

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.05.007
文章编号: 1005-8982 (2025) 05-0039-07

综述

骨肉瘤肺转移的作用机制及其临床治疗策略*

郭芸¹, 陈后平²

(1. 贵州医科大学 临床医学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学附属妇女儿童医院, 贵州 贵阳 550003)

摘要: 骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤, 具有高度的局部侵袭和远处转移倾向, 且优先向肺组织转移, 其高转移潜能与低生存率相关。然而, 原发肿瘤切除后骨肉瘤肺转移和局部复发的作用机制尚无详细的综述报道。现依据骨肉瘤肺转移基本机制的最新研究进展, 探讨手术创伤、免疫、血管生成、癌基因、转移前微环境等相关因素在促进骨肉瘤肿瘤细胞迁移、侵袭和肺转移中的作用, 并在此基础上, 探讨骨肉瘤目前的临床治疗策略, 以期未来的研究中能探索出更加安全有效的治疗手段。该综述为降低骨肉瘤肺转移的发生和改善治疗效果提供了一些新的治疗方案。

关键词: 骨肉瘤; 肺转移; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤免疫微环境; PD-1; PD-L1; MYLK; 癌基因

中图分类号: R738.1

文献标识码: A

Mechanisms and clinical therapeutic strategies for pulmonary metastasis in osteosarcoma*

Guo Yun¹, Chen Hou-ping²

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Women and Children's Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550003, China)

Abstract: Osteosarcoma, the most common primary malignant bone tumor, is characterized by aggressive local invasion and a high propensity for distant metastasis, particularly to the lungs. Pulmonary metastasis is a critical determinant of poor prognosis, with 5-year survival rates plummeting below 20% in metastatic cases. Despite advances in primary tumor resection, the molecular and microenvironmental mechanisms driving post-surgical pulmonary recurrence and metastasis remain insufficiently elucidated. This review synthesizes recent advances in understanding the multifactorial pathogenesis of osteosarcoma pulmonary metastasis, emphasizing the roles of surgical trauma-induced inflammatory cascades, immune evasion (PD-1/PD-L1 axis dysregulation), angiogenic reprogramming, oncogenic drivers (e.g., MYLK overexpression), and pre-metastatic niche formation in promoting tumor cell migration, invasion, and pulmonary colonization. Furthermore, we critically evaluate current clinical strategies, including immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, and metastasis-targeted therapies, while highlighting emerging approaches such as microenvironment modulation and epigenetic therapeutics. By integrating mechanistic insights with translational evidence, this review proposes a framework for developing combinatorial therapies to suppress metastatic progression and improve patient outcomes.

Keywords: osteosarcoma; pulmonary metastasis; cancer immunotherapy; tumor immune microenvironment; PD-1; PD-L1; MYLK; oncogene

收稿日期: 2024-08-05

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82160543); 贵州省卫生健康委科学技术基金(No: gzwkj2021-290)

[通信作者] 陈后平, E-mail: houpingchen@126.com; Tel: 18984326836

恶性骨肿瘤中最常见的是骨肉瘤,约占恶性骨肿瘤的 56%,以双下肢长骨干骺端为主要发病部位,多发生于儿童、青少年和成年期。目前骨肉瘤的标准治疗手段包括外科手术切除、新辅助化疗和辅助化疗。骨肉瘤具有高度的局部侵袭和早期转移倾向,其高转移潜能与低生存率相关^[1],且优先向肺组织转移。发生肺转移的骨肉瘤患者,其 5 年生存率下降至 20%~30%。因此,抑制肺转移的发生和提高肺转移的治疗效果是降低骨肉瘤病死率的关键因素。目前尚无具体的综述总结报道骨肉瘤肺转移的发生机制。目前有研究显示,骨肉瘤手术创伤、免疫、血管生成、非编码核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)、转移前微环境等相关因素可以促进骨肉瘤肺转移的发生。鉴于传统治疗策略所面临的局限性,深入探究骨肉瘤肺转移的病理机制,识别新颖的治疗靶点与免疫生物标志物,对于应对这一极具侵袭性和潜在致命性的疾病而言,具有不可估量的重要性。

1 手术创伤导致转移前微环境的形成促进肺转移

手术创伤与肿瘤复发和远处转移密切相关,骨肉瘤的手术治疗伴随着广泛的切除和软组织重建,容易引起严重的骨组织损伤,从而导致术后严重的炎症和并发症。切除原发肿瘤后,尤其是骨肉瘤,术后复发并向肺部转移的机制尚不明确。有研究表明,经手术治疗后的骨组织通过释放髓源性抑制细胞,从而建立适宜循环肿瘤细胞在肺部生存的转移前微环境^[2]。同时髓源性抑制细胞的浸润可以帮助循环肿瘤细胞在肺组织中沉降,并诱导中性粒细胞涌入肺部,从而引发炎症反应,进而促进肺动脉内皮细胞分泌趋化因子,增强循环肿瘤细胞在肺部定植,从而促进骨肉瘤肺部转移。也有部分研究学者认为,手术应激或/和原发肿瘤可能对于这一具体过程产生影响^[3],目前尚不能统一认为手术切除原发肿瘤普遍会导致所有骨肉瘤患者肺部转移的现象。

1.1 髓源性抑制细胞

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)负责术后远处器官转移前微环境的形成^[2-3]。有报道证实,在实行骨肉瘤切除手术后

的小鼠的 2 周围手术期内,MDSCs 在血液循环中移动;在肺组织中,以 CD11b⁺ Gr-1⁺ 标记的 MDSCs 在术后持续出现,长达 2 周;此外,术后 MDSCs 分泌的促炎细胞因子白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)水平也明显上升^[4]。目前一些靶向 IL-1ⁿ 的单克隆抗体产品已经进入临床试验,用于治疗炎症疾病^[4]和癌症免疫治疗^[5]。因此,围手术期以 IL-1 为靶点治疗成为提高骨肉瘤术后长期生存率的一种有希望的方法。此外,IL-1 在术后肺循环肿瘤细胞的沉降中起关键作用,并且这是一条成熟且经过验证的通路^[6]。经手术治疗后的骨组织通过释放 MDSCs,诱导中性粒细胞涌入肺部,从而有助于建立适宜循环肿瘤细胞在肺部生存的转移前微环境。同时 MDSCs 的浸润刺激 IL-1-1 信号上调,帮助循环肿瘤细胞在肺组织中沉降。转移前微环境的形成为循环肿瘤细胞提供了一个适宜的定居环境,更有利于其生存、定植。总体而言,手术创伤导致转移前微环境的形成,从而增强循环肿瘤细胞在肺部定植的观点是成立的。

1.2 循环肿瘤细胞

越来越多的证据表明,循环肿瘤细胞可以预测肿瘤预后和肿瘤负荷,包括接受原发肿瘤切除手术的患者^[7]。围手术期循环肿瘤细胞的发展水平与肿瘤复发、预后,以及肿瘤切除后的转移密切相关^[8]。目前已有研究对循环肿瘤细胞在小鼠骨肉瘤模型中发生肺转移的过程进行了监测^[9],但对于循环肿瘤细胞是意外地被肺捕获还是选择性的靶向促进转移,并没有明确的说法。重要的是,循环肿瘤细胞在远处转移靶点的定居和定植严重依赖于转移前微环境的形成^[10]。转移前微环境的主要特点是炎症反应,主要表现为中性粒细胞和单核细胞的浸润^[11-12]。据报道,骨肉瘤手术后单核细胞的数量和中性粒细胞/淋巴细胞的比例增加,术后促炎细胞因子 IL-6 立即升高,随后化疗细胞因子 IL-8 也显著升高^[13]。循环肿瘤细胞产生的细胞因子 IL-8 可以通过 IL-8-FAK 轴促进骨肉瘤肿瘤细胞的增殖和转移^[14]。关于骨肉瘤中的 IL-8-FAK 轴,有报道暗示间充质干细胞来源的 IL-8 参与其中^[14],但其确切作用尚不清楚。值得注意的是,由循环肿瘤细胞来源的 IL-8 所刺激的骨肉瘤肿瘤细胞获得了肺转移能力,这表明抗 IL-8 抗体不仅可

以缩小原发肿瘤,还可以防止肿瘤的转移。因而,IL-8有望成为一个有前景的新型治疗靶点。

1.3 肺动脉内皮细胞

手术创伤后髓源性抑制细胞的水平升高,不仅为循环肿瘤细胞的定植提供了一个良好的转移前微环境,同时也促进了中性粒细胞快速涌入肺组织的过程,从而引发以炎症反应、水肿和通透性增加为特征的暂时性肺损伤。同时,人肺动脉内皮细胞分泌趋化因子CXC趋化因子配体1(CXC chemokine ligand, CXCL1)通过CXCR2/FAK/PI3K/Akt/NF- κ B通路调控血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),从而增加VCAM-1的表达促进骨肉瘤肺转移^[15]。肿瘤细胞来源的CXCL1通过调节各种细胞,如巨噬细胞、成纤维细胞^[16]、中性粒细胞^[17]和破骨细胞来调节肿瘤微环境。CXCL1水平的上升与肿瘤的大小、发展阶段、浸润深度、患者生存等都有关联。因此,可以证实CXCL1在转移性骨肉瘤中起关键作用,而CXCL1/CXCR2或许可以作为抑制或预防疾病转移性扩散的治疗靶点。而CXCR2抑制剂的出现,或许可以避免术后转移急性期的发生,以便于减少骨肉瘤术后转移,延长总生存期。

2 骨肉瘤免疫

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个由免疫细胞组成的网络,通过劫持关键生理通道,促使肿瘤细胞在骨内生长,从而促进其生存和繁殖。TME具有复杂多样的功能,这些功能可能部分来源于肿瘤来源的外泌体,而肿瘤来源的外泌体可以驱动骨细胞的增殖行为,从而建立有利于肿瘤细胞归巢的允许性微环境^[18]。有研究学者发现,肺转移骨肉瘤患者的外泌体程序性死亡受体-1(programmed cell death receptor, PD-1)表达明显高于无转移的患者^[19],并且可以通过外泌体PD-L1的释放刺激骨肉瘤细胞向肺转移,因而检测血清中外泌体PD-L1的表达可以预测骨肉瘤患者肺转移的进展^[20]。近年来,免疫检查点已开发出抗细胞毒T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、PD-L1及其配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-1)等单克隆抗体,并因其对恶性肿瘤卓越的治疗效果而受到广

泛关注。然而,目前的临床试验结果显示,大多数用于治疗实体肿瘤的检查点抑制剂治疗效果较差,包括骨肉瘤。其主要原因尚不完全清楚,有可能T细胞不是抑制人体骨肉瘤的主要免疫细胞。相比之下,检查点抑制剂PD-1和PD-L1在基础研究中显示出有希望的结果,这可能是因为在TME中T细胞的刹车是关闭的,但可以在体外和免疫缺陷动物模型中被激活。有研究证实,PD-1抑制剂通过增加CD4⁺和CD8⁺T细胞的数量,以及提高CD8⁺T细胞的细胞溶解活性,在人源化小鼠模型中抑制骨肉瘤肺转移^[21]。另一项研究也表明,在小鼠模型中,通过抑制PD-1发生M2型巨噬细胞极化,最终抑制骨肉瘤肿瘤细胞的转移^[22]。

此外,也有研究学者发现,在36%癌症患者中,含有吡啶胺-2,3双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)的外泌体与体液分离^[23]。IDO可以通过介导色氨酸消耗从而调节抗肿瘤免疫,并参与促进肿瘤血管生成的炎症微环境的形成,这些存在于骨肉瘤肿瘤细胞外泌体中的蛋白对免疫系统有间接影响,并可能影响树突状细胞(dendritic cells, DCs)对新抗原的传递^[24]。还有研究表明,癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)通过分泌生长因子提供物理支持,最终为肿瘤生长创造理想的微环境来支持肿瘤细胞^[25]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是骨肉瘤(尤其是转移性骨肉瘤)患者中表达高于健康个体的生长因子之一,其主要存在于肿瘤微环境中并刺激肿瘤细胞的生长。抗TGF- β 抗体与DC联合可增强骨肉瘤肿瘤细胞的全身免疫应答,从而产生抗肿瘤作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是通过血管生成调节肿瘤进展的有效血管生成因子,其受体抑制剂舒尼替尼阻断生长因子信号,维持肿瘤微环境的稳定从而抑制免疫反应,同时减少髓源性抑制细胞的积累^[26]。一项研究报道,融合蛋白Rab22a-NeoF1也是一个有前途的骨肉瘤肺转移的目标^[20]。另外,有研究证实,组蛋白去甲基化酶(lysine-specific demethylase 6B, KDM6B)表达在骨肉瘤患者中显著上调,KDM6B高表达与骨肉瘤患者预后较差相关,靶向KDM6B抑制剂显著抑制骨肉瘤肿瘤细胞的迁移和肺转移^[27]。因此,有必

要利用肿瘤内微环境中的免疫标志物,更好地了解 and 表征骨肉瘤的免疫系统,以开发更加有效的靶向免疫治疗药物。

3 骨肉瘤的血管生成

骨肉瘤的血管生成是一个复杂的生物过程,涉及多种生物分子和信号通路。目前有研究发现肌球蛋白轻链激酶 4 (myosin light-chain kinase 4, MYLK4) 在骨肉瘤肺转移组织中高表达。MYLK4 作为 MYLK 家族成员之一,对细胞黏附起重要作用,而细胞黏附是细胞迁移的核心过程。MYLK 磷酸化的细胞骨架肌球蛋白 II 增加了肿瘤细胞的迁移潜能,MYLK 依赖性的细胞骨架调节血管内皮屏障的生成过程,这是癌症转移的必然步骤^[28]。目前有研究证实,细胞骨架重排与上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有密切关系,EMT 在骨肉瘤等间充质源性肿瘤的侵袭、转移中起着至关重要的作用^[29]。TGF- β 是最重要的 EMT 诱导剂之一,可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[30]。MYLK4 在 TGF- β 刺激后表达上调,反之,MYLK4 低表达可延缓 TGF- β 诱导的 EMT 进展。

在骨肉瘤肺转移的患者中,高表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达也与高增殖活性相关,其转移潜力大,预后较差^[31]。MYLK4 过表达导致 EGFR 磷酸化,而 MYLK4 低表达则降低 EGFR 磷酸化。MYLK4 通过 EGFR 信号通路与 EGFR 相互作用,促进肿瘤细胞的生长和迁移。MYLK4 抑制剂 ML-7 与 EGFR 抑制剂吉非替尼可以协同抑制骨肉瘤肿瘤细胞的生长和迁移。近年来,许多 EGFR 抗体和抑制剂在骨肿瘤的治疗中显示出巨大的应用潜力。一项临床试验显示,EGFR 抑制剂对骨肉瘤肺转移的患者有着良好的治疗效果,EGFR 抑制剂对于骨肉瘤肿瘤细胞来说有着较强的耐药性。最新研究表明,表面生长因子受体与信号传导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 联合可以克服 EGFR 抑制剂的耐药性^[32]。基于此,FDA 已经批准了许多小分子激酶抑制剂用于癌症患者的临床治疗,其中酪氨酸激酶抑制剂被认为是许多癌症疾病的有效治疗药物。有研究发现,吉非替尼可以通过巨噬细胞受体与蛋白激酶 2 相互作

用抑制骨肉瘤肿瘤细胞的转移^[33]。另外还有研究证实,在骨肉瘤患者的组织中,爱帕琳肽 (Apelin, APLN) 与 2-酮戊二酸 5-双加氧酶 2 (human procollagen lysine-2-ketoglutarate-5-dioxygenase 2, PLOD2) 表达水平呈正相关,PLOD2 是纤维化胶原蛋白修饰的主要酶,其失调会促进癌症的进展和转移^[34]。同时 APLN 可以促进 PLOD2 的表达和骨肉瘤肿瘤细胞的迁移^[35]。由此推断,在转移性骨肉瘤中,APLN 似乎是一个有希望的靶点。这些研究进展进一步证实骨肉瘤的血管生成是一个多因素、多步骤的过程。未来的研究中需要更深入地去探索这些相关机制,以制订更为有效的治疗策略。

4 癌基因

骨肉瘤肺转移的发生机制复杂多变且有待进一步的研究,其中涉及多种遗传因素及基因突变。有研究表明,环状核糖核酸 (circular RNA, circRNA) 在骨肉瘤肺转移的发生、发展过程中起到了关键的作用。circRNAs 是由外显子、内含子或基因间间隔组成的相应基因的 RNA 分子的亚类之一,与线性 RNA 不同的是,circRNAs 是通过供体位点进行反剪接,使供体位点与共价连接的 3' 和 5' 产生的,因而具有高度稳定的抗外切核酸酶降解作用^[36]。

RNA 元件 (FIRRE) 基因,其被称为 circFIRRE。有研究表明,肿瘤病灶中 circFIRRE 的表达水平与骨肉瘤患者的肺转移呈正相关,circFIRRE 的表达升高可促进体外内皮细胞的血管生成能力及异种移植肿瘤模型中的肺转移^[37]。同时,上调的 circFIRRE 在体外增强了骨肉瘤肿瘤细胞迁移和侵袭的活性,并促进了胫骨近端附近原位肿瘤的发生^[37]。circRNAs 在肿瘤中可能作为肿瘤抑制因子或激活因子,并已应用于调节肿瘤化疗耐药和转移的过程^[37]。因此,circFIRRE 可能是一个有前途的诊断或治疗性的靶标。目前外泌体和纳米颗粒介导的 circRNAs 递送疗法、Cre 重组酶/位点特异性重组系统 (Cre recombinase/loxP site-specific recombination system, Cre-loxP) 介导的条件 circRNA 敲除、成簇规律间隔短回文重复 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/Cas13

介导的 circRNA 敲除及 CRISPR / Cas9 介导 circRNA 敲除正被积极试用于骨肉瘤肺转移患者的靶向治疗中^[38]。同时,有效的 circRNA 靶向治疗策略也在临床研究中提出,以期为骨肉瘤肺转移患者的治疗提供更好的帮助。

5 骨肉瘤肺转移的临床治疗方法和策略

骨肉瘤肺转移患者的治疗包括手术治疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗。目前手术治疗骨肉瘤肺转移的观点已被普遍接受,骨肉瘤肺转移无法接受手术治疗的患者采取以全身化疗为主,放疗为辅的姑息治疗。对于常规化疗后失败后的患者,多采用二线化疗药物。目前研究较多的新化疗药物为吉西他滨、多西紫杉醇及这两种药物的联合方案,有临床研究证实两者之间具有协同作用,且有多项研究显示两者联合疗效可达 17% ~ 30%,且耐受性良好。因而,吉西他滨联合多西他赛可作为骨肉瘤肺转移的有效备选二线化疗方案。拓扑替康为拓扑异构酶-1 抑制剂,也已应用于二线治疗中,但还有待进一步通过临床试验获得循证医学证据。雷帕霉素可将骨肉瘤肿瘤细胞停滞于 G1 期,从而用于进展期软组织肉瘤和骨肉瘤的维持治疗。

骨肉瘤存在染色体高度不稳定现象,很难用一种或几种机制来解释其发生、发展的过程,因而目前并没有特异的靶向药物。目前使用的药物中包括有阻断肿瘤细胞异常信号传导途径的蛋白激酶抑制剂,如索拉非尼、瑞戈非尼,以及阻断肿瘤微环境中异常血管生成的药物,如帕唑帕尼、阿帕替尼,以及阻断细胞内异常蛋白激活的药物^[39],如卡博替尼。其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂也可以用于抑制肿瘤细胞的生长和繁殖。然而靶向药物的耐药性及治疗效果的个体差异仍然是目前面临的一大挑战。

目前的免疫治疗中,溶瘤毒素注射和嵌合抗原受体 T 细胞疗法取得了很好的进展,目前正处于临床试验中^[40]。而免疫检查点抑制剂(如 PD1/PD-L1)的出现在骨肉瘤的治疗中表现良好,但仍需进一步的临床试验验证。骨肉瘤肺转移患者的治疗方案需要综合考虑患者的具体情况,其中包括骨

肉瘤肺转移的严重程度、原发肿瘤的位置和大小,以及患者自身的健康状况等。只有同时配合患者疾病管理和生活质量的维护,才能达到最佳的治疗效果。

6 总结与展望

骨肉瘤是一种发病率低、预后差、症状特征不明显、早期不易察觉且极易向肺组织转移的高度恶性肿瘤,确诊时患者的病情已经非常严重。本文聚焦于手术创伤、免疫、血管生成、癌基因、转移前微环境等多个维度,探讨其在促进骨肉瘤细胞迁移、侵袭和肺转移中的作用。鉴于骨肉瘤肺转移机制的复杂性,需从综合视角出发,全面探索其基本机制,以期发现具有预测潜力的生物标志物,并为临床诊疗策略的调整及新型药物靶点的开发提供坚实的理论基础。

随着科学技术的进步,骨肉瘤肺转移患者的治疗策略也正逐步取得新的进展。手术切除肺部转移灶联合化疗可以有效地延长骨肉瘤肺转移患者的生存时间,对于较晚发生肺部转移并且积极行手术治疗的患者预后良好。融合蛋白 Rab22a-NeoF1 可促进转移前微环境的形成,这可能成为骨肉瘤肺转移患者的潜在靶标。VEGFR2 抑制剂阿帕替尼联合化疗可用于骨肉瘤可切除肺转移的患者,其有望成为一种新的治疗策略。免疫治疗中 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂的出现也可能对某些患者起到很好的治疗效果。骨肉瘤源性细胞外囊泡在肺转移前微环境中的调控作用机制正在研究当中,这可能为骨肉瘤的诊断和治疗提供新的生物标志物和治疗靶点。然而,目前的这些治疗策略仍然处于研究阶段,具体的治疗效果及安全性仍需进一步临床试验的验证。随着研究的进一步深入,未来可能会有更多更有效的治疗方案被开发出来。

随着化疗和靶向治疗药物的出现,骨肉瘤肺转移患者的预后和转归得到了很大的提高。随之而来的耐药性提高及相关并发症的出现是目前棘手的问题。如何确定更好的化疗药物,如何减少免疫治疗副反应,如何提高疾病治疗效果,如何避免肿瘤超进展仍然是要面临的挑战。因此,未来的研究需要更多地关注如何将手术治疗与其他

治疗方式(如化疗、靶向治疗、免疫治疗)更好地结合,以及如何优化靶向治疗策略,以提高骨肉瘤肺转移患者的治疗效果。同时,个体化治疗方案也会是未来骨肉瘤肺转移患者治疗的重要方向。

参 考 文 献 :

- [1] TSAI H C, CHENG S P, HAN C K, et al. Resistin enhances angiogenesis in osteosarcoma via the MAPK signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21): 9767-9777.
- [2] LU Z H, ZOU J L, LI S, et al. Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 284-290.
- [3] TANG F, TIE Y, HONG W Q, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells for premetastatic niche disruption after tumor resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(7): 4030-4048.
- [4] EVERETT B M, MACFADYEN J G, THUREN T, et al. Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1660-1670.
- [5] KAPLANOV I, CARMI Y, KORNETSKY R, et al. Blocking IL-1 β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(4): 1361-1369.
- [6] BUTT Y, KURDOWSKA A, ALLEN T C. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.
- [7] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 131.
- [8] HAGA N, ONAGI A, KOGUCHI T, et al. Perioperative detection of circulating tumor cells in radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(4): 1272-1281.
- [9] CHALOPIN A, TELLEZ-GABRIEL M, BROWN H K, et al. Isolation of circulating tumor cells in a preclinical model of osteosarcoma: effect of chemotherapy[J]. *J Bone Oncol*, 2018, 12: 83-90.
- [10] ZHOU Y, HAN M, GAO J Q. Prognosis and targeting of pre-metastatic niche[J]. *J Control Release*, 2020, 325: 223-234.
- [11] LIU Y, CAO X T. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681.
- [12] DEGUCHI A, MARU Y. Inflammation-associated premetastatic niche formation[J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 22.
- [13] TANG F, TIE Y, LAN T X, et al. Surgical treatment of osteosarcoma induced distant pre-metastatic niche in lung to facilitate the colonization of circulating tumor cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28): e2207518.
- [14] TATSUNO R, ICHIKAWA J, KOMOHARA Y, et al. Pivotal role of IL-8 derived from the interaction between osteosarcoma and tumor-associated macrophages in osteosarcoma growth and metastasis via the FAK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 108. Erratum in: *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 471.
- [15] CHAO C C, LEE C W, CHANG T M, et al. CXCL1/CXCR2 paracrine axis contributes to lung metastasis in osteosarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 459.
- [16] MIYAKE M, HORI S, MORIZAWA Y, et al. CXCL1-mediated interaction of cancer cells with tumor-associated macrophages and cancer-associated fibroblasts promotes tumor progression in human bladder cancer[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(10): 636-646. Erratum in: *Neoplasia*, 2017, 19(3): 250-251.
- [17] YUAN M, ZHU H, XU J F, et al. Tumor-derived CXCL1 promotes lung cancer growth via recruitment of tumor-associated neutrophils[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 6530410. Erratum in: *J Immunol Res*, 2020, 2020: 5106904.
- [18] CAPPARIELLO A, RUCCI N. Tumour-derived extracellular vesicles (EVs): a dangerous "message in a bottle" for bone[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4805.
- [19] GUO X Y, SUN M J, YANG Y, et al. Controllable cell deformation using acoustic streaming for membrane permeability modulation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(3): 2002489.
- [20] CHEN C L, XIE L, REN T T, et al. Immunotherapy for osteosarcoma: Fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 1-10.
- [21] ZHENG B X, REN T T, HUANG Y, et al. PD-1 axis expression in musculoskeletal tumors and antitumor effect of nivolumab in osteosarcoma model of humanized mouse[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 16.
- [22] DHUPKAR P, GORDON N, STEWART J, et al. Anti-PD-1 therapy redirects macrophages from an M2 to an M1 phenotype inducing regression of OS lung metastases[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6): 2654-2664.
- [23] ISLA LARRAIN M T, RABASSA M E, LACUNZA E, et al. IDO is highly expressed in breast cancer and breast cancer-derived circulating microvesicles and associated to aggressive types of tumors by *in silico* analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6511-6519.
- [24] TROYER R M, RUBY C E, GOODALL C P, et al. Exosomes from Osteosarcoma and normal osteoblast differ in proteomic cargo and immunomodulatory effects on T cells[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 369-376.
- [25] TAO L L, HUANG G C, SONG H Z, et al. Cancer associated fibroblasts: an essential role in the tumor microenvironment[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2611-2620.
- [26] CHEN C L, FANG H, JIAO Y R, et al. Clinical efficacy and complication rate of sunitinib 2/1 versus 4/2 schedule for the treatment of metastatic renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(5): 319-331.
- [27] ZHONG L, LIAO D, LI J J, et al. Rab22a-Neof1 fusion protein promotes osteosarcoma lung metastasis through its secretion into exosomes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 59.

- [28] YANG M K, ZHANG T, ZHANG Y F, et al. MYLK4 promotes tumor progression through the activation of epidermal growth factor receptor signaling in osteosarcoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 166.
- [29] LI L L, XU L, WEN S, et al. The effect of lncRNA-ARAP1-AS2/ARAP1 on high glucose-induced cytoskeleton rearrangement and epithelial-mesenchymal transition in human renal tubular epithelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5787-5795.
- [30] CHEN J X, LIU G, WU Y Z, et al. CircMYO10 promotes osteosarcoma progression by regulating miR-370-3p/RUVBL1 axis to enhance the transcriptional activity of β -catenin/LEF1 complex via effects on chromatin remodeling[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 150.
- [31] CANTELLI G, CROSAS-MOLIST E, GEORGOULI M, et al. TGF β -induced transcription in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 42: 60-69.
- [32] ROSKOSKI R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2020 update[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104609.
- [33] SERRANO C, LEAL A, KUANG Y N, et al. Phase I study of rapid alternation of sunitinib and regorafenib for the treatment of tyrosine kinase inhibitor refractory gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7287-7293.
- [34] JI X L, HE M. Sodium cantharidate targets STAT3 and abrogates EGFR inhibitor resistance in osteosarcoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15): 5848-5863.
- [35] CHERIYAMUNDATH S, KUMAR A, GAVERT N, et al. The collagen-modifying enzyme *PLOD2* is induced and required during L1-mediated colon cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3552.
- [36] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691.
- [37] YU L F, ZHU H, WANG Z, et al. Circular RNA circFIRRE drives osteosarcoma progression and metastasis through tumorigenic-angiogenic coupling[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 167.
- [38] WINKLE M, EL-DALY S M, FABBRI M, et al. Noncoding RNA therapeutics - challenges and potential solutions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 629-651.
- [39] 王雅灵, 涂志全, 林峰. 骨肉瘤伴肺转移患者应用阿帕替尼联合常规化疗和单纯常规化疗的临床疗效和药物安全性观察[J]. *贵州医药*, 2022, 46(8): 1192-1193.
- [40] 郭超凡, 李利军. 骨肉瘤免疫微环境机制及免疫治疗的研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2024, 13(8): 662-666.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 郭芸, 陈后平. 骨肉瘤肺转移的作用机制及其临床治疗策略[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(5): 39-45.

Cite this article as: GUO Y, CHEN H P. Mechanisms and clinical therapeutic strategies for pulmonary metastasis in osteosarcoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(5): 39-45.