

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.010

· 综述 ·

聚焦软骨肉瘤：靶向代谢干预的策略研究

Focusing on chondrosarcoma: strategies for targeted metabolic intervention

周子桓 综述;魏海峰 审阅(海军军医大学第二附属医院,上海 200003)

[摘要] 软骨肉瘤是第二常见的原发性骨恶性肿瘤,因对放疗和化疗不敏感,患者整体预后较差。靶向代谢治疗作为新型手段用于软骨肉瘤治疗,展现出广阔应用前景。本文全面综述软骨肉瘤的代谢特性和靶向治疗的最新研究进展。研究揭示, GLUT1介导的糖摄取增强与LDHA驱动的乳酸堆积,协同促进软骨肉瘤细胞发生免疫逃逸;脂质代谢异常涉及Hedgehog通路与胆固醇合成的双向调控, IDH突变导致SCAP/SREBP轴异常激活引发胆固醇过载;氨基酸代谢方面,依靠谷氨酰胺分解与支链氨基酸代谢网络来维持生物合成;线粒体TOMM20过表达和SIRT1-HIF-2 α 轴激活,可增强氧化磷酸化并抑制凋亡。针对上述特征,联合靶向EGFR与糖酵解、调控miR-125b/ErbB2通路、抑制胆固醇合成及诱导线粒体-内质网协同凋亡等策略,已展现出应用潜力。然而,代谢异质性引发的治疗抵抗、缺乏特异性标志物及临床转化证据不足,仍是该领域面临的重大挑战。未来,需借助多组学指导的个体化治疗及新型多靶点药物研发实现突破。

[关键词] 软骨肉瘤;代谢重编程;靶向治疗;综合治疗策略

[中图分类号] R738.1;R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0525-06

软骨肉瘤是第二常见的原发性恶性骨肿瘤,约占所有骨肿瘤的25%^[1]。其能产生软骨基质和组织,对放化疗不敏感、预后差。手术切除是主要治疗方法,但部分病例因肿瘤位置复杂或侵袭性强难以完全切除^[2]。对无法手术或仅能部分切除的软骨肉瘤,化疗是替代选择,但化疗药物的疗效仍不确切,且大多软骨肉瘤对传统化疗药物反应不佳^[3]。因此,开发新的治疗策略至关重要。软骨肉瘤有独特的葡萄糖、脂质、氨基酸和线粒体代谢特征,干扰这些代谢途径可有效抑制肿瘤生长和存活,为开发更有效的治疗方法提供新思路 and 依据。

1 软骨肉瘤的代谢特性

软骨肉瘤的代谢重编程涉及葡萄糖、脂质、氨基酸及线粒体代谢的关键机制。通过Warburg效应增强糖酵解、Hedgehog通路调控胆固醇合成、谷氨酰胺-支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAA)代谢网络协同供能,以及线粒体膜转运酶20(translocase of the outer mitochondrial membrane complex subunit 20, TOMM20)与SIRT1-HIF-2 α 轴介导的线粒体功能重塑,肿瘤细胞实现能量快速获取与生存优势。进一步了解软骨肉瘤的代谢特性将为软骨肉瘤的靶向治疗提供新的思路。

1.1 葡萄糖代谢重编程

1.1.1 糖酵解途径的激活

软骨肉瘤细胞表现出典型的Warburg效应,即在有氧条件下仍优先通过糖酵解途径代谢葡萄糖以快速生成ATP,以满足细胞快速增殖的需求。细胞糖酵解途

径的激活是其适应缺氧和低营养条件的一种关键机制,特别是在缺氧条件下,软骨肉瘤细胞更倾向于依赖糖酵解而非线粒体氧化磷酸化来产生能量^[1-2]。糖酵解途径中的关键酶如己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(6-phosphofructokinase1, PFK)和丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)在软骨肉瘤细胞中表达上调,促进了葡萄糖的快速代谢。与传统的有氧呼吸相比,糖酵解虽然每单位葡萄糖产生的ATP较少,但它能够更快地生成ATP,并且在缺氧环境下仍能持续进行,这使得软骨肉瘤能够在不利环境中维持其能量需求^[2-3]。糖酵解过程中的副产物乳酸大量积累导致肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)酸化。酸性TME在肿瘤进展中扮演着关键角色,其通过抑制免疫细胞的活性和功能,削弱机体对肿瘤的免疫监视,促进肿瘤细胞免疫逃逸;同时,还能增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力,促进肿瘤恶化^[4-5]。

1.1.2 葡萄糖转运增强

软骨肉瘤细胞上调了一系列与葡萄糖摄取及代谢相关的基因和蛋白的表达,确保充足的葡萄糖供应及高效的代谢转换,来满足高水平的糖酵解需求。葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)作为主要的葡萄糖转运蛋白之一,承担着将葡萄糖由细胞外环境转运至细胞内的重要职责。GLUT1的高表达增强了细胞对葡萄糖的摄取能力,为软骨肉瘤

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82472647)

[作者简介] 周子桓(1997—),男,硕士生,主要从事脊柱肿瘤外科临床与基础研究

[通信作者] 魏海峰(扫码获取作者联系方式)



细胞快速增殖所伴随的高能量需求提供了有力支持^[6]。

1.2 脂质代谢异常

脂质不仅是细胞膜的重要组成部分,还在信号传导和免疫调节中扮演着关键角色。肿瘤细胞通过增加脂质的合成、摄取和储存来满足其快速增殖的需求^[7]。这些脂质不仅用于构建细胞膜,还作为信号分子参与细胞间的通讯,影响TME中的免疫细胞功能^[8]。因此,脂质代谢在软骨肉瘤的发展进程中发挥重要作用。

1.2.1 Hedgehog 信号通路 与胆固醇生物合成

在软骨肉瘤中,Hedgehog 信号通路 与胆固醇生物合成存在双向调控关系。Hedgehog 信号通路上调胆固醇生物合成相关基因的表达,促进胆固醇的生成;而内源性胆固醇水平升高会抑制Hedgehog 信号通路的激活,形成一种自我调节机制,以维持细胞内的稳态^[9-10]。Hedgehog 信号通路 与胆固醇生物合成的双向调控机制在软骨肉瘤的发生、发展过程中至关重要,该机制的失衡可能导致软骨肉瘤细胞的代谢异常和生物学行为改变,细胞过度增殖、侵袭能力增强,从而推动肿瘤的恶性进展。

1.2.2 SCAP 蛋白介导的异常胆固醇合成

胆固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白(sterol regulatory element binding proteins cleavage-activating protein, SCAP)在细胞内胆固醇稳态调控中起着核心作用。在正常生理条件下,SCAP 宛如一个“精密传感器”,敏锐捕捉细胞内胆固醇水平的变化。一旦胆固醇水平降低,SCAP 便引导固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP)从内质网转移至高尔基体。到达高尔基体后,SREBP 经特定蛋白酶切割而活化,活化的SREBP 随即进入细胞核,与胆固醇合成相关基因的启动子区域相互作用,启动基因转录,进而提升胆固醇的合成量,维持细胞的正常生理功能^[11-12]。

然而,在存在异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变的软骨肉瘤细胞中,SCAP 所介导的胆固醇合成通路发生了显著改变。即便细胞内胆固醇含量已处于饱和状态,SCAP 仍可能错误地持续推动SREBP 的转运和激活,致使胆固醇生物合成相关基因过度表达,引发胆固醇的过量合成。这种异常亢进的胆固醇合成过程为肿瘤细胞的快速增殖提供了丰富的物质保障,支持肿瘤细胞不断扩张、转移,在软骨肉瘤的发病机制以及病情恶化过程中发挥着关键作用。

1.3 氨基酸代谢特征

软骨肉瘤细胞的BCAA 代谢与谷氨酰胺代谢在

软骨肉瘤快速增殖和生存中均发挥重要作用,并相互协同,支持软骨肉瘤细胞的高效能量供应。

1.3.1 谷氨酰胺代谢通路

在软骨肉瘤细胞的代谢网络中,谷氨酰胺代谢受到MEK/ERK/Nrf2 信号通路的显著调控,这一调控机制在肿瘤细胞的代谢进程中发挥着关键作用^[13-15]。软骨肉瘤细胞通过MEK/ERK/Nrf2 通路上调谷氨酰胺代谢相关酶(如谷氨酰胺酶和谷氨酰胺合成酶)的表达,促进NADPH生成,维持细胞还原状态,防止氧化应激^[16]。谷氨酰胺代谢产物 α -酮戊二酸(α -Ketoglutaric acid, α -KG)可通过磷酸戊糖途径或线粒体IDH转化为NADPH,作为重要还原剂,维持抗氧化系统并支持生物合成。此外,ERK 激活促进c-Myc 和HIF-1 α 表达,调控谷氨酰胺代谢相关基因,形成正反馈环,支持肿瘤的快速增殖和存活。

1.3.2 BCAA 代谢相关通路

BCAA 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,在软骨肉瘤细胞中通过激活AMPK 并抑制mTORC1 调节能量状态和生物合成需求,与谷氨酰胺代谢共同影响细胞代谢网络。具体来说,BCAA 代谢产物作为信号分子激活AMPK,促进能量产生途径如脂肪酸氧化和糖酵解,抑制蛋白质和脂质合成,维持能量平衡。同时,BCAA 代谢通过抑制mTORC1 调控生物合成需求,减少细胞对氨基酸等营养物质的依赖,改变代谢特性。此外,AMPK 激活促进谷氨酰胺向 α -KG 转化,增加NADPH生成,支持抗氧化防御;mTORC1 抑制则减少谷氨酰胺消耗,优化代谢资源分配^[17]。

1.4 线粒体代谢改变

在软骨肉瘤中,线粒体代谢通过增强NAD⁺水平和氧化磷酸化效率,提高ATP生成和抗氧化防御,减少活性氧(Reactive oxygen species, ROS)积累,维持肿瘤细胞的快速生长。

1.4.1 TOMM20 的高表达

在软骨肉瘤的发生发展进程中,TOMM20 的高表达扮演着至关重要的角色。研究显示^[17],TOMM20 的高表达通过多种机制,有力地促进了软骨肉瘤细胞的增殖、抗凋亡能力以及化疗耐药性,同时诱导了上皮-间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT)标志物的表达,并引发了细胞的代谢重编程。TOMM20 在软骨肉瘤中的高表达显著增强了线粒体的功能,增加了糖酵解和脂肪酸氧化的比例,使得细胞的能量供应得到显著提升,与此同时,细胞对凋亡信号的敏感性显著降低,细胞内ROS 水平也随之降低,这一系列变化赋予了软骨肉瘤细胞更强的存活能力以及对化疗药物的抵抗能力,确保肿瘤细胞在不利环境下仍能维持生存与增殖^[18]。此外,TOMM20

上调了EMT相关转录因子Snail和Twist的表达,促进了细胞迁移和侵袭能力。这些研究结果充分表明,TOMM20是推动软骨肉瘤侵袭性和化疗耐药性的关键因素,这一发现为开发针对软骨肉瘤的新型治疗策略提供了极具潜力的靶点。

1.4.2 SIRT1-HIF-2 α 轴

SIRT1通过去乙酰化作用激活HIF-2 α ,调控与肿瘤进展相关的基因表达,包括血管生成、细胞存活和代谢适应^[19]。在软骨肉瘤中,SIRT1-HIF-2 α 轴通过调节线粒体内NAD⁺水平,影响肿瘤的能量代谢和生存能力。SIRT1是一种依赖NAD⁺的去乙酰化酶,其活性随细胞内NAD⁺水平升高而增强,进而激活HIF-2 α 并促进其转录活性。HIF-2 α 在缺氧条件下稳定并激活多个下游基因,如上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进血管生成,激活B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)增强细胞存活能力,调控GLUT1和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase, LDHA)等基因引发代谢重编程。此外,SIRT1-HIF-2 α 轴通过多种机制影响线粒体功能:SIRT1激活关键代谢酶IDH,提高ATP生成效率;HIF-2 α 上调糖酵解相关基因,支持快速增殖所需的高能量需求。该通路还增强了细胞抗氧化能力,减少了ROS积累,并通过调控抗凋亡蛋白增强了细胞存活,降低了化疗药物诱导的细胞死亡。

2 靶向不同代谢途径增强软骨肉瘤的治疗

2.1 葡萄糖代谢靶向治疗

2.1.1 表皮生长因子受体抑制剂

肿瘤细胞通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)上调糖酵解关键酶HK、PFK促进葡萄糖摄取和利用来满足快速增殖的能量需求。鉴于EGFR在调控肿瘤细胞葡萄糖代谢以及增殖进程中的核心地位,同时考虑到糖酵解途径对肿瘤细胞生存和发展的不可或缺性,靶向干预EGFR信号通路或直接抑制糖酵解途径成为极具前景的肿瘤治疗策略。将EGFR抑制剂与传统化疗药物顺铂联合应用,能够诱导软骨肉瘤细胞发生内在凋亡途径激活,同时阻滞细胞周期,有效抑制细胞的分裂和增殖^[6]。值得关注的是,这种联合治疗策略在应对耐药软骨肉瘤细胞时展现出显著的协同增效作用,能够克服单一药物治疗时肿瘤细胞产生的耐药屏障,为临床攻克软骨肉瘤,尤其是解决长期困扰的耐药难题提供了崭新的治疗思路与方案。

2.1.2 多柔比星与糖酵解抑制剂联合使用

在临床患者样本和体外培养的软骨肉瘤细胞中,使用多柔比星治疗后,糖酵解中关键酶LDHA表

达增多,葡萄糖代谢过程加快,出现耐药细胞。通过siRNA敲低LDHA可显著增强软骨肉瘤细胞对多柔比星的敏感性,降低细胞活力,说明LDHA在克服耐药性方面的重要作用。体外细胞实验和动物实验证明,将多柔比星与糖酵解抑制剂联合使用能够产生协同效应,增强对软骨肉瘤细胞的治疗效果,有效克服多柔比星耐药问题^[20]。

2.1.3 miR-125b模拟物

小RNA-125b(microRNA-125b, miR-125b)在软骨肉瘤中的表达下调,其通过直接靶向ErbB2调节的葡萄糖代谢,增强了软骨肉瘤对多柔比星的敏感性^[21]。因此,引入miR-125b模拟物可能为软骨肉瘤提供一种新的治疗选择。

2.2 脂质代谢靶向治疗

辛伐他汀是一种广泛使用的他汀类降脂药物,通过阻断胆固醇合成来降低胆固醇水平。在HCS-2/8人软骨肉瘤细胞中,使用辛伐他汀预处理能够减轻IL-1 β 和抑瘤素M引起的CD44碎片化,降低CD44在脂筏中的分布,减少ADAM10的活性,并减弱CD44与ADAM10之间的相互作用^[22]。这表明他汀类药物可能通过干预胆固醇代谢来发挥对软骨细胞的积极作用。进一步研究表明,胆固醇和法尼基焦磷酸的添加能够逆转辛伐他汀的保护效果,暗示了他汀类药物的作用机制与其对胆固醇代谢的调控密切相关^[22]。

2.3 氨基酸代谢靶向治疗

2.3.1 靶向谷氨酰胺代谢调控

在软骨肉瘤中,谷氨酰胺代谢的激活与化疗耐药性密切相关。顺铂耐药的软骨肉瘤细胞中谷氨酰胺代谢高度激活,通过抑制谷氨酰胺的摄取和代谢,可以有效逆转化疗耐药性,改善治疗效果。表皮生长因子样分子双调蛋白(amphiregulin, AREG)通过上调SLC1A5和GLS的表达促进NADPH的产生和抑制ROS积累来增强谷氨酰胺代谢并支持人软骨肉瘤的顺铂耐药性^[16]。因此,通过抑制AREG减少谷氨酰胺代谢成为抑制软骨肉瘤顺铂耐药性的重要靶点。

2.3.2 靶向BCAA代谢调控

应用亮氨酸的结构类似物N-乙酰亮氨酸酰胺(N-acetyl-L-leucine, NALA)来破坏软骨肉瘤亮氨酸摄取,抑制BCAA代谢,可以激活AMPK,抑制mTORC1,这不仅降低了细胞的生物合成需求,还减少了能量供应,从而削弱了肿瘤细胞的增殖和存活能力,对治疗骨肉瘤和软骨肉瘤具有潜在价值^[23]。

2.4 靶向线粒体代谢治疗

2.4.1 靶向线粒体功能抑制

褪黑激素能够降低细胞内和线粒体中的钙离子水平,减少氧化剂的产生,并调节线粒体功能和细胞

周期的进展,从而有效抑制软骨肉瘤细胞的增殖和迁移^[24]。另外,锌可以通过调节能量代谢和支持细胞生长来对抗软骨肉瘤。锌对单钠碘乙酸酯诱导的软骨细胞损伤具有保护作用,其机制包括降低ATP水平,影响糖酵解相关蛋白及线粒体复合体的表达,以及抑制自噬相关蛋白的表达^[25]。因此,靶向软骨肉瘤中的锌成为治疗软骨肉瘤的潜在靶点。

2.4.2 靶向线粒体凋亡诱导

靶向线粒体凋亡是一种新兴的癌症治疗方法,通过影响Bcl-2家族蛋白、caspase家族蛋白激活以及细胞色素c释放等通路调控细胞凋亡。多种天然产物和合成化合物可通过相似机制诱导线粒体依赖性的细胞凋亡。例如, α -倒捻子素^[26]、吡咯喹啉醌^[27]、黄芩素^[28]、苯并咪唑衍生物BL-038^[29]和ACDB^[30]以及尼可刹米^[31],均能通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2,上调促凋亡蛋白BAX,并激活caspase家族成员如caspase-3、caspase-8和caspase-9,导致线粒体膜电位下降,将细胞色素c从线粒体释放到细胞质中,最终抑制软骨肉瘤细胞增殖。此外,某些化合物如 α -倒捻子素^[26]和BL-038^[29]还可以增加ROS水平,进一步促进肿瘤细胞凋亡;而黄芩素则额外具有抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的作用,这一通路多种类型的癌症相关联^[28]。

2.4.3 靶向线粒体与内质网协同

靶向线粒体与内质网的协同作用旨在通过同时影响这两个细胞器的功能来增强细胞凋亡的效果。这种方法不仅提高了对肿瘤细胞的选择性杀伤能力,还减少了对正常细胞的影响。木霉菌素^[32]、玉兰中提取的和厚朴酚^[33]、新型苯并咪唑衍生物MPTB^[34]和间苯三酚衍生物BFPP^[35]等均能通过破坏线粒体功能并触发内质网应激反应诱导软骨肉瘤细胞凋亡,展现了良好的抗肿瘤效果。其中,和厚朴酚、MPTB^[34]在不影响健康软骨细胞的情况下,显著促进了软骨肉瘤细胞的凋亡^[33-34];BFPP动物实验显示BFPP治疗21 d后,肿瘤体积减少了约50%^[35]。随着更多相关研究的深入,基于这种协同原理设计的新药可能为患者带来更安全有效的治疗选择。

3 存在问题与对策

3.1 存在的问题

在软骨肉瘤治疗领域,靶向代谢治疗为患者带来了新希望,但其发展之路布满荆棘,诸多问题亟待解决,相应策略也在探索之中。

3.1.1 肿瘤异质性

肿瘤异质性是靶向代谢治疗面临的首要难题^[36-37]。不同患者体内的软骨肉瘤细胞,乃至同一肿

瘤内部各类细胞,代谢模式差异显著。这就使得针对单一代谢途径的靶向药物,只能对部分癌细胞起效,残余肿瘤细胞极易引发复发,让治疗功亏一篑。

3.1.2 肿瘤耐药性

长时间使用靶向代谢药物,肿瘤细胞会“见招拆招”,改变自身代谢路径,启用备用代谢通路或减少药物摄取,导致药物疗效大打折扣^[38]。而且,尽管靶向治疗力求精准打击肿瘤代谢靶点,仍难免殃及正常细胞,引发脱靶效应,干扰机体正常代谢,限制用药剂量与疗效。

3.1.3 细胞代谢复杂

细胞代谢是复杂交织的网络,各代谢途径、信号通路相互影响。单一靶向代谢手段难以彻底阻断肿瘤细胞的快速增殖,癌细胞常能借助其他通路存活。此外,当前还缺少精准预判患者治疗反应、实时监测肿瘤代谢变化的有效生物标志物,医生难以制定最优方案、把控治疗进程。

3.1.4 缺乏临床实验

尽管针对软骨肉瘤代谢的靶向研究日益增多,但目前这些研究大多仍停留在实验室阶段,尚未有药物在临床试验中展现出显著的疗效。因此,迫切需要进一步探索和开发具有临床应用价值的靶向软骨肉瘤代谢的药物,以期为患者带来更有效的治疗选择。

3.2 应对策略

攻克这些难题需要一系列策略。个体化治疗是关键方向,借助代谢组学、基因组学等全方位剖析软骨肉瘤细胞,精准选择适配药物或组合。联合治疗也备受瞩目^[39],将靶向代谢与传统手术、放疗或不同靶向药物联用,多管齐下,提升杀伤效果,降低耐药风险。在药物研发层面,持续优化创新,提升药物特异性、亲和力,探索多靶点药物^[40-41]。深入探究代谢通路调控细节,为治疗挖掘更多潜在靶点。同时,全力研发生物标志物,借其指导用药、评估疗效,让靶向代谢治疗在软骨肉瘤治疗中精准发力,为患者点亮康复之光。

[参考文献]

- [1] SHI Q Z, SHEN Q C, LIU Y F, *et al.* Increased glucose metabolism in TAMs fuels O-GlcNAcylation of lysosomal Cathepsin B to promote cancer metastasis and chemoresistance[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1207-1222. DOI:10.1016/j.ccell.2022.08.012.
- [2] DEPEAUX K, DELGOFFE G M. Metabolic barriers to cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(12): 785-797. DOI: 10.1038/s41577-021-00541-y.
- [3] SEKI T, YANG Y L, SUN X T, *et al.* Brown-fat-mediated tumour

- suppression by cold-altered global metabolism[J]. *Nature*, 2022, 608(7922): 421-428. DOI:10.1038/s41586-022-05030-3.
- [4] MA J W, TANG L, TAN Y Y, *et al.* Lithium carbonate revitalizes tumor-reactive CD8⁺ T cells by shunting lactic acid into mitochondria[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(3): 552-561. DOI:10.1038/s41590-023-01738-0.
- [5] ZONG Z, XIE F, WANG S, *et al.* Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis[J]. *Cell*, 2024, 187(10): 2375-2392. DOI:10.1016/j.cell.2024.04.002.
- [6] SONG Y D, ZHANG K F, LIU D, *et al.* Inhibition of EGFR-induced glucose metabolism sensitizes chondrosarcoma cells to cisplatin[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 7017-7024. DOI: 10.1007/s13277-014-1902-4.
- [7] YIN X P, XU R Y, SONG J L, *et al.* Lipid metabolism in pancreatic cancer: emerging roles and potential targets[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(12): 1234-1256. DOI:10.1002/cac2.12360.
- [8] MINAMI J K, MORROW D, BAYLEY N A, *et al.* CDKN2A deletion remodels lipid metabolism to prime glioblastoma for ferroptosis[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(6): 1048-1060. DOI:10.1016/j.ccell.2023.05.001.
- [9] TSUSHIMA H, TANG Y J, PUVIINDRAN V, *et al.* Intracellular biosynthesis of lipids and cholesterol by Scap and Insig in mesenchymal cells regulates long bone growth and chondrocyte homeostasis[J/OL]. *Development*, 2018, 145(13): dev162396[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29899135/>. DOI: 10.1242/dev.162396.
- [10] ZHANG Y X, BEACHY P A. Cellular and molecular mechanisms of hedgehog signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24: 668-687. DOI:10.1038/s41580-023-00591-1.
- [11] KOBER D L, RADHAKRISHNAN A, GOLDSTEIN J L, *et al.* Scap structures highlight key role for rotation of intertwined luminal loops in cholesterol sensing[J]. *Cell*, 2021, 184(14): 3689-3701. DOI:10.1016/j.cell.2021.05.019.
- [12] LIU F B, MA M, GAO A, *et al.* PKM2-TMEM33 axis regulates lipid homeostasis in cancer cells by controlling SCAP stability[J/OL]. *EMBO J*, 2021, 40(22): e108065[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487377/>. DOI:10.15252/embj.2021108065.
- [13] ENCARNACIÓN-ROSADO J, SOHN A S W, BIANCUR D E, *et al.* Targeting pancreatic cancer metabolic dependencies through glutamine antagonism[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(1): 85-99. DOI:10.1038/s43018-023-00647-3.
- [14] ZHANG H Y, PUVIINDRAN V, NADESAN P, *et al.* Distinct roles of glutamine metabolism in benign and malignant cartilage tumors with IDH mutations[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(5): 983-996. DOI:10.1002/jbmr.4532.
- [15] SALAMANCA-CARDONA L, SHAH H, POOT A J, *et al.* *In vivo* imaging of glutamine metabolism to the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in IDH1/2 mutant tumors[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 830-841. DOI:10.1016/j.cmet.2017.10.001.
- [16] WU Y Y, LAW Y Y, HUANG Y W, *et al.* Glutamine metabolism controls amphiregulin-facilitated chemoresistance to cisplatin in human chondrosarcoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(16): 5174-5186. DOI:10.7150/ijbs.86116.
- [17] ROCHE M E, LIN Z, WHITAKER-MENEZES D, *et al.* Translocase of the outer mitochondrial membrane complex subunit 20 (TOMM20) facilitates cancer aggressiveness and therapeutic resistance in chondrosarcoma[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165962[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920118/>. DOI:10.1016/j.bbadis.2020.165962.
- [18] YIN L L, YE Y B, ZOU L, *et al.* AR antagonists develop drug resistance through TOMM20 autophagic degradation-promoted transformation to neuroendocrine prostate cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 204[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37563661/>. DOI:10.1186/s13046-023-02776-0.
- [19] SUH J, KIM H, MIN J Y, *et al.* Decoupling NAD⁺ metabolic dependency in chondrosarcoma by targeting the SIRT1-HIF-2 α axis[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(1): 101342[2024-12-22]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101342>. DOI:10.1016/j.xcrm.2023.101342.
- [20] HUA G J, LIU Y P, LI X Y, *et al.* Targeting glucose metabolism in chondrosarcoma cells enhances the sensitivity to doxorubicin through the inhibition of lactate dehydrogenase-A[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2727-2734. DOI:10.3892/or.2014.3156.
- [21] TANG X Y, ZHENG W, DING M, *et al.* miR-125b acts as a tumor suppressor in chondrosarcoma cells by the sensitization to doxorubicin through direct targeting the ErbB2-regulated glucose metabolism[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 571-583. DOI: 10.2147/DDDT.S90530.
- [22] TERABE K, TAKAHASHI N, TAKEMOTO T, *et al.* Simvastatin inhibits CD44 fragmentation in chondrocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 604: 1-10. DOI:10.1016/j.abb.2016.05.019.
- [23] MARTIN S B, REICHE W S, FIFELSKI N A, *et al.* Leucine and branched-chain amino acid metabolism contribute to the growth of bone sarcomas by regulating AMPK and mTORC1 signaling[J]. *Biochem J*, 2020, 477(9): 1579-1599. DOI:10.1042/BCJ20190754.
- [24] SÁNCHEZ-SÁNCHEZ A M, TUROS-CABAL M, PUENTE-MONCADA N, *et al.* Calcium acts as a central player in melatonin antitumor activity in sarcoma cells[J]. *Cell Oncol*, 2022, 45(3): 415-428. DOI:10.1007/s13402-022-00674-9.
- [25] HUANG L W, HUANG T C, HU Y C, *et al.* Zinc protects chondrocytes from monosodium iodoacetate-induced damage by enhancing ATP and mitophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(1): 50-56. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.10.066.
- [26] KRAJARNG A, NAKAMURA Y, SUKSAMRARN S, *et al.* α -Mangostin induces apoptosis in human chondrosarcoma cells through downregulation of ERK/JNK and Akt signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(10): 5746-5754. DOI:10.1021/jf200620n.
- [27] WU R H, PAN J, SHEN M D, *et al.* Apoptotic effect of pyrroloquinoline quinone on chondrosarcoma cells through activation of the mitochondrial caspase-dependent and caspase-independent pathways [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1614-1620. DOI:10.3892/or.2018.6569.
- [28] ZHU M Y, YING J W, LIN C W, *et al.* Baicalin induces apoptotic death of human chondrosarcoma cells through mitochondrial dysfunction and downregulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Planta Med*, 2019, 85(5): 360-369. DOI:10.1055/a-0791-1049.
- [29] LIU J F, CHEN C Y, CHEN H T, *et al.* BL-038, a benzofuran derivative, induces cell apoptosis in human chondrosarcoma cells through reactive oxygen species/mitochondrial dysfunction and the caspases dependent pathway[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1491[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27618007/>. DOI:

- 10.3390/ijms17091491.
- [30] SU C M, CHEN C Y, LU T T, *et al.* A novel benzofuran derivative, ACDB, induces apoptosis of human chondrosarcoma cells through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83530-83543. DOI: 10.18632/oncotarget.13171.
- [31] YU Q S, XIN H R, QIU R L, *et al.* Niclosamide: drug repurposing for human chondrosarcoma treatment *via* the caspase-dependent mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3688-3701.
- [32] SU C M, WANG S W, LEE T H, *et al.* Trichodermin induces cell apoptosis through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in human chondrosarcoma cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(2): 335-344. DOI:10.1016/j.taap.2013.06.010.
- [33] CHEN Y J, WU C L, LIU J F, *et al.* Honokiol induces cell apoptosis in human chondrosarcoma cells through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress[J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(1): 20-30. DOI:10.1016/j.canlet.2009.08.032.
- [34] LI T M, LIN T Y, HSU S F, *et al.* The novel benzimidazole derivative, MPTB, induces cell apoptosis in human chondrosarcoma cells[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(10): 791-803. DOI:10.1002/mc.20749.
- [35] LIU J F, YANG W H, FONG Y C, *et al.* BFPP, a phloroglucinol derivative, induces cell apoptosis in human chondrosarcoma cells through endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(10): 1410-1417. DOI:10.1016/j.bcp.2010.01.002.
- [36] CHOI W H, JOO M W, PARK H S. Histologic heterogeneity of chondrosarcoma reflected on bone SPECT/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(3): 255-257. DOI:10.1097/RLU.0000000000005040.
- [37] INGANGI V, DE CHIARA A, FERRARA G, *et al.* Emerging treatments targeting the tumor microenvironment for advanced chondrosarcoma[J/OL]. *Cells*, 2024, 13(11): 977[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38891109/>. DOI: 10.3390/cells13110977.
- [38] MD C Y, MD B L, MD S D, *et al.* Efficacy and safety of fruquintinib-based treatment in patients with refractory bone and soft tissue sarcoma after developing resistance to several TKIs: a multicenter retrospective study[J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(10): 2380-2390. DOI:10.1111/os.14163.
- [39] COHEN-NOWAK A J, DRESSLER D B, ROCK A, *et al.* Role of immunotherapy in chondrosarcoma: a case report and review of the literature[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231199877 [2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745839/>. DOI: 10.1177/17588359231199877.
- [40] GALLEGO B, MURILLO D, REY V, *et al.* Addressing doxorubicin resistance in bone sarcomas using novel drug-resistant models[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6425[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35742867/>. DOI:10.3390/ijms23126425.
- [41] AMIRYAGHOUBI N, FATHI M, BARAR J, *et al.* Advanced nanoscale drug delivery systems for bone cancer therapy[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6): 166739[2024-12-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146918/>. DOI:10.1016/j.bbadis.2023.166739.

[收稿日期] 2025-01-18

[修回日期] 2025-03-18

[本文编辑] 黄静怡