

## 2024 年度我国脑胶质瘤领域研究进展

康筱曼, 李俊霖, 陈雯琳, 金山木, 李一林, 刘家惠, 葛雨露,  
吴文博, 李嘉恒, 连奕铭, 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: 王裕, E-mail: ywang@pumch.cn

马文斌, E-mail: mawb2001@hotmail.com

**【摘要】** 脑胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤。即使采用手术联合放化疗标准治疗后, 高级别胶质瘤患者的预后仍不佳, 亟待深入探究其发生发展机制, 开发新的治疗方案。本文梳理了 2024 年度我国脑胶质瘤领域最新研究进展, 涵盖肿瘤发生发展机制、肿瘤免疫微环境构成、胶质瘤成像技术与新显像剂研发、手术方案改进、放化疗抵抗机制, 以及新型治疗方案的探索。这些研究为推动脑胶质瘤临床诊疗水平提升, 提供了坚实的理论基础, 有望为改善患者预后带来新契机。

**【关键词】** 胶质瘤; 多模态成像; 靶向治疗; 免疫治疗; 药物递送系统

**【中图分类号】** R739.41

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1674-9081(2025)06-1437-12

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2025-0356

## Research Progress of Glioma in China in 2024

KANG Xiaoman, LI Junlin, CHEN Wenlin, JIN Shanmu, LI Yilin, LIU Jiahui, GE Yulu, WU Wenbo,  
LI Jiaheng, LIAN Yiming, 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 authors: WANG Yu, E-mail: ywang@pumch.cn

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

**【Abstract】** Glioma is the most common primary malignant tumor of the central nervous system in adults. Despite the standard treatment of surgery combined with radiotherapy and chemotherapy, the prognosis for high-grade glioma patients remains poor, highlighting the urgent need to further explore its pathogenesis and develop new therapeutic strategies. This article reviews the research progress in the field of glioma in China in 2024, covering tumorigenesis mechanisms, tumor immune microenvironment composition, advances in imaging techniques and novel imaging agents, improvements in surgical approaches, mechanisms of radio- and chemoresistance, and explorations of new therapeutic modalities. These studies provide a solid theoretical foundation for advancing clinical diagnosis and treatment of gliomas and may offer new opportunities to improve patient outcomes.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2024-I2M-C&T-B021); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (AY202410254); 协和人才培育支持计划 C 类项目 (UBJ10254); 北京科创医学发展基金会基金 (AH1025400); 北京市自然科学基金 (25L60061)

引用本文: 康筱曼, 李俊霖, 陈雯琳, 等. 2024 年度我国脑胶质瘤领域研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16 (6): 1437-1448. doi: 10.12290/xhyxzz.2025-0356.

**【Key words】** glioma; multimodal image; targeted therapy; immunotherapy; drug delivery systems

**Funding:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2024-I2M-C&T-B-021); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (AY202410254); Peking Union Medical College Hospital Talent Cultivation Program (UBJ10254); Beijing Science And Technology Innovation Medical Development Foundation (AH1025400); Beijing Municipal Natural Science Foundation (25L60061)

*Med J PUMCH*, 2025,16(6):1437-1448

近年来,脑肿瘤发病率呈逐年上升趋势,原发性脑肿瘤中最常见的类型是胶质瘤,而胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)在恶性脑肿瘤中占比最大(高达50.9%)<sup>[1]</sup>。GBM患者预后较差,中位总生存期(median overall survival, mOS)为8个月<sup>[1]</sup>。2005年,STUPP方案(即手术及术后放疗联合替莫唑胺化疗)将GBM患者的mOS延长至14.6个月;2017年,STUPP方案联合肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFs),进一步将新诊断GBM患者的mOS延长至20.9个月<sup>[2-3]</sup>。然而,几乎所有GBM患者最终都将面临肿瘤复发问题,复发后的有效治疗方案亟待深入研究。

近年来,随着我国临床前研究与临床试验的持续推进,为胶质瘤治疗方案的研发与改进奠定了基础。本文系统梳理了2024年度我国脑胶质瘤领域最新研究进展,包括肿瘤发生发展机制探究、胶质瘤免疫微环境解析、病理分型创新、影像技术革新,以及新型治疗方法探索等内容,并对该学科的未来发展方向进行展望。

## 1 脑胶质瘤分类及病理分型新技术

脑胶质瘤具有异质性强、分子病理表型多样等特点,其精准分型与分子标志物解析对于临床诊断和治疗决策具有重要意义。2024年,我国科研团队在病理分型及分子诊断技术方面取得了多项重要突破,为推动精准诊断提供了新工具和新思路。秦智勇团队与王永成团队联合开发了一种自动化单核总RNA测序平台,可对石蜡包埋样本进行高通量分析,突破了以往对新鲜样本的依赖,使得更多临床样本得以进行单细胞分辨率的转录组研究<sup>[4]</sup>。在病理影像智能分析领域,张学工团队与胡忠良团队合作,构建了一种基于大感兴趣区域和金字塔变换器的多实例学习模型,该模型可在无人工标注的情况下自动识别和捕捉脑胶质瘤病理切片中的关键形态学特征,实现对不同病理亚型的高精度分类<sup>[5]</sup>。在代谢病理领域,瑕瑜团队聚焦糖鞘脂这一神经系统中丰富且生物学意义重大的

膜脂成分,开发了一种基于磁性二氧化钛纳米颗粒的高灵敏分析技术,可根据糖鞘脂结构特征精确区分IDH突变型、野生型胶质瘤组织及正常脑组织,显示出潜在的诊断与分型价值<sup>[6]</sup>。焦瑾团队提出了一种基于超球形核酸的新策略,可用于直接检测脑胶质瘤来源的外泌体,在脑胶质瘤早期无创诊断和分级分析方面具有较大潜力<sup>[7]</sup>。

## 2 脑胶质瘤发生发展及治疗抵抗机制

目前,驱动脑胶质瘤进展的分子机制仍未被充分阐明。近年来,国内外研究提示,GBM中存在一类具有干性特征的细胞亚群,即胶质母细胞瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs),其不仅具备自我更新和多向分化能力,还可显著增强肿瘤对标准放化疗的抵抗性,因此被认为是驱动GBM复发与治疗失败的关键细胞群体<sup>[8]</sup>。而磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是一种抑癌蛋白,PTEN突变常见于GBM中,但相当一部分GSCs仍保持PTEN非突变,其干性维持机制有待进一步明确<sup>[9]</sup>。尤永平团队研究发现,富马酸可驱动PTEN蛋白在第211位半胱氨酸残基发生翻译后进行琥珀酰化修饰,从而重新激活胞质铁硫簇组装[cytosolic iron-sulfur (Fe-S) cluster assembly, CIA]通路,以维持GSCs干性及治疗抵抗特性,为靶向GSCs提供了新治疗思路<sup>[9]</sup>。

除放化疗耐受致肿瘤进展外,研究者也在不断探索胶质瘤细胞铁死亡耐受的原因。葛鹏飞团队研究发现,去乙酰化酶Sirtuin 1(SIRT1)可通过激活转录因子3(activating transcription factor 3, ATF3)上调铁死亡相关信号<sup>[10]</sup>。这一发现不仅揭示了SIRT1-ATF3轴在胶质瘤铁死亡调控中的作用,也为开发铁死亡增强剂提供了新的分子靶点。

在表观遗传调控层面,冯海忠团队的最新研究发现,三联基序蛋白24(tripartite motif-containing 24, TRIM24)是驱动肿瘤进展的重要因素,其能够“读取”组蛋白修饰,并选择性结合特定的组蛋白翻译

后修饰<sup>[11]</sup>。该研究证实,在胶质瘤中磷酸化的 TRIM24 可通过表观基因组和转录因子网络重编程,促使肿瘤向更具侵袭性的上皮样 GBM 亚型演化,为理解表观遗传调控在 GBM 进展中的作用提供了新的分子机制<sup>[11]</sup>。

除表观遗传调控外,胶质瘤还可适应环境中氧含量的变化及代谢通路的重编程以维持能量供应,从而实现持续增殖。陈图南团队研究发现,氧气水平影响磷脂酶 C $\beta$ 1 (phospholipase C $\beta$ 1, PLCB1) 表达,从而导致  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 累积,最终促进化疗耐药<sup>[12]</sup>。此外,肖群根团队提出低水平的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 可通过血管调节素 (vasorin, VASN) 增强糖酵解,促进 GSCs 自我更新,从而导致肿瘤增殖进展<sup>[13]</sup>。脂肪酸合成增加有利于 GBM 恶性发展,王占祥团队指出,原癌基因酪氨酸激酶 (cellular Sarcoma gene, c-SRC) 在 GBM 中被激活,可重塑胞质乙酰辅酶 A 的生成过程,促进脂肪酸合成,加快肿瘤进展<sup>[14]</sup>。

随着三维类器官 (organoid) 技术的快速发展,研究者对胶质瘤发生与演化机制的理解进一步深化。来自德国癌症研究中心和上海科技大学等机构的研究人员应用人类诱导多能干细胞培育 GBM 样类器官模型,通过单细胞转录组、DNA 甲基化组、代谢组、脂质组等多维度整合分析,发现 NF1 (neurofibromatosis type 1) 突变可驱动肿瘤向间充质表型转化,有望成为 GBM 新的潜在治疗靶点<sup>[15]</sup>。

### 3 脑胶质瘤微环境与肿瘤相互促进机制研究

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 与肿瘤细胞之间存在相互促进关系,其具体作用机制有待深入研究。张晓彪团队及谢涛团队的研究发现,TME 中的乳酸能够激活肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 表面的乳酸感应受体 GPR65,进而促使 TAMs 分泌高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1),推动胶质瘤进展<sup>[16]</sup>。此外,TME 在缺氧环境中也可促进肿瘤恶性进展。处于缺氧状态的 TME 可促使巨噬细胞向 M2 型极化,极化后的巨噬细胞通过释放细胞外囊泡,增强肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[17]</sup>。同时,在缺氧环境下,胶质瘤细胞分泌的外泌体通过表达特定的微 RNA (microRNA, miRNA),进一步促进免疫抑制性 TME 形成<sup>[18]</sup>。反过来,肿瘤细胞也可影响 TME。研究发现,胶质瘤中特定的肿瘤细胞亚群可促

进免疫抑制性 TME 形成,如 CEBPB (CCAAT/Enhancer-Binding Protein Beta) 阳性的 GBM 肿瘤细胞亚群可促进巨噬细胞募集并向 M2 型极化,且与不良预后相关<sup>[19]</sup>。胶质瘤细胞还可通过旁分泌的方式影响 TME。研究发现,花生四烯酸 5-脂氧合酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5) 及其代谢产物 5-羟基二十碳四烯酸 (5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE) 表达水平上调,5-HETE 则以旁分泌方式促进小胶质细胞/巨噬细胞迁移,并诱导 TAMs 中程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达及向 M2 型极化<sup>[20]</sup>,从而进一步增强 TME 的免疫抑制性。此外,胶质瘤细胞还可分泌白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF),促使炎性亚型小胶质细胞浸润,推动肿瘤细胞向间充质亚型转化,加速肿瘤进展<sup>[21]</sup>。

此外,国内诸多团队的研究结果显示,免疫抑制性 TME 可进一步促进胶质瘤的治疗抵抗。姚瑜团队借助体外三维 (three-dimensional, 3D) 生物打印模型研究发现,GBM 与小胶质细胞、单核细胞共打印时,胶质瘤细胞对 T 细胞的治疗响应性受到明显影响<sup>[22]</sup>。卞修武团队的研究发现,受缺氧影响,TAMs 将破坏内皮黏附连接,导致肿瘤血管的稳定性遭到破坏,最终对药物递送过程产生不利影响<sup>[23]</sup>。Poly (I: C) (polyinosinic-polycytidylic acid, 聚肌苷胞苷酸) 是一种合成的双链 RNA 类似物,作为 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 激动剂,在 GBM 治疗中被用作免疫佐剂以增强抗肿瘤免疫治疗效果,但 poly (I: C) 疗效受 TME 异质性影响显著<sup>[24]</sup>。清华大学医学院和免疫学研究所的研究人员分析接受颅内注射 poly (I: C) 治疗的高级别胶质瘤复发患者,发现非响应者的肿瘤细胞中膜联蛋白 A1 (annexin A1, ANXA1) 表达显著上调;体外及动物实验研究证实,ANXA1 通过其受体甲酰肽受体 1 (formyl peptide receptor 1, FPR1) 诱导 M2 型巨噬细胞和小胶质细胞产生,构建了 Treg 细胞驱动的免疫抑制性 TME,抑制 poly (I: C) 介导的抗肿瘤免疫反应<sup>[25]</sup>。该研究提示,联合 ANXA1/FPR1 通路抑制剂或其他免疫疗法 [如程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂],可能克服胶质瘤的耐药性,进一步提升其临床响应率<sup>[25]</sup>。为改善胶质瘤 TME 的免疫抑制性,林松团队和任晓辉团队通过颅内注射 Toll 样受体激动剂和胶质瘤抗原,在脑胶质瘤小鼠模型中诱导三级淋巴结构形成,促使 TME 转化为免疫激活状态<sup>[26]</sup>。国家纳米科学中心和重庆医科

大学的研究人员构建了一种表达细胞间黏附分子 1 的小细胞外囊泡, 促进小胶质细胞向抗肿瘤表型转变, 从而改善 TME 的免疫抑制性<sup>[27]</sup>。

综上所述, 我国多项研究揭示了胶质瘤细胞与免疫抑制性 TME 之间的双向调控机制, 这些基础研究为靶向重编程 TME、改善胶质瘤疗效提供了新的思路与策略。

## 4 脑胶质瘤影像技术及新显像剂研究进展

2024 年, 成像技术及影像探针的研发与优化为胶质瘤的精准诊疗奠定了坚实基础。在磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 领域, 湖南大学研究团队借助磁化率依赖的磁共振调谐技术, 提升了 MRI 的灵敏度与定量分析能力<sup>[28]</sup>。赵征寰团队研发了一种对谷胱甘肽响应的一维氧化锰纳米颗粒, 有效增强了肿瘤与正常组织间的对比信号<sup>[29]</sup>。吴敏团队研发出一种酸反应 MRI 探针, 可在 GBM 部位特异性地呈现 T2 信号增强, 有助于精准识别肿瘤位置<sup>[30]</sup>。

正电子发射计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 技术在胶质瘤领域也取得了突破。陈皓鋆团队开展了一项比较<sup>68</sup>Ga 标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂-46 PET/CT (<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET/CT)、<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖 PET/CT 与对比增强 MRI 成像的前瞻性研究, 初步证实了<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET/CT 在胶质瘤诊断及分级方面具有良好的临床应用前景<sup>[31]</sup>。

术中光成像技术在辅助辨别肿瘤边界、实现精准切除方面发挥关键作用。叶德举和毛亮团队研发了一种基于能量转移策略成像的酶激活比率式余辉发光探针, 可准确、动态地监测胶质瘤在小鼠体内的生长情况<sup>[32]</sup>。北京天坛医院及新加坡国立大学团队研发了靶向胶质瘤细胞中胃泌素释放肽受体探针的 PET/近红外光谱新型双模态成像技术, 成功实现了基于同一分子受体的术前和术中一体化靶向成像<sup>[33]</sup>。李静超团队研发了中性粒细胞靶向半导体聚合物纳米治疗剂, 能够精准靶向 GBM, 将光子转化为热量, 同时释放一氧化氮, 杀死肿瘤细胞, 并诱导免疫原性细胞死亡<sup>[34]</sup>。

## 5 脑胶质瘤手术方案改进及术中病理检测进展

脑胶质瘤手术切除程度与预后明确相关, 因此确定胶质瘤的边界, 从而实现最大范围安全切除是临床

亟需解决的问题。殷建团队利用表面增强拉曼散射技术, 以银纳米颗粒为底物分析手术切片碎片中胶质瘤细胞的比例, 可准确描绘样本中的肿瘤边缘<sup>[35]</sup>。卢光明团队和陈小元团队联合开发了基于拉曼组织病理学和机器学习的术中诊断方法, 能够快速可视化处理组织中的 PD-L1, 为免疫治疗选择提供依据<sup>[36]</sup>。马文斌团队将术中超声、MRI 与神经导航结合, 多模态整合手术组患者的肿瘤全切除率 (69%) 显著高于神经导航组 (43%), 尤其在功能区胶质瘤及大体积胶质瘤 ( $\geq 50$  mm) 中, 多模态整合手术组患者的肿瘤切除范围和全切除率更高, 因此多模态整合手术可通过提高手术切除范围, 进而改善患者的生存期<sup>[37]</sup>。除影像学导航外, 开发新型荧光染料指导手术也是目前研究的热点。盛宗海团队开发了可穿透血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的 MRI/光学双模态脂质体探针, 精确描绘了 GBM 的浸润边缘, 为 GBM 切除术荧光导航领域带来新的突破<sup>[38]</sup>。

在术中病理检测方面, 季敏标团队构建的 CycleGAN 模型实现了将术中冰冻切片图像快速转换为高质量石蜡包埋样本染色图像, 以供病理科直接进行判断<sup>[39]</sup>。蔡木炎团队构建了深度学习模型, 可在冷冻切片中准确识别病理学特征, 并区分中枢神经系统淋巴瘤与脑胶质瘤, 为术中精确诊断提供了参考依据<sup>[40]</sup>。

## 6 脑胶质瘤放疗抵抗机制研究进展

近年来, 我国在胶质瘤放疗抵抗机制研究领域取得了显著进展。陈高和李新钢团队研究发现, 放疗可诱导非肿瘤性脑细胞衰老, 并通过衰老相关分泌表型促进髓系炎症细胞募集, 形成免疫抑制性 TME, 从而促进肿瘤再生<sup>[41]</sup>。此外, 放疗还可诱导 TME 中其他细胞的衰老。胡广原团队研究发现, 对小鼠模型进行放疗可诱导其脑毛细血管周细胞衰老, 这些衰老的周细胞则通过分泌细胞因子破坏 BBB 及正常脑细胞, 促进脑胶质瘤细胞的增殖和迁移<sup>[42]</sup>。

在放疗抵抗机制模型研究方面, 我国学者突破传统的二维细胞培养体系, 利用 3D 生物打印技术构建了可模拟体内 TME 的 3D 胶质瘤模型。研究发现, 与二维模型相比, 3D 模型在细胞-基质相互作用和放射耐受性方面更接近临床特征, 且鉴定出肿瘤机制微环境相关的整合素亚基 A2 (integrin subunit A2, ITGA2) 是介导 3D 模型放疗抵抗的关键分子<sup>[43]</sup>。

除机制研究外, 我国研究团队在改善脑胶质瘤放

疗抗性治疗策略方面也取得了新进展。姜新团队揭示铁死亡诱导剂 RAS-选择性致死分子 3 (RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3) 可在胶质瘤细胞中引发氧化应激, 抑制 DNA 修复及肿瘤上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而增强胶质瘤对放疗的敏感性<sup>[44]</sup>。针对 GBM, 放疗联合免疫治疗时存在的疗效不足和免疫副作用问题, 裴仁军等与 Kam W. Leong 合作研发了一种 CCR2 过表达间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 膜包被的仿生纳米平台, 可特异性识别放疗后 GBM 肿瘤中高表达的 CCL2 趋化因子, 引导纳米颗粒富集至放疗区域<sup>[45]</sup>。该纳米平台的核心由具备 X 射线响应性的纳米颗粒和 PD-L1 抗体组成, 可在放疗下触发药物释放, 并增强在 X 线照射下通过化学结构断裂而响应性释放药物, 同时 PD-L1 抗体阻断肿瘤的免疫逃逸通路 (PD-L1/PD-1), 从而在增强抗肿瘤免疫反应的同时, 精准靶向 TME, 为 GBM 的放疗-免疫联合治疗提供一种靶向性强、安全性高的新治疗策略<sup>[45]</sup>。

## 7 替莫唑胺耐药机制研究进展

替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 作为脑胶质瘤标准治疗方案中的核心化疗药物, 其耐药机制是研究的重点问题之一。近年来, 多个国内研究团队提出, 代谢重编程可能在胶质瘤 TMZ 耐药形成过程中发挥关键作用。在醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (aldehyde dehydrogenase 1 family member A3, ALDH1A3) 高表达的患者亚群中, TMZ 治疗效果显著欠佳。进一步研究表明, ALDH1A3 可使乳酸在胶质瘤干细胞中积累, 从而增强 DNA 修复效率, 抵抗 TMZ 的杀伤效果, 提示糖代谢重编程可能在 TMZ 耐药中发挥关键作用<sup>[46-47]</sup>。除糖代谢外, 脂质代谢重塑同样在 TMZ 耐药形成中发挥重要作用。康春生团队研究发现, 在表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 高表达的 GBM 患者中, 肿瘤细胞表现出显著的脂质代谢重塑。EGFR-蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路的激活可上调多种脂肪酸合成代谢关键酶的表达, 增强脂肪酸代谢与能量生成, 从而削弱 TMZ 的抗肿瘤效应<sup>[48]</sup>。

此外, 表观遗传调控异常也是 TMZ 耐药的重要机制之一。马文斌团队基于 TMZ 耐药 GBM 模型的多组学分析发现, 组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸乙酰化 (histone H3 lysine 9 acetylation, H3K9ac) 可增强 DNA 修复酶 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O6-

methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 的转录活性, 从而提升肿瘤细胞的 TMZ 耐药性, 提示表观遗传调控可能成为克服 TMZ 耐药的新方向<sup>[49]</sup>。同样, 蔡金全团队研究发现, 长链非编码 RNA Linc00942 可诱导组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸 (histone H3 Lysine 4, H3K4) 乙酰化, 显著增强下游干性转录因子 SOX9 (SRY-box transcription factor 9) 表达, 是驱动 TMZ 耐药形成的关键表观遗传事件<sup>[50]</sup>。

与此同时, 蛋白泛素化调控异常在 TMZ 耐药中也发挥重要作用。陈菊祥团队发现富脯氨酸蛋白 11 (proline-rich protein 11, PRR11) 通过抑制二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 的泛素化降解, 使其在胶质瘤细胞内异常积累, 从而诱导肿瘤耐受铁死亡, 并削弱对 TMZ 的敏感。相反, 敲低 PRR11 则可增强铁死亡并恢复 TMZ 敏感性, 为 TMZ 联合治疗提供了新靶点<sup>[51]</sup>。孙仑泉团队通过对 6 例接受标准放化疗后 GBM 复发患者的配对样本进行蛋白质组学分析, 发现 GBM 复发样本中肌醇 1,4,5-三磷酸激酶 B (inositol 1, 4, 5-triphosphate kinase B, ITPKB) 的泛素化降解被抑制, 而 ITPKB 蛋白可抑制活性氧生成, 减少氧化应激, 从而增强 TMZ 的耐药性<sup>[52]</sup>。

除肿瘤细胞本身的机制外, 脑胶质瘤 TME 的非肿瘤成分也在 TMZ 耐药中发挥一定作用。赵丽团队研究发现, 肿瘤相关星形胶质细胞可通过上调连接蛋白 (connexin43, Cx43) 促进肿瘤细胞 DNA 修复, 从而驱动 TMZ 耐药形成<sup>[53]</sup>。此外, TMZ 耐药性胶质瘤细胞微环境可富集调节性 T 细胞, 进一步形成免疫抑制性微环境, 强化耐药性<sup>[54]</sup>。周四元团队研发出一种创新性的跨 BBB 铁蛋白递药系统——奥沙利铂/铁蛋白复合物 (oxaliplatin/ferritin clathrate, OXA @ Fn), 通过诱导细胞铁死亡及免疫原性细胞死亡, 重新激活 T 细胞, 改善了 TMZ 耐药性胶质瘤的治疗效果<sup>[54]</sup>。

综上所述, 国内多项研究揭示了 TMZ 耐药的分子机制, 包括代谢重编程、表观遗传修饰、蛋白泛素化调节失衡及 TME 重塑等过程, 上述研究成果为开发新的靶向药物提供了重要基础。

## 8 脑胶质瘤免疫治疗研究进展

免疫系统在 GBM 的发生发展中发挥重要作用, 近年来已有多种免疫治疗策略用于 GBM 治疗, 我国科研团队在 GBM 免疫治疗领域取得了重要突破。嵌

合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 是将患者自身的 T 细胞进行基因改造, 使其表达一种嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR), 以特异性识别肿瘤细胞表面抗原并进行杀伤, 该疗法已在多种类型的肿瘤治疗中展现成效, 但在胶质瘤中其疗效受限, 具体耐药机制尚未完全阐明<sup>[55]</sup>。江涛团队首次提出了反向胞吞作用 (reverse trogocytosis) 这一新概念, 即肿瘤细胞可“反向夺取” CAR-T 细胞膜上的 CAR 分子, 该过程不仅导致 CAR-T 细胞功能衰竭, 还可造成肿瘤细胞原有抗原的暂时性丢失与掩蔽, 使肿瘤细胞暂时逃避免疫识别, 其是驱动 CAR-T 疗法耐药的机制, 为后续优化 CAR-T 治疗策略提供了新思路<sup>[55]</sup>。在 CAR-T 靶点优化方面, 江涛团队通过分析患者样本发现, IDH 野生型 GBM 存在脊髓灰质炎病毒受体 (poliovirus receptor, PVR, 又称 CD155) 过表达, 因此构建了 PVR 靶向 CAR-T 细胞, 在体内外均表现出显著的肿瘤杀伤活性<sup>[56]</sup>。同时, 针对 GBM 中驱动肿瘤生长、复发及不良预后的关键亚群——胶质瘤干细胞, 尹金龙团队通过分析患者来源的 GSCs 发现, CD97 (cluster of differentiation 97) 是富集于胶质瘤干细胞表面的重要抗原, 故构建了 CD97 靶向性 CAR-辅助 T 细胞 9 型 (CD97-CAR Th9) 细胞, 能够有效清除 GSCs, 并显著延长 GBM 小鼠模型的生存期<sup>[57]</sup>。

溶瘤病毒疗法也是一种备受关注的肿瘤免疫治疗手段, 但其在脑胶质瘤中的疗效受限, 关键决定因素尚不明确。束敏峰和陈菊祥团队研究发现, 溶瘤病毒诱导的中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NET) 形成是限制病毒疗效的关键免疫检查点, 抑制 NET 形成可显著提高溶瘤病毒疗法的敏感性与抗肿瘤效应<sup>[58]</sup>。在临床层面, 张宏伟团队开展了我国首个非分泌型白细胞介素-12 (non-secreting IL-12, nsIL-12) 的溶瘤腺病毒 (nsIL12 expressing oncolytic adenovirus with triple deletion, Ad-TD-nsIL12) I 期临床试验<sup>[59]</sup>。该病毒设计的 nsIL-12 旨在增强局部免疫而降低全身毒性, 研究显示该治疗方法具有良好的安全性, 随访期间 1 例患者完全缓解, 1 例患者部分缓解, 且治疗后组织样本显示该溶瘤腺病毒可诱导肿瘤局部 T 细胞免疫应答<sup>[59]</sup>。

除直接靶向肿瘤细胞的免疫策略外, 近年来针对免疫抑制性 TME 的干预也逐渐受到关注。李刚和薛皓团队研究发现了 1 个新的“肿瘤-神经-免疫调控通路”: 缺氧可诱导神经元异常激活并促进其释放外泌体, 从而驱动小胶质细胞向免疫抑制性 M2 型

极化, 促进肿瘤进展; 而抗癫痫药物左乙拉西坦 (Levetiracetam) 可抑制该神经元过度激活, 进而改善小胶质细胞的免疫抑制表型<sup>[60]</sup>。除改善免疫抑制性小胶质细胞外, 部分研究者探索改善肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制性。浙江中医药大学联合福州大学的研究团队创新性将牙龈卟啉单胞菌进行工程化修饰, 使其通过光热反应产生局部高温, 选择性靶向肿瘤细胞及 M2 型免疫抑制性巨噬细胞, 促进 M1 型巨噬细胞及 T 细胞免疫应答, 从而实现 TME 免疫重编程并显著增强 PD-1 抑制剂疗效<sup>[61]</sup>。除上述光热疗法外, 阮少波团队还研发了一种组织蛋白酶 B (cathepsin B, CTSB) 响应型 GBM 靶向递送系统, 可同时靶向 GBM 细胞与 TAMs, 可诱导 TAMs 从抗炎 M2 表型向促炎 M1 表型转化, 从而恢复抗肿瘤免疫活性, 实现化疗-免疫协同治疗<sup>[62]</sup>。阮少波和黄渊余团队进一步开发了 pH 响应型靶向微胶束复合物, 加载了 TMZ 和瑞喹莫德 (Resiquimod, R848), 其中瑞喹莫德可将 M2 型 TAMs 重编程为促炎 M1 型, 显著增强 TMZ 的化疗效果, 为 GBM 化疗-免疫联合治疗提供了新方案<sup>[63]</sup>。除改善免疫微环境外, 术后 GBM 患者淋巴结中普遍存在免疫抑制, 其严重限制了抗肿瘤 T 细胞的激活与功能维持, 因此吴猛团队开发了一种在术区原位喷涂外泌体交联凝胶, 构建人工淋巴结结构, 以持续激活 T 细胞, 避免其快速清除并显著延长其免疫效应, 为预防术后疾病复发提供了全新思路<sup>[64]</sup>。

目前, 免疫疗法联合其他疗法成为胶质瘤的综合治疗方案, 也是本领域的关注热点。李静超团队联合王晓颖团队构建了一种半导体聚合物纳米治疗系统 SPCFe/siP (semiconducting polymer nano-therapeutics), 从而实现了超声激活的铁死亡-免疫联合治疗 (sono-activatable ferroptosis-immunotherapy), 显著抑制脑胶质瘤细胞增殖<sup>[65]</sup>。李静超团队与刘勇团队合作研发了 X 线激活的聚合物纳米药物 HPNFcN, 由纳米颗粒负载免疫治疗药物, 通过中性粒细胞介导递送至原位胶质瘤部位, 经 X 线照射诱导铁死亡和抗肿瘤免疫反应<sup>[66]</sup>。王亚洲和尹铁英团队基于金属免疫、光热免疫疗法构建了 BV2 小胶质细胞膜包被、抗 PD-1 抗体偶联的锰卟啉纳米颗粒, 可有效重塑免疫抑制性 TME, 抑制肿瘤生长<sup>[67]</sup>。为解决脑胶质瘤的免疫逃逸问题, 沈明武和史向阳团队与法国国家科学研究中心配位化学实验室共同构建了成分简单、血液循环时间延长且跨越 BBB 的纳米药物, 可激活 T 细胞和 NK 细胞, 促进肿瘤细胞凋亡, 提高胶质瘤的免疫治疗效果<sup>[68]</sup>。

国内学者在胶质瘤免疫治疗领域取得了重要突破，从 CAR-T 耐药机制探究与靶点开发，到溶瘤病毒疗法机制突破与临床转化，再到免疫 TME 重塑与靶向纳米系统的创新。这些研究成果不仅深化了对 GBM 免疫逃逸机制的理解，也为后续免疫联合治疗方案提供了重要理论支撑。

## 9 脑胶质瘤物理治疗进展

近年来，脑胶质瘤物理治疗取得了显著进展，其中 TTFields 被国内外多部指南推荐用于新诊断 GBM 的物理治疗方式，在我国受到广泛关注<sup>[69-70]</sup>。王峰团队发表了我国首个基于世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第五版（WHO CNS5）定义的高级别胶质瘤患者 TTFields 真实世界回顾性分析，研究发现 TTFields 联合标准放疗化疗组患者的中位无进展生存期和 mOS 均优于单纯放疗化疗组<sup>[71]</sup>。王勇杰和张建民团队回顾性分析了新诊断 GBM 患者的病历资料，发现 TTFields 联合标准治疗可延长患者的生存期，且长期应用 TTFields、高依从性、全切术及 MGMT 启动子甲基化是改善患者预后的保护因素<sup>[72]</sup>。在机制研究方面，南京航空航天大学自动化学院通过构建生物物理模型，发现 TTFields 产生的电场力和扭矩强度不足以破坏微管的正常结构、功能，据此推测 TTFields 诱导的细胞骨架破坏可能由非机械机制介导<sup>[73]</sup>。

除 TTFields 外，其他新型物理疗法的临床前研究也在不断积累。光动力疗法（photodynamic therapy, PDT）是一种基于光敏剂联合特定波长光照的肿瘤疗法，而现有的光敏剂存在显著局限性，多数仅能被组织穿透能力有限的短波光激发。为此，汪世龙团队开发了一种近红外光激活、靶向 GSCs 的复合纳米光敏药物（UCNPs-F127@Cur），其受激发光照射后可诱导 GSCs 分化，从而抑制其干性维持与肿瘤再生潜能<sup>[74]</sup>。在光热疗法（photothermal therapy, PTT）方面，刘旭杰团队开发了具有近红外二区吸收和聚集诱导发光（aggregation-induced emission, AIE）特性的菁染料，并引入转铁蛋白（transferrin, Tf）作为靶向配体，构建出多功能纳米颗粒（Tf-IRLy NPs），为脑胶质瘤提供了一种高效穿越 BBB、精准靶向、成像与光热治疗一体化的新平台<sup>[75]</sup>。在声动力治疗方面，吴德俊团队开发了一种智能纳米平台（Aza-BD@PC NPs），可在超声激发下产生大量单线态氧以增强氧化应激与细胞杀伤效果，同时该纳米平台具备半胱氨酸（cysteine, Cys）响应性，可在肿瘤内释放硫化氢

气体，诱导铁死亡反应，为脑胶质瘤的治疗提供了全新的理化治疗思路<sup>[76]</sup>。

此外，我国研究团队还创新性地将机械信号作用于癌细胞，以实现精确控制。成昱团队应用氧化铁纳米操控器作为细胞内磁机械转换器，发现 G2/M 期对细胞内磁机械调控表现出高度敏感性，且细胞周期特异性药物的预处理与磁机械破坏之间具有协同治疗作用，联合治疗可显著抑制胶质瘤和乳腺肿瘤的生长<sup>[77]</sup>。

## 10 脑胶质瘤新型药物递送系统研究进展

在胶质瘤治疗领域，有效跨越 BBB 实现药物精准递送一直是研究的重点。近年来，纳米颗粒凭借其微小尺寸和可调整的理化性质，成为实现靶向递送的关键载体。我国学者在纳米药物递送系统的设计与功能优化方面做出了重要贡献。

随着技术不断迭代，纳米颗粒的形态与尺寸设计逐渐突破传统认知：既往一直认为纳米尺寸足够小时，才更易通过血管内皮细胞间隙，并促进纳米系统滞留于肿瘤组织内，但樊俊兵团队提出了一种全新的“自适应微米级药物（adaptive microdrugs）”概念，可在不依赖超小尺寸的前提下，通过自适应变形增强结合与内吞能力，较传统纳米药物具备更强的跨越 BBB 能力及肿瘤渗透能力，有望推动脑胶质瘤等实体肿瘤的多尺度药物递送策略<sup>[78]</sup>。

2024 年，在原纳米递药研究的基础上，我国科研团队在纳米颗粒表面修饰及功能优化方面取得了突破，主要体现在肿瘤特异性靶点的挖掘与应用，以及生物相容性与天然修饰材料的创新。为提升纳米系统对胶质瘤细胞的特异性识别与富集效率，研究者不断发现并验证新的肿瘤特异性靶点，如葡萄糖调节蛋白 78、多巴胺 D2 受体<sup>[79]</sup>，这些分子在胶质瘤细胞表面高表达，可作为“分子导航信号”指导纳米颗粒跨越 BBB 并特异性识别肿瘤细胞，从而显著增强靶向性、降低对正常组织的毒性。

另一方面，随着生物材料学的发展，越来越多的研究尝试应用天然活性物质或细胞来源组分修饰纳米颗粒，以提升其生物安全性与递送效果。我国研究团队在此领域表现突出，如姜黄素<sup>[80]</sup>、柑橘类水果衍生的细胞外囊泡<sup>[81]</sup>、维生素 D3<sup>[82]</sup> 等天然物质已被成功用于纳米颗粒修饰。这些修饰不仅增强了颗粒的生物相容性，还通过其固有的抗氧化、免疫调节等活性辅助提升抗肿瘤疗效。基于细胞提取物的递送系统

研究也取得进展,如应用红细胞膜包裹多西他赛纳米晶体,可实现对神经胶质瘤的全阶段靶向治疗<sup>[83]</sup>;应用人源重链铁蛋白(human heavy-chain ferritin, HF<sub>n</sub>)的天然生物相容性与受体介导的摄取能力,实现高效穿越BBB与肿瘤特异性富集<sup>[84]</sup>;仿生混合膜系统通过融合巨噬细胞、小胶质细胞与胶质瘤细胞膜合成的“自体细胞膜”,可提供识别伪装,从而实现生物相容性且可高效穿透BBB<sup>[85]</sup>;应用小胶质细胞系来源的外泌体,联合氧化还原响应性寡肽,构建具备可控释放功能的递送体系,实现药物精准释放、降低毒副作用<sup>[86]</sup>。此外,研究者还开发了基于血小板的多功能纳米药物递送系统,利用血小板的天然黏附性和生物相容性,实现TME的靶向定位与长效释放<sup>[87-88]</sup>。

除生物源性材料外,金属元素修饰方向也展现出较大潜力。在纳米载体中引入铁、钴、铜等金属或其化合物,不仅可提升药物递送效率,还可实现光热疗法、化疗与免疫治疗的多模态协同<sup>[89-90]</sup>。如我国学者合成了二乙基二硫代氨基甲酸/铜-铁金属复合物[diethyldithiocarbamate (DDC) chelated with copper and ferrous ions, DDC/Cu-Fe],其可同时抑制谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)-谷胱甘肽(glutathione, GSH)抗氧化防御通路,诱导脂质过氧化与铁死亡,并刺激T细胞抗肿瘤免疫、抑制TAMs免疫抑制表型<sup>[91]</sup>。为提高药物递送效率,研究者将DDC/Cu-Fe封装入白蛋白-乳铁蛋白复合纳米颗粒,而白蛋白和乳铁蛋白可分别结合BBB及肿瘤细胞表面的高表达受体,从而实现BBB穿透与肿瘤特异性富集,通过金属复合物纳米系统实现对胶质瘤的“铁死亡+免疫”协同精准治疗<sup>[91]</sup>。此外,赵俊伟团队构建了首个脑靶向多金属氧酸盐(polyoxometalates, POM)药物递送系统,通过偶联脑靶向肽,可高效穿越BBB并在肿瘤中聚集,其内部银离子(Ag<sup>+</sup>)中心可催化活性氧生成并诱导肿瘤细胞凋亡,开创了无机纳米簇在脑肿瘤精准治疗中的应用<sup>[84]</sup>。

随着物理治疗技术的快速发展,纳米药物与物理疗法的融合逐渐成为新的研究热点。首先,部分研究探索了联合超声与纳米材料进行胶质瘤治疗。帅心涛团队研发了一种特异性结合BBB的超声触发药物递送系统,该系统同时负载TMZ与胶质瘤靶向分子探针,通过微泡附着脑微血管,在超声作用下局部打开BBB,实现药物递送与肿瘤边界可视化“双效治疗”<sup>[92]</sup>。研究人员开发了 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)激活型中性纳米探针,该探针仅在GGT

高表达的脑毛细血管处转化为阳离子,以避免血液毒性;并在超声激发下触发声动力-免疫协同反应,实现对胶质瘤的精准声动力治疗<sup>[93]</sup>。除联合超声外,我国学者还尝试应用近红外光在脑组织的穿透性强、可精准定位方面的独特优势,在不损伤正常脑组织的情况下实现精准控制药物释放<sup>[94-95]</sup>。其中,黄容琴团队应用吡啶菁绿作为光敏剂,构建了光激活纳米系统,可在近红外光照射下同时产生光热及光动力效应,实现了跨BBB能力及光控响应性,联合基因治疗,可改善免疫抑制性TME,与PD-1抑制剂协同应用可显著增强抗肿瘤疗效<sup>[96]</sup>。

## 11 小结

本文梳理了2024年度我国胶质瘤领域研究进展,内容涵盖肿瘤分型、发生机制、TME与肿瘤细胞的双向交互作用、影像技术与新型显像剂研发、病理检测、放化疗抵抗机制,以及多种新型治疗策略。在脑胶质瘤分型及早期诊断领域,国内学者的研究呈现出技术融合趋势,包括人工智能模型与病理影像结合、代谢组学与纳米检测平台,提高了诊断的精准度。同时,国内学者在技术创新方面也取得重大进展,实现了对传统福尔马林固定石蜡包埋样本的单核测序分析,拓宽了临床样本利用范围。这些研究推动了脑胶质瘤精准分型标志物的发现、无创分子诊断的发展。然而,相关生物学标志物与临床预后的因果关联及具体机制尚未完全阐明,仍需对患者进行长期随访及开展更为严格的临床前实验进行验证。

在肿瘤进展与治疗抵抗机制方面,国内学者构建了较为完整的“细胞内信号—代谢—表观遗传—肿瘤微环境”多层级网络图谱。从3D生物打印、类器官到原位动物模型的应用,各种模型更贴近临床真实情况,提高了研究的可靠性。面对高度异质性的脑胶质瘤,其发生发展与耐药并非单一路径所能解释,亟需整合多维通路与多模态联合治疗,以突破单一疗法易出现耐药的瓶颈。需要指出的是,当前多数研究成果仍停留在基础或临床前阶段,尚缺乏高级别的多中心、随机对照临床试验证据支持。同时,TTFields相关突破性研究在国内相对欠缺,限制了该疗法的推广应用,后续研究应着重填补此领域空白。

**作者贡献:** 康筱曼、李俊霖、陈雯琳负责文献检索与论文部分内容撰写;金山木、李一林、刘家惠、葛雨露、吴文博、李嘉恒、连奕铭负责论文部分内容撰写;

康筱曼、陈雯琳负责整理成稿和论文修订；王裕、马文斌负责选题与框架设计、写作指导。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Ostrom Q T, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016—2020 [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25 (12 Suppl 2): iv1-iv99.
- [2] Stupp R, Mason W P, Van Den Bent M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (10): 987-996.
- [3] 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 (23): 2306-2316.
- [4] Xu Z Y, Chen L C, Lin X, et al. Single nucleus total RNA sequencing of formalin-fixed paraffin-embedded gliomas [J]. *Small Methods*, 2024, 8 (10): e2301801.
- [5] Jiang R, Yin X X, Yang P S, et al. A transformer-based weakly supervised computational pathology method for clinical-grade diagnosis and molecular marker discovery of gliomas [J]. *Nat Mach Intell*, 2024, 6 (8): 876-891.
- [6] Wang Z D, Zhang D H, Wu J H, et al. Illuminating the dark space of neutral glycosphingolipidome by selective enrichment and profiling at multi-structural levels [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 5627.
- [7] Xu S, Li L, Afshan N, et al. Self-consuming DNA nanogear retrieval exosomes for grading analysis of gliomas [J]. *Chem Eng J*, 2024, 485: 150143.
- [8] Singh S K, Hawkins C, Clarke I D, et al. Identification of human brain tumour initiating cells [J]. *Nature*, 2004, 432 (7015): 396-401.
- [9] Yin J X, Ge X, Ding F S, et al. Reactivating PTEN to impair glioma stem cells by inhibiting cytosolic iron-sulfur assembly [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16 (739): eadg5553.
- [10] Chen X, Wang Z C, Li C, et al. SIRT1 activated by AROS sensitizes glioma cells to ferroptosis via induction of NAD<sup>+</sup> depletion-dependent activation of ATF3 [J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103030.
- [11] Xu C X, Chen G Y, Yu B, et al. TRIM24 cooperates with Ras mutation to drive glioma progression through snoRNA recruitment of PHAX and DNA-PKcs [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (29): e2400023.
- [12] Ma K, Wang S, Ma Y J, et al. Increased oxygen stimulation promotes chemoresistance and phenotype shifting through PLCB1 in gliomas [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 76: 101113.
- [13] Zhang Y, Kang T X, Wang Y X, et al. A low level of tumor necrosis factor  $\alpha$  in tumor microenvironment maintains the self-renewal of glioma stem cells by Vasorin-mediated glycolysis [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26 (12): 2256-2271.
- [14] Zhao W T, Ouyang C, Zhang L, et al. The proto-oncogene tyrosine kinase c-SRC facilitates glioblastoma progression by remodeling fatty acid synthesis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 7455.
- [15] Wang C W, Sun M, Shao C X, et al. A multidimensional atlas of human glioblastoma-like organoids reveals highly coordinated molecular networks and effective drugs [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8 (1): 19.
- [16] Yan C L, Yang Z J, Chen P, et al. GPR65 sensing tumor-derived lactate induces HMGB1 release from TAM via the cAMP/PKA/CREB pathway to promote glioma progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43 (1): 105.
- [17] Liu L, Wang R, Alifu A, et al. Hypoxia-driven M2-polarized macrophages facilitate the epithelial-mesenchymal transition of glioblastoma via extracellular vesicles [J]. *Theranostics*, 2024, 14 (16): 6392-6408.
- [18] Xue Z W, Liu J Z, Xing W C, et al. Hypoxic glioma-derived exosomal miR-25-3p promotes macrophage M2 polarization by activating the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22 (1): 628.
- [19] Yang Y C, Jin X Y, Xie Y, et al. The CEBPB<sup>+</sup> glioblastoma subcluster specifically drives the formation of M2 tumor-associated macrophages to promote malignancy growth [J]. *Theranostics*, 2024, 14 (10): 4107-4126.
- [20] Chen T, Liu J G, Wang C C, et al. ALOX5 contributes to glioma progression by promoting 5-HETE-mediated immunosuppressive M2 polarization and PD-L1 expression of glioma-associated microglia/macrophages [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12 (8): e009492.
- [21] Xie H, Jiang Y Y, Xiang Y F, et al. Super-enhancer-driven LIF promotes the mesenchymal transition in glioblastoma by activating ITGB2 signaling feedback in microglia [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26 (8): 1438-1452.
- [22] Tang M, Jiang S, Huang X M, et al. Integration of 3D bio-printing and multi-algorithm machine learning identified glioma susceptibilities and microenvironment characteristics [J]. *Cell Discov*, 2024, 10 (1): 39.
- [23] Wang W Y, Li T R, Cheng Y, et al. Identification of hypoxic macrophages in glioblastoma with therapeutic potential for vasculature normalization [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42 (5): 815-832. e12.
- [24] Deng S L, Zhu S, Qiao Y, et al. Recent advances in the role of toll-like receptors and TLR agonists in immunotherapy

- for human glioma [J]. *Protein Cell*, 2014, 5 (12): 899-911.
- [25] Zheng Y, Jiang H H, Yang N X, et al. Glioma-derived ANXA1 suppresses the immune response to TLR3 ligands by promoting an anti-inflammatory tumor microenvironment [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21 (1): 47-59.
- [26] Shen S P, Cui Y, Li M X, et al. Toll-like receptor agonists promote the formation of tertiary lymphoid structure and improve anti-glioma immunity [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27 (1): 140-154.
- [27] Liang F M, You Q, Wang H Y, et al. ICAM-1-expressing extracellular vesicles enable sequential delivery barrier-breaking and microenvironment modulating for glioblastoma stem cell inhibition [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34 (46): 2408006.
- [28] Zhang C, Nan B, Xu J T, et al. Magnetic-susceptibility-dependent ratiometric probes for enhancing quantitative MRI [J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9 (5): 671-685.
- [29] Huo L L, Zeng J, Wang Z Y, et al. Magnetic field-optimized paramagnetic nanoprobe for T2/T1 switchable histopathological-level MRI [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (19): 12453-12467.
- [30] Xie R X, Fu S X, Zhu G N, et al. Iron oxide nanoclusters formed by acid-induced in situ calcium ion cross-linking for targeted magnetic resonance imaging of glioblastoma [J]. *Chem Eng J*, 2024, 484: 149410.
- [31] Ruan D, Sun J P, Han C K, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT in the evaluation of gliomas; comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and contrast-enhanced MRI [J]. *Theranostics*, 2024, 14 (18): 6935-6946.
- [32] Huang W J, Zeng W H, Huang Z, et al. Ratiometric after-glow luminescent imaging of matrix metalloproteinase-2 activity via an energy diversion process [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2024, 63 (26): e202404244.
- [33] Chen L P, Zhang J J, Chi C W, et al. Lower-grade gliomas surgery guided by GRPR-targeting PET/NIR dual-modality image probe: a prospective and single-arm clinical trial [J]. *Theranostics*, 2024, 14 (2): 819-829.
- [34] Liu J S, Cheng D L, Zhu A N, et al. Neutrophil-targeting semiconducting polymer nanotheranostics for NIR-II fluorescence imaging-guided photothermal-NO-immunotherapy of orthotopic glioblastoma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (39): 2406750.
- [35] Sun J J, Cheng W, Guo S Y, et al. A ratiometric SERS strategy for the prediction of cancer cell proportion and guidance of glioma surgical resection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 261: 116475.
- [36] Zhou Q Q, Guo J X, Wang Z Y, et al. Rapid visualization of PD-L1 expression level in glioblastoma immune microenvironment via machine learning cascade-based Raman histopathology [J]. *J Adv Res*, 2024, 65: 257-271.
- [37] Guo X P, Xing H, Pan H R, et al. Neuronavigation combined with intraoperative ultrasound and intraoperative magnetic resonance imaging versus neuronavigation alone in diffuse glioma surgery [J]. *World Neurosurg*, 2024, 192: e355-e365.
- [38] Liu P, Lan S Y, Gao D Y, et al. Targeted blood-brain barrier penetration and precise imaging of infiltrative glioblastoma margins using hybrid cell membrane-coated ICG liposomes [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22 (1): 603.
- [39] Liu Z J, Chen L C, Cheng H X, et al. Virtual formalin-fixed and paraffin-embedded staining of fresh brain tissue via stimulated Raman CycleGAN model [J]. *Sci Adv*, 2024, 10 (13): eadn3426.
- [40] Zhang X K, Zhao Z H, Wang R X, et al. A multicenter proof-of-concept study on deep learning-based intraoperative discrimination of primary central nervous system lymphoma [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 3768.
- [41] Ji J X, Ding K K, Cheng B, et al. Radiotherapy-induced astrocyte senescence promotes an immunosuppressive microenvironment in glioblastoma to facilitate tumor regrowth [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (15): e2304609.
- [42] Luo N, Zhu W J, Li X Y, et al. Defective autophagy of pericytes enhances radiation-induced senescence promoting radiation brain injury [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26 (12): 2288-2304.
- [43] Liu D D, Tian H T, Li H X, et al. Radiotherapy resistance of 3D bioprinted glioma via ITGA2/p-AKT signaling pathway [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13 (9): e2303394.
- [44] Wang X Z, Shi W Y, Li M X, et al. RSL3 sensitizes glioma cells to ionizing radiation by suppressing TGM2-dependent DNA damage repair and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Redox Biol*, 2024, 78: 103438.
- [45] Wang Z, Chen F M, Cao Y, et al. An engineered nanoplat-form with tropism toward irradiated glioblastoma augments its radioimmunotherapy efficacy [J]. *Adv Mater*, 2024, 36 (32): e2314197.
- [46] Li G Z, Wang D, Zhai Y, et al. Glycometabolic reprogramming-induced XRCC1 lactylation confers therapeutic resistance in ALDH1A3-overexpressing glioblastoma [J]. *Cell Metab*, 2024, 36 (8): 1696-1710. e10.
- [47] Zhang W, Yan W, You G, et al. Genome-wide DNA methylation profiling identifies ALDH1A3 promoter methylation as a prognostic predictor in G-CIMP-primary glioblastoma [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328 (1): 120-125.
- [48] Cui X T, Zhao J X, Li G Z, et al. Blockage of EGFR/AKT and mevalonate pathways synergize the antitumor effect of temozolomide by reprogramming energy metabolism in glioblas-

- toma [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43 (12): 1326-1353.
- [49] Ye L G, Gu L G, Wang Y N, et al. Identification of TMZ resistance-associated histone post-translational modifications in glioblastoma using multi-omics data [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30 (3): e14649.
- [50] Yang C X, Li Z W, Tian K F, et al. LncRNA-mediated TPI1 and PKM2 promote self-renewal and chemoresistance in GBM [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (44): e2402600.
- [51] Miao Z, Xu L, Gu W, et al. A targetable PRR11-DHODH axis drives ferroptosis- and temozolomide-resistance in glioblastoma [J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103220.
- [52] Yan Y L, Zhou S J, Chen X, et al. Suppression of ITPKB degradation by Trim25 confers TMZ resistance in glioblastoma through ROS homeostasis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 58.
- [53] Gui Y P, Qin H K, Zhang X Y, et al. Glioma-astrocyte connexin43 confers temozolomide resistance through activation of the E2F1/ERCC1 axis [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27 (3): 711-726.
- [54] Li X, Cheng Y, Yang Z F, et al. Glioma-targeted oxaliplatin/ferritin clathrate reversing the immunosuppressive microenvironment through hijacking Fe<sup>2+</sup> and boosting Fenton reaction [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22 (1): 93.
- [55] Zhai Y, Du Y C, Li G Z, et al. Trogocytosis of CAR molecule regulates CAR-T cell dysfunction and tumor antigen escape [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 457.
- [56] Pan C Q, Zhai Y, Wang C, et al. Poliovirus receptor-based chimeric antigen receptor T cells combined with NK-92 cells exert potent activity against glioblastoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116 (3): 389-400.
- [57] Zhou S C, Lin W W, Jin X, et al. CD97 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem cells via mTORC2 signaling and is targeted by CAR Th9 cells [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5 (12): 101844.
- [58] Dai W W, Tian R T, Yu L B, et al. Overcoming therapeutic resistance in oncolytic herpes virotherapy by targeting IGF2BP3-induced NETosis in malignant glioma [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 131.
- [59] Ning W H, Qian X, Dunmall L C, et al. Non-secreting IL12 expressing oncolytic adenovirus Ad-TD-nsIL12 in recurrent high-grade glioma: a phase I trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 9299.
- [60] Guo X F, Qiu W, Li B Y, et al. Hypoxia-induced neuronal activity in glioma patients polarizes microglia by potentiating RNA m6A demethylation [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30 (6): 1160-1174.
- [61] Chen Q, Zheng Y Y, Chen X J, et al. Bacteria synergized with PD-1 blockade enhance positive feedback loop of cancer cells-M1 macrophages-T cells in glioma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (20): e2308124.
- [62] Jiang S P, Li W P, Yang J, et al. Cathepsin B-responsive programmed brain targeted delivery system for chemo-immunotherapy combination therapy of glioblastoma [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (8): 6445-6462.
- [63] Li J N, Yang J, Jiang S P, et al. Targeted reprogramming of tumor-associated macrophages for overcoming glioblastoma resistance to chemotherapy and immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122708.
- [64] Bao P, Gu H Y, Jiang Y C, et al. In situ sprayed exosome-cross-linked gel as artificial lymph nodes for postoperative glioblastoma immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (20): 13266-13276.
- [65] Ding M B, Zhu A N, Zhang Y J, et al. Neutrophil-based Trojan horse containing polymer nano-therapeutics for sonosensitized ferroptosis-immunotherapy of orthotopic glioma [J]. *Nano Today*, 2024, 57: 102398.
- [66] Zhu A N, Tu W Z, Ding M B, et al. X-ray-activatable hitchhiking polymer nanodrugs enable controllable ferroptosis and immunization for orthotopic glioma rejection [J]. *Chem Eng J*, 2024, 497: 154652.
- [67] Fan Q, Kuang L, Wang B Y, et al. Multiple synergistic effects of the microglia membrane-bionic nanoplatfrom on mediate tumor microenvironment remodeling to amplify glioblastoma immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (22): 14469-14486.
- [68] Peng Y M, Zhan M S, Karpus A, et al. Brain delivery of biomimetic phosphorus dendrimer/antibody nanocomplexes for enhanced glioma immunotherapy via immune modulation of T cells and natural killer cells [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (14): 10142-10155.
- [69] Mrugala M M, Shi W Y, Iwamoto F, et al. Global postmarketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in over 25, 000 patients with CNS malignancies treated between 2011—2022 [J]. *J Neurooncol*, 2024, 169 (1): 25-38.
- [70] Nabors L B, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central nervous system cancers, version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (11): 1537-1570.
- [71] Zhang L, Ren Y M, Peng Y H, et al. Tumor treating fields for newly diagnosed high-grade glioma based on the criteria of 2021 WHO CNS5: a retrospective analysis of Chinese patients in a single center [J]. *Cancer Med*, 2024, 13 (11): e7350.
- [72] Wang J J, Du Q, Chen J R, et al. Tumor treating fields in glioblastoma: long-term treatment and high compliance as favorable

- prognostic factors [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1345190.
- [73] Li X, Liu K D, Fang H H, et al. Electrodynamics interaction between tumor treating fields and microtubule electrophysiological activities [J]. *APL Bioeng*, 2024, 8 (2): 026118.
- [74] Jing G X, Li Y Y, Sun F Y, et al. Near-infrared light-activatable upconversion nanoparticle/curcumin hybrid nanodrug: a potent strategy to induce the differentiation and elimination of glioma stem cells [J]. *Adv Compos Hybrid Mater*, 2024, 7 (3): 82.
- [75] Pan Z X, Zeng Y X, Ye Z Y, et al. Rotor-based image-guided therapy of glioblastoma [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 650-662.
- [76] Zhao J J, Bian E B, Zhang R W, et al. Self-assembled Azaboron-dipyrromethene-based H2S prodrug for synergistic ferroptosis-enabled gas and sonodynamic tumor therapies [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (30): e2309542.
- [77] Wu J J, Wei X Y, Li Z G, et al. Arresting the G2/M phase empowers synergy in magnetic nanomanipulator-based cancer mechanotherapy and chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2024, 366: 535-547.
- [78] Wang X J, Hao X R, Zhang Y N, et al. Bioinspired adaptive microdrugs enhance the chemotherapy of malignant glioma: beyond their nanodrugs [J]. *Adv Mater*, 2024, 36 (32): 2405165.
- [79] Zhou J F, Meng N N, Lu L W, et al. A novel peptide-drug conjugate for glioma-targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2024, 369: 722-733.
- [80] Zhuo W L, Wang W Y, Zhou W J, et al. A targeted and responsive nanoprodrug delivery system for synergistic glioma chemotherapy [J]. *Small*, 2024, 20 (30): 2400630.
- [81] Li J H, Wang X J, Guo H Y, et al. Immunostimulant citrus fruit-derived extracellular vesicle nanodrugs for malignant glioma immunochemotherapy [J]. *Chem Eng J*, 2024, 484: 149463.
- [82] He W C, Lv W, Liu L F, et al. Enhanced antiglioma effect by a vitamin D3-inserted lipid hybrid neutrophil membrane biomimetic multimodal nanoplatform [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (52): 35559-35574.
- [83] Ding Y, Xu Q Z, Chai Z L, et al. All-stage targeted red blood cell membrane-coated docetaxel nanocrystals for glioma treatment [J]. *J Control Release*, 2024, 369: 325-334.
- [84] Song N Z, Lu M Y, Liu J C, et al. A giant heterometallic polyoxometalate nanocluster for enhanced brain-targeted glioma therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2024, 63 (10): e202319700.
- [85] Huang X B, Mu N, Ding Y F, et al. Tumor microenvironment targeting for glioblastoma multiforme treatment via hybrid cell membrane coating supramolecular micelles [J]. *J Control Release*, 2024, 366: 194-203.
- [86] Wang Y T, Huo Y M, Zhao C Y, et al. Engineered exosomes with enhanced stability and delivery efficiency for glioblastoma therapy [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 170-183.
- [87] Yang T T, Zhang N, Liu Y Y, et al. Nanoplatelets modified with RVG for targeted delivery of miR-375 and temozolomide to enhance gliomas therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22 (1): 623.
- [88] Jiang Z P, Zhang H Y, Zhang W L, et al. Smart platelet-based biohybrid delivery system for magnetic-guided targeted delivery and enhanced photothermal-chemo therapy against glioma [J]. *Nano Today*, 2024, 56: 102295.
- [89] Huang R, Lin C T, Jiang G W, et al. BBB-penetrating magnetoelectric nanoparticles with sustainable gel formulation for enhanced chemotherapy and reduced postoperative glioma recurrence [J]. *Chem Eng J*, 2024, 496: 154208.
- [90] Li A Y, Gao Y, Xiao X H, et al. Dendrimer-Cu (II) complexes mediate enzyme delivery for lactate depletion-enhanced combinational treatment of leukemia and glioma [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35 (15): 2420825.
- [91] Wang R, Song W Q, Zhu J, et al. Biomimetic nano-chelate diethyldithiocarbamate Cu/Fe for enhanced metalloimmunity and ferroptosis activation in glioma therapy [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 84-96.
- [92] Li B, Zhong H H, Wei H Y, et al. Ultrasound-irradiated bindable microbomb opens the blood-brain barrier to enhance glioma therapy [J]. *Nano Today*, 2024, 56: 102312.
- [93] Li B, Chen G J, Zhong H H, et al.  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase-activable nanoprobe crosses the blood-brain barrier for immuno-sonodynamic therapy of glioma [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 10418.
- [94] Ye Z X, Liu J, Liu Y Y, et al. Hybrid nanopotentiators with dual cascade amplification for glioma combined interventional therapy [J]. *J Control Release*, 2024, 372: 95-112.
- [95] Ye J M, Fan Y Y, Kang Y, et al. Biomimetic dual-driven heterojunction nanomotors for targeted catalytic immunotherapy of glioblastoma [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35 (9): 2416265.
- [96] Qin Y H, Yang L, Yang Y F, et al. Overcoming multiple barriers to deliver photo-gene system for glioma-targeted combined therapy [J]. *J Control Release*, 2024, 376: 542-552.

(收稿: 2025-04-15 录用: 2025-06-05 在线: 2025-11-26)

(本文编辑: 李玉乐)