

# 乳腺癌骨转移相关生物标志物研究进展

黄子静, 马雨琪, 李雨婷, 刘定定, 杨卫卫\*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

## 摘要

全球范围内, 乳腺癌是发病率最高的女性恶性肿瘤。骨转移是乳腺癌患者最常见的并发症之一, 约占所有转移性乳腺癌患者的65%至75%, 而且出现骨转移会极大地影响乳腺癌患者生存质量及预后。所以寻找有效的方法诊断乳腺癌的骨转移, 做到尽早干预、治疗, 对于提高患者生存质量意义非凡。肿瘤标志物已成为乳腺癌治疗和监测的重要手段, 但目前尚缺乏特异性标志物用于乳腺癌骨转移的早期诊断、疗效评估和预后判断等。本文主要从几项与乳腺癌骨转移诊断相关的生物标志物的最新研究进展进行阐述, 以期临床诊治提供参考。

## 关键词

乳腺癌, 骨转移, 骨继发恶性肿瘤, 生物标志物, 早期诊断

# Research Progress of Biomarkers Related to Bone Metastasis of Breast Cancer

Zijing Huang, Yuqi Ma, Yuting Li, Dingding Liu, Weiwei Yang\*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Breast cancer is the most common malignant tumor in women worldwide. Bone metastasis is one of the most common complications in breast cancer patients, accounting for about 65% to 75% of all metastatic breast cancer patients, and the occurrence of bone metastasis will greatly affect the quality of life and prognosis of breast cancer patients. Therefore, it is of great significance to find an effective method to diagnose bone metastasis of breast cancer and to intervene and treat it as

\*通讯作者。

文章引用: 黄子静, 马雨琪, 李雨婷, 刘定定, 杨卫卫. 乳腺癌骨转移相关生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2905-2913. DOI: 10.12677/acm.2024.1441371

soon as possible to improve the quality of life of patients. Tumor markers have become an important means of treatment and monitoring of breast cancer, but there is still a lack of specific markers for early diagnosis, efficacy evaluation and prognosis of bone metastasis of breast cancer. This article mainly reviews the latest research progress of several biomarkers related to the diagnosis of bone metastasis of breast cancer, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

## Keywords

Breast Cancer, Bone Metastasis, Bone Secondary Malignant Tumor, Biomarkers, Early Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前乳腺癌已成为全球范围内最常见的恶性肿瘤之一和第五大癌症有关的死亡原因[1]。目前认为乳腺癌骨转移是一个多步骤的过程：首先，乳腺癌细胞需要获得侵袭性和转移性；乳腺癌细胞进入血液循环，乳腺癌细胞从血中迁移进入血液循环，有针对性地从血管迁移到骨组织粘附并留在骨组织中并定植；最后导致骨骼破坏[2]。临床上诊断骨转移常用骨放射性核素成像(ECT)、X射线、CT扫描、MRI等影像学检查，但由于骨转移发病较为隐匿，早期诊断率并不高[3]。血清生物标志物一般能够更早地发现病理变化，故尽快寻找与乳腺癌骨转移相关生物标志物显得尤为重要。本文就几项生物标志物在乳腺癌骨转移中的作用综述如下，旨在提高乳腺癌骨转移在临床中早期诊断率，从而改善预后。

## 2. 乳腺癌骨转移相关标志物研究

在乳腺癌骨转移的研究中，一系列生物标志物的检测对于疾病的诊断、治疗评估以及预后判断至关重要。临床常用的血清标志物如 CA153、CEA 和 CA125 等可在辅助诊断早期乳腺癌和是发生否骨转移中发挥其重要作用[4] [5] [6]，通过放射性核素骨显像和血清 CA15-3、CEA 和 CA125 的联用一定程度上可提高乳腺癌骨转移诊断的灵敏度[7]。所以说临床工作中可以将骨扫描联合这些血清肿瘤标志物的应用，以提高乳腺癌骨转移诊断的准确性。血清碱性磷酸酶(ALP)和骨特异性碱性磷酸酶(BALP)作为骨代谢活跃度的指标，在乳腺癌骨转移的诊断中也显示出其价值。ALP 的升高通常与骨转移相关，被认为是浸润性乳腺癌患者骨转移的潜在标志物[8] [9] [10]。此外，SCUBE2 作为一种在管腔型乳腺癌(LBC)中特异性表达的分泌蛋白，其在乳腺癌骨转移中的作用机制和作为血清学标记的潜力也受到了关注[10]。HER-2 的异常表达与乳腺癌的转移性有关，而 BMP8B 的表达异常则与乳腺癌的进展及转移相关[11]。miR-662 在骨复发患者中的高表达水平，以及其在预测转移复发方面的高灵敏度，为乳腺癌的监测提供了新的生物标志物[12]。这些标志物的联合应用，为乳腺癌骨转移的诊断、治疗反应评估以及预后提供了重要的信息。

### 2.1. 血清 BALP 和 ALP

多项研究报道了乳腺癌中 ALP/BAP 的临床价值，并观察到血清 ALP 的显著增加[13] [14]，ALP/BLP 已被证明可以预测骨和肝转移。尽管有研究表明 ALP 和 BAP 是乳腺癌转移和预后的预测因子[8] [9]，但一些研究报告的预后价值仍存在一定的争议。近期研究[8]通过综合分析了 25 项涉及 12,155 名 B 乳腺癌

患者(包括 1681 例转移病例和 10,474 名对照), 评估了 ALP 和 BAP 在乳腺癌骨转移诊断中的敏感性、特异性以及诊断优势比(DOR)和曲线下面积(AUC), 结果显示, 与非转移乳腺癌患者相比, 骨转移性 B 乳腺癌患者中 ALP 和 BAP 的血清水平较高。ALP 在乳腺癌骨转移的诊断中的敏感性和特异性分别为 0.62 和 0.86, AUC 为 0.80。对于所有部位的转移(主要是骨和肝脏), ALP 的敏感性和特异性分别为 0.56 和 0.91, AUC 为 0.90。BAP 在乳腺癌骨转移的诊断中的敏感性和特异性分别为 0.66 和 0.92, AUC 为 0.89。

尽管 ALP 和 BAP 的敏感性并不理想, 但它们在乳腺癌转移诊断中显示出良好的特异性, 尤其是在骨转移的诊断中。此外, ALP 和 BAP 的阳性似然比(PLR)和阴性似然比(NLR)分别为 4.3 和 0.44, 以及 8.0 和 0.37, 表明这些生物标志物在临床上具有一定的诊断价值。然而, 因为大多数研究为回顾性的病例对照研究、不同研究中使用的 ELISA 试剂盒和阈值差异、以及临床和统计异质性较高等因素, 使得研究存在一定的局限性, 所以获得的研究结果可以作为临床诊断的参考因此尽管 ALP 和 BAP 在乳腺癌转移的早期检测中具有一定的应用价值, 但它们并不能替代其他常规诊断方法, 如 CT、MRI、骨扫描和 SPECT 等。未来的研究需要进一步探索 ALP 和 BAP 的确切诊断阈值, 并考虑内分泌治疗(特别是芳香酶抑制剂)对这些生物标志物诊断效果的影响。

## 2.2. 肿瘤标志物

### 2.2.1. CEA

癌胚抗原(CEA)是一种具有人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白, 作为一种肿瘤相关抗原, CEA 的浓度升高在多种其他类型的肿瘤患者中被发现, 包括有结直肠癌、肺癌等, 值得注意的是, 在有多年吸烟史的非恶性肿瘤人群的血液中也检测到其浓度升高[15]。血清中的 CEA 作为肿瘤标志物, 其水平与乳腺癌骨转移之间存在相关性尚有争议。Pan 等人研究回顾性分析乳腺癌骨转移危险因素, 结果提示外周血 CEA 值不能作为预测乳腺癌骨转移患者预后的独立指标[4]。

但也有学者研究表明, 血清中 CEA 水平与乳腺癌骨转移的发生、发展密切相关。通过酶联免疫吸附法测定的乳腺癌患者骨转移前后的肿瘤标志物水平变化, 可以有效预测骨转移的发生。将其联合全身骨显像被认为对乳腺癌骨转移的诊断及疗效评估具有一定的临床价值[16]。总之, CEA 作为一种重要的肿瘤生物标志物, 在乳腺癌骨转移的诊断和疗效评估中发挥着重要作用。未来的研究应集中于探索 CEA 在乳腺癌骨转移治疗中的应用, 以及如何优化 CEA 及其相关组合标志物的检测策略, 以提高诊断和治疗的准确性和有效性。

### 2.2.2. CA153

CA153 是一种在乳腺癌患者中常用的肿瘤标志物, 是一种糖蛋白, 属于 MUC1 家族成员。CA153 的表达水平的高低通常作为临床对乳腺癌分期和治疗的一项依据, 在乳腺癌晚期或伴有远处转移的情况下, CA153 的敏感性可达到 80% [17]。

有研究表明, CA153 水平的升高与乳腺癌的预后不良密切相关。例如, 当 CA153 水平大于 100 U/ml 时, 通常提示可能存在转移性病变, 对于 II 期和 III 期乳腺癌患者术后复发情况的检测可利用 CA153 的动态测定。同时, CA153 水平较高的患者预后较差, 而水平较低或正常范围的患者预后较好[4]。因此, CA153 可以作为乳腺癌患者预后评估的辅助指标。此外, 在乳腺癌的治疗效果监测方面, CA153 的水平变化可以作为评估治疗效果的指标。治疗有效时, CA153 水平通常会下降; 而治疗无效或疾病进展时, CA153 水平可能会升高。所以, CA153 可以作为乳腺癌患者治疗反应和预后的生物标志物[18]。近期, 有学者将骨转换标志物 I 型胶原吡啶交联终肽(ICTP)、血清抗酒石酸盐酸性磷酸酶 5b (Tracp 5b)与 CA153 进行联合检测, 研究证明骨转换标志物与骨肿瘤标志物联合检测可提高乳腺癌骨转移的诊断效率[19]。

### 2.2.3. CA125

CA125(糖类抗原 125)是一种广泛用于卵巢癌诊断的肿瘤标志物,由 MUC16 基因编码,主要在上皮细胞表面表达[20]。但其在乳腺癌中的表达和临床应用也受到了研究者的关注,在乳腺癌患者中,CA125 的血清水平往往高于正常水平,尤其是在晚期或有转移的情况下。在乳腺癌的诊断中,CA125 的敏感性相对较低,但其在监测疾病进展、评估治疗效果以及预测复发方面具有一定的价值[6]。

有研究表明,CA125 水平的升高与乳腺癌的预后不良相关。最近研究[21]表明,在乳腺癌复发的患者中,CA125 的水平显著升高,这表明 CA125 可以作为预测疾病复发的生物标志物。此外,CA125 在乳腺癌骨转移中的表达也受到了影响。CA125 在乳腺癌骨转移患者中的表达水平较高,这可能与肿瘤细胞与骨微环境的相互作用有关。然而,CA125 在乳腺癌骨转移中的特异性和敏感性仍需进一步研究。

尽管 CA125 在乳腺癌的诊断和预后评估中具有一定的应用价值,但其在乳腺癌早期诊断中的敏感性较低,且在非肿瘤性疾病中也可能升高,如子宫内膜异位症、卵巢囊肿[20] [22]。因此,CA125 通常不作为乳腺癌早期筛查的首选标志物,而是在疾病监测和复发预测中发挥作用。未来的研究需要进一步探索 CA125 在乳腺癌中的生物学机制,以及如何将其更有效地应用于临床实践。

### 2.3. SCUBE2

在乳腺癌骨转移的相关生物标志物研究中,SCUBE2 (Secreted Cube-like Domain Containing 2)是一种近年来受到广泛关注的新兴标志物[23]。SCUBE2 是一种分泌蛋白,其在乳腺癌(尤其是管腔型乳腺癌,LBC)中的表达与骨转移的发生密切相关。

首先,雌激素受体(ER)阳性管腔乳腺癌是一种向大多数远处器官转移的风险较低的亚型,但骨转移风险却甚高,许多学者对这一特异性产生的机制做出了研究,证实 SCUBE2 在 LBC 中的特异表达与其骨转移关联密切。

胡国宏等人通过大量的临床资料分析将 SCUBE2 筛选为 LBC 中一种具有特异性表达性质的分泌蛋白,并且建立了小鼠的动物模型,验证了 SCUBE2 对骨转移的促进作用。发现 SCUBE2 在 LBC 中表达水平,并且与骨转移的发生有着显著相关性。此外,该研究对 SCUBE2 的作用机制也进行了深入探究,表面 SCUBE2 可受到 LBC 细胞中雌激素受体(ER)的信号调控。首先,SCUBE2 可促进肿瘤膜锚定 SHH (SonicHedgehog)的释放,然后将成骨前体细胞中 Hedgehog 信号进一步的激活,以诱导成骨细胞发生分化。成骨细胞沉积 COL1 (胶原蛋白 1)利用抑制性 LAIR1 信号的传导抑制 NK 细胞,从而使得癌细胞免除了 NK 细胞的免疫监视并促进肿瘤定植[10]。

此外,SCUBE2 的临床应用价值也得到了探索。在多重转移模型中,研究者用 Sonidegib 靶向 Hedgehog 信号转导和用中和抗体靶向 SCUBE2 均能有效抑制骨转移,这为管腔性乳腺癌骨转移的治疗提供了新的可能,也为靶向 SCUBE2 的治疗策略提供了新的可能性[10]。

### 2.4. 甲状旁腺激素相关型蛋白

甲状旁腺激素相关蛋白(Parathyroid Hormone-Related Protein, PTHrP)在乳腺癌骨转移中的作用是一个复杂且多面的生物学问题。PTHrP 在乳腺癌骨转移中的作用已被证实,最早一部分 PTHrP 序列数据是从乳腺癌提取物中获得的[24],三分之二的原发性乳腺癌也会产生 PTHrP [25],并且 60%的乳腺癌骨转移伴有高钙血症的患者血浆 PTHrP 水平升高[26]。此外,在 90%的骨转移瘤中检测到 PTHrP 的免疫组织化学染色,但在软组织部位的转移瘤中检测到不到 20% [27],这提示乳腺癌细胞在骨髓中局部产生 PTHrP 可以促进骨转移,为肿瘤的建立和随后的生长和扩张提供了一个利基。

但也有一部分学者认为 PTHrP 对骨转移起一定的“保护作用”。认为 PTHrP 的结构域可以分为几个

部分, 包括与 PTH 相似的氨基末端区域, 以及在细胞内起重要作用的其他区域。其中 PTHrP 的羧基末端区域被认为具有多种生物学活性, 包括抑制破骨细胞活性和骨吸收, 这一效应通过五肽 TRSAW (残基 107-111) 实现, 被称为“骨保护素”。在 John, M. T 等研究中, 认为 PTHrP 原发性乳腺癌中 PTHrP 的表达实际上可能对形成骨转移具有保护作用。这项研究对 526 名连续接受手术治疗的患者进行了超过 5 年的跟踪分析, 结果显示, PTHrP 阳性肿瘤的患者生存率显著提高, 且在所有部位(包括骨)的转移显著减少。此外, PTHrP 在乳腺癌细胞中的过表达导致了 2500 多个基因的显著变化, 这些变化与 cAMP/PKA/CREB 信号通路无关, 表明 PTHrP 可能通过非典型途径(即通过氨基末端以外的结构域)发挥作用。这些非典型作用可能涉及 PTHrP 在细胞核内的转运, 这在细胞周期依赖性中起着重要作用, 并且可能对乳腺癌细胞的休眠状态产生影响[28]。

在治疗学方面, 针对 PTHrP 的抗体和 RANKL 抑制剂(如 denosumab)已被研究用于预防和治疗骨转移, 并且这些治疗在减少骨相关并发症方面显示出一定的效果[29], 但它们对乳腺癌患者的生存率影响仍然有限, 这可能表明除了骨吸收之外, 还有其他因素在乳腺癌的侵袭和转移中起着重要作用[30]。

## 2.5. 白细胞介素

在乳腺癌骨转移的研究中, 白细胞介素(Interleukins, ILs)作为一类重要的细胞因子, 它们在肿瘤细胞与骨细胞之间的相互作用中扮演着关键角色。这些细胞因子不仅参与调节骨重塑过程, 还影响乳腺癌细胞的迁移、侵袭和在骨微环境中的定植。就如 Haider, M. T 研究中指出 ILs 在乳腺癌骨转移发生和发展中的作用, 以及它们作为潜在治疗靶点的前景。ILs 是一组具有免疫调节功能的小型分泌蛋白, 它们通过与特定的细胞表面受体结合, 对多种生理过程起到作用, 包括细胞分化、增殖和凋亡。在乳腺癌骨转移的背景下, ILs 的作用尤为显著。例如, IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-11 等 ILs 已被证实能够促进骨吸收, 这是乳腺癌骨转移的一个显著特征。这些 ILs 通过直接或间接作用于骨细胞, 如成骨细胞和破骨细胞, 来调节骨重塑过程[31]。

IL-1 $\beta$  在乳腺癌细胞与骨细胞的相互作用中起着重要作用。它能够促进乳腺癌细胞的侵袭性和转移能力, 同时通过激活 Src/FAK 信号通路和支持基质降解酶的产生, 增强肿瘤细胞的侵袭性。此外, IL-1 $\beta$  还能够通过促进肿瘤血管生成来支持肿瘤生长。IL-6 是另一个在乳腺癌骨转移中起关键作用的 IL。它不仅能够刺激成骨细胞产生炎症因子, 如 IL-8, 从而促进破骨细胞的分化和活性, 还能够通过激活 STAT-3 信号通路来增强乳腺癌细胞的生长。IL-6 的抑制已被证明能够减少乳腺癌细胞在骨微环境中的存活和骨破坏。当然, IL-8 在乳腺癌骨转移中的作用也不容忽视。它能够通过 CXCR1 和 CXCR2 受体直接作用于破骨细胞, 促进骨吸收。此外, IL-8 还能够通过促进血管生成来支持肿瘤的血管化和转移。另外 IL-11 在乳腺癌骨转移中的作用主要体现在促进破骨细胞的分化和功能。它通过前列腺素 E2 轴来促进骨吸收, 这一过程可以通过抑制 IL-11 来减轻[32]。

除了上述 ILs, 其他如 IL-17A 也在乳腺癌中发挥作用。IL-17A 通过促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭性, 以及通过增强肿瘤细胞的化疗抵抗性来促进肿瘤的进展, 并且有研究证实 IL-17A 与乳腺癌的高风险和侵袭性分子亚型相关, 但其与乳腺癌骨转移相关性仍需要进一步探索[33]。

## 2.6. TOR1B

在乳腺癌骨转移的研究领域, 生物标志物的发现和验证对于早期诊断、预后评估以及个性化治疗策略的制定具有重要意义。近期的研究中, TOR1B (TORsin B)作为一种新的生物标志物, 显示出在预测乳腺癌(BC)患者骨转移(BM)方面的潜力。

TOR1B 是一种主要位于内质网和核膜的 ATP 酶, 它可能作为分子伴侣协助分泌和/或膜蛋白的正确

折叠,并维持膜的完整性。在乳腺癌细胞中,TOR1B的高表达水平与肿瘤微环境的破坏有关,这可能导致内质网应激传感器的异常激活,进而影响肿瘤生长和转移。因此,通过调节TOR1B来增强内质网的完整性和稳态,可能为转移性乳腺癌患者提供新的治疗见解[34]。

在Minh Nam Nguyen (2023) [12]研究中,通过分析公开数据库中的乳腺癌基因表达数据和临床信息,发现了TOR1B作为BC患者骨转移的新型生物标志物。研究发现,在乳腺癌患者中,骨转移患者的TOR1B基因表达水平显著上调,这一结果在外部验证中得到了确认。此外,基因表达分析清楚地显示了ER-和PR阳性患者在预后上的两种不同类型。在多变量回归分析中,TOR1B基因可能是BC患者骨转移的独立预测因子,即TOR1B表达水平低与BC患者骨转移延迟相关。研究还发现,TOR1B的高表达与乳腺癌患者的不良预后相关。通过Kaplan-Meier生存曲线分析,结果显示TOR1B表达上调的患者比表达水平低的患者更早发生骨转移。此外,研究还发现,ER阳性和PR阳性的乳腺癌患者,尤其是年龄小于55岁的患者,更容易发生早期转移。这些发现支持了TOR1B作为预测BC患者骨转移的生物标志物的潜力[31]。

此外,在蛋白质和基因相互作用网络分析中,TOR1B与TOR1A等其他蛋白质和基因显示出紧密且强烈的关联。TOR1A已知会干扰TGF- $\beta$ 信号通路,导致多器官炎症。在人类中,TGF- $\beta$ 在肿瘤微环境中作为代谢驱动因子,通过不同的机制促进骨和肺转移[35]。因此,探索TOR1B对TGF- $\beta$ 或其他功能蛋白的影响,可能为乳腺癌转移提供新的治疗思路。

## 2.7. MicroRNA

在乳腺癌骨转移的研究领域,微小RNA(miRNAs)作为一类重要的生物标志物受到了广泛关注。miRNAs是长度约18至26个核苷酸的单链非编码RNA,通过与目标mRNA的3'非翻译区的特定序列结合,调控基因在转录后水平的表达。这些小分子在细胞的多种生理功能中发挥作用,包括细胞组织稳态、增殖、分化与凋亡,也同在癌症的发展中起着重要作用[36]。

在乳腺癌骨转移的背景下,miRNAs的表达模式与肿瘤的侵袭性和转移潜力密切相关。根据Eric Hesse等人的研究,miR-10b、miR-21和miR-218-5p等miRNAs在乳腺癌细胞中的过表达与骨转移的形成有关。这些miRNAs通过影响细胞迁移、侵袭和药物抗性等特性,促进癌细胞在骨微环境中的定植和生长。miR-10b通过抑制HoxD10基因的表达,促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。miR-21则通过LPA1/Pi3K/ZEB1信号通路激活,增强乳腺癌细胞在骨中的定植能力。miR-218-5p则通过靶向Wnt信号通路的抑制因子,促进骨转移的发生[36]。

另一方面,miR-30家族成员、miR-34a、miR-124、miR-125b、miR-135、miR-203和miR-205等miRNAs在乳腺癌骨转移中显示出抑制作用。这些miRNAs通过直接靶向与骨转移相关的基因,如Runx2、Cdh11、Itga5等,抑制肿瘤细胞的侵袭性和骨破坏。例如,miR-30家族成员在骨转移性乳腺癌细胞中的表达下调,与肿瘤抑制功能有关。miR-124则通过抑制IL-11的表达,抑制乳腺癌细胞的骨转移和破骨细胞活性。miRNAs不仅在乳腺癌骨转移的机制研究中发挥作用,还具有作为生物标志物的潜力。例如,循环miRNAs如miR-30b-5p在转移性乳腺癌患者中的表达水平高于局部乳腺癌患者,这为早期诊断和治疗提供了可能。此外,miRNAs的稳定性和易于检测的特性,使得它们在临床上作为诊断和预后评估工具具有巨大潜力[37]。

## 3. 肥胖和骨转移的关系

肥胖是乳腺癌发展和预后的重要影响因素,尤其是与骨转移的发生密切相关。Eunah Shin等人指出肥胖与乳腺癌发病率的增加有关,尤其是在绝经后妇女中。肥胖不仅与乳腺癌的发生有关,还与乳腺癌

的预后相关,尤其是与骨转移的发生有关。肥胖通过改变体内激素水平、促进炎症反应、增加胰岛素抵抗和脂肪因子的分泌等多种途径,这些因素在乳腺癌的出现和进展中扮演者重要角色[38]。

关于其机制目前认为脂肪细胞(adipocytes)和骨髓脂肪细胞(bone marrow adipocytes, BMAs)分泌的脂肪因子(adipokines)在乳腺癌骨转移中起着关键作用。这些脂肪因子包括脂联素、瘦素、抵抗素、IL-6、IL-8等,它们可以通过影响乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和骨微环境中的骨重塑过程来促进骨转移。例如,瘦素可以通过激活 JAK-STAT、ERK1/2、AKT-GSK3 和 PKC- $\alpha$  等信号通路使得乳腺癌细胞进一步的增殖和侵袭过程得到促进。抵抗素通过上皮间充质化和增强干细胞特性来提高乳腺癌进展转移的潜力[39]。

另外,根据 Sneha Soni.等人近期研究,骨髓脂肪细胞作为骨微环境的一部分,其数量和功能受到肥胖的影响。肥胖可以增加骨髓脂肪细胞的数量,这些细胞通过分泌脂肪因子和脂质,为乳腺癌细胞提供能量和促进其在骨髓中的定植。肥胖还可能导致骨髓微环境中的炎症反应增强,进一步促进乳腺癌细胞的骨转移[40]。

由于脂肪因子和 BMA 在骨转移过程中发挥着重要作用,脂肪因子和 BMA 抑制剂具有作为乳腺癌骨转移有效靶向治疗的潜力。然而,脂肪因子和 BMA 的多样性和复杂性可能会引起意想不到的副作用,这将是未来研究的重点和难点。

#### 4. 小结

本文根据目前的文献资料,全面探讨了乳腺癌骨转移相关生物标志物的研究进展,说明了这些标志物在早期诊断、治疗效果评估和预后判断中的重要性。从传统的肿瘤标志物如 CEA、CA153 和 CA125,到新兴的分子标志物如 SCUBE2、MicroRNA 和 PTHrP,研究者们不断探索和验证这些生物标志物在乳腺癌骨转移中的应用价值。这些标志物不仅有助于提高诊断的准确性,还能为患者提供个性化的治疗策略。

尽管生物标志物的研究取得了显著进展,但仍存在挑战。例如,ALP 和 BALP 虽然在骨转移诊断中显示出潜力,但其敏感性和特异性的局限性要求结合其他诊断工具。此外,生物标志物的临床应用还需要克服诸如样本处理、检测方法标准化以及成本效益等问题。未来的研究应继续探索新的生物标志物,优化现有标志物的检测方法,并研究它们在不同患者群体中的适用性。同时,多学科团队合作,结合生物标志物、影像学和临床数据,将有助于实现乳腺癌骨转移的精准诊断和治疗。随着生物医学技术的不断进步,我们有理由相信,乳腺癌骨转移的诊断和治疗将更加精准和有效。

#### 参考文献

- [1] Tao, X., Li, T., Gandomkar, Z., *et al.* (2023) Incidence, Mortality, Survival, and Disease Burden of Breast Cancer in China Compared to Other Developed Countries. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **19**, 645-654. <https://doi.org/10.1111/ajco.13958>
- [2] Scimeca, M., Trivigno, D., Bonfiglio, R., *et al.* (2021) Breast Cancer Metastasis to Bone: From Epithelial to Mesenchymal Transition to Breast Osteoblast-Like Cells. *Seminars in Cancer Biology*, **72**, 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.01.004>
- [3] Sakata, T., Maeda, H., Yamasaki, K., *et al.* (1982) [Evaluation of CT and Demonstration of ECT Images on Skeletal Lesion in Cases of Post-Operative Breast Cancer]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, **42**, 370-379.
- [4] Pan, Y., Lin, Y. and Mi, C. (2021) Clinicopathological Characteristics and Prognostic Risk Factors of Breast Cancer Patients with Bone Metastasis. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 1340. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4052>
- [5] Zhang, J., Wei, Q., Dong, D., *et al.* (2021) The Role of TPS, CA125, CA15-3 and CEA in Prediction of Distant Metastasis of Breast Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **523**, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.027>
- [6] Feng, C., Zhan, Y., Shao, H., *et al.* (2020) Postoperative Expressions of TRACP5b and CA125 in Patients with Breast Cancer and Their Values for Monitoring Bone Metastasis. *Journal of BUON*, **25**, 688-695.

- [7] 赵庆杰, 尤军. 放射性核素骨显像联合血清 CA125、CA15-3、CEA 水平检测在乳腺癌骨转移诊断中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2017, 26(21): 3871-3873.
- [8] Jiang, C., Hu, F., Xia, X., *et al.* (2023) Prognostic Value of Alkaline Phosphatase and Bone-Specific Alkaline Phosphatase in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Biological Markers*, **38**, 25-36. <https://doi.org/10.1177/03936155231154662>
- [9] Tayubi, I.A. and Madar, I.H. (2022) Biomineralization Associated Alkaline Phosphatase as a Potential Marker of Bone Metastasis in the Patients with Invasive Breast Cancer. *Saudi Journal of Biological Science*, **29**, Article ID: 103340. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103340>
- [10] Wu, Q., Tian, P., He, D., *et al.* (2023) SCUBE2 Mediates Bone Metastasis of Luminal Breast Cancer by Modulating Immune-Suppressive Osteoblastic Niches. *Cell Research*, **33**, 464-478. <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00810-6>
- [11] Liu, M., Sui, L., Fang, Z., *et al.* (2023) Aberrant Expression of Bone Morphogenetic Proteins in the Disease Progression and Metastasis of Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1166955. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1166955>
- [12] Puppo, M., Valluru, M.K., Croset, M., *et al.* (2023) MiR-662 Is Associated with Metastatic Relapse in Early-Stage Breast Cancer and Promotes Metastasis by Stimulating Cancer Cell Stemness. *British Journal of Cancer*, **129**, 754-771. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02340-9>
- [13] Chen, B., Dai, D., Tang, H., *et al.* (2016) Pre-Treatment Serum Alkaline Phosphatase and Lactate Dehydrogenase as Prognostic Factors in Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Cancer*, **7**, 2309-2316. <https://doi.org/10.7150/jca.16622>
- [14] Yoo, T.K., Chae, B.J., Kim, S.J., *et al.* (2017) Identifying Long-Term Survivors among Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing Primary Tumor Surgery. *Breast Cancer Research and Treatment*, **165**, 109-118. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4309-2>
- [15] Rao, H., Wu, H., Huang, Q., *et al.* (2021) Clinical Value of Serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Laboratory*, **67**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200828>
- [16] Corso, G., Gilardi, L., Girardi, A., *et al.* (2020) How Useful Are Tumor Markers in Detecting Metastases with FDG-PET/CT during Breast Cancer Surveillance? *Oncology*, **98**, 714-718. <https://doi.org/10.1159/000507707>
- [17] Chen, W.Z., Shen, J.F., Zhou, Y., *et al.* (2017) Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Bone Metastases in Patients with Breast Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 11325. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11700-4>
- [18] Araz, M., Beypinar, I., Kazan, S., *et al.* (2019) Are Preoperative Serum CA15-3 Levels Different in Breast Cancer Subgroups? *Current Problems in Cancer*, **43**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.011>
- [19] 熊炳钧, 黄静, 袁可玉, 等. 骨转换标志物与肿瘤标志物在骨转移诊断中的价值[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(5): 633-638.
- [20] Wang, X., Li, Y., Tong, J., *et al.* (2019) Endometriosis Presenting with Recurrent Massive Hemorrhagic Ascites and Diagnosed by Core Needle Biopsy: A Case Report. *Medicine*, **98**, e15477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015477>
- [21] Lian, M., Zhang, C., Zhang, D., *et al.* (2019) The Association of Five Preoperative Serum Tumor Markers and Pathological Features in Patients with Breast Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22875. <https://doi.org/10.1002/jcla.22875>
- [22] Levin, G., Herzberg, S., Dior, U.P., *et al.* (2019) The Predictive Role of CA-125 in the Management of Tubo-Ovarian Abscess. A Retrospective Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **238**, 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.05.004>
- [23] Liu, M., Zhou, S., Wang, J., *et al.* (2019) Identification of Genes Associated with Survival of Breast Cancer Patients. *Breast Cancer*, **26**, 317-325. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0926-9>
- [24] Stewart, A.F., Wu, T., Goumas, D., *et al.* (1987) N-Terminal Amino Acid Sequence of Two Novel Tumor-Derived Adenylate Cyclase-Stimulating Proteins: Identification of Parathyroid Hormone-Like and Parathyroid Hormone-Unlike Domains. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **146**, 672-678. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(87\)90581-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(87)90581-X)
- [25] Southby, J., Kissin, M.W., Danks, J.A., *et al.* (1990) Immunohistochemical Localization of Parathyroid Hormone-Related Protein in Human Breast Cancer. *Cancer Research*, **50**, 7710-7716.
- [26] Grill, V., Ho, P., Body, J.J., *et al.* (1991) Parathyroid Hormone-Related Protein: Elevated Levels in Both Humoral Hypercalcemia of Malignancy and Hypercalcemia Complicating Metastatic Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **73**, 1309-1315. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-6-1309>
- [27] Powell, G.J., Southby, J., Danks, J.A., *et al.* (1991) Localization of Parathyroid Hormone-Related Protein in Breast

- Cancer Metastases: Increased Incidence in Bone Compared with Other Sites. *Cancer Research*, **51**, 3059-3061.
- [28] Martin, T.J. and Johnson, R.W. (2021) Multiple Actions of Parathyroid Hormone-Related Protein in Breast Cancer Bone Metastasis. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 1923-1935. <https://doi.org/10.1111/bph.14709>
- [29] Yerram, P., Moore, R., Wolf, S., *et al.* (2019) Incidence of Skeletal Related Events in Patients with Bone Metastasis Receiving Denosumab Every Four Weeks Compared to Intervals Greater than Every Four Weeks. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **25**, 529-534. <https://doi.org/10.1177/1078155217743074>
- [30] Matuoka, J.Y., Kahn, J.G. and Secoli, S.R. (2019) Denosumab versus Bisphosphonates for the Treatment of Bone Metastases from Solid Tumors: A Systematic Review. *The European Journal of Health Economics*, **20**, 487-499. <https://doi.org/10.1007/s10198-018-1011-1>
- [31] Nguyen, M.N., Akte, R.S., Akhter, H., *et al.* (2023) TOR1B: A Predictor of Bone Metastasis in Breast Cancer Patients. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 1495. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28140-y>
- [32] Haider, M.T., Ridlmaier, N., Smit, D.J., *et al.* (2021) Interleukins as Mediators of the Tumor Cell-Bone Cell Crosstalk during the Initiation of Breast Cancer Bone Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2898. <https://doi.org/10.3390/ijms22062898>
- [33] Avalos-Navarro, G., Muñoz-Valle, J.F., Daneri-Navarro, A., *et al.* (2019) Circulating Soluble Levels of MIF in Women with Breast Cancer in the Molecular Subtypes: Relationship with Th17 Cytokine Profile. *Clinical and Experimental Medicine*, **19**, 385-391. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00559-6>
- [34] Chen, X. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress Signals in the Tumour and Its Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
- [35] Wang, X., Yu, J., Wen, H., *et al.* (2023) Antioxidative Stress Protein SRXN1 Can Be Used as a Radiotherapy Prognostic Marker for Prostate Cancer. *BMC Urology*, **23**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01319-1>
- [36] Puppo, M., Valluru, M.K. and Clézardin, P. (2021) MicroRNAs and Their Roles in Breast Cancer Bone Metastasis. *Current Osteoporosis Reports*, **19**, 256-263. <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00677-9>
- [37] Gomasasca, M., Maroni, P., Banfi, G., *et al.* (2020) MicroRNAs in the Antitumor Immune Response and in Bone Metastasis of Breast Cancer: From Biological Mechanisms to Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2805. <https://doi.org/10.3390/ijms21082805>
- [38] Shin, E. and Koo, J.S. (2020) The Role of Adipokines and Bone Marrow Adipocytes in Breast Cancer Bone Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4967. <https://doi.org/10.3390/ijms21144967>
- [39] Khan, S., Shukla, S., Sinha, S., *et al.* (2013) Role of Adipokines and Cytokines in Obesity-Associated Breast Cancer: Therapeutic Targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **24**, 503-513. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.10.001>
- [40] Soni, S., Torvund, M. and Mandal, C.C. (2021) Molecular Insights into the Interplay between Adiposity, Breast Cancer and Bone Metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, **38**, 119-138. <https://doi.org/10.1007/s10585-021-10076-0>