

## · 综述 ·

# 骨质疏松与乳腺癌骨转移

任留梅 卫红艳 翟琼莉

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来,研究表明乳腺癌与骨病密切相关。乳腺癌发病率随着年龄增加迅速上升,45~50岁较多,绝经后发病率继续上升,同时,骨质疏松症也在绝经后高发。而且,乳腺癌患者易发生骨转移。乳腺癌骨转移以溶骨性损伤为主,已经有研究表明乳腺癌细胞可以抑制成骨细胞活性<sup>[1-2]</sup>,同时导致破骨细胞活性增加<sup>[3]</sup>。骨质疏松的机制恰恰也是破骨活动大于成骨活动。那么骨质疏松与乳腺癌骨转移之间在骨髓微环境方面是不是存在着某种联系呢?笔者从骨髓微环境调控方面就骨质疏松与乳腺癌骨转移之间的关系作一综述。

## 1 骨质疏松的分子机制

骨质疏松是骨吸收和骨形成失衡的结果。其发生机制与成骨细胞和破骨细胞以及许多细胞因子之间的平衡密不可分。

### 1.1 与成骨细胞分化增殖相关的激素及相关细胞因子

来自未分化间充质细胞的骨源性细胞向成骨细胞分化时先形成前成骨细胞,然后进一步分化为成骨细胞。成骨细胞的增殖和分化受很多激素和细胞因子的调节,其中包括雌激素<sup>[4-5]</sup>、甲状旁腺激素(parathormone, PTH)<sup>[4]</sup>、1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>(1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)<sup>[4]</sup>、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)<sup>[4,6]</sup>、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)<sup>[4]</sup>、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、白细胞介素(interleukin, IL)-1<sup>[6]</sup>等。

### 1.2 与破骨细胞增殖和分化相关的激素及相关细胞因子

破骨细胞来源于造血干细胞,它的增殖和分化受雌激素<sup>[4-5]</sup>、甲状旁腺激素相关蛋白(parath-yroid hormone-related protein, PTHrp)、IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)<sup>[6]</sup>、TGF-β<sup>[4,6]</sup>、细胞核因子κB受体活化

基金项目:国家留学归国人员启动基金(2008)

作者单位:300052 天津,天津医科大学总医院内分泌科(任留梅、卫红艳),300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院病理科 天津市“肿瘤防治”重点实验室 乳腺癌防治教育部重点实验室

通信作者:翟琼莉, E-mail: qionglizhai@hotmail.com

因子配体(receptor activator of NF  $\kappa$ B ligand, RANKL)<sup>[6]</sup>等激素和细胞因子的影响。

### 1.3 雌激素、IL-1、IL-6、TNF 与骨质疏松

正常人体骨髓微环境中成骨细胞、破骨细胞、相关激素及细胞因子维持着动态平衡,故不会出现各种病理改变。当该平衡被外界或者自身某些因素打破时,机体骨髓内环境就会发生一系列变化而导致骨质疏松或骨质硬化。下面就骨质疏松涉及的重要激素(雌激素)和细胞因子(IL-1、IL-6、TNF)进行讨论。

现已发现,破骨细胞和成骨细胞表面均有雌激素受体,雌激素可直接作用于这些细胞,参与骨重建<sup>[7]</sup>。雌激素可以抑制骨转化和调节破骨细胞凋亡<sup>[8]</sup>,刺激 OPG 产生。此外,它还抑制 IL-6 的表达,对 TNF 和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)也有抑制作用<sup>[4]</sup>。TNF 和 M-CSF 可以促进破骨细胞的增殖和分化,由此推测雌激素维持在一定水平可抑制骨的溶解作用。所以,女性绝经后,由于机体雌激素水平显著下降,骨重建的概率急剧增加,一些受抑制的溶骨性因子如 IL-1、IL-6 及 TNF 浓度就会有所升高。曾有研究表明,在雌激素缺乏的大鼠和人类的骨髓或外周血中 IL-6 表达明显增加<sup>[4,9]</sup>。IL-6 由成骨细胞生成,可刺激破骨细胞的形成和分化,抑制破骨细胞凋亡,增加局部破骨细胞数目,诱导骨吸收<sup>[10]</sup>。雌激素的降低还会增加 IL-1 和 TNF 的活性<sup>[9]</sup>。IL-1 是一种强烈的骨吸收刺激剂,可以抑制成骨细胞增殖,加强并放大骨溶解作用,TNF 则可抑制破骨细胞凋亡,是破骨细胞的活化因子,因此也促进骨的吸收;IL-1 和 TNF 的增加反过来又可刺激 IL-6 的分泌,三者相互作用进一步加重骨吸收,这是绝经后骨质疏松症发生的可能机制之一<sup>[4]</sup>。

故可以推测,骨质疏松是在各种因素作用下,破骨细胞功能亢进,一些细胞因子表达异常,使骨吸收多于骨形成而发生的骨代谢失衡。

## 2 乳腺癌骨转移的分子机制

### 2.1 “种子”与“土壤”学说

乳腺癌是女性中常见的恶性肿瘤,骨骼是乳腺癌转移最常见部位,70% 以上的转移性患者会出现骨转移<sup>[11]</sup>。为什么骨是乳腺癌的常见转移部位呢? 1889 年 Paget 等<sup>[6,12]</sup>试图用“种子和土壤”学说来解释乳腺癌患者骨转移的发生机制,“土壤”即骨髓微环境,“种子”即乳腺癌细胞。骨髓微环境中包含骨

髓间充质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)、细胞外基质蛋白、成骨细胞和破骨细胞等。而骨髓微环境中细胞外基质包括纤连蛋白、层粘连素、透明质酸等,它们参与了 BMSCs 和肿瘤细胞之间的相互黏附。Paget 认为骨髓微环境中一些细胞因子的变化促进了癌细胞在骨髓中的黏附和生长,而骨转移是由肿瘤细胞和骨髓微环境之间复杂的相互作用所致。骨、骨髓和乳腺癌细胞可产生促进肿瘤细胞向骨迁移的趋化因子及其受体,包括骨粘连蛋白、骨桥蛋白、骨唾液蛋白、C-X-C 家族趋化因子受体(C-X-C chemokine receptor, CXCR4)和  $\alpha v \beta 3$  整合素<sup>[13-14]</sup>。有研究表明,间质细胞源性趋化因子 1(stromal cell-derived factor-1, CXCR4/SDF-1)的轴直接影响肿瘤细胞的生存和繁殖,它经由归巢机制促进肿瘤细胞在骨髓微环境中募集<sup>[14-15]</sup>。

## 2.2 细胞因子与乳腺癌骨转移

乳腺癌细胞产生许多因子可直接或间接地促进骨吸收,这些因子包括 PTHrp、IL-1、IL-6、TNF、RANKL 等<sup>[6]</sup>。乳腺癌细胞可以抑制成骨细胞活性<sup>[3]</sup>,促进成骨细胞表达 RANKL 等细胞因子。RANKL 是一个强有力的破骨细胞“募集者”,它的增加进一步促进破骨细胞成熟,加速骨吸收,导致骨质疏松<sup>[16]</sup>。同时,如前面所述,IL-1、IL-6、TNF 的增加又进一步促进破骨细胞的生长和分化,抑制成骨细胞增殖,加速溶骨性损伤;此外,转移部位炎症反应聚集的 T 细胞和巨噬细胞也可分泌相应的细胞因子和趋化因子,进一步加速骨转移的进程<sup>[13]</sup>。这些因素综合在一起,共同促进乳腺癌发生骨转移,加速骨质破坏。

## 3 骨质疏松、骨髓微环境与乳腺癌骨转移

流行病学研究表明,乳腺癌的发生随着日照减少而增加<sup>[17-18]</sup>。另一些流行病学研究还发现维生素 D 缺乏和乳腺癌、前列腺癌以及结肠癌的发生都有很强的关联<sup>[17-20]</sup>。随着绝经及年龄的增加,乳腺癌的发病率也相应增加,同时维生素 D 缺乏和钙缺乏也在绝经后及老年人中高发,二者同时达到一个高峰,由此看来,骨质疏松、骨髓微环境和乳腺癌骨转移之间似乎存在着某种联系。

### 3.1 缺钙及维生素 D 缺乏促进乳腺癌骨转移

近年来,研究表明缺钙和维生素 D 缺乏可以促进乳腺癌的骨转移<sup>[21-23]</sup>。澳大利亚研究人员 Zheng 等<sup>[21]</sup>2007 年发现缺钙或骨质疏松与乳腺癌骨转移有一定关系。他们把雌性裸鼠的乳腺癌模型分为 2 组,一组给予正常钙饮食,

一组给予低钙饮食,一段时间后再分别对两组动物进行研究,结果发现,低钙饮食组比正常饮食组的骨溶解区域增加了 43%,肿瘤区域增加了 24%,癌细胞增殖增加了 24%。2010 年他们又证实维生素 D 缺乏可促进乳腺癌在鼠类模型中的骨转移<sup>[22]</sup>。实验中他们仍选择刚出生的正常裸鼠,随机分为 2 组,一组给予维生素 D 缺乏的食物饲养(A 组),一组给予维生素 D 充足的食物饲养(B 组),达到标准后,对两组小鼠进行乳腺癌细胞 MDA-MB-231 注射,制备动物模型,然后用 X 线拍摄小鼠胫骨干骺端,对比发现 A 组溶骨性区域出现较 B 组早,A 组放射性骨损害区域的形态变化也较 B 组更加迅速。统计发现,A 组的溶骨性区域较 B 组分别增加了 105.5% (10 d)、121.5% (14 d)、26.9% (21 d),表明维生素 D 缺乏增加肿瘤细胞的增殖。同年,他们又以小鼠为动物模型,证实维生素 D 缺乏可以促进乳腺癌细胞 MCF-7 在小鼠体内的骨转移<sup>[23]</sup>。

### 3.2 PTH、RANKL、IL-1、IL-6、TNF

缺钙和维生素 D 缺乏可以导致骨质疏松,同时缺钙和维生素 D 缺乏又可以促进乳腺癌骨转移,二者之间联系怎样呢? 骨是乳腺癌发生转移的主要部位,高骨转换率增加疾病的进展和患者的死亡风险。研究表明,乳腺癌的骨转移表现为溶骨性破坏,破骨细胞和肿瘤细胞之间存在一个相互促进的恶性循环<sup>[24]</sup>。以缺钙和维生素 D 缺乏所致的骨质疏松为例,当机体缺钙或维生素 D 缺乏时,直接导致 PTH 分泌作用增强<sup>[25]</sup>,升高的 PTH 水平刺激骨骼贮藏钙的动员;促进肾脏将 25(OH)D<sub>3</sub> 转换为 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,增加肠钙吸收;刺激成骨细胞表面的 PTH 受体,以增加 RANKL 的表达<sup>[22]</sup>。RANKL 属于 TNF 家族成员,可以在成骨细胞和基质细胞表面表达<sup>[6]</sup>。它通过和前破骨细胞表面的 RANK 结合,诱导破骨细胞成熟,促进骨吸收而造成骨质破坏。骨质破坏释放的 TGF- $\beta$ 、BMP、IGF、IL-1、IL-6 等细胞因子又可反作用于肿瘤细胞,促进肿瘤细胞增殖,加强并刺激肿瘤细胞产生相关细胞因子如 PTHrp 等促进破骨细胞活性,从而造成骨质破坏;而骨质吸收破坏后可释放出生长因子,又进一步促进肿瘤细胞的生长,形成恶性循环<sup>[26-27]</sup>。同时,这种恶性循环还抑制了成骨细胞表达 OPG 的能力,OPG 可以通过中和局部的 RANK,抑制 RANKL 与 RANK 的结合作用<sup>[28]</sup>,从而阻止破骨细胞活化。当 OPG 表达减少时,破骨细胞活化增强,骨吸收作用加强,进而造成溶骨性骨破坏。同时,转移部位发生炎症反应,聚集大量的 T 细胞和巨噬细胞,它们也可以表达 RANKL、TNF- $\alpha$  及 IL-1 等炎性介质,从而促进成骨细胞 RANKL 的表达,进一步活化破骨细胞,促进骨吸收。绝经后骨质疏松也同样如此。如前所述,女性绝经后雌激素水平下降,

骨吸收增加,破骨细胞寿命延长<sup>[16]</sup>,一些促进骨吸收的细胞因子的活性和数量增加,如 PTH、IL-1、TNF、RANKL、IL-6 等,也促进了肿瘤细胞在骨髓微环境内的繁殖和分化。

### 3.3 avβ3、TGF-β

骨质疏松时,破骨细胞大量表达的整合素 avβ3 也在破骨细胞介导的溶骨性骨转移过程中发挥重要作用。整合素 avβ3 在正常乳腺上皮细胞、原发性乳腺癌、侵袭性乳腺癌细胞株和骨转移癌细胞均有表达<sup>[13]</sup>。它可与骨桥蛋白、骨唾液蛋白等细胞外基质蛋白结合,介导乳腺癌细胞和骨小梁的黏附。由此推测,它通过介导肿瘤细胞与骨细胞外基质的黏附促进骨转移的发生。尚有体外研究表明,成骨细胞可以抑制溶骨性乳腺癌所致的高骨转换率<sup>[29]</sup>。

TGF-β 是成骨细胞中含量较多的生长因子。正常情况下,它基本是以非活性型的 I-TGF-β 存在;当骨质疏松时,破骨细胞活动增强,分泌大量的酸性物质,I-TGF-β 转化成活性型 TGF-β,作用于肿瘤细胞,促进肿瘤细胞的生长。同时,TGF-β 还可以刺激肿瘤细胞产生更多的 PTHrp,反过来进一步增强破骨细胞的骨吸收,导致骨质疏松<sup>[6,30]</sup>。

上述研究表明,当骨质疏松和肿瘤骨转移发生时,骨髓微环境也发生了细微的变化,各种细胞、细胞因子以及骨髓微环境中细胞外基质的活性和数量也都在发生着改变,从而对肿瘤骨转移产生影响。由此可知:骨质疏松可能增加乳腺癌骨转移的概率,促进乳腺癌骨转移的发生;预防骨质疏松,使成骨细胞的活性增加,可能对乳腺癌骨转移有抑制作用。

## 4 结语

乳腺癌的发病率较高,骨骼是乳腺癌转移的常见部位之一。一旦乳腺癌出现骨转移,患者的生活质量和生存概率就会明显下降。目前很多实验都在研究乳腺癌骨转移的分子机制,试图从分子学方面取得突破口,研制出能够预防或减少乳腺癌骨转移发生的有效药物,但进展不大。2008 年,Grady 等<sup>[31]</sup>对 10 101 名绝经后妇女使用雌激素受体调节剂雷洛昔芬(可治疗骨质疏松),结果发现其减少浸润性乳腺癌骨转移的发病率。徐海斌等<sup>[32]</sup>于 2007 年曾分析了采用综合治疗方法治疗乳腺癌骨转移的情况,其中讨论了用于治疗骨质疏松的二磷酸盐对乳腺癌骨转移的作用。二磷酸盐是一种破骨细胞抑制剂,能通过多种方式降低破骨细胞数量和活动,抑制骨吸收,从而控制骨痛。其对骨转移疼痛的缓解率达 76% ~ 100%,对乳腺癌骨转移有效率达 90%<sup>[32]</sup>。由

此可知,骨质疏松和乳腺癌骨转移之间存在着密切联系,预防骨质疏松可能对乳腺癌骨转移的治疗有一定的帮助,甚至可能会延缓乳腺癌骨转移的发生。

目前,乳腺癌骨转移分子机制的研究虽取得了较大进展,但能真正应用到临床解决骨转移实际问题的方法仍然很少。如果设计出一种更好的实验方法,模拟人体内乳腺癌骨转移的进程,同时检测骨质疏松、骨转移与骨髓微环境之间的细胞因子变化情况,找出三者之间的内在联系,进一步证实骨质疏松的乳腺癌患者更易发生骨转移,不仅能为临床寻找新的治疗靶点和方法,如通过给肿瘤患者补钙、补充维生素 D3 的方法来预防骨质疏松,减少肿瘤骨转移的概率,提高肿瘤患者的生活质量,而且还能更好地了解骨髓干细胞微环境的调控,从而为进一步拓宽乳腺癌的治疗范围提供新的实验和理论依据。

【关键词】 骨质疏松;乳腺癌骨转移;骨髓微环境;细胞因子

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】A

### 参考文献

- [1] Zheng Y, Zhou H, Fong Yee C, et al. Bone resorption increase tumor growth in a mouse model of osteosclerotic breast cancer metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25(5):559-567.
- [2] Nicolin V, Bortul R, Bareggi R, et al. Breast adenocarcinoma MCF-7 cell line induce spontaneous osteoclastogenesis via a RANK-ligand-dependent pathway[J]. Acta Histochem, 2008, 110(5):388-396.
- [3] 朱国英, 张燕燕, 顾淑珠, 等. 乳腺癌细胞对成骨细胞增殖和分化功能的抑制作用[J]. 癌症, 2009, 28(5):449-455.
- [4] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis[J]. Endocrine Reviews, 2000, 21(2):115-137.
- [5] Berrodin TJ, Chang KC, Komm BS, et al. Differential biochemical and cellular actions of premarin estrogens: distinct pharmacology of bazedoxifene-conjugated estrogens combination[J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(1):74-85.
- [6] Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone[J]. Cell Res, 2005, 15(1):57-62.
- [7] Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts[J]. Cell, 2007, 130(5):811-823.
- [8] Krum SA, Miranda Carboni GA, Hauschka PV, et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival[J]. EMBO J, 2008, 27(3):535-545.
- [9] Cheleuitte D, Mizuno S, Glowacki J. *In vitro* secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status[J]. Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(6):2043-2051.
- [10] Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptors in cancer: Implication for translational therapeutics[J]. Cancer, 2007, 110(9):1911-1928.
- [11] Trinkaus M, Simmons C, Myers J, et al. Skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients with bone metastases treated in the non-trial setting[J]. Support Care Cancer, 2010, 8(2):197-203.
- [12] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889[J]. Cancer Metastasis Rev, 1989, 8(2):98-101.
- [13] 杨静. 乳腺癌骨转移的分子机制[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(12):1389-1391.
- [14] Zhang Y, Ma B, Fan Q. Mechanisms of breast cancer bone metastasis[J]. Cancer Letters, 2010, 292(1):1-7.

- [15] Hirbe AC, Morgan EA, Weilbaecher KN. The CXCR4/SDF-1 chemokine axis: a potential therapeutic target for bone metastases[J]. Curr Pharm Des, 2010,16(11):1284-1290.
- [16] Brown SA, Guise TA. Cancer treatment-related bone disease[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009,19(1):47-60.
- [17] Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of Vitamin D in cancer prevention[J]. Am J Public Health, 2006,96(2):252-261.
- [18] Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000[J]. Ann Epidemiol, 2009,19(7):446-454.
- [19] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr, 2008,87(4):1080S-1086S.
- [20] Grant WB. Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates[J]. Natl Med Assoc, 2006,98(3):357-364.
- [21] Zheng Y, Zhou H, Modzelewski JR, et al. Accelerated bone resorption, due to dietary calcium deficiency, promotes breast cancer tumor growth in bone. Cancer Res, 2007,67(19):9542-9548.
- [22] Ooi LL, Zhou H, Kalak R, et al. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis[J]. Cancer Res, 2010,70(5):1835-1844.
- [23] Ooi LL, Zheng Y, Zhou H, et al. Vitamin D deficiency promotes growth of MCF-7 human breast cancer in a rodent model of osteosclerotic bone metastasis[J]. Bone, 2010,47(4):795-803.
- [24] Guise TA, Mohammad KS, Clines G, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases[J]. Clinical Cancer Res, 2006,12(20 Pt 2):6213s-6216s.
- [25] Jesudason D, Need AG, Horowitz M, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency[J]. Bone, 2002,31(5):626-630.
- [26] 任林,齐晓伟摘译. 沙戈匹隆通过抑制肿瘤细胞生长和骨质吸收从而抑制乳腺癌骨转移和骨质破坏[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(5):574-576.
- [27] Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis [J]. N Eng J Med, 2008,359(26):2814-2823.
- [28] Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, et al. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor[J]. Endocrinology, 2001,142(9):3800-3808.
- [29] Krawetz R, Wu YE, Rancourt DE, et al. Osteoblasts suppress high bone turnover caused by osteolytic breast cancer *in-vitro* [J]. Exp Cell Res, 2009,315(14):2333-2342.
- [30] Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, et al. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development[J]. J Clin Invest 1999,103(2):197-206.
- [31] Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk[J]. Natl Cancer Inst, 2008,100(12):854-861.
- [32] 徐海滨,胡祖健,胡望华,等. 乳腺癌骨转移综合治疗初探[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2007,1(1):4,18.

(收稿日期:2010-09-01)

(本文编辑:梁燕)

任留梅,卫红艳,翟琼莉. 骨质疏松与乳腺癌骨转移[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2011,5(4):486-492.