

软骨肉瘤的相关分子机制研究进展



冯和林¹, 赵亚恒^{1*}, 郑丽华², 冯建刚¹

Advances in Research on Related Molecular Mechanisms of Chondrosarcoma

FENG Helin¹, ZHAO Yaheng^{1*}, ZHENG Lihua², FENG Jiangang¹(^{*}: Contributed Equally As First Author)

1. Department of Osteology, The Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China, 2. Department of Breast Cancer

Corresponding Author: FENG Jiangang, E-mail: hbydsy@yahoo.cn

Abstract: Chondrosarcoma is the second most common malignant bone tumor with a potent capacity to invade locally and cause distant metastasis and accounts for approximately 20% of malignant bone lesions. Various tumor suppressor genes, oncogenes, cytokines, and intricate networks of signaling cascades have been associated with chondrosarcoma. The malignant cartilage-producing is associate with the loss of chromosomes or karyotypic alterations. The abnormal expression of CCN6, WISP-1, HMGB-1, TNF- α , IL-6, IGF and COXs have increased the migration of human chondrosarcoma cells by activating a series of signal transduction pathways and molecules. In recent years, accumulating studies have suggested their association with the pathogenesis of chondrosarcoma. This article reviews the role of these factors in the genesis and development of human chondrosarcoma.

Key words: Bone tumor; Chondrosarcoma; CCN; High mobility group box-1; Tumor necrosis factor- α ; Cyclooxygenase(COXs)

摘 要: 软骨肉瘤是骨组织第二大常见恶性肿瘤, 约占恶性骨肿瘤的20%, 它具有局部侵袭性和远处转移性。各种肿瘤抑癌基因、致癌基因、细胞因子和错综复杂的信号级联放大途径都和软骨肉瘤的发病相关, 并且同源染色体丢失、核型改变也关系到软骨恶变。CCN6、WISP-1、HMGB-1、TNF- α 、IL-6、IGF和COXs的异常表达能够通过激活一系列的信号转导途径及分子来促进软骨肉瘤细胞的转移。近年众多研究表明上述因素和软骨肉瘤的发病机制有关。本文将对这些因素在软骨肉瘤的发生发展方面的作用作一简要综述。

关键词: 骨肿瘤; 软骨肉瘤; CCN; 高迁移率族蛋白-1; 肿瘤坏死因子- α ; 环氧合酶

中图分类号: R738.1 文献标识码: A

0 引言

软骨肉瘤(chondrosarcoma, CHS)是一种高度恶性肿瘤, 占原发恶性骨肿瘤的10%~20%, 是原发骨肿瘤的第二大常见肿瘤^[1-2]。其对放化疗均不敏感, 目前手术切除仍然是软骨肉瘤的主要疗法。由于缺少有效的辅助治疗方法多数患者预后很差^[3]。对软骨肉瘤的发生、发展及转移机制的研究有可能为其治疗提供理论依据, 本文将对软骨肉瘤的分子机制最新研究进展作一简要综述。

收稿日期: 2013-07-24;修回日期: 2014-01-24
基金项目: 河北省科技厅支撑课题基金资助项目(11276156)
作者单位: 1. 050011石家庄, 河北医科大学第四医院骨科, 2. 乳腺外科
通信作者: 冯建刚, E-mail: hbydsy@yahoo.cn
作者简介: 冯和林(1978-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事骨与软组织肿瘤研究与诊治工作; 赵亚恒(1987-), 男, 硕士在读, 主要从事骨与软组织肿瘤的基础与临床研究(^{*}: 并列第一作者)

1 染色体丢失

同源染色体的丢失形成超单倍体或亚二倍体是软骨肉瘤发生的重要机制。所有的超单倍体或亚二倍体软骨肉瘤细胞都显示缺失细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)。研究表明缺失CDKN2A能影响细胞生存发育及细胞增殖, 尤其是高分化的软骨肉瘤细胞^[4]; 缺失CDKN2A也能诱发细胞中心粒分裂, 从而形成更多的中心体^[5]。在细胞分裂周期中, 多个中心体通过罕见的多级有丝分裂把染色体分开^[6-7], 导致遗传物质不等分。尽管如此, 有些子细胞还是能幸存下来, 并再进行有丝分裂^[6]。这样的细胞分裂可以产生超单倍体或亚二倍体克隆。超单倍体或亚二倍体软骨肉瘤细胞多发生多倍体化, 进一步发生基因增添、丢失和重组, 甚至丢失整条染色体或多次多倍体化, 进而产生更复杂的核型, 这是软骨肉瘤细胞形成的始发因素, 并且在软骨肉瘤亚型细胞中也能发

现同源染色体丢失和多倍体化^[8]。

2 CCN家族成员

CCN[Cyr61 (cysteine-rich protein 61) , CTGF (connective tissue growth factor) 和Nov (nephroblastoma overexpressed)] 蛋白家族和细胞的信号转导与癌细胞增殖、生存、黏附和侵袭相关^[9]，是目前较为认可的与肿瘤发生发展密切相关的分子。

2.1 CCN6

CCN6是一种富含半胱氨酸的蛋白质，属于CCN蛋白家族，能促进软骨肉瘤细胞的转移，见图1。细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1, 或称CD54) 属于免疫球蛋白超基因家族，它可以促进软骨肉瘤细胞通过细胞外基质，并促进肿瘤细胞黏附组织。ICAM-1启动子上转录因子结合位点[如活化蛋白-1 (AP-1)]的激活能促进CCN6介导的软骨肉瘤细胞转移和软骨肉瘤细胞中ICAM-1的表达^[9]。

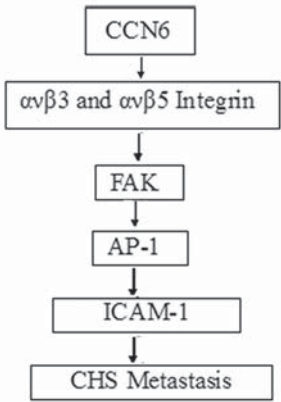


图1 CCN6促进软骨肉瘤转移和ICAM-1表达机制
Figure1 Schematic presentation of the signaling pathways involved in CCN6-induced migration and ICAM-1 expression of chondrosarcoma

黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 是一种新近发现的信号分子，有调节整合蛋白介导的信号转导能力^[10]。研究发现CCN6促进了FAK的397号酪氨酸磷酸化，这一作用可以被αvβ3和αvβ5单克隆抗体抑制；反过来FAK (Y397F) 突变体或FAK siRNA也能对抗CCN6促软骨肉瘤细胞转移的作用，其中siRNA是近年发展起来的一项基因阻断技术^[11]。这说明在CCN6介导的软骨肉瘤转移中FAK激活是必不可少的。

2.2 Wnt诱导的分泌型蛋白1

Wnt诱导的分泌型蛋白1 (wnt-induced secreted protein-1, WISP-1) 是一种富含半胱氨酸的蛋白

质，也属于CCN家族，能促进细胞生长发育^[12]。Hou等^[13]用蛋白印迹分析法发现，软骨肉瘤的WISP-1蛋白表达水平明显高于正常软骨。研究发现^[13]WISP-1能增进细胞活力进而促进软骨肉瘤转移，其机制之一是上调MMP-2转录子，并且活化α5β1整合蛋白，激活FAK、细胞外信号调节激酶 (MEK)、细胞内信号调节蛋白激酶 (ERK) 和核转录因子-κB (NF-κB) 通路。另外，外源性的WISP-1也能促进软骨肉瘤的转移。

3 高迁移率族蛋白1

高迁移率族蛋白1 (HMGB-1) 是真核细胞中普遍存在又被广泛研究的一种核蛋白。作为一种核蛋白，HMGB-1能够稳定核小体，利于DNA切割，易化基因转录，同时它也是一种促炎性反应的细胞因子，晚期糖化终产物受体 (RAGE) 通过细胞外的HMGB-1参与激活促炎性反应信号通路，比如AP-1和NF-κB通路。目前认为HMGB-1和多种肿瘤的发生发展有关。

研究发现HMGB-1能促进软骨肉瘤细胞转移，见图2，其中一个重要机制就是上调了α5β1整合蛋白的转录子，并且激活了RAGE受体和磷脂酰肌醇-3激酶 (PI3K)、Akt、c-Jun、AP-1通路。还发现RAGE siRNA、c-Jun以及α5β1整合蛋白抗体都能降低HMGB-1介导的软骨肉瘤细胞转移率，另外RAGE siRNA还能阻止HMGB-1促进α5β1整合蛋白表达的作用。因此，对于软骨肉瘤细胞转移和α5β1整合蛋白表达来说，HMGB-1和RAGE之间相互作用是很重要的^[14]。

在软骨肉瘤细胞中，激活PI3K需要P85亚基磷酸化，PI3K/Akt的活化又能够间接激活AP-1信号转导通路，AP-1的激活能够促进软骨肉瘤细胞转移，HMGB-1能够为PI3K提供磷酸化的p85亚基，同时又能促进Akt Ser473磷酸化，提示HMGB-1促进了软骨肉瘤的转移。用PI3K抑制剂 (Ly294002或渥曼青霉素) 或Akt抑制剂都可以对抗HMGB-1诱导的软骨肉瘤细胞转移和α5β1整合蛋白表达^[14]。

4 肿瘤坏死因子-α

肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 是炎症反应、免疫、细胞稳态和肿瘤进展的关键细胞因子。在哺乳动物细胞中整合蛋白是主要的黏附分子，它和肿瘤细胞的转移有关。αvβ3整合蛋白在肿瘤转移方面发挥着重要作用。

Hou等^[15]用人类软骨肉瘤细胞株JJ012和

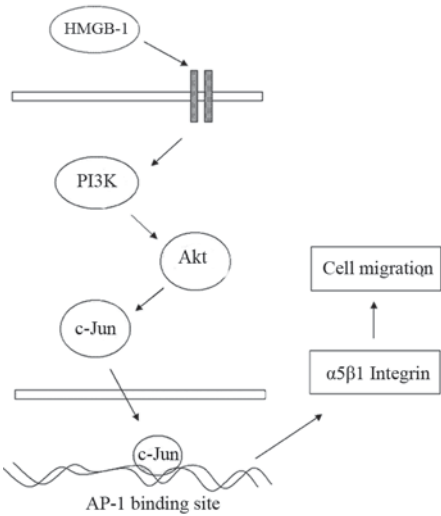


图2 HMGB-1促软骨肉瘤细胞转移α5β1整合蛋白表达机制
Figure2 Schematic presentation of the signaling pathways involved in HMGB-1-induced migration and α5β1 integrin expression of chondrosarcoma cells

SW1353研究发现，在软骨肉瘤细胞中TNF-α促进转移，其中一个重要机制就是上调αvβ3整合蛋白并激活MEK、ERK和NF-κB通路。TNF-α还能促进细胞表面αv和β3整合蛋白表达，这有利于细胞黏附和转移。Sun等^[16]报道，TNF-α促进α5β1整合蛋白表达，并通过α5β1整合蛋白的激活增加细胞间的黏附性。TNF-α的这种作用可以被特殊的抑制剂和MEK、ERK和NF-κB突变体所抑制。

5 白介素-6

白介素-6（IL-6）是多功能细胞因子，它和疾病状态、肿瘤结局密切相关。IL-6介导的信号通路参与多种肿瘤形成。

Tang等^[17]用高分化（Ⅱ级）软骨肉瘤细胞株发现，IL-6能促进软骨肉瘤细胞的转移和基质金属蛋白酶(MMP)-13表达；用蛋白印迹法和qPCR法发现软骨肉瘤患者IL-6及其mRNA表达水平明显高于正常软骨组织。另外，外源性的IL-6也能促进软骨肉瘤转移。

此外，在JJ012细胞株中发现，过量表达IL-6 siRNA能够减少70%的软骨肉瘤转移。研究还发现IL-6受体抗体能降低IL-6介导的软骨肉瘤转移率和MMP-13表达水平。这表明在IL-6介导的软骨肉瘤细胞转移和MMP-13表达中，IL-6受体发挥了促进作用。

细胞外基质降解是软骨肉瘤细胞浸润转移的一个重要步骤。在软骨肉瘤细胞中，MMPs与肿瘤的恶性程度及转移有关。在多种胶原组织结构

受到破坏的病理标本中都能检测到MMP-13表达。用siRNA抑制MMP-13蛋白表达，也强烈地抑制了IL-6介导的软骨肉瘤转移。所以，MMP-13可能是IL-6发挥作用的中介物质，它引起的细胞外基质降解为肿瘤的转移创造了条件。

6 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子（IGF）在调节细胞生长、增殖和代谢等方面发挥着重要作用。IGF包括两个配子（IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ）、两个表面受体（IGF-ⅠR和IGF-ⅡR）和六个结合蛋白（IGFBP 1~6）。IGF-Ⅰ受体属于细胞因子受体超家族^[18]，人类癌细胞表达IGF-ⅠR^[19]。

研究发现IGF-Ⅰ能够促进软骨肉瘤细胞的转移，机制之一是激活IGF-IR、NF-κB、PI3K和Akt并上调α5β1整合蛋白,见图3；同时也发现IGF-Ⅰ抗体及其siRNA能降低IGF-Ⅰ促软骨肉瘤细胞转移和整合蛋白表达的作用^[20]。

6.1 PI3K和Akt信号转导途径在IGF-Ⅰ促软骨肉瘤细胞转移中的作用

PI3K和Akt可以被多种生长因子激活，比如胰

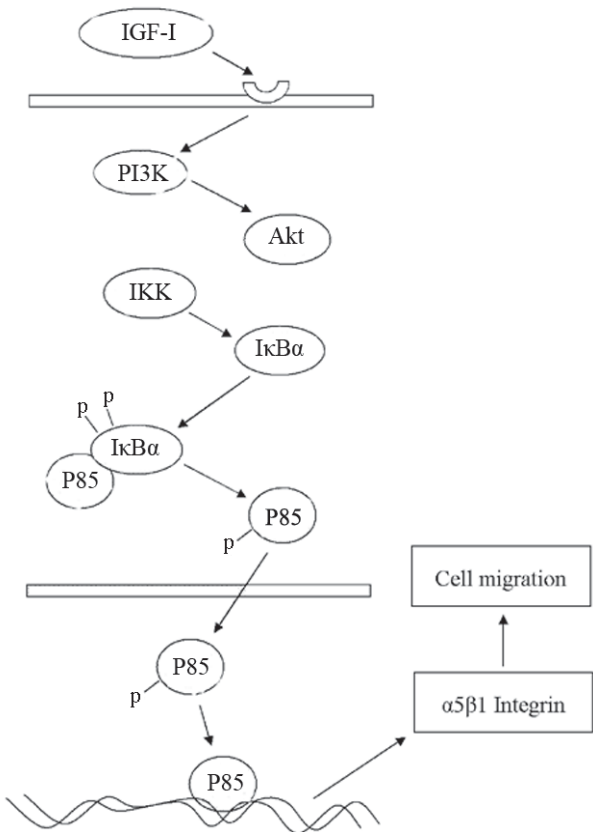


图3 IGF-Ⅰ促软骨肉瘤细胞转移和α5β1整合蛋白表达机制
Figure3 Schematic presentation of the signaling pathways involved in IGF-Ⅰ-induced migration and α5β1 integrin expression of chondrosarcoma cells

岛素样生长因子、神经生长因子和IGF- I^[21-22]。PI3K抑制剂Ly294002和渥曼青霉素能够抑制IGF-I促软骨肉瘤细胞转移和整合蛋白表达的作用；另外，用p85突变体转染软骨肉瘤细胞也能抑制IGF-I介导的软骨肉瘤转移和α5β1整合蛋白表达。Ser473通过PI3K依赖的信号转导途径引起酶的激活进而降低Akt的磷酸化。IGF- I 作用于JJ012软骨肉瘤细胞株，结果出现Akt Ser473时间依赖性的磷酸化。采用Akt抑制剂预处理的软骨肉瘤细胞能够对抗IGF- I 介导的细胞转移和整合蛋白表达，另外，Akt突变体也能降低IGF- I 介导的细胞转移和整合蛋白上调，Akt抑制剂或突变体能够抑制基础和IGF- I 介导的Akt磷酸化。这些数据表明，IGF- I /IGF- I R通过PI3K和Akt依赖的信号转导途径促进α5β1整合蛋白表达和软骨肉瘤细胞转移^[20]。

6.2 NF-κB信号转导途径在IGF- I 促软骨肉瘤细胞转移中的作用

在人类癌细胞浸润转移中NF-κB的活化是至关重要的。用PDTC（NF-κB抑制因子）或TPCK（IκB蛋白酶抑制剂）预处理细胞后都能够抑制IGF- I 促软骨肉瘤细胞转移和α5β1整合蛋白表达的作用。结果表明，NF-κB的活化在IGF- I 促软骨肉瘤细胞转移和α5β1整合蛋白表达中具有重要作用。Wu等^[20]进一步检测了IGF- I 诱导NF-κB活化的上游分子。用IGF- I 刺激JJ012细胞株出现了时间依赖性的IKKα/β磷酸化现象，这表明IKKα/β活化是IGF- I 促软骨肉瘤细胞转移中又一重要中间环节，并且用IGF- I 处理软骨肉瘤细胞还能引起时间依赖性IκBα磷酸化。为了证实NF-κB在IGF- I 处理之后活化，用κB荧光素酶转染JJ012细胞株作为NF-κB活化的指示剂，IGF处理JJ012细胞株24小时后κB荧光素酶活性增高，并且IGF- I R Ab、Ly294002、渥曼青霉素、Akt抑制剂以及p85、Akt、IKKα或IKKβ突变体和IGF-IR siRNA共转染细胞都能对抗IGF- I 诱导κB荧光素酶活化的作用^[20]。总之，在软骨肉瘤中IGF- I 促NF-κB活化的过程中激活IGF- I R/PI3K/Akt是必要的。

生长因子通过信号转导通路刺激整合蛋白表达，最终激活NF-κB的肿瘤因子。在软骨肉瘤细胞中，PI3K/Akt通路是激活NF-κB信号转导通路的主要方式，而PI3K的p110催化亚基激活需要p85亚基磷酸化^[23]，研究发现IGF- I 在软骨肉瘤细胞中恰恰能够促进p85亚基和Akt Ser473磷酸化，所以IGF- I /IGF- I R的新功能为研究软骨肉瘤转移和治疗提供了新方向。

7 环氧合酶

环氧合酶（COXs）是花生四烯酸转成前列腺素（PGs）的限速酶，COX的两个亚型分布在不同的组织具有不同的生理功能。COX-1在多种组织中稳定表达，对控制内环境稳态具有重要作用；但是COX-2的产生需要细胞外的刺激，例如生长因子和致炎因子等。其中COX-2在多种肿瘤中都过量表达^[24]，并且和预后有关。PGE受体分四个亚型（EP1-EP4），在癌细胞中表达不同的亚型，这就使PGE2有了不同的功能。

Liu等^[25]发现，α2β1整合蛋白在细胞信号转导以及调节细胞转移方面起到了关键性的作用，在肿瘤微环境中COX-2是转移活性的调节者。此外，在SW1353细胞系中，α2β1整合蛋白mAb、U73122、GF109203X、PP2、PDTC、TPCK、PLC siRNA、PKC突变体、c-Src突变体、IKKα突变体和IKKβ突变体都能抑制PGE2介导的软骨肉瘤细胞转移，其中U73122、GF109203X、PP2、PDTC和TPCK还能抑制PGE2促α2β1整合蛋白表达的作用。COX-2是介导多种生理功能的多效酶，比如抑制细胞程序性死亡、促进血管发生和增进细胞活力等。Liu等^[25]用qPCR分析发现，在软骨肉瘤组织和软骨肉瘤细胞株中COX-2的mRNA表达水平都明显高于正常软骨组织。值得注意的是，1度软骨肉瘤（不是临床公认的恶性肿瘤）COX-2表达也增高。研究表明，COX-2通过和特定的EP1-4受体相互作用发挥功能，它的表达和软骨肉瘤细胞转移相关。软骨肉瘤细胞表达EP1-4受体，但是PGE2介导的软骨肉瘤转移只和EP1受体有关；并且EP1 siRNA能够抑制PGE2介导的软骨肉瘤细胞转移。因此COX-2和EP1受体相互作用可以促进PGE2介导的人类软骨肉瘤细胞转移。

用流式细胞定量分析发现PGE2促进α2β1整合蛋白表达，这在肿瘤转移方面具有重要作用；并且PGE2也能提高α2和β1整合蛋白mRNA水平。此外，过量表达COX-2促进α2和β1整合蛋白mRNA的表达，α2β1整合蛋白是软骨肉瘤细胞转移的关键性分子^[26]，因此，COX-2及其下游的α2β1整合蛋白将会成为未来治疗软骨肉瘤转移的新靶点。

8 结语

总之，染色体丢失、CCN6、WISP-1、HMGB-1、TNF-α、IL-6、IGF、COXs可以促进软骨肉瘤的发生、发展和转移，这些研究有助于对软骨肉瘤的治疗提供理论依据。虽然在软骨肉瘤

分子发病机制研究方面已取得了很多进展，但还不能明显改善软骨肉瘤的临床治疗效果，需要进一步探索软骨肉瘤的发病机制，为临床诊治提供帮助。

参考文献:

[1] Koch BB, Karnell LH, Hoffman HT, *et al.* National Cancer database report on chondrosarcoma of the head and neck[J]. Head Neck, 2000, 22(4):408-25.

[2] Sammartino G, Marenzi G, Howard CM, *et al.* Chondrosarcoma of the jaw: a closer look at its management[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2008, 66(11):2349-55.

[3] Yuan J, Dutton CM, Scully SP. RNAi mediated MMP-1 silencing inhibits human chondrosarcoma invasion[J]. J Orthop Res,2005,23(6):1467-74.

[4] Schrage YM, Lam S, Jochemsen SG, *et al.* Cenral chondrosarcoma progression is associated with pRb pathway alterations: CDK4 downregulation and p16 overexpression inhibit cell growth in vitro[J]. J Cell Mol Med,2009,13(9A):2843-52.

[5] McDermott KM, Zhang J, Holst CR, *et al.* p16(INK4a) prevents centrosome dysfunction and genomic instability in primary cells[J]. PLoS Biol,2006,4(3):e51.

[6] Silkworth WT, Nardi IK, Scholl LM, *et al.* Multipolar spindle pole coalescence is a major source of kinetochore mis-attachment and chromosome mis-segregation in cancer cells[J]. PLoS One,2009,4(8):e6564.

[7] Ganem NJ, Godinho SA, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability[J]. Nature,2009,460(7252): 278-82.

[8] Olsson L, Paulsson K, Bovée JV, *et al.* Clonal evolution through loss of chromosomes and subsequent polyploidization in chondrosarcoma[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24977.

[9] Fong YC, Lin CY, Su YC, *et al.* CCN6 enhances ICAM-1 expression and cell motility in human chondrosarcoma cells[J]. J Cell Physiol,2012,227(1):223-32.

[10] Tan TW, Lai CH, Huang CY, *et al.* CTGF enhances migration and MMP-13 up-regulation via alphavbeta3 integrin, FAK, ERK, and NF-kappaB-dependent pathway in human chondrosarcoma cells[J]. J Cell Biochem,2009,107(2):345-56.

[11] Qin HM, Han HF, Sha GZ, *et al.* Relationship between Caspase-3 and PTHrp, Sex9 genes respectively in chondrosarcoma cell line[J]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi,2008,15(22):1717-20. [秦宏敏, 韩会峰, 沙广钊, 等. 软骨肉瘤细胞Caspase-3表达及其与相关基因相互作用的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008,15(22):1717-20.]

[12] Holbourn KP, Acharya KR, Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships[J]. Trends Biochem Sci,2008,33(10):461-73.

[13] Hou CH, Chiang YC, Fong YC, *et al.* WISP-1 increases MMP-2 expression and cell motility in human chondrosarcoma cells[J]. Biochem Pharmacol,2011,81(11):1286-95.

[14] Tang CH, Keng YT, Liu JF. HMGB-1 induces cell motility and $\alpha 5 \beta 1$ integrin expression in human chondrosarcoma cells[J]. Cancer Lett,2012,322(1):98-106.

[15] Hou CH, Yang RS, Hou SM, *et al.* TNF- α increases $\alpha v \beta 3$ integrin expression and migration in human chondrosarcoma cells[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(3): 792-9.

[16] Sun WY, Pitson SM, Bonder CS. Tumor necrosis factor-induced neutrophil adhesion occurs via sphingosine kinase-1-dependent activation of endothelial $\{\alpha\}5\{\beta\}1$ integrin[J]. Am J Pathol, 2010,177(1):436-46.

[17] Tang CH, Chen CF, Chen WM, *et al.* IL-6 increases MMP-13 expression and motility in human chondrosarcoma cells[J]. J Biol Chem,2011,286(13):11056-66.

[18] Bruchim I, Attias Z, Werner H. Targeting the IGF1 axis in cancer proliferation[J]. Expert Opin Ther Targets,2009,13(10):1179-92.

[19] Gualberto A, Karp DD. Development of the monoclonal antibody figitumumab, targeting the insulin-like growth factor-1 receptor, for the treatment of patients with non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer,2009,10(4):273-80.

[20] Wu CM, Li TM, Hsu SF, *et al.* IGF-I Enhances $\alpha 5 \beta 1$ integrin expression and cell motility in human chondrosarcoma cells[J]. J Cell Physiol,2011,226(12):3270-7.

[21] Bibollet-Bahena O, Almazan G. IGF-1-stimulated protein synthesis in oligodendrocyte progenitors requires PI3K/mTOR/Akt and MEK/ERK pathways[J]. J Neurochem,2009,109(5):1440-51.

[22] Huang CY, Fong YC, Lee CY, *et al.* CCL5 increases lung cancer migration via PI3K, Akt and NF-kappaB pathways[J]. Biochem Pharmacol,2009,77(5):794-803.

[23] Qureshi HY, Ahmad R, Sylvester J, *et al.* Requirement of phosphatidylinositol3-kinase/Akt signaling pathway for regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene expression by TGF-beta in human chondrocytes[J]. Cell Signal, 2007, 19(8):1643-51.

[24] Luo WR, Chen XY. Research advance of the relationship between cyclooxygenase-2 and tumor[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2006, 33(1):62-4. [罗伟仁, 陈小毅. 环氧化酶-2与肿瘤的关系[J]. 肿瘤防治研究,2006,33(1):62-4.]

[25] Liu JF, Fong YC, Chang CS, *et al.* Cyclooxygenase-2 enhances $\alpha\text{H}2\beta\text{H}1$ integrin expression and cell migration via EP1 dependent signaling pathway in human chondrosarcoma cells[J]. Mol Cancer,2010,9:43.

[26] Chiu YC, Shieh DC, Tong KM, *et al.* Involvement of AdipoR receptor in adiponectin-induced motility and $\alpha\text{H}2\beta\text{H}1$ integrin upregulation in human chondrosarcoma cells[J]. Carcinogenesis 2009,30(10):1651-9.

[编辑:安 凤;校对:周永红]