

乳腺癌骨转移机制的研究进展

李鸿雁 张 宁

乳腺癌是女性频发的肿瘤,是女性致死性癌症的第二大因素。乳腺癌预后不佳,但是,一些实验研究证实在其治疗上仍然存在很大的发展空间。尽管人们在乳腺癌早期监测上取得了一些成功,但是,这并不能保证其生存率。这一点提示我们,要进一步阐明早期乳腺癌的生物学机制,研制出更灵敏的乳腺癌检测手段。

脑、骨、肝脏和肺脏都是乳腺癌多发的转移部位,甚至在没有原发肿瘤的情况下,转移都能够发生,这一点表明了转移过程是十分危险的。骨转移导致了生理失衡,例如溶骨性病变和高钙血症^[1]。而且骨转移的最终后果是骨折、脊髓压缩和生活质量的下降。尽管晚期乳腺癌的化疗在某种程度上取得了成功,但是化疗对于骨髓中休眠的乳腺癌细胞是不起作用的。尽管癌细胞和骨髓微环境之间存在着复杂的相互作用和影响,但是它们的机制仍然是不清楚的。

一、乳腺癌细胞与骨髓之间的分子作用机制

乳腺癌细胞和骨髓相互作用机制中的基质细胞衍生因子 1α (SDF- 1α)已经受到了相当多的关注。骨髓基质细胞SDF- 1α 的表达是乳腺癌细胞进入并整合到骨髓的一个重要因素。在骨内膜上,基质细胞SDF- 1α 的表达和趋化因子受体4(CXCR4)之间相互作用^[2]。SDF- 1α -CXCR4之间的相互作用与外周,骨髓腔相接处的关系是非常紧密的。因此,这对趋化因子和受体是乳腺癌细胞进入骨髓的窗口。在乳腺癌细胞中,SDF- 1α 的减少降低了乳腺癌细胞进入骨髓腔的能力。但是,当给予外源性的SDF- 1α 时,细胞又一次被激活。这一点说明了在乳腺癌细胞/骨髓微环境中,SDF- 1α 发挥着重要的作用。

神经激肽受体在乳腺癌细胞和骨髓的相互作用

中发挥着重要的作用,因此,开始受到了更多的关注。NK1受体能够调节SDF- 1α 和CXCR4之间的相互作用。NK1受体是一个7次跨膜的G蛋白偶联受体(GPCR);这一受体存在于血液和实体的恶性肿瘤中。而NK2受体具有不同的功能和造血抑制功能。NK1和NK2受体表现出相反的调节作用,并且在正常细胞中具有相反的功能^[3-5]。NK1受体在神经组织的构成中是正常存在的。但是,在骨髓细胞和乳腺上皮细胞中可被诱导从而表达。速激肽家族的肽与NK1受体存在着相互作用,速激肽被前速激肽原-1(Tac1)所编码,而Tac1基因的主要表达产物是P物质。当然Tac1基因也表达神经激肽A、神经激肽K和神经激肽- γ 。这些表达产物在细胞分泌和血管舒张中起着重要的作用。在造血的调节作用中,Tac1和NK1之间存在着相互作用。在非致瘤的MCF12A的乳腺细胞中,SDF- 1α 水平的升高使得激活的核因子- κ B(NF- κ B)抑制了Tac1的表达^[6-8]。因此,NK1受体为疾病提供了一个潜在的药理学靶点,例如乳腺癌和血液的恶性肿瘤。总之,在乳腺癌转移到骨髓腔的机制中,Tac1起着重要的作用。这个基因在乳腺癌细胞和间充质干细胞分子的相互作用中起着整合的作用。Tac1是通过调节癌细胞和间充质干细胞上的SDF- 1α 和CXCR4的表达来调节乳腺癌细胞与间充质干细胞分子间的相互作用。这些发现为将来以SDF- 1α -CXCR4和Tac1基因为靶点的治疗措施提供了帮助。总之,人们提出Tac1导致了乳腺癌细胞的转移以及其整合到骨髓的间质层,Tac1还负责乳腺癌细胞转变成骨髓腔中沉默型的乳腺癌细胞。

目前的研究表明某种特殊的乳腺癌亚型更容易转移到骨髓腔并且可能在疾病的早期就发生转移,甚至还可能在临床未能检测之前就发生转移。在癌症的早期,如果细胞进入了休眠期,那么他们更容易生存在骨髓的微环境中并且有可能对化疗耐受。因为间充质干细胞能够识别治疗的途径,所以我们不能忽略骨髓中血管的间充质干细胞。另外,间充质干细胞

基金项目:国家自然科学基金(30772529)

作者单位:300060 天津医科大学附属肿瘤医院中心实验室、乳腺癌防治教育部重点实验室、天津市“肿瘤防治”实验室、天津市基础医学研究中心

通讯作者:张宁,电子邮箱:nzhangchina@yahoo.com

也发挥了免疫抑制作用以致于癌细胞能够躲避免疫清除而促进与癌细胞的偶联。因此,这一点使人们很容易地理解:为什么在骨髓中癌细胞能够避免监测并且从先天的免疫系统中获得保护。

二、乳腺癌相关基因同骨转移之间的关系

在乳腺癌中的 TGF- β 的效应谱是广泛存在的,然而在某种程度上又是不清楚的。在乳腺癌生长的早期,TGF- β 由于其具有抗增生的作用,所以它抑制肿瘤的增长。但是在晚期,TGF- β 则促进了癌细胞的增生和转移,因此,其又起着致癌的作用。这种双相的作用归因于癌细胞对于 TGF- β 反应的改变。因此,在乳腺癌的早期,细胞对于 TGF- β 是敏感的,然而其他的癌细胞和其他的癌症则丧失了这一敏感性。关于这个机制,TGF- β /SMAD 的信号通路已经解释了乳腺癌细胞的增生抑制。TGF- β 作用的改变使得癌细胞更适应周围的微环境^[9-11]。TGF- β 的促凋亡作用和 Survivin 基因是相互作用的,Survivin 基因是抗凋亡家族中的一员。TGF- β 能够在基因转录水平上,下调 Survivin 基因的表达,从而导致凋亡。研究表明 TGF- β 通过一种依赖于 SMAD2 和 SMAD3 方式的 ALK5 使 Survivin 下调。

实验表明 Survivin 水平的变化引起了细胞对于 TGF- β 和其他诱导凋亡的细胞因子的敏感性。这是因为调节 Survivin 水平能够使乳腺癌细胞对于 TGF- β 诱导的凋亡作用变得更加敏感。

TGF- β 能够通过 pRb 肿瘤抑制机制使细胞周期停滞在 G₁ 期,因此阻止细胞进入 S 期和乳腺癌细胞的增生。然而,在 c-myc 基因的调解下,乳腺癌细胞对于 TGF- β 的作用变得低敏感。在乳腺癌细胞中 TGF- β 受体 1 发生点突变。相反,SMAD 家族中的突变很少与乳腺癌相关。然而,在其他癌症中,2 型 TGF- β 受体的限制性表达已经被证实与点突变的发生有关。在乳腺癌中,则是由于配体 TGF- β 的无应答性。受体和其细胞内的信号成分对于调节细胞增生都是重要的。除这些特性之外,TGF- β 还形成了致癌基因网络,例如 c-myc 调节与肿瘤形成有关的其他基因的表达,例如 Tac1。TGF- β 通过 c-myc 诱导 Tac1^[12,13]。当乳腺癌和骨髓共培养时,TGF- β 明显降低,但不像胰岛素样生长因子。综上所述,这些发现揭示了 TGF- β 信号通路为抗肿瘤治疗提供了新靶点。

同大部分的肿瘤抑制因子相同,HGFIN 也与肿瘤的形成存在着联系,但是抑制着细胞的侵袭力。

HGFIN 同源物——骨活化素的过表达增加了癌细胞的转移能力和 4T1 鼠的乳腺肿瘤中溶骨性病变的发生率。转录因子 p53,与 HGFIN 的 5' 侧翼区的多位点相连接。然而,HGFIN/骨活化素与癌症的作用需要进一步的研究。关于这个基因的研究,人们才刚刚开始。这个基因可能和 NK 受体基因家族和 Tac1 基因存在联系。同时,已经证实这个基因同造血细胞和间充质干细胞存在联系。因此,当研究乳腺癌在骨髓(包括两种主要的骨髓干细胞)中的生物学时,我们需要定位这些基因。

三、miRNAs 与乳腺癌骨转移之间的联系

目前,有关肿瘤学的研究,特别是对乳腺癌的研究中,miRNA 成为了一个新热点。MiRNA 可以参与基因表达的调节。这类新的核苷酸广泛地存在于癌症、肌形成、神经元分化和干细胞的更新中。miRNAs 是一类非编码的 RNA 分子,它们在其内源性的转录发挥作用前需要广泛的加工和修饰。miRNA 转录之后,在 Drosha 和 Pasha 作用下,形成了前体 miRNA。前体 miRNA 从核转运出来后,又在胞质中被加工,形成了一个 miRNA 诱导的沉默复合体(RISC)。miRNA 同内源性的信使 RNAs 的 3' 非翻译区相连接^[13]。因此,miRNAs 在转录的水平上发挥着作用,调节基因的表达。同 RNA 的干扰不同,RISC 抑制了内源性基因的表达而不是复合物的降解。迄今,在人类的基因组中已经发现 500 多种 miRNAs。与乳腺癌和其他癌症相关的 Tac1 基因在转录水平上被抑制。Tac1 调节乳腺癌细胞和间充质干细胞的相互作用。因此,作用于 Tac1 的 miRNAs 可能影响骨髓腔中的乳腺癌细胞的沉默。人们已经发现 3 种 miRNAs 同 Tac1 相连,即:miR-130a,miR-206,和 miR-302a^[14]。

除乳腺癌外,miRNAs 还在肺癌、结肠直肠癌和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发挥作用。与胰腺腺癌相关的 miRNAs 包括 miR-221,miR-376a 和 miR-301。在恶性胶质瘤中存在着 miR-124 和 miR-137 的失调。miRNAs 在恶性肿瘤中的作用机制我们还不是很清楚,需要进一步的探讨。

miRNAs 不仅在恶性肿瘤中发挥着重要的作用,其在基质细胞、造血干细胞(HSCs)和神经-造血-免疫系统中都发挥着重要的作用。调节造血功能的因子还包括:细胞因子、神经肽和神经递质。另外,这些细胞因子对间质细胞也产生反应。尽管 miRNAs 的生物学功能还不是很清楚,但是其在癌症与慢性炎症的关系中发挥着重要的作用。

四、乳腺癌的治疗前景

人们将继续关注慢性炎症和肿瘤生长之间的关系,以便能够充分地理解各种预防癌细胞增生的白介素的功能。固有的白介素-2 诱导细胞毒性 T 淋巴细胞的成熟,导致了癌细胞的凋亡。使用白介素-21 处理的成熟细胞毒性 T 淋巴细胞成为一种辅助治疗,这些细胞具有强大的抗肿瘤特性。在乳腺癌的未来治疗中,TGF- β 也将发挥重要的作用。限制并阻碍细胞周期进程的能力是攻克肿瘤的一个重要步骤。间充质细胞的抗免疫特性对未来的乳腺癌治疗将发挥重要的作用,这是因为免疫位点通过阻止凋亡和促进细胞增生来促进癌症的发生和转移,显而易见,未来对于肿瘤研究的研究前景是非常广阔的。

参考文献

- Rose AN, Pepin F, Russo C, *et al.* Osteoactivin promotes breast cancer metastasis to bone. *Molecular Cancer Research*, 2007, 5(10):1001-1014
- Moharita AL, Taborga M, Corcoran KE, *et al.* Rameshwar. SDF-1 α regulation in breast cancer cells contacting bone marrow stroma is critical for normal hematopoiesis. *Blood*, 2006, 108(10):3245-3252
- Rameshwar P. Implication of possible therapies targeted for the tachykinergic system with the biology of neurokinin receptors and emerging related proteins. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2007, 2(1):79-84
- Murthy RG, Greco SJ, Taborga M, *et al.* Tac1 regulation by RNA-binding protein and miRNA in bone marrow stroma: implication for hematopoietic activity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, 22(4):442-450
- Rao G, Patel PS, Idler SP, *et al.* Facilitating role of preprotachykinin-1 gene in the integration of breast cancer cells within the stromal

- compartment of the bone marrow: a model of early cancer progression. *Cancer Research*, 2004, 64(8):2874-2881
- Bandari PS, Qian J, Yehia G, *et al.* Hematopoietic growth factor inducible neurokinin-1 type: a transmembrane protein that is similar to neurokinin 1 interacts with substance P. *Regulatory Peptides*, 2003, 111(1-3):169-178
 - Patel HJ, Ramkissoon SH, Patel PS, *et al.* Transformation of breast cells by truncated neurokinin-1 receptor is secondary to activation by preprotachykinin-A peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(48):17436-17441
 - Corcoran KE, Rameshwar P. Nuclear factor- κ B accounts for the repressor effects of high stromal cell-derived factor-1 α levels on Tac1 expression in nontumorigenic breast cells. *Molecular Cancer Research*, 2007, 5(4):373-381
 - Kretschmar M. Transforming growth factor- β and breast cancer: transforming growth factor- β /SMAD signaling defects and cancer. *Breast Cancer Research*, 2000, 2(2):107-115
 - Yang J, Song K, Krebs TL, *et al.* Rb/E2F4 and Smad2/3 link survivin to TGF- β -induced apoptosis and tumor progression. *Oncogene*, 2008, 27(40):5326-5338
 - J. Massagu'e. TGF β in Cancer. *Cell*, 2008, 134(2):215-230
 - Oh HS, Moharita A, Potian JG, *et al.* Bone marrow stroma influences transforming growth factor- β production in breast cancer cells to regulate c-myc activation of the preprotachykinin-1 gene in breast cancer cells. *Cancer Research*, 2004, 64(17):6327-6336
 - Greco SJ, Rameshwar P. MicroRNAs regulate synthesis of the neurotransmitter substance P in human mesenchymal stem cell-derived neuronal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(39):15484-15489
 - Metz RL, Patel PS, Hameed M, *et al.* Role of human HGFIN/nmb in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2007, 9(5):1-10

(收稿:2010-01-28)

结直肠癌化疗不良反应的中医药防治

王建彬 杨宇飞

化疗是结直肠癌治疗的重要手段之一,在抑制或杀伤肠癌细胞的同时,也给机体带来了较大的不良反应,主要有消化道反应和骨髓抑制,以及某些药物引

起的手足综合征等,严重影响了患者的生活质量^[1]。随着化疗辅助用药的广泛应用,化疗的不良反应得到一定的控制。但是这些药本身的不良反应也日益显现,比如止吐药虽然可使患者没有呕吐,但患者仍然感恶心、食欲不振、大便秘结或在化疗期间因进食量下降而消瘦;粒细胞减少时应用粒细胞集落刺激因子可能会有乏力、低热等症状^[2];西医对这些不良反应的防治主要以近期疗效为主,而对机体远期功能的恢

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAH11B01-03)

作者单位:100040 北京,中国中医科学院眼科医院(王建彬); 100091 北京,中国中医科学院西苑医院(杨宇飞)