

骨转移癌痛发病机制及中医药防治研究进展

赖桂花^{1,2}, 王菲^{1,2}, 聂多锐^{1,2}, 周芳^{1,2,3}, 安桂林^{1,2}, 伍卓珺^{1,2}, 白倩文^{1,2}, 曹建雄^{1,2*}

- (1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;
2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007;
3. 湖南省中医药研究院附属医院, 长沙 410006)

[摘要] 骨转移癌痛是癌症最常见的并发症之一,其发病率随着癌症总体患病率增加而逐年升高,严重影响癌症患者的生活质量及生存期。骨转移癌痛是一种同时具备炎性疼痛和神经病理性疼痛特征而又异于2种类型的特殊疼痛,因此其发病机制非常复杂,深入了解其发病机制具有十分重要的意义。目前骨转移癌痛发病机制的研究多集中在破骨细胞活化、骨微环境的变化、胶质细胞活化、脊髓神经元活化、微小RNA失调等方面。现代医学治疗骨转移癌痛以三阶梯止痛药物、双膦酸盐类药物、骨转移灶的姑息性放疗及介入治疗为主,短期止痛疗效确切,但由于其不良作用、成瘾性及耐药性等问题未获得满意的长期疗效。研究表明中医药治疗骨转移癌痛有确切的疗效,不仅具有安全性高、增效减毒、增强患者免疫力等优点,而且可通过多成分、多靶点及多通路发挥协同治疗的作用,使其在防治骨转移癌痛方面具有独特的优势,成为众医家学者的研究重点。该文系统整理了近年国内外文献库中有关骨转移癌痛发病机制及中医药(中药复方、单药及单体)干预的研究文献,将从抑制破骨细胞活化、胶质细胞活化及脊髓神经元活化、调控疼痛介质及微小RNA异常表达及抗肿瘤等方面详细综述,以期进一步阐明骨转移癌痛的发病机制,并为中医药有效防治骨转移癌痛提供更全面的思路与方法。

[关键词] 骨转移癌痛; 发病机制; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0231-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202026 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220817.1801.007.html>

[网络出版日期] 2022-08-18 16:40:24

Pathogenesis of Bone Metastasis-caused Pain and Its Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine: A Review

LAI Guihua^{1,2}, WANG Fei^{1,2}, NIE Duorui^{1,2}, ZHOU Fang^{1,2,3}, AN Guilin^{1,2}, WU Zhuojun^{1,2},
BAI Qianwen^{1,2}, CAO Jianxiong^{1,2*}

- (1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;
3. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha 410006, China)

[Abstract] Bone metastasis-caused pain (BMP) is a common complication of cancer, and the incidence has been on the rise with the increase in the overall prevalence of cancer, threatening the survival and quality of life of patients. BMP is a kind of special pain with the characteristics of inflammatory pain and neuropathic pain, but is different from the two. Therefore, its pathogenesis is very complicated, and it is of great significance to understand the pathogenesis. The currently available studies mainly focused on osteoclast activation, changes in the bone microenvironment, glial cell activation, spinal cord neuron activation, and miRNA dysregulation.

[收稿日期] 2022-04-19

[基金项目] 湖南省重点研发计划项目(2018SK2127);湖南省中医药科研计划项目(201946);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2020ZXYJH44);湖南中医药大学研究生创新课题项目(2022CX26)

[第一作者] 赖桂花,博士,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:1036726982@qq.com

[通信作者] *曹建雄,博士,教授,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:003998@hnu.cm.edu.cn

Modern therapies include the three-step analgesics, bisphosphonates, palliative radiotherapy, and interventional therapy for bone metastases, which show definite efficacy in short term. However, the long-term effect is unsatisfactory due to the adverse reactions, addiction, and drug resistance. Studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) has definite curative effect on BMP, which is safe, enhances efficacy, reduces toxicity, and boosts immunity. Moreover, it exerts the effect through multiple components, multiple targets, and multiple pathways. As a result, it has unique advantages in the prevention and treatment of BMP and has become a research focus. This paper summarizes the research on the pathogenesis of BMP, the intervention of TCM (compound Chinese medicine prescriptions, Chinese medicinals, and monomers from Chinese medicinals), and the mechanisms of TCM, such as inhibiting osteoclast activation, glial cell activation, and spinal cord neuron activation, regulating pain mediators and abnormal expression of microRNA, and anti-tumor, which is expected to further clarify the pathogenesis of BMP and provide ideas and methods for the effective prevention and treatment of BMP with TCM.

[Keywords] bone metastasis-caused pain; pathogenesis; traditional Chinese medicine; research progress

骨转移癌痛(BCP)是肿瘤转移至骨骼引起的疼痛,常发生在乳腺癌、前列腺癌、肺癌等^[1]。研究发现临床上60%~84%的晚期癌症患者会出现不同程度的骨痛^[2],严重影响肿瘤患者的身心健康,同时增加了社会和家庭的经济负担^[3]。复杂的生理病理和发病机制是BCP的主要特点,一方面肿瘤细胞激活破骨细胞导致骨质破坏引起骨痛,另一方面随着肿瘤的生长和骨质的破坏,肿瘤细胞及相关基质细胞分泌多种细胞因子,在骨髓构成复杂而独特的微环境,从而激活并敏化支配骨组织的伤害性感受器,这些外周伤害性信息通过脊髓神经元传入并上传至中枢神经系统,通过神经元和胶质细胞的相互作用、突触重塑及下行易化系统激活等导致痛觉超敏和(或)痛觉过敏,最终形成BCP^[4-6]。现代医学治疗BCP包括三阶梯止痛药物、双膦酸盐类药物、介入治疗、骨保护剂、姑息性放疗、手术及抗肿瘤等多种治疗方法^[7-8],对控制BCP起到了一定的作用,但是这些治疗措施均存在一些问题,如非甾体类止痛药和弱阿片类药物存在最大有效剂量(天花板效应)的问题,强阿片类止痛药物虽然没有天花板效应且止痛效果明显,但是长期大剂量服用后易产生耐药、成瘾及便秘、嗜睡、呼吸抑制等不良反应^[9];双膦酸盐类药物会引起下颌骨坏死及流感样症状^[10],而放化疗则易引起骨髓抑制,这些不良反应常影响甚至中断对BCP的治疗。古代中医就记载了对BCP的认识,近年来越来越多的单药、单体及复方被证实可以通过调节多种机制而发挥治疗BCP的作用,查阅文献发现有学者综述了BCP的中医药治疗进展,但对于中医药防治BCP的发病机制则缺少系统的总结。基于此,笔者对近年BCP发病机制及中药

复方、单药及单体的干预研究进行梳理,以期为中医防治BCP进一步深入研究提供参考与借鉴。

1 BCP发病机制

1.1 破骨细胞活化 肿瘤骨转移可分为溶骨性和成骨性2种类型,研究表明在两种骨转移患者的血清中都能检测出破骨细胞相关标志物的高表达^[11],同样在BCP动物模型中也发现大量活化的破骨细胞,SCHWEI等^[12]首次报道小鼠股骨癌痛模型,发现模型患侧出现骨质溶解、破坏等病理学变化及自发痛和触诱发痛等行为学变化。由此可见破骨细胞活化导致骨质破坏是骨癌痛发生的重要原因。正常骨代谢通过成骨细胞的骨形成与破骨细胞的骨吸收作用保持着动态平衡,骨保护蛋白(OPG)、核转录因子- κ B受体活化因子(RANK)及RANK配体(RANKL)系统是调节骨稳态的主要机制之一^[13],其中RANKL和OPG表达的相对水平是决定破骨细胞活化的关键,若RANKL表达水平高于OPG的表达,则破骨细胞形成活跃,反之则破骨细胞形成受到抑制^[14-15]。肿瘤发生骨转移时,肿瘤细胞可以向骨微环境中分泌是甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6等多种破骨细胞刺激因子,进而刺激RANKL合成^[16],而RANKL与OPG竞争性结合RANK,RANKL/RANK通路激活后则诱导诱导破骨细胞分化成熟,活化的破骨细胞产生强酸和蛋白酶促进骨吸收,骨质的吸收与形成平衡被打破从而使骨质得到破坏。同时骨吸收的增加使骨机械不稳定或骨折,分布于骨的感觉神经纤维和机械敏感性离子通道因张力增高而产生兴奋,使伤害性冲动传入增加,从而引起痛觉过敏^[17-19]。

1.2 骨微环境的改变 骨微环境的变化主要以骨组织内酸化为主,破骨细胞活化后增加骨组织的吸收释放大量 H^+ 从而产生酸性微环境,其 pH 4.0~4.5^[20];肿瘤细胞转移至骨后大量增殖导致细胞内缺氧,肿瘤细胞通过糖酵解导致细胞外环境酸化,其 pH 6.5~7.0^[21];此外,机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫作用,也会促使肿瘤细胞释放 H^+ ^[22]。骨微环境发生酸化后能够敏化和激动感觉神经元的伤害感受器,在弱酸化环境下(pH 6.8~7.0)^[23]激活酸敏感离子通道 3(ASIC3),强酸环境下(pH<6)^[24]激活辣椒素受体 1(TRPV1)^[25]。其中 ASIC3 是位于外周伤害性感受器上的阳离子蛋白复合体,参与疼痛的传递和调节,ASIC3 被激活后进一步激活支配骨的感觉神经感知到疼痛。TRPV1 是一种对辣椒素、热刺激、低 pH、内源性香草素及其他炎症介质敏感的非选择性阳离子受体,可致使脊髓神经元传送异常冲动,造成痛觉过敏。此外骨组织局部的其他微环境变化,如缺氧、细胞外 Ca^{2+} 浓度过高等,均可对肿瘤生长产生促进作用,从而推动 BCP 的发生发展^[26]。

1.3 脊髓神经元异常活化 脊髓神经元是疼痛信号传入的重要神经元,脊髓神经元的异常活化致使伤害感受性蛋白质的不断合成从而保持伤害感受器的痛觉过敏,进而持续产生 BCP。脊髓神经元异常活化的原因主要为两方面,一是破骨细胞的过度激活,另一方面是肿瘤细胞及肿瘤微环境的其他细胞分泌前列腺素(PGE)、炎性因子及蛋白酶等可不断刺激神经末梢,改变神经元内在膜特性,诱发脊髓神经元兴奋,导致外周敏化形成 BCP^[5,27-28]。此外,肿瘤引起的组织损伤所造成的刺激可以使感觉神经元表达各种受体和通道,如 P2 嘌呤受体 X(P2X),研究证明 P2X3、P2X4、P2X6、P2X7 受体均参与 BCP 的产生和维持过程,且存在不同的调控机制^[29]。P 物质(SP)和 c-Fos 是 BCP 脊髓神经元活化标志,研究发现可通过抑制 SP 和 c-Fos 的表达,从而抑制脊髓神经元的活化,则 BCP 可以得到缓解^[30]。

1.4 胶质细胞活化

1.4.1 小胶质细胞活化 多项研究证实小胶质细胞在 BCP 的发生和维持中发挥重要的作用^[31]。BCP 状态下脊髓中分化抗原簇分子 11b 高表达标志着小胶质细胞活化,活化后的小胶质细胞可分泌 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等多种炎性介质,通过各自的受体敏化伤害感受器,并激活其他疼痛介质的释放,最终导致外周敏化。同时这些炎性介质还可通过刺激神经末梢,改变神经元内在膜特性,诱发神

经元兴奋,使中枢痛觉敏化^[32]。如 TNF- α 可通过激活促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,改变细胞膜通透性,使 Na^+ 内流,降低兴奋性阈值,产生疼痛^[33]。IL-6 可通过调控 TRPV1 受体功能上调,进而激活两面神激酶/磷脂酰肌醇 3-激酶(JAK/PI3K)信号通路,从而诱导大鼠 BCP 发展^[34]。小胶质细胞活化后可上调表面 C-X 趋化因子受体(CXCR),如 CXCR3^[35]、CXCR4^[36] 等,这些趋化因子受体常与脊髓神经元分泌的趋化因子进行神经元与小胶质细胞之间的信号传导,导致感觉神经元兴奋性和敏感性增强,从而调控 BCP 发生发展^[37-38]。如 HU 等^[39] 研究表明 CX3CR1 在脊髓小胶质细胞上特异表达,鞘内注射抗 CX3CR1 抗体可抑制小胶质细胞的活化从而有效缓解 BCP。此外,小胶质细胞的活化可激活 JAK/PI3K、MAPK 等信号通路^[40],这些通路在骨癌痛的发生发展中起重要调控作用。因此调节小胶质细胞过度活化,从而抑制异常的神经免疫反应,可达到缓解 BCP 的目的。

1.4.2 星形胶质细胞活化 研究表明活化的星形胶质细胞通过多种神经递质在疼痛的维持阶段发挥重要作用^[41]。星形胶质细胞在 BCP 机制中的作用虽然还未明确,但星形胶质细胞在脊髓的异常活化是 BCP 的特点之一,活化的星形胶质细胞会影响神经元的细胞外环境,并可能导致炎性细胞因子的释放增加,而这些细胞因子可参与兴奋性氨基酸或其受体的调控,从而介导 BCP 的发生发展^[42-43]。研究表明抑制骨癌痛大鼠脊髓星形胶质细胞的激活,可降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 表达的上调,减轻大鼠的机械痛敏,提示星形胶质细胞激活引起的脊髓神经炎在 BCP 中发挥关键作用^[44-45]。

1.5 下行易化机制 越来越多的证据表明中枢神经的下行抑制和易化系统对 BCP 的中枢敏化具有重要作用。延髓头端腹内侧区(RVM)是疼痛的内源性下行调制系统的重要组成部分。以往研究表明 RVM 的神经元在脊髓伤害感受的下行易化中发挥关键作用,其中 5-羟色胺(5-HT)阳性的神经元可以释放 5-HT,而 5-HT 可与脊髓神经元上分布的 5-HT 受体 3(5-HT3R)结合,引起 RVM 下行易化,从而激活易化系统导致伤害刺激的形成,研究表明 5-HT3R 在脊髓背角的表达随着 BCP 的加重而增加,这表明 RVM 介导的下行易化系统的激活参与了 BCP 的发病机制^[46]。此外疼痛的重要效应成分很可能通过脊髓神经元向脊髓上区域,如杏仁核的输入来传递,研究表明杏仁核可影响下行易化或抑

制系统,可通过封闭板层I的下行通路缓解BCP的超兴奋状态^[47]。此外,前扣带回(ACC)在疼痛的调控中发挥重要的作用,研究发现BCP模型中分布在ACC神经元中的N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)表达减少,使得NMDA受体依赖的长时程抑制的诱导受到损伤,最终导致疼痛信号的持续放大^[48]。

1.6 微小RNA(miRNA)失调 研究发现miRNA可参与细胞增殖、分化、凋亡及癌症的发生发展等过程,已成为转录后调控机制研究热点,研究表明miRNA对BCP的发生发展起调控作用^[49]。2013年研究者首次在BCP模型脊髓背根神经节中发现了57种miRNA表达显著失调,并明确了miR-1a-3p、miR-34c-5p和miR-370-3p的致伤害性效应^[50]。目前研究表明miRNA主要通过调控破骨细胞活化、相关信号通路、神经元可塑性和离子通道等参与BCP的发生和维持。如BCP模型中miR-338-3p的表达明显下调^[51],过表达miR-338-3p可以通过作用于RANKL减弱糖皮质激素诱导的破骨细胞活化和骨吸收,从而减轻疼痛效应^[52]。HOU等^[53]在BCP模型中发现miR-132作用于蛋白激酶A/环磷腺苷效应元件结合蛋白信号通路参与BCP的形成和维持。

1.7 其他途径 除上述机制外,有少数研究发现BCP的发生与内质网应激、自噬及活性氧有关。和秋莉^[54]通过研究发现BCP大鼠神经元发生内质网应激,诱导神经细胞胱天蛋白酶(Caspase)信号通路发生依赖性凋亡,从而介导BCP痛觉敏化的发生。陈淑萍^[55]通过研究发现BCP大鼠脊髓自噬被激活,且自噬激动剂能明显减轻BCP,而抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3信号通路是自噬激动剂缓解BCP的重要机制之一。陆翠娥^[56]通过研究发现自噬可以通过调节星型胶质细胞的活化参与BCP的形成和维持;周雪蓉^[57]通过研究发现活性氧清除剂可以通过抑制小胶质细胞的活化来缓解BCP。BCP发病机制总结见增强出版附加材料。

2 中医药防治BCP

2.1 BCP的中医病因病机 古代文献没有BCP病名的记载,但有相关症状的记载,多将本病归于“骨瘤”“骨蚀”“骨痹”及“骨疽”等范畴^[58]。《黄帝内经·灵枢·刺节真邪》曰:“虚邪之人于身也深,寒与热相搏……内伤骨,为骨蚀……有所结,深中骨,气因于骨,骨与气并,日以益大,则为骨瘤。”这是古代医籍中对骨转移瘤的最早记载与描述。《外科证治全书》曰:“又有贴骨瘤,贴骨而生,极疼痛。”指出了疼痛是骨瘤的特点。关于BCP的中医病因病机,《外科

正宗·癭瘤论》中云:“肾主骨,恣欲伤肾,肾火郁遏,骨无荣养而为肿,曰骨瘤。”认为BCP的主要病因为肾虚,肾主骨生髓,肾精充足则骨髓生化有源,肾精亏虚则骨失所养;肿瘤患者多因癌毒侵犯机体,使得五脏气血阴阳失调,容易产生寒湿、热毒、痰瘀等病理产物,使得经脉闭阻,因此产生剧烈疼痛。其次肿瘤患者因长期接受抗癌治疗及由此所致的不良反应,往往容易损伤脏腑功能,导致气机紊乱,从而加重BCP的发生^[59]。此外,心理情志也是BCP的重要致病因素,《黄帝内经·素问·至真要大论》言:“诸痛痒疮,皆属于心。”肿瘤患者常伴有紧张、焦虑、抑郁及愤怒等情绪,情志失常易致气机失调,一旦气不布津,久则津凝为痰,从而导致痰瘀互结阻滞经络,引发癌肿,日久则导致各种疼痛发生^[60]。因此中医认为BCP病因病机可归为“不荣则痛,不痛则痛”,晚期恶性肿瘤患者常处于肾精亏虚、骨髓失养的状态,加之癌毒侵袭入骨,产生气滞、血瘀、痰凝、热毒等病理变化,而这些病机在肿瘤的发生发展中常相互为因,相互影响,相互转化,最终导致BCP的发生发展^[61]。

2.2 中医药干预BCP的机制研究进展

2.2.1 抑制破骨细胞活化 破骨细胞活化导致的骨质破坏是BCP发生的重要机制,多项研究表明中医药通过抑制破骨细胞活化防治BCP,如白花丹素能够调节RANKL/OPG失衡抑制破骨细胞的活化,从而达到防治乳腺癌骨转移的目的^[62-63]。脱甲氧姜黄素是姜黄素的主要活性成分之一,研究表明脱甲氧基姜黄素显著抑制了抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、组织蛋白酶K(CTSK)等破骨细胞活化特异性基因的表达,并且通过作用于MAPK通路抑制破骨细胞活化防治BCP^[64]。有研究证实淫羊藿中淫羊藿次苷I及代谢产物淫羊藿次苷II可通过抑制c-Fos及调控活化T细胞核因子1(NFATc1)表达抑制破骨细胞活化从而防治BCP^[65]。华蟾素可通过调控OPG/RANK/RANKL通路抑制破骨细胞的形成缓解BCP^[66]。宋洪丽^[67]建立BCP动物模型研究益肾骨康方抑制BCP的作用机制,发现益肾骨康方可改善骨质破坏及提高BCP模型大鼠的机械痛阈值和热痛阈值,其机制可能与调控OPG/RANK/RANKL信号通路抑制破骨细胞活化有关。

2.2.2 抑制脊髓神经元的活化 研究发现一些中药或者中药单体能够减少脊髓神经元的活化或阻断疼痛传导疼痛信号至中枢神经系统,从而缓解BCP。如研究表明徐长卿丹皮酚灌胃BCP大鼠模

型前后其机械性痛阈和热辐射痛阈明显升高,并且呈剂量依赖性,说明徐长卿丹皮酚可以有效提高BCP大鼠痛阈并降低痛觉过敏,其作用机制可能为抑制炎症反应,进而抑制TRPV1的表达来抑制脊髓神经元的兴奋性^[68]。此外,华蟾素可以通过调节脊髓神经元电流特性发挥缓解BCP的作用^[69-70]。

2.2.3 抑制胶质细胞活化 大量研究表明中药单体、复方及自拟方可通过抑制胶质细胞活化来防治BCP。如动物实验发现蛇床子素能明显提高BCP大鼠的机械缩足反射阈值、改善BCP大鼠的骨质破坏情况,其作用机制为抑制Toll样受体4/NF- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路以减少IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子的合成与释放,并最终达到抑制小胶质细胞活化的作用^[71]。重组东亚钳蝎镇痛抗肿瘤多肽(rBmK-AGAP)是从蝎毒中分离重组出来的一种蝎毒多肽单体,实验研究表明rBmK-AGAP能够减轻大鼠胫骨BCP相关行为学,其机制与抑制NF- κ B信号通路调控星形胶质的活化有关^[72]。C20-双萜类生物碱是雪上一支蒿的主要成分之一,研究表明C20-双萜类生物碱可通过增加小胶质细胞中强啡肽的表达缓解BCP^[73]。多项研究表明全蝎可提高模型大鼠痛阈、抑制骨质破坏缓解BCP,其机制与抑制胶质细胞的活化有关^[74-75]。HAO等^[76]发现白藜芦醇可通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/线粒体动力相关蛋白1(Drp1)信号传导减少星形胶质细胞释放炎症因子来抑制大鼠的BCP。芷辛方是张斌课题组治疗BCP的经验方,实验研究证明芷辛方通过抑制胶质细胞TLR2、TLR4及NF- κ B的激活来缓解BCP^[77-78]。华蟾素可以通过抑制星形胶质细胞和小胶质细胞活化从而减轻炎症反应缓解BCP,其机制可能与抑制趋化因子配体2/CC受体2(CCL2/CCR2)途径及转化生长因子激酶1/氨基末端激酶/c-Jun(TAK1/JNK/c-Jun)信号通路的激活有关^[79-81]。研究发现益肾骨康方可通过调控p38 MAPK信号通路及抑制相关炎症分子,从而抑制胶质细胞活化达到缓解BCP的作用^[67]。乳腺术后骨转方是刘胜教授治疗乳腺癌骨转移BCP的临床经验方,研究表明乳腺术后骨转方可通过抑制星形胶质细胞活化的表达达到抗BCP的目的^[82]。任炳旭等^[83]通过建立BCP模型发现身痛逐瘀汤可通过抑制星形胶质细胞的激活,阻断痛觉敏化而起到抗BCP作用。孙萍萍等^[84]发现独活寄生汤对BCP具有显著的镇痛作用,其机制与抑制脊髓星形胶质细胞的活化有关。陈训春等^[85]发现癌痛方可通过

抑制小胶质细胞炎症因子的分泌来提高BCP模型大鼠痛阈,并改善骨质破坏从而治疗BCP。

2.2.4 调节疼痛介质和相关信号通路 肿瘤组织和其他基质细胞释放大量的细胞因子作用于脊髓神经元上的受体,激活周围神经疼痛感受器,导致外周敏化从而参与BCP的产生,抑制这些疼痛介质可以有效缓解BCP。此外MAPK、NF- κ B及哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)/蛋白激酶B(Akt)等信号通路可促使这些疼痛介质的表达,从而加剧BCP的发生发展。目前发现中医药在调节疼痛介质及相关信号通路等方面发挥着重要的作用。如张莹等^[86]课题组自创通络止痛、行气活血的CQ复方,研究表明其缓解BCP的中枢敏化与外周敏化,其机制可能与抑制中枢内兴奋性氨基酸类神经递质谷氨酸(Glu)、肽类神经调质SP、 β -内啡肽(β -EP)及周围组织 β -神经生长因子(β -NGF)的水平有关。香辛方可能通过减少时降低血IL-1 β 、TNF- α 及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达抑制中枢敏化起到缓解BCP的作用^[87]。甘草酸是中药甘草的主要有效成分,研究表明甘草酸可通过抑制mTOR/Akt信号通路过度激活并下调IL-1 β ,从而提高缓解BCP小鼠机械痛阈^[88]。骨痛灵方可能通过减少MCP-1的表达抑制中枢敏化,同时促进NGF的表达以修复中枢敏化中受损的神经元而发挥抑制BCP作用^[89]。华蟾素可提高BCP大鼠的机械痛阈,其机制与增加CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等水平调节免疫功能及提高肿瘤组织阿片受体表达有关,此外华蟾素还可以通过抑制脊髓MAPK信号通路相关蛋白的活化,减少细胞因子释放,从而减轻中枢敏化作用发挥缓解BCP的作用^[90-91]。黄杰等^[92]以活血通络、祛瘀止痛为治则自拟化瘀镇痛方,临床研究显示化瘀镇痛方联合氯化锶治疗BCP临床疗效较好,且能降低BCP患者血清内皮素-1(ET-1)及TNF- α 水平。

2.2.5 调控miRNA 当前miRNA的异常表达已成为研究热点,并为BCP的诊疗提供了新的研究思路,研究发现中医药可通过调控miRNA异常表达改善BCP。如丹皮酚可能通过抑制炎症因子释缓解乳腺癌诱导的BCP,其作用机制可能与抑制miR-21调控的MAPK信号通路有关^[93]。

2.2.6 抗肿瘤治疗 恶性肿瘤合并骨转移患者往往病情复杂、病邪深痼,对于其治疗不能只强调骨痛的治疗而忽视肿瘤整体致病的特点,中医治疗BCP最大的优势在于缓解BCP的同时还可以抗肿瘤以阻止BCP的发展,以达到标本兼治从而提高患

者生存期和生活质量的目的。如有研究发现参苓白术散加味复方不仅可以缓解BCP,还可促进肿瘤细胞凋亡,其机制可能为通过下调血管内皮生长因子(VEGF)、mTOR、Akt、P70S6蛋白的表达影响肿瘤血管、肿瘤组织的形成,阻断BCP信号传导,起到治疗BCP的作用^[94-95]。因此BCP的治疗可从整体观念出发,通过抗肿瘤而防治BCP。

2.2.7 其他 少数研究发现中医可以通过调节内质网应激和自噬治疗BCP,如张志辉等^[96]发现白藜芦醇可抑制脊髓神经元钙/钙调素依赖性蛋白激酶II活化来减轻BCP大鼠的痛觉过敏。郑炜等^[97]发现白藜芦醇可能通过提高脊髓背角处神经细胞的活化,并抑制B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2 mRNA和Caspase-3 mRNA的表达,从而缓解乳腺癌转移诱导的BCP,其作用机制可能与抑制内质网应激指标葡萄糖调节蛋白(GRP78)和C/Ebp-同源蛋白质(CHOP)的表达相关。白藜芦醇还可通过调节ASIC3的表达水平和激活细胞自噬来减轻BCP^[98]。中医药防治骨癌痛机制的相关研究总结见增强出版附加材料。

3 结语和展望

BCP发病机制复杂,现代医学治疗BCP疗效肯定,但由于其不良反应并未获得满意的长期疗效。中医药治疗BCP不仅具有安全性高、增效减毒、增强免疫力的优势,而且还可以针对原发病灶以防止BCP的进一步发展。因此,深入研究中医药防治BCP机制具有重要的临床意义。本文通过整理中医药防治BCP机制的研究文献,发现中医药主要通过抑制破骨细胞活化、胶质细胞活化、脊髓神经元活化、调节疼痛介质及miRNA异常表达、抗肿瘤等方面发挥治疗BCP作用。此外中医药还可以通过调节线粒体自噬、内质网应激来改善BCP,但关于此方面的研究相对不足,有待进一步深入探索与挖掘。随着中医药现代化进程,各医家学者运用现代科学技术并结合现代药理学研究,对治疗BCP的复方、单体及单药进行深入研究,使得中医药治疗BCP具有一定的客观依据。但中医药防治BCP仍然存在一些不足,如①目前并没有对BCP的中医证治规律和疗效评价标准严格规范化和标准化,这不利于中医药治疗骨癌痛的推广应用;②从现代药理学的角度考虑,中药的药效物质基础尚未完全阐明;③中医治疗BCP以中药汤剂为主,但是汤剂携带不方便且保存时间有限,影响患者对中药使用的依从性和持续性,应通过剂型改良多开发一些中成

药以供患者选择;④目前中医药防治BCP的机制研究大多集中在动物实验上,而临床机制研究甚少。下一步笔者将运用UPLC-Q-TOF-MS分析本课题组治疗BCP的经验方的关键药效物质,同时对其作用机制进行深入研究,为中药及中药制剂治疗BCP的质量控制及标准化研究提供一定的参考依据。

[参考文献]

- [1] FORNETTI J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2018,33(12):2099-2113.
- [2] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KĘPSKA M, LEPPERT W, et al. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(23):6047.
- [3] SWARM R A, PAICE J A, ANGHELESCU D L, et al. Adult cancer pain, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019,17(8):977-1007.
- [4] KAPOOR R, SAXENA A K, VASUDEV P, et al. Cancer induced bone pain: Current management and future perspectives [J]. *Med Oncol*, 2021, 38(11):134.
- [5] HUA B, GAO Y, KONG X, et al. New insights of nociceptor sensitization in bone cancer pain [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015,19(2):227-243.
- [6] 杜俊英,房军帆,梁宜,等. 基于脊髓层面的骨癌痛发生机制[J]. *中国肿瘤*,2014,23(10):849-853.
- [7] VON MOOS R, COSTA L, RIPAMONTI C I, et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain [J]. *Eur J Cancer*, 2017,71:80-94.
- [8] GADEPALLI A, AKHILESH, UNİYAL A, et al. Multifarious targets and recent developments in the therapeutics for the management of bone cancer pain [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021,12(22):4195-4208.
- [9] NAFZIGER A N, BARKIN R L. Opioid therapy in acute and chronic pain [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018,58(9):1111-1122.
- [10] VARGAS-FRANCO J W, CASTANEDA B, RÉDINÍ F, et al. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do? [J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(8):5696-5715.
- [11] FANG J, XU Q. Differences of osteoblastic bone metastases and osteolytic bone metastases in clinical features and molecular characteristics [J]. *Clin Transl Oncol*, 2015,17(3):173-179.
- [12] SCHWEI M J, HONORE P, ROGERS S D, et al.

- Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(24):10886-10897.
- [13] GONZÁLEZ-SUÁREZ E, SANZ-MORENO A. RANK as a therapeutic target in cancer [J]. *FEBS J*, 2016, 283(11):2018-2033.
- [14] 李昌龙. 破骨细胞活化在骨癌痛中作用机制的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(5):11.
- [15] FENG X, TEITELBAUM S L. Osteoclasts: New insights [J]. *Bone Res*, 2013, 1(1):11-26.
- [16] 王家辉, 蒋林兰, 沈赞. 乳腺癌骨转移研究的新进展及展望——从机制到临床 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(2):172-176.
- [17] 邓宇琳, 王菊勇, 蔡婷婷. OPG-RANKL-RANK系统与骨癌痛的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(24):4079-4082.
- [18] PANG X, GONG K, ZHANG X, et al. Osteopontin as a multifaceted driver of bone metastasis and drug resistance [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144:235-244.
- [19] HOFBAUER L C, BOZEC A, RAUNER M, et al. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8):488-505.
- [20] QIN A, CHENG T S, PAVLOS N J, et al. V-ATPases in osteoclasts: Structure, function and potential inhibitors of bone resorption [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(9):1422-1435.
- [21] NERI D, SUPURAN C T. Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(10):767-777.
- [22] 周佳宏, 李民. 肿瘤微环境在骨癌痛中作用的新进展 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(3):448-451.
- [23] WU W L, CHENG C F, SUN W H, et al. Targeting ASIC3 for pain, anxiety, and insulin resistance [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(2):127-138.
- [24] HO K W, WARD N J, CALKINS D J. TRPV1: A stress response protein in the central nervous system [J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2012, 1(1):1-14.
- [25] YONEDA T, HIASA M, NAGATA Y, et al. Contribution of acidic extracellular microenvironment of cancer-colonized bone to bone pain [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(10 Pt B):2677-2684.
- [26] HIRAGA T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment [J]. *J Oral Biosci*, 2019, 61(2):95-98.
- [27] WOOLF C J, SALTER M W. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain [J]. *Science*, 2000, 288(5472):1765-1769.
- [28] ZHAI M, YANG S, LIN S, et al. Distinct gene expression patterns of ion channels and cytokines in rat primary sensory neurons during development of bone cancer and cancer pain [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, doi: 10.3389/fnmol.2021.665085.
- [29] 施任怡, 蔡杨乾, 杜俊英, 等. P2X受体在骨癌痛发生和维持中的作用及其机制探讨 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(8):623-627.
- [30] KUDO K, TAKAHASHI T, SUZUKI S. The changes of c-Fos expression by motor cortex stimulation in the deafferentation pain model [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(7):537-544.
- [31] 李琪琪, 林健清. 小胶质细胞活化参与骨癌痛机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9):685-688.
- [32] 刘思兰, 杨建平, 王丽娜, 等. 骨癌痛大鼠脊髓NF- κ B、IL-6和TNF- α 表达的变化 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(9):1030-1033.
- [33] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19):3709-3712.
- [34] FANG D, KONG L Y, CAI J, et al. Interleukin-6-mediated functional upregulation of TRPV1 receptors in dorsal root ganglion neurons through the activation of JAK/PI3K signaling pathway: Roles in the development of bone cancer pain in a rat model [J]. *Pain*, 2015, 156(6):1124-1144.
- [35] GUAN X H, FU Q C, SHI D, et al. Activation of spinal chemokine receptor CXCR3 mediates bone cancer pain through an Akt-ERK crosstalk pathway in rats [J]. *Exp Neurol*, 2015, 263:39-49.
- [36] ZHU H Y, LIU X, MIAO X, et al. Up-regulation of CXCR4 expression contributes to persistent abdominal pain in rats with chronic pancreatitis [J]. *Mol Pain*, 2017, doi:10.1177/1744806917697979.
- [37] ZHOU Y Q, GAO H Y, GUAN X H, et al. Chemokines and their receptors: Potential therapeutic targets for bone cancer pain [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(34):5029-5033.
- [38] 鲁莹, 李勃, 王蓉, 等. 趋化因子及其受体参与癌痛的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2):364-369.
- [39] HU J H, YANG J P, LIU L, et al. Involvement of CX3CR1 in bone cancer pain through the activation of microglia p38 MAPK pathway in the spinal cord [J]. *Brain Res*, 2012, doi: 10.1016/j.brainres.2012.05.020.
- [40] 薛松, 孙涛. 小胶质细胞介导脊髓损伤后神经病理

- 性疼痛机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(3):165-172.
- [41] MILLER Y I, NAVIA-PELAEZ J M, CORR M, et al. Lipid rafts in glial cells: Role in neuroinflammation and pain processing [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(5):655-666.
- [42] 王振鹏, 王开强. 星形胶质细胞和小胶质细胞介导的神经病理痛研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(10):1134-1137.
- [43] JUN C, XIUFENG C, XIUZHU Z, et al. Effects of parecoxib on pain threshold and inflammatory factors IL-1 β , IL-6 and TNF- α in spinal cord of rats with bone cancer pain[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(6): 528-531.
- [44] ZHOU K X, HE X T, HU X F, et al. XPro1595 ameliorates bone cancer pain in rats via inhibiting p38-mediated glial cell activation and neuroinflammation in the spinal dorsal horn[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 149: 137-147.
- [45] MAO-YING Q L, WANG X W, YANG C J, et al. Robust spinal neuroinflammation mediates mechanical allodynia in Walker 256 induced bone cancer rats[J]. *Mol Brain*, 2012, doi:10.1186/1756-6606-5-16.
- [46] HUANG Z X, 张钰. 延髓头端腹内侧区的P2X7受体参与骨癌痛:下行易化机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1):9.
- [47] DONOVAN-RODRIGUEZ T, URCH C E, DICKENSON A H. Evidence of a role for descending serotonergic facilitation in a rat model of cancer-induced bone pain [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 393(2/3):237-242.
- [48] CHIOU C S, HUANG C C, LIANG Y C, et al. Impairment of long-term depression in the anterior cingulate cortex of mice with bone cancer pain [J]. *Pain*, 2012, 153(10):2097-2108.
- [49] 卫世有, 杭黎华. 微RNA参与骨癌痛的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(3):311-314.
- [50] BALI K K, SELVARAJ D, SATAGOPAM V P, et al. Genome-wide identification and functional analyses of microRNA signatures associated with cancer pain [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(11):1740-1758.
- [51] MEI H X, ZHOU M H, ZHANG X W, et al. Effects of miR-338 on morphine tolerance by targeting CXCR4 in a rat model of bone cancer pain [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2):BSR20160517.
- [52] ZHANG X H, GENG G L, SU B, et al. MicroRNA-338-3p inhibits glucocorticoid-induced osteoclast formation through RANKL targeting [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3):10.4238/gmr.15037674.
- [53] HOU B, CUI X, LIU Y, et al. Positive feedback regulation between microRNA-132 and CREB in spinal cord contributes to bone cancer pain in mice [J]. *Eur J Pain*, 2016, 20(8):1299-1308.
- [54] 和秋莉. 内质网应激活化caspase依赖性凋亡通路参与骨癌痛机制研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院, 2020.
- [55] 陈淑萍. 自噬激活缓解大鼠骨癌痛的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2020.
- [56] 陆翠娥. CB2受体激动剂通过调节脊髓自噬水平影响星形胶质细胞参与调控大鼠骨癌痛[D]. 南京:南京大学, 2016.
- [57] 周雪蓉. 活性氧清除剂缓解大鼠骨癌痛的作用机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2020.
- [58] 马玥, 王立芳, 徐振晔. 中医药治疗骨转移癌痛的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(3):468-472.
- [59] 陈健琳. 骨转移癌痛的中医药治疗进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(5):136-139.
- [60] 徐志红. 张晓春教授治疗骨转移性癌痛的临床经验总结[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [61] 赖桂花, 袁晶, 闫钰婷, 等. 骨转移癌痛的中西医治疗进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(9):1166-1170.
- [62] LI Z, XIAO J, WU X, et al. Plumbagin inhibits breast tumor bone metastasis and osteolysis by modulating the tumor-bone microenvironment [J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(8):967-981.
- [63] SULTANLI S, GHUMNANI S, ASHMA R, et al. Plumbagin, a biomolecule with (Anti) osteoclastic properties [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2779.
- [64] SHEN X, SUN X, CHEN H, et al. Demethoxycucumin protects MDA-MB-231 cells induced bone destruction through JNK and ERK pathways inhibition [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(4):487-499.
- [65] 贺龙刚, 高奥, 邱煌沛, 等. 淫羊藿次苷I及其代谢产物淫羊藿次苷II通过AP-1/NFATc1信号通路调控破骨细胞生成[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3):1299-1302.
- [66] 曾华倩. 基于CB2受体探讨华蟾素在骨癌痛中的应用[D]. 宜昌:三峡大学, 2021.
- [67] 宋洪丽. 益肾骨康方抑制骨癌痛的作用机制及成药性研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2019.
- [68] 赫锦锦, 方东. 徐长卿丹皮酚对骨癌痛大鼠镇痛作用的研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11):1526-1531.
- [69] 朱时钰, 刘丹, 陆永利, 等. 华蟾素对骨癌痛模型大鼠背根神经节细胞L型电压门控钙通道电流的影响[J].

- 中国病理生理杂志,2019,35(10):1889-1893,1920.
- [70] 朱时钰,刘丹,胡卫,等. 华蟾素对骨癌痛大鼠背根神经节细胞瞬时外向钾通道电流的影响[J]. 南方医科大学学报,2019,39(9):1078-1082.
- [71] 高哲健祎,谢开宇,徐义勇,等. 蛇床子素对骨癌痛大鼠的镇痛作用及对TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中医药导报,2022,28(1):25-30.
- [72] 周婷婷. rBmK-AGAP通过抑制星形胶质细胞内NF- κ B信号通路减轻大鼠骨癌痛的研究[D]. 大连:大连医科大学,2019.
- [73] HUANG Q, MAO X F, WU H Y, et al. Bullatine A stimulates spinal microglial dynorphin A expression to produce anti-hypersensitivity in a variety of rat pain models[J]. *J Neuroinflammation*, 2016,13(1):214.
- [74] 金慧丹. 全蝎对骨癌痛大鼠痛行为及脊髓星形胶质细胞和小胶质细胞活化影响的研究[D]. 大连:大连医科大学,2018.
- [75] YU J, LUO Y, JIN H, et al. Scorpion alleviates bone cancer pain through inhibition of bone destruction and glia activation [J]. *Mol Pain*, 2020, doi: 10.1177/1744806920909993.
- [76] HAO M, TANG Q, WANG B, et al. Resveratrol suppresses bone cancer pain in rats by attenuating inflammatory responses through the AMPK/Drp1 signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020,52(3):231-240.
- [77] 张斌,魏冬梅,卞尧尧,等. 芷辛方对骨癌痛大鼠胶质细胞蛋白表达及核因子 κ B的影响[J]. 中医杂志,2015,56(2):148-151.
- [78] 张斌,孙松桐,陈轶尘,等. 中药芷辛方对骨癌痛大鼠胶质细胞蛋白表达以及TLRs和NF- κ B的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(6):704-711.
- [79] 刘丹,张文,王心怡,等. 华蟾素对骨癌痛大鼠的镇痛效应及对脊髓胶质细胞活化的影响[J]. 癌变·畸变·突变,2018,30(4):302-306.
- [80] 王心怡,曾华倩,胡卫. 华蟾素通过抑制脊髓CCL2/CCR2途径及小胶质细胞的活化缓解骨癌痛[J]. 药理学学报,2020,55(1):67-73.
- [81] 刘丹,焦良波,陈涛,等. 基于对骨癌痛大鼠脊髓TAK1/JNK/c-Jun信号通路的调控探讨华蟾素镇痛机制[J]. 中国药理学杂志,2021,56(2):108-114.
- [82] 王玉,刘胜,宋晓耘,等. 乳腺术后骨转方对骨癌痛大鼠疼痛行为及脊髓星形胶质细胞活化影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(6):33-36.
- [83] 任炳旭,马正良,靳艳卿,等. 身痛逐瘀汤对骨癌痛小鼠痛行为及脊髓星形胶质细胞活化的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(3):381-385.
- [84] 孙萍萍,俞忠明,余平. 独活寄生汤对骨癌痛小鼠痛行为及脊髓星形胶质细胞GFAP表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,34(2):387-390.
- [85] 陈训春,李名兰,潘碧云,等. 抗癌痛方对肺癌骨痛小鼠的作用机制及对症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(10):1826-1830.
- [86] 张莹,王志国,欧阳竞锋,等. CQ复方对骨癌痛模型大鼠的痛觉敏化干预作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):119-124.
- [87] 何佩珊,冯兴中,姜敏,等. 香辛方外敷对肺癌骨癌痛小鼠炎性介质和MCP-1的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2019,25(3):262-266.
- [88] 路凯,白宁,陈方,等. 甘草酸治疗对骨癌痛小鼠痛行为及脊髓炎症反应的影响[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(13):2249-2253.
- [89] 罗琴琴,王立芳,徐振晔,等. 骨痛灵方对肺癌骨癌痛模型小鼠的疼痛行为学以及脊髓MCP-1和NGF的影响[J]. 上海中医药杂志,2017,51(2):81-84.
- [90] 郑晓霞,陈文瑛,张群,等. 华蟾素对胫骨癌痛大鼠机械痛敏的作用及其机制的研究[J]. 今日药学,2018,28(9):580-583.
- [91] 焦良波,刘丹,陈涛,等. 华蟾素对骨癌痛大鼠镇痛机制探讨[J]. 中草药,2020,51(14):3734-3741.
- [92] 黄杰,秦刚,柯辉雄,等. 化瘀镇痛方联合氯化锶治疗骨转移性癌痛临床研究[J]. 新中医,2022,54(3):147-151.
- [93] 焦美,雷建军,张志成,等. 丹皮酚调控miR-21对骨癌痛大鼠的镇痛作用及对MAPK信号通路的影响[J]. 解剖科学进展,2021,27(4):453-457.
- [94] 邹环球. 参苓白术散加味对骨癌痛小鼠AKT、P70S6的影响研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2019.
- [95] 赖雅文. 参苓白术散加味对骨癌痛小鼠VEGF、mTOR通路相关蛋白的影响研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2019.
- [96] 张志辉,徐俊,柯建辉,等. 鞘内注射白藜芦醇对骨癌痛大鼠脊髓背角神经元CaMK II活化的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2015,35(1):68-71.
- [97] 郑炜,张秋芳,李洪刚. 白藜芦醇对骨癌痛大鼠的镇痛作用及对内质网应激通路的影响[J]. 中医药导报,2020,26(16):18-22.
- [98] HAILI Z, JIEQIONG D, JI W, et al. Resveratrol attenuates bone cancer pain through regulating the expression levels of ASIC3 and activating cell autophagy [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017,49(11):1008-1014.

[责任编辑 张丰丰]