

脑胶质瘤微环境研究进展与治疗新策略

周含笑 赵征 江涛

100070 北京市神经外科研究所

通信作者: 江涛, Email: taojiang1964@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.01.001

【摘要】 脑胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,其中胶质母细胞瘤(GBM)作为侵袭性最强的原发性脑肿瘤,表现出高度的异质性和异常迅速的增殖能力。由于血脑屏障的存在,传统的手术、放疗和化疗在治疗GBM时效果有限。近年来,免疫疗法作为肿瘤治疗领域的前沿策略,展现了巨大的应用潜力。然而,GBM所处的免疫抑制微环境及其复杂的免疫逃逸机制,为免疫治疗的实施带来了诸多挑战。因此,深入研究GBM的微环境特征及其与肿瘤细胞的相互作用,成为提升治疗效果的关键。本文综述了GBM微环境中的主要细胞成分,包括肿瘤细胞、免疫细胞及其相互作用以及关键细胞因子在肿瘤进展中的作用。同时,进一步探讨了新型免疫治疗策略,如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法、免疫检查点抑制剂和其他免疫调节方法,并分析了其在临床应用中所面临的挑战与潜在优势。此外,针对微环境中非肿瘤细胞成分的靶向治疗,如肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和T细胞调控,提供了新的研究方向和治疗思路。全面理解GBM免疫微环境的复杂性和动态变化,有助于发现更多有效的治疗靶点,推动个性化治疗的发展,从而显著提高患者的生存率和生活质量。未来的研究应进一步聚焦于微环境中不同细胞类型的协同作用及其调控机制,以期开发出更精准、更高效的治疗策略。

【关键词】 神经胶质瘤; 胶质母细胞瘤; 免疫微环境; 免疫治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82192894); 北京市医院管理中心“青苗”计划专项(QML20230507); 北京市卫生健康委员会事业发展计划类项目(11000023T000002044300-5)

Advances and novel therapeutic strategies in glioma microenvironment Zhou Hanxiao, Zhao Zheng, Jiang Tao

Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China

Corresponding author: Jiang Tao, Email: taojiang1964@163.com

【Abstract】 Gliomas are the most common primary malignant tumors in the intracranial region, among which glioblastoma (GBM), as the most aggressive primary brain tumor, is characterized by high heterogeneity and an abnormally rapid proliferation capacity. Due to the presence of the blood-brain barrier (BBB), traditional treatments such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy have limited efficacy in treating GBM. In recent years, immunotherapy has emerged as a cutting-edge strategy in cancer treatment, showing tremendous potential. However, the immunosuppressive microenvironment of GBM and its complex immune evasion mechanisms present significant challenges to the application of immunotherapy. Therefore, in-depth research into the characteristics of the GBM microenvironment and its interactions with tumor cells has become critical for improving therapeutic outcomes. This review focuses on the major cellular components of the GBM microenvironment, including tumor cells, immune cells, and their interactions, as well as the roles of key cytokines in tumor progression. Furthermore, it explores novel immunotherapeutic strategies, such as chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy, immune checkpoint inhibitors, and other immunomodulatory approaches, analyzing their challenges and potential advantages in clinical applications. Additionally, it highlights new research directions and therapeutic concepts targeting non-tumor cellular components in the microenvironment, such as the regulation of tumor-associated macrophages (TAMs) and T cells. A comprehensive understanding of the complexity and dynamic changes within the GBM immune microenvironment will facilitate the identification of more effective therapeutic targets, driving the development of personalized treatments and significantly improving patient survival and quality of life. Future research should focus on the synergistic interactions among different cell types within the microenvironment and their regulatory mechanisms to develop more precise and efficient therapeutic strategies.

【Key words】 Glioma; Glioblastoma; Immune microenvironment; Immunotherapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82192894); "Green Shoots" Plan Project of Beijing Hospital Authority (QML20230507); Business Development Plan Project of Beijing Municipal Health Commission (11000023T000002044300-5)

脑胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,约占所有原发性恶性脑肿瘤的80%,其表现出高度的侵袭性和显著的异质性,不仅体现在不同患者之间,也存在于同一患者的不同肿瘤区域^[1]。近年来,分子生物学技术的显著进步推动胶质瘤研究领域取得了重大突破,尤其在发病机制阐释、分类体系完善及治疗策略优化方面^[2-3]。然而,治疗脑胶质瘤仍面临诸多挑战,尤其是血脑屏障的存在进一步限制了传统手术、放疗和化疗在治疗中的效果。这些因素使得脑胶质瘤,尤其是胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM),成为预后极差的恶性肿瘤之一。GBM患者的中位生存期仅为14~18个月,5年生存率不足10%^[4]。尽管近年来在手术技术、放疗剂量优化以及靶向治疗方面取得了一定进展,但其整体治疗效果仍然不尽如人意。因此,临床上迫切需要研发针对脑胶质瘤的有效治疗新策略和新型治疗药物。

免疫治疗,特别是针对免疫检查点抑制剂的策略,已经成为肿瘤治疗的一大革新,引领了新的治疗时代。这种方法通过激活机体自身免疫系统,实现对肿瘤细胞的持续识别与清除,对于多种肿瘤类型均展现出广泛的治疗潜力^[5]。在临床实践中,针对程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)和细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等免疫检查点的靶向应用,已被证实治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌等多种肿瘤类型中具有显著效果。然而,针对高度复杂且侵袭性极强的GBM,免疫治疗的效果则相对有限,这主要归因于GBM独特的免疫微环境及其复杂的免疫逃逸机制。具体而言,几项关键的Ⅲ期临床试验,如针对复发性脑GBM的CHECKMATE 143^[6]、针对O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子未甲基化的原发性脑GBM的CHECKMATE 498^[7],以及针对MGMT启动子甲基化的原发性脑GBM的CHECKMATE 548^[8],均未达到预期的治疗效果。

这些结果表明,单一的免疫检查点抑制策略在GBM治疗中存在明显的局限性,可能与GBM微环境中的免疫抑制细胞群体增多、细胞因子失衡以及抗

原呈递不足等因素有关。此外,GBM肿瘤细胞能够通过多种机制逃避免疫系统的监视,如上调免疫抑制分子的表达、招募调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),从而进一步削弱免疫治疗的效果。因此,深入理解脑胶质瘤免疫微环境的异质性及其细胞间互作机制,对于制订更加有效的新型免疫治疗策略至关重要。

一、CBM微环境

CNS是人体最复杂的器官系统之一,其细胞组成主要包括神经元和神经胶质细胞两大类群。神经胶质细胞作为CNS的支持细胞,不仅发挥着为神经元提供营养支持和保护的关键功能,同时也是神经胶质瘤的起源细胞。神经胶质细胞包括星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞和室管膜细胞4种主要类型^[9]。在胶质瘤的病理进程中,肿瘤微环境发生显著重构^[10],其中血脑屏障功能改变和免疫微环境重塑尤为关键。

血脑屏障是由内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞共同构建的特化屏障结构,其核心功能在于精确调控血液与脑组织间的物质交换,保护CNS免受潜在有害物质的侵袭^[11]。在生理状态下,血脑屏障通过严格控制物质跨膜转运来维持脑内微环境稳态。然而,在GBM病程中,这种精密的平衡机制被显著破坏。血脑屏障出现病理性改变,主要表现为血管分布异常增多且结构非典型化,通透性明显升高。这种病理性重构主要由肿瘤细胞分泌的多种因子介导,其中最具代表性的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)^[12]。VEGF作为关键的血管生成调控因子,不仅促进新生血管形成,还通过下调紧密连接蛋白表达增加血脑屏障的通透性。同时,MMPs通过降解细胞外基质和基底膜成分,导致血脑屏障结构完整性受损^[12-13]。

CNS的免疫防御网络由固有免疫细胞和外周免疫细胞协同构建。其中,小胶质细胞作为CNS的主要固有免疫细胞,与边界相关巨噬细胞(包括脑膜、脉络丛和脑室周围巨噬细胞)一起构建免疫防御的首道屏障^[14]。在特定病理条件下,外周免疫细胞(包括巨噬细胞、淋巴细胞和树突状细胞等)可穿过受

损血脑屏障进入CNS,通过复杂的细胞间信号网络参与免疫调控。

1. 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs): TAMs是GBM微环境中最主要的浸润性免疫细胞之一^[15]。研究表明, TAMs具有促进或抑制肿瘤生长的双向调控作用,其功能表型取决于其极化状态和局部微环境因素。在C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)等趋化因子的作用下, TAMs定向迁移至肿瘤区域,通过分泌IL-6、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和VEGF等多种细胞因子和生长因子促进肿瘤进展和侵袭^[16]。同时, TAMs能够抑制机体的抗肿瘤免疫应答并促进血管生成,加速肿瘤生长。这些TAMs主要呈现M2样极化特征,表达CD206和ARG1等特征性分子标志物。

2. T淋巴细胞: CD4⁺和CD8⁺T细胞是胶质瘤肿瘤微环境中的主要适应性免疫细胞,约占浸润性白细胞(CD45⁺细胞)总数的5%^[17]。与异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变型胶质瘤相比, IDH野生型GBM中的T细胞浸润更为显著^[18]。然而,这些浸润的T细胞常处于功能耗竭状态,主要归因于持续的肿瘤抗原刺激。耗竭的T细胞表现出显著的功能障碍,包括增殖能力受限、效应功能下降,以及多种免疫抑制性受体(如PD-1、CTLA-4)的表达上调^[19]。此外,免疫抑制性CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Tregs的存在进一步加剧了GBM中的免疫抑制状态^[20]。效应T细胞虽具有识别和清除肿瘤细胞的潜能,但由于免疫检查点分子上调和免疫抑制细胞积累等因素,其功能在GBM微环境中常受到显著抑制^[21]。

3. 中性粒细胞: 中性粒细胞作为重要的先天性免疫细胞,约占循环白细胞总数的70%,在GBM进展中发挥双向调控作用^[22]。在早期阶段,中性粒细胞通过释放抗菌物质和细胞因子抑制肿瘤细胞生长,增强免疫应答;但随着肿瘤进展,其功能可能受微环境信号调控而改变,转而促进肿瘤细胞增殖和转移^[23]。在肿瘤微环境中,中性粒细胞与其他免疫细胞形成互作网络,通过释放多种因子促进肿瘤生长、血管生成,并重塑免疫微环境^[24]。

4. B细胞: B细胞在GBM的免疫细胞群中占比较小,但在肿瘤进展和治疗反应中具有重要作用^[25]。GBM中的B细胞主要包括具有免疫抑制功能的调节性B细胞和能够促进T细胞增殖的抗原呈递B细胞^[26-27]。B细胞通过分泌IL-10和TGF- β 诱导免疫抑制和血管生成,抑制T细胞和自然杀伤(natural

killer, NK)细胞活性,促进脑部发育和肿瘤侵袭^[18]。同时, B细胞还分泌VEGF、CXCL12和CXCL13等促血管生成因子,刺激新生血管形成,为肿瘤提供营养和氧气支持^[28]。

5. NK细胞: NK细胞是重要的先天性免疫细胞,广泛存在于GBM的微环境中,但其功能常受到显著抑制^[29]。肿瘤细胞通过多重机制诱导NK细胞功能障碍,包括激活配体下调和抑制配体过表达,导致NK细胞无法有效识别和清除肿瘤细胞^[30]。此外,肿瘤微环境中的免疫抑制因子(如TGF- β 和IL-10)进一步限制NK细胞活性,促进肿瘤免疫逃逸。尽管面临这些挑战, NK细胞仍具有重要的抗肿瘤潜能,能够识别并清除对治疗具有抵抗性的GBM干细胞样细胞,并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性效应增强抗肿瘤免疫应答^[31-33]。

6. MDSCs: MDSCs是一类多样化的未成熟髓系细胞群体,能够通过多重机制抑制免疫效应细胞功能。研究表明, GBM患者的血液和肿瘤组织中MDSCs含量显著升高^[34-35]。MDSCs通过多种机制促进肿瘤生长和侵袭,包括分泌细胞因子和生长因子、抑制免疫效应细胞活性以及促进血管生成等。具体而言, MDSCs可通过激活信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)信号通路分泌IL-6,促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[36]。此外, MDSCs通过上调PD-L1表达抑制NK细胞和T细胞活性,进一步加剧肿瘤微环境中的免疫抑制状态^[37]。

7. 小胶质细胞: 小胶质细胞作为CNS中的主要固有免疫细胞,在生理状态下维持静息状态并呈现典型的分枝状形态。当接受病理性刺激时,小胶质细胞迅速活化并发生形态学重塑,从而执行免疫监视和防御功能^[38]。在肿瘤微环境中,小胶质细胞在CCL2等趋化因子的趋化作用下定向迁移至肿瘤部位,通过分泌多种细胞因子和生长因子(如IL-6、TGF- β 和VEGF)促进肿瘤的扩散和侵袭进程^[39]。

在胶质瘤的免疫微环境中,各种免疫细胞之间的相互作用构成了调控肿瘤进程的关键因素。例如, TAMs通过分泌细胞因子(如TGF- β 和IL-10),不仅抑制效应性T细胞的激活,还促进Tregs的增殖,从而塑造了一个显著的免疫抑制环境^[40]。与此同时, TAMs通过表达免疫检查点分子(如PD-L1),直接抑制T细胞的功能活性。此外, TAMs和肿瘤细胞分泌的免疫抑制信号加剧了T细胞的耗竭状态,进一步削弱了抗肿瘤免疫反应^[41]。在胶质瘤的免疫逃逸

机制中, PD-1/PD-L1轴被认为是一个核心途径。通常情况下, 肿瘤细胞通过高表达PD-L1, 与效应性T细胞表面的PD-1结合, 从而抑制T细胞的活化与功能。这种结合不仅导致T细胞进入耗竭状态, 还显著削弱了免疫系统对肿瘤细胞的监视能力。此外, 肿瘤微环境中的免疫抑制因子(如TGF- β 、IL-10)以及免疫抑制细胞(如TAMs和Tregs)进一步增强了PD-1/PD-L1轴的作用, 形成了一个复杂而高效的免疫逃逸网络^[42]。

二、GBM微环境相关的生物学过程

GBM微环境是一个高度复杂的生态系统, 由多种细胞类型和分子组分构成, 这些成分通过复杂的相互作用网络共同调控肿瘤的生长、侵袭以及治疗反应。

1. 血管生成: GBM以其显著的血管化特征而著称。肿瘤细胞通过分泌VEGF等促血管生成因子, 诱导新生血管形成, 以满足快速增殖所需的氧气和营养供应。在GBM进展过程中, 关键的血管生成调节因子包括VEGF、碱性成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、血小板衍生生长因子、TGF- β 、MMPs和血管生成素。这些因子的表达水平通过致癌基因激活、抑癌基因功能缺失和/或缺氧微环境的调控而上调^[43-44]。成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)通过调控内皮细胞迁移和增殖在血管生成中发挥关键作用。FGFR主要通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号(PI3K/AKT/mTOR)信号通路调控GBM细胞存活和血管生成。此外, FGF1、FGF2和FGFR还可激活c-JUN/p38-MAPK和STAT3/NF- κ B信号通路, 这些分子事件与GBM的肿瘤发生、细胞增殖、迁移和血管生成密切相关^[45-46]。

2. 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑: ECM作为一个复杂的大分子网络, 构成了GBM微环境的重要组成部分。与正常脑组织相比, GBM的ECM呈现独特的组成特征, 这种特性促进了肿瘤的血管生成、侵袭和治疗耐药性^[47]。GBM的ECM主要包括以下关键成分: 细胞黏合素(特别是纤维连接蛋白-C)通过促进细胞迁移、血管生成和增殖增强胶质瘤细胞的侵袭能力^[48]; 纤连蛋白通过增强细胞附着和化疗耐药性支持肿瘤细胞存活和扩散^[49]; Fibulin-3高表达激活Notch和NF- κ B信号通路促进肿瘤进展^[50]; 透明质酸作为重要的结构成分影响胶质瘤细胞迁移和侵袭, 其表达水平与肿瘤恶性程度呈正相关^[49]。

3. 代谢重编程: GBM的代谢重编程与其免疫微环境之间存在密切的相互作用网络。肿瘤细胞代谢重编程产生的代谢产物(如乳酸)可显著改变微环境pH值。乳酸在肿瘤微环境中的积累导致局部酸化, 这种酸性环境抑制效应T细胞和NK细胞功能, 同时促进免疫抑制性细胞(如Tregs和MDSCs)的活性, 有利于肿瘤免疫逃逸^[51]。TAMs通过分泌IL-10和TGF- β 等因子影响GBM细胞的代谢途径, 激活糖酵解和脂质代谢, 增强肿瘤生存和侵袭能力^[52]。研究发现, 降低肿瘤细胞内乳酸浓度不仅可以改善免疫微环境, 还能通过减少X射线修复交叉互补蛋白1(X-ray repair cross-complementing protein 1, XRCC1)乳酰化修饰水平来抑制DNA修复功能, 从而提高GBM对放化疗的敏感性^[53]。此外, 代谢酶(如吡哆胺-2, 3-双加氧酶, IDO)的表达与免疫检查点分子(如PD-L1)表达密切相关, 构成肿瘤免疫逃逸的重要机制^[54]。

4. 细胞通讯: 细胞通讯是GBM细胞与微环境中的免疫细胞通过分泌细胞因子和趋化因子建立复杂的通讯网络。IL-6和IL-10促进肿瘤细胞增殖和存活, 而TGF- β 和IL-10通过抑制效应T细胞活性增强Tregs功能^[55]。细胞外囊泡和外泌体作为重要的信息传递载体, 携带蛋白质、脂质和RNA分子远程调控其他细胞行为。外泌体携带的PD-L1等免疫抑制分子直接影响T细胞活化状态, 同时通过传递蛋白水解酶重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤扩散^[56]。

5. 缺氧反应: 缺氧反应是GBM免疫微环境的重要特征。在缺氧条件下, 缺氧诱导因子被激活并调控多种基因表达, 这些基因与肿瘤生长、血管生成和代谢适应密切相关^[57]。缺氧环境抑制效应T细胞和NK细胞活性, 同时促进Tregs和MDSCs积累, 进一步加剧免疫抑制状态^[58-59]。

三、GBM中靶向肿瘤微环境的治疗方法

1. 免疫检查点抑制剂: 免疫检查点是某些免疫细胞(特别是T细胞)表面表达的调节分子, 负责维持免疫系统的平衡并防止自身免疫。在正常生理条件下, 这些分子确保自我耐受, 保护组织免受免疫相关损伤。然而, 在癌症中, 肿瘤细胞利用这些检查点避免免疫监视, 从而抑制抗肿瘤免疫反应^[60]。免疫检查点抑制剂是一类用于癌症治疗的药物, 通过阻断肿瘤细胞利用免疫检查点逃避免疫监视的机制, 重新激活T细胞的抗肿瘤能力。这些分子在免疫系统中通常负责维持免疫平衡。在多种癌症中, 免疫检查点抑制剂显示出显著疗效, 尤其是在黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌的治疗中。

CTLA-4 (CD152) 是第1个被确定为能够阻碍免疫反应的主要效应物的免疫检查点分子, 因此成为治疗目标。T细胞表面的CTLA-4通常与抗原呈递细胞表达的配体CD80或CD86结合, 从而抑制T细胞相关途径中的共刺激信号。在GBM中, 抗CTLA-4抗体伊匹单抗的II期临床试验显示, 伊匹单抗联合替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)治疗未能比单独TMZ治疗带来临床获益^[61]。PD-1在T细胞表面表达, PD-1和PD-L1的结合能够抑制早期细胞毒性T淋巴细胞的活化, 消除其对癌细胞的细胞毒活性, 并减少炎性细胞因子的产生^[62]。GBM细胞表面PD-L1的高表达与患者的不良预后相关^[63-64]。免疫球蛋白超家族成员CD47在GBM中通过与SIRP α 结合抑制巨噬细胞活化, 促进肿瘤复发^[65]。因此, 靶向CD47的抗体被用于阻断CD47/SIRP α 轴, 以增强GBM的抗肿瘤反应。尽管单一抗CD47疗法的疗效有限, 但与免疫检查点抑制剂联合使用可能显著提高其在GBM治疗中的效果, 促进免疫刺激性环境的建立^[66]。T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3在GBM中由CD4⁺和CD8⁺T细胞表达, 其过表达与肿瘤恶性程度相关, 成为GBM患者的不良预后指标^[67-68]。同时, IDO的过表达也与GBM预后不良有关, 尽管IDO不是标准免疫检查点分子, 但其抑制细胞毒性T淋巴细胞和NK细胞功能^[69]。针对IDO的靶向治疗, 如使用艾卡咪司他和咪唑莫德已显示出良好效果, 目前正在进行多项临床研究, 以评估其与放疗、化疗及PD-1抑制剂联合使用的潜力^[70]。基于以上研究发现, 针对这些免疫检查点的临床试验正在积极开展, 相关研究结果总结见表1。

然而, 大部分免疫检查点抑制剂在GBM中的疗效有限, 主要原因包括以下几个方面。首先, GBM的肿瘤微环境高度免疫抑制, 存在大量免疫抑制性髓样细胞(如髓样抑制细胞和M2型巨噬细胞), 这些

细胞通过分泌IL-10和TGF- β 等免疫抑制因子削弱T细胞的活性, 从而抑制有效的免疫反应。其次, GBM的突变负荷较低, 导致肿瘤特异性抗原数量不足, 难以激活强有力的抗肿瘤免疫反应。此外, 血脑屏障的存在进一步限制了免疫检查点抑制剂进入肿瘤微环境, 从而降低了药物的治疗效果。

2. 嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞治疗: CAR-T细胞疗法作为一种创新的免疫治疗方式, 通过将患者自身T细胞进行基因工程改造, 使其表达特异性识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体。这种独特的设计使CAR-T细胞能够突破组织相容性复合体限制, 直接识别并杀伤肿瘤细胞。在GBM的治疗中, 研究人员针对多个潜在的肿瘤抗原靶点开展了一系列临床试验, 现将主要研究总结如下, 见表2。

从试验结果来看, CAR-T细胞疗法在GBM中的治疗效果仍然受限。尽管部分患者实现了部分缓解(partial remission, PR)或完全缓解(complete remission, CR), 但中位总生存期(median overall survival, mOS)普遍较短(如EGFRv III为8个月, HER2为11.1个月), 反映出GBM的高度侵袭性及其对治疗的耐受性仍然是治疗的主要难题。此外, 大多数试验的应答率较低(如EGFRv III仅1例PR, GD2仅2例PR), 进一步表明CAR-T细胞疗法在GBM的免疫抑制微环境中可能面临显著障碍。这一挑战的根源之一在于GBM本身表现出高度的肿瘤异质性。首先, GBM表现出高度的肿瘤异质性, 多样化的基因特征和抗原表达模式使针对单一抗原的CAR-T细胞疗法面临挑战, 肿瘤细胞可以通过下调或丢失靶抗原逃避免疫识别。其次, GBM的免疫抑制微环境富含MDSCs和Tregs, 这些细胞通过抑制CAR-T细胞的活性显著削弱其细胞毒性。此外, 血脑屏障作为物理屏障阻碍CAR-T细胞进入脑内肿瘤部位, 即使CAR-T细胞

表1 原发/复发胶质母细胞瘤免疫检查点抑制剂治疗临床试验

试验编号	试验内容	临床试验阶段	肿瘤类型
NCT02658981	抗LAG-3单独使用及与Nivolumab联合使用治疗复发性胶质母细胞瘤	I期	复发性胶质母细胞瘤
NCT03961971	抗Tim-3与抗PD-1和SRS联合治疗复发性胶质母细胞瘤	I期	复发性胶质母细胞瘤
NCT03277638	激光间质热疗(LITT)联合检查点抑制剂治疗复发性胶质母细胞瘤	I期/II期	复发性胶质母细胞瘤
NCT04145115	一项针对高突变负荷复发性胶质母细胞瘤的II期临床试验, 通过联合使用两种免疫检查点抑制剂(伊匹单抗和纳武单抗)来增强免疫系统对肿瘤的攻击能力。	II期	复发性胶质母细胞瘤
NCT03661723	使用派姆单抗和再放疗治疗复发性胶质母细胞瘤的II期临床试验	II期	复发性胶质母细胞瘤
NCT04396860	研究比较了两种治疗策略: 传统的放疗联合替莫唑胺方案, 以及放疗联合免疫检查点抑制剂(伊匹单抗和纳武单抗)方案	II期/III期	原发性胶质母细胞瘤

注: 数据来源ClinicalTrials.gov数据库

表2 嵌合抗原受体T细胞治疗胶质母细胞瘤临床试验

靶点	临床试验阶段	患者例数	给药方式	主要结果
EGFRv III ^[71]	I期	10	静脉输注	mOS: 8个月; 1例PR
IL13R α 2 ^[72]	I期	3	脑室内给药	1例CR持续7.5个月
HER2 ^[73]	I期	17	静脉输注	mOS: 11.1个月; 1例PR
B7-H3 ^[74]	I期	12	局部给药	疾病控制率41.7%
GD2 ^[75]	I期	11	静脉+鞘内	2例PR

注: EGFR 表皮生长因子受体; IL13R α 2 白细胞介素-13受体 α 2 亚基; HER2 人类表皮生长因子受体2; B7-H3 B7同源分子3; GD2 二羧基神经节苷脂2; mOS 中位总生存期; PR 部分缓解; CR 完全缓解

成功到达,脑实质复杂的结构也会限制其在肿瘤组织中的迁移和浸润。最后,GBM细胞能够快速进化并丢失靶抗原表达,导致CAR-T细胞失去作用。这些因素共同限制了CAR-T细胞疗法在GBM患者中的治疗潜力,需要进一步开发针对这些挑战的有效策略以改善疗效。此外,最近的研究发现了一个关键的耐药机制:肿瘤细胞通过吞噬作用获取CAR分子,导致CAR-T细胞功能受损和抗原识别障碍。这种细胞间相互作用主要受抗原密度和CAR敏感性调控,并与肿瘤细胞胆固醇代谢密切相关^[76]。针对这一机制,研究人员开发了基于抗原密度的个性化CAR敏感性调节策略,有效缓解了CAR分子转移现象,为优化实体瘤CAR-T治疗提供了新思路。CAR-T细胞疗法的个性化调节策略无疑是未来发展的重要方向。通过综合运用抗原密度调节、代谢通路干预以及靶点优化等多种创新策略,有望显著提升CAR-T细胞在GBM治疗中的疗效。

3. 溶瘤病毒疗法:溶瘤病毒疗法是一种针对GBM的新型免疫疗法^[77],利用复制能力强的病毒选择性感染和复制于癌细胞,导致肿瘤细胞裂解,并释放病毒相关的分子模式和促炎细胞因子,从而激发抗肿瘤免疫反应,将肿瘤微环境从“冷”转变为“热”^[78]。在研究中,单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)是首个用于GBM治疗的工程化病毒。经过基因工程改造的HSV变体(如HSV-1716、G207和G47Δ)显示出良好的安全性和肿瘤选择性^[79-80]。

脊髓灰质炎病毒是一种正链单链RNA病毒,而PVSRIPO则是一种无致病性的脊髓灰质炎病毒与鼻病毒的嵌合病毒。脊髓灰质炎病毒通过靶向肿瘤细胞受体CD155来发挥作用,而CD155在GBM肿瘤中呈现过表达^[81]。I期临床试验(NCT01491893)显示,复发性GBM患者接受瘤内输注PVSRIPO耐

受性良好,其mOS为12.5个月,显著高于历史对照的11.3个月;24个月和36个月的生存率均为21%和21%,也优于对照组的14%和4%^[82]。目前,针对GBM患者的多项临床试验正在进行,包括评估PVSRIPO作为单一疗法的II期试验(NCT02986178),以及其与抗PD-L1抗体阿替利珠单抗或抗PD-1抗体派姆单抗联合使用的I/II期(NCT03973879)和II期(NCT04479241)试验。此外,多个临床试验也在评估PVSRIPO与免疫检查点抑制剂联合使用的效果。

4. 癌症疫苗:癌症疫苗旨在激活患者针对特定肿瘤抗原的适应性免疫系统,目前已应用于GBM治疗^[83]。肿瘤抗原可分为内源性抗原(来自肿瘤细胞的蛋白质,包括肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原)和外源性抗原(源自外源性病原体感染,如CMV)^[84-85]。癌症疫苗可采用已知的特异性抗原或通过激活抗原呈递细胞识别的未知抗原^[86]。给药后,抗原由抗原呈递细胞呈递给T细胞,激发的T细胞迁移至肿瘤部位,启动肿瘤消退并建立持久的免疫记忆反应。当前,针对GBM的多种疫苗接种策略正在研究中,主要包括肽疫苗、树突状细胞疫苗、DNA/RNA疫苗和病毒载体疫苗。

四、总结与展望

随着分子生物学技术的快速发展,临床对GBM微环境的复杂性有了更深入的认识。GBM微环境是一个由多种细胞类型和分子组分构成的高度异质性系统,这些组分通过血管生成、ECM重塑和免疫调控等生物学过程相互作用,共同塑造了独特的免疫抑制微环境。针对这些复杂机制的治疗策略近年来取得了突破性进展,包括免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞疗法、溶瘤病毒和癌症疫苗等。

未来的研究方向应更加注重多学科交叉和技术结合的优势,通过深入解析GBM微环境的调控网络,探索新的治疗靶点和机制。特别是细胞免疫治疗与分子靶向治疗的联合应用,可能成为未来治疗的关键趋势。此外,开发新型递药系统以突破血脑屏障的限制,将是提高治疗效果的重要研究方向。例如,利用纳米技术或生物工程手段设计靶向递送系统,可以有效增强治疗药物或细胞治疗的肿瘤部位积聚,提高疗效并降低不良反应。

随着对GBM微环境认识的不断深化以及治疗技术的持续创新,个性化治疗策略的开发将变得更加精准和高效。这些进展不仅为GBM患者带来了新的治疗希望,也为攻克其他复杂实体瘤提供了重要的理论基础和技术支持。

利益冲突 文章所有共同作者认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题设计为江涛, 论文修改为赵征, 资料整理及论文撰写为周含笑

参 考 文 献

- [1] Yu K, Hu Y, Wu F, et al. Surveying brain tumor heterogeneity by single-cell RNA-sequencing of multi-sector biopsies [J]. *Natl Sci Rev*, 2020, 7(8): 1306-1318. DOI: 10.1093/nsr/nwaa099.
- [2] 杨学军, 江涛, 陈忠平, 等. 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类的演变: 1979-2021年 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(9): 710-724. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.09.002.
Yang XJ, Jiang T, Chen ZP, et al. The evolution of WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System from 1979 to 2021 [J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2021, 21(9): 710-724.
- [3] 刘玉清, 刘幸, 江涛. 分子分型与分子病理指导下的脑胶质瘤诊疗进展 [J]. *科技导报*, 2017, 35(4): 64-67. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.011.
Liu YQ, Liu X, Jiang T. Advances of molecular classification and pathology in glioma diagnosis and treatment [J]. *Science & Technology Review*, 2017, 35(4): 64-67.
- [4] 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. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.
- [5] Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [6] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkMate 143 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1003-1010. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
- [7] Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: an international randomized phase III trial [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 123-134. DOI: 10.1093/neuonc/noac099.
- [8] Lim M, Weller M, Idbaih A, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11): 1935-1949. DOI: 10.1093/neuonc/noac116.
- [9] Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, et al. The cellular and molecular landscapes of the developing human Central Nervous System [J]. *Neuron*, 2016, 89(2): 248-268. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.008.
- [10] 孙志延, 方晟宇, 江涛. 胶质瘤微环境中神经元与肿瘤细胞相互作用的研究进展 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2024, 50(4): 1-7. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2024.04.001.
- [11] Martin M, Vermeiren S, Bostaille N, et al. Engineered Wnt ligands enable blood-brain barrier repair in neurological disorders [J]. *Science*, 2022, 375(6582): eabm4459. DOI: 10.1126/science.abm4459.
- [12] Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: glioblastoma [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(5): 2461-2478. DOI: 10.1007/s12035-020-01892-8.
- [13] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412.
- [14] Wei J, Chen P, Gupta P, et al. Immune biology of glioma-associated macrophages and microglia: functional and therapeutic implications [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(2): 180-194. DOI: 10.1093/neuonc/noz212.
- [15] Wu M, Wu L, Wu W, et al. Phagocytosis of glioma cells enhances the immunosuppressive phenotype of bone marrow-derived macrophages [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5): 771-785. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1570.
- [16] Khan F, Pang L, Dunterman M, et al. Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(1): e163446. DOI: 10.1172/JCI163446.
- [17] Maas SLN, Stichel D, Hielscher T, et al. Integrated molecular-morphologic meningioma classification: a multicenter retrospective analysis, retrospectively and prospectively validated [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(34): 3839-3852. DOI: 10.1200/JCO.21.00784.
- [18] Wischniewski V, Maas RR, Aruffo PG, et al. Phenotypic diversity of T cells in human primary and metastatic brain tumors revealed by multiomic interrogation [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(6): 908-924. DOI: 10.1038/s43018-023-00566-3.
- [19] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-499. DOI: 10.1038/nri3862.
- [20] El Andaloussi A, Lesniak MS. An increase in CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes of human glioblastoma multiforme [J]. *Neuro Oncol*, 2006, 8(3): 234-243. DOI: 10.1215/15228517-2006-006.
- [21] Qin Z, Huang Y, Li Z, et al. Glioblastoma vascular plasticity limits effector T-cell infiltration and is blocked by cAMP activation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(10): 1351-1366. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0872.
- [22] Sun C, Wang S, Ma Z, et al. Neutrophils in glioma microenvironment: from immune function to immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1393173. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1393173.
- [23] Massara M, Persico P, Bonavita O, et al. Neutrophils in gliomas [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1349. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01349.
- [24] Wang G, Wang J, Niu C, et al. Neutrophils: New critical regulators of glioma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927233. DOI: 10.3389/fimmu.2022.927233.
- [25] Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(8): 513-524. DOI: 10.1038/s41577-021-00652-6.
- [26] Hou D, Wan H, Katz JL, et al. Antigen-presenting B cells promote TCF-1+ PD1- stem-like CD8+ T-cell proliferation in glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1295218. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1295218.
- [27] Lee-Chang C, Rashidi A, Miska J, et al. Myeloid-derived suppressive cells promote B cell-mediated immunosuppression via transfer of PD-L1 in glioblastoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 1928-1943. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0240.

- [28] Shonka N, Piao Y, Gilbert M, et al. Cytokines associated with toxicity in the treatment of recurrent glioblastoma with aflibercept[J]. *Target Oncol*, 2013, 8(2): 117-125. DOI: 10.1007/s11523-013-0254-0.
- [29] Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5): 503-510. DOI: 10.1038/ni1582.
- [30] Fujita M, Kohanbash G, Fellows-Mayle W, et al. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2664-2674. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3055.
- [31] Breznik B, Ko MW, Tse C, et al. Infiltrating natural killer cells bind, lyse and increase chemotherapy efficacy in glioblastoma stem-like tumorspheres[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 436. DOI: 10.1038/s42003-022-03402-z.
- [32] Shanley M, Daher M, Dou J, et al. Interleukin-21 engineering enhances NK cell activity against glioblastoma via CEBPD[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1450-1466.e11. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.07.007.
- [33] Fares J, Davis ZB, Rechberger JS, et al. Advances in NK cell therapy for brain tumors[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 17. DOI: 10.1038/s41698-023-00356-1.
- [34] Bayik D, Zhou Y, Park C, et al. Myeloid-derived suppressor cell subsets drive glioblastoma growth in a sex-specific manner[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8): 1210-1225. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1355.
- [35] Won WJ, Deshane JS, Leavenworth JW, et al. Metabolic and functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells and their therapeutic control in glioblastoma[J]. *Cell Stress*, 2019, 3(2): 47-65. DOI: 10.15698/est2019.02.176.
- [36] Ge Y, Cheng D, Jia Q, et al. Mechanisms underlying the role of myeloid-derived suppressor cells in clinical diseases: good or bad[J]. *Immune Netw*, 2021, 21(3): e21. DOI: 10.4110/in.2021.21.e21.
- [37] Eichler AF, Chung E, Kodack DP, et al. The biology of brain metastases-translation to new therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(6): 344-356. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.58.
- [38] Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11): 1387-1394. DOI: 10.1038/nm1997.
- [39] Kioi M, Vogel H, Schultz G, et al. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3): 694-705. DOI: 10.1172/JCI40283.
- [40] Lin H, Liu C, Hu A, et al. Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 31. DOI: 10.1186/s13045-024-01544-7.
- [41] Zhang H, Liu L, Liu J, et al. Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 58. DOI: 10.1186/s12943-023-01725-x.
- [42] Wang H, Zhou H, Xu J, et al. Different T-cell subsets in glioblastoma multiforme and targeted immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2021, 496: 134-143. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.09.028.
- [43] Siemann DW, Chaplin DJ, Horsman MR. Realizing the potential of vascular targeted therapy: the rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer[J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(8): 519-534. DOI: 10.1080/07357907.2017.1364745.
- [44] Batchelor TT, Reardon DA, de Groot JF, et al. Antiangiogenic therapy for glioblastoma: current status and future prospects[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22): 5612-5619. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0834.
- [45] Onishi M, Kurozumi K, Ichikawa T, et al. Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013, 53(11): 755-763. DOI: 10.2176/nmc.ra2013-0200.
- [46] Sooman L, Freyhult E, Jaiswal A, et al. FGF2 as a potential prognostic biomarker for proneural glioma patients[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(3): 385-394. DOI: 10.3109/0284186X.2014.951492.
- [47] Mohiuddin E, Wakimoto H. Extracellular matrix in glioblastoma: opportunities for emerging therapeutic approaches[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(8): 3742-3754.
- [48] Brösicke N, Faissner A. Role of tenascins in the ECM of gliomas[J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1/2): 131-140. DOI: 10.1080/19336918.2014.1000071.
- [49] Yu Q, Xue Y, Liu J, et al. Fibronectin promotes the malignancy of glioma stem-like cells via modulation of cell adhesion, differentiation, proliferation and chemoresistance[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 130. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00130.
- [50] Nandhu MS, Behera P, Bhaskaran V, et al. Development of a function-blocking antibody against fibulin-3 as a targeted reagent for glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 821-833. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1628.
- [51] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
- [52] Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental landscape of brain tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 326-341. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.02.009.
- [53] Li G, 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.07.011.
- [54] Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5435-5440. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0569.
- [55] Wang Q, Hu B, Hu X, et al. Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(1): 42-56.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.003.
- [56] Osti D, Del Bene M, Rappa G, et al. Clinical significance of extracellular vesicles in plasma from glioblastoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 266-276. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1941.
- [57] Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis[J]. *Neuro Oncol*, 2005, 7(2): 134-153. DOI: 10.1215/S1152851704001115.

- [58] Palazón A, Aragonés J, Morales-Kastresana A, et al. Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1207-1213. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1591.
- [59] Noman MZ, Hasmim M, Messai Y, et al. Hypoxia: a key player in antitumor immune response. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(9): C569- C579. DOI: 10.1152/ajpcell.00207.2015.
- [60] Gaikwad S, Agrawal MY, Kaushik I, et al. Immune checkpoint proteins: signaling mechanisms and molecular interactions in cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 137-150. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.03.014.
- [61] Brown NF, Ng SM, Brooks C, et al. A phase II open label, randomised study of ipilimumab with temozolomide versus temozolomide alone after surgery and chemoradiotherapy in patients with recently diagnosed glioblastoma: the Ipi-Glio trial protocol[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 198. DOI: 10.1186/s12885-020-6624-y.
- [62] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. *Exp Med*, 2009, 206(13): 3015-3029. DOI: 10.1084/jem.20090847.
- [63] Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(2): 195-205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172.
- [64] Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8): 1064-1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307.
- [65] Gholamin S, Mitra SS, Feroze AH, et al. Disrupting the CD47-SIRP α anti-phagocytic axis by a humanized anti-CD47 antibody is an efficacious treatment for malignant pediatric brain tumors[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(381): eaaf2968. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2968.
- [66] Zhang M, Hutter G, Kahn SA, et al. Anti-CD47 treatment stimulates phagocytosis of glioblastoma by M1 and M2 polarized macrophages and promotes M1 polarized macrophages in vivo[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153550. DOI: 10.1371/journal.pone.0153550.
- [67] Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 97-111. DOI: 10.1111/imr.12520.
- [68] Han S, Feng S, Xu L, et al. Tim-3 on peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells is involved in the development of glioma [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(4): 245-250. DOI: 10.1089/dna.2013.2306.
- [69] Cheong JE, Ekkati A, Sun L. A patent review of IDO1 inhibitors for cancer[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(4): 317-330. DOI: 10.1080/13543776.2018.1441290.
- [70] Hanihara M, Kawataki T, Oh-Oka K, et al. Synergistic antitumor effect with indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibition and temozolomide in a murine glioma model[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1594-1601. DOI: 10.3171/2015.5.JNS141901.
- [71] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): eaaa0984. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [72] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2561-2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497.
- [73] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): 1094-1101. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184.
- [74] Nehama D, Di Ianni N, Musio S, et al. B7-H3-redirected chimeric antigen receptor T cells target glioblastoma and neurospheres[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 33-43. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.030.
- [75] Mount CW, Majzner RG, Sundaresh S, et al. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M+ diffuse midline gliomas[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 572-579. DOI: 10.1038/s41591-018-0006-x.
- [76] Zhai Y, Du Y, Li G, et al. Trogocytosis of CAR molecule regulates CAR-T cell dysfunction and tumor antigen escape[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 457. DOI: 10.1038/s41392-023-01708-w.
- [77] Webb MJ, Sener U, Vile RG. Current status and challenges of oncolytic virotherapy for the treatment of glioblastoma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6): 793. DOI: 10.3390/ph16060793.
- [78] Chiocea EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 295-300. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015.
- [79] Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, et al. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein[J]. *Cell Host Microbe*, 2007, 1(1): 23-35. DOI: 10.1016/j.chom.2006.12.001.
- [80] Holman HA, MacLean AR. Neurovirulent factor ICP34.5 uniquely expressed in the herpes simplex virus type 1 Delta gamma 1 34.5 mutant 1716 [J]. *J Neurovirol*, 2008, 14(1): 28-40. DOI: 10.1080/13550280701769999.
- [81] Gromeier M, Lachmann S, Rosenfeld MR, et al. Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(12): 6803-6808. DOI: 10.1073/pnas.97.12.6803.
- [82] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 150-161. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435.
- [83] Xiong Z, Raphael I, Olin M, et al. Glioblastoma vaccines: past, present, and opportunities[J]. *EBioMedicine*, 2024, 100: 104963. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104963.
- [84] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74. DOI: 10.1126/science.aaa4971.
- [85] Li J, Xiao Z, Wang D, et al. The screening, identification, design and clinical application of tumor-specific neoantigens for TCR-T cells[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 141. DOI: 10.1186/s12943-023-01844-5.
- [86] Lin MJ, Svensson-Arvelund J, Lubitz GS, et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(8): 911-926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.

(收稿日期: 2024-12-09)

(本文编辑: 王影)