

# 免疫检查点抑制剂在胶质母细胞瘤治疗中的研究进展



贾晓荣, 张 弓

山西医科大学附属山西省人民医院放疗科 (太原 030012)

**【摘要】** 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是中枢神经系统中最具侵袭性的神经胶质瘤, 最大限度的手术切除、化疗、放疗是目前 GBM 的标准治疗手段, 但由于中枢神经系统独特的免疫环境, 导致免疫治疗在 GBM 中的应用面临重大挑战。目前免疫治疗策略以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为主, 明确 ICIs 在 GBM 中的作用机制, 开发有效的治疗靶点, 对延长 GBM 患者的生存期具有重要意义。本研究对血脑屏障、肿瘤微环境、免疫细胞、ICIs 及其联合疗法在 GBM 中的研究进展进行概述, 以期为 GBM 免疫治疗提供参考。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤; 免疫治疗; 免疫细胞; 免疫检查点抑制剂

## Research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of glioblastoma

JIA Xiaorong, ZHANG Gong

Department of Radiotherapy, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: ZHANG Gong, Email: zhanggong7446@163.com

**【Abstract】** Glioblastoma (GBM) is the most invasive glioma in the central nervous system. Maximum surgical resection, chemotherapy and radiotherapy are currently the standard treatment for GBM. Due to the unique immune environment of the central nervous system, the application of immunotherapy in GBM is facing challenges. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) is one of the main immunotherapy strategies for GBM. Clarifying the mechanism of ICIs in GBM and developing effective therapeutic targets are of great significance to prolong the survival of GBM patients. In the study, we summarize the research progress of blood-brain barrier, tumor microenvironment, immune cells, ICIs and their combination therapy in GBM to provide reference for GBM immunotherapy.

**【Keywords】** Glioblastoma; Immunotherapy; Immunocyte; Immune checkpoint inhibitors

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人中最常见和最具侵袭性的原发性恶性脑肿瘤<sup>[1]</sup>, 尽管仅占有成人癌症的约 2%, 但 WHO 将 GBM 列为 IV 级肿瘤, 是最致命的肿瘤之一, 其

治疗仍然是一项重大挑战<sup>[2]</sup>。GBM 是一种遗传和功能异质性肿瘤, 其中一部分肿瘤干细胞表现出自我更新能力和对标准治疗的抵抗力。免疫疗法对癌细胞具有一定的靶向选择性, 杀死癌细胞的

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202401092

基金项目: 山西省科技厅优秀青年基金项目 (201901D211524)

通信作者: 张弓, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: zhanggong7446@163.com

yxxz.whuznhmedj.com

同时保留正常脑组织<sup>[3]</sup>, 成为 GBM 的一种潜在治疗策略。免疫系统通过诱导免疫检查点的表达维持免疫细胞之间的平衡, 调节宿主免疫, 从而促进了免疫检查点靶向疗法的发展。目前多种免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 被应用于包括 GBM 在内的恶性肿瘤治疗中<sup>[4]</sup>, 明确 ICIs 在 GBM 中的作用机制, 开发有效的治疗靶点, 对延长 GBM 患者的生存期具有重要意义。本研究对 GBM 中血脑屏障、肿瘤微环境、免疫细胞、ICIs 及其联合疗法的研究进展进行概述, 以期对 GBM 免疫治疗提供参考。

## 1 GBM与血脑屏障

血脑屏障具有保护大脑不受病原体侵袭、控制免疫调节等功能, 其促进了离子、神经递质和营养物质的转运, 同时保护中枢神经系统免受神经毒素和大多数大分子的侵害<sup>[5]</sup>, 但其也会阻碍大分子或水溶性药物和免疫效应细胞进入颅内, 这对依赖于将抗体有效递送至肿瘤的系统性免疫疗法提出了重大挑战。脑肿瘤治疗成功的标志之一是血脑屏障完整性的丧失和紧密连接通透性的增加<sup>[6]</sup>。同时需要注意的是, 虽然血脑屏障完整性的丧失有利于药物递送, 特别是对依赖于外周免疫细胞募集的药物, 但完整性的丧失也可能促进促肿瘤发生细胞 (如外周来源的免疫抑制巨噬细胞) 的浸润来增强致瘤性<sup>[7]</sup>。但 GBM 的特定区域内血脑屏障并未完全受到破坏而保持完好无损, 使血脑屏障这把双刃剑的应用变得更加复杂<sup>[8]</sup>, GBM 的治疗必须能够克服这些复杂的局限性才能有效。

## 2 GBM与肿瘤微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 由基质细胞、信号分子、免疫细胞和周围的细胞外基质等组成。GBM 的 TME 是免疫抑制微环境<sup>[9]</sup>, 其 TME 内不同细胞群之间复杂的相互作用

有助于建立缺氧和坏死的肿瘤区域, 但同时也会造成对放疗的抵抗<sup>[10]</sup>。例如, Wu 等<sup>[11]</sup>通过使用多焦点样本研究 GBM 的自然进化轨迹, 对来自 8 个多灶性异柠檬酸脱氢酶野生型原发性 GBM 的 61 062 个单细胞进行了测序, 并定义了肿瘤的自然进化特征 (natural evolution signature, NES), 发现 NES 与调节大脑发育的转录因子 (包括 MYBL2 和 FOSL2) 的激活显著相关。缺氧可通过激活 HIF1A-FOSL2 轴参与诱导 NES 转变, 高 NES 肿瘤细胞可通过激活骨髓来源的巨噬细胞来募集和极化 FOSL2-ANXA1-FPR1/3 轴, 这些极化的巨噬细胞可有效抑制 T 细胞活性并加速肿瘤细胞中的 NES 转变; 同时, 极化的巨噬细胞可以上调 CCL2 以诱导肿瘤细胞迁移<sup>[11]</sup>。这项研究表明, 缺氧可通过 HIF1A-FOSL2 轴诱导 GBM 进展, 肿瘤源性 ANXA1 与骨髓源性巨噬细胞的招募和极化相关, 可以抑制 GBM 的 TME<sup>[11]</sup>。

此外, 也有研究表明, GBM 的免疫抑制微环境增强了免疫抑制细胞, 例如, 肿瘤相关巨噬细胞、调节性 T 细胞以及骨髓源性抑制细胞的诱导, 从而使 GBM 细胞能够逃避宿主肿瘤监视机制并促进疾病进展<sup>[12]</sup>。因此, TME 在 GBM 的发生发展过程中起到了类似“促癌因子”的作用。

## 3 GBM与免疫细胞

肿瘤组织的很大一部分由免疫细胞组成, 其中肿瘤相关骨髓细胞 (tumor-associated myeloid cells, TAMC) 占肿瘤体积的 50%, 其余主要的免疫细胞还包括肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs)、Foxp3+ 调节性 T 细胞 (Foxp3+ regulatory T cells)、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NKs)、树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、B 细胞。这些肿瘤免疫细胞大多起源于外周而非中枢神经系统<sup>[13]</sup>。与 GBM 有关的几种免疫细胞及其功能或意义见表 1。

表1 与胶质母细胞瘤有关的免疫细胞及其功能或意义

Table 1. Immune cells and their functions or significance associated with glioblastoma

免疫细胞	功能或意义
TAMC	TME中TAMC的数量与肿瘤分级相关, 并与复发性GBM患者的总生存率呈负相关 <sup>[14]</sup> TAMC释放免疫抑制因子, 如白介素10 (IL-10)、转化生长因子β (TGF-β); 也可释放抗肿瘤促进因子, 如白介素12 (IL-12)、肿瘤坏死因子α (TNF-α) <sup>[15]</sup>

续表1

免疫细胞	功能或意义
TANs	TANs与GBM患者的预后呈负相关，且TANs的数量可作为未接受贝伐珠单抗治疗的患者对贝伐珠单抗耐药的阴性预后标志物 <sup>[16]</sup> TANs通过分泌弹性蛋白酶促进肿瘤增殖和血管生成 <sup>[17]</sup> TANs通过分泌精氨酸酶-1、粒细胞集落刺激因子和S100钙结合蛋白A4促进免疫抑制性TME <sup>[18]</sup>
Foxp3+调节性T细胞	Foxp3+调节性T细胞分泌IL-10和TGF-β促进免疫抑制 <sup>[19]</sup> ，对NKs发挥免疫抑制作用，有助于产生骨髓源性抑制细胞，其通过增加L-精氨酸的分解代谢抑制CD8 <sup>+</sup> T细胞的活性，并损害DCs抗原提呈能力 <sup>[20]</sup> Foxp3+调节性T细胞表达关键的免疫检查点分子，如程序性细胞死亡蛋白1、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4和糖皮质激素诱导的TNFR家族相关基因，与其他免疫细胞表面受体相互作用，以抑制细胞的效应活性 <sup>[21-22]</sup>
NKs	NKs利用颗粒酶B和穿孔素通过接触依赖性细胞毒性引发细胞凋亡 <sup>[23]</sup> NKs通过NKp44受体促进细胞因子的分泌以控制肿瘤的生长 <sup>[24]</sup> NKs的受体可以和胶质瘤细胞表达的主要组织相容性复合体I类分子结合，从而抑制其功能 <sup>[25]</sup> NKs可以调节干扰素γ (IFN-γ) 的水平，进而可以促进胶质瘤干细胞的分化 <sup>[26]</sup>
DCs	DC是先天免疫系统和适应性免疫系统之间的重要桥梁，起到监测全身的病源体或炎症反应作用 <sup>[27]</sup> DC可内吞、加工并向B细胞和T细胞呈递抗原，促进它们的激活；也可产生IL-12，招募更多的CD8 <sup>+</sup> T细胞，重新激活失活的T细胞 <sup>[28]</sup>
B细胞	调节性B细胞可产生IL-10和TGF-β，还能过表达免疫抑制分子，如PD-L1和CD155 <sup>[29]</sup> B细胞可内吞骨髓源性抑制细胞分泌的含有PD-L1的微囊泡，作为CD8 <sup>+</sup> T细胞毒性的有效抑制剂 <sup>[30]</sup>

注：TAMC：肿瘤相关骨髓细胞；TANs：肿瘤相关中性粒细胞；NKs：自然杀伤细胞；DCs：树突状细胞。

## 4 ICI

免疫检查点是共抑制分子，可以减弱 T 细胞介导的免疫反应的强度和持续时间，以维持自我耐受并防止不受控制的炎症反应<sup>[31]</sup>。目前，在血液学和实体瘤中研究最多的共抑制分子包括程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白结构域和黏蛋白结构域 3 (TIM-3)、淋巴细胞激活基因 3 (LAG-3)、吡啶胺 2,3- 双加氧酶 (IDO)、T 细胞免疫受体 (TIGIT)、肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 家族中的 CD137 和唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 (Siglecs)。但免疫检查点阻断在 GBM 治疗中收效甚微，ICIs 与其他免疫刺激剂的联合治疗是许多正在进行的临床试验的重点<sup>[32]</sup>。

### 4.1 PD-1/PD-L1检查点抑制剂

研究表明，GBM 肿瘤细胞中的 PD-L1 表达与恶性程度和肿瘤侵袭性水平相对应，可能会增加免疫逃避的风险，并可预测 GBM 预后<sup>[33]</sup>。研究表明，PD-1/PD-L1 检查点阻断显著改变了晚

期非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤等多种癌症的治疗模式，ICIs 在 GBM 中的应用研究也较多<sup>[34]</sup>。虽然多项临床试验探索了 PD-1 和 PD-L1 抑制剂治疗 GBM 的效果，且检查点联合阻断免疫疗法已在临床前 GBM 小鼠模型中显示出显著疗效<sup>[35]</sup>，但 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂在 GBM 中的临床疗效仍存在争议。

GBM 的免疫抑制特性可能会阻碍各种抗 PD-L1/PD-1 治疗的功效。有临床报告报道抗 PD-1/PD-L1 作为单一疗法对 GBM 患者的疗效有限<sup>[36]</sup>。CheckMate-143 试验是首个提出使用 PD-1 抑制剂纳武单抗治疗 GBM 患者的 III 期研究，但纳武单抗与贝伐珠单抗两个治疗组的中位总生存期 (overall survival, OS) 相当，未显示出临床应用价值<sup>[37]</sup>。CheckMate-498 试验评估了新诊断的 6- 甲基鸟嘌呤 -DNA 甲基转移酶 (MGMT) 未甲基化的 GBM 患者手术切除肿瘤后，纳武单抗联合放疗与替莫唑胺 (TMZ) 联合放疗的效果<sup>[38]</sup>。CheckMate-548 试验评估了新诊断的 MGMT 甲基化 GBM 患者在手术切除肿瘤后，纳武单抗联合 TMZ、放疗与安慰剂联合 TMZ、放疗的效果<sup>[39]</sup>。

但 CheckMate-498 和 CheckMate-548 试验均未能延长患者的 OS。尽管如此, PD-1 检查点抑制剂目前已被批准用于治疗微卫星不稳定性高、错配修复缺陷或肿瘤突变负荷高的实体瘤, 包括 GBM<sup>[40]</sup>。

#### 4.2 CTLA-4检查点抑制剂

CTLA-4 是一种蛋白受体, 作为免疫检查点起作用并下调免疫应答。当 T 细胞被激活时, CTLA-4 的表达明显上调, 其与 CD28 共享有 B7 分子配体, 且 CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞无反应性。Reardon 等<sup>[41]</sup>通过抗 CTLA-4 和抗 PD-1 的组合法治愈了 75% 的 GBM 小鼠, 并激发肿瘤特异性免疫反应, 该结果表明, 通过共同阻断 PD-1 和 CTLA-4 检查点, 可以消除对 T 淋巴细胞功能的抑制。与低级别胶质瘤相比, CTLA-4 的表达在高级别胶质瘤中更高, 表明 CTLA-4 的表达与肿瘤分级呈正相关<sup>[42]</sup>。目前, 有多项临床试验正研究抗 CTLA-4 对 GBM 的治疗效果。例如, 一项抗 CTLA-4 的 II 期临床试验比较单独 TMZ 治疗与 TMZ 联合伊匹单抗治疗放疗后的 GBM 患者的疗效<sup>[43]</sup>。一项 II/III 期临床试验比较 TMZ 联合伊匹单抗与 TMZ 联合纳武单抗治疗新诊断的 MGMT 非甲基化 GBM 患者中的疗效<sup>[44]</sup>。这些临床试验均有望为 CTLA-4 检查点抑制剂治疗 GBM 提供依据。

#### 4.3 TIM-3检查点抑制剂

TIM-3 是 CD4<sup>+</sup>T 辅助细胞 1 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞毒性细胞选择性表达的抑制性受体和表面蛋白, 可以引发肿瘤进展和慢性病毒感染中的 T 细胞衰竭<sup>[45]</sup>。TIM-3 除了可作为 T 细胞耗竭的标志, 还可以作为恢复 T 细胞活力的治疗靶点。Guo 等<sup>[46]</sup>证明, TIM-3 是 GBM 中肿瘤细胞和非肿瘤细胞共享的共抑制免疫检查点, 除了免疫细胞外, 还有肿瘤细胞也表达 TIM-3, 这表明 TIM-3 是胶质瘤和免疫细胞共享的共同信号通路。胶质瘤细胞固有的 TIM-3 不仅参与调节胶质瘤细胞的恶性行为, 还通过 TIM-3/ 白细胞介素 6 (IL-6) 信号诱导巨噬细胞迁移并转变为促肿瘤表型。故 TIM-3 过表达增强了胶质瘤细胞的侵袭和迁移, 并增加了它们在体内的致癌性, 表明 TIM-3 在胶质瘤细胞恶性生物学行为中具有调控作用。目前, 临床试验正在探索抗 TIM-3 疗法用于多种肿瘤的临床适应证, 包括针对 GBM 的 I 期临床试验 (NCT03961971), 该试验旨在确定抗 TIM-3 联

合抗 PD-1 和立体定向放射外科治疗复发性 GBM 患者的安全性<sup>[47]</sup>。

#### 4.4 LAG-3检查点抑制剂

与 PD-1 类似, LAG-3 也是表达在 T 细胞、B 细胞、NKs 和 DCs 表面的免疫检查点蛋白。LAG-3 通过与 II 类主要组织相容性复合体 (MHC II) 结合以降低 T 细胞活性<sup>[48]</sup>。抑制 LAG-3 能够让 T 细胞重新获得细胞毒性活性, 降低调节性 T 细胞抑制免疫反应的功能。LAG-3 作为重要的肿瘤免疫检查点, 可能与 PD-1/PD-L1 通路有协同作用<sup>[49]</sup>。在 GBM 中, 一项使用同基因小鼠模型的临床前研究表明, 单独使用抗 LAG-3 抗体或与抗 PD-1 抗体联合使用可延长小鼠生存期<sup>[50]</sup>。目前, 针对复发性 GBM 患者的 I 期临床试验 (NCT02658981) 正在研究单独使用抗 LAG-3 单克隆抗体 BMS-986016 或与纳武单抗联合使用的安全性和最佳剂量, 现尚不清楚抗 LAG-3 对 GBM 的治疗效果。但 Mair 等<sup>[51]</sup>研究也发现, LAG-3 仅在少量人类神经胶质瘤样本中表达, 且 LAG-3 在炎症微环境中的表达显示出相当大的异质性。因此, 可能只有小部分 GBM 患者能够受益于 LAG-3 检查点抑制剂治疗, 有必要继续研究抗 LAG-3 在 GBM 患者的临床疗效, 并探索新的生物标志物来识别受益于 LAG-3 阻断的 GBM 患者。

#### 4.5 IDO检查点抑制剂

IDO 是一种细胞内酶, 能够抑制 T 细胞增殖并导致 T 细胞凋亡和调节性 T 细胞积累。Zhai 等<sup>[52]</sup>证明 IDO 在 GBM 细胞样本中过表达, 并且 IDO 上调与患者不良预后显著相关。IDO 负责介导肿瘤对 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 检查点阻断的适应性抵抗。因此, 靶向 IDO 可能是增强 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 检查点抑制剂临床疗效的潜在策略。IDO 可以通过调节 T 细胞反应来阻碍针对 GBM 的有效免疫, 不仅可以增加细胞毒性 T 淋巴细胞的凋亡, 还可以将幼稚 T 细胞转化为可诱导的免疫抑制调节性 T 细胞<sup>[53]</sup>。当 GBM 肿瘤细胞被浸润性 T 细胞或 NKs 识别并暴露于 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等抗癌细胞因子时, IDO 会被激活, 此时肿瘤内 IDO 的表达增加<sup>[54]</sup>, 故 GBM 浸润性 T 细胞和 NKs 水平的增加可能导致 GBM 患者总体存活率下降。以上表明, IDO 抑制剂可能是提高 GBM 患者存活率的有价值的治疗靶点。

#### 4.6 TIGIT检查点抑制剂

TIGIT 是具有 Ig 和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体，是一种仅在淋巴细胞（主要是 T 细胞和 NKs）中表达的共抑制分子。多项临床前研究表明，抗 TIGIT 抗体作为单一疗法或与 PD-1 和 TIM-3 抑制剂联合使用，可以直接抑制 T 细胞增殖并改善抗肿瘤免疫反应<sup>[55]</sup>。研究发现，与健康个体相比，GBM 患者肿瘤部位 CD8<sup>+</sup>T 细胞中 TIGIT 的表达上调<sup>[56]</sup>。Hung 等<sup>[57]</sup> 研究发现，TIGIT 配体脊髓灰质炎病毒受体的表达与神经胶质瘤患者的生存率较低有关，在 GBM 小鼠模型中，与单一疗法相比，抗 TIGIT 与抗 PD-1 联合治疗可以提高小鼠生存率，这一观察结果与效应 T 细胞活性的增加和调节性 T 细胞的下调相关。因此，TIGIT 为 GBM 患者的免疫治疗提供了一个有前景的靶点。目前，一项多中心 I 期临床试验（NCT04656535）正在研究使用抗 TIGIT 联合抗 PD-1 抗体治疗复发性 GBM 患者的效果。

#### 4.7 CD137检查点抑制剂

CD137 是一种共刺激分子，参与免疫细胞激活的调节，包括 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、NKs 和 DCs 的激活。CD137 可以介导和增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞毒性，它通过与其配体 4-1BB-L 结合而发出信号，为 CD8<sup>+</sup>T 细胞提供共刺激信号。使用人类神经胶质瘤的体外模型，在抗 CD137 存在的情况下，用肿瘤裂解物脉冲的 DC 引发的外周血单核细胞（PBMC）会诱导 IFN- $\gamma$  的产生；此外，当与抗 CD137 抗体一起孵育时，由 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞介导的 PBMC 的细胞毒性增强<sup>[58]</sup>。这一观察结果得到了一项体内研究的支持，该研究表明抗 CD137 可以增强神经胶质瘤模型的抗肿瘤功效<sup>[59]</sup>。目前，一项 I 期临床试验（NCT02658981）正在评估抗 CD137 作为单一疗法治疗复发性 GBM 患者的效果。

#### 4.8 Siglecs检查点抑制剂

唾液酸失调与肿瘤的发生发展密切相关。Siglecs 是一类识别唾液酸的受体，主要在白细胞表面表达，对于免疫介导的自身抗原和非自身抗原的区分至关重要，并表现出免疫检查点抑制活性<sup>[60]</sup>。据报道，Siglecs 可作为免疫监视的调节剂，在癌症免疫治疗中具有潜在的应用<sup>[61]</sup>。当恶性细胞出现高唾液酸化时，免疫细胞与抑制性 Siglecs 的结合随之增强，从而使免疫抑制永久化<sup>[62]</sup>。一

些针对特定 Siglecs 的免疫检查点抑制剂已进入临床试验。例如，Mei 等<sup>[63]</sup> 对接受新辅助抗 PD-1 治疗的 GBM 患者进行了单细胞 RNA 测序和空间转录组学研究，鉴定了具有功能可塑性的单核细胞来源的肿瘤相关巨噬细胞亚群，它们高度表达免疫抑制 Siglecs 基因，并优先在抗 PD-1 治疗无反应者中积累。Siglecs（鼠同源物）的缺失可显著抑制 GBM 小鼠模型中的肿瘤发展并延长生存期<sup>[64]</sup>。从机制上来说，靶向 Siglecs 直接激活了 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞通过抗原呈递、分泌趋化因子和共刺激因子相互作用<sup>[65]</sup>。此外，Mei 等<sup>[63]</sup> 还证明 Siglecs 缺失与抗 PD-1/PD-L1 治疗具有协同作用，可提高抗肿瘤疗效，这表明，Siglecs 是巨噬细胞上的一种免疫检查点分子，可以靶向增强抗 PD-1/PD-L1 治疗 GBM 的效果。

### 5 免疫检查点阻断与其他联合疗法

由于免疫逃逸等原因，只有小部分患者从免疫检查点阻断中获得了持久益处。一些研究开始探索表观遗传调控、肿瘤电场治疗等疗法与免疫检查点阻断联合治疗 GBM 患者。

#### 5.1 表观遗传调控与免疫检查点阻断

GBM 的 TME 中存在胶质瘤干细胞（glioma stem cells, GSC），GSC 的可塑性使它们能够适应不同的 TME 并在治疗后持续存在。GSC 被分为两种分子亚型：原神经亚型和间充质亚型，后者表现出更具攻击性的表型。TME 和治疗可以诱导原神经亚型向间充质亚型转变，以作为一种适应和抵抗治疗的机制。此外，GSC 可以在静止和增殖亚状态之间转换，使它们能够持续存在于不同的生态位并适应肿瘤进展的不同阶段<sup>[66]</sup>。而 GSC 适应每个生态位的表型灵活性是通过动态表观遗传修饰来调节的<sup>[67]</sup>。GSC 中的甲基化酶、去甲基化酶和组蛋白脱乙酰酶失调，使它们能够解锁细胞生存和可塑性所必需的转录程序。GSC 的表观遗传改变对于 GSC 干性和治疗耐药性很重要<sup>[68]</sup>。因此，动态调节 GSC 转录程序及其可塑性的分子靶向疗法已成为一种新的替代治疗方案。

在一项研究中<sup>[69]</sup>，研究者将表观遗传调控与免疫检查点阻断相结合，该策略增加了肿瘤抗原水平，同时增强了抗原呈递细胞呈递抗原的能力并逆转 T 细胞耗竭，从而缓解了这种免疫逃逸机制。在这项研究中，PPD（mPEG-b-PLG/PEI-

RT3/DNA) 被开发用于介导质粒编码 shPD-L1 的递送, 通过引入多重相互作用(即静电、氢键和疏水相互作用)和聚脯氨酸 II 螺旋构象, 下调肿瘤细胞上的 PD-L1 表达以缓解 T 细胞的免疫抑制。Zebularine 是一种 DNA 甲基转移酶抑制剂, 用于 TME 的表观遗传调节, 从而诱导 DC 成熟和 MHC I 类分子表达以增强抗原呈递<sup>[70]</sup>。PPD 与 Zebularine 联合疗法启动全身抗肿瘤免疫反应, 通过产生持久的免疫记忆有效预防复发和转移<sup>[69]</sup>。该策略为 GBM 治疗和抑制复发转移提供了新方案。

## 5.2 肿瘤电场治疗与免疫检查点阻断

肿瘤电场治疗(tumor-treating fields, TTFs)是一种无创治疗方式, 在肿瘤局部区域施加低强度、中频、交变电场, 可抑制肿瘤细胞有丝分裂和细胞周期, 诱导癌细胞自噬, 扰乱 DNA 修复, 破坏细胞迁移, 从而抑制肿瘤生长和侵袭<sup>[71]</sup>。尽管这种治疗方式具有局部区域性质, 但既往研究表明 TTFs 可以发挥远隔效应, 诱导免疫介导的抗肿瘤反应<sup>[72]</sup>。研究表明 TTFs 可能在体外诱导免疫原性细胞死亡并通过为 DCs 提供炎症刺激来启动适应性免疫<sup>[73]</sup>。由于抗癌免疫反应是 TTFs 的下游效应, 因此这种治疗方式可能是与 ICI 联合使用的潜在候选者。目前, TTFs 联合抗 PD-1 已在非小细胞肺癌的临床研究中显示出体内疗效<sup>[74]</sup>。在该临床研究中, TTFs 首次被证明可以在体内诱导免疫原性细胞死亡, 并且与抗 PD-1、抗 CTLA-4 或抗 PD-L1 联合治疗有效, 支持 TTFs 疗法在治疗中的新兴潜力<sup>[75]</sup>。因此, TTFs 联合 ICI 为治疗 GBM 提供了新的可能性。

## 6 结语

肿瘤免疫治疗领域正在迅速发展, 以满足不同癌症类型的独特要求和挑战。免疫疗法彻底改变了非小细胞肺癌、黑色素瘤等癌症的临床管理。对于 GBM 来说, 常规疗法为患者提供的益处有限, 虽然几种 ICI 在神经胶质瘤临床前研究中显示出前景, 但临床试验结果表明效果仍然有限。

未来应进一步研究 GBM 的特异性 TME 以及其与 GBM 细胞之间复杂的相互作用对免疫治疗的潜在影响, 重点关注 ICI 反应生物标志物及外周免疫细胞对治疗反应的潜在贡献, 以创建一种能够克服耐药机制并在 GBM 患者中疗效更

佳的方法。目前, GBM 的治疗趋向于联合治疗, 就免疫检查点阻断来说, 单纯靶向 ICI 已无法满足临床需求, 免疫检查点阻断与表观遗传调控、TTFs 等其他疗法的联合应用有望在 GBM 治疗中发挥作用, 为 GBM 突破传统治疗方式带来新希望。

## 参考文献

- 1 高梓洋, 肖媛, 祝菲, 等. 影像组学诊断胶质母细胞瘤的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(2): 232-242. [Gao ZY, Xiao Y, Zhu F, et al. Meta-analysis of imaging omics for the diagnosis of glioblastoma[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2022, 22(2): 232-242.] DOI: 10.7507/1672-2531.202108134.
- 2 Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review[J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587. DOI: 10.1001/jama.2023.0023.
- 3 Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- 4 Arrieta VA, Dmello C, McGrail DJ, et al. Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment[J]. J Clin Invest, 2023, 133(2): e163447. DOI: 10.1172/JCI163447.
- 5 Frederico SC, Darling C, Bielanin JP, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in the management of glioblastoma: exploring a new frontier[J]. Front Immunol, 2023, 14(2): 1057567. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1057567.
- 6 Ahmed MH, Canney M, Carpentier A, et al. Unveiling the enigma of the blood-brain barrier in glioblastoma: current advances from preclinical and clinical studies[J]. Curr Opin Oncol, 2023, 35(6): 522-528. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000990.
- 7 Kasenda B, König D, Manni M, et al. Targeting immunoliposomes to EGFR-positive glioblastoma[J]. ESMO Open, 2022, 7(1): 100365. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100365.
- 8 Cui J, Wang X, Li J, et al. Immune exosomes loading self-assembled nanomicelles traverse the blood-brain barrier for chemo-immunotherapy against glioblastoma[J]. ACS Nano, 2023. DOI: 10.1021/acsnano.2c10219.
- 9 Bikfalvi A, da Costa CA, Avril T, et al. Challenges in glioblastoma research: focus on the tumor

- microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(1): 9–27. DOI: [10.1016/j.trecan.2022.09.005](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.09.005).
- 10 DeCordova S, Shastri A, Tsolaki AG, et al. Molecular heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in glioblastoma[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1402. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01402](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01402).
- 11 Wu L, Wu W, Zhang J, et al. Natural coevolution of tumor and immunoenvironment in glioblastoma[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(12): 2820–2837. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-22-0196](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0196).
- 12 Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 771–785. DOI: [10.1038/nrm3902](https://doi.org/10.1038/nrm3902).
- 13 De Leo A, Ugolini A, Veglia F. Myeloid cells in glioblastoma microenvironment[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 18. DOI: [10.3390/cells10010018](https://doi.org/10.3390/cells10010018).
- 14 Lu-Emerson C, Snuderl M, Kirkpatrick ND, et al. Increase in tumor-associated macrophages after antiangiogenic therapy is associated with poor survival among patients with recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(8): 1079–1087. DOI: [10.1093/neuonc/not082](https://doi.org/10.1093/neuonc/not082).
- 15 Rashidi A, Billingham LK, Zolp A, et al. Myeloid cell-derived creatine in the hypoxic niche promotes glioblastoma growth[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(1): 62–77. e8. DOI: [10.1016/j.cmet.2023.11.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.11.013).
- 16 Massara M, Persico P, Bonavita O, et al. Neutrophils in gliomas[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1349. DOI: [10.3389/fimmu.2017.01349](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01349).
- 17 Wu L, Zhang XH. Tumor-associated neutrophils and macrophages—heterogenous but not chaotic[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 553967. DOI: [10.3389/fimmu.2020.553967](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.553967).
- 18 Khan S, Mittal S, McGee K, et al. Role of neutrophils and myeloid-derived suppressor cells in glioma progression and treatment resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1954. DOI: [10.3390/ijms21061954](https://doi.org/10.3390/ijms21061954).
- 19 Wang J, Gong R, Zhao C, et al. Human FOXP3 and tumour microenvironment[J]. *Immunology*, 2023, 168(2): 248–255. DOI: [10.1111/imm.13520](https://doi.org/10.1111/imm.13520).
- 20 Li C, Jiang P, Wei S, et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116. DOI: [10.1186/s12943-020-01234-1](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01234-1).
- 21 Kelly WJ, Giles AJ, Gilbert M. T lymphocyte-targeted immune checkpoint modulation in glioma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000379. DOI: [10.1136/jitc-2019-000379](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000379).
- 22 Qiu Y, Ke S, Chen J, et al. FOXP3+ regulatory T cells and the immune escape in solid tumours[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(2): 982986. DOI: [10.3389/fimmu.2022.982986](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.982986).
- 23 Allison M, Mathews J, Gilliland T, et al. Natural killer cell-mediated immunotherapy for leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 843. DOI: [10.3390/cancers14030843](https://doi.org/10.3390/cancers14030843).
- 24 Trujillo-Cirilo L, Weiss-Steider B, Vargas-Angeles CA, et al. Immune microenvironment of cervical cancer and the role of IL-2 in tumor promotion[J]. *Cytokine*, 2023, 170: 156334. DOI: [10.1016/j.cyto.2023.156334](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156334).
- 25 Burster T, Gärtner F, Bulach C, et al. Regulation of MHC I molecules in glioblastoma cells and the sensitizing of NK cells[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 236. DOI: [10.3390/ph14030236](https://doi.org/10.3390/ph14030236).
- 26 Martín-Hijano L, Sainz B Jr. The interactions between cancer stem cells and the innate interferon signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 526. DOI: [10.3389/fimmu.2020.00526](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00526).
- 27 Del Prete A, Salvi V, Soriani A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(5): 432–447. DOI: [10.1038/s41423-023-00990-6](https://doi.org/10.1038/s41423-023-00990-6).
- 28 Lee S, Kim TD. Breakthroughs in cancer immunotherapy: an overview of T cell, NK cell, Mφ, and DC-based treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17634. DOI: [10.3390/ijms242417634](https://doi.org/10.3390/ijms242417634).
- 29 Wu Z, Zhou J, Xiao Y, et al. CD20<sup>+</sup>CD22<sup>+</sup>ADAM28<sup>+</sup>B cells in tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 865596. DOI: [10.3389/fimmu.2022.865596](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865596).
- 30 Zhang P, Miska J, Lee-Chang C, et al. Therapeutic targeting of tumor-associated myeloid cells synergizes with radiation therapy for glioblastoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(47): 23714–23723. DOI: [10.1073/pnas.1906346116](https://doi.org/10.1073/pnas.1906346116).
- 31 Ghoulzani A, Kandoussi S, Tall M, et al. Immune checkpoint inhibitors in human glioma microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 679425. DOI: [10.3389/fimmu.2021.679425](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679425).

- 32 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](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255611).
- 33 Duerinck J, Schwarze JK, Awada G, et al. Intracerebral administration of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoint blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent glioblastoma: a phase I clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002296. DOI: [10.1136/jitc-2020-002296](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002296).
- 34 Yang T, Kong Z, Ma W. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in glioblastoma: clinical studies, challenges and potential[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(2): 546-553. DOI: [10.1080/21645515.2020.1782692](https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1782692).
- 35 Yi K, Cui X, Liu X, et al. PTRF/Cavin-1 as a novel RNA-binding protein expedites the NF- $\kappa$ B/PD-L1 axis by stabilizing lncRNA NEAT1, contributing to tumorigenesis and immune evasion in glioblastoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 802795. DOI: [10.3389/fimmu.2021.802795](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.802795).
- 36 Yang T, Kong Z, Ma W. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in glioblastoma: clinical studies, challenges and potential[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 17(2): 546-553. DOI: [10.1080/21645515.2020.1782692](https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1782692).
- 37 Arrieta VA, Dmello C, McGrail DJ, et al. Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(2): e163447. DOI: [10.1172/JCI163447](https://doi.org/10.1172/JCI163447).
- 38 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](https://doi.org/10.1093/neuonc/noac099).
- 39 Lim M, Weller M, Idhahbi 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](https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116).
- 40 Yuan B, Wang G, Tang X, et al. Immunotherapy of glioblastoma: recent advances and future prospects[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(5): 2055417. DOI: [10.1080/21645515.2022.2055417](https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2055417).
- 41 Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an orthotopic, immunocompetent model[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(2): 124-135. DOI: [10.1158/2326-6066.CCR-15-0151](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CCR-15-0151).
- 42 Liu F, Huang J, Liu X, et al. CTLA-4 correlates with immune and clinical characteristics of glioma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 7. DOI: [10.1186/s12935-019-1085-6](https://doi.org/10.1186/s12935-019-1085-6).
- 43 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](https://doi.org/10.1186/s12885-020-6624-y).
- 44 Woroniecka K, Fecci PE. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(9): 1233-1234. DOI: [10.1093/neuonc/noaa170](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa170).
- 45 Huang B, Li X, Li Y, et al. Current immunotherapies for glioblastoma multiforme[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 603911. DOI: [10.3389/fimmu.2020.603911](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603911).
- 46 Guo Q, Shen S, Guan G, et al. Cancer cell intrinsic TIM-3 induces glioblastoma progression[J]. *iScience*, 2022, 25(11): 105329. DOI: [10.1016/j.isci.2022.105329](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105329).
- 47 Mahmoud AB, Ajina R, Aref S, et al. Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 944452. DOI: [10.3389/fimmu.2022.944452](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.944452).
- 48 Mair MJ, Kiesel B, Feldmann K, et al. LAG-3 expression in the inflammatory microenvironment of glioma[J]. *J Neurooncol*, 2021, 152(3): 533-539. DOI: [10.1007/s11060-021-03721-x](https://doi.org/10.1007/s11060-021-03721-x).
- 49 Oda Y, Cavalcante L, Safran H, et al. Malignant glioma subset from actuate 1801: phase I/II study of 9-ING-41, GSK-3 $\beta$  inhibitor, monotherapy or combined with chemotherapy for refractory malignancies[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vdac012. DOI: [10.1093/oaajnl/vdac012](https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdac012).
- 50 Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, et al. Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3): 3201-3208. DOI: [10.1002/ijc.31661](https://doi.org/10.1002/ijc.31661).
- 51 Mair MJ, Kiesel B, Feldmann K, et al. LAG-3 expression in the inflammatory microenvironment of glioma[J]. *J Neurooncol*, 2021, 152(3): 533-539. DOI: [10.1007/s11060-021-03721-x](https://doi.org/10.1007/s11060-021-03721-x).



- 021–03721–x.
- 52 Zhai L, Bell A, Ladomersky E, et al. Tumor cell IDO enhances immune suppression and decreases survival independent of tryptophan metabolism in glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6514–6528. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-1392](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1392).
- 53 Hosseinalizadeh H, Mahmoodpour M, Samadani AA, et al. The immunosuppressive role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in glioblastoma: mechanism of action and immunotherapeutic strategies[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(9): 130. DOI: [10.1007/s12032-022-01724-w](https://doi.org/10.1007/s12032-022-01724-w).
- 54 Thummalapalli R, Heumann T, Stein J, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to PD-1 and IDO inhibition in a patient with refractory glioblastoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 508–514. DOI: [10.1159/000507281](https://doi.org/10.1159/000507281).
- 55 Tian Z, Yang Z, Jin M, et al. Identification of cytokine-predominant immunosuppressive class and prognostic risk signatures in glioma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(14): 13185–13200. DOI: [10.1007/s00432-023-05173-4](https://doi.org/10.1007/s00432-023-05173-4).
- 56 Lucca LE, Lerner BA, Park C, et al. Differential expression of the T-cell inhibitor TIGIT in glioblastoma and MS[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e712. DOI: [10.1212/NXI.0000000000000712](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000712).
- 57 Hung AL, Maxwell R, Theodoros D, et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1466769. DOI: [10.1080/2162402X.2018.1466769](https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1466769).
- 58 Hung AL, Garzon-Muvdi T, Lim M. Biomarkers and immunotherapeutic targets in glioblastoma[J]. *World Neurosurg*, 2017, 102: 494–506. DOI: [10.1016/j.wneu.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.011).
- 59 Puigdelloses M, Garcia-Moure M, Labiano S, et al. CD137 and PD-L1 targeting with immunovirotherapy induces a potent and durable antitumor immune response in glioblastoma models[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002644. DOI: [10.1136/jitc-2021-002644](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002644).
- 60 Macauley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec-mediated regulation of immune cell function in disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(10): 653–666. DOI: [10.1038/nri3737](https://doi.org/10.1038/nri3737).
- 61 Lim J, Sari-Ak D, Bagga T. Siglecs as therapeutic targets in cancer[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(11): 1178. DOI: [10.3390/biology10111178](https://doi.org/10.3390/biology10111178).
- 62 Feng H, Feng J, Han X, et al. The potential of siglecs and sialic acids as biomarkers and therapeutic targets in tumor immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(2): 289. DOI: [10.3390/cancers16020289](https://doi.org/10.3390/cancers16020289).
- 63 Mei Y, Wang X, Zhang J, et al. Siglec-9 acts as an immune-checkpoint molecule on macrophages in glioblastoma, restricting T-cell priming and immunotherapy response[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1273–1291. DOI: [10.1038/s43018-023-00598-9](https://doi.org/10.1038/s43018-023-00598-9).
- 64 Schmassmann P, Roux J, Buck A, et al. Targeting the Siglec-sialic acid axis promotes antitumor immune responses in preclinical models of glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(705): eadf5302. DOI: [10.1126/scitranslmed.adf5302](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf5302).
- 65 Wu Y, Huang W, Xie Y, et al. Siglec-9, a putative immune checkpoint marker for cancer progression across multiple cancer types[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 743515. DOI: [10.3389/fmolb.2022.743515](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.743515).
- 66 Muftuoglu Y, Pajonk F. Targeting glioma stem cells[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2021, 32(2): 283–289. DOI: [10.1016/j.nec.2021.01.002](https://doi.org/10.1016/j.nec.2021.01.002).
- 67 Lu X, Maturi NP, Jarvius M, et al. Cell-lineage controlled epigenetic regulation in glioblastoma stem cells determines functionally distinct subgroups and predicts patient survival[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2236. DOI: [10.1038/s41467-022-29912-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29912-2).
- 68 Uribe D, Niechi I, Rackov G, et al. Adapt to persist: glioblastoma microenvironment and epigenetic regulation on cell plasticity[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(2): 313. DOI: [10.3390/biology11020313](https://doi.org/10.3390/biology11020313).
- 69 Fang H, Guo Z, Chen J, et al. Combination of epigenetic regulation with gene therapy-mediated immune checkpoint blockade induces anti-tumour effects and immune response in vivo[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6742. DOI: [10.1038/s41467-021-27078-x](https://doi.org/10.1038/s41467-021-27078-x).
- 70 Lai J, Fu Y, Tian S, et al. Zebularine elevates STING expression and enhances cGAMP cancer immunotherapy in mice[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1758–1771. DOI: [10.1016/j.ymthe.2021.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.02.005).
- 71 Voloshin T, Schneiderman R.S, Volodin A, et al. Tumor treating fields (TTFields) hinder cancer cell motility through regulation of microtubule and actin dynamics[J].

- Cancers(Basel), 2020, 12(10): 3016. DOI: [10.3390/cancers12103016](https://doi.org/10.3390/cancers12103016).
- 72 Kirson ED, Giladi M, Gurvich Z, et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(7): 633–640. DOI: [10.1007/s10585-009-9262-y](https://doi.org/10.1007/s10585-009-9262-y).
- 73 Voloshin T, Kaynan N, Davidi S, et al. Tumor-treating fields (TTFields) induce immunogenic cell death resulting in enhanced antitumor efficacy when combined with anti-PD-1 therapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(7): 1191–1204. DOI: [10.1007/s00262-020-02534-7](https://doi.org/10.1007/s00262-020-02534-7).
- 74 Leal T, Kotecha R, Ramlau R, et al. Tumor treating fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(9): 1002–1017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00344-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00344-3).
- 75 Barsheshet Y, Voloshin T, Brant B, et al. Tumor treating fields (TTFields) concomitant with immune checkpoint inhibitors are therapeutically effective in non-small cell lung cancer (NSCLC) in vivo model[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14073. DOI: [10.3390/ijms232214073](https://doi.org/10.3390/ijms232214073).

收稿日期: 2024 年 01 月 22 日 修回日期: 2024 年 03 月 12 日  
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 贾晓荣, 张弓. 免疫检查点抑制剂在胶质母细胞瘤治疗中的研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(5): 593–602. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401092](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401092)  
Jia XR, Zhang G. Research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of glioblastoma [J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(5): 593–602. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401092](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401092)