

# 替莫唑胺治疗脑胶质瘤的新进展

胡峻龙 综述 赵世光 审校

【关键词】脑胶质瘤;替莫唑胺;肿瘤耐药性;化疗敏感性  
【文章编号】1009-153X(2021)08-0647-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,以手术治疗为基础,但化疗在几乎所有新诊断的弥漫性胶质瘤(WHO 分级Ⅱ~Ⅳ级)的治疗中发挥重要作用。手术联合放化疗是目前新诊断的胶质母细胞瘤的标准治疗方案,其中,替莫唑胺(temozolomide, TMZ)作为最具代表性的化疗药物受到广泛关注。本文就 TMZ 在脑胶质瘤治疗中的新进展进行综述。

## 1 增加胶质瘤对 TMZ 的敏感性

恶性胶质瘤即使在广泛的手术切除联合术后化疗后也很可能会复发。虽然 TMZ 是一种相对较新的化疗药物,对胶质瘤显示出了良好的治疗作用,但这种作用仅持续几个月,之后许多胶质瘤会产生耐药性。阐明胶质瘤细胞对 TMA 耐药的机制是增加 TMZ 敏感性的关键。胶质瘤细胞对 TMZ 治疗的反应是 G2/M 阻滞,而不是细胞凋亡<sup>[1]</sup>。多发性胶质母细胞瘤对 TMZ 化疗的耐药性主要是由于 DNA 修复蛋白 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)表达上调所致。PI3K/AKT 信号通路、JAK2/STAT3 信号通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和 p38 MAPK/Nrf2 信号通路是胶质瘤对 TMZ 产生耐药性的主要信号通路<sup>[2-3]</sup>。ATP 结合盒转运蛋白外排、肿瘤细胞自噬等也介导胶质瘤对 TMZ 耐药<sup>[4]</sup>。

1.1 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)化疗增敏靶点 miRNA 是一类长度在 20~24 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,在基因的表达调控方面发挥着重要作用,尤其在细胞增殖分化与凋亡等方面,使其在调控胶质瘤对化疗敏感性方面有着的巨大潜力。Ma 等<sup>[5]</sup>研究发现,miRNA-196b 表达下调明显增加胶质

瘤细胞对 TMZ 的敏感性。Li 等<sup>[6]</sup>研究发现 miRNA-9 过表达增强胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性。Zhang 等<sup>[7]</sup>研究发现 miRNA-181b-5p 表达上调直接作用于 Bcl-2,使胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性增加。Wu 等<sup>[8]</sup>研究发现 miRNA-302c 通过抑制 P-gp 的表达,可以增强胶质瘤细胞对 TMZ 的化疗敏感性。

1.2 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)化疗增敏靶点 lncRNA 是一类长度>200 个核苷酸的非编码 RNA 分子,在细胞增殖分化以及肿瘤的发生发展中起关键作用。与一般 RNA 传递遗传信息的功能不同,lncRNA 一般起着对细胞的调控作用。部分 lncRNA 在胶质瘤中异常表达。段然等<sup>[9]</sup>研究发现,lncRNA POU3F3 是促进高级别胶质瘤细胞对 TMZ 耐药的关键因素,机制可能是 lncRNA POU3F3 是通过上调 MGMT 表达,影响高级别胶质瘤对 TMZ 耐药。lncRNA 也并非都会导致胶质瘤化疗耐药。马飞等<sup>[10]</sup>研究发现,lncRNA RMRP 通过 JAK2/STAT3 信号通路,增强胶质瘤细胞对 TMZ 治疗的敏感性。

1.3 其他化疗增敏靶点 Wang 等<sup>[11]</sup>研究发现,ASPM、CCNB1、EXO1、KIF23 等基因与 TMZ 治疗反应呈负相关,此外,这四个基因的表达与同源重组相关;值得关注的是,与低表达组相比,这四个基因高表达组整体 DNA 甲基化水平显著降低,而 MGMT 甲基化水平无显著差异;这四个基因降低 TMZ 疗效的方式可能与一个未知的嗅觉受体 Or51f2 有关,而非上调 MGMT。

## 2 纳米技术

由于血脑屏障的存在, TMZ 在颅内的血药浓度受到影响。而通过纳米技术修饰的药物不仅可以更为稳定地透过血脑屏障,还能靶向作用于肿瘤部位,减少对其他器官的损伤。纳米颗粒包括脂质体、胶束、树状大分子等<sup>[12]</sup>。一般,此类药物复合体包括三

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.08.024  
作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科(胡峻龙、赵世光)  
通讯作者:赵世光,E-mail:guangsz@hotmail.com

个成分:纳米颗粒载体,肿瘤标记物抗体,化疗药物。

**2.1 磁性介孔二氧化硅纳米颗粒(magnetic mesoporous silica nanoparticles, MMSNs)** MMSNs 结合  $\alpha$ CT1 和 CD133 抗体增加肿瘤对 TMZ 的敏感性。Connexin 43(Cx43)是中枢神经系统表达最丰富的间隙连接蛋白。研究表明 Cx43 可能是介导 TMZ 耐药的原因之一<sup>[13]</sup>。多肽  $\alpha$ CT1 是 Cx43 的选择性抑制剂,增加胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)对 TMZ 的敏感性。然而,在临床中,多肽的生物降解和非靶向性对多肽的疗效影响很大。MMSNs 是一种非常有效的多肽药物载体,具有多孔结构,可以防止蛋白酶降解。CD133 是 GSCs 的细胞标记物,CD133 抗体可用于 GSCs 的靶向治疗。Jin 等<sup>[14]</sup>用  $\alpha$ CT1 和 CD133 抗体加载 MMSNs,构建药物复合体,使其可以通过内吞作用进入 GSCs,结果表明,该方法增加胶质瘤对 TMZ 的敏感性,可以用于耐药胶质瘤的治疗。

**2.2 多孔硅纳米颗粒(porous silicon nanoparticles, PSi NPs)** PSi NPs 装载 TMZ 结合光热高压氧治疗脑胶质瘤。缺氧是肿瘤适应、促进肿瘤进展和治疗耐药的关键驱动因素。低氧相关通路可能是治疗胶质母细胞瘤的靶点<sup>[15]</sup>。Zeng 等<sup>[16]</sup>将 PSi NPs 装载 TMZ 构成可进行光热疗法(photothermal therapy, PTT)的药物复合体(TMZ/PSi NPs),并结合高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗胶质瘤,结果发现,与单纯 TMZ 治疗相比,联合治疗对于荷瘤小鼠具有明显的抗肿瘤作用。这提示 TMZ/PSi NPs 联合 HBO 和 PTT 可能是一种潜在的胶质瘤治疗方法。

**2.3 超顺磁性氧化铁纳米颗粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION)** 氧化还原反应性磁纳米颗粒靶向对流增强向脑肿瘤递送 O6-苄鸟嘌呤,从而增加肿瘤对 TMZ 的敏感性。胶质母细胞瘤对 TMZ 化疗的耐药性主要是 MGMT 表达上调所致。使用 6-苄基鸟嘌呤(O6-benzylguanine, BG)抑制 MGMT,但临床应用受到不良药代动力学的阻碍,导致不可接受的毒性。为了改善 BG 的生物分布和提高其有效性,Stephen 等<sup>[17]</sup>用 SPION 开发纳米粒子,并用靶向增强对流向胶质母细胞瘤输送以增加 TMZ 敏感性,并且肝肾毒性小,骨髓抑制程度低,可能成为未来治疗胶质瘤的有效方法。

### 3 水凝胶包裹

由于血脑屏障的存在,系统给药只有一小部分的 TMZ 能发挥治疗作用。克服这一障碍的方法是绕过血脑屏障,将化疗药物直接送到肿瘤部位。

Adhikari 等<sup>[18]</sup>将 TMZ 加载到一种新型水凝胶基质中,该基质可以以液体形式传递,然后在原位固化,随着基质溶解释放化疗药物;研究使用胶质母细胞瘤模型测试 180-聚赖氨酸和 20-聚亮氨酸两亲性双嵌段共聚物水凝胶对 TMZ 的影响,体外模型和体内模型发现该凝胶可以安全地提高 TMZ 的疗效。这项技术可能为胶质瘤切除后的腔内“涂层”提供机会,水凝胶包裹的 TMZ 可逐渐释放,起到缓释作用,并有可能减少胶质瘤的复发。

综上所述,目前治疗胶质瘤方法主要是手术联合放化疗等综合治疗,其中, TMZ 化疗能够明显延长病人生存时间,但部分病人对 TMZ 耐药。随着增敏技术、纳米技术等逐渐成熟,不仅可以提高 TMZ 的疗效,减轻其对机体其他器官的损伤,提高病人总体生存质量。胶质瘤耐药的原因尚未完全阐明,而且化疗药物也相对单一,其他化疗药物如尼莫司丁等的疗效尚不确切。随着技术的发展,对胶质瘤的发病原因与化疗耐药机制会有更全面系统的认识,也会有更多新技术应用于胶质瘤的治疗,使病人获益。

### 【参考文献】

- [1] Zhuang D, Liu Y, Mao Y, *et al.* TMZ-induced PrPc/par-4 interaction promotes the survival of human glioma cells [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(2): 309-318.
- [2] 李成婧,吴晓明. 神经胶质瘤对替莫唑胺耐药机制的研究 [J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(7): 51-52.
- [3] Ma L, Liu J, Zhang X, *et al.* p38 MAPK-dependent Nrf2 induction enhances the resistance of glioma cells against TMZ [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 69.
- [4] 覃虹锟,桂艳萍,王亚菁,等. 间隙连接蛋白 Connexin 43 介导的胶质瘤替莫唑胺耐药研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(6): 646-652.
- [5] Ma R, Zheng G, Shao C, *et al.* Downregulation of miR-196b promotes glioma cell sensitivity to temozolomide chemotherapy and radiotherapy [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(6): 719-725.
- [6] Li Q, Chang Y, Mu L, *et al.* MicroRNA-9 enhances chemotherapy sensitivity of glioma to TMZ by suppressing TOPO II via the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 4819-4826.
- [7] Zhang X, Yu J, Zhao C, *et al.* MiR-181b-5p modulates chemosensitivity of glioma cells to temozolomide by targeting Bcl-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2192-

2202.

[8] Wu YH, Yao Y, Yun YL, *et al.* MicroRNA-302c enhances the chemosensitivity of human glioma cells to temozolomide by suppressing P-gp expression [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (9): BSR20190421.

[9] 段 然, 颜成睿, 王 磊. lncRNA POU3F3 通过调节 MGMT 的表达影响高级别脑胶质瘤细胞对替莫唑胺耐药[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 328-332.

[10] 马 飞, 李令兴, 李 琳, 等. 长链非编码 RNA RMRP 通过 JAK2/STAT3 信号通路增强胶质瘤细胞对替莫唑胺敏感性的机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34 (19): 2320-2323.

[11] Wang Q, He Z, Chen Y. Comprehensive analysis reveals a 4-gene signature in predicting response to temozolomide in low-grade glioma patients [J]. *Cancer Control*, 2019, 26(1): 1-14.

[12] 扈丹丹, 刘肖莹, 李明慧, 等. 纳米技术治疗脑胶质瘤的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(12): 25-27.

[13] 覃虹锟, 桂艳萍, 王亚菁, 等. 间隙连接蛋白 Connexin 43 介导的胶质瘤替莫唑胺耐药研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(6): 646-652.

[14] Jin XY, Chi GN, Zhao X, *et al.* AbCD133 modified  $\alpha$ CT1 loaded target magnetic mesoporous silica nano-drug carriers can sensitize glioma cancer stem cells to TMZ and have therapeutic potential on TMZ resistant glioblastoma [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(7): 1468-1481.

[15] Lo Dico A, Valtorta S, Ottobrini L, *et al.* Role of metformin and akt axis modulation in the reversion of hypoxia induced TMZ-resistance in glioma cells [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 463.

[16] Zeng X, Wang Q, Tan X, *et al.* Mild thermotherapy and hyperbaric oxygen enhance sensitivity of TMZ/Psi nanoparticles via decreasing the stemness in glioma [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 47.

[17] Stephen ZR, Kievit FM, Veisheh O, *et al.* Redox-responsive magnetic nanoparticle for targeted convection-enhanced delivery of O6-benzylguanine to brain tumors [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(10): 10383-10395.

[18] Adhikari B, Li J, Brandel MG, *et al.* The use of TMZ embedded hydrogels for the treatment of orthotopic human glioma xenografts [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 45: 288-292.

(2019-07-11 收稿, 2019-12-09 修回)

~~~~~

(上接第 646 页)

[22] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, *et al.* A controlled clinical trial of cathodal DC Polarization in patients with refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 335-342.

[23] Liu A, Pang T, Herman S, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit [J]. *Seizure*, 2013, 22(10): 893-896.

[24] Cooper YA, Pianka ST, Alotaibi NM, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(1): 55-65.

[25] Pereira LS, Muller VT, Gomes MM, *et al.* Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a systematic review [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 167-176.

[26] Lian J, Bikson M, Sciortino C, *et al.* Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro [J]. *J Physiol*, 2003, 547: 427-434.

[27] Liebetanz D, Klinker F, Hering D, *et al.* Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 1216-1224.

[28] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, *et al.* A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 335-342.

[29] Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, *et al.* The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 149: 27-32.

[30] Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, *et al.* Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(4): 696-700.

[31] San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduno AJ, *et al.* Transcranial direct current stimulation in epilepsy [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3): 455-464.

(2019-07-22 收稿, 2019-10-11 修回)