

# 甲状旁腺激素相关蛋白调控乳腺发育和乳腺癌骨转移的研究进展

郭鱼波<sup>1</sup>, 樊英怡<sup>1</sup>, 裴晓华<sup>2</sup>

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 2. 北京市房山区中医医院, 北京 102488)

**摘要:** 甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP), 又称甲状旁腺激素类似激素(parathyroid hormone-like hormone, PTHLH), 表达于乳腺肌上皮细胞和管腔上皮细胞, 是乳腺发育和生物学行为所必需的。该文综述了 PTHrP 对乳腺发育的影响, PTHrP 在早期乳腺癌和乳腺癌骨转移中的不同作用, 以及中医药对 PTHrP 的调控, 可为临床治疗乳腺癌骨转移提供新思路。

**关键词:** 甲状旁腺激素相关蛋白; 乳腺发育; 乳腺癌; 骨转移; 中医药

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2020)09-0701-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.09.A011

## Research Progress of Parathyroid Hormone-related Protein in Regulating Breast Development and Bone Metastasis of Breast Cancer

GUO Yu-bo<sup>1</sup>, FAN Ying-yi<sup>1</sup>, PEI Xiao-hua<sup>2</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China; 2. Fangshan Traditional Medical Hospital of Beijing, Beijing 102488, China)

**Abstract:** Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), also known as parathyroid hormone like hormone (PTHLH), is expressed in mammary basal/myoepithelial cells and luminal cells, which is necessary for normal mammary gland development and biology function. This article reviews the impact of PTHrP on mammary development, the different effects on early breast cancer and bone metastasis of breast cancer. The article also summarizes the regulation of traditional Chinese medicine on PTHrP, which may provide insight for clinical treatment of bone metastasis of breast cancer.

**Key words:** parathyroid hormone-related protein(PTHrP); mammary gland development; breast cancer; bone metastasis; traditional Chinese medicine

甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP), 又称甲状旁腺激素类似激素(parathyroid hormone-like hormone, PTHLH), 早在 20 世纪 80 年代被证实是一种导致恶性肿瘤体液性高钙血症(humoral hypercalcemia of malignancy, HHM)的肿瘤分泌因子。近年来, 越来越多证据表明 PTHrP 可表达于多种正常的成人和胎儿组织, 包括软骨、心、肾、毛囊、胎盘、乳房、肺等, 通过与细胞表面相应

的受体结合, 发挥内分泌、旁分泌或自分泌作用<sup>[1-2]</sup>。PTHrP 在乳腺肌上皮细胞和管腔上皮细胞中表达, 是小鼠和人类的乳腺发育和生物学所必需的<sup>[3]</sup>, 也在调节哺乳期血钙和骨钙的动态平衡中起着重要作用<sup>[4]</sup>。虽然妊娠时 PTHrP 在乳腺的表达水平较低, 但是哺乳期时, 因血清催乳素的升高, 乳腺 PTHrP 水平也急剧升高, 可分泌大量 PTHrP 到乳汁及血液循环中<sup>[5]</sup>。此外, 据报道, 60% 的原发性乳腺癌和 90% 的骨转移患者通过免疫组织化学检测到 PTHrP 阳性, 患有高钙血症乳腺癌转移性骨病的患者血浆 PTHrP 水平也明显升高<sup>[6]</sup>。本文综述了 PTHrP 对乳腺正常发育及乳腺癌骨转移的影响。

收稿日期: 2020-01-06; 修回日期: 2020-03-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774319); 国家自然科学基金地区科学基金项目(81560775); 北京市自然科学基金面上项目(7182098); 国家留学基金资助

通信作者: 裴晓华, E-mail: Pxx\_127@163.com

## 1 PTH、PTHrP、PTH/PTHrP 受体

甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)是由甲状旁腺产生的一种 84 个氨基酸的多肽(Figure 1),是哺乳动物出生后生命中矿物离子稳态的主要调节因子。PTH 作用的两个主要靶器官是肾和骨<sup>[7]</sup>。在肾脏,PTH 作用于两个部位:在近端小管中,PTH 激活 1- $\alpha$  羟化酶,该酶负责羟基化 25-羟基维生素 D,并通过阻断钠依赖性磷酸盐协同转运,抑制磷酸盐重吸收;在远端小管中,它刺激钙对电化学梯度的吸收。在骨,PTH 抑制成骨细胞的促骨生长活性,诱导破骨细胞重新吸收骨,并向血液中释放钙。因此,增加血清 PTH 的主要生理后果是血清钙增加,血清磷酸盐减少和循环 1,25-二羟基维生素 D3 增加<sup>[8]</sup>。

PTHrP 是一种与 PTH 相关的肽生长因子,是一种多功能细胞因子,最初被发现是引起 HHM 的原因;之后发现,PTHrP 在体内广泛表达<sup>[9]</sup>,而 PTH 几乎完全由甲状旁腺分泌;此外,与 PTH 不同,PTHrP 合成不受血清钙的调节,并且健康成人中 PTHrP 的循环水平非常低,而是作为自分泌或旁分泌因子影响乳腺的生长和分化<sup>[10-12]</sup>。PTHrP 由 12 号染色体短臂的单基因编码,编码 PTHrP 的 cDNA 主要包括 9 个外显子、7 个内含子、3 个启动子,且可变剪接产生许多不同的 mRNA 种类。经剪接后,C 末端产生三种同型的剪接异变体,氨基酸长度分别为 1~139,1~173 和 1~141<sup>[13]</sup>(Figure 1)。PTHrP1~36 由多种细胞类型分泌,PTHrP 的氨基末端由角质形成细胞和乳腺上皮细胞分泌,多在癌症患者或哺乳期间发挥功能,中段包括氨基酸 38~94,38~95 和 38~101,C-末端片段由氨基酸 107~138 和 109~138 组成<sup>[14]</sup>。PTH1~34 和 PTHrP1~36 在它们的前 13 个氨基酸中高度同源,有 8 个氨基酸序列相同,并且都显示出它们以相同的亲和力结合并激活一种常见的 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,称为 1 型 PTH/PTHrP 受体(PTHr1)。PTHrP 是正常胚胎乳腺上皮细胞的产物,PTHr1 存在于位于胚胎表皮下的未成熟间充质细胞上。在哺乳动物发育中,PTHrP/PTHr1 是软骨内骨形成过程中软骨细胞分化的关键调节因子;同时,PTHrP/PTHr1 也可以通过调控上皮细胞一间

质细胞的相互作用,参与上皮器官的形成,如皮肤、乳腺和牙齿等<sup>[15]</sup>。

PTH/PTHrP 受体与配体结合后,可通过  $G_{\alpha s}$  激活腺苷酸环化酶(AC),和通过  $G_{\alpha q/11}$  激活磷脂酶  $C\beta$ (PLC- $\beta$ )。激活的 AC 然后刺激形成 3,5-腺苷-磷酸(cAMP),其反过来激活蛋白激酶 A(PKA)。活化的 PLC 刺激二酰基甘油(DAG)和 1,4,5-肌醇形成三磷酸盐(IP3);反过来,DAG 激活蛋白激酶 C(PKC),并产生 IP3 导致细胞内游离钙的增加<sup>[16]</sup>。PTHr1 也可以通过调节钙通道刺激细胞外钙的流入,当肿瘤来源的 PTHrP 进入血液循环,并刺激在骨骼和肾脏中的 PTH/PTHrP 受体,可导致高钙血症的形成<sup>[17]</sup>。此外,PTHrP 可以上调乳腺间充质中 BMP 受体 1A 的表达,增强乳腺间充质对 BMP4 信号的敏感性,促进乳腺芽的生长;同时,BMP4 能治疗 PTHrP(-/-)乳腺芽的生长<sup>[18]</sup>。PTHrP 还能介导 Eda/NF- $\kappa$ B 通路,促进乳腺导管分支形态的形成<sup>[19]</sup>。此外,EGF 和 PKC 信号的激活也能上调乳腺上皮细胞中 PTHrP 的表达,调控乳腺发育<sup>[20]</sup>。

## 2 乳腺的生理发育过程

乳腺是一种分支上皮,包含外层的基底/肌上皮细胞(basal/myoepithelial cells,BCs)和内层的腔上皮细胞(luminal epithelial cells,LC)。LC 可以细分为雌

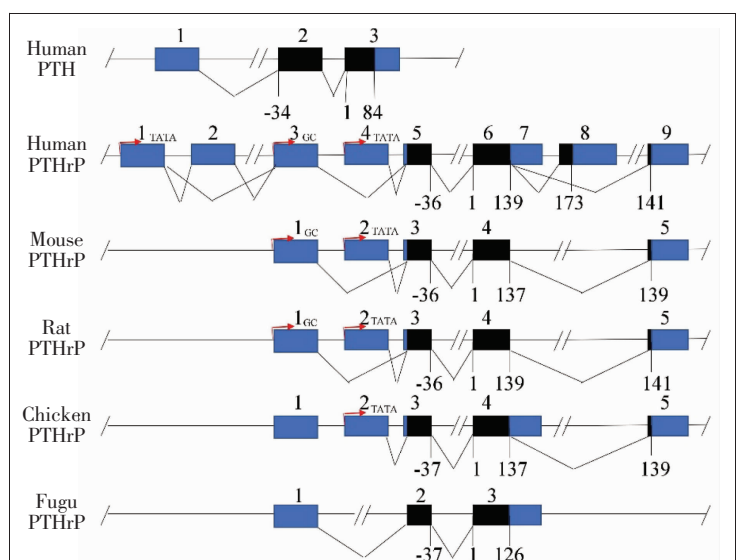


Figure 1 Structure of PTH and PTHrP<sup>[13]</sup>

激素受体(estrogen receptor,ER)阳性和 ER 阴性导管细胞,以及产生乳汁的腺泡细胞。乳腺形态可分为以下阶段,出生前形成基本的导管系统;青春期由于激素的影响,使乳腺导管分支形态发生,远离乳头并穿过脂肪基质,最终充满了整个脂肪垫,形成成熟的导管系统<sup>[21]</sup>;怀孕期乳腺腺泡结构形成;哺乳期乳腺的泌乳系统分化形成;断奶后,腺泡结构退化,为下次怀孕做准备<sup>[22]</sup>。在小鼠,乳腺来自胚胎第 10.5d 的外胚层;到第 13d,乳腺基板内陷形成上皮胚芽,并继续发芽直到第 16d 时开始分支。到第 18.5d,乳腺上皮形成了基本的导管结构。从第 18.5d 开始,乳腺与体型成比例地增长,直至青春期时雌激素刺激乳腺快速生长并进一步分支。在怀孕和哺乳期间,乳腺进一步发展并分化成产奶细胞的腺泡 LC。在哺乳期结束时,乳腺退出并回到原处,为再次妊娠乳腺所需经历的新的生长周期做准备<sup>[23]</sup>。

### 3 PTHrP 对乳腺发育的影响

#### 3.1 PTHrP 作用于上皮细胞可直接影响乳腺发育

PTHrP 是当乳腺上皮芽开始凹陷侵入间充质时,由乳腺上皮芽表达的一种分子,是小鼠胚胎乳腺形态形成的关键调节因子。PTHrP 也在青春期乳腺导管末端芽(terminal end bud,TEB)外周的上皮细胞中表达,当 PTHrP 的启动子角蛋白 14(K14)在上皮细胞和肌上皮细胞中过表达时,PTHrP 在基质细胞中以旁分泌方式起作用,通过增加乳腺导管末端芽上皮细胞的凋亡率,阻断雌激素刺激增殖和抑制细胞凋亡的能力,以减缓青春期间导管伸长的速率,并使导管系统的分支形态发生严重缺陷<sup>[24]</sup>。PTHrP 在管腔上皮细胞和肌上皮细胞中过度表达时会损害乳腺导管的发育,可作为雌激素对乳腺导管末端芽作用的内源性负调节剂<sup>[25]</sup>。可见,PTHrP 可通过作用于上皮细胞直接影响乳腺发育。

#### 3.2 PTHrP 作用于间充质细胞可间接影响乳腺发育

从基板阶段到出生,PTHrP 基因主要表达于乳腺肌上皮细胞和管腔上皮细胞,而 PTH 受体 1(PTHrP1)基因在皮下间充质中广泛表达,包括致密的乳腺胚芽周围的间充质。PTHrP 是胚胎乳腺的初始导管系统正常生长所必需的。至发育第 15~16d 左右,乳腺芽从表皮发芽,向下朝正在发育的乳腺脂

肪垫延伸。如果 PTHrP 或 PTHrP1 基因缺失,尽管存在乳腺脂肪垫,但乳腺芽的生长将被阻止,只能形成皮肤的简单内陷,无法形成导管系统<sup>[26]</sup>;当 PTHrP 缺乏时,间充质细胞在乳腺上皮芽周围凝结,上皮细胞失去腺体特性,没有导管形成,呈现表皮功能,经历鳞状分化而形态改变;此外,当 PTHrP 缺乏时,也可能导致性别二态性的丧失,因为来源于上皮细胞的 PTHrP 是诱导乳腺间充质中雄激素受体(androgen receptor,AR)表达所必需的。发育第 13d,胎儿睾丸开始将雄激素释放到血液循环中;至发育第 14d,其在乳腺间充质中表达的 AR 的作用变得明显,可促使连接乳腺胚芽与上层表皮的茎周围的间充质细胞凝聚,使乳腺上皮细胞发生变薄、凋亡,从而使乳腺胚芽的茎被阻断,因此,雄性小鼠无法形成乳腺导管和乳头,而上皮细胞分泌的 PTHrP 对于茎的破坏是至关重要的。正常乳腺胚芽的间充质细胞形态细长,且以同心圆的方式密集围绕在上皮芽周围;而在 PTHrP-/-和 PTHrP1-/-的胚胎中,乳腺上皮芽周围的间充质细胞层减少、形态改变,仅以同心方向松散排列,且位于间充质细胞中的 AR 表达量可明显减少,从而丧失性别二态性<sup>[27]</sup>。与此同时,PTHrP 信号也是乳腺间充质诱导表皮形成乳头所必需的。经 PTHrP 和 PTHrP1 敲除的小鼠无乳头;而当 PTHrP 在表皮中过度表达时,胚胎的腹侧真皮转化为乳腺间充质,整个腹侧表皮变成乳头皮肤。可见,PTHrP 对于乳腺间充质的充分分化是必需的,而乳腺间质又可保持上皮特性,促进乳腺芽和乳头的形成,抑制男性乳腺的形成<sup>[28-29]</sup>。这些研究表明,上皮细胞与间充质细胞在乳腺芽形成中对话的重要性,并显示了 PTHrP 作为上皮信号对形成原发间充质特性的重要性,从而通过作用于间充质细胞间接影响乳腺发育。

### 4 PTHrP 与高钙血症

钙敏感受体(CaR)是一种 G 蛋白偶联的细胞表面受体,可以结合细胞外钙离子,使细胞外钙浓度发生变化。在甲状旁腺中,CaR 可调节 PTH 的分泌,从而影响细胞外钙的变化;在肾脏中,可调节肾小管对钙的吸收;参与骨转换的调节,影响肾产生的 1,25-二羟基维生素 D 和胃肠钙的吸收<sup>[30]</sup>;在乳腺,CaR 表达于正常的乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞,它是全



身钙代谢的主要调节因子。在哺乳期,乳腺上皮细胞中 CaR 的活化,可下调乳汁和血液循环中 PTHrP 的水平,并增加钙转运到乳汁中<sup>[31]</sup>;相反,在乳腺癌细胞中,当破骨细胞进行骨吸收时储存在骨中的  $\text{Ca}^{2+}$  从骨中释放,和 CaR 受体结合,可刺激乳腺癌细胞产生破骨细胞的强力趋化因子 PTHrP,上调 PTHrP 的表达,促进乳腺癌溶骨性骨转移的形成<sup>[32-33]</sup>。此外,当乳腺癌患者产生的肿瘤性分泌因子 PTHrP 进入血液循环并刺激骨和肾中的 PTH/PTHrP 受体时,多会出现 HHM。当 PTHrP 达到或超过类似 PTH 作用的阈值浓度时,它可通过刺激远端肾小管中的钙重吸收和骨转换来模拟 PTH 的作用,促进骨吸收,降低钙排泄来升高血浆钙,影响钙稳态。因此,HHM 的治疗虽然可以暂时使用抗高血钙的方法来治疗,但仍需要手术、放疗或化疗,以治疗 PTHrP 产生的肿瘤,并辅助使用双膦酸盐,防止破骨细胞的骨吸收和过度释放骨钙进入血液循环<sup>[34]</sup>。

## 5 PTHrP 与乳腺癌骨转移

乳腺癌细胞分泌的 PTHrP 可通过诱导成骨细胞分泌的核因子  $\kappa\text{B}$  受体活化因子配体(RANKL)的表达,减少骨保护素(OPG)的表达,调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路,增加破骨细胞骨吸收活性,促进溶骨性骨吸收破坏,有助于乳腺癌骨转移的发生<sup>[35-37]</sup>。肿瘤来源的 PTHrP 还能通过诱导成骨细胞和骨细胞分泌血管生长因子 CCL2(MCP-1)和/或炎性细胞因子 IL-6、TNF、IL-1 $\alpha$  来调节骨微环境,这反过来又介导骨髓细胞的扩散,如巨噬细胞和髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),被募集到肿瘤部位,有助于肿瘤血管生成和骨转移的发生<sup>[38]</sup>。PTHrP 基因多态性与乳腺癌风险相关,在 HER-2/neu 阳性乳腺原位癌患者中 PTHrP 阳性的比例,明显高于浸润型乳腺癌患者,且预后更好。PTHrP 在早期乳腺癌中具有保护作用,可以预防肿瘤进展,缺失后则可能会加速乳腺肿瘤的发生<sup>[39]</sup>。然而,乳腺癌晚期癌细胞分泌的 PTHrP 可以通过激活 PTHR1 增强破骨细胞活性,促进骨吸收,促进乳腺癌溶骨性骨转移的形成<sup>[40]</sup>。60%的高钙血症和溶骨性骨转移患者 PTHrP 血浆水平升高,且骨骼转移灶 PTHrP 的表达率高于非骨骼转移灶,PTHrP 可能会促进骨骼中的

乳腺癌细胞生长<sup>[41]</sup>。李玉璞等<sup>[42]</sup>研究发现,给予乳腺癌小鼠每日腹腔注射 PTHrP1-34(400 $\mu\text{g/kg}$ ),可加速乳腺癌的骨转移,引起溶骨性骨吸收,同时骨吸收释放的因子反过来又可促进肿瘤的生长。史周印等<sup>[43]</sup>选取乳腺癌患者 87 例,根据核素骨显像结果分为骨转移组 40 例和无骨转移组 47 例,研究发现骨唾液蛋白(BSP)和 PTHrP 在骨转移组的阳性表达均明显高于无骨转移组,BSP 和 PTHrP 的高表达可作为早期预测乳腺癌骨转移的良好标志。因此,PTHrP 可作为乳腺癌预后及治疗疗效的指标之一。

## 6 中医药可通过降低 PTHrP 的表达,抑制乳腺癌骨转移

PTHrP 是破骨细胞活性的主要介导因子之一,可促进乳腺癌骨转移的形成<sup>[44-46]</sup>。乳腺癌骨转移属中医“骨蚀”“骨瘤”“骨痿疮”“骨痹”“骨疽”等范畴。在中医理论中,肾主骨生髓,乳腺癌骨转移病位在肾,病机为肾阳亏虚,本虚标实,治疗当以温肾为主<sup>[47]</sup>。据报道,利用白术附子汤、附子—白术药对及补骨脂—蛇床子药对干预乳腺癌骨转移模型裸鼠,研究发现其均可通过下调肿瘤转移灶破骨因子 PTHrP 和 M-CSF 基因和蛋白的表达,延长乳腺癌骨转移裸鼠的生存期,降低骨转移灶中破骨细胞的活性<sup>[48-49]</sup>。李琼等<sup>[50]</sup>研究发现,补骨脂、蛇床子及其主要成分构成的单体能通过降低肿瘤转移灶 PTHrP 和 RANKL 的表达,升高 OPG 的表达,抑制乳腺癌骨转移。田莎等<sup>[51]</sup>研究结果显示,阳和汤可通过下调乳腺癌骨转移裸鼠血清 PTHrP、RANKL 的含量,增加 OPG 的含量,抑制乳腺癌骨转移。夏克春等<sup>[52]</sup>利用马钱子碱经皮给药,能明显抑制乳腺癌骨转移裸鼠肿瘤的生长,减轻骨质破坏,其作用机制可能是通过下调肿瘤组织中 VEGF、COX-2 和 PTHrP 的表达。此外,当发生溶骨性骨破坏时,骨基质中大量 TGF- $\beta$  被释放,TGF- $\beta$  可通过 SMAD 通路和 MAPK 通路刺激乳腺癌细胞分泌 PTHrP,加速骨吸收,促进骨质溶解,从而形成溶骨性骨转移—骨吸收的恶性循环<sup>[53-54]</sup>。临床研究也发现,乳腺癌肿瘤组织 PTHrP 和 TGF- $\beta$  的表达均与乳腺癌的进展呈正相关,可以作为乳腺癌患者预后的检测指标<sup>[55-56]</sup>。程旭锋等<sup>[57-58]</sup>研究发现,附子—白术药对可通过上调肿瘤转移灶 Smad4 蛋白

表达,下调 TGF- $\beta$ 1、Smad3、Gli2 和 PTHrP 蛋白表达,调控 TGF- $\beta$ 1/Smads/Gli2/PTHrP 信号通路,延长乳腺癌骨转移裸鼠生存期,减轻骨转移溶骨性损伤。王俊涛等<sup>[59]</sup>研究结果显示益肾化痰方能够有效改善乳腺癌骨转移患者血液 PTHrP、FGF- $\beta$ 、BSP 水平,抑制骨破坏,改善骨转移症状,并降低放化疗不良反应的发生率。以上基础和临床研究表明,采用温补肾阳、调摄冲任、化痰散结等功效的中药,可以下调 PTHrP 的表达,降低破骨细胞活性,阻断溶骨性骨转移—骨吸收循环,抑制乳腺癌骨转移,并降低放化疗产生的不良反应。

## 7 小 结

PTHrP 对乳腺的发育及乳腺癌骨转移的发生均具有重要意义。PTHrP 可能通过不同受体、不同微环境、不同信号通路分子之间的相互作用,在乳腺的生理和病理进程中充当不同的角色。但是,PTHrP 对于乳腺的作用是“朋友”或是“敌人”,目前尚不能得出明确结论;此外,肿瘤细胞分泌的 PTHrP 对乳腺癌骨转移预后的影响及具体作用机制尚有待进一步研究。中医药可以降低乳腺癌骨转移裸鼠肿瘤组织中 PTHrP 的表达,延长其生存期,为临床抗乳腺癌骨转移提供了新的治疗途径和药物。

## 参考文献:

- [1] Wysolmerski JJ, Philbrick WM, Dunbar ME, et al. Rescue of the parathyroid hormone-related protein knockout mouse demonstrates that parathyroid hormone-related protein is essential for mammary gland development [J]. *Development*, 1998, 125(7): 1285–1294.
- [2] Li YP, Ji H, Rong HQ. Study progress of PTHrP and osteolytic bone metastasis of breast cancer [J]. *Medical Recapitulate*, 2008, 14(12): 1807–1809. [李玉璞, 季虹, 荣海钦. PTHrP 与乳腺癌溶骨性骨转移的研究进展 [J]. *医学综述*, 2008, 14(12): 1807–1809.]
- [3] Tran TH, Utama FE, Sato T, et al. Loss of nuclear localized parathyroid hormone-related protein in primary breast cancer predicts poor clinical outcome and correlates with suppressed Stat5 signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6355–6366.
- [4] Zheng HL, Liu XM, Yu Q, et al. Construction of recombinant adenoviruses carrying the optimal shRNA template against goat PTHrP and successful suppression of PTHrP expression in mammary epithelial cells [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(3): 3363–3374.
- [5] Thiede MA. Parathyroid hormone-related protein: a regulated calcium-mobilizing product of the mammary gland [J]. *J Dairy Sci*, 1994, 77(7): 1952–1963.
- [6] McCauley LK, Martin TJ. Twenty-five years of PTHrP progress: from cancer hormone to multifunctional cytokine [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1231–1239.
- [7] Nikitovic D, Kavasi RM, Berdiaki A, et al. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide regulate osteosarcoma cell functions: Focus on the extracellular matrix [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 1787–1792.
- [8] Elli FM, Pereda A, Linglart A, et al. Parathyroid hormone resistance syndromes—Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs) [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(6): 941–954.
- [9] Ansari N, Ho PW, Crimeen-Irwin B, et al. Autocrine and paracrine regulation of the murine skeleton by osteocyte-derived parathyroid hormone-related protein [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(1): 137–153.
- [10] Dunbar ME, Young P, Zhang JP, et al. Stromal cells are critical targets in the regulation of mammary ductal morphogenesis by parathyroid hormone-related protein [J]. *Dev Biol*, 1998, 203(1): 75–89.
- [11] Wojcik SF, Capen CC, Rosol TJ. Expression of PTHrP and the PTH/PTHrP receptor in purified alveolar epithelial cells, myoepithelial cells, and stromal fibroblasts derived from the lactating rat mammary gland [J]. *Exp Cell Res*, 1999, 248(2): 415–422.
- [12] Sopel M, Lis A. Coexpression of PTHrP and PTH/PTHrP receptor in a myoepithelial cell line derived from normal human breast [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2000, 38(2): 65–69.
- [13] Zhang R, Li J, Assaker G, et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): an emerging target in cancer progression and metastasis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1164: 161–178.
- [14] Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 2947–2956.
- [15] Foley J, Dann P, Hong J, et al. Parathyroid hormone-related protein maintains mammary epithelial fate and triggers nipple skin differentiation during embryonic breast development [J]. *Development*, 2001, 128(4): 513–525.
- [16] Chen MX, Li L. Expression and significance of PTHrP in breast cancer and bone metastasis [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2013, 21(2): 285–287. [陈明霞, 李蕾. PTHrP 在乳腺癌及其骨转移中的表达及意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2): 285–287.]
- [17] Schipani E, Provot S. PTHrP, PTH, and the PTH/PTHrP receptor in endochondral bone development [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2003, 69(4): 352–362.
- [18] Hens JR, Dann P, Zhang JP, et al. BMP4 and PTHrP interact to stimulate ductal outgrowth during embryonic mammary development and to inhibit hair follicle induction [J].

- Development, 2007, 134(6):1221-1230.
- [19] Voutilainen M, Lindfors PH, Lefebvre S, et al. Ectodysplasin regulates hormone-independent mammary ductal morphogenesis via NF-kappaB[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(15):5744-5749.
  - [20] Ferrari SL, Rizzoli R, Bonjour JP. Effects of epidermal growth factor on parathyroid hormone-related protein production by mammary epithelial cells [J]. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(5):639-644.
  - [21] Hens JR, Wysolmerski JJ. Key stages of mammary gland development; molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(5):220-224.
  - [22] Boras-Granic K, VanHouten J, Hiremath M, et al. Parathyroid hormone-related protein is not required for normal ductal or alveolar development in the post-natal mammary gland[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27278.
  - [23] Wuidart A, Sifrim A, Fioramonti M, et al. Early lineage segregation of multipotent embryonic mammary gland progenitors[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(6):666-676.
  - [24] Wysolmerski JJ, McCaughern-Carucci JF, Daifotis AG, et al. Overexpression of parathyroid hormone-related protein or parathyroid hormone in transgenic mice impairs branching morphogenesis during mammary gland development [J]. *Development*, 1995, 121(11):3539-3547.
  - [25] Dunbar ME, Dann P, Brown CW, et al. Temporally regulated overexpression of parathyroid hormone-related protein in the mammary gland reveals distinct fetal and pubertal phenotypes[J]. *J Endocrinol*, 2001, 171(3):403-416.
  - [26] Kobayashi T, Kronenberg HM, Foley J. Reduced expression of the PTH/PTHrP receptor during development of the mammary gland influences the function of the nipple during lactation[J]. *Dev Dyn*, 2005, 233(3):794-803.
  - [27] Boras-Granic K, Dann P, Vanhouten J, et al. Deletion of the nuclear localization sequences and C-terminus of PTHrP impairs embryonic mammary development but also inhibits PTHrP production[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e90418.
  - [28] Cowin P, Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(6):a003251.
  - [29] Hiremath M, Wysolmerski J. Parathyroid hormone-related protein specifies the mammary mesenchyme and regulates embryonic mammary development [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2013, 18(2):171-177.
  - [30] VanHouten J, Dann P, McGeoch G, et al. The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(4):598-608.
  - [31] Ardeshirpour L, Dann P, Pollak M, et al. The calcium-sensing receptor regulates PTHrP production and calcium transport in the lactating mammary gland [J]. *Bone*, 2006, 38(6):787-793.
  - [32] Vanhouten JN, Wysolmerski JJ. The calcium-sensing receptor in the breast [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(3):403-414.
  - [33] Gong YJ, Wang J. The relationship between bone microenvironment and tumor metastasis[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2007, 28(1):163-164. [龚应静, 王捷. 骨微环境与肿瘤溶散性转移的关系 [J]. *广东医学*, 2007, 28(1):163-164.]
  - [34] Wright LE, Guise TA. The role of PTHrP in skeletal metastases and hypercalcemia of malignancy [J]. *Clinic Rev Bone Miner Metab*, 2014, 12:119-129.
  - [35] Mamillapalli R, VanHouten J, Zawalich W, et al. Switching of G-protein usage by the calcium-sensing receptor reverses its effect on parathyroid hormone-related protein secretion in normal versus malignant breast cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(36):24435-24447.
  - [36] Wang FL, Ling LJ, Liu XA, et al. Research progress of osteolytic bone metastasis in breast cancer [J]. *International Journal of Surgery*, 2006, 33(3):216-219. [王凤良, 凌立君, 刘晓安, 等. 乳腺癌溶骨性骨转移机制的研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2006, 33(3):216-219.]
  - [37] Gong XX, Xu L, Sun YJ. Research progress of bone metastasis targeting mechanism in breast cancer[J]. *Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis*, 2010, 22(1):78-80. [龚晓璇, 徐露, 孙玉洁. 乳腺癌骨转移靶向性机制研究进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 2010, 22(1):78-80.]
  - [38] Soki FN, Park SI, McCauley LK. The multifaceted actions of PTHrP in skeletal metastasis [J]. *Future Oncol*, 2012, 8(7):803-817.
  - [39] Fleming NI, Trivett MK, George J, et al. Parathyroid hormone-related protein protects against mammary tumor emergence and is associated with monocyte infiltration in ductal carcinoma in situ [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18):7473-7479.
  - [40] Martin TJ, Johnson RW. Multiple actions of parathyroid hormone-related protein in breast cancer bone metastasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2019. doi:10.1111/bph.14709.
  - [41] Rankin W, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia[J]. *Cancer*, 1997, 80(8 Suppl):1564-1571.
  - [42] Li YP, Ji H, Rong HQ, et al. Effects of PTHrP 1-34 on bone metabolism and biomechanics in mice with breast cancer [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2009, 15(2):87-91. [李玉璞, 季虹, 荣海钦, 等. PTHrP1-34 对荷瘤小鼠骨代谢及骨生物力学作用的观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(2):87-91.]
  - [43] Shi ZY, Wang Y, Chen QQ. Combined examination of the expression of BSP and PTHrP in detection of bone metastasis of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(7):501-503. [史周印, 王艳, 陈倩琪. BSP 和 PTHrP 的联合检测对乳腺癌骨转移临床意义的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(7):501-503.]



- [44] Wang ZY, Sheng Y. Research progress of parathyroid hormone related protein [J]. Guangdong Medical Journal, 2013, 34(16): 2591–2594. [王铮元, 盛浚. 甲状旁腺激素相关蛋白的研究进展[J]. 广东医学, 2013, 34(16): 2591–2594.]
- [45] Li N, Liu M, Liu XM, et al. Study on the relationship between parathyroid hormone related protein and bone metastasis of lung cancer and breast cancer[J]. Hebei Medical Journal, 2010, 32(14): 1854–1856. [李楠, 刘明, 刘晓梅, 等. 甲状旁腺激素相关蛋白与肺癌及乳腺癌骨转移的相关研究[J]. 河北医药, 2010, 32(14): 1854–1856.]
- [46] Hiraga T, Ninomiya T. Establishment and characterization of a C57BL/6 mouse model of bone metastasis of breast cancer[J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(2): 235–242.
- [47] Liu S, Wu CY, Cheng XF, et al. Inhibitory acting mechanism of psoralen-Osthole on bone metastasis of breast cancer—an expatiation viewing from OPG/RANKL/RANK system [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2011, 31(5): 684–689. [刘胜, 吴春宇, 程旭峰, 等. 从 OPG/RANKL/RANK 系统阐述补骨脂-蛇床子抑制乳腺癌骨转移的机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 684–689.]
- [48] Liu Q, Cheng XF, Zhao HD, et al. Effect of BaizhuFuzi Decoction on survival time of nude mice and osteoclast of breast cancer bone metastases [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2013, 24(5): 441–445. [刘琦, 程旭峰, 张新峰, 等, 王伟. 白术附子汤对乳腺癌骨转移裸鼠生存时间及骨转移灶中破骨细胞的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(5): 441–445.]
- [49] Cheng XF, Liu Q, Liu S, et al. Influences of coupled medicinal-Shechuangzi (Fructus Cnidii) and Buguzhi (Fructus Psoraleae) on survival time and bone injury in nude mice with breast cancer with bone metastasis[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 35(5): 317–322. [程旭峰, 刘琦, 刘胜, 等. 药对蛇床子-补骨脂对乳腺癌骨转移裸鼠生存时间与骨损伤的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(5): 317–322.]
- [50] Li Q, Liu S, Yang SF. Inhibition of bone metastasis of breast cancer by psoralen and Fructus Cnidii in vivo[J]. Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2010, 24(1): 53–58. [李琼, 刘胜, 杨顺芳. 补骨脂与蛇床子抑制乳腺癌骨转移的体内实验[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(1): 53–58.]
- [51] Tian S, Wang YD, Huang LZ, et al. Effect mechanism of Yanghe decoction on bone metastasis of human breast cancer xenografts in nude mice [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2012, 32(7): 27–30. [田莎, 王云丹, 黄立中, 等. 阳和汤对裸鼠移植性乳腺癌骨转移模型作用机制的探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(7): 27–30.]
- [52] Xia KC, Zhang M, Li P. Inhibition effect of brucine percutaneous administration on bone metastasis in breast cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(23): 1771–1775. [夏克春, 张梅, 李平. 马钱子碱经皮给药对乳腺癌骨转移抑制机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(23): 1771–1775.]
- [53] Shi X, Wang RX, Lin XD. Expressions of TGF- $\beta$  and PTHrP on a rat model of metastatic bone breast cancer and its significance [J]. Fujian Medical Journal, 2011, 33(1): 8–9. [施焱, 王日雄, 林学德. 大鼠乳腺癌骨转移瘤中 TGF- $\beta$  和 PTHrP 的表达及意义 [J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1): 8–9.]
- [54] Song HX, Wang J. Molecular targeted therapy for bone metastasis of breast cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2007, 23(19): 3119–3121. [宋惠雪, 王捷. 乳腺癌骨转移的分子靶向治疗 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(19): 3119–3121.]
- [55] Wang ZY, Sheng Y. Study on the correlation of parathyroid hormone-related protein and transforming growth factor beta with breast cancer[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2013, 22(36): 3996–3999. [王铮元, 盛浚. 甲状旁腺激素相关蛋白及转化生长因子  $\beta$  与乳腺癌的相关性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(36): 3996–3999.]
- [56] Guo Q, Zhang C, Ma YL. Targeted treatment of breast cancer bone metastasis: parallel mechanism and transformation [J]. Journal of Tianjin Medical University, 2019, 25(4): 418–421. [郭启, 张超, 马育林. 乳腺癌骨转移靶向治疗: 机制与转化并行[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(4): 418–421.]
- [57] Cheng XF, Zhang XF, Liu Q, et al. Effect of Aconiti Lateralis Radix Praeparata-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma on TGF- $\beta$ 1/Smads/Gli2/PTHrP signaling pathway in nude mice with bone metastasis of breast cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2017, 23(24): 128–132. [程旭峰, 张新峰, 刘琦, 等. 附子-白术药对对乳腺癌骨转移裸鼠 TGF- $\beta$ 1/Smads/Gli2/PTHrP 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 128–132.]
- [58] Cheng XF, Zhang XF, Liu Q, et al. The influence of the drug pair of Baizhu-Fuzi on the survival time of nude mice which have bone metastasis of breast cancer and the TGF- $\beta$ 1 and PTHrP in their serum [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(3): 544–548. [程旭峰, 张新峰, 刘琦, 等. 附子-白术药对对乳腺癌骨转移裸鼠生存时间及血清中 TGF- $\beta$ 1、PTHrP 的影响[J]. 中成药, 2018, 40(3): 544–548.]
- [59] Wang JT, Yi Y, Li XT, et al. Effect and mechanism of Yishen Huatan Formula on serum Levels of PTHrP, FGF- $\beta$  and BSP in patients with bone metastases of breast cancer [J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2019, 47(1): 85–88. [王俊涛, 尹怡, 李晓婷, 等. 益肾化痰法对乳腺癌骨转移患者血液 PTHrP、FGF- $\beta$ 、BSP 水平的影响及作用机制分析[J]. 中医药学报, 2019, 47(1): 85–88.]