·综 述·

肺癌骨转移诊疗新进展

曹 森，李 文（综述），张跃华，汪治宇*（审校）
（河北医科大学第四医院肿瘤免疫科，河北 石家庄 050011）

[摘要] 肺癌是一种发病率高、进展快、预后极差的恶性肿瘤，确诊时 50%的患者已经发展到晚期。骨是最常见的远处转移部位之一，一旦发生骨转移将会产生骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等一系列骨相关事件，严重影响患者的生活质量与生存期。肿瘤细胞侵袭、迁移和骨组织侵袭是骨转移的主要过程。影像学检查、病理检查和实验室检查是诊断肺癌骨转移的常用方法。骨改良药物是骨转移的基础用药，化疗、免疫治疗、靶向治疗等全身治疗以及手术、放疗、介入等局部治疗是目前临床常用的治疗方法。本文就肺癌骨转移的流行病学情况、发病机制、诊断方法及治疗现状进行综述，以期为今后肺癌骨转移的研究和治疗提供新的方向。

[关键词] 肺肿瘤；骨转移；综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.019
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)01-0113-07

肺癌是一种发病率高、进展迅速、预后较差的恶性肿瘤，由于发病初期临床表现不明显，患者对微小病灶不重视，确诊时 50%的患者已经发展到晚期。骨是肺癌转移的第二大常见部位，肺癌患者发生骨转移后 30%～70%的患者将会产生骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等一系列骨转移相关事件（skeletal relatedevents，SREs），严重影响患者的生存质量和生存期。鉴于肺癌骨转移（bone metastases，BM）的严重性及难治性，本文将从肺癌骨转移的流行病学情况、发病机制、当前的诊断方法和治疗现状等方面进行综述，介绍 BM 的当前诊疗情况，以期为今后 BM 的研究和治疗提供新的方向。

1 流行病学情况及发病机制

2024 年全球癌症统计数据显示（图 1，2），肺癌已经超越乳腺癌成为全球发病率最高的癌症，病死率居全球榜首[1]。2024 国家癌症中心发布最新数据，2022 年肺癌仍居我国发病率及病死率之首。肺癌已经是我国乃至全球第一大癌症[2]。约 2/3 的患者在诊断时即已发生骨转移，其中以非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）多见[3]。64.3%的肺癌患者在首次肺癌确诊的同时即可诊断为骨转移，异时性骨转移的时间间隔也仅为 9 个月，以脊柱、肋骨、胸骨、骨盆、股骨等部位多见[4]。在泰国的一项研究中 BM 发病率可高达 35.2%[5]；而在美国的实体瘤患者中 BM 的发病率仅为 12.1%～12.7%[6]；在一项纳入 21 290 例患者的回顾性研究中，BM 约占 21.3%，脑转移、肝转移则分别占 16.7%、13.9%，由此可见 BM 的发病模式和发病率在不同的国家和地区也存在差异[7]。并且随着诊断手段的进步，BM 的发病率有超越脑转移成为第一大远处转移部位的趋势。患者一旦发生 BM，中位生存期仅为 6～10 个月，1 年生存率也仅为 40%～50%[8]，发生 SREs 后生存期进一步降低为 3～5 个月[4]。因此在治疗肺癌时不仅要积极治疗原发病，更要注重早期发现，早期诊断骨转移。探索 BM 的诊断和治疗的最新进展，采取综合治疗模式，对不同病况的患者采取针对性的个体化治疗方案提高患者的生活质量，延长患者的生存期[3]。

BM 的发病率如此之高离不开其独特的发病机制。肿瘤细胞借助上皮－间质转化（epithelial to mesenchymal transition，EMT）以（半）间充质状态逃离原发肿瘤部位成为循环肿瘤细胞（circulating tumor cells，CTCS）开始，经过一系列侵袭、迁移过程进入骨组织内部后会在多种因素的影响下与破骨细胞、成骨细胞发生相互作用最终造成骨破坏。同时肿瘤细胞也会释放多种细胞因子促进骨破坏发生进展，例如甲状旁腺激素相关蛋白（parathyroid hormone-related proteins，PTHRP）可以刺激成骨

[收稿日期]2024－08－30
[基金项目]国家自然科学基金（81872101）；河北省自然科学基金（H2020206572）
[作者简介]曹森（1999－），男，河北定州人，河北医科大学第四医院医学硕士研究生，从事肿瘤免疫科疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail：drwangzhiyu@hebmu.edu.cn

细胞分泌核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand,RANKL),同时也可以抑制骨保护素(osteoprotegerin,OPG)的分泌。分泌增加的RANKL会与破骨细胞前体上的同源受体核因子κB受体激活剂(receptor activator of NF-κB,RANK)结合,促进破骨细胞的活化并最终发育成熟,导致骨溶解的发生发展,同时RANKL也可以直接与表达RANK的肿瘤细胞相互作用促使肿瘤细胞骨转移的发生[9-10]。

破骨细胞介导的骨破坏是BM的最后一环。近年来有研究[11]表明,还可以分泌特殊的细胞因子与肿瘤细胞上的特异性受体结合后直接促进肺癌向骨组织的迁移。例如肺癌细胞可以通过分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子诱导破骨细胞分泌 白细胞介素(interleukin,IL)-19,IL-19作用于肺癌细胞表面的白细胞介素20受体β亚基(interleukin 20 receptor subunit beta,IL20RB),进而促进肺癌细胞的增殖和骨转移[12],这为BM的治疗在一定程度上提供了新的思路。

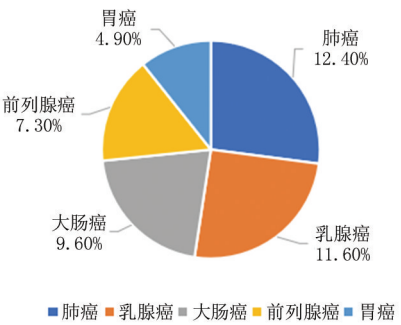

图1 2022年全球癌症新发病例(百分比)

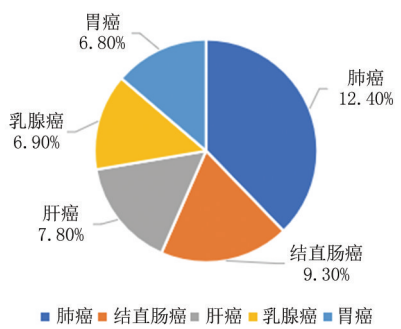

图2 2022年全球癌症死亡病例(百分比)

2 诊断方法

BM的早期诊断与检测有助于确诊临床分期和指导早期治疗。目前主要的诊断手段包括影像学检查与骨活检(图3)。除此之外一些骨代谢相关的实验室检查也表现出一定的预测价值,未来极有可能应用于临床诊断。

2.1 影像学检查 对于伴有骨转移高危因素的患者应首选放射性核素骨显像即骨扫描(bone scan,BS)作为筛查手段[3]。诊断敏感度高,能够较早发现骨骼中的转移性病灶或骨质破坏,全身骨成像时不易漏诊。但是诊断特异度较低,当肿瘤高度侵袭或出现非转移性骨病变时会表现出假阳性结果,甚至出现"闪烁"现象,影响疗效判断[13]。因此骨扫描仅适合首选筛查手段,不宜作为骨转移的诊断依据。氟[18F]脱氧葡萄糖(β-2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose,18F-FDG PET/CT)对溶骨性骨溶解和骨髓转移最为敏感,当肺癌患者可疑多发转移时应首选PET/CT进行筛查,且PET/CT相比于BS疗效评价及准确度都较高,但由于价格高昂,通常不作为首选手段。X线在BM诊断方面已很少应用。CT诊断特异度较高,可以确诊某些发射型计算机断层扫描检查阳性但临床表现不明显或没有临床症状的骨转移患者。增强CT可以更清楚的显示血管、神经,帮助判断骨转移病灶是否突破白质、髓质侵入骨髓。当患者有脊髓压迫症状时,MRI常作为首选工具,MRI是诊断骨髓转移最敏感的工具,但MRI检查并不能明确是否有骨破坏,因此通常不作为首选检查手段。

除此之外一些新型的影像设备也逐渐应用到BM的诊断方面,如PET/MRI作为一种新型融合影像检查技术[14],集两者优势与一身,有利于减少读片者之间的差异,控制混杂偏倚。在软组织检查方面较PET/CT具有选择优势,但目前此设备在BM方面的临床研究数据尚少,并不推荐临床常规应用。

2.2 骨活检 病理活检是诊断的金标准[3],对于患者骨相关症状表现不明显或影像学表现仅有孤立病灶骨密度不均时,可尝试在CT引导下行骨活检明确骨转移病灶或者骨相关疾病。

2.3 实验室检查 BM患者早期可能没有任何症状,部分患者从发生骨转移到出现临床疼痛需长达1年或以上的时间。因此在肿瘤发病前使用确定可供测量的相关指标建立预测模型可以提高骨转移的早期诊断与预测效率。

有研究[15]发现BM患者血清中骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BALP)、Ⅰ型胶原吡啶交联终肽(type Ⅰ collagen pyridine cross-linked terminal peptide,ICTP)、Ⅰ型胶原N端肽(N-terminal telopeptide of type-Ⅰ collagen,NTX)等与BM的发生具有较大的相关性。其中NTX骨特异度高,在骨转移的诊断与治疗方面均展现一定的价

值[16]。miRNA可以通过影响骨细胞功能、介导信号传递等途径影响BM的过程。lncRNA-SOX2OT通过靶向RAC1信号通路促进BM的发生进展，不仅是BM的预后标志物，更是潜在的治疗靶点[17]。可见血清学分子模型已被证明具有早期诊断和进展监测的功能。目前BM诊断的研究热点主要是影像学检查联合血清学指标[18]，虽然机制还并不成熟，但展现的前景已经初具雏形，在此基础上建立依据常规影像学检查和实验室指标的早期精准预测模型或成为可能。

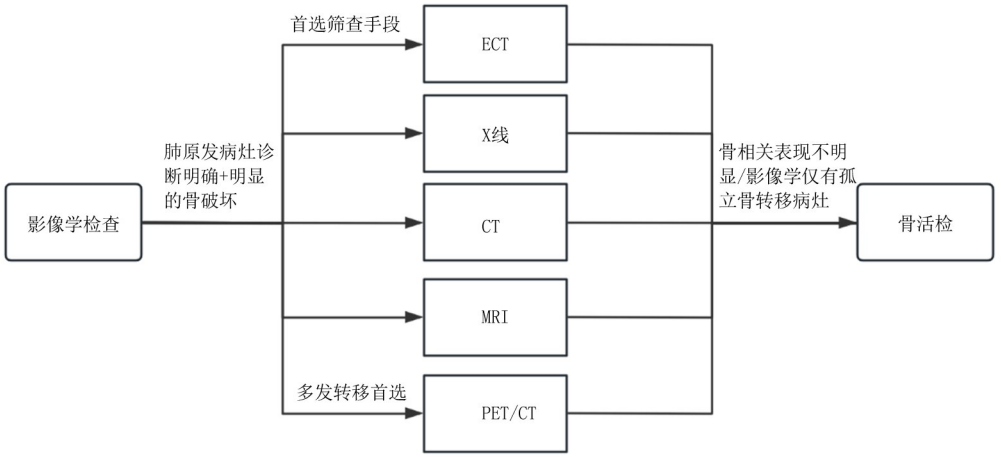

图3　BM主要的诊断手段

3　治疗现状

肺癌进展速度快、病理类型复杂、早期临床表现不明显，高达64.3%的肺癌患者在首次确诊时已经发生了骨转移[4]。因此治疗选择时应进行多个方面考虑，采取全身治疗与局部治疗并重的综合治疗方式[19]，给予针对性的个体化治疗。全身性治疗主要针对肺部原发病灶，局部治疗主要针对局部骨转移病灶，同时注意心理支持。从而达到缓解骨痛、预防或延缓SREs、提高患者生活质量、延长患者生存期的治疗目标[3]。

3.1　药物治疗　对于局部症状不显著的晚期NSCLC患者应序贯应用系统性全身治疗和辅助镇痛改善预后，并且应优先于局部治疗[20]。对于有明显的驱动基因突变的患者，应首选对应的靶向药物治疗。对于驱动基因阴性的患者要综合考虑患者的原发肺癌病理类型、疾病分期和身体耐受情况选择合适的化疗药物或免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors，ICIs)。近10年以来ICIs应用越来越广泛，在改善预后方面取得了明显的效果，免疫治疗联合化疗正逐渐成为肺癌一线治疗的优选，但是免疫治疗的不良反应的管理与监测也是一项不容忽视的问题。

3.1.1　化疗　尽管化疗的不良反应大，但化疗一直以来都是恶性肿瘤患者的标准治疗。应用化疗时要充分考虑患者病理类型、疾病分期、身体状况、生活质量及患者意愿，避免治疗不足或发生难以耐受的不良反应。密切观察患者病情变化，用药前给予对症抑酸、止吐、抗过敏等辅助治疗，当患者出现明显的骨髓抑制时应立马停止化疗[19]。含铂双药联合是常用的一线化疗[21]。

3.1.2　免疫治疗　ICIs以疗效显著、不良反应发生率低逐渐成为晚期NSCLC的标准治疗模式[22]，即使对于细胞程序性死亡－配体1(programmed cell death ligand 1，PD-L1)低表达或阴性患者仍有一定程度的获益[19]。ICIs治疗具有复杂性，有些患者获益明显，而对于有些骨转移患者预后影响不显著，甚至恶化[23]。并且当ICIs与骨改良药物或抗血管生成药物联合应用时可提高ICIs治疗效果[24－25]。但由于治疗过程的复杂性，目前仍没有针对性标准化的联合治疗方案[3]。

3.1.3　靶向治疗　靶向治疗目前最接近于肿瘤的精准治疗，在改善患者生存质量，提高患者生存期方面已经显示出明显的疗效[26]。除此之外一些新型的靶向药物在骨转移治疗方面彰显出一定的活力，如卡博替尼胶囊是一种多靶点、小分子的MET和VEGFR2抑制剂，可以减少软组织病变，降低骨扫描分辨率和降低骨转换标志物，延长患者的无进展生存时间[27]。PI3K抑制剂buparisib[28]、靶向IL20RB的中和抗体LTMA1G11[12]、他汀类药物等都是潜在的治疗靶点。肿瘤微环境在肺癌转移中也提供了一些药物靶点，均有待进一步的探索和研究。

3.2　骨改良药物　骨改良药物是骨转移的基础用药，主要包括双膦酸盐类和RANKL抑制剂。一旦

确诊 BM，查无明显使用禁忌，对于所有骨转移患者均应推荐使用骨改良药物并坚持长期用药，直至出现明显的不良反应或无继续获益时可考虑停药。出现二次 SREs 可能是耐药的信号，此时应考虑换用其他的骨改良药物，并不建议立即停用，以免影响后续继续用药的疗效[3]。

3.2.1 双膦酸盐类 双膦酸盐可以降低破骨细胞的活性，阻断破骨细胞与肿瘤细胞之间的恶性循环；还可以通过细胞因子作用直接抑制肿瘤细胞的侵袭与转移。从而有效改善骨痛、减少 SRES 的发生，提高患者的生存质量。并不建议单独应用双膦酸盐类药物，与其他抗肿瘤治疗联合应用治疗效果更明显。有研究发现，无论 4 周或 8 周用药方案，统计数据差异无统计学意义，但 4 周方案颌骨坏死的风险增加[29-30]。因此随着 BM 的治疗持续延长生存期和改善生活质量，应评估低频率骨改良药给药方案在较长时间内的有效性和安全。

3.2.2 RANKL 抑制剂 地舒单抗是 RANKL 抑制剂的代表药物，可以抑制破骨细胞的活性从而阻断骨转移的进展，同时地舒单抗还具有“直接”的肿瘤杀伤作用。在延迟或降低实体瘤骨转移患者的 SREs 方面较双膦酸盐类更有效，生存质量也更有优势[31]，鲁索拜单抗是我国完全自主研发的重组全人源 RANKL 抑制剂，在肿瘤反应率以及安全耐受性方面表现出比地舒单抗更好的效果，这也进一步印证了 RANKL/RANK 通路在 BM 当中的诊疗价值[3]。

3.2.3 不良反应 虽然骨改良药物具有良好的耐受性，但由于不同患者的体质情况、耐药反应和用药的时机的不同，也会发生一些不良反应。主要包括颌骨坏死、肾毒性、低钙血症等，其他如股骨骨折、流感样症状等不良反应虽发生率较低。①颌骨坏死，大剂量长疗程或高频率使用骨改良药物会加重颌骨坏死的发生风险[30]。虽然颌骨坏死症状较为严重，但发生率较低，因此建议患者在初始骨改良药物治疗前应进行全面的口腔检查降低颌骨坏死的发生风险。②肾毒性，双膦酸盐药具有一定的肾毒性，但是肾损伤较轻，减少药量或停药后部分患者可恢复正常。因此用药前要评估患者的肾功能，治疗期间定期复查尿常规。地舒单抗发生肾不良反应的风险远远低于双膦酸盐类，为肾功能不全患者的首选骨改良药物。③低钙血症，发生低钙血症的患者早期临床表现不明显，典型临床表现包括心力衰竭、焦虑、抑郁等精神症状、以及锥体外系反应。应用骨改良药物前应常规监测钙离子水平，用药过程中及时补充钙剂及维生素 D，一旦患者出现相应症状或血钙水平较低时应高度警惕，及时对症治疗。

3.3 镇痛治疗 骨受累是晚期 NSCLC 患者重度疼痛的主要原因[3]，及时有效的镇痛治疗可以提高骨痛患者的生存质量。镇痛管理主要包括疼痛评估、病因治疗、药物治疗与非药物治疗结合、进行癌痛规范化管理[32]。癌痛评估应遵循常规、量化、全面、动态四大原则，病因治疗是镇痛治疗的关键。

药物治疗是镇痛管理关键一环，应坚持口服给药、按时用药、按阶梯用药、个体化给药；注意具体细节的基本原则[33]。非甾体类抗炎药物和对乙酰氨基酚常用于缓解轻至中度疼痛。其镇痛疗效在一定范围内与用药量成正比，但是超过一定剂量时不良反应会明显增加。因此，如果需要长期镇痛药物，建议更换为阿片类止痛药，与阿片类药物的联合用药，只需增加后者剂量即可。

中重度疼痛应首选阿片类药物。但是阿片类止痛药个体差异较大，需要在用药过程中从小剂量开始逐渐调整剂量和用药方式，以获得最正确的用药剂量和途径[33]。短效的吗啡即释片是初次使用的首选。待患者疼痛稳定时可依据有效剂量换算成长效的阿片类药物。镇痛效果不理想时可联合应用辅助镇痛用药如双膦酸盐，以提高阿片类药物的镇痛管理效能[34]。尤其注意不可过度服用吗啡类药物，以免产生依赖性，疼痛得到有效控制后应逐渐减量。

3.4 放疗 放疗是治疗单纯性骨转移较为常用且效果极为显著的局部治疗手段，止痛迅速，不良反应轻微。对初治的 BM 瘤患者更推荐单次大剂量外照射[35]。立体定向放射治疗（stereotactic body radiation therapy，SBRT）是一种治疗椎体转移瘤外照射后再次治疗的新型放疗手段[36]。但有报道称，SBRT 可导致椎体骨折，仍需要更多的研究来探索并精进该手段以适应精准医学模式下的治疗理念。

放射性核素目前已被获批用于缓解成骨性骨转移患者的复发性疼痛或经治疗后疼痛缓解不明显的患者。如^{89}Sr、^{153}Sm、^{186}Re 等核素在 BM 的治疗中已经初显成效，其中最常用和效果最佳的是^{89}Sr，^{89}Sr联合双磷酸盐可显著延迟骨转移患者首次 SREs 的发生时间，降低 SRES 的累积发病率，延长患者的生存期[37]。^{153}Sm 与^{186}Re 都是通过与大分子蛋白形成稳定的复合物发挥作用，但治疗效果有限。近年来有研究发现^{131}I-Nb109 以 PD-L1 纳米抗体为载体在体内外显示出较好的靶向 NSCLC 肿瘤细胞的能力，且相比于传统的大分子蛋白穿透力更强，血液清除更快[38]。

3.5　外科治疗　BM患者手术治疗主要包括肺原发病灶手术以及骨转移灶手术。现有研究表明肺原发病灶手术是骨转移癌症患者的重要保护因素，具有重要的临床获益。对于存在病理性骨折高发风险或脊柱不稳定造成脊髓压迫，并且手术干预符合预期治疗目标的患者应积极进行手术干预[3]。不同骨转移部位与外科术式的选择及预后相关。长骨转移倾向于行根治性手术，出现难以忍受的疼痛和病理性骨折是手术的明确指证[39]，并且不同部位的长骨转移瘤的手术不尽相同，应给予具有针对性的个体化治疗方案[40]。脊柱转移以姑息性手术为主，主要包括减压手术和减瘤手术。通过控制疼痛和提高患者自主性，可以改善患者的生活质量，即使对预期寿命较短的患者也是如此[41]。骨盆是维持人体直立的主要骨结构，应以姑息性治疗为主，尚未累计髋臼时可行骨水泥成形术；累及髋臼通常行全髋关节置换术，手术机器人辅助三脚架经皮重建联合骨水泥填充技术作为一种新型骨病变治疗手段或可在此基础上提高肺癌髋臼转移患者的生存质量[42]。一旦骨转移灶侵犯周围血管、神经较为严重，常规手术无明显获益时应考虑截肢手术[3]。

3.6　介入治疗　介入治疗主要是患者经手术治疗、放疗或镇痛治疗等治疗后骨痛症状仍不能得到有效缓解，且不适宜再次手术患者的有效补充治疗手段，主要包括消融治疗、骨成形术和近距离治疗。射频消融（radiofrequency ablation，RFA）以创伤范围小，不良反应轻微，不损害治疗部位的生物学功能等优势成为骨转移介入治疗中最有效的治疗手段。当转移部位为承重骨或有发生病理性骨折的风险时通常选择消融治疗代替手术治疗以预防病理性骨折的发生。经皮骨水泥成形术常与局部消融治疗联合既可以控制局部疼痛，又能通过骨水泥填充加强转移骨的稳定性和支撑力，有助于恢复患者运动系统功能，延缓SREs的发生。近距离治疗对正常组织损伤小，因此局部症状控制较好[43]。如果患者有合适的穿刺通道，凝血功能正常且对^{125}I放射性粒子耐受建议近距离治疗，较单纯全身治疗可提高局部控制效果[44]。

4　总　　结

肺癌是我国乃至全球第一大癌症，具有发病率高、进展迅速、预后较差等特点。骨是肺癌患者远处转移的第二大常见部位，以承重骨多见，溶骨性为主。因此BM发生SREs等症状较重且致残率高，预后极差。肿瘤细胞经过侵袭、迁移进入骨组织，与成骨细胞、破骨细胞相互作用造成骨质破坏。肿瘤微环境影响BM的发生，其中有许多有意义待研究的靶点，极有可能影响目前的治疗格局。目前对于BM可以通过多种技术进行诊断，影像学检查联合血清学指标或基因突变类型是目前预测模型研究的重点。骨改良药物是BM的基础用药，联合化疗、免疫治疗、靶向治疗、镇痛管理等全身治疗以及手术、放疗、介入治疗等局部治疗手段是目前BM主要的治疗方法。

由于本文引用了较多最新的文献，因此可能忽视对BM早期研究结果的阐述。此外，即使本综述参考文献较新，但收集也并不全面，这也是本综述最主要的问题。本文从BM的流行病学情况、发病机制、诊断与治疗方法等方面进行了综述，侧重点主要是诊断与治疗的最新进展，因此诊断与治疗方面内容较多。

BM的诊断与治疗仍是未来研究的重点。尽管肺癌的早期预测模型经过统计学分析、机器算法、人工智能等过渡，已经有了明显的进步，但诊断BM仍缺乏准确性与有效性，未来亟待早期精准预测模型的研究与验证。骨改良药物在预防骨折中的价值目前还不能确定，仅作为基础用药。其不良反应仍是不容忽视的问题。放射性核素应用纳米材料等小分子载体具有高靶向性，高穿透性，不良反应轻微的特点，是未来治疗骨痛的重点。

BM的治疗不限于生理方面，心理治疗同样需要重视，要给予患者足够的心理支持，让积极的心态慢慢取代心中的不良情绪和消极反应，提高患者的自主性和依从性，可有效改善患者的抑郁、焦虑等负性情绪，从而在一定程度上改善患者的生存质量，进而提高生存期[45]。

[参考文献]

[1] No authors listed. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services[J]. Saudi Med J, 2024, 45(3): 326-327.

[2] Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46(3): 221-231.

[3] 支修益，王洁，刘伦旭，等.中国肺癌骨转移临床诊疗指南(2024版)[J].中国胸心血管外科临床杂志，2024，31(5)：643-653.

[4] Hong S, Youk T, Lee SJ, et al. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0234927.

[5] Phanphaisarn A, Patumanond J, Settakorn J, et al. Prevalence

and survival patterns of patients with bone metastasis from common cancers in thailand[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016,17(9):4335-4340.

[6] Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):44.

[7] Wang X, Wang Z, Pan J, et al. Patterns of extrathoracic metastases in different histological types of lung cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10:715.

[8] Wu S, Pan Y, Mao Y, et al. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: a narrative review[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(1):439-451.

[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.

[10] Okamoto K. Role of RANKL in cancer development and metastasis[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1):71-81.

[11] 洪方正,胡若愚,薛涛.肺癌骨转移机制的研究进展[J].东南大学学报(医学版),2021,40(5):714-720.

[12] He Y, Luo W, Liu Y, et al. IL-20RB mediates tumoral response to osteoclastic niches and promotes bone metastasis of lung cancer[J]. J Clin Invest, 2022, 132(20):e157917.

[13] Lemieux J, Guimond J, Laberge F, et al. The bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer[J]. Clin Nucl Med, 2002, 27(7):486-489.

[14] 孙志远,罗松,徐一铭,等.一体化PET/MRI在肺癌诊断和治疗中的应用价值[J].医学研究与战创伤救治,2023,36(9):944-948.

[15] 吴楠楠,王猛,项宇坤,等.肺癌骨转移相关实验室检测指标的诊断价值[J].中国城乡企业卫生,2023,38(11):60-63.

[16] 崔泽军,吴琼,马海洋,等.血清骨代谢标志物及肿瘤标志物水平与肺癌发生骨转移的相关性分析[J].中南医学科学杂志,2023,51(4):545-548.

[17] Ni J, Zhang X, Li J, et al. Tumour-derived exosomal lncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(7):662.

[18] 范群,苏福,杨荣水,等.SPECT/CT融合骨显像联合碱性磷酸酶诊断肺癌骨转移的价值研究[J].吉林医学,2024,45(2):303-305.

[19] 国家卫生健康委办公厅.原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J].协和医学杂志,2022,13(4):549-570.

[20] Nistor CE, Ciuche A, Cucu AP, et al. Management of lung cancer presenting with solitary bone metastasis[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(10):1463.

[21] 董智,赵军,柳晨,等.肺癌骨转移诊疗专家共识(2019版)[J].中国肺癌杂志,2019,22(4):187-207.

[22] Zeng T, Qin Q, Bian Z, et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 treatments in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):4194-4201.

[23] Huang Y, Zhu L, Guo T, et al. Metastatic sites as predictors in advanced NSCLC treated with PD-1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(5):1278-1287.

[24] Xie X, Zhou M, Wang L, et al. Effects of combining immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenic agents on bone metastasis in non-small cell lung cancer patients[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(2):2241310.

[25] Zheng Y, Wang PP, Fu Y, et al. Zoledronic acid enhances the efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110:109030.

[26] Huang SM, Yang JJ, Chen HJ, et al. Epidermal growth factor receptor is associated with the onset of skeletal related events in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(46):81369-81376.

[27] Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase Ⅱ randomized discontinuation trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(4):412-419.

[28] Wang S, Niu X, Bao X, et al. The PI3K inhibitor buparlisib suppresses osteoclast formation and tumour cell growth in bone metastasis of lung cancer, as evidenced by multimodality molecular imaging[J]. Oncol Rep, 2019, 41(5):2636-2646.

[29] Katakami N, Nishimura T, Hidaka Y, et al. Randomized phase Ⅱ study of zoledronate dosing every four versus eight weeks in patients with bone metastasis from lung cancer (Hanshin Cancer Group 0312)[J]. Lung Cancer, 2023, 182:107261.

[30] Van Poznak CH, Unger JM, Darke AK, et al. Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(2):246-254.

[31] Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase Ⅲ trial of denosumab versus zoledronic acid[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(17):4841-4849.

[32] Jin JJ, Xu TT, Li YF, et al. Effect of the standardized management of cancer pain on patients with bone metastasis of lung cancer in China[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:5903-5907.

[33] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局办公室.癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J].全科医学临床与教育,2019,17(1):4-8.

[34] Colosia A, Njue A, Bajwa Z, et al. The burden of metastatic cancer-induced bone pain: a narrative review[J]. J Pain Res, 2022, 15:3399-3412.

[35] Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12):1650-1663.

[36] Jabbari S, Gerszten PC, Ruschin M, et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: practice guidelines, outcomes, and risks[J]. Cancer J, 2016, 22(4):280-289.

[37] 李宁,杨志,柴华,等.唑来膦酸联合^{89}Sr治疗无症状非小细胞肺癌骨转移临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(13):962-967.

[38] 朱梦琴.放射性核素标记 PD-L1 纳米抗体治疗非小细胞肺癌的体内外研究[D].合肥:安徽医科大学,2023.

[39] Szendröi M,Antal I,Szendröi A,et al. Diagnostic algorithm,prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine[J]. EFORT Open Rev,2017,2(9):372-381.

[40] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组.四肢骨转移瘤外科治疗指南[J].中华骨科杂志,2019,39(24):1485-1495.

[41] Terzi S,Trentin F,Griffoni C,et al. Indications and limits of surgery for spinal metastases derived from lung cancer: a single-center experience[J]. Diagnostics (Basel),2023,13(12):2093.

[42] Huang Z,Zhu KP,Hu JP,et al. Surgical robot-assisted tripod percutaneous reconstruction technique combined with bone cement filling technique for the treatment of acetabular metastasis[J]. Front Bioeng Biotechnol,2023,11:1153394.

[43] Yao Y,Li Z,Jiao D,et al. Palliative local treatment of bone metastases by ^{125}I seed brachytherapy under DynaCT guidance: single-center experience[J]. Diagn Interv Radiol,2021,27(4):558-563.

[44] Wang J,Chai S,Zheng G,et al. Expert consensus statement on computed tomography-guided (125) I radioactive seeds permanent interstitial brachytherapy[J]. J Cancer Res Ther,2018,14(1):12-17.

[45] 杨柳,范智蕊.结构式团体心理治疗对晚期肺癌患者自我感受负担、负性情绪及生活质量的影响[J].中国健康心理学杂志,2022,30(4):547-551.

(本文编辑:赵丽洁)