

2021 年度我国脑胶质瘤领域研究进展

陈雯琳，王雅宁，邢 浩，梁庭毓，石易鑫，王 海，杨蕙钰，
刘千舒，李俊霖，郭晓鹏，王 裕，马文斌

中国医学科学院北京协和医院神经外科，北京 100730

通信作者：马文斌，E-mail: mawb2001@hotmail.com

【摘要】脑胶质瘤为发病率最高的中枢神经系统原发性恶性肿瘤，恶性程度高，患者预后差。目前，脑胶质瘤领域的研究主要聚焦于肿瘤发生机制探究、新治疗手段及药物研发方面，在胶质瘤分子病理分型优化、影像检查诊断技术提升及综合治疗指南制订方面亦开展了深入研究。本文将对 2021 年度我国脑胶质瘤领域的研究成果及重要进展进行阐述，并对未来可能的研究方向进行展望，以期为临床研究提供借鉴和参考。

【关键词】胶质瘤；磁共振成像；替莫唑胺；靶向治疗；免疫微环境

【中图分类号】R739.41 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2022)05-0760-08

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0235

Annual Research Progress of Glioma in China in 2021

CHEN Wenlin, WANG Yaning, XING Hao, LIANG Tingyu, SHI Yixin, WANG Hai, YANG Huiyu,
LIU Qianshu, LI Junlin, GUO Xiaopeng, WANG Yu, MA Wenbin

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: MA Wenbin, E-mail: mawb2001@hotmail.com

【Abstract】Glioma, the most prevalent primary malignant tumor of the central nervous system, has a high degree of malignancy and poor prognosis for patients. At present, the researches of glioma mainly focus on the investigation of the mechanism of tumor occurrence and the discovery of new therapeutic methods and agents. In-depth researches have also been conducted on the optimization of molecular pathological typing of glioma, improvement of diagnostic imaging techniques and formulation of comprehensive treatment guidelines. In this review, we summarize the achievements and important progress made by Chinese medical scientists in the field of glioma in 2021, and propose possible future research directions with the aim of providing reference for clinical research.

【Key words】glioma; magnetic resonance imaging; temozolomide; targeted therapy; immune microenvironment

Funding: National Natural Science Foundation of China (82151302); Beijing Municipal Natural Science Foundation [7202150, 19JCZDJC64200 (Z)]; Tsinghua University-Peking Union Medical College Hospital Initiative Scientific Research Program (2019ZLH101)

Med J PUMCH, 2022,13(5):760-767

基金项目：国家自然科学基金 (82151302)；北京市自然科学基金 [7202150, 19JCZDJC64200 (Z)]；清华大学-北京协和医院合作课题 (2019ZLH101)

引用本文：陈雯琳，王雅宁，邢浩，等. 2021 年度我国脑胶质瘤领域研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 760-767. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0235.

脑胶质瘤的年发病率为 (3~6.4)/10 万, 约占所有中枢神经系统肿瘤的 23.3%, 约占恶性肿瘤的 78.3%; 其中世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 4 级胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 的年发病率最高, 约为 4.03/10 万, 占原发性恶性脑肿瘤的 48.6%^[1]。胶质瘤恶性程度高, 综合治疗预后仍较差, 最新研究显示 GBM 已超过胰腺癌和肝癌成为第一难治肿瘤^[2]。2002 年之前, GBM 患者确诊后的中位总生存期 (median overall survival, mOS) 不足 1 年, 5 年生存率低于 3%; 随着 STUPP 方案的应用, GBM 患者的 mOS 提升至 16 个月, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 为 6.9 个月^[3]; 自 2016 年起, 应用 STUPP 方案联合肿瘤治疗电场 (tumor treating field, TTF), 患者的 mOS 可延长至 20.9 个月^[4]。

随着研究的不断深化, 基于病理分型的深入探讨、成像技术的不断进步、人工智能技术的调试优化、纳米药物递送等新技术的多方向应用取得重大突破, 脑胶质瘤学科领域也迎来了长足的发展和进步。本文阐述 2021 年度我国脑胶质瘤领域在肿瘤发生机制、分子病理分型、临床综合诊疗和新技术临床转化等方面取得的重要成就, 并展望未来学科发展方向。

1 新版 WHO 分类指南的发布推动临床诊疗

2021 年 2 月, 《WHO 中枢神经系统肿瘤分类指南》第五版正式发布。新版指南肯定了组织学和免疫组化对脑胶质瘤诊断的意义, 强调并推动了分子病理特征在肿瘤分类中的作用, 进一步规范了中枢神经系统肿瘤的命名和分级, 并强调了综合诊断和分层报告的重要性^[5]。

相关研究方面, 吴浩强教授团队基于新版 WHO 分类指南探索了 4 级星形细胞瘤的常见分子事件, 并发现了 G-CIMP 高度甲基化和 MGMT 启动子甲基化是患者 OS 的独立良好预后因素, 而 TP53 基因突变是独立不良预后因素^[6]。吴劲松教授团队设计了由切片扫描仪和深度卷积神经网络组成的神经病理诊断平台, 可有效独立地对胶质瘤的 5 个主要组织学亚型进行分类, 患者级准确率为 87.5%, 成果发表于 *Neuro Oncol*^[7], 该系统为胶质瘤的综合神经病理诊断工作提供了新的帮助。指南的更新在胶质瘤发病机制及临床诊疗方面均具有重要意义, 其中肿瘤分类的更新可使临床医生更好地了解特定肿瘤患者的预后和最佳治疗方案, 还可为推荐更多同质化患者群体纳入合

适临床试验提供依据, 并进一步促进对新型疗法的评价及临床应用, 为目前的临床诊疗提供了新的机遇与挑战^[8]。

2 国内外整合指南的发布推动诊疗标准化

《WHO 中枢神经系统肿瘤分类指南》第五版发布后, 美国临床肿瘤学会及美国神经肿瘤学会于 2021 年 12 月发布了首个《成人弥漫性胶质瘤诊疗指南》^[9], 聚焦于成人弥漫性胶质瘤, 总结既往治疗方案, 并指出新分子分型下目前治疗方案的意义和局限性。指南制订专家组通过评估 59 项临床试验, 针对成人弥漫性胶质瘤的术后治疗方案给出了 16 条推荐意见, 对于推动指南的临床实践及胶质瘤诊疗标准化具有重要意义。

此外, 由北京市神经外科研究所/首都医科大学附属北京天坛医院江涛教授牵头、联合国内外 31 家单位的 69 位专家共同制定的《成人弥漫性脑胶质瘤临床诊疗指南》^[10] 于 2021 年 2 月在 *Cancer Lett* 正式发表。该指南是继国内神经外科领域第一部英文版临床实践指南——《CGCG 成人弥漫性脑胶质瘤临床诊疗指南》2016 年正式发布后首次更新再版, 对于推动我国脑胶质瘤学科发展及提升国际学术影响力具有重要意义。

3 多模态影像组学及新型影像探针辅助诊疗

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 具有优秀的软组织成像能力, 是脑胶质瘤诊疗的常用技术, 近年来研究者逐渐关注除 T1、T2 外的其他序列。程敬亮教授团队基于多种弥散成像的直方图分析, 对胶质瘤分型最重要的两种分子标志——IDH 突变和染色体 1p/19q 共缺失情况构建预测模型^[11]。李志成教授团队则将胶质瘤预后相关影像特征与 RNA 测序结果进行比对分析, 进一步探索胶质瘤影像组学机制^[12]。

经典的显像剂面临使用及合成的局限性, 为更好地了解胶质瘤的异质性, 龚启勇教授团队应用超顺磁性氧化铁纳米粒子结合吡啶菁绿的方式作为术前 MRI 的增强剂和术中显像剂, 并在术中借助近红外技术对胶质瘤显像辅助精准切除^[13]。杨江教授团队则使用标记⁸⁹Zr 的新型近红外显像剂进行正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET)/近红外光谱 (near-infrared spectrum, NIR) 多模态胶质瘤诊断, 此

种近红外显像剂具有更易合成且更加稳定的特点^[14]。

除多种显像方法的整合外,诊疗一体化显像剂也成为近年研究的热点。带有硼元素的¹⁸F-FBY 氨基酸 PET 显像剂既可提示胶质瘤中 L 型氨基酸转移载体的表达水平,也可作为硼中子捕获疗法的基础^[15]。倪石磊教授团队将显像剂与药物结合,应用顺磁性纳米颗粒递送多柔比星-铂-没食子酸,从而在辅助 MRI 成像的基础上诱导胶质瘤细胞凋亡,并通过氧化还原失衡介导铁死亡^[16]。

结合上述研究,新显像剂的研发和影像组学辅助手术治疗可能是胶质瘤影像学的未来研究方向。

4 胶质瘤发生机制及相关研究

抑癌基因及原癌基因通路失调是胶质瘤发生的重要驱动因素,涉及 DNA 非翻译区(untranslated regions, UTR)和非编码 RNA。张弩教授团队首次发现 PTEN 基因 5'UTR 来源的微肽 MP31 可与线粒体内乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)竞争,打破氧化磷酸化循环,从而抑制胶质瘤在动物模型中的发生及进展,该研究进一步加深了对胶质瘤乳酸代谢分子机制的理解^[17]。此外,张弩教授团队还发现环状 RNA 编码的 SMO-193a. a. 蛋白可介导胶质瘤 Hedgehog 信号通路的持续过度激活^[18]。此两项研究均为胶质瘤靶向治疗提供了新靶点。

因临床上难以发现早期病变并获取早期样本,GBM 发育的生物学机制一直是该研究领域面临的挑战。汪源教授团队通过在小鼠脑部移植 TP53/NF1/PTEN 基因突变的人神经干细胞(human neural stem cells, hNSCs)成功构建了高级别胶质瘤模型,并进行了多组学时间序列分析,研究发现移植后 2 个月是 hNSCs 癌变的关键时间点,且肿瘤进程中持续存在、保持增殖的一群神经干细胞样细胞经历数次命运转变,分时、依序衍生了神经元样和胶质细胞样细胞;此外,早期短程靶向成瘤过程中持续上调的活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)可有效抑制胶质瘤发生,显著延长小鼠生存期^[19]。该研究提示,对于 GBM 发生前期的细胞存在诊疗机会,而这一潜在的早期诊疗时间窗可能是目前 GBM 临床治疗方案突破的可能方向。

5 手术方案改善及新型指示剂的应用

胶质瘤手术治疗的原理是最大范围安全切除肿瘤,进一步精细化胶质瘤外科手术治疗是神经外科医

生关注的重中之重。中国医师协会脑胶质瘤专业委员会、中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会及中国脑胶质瘤协作组共同制定了《成人丘脑胶质瘤手术治疗中国专家共识》^[20]。同时,基于手术患者队列建立了成人新诊断丘脑胶质瘤的临床预测模型,并完成了在线预后评估工具的建立及应用^[21]。

胶质瘤的切除边界是神经外科医生面临的重大难题。随着对胶质瘤分子病理认识的加深,研究人员发现在特定的分子亚型中广泛切除肿瘤并不能改善患者预后。江涛教授团队基于 CGGA 数据库进行的回顾性研究显示,年龄>45 岁、术前 KPS>80 分及 IDH 突变的星形细胞瘤患者可从肿瘤全切中获益,但 IDH 野生型和少突胶质细胞瘤患者未从肿瘤全切中得到生存获益。这一结论可能改变胶质瘤的手术理念:从“最大范围的安全切除”至“有效的安全切除”^[22]。此外,华山医院团队牵头联合美国加州大学旧金山分校、法国居伊·德·肖利亚克医院开展了一项国际多中心研究,对接受唤醒麻醉手术的患者进行术中直接电刺激,观察并记录患者言语终止现象和命名障碍现象时的刺激位点,通过整合上述位点数据绘制了全球最大样本量的术中电刺激语言皮质功能图谱,确定了人类最小共同语言皮层^[23]。这一研究成果对于进一步理解语言的组织和产生意义重大,同时为临床神经外科手术提供了语言定位和保护图谱。

除影像学技术指导外,目前术中荧光剂应用的重视程度也逐渐提高。5-氨基酮戊酸作为术中荧光成像剂相继在欧洲和美国获批,但其在低级别胶质瘤的显像方面作用有限。因此,开发高选择性、低毒性、给药方式简单的荧光探针成为未来可行的研究方向,可通过靶向肿瘤特异性配体提高选择性,其中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)成为最有潜力的靶点^[24]。

6 替莫唑胺耐药机制的探索及治疗研究

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)作为高级别胶质瘤唯一的一线化疗药物,其治疗意义不言而喻。然而,多达 95% 的 GBM 患者接受其治疗后可出现复发或耐药。尽管针对 TMZ 耐药机制及解决方法的研究层出不穷,但这一问题始终未得到解决。2021 年,我国医学科学家在该领域进行了诸多探索,取得了令人瞩目的成果。

肿瘤干细胞是造成肿瘤异质性的重要因素,其存在也使肿瘤更易出现化疗耐药。在胶质瘤干细胞

(glioma stem cells, GSCs) 对 TMZ 耐药的影响方面, 我国医学研究团队进行了深入探索。蒋晓帆教授团队深化了学界对 GSCs 形成的认识^[25], 提出了 GSCs 可能通过产生包含程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的外泌体影响 TMZ 耐药^[26]。为更好地实现临床转化, 马文斌教授团队提出了 GSCs 与 TMZ 耐药之间的关系, 并根据胶质瘤患者的细胞干性高低与 TMZ 耐药性, 对患者预后进行了初步预测^[27]。

2021 年, 肿瘤微环境中细胞成分引起耐药机制的研究也取得了发展, 其中肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 方向的研究提示, TAMs 可能通过分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-11 激活 STAT3 信号通路, 从而影响 TMZ 耐药^[28]。蒋传路教授团队进一步研究发现, TAMs 向 M2 的极化可能通过影响补体系统促进 DNA 损伤修复, 从而诱发 TMZ 耐药^[29]。除 TAMs 相关研究外, 卞修武院士团队发现血管周细胞丰富的 GBM 患者对 TMZ 的反应性更差、生存期更短, 而敲除 GSCs 转分化来的血管周细胞后, TMZ 治疗的敏感性增加, 肿瘤体积显著缩小^[30]。基于上述研究, 调控肿瘤微环境中的细胞组成, 有望成为 GBM 患者新的治疗方式。

此外, 调节 MGMT 基因表达量的机制始终是 TMZ 耐药研究的重点, 江涛教授团队与合作单位联合发表的最新研究显示, MGMT 基因融合突变可能对 MGMT 基因表达量产生影响^[31]。表观遗传修饰在 TMZ 耐药机制中的作用亦是研究热点之一, 包括组蛋白修饰、RNA 的 m6A 修饰与 TMZ 耐药的关系均有我国学者发声^[32-33]。由于胶质瘤患者存在大量代谢相关改变, 因此代谢相关因素被报道与 TMZ 治疗的敏感性相关。刘艳辉教授团队研究发现, 影响线粒体外膜蛋白 MTCH2 的表达可能改变胶质瘤对 TMZ 的敏感性^[34], 而上调 GIGYF2 的表达水平可抑制胶质瘤的迁移并提高 TMZ 的治疗效果^[35]。

上述研究的关注点主要集中于耐药机制, 虽然针对新发现的机制进行了治疗层面的探索, 但目前仍停留于临床前阶段, 且主要是针对新型抑制剂开展研究。目前大部分针对逆转 TMZ 耐药的策略研究亦停留于临床前阶段, 且主要探索新型抑制剂。除新药筛选外, 新型给药方式的研究在 2021 年同样取得了进展, 主要是基于纳米粒子的基因编辑技术^[36], 以及纳米粒子联合聚焦超声给药^[37]和纳米粒子联合光动力疗法给药^[38], 这些新型给药方式的探索为 TMZ 耐药的胶质瘤患者带来了希望。

7 新靶点探索、新药研发及靶向治疗研究

目前, 胶质瘤的治疗方案为包括手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等在内的综合治疗方式, 但鲜有治疗方式可显著改善脑胶质瘤患者的预后。因此, 探索新的治疗方案意义重大, 而探究新的治疗靶点及新的靶向治疗药物已成为研究关注的焦点。

MET 基因融合突变可激活 MAPK 信号通路, 破坏细胞周期调控, 进而诱导肿瘤进展。江涛教授带领的脑胶质瘤精准诊疗创新团队通过创建中国人脑胶质瘤数据库, 识别胶质瘤全新治疗靶点 PTPRZ1-MET 融合基因, 研发了单靶点小分子化合物伯瑞替尼。伯瑞替尼在细胞实验及动物模型中可有效抑制肿瘤生长, 研究团队进一步在患者层面探索了其在胶质瘤靶向治疗中的应用, 研究成果以亮点文章发表于 *Cell*^[39]。同年发表于 *Lancet Oncol* 的研究发现, 靶向 BRAF 的达拉非尼与靶向 MEK 的曲美替尼的联合靶向治疗, 在携带 BRAFV600E 突变的难治性/复发性高级别胶质瘤以及低级别胶质瘤患者中均具有临床意义^[40]。

抗血管靶向药物可抑制脑胶质瘤生长和血管源性脑水肿。牟永告教授团队通过回顾性研究指出, 多靶点抗血管生成剂安罗替尼单独应用或与 TMZ 联合应用均对复发性高级别胶质瘤患者表现出令人鼓舞的疗效和良好的耐受性^[41]。

随着脑胶质瘤分子病理分型的逐步推进, 新靶点的探索、新型靶向药物的研发及临床试验已成为研究焦点, 如抗血管生成靶向药物贝伐单抗、瑞戈非尼^[42]及安罗替尼、作用于 MET 融合基因的伯瑞替尼及奥纳妥珠单抗、作用于 BRAFV600E 突变的达拉非尼和维莫非尼等。目前, 李文斌教授团队正开展十余项针对胶质瘤新药的临床试验, 研究药物包括绿原酸、和厚朴酚脂质体、TJ107、靶向 PI3K/AKT 通路的 ACT001 及靶向 CD95 配体的靶向单抗药物 CAN008。上述药物在机制方面均已有较为完善的研究, 且绿原酸已进入 II 期临床试验, 结果令人期待。

此外, 我国多家单位的多位专家参与了国际多中心临床试验“全球脑胶质瘤适应证临床创新试验体系”(glioblastoma adaptive global innovative learning environment, GBM AGILE)。GBM AGILE 项目通过多组贝叶斯适应性随机平台试验, 在同一临床试验中检验多种治疗方法的有效性。相较于传统的单组

新药有效性临床试验, 该研究方法可更高效地进行有效性验证, 并灵活调整试验组, 增加分配至有效治疗组的病例数量。目前, 试验组药物已纳入瑞戈非尼、Paxalisib 及 VAL-083, 期待更多的潜力药物加入 GBM AGILE 项目。

在 2021 年研究的基础上, 未来的研究方向还包括靶向治疗的给药方案及给药方式。研究提示, 新辅助治疗可在一定程度上改善肿瘤微环境, 增强治疗效果, 进而改善患者预后。贝伐单抗等抗血管生成药物可改善肿瘤血液灌注, 促进肿瘤血管正常化, 故针对靶向药物的新辅助治疗等给药方案有望进一步加强药物治疗的输送并改善治疗效果。同时, 利用纳米材料靶向药物递送, 可提高靶向药物至颅内的递送效率, 并最小化其不良反应, 有望成为加强靶向药物治疗效果研究的新方向。

8 多模式新型免疫治疗研究

由于 GBM 高度抑制性的免疫微环境, 目前的免疫治疗Ⅲ期临床试验均以失败告终^[43], 2021 年多项国际研究通过应用多模式新型免疫治疗提高其治疗效果。*Lancet Oncol* 发表的研究显示, 在高级别胶质瘤患者中应用抗肿瘤活性增强的溶瘤腺病毒, 并应用神经干细胞作载体, 患者具有良好的耐受性, mPFS 为 9.1 个月, mOS 为 18.4 个月, 与历史数据相比患者取得生存获益^[44]。嵌合抗原受体 T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞治疗方面, *Nat Med* 公布的中期结果显示, 改良的 HER2 特异性 CAR-T 治疗在中枢神经系统肿瘤患者中无剂量限制毒性, 并表现出局部中枢神经系统免疫激活, 包括脑脊液中检测到高浓度的趋化因子 CXCL10 和 CCL2^[45]。

靶向 EGFRvⅢ突变的胶质瘤疫苗Ⅲ期临床试验结果并不理想, 研究表明胶质瘤胞内段激酶区域突变极少而胞外段突变集中, 从而导致胶质瘤对其不敏感。张弩教授团队首次发现, 胶质瘤中高表达的环状 RNA 翻译产物 C-E-Cad 可特异性结合 EGFR CRⅡ区域并激活 EGFRvⅢ, 且在动物模型中联合应用 C-E-Cad 抗体及酪氨酸激酶受体抑制剂可最大程度抑制胶质瘤中的 EGFR 信号通路激活^[46]。

此外, 探索更多免疫靶点及多免疫靶点联合治疗也是提高免疫治疗效果的研究方向。目前, 李文斌教授团队主持 TJ107 (新型长效重组人 IL-7) 在新诊断同步放化疗后淋巴细胞减少的 GBM 患者中的Ⅱ期多中心临床研究提示, 人 IL-7 可在肿瘤治疗相关的外周血淋

巴细胞水平降低中发挥作用。作为同时结合 EGFRvⅢ、PD-L1、CD3、41BB 靶点的特异性抗体, GNC-039 在临床前研究中展现出了有效性。

9 胶质瘤免疫微环境形成机制及影响因素

胶质瘤抑制性肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是胶质瘤恶性进展及治疗抵抗的重要原因。TME 髓系细胞中的 NHE1 作为钠/氢离子交换泵驱动糖酵解, 导致 T 细胞抗肿瘤能力减弱; 而联合应用 TMZ 和 NHE1 抑制剂可促进 TME 髓系细胞氧化磷酸化, 进而增强抗肿瘤免疫^[47]。在 TME 形成机制方面, 詹仁雅教授/黄红光教授团队研究发现, 四肽膜蛋白 EMP3 在胶质瘤微环境中高 TAMs 和低 T 细胞浸润特征的塑造中贡献明显^[48]。同时, 江涛教授团队发现, MET 基因可通过调控 STAT4-PD-L1 通路和 TAMs 浸润促进 GBM 抑制性免疫微环境的形成和免疫逃逸的发生^[49]。在免疫抑制微环境调控方面, 研究发现 TME 中 Treg 细胞的存在可能与抗 PD-1 治疗抵抗相关, GBM 微环境中 Treg 细胞表面高表达 GITR, 故进一步利用 GITR 激活型抗体促进 Treg 细胞向 Th1 效应 T 细胞转化, 可改善小鼠胶质瘤免疫治疗抵抗, 显著延长其生存期^[50]。

近年来, 单独应用免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 的响应率仅为 10%~30%。卞修武院士/田甘教授团队将具有巨噬细胞极化能力的 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 激动剂 CpG 通过金-硫键修饰在具有放射增敏作用的纳米金表面, 获得 TLR 9 纳米激动剂 CpG@Au^[51]。这一方法可有效递送 CpG 并极化巨噬细胞, 将具有免疫抑制作用的 M2 TAMs “再教育”为具有免疫刺激作用的 M1 TAMs, 并通过巨噬细胞 “再教育”介导的免疫调节提高联合治疗效果。

目前, 寻找能够精准预测免疫治疗效果标志物, 更加科学、精准地开展免疫治疗及其联合治疗是未来数年脑胶质瘤免疫治疗研究领域的重点和热点, 有依赖于临床研究与基础转化研究紧密结合。此外, 进一步研究脑胶质瘤的内在免疫逃逸机制、探索更多免疫靶点也是提高免疫治疗效果的研究方向。

10 纳米药物递送系统应用于胶质瘤诊疗

纳米药物递送系统随着技术的发展不断更新。一方面, 新的修饰方法不断出现, 提高了靶向递送能

力。宋仕永教授团队将胶质瘤细胞膜包覆药物并进行多肽修饰制成纳米悬浮液,在利用同源靶向的同时降低了药物的免疫原性,为纳米材料的开发提供了一种新的修饰策略^[52]。肖海华教授团队利用 TME 的还原性发明的纳米颗粒,在靶向送药方面展现了巨大潜力^[53]。另一方面,纳米技术与免疫学的结合为研发新的药物递送系统提供了思路。宋信文教授团队采用含二硫链接头的 β -葡聚糖对 TMZ 进行修饰,将口服的 TMZ 借助巨噬细胞运载,从肠道定向运送至大脑,并实现靶向给药,减少药物在其他器官的累积^[54]。而王亚洲教授团队则关注到了中性粒细胞的炎症趋化性和良好的血脑屏障穿越能力,进一步构建了中性粒细胞-外泌体靶向纳米载体,以运载化疗药物进入大脑并实现抗胶质瘤治疗^[55]。姜新义教授团队发明了术中腔内注射的纳米水凝胶,通过诱导归巢免疫发挥免疫激活作用,减少了小鼠术后胶质瘤复发^[56]。这些纳米药物递送系统为胶质瘤的精准治疗带来了可能性。

目前纳米药物递送系统仍处于临床前研究阶段,需进一步加强靶向与载药能力研发。王莺教授团队通过细胞外囊泡研制的药物呈递系统可显著提高多柔比星的载药能力^[57]。同时,通过修饰也可使以往疗效有限的药物重新应用于胶质瘤的治疗。顾宁教授/杨芳教授团队的研究成果显示,修饰脂质体介导的一氧化氮药物递送系统具有一定的临床应用前景^[58]。

纳米药物递送系统的精准性和靶向性将改善胶质瘤的治疗效果。虽然纳米药物递送系统在不断发展,但潜在的毒理学问题可能限制其临床应用。同时,在临床转化及应用方面,纳米药物递送系统的质量控制问题也值得进一步关注和研究。

11 小结

本文系统阐述了 2021 年度我国学者在脑胶质瘤领域的主要研究进展,具体包括胶质瘤分类及治疗指南更新、胶质瘤发生机制及相关研究、胶质瘤免疫微环境及代谢机制、肿瘤影像学及成像技术,以及手术、化疗、靶向治疗和免疫治疗的临床综合诊疗和新技术临床转化等方面取得的成果,并对未来可能的研究方向进行展望。回望 2021 年,我国医学和科研工作者在胶质瘤领域开展了大量研究工作,也在世界范围内发出了中国声音,相信未来这些研究成果将成为改善脑胶质瘤患者预后及生活质量的有力证据。

作者贡献: 陈雯琳、王雅宁、邢浩、梁庭毓、石易

鑫、王海、杨蕙钰、刘千舒、李俊霖负责文献资料收集和论文初稿撰写;陈雯琳、郭晓鹏负责论文修订及整理;王裕、马文斌负责论文构思、写作指导及修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [2] Chen F, Wendl MC, Wyczalkowski MA, et al. Moving pan-cancer studies from basic research toward the clinic [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2: 879-890.
- [3] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 459-466.
- [4] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2017, 318: 2306-2316.
- [5] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 1231-1251.
- [6] Wong QH, Li KK, Wang WW, et al. Molecular landscape of IDH-mutant primary astrocytoma Grade IV/glioblastomas [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34: 1245-1260.
- [7] Jin L, Shi F, Chun Q, et al. Artificial intelligence neuropathologist for glioma classification using deep learning on hematoxylin and eosin stained slide images and molecular markers [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 44-52.
- [8] Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 1215-1217.
- [9] Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 403-426.
- [10] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72.
- [11] Gao A, Zhang H, Yan X, et al. Whole-Tumor Histogram Analysis of Multiple Diffusion Metrics for Glioma Genotyping [J]. *Radiology*, 2022, 302: 652-661.

- [12] Sun Q, Chen Y, Liang C, et al. Biologic Pathways Underlying Prognostic Radiomics Phenotypes from Paired MRI and RNA Sequencing in Glioblastoma [J]. *Radiology*, 2021, 301: 654-663.
- [13] Xie R, Wu Z, Zeng F, et al. Retro-enantio isomer of angiopep-2 assists nanoprobes across the blood-brain barrier for targeted magnetic resonance/fluorescence imaging of glioblastoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 309.
- [14] Yang J, Zhao C, Lim J, et al. Structurally symmetric near-infrared fluorophore IRDye78-protein complex enables multimodal cancer imaging [J]. *Theranostics*, 2021, 11: 2534-2549.
- [15] Li Z, Kong Z, Chen J, et al. (18) F-Boramine acid PET/CT in healthy volunteers and glioma patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48: 3113-3121.
- [16] Zhang Y, Xi K, Fu X, et al. Versatile metal-phenolic network nanoparticles for multitargeted combination therapy and magnetic resonance tracing in glioblastoma [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121163.
- [17] Huang N, Li F, Zhang M, et al. An Upstream Open Reading Frame in Phosphatase and Tensin Homolog Encodes a Circuit Breaker of Lactate Metabolism [J]. *Cell Metab*, 2021, 33: 128-144. e9.
- [18] Wu X, Xiao S, Zhang M, et al. A novel protein encoded by circular SMO RNA is essential for Hedgehog signaling activation and glioblastoma tumorigenicity [J]. *Genome Biol*, 2021, 22: 33.
- [19] Wang X, Zhou R, Xiong Y, et al. Sequential fate-switches in stem-like cells drive the tumorigenic trajectory from human neural stem cells to malignant glioma [J]. *Cell Res*, 2021, 31: 684-702.
- [20] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国脑胶质瘤协作组. 成人丘脑胶质瘤手术治疗中国专家共识 [J]. *临床神经外科杂志*, 2022, 19: 1-10.
Society for NeuroOncology of China, Chinese Anti-Cancer Association Committee of the Glioma, Chinese Glioma Cooperative Group. Chinese experts consensus on surgical treatment for adult thalamus glioma [J]. *Linchuang Shenjing Waike Zazhi*, 2022, 19: 1-10.
- [21] Niu X, Yang Y, Zhou X, et al. A prognostic nomogram for patients with newly diagnosed adult thalamic glioma in a surgical cohort [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 337-338.
- [22] Hou Z, Zhang K, Liu X, et al. Molecular subtype impacts surgical resection in low-grade gliomas: A Chinese Glioma Genome Atlas database analysis [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 14-21.
- [23] Lu J, Zhao Z, Zhang J, et al. Functional maps of direct electrical stimulation-induced speech arrest and anomia: a multicentre retrospective study [J]. *Brain*, 2021, 144: 2541-2553.
- [24] Sun R, Cuthbert H, Watts C. Fluorescence-Guided Surgery in the Surgical Treatment of Gliomas: Past, Present and Future [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 3508.
- [25] Gao XY, Zang J, Zheng MH, et al. Temozolomide Treatment Induces HMGB1 to Promote the Formation of Glioma Stem Cells via the TLR2/NEAT1/Wnt Pathway in Glioblastoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 620883.
- [26] Zheng Y, Liu L, Wang Y, et al. Glioblastoma stem cell (GSC)-derived PD-L1-containing exosomes activates AMPK/ULK1 pathway mediated autophagy to increase temozolomide-resistance in glioblastoma [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11: 63.
- [27] Wang Z, Wang Y, Yang T, et al. Machine learning revealed stemness features and a novel stemness-based classification with appealing implications in discriminating the prognosis, immunotherapy and temozolomide responses of 906 glioblastoma patients [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22: bbab032.
- [28] Li J, Kaneda MM, Ma J, et al. PI3Ky inhibition suppresses microglia/TAM accumulation in glioblastoma microenvironment to promote exceptional temozolomide response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2009290118.
- [29] Li Z, Meng X, Wu P, et al. Glioblastoma Cell-Derived lncRNA-Containing Exosomes Induce Microglia to Produce Complement C5, Promoting Chemotherapy Resistance [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9: 1383-1399.
- [30] Zhang XN, Yang KD, Chen C, et al. Pericytes augment glioblastoma cell resistance to temozolomide through CCL5-CCR5 paracrine signaling [J]. *Cell Res*, 2021, 31: 1072-1087.
- [31] Oldrini B, Vaquero-Siguero N, Mu Q, et al. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 3883.
- [32] Shi J, Chen G, Dong X, et al. METTL3 Promotes the Resistance of Glioma to Temozolomide via Increasing MGMT and ANPG in a m6A Dependent Manner [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 702983.
- [33] Li F, Chen S, Yu J, et al. Interplay of m6A and histone modifications contributes to temozolomide resistance in glioblastoma [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e553.
- [34] Yuan Q, Yang W, Zhang S, et al. Inhibition of mitochondrial carrier homolog 2 (MTCH2) suppresses tumor invasion and enhances sensitivity to temozolomide in malignant glioma [J]. *Mol Med*, 2021, 27: 7.
- [35] Yang W, Yuan Q, Zhang S, et al. Elevated GIGYF2 expression suppresses tumor migration and enhances sensitivity

- to temozolomide in malignant glioma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29: 750-757.
- [36] Wang K, Kievit FM, Chiarelli PA, et al. siRNA nanoparticle suppresses drug-resistant gene and prolongs survival in an orthotopic glioblastoma xenograft mouse model [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2007166.
- [37] Yang Q, Zhou Y, Chen J, et al. Gene Therapy for Drug-Resistant Glioblastoma via Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles Combined with Focused Ultrasound [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 185-199.
- [38] Liu Y, Bao Q, Chen Z, et al. Circumventing Drug Resistance Pathways with a Nanoparticle-Based Photodynamic Method [J]. *Nano Lett*, 2021, 21: 9115-9123.
- [39] Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational Landscape of Secondary Glioblastoma Guides MET-Targeted Trial in Brain Tumor [J]. *Cell*, 2018, 175: 1665-1678. e1618.
- [40] Wen PY, Stein A, van den Bent M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF (V600E)-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23: 53-64.
- [41] Yang Q, Guo C, Lin X, et al. Anlotinib Alone or in Combination With Temozolomide in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma: A Retrospective Analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 804942.
- [42] Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 110-119.
- [43] Lim M, Xia Y, Bettgowda C, et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 422-442.
- [44] Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22: 1103-1114.
- [45] Vitanza NA, Johnson AJ, Wilson AL, et al. Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis [J]. *Nat Med*, 2021, 27: 1544-1552.
- [46] Gao X, Xia X, Li F, et al. Circular RNA-encoded oncogenic E-cadherin variant promotes glioblastoma tumorigenicity through activation of EGFR-STAT3 signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23: 278-291.
- [47] Hasan MN, Luo L, Ding D, et al. Blocking NHE1 stimulates glioma tumor immunity by restoring OXPHOS function of myeloid cells [J]. *Theranostics*, 2021, 11: 1295-1309.
- [48] Chen Q, Jin J, Huang X, et al. EMP3 mediates glioblastoma-associated macrophage infiltration to drive T cell exclusion [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 160.
- [49] Wang QW, Sun LH, Zhang Y, et al. MET overexpression contributes to STAT4-PD-L1 signaling activation associated with tumor-associated, macrophages-mediated immunosuppression in primary glioblastomas [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: e002451.
- [50] Amoozgar Z, Kloepper J, Ren J, et al. Targeting Treg cells with GITR activation alleviates resistance to immunotherapy in murine glioblastomas [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 2582.
- [51] Cao Y, Ding S, Zeng L, et al. Reeducating Tumor-Associated Macrophages Using CpG@ Au Nanocomposites to Modulate Immunosuppressive Microenvironment for Improved Radio-Immunotherapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 53504-53518.
- [52] Fan Y, Cui Y, Hao W, et al. Carrier-free highly drug-loaded biomimetic nanosuspensions encapsulated by cancer cell membrane based on homology and active targeting for the treatment of glioma [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6: 4402-4414.
- [53] Wang Y, Jiang Y, Wei D, et al. Nanoparticle-mediated convection-enhanced delivery of a DNA intercalator to gliomas circumvents temozolomide resistance [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 1048-1058.
- [54] Miao YB, Chen KH, Chen CT, et al. A Noninvasive Gut-to-Brain Oral Drug Delivery System for Treating Brain Tumors [J]. *Adv Mater*, 2021, 33: e2100701.
- [55] Wang J, Tang W, Yang M, et al. Inflammatory tumor microenvironment responsive neutrophil exosomes-based drug delivery system for targeted glioma therapy [J]. *Biomaterials*, 2021, 273: 120784.
- [56] Zhang J, Chen C, Li A, et al. Immunostimulant hydrogel for the inhibition of malignant glioma relapse post-resection [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16: 538-548.
- [57] Niu W, Xiao Q, Wang X, et al. A Biomimetic Drug Delivery System by Integrating Grapefruit Extracellular Vesicles and Doxorubicin-Loaded Heparin-Based Nanoparticles for Glioma Therapy [J]. *Nano Lett*, 2021, 21: 1484-1492.
- [58] Liu Y, Wang X, Li J, et al. Sphingosine 1-Phosphate Liposomes for Targeted Nitric Oxide Delivery to Mediate Anticancer Effects against Brain Glioma Tumors [J]. *Adv Mater*, 2021, 33: e2101701.

(收稿: 2022-04-26 录用: 2022-05-24 在线: 2022-06-13)

(本文编辑: 李玉乐)