

· 述 评 ·

中医药调控相关信号通路干预肺癌骨转移的 机制及临床研究*

王炎^{1,2}, 李俊雅^{1,2}, 李浩然^{1,2}, 李亚³

1. 河南中医药大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院,
河南 郑州 450000; 3. 河南中医药大学第一附属医院中药药理(呼吸)实验室, 河南 郑州 450000

摘要:在肺癌骨转移过程中,核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)通路、甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)/转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)通路、c-Fos/活化 T 细胞核因子 c1(nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1, NFATc1)通路、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-Smads、Notch 等多种信号通路参与了肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,而中医药可通过调控这些信号通路有效抑制肺癌骨转移的发展,具有独特优势。针刺、艾灸、耳穴压豆等中医外治法常作为辅助手段与放疗、化疗相结合,具有不良反应少、耐受性好的特点,在肺癌骨转移的治疗中发挥了积极作用。中医药治疗肺癌骨转移应用前景广阔,但现有研究与临床实践仍存在不足,需进一步加强基础研究及大样本临床试验,阐明中医药调控相关信号通路治疗肺癌骨转移的具体机制,以实现中医药的广泛应用和标准化治疗,提高临床疗效。

关键词:肺癌骨转移;肺癌;信号通路

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.09.316

中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)09-1910-07

Mechanism and Clinical Research on Intervention of TCM Regulation of Related Signaling Pathways in Patients with Lung Cancer Bone Metastasis

WANG Yan^{1,2}, LI Junya^{1,2}, LI Haoran^{1,2}, LI Ya³

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First School of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 3. Pharmacological (Respiratory) Laboratory of Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: In the process of bone metastasis of lung cancer, various signaling pathways such as RANK/RANKL/OPG, PTHrP/TGF- β 1, c-Fos/NFATc1, BMP-Smads, and Notch are involved in the growth, invasion, and metastasis of tumor cells. Traditional Chinese medicine (TCM) exhibits unique advantages in effectively inhibiting the development of bone metastasis of lung cancer by regulating these signaling pathways. External therapies of TCM, including acupuncture, moxibustion, and auricular acupoint pressing with beans, are often used as adjunctive methods in combination with radiotherapy and chemotherapy. They are characterized by fewer side effects and good tolerability, playing an active role in the treatment of bone metastasis in cancer. TCM holds broad application prospects in treating bone metastasis of lung cancer. However, existing research and clinical practice still have deficiencies, requiring further strengthening of

* **基金项目:**国家自然科学基金面上项目(82274495);河南省卫生健康委员会国家中医临床研究基地科研专项项目(2021JDZX2009)

basic research and large – sample clinical trials to elucidate the specific mechanisms of TCM in regulating relevant signaling pathways for the treatment of bone metastasis of lung cancer, and to achieve widespread application and standardized treatment, thereby improving clinical efficacy.

Key words: bone metastasis of lung cancer; lung cancer; signaling pathways

肺癌是我国及世界各国发病率及死亡率较高的恶性肿瘤之一。据统计,我国 2022 年肺癌新发病例和死亡人数在所有恶性肿瘤中均排名第 1 位,分别为 18.06% 和 23.9%^[1]。骨转移是肺癌远处转移最常见的转移部位,约 20% ~ 30% 的肺癌患者在初诊时发现骨转移,35% ~ 40% 的肺癌患者在治疗过程中发生骨转移^[2]。一旦发生骨转移,患者中位生存期仅有 6 ~ 10 个月,治疗后 1 年的生存率也只有 40% ~ 50%^[3]。肺癌骨转移的治疗方法包括放化疗、靶向治疗、免疫治疗等^[3],但颌骨坏死、肾毒性、低钙血症等不良反应导致预后欠佳,且骨转移发病机制复杂,涉及多种信号通路。中医讲究辨证论治,在干预肺癌骨转移的过程中发挥着重要作用^[4-6],但其调控相关信号通路的作用机制尚未阐明。本文对中医药治疗肺癌骨转移的方法及对相关信号通路的调控机制进行综述如下。

1 中医对肺癌骨转移的认识

肺癌骨转移属疾病晚期,中医古籍中无明确的病名记载,多将其归属于“骨疽”“骨瘤”等范畴^[7]。《医宗金鉴·外科心法要诀》云:“形色紫黑,坚硬如石,疙瘩叠起,推之不移,昂昂坚贴于骨者,名骨瘤。”现代医家依据多年临床经验对本病病机进行阐述。徐振晔教授认为,肺癌骨转移的病机为肾精不足,络脉失养,骨中络脉痹阻而发为骨痹^[4]。郑玉玲教授认为,恶性肿瘤骨转移的基本病机为肾精亏虚、癌毒凝骨^[8]。王晞星教授认为,癌症骨转移的根本病机是正气不足,肾精亏虚,生长乏源,骨髓失荣,病邪侵袭骨骼而形成骨转移^[9]。刘嘉湘认为肾为五脏之本,肺癌正气亏虚之根本在于肾虚,正虚邪实则癌毒散播转移^[10]。综上,肺癌骨转移主要病机为本虚标实,本为肾虚,标为痰瘀互结,标本互相作用而致病。

2 中医药调控相关信号通路治疗肺癌骨转移的机制

肺癌骨转移过程可大致分为肿瘤侵袭、肿瘤细胞迁移和骨组织侵袭 3 个步骤^[11]。在蛋白质 – 蛋白质相互作用和信号通路等多种因素影响下,钙黏

蛋白 E (E – cadherin) 及某些关键蛋白如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达水平降低,癌细胞间黏附及交联度降低,有侵袭、迁移的趋势^[12]。骨转移常见的发生部位为脊柱、骨盆和肋骨等^[13]。肿瘤细胞抵达骨骼表面后,侵袭骨组织,在此过程中,血管细胞黏附分子 – 1 (vascular cell adhesion molecule – 1, VCAM – 1) 等特定的黏附分子可促进肺癌细胞与骨细胞结合,进而改变骨骼微环境^[14]。研究表明,转移性癌细胞可通过刺激破骨细胞 (osteoclast, OC) 的骨吸收及成骨细胞 (osteoblast, OB) 的骨形成从而破坏正常的骨重建过程^[15-17]。肺癌细胞转移到骨后,释放出可溶性介质,激活 OC、OB,而 OC 释放的细胞因子又进一步促进癌细胞分泌骨溶解的介质,形成恶性循环^[3]。

中医药在肺癌骨转移发生发展的过程中可通过调控多种信号通路发挥作用。肺癌骨转移相关信号传导通路主要有核因子 – κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor – κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator for nuclear factor – κ , RANK)/骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 通路、甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone related protein, PTHrP)/转化生长因子 – β 1 (transforming growth factor – β 1, TGF – β 1) 通路、c – Fos/活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1, NFATc1) 通路、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) – Smads 通路、Notch 通路、Wnt/ β – catenin 通路、钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN)/活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell, NFAT) 通路等。

2.1 RANK/RANKL/OPG 通路 RANK/RANKL/OPG 通路在调控 OC 活化、分化和存活过程中发挥重要作用,可通过激活 OC 从而促进溶骨性骨转移的发生^[18-19],在骨转移形成中发挥着关键作用^[20-21]。RANKL 在骨微环境中与 RANK 结合,促进 OC 成熟,并介导核因子 – κ B (nuclear factor – κ B, NF – κ B) 和 c – Jun 氨基末端激酶 (Jun N – terminal kinase, JNK) 信号通路的激活,促进骨吸收过程^[22]。OPG 是 RANKL 的诱饵受体,可通过抑制 RANKL – RANK 的相互作用防止破骨细胞的形

成^[18]。此外,转移性肿瘤细胞可直接分泌 RANKL 或刺激 OB 以促进 RANKL 的产生,导致骨基质降解及多种生长因子、细胞因子的释放,进一步刺激肿瘤细胞向骨骼迁移^[23]。有学者认为,RANKL 可作为骨转移患者的标志物,其表达的增加与骨转移发生率的升高相关^[24]。罗琴琴等^[25]通过实验研究发现,经骨痛灵方治疗的肺癌骨转移小鼠 RANKL 表达降低,OPG 表达升高,与模型组比较,疼痛明显缓解。张程程等^[26]研究发现,肺岩宁方可通过调控 RANK/RANKL 信号通路降低肺癌骨转移小鼠的转移性骨质破坏和 OC 活化,抑制肺癌骨转移的发生发展。

2.2 PTHrP/TGF-β1 通路 PTHrP 可刺激骨吸收,促进骨重塑,这一过程可能导致肿瘤细胞定植、生长于骨组织^[27],其含量测定可作为骨转移早期诊断和疗效评估的参考指标,具有较高的敏感性和特异性^[28]。肿瘤细胞和局部微环境大量分泌的 TGF-β 可通过自分泌和旁分泌机制促进肿瘤侵袭及转移^[29]。此外,TGF-β 可诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),使肿瘤细胞更具侵袭性,促进肿瘤细胞的发生、转移^[30]。TGF-β1 是骨转移的关键介质,可通过调控 PTHrP 的表达从而影响肿瘤对骨的侵袭性,因此抑制 TGF-β1 可减少 PTHrP 表达,减轻或预防骨转移^[31]。赵凌艳等^[32]研究发现,补肾散结方可通过降低肺癌骨转移小鼠 PTHrP 表达、抑制肿瘤细胞增殖从而发挥抗肺癌骨转移及溶骨性骨吸收的作用。林思思等^[33]研究发现,自然铜联合鹿衔草可显著降低裸鼠肺癌骨转移肿瘤组织 PTHrP 表达,抑制骨转移。张程程等^[34]研究发现,肺岩宁方可有效抑制 A549 肺癌细胞的侵袭、迁移能力,下调 TGF-β、PTHrP 及 RANKL 蛋白表达,达到抗肺癌侵袭转移的作用。

2.3 c-Fos/NFATc1 通路 c-Fos 是激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)家族的关键转录因子之一,具有诱导 RANKL 生成 OC 的作用^[35-36]。NFAT 是 T 细胞中主要的转录调节因子^[37],其中, NFATc1 作为 OPG-RANK-RANKL 系统下游的信号分子,对 OC 的分化发挥着重要的转录调节作用,分化后的 OC 可发挥骨吸收作用,导致骨密度降低,破坏骨结构,引起骨癌痛^[38-39]。Wang 等^[40]研究发现,补肾宁心汤可下调 NFATc1,抑制 OC 分化。Zhou 等^[41]研究发现,天麻素可通过下调 NFATc1 的转录和翻译,延缓 OC 分化,同时抑制树突状细胞的

基因表达,阻止 OC 的成熟及迁移。

2.4 BMP-Smads 通路 BMP 属于 TGF-β 超家族中的一员,在骨骼发育和骨形成过程中起着关键的作用,参与骨细胞的分化和增殖,促进骨组织的生长和修复^[42-43]。BMP 配体与 II 型受体结合,激活下游 I 型受体,活化的受体会磷酸化细胞内的 Smads,形成复合物,进一步调节特定靶基因转录,参与骨细胞分化、增殖和骨组织形成^[44]。BMP2 信号通路的激活可增强 Lewis 肺癌细胞的骨转移和迁移侵袭能力,促进巨噬细胞向 OC 分化,影响溶骨性肺癌骨转移^[45]。程旭锋等^[46]研究发现,附子、白术可促进 OB 的增殖,其机制可能与激活 BMP2/Smads/Runx2 信号通路相关。

2.5 Notch 通路 Notch 信号通路在骨骼发育、骨代谢、骨再生的生理学中发挥着关键作用^[47-48]。在肿瘤学领域,Notch 信号通路被认为能够通过调节骨骼微环境中 TGF-β 水平促使肿瘤细胞迁移到骨组织,并大量增殖,破坏成骨性^[49-50]。锯齿状典型 Notch 配体 1(jagged canonical Notch ligand 1 Gene, Jagged1)可激活骨细胞中的 Notch 通路,是临床上重要的骨转移介质。Jagged1 可通过刺激 OB 释放 IL-6 促进肿瘤生长,直接激活 OC 分化。钟少文等^[51]研究发现,穿心莲内酯可通过抑制 Notch 信号通路蛋白及肿瘤转移相关蛋白表达,从而抑制骨转移细胞的增殖、迁移、侵袭、黏附能力,影响其细胞周期的分布。

2.6 Wnt/β-catenin 通路 Wnt/β-catenin 信号通路可影响间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和 OB 的增殖、分化以及 OC 的骨吸收,有助于骨形成,在维持骨稳态中发挥着不可或缺的作用。其中,微环境因子通过多种途径促使细胞向转移部位移动,使细胞重新激活并形成转移性肿瘤^[52-53]。活化的 Wnt/β-catenin 通路可促进肺癌细胞增殖和生长,加剧肿瘤发展,同时,可提高肺癌细胞在骨转移灶的生存能力,改变细胞表面分子表达,更易与骨组织相互作用。此外,Wnt/β-catenin 通路还能与其他信号通路相互作用,调节骨转移灶内细胞分化和骨吸收平衡,增强肺癌细胞在骨组织中的转移倾向^[54]。李芸等^[55]研究发现,益肾固骨方可能通过调节 Wnt5α/β-catenin 信号通路影响肺腺癌骨转移的发展。

2.7 CaN/NFAT 通路 CaN/NFAT 通路对骨吸收、骨形成以及骨生理病理变化具有重要的影响,其活化、抑制或过度表达可以导致骨组织的变化,影响

骨骼健康及相关疾病的发展^[56]。CaN 激活导致 NFAT 核因子的转位进入细胞核,从而促进多核巨细胞的分化和活化,增强骨吸收;在 OB 的分化过程中,Wnt 蛋白可激活 CaN,进而激活 NFAT,NFAT 进入细胞核后诱导下游成骨相关基因的表达,促进骨形成^[57]。陈佳阳^[58]研究发现,益肾祛痛颗粒可通过调控肺癌细胞、OC 及 CaN/NFAT 信号通路,降低骨转移微环境中趋化因子的浓度从而治疗骨转移。崔文静^[59]研究发现,通络散结凝胶可通过调控 CaN/NFATc1 通路抑制 OC 分化成熟,改善大鼠骨癌痛。

综上所述,肺癌细胞可通过异常激活或失调的信号通路影响骨形成和骨重塑,导致骨转移的发生。肺癌骨转移相关信号通路见图1。

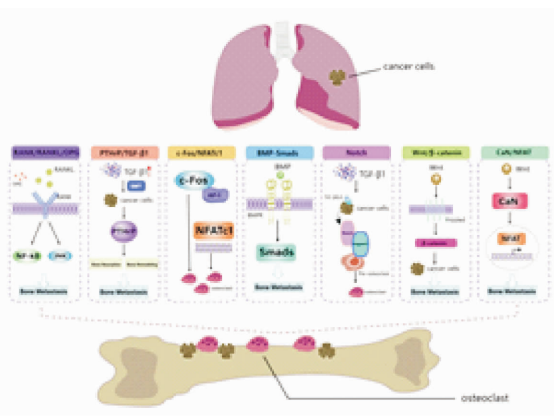


图1 肺癌骨转移相关信号通路

3 中医药干预肺癌骨转移的临床研究

3.1 中药口服 《外科正宗·癭瘤论》言：“骨瘤者……治当补肾气，养血行瘀，散肿破坚，利窍调元，肾气丸是也。”《医宗金鉴·癭瘤》言：“骨瘤尤宜补肾散坚，行瘀利窍，调元肾气丸主之。”现代医家常以“补肾散坚，行瘀利窍”为主要治则，多项临床研究表明，中药口服联合西医临床疗效较好^[60]。陆佳薇等^[5]研究发现，具有滋阴补肾、行气止痛、散瘀解毒、强筋壮骨功效的补肾解毒汤（北沙参、桑寄生、骨碎补、莪术等）能够减轻肺癌骨转移患者癌痛，提高患者生存质量，降低肿瘤标志物水平。马芹等^[61]采用补肾壮骨、解毒止痛之解毒定痛方（土鳖虫、牛膝、骨碎补等）治疗肺癌骨转移患者，可显著减少爆发痛次数，降低疼痛数字评分，提升客观缓解率，提高放疗疗效。此外，中药口服作为辅助治疗手段，亦可改善患者睡眠质量，缓解焦虑抑郁情绪，李毅俊等^[6]研究发现，具有调畅气机功效的柴胡龙牡汤

(柴胡、龙骨、牡蛎等)可改善肺癌骨转移患者生活质量、睡眠质量及焦虑抑郁情绪。杜威^[62]研究发现,以具有散结止痛、清热解毒、利湿凉血功效的复方苦参注射液治疗 NSCLC 骨转移可较好地减轻患者疼痛程度,降低毒副反应发生率,提高患者生活质量。

上述临床研究表明,中医药治疗肺癌骨转移成果显著,且具有不良反应少、减毒增效、稳定癌灶、提高生活质量、延长生存期等优点。

3.2 外治法

针刺、艾灸、耳穴压豆等中医外治法常作为辅助手段与放疗、化疗等结合,以提高综合疗效,具有不良反应少、耐受性好的特点,在癌症骨转移的治疗中发挥了积极作用^[63]。

针刺作为治疗骨转移的一种传统中医疗法^[64], 可通过刺激经络穴位调节体内气血流动, 平衡阴阳, 缓解由骨转移引起的疼痛症状, 改善患者生活质量。吴盛等^[65]研究发现, 对肺癌骨转移重度癌痛的患者予补肾祛瘀针刺疗法(足三里、悬钟、血海、太溪、后溪和肺俞等)加穴位注射, 可缓解临床症状及癌痛程度, 无不良反应。蒲建春等^[66]研究发现, 中医护理干预联合经皮穴位电刺激(肺俞、孔最、足三里及云门穴等)可改善晚期肺癌伴骨转移疼痛患者的疼痛症状及生活质量, 具有镇痛功效, 同时可改善胃肠道功能, 减少口服镇痛药物的不良反应, 提升患者对药物的敏感性。

艾灸具有补气行气、温通温补、疏通经络、调和气血等功效。通过刺激穴位可疏通经络,促进气血流通,缓解疼痛,包括各种类型的癌痛。许迎烈等^[67]对肺癌骨转移疼痛患者予艾灸治疗(肺俞、少商、合谷等),有效率为 88%,显著高于对照组的 70%。

耳穴压豆可利用贴压特定药籽或刺激耳廓上的特定穴位或反应点达到治疗的效果。耳穴被认为是人体反射区的一部分,与身体的各个器官和系统均有联系^[68]。对耳廓上的特定穴位施加轻微压力,可通过经络的传导作用调节身体的气血流动,改善患者疼痛症状。倪娟等^[69]对肺癌骨转移疼痛患者予腕踝针联合耳穴压豆治疗,发现观察组患者生存质量改善明显,不良反应的发生率降低。

此外,张力文等^[70]采用温经止痛方温敷背部经络联合盐酸羟考酮缓释片治疗中-重度癌痛肺癌骨转移患者,可缩短止痛药物滴定时间,提高患者生存质量。薛凤卿等^[71]以中药内服、情志护理、呼吸训练、康复锻炼等中医综合疗法联合盐酸羟考酮治疗

肺癌骨转移患者,结果显示治疗有效率提高,患者疼痛症状得以缓解,生活质量明显改善。

4 结语

作为高患病率、高病死率的肿瘤之一,肺癌严重威胁着人们的健康,其中,骨转移是肺癌最常见的转移部位,预后不良。虽然西医在肺癌骨转移的治疗中扮演着重要角色,但其治疗过程中存在一些副作用和不良反应。近年来,中医药在肺癌骨转移的辅助治疗中展现出独特优势,具有不良反应较小、疗效显著的特点,与西药联用可减少不良反应,改善癌痛症状,提高患者生活质量,延长生存期。

本文系统归纳了中医药调控多种信号通路以抑制肺癌骨转移的研究。在肺癌骨转移过程中,多种信号通路参与了肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,而中医药可通过调控这些信号通路有效抑制肺癌骨转移的发展,具有独特优势。中医药治疗肺癌骨转移应用前景广阔,但现有研究与临床实践仍存在不足,如缺乏大样本、多中心的临床研究数据,中医药确切疗效有待验证;治疗方案缺乏统一标准及规范化指导,临床应用存在不确定性和差异性。综上,中医药通过调控相关信号通路治疗肺癌骨转移具有重要的研究价值,今后需进一步加强基础研究及临床实践,以实现广泛应用和标准化治疗,提高临床疗效。

参考文献:

[1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.

[2] RYAN C,STOLTZFUS K C,HORN S,et al. Epidemiology of bone metastases[J]. Bone,2022,158:115783.

[3] 董智,赵军,柳晨,等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2019 版)[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(4):187-207.

[4] 鲁叶云,周柳柳,熊映棋,等. 骨痛灵方改善晚期非小细胞肺癌骨转移患者临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(9):80-83.

[5] 陆佳薇,陈鹏. 补肾解毒汤对晚期肺癌骨转移患者疼痛状态、生存质量、肿瘤标志物的影响[J]. 环球中医药,2020,13(3):439-441.

[6] 李毅俊,孙伟芬,张旭岗,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤 + 125I 对肺癌骨转移疼痛的作用[J]. 中国卫生标准管理,2020,11(24):41-44.

[7] 杨晓,王理槐,刘华,等. 基于肺-肾-骨轴探讨补肾法在肺癌骨转移防治中的应用[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(11):1777-1781.

[8] 王泽坤,臧云彩,王俊涛. 郑玉玲运用补肾护骨方治疗恶性肿瘤骨转移经验[J]. 中医杂志,2022,63(14):1323-

1326.

[9] 凡晓菲,高宇,王涤凡,等. 国医大师王晞星基于“乙癸同源,肝肾同治”治疗骨转移癌痛[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(12):1957-1960.

[10] 上官文姬,田建辉. 从肾论治肺癌转移[J]. 中医学报,2022,37(3):475-478.

[11] WU S Y,PAN Y,MAO Y Y,et al. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer;a narrative review[J]. Transl Lung Cancer Res,2021,10(1):439-451.

[12] PAOLILLO M,SCHINELLI S. Extracellular matrix alterations in metastatic processes[J]. Int J Mol Sci,2019,20(19):4947.

[13] CHALLAPALLI A,AZIZ S,KHOO V,et al. Spine and non-spine bone metastases-current controversies and future direction[J]. Clin Oncol,2020,32(11):728-744.

[14] ONKEN J S,FEKONJA L S,WEHOWSKY R,et al. Metastatic dissemination patterns of different primary tumors to the spine and other bones[J]. Clin Exp Metastasis,2019,36(6):493-498.

[15] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast[J]. Cancer Metastasis Rev,1989,8(2):98-101.

[16] FORNETTI J,WELM A L,STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. J Bone Miner Res,2018,33(12):2099-2113.

[17] CLEZARDIN P,COLEMAN R,PUPPO M,et al. Bone metastasis:mechanisms,therapies,and biomarkers[J]. Physiol Rev,2021,101(3):797-855.

[18] ZHANG Y,LIANG J Q,LIU P L,et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis:Potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. Front Endocrinol,2022,13:1063815.

[19] LI B,WANG P R,JIAO J,et al. Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis[J]. Front Immunol,2022,13:824117.

[20] 李玲,李菁. 基于“肝肾同源”理论探讨 OPG/RANKL/RANK 信号系统在骨转移癌痛中的调控机制[J]. 西部中医药,2022,35(6):149-152.

[21] BROUNS A J W M,HENDRIKS L E L,ROBBESOM-VAN DEN BERGE I J,et al. Association of RANKL and EGFR gene expression with bone metastases in patients with metastatic non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol,2023,13:1145001.

[22] TAKEDA T,TSUBAKI M,GENNO S,et al. RANK/RANKL axis promotes migration, invasion, and metastasis of osteosarcoma via activating NF- κ B pathway[J]. Exp

Cell Res,2024,436(2):113978.

[23] CASIMIRO S, VILHAIS G, GOMES I, et al. The roadmap of RANKL/RANK pathway in cancer[J]. Cells, 2021, 10(8):1978.

[24] CHAI X P, YINWANG E, WANG Z N, et al. Predictive and prognostic biomarkers for lung cancer bone metastasis and their therapeutic value[J]. Front Oncol, 2021, 11:692788.

[25] 罗琴琴,徐振晔,邓海滨. 骨痛灵方对肺癌骨转移疼痛模型小鼠 RANKL/OPG 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6):1067-1071, 1083.

[26] 张程程,季青,杨越,等. 肺岩宁方调控 TGF- β 介导的骨转移相关 PTHrP/RANKL 信号通路抗肺癌侵袭转移[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3):132-136.

[27] ZHAO Y W, SU S, LI X H. Parathyroid hormone-related protein/parathyroid hormone receptor 1 signaling in cancer and metastasis[J]. Cancers, 2023, 15(7):1982.

[28] 刘秀清,井鸿雁,赵玉双. 肺癌骨转移血清中 CaN 和 PTHrP 测定的结果及意义分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(8):1371-1373.

[29] FUTAKUCHI M, LAMI K, TACHIBANA Y, et al. The effects of TGF- β signaling on cancer cells and cancer stem cells in the bone microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20):5117.

[30] LABEDZ W, PRZYBYLA A, ZIMNA A, et al. The role of cytokines in the metastasis of solid tumors to the spine: systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4):3785.

[31] YAO Z Q, GETTING S J, LOCKE I C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation[J]. Cells, 2021, 11(1):132.

[32] 赵凌艳,徐祖红,李炜,等. 补肾散结方对肺癌骨转移小鼠 PTHrP 及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(4):38-42.

[33] 林思思,袁拯忠. 自然铜、鹿衔草对肺癌骨转移模型裸鼠肿瘤组织 ICAM-1、MMP-9 及 PTHrP 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(9):714-717.

[34] 张程程,季青,杨越,等. 肺岩宁方通过 RANK-RANKL 途径调节肺癌骨转移中破骨细胞活化机制的研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(4):411-414, 418.

[35] ZHANG Y F, YANG M, ZHANG S, et al. BHLHE40 promotes osteoclastogenesis and abnormal bone resorption via c-Fos/NFATc1[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1):70.

[36] JIANG T, XIA T S, QIAO F L, et al. Role and regulation of transcription factors in osteoclastogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22):16175.

[37] LIN Y B, SONG Y F, ZHANG Y C, et al. NFAT signaling dysregulation in cancer: Emerging roles in cancer stem cells[J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 165:115167.

[38] ZHONG Z Y, ZHANG C J, NI S, et al. NFATc1-mediated expression of SLC7A11 drives sensitivity to TXNRD1 inhibitors in osteoclast precursors[J]. Redox Biol, 2023, 63:102711.

[39] VEIS D J, O'BRIEN C A. Osteoclasts, master sculptors of bone[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18:257-281.

[40] WANG L, QIU X M, GUI Y Y, et al. Bu-Shen-Ning-Xin decoction: inhibition of osteoclastogenesis by abrogation of the RANKL-induced NFATc1 and NF- κ B signaling pathways via selective estrogen receptor A[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9:3755-3766.

[41] ZHOU F, SHEN Y, LIU B, et al. Gastrodin inhibits osteoclastogenesis via down-regulating the NFATc1 signaling pathway and stimulates osseointegration invitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(4):820-826.

[42] LOH H Y, NORMAN B P, LAI K S, et al. Post-transcriptional regulatory crosstalk between microRNAs and canonical TGF- β /BMP signalling cascades on osteoblast lineage: a comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6423.

[43] 王静,刘芳,杨晓琼. BMP9 对裸鼠非小细胞肺癌骨转移的影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23):3566-3569.

[44] TODD G M, GAO Z C, HYVENEN M, et al. Secreted BMP antagonists and their role in cancer and bone metastases[J]. Bone, 2020, 137:115455.

[45] HUANG F, CAO Y Q, WU G, et al. BMP2 signalling activation enhances bone metastases of non-small cell lung cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18):10768-10784.

[46] 程旭锋,张新峰,刘琦,等. 附子-白术“药对”对成骨细胞 BMP-2/Smads/Runx2 通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1):77-80.

[47] MAJUMDER S, CRABTREE J S, GOLDE T E, et al. Targeting Notch in oncology: the path forward[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(2):125-144.

[48] ZHANG J P, LI N, LU S Y, et al. The role of Notch ligand Jagged1 in osteosarcoma proliferation, metastasis, and recurrence[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1):226.

[49] LI X X, YAN X C, WANG Y F, et al. The Notch signaling pathway: a potential target for cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1):45.

[50] MISIOREK J O, PRZYBYSZEWSKA-PODSTAWKA A, KAMAFUT J, et al. Context matters: Notch signatures and pathway in cancer progression and metastasis[J]. Cells, 2021, 10(1):94.

[51] 钟少文,王斌,黄帅,等. 穿心莲内酯通过 Notch 信号通路抑制前列腺癌骨转移细胞体外生物学行为的研究[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2021, 42(4):

423 – 431.

[52] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β – catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1):3.

[53] KAPLAN Z, ZIELSKE S P, IBRAHIM K G, et al. Wnt and β – catenin signaling in the bone metastasis of prostate cancer[J]. Life, 2021, 11 (10):1099.

[54] KAR S, JASUJA H, KATTI D R, et al. Wnt/ β – catenin signaling pathway regulates osteogenesis for breast cancer bone metastasis: experiments in an in vitro nanoclay scaffold cancer testbed[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6 (5):2600 – 2611.

[55] 李芸, 章智慧, 吴婷婷, 等. 益肾固骨方基于 Wnt5a/ β – catenin 信号通路调控炎性因子治疗肺腺癌骨转移实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27 (24):1957 – 1966.

[56] REN R Y, GUO J C, CHEN Y, et al. The role of Ca^{2+} /Calci-neurin/NFAT signalling pathway in osteoblastogenesis[J]. Cell Prolif, 2021, 54 (11):e13122.

[57] 崔文静, 倪佳艳, 王菊勇. CaN/NFATc1 通路 与骨癌痛发 生机制的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32 (5):464 – 468.

[58] 陈佳阳. 益肾祛痛颗粒通过 CaN/NFAT/CXCL12 信号通 路抑制肺癌骨转移[D]. 北京:中国医学科学院, 2023.

[59] 崔文静. 通络散结凝胶外用调控骨细胞及 CaN/NFATc1 信号通路治疗骨癌痛的作用机制研究[D]. 上海:上海 中医药大学, 2020.

[60] 周峰, 周庆伟, 崔青荣. 中医治疗肺癌骨转移疼痛综述 [J]. 河南中医, 2018, 38 (1):159 – 162.

[61] 马芹, 刘清磊, 张亮, 等. 解毒定痛方预防肺癌合并骨转 移患者放疗爆发痛发生的临床效果研究[J]. 四川中 医, 2022, 40 (6):75 – 79.

[62] 杜威. 复方苦参注射液对 NSCLC 伴骨转移患者疼痛及 生活质量的影响[J]. 西藏医药, 2020, 6 (5):135 – 137.

[63] 李建波, 霍炳杰, 张洁, 等. 中医外治法在恶性肿瘤综合 治疗中的应用与思考[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38 (6):2800 – 2802.

[64] 许绍青, 范焕芳, 杨柳, 等. 针刺治疗骨转移癌痛的机制及 临床研究进展[J]. 中国中医急症, 2023, 32 (9):1685 – 1688.

[65] 吴盛, 宋益青, 张建军, 等. 补肾祛瘀针刺疗法加穴位注 射治疗肺癌骨转移重度癌痛对 5 – HT、PGE2 和 ET – 1 水平的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36 (11):5 – 9.

[66] 蒲建春, 黄荟颖, 郑生苓. 中医护理干预联合经皮穴位 电刺激对晚期肺癌伴骨转移疼痛患者的护理价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28 (10):1243 – 1246.

[67] 许迎烈, 黄云胜, 徐森华. 艾灸治疗晚期肺癌骨转移疼 痛疗效观察及与中医证素的相关性分析[J]. 四川中 医, 2021, 39 (2):176 – 179.

[68] 姜义明, 张丽萍, 林美蓉. 耳穴压豆疗法对癌痛患者临 床疗效的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36 (12):1961 – 1966.

[69] 倪娟, 刘佳, 彭廷云, 等. 腕踝针联合耳穴压豆对肺癌骨 转移患者的镇痛效果观察[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37 (8):114 – 116, 125.

[70] 张力文, 李柳宁, 何春霞, 等. 温经止痛方治疗肺癌骨转 移患者癌痛的临床观察[J]. 重庆医学, 2019, 48 (8):1327 – 1329.

[71] 薛凤卿, 高军胜. 中医综合疗法结合盐酸羟考酮用于中 重度肺癌骨转移效果观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39 (4):718 – 720.

收稿日期:2024 – 05 – 19

作者简介:王炎 (1998 –), 女, 河南郑州人, 硕士研究生, 研 究方向:中医药治疗呼吸系统疾病。

通信作者:李亚 (1980 –), 男, 河南商丘人, 医学博士, 副主 任医师, 博士研究生导师, 研究方向:中医药治疗呼吸系统疾 病。E – mail:liya@hactem. edu. cn

编辑:吴楠