

· 述评 ·

异柠檬酸脱氢酶抑制剂在脑胶质瘤治疗中的研究进展

史记 石杰 许会哲 王秋月 刘强 孙佩欣 张烨 姚冰 朴浩哲

110042 沈阳, 辽宁省肿瘤医院 大连理工大学附属肿瘤医院 中国医科大学肿瘤医院
神经外科(史记、石杰、王秋月、刘强、孙佩欣、张烨、姚冰、朴浩哲), 中心实验室(许会哲);
100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(史记)

通信作者: 朴浩哲, Email: pzpy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.12.001

【摘要】脑胶质瘤是成人最常见的原发性脑恶性肿瘤, 通过现有治疗手段难以治愈。异柠檬酸脱氢酶(*IDH*) 突变型脑胶质瘤在分子水平方面表现出异质性, 突变的 *IDH* 基因产物 D-2-羟基戊二酸(D-2-HG) 促使 DNA 超甲基化和免疫干扰, 进而促进肿瘤生长。近年来, *IDH* 抑制剂如 Ivosidenib 和 Vorasidenib 在临床前模型和早期临床试验中展现出能够降低 D-2-HG 水平并诱导细胞分化的效果。Ⅲ期 INDIGO 试验显示, Vorasidenib 能够显著延长非增强 2 级 *IDH* 突变脑胶质瘤患者无进展生存期, 并于 2024 年获得 FDA 批准。现详细介绍 *IDH* 抑制剂在脑胶质瘤治疗中的进展, 其作为一种耐受性良好的治疗方案, 对特定患者群体有益, 未来结合新药物和联合疗法的研究可能进一步拓展其治疗潜力。

【关键词】脑胶质瘤; *IDH* 突变; *IDH* 抑制剂; D-2-羟基戊二酸

基金项目: 国家自然科学基金(82173032, 82203682); 辽宁省科技计划联合计划(基金)项目(2023JH2/101700156); 沈阳市科技计划(22-321-33-50); “医-工交叉研究基金”项目(LD202503)

Research progress of *IDH* inhibitors for glioma treatment Shi Ji, Shi Jie, Xu Huizhe, Wang Qiuyue, Liu Qiang, Sun Peixin, Zhang Ye, Yao Bing, Piao Haozhe

Department of Neurosurgery, Liaoning Cancer Hospital & Cancer Hospital of Dalian University of Technology & Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China (Shi J, Shi J, Wang QY, Liu Q, Sun PX, Zhang Y, Yao B, Piao HZ); Central Laboratory, Liaoning Cancer Hospital & Cancer Hospital of Dalian University of Technology & Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China (Xu HZ); Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Shi J)
Corresponding author: Piao Haozhe, Email: pzpy@163.com

【Abstract】Glioma is the most common primary malignant brain tumor in adults and is difficult to cure with current treatment methods. Isocitrate dehydrogenase (*IDH*) mutant gliomas exhibit molecular heterogeneity. The mutated *IDH* gene product D-2-Hydroxyglutarate (D-2-HG) promotes DNA hypermethylation and immune suppression thereby driving tumor growth. In recent years, *IDH* inhibitors such as Ivosidenib and Vorasidenib have demonstrated the ability to reduce D-2-HG levels and induce cellular differentiation in preclinical models and early-phase clinical trials. The Phase Ⅲ INDIGO trial demonstrates that Vorasidenib significantly prolongs progression-free survival in patients with non-amplified grade 2 *IDH* mutant gliomas, and receives FDA approval in 2024. This paper provides a detailed overview of the progress of *IDH* inhibitors for gliomas treatment, highlighting their role as a well-tolerated therapeutic option that offers benefits for selected patient populations. Future research combining novel drugs and combination therapies may further expand its therapeutic potential.

【Key words】Glioma; *IDH* mutation; *IDH* inhibitor; D-2-Hydroxyglutarate

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82173032, 82203682); Science and Technology Planning (Fund) Project of Liaoning Province (2023JH2/101700156); Science and Technology Plan of Shenyang City (22-321-33-50); 'Hospital-Technology Interdisciplinary Research Fund' Project (LD202503)

脑胶质瘤是成人最常见的原发性脑恶性肿瘤, 其中胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM) 是脑胶质瘤中最常见的类型, 其恶性程度最高, 预后最差, 患者中位生存期为 14~18 个月, 5 年生存

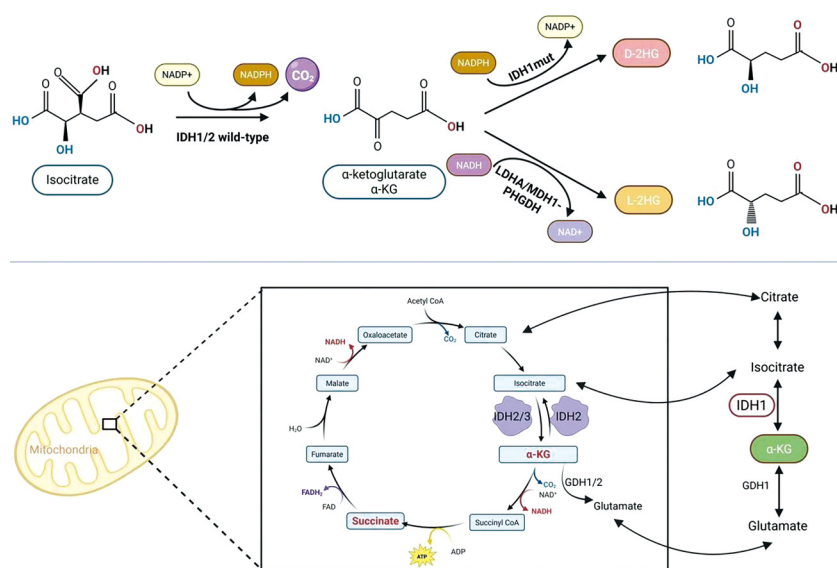
率不足 10%^[1-2]。Yan 等^[3]于 2009 年首先在脑胶质瘤中发现并报道了异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1*)或 *IDH2* 基因的突变。目前, *IDH* 基因是否突变被认为是脑胶质瘤预后的独立关键因素。根据 2021 年发布的《WHO CNS 肿瘤分类》, 成人型弥漫性脑胶质瘤被细分为 3 种亚型, 分别为 *IDH* 突变型星形胶质瘤(2 级、3 级或 4 级), *IDH* 突变、1p/19q 共缺失的少突胶质瘤(2 级或 3 级)以及 *IDH* 野生型 GBM(4 级)^[4]。*IDH* 突变型脑胶质瘤通常发生在较年轻的患者中, 癫痫是 80% 病例的首发症状。近年来, 在 *IDH* 突变脑胶质瘤的治疗策略中, 小分子 *IDH* 抑制剂作为新兴治疗手段, 已在急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、晚期转移性胆管癌和软骨肉瘤等癌症亚型中显示出潜力^[5]。现回顾 *IDH* 抑制剂在 *IDH* 突变脑胶质瘤治疗中的研究进展, 分析 INDIGO 试验中 Vorasidenib 的临床实践影响, 并探讨 *IDH* 突变脑胶质瘤领域未来的研究方向。

一、*IDH* 突变型脑胶质瘤的致病机制

IDH1 在脑胶质瘤中的重要性及其相关的研究已经成为近年来癌症研究的一个热点。*IDH* 突变是脑胶质瘤中常见的遗传变异, 生理情况下乌头酸酶催化柠檬酸转化为异柠檬酸, 这一反应是三羧酸循环(TCA 循环)中的关键步骤之一。野生型 *IDH1* 和 *IDH2* 利用 NADP⁺ 催化异柠檬酸生成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)并生成 NADPH^[6]。然而,

在 *IDH1*(第 132 位密码子)或 *IDH2*(第 172 位密码子)发生点突变时, 突变型 *IDH* 酶将 α -KG 还原为 D-2-羟基戊二酸(D-2-hydroxyglutarate, D-2-HG), 同时消耗 NADPH。这些突变改变了 *IDH* 酶的活性, 使其从正常的氧化反应转换为一种新的反应, 导致异常代谢物的积累。*IDH* 突变型脑胶质瘤中的 D-2-HG 浓度较 *IDH* 野生型 GBM 或正常组织高出 10~100 倍^[7], 被认为是 *IDH1* 突变型脑胶质瘤的重要标志^[8]。见图 1。作为致癌代谢物, D-2-HG 可竞争性抑制 α -KG 依赖性双加氧酶, 包括调控 DNA 去甲基化的 TET 蛋白和组蛋白去甲基化的 JmJc 结构域酶, 从而导致 DNA 和组蛋白的高甲基化。该异常表观遗传修饰会引起基因表达紊乱, 促进肿瘤的发生与进展。

IDH 突变型脑胶质瘤常发生于额叶, 这可能与额叶谷氨酸脱氢酶 2(glutamate dehydrogenase 2, GDH2)的高表达相关。GDH2 促进谷氨酸转化为 α -KG, 为突变型 *IDH* 提供了充足的底物供应, 进而促进肿瘤的发生^[9]。除代谢变化外, *IDH* 突变还通过表观遗传机制影响基因表达。*IDH* 突变型脑胶质瘤中的超甲基化现象可能会导致多种关键基因沉默, 包括肿瘤抑制基因(*CDKN2A/B* 和 *RB1* 等)和驱动恶性转化的基因(*EGFR* 和 *PROM1* 等)。*IDH* 突变通过甲基化 4 号染色体的特定位点增强血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) 的转录活性, 并通过其产物 D-2-HG 抑制组蛋白赖氨酸去甲基化酶 KDM5 的功能, 导致组蛋



注: *IDH* 异柠檬酸脱氢酶; acetyl CoA 乙酰辅酶 A; citrate 柠檬酸; D-2HG D-2-羟基戊二酸; FADH₂ 还原型黄素腺嘌呤二核苷酸; fumarate 延胡索酸; glutamate 谷氨酸; isocitrate 异柠檬酸; L-2HG L-2-羟基戊二酸; malate 苹果酸; mitochondrion 线粒体; succinate 琥珀酸; succinyl-CoA 琥珀酰辅酶 A; α -KG α -酮戊二酸

图 1 *IDH* 突变对脑胶质瘤细胞的影响示意图

白 H3K4 三甲基化水平升高,从而促进肿瘤发生^[10]。D-2-HG 在免疫抑制和耐药中同样发挥重要作用,其可被 CD8⁺ T 细胞摄取,从而抑制其增殖、细胞毒性及 IFN- γ 信号通路,并通过诱导线粒体代谢重编程(膜电位升高、活性氧增加)进一步削弱 T 细胞效应^[11]。在 IDH 突变型肿瘤微环境中, D-2-HG 水平升高与 CD8⁺ T 细胞浸润减少密切相关^[12],同时通过表观遗传沉默 NKG2D 配体和抑制树突状细胞分化与成熟,下调主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子表达,降低抗原呈递及 T 细胞激活能力,从而形成免疫耐受并促进免疫逃逸^[13]。D-2-HG 还能通过竞争性抑制 α -KG 依赖的双加氧酶(包括 TET DNA 去甲基酶和 KDM 组蛋白去甲基酶)导致 DNA 与组蛋白高甲基化,诱发广泛的表观遗传重编程^[14],其抑制 TET1/2 活性会造成 DNA 超甲基化并阻碍 CTCF 在损伤位点的结合,从而削弱同源重组修复功能^[15]。这一缺陷降低了对烷化剂的敏感性,成为耐药的重要分子基础。

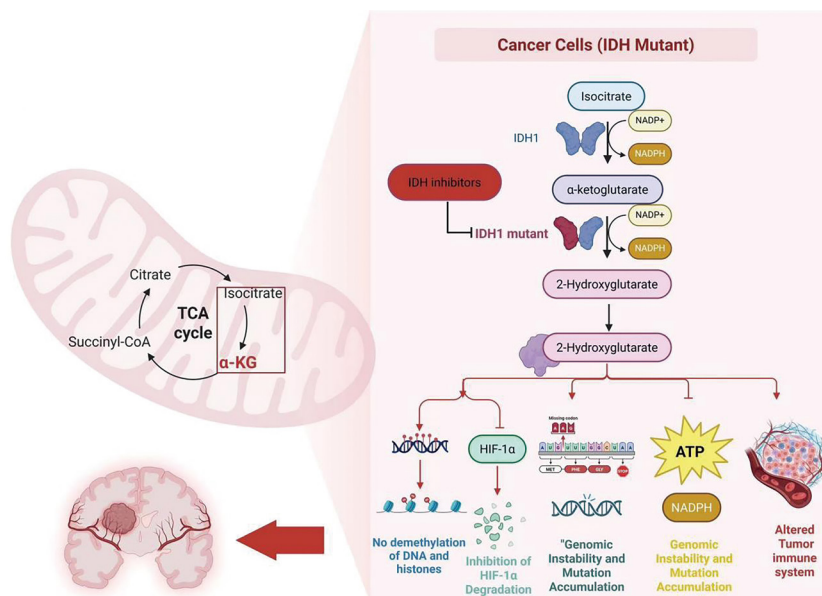
虽然 IDH 突变被认为与细胞分化抑制相关,但实验表明小鼠胚胎大脑中突变 IDH 可引发血管周围胶原结构紊乱,导致围生期脑出血^[16]。但不同种类的 IDH 突变转基因小鼠并未自然发展出脑胶质瘤,因而在自然条件下, IDH 突变诱导脑胶质瘤的发生可能需要极长的周期。Horbinski^[17]的研究表明,

IDH 突变通过延缓分化、增加代谢压力间接促进脑胶质瘤的发生,同时加速 p53、ATRX 或 TERT 等更强致癌突变的累积。目前, IDH 突变型脑胶质瘤的起源尚未明确,这类肿瘤可能来源于神经前体细胞、星形胶质细胞或少突胶质前体细胞。单细胞 RNA 测序揭示, IDH 突变型星形胶质瘤和 IDH 突变型、1p/19q 共缺失少突胶质瘤包含不同类型的细胞群体,前者的干细胞样细胞、激活小胶质细胞和巨噬细胞较多,后者则以少突胶质样和星形胶质样细胞占优势^[18]。

在分子层面, IDH 突变型脑胶质瘤常伴随次级遗传事件。星形胶质瘤多见 TP53 与 ATRX 突变, ATRX 失活与端粒替代延长机制相关;少突胶质瘤则常见 1p/19q 共缺失并伴随 TERT 启动子突变,维持端粒长度并促进细胞永生^[4, 19]。IDH 突变型脑胶质瘤的致病机制复杂,涉及代谢重编程、表观遗传改变、免疫逃逸及次级分子事件等多个层面,为机制研究与靶向治疗提供了潜在干预靶点。见图 2。

二、IDH 抑制剂的研究基础

由于 IDH 突变可能潜在驱动了脑胶质瘤的发生,因此抑制突变 IDH 的药物可能成为治疗这类肿瘤的有效疗法。Rohle 等^[20]于 2013 年在 Science 报道了第一项 IDH 抑制剂在脑胶质瘤中的研究,第一代 IDH1 R132H 特异性抑制剂 AGI-5198 能够逆转组蛋白甲基化



注: IDH1 异柠檬酸脱氢酶 1; 2-hydroxyglutarate 2-羟基戊二酸; α -KG α -酮戊二酸; altered tumor immune system 改变肿瘤免疫系统; citrate 柠檬酸; genomic instability and mutation accumulation 基因组不稳定性与突变累积; HIF-1 α 缺氧诱导因子-1 α ; inhibition of HIF-1 α degradation 抑制 HIF-1 α 的降解; isocitrate 异柠檬酸; NADP⁺ 氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; NADPH 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; No demethylation of DNA and histones DNA 和组蛋白未发生去甲基化; succinyl-CoA 琥珀酰辅酶 A

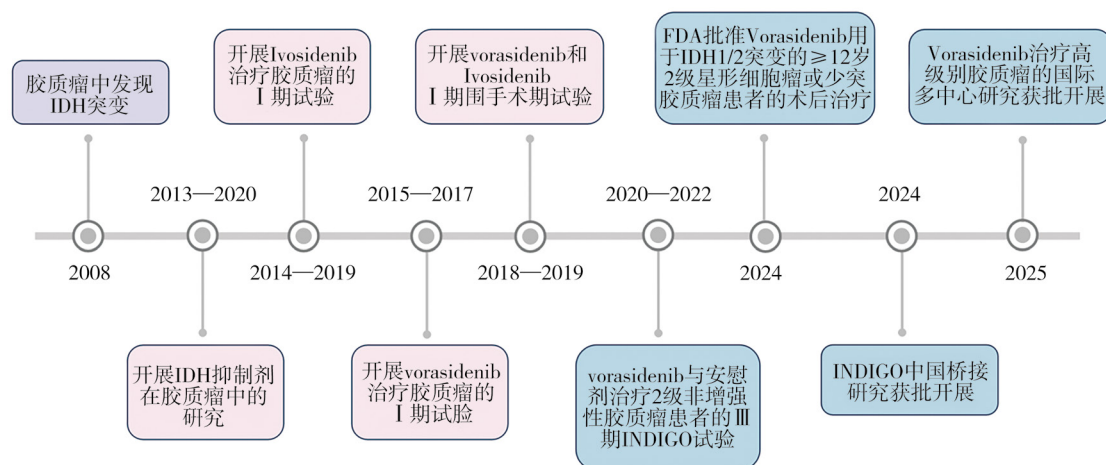
图 2 IDH1 突变驱动脑胶质瘤发生发展潜在机制图

异常,降低D-2HG水平,并抑制肿瘤细胞增殖。随后研究重点转向了能够同时抑制突变 $IDH1$ 和 $IDH2$ 的双重抑制剂。Vorasicidenib被证明可穿透小鼠大脑,在原位移植瘤模型中明显抑制D-2-HG产生。Vorasicidenib及另一种 IDH 突变抑制剂BAY-1436032均能在 IDH 突变型PDX模型中有效减少D-2-HG产生,并延长小鼠的生存时间^[21]。Vorasicidenib与免疫检查点抑制剂联合应用较单药显著改善了 IDH 突变脑胶质瘤小鼠的生存期^[22]。 IDH 抑制剂还能通过抑制DNA损伤反应增强放疗的疗效。由于D-2-HG在结构方面与兴奋性神经递质谷氨酸相似,亦促进了癫痫发作的发生。体外实验及小鼠模型研究均显示Vorasicidenib能够抑制 IDH 突变型脑胶质瘤生长,同时抑制其诱发的癫痫症状^[23]。因此, IDH 抑制剂通过抑制突变型 $IDH1$ 的活性降低D-2HG水平,在延缓肿瘤进展、改善免疫微环境、增强放疗敏感性 & 控制癫痫发作方面展现出广阔潜力。在此基础上,早期临床试验已启动,重点评估其在患者中的耐受性与疗效。见图3。

艾伏尼布(Ivosidenib, AG-120)是一种具有高度选择性和强效抑制活性的口服小分子 $IDH1$ 突变型抑制剂^[24]。2018年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗复发/难治性 $IDH1$ 突变型急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),为首个获批的 $IDH1$ 靶向药物^[25]。Mellinghoff等^[26]的研究表明,在纳入的66例复发性 $IDH1$ 突变型脑胶质瘤患者(WHO 2~4级)的剂量递增试验中,Ivosidenib显示出良好的耐受性,非强化型脑胶质瘤患者的中位无进展生存期(progression-free

survival, PFS)为13.6个月,而强化型患者仅为1.4个月,提示病灶状态对疗效具有重要影响。真实世界研究进一步支持Ivosidenib在 $IDH1$ 突变型脑胶质瘤中的使用。Venteicher等^[18]对30例成人 IDH 突变型脑胶质瘤患者进行回顾性分析,证实了Ivosidenib的治疗安全性良好,且总体耐受性优异。在一项回顾性分析中,Ivosidenib治疗2级或3级脑胶质瘤患者的中位PFS达31个月,但对于在治疗初始阶段即存在强化病灶的患者,Ivosidenib疗效有限^[27]。总体而言,Ivosidenib通过抑制致癌代谢物2HG的产生逆转相关致癌机制,同时具有良好的安全性^[28],是一种前景广阔的靶向治疗选择。

Vorasicidenib(AG-881)是一种首创、能够穿越血脑屏障的小分子药物,可以同时抑制突变型 $IDH1/2$ 酶活性,其脑肿瘤/血浆浓度比达1.69(NCT 03343197 I期研究数据),IC50达纳摩尔水平,显示出显著抑制效力^[29-30]。当Vorasicidenib一旦与其靶点结合,通过限制酶活性位点的残基构象灵活性减少溶剂可及表面积,进而诱导 $IDH1$ 突变型和 $IDH2$ 突变型的结构发生改变,这种特异性结合最终导致致癌代谢物D-2HG的生成显著减少^[31];且在PDX模型中,口服Vorasicidenib可抑制超过97%的D-2HG生成,表现出强大活性^[29]。2015年Mellinghoff等^[32]将Vorasicidenib用于治疗进展期实体瘤患者,结果显示Vorasicidenib具有良好的安全性,MRI无增强的低级别脑胶质瘤(low-grade glioma, LGG)患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为18%,中位PFS为36.8个月(95%CI: 11.2~40.8个月),显著长于增强型脑胶质瘤患者(3.6个月, 95%CI: 1.8~



注: IDH 异柠檬酸脱氢酶; Ivosidenib 艾伏尼布; Vorasicidenib 沃拉西德尼; FDA 美国食品药品监督管理局

图3 IDH抑制剂在脑胶质瘤治疗中的研究进展图

6.5 个月), 证实 Vorasidenib 在复发或进展的非增强型 IDH 突变的 LGG 患者中显示出初步的抗肿瘤活性。个案研究亦提示其对部分非增强型 3 级少突脑胶质瘤有效^[33]。目前证据显示, Vorasidenib 及其他 IDH 抑制剂在非增强型脑胶质瘤中的疗效优于传统化疗, 但在进展期增强型脑胶质瘤中的作用有限, 提示其可能更适用于肿瘤演变早期阶段^[9]。

在 Ivosidenib 和 Vorasidenib 推进至 III 期试验之前, Mellinghoff 等^[32]于 2018 年启动了一项随机、围手术期 I 期研究(ClinicalTrials.gov 编号: NCT03343197), 旨在评估 2 种 IDH 抑制剂在复发性 LGG 患者中对突变型 IDH 酶活性的抑制作用及药效学效应, 结果显示 Vorasidenib 和 Ivosidenib 组患者肿瘤组织中的 2HG 浓度分别下降了 92.6% 和 91.1%, 伴随 Ki67 百分比显著降低。低 2HG 浓度与“神经原样”基因表达逆转相关, 且参与干细胞特性和肿瘤生长的基因表达下调。抑制 2HG 浓度可诱导干扰素信号传导关键基因表达, 其中 IFN- α 和 IFN- γ 是在低 2HG 浓度下上调程度最高的通路。抑制 2HG 可促进 CD3⁺/CD8⁺ T 细胞的肿瘤浸润且可升高 DNA 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC) 浓度, 提高 DNA 羟甲基化水平, 进一步发挥抗癌作用。因 Vorasidenib 表现出优于 Ivosidenib 的血脑屏障通透性、更好的 2HG 抑制效果及更高的临床活性, 因此被选定进入针对 IDH 突变 LGG 患者的 III 期 INDIGO 试验。另一项 AML 研究发现 IDH1 向 IDH2 异构体切换可作为获得性耐药机制, 提示同时抑制 IDH1 和 IDH2 的 Vorasidenib 具有潜在的治疗优势^[34]。但因 IDH 抑制剂的相关研究受患者治疗背景异质性和样本量有限等原因影响, 针对 IDH 抑制剂临床疗效的相关研究结论应谨慎看待。

三、The INDIGO trial 及国内桥接实验

1. The INDIGO trial 研究设计: 基于前期良好的临床有效性, 2020 年启动了 Vorasidenib 的双盲 III 期 INDIGO 试验^[35], 共入组 331 例经中心实验室确诊为 IDH1/2 突变的 2 级少突胶质瘤或星形胶质瘤患者(根据 WHO 2016 标准), 存在残留或复发, 具有可测量的非增强病灶(≥ 1 个靶病灶的测量值 $\geq 1 \text{ cm} \times \geq 1 \text{ cm}$) 且距上次手术时间超过 12 个月并不满 5 年, 患者此前未接受过放疗或化疗且根据评估不需要立即化疗或放疗。患者被随机分配至 Vorasidenib 组(40 mg, $n=168$) 或安慰剂组($n=163$), 根据染色体 1p/19q 共缺失状态及基线肿瘤大小(最长轴 $< 2 \text{ cm}$ 或 $\geq 2 \text{ cm}$) 进行分层, 经研究中心确认的疾病进展

允许揭盲和交叉至 Vorasidenib 治疗。采用 MRI 影像在基线及治疗期间进行评估, 依据 LGG RANO 标准判定疗效, 主要终点为盲态独立审查委员会评估的 PFS, 关键次要终点为至下一次干预的时间(time to the next intervention, TTNI), 次要终点为安全性和耐受性、ORR 和总生存期(overall survival, OS)。

2. The INDIGO trial 研究结果: INDIGO 研究结果提示影像学进展发生率在 Vorasidenib 组为 28%, 在安慰剂组为 54%。Vorasidenib 组患者的影像学 PFS 显著长于安慰剂组(延长 2.5 倍), 分别为 27.7 个月(95%CI: 17.0 至无法估计) 与 11.1 个月(95%CI: 11.0 ~ 13.7), 疾病进展或死亡的风险比(hazard ratio, HR) 为 0.39 (95%CI: 0.27 ~ 0.56, $P < 0.001$)。Vorasidenib 组至 TTNI 也显著长于安慰剂组。在治疗 18 个月后, Vorasidenib 组尚未接受下一次干预的比例为 85.6% (95%CI: 77.8 ~ 90.8), 而安慰剂组为 47.4% (95%CI: 35.8 ~ 58.2); 在 24 个月后, 分别为 83.4% (95%CI: 74.0 ~ 89.6) 与 27% (95%CI: 7.9 ~ 50.8)。INDIGO 试验的另一项次要终点为 6 个月时肿瘤体积变化率, Vorasidenib 治疗可使脑胶质瘤显著缩小, 而安慰剂组患者肿瘤则持续生长。Vorasidenib 治疗组患者每 6 个月的平均变化百分比为 -2.5% (95%CI: -4.7% ~ 0.2%), 安慰剂组每 6 个月的平均变化百分比为 13.9% (95%CI: 11.1% ~ 16.8%)。在从安慰剂交叉至 Vorasidenib 治疗的患者($n=38$) 中, 交叉前后的肿瘤增长率分别为 22.4% 和 5.2%。Vorasidenib 治疗不影响患者健康相关生活质量, 其与患者神经认知功能(包括语言学习、执行功能、注意力、工作记忆及心理活动功能) 维持密切相关, 与患者癫痫发作的控制与维持密切相关。Vorasidenib 治疗整体安全性可控, 未发生致死性不良事件。Vorasidenib 组中, 治疗过程中出现的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE) 导致终止治疗者 6 例(3.6%), 安慰剂组 2 例(1.2%); 接受 Vorasidenib 治疗的患者中, 16 例(9.6%) 发生了 3 级及以上的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 升高, 而安慰剂组无此类事件; Vorasidenib 组因 TEAE 而中断治疗 50 例(29.9%), 安慰剂组为 37 例(22.7%); Vorasidenib 组中, 因 TEAE 而减少剂量者 18 例(10.8%), 安慰剂组 5 例(3.1%)。该研究在中位随访 14.2 个月时, 仍有 226 例(68.3%) 患者在接受 Vorasidenib 或安慰剂治疗。研究证实, 在 2 级 IDH 突变型脑胶质瘤患者中, Vorasidenib 显著改善了 PFS, 并延迟了 TTNI。

3. The INDIGO trial 国内桥接实验: 基于上述研究, FDA 批准 Vorasidenib 作为首个靶向药物, 用于治疗 WHO 2 级少突脑胶质瘤和星形胶质瘤, 填补了该领域 20 年来缺乏有效治疗的空白。2024 年 9 月发布的《NCCN CNS 肿瘤指南 2024 版》第 3 版将 Vorasidenib 推荐为少突脑胶质瘤和星形胶质瘤术后辅助治疗的首选方案。Vorasidenib 能够有效穿透血脑屏障, 这对于治疗 CNS 肿瘤如脑胶质瘤至关重要。作为 *IDH1/2* 突变特异性抑制剂, Vorasidenib 主要针对携带这些突变的肿瘤细胞, 对正常细胞的影响较小, 通过延缓疾病进展和减少肿瘤相关症状有可能改善脑胶质瘤患者的生活质量。该药物的使用可以根据患者肿瘤的特定分子特征进行选择, 从而推进个性化和精准医疗的发展。该药在 *IDH1* 突变型脑胶质瘤治疗领域的有效性可能在未来彻底改变脑胶质瘤的诊疗方案。The INDIGO trial 中国桥接研究是一项全国、多中心、III 期随机对照研究, 这对于脑胶质瘤的诊疗之路将具有重要意义。The INDIGO trial 中国桥接研究主要基于国际 INDIGO 研究, 研究主要目标是评估 Vorasidenib 在治疗残留或复发的 II 级脑胶质瘤患者中的有效性和安全性。2024 年 10 月 18 日, 首都医科大学附属北京天坛医院顺利完成了 Vorasidenib 中国桥接研究的首例患者筛选, 标志着这一重要研究正式启动。

4. Vorasidenib 治疗高级别脑胶质瘤的临床研究: 2025 年 5 月 8 日, 一项国际多中心研究(S95032-211)在首都医科大学附属北京天坛医院正式启动, 旨在评估 Vorasidenib 治疗 2021 年新版分型下 4 级 *IDH* 突变型星形细胞瘤的有效性与安全性。这是国内首个针对 Vorasidenib 治疗高级别脑胶质瘤的临床试验, 有望为患者带来新的治疗选择。该研究是一项 Vorasidenib 联合替莫唑胺(TMZ) 治疗 *IDH1* 或 *IDH2* 突变的高级别脑胶质瘤受试者的 I b/II 期、多中心研究, 将涵盖全球 11 个国家 30 余家中心, 计划纳入 39~41 例患者, 中国有 3 家中心参与, 试验为全球竞争入组。中国参与这一国际早期临床研究, 不仅展示了我国在脑胶质瘤研究领域的学术实力, 也将推动 CNS 肿瘤的全球合作与发展。

四、IDH 抑制剂带来的治疗改变

IDH 抑制剂, 尤其是 Vorasidenib, 在非增强型 2 级 *IDH* 突变脑胶质瘤中展现出了显著临床益处。INDIGO 试验结果显示, 与安慰剂相比, Vorasidenib 在主要及次要终点均有显著改善, 有望成为术后残留或进展患者的标准一线治疗, 部分低风险患者甚

至可避免立即接受放化疗, 减少相关损害。INDIGO 初步数据未显示不同亚组(如星形胶质瘤与少突胶质瘤、肿瘤大小等)间疗效差异, 后续随访或可揭示潜在影响因素^[35]。由于 INDIGO 的严格纳入标准, Vorasidenib 在增强型 2/3 级脑胶质瘤或 4 级 *IDH* 突变型脑胶质瘤中的疗效尚不明确。未来仍需更多临床研究, 包括与标准治疗的联合应用, 以验证其不同分子分型及临床特征患者中的可行性与疗效。总体而言, IDH 抑制剂正在重塑低级别 *IDH* 突变型脑胶质瘤的治疗格局, Vorasidenib 已为患者提供新的选择, 并有望成为未来临床实践中的重要治疗手段。

五、在研 IDH 抑制剂

1. 分子 IDH 抑制剂: Olutasidenib(FT-2102) 是一种高效、口服生物利用度好、能够穿透大脑的 *IDH1* 突变选择性抑制剂, 已在高危复发或难治性 AML 患者中显示出疗效^[36]。de la Fuente 等^[37] 评估了 olutasidenib 在携带 *IDH1* 突变的复发/难治性脑胶质瘤患者中的安全性和临床疗效, 结果显示药物耐受性良好, 总疾病控制率为 48%, 其中 8% 达到部分缓解, 32% 的患者在至少 4 个月内维持疾病稳定。该研究提示, olutasidenib 在 *IDH1* 突变型高级别脑胶质瘤的初治或复发治疗中具有潜在的应用价值。DS-1001 是一种口服的高血脑屏障通透性 *IDH1* 抑制剂, 已在脑胶质瘤的临床前模型中表现出良好疗效^[38]。在 *IDH1* 突变型脑胶质瘤患者来源的皮下和颅内 PDX 模型中, 持续给药 DS-1001 能显著抑制肿瘤生长并降低 2HG 水平, 具有良好的脑分布; 同时 DS-1001 能够诱导胶质纤维酸性蛋白表达, 提示其能促进胶质细胞分化。Natsume 等^[39] 评估了 DS-1001 在携带 *IDH1* 突变的复发或进展脑胶质瘤患者中的临床疗效, 结果显示该药物耐受性良好, 未出现严重毒性反应; 增强型和非增强型脑胶质瘤 ORR 分别为 17.1% 和 33.3%。增强型脑胶质瘤的 PFS 为 10.4 周, 而非增强型脑胶质瘤尚未达到 PFS 数据; 部分进展病例术后发现 D-2-HG 水平较低, 提示进展可能与其他驱动基因突变相关, 而非单纯获得性耐药^[39]。BAY1436032 是一种具有高血脑屏障通透性的广谱 *IDH1* 抑制剂, 靶向所有已知的 *R132* 位点突变形式(*R132H*、*R132C*、*R132G*、*R132S* 和 *R132L*), 能显著降低 *IDH1* 突变细胞内 D-2-HG 水平, 对正常细胞无影响; 且在体内外均未表现毒性, 药代动力学特征适合口服给药。在脑胶质瘤小鼠模型中, BAY1436032 显著延长了 *IDH1* 突变型人源性星形胶质瘤移植小鼠的生存期^[40]。BAY1436032 首次临床研究显示了

良好的安全性和药代动力学特性,约 76% 的患者血浆 2HG 水平显著下降, LGG 患者疗效最明显, ORR 为 11%, 疾病稳定率达 43%, 部分患者治疗持续超过 2 年^[41]。目前, BAY1436032 在 LGG 患者中展现出靶点抑制活性及持久的抗肿瘤潜力。IDH 突变型脑胶质瘤靶向治疗的临床研究见表 1。

2. 癌症疫苗: 癌症疫苗的发展受限于缺乏共享的新抗原, 大多数新抗原具有个体特异性且常为亚克隆性, 容易导致免疫逃逸。在成人脑胶质瘤中, 最常见的 IDH1 突变(R132H) 产生一个共享的克隆性新抗原, 可被突变特异性 T 细胞识别^[49], 因此成为有潜力的疫苗靶点。前期研究显示, IDH1 突变肽疫苗(IDH1-vac) 能够诱导特异性 T 细胞应答, 并在模型中表现出抗肿瘤效果。I 期临床试验 NOA16 (NCT02454634) 在 32 例新诊断的 3/4 级 IDH1(R132H) 突变星形胶质瘤患者中验证了该疫苗的安全性与免疫原性, 93.3% 的患者产生了免疫应答, 部分患者获得了长期生存获益。有研究还观察到假性进展, 提示疫苗可能通过诱导肿瘤内炎症反应增强免疫效应^[50]。尽管结果令人鼓舞, 但 IDH1-vac 仍面临免疫“冷”肿瘤微环境和致癌代谢物 2HG 积累带来的免疫抑制等挑战。总体而言, IDH 靶向疫苗利用突变特征提供了新的治疗思路, 持续的研究和联合治疗策略有望改善预后。

六、总结与展望

自发现 IDH 突变与 LGG 及 WHO 4 级星形细胞瘤密切相关以来, 其驱动的肿瘤发生机制研究取得了显著进展。随着分子分型体系的不断完善, IDH 突变型脑胶质瘤的临床预测与预后评估日益精准。然而, 这些分子学认识尚未充分转化为临床治疗策

略, 现有标准治疗仍主要依赖传统放化疗, 缺乏针对性的靶向手段。

IDH 抑制剂的出现为治疗 IDH 突变脑胶质瘤提供了新的希望。Vorasidenib 在临床试验中展现出了良好的疗效, 特别是针对非增强型 IDH 突变脑胶质瘤的治疗取得了显著的 PFS 延长。这一成果标志着 IDH 抑制剂的临床应用迈出了重要一步, 其作用机制主要通过抑制 D-2HG 的积累, 为精准治疗提供了明确靶点。

然而, IDH 抑制剂的应用仍面临挑战。(1) 患者间存在显著异质性, 包括突变类型、分子特征及治疗反应差异; (2) 耐药问题不容忽视, 长期用药可能通过代偿性代谢或表观遗传途径激活其他致癌信号, 从而削弱疗效。单药治疗虽显示一定疗效, 但抑制 2HG 的生成并不足以完全逆转 IDH 驱动的肿瘤进程。因此, 联合治疗成为未来的重要方向。随着该领域相关研究的进展, 更大规模的临床试验和个性化方法将在释放 IDH 靶向治疗的全部潜力方面发挥关键作用。

未来, 随着对 IDH 突变机制和耐药机制的深入研究, 结合患者分子特征的个体化方案将不断优化。IDH 抑制剂有望成为脑胶质瘤综合治疗的重要组成部分, 在精准医疗领域发挥更大作用, 并最终改善患者的生存质量和预后。

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 论文撰写为史记、石杰, 论文修订为王秋月、刘强、孙佩欣、张烨、姚冰, 论文审校为许会哲、朴浩哲

参 考 文 献

[1] 江涛, 保肇实. 异柠檬酸脱氢酶抑制剂——低级别胶质瘤治疗的新机遇[J]. 中华神经外科杂志, 2025, 41(3): 217-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20241014-00324.

表1 IDH突变型脑胶质瘤靶向治疗的临床研究

mIDH抑制剂	临床研究进展	IDH突变位点	肿瘤类型	血脑屏障通透性
Vorasidenib ^[32, 42]	上市(2024)	IDH1/2	IDH突变型脑胶质瘤; 初次手术5年内; 无既往放疗或化疗史	良好
DS-1001 ^[39]	II	IDH1	未经治疗的2级IDH突变型脑胶质瘤	良好
Ivosidenib ^[43]	上市(2018)	IDH1	IDH1突变型脑胶质瘤	良好
Olutasidenib ^[37]	I b/ II	IDH1	复发性或难治性IDH1突变型脑胶质瘤	良好
Enasidenib ^[44]	III	IDH2	IDH2突变型脑胶质瘤	较差
Safusidenib ^[45]	II	IDH1	2级IDH突变型脑胶质瘤	良好
IDH-305 ^[5]	II	IDH1	IDH1突变型脑胶质瘤	良好
VVS ^[46]	临床前	IDH1	IDH1突变型脑胶质瘤	未提及
ML309 ^[47]	临床前	IDH1	IDH1突变型脑胶质瘤	未提及
BAY1436032 ^[48]	I	IDH1	IDH1突变型脑胶质瘤	较差

注: IDH 异柠檬酸脱氢酶

- [2] Miller JJ, Gonzalez Castro LN, McBrayer S, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: a Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 4-25. DOI: 10.1093/neuonc/noac207.
- [3] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
- [4] 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.
- [5] Cerchione C, Romano A, Daver N, et al. IDH1/IDH2 inhibition in acute myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 639387. DOI: 10.3389/fonc.2021.639387.
- [6] Wu MJ, Kondo H, Kammula AV, et al. Mutant IDH1 inhibition induces dsDNA sensing to activate tumor immunity[J]. *Science*, 2024, 385(6705): eadl6173. DOI: 10.1126/science.adl6173.
- [7] Dipasquale A, Franceschi E, Lombardi G, et al. Vorasidenib in IDH mutant WHO grade 2 gliomas: time to stop sitting on the fence[J]. *Neurooncol Adv*, 2024, 6(1): vdae003. DOI: 10.1093/oaajnl/vdae003.
- [8] Kitagawa Y, Kobayashi A, Cahill DP, et al. Molecular biology and novel therapeutics for IDH mutant gliomas: the new era of IDH inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(3): 189102. DOI: 10.1016/j.bbcan.2024.189102.
- [9] Waitkus MS, Pirozzi CJ, Moure CJ, et al. Adaptive evolution of the GDH2 allosteric Domain promotes gliomagenesis by resolving IDH1R132H-induced metabolic liabilities[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 36-50. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1352.
- [10] Rudà R, Horbinski C, van den Bent M, et al. IDH inhibition in gliomas: from preclinical models to clinical trials[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(7): 395-407. DOI: 10.1038/s41582-024-00967-7.
- [11] Notarangelo G, Spinelli JB, Perez EM, et al. Oncometabolite D-2HG alters T cell metabolism to impair CD8⁺ T cell function[J]. *Science*, 2022, 377(6614): 1519-1529. DOI: 10.1126/science.abj5104.
- [12] Bunse L, Pusch S, Bunse T, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate[J]. *Nature Med*, 2018, 24(8): 1192-1203. DOI: 10.1038/s41591-018-0095-6.
- [13] Hammon K, Renner K, Althammer M, et al. D-2-hydroxyglutarate supports a tolerogenic phenotype with lowered major histocompatibility class II expression in non-malignant dendritic cells and acute myeloid leukemia cells[J]. *Haematologica*, 2024, 109(8): 2500-2514. DOI: 10.3324/haematol.2023.283597.
- [14] Han CH, Batchelor TT. Isocitrate dehydrogenase mutation as a therapeutic target in gliomas[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6(3): 33. DOI: 10.21037/cco.2017.06.11.
- [15] Lang F, Kaur K, Fu H, et al. D-2-hydroxyglutarate impairs DNA repair through epigenetic reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1431. DOI: 10.1038/s41467-025-56781-2.
- [16] Sasaki M, Knobbe CB, Itsumi M, et al. D-2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 perturbs collagen maturation and basement membrane function[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(18): 2038-2049. DOI: 10.1101/gad.198200.112.
- [17] Horbinski C. What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(5): 621-636. DOI: 10.1007/s00401-013-1106-9.
- [18] Venteicher AS, Tirosh I, Hebert C, et al. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq[J]. *Science*, 2017, 355(6332): eaai8478. DOI: 10.1126/science.aai8478.
- [19] Liu XY, Gerges N, Korshunov A, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(5): 615-625. DOI: 10.1007/s00401-012-1031-3.
- [20] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630. DOI: 10.1126/science.1236062.
- [21] Radoul M, Hong D, Gillespie AM, et al. Early noninvasive metabolic biomarkers of mutant IDH inhibition in glioma[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2): 109. DOI: 10.3390/metabo11020109.
- [22] Chuntova P, Yamamichi A, Chen T, et al. Inhibition of D-2HG leads to upregulation of a proinflammatory gene signature in a novel HLA-A2/HLA-DR1 transgenic mouse model of IDH1R132H-expressing glioma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004644. DOI: 10.1136/jitc-2022-004644.
- [23] Drumm MR, Wang W, Sears TK, et al. Postoperative risk of IDH-mutant glioma-associated seizures and their potential management with IDH-mutant inhibitors[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(12): e168035. DOI: 10.1172/JCI168035.
- [24] Peters KB, Alford C, Heltemes A, et al. Use, access, and initial outcomes of off-label ivosidenib in patients with IDH1 mutant glioma[J]. *Neurooncol Pract*, 2024, 11(2): 199-204. DOI: 10.1093/nop/npad068.
- [25] Dhillon S. Ivosidenib: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(14): 1509-1516. DOI: 10.1007/s40265-018-0978-3.
- [26] Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3398-3406. DOI: 10.1200/JCO.19.03327.
- [27] Lanman TA, Youssef G, Huang R, et al. Ivosidenib for the treatment of IDH1-mutant glioma, grades 2-4: tolerability, predictors of response, and outcomes[J]. *Neurooncol Adv*, 2025, 7(1): vdae227. DOI: 10.1093/oaajnl/vdae227.
- [28] Fan B, Mellinghoff IK, Wen PY, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivosidenib, an oral, targeted inhibitor of mutant IDH1, in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(2): 433-444. DOI: 10.1007/s10637-019-00771-x.
- [29] Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, et al. Vorasidenib (AG-881): a first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(2): 101-107. DOI: 10.1021/acsmchemlett.9b00509.
- [30] Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 615-622. DOI: 10.1038/s41591-022-02141-2.
- [31] Poonan P, Agoni C, Soliman MES. Dual-knockout of mutant isocitrate dehydrogenase 1 and 2 subtypes towards glioma therapy: structural mechanistic insights on the role of vorasidenib[J]. *Chem Biodivers*, 2021. DOI: 10.1002/cbdv.202100110.

- [32] Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human phase I trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(16): 4491-4499. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0611.
- [33] Himstead AS, Chen JW, Chu E, et al. Expanded use of vorasidenib in non-enhancing recurrent CNS WHO grade 3 oligodendroglioma[J]. Biomedicines, 2025, 13(1): 201. DOI: 10.3390/biomedicines13010201.
- [34] Lyu J, Liu Y, Gong L, et al. Disabling uncompetitive inhibition of oncogenic IDH mutations drives acquired resistance[J]. Cancer Discov, 2023, 13(1): 170-193. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1661.
- [35] Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(7): 589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.
- [36] de Botton S, Fenaux P, Yee K, et al. Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed or refractory IDH1-mutated AML[J]. Blood Adv, 2023, 7(13): 3117-3127. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009411.
- [37] de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, et al. Olutasidenib (FT-2102) in patients with relapsed or refractory IDH1-mutant glioma: a multicenter, open-label, phase I b/ II trial[J]. Neuro Oncol, 2023, 25(1): 146-156. DOI: 10.1093/neuonc/noac139.
- [38] Machida Y, Nakagawa M, Matsunaga H, et al. A potent blood-brain barrier-permeable mutant IDH1 inhibitor suppresses the growth of glioblastoma with IDH1 mutation in a patient-derived orthotopic xenograft model[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(2): 375-383. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1349.
- [39] Natsume A, Arakawa Y, Narita Y, et al. The first-in-human phase I study of a brain-penetrant mutant IDH1 inhibitor DS-1001 in patients with recurrent or progressive IDH1-mutant gliomas[J]. Neuro Oncol, 2023, 25(2): 326-336. DOI: 10.1093/neuonc/noac155.
- [40] Pusch S, Krausert S, Fischer V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo[J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(4): 629-644. DOI: 10.1007/s00401-017-1677-y.35.
- [41] Wick A, Bähr O, Schuler M, et al. Phase I assessment of safety and therapeutic activity of BAY1436032 in patients with IDH1-mutant solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(10): 2723-2733. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4256.
- [42] de la Fuente MI, Touat M, van den Bent MJ, et al. The role of vorasidenib in the treatment of isocitrate dehydrogenase-mutant glioma[J]. Neuro Oncol, 2025, 27(5): 1135-1148. DOI: 10.1093/neuonc/noae259.
- [43] Lai TH, Wenzel B, Dukić-Stefanović S, et al. Radiosynthesis and biological evaluation of [18F] AG-120 for PET imaging of the mutant isocitrate dehydrogenase 1 in glioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(4): 1085-1096. DOI: 10.1007/s00259-023-06515-7.
- [44] Murali P, Karuppasamy R. Exploration of natural product database for the identification of potent inhibitor against IDH2 mutational variants for glioma therapy[J]. J Mol Model, 2022, 29(1): 6. DOI: 10.1007/s00894-022-05409-z.
- [45] Cain SA, Topp M, Rosenthal M, et al. A perioperative study of Safusidenib in patients with IDH1-mutated glioma[J]. Future Oncol, 2024, 20(33): 2533-2545. DOI: 10.1080/14796694.2024.2383064.
- [46] Deng G, Shen J, Yin M, et al. Selective inhibition of mutant isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) via disruption of a metal binding network by an allosteric small molecule[J]. J Biol Chem, 2015, 290(2): 762-774. DOI: 10.1074/jbc.M114.608497.
- [47] Davis M, Pragani R, Popvici-muller J, et al. ML309: a potent inhibitor of R132H mutant IDH1 capable of reducing 2-hydroxyglutarate production in U87 MG glioblastoma cells[M]. Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153220/>.
- [48] Dunn-Valadez S, Bathini S, Elston C, et al. IDH1 inhibitor-induced neutrophilic dermatosis in a patient with acute myeloid leukemia[J]. Cancer Treat Res Commun, 2022, 31: 100560. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100560.
- [49] Platten M, Bunse L, Wick W. Emerging targets for anticancer vaccination: IDH[J]. ESMO Open, 2021, 6(4): 100214. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100214.
- [50] Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma[J]. Nature, 2021, 592(7854): 463-468. DOI: 10.1038/s41586-021-03363-z.

(收稿日期: 2025-07-09)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部