

• 综述 •

中药调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路干预乳腺癌骨转移的机制研究进展

王依雯¹, 高晴琪¹, 周康钰¹, 张庆林², 张 扬¹, 吴美兰³, 寿 旦^{1*}

1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311402
2. 浙江中医药大学附属第三医院 肿瘤科, 浙江 杭州 310005
3. 浙江景岳堂药业有限公司, 浙江 绍兴 312025

摘要: 乳腺癌骨转移 (breast cancer bone metastasis, BCBM) 是乳腺癌常见并发症, 容易引起骨痛、病理性骨折和高钙血症等。骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)/核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/RANK 配体 (RANK ligand, RANKL) 信号通路在 BCBM 的发生发展中具有重要作用。研究表明, 该信号通路与破骨细胞活化密切相关; BCBM 的临床治疗策略包括骨改良药物、分子靶向治疗、免疫疗法等; 中药单体及复方制剂能够上调 OPG 表达抑制破骨细胞活化, 并阻断 RANKL 介导的核因子- κ B 信号通路激活, 从而抑制 BCBM 病理进程。然而中药的临床应用仍受限于药理学特征的不确定性、质量标准不完善及疗效差异等因素。通过阐述 BCBM 中 OPG/RANK/RANKL 信号通路的调控机制, 为中药治疗策略的制定提供理论依据。

关键词: 乳腺癌骨转移; 骨保护素/核因子- κ B 受体活化因子/核因子- κ B 受体活化因子配体; 骨破坏; 治疗策略; 中药

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)04-1492-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.025

Research progress on mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating OPG/RANK/RANKL signaling pathway for intervention of breast cancer bone metastasis

WANG Yiwen¹, GAO Qingqi¹, ZHOU Kangyu¹, ZHANG Qinglin², ZHANG Yang¹, WU Meilan³, SHOU Dan¹

1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China
2. Department of Oncology, Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China
3. Zhejiang Jingyuetang Pharmaceutical Limited Co., Shaoxing 312025, China

Abstract: Breast cancer bone metastasis (BCBM) is a common complication of breast cancer, which often induces bone pain, pathologic fractures, hypercalcemia, etc. The osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand (RANKL) signaling pathway plays a crucial role in development and progression of BCBM. Results has shown that this signaling pathway is closely related to osteoclast activation. The clinical treatment strategies for BCBM include bone-modifying drugs, molecularly targeted therapies, and immunotherapies. Both traditional Chinese medicine (TCM) monomers and compound preparations are able to upregulate OPG expression to inhibit osteoclast activation and block the RANKL-mediated nuclear factor- κ B signaling pathway activation, thereby suppressing the pathological progression of BCBM. However, the clinical application of TCM is still limited by factors such as uncertain pharmacokinetic characteristics, incomplete quality standards, and variations in therapeutic efficacy. Elucidating the regulatory mechanisms of the OPG/RANK/RANKL signaling pathway in BCBM may therefore provide a theoretical foundation for developing TCM-based treatment strategies.

Key words: breast cancer bone metastasis; OPG/RANK/RANKL; bone destruction; treatment strategies; traditional Chinese medicine

收稿日期: 2025-09-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474144); 浙江省万人计划科技创新领军人才项目 (2022R52031); 浙江中医药大学科研资助项目 (2025JKZDZC04)

作者简介: 王依雯, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物分析学。E-mail: evenwang0309@126.com

*通信作者: 寿 旦, 研究员, 从事中药分析与质量评价研究。E-mail: shoudanok@163.com

乳腺癌的发病率在多数发达国家已居女性恶性肿瘤首位^[1],超过70%的乳腺癌患者在病程终末期出现骨转移,骨转移患者在转移性乳腺癌患者中占60%~75%^[2-3]。乳腺癌骨转移(breast cancer bone metastasis, BCBM)好发于中轴骨及下肢长骨,临床表现常包括骨痛、病理性骨折或高钙血症等^[4]。BCBM的生存率随年龄增长而下降,中位生存时间约为19个月^[5]。骨稳态调控网络紊乱是BCBM的核心机制,包括骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/RANK配体(RANK ligand, RANKL)信号通路失衡,Wnt信号通路异常和免疫-骨代谢交互失调等。以OPG/RANK/RANKL信号通路为核心的异常骨代谢,直接促进溶骨性破坏的形成与进展^[6-7]。了解该通路的调控机制,不仅有助于揭示BCBM的病理机制,更可为临床干预开辟新思路。

本文系统梳理近10年相关文献,聚焦OPG/RANK/RANKL信号通路介导的骨降解机制及在BCBM病程中的作用,分析BCBM临床治疗现状,包括骨改良药物、分子靶向治疗、免疫疗法等手段的应用情况,同时探讨与该核心机制相关的中药。因此,从OPG/RANK/RANKL信号通路的概述、影响BCBM病程的调控机制、临床新型BCBM治疗策略、相关中药研究等方面进行综述,为BCBM的机制阐述及中药治疗策略制定提供理论依据。

1 OPG/RANK/RANKL信号通路概述

OPG/RANK/RANKL信号通路是维持骨代谢稳态的核心通路。其中,RANKL作为RANK的天然配体^[8-9],与破骨细胞前体或成熟破骨细胞表面的RANK结合,通过肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)激活下游信号通路,包括核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及T细胞核因子c1(nuclear factor-activated T cell 1, NFATc1)等,从而驱动破骨细胞相关基因表达^[10-13]。与之相反,OPG是RANKL的诱饵受体,可竞争性结合RANKL,阻断RANKL与RANK结合,并抑制破骨细胞的生成^[14-16]。

2 OPG/RANK/RANKL信号通路:BCBM的关键调控因子

2.1 BCBM“恶性循环”机制

BCBM的发生机制复杂,涉及肿瘤细胞、成骨细

胞、破骨细胞和矿化骨基质之间的多重相互作用^[17],扰乱了骨降解、骨形成与肿瘤生长间的动态平衡^[18]。乳腺癌细胞通过分泌相关蛋白刺激成骨细胞释放RANKL,进而促进破骨细胞的分化成熟;骨破坏又可释放大量生长因子,反馈促进肿瘤生长,这一过程被称为“恶性循环”^[19]。

2.1.1 肿瘤细胞驱动 RANKL/OPG 比例失调 在肿瘤微环境的协同作用下,乳腺癌细胞通过分泌甲状旁腺素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、白细胞介素-11(interleukin-11, IL-11)、锯齿状1蛋白(Jagged-1)等因子,刺激成骨细胞释放RANKL^[20-22],同时抑制OPG表达,导致RANKL/OPG失衡。此外,体内孕激素、雌激素等激素水平的变化,高密度乳腺组织诱导的机械信号增强均能提高RANKL/OPG的值^[23-25]。

2.1.2 破骨细胞活化与骨破坏 RANKL作为破骨细胞形成的关键调控因子,由骨微环境中的乳腺癌细胞和成骨细胞分泌,与破骨细胞前体表面的RANK结合后,激活NF- κ B和NFATc1等信号通路,诱导破骨细胞前体分化为成熟多核破骨细胞^[26]。成熟破骨细胞通过分泌强酸和蛋白酶溶解骨基质,直接刺激乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移定植^[27-28]。其降解骨胶原释放的羟脯氨酸,可被骨转移灶中高表达的脯氨酸脱氢酶2代谢,从而加速骨基质溶解^[29]。此外,骨骼基质细胞和免疫细胞可产生大量生物活性分子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子、胰岛素生长因子(insulin like growth factor, IGF)、血小板衍生长因子等^[30-31]。共同构成骨微环境调控网络,促进破骨细胞分化与活化、抑制成骨细胞功能,最终导致骨吸收增强与骨破坏加剧。

2.1.3 生长因子反馈促进肿瘤生长 溶骨性破坏所释放的细胞因子,通过多途径协同驱动肿瘤增殖、侵袭和转移定植。如骨破坏释放的TGF- β 和IGF-1能够刺激肿瘤细胞增殖,并通过Smad和p38MAPK信号通路,促进PTHrP的分泌^[32]。PTHrP反馈刺激成骨细胞释放RANKL,从而形成BCBM“恶性循环”。骨转移灶的细胞外Ca²⁺浓度升高,可激活钙感受器,与TGF- β 协同促进PTHrP分泌^[33],同时,骨破坏释放的IGF-1通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路,抑制细胞凋亡^[34],从而进一步增强肿瘤细胞的迁移、侵袭和

存活能力。

2.2 OPG/RANK/RANKL 信号通路在 BCBM 中的机制

OPG/RANK/RANKL 信号通路通过上游分子表达失调、中游信号通路交叉串扰及下游效应分子级联激活,形成“转移-骨破坏-肿瘤生长”的病理闭环,持续促进 BCBM 发生发展。

2.2.1 上游调控 RANKL 表达的失衡是 BCBM 微环境形成的起始环节。T 淋巴细胞与巨噬细胞等免疫细胞可直接分泌 RANKL,或通过 IL-6 等炎症因子上调成骨细胞的 RANKL 表达,进而激活破骨细胞表面的 RANK^[35-36]。同时,肿瘤细胞中高表达的 RANK 通过级联反应进一步抑制免疫微环境^[36-37]。上述机制与激素类(如 PTH、维生素 D3、催乳素、孕激素)、Wnt5a、硬化蛋白及交感神经刺激等协同,共同增强 RANKL 表达^[38-42]。相反,RANKL 抑制途径,如 OPG 的负反馈调节、富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 4 (leucine-rich repeat G-protein coupled receptor 4, LGR4) 介导的竞争性抑制、微小 RNA 的转录后调控等,在肿瘤微环境中处于相对劣势^[43-45]。RANKL 表达失衡最终导致 RANKL/OPG 比例异常升高,为骨转移奠定病理基础。

2.2.2 中游信号传导 RANKL 与 RANK 结合后,招募 TRAF6 启动下游网络,与 NF- κ B、MAPK、NFATc1 及 PI3K/Akt 等通路形成交叉调控,协同介导破骨细胞分化与肿瘤转移^[46]。

NF- κ B 信号通路是该信号网络的核心传导节点,持续活化可促进破骨细胞祖细胞分化并抑制其凋亡,当巨噬细胞集落刺激因子存在时,效应更为显著^[47]。有趣的是,RANK 信号通过 NF- κ B 上调上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 关键调控因子 Snail 和 Twist 的表达,增强肿瘤侵袭性^[48]。RANKL 的竞争性受体 LGR4 可抑制 NF- κ B 活化,负向调控破骨细胞分化,形成 RANK/LGR4 双向平衡系统^[43]。

MAPK 通路的 3 个亚型 [c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)] 在 BCBM 中发挥特异性调控作用。JNK 通过激活 Wnt5a/受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2, Ror2) 通路上调破骨前体细胞中 RANK 表达^[49-50]。转录因子 c-Jun 则结合 RANK 基因启动子,形成正反馈调

节环路^[51]。此外,乳腺癌分泌的胱抑素 6 会导致鞘氨醇激酶 1 表达上调,从而抑制 p38 MAPK 活化、阻碍破骨细胞终末分化^[52]。ERK 的持续激活则通过调控细胞骨架重组及 EMT 相关基因表达,增强肿瘤侵袭性^[53]。

作为破骨细胞分化的核心转录因子,NFATc1 直接调控多个破骨细胞特异性基因的表达^[54]。长链非编码 RNA MIR193BHG 通过外泌体途径激活 DNA 甲基转移酶 3 α ,进而增强 NFATc1 信号,介导乳腺癌细胞对骨微环境的远程调控^[55]。

PI3K/Akt 信号通路在 BCBM 中调节细胞增殖、凋亡和迁移等作用^[56],该通路与 CXC 趋化因子配体 12 (CXC motif chemokine ligand 12, CXCL12)-CXC 趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4) 趋化系统协同,增强 RANKL 信号活性,推动肿瘤细胞 EMT 转化及定向骨迁移^[57]。

此外,RANKL 信号通路与 TGF- β 信号通路也存在交互作用。RANKL 激活破骨细胞骨吸收,释放 TGF- β ,后者进一步通过 EMT 促进肿瘤侵袭^[58]。TGF- β 还能通过抑制 γ 干扰素和 IL-4,间接增强 RANKL 的促破骨作用^[59-61]。多通路协同效应为理解肿瘤骨转移的分子机制提供新思路,也为 BCBM 靶向治疗策略开发提供重要理论依据。

2.2.3 下游生物学效应 OPG/RANK/RANKL 信号通路的异常激活最终驱动破骨细胞过度活化,破坏骨稳态并形成“恶性循环”^[62]。RANK/RANKL 信号通路通过诱导乳腺上皮细胞衰老,增强肿瘤细胞的转移潜能;同时,肿瘤微环境中浸润的调节性 T 细胞可分泌 RANKL,进一步激活破骨细胞形成^[63-64]。

在 BCBM 病理状态下,破骨细胞活化后释放的生长因子具有显著的促肿瘤效应,不仅无法正常介导成骨细胞的骨修复功能,而且可以通过旁分泌途径刺激肿瘤定植与增殖。肿瘤细胞又进一步分泌促 RANKL 因子,加剧“恶性循环”^[65]。此外,RANKL 上调破骨细胞特异性基因的表达,包括抗酒石酸酸性磷酸酶、组织蛋白酶 K 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) ^[66],这些分子共同构成高效的骨基质降解系统。

值得注意的是,RANKL/OPG 的值升高导致的骨微环境重构,不仅可破坏骨力学稳定性,还能通过释放大量趋化因子与生长因子,为肿瘤细胞提供“适宜土壤”,加速 BCBM 进展。OPG/RANK/RANKL 及关联信号通路干预 BCBM 的机制见图 1。

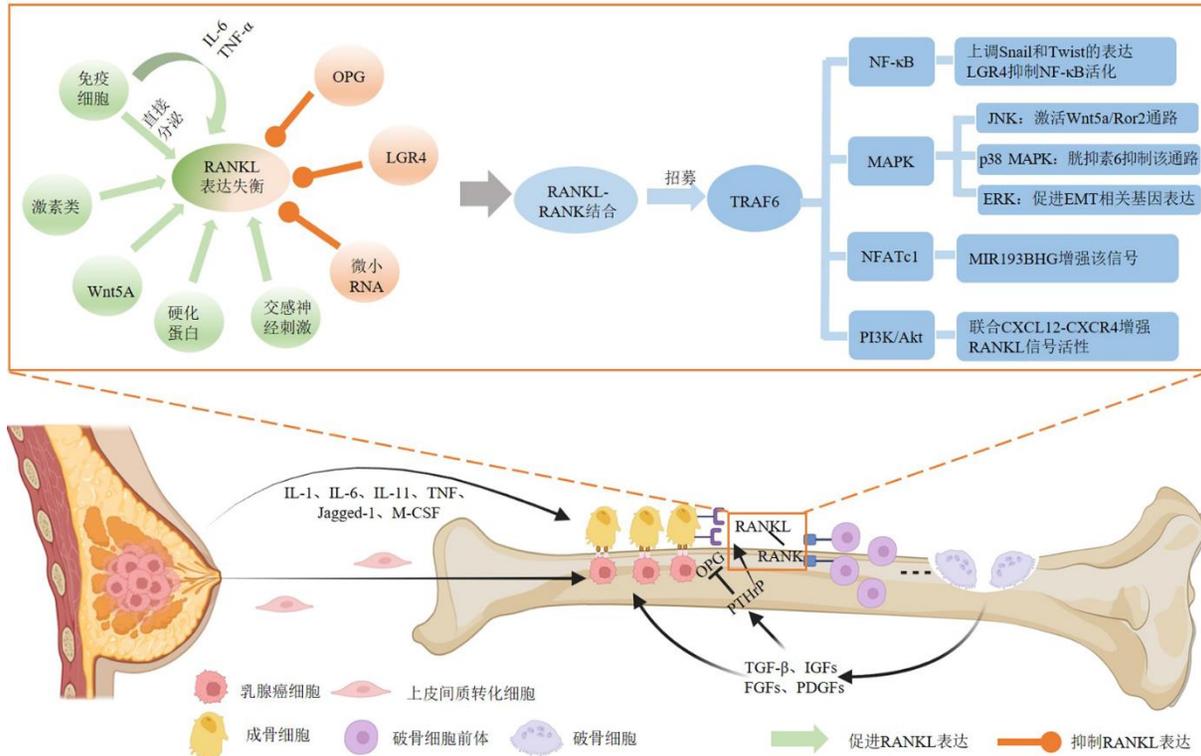


图1 OPG/RANK/RANKL 及关联信号通路干预 BCBM 的机制

Fig. 1 Mechanisms of OPG/RANK/RANKL and its associated signalling pathways intervening in BCBM

3 临床新型 BCBM 治疗策略

BCBM 的临床治疗, 综合运用骨改良药物、分子靶向治疗、免疫疗法、内分泌调控、化疗放疗及外科干预等策略, 形成综合治疗体系。但放、化疗常伴随恶心、呕吐等不良反应^[67]; 骨改良药物、分子靶向治疗、免疫疗法等新策略展现了疗效和安全性优势, 但仍存在靶点有限、不良反应较大等问题^[62,68-69]。

3.1 骨改良药物

靶向 RANKL 信号通路已成为 BCBM 治疗的重要方向。地诺单抗作为代表性药物, 通过特异性阻断 RANKL 抑制破骨细胞活性, 降低骨相关事件发生率^[68,70]。回顾性研究显示, 在细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂联合内分泌治疗背景下, 唑来膦酸组首次骨骼相关事件的中位发生时间优于地诺单抗组, 为特定场景下药物选择提供参考^[71]。另一项研究提示, 地诺单抗辅助治疗未改善早期高危乳腺癌患者骨转移无病生存, 仅 50 岁以下及绝经前亚组呈现趋势, 故不推荐用于早期乳腺癌术后转移预防^[72]。在安全性方面, 地诺单抗较唑来膦酸较少发生肥厚型心肌病, 延迟骨骼相关事件发生、肾毒性及急性期反应更轻^[73-74]。但需警惕低钙血症和颌骨坏死^[75-76]。且未证实改善患者总生存期^[77]。唑来

膦酸可抑制肿瘤释放的 RANKL 等因子^[78]。并且研究显示双膦酸盐虽对绝经前女性无明显获益, 但能使绝经后早期乳腺癌患者的骨复发风险降低 28%, 乳腺癌死亡风险降低 18%^[79]。然而, 该药物需静脉给药并密切监测肾功能^[80]。

3.2 联合靶向疗法

近年来, BCBM 的联合靶向治疗取得重要进展。以哌柏西利、伊那利塞和氟维司群组成的三联疗法, 通过多靶点干预重塑骨微环境, 显著延长生存期并突破耐药瓶颈。在激素受体阳性乳腺癌中, 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶, 催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α , PIK3CA) 是最常见的突变基因, 其突变可导致 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路异常激活, 促进肿瘤进展与耐药^[81-82]。第 3 代高选择性 PI3K α 抑制剂伊那利塞, 为 PIK3CA 突变的激素受体阳性、表皮生长因子受体阴性晚期乳腺癌患者提供新的治疗选择^[69]。一项全球多中心 III 期临床研究显示, 三联方案的中位最终总生存期为 34.0 个月, 显著优于对照组 (哌柏西利与氟维司群和安慰剂联合治疗), 客观缓解率也显著提高^[83]。

3.3 免疫调节

骨微环境中免疫系统与破骨细胞存在复杂调控关系。T细胞产生的OPG能够显著抑制破骨细胞生成^[84]。针对RANK/酪氨酸激酶受体2双阳性患者,免疫检查点抑制剂联合抗RANKL治疗前景良好,其机制可能与阻断RANKL通路以解除T细胞免疫抑制有关^[62]。研究表明,骨转移灶诱导破骨细胞分泌骨桥蛋白,抑制骨外肿瘤微环境中CD8⁺TCF1⁺前体T细胞的功能;而程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)抑制剂联合地诺单抗,可减少骨桥蛋白分泌,解除PD-1/程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)通路对T细胞的抑制,协同恢复CD8⁺T细胞抗肿瘤活性^[85]。

骨转移灶中未活化T细胞可促进破骨细胞生成,而PD-1抑制剂具有活化T细胞的效果;且活化T细胞分泌的 γ 干扰素可反向抑制破骨细胞生成,体现调节复杂性^[86]。骨组织免疫抑制微环境还与治疗抵抗相关,涉及调节性T细胞聚集、髓系抑制细胞浸润等^[87]。单细胞测序显示,小鼠骨转移晚期,促肿瘤N2表型中性粒细胞占比达80%,可高表达PD-L1,通过PD-1/PD-L1通路抑制CD8⁺T细胞活性及 γ 干扰素产生,削弱抗肿瘤免疫,该临床前发现与人类临床观察相符^[88]。多中心回顾性分析证实,地舒单抗联合免疫检查点抑制剂可显著延长骨转移患者的无进展生存期^[85]。

3.4 其他新型治疗策略

多组学技术与人工智能的深度融合,为BCBM精准诊疗开辟新路径。一项转录组与微生物组联合分析,鉴定出整合素结合唾液酸蛋白等标志物,并发现BCBM患者肠道菌群中花生四烯酸代谢通路异常富集,为机制解析与靶点筛选提供多维度支撑^[89]。人工智能整合临床与影像组学数据构建的预测模型能显著提升BCBM早期筛查准确性,为高风险个体化干预提供指导^[90],奠定个体化治疗策略基础。同时,核素靶向诊疗一体化、抗体药物偶联物及智能材料等新型方案也展现出显著的临床潜力,共同推动BCBM治疗持续向精准化、靶向化发展^[91-93]。

4 中药调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路治疗 BCBM 的机制及临床局限性

4.1 中药单体

中药活性成分不仅是中药疗效的物质基础,更是连接传统经验与现代药物发现的重要桥梁。既往

研究表明,从中药中分离的多种生物活性成分可通过调控OPG/RANK/RANKL信号通路及关联的NF- κ B、PI3K/Akt、TGF- β /Smad等通路,抑制破骨细胞分化与活化、阻断肿瘤细胞迁移侵袭及骨微环境重塑,从而发挥抗BCBM的作用^[94]。主要包括黄酮类、萜类、生物碱类、酚类、蒽醌类及苦木素类等。

4.1.1 黄酮类

黄芩素是从黄芩中提取的多酚类黄酮化合物。He等^[95]发现黄芩素可特异性结合PI3K γ 蛋白的催化结构域,阻断NF- κ B p65亚基的磷酸化与核移位,同时增强M1巨噬细胞极化,进而延缓肿瘤生长并抑制破骨细胞功能。在脂多糖和 γ 干扰素诱导人单核细胞白血病THP-1巨噬细胞向M1型分化模型中,黄芩素10~60 μ mol/L可呈剂量相关性上调M1型标志物表达,并提高促炎因子水平;在4T1小鼠乳腺癌移植瘤模型中,黄芩素50mg/kg可显著抑制肿瘤生长,展现出良好的体内外抗BCBM活性。

异甘草素是从甘草中提取的查耳酮类黄酮化合物。Lee等^[96]和Sun等^[97]均表明异甘草素可减少RANKL的产生,并将OPG的产生恢复到控制水平,从而抑制RANKL/OPG的值。Lee等^[96]研究采用人SV40转染成骨hFOB1.19细胞与人乳腺癌MDA-MB-231细胞共培养模型,结果表明异甘草素0.1~10 μ mol/L可呈剂量相关性调控OPG/RANKL的值。Sun等^[97]将小鼠骨髓巨噬细胞诱导为破骨细胞过程中,发现异甘草素1~4 μ g/mL可抑制其生成,其中4 μ g/mL时抑制作用最强。

淫羊藿苷是广泛存在于淫羊藿的黄酮醇苷类化合物。Kim等^[98]采用人乳腺癌MCF7细胞和MDA-MB-231细胞,与小鼠单核巨噬细胞白血病RAW264.7细胞共培养诱导破骨细胞分化,淫羊藿苷2.5~10 μ mol/L呈剂量相关性抑制,10 μ mol/L效果最佳,并证实其能抑制人NF- κ B抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor α , I κ B α)磷酸化,从而阻断NF- κ B激活。Gao等^[99]发现淫羊藿苷可特异性抑制JNK1/2的磷酸化,阻断其下游转录因子c-Jun的磷酸化与核激活,最终抑制c-Jun介导的侵袭相关靶基因的转录与表达,通过聚焦于人乳腺癌Hs578T细胞和MDA-MB-468细胞,发现淫羊藿苷在12.5~50.0 μ mol/L呈剂量相关性起效,50.0 μ mol/L为高效应浓度。

4.1.2 萜类

(1) 内酯类: 雷公藤甲素是从雷公藤中提取的

二萜内酯类成分。Hong等^[100]证实雷公藤甲素可通过抑制 κB 抑制因子激酶 α/β 、 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 磷酸化,有效阻断NF- κB 通路,下调MMP9表达,同时抑制激活蛋白-1通路以阻断肿瘤细胞侵袭。该成分对MDA-MB-231细胞及人乳腺癌MCF-7细胞均具有剂量相关性(10~50 nmol/L)抑制作用,50 nmol/L时细胞存活率 $\geq 75\%$,展现出较好的安全性与活性平衡。

双氢青蒿素作为青蒿素的衍生物,属于倍半萜内酯类成分。Li等^[101]研究发现双氢青蒿素通过下调CDKN1A结合锌指蛋白1表达,抑制TGF- β 1/Smad信号通路,进而减少EMT和细胞转移。体外实验中,双氢青蒿素对人乳腺癌BT549细胞、MCF-7细胞、MDA-MB-231细胞均具有显著抗肿瘤活性,且呈剂量相关性抑制细胞增殖、迁移及侵袭,80 $\mu\text{mol/L}$ 时增殖抑制率达70.27%,迁移抑制率51.54%,侵袭能力降低55.4%,展现出强效的抗BCBM潜力。

(2)皂苷类:人参皂苷是从人参提取的甾体皂苷类成分,其家族成员(Rk_1 、 Rg_3 、 Rg_1 等)通过多靶点、多通路协同发挥抗BCBM作用。Hong等^[102]研究表明人参皂苷 Rk_1 可诱导乳腺癌细胞活性氧蓄积,通过抑制PI3K/Akt通路促进肿瘤细胞凋亡。体外经人参皂苷 Rk_1 120 $\mu\text{mol/L}$ 处理48 h后,MDA-MB-231细胞活力降至17.41%;在体内异种移植瘤模型中,人参皂苷 Rk_1 20 mg/kg组肿瘤抑制率达66.4%,优于10 mg/kg组。Xia等^[103]发现人参皂苷 Rg_3 能够靶向葡萄糖转运蛋白,捕获循环肿瘤细胞,并抑制信号转导与转录激活因子3/C-C基序趋化因子配体2通路以破坏转移微环境。在4T1细胞实验中,人参皂苷 Rg_3 -脂质体低剂量即展现高效靶向性。Chu等^[104]在研究人参皂苷 Rg_1 抑制BCBM时,采用体内外相结合。结果表明,人参皂苷 Rg_1 可诱导活性氧水平升高,下调MAPK和表皮生长因子受体表达,降低TGF- β 1水平。体外7.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 时MDA-MB-231细胞凋亡诱导效果最显著,体内对化学诱导乳腺癌的雌性SD大鼠,人参皂苷 Rg_1 10 mg/kg可有效预防肿瘤发生,证实其化学预防潜力。

4.1.3 生物碱类 生物碱类成分是中药中一类含氮碱性有机化合物,部分成分通过调控OPG/RANKL平衡、抑制肿瘤侵袭相关信号通路,展现出显著的抗BCBM活性。马钱子碱是代表性生物碱

类成分,马文静^[105]研究表明其抗BCBM机制具有多靶点特性:抑制MMP2表达,阻断细胞外基质降解;抑制CXCR4表达,干扰趋化因子“归巢”效应;促进OPG表达、抑制RANKL表达,提高OPG/RANKL的值,从而抑制破骨细胞分化成熟。进一步将MDA-MB-231细胞注射至裸鼠右后肢胫骨近端,发现马钱子碱对模型呈剂量相关性抑瘤作用。

4.1.4 酚类 姜黄素是从姜黄中提取的一种具有多酚结构的二芳基庚烷类化合物。Kunihiro等^[106-107]研究发现姜黄素可特异性抑制TGF- β 诱导的Smad2/3磷酸化,导致PTHrP表达下调,抑制骨溶解。体外实验中,姜黄素10~40 $\mu\text{mol/L}$ 对人乳腺癌MDA-SA、MDA-1833、MDA-2287细胞及4T1细胞均呈剂量相关性抑制。体内实验中,健康小鼠给予姜黄素500 mg/kg后,骨骼游离姜黄素浓度显著高于血清及其他组织,提示其具有良好的骨组织靶向性,为BCBM的靶向治疗提供了天然优势。

4.1.5 蒽醌类 芦荟大黄素是从芦荟中分离得到的一种代表性羟基蒽醌类化合物。Abdellatif等^[108]研究表明,芦荟大黄素能通过抑制p65亚基的磷酸化阻断NF- κB 信号通路的激活;同时下调促肿瘤细胞因子IL-1 β 和IL-6的分泌,并降低血管内皮生长因子和MMP的表达,最终抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移潜力。该成分在低微摩尔浓度($\approx 10 \mu\text{mol/L}$)下对所测试的乳腺癌细胞具有强效抗增殖作用,其对4T1细胞、MDA-MB-231细胞、MCF-7细胞的半数抑制浓度分别为9.98、9.99、9.72 $\mu\text{mol/L}$,展现出广谱且强效的抗BCBM活性,为后续药物开发提供了良好的先导化合物基础。

4.1.6 苦木素类 臭椿酮是自臭椿中分离得到的一种苦木素类活性成分。Wang等^[109]研究发现臭椿酮可通过抑制乳腺癌细胞中转录因子叉头盒蛋白P3的上调,进而减少RANKL和IL-1 β 的表达,并阻断RANKL依赖的MAPK、PI3K/Akt和NF- κB 信号通路激活,有效抑制破骨细胞发育。体外实验中,臭椿酮0.625~1.250 $\mu\text{mol/L}$ 呈剂量相关性抑制MDA-MB-231细胞增殖、迁移与侵袭,并有效抑制小鼠骨髓来源巨噬细胞向破骨细胞分化;体内实验中,裸鼠胫骨注射荧光素酶标记的MDA-MB-231-Luc细胞构建骨转移灶,臭椿酮10~15 mg/kg呈剂量相关性抑制肿瘤生长,15 mg/kg组体内肿瘤荧光信号强度降至对照组的30%~40%,显示出较强的抗骨转移潜力,为BCBM的多靶点治疗提供了新的

候选成分。

4.2 中药复方

中医将 BCBM 分为“骨瘤”“骨蚀”和“肉瘤”等^[110]。补肾壮骨为中药复方治疗 BCBM 的主要方向。实验与临床研究证实,多种中药复方可通过调控 OPG/RANK/RANKL 及关联信号通路,有效抑制病理性骨溶解,从而实现保护骨组织、治疗 BCBM 的临床效果。

左归丸最早记载于明代《景岳全书》,是滋阴补肾代表方^[111]。方中熟地黄、山茱萸、山药具有滋补肝肾之功效;牛膝能引药入骨并活血化瘀;龟甲胶、鹿角胶益精填髓,以改善骨微环境;菟丝子与牛膝配伍,发挥益阴补阳、阳中求阴之效,诸药配伍调节机体整体功能,辅助治疗 BCBM^[112],且已证实可缓解骨质疏松等骨代谢异常^[113]。付剑江等^[114]采用 RAW264.7 和 MDA-MB-231 细胞共培养模型,证实左归丸含药血清以剂量相关性抑制破骨细胞活化,其中高浓度(10%)效果优于低浓度(5%)。机制研究表明,左归丸通过激活 p38 MAPK/ERK 通路,诱导 Runx2 磷酸化,增强其与核心结合因子 β 亚基相互作用,进而上调骨钙素和唾液酸蛋白表达,抑制破骨细胞活化,缓解骨转移。

《金匱要略》记载附子白术汤可用于 BCBM 的防治。方中君药炮附子能够温阳逐寒、痛经止痛,臣药白术健脾利水、温化水饮,协同附子驱除水湿,缓解 BCBM 患者阳虚寒湿所致骨痛^[115]。刘琦等^[116]和程旭锋等^[117]通过左心室注射 MDA-MB-231BO 细胞构建 BCBM 裸鼠模型,发现附子白术汤(5.6 g/kg)及附子-白术药对(2.4~3 g/kg)均能显著改善骨转移指标、调节分子通路并延长生存时间。其机制与调控 RANKL/OPG 系统,降低 PTHrP 的表达、抑制 TGF- β 信号通路有关。临床研究显示,白术附子汤加味辅助治疗 BCBM,总有效率优于单纯唑来膦酸注射液,且不良反应较少,具临床推广价值^[118]。

阳和汤属温热剂,主治阳虚寒凝证,如阴疽等。熟地黄和鹿角胶二者合为君药,共奏阴阳双补之功,姜炭和肉桂合为臣药温通经脉、祛除痹阻,佐使药麻黄、白芥子、生甘草散寒化凝、调和诸药,各药配伍共奏温通脾肾之阳、补血、化痰之效^[119-120]。田莎等^[121]采用股骨移植 MDA-MB-231 细胞的 BCBM 模型,证实阳和汤 23.40 g/kg 抑瘤率达 45.05%,调控骨代谢指标(如 OPG 上升 57%)优于 7.80 g/kg 组,效果与唑来膦酸组相当,但具多靶

点优势;且阳和汤可以增加 OPG 含量,下调 PTHrP 和 RANKL 的含量。冯磊等^[122]研究发现阳和汤存在最佳剂量窗口,临床剂量(1.43 g/mL 煎剂)在调控 OPG/RANKL 方面优于 2 倍剂量,并能改善模型鼠生活质量,抑制骨破坏。临床数据显示,阳和汤联合唑来膦酸治疗阳虚寒凝型 BCBM,在癌痛控制和生活质量改善方面优于单用唑来膦酸^[123]。

补肾活血汤为传统治骨方剂,方中熟地黄、补骨脂、菟丝子、山萸肉、杜仲能够补肾固本,枸杞子、当归尾、肉苁蓉、没药、独活、红花补气养血、活血通络,对 BCBM 具潜在治疗价值^[124]。胡玉蝶^[125]通过胫骨注射 4T1-luc 细胞构建 BCBM 模型,发现补肾活血汤单用有效,联合唑来膦酸呈协同效应(模型组骨破坏面积比最高,中药组、唑来膦酸组、联合组分别降低 37%、42%、52%)。并证明该复方能通过下调骨唾液酸蛋白、PTHrP、NFATc1、肉瘤基因的表达,抑制破骨细胞的生成。孟树^[126]通过左心室注射 MDA-MB-231 细胞于裸鼠构建 BCBM 模型,研究显示 42 g/kg 在体质量维持、骨转移抑制、OPG/RANKL 调控方面均优于 21、10.5 g/kg,且效果与唑来膦酸组相当,提示其可作为替代或辅助治疗选项。机制上,该复方上调 OPG、下调 RANKL,减少破骨细胞活化,从而抑制 BCBM 进展。该复方治疗骨质疏松症的临床研究已较为充分^[124],而在 BCBM 的治疗领域尚处于探索阶段。

温肾壮骨方是一种补充和替代草药,已在中国龙华医院临床用于治疗 BCBM。该复方由补骨脂、蛇床子、制附子 3 味药组成,协同发挥温肾散寒、通络止痛的作用^[127]。Chen 等^[128]通过左心室注射 MDA-MB-231BO 细胞建立 BCBM 小鼠模型发现,整体方剂 1.60 g/kg 效果显著,而单体成分(尤其蛇床子素)在更低剂量下效果更优。该研究同时证明该复方通过调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路,显著抑制肿瘤生长迁移,降低裸鼠骨转移率,阻断“恶性循环”^[128-129]。温肾壮骨方联合放疗可缓解癌症引起的骨痛,改善生活质量,降低放疗毒性,从而对 BCBM 患者具有巨大的临床益处^[127]。中药单体及复方通过调节 OPG/RANK/RANKL 及关联信号通路干预 BCBM 的机制图见图 2。

与单纯西医治疗相比,联合中药治疗具有生活质量改善更显著、不良反应少等优势,但单纯中药治疗存在短期骨指标改善弱、起效较慢及标准不完善等问题^[130]。未来研究可通过明确核心作用靶点、

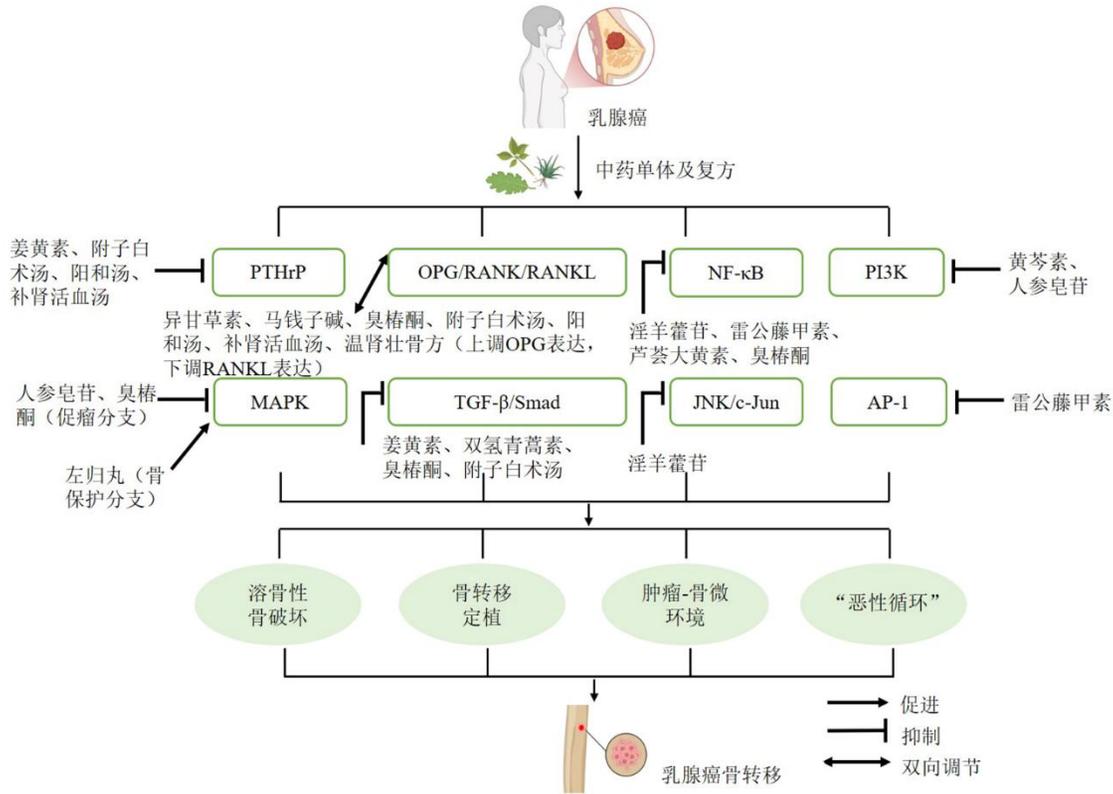


图2 中药单体及复方通过调控 OPG/RANK/RANKL 及关联信号通路干预 BCBM 的机制

Fig. 2 Mechanisms of BCBM intervention by Chinese medicine monomers and compound formulas through regulating OPG/RANK/RANKL and its associated signaling pathways

优化制剂工艺以提高短期骨保护效能，进一步落地其多靶点优势，与骨改良药物协同，为患者提供更兼顾疗效、安全性与生活质量的优质治疗选择。

4.3 临床局限性

中药在 BCBM 治疗中具潜在价值，但其临床应用仍受限于药动学特征的不确定性、质量控制标准的不完善性及患者疗效异质性显著等问题。近年来，依托现代分析技术及“多组分整合药动学”“证治药动学”等创新理论，叠加国家法规的支持，中药药动学研究取得了一定进展。但中药多成分体内行为难以全面表征，单一成分的药动学参数无法代表整体方剂效应。同时，BCBM 的临床药动学研究较少，缺乏统一规范，共同导致中药药动学特征的不确定性^[131]。并且多数中药单体存在生物利用度低、代谢稳定性差等问题^[132-134]。因此，亟需系统解析药动学参数变异关键因素，优化个体化给药策略，实现用药安全性与有效性的精准调控^[134]。

国家药品监督管理局近年连续出台《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》等文件，旨在构建符合中药特点的标准管

理体系。然而，中药源于天然，成分复杂，且理论与临床实践具有独特性，传统化学成分质控模式难以客观评价制剂质量。如何实现质量高级表征与客观辨识，建立适配质控方法，成为中药监管科学的核心难点与标准制定瓶颈^[135]，直接影响复方大规模临床应用。

病理状态的差异显著改变药物有效成分的药代动力学行为，从而直接影响药物疗效^[134]。BCBM 的中药复方治疗需根据中医辨证分型选择。独活寄生汤加减方可有效缓解绝经后 Luminal 型 BCBM (肝肾阴虚型) 患者腰膝酸软、耳鸣等症状^[136]。仙苓莲夏方与曲妥珠单抗联用，对人类表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者具有协同增效作用^[137]。黄芪汤、西黄丸等则能缓解三阴性 BCBM 患者的癌性骨痛，改善患者免疫功能^[138-139]。同一中药因患者疾病亚型、年龄及个体体质差异而产生疗效异质性，需建立多维辨证体系，结合西医分型、中医证候及个体特征用药。

5 结语与展望

晚期乳腺癌患者面临着骨转移的严峻挑战，其

病理核心在于“恶性循环”机制，而 OPG/RANK/RANKL 信号通路在其中发挥着关键性调控作用。靶向 RANKL 的药物虽已在临床得到一定应用，但仍存在不良反应、耐药性及未能显著改善总生存期等局限，且骨转移微环境的免疫抑制特性也限制了免疫疗法的效果。

本综述系统梳理了中医药在干预 BCBM 过程中，对 OPG/RANK/RANKL 及关联信号通路的调控研究进展，揭示其独特优势与重要价值。大量基础研究证据表明中药可以通过多靶点干预通路核心环节，如众多中药单体和复方能通过 NF- κ B、MAPK、JNK/c-Jun、PI3K/Akt 等机制，直接或间接调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路。中药治疗的介入还可为现有靶向治疗或化疗提供新的联合用药选择，发挥增效、减毒和协同作用。中药制剂与唑来磷酸的联合治疗方案在病灶改善程度、疼痛缓解效果和生活质量提升方面优于单一唑来磷酸治疗，并能减轻不良反应^[140]。如在采用唑来磷酸联合盐酸羟考酮缓释片治疗的基础上，给予填精益髓止痛方联合中药热奄包治疗，可有效增强对 BCBM 患者疼痛的缓解效果^[141]。

一系列基础研究与临床实践证实中医药能通过多靶点综合调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路、干预 BCBM “恶性循环”，弥补了常见药物靶点单一、不良反应显著等缺陷。但是，中药临床应用仍受限于药动学特征的不确定性、质量控制标准的不完善性及不同患者间疗效异质性问题。未来中药用于 BCBM 临床治疗有以下几点建议：（1）深入挖掘中药成分相互作用特点，优化炮制及配伍以提高药效成分吸收代谢，促进增效减毒。（2）应用制剂新技术例如纳米技术，提升有效成分溶解度、靶向性和稳定性增强其生物利用度。（3）整合基因组学、蛋白组学和代谢组学评价生物活性，客观表征中药质量。（4）建立多维辨证体系，综合考量西医分型与中医证候，结合患者的年龄、体质等因素精准用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 鲍敏, 陈群, 赵森. 中药治疗乳腺癌的药理作用机制和临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(21): 7983-7994.

[2] Zuo H, Yang D B, Yang Q W, *et al.* Differential regulation of breast cancer bone metastasis by PARP1 and PARP2 [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1578.

[3] 郭卫. 乳腺癌骨转移临床诊疗专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(13): 660-669.

[4] 王亮, 卫宜锐, 黄博臻, 等. 中医药治疗乳腺癌骨转移研究进展 [J]. 光明中医, 2025, 40(4): 786-790.

[5] Yao Y B, Zheng X E, Luo X B, *et al.* Incidence, prognosis and nomograms of breast cancer with bone metastases at initial diagnosis: A large population-based study [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9): 10248-10261.

[6] 杨争, 胡金辉, 王希, 等. 补肾活血汤对 SDF-1 α 诱导的人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖及迁移的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1868-1870.

[7] Sun X, Li K X, Hase M, *et al.* Suppression of breast cancer-associated bone loss with osteoblast proteomes via HSP90ab1/moesin-mediated inhibition of TGF β /FN1/CD44 signaling [J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 929-943.

[8] 卜寒梅, 王世坤, 李远栋, 等. 补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10):3209-3217.

[9] Li Z, Ouyang Y J, Yuan X Y, *et al.* Essential role of RANK-NF- κ B signaling pathway in spinal deformities: Insights from largemouth bass and zebrafish models [J]. *Aquaculture*, 2025, 606: 742570.

[10] Li Y X, Liu F S, Cai Q J, *et al.* Invasion and metastasis in cancer: Molecular insights and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 57.

[11] Wei R J, Zeng Z Y, Chen S, *et al.* Qingfei Litan Decoction alleviated *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia by targeting the TLR4/MyD88/NF- κ B axis via miR-146a-5p [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 349: 119947.

[12] Anzai M, Watanabe-Takahashi M, Kawabata H, *et al.* Clustered peptide regulating the multivalent interaction between RANK and TRAF6 inhibits osteoclastogenesis by fine-tuning signals [J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 643.

[13] Renema N, Navet B, Heymann M F, *et al.* RANK-RANKL signalling in cancer [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(4): e00366.

[14] De Leon-Oliva D, Barrena-Blázquez S, Jiménez-Álvarez L, *et al.* The RANK-RANKL-OPG system: A multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer [J]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1752.

[15] Sisay M, Mengistu G, Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: Potential targets for anticancer therapy [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 3801-3810.

[16] 张玉琴, 孙承韬, 王宏运, 等. 天料木中异香豆素糖苷化合物对 MC3T3-E1 细胞增殖、分化及 OPG/RANKL/RANK 信号通路的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1515-1519.

[17] Liang H Y, Yin G L, Feng D D, *et al.* Ras-proximate-1

- (RAP1): A prognosis and therapeutic target in the metastatic spread of breast cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2025, 42(3): 23.
- [18] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [19] 张文博, 杨勇. 乳腺癌骨转移研究进展 [J]. *药学进展*, 2024, 48(8): 625-632.
- [20] Guise T A, Mohammad K S, Clines G, *et al.* Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Pt2): 6213s-6216s.
- [21] Swami S, Zhu H, Nisco A, *et al.* Parathyroid hormone 1 receptor signaling mediates breast cancer metastasis to bone in mice [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(5): e157390.
- [22] Xu J T, Gao F Y, Liu W C, *et al.* Cell-cell communication characteristics in breast cancer metastasis [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 55.
- [23] Northey J J, Hayward M K, Yui Y, *et al.* Mechanosensitive hormone signaling promotes mammary progenitor expansion and breast cancer risk [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(1): 106-126.
- [24] Rao S, Cronin S J F, Sigl V, *et al.* RANKL and RANK: From mammalian physiology to cancer treatment [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(3): 213-223.
- [25] Mathis K M, Sturgeon K M, Winkels R M, *et al.* Bone resorption and bone metastasis risk [J]. *Med Hypotheses*, 2018, 118: 36-41.
- [26] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, *et al.* Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5169.
- [27] Wu Z Q, Wang T, Fang M, *et al.* MFAP5 promotes tumor progression and bone metastasis by regulating ERK/MMP signaling pathways in breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 495-501.
- [28] Deng M M, Ding H, Zhou Y R, *et al.* Cancer metastasis to the bone: Mechanisms and animal models (Review) [J]. *Oncol Lett*, 2025, 29(5): 221.
- [29] Gong H, Li Y X, Yang W, *et al.* PRODH2-mediated metabolism in the bone microenvironment promotes breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(21): 4198-4211.
- [30] Wang Y W, Luo C W. Unveiling the signal valve specifically tuning the TGF- β 1 suppression of osteogenesis: Mediation through a Smad1-Smad2 complex [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 38.
- [31] Landini L, Marini M, Souza Monteiro de Araujo D, *et al.* Schwann cell insulin-like growth factor receptor type-1 mediates metastatic bone cancer pain in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 110: 348-364.
- [32] Le Pape F, Vargas G, Clézardin P. The role of osteoclasts in breast cancer bone metastasis [J]. *J Bone Oncol*, 2016, 5(3): 93-95.
- [33] Das S, Clézardin P, Kamel S, *et al.* The CaSR in pathogenesis of breast cancer: A new target for early stage bone metastases [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 69.
- [34] Chan Y T, Lin R J, Wang Y H, *et al.* The interplay between IGF-1R signaling and Hippo-YAP in breast cancer stem cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 81.
- [35] Lin A Y, Kitaura H, Ohori F, *et al.* (D-Ala²) GIP inhibits inflammatory bone resorption by suppressing TNF- α and RANKL expression and directly impeding osteoclast formation [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2555.
- [36] Ming J, Cronin S J F, Penninger J M. Targeting the RANKL/RANK/OPG axis for cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1283.
- [37] Gómez-Aleza C, González-Suárez E. Inhibition of RANK signaling as a potential immunotherapy in breast cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1923156.
- [38] Elango J, Bao B, Wu W H. The hidden secrets of soluble RANKL in bone biology [J]. *Cytokine*, 2021, 144: 155559.
- [39] Lungu O, Toscani D, Giuliani N. Mechanistic insights into bone destruction in multiple myeloma: Cellular and molecular perspectives [J]. *J Bone Oncol*, 2025, 51: 100668.
- [40] Guan Z Y, Yuan W Q, Jia J L, *et al.* Bone mass loss in chronic heart failure is associated with sympathetic nerve activation [J]. *Bone*, 2023, 166: 116596.
- [41] Kim J M, Lin C J, Stavre Z, *et al.* Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2073.
- [42] Straburzyńska-Lupa A, Cisoń T, Gomasasca M, *et al.* Sclerostin and bone remodeling biomarkers responses to whole-body cryotherapy (-110 °C) in healthy young men with different physical fitness levels [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16156.
- [43] Kim O, Tran P T, Gal M, *et al.* RAS-stimulated release of exosomal miR-494-3p promotes the osteolytic bone metastasis of breast cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(3): 84.
- [44] Hu H T, Li X, Xu Z N, *et al.* OPG promotes lung metastasis by reducing CXCL10 production of monocyte-derived macrophages and decreasing NK cell recruitment [J]. *EBioMedicine*, 2025, 111: 105503.
- [45] Ma G X, Cheng S Y, Han Y Y, *et al.* The p53-miR17 family-RANKL axis bridges liver-bone communication

- [J]. *Mol Ther*, 2025, 33(2): 631-648.
- [46] Bishop R T, Marino S, Carrasco G, *et al.* Combined administration of a small-molecule inhibitor of TRAF6 and Docetaxel reduces breast cancer skeletal metastasis and osteolysis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 488: 27-39.
- [47] Wu X Q, Li F F, Dang L, *et al.* RANKL/RANK system-based mechanism for breast cancer bone metastasis and related therapeutic strategies [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 76.
- [48] 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.
- [49] Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, *et al.* Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 405-412.
- [50] Chen K, Ng P Y, Chen R Y, *et al.* Sfrp4 repression of the Ror2/Jnk cascade in osteoclasts protects cortical bone from excessive endosteal resorption [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(28): 14138-14143.
- [51] Han Y X, Katayama S, Futakuchi M, *et al.* Targeting c-Jun is a potential therapy for luminal breast cancer bone metastasis [J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(9): 908-921.
- [52] Li X X, Liang Y J, Lian C, *et al.* CST6 protein and peptides inhibit breast cancer bone metastasis by suppressing CTSB activity and osteoclastogenesis [J]. *Theranostics*, 2021, 11(20): 9821-9832.
- [53] Drago J Z, Formisano L, Juric D, *et al.* FGFR1 amplification mediates endocrine resistance but retains TORC sensitivity in metastatic hormone receptor-positive (HR⁺) breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21): 6443-6451.
- [54] 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.
- [55] Liu X Y, Ma R, Wei F, *et al.* Tumor-derived exosomal lncRNA-MIR193BHG promotes bone metastasis of breast cancer by targeting the miR-489-3p/DNMT3A signaling axis in osteoclasts [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 142.
- [56] Tada H, Miyashita M, Harada-Shoji N, *et al.* Clinicopathogenomic analysis of PI3K/Akt/PTEN-altered luminal metastatic breast cancer in Japan [J]. *Breast Cancer*, 2025, 32(1): 208-216.
- [57] Lin Q, Fang X L, Liang G H, *et al.* Silencing CTNND1 mediates triple-negative breast cancer bone metastasis via upregulating CXCR4/CXCL12 axis and neutrophils infiltration in bone [J]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5703.
- [58] Behzatoglu K. Osteoclasts in tumor biology: Metastasis and epithelial-mesenchymal-myeloid transition [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 609472.
- [59] Inoue Y, Abe K, Onozaki K, *et al.* TGF- β decreases the stability of IL-18-induced *IFN- γ* mRNA through the expression of TGF- β -induced tristetraprolin in KG-1 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(4): 536-544.
- [60] Beal A M, Ramos-Hernández N, Riling C R, *et al.* TGF- β induces the expression of the adaptor Ndfip1 to silence IL-4 production during iTreg cell differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2011, 13(1): 77-85.
- [61] Tunyogi-Csapo M, Kis-Toth K, Radacs M, *et al.* Cytokine-controlled RANKL and osteoprotegerin expression by human and mouse synovial fibroblasts: Fibroblast-mediated pathologic bone resorption [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(8): 2397-2408.
- [62] Simatou A, Sarantis P, Koustas E, *et al.* The role of the RANKL/RANK axis in the prevention and treatment of breast cancer with immune checkpoint inhibitors and anti-RANKL [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7570.
- [63] Lin J Q, Ye S H, Ke H, *et al.* Changes in the mammary gland during aging and its links with breast diseases [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(6): 1001-1019.
- [64] Levescot A, Chang M H, Schnell J, *et al.* IL-1 β -driven osteoclastogenic Tregs accelerate bone erosion in arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18): e141008.
- [65] 陈蕊, 成洪聚. 破骨细胞在肿瘤骨转移多学科治疗中的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2025, 52(4): 202-206.
- [66] Jules J, Zhang P, Ashley J W, *et al.* Molecular basis of requirement of receptor activator of nuclear factor κ B signaling for interleukin 1-mediated osteoclastogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(19): 15728-15738.
- [67] 肖青松, 覃拉拉, 丰哲. 乳腺癌骨转移新型疗法及靶点的研究进展 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2025, 14(5): 476-480.
- [68] Adams A, Jakob T, Huth A, *et al.* Bone-modifying agents for reducing bone loss in women with early and locally advanced breast cancer: A network Meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 7(7): CD013451.
- [69] Blair H A. Inavolisib: First approval [J]. *Drugs*, 2025, 85(2): 271-278.
- [70] Nasrollahi E, Davar D. Immunomodulatory effects of RANK/RANKL blockade in patients with cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(4): 383-384.
- [71] Scafetta R, Donato M, Gullotta C, *et al.* Comparative analysis of denosumab and zoledronic acid in advanced breast cancer patients receiving CDK4/6 inhibitors [J].

- Breast*, 2025, 82: 104502.
- [72] Coleman R, Zhou Y, Jandial D, *et al.* Bone health outcomes from the international, multicenter, randomized, phase 3, placebo-controlled D-CARE study assessing adjuvant denosumab in early breast cancer [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(8): 4569-4580.
- [73] Diel I J, Body J J, Stopeck A T, *et al.* The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(11): 1467-1475.
- [74] Jiang L H, Cui X H, Ma H N, *et al.* Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 400.
- [75] Sagdeo A, Elshehawy M, Rakieh C, *et al.* Severe hypocalcemia and hypophosphatemia following Denosumab administration in a multi-comorbidity patient [J]. *Med Pharm Rep*, 2025, 98(1): 144-148.
- [76] Sano M, Iijima Y, Yamada M, *et al.* Prevalence of bisphosphonate and denosumab use in elderly care facilities: Implications for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw [J]. *Cureus*, 2025, 17(5): e83490.
- [77] Huang S Y, Yoon S S, Shimizu K, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, randomized controlled phase 3 study-Asian subgroup analysis [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3404-3416.
- [78] Dhillon S. Zoledronic acid (Reclast[®], Aclasta[®]): A review in osteoporosis [J]. *Drugs*, 2016, 76(17): 1683-1697.
- [79] Coleman R. Bone-targeted agents and metastasis prevention [J]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3640.
- [80] Wang Z J, Su X, Shi D L, *et al.* Evaluate the renal system damage caused by zoledronic acid: A comprehensive analysis of adverse events from FAERS [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1520.
- [81] Zhu K R, Wu Y Q, He P, *et al.* PI3K/Akt/mTOR-targeted therapy for breast cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2508.
- [82] Zhang G C, Wang Y L, Chen B, *et al.* Characterization of frequently mutated cancer genes in Chinese breast tumors: A comparison of Chinese and TCGA cohorts [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(8): 179.
- [83] Turner N C, Im S A, Saura C, *et al.* INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO) + palbociclib (PALBO) + fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 1003.
- [84] Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, *et al.* T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma [J]. *Nature*, 2000, 408(6812): 600-605.
- [85] Cheng J N, Jin Z, Su C X, *et al.* Bone metastases diminish extraosseous response to checkpoint blockade immunotherapy through osteopontin-producing osteoclasts [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(6): 1093-1107.
- [86] Arellano D L, Juárez P, Verdugo-Meza A, *et al.* Bone microenvironment-suppressed T cells increase osteoclast formation and osteolytic bone metastases in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(8): 1446-1463.
- [87] Wang Y X, Xu Z, Wu K L, *et al.* Siglec-15/sialic acid axis as a central glyco-immune checkpoint in breast cancer bone metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(5): e2312929121.
- [88] Massy E, Confavreux C B, Point M, *et al.* Contribution of the immune bone marrow microenvironment to tumor growth and bone deconstruction: Implications for improving immunotherapeutic strategies in bone metastasis [J]. *Neoplasia*, 2025, 69: 101224.
- [89] Zhang D H, Long M L, Meng L C, *et al.* Molecular mechanisms of bone metastasis in breast cancer based on transcriptomic and microbiomic analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2025, 36(12): 1851-1868.
- [90] Zhang C, Qi L S, Cai J, *et al.* Clinicomics-guided distant metastasis prediction in breast cancer via artificial intelligence [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 239.
- [91] Saeed S, Paez D, Estrada Lobato E, *et al.* [¹⁷⁷Lu] Lu-EDTMP-a bone pain palliating agent: Pharmacokinetics, biodistribution, safety profile and clinical evaluation in osseous metastatic patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(10): 3757-3772.
- [92] Tian Z R, Wu L, Yu C F, *et al.* Harnessing the power of antibodies to fight bone metastasis [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabf2051.
- [93] Huang W, Wu X Y, Zhao Y F, *et al.* Janus-inspired core-shell structure hydrogel programmatically releases melatonin for reconstruction of postoperative bone tumor [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(2): 2639-2655.
- [94] 罗兴训, 张燕, 朱军, 等. 中药治疗乳腺癌骨转移的机制研究进展 [J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(23): 2752-2755.
- [95] He S, Wang S S, Liu S Q, *et al.* Baicalein potentiated M1 macrophage polarization in cancer through targeting

- PI3K γ /NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 743837.
- [96] Lee S K, Park K K, Kim K R, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits metastatic breast cancer cell-induced receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/osteoprotegerin ratio in human osteoblastic cells [J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20(4): 281-286.
- [97] Sun X Y, Zhang J, Wang Z J, *et al.* Licorice isoliquiritigenin-encapsulated mesoporous silica nanoparticles for osteoclast inhibition and bone loss prevention [J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5183-5199.
- [98] Kim B, Lee K Y, Park B. Icariin abrogates osteoclast formation through the regulation of the RANKL-mediated TRAF6/NF- κ B/ERK signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. *Phytomedicine*, 2018, 51: 181-190.
- [99] Gao S H, Zhang X Y, Liu J, *et al.* Icariin induces triple-negative breast cancer cell apoptosis and suppresses invasion by inhibiting the JNK/c-Jun signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 821-836.
- [100] Hong O Y, Jang H Y, Park K H, *et al.* Triptolide inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of breast cancer cells through the inhibition of NF- κ B and AP-1 signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1): 562.
- [101] Li Y, Zhou X Y, Liu J L, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the tumorigenesis and metastasis of breast cancer via downregulating CIZ1 expression associated with TGF- β 1 signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117454.
- [102] Hong Y N, Fan D D. Ginsenoside Rk₁ induces cell cycle arrest and apoptosis in MDA-MB-231 triple negative breast cancer cells [J]. *Toxicology*, 2019, 418: 22-31.
- [103] Xia J X, Ma S J, Zhu X, *et al.* Versatile ginsenoside Rg₃ liposomes inhibit tumor metastasis by capturing circulating tumor cells and destroying metastatic niches [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabj1262.
- [104] Chu Y, Zhang W T, Kanimozhi G, *et al.* Ginsenoside Rg₁ induces apoptotic cell death in triple-negative breast cancer cell lines and prevents carcinogen-induced breast tumorigenesis in sprague dawley rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8886955.
- [105] 马文静. 马钱子碱对裸鼠乳腺癌骨转移的实验研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2009.
- [106] Kunihiro A G, Brickey J A, Frye J B, *et al.* Curcumin Inhibition of TGF β signaling in bone metastatic breast cancer cells and the possible role of oxidative metabolites [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 99: 108842.
- [107] Kunihiro A G, Brickey J A, Frye J B, *et al.* Curcumin, but not curcumin-glucuronide, inhibits Smad signaling in TGF β -dependent bone metastatic breast cancer cells and is enriched in bone compared to other tissues [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 63: 150-156.
- [108] Abdellatef A A, Fathy M, Mohammed A E I, *et al.* Inhibition of cell-intrinsic NF- κ B activity and metastatic abilities of breast cancer by *Aloe-emodin* and emodic-acid isolated from *Asphodelus microcarpus* [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(4): 840-853.
- [109] Wang Y J, Zhong Z Y, Ma M, *et al.* The role played by aianthone in inhibiting bone metastasis of breast cancer by regulating tumor-bone microenvironment through the RANKL-dependent pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1081978.
- [110] 高洁琼, 王俊涛, 王祥麒. 乳腺癌骨转移的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药通报, 2016, 15(1): 69-71.
- [111] 叶林霜, 鲁婷, 张美玲, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨左归丸“异病同治”阿尔茨海默病和骨质疏松的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 34(12): 3613-3626.
- [112] 赵旭, 周才杰, 陈龙娇. 左归丸对乳腺癌骨转移“标本同治”的潜在机制研究 [J]. 中医药通报, 2025, 24(7): 35-43.
- [113] 顾金光, 董永丽, 李辰华, 等. 左归丸经 ERK/ETS1/PPAR γ 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞增殖与成骨分化 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(8): 1142-1151.
- [114] 付剑江, 梅殷珑, 麻俊超, 等. 左归丸通过调控 p38 MAPK/ERK 信号通路抑制乳腺癌诱导的破骨细胞活化及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 1-9.
- [115] 曹玉琪, 徐亚南, 孙佳归, 等. 炮附子在经方汤剂中的应用规律探析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(1): 102-107.
- [116] 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.
- [117] 程旭峰, 张新峰, 刘琦, 等. 附子-白术药对对乳腺癌骨转移裸鼠 TGF- β /Smads/Gli2/PTHrP 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 128-132.
- [118] 龙鑫, 张智敏. 白术附子汤加味治疗乳腺癌骨转移的临床疗效评价 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(8): 42-43.
- [119] 汪俊杰, 郑英杰, 陈蓓. 阳和汤在骨关节疾病的应用 [J]. 光明中医, 2025, 40(2): 386-389.
- [120] 田清予, 罗宗键. 阳和汤治疗膝骨关节炎的作用机制研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2025, 23(14): 15-17.
- [121] 田莎, 王云丹, 黄立中, 等. 阳和汤对裸鼠移植性乳腺癌骨转移模型作用机制的探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(7): 27-30.
- [122] 冯磊, 毛丹, 陈州华, 等. 基于 RANK/RANKL/OPG 系统探讨阳和汤对阳虚证乳腺癌骨转移裸鼠模型的影响 [J]. 北京中医药, 2017, 36(1): 27-32.

- [123] 冯磊, 李玲, 李阳, 等. 阳和汤联合唑来膦酸治疗阳虚寒凝型乳腺癌骨转移 30 例 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(10): 12-16.
- [124] 向晓东, 林玲, 刘菊. 补肾活血汤及加减方治疗骨质疏松症研究进展 [J]. 中国社区医师, 2023, 39(26): 8-10.
- [125] 胡玉蝶. 补肾活血汤通过下调 BSP、Src、PTHrP、NFATc1 表达减少破骨细胞生成治疗乳腺癌骨转移 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [126] 孟树. 补肾活血汤对裸鼠乳腺癌骨转移模型及 OPG/RANK/RANKL 系统影响的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [127] Huang Q L, Ning H J, Wang J, *et al.* Wenshen Zhuanggu Formula inhibits tumor-exosomes induced bone pre-metastasis niche formation in primary breast cancer mice [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 88.
- [128] Chen W L, Li J J, Sun Z P, *et al.* Comparative pharmacokinetics of six coumarins in normal and breast cancer bone-metastatic mice after oral administration of Wenshen Zhuanggu Formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 36-44.
- [129] 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.
- [130] 陈智佳. 中医治疗对乳腺癌骨转移疗效的网状 Meta 分析 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [131] 张鑫, 刘民, 黄艺珊, 等. 中药及其方剂药动学的发展历程和展望 [J]. 中草药, 2025, 56(15): 5605-5615.
- [132] Hu Q R, Hong H, Zhang Z H, *et al.* Methods on improvements of the poor oral bioavailability of ginsenosides: Pre-processing, structural modification, drug combination, and micro- or nano- delivery system [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(6): 694-705.
- [133] 阮慧妮, 丁文雅, 杨旭, 等. 中药皂苷类成分纳米制剂的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(7): 827-833.
- [134] 马洁, 卢倩, 田锁燕, 等. 中药药代动力学的异质性研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(4): 722-727.
- [135] 顾杰, 汪祺, 赵宇新, 等. 基于中药监管科学的中药制剂质量标准研究策略与方法 [J]. 中国药学杂志, 2025, 60(2): 121-129.
- [136] 房立源. 独活寄生汤加减治疗绝经后 Luminal 型乳腺癌骨转移 (肝肾阴虚型) 的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [137] Li F F, Shi Y Y, Ma M, *et al.* Xianling Lianxia Formula improves the efficacy of trastuzumab by enhancing NK cell-mediated ADCC in HER2-positive BC [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(10): 100977.
- [138] 吴沁航, 朱丽文, 李铭轩, 等. 中药抗三阴性乳腺癌及其分子作用机制研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 602-608.
- [139] Guo Q J, Lin J Y, Liu R, *et al.* Review on the applications and molecular mechanisms of Xihuang Pill in tumor treatment [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 854307.
- [140] 杨争, 陈雪珍, 胡金辉. 中药联合唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移疗效 Meta 分析 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(12): 2270-2276.
- [141] 刘军, 梁惠. 填精益髓止痛方联合中药热奄包治疗乳腺癌骨转移疼痛的临床观察 [J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 115-118.

[责任编辑 赵慧亮]