从“正虚伏毒”理论探讨肾精－骨髓－免疫轴对恶性肿瘤骨转移的病理影响及治疗*

上官文姬[1,2]，陈波[1]，李佳轩[3,4]，阙祖俊[3,4]，田建辉[3,4]

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院宝山分院，上海 200044；2. 上海交通大学医学院附属仁济医院，上海 200127；
3. 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤临床医学中心，上海 201801；4. 上海市中医医院肿瘤研究所，上海 201801

摘要：骨是恶性肿瘤常见的转移靶器官，“正虚伏毒”是恶性肿瘤的核心病机。构建肾精－骨髓－免疫轴理论模型，以期系统阐述骨转移的病理过程：肿瘤细胞定植于骨髓，通过掠夺机体物质基础、重塑免疫微环境及诱发骨破坏，引起中枢免疫功能衰竭，最终导致抗肿瘤治疗全面失败并促进全身恶性进展。因此，骨转移治疗策略应从姑息止痛转向保护和重建肾精－骨髓－免疫轴以逆转中枢免疫紊乱。

关键词：恶性肿瘤；骨转移；“正虚伏毒”理论；肾精－骨髓－免疫轴；中枢免疫紊乱；免疫抑制
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.04.105
中图分类号：R273.306　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)04－0722－08

Pathological Influence and Treatment of Kidney Essence－Bone Marrow－Immune Axis on Bone Metastasis of Malignant Tumors from "Zheng Xu Fu Du" Theory

SHANGGUAN Wenji[1,2], CHEN Bo[1], LI Jiaxuan[3,4], QUE Zujun[3,4], TIAN Jianhui[3,4]

1. Baoshan Branch of Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai China 200044; 2. School of Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai China 200127; 3. Clinical Medical Center of Cancer Hospital, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 201801; 4. Institute of Oncology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 201801

Abstract: Bone is a common metastatic target organ for malignant tumors, and "Zheng Xu Fu Du" is the core pathogenesis of malignant tumors. A theoretical model of the renal essence－bone marrow－immune axis was constructed to systematically elaborate the pathological process of bone metastasis: tumor cells colonize the bone marrow, cause central immune failure by plundering the body's material base, remodeling the immune micro－environment and inducing bone destruction, and ultimately lead to the complete failure of anti－tumor therapy and promote systemic malignant progression. Therefore, the treatment strategy for bone metastases should shift from palliative pain relief to protect and reconstruct the Kidney Essence－bone marrow－immune axis to reverse central immune disorders.

Key words: malignant tumor; bone metastase; "Zheng Xu Fu Du" theory; Kidney Essence－bone marrow－immune axis; central immune disorder; immunosuppression

骨转移是恶性肿瘤常见的远处转移形式，亦是其最严重的并发症之一。流行病学调查结果显示，5.2%的恶性肿瘤患者初诊时已存在骨转移，而肺癌、前列腺癌和乳腺癌患者的骨转移发生率尤为突出，分别为 44.4%、19.3% 和 12.3%[1]。骨转移患者常伴骨痛、骨折、脊髓压迫和高钙血症等症状，称

* **基金项目**：国家自然科学基金面上项目(82174245)；上海交通大学医学院附属仁济医院宝山分院医学重点专科建设项目(rbzdzk－2023－002)

为骨骼相关事件(skeletal - related events,SRE)。骨痛是最常见的 SRE,高达 80% 的骨转移患者会受其困扰[2]。这一症状不仅显著降低患者生活质量与生存率,还常诱发焦虑、抑郁等严重心理问题,对患者身心造成双重打击[3]。与肝、脑转移直接导致器官功能衰竭不同,骨转移的致命性在于其对骨髓这一关键免疫组织的特异性侵袭。当前临床治疗集中于放疗、骨改良药物或局部介入(如射频消融、冷冻消融)等姑息手段,虽能缓解疼痛症状,却难以有效遏制疾病进展,患者中位生存期仍不理想。因此,有必要从免疫角度重新审视骨转移。

中医在肿瘤防治领域积累了深厚的理论基础,具有独特优势。田建辉教授提出的“正虚伏毒”理论作为肿瘤病机理论的重要组成部分,已被广泛用于阐释肿瘤发生、发展及转移的病理机制[4-5]。本课题组引入中医“正虚伏毒”理论,构建肾精 - 骨髓 - 免疫轴模型,或可为理解该病理过程及开发新型治疗策略提供理论框架。

1　“正虚伏毒”与肾精 - 骨髓 - 免疫轴的理论内涵

1.1　“正虚伏毒”是恶性肿瘤骨转移亚临床阶段的核心病机　肿瘤的发生发展与转移并非孤立事件,而是机体正气亏虚与癌毒内伏相互作用的结果。“正虚伏毒”理论揭示了恶性肿瘤骨转移的病机本质,强调机体正气与伏毒的动态博弈是肿瘤转移亚临床阶段的核心。“正虚”指机体正气亏虚,为肿瘤发生发展的内在根基,其核心是免疫防御功能衰退与免疫监视功能低下,直接导致体内的肿瘤细胞易于隐匿潜伏和扩散转移[4]。现代研究证实,肿瘤患者普遍存在 T 细胞功能耗竭、树突状细胞(dendritic cells,DC)抗原呈递功能缺陷、肿瘤相关巨噬细胞(tumor - associated macrophages,TAMs)M2 型极化等免疫抑制特征[6-8]。“伏毒”则指潜藏体内、伺机而动的癌毒,其特性与循环肿瘤细胞、播散肿瘤细胞及肿瘤干细胞高度吻合[4],具有“深伏血道,内藏脏腑”的隐匿性及“正盛则伏而不发,正虚则出而为病”的缠绵性。研究表明,肿瘤细胞在早期即分泌肿瘤衍生介质扰动全身,并通过在远处器官形成预转移生态位促进转移进程、助力转移灶形成[9-10],这与伏毒在亚临床阶段潜伏扰乱机体并伺机作祟的功能相符。

正虚与伏毒构成恶性肿瘤转移的病理基础,其相互博弈贯穿肿瘤疾病始终,直接决定肿瘤的复发与转移。在免疫防御功能受损的正虚状态下,伏毒持续削弱机体的抗肿瘤能力并塑造利于播散转移的骨髓微环境,促使肿瘤细胞在骨髓内隐匿定植,并逐步发展为骨转移灶。骨转移灶形成后,进一步消耗肾精、损伤正气,扰乱骨髓微环境,抑制免疫细胞的生成与功能,形成恶性循环,最终导致骨髓免疫功能严重受损。

1.2　肾精 - 骨髓 - 免疫轴是揭示恶性肿瘤骨转移规律及免疫失衡的切入点　肾为先天之本,主骨生髓,所藏之精是化生元气和维系生命活动的物质基础,在扶正治癌的治疗体系中具有重要意义[11]。肾精充足不仅保障骨髓内造血干细胞(hematopoietic stem cells,HSCs)的正常分化与增殖,亦为免疫细胞的生成提供物质与能量支持,从而维系免疫系统的稳态和应答能力。《素问 · 阴阳应象大论》记载:“肾生骨髓”,揭示了肾精与骨髓间的化生关系。骨髓作为中枢免疫器官,既是 HSCs 及各类免疫细胞发育分化的核心场所,也是连接肾精与免疫系统的关键中介,其功能状态直接关乎机体免疫轴的稳定性。免疫系统是机体清除肿瘤细胞的核心防线,骨髓作为免疫细胞的起源地,其微环境直接影响免疫细胞的数量、功能和抗肿瘤活性。骨髓微环境(bone marrow microenvironment,BMM)由多种细胞(如基质细胞、脂肪细胞、成骨细胞、破骨细胞、内皮细胞和免疫细胞)和非细胞成分(如细胞外基质、细胞因子、生长因子)组成,对 HSCs 的自我更新、分化以及免疫细胞的成熟至关重要[12]。研究表明,BMM 通过分泌基质细胞衍生因子 - 1(stromal cell - derived factor 1,SDF - 1)、干细胞因子(stem cell factor,SCF),精准调控 HSCs 的静息与自我更新[13]。骨髓源生的免疫细胞,如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等,是人体“正气”在微观层面的核心体现。

肾精 - 骨髓 - 免疫轴的稳定是维持机体免疫监视与抗肿瘤能力的根基,其依赖于肾精的充足与骨髓功能的正常,两者缺一不可。肾精亏虚导致骨髓内 HSCs 分化增殖障碍,进而引发免疫细胞生成减少和功能异常,表现为免疫功能下降和免疫调节失衡。反之,骨髓功能紊乱又会加剧肾精损耗,形成恶性循环。肿瘤骨转移中,肿瘤细胞通过改变骨髓微环境,破坏骨髓内 HSCs 及免疫细胞生成,诱导骨髓来源抑制细胞(bone marrow - derived suppressor

cells，MDSCs）等免疫抑制细胞群扩增，从而导致免疫逃逸并推动恶性肿瘤骨转移，这一过程实质是肾精－骨髓－免疫轴失衡的病理体现。

2　伏毒侵蚀肾精－骨髓－免疫轴驱动恶性肿瘤骨转移病理演进

2.1　伏毒入骨，耗损肾精（资源掠夺）　骨髓因其血窦丰富、血流缓慢及高表达介导细胞归巢的 SDF－1/CXCR4 趋化因子轴，成为“伏毒”肿瘤细胞定植的理想微环境。研究证实，骨髓血窦的低剪切应力与 SDF－1 梯度共同促进肿瘤细胞外渗与锚定，而局部免疫抑制微环境则助其逃脱免疫清除，从而为伏毒入骨提供结构与功能双重基础[12,14]。肿瘤细胞在骨髓中的定植和增殖，需要大量的能量和营养物质支撑，其与正常 HSCs 竞争骨髓龛位及营养物质，对机体进行疯狂掠夺和持续消耗，从而导致骨髓抑制。研究显示，肿瘤细胞通过分泌肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－alpha，TNF－α）、白细胞介素－1β（interleukin－1 beta，IL－1β）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）等多种可溶性炎症因子和促使骨髓微环境中活性氧（reactive oxygen species，ROS）蓄积，诱导 HSCs 凋亡或提前退出静息态，扰乱其自我更新能力并最终导致 HSCs 耗竭[15－16]，此过程与中医肾精耗损、生髓无能的病机相契合。作为肾精－骨髓－免疫轴失衡的始动因素，肾精亏虚直接导致骨髓生化乏源，进而引发造血和免疫功能同步减退，临床表现为贫血和白细胞减少[17]，即免疫效应细胞储备不足，正虚加剧致使伏毒更易侵袭播散。

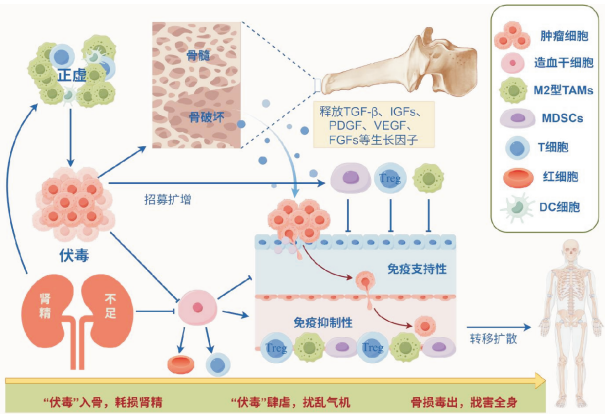
2.2　伏毒肆虐，扰乱气机（免疫重塑）　在恶性肿瘤骨转移的病理过程中，“伏毒”肿瘤细胞大量招募或扩增以 MDSCs、M2 型 TAMs 和调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）为核心的免疫抑制性细胞群[12]，将骨髓微环境从免疫支持型重塑为免疫抑制型，严重扰乱机体的气机运行。该重塑表现为免疫细胞功能紊乱，抗肿瘤免疫应答被抑制，最终促进肿瘤细胞的免疫逃逸与转移扩散。

MDSCs 具有强大的免疫抑制能力，是肿瘤微环境中的关键负调节因子。其通过高表达精氨酸酶－1（arginase－1，Arg－1）消耗微环境精氨酸，借助 NADPH 氧化酶（NADPH oxidase，NOX）产生 ROS、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）生成一氧化氮（nitric oxide，NO），同时分泌白细胞介素－10（interleukin－10，IL－10）和转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）破坏 T 细胞受体信号传导、抑制效应 T 细胞、自然杀伤细胞功能及促进 Tregs 分化扩增[18－19]。此外，MDSCs 还上调 T 细胞程序性死亡受体－1（programmed death－1，PD－1）表达并分泌 CCL2 等趋化因子招募 Tregs、TAMs[20]，形成正反馈循环以扩大免疫抑制网络。TAMs 通常向 M2 表型极化，具有与 MDSCs 类似的免疫抑制机制，包括高表达 Arg－1、分泌 IL－10 和 TGF－β 以及趋化因子 CCL17/CCL22 等[8,21]。M2 型 TAMs 还通过分泌血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）促进肿瘤血管生成和基质重塑，该过程不仅支持肿瘤生长增殖，还通过改变物理屏障助力肿瘤转移并阻碍免疫细胞浸润[22－23]。此外，TAMs 在 M2 极化后大量分泌骨桥蛋白（osteopontin，OPN），后者通过结合 CD44/整合素受体激活 NF－κB 通路，促进 IL－10、TGF－β 等抑制性细胞因子释放并增强 MDSCs 的免疫抑制功能，进而形成肿瘤免疫抑制微环境的级联放大效应[24]。Tregs 通过多重机制发挥免疫抑制作用：一方面，通过细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T－Lymphocyte－Associated protein 4，CTLA－4）竞争性结合抗原提呈细胞（antigen－presenting cell，APC）的 B7 分子（CD80/CD86）、高表达 CD25 消耗局部 IL－2 实现细胞接触依赖性抑制；另一方面，分泌 IL－10、TGF－β、IL－35 等抑制性细胞因子构建免疫抑制微环境降低 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 效应 T 细胞的功能，同时通过表达 CD39/CD73 轴催化生成腺苷并作用于效应 T 细胞的 A2A 受体，激活 cAMP/PKA 信号通路抑制其糖酵解代谢和效应功能，还可在肿瘤微环境下借助颗粒酶、穿孔素及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（TNF－related apoptosis－inducing ligand，TRAIL）直接杀伤活化的效应 T 细胞和 DC 细胞等免疫活性细胞，最终阻断免疫应答，维持免疫耐受并促进肿瘤免疫逃逸[25－26]。上述免疫抑制性细胞群，功能上相当于中医的“内邪”或“宿痰瘀毒”，通过进一步耗伤正气，壅滞气机，形成因虚致实，因实更虚的恶性循环。

2.3　骨损毒出，戕害全身（恶性循环）　溶骨性骨转移是骨转移最常见类型，其引发的骨破坏是恶性肿瘤进展的关键环节。溶骨性骨转移的危害不仅在于局部骨组织的破坏，更在于骨基质降解过程中释

放大量炎症因子和骨转移相关因子进入全身循环。该过程如同“伏毒外泄”，不仅加剧全身免疫抑制，还通过骨破坏释放多种生长因子促进肿瘤生长，而肿瘤的进展又进一步加剧骨破坏，形成恶性循环。此即《黄帝内经》所言“肾不主骨，骨枯髓减”与“毒损络脉，流注全身”的现代病理学诠释。

在此过程中，被激活的破骨细胞破坏骨基质，释放出大量储存于其中的生长因子，包括 TGF－β、胰岛素样生长因子（insulin－like growth factors，IGFs）、血小板衍生生长因子（platelet－derived growth factor，PDGF）、VEGF、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factors，FGFs）等。TGF－β 具有双重效应，在肿瘤转移阶段或病程晚期，可由肿瘤抑制因子转变为肿瘤促进因子；同时，作为强效免疫抑制因子，TGF－β 还可进一步扩增 MDSCs 并抑制效应 T 细胞功能[27]。IGFs 促进肿瘤细胞表达程序性死亡配体－1（programmed death－ligand 1，PD－L1），通过 PD－1/PD－L1 轴抑制效应 T 细胞活性，同时通过维持 FoxP3 表达促进 Tregs 积累，进而发挥免疫抑制效应[28]。PDGF 通过 PDGF－BB/PDGFR－β 信号轴促进 MDSCs 和 TAMs 积累，并促进肿瘤相关成纤维细胞（cancer－associated fibroblasts，CAFs）细胞外基质纤维重构和沉积，为肿瘤微血管形成提供骨架，促进肿瘤的生长[29]。VEGF 通过诱导结构与功能异常的肿瘤血管生成，破坏内皮屏障完整性，并下调黏附分子表达，从而阻碍效应 T 细胞向肿瘤实质的浸润[30]。FGFs 刺激成骨细胞分泌 RANKL，打破 RANKL/OPG 平衡，加速破骨细胞成熟与骨溶解[31]。此外，FGFs 与 VEGF 同为促血管生成因子家族，共同驱动肿瘤血管生成[30]。病理演进见图 1。



注：本图由 Figdraw 绘制。

图 1　“伏毒”侵蚀肾精－骨髓－免疫轴驱动恶性肿瘤骨转移病理演进图

3　“正虚伏毒”驱动失衡的肾精－骨髓－免疫轴加速病程全身性进展

3.1　导致抗肿瘤治疗失败　骨转移灶内免疫细胞浸润匮乏，且存在显著的免疫抑制微环境，该特征不仅对肿瘤治疗构成严峻挑战，亦是导致免疫疗法疗效不佳的关键因素[32]。

肿瘤细胞在骨转移进程中系统性扰乱机体中枢免疫调控网络，显著削弱各类抗肿瘤疗法的临床获益：在免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）治疗中，骨转移灶中高表达的免疫检查点分子（PD－1、CTLA－4）和丰富的免疫抑制细胞（MDSCs、M2 型 TAMs、Tregs）共同构筑了免疫抑制屏障，导致效应 T 细胞浸润数量严重不足、功能耗竭且处于免疫排斥状态，使得 ICIs 几乎无效[33]；在化疗或靶向治疗中，免疫抑制细胞通过分泌 TGF－β、IL－10、HGF 等因子，激活肿瘤细胞内的 JAK/STAT3、PI3K/AKT 及 c－MET 等促生存通路，并抑制免疫原性细胞死亡[12,18,21]。同时，免疫抑制细胞通过形成物理屏障、维持肿瘤干细胞生态位及降低药物渗透，共同促进治疗耐药，显著缩短临床缓解期[34－35]。此外，化疗药物本身也直接损害骨髓造血功能和杀伤免疫细胞，进一步加剧肾精－骨髓－免疫轴的紊乱。而在 CAR－T 等过继性细胞治疗中，骨髓致密的基质屏障、高浓度的抑制性代谢物以及丰富的免疫抑制细胞群，共同阻碍 T 细胞归巢并诱导其功能衰竭[36]。因此，骨转移灶常成为治疗难以触及的免疫抑制区域和肿瘤庇护所，导致常规抗肿瘤策略难以奏效，是治疗耐药与旧病复发的重要根源。

3.2　促进全身性肿瘤进展　骨髓作为促转移信号的源头，持续向全身输出免疫抑制细胞和可溶性因子，为远处转移创造条件。因此，骨转移灶不仅是局部病灶，更通过释放促肿瘤因子驱动中枢免疫紊乱，促进全身性肿瘤进展[9]。其主要通过建立远处器官预转移生态位（pre－metastatic niche，PMN）和诱导全身系统性慢性炎症反应及恶病质来实现的。

在建立远处器官 PMN 方面，肿瘤细胞和骨髓微环境分泌的细胞因子（如 VEGF、TGF－β 等）、细胞外囊泡等介质，经血液循环靶向远端器官并诱导形成 PMN，后者动员 MDSCs 归巢，并诱导局部发生一

系列结构性与功能性改变——包括血管通透性增加、细胞外基质重塑、CAFs 活化以及以 MDSCs、TAMs 和 Tregs 浸润为特征的免疫抑制微环境形成[9-10,37]。这一预先构建的远处器官 PMN 为后续肿瘤细胞的定植与生长提供了高度适配的微环境，是肿瘤远处器官转移的关键前提。

在全身系统性慢性炎症反应和恶病质方面，骨转移灶通过持续激活破骨细胞介导的骨基质降解，释放大量 TGF－β、IL－6、TNF－α 等炎症因子进入体循环[12]。这些炎症因子不但促进肿瘤骨转移，还可通过血液循环激活远端器官的炎症通路，从而将局部骨病变转化为驱动全身慢性炎症的病理状态。同时，骨微环境中肿瘤细胞与基质细胞互相刺激形成的骨破坏进一步放大炎症信号，并通过招募 MDSCs、Tregs 及上调免疫检查点分子，显著抑制 T 细胞与自然杀伤细胞的效应功能，从而消耗机体的抗肿瘤免疫监视能力，增加肿瘤细胞发生免疫逃逸、在远端器官成功定植的风险[38-40]。在全身系统性慢性炎症反应背景下，升高的 TNF－α、IL－6 等细胞因子激活骨骼肌中 NF－κB 和 JAK/STAT3 通路，上调 E3 连接酶活化泛素－蛋白酶体系统并诱导 SOCS3 抑制 AKT/mTOR 蛋白合成通路，干扰肌肉再生能力；加之骨破坏所致高钙血症、骨髓脂肪组织代谢紊乱及下丘脑－垂体－肾上腺轴过度激活，共同导致以进行性肌肉消耗为核心的恶病质综合征[41-44]。系统性慢性炎症反应和恶病质持续消耗机体能量，在伏毒基础上进一步削弱机体的抗肿瘤能力，加重正虚。

4　逆转中枢免疫紊乱是治疗恶性肿瘤骨转移的关键

4.1　从“姑息止痛”到“修复肾精－骨髓－免疫轴，逆转中枢免疫紊乱”的治疗策略转变　传统的骨转移治疗主要侧重于“姑息止痛”，但这种策略难以有效逆转骨转移的恶性进展，未能根本解决骨转移引发的全身性问题。鉴于肾精－骨髓－免疫轴紊乱是肿瘤骨转移的核心机制，因此，未来治疗理念应从单纯的症状管理转向“修复肾精－骨髓－免疫轴，逆转中枢免疫紊乱”这一更深层次的目标。具体干预策略包括修复机体造血功能、重塑骨髓微环境和提高免疫功能。

《诸病源候论》记载：“肾藏精，精者血之所成也。”精由血所化，因此修复造血功能是补肾填精的关键。骨髓中的 HSCs 是所有血细胞的共同起源，中医理论则进一步指出五脏中脾胃和肝在造血中的重要作用。《灵枢·决气》曰：“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血。”脾胃负责受纳运化水谷精微并将其转化为气血的原始物质，为机体造血提供物质基础。《灵枢·五癃津液别》记载“脾为之卫”，指出脾亦具有护卫周身、防御邪毒、提升正气的功能。此外，脾在体合肌肉、主四肢，脾气健运可充养筋脉肌肉，从而有效改善肿瘤恶病质。肝主藏血，其核心功能体现在 3 个方面：其一，通过储存血液、调节全身血量分布，维持机体血液动态平衡；其二，基于“肝肾同源、精血互化”理论，肝血充盈可濡养肾精、促进精化血；其三，肝气疏泄能调畅气机，进而助脾胃运化，保障水谷精微的化生与输布，间接保障造血物质基础的供应。汪凯等[45]发现，健脾补肾解毒方可通过降低 NF－κB 的表达、抑制炎症因子水平明显提高骨髓增生异常综合征患者的骨髓间充质基质细胞体外增殖能力。张艳等[46]提出健脾法为治疗肿瘤恶病质肌肉萎缩的根本大法，主张通过辨证使用健脾和胃、健脾益肾、健脾解毒、健脾疏肝等治法加以治疗。史经龙等[47]在面对化疗后骨髓抑制时，从肝肾同治立论，强调补肾填精、疏肝养血的重要作用。

骨髓微环境是理解肿瘤骨转移病理机制与开发靶向治疗的关键靶点，其内部细胞成分、细胞因子网络及细胞外基质的异常重塑，是肿瘤细胞定植、增殖与侵袭的关键支撑[10]。因此，重塑骨髓微环境以发挥抗肿瘤骨转移效应是临床研究的重要突破口，主要涉及抑制破骨细胞过度活化以阻断骨破坏－肿瘤增殖恶性循环[12]、重塑紊乱的细胞外基质结构以削弱肿瘤细胞黏附与侵袭能力[10]、调节骨髓脂肪细胞代谢失衡以减少促肿瘤因子释放[48]、清除活性氧自由基以调控细胞内氧化－还原平衡系统[49]，同时亦可干预 SDF－1/CXCR4、JAK/STAT3、PDGF/PDGFR 等异常激活的信号通路[32,50]，从细胞、基质、分子多个层面逆转骨髓微环境的促肿瘤状态，最终抑制肿瘤骨转移灶的形成与进展，为临床治疗提供协同增效的新策略。

纠正免疫功能障碍以增强机体抗肿瘤免疫力是突破骨转移治疗瓶颈的关键策略。骨转移灶内效应

T 细胞浸润匮乏、免疫检查点分子高表达、免疫抑制细胞大量聚集，形成高度免疫抑制的微环境。为此，可通过多维度干预重激活机体免疫应答：一方面，联合应用免疫检查点抑制剂[33]、工程化细胞疗法（如 CAR－T）[36]、溶瘤病毒及新型免疫佐剂（如 STING 或 TLR 激动剂）[51]，可促进肿瘤抗原释放、DC 细胞活化与效应 T 细胞浸润；另一方面，辅以靶向免疫抑制细胞（如 MDSCs、M2 型 TAMs 和 Tregs）或免疫代谢通路（如腺苷）的策略[26,32]，系统性削弱免疫屏障，恢复 T/NK 细胞功能，从而重建骨髓的抗肿瘤免疫监视能力，提升治疗持久性与临床获益。

4.2　从“局部抑瘤”到“中西互补，兼顾整体与微观”的诊疗模式融合　传统肿瘤骨转移治疗以“局部抑瘤”为核心，包括手术切除、放化疗及靶向药物等手段直接消灭肿瘤组织，追求对局部可见病灶的最大化清除。然而，临床实践日益凸显其局限性：肿瘤骨转移不仅是机体局部组织的异常增殖，更是全身系统失衡的集中体现，尤其在伴器官转移、恶病质、免疫抑制及治疗耐受等复杂场景中，这种模式反而可能加剧机体耗损、损伤正气。

中医以整体观念为指导，治疗重在扶正固本、调和阴阳、恢复机体自稳能力。现代研究证实，重楼皂苷Ⅶ、柚皮苷等中药单体成分和金复康、补中益气汤等中药复方具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节和逆转耐药等作用，能够直接或间接抑制肿瘤细胞的增殖转移，并改善骨髓微环境的免疫抑制状态[52－55]。因此，推动诊疗模式的中西医融合，成为提高综合疗效的关键路径。该融合模式的核心逻辑在于整合现代医学的微观精准优势与中医的整体调治理论，形成局部控瘤与全身调护并重的诊疗体系。在微观层面，现代医学凭借影像学、分子检测等技术精准定位肿瘤病灶，通过手术切除、靶向治疗、免疫疗法等方式直接清除癌细胞并抑制增殖，随后借助液体活检与影像学等手段动态监测肿瘤进展，为调整治疗方案提供科学依据。这一环节本质是延续了“局部抑瘤”的精准性，确保对肿瘤的有效控制。在整体层面，中医以辨证论治为核心，将肿瘤骨转移视为机体“正气亏虚、伏毒侵袭”的全身性病变，强调治病必求于本。在临床诊疗过程中，中医以补肾填精、健脾益气、疏肝养血、补血生津、活血解毒等治法清除伏毒、充养正气；同时，注重肿瘤与其微环境的相互作用，通过调节气血、改善痰瘀毒互结，重塑肿瘤赖以生存转移的微环境，从根源上降低复发转移风险。这一环节弥补局部治疗的不足，实现对机体整体状态的调控，从而减轻治疗不良反应、延缓耐药发生、改善患者体质与生命质量。

5　结语

骨转移进程中，肿瘤通过破坏肾精－骨髓－免疫轴的稳态平衡，诱发中枢免疫紊乱是其推动疾病恶性进展的核心机制。基于“正虚伏毒”理论，将逆转中枢免疫紊乱提升为骨转移的核心治疗目标之一，具有显著的临床价值和理论创新意义，为中西医结合精准干预骨转移拓宽了应用路径。未来研究可进一步深入阐明肾精－骨髓－免疫轴在骨转移中的具体分子机制，系统解析骨髓微环境中各类细胞亚群的功能变化及作用网络。

参考文献：

[1] KNAPP B J, CITTOLIN－SANTOS G F, FLANAGAN M E, et al. Incidence and risk factors for bone metastases at presentation in solid tumors[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1392667.

[2] 中国医师协会疼痛科医师分会，国家卫生健康委能力建设和继续教育中心癌痛全程管理专家组，宋莉，等. 癌痛全程管理中国专家共识（2025 版）[J]. 中国疼痛医学杂志，2025，31（9）：643－657.

[3] 及晓，李静，朱辉. 肺癌骨转移患者的疼痛程度与焦虑、抑郁情绪的关系[J/OL]. 中华肺部疾病杂志：电子版，2021，14（4）：499－501.

[4] 田建辉. “正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机[J]. 上海中医药杂志，2016，50（12）：10－14.

[5] 王蓝康，迟文成，邹香妮，等. 从“正虚伏毒”角度分析恶性肿瘤[J]. 吉林中医药，2022，42（8）：883－886.

[6] WAIBL POLANIA J, HOYT－MIGGELBRINK A, TOMASZEWSKI W H, et al. Antigen presentation by tumor－associated macrophages drives T cells from a progenitor exhaustion state to terminal exhaustion[J]. Immunity, 2025, 58（1）：232－246.

[7] MOUSSION C, DELAMARRE L. Antigen cross－presentation by dendritic cells: a critical axis in cancer immunotherapy[J]. Semin Immunol, 2024, 71: 101848.

[8] LIU W S, LI L, BAI X M, et al. Osteosarcoma cell－derived migrasomes promote macrophage M2 polarization to aggravate osteosarcoma proliferation and metastasis[J]. Adv Sci, 2025, 12（17）：2409870.

[9] RABAS N, FERREIRA R M M, DI BLASIO S, et al. Cancer – induced systemic pre – conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(12): 829 – 849.

[10] WU C S, WEIS S M, CHERESH D A. Tumor – initiating cells establish a niche to overcome isolation stress[J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(5): 380 – 387.

[11] 田建辉, 上官文姬. 补肾治则在肺癌治疗中应用探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 9 – 11.

[12] 李俊晓, 毛永鑫, 徐淦, 等. 骨转移癌免疫微环境研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(5): 1158 – 1168.

[13] HE T L, QIN L, CHEN S, et al. Bone – derived factors mediate crosstalk between skeletal and extra – skeletal organs[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 49.

[14] 孙钰, 刘恩旭, 李兆勇, 等. 基于“引经理论”探讨中药调控 SDF – 1/CXCR4 信号通路影响骨髓间充质干细胞归巢及分化的科学内涵[J]. 中草药, 2024, 55(20): 7172 – 7179.

[15] MENDEZ – FERRER S, BONNET D, STEENSMA D P, et al. Bone marrow niches in haematological malignancies[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(5): 285 – 298.

[16] BOGESKA R, MIKECIN A M, KASCHUTNIG P, et al. Inflammatory exposure drives long – lived impairment of hematopoietic stem cell self – renewal activity and accelerated aging[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(8): 1273 – 1284. e8.

[17] 刘玲素, 王树庆. 当归补血汤治疗肿瘤相关性贫血(脾肾两虚型)的临床研究及安全评价[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1): 96 – 99.

[18] HE S Y, ZHENG L, QI C J. Myeloid – derived suppressor cells (MDSCs) in the tumor microenvironment and their targeting in cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 5.

[19] WANG Z Y, DU X P, XING X X, et al. Myeloid – derived suppressor cells: orchestrators of tumor immune evasion and therapeutic vulnerabilities[J]. Mol Cancer Res, 2025, 23(10): 829 – 838.

[20] 罗镇颉, 高玲, 李春芳, 等. PD – 1 调控 Treg 在免疫相关性病理过程或疾病中的研究进展[J]. 现代免疫学, 2025, 45(4): 469 – 474.

[21] SAEED A F. Tumor – associated macrophages: polarization, immunoregulation, and immunotherapy[J]. Cells, 2025, 14(10): 741.

[22] HE L Y, KANG Q M, CHAN K I, et al. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis – associated cancer[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1093990.

[23] XU J S, DING L, MEI J F, et al. Dual roles and therapeutic targeting of tumor – associated macrophages in tumor microenvironments[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 268.

[24] KUMARI A, KASHYAP D, GARG V K. Osteopontin in cancer[J]. Adv Clin Chem, 2024, 118: 87 – 110.

[25] 杨小辉, 麻发强, 苏厦露, 等. 调节性 T 细胞在肿瘤中的作用机制及研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(9): 465 – 469.

[26] SINGER M, ELSAYED A M, HUSSEINY M I. Regulatory T – cells: the face – off of the immune balance[J]. Front Biosci, 2024, 29(11): 377.

[27] TRIVEDI T, PAGNOTTI G M, GUISE T A, et al. The role of TGF – β in bone metastases[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1643.

[28] WANG X, CAO L J, LIU S S, et al. The critical roles of IGFs in immune modulation and inflammation[J]. Cytokine, 2024, 183: 156750.

[29] 曹羽佳, 刘红霞, 何朝勇. 血小板衍生生长因子及其受体与肿瘤发生发展的研究进展[J]. 药学进展, 2023, 47(2): 145 – 153.

[30] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti – angiogenic therapy for cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 198.

[31] NGUYEN A L, FACEY C O B, BOMAN B M. The complexity and significance of fibroblast growth factor (FGF) signaling for FGF – targeted cancer therapies[J]. Cancers, 2024, 17(1): 82.

[32] WU B, ZHANG B, LI B W, et al. Cold and hot tumors: from molecular mechanisms to targeted therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 274.

[33] ALSAAFEEN B H, ALI B R, ELKORD E. Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: updated insights[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 20.

[34] ZHU Y, WANG A N, ZHANG S Y, et al. Paclitaxel – loaded ginsenoside Rg3 liposomes for drug – resistant cancer therapy by dual targeting of the tumor microenvironment and cancer cells[J]. J Adv Res, 2023, 49: 159 – 173.

[35] 张向前, 李伟明. 埃克替尼联合多西他赛 + 顺铂方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫状态及预后的影响[J]. 河南医学研究, 2025, 34(11): 2072 – 2075.

[36] 欧阳皖雁, 糜坚青. T 细胞免疫治疗在多发性骨髓瘤治疗中的现状与挑战[J]. 临床血液学杂志, 2025, 38

(11):833 - 839.
[37] CORONADO - ALVARADO C D, ASTIAZARAN - GARCIA H. Defining the Tumor - Bone axis: the role of extracellular vesicles in a crucial exchange route for breast cancer development and progression[J]. Clin Exp Metastasis, 2025, 42(6):59.
[38] 金菊, 黄才国. 炎症因子在肿瘤骨转移中的作用[J]. 生命的化学, 2022, 42(12):2185 - 2190.
[39] XIE Y F, LIU F F, WU Y F, et al. Inflammation in cancer: therapeutic opportunities from new insights[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1):51.
[40] 李文, 王光策, 王锁刚. 炎症反应在前列腺癌骨转移中的作用研究进展[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2023(1):61 - 64.
[41] BERRIEL DIAZ M, ROHM M, HERZIG S. Cancer Cachexia: multilevel metabolic dysfunction[J]. Nat Metab, 2024, 6(12):2222 - 2245.
[42] LI C, GU X F, ZHU Z X, et al. Ruxolitinib alleviated muscle atrophy in cancer Cachexia by inhibiting IL - 6/JAK/STAT3 signaling pathway in mice[J]. J Pharm Pharmacol, 2025, 77(12):1715 - 1725.
[43] LIANG Z J, ZHANG T X, LIU H H, et al. Inflammaging: the ground for sarcopenia? [J]. Exp Gerontol, 2022, 168: 111931.
[44] LIANG M, CUI C Z, LI X M, et al. (18)F]FDG PET/CT reveals HPA axis hyperactivity in lung cancer: prognostic value and therapeutic potential[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 53(4):2466 - 2477.
[45] 汪凯, 邵雅聪, 周永明. 健脾补肾解毒方对 MDS 患者骨髓 MSC 增殖及锌指蛋白 A20、NF - κB、炎症因子水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(12):6707 - 6713.
[46] 张艳, 王栋, 李玉, 等. 基于"脾主肌肉"论健脾法在肿瘤恶病质肌肉萎缩中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5):89 - 93.
[47] 史经龙, 谢旖阳, 梁鸿彬, 等. 基于"肝肾同源"理论探讨化疗后骨髓抑制的发病机制[J]. 广西中医药大学学报, 2025, 28(1):45 - 48.
[48] DONG J, DING H Z, WANG S E, et al. Targeting bone marrow adipocyte - driven fatty acid metabolism to overcome drug resistance in lung cancer bone metastasis[J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1):709.
[49] 王园园, 文英美, 夏锦雄, 等. 靶向 Trx/TrxR 的抗肿瘤治疗研究新进展[J]. 实用药物与临床, 2025, 28(5):388 - 393.
[50] ZOU X, TANG X Y, QU Z Y, et al. Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: a review[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 202:539 - 557.
[51] 何亦琳, 陈缤烨, 李晓鹏. 溶瘤病毒的抗肿瘤机制及基因武装策略研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2025, 20(S2):73 - 77.
[52] 上官文姬. 基于"正虚伏毒"揭示金复康及其组分抑制肺癌休眠循环肿瘤细胞转移的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
[53] 李明霞, 汪玲, 刘秀玲, 等. 柚皮苷通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控宫颈癌细胞活力、侵袭和迁移[J]. 中草药, 2025, 56(6):2017 - 2024.
[54] 闫靖楠, 宋忠阳, 祁亚锋, 等. 中药调控肿瘤免疫微环境的作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(17):6477 - 6492.
[55] 赵双梅, 李慧臻, 祁向争, 等. 补中益气汤对胃癌乏氧微环境的调控作用研究[J]. 中医药信息, 2025, 42(11):16 - 19.

收稿日期:2025 - 11 - 22

作者简介:上官文姬(1983 -), 女, 河南洛阳人, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治骨质疏松及恶性肿瘤的临床与基础研究。
通信作者:田建辉(1973 -), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 中医药治疗恶性肿瘤的临床与基础研究。E - mail: tjhhawk@163.com

编辑:秦小川