

· 综述 ·

肾上腺素受体与乳腺癌相关性研究的进展

高德宗 马忠兵

精神和情绪对于肿瘤的发生、发展具有重要作用^[1]。长期压抑、沮丧等不良情绪会导致交感神经系统功能紊乱,神经内分泌递质分泌失调,尤其是儿茶酚胺类激素(肾上腺素、去甲肾上腺素)分泌增多。过多的儿茶酚胺类激素除能诱发心血管疾病外,还能导致乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌等许多恶性肿瘤的发生和发展^[2,4]。乳腺癌作为女性发病之首的恶性肿瘤,尽管预后相对较好,但一部分患者最终还是因复发、转移而危及生命。乳腺癌患者术后由于担心肿瘤复发,往往出现焦虑、抑郁等情绪变化,这些不良情绪导致的肾上腺激素分泌紊乱对乳腺癌患者预后有不影响。本文就乳腺癌肾上腺素受体表达状况,以及肾上腺素受体拮抗剂应用对乳腺癌预后影响等方面进行综述,分析肾上腺素受体拮抗剂预防乳腺癌复发、转移的可行性。

1 肾上腺素受体在乳腺癌中的表达

研究表明,乳腺癌细胞表达肾上腺素 α 和 β 受体,但不同的细胞株 α 和 β 受体亚型的表达强度不同^[5]。 α 受体兴奋时乳腺癌细胞增殖、迁移能力增强,而 β 受体兴奋对乳腺癌细胞增殖影响不大,但可提高癌细胞迁移能力。相应的 α 或 β 受体阻滞剂能抑制乳腺癌细胞增殖和(或)迁移^[5]。

体外研究发现,乳腺癌细胞株 MCF-7 主要表达 α_2 肾上腺素受体,肾上腺素和去甲肾上腺素可激活 α_2 肾上腺素受体从而促进乳腺癌细胞增殖。 α_2 受体拮抗剂育亨宾能拮抗肾上腺素和去甲肾上腺素对 MCF-7 细胞的增殖刺激作用, α_1 受体拮抗剂作用较弱,而 β 受体阻滞剂普萘洛尔(心得安)则无作用^[6-7]。

以上研究结果说明 ER 阳性的 MCF-7 细胞主要表达 α_2 受体, α_2 受体拮抗剂才能发挥抗乳腺癌作用。Bruzzone 等^[8]通过免疫细胞化学及 RT-PCR 法证实鼠乳腺癌细胞系 MC4-L5 也表达 α_2 肾上腺素受体(雌激素受体表达状况不详)。 α_2 肾上腺素受体兴奋剂可乐宁能促进肿瘤细胞增殖,在动物体内能促进肿瘤生长,而其拮抗剂育亨宾和罗芙素能抑制肿瘤生长。

尽管 β 肾上腺素受体在 ER 阳性的 MCF-7 细胞中表达率低,但在 ER 阴

性的 MDA-MB-231 细胞株表达率高,激活 β 肾上腺素受体后 MDA-MB-231 肿瘤细胞 cAMP 合成明显较 MCF-7 细胞增多,同时其血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达也明显升高,提示肿瘤细胞增殖和侵袭转移能力增强^[9]。Sloan 等^[10]应用原位乳腺癌小鼠模型,通过体内生物荧光显像法研究乳腺癌转移机制时发现,精神压力(限制小鼠自由活动)诱导的小鼠神经内分泌激活,对原位乳腺肿瘤生长无明显影响,但能够提高乳腺癌细胞的转移能力 30 倍。作用机制是精神压力导致的 β 肾上腺素受体激活促进肿瘤实质内巨噬细胞浸润,分化的巨噬细胞促转移基因精氨酸酶 1 和转化生长因子 β 表达上调,而转移抑制基因氧化氮合酶 2 表达下调,同时,与血管生成相关的基因 vegf 和 mmp 9 表达上调^[10]。应用 β 肾上腺素受体拮抗剂能够抑制巨噬细胞的浸润和分化,从而抑制肿瘤转移。对结肠癌、前列腺癌和胰腺癌等的研究也证实,肾上腺素可促进肿瘤细胞转移,而 β 肾上腺素受体拮抗剂能够抑制肾上腺素的促肿瘤转移作用^[11-13]。以上实验结果证实了神经内分泌因素对体内肿瘤发展的影响,提示 β 肾上腺素受体拮抗剂可以通过干扰肿瘤及其微环境而发挥抗侵袭、转移作用。

2 肾上腺素受体通路及作用机制

有关乳腺癌细胞肾上腺素受体信号传导途径尚不明了。Cakir 等^[14]关于乳腺癌 β 受体途径信号传导通路的研究发现, β 肾上腺素受体通过激活花生四烯酸级联调控乳腺癌细胞增殖。他们通过 RT-PCR 分析发现乳腺癌细胞表达 β_2 肾上腺素受体, β_2 肾上腺素受体拮抗剂和环氧合酶、脂氧合酶阻滞剂能够抑制乳腺癌细胞 DNA 合成,从而认为 β 肾上腺素受体通过激活花生四烯酸级联途径发挥作用。另外,Shi 等^[15]研究发现, β 肾上腺素受体和 HER-2 关系密切,它们在乳腺癌细胞中构成了正反馈环路。HER-2 过表达能够使乳腺癌细胞肾上腺素自分泌增强、 β_2 肾上腺素受体表达上调。而肾上腺素能够提高 HER-2 激活子 STAT3 的活性,从而刺激细胞 HER-2 mRNA 合成,因此两者构成了正反馈环路。

近几年,普萘洛尔应用于婴幼儿血管瘤的治疗,效果显著,其主要机制是抑制 VEGF 合成从而抑制血管生成^[16]。同样,血管生成对恶性肿瘤的生长和转移至关重要,肾上腺素受体激活能够促进乳腺癌血管生成。研究发现肾上腺素受体和乏氧诱导因子 1α (hypoxia-inducible factor, HIF- 1α) 在肾上腺素诱导的肿瘤细胞 VEGF 表达方面具有重要作用^[17]。肾上腺素能够诱导肿瘤细胞 VEGF 表达和 HIF- 1α 蛋白量增加,而肾上腺素刺激肿瘤细胞所诱导的血管生成依赖于 HIF- 1α 的存在,普萘洛尔能够抑制肾上腺素诱导的 VEGF 表达和

HIF-1 α 蛋白量增加,从而抑制肿瘤血管生成^[17]。

研究还发现,普萘洛尔能增强化疗药物的抗肿瘤和抗血管生成作用,小剂量普萘洛尔就能增强 5-FU 和紫杉醇类抗癌药物的抗肿瘤血管生成作用^[18]。乳腺癌原位移植肿瘤动物模型的研究证实,单用普萘洛尔只能发挥暂时性抗肿瘤效果,对小鼠的中位生存率无影响,但与 5-FU 和紫杉醇类联合应用则发挥更强、更持久的抗肿瘤作用,与单用化疗药物相比能明显增加小鼠中位生存率^[18]。

3 肾上腺素受体表达与乳腺癌预后的关系

既然乳腺癌细胞表达 α 和 β 肾上腺素受体,那么肾上腺素受体表达是否像 ER 和 PR 一样能够预测乳腺癌预后? Powe 等^[19]采用乳腺癌组织芯片免疫组织化学方法研究肾上腺素受体表达与乳腺癌生物学行为的关系发现, α 肾上腺素受体表达与肿瘤不良生物学行为有关,而 β_2 受体表达与肿瘤体积小、组织学分级低、淋巴结转移率低等好的生物学行为有关。 α 肾上腺素受体表达强者,肿瘤体积较大、组织学分级高、增殖活性高、细胞凋亡率低;而 β 肾上腺素受体表达强者,肿瘤体积相对较小,组织学分级低,淋巴结转移率低。肾上腺素受体表达与肿瘤分子生物学亦有关系,HER-2 阳性型或基底细胞型(Basal-like)乳腺癌 α 肾上腺素受体表达率高,而 β 受体在腔型(Luminal)乳腺癌表达率高^[19]。在预后方面, α 肾上腺素受体表达率高者,预后差,容易复发;而 β 受体高表达者,由于内分泌治疗的应用,预后相对较好,无内分泌治疗时预后差;但多因素分析发现肾上腺素受体表达不是乳腺癌预后的独立预测因素^[19]。

以上关于肾上腺素受体在乳腺癌组织中的表达类型与乳腺癌预后的关系似乎和体外细胞研究结果相矛盾,但是,乳腺癌细胞内肾上腺素受体信号传导的结果可能不依赖于细胞肾上腺素受体表达,肾上腺素受体信号传导可能通过调节肿瘤免疫反应以及肿瘤微环境而影响乳腺癌进展^[20]。动物实验发现,压力诱导的神经内分泌激活(通过 β 肾上腺素受体信号传导途径)能够促进巨噬细胞向肿瘤间质浸润,同时能激活巨噬细胞分泌促转移因子,诱导肿瘤细胞转移。应用 β 肾上腺素受体阻断剂能够抑制巨噬细胞向肿瘤间质浸润,从而降低肿瘤细胞转移能力^[10]。

4 肾上腺素受体拮抗剂对乳腺癌预后的影响

几项大规模的流行病学研究发现,乳腺癌患者由于心血管疾病而口服 β 肾上腺素能受体阻断剂者,其肿瘤分期和转移率低于未口服 β 受体阻断剂者,

而且生存率也有优势,说明 β 受体阻断剂能预防乳腺癌复发和转移。Powe 等^[21]进行回顾性病例对照研究发现,与应用其他类降压药物组和空白对照组相比, β 受体阻断剂应用能明显降低乳腺癌复发转移率,延长无瘤生存时间,经过 10 年随访, β 受体阻断剂组乳腺癌患者转移风险降低了 57%,死亡风险下降 71%。Barron 等^[22]通过回顾性病例对照研究发现,患者确诊乳腺癌前后 1 年内口服非选择性 β 受体阻断剂普萘洛尔者与未服用者相比, T_4 期乳腺癌或 $N_2/N_3/M_1$ 期乳腺癌比例较少 (OR 分别为 0.24 和 0.20, 95% CI 分别为 0.07 ~ 0.85 和 0.04 ~ 0.88),乳腺癌特异性死亡率也低于未服用者 (HR 为 0.19, 95% CI 为 0.06 ~ 0.60),但选择性 β_1 受体阻断剂阿替洛尔对病期及生存率无影响。他们认为 β 受体阻断剂抑制乳腺癌的作用是通过 β_2 受体途径。Melhem-Bertrandt 等^[23]关于 β 受体阻断剂对乳腺癌新辅助化疗疗效的研究表明, β 受体阻断剂与新辅助化疗的病理完全缓解率无关,但应用 β 受体阻断剂的患者无复发生存率 (recurrence free survival, RFS) 优于对照组 (HR 为 0.52, 95% CI 为 0.31 ~ 0.88, $P=0.015$),总生存率 (overall survival, OS) 也有获益的趋势,但未达到统计学意义。对其中 377 例三阴性乳腺癌的分析发现,应用 β 受体阻断剂能提高三阴性乳腺癌患者 RFS (HR 为 0.30, 95% CI 为 0.10 ~ 0.87, $P=0.027$),对 OS 也有改善的趋势 (HR 为 0.35, 95% CI 为 0.12 ~ 1.00, $P=0.050$),但对雌激素受体阳性乳腺癌患者生存率无影响^[23]。

Barron 和 Melhem-Bertrandt 等的研究均发现 β 受体阻断剂对乳腺癌生存率有影响,但所用 β 受体阻断剂种类不同。Melhem-Bertrandt 研究主要是选择性 β_1 受体阻断剂 (89%); Barron 发现非选择性 β 受体阻断剂有效,而选择性 β_1 受体阻断剂无效。这两组研究结果似乎相矛盾,但从药理学角度讲,选择性 β_1 受体阻断剂只不过对 β_1 受体作用较强而已,对 β_2 受体也有部分作用,对乳腺癌细胞 β_2 受体的部分作用也足以改善乳腺癌患者的生存率,因此两组研究之间具有一致性^[24]。

Ganz 等^[25]通过分析北加利福尼亚 Kaiser Permanente 癌症登记中心的资料,研究 β 受体阻断剂和血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi) 与乳腺癌复发、乳腺癌特异性死亡以及总病死率的关系。他们通过 Cox 比例风险模型分析发现,ACEi 应用与乳腺癌复发相关 (HR 为 1.56, 95% CI 为 1.02 ~ 2.39, $P=0.04$),但与乳腺癌特异死亡以及总病死率无关。而 β 受体阻断剂能够减少乳腺癌复发和乳腺癌特异病死率,两者联用时 β 受体阻断剂能够降低 ACEi 引起的乳腺癌复发、死亡风险。尽管大多数临床研究发现 β 受体阻断剂对乳腺癌患者有益,但也有不同的研究结果。Shah 等^[26]对比研究 β 受体阻断剂和其他降压药物对乳腺癌生存率的影响发

现,两者对乳腺癌总生存率的影响无差别(HR 为 1.09, 95% CI 为 0.80 ~ 1.49)。但该研究设计不完善,尽管他们对患者年龄、性别、吸烟、服药数量、社会经济状况、居住地区等进行了矫正,但对肿瘤分期、分级以及受体状况等肿瘤特征没有考虑;另外,用 β 受体阻断剂和其他多种降压药物对比研究很难解释所得结果,因为其他降压药物也可能影响乳腺癌患者的预后,而使 β 受体阻断剂的作用未显现出来^[25]。

5 结语

几项大规模的流行病学研究回顾性分析了 β 受体阻断剂对乳腺癌侵袭转移的影响^[21-23],但无 α 受体阻断剂对乳腺癌侵袭转移影响的流行病学分析。由于乳腺癌组织是各型乳腺癌细胞的混合体,即表达 α 受体也表达 β 受体,而且各型乳腺癌细胞 α 和 β 受体表达水平不同,特异性肾上腺素受体阻滞剂(单纯抑制 α 或 β 受体)难以对所有乳腺癌细胞都发挥作用。新型的非选择性肾上腺素受体阻断剂(阻断 α 和 β 受体)如卡维地洛、拉贝洛尔等开始广泛应用于心血管疾病,那么能否将对 α 和 β 受体都有阻滞作用的新型非选择性肾上腺素受体阻断剂用于乳腺癌,同时阻断 α 和 β 受体而发挥抗乳腺癌作用,值得研究。目前非选择性 β 受体阻断剂普萘洛尔由于其半衰期短,在高血压病、心脏病治疗中已经逐渐被选择性 β_1 受体阻断剂阿替洛尔和美托洛尔等取代,非选择性 β 受体阻断剂普萘洛尔能否“老药新用”发挥抗乳腺癌作用,需要前瞻性临床研究证实。

【关键词】 肾上腺素受体; 肾上腺素能拮抗剂; 乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R730.231+.4; R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(10):617-625.
- [2] Drell TL 4th, Joseph J, Lang K, et al. Effects of neurotransmitters on the chemokinesis and chemotaxis of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 80(1):63-70.
- [3] Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2):369-375.
- [4] Yang EV, Sood AK, Chen M, et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10 357-10 364.
- [5] Lüthy IA, Bruzzone A, Piñero CP, et al. Adrenoceptors: non conventional target for breast cancer? [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(15):1850-1862.
- [6] Vázquez SM, Mladovan AG, Pérez C, et al. Human breast cell lines exhibit functional α_2 -adrenoceptors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(1):50-61.
- [7] Vázquez SM, Pignataro O, Lüthy IA. α_2 -adrenergic effect on human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 55(1):41-49.

- [8] Bruzzone A, Piñero CP, Castillo LF, et al. Alpha2-adrenoceptor action on cell proliferation and mammary tumour growth in mice[J]. Br J Pharmacol, 2008,155(4):494-504.
- [9] Madden KS, Szpunar MJ, Brown EB. β -Adrenergic receptors (β -AR) regulate VEGF and IL-6 production by divergent pathways in high β -AR-expressing breast cancer cell lines[J]. Breast Cancer Res Treat,2011,130(3):747-758.
- [10] Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer[J]. Cancer Res 2010,70(18):7042-7052.
- [11] Masur K, Niggemann B, Zanker KS, et al. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by β -blockers[J]. Cancer Res, 2001,61(7):2866-2869.
- [12] Palm D, Lang K, Niggemann B, et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by β -blockers[J]. Int J Cancer, 2006,118(11):2744-2749.
- [13] Guo K, Ma QY, Wang LC, et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol [J]. Oncol Rep, 2009, 22(4): 825-830,825.
- [14] Cakir Y, Plummer HK III, Tithof PK, et al. β -Adrenergic and arachidonic acid-mediated growth regulation of human breast cancer cell lines[J]. Int J Oncol,2002,21(1):153-157.
- [15] Shi M, Liu D, Duan H, et al. The β 2-adrenergic receptor and HER-2 comprise a positive feedback loop in human breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat,2011,25(2):351-362.
- [16] Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas [J]. Eur J Pediatr,2011,170(4):493-501.
- [17] Park SY, Kang JH, Jeong KJ, et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1 α protein-dependent mechanism[J]. Int J Cancer,2011,128(10):2306-2316.
- [18] Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment[J]. Oncotarget, 2011, 2(10): 797 - 809.
- [19] Powe DG, Voss MJ, Habashy HO, et al. Alpha- and beta-adrenergic receptor (AR) protein expression is associated with poor clinical outcome in breast cancer: an immunohistochemical study[J]. Breast Cancer Res Treat,2011,130(2):457-463.
- [20] Barron TI, Sharp L, Visvanathan K, et al. Beta-adrenergic blocking drugs in breast cancer: a perspective review[J]. Ther Adv Med Oncol,2012, 4(3):113-125.
- [21] Powe DG, Voss MJ, Zanker KS, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival[J]. Oncotarget,2010,1(7):628-638.
- [22] Barron TI, Connolly RM, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: A Population-Based Study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19): 2635-2644.
- [23] Melhem-Bertrandt A, Chavez-MacGregor M, Lei X, et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol,2011, 29(19):2645-2652.
- [24] Ganz PA, Cole SW. Expanding our therapeutic options: Beta blockers for breast cancer? [J]. J Clin Oncol,2011,29(19): 2612-2616.
- [25] Ganz PA, Habel LA, Weltzien EK, et al. Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: results from the LACE cohort[J]. Breast Cancer Res Treat,2011,129(2): 549-556.
- [26] Shah SM, Carey IM, Owen CG, et al. Does β -adrenoceptor blocker therapy improve cancer survival? Findings from a population-based retrospective cohort study[J]. Br J Clin Pharmacol,2011,72(1):157-161.

(收稿日期:2012-07-03)

(本文编辑:罗承丽)

高德宗,马忠兵. 肾上腺素受体与乳腺癌相关性研究的进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(6):675-680.