

胆固醇代谢在乳腺癌中的研究进展

何娟, 张清媛

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:肥胖和高胆固醇血症是乳腺癌的重要危险因素。有研究显示,在乳腺癌小鼠模型中,胆固醇的主要代谢产物 27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27HC)可以刺激雌激素受体促进肿瘤的生长,还可以通过激活肝 X 受体(liver X receptor, LXR)来促进转移。27HC 可能还与乳腺癌内分泌治疗反应下降相关。全文就胆固醇代谢在乳腺癌中的研究进展作一综述。

关键词:胆固醇代谢;乳腺癌;27-羟基胆固醇;胆固醇

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)09-0775-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.09.A014

Research Progress of Cholesterol Metabolism in Breast Cancer

HE Juan, ZHANG Qing-yuan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Obesity and hypercholesterolemia are important risk factors for breast cancer. Some researches showed that 27-hydroxycholesterol (27HC), a primary metabolite of cholesterol, promotes tumor growth by activating estrogen receptor (ER) and stimulates metastasis through the activation of liver X receptor(LXR) in mouse models of breast cancer. 27HC may also be related to decreasing response of breast tumors during endocrine therapies. This paper reviews the research progress of cholesterol metabolism in breast cancer.

Key words: cholesterol metabolism; breast cancer; 27-hydroxycholesterol; cholesterol

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,并且是女性癌症死亡的首要原因^[1]。肥胖和代谢综合征是乳腺癌的重要危险因素^[2-4]。高胆固醇血症也被确定为绝经后妇女患乳腺癌的独立危险因素^[5]。由于目前全世界超重和肥胖的人数不断增加,因此确定胆固醇导致乳腺癌发病的具体机制,从而制定相关的预防和治疗策略将使很大一部分人群受益。本文就胆固醇代谢和乳腺癌的关系作一综述。

1 肥胖与乳腺癌

肥胖使绝经后妇女患 ER 阳性乳腺癌的风险显著升高^[6]。绝经后卵巢停止产生雌激素并引起循环

雌激素水平的明显降低,但奇怪的是,ER 阳性乳腺癌的发病率却随着年龄的增加而升高^[7]。Renehan 等^[8]的研究显示,肥胖所引起的循环胰岛素和胰岛素样生长因子、脂肪组织局部产生的雌激素、脂肪细胞因子和炎性细胞因子水平的增高都参与了乳腺癌的发病机制;此外,胆固醇代谢产物 27HC 是一种选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)^[9]和 LXR 激动剂^[10],它可以激活 ER 促进乳腺癌细胞的增殖^[11]。因此除了增加的胰岛素、胰岛素样生长因子、细胞因子和局部产生的雌激素,胆固醇可能也介导了肥胖对乳腺癌发病的影响。

2 胆固醇与乳腺癌

有相关研究表明,膳食胆固醇摄入与乳腺癌之间存在相关性^[5,12]。他汀类药物是一类抑制参与胆固醇

收稿日期:2015-04-23;修回日期:2015-06-08
基金项目:国家自然科学基金资助项目(81172181)
通讯作者:张清媛, E-mail:13313612989@163.com

醇合成过程的限速酶——3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A 还原酶的药物,它可以减少胆固醇的从头合成,并广泛应用于治疗高胆固醇血症。有证据显示,他汀类药物的使用与乳腺癌患者复发风险降低相关^[13,14]。此外,在 MMTV-PyMT 乳腺癌小鼠模型中,Llaverias 等^[15]已经证实了高脂肪高胆固醇饮食可以缩短肿瘤潜伏期,并促进其生长转移。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 对于脂蛋白颗粒的运输和脂质平衡是必不可少的,而喂以高脂肪高胆固醇饮食的缺乏 ApoE 小鼠与野生型小鼠相比,其体内乳腺肿瘤细胞的生长速度更快^[16]。但是由于高脂肪、高胆固醇饮食在这两个研究中都应用到了,使我们不能明确观察到胆固醇对肿瘤的具体影响。于是 Nelson 等^[11]利用 MMTV-PyMT 小鼠模型,就高胆固醇饮食 (high-cholesterol diet, HCD) 对乳腺肿瘤发病机制的影响进行了评估,发现在 HCD 组小鼠中,肿瘤形成的潜伏期缩短了,并且一旦形成便以更快的速度生长。他们还用人类 APOE3 等位基因替换小鼠的 APOE 基因,使人体内发生的高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 诱导高胆固醇血症这一过程在小鼠体内得以实现,并且发现在这种转基因小鼠中 HFD 组肿瘤生长速度更快,而使用他汀类药物可以使这一作用减弱^[11]。此外, Pelton 等^[17]发现,高脂肪高胆固醇饮食对小鼠乳腺癌细胞增殖的作用在使用肠道胆固醇吸收抑制剂后完全消失了。然而,高胆固醇血症除了与乳腺癌有关,还与其他癌症如前列腺癌^[18]、食管癌^[19]有关。

3 27HC 与乳腺癌

3.1 27HC 对乳腺癌的致病作用

Nelson 等^[11]的研究显示,在 MMTV-PyMT 模型中,分解 27HC 的酶——氧固醇 7 α -羟化酶 (CYP7B1) 的缺失,可导致小鼠血浆和肿瘤细胞内 27HC 水平的升高,并引起癌细胞潜伏期的缩短、加速生长,而 ER 拮抗剂可以扭转 27HC 的促增殖作用。Torres 等^[20]发现在 MCF7 乳腺癌细胞中,27HC 可以诱导处于细胞周期 S 期和 G₂/M 期的细胞数量增加,而这一作用可以被 ER 拮抗剂抵消。Cruz 等^[21]发现 27HC 不能改变 ER 阴性 MCF10 乳腺癌细胞的增殖或者细胞周期。对 27HC 处理过的小鼠进行基因表达评估,显

示增殖、巨噬细胞浸润、血管生成和侵袭性相关的标志物都有所升高^[11]。这些数据表明,27HC 可通过激活 ER 来促进乳腺癌细胞的生长。此外, Nelson 等^[11]还发现, HCD 与控制饮食的 MMTV-PyMT 小鼠相比,其肿瘤潜伏期更短、生长更快,但是当负责将胆固醇转化为 27HC 的酶——固醇 27-羟化酶 (sterol 27-hydroxylase, CYP27A1) 缺失时, HCD 的促增殖作用却消失了,这一现象说明胆固醇需要转化为 27HC 才能发挥对乳腺癌细胞的致病作用。

CYP7B1 在肿瘤组织的低水平表达与 luminalA 亚型乳腺癌预后不佳存在相关性^[11]。而 CYP27A1 表达水平与肿瘤分级相关,在高级别肿瘤中,肿瘤细胞及肿瘤相关巨噬细胞都高水平表达该酶^[11]。Wu 等^[22]发现,乳腺癌组织中 CYP7B1 表达水平比正常乳腺组织低。而且,与健康人群相比,肿瘤患者正常乳腺组织及肿瘤组织中 27HC 的浓度都更高一些^[22]。这表明 27HC 的代谢及受其影响的 27HC 的局部浓度对乳腺癌的病理有影响。

27HC 可以诱导趋化因子的表达,从而促进巨噬细胞向肿瘤的募集^[23],而这些巨噬细胞产生的炎性细胞因子可导致肿瘤发展。此外, Villablanca 等^[24]发现,激活树突状细胞的 LXR 可以抑制其趋化因子受体 7 的表达,从而抑制其抗肿瘤活性。因此,27HC 对乳腺癌的致病作用除了与 ER 有关,可能还与其促进巨噬细胞向肿瘤聚集以及允许癌细胞逃避宿主免疫监视相关。以上研究说明,27HC 对乳腺癌具有致病作用,可能是乳腺癌治疗的一个潜在靶点。

3.2 27HC 与乳腺癌转移

Nelson 等^[11]的研究表明,在 MMTV-PyMT 模型中,肿瘤转移性病变的数量在 CYP27A1 小鼠中是显著减少的,而在缺失 CYP7B1 的小鼠中是增加,并且给小鼠注射 27HC 越多,肿瘤转移就越多。与促进肿瘤增殖的方式不同,27HC 促进转移似乎并不涉及 ER^[11]。然而给予 LXR 激动剂却可以增加转移,但是其作用明显比 27HC 弱^[11],这说明 27HC 可能与合成的 LXR 激动剂在药理学上有所不同,也有可能 27HC 可通过除 LXR 以外的其他受体发挥促转移作用。而且 ER 阴性、LXR 阳性的 Met1 细胞经 27HC 处理后,再静脉注射到动物体内时,很容易就转移至肺^[11]。Torres 等^[20]发现,用 27HC 处理 MCF7 细胞可使其 E-钙黏蛋白和 β -连环蛋白的表达都有所减少,

从而导致其侵袭力的增加。此外,相关数据显示,27HC可诱导参与上皮—间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition,EMT)的相关基因的表达^[11],而EMT与肿瘤细胞的转移相关。这些说明,27HC可通过激活LXR来促进乳腺癌细胞转移。然而Pencheva等^[25]报道称,在黑色素瘤模型中,激活的LXR有抗转移活性。因此,LXR促进乳腺癌转移的具体机制有待进一步的研究。

3.3 27HC 相关作用方式

27HC血清水平与总胆固醇水平是密切相关的^[26]。肝脏组织高表达CYP27A1,可能是产生循环27HC的主要来源。因此,27HC也许以内分泌的方式激活靶组织中的ER。据报道,CYP27A1在巨噬细胞中呈高表达状态^[27]。而巨噬细胞条件培养基可以刺激MCF7乳腺癌细胞的增殖,当给予CYP27A1抑制剂时,其促进生长的能力被削弱了,但加入27HC又可以逆转抑制剂的作用,这表明巨噬细胞可以合成27HC^[11]。所以27HC也许可通过旁分泌的方式促进肿瘤的生长。众所周知,乳腺肿瘤相关巨噬细胞浸润与其预后不良相关^[28]。巨噬细胞可以通过多种方式促进肿瘤进展,而其中由巨噬细胞产生的27HC也可能发挥了重要作用。除了巨噬细胞,CYP27A1在肿瘤细胞自身也呈不同程度的表达,这说明27HC也许可以自分泌的方式发挥作用^[11]。所以,27HC可能通过内分泌、旁分泌或自分泌的方式来影响乳腺癌的病理进程。

3.4 27HC 与乳腺癌内分泌耐药

考虑到27HC可以激活ER从而促进乳腺癌细胞增殖,ER阳性乳腺癌细胞的生长除了与雌激素有关,可能还与27HC刺激相关。因此,SERM治疗乳腺癌可能不仅仅与它抑制女性体内残余雌激素有关,还与它抑制27HC与ER相互作用有关。有相关研究进行基因表达检测显示,27HC与他莫昔芬耐药的发展有潜在的相关性^[11]。因此,27HC可能会导致SERM的疗效降低。而肾上腺产生的雄激素需要经芳香化酶催化才能形成雌激素,故芳香化酶抑制剂在临床用于乳腺癌的内分泌治疗,但由于27HC的合成与芳香化酶无关,所以27HC可能也会导致芳香化酶抑制剂的疗效下降。说明27HC可能与乳腺癌内分泌耐药存在相关性,这为耐药的患者带来了新的希望。

4 展 望

综上所述,胆固醇的代谢产物27HC与肥胖/胆固醇和乳腺癌密切相关,鉴于目前肥胖很普遍,这个发现具有重要意义。27HC在乳腺癌的发生、发展中发挥着重要作用,这为乳腺癌的预防、判断预后、个体化治疗提供了理论基础。此外,以27HC为靶点开发新的抗肿瘤药物将为乳腺癌患者提供新的治疗方向,并为内分泌耐药患者带来福音。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87–108.
- [2] Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk[J]. Lancet Oncol, 2002, 3(9): 565–574.
- [3] Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(12): 1240–1243.
- [4] Agnoli C, Grioni S, Sieri S, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multi-centre Italian cohort[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128891.
- [5] Kitahara CM, Berrington de González A, Freedman ND, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(12): 1592–1598.
- [6] Vrieling A, Buck K, Kaaks R, et al. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(3): 641–649.
- [7] Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 28–34.
- [8] Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms [J]. Arch Physiol Biochem, 2008, 114(1): 71–83.
- [9] DuSell CD, Nelson ER, Wang X, et al. The endogenous selective estrogen receptor modulator 27-hydroxycholesterol is a negative regulator of bone homeostasis [J]. Endocrinology, 2010, 151(8): 3675–3685.
- [10] Nelson ER, DuSell CD, Wang X, et al. The oxysterol, 27-hydroxycholesterol, links cholesterol metabolism to bone homeostasis through its actions on the estrogen and liver X receptors[J]. Endocrinology, 2011, 152(12): 4691–4705.
- [11] Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS, et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer

- pathophysiology[J]. Science, 2013, 342(6162): 1094–1098.
- [12] Ronco AL, De Stéfani E, Stoll M. Hormonal and metabolic modulation through nutrition; towards a primary prevention of breast cancer[J]. Breast, 2010, 19(5): 322–332.
- [13] Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk; a Danish nationwide prospective cohort study [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(19): 1461–1468.
- [14] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality [J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1792–1802.
- [15] Llaverias G, Danilo C, Mercier I, et al. Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer[J]. Am J Pathol, 2011, 178(1): 402–412.
- [16] Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model [J]. Oncogene, 2013, 32(8): 961–967.
- [17] Pelton K, Coticchia CM, Curatolo AS, et al. Hypercholesterolemia induces angiogenesis and accelerates growth of breast tumors in vivo[J]. Am J Pathol, 2014, 184(7): 2099–2110.
- [18] de Boussac H, Pommier AJ, Dufour J, et al. LXR, prostate cancer and cholesterol; the Good, the Bad and the Ugly[J]. Am J Cancer Res, 2013, 3(1): 58–69.
- [19] Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al. Dietary cholesterol intake and cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23(2): 491–500.
- [20] Torres CG, Ramírez ME, Cruz P, et al. 27-hydroxycholesterol induces the transition of MCF7 cells into a mesenchymal phenotype[J]. Oncol Rep, 2011, 26(2): 389–397.
- [21] Cruz P, Torres C, Ramírez ME, et al. Proliferation of human mammary cancer cells exposed to 27-hydroxycholesterol[J]. Exp Ther Med, 2010, 1(3): 531–536.
- [22] Wu Q, Ishikawa T, Sirianni R, et al. 27-Hydroxycholesterol promotes cell-autonomous, ER-positive breast cancer growth[J]. Cell Rep, 2013, 5(3): 637–645.
- [23] Kim SM, Lee SA, Kim BY, et al. 27-Hydroxycholesterol induces recruitment of monocytic cells by enhancing CCL2 production [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 442(3–4): 159–164.
- [24] Villablanca EJ, Raccosta L, Zhou D, et al. Tumor-mediated liver X receptor- α activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens anti-tumor responses[J]. Nat Med, 2010, 16(1): 98–105.
- [25] Pencheva N, Buss CG, Posada J, et al. Broad-spectrum therapeutic suppression of metastatic melanoma through nuclear hormone receptor activation[J]. Cell, 2014, 156(5): 986–1001.
- [26] Karuna R, Holleboom AG, Motazacker MM, et al. Plasma levels of 27-hydroxycholesterol in humans and mice with monogenic disturbances of high density lipoprotein metabolism[J]. Atherosclerosis, 2011, 214(2): 448–455.
- [27] Hansson M, Ellis E, Hunt MC, et al. Marked induction of sterol 27-hydroxylase activity and mRNA levels during differentiation of human cultured monocytes into macrophages[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1593(2–3): 283–289.
- [28] Sica A, Larghi P, Mancino A, et al. Macrophage polarization in tumour progression[J]. Semin Cancer Biol, 2008, 18(5): 349–355.

浙江省医学继续教育项目“肿瘤麻醉与镇痛管理”学习班

浙江省医学继续教育项目“肿瘤麻醉与镇痛管理”学习班将于2015年10月16日~18日在杭州举行,浙江省肿瘤医院主办,肿瘤学杂志社承办。针对肿瘤手术麻醉围手术期管理、特殊肿瘤手术管理、规范化癌痛评估与滴定、微创癌性疼痛治疗与管理,以及外科快速康复等热点问题展开讨论,拟邀请省内外著名专家、教授作专题讲座。学员经考试合格授予省级继续教育I类学分6分。

联系人:方军 13606617457 E-mail:fangjun477@zjcc.org.cn

地址:杭州市拱墅区半山桥广济路38号(310022) 浙江省肿瘤医院麻醉科