

·综述·

## 癌症骨转移免疫微环境的研究进展与治疗新策略

陈波, 瞿霞

(西南医科大学附属中医医院骨科, 四川 泸州 646000)

**摘要:** 癌症骨转移是乳腺癌、前列腺癌、肺癌等多种晚期实体瘤常见的致死性并发症, 严重影响患者生活质量与生存预后。其骨转移微环境(BME)呈现高度异质性与显著的免疫抑制特性, 这不仅是肿瘤得以在骨骼定植与生长的土壤, 更是导致常规化疗、激素治疗及免疫检查点抑制剂等疗法响应不佳的关键原因。本综述系统性地梳理并阐述了BME中关键细胞组分的构成与功能重塑, 包括髓系细胞从免疫监视者向促瘤“帮凶”的转变, T淋巴细胞(特别是CD8<sup>+</sup> T细胞)的功能耗竭与调节性T细胞的免疫抑制, 以及破骨细胞、骨细胞、成骨细胞等骨常驻细胞在肿瘤影响下的病理重编程。文章重点剖析了这些细胞之间错综复杂的相互作用网络, 并揭示了DKK1/CHI3L3、骨桥蛋白、TIGIT/PD-1等关键信号轴在介导CD8<sup>+</sup> T细胞功能抑制、导致局部及全身性免疫逃逸中的核心作用。在此基础上, 本文全面总结了针对这一复杂微环境的新兴治疗策略, 主要包括: 靶向特定免疫细胞亚群以逆转免疫抑制、联合多种免疫检查点阻断、干预骨常驻细胞的病理行为, 以及基于纳米技术的骨靶向药物递送系统与工程化细胞疗法等前沿技术平台。本文旨在通过系统梳理当前研究进展, 为深入理解癌症骨转移的免疫学机制及开发高效、精准的治疗方案提供坚实的理论依据与前瞻性的方向指引。

**关键词:** 癌症骨转移; 免疫微环境; 髓系细胞; 免疫治疗; 靶向治疗

中图分类号: R730.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2026)01-0095-11

DOI: 10.11714/jssu.med.YX20250121

## Advances and Novel Therapeutic Strategies in the Immune Microenvironment of Cancer Bone Metastasis

CHEN Bo, QU Xia

(Department of Orthopedics, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Correspondence to: QU Xia; E-mail: quxia0607@163.com

**Abstract:** Cancer bone metastasis is a common and lethal complication of advanced solid tumors including breast, prostate, and lung cancers, severely impacting patients' quality of life and survival outcomes. The bone metastasis microenvironment (BME) is characterized by high heterogeneity and profound immunosuppression, which serves as a fertile soil for tumor colonization and growth, and is a key reason for the poor response to conventional therapies such as chemotherapy and radiotherapy, as well as immune checkpoint inhibitors. This review systematically elaborates on the composition and functional remodeling of key cellular components within the BME, including the transformation of myeloid cells from immune surveillance cells to tumor-promoting "accomplices", the functional exhaustion of T lymphocytes (especially CD8<sup>+</sup> T cells) and the immunosuppression mediated by regulatory T cells, as well as the pathological reprogramming of bone-resident cells such as osteoclasts, osteocytes, and osteoblasts under the influence of tumor cells. The review highlights the intricate interaction networks among these cells and unveils the pivotal roles of key signaling

收稿日期: 2025-09-04

录用日期: 2025-12-31

基金项目: 西南医科大学校级科研项目(2021ZKQN133)

作者简介: 陈波, 第一作者, 研究方向: 骨肿瘤的临床及基础研究, E-mail: spinecb@163.com; 瞿霞, 通信作者, 副教授, 研究方向: 骨肿瘤的临床及基础研究, E-mail: quxia0607@163.com

axes, DKK1/CHI3L3, osteopontin, and TIGIT/PD-1, in mediating CD8<sup>+</sup> T cell dysfunction and facilitating local and systemic immune evasion. Based on this, this article comprehensively summarizes the emerging therapeutic strategies for this complex microenvironment, mainly including: targeting specific subsets of immune cells to reverse immunosuppression, combining multiple immune checkpoint blockades, intervening in the pathological behaviors of bone resident cells, as well as cutting-edge technical platforms such as bone-targeted drug delivery systems based on nanotechnology and engineered cell therapies. By systematically synthesizing current research advances, this review aims to provide a solid theoretical foundation and forward-looking directions for deepening the understanding of the immunology of cancer bone metastasis and developing effective and precise treatment strategies.

**Key words:** cancer bone metastasis; immune microenvironment; myeloid cells; immunotherapy; targeted therapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2026, 47(1):95-105]

癌症骨转移是多种晚期实体瘤的常见并发症,尤其好发于乳腺癌、前列腺癌、肺癌和肾癌等,是导致患者生活质量下降和死亡率升高的主要原因之一<sup>[1-3]</sup>。骨转移病灶一旦形成,则难以治愈,现有的治疗手段,如化疗、激素治疗和放疗,通常只能延缓肿瘤生长,而无法完全清除癌细胞,且患者对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICB)等新型疗法的响应率普遍不佳<sup>[4-6]</sup>。这主要归因于骨转移微环境(bone metastasis microenvironment, BME)的独特性和复杂性。BME并非一个被动的“土壤”,而是一个由肿瘤细胞、免疫细胞、骨骼常驻细胞(如破骨细胞、成骨细胞、骨细胞)及多种基质细胞共同构成的动态且高度异质的生态系统<sup>[3,7-8]</sup>。近年来,随着单细胞测序、空间组学等高通量技术的应用,我们对BME的认识日益深入,特别是其免疫微环境的重塑在肿瘤定植、生长、免疫逃逸及治疗抵抗中的关键作用逐渐被揭示<sup>[9-11]</sup>。肿瘤细胞与BME内各种细胞组分之间通过复杂的细胞因子网络、代谢互作和新型细胞间通讯模式相互作用,共同营造了一个抑制性的免疫豁免微环境,为肿瘤的生存和发展提供了有利条件<sup>[12-13]</sup>。因此,本综述旨在系统梳理近年来关于癌症骨转移免疫微环境的关键细胞组分、核心调控分子机制的最新研究进展,并重点介绍靶向这一复杂微环境的新兴治疗策略与前沿技术平台,以期为开发更有效的骨转移治疗方案提供新的思路和理论依据。

## 1 癌症骨转移免疫微环境的关键细胞组分

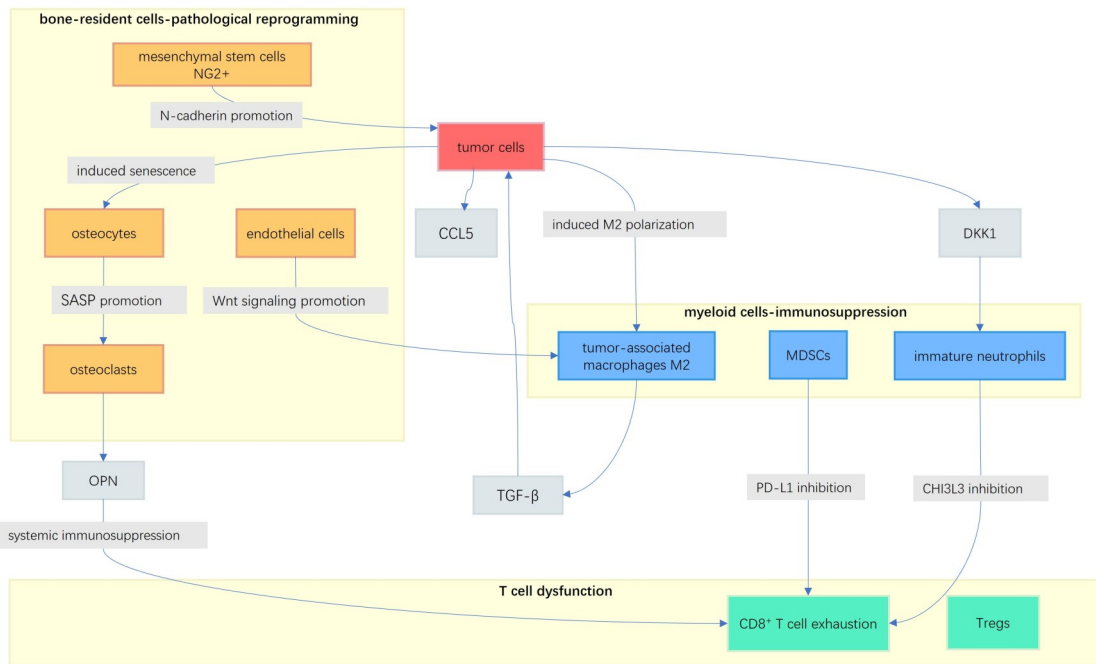
骨转移的发生与发展是肿瘤细胞与骨微环境

相互作用的复杂过程,其中免疫微环境的重塑扮演了核心角色(图1)。肿瘤细胞通过招募和“教育”免疫细胞,以及改变骨骼常驻细胞的功能,共同构建了一个有利于肿瘤生长和免疫逃逸的生态系统。近年有研究通过单细胞测序等先进技术,揭示了骨转移微环境中髓系细胞、淋巴细胞和骨常驻细胞等关键细胞组分的异质性与功能失调<sup>[9,14]</sup>。

### 1.1 髓系细胞的重塑与免疫抑制

髓系细胞是骨转移免疫微环境中的主要组成部分,其在肿瘤信号的诱导下发生显著的功能重塑,从正常的免疫监视者转变为肿瘤的帮凶。

**1.1.1 未成熟中性粒细胞的免疫抑制作用** 中性粒细胞在骨转移微环境中的作用日益受到关注。研究发现,骨转移微环境中富含大量未成熟的中性粒细胞,这些细胞表现出强大的免疫抑制能力,其功能受特定信号轴精确调控<sup>[4]</sup>。肿瘤细胞分泌的Dickkopf1(DKK1)能够通过CKAP4-STAT6信号通路驱动未成熟中性粒细胞高表达壳多糖酶3样蛋白3(chitinase 3-like protein 3, CHI3L3),进而有效抑制CD8<sup>+</sup> T细胞的抗肿瘤功能,阻碍ICB疗效<sup>[4]</sup>。这表明,阻断DKK1可促进中性粒细胞成熟,改善免疫微环境,从而增强ICB的抗肿瘤效应<sup>[4]</sup>。此外,肿瘤来源的BHLHE22转录因子可通过上调集落刺激因子2(colony stimulating factor 2, CSF2),导致免疫抑制性中性粒细胞的浸润<sup>[15]</sup>。抑制BHLHE22下游的CSF2或蛋白质精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferases 5, PRMT5),可以逆转BHLHE22高表达肿瘤的ICB耐药性<sup>[15]</sup>。维生素C的应用被证明可通过重塑肿瘤微环境来抑制中性粒细胞的招募;将其与CXC趋化因子受体2(CXC-chemokine receptor 2, CXCR2)拮抗剂联用能进一



SASP: senescence-associated secretory phenotype; OPN: osteopontin; CCL5: chemokine ligand 5; DKK1: dickkopf1; MDSCs: myeloid-derived suppressor cells; CHI3L3: chitinase 3-like protein 3; TGF-β: transforming growth factor beta; PD-L1: programmed cell death ligand 1; Tregs: regulatory T cells.

图1 癌症骨转移微环境中肿瘤细胞与各类细胞的互作关系图

Fig. 1 Schematic diagram of the interactions between tumor cells and various host cells in the bone metastasis microenvironment

步抑制骨转移进展<sup>[16]</sup>。雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 甚至会通过上调中性粒细胞表面的转化生长因子-β受体 I (transforming growth factor beta receptor I, TβRI) 来抑制其抗肿瘤细胞毒性, 揭示了转化生长因子-β (transforming growth factor beta, TGF-β) 在介导的免疫抑制中的关键作用, 这也提示联合使用 TβRI 抑制剂或许能够恢复并利用中性粒细胞的抗肿瘤潜力<sup>[17]</sup>。

1.1.2 肿瘤相关巨噬细胞的促转移极化 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是 BME 中的另一关键髓系细胞群体。单细胞分析发现, 骨转移灶中存在多种巨噬细胞亚群, 其极化受到肿瘤信号的精确重编程<sup>[9, 18]</sup>。在特定条件下, TAMs 会极化为促进肿瘤的 M2 表型。例如, 前列腺癌诱导的内皮细胞向成骨细胞转化 (endothelial cell to osteoblast transformation, EC-to-OSB) 过程中, 会通过 Wnt 信号通路诱导巨噬细胞向 M2 极化, 从而抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖和细胞毒性<sup>[19]</sup>。携带 CD74-ROS1 融合突变的肺腺癌细胞能高表达趋化因子配体 5 (chemokine ligand 5, CCL5), 招募巨噬细胞并诱导其 M2 极化; 这些活化的巨噬细胞反过

来分泌 TGF-β1, 促进肿瘤细胞的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和侵袭, 形成了一个由 CCL5 募集、TGF-β 放大的恶性循环<sup>[20]</sup>。同样, 在乳腺癌骨转移中, 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号能够激活骨内独特的巨噬细胞表型<sup>[21]</sup>。靶向 TAM/CCL5 通路的药物如淫羊藿苷, 可通过抑制 M2 极化和 CCL5 分泌来抑制骨转移和骨破坏<sup>[22]</sup>。

1.1.3 髓源性抑制细胞的多重促转移机制 髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 是未成熟的髓系细胞群, 在晚期癌症中显著扩增, 并在骨转移中扮演多重促转移角色<sup>[2]</sup>。MDSCs 通过产生精氨酸酶、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和一氧化氮等多种机制抑制 T 细胞功能, 是构建免疫抑制微环境的核心力量。在骨转移生态位中, MDSCs 与肿瘤细胞、基质细胞和骨细胞之间存在复杂的相互作用网络, 它们不仅促进血管生成、抑制免疫应答, 还直接诱导破骨细胞生成<sup>[2]</sup>。单细胞分析发现, 肾癌骨转移灶中的巨噬细胞可能由 MDSCs 分化而来, 而非像原发灶中主要来源于单核细胞<sup>[23]</sup>。乳腺癌骨转移的动态免疫转录组分

析揭示了粒细胞(包括MDSCs)与T细胞之间的通讯是塑造免疫抑制微环境的核心,其中T细胞免疫球蛋白ITIM结构域(T cell immunoglobulin and ITIM domains, TIGIT)和白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )信号通路是关键节点<sup>[24]</sup>。这表明,联合阻断TIGIT与IL-1 $\beta$ ,能够有效抑制MDSCs功能,激活抗肿瘤免疫。特别是在4T1乳腺癌骨转移模型中,功能性的多形核和单核MDSCs大量增加,其中单核MDSCs在骨内高表达程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1),通过与T细胞上的程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)相互作用来抑制T细胞功能<sup>[25]</sup>。

## 1.2 T淋巴细胞的功能失调与耗竭

T淋巴细胞,特别是CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),是抗肿瘤免疫的核心效应细胞。然而,在骨转移微环境中,它们的数量和功能均受到严重抑制,这种抑制既来源于其他免疫细胞和骨常驻细胞的间接作用,也源于T细胞自身免疫检查点信号的上调。

**1.2.1 CD8<sup>+</sup> T细胞的功能抑制与免疫逃逸** 骨转移微环境通过多种机制导致CD8<sup>+</sup> T细胞功能失调甚至耗竭。一方面,DKK1诱导的未成熟中性粒细胞<sup>[4]</sup>、Wnt通路活化的M2型TAMs<sup>[19]</sup>以及表达PD-L1的MDSCs<sup>[25]</sup>均能直接抑制CD8<sup>+</sup> T细胞的活性。另一方面,T细胞本身也进入一种功能耗竭状态,其表面大量表达抑制性的免疫检查点分子,如PD-1和TIGIT。T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白是近期研究的热点。在乳腺癌骨转移中,TIGIT信号轴被发现是介导粒细胞(包括MDSCs)与T细胞之间免疫抑制性通讯的关键通路<sup>[24]</sup>。TIGIT在耗竭T细胞上高表达,其信号会进一步削弱T细胞的杀伤能力。一个重要的远程调控机制是,骨转移灶中的破骨细胞可产生骨桥蛋白(osteopontin, OPN),OPN进入循环系统后,能够损害骨外肿瘤微环境中对ICB疗效至关重要的CD8<sup>+</sup> TCF1<sup>+</sup>前体T细胞的招募和分化,从而导致全身性的ICB治疗抵抗<sup>[5]</sup>。此外,破骨细胞凋亡后产生的凋亡小体(apoptosis body, ABs)也具有免疫抑制功能。这些ABs膜上的Siglec15能够与初始CD8<sup>+</sup> T细胞上的唾液酸化TLR2结合,阻断共刺激信号,从而抑制T细胞的活化,促进乳腺癌的继发性骨转移<sup>[26]</sup>。这些研究表明,骨转移中的T细胞耗竭是多检查点共同作用的结果。联合阻断多种检查点通路(如PD-1与TIGIT

联合,或靶向Siglec15)可能是更有效的治疗策略<sup>[24, 26]</sup>。通过基因工程改造的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)已被证明可以抑制PD-L1表达,增强CD8<sup>+</sup> T细胞浸润,有效逆转免疫抑制微环境,这从侧面反映了CD8<sup>+</sup> T细胞功能恢复的重要性<sup>[27]</sup>。

**1.2.2 调节性T细胞的免疫耐受诱导** 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是另一类关键的免疫抑制细胞,在维持免疫稳态的同时,也被肿瘤“劫持”用于免疫逃逸。在骨转移微环境中,Tregs的数量和功能均出现异常。单细胞分析揭示了在某些骨转移灶中,存在一个以调节性/耗竭T细胞富集为特征的生态系统原型<sup>[9]</sup>。在肾癌骨转移患者的骨髓中,Tregs细胞数量显著增加<sup>[11]</sup>。其生成机制也逐渐清晰,例如,一种与肿瘤相关的硫酸乙酰肝素样蛋白聚糖(Ca10)能够诱导人树突状细胞(dendritic cells, DCs)产生耐受性,并通过PD-L1、IL-10和IDO等途径促进高抑制活性的Tregs生成<sup>[28]</sup>。此外,一种靶向骨细胞连接蛋白43(recombinant connexin 43, Cx43)半通道的激活抗体,不仅能抑制肿瘤生长,还能通过减少肿瘤浸润的Tregs数量来增强抗肿瘤免疫<sup>[29]</sup>。这些研究表明,Tregs是骨转移免疫抑制网络中的重要一环,靶向其生成或功能可能成为一种有效的治疗策略。

## 1.3 骨常驻细胞的病理重编程

肿瘤细胞侵入骨骼后,不仅改变了免疫细胞的组成与功能,还深刻地重塑了骨骼常驻细胞的行为,使其从骨稳态的维护者转变为肿瘤进展的协作者。

**1.3.1 破骨细胞驱动骨破坏与免疫抑制** 破骨细胞是骨吸收的主要功能细胞,其异常活化是肿瘤诱导骨破坏和“恶性循环”的关键。近年来研究发现,破骨细胞还是一个重要的免疫调节细胞。肿瘤细胞与破骨细胞之间可通过时空耦合作用形成一种被称为“tumasteoclast”的特殊亚型,这种形成依赖于肿瘤细胞迁移体介导的胞质转移<sup>[30]</sup>。前列腺癌细胞能“腐蚀”破骨细胞,使其分泌富含促破骨微小RNA(如miR-5112)的细胞外囊泡,这些囊泡能进一步激活其他破骨细胞并抑制成骨细胞功能,形成不依赖于RANKL通路的骨溶解链式反应<sup>[31]</sup>。但是,破骨细胞的病理功能不仅限于局部骨破坏。骨转移灶中被激活的破骨细胞会大量分泌OPN,OPN通过血液循环作用于远端的骨外肿瘤,损害T细胞

功能,导致全身性的ICB治疗抵抗。这一发现,从功能上将骨骼定位为一个能够进行远程免疫调控的器官<sup>[5]</sup>。单细胞转录组学分析也证实,在非小细胞肺癌骨转移中,SPP1通路诱导的T细胞、血管内皮细胞和恶性细胞之间的通讯,与患者的不良预后相关<sup>[32]</sup>。此外,破骨细胞来源的凋亡小体通过其表面的Siglec15分子直接抑制初始CD8<sup>+</sup>T细胞的活化,进一步加剧了免疫抑制<sup>[26]</sup>。

**1.3.2 骨细胞的双重免疫调控** 骨细胞是骨基质中最丰富的细胞类型,长期以来其在骨转移中的作用被低估。骨细胞在骨转移中展现出复杂且看似矛盾的双重功能,其最终角色取决于肿瘤与微环境相互作用的动态平衡。一方面,细胞衰老是骨细胞在肿瘤影响下发生的一种关键病理状态。研究表明,乳腺癌细胞能够诱导骨细胞发生早衰,并形成一种独特的衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)<sup>[10]</sup>。该表型富含促破骨细胞生成因子,从而启动和加剧溶骨性病损,为肿瘤生长创造了有利条件<sup>[10]</sup>。这表明,诱导骨细胞衰老是肿瘤劫持骨微环境、促进自身发展的一种重要机制。另一方面,骨细胞也具备内在的抗肿瘤潜能。研究发现,骨细胞可以通过转移自身的线粒体给转移性癌细胞,触发癌细胞内的cGAS/STING天然免疫信号通路,从而增强肿瘤的免疫原性,引发抗肿瘤免疫反应。在小鼠模型中,阻断这种线粒体转移会削弱抗肿瘤免疫,加速骨转移进展<sup>[33]</sup>。这揭示了骨细胞具有一种不依赖于骨结构调控的直接抗肿瘤机制。

**1.3.3 基质细胞的屏障与促转移** BME中的其他基质细胞也深度参与了骨转移的调控。骨膜作为覆盖骨表面的细胞层,在肿瘤侵袭的早期阶段会发生增厚反应,形成一种由基质细胞介导的物理屏障。这种反应依赖于肿瘤微环境中缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF1 $\alpha$ )上调导致的组织金属蛋白酶组织抑制剂1(recombinant tissue inhibitors of metalloproteinase 1, TIMP1)表达增加,从而抑制肿瘤对骨的直接侵犯<sup>[34]</sup>。然而,其他基质细胞则可能扮演“帮凶”角色。例如,前列腺癌细胞可诱导血管EC-to-OSB,这些转化的细胞通过旁分泌Wnt等因子,驱动免疫抑制性的M2巨噬细胞极化<sup>[19]</sup>。在骨重塑过程中,NG2<sup>+</sup>骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSC)的成骨分化通过N-cadherin介导的细胞间

相互作用,直接促进了播散性肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTC)的定植和增殖,揭示了骨重塑与转移起始之间的耦合关系<sup>[35]</sup>。此外,淋巴毒素- $\beta$ (lymphotoxin- $\beta$ , LT- $\beta$ )是另一个新发现的关键分子。在骨微环境中,肿瘤细胞高表达的LT- $\beta$ 能激活成骨细胞,使其分泌CCL2/5等趋化因子,从而促进肿瘤细胞黏附和破骨细胞生成,加速骨转移进展<sup>[36]</sup>。这揭示了成骨细胞被肿瘤劫持后,通过LT $\beta$ 信号主动促进转移的新机制。最后,基质细胞表达的细胞色素P450酶(如CYP3A4)能够代谢化疗药物,为转移的实体瘤细胞提供一个化学庇护所,导致治疗抵抗<sup>[12]</sup>。

#### 1.4 信号通路的组织特异性与双重角色

值得注意的是,某些关键信号通路在骨转移微环境中表现出显著的组织特异性和功能双重性,其最终效应高度依赖于细胞情境。TGF- $\beta$ 信号是其中最典型的代表。如前所述,它既可在前列腺癌骨转移中介导ADT诱导的中性粒细胞功能抑制<sup>[17]</sup>,又可作为巨噬细胞促进肿瘤侵袭的效应分子<sup>[20]</sup>。更有研究显示,转录因子叉头框F2(forkhead box F2, FOXF2)在乳腺癌骨转移中通过激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和BMP4通路促进宏转移形成,但在肺转移中却通过抑制TGF- $\beta$ 信号来阻碍定植,充分体现了TGF- $\beta$ 通路作用的组织特异性<sup>[37]</sup>。另外,叉头框蛋白F2作为决定器官亲和性的分子开关<sup>[37]</sup>,通过在不同器官微环境中调控不同的信号网络(如在骨中激活NF- $\kappa$ B/BMP4,在肺中抑制TGF- $\beta$ ),精确地决定了乳腺癌细胞在不同部位的命运,从而深化了我们对“种子与土壤”学说分子层面的理解。

## 2 介导骨转移的新兴细胞间通讯模式、代谢互作与肿瘤细胞内在机制

### 2.1 细胞外囊泡介导的微环境重塑与信息传递

EVs,包括外泌体和微囊泡等,是细胞间物质和信息交换的重要载体。在骨转移中,EVs扮演着信使的角色,远程“教育”靶器官微环境。例如,高表达RUNX2的乳腺癌细胞释放的EVs,携带CDH11和ITGA5等蛋白,能够“教育”成骨细胞,形成有利于肿瘤定植的“成骨性”转移前生态位<sup>[38]</sup>。同样,肝癌来源的、富含VAPA蛋白的大癌细胞器

(large oncosomes, LOs),能够诱导破骨细胞性的转移前生态位,促进肝癌的骨转移<sup>[39]</sup>。反向的通讯也存在,病理性破骨细胞产生的EVs,携带特定的miRNAs(如miR-5112),能够促进破骨细胞成熟并抑制成骨细胞功能,加剧骨破坏<sup>[31]</sup>。这些发现揭示了EVs在介导器官亲和性、构建转移前生态位以及重塑骨代谢平衡中的关键作用,并为基于EVs的诊断和治疗提供了新思路<sup>[27, 38]</sup>。

## 2.2 肿瘤-髓系细胞融合体的形成与促进作用

细胞融合是另一种新发现的、能够赋予肿瘤细胞新特性的机制。在骨髓中,播散的肿瘤细胞可与骨髓来源的髓系细胞自发融合,形成具有髓系细胞部分特征的“肿瘤-髓系细胞融合体”<sup>[40]</sup>。这种融合细胞表现出更强的增殖能力、转移潜能和肿瘤形成能力,并能招募更多具有免疫抑制功能的肿瘤相关中性粒细胞和巨噬细胞,进一步恶化肿瘤微环境。此外,它们对多西他赛和铁死亡诱导剂表现出抗性,但对放疗敏感<sup>[40]</sup>。另一项研究描述了肿瘤细胞通过迁移体介导的胞质转移,与破骨细胞形成功能性的tumastoclast,这种特殊的细胞亚型在骨转移早期相互作用中起关键作用<sup>[30]</sup>。这些发现揭示了细胞融合是肿瘤细胞在骨微环境中适应、演化和获得恶性表型的重要途径。

## 2.3 代谢相互作用与治疗抵抗

在骨转移进程中,肿瘤细胞通过与BME的代谢相互作用形成共生化的代谢生态系统,以此适应营养相对匮乏的骨内环境并介导治疗抵抗。一方面,肿瘤细胞通过有氧糖酵解、戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP)激活及脂质氧化等代谢重编程满足其生物合成与氧化还原平衡需求<sup>[41]</sup>。例如,在前列腺癌骨转移中,PPP途径被显著激活,其限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)高表达与患者较差的无进展生存期相关,抑制G6PD可减缓骨内肿瘤生长并增强化疗敏感性<sup>[42]</sup>。另一方面,破骨细胞向乳腺癌细胞提供谷氨酰胺,增强癌细胞的谷胱甘肽代谢,帮助清除DNA损伤药物(如PARP抑制剂)诱导的氧化应激,从而产生耐药<sup>[43]</sup>。此外,代谢产物在BME中积聚并发挥关键信号调控作用:乳酸营造的酸性环境与CD39/CD73水解ATP生成的腺苷共同抑制CTL与NK细胞功能<sup>[44]</sup>;IDO1介导的色氨酸耗竭导致犬尿酸积累并诱导T细胞衰竭<sup>[44]</sup>;而琥珀酸等代谢物通过稳定HIF-1 $\alpha$ 或作为表观遗传

修饰底物(如乙酰辅酶A、 $\alpha$ -酮戊二酸)重塑基因表达,进一步促进免疫抑制与骨破坏<sup>[45-47]</sup>。骨髓基质细胞亦通过表达药物代谢酶(如CYP3A4)形成化学庇护所,局部灭活化疗药物<sup>[12]</sup>。针对这一复杂代谢网络,新兴策略聚焦于切断细胞间代谢支援(如联用破骨细胞抑制剂与PARP抑制剂)及靶向免疫抑制性代谢通路(如CD73/A2AR抑制剂),以逆转代谢介导的免疫抑制与耐药。

## 2.4 肿瘤细胞内在调控机制

肿瘤细胞自身的内在调控网络决定了其转移潜能和器官亲和性,其中转录因子和表观遗传修饰是核心调控元件。

**2.4.1 关键转录因子与器官亲和性** 特定的转录因子能够像分子开关一样,调控肿瘤细胞的转移靶向性。例如,FOXF2在乳腺癌中表现出显著的组织特异性调控作用:它通过激活NF- $\kappa$ B和BMP4信号通路,促进肿瘤细胞在骨骼的定植和宏转移灶的形成;与此相反,在肺部微环境中,FOXF2却通过抑制TGF- $\beta$ 信号通路来阻碍肿瘤细胞的生长<sup>[37]</sup>。另一个例子是BHLHE22,这种转录因子在前列腺癌骨转移中高表达,它通过招募PRMT5形成转录复合体,激活下游关键细胞因子CSF2的表达,从而驱动免疫抑制性骨肿瘤微环境的形成<sup>[15]</sup>。这些研究揭示了转录因子在决定肿瘤器官亲和性和塑造转移微环境中的决定性作用。

**2.4.2 表观遗传修饰与干性重塑** 表观遗传修饰为肿瘤细胞适应新微环境提供了快速、可逆的调控机制。N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是最丰富的mRNA修饰之一,在骨转移中发挥着关键作用。在肝癌骨转移中,m6A“阅读器”蛋白YTHDF2和“写入器”蛋白METTL3协同作用,通过增强ANLN mRNA的稳定性,促进了肿瘤的骨转移<sup>[48]</sup>。而在前列腺癌中,RNA结合蛋白RBM3则扮演了抑制角色,它通过依赖METTL3的方式,增加CTNNB1(编码 $\beta$ -catenin)mRNA的m6A修饰水平,从而降低其稳定性,抑制Wnt信号通路和癌细胞在骨微环境中的干性重塑<sup>[49]</sup>。这些研究表明,m6A等表观遗传修饰是调控骨转移相关信号通路和细胞命运的关键层次,为干预骨转移提供了新的靶点。

## 2.5 骨特异性转移的器官亲和性

骨转移的器官特异性是一个多维度、主动调控的过程,其核心机制源于肿瘤细胞内在的骨趋向性与骨骼微环境的主动招募及重塑之间的协同互作。

首先,肿瘤细胞通过预先设定的转录(如RUNX2、FOXF2)与表观遗传编程,获得成骨细胞样表型,上调骨粘附分子(如整合素)和对骨骼信号的反应能力,奠定其定向归巢的分子基础<sup>[50-51]</sup>。其次,骨骼微环境通过CXCL12/CXCR4等趋化因子轴主动吸引循环肿瘤细胞,并通过原发肿瘤来源的因子(如细胞外囊泡)系统性诱导转移前生态位,形成血管渗漏、免疫抑制(如MDSCs扩增)的“预准备”土壤<sup>[52]</sup>。此外,骨骼独特的物理化学微环境(如高硬度I型胶原、生长因子TGF- $\beta$ /BMPs)及选择压力驱动肿瘤细胞的代谢适应与谱系可塑性(如前列腺癌细胞的伪成骨细胞表型),而新兴机制如肿瘤-髓系细胞融合进一步通过窃取归巢受体增强定植优势<sup>[7, 40, 52]</sup>。综上,骨转移是癌细胞内在程序、微环境主动召唤及系统性免疫重塑共同作用的结果。

### 3 靶向骨转移免疫微环境的新兴治疗策略与技术平台

基于对骨转移免疫微环境日益深入的理解,研究者们正积极开发旨在重塑这一促瘤生态系统的新型治疗策略。这些策略不仅包括靶向特定免疫细胞和信号通路的药物联用,还涵盖了利用先进递送系统和研究模型来提高治疗的精准性和有效性。

#### 3.1 靶向免疫细胞与免疫检查点的联合疗法

由于骨转移微环境的免疫抑制性是多因素、多通路共同作用的结果,单一疗法往往效果有限,联合治疗已成为当前的研究热点。

**3.1.1 免疫检查点抑制剂联合治疗策略** 为了克服骨转移对ICB的天然或继发性耐药,研究者们探索了多种联合方案。鉴于破骨细胞产生的OPN能够介导全身性的ICB抵抗,将ICB与靶向RANKL的破骨细胞抑制剂(如狄诺塞麦)联用,能够有效阻断破骨细胞生成,恢复小鼠模型中ICB的疗效,并在临床队列中得到验证<sup>[5]</sup>。另一项重要的联合策略是同时靶向T细胞和髓系细胞。例如,在乳腺癌骨转移模型中,联合阻断T细胞上的TIGIT和髓系细胞产生的IL-1 $\beta$ ,能够有效激活抗肿瘤免疫,抑制骨转移并改善生存<sup>[24]</sup>。此外,通过靶向肿瘤细胞的上游信号通路,也能间接增强ICB效果。例如,阻断DKK1可促进中性粒细胞成熟,改善免疫微环境,从而增强ICB的抗肿瘤效应<sup>[4]</sup>。同样,抑制

BHLHE22下游的CSF2或PRMT5,可以逆转BHLHE22高表达肿瘤的ICB耐药性<sup>[15]</sup>。基因工程改造的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)作为活体药物,被用于递送TGF- $\beta$ 抑制剂,同时其自身表达的PD-1分子能与PD-L1结合,发挥竞争性免疫检查点阻断作用,为骨转移的联合免疫治疗提供了新平台<sup>[53]</sup>。

**3.1.2 靶向髓系细胞的治疗潜力** 直接靶向具有免疫抑制功能的髓系细胞,是重塑骨转移免疫微环境的另一条重要途径。如前文所述,联合TIGIT阻断剂与靶向IL-1 $\beta$ 的药物,其核心机制之一就是抑制了MDSCs的功能<sup>[24]</sup>。对于中性粒细胞,研究表明维生素C联合CXCR2拮抗剂(一种中性粒细胞趋化抑制剂)能显著抑制肾癌骨转移的进展<sup>[16]</sup>。在前列腺癌治疗中,标准的ADT会通过上调中性粒细胞的T $\beta$ RI来抑制其抗肿瘤活性,这提示联合使用T $\beta$ RI抑制剂或许能够恢复并利用中性粒细胞的抗肿瘤潜力<sup>[17]</sup>。这些策略旨在通过清除或“再教育”这些免疫抑制细胞,为效应T细胞的活化和功能发挥创造有利条件。

#### 3.2 靶向骨微环境常驻细胞的干预策略

骨微环境中的常驻细胞,如破骨细胞和骨细胞,在肿瘤的诱导下发生病理重编程,成为骨转移恶性循环的关键驱动者。直接干预这些细胞的功能,为治疗骨转移提供了新的靶点。

**3.2.1 破骨细胞抑制剂的新机制与应用** 传统的破骨细胞抑制剂,如双膦酸盐和狄诺塞麦,已广泛用于临床以减少骨相关事件。新的研究进一步揭示了它们在联合治疗中的价值。例如,将PARP抑制剂与唑来膦酸(一种双膦酸盐)联用,可以通过阻断破骨细胞对癌细胞的谷氨酰胺供应,协同性地减少乳腺癌骨转移负荷<sup>[43]</sup>。同样,将纳米载体包裹的化疗药物多西他赛与狄诺塞麦联用,在动物模型中实现了肿瘤的完全消退<sup>[54]</sup>。此外,一些天然化合物如淫羊藿苷,也被发现可以通过抑制TAM/CCL5介导的破骨细胞生成,来抑制前列腺癌的骨转移和骨破坏<sup>[22]</sup>。这些研究不仅拓展了破骨细胞抑制剂的应用场景,也为其与其他疗法的协同作用提供了机制支持。

**3.2.2 靶向衰老骨细胞的Senolytics疗法** 细胞衰老已被视为骨转移微环境中的一个关键调控因素,为治疗策略提供了新视角。研究表明,乳腺癌细胞能够诱导骨细胞发生早熟性衰老,进而通过SASP

加剧骨破坏<sup>[10]</sup>;基于此,研究人员在小鼠模型中应用 Senolytics 药物特异性清除衰老骨细胞,成功抑制骨吸收并维持骨量,不仅首次验证了靶向骨细胞衰老的可行性,也为乳腺癌所致溶骨性病变的治疗开辟了新途径<sup>[10]</sup>。类似现象在非小细胞肺癌骨转移中亦有发现,提示抗衰老治疗可能具备跨癌种的普适潜力<sup>[32]</sup>。

**3.2.3 增强骨细胞抗肿瘤功能** 骨细胞作为埋藏于骨基质中的核心常驻细胞,近年来被证实不仅是机械感受器和骨矿物质代谢调节者,还在骨微环境的免疫调节中发挥关键作用。在肿瘤侵袭背景下,骨细胞的功能状态深刻影响转移定植与进展。因此,通过药理学或遗传学手段增强骨细胞固有的抗肿瘤功能,已成为一种具有潜力的治疗新方向。例如,研究显示通过激活骨细胞表 Cx43 所形成的半通道,可促进 ATP 等具有免疫刺激作用的分子向微环境中释放,进而激活抗肿瘤免疫应答、逆转免疫抑制状态,从而显著抑制乳腺癌骨转移的进展<sup>[29]</sup>。

### 3.3 新型药物递送系统与治疗平台

为了将治疗药物精准地递送至骨转移病灶并响应微环境的特异性信号,研究者开发了大量基于纳米技术和细胞工程的先进平台。

**3.3.1 纳米技术在骨靶向治疗与成像中的应用** 纳米技术因其独特的理化性质和可修饰性,在骨靶向递送领域展现出巨大潜力<sup>[6, 55-57]</sup>。通过在纳米载体表面修饰亲骨基因(如双膦酸盐、阿仑膦酸盐),可以实现对骨组织的特异性富集<sup>[6, 58-59]</sup>。研究者设计了多种智能纳米系统,它们能够响应骨肿瘤微环境的特有信号(如低 pH、高水平的活性氧或特定酶)来释放药物,从而提高疗效并降低毒副作用。例如,pH 和氧化还原双重响应的胶束<sup>[60]</sup>、缺氧微环境可裂解的纳米颗粒<sup>[61]</sup>,以及能被肿瘤微环境中的酶激活的纳米前药<sup>[62-63]</sup>。此外,纳米技术还被用于开发集诊断与治疗于一体的“诊疗一体化”平台,如可用于近红外二区(near-infrared- II, NIR- II)荧光/光声成像引导下的多模式协同治疗的纳米平台<sup>[64]</sup>,以及放射性核素标记的用于实时体内监测的纳米颗粒<sup>[58]</sup>。这些创新的纳米系统为高效、精准地治疗骨转移提供了强大的工具<sup>[65]</sup>。

**3.3.2 基于细胞外囊泡与工程化细胞的疗法** 利用细胞自身的通讯工具或将细胞本身作为载体,是药物递送领域的另一前沿方向。研究人员对 EVs 进行工程化改造,例如在其表面修饰肿瘤靶向肽,

使其能够特异性地将治疗性药物递送至非小细胞肺癌细胞,从而抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,逆转免疫抵抗和骨转移<sup>[27]</sup>。此外,利用肿瘤来源的 LOs 作为载体,包装 N-WASP 抑制剂,有望阻断其介导的转移前生态位形成<sup>[39]</sup>。更进一步,研究者将 HSCs 作为“活体药物”载体,通过基因工程使其携带并释放 TGF- $\beta$  抑制剂。由于 HSCs 具有天然的骨髓归巢能力,这种策略实现了对骨转移病灶的精准靶向递送,并能通过 HSCs 自身表达的 PD-1 分子发挥免疫检查点阻断的双重功效,展现了巨大的临床应用前景<sup>[53]</sup>。

## 4 总结与展望

近年来,针对癌症骨转移免疫微环境的研究取得了长足的进步。我们日益清晰地认识到,骨转移并非肿瘤细胞单向侵占的结果,而是肿瘤与骨微环境之间一场动态、复杂且双向互动的“战争”。骨转移微环境是一个高度异质的生态系统,其核心特征是深刻的免疫抑制。这一抑制状态由多种细胞协同构建,包括功能重塑的髓系细胞(如未成熟中性粒细胞、M2 型 TAMs 和 MDSCs)<sup>[4, 19, 24]</sup>、功能耗竭的 T 淋巴细胞<sup>[5, 26]</sup>,以及发生病理性重编程的骨骼常驻细胞,特别是活化的破骨细胞和新近发现的衰老骨细胞<sup>[5, 10]</sup>。这些细胞通过复杂的分子网络,包括经典的免疫检查点(PD-1/TIGIT)、关键信号通路(TGF- $\beta$ /Wnt/LT $\beta$ )以及新兴的通讯模式(如细胞外囊泡、细胞融合和代谢互作),共同为肿瘤细胞提供了生长、存活和逃逸的“沃土”<sup>[36-38, 40-43]</sup>。

基于这些新认知,骨转移的治疗正从单纯杀伤肿瘤细胞,转向重塑肿瘤微环境的系统性干预。靶向特定免疫细胞亚群、联合应用多种免疫检查点抑制剂,以及干预骨常驻细胞(如使用破骨细胞抑制剂或 Senolytics 药物)的联合治疗策略,已在临床前研究中展现出巨大的潜力<sup>[5, 10, 24]</sup>。与此同时,以纳米技术和细胞工程为代表的先进药物递送平台,为实现对骨转移病灶的精准靶向和智能响应提供了强有力的技术支撑,有望显著提升疗效并降低副作用<sup>[27, 53, 65]</sup>。

展望未来,我们仍面临诸多挑战。骨转移微环境的异质性不仅体现在不同癌种之间,甚至在同一癌种的不同患者乃至同一患者的不同病灶中也存在差异<sup>[9]</sup>。因此,未来的研究需借助单细胞多组学

和空间组学等前沿技术,更精细地绘制骨转移微环境的动态演变图谱,以识别可用于患者分层和疗效预测的生物标志物。同时,发展更逼真的体外模型,如患者来源的微生理系统和3D仿生模型,将加速新药研发和个体化治疗方案的筛

选<sup>[66-67]</sup>。最终的目标是将骨转移微环境从一个促进肿瘤生长的庇护所,重塑为不利于肿瘤存活或甚至能主动攻击肿瘤的微环境,从而彻底改变骨转移患者的治疗结局,延长其生存期并提高生活质量。

#### 参考文献

- [1] Guruvayurappan GK, Frankenbach-Désor T, Laubach M, et al. Clinical challenges in prostate cancer management: metastatic bone-tropism and the role of circulating tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2024, 606: 217310.
- [2] Li Z, Xia Q, He Y, et al. MDSCs in bone metastasis: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Cancer Lett*, 2024, 592: 216906.
- [3] Satcher RL, Zhang XH. Evolving cancer-niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 85-101.
- [4] Shi T, Liu W, Luo Y, et al. CHI3L3<sup>+</sup> immature neutrophils inhibit anti-tumor immunity and impede immune checkpoint blockade therapy in bone metastases [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(10): 1937-1957.
- [5] Cheng JN, Jin Z, Su C, et al. Bone metastases diminish extraosseous response to checkpoint blockade immunotherapy through osteopontin-producing osteoclasts [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(6): 1093-1107.
- [6] Wang Y, Wang C, Xia M, et al. Engineering small-molecule and protein drugs for targeting bone tumors [J]. *Mol Ther*, 2024, 32(5): 1219-1237.
- [7] Jackett KN, Browne AT, Aber ER, et al. How the bone microenvironment shapes the pre-metastatic niche and metastasis [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(12): 1800-1814.
- [8] Kang J, La Manna F, Bonollo F, et al. Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of prostate cancer [J]. *Cancer Lett*, 2022, 530: 156-169.
- [9] Liu F, Ding Y, Xu Z, et al. Single-cell profiling of bone metastasis ecosystems from multiple cancer types reveals convergent and divergent mechanisms of bone colonization [J]. *Cell Genom*, 2025, 5(7): 100888.
- [10] Kaur J, Adhikari M, Sabol HM, et al. Single-cell transcriptomic analysis identifies senescent osteocytes that trigger bone destruction in breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(23): 3936-3952.
- [11] Mei S, Alchahin AM, Tsea I, et al. Single-cell analysis of immune and stroma cell remodeling in clear cell renal cell carcinoma primary tumors and bone metastatic lesions [J]. *Genome Med*, 2024, 16(1): 1.
- [12] Ghiaur G, Valkenburg KC, Esteb C, et al. Bone marrow niche chemoprotection of metastatic solid tumors mediated by CYP3A4 [J]. *Cancer*, 2023, 129(11): 1744-1751.
- [13] Ihle CL, Wright-Hobart SJ, Owens P. Therapeutics targeting the metastatic breast cancer bone microenvironment [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108280.
- [14] Xin Z, Qin L, Tang Y, et al. Immune mediated support of metastasis: implication for bone invasion [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(9): 967-991.
- [15] Yin C, Wang M, Wang Y, et al. BHLHE22 drives the immunosuppressive bone tumor microenvironment and associated bone metastasis in prostate cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e005532.
- [16] Zhang J, Zhang Q, Lin G, et al. Single-cell analysis reveals that vitamin C inhibits bone metastasis of renal cancer via cell cycle arrest and microenvironment remodeling [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(30): e01011.
- [17] Alsamrae M, Costanzo-Garvey D, Teply BA, et al. Androgen receptor inhibition suppresses anti-tumor neutrophil response against bone metastatic prostate cancer via regulation of TβRI expression [J]. *Cancer Lett*, 2023, 579: 216468.
- [18] 王之瑛, 宋羽霄, 章必成. 肿瘤微环境内巨噬细胞和T细胞的多胺代谢重编程 [J]. *重庆医科大学学报*, 2025, 50(6): 721-725.  
Wang ZX, Song YX, Zhang BC. Metabolic reprogramming of polyamines in macrophages and T cells within the tumor microenvironment [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2025, 50(6): 721-725.
- [19] Yu G, Corn PG, Mak CSL, et al. Prostate cancer-induced endothelial-cell-to-osteoblast transition drives immunosuppression in the bone-tumor microenvironment through Wnt pathway-induced M2 macrophage polarization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(33): e2402903121.
- [20] Wang Z, Lei Z, Wang Y, et al. Bone-metastatic lung adenocarcinoma cells bearing CD74-ROS1 fusion interact with macrophages to promote their dissemination [J]. *Oncogene*, 2024, 43(28): 2215-2227.
- [21] Ihle CL, Straign DM, Canari JA, et al. Unique macrophage

- phenotypes activated by BMP signaling in breast cancer bone metastases[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(1): e168517.
- [22] Chen C, Wang S, Wang N, et al. Icarin inhibits prostate cancer bone metastasis and destruction via suppressing TAM/CCL5-mediated osteoclastogenesis[J]. *Phytomedicine*. 2023, 120: 155076.
- [23] Ma F, Wang S, Xu L, et al. Single-cell profiling of the microenvironment in human bone metastatic renal cell carcinoma[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 91.
- [24] Monteran L, Ershaid N, Scharff Y, et al. Combining TIGIT blockade with MDSC inhibition hinders breast cancer bone metastasis by activating antitumor immunity [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(7): 1252-1275.
- [25] Arellano DL, 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.
- [26] Wu Y, Ai H, Xi Y, et al. Osteoclast-derived apoptotic bodies inhibit naive CD8+ T cell activation via Siglec15, promoting breast cancer secondary metastasis [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101165.
- [27] Liu L, Wuyun T, Sun X, et al. Therapeutic efficacy of TMTP1-modified EVs in overcoming bone metastasis and immune resistance in PIK3CA mutant NSCLC [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 367.
- [28] Martín-Cruz L, Viñuela M, Kalograiaki I, et al. A tumor-associated heparan sulfate-related glycosaminoglycan promotes the generation of functional regulatory T cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(12): 1499-1512.
- [29] Riquelme MA, Wang X, Acosta FM, et al. Antibody-activation of connexin hemichannels in bone osteocytes with ATP release suppresses breast cancer and osteosarcoma malignancy[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(7): 114377.
- [30] Gu C, Chen P, Tian H, et al. Targeting initial tumour-osteoclast spatiotemporal interaction to prevent bone metastasis[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(7): 1044-1054.
- [31] Tamura T, Yamamoto T, Kogure A, et al. Extracellular vesicles from prostate cancer-corrupted osteoclasts drive a chain reaction of inflammatory osteolysis and tumour progression at the bone metastatic site [J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(6): e70091.
- [32] Wang S, Ao L, Lin H, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the senescent microenvironment in bone metastasis [J]. *Cell Prolif*, 2025, 58(1): e13743.
- [33] Zhou H, Zhang W, Li H, et al. Osteocyte mitochondria inhibit tumor development via STING-dependent antitumor immunity[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(3): eadi4298.
- [34] Nakamura K, Tsukasaki M, Tsunematsu T, et al. The periosteum provides a stromal defence against cancer invasion into the bone[J]. *Nature*, 2024, 634(8033): 474-481.
- [35] Zhang W, Xu Z, Hao X, et al. Bone metastasis initiation is coupled with bone remodeling through osteogenic differentiation of NG2<sup>+</sup> cells [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 474-495.
- [36] Wang X, Zhang T, Zheng B, et al. Lymphotoxin- $\beta$  promotes breast cancer bone metastasis colonization and osteolytic outgrowth[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1597-1612.
- [37] Bado IL. Deterministic role of FOXF2 in organ-specific macrometastasis transition [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(4): 639-641.
- [38] Li XQ, Zhang R, Lu H, et al. Extracellular vesicle-packaged CDH11 and ITGA5 induce the premetastatic niche for bone colonization of breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(8): 1560-1574.
- [39] Zhang S, Liao X, Chen S, et al. Large oncosome-loaded VAPA promotes bone-tropic metastasis of hepatocellular carcinoma via formation of osteoclastic pre-metastatic niche [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(31): e2201974.
- [40] Ye X, Huang X, Fu X, et al. Myeloid-like tumor hybrid cells in bone marrow promote progression of prostate cancer bone metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 46.
- [41] Liu S, Zhang X, Wang W, et al. Metabolic reprogramming and therapeutic resistance in primary and metastatic breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 261.
- [42] Whitburn J, Rao SR, Morris EV, et al. Metabolic profiling of prostate cancer in skeletal microenvironments identifies G6PD as a key mediator of growth and survival [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(8): eabf9096.
- [43] Fan H, Xu Z, Yao K, et al. Osteoclast cancer cell metabolic cross-talk confers PARP inhibitor resistance in bone metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(3): 449-467.
- [44] Arner EN, Rathmell JC. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 421-433.
- [45] Yang S, Zhan Q, Su D, et al. HIF1 $\alpha$ /ATF3 partake in PGK1 K191/K192 succinylation by modulating P4HA1/succinate signaling in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(8): 1405-1420.
- [46] Huang H, Li G, He Y, et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1404441.
- [47] Dussold C, Zilinger K, Turunen J, et al. Modulation of macrophage metabolism as an emerging immunotherapy strategy for cancer [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(2): e175445.

- [48] Zheng H, Cheng ZJ, Liang B, et al. N6-methyladenosine modification of ANLN enhances hepatocellular carcinoma bone metastasis[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1009–1023.
- [49] Zhang S, Lv C, Niu Y, et al. RBM3 suppresses stemness remodeling of prostate cancer in bone microenvironment by modulating N6-methyladenosine on CTNNB1 mRNA[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 91.
- [50] Yuan X, Qian N, Ling S, et al. Breast cancer exosomes contribute to pre-metastatic niche formation and promote bone metastasis of tumor cells [J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1429–1445.
- [51] Jiang H. Prostate cancer bone metastasis: molecular mechanisms of tumor and bone microenvironment[J]. *Cancer Manag Res*, 2025, 17: 219–237.
- [52] Wang Y, Jia J, Wang F, et al. Pre-metastatic niche: formation, characteristics and therapeutic implication [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 236.
- [53] Wang B, Bai J, Tian B, et al. Genetically engineered hematopoietic stem cells deliver TGF- $\beta$  inhibitor to enhance bone metastases immunotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(28): e2201451.
- [54] Rahman MT, Kaung Y, Shannon L, et al. Nanoparticle-mediated synergistic drug combination for treating bone metastasis[J]. *J Control Release*, 2023, 357: 498–510.
- [55] Hao X, Jiang B, Wu J, et al. Nanomaterials for bone metastasis[J]. *J Control Release*, 2024, 373: 640–651.
- [56] Hu B, Zhang Y, Zhang G, et al. Research progress of bone-targeted drug delivery system on metastatic bone tumors[J]. *J Control Release*, 2022, 350: 377–388.
- [57] Yang H, Yu Z, Ji S, et al. Targeting bone microenvironments for treatment and early detection of cancer bone metastatic niches[J]. *J Control Release*, 2022, 341: 443–456.
- [58] Kaur S, Balakrishnan B, Mallia MB, et al. Technetium-99m labeled core shell hyaluronate nanoparticles as tumor responsive, metastatic skeletal lesion targeted combinatorial theranostics[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 312: 120840.
- [59] Jiang Z, Liu Y, Shi R, et al. Versatile polymer-initiating biomaterialization for tumor blockade therapy[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(19): e2110094.
- [60] Liu B, Yang Q, Cheng Y, et al. Calcium phosphate hybrid micelles inhibit orthotopic bone metastasis from triple negative breast cancer by simultaneously killing cancer cells and reprogramming the microenvironment of bone resorption and immunosuppression [J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 640–654.
- [61] Li Z, Liu P, Chen W, et al. Hypoxia-cleavable and specific targeted nanomedicine delivers epigenetic drugs for enhanced treatment of breast cancer and bone metastasis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 221.
- [62] Yi M, Wang F, Tan W, et al. Enzyme responsive rigid-rod aromatics target "undruggable" phosphatases to kill cancer cells in a mimetic bone microenvironment [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(29): 13055–13059.
- [63] Zou B, Xiong Z, He L, et al. Reversing breast cancer bone metastasis by metal organic framework-capped nanotherapeutics via suppressing osteoclastogenesis [J]. *Biomaterials*, 2022, 285: 121549.
- [64] Sun P, Qu F, Zhang C, et al. NIR-II excitation phototheranostic platform for synergistic photothermal therapy/chemotherapy/chemodynamic therapy of breast cancer bone metastases[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(33): e2204718.
- [65] Yan M, Chen Q, Liu T, et al. Site-selective superassembly of biomimetic nanorobots enabling deep penetration into tumor with stiff stroma [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4628.
- [66] Sánchez-de-Diego C, Yada RC, Sethakorn N, et al. Engineering the bone metastatic prostate cancer niche through a microphysiological system to report patient-specific treatment response[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 961.
- [67] Khanmohammadi M, Volpi M, Walejewska E, et al. Printing of 3D biomimetic structures for the study of bone metastasis: a review[J]. *Acta Biomater*, 2024, 178: 24–40.

(编辑 黄子芸)