

# 雌激素致乳腺癌机制的研究进展

杨 蕾<sup>1,2</sup>, 秦占芬<sup>1</sup>, 蒋湘宁<sup>2</sup>, 徐晓白<sup>1</sup>

关键词: 雌激素; 乳腺癌; 致癌机制

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)11-0840-03

## 0 引言

乳腺癌是最常见的上皮细胞肿瘤之一, 严重危害女性的健康。据统计全世界每年大约有 120 万女性发病, 50 万人死亡, 且发病率呈逐年增高趋势, 在原发病率较低的亚洲增高趋势更加明显<sup>[1]</sup>。

病因学研究显示乳腺癌的发生可能与遗传、环境、饮食等多因素有关, 而雌激素可能是这些因素背后直接与乳腺癌相关的一个因子。大量流行病学资料表明如早潮提前、绝经期滞后、激素替代治疗等导致的雌激素长期暴露会增加乳腺癌发生的机会<sup>[2]</sup>, 而实验动物雌激素暴露导致的乳腺癌更进一步证明了雌激素与乳腺癌的相关性<sup>[3]</sup>。但是一直以来人们对雌激素致乳腺癌机制的认识还很模糊, 目前有两个假设用以解释雌激素致乳腺癌的过程: (1) 雌激素受体 (ER) 信号转导机制, 即雌激素通过与 ER 结合刺激乳腺细胞不断增殖, 从而增加了 DNA 复制过程中错误的机会, 而产生基因突变最终导致癌的发生; (2) 代谢物致 DNA 损伤机制, 即雌激素代谢过程中产生带活性基团的代谢物造成 DNA 损伤而导致癌的发生。本文主要就这两个假设对近年来雌激素致乳腺癌机制的研究做一介绍。

## 1 雌激素受体介导机制

雌激素是所有脊椎动物中存在的一类重要的性激素, 对机体的生长发育和多系统的功能维持起重要作用, 尤其在生殖系统、骨骼系统、心血管系统、内分泌系统、神经系统中扮演重要角色。雌激素主要由卵巢分泌, 绝经后由一些外周组织分泌。一般认为, 雌激素通过 ER 信号转导途径发挥生理作用, 即雌激素与 ER 结合使 ER 二聚体化, 二聚体继而与靶基因的雌激素反应元件 (ERE) 结合, 从而激活或抑制靶基因的表达而引发一系列的生物学效应。雌

激素/ER 除通过 ERE 发挥作用外, 还可以与 AP-1 或 Sp1 等转录因子作用而影响靶基因的表达。

雌激素/ER 信号转导致癌机制的假设建立在这一理论之上, 即雌激素通过刺激乳腺细胞不断增殖而增加了 DNA 复制错误的机会, 从而产生基因损伤和基因突变, 并使生长因子积累。当这些突变涉及 DNA 修复、凋亡等关键的环节时, 就有可能引发细胞的恶性转化并最终导致肿瘤<sup>[4]</sup>。这个假设从理论上讲是可能的, 目前已得到一些研究结果的支持。

作为生长因子, 雌激素通过 ER 促进正常乳腺细胞和癌细胞增殖<sup>[5]</sup>, 敲除 ER 基因乳腺不能正常发育<sup>[6]</sup>。乳腺癌中有 60 % 的是雌激素依赖性的, 癌细胞表达 ER 基因并合成 ER 蛋白。ER 的过度表达刺激乳腺的癌前变化并最终导致癌的发生<sup>[5]</sup>。这些资料提示雌激素的致癌性可能与 ER 相关。人们很早就开始用抗雌激素治疗 ER 阳性乳腺癌, 而激素疗法对 ER 阴性乳腺癌无效。这个事实证明雌激素受体途径存在于乳腺癌的发展过程中, 同时一定程度也支持了此途径可能存在于乳腺癌的发生过程中。但是乳腺癌的发生与发展过程可能并不完全相同, 所以在乳腺癌的发生过程中是否存在雌激素受体途径还需进一步证明。最近雌激素受体多态性与乳腺癌相关性的研究也为 ER 信号转导致癌机制的假设提供了间接的证据。人 ER 基因包括 8 个外显子, 研究发现某些位点的变化与乳腺癌发生相关<sup>[7]</sup>, 推测这些多态性位点可能会改变组织对雌激素的反应性。

ER 基因敲除 (ER KO) 大鼠模型为研究 ER 在乳腺癌发生过程中的作用提供了一个平台, 但目前研究者的注意多集中在转癌基因诱导的 ER KO 大鼠乳腺癌上<sup>[8]</sup>, 而忽略了雌激素的参与。所以这些结果只能揭示 ER 是否参与了癌症发生, 但不能直接证明雌激素致癌过程中 ER 信号转导机制起了作用。最近 Tekmal 等<sup>[9]</sup>使用转芳香化酶 ER KO 大鼠, 揭示芳香化酶导致的乳腺癌变是由 ER 介导的, 而芳香化酶的作用是降低雌激素的水平, 所以这项研究可能暗示了由 ER 介导发生的乳腺癌前变化是

收稿日期: 2005-10-27; 修回日期: 2005-12-06

基金项目: 国家 863 计划资助项目 (2003AA646010); 国家 973 计划资助项目 (2003CB415005)

作者单位: 1. 100085 北京, 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理国家重点实验室; 2. 北京林业大学

作者简介: 杨蕾 (1980-), 女, 硕士在读, 主要从事毒理学研究

雌激素导致的,也就是说它为了 ER 信号转导致癌机制的假设提供了一个间接的支持。但总的来看,目前 ER 信号转导致癌机制的假设还十分缺乏体内模型动物研究的支持。

## 2 代谢物致癌

代谢物致乳腺癌机制的假设认为,雌激素代谢过程中产生带活性基团的代谢物造成 DNA 损伤而引发癌症的发生。这个假设的机制实际分三个环节:即(1)雌激素代谢成有活性基团的代谢物;(2)雌激素代谢物造成 DNA 损伤;(3)DNA 损伤致基因突变并最终引发乳腺癌的发生。

对第一个环节——雌激素代谢的认识似乎已比较清楚:雌激素(主要是雌二醇  $E_2$  雌酮  $E_1$ ) 在细胞色素酶 P450 的作用下羟基化的成 4-OH- $E$ 、2-OH- $E$  和 16-OH- $E$ , 这些代谢物再转化成半醌和醌。羟基化的雌激素可在甲基转移酶(COMT)、磺基转移酶(SULT1A1)等的作用下脱离形成醌的代谢途径。醌在谷胱甘肽转移酶的作用下失活或被还原酶还原成羟基化雌激素。代谢物致乳腺癌机制的假设以此代谢过程为前提,即认为半醌和醌能损伤乳腺细胞的 DNA 并最终导致癌症。但实际上现有的雌激素代谢的知识绝大部分来自血液或尿液的检测和肝微粒体、体外培养细胞或肝组织的研究,可能并不能完全代表雌激素在乳腺组织中的代谢,尤其是绝经后卵巢停止分泌雌激素后雌激素在乳腺组织的代谢。所以,代谢物致乳腺癌机制中默认的这个雌激素代谢过程在乳腺组织中是否真实,还需要大量的研究去证实。

关于第二、三个环节,大量无细胞体系、体外培养细胞和实验动物研究已充分证实雌激素代谢物可造成 DNA 损伤和基因突变。Chakravarti 的研究组在雌激素-醌的代谢物与 DNA 的体外反应体系中发现,醌与嘌呤共价结合形成加合物(4-OH- $E$ -1-N3A, 4-OH- $E$ -1-N7G),并很快从 DNA 上释放下来,造成 DNA 上产生异碱基位点<sup>[10,11]</sup>。当 4-OH- $E$  和  $E$ -3,4-Q 注射到雌性 ACI 小鼠乳腺中,1 小时后在乳腺中发现 4-OH- $E$ -1-N3A 和 4-OH- $E$ -1-N7G, 并占有加合物的 99 %<sup>[11]</sup>。通过 DNA 修复,这些异碱基位点形成点突变,而成为潜在恶性转化的引发子<sup>[12]</sup>。另外代谢过程中产生的活性氧也会造成 DNA 损伤<sup>[13]</sup>。雌激素通过代谢物介导的基因突变在 V-79 细胞致癌性试验中非常明显,低剂量  $E_2$  使突变增加 3.8 ~ 7.2 倍<sup>[14]</sup>。体外培养的乳腺细胞在雌激素及代谢物的作用下发生的恶性转化有力地支持了代谢物致乳腺癌的假设<sup>[15]</sup>。流行病学研究显

示低 COMT 活性人群中乳腺癌发生率高于普通人群<sup>[16]</sup>。多态性分析显示使羟基雌激素脱基因毒性的 COMT、SULT1A1 等几种酶与乳腺癌的发生密切相关<sup>[17]</sup>。这些资料为雌激素代谢物致癌机制假设提供了间接证据。

尽管有以上资料的支持,但比较而言模型动物的体内研究更能真实地反映雌激素致乳腺癌的过程。大鼠和小鼠都可用于雌激素诱导乳腺癌的研究,尤其 ACI 小鼠是一个对雌激素十分敏感的模式,它被雌激素诱导 100 % 发生乳腺癌。但是,除了二十世纪七十年代 Rudali<sup>[18]</sup> 和 Noble<sup>[19]</sup> 曾分别报道过 16-OH- $E$  诱导大鼠和小鼠发生乳腺癌外,目前有关雌激素代谢产物是否导致乳腺癌的研究却很少。最近 Turan 等使用 ACI 小鼠研究了雌激素及代谢物的致癌性,结果发现除  $E_2$  预期诱导了乳腺癌外,所有代谢物 2-OH- $E_2$ 、4-OH- $E_2$ 、16-OH- $E_2$  和 4-OH- $E_1$  无一例外的都没诱导癌的发生<sup>[20]</sup>。由此看来,为回答体外可疑的雌激素代谢物是否能在体内诱导乳腺癌的问题,相关动物模型的工作还需进一步研究。

除以上两种假设的雌激素致乳腺癌的机制外,近来又有观点认为雌激素能导致纺锤体异常形成异倍体,最终引发乳腺癌的发生<sup>[21]</sup>。因为目前这方面的资料较少,所以这里不再详细叙述。另外需要指出的是,ER 信号转导机制和代谢物致癌机制在雌激素的致癌过程中可能并不是完全割裂的,相反它们可能是共同作用最终导致癌的发生。

## 3 展望

通过以上的介绍可以看出,关于雌激素致乳腺癌机制的研究近年来有了较大的进展,但是同时还存在一些问题,诸如:(1)雌激素在乳腺组织中是如何代谢的,哪些酶参与了代谢;(2)在癌前组织和早期癌组织中是否存在高于正常组织的代谢物和 DNA 损伤;(3)雌激素代谢物是否能够使实验动物发生乳腺癌;(4)ER 在正常乳腺组织和癌组织中的表达的变化如何,雌激素对 ER KO 实验动物或 ER 过度表达的实验动物发生乳腺癌会有怎样的影响。这些问题的研究可能会有助于从根本上认识雌激素致乳腺癌的机制。

## 参考文献:

- [1] Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers —evidence and hypotheses from epidemiological findings [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2000, 74 (5): 357-364.
- [2] Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous Hormones

- and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(8):606-616.
- [3] Leung G, Tsao SW, Wong YC. Sex hormone-induced mammary carcinogenesis in female Noble rats: detection of differentially expressed genes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 77(1):49-63.
- [4] Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making tumor cells [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(20):1593-1603.
- [5] Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, et al. Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast [J]. *J Pathol*, 1999, 188(3):237-244.
- [6] Bocchinfuso WP, Jonathan K, Hewitt SC, et al. Induction of mammary gland development in estrogen receptor- knockout mice [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(8):2982-2994.
- [7] Curran JE, Lea RA, Rutherford S, et al. Association of estrogen receptor and glucocorticoid receptor gene polymorphisms with sporadic breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2001, 95(4):271-275.
- [8] Hewitt SC, Bocchinfuso WP, Zhai J, et al. Lack of ductal development in the absence of functional estrogen receptor alpha delays mammary tumor formation induced by transgenic expression of ErbB2/neu [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10):2798-2805.
- [9] Tekmal RR, Liu YG, Nair HB, et al. Estrogen receptor alpha is required for mammary development and the induction of mammary hyperplasia and epigenetic alterations in the aromatase transgenic mice [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 95(1-5):9-15.
- [10] Cavalieri EL, Rogan EG. A unified mechanism in the initiation of cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002(4):959:341-354.
- [11] Li KM, Todorovic R, Devanesan P, et al. Metabolism and DNA binding studies of 4-hydroxyestradiol and estradiol-3,4-quinone in vitro and in female ACI rat mammary gland in vivo [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(2):289-297.
- [12] Chakravarti D, Mailander PC, Li KM, et al. Evidence that a burst of DNA depurination in SENCAR mouse skin induces error-prone repair and forms mutations in the H-ras gene [J]. *Oncogene*, 2001, 20(55):7945-7953.
- [13] Russo J, Lareef MH, Balogh G, et al. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 87(1):1-25.
- [14] Kong LY, Szanislo P, Albrecht T, et al. Frequency and molecular analysis of hprt mutations induced by estradiol in Chinese hamster V79 cells [J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(6):1141-1149.
- [15] Lareef MH, Carber J, Russo PA, et al. The estrogen antagonist ICF182-780 does not inhibit the transformation phenotypes induced by 17-beta-estradiol and 4-OH estradiol in human breast epithelial cells [J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(2):423-429.
- [16] Bergman-Jungstrom M, Wingren S. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and breast cancer risk in young women [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(6):859-862.
- [17] Cheng T-C, Chen S-T, Huang C-S, et al. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the catechol estrogen-metabolizing genes: a multigenic study on cancer susceptibility [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(3):345-353.
- [18] Rudali G, Apiou F, Muel B. Mammary cancer produced in mice with estradiol [J]. *Eur J Cancer*, 1975, 11(1):39-41.
- [19] Noble RL, Hochachka BC, King D. Spontaneous and estrogen-produced tumors in Nb rats and their behavior after transplantation [J]. *Cancer Res*, 1975, 35(3):766-780.
- [20] Turan VK, Sanchez RI, Li JJ, et al. The effects of steroidal estrogens in ACI rat mammary carcinogenesis: 17beta-estradiol, 2-hydroxyestradiol, 4-hydroxyestradiol, 16alpha-hydroxyestradiol, and 4-hydroxyestrone [J]. *J Endocrinol*, 2004, 183(1):91-99.
- [21] Li JJ, Weroha SJ, Lingle WL, et al. Estrogen mediates Aurora-A overexpression, centrosome amplification, chromosomal instability, and breast cancer in female ACI rats [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(52):18123-18128.

[编辑:安 凤]