

中药有效成分干预肿瘤骨转移作用机制的研究现状

Research status of the mechanism of intervention of effective ingredients in traditional Chinese medicine on tumor bone metastasis

王丽君¹, 李红专², 姚亚赛¹

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院 骨与软组织肿瘤科, 甘肃 兰州 730050)

WANG Li-jun¹, LI Hong-zhuan²,
YAO Ya-sai¹

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; 2. Department of Bone and Soft Tissue Oncology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

作者简介: 王丽君(1997-), 女, 硕士研究生, 主要从事骨与软组织肿瘤研究

通信作者: 李红专, 主任医师, 硕士生导师
Tel: 15002552158
E-mail: 690050699@qq.com

摘要: 骨是恶性肿瘤转移的主要靶器官, 但目前临床上仍缺乏有效的早期诊治手段, 因此骨转移成为恶性肿瘤患者死亡的重要原因。骨转移常引起病理性骨折、脊髓压迫、骨痛、骨放疗等一系列骨相关事件(SREs), 严重影响患者生活质量。本综述拟在前期研究的基础上, 结合国内外文献, 从骨微环境的形成及逃逸、定植、休眠、再激活、增殖6个环节, 阐明其发生机制, 并总结中药单体及中药复方干预肿瘤骨转移进程的最新研究进展, 明确中西医结合治疗对骨转移是否存在协同作用, 以期肿瘤骨转移发病机制及药物治疗的深入研究提供新思路 and 用药依据, 旨在进一步说明中医药多靶点治疗的优势及在治疗肿瘤骨转移中发挥的重要作用, 提高骨转移疗效。

关键词: 中医药; 肿瘤; 骨转移; 作用机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.025

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1341-05

Abstract: Bone is the main target organ for malignant tumor metastasis, but there is still a lack of effective early diagnosis and treatment methods in clinical practice. Therefore, bone metastasis has become an important cause of death in patients with malignant tumors. Bone metastasis often causes a series of bone related events (SREs) such as pathological fractures, spinal cord compression, bone pain, and bone radiation therapy, seriously affecting the quality of life of patients. Based on previous researches and combined with domestic and foreign literatures. This review aims to elucidate the mechanism of bone microenvironment formation and escape, colonization, dormancy, reactivation, and proliferation in six stages. And summarize the latest research progress on the intervention of traditional Chinese medicine monomers and formulas in the process of tumor bone metastasis, clarify whether there is a synergistic effect of integrated traditional Chinese and Western medicine treatment on bone metastasis, in order to provide new ideas and medication basis for the in-depth study of the pathogenesis and drug treatment of tumor bone metastasis, aiming to further illustrate the advantages of multi-target treatment of traditional Chinese medicine and its important role in the treatment of tumor bone metastasis, and improve the efficacy of bone metastasis.

Key words: Chinese medicine; tumor; bone metastasis; mechanism

骨转移是晚期恶性肿瘤患者的并发症之一, 常在乳腺癌、肺癌、

前列腺癌等患者中发生^[1],大约65%~75%的前列腺癌和乳腺癌患者及30%~40%的肺癌患者合并骨转移^[2-3],症状包括病理性骨折、脊髓压迫、严重骨痛等,极大降低患者的生活质量和生存周期。目前,临床针对肿瘤骨转移尚无有效治愈方案,西医治疗主要通过放化疗、靶向药物、免疫治疗及手术治疗等方法,其疗效单一,复发概率大,药物不良反应明显,故临床迫切需要安全性高、药物不良反应小的抗癌药物。中药凭借其多机制、多靶点的优势,影响各类细胞因子表达、信号转导通路,干预肿瘤骨转移进展,抑制肿瘤细胞增殖,促使其凋亡。近年来,随着现代科学技术的进步,中药有效成分在干预肿瘤骨转移方面的研究逐渐成为热点,本文旨在综述中药有效成分干预肿瘤骨转移的具体作用机制,探讨其潜在的临床应用价值和未来的研究方向。

1 肿瘤骨转移发病机制

1.1 转移前骨微环境的形成

根据PAGET在1889年首次提出的“种子-土壤”假说,肿瘤转移的形成既需要特定的肿瘤细胞“种子”,也需要适合肿瘤细胞生存的“土壤”。肿瘤细胞对骨骼具有特定的亲和力,骨微环境就是适合肿瘤细胞生长的土壤^[4],转移到骨组织中的肿瘤细胞与骨微环境相互作用,从而促进肿瘤细胞骨转移的发生和发展。肿瘤细胞骨转移的定植过程始于转移前微环境的形成,骨微环境所产生的趋化性因子能够将肿瘤细胞吸引到骨内,而原发肿瘤细胞又能通过作用于骨组织中的细胞因子,进而调节转移前骨微环境^[5],使其更利于自身的生存与增殖。有研究表明,肿瘤来源的赖氨酸氧化酶(Lysyl oxidase, LOX)与成骨细胞分泌的核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)相互作用,加速破骨细胞活化,促进转移前骨微环境形成,利于肿瘤细胞发生定植^[6]。在肿瘤细胞中,RANKL信号的高水平表达导致骨吸收增加和骨转移的发展^[7],R-反应蛋白2(R-spondin 2, RSPO2)和RANKL通过与其受体的相互作用,促进肿瘤细胞转移前骨微环境的形成并增强肿瘤细胞骨转移^[8]。

1.2 肿瘤细胞的逃逸与定植

肿瘤细胞发生远处转移始于细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[9],EMT是细胞失去其上皮特征并获得间质特征的过程,如细胞间黏附蛋白的丧失^[10]。有研究证实^[11],钙黏蛋白E(E-cadherin, E-cad)是上皮细胞间黏附的主要成分,因此,缺失E-cad是导致恶性肿瘤细胞发生

EMT的关键步骤,进而导致肿瘤细胞从原发灶逃逸并进入血液循环。肿瘤细胞还可以通过分泌蛋白水解酶如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)溶解细胞外基质,协助肿瘤细胞逃离肿瘤基质进入循环^[12],成为循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs),这些CTCs穿过内皮细胞和血管基底膜侵入骨组织,并与其特异性胞外基质发生作用,促进肿瘤细胞生存。由骨髓内皮细胞表达的基质细胞衍生因子1(stromal-derived factor-1, SDF-1),又被称为CXCL12(CXC chemokine ligand-12),是一种由骨髓基质细胞分泌的趋化因子,在窦状血管内皮细胞中高表达^[13],并吸引产生趋化因子半胱氨酸-X-半胱氨酸趋化因子受体4(cysteine-X-chemokine receptor, CXCR4)的肿瘤细胞趋向骨面,介导肿瘤细胞的定植^[14]。CXCR4在肿瘤细胞中高表达,肿瘤细胞发生骨转移后,细胞表面趋化因子CXCR4受体与CXCL12配体结合^[15],调控肿瘤细胞的侵袭与定植。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过结合并激活内皮细胞表面的酪氨酸激酶受体,可诱导肿瘤细胞表面CXCR4表达增加,并通过CXCL12配体介导肿瘤细胞向骨迁移^[16]。在骨髓造血微环境中,CXCL12释放的整合素可介导肿瘤细胞与骨髓内皮细胞外基质蛋白黏附,进一步促进肿瘤细胞定植。

1.3 肿瘤细胞休眠与再活化

外周血中的CTCs外渗,侵入骨微环境中形成播散肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs),通过与骨髓产生的特异黏附分子相互作用定植于骨,在骨微环境的营养供应下进入休眠状态,以逃避免疫系统及治疗药物的攻击,从而适应新环境^[17]。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中有一种Ⅲ型胶原蛋白,其作用机制可能是通过抑制Wnt信号通路(Wingless signaling pathway, Wnt)、Notch信号通路(Notch signaling pathway, Notch)或激活骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路等途径,使DTCs处于休眠状态^[18]。此外,成骨细胞可分泌转化生长因子- β 2(transforming growth factor beta, TGF- β 2)和生长分化因子10(growth differentiation factor 10, GDF10),通过p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)依赖途径与肿瘤细胞所表达的TGF- β RⅢ受体相结合,促使成视网膜细胞瘤(retinoblastoma, RB)磷酸化并上调p27蛋白的表达,诱导肿瘤细胞休眠^[19]。WANG等^[20]研究发现,成骨细胞细胞膜上的钙黏蛋白N(N-cadherin, N-cad)与肿瘤细胞细胞膜上的E-cad结合后,能激活肿瘤

细胞内的哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,促进休眠的肿瘤细胞再活化并增殖。在骨微环境中,破骨细胞在肿瘤细胞休眠方面发挥着与成骨细胞相反的作用,已有研究表明^[21],低钙饮食会促进破骨细胞骨吸收,说明破骨细胞可能介导肿瘤细胞再活化。此外,破骨细胞可通过分泌 MMP-9 和 TGF- β 1 激活休眠的肿瘤细胞^[22],同时破坏骨的动态平衡并促进侵袭和转移的发生。

1.4 肿瘤细胞增殖与“恶性循环”

在骨转移过程中,肿瘤细胞与骨细胞之间相互作用,通过产生多种生物反应改变骨骼内环境,进而破坏正常骨组织结构,使肿瘤细胞能够在骨微环境中快速生长、增殖^[23]。骨转移增殖机制为(1)肿瘤细胞在骨组织内产生促成骨细胞分化的因子,如甲状旁腺激素相关肽(parathyroid hormone-related peptides, PTHrP);(2)促进成骨细胞高表达 RANKL,并与破骨细胞前体表面核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)结合以促进破骨细胞生成;(3)活化的破骨细胞溶解骨基质,可使骨基质中多种生长因子释放至骨微环境中;(4)被释放的生长因子如 TGF- β 等反作用于肿瘤细胞促进其增殖,最终形成“恶性循环”^[24-25]。在骨微环境中,肿瘤细胞分泌的 PTHrP 通过与骨细胞表面相应的受体相结合,促进成骨细胞分泌 RANKL,介导破骨细胞活化,在肿瘤细胞骨转移的发展中承担重要角色^[26]。维持骨稳态的系统主要是骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、RANKL 和 RANK 细胞信号系统,RANKL 通过与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,诱导破骨细胞分化和成熟,OPG 作为一种“诱发性”受体,其与 RANKL 结合后,通过竞争性阻断 RANKL 和 RANK 的结合^[27],抑制破骨细胞祖细胞的成熟,减少骨破坏^[28]。随着骨基质溶解,大量 TGF- β 被释放到骨微环境中,并反过来作用于肿瘤细胞,促进 PTHrP 的分泌,从而完成肿瘤细胞骨转移的“恶性循环”。

2 中药干预的研究现状

近年来,中药单体、提取物及中药复方成为肿瘤骨转移相关领域的研究热点。中药以其多靶点、效应广、药物不良反应少等优势在抑制恶性肿瘤骨转移和缓解骨转移疼痛等方面均有独特优势,在骨转移治疗药物中的地位日益提高。

2.1 中药单体

李琼等^[29]研究发现,人乳腺癌细胞骨转移裸鼠经蛇床子素水溶液($5.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃干预后,骨转移率降

至 28.57%;经补骨脂素水溶液($17.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃干预后,骨转移率降至 57.14%,与对照组的 100.00% 相比,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明补骨脂素与蛇床子素均可抑制肿瘤骨转移,且蛇床子素抑制作用最强。

陈炽炜^[30]研究发现,前列腺癌荷瘤小鼠经低、高浓度($20, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)淫羊藿苷治疗后,转移瘤体积分别为(1165.45 ± 324.00)和(327.00 ± 101.23),均显著低于 0.9% NaCl 组的(2179.03 ± 258.44),在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);同时小鼠活体成像结果显示,荧光强度分别为 3.18 ± 0.33 和 2.36 ± 0.14 ,均显著低于 0.9% NaCl 组的 4.92 ± 0.44 ,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明淫羊藿苷能够显著抑制骨转移瘤模型小鼠的肿瘤生长,且高浓度淫羊藿苷给药组抑制效果优于低浓度药组。

程旭峰^[31]等研究发现,乳腺癌骨转移裸鼠经附子-白术药对($120 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)治疗后,HE 染色结果显示,治疗组与 0.9% NaCl 组相比,骨基质结构完整度,肿瘤细胞浸润数量均显著减轻;抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)结果显示,药对组 TRACP(+) 细胞数量为(15.0 ± 22.5)个,显著低于 0.9% NaCl 组的(45.0 ± 67.5)个,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.01$)。这说明附子-白术药对具有抑制破骨细胞骨吸收的作用,并能减轻骨转移灶病理损伤。

2.2 中药复方

刘琦等^[32]研究显示,乳腺癌骨转移裸鼠经白术附子汤煎液($5.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃干预后,OPG 蛋白表达量为 206.65 ± 23.90 ,显著高于模型组的 100.00 ± 0.00 ,RANKL 蛋白表达量为 49.19 ± 4.75 ,显著低于模型组的 100.00 ± 0.00 ,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);附子白术汤组裸鼠体质量下降率为(12.55 ± 2.81)%,转移率为 50%,均显著低于模型组的(16.60 ± 1.84)% 和 100%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明白术附子汤通过上调 OPG 的表达,下调 RANKL 的表达来影响乳腺癌骨转移中的 OPG/RANKL 系统,并能显著提高乳腺癌骨转移小鼠的存活率。

陈雪珍等^[33]研究发现,补肾活血汤煎液($36.67 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)治疗乳腺癌骨转移裸鼠 2 周后,PI3K、Akt、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和活化 T-细胞核因子 1(recombinant nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1, NFATC1)蛋白表达水平分别为 0.430 ± 0.010 、 0.362 ± 0.008 、

0.345 ± 0.035 和 0.355 ± 0.055, 均显著高于空白对照组的 0.083 ± 0.015、0.100 ± 0.046、0.097 ± 0.015 和 0.100 ± 0.026, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 对裸鼠造模部位进行 X 线检测后, 与治疗组相比, 空白对照组呈现不同程度的溶骨性改变, 严重者骨干消失; 在对造模部位周径进行测量后, 与治疗组 11.76 ± 1.05 相比, 空白对照组为 14.15 ± 3.21, 提示生长速度明显加快 ($P < 0.01$), 这说明补肾活血汤能抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase - protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路活化, 降低 MMP2 及 NFATc1 的表达, 进而抑制破骨细胞活性以及肿瘤细胞转移能力。

孙雪^[34]研究发现, 经温肾通络膏中肉桂 - 附子提取水溶液 (1.0 g · mL⁻¹) 干预共培养系统中的乳腺癌细胞后, OPG 及 RANKL 蛋白表达水平分别为 2 356.23 ± 45.80 和 955.35 ± 20.02, 均显著高于空白对照组的 1 635.71 ± 27.68 和 780.63 ± 21.78, PTHrP 蛋白表达水平为 497.78 ± 9.69, 显著低于空白对照组的 567.20 ± 11.73, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 肉桂 - 附子药对组干预肿瘤细胞 48 h 后, 存活率为 0.44 ± 0.06, 显著低于空白对照组的 1 ± 0.01, 具有统计学意义 ($P < 0.01$); 药对组的肿瘤细胞总凋亡率为 17.13 ± 2.39, 对比空白对照组的 7.99 ± 3.27, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明温肾通络膏能够调节骨转移微环境中细胞因子水平, 抑制肿瘤细胞增殖, 促使其凋亡, 并通过 OPG - RANK - RANKL 信号通路维持骨稳态, 缓解骨痛。

岳伟^[35]通过临床研究证实, 经滋肾壮骨方联合化疗治疗乳腺癌骨转移患者后, 骨转移灶抑制总有效率达 86.66%, 对比对照组 (紫杉醇 175 mg · m⁻² + 卡铂 425 mg · m⁻² + 唑来膦酸 4 mg) 的 63.33%, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明滋肾壮骨方联合化疗治疗能有效控制骨转移灶的发展。赵青^[36]研究发现, 加减骨碎补丸联合唑来膦酸用以治疗前列腺癌骨转移患者 24 周后客观缓解率达 73.91%, 明显优于对照组 (唑来膦酸 4 mg + 0.9% 氯化钠溶液 100 mL) 的 39.13%, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明化疗联合中药组可抑制骨转移代谢, 提高骨转移灶疗效, 从而提高患者生活质量。

3 讨论

肿瘤骨转移是癌症患者常见的并发症之一, 严重影响患者的生活质量和生存预后。肿瘤骨转移的发生是以肿瘤细胞从原发肿瘤处逃逸并进入循环开始

的, 这些 CTCs 穿过内皮细胞和血管基底膜侵入骨组织, 并与其特异性胞外基质发生作用, 促进肿瘤细胞生存。在骨转移过程中, 肿瘤细胞与骨细胞之间相互作用, 通过产生多种生物反应改变骨骼内环境, 进而破坏正常骨组织结构, 使肿瘤细胞能够在骨微环境中快速增殖, 最终完成肿瘤细胞骨转移过程。

近年来, 中药有效成分在干预肿瘤骨转移方面展现出独特的潜力, 其作用机制的研究也日益受到关注。中药通过影响骨转移不同环节中的细胞因子表达水平, 充分发挥其减毒增效的优势, 例如白术附子汤通过上调 OPG 的表达, 下调 RANKL 的表达来影响乳腺癌骨转移中的 OPG/RANKL 系统, 并提高骨转移小鼠的存活率。此外, 中药有效成分可以调节肿瘤微环境中的多种信号转导通路, 比如补肾活血汤能抑制 PI3K/Akt 信号通路活化, 降低 MMP2 及 NFATc1 的表达, 进而抑制破骨细胞活性以及肿瘤细胞转移能力。在肿瘤骨转移时, 破骨细胞和成骨细胞的平衡被打破, 中药有效成分可以调节这种平衡, 维持骨稳态。附子 - 白术药对能够抑制破骨细胞的形成和活性, 减少骨质破坏, 它通过降低破骨细胞特异性基因如 TRACP 的表达, 从而减轻肿瘤骨转移引起的病理损伤。且中西医综合治疗方法为骨转移治疗提供新思路与治疗原则, 显著改善患者生活质量, 延长患者生存时间, 例如滋肾壮骨方联合化疗治疗乳腺癌骨转移患者后, 可以显著抑制骨转移代谢, 提高骨转移灶疗效, 从而提高患者生活质量。

目前, 中药有效成分干预肿瘤骨转移的作用机制研究取得了一定的成果, 但中医药治疗骨转移相关作用机制仍不明确, 一方面, 中药成分复杂, 其有效成分的提取、鉴定以及作用靶点的确定还需要更深入的研究。另一方面, 需要更多的药理学方面实验研究及大样本临床研究来验证中药有效成分的疗效和安全性。因此, 探究中药干预肿瘤骨转移的分子机制是研发新型靶向药物的重要基础, 以期能为骨转移的治疗提供更多临床方案。

参考文献:

- [1] FORNE J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099—2113.
- [2] HERNANDEZ R K, WADE S W, REICH A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: Analysis of oncology electronic medical records in the United States [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 44.
- [3] BONETTO R, TALLET A, MELOT A, et al. The management of bone metastasis [J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(6): 585—592.
- [4] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the

- breast [J]. *Lancet*, 1889, 133(3421):571—573.
- [5] WEILBAECHER K N, GUISE T A, MCCAULEY L K. Cancer to bone: A fatal attraction [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6):411—425.
- [6] REYNAUD C, FERRERAS L, DI MAURO P, et al. Lysyl oxidase is a strong determinant of tumor cell colonization in bone [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2):268—278.
- [7] DE LEON - OLIVA D, BARRENA - BLAZQUEZ S, JIMENEZ - ALVAREZ L, et al. The RANK - RANKL - OPG system: A multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(10):1752.
- [8] YUE Z, NIU X, YUAN Z, et al. RSP02 and RANKL signal through LGR4 to regulate osteoclastic premetastatic niche formation and bone metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(2):144579.
- [9] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into them mechanisms of epithelial - mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):69—84.
- [10] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y, et al. Epithelial - mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5):871—890.
- [11] LO U G, LEE C F, LEE M S, et al. The role and mechanism of epithelial - to - mesenchymal transition in prostate cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2079.
- [12] KESSENBRICK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases; Regulators of the tumor microenvironment [J]. *Cell*, 2010, 141(1):52—67.
- [13] SCALA S. Molecular pathways; targeting the CXCR4 - CXCL12 axis: Untapped potential in the tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4278—4285.
- [14] REYMOND N, DÁGUA B B, RIDLEY A J. Crossing the endothelial barrier during metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12):858—870.
- [15] GIL M, SESHADRI M, KOMOROWSKI M P, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(14):E1291—E1300. 2013 - 04 - 02 [2024 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23509246/>.
- [16] BENDER RJ, MAC GABHANN F. Dysregulation of the vascular endothelial growth factor and semaphorin ligand - receptor families in prostate cancer metastasis [J/OL]. *BMC Syst Biol*, 2015, 9:55. 2015 - 09 - 04 [2024 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341082/>.
- [17] SUMMERS M A, MCDONALD M M, CROUCHER P I. Cancer cell dormancy in metastasis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(4):a037556.
- [18] DI MARTINO JS, NOBRE AR, MONDAL C, et al. A tumor - derived type III collagen - rich ECM niche regulates tumor cell dormancy [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1):90—107.
- [19] DITTMER J. Mechanisms governing metastatic dormancy in breast cancer [J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44:72—82. 2017 - 03 - 23 [2024 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344165/>.
- [20] WANG H, YU C J, GAO X, et al. The osteogenic Niche promotes early - stage bone colonization of disseminated breast cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2):193—210.
- [21] ZHENG Y, ZHOU H, FONG - YEE C, et al. Bone resorption increases tumour growth in a mouse model of osteosclerotic breast cancer metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(5):559—567.
- [22] DAI R, LIU M, XIANG X, et al. Osteoblasts and osteoclasts: An important switch of tumour cell dormancy during bone metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):316.
- [23] KAHKONEN T E, HALLEEN J M, MACRITCHIE G, et al. Insights into immuno - oncology drug development landscape with focus on bone metastasis [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14:1121878. 2023 - 07 - 05 [2024 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37475868/>.
- [24] FUTAKUCHI M, FUKAMACHI K, SUZUI M. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B):206—211.
- [25] WU X, LI F, DANG L, et al. RANKL/RANK system - based mechanism for breast cancer bone metastasis and related therapeutic strategies [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:76. 2020 - 02 - 11 [2024 - 09 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117996/>.
- [26] MARTIN TJ. Parathyroid hormone - related protein, its regulation of cartilage and bone development, and role in treating bone diseases [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3):831—871.
- [27] GOSWAMI S, SHARMAWALIA N. Osteoprotegerin rich tumor micro - environment; Implications in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42777—42791.
- [28] KIESEL L, KOHL A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer [J/OL]. *Maturitas*, 2016, 86:10—16. 2026 - 01 - 11 [2024 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921922/>.
- [29] 李琼, 刘胜, 杨顺芳. 补骨脂与蛇床子抑制乳腺癌骨转移的体内实验[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(1):53—58.
- [30] 陈炽炜. 基于 TAMs/CCL5/破骨轴探讨淫羊藿苷抑制前列腺癌骨破坏的作用机制及骨转移风险模型构建[D]. 广东 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [31] 程旭峰, 张新峰, 刘琦, 等. 药对“附子 - 白术”对裸鼠乳腺癌骨转移 NF - κ B 通路的影响[C]// 中华中医药学会. 2016 年中华中医药学会外科分会学术年会论文集. 北京: 中华中医药学会, 2016:6.
- [32] 刘琦, 程旭峰, 张新峰, 等. 附子白术汤通过调节 OPG/RANKL 保护乳腺癌骨转移裸鼠骨损伤的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15):206—210.
- [33] 陈雪珍, 朱蓉, 杨满英, 等. 基于 PI3K/Akt 信号轴探究补肾活血汤治疗乳腺癌骨转移的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2):232—239.
- [34] 孙雪. 温肾通络法治疗乳腺癌骨转移的临床疗效及对 OPG/RANKL 通路的影响[D]. 山东 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [35] 岳伟, 叶丽红. 滋肾壮骨法治疗乳腺癌骨转移[J]. 吉林中医药, 2017, 37(5):487—490.
- [36] 赵青. 加减骨碎补丸联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移的临床疗效观察[D]. 四川 成都: 成都中医药大学, 2022.