

刘睿涵, 毛思怡, 叶熹罡, 等. 乳腺癌脑转移分子机制的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 16-20.

• 乳腺癌专栏 •

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.01.004

乳腺癌脑转移分子机制的研究进展

刘睿涵¹, 毛思怡¹, 叶熹罡², 董薇², 朱惠珊², 谭维格²

1. 广州医科大学, 广东广州 510180; 2. 广州医科大学附属第一医院乳腺外科, 广东广州 510800

[摘要] 乳腺癌(BC)是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全球大多数国家女性肿瘤中排名第一。BC患者的高死亡率与骨、肺、脑和肝等远端器官的复发和转移有关。目前已知乳腺癌发生脑转移的有关信号通路有PI3K/Akt/mTOR通路、Wnt/ β -catenin通路、RAS/ERK通路、EGFR通路、STAT3通路、NF- κ B通路、ROS/NF- κ B通路及PDGFB/PDGFR- β 通路。此外,有关研究发现外泌体、非编码RNA以及代谢成分等物质可通过破坏血脑屏障、协助建立脑转移微环境来参与乳腺癌的脑转移。本文对乳腺癌脑转移的可能分子机制和信号通路进行综述,旨在为乳腺癌脑转移的精准靶向治疗提供新思路。

[关键词] 乳腺癌; 脑转移; 恶性肿瘤; 分子机制

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] A

Progress in the molecular mechanism of brain metastasis of breast cancer

LIU Ruihan¹, MAO Siyi¹, YE Xigang², DONG Wei², ZHU Huishan², TAN Weige²

1. Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong, China; 2. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

[ABSTRACT] Breast cancer (BC) is one of the most common malignancies and has the highest mortality rate among female patients. The high mortality rate in BC patients is associated with recurrence and metastases to distal organs such as bone, lung, brain and liver. The signaling pathways involved in the development of brain metastases of breast cancer are known to be the PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -catenin, RAS/ERK, EGFR, STAT3, ROS/NF- κ B and PDGFB/PDGFR- β pathways. In addition, it has been found that exosomes, non-coding RNAs and metabolic components can be involved in the brain metastasis of breast cancer by disrupting the blood-brain barrier and assisting the establishment of the brain metastasis microenvironment. In this paper, we review the signaling pathways and molecular mechanisms associated with brain metastasis in breast cancer, and hope to provide new ideas for the targeted treatment of this disease.

[KEY WORDS] breast cancer; brain metastasis; malignant tumors; mechanism

乳腺癌(breast cancer, BC)是女性最常见恶性肿瘤之一,具有高复发率、高转移率和高耐药性的特点。乳腺癌的远处转移常见于骨骼、肺、肝脏及大脑等部位,其中约有10%~16%的转移性乳腺癌患者出现脑部远处转移,一旦发生脑转移,乳腺癌患者只有4~6个月的中位生存期^[1]。因此,乳腺癌脑转移(breast cancer brain metastasis, BCBM)是乳腺癌患者死亡的主要原因之一,对于患者的生存及预后有极大负面影响。

研究发现,乳腺癌发生脑转移需经过几个重要步骤,包括肿瘤细胞迁移、内渗进入血液循环、抵达大脑毛细血管、跨越血脑屏障(blood brain barrier, BBB)和在脑内增殖形成临床可诊断的转移灶。与其他部位转移机制不同的是,脑转移过程中,肿瘤细胞需要穿过血脑屏障才能到达其目的地^[2]。因此,深入探索并完善乳腺癌脑转移的发生及进展机制,是提高未来乳腺癌诊疗效果的最佳途径。

[收稿日期] 2023-09-19

[修回日期] 2023-11-28

[基金项目] 广州市基础研究与应用基础研究项目(2060206)

[作者简介] 刘睿涵,硕士研究生,研究方向为乳腺癌脑转移的分子机制与耐药机制,E-mail为liuruihan0214@163.com。通信作者谭维格,副教授,博士,博士后,硕士研究生导师,研究方向为乳腺癌发病及耐药机制研究,E-mail为betty-1008@163.com。

1 与脑转移相关的基因和非编码 RNA

1.1 影响 BCBM 的相关基因

近期研究表明,多种基因与 BCBM 有关。NF1、ESR1、PTEN、FOXM1、YTHDF3、OR5B21、GBX2 和 P53 的异常表达均可促进 BCBM 的进展(表 1)。同一基因可通过影响多种信号通路影响 BCBM。

PTEN 既是 PI3K/Akt 又是 NF-κB 通路的调节因子,PTEN 通过调节这两种通路从而影响 BCBM 的进展^[3-4]。此外,不同的基因表达也通过影响相同的信号通路从而促进 BCBM 的发展。例如,PTEN 与 FOXM1 可调节 PI3K/Akt 通路影响 BCBM 的进展^[4-5];P53 与 GBX2 通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路从而促进 BCBM^[8-9]。

表 1 影响 BCBM 的相关基因

基因	起效方式	信号通路	作用机制	作用效果
NF1	基因突变	RAS/Raf 通路	抑制 RAS/Raf 通路,促进 ER 磷酸化 ^[1]	促进 BCBM
ESR1	基因突变	ERα 通路	上调 FOXM2 的表达 ^[2]	促进 BCBM
PTEN	基因缺失	NF-κB 通路/PI3K/Akt 通路	上调 CCL2 的表达、增加 CCR2 依赖性巨噬细胞的数量 ^[3] /上调 PI3K/Akt 信号通路 ^[4]	促进 BCBM
FOXM1	上调基因表达	PI3K/Akt/mTOR 通路	促进肿瘤细胞的 G2 期和 M 期基因转录 ^[5]	促进 BCBM
YTHDF3	上调基因表达	-	与 YTHDF3mRNA 的 m6A 甲基化位点相结合 ^[6]	促进 BCBM
OR5B21	上调基因表达	NF-κB/STAT 通路	促进 EMT 过程 ^[7]	促进 BCBM
GBX2	上调基因表达	Wnt/β-catenin 通路	上调 β-catenin、VEGF、MMP-2、MMP-9 的蛋白表达 ^[8]	促进 BCBM
P53	下调基因表达	Wnt/β-catenin 通路	促进巨噬细胞分泌 IL-1β ^[9]	促进 BCBM

1.2 影响 BCBM 的非编码 RNA

环状 RNA(circular RNA,circRNA)是一类具有环状结构的非编码 RNA,在乳腺癌细胞增殖和转移中起着重要作用(表 2)。Hsa_circ_0008039 一方面能作为 miR-432-5p 的竞争性内源性 RNA(competitive endogenous RNA,ceRNA)提高 E2F3 表达,另一方面能通过竞争性结合 miR-515-5p 增强 CBX4 表达,进而在乳腺癌脑转移中发挥关键性作用^[10]。

微小 RNA(microRNA,miRNA)作为一类小分子单链 RNA,与乳腺癌脑转移的发展有着密切联系

(表 2)。miR-1290、miR-802-5p 和 miR-194-5p 能调节星形胶质细胞的活性,促进 BCBM 的进展^[11-12]。miR-17、miR-19a、miR-19b、miR-20a 和 miR-92 可通过下调抑癌基因 PTEN 的表达,促进乳腺癌细胞的脑转移^[13]。

长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA)是长度超过 200 nt 的非编码 RNA。lncRNA GS1-600G8.5 在 BCBM 细胞内高表达,并能通过破坏大脑微血管内皮细胞(endothelial cells,EC)的紧密连接,实现乳腺癌细胞在脑内的定植(表 2)^[14]。

表 2 影响 BCBM 的非编码 RNAs

RNA	性质	结合位点	作用机制
Hsa_circ_0008039	circRNA	miR-432-5p/miR-515-5p	提高 E2F3/增强 CBX4 的表达,促进 BCBM ^[10]
GS1-600G8.5	lncRNA	-	破坏 ECs 的紧密连接,促进 BCBM ^[14]
miR-1290	miRNA	miR-1290/FOXA2/CNTF 通路	激活 miR-1290/FOXA2/CNTF 通路与脑部星形胶质细胞,促进 BCBM ^[11]
miR-802-5p	miRNA	MEF2C 转录因子	上调 MEF2C 在星形胶质细胞中的表达,促进 BCBM ^[12]
miR-194-5p	miRNA	MEF2C 转录因子	上调 MEF2C 在星形胶质细胞中的表达,促进 BCBM ^[12]
miR-17	miRNA	PTEN	下调 PTEN 的表达,促进 BCBM ^[13]
miR-19a	miRNA	PTEN	下调 PTEN 的表达,促进 BCBM ^[13]
miR-19b	miRNA	PTEN	下调 PTEN 的表达,促进 BCBM ^[13]
miR-20a	miRNA	PTEN	下调 PTEN 的表达,促进 BCBM ^[13]
miR-92	miRNA	PTEN	下调 PTEN 的表达,促进 BCBM ^[13]

2 与脑转移相关的信号通路

研究发现, PI3K/Akt 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、RAS/ERK 信号通路、EGFR 信号通路、STAT3 信号通路、NF- κ B 信号通路和 PDGFB/血小板源性生长因子受体- β (platelet-derived growth factor receptor-beta, PDGFR- β) 旁分泌信号通路与乳腺癌的脑转移过程密切相关(表3)。

表3 与脑转移相关的信号通路

信号通路	作用机制	对 BCBM 作用
PI3K/Akt	上调免疫抑制因子以及促转移基因的表达 ^[5-16]	促进
PI3K/Akt/mTOR	促进大脑内肿瘤新生血管的生成 ^[17]	促进
Wnt/ β -catenin	上调 Wnt5A、Wnt5B 及其受体 ROR1、ROR2 ^[18]	促进
Wnt/ β -catenin	诱导 EGFR 过表达, 激活 RAS/ERK 信号通路 ^[19]	促进
EGFR	诱导 EGFR 过表达, 形成乳腺癌的脑转移灶 ^[20]	促进
STAT3	激活 MIF-CD74 轴, 上调 Midkine, 进而激活 NF- κ B 通路 ^[21-22]	促进
ROS/NF- κ B	上调 CXCR4、MMP1、MMP2 等转移相关基因的表达 ^[23]	促进
PDGFB/PDGFR- β	上调 PDGFB mRNA 与蛋白质的表达 ^[24]	促进

2.1 PI3K/Akt 信号通路与 BCBM

PI3K/Akt 信号通路是一种细胞内信号通路, 可促进肿瘤细胞的生长过程, 包括增殖、代谢和血管生成^[15]。激活 PI3K/Akt 通路有助于上调免疫抑制因子以及促转移基因的表达, 例如 PD-L1、CTLA4、CSF1 以及脑转移肿瘤微环境中 CSF1 受体 (CSF1 receptor, CSF1R), 最终促进脑转移细胞的增殖^[16]。与此同时, PI3K/Akt 通路能通过激活下游的 mTOR, 增加血管内皮生长因子数量, 促进生成肿瘤新生血管^[25]。因此, 该信号通路已成为治疗 BCBM 的潜在治疗靶点。

2.2 Wnt/ β -catenin、RAS/ERK、EGFR 信号通路与 BCBM

众所周知, Wnt/ β -catenin 信号通路在干细胞的生成及分化过程中具有重要作用。近期研究表明, 乳腺癌患者体内 Wnt/ β -catenin 通路的激活能诱导发生 BCBM^[18]。通过激活 Wnt/ β -catenin 通路, 能诱导发生 EGFR 过表达, 进而激活 RAS/ERK 通路,

最终导致乳腺癌细胞增殖和远处转移^[19]。与此同时, BCBM 癌灶中 EGFR 表达要明显高于其他转移灶, EGFR 高表达的患者更易早期形成脑转移灶^[20]。因此, Wnt/ β -catenin、RAS/ERK 与 EGFR 通路之间可以相互调节从而影响 BCBM 的进展。

2.3 STAT3、NF- κ B 信号通路与 BCBM

STAT3 信号通路是一种信号转导机制, 能促进神经元轴突再生, 在 BCBM 过程中起着重要作用^[21]。有研究表明, pSTAT3+反应性星形胶质细胞通过激活 MIF/CD74 轴, 进而激活 NF- κ B 途径, 促进 BCBM 细胞增殖^[22]。此外, 抑制因子 TaGln2 可激活 ROS/NF- κ B 通路导致乳腺癌的远处转移。这些说明了 STAT3、NF- κ B 通路 with BCBM 的进展有关^[23]。

2.4 PDGFB/PDGFR- β 旁分泌信号通路与 BCBM

PDGFR- β 是一种发现于成纤维细胞和周细胞等间质细胞的酪氨酸激酶受体。研究证明, PDGFB 蛋白与 PDGFB mRNA 的高表达为脑转移复发的特异性预后因素, 激活 PDGFB/PDGFR- β 旁分泌信号通路能加速 BCBM 进程, 而使用 PDGFR 特异性抑制剂 crenolanib, 能明显抑制乳腺癌细胞的颅内生长^[24]。

3 乳腺癌通过血脑屏障的分子机制研究

血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 是由星形胶质细胞、周细胞、内皮细胞、神经血管等组成的功能性屏障, 位于血液和脑组织之间。BBB 参与信号传递和维持中枢神经系统稳态, 负责精确控制血-脑两侧的物质转运情况, 维护中枢神经系统的内环境稳定。因此, BBB 结构的破坏是 BCBM 进展的关键步骤。

研究显示, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、HER3/HER2 配体外源生长因子的高表达能促进 BCBM^[25]。VEGF 一方面直接诱导生成 BCBM 新生血管, 另一方面通过结合血管内皮细胞表面受体, 激活 VEGF 受体 2 (VEGF receptor 2, VEGFR2), 诱导肿瘤细胞穿越 BBB。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, HER2) 阴性乳腺癌的脑转移风险明显高于其他亚型的乳腺癌, HER3 是与 HER2 高度相关的信号转导因子, 两者能形成 HER2-HER3 二聚体, 该二聚体及其配体外源生长因子均有利于 BCBM^[26]。

此外, ZO-1、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDKP1)

的低表达也与 BCBM 进展有关。Zhou 等^[27]发现,抑制紧密连接蛋白 ZO-1 的表达水平,能破坏 ECs 间紧密连接的完整性,诱导肿瘤细胞迁移至大脑内。乳腺癌细胞中的 PDPK1 与肌动蛋白具有相关性,降低 PDPK1 的表达能提高血脑屏障的通透性,最终导致 BCBM^[28]。

4 乳腺癌细胞与脑部肿瘤微环境

除了破坏 BBB 结构,乳腺癌脑转移灶的形成还依赖于肿瘤细胞与脑部肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的相互作用。脑部肿瘤细胞的微环境不同于其他组织和器官,其包含有内皮细胞、星形胶质细胞、细胞因子和特定代谢成分等,这种微环境可以促进脑转移灶的形成和进展^[29]。

4.1 乳腺癌细胞在脑内增殖的特点

在肿瘤发展过程中,高水平招募免疫细胞易被功能异常的微环境重塑,从而影响免疫细胞的功能。该过程有利于促进细胞增殖、保护肿瘤细胞不被清除,进而促进肿瘤细胞的远处转移。研究表明,源于肿瘤的外泌体,充当着免疫细胞及肿瘤细胞之间信号转导的重要媒介。外泌体能诱导巨噬细胞发生 M2 型极化,分泌促血管生成因子和细胞因子,有利于 BCBM 的进展^[30]。另一方面,外泌体能介导 microRNAs 自星形胶质细胞转移至 BCBM 细胞内,下调抑癌基因 PTEN 的表达,有利于肿瘤细胞定植于大脑内^[13]。

4.2 脑部肿瘤微环境特点

星形胶质细胞是大脑中最丰富的神经胶质细胞。近期研究结果显示,星形胶质细胞不仅能通过分泌 C-C 基序趋化因子配体 2、胰岛素样生长因子结合蛋白 2 抗体和血清壳多糖酶 3 样蛋白 1,促进大脑皮层内的 BCBM 细胞增殖和转移灶的形成,还能通过调控细胞外糖蛋白 Reelin 的表达,促进乳腺癌细胞在大脑微环境的定植^[31]。BCBM 癌灶中的星形胶质细胞常以 STAT3 磷酸化(pSTAT3)形式来表达,在小鼠模型和人类临床样本中,pSTAT3+反应性星形胶质细胞能通过上调免疫抑制分子数量,建立免疫抑制环境,促进 BCBM 的发展^[22]。与此同时,星形胶质细胞和脑转移癌细胞株之间存在一种缝隙连接通道,该通道由 CX43 和 PCDH7 共同介导,肿瘤细胞经由该通道向星形胶质细胞提供第二信使 cGAMP,从而激活 STING 通路并产生 γ 干扰素、肿瘤坏死因子等细胞因子,激活 BCBM 相关信

号通路,最终促进乳腺癌细胞的增殖和远处转移^[17]。

乳腺癌的代谢多样性是决定其脑转移适应性的基础。缺氧状态下的肿瘤微环境与肿瘤侵袭性、预后不良明显相关,缺氧诱导因子 HIF-1 α 与乳腺癌细胞的脑转移潜力呈正比,BCBM 较原发肿瘤细胞更易激活缺氧信号转导^[32]。乳酸代谢与肿瘤细胞的脑部定植有关,BCBM 细胞产生的乳酸能限制自然杀伤细胞从而逃避其介导的先天免疫监视^[33]。糖代谢也与 BCBM 密切相关,有学者发现 BCBM 细胞能表达更高水平的糖原和果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1,6-bisphosphatases, FBPs),而 FBPs 表达与肿瘤细胞生存能力呈正相关^[26]。此外,相关研究结果证明,SREBF1、SCD 等脂质代谢特征基因的富集是大脑的特征,该基因介导的脂质代谢有利于肿瘤的脑转移^[34]。

因此,确保大脑内供氧平衡,抑制糖代谢、乳酸代谢和脂质代谢,可阻碍早期乳腺癌的脑部转移,提高患者的生存率。

5 小结与展望

近年来,系统性全身治疗的加速发展有效地控制了乳腺癌的颅外病变,提高了患者的生存率,也增加了脑部远处转移的可能性。此外,影像学的日益精确和体检筛查也提高了颅内病变的检出率,因此,乳腺癌的脑部远处转移在临床上愈发常见。综上,从肿瘤细胞生长、增殖到转移,癌症进展是个复杂的过程,受多种因素影响,包括细胞信号通路、基因、外泌体和代谢因素等。至今为止,BCBM 的各细胞分子机制之间是否存在交叉影响,还有待进一步探索。

现有的 BCBM 治疗方法仍以手术和放化疗为主,由于血脑屏障的存在,血液中的大分子药物难以抵达脑部对应的病灶发挥作用,传统化疗方案疗效不佳,使得 BCBM 患者的预后较差。对 BCBM 机制的深入研究不仅有利于病情的监测,还能发现新的治疗靶点。预测 BCBM 相关靶点的可用性及相关靶向治疗的药物研发是未来研究的新方向和新热点,能让患者的获益最大化,为 BCBM 患者带来新的希望。

[参考文献]

- [1] WILLMAN M, WILLMAN J, LUCKE-WOLD B. Endocrine resistant breast cancer: brain metastasis [J]. Explor Target Antitumor Ther,

- 2022, 3(2): 240-251.
- [2] ZUNDELEVICH A, DADIANI M, KAHANA-EDWIN S, et al. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 28.
- [3] ZHANG L, ZHANG S, YAO J, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth[J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 100-104.
- [4] HOHENSEE I, CHUANG H N, GROTKE A, et al. PTEN mediates the cross talk between breast and glial cells in brain metastases leading to rapid disease progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6155-6168.
- [5] ZHANG Y L, MA Y, ZENG Y Q, et al. A narrative review of research progress on FoxM1 in breast cancer carcinogenesis and therapeutics[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1704.
- [6] CHANG G, SHI L, YE Y, et al. YTHDF3 Induces the Translation of m(6) A-Enriched Gene Transcripts to Promote Breast Cancer Brain Metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 857-871.
- [7] LI M, SCHWEIGER M W, RYAN D J, et al. Olfactory receptor 5B21 drives breast cancer metastasis[J]. *Science*, 2021, 24(12): 103519.
- [8] FANG Y, YUAN Y, ZHANG L L, et al. Downregulated GBX2 gene suppresses proliferation, invasion and angiogenesis of breast cancer cells through inhibiting the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(3): 405-418.
- [9] WELLENSTEIN M D, COFFELT S B, DUTTS D, et al. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2019, 572(7770): 538-542.
- [10] HUANG F J, DANG J Q, ZHANG S, et al. Circular RNA hsa_circ_0008039 promotes proliferation, migration and invasion of breast cancer cells through upregulating CBX4 via sponging miR-515-5p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4): 1887-1898.
- [11] SIRKISOON S R, WONG G L, AGUAYO N R, 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[J]. *Cancer Lett*, 2022, 540: 215726.
- [12] SERENO M, HASKO J, MOLNAR K, et al. Downregulation of circulating miR 802-5p and miR 194-5p and upregulation of brain MEF2C along breast cancer brain metastasization[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(3): 520-538.
- [13] NIELAND L, MORSETT L M, BROEKMAN M, et al. Extracellular Vesicle-Mediated Bilateral Communication between Glioblastoma and Astrocytes[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(3): 215-226.
- [14] LU Y, CHEN L, LI L, et al. Exosomes Derived from Brain Metastatic Breast Cancer Cells Destroy the Blood-Brain Barrier by Carrying lncRNA GSI-600G8. 5[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7461727.
- [15] WITZEL I, OLIVEIRA-FERRER L, PANTEL K, et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 8.
- [16] BLAZQUEZ R, WLOCHOWITZ D, WOLFF A, et al. PI3K: A master regulator of brain metastasis-promoting macrophages/microglia[J]. *Glia*, 2018, 66(11): 2438-2455.
- [17] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1).
- [18] PUKROP T, DEGHANI F, CHUANG H N, et al. Microglia promote colonization of brain tissue by breast cancer cells in a Wnt-dependent way[J]. *Glia*, 2010, 58(12): 1477-1489.
- [19] RYU W J, LEE J D, PARK J C, et al. Destabilization of beta-catenin and RAS by targeting the Wnt/beta-catenin pathway as a potential treatment for triple-negative breast cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(5): 832-842.
- [20] PEDROSA R, MUSTAFA D A, SOFFIETTI R, et al. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(11): 1439-1449.
- [21] ANDERSON M A, BURDA J E, REN Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 195-200.
- [22] PRIEGO N, ZHU L, MONTEIRO C, et al. STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 1024-1035.
- [23] YANG L, HONG Q, XU S G, et al. Downregulation of transgelin 2 promotes breast cancer metastasis by activating the reactive oxygen species/nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4045-4258.
- [24] THIES K A, HAMMER A M, HILDRETH B R, et al. Stromal Platelet-Derived Growth Factor Receptor-beta Signaling Promotes Breast Cancer Metastasis in the Brain[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 606-618.
- [25] HOSONAGA M, SAYA H, ARIMA Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 711-720.
- [26] WANG Y, YE F, LIANG Y, et al. Breast cancer brain metastasis: insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(8): 1056-1067.
- [27] ZHOU W, FONG M Y, MIN Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-515.
- [28] TOMINAGA N, KOSAKA N, ONO M, et al. Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6716.
- [29] MIAH S, BANKS C, OGUNBOLUDE Y, et al. BRK phosphorylates SMAD4 for proteasomal degradation and inhibits tumor suppressor FRK to control SNAIL, SLUG, and metastatic potential [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(10): eaaw3113.
- [30] BAIG M S, ROY A, RAJPOOT S, et al. Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 435-451.
- [31] HAJAL C, SHIN Y, LI L, et al. The CCL2-CCR2 astrocyte-cancer cell axis in tumor extravasation at the brain[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabg8139.
- [32] EBRIGHT R Y, ZACHARIAH M A, MICALIZZI D S, et al. HIF1A signaling selectively supports proliferation of breast cancer in the brain[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6311.
- [33] PARIDA P K, MARQUEZ-PALENCIA M, NAIR V, et al. Metabolic diversity within breast cancer brain-tropic cells determines metastatic fitness[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 90-105. e7.
- [34] JIN X, DEMERE Z, NAIR K, et al. A metastasis map of human cancer cell lines[J]. *Nature*, 2020, 588(7837): 331-336.
- (此文编辑 李小玲)