

2022 年度我国脑胶质瘤领域研究进展

陈雯琳, 王月坤, 刘千舒, 叶立果, 郑智尧, 张鑫, 龚乐, 曹雅宁, 宋怡萱,
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】 脑胶质瘤是成人中枢神经系统发病率最高的原发性恶性肿瘤, 尽管目前已有包括手术切除、放疗及化疗等多种治疗手段, 患者生存期仍较短, 严重威胁患者的生命健康。近年来, 随着对胶质瘤基础和临床特性研究的不断深入, 脑胶质瘤领域也得到进一步发展。本文就 2022 年度我国脑胶质瘤领域中有关胶质瘤的分类、发生机制、免疫微环境、影像学研究、临床研究 (手术治疗、放疗、替莫唑胺化疗、靶向治疗及免疫治疗)、新型药物递送系统及大数据应用技术等方面研究进展进行综述, 以期为脑胶质瘤的临床诊疗提供参考。

【关键词】 胶质瘤; 脑胶质瘤; 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(2023)05-0983-08

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0321

Annual Research Progress of Glioma in China in 2022

CHEN Wenlin, WANG Yuekun, LIU Qianshu, YE Ligu, ZHENG Zhiyao, ZHANG Xin, GONG Le,
CAO Yaning, SONG Yixuan, 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 adult central nervous system, is highly malignant. Despite the current clinical treatment options including surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, the survival period of patients is still relatively short, which poses a serious threat to patients' lives and health. In recent years, the research on glioma has made great progress, and the study on the mechanism of glioma development and the characteristics of the immune microenvironment has also deepened. At the same time, researches on molecular pathological typing of glioma, comprehensive clinical diagnostic and therapeutic programs, novel drug delivery systems and big data clinical translation are also steadily underway. This article reviews the research progress in the field of glioma in China in 2022, with the hope of providing reference for clinical diagnosis and treatment.

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

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-A-019, 2022-PUMCH-B-113); 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, 王月坤, 刘千舒, 等. 2022 年度我国脑胶质瘤领域研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (5): 983-990. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0321

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-A-019, 2022-PUMCH-B-113); Beijing Municipal Natural Science Foundation [7202150, 19JCZDJC64200 (Z)]; Tsinghua University-Peking Union Medical College Hospital Initiative Scientific Research Program (2019ZLH101)

Med J PUMCH, 2023, 14(5):983-990

脑胶质瘤是成人中枢神经系统发病率最高的原发性恶性肿瘤,年发病率约为6.4/10万,其中世界卫生组织(World Health Organization, WHO)4级胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)发病率最高约为4.03/10万,占有中枢神经系统原发性恶性肿瘤的50.1%^[1]。尽管目前已有包括手术切除、放疗及化疗在内的多种治疗方案,患者生存期仍较短。研究表明,GBM患者确诊后中位总生存期(median overall survival, mOS)少于1年;采取STUPP一线治疗方案后,GBM患者mOS可提升至16个月,而STUPP方案联合肿瘤治疗电场(tumor treating field, TTF)治疗后,患者mOS可延长至20.9个月^[2-5],但GBM复发率接近100%,治疗费用高,给患者、医院及社会造成极大负担和经济压力。近年来,随着对胶质瘤基础和临床特性研究的不断深入,脑胶质瘤领域也得到进一步发展。本文就2022年我国脑胶质瘤领域中有关胶质瘤的分类、发生机制、免疫微环境、影像学研究、临床研究(手术治疗、放疗、替莫唑胺治疗、靶向治疗及免疫治疗)、新型药物递送系统及大数据应用技术等方面研究的重要进展进行阐述,以期临床治疗提供参考。

1 胶质瘤的分类

《WHO中枢神经系统肿瘤分类指南》第5版已于2021年正式发表,相较于2016年的版本,主要更新了分子病理学研究在中枢神经系统肿瘤分类中的重要性^[6]。我国脑胶质瘤领域研究者在此基础上对新增胶质瘤类型的临床及分子病理学特点进行了进一步探索。马文斌教授团队对2011—2022年的手术患者进行分子病理检测,并根据第5版分类指南对452例胶质瘤患者进行重新分类,结果提示各胶质瘤亚型发病率、临床特点、影像学特点和分子病理学特点等在两版分类指南间存在明显差异^[7]。牟永告教授团队对第5版分类指南中新增类型弥漫性半球胶质瘤、H3-G34-突变型,通过数据库病例分析总结了其临床病理、分子突变和免疫浸润特征,并提出了具有人黏蛋白16突变的患者可能在治疗中获益^[8]。

胶质瘤亚型研究对于探索胶质瘤发生机制及寻找

同质化患者群体具有重要意义。牟永告教授团队基于深度卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)、影像组学等综合特征建立了多模态模型,其在预测患者异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)和O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O⁶-methyl guanine methyl transferase, MGMT)分子亚型及预后方面表现出色,在外部验证集对IDH1、MGMT和1年生存率的预测准确率可达88.30%、85.71%和85.71%^[9]。李志强教授团队与美国加州伯克利大学合作,通过机器学习技术识别低级别胶质瘤的细胞形态测量生物标志物,进而建立并验证了低级别胶质瘤细胞形态预后预测模型,为胶质瘤精准诊疗提供了研究基础^[10]。

2 胶质瘤发生机制

研究表明,血管生成和炎症对胶质瘤的发生、发展及侵袭至关重要^[11]。罗时文教授团队揭示了ADP核糖基化因子样蛋白13B(ADP ribosylation factor like GTPase 13B, ARL13B)可通过介导肿瘤血管生成促进肿瘤生长的新作用^[12]。此外,张斌教授团队研究发现,胶质瘤中肿瘤相关巨噬细胞特异表达分子转化生长因子β诱导蛋白(transforming growth factor beta induced, TGFBI)可通过整合素αvβ5-Src-STAT3信号促进胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)的维持和胶质瘤的生长^[13]。核因子在多种肿瘤发生发展中意义明确,在胶质瘤领域,金必莲教授团队研究发现核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)和调味增强子同源物2(enhancer of zeste homolog, EZH2)的共激活与GBM预后不良密切相关,提示慢性炎症和表观遗传重排在胶质瘤发生发展中发挥联合作用^[14]。

转录及翻译后的修饰过程与胶质瘤的恶性生长过程密切相关。王友军教授团队研究发现,基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)剪切异构体可激活钙释放通道^[15]。此外,李刚教授团队发现N6-甲基腺苷修饰功能和相关蛋白的失调可促进GBM进展,提示其可能成为GBM新的预后指标和治疗分子靶点^[16]。目前,泛素化和肿瘤发生发展的相关性备受关注,卞修武教授团队提出E3泛素连接酶

可通过 N-Myc-DLL1-NOTCH1 通路抑制 GBM 的增殖、侵袭和迁移^[17]。同时,周秀萍教授团队研究发现 Fyn 相关激酶 (Fyn-related kinase, FRK) 可通过经典 E3 泛素连接酶 Siah1 促进 GBM 的生长^[18]。

miRNA、lncRNA、circRNA 等非编码 RNA 也可通过多条信号转导通路参与调节胶质瘤生物学行为及进展。高亮教授团队提出 circLRFN5 可抑制 GBM 的发生发展^[19],庞琦教授团队研究发现 lncRNA MDHDH 可通过调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 代谢和自噬影响胶质瘤细胞糖酵解及其发生发展^[20]。张祖平教授团队经研究提出, circCDK14 可通过 miR-3938/PDGFR α 轴诱导胶质瘤形成及恶性进展^[21]。CircHEATR5、circRNA 0002109、lncRNA DDX11-AS1、lncRNA PVT1 也被发现在胶质瘤中具有重要作用^[22-25],有望成为胶质瘤新的分子学诊断标志物和治疗靶点。

3 胶质瘤免疫微环境

脑胶质瘤抑制性的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是胶质瘤恶性进展及治疗抵抗的重要因素,王峰教授团队研究发现,胶质瘤中 CDC6 基因表达水平与 TME 中 Th2 细胞、巨噬细胞等浸润水平呈正相关,与浆细胞样树突状细胞、CD8⁺ T 细胞、自然杀伤细胞的浸润呈负相关^[26]。同时,李刚教授团队研究发现,环状 RNA circNEIL3 在胶质瘤组织中表达上调可增加致癌蛋白 IGF2BP3 蛋白的表达水平,增加胶质瘤免疫微环境中巨噬细胞的浸润并协助其获得免疫抑制特性,进一步促进胶质瘤进展^[27],这一成果提示 circNEIL3 可能作为预后标志物和具有应用价值的靶点。此外,肿瘤相关巨噬细胞发生极化或免疫抑制特性转变的机制仍需进一步明确,以促进研发阻断其与肿瘤细胞之间的信息传递从而抑制肿瘤生长、控制肿瘤血管生成的靶向药物^[28]。刘冲教授团队在 *Nature* 上发表文章首次明确嗅觉感知通过激活胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF 1) 信号通路可直接调控恶性胶质瘤的发生^[29],未来有望作为靶向神经元-胶质瘤神经环路的治疗方案。

4 胶质瘤相关影像学研究

多模态磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 在胶质瘤诊疗方面具有重要作用。白瑞良教授

团队利用动态对比增强磁共振成像 (dynamic contrast enhanced MRI, DEC-MRI) 技术检测水通道蛋白 4 (aquaporin, AQP4) 并检索水排出率较低的肿瘤以确定存在治疗抗性的胶质瘤患者^[30]。张丽娟教授团队通过血氧水平依赖磁共振脑功能成像 (blood oxygen level dependent function MRI, BOLD-fMRI) 展示了胶质瘤患者的全脑血管功能重塑^[31]。江涛教授团队基于 MRI 影像组学特征构建了胶质瘤生存预后、肿瘤浸润巨噬细胞的预测模型^[32],王建新教授团队基于多模态 MRI 构建了全自动多任务学习框架^[33],李登旺教授团队基于三维共性特征学习构建了语境感知生成对抗网络,可合成缺失模态^[34]。

此外,肿瘤特异性显像剂的研发具有重要临床意义。陈洪敏教授团队研发的锰 (II) 碳化顺磁性配合物可作为 MRI 造影剂^[35]。由于近红外长余辉纳米颗粒 (near-infrared persistent luminescence nanoparticle, NIR-PLNP) 在激发终止后仍能持续发光,王奕教授团队利用阿霉素、红细胞膜涂装及 NIR-PLNP 构建纳米颗粒 DOX-ZGOCS@MSN@RBM-T7,在小鼠模型中验证了其靶向成像和治疗双重潜能^[36]。此外,胡振华教授团队提出一种新型神经结构搜索方法用于多模态近红外荧光图像分析,可改善成像质量^[37]。

聚合诱导发射 (aggregation-induced emission, AIE) 发光体克服了传统有机染料聚合引起的淬灭效应局限性。盛宗海教授团队采用内源性白蛋白作为 AIE 封装基质,提高了脑肿瘤的靶向率和成像分辨率^[38]。

对于 MRI、正电子发射计算机断层成像 (positron emission tomography computed tomography, PET/CT) 等传统影像学检查,开发新的造影剂及影像序列仍是胶质瘤成像的研究热点,如多种基于氨基酸示踪剂的 PET/CT,在肿瘤成像和手术计划制定等方面具有广泛的应用前景^[39]。既往研究多基于有监督学习的影像组学方法,其模型为“黑箱”,利用不同人工智能学习框架、解析“黑箱”中关键影像学特征,可加深对临床影像的认知^[40]。功能影像在辅助手术计划制定及患者神经功能评估和预测方面应用前景广阔。弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、任务型功能 MRI、静息态功能 MRI 等均可较好地显示胶质瘤患者神经功能及连接网络^[41-42]。多项临床前研究证实纳米探针具有胶质瘤靶向多模态成像及治疗双重潜力^[43],增强其安全性及血脑屏障透过性,提高胶质瘤靶向率及探究其治疗功能仍需进一步研究。

5 手术治疗

目前脑胶质瘤手术治疗原则为最大范围安全切除,但保留患者功能及生活质量同时实现完全切除是神经外科医生面临的两难问题。神经导航、术中超声、术中MRI、术中电生理监测、唤醒麻醉、荧光成像等技术已被逐渐应用于胶质瘤手术定位中。李聪教授团队构建了一类基于表面增强拉曼散射(surface-enhanced raman scattering, SERS)技术的胶质瘤手术导航原理验证系统,该智能导航系统可绘制pH分布图定位“酸化边界”,基于“酸化边界”的手术导航策略可显著提高大鼠模型存活率并延缓肿瘤复发^[44]。

第二近红外区域荧光成像技术因其非侵入性、可视化、高时空分辨率、高穿透深度等特点,成为生物成像领域的研究热点之一。刘志洪教授团队设计了一种胶质瘤细胞膜包覆的掺镧系元素的纳米粒子,可在近红外-II b 波长成像,并应用于胶质瘤成像和手术导航^[45]。相比于吲哚菁绿,该粒子有更高的时间空间分辨率、稳定性和更低的背景信号,可为实现胶质瘤的精确诊断和手术导航提供参考。

6 放疗

放疗是胶质瘤的重要治疗手段之一,多数胶质瘤患者在放疗初期反应良好,但因放疗抵抗状态可导致其疗效受限或肿瘤复发,故脑胶质瘤放疗抵抗机制相关研究意义重大。杨巍维教授团队研究发现,丙酮酸可促进组蛋白 γ H2AX染色质负载,从而增强GBM细胞的放疗抵抗水平^[46]。同时,王新军教授团队发现含F-框WD重复域蛋白7(f-box and wd repeat domain containing 7, FBXW7)缺失可增强IDH1突变胶质瘤细胞的放疗敏感性^[47]。在调节通路方面,张伟教授团队研究发现GBM细胞通过优先激活DNA损伤修复及加速干细胞化驱动放疗抵抗,并定义了可能调控放疗抵抗水平的调控轴NF- κ B-YY1-miR-103a^[48]。

放射增敏剂可在一定程度上使肿瘤细胞克服放疗抵抗。刘政教授团队首次发现超声靶向微泡破坏(ultrasound-triggered microbubble destruction, UTMD)可显著增强原位GBM小鼠模型的放疗敏感性并延长其生存时间,且UTMD能够通过介导自噬以增强GBM的放疗敏感性^[49]。

7 替莫唑胺治疗

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)属于第二代具有抗肿瘤活性的烷化剂,具有易通过血脑屏障的特点。同步放疗序贯TMZ化疗为目前GBM的标准治疗方案,然而患者在接受TMZ治疗的过程中不可避免地获得TMZ耐药的表型,且近乎100%的GBM患者在接受标准治疗后均会出现肿瘤复发。因此,对于胶质瘤TMZ治疗耐药机制及相应治疗策略的探索具有重要临床意义。

胶质瘤的干性增加是胶质瘤患者出现TMZ耐药的主要原因之一。卢娜教授团队研究发现GBM所表达的TNF受体关联因子4(TNF receptor associated factor 4, TRAF4)可通过维持洞突蛋白的去泛素化而诱导GBM的干性及TMZ耐药性的增加^[50]。李刚教授团队揭示了蛋白质二硫键异构酶A3伴随蛋白1可通过抑制CCAAT增强子结合蛋白 β (CCAAT enhancer binding protein, C/EBP β)降解,使GBM细胞逐渐出现间充质细胞特征,诱导GBM细胞获得TMZ耐药性^[51]。

TMZ的肿瘤杀伤作用主要是通过诱导肿瘤细胞的DNA单链断裂和交联。陆云涛教授团队研究发现视网膜母细胞瘤蛋白结合蛋白4(retinoblastoma binding protein 4, RBBP4)可通过调控Mre11-Rad50-NBS1复合物的表达,促进DNA双链断裂修复并增强TMZ耐药性^[52]。此外,许川教授团队发现人疱疹病毒-6型及人疱疹病毒-7型相关基因可促进GBM细胞的DNA错配修复,进而导致TMZ耐药性增加^[53]。

在新药物及药物递送的研发方面,青蒿琥酯与TMZ联合递送靶向脂质体以及靶向外泌体的血红素加氧酶-1对TMZ耐药GBM具有一定的治疗前景^[54-55]。此外,新型碳点支持的单铁原子纳米酶可通过激活自噬-溶酶体途径恢复GBM对TMZ的敏感性,从而治疗TMZ耐药的GBM^[56]。

8 靶向治疗

靶向治疗可与放疗、化疗联合应用,对改善患者症状,延长患者生存期具有临床意义。卞修武教授团队研究发现,人酪氨酸蛋白激酶受体A2作为血小板衍生生长因子A(platelet derived growth factor alpha, PDGFA)的潜在受体可能与血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor alpha, PDG-

FRA) 联合参与胶质瘤细胞信号传导, 并介导胶质瘤细胞对靶向 PDGFRA 药物的抗性^[57]。同时, 陈晓光教授团队发现一种可透过血脑屏障的新型磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 抑制剂 XH30, 其可在细胞水平抑制胶质瘤细胞的增殖, 降低 PI3K 信号通路关键蛋白的磷酸化水平, 并诱导细胞周期阻滞在 G1 期, 同时抑制胶质瘤细胞的迁移, 此外在动物模型中, XH30 可显著抑制皮下和原位肿瘤模型的肿瘤生长^[58]。

黄永焯教授团队研究发现, 代谢酶乙醛脱氢酶 1 蛋白家族 L1 (aldehyde dehydrogenase 1 family member L1, ALDH1L1) 和 M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 在脑胶质瘤中过度表达, 而抗酒精药物二巯化氢可通过抑制替代途径的腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 供应来干预肿瘤能量代谢, 进一步提出靶向代谢相关通路可能是胶质瘤靶向治疗的方向^[59]。侯廷军教授团队利用石墨点纳米基质辅助的激光解吸/电离质谱技术平台结合高通量虚拟筛选技术, 发现了新型小分子化合物 compd27 作为糖酵解过程中重要组分己糖激酶 2 抑制剂^[60], 由于糖酵解是重要的肿瘤代谢调控节点, 因此其可作为胶质瘤潜在靶向治疗药物。第 5 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类指南》分型标准强调了分子病理特征在胶质瘤分型及治疗中的意义, 也为寻找新的治疗靶点提供了思路。同时, 肿瘤发生和发展机制研究也可作为治疗靶点的选择提供借鉴, 以开发更为有效和安全的靶向药物。

9 免疫联合治疗

GBM 具有高度抑制性的免疫微环境, 2022 年我国研究者致力于通过多种新型免疫治疗及免疫联合治疗提高脑胶质瘤的免疫治疗效果。吴安华教授团队报道在 GBM 小鼠模型中同时抑制铁死亡过程及阻断程序性死亡 [蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) 和其配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 可提升免疫检查点阻断治疗效果, 并改善小鼠的预后^[61], 这可能有助于胶质瘤患者生存获益。

免疫细胞疗法在血液肿瘤中已有较多应用, 而在胶质瘤中尚需进一步探索。张相彤教授团队与宾夕法尼亚大学费城分校合作, 研发出可特异性靶向表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 及白细胞介素 13 受体 $\alpha 2$ (interleukin-13 receptor alpha 2, IL13R $\alpha 2$) 的双特异性 T 细胞啮合剂 (bispecific T

cell engagers, BiTEs)^[62]。在动物水平, BiTE-T 细胞在体内外均具有强大的抗肿瘤活性、敏感性和特异性, 且较嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 治疗更为有效。

此外, 免疫联合精准治疗是当前颇有前景的胶质瘤治疗方向。2022 年中有多项研究涉及新兴疗法与免疫疗法的联合治疗, 如铁死亡过程抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗等, 但其作用机制尚不明确。此外, 选用递送效率更高的载体可能显著提升免疫治疗的抗肿瘤效果。未来胶质瘤免疫治疗可深入发掘免疫治疗潜在靶点, 与手术、放疗、化疗、靶向治疗等联合, 以最大限度达到治疗效果最优和毒性最小。

10 新型药物递送系统及大数据应用技术

在胶质瘤治疗方面, 血脑屏障给药物递送带来了挑战。目前, 研究者在纳米药物递送系统的研发^[63]及药物释放速率的调节^[64-65]方面取得了显著研究进展。张洪杰教授团队研究发现, 纳米囊泡可有效通过血脑屏障, 使用可降解的纳米囊泡可进行经颅 NIR-II 荧光成像/MRI, 并可通过纳米囊泡下增强的放射化学疗法对胶质瘤进行定位治疗^[66]。李娟教授团队利用配体-受体结合机制, 研究 D-肽配体结合神经肽 Y 受体 Y-1 作为纳米载体, 穿越血脑屏障并精确定位到颅内胶质瘤, 协助针对性治疗^[67]。而陈倩教授团队进一步研发了智能纳米医学技术, 使免疫检查点抑制剂可穿越血脑屏障定点到达颅内胶质瘤^[68], 可在提高药物疗效的同时减少副作用。

大数据应用技术可有效利用数据建立模型, 有研究通过整合单细胞基因组学和批量测序数据技术, 对胶质瘤细胞进行分组, 进而通过模型建立和验证更好地识别恶性程度存在差异的细胞亚组^[69]。朱素杰教授团队则基于大数据研发出一种基于遗传算法的三阶段集成学习方法, 用于计算胶质瘤患者的生存风险评分以预测患者生存期^[70]。此外, 江涛教授团队基于大数据探索并总结了少突胶质细胞瘤患者基因组及甲基化组特征^[71], 为大数据应用技术的进一步研究提供宝贵基础。

目前的研究重点主要集中于开发针对胶质瘤细胞的药物递送系统, 如纳米颗粒和药物负载水凝胶等, 但需面对毒性、血脑屏障穿透副作用和耐药性等挑战。同时, 包括机器学习和人工智能在内的大数据应用技术有助于理解胶质瘤生物学特性并制定个性化治疗方案。此外, 跨学科研究有助于跨越研究瓶颈并为胶质

瘤患者提供有效、个性化的治疗。国际研究联盟和数据共享平台的建立也可推动科学成果向临床实践转化,因此,新型药物递送系统和大数据应用技术对于克服胶质瘤治疗的局限性及改善患者预后具有巨大潜力。

11 小结

本文总结了 2022 年我国脑胶质瘤领域的研究进展。研究发现血管生成相关基因突变、转录及翻译后修饰及非编码 RNA 均在胶质瘤发生发展中发挥潜在作用,而肿瘤微环境中的免疫相关细胞对肿瘤免疫微环境的组成具有重要意义。在临床诊疗方面,新显像剂和功能性 MRI 序列是胶质瘤影像学发展的可能方向,而手术中肿瘤边界的确定和术中荧光成像剂的研发可进一步促进精确化手术的实现。放疗响应相关通路调节和放射增敏剂有助于缓解胶质瘤患者的放疗抵抗,而抑制胶质瘤干性及调节 DNA 错配修复可影响胶质瘤 TMZ 耐药性。靶向药物及免疫联合治疗为胶质瘤治疗提供了新方向。此外,新型药物递送系统和大数据应用技术对于克服胶质瘤治疗的局限性及改善患者预后具有较好应用前景。在过去的 2022 年,我国医学研究者在胶质瘤领域取得了多方面进展,为增进胶质瘤的认识及发掘有效诊疗方案提供了坚实基础。

作者贡献: 陈雯琳、王月坤、刘千舒、叶立果、郑智尧、张鑫、龚乐、曹雅宁、宋怡莹负责资料收集和论文撰写;陈雯琳、郭晓鹏负责论文修订;王裕、马文斌负责论文指导及修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015—2019 [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24: v1-v95.
- [2] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 987-996.
- [3] van Solinge TS, Nieland L, Chiocca EA, et al. Advances in local therapy for glioblastoma-taking the fight to the tumour [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18: 221-236.
- [4] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Letters*, 2021, 499: 60-72.

- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Zhao B, Xia Y, Yang F, et al. Molecular landscape of IDH-mutant astrocytoma and oligodendroglioma grade 2 indicate tumor purity as an underlying genomic factor [J]. *Mol Med*, 2022, 28: 34.
- [8] Hu W, Duan H, Zhong S, et al. High frequency of PDGFRA and MUC family gene mutations in diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: a glimmer of hope? [J]. *J Transl Med*, 2022, 20: 64.
- [9] Zhong S, Ren JX, Yu ZP, et al. Predicting glioblastoma molecular subtypes and prognosis with a multimodal model integrating convolutional neural network, radiomics, and semantics [J]. *J Neurosurg*, 2022, 2: 1-10.
- [10] Liu XP, Jin X, Seyed Ahmadian S, et al. Clinical significance and molecular annotation of cellular morphometric subtypes in lower-grade gliomas discovered by machine learning [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25: 68-81.
- [11] Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, et al. Angiogenesis and invasion in glioma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28: 13-24.
- [12] Chen L, Xie X, Wang T, et al. ARL13B promotes angiogenesis and glioma growth by activating VEGFA-VEGFR2 signaling [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25: 871-885.
- [13] Peng P, Zhu H, Liu D, et al. TGFBI secreted by tumor-associated macrophages promotes glioblastoma stem cell-driven tumor growth via integrin $\alpha\beta 5$ -Src-Stat3 signaling [J]. *Theranostics*, 2022, 12: 4221-4236.
- [14] Lin K, Gao W, Chen N, et al. Chronic Inflammation Pathway NF- κ B Cooperates with Epigenetic Reprogramming to Drive the Malignant Progression of Glioblastoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 5770-5786.
- [15] Xie J, Ma G, Zhou L, et al. Identification of a STIM1 Splicing Variant that Promotes Glioblastoma Growth [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2103940.
- [16] Zhang S, Zhao S, Qi Y, et al. SPI1-induced downregulation of FTO promotes GBM progression by regulating pri-miR-10a processing in an m6A-dependent manner [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 699-717.
- [17] Yuan Y, Wang LH, Zhao XX, et al. The E3 ubiquitin ligase HUWE1 acts through the N-Myc-DLL1-NOTCH1 signaling axis to suppress glioblastoma progression [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42: 868-886.
- [18] Wang Y, Wang K, Fu J, et al. FRK inhibits glioblastoma progression via phosphorylating YAP and inducing its ubiquitylation and degradation by Siah1 [J]. *Neuro Oncol*, 2022,

- 24; 2107-2120.
- [19] Jiang Y, Zhao J, Li R, et al. CircLRFN5 inhibits the progression of glioblastoma via PRRX2/GCH1 mediated ferroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 307.
- [20] He D, Xin T, Pang B, et al. A novel lncRNA MDHDH suppresses glioblastoma multiforme by acting as a scaffold for MDH2 and PSMA1 to regulate NAD⁺ metabolism and autophagy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 349.
- [21] Chen S, Zhang Z, Zhang B, et al. CircCDK14 Promotes Tumor Progression and Resists Ferroptosis in Glioma by Regulating PDGFRA [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 841-857.
- [22] Song J, Zheng J, Liu X, et al. A novel protein encoded by ZCRB1-induced circHEATR5B suppresses aerobic glycolysis of GBM through phosphorylation of JMJD5 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 171.
- [23] Xia H, Liu B, Shen N, et al. circRNA-0002109 promotes glioma malignant progression via modulating the miR-129-5P/EMP2 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 1-15.
- [24] Xiang Z, Lv Q, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA DDX11-AS1 promotes the proliferation and migration of glioma cells by combining with HNRNPC [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 601-612.
- [25] Lv T, Jin Y, Miao Y, et al. LncRNA PVT1 promotes tumorigenesis of glioblastoma by recruiting COPS5 to deubiquitinate and stabilize TRIM24 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 109-121.
- [26] Wang F, Zhao F, Zhang L, et al. CDC6 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in glioma [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21: 153.
- [27] Pan Z, Zhao R, Li B, et al. EWSR1-induced circNEIL3 promotes glioma progression and exosome-mediated macrophage immunosuppressive polarization via stabilizing IGF2BP3 [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21: 16.
- [28] Ni X, Wu W, Sun X, et al. Interrogating glioma-M2 macrophage interactions identifies Gal-9/Tim-3 as a viable target against PTEN-null glioblastoma [J]. *Sci Adv*, 2022, 8: eabl5165.
- [29] Chen P, Wang W, Liu R, et al. Olfactory sensory experience regulates gliomagenesis via neuronal IGF1 [J]. *Nature*, 2022, 606: 550-556.
- [30] Jia Y, Xu S, Han G, et al. Transmembrane water-efflux rate measured by magnetic resonance imaging as a biomarker of the expression of aquaporin-4 in gliomas [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7: 236-252.
- [31] Cai S, Shi Z, Zhou S, et al. Cerebrovascular Dysregulation in Patients with Glioma Assessed with Time-shifted BOLD fMRI [J]. *Radiology*, 2022, 304: 155-163.
- [32] Li G, Li L, Li Y, et al. An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas [J]. *Brain*, 2022, 145: 1151-1161.
- [33] Cheng J, Liu J, Kuang H, et al. A Fully Automated Multimodal MRI-Based Multi-Task Learning for Glioma Segmentation and IDH Genotyping [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41: 1520-1532.
- [34] Huang P, Li D, Jiao Z, et al. Common feature learning for brain tumor MRI synthesis by context-aware generative adversarial network [J]. *Med Image Anal*, 2022, 79: 102472.
- [35] Qin R, Li S, Qiu Y, et al. Carbonized paramagnetic complexes of Mn (II) as contrast agents for precise magnetic resonance imaging of sub-millimeter-sized orthotopic tumors [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1938.
- [36] Kong J, Zou R, Law GL, et al. Biomimetic multifunctional persistent luminescence nanoprobes for long-term near-infrared imaging and therapy of cerebral and cerebellar gliomas [J]. *Sci Adv*, 2022, 8: eabm7077.
- [37] Xiao A, Shen B, Shi X, et al. Intraoperative Glioma Grading Using Neural Architecture Search and Multi-Modal Imaging [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41: 2570-2581.
- [38] Gao D, Li Y, Wu Y, et al. Albumin-Consolidated AIEgens for Boosting Glioma and Cerebrovascular NIR-II Fluorescence Imaging [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15: 3-13.
- [39] De Marco R, Pesaresi A, Bianconi A, et al. A Systematic Review of Amino Acid PET Imaging in Adult-Type High-Grade Glioma Surgery: A Neurosurgeon's Perspective [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15: 90.
- [40] Lipkova J, Chen RJ, Chen B, et al. Artificial intelligence for multimodal data integration in oncology [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40: 1095-1110.
- [41] Zhang H, Ille S, Sogerer L, et al. Elucidating the structural-functional connectome of language in glioma-induced aphasia using nTMS and DTI [J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43: 1836-1849.
- [42] Cirillo S, Battistella G, Castellano A, et al. Comparison between inferior frontal gyrus intrinsic connectivity network and verb-generation task fMRI network for presurgical language mapping in healthy controls and in glioma patients [J]. *Brain Imaging Behav*, 2022, 16: 2569-2585.
- [43] Tang T, Chang B, Zhang M, et al. Nanoprobe-mediated precise imaging and therapy of glioma [J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6: 634-650.
- [44] Jin Z, Yue Q, Duan W, et al. Intelligent SERS Navigation System Guiding Brain Tumor Surgery by Intraoperatively Delineating the Metabolic Acidosis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2104935.
- [45] Wang Z, Zhang M, Chi S, et al. Brain Tumor Cell Membrane-Coated Lanthanide-Doped Nanoparticles for NIR-II b Luminescence Imaging and Surgical Navigation of Glioma [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11: e2200521.
- [46] Wu S, Cao R, Tao B, et al. Pyruvate Facilitates FACT-Mediated γ H2AX Loading to Chromatin and Promotes the Radi-

- ation Resistance of Glioblastoma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2104055.
- [47] Yang Z, Hu N, Wang W, et al. Loss of FBXW7 Correlates with Increased IDH1 Expression in Glioma and Enhances IDH1-Mutant Cancer Cell Sensitivity to Radiation [J]. *Cancer Res*, 2022, 82: 497-509.
- [48] Gu J, Mu N, Jia B, et al. Targeting radiation-tolerant persister cells as a strategy for inhibiting radioresistance and recurrence in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24: 1056-1070.
- [49] He Y, Dong XH, Zhu Q, et al. Ultrasound-triggered microbubble destruction enhances the radiosensitivity of glioblastoma by inhibiting PGRMC1-mediated autophagy in vitro and in vivo [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9: 9.
- [50] Li Y, Wang T, Wan Q, et al. TRAF4 Maintains Deubiquitination of Caveolin-1 to Drive Glioblastoma Stemness and Temozolomide Resistance [J]. *Cancer Res*, 2022, 82: 3573-3587.
- [51] Gao Z, Xu J, Fan Y, et al. PDIA3P1 promotes Temozolomide resistance in glioblastoma by inhibiting C/EBP β degradation to facilitate proneural-to-mesenchymal transition [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 223.
- [52] Li J, Song C, Gu J, et al. RBBP4 regulates the expression of the Mre11-Rad50-NBS1 (MRN) complex and promotes DNA double-strand break repair to mediate glioblastoma chemoradiotherapy resistance [J]. *Cancer Lett*, 2023, 557: 216078.
- [53] Chen L, Zhao X, Liu Y, et al. Comprehensive analysis of HHV-6 and HHV-7-related gene signature in prognosis and response to temozolomide of glioma [J]. *J Med Virol*, 2023, 95: e28285.
- [54] Tong F, Zhao JX, Fang ZY, et al. MUC1 promotes glioblastoma progression and TMZ resistance by stabilizing EGFRv III [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106606.
- [55] Rehman FU, Liu Y, Yang Q, et al. Heme Oxygenase-1 targeting exosomes for temozolomide resistant glioblastoma synergistic therapy [J]. *J Control Release*, 2022, 345: 696-708.
- [56] Muhammad P, Hanif S, Li J, et al. Carbon dots supported single Fe atom nanozyme for drug-resistant glioblastoma therapy by activating autophagy-lysosome pathway [J]. *Nano Today*, 2022, 45: 101530.
- [57] Gai QJ, Fu Z, He J, et al. EPHA2 mediates PDGFA activity and functions together with PDGFRA as prognostic marker and therapeutic target in glioblastoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 33.
- [58] Ji M, Wang D, Lin S, et al. A novel PI3K inhibitor XH30 suppresses orthotopic glioblastoma and brain metastasis in mice models [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 774-786.
- [59] Zhao P, Qu J, Wu A, et al. Anti-alcoholism drug disulfiram for targeting glioma energy metabolism using BBB-penetrating delivery of fixed-dose combination [J]. *Nano Today*, 2022, 44: 101448.
- [60] Shi R, Pan P, Lv R, et al. High-throughput glycolytic inhibitor discovery targeting glioblastoma by graphite dots-assisted LDI mass spectrometry [J]. *Sci Adv*, 2022, 8: eabl4923.
- [61] Liu T, Zhu C, Chen X, et al. Ferroptosis, as the most enriched programmed cell death process in glioma, induces immunosuppression and immunotherapy resistance [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24: 1113-1125.
- [62] Yin Y, Rodriguez JL, Li N, et al. Locally secreted BiTEs complement CAR T cells by enhancing killing of antigen heterogeneous solid tumors [J]. *Mol Ther*, 2022, 30: 2537-2553.
- [63] Cui J, Xu Y, Tu H, et al. Gather wisdom to overcome barriers: Well-designed nano-drug delivery systems for treating gliomas [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 1100-1125.
- [64] Li T, Li J, Chen Z, et al. Glioma diagnosis and therapy: Current challenges and nanomaterial-based solutions [J]. *J Control Release*, 2022, 352: 338-370.
- [65] Akakuru OU, Zhang Z, Iqbal MZ, et al. Chemotherapeutic nanomaterials in tumor boundary delineation: Prospects for effective tumor treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 2640-2657.
- [66] Yin N, Wang Y, Cao Y, et al. A biodegradable nanocapsule for through-skull NIR-II fluorescence imaging/magnetic resonance imaging and selectively enhanced radio-chemotherapy for orthotopic glioma [J]. *Nano Today*, 2022, 46: 101619.
- [67] Li Y, Pan Y, Wang Y, et al. A D-peptide ligand of neuropeptide Y receptor Y1 serves as nanocarrier traversing of the blood brain barrier and targets glioma [J]. *Nano Today*, 2022, 44: 101465.
- [68] Wang H, Chao Y, Zhao H, et al. Smart Nanomedicine to Enable Crossing Blood-Brain Barrier Delivery of Checkpoint Blockade Antibody for Immunotherapy of Glioma [J]. *ACS Nano*, 2022, 16: 664-674.
- [69] Zhang Q, Jin S, Zou X. scAB detects multiresolution cell states with clinical significance by integrating single-cell genomics and bulk sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 12112-12130.
- [70] Zhu S, Kong W, Zhu J, et al. The genetic algorithm-aided three-stage ensemble learning method identified a robust survival risk score in patients with glioma [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23: bbac344.
- [71] Wu F, Yin YY, Fan WH, et al. Immunological profiles of human oligodendrogliomas define two distinct molecular subtypes [J]. *EBioMedicine*, 2023, 87: 104410.

(收稿: 2023-07-05 录用: 2023-07-19)

(本文编辑: 李慧文)