

. 综 述 .

免疫原性细胞死亡诱导剂在脑胶质瘤治疗中的新进展

孙志强 陈谦学

【摘要】脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,即使采用手术联合术后同步放化疗等综合治疗,疗效仍较差。免疫原性细胞死亡(ICD)为一种新发现的调节性细胞死亡,可以被多种化学药物、物理刺激和生物制剂诱导,引起细胞释放多类损害相关分子模式,从而募集与激活多种免疫细胞,产生针对特定抗原的适应性免疫应答。ICD也被广泛用于诱导脑胶质瘤的抗肿瘤免疫治疗。本文简要概括 ICD 及其相关诱导剂的最新进展。

【关键词】脑胶质瘤;免疫原性细胞死亡;免疫原性细胞死亡诱导剂;损伤相关分子模式

【文章编号】1009-153X(2024)12-0756-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

New progress of immunogenic cell death inducers in the treatment of glioma

SUN Zhi-qiang, CHEN Qian-xue. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Glioma is the most common primary malignant tumor in the central nervous system. Even with comprehensive treatments such as surgery combined with postoperative concurrent chemoradiotherapy, the therapeutic efficacy is still poor. Immunogenic cell death (ICD), a newly discovered form of regulated cell death, can be induced by various chemotherapeutic drugs, physical stimuli, and biological agents, causing cells to release multiple types of damage-associated molecular patterns, thereby recruiting and activating various immune cells and generating adaptive immune responses against specific antigens. ICD has also been widely employed to induce anti-tumor immune therapy for glioma. This paper briefly summarizes the latest advancements in ICD and its related inducers.

【Key words】Glioma; Immunogenic cell death; Immunogenic cell death inducers; Damage-associated molecular patterns

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,占所有中枢神经系统原发恶性肿瘤的82.4%,占中枢神经系统原发肿瘤的24.8%^[1]。目前,针对脑胶质瘤的治疗大多是手术联合术后传统放化疗^[2],但这些治疗手段对脑胶质瘤的作用有限,其中胶质母细胞瘤5年生存率仅为4%~5%^[3]。作为一种新发现的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD),免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)可以被多种化学药物、物理刺激和生物制剂诱导,引起细胞释放多类损害相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),从而募集与激活多种免疫细胞,产生针对特定抗原的适应性免疫应答^[4]。ICD也被广泛用于诱导脑胶质瘤的抗肿瘤免疫治疗。研究显示,接受ICD诱导剂和传统疗法联合治疗病人的预后明显改善;ICD诱导剂有利于弥补传统治疗手段的不足^[5-7]。本文简要概括ICD及其相关诱导剂的最新进展。

1 ICD 的概述

早在2005年,Casares等^[8]就提出,不管是蒽环类药物,还是丝裂霉素C,都能诱发caspase激活引起的细胞凋亡,但只有蒽环类药物诱导的细胞死亡具有免疫原性。2018年,细胞死亡命名委员会建议将ICD定义为一种足以在具有免疫能力的同基因宿主中激活适应性免疫反应的RCD形式^[9]。这表明ICD不同于其他RCD形式,其通过激活个体的适应性免疫反应来引起细胞死亡。在ICD过程中,抗原、佐剂与合适的免疫微环境三者缺一不可^[10]。

抗原是引起适应性免疫反应所必需的,包括微生物相关分子模式、细胞内源性逆转录病毒基因激活或表达而合成的抗原蛋白、蛋白质翻译后修饰产生的抗原蛋白以及肿瘤细胞基因突变后翻译产生的肿瘤新抗原或其自身抗原基因表达产生的肿瘤相关抗原等^[11]。佐剂则是抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs)募集和成熟所需的DAMPs,主要包括钙网蛋白(calreticulin, CALR)、ATP、高迁移率族蛋白1(high mobility group protein 1, HMGB1)、I型干扰素、癌细胞源性核酸、膜联蛋白A1和热休克蛋白(heat shock protein, HSP)70、HSP90^[12]。当微

环境内包含大量免疫抑制产物[如细胞毒性T淋巴细胞(cy-totoxic T lymphocyte, CTLs)相关蛋白4、甲型肝炎病毒细胞受体2、IL-10、TGF-β1、腺苷、犬尿氨酸、乳酸)或免疫抑制细胞(如Treg细胞、M2型极化肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞)时,它们会对发生ICD所需的CTLs或APCs的迁移与活化产生抑制作用,使得细胞无法通过ICD方式死亡^[4]。这表明一个合适的免疫微环境也是发生ICD的基础。因此,ICD过程可简述为:当濒死细胞处于非免疫抑制微环境时,其分泌的DAMPs促进APCs招募与成熟,使得APCs吞噬、加工并提呈濒死细胞特异性抗原给CTLs,最终激活CTLs介导适应性免疫应答,从而引起濒死细胞发生ICD。

2 ICD 诱导剂在脑低级别胶质瘤治疗中的应用

2.1 化学类ICD诱导剂

2.1.1 化疗药物 目前,脑胶质瘤术后常规的辅助治疗手段之一就是化疗药物杀伤残存的肿瘤细胞。化疗药物诱导肿瘤细胞死亡机制一直是研究的热点。研究表明,多种化疗药物可以诱导肿瘤细胞发生ICD,从而达到杀灭肿瘤细胞的目的^[13]。紫杉醇、蒽环类与蒽环类衍生物等是常见的化疗药物,可诱导多种肿瘤细胞发生ICD,使病人的生存期延长^[13],其中以博来霉素与阿霉素最为常见。然而,在脑胶质瘤中,由于存在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),这些药物杀灭胶质瘤细胞的作用受到限制。但将阿霉素负载于纳米颗粒中可以显著提升阿霉素穿透BBB的效率,而且体外试验表明此复合物可诱导胶质瘤GL261细胞发生ICD。全身使用阿霉素-纳米颗粒复合物时,荷瘤小鼠模型生存期显著延长、预后明显改善^[14]。另外,使用阿霉素与光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)联合处理的F98胶质瘤细胞的上清液HGMB1、HSP70和HSP90等DAMPs的含量显著升高,经过联合处理的荷瘤小鼠的预后也得到显著改善^[15]。此外,环磷酰胺也可在胶质瘤荷瘤小鼠中诱导ICD,而且,胶质瘤细胞膜表面CALR的转位量与奥沙利铂呈现时间依赖性^[16]。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是脑胶质瘤化疗的一线用药,但由于BBB的限制,其颅内浓度最高仅能达到其血浆浓度的20%。然而,通过将TMZ包埋入寡核苷酸纳米制剂Au@PP/poly(I:C),可以提升药物的BBB通透率,并且诱导I型干扰素的产生,从而诱导胶质瘤发生ICD。在GL261荷瘤小鼠模型中,这种方法也可以显著地提高荷瘤小鼠的总生存率^[17]。遗憾地

是,这些结果都仅局限于细胞与动物实验,并未在人类中进行进一步探讨。

2.1.2 靶向药物 靶向药物能够精准地针对某个致癌基因或癌细胞内的特异蛋白分子结合,特异地阻止肿瘤细胞的发生、增殖或扩散,从而达到特异性杀伤肿瘤细胞的效果。在脑胶质瘤中,靶向药物也被广泛应用,例如尼妥珠单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗和克唑替尼等^[18]。有报道指出,西妥昔单抗与克唑替尼分别能够在结直肠癌与非小细胞肺癌中发挥ICD诱导作用^[19,20],但目前尚无学者对二者能否诱导脑胶质瘤细胞发生ICD进行研究。值得注意的是,在2022年,Alghamri等^[21]发现在胶质瘤细胞体外实验与小鼠体内模型中,CXCR4拮抗剂(AMD3100)联合蛋白纳米颗粒(soy protein nanoparticles, SPNPs)所形成的AMD3100-SPNPs复合物,可通过靶向阻断CX-CL2/CXCR4信号通路,抑制胶质瘤细胞增殖,诱导细胞发生ICD,使荷瘤小鼠生存期显著提高。然而相关结果尚未获得临床验证。

2.2 物理类ICD诱导剂

2.2.1 放射治疗(radiotherapy, RT)作为肿瘤术后的常规辅助治疗方法,RT能够通过电离辐射使得辐照肿瘤细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多,进而引发内质网应激反应并导致细胞分泌CALR、ATP、HGMB1等多种DAMPs,从而诱导ICD的发生^[22]。然而,在多种肿瘤的临床试验中,很少单独将RT作为ICD诱导剂进行研究,更多的是进行RT与其他药物的联合试验,在脑胶质瘤中也是如此。Xiu等^[23]发现姜黄素在经过RT处理后的胶质瘤细胞中能够通过激活PERK-eIF2α和IRE1α-XBP1信号通路,使CALR、HSP70和ATP等DAMPs释放增加,从而诱导细胞发生ICD。

2.2.2 PDT PDT依赖于光敏剂、适当波长的光源以及氧气之间的相互作用。光敏剂可以选择性地蓄积在肿瘤细胞内,然后通过波长适当的光源(如红光、蓝光)照射,引起细胞内ROS增多,诱发内质网应激反应并刺激细胞分泌多种DAMPs,从而诱导细胞死亡^[24]。2019年,Turubanova等^[25]发现经过光敏剂处理的胶质瘤GL261细胞上清液中CALR、HMGB1及ATP含量增加,证明了PDT具有ICD诱导作用。目前,PDT已被试验用于包括脑胶质瘤在内的多种肿瘤的治疗^[26]。在多项观察性研究中,PDT展现出良好的肿瘤抑制效果,并明显改善病人预后、延长生存期^[27]。此外,Nguyen等^[15]发现与单独阿霉素处理后的胶质瘤荷瘤小鼠相比,经过阿霉素与PDT联合处

理后小鼠肿瘤进展受抑、生存期明显延长。这提示 PDT 与其他治疗方案联合应用对脑胶质瘤具有巨大的潜在预后价值。

2.2.3 近红外光免疫疗法(Near-Infrared Photoimmunotherapy, NIR-PIT) NIR-PIT 是一种针对肿瘤细胞的靶向光疗法。它通过将单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)与光激活化学物 IRDye700DX (IR700)结合构成的复合物注入体内,利用 mAb 的特异性与肿瘤细胞膜表面的抗原特异性结合。之后,在 690 nm 波长的近红外光刺激下,IR700 释放出亲水侧链,使剩余分子疏水性显著增强。在疏水作用的拖曳下,与 mAb 连接的膜抗原被脱离细胞膜,破坏细胞膜完整性并引发肿瘤特异抗原与多种 DAMPs 快速释放,从而诱发肿瘤细胞发生 ICD^[28]。值得注意的是,2017,靶向 EGFR 的 NIR-PIT 就已在头颈部肿瘤中成功完成 1 期和 2 期临床试验,并且 3 期临床试验正在多个国家进行。由于 mAb 对肿瘤抗原具有高度特异性,NIR-PIT 对正常组织损害极小,并已在 1 期和 2 期临床试验中得到验证^[29]。此外,在胶质瘤中,Burley 等^[30]通过构建胶质瘤 U87 细胞荷瘤小鼠模型发现经过靶向 EGFR 的 NIR-PIT 处理后小鼠体内肿瘤生长明显受到抑制。

2.2.4 纳米脉冲刺激(Nano-Pulse Stimulation, NPS)疗法 纳米颗粒发挥作用的原理是将其作为化学药物的载体,通过提升药物跨越 BBB 的能力,与化学药物共同抑制胶质瘤细胞增殖,发挥显著的 ICD 诱导作用。不同于纳米颗粒,NPS 发挥作用的方式不依赖于其他药物,它通过极短的高振幅电能脉冲反复施加于肿瘤细胞,增加靶细胞细胞膜与细胞器膜表面纳米级微孔的数量,使得胞膜与器膜的瞬时渗透显著增强^[31],这样可以破坏细胞器的机能,造成细胞的死亡。有研究指出,在 3 种肿瘤细胞系(MCA205、McA-RH7777、Jurkat E6-1)中,NPS 能够使细胞分泌 CALR、ATP 和 HMGB1 等增加,并从而诱导 ICD^[32]。这提示 ICD 可能是 NPS 发挥抗肿瘤疗效的机制之一。

2.2.5 肿瘤治疗场(tumor-treating field, TTF) TTF 是一种肿瘤治疗方法,通过在肿瘤区域内施加极低强度的中频交变电场,引起大量 CALR 蛋白从内质网迁移至胞膜表面以及 HMGB1 与 ATP 的释放增加。这些变化能够招募和激活 APCs 并诱导细胞发生 ICD^[33]。2012 年,TTF 就已在胶质瘤病人中进行了 3 期临床试验,虽然病人总体生存率未得到明显改善,但试验证明其疗效与术后化疗组相当,并且在毒性

和生活质量方面明显优于辅助化疗^[34]。值得注意的是,Stupp 等^[35]在一项胶质瘤 3 期临床试验中发现, TMZ 加用 TTF 组病人的无进展生存期和整体生存率较单纯进行 TMZ 辅助化疗组有明显改善。因此,TTF 是治疗胶质瘤的良好选择,并且通过与辅助化疗等其他治疗方式结合使用,能够显著改善胶质瘤预后。

2.3 生物类 ICD 诱导剂

2.3.1 溶瘤病毒(oncolyticvirus, OV)s OVs 是一种新兴的抗癌药物,能够特异性地在癌细胞中复制、诱导 ICD 并促进抗肿瘤免疫。另外,OVs 具有安全性高、交叉耐药可能性低等优势^[36]。静脉注射和原位注射是应用 OVs 治疗脑胶质瘤的两种方法,其中原位注射可分为三类:①胶质瘤切除手术后的瘤周注射;②经立体定向引导行导管瘤内注射;③经对流增强给药^[37]。值得注意的是,在一些国家,临床上已经开始使用 OVs 治疗复发的胶质母细胞瘤,例如,Teserpaturev 是一种第三代 I 型单纯疱疹病毒类的 OV,在日本已被批准用于复发或残留胶质母细胞瘤病人的治疗^[38]。除了 DNA 病毒外,一些 RNA 病毒也能用于构建 OVs,并且已有数种 RNA 病毒在胶质瘤病人中进行临床测试,其中包括重组减毒脊髓灰质炎病毒(PPS-RIPO)。在胶质瘤中,PPS-RIPO 被发现可以通过 CD155 受体进入胶质瘤细胞并诱导 ICD,从而杀灭胶质瘤细胞^[39]。目前已有两项临床试验证明 PPS-RIPO 能够显著改善胶质瘤病人预后并延长总体生存期^[40,41]。

2.3.2 树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗 DC 疫苗是目前应用最广泛的抗肿瘤免疫治疗肿瘤疫苗之一。在胶质瘤治疗中,其制备过程通常包括从病人颅内切除的新鲜胶质瘤样本中提取胶质瘤细胞,并施加 ICD 诱导剂刺激,诱发其发生 ICD 并分泌 DAMPs。随后,将自体 DC 暴露于发生 ICD 的胶质瘤细胞中,即可制备个体化的 DC 疫苗。由于该疫苗中含有大量的 DAMPs,能促进 DCs 的成熟和抗原提呈过程。注射入体内后,该疫苗能够激活针对胶质瘤细胞的 CTLs,从而达到靶向抑制残留胶质瘤细胞的目的^[42]。Garg 等^[43]发现,与单纯使用 DC 疫苗相比,在高级别胶质瘤小鼠模型中,联合使用 TMZ 处理可提高小鼠整体生存率约 300%。

3 总结与展望

ICD 是抗肿瘤免疫治疗的关键策略。多种化学、物理或生物物质能够诱导脑胶质瘤细胞发生

ICD,从而极大地改善胶质瘤预后。然而,大部分相关研究仅停留在细胞和动物研究层面,仍需通过相关临床试验来验证其对人体的有效性和安全性。未来的研究方向应重点围绕ICD诱导剂的机制探索以及临床转化等方面展开。我们认为,随着技术的不断发展和研究的不断深入,ICD将为脑胶质瘤治疗带来更多机会和突破。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:孙志强负责查阅文献、撰写论文及修改论文;陈谦学修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] OSTROM QT, PRICE M, NEFF C, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019 [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24 (Suppl 5): v1–v95.

[2] LI T, LI J, CHEN Z, *et al.* Glioma diagnosis and therapy: current challenges and nanomaterial-based solutions [J]. *J Control Release*, 2022, 352: 338–370.

[3] OSTROM QT, BAUCHET L, DAVIS FG, *et al.* The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7): 896–913.

[4] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, *et al.* Immunogenic cell stress and death [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 487–500.

[5] GAO J, WANG WQ, PEI Q, *et al.* Engineering nanomedicines through boosting immunogenic cell death for improved cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(7): 986–994.

[6] KRYSKO DV, GARG AD, KACZMAREK A, *et al.* Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 860–875.

[7] ZHU H, SHAN Y, GE K, *et al.* Oxaliplatin induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma cells and synergizes with immune checkpoint blockade therapy [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(6): 1203–1214.

[8] CASARES N, PEQUIGNOT MO, TESNIERE A, *et al.* Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12): 1691–1701.

[9] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON SA, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486–541.

[10] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, *et al.* Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell

death [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000337.

[11] XIE N, SHEN G, GAO W, *et al.* Neoantigens: promising targets for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 9.

[12] FUCIKOVA J, KEPP O, KASIKOVA L, *et al.* Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1–13.

[13] WANG Q, JU X, WANG J, *et al.* Immunogenic cell death in anticancer chemotherapy and its impact on clinical studies [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 17–23.

[14] ZHANG C, SONG J, LOU L, *et al.* Doxorubicin-loaded nanoparticle coated with endothelial cells-derived exosomes for immunogenic chemotherapy of glioblastoma [J]. *Bioeng Transl Med*, 2020, 6(3): e10203.

[15] NGUYEN L, CHRISTIE C, MADSEN SJ, *et al.* Inhibition of glioma development by doxorubicin-photochemical internalization generated macrophage vaccine: a survival study in rats [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 38: 102879.

[16] FUCIKOVA J, KEPP O, KASIKOVA L, *et al.* Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1–13.

[17] YIN P, LI H, KE C, *et al.* Intranasal delivery of immunotherapeutic nanoformulations for treatment of glioma through in situ activation of immune response [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1499–1515.

[18] COLEMAN N, AMERATUNGA M, LOPEZ J. Development of molecularly targeted agents and immunotherapies in glioblastoma: a Personalized approach [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2018, 12: 1179554918759079.

[19] POZZI C, CUOMO A, SPADONI I, *et al.* The EGFR-specific antibody cetuximab combined with chemotherapy triggers immunogenic cell death [J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 624–631.

[20] LIU P, ZHAO L, POL J, *et al.* Crizotinib-induced immunogenic cell death in non-small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1486.

[21] ALGHAMRI MS, BANERJEE K, MUJEEB AA, *et al.* Systemic delivery of an adjuvant CXCR4–CXCL12 signaling inhibitor encapsulated in synthetic protein nanoparticles for glioma immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 8729–8750.

[22] GALLUZZI L, KEPP O, KROEMER G. Immunogenic cell death in radiation therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(10): e26536.

[23] XIU Z, SUN T, YANG Y, *et al.* Curcumin enhanced ionizing radiation-induced immunogenic cell death in glioma cells through endoplasmic reticulum stress signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5424411.

[24] BABILAS P, SCHREML S, LANDTHALER M, *et al.* Photodynamic

therapy in dermatology: state-of-the-art [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2010, 26(3): 118-132.

[25] TURUBANOVA VD, BALALAEVA IV, MISHCHENKO TA, *et al.* Immunogenic cell death induced by a new photodynamic therapy based on photosens and photodithazine [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 350.

[26] CRAMER SW, CHEN CC. Photodynamic therapy for the treatment of glioblastoma [J]. Front Surg, 2019, 6: 81.

[27] ELJAMEL S. Photodynamic applications in brain tumors: a comprehensive review of the literature [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2010, 7(2): 76-85.

[28] SATO K, ANDO K, OKUYAMA S, *et al.* Photoinduced ligand release from a silicon phthalocyanine dye conjugated with monoclonal antibodies: a mechanism of cancer cell cytotoxicity after near-infrared photoimmunotherapy [J]. ACS Cent Sci, 2018, 4(11): 1559-1569.

[29] RAKUTEN MEDICAL, INC. A phase 3, randomized, double-arm, open-label, controlled trial of ASP-1929 photoimmunotherapy versus physician's choice standard of care for the treatment of locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma in patients who have failed or progressed on or after at least two lines of therapy, of which at least one line must be systemic therapy: NCT03769506 [R]. clinicaltrials.gov, 2021[2023-03-06].

[30] BURLEY TA, MOCZYESKA J, SHAH A, *et al.* Near-infrared photoimmunotherapy targeting EGFR- Shedding new light on glioblastoma treatment [J]. Int J Cancer, 2018, 142(11): 2363-2374.

[31] PAKHOMOV AG, GIANULIS E, VERNIER PT, *et al.* Multiple nanosecond electric pulses increase the number but not the size of long-lived nanopores in the cell membrane [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1848(4): 958-966.

[32] NUCCITELLI R, MCDANIEL A, ANAND S, *et al.* Nano-pulse stimulation is a physical modality that can trigger immunogenic tumor cell death [J]. J Immunother Cancer, 2017, 5: 32.

[33] 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.

[34] STUPP R, WONG ET, KANNER AA, *et al.* NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomized phase III trial of a novel treatment modality [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(14): 2192-2202.

[35] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, *et al.* Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(23): 2306-2316.

[36] ILKOW CS, SWIFT SL, BELL JC, *et al.* From scourge to cure: tumour-selective viral pathogenesis as a new strategy against cancer [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(1): e1003836.

[37] CHIOCCA EA, NASSIRI F, WANG J, *et al.* Viral and other therapies for recurrent glioblastoma: is a 24-month durable response unusual [J]. Neuro Oncol, 2019, 21(1): 14-25.

[38] 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.

[39] CHANDRAMOHAN V, BRYANT JD, PIAO H, *et al.* Validation of an immunohistochemistry assay for detection of CD155, the poliovirus receptor, in malignant gliomas [J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(12): 1697-1704.

[40] BEASLEY GM, NAIR SK, FARROW NE, *et al.* Phase I trial of intratumoral PVSRIPO in patients with unresectable, treatment-refractory melanoma [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(4): e002203.

[41] DESJARDINS A, GROMEIER M, HERNDON JE, *et al.* Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus [J]. N Engl J Med, 2018, 379(2): 150-161.

[42] YAN Y, ZENG S, GONG Z, *et al.* Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 257.

[43] GARG AD, VANDENBERK L, KOKS C, *et al.* Dendritic cell vaccines based on immunogenic cell death elicit danger signals and T cell-driven rejection of high-grade glioma [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(328): 328ra27.

(2023-03-10 收稿, 2023-10-17 修回)