

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.023

综 述

乳腺癌骨转移药物治疗研究进展

孙展已综述 滕旭审核

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82273403); 首都医科大学长学制导师项目(CXZDS2022036)

作者单位: 100037 北京, 首都医科大学宣武医院(孙展已); 100069 北京, 首都医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系/北京市肿瘤侵袭与转移机制研究重点实验室(滕旭)

通信作者: 滕旭, E-mail: tengxu@ccmu.edu.cn



【摘要】 乳腺癌是女性最为常见的恶性肿瘤,其中乳腺癌骨转移是乳腺癌晚期患者中最常见的并发症,严重影响患者的生活质量和总生存期。在目前的临床治疗中,完全治愈依然十分困难,但通过药物治疗可以有效缓解患者的骨痛症状,降低骨折等并发症的发生,是十分重要的治疗手段。文章针对目前临床上使用的乳腺癌骨转移主流药物的治疗效果和不良反应进行综述,重点介绍骨靶向药物、靶向药物递送系统(DDS)和人工智能药物研究的最新临床进展。

【关键词】 乳腺癌;骨转移;药物治疗;靶向药物递送系统;人工智能药物研究

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

Research progress and prospect of drug therapy for bone metastasis of breast cancer Sun Zhanyi, Teng Xu. Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100037, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82273403); Capital Medical University Long Term Mentor Program (CXZDS2022036)

Corresponding author: Teng Xu, E-mail: tengxu@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Breast cancer is the most common cancer in women. Bone metastasis is the most common complication in patients with advanced breast cancer, which seriously affects the quality of life and overall survival of patients. In current clinical treatment, complete cure remains a very difficult issue. However, through medication, the bone pain symptoms of patients can be effectively alleviated, and the occurrence of complications such as fractures can be reduced, making it a crucial treatment method. This article provides a review of the therapeutic effects and side effects of the mainstream drugs currently used in the treatment of breast cancer bone metastasis. It focuses on the latest clinical advancements in bone-targeted drugs, targeted drug delivery systems (DDS) and artificial intelligence in drug research.

【Key words】 Breast cancer; Bone metastasis; Drug treatment; Targeted drug delivery systems; AI-based drug research

癌症是全球范围内死亡率最高的疾病之一,癌细胞具有分化异常、无限增殖和转移性等生物学特征,恶性肿瘤转移是一个复杂且危险的过程。在众多癌症中,乳腺癌是女性最为常见的恶性肿瘤,全球癌症观察站(Globocan)最新的统计数据显示,在全球范围内乳腺癌约占女性所有癌症病例的23.8%,病死率占15.4%^[1]。近年来,国内新发乳腺癌患者数量呈上升趋势。在晚期的乳腺癌患者中,骨转移是常见的并发症,发生率约70%^[2]。患者发生骨转移后,会严重影响生活质量,容易出现骨痛、病理性骨折、高钙血症等一系列症状,并且极大地降低了患者的生存率^[3]。在目前针对乳腺癌骨转移的临床治疗中,药物治疗是十分重要的手段,本文对目前临床上重点使用的药物研究进行综述。

1 骨靶向药物

大量的临床研究显示,骨靶向药物可以有效降低乳腺癌骨转移患者的骨相关事件发生率,并且可以降低患者骨痛的程

度^[4]。目前临床上应用最广泛的骨靶向药物为双膦酸盐和地诺单抗。

1.1 双膦酸盐(bisphosphonate) 双膦酸盐属于焦磷酸盐类似物,以P-C-P基团取代焦磷酸盐结构中的P-O-P基团,改变了焦磷酸盐的理化性质,使双膦酸盐对水解酶的稳定性提高^[4]。双膦酸盐在临床上广泛用于治疗骨质疏松、恶性肿瘤引发的高钙血症等疾病。临床上应用的双膦酸盐共有三代。第一代氯屈膦酸盐,第二代为帕米膦酸钠。第三代包括唑来膦酸、伊班膦酸钠等药物,其中唑来膦酸在临床上使用最为广泛。唑来膦酸是目前公认的使用效果最好的双膦酸盐,2011年被美国临床肿瘤协会(ASCO)纳入到乳腺癌骨转移治疗共识和指南中^[5]。

双膦酸盐的作用机制如下:(1)双膦酸盐可以抑制破骨细胞的活性和羟磷灰石的溶解,选择性地吸收并吸附到骨中的矿物表面来抑制骨吸收,同时阻止骨基质释放细胞因子刺激肿瘤细胞生长。(2)双膦酸盐可以诱导肿瘤细胞的凋亡从而抑制肿

瘤的生长。(3)双膦酸盐可以通过 RANK 通路增加核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)/肿瘤坏死因子 OPG 的水平来增加骨密度。RANK 属于 NF- κ B 受体活化因子,是破骨细胞功能的主要调节剂。RANKL 为 RANK 在细胞表面的受体,不仅由成骨细胞产生,也由淋巴细胞产生。两者结合可以诱导破骨细胞成熟,促进骨吸收。(4)双膦酸盐具有修复溶骨性病灶的作用。(5)双膦酸盐可分为不含氮及含氮两类。不含氮双膦酸盐可以干扰 ATP 依赖性细胞内途径,而含氮的双膦酸盐会抑制甲羟戊酸(胆固醇)生物合成途径的关键酶^[6-9]。

双膦酸盐药物不能预防骨相关事件的发生,因此对于临床上未发生骨转移的患者,不适宜应用双膦酸盐进行治疗。而对于已发生骨转移的患者,双膦酸盐的最适用人群目前尚未明确。一些研究表明,双膦酸盐对绝经后妇女发生的骨相关事件有更理想的治疗效果,相比未绝经妇女,治疗后的复发率和死亡率都明显降低^[10]。同时针对绝经妇女的双膦酸盐联合治疗效果也更理想。这些研究表明双膦酸盐的治疗效果与患者的雌性激素水平有关,在低激素水平下发挥更佳的作用。但值得注意的是,患者的年龄与骨转移的发生并没有直接的关联。唑来膦酸具有肾毒性的不良反应,肾脏功能低下或有肾脏疾病的患者不适宜使用唑来膦酸,可以口服伊班膦酸钠或使用地诺单抗进行替代^[11]。

根据 ASCO 发布的乳腺癌骨转移用药指南,推荐的临床用药为唑来膦酸和伊班膦酸钠,并建议在手术后 3 个月内以及化疗 2 个月开始使用双膦酸盐^[12]。唑来膦酸使用方法为每 6 个月给药 1 次,每次剂量为 4 mg,持续 3 年,或者每 3 个月给药一次,单次剂量 4 mg,持续 2 年;伊班膦酸钠的使用方式为口服,每日 50 mg,持续 3 年。对于病情有所缓解的骨转移患者,用药的频率可以适当降低。更多的用药方法还需要更多的临床数据进行研究。

研究发现唑来膦酸与很多其他治疗方法进行联合可以促进疗效。如吡啶橙与唑来膦酸盐联合使用比单独使用吡啶橙可以更显著地减小肿瘤的大小^[13]。同时根据最新的研究,唑来膦酸与光热疗法相结合,可以有效地抑制肿瘤生长,缓解疼痛和骨吸收,为乳腺癌骨转移的治疗提供了一种新的策略^[14]。

伊班膦酸钠是另一种双膦酸盐,在药物的服用方式上,伊班膦酸钠为口服药物,而唑来膦酸需静脉注射。对于一些静脉注射困难的患者,伊班膦酸钠是唑来膦酸的理想替代药物。伊班膦酸钠联合放疗同样可以有效降低乳腺癌骨转移引发的骨痛,起效更快,还可以治疗高钙血症。

1.2 地诺单抗(denosumab) 地诺单抗是以靶向 RANKL 为靶点的单克隆抗体,研究表明地诺单抗几乎不受耐药性的影响。目前地诺单抗与双膦酸盐一起广泛应用于临床的乳腺癌骨转移治疗中。

地诺单抗为抗 RANK 抗体,通过影响 RANKL/RANK 通路来抑制破骨细胞介导的骨吸收。RANKL 属于肿瘤坏死因子家族(TNF),是调节破骨细胞增殖和分化的关键因子,可以由成骨细胞和骨细胞产生。RANK 位于破骨细胞表面,属于 TNF 受体超家族。RANK 与 RANKL 结合后激活核因子 κ B(NF- κ B)等

信号通路,促进破骨细胞增殖分化。OPG 是肿瘤坏死因子,可以与 RANKL 竞争性结合 RANK 从而抑制破骨细胞的激活,抑制骨吸收。在乳腺癌肿瘤发生骨转移的过程中,肿瘤细胞可以通过 RANKL 分泌 PTHrP,后者能够降低成骨细胞的 OPG 水平,使 RANKL/OPG 比例失调,OPG 竞争性抑制能力降低,促进 RANKL/RANK 通路对破骨细胞的增殖分化。同时 PTHrP 还可以促进成骨细胞产生 RANKL,形成恶性循环,导致骨被不断破坏,促进了肿瘤的转移。RANKL/RANK 通路除了影响乳腺癌的骨转移,在肿瘤发生中也起到关键作用。肿瘤抑制基因 BRCA1 和 BRCA2 的突变是乳腺癌发生的原因之一,有研究表明,RANKL/RANK 通路严格控制 BRCA1 基因突变的人乳腺祖细胞扩增,如果该通路发生紊乱,容易导致乳腺肿瘤的发生。地诺单抗可以与 RANK 特异性结合,抑制 RANKL/RANK 通路从而抑制破骨细胞的激活和骨吸收,也可以抑制 BRCA1 基因突变患者的乳腺祖细胞增殖^[15-17]。

根据 Nakatsukasa 等^[18]的研究表明,每 6 个月注射 60 mg 的地诺单抗,可以有效地降低接受芳香化酶抑制剂后临床骨折的风险。而 2015 年转移性乳腺癌 SEOM 指南中指出,每 4 周接受 1 次 120 mg 的地诺单抗已经成为骨转移性乳腺癌患者在化疗之外的标准治疗方法^[19]。

相关研究表明,地诺单抗在治疗乳腺癌骨转移的效果上优于双膦酸盐。在一项包含 6 029 例患者的临床试验中,对比了地诺单抗和唑来膦酸的治疗效果,结果显示地诺单抗能明显延缓骨相关事件发生的时间,降低骨转移标志物 I 型胶原交联氨基末端肽/肌酐(uNTx/C)、骨源性碱性磷酸酶(S-BALP)浓度,预防骨放疗,延缓疼痛加剧和干预,同时治疗后贫血、急性期反应和肾毒性的发生率更低^[20]。值得注意的是,也有研究认为地诺单抗与唑来膦酸在延长患者总生存时间上没有明显差异^[21]。在联合治疗方面,使用地诺单抗辅助芳香化酶抑制剂治疗绝经后乳腺癌患者,可以降低发生临床骨折的风险,但具体的疗效还需要进一步的研究^[22]。

1.3 骨靶向药物的不良反应 大量的临床实践显示,骨靶向药物的典型不良反应主要为低钙血症、肾功能下降、颌骨坏死等^[23-24]。一项包含 2 060 例的临床试验将患者分为 2 组,分别接受唑来膦酸和地诺单抗进行治疗。结果显示,2 组发生肾毒性不良事件的患者占比为 8.5% 和 4.9%,发生严重肾毒性事件比例为 2.2% 和 0.4%,非常严重肾毒性事件比例为 1.5% 和 0.2%。说明唑来膦酸更容易导致肾功能的下降,地诺单抗几乎不会引发严重的肾功能下降。而唑来膦酸与伊班膦酸钠的肾毒性相比,结果仍然是唑来膦酸对肾功能影响更大。这可能与唑来膦酸需要通过静脉注射有关。因此在使用唑来膦酸进行临床治疗时,应该持续关注患者的肌酐水平,若肌酐水平明显低于正常值则停止使用唑来膦酸,更改为地诺单抗或口服伊班膦酸钠进行进一步的治疗。

发生低钙血症的患者主要出现在接受地诺单抗治疗的人群中。临床治疗中应监测患者血钙浓度并及时补充钙元素。

颌骨坏死是骨靶向药物引发的最严重的不良反应。多种骨靶向药物都可能产生这种不良反应,但是程度有所不同。一

项针对 65 岁以上乳腺癌患者的研究显示,接受地诺单抗治疗的患者发生颌骨坏死的可能性高于接受唑来膦酸治疗的患者,但地诺单抗引发的颌骨坏死恢复速度要快于唑来膦酸^[25]。在双膦酸盐的横向对比试验中,使用帕米膦酸二钠出现颌骨坏死的平均时间是 14.3 个月,唑来膦酸为 9.4 个月,唑来膦酸对颌骨的伤害性更高。而口服的双膦酸盐,如氯屈膦酸盐和伊班膦酸钠可能对口腔产生更严重的不良反应。同时, Saad 等^[26]的研究显示,颌骨坏死出现的概率会随着治疗时间的增长而增加,大约以每年 1% 的速度增长。因此在临床治疗中,患者应保持口腔清洁,避免口腔感染,并定期进行口腔检查,来降低颌骨坏死的可能性。

值得注意的是, Tsourdi 等^[27]的研究发现,停止使用地诺单抗后可能出现反弹情况,例如骨转换增加超过治疗前的状态、骨质快速流失和椎体骨折等症状。目前出现这种情况的机制尚不清楚,但临床实践表明双膦酸盐与地诺单抗共同使用可以降低出现反弹的可能性。研究人员建议停用地诺单抗后,应在前 6 个月进行替代性抗吸收治疗。

2 靶向药物递送系统(targeted drug delivery systems, DDS)

经过几十年的临床研究,纳米颗粒已经被证实能够改变药物的药代动力学。利用纳米颗粒递送药物可以有效改善部分药物溶解性差的问题,防止其在肿瘤微环境中降解,提高药物的治疗效果^[28]。并且纳米颗粒的可塑性很高,可以根据不同的药物设计出相应的药物递送系统,使其可以搭配不同药物使用。

目前在临床上, HA 和 $\alpha v\beta 3$ 整合素是乳腺癌骨转移最常见的靶点,使用纳米颗粒结合唑来膦酸和阿仑膦酸钠已经成功靶向该靶点^[29-30]。此外,也有研究人员尝试了纳米颗粒结合化疗药物、表观遗传药物、免疫抑制分子和光热材料等,将药物靶向输送到骨骼,来实现骨转移的治疗。

2.1 载有化疗药物的 DDS

2.1.1 多西他赛: Ramanlal Chaudhari 等^[31]设计了一种使用唑来膦酸锚定聚 D,L-丙交酯—共乙交酯(PLGA)纳米颗粒作为负载多西紫杉醇的载体系统,显示出显著的协同作用。唑来膦酸锚定的 PLGA-PEG NP 显示出增强的细胞毒性、细胞周期停滞的增加和更多的凋亡活性。结果发现 PLGA-PEG NP 可阻断甲羟戊酸通路并增加凋亡代谢物的积累。使用^{99m}Tcm 放射性标记的体内动物研究显示, PLGA-PEG NP 延长了药物在血液循环的半衰期,减少肝脏对药物的灭活,并且唑来膦酸标记的 NP 在骨骼部位的保留率显著提高。

另一项由 Ross 等^[32]开展的研究中利用 $\alpha v\beta 3$ 整合素作为靶点,设计了磷脂/聚山梨酯 80 胶束纳米颗粒($\alpha v\beta 3$ -MP)与多西他赛前药和 $\alpha v\beta 3$ 靶向喹诺酮类非肽偶联的方法,将药物递送到肿瘤的骨转移部位。研究结果显示, $\alpha v\beta 3$ -MP 组比非靶向 MP 组对骨组织的亲和力高 6.5 倍,且显著减轻了骨转移性肿瘤负荷。

2.1.2 紫杉醇: Zhao 等^[33]设计了一种谷氨酸寡肽-RGD 肽衍生物,与载有紫杉醇的脂质体结合的靶向剂。体内研究表明,靶向剂组的小鼠骨转移病灶中的紫杉醇浓度显著高于未经靶向剂处理的小鼠,并且在转移性骨病变中积累了更多的脂质体。

2.2 载有表观遗传药物的 DDS 表观遗传修饰在癌基因活性

和表达的调节中起重要作用,与癌症发展和转移密切相关。表观遗传药物在癌症治疗中很有前景,但在实际应用中仍因非靶向积累和耐药性等因素存在一定的限制。

Li 等^[34]开发了一种可缺氧切割的 RGD 肽修饰的(PLGA)纳米颗粒(ARNP),用于靶向递送 JQ1 和淫羊藿素。体外和体内试验显示 ARNP 表现出良好的生物分布,并有效抑制乳腺癌原发肿瘤和骨转移。此外,ARNP 还可以在在一定程度上缓解骨侵蚀并能显著抑制继发于骨转移的肺转移。

2.3 具有免疫刺激作用的 DDS 一项最新的研究将可变形自递送超分子纳米材料结合抗 PD-1 抗体减轻肿瘤免疫抑制治疗乳腺癌骨转移^[35]。该研究团队构建了超分子纳米颗粒 NLG919@Ce6-CD/Fc-pep-PEG(NLG919@CF)。激光照射后,Ce6 产生强大的活性氧化物质以诱导肿瘤细胞凋亡。同时 Fc-pep-PEG 从球形纳米颗粒上解离,使它们能够转化为纳米纤维,从而增加了保留效应和铁死亡的诱导。释放的 NLG919 通过抑制 IDO-1 的活性来减少调节性 T 细胞的数量并恢复细胞毒性 T 淋巴细胞的功能。此外,与抗 PD-1 抗体联合给药进一步缓解了肿瘤微环境中的免疫抑制。

Esser 等^[36]开发了一种 MYC 抑制剂前药(MI3-PD)包埋在全氟碳纳米颗粒内,可以通过吞噬独立机制将药物直接递送到靶细胞的胞质溶胶中。实验结果观察到 $\alpha v\beta 3$ -NP 递送的红色染料罗丹明通过吞噬依赖性机制掺入肿瘤促进 M2 巨噬细胞,而 NP 在肿瘤抑制 M1 巨噬细胞中的摄取几乎完全通过吞噬作用。证明 $\alpha v\beta 3$ -NP 介导的 c-MYC 抑制剂药物递送可以减少乳腺癌中促肿瘤 M2 样巨噬细胞,同时保留抗肿瘤 M1 样巨噬细胞。

双膦酸盐也可用于免疫刺激剂的选择性递送。Pang 等^[37]设计了唑来膦酸修饰的骨靶向金属有机框架(MOF)纳米颗粒,负载有免疫刺激胞嘧啶—磷酸—鸟苷(CpG)。体外和体内研究表明,该纳米颗粒可使破骨细胞介导的骨吸收显著减少,并同时诱导巨噬细胞极化为 M1 表型。该表型可分泌炎症性细胞因子在抗肿瘤活性中发挥作用。

2.4 载有光热治疗剂的 DDS 光热疗法(PTT)是一种利用光吸收材料并在近红外(NIR)激光下杀死癌细胞,将吸收的光子能量转化为热量的方法。研究表明 PTT 本身具有抗肿瘤活性,并且有良好的无创性和可控特征。目前唑来膦酸广泛用于光热剂载体的纳米颗粒中^[13]。

Shen 等^[38]开发了一种基于液态金属(LM)纳米颗粒,通过自噬激活抵抗轻度光热疗法(mild-PTT)诱导的热阻。LM 和自噬激活剂(姜黄素、Cur)被加载到沸石咪唑酸盐框架 8(ZIF-8)中,用透明质酸/阿仑膦酸盐(CLALN)进行功能化。CLALN 联合 mild-PPT 通过诱导受损的自噬过程显著抑制肿瘤进展,降低 mild-PTT 触发的 PD-L1 蛋白的表达,抵抗热阻并减轻免疫抑制。此外,与单独使用 CLALN 或 mild-PPT 相比,CLALN 联合 mild-PPT 可有效缓解骨溶解。该实验结果为骨转移提供了一种新的治疗策略。

3 人工智能辅助下的药物研究

人工智能(AI)是一个以计算机科学为基础,多学科交叉融

合的新兴学科。人工智能在近年来取得了巨大成功,尤其是在机器学习(ML)领域。机器学习的常用算法包括了 K 近邻算法(KNN)、决策树算法、梯度提升机(GBM)和深度学习(DL)等。随着技术的发展,人工智能已广泛应用于预测治疗靶点、药物分子设计、蛋白质结构分析和药物疗效分析等领域,在未来有望成为药物研发的重要工具^[39-40]。

基于机器学习的生物学网络分析应用通过查询大量复杂的数据,从而确定可靠的潜在癌症新靶点和有效的治疗方法。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)与孤儿核受体 Nur77 之间的相互作用是抗乳腺癌治疗的一个有吸引力的靶点,但过往缺乏 PPAR γ 的晶体结构及其与 Nur77 相互作用相应的模型。Bian 等^[41]基于表位肽的最佳支架和先进的计算机方法,开发出 ST-CY14 作为一种高效 PPI 肽抑制剂,可在体外和体内有效阻断 Nur77-PPAR γ 相互作用。验证了利用 Nur77-PPAR γ 相互作用作为乳腺癌药物靶点的可行性。此外,Ouyang 等^[42]建立了生物因子调控的神经网络 AI 模型 BReg-NN,以快速筛选和优化焦亡化合物药物,并将筛选出的药物对米托蒽醌(MIT)和藤黄酸(GA)配制成仿生纳米共晶体(MG@PM)。MG@PM 的强效焦亡诱导和抗肿瘤免疫作用在 TNBC 模型中得到证实,并且 MG@PM 激活的级联焦亡环已显示出优于临床治疗方案抗 PD-1/Abraxane 的潜力。

Zhao 等^[43]使用 ML 的放射组学和临床数据整合,预测抗 PD-1 抗体的联合治疗对晚期乳腺癌的疗效。这种模型相较于普通的临床影像学诊断拥有更高的准确度。

基于 ML 的生物学分析不仅可以有效地处理大量和复杂的分子数据,还可以使用更复杂的神经网络分析出数据间存在的不易被发现的特征和关系。Shiner 等^[44]利用 GBM 算法预测局部区域治疗后乳腺癌患者的远处转移模式。该回顾性研究包括了 175 例被诊断为转移性乳腺癌并发生远处转移的患者。机器学习模型远处转移的部位,结果表明 57% 的患者发生骨转移并且与雌激素受体(ER)阳性相关的几率增加。

Sammur 等^[45]收集了 168 例乳腺癌患者治疗前活检的临床、数字病理学、基因组和转录组学特征。然后将治疗的病理结果(完全缓解或残留病灶)与这些诊断性活检中的多组学特征相关联,使用 ML 整合到预测模型中。结果表明结合临床、分子和数字病理学数据预测治疗反应的机器学习模型明显优于仅基于临床变量的机器学习模型,这种模型拥有更高的精度和稳定性,并且能够使用分子和数字病理学来确定未来临床试验中的治疗选择。这一研究为未来 ML 模型设计 and 应用提供了新的思路。

然而,现有研究大多基于 2 种具有相似化学结构和理化性质的药物构建预测模型,尚不能对多种靶点及药物之间的协同和拮抗作用进行系统评估。人工智能药物研发的另一个缺点是其无法替代药物研究过程中的体内研究。应用于临床前仍需要进行体内试验,以确认药物的安全性和有效性^[46]。

4 小结与展望

经过几十年的不懈努力,临床上针对乳腺癌骨转移的治疗已经取得了可观的成果。双膦酸盐、地诺单抗等靶向药物在临

床上的使用已经较为成熟,纳米颗粒的发展也成为了骨转移治疗新的方向。但是,目前临床应用的药物存在着较为明显的不良反应,长期使用会对患者产生不良影响,并且这些药物在提高患者的总生存期上并没有很好的效果,不能从根本上治疗乳腺癌骨转移。在未来的研究中,研究人员在人工智能的辅助下,能否研发出不良反应小且更具有靶向性和特异性的药物是十分重要并且值得期待的。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Jakob A, Zahn MO, Nusch A, et al. Real-world patient-reported outcomes of breast cancer or prostate cancer patients receiving antiresorptive therapy for bone metastases: Final results of the PROBone registry study[J]. Bone Oncol, 2022, 33:100420. DOI: 10.1016/j.jbo.2022.100420.
- [3] 林灿彬. 不同类型双膦酸盐药物治疗骨质疏松的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(32): 109-111. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.32.043.
- [4] Russell RG. Bisphosphonates: The first 40 years[J]. Bone, 2011, 49(1): 2-19. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.022.
- [5] Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer[J]. Clin Oncol, 2011, 29(9): 1221-1227. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5209.
- [6] Coleman R. Bisphosphonates and breast cancer - From cautious palliation to saving lives[J]. Bone, 2020, 140: 115570. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115570.
- [7] Li Y, Shi Z, Jules J, et al. Specific RANK Cytoplasmic Motifs Drive Osteoclast genesis[J]. Bone Miner Res, 2019, 34(10): 1938-1951. DOI: 10.1002/jbmr.3810.
- [8] 肖镭,侯立刚. 双膦酸盐通过核因子 κ B 受体活化因子通路对全髋关节置换术后患者骨密度的影响[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(11): 905-910. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2020.11.05.
- [9] Li B, Wang P, Jiao J, et al. Roles of the RANKL-RANK Axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 824117. DOI: 10.3389/fimmu.2022.824117.
- [10] O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 10(10): CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub4.
- [11] 陈济,雍伟,张纪良等. 女性乳腺癌骨转移相关因素分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12(16): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.16.006.
- [12] Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: ASCO-OH (CCO) guideline update[J]. Clin Oncol, 2022, 40(7): 787-800. DOI: 10.1200/JCO.21.02647.

- [13] Shoji R, Tsuchie H, Nagasawa H, et al. Intravascular administration of acridine orange and zoledronate in a bone metastasis model of breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(11):5357-5363. DOI: 10.21873/anticancer.16041.
- [14] Sun W, Ge K, Jin Y, et al. Bone-targeted nanoplatform combining zoledronate and photothermal therapy to treat breast cancer bone metastasis[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(7):7556-7567. DOI: 10.1021/acsnano.9b00097.
- [15] Li B, Wang P, Jiao J, et al. Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:824117. DOI: 10.3389/fimmu.2022.824117.
- [16] Infante M, Fabi A, Cognetti F, et al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives[J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):12. DOI:10.1186/s13046-018-1001-2.
- [17] Sobacchi C, Menale C, Villa A. The RANKL-RANK axis: A bone to thymus round trip[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:629. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00629.
- [18] Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, et al. Predictive factors for the efficacy of denosumab in postmenopausal Japanese women with non-metastatic breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitors: A combined analysis of two prospective clinical trials[J]. *Bone Miner Metab*, 2019, 37(5):864-870. DOI: 10.1007/s00774-018-00985-8.
- [19] Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(12):946-955. DOI: 10.1007/s12094-015-1476-7.
- [20] 陈皖京, 王蓓, 高秀飞, 等. 地诺单抗与唑来膦酸治疗恶性肿瘤伴骨转移安全性和有效性的 Meta 分析[J]. *浙江医学*, 2017, 39(18):1536-1543, 1547. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.18.2017-134.
- [21] Diel IJ, Greil R, Janssen J, et al. Medication adherence with denosumab in patients with bone metastases from solid tumors treated in routine clinical settings: A retrospective study[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(11):9267-9278. DOI: 10.1007/s00520-022-07333-7.
- [22] Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, et al. Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society. Effect of denosumab on low bone mineral density in postmenopausal Japanese women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: 24-month results[J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(1):106-112. DOI: 10.1007/s12282-018-0896-y.
- [23] Jackson C, Freeman ALJ, Szlamka Z, et al. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2):e0246441. DOI: 10.1371/journal.pone.0246441.
- [24] Peng J, Wang H, Liu Z, et al. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1017391. DOI: 10.3389/fphar.2022.1017391.
- [25] Ikesue H, Mouri M, Tomita H, et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(8):4763-4772. DOI: 10.1007/s00520-021-06018-x.
- [26] Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5):1341-1347. DOI: 10.1093/annonc/mdr435.
- [27] Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: A systematic review and position statement by ECTS[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2020. DOI: 10.1210/clinem/dgaa756.
- [28] Shao H, Varamini P. Breast cancer bone metastasis: A narrative review of emerging targeted drug delivery systems[J]. *Cells*, 2022, 11(3):388. DOI: 10.3390/cells11030388.
- [29] Kolahi Azar H, Gharibshahian M, Rostami M, et al. The progressive trend of modeling and drug screening systems of breast cancer bone metastasis[J]. *Biol Eng*, 2024, 18(1):14. DOI: 10.1186/s13036-024-00408-5.
- [30] Ihle CL, Wright-Hobart SJ, Owens P. Therapeutics targeting the metastatic breast cancer bone microenvironment[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239:108280. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108280.
- [31] Ramanlal Chaudhari K, Kumar A, Megraj Khandelwal VK, et al. Bone metastasis targeting: A novel approach to reach bone using Zoledronate anchored PLGA nanoparticle as carrier system loaded with Docetaxel[J]. *Control Release*, 2012, 158(3):470-478. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.11.020.
- [32] Ross MH, Esser AK, Fox GC, et al. Bone-induced expression of integrin $\beta 3$ enables targeted nanotherapy of breast cancer metastases[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22):6299-6312. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1225.
- [33] Zhao Z, Zhao Y, Xie C, et al. Dual-active targeting liposomes drug delivery system for bone metastatic breast cancer: Synthesis and biological evaluation[J]. *Chem Phys Lipids*, 2019, 223:104785. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2019.104785.
- [34] 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]. *Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):221. DOI: 10.1186/s12951-023-01939-7.
- [35] Liu X, Wang H, Li Z, et al. Transformable self-delivered supramolecular nanomaterials combined with anti-PD-1 antibodies alleviate tumor immunosuppression to treat breast cancer with bone metastasis[J]. *Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):566. DOI:10.1186/s12951-024-02839-0.
- [36] Esser AK, Ross MH, Fontana F, et al. Nanotherapy delivery of c-myc inhibitor targets protumor macrophages and preserves antitumor macrophages in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7510-7526. DOI: 10.7150/thno.44523.
- [37] Pang Y, Fu Y, Li C, et al. Metal-organic framework nanoparticles for ameliorating breast cancer-associated osteolysis[J]. *Nano Lett*, 2020, 20:829-840. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b02916.

(下转 512 页)

- (DLBCL): Updated results of a phase (Ph) Ib/II study [J]. BLOOD, 2018, 132: 1683. DOI: 10. 1182/blood-2018-99-118551.
- [26] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data [J]. Blood Adv, 2022, 6(2): 533-543. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2021005794.
- [27] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL): Final Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Single-Arm Extension (Ext) Study [J]. Blood, 2022, 140: 9464-9467. DOI: 10. 1182/blood-2022-157679.
- [28] Khurana A, Bansal R, Hathcock M, et al. Polatuzumab vedotin use before chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in aggressive lymphoma: A US single center experience [J]. BLOOD, 2021, 138: 3842. DOI: 10. 1182/blood-2021-152313.
- [29] Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas [J]. Blood Adv, 2021, 5(13): 2707-2716. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2020004155.
- [30] Abrisqueta P, Gonzalez-Barca E, Panizo C, et al. Polatuzumab vedotin plus rituximab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study [J]. Lancet Haematol, 2024, 11(2): e136-e46. DOI: 10. 1016/S2352-3026(23)00345-9.
- [31] McMillan A, Haioun C, Sancho JM, et al. P1189: initial safety run-in results of the phase III polargo trial: Polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Hema Sphere, 2022, 6: 1075-1076. DOI: 10. 1097/01. hs9. 0000847620. 60858. 05.
- [32] Herrera Alex F, Chen L, Crombie JL, et al. Polatuzumab vedotin combined with R-ICE (PolaR-ICE) as second-line therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. BLOOD, 2022, 140: 1065-1067. DOI: 10. 1182/blood-2022-165699.
- [33] Budde LE, Ghosh N, Chávez JC, et al. Promising tolerability and efficacy results from dose-escalation in an ongoing phase Ib/II study of mosunetuzumab (M) with polatuzumab vedotin (Pola) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 7520. DOI: 10. 1200/jco. 2021. 39. 15_suppl. 7520.
- [34] Budde LE, Olszewski AJ, Assouline S, et al. Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: A phase 1b/2 trial [J]. Nat Med, 2024, 30(1): 229-239. DOI: 10. 1038/s41591-023-02726-5.
- [35] Hutchings M, Sureda A, Terol MJ, et al. Glofitamab (Glofit) in Combination with Polatuzumab Vedotin (Pola): Phase Ib/II Preliminary Data Support Manageable Safety and Encouraging Efficacy in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [J]. Blood, 2021, 138: 525. DOI: 10. 1182/blood-2021-148359.
- [36] Lin NJ, Sun XH, Zhou H, et al. Loncastuximab tesirine in Chinese patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. Haematologica, 2020. DOI: 10. 3324/haematol. 2024. 284973.
- [37] Sachini N, Jabeen A, van Berkel PH, et al. Combination of loncastuximab tesirine and polatuzumab vedotin shows increased anti-tumor activity in pre-clinical models of non-hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2021, 138: 2273. DOI: 10. 1182/blood-2021-146800.
- [38] Gritti G, Marlton P, Phillips TJ, et al. Polatuzumab vedotin plus venetoclax with rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Primary efficacy analysis of a phase Ib/II study [J]. Blood, 2020, 136: 45-47. DOI: 10. 1182/blood-2020-136361.
- (收稿日期: 2024-11-15)
-
- (上接 507 页)
- [38] Shen Y, Zou Y, Bie B, et al. Combining dual-targeted liquid metal nanoparticles with autophagy activation and mild photothermal therapy to treat metastatic breast cancer and inhibit bone destruction [J]. Acta Biomater, 2023, 157: 578-592. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2022. 11. 044.
- [39] You Y, Lai X, Pan Y, et al. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 156. DOI: 10. 1038/s41392-022-00994-0.
- [40] Callaway E. AI protein-prediction tool AlphaFold3 is now more open [J]. Nature, 2024, 635(8039): 531-532. DOI: 10. 1038/d41586-024-03708-4.
- [41] Bian H, Liang X, Lu D, et al. In silico discovery of stapled peptide inhibitor targeting the Nur77-PPAR γ interaction and its anti-breast-cancer efficacy [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(26): e2308435. DOI: 10. 1002/advs. 202308435.
- [42] Ouyang B, Shan C, Shen S, et al. AI-powered omics-based drug pair discovery for pyroptosis therapy targeting triple-negative breast cancer [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7560. DOI: 10. 1038/s41467-024-51980-9.
- [43] Zhao J, Sun Z, Yu Y, et al. Radiomic and clinical data integration using machine learning predict the efficacy of anti-PD-1 antibodies-based combinational treatment in advanced breast cancer: A multicenter study [J]. Immunother Cancer, 2023, 11(5): e006514. DOI: 10. 1136/jitc-2022-006514.
- [44] Shiner A, Kiss A, Saednia K, et al. Predicting patterns of distant metastasis in breast cancer patients following local regional therapy using machine learning [J]. Genes (Basel), 2023, 14(9): 1768. DOI: 10. 3390/genes14091768.
- [45] Sammut SJ, Crispin-Ortuzar M, Chin SF, et al. Multi-omic machine learning predictor of breast cancer therapy response [J]. Nature, 2022, 601(7894): 623-629. DOI: 10. 1038/s41586-021-04278-5.
- [46] Kumar M, Nguyen TPN, Kaur J, et al. Opportunities and challenges in application of artificial intelligence in pharmacology [J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(1): 3-18. DOI: 10. 1007/s43440-022-00445-1.
- (收稿日期: 2024-12-03)