

· 神经肿瘤的免疫治疗专题 ·

神经胶质瘤的免疫治疗回顾

连奕铭 王裕

100730 北京协和医院神经外科

通信作者: 王裕, Email: ywang@pumch.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.11.007

【摘要】 神经胶质瘤是一种来源于神经胶质细胞的恶性脑肿瘤, 其具有高度侵袭性, 难以通过手术完全切除, 且对传统的放疗和化疗耐受性较高。目前, 免疫治疗已成为神经胶质瘤研究的热点之一。单克隆抗体通过细胞表面抗原-抗体结合的方式阻断肿瘤细胞的增殖信号通路, 如免疫检查点抑制剂; 嵌合抗原受体 T 细胞疗法也在治疗胶质瘤方面显示出一定潜力, 但因抗原异质性和免疫逃逸等问题, 其临床效果尚待改进。此外, 多项进行中的临床试验也探索新治疗策略, 如结合溶瘤病毒、疫苗疗法和基因编辑技术以增强免疫治疗效果。现对神经胶质瘤的免疫治疗方案进行原理和临床试验方面的总结, 并提出未来研究的可能方向, 以为临床治疗提供借鉴。

【关键词】 胶质瘤; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 癌症疫苗; 综述

Research progress on immunotherapy for glioma Lian Yiming, Wang Yu

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: ywang@pumch.cn

【Abstract】 Glioma is a malignant brain tumor originating from glial cells, characterized by high invasiveness, difficulty in complete surgical resection, and high resistance to conventional radiotherapy and chemotherapy. Currently, immunotherapy has become one of the hot topics in glioma research. Monoclonal antibodies block tumor cell proliferation signaling pathways by binding to cell surface antigen-antibody, such as immune checkpoint inhibitors. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has also demonstrated potential in treating gliomas, but its clinical efficacy remains to be improved due to challenges such as antigen heterogeneity and immune escape. In addition, multiple ongoing clinical trials are exploring novel therapeutic strategies, such as combining oncolytic viruses, vaccine therapies, and gene editing technologies to enhance the efficacy of immunotherapy. This paper summarizes the principles and clinical trials of immunotherapy approaches for glioma and proposes potential directions for future research to inform clinical treatment strategies.

【Key words】 Glioma; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Cancer vaccines; Review

- [16] Martinet L, Smyth MJ. Balancing natural killer cell activation through paired receptors [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(4): 243-254. DOI: 10.1038/nri3799.
- [17] Upshaw JL, Arneson LN, Schoon RA, et al. NKG2D-mediated signaling requires a DAP10-bound Grb2-Vav1 intermediate and phosphatidylinositol-3-kinase in human natural killer cells [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(5): 524-532. DOI: 10.1038/ni1325.
- [18] Maskalenko NA, Zahroun S, Tsygankova O, et al. The Fc γ RIIIA (CD16) L48-H/R polymorphism enhances NK cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by promoting serial killing [J]. *Cancer Immunol Res*, 2025, 13(3): 417-429. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-24-0384.
- [19] Liu M, Huang W, Guo Y, et al. CAR NK-92 cells targeting DLL3 kill effectively small cell lung cancer cells in vitro and in vivo [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(4): 901-911. DOI: 10.1002/jlb.5ma0122-467r.
- [20] Zhu L, Li XJ, Kalimuthu S, et al. Natural Killer Cell (NK-92MI)-based therapy for pulmonary metastasis of anaplastic thyroid cancer in a nude mouse model [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 816. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00816.
- [21] Xu Y, Zhou S, Lam YW, et al. Dynamics of natural killer cells cytotoxicity in microwell arrays with connecting channels [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 998. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00998.
- [22] Miller JS, Soignier Y, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploididential NK cells in patients with cancer [J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3051-3057. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2974.
- [23] Chehade H, Rowse A, Draper D, et al. Abstract 5478: From 2D to 3D: Advancing preclinical platforms in cancer models [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8_Supplement_1): 5478. DOI: 10.1158/1538-7445.am2025-5478.

(收稿日期: 2025-05-06)

(本文编辑: 王影)

神经胶质瘤是起源于神经胶质细胞的原发性CNS肿瘤,是成人最常见的颅内恶性肿瘤类型之一。根据WHO的分类,神经胶质瘤根据组织学特征和恶性程度分为4级,其中1级和2级为低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG),3级和4级为高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)^[1]。神经胶质瘤约占所有原发性脑肿瘤的30%,占恶性脑肿瘤的80%^[2],通常认为起源于携带肿瘤起始基因突变的神经干细胞或祖细胞^[3],发病率为6.6/100 000人次^[2]。其恶性程度高,患者预后不理想,如WHO 4级的胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者中位总生存期(median overall survival, mOS)仅有约15个月^[4]。神经胶质瘤的发病机制复杂,涉及遗传及表观遗传变化,主要表现为PI3K/AKT/mTOR和MAPK等信号通路的异常激活,以及TP53和RB1等肿瘤抑制基因的失活^[5]。此外,神经胶质瘤具有特征性的免疫抑制性微环境,表现为肿瘤相关巨噬细胞/小胶质细胞(tumor-associated macrophages and microglia, TAM)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的富集,程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的过表达以及抗原呈递能力的下降^[6]。目前临幊上主要采用的治疗手段包括手术切除、放疗、化疗及靶向治疗。对于携带特定突变靶点的患者,化疗及靶向治疗表现出一定的有效性,如烷化剂替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)对于O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化突变的患者具有疗效;单克隆抗体,如贝伐珠单抗,可以延长患者中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS),但效果相对有限,患者的预后仍不理想, mOS未发生显著变化^[7]。这种挑战推动了新型疗法的探索,尤其是在其他癌症中取得良好疗效的免疫治疗。故现对神经胶质瘤的免疫治疗方案进行原理和临床试验方面的总结,并提出未来研究的可能方向,以为临幊治疗提供借鉴。

一、胶质瘤环境的复杂性

胶质瘤的肿瘤微环境较其他部位的原发癌更加复杂,由多种细胞群参与构成,包括TAM、神经元前体细胞、血管细胞、成纤维细胞和免疫细胞等^[8-9]。在这一环境中,癌细胞除了展现自身的高度异质性,还通过分泌趋化因子、信号肽等物质,将信号传递至肿瘤微环境,诱导周围细胞为其提供营养支持、抑炎保护和血管生成等功能,从而促进胶质瘤的发展,并进一步引发对抗癌治疗的耐药性^[10]。

在肿瘤微环境中,TAM是最丰富的免疫细胞群,约占整个GBM肿瘤块中活细胞总数的50%。TAM中包含多种异质性亚群,这些细胞在不同条件下会发生极化,从而形成具有不同免疫功能的状态,包括抗原呈递、吞噬作用、支持肿瘤发展以及抑制炎症等功能^[11]。既往研究认为,通过特定的细胞表面标志物可区分巨噬细胞与小胶质细胞。例如,在小鼠模型中,曾利用分化簇(cluster of differentiation, CD)45表达水平的细微差异区分CD11b阳性-CD45高表达的巨噬细胞与CD11b阳性-CD45低表达的小胶质细胞^[12]。进一步研究发现,在病理环境下,小胶质细胞的CD45表达水平会发生上调,这表明肿瘤微环境对TAM具有极强的塑造能力。

因为肿瘤微环境对TAM的这种塑造作用,传统的促炎(M1)-抑炎(M2)巨噬细胞分类方法已不适用于TAM。体外定义的巨噬细胞表型标志物与GBM患者肿瘤中鉴定的巨噬细胞簇特征基因之间缺乏可识别的相关性^[13]。通过单细胞分析技术,在GBM患者及小鼠肿瘤模型已鉴定出多种基因特征迥异的TAM亚群,例如处于过渡状态的巨噬细胞、小胶质细胞样巨噬细胞、缺氧巨噬细胞及吞噬细胞/脂质巨噬细胞^[14]。同一种巨噬细胞群也可能同时表达M1和M2特征,表现一种动态的复杂性^[15]。因此,研究焦点正逐步从单纯关注M2型抑炎巨噬细胞,转向更为精细化的细胞因子或特征标志物研究。

肿瘤细胞和肿瘤微环境对TAM的双重影响,使胶质瘤在免疫学意义上通常表现为“冷”肿瘤状态,即促炎性免疫细胞浸润较少,而抑炎性免疫细胞浸润较多的特点。在GBM中,TAM通常呈现出促进肿瘤进展并形成免疫抑制微环境的表型^[16],进一步助长了其高恶性程度、强侵袭性以及快速进展的特性。

传统血脑屏障学说认为大脑具有免疫豁免效应。但目前研究表明,除TAM外,T细胞和树突状细胞可能通过脑脊液通道和血管周围空间转移,以识别肿瘤细胞^[17]。T细胞在胶质瘤中浸润程度低(比例<5%),且在胶质瘤肿瘤微环境中通常处于免疫抑制状态^[11],使得传统依赖细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)进行抗癌治疗的效果十分有限。

TAM的高度异质性与肿瘤微环境的免疫抑制状态不仅是肿瘤细胞本身的问题,还为胶质瘤的治疗增加了额外的挑战。针对这些环境相关问题开发新的治疗策略,已成为提高治疗效果的重要方向。

目前部分研究正致力于阻断TAM的免疫抑制效应,以更好地配合其他治疗方案,从而克服胶质瘤治疗中的难点。

二、胶质瘤的免疫疗法

免疫疗法通过激活或增强人体免疫系统的功能来控制和消除癌症。与传统的放疗、化疗及靶向治疗不同,免疫疗法具有更广谱的抗癌效果,已覆盖超过20种血液及实体肿瘤,并在多种实体瘤中显示出显著的临床效果。由于免疫疗法通过调动免疫系统精准攻击癌细胞,尽量避免对正常细胞的损伤,其整体不良反应显著低于化疗药物。此外,免疫系统的动态适应能力能够在肿瘤逃避免疫监视时重新评估并发起攻击,而“记忆”功能则可以在癌症复发时快速识别并消除癌细胞。如果治疗成功,晚期患者甚至可能实现长期生存甚至临床治愈,这一成果已在黑色素瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌和肾细胞癌等实体瘤的治疗中得到体现^[18]。

治疗神经胶质瘤的免疫疗法主要有4种类型:免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法、肿瘤疫苗和溶瘤病毒疗法(oncolytic virotherapy, OV)^[19-20]。其中ICI已经应用于其他部位的肿瘤中,但在胶质瘤中的应用还需要进一步的开发和验证。CAR-T疗法、OV和肿瘤疫苗多处于实验室开发和早期临床试验阶段。

针对其他癌症,判断治疗方案是否有效的2个主要指标是mOS和mPFS。由于胶质瘤恶性程度高、病情进展迅速,通常将特定时间生存率(如12个月有效生存率)同时纳入疗效判断指标中。

1. ICI: ICI是一类单克隆抗体药物,专门设计用于阻断肿瘤细胞利用免疫检查点途径来抑制T细胞功能的机制。免疫检查点包括程序性细胞死亡1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4),是肿瘤逃逸的重要免疫抑制靶点。PD-1/PD-L1轴在激活时,会关闭CTL针对癌细胞的细胞毒性作用,从而促进神经胶质瘤的生长和侵袭,CLTA-4通路也起到类似的作用。ICI能够阻断这些通路,恢复CTL的毒性作用^[21],使T细胞得以恢复或增强其抗肿瘤活性,从而对肿瘤细胞进行识别和清除。

已经被美国食品药品监督管理局批准应用于黑色素瘤、非小细胞肺癌等其他癌症的PD-1/PD-L1单抗药物在GBM治疗中单独使用的疗效有限。常

用的PD-1单抗包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗;PD-L1单抗包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗;针对CTLA-4的单抗有伊匹木单抗和卡杜尼利单抗。

使用抗PD-1/PD-L1单抗治疗胶质瘤的疗法已经展开了相当多的临床试验,但没有表现出明确的治疗效果。比如,复发GBM患者使用阿替利珠单抗单药治疗后的mPFS为1.2个月,mOS为4.2个月,12个月生存率为21%^[22];度伐利尤单抗联合放疗的Ⅱ期临床试验结果显示,mPFS和mOS分别为2.3个月和16.7个月^[23];帕博利珠单抗和贝伐珠单抗Ⅱ期对照试验中,贝伐珠单抗组mPFS和mOS分别为4.1个月和8.8个月,6个月PFS为26%,而帕博利珠单抗mPFS和mOS分别为1.43个月和10.3个月,6个月PFS为6.7%^[24]。纳武利尤单抗和安慰剂之间的Ⅲ期临床试验对比也显示出了不明确的疗效:在TMZ联合放疗治疗方案中,新诊断的GBM患者纳武利尤单抗组和安慰剂组的mOS分别为28.9和32.1个月,mPFS期分别为10.6和10.3个月,没有表现出明显差异^[25]。

抗PD-1/PD-L1单抗对GBM以外的神经胶质瘤也显示不明确的疗效。多项针对WHO标准下的HGG治疗研究表明,与对照组比较,帕博利珠单抗作为唯一疗法的有效性有限^[26];I b/Ⅱ期临床研究CheckMate 908(NCT03130959)观察纳武利尤单抗±伊匹木单抗在高级别CNS恶性肿瘤的儿科患者中的作用,未显示出相对于历史数据的临床获益^[27]。

总体而言,目前利用ICI治疗胶质瘤,无论是单药治疗,还是联合TMZ化疗或放疗,HGG患者的mPFS和mOS均未得到显著延长,表明其应用存在一定局限性。相较其他实体瘤,治疗结果的差异进一步凸显了胶质瘤自身异质性的关键作用,同时也对胶质瘤治疗提出了更高的个性化和精准化要求。

2. CAR-T治疗:CAR-T疗法可以通过编辑对应的受体基因进入T细胞,使得工程化T细胞特异性识别肿瘤细胞表面抗原。这一技术独立于主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)激活通路,能够产生更特异、更强效的抗肿瘤免疫反应。

目前CAR-T主要针对的抗原包括双唾液酸神经节苷脂(GD2)、表皮生长因子受体变体Ⅲ突变体(epidermal growth factor receptor variant Ⅲ, EGFR-v Ⅲ)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和白细胞介素13受体 α 2(interleukin-13 receptor subunit α 2, IL-13R α 2)等。在胶质瘤治疗中,GD2和EGFR-v Ⅲ抗原是主

要靶点，并已开展Ⅰ、Ⅱ期临床试验，其原理和临床试验研究具体如下：(1)GD2靶点。正常组织中GD2的表达水平较低，但在神经母细胞瘤、小细胞肺癌、黑色素瘤、胶质瘤和肉瘤等各种类型的癌症中，这种弱免疫原性抗原的表达可达到每细胞107个分子。GD2能够通过诱导酪氨酸磷酸化，激活多种激酶途径，从而增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。GD2在H3K27M突变的神经胶质瘤细胞上高度表达。在一项使用GD2作为靶点，针对携带H3K27M突变的弥漫性脑桥神经胶质瘤和弥漫性中线神经胶质瘤这2种致命性CNS儿科肿瘤的小型人体Ⅰ期临床试验中，4例患者除1例由于病情进展推出试验队列外，3例DIPG患者都得到了改善的效果，出现了运动功能恢复、肿瘤体积减小、生存期延长等良性改善^[28]。另一项第四代CAR-T试验同样针对GD2靶点，纳入了8例异柠檬酸脱氢酶1/2野生型且MGMT启动子非甲基化的GBM患者接受第四代CAR-T疗法。4例患者的MRI结果显示肿瘤体积减小的良好进展，并在全部患者外周血中检测到TNF- α 和IL-6 2种促炎性趋化因子水平升高，还在1例患者的肿瘤标本中检测到CD163阳性的M2型巨噬细胞比例降低；5例患者获得部分缓解和疾病稳定等临床获益，3例获益患者在随访超过12个月后存活，显示CAR-T疗法在重塑肿瘤微环境方面具有潜力^[29]。(2)EGFR-vⅢ靶点。EGFR-vⅢ突变体是一个在正常大脑中不表达，但在20%~30%的GBM中表达的重要胶质瘤特异性靶标^[30]。多项Ⅰ期临床试验(如NCT01454596、NCT05063682、NCT03726515)已针对该靶点展开，并取得了一定疗效。但随着治疗的进行，复发患者的绝大多数肿瘤已经失去了EGFR-vⅢ靶点，即出现免疫逃逸现象，表现出肿瘤细胞的高度异质性^[31]。为解决免疫逃逸效应，在提高针对单一特异性抗原CAR-T疗法有效性的同时，研究也转向多功能CAR-T和多靶点CAR-T疗法。CARv3-TEAM-E通过第二代CAR-T靶向EGFR-vⅢ，还分泌针对野生型EGFR的T细胞结合抗体分子。在包含4例患者的小型Ⅰ期试验中，除1例患者由于病情进展退出队列外，3例患者的外周血样本均显示EGFR-vⅢ肿瘤细胞拷贝数下降，影像学也表明肿瘤体积消退^[32]；同时针对EGFR-vⅢ和CNS组织特异性抗原髓鞘少突胶质细胞糖蛋白双重靶点的CAR-T细胞疗法较仅针对EGFR-vⅢ的CAR-T也表现出了优越性^[33]。这些创新试验为未来药物研发提供了新思路。(3)HER2和

IL-13R α 2靶点。针对HER2和IL-13R α 2的CAR-T疗法主要处于实验室研究阶段和Ⅰ期临床试验，相对其他CAR-T疗法的开发相对落后。Ⅰ期临床试验NCT01109095中，共有17例患者接受了1次及以上携带HER2受体修饰的自体CAR-T输注。在16例可评估的患者中，1例为部分缓解，7例为病情稳定。整个研究队列，首次T细胞输注后mOS为11.1个月。通过定量实时聚合酶链反应在输注后长达12个月的外周血中检测到HER2-CART^[34]。Ⅰ期临床试验NCT02208362针对65例复发HGG展开CAR-T注射治疗。在58例至少注射了3次CAR-T且可评估疾病反应的患者中，29例达到疾病稳定或更好，其中生存周期最长的1例患者达到1 316 d以上^[35]。

综上，针对不同靶点的CAR-T疫苗在胶质瘤治疗临床试验中虽然获得了不错的疗效，但由于血脑屏障的存在，循环CTL细胞进入肿瘤的效应和对肿瘤细胞的毒性作用还有待商榷。联合能够增强血脑屏障通透性的物理治疗或生物制剂，有望进一步提升CAR-T疗法的疗效，并延长患者的PFS。

3.肿瘤疫苗：当前使用较多的肿瘤疫苗为核酸疫苗。DNA疫苗通过注射含抗原基因的DNA质粒，利用宿主细胞表达抗原蛋白来激发细胞免疫和体液免疫反应，具有长久保护、大幅延长患者PFS的优越性。Ⅱ期临床研究NCT03491683应用三联免疫组合疗法，使用编码3种肿瘤相关抗原(hTERT、WT1、PSMA)的INO-5401、编码IL-12的ION-9012以及PD-1抗体西米普利单抗，在与TMZ联合使用后在保证安全性的情况下提高了mOS。其中MGMT启动子甲基化队列的mOS为17.9个月；在生存期超过18个月患者中，观察到INO-5401抗原特异性的T细胞出现频率明显上升；与生存期小于18个月的患者比较，其与抗凋亡、促增殖和免疫应答抑制相关的基因的表达显著降低，说明了疫苗的有效性^[36]。

RNA疫苗通常包裹在脂质体中并被抗原呈递细胞摄取，通过激活T细胞产生特异性肿瘤免疫效应。目前针对晚期黑色素瘤等的RNA疫苗已经在临床中进行安全性试验，并且中期分析显示其对于T细胞有着良好的诱导效果^[37]。但在神经胶质瘤患者队列中进行的临床试验较少，安全性和有效性也需要进一步临床评估。

4.溶瘤病毒：溶瘤病毒并不是特定的某种病毒，而是指一类针对性地感染肿瘤细胞，感染后能够在癌细胞中大量繁殖，最终特异性杀死肿瘤细胞的病

毒。作为一种新兴癌症疗法,溶瘤病毒的研究相较于其他类型的免疫治疗仍显不足,但早期临床试验中已初步展现了良好疗效。

多中心的 I a、I b 和 II 期临床试验 NCT02798406 已经验证了在复发型 GBM 患者中,溶瘤病毒 DNX-2401 与帕博利珠单抗联合用药的有效性。接受治疗后,49 例入选患者队列 12 个月时的总生存率为 52.7%,存在客观反映的 5 例患者存活期达到 3 年以上^[38];与之类似的是,逆转录病毒复制载体 Toca 511 在一项涉及 23 例 GBM 患者的 III 期随访研究中,OS 达到 14.4 个月,1 年和 2 年生存率分别为 65.2% 和 34.8%。值得关注的是,5 例患者治疗后达到完全缓解并存活了很长时间^[39]。

携带 C-X-C 基序趋化因子配体(CXC motif chemokine ligand, CXCL)11 基因的腺病毒疫苗也在 GL261 胶质瘤细胞系中表现出重塑肿瘤微环境的效果,其作用机制包括将肿瘤微环境从免疫抑制状态重编程为免疫支持状态,增强了 CAR-T 对 GBM 的肿瘤浸润和长期疗效^[40],为免疫抑制环境的改造提供了新的思路。

由于疗法的新兴性,溶瘤病毒疫苗的开发相对较慢,但在临床试验和生物实验中都体现出了相对理想的疗效,且一旦起效能够大幅度延长患者生存周期和改善生活状态,有望成为未来肿瘤治疗的重要方向。

尽管免疫疗法在设计原理上有效避免了对正常细胞的损伤,并在其他浸润性癌症治疗中取得了显著成效,其在胶质瘤治疗中的效果却不理想。需要攻克的主要有 3 个问题:一是由于肿瘤微环境复杂性和肿瘤内各种细胞的异质性问题和肿瘤微环境和 TAM 的免疫抑制状态,使得应用于其他肿瘤上的免疫疗法在胶质瘤治疗中效果不佳;二是血脑屏障的存在也对于药物递送提出了更高的要求,需要通过小分子生物制剂、改善药物亲脂性等方面加以改变;三是目前研究的表面抗原和分子靶标无法覆盖所有肿瘤细胞,抗体及靶点的识别范围往往局限于肿瘤的某些区域。因此,未来胶质瘤免疫治疗的关键在于深入理解肿瘤微环境的复杂性,探索突破性的疗法以克服肿瘤微环境的免疫抑制效果。针对 TAM 的治疗、增强 T 细胞浸润以及开发能够跨越血脑屏障的药物递送系统,将是未来的研究重点。同时,结合基因组学和表观基因组学技术,设计更加个性化的治疗方案,可能为胶质瘤患者带来突破性的治疗进展。

三、针对 TAM 的新型免疫疗法

由于胶质瘤 TAM 的特殊性,阻断能够招募巨噬细胞的趋化因子及促使巨噬细胞转化为抑炎型的细胞因子,可能成为理想的治疗方案之一。

肿瘤细胞通过释放招募性趋化因子(如集落刺激因子 1、C-C 基序趋化因子配体 2)将巨噬细胞招募至肿瘤部位,同时释放抑炎性细胞因子(如 IL-10),促进 TAM 向抑炎表型转化,降低其免疫活性,从而抑制免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。此外,抑炎型 TAM 进一步通过分泌细胞因子、代谢物,或通过细胞间直接相互作用,加剧神经胶质瘤的免疫抑制微环境。胶质瘤细胞与 TAM 之间形成的相互支持、相互诱导的恶性正反馈机制,使胶质瘤具有极高的恶性程度,因此,阻断其中的某个关键环节可能对治疗有所帮助。

放疗后,辐射诱导的局部缺氧增加促使肿瘤细胞中的趋化因子 CXCL12 分泌增加,随后 CXCL12 通过与其对应的 CXC 趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)4 和 CXCR7 结合,将骨髓衍生的单核细胞募集到肿瘤部位,导致新生肿瘤血管生成并促使肿瘤复发^[41]。小鼠和大鼠颅内神经胶质瘤的研究表明,抑制 CXCL12-CXCR4/CXCR7 通路能够有效阻止巨噬细胞的肿瘤浸润,从而减缓胶质瘤复发^[42]。临床试验正在验证 CXCL12 通路抑制剂对胶质瘤患者可能的有效性。多中心 I / II 期临床试验 NCT04121455 评估了放疗联合 CXCL12 中和剂聚乙二醇化 L 型 RNA 适配体(NOX-A12)对于新诊断 GBM 的治疗作用。整个队列的 mPFS 为 174 d,6 个月 PFS 为 40.0%, mOS 为 389 d^[43],取得了相对理想的进展。

综上,目前针对 TAM 的研究大多停留在机制层面和动物模型阶段,如何选择合适的治疗载体并将其转化为临床可行的疗法,仍需进一步深入研究和探索。

四、总结与展望

胶质瘤治疗的最大挑战在于肿瘤组织的异质性和肿瘤微环境的显著免疫抑制特性。肿瘤细胞的异质性使其能够通过抗原丢失和信号通路改变来逃避免疫监控,而肿瘤微环境中的免疫抑制效应,如 Treg 和 TAM 的活跃进一步削弱了免疫疗法的效果。目前,尽管 CAR-T 疗法、核酸疫苗和溶瘤病毒疗法等免疫疗法在临床 I / II 期研究中展现出一定疗效,但离广泛应用仍有较长的路要走。患者数量的稀缺、临床试验规模的限制,以及患者对新疗法接受度的顾虑,都影响了研究的进展和规模化应用的可能性。

针对胶质瘤异质性和免疫逃逸问题,多靶点联合疗法是未来开发的关键。通过同时靶向多种抗原(如GD2、EGFR- ν III等)或信号通路,可以最大程度避免单一靶点的免疫逃逸。此外,深入研究并干预肿瘤微环境的免疫抑制机制,特别是通过TAM重编程、趋化因子介导的T细胞招募,或联合PD-1抗体等ICI,能够显著提升免疫疗法的抗肿瘤效应。结合基因组学和表观基因组学技术开发个性化精准免疫治疗方案,不仅可针对患者特异性突变,还可能更好地预测疗效,优化治疗策略。与此同时,免疫疗法与传统疗法(如手术、放疗、化疗)协同应用将可能带来综合治疗的优势。例如,溶瘤病毒结合CAR-T疗法或与提高血脑屏障通透性的物理方法结合,可进一步增强疗效。通过以上多方位努力,胶质瘤的免疫治疗有望突破当前瓶颈,延长患者的mOS和mPFS,最终为患者带来更大的生存获益和生活质量改善。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献调研和整理、论文撰写修订为连奕铭,王裕审校

参 考 文 献

- [1] 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(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [2] 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 (Suppl 5): v1-v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202.
- [3] Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 33. DOI: 10.1038/s41572-024-00516-y.
- [4] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70025-7.
- [5] Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, et al. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10373. DOI: 10.3390/ijms221910373.
- [6] 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.
- [7] Wang C, Duan L, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with temozolomide in the treatment of glioma: a systematic review and Meta-analysis of clinical trials[J]. *World Neurosurg*, 2025, 193: 447-460. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.10.071.
- [8] Cole AP, Hoffmeyer E, Chetty SL, et al. Microglia in the brain tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1273: 197-208. DOI: 10.1007/978-3-030-49270-0_11.
- [9] Vitale I, Manic G, Coussens LM, et al. Macrophages and metabolism in the tumormicroenvironment[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 36-50. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.06.001.
- [10] Khan F, Pang L, Dunteman M, et al. Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(1): e163446. DOI: 10.1172/jci163446.
- [11] Xuan W, Lesniak MS, James CD, et al. Context-dependent glioblastoma-macrophage/microglia symbiosis and associated mechanisms[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(4): 280-292. DOI: 10.1016/j.it.2021.02.004.
- [12] Xuan W, Hsu WH, Khan F, et al. Circadian regulator CLOCK drives immunosuppression in glioblastoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(6): 770-784. DOI: 10.1158/2326-6066.Cir-21-0559.
- [13] Müller S, Kohanbash G, Liu SJ, et al. Single-cell profiling of human gliomas reveals macrophage ontogeny as a basis for regional differences in macrophage activation in the tumor microenvironment[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 234. DOI: 10.1186/s13059-017-1362-4.
- [14] Pombo Antunes AR, Scheijtjens I, Lodi F, et al. Single-cell profiling of myeloid cells in glioblastoma across species and disease stage reveals macrophage competition and specialization[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(4): 595-610. DOI: 10.1038/s41593-020-00789-y.
- [15] Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment[J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 13. DOI: 10.12703/p6-13.
- [16] Chen Z, Feng X, Herting CJ, et al. Cellular and molecular identity of tumor-associated macrophages in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2266-2278. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-16-2310.
- [17] Litak J, Mazurek M, Grochowski C, et al. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21). DOI: 10.3390/ijms20215347.
- [18] Agosti E, Zeppieri M, De Maria L, et al. Glioblastoma immunotherapy: a systematic review of the present strategies and prospects for advancements[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15037. DOI: 10.3390/ijms242015037.
- [19] Yasinjan F, Xing Y, Geng H, et al. Immunotherapy: a promising approach for glioma treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1255611. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1255611.
- [20] Liu J, Peng J, Jiang J, et al. Clinical immunotherapy in glioma: current concepts, challenges, and future perspectives[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1476436. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1476436.
- [21] Wang XP, Guo W, Chen YF, et al. PD-1/PD-L1 axis is involved in the interaction between microglial polarization and glioma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112074. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112074.
- [22] Lukas RV, Rodon J, Becker K, et al. Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2018, 140(2): 317-328. DOI: 10.1007/s11060-018-2955-9.
- [23] Pouessel D, Ken S, Gouaze-Andersson V, et al. Hypofractionated stereotactic re-irradiation and Anti-PDL1 durvalumab combination in recurrent glioblastoma: STERIMGLI phase I results[J]. *Oncologist*, 2023, 28(9): 825-e817. DOI: 10.1093/oncolo/oyad095.

[24] Nayak L, Molinaro AM, Peters K, et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1048-1057. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-20-2500.

[25] Lim M, Weller M, Idbaih A, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolamide 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.

[26] Kurz SC, Cabrera LP, Hastie D, et al. PD-1 inhibition has only limited clinical benefit in patients with recurrent high-grade glioma[J]. Neurology, 2018, 91(14): e1355-e1359. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006283.

[27] Dunkel IJ, Doz F, Foreman NK, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in pediatric patients with high-grade CNS malignancies: Safety, efficacy, biomarker, and pharmacokinetics-CheckMate 908[J]. Neuro Oncol, 2023, 25(8): 1530-1545. DOI: 10.1093/neuonc/noad031.

[28] Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas[J]. Nature, 2022, 603(7903): 934-941. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4.

[29] Liu Z, Zhou J, Yang X, et al. Safety and antitumor activity of GD2-Specific 4SCAR-T cells in patients with glioblastoma[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 3. DOI: 10.1186/s12943-022-01711-9.

[30] Bunse L, Bunse T, Krämer C, et al. Clinical and translational advances in glioma immunotherapy[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(6): 1799-1817. DOI: 10.1007/s13311-022-01313-9.

[31] Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(31): 4722-4729. DOI: 10.1200/jco.2010.28.6963.

[32] Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2024, 390(14): 1290-1298. DOI: 10.1056/NEJMoa2314390.

[33] Choe JH, Watchmaker PB, Simic MS, et al. SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(591): eabe7378. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe7378.

[34] 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.

[35] Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, et al. Locoregional delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(4): 1001-1012. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1.

[36] Reardon DA, Brem S, Desai AS, et al. LTBK-01, INO-5401 and INO-9012 delivered intramuscularly (IM) with electroporation (EP) in combination with cemiplimab (REGN2810) in newly diagnosed glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(Suppl 2): ii237. DOI: 10.1093/neuonc/noaa215.988.

[37] Dolgin E. How personalized cancer vaccines could keep tumours from coming back[J]. Nature, 2024, 630(8016): 290-292. DOI: 10.1038/d41586-024-01717-x.

[38] Nassiri F, Patil V, Yefet LS, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(6): 1370-1378. DOI: 10.1038/s41591-023-02347-y.

[39] Collins SA, Shah AH, Ostertag D, et al. Clinical development of retroviral replicating vector Toca 511 for gene therapy of cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(9): 1199-1214. DOI: 10.1080/14712598.2021.1902982.

[40] Wang G, Zhang Z, Zhong K, et al. CXCL11-armed oncolytic adenoviruses enhance CAR-T cell therapeutic efficacy and reprogram tumor microenvironment in glioblastoma[J]. Mol Ther, 2023, 31(1): 134-153. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.08.021.

[41] Russell JS, Brown JM. The irradiated tumor microenvironment: role of tumor-associated macrophages in vascular recovery[J]. Front Physiol, 2013, 4: 157. DOI: 10.3389/fphys.2013.00157.

[42] Walters MJ, Ebsworth K, Berahovich RD, et al. Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats[J]. Br J Cancer, 2014, 110(5): 1179-1188. DOI: 10.1038/bjc.2013.830.

[43] Giordano FA, Layer JP, Leonardelli S, et al. L-RNA aptamer-based CXCL12 inhibition combined with radiotherapy in newly-diagnosed glioblastoma: dose escalation of the phase I/II GLORIA trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4210. DOI: 10.1038/s41467-024-48416-9.

(收稿日期: 2024-12-30)

(本文编辑: 王影)