

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.022

骨形成蛋白与前列腺癌

司晓辉¹,冯志军²综述;杨连君¹审阅(1. 煤炭总医院 病理科,北京,100028; 2. 白求恩国际和平医院 骨科,石家庄,050082)

[摘要] 前列腺癌是西方国家男性最常见的恶性肿瘤之一,目前我国前列腺癌的发病率亦明显增加。前列腺和前列腺癌组织中有骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)及其受体的表达。BMPs能够诱导异位成骨、细胞趋化、分化和胚胎发育。某些BMPs及其受体在前列腺癌细胞表达,可以作为前列腺癌发生、发展和预后的标志物。BMPs对前列腺癌细胞生物学行为的调控作用是多样的,与肿瘤细胞类型、分化状态和局部微环境有关。BMPs在前列腺癌进展过程中,特别是在促进前列腺癌骨转移并在成骨反应中发挥重要作用。研究BMPs与前列腺癌的关系,有助于阐明前列腺癌的发病及转移机制,为前列腺癌的治疗提供实验依据。

[关键词] 前列腺肿瘤;骨形成蛋白;骨转移

[中图分类号] R737.25; R730.52

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0584-05

Bone morphogenetic proteins and prostate carcinoma

SI Xiao-hui¹, FENG Zhi-jun², YANG Lian-jun¹(1. Department of Pathology, General Coal Hospital, Beijing 100028, China; 2. Department of Orthopaedics, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei, China)

[Abstract] Prostate carcinoma (PC) is one of the most common male malignancies in Western countries, and recently the morbidity of PC have greatly increased in China. Bone morphogenetic proteins (BMPs) and their receptors (BMPRs) are expressed in prostate and PC tissues. BMPs can induce ectopic bone formation, cell chemotaxis, cell differentiation and embryogenesis. Some BMPs and BMPRs are expressed on PC cells and can be used as the prognostic markers for the development, progression and prognosis of PC. BMPs modulate the biological behaviors of PC cells in a diverse manner, depending on the cell type, cell differentiation state and local microenvironment. BMPs also play important roles in the progression of PC, especially in promoting PC metastasis to bone, accompanied by a strong osteoblastic reaction. Study on the relationship between BMPs and PC can help to explain the development and metastasis of PC, and provide a theoretical basis for PC therapy.

[Key words] prostate neoplasmas; bone morphogenetic protein; bone metastasis

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(5): 584-588]

骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族中最大的亚家族,除异位诱导成骨作用外,在细胞趋化、分化和胚胎发育等过程中也发挥重要作用^[1]。前列腺癌(prostate carcinoma, PC)多发生于50岁以上的老年人,是西方国家男性最常见的恶性肿瘤之一,病程中有70%~80%或迟或早发生骨转移。随着人口老龄化、饮食结构变化和医疗事业的进步,我国前列腺癌的发病率和检出率都明显增高。前列腺和前列腺癌组织中有BMPs及其受体的表达,提示BMPs在前列腺生理、前列腺癌的发生和发展过程中发挥一定的作用^[2]。

1 BMPs及其受体在前列腺癌的表达

BMP3 mRNA在人和大鼠正常及肿瘤性前列腺组织中均有表达,并且在人前列腺细胞中发现的BMP3核苷酸序列与人骨细胞中的完全一致。Smad蛋白家族是BMPs信号转导路径中的重要调控分子,与良性前列腺组织相比,BMP2和细胞核Smad4蛋白在前列腺癌的表达明显降低。细胞核Smad8

[作者简介] 司晓辉(1970-),女,河北省石家庄市人,副教授,博士后,主要从事肿瘤病理学方面的研究

[通信作者] 杨连君(Yang Lian-jun, corresponding author), E-mail: yangandsi@vip.qq.com

蛋白存在于正常和良性病变前列腺组织,在前列腺癌及其癌旁组织中均未见表达。BMP2、细胞核 Smad8 和 Smad4 蛋白表达的降低或缺失与前列腺癌的发展有关,特别是 BMP2 和细胞核 Smad4 蛋白表达下降与前列腺癌的侵袭性增强显著相关^[3]。蛋白质光谱分析和凝胶电泳证实,BMPs 家族成员生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15)在前列腺癌和前列腺上皮内瘤变细胞中表达,在正常前列腺细胞中不表达,提示前列腺癌的早期发生可能与 GDF15 蛋白的表达有关。荧光原位杂交显示,与良性前列腺组织相比,约半数前列腺上皮内瘤变和前列腺癌组织中 BMP2、BMP5 和 BMP7 的基因拷贝数增加,导致这些基因在肿瘤性前列腺组织中异常表达,而 10% ~ 30% 的前列腺上皮内增生病变亦有这些基因拷贝数的改变,提示某些 BMPs 基因拷贝数的增加是前列腺癌发生、发展过程中的一个早期事件^[4]。

人前列腺癌细胞系 PC-3 和 DU-145 主要表达 BMP4 mRNA,PC-3 细胞还表达 BMP3 和 BMP2 mRNA。正常大鼠前列腺组织表达 BMP2、3、4 和 6 mRNA。大鼠前列腺腺癌细胞系 PA III 主要表达 BMP3 mRNA。BMPs 对正常前列腺细胞的生长、前列腺癌细胞的生物学行为及其在转移部位刺激新骨形成均有重要作用。正常人前列腺组织中均有 BMP2、4、5、6 和 7 等蛋白的表达,其中以 BMP2、4 和 7 表达最显著。在多发性骨转移的前列腺癌组织中,BMP2 和 4 显著表达,而 BMP7 的表达显著低于正常前列腺。Gleason 分值 ≥ 7 的前列腺腺癌原发部位和继发骨转移部位 BMP6 蛋白表达水平均显著增高,而良性前列腺增生缺乏 BMP6 mRNA 表达。以上这些研究^[5]结果表明,不同 BMPs 在前列腺癌进程中可能发挥不同的作用,检测某些 BMPs 表达的变化可能有利于监测前列腺癌的发生和发展,对前列腺癌的预后具有重要参考价值。

正常前列腺上皮细胞中,3 种 BMP 受体(BMP receptor, BMPR)均有高水平表达,其中以 BMPR- I mRNA 表达水平最高,而去势后其表达显著降低。半定量 RT-PCR 显示,雄激素可诱导 BMPR- I mRNA 表达,却不影响 BMPR- I α 和 BMPR- II mRNA 表达。当有雄激素存在时,在前列腺癌细胞系 LNCaP 中加入重组人(recombinant human, rh) BMP2 能够抑制其生长;无雄激素存在时反而促进细胞生长,并且 BMPR- I mRNA 表达水平显著降低,表明雄激素调节 BMPR- I 而不调节 BMPR- I α mRNA 的表达水平。BMPR- I 和 BMPR- I α 能够在不同

的雄激素水平下调控前列腺癌细胞对 BMPs 的反应性。BMPR- I α 刺激细胞生长,而 BMPR- I 则抑制细胞生长。大部分高分化前列腺癌组织表达 BMPR- II、BMPR I α 和 I,低分化前列腺癌很少表达,提示人前列腺癌细胞 BMPR 表达缺失与前列腺癌密切相关。BMPR- II 表达缺失与前列腺癌根治切除术后 5 年生存率和复发率有显著相关性。为了研究 BMPs 信号在前列腺癌细胞中的作用,将显性失活的 BMPR- II (dominant-negative BMP-RII, BMPR- II DN)基因转染到人前列腺癌细胞系 PC-3M 中,然后将稳定表达 BMPR- II DN 基因的癌细胞克隆接种于裸鼠皮下,肿瘤生长速度几乎是对照组和亲本细胞系的 10 倍。Kim 等^[6]提出,BMPR- II 表达缺失可以作为前列腺癌的诊断标志,BMPR- II 功能缺失可能导致前列腺癌细胞致瘤性增加。

2 BMPs 对前列腺癌细胞的作用

由于 BMPs 作用的多样性,其对前列腺癌细胞的作用目前还没有一个最终的结论。BMPs 能够抑制前列腺癌细胞生长,阐明 BMPs 抑制前列腺癌细胞生长的分子机制,有助于预防和治疗前列腺癌。BMP2 抑制雄激素依赖的人前列腺癌细胞系 LNCaP 增殖,使其生长停滞于 G₁ 期。BMP2 和 BMP4 作用于 LNCaP 和雄激素非依赖的前列腺癌细胞系 PC-3 后,能够激活 Smad1 的下游信号转导路径,上调细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制物 p21,改变成视网膜细胞瘤(retinoblastoma, Rb)基因的磷酸化状态。BMP2 降低由双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)诱导的 Rb 蛋白磷酸化,DHT 诱导的 E2F-1 mRNA 及其蛋白的表达也能够被 BMP2 抑制,说明 BMP2 抑制 LNCaP 生长是通过降低 E2F 蛋白表达并通过 Rb 低磷酸化来抑制 E2F 活性^[7]。DNA 微阵列分析表明,LNCaP 细胞经 DHT 和 BMP2 联合作用后,在 8 400 个表达的基因中,38 个水平上调,48 个下调,这些分子的变化与细胞信号转导、基因转录调控和蛋白质翻译等多种功能有关^[8]。BMP7 抑制雄激素非依赖前列腺癌细胞系 PC-3 和 DU-145 增殖,上调 p21,降低 CDK2 活性,导致 Rb 蛋白低磷酸化,使 G₁ 期细胞增加,S 期和 G₂/M 期细胞减少。受四环素-强力霉素调控的 BMPs I 型受体过表达能够抑制 PC-3 细胞增殖^[9]。BMP6 能够通过上调 p21、p18 和 p19 等 CDK 抑制物来抑制 DU-145 细胞生长^[10]。以上结果均说明 BMPs 能够通过 CDK 途径抑制前列腺癌细胞增殖。

Qiu^[11]等发现,BMPs/Smad1 信号转导抑制雄激

素依赖前列腺癌细胞生长,在体实验表明雄激素调控的前列腺癌细胞生长过程中 Smad1 信号转导处于低水平,去势后则被活化,在激素非依赖性前列腺癌其水平又降低。转移性前列腺癌 BMP7 的表达水平在去势抵抗前列腺癌中高于雄激素依赖的前列腺癌,而原发前列腺癌 BMP7 表达水平低于正常前列腺。体外实验证实, BMP7 抑制雄激素依赖的 LN-CaP 细胞增殖,促进雄激素受体信号转导,增加分化相关基因的表达,在去势抵抗 C4-2 细胞却没有观察到这些结果。体内实验表明,将表达 BMP7 的去势抵抗 C4-2 细胞种植于皮下,细胞增殖能力无变化,但是在骨微环境下,细胞增殖受到抑制,说明 BMP7 的抑制作用与前列腺癌细胞分化状态和所处局部微环境有关^[12]。

BMPs 对前列腺癌细胞的局部浸润和转移能力亦有影响。BMP-6 不促进 PC3M 细胞增生,却明显增加 PC3M 和 DU145 细胞迁移及侵袭速度,其作用机制是活化 DNA 结合/分化抑制物-1 (inhibitor of DNA binding/differentiation-1, Id-1) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)^[13-14]。Ye 等^[15-16] 研究证明,前列腺癌不表达或低表达 BMP9 和 BMP10,特别是在高级别病变中, BMP9 和 BMP10 过表达阻止前列腺癌细胞的体外生长、细胞-基质黏附、侵袭和迁移, BMP9 和 BMP10 通过诱导前列腺癌细胞凋亡来抑制其生长。BMP10 诱导细胞凋亡为 Smad 非依赖途径,而 BMP9 为 Smad 依赖途径,提示 BMP9 和 BMP10 在前列腺癌中作为肿瘤抑制基因和凋亡调控因子发挥作用。

3 BMPs 与前列腺癌骨转移

骨骼是前列腺癌转移的最常见部位之一,并且通常是多发性转移。前列腺组织中基质-上皮相互作用在其致癌和骨转移过程中起关键作用,癌组织获得间叶细胞(甚至成骨细胞样)特性和迁移能力,同时丧失上皮细胞特性,如钙黏蛋白 E 表达减少。前列腺癌骨转移的病理组织学特征主要是转移性癌组织伴有成骨细胞活跃增生和大量新骨形成,但亦有溶骨性或混合性变化者。骨组织内的化学趋化因子、黏附因子和生长因子等使前列腺癌细胞靶向定位转移于骨组织并在其内增殖,前列腺癌细胞诱导的溶骨作用能够加速骨细胞外基质内多种生长因子的释放,从而进一步促进骨转移。前列腺癌细胞在其骨转移部位能够获得侵袭性、快速增殖性和雄激素非依赖性等表型, TGF- β 、成纤维细胞生长因子 (fibroblasts growth factor, FGF)、内皮素-1 (endothe-

lin-1, ET-1)、整合素和 BMPs 等可能与前列腺癌转移至骨并呈成骨反应有关^[17-21]。

PCR 检测结果表明,多数发生骨转移的前列腺癌组织有 BMP6 基因表达,而在良性增生和无转移前列腺癌组织中未见 BMP6 表达。BMP6 mRNA 及其蛋白在几乎所有发生骨转移的前列腺癌原发部位和骨转移部位均有高表达,而在无转移的前列腺癌和良性前列腺增生性病变中表达很低甚至几乎不表达,提示 BMP6 表达与前列腺癌的发生及骨转移有密切关系,并且 BMP6 高表达还与前列腺癌根治者的复发率增加和生存率降低有关,进一步提示 BMP6 可作为前列腺癌骨转移的标志物。De Pinieux 等^[22]的免疫组化结果显示,前列腺癌中骨玻璃蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 和 BMP6 的阳性表达率分别为 65% (28/43) 和 67% (29/43),两者具有显著相关性。胸腺嘧啶脱氧核苷磷酸化酶的表达率为 60% (26/43),与 BSP 或 BMP6 的表达无关。BMP6 和 BSP 表达与骨转移相关,而胸腺嘧啶脱氧核苷磷酸化酶表达与局部复发相关。在 11 例有骨转移的病例中,10 例同时表达上述 3 种蛋白 (90%),而正常前列腺组织中只有 29% (5/17) 同时表达这 3 种蛋白。前列腺癌 BMP6 表达水平随侵袭性增强而增高,前列腺癌细胞的培养液能够诱导成骨前体细胞 MC3T3 发生 Smad 磷酸化和细胞矿化,并且可被 BMPs 抑制物头蛋白 (noggin) 和抗 BMP6 抗体削弱或阻断,说明 BMP6 能够增强前列腺癌细胞侵入骨微环境的能力^[23]。

除了 BMP6 以外, BMP7 与前列腺癌骨转移也有密切关系,但是其结果似乎有不一致之处。Ye 等^[24]发现,内源性 BMP7 丢失与前列腺癌细胞 PC-3 侵袭力和迁移力的增加有关。Buijs 等^[25]的研究显示,与正常前列腺腺管上皮相比,原发性前列腺癌组织中 BMP7 表达显著下调。体内实验证明, BMP7 在前列腺癌细胞系的表达与其致瘤性和转移潜能呈显著负相关。每日给裸鼠注射 BMP7 能够抑制种植于骨内的癌细胞生长,而对种植于前列腺内的癌细胞生长却无抑制作用。作者认为, BMP7 调控和维持人前列腺的上皮表型; 在发生骨转移的组织中, BMP7 可以抵消上皮-间质转变过程,提示 BMP7 可作为治疗前列腺癌骨转移的一个新分子,其治疗效果取决于局部微环境。

Masuda 等^[26]的研究则表明,在正常骨组织中检测不到 BMP7 的表达,前列腺癌骨转移的病变区 BMP7 mRNA 表达水平显著高于其周围正常组织,提示 BMP7 高表达与前列腺癌骨转移有关,前列腺

癌骨转移组织内表达 BMP7 的细胞可能是来源于前列腺。DHT 作用于前列腺上皮细胞后,其 BMP7 mRNA 表达水平显著增高,说明前列腺中 BMP7 表达具有雄激素依赖性。经抗雄激素治疗后又局部复发的前列腺癌组织中 BMP7 表达水平降低。BMP7 能够诱导前列腺癌细胞 Smad 磷酸化,其中尤以 Smad5 活化最明显^[27]。BMP2 和 BMP7 以剂量依赖方式刺激前列腺癌细胞的迁移和侵袭。将前列腺癌细胞系 LAPC-9 种植于裸鼠胫骨处,8 周后形成硬化性成骨样结构,并且转染 BMPs 抑制物头蛋白的基因能够抑制成骨样结构的形成,提示通过抑制局部 BMPs 的活性可以抑制成骨样病变区形成并减弱其发展。骨基质蛋白在转移性前列腺癌的生长和发展过程中具有重要作用,其优先在骨组织生长的特性与其细胞具备了骨基质反应性表型有关。发生骨转移的前列腺癌细胞为了在骨组织内转移、生长和存活,必须具有骨细胞的特性。前列腺癌细胞和骨基质因子(包括碱性 FGF 和胰岛素样生长因子等)的交互作用能够启动向骨性(bone tropism),并且能够被前列腺分泌的 ET-1 和尿激酶纤维蛋白溶酶原(urokinase-type plasminogen activator, uPA)增强。具有分化活性的生长因子和多肽,如 TGF- β 、甲状旁腺素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTH-rp)和 BMPs 等,与前列腺分泌的 kalikrein 2 和前列腺特异抗原(prostate-specific antigen, PSA)相互作用,能够改变前列腺癌细胞中特定的 Cbfa 和 MSX 等重要转录因子的表达,而这些因子能够诱导细胞表达骨结合素(osteonectin, ON)、骨钙素(osteocalcin, OC)和 BSP 等成骨细胞标志物。阐明前列腺癌细胞和骨基质细胞共同表达的蛋白质,特别是受相同启动子驱动的物质,有可能找到一种预防和治理前列腺癌骨转移的新策略^[28]。

在前列腺癌发生和发展过程中, BMPs 与其他生长因子的相互作用也扮演重要角色。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是成骨细胞的活性介质,前列腺癌细胞系以及原发和转移性前列腺癌组织均表达 VEGF。BMPs 能够诱导前列腺癌细胞系 C4-2B 中 VEGF mRNA 及其蛋白表达增强,并且 BMP7 能够活化 VEGF 启动子,提示在前列腺癌骨转移中, BMPs 能够通过 VEGF 的作用促进骨硬化, VEGF 促进前列腺癌骨转移部位成骨病变区的形成^[29]。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)作为侵袭力、运动力和血管生成刺激因子,促进肿瘤的转移和生长。体内和体外实验证实, HGF 能够上调前列腺癌细胞

(PC-3 和 DU-145)的 BMPR-I 和 BMPR-II 表达,并且以剂量和时间依赖方式上调 BMP7 的基因转录和蛋白表达水平,对于前列腺癌发展及骨转移的发生具有重要影响和意义^[30-31]。

总之, BMPs 在前列腺癌的发生和发展过程中扮演着重要的角色,特别是与前列腺癌的骨转移有密切关系。研究 BMPs 与前列腺癌的关系,有助于阐明前列腺癌的发病及转移机制,为探索其诊断和治疗新途径提供实验依据和研究思路^[32]。

[参 考 文 献]

- [1] Wang H, Noulet F, Edom-Vovard F, Tozer S, Le Grand F, Duprez D. Bmp signaling at the tips of skeletal muscles regulates the number of fetal muscle progenitors and satellite cells during development [J]. *Dev Cell*, 2010, 18 (4): 643-654.
- [2] Buijs JT, Petersen M, van der Horst G, van der Pluijm G. Bone morphogenetic proteins and its receptors: Therapeutic targets in cancer progression and bone metastasis [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16 (11): 1291-1300.
- [3] Horvath LG, Henshall SM, Kench JG, Turner JJ, Golovsky D, Brenner PC, et al. Loss of BMP2, Smad8, and Smad4 expression in prostate cancer progression [J]. *Prostate*, 2004, 59 (3): 234-242.
- [4] Doak SH, Jenkins SA, Hurler RA, Varma M, Hawizy A, Kynaston HG, et al. Bone morphogenetic factor gene dosage abnormalities in prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 176 (2): 161-165.
- [5] Yuen HF, Chan YP, Cheung WL, Wong YC, Wang X, Chan KW. The prognostic significance of BMP-6 signaling in prostate cancer [J]. *Mod Pathol*, 2008, 21 (12): 1436-1443.
- [6] Kim IY, Lee DH, Lee DK, Ahn HJ, Kim MM, Kim SJ, et al. Loss of expression of bone morphogenetic protein receptor type II in human prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23 (46): 7651-7659.
- [7] Tomari K, Kumagai T, Shimizu T, Takeda K. Bone morphogenetic protein-2 induces hypophosphorylation of Rb protein and repression of E2F in androgen-treated LNCaP human prostate cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 15 (2): 253-258.
- [8] Kumagai T, Tomari K, Shimizu T, Takeda K. Alteration of gene expression in response to bone morphogenetic protein-2 in androgen-dependent human prostate cancer LNCaP cells [J]. *Int J Mol Med*, 2006, 17 (2): 285-291.
- [9] Miyazaki H, Watabe T, Kitamura T, Miyazono K. BMP signals inhibit proliferation and *in vivo* tumor growth of androgen-insensitive prostate carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23 (58): 9326-9335.
- [10] Haudenschild DR, Palmer SM, Moseley TA, You Z, Reddi AH. Bone morphogenetic protein (BMP)-6 signaling and BMP antagonist noggin in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (22): 8276-8284.
- [11] Qiu T, Grizzle WE, Oelschlagel DK, Shen X, Cao X. Control of

- prostate cell growth: BMP antagonizes androgen mitogenic activity with incorporation of MAPK signals in Smad1 [J]. *EMBO J*, 2007, 26 (2): 346-357.
- [12] Morrissey C, Brown LG, Pitts TE, Vessella RL, Corey E. Bone morphogenetic protein 7 is expressed in prostate cancer metastases and its effects on prostate tumor cells depend on cell phenotype and the tumor microenvironment [J]. *Neoplasia*, 2010, 12 (2): 192-205.
- [13] Darby S, Cross SS, Brown NJ, Hamdy FC, Robson CN. BMP-6 over-expression in prostate cancer is associated with increased Id-1 protein and a more invasive phenotype [J]. *J Pathol*, 2008, 214 (3): 394-404.
- [14] Shaw A, Gipp J, Bushman W. Exploration of Shh and BMP paracrine signaling in a prostate cancer xenografts [J]. *Differentiation*, 2010, 79 (1): 41-47.
- [15] Ye L, Kynaston H, Jiang WG. Bone morphogenetic protein-9 induces apoptosis in prostate cancer cells, the role of prostate apoptosis response-4 [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6 (10): 1594-1606.
- [16] Ye L, Kynaston H, Jiang WG. Bone morphogenetic protein-10 suppresses the growth and aggressiveness of prostate cancer cells through a Smad independent pathway [J]. *J Urol*, 2009, 181 (6): 2749-2759.
- [17] Buijs JT, Henriquez NV, van Overveld PG, van der Horst G, ten Dijke P, van der Pluijm G. TGF-beta and BMP7 interactions in tumour progression and bone metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2007, 24 (8): 609-617.
- [18] Graham TR, Agrawal KC, Abdel-Mageed AB. Independent and cooperative roles of tumor necrosis factor-alpha, nuclear factor-kappaB, and bone morphogenetic protein-2 in regulation of metastasis and osteomimicry of prostate cancer cells and differentiation and mineralization of MC3T3-E1 osteoblast-like cells [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101 (1): 103-111.
- [19] Rentsch CA, Cecchini MG, Thalmann GN. Loss of inhibition over master pathways of bone mass regulation results in osteosclerotic bone metastases in prostate cancer [J]. *Swiss Med Wkly*, 2009, 139 (15/16): 220-225.
- [20] Lai TH, Fong YC, Fu WM, Yang RS, Tang CH. Osteoblasts-derived BMP-2 enhances the motility of prostate cancer cells via activation of integrins [J]. *Prostate*, 2008, 68 (12): 1341-1353.
- [21] Dai J, Hall CL, Escara-Wilke J, Mizokami A, Keller JM, Keller ET. Prostate cancer induces bone metastasis through Wnt-induced bone morphogenetic protein-dependent and independent mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (14): 5785-5794.
- [22] De Pinieux G, Flam T, Zerbib M, Taupin P, Bellahcene A, Wal-tregny D, et al. Bone sialoprotein, bone morphogenetic protein 6 and thymidine phosphorylase expression in localized human prostatic adenocarcinoma as predictors of clinical outcome: A clinicopathological and immunohistochemical study of 43 cases [J]. *J Urol*, 2001, 166 (5): 1924-1930.
- [23] Dai J, Keller J, Zhang J, Lu Y, Yao Z, Keller ET. Bone morphogenetic protein-6 promotes osteoblastic prostate cancer bone metastases through a dual mechanism [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (18): 8274-8285.
- [24] Ye L, Lewis-Russell JM, Kynaston H, Jiang WG. Endogenous bone morphogenetic protein-7 controls the motility of prostate cancer cells through regulation of bone morphogenetic protein antagonists [J]. *J Urol*, 2007, 78 (3 Pt 1): 1086-1091.
- [25] Buijs JT, Rentsch CA, van der Horst G, van Overveld PG, Wetterwald A, Schwaninger R, et al. BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis *in vivo* [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171 (3): 1047-1057.
- [26] Masuda H, Fukabori Y, Nakano K, Shimizu N, Yamanaka H. Expression of bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) in human prostate [J]. *Prostate*, 2004, 59 (1): 101-106.
- [27] Yang S, Zhong C, Frenkel B, Reddi AH, Roy-Burman P. Diverse biological effect and Smad signaling of bone morphogenetic protein 7 in prostate tumor cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (13): 5769-5777.
- [28] Feeley BT, Gamradt SC, Hsu WK, Liu N, Krenek L, Robbins P, et al. Influence of BMPs on the formation of osteoblastic lesions in metastatic prostate cancer [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (12): 2189-2199.
- [29] Dai J, Kitagawa Y, Zhang J, Yao Z, Mizokami A, Cheng S, et al. Vascular endothelial growth factor contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (3): 994-999.
- [30] Ye L, Lewis-Russell JM, Davies G, Sanders AJ, Kynaston H, Jiang WG. Hepatocyte growth factor up-regulates the expression of the bone morphogenetic protein (BMP) receptors, BMPR-IB and BMPR-II, in human prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2007, 30 (2): 521-529.
- [31] Ye L, Lewis-Russell JM, Sanders AJ, Kynaston H, Jiang WG. HGF/SF up-regulates the expression of bone morphogenetic protein 7 in prostate cancer cells [J]. *Urol Oncol*, 2008, 26 (2): 190-197.
- [32] Virk MS, Petrigliano FA, Liu NQ, Chatziioannou AF, Stout D, Kang CO, et al. Influence of simultaneous targeting of the bone morphogenetic protein pathway and RANK/RANKL axis in osteolytic prostate cancer lesion in bone [J]. *Bone*, 2009, 44 (1): 160-167.

[收稿日期] 2010-05-10

[修回日期] 2010-08-28

[本文编辑] 韩丹