

- [28] Sillanpää P, Mattila VM, Visuri T, et al. Ligament reconstruction versus distal realignment for patellar dislocation[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467(6): 1643.

收稿日期: 2019-04-19

作者简介: 曹晏维(1993—), 男, 研究生在读, 山西医科大学第二医院骨科, 030001。

## 植物雌激素在骨肉瘤治疗中的研究进展

韦昌武<sup>1</sup>, 刘云<sup>1\*</sup>, 黄先盈<sup>1</sup>, 贺聚良<sup>2</sup>, 黄秋鸿<sup>1</sup>, 梁伟凤<sup>1</sup>, 廖世杰<sup>3</sup>, 肖增明<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院骨与软组织外科, 广西南宁 530021; 3. 广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 广西南宁 530021)

文章编号: 1008-5572(2020)07-0627-03

中图分类号: R738.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文献标识码: A



骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤,其侵袭性高、远处转移早、预后差,在骨原发恶性肿瘤中居首位。全世界每年的发病率为0.001‰~0.003‰,青少年每年的发病率为0.008‰~0.011‰<sup>[1]</sup>。由于新辅助化疗的实施,骨肉瘤患者的5年生存率已经由20世纪70年代的不超过20%上升到目前的80%左右<sup>[2]</sup>。但是,对于一些术后复发或发生多处转移的晚期患者,手术治疗往往难以进行甚至无法进行,只能通过大剂量的化疗进行姑息性治疗。研究发现肺转移患者将最终对化疗及放疗结合的治疗失去反应,其5年生存率不到20%,并且在化疗期间出现的严重毒副反应也常常导致治疗中止<sup>[3-4]</sup>。由于化疗的耐药性及较大的毒副作用,越来越多的目光转向了骨肉瘤的内分泌治疗,并对骨肉瘤中组织、细胞的雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达水平与预后的关系和植物雌激素的治疗效果进行了大量的基础研究。本文意在总结近年植物雌激素在骨肉瘤治疗中的进展,为治疗骨肉瘤提供新的思路及方向。

### 1 ER在骨肉瘤组织及细胞系中的表达

骨肉瘤发病年龄大多是在性激素活跃的年龄,因此人们怀疑其发病与成骨关系密切的雌激素有关。最早观察到骨肉瘤组织与雌激素受体之间关系的是Walker等<sup>[5]</sup>人,1980年他们对4例骨肉瘤组织进行免疫组化研究,结果发现有2例ER阳性,1例孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性及1例雄激素(androgen receptor, AR)阳性,表明性激素也可以通过相应受体对骨肿瘤的生长起直接作用,从而引起人们对性激素与骨肉瘤之间关系的关注。Dohi等<sup>[6]</sup>在28例中检测出23例存在ER-β,但28例中均未检测到ER-α。

雷鸣等<sup>[7]</sup>研究了16例骨肉瘤标本均检测到ER-α和ER-β有表达。陈展鹏等研究也发现骨肉瘤组织中存在一定的雌激素及孕激素受体表达,总的性激素受体表达阳性率42.1%。骨肉瘤患者中ER-α表达阳性者,预后较好。骨肉瘤ER-α、ER-β的表达与患者性别、年龄、肿瘤部位以及分期无关<sup>[8]</sup>。刘金钊等<sup>[9]</sup>通过改良链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶法检测骨肉瘤病理标本,其中表达ER的占40%(26/65);并且发现ER表达量越高,存活时间越长,发生肺转移时间越久。他也认为骨肉瘤雌激素受体的阳性率与患者性别、年龄及发病部位无关。

骨肉瘤细胞系中同样有雌激素受体的表达,且有ER-α和ER-β两个亚型。1993年Ikegami等用免疫组化ABC法在人骨肉瘤细胞系(HOS TE85)中检测到ER和PR,其染色分布在胞浆和胞核,首次用免疫组化法证实了骨肉瘤细胞系中ER、PR的存在<sup>[10]</sup>。韩守威等发现恶性骨肿瘤组织细胞浆中ER低于正常骨组织,PR无明显差别。在骨肿瘤中PR与ER无相关性<sup>[11]</sup>。随后杨开初等<sup>[12]</sup>通过直接原位RT-PCR证实MG-63细胞株存在ER-α和ER-β基因的mRNA表达,首次证实作为成骨细胞模型的MG-63细胞株同样表达ER-α和ER-β两个亚型,且骨基质成熟早期阶段MG-63细胞株的ER-α表达比ER-β丰富。

### 2 雌激素受体在骨肉瘤发生及发展中的作用机制

雌激素受体是内分泌系统产生的一种类固醇类激素受体,属于转录因子核受体超家族成员之一,目前发现其主要有ER-α和ER-β两种亚型。雌激素受体作用机制有两种:“经典”基因组途径和“非经典”膜启动的类固醇信号传导途

基金项目: 2017广西自然科学基金青年科学基金项目(2017GXNSFBA198098); \* 本文通讯作者: 刘云

韦昌武, 刘云, 黄先盈, 等. 植物雌激素在骨肉瘤治疗中的研究进展[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(7): 627-629.

径。“经典”基因组途径又称核启动的类固醇信号途径。在这个信号通路中,来自细胞膜外的雌激素或者细胞核糖体原位合成的雌激素都可以扩散进入细胞核内与 ER 结合形成二聚体,从而激活 DNA 雌激素增强子应答元件,启动下游靶基因的转录。在这个信号传导过程中,ER 主要起到了配体激活转录因子的作用<sup>[13]</sup>。此外,“非经典”膜启动的类固醇信号传导途径可以有效改变细胞质中蛋白质功能,从而使更广泛的基因能够被调控,而且超过了经典的 ER 作用机制所能调控的范围<sup>[13]</sup>。最近有研究发现雌激素主要类型雌二醇可以通过 ER 促进骨肉瘤细胞 MG-63 的增殖,而 ER 受体特异性的阻滞剂氟维司群却对 MG-63 细胞增殖有显著抑制作用<sup>[14]</sup>。目前尚未有关于骨肉瘤内分泌治疗的报道,故氟维司群对骨肉瘤细胞增殖取得效果给研究者们带来了很大的鼓舞,尤其是对于已出现肺部转移晚期骨肉瘤患者,他们大多已经对常规的化疗药物出现了耐药,因此骨肉瘤内分泌的治疗是一个值得研究的方向。

### 3 植物雌激素在治疗骨肉瘤中的作用机制

3.1 植物雌激素的来源及分类 植物雌激素是存在于自然界植物中的杂环多酚类化合物,其结构与生物活性均与雌激素相似,可以模拟、干扰雌激素的生理生化作用。根据其结构主要分为三大类:(1)异黄酮类:大豆苷元、芒柄花黄素等;(2)香豆雌酚:补骨脂素、异补骨素等;(3)木质素类<sup>[15]</sup>。植物雌激素具有抗骨质疏松作用。临床研究表明中药含有的植物雌激素,如大豆异黄酮、染料木黄酮、木酚素类及补骨脂对女性绝经后的骨质疏松治疗效果确切。大豆异黄酮可结合于骨组织中 ER-β,阻断降钙素的分泌抑制骨的再吸收,从而减少骨损失,起到保护骨密度作用<sup>[16]</sup>。此外,植物雌激素对人体骨质的保留有双重作用,高剂量时竞争抑制靶细胞 ER 产生抗雌激素作用,能抑制成骨;低剂量时与 ER 结合发挥雌激素样作用能阻止骨质丢失<sup>[17]</sup>。

3.2 植物雌激素治疗骨肉瘤的研究 目前普遍认为,植物雌激素具有治疗骨肉瘤作用,其发挥抗骨肉瘤活性的结构基础是和植物雌激素竞争性骨肉瘤细胞中的雌激素受体结合,拮抗雌激素受体的生物学效应,影响多种信号转导途径的传递,进而引起细胞增殖、凋亡、分化、侵袭及迁移能力的改变<sup>[18]</sup>。陆鹏等<sup>[19]</sup>研究认为植物雌激素淫羊藿素能抑制人骨肉瘤 MG-63 细胞的体外增殖,可诱导人骨肉瘤 MG-63 细胞发生凋亡,并且呈时间及浓度依赖性。同样,李洁等<sup>[20]</sup>研究证实植物雌激素大豆苷元亦能有效的抑制人骨肉瘤细胞 MG-63 的增殖并能诱导其凋亡,也呈浓度、时间依赖性。吴亚等<sup>[21]</sup>关于姜黄素的研究发现,姜黄素可以促进雌激素受体和核受体辅激活因子——核受体共调节激活因子 5 的

表达,降低骨肉瘤细胞的粘附能力及侵袭能力,从而抑制骨肉瘤的发生发展,并且呈时间和剂量依赖性。胡巍等<sup>[22]</sup>研究发现芒柄花黄素可通过促进 G0/G1 期细胞阻滞实现对骨肉瘤 U2OS 细胞增殖的抑制,同时也具有诱导凋亡的作用,这些作用均呈浓度和时间依赖性。李洁等<sup>[20]</sup>发现大豆苷元可上调过氧化物酶体增殖活化受体 γ 表达,下调凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达,上调抑癌基因人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因的表达,抑制成骨特异性转录因子 Runx2 的转录活性,下调侵袭转移相关的细胞外重塑相关基因蛋白——金属基质蛋白-9 的表达,抑制 MG-63 细胞侵袭和迁移。Hsu 等<sup>[23]</sup>发现鹰嘴豆芽素 A 以剂量依赖性方式,通过诱导细胞凋亡的细胞毒性作用,触发内在线粒体途径抑制细胞生长并诱导骨肉瘤细胞凋亡。Chen 等<sup>[24]</sup>通过 RNA 序列分析发现,姜黄素通过上调 miR-125a 显著抑制骨肉瘤细胞中雌激素相关受体 α 基因的表达,抑制骨肉瘤细胞的增殖。万宗明等<sup>[25]</sup>对于金雀异黄素的研究发现其对骨肉瘤细胞系 U2OS 细胞有增殖抑制作用,该作用强弱与金雀异黄素的浓度及作用时间有关系。这些研究结果表明,植物雌激素对治疗骨肉瘤有一定效果,其通过不同的信号途径抑制骨肉瘤细胞增殖、促进凋亡、抑制细胞迁移及侵袭,并且普遍认为这些抗肿瘤作用于与植物雌激素的浓度及作用时间有关。

### 4 植物雌激素在骨肉瘤治疗中作用的展望

不少实验已经证明植物雌激素在治疗骨肉瘤方面的潜力,给处于瓶颈期的骨肉瘤治疗带来了新的希望。目前研究的方向主要在于植物雌激素抗骨肉瘤的机制研究,绝大多数在细胞系中进行探讨验证,并且取得了很大的进展。但是距离临床应用解除骨肉瘤患者的疾患仍然有许多的问题亟待解决。例如植物雌激素最佳的治疗浓度及作用时间仍需进一步研究;不同种类植物雌激素的作用机制不一样是否可以联用以增强抗肿瘤作用;植物雌激素在体内能否起到在细胞系中同样的效果;植物雌激素对骨肉瘤患者的内分泌系统会产生影响,是否会阻碍身体骨骼智力发育。尽管待解决的问题不少,但是由于植物雌激素作用靶点的特殊性、更高的治愈率可能、广泛的来源及对于化疗耐药型骨肉瘤的潜在价值,使其具有极大的研究价值。

#### 参考文献:

[1] Bousquet M, Noiro C, Accadbled F, et al. Whole-exome sequencing in osteosarcoma reveals important heterogeneity of genetic alterations[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 738-744.  
 [2] 赵坤, 王延岭, 卢敏勤, 等. 胫骨下段大段瘤性骨缺损修复重建的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(9): 1211-1217.

- [3] Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. Bone sarcomas; ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Supple 4):79-95.
- [4] 张晓辉, 吕智. 唑来膦酸联合动脉灌注化疗对骨肉瘤的影响[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(11):1006-1009.
- [5] Walker MJ, Chaudhuri PK, Beattie CW, et al. Steroid receptors in malignant skeletal tumors [J]. *Cancer*, 1980, 45(12):3004-3007.
- [6] Dohi O, Hatori M, Suzuki T, et al. Sex steroid receptors expression and hormone-induced cell proliferation in human osteosarcoma [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(3):518-523.
- [7] 雷鸣, 缪明永, 徐卫东, 等. 骨肉瘤乳腺癌特异基因、Bcl-2 及相关转录因子、雌激素受体 mRNA 的表达 [J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30(4):416-419.
- [8] 陈展鹏. 雌孕激素受体及 p53 在骨肉瘤组织中的表达及意义 [D]. 广州: 广州医学院, 2011:8.
- [9] 刘金钊, 乐兴祥. 骨肉瘤中雌、孕激素受体的表达及意义 [J]. *中国医师杂志*, 1999, 1(2):14-15;18.
- [10] Ikegami A, Inoue S, Hosoi T, et al. Cell cycle-dependent expression of estrogen receptor and effect of estrogen on proliferation of synchronized human osteoblast-like osteosarcoma cells [J]. *Endocrinology*, 1994, 135(2):782-789.
- [11] 韩守威, 何斌, 彭芝兰, 等. 人体正常骨及骨恶性肿瘤组织雌激素及孕激素受体分析 [J]. *中国病理生理杂志*, 1993, 9(1):97.
- [12] 杨开初, 廖二元, 罗湘杭, 等. 直接原位 RT-PCR 检测人成骨肉瘤 MG-63 细胞株雌激素受体亚型表达 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2005, 10(4):32-36.
- [13] Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and non-genomic actions on target genes [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(4):833-842.
- [14] Maran A, Zhang M, Kennedy AM, et al. 2-methoxyestradiol induces interferon gene expression and apoptosis in osteosarcoma cells [J]. *Bone*, 2002, 30(2):393-398.
- [15] 王冬生, 韩婧, 康文博, 等. 植物雌激素防治骨质疏松作用的机制进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(5):632-640.
- [16] Tit DM, Bungau S, Iovan C, et al. Effects of the hormone replacement therapy and of soy isoflavones on bone resorption in postmenopause [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10):E297.
- [17] 孙艳玲. 丹参酮 I 植物雌激素样作用及其机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012:17-18.
- [18] van der Woude H, Ter Veld MG, Jacobs N, et al. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(8):763-771.
- [19] 陆鹏. 淫羊藿素对人骨肉瘤细胞作用的实验研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2012:12-13.
- [20] 李洁. 植物雌激素大豆苷元对人骨肉瘤 MG-63 细胞凋亡、分化和生物学性状的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014:39.
- [21] 吴亚. 姜黄素调控 NCOA5 抑制骨肉瘤 MG-63 活性机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018:18.
- [22] Hu W, Xiao Z. Formononetin induces apoptosis of human osteosarcoma cell line U2OS by regulating the expression of Bcl-2, Bax and MiR-375 in vitro and in vivo [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(3):933-939.
- [23] Hsu YN, Shyu HW, Hu TW, et al. Anti-proliferative activity of biochanin A in human osteosarcoma cells via mitochondrial-involved apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018(112):194-204.
- [24] Chen P, Wang H, Yang F, et al. Curcumin promotes osteosarcoma cell death by activating miR-125a/ER-Ralpha signal pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(1):74-81.
- [25] 万宗明, 董璨瑾, 赵艳威, 等. 金雀异黄素对骨肉瘤细胞 U2OS 细胞生长和分化的影响 [J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2015, 24(12):938-941.

收稿日期:2019-07-09

作者简介: 韦昌武(1992—), 男, 研究生在读, 广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 530021。