doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.09.016

· 综 述 ·

脊索瘤信号通路与分子靶向治疗

蒋依娜综述，王鸿雁审校

Chordoma Signaling Pathways and Molecular Targeted Therapy

JIANG Yi'na, WANG Hongyan

Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Chordoma is a rare primary bone malignancy, accounting for 1%-4% of all bone primary malignant tumors, which is believed to arise from the remnants of notochord tissues. These tumors typically occur in the axial skeleton, most commonly in the sacrum, skull base and spine. Because of the special location, complete surgical resection and delivery of definitive radiation are not feasible, while conventional chemotherapeutic agents are also not effective. These tumors tend to be locally invasive with a high rate of recurrence. Recent studies have begun to characterize the molecular biology of chordoma. Receptor tyrosine kinase, Akt/mTOR, Ras/MEK/ERK, STAT3 and NF-κB signaling pathways in chordoma have been found. Several molecular targeted drugs for potential clinical therapies have been determined. This article will describe some main signaling pathways in chordoma and the progress of relevant molecular targeted therapy.

Key words: Chordoma; Akt/mTOR; Ras/MEK/ERK; STAT3; NF-κB; Targeted therapy

摘 要：脊索瘤是一种少见的骨组织恶性肿瘤，来源于残留胚胎脊索组织，占骨原发恶性肿瘤的1%~4%。主要发生于颅底、脊柱及骶尾部的中轴骨组织。肿瘤发生部位特殊，故手术完整切除困难，而传统放疗及化疗的效果亦欠佳，因此脊索瘤常常侵犯周围组织，并多次复发。近年来关于脊索瘤的分子生物学方面研究日益深入，受体酪氨酸激酶及其下游信号通路Akt/mTOR、Ras/MEK/ERK，以及其他信号通路，如STAT3、NF-κB等在脊索瘤中相继被发现，相关分子靶向药物的研究也进入Ⅰ期和Ⅱ期临床试验阶段。本文就目前研究较多的几条脊索瘤信号通路及分子靶向治疗进展作一综述。

关键词：脊索瘤；Akt/mTOR；Ras/MEK/ERK；STAT3；NF-κB；靶向治疗

中图分类号：R738.1　　**文献标识码：**A

0 引言

脊索瘤是少见的原发恶性骨肿瘤，来源于残留胚胎脊索组织，占骨原发恶性肿瘤的1%~4%。主要发生于颅底、脊柱及骶尾部的中轴骨[1]。常临近或侵犯神经，手术完整切除困难。传统放射治疗收效甚微，特别是颅底发生者，治疗剂量常会导致脊髓和脑组织损伤，脊索瘤对化疗亦不敏感[2]。5年生存率为67.6%，10年生存率仅为39.9%[3]。随着受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）家族成员、表皮生长因子受体（EGFR）、血小板生长因子受体（PDGFR）、肝细胞生长因子受体（c-MET）在脊索瘤的高表达相继报道[4]，脊索瘤中RTK和mTOR通路的研究日益展开，相关分子靶向治疗药物也进入Ⅰ期和Ⅱ期临床试验阶段。本文将综述目前研究较多的脊索瘤上游RTK信号通路、下游的Akt/mTOR、Ras/MEK/ERK、JAK/STAT3等通路及相关分子靶向治疗进展。

1 上游信号通路—受体酪氨酸激酶（RTK）信号通路

RTK是目前肿瘤靶向治疗方面研究较多的蛋白家族，其结构包括：细胞外配体绑定区、穿膜区以及胞内区。除胰岛素受体家族外，所有的RTK都以单体形式存在于细胞膜，与相应配体结合形成同源或异源二聚体而被激活[5]，活化的RTK招募下游配体蛋白，激活多条对应的信号通路。脊索瘤表达多种RTK，包括PDGFR-α、PDGFR-β、EGFR、c-MET[6]及HER2[7]等。

PDGFR包含两种结构相似的亚型，PDGFR-α和PDGFR-β，通过刺激血管生成，在细胞的生长、分化和增殖方面起重要作用。在一项关于52例脊柱脊索瘤的报道中，PDGFR-α高表达的患者10年生存率较差[4]。相比正常组织或其他软组织肿瘤，如滑

收稿日期：2014-08-19；**修回日期：**2014-10-08

作者单位：710061 西安，西安交通大学第一附属医院病理科

作者简介：蒋依娜（1979-），女，硕士，主治医师，主要从事肿瘤分子病理相关研究

膜肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤等，PDGFR在脊索瘤显著高表达[8]。

EGFR是另一个与脊索瘤相关的重要RTK成员，该家族还包括HER1、HER2、HER3和HER4。Shalaby等[9]用免疫组织化学方法检测173例脊索瘤石蜡包埋样本，其中69%表达EGFR，并且EGFR抑制剂AG1478在体外细胞培养的脊索瘤U-CH1细胞系中，能够明显减少EGFR的磷酸化。来自波兰的21例脊索瘤研究发现，81%的样本EGFR呈高表达，且27%检测到EGFR基因扩增[10]。

c-MET的过表达被认为与许多肿瘤的侵袭性增强和预后差相关。Ostroumov等[11]基于对骶骨脊索瘤CCL3细胞系的研究证明，c-MET过表达是脊索瘤生长和转移的主要因素。Walter等[12]使用显色原位杂交（chromogenic in situ hybridization, CISH）方法证明了c-MET蛋白的表达和人类7号染色体的非整倍体结构明显相关，而7号染色体的获得是目前报道的脊索瘤最常见的染色体异常，这些结果提示c-MET也许在脊索瘤的发生过程中扮演了重要角色。

2　下游信号通路

2.1　依赖Akt的经典mTOR信号通路

经典mTOR信号通路中Akt是核心成分之一，它是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，也称为蛋白激酶B（PKB）。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）是PI3K相关激酶（PIKK）家族成员，mTOR在生物体内以mTORC1及mTORC2构成的复合物形式存在。mTORC1通过促进蛋白质、脂肪和细胞器的合成，从而抑制分解代谢（如自噬），调节细胞的生长、增殖和衰老[13]可被雷帕霉素抑制。mTORC2的主要功能是重塑肌动蛋白细胞骨架，调节细胞极性，与细胞空间生长相关[14]，对雷帕霉素不敏感。在对结节性硬化（tuberous sclerosis complex, TSC）患者的研究中，发现合并脊索瘤者TSC1、TSC2等位基因的缺失[15]，TSC1/TSC2是mTOR通路重要的抑制基因，其编码的蛋白，是AKT/mTOR信号通路的重要负性调节蛋白。TSC1/TSC2基因的发现，引发了对脊索瘤Akt/mTOR信号通路的研究。

RTK与配体结合，磷酸化其底物蛋白，如胰岛素受体底物-1（insulin receptor substrate-1, IRS-1）使磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K）活化，磷酸化磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol, PI），生成二磷酸磷脂酰肌醇（PIP2）及三磷酸磷脂酰肌醇（PIP3）。在磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶-1（phosphoinositide - dependent protein kinase, PDK1）参与下，招募Akt到细胞膜，使其磷酸化而被激活[16]。PTEN（phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10）能够水解PIP3为PIP2，抑制PIP3与Akt的结合[17]。

正常情况下TSC1和TSC2形成二聚体复合物，具有抑制小GTP酶Rheb（Ras homolog enriched in brain）的功能，而Rheb是mTORC1活化所必需的刺激蛋白，因此TSC1/TSC2通过抑制Rheb而间接抑制mTORC1的功能。另外，Akt亦可激活PRAS40（Proline-rich Akt Substrate of 40kD，），磷酸化的PRAS40抑制mTORC1[18]，活化的mTOC1磷酸化其下游底物，起始蛋白质的翻译。活化的mTOR也可以磷酸化P70S6K（核糖体40S小亚基S6蛋白激酶），激活S6，从而提高含5′-TOR的一类mRNA的翻译效率[19]。

Akt/mTOR信号通路的负反馈调节：除了负性调节蛋白PTEN、TSC和PRAS40之外，还存在其他负反馈调节。磷酸化的S6K能够抑制mTORC2活性，而mTORC2能活化Akt激活其下游通路[20]；S6K通过磷酸化IRS-1使其降解，导致PI3K活性降低，减少Akt的活化，从而抑制mTOR通路[21]。这些负反馈调节过程是影响脊索瘤分子靶向药物疗效的重要因素，例如，mTOR抑制剂雷帕霉素在阻断mTORC1后，S6K的数量降低，从而减弱对mTORC2的抑制作用，mTORC2激活Akt，引起mTOR通路再次激活，部分抵消雷帕霉素的作用。

Han等[22]发现脊索瘤组织及U-CH1细胞系中60%存在PTEN的表达缺失，PTEN的失活和Akt/mTORC1信号通路活化相关。另有报道，骶骨脊索瘤PTEN的阴性表达和肿瘤局部侵袭性增加相关[23]。一项对58例脊索瘤患者的研究中，Akt阴性的脊索瘤患者5年生存率为100%，而阳性者仅为45%[24]。由此可见，mTOR信号通路在脊索瘤的增殖及预后方面具有重要作用。

2.2　Ras/MEK/ERK信号通路

Ras是非常重要的人类癌基因。在脊索瘤中，RTK活化后，招募下游效应分子，如SOS（一种嘌呤核苷酸交换因子），刺激与Ras结合的GDP水解成为GTP，和GTP结合的Ras改变构象，使下游效应分子Raf与它结合而活化。神经纤维瘤蛋白-1（neurofibromin-1, NF1）是重要的负性调节因子[16]，可以绑定活化的Ras并且催化GTP水解，使Ras重

新成为与GDP绑定的非活化状态。被Ras活化的Raf，使MEK（MAPK/ERK激酶）磷酸化并激活下游ERK1/ERK2（细胞外信号调节激酶1/细胞外信号调节激酶2），随后激活多种下游底物，继而mTORC1活化，蛋白质翻译开始。

Tamborini等[25]检测到石蜡包埋和冰冻脊索瘤组织内高水平磷酸化的ERK1和ERK2，提出Ras/MEK/ERK与mTOR通路一样，均为脊索瘤的重要信号通路。脊索瘤细胞系JHC7、U-CH1及U-CH2体外培养实验证明，成纤维细胞生长因子（FGF）能通过MEK/ERK通路抑制脊索瘤细胞凋亡、促进细胞生长[26]。目前，脊索瘤Ras/MEK/ERK信号通路及其抑制剂的体内研究未见报道，可成为今后努力的方向。

2.3　其他信号通路

在脊索瘤中，还有一些信号通路不完全（如：JAK/STAT3信号通路）或者不依赖（如：非依赖Akt性mTOR信号通路）RTK，简述如下：

2.3.1　JAK/STAT3信号通路

这是一条极其迅速的从细胞外到细胞核的信号转导通路。Janus蛋白酪氨酸激酶（Janus protein tyrosine kinase, JAK）是一种非受体型酪氨酸激酶。STAT3是信号转导与转录激活因子家族（signal transducers and activators of transcription, STAT）的重要成员，与细胞的增殖、分化及凋亡密切相关。能激活JAK/STAT途径的受体家族包括干扰素家族（IFNα/β、IFNγ、IL-10），带有gp130亚基的受体家族（IL-6、IL-11、G-CSF）和白介素受体家族（IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21）[27]。当然，RTK成员，例如EGFR和PDGFR同样也能激活JAK/STATS信号通路。

细胞膜上的细胞因子受体与相应配体结合后，使胞质内JAK磷酸化，活化的JAK使STAT3的酪氨酸磷酸化，STAT3激活，活化的STAT3形成二聚体，转位至细胞核，识别目的序列，使目的基因的转录效率迅速提高。Yang等[28]在一项关于70例脊索瘤的研究中发现了STAT3的高表达，并且磷酸化STAT3高表达患者较低表达者预后差。在他们另一项研究中[29]脊索瘤细胞系和脊索瘤组织中，检测到STAT3及其下游基因的活化，并且发现这些基因相对于正常对照组，在脊索瘤组织中具有更高的表达率。

2.3.2　非依赖Akt性mTOR信号通路

葡萄糖、氧和氨基酸也影响着mTORC1的活性。LKB1是重要的肿瘤抑制基因，其编码的一种苏氨酸激酶可直接激活AMP-活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK），调控新陈代谢[30]。当细胞缺氧或者缺乏葡萄糖时，ATP水平下降，AMP水平升高，AMP直接和AMPK的亚基结合，改变构象暴露苏氨酸结构域，LKB1磷酸化AMPK，活化的AMPK可磷酸化TSC2，促进TSC1/TSC2复合物形成，从而间接抑制mTORC1通路的活性。AMPK信号通路在脊索瘤中常常被低估，分析原因可能为，目前对于脊索瘤信号通路的研究以U-CH1、GB60、CH8等细胞系的体外培养为主，氧、氨基酸、葡萄糖及生长因子等水平远远高于体内正常生理水平，LKB1信号通路作用有限，对该信号通路的了解仍有待深入。

2.3.3　NF-κB通路

核转录因子kappa B（NF-κB）是细胞中重要的转录调节因子，可以被多种刺激因子诱导而迅速转为活化状态。活化的NF-κB进入细胞核，与DNA上的特定位点结合，促进细胞增殖，抑制细胞凋亡，导致肿瘤发生。NF-κB的活性受到MAPK和Akt的调节[31]。NF-κB抑制剂被证明对异种移植小鼠的脊索瘤组织和脊索瘤细胞系U-CH1和U-CH2B细胞的生长，均具有明显的抑制作用[32]。

3　脊索瘤的分子靶向治疗

3.1　RTK抑制剂

甲磺酸伊马替尼（imatinib mesylate）是小分子选择性受体酪氨酸激酶抑制剂，可抑制PDGFR、干细胞因子（SCF）、干细胞因子受体（c-KIT）介导的信号通路。伊马替尼的Ⅱ期临床试验证明，对PDGFB/PDGFRB表达的脊索瘤，72%的患者肿瘤无进展生存期9月，并且未见明显不良反应[33]。

厄洛替尼（Erlotinib）是选择性EGFR抑制剂，被报道能够减少复发骶尾部脊索瘤的肿瘤体积[34]。Siu等[35]也报道了厄洛替尼对体外培养脊索瘤细胞及异种移植小鼠体内脊索瘤组织，均有明显的生长抑制作用。联合使用吉非替尼（选择性EGFR抑制剂）和西妥昔单抗（抗EGFR的单克隆抗体）被报道对颈椎脊索瘤有效[36]。

人类基因组分析已经发现了58种RTK基因，编码的RTK蛋白分为20个不同的家族。在同一细胞，往往存在多个RTK信号通路，阻断其中一条，其他通路仍然可被激活。此外，Tamborini等[25]用免疫共沉淀方法，发现脊索瘤中存在EGFR和PDGFR-β异源二聚体，因此单独使用PDGFR抑制剂伊马替尼治疗脊索瘤，将面临耐药风险。即使同属EGFR家

族的不同成员之间，也能够形成异源二聚体。所以，个体化联合用药，或者双特异性抑制剂（如拉帕替尼）比单药治疗脊索瘤会获得更好的疗效。

3.2　Akt/mTOR和Ras/ERK通路相关抑制剂

雷帕霉素（rapamycin）是一种mTORC1抑制剂，Presneau根据他的实验结果推论，mTOR抑制剂对65%的脊索瘤有效[37]。目前，雷帕霉素及其衍生物，比如RAD001（依维莫司）、CCI-779（替西罗莫司）已广泛应用于临床研究[38]。Ricci-Vitiani[39]报道了使用雷帕霉素治疗9月的一例复发颅底脊索瘤，虽然肿瘤体积未见明显缩小，但是肿瘤体积的增长速度仅为用药前的1/6。他们首次使用患者的复发肿瘤细胞进行异种移植，结果发现雷帕霉素治疗组的小鼠相比对照组，肿瘤体积小，Ki-67指数低。

PI-103是能够同时抑制PI3K和mTOR的双特异性抑制剂。Schwab等[40]指出该抑制剂在人类脊索瘤细胞系U-CH1中，能够诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖。渥曼青霉素是真菌代谢物，通过与PI3K的催化亚单位p110结合，非竞争性和不可逆的抑制PI3K的激酶活性[41]。渥曼青霉素能明显减少脊索瘤U-CH1细胞Akt的磷酸化，并逐渐抑制S6磷酸化。

3.3　STAT3抑制剂

SD-1029和CDDO-Me能够阻断STAT3信号通路，减缓人类脊索瘤细胞系U-CH1、CH8和GB60细胞的生长，与化疗药物联合使用，具有协同作用[30-31]。特别是CDDO-Me，用于治疗恶性血液病及实体瘤，已经进入Ⅰ期和Ⅱ期临床试验阶段。

3.4　NF-κB抑制剂及其他

硼替佐米（Bortezomib）是一种蛋白酶体抑制剂，能够抑制NF-κB活化。体内和体外试验均证明，硼替佐米能够通过抑制NF-κB活化，从而抑制脊索瘤细胞的生长[42,34]。另外，组蛋白去乙酰化酶抑制剂[43]在脊索瘤中的作用也有报道。

综上所述，脊索瘤的发生、发展和分化过程中伴随着多条信号通路的失调，信号通路内的反馈及负反馈调节的出现，使脊索瘤的分子靶向治疗面临巨大挑战。针对多靶点的个体化联合用药，能够获得更好的疗效。

4　问题与展望

脊索瘤是少见的恶性骨肿瘤，目前，体外细胞培养U-CH1、GB60、CH8等细胞系仍是主要的实验对象，但是，这些细胞在表面受体蛋白的表达、细胞密度、新陈代谢方式、细胞外基质合成以及氧、生长因子浓度等方面，与体内有一定差异。体外培养的细胞在免疫表型方面与亲代会有所不同，体外培养细胞敏感的药物面临体内治疗无效的风险，3D细胞培养技术能够降低这种风险。近年来，利用患者肿瘤细胞或者脊索瘤细胞系进行异种移植，提供了更为可靠的体内试验模型。脊索瘤分子生物学方面的研究仍处于起步阶段，随着对不同信号通路探索的深入以及对关键蛋白及其抑制剂的更多了解，分子靶向治疗将更加有的放矢。

参考文献：

[1] Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, *et al*. Chordoma: current concepts, management, and future directions[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): e69-76.

[2] Stacchiotti S, Casali PG. Systemic therapy options for unresectable and metastatic chordomas[J]. Curr Oncol Rep, 2011, 13(4): 323-30.

[3] McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, *et al*. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973–1995[J]. Cancer Causes Control, 2001, 12(1): 1-11.

[4] Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, *et al*. Expression of PDGFR-α, EGFR and c-MET in spinal chordoma: a series of 52 patients[J]. Anticancer Res, 2014, 34(2): 623-30.

[5] Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases[J]. Cell, 2000, 103(2): 211-25.

[6] Naka T, Kuester D, Boltze C, *et al*. Expression of hepatocyte growth factor and c-MET in skull base chordoma[J]. Cancer, 2008, 112(1): 104-10.

[7] Dewaele B, Maggiani F, Floris G, *et al*. Frequent activation of EGFR in advanced chordomas[J]. Clin Sarcoma Res, 2011, 1(1): 1-16.

[8] Tamborini E, Miselli F, Negri T, *et al*. Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT receptors in chordomas[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(23): 6920-8.

[9] Shalaby A, Presneau N, Ye H, *et al*. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target[J]. J Pathol, 2011, 223(3): 336-46.

[10] Ptaszynski K, Szumera-Cieckiewicz A, Owczarek J, *et al*. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in chordoma[J]. Pol J Pathol, 2009, 60(2): 81-7.

[11] Ostroumov E, Hunter CJ. Identifying mechanisms for therapeutic intervention in chordoma: c-Met oncoprotein[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2008, 33(25): 2774-80.

[12] Walter BA, Begnami M, Valera VA, *et al*. Gain of chromosome 7 by chromogenic *in situ* hybridization (CISH) in chordomas is correlated to c-MET expression[J]. J Neurooncol, 2011, 101(2): 199-206.

[13] Demidenko ZN, Shtutman M, Blagosklonny MV. Pharmacologic inhibition of MEK and PI-3K converges on the mTOR/S6 pathway to decelerate cellular senescence[J]. Cell Cycle, 2009, 8(12): 1896-900.

[14] Wan X, Helman LJ. The biology behind mTOR inhibition in sarcoma[J]. Oncologist, 2007, 12(8): 1007-18.

[15] Lee-Jones L, Aligianis I, Davies PA, *et al*. Sacrococcygeal chordomas in patients with tuberous sclerosis complex show somatic loss of TSC1 or TSC2[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2004, 41(1): 80-5.

[16] Shaw RJ, Cantley LC. Ras. PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth[J]. Nature, 2006, 441(7092): 424-30.

[17] Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, *et al*. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN[J]. Cell, 1998, 95(1): 29-39.

[18] Haar EV, Lee SI, Bandhakavi S, *et al*. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(3): 316-23.

[19] Zheng PS, Ji J. Advance in research on the relationship between mTOR signaling pathway and tumors[J]. Xi'an Jiao Tong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2010, 31(1): 1-9. [郑鹏生, 冀静. mTOR信号通路与肿瘤的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2010, 31(1): 1-9.].

[20] Liu P, Gan W, Inuzuka H, *et al*. Sin1 phosphorylation impairs mTORC2 complex integrity and inhibits downstream Akt signalling to suppress tumorigenesis[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(11): 1340-50.

[21] Bose SK, Shrivastava S, Mever K, *et al*. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance[J]. J Virol, 2012, 86(11): 6315-22.

[22] Han S, Polizzano C, Nielsen GP, *et al*. Aberrant hyperactivation of akt and mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in sporadic chordomas[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(6): 1940-6.

[23] Chen K, Mo J, Zhou M, *et al*. Expression of PTEN and mTOR in sacral chordoma and association with poor prognosis[J]. Med Oncol, 2014, 31(4): 886.

[24] de Castro CV, Guimaraes G, Aguiar S Jr, *et al*. Tyrosine kinase receptor expression in chordomas: phosphorylated AKT correlates inversely with outcome[J]. Hum Pathol, 2013, 44(9): 1747-55.

[25] Tamborini E, Virdis E, Negri T, *et al*. Analysis of receptor tyrosine kinases (RTKs)and downstream pathways in chordomas[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(8): 776-89.

[26] Hu Y, Mintz A, Shah SR, *et al*. The FGFR/MEK/ERK/brachyury pathway is critical for chordoma cell growth and survival[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(7): 1491-9.

[27] Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways[J]. Growth Factors, 2012, 30(2): 88-106.

[28] Yang C, Schwab JH, Schoenfeld AJ, *et al*. A novel target for treatment of chordoma: signal transducers and activators of transcription 3[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(9): 2597-605.

[29] Yang C, Hornicek FJ, Wood KB, *et al*. Blockage of Stat3 With CDDO-Me inhibits tumor cell growth in chordoma[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(18): 1668-75.

[30] Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, *et al*. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade[J]. Curr Biol, 2003, 13(22): 2004-8.

[31] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF-κB signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 695-708.

[32] Trucco MM, Awad O, Wilky BA, *et al*. A novel chordoma xenograft allows *in vivo* drug testing and reveals the importance of NF-κB signaling in chordoma biology[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79950.

[33] Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, *et al*. Phase Ⅱ study of imatinib in advanced chordoma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9): 914-20.

[34] Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(10): 953-5.

[35] Siu IM, Ruzevick J, Zhao Q, *et al*. Erlotinib inhibits growth of a patient-derived chordoma xenograft[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78895.

[36] Lindén O, Stenberg L, Kjellén E. Regression of cervical spinal cord compression in a patient with chordoma following treatment with cetuximab and gefitinib[J]. Acta Oncol, 2009, 48(1): 158-9.

[37] Presneau N, Shalaby A, Idowu B, *et al*. Potential therapeutic targets for chordoma:PI3K/AKT/ TSC1/TSC2/mTOR pathway[J]. Br J Cancer, 2009, 100(9): 1406-14.

[38] Lin CC, Yuan ST. Progress in mTOR pathway and mTOR targeted anticancer drugs[J]. Zhongguo Xin Yao Za Zhi, 2013, 22(14): 1656-66.[林辰初, 袁胜涛. 雷帕霉素靶蛋白信号通路与靶向雷帕霉素靶蛋白抗肿瘤药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1656-66.].

[39] Ricci-Vitiani L, Runci D, D'Alessandris QG, *et al*. Chemotherapy of skull base chordoma tailored on responsiveness of patient-derived tumor cells to rapamycin[J]. Neoplasia, 2013, 15(7): 773-82.

[40] Schwab J, Antonescu C, Boland P, *et al*. Combination of PI3K/ mTOR inhibition demonstrates efficacy in human chordoma[J]. Anticancer Res, 2009, 29(6): 1867-71.

[41] Zhang F, Zhang T, Jiang T, *et al*. Wortmannin potentiates roscovitine-induced growth inhibition in human solid tumor cells by repressing PI3K/Akt pathway[J]. Cancer Lett, 2009, 286(2): 232-9.

[42] Miller SC, Huang R, Sakamuru S, *et al*. Identification of known drugs that act as inhibitors of NF-kappa B signaling and their mechanism of action[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(9): 1272-80.

[43] Scheipl S, Lohberger B, Rinner B, *et al*. Histone deacetylase inhibitors as potential therapeutic approaches for chordoma: an immunohistochemical and functional analysis[J]. J Orthop Res, 2013, 31(12): 1999-2005.

[编辑校对：邱颖慧]