

综述

乳腺癌脑转移机制

周剑锋¹, 李家伟², 郭建冉², 褚苗苗², 李敏^{2*}, 付波^{2*}¹山东第二医科大学医学检验学院, 潍坊 261000; ²聊城市人民医院精准生物医学重点实验室,

山东省医药卫生衰老干预与主动健康精准医学重点实验室, 聊城 252000)

摘要: 乳腺癌是女性癌症相关死亡的首要原因, 10%~15%的乳腺癌患者会发生脑转移。发生脑转移的乳腺癌患者, 其5年生存率会显著降低。已知的乳腺癌脑转移步骤包括: 上皮-间充质的转化、内渗, 启动大脑转移的生态位, 突破血脑屏障和在脑内定植形成转移灶。本文以乳腺癌脑转移的步骤为主线阐明其机制研究进展, 以期对乳腺癌脑转移的临床诊治提供新的视角与策略。

关键词: 乳腺癌脑转移; 血脑屏障; 分子机制; 免疫疗法

Mechanism of breast cancer brain metastasis

ZHOU Jianfeng¹, LI Jiawei², GUO Jianran², CHU Miaomiao², LI Min^{2*}, FU Bo^{2*}¹School of Medical Laboratory, Shandong Second Medical University, Weifang 216000, China; ²Department of Precision Biomedical Key Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Shandong Provincial Key Laboratory of Medical and Health Aging Intervention and Active Health Precision Medicine, Liaocheng 252000, China)

Abstract: Breast cancer is the leading cause of cancer-related death in women, and about 10% to 15% of breast cancer patients will have brain metastasis. The 5-year survival rate of breast cancer patients with brain metastasis will be significantly reduced. It is known that the brain metastasis steps of breast cancer include: transformation of epithelial mesenchyme, infiltration, starting the niche of brain metastasis, breaking the blood-brain barrier and colonizing in the brain to form a metastatic focus. This review takes the steps of brain metastasis of breast cancer as the main line to clarify its mechanism research progress, in order to provide a new perspective and strategy for the clinical diagnosis and treatment of brain metastasis of breast cancer.

Key Words: breast cancer brain metastasis; blood-brain barrier; molecular mechanism; immunotherapy

乳腺癌脑转移(breast cancer brain metastasis, BCBM)是乳腺癌患者体内的肿瘤细胞经过血液循环或淋巴循环等途径, 最终侵入脑部并形成占位性病变。BCBM的临床表现主要包括脑膜刺激征、神经功能障碍和颅内压升高, 严重时直接危及生命。乳腺癌发病率居女性恶性肿瘤首位, Siegel等^[1]预测, 2025年乳腺癌、肺癌和结肠直肠癌占女

性新发肿瘤病例的51%, 其中仅乳腺癌就占有所有病例的32%。大约90%的乳腺癌患者死亡原因都与癌症转移相关^[2], 与未发生转移的患者相比, 发生远处转移(包括脑转移)的乳腺癌患者, 其5年总生存率会显著降低约55%^[3-5]。根据患者是否有基因突变以及激素受体和细胞分子状态, 将乳腺癌分为四个亚型: Luminal A、Luminal B、HER-2过表达

收稿日期: 2024-06-19

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2022MH272); 山东第二医科大学科技发展项目(2023FYM106, 2023FYQ035); 山东省中医药科技项目(M-2022122); 聊城市人民医院院级青年科研基金资助项目(LYQN201910)

第一作者: E-mail: 1025734507@qq.com

*通信作者: 付波, E-mail: fubo.22@163.com; 李敏, E-mail: limin19900212@163.com

型和三阴型。多项权威研究已经揭示,相较于其他类型,HER-2阳性型乳腺癌和三阴性乳腺癌的患者具有更高的脑转移风险,这一发现对于临床医生在制定个性化治疗方案、预测疾病进展等方面具有重要的指导意义^[6-8]。研究成果揭示,小脑(33%)、脑叶(26%)和脑干(5%)是BCBM最为常见的部位^[9]。需要注意的是,高达54.2%的BCBM患者被发现存在多发性病变,凸显了BCBM病情的复杂性和挑战性。

BCBM是由一系列复杂和多阶段协调的细胞过程引起的(图1),其发生发展的分子机制一直是科学研究的热点。BCBM发生发展的主要步骤包括:

(1)上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和细胞脱离,其中EMT使上皮细胞转化为间充质细胞,改变细胞的形态和黏附性,为转移提供必要条件,并显著增强乳腺癌细胞的侵袭能力,使其更容易逃离原发肿瘤;(2)肿瘤细胞内渗进入周围血管,这一步骤是癌细胞从原发部位向远处转移的关键;(3)肿瘤细胞在循环系统中寻找并启动大脑转移的生态位,突破血脑屏障;(4)肿瘤细胞在脑部定植,形成脑转移灶^[10]。每个步骤都为脑转移灶的形成和进展提供有利条件。然而,关于调控BCBM形成的分子机制以及BCBM

部位复杂的细胞微环境,目前的研究仍然有限。尽管已经对BCBM的发展过程有一定的了解,但其中许多具体的机制尚未明确。鉴于肿瘤与脑部神经微环境之间复杂的相互作用,深入剖析BCBM的分子机制将有助于优化现有的系统治疗方法,并为开发出新的更有效的诊治策略提供方向^[11]。本文从EMT、内渗、启动大脑转移生态位、突破血脑屏障、定植和脑部微环境等方面综述了BCBM相关机制的研究进展,以期BCBM的临床诊治提供新的思路和方法。

1 EMT

Margarido等^[12]证实,转移并浸润到脑实质的乳腺癌细胞经历了EMT。在此过程中乳腺癌细胞增加负责分化、抗凋亡、黏附分子等基因的表达从而获得间充质细胞的特征:允许侵袭、内渗和远处转移,最终破坏基底膜,启动转移级联反应^[10]。Huang等^[13]提出,EMT受到复杂的调控网络的严格控制,这一网络由多种内在和外在因素协同作用,包括多种转录因子、翻译后控制、表观遗传修饰等的调控。而EMT的启动正是由一组由SNAIL1、TWIST1和ZEB1家族成员组成的转录因子驱动的,这些转录因子是EMT过程的核心驱动

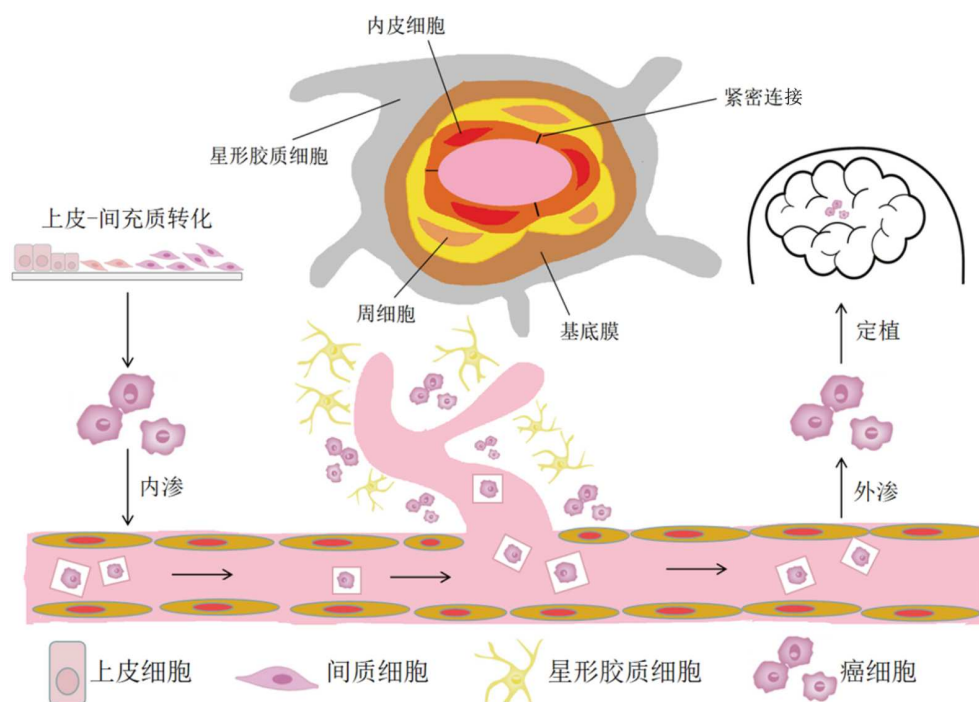


图1 BCBM发生发展的主要步骤

力^[14]。有研究表明, 强制表达叉头盒M1(forkhead box M1, FoxM1)可以诱导乳腺癌细胞的EMT过程, 促进乳腺癌细胞的迁移^[15,16]。Mohammadi Ghahhari等^[17]研究指出, 在EMT的早期阶段, EMT诱导剂ZEB1与雌激素受体相互作用促进EMT侵袭性表型基因的表达。以上均表明了转录因子对EMT的调控作用。RNA解旋酶DDX3(DEAD-box RNA helicase 3)参与了RNA的翻译, 被认为可能是BCBM的启动子, 与原发肿瘤相比, BCBM的细胞质DDX3表达水平有所上调^[18,19]。此外, 表观遗传修饰在决定EMT关键蛋白表达中的作用也不可忽视。去甲基化酶如赖氨酸去甲基化酶6B(lysine demethylase 6B, KDM6B)和PHD锌指蛋白8(PHD finger protein 8, PHF8), 以及组蛋白甲基化转移酶EZH2(enhancer of zeste homolog 2)和组蛋白赖氨酸甲基转移酶2(euchromatic histone lysine methyltransferase 2, EHMT2)能调节EMT转录因子的表达, 影响下游基因的表达, 促进EMT发生^[20-23]。有研究报道, EMT还与Notch和Wnt的信号通路传导有紧密的联系^[24,25]。在三阴性乳腺癌中, EN1转录因子被证明能激活Wnt通路, 进而激活EMT^[18]。Bui等^[26]表明, Notch致癌信号的异常激活是通过激活EMT信号来促进侵袭性表型。值得注意的是, 仍有其他相关因素被证实能调控EMT进而影响BCBM的过程, 如嗅觉受体OR5B21可以通过信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)/C/EBP增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β)信号轴激活EMT, 在乳腺癌细胞的侵袭、迁移和转移到不同的大脑部位中起着至关重要的作用^[27]。由此可见, 进一步针对EMT调控因素的研究有望为BCBM的治疗提供新的思路和方法。

综上所述, EMT是一个涉及许多生理和病理条件的细胞过程, 在BCBM中, 它能够促进癌细胞从原发部位脱离, 穿越血脑屏障, 并在脑中形成新的肿瘤灶。影响该进程的因素有很多, 包括遗传变异、信号通路异常等。越来越多的报道证明转录因子、信号通路等多方面因素在BCBM的调控中具有重要的意义, 但如何利用它们抑制BCBM的发展仍未明确, 需要进一步研究与发现。

2 内渗

内渗是癌细胞穿过血管壁和淋巴管壁, 进入血液或淋巴系统^[28]。内渗不仅是肿瘤进展的基本步骤, 也是转移的驱动力。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是大分子的动态三维网络, 由胶原蛋白、蛋白聚糖/糖胺聚糖、弹性蛋白、纤连蛋白、层黏连蛋白和其他几种糖蛋白组成, 能够协调细胞信号、功能、特性和形态, 为细胞和组织提供结构支持^[29]。具有间充质特征的侵袭性乳腺癌细胞重塑周围的ECM, 并释放趋化因子, 如C-X-C趋化因子配体12(C-X-C chemokine ligand 12, CXCL12)、CXCL10等, 使其能够浸润周围组织, 并以单细胞或细胞簇的形式穿过血管内皮^[30]。脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN2)是一种与BCBM进展有关的铁转运蛋白, 在原发肿瘤中可以促进肿瘤细胞的增殖和血管生成, 触发EMT, 与基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)相互作用, 从而促进ECM的重组, 增强肿瘤细胞的侵袭和迁移^[31]。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)可以通过HGF/c-Met信号通路吸引肿瘤细胞进入血管, 血管周围的巨噬细胞便能与肿瘤细胞上的Notch受体相互作用, 促进乳腺癌的脑转移过程^[32]。Sonoshita等^[33]的研究进一步指出, 内渗涉及内皮连接蛋白的分解, 这一过程可以通过血管周围的巨噬细胞和肿瘤细胞与内皮细胞之间的相互作用来促进。据报道, 巨噬细胞消耗可显著减少乳腺癌中的肿瘤血管生成、侵袭和转移^[34]; 并且巨噬细胞能够分泌血管内皮生长因子, 通过局部破坏潜在的ZO-1(zonula occludens-1)蛋白和血管内皮钙黏蛋白, 进而破坏血管连接的稳定, 使肿瘤细胞以单细胞或者细胞簇形式跨内皮迁移^[35]。

当原发肿瘤进入血液后, 其细胞会形成循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)。Aramini等^[36]认为, CTC从原发肿瘤中脱离, 并在循环系统中以单个细胞或细胞簇的形式存在。Chang等^[37]的研究显示, 在缺氧的乳腺癌中, 表达桥粒芯蛋白2(desmoglein 2, DSG2)的肿瘤倾向于产生更多的CTC簇。而CTC计数的升高已被作为与远处转移及患者生存密切相关的预后标志。目前可根据上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule,

EpCAM)的阳性率对CTC进行计数, EpCAM正是BCBM中CTC的检查标志物^[38]。Zhu等^[39]已研究确认, CTC ≥ 5 是乳腺癌患者肿瘤转移的一个危险因素。Bidard等^[40]则通过临床试验发现, CTC能够指导选择化疗和内分泌治疗, 作为激素受体阳性、HER-2阴性转移性乳腺癌的一线治疗方法。同时, CTC可用于BCBM患者局灶性或全脑放射治疗之间的后续指导^[41]。

综上所述, 内渗是BCBM的关键步骤之一, 这一过程并不是肿瘤细胞单独发挥作用, 而是需要与环境周围正常细胞相互作用, 这些相互作用不仅影响肿瘤细胞的侵袭和迁移能力, 还决定它们能否成功进入循环系统并达到远处器官。CTC在BCBM患者中具有预后价值, 但其检出率较低是目前面临的一大挑战^[42]。通过深入研究细胞间的相互作用及其详细机制, 可以更好地理解BCBM的生物学过程, 为理解BCBM的机制提供新的视角, 这种新的视角有助于未来开发更加精准和有效的治疗策略, 并为未来的治疗策略开发提供潜在靶点。

3 启动大脑转移生态位, 突破血脑屏障

血脑屏障是癌细胞外渗并定植于大脑的重要防线之一。它由内皮细胞、周细胞、基底膜和星形胶质细胞构成, 这些细胞协同作用, 确保大脑内环境的稳定。其中星形胶质细胞可以发生分子、功能和形态学转化, 继而通过激活STAT3/NF- κ B信号轴, 分泌丝氨酸蛋白酶抑制剂A3来刺激内皮细胞^[43]。而周细胞在生理条件下保持血脑屏障的结构和功能完整性方面发挥关键作用, 并参与脑部疾病中的血脑屏障修复^[44]。内皮细胞则形成血管壁, 紧密围绕在周细胞之间, 并被星形细胞的端足包裹, 进一步通过连接蛋白复合物形成紧密连接, 严格控制物质进出, 只允许特定营养物质进入大脑, 同时阻止有害外来分子及排出有毒物质、代谢物和废物, 以维持中枢神经系统的稳态, 在促进脑转移肿瘤的生长中起关键作用^[45-47]。当乳腺癌细胞试图通过血脑屏障时, 它们面临着来自这些细胞的协同防御。因此, 突破血脑屏障对于BCBM的形成至关重要。

研究显示, CXCL12或基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α)及C-X-C趋

化因子受体4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)在BCBM中也起到关键作用, 不仅参与归巢、细胞运动和转移进展, 而且通过CXCL12/CXCR4信号通路在促进乳腺癌细胞通过血脑屏障的迁移中发挥着核心作用^[48]。这一信号通路通过激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路, 进而增强肿瘤细胞的黏附性和跨内皮细胞的迁移能力。值得注意的是, PI3K/AKT信号通路已被证实是BCBM发生发展的主要调节通路之一, 它赋予肿瘤细胞更强的侵袭性、更高的生存率和增殖潜力, 以及更强的血管生成能力^[49-51]。此外, 诱导型神经因子外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, ENPP1)也与BCBM进展有关。Carvalho等^[52]研究表明, 诱导型神经因子是BCBM这一过程中的关键介质, 会影响血脑屏障在体内外的功能, 并进一步发现其作为BCBM患者预后不良预测因子的可行性, 为靶向诱导型神经因子控制脑转移疾病的进展开辟了新的途径, 并可作为发现BCBM进展的新生物标志物有前景的来源。Santos等^[53]发现, 转移性乳腺癌细胞利用ENPP1信号传导进行细胞跨血脑屏障迁移和脑定植, ENPP1是HER-2阳性乳腺癌预后不良和BCBM早期检测的潜在生物标志物。

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)在乳腺癌细胞穿越血脑屏障的过程中也发挥重要作用。EV是一种含有生物活性分子的天然纳米颗粒, 它们是细胞间通讯的重要介质^[54]。研究表明, 乳腺癌细胞分泌的小EV能够增加内皮细胞的通透性, 并促进肿瘤细胞与内皮细胞之间的黏附, 使得肿瘤细胞更容易突破血脑屏障, 破坏脑微血管内皮细胞的紧密连接, 并增强内皮细胞的内吞作用^[55]。释放乳腺肿瘤来源的EV-微小RNA(microRNA, miRNA)则可以通过破坏脑微血管内皮细胞的完整性, 促进乳腺癌细胞通过血脑屏障的侵袭性。此外, Pan等^[56]的研究揭示, miR-211作为BCBM的调节剂, 能够促进乳腺癌细胞穿越血脑屏障。Lu等^[57]提出, 脑高转移性癌细胞来源的外泌体长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) GS1-600G8.5可以破坏血脑屏障, 从而促进乳腺癌细胞

通过血脑屏障。血脑屏障作为一道天然防线,极大地限制了众多传统化疗药物有效渗透至颅内。图卡替尼已被证明可以穿越血脑屏障,这是治疗HER-2阳性BCBM的突破性进展,但耐药机制和脱靶效应等挑战依然存在,促使人们继续研究开发下一代HER-2抑制剂^[58]。抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)通过脑内皮细胞的内吞作用透过血脑屏障,有望比较安全地克服其对大分子类药物递送效率的限制^[59]。正是由于血脑屏障的特殊性,导致BCBM的治疗策略与常规乳腺癌治疗手段存在显著的差异。

综上所述,BCBM中突破血脑屏障是一个复杂的生物学过程,涉及多个信号通路和细胞间通讯机制。根据血脑屏障相关机制研发的图卡替尼、ADCs类等药物为科学家们提供了宝贵的思路,为克服血脑屏障这一挑战提供了新方向与见解。进一步深入研究这些机制、探索其本质,将有助于克服血脑屏障的障碍,提高治疗效果,开发更有效的BCBM治疗方法,提高患者的生存率和生活质量。尽管目前对血脑屏障在BCBM中的机制作用有一定的了解,但其确切机制仍需进一步从更多的角度去探索。

4 定植和脑部肿瘤微环境

定植是在肿瘤继发部位形成可以检查到的转移病灶,提示癌症转移完成^[28]。BCBM细胞的定植是一个错综复杂、多步骤的过程,它涵盖细胞从休眠状态重新觉醒、血管共选择和代谢重编程等一系列环节。成功外渗后,肿瘤细胞命运各异:部分因机体抗肿瘤反应的激活而凋亡;部分则进入休眠状态,为未来的复发埋下隐患;仅有极少数细胞能够进入增殖状态并继续其生存之旅^[30]。而BCBM的定植过程与相关信号通路密切相关,Wang等^[60]研究揭示,BCBM细胞通过分泌趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)来吸引巨噬细胞,进而激活与BCBM紧密相关的lncRNA。这些lncRNA在巨噬细胞产生的抑瘤素M(oncostatin M, OSM)和IL-6的协同作用下,通过精细调控JAK2信号通路和STAT3-细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecular-1, ICAM1)途径,显著强化血管的协同选择机制,并有效抑制凋亡

通路,从而有力推动乳腺癌细胞的定植过程。Lorusso等^[61]报道了一种BCBM的自发模型,确定连接蛋白和局灶性黏附激酶是参与肿瘤脑定植的主要分子,并且连接蛋白介导的FAK-NF- κ B信号通路是促进脑定植的肿瘤细胞存活的机制。其他影响BCBM定植的潜在因素也受到了广泛的关注。Nieland等^[62]的研究阐明外泌体能够作为介质,将miRNA从星形胶质细胞传递给BCBM细胞,通过降低PTEN的表达来增强肿瘤细胞在大脑中的定植能力。星形胶质细胞能调控细胞外糖蛋白的表达,从而增强癌细胞在大脑内的定植^[63]。Blazquez等^[64]发现,转录因子淋巴增强结合因子-1(lymphoid enhancer-binding factor 1, LEF1)通过提升谷胱甘肽水平,保护乳腺癌细胞免受活性氧损伤,进而支持脑转移肿瘤细胞的定植。此外,有研究发现,乳酸的代谢也会影响乳腺癌细胞在脑部定植^[65]。

乳腺癌细胞在转移部位成功生长,还必须适应新的微环境,并与周围的宿主基质细胞建立紧密的相互作用。Steeg^[66]指出,大脑中的微环境主要由神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和免疫T细胞构成,这种微环境中的细胞在促进或抑制BCBM的进展方面起着关键作用。具体来说,小胶质细胞通过Wnt信号通路和Lnc-BM/JAK2/STAT3/ICAM1信号通路促进BCBM,星形胶质细胞通过细胞因子和相关信号通路导致BCBM和化疗耐药^[67,68]。Evans等^[69]的研究也发现,小胶质细胞在BCBM中扮演了复杂的角色,既具备促炎特性,又能在一定条件下发挥抑制肿瘤发展的作用;通过动物模型的研究,他们进一步证实小胶质细胞在促进抗肿瘤免疫和抑制BCBM中具有关键作用。TGLI1转录因子通过激活脑部肿瘤微环境中的肿瘤干细胞和星形胶质细胞介导BCBM^[70]。Sirkisoon等^[71]研究揭示了乳腺癌EV衍生的miR-1290和miR-1246在脑转移中的功能:这些miRNA能够激活脑转移微环境中的星形胶质细胞,进一步推动BCBM的进展。与此同时,小胶质细胞和反应性星形胶质细胞之间的串扰有助于抑制免疫微环境,从而支持乳腺癌的脑转移^[72]。此外,脑转移癌相关成纤维细胞通过分泌岩藻糖基化脊髓灰质炎病毒受体,促进乳腺癌细胞在大脑内的侵袭和转移扩散^[73]。有报道称,YTHDF3基因可以通过调控乳腺

癌细胞和脑部微环境之间的相互作用来促进脑转移的过程^[74]。目前的免疫检查点封锁技术则可以针对免疫T细胞表面的抑制性分子,精准调节T细胞功能,确保免疫系统的平衡,避免过度激活,是一种具有潜力的治疗方式。鉴于免疫治疗在其他肿瘤中的成功应用,未来可以进一步探索其在BCBM肿瘤微环境相关因素治疗中的潜力。

综上,大脑中独特的微环境为肿瘤细胞的定植提供了理想的环境,通过深入研究这些微环境因素的相互作用和机制,可以进一步判断它们作为对抗BCBM的治疗靶点的潜力。当前针对微环境内神经胶质细胞和免疫细胞特征的治疗策略大多数仍处于研究和实验阶段。鉴于乳腺癌转移至脑部的发病率高且预后不良,有效的治疗方法仍然稀缺。因此,加快对BCBM机制和治疗方式的研究显得尤为迫切,深入研究BCBM中微环境和免疫系统的相互作用,是揭示BCBM发生发展机制的关键一步。

5 结语与展望

乳腺癌细胞的生长、增殖以及向脑部的转移,是一个由多种因素交织调控的复杂过程。尽管科技的快速发展使BCBM患者的生存率有所提高,但整体预后状况仍亟待改善。目前虽然已对BCBM发展过程有了初步的认识,但其中的许多关键机制,如EMT的确切调控途径、肿瘤细胞如何高效地进行内渗与外渗、肿瘤细胞在大脑中如何精确地定植以及BCBM相关机制之间是否存在交叉影响等,都还需要进一步深入的探索和研究。随着医学研究的深入,结合免疫治疗、放疗和靶向治疗的综合治疗方案有望成为治疗BCBM的主流选择。对于BCBM早期诊断及预后领域,由于患者样本数量的不足和整体乳腺癌队列研究的欠缺,还需要进行更大规模、多中心的研究,以更深入地剖析BCBM的危险因素及患者预后。因此,对于BCBM仍需要持续加大研究力度,不仅要揭示BCBM的确切分子机制,还要开发BCBM诊治的新技术新策略,以提高患者的生存率及生活质量。

作者贡献声明:

周剑锋:设计论文框架,起草论文,绘制图片,论文修改;

李家伟、郭建冉、褚苗苗:论文修改;

李敏、付波:拟定写作思路,论文修改,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45
- [2] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70
- [3] Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 14-27
- [4] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075
- [5] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2011, 147(2): 275-292
- [6] Izutsu N, Kinoshita M, Ozaki T, et al. Cerebellar preference of luminal A and B type and basal ganglial preference of HER2-positive type breast cancer-derived brain metastases. *Mol Clin Oncol*, 2021, 15(3): 175
- [7] Yang H, Wang R, Zeng F, et al. Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: a single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 87
- [8] Bryan S, Witzel I, Borgmann K, et al. Molecular mechanisms associated with brain metastases in HER2-positive and triple negative breast cancers. *Cancers*, 2021, 13(16): 4137
- [9] Niu L, Lv H, Zhang M, et al. Clinical diagnosis and treatment of breast cancer with brain metastases and establishment of a prognostic model: a 10-year, single-center, real-world study of 559 cases. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1331
- [10] Tomasik B, Bieńkowski M, Górska Z, et al. Molecular aspects of brain metastases in breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2023, 114: 102521
- [11] Ivanova M, Porta FM, Giugliano F, et al. Breast cancer with brain metastasis: molecular insights and clinical management. *Genes*, 2023, 14(6): 1160
- [12] Margarido AS, Uceda-Castro R, Hahn K, et al. Epithelial-

- to-mesenchymal transition drives invasiveness of breast cancer brain metastases. *Cancers*, 2022, 14(13): 3115
- [13] Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129
- [14] Soini Y, Tuhkanen H, Sironen R, et al. Transcription factors zeb1, twist and snail in breast carcinoma. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 73
- [15] Zhang YL, Ma Y, Zeng YQ, et al. A narrative review of research progress on FoxM1 in breast cancer carcinogenesis and therapeutics. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1704
- [16] Fei BY, He X, Ma J, et al. FoxM1 is associated with metastasis in colorectal cancer through induction of the epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6553-6561
- [17] Mohammadi Ghahhari N, Sznurkowska MK, Hulo N, et al. Cooperative interaction between ER α and the EMT-inducer ZEB1 reprograms breast cancer cells for bone metastasis. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2104
- [18] Peluffo G, Subedee A, Harper NW, et al. EN1 is a transcriptional dependency in triple-negative breast cancer associated with brain metastasis. *Cancer Res*, 2019, 79(16): 4173-4183
- [19] Heerma van Voss MR, Schrijver WAME, ter Hoeve ND, et al. The prognostic effect of DDX3 upregulation in distant breast cancer metastases. *Clin Exp Metastasis*, 2017, 34(1): 85-92
- [20] Ramadoss S, Chen X, Wang CY. Histone demethylase KDM6B promotes epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem*, 2012, 287(53): 44508-44517
- [21] Shao P, Liu Q, Maina PK, et al. Histone demethylase PHF8 promotes epithelial to mesenchymal transition and breast tumorigenesis. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(4): 1687-1702
- [22] Battistelli C, Cicchini C, Santangelo L, et al. The Snail repressor recruits EZH2 to specific genomic sites through the enrollment of the lncRNA HOTAIR in epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene*, 2017, 36(7): 942-955
- [23] Dong C, Wu Y, Yao J, et al. G9a interacts with Snail and is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in human breast cancer. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1469-1486
- [24] Zhu L, Tian Q, Gao H, et al. PROX1 promotes breast cancer invasion and metastasis through WNT/ β -catenin pathway via interacting with hnRNP K. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2032-2046
- [25] Jia H, Liu M, Wang X, et al. Cimigenoside functions as a novel γ -secretase inhibitor and inhibits the proliferation or metastasis of human breast cancer cells by γ -secretase/Notch axis. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105686
- [26] Bui QT, Im JH, Jeong SB, et al. Essential role of Notch4/STAT3 signaling in epithelial-mesenchymal transition of tamoxifen-resistant human breast cancer. *Cancer Lett*, 2017, 390: 115-125
- [27] Li M, Schweiger MW, Ryan DJ, et al. Olfactory receptor 5B21 drives breast cancer metastasis. *iScience*, 2021, 24(12): 103519
- [28] 刘宗明. 乳腺癌脑转移的仿生动物模型和药物治疗研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2023: 136
- [29] Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J*, 2021, 288(24): 6850-6912
- [30] Wang Y, Ye F, Liang Y, et al. Breast cancer brain metastasis: insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Br J Cancer*, 2021, 125(8): 1056-1067
- [31] Zhao Y, Tang X, Lei T, et al. Lipocalin-2 promotes breast cancer brain metastasis by enhancing tumor invasion and modulating brain microenvironment. *Front Oncol*, 2024, 14: 1448089
- [32] Leung E, Xue A, Wang Y, et al. Blood vessel endothelium-directed tumor cell streaming in breast tumors requires the HGF/C-Met signaling pathway. *Oncogene*, 2017, 36(19): 2680-2692
- [33] Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H, et al. Suppression of colon cancer metastasis by aes through inhibition of notch signaling. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 125-137
- [34] Maller O, Drain AP, Barrett AS, et al. Tumour-associated macrophages drive stromal cell-dependent collagen cross-linking and stiffening to promote breast cancer aggression. *Nat Mater*, 2021, 20(4): 548-559
- [35] Harney AS, Arwert EN, Entenberg D, et al. Real-time imaging reveals local, transient vascular permeability, and tumor cell intravasation stimulated by TIE2hi macrophage-derived VEGFA. *Cancer Discov*, 2015, 5(9): 932-943
- [36] Aramini B, Masciale V, Arienti C, et al. Cancer stem cells (CSCs), circulating tumor cells (CTCs) and their interplay with cancer associated fibroblasts (CAFs): a new world of targets and treatments. *Cancers*, 2022, 14(10): 2408
- [37] Chang PH, Chen MC, Tsai YP, et al. Interplay between desmoglein2 and hypoxia controls metastasis in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(3): e2014408118
- [38] Boral D, Vishnoi M, Liu HN, et al. Molecular characterization of breast cancer CTCs associated with brain metastasis. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 196
- [39] Zhu C, Xu J, Sun J, et al. Circulating tumor cells and breast cancer metastasis: from enumeration to somatic mutational profile. *J Clin Med*, 2022, 11(20): 6067
- [40] Bidard FC, Jacot W, Kiavue N, et al. Efficacy of

- circulating tumor cell count-driven vs clinician-driven first-line therapy choice in hormone receptor-positive, ERBB2-negative metastatic breast cancer. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 34-41
- [41] Guedes de Castro D, Braun AC, Calsavara VF, et al. Prospective assessment of the association between circulating tumor cells and control of brain disease after focal radiation therapy of breast cancer brain metastases. *Adv Radiat Oncol*, 2021, 6(2): 100673
- [42] Riebensahm C, Joosse SA, Mohme M, et al. Clonality of circulating tumor cells in breast cancer brain metastasis patients. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 101
- [43] Kim H, Leng K, Park J, et al. Reactive astrocytes transduce inflammation in a blood-brain barrier model through a TNF-STAT3 signaling axis and secretion of alpha 1-antichymotrypsin. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6581
- [44] Pisani F, Castagnola V, Simone L, et al. Role of pericytes in blood-brain barrier preservation during ischemia through tunneling nanotubes. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 582
- [45] Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35(1): 591-613
- [46] Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 362-383
- [47] Hajal C, Le Roi B, Kamm RD, et al. Biology and models of the blood-brain barrier. *Annu Rev Biomed Eng*, 2021, 23(1): 359-384
- [48] Terceiro LEL, Ikeogu NM, Lima MF, et al. Navigating the blood-brain barrier: challenges and therapeutic strategies in breast cancer brain metastases. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12034
- [49] Ji M, Wang D, Lin S, et al. A novel PI3K inhibitor XH30 suppresses orthotopic glioblastoma and brain metastasis in mice models. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 774-786
- [50] Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, et al. The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: an updated review. *Cancers*, 2021, 13(16): 3949
- [51] Venetis K, Pepe F, Munzone E, et al. Analytical performance of next-generation sequencing and RT-PCR on formalin-Fixed paraffin-embedded tumor tissues for PIK3CA testing in HR+/HER2-breast cancer. *Cells*, 2022, 11(22): 3545
- [52] Carvalho R, Santos L, Conde I, et al. Nerve growth factor inducible (VGF) is a secreted mediator for metastatic breast cancer tropism to the brain. *J Pathol*, 2024, 264(2): 132-147
- [53] Santos L, Tomatis F, Ferreira HRS, et al. ENPP1 induces blood-brain barrier dysfunction and promotes brain metastasis formation in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Neuro Oncol*, 2025, 27(1): 167-183
- [54] Gupta D, Zickler AM, El Andaloussi S. Dosing extracellular vesicles. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 178: 113961
- [55] Luo T, Kang Y, Liu Y, et al. Small extracellular vesicles in breast cancer brain metastasis and the prospect of clinical application. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1162089
- [56] Pan JK, Lin CH, Kuo YL, et al. MiR-211 determines brain metastasis specificity through SOX11/NGN2 axis in triple-negative breast cancer. *Oncogene*, 2021, 40(9): 1737-1751
- [57] Lu Y, Chen L, Li L, et al. Exosomes derived from brain metastatic breast cancer cells destroy the blood-brain barrier by carrying lncRNA GS1-600G8.5. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(1): 7461727
- [58] Liu HN, Zhu Y, Chi Y, et al. Synthetic routes and clinical application of small-molecule HER2 inhibitors for cancer therapy. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107653
- [59] Gril B, Wei D, Zimmer AS, et al. HER2 antibody-drug conjugate controls growth of breast cancer brain metastases in hematogenous xenograft models, with heterogeneous blood-tumor barrier penetration unlinked to a passive marker. *Neuro Oncol*, 2020, 22(11): 1625-1636
- [60] Wang S, Liang K, Hu Q, et al. JAK2-binding long noncoding RNA promotes breast cancer brain metastasis. *J Clin Invest*, 2017, 127(12): 4498-4515
- [61] Lorusso G, Wyss CB, Kuonen F, et al. Connexins orchestrate progression of breast cancer metastasis to the brain by promoting FAK activation. *Sci Transl Med*, 2022, 14(661): eaax8933
- [62] Nieland L, Morsett LM, Broekman MLD, et al. Extracellular vesicle-mediated bilateral communication between glioblastoma and astrocytes. *Trends Neurosci*, 2021, 44(3): 215-226
- [63] Hajal C, Shin Y, Li L, et al. The CCL2-CCR2 astrocyte-cancer cell axis in tumor extravasation at the brain. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabg8139
- [64] Blazquez R, Rietkötter E, Wenske B, et al. LEF1 supports metastatic brain colonization by regulating glutathione metabolism and increasing ROS resistance in breast cancer. *Int J Cancer*, 2020, 146(11): 3170-3183
- [65] Parida PK, Marquez-Palencia M, Nair V, et al. Metabolic diversity within breast cancer brain-tropic cells determines metastatic fitness. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 90-105.e7
- [66] Steeg PS. The blood-tumour barrier in cancer biology and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 696-714

- [67] Mo H, Zhang X, Ren L. Analysis of neuroglia and immune cells in the tumor microenvironment of breast cancer brain metastasis. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2398285
- [68] Andreou KE, Soto MS, Allen D, et al. Anti-inflammatory microglia/macrophages as a potential therapeutic target in brain metastasis. *Front Oncol*, 2017, 7: 251
- [69] Evans KT, Blake K, Longworth A, et al. Microglia promote anti-tumour immunity and suppress breast cancer brain metastasis. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(12): 1848-1859
- [70] Sirkisoon SR, Carpenter RL, Rimkus T, et al. TGLI1 transcription factor mediates breast cancer brain metastasis via activating metastasis-initiating cancer stem cells and astrocytes in the tumor microenvironment. *Oncogene*, 2020, 39(1): 64-78
- [71] Sirkisoon SR, Wong GL, Aguayo NR, et al. Breast cancer extracellular vesicles-derived miR-1290 activates astrocytes in the brain metastatic microenvironment via the FOXA2→CNTF axis to promote progression of brain metastases. *Cancer Lett*, 2022, 540: 215726
- [72] Henrik Heiland D, Ravi VM, Behringer SP, et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2541
- [73] Adhikari E, Liu Q, Johnson J, et al. Brain metastasis-associated fibroblasts secrete fucosylated PVR/CD155 that induces breast cancer invasion. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113463
- [74] Chang G, Shi L, Ye Y, et al. YTHDF3 induces the translation of m⁶A-enriched gene transcripts to promote breast cancer brain metastasis. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 857-871.e7