

骨微环境中细胞因子影响乳腺癌骨转移的机制研究

范奕伟, 殷玉莲, 陈红风*

上海中医药大学附属龙华医院, 上海

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月28日

摘要

骨转移作为晚期乳腺癌最常见的转移部位, 其存在往往伴随着一系列骨相关事件, 对患者生活造成了严重影响。骨微环境主要包括骨基质细胞(成骨细胞、破骨细胞等)、细胞外基质以及一系列细胞因子(甲状旁腺激素相关蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子等), 在正常骨骼中维持着相对平衡状态。乳腺癌肿瘤细胞经过增殖、外溢后到达骨骼, 会破坏此平衡, 造成骨微环境的失调, 影响骨代谢健康, 从而增加乳腺癌骨转移的发生风险, 也是促进骨转移进展的重要因素。因此探索并了解骨微环境中细胞及细胞因子与转移病灶的相互作用十分重要。本文主要阐述了骨微环境对乳腺癌骨转移发生发展机制的相关研究。

关键词

乳腺癌, 骨转移, 骨微环境

Study on the Mechanism of Cytokines Influencing Breast Cancer Bone Metastasis in Bone Microenvironment

Yiwei Fan, Yulian Yin, Hongfeng Chen*

Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: May 27th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 28th, 2022

Abstract

Bone metastasis is the most common metastatic site of advanced breast cancer. Its existence is of-

*通讯作者。

ten accompanied by a series of skeletal-related events, which has a serious impact on patients' lives. The bone microenvironment mainly includes bone matrix cells (osteoblast, osteoclast, etc.), extracellular matrix and a series of cytokines (parathyroid hormone related protein, interleukin, tumor necrosis factor, etc.), which maintain a relative balance in normal bones. Breast cancer tumor cells reach the bone after proliferation and overflow, which will disrupt this balance, cause the disorder of the bone microenvironment, affect the health of bone metabolism, and increase the risk of breast cancer bone metastasis, which is also an important factor in promoting the progress of bone metastasis. Therefore, it is very important to explore and understand the interaction between metastasis and cells or cytokines in the bone microenvironment. This article mainly elaborates the research on the mechanism of bone microenvironment on the occurrence and development of breast cancer bone metastasis.

Keywords

Breast Cancer, Bone Metastasis, Bone Microenvironment

Copyright © 2022 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

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一，其存在给诸多女性的身心健康都带来了非常重大的影响。最近的世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)所发布的数据显示，2020年乳腺癌的新发病例数为226万人，已成为全球新发病例第一的癌症。骨骼是乳腺癌发生转移的最常见部位，约70%的患者转移部位为骨[1]，虽然骨转移的患者中位生存时间长于其他部位发生转移的患者；然而发生骨转移时，随之带来的骨痛、病理性骨折、神经压迫、高钙血症等一系列骨相关事件[2] (Skeletal Related Event, SREs)，严重影响了患者的生存质量，往往也是致使大部分患者对治疗失去信心，加速病情恶化的主要原因。

骨微环境主要包括骨基质细胞、细胞外基质以及一系列细胞因子。在乳腺癌患者的骨微环境中，由肿瘤细胞、成骨细胞和破骨细胞之间的多种细胞因子共同驱动了骨转移的形成，它们共同构成了溶骨性骨转移的“恶性循环”[3]：癌细胞分泌诸如甲状旁腺激素相关蛋白(Parathyroid Hormone-related Protein, PTHrP)等分子，作用于成骨细胞以调节一系列特定基因表达，这些因子的改变能够负反馈地促进破骨细胞的成熟并加速骨吸收，随即释放出沉积在骨基质中的大量细胞因子，并刺激肿瘤细胞的生长；而在另一方面，患者体内内分泌的变化[4]，如雌激素或维生素D缺乏，有助于形成促进骨转移的骨微环境。本文将综述近几年骨微环境下对于乳腺癌骨转移机制的相关研究，并综合分析骨微环境对于乳腺癌骨转移形成及发展的作用与机制。

2. 乳腺癌骨转移的分子机制

2.1. 乳腺癌肿瘤细胞的增殖和外溢[5] [6] [7]

癌细胞的特点包括维持增殖信号，躲避生长抑制因子，抵抗细胞死亡，维持复制，诱导血管生成，以及激活侵袭和转移。乳腺癌细胞在发生转移前主要经历了以下几个步骤：① 乳腺癌肿瘤细胞突破基膜，侵入细胞外基质和/或周围正常组织；② 受血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)

影响形成肿瘤新生血管, 进入脉管系统播散周身; ③ 循环肿瘤细胞, 通过结合血小板形成癌栓在脉管系统中继续存活; ④ 循环肿瘤细胞溢出脉管, 到达转移组织/器官。

2.2. 肿瘤细胞的休眠与骨内微转移灶的形成

在 1989 年, Paget [8]就提出了肿瘤转移的“种子 - 土壤假说”, 这则假说为揭露骨转移的机制提供了很大的启示, 而近几年的多方研究发现, 癌细胞与转移靶器官微环境之间确实存在非常重要的相互作用[9]。研究显示[10], 骨的内结构比较复杂, 骨髓窦状毛细血管的内皮细胞间缺少紧密连接, 且血流缓慢, 尤其干骺端红骨髓血供丰富, 其会产生特异的黏附分子能够捕获外溢的乳腺癌细胞。且在富血供的骨微环境中, 肿瘤细胞不会马上生长, 而是通过成骨细胞系的调控进入“休眠期” [11], 在成骨细胞分泌表达的白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)等多种细胞因子的参与调控下, 肿瘤细胞可长期处于休眠状态并存活于骨表面。研究发现, 正是通过这种适应性“休眠”, 肿瘤细胞得以逃避免疫清除及化疗杀伤[12]。因此, 由于骨髓细胞这样的特殊性, 就使得进入骨髓组织的肿瘤细胞易于形成微转移灶, 促进骨内微环境适宜生存, 最终形成转移克隆灶, 并进一步生长。

2.3. 骨微环境的失调与恶性循环的形成

除了癌细胞外, 恶性肿瘤的另一个复杂性在于它们包含一组被招募的、表面上正常的细胞, 通过创造“肿瘤微环境”以便于癌细胞的增殖、逃逸与远处转移[13]。正常人体中的骨骼在生理状况下, 骨的形成与吸收保持动态平衡, 这种平衡是由成骨细胞和破骨细胞以及一系列的细胞因子所共同维持。调节骨健康的系统主要是骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)、核因子 κ B 受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand, RANKL)和核因子 κ B 受体活化因子(Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B, RANK)系统, 即 OPG-RANK-RANKL 轴系统。研究表明[14], 肿瘤细胞能够顺利侵入骨组织并肆意生长的一大原因便是破坏了这一系统的稳态。肿瘤细胞通过分泌一系列细胞因子(如甲状旁腺激素相关蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子 α 等)促进成骨细胞表达 RANKL, 还可以抑制 OPG 的合成以减少 OPG 对 RANKL 的抑制, 促进了 RANKL 与破骨细胞表面 RANK 结合, 加剧破骨细胞分化成熟, 破坏骨质, 产生溶骨性骨破坏, 并释放出骨基质内的转化生长因子 β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β), 而该因子又可进一步促进肿瘤细胞产生上述细胞因子, 由此便在骨微环境内形成了“恶性循环” [15] [16] [17]。

综上所述, 乳腺癌细胞在通过一系列细胞因子的调控下完成了向骨组织的转移, 在骨微环境内此类细胞因子经由基因、蛋白、肿瘤细胞的催化, 一方面促进了乳腺癌细胞的增殖和外溢, 一方面促进其向骨组织的游走, 还会加剧肿瘤细胞在骨组织上的结合; 而到达骨组织的肿瘤细胞, 再通过休眠等手段逃避杀伤, 待骨内代谢失衡, 各类细胞因子调控失常最终形成了“恶性循环”, 达成了肿瘤生长的优势环境, 如此也就导致了乳腺癌晚期骨转移的高发。

3. 骨微环境异常加重骨转移及远处转移的风险

3.1. 内分泌治疗影响骨代谢健康

在所有乳腺癌患者中, 大部分的患者为激素受体阳性型, 这就表示雌激素的错误表达会使肿瘤细胞发生进展与转移, 崔军威[18]等通过对美国国立癌症研究所数据库(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)中乳腺癌骨转移患者的临床资料进行分析, 发现 3146 例骨转移患者中 82.7% 的患者为激素受体阳性, 其中 81.8% 为雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)阳性型乳腺癌。CSCO 等指南中认为, 激素受体阳性的乳腺癌患者, 应当首选内分泌治疗满 5 年, 并且对耐受良好者建议延长至 10 年, 可明显改

善这类患者的无病生存期(Disease-free Survival, DFS)和总生存期(Overall Survival, OS) [19]。但随着内分泌药物的使用延长, 其对人体的副作用也在逐渐受重视。在正常人体当中, 雌激素是维持女性正常骨代谢水平的一类重要激素, 它与骨组织上的雌激素受体结合后, 可以促进成骨细胞的骨形成、抑制破骨细胞的骨吸收。乳腺癌患者因为化疗、放疗、卵巢去势药物的使用使雌激素水平下降, 再加上长久的内分泌治疗抑制雌激素表达, 可使机体内的雌激素水平绝对缺乏, 导致骨代谢的异常, 加剧了骨吸收和骨流失。

而近年来不少研究[20]发现, 长期服用芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitor, AI)最常见的副反应即为骨代谢的异常所导致的骨质疏松、骨痛等一系列骨相关病变, 这也被称为芳香化酶抑制剂相关骨丢失(Aromatase Inhibitors-associated Bone Loss, AIBL), 这也导致骨质疏松成为了乳腺癌患者最常见的副反应之一。由于 AIs 具有显著的抑制雌激素水平的能力, 与女性自然生理情况下的年龄相关性卵巢衰竭相比, 可使骨质流失增加 2~4 倍。也正因此, 如果对激素敏感的乳腺癌患者进行雌激素耗竭治疗, 如 AIs, 则可进一步加重骨代谢失常的风险, 导致骨质疏松症的发生, 而随之出现的骨痛、骨折风险等现象也成为了中断后续治疗的一大影响因素。

3.2. ER α 基因多态性加剧骨代谢异常的发生

骨代谢异常是绝经后女性的常见病, 而绝经后的骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是由于女性生理性绝经后雌激素缺乏引发的骨吸收与骨形成过程失衡所致。其发生受多种环境因素的影响, 如钙的摄入、吸烟、饮酒、肥胖、运动等, 但最新研究认为遗传才是骨质疏松发生的决定性因素。Nakamura Takashi [21]等通过研究发现, 雌激素通过 ER α 介导缩短破骨细胞寿命减少骨吸收而具有骨保护作用, 在 ER α 基因敲除小鼠中, 破骨细胞寿命的延长以及类似雌激素缺乏的情况加剧了骨吸收的发生。此外, 亦有证据支持雌激素受体的调节不仅与乳腺癌的患病风险相关, 其基因单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)对骨相关生理病理过程亦产生影响。

目前已发现众多与 OP 有关的基因多态性[22], 主要有雌激素受体基因、降钙素受体基因、I 型胶原基因、骨保护素基因及多种细胞因子基因等。其中 ER α 基因多态性被证实能够直接影响体内雌激素水平, 继而影响骨代谢[23]。在 ER α 基因的 1 号内含子中, 增强子、启动子等重要调节序列的突变将会影响 ER α 的表达与功能, 因此在目前与骨代谢异常有关的 ER α 基因多态性研究中, 主要集中在其第一内含子的两个 SNP 位点上, 即 rs9340799 (即 XbaI A351G) [24]、rs2234693 (即 PvuII T397C) [25]。针对乳腺癌患者 ER α 单核苷酸多态性的研究, 殷玉莲[26]等通过对 116 名绝经期乳腺癌术后应用 AIs 的患者, 均进行 ER α 基因 rs9340799、rs2234693 位点的测序检测, 结果发现 ER α 基因 rs9340799、rs2234693 位点不同 SNP 亚型患者的骨代谢指标、骨密度情况存在显著差异, 携带有 C、G 等位基因的患者更易发生芳香化酶抑制剂相关骨丢失。可见, ER α 基因与其单核苷酸多态性可通过影响骨微环境内雌激素水平, 进而对骨代谢造成破坏, 增加了骨吸收。

3.3. 骨代谢异常加剧骨转移风险

在部分研究中发现[27], 骨质疏松症的发生及骨密度的下降, 易导致骨微环境的进一步受损及改变, 这可能与肿瘤细胞在骨组织内的定植以及骨微转移灶的形成有直接关系。在骨骼组织缺钙、缺乏维生素 D 的环境下, 甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)分泌作用增强, 诱导刺激骨骼贮藏钙的动员, 同时促进肠钙吸收, 并刺激成骨细胞表面 PTH 受体, 增加 RANKL 表达使其与破骨细胞前体的 RANK 结合诱导破骨细胞成熟, 增加骨吸收的速度。造成骨破坏的加剧, 使得骨微环境发生改变, 并催化了一系列细胞因子, 如之前所述的白细胞介素、肿瘤坏死因子等的释放; 而在骨组织受损之后, 骨基质细胞就会释放生长因子促进修复, 骨基质分泌的生长因子(如 TGF- β)会正反馈性地促进肿瘤细胞生长, 加剧骨转移

的风险。Serra [28]等通过建立小鼠模型发现拮抗 TGF- β 信号通路可提示晚期乳腺癌的治疗靶点；特异性使用 TGF- β 抑制剂可能通过阻断恶性循环来减少溶骨性骨转移的发生。

3.4. 细胞因子的改变加剧肿瘤细胞增殖及远处转移风险

多项体内实验研究发现，癌细胞的存在改变了骨骼微环境中细胞因子的正常水平，进而破坏了骨骼的稳态平衡。异常的细胞因子水平会促进乳腺癌细胞的增殖和进一步转移。白介素-1B (Interleukin-1B, IL-1B)是一种促炎细胞因子，在乳腺癌患者中其表达增加[29]，会使乳腺癌细胞更具侵袭性；进入到骨微环境内的乳腺癌循环肿瘤细胞与骨细胞在相互作用下，诱导骨微环境中 IL-1B 表达增加，能够起到促进骨微血管生成、增加破骨细胞活性以及促使上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)的作用，由此加剧了循环肿瘤细胞的侵袭性，最终造成骨转移灶的增殖及扩散。Holen 等[30]在小鼠模型中发现，IL-1B 及其受体在转移到骨的乳腺癌细胞中表达上调，而通过阻断白介素-1 受体信号可减少肿瘤增殖与血管生成。Weijie Zhang [31]等通过髓内动脉注射的方法，以模拟转移性骨肿瘤的定植，并通过生物发光成像技术追踪骨损伤后肿瘤细胞的进一步转移，该研究揭示了骨微环境在肿瘤转移过程中的重要作用，并强调了表观遗传赋予从骨病变中扩散出来的癌细胞类似于干细胞特性而发展为多器官转移，而骨损伤可增加肿瘤细胞及细胞因子的外溢并向下一靶器官转移，证明了骨微环境可促进乳腺癌细胞进一步转移并建立多器官继发转移。Sosnoski [32]等对接种乳腺癌细胞小鼠股骨内各细胞因子水平进行检测发现，促破骨细胞和血管生成细胞因子可能通过操纵骨微环境以增强癌细胞定植。

除了上述细胞因子，miRNA 的调节作用也是骨转移机制的一大重要影响因素。已有研究证实[33]，在骨质疏松症患者的骨微环境中，miRNA 已经脱离调控，血清中促骨质疏松 miRNA (miR-16、miR-21 等)的上调和抗骨质疏松 miRNA (miR-34a 等)的下调，而这些失调的 miRNA 都是促进骨转移的风险因素。

总的来说，ER α 基因多态性、骨质疏松的严重程度等因素会通过改变骨内微环境而直接影响乳腺癌患者骨转移的风险，而对于雌激素受体阳性的患者，长期服用内分泌治疗药物，尤其是芳香化酶抑制剂类药物，更是会加重骨质疏松的发生，由此可能引发骨折乃至骨转移的出现。

4. 总结与展望

随着时代与科技的进步，不少针对乳腺癌骨转移机制的相关研究都在积极开展，现代医学也已经从多种基因、蛋白等不同层面对骨转移的机制作出了一定的阐释。然而乳腺癌骨转移的过程过于复杂，涉及原始病灶、骨骼微环境、多种激素受体及生长因子等，对其机制的阐明仍然需要进一步的研究。笔者认为，对于将来的研究目标和方向，会有以下几个方面：1) 进一步以骨微环境为基础探索乳腺癌骨转移的机制，找到更精准的转移途径；2) 预防骨转移的发生并非无迹可寻，部分骨代谢，细胞因子的指标改变与骨转移息息相关，而易感性基因(如 ER α 基因)的存在亦可在早期提示骨转移发生的风险，秉持预防大于治疗的原则，应当积极探寻能够提前预测肿瘤骨转移风险的特异性标志物；3) 目前控制肿瘤生长或抑制骨吸收的治疗仍较为局限，而探讨骨微环境中细胞及细胞因子对转移病灶的关键机制，可能从另一个角度对研发针对乳腺癌骨转移的靶向治疗手段具有重要意义。

基金项目

上海市卫生健康委员会；项目编号：20204Y0167。

参考文献

- [1] Rucci, N., Sanità, P., Delle Monache, S., *et al.* (2014) Molecular Pathogenesis of Bone Metastases in Breast Cancer: Proven and Emerging Therapeutic Targets. *World Journal of Clinical Oncology*, **5**, 335-347.

- <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.335>
- [2] Ren, G., Esposito, M. and Kang, Y. (2015) Bone Metastasis and the Metastatic Niche. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, **93**, 1203-1212. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1329-4>
- [3] 许克寒, 肖建如. 骨髓微环境在骨转移瘤形成早期的作用[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(1): 37-40.
- [4] Hofbauer, L.C., Rachner, T.D., Coleman, R.E., et al. (2014) Endocrine Aspects of Bone Metastases. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 500-512. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70203-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70203-1)
- [5] 鲁光平, 殷咏梅, 周雪峰, 等. 乳腺癌骨转移机制与靶向治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 314-318.
- [6] Park, S.A., Jeong, M.S., Ha, K.T., et al. (2018) Structure and Function of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor System. *BMB Reports*, **51**, 73-78. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.2.233>
- [7] Zhang, L., Zhang, S., Yao, J., et al. (2015) Microenvironment-Induced PTEN Loss by Exosomal microRNA Primes Brain Metastasis Outgrowth. *Nature*, **527**, 100-104. <https://doi.org/10.1038/nature15376>
- [8] Akhtar, M., Haider, A., Rashid, S., et al. (2019) Paget's "Seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time Has Come. *Advances in Anatomic Pathology*, **26**, 69-74. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000219>
- [9] Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T.L., et al. (2015) Tumour Exosome Integrins Determine Organotropic Metastasis. *Nature*, **527**, 329-335.
- [10] Walker, N.D., Patel, J., Munoz, J.L., et al. (2015) The Bone Marrow Niche in Support of Breast Cancer Dormancy. *Cancer Letters*, **15**, 664-673.
- [11] Lawson, M.A., McDonald, M.M., Kovacic, N., et al. (2015) Osteoclasts Control Reactivation of Dormant Myeloma Cells by Remodelling the Endosteal Niche. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8983.
- [12] Xie, L., Sun, Z., Hong, Z., et al. (2018) Temporal and Molecular Dynamics of Human Metastatic Breast Carcinoma Cell Adhesive Interactions with Human Bone Marrow Endothelium Analyzed by Single-Cell Force Spectroscopy. *PLOS ONE*, **13**, e0204418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204418>
- [13] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [14] Rao, S., Cronin, S.J.F., Sigl, V., et al. (2018) RANKL and RANK: From Mammalian Physiology to Cancer Treatment. *Trends in Cell Biology*, **28**, 213-223. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.11.001>
- [15] 林明曦, 张剑. 乳腺癌骨转移分子机制的研究进展[J]. 肿瘤, 2019, 39(9): 767-774.
- [16] Perez-Garcia, J., Muñoz-Couselo, E. and Cortes, J. (2013) Bone Metastases: Causes, Consequences and Therapeutic Opportunities. *EJC Supplements*, **11**, 254-256. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.035>
- [17] Weilbaecher, K.N., Guise, T.A. and McCauley, L.K. (2011) Cancer to Bone: A Fatal Attraction. *Nature Reviews Cancer*, **11**, 411-425. <https://doi.org/10.1038/nrc3055>
- [18] 崔军威, 刘晓岭, 胡艺冰, 等. 乳腺癌骨转移患者临床病理特征及预后影响因素分析: 基于 SEER 数据库的回顾性研究[J]. 中华乳腺病杂志, 2020, 14(5): 274-279.
- [19] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2015) Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in Early Breast Cancer: Patient-Level Meta-Analysis of the Randomised Trials. *The Lancet*, **386**, 1341-1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
- [20] Hadji, P., Aapro, M.S., Body, J.J., et al. (2017) Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in Postmenopausal Women with Hormone Sensitive Breast Cancer: Joint Position Statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *Journal of Bone Oncology*, **7**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.03.001>
- [21] Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., et al. (2007) Estrogen Prevents Bone Loss via Estrogen Receptor Alpha and Induction of Fas Ligand in Osteoclasts. *Cell*, **130**, 811-823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.025>
- [22] 郭燕. 骨质疏松症及其相关性状易感基因定位的系统遗传学研究[D]: [博士学位论文]. 西安: 西安交通大学, 2009.
- [23] Luo, L.M., Xia, W.B., Nie, M., et al. (2014) Association of ESR1 and C6orf97 Gene Polymorphism with Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Molecular Biology Reports*, **41**, 3235-3243. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3186-6>
- [24] Van Duijnhoven, F.J., Bezemer, I.D., Peeters, P.H., et al. (2005) Polymorphisms in the Estrogen Receptor Alpha Gene and Mammographic Density. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **14**, 2655-2600. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0398>
- [25] Ioannidis, J.P., Ralston, S.H., Bennett, S.T., et al. (2004) Differential Genetic Effects of ESR1 Gene Polymorphisms on Osteoporosis Outcomes. *JAMA*, **292**, 2105-2114. <https://doi.org/10.1001/jama.292.17.2105>
- [26] 殷玉莲, 张卫红, 周悦, 等. ER α 基因单核苷酸多态性与乳腺癌应用芳香化酶抑制剂引发骨丢失的相关性研究[J].

- 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(1): 14-18.
- [27] Kraemer, B., Rothmund, R., Banys, M., *et al.* (2011) Impaired Bone Microenvironment: Correlation between Bone Density and Presence of Disseminated Tumor Cells. *Anticancer Research*, **31**, 4423-4428.
- [28] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2015) Adjuvant Bisphosphonate Treatment in Early Breast Cancer: Meta-Analyses of Individual Patient Data from Randomised Trials. *The Lancet*, **386**, 1353-1361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)
- [29] Tulotta, C., Lefley, D.V., Freeman, K., *et al.* (2019) Endogenous Production of IL1B by Breast Cancer Cells Drives Metastasis and Colonization of the Bone Microenvironment. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2769-2782. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2202>
- [30] Holen, I., Lefley, D.V., Francis, S.E., *et al.* (2016) IL-1 Drives Breast Cancer Growth and Bone Metastasis *in Vivo*. *Oncotarget*, **7**, 75571-75584. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12289>
- [31] Zhang, W., Bado, I.L., Hu, J., *et al.* (2021) The Bone Microenvironment Invigorates Metastatic Seeds for Further Dissemination. *Cell*, **184**, 2471-2486. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.011>
- [32] Sosnoski, D.M., Krishnan, V., Kraemer, W.J., *et al.* (2012) Changes in Cytokines of the Bone Microenvironment during Breast Cancer Metastasis. *International Journal of Breast Cancer*, **2012**, Article ID: 160265. <https://doi.org/10.1155/2012/160265>
- [33] Bellavia, D., Salamanna, F., Raimondi, L., *et al.* (2019) Deregulated miRNAs in Osteoporosis: Effects in Bone Metastasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 3723-3744. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03162-w>