

## . 综 述 .

## 针对脑胶质瘤相关通路治疗的研究进展

张 国 综述 易 伟 审校

【关键词】胶质瘤;信号通路;治疗

【文章编号】1009-153X(2018)03-0215-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是颅内发病率最高的肿瘤,约占颅内神经组织原发性肿瘤的45%。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将胶质瘤按组织学分为 I~IV 级,其中 I、II 级为低级别胶质瘤,III、IV 级为高级别胶质瘤<sup>[1]</sup>。I 级预后最好,大部分经治疗后可以达到临床治愈,被认为是良性肿瘤;IV 级恶性程度最高,又称作胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM),占所有胶质瘤的55%。根据2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类,90%的GBM为原发性GBM,多为老年人(诊断中位年龄62岁);10%为继发性GBM,中青年常见(诊断中位年龄44岁)。GBM的传统治疗方法为最大限度安全地切除肿瘤,术后辅以放射治疗和替莫唑胺等化学药物治疗。但是由于GBM侵袭性强,浸润到正常组织导致无法全部切除、容易复发,使得治疗效果仍然不理想,平均生存期只有16~19个月<sup>[2]</sup>。

胶质瘤严重地影响病人身体健康及生活质量,且胶质瘤的发病年龄有越来越年轻化的趋势,因此临床迫切地希望能寻求新的、有效的治疗方法。肿瘤的发生被认为是由分子信号通路网络中一些关键基因发生遗传改变或者体突变引起,通过信号通路的改变最终影响细胞的生长、增殖、分化等生物活动,产生异常细胞群,导致肿瘤形成。随着对胶质瘤发生的分子机制研究越来越深入,通过靶向阻断胶质瘤发生、恶化及切除后复发过程中的主要信号通路从而达到治愈胶质瘤的目的,成为了一种理论上可行的且具有远大前景的新型治疗方法。胶质瘤中以GBM的突变基因种类最多,本文就目前关于胶质瘤分子机制及相关治疗的进展做一综述。

## 1 GBM常见的基因突变通路

1.1 RTK-RAS-PI3K-AKT-mTOR 通路 高级别胶质瘤的发生、发展与受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)的高表达及其信号转导通路的异常激活关联紧密。RTK表达过高导致酪氨酸激酶磷酸化,激活其下游信号途径PI3K-AKT-mTOR并引起相关基因转录改变。PI3K-AKT-mTOR通路广泛存在于细胞中,控制着细胞增殖、生长、凋亡等多种生物活动,生理状态下,通过促进细胞凋亡和参与细胞自噬抑制肿瘤的发生。因此,将RTK及其下游的信号转导通路作为免疫治疗的靶点成为理论上可行的突破点。目前研究相对较多的RTK包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。

1.1.1 EGF EGFRv III 是 EGF 受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的 III 型突变体,高表达于 GBM 和胃癌、乳腺癌等一些恶性肿瘤组织,而不表达于正常组织,是一个直接引起癌细胞生长的致癌基因,原发性 GBM 中 35% 可有该基因的突变<sup>[3]</sup>。临床研究表明,EGFRv III 是 GBM 的一个独立的不良预后指标,不仅能促进肿瘤细胞的生长和迁移,同时通过细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-6 介导的旁分泌信号通路,促进 EGFRv III 阴性的肿瘤细胞生长。目前基于 EGFRv III 设计的药物主要为小分子 RTK 抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)和抗 EGFRv III 抗体,TKI 包括吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼等,抗 EGFRv III 抗体包括人鼠嵌合型西妥昔单抗、全人型帕尼单抗和人源化尼妥珠单抗。还有一种名为 Rindopepimut 的抗 EGFRv III 肽类疫苗也在进行临床试验,该疫苗可特异性结合 EGFRv III 并引起 EGFRv III 特异性体液免疫反应和 EGFRv III 特异性延迟性高

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.03.028

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(张 国、易伟)

通讯作者:易 伟,E-mail:weiyi.renmin@whu.edu.cn

敏反应,从而达到清除 EGFRv III 阳性的胶质瘤细胞。但是最近,在一项用 Rindopepimut 疫苗结合替莫唑胺的 III 期临床试验中,相对于空白对照组, Rindopepimut 并不能提高病人的中位生存期<sup>[4]</sup>。

1.1.2 VEGF VEGF 是组织中一种促血管生成的因子,通过与特定受体结合,激活 PI3K-AKT 通路、eNOS-NO 通路、Ras/Raf-MEK/ERK 通路,促进内皮细胞分裂和小血管形成。GBM 是一种高度血管化的肿瘤,微血管增生和新血管形成是该肿瘤的一个特征性的组织病理学特点。当胶质瘤逐渐增大,仅靠周围组织渗透已无法满足肿瘤内部的代谢需要,形成缺氧环境,低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 表达增加,激活下游的 VEGF。除了 VEGF, PDGF 也参与 GBM 的血管生成<sup>[5]</sup>。考虑到肿瘤生长的转移都需要足够的血供,抗血管治疗研究已经成为实体肿瘤研究治疗的重要领域。但目前为止,临床试验并没有显示出抗血管生成能有效的提高 GBM 的生存期。在 III 期的临床试验中以安慰剂为对照进行测试时,泛 VEGF 受体抑制剂西地拉尼和蛋白激酶 C $\beta$  抑制剂 (通常上调 VEGF) 在 GBM 中没有明显效果<sup>[6]</sup>。在其他已完成的临床试验中, PDGF 受体抑制剂伊马替尼也并没有表现出抗肿瘤作用,这可能与 PDGF 受体在胶质瘤的血管生成中并不占主导作用有关。

1.1.3 PI3K-AKT-mTOR 磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 基因是第一个被发现具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN 蛋白可拮抗磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K), 从而降低胞内 PIP2 和 PIP3 的含量,通过负调控 PI3K-AKT-mTOR 通路诱导细胞凋亡发挥其抑癌作用。无论是 PTEN 的功能丢失还是 EGFR、VEGF 受体或 PDGF 受体的激活,都将上调 PI3K-AKT-mTOR 通路,参与胶质瘤的形成。Sano 等<sup>[7]</sup> 研究显示 44% 的 GBM 中出现 PTEN 的突变,且突变率越高,肿瘤级别越高。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 在胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种肿瘤中过表达。研究发现,胶质瘤细胞中 mTOR 蛋白含量明显高于正常细胞,且 mTOR 随着胶质瘤恶性程度增高而增高。mTOR 通过加速肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡促进胶质瘤的发生发展。通过抑制 mTOR 可以阻断 PI3K-AKT 信号通路介导的增殖信号,使细胞周期停留在 G 期,停止生长<sup>[8]</sup>。早期 PI3K 抑制剂 LY294002 因为其较短的半衰期不能有效地应用

于临床<sup>[9]</sup>,而渥曼青霉素由于其较大的副作用以及地选择性等缺点也限制了其在临床上的应用<sup>[10]</sup>。一些新型 PI3K 抑制剂如 PX-866<sup>[11]</sup>、BKM120 等在实验研究中表现出了抑制胶质瘤生长并延长病人中位生存期的作用。最常用的 TKI 是哌立福新和 MK-2206,两者在实验研究中均表现出较强的抗肿瘤活性,但是由于哌立福新因为分子量较大,难以通过血脑屏障,且胃肠道反应等副作用明显,因而在临床上的应用受限<sup>[12]</sup>。研究发现许多 PI3K 和 mTOR 的双重抑制剂,包括 PI-103、XL765 和 SF-1126 等,相比于单一的 mTOR 抑制剂,这些双重抑制剂可以减少由于 mTOR-p70S6K-PI3K 负反馈引起的 mTOR 水平增加,在前期实验研究中均表现出较好的抗肿瘤的作用。Bagcionder 等<sup>[13]</sup> 研究表明 PI-103 能有效抑制小鼠模型中胶质瘤细胞的生长。Garlich 等<sup>[14]</sup> 研究显示 SF-1126 能有效抑制小鼠模型中胶质瘤 U87MG 细胞株的生长。Prasad 等<sup>[15]</sup> 研究显示 XL-765 与替莫唑胺连用时抗癌能力增强。但这些新型药物在临床应用上有待临床试验证明。

1.2 CDKN2A-MDM2-TP53 通路 P53 是目前被研究最深入也是与人类肿瘤发生发展关系最密切的抑癌基因,人类超过 50% 的恶性肿瘤中都存在 p53 基因突变。P53 蛋白通过转录调节其下游的靶基因发挥其阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制血管生长等作用,从而抑制肿瘤形成和生长。研究证实 CDKN2A-MDM2-p53 通路是胶质瘤分子发病机制的重要途径之一。CDKN2A 位于人染色体 9p21 区带,编码一个由 132 个氨基酸组成的名为 p14ARF 的蛋白,该基因位点的可选阅读框还可编码另一种名为 P16 的蛋白。小鼠双微体扩增基因 (mouse double minute 2, MDM2) 位于染色体 12q14.3-q15.0,其编码的 MDM2 蛋白是 p53 的重要负性调节因子。生理情况下, p53 蛋白在细胞核中发挥其功能, MDM2 蛋白通过“核浆穿梭”机制诱导 p53 蛋白在细胞质中的泛素化降解,从而一定程度上抑制 p53 蛋白介导的细胞凋亡,维持生物体的稳态。当 MDM2 基因异常扩增时,大量的 MDM2 蛋白结合 p53 蛋白诱导其降解,使细胞凋亡过程受阻,大量细胞生长不受限,最终形成肿瘤。p53 可分为野生型 p53 和突变型 p53 两种<sup>[16]</sup>。野生型 p53 是抑癌基因,细胞损伤时快速诱导细胞发生凋亡,防止具有潜在癌变可能性的细胞产生,从而发挥抑癌作用。一旦野生型 p53 发生变异,便不再具有抑癌作用,反而能加速癌细胞的增殖与生长。当野生型 p53 转变为突变型 p53 时,突变型 p53

起原癌基因的作用,在肿瘤细胞中长期存在,最终导致肿瘤的发生。P14ARF 蛋白可与 MDM2 蛋白结合并加速其降解,阻止其诱导降解 p53 蛋白,使 p53 蛋白合成量增加,达到抑制肿瘤生长的作用。当 p14ARF 蛋白表达下调、MDM2 基因扩增以及 p53 基因突变时,均引起细胞周期调控失常,最终演变为胶质瘤。Yamada 等<sup>[17]</sup>研究发现用可穿过生物膜的聚精氨酸 11R、核定位序列(nuclear localization signal, NLS)和层黏蛋白 Ln 与 P53 肽的 MDM2 位点结合,组成 p53-NLS-Ln-11R,可以有效地进入胶质瘤细胞的细胞核,补充 p53 的含量,当该药物浓度为 10  $\mu$ mol/L 时,可以有效抑制人脑胶质瘤细胞增殖。而 MDM2 的小分子抑制剂 AMG-232<sup>[18]</sup>和 Idasanutlin 可以通过抑制 MDM2 诱导 p53 蛋白的降解从而促进肿瘤细胞的衰老和凋亡,正在进行 GBM 体内研究。

1.3 P16-cyclinD-CDK4/6-E2F-Rb 信号通路 p16 基因,又名 CDKN2A。由 p16 基因转录编码的 P16 蛋白可以竞争性抑制 cyclinD 与 CDK4/6 蛋白结合,抑制 CDK4/6-cyclinD 复合物对视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, Rb)蛋白的磷酸化作用。Rb 蛋白是细胞周期中 G<sub>1</sub>/S 调控点的中心,去磷酸化的 Rb 蛋白与 E2F 转录因子结合,阻碍该因子的靶基因包括 E2F1、DHFR、TK、CDC2 等转录,从而阻碍细胞从 G 期进入 S 期,使细胞周期停留在 G 期<sup>[19]</sup>。p15 基因同样位于 9 号染色体短臂 2 区 1 带,是与 p16 基因高度同源的抑癌基因,其与 p16 结构非常相似,P15 蛋白亦可与 cyclinD 竞争性结合 CDK4/6,解除 Rb 蛋白对转录因子 E2F 的抑制,使细胞生长停滞。因此 p15/p16 基因突变、CDK4/6 基因过表达、或者 Rb 基因突变均可导致细胞生长失控,最终形成肿瘤。目前有几种针对 CDK4/6 的抑制剂正在测试中,包括 palbociclib、ribociclib 和 abemaciclib。在脑脊液中可以检测到 abemaciclib<sup>[20]</sup>,并有着一定稳定的浓度,表明该药物能够充分的透过血脑屏障,但是能否有效地抑制胶质瘤细胞的生长,甚至能否应用到临床亟待一系列更深入地实验研究。

## 2 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变

除了以上三条经典通路,IDH 基因突变也被研究证实与胶质瘤的发生有紧密联系<sup>[21]</sup>。IDH 包括 IDH1、IDH2 和 IDH3 三种亚型,在能量代谢和生物合成中发挥重要作用。目前研究认为 IDH1 和 IDH2 突变是胶质瘤起源的重要因素之一,尤其是 IDH1,在

约 80% 的 II 级和 III 级胶质瘤及 90% 的继发性 GBM 中存在 IDH1 的突变。IDH1/2 突变后发生酶活性的改变,可以催化  $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG)还原成羟戊二酸[(R(2)-2-hydroxyglutarate, 2-HG], 2-HG 与  $\alpha$ -KG 结构相似,竞争性抑制在 DNA 和组蛋白去甲基化过程中发挥重要作用的  $\alpha$ -KG 依赖性酶,导致 DNA 和组蛋白的异常高甲基化,进而影响某些相关基因的转录表达,从而导致肿瘤的发生。除此之外,2-HG 还能竞争性抑制  $\alpha$ -KG 依赖脯氨酸羟化酶的活性,后者可以使 HIF1- $\alpha$  发生泛素化和蛋白酶体降解,从而引起细胞内 HIF-1 $\alpha$  含量增高,增强肿瘤细胞对低氧环境的适应性进而促进肿瘤的生长。但目前的研究尚不确定 IDH 突变是否会对胶质瘤的进一步发展恶化造成影响,因此应用 IDH 突变抑制剂来治疗胶质瘤没有确切的理论支持。目前一些针对 IDH1/2 突变的疫苗和抑制剂如 AG120、AG221、AG881、IDH1-305、BAY1436032 正在被研究中,但临床效果仍待验证。AGI-5198 已在 I 期临床试验中试用于胶质瘤的治疗,目前治疗效果尚不明显<sup>[22]</sup>。

## 3 GSCs 及 Notch 信号途径

胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSCs)是具有神经干细胞样特征的细胞,具有快速增殖、多项分化潜能、对放疗不敏感、易体外成瘤等特点。Bao 等<sup>[23]</sup>研究证实其与胶质瘤难以治愈和易复发有密切关系,因此如果能抑制调控 GSCs 的关键因子和相关通路,可能从根本上治疗胶质瘤。研究表明, P53、PTEN、WNT 信号通路、Notch 信号通路以及 Hedgehog 信号通路在 GSCs 引起肿瘤发生的过程中发挥重要作用。其中,Notch 通路在胶质瘤中呈高度激活状态,促进正常干细胞和胶质瘤干细胞自我更新、增殖,抑制其分化。研究证实阻断 Notch 信号途径可减少 GSCs 的数量<sup>[24, 25]</sup>。Wang 等<sup>[26]</sup>研究证明抑制 Notch 信号途径可以促进胶质瘤对放疗的敏感性。而 Gilbert 等<sup>[27]</sup>研究表明抑制 Notch 信号通路可以提高 GSCs 对替莫唑胺的敏感性。

## 4 新型抑癌基因

除了比较经典的 p53、EGFR、PTEN、p15、p16、IDH 等之外,一些新型的基因也被报道与胶质瘤的发生发展密切相关,比如微小 RNA(microRNA, miRNA)、人类组织因子途径抑制物-2(tissue factor pathway inhibitor 2, TFPI-2)、成纤维细胞生长因子 2

型受体 (fibroblast growth factor receptor-2, FGFR2) 等。尽管这些新型的基因与胶质瘤发生的确切机制还不十分明确,但随着越来越多这方面的研究问世,我们对胶质瘤的发生机制会理解更透彻,有助于给今后的临床治疗带来更多的帮助。

综上所述,目前开发新药物来治疗 GBM 面临着很多问题,寻找能进入中枢神经系统的药物是一个需要克服的关键问题;同时,在胶质瘤的发展进程中,存在空间异质性和时间异质性,使得同一种药物对同一个病人在不同时期或者不同病人的治疗当中不能取得满意的效果,尤其像 GBM,存在多种突变基因,单一应用药物常常因为患者对药物耐受而出现治疗效果不佳,因此需要更多的研究来了解药物的组合从而发挥药物的最大效应。除此之外,针对常见的下游通路的药物会产生一些副作用,如 PI3K 通路的抑制剂往往与皮疹、胃肠道副作用、高血糖有关;而 mTOR 抑制剂可引起高脂血症和肺炎 CDK4/6 抑制剂常与白细胞减少、恶心、口腔炎和周围神经病变有关;RTK 抑制剂通常引起皮疹。因此我们需要联合使用药物并克服药物的双面作用。

【参考文献】

[1] Almeida JP, Chaichana KL, Rincontorroella J, *et al.* The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach [J]. *Curr Neurol Neurosci*, 2015, 15(2): 1-13.

[2] Weller M, Bent MVD, Hopkins K, *et al.* EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): e395-e403.

[3] Mukasa A, Wykosky J, Ligon KL, *et al.* Mutant EGFR is required for maintenance of glioma growth in vivo, and its ablation leads to escape from receptor dependence [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(6): 2616-2621.

[4] Schuster J, Lai RK, Recht LD, *et al.* Editor's choice: 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.

[5] Pore N, Liu S, Haaskogan DA, *et al.* PTEN mutation and epidermal growth factor receptor activation regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human glioblastoma cells by transactivating the proximal VEGF promoter [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(1): 236-241.

[6] Luemerson C, Duda DG, Emblem KE, *et al.* Lessons from

anti-vascular endothelial growth factor and anti-vascular endothelial growth factor receptor trials in patients with glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(10): 1197-1213.

[7] Sano T, Lin H, Chen X, *et al.* Differential expression of MMAC/PTEN in glioblastoma multiforme relationship to localization and prognosis [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(8): 1820-1824.

[8] Chakravarti A, Zhai G, Suzuki Y, *et al.* The prognostic significance of phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in human gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(10): 1926-1933.

[9] Hu L, Zaloudek CJ, Mills GB, *et al.* In vivo and in vitro ovarian carcinoma growth inhibition by a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor (LY294002).[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 880-886.

[10] Lopiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein W, *et al.* Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: Effective combinations and clinical considerations [J]. *Drug Resist Upda*, 2008, 11(1): 32-50.

[11] Koul D, Shen R, Kim YW, *et al.* Cellular and in vivo activity of a novel PI3K inhibitor, PX-866, against human glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(6): 559-569.

[12] Bailey HH, Mahoney MR, Ettinger DS, *et al.* Phase II study of daily oral perifosine in patients with advanced soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2006, 107(10):2462-2467.

[13] Bagcionder T, Wakimoto H, Anderegg MC, *et al.* A dual PI3K/mTOR inhibitor, pi-103, cooperates with stem cell-delivered trail in experimental glioma models [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 154-163.

[14] Garlich JR, De P, Dey N, *et al.* A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 206-215.

[15] Prasad G, Sottero T, Yang X, *et al.* Inhibition of PI3K/mTOR pathways in glioblastoma and implications for combination therapy with temozolomide [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(4): 384-392.

[16] Grier JD, Xiong S, Elizondofraire AC, *et al.* Tissue-specific differences of p53 inhibition by Mdm2 and Mdm4 [J]. *Cell Mol Biol*, 2006, 26(1): 192-198.

[17] Yamada S, Kanno H, Kawahara N. Trans-membrane peptide therapy for malignant glioma by use of a peptide derived from the MDM2 binding site of p53 [J]. *J Neuro Oncol*, 2012, 109(1):7-14.

- [18] Werner L, Huang S, Armstrong EA, *et al.* Abstract 2610: AMG 232, a small molecular inhibitor of MDM2 augments radiation response in human tumors harboring wild-type p53 [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Supplement): 2610-2610.
- [19] Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1445-1453.
- [20] Gong X, Chio LC, Lallena MJ, *et al.* Abstract 3104: Molecular features that determine the sensitivity of cancer cells to abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6 [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Supplement): 3104-3104.
- [21] Yan H, Parsons D W, Jin G, *et al.* IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas[J]. *New Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773.
- [22] Rohle D, Popovicimuller J, Palaskas N, *et al.* An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630.
- [23] Bao S, Wu Q, McLendon RE, *et al.* Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. *Nature*, 2007, 444(7120): 756-760.
- [24] Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED, *et al.* Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro [J]. *Glia*, 2002, 39(3):193-206.
- [25] Fan X, Khaki L, Zhu TS, *et al.* NOTCH pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(1): 5-16.
- [26] Wang J, Wakeman TP, Lathia JD, *et al.* Notch promotes radioresistance of glioma stem cells [J]. *Stem Cells*, 2009, 28(1): 17-28.
- [27] Gilbert CA, Daou M, Moser RP, *et al.*  $\gamma$ -Secretase inhibitors enhance temozolomide treatment of human gliomas by inhibiting neurosphere repopulation and xenograft recurrence[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(17): 6870-6879.
- (2017-10-25 收稿, 2017-12-18 修回)
- 
- (上接第 214 页)
- [9] Riabov V, Gudima A, Wang N, *et al.* Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 75.
- [10] Wainwright DA, Dey M, Chang A, *et al.* Targeting tregs in malignant brain cancer: overcoming IDO [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 116.
- [11] 徐春华, 刘越, 肖利民, 等. 不同级别脑胶质瘤病人手术前后外周血 T 淋巴细胞免疫细胞水平变化及意义 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(2): 180-182.
- [12] Jacobs JF, Idema AJ, Bol KF, *et al.* Prognostic significance and mechanism of Treg infiltration in human brain tumors [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 225(1-2): 195.
- [13] Chen W, Jin W, Hardegen N, *et al.* Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF- $\beta$  induction of transcription factor Foxp3 [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1875.
- [14] Thomas DA, Massague J. TGF- $\beta$  directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8: 369-80.
- [15] Xu S, Guo X, Gao X, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor enhances autophagy by regulating ROCK1 activity and contributes to the escape of dendritic cell surveillance in glioblastoma [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 2105-2115.
- [16] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, *et al.* LAG-3 regulates CD8<sup>+</sup> T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3383-3392.
- [17] Sega EI, Leveson-Gower DB, Florek M, *et al.* Role of lymphocyte activation gene-3 (Lag-3) in conventional and regulatory T cell function in allogeneic transplantation [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e86551.
- [18] Gagliani N, Magnani CF, Huber S, *et al.* Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 739-746.
- [19] 冯佳, 彭敏, 宋启斌. 放射治疗联合免疫疗法治疗恶性肿瘤的相关机制与研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(3): 474-478.
- [20] Yeh S, Karne NK, Kerker SP, *et al.* Ocular and systemic autoimmunity after successful tumor-infiltrating lymphocyte immunotherapy for recurrent, metastatic melanoma [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(5): 981.
- [21] Nduom EK, Weller M, Heimberger AB. Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 Suppl 7(suppl 7): vii9.
- [22] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974-1982.
- (2017-08-13 收稿, 2017-11-27 修回)