

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240927.1041.002\(2024-09-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240927.1041.002(2024-09-27))

## 靶向胶质瘤微环境的研究进展\*

郑伊桐, 米尔阿迪力·阿布力米提, 刘文, 汪永新<sup>△</sup>  
(新疆医科大学第一附属医院神经外科, 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** 胶质瘤作为一种高度复杂和致命的脑肿瘤,其治疗一直是神经外科和肿瘤学领域的重大挑战。近年来,对胶质瘤微环境的深入研究为理解其发病机制和开发新的治疗策略提供了新的视角。该文介绍了胶质瘤微环境的主要组成、调控的信号通路和可能的治疗靶点,旨在提供一个全面的视角来理解和治疗这种复杂的肿瘤,强调了胶质瘤微环境在胶质瘤研究和治疗中的重要性。

**[关键词]** 神经系肿瘤;微环境;治疗

**[中图分类号]** R739.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)24-3815-06

### Research advances in targeting glioma microenvironment\*

ZHENG Yitong, Mieradili · Abulimiti, LIU Wen, WANG Yongxin<sup>△</sup>  
(Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang  
Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** Glioma serves as a highly complex and lethal brain tumor, its treatment has been a major challenge in neurosurgery and oncology. In recent years, the in-depth studies of glioma microenvironment have provided new perspectives for understanding its pathogenesis and developing new therapeutic strategies. This article introduces the major components of glioma microenvironment, regulation signaling pathways and possible therapeutic targets, aiming to provide a comprehensive perspective to understand and treat this complex tumor and emphasizing the importance of the glioma microenvironment in glioma research and treatment.

**[Key words]** nervous system tumor; microenvironment; therapy

胶质瘤作为中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤,其发展和进展受到肿瘤微环境的影响,虽然近年来治疗方法有所进步,但患者的生存率和生活质量仍然不尽人意。胶质瘤微环境的复杂性是影响治疗效果的关键因素之一,因此深入理解其调控机制对于开发新的治疗策略至关重要。胶质瘤微环境是一个复杂的生物系统,不仅为肿瘤细胞提供必要的生长条件,还通过多种机制影响肿瘤的免疫逃逸、代谢调节和治疗抵抗。在胶质瘤微环境中,肿瘤细胞与周围的非肿瘤细胞相互作用,通过重塑其微环境形成一个促进肿瘤生长和转移的网络。因此,研究胶质瘤微环境对于理解肿瘤的生物学特性、改善治疗效果和提高患者生存率具有重要意义。

#### 1 胶质瘤微环境的组成

肿瘤微环境是一个复杂且动态的生物系统,涵盖肿瘤中的非肿瘤细胞及其分泌的分子,如免疫细胞、血管内皮细胞、胶质细胞、细胞外基质及多种细胞因子等,共同构成肿瘤的生长环境。这些组分不仅支持和营养肿瘤细胞,还影响其增殖、侵袭、免疫逃逸和治疗抵抗<sup>[1]</sup>。近年来,随着研究的深入出现了多种新颖

概念,如肿瘤免疫微环境和肿瘤微生物微环境等,这些因素在胶质瘤发展中占有重要地位,并与患者预后紧密相关<sup>[2]</sup>。

##### 1.1 肿瘤细胞与微环境的相互作用

胶质瘤细胞与微环境中的其他细胞相互作用,构成促进肿瘤生长和转移的网络。DEPALMA 等<sup>[3]</sup>指出,这些相互作用不仅涵盖细胞间的直接接触,还包括通过细胞外基质(ECM)的相互作用及细胞因子和化学信号的交流。NICHOLSON 等<sup>[4]</sup>进一步强调了这些复杂的相互作用在胶质瘤微环境中的重要性,特别是对细胞遗传和异质性的影响。这些研究共同突显了胶质瘤微环境中的细胞间相互作用对肿瘤发展和转移的关键作用。

##### 1.2 胶质瘤微环境中的主要细胞类型

胶质瘤微环境中包含多种细胞类型,每种细胞都在肿瘤的发展和反应中发挥着独特的作用,小胶质细胞、星形胶质细胞、周细胞、成纤维细胞和内皮细胞都是其重要组成部分<sup>[5]</sup>。

###### 1.2.1 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统的主要组成部分,

占有所有脑细胞的 40%，在胶质瘤微环境中与胶质瘤细胞建立直接接触，通过分泌生长因子和炎症因子等细胞因子和化学信号物质，影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[6]</sup>。研究表明，星形胶质细胞通过特定的基因表达模式影响胶质瘤的生长和患者预后。如它们能分泌白细胞介素(IL)-6，促进肿瘤的迁移和侵袭，涉及细胞膜基质金属蛋白酶 14(MMP14)的诱导<sup>[7]</sup>。有文献报道星形胶质细胞还可在放疗后创造一个支持肿瘤的微环境，其中星形胶质细胞衍生的组织型转谷氨酰胺酶可能成为减少胶质瘤干细胞性的潜在靶点<sup>[8]</sup>。除形成保护作用外，它们还能通过分泌胶质源性神经生长因子(GDNF)激活 RET 酪氨酸激酶受体/GDNF 家族受体  $\alpha 1$  复合体(RET/GFR $\alpha 1$ )，促进肿瘤细胞的侵袭<sup>[9]</sup>。PANTAZOPOULOU 等<sup>[10]</sup>指出在缺氧条件下，星形胶质细胞通过重塑肿瘤微环境影响胶质瘤细胞的特性，促进肿瘤生长。星形胶质细胞的连接蛋白 43 在胶质瘤侵袭中也起着关键作用，它可能通过调节微环境来控制胶质瘤的进展<sup>[11]</sup>。这些发现突显了星形胶质细胞在胶质瘤微环境中的重要作用，为治疗提供了新视角和潜在靶点。

### 1.2.2 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞，它们在胶质瘤微环境中发挥着重要的调节作用。小胶质细胞可以通过分泌细胞因子和促炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL 等，调节肿瘤细胞的免疫反应<sup>[12]</sup>。最近的一项研究显示，低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 限制小胶质细胞释放 TNF- $\alpha$ ，以形成支持神经胶质瘤的大脑微环境<sup>[13]</sup>。此外，小胶质细胞还可以被外界因素“改造”，ABELS 等<sup>[14]</sup>研究显示，胶质瘤细胞通过释放细胞外 miR-21 重新编程小胶质细胞，为肿瘤进展创造了有利的微环境。总之，小胶质细胞在胶质瘤微环境中发挥着关键作用，包括促进肿瘤生长和影响免疫反应，并可能成为改善胶质瘤治疗方法的目标。

### 1.2.3 血管内皮细胞

血管内皮细胞在胶质瘤微环境中的血管生成中扮演关键角色，它可以响应肿瘤细胞分泌的血管生成因子，如血管内皮生长因子(VEGF)，它们形成新的血管网络，为肿瘤提供必要的营养和氧气。研究显示，在 VEGF 和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的影响下，胶质瘤细胞可展现出内皮细胞表型，表现出血管生成反应<sup>[15]</sup>，加之胶质母细胞瘤(GBM)肿瘤内皮细胞显示出明显的分子异质性，有助于血管生成和肿瘤血管化过程<sup>[16]</sup>。最近一项使用靶向血管内皮生长因子受体(VEGFR)和 FGFR 抑制剂安罗替尼单独或与贝伐珠单抗(Bev)联合治疗复发性高级别胶质瘤的 II 期临床试验(NCT04822805)发布了研究结果，单独使用安罗替尼及其与 Bev 联合治疗复发性高级别胶质瘤均显示出良好的疗效和安全性<sup>[17]</sup>。此外，

HUO 等<sup>[18]</sup>研究显示，脑内皮细胞来源的细胞外囊泡过表达食管癌相关基因 4 通过抑制炎症和血管生成来抑制神经胶质瘤细胞增殖，进一步佐证了血管内皮细胞在肿瘤微环境中的重要性。

### 1.2.4 少突胶质细胞

少突胶质细胞在胶质瘤微环境中起着重要作用，特别是在形成胶质瘤干细胞生态位方面。研究表明，少突胶质细胞前体和巨噬细胞/微胶质细胞共同在肿瘤边缘形成胶质瘤干细胞生态位<sup>[19]</sup>，这为改善 GBM 患者复发情况提供了潜在的治疗靶点。胶质瘤衍生的血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)通过招募少突胶质细胞前体和促进血流来推动肿瘤生长和血管重塑，但这些效应在血小板衍生生长因子受体(PDGF-R)敲除小鼠中被抑制<sup>[20]</sup>，表明其在维持胶质瘤细胞中的作用。有研究通过多步再激活过程将静止的成人少突胶质细胞前体细胞转化为恶性胶质瘤细胞，说明少突胶质细胞及其祖细胞可能是 GBM 的来源，进一步强调了少突胶质细胞在形成胶质瘤干细胞生态位方面的重要性<sup>[21]</sup>。还有报道指出原始少突胶质细胞前体细胞极易发生胶质瘤转化，VERMA 等<sup>[22]</sup>通过动物实验提出，中间祖细胞群比神经干细胞或少突胶质细胞前体细胞具有更高的致瘤潜力。总之，少突胶质细胞在胶质瘤微环境中的作用超出其传统神经支持功能，与肿瘤生长、胶质瘤干细胞生态位的形成及血管生成密切相关，为胶质瘤治疗提供了新视角和潜在的靶点。

### 1.3 ECM 的作用

ECM 是胶质瘤微环境中的关键组成部分，提供结构支持并调节细胞行为。ECM 通过与细胞表面受体的相互作用，影响细胞迁移、增殖和存活。此外，ECM 的改变与肿瘤侵袭性和治疗抵抗性相关。它在胶质瘤微环境中的作用涉及肿瘤生长、侵袭、血管生成和细胞间交流。

细胞外囊泡(EVs)从细胞中释放，自然也随肿瘤细胞中释放，其携带功能蛋白、小 RNA 和来自供体细胞的 DNA<sup>[23]</sup>，在调节胶质瘤微环境中起着至关重要的作用。有报道 CD142 介导的局灶性高凝状态导致肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的激活和 ECM 重塑，研究者使用一种新开发的 CD142 靶向药物可有效抑制上述致癌事件并阻止体内肿瘤复发，这些发现为 CD142 作为 GBM 治疗耐药性和致癌衰老的关键调节因子开辟了潜在的治疗途径<sup>[24]</sup>。此外，在恶性胶质瘤中，肿瘤重编程的间质细胞在肿瘤生长和进展中发挥关键作用，影响肿瘤微环境和免疫反应<sup>[25]</sup>。类间充质样细胞可能通过改变 ECM 的组成和功能，促进血管生成和肿瘤细胞的侵袭。ADNANI 等<sup>[26]</sup>研究显示，血管分泌 EVs 对神经胶质瘤前干细胞施加了间充质重编程，说明 EVs 介导的血管分泌相互作用会影响 GBM 细胞干性的性质，从而对疾病生物学和治疗产

生影响。脑外基质蛋白/短小蛋白是 ECM 的一个组成部分,研究显示其在脑肿瘤微环境中促进胶质瘤细胞的侵袭和运动性<sup>[27]</sup>。此外,基于 11 个 ECM 相关基因的新型风险评估模型预测了胶质瘤患者的总生存率,高风险评分与较差的预后和恶性分子特征相关<sup>[28]</sup>,说明 ECM 的变化可能影响胶质瘤患者的预后,可能作为一个潜在的靶点。

#### 1.4 细胞因子和化学信号交流

胶质瘤微环境中的细胞通过分泌各种细胞因子和化学信号物质进行交流。这些化学信号物质包括细胞因子、化学趋化因子和其他信号分子,它们在调节肿瘤细胞的生长、迁移和免疫反应中发挥着关键作用。

细胞因子,如 EVs 在调节肿瘤微环境和促进肿瘤生长方面起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。神经胶质瘤细胞可以通过分泌外泌体来影响免疫细胞的过程,并促进其恶性进展,神经胶质瘤通过外泌体消除肿瘤抑制因子 miR-1298-5p,促进髓源性抑制细胞(MDSCs)的免疫抑制作用<sup>[30]</sup>,此外肿瘤细胞还可以通过外泌体赋予 TAMs 免疫抑制特性<sup>[31]</sup>。同样,免疫细胞也可以通过外泌体将物质输送到神经胶质瘤细胞来影响神经胶质瘤的进展,有研究者通过中性粒细胞外泌体递送多柔比星(DOX)到胶质瘤细胞,从而抑制神经胶质瘤的生长<sup>[32]</sup>。此外,LI 等<sup>[33]</sup>使用外泌体传递的长链非编码 RNA-TALC 可以重塑 GBM 微环境并降低肿瘤对替莫唑胺(TMZ)化疗的敏感性。因此,确定 EVs 和肿瘤微环境之间的相互作用对于通过 EVs 转移因子在肿瘤微环境层面实施抗癌非常重要。另外,由于 EVs 携带原始细胞的遗传特性,在液体活检的意义上它也是一种有价值的诊断工具。

化学信号尤其是化学趋化因子及其受体,如趋化因子受体(CXCR)4,通过激活蛋白激酶 B(Akt)等途径,调控肿瘤细胞生存<sup>[34]</sup>,这些因子/受体系统的调控为恶性胶质瘤和其他肿瘤的治疗提供了有前景的方法。在大脑的稳态中,化学趋化因子扮演关键角色,它们不仅调节炎症反应,也支持在多种神经病理条件下的神经功能<sup>[35]</sup>。研究表明,小胶质细胞释放的细胞因子在调节防御机制、免疫反应和组织修复中起作用,但其过度激活可能导致神经病理学变化<sup>[36]</sup>。化学趋化因子及其受体影响着肿瘤的多个过程,包括肿瘤细胞的增殖、生存、干细胞性、转移潜力、血管生成和免疫细胞浸润<sup>[37]</sup>。此外,化学趋化因子网络在脑肿瘤的发展中也发挥着重要作用,其新药靶点的发现可能改善治疗效果<sup>[38]</sup>。特别是 CC 类化学趋化因子,在肿瘤进展、药物耐药、迁移、侵袭和转移方面起着重要作用,趋化因子配体 12(CXCL12)/CXCR4 通路可能在恶性脑肿瘤的发展中发挥重要作用,靶向这些分子有助于抑制肿瘤生长和转移,成为治疗恶性脑肿瘤的潜在靶点<sup>[39]</sup>。总体而言,细胞因子和化学信号在胶质瘤

微环境中的交互对肿瘤生长、进展和治疗反应影响深远,为治疗提供了新的视角和潜在靶点。

## 2 胶质瘤微环境中的信号通路

肿瘤微环境中的信号通路对于肿瘤的生长、侵袭、免疫逃逸和治疗抵抗具有重要影响。这些信号通路涉及多种细胞类型和分子机制,它们共同构成了一个复杂的网络,影响着肿瘤的行为和治疗反应。胶质瘤微环境中的免疫逃逸机制使肿瘤能够逃避免疫系统的监视和清除,包括改变抗原呈递、诱导免疫抑制微环境和激活免疫检查点。

### 2.1 抗原呈递的改变

在胶质瘤微环境中,抗原呈递的变化是免疫逃逸的关键机制,涉及众多细胞类型和分子机制。胶质瘤细胞通过减少主要组织相容性复合体(MHC)分子表达来降低抗原呈递,从而难以被免疫系统识别和攻击。MHC 分子的主要作用是在细胞表面展示肿瘤抗原,这对免疫系统识别异常细胞至关重要。当胶质瘤细胞降低这些分子的表达时,它们相对于免疫系统而言变得“隐形”,进而逃避免疫监视<sup>[40]</sup>。此外,异柠檬酸脱氢酶(IDH)基因突变在胶质瘤中常见,这些突变会导致树突状细胞功能障碍,从而限制对肿瘤的特异性 T 细胞反应。IDH 突变引起的这种功能障碍可能会干扰肿瘤微环境中的免疫反应,进一步促进免疫逃逸<sup>[41]</sup>。最近研究发现,LINC01232 被发现直接结合 E2F 转录因子 2 并促进其进入细胞核,二者协同促进自噬适配器蛋白(NBR1)的转录。NBR1 结合与泛素化 MHC-I 蛋白通过泛素结构域结合的增加导致自噬溶酶体中 MHC-I 降解增加,肿瘤细胞表面 MHC-I 表达降低,进而导致肿瘤细胞逃逸 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞免疫攻击。然而,研究者用 shRNA 破坏 E2F2/NBR1/MHC-I 信号通路或用相应的抗体阻断在很大程度上消除了 LINC01232 的肿瘤支持作用,并抑制了由 M2 型巨噬细胞驱动的肿瘤生长,可能提高抗原呈递效率,说明胶质瘤细胞降低免疫原性的策略可以通过特定干预逆转<sup>[40]</sup>。因此,胶质瘤微环境中的抗原呈递改变是通过多种细胞类型和分子机制相互作用,使肿瘤能够逃避免疫系统的监视和清除。

### 2.2 免疫抑制微环境的诱导

胶质瘤微环境中免疫抑制微环境的形成是一个复杂但关键的免疫逃逸机制,这一机制涉及多种细胞类型和分子通路,它们共同作用以建立和维持肿瘤的免疫逃逸状态。首先,TAMs 和调节性 T 细胞在胶质瘤微环境中分泌转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和 IL-10 等免疫抑制因子,建立免疫抑制微环境。这些因子通过抑制免疫细胞的活性,阻止它们攻击肿瘤细胞,为肿瘤提供保护性环境<sup>[42]</sup>。胶质瘤干细胞在免疫抑制微环境形成中也扮演重要角色,其通过激活和招募如 M2 型巨噬细胞等促肿瘤免疫细胞类型,并模仿免疫抑制细胞类型的功能,调节与肿瘤免疫微环境的相互



作用<sup>[43]</sup>。此外,缺氧亦促进胶质瘤相关巨噬细胞的浸润和 M2 极化,有助于创建肿瘤免疫抑制微环境<sup>[44]</sup>。研究还指出,胶质瘤免疫微环境中的髓系细胞主要具有免疫抑制功能,可能限制免疫治疗效果<sup>[45]</sup>。

### 2.3 免疫检查点的激活

胶质瘤微环境中免疫检查点的激活,尤其是通过程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1(PD-1/PD-L1)轴,构成了一种关键的免疫逃逸机制。PD-1 是免疫细胞表面的抑制性受体,而 PD-L1 是肿瘤细胞表面的配体。当 PD-L1 与 PD-1 结合时,免疫细胞的活性受到抑制,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。这种相互作用阻止了免疫系统对肿瘤细胞的攻击,已成为肿瘤免疫治疗的一个重要靶点<sup>[46]</sup>。针对免疫检查点的治疗,如 PD-1 阻断剂在治疗复发性 GBM 中显示了潜在的生存益处。这些治疗通过激活系统性免疫力和增强 T 细胞的活性,有助于减少恶性胶质瘤的发生<sup>[47]</sup>。免疫反应的激活被视为胶质瘤治疗中的一种替代治疗选项,免疫检查点调节剂在胶质瘤和自身免疫疾病的研究中都显示出广阔前景。这表明免疫疗法不仅是对传统治疗方法的补充,而且可能成为未来胶质瘤治疗的主要方法。LI 等<sup>[48]</sup>研究表明,在 IDH 野生型胶质瘤中,高半胱氨酸和天冬氨酸富集蛋白 1 评分与总生存率降低相关,但这些患者可能从免疫检查点治疗中受益,说明特定分子标志物可以预测胶质瘤患者对免疫检查点治疗的反应,为个性化治疗提供依据。

因此,胶质瘤微环境中的信号通路在肿瘤的生长、侵袭、免疫逃逸和治疗抵抗中发挥着关键作用,深入理解这些信号通路的机制对于开发针对胶质瘤的新治疗策略至关重要。

### 3 小 结

本文全面回顾了胶质瘤微环境的复杂性及其对肿瘤生物学特性的影响,特别强调了不同细胞类型在促进肿瘤生长、侵袭和治疗抵抗中的作用。同时,本文还探讨了关键的信号通路和潜在的治疗靶点,未来的研究需要更深入探讨这些相互作用和信号通路,以开发针对胶质瘤的新治疗策略。通过多学科合作和综合研究方法,可以更好地理解胶质瘤的复杂性,并为改善患者的预后和生活质量提供新的希望。胶质瘤微环境的复杂性不仅体现在其组成的多样性上,还体现在其对肿瘤行为的深刻影响上。

随着胶质瘤微环境研究的深入,正在开发新的治疗靶点和策略,包括靶向特定信号通路、调节免疫微环境、抑制血管生成及干扰 ECM 相互作用。因此,免疫疗法和个体化治疗策略的发展为患者提供了新希望。由于胶质瘤细胞的强异质性和微环境的相对稳定性,靶向微环境似乎是一个有效选择,未来研究需更深入探索微环境异质性和免疫逃逸机制。多学科合作和不同研究方法的综合应用将有助于更好理解

胶质瘤的复杂性,开发更有效的治疗方法。

胶质瘤微环境的研究为理解这种复杂肿瘤的生物特性性和开发新的治疗策略提供了重要的视角。通过综合运用分子生物学、免疫学和临床医学的方法,未来有望开发出更有效的治疗策略,从而改善胶质瘤患者的预后和生活质量。

### 参考文献

- [1] YANG J, XU J, WANG W, et al. Epigenetic regulation in the tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):210.
- [2] LI S, XIA H, WANG Z, et al. Intratumoral microbial heterogeneity affected tumor immune microenvironment and determined clinical outcome of HBV-related HCC [J]. *Hepatology*, 2023, 78(4):1079-1091.
- [3] DEPALMA T J, SIVAKUMAR H, SKARDAL A. Strategies for developing complex multi-component in vitro tumor models: Highlights in glioblastoma [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 180:114067.
- [4] NICHOLSON J G, FINE H A. Diffuse glioma heterogeneity and its therapeutic implications [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3):575-590.
- [5] MAYER S, MILO T, ISAACSON A, et al. The tumor microenvironment shows a hierarchy of cell-cell interactions dominated by fibroblasts [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):5810.
- [6] LEE H G, WHEELER M A, QUINTANA F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5):339-358.
- [7] CHEN W, XIA T, WANG D, et al. Correction: human astrocytes secrete IL-6 to promote glioma migration and invasion through upregulation of cytomembrane MMP14 [J]. *Oncotarget*, 2022, 13:505-506.
- [8] BERG T J, MARQUES C, PANTAZOPOULOU V, et al. The irradiated brain microenvironment supports glioma stemness and survival via astrocyte-derived transglutaminase 2 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8):2101-2115.
- [9] SHABTAY-ORBACH A, AMIT M, BINENBAUM Y, et al. Paracrine regulation of glioma cells invasion by astrocytes is mediated by glial-derived neurotrophic factor [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5):1012-1020.

- [10] PANTAZOPOULOU V, JEANNOT P, ROSBERG R, et al. Hypoxia-induced reactivity of tumor-associated astrocytes affects glioma cell properties[J]. *Cells*, 2021, 10(3):613.
- [11] YUAN W Q, HUANG W P, JIANG Y C, et al. The function of astrocytes and their role in neurological diseases[J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 58(9):3932-3961.
- [12] THIESLER H, GRETENKORT L, HOFFMEISTER L, et al. Proinflammatory macrophage activation by the polysialic acid-siglec-16 axis is linked to increased survival of patients with glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(12):2266-2279.
- [13] KAMINSKA P, OVESEN P L, JAKIEL M, et al. SorLA restricts TNF $\alpha$  release from microglia to shape a glioma-supportive brain microenvironment[J]. *EMBO Rep*, 2024, 25(5):2278-2305.
- [14] ABELS E R, MAAS S L N, NIELAND L, et al. Glioblastoma-associated microglia reprogramming is mediated by functional transfer of extracellular miR-21[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(12):3105-3119.
- [15] SMITH S J, WARD J H, TAN C, et al. Endothelial-like malignant glioma cells in dynamic three dimensional culture identifies a role for VEGF and FGFR in a tumor-derived angiogenic response[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):22191-22205.
- [16] CARLSON J C, CANTU GUTIERREZ M, LOZZI B, et al. Identification of diverse tumor endothelial cell populations in malignant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(6):932-944.
- [17] ZHAO S, ZHANG M, ZHANG Q, et al. Anlotinib alone or in combination with bevacizumab in the treatment of recurrent high-grade glioma: a prospective single-arm, open-label phase II trial[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):6.
- [18] HUO H, YANG S, WU H, et al. Brain endothelial cells-derived extracellular vesicles overexpressing ECRG4 inhibit glioma proliferation through suppressing inflammation and angiogenesis[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2021, 15(12):1162-1171.
- [19] HIDE T, KOMOHARA Y, MIYASATO Y, et al. Oligodendrocyte progenitor cells and macrophages/microglia produce glioma stem cell niches at the tumor border[J]. *EBioMedicine*, 2018, 30:94-104.
- [20] ZHENG Y, YAMAMOTO S, ISHII Y, et al. Glioma-derived platelet-derived growth factor-BB recruits oligodendrocyte progenitor cells via platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  and remodels cancer stroma [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(5):1081-1091.
- [21] ZAMLER D B, HU J. Primitive Oligodendrocyte precursor cells are highly susceptible to gliomagenic transformation [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(6):807-808.
- [22] VERMA R, CHEN X, XIN D, et al. Olig1/2-expressing intermediate lineage progenitors are predisposed to PTEN/p53-loss-induced gliomagenesis and harbor specific therapeutic vulnerabilities[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(6):890-905.
- [23] KALLURI R, MCANDREWS K M. The role of extracellular vesicles in cancer[J]. *Cell*, 2023, 186(8):1610-1626.
- [24] JEON H M, KIM J Y, CHO H J, et al. Tissue factor is a critical regulator of radiation therapy-induced glioblastoma remodeling[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(8):1480-1497.
- [25] LI S, LI Z, WANG X, et al. HK3 stimulates immune cell infiltration to promote glioma deterioration[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):227.
- [26] ADNANI L, KASSOUF J, MEEHAN B, et al. Angiocrine extracellular vesicles impose mesenchymal reprogramming upon proneural glioma stem cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5494.
- [27] GIAMANCO K A, MATTHEWS R T. The role of BEHAB/Brevican in the tumor microenvironment: mediating glioma cell invasion and motility[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1272:117-132.
- [28] LI X, WANG Y, WU W, et al. A novel risk score model based on eleven extracellular matrix-related genes for predicting overall survival of glioma patients[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:4966820.
- [29] GUO X, SUI R, PIAO H. Exosomes-mediated crosstalk between glioma and immune cells in the tumor microenvironment[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(8):2074-2085.
- [30] QI Y, JIN C, QIU W, et al. The dual role of glioma exosomal microRNAs: glioma eliminates tumor suppressor miR-1298-5p via exosomes to promote immunosuppressive effects of MDSCs

- [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):426.
- [31] PAN Z, ZHAO R, LI B, et al. EWSR1-induced circNEIL3 promotes glioma progression and exosome-mediated macrophage immunosuppressive polarization via stabilizing IGF2BP3 [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):16.
- [32] ZHANG J, JI C, ZHANG H, et al. Engineered neutrophil-derived exosome-like vesicles for targeted cancer therapy [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(2):eabj8207.
- [33] LI Z, MENG X, WU P, et al. Glioblastoma cell-derived lncRNA-containing exosomes induce microglia to produce complement C5, promoting chemotherapy resistance [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(12):1383-1399.
- [34] WU Y, HU Y, TANG L, et al. Targeting CXCR4 to suppress glioma-initiating cells and chemoresistance in glioma [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(9):1519-1529.
- [35] GRUOL D L. The neuroimmune system and the cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2024, 23(6):2511-2537.
- [36] TAKACS G P, FLORES-TORO J A, HARRISON J K. Modulation of the chemokine/chemokine receptor axis as a novel approach for glioma therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222:107790.
- [37] SAMUS M, ROT A. Atypical chemokine receptors in cancer [J]. *Cytokine*, 2024, 176:156504.
- [38] OZGA A J, CHOW M T, LUSTER A D. Chemokines and the immune response to cancer [J]. *Immunity*, 2021, 54(5):859-874.
- [39] KORBECKI J, KOJDER K, SIMIŃSKA D, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of the ligands of receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8412.
- [40] LI J, WANG K, YANG C, et al. Tumor-associated macrophage-derived exosomal LINC01232 induces the immune escape in glioma by decreasing surface MHC-I expression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(17):e2207067.
- [41] FRIEDRICH M, HAHN M, MICHEL J, et al. Dysfunctional dendritic cells limit antigen-specific T cell response in glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(2):263-276.
- [42] NAJEM H, KHASRAW M, HEIMBERGER A B. Immune microenvironment landscape in CNS tumors and role in responses to immunotherapy [J]. *Cells*, 2021, 10(8):2032.
- [43] JOHNSON A L, LATERRA J, LOPEZ-BERTONI H. Exploring glioblastoma stem cell heterogeneity: immune microenvironment modulation and therapeutic opportunities [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:995498.
- [44] GUO X, XUE H, SHAO Q, et al. Hypoxia promotes glioma-associated macrophage infiltration via periostin and subsequent M2 polarization by upregulating TGF-beta and M-CSFR [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49):80521-80542.
- [45] PICCA A, FINOCCHIARO G. Deciphering diffuse glioma immune microenvironment as a key to improving immunotherapy results [J]. *Curr Opin Oncol*, 2022, 34(6):653-660.
- [46] UPADHAYA S, NEFTELINOV S T, HODGE J, et al. Challenges and opportunities in the PD1/PDL1 inhibitor clinical trial landscape [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7):482-483.
- [47] ARRIETA V A, DMELLO C, MCGRAIL D J, et al. Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(2):e163447.
- [48] LI D, HU W, LIN X, et al. CARD-associated risk score features the immune landscape and predicts the responsiveness to anti-PD-1 therapy in IDH wild-type gliomas [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:653240.

(收稿日期:2024-03-05 修回日期:2024-09-25)

(编辑:唐 璞)