

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.028>

· 综述 ·

## 骨微环境在恶性肿瘤骨转移中的作用及进展

马晓婷 综述 俞静 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

**[摘要]** 恶性实体肿瘤, 如前列腺癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌和肾癌易于转移到骨, 骨转移的发生严重影响患者的总生存率和生存质量。骨的微环境为癌细胞的黏附、定植和增殖营造了适宜的环境, 骨微环境的变化可以为多种恶性肿瘤定向转移到骨创造条件。与骨微环境相关的许多生物因子在恶性肿瘤骨转移中发挥重要作用。

**[关键词]** 骨转移; 肿瘤; 骨微环境; 生物因子

## Role and progression of bone microenvironment in the development of bone metastasis in malignant tumors

MA Xiaoting, YU Jing

*(Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)*

**Abstract** Malignant solid tumors, such as prostate, breast, lung, thyroid, renal carcinoma, are tend to metastasize to bone. It seriously affects the overall survival rate and quality of life of the patients. Bone microenvironment provides an appropriate environment for the adhesion, colonization and proliferation of cancer cells. Changes in bone microenvironment can create conditions for the directional metastasis of various malignant tumors to bone. In recent years, many studies have proved that many biological factors related to bone microenvironment play an important role in bone metastasis of malignant tumors.

**Keywords** bone metastases; tumor; bone microenvironment; biological factors

骨是恶性肿瘤如前列腺癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌和肾癌最容易发生转移的器官<sup>[1]</sup>。骨微环境为癌细胞在骨基质内定植、休眠及再活化增殖提供有利的环境。骨转移会导致一系列骨相关事

件(skeletal related events, SREs)的发生, 如骨痛、病理性骨折和高钙血症等。SREs与骨转移患者的总生存率、生活质量的降低密切相关。研究骨微环境在骨转移发生中的作用及影响, 能为寻找有

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-24

通信作者 (Corresponding author): 俞静, Email: yujing026@ccmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81774221); 首都卫生发展科研项目 (2018-2-1113); 首都医科大学基础-临床科研合作基金 (17JL14); 首都医科大学附属北京友谊医院科研启动基金 (yyqdk2016-4)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81774221), Basic-Clinical Cooperation Program from Capital Medical University (17JL14), The Capital Health Research and Development of Special (2018-2-1113), and Research Foundation of Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University (yyqdk2016-4), China.

效抑制骨转移的新靶点及治疗药物提供新思路。

## 1 骨的微环境

骨骼是一种动态器官,在结构支撑和运动中起关键作用,是矿物和能量的储存库<sup>[2]</sup>。骨髓及骨基质中的诸多细胞及细胞因子共同构成了骨的微环境。骨微环境中的细胞类型主要包括成骨细胞(osteoblast, OB)、破骨细胞(osteoclast, OC)、间充质干细胞、骨髓内皮细胞、造血细胞和脂肪细胞等。OB和OC不但在骨骼重塑中起主要作用,其平衡调节还能保持骨骼结构的完整性。其中,OB是从间充质干细胞终末分化的单核细胞,通过产生新的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和磷酸钙晶体沉积到基质的间隙中而参与骨重建,OC是由单核巨噬细胞谱的前体细胞产生的多核细胞,其通过产生酸溶解磷酸钙晶体并且通过分泌的蛋白酶降解暴露的ECM而参与骨吸收<sup>[3]</sup>。骨基质不仅为骨稳定细胞提供结构支持,骨基质中还存在众多的生长因子,这些生长因子在正常骨转换过程中释放,并为维持骨微环境稳定而发挥作用<sup>[2]</sup>。

## 2 骨微环境与骨转移的发生

癌细胞在转移器官内的定植涉及癌细胞与微环境中细胞的相互作用,或癌细胞与细胞外基质之间的相互作用。这种相互作用的发生取决于不同细胞表面受体和配体间的相互作用、细胞间的相互黏附、细胞形态学表型变化和内皮的特殊功能变化等因素<sup>[4]</sup>。

1889年,斯蒂芬·佩吉特提出肿瘤细胞具有靶向某些器官的倾向,他首先提出“种子和土壤”假说,认为:为了利于转移灶的形成,“土壤”(即转移微环境)必须能够滋养“种子”(即播散的癌细胞)。例如,骨微环境可以提供足够的生长信号以促进乳腺癌定向发生骨转移并利于其增殖,而这些相同的信号却并不能促进结肠癌发生骨转移。骨骼“土壤”的变化可以为多种类型的恶性肿瘤转移创造更有利的生长环境。尽管骨转移在许多实体肿瘤中很常见,但并非所有部位的骨骼都会发生转移,如骨转移灶常见于红骨髓和骨小梁,如椎骨、肋骨、骨盆和长骨的末端,但很少会发生在手或脚部位的骨<sup>[2]</sup>。所以认为骨转移的频发部位通常存在骨小梁,肿瘤细胞需穿过骨小梁到达骨内膜,再进入骨髓,骨小梁表面的窦

状隙血管的直径是肿瘤细胞直径的数倍,且血流速度缓慢,为肿瘤细胞与内皮细胞间的相互接触提供了充分的条件<sup>[5]</sup>。且窦状隙血管的内皮细胞表达多种黏附分子以及骨微环境中的多种细胞也更有利于癌细胞的定植和转移<sup>[5]</sup>。

## 3 骨微环境中促进骨转移的相关因素

### 3.1 破骨细胞

破骨细胞在恶性肿瘤骨转移中发挥重要的作用。破骨细胞成熟后可释放组织蛋白酶K,从而营造一个酸性环境,促进骨基质降解<sup>[6]</sup>,使得大量的生物因子进入骨微环境,如各种细胞因子和激素等。其中,甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)和核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)的活化表达在溶骨性骨转移中起重要作用<sup>[4]</sup>。PTHrP由肿瘤细胞产生,与成骨细胞和其他基质细胞表面的甲状旁腺激素受体1结合,诱导成骨细胞和骨基质细胞表达RANKL,降低骨保护素(osteoprotegerin, OPG)蛋白的表达。RANKL主要由成骨细胞和骨基质细胞产生,与破骨细胞表达的RANK结合后,介导破骨细胞的生成和活化。在溶骨性骨转移中,癌细胞与破骨细胞之间存在恶性循环。PTHrP增加RANKL表达,后者作用于破骨细胞前体细胞进而促进破骨细胞的成熟和促进骨吸收。随后,骨的再吸收又导致转化生长因子(transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)等生物因子的大量释放,TGF- $\beta$ 又反过来刺激PTHrP的产生<sup>[4]</sup>。此外,TGF- $\beta$ 还可以调节其他骨微环境因素,如低氧,从而进一步促进恶性肿瘤细胞的生长<sup>[7]</sup>。乳腺癌细胞MDA-MB-231在缺氧条件下经TGF- $\beta$ 处理后,可以通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)诱导VEGF和CXCR4的表达<sup>[8]</sup>。

### 3.2 成骨细胞

成骨细胞来源于骨骼基质细胞<sup>[2]</sup>。随着破骨细胞的激活,骨质溶解并释放大量的细胞因子,作用于骨骼基质细胞,激活成骨相关因子,最终导致成骨性病灶形成。在成骨性骨转移中,最重要的因素是骨形态生成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)<sup>[4]</sup>。BMPs是TGF- $\beta$ 超家族的一种多功能细胞因子,可

通过激活各种成骨相关转录因子(如runx-related transcription factor 2, Runx2)诱导间充质干细胞分化成熟为成骨细胞<sup>[9]</sup>。在骨组织中, 骨祖细胞、成骨细胞、软骨细胞、血小板和内皮细胞都可以产生BMPs。此外, 细胞外基质还可以暂时储存BMPs, 以便在骨质修复和重建时利用<sup>[10]</sup>。ET-1主要由内皮细胞分泌, 是一种有效的血管活性肽, 其一方面通过G蛋白偶联机制与成骨细胞表面的内皮素受体(endothelin type A/B receptor, ETAR/ETBR)结合, 促进骨形成; 另一方面可通过抑制成骨细胞负性调节因子Dickkopf-1(DDK-1)而促进成骨细胞分化<sup>[10]</sup>。癌细胞与成骨细胞之间同样存在着恶性循环。癌细胞通过产生BMPs, FGFs, PDGF等成骨细胞刺激因子刺激成骨细胞生成。癌细胞还激活ET-1, 下调Dkk1。反之, 活化的成骨细胞产生IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory proteins-2, MIP-2)等, 这些因子在骨微环境中能帮助癌细胞定植和扩增<sup>[11]</sup>, 从而形成恶性循环。

### 3.3 内皮细胞

研究<sup>[5]</sup>发现: 内皮细胞是血液中迁移的癌细胞与特定的靶器官相互作用的基础。血液进入窦状隙血管后速度减慢, 从而有利于血液中的癌细胞与内皮细胞充分接触, 并发生黏附和定植<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>表明: 在实验小鼠中, 当把癌细胞注入动脉循环后发现其会很快填充骨骼但随后数量下降, 这表明癌细胞在骨微环境中定位后, 仍然需要其他因素来支持癌细胞在骨内继续存活。研究<sup>[6]</sup>发现癌细胞在骨骼中的持续增殖涉及癌细胞和内皮细胞之间的多种特异性相互作用, 如细胞黏附、细胞休眠和血管生成。骨髓内皮表达造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)归巢所必需的多种细胞黏附因子, 包括P-选择素(P-Selectin/CD62P)、E-选择素(E-Selectin/CD62E)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)等, 这些细胞因子均有利于癌细胞定植骨髓<sup>[12]</sup>。

### 3.4 脂肪细胞

脂肪细胞是骨微环境中的重要组成部分, 占成年早期骨髓间隙的15%~40%, 随着年龄的增长而增加至60%<sup>[2]</sup>。骨髓脂肪细胞分为组成型和调

节型, 其中调节型脂肪细胞散布在骨髓的造血区域, 称为红髓, 并且随着年龄的增长而增加。同时, 调节型脂肪细胞浸润的区域也是骨转移更易发生的部位<sup>[2]</sup>。骨髓脂肪细胞与癌细胞之间存在相互作用。一方面, 骨髓脂肪细胞分泌激素、细胞因子和脂肪酸等物质, 从而形成一种适合癌细胞生存的环境; 另一方面, 癌细胞可以被骨髓脂肪细胞吸引, 导致癌细胞的运动性增强。癌细胞与脂肪细胞之间的相互作用可能会形成一种更易于癌细胞生长的慢性炎性环境<sup>[11]</sup>。骨髓脂肪细胞还可以通过产生RANKL, CXCL1和CXCL2等因子而促进破骨细胞的分化和活化, 并通过抑制BMP信号抑制成骨细胞分化。此外, 利于脂肪细胞分化的微环境条件亦会间接减少成骨细胞的数量, 因为它们均由间充质前体细胞分化而成, 从而可以间接减少骨形成<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[11]</sup>表明: 骨髓脂肪细胞可能以FABP4依赖的方式促进肿瘤的生长。FABP4是一种脂质伴侣分子, 主要在脂肪细胞、巨噬细胞和内皮细胞中表达。Krzyszinski等<sup>[11]</sup>曾提出抑制FABP4可以阻断骨髓脂肪细胞与癌细胞之间的脂质运输, 从而减少肿瘤在骨髓和骨髓中转移。这些研究揭示了脂肪细胞FABP4在骨转移中的驱动作用。

### 3.5 CXCR-4/CXCL-12 信号轴

CXCL12由骨髓内的OC、内皮细胞等多种细胞分泌, CXCR4在整个进化过程中高度保守, 并在多种细胞上表达<sup>[13]</sup>。CXCR-4/CXCL-12是目前研究最深入的通路, CXCL12作为骨基质中的趋化因子, 与肿瘤细胞表面的特异性受体CXCR4相互作用, 并促进癌细胞向骨基质内迁移<sup>[14]</sup>。多项研究<sup>[15-16]</sup>证实: CXCL12/CXCR4信号通路在非小细胞肺癌、乳腺癌和前列腺癌等恶性肿瘤的骨转移中起重要作用。CXCL12与CXCR4结合后, 可以激活细胞内的多个信号通路, 例如: 癌细胞的存活、基因的转录和整合素(如 $\alpha V\beta 3$ )在循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTCs)表面的表达。研究<sup>[6]</sup>证明:  $\alpha V\beta 3$ 表达的增加能促进前列腺癌细胞向骨微环境内迁移。CXCL12-CXCR4轴不仅对实体肿瘤的CTCs发挥重要作用, 并且在造血干细胞的生成和癌细胞归巢到骨髓等过程中同样发挥重要作用。有研究<sup>[17]</sup>证明: 在骨微环境中, CXCR4能够与血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecules 1, VCAM1)相结合, 上调一种促破骨细胞生成因子-巨噬细胞炎性蛋白1 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ , MIP1 $\alpha$ )的表达。CXCR-

4/CXCL-12信号轴可促进癌细胞释放破骨细胞生成因子, 从而促进骨转移发生, 针对这条信号轴的靶向治疗可能对骨转移的治疗具有重要的临床意义。

### 3.6 MicroRNA(miRNA)

miRNA能够参与骨转移发生的很多环节, 如癌细胞自原发肿瘤脱离、癌细胞播散到骨并且定居骨髓、癌细胞在继发转移部位的增殖和其与微环境内基质间的作用等。研究<sup>[1]</sup>表明: miRNA能够调控细胞内某些基因的表达, 启动上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)。参与调控促进和抑制骨转移的miRNA很多, 如miR-218, 有研究<sup>[18]</sup>证实其能激活乳腺癌细胞中的Wnt信号通路, 促进MDA-MB-231细胞增殖, 并以依赖Wnt的方式增强Wnt靶基因的表达。此外, miR-218还可促进癌细胞中PTHrP的分泌, 进而激活成骨细胞中的RANKL, 进一步促进破骨细胞分化。转录因子Twist-1和溶血磷脂酸(lysobisphosphatidic acids, LPA)可分别通过刺激miR-10b和miR-21的表达, 从而促进乳腺癌细胞的侵袭和生长<sup>[15]</sup>。miR-203是癌细胞骨转移的负性调控因子, 可以降低Runx2蛋白的丰度, 进而抑制骨内恶性肿瘤的生长<sup>[15]</sup>。miR-34a可通过抑制TGF- $\beta$ 诱导因子2(transforming growth factor- $\beta$ -induced factor 2, Tgif2)从而抑制破骨细胞分化、骨吸收和骨转移<sup>[11]</sup>。miR-335可通过抑制转录因子SOX4从而抑制肌腱蛋白C(tenascin C)的表达, 阻断癌细胞对骨的侵袭<sup>[15]</sup>。另外, 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中miR-335的过表达能下调IGF1受体和RANKL, 进而抑制导致骨转移<sup>[11]</sup>。miR-30也被证实可以作为负性调控因子抑制骨转移的发生<sup>[1,3]</sup>。

### 3.7 LPA

LPA是一种生物活性磷脂, 一种生长因子主要来源于活化的血小板, 其生物学作用主要是由一种名为内皮细胞分化基因(endocell differentiation gene, EDG)的G蛋白偶联受体家族介导<sup>[4]</sup>。癌细胞的LPA能促进癌细胞的增殖, 诱导白细胞介素的释放<sup>[15,19]</sup>。Nam等<sup>[20]</sup>研究证实: 在乳腺癌MDA-MB-231细胞株中, LPA能增强该细胞株的IL-8和IL-11 mRNA的表达, 其中IL-8可促进乳腺癌细胞的生长、迁移、侵袭和血管生成, 并且IL-8能够促进骨微环境内早期恶性肿瘤细胞克隆的形成。

IL-11也能通过多种作用促进乳腺癌细胞生长。这些细胞因子在促进恶性肿瘤生长和营造有利于骨转移发生的微环境等方面都具有多重的作用。研究<sup>[20]</sup>发现有关LPA的作用机制: LPA可通过与PTHrP相似的机制而促进骨吸收(通过促进RANKL的表达和抑制成骨细胞OPG的表达等方面)。而LPA1受体抑制剂能够显著抑制乳腺癌细胞的生长和骨转移的发生<sup>[21]</sup>。

## 4 结语

骨微环境提供了一个独特、有利的环境, 并通过其中多种细胞类型和生物因子的作用, 趋化吸引癌细胞向骨发生定向转移, 当癌细胞成功地进入骨后, 其通过多种不同的作用机制, 与骨微环境内多种生物因素相互作用, 营造了一个适宜癌细胞生存和生长的环境。近年来研究证实, 针对不同的生物因子和细胞信号通路的靶向治疗能为恶性肿瘤的治疗带来显著进步, 这使得靶向治疗已经逐渐成为当前最有前景的精准治疗模式。如CTCE-9908是一种CXCL12的类似物, 它能与CXCR4竞争性地和CXCL12结合, 从而抑制骨转移的发生。AMD3100是CXCR4的小分子类似物, 其亦显著抑制骨转移的发生<sup>[11]</sup>。虽然这些针对骨转移的精准治疗取得了一定的进步, 然而, 骨微环境的构成十分复杂, 其在恶性肿瘤骨转移中的作用及相关的靶向治疗还需进一步深入研究。

## 参考文献

1. Kamiya N, Suzuk H, Endo T, et al. Clinical usefulness of bone markers in prostate cancer with bone metastasis[J]. *Int J Urol*, 2012, 19(11): 968-979.
2. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099-2113.
3. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, et al. Molecular mechanisms of bone metastasis[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2016, 13(1): 1-12.
4. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlanee R, et al. Understanding the progression of bone metastases to identify novel therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E148.
5. Tu Q, Zhang J, Fix A, et al. Targeted overexpression of BSP in osteoclasts promotes bone metastasis of breast cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 218(1): 135-145.
6. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical

- trials[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 108.
7. Fang J, Xu Q. Differences of osteoblastic bone metastases and osteolytic bone-metastases in clinical features and molecular characteristics[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(3): 173-179.
  8. Shiozawa Y, Eber MR, Berry JE. Bone marrow as a metastatic niche for disseminated tumor cells from solid tumors[J]. *Bonekey Rep*, 2015, 4: 689.
  9. Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, et al. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(4): 335-345.
  10. Rosanò L, Spinella F, Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13(9): 637-651.
  11. Krzeszinski JY, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastasis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(6): 360-373.
  12. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone?[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(1): 41-55.
  13. Coniglio SJ. Role of tumor-derived chemokines in osteolytic bone metastasis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 313.
  14. Wang J, Shiozawa Y, Wang Y, et al. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(7): 4283-4294.
  15. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies[J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(6): 677-684.
  16. Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, et al. The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(12): 1676-1686.
  17. Croucher PI, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(6): 373-386.
  18. Hassan MQ, Maeda Y, Taipaleenmaki H, et al. miR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50): 42084-42092.
  19. Boucharaba A, Serre CM, Gres S, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1714-1725.
  20. Nam JS, Sharma AR, Nguyen LT, et al. Lysophosphatidic acid enhances breast cancer cells-mediated[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(5): 503-511.
  21. David M, Ribeiro J, Descotes F, et al. Targeting lysophosphatidic acid receptor type 1 with Debio 0719 inhibits spontaneous metastasis dissemination of breast cancer cells independently of cell proliferation and angiogenesis[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1133-1141.

**本文引用:** 马晓婷, 俞静. 骨微环境在恶性肿瘤骨转移中的作用及进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2514-2518. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.028

**Cite this article as:** MA Xiaoting, YU Jing. Role and progression of bone microenvironment in the development of bone metastasis in malignant tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2514-2518. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.028