

雷公藤及其活性成分通过调节破骨细胞 治疗肿瘤骨转移的研究进展

饶豪¹ 吴刚² 张旭兴¹ 张红梅¹ 李明韩¹

1.湖北中医药大学第一临床学院,湖北武汉 430065;2.湖北中医药大学附属医院骨伤科,湖北武汉 430061

[摘要] 破骨细胞由单核/巨噬细胞系前体细胞分化而来,能够通过溶骨性破坏促进肿瘤细胞生长与增殖,其过度活化还会加速肿瘤骨转移进程。既往研究表明,在乳腺癌、肺癌、骨肉瘤等多种肿瘤的骨转移过程中,破骨细胞都发挥着重要作用,这使其成为极具研究潜力的治疗靶点。基于此,本文综述破骨细胞与肿瘤骨转移之间的相互作用机制,并进一步探讨传统中药雷公藤及其活性成分在调控破骨细胞分化和功能中的作用机制,旨在为临床治疗肿瘤骨转移提供新的理论依据。

[关键词] 雷公藤;破骨细胞;肿瘤骨转移;骨骼微环境;乳腺癌;肺癌;骨肉瘤

[中图分类号] R285

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2025)11(c)-0006-05

DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2025.33.02

Progress in the regulation of osteoclasts by *Tripterygium wilfordii* and its active ingredients in the treatment of tumor bone metastasis

RAO Hao¹ WU Gang² ZHANG Xuxing¹ ZHANG Hongmei¹ LI Minghan¹

1.First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province, Wuhan 430065, China; 2.Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province, Wuhan 430061, China

[Abstract] Osteoclasts are derived from mononuclear/macrophage precursor cells, which can promote the growth and proliferation of tumor cells through osteolytic destruction. Excessive activation of osteoclasts can also accelerate the process of tumor bone metastasis. Studies have shown that osteoclasts play an important role in the process of bone metastasis of various tumors such as breast cancer, lung cancer, and osteosarcoma, which makes it a potential therapeutic target. This article will review the interaction mechanism between osteoclasts and tumor bone metastasis, as well as the regulation mechanism of traditional Chinese medicine *Tripterygium wilfordii* and its active components on osteoclast differentiation and function, aiming to provide a new theoretical basis for clinical treatment of tumor bone metastasis.

[Key words] *Tripterygium wilfordii*; Osteoclasts; Tumor bone metastasis; Skeletal microenvironment; Breast cancer; Lung cancer; Osteosarcoma

肿瘤骨转移是恶性肿瘤患者常见的并发症,以肺癌为例,其骨转移发生率高达 14%~30%,一旦发生骨转移,患者的中位生存期仅有 6~10 个月,预后情况差^[1]。目前,临床研究已经证实乳腺癌、肺癌、骨肉瘤及垂体腺瘤等肿瘤骨转移患者伴随严重的并发症,其中包括骨折和高钙血症等,从而严重影响患者的生存质量,缩短总生存期^[2-4]。因此,深入阐明肿瘤骨转移的

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目(2022CFD146);湖北省中医药管理局项目(ZY2023M004)。

[作者简介] 饶豪(2000.10-),男,湖北中医药大学第一临床学院 2024 级中西医结合临床专业在读硕士研究生,主要从事中西医结合治疗骨关节病的研究工作。

[通讯作者] 李明韩(1994.6-),男,博士,主要从事中医药防治骨与关节损伤的临床研究工作。

机制对改善患者的生存和预后具有重大意义。研究表明,破骨细胞通过多种途径参与这一进程。首先,破骨细胞可通过骨基质降解释放促癌因子,重塑骨髓微环境,从而为肿瘤细胞的定植与扩散创造有利条件^[5-6]。其次,破骨细胞能够通过破坏成骨生态位和造血干细胞生态位来激活休眠肿瘤细胞,并分泌基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)等促血管生成因子,进而促进肿瘤的生长^[7-8]。因此,靶向调控破骨细胞的活性可能是干预肿瘤骨转移的重要治疗方向。

雷公藤作为传统中药,具有“祛风除湿、通络止痛”的功效。现代研究表明,雷公藤及其活性成分雷公藤甲素(triptolide, TP)、雷公藤红素(celastrol, Cel)和雷公藤内酯酮等具有抗肿瘤、抗炎、免疫抑制和保护神经等作用,其中以抗肿瘤作用最为显著^[9]。其不仅可

以直接抑制肿瘤细胞的增殖与转移,还能够通过调节破骨细胞的功能影响肿瘤的发生、发展^[10-11]。基于上述内容,本文通过对雷公藤及其活性成分调控破骨细胞以治疗肿瘤骨转移的作用机制进行系统性的综述,以期为其临床治疗肿瘤骨转移提供科学的理论基础。

1 破骨细胞概述

破骨细胞作为骨骼系统中高度特化的多核巨细胞,由髓系单核-巨噬细胞前体在特定微环境刺激下分化融合而形成,其直径可达 100 μm ,含有 3~50 个细胞核^[12]。作为骨吸收的主要功能细胞,破骨细胞分布于骨质表面和骨内血管通道等部位,能够通过分泌酸性物质(如 H^+)或蛋白酶(如组织蛋白酶 K、MMP-9)来降解骨基质。在生理状态下,破骨细胞与成骨细胞相互拮抗与协调,共同参与骨的生长发育、修复重建及骨稳态的维持等过程^[13]。然而,在病理状态下,破骨细胞过度活化则会打破这种平衡,进而导致骨溶解、骨质疏松及肿瘤骨转移等疾病发生。尤其是在肿瘤微环境中,破骨细胞通过破坏骨稳态、激活休眠肿瘤细胞及促进血管生成等途径,促进了肿瘤骨转移的发生。由此,基于破骨细胞在骨代谢中的关键作用,雷公藤等天然药物通过靶向调控破骨细胞活性参与治疗肿瘤骨转移相关疾病,已然成为重要的研究方向。

2 破骨细胞在肿瘤骨转移中的作用

恶性肿瘤细胞通过血液循环或淋巴系统可迁移至骨骼组织,并在其中定植生长,最终形成骨转移^[14-15]。恶性肿瘤骨转移是临床常见的并发症,其中,溶骨性转移占比 70%以上^[12]。从发育起源来看,破骨细胞在胚胎期起源于红髓系祖细胞,成年后则由造血干细胞衍生的单核细胞来维持其功能与更新^[16]。在肿瘤骨转移的病理进程中,破骨细胞通过多种机制参与其中。首先,破骨细胞通过参与前转移生态位形成,分泌 MMP-9 等蛋白水解酶以降解骨基质,从而释放转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子-1 等促瘤生长因子。其次,通过重塑骨髓微环境,破骨细胞可破坏成骨和造血干细胞的生态位,进而激活了休眠肿瘤细胞。最后,破骨细胞还可与肿瘤细胞形成“恶性循环”,如肿瘤源性甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)等刺激破骨细胞活化,进而分泌 C-C 趋化因子配体 3、趋化因子配体 12,招募更多肿瘤细胞,从而加速了骨破坏的进程^[5,8,17]。然而,发现在不同肿瘤类型中,破骨细胞的活化模式存在明显差异。例如,乳腺癌多表现为“破骨细胞优势型”的骨破坏,以溶骨性病变为特征^[14];非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)则引起“混合型”骨改变,溶骨和成骨性病变也同时存在^[18];骨肉瘤主要表现为破骨

细胞分化和骨溶解破坏^[19];而垂体腺瘤则诱导破骨前体细胞分化,但其骨破坏程度较轻^[11]。这些类型间的差异提示破骨细胞在各类肿瘤微环境中可能具备不同的调控特征与病理的参与价值。此外,临床研究发现,去势等方式所引起的骨吸收增强,显著增强了破骨细胞活化,并加速了肿瘤骨转移进程,而抗骨吸收的药物可有效阻断这一过程^[20-21]。这一现象也侧面印证了破骨细胞作为治疗靶点的可行性与重要性,也为天然药物如雷公藤等在破骨细胞的调控和骨转移的干预中提供了临床研究方向。

3 雷公藤及其活性成分调控破骨细胞功能治疗肿瘤骨转移的作用机制

中药作为中医学的重要组成部分,在抗肿瘤领域展现出独特优势。其不仅能够直接抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,还可通过调控破骨细胞活性和功能来干预骨微环境,从而抑制肿瘤骨转移的发生^[22]。雷公藤及其活性成分具有抗炎、抗肿瘤和免疫抑制等药理作用,通过与破骨细胞的相互作用来参与肿瘤骨转移等病理进程^[9]。此外,从中医理论角度总结,发现雷公藤发挥作用的模式与中医传统理论高度契合。例如,雷公藤诱导破骨细胞凋亡的作用机制契合《黄帝内经》中“去菟陈莖”的治疗原则,即通过清除病理性细胞以达到“祛邪”的目的^[23];同时,其整体调节作用也符合《伤寒论》的“扶正祛邪”治疗理念,体现出标本兼治的中医特色^[24]。

3.1 雷公藤与破骨细胞的关系

研究表明,雷公藤及其活性成分如 TP、Cel 和雷公藤内酯酮等,均广泛参与调控破骨细胞的过程^[9]。首先,通过调控破骨细胞分化的源头,即调控核因子- κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κB ligand, RANKL)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)信号轴,雷公藤及其活性成分显著抑制 RANKL 的表达并上调 OPG 水平,并降低 RANKL/OPG 的比值^[25]。其次,通过双重抑制核因子 κB (nuclear factor kappa- B , NF- κB) 核转位和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化,雷公藤及其活性成分阻断了破骨细胞分化的核心信号传导。此外,雷公藤及其活性成分还可通过激活胱天蛋白酶 3/9 (cysteiny aspartate specific protease, Caspase-3/9)及调节 B 淋巴细胞瘤基因-2 蛋白(B-lymphoblastoma gene-2 protein, Bcl-2)、淋巴细胞瘤基因-2 相关 X 蛋白(B-lymphoblastoma gene-2-related X protein, Bax)的比值,进而促进破骨细胞凋亡,并诱导细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期^[26]。而在微环境调控方面,雷公藤可显著降低白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因

子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 等促炎因子的水平, 并间接抑制破骨细胞的分化和活性, 进而减轻骨质破坏^[11,18,27-28]。

3.2 雷公藤及其活性成分调控破骨细胞参与治疗多种肿瘤骨转移

研究证实, TP 能够显著降低骨吸收标志物水平并减少破骨细胞的数量, 改善骨质疏松大鼠的骨密度和骨小梁结构, 提示其具有抑制骨吸收的作用^[10]。此外, TP 通过抑制 NF- κ B 信号通路调控辅助性 T 细胞 1 增殖, 并下调 CXC 基序趋化因子配体 10 (CXC motif chemokine ligand 10, CXCL10) 和 CXC 趋化因子受体 3 (CXC chemokine receptor 3, CXCR3) 的表达, 促使破骨前体细胞早期凋亡, 抑制骨细胞分化, 抑制肿瘤细胞增殖和炎症反应, 从而减轻骨破坏^[10,29]。具体来说, 在乳腺癌骨转移研究中, TP 不仅能够通过直接抑制恶性肿瘤细胞的增殖、迁移, 并诱导其凋亡和自噬, 还能够调控骨微环境, 通过抑制破骨细胞分化与骨吸收、促进成骨细胞分化及骨髓间充质干细胞成骨向分化, 进而阻断肿瘤激活破骨细胞以促进骨溶解释放促瘤因子, 支持肿瘤生长的恶性循环^[14,30]。另一项研究则发现, TP 靶向结合 PTHrP 蛋白, 抑制核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)/细胞外信号调节激酶信号通路, 并降低 RANKL、活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1)、组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 等关键因子表达, 进而阻断乳腺癌细胞诱导的破骨细胞分化, 同时打破肿瘤细胞激活破骨细胞以促进骨溶解释放促瘤因子的恶性循环, 从而有效抑制乳腺癌骨转移进程^[31]。Cui 等^[32]报道, 在卵巢切除动物模型中, TP 通过抑制 RANKL 介导的磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/NFATc1 通路有效阻断破骨细胞的分化, 并通过激活双微体蛋白 2 (murine double minute 2, MDM2)/肿瘤蛋白 p53 (tumor protein 53, p53) 通路促进破骨细胞的凋亡。而这种双重调控机制不仅有效缓解炎症相关的骨质流失, 还通过抑制破骨细胞分化和促进其凋亡, 阻断“肿瘤细胞-破骨细胞-骨基质”的恶性循环, 从而抑制肿瘤骨转移。此外, 肺癌骨转移的研究显示, TP 靶向 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路抑制 NSCLC 及其骨转移。在体外实验中, TP 显著抑制 H1299 和 H460 细胞的增殖、迁移, 并诱导线粒体功能障碍的发生。在荷瘤小鼠模型中, TP 有效抑制皮下移植瘤生长。同时, 代谢组学研究揭示, TP 通过干扰丙酮酸代谢和谷胱甘肽代谢破坏了肿瘤的能量供应, 下调己糖激酶 2 (hexoki-

nase 2, HK2)、p-AKT、p-mTOR 等糖酵解关键蛋白的表达, 进而干预肿瘤骨转移^[18]。Zhou 等^[33]研究发现, 通过突变型 p53 (mutant tumor protein p53, mutp53) 和肿瘤蛋白 p53 过表达, 显著促进 NCI-H1299 细胞的增殖和转移。TP 还可通过提高 HSP70 转录活性, 选择性降解折叠 mutp53 蛋白, 并特异性降解未折叠 mutp53 蛋白, 最终阻碍 NSCLC 的发展与骨转移进程。此外, 吉非替尼联合 TP 或将 TP 制备成纳米粒作用于耐药的 MCF-7/MDA-MB-231 细胞, 可明显下调 Bcl-2、Ki-67、MMP-9 和血小板-内皮细胞黏附分子的表达, 并上调 Caspase-3 和 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达^[34]。其中, MMP-9 作为依赖 Zn 的内肽酶, 可降解肿瘤外基质削弱天然屏障, 并促进肿瘤细胞扩散、转移^[35]。E-cadherin 是上皮间质转化的相关蛋白, 其缺失增加了癌细胞侵袭和转移的发生概率^[36]。由此, 能够得出 TP 通过调控 MMP-9/E-cadherin 等关键因子的表达水平, 发挥抑制肺癌细胞的侵袭及向骨骼组织迁移的作用^[37]。

雷公藤中的另一活性成分 Cel 也被多项研究证实具有调控破骨细胞并参与抑制肿瘤骨转移的作用。例如, 李帆^[38]的研究表明, Cel 通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路, 从而参与下调破骨细胞关键转录因子 c-fos 原癌基因 (c-fos proto-oncogene, c-fos) 与 c-jun 原癌基因 (c-jun proto-oncogene, c-jun) 和 NFATc1 的表达, 并抑制抗酒石酸酸性磷酸酶、CTSK 等骨吸收相关基因, 最终抑制破骨细胞分化以减轻骨破坏。在骨肉瘤转移研究中, Cel 经抑制 PI3K-Akt-mTOR 信号通路诱导骨肉瘤细胞发生自噬、促进其凋亡, 并显著抑制 143B 细胞在裸鼠体内的恶性进展。具体表现为, 在骨肉瘤裸鼠肺部转移模型中, Cel 治疗组肺部转移结节明显减少, Ki-67、MMP-9 等促转移蛋白表达显著下调。此外, 通过尾静脉注射建立肺癌骨转移模型, Cel 能有效阻断肿瘤细胞向骨骼侵袭, 自噬抑制剂 3-MA 可减弱其抗肿瘤作用, 这也进一步证实了自噬增强是 Cel 抑制骨肉瘤生长和向骨骼转移的关键机制^[19]。Wu 等^[39]研究发现, Cel 能够通过将肿瘤细胞阻滞在 G₂/M 期以发挥抗癌效应, 提示其可能是一种靶向细胞周期的特异性药。其中, Cel 靶向抑制蛋白磷酸酶 2A 癌性抑制蛋白 (cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)/髓细胞增生原癌基因蛋白 (myelocytomatosis proto-oncogene protein, c-MYC) 信号通路, 不仅能够抑制软骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 还可通过调控 Bax、Caspase-8 和 Bcl-2 等凋亡相关蛋白的表达, 进而诱导肿瘤细胞死亡并抑制骨转移。Cel 还可通过下调 c-MYC 表达抑制破骨细胞分

化,减少肿瘤相关的骨溶解破坏,从而阻断“肿瘤细胞-破骨细胞”的恶性循环^[39-40]。而在垂体腺瘤骨转移研究中,王全基^[11]的研究表明,Cel 靶向抑制 θ 型蛋白激酶 C 介导的 I κ B 激酶磷酸化,阻断 NF- κ B 信号通路的活化,并且显著下调 IL-1 β 的分泌和表达,从而有效抑制破骨前体细胞的分化,最终发挥减轻垂体腺瘤骨侵袭的治疗作用。

此外,雷公藤内酯酮作为雷公藤的活性成分,可通过促进碱性螺旋-环-螺旋转录因子的溶酶体降解并抑制 Notch1/p-NF- κ B 信号通路,从而有效抑制了三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNB)的生长及其骨转移。同时,体外实验结果显示,雷公藤内酯酮显著抑制了 TNB 的细胞的增殖,并降低了其迁移和侵袭能力。而且,在荷瘤小鼠模型中,雷公藤内酯酮也表示出显著的抑瘤作用,并可阻断肿瘤向肋骨的局部侵袭及远端肺转移^[41]。

4 小结

依据既往研究,发现肿瘤骨转移的治疗主要聚焦于抑制破骨细胞的活性,如应用药物或抑制剂来阻断骨破坏进程,以及靶向干预肿瘤细胞与骨微环境之间的相互作用,以延缓骨转移的进程。然而,现有疗法仍存在药物耐受、长期使用不良反应等问题,并且对不同类型的肿瘤骨转移的治疗效果存在显著差异。基于此,本文系统性梳理中药雷公藤及其活性成分 TP、Cel 和雷公藤内酯酮的多靶点作用后发现,雷公藤及其活性成分能够通过调控破骨细胞参与肿瘤骨转移的作用机制,包括干预 RANKL/RANK/OPG 等信号通路、下调 NF- κ B 等关键转录因子的表达,进而阻断破骨细胞与肿瘤细胞之间的恶性循环,并下调 CXCL10/CXCR3、IL-1 β 等炎症介质,从而减弱肿瘤细胞在骨微环境中的定植与溶骨损伤。

此外,通过分析发现雷公藤的主要活性成分具有瘤种选择倾向性的现象,例如,TP 在乳腺癌和肺癌骨转移中疗效较好,Cel 主要参与骨肉瘤及垂体腺瘤骨转移的治疗过程,雷公藤内酯酮则主要用于乳腺癌骨转移的治疗。雷公藤这种“同药异效”的特征提示,各活性成分对不同类型肿瘤骨转移具有独特的调控优势,这也为后续精准地定位适应证、开展分型论治等研究提供了明确方向。另外,雷公藤及其活性成分不仅能直接抑制破骨细胞介导的骨吸收,还能干预肿瘤细胞在骨微环境中的定植与增殖,这也充分体现了中药“多成分-多靶点”的治疗优势。未来研究仍需进一步明确雷公藤及其活性成分的具体作用靶点,同时研究需要进一步结合中医“壮骨”“解毒”等理论,共同探索中药复方配伍的协同效应,并加强临床的转化研

究,这也将为肿瘤骨转移提供更安全有效的治疗策略。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 曹森,李文,张跃华,等. 肺癌骨转移诊疗新进展[J]. 河北医科大学学报,2025,46(1):113-119.
- [2] 丁霏,贺勇,聂鑫,等. 乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移的诊断方法概述及展望[J]. 国际检验医学杂志,2025,46(3):354-359.
- [3] 叶旭豪. 基于 SEER 数据库建立四肢骨肉瘤肺转移风险的临床预测模型及中西医结合治疗[D]. 武汉:湖北中医药大学,2023.
- [4] 陈曦,王占祥. 蛋白激酶 C8(PKC δ)通过影响 PKA/CREB/ERK 信号通路和生长激素(GH)分泌来调控垂体腺瘤(pituitary adenoma)的生长和转移[C]//中国医师协会,中国医师协会神经外科医师分会. 第十八届中国医师协会神经外科医师年会摘要集-基础研究. 厦门大学附属第一医院,2024:126-127.
- [5] 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.
- [6] 蔡烨华,李星,赵艳霞,等. 雷公藤甲素调控 p38 MAPK/ERK/JNK 信号通路对正畸牙移动模型大鼠牙周炎症及破骨细胞的影响[J]. 口腔医学研究,2024,40(11):978-984.
- [7] 姚金丹,韩光红,胡敏. IL-17 对破骨细胞中 MMP-9 表达水平的影响及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2016,42(3):462-466,637.
- [8] 杜明,何波,张小超,等. MMP-9 表达在不同方法获得破骨细胞的比较研究[J]. 昆明医科大学学报,2013,34(12):1-4,25.
- [9] 梁慧慧,唐科,谭亲友. 雷公藤萜类化合物的抗肿瘤作用机制及联合治疗研究进展[J]. 中国现代应用药学,2025,42(6):995-1002.
- [10] 陈俊泽,俞辉,肖进. 雷公藤甲素通过抑制破骨细胞生成预防骨丢失的研究[J]. 中国临床解剖学杂志,2023,41(1):77-80.
- [11] 王全基. PKC θ 通过 NF- κ B/IL-1 β 依赖性激活破骨细胞分化促进垂体腺瘤骨侵袭机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2024.
- [12] JACOME-GALARZA C E, PERCIN G I, MULLER J T, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts [J]. Nature, 2019, 568(7753): 541-545.
- [13] 桂鹏程. 破骨细胞促进肺腺癌骨转移的机制初探[D]. 上海:上海海洋大学,2023.
- [14] 张静,李静蔚,陈子超,等. 雷公藤治疗乳腺癌及其骨转移的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(8):1272-1280.

- [15] 曾刊,李鑫,汪成,等.骨微环境相关细胞对肿瘤细胞骨转移的作用及机制[J].国际口腔医学杂志,2020,47(1):95-101.
- [16] ONO T, NAKASHIMA T. Recent advances in osteoclast biology [J]. *Histochem cell biol*, 2018, 149(4):325-341.
- [17] 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.
- [18] 杨全斌.基于代谢组学和网络药理学探究雷公藤甲素抑制非小细胞肺癌的作用机制[D].武汉:华中科技大学,2024.
- [19] 甘丹丹.雷公藤红素通过负调控 PI3K-Akt-mTOR 信号通路诱导自噬抑制骨肉瘤恶性生物学进展的机制研究[D].南昌:南昌大学,2024.
- [20] 滕子忻,欧阳建江,陈煌,等.热敏灸对骨质疏松小鼠破骨细胞 PI3K/AKT/mTOR 通路的影响[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(7):964-969.
- [21] 米尔扎依提·艾合麦提江,李硕,李凯,等.前列腺癌发生骨转移的诊断与治疗研究进展[J].成都医学院学报,2025,20(2):354-357.
- [22] 王炎,李俊雅,李浩然,等.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[J].中医学报,2024,39(9):1910-1916.
- [23] 赵以馨,闫朝光,林艳艳,等.中国癌症流行病学中医发病规律研究:以《黄帝内经》理论为指导[J].亚太传统医药,2025,21(7):125-130.
- [24] 王新苗,曹璐畅,李杰.基于“随变而调气”探讨恶性肿瘤的中医辨治[J].中医杂志,2024,65(8):796-800,820.
- [25] 郭占非,齐路霞,张超,等.基于 RANKL-RANK-OPG 信号通路探讨雷公藤甲素对类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J].湖北民族大学学报(医学版),2021,38(4):45-48,52.
- [26] 郭佳坚,崔东晓,唐于平,等.雷公藤红素通过诱导内质网应激激活肿瘤细胞中 caspase-3/GSDME 依赖的细胞焦亡(英文)[J].中医杂志,2024,11(3):330-339.
- [27] 黄美春,王继刚.雷公藤红素的现代研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(16):218-228.
- [28] 金言.雷公藤氯内酯醇诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制探讨[D].上海:中国科学院研究生院(上海生命科学研究院),2005.
- [29] 胡昊,余田甜,丰瑞兵,等.雷公藤甲素对去势小鼠骨质疏松模型破骨细胞分化的影响[J].生物骨科材料与临床研究,2023,20(1):13-18,24.
- [30] 唐亮,朱丽娟,吕成伟,等.免疫细胞在肿瘤骨转移骨微环境调控中的作用研究进展[J].精准医学杂志,2024,39(2):182-184,186.
- [31] DI W, MINGHAN L, ZINING H, *et al.* Therapeutic potential of Triptolide in inhibiting breast cancer-induced bone destruction-PTHrP as a therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1512631.
- [32] CUI J, LI X, WANG S, *et al.* Triptolide prevents bone loss *via* suppressing osteoclastogenesis through inhibiting PI3K-AKT-NFATc1 pathway [J]. *J Cellular Molecular Med*, 2020, 24(11):6149-6161.
- [33] ZHOU J, LUO J, LI P, *et al.* Triptolide promotes degradation of the unfolded gain-of-function Tp53R175H/Y220C mutant protein by initiating heat shock protein 70 transcription in non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(5):802.
- [34] SHI J, REN Y, MA J, *et al.* Novel CD44-targeting and pH/redox-dual-stimuli-responsive core-shell nanoparticles loading triptolide combats breast cancer growth and lung metastasis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):188.
- [35] 孙亚琼,邬德东,卢辉,等.MMP-2、MMP-9、VEGF 表达水平与非小细胞肺癌新生血管生成的关系[J].实用癌症杂志,2025,40(4):541-543.
- [36] 李坤,王静,金春亭,等.组织中 MMP-9、E-cadherin 与子宫内膜样癌伴 MELF 浸润方式及肿瘤侵袭程度的关系[J].河北医科大学学报,2024,45(8):980-986.
- [37] 薛锐,谭亲友.雷公藤甲素抗肺癌的作用机制及应用进展[J].华夏医学,2023,36(4):166-173.
- [38] 李帆.雷公藤红素经 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制破骨细胞形成及防治磨损颗粒诱导骨溶解的实验研究[D].南昌:南昌大学,2018.
- [39] WU J, DING M, MAON, *et al.* Celastrol inhibits chondrosarcoma proliferation, migration and invasion through suppression CIP2A/c-MYC signaling pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(1):22-28.
- [40] 谢羽.雷公藤红素通过 C-myc 抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的转移[D].南充:西华师范大学,2018.
- [41] 张梦利.雷公藤内酯酮抑制三阴性乳腺癌(TNBC)的生长和转移及其机制研究[D].苏州:苏州大学,2020.

(收稿日期:2025-08-22)

(修回日期:2025-10-14)