

# 替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤的耐药机制与应对策略研究进展

Progress on drug resistance mechanisms and coping strategies of temozolomide in glioblastoma

陈涵<sup>1</sup>, 何宗泽<sup>2△</sup>, 周程智<sup>1</sup>, 杨文杰<sup>3</sup>, 杨晨<sup>3</sup>

CHEN Han, HE Zong-ze, ZHOU Cheng-zhi, YANG Wen-jie, YANG Chen

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610075; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 神经外科, 四川 成都 610072; 3. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054

**【摘要】** 胶质母细胞瘤(GBM)是胶质瘤中预后最差的类型,具有恶性程度高和病死率高的特点,严重威胁人类生命。替莫唑胺(TMZ)是GBM的一线治疗药物,但在治疗过程中,多数患者最终均对TMZ产生耐药。研究表明,TMZ耐药主要涉及O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)、DNA损伤修复系统、肿瘤干细胞、GBM细胞自噬、肿瘤免疫微环境以及基因和细胞信号通路异常等多个方面。本文就GBM对TMZ耐药机制进行综述,同时探讨了克服TMZ耐药的应对策略,旨在为GBM的基础研究和新药开发提供新的思路。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤;替莫唑胺;耐药性;治疗策略;靶向治疗

**【中图分类号】** R739.41 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0176-06

胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的颅内原发性恶性肿瘤,约占成人原发性脑肿瘤的60%<sup>[1,2]</sup>。WHO根据胶质细胞分化程度、组织病理学特点和分子病理学特征,将胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)划分到IV级<sup>[3]</sup>。GBM具有分化程度低,侵袭性强,易复发等特点<sup>[4]</sup>,是最难进行有效治疗的肿瘤之一,预后极差。GBM具有接近100%的复发率<sup>[5]</sup>,且复发后的GBM侵袭性更强,同时表现出耐药和化疗抵抗。目前可用的常规治疗方法主要是手术切除GBM肿瘤,之后进行放疗和化疗<sup>[6]</sup>。

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是一种用于治疗GBM的口服烷化剂,能够通过甲基化作用引起肿瘤细胞凋亡,常与放疗联合使用,且在治疗早期效果显著。尽管TMZ在临床上表现出一定的治疗潜力,但超过40%的GBM患者在TMZ逐渐产生耐药<sup>[7]</sup>。因此,克服TMZ耐药性仍是GBM治疗的一大挑战。O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, MGMT)可修复TMZ诱导的细胞毒性损伤,是引起TMZ耐药的主要因素之一。除此之外,异常的分子信号通路被激活、癌症干细胞样细胞亚群的分化和自我更新、DNA错配修复系统的变异等都被认为与TMZ的耐药性相关。本文就TMZ在GBM化疗时产生耐药性的相关机制及可能存在的应对策略,结合国内外最新研究进展做一综述,旨在未来能够解决TMZ

的化疗耐药性问题,为更多的GBM患者带来良好预后。

## 1 TMZ的化疗机制

TMZ具有分子量小和亲脂性强等特点,在脑肿瘤治疗中被广泛应用。TMZ能够使肿瘤细胞鸟嘌呤的O6位烷基化,导致DNA损伤进而诱发肿瘤细胞凋亡,该途径被认为是TMZ抗肿瘤活性的主要机制。具体过程为TMZ在生理pH下自发活化并转化成活性化合物5-3-甲基三氮烯-1-咪唑-4-酰胺(temozolomide metabolite, MTIC), MTIC与DNA相互作用,通过甲基转移酶将自身甲基转移至DNA从而引起鸟嘌呤甲基化,DNA错配修复(mismatch repair, MMR)随后启动, DNA双链发生断裂,细胞周期阻滞,从而发挥抗肿瘤效果。有研究指出, TMZ还可通过促使WNT7B/Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路失活或抑制MEK/ERK信号通路来抑制GBM的发生发展<sup>[8,9]</sup>。虽然TMZ可以通过多种途径抑制GBM的发生发展,并且通过联合治疗可以进一步改善治疗效果与患者预后;但是这些手段仍无法治愈GBM,重要原因是GBM对TMZ耐药会导致化疗失败。

## 2 GBM中替莫唑胺产生耐药性的相关机制

GBM通过多种途径对TMZ产生耐药性。目前,研究的GBM对TMZ产生耐药的机制主要包括MGMT、DNA损伤修复系统、肿瘤干细胞、GBM细胞自噬、肿瘤免疫微环境和基因或细胞通路异常等多个方面。

**2.1 MGMT** MGMT介导的TMZ耐药在既往有关的TMZ耐药机制中研究最为广泛。MGMT是一

**【基金项目】** 四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2023YFS0107); 四川省卫健委科研基金资助项目(编号: 23LCYJ035)

△通讯作者

种 DNA 甲基转移酶,可从鸟嘌呤的 O6 位置去除烷基加合物以对抗 TMZ 的化疗作用,从而引起 TMZ 耐药。因此,抑制 MGMT 的表达,是解决 TMZ 耐药性的思路之一。编码 MGMT 区域的启动子含有大量的 CpG 二核苷酸,在正常组织中,CpG 二核苷酸处于非甲基化状态,但在大约 40% 的原发性 GBM 和超过 70% 的继发性 GBM 中,CpG 二核苷酸会发生甲基化,导致 MGMT 表达减少,DNA 修复受阻,这一特殊的反应称为 MGMT 启动子甲基化。研究表明,接受放疗和 TMZ 治疗的患者在 MGMT 启动子甲基化时存活时间明显延长<sup>[10]</sup>。综上,MGMT 启动子甲基化与 GBM 患者预后及对放化疗的敏感性相关。

**2.2 DNA 损伤修复系统** TMZ 诱导 DNA 发生损伤,激活特定的 DNA 损伤修复途径,并引发 TMZ 耐药。DNA 损伤修复的基本策略包括碱基切除修复 (Base-excision repair, BER)、MMR 等。

**2.2.1 BER** 大多数 TMZ 诱导的 N-甲基化 DNA 损伤是通过 BER 途径识别和修复的。在这个过程中,N 甲基嘌呤 DNA 糖基化酶、高迁移率蛋白和聚合酶 B 赋予肿瘤细胞对 TMZ 的抗药性,并且与 GBM 患者的不良预后相关<sup>[11]</sup>。脱嘌呤/嘧啶核苷酸内切酶 1 (apurinic/apyrimidinic endonuclease, Ape1) 是 BER 过程中的一个限速酶,具有 DNA 损伤修复和氧化还原等多种功能。研究发现,Ape1 的过表达与 GBM 患者的耐药性和预后不良相关,Ape1 过表达导致 DNA 双链断裂修复途径敏感性增加,这增加了 GBM 细胞对 DNA 损伤的敏感性<sup>[12]</sup>。因此,Ape1 可作为一个潜在的靶点,抑制 Ape1 的功能可能增加 GBM 对 TMZ 治疗的敏感性。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1) 是参与 DNA 修复的酶,可识别单链和双链断裂 DNA 并合成聚腺苷二磷酸核糖链以招募 DNA 修复蛋白。PARP-1 可通过与 MGMT 相互作用并对其进行多聚核糖基化修饰,从而调节 MGMT 的活性。抑制 PARP-1 能增强 BER 正常修复的基底病变的细胞毒性,并且在体外和体内增强了 TMZ 的细胞毒性<sup>[13]</sup>。因此,通过 PARP 抑制剂破坏 BER 为克服 TMZ 耐药性提供了一种方法。

**2.2.2 MMR** MMR 是一种能够修复在 DNA 复制过程中出现碱基错配的系统。TMZ 诱导的 O6-甲基鸟嘌呤 (O6-methyl guanine, O6-meG) 与胸腺嘧啶配对,得到的 O6-meG/T 可以被 MMR 识别,并在新合成的子链中移除错配的胸腺嘧啶。当缺乏 MGMT 时,O6-meG 将持续存在,并将继续和其他胸腺嘧啶进行错配,引起 MMR 进入无效的修复循环导致细

胞周期停滞和凋亡。因此,O6-meG 的持续存在会以 MMR 依赖的方式引起细胞凋亡。当缺乏 MMR 时,细胞周期不会停滞,因此不会引发细胞凋亡。在 MMR 错配修复系统中,涉及多个错配修复蛋白,如 MutS (MSH2、MSH3 和 MSH6 等) 和 MutL (MLH1、MLH3、PMS1 和 PMS2) 两大家族。陈晓丹等<sup>[14]</sup> 研究发现结直肠癌患者中 MLH1、MSH2、PMS2 的表达水平与肿瘤的分期程度有明显相关性。在 GBM 患者中,以上错配修复蛋白表达水平也有不同程度上调,但是更多的相关性有待进一步研究。

**2.3 肿瘤干细胞** 肿瘤干细胞属于未分化细胞,能够进行自我更新和分化,并产生专门的功能细胞。它对器官和组织发育、体内平衡以及损伤和疾病修复至关重要。胶质瘤干细胞 (glioma stem cells, GSCs) 在部分 GBM 中被发现,它存在于与脑内皮细胞密切接触的特殊血管腔中,具有多能性和自我更新的能力,并保护这些细胞免受化疗和放疗的影响。经手术切除后,若脑组织中仍有少量 GSCs 残留,可导致肿瘤快速再生,并对放疗和 TMZ 治疗产生耐药性,最终引起肿瘤复发、侵袭,促进疾病进展。虽然 MGMT 在神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 和 GSCs 中高表达,但 TMZ 会优先杀死 NSCs,而对 GSCs 的影响几乎可以忽略,这可能是由于 GSCs 排出化疗药物的能力更强<sup>[15]</sup>。GSCs 可能受到癌基因 SOX9 的调节,SOX9 的沉默可下调大量干细胞标志物的表达,并抑制 GSCs 集落的形成,其靶基因丙酮酸脱氢酶激酶 1 的失活同样可抑制 GBM 细胞集落的形成,并使 GBM 对 TMZ 毒性敏感度增加<sup>[16]</sup>。

**2.4 GBM 细胞自噬** 自噬是一种程序性细胞死亡,指细胞为了应对缺氧、病原体、饥饿、辐射毒性物质和 DNA 损伤等刺激破坏自身细胞器和细胞质的一种自我调控过程。有研究表明,在面对抗肿瘤药物或者其他治疗手段如放疗时,肿瘤细胞会发生自噬使自身增殖进而产生耐药性<sup>[17]</sup>。与单独使用 TMZ 或巴菲霉素 A1 (抑制自噬体和溶酶体融合) 相比,联合巴菲霉素 A1 和 TMZ 会显著促进 GBM 细胞凋亡。造成这种情况的可能原因是巴菲霉素 A1 激活 caspase-3,增大线粒体和溶酶体膜通透性,在晚期阻断 TMZ 诱导的细胞保护性自噬。DAB2IP (DOC2/DAB2 相互作用蛋白) 可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路负调控自噬相关基因 ATG9B,抑制 TMZ 诱导的自噬,增强 TMZ 敏感性<sup>[18]</sup>。综上,GBM 细胞自噬在 TMZ 耐药过程中发挥了重要作用,也为解决 GBM 的 TMZ 耐药性提供了新的思路。

**2.5 肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment,**

**TME)** TME 也是 GBM 恶性进展及治疗抵抗的重要因素。在 GBM 中,存在大量不同类型的细胞浸润,这些细胞共同构成了 GBM 细胞生存和增殖的特殊微环境。肿瘤与 TME 之间的关系已经成为目前的研究热点,二者相互作用对肿瘤的迁移、侵袭和耐药均有一定的影响。TME 不仅为 GBM 细胞提供营养物质,还具有抑制局部免疫的能力。在 TME 中,缺氧诱导因子-1 $\alpha$  和缺氧诱导因子-2 $\alpha$  的表达水平升高,从而调节表皮生长因子的表达来影响 GBM 的恶性进展、化疗效果和耐药性等。因此,靶向缺氧诱导因子的药物与 TMZ 联用可以增加 GBM 对于化疗的敏感性<sup>[19]</sup>。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤免疫抑制和免疫逃逸中发挥着重要功能。在 TME 内,免疫细胞可以分泌多种因子,如细胞因子、趋化因子等,通过多种途径影响 EMT 过程。反过来,肿瘤细胞可以与免疫细胞沟通,增强细胞可塑性并释放免疫抑制物质,导致肿瘤微环境中的免疫细胞数量减少和活性降低,从而形成耐药性<sup>[20]</sup>。

**2.6 基因或细胞信号通路异常** 研究表明,肿瘤抑制因子 p53 非常容易发生突变。TP53 基因的错义突变会产生失去肿瘤抑制活性的突变 p53 蛋白,而癌细胞通过保留蛋白质的突变形式获得选择性优势,从而促进癌细胞侵袭、转移并提高其化疗耐药性<sup>[21]</sup>。致癌基因 FAM289 高表达与 GBM 不良预后相关,FAM289 与半乳糖凝集素-4 相互作用后激活 ERK 通路和上调 DNA 甲基化酶 DNMT3A/3L 的表达并诱导干细胞样特性基因表达,从而增加 TMZ 的耐药性<sup>[22]</sup>。除此之外,自噬、Ras-Raf-MEK-ERK、RTK 和酪氨酸激酶 Janus 激酶-转录激活因子-3 通路/β-Catenin 等信号通路也在 TMZ 的耐药性中发挥作用<sup>[23]</sup>。

### 3 GBM 中 TMZ 耐药性的相关治疗策略

**3.1 抑制 MGMT 活性** MGMT 通过从鸟嘌呤的 O6 位置去除烷基加合物来对抗烷化剂的化疗毒性,抑制 MGMT 的表达,是解决 TMZ 耐药性的思路之一。有研究者使用 CRISPRoff 基因组编辑工具介导 MGMT 启动子区域内的靶向 DNA 甲基化。携带 CRISPR 失活的 Cas9 (dCas9) 与甲基转移酶 (Dnmt3A/3L) 结构域融合的系统,通过靶向 DNA 甲基化下调了 TMZ 耐药的 GBM 细胞系中的 MGMT 表达。实验结果显示,MGMT 表达水平的降低逆转了 GBM 细胞的 TMZ 耐药性<sup>[24]</sup>。利鲁唑作为一种代谢性谷氨酸受体 1 抑制剂,可抑制 GBM 的生长。体外和体内实验均验证了利鲁唑在 MGMT 阳性的 GBM 细胞株中协同增强 TMZ 的抗肿瘤作用,而对 MGMT

阴性的 GBM 细胞株则无协同作用。利鲁唑可减轻 TMZ 诱导的 MGMT 表达上调,增强 TMZ 对 MGMT 阳性小鼠的抗肿瘤作用, TMZ/利鲁唑联合治疗 MGMT 阳性的 GBM 是一种有潜力的新治疗方案<sup>[25]</sup>。此外 NBM-BMX 可通过下调 β-catenin/C-myc/SOX2 通路和上调 p53 的表达来抑制 MGMT 的活性,进而克服 GBM 中的 TMZ 耐药性<sup>[26]</sup>。总之,抑制 MGMT 的表达及其上游的多种信号通路的激活,可以为 GBM 的耐药提供新的治疗思路。

**3.2 抑制 PARP 的活性** 在发生 DNA 错配的肿瘤中,抑制 PARP-1 可增强 TMZ 对 GBM 的治疗效果。PARP-1 抑制剂 Niraparib 与 TMZ 联合使用可以显著抑制 DNA 修复蛋白 RAD51 的表达<sup>[27]</sup>。对 GBM 有效的 PARP-1 抑制剂还有 Olaparib、Rucaparib 和 Talazoparib 等,这些 PARP-1 抑制剂均有其相应的临床意义。因此,PARP-1 抑制剂与 TMZ 的组合被认为是逆转 GBM 中化疗耐药性的有益治疗策略。但 PARP-1 抑制剂药物在临床应用中仍存在挑战,例如血脑屏障的有限穿透、产生耐药性(药物外排泵的过表达、靶向耐药等机制)与 GBM 标准治疗联合使用时的重叠血液学毒性等问题<sup>[28]</sup>。

### 3.3 突破血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB)

BBB 是治疗脑恶性肿瘤的药物在脑内扩散的主要障碍,它通过阻止治疗药物穿透脑屏障而降低了治疗药物的疗效。因此,提高 TMZ 对 BBB 的通透率可增强其疗效。

**3.3.1 微泡造影剂增强超声技术的应用** 微泡造影剂由于具有高度的回声以及微泡的一系列振动会导致空化效应和微流,这些机械效应可以增加 BBB 的通透性,从而提高脑肿瘤治疗药物的疗效。Dong 等<sup>[29]</sup>观察微泡造影剂介导的超声空化效应对胶质瘤模型大鼠血脑屏障通透性的影响,发现微泡造影剂联合超声可使血脑屏障内皮细胞间的连接松弛;TMZ 化疗后,微泡造影剂声空效应组肿瘤体积明显低于对照组,而血清中脑神经胶质瘤诊断标志物神经胶质纤维酸蛋白浓度明显高于对照组,这些结果表明微泡造影剂联合超声可提高胶质瘤大鼠血脑屏障通透性并改善 TMZ 的疗效。

**3.3.2 中药提取物的应用** 目前有大量报道证明中药提取物对 TMZ 耐药有一定的改善作用。冰片是一种天然结晶性化合物,具有止痛防腐、开窍醒神、清热生肌等功效。范成普等<sup>[30]</sup>在大鼠脑胶质瘤模型中使用冰片和 TMZ 联合治疗,发现冰片的使用会造成大脑中的 TMZ 含量增多,促进 TMZ 抗大鼠脑胶质瘤作用。除上述研究以外,川芎挥发油与 TMZ 有协同作用,并与其剂量呈正相关,这同样与

BBB 的通透性增加相关<sup>[31]</sup>。Kumar 等<sup>[32]</sup>发现二氢丹参酮可以在增加 TMZ 疗效的同时减少副作用。Wu 等<sup>[33]</sup>证明白藜芦醇可通过调节 PIAS3、SHP1、SHP2 和 SOCS3 来抑制 STAT3 信号通路,从而抑制肿瘤生长并增加肿瘤对 TMZ 的敏感性。以上研究结果表明,部分能通过血脑屏障的中药提取物可提高 TMZ 治疗 GBM 的疗效。

**3.3.3 高分子材料的应用** 苄基鸟嘌呤 (Benzyl-guanine, BG) 作为一种增敏剂,常与化疗药物联用,增强治疗效果。然而 BG 在体内代谢后会产生较强的毒性,这极大限制了 BG 的进一步应用。纳米颗粒具有良好的物理化学性质,能在肿瘤细胞内特异性递送和控制 BG 释放,可将其作为一种具有巨大潜力的治疗选择,改善 BG 临床效果。Kumari 等<sup>[34]</sup>采用溶胶-油法制备了以乳铁蛋白 (Lactoferrin, Lf) 为基质的纳米粒子,增强了药物的药理特性;Lf 纳米颗粒甚至可穿过 BBB 并过表达胶质瘤上的 Lf 受体以增强 TMZ 递送的特异性能力,为治疗 GBM 提供了一个有效的 TMZ 传递平台。

除了上述方法外,科研人员还研制出将化疗药物直接局部输送到肿瘤肿块的方法来克服 BBB。Adhikari 等<sup>[35]</sup>将 TMZ 装载到一种以液体形式输送的新型水凝胶基质中,在原位固化后随着基质的溶解释放化疗药物。水凝胶中低细胞毒性的 180-聚赖氨酸和 20-聚亮氨酸两亲性二嵌段共聚水凝胶 (K180、L20) 具有载药控释和生物降解性,利用 GBM 模型验证其疗效,发现其在体外和体内均能显著增强 TMZ 对 GBM 术后的瘤周 (肿瘤边界) 的渗透性。脂质体包裹的 TMZ,可能会提高疗效,延长 GBM 患者的生存周期。

**3.4 诱导铁死亡** 铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡方式,是当前肿瘤治疗的研究热点。诱导铁死亡破坏肿瘤细胞,可减少对中枢神经系统正常细胞的损伤,而且铁死亡后周围细胞中扩散的物质可以增加化疗药物的抗肿瘤作用和肿瘤细胞对放化疗的敏感性。铁死亡的抗肿瘤可通过抗氧化系统、磷脂过氧化、铁代谢等途径来实现。此外,铁死亡可激活 GBM 中的细胞程序性死亡过程,提高免疫治疗的疗效<sup>[36]</sup>。可以通过促进铁死亡来提高 TMZ 的敏感性。白蛋白结合紫杉醇与 TMZ 联用,能够调节 HOXM1 和 GPX4 的表达来增强铁死亡,有效抑制 GBM 的进展,显著延长异种移植裸鼠的生存期<sup>[37]</sup>。深入研究铁死亡在 GBM 中的相关机制,对于进一步探明肿瘤细胞生命活动过程、开发新的治疗药物、探索新层面治疗策略等有着积极的意义。

**3.5 与抗肿瘤药联合治疗** TMZ 联合其他抗肿瘤药物/疗法已成为治疗耐药 GBM 的主要策略。这种方法不仅有助于降低 GBM 对 TMZ 的耐药性,同时提供治疗性抗癌益处。在 GBM 中,阿帕替尼与 TMZ 联合治疗可延长复发性 GBM 患者的总生存期,其可能是 GBM 患者的替代治疗选择,尤其对于卡氏评分标准体能状态低的患者<sup>[38]</sup>。李琳坤等<sup>[39]</sup>发现相比单独使用化疗药物,TMZ 与顺铂联合治疗 GBM 患者的治疗有效率更高,患者术后生活质量更好。李盈盈等<sup>[40]</sup>总结了标准 GBM 治疗联合多种免疫治疗的协同抗肿瘤作用,这其中肿瘤疫苗、溶瘤病毒有较好的应用前景。一种基于脊髓灰质炎的溶瘤病毒 PVSRIPO 应用于复发的 GBM 患者,3 年生存率高于对照组。基于人体血液中树突状细胞而制备的肿瘤疫苗 DCYax-1 联合标准治疗可以增加新发 GBM 和复发 GBM 患者的总生存期。分子靶向治疗是肿瘤治疗的热点,在胶质瘤的治疗中亦是如此。极光激酶 B (Aurora-B) 是一种细胞周期调节蛋白,与脑胶质瘤的发生、恶性程度及早期复发和预后不良关系密切。肖华等<sup>[41]</sup>总结了 Aurore-B 特异性抑制剂,处于 I 期临床试验阶段的 ZM447439 可抑制 GBM 细胞的增殖,并促进 GBM 细胞凋亡;ZM447439 与 TMZ 具有协同抑制作用,并且能够增加 GBM 的放疗敏感性;处于 III 期临床试验的 AZD1152 的肿瘤抑制效率与选择性均优于前者,并能显著阻断 p53 基因突变的胶质瘤细胞的细胞分裂,载瘤小鼠的中位生存期也显著延长。这些特异性抑制剂颇具研究前景,有望用于临床、改善 GBM 患者的预后。综上所述,GBM 患者可从多种抗肿瘤药物与 TMZ 联合使用的方案中获益。但上述研究方式存在不足之处,包括样本量不足、缺乏阳性对照、缺乏临床试验等问题。在未来的 GBM 药物研究中,与肿瘤药物联合治疗仍然是一个需要重点关注的方向,需要对 GBM 的治疗进行更深入的研究与协作,以获得更稳定、更实用的综合治疗方案。

#### 4 小结与展望

TMZ 是目前用于治疗 GBM 的一线化疗药物, TMZ 化疗能够显著延长 GBM 患者生存期。部分 GBM 患者对 TMZ 耐药,包括一些原本对 TMZ 敏感的 GBM 患者在经多次使用后会逐步对 TMZ 产生耐药,明显影响 GBM 的治疗与患者的预后。因此,我们需要深入研究 TMZ 产生耐药的机制。有关 TMZ 耐药机制除了以往研究的 MGMT 过表达、MMR 和 BER 外,还有 GSCs、GBM 细胞自噬和免疫微环境等。针对这些引起 TMZ 耐药的机制,近几年制定了不少治疗策略用于提高患者对 TMZ 的敏感性,以改

善 GBM 的治疗效果,如抑制 MGMT 和 PARP 的活性、中药提取物或水凝胶等纳米技术突破 BBB 和使用铁死亡诱导剂等。这些策略为治疗 TMZ 耐药的 GBM 提供了更多的思路,并且让患者看到了降低 TMZ 耐药的希望。然而,GBM 对 TMZ 产生耐药是由多种复杂因素共同引起的,并且 TMZ 的耐药机制尚未完全阐明,还需进一步研究以全面系统阐释 GBM 发病和 TMZ 耐药机制,以促进发现更多克服 TMZ 耐药的方法。近年来,随着测序成本的降低促进了生物信息学分析的飞速发展,相信能够利用生信分析深入探索 GBM 对 TMZ 耐药的机制,利用多种策略筛选并验证潜在靶位,为 GBM 的治疗带来新的希望。

#### 【参考文献】

- [1] Li X, Liu M, Zhao J, et al. Research progress about glioma stem cells in the immune microenvironment of glioma[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 750857.
- [2] Du P, Zhao H, Peng R, et al. LncRNA-XIST interacts with miR-29c to modulate the chemoresistance of glioma cell to TMZ through DNA mismatch repair pathway[J]. *Bioscience Reports*, 2017, 37(5): BSR20170696.
- [3] Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2): 284-297.
- [4] Wu H, Guo C, Wang C, et al. Single-cell RNA sequencing reveals tumor heterogeneity, microenvironment, and drug-resistance mechanisms of recurrent glioblastoma [J]. *Cell Science*, 2023, 134(6): 2609-2621.
- [5] Filley AC, Henriquez M, et al. A phase II clinical trial, CheckMate-143: the ganitumab plus nivolumab combination in glioblastoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(53): 91779-91794.
- [6] El-Khayat SM, Arafat WO, et al. Chemoresistance in recurrent glioblastoma and its molecular pathogenesis [J]. *Ecan-cermedicalscience*, 2021, 15: 1170-1179.
- [7] Yang E, Wang L, Jin W, et al. PTRF/Cavin-1 enhances chemoresistance and promotes temozolomide efflux through extracellular vesicles in glioblastoma [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4330-4347.
- [8] Zhang C, Yang X, Fu C, et al. Combination with TMZ and miR-505 inhibits the development of glioblastoma by regulating the WNT7B/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Gene*, 2018, 672: 172-179.
- [9] Wang Y, Gao S, Wang W, et al. Temozolomide inhibits cellular growth and motility via targeting ERK signaling in glioma C6 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5732-5738.
- [10] Hegi Monika E, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma [J]. *New England Journal of Medicine*, 352(10): 997-1003.
- [11] Hombach-Klonisch S, Mehrpour M, Shojaei S, et al. Glioblastoma and chemoresistance to alkylating agents: Involvement of apoptosis, autophagy, and unfolded protein response [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 13-41.
- [12] Montaldi AP, Godoy PR, Sakamoto-Hojo ET. APE1/REF-1 down-regulation enhances the cytotoxic effects of temozolomide in a resistant glioblastoma cell line [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2015, 793: 19-29.
- [13] Montaldi AP, Lima SCG, Godoy PR, et al. PARP-1 inhibition sensitizes temozolomide-treated glioblastoma cell lines and decreases drug resistance independent of MGMT activity and PTEN proficiency [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 2275-2287.
- [14] 陈晓丹, 黄从想, 刘军平. 结直肠癌不同 TNM 分期 MMR 蛋白表达水平及临床意义 [J]. *浙江创伤外科*, 2022, 27(1): 87-89.
- [15] Gong X, Schwartz PH, Linskey ME, et al. Neural stem/progenitors and glioma stem-like cells have differential sensitivity to chemotherapy [J]. *Neurology*, 2011, 77(13): 1126-1134.
- [16] Wang Z, Xu X, Liu N, et al. SOX9/PDK axis is essential for glioma stem cell self-renewal and temozolomide resistance [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 192-204.
- [17] Pawlowska E, Szczepanska J, Szatkowska M, et al. An interplay between senescence, apoptosis and autophagy in glioblastoma multiforme—role in pathogenesis and therapeutic perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 19(5): 889.
- [18] Yun H, Kim S, Hsieh JT, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway induces autophagy-mediated temozolomide-resistance in human glioblastoma [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(9): 771.
- [19] Wang P, Yan Q, Liao B, et al. The HIF1 $\alpha$ /HIF2 $\alpha$ -miR210-3p network regulates glioblastoma cell proliferation, dedifferentiation and chemoresistance through EGF under hypoxic conditions [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(11): 992.
- [20] Ren C, Chang X, Li S, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition Expression Profile Stratifies Human Glioma into Two Distinct Tumor-Immune Subtypes [J]. *Brain Sciences*, 2023, 13(3): 447.
- [21] Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2019, 26(2): 199-212.
- [22] Guo XR, Wu MY, Dai LJ, et al. Nuclear FAM289-Galectin-1 interaction controls FAM289-mediated tumor promotion in malignant glioma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 394.
- [23] 杨开, 王春红, 成睿, 等. 胶质瘤对替莫唑胺耐药机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2021, 61(31): 88-91.
- [24] Han X, Abdallah MOE, Breuer P, et al. Downregulation of MGMT expression by targeted editing of DNA methylation enhances temozolomide sensitivity in glioblastoma [J]. *Neoplasia*, 2023, 44: 100929.
- [25] Yamada T, Tsuji S, Nakamura S, et al. Riluzole enhances the anti-tumor effects of temozolomide via suppression of MGMT expression in glioblastoma [J]. *J Neurosurg*, 2021, 134(3): 701-710.
- [26] Tsai CY, Ko HJ, Chiou SJ, et al. NBM-BMX, an HDAC8 Inhibitor, Overcomes Temozolomide Resistance in Glioblastoma Multiforme by Downregulating the  $\beta$ -Catenin/c-Myc/SOX2 Pathway and Upregulating p53-Mediated MGMT Inhibition [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5907.
- [27] Shen HY, Tang HL, Zheng YH, et al. The PARP1 Inhibitor Niraparib Represses DNA Damage Repair and Synergizes with Temozolomide for Antimyeloma Effects [J]. *J Oncol*, 2022, 2022(1): 2800488.