

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.011

· 综述 ·

## 神经胶质瘤的免疫治疗

### Immunotherapy for glioma

曲琳卓 综述; 关宏铜 审阅(延边大学附属医院 神经内科, 吉林 延吉 133000)

**[摘要]** 神经胶质瘤是人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 肿瘤呈浸润性生长, 难以彻底切除, 且患者易出现放疗耐药, 复发率和病死率均较高, 预后较差。近年来, 免疫疗法的有效性在多种肿瘤中得到证实。目前, 胶质母细胞瘤(GBM)的免疫疗法主要包括CAR-T细胞治疗、溶瘤病毒治疗、疫苗接种和免疫检查点抑制剂治疗等。这标志着新兴的免疫疗法在神经胶质瘤治疗领域取得了显著进步。但仍然存在问题限制了免疫疗法的进一步应用, 如给药途径存在障碍等问题, 同时, 科研工作者们也给出了相应的对策, 如免疫疗法与纳米生物相结合拓宽给药途径等。为此, 本文就免疫疗法在神经胶质瘤中发挥的作用及其治疗效果的相关进展进行了介绍, 并总结了当前免疫治疗存在的问题及解决对策, 为临床治疗神经胶质瘤提供参考。

**[关键词]** 神经胶质瘤; 胶质母细胞瘤; 免疫治疗

**[中图分类号]** R739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0613-08

原发性中枢神经系统肿瘤是全球第13位最常见的癌症类型, 每年导致超过250 000人死亡<sup>[1]</sup>。胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是最常见和恶性程度最高的胶质瘤, 它占美国所有原发性脑肿瘤的50%以上, 年发病率约为0.03%<sup>[2]</sup>。目前, 胶质瘤的标准治疗是在保证功能完整的前提下, 最大限度地切除肿瘤, 并联合放疗和替莫唑胺化疗<sup>[3]</sup>。但由于恶性胶质瘤呈浸润性生长, 肿瘤难以彻底切除, 且易出现放疗耐药, 故其复发率和病死率均较高, 患者预后较差<sup>[4]</sup>。免疫疗法通过调节患者免疫系统来重新引导免疫细胞对抗肿瘤。其中, 免疫检查点抑制剂(ICI)和嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法, 在治疗其他侵袭性肿瘤中取得了巨大成功, 目前正作为GBM的潜在疗法进行研究。因此, 对神经胶质瘤免疫治疗的现状和未来前景进行全面系统综述, 可为临床治疗神经胶质瘤提供有益的参考。

#### 1 神经胶质瘤的免疫特点

由于缺乏淋巴管的参与以及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对免疫细胞的选择性, 中枢神经系统被认为是一个“免疫特权”器官<sup>[5]</sup>。然而, 大脑中的抗原仍然可以通过硬脑膜和软脑膜中的淋巴管流入颈部淋巴结<sup>[6]</sup>。此外, 小胶质细胞作为大脑的常驻免疫细胞, 可以充当潜在的抗原提呈细胞, 而T细胞在颈部淋巴结中被激活, 可通过脑脊液进入脑实质<sup>[7]</sup>。这些观察结果均表明, 大脑在一定程度上享有免疫特权, 但血液来源的免疫细胞并未完全排除在大脑之外。同时, GBM细胞可以通过多种方式发挥局部免疫抑制作用。一方面, GBM细胞本身可以分泌各种促肿瘤细胞因子和/或趋化因子, 这些因子可以影

响巨噬细胞极化, 促进调节性T细胞(Treg细胞)募集, 并抑制树突状细胞(DC)成熟和自然杀伤细胞功能; 另一方面, GBM细胞可以表达免疫抑制分子, 如程序性细胞死亡蛋白1配体(programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1), 它可以阻止T细胞增殖和激活<sup>[8]</sup>。因此, 基于上述GBM的免疫特性, 可通过增强局部和全身抗肿瘤免疫手段来治疗GBM。

#### 2 神经胶质瘤免疫治疗情况

目前, 免疫疗法在肿瘤治疗领域取得了巨大的成功<sup>[9]</sup>, 且已在多种实体瘤中得到证实, 如黑色素瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌和肾细胞癌等。免疫疗法可以操纵免疫系统攻击肿瘤细胞, 不良反应小, 且可防止肿瘤复发<sup>[9]</sup>。目前, GBM的免疫疗法主要包括CAR-T细胞治疗、溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)治疗、疫苗接种和ICI等。

##### 2.1 CAR-T细胞治疗

CAR-T细胞治疗是一种高度个性化的过继T细胞治疗方法。它利用患者自身的T细胞, 战略性地设计它们来表达靶向癌细胞的CAR-T细胞。一项研究<sup>[10]</sup>表明, CAR-T细胞联合IL-12治疗不仅增强了CAR-T细胞的细胞毒性, 而且可以重塑肿瘤微环境, 促进促炎性CD4<sup>+</sup>T细胞浸润, 并减少Treg细胞数量。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)已经从第1代基本的抗原识别结构域迅速发展到了第2代和第3代合并, 如CD28、4-1BB、OX40和ICOS的共

**[基金项目]** 吉林省自然科学基金(No. YDZJ202201ZYTS225)

**[作者简介]** 曲琳卓(1992—), 女, 硕士生, 主要从事神经肿瘤、脑血管病的基础研究。E-mail: qulinzhuo@163.com

**[通信作者]** 关宏铜, E-mail: hjguan@ybu.edu.cn

刺激结构域;随后,在第4代CAR中增加了细胞因子表达结构域;最近,在第5代CAR中增加了细胞因子受体表达结构域。目前,有几种治疗GBM的候选CAR-T细胞,包括以人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)、白细胞介素13 $\alpha$ 2受体(interleukin-13 receptor alpha 2,IL-13R $\alpha$ 2)、表皮生长因子受体变体III(epidermal growth factor receptor variant III,EGFRvIII)和B7-H3为靶点构建的CAR-T细胞<sup>[2,11]</sup>。

### 2.1.1 HER2

它是一种穿膜糖蛋白,具有细胞外配体结合结构域和细胞内酪氨酸激酶结构域,已经被发现在包括GBM在内的多种肿瘤中过表达,并且在GBM的临床前模型中使用HER2特异性CAR-T细胞显示出抗肿瘤活性<sup>[12-13]</sup>。一项单独完成的HER2 CAR-T细胞在GBM中的临床试验<sup>[14]</sup>(NCT01109095)中显示,病毒特异性CD8<sup>+</sup>T细胞被HER2特异性第2代CAR修饰,静脉注射给17例无淋巴衰竭的患者,虽然大多数患者在部分缓解或一段时间的疾病稳定期后死亡;但值得注意的是,在数据公布时,有3例患者的疾病稳定,从诊断时起有36-41个月的生存期。对这些特殊幸存者的详细分析可能会产生可验证的假设,为后续试验提供信息。更重要的是,CAR-T细胞在治疗12个月后的血液中仍被检测到,提示CAR-T细胞疗法具有持久性以及非侵入性给药的潜力。

### 2.1.2 IL-13R $\alpha$ 2

IL-13R $\alpha$ 2在超过50%GBM样本中选择性过表达,并与患者较差预后相关<sup>[2]</sup>。BROWN等<sup>[15]</sup>在一项针对CAR-CD8<sup>+</sup>细胞毒性淋巴细胞的第1代IL-13R $\alpha$ 2的一期试验中,对3例复发或难治性高级别胶质瘤切除术后患者给予11-12个腔内剂量治疗,尽管CAR-T细胞耐受性良好,但观察到不良事件,包括3级头痛和短暂的3级神经系统事件。肿瘤组织分析显示,IL-13R $\alpha$ 2的表达整体下降;MRI分析显示,肿瘤坏死体积持续增加,复发后平均总生存期(overall survival,OS)为11个月。这项试验之后,该团队开发了第2代IL-13-zetakine CAR-T细胞,具有4-1BB共刺激域和突变的IgG4-Fc连接子,以减少靶外相互作用,同时提高抗肿瘤潜能。1例患者接受该治疗,结果提示显著抑制了局部肿瘤进展,但新的颅内肿瘤和脊柱病变出现。随后,第5次脑室内注射后,所有颅内和脊柱的肿瘤均显著减少,肿瘤大小减少77%~100%。然而,所有肿瘤的消退只持续了7.5个月,在新的位置观察到复发,其特征是IL-13R $\alpha$ 2表达减少<sup>[16]</sup>。一项近期的临床研究<sup>[17]</sup>发现,天麻素协同治疗可提高IL-13R $\alpha$ 2 CAR-T细胞的迁移率,并增强其识

别GBM抗原的能力,这有利于CAR-T细胞在实体瘤治疗中的应用。这些结果提示,多种药物协同治疗是有前景的治疗方向。

### 2.1.3 EGFRvIII

EGFRvIII是由EGFR基因2~7外显子的框内缺失引起,是该受体最常见的突变,在多达30%的GBM标本中发生异质性突变<sup>[18-20]</sup>。首次在人体内进行的研究是对10例复发性GBM患者进行单剂量自体EGFRvIII引导的CAR-T细胞治疗。该研究表明,输注是安全可行的,未出现非肿瘤毒性或细胞因子释放综合征,且外周血中EGFRvIII导向的CAR-T细胞水平明显。10例患者中,有7例在CAR-T细胞治疗后进行了手术干预,肿瘤组织分析显示,其中5例患者EGFRvIII表达下降。对肿瘤微环境的进一步研究发现,Treg细胞以及免疫抑制分子(特别是IDO1和FoxP3)的表达增加,提示存在免疫编辑<sup>[21]</sup>。2019年,学者研发了一种方法,即通过将EGFRvIII单链抗体与双特异性T细胞接合器(bispecific T-cell engager, BiTE)相结合,来治疗EGFRvIII阴性、EGFR阳性的GBM。BiTE是一种双特异性合成抗体,可结合两种合适的目标抗原,作为增强免疫相互作用和提高抗体特异性的桥梁<sup>[22]</sup>。最近,双受体回路在一项研究中被用于整合对多种抗原的识别,通过靶向非完全肿瘤特异性的抗原,可以控制肿瘤细胞的死亡<sup>[23]</sup>。与传统的T细胞治疗相比,这些CAR-T细胞治疗提高了对GBM的特异性、完整性和持久性。

### 2.1.4 B7-H3

B7-H3又称为CD276,是一种I型穿膜蛋白,在T细胞功能的激活或抑制中起着关键作用。它被认为是一个重要的共刺激分子,属于B7和CD28家族<sup>[24]</sup>。B7-H3在包括高级别神经胶质瘤的多种人类癌细胞中过表达,并与阴性临床结果和患者不良预后相关,故它成为一个有价值的免疫治疗靶点<sup>[25-26]</sup>。在TANG等<sup>[27]</sup>的研究中,构建了第3代B7-H3 CAR,其具有4-1BB和CD28共刺激结构域,并通过慢病毒将其转导到T细胞中。该研究对GBM样本进行了评估,并分析CAR-T细胞的抗肿瘤作用。结果显示,B7-H3在临床标本、原代肿瘤细胞和细胞系中阳性率为58%,B7-H3的表达水平与胶质瘤的恶性程度和较差的生存率有关。在临床前模型中,B7-H3 CAR-T细胞对GBM有效抗肿瘤的作用得到了证实。这提示,B7-H3 CAR-T细胞疗法可能是GBM治疗的未来热点研究方向。

## 2.2 OV治疗

近年来,OV治疗成为针对GBM在内的各种实体瘤的一类新型疗法。OV具有双重抗肿瘤机制,既

能杀死肿瘤特异性细胞,又能诱导全身抗肿瘤免疫(先天性和适应性)<sup>[2,28]</sup>。2015年,美国食品药品监督管理局批准了一种转基因单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)溶瘤病毒免疫疗法(talimogene laherparepvec, T-VEC)用于转移性黑色素瘤的治疗<sup>[29]</sup>。其他溶瘤病毒如逆转录病毒、麻疹病毒和脊髓灰质炎病毒在肿瘤治疗中也显示出抗肿瘤活性<sup>[30]</sup>。腺病毒、HSV、麻疹病毒、细小病毒、脊髓灰质炎病毒和寨卡病毒等对GBM的疗效已在临床前研究中得到证实<sup>[31-35]</sup>。

### 2.2.1 HSV-1

HSV-1是一种双链线性DNA病毒,已被广泛研究和应用于包括GBM在内的各种实体肿瘤的治疗<sup>[36-38]</sup>。HSV-1的基因组大小为152 kb,大部分片段是不必要的。因此,HSV-1可以将多个大型转基因合并到其基因组中<sup>[39]</sup>。G207是一种经基因工程处理的HSV-1突变体,含有二倍体 $\gamma$ 1 34.5神经毒力基因的缺失,并通过插入大肠杆菌lacZ使病毒核糖核苷酸还原酶(UL39)失效<sup>[40]</sup>。一项I期临床试验单独使用G207结合放疗治疗复发或进行性高级别神经胶质瘤的儿童和青少年,结果显示无剂量限制性毒性及严重不良反应。该结果提示,G207将有望改变GBM的治疗现状<sup>[41]</sup>。

### 2.2.2 G47 delta(DELYTACT)

DELYTACT是另一种溶瘤性HSV-1变种,它引入了另一种基于G207的缺失突变。因此,DELYTACT在HSV-1基因组内具有三重突变,可以选择性地杀死来自GBM的肿瘤干细胞<sup>[42-43]</sup>。最近,在日本完成了一项单臂II期开放的非随机临床试验,以评估DELYTACT治疗残留或复发性GBM成人患者的安全性和有效性。研究结果表明,其不良反应非常小,16例患者中只有2例患者观察到发热。值得注意的是,13名患者1年后的生存率达到92.3%,而普通药物的生存率仅为15%<sup>[44]</sup>。基于这项II期临床试验的结果,DELYTACT已经获得了日本厚生劳动省的条件性限时批准,作为一种治疗日本恶性胶质瘤患者的OV;且DELYTACT是世界上首款获得批准治疗原发性脑瘤的溶瘤病毒疗法<sup>[45]</sup>。

使用OV作为复发性高级别神经胶质瘤患者治疗剂的一些其他临床试验正在进行。尽管前景广阔,但仍需要更多的临床试验来证明OV作为GBM疗法的安全性和有效性。

## 2.3 疫苗接种

疫苗是另一种针对肿瘤的治疗剂,由肿瘤抗原组成。疫苗接种可以诱导针对GBM的主动免疫监视并增强适应性免疫系统。目前,基于GBM的疫苗

主要包括肽疫苗、DNA疫苗、细胞疫苗和mRNA疫苗4种。肽或DNA疫苗涉及注射肿瘤特异性抗原或DNA以诱导适应性免疫反应。细胞疫苗指基于源自外周血单核细胞并用肿瘤抗原激活DC的DC疫苗。mRNA疫苗是一些载有编码肿瘤抗原的mRNA的病毒载体,可引发有效的免疫反应。然而,目前只有3种疫苗药物进入III期临床试验,即Rindopepimut、DC疫苗和个性化蛋白疫苗(personalized protein vaccine, PPV)<sup>[46-48]</sup>。

### 2.3.1 Rindopepimut

Rindopepimut也称为CDX-110或PEPvIII,是一种基于肽的疫苗,靶向EGFRvIII中的EGFR缺失突变,该突变仅在GBM中表达<sup>[49]</sup>。靶向不在正常细胞上表达的EGFRvIII新抗原,可限制“靶上、瘤外”性的风险。然而,异质性是实体瘤尤其是GBM的常见特征,EGFRvIII在体内的GBM细胞上异质性表达。因此,由于缺乏这种抗原存在肿瘤复发的风险<sup>[50]</sup>。EGFRvIII首先在II期临床试验ACTIVATE中进行测试,随后又进行了另外两项II期试验(ACT II和ACT III)。这三项非对照II期试验的重点是在选定的全切除且辅助治疗后无证据表明病情恶化的患者中接种Rindopepimut疫苗。上述研究<sup>[50-52]</sup>结果表明,这些患者的无进展生存期为15个月,中位生存期为24个月。ACT IV是一项跨国家的随机、双盲III期临床试验,该研究旨在检验Rindopepimut联合标准治疗是否可延长具有微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)的GBM患者的OS。MRD的定义为手术和放疗后肿瘤组织体积增长 $<2\text{ cm}^3$ 。大约370例患者被随机分配到每个组,分别接受Rindopepimut或钥孔血蓝蛋白(Rindopepimut的载体蛋白)治疗。在最终分析中,对于MRD患者,Rindopepimut组和对照组的OS没有显著差异(Rindopepimut组的中位生存期为20.1个月,对照组为20.0个月)<sup>[46]</sup>。ACT IV研究结果初步显示,与接受对照的患者相比,接受Rindopepimut联合替莫唑胺治疗的EGFRvIII阳性GBM合并MRD的患者没有明显生存获益。迄今为止,ACT IV是对表达EGFRvIII的GBM患者进行的最全面的研究,但仍然存在一定的局限性,可能需要包括Rindopepimut在内的其他联合疗法来探索免疫疗法对GBM的疗效。

### 2.3.2 DC疫苗

DC是抗原提呈细胞,可以通过大脑的肿瘤引流淋巴结运输至颈深淋巴结,并促进适应性抗肿瘤免疫反应<sup>[53]</sup>。因此,DC是开发针对肿瘤的细胞疫苗接种的理想细胞类型。一项I/II期临床试验<sup>[54]</sup>招募了24例(6例3级和18例4级)复发性恶性神经胶质瘤

患者。该试验使用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和白细胞介素4(与或不与OK-432)结合产生的DC疗法,DC每3周皮下注射一次,或瘤内和皮下注射一次。该临床试验证明了DC疫苗的耐受性,且研究者未观察到不良反应或自身免疫反应的影像学证据。为了确定DC疫苗接种对患者的生存益处,对18例接种疫苗的患者和27例来自多形性GBM患者的非选择对照患者的OS进行了评估,GBM患者的OS为480 d,明显长于对照组。此外,同时进行瘤内和皮下给药的患者比仅皮下给药的患者有更长的生存时间。此外,DC疫苗接种后T细胞反应性增加。在临床前模型和早期临床试验中,DC疫苗接种已显示出对抗神经胶质瘤的有效性<sup>[55-57]</sup>。

### 2.3.3 PPV

在一项早期I期PPV免疫治疗试验<sup>[55]</sup>中,研究者对12例替莫唑胺难治性复发性GBM患者治疗时发现,PPV单一疗法在抑制肿瘤进展方面是安全有效的,并且可以通过增强免疫反应性来延长患者的生存期。然而,在一项随机、双盲、III期临床试验<sup>[48]</sup>中,PPV治疗结果并不理想,其临床试验中位OS仅为8.4个月,并未达到OS的主要终点。由于临床试验患者例数有限,故难以评估PPV免疫治疗的临床效果,仍需扩大临床试验范围以明确其治疗效果。

## 2.4 ICI

ICI是单克隆抗体,通过阻断免疫检查点与其配体的结合,抑制负性免疫调节途径来激活抗肿瘤反应<sup>[56-57]</sup>。在生理条件下,免疫检查点分子可以降低细胞毒性T细胞的功能,而当免疫检查点被阻断时,肿瘤免疫反应被抑制,T细胞功能恢复,从而增加免疫治疗效果。本节主要介绍与GBM相关的程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)<sup>[58-59]</sup>。

### 2.4.1 PD-1

一项早期临床试验<sup>[60]</sup>评估了纳武利尤单抗(一种PD-1抑制剂)联合或不联合伊匹木单抗(一种CTLA-4抑制剂)在复发性GBM患者中的安全性/耐受性并描述免疫介导的影响。该试验结果表明,纳武利尤单抗单一疗法表现出更长的中位OS(10.4个月)。一项涉及369例复发性GBM患者的III期临床试验<sup>[61]</sup>,患者随机接受纳武利尤单抗或贝伐珠单抗治疗,结果显示,接受纳武利尤单抗治疗和接受贝伐珠单抗治疗的患者,在中位随访9.5个月时,两组间的中位OS具有可比性:纳武利尤单抗为9.8个月[(95%CI(8.2, 11.8)];贝伐珠单抗为10.0个月[(95%CI(9.0, 11.8)];HR=1.04, [95%CI, (0.83, 1.30)];P=0.76。两组12个月生存率均为42%。贝伐珠单抗组的客观缓解率更

高[23.1%; 95%CI(16.7%, 30.5%)] vs 纳武利尤单抗[7.8%; 95%CI(4.1%, 13.3%)]。3/4级神经相关不良反应组间相似(纳武利尤单抗, 33/182 [18.1%]; 贝伐珠单抗, 25/165 [15.2%]),没有出现意外的神经系统毒性反应或死亡。纳武单抗最常见的安全性问题是疲劳(103/182; 56.6%),其次是腹泻(27/182, 14.8%),以及上述的3/4级神经相关不良反应。纳武利尤单抗在GBM患者中的安全性与其他肿瘤类型一致。

另一种PD-1检查点抑制剂帕博利珠单抗,目前正在研究用于神经胶质瘤的治疗。有研究<sup>[62]</sup>显示,大分割立体定向照射联合帕博利珠单抗和贝伐珠单抗治疗复发性高级别胶质瘤患者通常是安全的,且耐受性良好。这些发现提示,ICI在临床治疗方面具有一定的潜力,应继续寻找增强其疗效的方法。

### 2.4.2 CTLA-4

CTLA-4是一种免疫检查点,通过竞争性结合CD80和CD86来抑制T细胞功能<sup>[2]</sup>。当T细胞被激活时,CTLA-4的表达明显上调,其与CD28共同享有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>[63]</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>[64]</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替莫唑胺治疗与替莫唑胺联合伊匹木单抗治疗化疗后的GBM患者的疗效<sup>[65]</sup>。一项II/III期临床试验比较替莫唑胺联合伊匹木单抗与替莫唑胺联合纳武利尤单抗治疗新诊断的甲基鸟嘌呤甲基转移酶非甲基化GBM患者中的疗效<sup>[66]</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。

## 3 免疫疗法在神经胶质瘤治疗中存在的问题及解决对策

尽管CAR-T细胞疗法是胶质瘤治疗的突破,可以显著增强T细胞的细胞毒性,但仍然存在问题限制了免疫疗法的应用,基于免疫疗法在神经胶质瘤治疗中存在的这些问题,科研工作者们也研发出初步的对策见表1。

## 4 展望

目前,许多免疫治疗策略正在扩大靶向抗原的种类,并调节肿瘤微环境,以避免或解决各种耐药机

制。CAR-T 细胞疗法应该设计多个抗原特异性 CAR-T 细胞以克服 GBM 的异质性。近年来, 结合直接涉及蛋白质表达机制的新基因结构的病毒疗法已经看到了前景, 未来需找到更具协同作用的联合疗法, 同时提高病毒载体的转导效率, 以保护治疗性病毒免受先天免疫系统的影响, 从而有效促进病毒向远处肿瘤区域的分布。此外, 在进行疫苗的免疫治疗研究时, 需继续评估抗原组合的持久性。随着环状 RNA (circular RNA, circRNA) 的功能、应用和大规

模生产的进一步探索, circRNA 在未来几年将有望成为包括 GBM 在内的癌症的免疫疗法<sup>[76]</sup>。近年来, 人们开发出了更复杂的生物标志物工具, 可以更准确地预测包括神经胶质瘤在内的多种癌症的治疗反应。同时, 研究者们还可以致力于与纳米生物技术的交叉应用, 以期识别最有可能从免疫疗法中受益的神经胶质瘤患者, 并确定最佳免疫-纳米联合治疗方案, 从而改善神经胶质瘤患者的预后。

表1 免疫疗法在脑胶质瘤治疗中存在的问题及解决对策

问题	对策
给药途径存在障碍, 导致肿瘤细胞杀伤效率低下	免疫疗法与纳米生物相结合扩宽给药途径。使用各种生物相容性纳米载体联合免疫疗法, 可以有效穿越血脑屏障及神经胶质瘤独特的肿瘤微环境, 并延长药物在肿瘤部位的释放, 提升神经胶质瘤的治疗效果 <sup>[70-72]</sup>
神经胶质瘤的异质性呈现多个具有一组独特突变的肿瘤细胞群的自然倾向, 进而限制靶向单一抗原的治疗效果 <sup>[67]</sup>	与天然化合物联合应用提升治疗效果。天然化合物参与调控免疫系统, 通过重塑 TAM、抑制 MDSC 和 Treg 细胞、重新激活免疫效应细胞 (包括 T 细胞和 NK 细胞) 及调节神经胶质瘤细胞中的免疫相关信号通路以发挥肿瘤免疫治疗作用。如绿原酸封装的脂质体具有诱导 TAM 极化至 M1 表型的潜力, 从而达到并改善神经胶质瘤的免疫治疗效果 <sup>[70]</sup>
胶质瘤的“冷表型”致使免疫疗法出现耐药性 <sup>[68-69]</sup>	筛选并鉴定生物标志物以抵抗肿瘤耐药性。如, CD73 是一种细胞外核苷酸酶, 催化细胞外 AMP 产生腺苷, 对 GBM 产生免疫抑制作用, 并可能通过调节多种药物相关蛋白诱导长春新碱耐药性 <sup>[73]</sup> 。有研究 <sup>[74]</sup> 证实, 在用抗 CTLA-4 和抗 PD-1 治疗的多形性 GBM 小鼠模型中, 敲除 CD73 的小鼠生存率更高, 这提示鉴定预测生物标志物可以优化免疫疗法的功效 <sup>[73, 75]</sup>
ICI 治疗可能出现的全身不良反应, 如皮疹、结肠炎、垂体炎、淋巴结肿大和神经病变等 <sup>[67]</sup> , 仍然是一个需要考虑的问题	纳米递送系统改善药物的副作用。采用先进的纳米递送系统控制免疫药物剂量、释放时间, 以避免给药后的“下沉效应”和炎症并发症, 同时可以减少对正常脑组织的毒副作用 <sup>[72]</sup> 。综上, 免疫疗法与纳米技术交叉联合应用可能是神经胶质瘤的免疫治疗的新思路

## [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] YUAN B, WANG G, TANG X, *et al.* Immunotherapy of glioblastoma: recent advances and future prospects[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(5):2055417[2023-12-21]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2022.2055417>. DOI: 10.1080/21645515.2022.2055417.
- [3] LEE J H, WEE C W. Treatment of adult gliomas: a current update [J/OL]. *Brain Neurorehabil*, 2022, 15(3):e24[2023-12-21]. <https://e-bnr.org/DOIx.php?id=10.12786/bn.2022.15.e24>. DOI: 10.12786/bn.2022.15.e24.
- [4] ZENG Y F, WEI X Y, GUO Q H, *et al.* The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 in treatment of glioma: a single-arm meta-analysis[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14:1168244[2023-12-21]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1168244/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1168244.
- [5] HUANG B, LI X, LI Y, *et al.* Current immunotherapies for glioblastoma multiforme[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 11:603911[2023-12-21]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.603911/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603911.
- [6] MCGRANAHAN T, LI G, NAGPAL S. History and current state of immunotherapy in glioma and brain metastasis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(5): 347-368. DOI: 10.1177/1758834017693750.
- [7] SAMPSON J H, MAUS M V, JUNE C H. Immunotherapy for brain

- tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21): 2450-2456. DOI: 10.1200/jco.2017.72.8089.
- [8] WALDMAN A D, FRITZ J M, LENARDO M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 651-668. DOI: 10.1038/s41577-020-0306-5.
- [9] SANMAMED M F, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J/OL]. *Cell*, 2019; 176(3):677[2023-12-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867419300418?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.008.
- [10] AGLIARDI G, LIUZZI A R, HOTBLACK A, *et al.* Intratumoral IL-12 delivery empowers CAR-T cell immunotherapy in a pre-clinical model of glioblastoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):444[2023-12-21]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20599-x>. DOI: 10.1038/s41467-020-20599-x.
- [11] YU M W, QUAIL D F. Immunotherapy for glioblastoma: current progress and challenges[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12:676301[2023-12-21]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.676301/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676301.
- [12] VITANZA N A, JOHNSON A J, WILSON A L, *et al.* Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis [J]. *Nat Med*, 2021, 27(9): 1544-1552. DOI: 10.1038/s41591-021-01404-8.
- [13] LIN Y J, MASHOUF L A, LIM M. CAR T cell therapy in primary brain tumors: current investigations and the future[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 817296[2023-12-21]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.817296/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.817296.
- [14] 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): 1094-1101[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747970/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184.
- [15] BROWN C E, BADIE B, BARISH M E, *et al.* Bioactivity and safety of IL13R $\alpha$ 2-redirected chimeric antigen receptor CD8<sup>+</sup> T cells in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(18): 4062-4072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428.
- [16] BROWN C E, 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.
- [17] HUANG S, BAI Y, AN Z J, *et al.* Gastrodin synergistically increases migration of interleukin-13 receptor  $\alpha$ 2 chimeric antigen receptor T cell to the brain against glioblastoma multiforme: a preclinical study[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5947-5957. DOI: 10.1002/ptr.8007.
- [18] PADFIELD E, ELLIS H P, KURIAN K M. Current therapeutic advances targeting EGFR and EGFRvIII in glioblastoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5:5[2023-12-21]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2015.00005/full>. DOI: 10.3389/fonc.2015.00005.
- [19] GAN H K, CVRLJEVIC A N, JOHNS T G. The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII): where wild things are altered [J]. *FEBS J*, 2013, 280(21): 5350-5370. DOI: 10.1111/febs.12393.
- [20] 刘亚丹, 谢甲贝, 朱琼琼, 等. 双特异性CAR-T细胞对EGFRvIII+/CD133<sup>+</sup>胶质瘤干细胞的靶向杀伤[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(4): 296-301. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.003.
- [21] O'ROURKE D M, NASRALLAH M P, 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/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): eaaa0984[2023-12-21]. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaa0984>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [22] CHOI B D, YU X L, CASTANO A P, *et al.* CAR-T cells secreting BiTEs circumvent antigen escape without detectable toxicity[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(9): 1049-1058. DOI: 10.1038/s41587-019-0192-1.
- [23] CHOE J H, WATCHMAKER P B, SIMIC M S, *et al.* SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(591): eabe7378[2023-12-21]. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abe7378>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe7378.
- [24] GUO X P, CHANG M Q, WANG Y, *et al.* B7-H3 in brain malignancies: immunology and immunotherapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(12): 3762-3780. DOI: 10.7150/ijbs.85813.
- [25] KONTOS F, MICHELAKOS T, KUROKAWA T, *et al.* B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1227-1235. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2584.
- [26] HUANG Z, DEWANJEE S, CHAKRABORTY P, *et al.* CAR T cells: engineered immune cells to treat brain cancers and beyond[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 22[2023-12-21]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01712-8>. DOI: 10.1186/s12943-022-01712-8.
- [27] TANG X, ZHAO S S, ZHANG Y, *et al.* B7-H3 as a novel CAR-T therapeutic target for glioblastoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 279-287. DOI: 10.1016/j.omto.2019.07.002.
- [28] 肖月, 陈玮琳. 溶瘤病毒抗神经胶质瘤治疗研究中的问题与对策 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(4): 286-295. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.002.
- [29] ANDTBACKA R H, KAUFMAN H L, COLLICHIO F, *et al.* Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2780-2788. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
- [30] LAWLER S E, SPERANZA M C, CHO C F, *et al.* Oncolytic viruses in cancer treatment: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 841-849. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
- [31] HARDCASTLE J, MILLS L, MALO C S, *et al.* Immunovirotherapy with measles virus strains in combination with anti-PD-1 antibody blockade enhances antitumor activity in glioblastoma treatment[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(4): 493-502. DOI: 10.1093/neuonc/now179.
- [32] RAJARAMAN S, CANJUGA D, GHOSH M, *et al.* Measles virus-based treatments trigger a pro-inflammatory cascade and a distinctive immunopeptidome in glioblastoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 12: 147-161. DOI: 10.1016/j.omto.2018.12.010.
- [33] KIYOKAWA J, WAKIMOTO H. Preclinical and clinical development of oncolytic adenovirus for the treatment of malignant glioma[J].

- Oncolytic Virother, 2019, 8: 27-37. DOI: 10.2147/OV.S196403.
- [34] ALESSANDRINI F, MENOTTI L, AVITABILE E, *et al.* Eradication of glioblastoma by immuno-virotherapy with a retargeted oncolytic HSV in a preclinical model[J]. *Oncogene*, 2019, 38(23): 4467-4479. DOI: 10.1038/s41388-019-0737-2.
- [35] ZHU Z, MESCI P, BERNATCHEZ J A, *et al.* Zika virus targets glioblastoma stem cells through a SOX2-integrin  $\alpha\beta_3$  axis[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(2): 187-204. DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.016.
- [36] ADVANI S J, MARKERT J M, SOOD R F, *et al.* Increased oncolytic efficacy for high-grade gliomas by optimal integration of ionizing radiation into the replicative cycle of HSV-1[J]. *Gene Ther*, 2011, 18(11): 1098-1102. DOI: 10.1038/gt.2011.61.
- [37] OTANI Y, YOO J Y, SHIMIZU T, *et al.* Implications of immune cells in oncolytic herpes simplex virotherapy for glioma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2022, 39(2): 57-64. DOI: 10.1007/s10014-022-00431-8.
- [38] JAHAN N, GHOUSE S M, MARTUZA R L, *et al.* In situ cancer vaccination and immunovirotherapy using oncolytic HSV[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(9) : 1740[2024-05-01]. <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1740>. DOI: 10.3390/v13091740.
- [39] KAUFMAN H L, KOHLHAPP F J, ZLOZA A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642-662. DOI: 10.1038/nrd4663.
- [40] MINETA T, RABKIN S D, YAZAKI T, *et al.* Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas[J]. *Nat Med*, 1995, 1(9): 938-943. DOI: 10.1038/nm0995-938.
- [41] FRIEDMAN G K, JOHNSTON J M, BAG A K, *et al.* Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17): 1613-1622. DOI: 10.1056/NEJMoa2024947.
- [42] SUGAWARA K, IWAI M, YAJIMA S, *et al.* Efficacy of a third-generation oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  in advanced stage models of human gastric cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 205-215. DOI: 10.1016/j.omto.2020.03.022.
- [43] FUKUHARA H, INO Y, TODO T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(10): 1373-1379. DOI: 10.1111/cas.13027.
- [44] TODO T, ITO H, INO Y, *et al.* Intratumoral oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1630-1639. DOI: 10.1038/s41591-022-01897-x.
- [45] FRAMPTON J E. Teserpatrev/G47 $\Delta$ : first approval[J]. *BioDrugs*, 2022, 36(5): 667-672. DOI: 10.1007/s40259-022-00553-7.
- [46] WELLER M, BUTOWSKI N, TRAN D D, *et al.* Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRv III-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1373-1385. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X.
- [47] LIAU L M, ASHKAN K, TRAN D D, *et al.* First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma[J/OL]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):142[2023-12-25]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-018-1507-6>. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6.
- [48] NARITA Y, ARAKAWA Y, YAMASAKI F, *et al.* A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(3): 348-359. DOI: 10.1093/neuonc/noy200.
- [49] WELLER M, KAULICH K, HENTSCHEL B, *et al.* Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(10): 2437-2447. DOI: 10.1002/ijc.28576.
- [50] FELSBURG J, HENTSCHEL B, KAULICH K, *et al.* Epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII) positivity in EGFR-amplified glioblastomas: prognostic role and comparison between primary and recurrent tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6846-6855. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0890.
- [51] SCHUSTER J, LAI R K, RECHT L D, *et al.* A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(6): 854-861. DOI: 10.1093/neuonc/nou348.
- [52] SAMPSON J H, HEIMBERGER A B, ARCHER G E, *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.
- [53] GARDAM B, GARGETT T, BROWN M P, *et al.* Targeting the dendritic cell-T cell axis to develop effective immunotherapies for glioblastoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14:1261257[2023-12-25]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1261257/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1261257.
- [54] YAMANAKA R, HOMMA J, YAJIMA N, *et al.* Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11): 4160-4167. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0120.
- [55] RUTKOWSKI S, VLEESCHOUWER S D, KAEMPGEN E, *et al.* Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(9): 1656-1662. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602195.
- [56] LIAU L M, PRINS R M, KIERTSCHER S M, *et al.* Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5515-5525. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0464.
- [57] TERASAKI M, SHIBUI S, NARITA Y, *et al.* Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen—A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 337-344. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7499.
- [58] AGOSTI E, ZEPPIERI M, DE MARIA L, *et al.* Glioblastoma immunotherapy: a systematic review of the present strategies and prospects for advancements[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20) : 15037[2023-12-25]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/20/15037>. DOI: 10.3390/ijms242015037.
- [59] ALIMONTI P, GONZALEZ CASTRO L N. The current landscape of immune checkpoint inhibitor immunotherapy for primary and metastatic brain tumors[J/OL]. *Antibodies (Basel)*, 2023, 12(2):27 [2023-12-25]. <https://www.mdpi.com/2073-4468/12/2/27>. DOI: 10.3390/antib12020027.

- [60] OMURO A, VLAHOVIC G, LIM M, *et al.* Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(5): 674-686. DOI: 10.1093/neuonc/nox208.
- [61] REARDON D A, BRANDES A A, 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.
- [62] SAHEBJAM S, FORSYTH P A, TRAN N D, *et al.* Hypofractionated stereotactic re-irradiation with pembrolizumab and bevacizumab in patients with recurrent high-grade gliomas: results from a phase I study[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(4): 677-686. DOI: 10.1093/neuonc/noaa260.
- [63] REARDON D A, GOKHALE P C, KLEIN S R, *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.CIR-15-0151.
- [64] LIU F K, HUANG J, LIU X M, *et al.* CTLA-4 correlates with immune and clinical characteristics of glioma[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 7[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911758/>. DOI: 10.1186/s12935-019-1085-6.
- [65] BROWN N F, NG S M, 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/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 198[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068928/>. DOI: 10.1186/s12885-020-6624-y.
- [66] WORONIECKA K, FECCI P E. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(9): 1233-1234. DOI: 10.1093/neuonc/noaa170.
- [67] HUANG Q, PAN X, ZHU W, *et al.* Natural products for the immunotherapy of glioma[J/OL]. *Nutrients*, 2023, 15(12): 2795 [2023-12-25]. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/12/2795>. DOI: 10.3390/nu15122795.
- [68] YOUSSEF G, DIETRICH J. Ipilimumab: an investigational immunotherapy for glioblastoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(11): 1187-1193. DOI: 10.1080/13543784.2020.1826436.
- [69] QI Y, LIU B, SUN Q, *et al.* Immune checkpoint targeted therapy in glioma: status and hopes[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11:578877[2023-12-25]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.578877/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578877.
- [70] NANCE E, PUN S H, SAIGAL R, *et al.* Drug delivery to the central nervous system[J]. *Nat Rev Mater*, 2022, 7(4): 314-331. DOI: 10.1038/s41578-021-00394-w.
- [71] QIU Q J, DING X Y, CHEN J X, *et al.* Nanobiotechnology-based treatment strategies for malignant relapsed glioma[J]. *J Control Release*, 2023, 358: 681-705. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.05.016.
- [72] XU X, ZHANG Z, DU J, *et al.* Recruiting T-cells toward the brain for enhanced glioblastoma immunotherapeutic efficacy by co-delivery of cytokines and immune checkpoint antibodies with macrophage-membrane-camouflaged nanovesicles[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(25): e2209785[2023-12-25]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202209785>. DOI: 10.1002/adma.202209785.
- [73] YANG K, WU Z, ZHANG H, *et al.* Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39[2023-12-25]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01513-z>. DOI: 10.1186/s12943-022-01513-z.
- [74] GOSWAMI S, WALLE T, CORNISH A E, *et al.* Immune profiling of human tumors identifies CD73 as a combinatorial target in glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 39-46. DOI: 10.1038/s41591-019-0694-x.
- [75] ARRIETA V A, DMELLO C, MCGRAIL D J, *et al.* Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment[J/OL]. *J Clin Invest*, 2023, 133(2) :e163447 [2023-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9843050/>. DOI: 10.1172/JCI163447.
- [76] DAIN L, ZHU G. Nucleic acid immunotherapeutics and vaccines: a promising approach to glioblastoma multiforme treatment[J/OL]. *Int J Pharm*, 2023, 638: 122924[2023-12-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517323003447?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122924.

[收稿日期] 2023-12-14

[修回日期] 2024-06-06

[本文编辑] 郁晓路,黄静怡