

# 肺癌骨转移机制研究

姜帆, 张帅, 王守东, 冯利\*

(中国中医科学院望京医院 肿瘤科, 北京 100102)

**摘要:**骨是肺癌最常见的远处转移部位之一,骨转移一旦发生,会引起疼痛和运动障碍等并发症。实验证实,肿瘤靶器官产生的某些细胞因子(如细胞黏附分子、整合素等)与特异性受体相结合,在肿瘤细胞的脱离、外侵、趋化、迁移以及黏附过程中发挥重要作用。肺癌骨转移的机制与其临床病理学因素,肿瘤细胞与骨间质细胞之间的分子相关性,骨代谢相关的生化指标有着很大关系。肺癌骨转移的机制复杂,主要包括肺癌细胞离开原发病灶、进入淋巴系统和血液系统及远处生长等方面。

**关键词:**肺癌;骨转移;机制;细胞因子

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2014)02-0344-03

## A study on the mechanism of bone metastasis of lung cancer

JIANG Fan, ZHANG Shuai, WANG Shoudong, FENG Li\*

(Department of Tumor, Wangjing Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences Beijing 100102, China)

**Abstract:** Bone is one of the most common sites of metastases in lung cancer. If bone metastasis occurs, it causes pain and movement disorders and other complications. Studies have confirmed that cytokines produced by tumor target organs combine with its specific receptor (Cell adhesion molecules and integrin). They play an important role in the process of detachment, invasion, migration, chemotaxis and adhesion. Mechanisms of lung cancer with bone metastasis have a very important relationship with the clinical pathologic factors associated with bone metastasis, the molecular correlation between tumor cells and bone mesenchymal cells. The mechanisms of bone metastasis of lung cancer are complex, including the leave of cancer cells from primary site to enter the lymphatic system and the blood system and remote growth and so on.

**Key words:** lung cancer; osseous metastasis; mechanism; cytokines

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率一直居高不下,据报道现已成为恶性肿瘤病死率最高的肿瘤,是严重威胁人类生存与发展的疾病。肺癌的转移在临床治疗中影响着患者的预后。其转移机制十分复杂,主要包括肺癌细胞离开原发病灶、进入淋巴系统和血液系统及远处生长等方面。其中,肺癌骨转移是常见的转移部位,约占总转移的60%~70%,阐明肺癌骨转移的发生机制,能进一步防止和延缓转移的发生,能改善患者的生存质量,延长患者

的存活期<sup>[1]</sup>。

在骨转移过程中,癌细胞要经过脱离和外侵、趋化和迁移以及黏附等一系列过程,到达局部骨组织后,产生一系列复杂的化学作用,从而导致了骨性转移灶的形成。肺癌骨转移中,绝大部分是溶骨性骨转移,成骨性骨转移和混合型骨转移占很少比例。肺癌骨转移是导致患者死亡的一个重要原因,研究其骨转移的机制有利于新的治疗思路的开展,有利于改善晚期癌症病患的生存质量和延长患者的生存期。查

[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目(7122203)。

[作者简介] 姜帆(1987-),女,硕士研究生。研究方向:恶性肿瘤及并发症的研究。

\*[通信作者] 冯利,电话:010-84739192,电子信箱:fengli663@126.com。

阅国内外相关文献并做归纳总结,本文就肺癌骨转移的机制作一综述,以探求从多个方面阻断肺癌骨转移的发生。

## 1 溶骨性骨转移的机制

1.1 趋化因子及细胞黏附分子的作用 细胞骨架的改变是由趋化因子(Chemokine)诱导而成,除此之外,它还控制内皮细胞的黏附和迁移,它是一种使细胞发生趋化运动的促炎多肽细胞因子,并调控肿瘤细胞的移动、归巢和转移<sup>[2]</sup>。在肿瘤细胞的转移中,趋化因子及其特异性受体接受G蛋白耦联受体的信号传导,促使肿瘤细胞重新排列并黏附于内皮细胞,从而引导肿瘤细胞转移到特定组织肿瘤转移好发部位的组织分泌趋化因子,与特定肿瘤细胞特异性的细胞膜表面的趋化因子受体结合<sup>[3]</sup>。

细胞黏附分子(Cell adhesion molecules)和一些肿瘤细胞表面的受体使其迁移到骨组织。细胞黏附包括CD44家族、整合素家族、钙黏连蛋白家族等,现都已经被证实与肿瘤转移有着密切关系<sup>[4-6]</sup>。在肿瘤细胞脱离原发灶后,整合素(integrin)的作用是与细胞外基质(ECM)和基底膜结合并诱导ECM与细胞之间的黏附。现已有实验证实整合素的表达水平上调,肿瘤的转移能力越高,同时肿瘤细胞倾向于向整合素配体表达较高的组织转移<sup>[7-8]</sup>。

1.2 骨基质分泌的细胞因子的作用 溶骨性骨转移的过程中,骨基质会使许多生长因子活化,这些生长因子能够促进肿瘤细胞增长并促使重吸收因子的分泌增加,并导致溶骨性骨质破坏。在骨转移过程中发挥重要作用的生长因子众多,有胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor, IGF)-II和胰岛素样生长因子-I,肿瘤转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ),以及骨形态发生蛋白、纤维细胞生长因子及血小板源性生长因子<sup>[9]</sup>。

在肺癌骨转移中,细胞核因子KB受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor-KB ligand, RANKL)的功能是激活破骨细胞。由成骨细胞和骨髓基质细胞产生骨保护素(osteoprotegerin, OPG)与RANKL系统结合,促进破骨细胞的成熟。所以说,RANKL、OPG是激活破骨细胞功能的最重要的细胞因子。在骨转移过程中,以上细胞因子经过释放、激活,最终诱导肿瘤细胞侵袭骨组织。

1.3 肿瘤细胞分泌的细胞因子的作用 肿瘤细胞分泌的细胞因子能够促进骨质破坏。经研究证实的因

子有,甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-Related peptide, PTHrP)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子和集落刺激因子-1等。研究证实PTHrP是肺癌骨转移过程中众多参与因子中最重要的,肺癌患者PTHrP的阳性表达更容易发生骨组织的转移<sup>[10-11]</sup>。PTHrP的功能主要是激活破骨细胞和促进生长因子的释放,使转移性癌细胞得以生长,最终达到对骨组织的破坏作用。PTHrP中存在大量的TGF- $\beta$ ,可刺激肿瘤细胞生成、活化破骨细胞,进一步促进骨组织的破坏吸收。其在肺癌骨转移的研究中的相关机制尚需进一步研究证实<sup>[12-13]</sup>。

1.4 血小板和血小板源性溶血磷脂酸的作用 大量研究证实血小板在癌细胞的血运转移中起到重要作用。外国专家研究发现由活化的血小板产生的血小板源性溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid)启动了肿瘤细胞向骨组织的转移。研究还证实血小板源性溶血磷脂酸不是由MDA-MB-231细胞分泌的,MDA-MB-231虽为乳腺癌细胞株,但其血小板源性溶血磷脂酸在骨转移过程中起到的作用,为肺癌骨转移机制的研究提供了新的思路。血小板源性溶血磷脂酸促进肿瘤细胞增生并分泌IL-6和IL-8,达到对破骨细胞的激活。而破骨细胞的激活,释放了大量细胞因子,如TGF- $\beta$ 和胰岛素样生长因子等,促进了肿瘤细胞的生长和分泌IL-6和IL-8<sup>[14]</sup>。

## 2 成骨性骨转移的机制

2.1 破骨细胞的激活 大量研究人员认为破骨细胞的激活同样也是成骨性骨转移的先决条件。破骨细胞的激活释放了在骨组织中生存和恶性增殖的细胞因子,这些细胞因子是肿瘤转移的必需条件。成骨细胞进一步激活,病理性成骨逐渐明显,最终形成成骨性转移。

2.2 内皮素-1(ET-1) 内皮素(ET)有ET-1、ET-2、ET-3三种异构体。研究之初ET-1被发现具有强效收缩血管的作用,后外国学者从实验中观察到缺乏ET的小鼠可出现脸部骨骼的发育异常,人们才意识到其在骨转移中的作用。研究显示ET是破骨细胞的抑制因子,可导致成骨性骨转移的发生。另有研究发现骨组织微环境可促进肿瘤细胞分泌内皮素-1<sup>[15-17]</sup>。

2.3 肿瘤转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 大量动物实验证实,TGF- $\beta$ 超家族能够诱导成骨细胞的增殖最终促进骨质形成,并在癌细胞的生长及恶性增殖中起到重要作用。TGF- $\beta$ 1能促进骨髓基质细胞的增殖和成骨

细胞分化<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta$ 2可以刺激体外培养的成骨细胞的增殖,也能促进体内骨质的形成<sup>[19]</sup>。

2.4 其他 成骨性骨转移发生过程其他因子也发挥了重要作用,刺激成骨细胞增殖及新骨形成,对成骨性骨转移的发生起到关键作用<sup>[20]</sup>。这些细胞因子有:成纤维生长因子(FGFs)、骨形态发生蛋白(BMP)及血小板源性生长因子(PDGF)等。

### 3 结语

总之,肺癌骨转移的机制还有待完善,需要多学科互相合作,互相沟通,互相研究,最终确定出适合不同患者的治疗方案。只有合理选用治疗方案,才能在临床工作中为肺癌骨转移患者提供安全的疗法,最大限度地减轻患者痛苦,提高生存质量,延长生存期<sup>[21-23]</sup>。

### 参考文献:

[1] 刘红雨,陈军.肺癌转移进展[J].中国肺癌杂志,2008,11(1):40.

[2] Lu Xin, Wang Qionqing, Hu Guohong, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis[J]. Genes, 2009, 23(16): 1882.

[3] Raúl Catena, Diego Luis-Ravelo, Iker Antón, et al. PDGFR Signaling Blockade in Marrow Stroma Impairs Lung Cancer Bone Metastasis[J]. Cancer Research, 2011, 71(1): 1-2.

[4] Hill A, McFarlane S, Johnston P G, et al. The emerging role of CD44 in regulating skeletal micrometastasis[J]. Cancer Lett, 2006, 237(1): 1.

[5] Deng X, Tannehi H, Gregg S H, Nadella M V, et al. Parathyroid-hormone-related protein and ezrin are up-regulated in human lung cancer bone metastases[J]. Clin Exp Metastasis, 2007, 24(2): 107.

[6] Li M, Amizuka N, Takeuchi K, et al. Histochemical evidence of osteoclastic degradation of extracellular matrix in osteolytic metastasis originating from human lung small carcinoma(SBC-5) cells[J]. Microsc Res Tech, 2006, 69(2): 73.

[7] Felding-habermann B. Integrin adhesion receptors in tumor metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2003, 20(3): 203.

[8] Yin J J, Pollock C B, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone[J]. Cell Res, 2005, 15(1): 57.

[9] Chua C C, Chua B H, Chen Z, et al. TGF-beta 1 inhibits multiple caspases induced by TNF-alpha in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1593(1): 1-8.

[10] Tolcher A W, Kennedy A, Padley R J, et al. Other novel agent;

Rationale and current status as chemopreventive agents[J]. Urology, 2001, 57: 86-89.

[11] Powell G J, Southby J, Danks J A, et al. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: Increased incidence in bone compared with other sites[J]. Cancer Res, 1991, 51: 3059-3061.

[12] Kakiuchi S, Daigo Y, Tsunoda T, et al. Genome-wide analysis of organ-preferential metastasis of human small cell lung cancer in mice[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(7): 485.

[13] Harrington A E, Morris-Triggs S A, Ruotolo B T, et al. Structural basis for the inhibition of activin signaling by follistatin[J]. EMBOJ, 2006, 25(5): 1035.

[14] Boueharaba A, Serre C M, Gres S, et al. Platelet derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastasis in breast cancer[J]. Clin Invest, 2004, 114(12): 1714-1725.

[15] Thomas B G, Handy F C. Bone morphogenetic protein-6: potential mediator of osteoblastic metastases in prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2000, 3(4): 283-285.

[16] Nelson J B, Chan-Tack K, Hedican S P, et al. Endothelin-1 production and decreased endothelin B receptor expression in advanced prostate cancer[J]. Cancer Res, 1996, 56(4): 663-668.

[17] Yin J J, Mohammad K S, Kakonen S M, et al. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(19): 10954-10959.

[18] Carducci M A, Nelson J B, Bowling M K, et al. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics[J]. Clin Oncol, 2002, 20(8): 2171.

[19] Rachelle W, Johnson Mai P, Nguyen, Susan S, Padalecki et al. TGF- $\beta$  Promotion of Gli2-Induced Expression of Parathyroid Hormone-Related Protein, an Important Osteolytic Factor in Bone Metastasis Is Independent of Canonical Hedgehog Signaling[J]. Cancer Research, 2011, 71(3): 822.

[20] Tori Ibrahim M D, Emanuela Flamini B Sc, Laura Mercatali B Sc et al. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer[J]. Cancer, 2010, 116(6): 1411-1413.

[21] 李竹英,王晶波.通腑汤对急性肺损伤大鼠肺组织中TGF- $\beta$ 1的影响[J].吉林中医药,2010,9(2):811.

[22] 徐庆,陆颂华.腹膜间皮细胞的培养及TGF- $\beta$ 1 CTGF蛋白含量测定[J].长春中医药大学学报,2008,24(5):753-754.

[23] 魏民巍,郑赛晶,孟庆乃,等.中药添加剂降低烟气气悬凝物诱导16HBE细胞TNF- $\alpha$ 、IL-8及气道黏液蛋白基因mRNA高表达的实验研究[J].长春中医药大学学报,2012,28(5):776-778. (收稿日期:2014-01-09)