

## “图底重构”：论弥漫性中线胶质瘤治疗范式的再思考

章薇<sup>1,2\*</sup>, 倪鑫<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; <sup>2</sup>清华-IDG/麦戈文脑科学研究院, 北京 100084

**【摘要】** 弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)伴H3K27改变是中枢神经系统最具挑战的恶性肿瘤, 患者整体预后极差, 中位生存期不足1年。“图底模型”概念最早源于20世纪初格式塔心理学, 由丹麦心理学家Edgar Rubin提出, 用以描述人在视觉感知中自动将画面划分为聚焦的“图”(即前景或主体)与衬托性的“底”(即背景)。在传统DMG认知的“图底模型”中:“最大程度手术切除”、“肿瘤本体”、“H3K27改变”被置于认知焦点之“图”, 成为治疗逻辑的核心; 而“非手术系统治疗”、“肿瘤微环境调控”、“发育时空生态位”则退居为衬托性的“底”。基于此既有理念, 多年来不断强化的局部治疗策略尚未能实质性改善患者的整体预后。本文从DMG的认知演进、临床诊疗困境、恶性演进机制展开讨论, 提出“图底重构”新理念, 探索基于表观遗传药物联合免疫疗法的治疗范式: 将非手术系统治疗前移为“图”, 通过重塑异常表观网络, 调控基于发育时空的肿瘤与微环境动态互作, 激活机体自身的免疫识别与杀伤。我们认为DMG的治疗核心应从聚焦于局部的“清除病灶”、“纠正异常”转变为全局性的“转化异常”与“重构系统”, 旨在帮助人体在构建新稳态的过程中, 逐步清除肿瘤或实现与肿瘤的长期可控共存。正如托马斯·库恩在《科学革命的结构》中所述: 科学革命并非源于对旧范式的修补, 而是源于对问题本身的重新界定。我们对DMG治疗范式的再思考, 正是试图重新审视疾病本身及其与治疗之间的关系。若“图底重构”新理念能够在未来的研究与临床实践中不断得到验证, 它或许不仅有助于推动DMG治疗取得新的突破, 也有望为理解和治疗其他免疫“冷肿瘤”及困扰人类的难治性疾病提供新的科学视角和治疗策略。

**【关键词】** 弥漫性中线胶质瘤; 治疗范式; 图底重构; 表观遗传药物; 免疫疗法

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-2897.2026.06.001

章薇, 主任医师, 研究员, 现任国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心副主任兼神经外科副主任, 北京儿童医院顺义妇儿医院神经中心副主任, 清华-IDG/麦戈文脑科学研究院研究员。曾任清华大学教研系列助理教授、博士研究生导师, 带教博士生获评“北京市优秀毕业生”、“清华大学启航奖”等奖项; 清华大学附属北京清华长庚医院神经外科副主任医师; 空军军医大学副教授、硕士研究生导师, 空军军医大学附属西京医院神经外科主治医师。毕业于原第四军医大学, 外科学神经外科专业; 曾被国家教育部选派, 赴美国哈佛大学附属麻省总院完成中美联合培养博士研究生项目及博士后研究。擅长内镜神经外科微创手术、中枢神经系统恶性肿瘤的个体化精准诊疗、胎儿和婴幼儿脑发育与脑潜能开发。曾获评首届神经内镜视频大赛全国总决赛冠军(唯一); 代表清华大学参加北京高校第十二届青年教师教学基本功比赛, 获评一等奖; 清华大学第九届青年教师教学大赛一等奖; 清华大学抗疫先进个人等; 博士论文获评全军“涂通今优秀论文”一等奖。以主持人身份承担国家级课题多项; 作为主要参与者, 获得陕西省科技进步二等奖2项。担任《中华神经外科疾病研究杂志》副主编、中国女医师协会第一届神经外科专业委员会常务委员、中国医师协会神经修复专业委员会青年委员会副主任委员、北京医学会神经外科分会内镜神经外科专业组副组长等学术职务。已发表SCI收录论文50余篇, 中文核心期刊文章30余篇。主译专著2部:《大脑与心智的最初五年》、《脑积水》; 参编专著多部:《脊髓肿瘤外科学》、《颅底脑膜瘤现代神经外科治疗策略》、《计算机辅助神经外科手术学》、《内镜垂体外科学》、《临床神经外科学》等。2021年, 在清华大学领衔成立了“清华大学神经系统弥漫性中线胶质瘤多学科团队”, 该团队是清华大学首个以疾病为研究方向, 高度融合临床诊疗与科研探索



基金项目: 疑难重症及罕见病全国重点实验室专项(SQ2022SKL01100); 清华大学-丰田联合研究基金专项(20253930040)

\*通讯作者: 章薇, E-mail: zhangwei@bch.com.cn; 倪鑫, E-mail: nixin@bch.com.cn

的柔性攻坚团队;2023年,其团队首篇研究成果,以封面文章形式,在Nature杂志子刊《Signal Transduction and Targeted Therapy》发表,该研究首次报道了基于表观遗传药物的免疫疗法,治疗伴有广泛软膜播散转移和/或复发弥漫性中线胶质瘤患者,取得了初步临床疗效;2025年,作为特邀讲者,在美国举行的第30届国际神经肿瘤学会年会专场“Epigenetic agents in the treatment of brain cancer”(表观遗传药物治疗脑恶性肿瘤)进行专题学术报告,题目为:“Diffuse midline glioma treated with epigenetic agent-based immunotherapy”(基于表观遗传药物的免疫疗法治疗弥漫性中线胶质瘤)。

### "Figure-ground reconstruction": rethinking the therapeutic paradigm of diffuse midline glioma

ZHANG Wei<sup>1,2\*</sup>, NI Xin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; <sup>2</sup>IDG/McGovern Institute for Brain Research at Tsinghua University, Beijing 100084, China

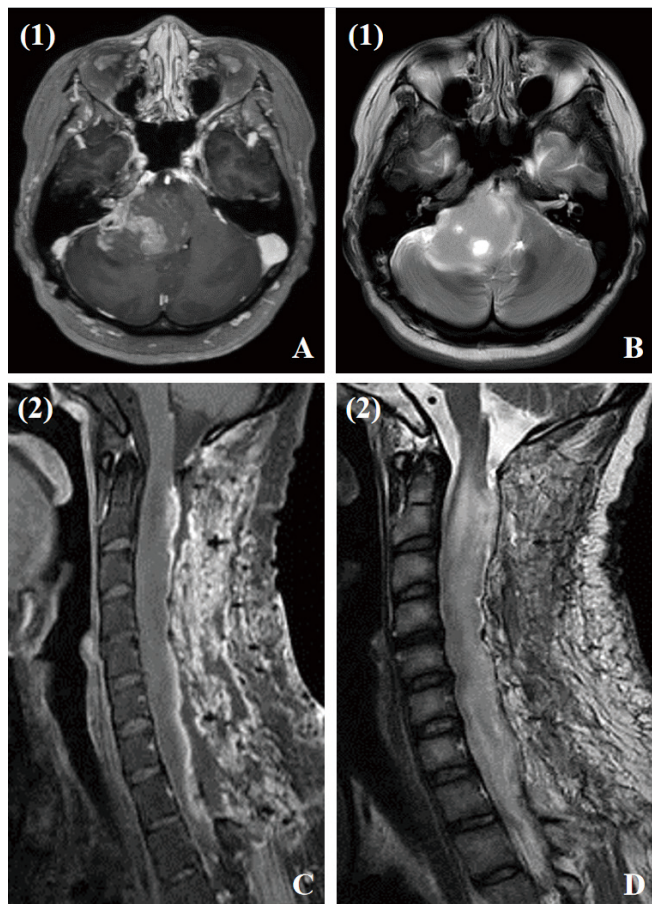
**[Abstract]** Diffuse midline glioma (DMG) with H3K27 alteration is the most challenging malignant tumor of the central nervous system, characterized by an extremely poor prognosis and a median survival of less than one year. The concept of the *figure-ground model* originated in early twentieth-century Gestalt psychology and was proposed by the Danish psychologist Edgar Rubin to describe how human perception spontaneously segregates a visual field into a focal "figure" and a contextual "ground". Within the conventional cognitive framework of DMG, maximal surgical resection, the tumor entity, and H3K27 alteration have occupied the core of the cognitive focus as the "figure", while non-surgical systemic therapy, regulation of the tumor microenvironment, and the developmental spatiotemporal niche have receded as the "ground". Under this prevailing paradigm, the increasingly intensified local interventions have failed to yield meaningful improvements in patients' overall prognosis. In this perspective, we conduct a comprehensive review of the cognitive evolution, clinical challenges, and mechanisms underlying the malignant progression of DMG. We propose a new conceptual paradigm termed "*figure-ground reconstruction*" and explore a therapeutic strategy centered on epigenetic agent-based immunotherapy. Within this paradigm, non-surgical systemic intervention is advanced to the "figure", aiming to reshape aberrant epigenetic networks, modulate the dynamic interactions between the tumor and its microenvironment within the developmental spatiotemporal context, and activate immune recognition and cytotoxicity. We advocate that the therapeutic focus in DMG should shift from locally oriented strategies of "lesion elimination" and "abnormality correction" toward systemic approaches emphasizing "abnormality transformation" and "system reconstruction". This shift seeks to help the host establish a new biological equilibrium, allowing the tumor to be progressively eliminated or maintained in long-term controlled coexistence. As Thomas Kuhn noted in *The Structure of Scientific Revolutions*, "Transition from a paradigm in crisis to a new one is not a cumulative process. It is a reconstruction of the field from new fundamentals." Our rethinking of the therapeutic paradigm for DMG represents an attempt to reconsider the disease itself and its relationship with treatment. If the new paradigm of figure-ground reconstruction continues to be validated through future research and clinical practice, it may not only pave the way toward new therapeutic breakthroughs in DMG, but also provide a new scientific perspective and therapeutic strategy for other immune "cold tumors" and refractory human diseases.

**[Key words]** Diffuse midline glioma; Therapeutic paradigm; Figure-ground reconstruction; Epigenetic agent; Immunotherapy

弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)伴H3K27改变是一类好发于神经系统中线结构的儿童型高级别弥漫性胶质瘤,2021年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)第5版中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤分类将其归为最高恶性级别,即CNS WHO 4级。患者确诊时平均年龄仅为5~11岁,成人亦可发病。儿童群体中,DMG最常累及桥脑,即弥漫性内生型桥脑胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG);累及丘脑的DMG常见于青少年群体,亦可见于成人;累及脊髓和小脑的

DMG多见于成人(图1)。由于肿瘤位于神经系统中线核心功能区,手术风险高、难度大,大部分病例多行活检术。此类患者预后差,总生存期(overall survival, OS)约11个月,2年生存率不足10%,DIPG患者的OS更短,约为6~9个月,伴有广泛软膜播散转移的晚期DMG患者预后最差,生存期仅有1~3个月。当下,DMG全球治疗指南空缺,亟待填补。

在DMG的治疗范式中,传统理念以“手术为首”,将“最大程度手术切除”视为主导地位的“图”(figure),而将“非手术系统治疗”视为背景性存在的



(1)小脑原发DMG病例,女,37岁,轴位T1增强相(A)、T2加权相(B);  
(2)颈髓原发DMG病例,男,20岁,矢状位T1增强相(C)、T2加权相(D)  
图1 小脑和脊髓原发DMG常见于成人,典型案例磁共振成像表现

“底”(ground)。这一“图底模型”概念最早源于20世纪初格式塔心理学,由丹麦心理学家Edgar Rubin提出,用以描述人在视觉感知中自动将画面划分为聚焦的“图”(即前景或主体)与衬托性的“底”(即背景)(图2)。近年来,图底关系被作为一种认知隐喻,用以阐释人在面对复杂系统时对信息优先级的组织与取舍方式。在DMG治疗领域,传统“图底关系”深刻地影响了临床路径的决策方向与优先级排序。然而,随着对DMG核心本质的深入认知,类似的图底关系也普遍存在于肿瘤认知的多个层次,如肿瘤细胞与微环境的关系、H3K27改变与发育时空的关系等,其潜在影响往往被忽视。本文拟借图底模型之思,对DMG的治疗逻辑进行重新审视,重构“图底关系”,有望为这一极具挑战恶性肿瘤的治疗策略带来范式革新。

## 1 DMG的认知演进

2016年WHO发布的第4版中枢神经系统肿瘤分类中,首次提出DMG,全称为DMG伴H3K27M突变,其前身是耳熟能详的DIPG,隶属于弥漫性星形



图2 图底模型:Edgar Rubin的花瓶(Rubin's Vase, 1915)

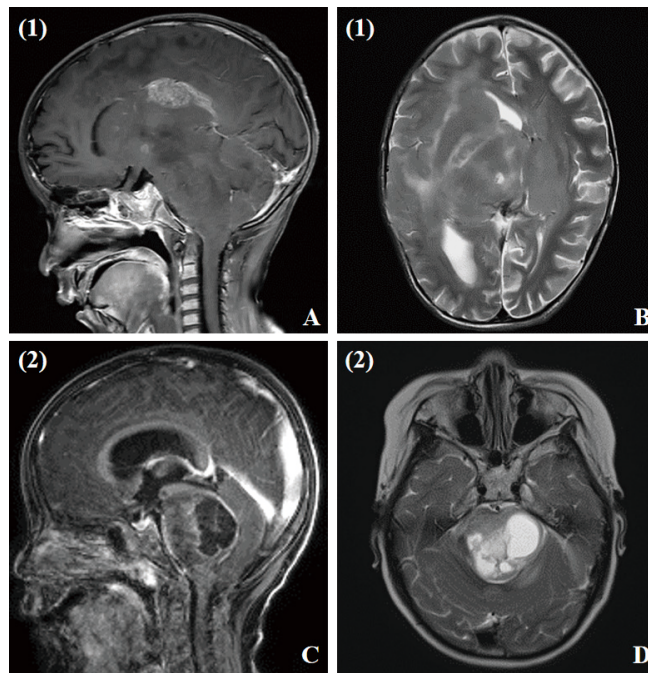
和少突胶质细胞肿瘤,WHO IV级。其定义为:一类呈浸润性生长的中线高级别胶质瘤,主要表现为星形胶质细胞分化,并伴有H3F3A(编码组蛋白H3.3)或HIST1H3B/C(编码组蛋白H3.1/H3.2)K27M突变,即组蛋白H3.3或H3.1/H3.2上第27位点的赖氨酸(Lysine,单字母代码K)被甲硫氨酸(Methionine,单字母代码M)替代,除H3K27M突变外,还可偶见H3K27I突变,即赖氨酸被异亮氨酸(Isoleucine,单字母代码I)替代<sup>[1]</sup>。随着研究的深入,通过单细胞RNA测序技术,对6例DMG样本的3321个细胞进行检测,提示伴有H3K27M突变的肿瘤细胞主要由具有少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)转录组特征的神经干细胞演变而来<sup>[2]</sup>;与此同时,DNA甲基化分型发现,DMG H3野生型伴有EZH抑制蛋白(EZH inhibitory protein, EZHIP)过表达或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的患者,其临床表现、预后、分子特点、病理特征等均与DMG伴H3K27M突变患者相似<sup>[3-4]</sup>。

由此,在2021年WHO发布的第5版中枢神经系统肿瘤分类中,原DMG伴H3K27M突变的名称更新为DMG伴H3K27改变(DMG, H3K27 altered),隶属于儿童型弥漫性高级别胶质瘤,WHO 4级。其定义为:一类侵袭性生长的中线胶质瘤伴有H3K27me3缺失,通常有组蛋白H3亚型K27M突变,EZHIP异常过表达,或EGFR突变。即第5版DMG分子亚型由第4版的2种:DMG伴H3.3K27M突变和DMG伴H3.1/3.2K27M突变,拓展为4种,分别是:(1)DMG伴H3.3K27M突变;(2)DMG伴H3.1/3.2K27M突变;(3)DMG H3野生型伴EZHIP过表达;(4)DMG H3野生型伴EGFR突变。可见在第5版分类中,未提及DMG的细胞起源,着重强调其分子特征为H3K27me3缺失。在此基础上,DNA甲基化分型进一步揭示了DMG的分子异质性;2023年,DMG伴H3.3K27M突变且合并BRAF<sup>V600E</sup>/FGFR<sup>MUT</sup>共改变的一组病例,因其在参考队列聚类分析中形成独立的甲基化簇,区别

于其他 DMG 亚型以及节细胞胶质瘤和具有毛细胞特征的高级别星形细胞瘤,而被单独分型,这类肿瘤在影像学上常见钙化灶,并好发于儿童丘脑<sup>[5]</sup>;2025 年,DMG 伴 *H3F3B* p.K27I 突变也可在 DNA 甲基化聚类中形成独立簇<sup>[6]</sup>,提示 DNA 甲基化分型在 DMG 分子谱系扩展和亚型识别中具有重要价值,DMG 并非仅由经典 H3K27M 突变驱动,而是涵盖 H3 组蛋白变体、K27 位点不同异常形式及相关分子改变的一类具有显著分子异质性的恶性肿瘤。

上述 DMG 的分子亚型与患者预后密切相关,在所有亚型中,DMG 伴有 H3.3K27M 突变患者最为常见,其 OS 约为 11 个月<sup>[1]</sup>;其中,脑干原发 DMG 伴有 H3.3K27M 突变患者的 OS 通常更短,仅为 6~9 个月;在 H3.3K27M 突变背景下,合并 *TP53* 基因突变及血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFR  $\alpha$ ) 编码基因 *PDGFRA* 扩增的 DMG,常表现出更具侵袭性的生物学行为和更差预后,并提示早期软膜播散及转移风险增加;DMG 伴有 H3.1/H3.2K27M 突变和 DMG H3 野生型伴 EZHIP 过表达患者少见(图 3),其 OS 略长,约为 16 个月<sup>[3]</sup>;H3 野生型伴 *EGFR* 突变的双侧丘脑 DMG 儿童患者极为罕见,现有报道仅约 10 例,其中位生存期为 10~14 个月<sup>[4]</sup>;DMG 伴 H3K27 改变且合并 *BRAF*<sup>V600E</sup>/*FGFR1*<sup>MUT</sup> 患者的整体预后相对更好,部分患者生存期可超过 3 年,但并非所有病例均获得长期生存<sup>[5]</sup>;DMG 伴 *H3F3B* p.K27I 突变患者病例罕见,在目前已报道的 13 例此突变患者队列中,患者平均年龄为 46 岁,解剖原发部位以脊髓最为常见(6/13),其次为脑干(5/13)和丘脑(2/13)<sup>[6]</sup>。其中,*PPM1D* 和 *NF1* 为相对高频的伴随突变,*TP53* 次之,且未见 *ATRX* 突变。上述 13 例患者生存/随访数据跨度较大(2~40 个月),提示其临床结局存在异质性,现有小样本研究提示可能与研究来源与治疗路径有关。除分子亚型以外,年龄 <3 或 >10 岁起病、较长的症状潜伏期(>24 周)也是较长生存期的预测因素<sup>[7]</sup>,与此同时,肿瘤的原发部位、是否伴有软膜播散转移、手术方式等多种因素亦与 DMG 患者预后密切相关。

值得注意的是,H3 野生型伴 EZHIP 过表达同时也是后颅窝室管膜瘤 A 组 (posterior fossa ependymoma, PFA) 的分子标志<sup>[8-9]</sup>。在后颅窝室管膜瘤中,PFA 患者的预后最差。EZHIP 与 H3K27M 突变体的分子结构和致病机制高度近似(详述于第 3 部分)。提示:PFA 和 H3 野生型伴 EZHIP 过表达型 DMG 可能由相似的表现遗传异常所驱动。



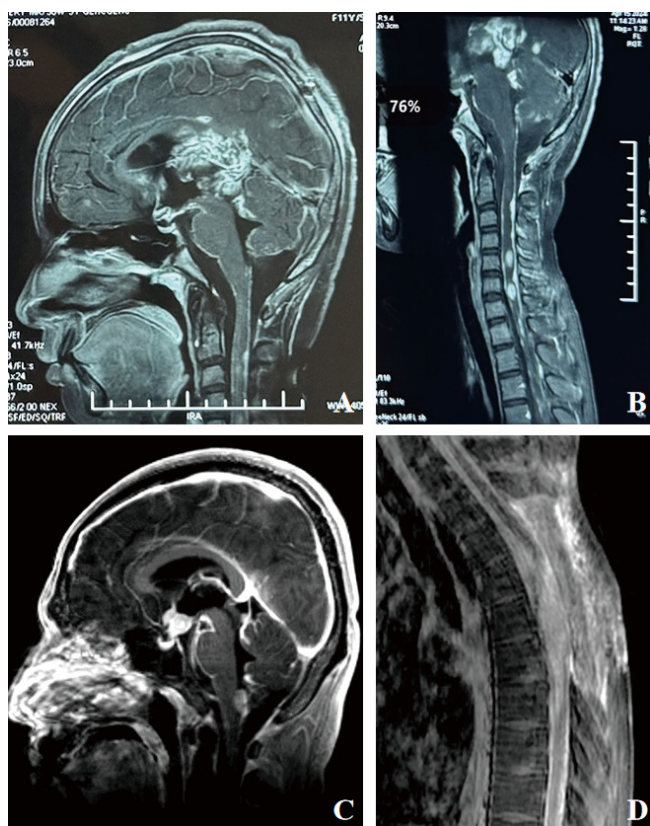
(1) 双侧丘脑、脑干原发 H3 野生型伴 EZHIP 过表达 DMG 病例,女,5 岁,矢状位 T1 增强相(A),轴位 T2 加权相(B);(2) 脑干原发 H3 野生型伴 EZHIP 过表达 DMG 病例,女,5 岁,矢状位 T1 增强相(C),轴位 T2 加权相(D)  
图 3 H3 野生型伴 EZHIP 过表达 DMG 典型病例磁共振成像表现

## 2 DMG 的临床诊疗困境

脑干原发肿瘤在 DMG 中占比最高,绝大多数为儿童患者,起病隐匿,常以性情改变、眼球运动障碍、行走不稳、夜间睡眠时病理性发笑、肢体抽动等形式呈现,易发生误诊和漏诊;脊髓原发 DMG 好发于成人,首发症状多为肢体进行性肌力减退、感觉障碍、呃逆、小便失禁、便秘等,影像学上常需与脊髓炎性疾病进行鉴别诊断,在以甲强龙、地塞米松为代表的糖皮质激素冲击治疗后,患者神经功能障碍多无明显改善。更令人忧虑的是,无论是用于鉴别诊断,亦或是在围手术期改善局部水肿引发的相关症状,临床中常规使用糖皮质激素会进一步加重肿瘤已有的免疫抑制微环境,削弱免疫治疗疗效,与患者不良预后呈正相关<sup>[10-11]</sup>。

与此同时,鉴于 DMG 的好发部位在神经系统中线核心功能区域,手术治疗的施展空间显著受限。目前,临床上多采用穿刺活检明确病理诊断,后续常规予以 54~60 Gy 放疗,且现有证据表明,质子放疗并不优于光子放疗<sup>[12-13]</sup>;大量病例仍沿用治疗胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 的 Stupp 方案,即以烷化剂替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 为核心的同步放化疗及辅助化疗方案。然而,相比于同为 WHO 4 级的 GBM,DMG 患者的 OS 更短、预后更差,这提示其肿瘤发生和恶性进展机制有别于 GBM。在生物学行为层面,DMG 除原位进展外,更易发生转移(图 4):约 66% 的 DIPG 存

在脑干原发灶临近区域或中枢神经系统内远隔区域的多处转移<sup>[14]</sup>, 约40%的DIPG患者伴有软膜播散转移<sup>[15]</sup>; 颅外转移以骨转移最为常见, 由于脑室-腹腔分流术在此类患者中的常规应用, 可见DMG经分流管播散至腹腔的案例<sup>[16-19]</sup>; 在分子层面, GBM常伴有O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化, 其通过降低MGMT蛋白表达, 削弱肿瘤细胞对TMZ诱导DNA损伤的修复能力, 使得肿瘤对TMZ敏感, 患者获得生存期增益; 而DMG鲜有MGMT启动子甲基化, 对TMZ不敏感。因此, 以TMZ为核心的Stupp方案难以使DMG患者获得明确临床获益。深入理解DMG发生与恶性演进的科学机制, 是为DMG量身定制精准诊疗方案、突破现有治疗困境的关键基础。



A、B为丘脑原发DMG晚期播散转移病例, 女, 11岁; C、D为脊髓原发DMG晚期播散转移病例, 男, 28岁; A~D均为矢状位T1增强相  
图4 DMG晚期播散转移典型病例磁共振成像表现

### 3 内忧外患——DMG的恶性演进机制

**3.1 内因—表观遗传学特征** “外因是变化的条件, 内因是变化的根据, 外因通过内因而起作用”(《矛盾论》, 1937)。如前所述, DMG 4种亚型虽具有不同的分子异常, 但其共同表观遗传特征集中体现为H3K27me3缺失。H3K27位点的甲基化是一种组蛋白翻译后修饰, 即在不改变DNA序列的情况下, 通

过化学修饰组蛋白氨基酸残基, 影响染色质构象, 从而调控基因表达。H3K27me3的主要功能是抑制基因表达, 这一过程由一组高度保守的多梳抑制复合物(polycomb repressive complexes, PRC), 即PRC1和PRC2协同完成。PRC2核心组分中的增强子Zeste同源物1(enhancer of zeste homolog 1, EZH1)和EZH2亚基具有H3K27甲基转移酶活性, 其中EZH2是主要“书写者”(writer)亚基, 可介导H3K27位点的单、双、三甲基化。随后, H3K27me3可被PRC1相关“识别者”(reader)染色框(chromobox, CBX)蛋白识别, CBX蛋白进一步促进核小体组装压缩, 并具有相分离活性, 从而介导基因表达抑制。这一由多梳复合物介导的基因抑制可通过细胞分裂进行传递, 即形成“表观遗传记忆”, 也可根据生理或病理状态发生动态逆转<sup>[20]</sup>。

当H3K27M突变或EZH2过表达时, PRC2的功能受到抑制, 其甲基转移酶活性下降, 使得H3K27me3呈全局下调, 打破了原本由H3K27me3和H3K4me3共同维持的二价启动子表观遗传稳态, 解除了原有的基因表达抑制, 扰乱了正常发育、神经发生、细胞分化等生理过程, 进而驱动肿瘤的发生。然而, 在体内研究中, 单一引入H3K27M突变尚不足以在小鼠颅内诱导成瘤, 需联合PDGFR $\alpha$ 激活和TP53敲除<sup>[21]</sup>, 这提示H3K27M突变是驱动DMG发生发展的核心但非唯一要素。

需要特别指出的是, 由H3K27M突变所致PRC2功能受抑介导H3K27me3全局下调的同时, 仍有部分基因位点H3K27me3被保留并呈异常升高状态, 这使得编码抑癌蛋白p16<sup>INK4A</sup>的CDKN2A基因表达被沉默, 抑制EZH2可逆转此过程, 重新激活相关抑癌基因表达, 进而杀伤H3K27M突变的DMG肿瘤细胞<sup>[22]</sup>; 在人后脑正常神经干细胞中过表达PDGFR $\alpha$ , 敲除TP53和引入H3K27M突变后, 细胞活性可被EZH2抑制剂他泽司他(tazemetostat)特异性抑制<sup>[23]</sup>。因此, EZH2被认为是治疗DMG的潜在靶点。在我们构建的患者来源DMG肿瘤干细胞模型中, EZH2抑制剂单药杀伤肿瘤细胞的效果有限。更为值得关注的是, EZH2不仅可作用于肿瘤细胞本身, 还在T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)、抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)等多种免疫细胞中广泛表达并调控其功能。EZH2抑制剂可促进肿瘤抗原释放与呈递, 增强免疫细胞活化, 上调趋化因子CXCL9和CXCL10的表达水平, 增加肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫细胞浸润, 并强化其对肿瘤细胞的识别与杀伤功能; 在

体外共培养模型中,抑制小胶质细胞中的 EZH2 可将其重编程为抗肿瘤表型,从而抑制患者来源 DIPG 细胞的体外侵袭能力并加速其死亡<sup>[24]</sup>。与此同时, EZH2 抑制剂可缓解或逆转肿瘤对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的耐药及免疫逃逸状态,使原本对 ICI 响应不足或耐受的肿瘤细胞重新获得治疗敏感性<sup>[25]</sup>; 在外周癌种如膀胱癌、肺癌模型中, EZH2 抑制剂可提高 ICI 治疗的有效性,包括增强抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 和抗程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 治疗的抗肿瘤效应<sup>[26]</sup>。上述研究提示, EZH2 抑制剂可能通过重塑免疫微环境和直接作用于肿瘤细胞的双重机制,增强抗肿瘤免疫效应。因此,在 DMG 患者中, EZH2 抑制剂更适合作为联合治疗策略的重要组成部分,而非单药应用,以期获得更为有效且持久的临床疗效。

H3K27me3 的全局下调会导致 H3K27 位点乙酰化 (H3K27 acetylation, H3K27ac) 的全局升高,主要集中在包含内源性逆转录病毒元件 (endogenous retroviral elements, ERVs) 在内的重复序列,这些在人体基因组中原本被沉默的重复序列发生转录活化,使得肿瘤细胞呈现“病毒拟态” (viral mimicry), 即由细胞内源性因素如胞浆内 RNA 或 DNA, 而非外源性病毒感染触发的抗病毒反应,进而激发机体的先天性和获得性免疫应答<sup>[27]</sup>; 与此同时,在 DMG 的体内外模型中,表观遗传药物如组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂帕比司他 (panobinostat) 会加剧 ERVs 的表达,促进细胞内干扰素信号通路的激活,进而活化机体的免疫应答<sup>[28]</sup>。此外,帕比司他具有较好的血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 穿透能力,且体内外研究中均证实其可有效抑制 DIPG 细胞增殖<sup>[29-30]</sup>。更为值得关注的是,同 EZH2 抑制剂类似,在外周癌种如恶性黑色素瘤、乳腺癌、肺癌模型中, HDAC 抑制剂与 ICI 联用,可更强效地抑制肿瘤体外增殖和体内成瘤<sup>[31-32]</sup>。

从代谢角度, DMG 细胞需要更高水平的能量供应以满足自身恶性表型。表观遗传药物如 HDAC 抑制剂, 组蛋白甲基转移酶抑制剂和 DNA 甲基转移酶抑制剂引发的“病毒拟态”可重塑肿瘤细胞代谢模式, 逆转 Warburg 效应: 活化表达的 ERVs 形成双链 RNA, 被胞质内 RNA 感受器视黄酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) 和黑色素瘤分化相关蛋白 5 (melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5) 识别, 在此过程中进一步消耗细胞内 ATP, 迫使肿瘤细胞由以糖酵解为主的代谢状态, 转向更依赖线粒体氧化磷酸化的代偿性供能模式, 并伴随线粒体发生过

度氧化应激, 进而触发受体相互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 介导的肿瘤细胞坏死性凋亡; 同时, 在表观遗传药物作用下, 为了维持肿瘤细胞对 ATP 的持续高需求, 异常活跃的线粒体膜更依赖于 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 的表达以阻止内在凋亡的发生, 使得肿瘤细胞对 Bcl-2 抑制剂维奈克拉 (venetoclax) 更为敏感<sup>[33]</sup>。

从细胞起源角度, 目前研究提示, DMG 肿瘤细胞常呈现 OPC 样转录特征, 并可能与发育异常的 OPC 状态密切相关。在正常生理情况下, OPC 负责生成少突胶质细胞, 进而参与髓鞘形成与重塑、突触修剪及神经环路调控, 在中枢神经系统发育的时空过程中扮演了重要角色: 儿童期是脑干相关神经传导通路髓鞘化的重要阶段, OPC 大量增殖与分化, 是构建神经传导通路的关键参与者; 青少年期丘脑相关神经环路处于髓鞘化和突触重塑的重要窗口期, OPC 增殖、迁移及向少突胶质细胞分化过程参与其中; 成人期, 脊髓比脑内的 OPC 具有更强的增殖能力, 参与神经系统的动态维持与修复, 这些特征提示 OPC 状态与不同年龄段 DMG 的好发部位可能密切相关。当 OPC 向少突胶质细胞和星形胶质细胞分化时, 需要 PRC2 参与, 如前所述, H3K27 改变会抑制 PRC2 复合物的功能, 使得 OPC 停滞于前体状态难以进一步分化, 同时激发促癌信号通路 (如 PDGFR $\alpha$ ), 进入类似“干细胞”的自我更新、复制及恶性转化状态, 最终促进肿瘤形成<sup>[2]</sup>。

然而, 尽管上述基础研究成果为表观遗传药物治疗胶质瘤提供了重要的理论依据, 但临床研究结果仍未达预期, 既往以 HDAC 抑制剂为核心的治疗策略, 并未给胶质瘤患者带来明确的生存增益: 在复发高级别胶质瘤中, HDAC 抑制剂帕比司他联合贝伐珠单抗未能显著提高患者的 6 个月无进展生存期 (progression-free survival, PFS)<sup>[34]</sup>; HDAC 抑制剂伏立诺他 (vorinostat) 联合贝伐珠单抗治疗复发 GBM 患者的 PFS 和 OS 并不优于贝伐珠单抗单药<sup>[35]</sup>; 在我们首次报道的基于 HDAC 抑制剂帕比司他和 EZH2 抑制剂他泽司他联合 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 和 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗 (ipilimumab) 治疗 DMG 之前, EZH2 抑制剂尚未应用于神经系统疾病患者的治疗。这提示仅针对 DMG 内因, 即表观遗传学特征的治疗, 尚不足以遏制这一高度恶性肿瘤对人体中枢的侵犯。

**3.2 外因——微环境与发育时空特征** “橘生淮南则为橘, 生于淮北则为枳, 叶徒相似, 其实味不同。所以然者何? 水土异也” (出自《晏子春秋》)。在 DMG 表观遗传学特征的内因之外, 由多种类型细胞 (如肿

瘤细胞、神经元、免疫细胞、神经胶质细胞等)与非细胞成分(如血管、细胞外基质等)共同组成的TME作为外因,恰如影响肿瘤生长状态的“水土”,全程参与了DMG的生长、侵袭、转移和对各种疗法的应答,其影响更为深远。近年来,学界对DMG的TME认知不断深化:

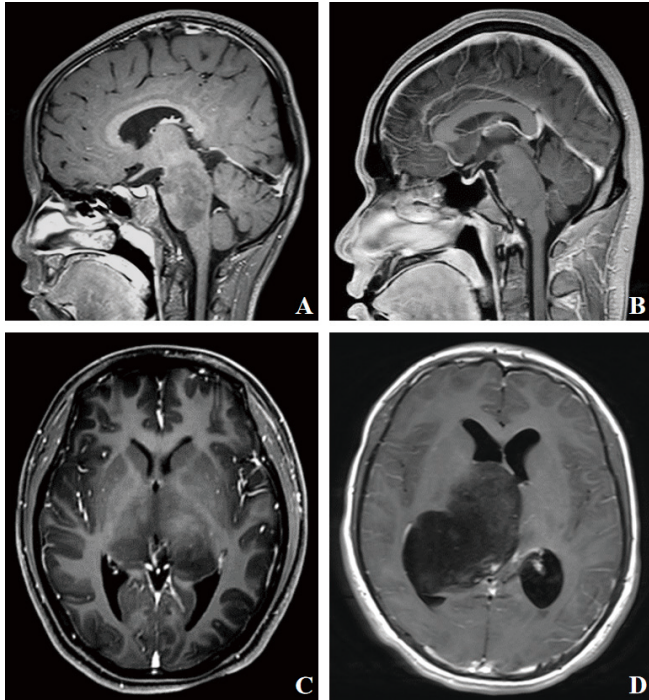
3.2.1 DMG内鲜有免疫细胞浸润,是典型的免疫“冷”肿瘤,并呈现独特的免疫时空生态位特征 DMG中的T细胞占比极低,通常不足2%,而GBM中的T细胞占比可达6%~12%;与此同时,DMG患者的NK细胞数量更少,而以脑内驻留小胶质细胞、外周来源肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)及髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)为代表的髓系免疫细胞比例相对升高,并呈现免疫抑制性功能状态,整体表现为以髓系细胞为主导的免疫抑制微环境<sup>[36]</sup>。然而,最新研究提示,DMG的免疫“冷”并不只是T细胞浸润不足,更可能与脑内驻留小胶质细胞及其他髓系免疫细胞在肿瘤微环境中的空间分布及功能状态改变有关。靶向肿瘤细胞与小胶质细胞之间的IGSF11-VISTA轴,可在缺乏T细胞浸润的背景下,通过激活脑内驻留小胶质细胞介导的局部固有免疫反应,实现肿瘤负荷降低并带来荷瘤小鼠的生存期获益<sup>[37]</sup>。这一发现提示,DMG免疫治疗的突破口或不在于单纯增强外周T细胞输入,而在于重塑脑内固有免疫网络。与之相呼应,在成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, FGF4)驱动的脑干DMG类器官模型中开展GD2-CAR-T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)实验显示,小胶质细胞可通过塑造免疫抑制微环境状态,限制CAR-T细胞的持续效应功能,并可能削弱其整体疗效<sup>[38]</sup>。进一步的空间多组学研究发现,在高级别胶质瘤肿瘤复发过程中,肿瘤-免疫结构发生显著空间重组:微环境由原本富含T细胞及血管相关髓系细胞的生态位,转变为以小胶质细胞及CD206<sup>+</sup>巨噬细胞主导的免疫抑制型空间格局<sup>[39]</sup>。这些研究共同提示:DMG的免疫“冷”并非单一维度的“免疫缺席”,而是与小胶质细胞及其他髓系免疫细胞共同参与的免疫微环境空间重构密切相关,最终表现为免疫受限或免疫耐受状态。

在此背景下,临床上单用免疫检查点PD-1抑制剂未能给高级别胶质瘤患者带来明确生存期增益<sup>[40-41]</sup>。当BBB/血脑肿瘤屏障(blood-brain tumor barrier, BBTB)开放后,可促进肿瘤相关抗原呈递与免疫细胞募集,从而增强抗肿瘤免疫应答。免疫新辅助疗法,即在术前给予单次免疫检查点PD-1抑制剂帕博利

珠单抗(pembrolizumab),相较于术后应用,其可改善复发GBM患者预后<sup>[42]</sup>。然而,PD-1抑制剂虽可激活T细胞、增加T细胞受体多样性并促进树突状细胞募集,但仍难以克服TAMs主导的免疫抑制网络,新募集的T细胞在扩增后往往进入耗竭前体状态。因此,PD-1抑制剂需要结合其他免疫检查点抑制剂,如:CTLA-4或淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)抑制剂,以获得更好疗效<sup>[43-44]</sup>。此外,鉴于小胶质细胞及其他髓系免疫细胞在DMG免疫抑制微环境中的关键作用,未来亦可探索联合靶向集落刺激因子1/集落刺激因子1受体(colony-stimulating factor 1/colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1/CSF-1R)轴等髓系细胞调控策略,以进一步解除局部免疫抑制并增强ICI疗效。特别需要注意的是,在免疫治疗期间应尽量避免使用皮质类固醇药物控制脑/脊髓水肿,如:地塞米松、甲强龙,这类药物会导致机体的免疫抑制并降低BBB/BBTB通透性,从而削弱免疫检查点抑制剂在GBM患者中的临床疗效<sup>[10]</sup>。其潜在机制包括地塞米松降低肿瘤内及外周T细胞与NK细胞数量。CTLA-4抑制剂在一定程度上可缓解地塞米松所致的免疫抑制效应<sup>[45]</sup>。

其他免疫疗法,如嵌合抗原受体巨噬细胞、T细胞或NK细胞(chimeric antigen receptor macrophage/T cell/NK cell, CAR-M/CAR-T/CAR-NK)、溶瘤病毒、肿瘤疫苗等,虽在DMG的临床研究中显示出一定的安全性与初步活性,但仍面临免疫逃逸、T细胞浸润匮乏、递送受限等诸多挑战。未来治疗方向应聚焦于强化联合干预策略,在重塑小胶质细胞-髓系网络的基础上,突破单一/单用免疫疗法的局限,开发起始细胞量低、扩增效率高、BBB穿透能力强且安全性可控、递送途径更便捷的“即用型”和“通用型”免疫细胞产品,进一步优化治疗时机与适应症选择,以实现持续、可控的免疫激活与应答<sup>[46]</sup>。

3.2.2 DMG的BBB/BBTB相对完整,阻碍了药物的有效送达 与GBM不同,DMG在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描中大多强化不显著(图5),提示肿瘤区域相关血管通透性的增加有限,BBB/BBTB的结构整体仍相对完整。正因如此,多种在体内外实验中对DMG具有强劲杀伤效力的药物,由于BBB/BBTB的阻碍,使得进入患者中枢肿瘤区域的有效浓度常低于预期,这也是相关治疗在实验中效果显著,却在患者中收效有限的重要原因之一。然而,BBB/BBTB本身也是中枢神经系统的重要防御屏障。因此,如何安全、适度、可控地开放BBB/BBTB,是DMG治疗策略中的关键环节。



A 为脑干原发 DMG 病例, 女, 7 岁, 矢状位 T1 增强相; B 为脑干原发 DMG 病例, 男, 24 岁, 矢状位 T1 增强相; C 为双侧丘脑原发 DMG 病例, 女, 14 岁, 轴位 T1 增强相; D 为丘脑原发 DMG, 男, 16 岁, 轴位 T1 增强相

图 5 DMG 在 MRI 增强扫描中多不强化的典型病例

在传统治疗中, 放疗可在一定程度上暂时提高 BBB/BBTB 通透性, 这一效应可在放疗后约 1~1.5 个月达到高峰, 并于随后数月逐渐回落, 但其受放疗方式、剂量分割及个体差异等诸多因素影响, 呈现动态变化。除放疗以外, 对流增强递送 (convection-enhanced delivery, CED)<sup>[47]</sup> 和聚焦超声 (focused ultrasound, FUS) 技术<sup>[48]</sup> 是当前值得关注的重点方向。

CED 是通过在脑实质内建立压力梯度实现药物对流扩散的技术, 可将药物定向递送至肿瘤内部, 减少外周系统性给药可能带来的全身毒副作用, 并绕开 BBB/BBTB 限制, 提高肿瘤内药物浓度。通过 CED 技术多次给予水溶性帕比司他治疗新确诊的 7 例 DIPG 儿童患者, 展现出较好的耐受性和一定的有效性<sup>[47]</sup>; 在 DIPG 的动物模型中, 相较于腹腔注射的系统性给药方式, 运用 CED 给予 EZH2 抑制剂取得了更好的疗效<sup>[49]</sup>。然而, 由于 CED 需在瘤腔内置入导管以建立给药通道, 全麻状态下的置管术和给药过程可能给患者带来额外风险与创伤。

相比之下, FUS 以其无创操作和可控、可逆调节更具优势。其通过在特定焦点聚集声能并联合静脉注射微泡, 诱导微泡稳定空化, 产生机械应力作用于脑血管内皮 (持续时间通常为数小时至 1 天, 具体取决于声学参数), 暂时性松解内皮细胞间的紧密连接, 从而实现可控、可逆的 BBB/BBTB 开放, 在 DMG 的创新

治疗领域更具有应用前景和实用价值。成人高级别胶质瘤研究结果已证实, FUS 联合微泡能够安全提升药物递送效率。值得关注的是, 在 BT008NA 研究中观察到, FUS 开放 BBB 后外周循环中循环游离 DNA 及片段长度比发生变化, 提示 “sono-liquid biopsy”, 即基于超声介导 BBB 开放后释放入外周血中的循环游离 DNA 等标志物进行液体活检, 可作为评估疾病状态与患者预后的动态监测指标, 为影像学之外的疗效评估提供了新方式<sup>[50]</sup>。在首个针对儿童 DMG 开展的临床研究中, 神经导航引导 FUS 被证实可在无需镇静的情况下实现安全、高频次、可重复的 BBB 开放, 并有助于促进药物帕比司他的递送<sup>[51]</sup>。作为 FUS 平台下的低强度应用分支, 低强度聚焦超声 (low-intensity focused ultrasound, LIFU) 与低强度脉冲超声 (low-intensity pulsed ultrasound, LIPU) 不仅提升药物递送效率, 还可通过影响 P-糖蛋白介导的药物外排, 进一步提升中枢药物暴露水平、强化抗原呈递、增加免疫细胞浸润等, 从而增敏或强化多种药物对肿瘤的治疗作用<sup>[48]</sup>。在 4 例 GBM 患者及小鼠模型中, LIPU+ 微泡技术可提高多柔比星 (doxorubicin) 和 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 在鼠脑和人脑内的药物浓度, 强化免疫应答, 从而在体内动物模型中改善荷瘤小鼠预后<sup>[52]</sup>; 进一步研究显示, LIPU 联合微泡技术可强化 Fc 增强型 CTLA-4 抗体与上述联合疗法在 GBM 体内模型中的疗效<sup>[53]</sup>。

值得注意的是, 近年来激光间质热疗 (laser interstitial thermal therapy, LITT) 联合 ICI 在高级别胶质瘤患者中展现出较好的安全性、可行性和初步有效性<sup>[54-55]</sup>。LITT 通过局部热消融破坏肿瘤组织结构及局部 BBB/BBTB 的完整性, 释放肿瘤抗原并诱导免疫识别与杀伤, 从而可能增强 ICI 疗效。从临床层面看, 突破物理壁垒、促进抗原释放并进一步重塑免疫微环境, 可能是高级别胶质瘤联合治疗的重要路径。需要指出的是, 由于 DMG 多位于脑干及丘脑等中线核心功能区, 热消融的安全边界有限, LITT 在 DMG 中的安全性和适用性需更加谨慎地评估。

上述结果提示, 在 DMG 治疗领域, 超声与热疗等物理技术不仅有望突破 BBB/BBTB 这一结构性物理屏障, 更有望成为调控 TME、增强抗原暴露和免疫应答的物理技术平台, 为联合表观遗传药物和免疫治疗等提供新的协同路径。

3.2.3 DMG-神经元-微环境的动态互作具有发育时空异质性 神经元在电活动中释放旁分泌因子, 如神经连接蛋白 3 (neuroligin-3, NLGN3)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、

胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 等, 其中 BDNF 可通过原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 介导的信号轴, 促进胶质瘤细胞与神经元之间的异常突触重塑及肿瘤进展, 并可与 PI3K/AKT/mTOR 等信号通路共同参与 DMG 的恶性增殖与演进; 与此同时, DMG 细胞通过表达快速兴奋性神经递质受体, 如 AMPA 受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR), 与神经元形成突触连接, 异常嵌入神经环路并利用神经活动相关信号获得生长优势, 刺激神经元异常兴奋放电, 从而形成恶性循环, 加速肿瘤恶性演进<sup>[56-57]</sup>。在此神经元-肿瘤互作的背景下, 胶质细胞特别是小胶质细胞和星形胶质细胞分别作为中枢神经系统的固有免疫细胞和稳态调节者, 参与构建了 DMG 的“免疫-胶质微环境”。DMG 的 TME 中, 小胶质细胞多呈现“稳态样”(homeostatic-like) 或非炎症性表型, 而非典型的促炎或抗肿瘤激活状态, 这种免疫静息特征通常伴随免疫抑制性信号的增强, 导致小胶质细胞与 T 细胞之间的相互作用受限, 从而削弱 T 细胞的募集与激活, 促进肿瘤的免疫耐受与逃逸<sup>[58]</sup>。此外, 肿瘤细胞可通过分泌外泌体或表达 CD47 等“免疫刹车”信号 (“don't eat me” signal), 抑制小胶质细胞的吞噬功能, 削弱其介导先天免疫清除肿瘤细胞的能力。星形胶质细胞在 DMG 微环境中也可能呈现促肿瘤功能状态, 其相关信号网络可表现为信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路活化, 并伴随血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等促血管生成和免疫调节相关因子表达升高, 进而可能促进髓系来源抑制性细胞 (如 MDSCs) 向肿瘤区域募集, 强化免疫抑制微环境。

此外, 在神经元-神经元突触及其星形胶质细胞参与的三方突触结构 (tripartite synapse, 即由突触前成分、突触后成分及周围星形胶质细胞共同参与的功能单元) 中, DMG 细胞可能通过异常嵌入或扰动这一局部突触微环境, 影响突触稳态与代谢耦联关系, 为肿瘤生长提供神经活动与代谢支持。这种由神经元-星形胶质细胞-DMG 相互作用构建的动态网络, 可能构成 DMG 获得神经活动支持的重要结构基础。更值得关注的是, 这种微环境结构的形成具有发育阶段依赖性。儿童期中枢神经系统快速发育, OPC 增殖活跃、髓鞘化进程加速, 而小胶质细胞多呈现稳态样转录特征, 炎症反应相关基因及抗原呈递相关分子表达水平较低, 其中包括主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex class II, MHC II),

提示其可能更易被肿瘤信号“驯化”为免疫耐受表型, 从而限制了幼龄 DMG 患者的有效抗肿瘤免疫应答<sup>[59-60]</sup>。青春前期丘脑相关神经环路处于髓鞘化和突触重塑的重要窗口期, 与丘脑原发 DMG 的好发年龄存在一定重叠, 提示特定发育时空节点下, DMG-神经元-微环境的动态互作存在发育易感窗口, 为基于年龄特异性的精准治疗策略提供了理论依据。

如前所述, DMG 的治疗瓶颈表面上受限于内外双重因素: 如表观遗传改变驱动的肿瘤恶性演进、肿瘤原发部位所致的手术高风险性、免疫抑制微环境所致的肿瘤免疫逃逸、BBB 的物理阻碍等。然而, 在过去数十年间, 全球范围内持续投入了巨额科研经费与大量临床资源, 治疗和研究思路仍多围绕肿瘤的局部控制展开, 或强化“清除病灶”的力度, 或精细“纠正异常”的路径。尽管有多种新疗法相继涌现, 却多难以转化为持续、稳定的临床获益, DMG 的总体临床疗效依旧难以突破。面对这种困局, 让我们不禁重新思考: 问题究竟出自哪里?

托马斯·库恩在《科学革命的结构》中指出, 当既有范式在面对持续累积的“反常”时逐渐失去解释力与有效性, 科学实践便可能进入危机阶段, 而危机是新理论出现的恰当序幕。处于危机中的范式转变为新范式绝不是一个累积性过程, 即不是一个可以通过对旧范式进行阐述或扩展来实现的过程, 而是通过重建实现新的范式转换。由此, 我们提出 DMG “图底重构”新理念。

#### 4 内外兼顾的“图底重构”新理念-基于表观遗传药物联合免疫疗法治疗 DMG

在传统 DMG 认知的“图底模型”中: “最大程度手术切除”、“肿瘤本体”、“H3K27 改变”被置于认知焦点之“图”, 成为治疗逻辑的核心; 而“非手术系统治疗”、“TME 调控”、“发育时空生态位”则退居为衬托性的“底”。这一理念强化了局部治疗的优先级, 却相对忽视了 DMG 内外因素间的动态耦联, 以及人体复杂网络对 DMG 发生、发展及恶性演进的动态调控。基于此, 在 DMG 治疗领域, 类似的“反常”亦在长期临床实践中不断积累: 在传统 DMG “图底模型”主导下, 局部治疗策略虽持续强化、技术不断进步, 却始终未能实质性改善患者整体预后。

基于上述反思, 我们提出“图底重构”新理念: 将原本被置于“底”的全局系统性因素前移为“图”, 即以药物主导的非手术综合干预, 通过重塑异常的表观调控网络, 调控基于发育时空的肿瘤与微环境动态互作, 激活机体自身的免疫识别与杀伤; 而将原本的

“图”后置为“底”。

2023 年,我们率先在国际上发表了基于表观遗传药物联合免疫检查点抑制剂(以下简称“创新疗法”)治疗成人 DMG 的临床研究<sup>[61]</sup>,应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他和 EZH2 抑制剂他泽司他,联合 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)和 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗(ipilimumab),在晚期 H3.3K27M 突变型 DMG 患者中,取得了优于历史对照数据的生存期获益。1 号患者伴广泛软脑膜播散转移,在接受了 17 个周期(以 3~4 周为一个周期)的治疗后,肿瘤负荷显著缩小,生存质量显著提升,生存期达 20 个月(历史数据仅 1~3 个月);其余 3 例复发或进展 DMG 患者的 OS 分别达 33 个月(随访更新后)、27 个月和 16 个月,均超出历史对照组数据(6~11 个月)。更值得关注的是,患者的时序脑脊液蛋白组学分析结果提示,该联合疗法并非单纯抑制肿瘤负荷,而是伴随 TME 生态重构。与肿瘤血管生成、转移和恶性增殖相关的蛋白,如血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、胶原蛋白(collagen)家族和层粘连蛋白(laminin)家族;与肿瘤恶性侵袭、迁移、上皮-间充质转化及干性维持相关的蛋白,如基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、波形蛋白(vimentin, VIM)、巢蛋白(nestin, NES)及蛋白酶体相关亚基蛋白;与微环境免疫抑制相关的蛋白,如 M2 样肿瘤相关巨噬细胞标志物 C 型甘露糖受体 1(mannose receptor C-type 1, MRC1)、含 V-set 和免疫球蛋白结构域蛋白 4(V-set and immunoglobulin domain-containing protein 4, VSIG4)及尿激酶型纤溶酶原激活物受体(plasminogen activator urokinase receptor, PLAUR)等,其表达水平随创新疗法治疗进程显著下降。与此同时,与免疫激活和免疫强化相关的蛋白,如 L-选择素(L-selectin, SELL)、溶菌酶(lysozyme, LYZ)、吸引素(attractin, ATRN)和妊娠区带蛋白(pregnancy zone protein, PZP),以及与免疫细胞黏附、迁移和激活相关的蛋白,如细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)和细胞间黏附分子 2(intercellular adhesion molecule 2, ICAM2)等,其表达水平随创新疗法治疗进程显著升高,提示肿瘤微环境由免疫抑制状态向免疫活化状态转变。

在理论层面,我们对“异常需被纠正”的线性医学逻辑进行了再思考。在 DMG 中, H3K27me3 下降并伴随 H3K27ac 升高,被视为驱动肿瘤发生与演进的致癌表观遗传改变,主流治疗策略多以“恢复”正常表观修饰状态为目标<sup>[62]</sup>。现有表观遗传药物的研发路径基本建立在“纠偏复原”的思路之上:如 DNA

甲基转移酶抑制剂阿扎胞苷(5-azacytidine)和地西他滨(decitabine),用于逆转骨髓增生异常综合征中基因启动子区 DNA 异常高甲基化;HDAC 抑制剂如伏立诺他(vorinostat)治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤,罗米地辛(romidepsin)治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤,贝利司他(belinostat)治疗外周 T 细胞淋巴瘤,帕比司他治疗复发/难治性多发性骨髓瘤,均是通过缓解或逆转疾病相关的组蛋白低乙酰化状态而发挥治疗作用;EZH2 抑制剂他泽司他,在治疗上皮样肉瘤和滤泡性淋巴瘤中的应用,同样是基于抑制 EZH2 异常活化所驱动的过度组蛋白甲基化。上述策略本质上均围绕“纠正异常”这一范式展开。

然而,创新疗法首次将 EZH2 抑制剂和 HDAC 抑制剂用于以 H3K27me3 下降和 H3K27ac 升高为特征的 DMG,其运用逻辑并非纠偏复原,而是在表观遗传层面进一步放大原有失衡特征,并在此基础上联用 ICI,从而获得临床增益。我们的体外研究结果提示,上述双表观药物联合干预后,Wnt 抑制因子 1(Wnt inhibitory factor 1, WIF1)基因的表达水平恢复<sup>[63]</sup>;而 WIF1 缺失或低表达在胶质瘤中常与肿瘤细胞恶性增殖、迁移、干性维持及患者不良预后密切相关。与之类似,既往研究亦观察到,在 H3K27M 背景下,尽管全局 H3K27me3 水平降低,仍有关键抑癌基因位点可保留残余 PRC2 抑制性标记,其中,编码抑癌蛋白 p16<sup>INK4A</sup>的 CDKN2A 基因可受到表观遗传抑制<sup>[64]</sup>;与此同时,EZH2 抑制剂在体外可解除这一抑制状态,恢复 CDKN2A 基因转录及其编码蛋白 p16<sup>INK4A</sup>的表达,并抑制 DMG 肿瘤细胞生长<sup>[22]</sup>。此外,HDAC 抑制剂亦可诱导细胞周期停滞并触发分化或凋亡程序,从而抑制肿瘤细胞生长<sup>[29,65]</sup>。上述结果提示:表观药物干预并非旨在纠正异常,而是通过扰动重构 DMG 新稳态,使原本被压制的抑癌程序重新启动并激活,同时削弱依赖异常稳态维持的促肿瘤通路,并重塑肿瘤与微环境之间的时空互作关系。基于此,我们提出“异常可转化”假说:表观异常并非单向致癌变量,其具有双重属性,在微环境改变时可由肿瘤驱动因素转化为免疫识别突破口,实现从免疫逃逸向免疫暴露的结构性跃迁。该假说有望为免疫“冷肿瘤”的治疗提供新的理论框架,并可能推动表观治疗由“纠正异常”向“重构系统”的范式转移。

我们在该领域的机制研究仍在持续深入中。为进一步验证这一理论框架,并将前期在成人脊髓与丘脑原发 DMG 中的初步临床研究探索系统拓展至全中线部位、全年龄段 DMG 患者(≥1 岁),2024 年,我们在国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿

童医院体系开启了“表观遗传药物联合免疫检查点抑制剂治疗弥漫性中线胶质瘤临床疗效评价研究”的研究者发起的临床研究 (investigator-initiated trial, IIT), 相关研究已在中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR) 注册, 注册号为 ChiCTR2500108917 和 ChiCTR2500107974。该研究旨在评价创新疗法治疗 DMG 的安全性、可行性及初步临床疗效, 并通过动态分子标志物和免疫表型变化等探索性分析, 进一步理解其潜在作用机制。

2025 年 11 月, 我们获邀参加在美国举行的第 30 届国际神经肿瘤学会 (Society for Neuro-Oncology, SNO) 年会, 并作为特邀讲者在 SNO 会议首次开设的专场“Epigenetic Agents in the Treatment of Brain Cancer”(表观遗传药物治疗脑恶性肿瘤) 进行大会发言, 题目为: “Diffuse Midline Glioma Treated with Epigenetic Agent-Based Immunotherapy”(基于表观遗传药物的免疫疗法治疗弥漫性中线胶质瘤)(图 6)。在该报告中, 我们在展示已有临床疗效和机制研究基础上, 首次正式提出创新疗法的认知框架与理论模型, 即“图底重构”新理念和表观-免疫概率与动力学模型。

在表观-免疫概率模型中, 我们将肿瘤杀伤定义为事件 K, 将表观重编程定义为事件 A, 将免疫激活有效杀伤定义为事件 B。严格而言, 肿瘤杀伤概率可由全概率公式展开, 包含表观重编程与免疫激活同时发生、仅发生其一以及二者均未发生这四种情形; 但结合 DMG 免疫“冷肿瘤”的生物学特性及我们已有临床观察, 单一表观重编程或单一免疫激活对持续且有效杀伤肿瘤的贡献较为有限, 未干预状态下肿瘤被有效杀伤的概率可近似忽略, 而表观重编程与免疫激活同时发生时, 肿瘤杀伤效应显著, 可视作该模型中的主要有效项。由此, 肿瘤杀伤的总体概率可表示为:

$$P(K)=P(A\cap B)=P(A)P(B|A)$$

其中,  $P(A)$  表示表观重编程发生的概率,  $P(B|A)$

表示表观重编程已发生的前提下免疫激活有效杀伤的条件概率。该模型强调, 肿瘤杀伤的整体疗效并非来自单一事件的强化, 而是取决于两个连续事件发生的联合概率, 且受“短板”限制, 即发生概率最低的任一事件会约束肿瘤总体杀伤概率  $P(K)$ 。

在动力学模型中, 我们进一步将肿瘤负荷记为  $X$ , 鉴于 DMG 自然凋亡贡献极低, 模型中可近似忽略此项。因此, 在 DMG 这一特定情境下, 其随时间  $t$  的变化可表示为:

$$\frac{dX}{dt}=rX-kX$$

其中  $r$  为肿瘤增殖速率,  $k$  为肿瘤有效杀伤速率。当  $r>k$  时, 肿瘤呈增长趋势; 当  $r<k$  时, 肿瘤呈缩小趋势。表观治疗旨在提升  $P(A)$  并降低  $r$ , 免疫治疗旨在提高  $P(B|A)$  并提升  $k$ , 二者联合的目标是在概率层面最大化  $P(K)$ , 并在动力学层面实现由“增殖主导”向“杀伤主导”的转变。上述理论模型的构建, 是我们在 DMG 领域从临床探索与机制探究向构建科学范式迈进的尝试。

## 5 展望

本文围绕 DMG 这一极具挑战的致死性中枢神经系统恶性肿瘤, 从认知演进、临床诊疗困境、恶性演进机制展开讨论, 提出“图底重构”新理念, 探索基于表观遗传药物联合免疫疗法的治疗范式。我们认为 DMG 的治疗核心应从聚焦于局部的“清除病灶”、“纠正异常”转变为全局性的“转化异常”与“重构系统”, 旨在帮助人体在构建新稳态的过程中, 逐步清除肿瘤或实现与肿瘤的长期可控共存。

当前, 这一以系统调控为核心的治疗范式仍处于探索初期, 未来亟需在多个层面持续深化与完善: 在机制层面, 需要进一步阐明表观扰动如何在分子网络与免疫生态之间形成动态耦联, 从而推动肿瘤由免疫



A 为 SNO 年会首次开设“表观遗传药物治疗脑恶性肿瘤”专场, 章薇团队获邀进行大会发言, 题目为“基于表观遗传药物的免疫疗法治疗弥漫性中线胶质瘤”; B 为章薇团队首次提出 DMG 治疗中的“图底重构”新理念; C 为章薇团队首次提出 DMG 治疗中的表观-免疫概率与动力学模型

图 6 章薇团队获邀参加第 30 届国际神经肿瘤学会年会 (2025 年 11 月, 美国)

逃逸向免疫识别与杀伤的结构转变；在理论层面，表观-免疫概率与动力学模型需在更大规模临床及多组学数据的支持下不断校准与扩展，以期更加精准地描述并预测系统所处“增殖主导”或“杀伤主导”状态，为后续治疗决策提供定量化参考；在临床层面，需要通过前瞻性多中心临床研究，进一步优化不同发育阶段、不同原发部位及不同分子背景 DMG 患者的个体化干预策略。

正如托马斯·库恩在《科学革命的结构》中所揭示的：科学革命并非源于对旧范式的修补，而是源于对问题本身的重新界定。我们对 DMG 治疗范式的再思考，正是试图重新审视疾病本身及其与治疗之间的关系。若“图底重构”新理念能够在未来的研究与临床实践中不断得到验证，它或许不仅有助于推动 DMG 治疗取得新的突破，也有望为理解和治疗其他免疫“冷肿瘤”及困扰人类的难治性疾病提供新的科学视角和治疗策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- Castel D, Philippe C, Calmon R, et al. Histone *H3F3A* and *HIST1H3B* K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(6): 815-827. DOI: 10.1007/s00401-015-1478-0.
- Filbin M G, Tirosh I, Hovestadt V, et al. Developmental and oncogenic programs in H3K27M gliomas dissected by single-cell RNA-seq[J]. *Science*, 2018, 360(6386): 331-335. DOI: 10.1126/science.aao4750.
- Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A, et al. Histone H3 wild-type DIPG/DMG overexpressing EZHIP extend the spectrum of diffuse midline gliomas with PRC2 inhibition beyond H3-K27M mutation[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(6): 1109-1113. DOI: 10.1007/s00401-020-02142-w.
- Sievers P, Sill M, Schimpf D, et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1): 34-43. DOI: 10.1093/neuonc/noaa251.
- Auffret L, Ajilil Y, Tauziède-Espariat A, et al. A new subtype of diffuse midline glioma, H3 K27 and BRAF/FGFR1 co-altered: a clinico-radiological and histomolecular characterisation[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 147(1): 2. DOI: 10.1007/s00401-023-02651-4.
- Cheng L, Zhou M, Luo T, et al. H3F3B p. K27I-mutant diffuse midline glioma is a distinct subtype of H3K27-altered diffuse midline glioma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13(1): 183. DOI: 10.1186/s40478-025-02101-0.
- Hoffman L M, Veldhuijzen van Zanten S E M, Colditz N, et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the international and european society for pediatric oncology DIPG registries[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1963-1972. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9308.
- Jain S U, Do T J, Lund P J, et al. PFA ependymoma-associated protein EZHIP inhibits PRC2 activity through a H3 K27M-like mechanism[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2146. DOI: 10.1038/s41467-019-09981-6.
- Hübner J M, Müller T, Papageorgiou D N, et al. EZHIP/CXorf67 mimics K27M mutated oncohistones and functions as an intrinsic inhibitor of PRC2 function in aggressive posterior fossa ependymoma[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(7): 878-889. DOI: 10.1093/neuonc/noz058.
- Iorgulescu J B, Gokhale P C, Speranza M C, et al. Concurrent dexamethasone limits the clinical benefit of immune checkpoint blockade in glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 276-287. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2291.
- Swildens K X, Sillevius Smitt P A E, van den Bent M J, et al. The effect of dexamethasone on the microenvironment and efficacy of checkpoint inhibitors in glioblastoma: a systematic review[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vdac087. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac087.
- Valvi S, Manoharan N, Mateos MK, et al. Management of patients with diffuse intrinsic pontine glioma in Australia and New Zealand: Australian and New Zealand Children's Haematology/Oncology Group position statement[J]. *Med J Aust*, 2024, 220(10): 533-538. DOI: 10.5694/mja2.52295.
- Muroi A, Mizumoto M, Ishikawa E, et al. Proton therapy for newly diagnosed pediatric diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(3): 507-512. DOI: 10.1007/s00381-019-04420-9.
- Bruschi M, Midjek L, Ajilil Y, et al. Diffuse midline glioma invasion and metastasis rely on cell-autonomous signaling[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(3): 553-568. DOI: 10.1093/neuonc/noad161.
- Buczkwicz P, Bartels U, Bouffet E, et al. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(4): 573-581. DOI: 10.1007/s00401-014-1319-6.
- Stephens S, Tolleson G, Robertson T, et al. Diffuse midline glioma metastasis to the peritoneal cavity via ventriculo-peritoneal shunt: case report and review of literature[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 67: 288-293. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.06.043.
- Lazow M A, Leach J L, Trout AT, et al. Extraneural metastases of diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant at diagnosis: case report, review of the literature, and identifying targetable alterations[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(2): e597-e604. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002189.
- De Martino L, Picariello S, Russo C, et al. Extra-neural metastases in pediatric diffuse midline gliomas, H3 K27-altered: presentation of two cases and literature review[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1152430. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1152430.
- Silva M A, Mirchia K, Chamyan G, et al. Disseminated diffuse midline glioma associated with poorly differentiated orbital lesion and metastases in an 8-year-old girl: case report and literature review[J]. *Childs Nerv Syst*, 2022, 38(10): 2005-2010. DOI: 10.1007/s00381-022-05530-7.
- Phillips R E, Soshnev A A, Allis CD. Epigenomic reprogramming as a driver of malignant glioma[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 647-660. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.008.
- Larson J D, Kasper L H, Paugh B S, et al. Histone H3. 3 K27M ac-

- celerates spontaneous brainstem glioma and drives restricted changes in bivalent gene expression[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(1): 140-155 e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.11.015.
- [22] Mohammad F, Weissmann S, Leblanc B, et al. EZH2 is a potential therapeutic target for H3K27M-mutant pediatric gliomas[J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 483-492. DOI: 10.1038/nm.4293.
- [23] Brien G L, Bressan R B, Monger C, et al. Simultaneous disruption of PRC2 and enhancer function underlies histone H3. 3-K27M oncogenic activity in human hindbrain neural stem cells[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(8): 1221-1232. DOI: 10.1038/s41588-021-00897-w.
- [24] Keane L, Cheray M, Saidi D, et al. Inhibition of microglial EZH2 leads to anti-tumoral effects in pediatric diffuse midline gliomas[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab096. DOI: 10.1093/oaajnl/vdab096.
- [25] Kim H J, Cantor H, Cosmopoulos K. Overcoming immune checkpoint blockade resistance via EZH2 inhibition[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(10): 948-963. DOI: 10.1016/j.it.2020.08.010.
- [26] Goswami S, Apostolou I, Zhang J, et al. Modulation of EZH2 expression in T cells improves efficacy of anti-CTLA-4 therapy[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3813-3818. DOI: 10.1172/JCI99760.
- [27] Chen R, Ishak C A, De Carvalho D D. Endogenous retroelements and the viral mimicry response in cancer therapy and cellular homeostasis[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2707-2725. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0506.
- [28] Krug B, De Jay N, Harutyunyan AS, et al. Pervasive H3K27 acetylation leads to ERV expression and a therapeutic vulnerability in H3K27M gliomas[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(5): 782-797. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.004.
- [29] Grasso C S, Tang Y, Truffaux N, et al. Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 555-559. DOI: 10.1038/nm.3855.
- [30] Lin G L, Wilson K M, Ceribelli M, et al. Therapeutic strategies for diffuse midline glioma from high-throughput combination drug screening[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(519): eaaw0064. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw0064.
- [31] Banik D, Noonepalle S, Hadley M, et al. HDAC6 plays a noncanonical role in the regulation of antitumor immune responses, dissemination, and invasiveness of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(17): 3649-3662. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3738.
- [32] Li X, Su X, Liu R, et al. HDAC inhibition potentiates anti-tumor activity of macrophages and enhances anti-PD-L1-mediated tumor suppression[J]. *Oncogene*, 2021, 40(10): 1836-1850. DOI: 10.1038/s41388-020-01636-x.
- [33] Fresquet V, Garcia-Barchino M J, Larrayoz M, et al. Endogenous retroelement activation by epigenetic therapy reverses the warburg effect and elicits mitochondrial-mediated cancer cell death[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1268-1285. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1065.
- [34] Lee E Q, Reardon D A, Schiff D, et al. Phase II study of panobinostat in combination with bevacizumab for recurrent glioblastoma and anaplastic glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(6): 862-867. DOI: 10.1093/neuonc/nou350.
- [35] Puduvali V K, Wu J, Yuan Y, et al. A Bayesian adaptive randomized phase II multicenter trial of bevacizumab with or without vorinostat in adults with recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(10): 1505-1515. DOI: 10.1093/neuonc/noaa062.
- [36] Liu I, Jiang L, Samuelsson E R, et al. The landscape of tumor cell states and spatial organization in H3-K27M mutant diffuse midline glioma across age and location[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(12): 1881-1894. DOI: 10.1038/s41588-022-01236-3.
- [37] Collot R, Ruiz-Moreno C, Honhoff C, et al. IGSF11-VISTA is a critical and targetable immune checkpoint axis in diffuse midline glioma[J]. *Cancer Cell*, 2026, 44(3): 641-657. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.12.020.
- [38] Bessler N, Wezenaar A K L, Ariese H C R, et al. De novo H3. 3K27M-altered diffuse midline glioma in human brainstem organoids to dissect GD2 CAR T cell function[J]. *Nat Cancer*, 2026, 7(2): 316-333. DOI: 10.1038/s43018-025-01084-0.
- [39] Piyadasa H, Oberlton B, Ribic M, et al. Multi-omic landscape of human gliomas from diagnosis to treatment and recurrence[J]. *Cancer Cell*, 2026, 44(1): 112-128. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.11.006.
- [40] Reardon D A, Brandes A A, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1003-1010. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
- [41] Nayak L, Molinaro A M, Peters K, et al. Randomized Phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1048-1057. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2500.
- [42] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 477-486. DOI: 10.1038/s41591-018-0337-7.
- [43] Schalper K A, Rodriguez-Ruiz M E, Diez-Valle R, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 470-476. DOI: 10.1038/s41591-018-0339-5.
- [44] Lee A H, Sun L, Mochizuki A Y, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade induces T cell and cDC1 activation but fails to overcome the immunosuppressive tumor associated macrophages in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6938. DOI: 10.1038/s41467-021-26940-2.
- [45] Giles A J, Hutchinson M N D, Sonnemann H M, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 51. DOI: 10.1186/s40425-018-0371-5.
- [46] 高强, 章薇. 免疫治疗在弥漫性中线胶质瘤中的研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2025, 19(4): 161-167. DOI: 10.3639/j.issn.1671-2897.2025.04.031.
- [47] Mueller S, Kline C, Stoller S, et al. PNOC015: Repeated convection-enhanced delivery of MTX110 (aqueous panobinostat) in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(11): 2074-2086. DOI: 10.1093/neuonc/noad105.
- [48] Martinez P J, Green A L, Borden M A. Targeting diffuse midline gliomas: The promise of focused ultrasound-mediated blood-brain barrier opening[J]. *J Control Release*, 2024, 365: 412-421. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.11.037.
- [49] Sasaki T, Katagi H, Goldman S, et al. Convection-enhanced delivery of enhancer of zeste homolog-2 (EZH2) inhibitor for the treatment

- of diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(6): E680-E688. DOI: 10.1093/neuros/nyaa301.
- [50] Woodworth G F, Anastasiadis P, Ozair A, et al. Microbubble-enhanced transcranial focused ultrasound with temozolomide for patients with high-grade glioma (BT008NA): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(12): 1651-1664. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00492-9.
- [51] Wu C C, Szalontay L, Pouloupoulos A N, et al. Blood-brain barrier opening with neuronavigation-guided focused ultrasound in pediatric patients with diffuse midline glioma[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(824): eadq6645. DOI: 10.1126/scitranslmed.adq6645.
- [52] Arrieta V A, Gould A, Kim K S, et al. Ultrasound-mediated delivery of doxorubicin to the brain results in immune modulation and improved responses to PD-1 blockade in gliomas[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4698. DOI: 10.1038/s41467-024-48326-w.
- [53] Kim K S, Habashy K, Gould A, et al. Fc-enhanced anti-CTLA-4, anti-PD-1, doxorubicin, and ultrasound-mediated blood-brain barrier opening: A novel combinatorial immunotherapy regimen for gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(11): 2044-2060. DOI: 10.1093/neuro/nae135.
- [54] Campian J L, Le S B, Ghiaseddin A, et al. Laser interstitial thermal therapy and adjuvant pembrolizumab in recurrent high-grade astrocytoma: a Phase 1/randomized Phase 2b trial[J]. *Nat Commun*, 2026, 17(1): 1763. DOI: 10.1038/s41467-026-69522-w.
- [55] Suryadevara C M, Donaldson H, Khan H A, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with laser interstitial thermal therapy for recurrent high-grade glioma[J]. *J Clin Neurosci*, 2026, 145: 111823. DOI: 10.1016/j.jocn.2025.111823.
- [56] Taylor K R, Barron T, Hui A, et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity[J]. *Nature*, 2023, 623(7986): 366-374. DOI: 10.1038/s41586-023-06678-1.
- [57] Taylor K R, Monje M. Neuron-oligodendroglial interactions in health and malignant disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(12): 733-746. DOI: 10.1038/s41583-023-00744-3.
- [58] Yi M H, Lee J, Moon S, et al. Divergent Crosstalk Between Microglia and T Cells in Brain Cancers: Implications for Novel Therapeutic Strategies[J]. *Biomedicine*, 2025, 13(1): 216. DOI: 10.3390/biomedicines13010216.
- [59] du Chatinier A, Velilla I Q, Meel M H, et al. Microglia in pediatric brain tumors: The missing link to successful immunotherapy[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101246. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101246.
- [60] Dermitzakis I, Manthou M E, Meditskou S, et al. Origin and emergence of microglia in the CNS-An interesting (hi)story of an eccentric cell[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(3): 2609-2628. DOI: 10.3390/cimb45030171.
- [61] Jing L, Qian Z, Gao Q, et al. Diffuse midline glioma treated with epigenetic agent-based immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 23. DOI: 10.1038/s41392-022-01274-7.
- [62] Lewis P W, Müller M M, Koletsky M S, et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma[J]. *Science*, 2013, 340(6134): 857-861. DOI: 10.1126/science.1232245.
- [63] Chen Z Y, Gao Q, Shang Y K, et al. HiTIP-seq profiles epigenomic reprogramming of patient-derived diffuse midline glioma stem cells to epigenetic therapy[J]. *hLife*, 2024, 2(9): 471-487. DOI: 10.1016/j.hlife.2024.07.004.
- [64] Cordero F J, Huang Z, Grenier C, et al. Histone H3. 3K27M Represses p16 to Accelerate Gliomagenesis in a Murine Model of DIPG[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(9): 1243-1254. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0389.
- [65] Hennika T, Hu G, Olaciregui NG, et al. Pre-clinical study of panobinostat in xenograft and genetically engineered murine diffuse intrinsic pontine glioma models[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169485. DOI: 10.1371/journal.pone.0169485.

(收稿日期: 2026-03-10)

## • 文献介绍 •

### 微创脊柱手术在脊柱肿瘤学中的作用

在过去 20 年里, 微创脊柱手术 (minimally invasive spine surgery, MISS) 在退行性脊柱疾病和畸形治疗中的应用迅速发展。基于这一经验, 这些方法在近 10 年被应用于脊柱肿瘤学领域, 尤其是针对转移性疾病。这种增长的推动力源于手术减压与放射治疗相结合、对转移性疾病的益处、以及在预期寿命有限的患者群体中减少有害干预措施的需求。这两个认识的结合产生了将微创技术应用于脊柱肿瘤治疗的领域, 包括重建脊柱稳定性、减压脊髓或神经根、以及恢复脊柱完整性; 技术进步和生物材料的改进使得即使对于骨质较差的患者, 也能通过对接结构实现持久的稳定。导航和机器人技术的应用使 MISS 得以深入实现, 从而简化了手术流程, 并进一步缩小了手术区域; 而激光消融、内窥镜和机器人手术都有可能进一步减少术野。现今, 对于椎管内肿瘤 MISS 已是常用的手术方式。本文通过回顾性文献研究, 介绍了脊柱肿瘤领域中 MISS 的发展历程及其适用指征。