

脑肿瘤靶向治疗药物研究进展

常竞文¹, 王燕然², 季鸣^{3*}, 王雨辰^{1*}

¹中国医学科学院 北京协和医学院, 药物研究所, 北京 100050; ²首都儿科研究所, 北京 100020; ³国家新药开发工程技术研究中心, 北京 100050

[专家简介]

季鸣, 医学博士, 博士生导师, 中国医学科学院药物研究所研究员, 国家新药开发工程技术研究中心负责人。中国民族医药协会医药现代化与临床专业委员会副会长。先后主持和参与多个国家自然科学基金、新药创制重大专项、国家重点研发计划、北京市及院校级基金项目。在SCI收录期刊发表论文20余篇, 授权专利35项, 获北京市科技进步奖1项、中国药学会科学技术奖1项, 参与4种1类新药研发。主要研究方向为肿瘤并发症和炎症免疫药理机制的研究和创新药物的研发。

王雨辰, 医学博士, 中国医学科学院药物研究所副研究员, 中国民族医药协会医药现代化与临床专业委员会副秘书长。先后主持和参与多个国家自然科学基金、教育部中国高校产学研创新基金、北京市及院校级基金项目。在SCI收录期刊发表论文10余篇, 授权专利6项, 研发1类新药1种。主要研究方向为创新药候选物的临床前及作用机制研究、分子与细胞水平的药理学评价新方法建立、天然产物来源的活性成分功能的研究(抗糖化、抗脂褐素等)。

[中图分类号] R739.41 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0137.2026.0313

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 常竞文, 王燕然, 季鸣, 等. 脑肿瘤靶向治疗药物研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 479-487.

[收稿日期] 2026-01-19 [录用日期] 2026-03-01 [上线日期] 2026-03-13

[摘要] 脑肿瘤, 尤其是胶质母细胞瘤等恶性程度极高的肿瘤, 因其高度异质性、侵袭性及治疗抵抗性, 已成为当前医学领域的重大挑战。本文系统评述了近年来脑肿瘤靶向治疗药物的最新研究进展, 涵盖表皮生长因子受体(EGFR)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等多个关键靶点, 深入分析了这些靶点在脑肿瘤发生发展中的作用机制及相应抑制剂的临床应用前景, 并指出了血脑屏障限制药物递送、肿瘤异质性导致耐药性、抑制性肿瘤微环境及真实世界证据缺乏等关键挑战。此外, 本文还强调了多靶点联合治疗、优化药物递送系统、加强真实世界研究及探索新兴技术的重要性。未来, 随着新技术的不断涌现及多学科交叉合作的深入, 脑肿瘤的精准治疗有望迎来更大突破, 为患者提供更加有效、个性化的治疗方案, 显著改善患者的生存率和生活质量。

[关键词] 脑肿瘤; 胶质母细胞瘤; 靶向治疗

Research progress in targeted therapeutic drugs for brain tumors

Chang Jing-Wen¹, Wang Yan-Ran², Ji Ming^{3*}, Wang Yu-Chen^{1*}

¹Institutet of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

²Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

³National Engineering Research Center for the Development of New Drugs, Beijing 100050, China

*Corresponding author. Ji Ming, E-mail: jiming@imm.ac.cn; Wang Yu-Chen, E-mail: wangyuchen@imm.ac.cn

[Abstract] Brain tumors, particularly highly malignant ones such as glioblastoma, have become a major challenge in contemporary medicine due to their extensive heterogeneity, invasiveness, and therapeutic resistance. This review systematically summarizes the latest research progress of targeted therapeutic drugs for brain tumors in recent years, covering multiple key targets including epidermal growth factor receptor (EGFR), isocitrate dehydrogenase (IDH), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), and the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. The mechanisms of these targets in the occurrence and development of brain tumors, as well as the clinical application prospects of corresponding inhibitors are thoroughly discussed. Key challenges are highlighted, including drug delivery restricted by

[作者简介] 常竞文, 硕士研究生, 主要从事抗肿瘤药物方面的研究

[通信作者] 季鸣, E-mail: jiming@imm.ac.cn; 王雨辰, E-mail: wangyuchen@imm.ac.cn

the blood-brain barrier, drug resistance caused by tumor heterogeneity, immunosuppressive tumor microenvironment, and the lack of real-world evidence. In addition, this review emphasizes the importance of multi-target combined therapy, optimized drug delivery systems, enhanced real-world studies, and the exploration of emerging technologies. In the future, with the continuous emergence of new technologies and the deepening of multidisciplinary collaboration, breakthroughs in precision therapy for brain tumors are expected to provide more effective and personalized treatment options, thereby significantly improving patient survival rates and quality of life.

[Key words] brain tumors; glioblastoma; targeted therapy

脑肿瘤又称颅内肿瘤,是神经系统的常见疾病之一。2022年我国脑肿瘤年发病率为6.20/10万,已成为重大公共卫生问题^[1]。尽管手术、放化疗等传统治疗手段不断改进,但以胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)为代表的恶性脑肿瘤5年生存率仍低于30%,其根本原因在于脑肿瘤的高度异质性、侵袭性及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对药物递送的天然阻碍^[2-3]。随着分子生物学的发展,针对特定分子靶点的精准治疗为突破这一困境带来了希望,但临床转化之路仍充满挑战。本文系统评述近年来不同靶点的研究进展与临床转化现状,深入剖析BBB、肿瘤时空异质性、抑制性微环境、耐药性多维机制及真实世界证据缺乏等核心挑战,并探讨脑穿透肽、穿透BBB的脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNPs)、蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimera, PROTAC)等穿透BBB的新技术进展,旨在为脑肿瘤靶向治疗的未来研究方向提供参考。

1 脑肿瘤分子靶点及其在研药物

1.1 表皮生长因子受体(EGFR) EGFR是一种关键的酪氨酸激酶受体(RTKs),可与包括表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF- α)、肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)和神经调节蛋白(NRG)1-4在内的各种肽配体结合形成二聚体,激活细胞内激酶通路,如大鼠肉瘤相关原癌基因(RAS)-丝氨酸/苏氨酸激酶(RAF)-丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAP2K)-细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Janus激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)通路,从而诱导细胞增殖、分化和存活^[4-5]。

研究表明,50%~60%的GBM患者中EGFR表达上调,其中EGFR III型突变体(EGFRvIII)突变最为常见;EGFRvIII突变是由外显子2-7缺失引起的,可导致下游信号通路的持续激活^[6]。染色体7p12上EGFR增强子区域的组蛋白修饰可导致EGFRvIII突变,进而促进肿瘤生长。EGFR突变激活了RTKs/RAS/PI3K信号轴,破坏了G₁/S检查点,加速了细胞分裂进程,从而促进肿瘤的生长、迁移、血管生成和转移扩散^[7]。此外,EGFRvIII表达与肿瘤异质性增加相关,可导致治疗反应复杂化,同时对多数酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的天然耐药限制了其靶向治疗的疗效^[4]。

厄洛替尼(Erlotinib)和吉非替尼(Gefitinib)是最早被用于靶向EGFR的药物,但这两种药物对GBM的疗效有限^[8]。针对T790M耐药突变开发的奥希替尼(Osimertinib)具有更好的选择性和BBB渗透能力;该药可明显改善EGFR突变型非小细胞肺癌脑转移患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS),患者死亡风险可降低44%,颅内进展风险降低24%,但该药对于EGFRvIII突变及胶质瘤的疗效仍然不理想^[9]。2024年,国家药品监督管理局批准的由江苏晨泰医药科技有限公司与英国阿斯利康制药有限公司合作开发的EGFR抑制剂佐利替尼(Zorifertinib/AZD3759),因具有优异的BBB穿透能力,为肺癌脑转移的治疗带来了突破,但其在GBM治疗中的应用仍有待验证。此外,以EGFRvIII为靶点的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法正在开展临床试验,初步研究显示其可靶向脑瘤干细胞并清除EGFRvIII阳性细胞,但该疗法仍面临免疫逃逸和安全性挑战。EGFR靶点的困境表明BBB穿透与肿瘤异质性仍为需要同时破解的两大难题^[10]。

1.2 异柠檬酸脱氢酶(IDH) IDH是参与柠檬酸循环、谷氨酰胺代谢等代谢过程的关键酶。IDH1位于细胞质和过氧化物酶体中, IDH2和IDH3均位于线粒体中^[11]。IDH1在细胞质中可催化异柠檬酸脱氢生成 α -酮戊二酸, R132H突变后可将 α -酮戊二酸转换为致癌代谢物D-2羟戊二酸,进而导致组蛋白和DNA高度甲基化。IDH2与IDH1功能类似,可参与氧化磷酸化和抗氧化应激,易发生R140Q、R172K/S突变,产生D-2羟戊二酸。IDH突变在低级别神经胶质瘤及继发性GBM中较为常见,但在原发性GBM中罕见,因此IDH的状态被世界卫生组织纳入判断中枢神经系统肿瘤分型的标志之一^[11]。目前,已有多种靶向IDH的药物获批上市。沃拉西德尼(Vorasidenib)以IDH1和IDH2突变为靶点,可穿透BBB^[12]。2024年8月6日, Vorasidenib被美国食品药

品监督管理局(FDA)批准用于 ≥ 12 岁易感 *IDH1* 或 *IDH2* 突变的 2 级星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤患者,成为目前最有前景的脑胶质瘤靶向药物^[13]。已获批用于急性髓系白血病和胆管癌治疗的艾伏尼布(Ivosidenib)是高选择性的 *IDH1* 抑制剂,III 期临床试验显示其对非增强 2 级或 3 级星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤具有较好的治疗效果^[14]。*IDH* 抑制剂的成功证实了靶向代谢关键酶“逆转”肿瘤表型的可行性,但也提示靶向治疗的时间窗口至关重要。

1.3 血管内皮生长因子受体(VEGFR) VEGFR 是 RTKs 家族的重要成员,其胞外结构域与血管内皮生长因子(VEGF)结合后可激活胞内酪氨酸激酶发生磷酸化反应,激活胞内信号转导通路,进而促进血管生成^[15]。在 GBM 和低级别胶质瘤中,VEGFR 及其配体的表达水平明显升高;这一发现为抗血管生成治疗提供了充分的生物学基础^[16]。因此,可通过靶向 VEGFR,阻断脑肿瘤的血管生成,抑制肿瘤的发生发展。

贝伐珠单抗(Bevacizumab)作为靶向 VEGF 的重组人源化单抗,是 FDA 批准用于 GBM 治疗的抗血管生成药物,可延长 PFS、改善神经系统体征,并减少类固醇用量;但这些短期获益仍未能转化为 OS 的明显改善,因此推测肿瘤对缺氧微环境的适应能力远超预期^[17]。当血管生成被抑制后,肿瘤细胞可通过激活其他促血管生成因子、增强糖酵解代谢或向更具侵袭性的间质表型转化等方式建立新的生存策略^[18]。值得注意的是,多靶点 TKI 如瑞格非尼(Regorafenib)在复发性 GBM 中展现出优于传统单靶点治疗的潜力;该药可同时抑制 VEGFR1—3、肥大细胞/干细胞生长因子受体(C-kit)、转染重排(rearranged during transfection, RET)、快速加速纤维肉瘤蛋白激酶(rapid accelerated fibrosarcoma protein kinase, RAF)等多种激酶,既阻断血管生成,又干扰肿瘤细胞增殖和肿瘤微环境信号转导^[19]。这种多点干预的策略提示未来抗血管生成治疗可能不必追求对 VEGF 轴的完全阻断,而重在与其他靶向机制形成协同效应^[20]。VEGFR 靶点的临床困境揭示了脑肿瘤治疗的一个重要原则:单一干预手段难以应对复杂的肿瘤生态系统。抗血管生成治疗或许更适合与放疗、化疗或免疫治疗联合应用,而非作为独立的根治性策略。这也提示我们对于脑肿瘤的治疗需要从追求单一通路的完全阻断转向调控整个肿瘤生态系统的平衡。

1.4 鸟氨酸脱羧酶 1(ODC1) ODC1 是多胺合成过程中的关键限速酶,在胶质瘤尤其是 GBM 中,ODC1 表达水平明显升高,并与 EGFR、mTOR 等促癌通路形成协同激活网络,共同驱动肿瘤生长、血管生成和治疗抵抗^[21]。这一发现将多胺代谢异常与脑肿瘤恶性进展紧密联系起来,为靶向代谢通路干预肿瘤提供了理论依据。

二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine, DFMO)是 ODC1 的选择性不可逆抑制剂,通过共价结合 ODC1 活性位点,使其失活并加速降解,从而可明显降低肿瘤组织中的腐胺水平。该药在 2023 年 12 月获 FDA 批准,可用于降低高危神经母细胞瘤患者的复发风险,标志着多胺代谢通路成为临床验证有效的肿瘤治疗靶点^[22]。然而,DFMO 在脑肿瘤治疗中的应用仍面临两大核心挑战:(1)高剂量 DFMO 存在耳毒性,长期使用易导致可逆性听力下降,严重限制其临床应用的剂量强度和疗程长度;(2)易导致肿瘤细胞的耐药。由于多胺代谢网络具有高度的可塑性和代偿能力,当 ODC1 被抑制时,肿瘤细胞可通过上调多胺转运体表达、增加外源性多胺摄取等方式维持胞内多胺水平,从而逃避 DFMO 的攻击。目前的研究表明,DFMO 与放疗、替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)化疗或免疫治疗联合应用,既可降低 DFMO 的用药剂量以减轻耳毒性,又可从多角度瓦解肿瘤细胞的代谢适应机制,延缓耐药性的产生^[23]。

1.5 共济失调毛细血管扩张突变激酶(ATM) 正常情况下,ATM 作为肿瘤抑制因子通过 p53、p21、周期检查点激酶(CHK)1 和 CHK2 等调节细胞凋亡。而 ATM 介导的 DNA 损伤反应是 GBM 起始细胞对放疗耐药的主要机制,该激酶在修复放疗诱导的 DNA 双链断裂中发挥关键作用^[24]。因此,ATM 抑制剂可通过竞争性结合 ATM 的 ATP 结合位点,阻断其激酶活性,阻止下游信号通路的激活,使肿瘤细胞难以修复损伤的 DNA,进而走向凋亡^[25]。英国阿斯利康制药有限公司开发的 AZD1390 是该策略走向临床转化的代表性成果;该化合物不仅具备高选择性 ATM 抑制活性,更重要的是可通过结构优化获得优异的 BBB 穿透能力。2024 年公布的 I 期临床试验结果显示,AZD1390 与标准放疗联用,在复发性和新确诊的 GBM 患者中表现出可控的安全性,且对复发性 GBM 展现了初步疗效^[26]。

1.6 间变性淋巴瘤激酶(ALK) ALK 融合是非小细胞肺癌的重要驱动突变,约 30% 的 ALK 阳性患者在初诊时已出现脑转移,提示 ALK 驱动的肿瘤具有较强的中枢神经系统亲和性。这一临床特征对靶向药物的 BBB 穿透能力提出了严苛的要求。第三代 ALK 抑制剂洛拉替尼(Lorlatinib)通过降低分子量、优化脂溶性及避免被外排泵识别,实现了优异的 BBB 穿透能力。临床数据显示,与第一代抑制剂相比,Lorlatinib 可使脑转移进展风险降低 94%,通过药物设计可兼顾外周肿瘤控制及中枢神经系统防护^[27]。

1.7 多聚ADP核糖聚合酶1(PARP1) PARP是DNA损伤/修复途径的重要组成部分,在细胞存活和基因组稳定性中发挥重要作用^[28]。PARP1通过激活碱基切除修复途径来结合断裂的DNA单链,并促进DNA单链断裂的修复。奥拉帕尼(Olaparib)作为代表性的PARP抑制剂,其单药治疗对部分存在同源重组缺陷的肿瘤可能有效。此外早期临床试验表明,Olaparib联合TMZ在复发性GBM中疗效较好,提示“化疗+修复阻断”的策略能够产生协同效应^[29]。未来PARP抑制剂在GBM中的成功应用,可能不仅需要精准的患者筛选,更需要与其他DNA损伤/修复靶点形成联合抑制,从而阻断肿瘤细胞的修复逃逸网络,但同时须密切监测长期用药的基因组稳定性风险。

1.8 PI3K/Akt/mTOR通路 PI3K/Akt/mTOR信号通路是细胞内最为核心的生长调控枢纽之一,可整合来自受体酪氨酸激酶的营养与增殖信号,调控蛋白质合成、代谢重编程、细胞周期进展及凋亡抵抗等关键的生命过程^[30]。在GBM中,这一通路的异常激活较为普遍,其驱动机制多样:上游RTK的过表达或突变、磷酸酶和张力蛋白同源基因(*PTEN*)的缺失或突变、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*)等通路自身组件的激活突变,均可导致信号持续输出^[31-32]。

针对这一核心通路,第三代抑制剂RapaLink-1将雷帕霉素的变构抑制机制与ATP竞争性抑制机制融合于同一分子,既能阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)的变构激活,又能抑制mTORC2的激酶活性,在体内外研究中均展现出对GBM细胞生长的显著抑制作用,并有望克服对前两代抑制剂的耐药^[33]。此外,可穿透BBB的PI3K抑制剂Paxalisib的临床进展同样值得关注。在新诊断的O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)非甲基化GBM患者中,Paxalisib组的中位OS(15.54个月)明显长于标准治疗组(11.89个月)^[34]。这一结果为PI3K抑制剂在GBM中的应用提供了依据。

1.9 RAS-RAF-MEK-ERK信号通路 B型快速反应蛋白激酶(BRAF)在其非突变状态下能够被RAS激活,引起BRAF同源二聚化或异二聚化,通过MEK和ERK进行下游信号转导,激活负责细胞增殖的核转录因子^[35]。BRAF有3种突变类型,其中I类突变是主要的突变类型,包括以RAS非依赖性单体信号转导为特征的BRAF V600E突变。V600E突变存在于60%的多形性黄色星形细胞瘤、40%的神经节胶质细胞瘤、2%的成人低级别神经胶质瘤(LGG)和1%~2%的GBM中^[36]。II类突变依赖于RAS非依赖性二聚化进行信号转导,包含多种突变和融合如BRAF:KIAA1549融合,存在于约70%的小儿毛细胞星形细胞瘤中。这一异质性提示BRAF靶向治疗需要精准匹配突变类型^[36]。

达拉非尼联合曲美替尼可通过上游阻断BRAF V600E驱动突变,下游抑制MEK信号输出,形成纵向双重阻断。该方案已获得FDA批准用于BRAF V600E突变的多种实体瘤(包括各级别神经胶质瘤),成为通路靶向治疗的标杆^[37]。这一联合用药提示当信号通路呈线性传导时,纵向联合阻断多个节点可能比单一抑制更为持久有效。

1.10 无翅型小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点家族成员10A(WNT10A)信号通路 无翅型小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点(WNT)信号通路在胚胎发育和成体干细胞稳态维持中可发挥关键作用,其异常激活与多种肿瘤的发生发展密切相关^[38]。研究表明,WNT10A在GBM中的表达水平明显升高,且表达量与胶质瘤分级呈正相关。WNT10A一方面以自分泌方式作用于胶质瘤细胞自身,通过与膜卷曲受体1(frizzled 1, FZD1)结合激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路及转录因子激活蛋白-1(AP-1),上调癌基因FBJ鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物B(FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B, FOSB)表达,进而增强肿瘤细胞的增殖和侵袭能力;另一方面,WNT10A被分泌至肿瘤微环境中,以旁分泌方式诱导巨噬细胞和反应性星形胶质细胞向M2型极化,释放白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1等细胞因子,反过来这些细胞因子又进一步促进胶质瘤的进展^[39]。针对这一特征,豪猪O-酰基转移酶(PORCN)抑制剂LGK974通过阻断WNT蛋白的棕榈酰化修饰,抑制其分泌和活性,在GBM异种移植小鼠模型中展现出抑制肿瘤进展的潜力^[40]。这一策略的巧妙之处在于通过阻断WNT10A的分泌,既能削弱其对肿瘤细胞的自分泌刺激,又能切断其对微环境细胞的旁分泌调控。

1.11 刺猬信号通路(Hedgehog)-核内转录因子神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homologue, Gli)信号通路 Hedgehog-Gli信号转导在胚胎发生和组织稳态中可发挥至关重要的作用,其异常激活与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[41]。维莫德吉(Vismodegib/Erivedge)作为首个获批的平滑蛋白(smoothened, SMO)受体抑制剂,可阻断Hedgehog-Gli信号在膜水平的转导,对复发性和进展性SHH激活型髓母细胞瘤(sonic hedgehog-activated subtype medulloblastoma, SHHMB)具有明确疗效^[42]。

1.12 唾液酸结合Ig样凝集素-9(Siglec-9) Siglec-9属于免疫球蛋白超家族(IgSF),在肿瘤浸润T细胞、自然杀

伤(NK)细胞、巨噬细胞中表达。肿瘤细胞表面和肿瘤微环境中的含唾液酸聚糖表达上调(高唾液酸化),可促进细胞侵袭和转移,并且引起不同类型免疫细胞的耐受,建立免疫抑制的肿瘤微环境,进而促进肿瘤发生^[43]。

在GBM中,Siglec-9高表达与患者生存率降低明显相关,提示其参与构建了脑肿瘤特有的免疫抑制微环境^[44]。动物模型研究进一步揭示了其机制:Siglec-9缺失可解除小胶质细胞和单核细胞的抑制状态,增强抗原交叉呈递和促炎因子产生,进而激活T细胞应答,最终可延长GBM模型小鼠的生存期^[45]。这一发现既验证了Siglec-唾液酸轴作为治疗靶点的可行性,又展示了“先解除免疫抑制,再激活适应性免疫”的级联放大效应,可延缓肿瘤生长,最终使GBM模型小鼠的生存期延长。因此,Siglec-唾液酸轴也是GBM患者有研究价值的靶点之一。

然而,唾液酸修饰在正常组织中也广泛存在,系统性阻断可能带来自身免疫风险。如何在肿瘤微环境中实现精准干预,以及如何将Siglec靶向与现有免疫治疗策略有机结合,将是未来研究需要回答的关键问题。但Siglec-9的研究为理解脑肿瘤免疫逃逸提供了新的解释框架,也为突破程序性死亡受体1(PD-1)的耐药困境研究指明了可能的方向。

2 脑肿瘤靶向治疗药物研发的挑战

2.1 BBB与药物在脑内暴露不足 多数大分子(抗体、抗体药物偶联物、蛋白等)或极性小分子无法有效穿过完整的BBB,即使肿瘤部位血管局部通透性提高,肿瘤边缘和浸润区仍存在有效屏障。脑内的P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)等外排泵也会降低药物的脑内暴露。针对此问题,可利用纳米技术和基于细胞外囊泡的药物递送系统来提高对BBB的渗透性,增强靶点特异性抑制剂向大脑的递送,从而最大限度地减少反馈激活和药物毒性。此外,使用聚焦超声(focused ultrasound, FUS)结合全身给药微泡已成为一种非侵入性、靶向和可逆的方法,可瞬时打开BBB而增加药物输送^[46]。BBB问题的解决需要药物化学、材料科学、物理工程等多学科的协同攻关,小分子药物需优化结构以规避外排,大分子药物需借助载体或物理手段以辅助其穿透,基因药物则需更精巧的包装系统。未来应根据药物特性和治疗需求来选择最合适的递送策略,甚至将多种策略创造性组合,在保护大脑生理功能的前提下实现治疗药物的精准递送。

2.2 脑肿瘤的异质性 同一肿瘤内可同时存在多种克隆/细胞状态(增殖样、神经元类、干细胞样等),并随治疗进程而变化,单一靶点治疗易导致靶点丢失/逃逸,从而导致肿瘤细胞耐药^[47]。未来可采用不同的靶向药物联用或与常规疗法相结合,以增强治疗反应并克服耐药性。例如,将mTOR抑制剂与贝伐珠单抗或免疫检查点抑制剂等抗血管生成药物联合使用,从而应对不同发病机制的GBM并提高整体治疗效果。

2.3 抑制性肿瘤微环境 GBM的免疫微环境以浸润的肿瘤相关巨噬细胞和小胶质细胞为主,肿瘤总体突变负荷低、抗原呈现能力弱,使得免疫检查点抑制剂(如PD-1抗体)对肿瘤的反应性降低,难以明显改善OS。因此,GBM免疫治疗的核心挑战并非激活单一的免疫杀伤通路,而是多种机制的共同作用,包括以下几种方式:靶向肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的巨噬细胞集落刺激因子-1受体(CSF-1R)抑制剂以重编程髓系细胞;联合免疫激动剂(如CD40抗体)重启抗原呈递;局部递送免疫刺激因子重塑瘤周微环境;CAR-T与免疫调节剂的协同应用。通过多靶点联合逐步拆解抑制网络,使免疫系统重新获得对肿瘤的识别与攻击能力^[48]。

2.4 脑肿瘤耐药性 脑肿瘤耐药性的形成是肿瘤细胞通过多维度的机制逃避治疗压力的结果,涉及DNA修复、药物转运、肿瘤微环境调控及细胞表型转换等多个层面的协同作用。

DNA修复通路激活是耐药性产生的核心机制。以TMZ为例,约45%的GBM因MGMT启动子甲基化对TMZ敏感,但复发时常因启动子去甲基化而导致耐药;错配修复(mismatch repair, MMR)缺陷避免了肿瘤细胞凋亡;碱基切除修复(base excision repair, BER)关键酶PARP1过表达可加速单链断裂修复,从而使化疗效果减弱^[49]。药物转运与代谢异常也是脑肿瘤产生耐药性的原因之一。腺苷三磷酸结合盒(ATP-binding cassette transporter, ABC)转运蛋白将药物泵出细胞外,溶质载体转运蛋白表达减少可使药物摄取减弱,最终使胞内药物浓度降低。尽管ABC转运蛋白抑制剂(如维拉帕米)可恢复药物敏感性,但BBB难以穿透和心脏毒性限制了其临床应用^[50]。因此,单一靶点的药物干预难以持久有效地阻断MGMT。药物仅抑制MGMT,肿瘤可激活MMR或BER;仅抑制PARP,细胞可能转向ATM/ATR修复。未来需要通过多组学整合识别患者耐药的主导机制,制定个体化联合方案:基于MGMT甲基化状态、MMR缺陷特征、ABC转运蛋白表达谱分层,将靶向DNA修复、逆转药物外排、代谢干预与传统放化疗有机结合,形成多靶点的立体治疗网络。

2.5 真实世界证据缺乏 真实世界证据是指在现实医疗环境中通过优化分析多种途径来源的数据而获得的证

据,其数据来源包括电子健康档案、理赔单和账单、药品和疾病登记表、个人健康设备所收集的信息等^[51]。

现有靶向治疗证据多来自短期、小样本的临床试验,而真实世界中患者需长期接受治疗,其疗效和安全性可能随时间推移而变化。例如,PARP抑制剂在MGMT启动子甲基化的GBM患者中显示出初步疗效,但长期使用可能导致耐药突变或毒性累积^[52]。此外,临床试验通常排除了老年患者、有并发症的患者或既往治疗失败者,而真实世界中这些人群占比高,其治疗需求未被充分满足。例如,少突胶质细胞瘤的1p/19q共缺失是丙卡巴肼、洛莫司汀、长春新碱化疗的敏感标志物,但真实世界中部分患者因年龄或并发症而无法耐受联合化疗,从而导致证据推广受限^[53]。

真实世界证据不仅需关注生存期,还需评估生活质量、神经功能保留等长期结局。然而,脑肿瘤靶向治疗的长期随访数据很少。如IDH突变抑制剂(如艾伏尼布)在临床试验中显示出血液学毒性,但真实世界中尚未系统评估其长期神经毒性(如认知障碍)^[54]。此外,靶向治疗与放疗、化疗的联合方案可能增加迟发性不良反应(如继发肿瘤)的风险,但现有的证据多基于短期随访,难以全面评估其安全性。

脑肿瘤靶向治疗的真实世界证据缺乏,本质上是实验室模型与临床实践之间、短期疗效与长期生存之间的矛盾。未来需通过多维度数据整合如采用电子健康记录、注册登记研究等数据源,纳入更广泛的患者群体,评估长期疗效和安全性,通过真实世界研究设计和新型技术突破,实现脑肿瘤精准治疗的可及性和可持续性。

3 穿透BBB的新技术进展

3.1 脑穿透肽的脑部递送 脑穿透肽是将药物蛋白融合到特定受体靶向的抗体,与BBB内皮细胞上的受体结合,通过胞吞作用穿过BBB,实现脑内递送。常见的脑穿透肽靶点有转铁蛋白受体(TfR)、低密度脂蛋白受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白1和2(LRP-1和LRP-2)、瘦素受体、烟碱乙酰胆碱受体等。目前,JR-141作为唯一临床获批的TfR靶向生物制剂,已在黏多糖贮积症II型中验证了这一策略的可行性^[55]。然而,TfR在外周组织中的广泛表达,增加了脱靶和不良反应的发生风险^[56];抗体亲和力过高可能会使其在BBB内皮细胞中被捕获而无法释放入脑,而亲和力过低又难以有效触发转运^[57],因此成功的脑穿透肽设计需要在结合强度与释放效率之间找到最佳平衡点。合成或蛋白衍生的细胞穿透肽如细胞穿膜肽YGRKKRRQRRR、聚精氨酸肽等,可通过受体非依赖机制穿透细胞膜,为解决上述问题提供了思路。

3.2 穿透BBB的LNP LNP在mRNA疫苗领域的成功,激发了其在脑部递送中的应用探索。MK-0752衍生脂质16 BBB结合脂质纳米颗粒(MK16 BLNP)系统通过优化脂质组成和表面修饰,可实现静脉注射后mRNA向中枢神经系统神经元和星形胶质细胞的靶向递送。mRNA疫苗有望通过基因水平的干预如表达缺失的肿瘤抑制蛋白、编辑致癌突变,或递送编码免疫激活因子,成为脑肿瘤的有效治疗手段^[58]。LNP的脂质成分可通过优化包封率和靶向性,表面修饰脑穿透肽或抗体,内部装载mRNA、siRNA或小分子药物等实现主动靶向。这种灵活性使其具备应对不同治疗需求的潜力。然而,如何进一步提高脑靶向特异性、减少肝脾的脱靶蓄积,以及评估长期重复给药的安全性,仍是临床转化前需要回答的关键问题。

3.3 PROTAC PROTAC是同时结合靶蛋白和E3泛素连接酶的一类双功能分子,促使靶蛋白与E3连接酶形成三元复合物后,可诱导靶蛋白泛素化标记,进而使其被蛋白酶体识别并降解。PROTAC无需高亲和力就可持续占据靶点的活性位点,降解支架蛋白和转录因子等“不可成药”靶点,且具有催化作用,理论上可在较低剂量下实现更持久的效应。在脑肿瘤领域,吡哆胺2,3-双加氧酶1-蛋白水解靶向嵌合体(IDO-PROTAC)的探索具有标志性意义。如IDO-PROTAC可通过泛素化有效降解GBM细胞中的IDO1,并在穿透BBB时表现出中等生物利用度,因而具有较好的治疗GBM的潜力^[59]。

4 总结与展望

脑肿瘤包括原发于脑部血管、脑部神经、垂体、脑膜、脑组织等的肿瘤及全身由其他组织或器官恶性肿瘤转移至颅内的继发性颅内肿瘤,其中脑膜瘤、垂体肿瘤、GBM和神经鞘瘤的发病率较高^[60]。胶质瘤约占所有原发性脑肿瘤和其他中枢神经系统肿瘤的25.1%和恶性肿瘤的80.8%,GBM占胶质瘤的大多数(57.7%)^[61]。尽管多模式疗法(包括手术切除、颅脊髓照射和多药化疗)取得了重大进展,但超过5年的长期生存率仍仅为60%~80%^[62]。尽管目前的治疗方法已取得一定成效,但包括GBM在内的部分肿瘤5年生存率仍低于30%,且治疗效果受肿瘤异质性、遗传不稳定性和治疗耐药性的影响较大^[63]。从分子机制层面看,EGFR、IDH1/2、VEGF/VEGFR、PI3K/Akt/mTOR、RAS-RAF-MEK-ERK、WNT10A、Hedgehog-Gli及Siglec-9等靶点的深入研

究,逐步揭示了脑肿瘤发生发展的核心驱动网络及其与微环境的交互作用。从临床转化层面看,Vorasicenib在IDH突变胶质瘤中的获批、Lorlatinib在ALK阳性脑转移中的突破性疗效、达拉非尼联合曲美替尼在BRAF V600E突变肿瘤中的确切获益,均证实了精准治疗策略在脑肿瘤领域的可行性^[64]。然而,BBB作为中枢神经系统的天然防线,限制了大多数药物的有效递送,导致大量候选药物无法在脑内达到治疗浓度。肿瘤异质性则使单一靶点干预难以实现持久缓解,极易出现耐药。抑制性肿瘤微环境中,TAMs的M2型极化、抗原呈递功能障碍及T细胞失活共同构建了免疫抑制网络,削弱了免疫检查点抑制剂的治疗效果。DNA修复通路激活、药物外排泵过表达、代谢重编程及表型可塑性转换等耐药性的多维机制进一步加剧了治疗失败的风险。此外,真实世界证据匮乏使上述挑战在临床试验的理想化情境中被低估,其在临床人群中的真实影响尚缺乏系统评估。因此,目前脑肿瘤靶向治疗的核心问题已从寻找有效靶点转向如何实现对复杂肿瘤生态系统的有效干预,单纯追求靶点抑制活性的传统研发范式已难以应对BBB屏障、异质性逃逸及微环境重塑等多重障碍。

4.1 治疗策略 需从单靶点抑制转变为多靶点联合干预。针对驱动通路的纵向联合(如BRAF抑制剂联合MEK抑制剂)、针对平行通路的横向联合(如PI3K/mTOR抑制剂联合RTK抑制剂),以及靶向治疗与免疫调节或代谢干预的跨机制联合,有望覆盖更广泛的肿瘤亚群并延缓耐药的发生。针对DNA修复通路的PARP抑制剂与放化疗的联合、针对TAMs的CSF-1R抑制剂与免疫检查点抑制剂的协同,均已进入临床探索阶段。

4.2 技术路径 药物递送能力需被提升至与靶点活性同等重要的战略地位。Osimertinib及Lorlatinib的经验表明,将BBB穿透能力纳入药物的早期优化设计是可行的。脑穿透肽介导的受体靶向转运、穿透BBB的LNP核酸药物递送、PROTAC靶向蛋白降解技术等新兴平台,正逐步构建起针对不同分子类型药物的递送策略。未来,这些技术有望与精准靶向药物形成组合,实现“高效递送”与“机制创新”的协同增益。

4.3 临床实践 基于液体活检的循环肿瘤DNA监测、分子影像技术及单细胞测序的进步,使得实时追踪肿瘤演化轨迹、在耐药克隆扩增前调整治疗策略成为可能。真实世界证据体系的建立与完善,则将填补临床试验与真实临床之间的证据空白,为个体化治疗决策提供更可靠的依据。

对于脑肿瘤的靶向治疗,通过对现有知识的系统性整合与创造性转化,通过药物化学、材料科学、分子生物学、免疫学及临床医学等多学科的深度融合,有望构建出一套动态适应肿瘤演化的系统性解决方案,从而实质性改善患者的长期生存及生活质量。

【参考文献】

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] 黄冠又,侯小红,葛学成,等. P4HB在胶质母细胞瘤中的表达及其对临床预后和肿瘤细胞增殖与迁移的影响[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(4): 459-467.
- [3] 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.
- [4] An Z, Fan Q, Wang L, *et al.* EGFR and EGFRvIII coopt host defense pathways promoting progression in glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2025, 27(2): 383-397.
- [5] 宋娟,孙轶,廖加群,等. 尼妥珠单抗联合TP方案诱导化疗对EGFR阳性局部晚期鼻咽癌的近期疗效及其安全性[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(6): 623-628.
- [6] Ezzati S, Salib S, Balasubramaniam M, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitors in glioblastoma: current status and future possibilities[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2316.
- [7] Liu F, Hon GC, Villa GR, *et al.* EGFR mutation promotes glioblastoma through epigenome and transcription factor network remodeling[J]. Mol Cell, 2015, 60(2): 307-318.
- [8] Wu W, Klockow JL, Zhang M, *et al.* Glioblastoma multiforme (GBM): an overview of current therapies and mechanisms of resistance[J]. Pharmacol Res, 2021, 171: 105780.
- [9] Nepote A, Poletto S, Bertaglia V, *et al.* Role of osimertinib plus brain radiotherapy versus osimertinib single therapy in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with brain metastases: a meta-analysis and systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2025, 205: 104540.
- [10] Binder ZA, Bagley SJ, Foster JB, *et al.* The development of CAR T cells for patients with CNS malignancies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2026, 23(2): 137-150.
- [11] Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 599-608.
- [12] Mellingshoff 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.
- [13] 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.
- [14] 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*, 2024, 7(1): vdae227.
- [15] Lee C, Kim MJ, Kumar A, *et al*. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 170.
 - [16] D'Alessio A, Proietti G, Lama G, *et al*. Analysis of angiogenesis related factors in glioblastoma, peritumoral tissue and their derived cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78541-78556.
 - [17] Kesumayadi I, Kambe A, Amisaki H, *et al*. Drug-induced hypertension is associated with improved survival in glioblastoma patients treated with bevacizumab: evidence from a time-to-event meta-analysis and meta-regression[J]. *Neurosurg Rev*, 2026, 49(1): 186.
 - [18] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, *et al*. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017.
 - [19] Qian Y, Wang M, Li Y, *et al*. LRP-1/CD44-targeted regorafenib nano-delivery system leveraging anti-angiogenesis and synergistic cytotoxicity against peritoneal metastasis of colorectal cancer[J]. *Bioact Mater*, 2026, 59: 337-354.
 - [20] Han M, Zhou Z, Qian B, *et al*. Fibroblast growth factor receptor inhibitors in glioma: a narrative review of recent advances[J]. *Front Pharmacol*, 2026, 16: 1714696.
 - [21] Casero RA Jr, Murray Stewart T, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 681-695.
 - [22] Schramm J, Sholler C, Menachery L, *et al*. Polyamine inhibition with DFMO: shifting the paradigm in neuroblastoma therapy[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(4): 1068.
 - [23] Sholler GLS, Ferguson W, Bergendahl G, *et al*. Maintenance DFMO increases survival in high risk neuroblastoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14445.
 - [24] Williams RM, Zhang X. Roles of ATM and ATR in DNA double strand breaks and replication stress[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2021, 163: 109-119.
 - [25] Zhou Y, Tao L, Qiu J, *et al*. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 132.
 - [26] Pike KG, Hunt TA, Barlaam B, *et al*. Identification of novel, selective ataxia-telangiectasia mutated kinase inhibitors with the ability to penetrate the blood-brain barrier: the discovery of AZD1390[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(4): 3090-3111.
 - [27] Rijmers J, Lebre MC, Beijnen JH, *et al*. Resistance mutations and the blood-brain barrier: Key challenges in targeted treatment of brain metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(8): 3833-3851.
 - [28] Zhu H, Wei M, Xu J, *et al*. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 49.
 - [29] Hanna C, Kurian KM, Williams K, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of olaparib and temozolomide for recurrent glioblastoma: results of the phase I OPARATIC trial[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12): 1840-1850.
 - [30] Singh S, Barik D, Lawrie K, *et al*. Unveiling novel avenues in mTOR-targeted therapeutics: advancements in glioblastoma treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14960.
 - [31] Marquard FE, Jücker M. PI3K/Akt/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172: 113729.
 - [32] Zhang H, Xiao X, Pan Z, *et al*. mTOR signaling networks: mechanistic insights and translational frontiers in disease therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 428.
 - [33] Wrighton KH. Cell signalling: where the mTOR action is[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(4): 191.
 - [34] Therapeutics K. Kazia therapeutics announces phase II/III clinical trial results for paxalisib in glioblastoma[EB/OL]. (2004-07-10) [2026-02-06]. <https://www.kaziatherapeutics.com/site/pdf/be0e3a1c-e12c-44f4-bf3f-2d79f8829cf8/Kazia-Therapeutics-Announces-Phase-IIIII-Clinical-Trial-Results-for-Paxalisib-in-Glioblastoma.pdf> Platform=ListPage.
 - [35] Tomuleasa C, Tigu AB, Munteanu R, *et al*. Therapeutic advances of targeting receptor tyrosine kinases in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 201.
 - [36] Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, *et al*. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations[J]. *Oncogene*, 2018, 37(24): 3183-3199.
 - [37] Whitlock JA, Geoerger B, Dunkel IJ, *et al*. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in BRAF V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(15): 3806-3815.
 - [38] Parsons MJ, Tammela T, Dow LE. WNT as a driver and dependency in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2413-2429.
 - [39] Yuan Y, Wu D, Hou Y, *et al*. Wnt signaling: Modulating tumor-associated macrophages and related immunotherapeutic insights[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116154.
 - [40] Xue Z, Zhang X, Mao B, *et al*. Dual role of WNT10A in promoting the malignancy of glioblastoma and remodeling the tumor microenvironment[J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(9): 2232-2249.
 - [41] Giammona A, Crivaro E, Stecca B. Emerging roles of hedgehog signaling in cancer immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1321.
 - [42] Robinson GW, Orr BA, Wu G, *et al*. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog-subgroup medulloblastoma: results from phase II pediatric brain tumor consortium studies PBTC-025B and PBTC-032[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2646-2654.
 - [43] 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.
 - [44] Xu H, Feng Y, Kong W, *et al*. High expression levels of SIGLEC9 indicate poor outcomes of glioma and correlate with immune cell infiltration[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 878849.
 - [45] 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.
 - [46] Memari E, Khan D, Alkins R, *et al*. Focused ultrasound-assisted delivery of immunomodulating agents in brain cancer[J]. *J Control Release*, 2024, 367:

- 283-299.
- [47] Nomura M, Spitzer A, Johnson KC, *et al.* The multilayered transcriptional architecture of glioblastoma ecosystems[J]. *Nat Genet*, 2025, 57(5): 1155-1167.
- [48] Liu Y, Zhou F, Ali H, *et al.* Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(12): 1354-1375.
- [49] Chen Y, Ding K, Zheng S, *et al.* Post-translational modifications in DNA damage repair: mechanisms underlying temozolomide resistance in glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2025, 44(23): 1781-1792.
- [50] To KKW, Huang Z, Zhang H, *et al.* Utilizing non-coding RNA-mediated regulation of ATP binding cassette (ABC) transporters to overcome multidrug resistance to cancer chemotherapy[J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 101058.
- [51] 刘晓清, 孙晓川. 真实世界证据[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(4-5): 305-310.
- [52] Wu S, Li X, Gao F, *et al.* PARP-mediated PARylation of MGMT is critical to promote repair of temozolomide-induced O⁶-methylguanine DNA damage in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(6): 920-931.
- [53] Ma S, Rudra S, Campian JL, *et al.* Salvage therapies for radiation-relapsed isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma and 1p/19q codeleted oligodendroglioma[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab081.
- [54] Kowalczyk A, Zarychta J, Lejman M, *et al.* Clinical implications of isocitrate dehydrogenase mutations and targeted treatment of acute myeloid leukemia with mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors-recent advances, challenges and future prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7916.
- [55] Guo K, Cao D, Marchese-Thomas LP, *et al.* Antibody engineering for receptor-mediated transcytosis across the blood-brain barrier[J]. *Bioconjug Chem*, 2025, 36(10): 2109-2115.
- [56] Zhang W, Liu QY, Haqqani AS, *et al.* Differential expression of receptors mediating receptor-mediated transcytosis (RMT) in brain microvessels, brain parenchyma and peripheral tissues of the mouse and the human[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 47.
- [57] Pornnoppadol G, Bond LG, Lucas MJ, *et al.* Bispecific antibody shuttles targeting CD98hc mediate efficient and long-lived brain delivery of IgGs[J]. *Cell Chem Biol*, 2024, 31(2): 361-372.e8.
- [58] Wang C, Xue Y, Markovic T, *et al.* Blood-brain-barrier-crossing lipid nanoparticles for mRNA delivery to the central nervous system[J]. *Nat Mater*, 2025, 24(10): 1653-1663.
- [59] Bollu LR, Bommi PV, Monsen PJ, *et al.* Identification and characterization of a novel indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 protein degrader for glioblastoma[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(23): 15642-15662.
- [60] 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.
- [61] Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(12 Suppl 2): iii1-iii105.
- [62] Peterson K, Turos-Cabal M, Salvador AD, *et al.* Mechanistic insights into medulloblastoma relapse[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 260: 108673.
- [63] Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M, *et al.* Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(12): 1665-1675.
- [64] Singh S, Dey D, Barik D, *et al.* Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 213.