·综述·

基因治疗药物治疗脑胶质瘤的临床研究进展

邵明香[1]，刘宝峰[1]，杨晓姣[2]，郑学敏[3*]

1. 山东欣博药物研究有限公司，山东 德州 251500
2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院，天津市内分泌研究所，国家卫健委激素与发育重点实验室，天津市代谢性疾病重点实验室，天津 300134
3. 天士力医药集团股份有限公司，天津 300410

摘 要：脑胶质瘤是起源于脑胶质细胞的预后极差的恶性肿瘤，基因治疗药物凭借其精准的靶向性和免疫调节机制在脑胶质瘤治疗上展现了一些新突破。基因治疗按产品形式可分为体外基因治疗和体内基因治疗，体外基因治疗主要涉及基因改造的细胞治疗产品，肿瘤治疗药物中较成功的是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法，而体内基因治疗主要包括以病毒载体为主的基因治疗，在肿瘤治疗中进展比较快的是溶瘤病毒。总结了细胞治疗产品和基因治疗产品治疗脑胶质瘤的研究进展，为临床应用提供参考。

关键词：细胞治疗产品；基因治疗产品；脑胶质瘤；嵌合抗原受体 T 细胞疗法；溶瘤病毒

中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 2976 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.035

Progress in drug research on gene therapy products for treatment of glioma

SHAO Mingxiang[1], LIU Baofeng[1], YANG Xiaojiao[2], ZHENG Xuemin[3]

1. Shandong Xinbo Pharmaceutical R&D Co., Ltd., Dezhou 251500, China
2. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China
3. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Gliomas are malignant tumors originating from glial cells with extremely poor prognosis. Gene therapy products have shown some new breakthroughs in the treatment of gliomas due to their precise targeting and immune regulatory mechanisms. Gene therapy can be mainly divided into *in vitro* gene therapy and *in vivo* gene therapy. *In vitro* gene therapy mainly involves genetically modified cell therapy products, while CAR-T is the most successful in tumor therapy. *In vivo* gene therapy mainly includes gene therapy based on viral vectors, with oncolytic virus being the most attractive tumor therapy. This article summarizes the research progress in cell therapy products and gene therapy products for treating gliomas, providing a reference for clinical applications.

Key words: cell therapy product; gene therapy product; glioma; CAR-T; oncolytic virus

脑胶质瘤是起源于脑胶质细胞的预后极差的恶性肿瘤，我国脑胶质瘤年发病率（0.5～0.8）/万，美国发病率 0.319/万，恶性脑胶质瘤 5 年病死率在全身肿瘤中排名第 3 位，5 年生存率不足 5%[1-2]。脑胶质瘤病因十分复杂，可能与遗传因素、环境因素、生活习惯等相关。世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类中将脑胶质瘤分为I～IV级，I、II 级为低级别脑胶质瘤，III、IV 级为高级别胶质母细胞瘤[3]。脑胶质瘤的标准治疗是手术切除，术后放疗联合替莫唑胺辅助治疗，并额外维持替莫唑胺，标准治疗的预后很差，只有 10%～15%的患者生存时间能达到 5 年以上，并且几乎所有患者都会复发，复发后

收稿日期：2026-06-14

基金项目：山东省重点研发计划（企业创新能力提升工程）项目（2026QYTSGC02018）；天津市教委科研计划项目（2023KJ106）

作者简介：邵明香（1988—），女，硕士，研究方向为药理毒理。E-mail: shaomingxiang1051@163.com

***通信作者：**郑学敏（1986—），女，硕士，研究方向为药理毒理。E-mail: zhengxuemin1888@163.com

总生存期仅为 6.2 个月[4]。随着精准治疗的逐渐发展，目前也有一些靶向治疗可供选择，如美国食品药品管理局（FDA）2009 年批准的贝伐珠单抗、2012 年批准的瑞戈非尼、2024 年批准的托沃拉非尼，但是无论化疗或靶向治疗对复发后的脑胶质瘤均不能延长患者总生存期[4-6]，目前仍迫切需求新的治疗脑胶质瘤的药物。近年来，基因治疗药物凭借其精准的靶向性和免疫调节机制在脑胶质瘤治疗上展现了一些新突破。基因治疗按产品形式可分为体外基因治疗和体内基因治疗，体外基因治疗主要涉及基因改造的细胞治疗产品，肿瘤治疗药物中较成功的是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T），而体内基因治疗主要包括以病毒载体为主的基因治疗[7]，在肿瘤治疗中进展比较快的是溶瘤病毒。本文总结了靶向 EFRvIII、双唾液酸神经节苷脂 2（GD2）、B7H3、白细胞介素 13 受体 α2（IL13Rα2）等抗原的细胞治疗产品，以及靶向疱疹病毒、腺病毒、脊髓灰质炎病毒载体的基因治疗产品治疗脑胶质瘤的研究进展，为临床应用提供参考。

1　细胞治疗产品

CAR-T 细胞治疗是指将患者的 T 细胞经基因工程技术装载靶向特定抗原的 CAR 后回输到患者体内的一种治疗方法[8-9]，CAR-T 通常包括以单链抗体片段（scFv）为主的外部识别域、增强 T 细胞活化和增殖的共刺激分子、负责启动 T 细胞信号转导的 T 细胞活化区[10-11]。CAR-T 细胞通过外部识别域结合到特定肿瘤细胞上的抗原，经共刺激分子增强 CAT-T 细胞的活化和增殖，最终 T 细胞活化区启动 T 细胞信号杀死肿瘤细胞[12-13]。目前全球共有 12 个 CAR-T 细胞药物获批上市，均为治疗血液瘤的产品，CAR-T 细胞疗法在血液瘤治疗中取得了颠覆性的疗效，但是 CAR-T 在实体瘤上的疗效仍待验证[14]。近几年，除 CAR-T 细胞外，临床前和临床逐渐出现通用型 CART（UCAR-T）、CAR-NK 等细胞疗法作为 CAR-T 疗法的一种补充。UCAR-T 能克服 CAR-T 细胞生长周期长、生产价格昂贵、来源受限等缺点[15]，CAR-NK 不需要考虑人类白细胞抗原的相容性，因此毒性有限，而且来源广泛，有可能成为货架药品[16]。一些在脑胶质瘤上特异性表达的抗原使 CAR-T 细胞治疗脑胶质瘤成为可能。

1.1　靶向 EFRvIII 的细胞治疗产品

表皮生长因子受体（EGFR）在多种实体瘤中过表达[17]，EGFRvIII 是 EGFR 最常见的突变体，胶质母细胞瘤中 30%～40%的患者 EGFRvIII 突变[18]，使 EGFRvIII 成为 CAR-T 细胞疗法的一个重要靶点。靶向 EGFRvIII 的 CAR-T 细胞治疗已经逐渐进入到临床研究中[19]。1 项单次静脉输注的自体 CAR-T 细胞治疗的 I 期临床研究共纳入 10 例复发脑胶质瘤患者，结果显示耐受性良好，无明显的脱靶或细胞因子释放综合征的毒性，所有患者外周血均可检测到 CAR-T 细胞的扩增，但未见明显的抗肿瘤作用，可能与复发的肿瘤组织中发现大量野生型 EGFR 表达有关[20]。为了克服这一问题，靶向 EGFRvIII 和野生型 EGFR 的双靶细胞治疗药物 CARv3-TEAM-E 被开发用于脑胶质瘤治疗，在 1 项研究者发起的临床（NCT05660369）研究中，3 名患者单次脑室内输注 CARv3-TEAM-E 可使肿瘤快速缩小，其中 1 名患者在单次输注后 150 d 疗效仍持续[21]。

1.2　靶向 GD2 的细胞治疗产品

GD2 在有限的组织和肿瘤中表达，主要局限在神经系统肿瘤[22]，使其成为脑胶质瘤药物的一个重要靶点，全球已经有 3 款 GD2 靶点的抗体上市，靶向 GD2 的细胞治疗产品逐渐在临床中展现出令人欣喜治疗效果。弥漫性内生性脑桥胶质瘤和 *H3K27M* 基因突变型弥漫性中线胶质瘤是青少年致死性肿瘤，GD2 在 *H3K27M* 基因突变的弥漫性中线胶质瘤中高表达[23]。1 项靶向 GD2-CART 的 I 期临床（NCT02761915）入组 12 例复发/难治的脑胶质瘤儿童受试者，通过静脉注射给药，整体耐受性良好，未见脱靶效应，但是治疗效果未达预期[24]。另一项 GD2-CART（NCT04196413）I 期临床研究共入组 13 例 *H3K27M* 基因突变的弥漫性内生性脑桥胶质瘤和脊髓弥漫性中线胶质瘤受试者，先静脉注射给药，出现缓解受试者进行脑室注射给药，结果显示，受试者的不良反应包括细胞因子释放综合征、肿瘤炎症相关视神经毒性，不良反应均可通过药物控制，4 例受试者出现大幅度肿瘤缩小（52%、54%、91%、100%），3 名受试者出现小幅减小，1 名受试者出现持续＞30 个月的完全缓解，弥漫性内生性脑桥胶质瘤受试者的总生存期为 17.6 个月，脊髓弥漫性中线胶质瘤的总生存期为 31.96 个月[25]。

GD2-CART01 是一种自体 CAR-T 药物，在一项 I/II 的临床研究（NCT03373097）中入组 27 例重度经治的脑胶质瘤儿童受试者，通过静脉注射给药展现了良好的治疗效果：17 例受试者达到客观缓解，其中 9 例完全缓解，8 例部分缓解[26]。受限于

自体 CART 生产成本高、生产耗时长、质量控制困难、部分患者无法提供良好的 T 细胞等缺陷，GD2-CART01 的研究单位基于 GD2-CART01 开发了异体的 ALLO_GD2-CART01，1 项临床研究报道了 5 例接受 ALLO_GD2-CART01 治疗的受试者，这些受试者接受过至少 3 种不同药物的治疗，结果显示，所有受试者均有 2～3 级的细胞因子释放综合征，其中 1 例有 2 级的神经毒性，4 例受试者发生中度急性移植物抗宿主病。疗效方面 2 例出现完全缓解，1 例部分缓解，1 例疾病稳定，整体评估 ALLO_GD2-CART01 疗效十分惊喜，毒性可接受[27]。

靶向 GD2 的 CAR NK 细胞疗法在临床前研究中显示出治疗脑胶质瘤的可行性[28-29]，但是仍需要临床的有效性验证。

1.3 靶向 B7H3 的细胞治疗产品

B7H3 是免疫检查点蛋白，广泛分布于免疫细胞、实体瘤以及包括弥漫性内生性脑桥胶质瘤、弥漫性中线胶质瘤和高级别脑胶质瘤肿瘤表面[14]。

1 项名为 BrainChild-03（NCT04185038）的临床试验使用自体 B7H3 靶向的 CAR-T 细胞脑室注射治疗复发/难治的脑胶质瘤，目前报道 3 例受试者的数据，结果显示耐受性良好，其中 2 例受试者 2 次输注后存活 494、328 d，机制研究证明靶向 B7H3 的 CAR-T 细胞可在脑积液中增殖[30]。

MT027 是苏州茂行生物科技有限公司研发的靶向 B7H3 的 UCAR-T 药物，1 项探索性临床共入组 50 例 B7H3 阳性的成年复发高级别胶质瘤患者，通过鞘内或脑室注射给药，未发生细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征和移植物抗宿主病，1 年生存率 84.6%，单次给药后持续时间＞60 d，多次给药后 CAR-T 维持在较高水平，脑脊液中白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、γ-干扰素（IFN-γ）显著升高和持续表达[31]。

QH104 是一款靶向 B7H3 的 CAR-γδT 通用细胞治疗药物，2024 年 ESMO 年会上报道了 7 例高级别复发性胶质母细胞瘤患者的治疗效果，通过鞘内注射给药，6.5 个月的随访发现，受试者有发烧、头痛等轻微不良事件，并伴随脑脊液中 IL-6、IFN-γ 水平的上升，但均未观察到 3 级或更高级别的细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征或移植物抗宿主病的发生，7 例患者中的客观缓解达到 42.9%，疾病控制率达到了 100%，给药后 30 d，可在患者体内检测到 QH104[32]。

TX103 是福州拓新天成生物科技有限公司开发的靶向 B7-H3 的 CAR-T 细胞治疗药物，在中国和美国正在开展对复发或进展性 4 级胶质瘤的临床 I 期研究（NCT06482905）。1 项研究者发起的临床研究（NCT05241392）结果显示，13 例患者至少接受 1 次 TX103 脑室注射，输注周期中位数为 4 次，所有患者未出现剂量限制毒性或 CAR-T 治疗相关死亡，主要相关不良反应包括细胞因子释放综合征、颅内压升高、头痛、意识水平下降、呕吐和发热。12 个月总生存率为 83.3%，中位总生存期为 20.3 个月，2 例分别达到部分缓解和完全缓解，表现出良好的安全性和积极的疗效信号[33]。

TAA06 注射液是博生吉医药科技（苏州）有限公司研发的自体 B7-H3 靶向的 CAR-T 治疗药物，2022 年在中国和美国批准开展临床试验，正在开展治疗 B7-H3 阳性复发/难治性神经母细胞瘤患者的 I 期临床研究（NCT05562024）。

1.4 靶向 IL13 Rα2 的细胞治疗产品

IL13Rα2 是一种膜外蛋白，是多种肿瘤预后的标志物，IL13Rα2 在超过 76%的脑胶质瘤中高表达，而在正常脑组织未见表达，多种 IL13Rα2 的药物疗法正在开发中，其中靶向 IL13Rα2 的 CAR-T 药物是主流疗法[34]。

MB-101 是美国希望之城公司临床试验的 1 项靶向 IL13Rα2 的自体 CAR-T。1 项 I 期临床（NCT02208362）试验共入组 92 例受试者，由于疾病快速进展，共 65 例受试者完成了给药，该研究主要目标是评价瘤内注射、脑室注射或瘤内注射/脑室注射两种给药方式结合的安全性、可行性、最大耐受剂量和 II 期推荐剂量。结果显示 3 种给药方式均安全可行，所有组别无剂量限制性毒性发生，耐受剂量是临床最大可行剂量，50%患者疾病稳定，2 例部分缓解，1 例完全缓解，1 例同情用药后完全缓解，复发性胶质母细胞瘤的中位生存期为 7.5 个月（瘤内注射或脑室注射给药）和 10.2 个月（瘤内注射和脑室注射 2 种给药方式结合）。中枢神经系统 IFN-γ、CXCL9 和 CXCL10 细胞因子增加，治疗前 CD3 水平和生存率呈正相关[35]。

MT-206 是茂行生物研发的靶向 IL13Rα2 的 UCAR-T 治疗药物，由 CD8A 信号肽、IL13Rα2 特异性 scFv、CD8 跨膜区、4-1BB 共刺激信号区与 CD3zeta 信号转导区共同构成，可识别 IL13Rα2 表达的脑胶质瘤肿瘤细胞并激活 T 细胞，发挥杀死肿

瘤细胞的作用。2022 年 ESMO 年会上展示了 MT-206 中期数据，入组了 6 例 IL13Rα2 抗原表达率＞50%的复发或难治的高级别脑胶质瘤患者，给药方式为瘤内注射或脑室注射，未发生任何典型或严重的细胞因子释放综合征或免疫效应细胞相关神经毒性综合征，主要不良事件为集落刺激因子、IL-6 升高，治疗后均得到缓解，未见移植物抗宿主病，疾病控制率高达 100%，其中 4 例部分缓解、1 例完全缓解、1 例疾病稳定，中位生存期为 9.8 个月[36]。

1.5　其他靶点的细胞治疗产品

除上述靶点外，治疗脑胶质瘤的新靶点被不断发现，也逐渐进入临床研究中，人表皮生长因子受体-2（HER2）在弥漫性内生性脑桥胶质瘤等脑胶质瘤中高表达，目前已经有 4 个靶向 HER2 的 CAR-T 药物在 I 临床研究中。NKG2D 是在 NK 和 T 细胞中表达的免疫激活性受体，可作为 CAR-T 或 CAR-NK 的靶点[37]，1 个靶向 NKG2D 靶点的 CAR-NK 已进入 I 期临床研究中[38]。靶向 CD70、EphA2、CLTX、CD44&CD133 双靶点等抗原的细胞治疗产品治疗脑胶质瘤均已进入 I 期临床研究中[39-42]。

2　基因治疗产品

基因治疗产品中溶瘤病毒是肿瘤治疗的热门疗法，溶瘤病毒是指可以选择性地在肿瘤组织内复制进而裂解肿瘤细胞，但不影响正常细胞的一类病毒[43]。20 世纪 90 年代以前应用的溶瘤病毒主要以野生型为主，目前临床研究以基因修饰型的溶瘤病毒为主[44]。病毒有多种分类方式，根据 Baltimore 病毒分类系统可以将病毒分为 7 类，病毒根据基因类型不同，可以分为 DNA 病毒和 RNA 病毒[45]。

脑胶质瘤处于相对肿瘤生长局限且免疫抑制的环境中，肿瘤细胞迅速生长，因此能促进病毒快速复制，直接杀伤肿瘤[46]，同时触发抗肿瘤免疫反应，将“冷肿瘤”变“热”[47]，溶瘤病毒插入基因进一步加强肿瘤靶向性或免疫原性，因此多重作用机制使溶瘤病毒成为治疗脑胶质瘤的热门疗法之一。

2.1　单纯疱疹病毒载体治疗脑胶质瘤

单纯疱疹病毒是包膜双链 DNA 病毒，野生型具有嗜神经毒性[48]，单纯疱疹病毒载体可插入大于 3.0×10^4 的外源基因，工程化改造的单纯疱疹病毒可以扩增到 1.5×10^5[49-50]。

Delytact（Teserpaturev，代号 G47Δ）是第一个获批上市的治疗脑胶质瘤的溶瘤病毒，是由日本第一三共公司和东京大学团队研发的，2021 年在日本获得瘤内注射治疗恶性胶质瘤的附条件上市。Delytact 的骨架是单纯疱疹病毒-1 型病毒（HSV-1），通过删除在正常细胞内复制的 ICP 34.5 和 ICP 47 基因消除神经毒性，减少在正常组织复制的风险，插入 *lacZ* 基因使 ICP6 失活，增强肿瘤特异性[51]。Delytact 的上市批准是基于 1 项研究者发起的 II 期临床试验数据，此研究对比了术后标准治疗和 Delytact 治疗，结果显示 Delytact 组的 1 年存活率高达 92.3%（13 例中有 12 例在治疗后存活达 1 年或以上），与标准疗法的 15%相比，显著提高了胶质瘤患者的存活率[52]。

G207 是 HSV-1 病毒骨架，通过删除了 *γ34.5* 基因减少神经毒性，通过在 *UL39* 基因插入 *LacZ* 基因使 G207 在体内可被检测到[53]。1 项治疗恶性胶质瘤的 I 期临床共纳入 21 例受试者，结果显示，G207 安全性良好，病理学和影像学结果证明 G207 具有抗肿瘤活性[54]。1 项治疗儿童高级别脑胶质瘤的临床试验（NCT02457845）纳入 12 例受试者，结果显示中位生存期为 12.2 个月，36%的受试者生存期大于 18 个月，G207 的治疗显著减少了肿瘤浸润淋巴细胞的数量[55]。

MB-108（C134）是美国野马生物的新一代 HSV-1 溶瘤病毒，MB-108 删除了 *γ34.5* 基因，插入 *IRS1* 基因改善其在肿瘤中的复制活性[56]。MB-108 的 I 期临床研究（NCT03657576）通过瘤内注射给药，结果证明 MB-108 瘤内注射后增加了免疫浸润。使用细胞疗法之前使用溶瘤病毒可以使“冷”肿瘤变热，增加细胞疗法的穿透率，溶瘤病毒插入的细胞因子或以 T 细胞作为效应细胞的双特异性单链抗体进一步增加了细胞疗法的疗效[57]，MB109 是野马生物的溶瘤病毒 MB108 和美国希望之城的 CAR-T 细胞的联合治疗，单药的安全性均已经完成初步评估。2024 年该疗法获得 FDA 治疗恶性胶质瘤的孤儿药认定[58]。

2.2　腺病毒载体

腺病毒是非包膜的双链 DNA 病毒，能够插入 7.5×10^3 的外源 DNA，经工程化改造的腺病毒可以插入 1.4×10^4 的外源 DNA，腺病毒的改造一般包括删除野生型病毒的 *E1* 基因减弱其在正常组织的复制能力，删除 *E3* 基因增加可插入基因的位置[59]。

DNX-2401 是由德州大学安德森癌症中心研发的溶瘤腺病毒，限制性敲除 *E1A* 基因使其在肿瘤细胞中选择性复制，同时插入 *RGD* 基因直接靶向整

合素改善其感染活性[60]，DNX-2401 进行了多项临床试验探索。1 项治疗复发脑胶质瘤的 I 期临床试验（NCT00805376）共纳入 37 名受试者，试验分为 2 组，A 组单次瘤内注射（n＝25）评估安全性和有效性，B 组（n＝12）瘤内注射 14 d 手术后进行机制研究。A 组研究结果显示 20%患者生存期大于 3 年，72%的患者观察到肿瘤减少，其中 3 名患者肿瘤减少区域≥95%，中位生存期 9.5 个月，B 组机制研究结果显示 DNX-2401 除在肿瘤部位复制发挥直接溶瘤作用外还诱导了免疫原性细胞死亡[61]。1 项治疗儿童弥漫性内生性脑桥胶质瘤的 I 期临床试验（NCT03178032）共纳入 12 名受试者，结果显示中位生存期为 17.8 个月，9 名患者肿瘤减少，其中 1 名患者疾病稳定持续达 38 个月[62-63]。1 项 DNX-2401 与帕博利珠单抗联用治疗复发脑胶质瘤的 I/II 期临床试验（NCT02798406）共纳入 49 名受试者，DNX-2401 通过瘤内注射给药，结果显示联用耐受性良好，在接受治疗的受试者中客观缓解为 11.9%，远高于 5%的历史设定值，但未达到统计学差异，接受治疗患者的 1 年总缓解率为 53.1%，远高于预设的 20%，生存期为 12.5 个月，其中 3 名受试者生存期超过 45、48、60 个月[64]。

北京锤特生物科技有限公司的溶瘤腺病毒 BioTTT001（Ad-TDnsIL12），使用敲除了 E1A、E1B、E3 的载体 Ad-TD 作为骨架，插入非分泌型的白细胞介素-12（IL-12），期望通过持续释放 IL-12 发挥抗肿瘤作用，并减少因血液浓度过高而引起的不良反应，1 项 I 期临床（ChiCTR2000032402）入组 9 例复发脑胶质瘤受试者，通过 Ommaya 囊瘤内注射给药，研究分为 3 个剂量组，耐受性良好，未发生剂量限制性毒性。最常见的治疗相关不良事件为 1～2 级，主要为短暂的腹痛、发热。3 级及以上不良事件发生率 33%，疾病控制率达 100%，腹水减少率达 80%，9 例患者中有 4 例患者观察到糖类抗原 125（CA125）水平下降，其中 2 例下降超过 40%，2 例盆腔腹膜转移患者观察到盆腔转移灶、邻近肠道病灶显著缩小，II 期推荐剂量剂量为 1×10^{10} 病毒颗粒（vp）[65-66]，II 期临床已经启动（NCT06763965）。

NSC-CRAd-S-pk7 是神经胶质细胞荷载的溶瘤腺病毒 CRAd-S-pk7，I 期临床研究（NCT03072134）纳入 12 例受试者。结果治疗是安全的，中位无进展生存期为 9.1 个月，中位生存期为 18.4 个月[67]。NSC-CRAd-S-pk7 重复给药治疗复发高级别脑胶质瘤（NCT05139056）和治疗新诊断脑胶质瘤（NCT06169280）的临床试验正在进行中。

2.3 脊髓灰质炎病毒载体

脊髓灰质炎病毒是一种正义 RNA 病毒，通过 CD155/PVR 受体感染哺乳动物细胞，野生的脊髓灰质炎病毒有神经毒性[68-70]。PVSRIPO 是由美国杜克大学研发，是将 IRES 替换为人 2 型鼻病毒（HRV2）IRES 元件的脊髓灰质炎病毒降低神经毒性[71]。1 项通过导管给药 I 期临床试验（NCT01491893）纳入 61 例复发脑胶质瘤的受试者，结果显示，安全性良好，中位生存期为 12.5 个月，显著高于 11.3 个月的历史对照，36 个月的总生存率为 21%[72]。1 项 Ib 期临床试验（NCT03043391）纳入 8 例 4～21 岁受试者，通过导管的对流增强给药，结果显示给药方式和剂量安全可控，未发生 4 级以上不良事件，3 级的不良反应包括 2 例受试者头痛，1 例受试者癫痫，中位生存时间为 4.1 个月，1 名受试者 22 个月仍存活[73]。PVSRIPO 与纳武利尤单抗联用治疗复发脑胶质瘤的临床试验（NCT04479241）已经完成结果，暂未公布。另外一项治疗复发脑胶质瘤的研究正在进行（NCT06177964）。杰科（天津）生物医药有限公司开发的溶瘤脊髓灰质炎病毒 JL15003 也正在开展 I 期临床研究。

2.4 其他

Toca 511 是携带自杀基因胞嘧啶脱氨基酶的逆转录病毒载体药物，受试者配合前药 5-氟胞嘧啶使用，Toca 511 在体内将 5-氟胞嘧啶转化为 5-氟尿嘧啶发挥抗肿瘤作用，减少临床中给药带来的毒性问题[74]。1 项研究者发起的临床研究（NCT01470794）中共纳入 56 例复发的脑胶质瘤受试者，手术切除后腔内给药，伴随口服 5-氟胞嘧啶。结果显示良好的疗效，客观缓解为 21.7%，中位持续缓解期大于 35.7 个月[75]。但在 1 项 II/III 期注册性临床中未能提高患者总生存期[76]。痘苗病毒是双链 DNA 病毒，杭州功楚生物科技有限公司溶瘤痘苗病毒 GC001 正在复发或进展性胶质瘤患者中进行肿瘤内注射的 I 期临床研究（NCT06660056）。

3 结语

脑胶质瘤的治疗进展缓慢主要受限于血脑屏障、脑胶质瘤的异质性问题。基因治疗产品通过尝试多种给药方式，包括静脉注射、瘤内注射、脑室注射和对流增强给药，甚至 2 种以上给药方式联合

治疗也已在临床研究中，目前的探索临床研究初步证明了这些给药方式的可行性。基因治疗产品通过靶向治疗脑胶质瘤中特异性表达的靶点、递送靶向治疗的药物、直接溶瘤，或联合治疗的方式探索解决肿瘤异质性的问题，目前在早期临床研究中基因治疗产品报道的数据在改善患者的客观缓解甚至总生存期方面均提交了相当优秀的数据，但目前仍然缺乏大规模的临床研究数据。虽然基因治疗产品在早期临床中展示了良好的安全性和有效性，但基因治疗产品本身是病毒载体或在产品构建过程中使用了 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术，因此基因整合的风险、脱靶的风险仍需长期的临床验证。综上，基因治疗产品在治疗脑胶质瘤方面仍存在挑战，但应用前景值得期待。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 脑胶质瘤诊疗规范（2018 年版）[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217.

[2] 舒凯, 雷霆, 朱洪涛, 等. 脑胶质瘤免疫治疗进展与展望 [J]. 临床外科杂志, 2022, 30(10): 917-919.

[3] Wu W, Klockow J L, Zhang M, *et al*. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 171: 105780.

[4] 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识 [J]. 中华医学杂志, 201, 98(5): 324-331.

[5] 脑胶质瘤诊疗指南（2022 版）[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 21.

[6] Mohile N A, Messersmith H, Gatson N T, *et al*. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO-SNO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4): 403-426.

[7] Bachtarzi H. *In Vivo and Ex Vivo Gene Therapy for Inherited and Non-Inherited Disorders* [M/OL]. Doi: 10.5772/intechopen.72962.

[8] Miliotou A N, Papadopoulou L C. CAR T-cell therapy: A new era in cancer immunotherapy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(1): 5-18.

[9] Abramson J S. Anti-CD19 CAR T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(1): 29-33.

[10] Mitra A, Barua A, Huang L, *et al*. From bench to bedside: The history and progress of CAR T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188049.

[11] Westin J R, Kersten M J, Salles G, *et al*. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(10): 1295-1312.

[12] Gavriilaki E, Sakellari I, Gavriilaki M, *et al*. A new era in endothelial injury syndromes: Toxicity of CAR-T cells and the role of immunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3886.

[13] Abramson J E H, Jeremy S. CAR T-cell therapies in lymphoma: Current landscape, ongoing investigations, and future directions [J]. *J Cancer Metastasis Treat*, 2021, 5: 78-91.

[14] Ma S, Li X, Wang X, *et al*. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2548-2560.

[15] Lin H, Cheng J, Mu W, *et al*. Advances in universal CAR-T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 744823.

[16] Maalej K M, Merhi M, Inchakalody V P, *et al*. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: Current challenges and emerging therapeutic advances [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 20.

[17] Wang Z. ErbB receptors and cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1652: 3-35.

[18] Swan S L, Mehta N, Ilic E, *et al*. IL7 and IL7 Flt3L co-expressing CAR T cells improve therapeutic efficacy in mouse EGFRvIII heterogeneous glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1085547.

[19] An Z, Aksoy O, Zheng T, *et al*. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: Signaling pathways and targeted therapies [J]. *Oncogene*, 2018, 37(12): 1561-1575.

[20] O'Rourke D M, Nasrallah M P, Desai A, *et al*. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): aaa0984.

[21] Choi B D, Gerstner E R, Frigault M J, *et al*. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1290-1298.

[22] Machy P, Mortier E, Birklé S. Biology of GD2 ganglioside: Implications for cancer immunotherapy [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1249929.

[23] Mount C W, Majzner R G, Sundaresh S, *et al*. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M (+) diffuse midline gliomas [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 572-579.

[24] Straathof K, Flutter B, Wallace R, *et al*. Antitumor activity without on-target off-tumor toxicity of GD2-chimeric antigen receptor T cells in patients with neuroblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(571): eabd6169.

[25] Monje M, Mahdi J, Majzner R, *et al*. Author Correction: Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for

H3K27M^{+} diffuse midline gliomas [J]. *Nature*, 2024, 636(8043): E6.

[26] Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, *et al*. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-Risk neuroblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1284-1295.

[27] Quintarelli C, Del Bufalo F, De Ioris M A, *et al*. Donor-derived GD2-specific CAR T cells in relapsed or refractory neuroblastoma [J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 849-860.

[28] Zuo P, Li Y, He C, *et al*. Anti-tumor efficacy of anti-GD2 CAR NK-92 cells in diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1145706.

[29] Liu W, Zhao Y, Liu Z, *et al*. Therapeutic effects against high-grade glioblastoma mediated by engineered induced neural stem cells combined with GD2-specific CAR-NK [J]. *Cell Oncol* (Dordr), 2023, 46(6): 1747-1762.

[30] Vitanza N A, Wilson A L, Huang W, *et al*. Intraventricular B7-H3 CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: Preliminary first-in-human bioactivity and safety [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(1): 114-131.

[31] Shang X, Li X, Zhang X, *et al*. An exploratory investigator-initiated trial via intrathecal or intracerebroventricular delivery of B7H3-specific allogeneic universal CAR-T cells in patients with recurrent high-grade gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23_suppl): 23.

[32] Li X, Ma W, Gu Y, *et al*. 442O A phase I clinical trial of intrathecal injection of allogeneic CAR-γδT cells targeting B7H3 for the treatment of patients with recurrent glioblastoma [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Sup2): 1.

[33] Zhang Y Chi X, Feng R, *et al*. Intracranial delivery of B7-H3-targeting CAR-T cells for recurrent glioblastoma: A phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2026, 32: 3268-3275.

[34] Knudson K M, Hwang S, McCann M S, *et al*. Recent advances in IL-13Rα2-directed cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878365.

[35] Li X, Zhao L, Li W, *et al*. HER2-targeting CAR-T cells show highly efficient anti-tumor activity against glioblastoma both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Genes Immun*, 2024, 25(3): 201-208.

[36] Jiang H, Wang D, Li J, *et al*. 298P Stable, controllable, and scalable manufacturing of B7-H3 UCAR-T, an allogeneic CAR-T product for advanced glioma, from healthy donors [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Sup7): 1.

[37] Dhar P, Wu J D. NKG2D and its ligands in cancer [J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 55-61.

[38] Wang D, Dou L, Sui L, Natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. *MedComm*, 2024, 5(7): e626.

[39] Iyer S P, Sica R A, Ho P J, *et al*. Safety and activity of CTX130, A CD70-targeted allogeneic CRISPR-Cas9-engineered CAR T-cell therapy, in patients with relapsed or refractory T-cell malignancies (COBALT-LYM): A single-arm, open-label, phase 1, dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(1): 110-122.

[40] An Z, Hu Y, Bai Y, *et al*. Antitumor activity of the third generation EphA2 CAR-T cells against glioblastoma is associated with interferon gamma induced PD-L1 [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1960728.

[41] Wang D, Starr R, Chang W C, *et al*. Chlorotoxin-directed CAR T cells for specific and effective targeting of glioblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(533): eaaw2672.

[42] Zhai Y, Li G, Pan C, *et al*. The development and potent antitumor efficacy of CD44/CD133 dual-targeting IL7Rα-armored CAR-T cells against glioblastoma [J]. *Cancer Lett*, 2025, 614: 217541.

[43] Wollmann G, Ozduman K, Van Den Pol A N. Oncolytic virus therapy for glioblastoma multiforme: Concepts and candidates [J]. *Cancer J*, 2012, 18(1): 69-81.

[44] Lan Q, Xia S, Wang Q, *et al*. Development of oncolytic virotherapy: From genetic modification to combination therapy [J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 160-184.

[45] Kaufman H L, Kohlhapp F J, Zloza A. Oncolytic viruses: A new class of immunotherapy drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642-662.

[46] Rius-Rocabert S, García-Romero N, García A, *et al*. Oncolytic virotherapy in glioma tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7604.

[47] Raja J, Ludwig J M, Gettinger S N, *et al*. Oncolytic virus immunotherapy: Future prospects for oncology [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 140.

[48] Singh N, Tscharke D C. Herpes simplex virus latency is noisier the closer we look [J]. *J Virol*, 2020, 94(4): e01701-19.

[49] Holmes K D, Cassam A K, Chan B, *et al*. A multi-mutant herpes simplex virus vector has minimal cytotoxic effects on the distribution of filamentous actin, alpha-actinin 2 and a glutamate receptor in differentiated PC12 cells [J]. *J Neurovirol*, 2000, 6(1): 33-45.

[50] Kasai K, Saeki Y. DNA-based methods to prepare helper virus-free herpes amplicon vectors and versatile design of amplicon vector plasmids [J]. *Curr Gene Ther*, 2006, 6(3): 303-314.

[51] Ino Y, Todo T. Clinical development of a third-generation oncolytic hsv-1 (g47δ) for malignant glioma [J]. *Gene Ther Regul*, 2010, 5(1): 101-111.

[52] Todo T, Ito H, Ino Y, *et al*. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: A phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1630-1639.

[53] Sundaresan P, Hunter W D, Martuza R L, *et al*. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: Safety evaluation in mice [J]. *J Virol*, 2000, 74(8): 3832-3841.

[54] Markert J M, Medlock M D, Rabkin S D, *et al*. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: Results of a phase I trial [J]. *Gene Ther*, 2000, 7(10): 867-874.

[55] Friedman G K, Johnston J M, Bag A K, *et al*. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17): 1613-1622.

[56] Cassady K A, Bauer D F, Roth J, *et al*. Pre-clinical assessment of C134, a chimeric oncolytic herpes simplex virus, in mice and non-human primates [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2017, 5: 1-10.

[57] Rezaei R, Ghaleh H E G, Farzanehpour M, *et al*. Combination therapy with CAR T cells and oncolytic viruses: A new era in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(6): 647-660.

[58] Bio M. Mustang Bio granted orphan drug designation by US FDA for MB-108 (HSV-1 oncolytic virus) to treat malignant glioma [Z]. 2024

[59] Ehrke-Schulz E, Zhang W, Schiwon M, *et al*. Cloning and large-scale production of high-capacity adenoviral vectors based on the human adenovirus type 5 [J]. *J Vis Exp*, 2016, (107): e52894.

[60] Fueyo J, Alemany R, Gomez-Manzano C, *et al*. Preclinical characterization of the antiglioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(9): 652-660.

[61] Lang F F, Conrad C, Gomez-Manzano C, *et al*. Phase I study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: Replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1419-1427.

[62] Tejada S, Alonso M, Patiño A, *et al*. Phase I trial of DNX-2401 for diffuse intrinsic pontine glioma newly diagnosed in pediatric patients [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(5): 1050-1056.

[63] Gállego Pérez-Larraya J, Garcia-Moure M, Labiano S, *et al*. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2471-2481.

[64] Nassiri F, Patil V, Yefet L S, *et al*. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: A phase 1/2 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1370-1378.

[65] 张紫芳. 新型溶肿瘤腺病毒 BioTTT001 对人食管鳞癌的疗效和安全性评价 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.

[66] Liu F, Song S, Duan S, *et al*. Phase I study of oncolytic adenovirus BioTTT001 in patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43: e14553.

[67] Fares J, Ahmed A U, Ulasov I V, *et al*. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: A first-in-human, phase 1, dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1103-1114.

[68] Zhang X, Mao G, Van Den Pol A N. Chikungunya-vesicular stomatitis chimeric virus targets and eliminates brain tumors [J]. *Virology*, 2018, 522: 244-259.

[69] Zhang X, Zhang T, Davis J N, *et al*. Mucin-like domain of Ebola virus glycoprotein enhances selective oncolytic actions against brain tumors [J]. *J Virol*, 2020, 94(8): doi. org/10.1128/jvi.01967-19.

[70] Brown M C, Gromeier M. Oncolytic immunotherapy through tumor-specific translation and cytotoxicity of poliovirus [J]. *Discov Med*, 2015, 19(106): 359-365.

[71] Mosaheb M M, Dobrikova E Y, Brown M C, *et al*. Genetically stable poliovirus vectors activate dendritic cells and prime antitumor CD8 T cell immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 524.

[72] Desjardins A, Gromeier M, Herndon J E, 2nd, *et al*. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 150-161.

[73] Thompson E M, Landi D, Brown M C, *et al*. Recombinant polio-rhinovirus immunotherapy for recurrent paediatric high-grade glioma: A phase 1b trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(7): 471-478.

[74] Yagiz K, Huang T T, Lopez Espinoza F, *et al*. Toca 511 plus 5-fluorocytosine in combination with lomustine shows chemotoxic and immunotherapeutic activity with no additive toxicity in rodent glioblastoma models [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(10): 1390-401.

[75] Cloughesy T F, Landolfi J, Vogelbaum M A, *et al*. Durable complete responses in some recurrent high-grade glioma patients treated with Toca 511 + Toca FC [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(10): 1383-1392.

[76] Cloughesy T F, Petrecca K, Walbert T, *et al*. Effect of vocimagene amiretrorepvec in combination with flucytosine vs standard of care on survival following tumor resection in patients with recurrent high-grade glioma: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1939-1946.

[责任编辑　解学星]