

# 恶性脑胶质瘤的“终极克星”，免疫治疗仍是期许

杨学军

【关键词】 神经胶质瘤； 免疫疗法

【Key words】 Glioma; Immunotherapy

## Immunotherapy is expected to be the ultimate nemesis of malignant glioma

YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China (Email: ydenny@126.com)

Conflicts of interest: none declared

《中国现代神经疾病杂志》2019 年第 11 和 12 期策划了两期脑胶质瘤临床与基础研究及诊治新进展专刊。在国内众多脑胶质瘤领域专家的支持下，专论和专题讲座主要覆盖神经外科与脑科学、脑胶质瘤临床诊疗、病理整合诊断、免疫治疗、抗侵袭迁移的靶向治疗、疗效评价、导航经颅磁刺激(nTMS)术中定位脑功能区、肿瘤治疗电场(TTF)在胶质母细胞瘤中的应用等方面。尽管近年来脑胶质瘤领域涌现出许多新知识、新成果，但我们仍不得不面对临床治疗试验“屡战屡败”的尴尬现实；胶质母细胞瘤患者在“最大安全手术切除”后接受标准治疗方案的 5 年生存率仍不足 10%，与胰腺癌并列人类最难治的恶性肿瘤。过去 20 余年间，我们团队的基础研究方向一直围绕基因治疗、肿瘤侵袭迁移、胶质瘤干细胞(GSCs)，并关注和研究胶质瘤微环境和抗肿瘤免疫治疗，因为我们一直在思考：将恶性脑胶质瘤“赶尽杀绝”的路应该怎么走？20 余年来，我始终坚信免疫治疗才可能是恶性脑胶质瘤的“终极克星”。

近年来，我们对脑及恶性脑胶质瘤免疫的认识有了很大提高，愿在此撷取一二。传统观念认为，脑是部分免疫豁免器官，缺乏淋巴管引流，血-脑屏障阻断了外周免疫细胞和体液免疫因子；外周免疫细胞仅可迁移至血管周围间隙而无法进入脑实质；

脑的固有免疫反应由小胶质细胞活化完成。而 2015 年发表于 *Nature* 的一项研究证实，脑可以通过隐匿的脑膜淋巴管与外周免疫系统发生相互作用。20 世纪 90 年代初首次在恶性脑胶质瘤组织中发现肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)，起初，我们将这些 TIL 细胞奉为“斗士”，期待它能够通过体外扩增再回输的方式扩大对脑胶质瘤的免疫杀伤；但是随着对脑胶质瘤微环境研究的深入，我们逐渐认识到，恶性脑胶质瘤的免疫细胞可与肿瘤微环境(TME)中的肿瘤细胞及其他微环境组分“媾和”，形成有利于胶质瘤细胞增殖的微环境；在胶质瘤微环境中胶质瘤相关小胶质细胞/巨噬细胞(GAMs)和调节性 T 细胞(Treg)发挥免疫抑制作用，而具有抗肿瘤作用的自然杀伤(NK)细胞失活。恶性脑胶质瘤对免疫系统的抑制不仅局限于肿瘤局部，而且遍布全身系统。目前，已知来自颈深淋巴结的 T 淋巴细胞(以下简称 T 细胞)可以通过脑膜淋巴管进入脑，在恶性脑胶质瘤的病理状态下，不仅颈深淋巴结的 T 细胞所剩无几，而且外周循环中的 T 细胞也不及正常人的 1/3，研究显示，这些 T 细胞均被恶性脑胶质瘤患者的骨髓召回。可以想象，当免疫系统中的 T 细胞完全耗竭或完全被召回时，恶性脑胶质瘤细胞已无“对手”。对肿瘤免疫抑制微环境形成机制的认识，催生出免疫检查点靶向治疗，并已在恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌等实体肿瘤中取得显著疗效，但对胶质母细胞瘤的疗效不尽如人意，究其原因，接受免疫检查点靶向治疗时，具有肿瘤杀伤作用的 T 细胞仍是系统招募而来，并非肿瘤局部免疫

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.02.001

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科,

Email:ydenny@126.com

细胞的“起义”。

《中国现代神经疾病杂志》2019年第11期《新时代胶质瘤免疫治疗研究进展》一文介绍了抗原肽疫苗、树突状细胞(DC)疫苗、过继免疫治疗、抗体耦联药物治疗、免疫检查点抑制剂、个体化多肽疫苗、病毒治疗等策略。但是由于我们“固执”地坚守对恶性脑胶质瘤免疫治疗的期待,觉得仍有必要再策划一期专刊展开讲述。在内容设置上,邀请北京协和医院马文斌教授推介《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》一书,立足现今视角再次审视该书并追踪重点临床试验结果,以预测和引领国内脑肿瘤免疫治疗领域的研究趋势。复旦大学附属华山医院姚瑜教授、首都医科大学宣武医院林庆堂教授、解放军总医院第一医学中心陈凌教授是国内从事恶性脑胶质瘤免疫治疗的新锐学者,就自身所长,分别受邀撰写了《脑胶质瘤免疫检查点抑制剂及其临床研究进展》、《嵌合抗原受体T细胞治疗胶质母细胞瘤研究进展》、《恶性胶质瘤溶瘤病毒治疗进展》和《树突状细胞疫苗在恶性胶质瘤免疫治疗中的应用》。胶质瘤微环境决定了胶质瘤的发生与发展,胶质瘤干细胞、各种免疫细胞与细胞因子之间的复杂多向相互作用,最终形成了对肿瘤有支持作用的肿瘤免疫微环境,促进胶质瘤干细胞始动的肿瘤发生、增殖和侵袭。苏州大学附属第二医院董军教授师从黄强教授,在国内较早开展胶质瘤干细胞研究并卓有成绩,受邀撰写了《靶向胶质瘤干细胞及其微环境免疫治疗进展》,启迪全国同道开展针对胶质瘤干细胞和胶质瘤微环境中免疫抑制机制及相关治疗的研究。胶质瘤免疫抑制微环境绝不仅仅是免疫

炎症性调节信号和炎性因子作用的结果,其代谢重构成是影响肿瘤生长转移和免疫治疗效果的关键因素。《肿瘤微环境中胶质瘤细胞和免疫细胞代谢对抗肿瘤免疫的调控作用》一文对胶质瘤微环境中肿瘤细胞与免疫细胞之间的代谢竞争,以及这种竞争对抗肿瘤免疫的调控作用进行总结,并概述胶质瘤微环境中肿瘤细胞代谢中间产物对免疫细胞功能和分化的影响。胶质母细胞瘤属于免疫“冷肿瘤”,使之转变为免疫“热肿瘤”可以扩大抗肿瘤免疫治疗效果,可能的措施有溶瘤病毒治疗,肿瘤治疗电场也初步显示出可以提高恶性脑胶质瘤的免疫原性,放射治疗作为重要辅助治疗手段也可以提高胶质瘤的免疫原性。首都医科大学附属北京天坛医院邱晓光教授是国内脑肿瘤放射治疗领域的著名专家,受邀撰写了《放射治疗对胶质母细胞瘤免疫状态的影响和意义》,从放射治疗影响胶质母细胞瘤微环境、自然杀伤T细胞(NKT)免疫状态、免疫细胞激活过程这三方面阐述了放射治疗支持免疫治疗的证据,并提出调整放射治疗方案以配合免疫治疗的最优策略。尽管恶性脑胶质瘤免疫微环境和免疫治疗是脑肿瘤的研究热点,但是某些原发性或继发性中枢神经系统疾病与人体免疫功能密切相关,《神经外科免疫相关疾病》一文从神经外科角度简要介绍了相对常见的神经外科免疫相关疾病,以促进临床医师从病理生理学机制、临床和影像学表现、治疗等方面认识和掌握此类疾病,进一步提高诊断与鉴别诊断能力并采取正确临床处理策略。

利益冲突 无

(收稿日期:2020-01-12)

**下期内容预告** 本刊2020年第3期报道专题为颅底肿瘤,重点内容包括:人工智能在神经外科的应用;神经解剖学在神经外科发展中的意义和作用;颅咽管瘤治疗困境及药物治疗研究进展;Cushing病临床诊断研究进展;神经内镜下经鼻蝶入路手术治疗垂体脓肿四例及文献复习;神经内镜与显微镜下经鼻蝶入路手术治疗复发性无功能性垂体腺瘤疗效分析;垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛诊治经验;神经内镜下经鼻蝶入路手术治疗肢端肥大症的术后感染分析;颈静脉孔区富血运肿瘤术前栓塞后的外科治疗;斜坡病变外科治疗;颅底骨源性肿瘤诊断与外科治疗;鞍区转移癌六例临床分析;胚胎发育不良性神经上皮肿瘤MRI分型与癫痫预后关系初探