

乳腺癌脑转移的潜在生物标志物研究进展

税瑞雪, 宋 英

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 脑转移是乳腺癌病情严重化和预后恶化的重要因素之一。近年来,越来越多的研究集中在寻找乳腺癌脑转移的潜在生物标志物,以便更好地理解其发生及进展机制,并为预防、诊断和治疗提供新的靶点。全文对近年来乳腺癌脑转移的潜在生物标志物进行了综述,重点讨论循环肿瘤细胞、细胞外囊泡以及蛋白质等生物标志物,以期为早期诊断乳腺癌脑转移提供参考依据。

关键词: 乳腺癌; 脑转移; 生物标志物

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)01-0013-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B003

Research Progress on Potential Biomarkers of Breast Cancer Brain Metastasis

SHUI Ruixue, SONG Ying

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Brain metastasis seriously deteriorates the condition and prognosis of breast cancer patients. In order to better understand the mechanisms of brain metastasis of breast cancer, and to provide new targets for the diagnosis and treatment, substantial studies have focused on the potential biomarkers of breast cancer brain metastasis. This paper reviews the recent research progress on the biomarkers of breast cancer brain metastasis, including circulating tumor cells, extracellular vesicles, proteins and other markers for the early diagnosis of breast cancer brain metastasis.

Subject words: breast cancer; brain metastasis; biomarkers

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤^[1]。随着晚期乳腺癌患者寿命延长,脑转移发生率也在不断增加。脑转移与预后不良相关,并严重影响患者的认知和感觉功能,导致生活质量严重受限^[2]。乳腺癌患者的脑转移瘤常常单发,当存在以硬脑膜为基底的单个病变时,影像学检查往往无法确诊。乳腺癌脑转移早期诊断生物标志物的研究有助于疾病的早期诊断,也有助于靶向药物的研发,对临床有重要的指导意义。

1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 是指进入人体外周血的肿瘤细胞,通过检测 CTCs 可早于常规影像学检查预估肿瘤复发转移风险。CTCs 已被纳入《NCCN 乳腺癌指南(2022 年版)》中,作为评估乳腺癌预后的重要工具^[3]。在脑转移患者中,脑

脊液是一种理想的基质,因为它含有体循环或颅外区域无法获得的 CTCs^[4-5],还可以在临床上无法获得肿瘤的情况下帮助确定肿瘤的分子结构^[6-7]。

研究发现,乳腺癌脑转移患者 CTCs 中某些细胞表达上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 阴性,但表皮生长因子受体、神经源性基因位点切口同源物蛋白 1 (neurogenic locus notch homolog protein 1, NOTCH1) 和乙酰肝素酶阳性。尽管美国食品药品监督管理局批准的 CTCs 测定试剂盒 CellSearch® 平台只能捕获 EpCAM 阳性细胞,但可以针对 EpCAM 阴性细胞扩增及其与脑转移相关的 CTCs 范围。研究发现,缺乏 EpCAM 特征的癌细胞并不会发生转移^[8]。此外,EpCAM 阴性 CTCs 还表达了表皮生长因子受体、乙醛脱氢酶、尿激酶纤溶酶原激活物受体、黏蛋白-1、黏结合蛋白多糖-1 和小窝蛋白等标记基因。这些基因可能与乳腺癌脑转移的高倾向相关,并被作为乳腺癌脑转移的标志物^[8-9]。如果 CTCs 中的尿激酶纤溶酶原激活物受体或整合素 $\beta 1$ 水平较高,可能预示着乳腺

通信作者: 宋 英, E-mail: songying750917@163.com

收稿日期: 2023-09-22; 修回日期: 2023-12-03

癌脑转移的发生^[10]。

研究证明与 DNA 修复有关的 NDRG1 在癌细胞脑转移中发挥关键作用^[11-12]。敲除 NDRG1 可抑制脑转移, 否则 NDRG1 高阳性细胞的脑转移接近 100%^[13]。因此, NDRG1 含量高的 CTCs 使乳腺癌患者更容易发生脑转移。

慢周期癌起始细胞因其干性特征而富集, 其中大部分 EpCAM 阳性, 这些细胞足以引起乳腺癌继发性转移^[14-15]。慢周期亚群中, 干性标志物 Oct4/Sox2、NOTCH 和 WNT 阳性仅见于脑转移型乳腺癌细胞来源的癌细胞群中^[15]。假定肿瘤干细胞发生转移, 发现干性标志物特异性阳性细胞就有可能诊断为乳腺癌脑转移^[16-17]。

2 细胞外囊泡

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是由细胞分泌的纳米级的脂质双分子层囊泡, 内含核酸、蛋白、脂质等组分, 并且可以在体液中检测到。EVs 可作为细胞间信息交换的载体, 从而参与乳腺癌脑转移的过程, 蛋白质是 EVs 中研究最多的内容。蛋白质组学分析可将肿瘤细胞以 95% 特异度从正常细胞中分离出来^[18-19]。在一项乳腺癌脑转移的研究中, 发现具有膜联蛋白 II 的 EVs 能够促进组织型纤溶酶原激活物依赖的血管生成^[20]。当使用膜联蛋白 II 耗尽的 EVs 来调节巨噬细胞激活过程中的 P38 丝裂原活化蛋白激酶、核因子 κ B 和信号转导及转录激活子 3 途径时, 乳腺癌脑转移的数量减少了 4 倍。可见, 乳腺癌细胞来源 EVs 中的膜联蛋白 II 可以促进乳腺癌脑转移的发生, 但仍需要进一步研究其具体的促进机制, 并且目前还没有相关的临床数据报道。

microRNA 可能对特定器官的转移倾向起着决定性作用^[21-22]。在脑转移性乳腺癌细胞中, 第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 相对于原发乳腺癌细胞有下调现象。然而, 当癌细胞离开大脑微环境时, PTEN 表达又会上升。研究发现, 这种 PTEN 调节是通过星形胶质细胞分泌的 microRNA 来实现的^[23-25]。因此, microRNA 差异表达可以帮助早期诊断乳腺癌脑转移。miR-122

可以下调丙酮酸激酶, 从而抑制非肿瘤细胞在转移前生态位的糖酵解, 使转移细胞获得更多的营养^[26]。在转移性乳腺癌患者中, miR-122 表达通常较高, 这与癌细胞在脑组织获得的葡萄糖增加有关^[27]。使用抗 miR-122 寡核苷酸干预可显著性减少乳腺癌细胞向大脑转移。此外, 在晚期乳腺癌中, 血清 miR-4428 和 miR-4480 水平升高, 这种升高可以区分患者是否有脑转移^[28]。因此, 检测血液中 microRNA 的表达, 可以作为乳腺癌脑转移的诊断和预后的生物标志物。

3 人表皮生长因子受体 2

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是乳腺癌重要的驱动基因和预后指标, HER2 过度表达可提高肿瘤转移的风险。近来研究表明, 血清学和组织学 HER2 的检测结果一致性较好, 血清 HER2 可作为反映肿瘤生长、复发或转移的检测指标。HER2 过表达在约 30% 乳腺癌患者中可见, 并且与晚期病情和较差的总生存期有关^[29]。大约 50% HER2 阳性乳腺癌患者会发生脑转移, 其中位生存期为 7~18 个月^[30-32]。Palmieri 等^[33]提出, HER2 过表达会影响乳腺癌脑转移的自然历史, 将 HER2 转染到 231-BR 细胞中 (一种乳腺癌脑转移的细胞系), 显著性增加脑转移的能力。HER2 CLIMB 试验显示, 曾接受曲妥珠单抗、帕博利珠单抗及 T-DM1 治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中, 与卡培他滨+曲妥珠单抗相比, 图卡替尼 (一种选择性针对 HER2 激酶结构域的口服酪氨酸激酶抑制剂)+卡培他滨+曲妥珠单抗对无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均有提高^[34]。291 例患者入组时存在脑转移, 其中 174 例呈活动性乳腺癌。中位随访 30 个月时, 所有脑转移患者中, 图卡替尼组的中位 OS 改善 (22 个月 vs 13 个月; HR=0.60, 95%CI: 0.44~0.81); 在活动性脑转移患者中, 图卡替尼组的中位 OS 也有改善 (21 个月 vs 12 个月; HR=0.52, 95%CI: 0.36~0.77)^[35]。

4 趋化因子受体及其配体

趋化因子是一类具有诱导附近细胞定向趋化作

用的小细胞因子或信号蛋白,通过与G蛋白连接的跨膜受体(趋化因子受体)相互作用发挥其生物学作用。趋化因子系统在肿瘤转移中起重要作用,肿瘤细胞上的趋化因子受体表达可确定转移部位,特异性趋化因子促进CTCs迁移到“转移前生态位”,为转移细胞生长提供有利环境。趋化因子受体CXCR4在细胞外基质中起着侵入作用,并存在于血液和淋巴管循环中。CXCR4的配体基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell derived factor-1 α ,SDF-1 α),又称CXCL12,与CXCR4之间的相互吸引力会导致乳腺癌细胞离开循环,迁移到含有大量趋化因子的器官中。在这些器官中,肿瘤细胞通过增殖、诱导血管生成等方式形成转移性肿瘤^[36]。在脑中,SDF-1 α 选择性地发育和成熟的中枢神经系统中表达。体外研究显示,SDF-1 α 通过增加血管通透性诱导血管的不稳定性,使乳腺肿瘤细胞能够穿透人脑微血管内皮细胞^[37]。趋化因子受体CXCR4及其配体SDF-1 α 参与乳腺癌细胞通过人脑微血管内皮细胞的迁移。

使用抗CXCR4抗体阻断CXCR4/SDF-1 α 通路可以降低乳腺癌细胞跨内皮的迁移以及血管通透性^[37]。研究表明,通过将CXCR4拮抗剂AMD3100与纳米粒子组合,可以有效地抑制乳腺癌转移到脑的生长,并延长携带肿瘤小鼠的存活时间^[38]。

其他可能参与乳腺癌脑转移的趋化因子及其受体还有Slit和Robo。Slit家族的分泌蛋白以及其受体Robo在神经元发育中扮演重要角色。Slit蛋白通过引导神经元定向迁移的方式在大脑和嗅觉系统中发挥作用。体外实验表明,Slit2/Robo1信号传导可以引导细胞定向迁移,并且Slit2也被证明是表达Robo的乳腺癌细胞的有效吸引因子。在受到Slit的吸引后,循环中表达Robo的肿瘤细胞可以附着到脑血管内皮细胞上^[39]。研究显示,低表达Slit2或Robo1与乳腺癌脑转移呈正相关^[40]。因此,Slit2/Robo1轴可以作为一个重要的临床参数,用于预测乳腺癌患者脑转移,并且可能有助于寻找针对脑转移患者的新治疗靶点。

5 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是一种高度特异性的促血管内皮生长

因子,具有促进血管生成和增加血管通透性等作用,从而有助于乳腺癌细胞在脑组织中生长和扩散。研究发现,在乳腺癌脑转移的患者中,VEGF表达水平大约是无脑转移患者的4倍^[41]。研究表明,使用VEGF受体特异性酪氨酸激酶抑制剂可以减少血管生成,并限制脑转移瘤的生长^[42]。一项II期临床试验研究了贝伐珠单抗联合卡铂化疗治疗全脑放疗后进展的乳腺癌脑转移患者,中枢神经系统客观缓解率为63%,中位OS为14.1个月^[43]。

6 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)是一类能够降解细胞外基质的蛋白酶,在肿瘤侵袭转移中起关键作用。MMPs可能参与乳腺癌脑转移。在大鼠乳腺癌脑转移模型中发现,与正常脑组织相比,脑内微转移瘤中MMP-2、MMP-3和MMP-9的表达明显增高,并且MMP-2和MMP-3活性也明显增高。使用选择性合成MMPs抑制剂显著性降低了脑转移的发生^[44]。与原始乳腺癌细胞相比,脑转移细胞中MMP-2和MMP-9基因表达分别上调4倍和3.4倍,而且MMPs蛋白的表达仅在脑转移细胞中有活性^[45]。体外实验还表明,脑转移型乳腺癌细胞具有较高的MMP-1和MMP-9含量及活性,具有较高的迁移和侵袭能力,使用MMP-1和/或MMP-9抑制剂可降低这种能力^[46]。MMPs作为乳腺癌脑转移的诊断生物标志物具有较大的潜力。

7 代谢物

与原发性乳腺癌细胞相比,转移性肿瘤细胞表现出更多的线粒体氧化磷酸化能力^[47]。研究氧化磷酸化过程中的代谢产物可以寻找到诊断和治疗乳腺癌脑转移的方法,并且可以进行预后评估。线粒体电子传递链复合物IV中的环氧化酶7b驱动转移性乳腺癌细胞归巢到大脑,其表达的抑制选择性地阻断了脑寻求变体向星形胶质细胞的迁移及其在小鼠中产生脑转移的能力^[48]。在88例乳腺癌患者中,33例患脑转移,血清代谢组学显示了各种代谢物存在显著变化。在氨基酸中,丙氨酸、缬氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸和精氨酸的含量上调。

脑转移患者的血清中含有较高水平的糖、果糖、脂质鞘氨醇、富马酸、乳酸和焦谷氨酸。这些代谢产物与氨基酰基 tRNA 的生物合成和氮代谢有关,并且在脑转移患者中表达上调^[49]。此外,乳酸脱氢酶水平也显示出预测乳腺癌脑转移的潜力^[50]。

综上,研究人员通过对乳腺癌脑转移的潜在生物标志物进行广泛的探索和研究,揭示了其发生机制,并为乳腺癌脑转移早期诊断和治疗提供了潜在靶点。然而,这些生物标志物还面临特异性和应用的多样性等挑战。展望未来,通过进一步研究和临床验证,我们可以期待乳腺癌脑转移潜在生物标志物在临床中的应用。随着单细胞测序技术的发展,我们有望深入了解乳腺癌脑转移的分子特征,并发现更具临床应用价值的生物标志物。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] DARLIX A, LOUVEL G, FRAISSE J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(12): 991–1000.
- [3] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(6): 691–722.
- [4] MALANI R, FLEISHER M, KUMTHEKAR P, et al. Cerebrospinal fluid circulating tumor cells as a quantifiable measurement of leptomeningeal metastases in patients with HER2 positive cancer[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 599–606.
- [5] RUAN H, ZHOU Y, SHEN J, et al. Circulating tumor cell characterization of lung cancer brain metastases in the cerebrospinal fluid through single-cell transcriptome analysis[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(8): e246.
- [6] CASTRO-GINER F, ACETO N. Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 31.
- [7] BORAL D, VISHNOI M, LIU H N, et al. Molecular characterization of breast cancer CTCs associated with brain metastasis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 196.
- [8] ZHANG L, RIDGWAY L D, WETZEL M D, et al. The identification and characterization of breast cancer CTCs competent for brain metastasis[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(180): 180ra48.
- [9] CORDONE I, MASI S, SUMMA V, et al. Overexpression of syndecan-1, MUC-1, and putative stem cell markers in breast cancer leptomeningeal metastasis: a cerebrospinal fluid flow cytometry study[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 46.
- [10] VISHNOI M, PEDDIBHOTLA S, YIN W, et al. The isolation and characterization of CTC subsets related to breast cancer dormancy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 17533.
- [11] DE NONNEVILLE A, FINETTI P, MAMESSIER E, et al. NDRG1 in aggressive breast cancer progression and brain metastasis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(7): 1046–1047.
- [12] SAID H M, SAFARI R, AL-KAFAJI G, et al. Time- and oxygen-dependent expression and regulation of NDRG1 in human brain cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3625–3634.
- [13] VILLODRE E S, HU X, ECKHARDT B L, et al. NDRG1 in aggressive breast cancer progression and brain metastasis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(4): 579–591.
- [14] BACCELLI I, SCHNEEWEISS A, RIETHDORF S, et al. Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(6): 539–544.
- [15] BERGHOF A S, LIAO Y, KARREMAN M A, et al. Identification and characterization of cancer cells that initiate metastases to the brain and other organs[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(4): 688–701.
- [16] REN D, ZHU X, KONG R, et al. Targeting brain-adaptive cancer stem cells prohibits brain metastatic colonization of triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(8): 2052–2064.
- [17] SULLIVAN J P, NAHED B V, MADDEN M W, et al. Brain tumor cells in circulation are enriched for mesenchymal gene expression[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(11): 1299–1309.
- [18] HOSHINO A, KIM H S, BOJMAR L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 1044–1061. e18.
- [19] ZHOU B, XU K, ZHENG X, et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 144.
- [20] MAJI S, CHAUDHARY P, AKOPOVA I, et al. Exosomal annexin II promotes angiogenesis and breast cancer metastasis[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(1): 93–105.
- [21] GIANNOPOULOU L, ZAVRIDOU M, KASIMIR-BAUER S, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer: the potential of circulating miRNAs and exosomes [J]. *Transl Res*, 2019, 205: 77–91.
- [22] DRUSCO A, BOTTONI A, LAGANA A, et al. A differentially expressed set of microRNAs in cerebro-spinal fluid (CSF) can diagnose CNS malignancies [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 20829.

- [23] 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.
- [24] SHIPMAN L. Astrocytes silence PTEN to promote brain metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*,2015,15(12):695.
- [25] ALEČKOVIĆ M,Kang Y. Welcoming treat:astrocyte-derived exosomes induce PTEN suppression to foster brain metastasis[J]. *Cancer cell*,2015,28(5):554–556.
- [26] FONG M Y,WANG S E. The exploits of cancer's greedy sweet-tooth[J]. *Cell Cycle*,2015,14(12):1768–1769.
- [27] WU X,SOMLO G,YU Y,et al. De novo sequencing of circulating miRNAs identifies novel markers predicting clinical outcome of locally advanced breast cancer[J]. *J Transl Med*,2012,10:1–10.
- [28] SATO J,SHIMOMURA A,KAWAUCHI J,et al. Brain metastasis-related microRNAs in patients with advanced breast cancer[J]. *PLoS One*,2019,14(10):e0221538.
- [29] MOASSER M M. Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics [J]. *Oncogene*,2007,26(46):6577–6592.
- [30] AVERSA C,ROSSI V,GEUNA E,et al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases[J]. *Breast*,2014,23(5):623–628.
- [31] NIKURA N,HAYASHI N,MASUDA N,et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multi-center retrospective analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2014,147:103–112.
- [32] BROSNAN E M,ANDERS C K. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies[J]. *Ann Transl Med*,2018,6(9):163.
- [33] PALMIERI D,BRONDER J L,HERRING J M,et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain [J]. *Cancer Res*,2007,67(9):4190–4198.
- [34] BRASTIANOS P K,KIM A E,WANG N,et al. Palbociclib demonstrates intracranial activity in progressive brain metastases harboring cyclin-dependent kinase pathway alterations[J]. *Nat Cancer*,2021,2(5):498–502.
- [35] LIN N U,MURTHY R K,ABRAMSON V,et al. Tucatinib vs placebo,both in combination with trastuzumab and capecitabine,for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases[J]. *JAMA Oncol*,2023,9(2):197–205.
- [36] MÜLLER A,HOMÉY B,SOTO H,et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*,2001,410(6824):50–56.
- [37] LEE B C,LEE T H,AVRAHAM S,et al. Involvement of the chemokine receptor CXCR4 and its ligand stromal cell-derived factor 1 α in breast cancer cell migration through human brain microvascular endothelial cells[J]. *Mol Cancer Res*,2004,2(6):327–338.
- [38] ZHANG S,DENG G,LIU F,et al. Autocatalytic delivery of brain tumor-targeting, size-shrinkable nanoparticles for treatment of breast cancer brain metastases [J]. *Adv Funct Mater*,2020,30(14):1910651.
- [39] SCHMID B C,REZNICZEK G A,FABJANI G,et al. The neuronal guidance cue Slit2 induces targeted migration and may play a role in brain metastasis of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2007,106:333–342.
- [40] QIN F X,ZHANG H K,MA L,et al. Low expression of Slit2 and Robo1 is associated with poor prognosis and brain-specific metastasis of breast cancer patients [J]. *Sci Rep*,2015,5:14430.
- [41] LINDERHOLM B,GRANKVIST K,WILKING N,et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences,survival,and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment[J]. *J Clin Oncol*,2000,18(7):1423–1431.
- [42] KIM L S,HUANG S,LU W,et al. Vascular endothelial growth factor expression promotes the growth of breast cancer brain metastases in nude mice[J]. *Clin Exp Metastasis*,2004,21:107–118.
- [43] LEONE J P,EMBLEM K E,WEITZ M,et al. Phase II trial of carboplatin and bevacizumab in patients with breast cancer brain metastases[J]. *Breast Cancer Res*,2020,22(1):131.
- [44] MENDES O,KIM H-T,STOICA G. Expression of MMP2, MMP9 and MMP3 in breast cancer brain metastasis in a rat model[J]. *Clin Exp Metastasis*,2005,22:237–246.
- [45] KAMALABADI FARAHANI M,ATASHI A,BITARAF F S. Upregulation of matrix metalloproteinases in the metastatic cascade of breast cancer to the brain[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2023,24(9):2997–3001.
- [46] STARK A M,ANUSZKIEWICZ B,MENTLEIN R,et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in brain-and bone-seeking clones of metastatic MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *J Neurooncol*,2007,81:39–48.
- [47] DAVIS R T,BLAKE K,MA D,et al. Transcriptional diversity and bioenergetic shift in human breast cancer metastasis revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Nat Cell Biol*,2020,22(3):310–320.
- [48] BLACKMAN MCNM,CAPELOA T,RONDEAU J D,et al. Mitochondrial protein Cox7b is a metabolic sensor driving brain-specific metastasis of human breast cancer cells[J]. *Cancers (Basel)*,2022,14(18):4371.
- [49] ÖZER Ö,NEMUTLU E,EYLEM C C,et al. Detection of brain metastasis by metabolomics methods in metastatic breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*,2019,37:e12572.
- [50] DONG T,LIU Z,XUAN Q,et al. Tumor LDH-A expression and serum LDH status are two metabolic predictors for triple negative breast cancer brain metastasis [J]. *Sci Rep*,2017,7(1):6069.