶性维生素对 CIN I 转归影响的风险比

水溶性 维生素	HR-HPV(+)			HR-HPV(-)		
	持续	进展	持续/进展	持续	进展	持续/进展
叶酸(μg/kcal)						
≥0.20	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<0.20	5.09(2.04~12.69)	2.51(0.95~6.67)	3.23(1.64~6.36)	8.74(4.36~17.52)	38.99(5.28~28.81)	9.26(4.82~17.7)
VB2(mg/kcal)						
≥0.72	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<0.72	1.05(0.48~2.29)	1.58(0.55~4.57)	1.26(0.67~2.38)	1.75(1.11~2.76)	1.92(0.87~4.24)	1.63(1.09~2.42)
烟酸(μg/kcal)						
≥6.97	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<6.97	2.88(1.20~6.96)	2.03(0.75~5.51)	2.11(1.02~4.11)	2.29(1.44~3.65)	3.90(1.64~9.28)	2.58(1.69~3.92)
生物素(μg/kcal)						
≥2.92	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<2.92	1.35(0.62~2.93)	3.61(1.17~11.12)	1.76(0.96~3.25)	1.33(0.85~2.08)	1.62(0.73~3.56)	1.27(0.85~1.91)
VC(mg/kcal)						
≥0.04	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<0.04	1.80(0.79~4.07)	1.44(0.53~3.90)	1.71(0.87~3.35)	1.58(1.01~2.48)	2.87(1.21~6.84)	1.61(1.08~2.42)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[2] Silva C, Almeida ECS, de Castro Cobo E, et al. A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation[J]. Saopaulo Med J, 2014, 132(2):92-96. DOI:10.1590/1516-3180.2014.1322579.

[3] Said HM. Water-soluble vitamins[J]. World Rev Nutr Diet, 2015, 111:30-37. DOI:10.1159/000362294.

[4] Wang JT, Ding L, Jiang SW, et al. Folate deficiency and aberrant expression of DNA methyltransferase 1 were associated with cervical cancerization[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(11): 1639 - 1646. DOI: 10.2174/1381612811319990543.

[5] 杨月欣. 中国食物成分表 2004[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2004.

[6] Yang YX. Institute of nutrition and food safety 2004[M]. Beijing:Peking University Medical Press, 2004.

[7] Li L, Ding L, Gao T, et al. Association between vaginal micro-environment disorder and cervical intraepithelial Neoplasia in a community based population in China[J]. J Cancer, 2020, 11(2):284-291. DOI:10.7150/jca.35022.

[8] Egnell M, Fassier P, Léculyer L, et al. B-vitamin intake from diet and supplements and breast cancer risk in middle-aged women: results from the prospective NutriNet-Santé cohort[J]. Nutrients, 2017, 9(5):488. DOI: 10.3390/nu9050488.

[9] Barchitta M, Maugeri A, Quattrocchi A, et al. The association of dietary patterns with high-risk human papillomavirus infection and cervical cancer: a cross-sectional study in Italy[J]. Nutrients, 2018, 10(4): 469. DOI:10.3390/nu10040469.

[10] García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, et al. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence[J]. Int J Cancer, 2005, 117(4): 629-637. DOI:10.1002/ijc.21193.

[11] Asemi Z, Vahedpoor Z, Jamilian M, et al. Effects of long-term folate supplementation on metabolic status and regression of cervical intraepithelial Neoplasia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Nutrition, 2016, 32(6):681-686. DOI:10.1016/j.nut.2015.12.028.

[12] Liu Y, Yu QY, Zhu ZL, et al. Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: a Meta-analysis of observational studies[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(3):909-913. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.3.909.

[13] Harris HR, Cramer DW, Vitonis AF, et al. Folate, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, methionine and alcohol intake in relation to ovarian cancer risk[J]. Int J Cancer, 2012, 131(4): E518-529. DOI:10.1002/ijc.26455.

[14] Gasperi V, Sibilano M, Savini I, et al. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):974. DOI: 10.3390/ijms20040974.

[15] Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(12):1091-1096. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0460.

[16] Xiao SH, Tang YS, Kusumanchi P, et al. Folate deficiency facilitates genomic integration of human papillomavirus type 16 DNA in vivo in a novel mouse model for rapid oncogenic transformation of human keratinocytes[J]. J Nutr, 2018, 148(3):389-400. DOI:10.1093/jn/nxx060.