

[文章编号] 1671-587X(2026)01-0272-09

DOI:10.13481/j.1671-587X.20260130

少突胶质细胞瘤临床诊断及治疗的研究进展

姜东昕, 李蕴潜

(吉林大学第一医院神经肿瘤外科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 少突胶质细胞瘤 (ODG) 是一种原发性脑胶质瘤, 好发于大脑额叶, 患者预后相对较好。随着技术的进步, ODG 诊断已不再局限于计算机断层扫描 (CT) 和磁共振成像 (MRI), 人工智能和影像学技术提高了其诊断的准确性。病理学和分子标志物诊断为 ODG 的分级以及个性化治疗方案提供了更为准确的依据。目前, 不同国家或地区在 ODG 治疗策略的选择上存在显著差异。在国内, 手术切除仍是 ODG 的核心治疗手段。临床医生可根据 ODG 患者术后具体病情和个体差异辅以放射治疗和 (或) 化学治疗。免疫疗法、肿瘤电场治疗 (TTFields) 和靶向治疗等新型疗法已应用于临床或处于研究阶段; 生物活性物质纳米载体技术和药物再利用策略等也为 ODG 的治疗提供了新的可能性。本文通过文献回顾, 系统梳理了国内外 ODG 的诊断方法和治疗模式并进行综述, 以提高其诊疗的针对性。

[关键词] 少突胶质细胞瘤; 诊断; 靶向治疗; 免疫治疗; 放射治疗; 化学治疗

[中图分类号] R739.4 **[文献标志码]** A

Research progress in clinical diagnosis and treatment of oligodendroglioma

JIANG Dongxin, LI Yunqian

(Department of Neurosurgery, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Oligodendroglioma (ODG) is a primary glioma that frequently occurs in the frontal lobe of the brain and is associated with a relatively favorable patient prognosis. With technological advancements, the diagnosis of ODG is no longer limited to computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), as artificial intelligence and imaging technologies have improved diagnostic accuracy. Pathological and molecular marker diagnostics provide a more precise basis for grading ODG and developing personalized treatment strategies. Currently, significant differences exist in the choice of ODG treatment approaches across different countries or regions. In China, surgical resection remains the core treatment for ODG. Depending on the ODG patients' specific condition and individual differences after operation, the clinicians can select radiotherapy and/or chemotherapy as adjunctive treatments. Novel therapies such as immunotherapy, tumor-treating fields (TTFields), and targeted therapy have been applied in clinical

[收稿日期] 2025-06-25 [录用日期] 2025-09-14

[基金项目] 吉林省科技厅自然科学基金项目 (YDZJ202401398ZYTS); 吉林省卫健委医疗卫生人才专项 (JLSWSRCZX2023-12)

[作者简介] 姜东昕 (2000—), 男, 山东省济宁市人, 在读硕士研究生, 主要从事神经肿瘤外科疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 李蕴潜, 教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: yunqian@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

practice or are under investigation. Additionally, emerging strategies such as bioactive substance nanocarrier technology and drug repurposing offer new possibilities for treatment. Through the literature review, this article systematically summarized domestic and international diagnostic methods and treatment modalities for ODG, aiming to enhance the precision of its diagnosis and treatment.

KEYWORDS Oligodendroglioma; Diagnosis; Targeted therapy; Immunotherapy; Radiotherapy; Chemotherapy

胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤, 约占成人原发脑恶性肿瘤的75%。按照组织学来源分类, 胶质瘤主要可分为星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤(oligodendroglioma, ODG)和室管膜瘤等类型。ODG是一种弥漫浸润性胶质瘤, 起源于少突胶质细胞的神经上皮肿瘤。该肿瘤可发生于中枢神经系统任何部位, 但主要位于大脑半球, 以额叶最为好发, 其次为颞叶和顶叶等^[1]。ODG主要见于成人, 发病高峰年龄为40~60岁, 男性与女性发病比例约为1.1:1.0, 占胶质瘤总数的4%~15%^[2-3]。依据2021年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)中枢神经系统肿瘤分类标准, 胶质瘤分为1~4级。ODG属于2级(低级别)或3级(间变性)^[4]。当前ODG的诊断不再依赖单一方式, 有时需要结合影像学、病理学和遗传学等多学科综合诊断, 确定分级并制定有效治疗方案。该病目前尚无法根治, 治疗周期通常呈现长期间歇性特征^[5]。一线治疗手段仍为手术, 术后施以放射治疗和(或)化学治疗。免疫治疗等新型治疗方式也在临床中不断探索应用。若患者能够耐受治疗, 2级ODG患者的总生存期(overall survival, OS)可达10~20年, 而3级ODG患者的中位生存期约为4.7年^[6]。目前国内外有关胶质细胞瘤的文献较多, 而针对ODG的研究较少。本文较为全面地对比并分析了不同诊断方法与传统治疗方式的优劣及局限性, 对免疫疗法、肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFs)和靶向治疗等新型疗法的进展进行探讨, 并对未来治疗趋势进行展望。

1 各种ODG诊断方法的优势和局限性

ODG具有独特的临床表现以及病理学和遗传学特征^[7]。然而, 其在临床表现、影像学[计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]和组织病理学特征上, 与星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、中枢神经细胞瘤(central neurocytoma, CN)和室管膜瘤(尤其是星形胶质细胞瘤)存在相似性, 这

增加了准确诊断和有效治疗的难度, 并可能导致误诊^[5]。上述特征也表明ODG的治疗策略高度依赖于精确的诊断和病理分型。不同病理亚型、不同治疗手段所产生的疗效存在差异, 因此实现准确、有效的诊断至关重要^[8]。ODG最终诊断和分级需综合评估组织形态学特征、免疫组织化学染色、头颅CT、MRI以及分子遗传学检测[异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变、1号染色体短臂和19号染色体长臂共缺失(codeletion of chromosome 1p and 19q, 1p/19q codeletion, 简称1p/19q共缺失)等]等多方面信息方能确定^[2]。

1.1 应用CT和MRI以及影像学新技术诊断ODG

ODG在CT表现上通常呈低密度或等密度病灶, 边缘清晰, 可见瘤内钙化呈斑点状、条状或不规则形^[1]。在MRI平扫中, ODG肿瘤信号常显不均匀, 实性部分在T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)上呈稍低信号, 在T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)上呈稍高信号, 病灶内可见明显钙化。MRI增强扫描后, 通常表现为线条样和(或)斑点样的轻度强化特征, 这种特征表现在ODG中较星形胶质细胞瘤更为常见^[8-9]。总体而言, MRI在ODG诊断方面略优于CT。

研究^[10]表明: 不同亚型的ODG在MRI影像学上存在显著差异。通过分析MRI的定性和定量指标, 可对其进行较为准确的分级诊断^[10]。MRI征象(肿瘤最大径和囊性成分比例)结合表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可在一定程度上鉴别节细胞胶质瘤与ODG, 且两者联合诊断的效能更高^[11]。

近年来, 影像学技术的发展为ODG诊断提供了更多可能。如MET靶向正电子发射断层扫描(MET-targeted positron emission tomography, MET-PET)可用于检测ODG患者中1p/19q共缺失, 同时有助于肿瘤类型鉴别和复发监测, 这一技术展现出广阔的应用前景^[7]。磁敏感加权成像(7T susceptibility-weighted imaging, 7T SWI)能够可视化皮质与髓质交界处, 有助于区分星形胶质

细胞瘤与ODG,并可预测肿瘤恶性程度^[12]。

MRI波谱分析结果显示:星形胶质细胞瘤中代谢物肌醇(myo-Inositol, mIns)与肌酸(creatine, Cr)的比值显著高于ODG,这为两者的鉴别提供了新的依据^[12]。同时,MRI纹理分析和影像组学也被用于区分星形胶质细胞瘤与ODG。目前,胶质瘤的分子成像技术已逐步进入临床应用^[12]。

合成磁共振成像(synthesized magnetic resonance imaging, SyMRI)在神经系统肿瘤诊断中的应用,在评估IDH突变型星形胶质细胞瘤与IDH突变型1p/19q缺失型ODG时,显著提高了诊断的灵敏性和客观性^[13]。

通过上述影像学技术的综合应用,临床医生不仅能够更为精准地诊断ODG,还能为个体化治疗提供重要参考,但在类型鉴别的准确性及其他方面仍存在一定局限性,如何进一步提升诊断效率和准确性仍是未来研究的重点^[14]。

1.2 应用病理学方法诊断ODG

ODG由均匀一致的细胞组成,通常无完整包膜,无突起,细胞密度低至中等。其细胞核呈圆形或卵圆形,核深染色,周围胞质清晰,表现出“煎蛋样”或“蜂巢样”的典型形态^[15]。在临床表现、神经影像学以及光镜下的病理学特征方面,ODG与CN具有极高的相似性,因此CN在早期常被误诊为ODG^[16]。目前,光镜下观察到无核原纤维岛、免疫组织化学检测显示突触素阳性表达以及电镜超微结构检查中显示肿瘤细胞具有神经元分化特征,被认为是诊断CN的金标准。这三者共同构成了区分ODG与CN的重要依据^[4]。然而,目前对ODG的诊断已不再单纯依赖于细胞组织学特征^[15]。通过对二者在形态学特征、分子标志物和超微结构上差异的深入分析,可更准确地进行有效鉴别。这种多模态、多层次的诊断方法为临床实践提供了更加科学和可靠的依据。

1.3 应用分子标志物诊断ODG

2016年,WHO中枢神经系统肿瘤分类指南首次引入了将组织学与分子遗传信息相结合的“整合诊断”体系,这一变革确立了分子生物学和遗传基因在胶质瘤分类中的重要地位。2021年发布的WHO《中枢神经系统肿瘤分类》第5版进一步强化了分子诊断在胶质瘤分类中的核心作用。通过检测成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, *FGFR1*)、髓系原始细胞白血病原

癌基因(MYeloblastosis proto-oncogene, *MYB*)/原癌基因样蛋白1(proto-oncogene like protein 1, *POLD1*)、B-Raf原癌基因,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, *BRAF*)或*IDH1/2*等基因突变,并结合DNA甲基化谱分析,显著简化了脑肿瘤的分类流程^[9],能够更为准确地区分低级别星形细胞瘤和ODG等亚型。

在ODG中,IDH表达及其染色体1p和19q的共缺失是其最显著的分子特征,其发生率为60%~70%,被WHO明确列为诊断该疾病的必要条件^[2]。这一特征不仅成为胶质瘤诊断的标准程序,也为ODG的治疗决策和预后判断提供了重要依据。

研究^[17]显示:网状蛋白Nogo-a在ODG中具有特异性表达,同时血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)以及抑癌基因p53和第10号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)等分子标志物,在ODG的诊断、分级及恶性转化评估中均发挥重要作用。

癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)研究^[18]显示:ODG中蛋白酪氨酸磷酸酶受体D型(protein tyrosine phosphatase receptor type D, *PTPRD*)和接触蛋白相关蛋白2(contactin-associated protein-like 2, *CNTNAP2*)的表达水平随肿瘤分级的升高而显著降低,这2种基因的低表达与较高的肿瘤分级和较差的患者预后密切相关,因此可能成为有价值的分层标记。

纳米孔拷贝数变异测序(nanopore copy number variant sequencing, nCNV-seq)是具有可同时鉴定细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A/B(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B, *CDKN2A/B*)和1p/19q区域缺失状态潜力的分子生物学方法。在IDH突变型胶质瘤中,1p/19q共缺失与ODG存在关联,而1p/19q未缺失的分子亚型被归类为“伴有IDH的弥漫性星形胶质细胞瘤”或“分子胶质母细胞瘤”,其预后处于中等水平^[19]。因此,nCNV-seq作为一种新型分子检测技术,为快速检测IDH突变型胶质瘤的临床相关标志物提供了可能^[20]。

总之,随着分子生物学和遗传学研究的深入,临床医生对胶质瘤的分型和治疗将更加全面和精

准, 有望为个体化治疗提供更有力的理论支持。

2 应用传统治疗方式治疗 ODG

目前, ODG 尚缺乏根治性治疗方案^[21]。在不同地区, 针对新诊断病例的治疗策略存在显著异质性: 欧洲地区临床医生更倾向于采用以手术为主的治疗策略; 而在北美地区, 临床实践中更多采用放射治疗联合化学治疗的综合治疗方案或选择积极监测并定期进行影像学评估的策略^[21]。具体选择应基于患者个体差异和肿瘤特性。在我国, 手术仍是首选的 ODG 治疗方式, 而放射治疗和化学治疗的时机则需因病制宜、个性化处理。

2.1 手术治疗

手术入路包括开颅入路等多种形式, 具体选择需根据病变位置确定^[22-23]。随着显微技术、神经内镜和 3D 外视系统以及机械臂辅助手术等的广泛应用, 手术创伤进一步减小, 切除准确性明显提升。

手术治疗以尽可能实现完全的切除为核心原则, 需采用多模态影像学评估 [包括 MRI、CT 和磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 等], 结合术中导航系统和数字减影血管造影技术进行精准病灶定位^[24], 从而确定最优切除范围。手术过程中, 应尽量规避功能区, 减少对正常脑组织的牵拉, 同时最大限度地避免损伤大脑皮质功能区^[25]。三维可视化技术与术前虚拟演练相结合, 可为复杂手术方案的制定提供科学依据和技术支撑^[26]。

手术切除范围与脑肿瘤患者的总生存率存在密切关联^[9]。研究^[27]表明: 手术全切除不仅能够延缓或阻止 ODG 的恶性进展, 还能改善癫痫症状的控制。对于位于额叶或颞叶的小体积肿瘤, 通过手术全切除或扩大切除, 有可能达到治愈效果。

近年来的技术进步显著提升了神经外科手术的精准度和疗效。大脑绘图技术在减少永久性神经功能缺损, 提高完全切除率 (gross total resection, GTR) 以及改善患者生存质量方面发挥了重要作用^[9]。5-氨基乙酸 (5-aminolevulinic acid, 5-ALA) 的荧光指导手术和其他新型技术, 如激光间质热疗 (laser interstitial thermal therapy, LITT) 等为胶质瘤手术方式提供了更多可能性。

研究^[28]显示: LITT 能使部分复发性胶质瘤患者的肿瘤影像学体积缩小, 但其作为初次诊断且不可手术切除病例的有效性仍需进一步验证。值得注意的是, 即便是在显微镜下和影像学上实现了完

整切除, 由于 ODG 具有浸润生长和恶性进展的生物学特性, 肿瘤复发仍然不可避免^[29]。因此, 在确诊复发后应及时考虑进行二次手术治疗, 并根据具体病情选择辅以放射治疗和 (或) 化学治疗方案^[28]。

2.2 放射治疗

通过融合多模态影像 [CT、MRI 和正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET)] 技术对肿瘤进行精确定位, 并精准勾画靶区, 是提高放射治疗精度和疗效的关键^[22]。放射治疗主要包括常规放射治疗和离子治疗 (质子和重离子) 等。

2.2.1 常规放射治疗 常规放射治疗主要包括立体定向放射治疗 (stereotactic radiotherapy, SRT) 和调强放射治疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), 其实施手段通常涉及 X 刀、伽玛刀和射波刀等技术^[25]。在临床实践中, 目前的主要治疗策略通常包括手术切除后联合放射治疗, 对于复发病例则采用化学治疗。但这一治疗方案仅获得了有限的的数据支持^[30]。

立体定向放射手术 (stereotactic radiosurgery, SRS) 是一种针对残留或复发性 ODG 患者的微创辅助治疗, 具有良好的安全性和有效性。射波刀立体定向放射手术 (CyberKnife stereotactic radiosurgery, CK SRS) 对颅外转移性 ODG 具有良好的局部肿瘤控制效果^[31]。

尽管 ODG 对放射治疗表现出较高的敏感性, 但 3 级 ODG 患者的预后生存期相对较差。在放射治疗过程中, 肿瘤细胞可能出现放射治疗抵抗性^[32]。针对这一问题, 放射治疗增敏剂的引入及其新型放射治疗技术显示出较好的应用前景^[33]。

在辐射剂量方面, 增加放射治疗剂量并不能带来明显的生存期优势, 因此建议采用低剂量放射治疗方案 (45~54 Gy), 这一方案适用于包括高危病例在内的所有患者群体^[27]。即使单次小剂量放射也可能引发局部组织非特异性炎症, 从而导致组织错生和肿瘤发生, 但上述继发肿瘤多为良性类型^[24]。对于间变型 ODG 患者, 通常采用术后放射治疗, 其总剂量可达 60 Gy (分 30 次完成)^[34]。

放射治疗在脑肿瘤治疗中的应用时机、剂量和方案因患者情况而异。研究^[27]显示: 放射治疗既可在手术后立即进行, 也可在化学治疗前实施, 或者延迟到肿瘤进展的阶段。有研究^[27]比较了

WHO分级2级ODG早期放射治疗与延迟放射治疗的效果,结果显示:早期放射治疗组患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为5.3年,而延迟放射治疗组患者的PFS为3.4年。然而,2组患者OS比较差异无统计学意义($P>0.05$),均约为7.4年,表明早期放射治疗在延缓肿瘤进展方面更具优势,但对OS影响有限。

目前,磁共振引导放射治疗(magnetic resonance guided radiation therapy, MRgRT)作为一种先进技术,能够提高靶区的适形性,同时减少正常组织的受损^[35]。该技术已在临床中得到实际应用,可为脑肿瘤患者提供更加精准和安全的治疗选择。

尽管如此,关于放射治疗的最佳时机、剂量以及具体时间表等仍存在争议,需要进一步研究以确定最优方案,确保患者获得最大程度的治疗效果。

2.2.2 粒子治疗 虽然质子放射治疗的证据有限,但质子放射治疗较光子束放射治疗剂量分布具有更高精确性,仍表现出良好应用前景^[35-36]。但质子治疗的长期效果和毒性还需要研究验证。研究^[24]表明:质子治疗后虽未出现患者认知能力下降,但可出现斑秃和疲乏等不良反应。

粒子放射治疗、低分级放射治疗和分级SRT等新型放射治疗技术被视为常规放射治疗的潜在替代方法。由于设备和运营成本高昂等原因,粒子放射治疗在国内尚未得到广泛推广应用,仍需进一步研究和评估。

2.3 化学药物治疗

最常用的化学治疗药物主要包括替莫唑胺(temozolomide, TMZ)和丙卡嗪、洛莫司汀和长春新碱(procabazine, lomustine and vincristine, PCV)序列,目前临床实践中,上述方案通常被推荐作为一线治疗和复发性治疗的核心选择^[19]。研究^[37]显示:对于ODG,PCV联合放射治疗、放射治疗后配合TMZ方案,或是TMZ联合放射治疗均展现出良好的治疗效果。

目前, TMZ已成为治疗脑胶质瘤的金标准药物,其生物利用度接近100%,通过诱发鸟嘌呤O6位甲基化从而有效诱导肿瘤细胞凋亡^[33]。研究^[5]显示:相比于TMZ单药治疗患者的PFS(3.6年),接受PCV方案的患者PFS(9.1年)显著延长且组织学进展率较低。然而,实施该治疗方案时,高达40%的患者出现了明显的不良反应^[9]。

研究^[38-39]显示:PCV方案治疗复发性胶质瘤的有效率为33%~65%。然而,该方案可能导致骨髓抑制等不良反应,对患者生存质量产生不利影响。对于ODG的复发, TMZ因其具有良好的安全性,通常被视为一种有效的挽救性化学治疗手段,并成为复发性高级别胶质瘤的标准治疗选择^[34]。在胶质瘤初次复发时,单药使用洛莫司汀可能是最为有效的化学治疗选择,而其他联合治疗方案却常伴随着严重的不良反应^[37]。

TMZ是ODG术后首选治疗药物。研究^[40]显示:术后单纯使用TMZ进行化学治疗的有效率为60%~70%。与传统的PCV方案比较, TMZ的不良反应较少,且耐受性更好,能够在3级ODG患者中引发积极反应,因而被推荐作为进行性或复发性3级ODG患者的一线治疗选择。尽管部分研究认为PCV的效果优于TMZ,但也有临床试验^[34]表明在联合放射治疗的情况下,PCV与TMZ的治疗效果并无显著差异。

ODG可能与检测点激酶2(checkpoint kinase 2, CHEK2)基因突变存在密切关联。针对携带CHEK2种系突变的中枢神经系统肿瘤患者,奥拉帕尼联合TMZ放射治疗方案展现出潜在的治疗前景。研究^[41]显示:在8例接受该方案治疗的2级或3级胶质瘤患者中,4例达到完全或部分缓解,但该疗效仍需通过更大规模的临床试验验证。

替尼泊苷(teniposide, 实验代号:VM-26)联合顺铂(dichloro-diamine-platinum, DDP)的化学治疗方案能够产生协同作用,从而有效抑制肿瘤细胞的生长。这种联合治疗方案通常在手术后或放射治疗前后进行,并已显示出显著的临床效果,尤其是在治疗3级ODG时更为明显。

3 应用新型治疗方式和药物治疗ODG

尽管手术、放射治疗和化学治疗在延长患者中位OS方面具有显著效果,但其局限性仍较为明显,其5年生存率仍然较低。因此,亟须探索新型治疗策略,尤其是药物疗法^[34]。

3.1 分子靶向药物治疗

在ODG的分子靶向治疗中,多数药物最初是为其他适应证而开发的。自20世纪以来,瑞戈非尼等分子靶向药物逐渐开始应用于脑胶质瘤的临床治疗。

B-Raf原癌基因, BRAF激酶抑制剂/MEK信号通路抑制剂、MET激酶抑制剂以及针对成纤维

细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, *FGFR*) 基因变异的药物, 如曲美替尼和司美替尼等, 对 *BRAF* 或 1 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, *NF1*) 突变相关 MEK 异常的相关研究^[24, 37] 仍在深入开展中。对于未接受过化学治疗和 (或) 放射治疗的患者, 或术后存在肿瘤残留或疾病复发 (I-a 级) 的患者, 口服 *IDH1/2* 突变酶抑制剂沃拉西尼布是潜在的有效选择。在非增强胶质瘤患者中, 该药物表现出 30.8% 的客观反应率^[27]。

目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准沃拉替尼用于经活检证实的 2 级星形胶质细胞瘤或 ODG 患者, 这些患者需携带 *IDH1* 或 *IDH2* 基因突变。伊沃西尼布作为一种 *IDH1* 抑制剂, 在 ODG 治疗中表现出显著的体积反应, 可作为胶质瘤的非正式治疗选项。伊沃西尼布和沃拉西尼布等 *IDH* 靶向疗法不仅可延缓化学治疗和放射治疗的需求, 更为 ODG 患者提供了一种重要的低毒治疗选择^[21]。

靶向阿尔法治疗 (targeted alpha therapy, TAT) 是一种新颖且有临床应用前景的治疗工具, 可实现低级别 ODG (WHO 分级 2 级) 的长期控制, 在最初接受 TAT 的病例中未观察到复发情况^[42]。

研究^[9] 显示: 在临床试验中口服 MEK1/2 抑制剂司鲁美替尼 (AZD6244) 可显著改善患者的 PFS; 同时, 达布拉菲尼和维美拉菲尼等直接 *BRAF* 抑制剂也展现出潜在的治疗价值。其他靶向分子标志物的药物, 包括阿贝昔布等, 正在临床试验中^[15]。

ISL-LIM 同源框蛋白 2 (*ISL-LIM homeobox 2*, *ISL2*) 的表达及其血管生成能力与 ODG 的进展呈正相关关系, 抗 *ISL2* 治疗也是恶性转化 ODG 的一种潜在治疗选择^[43]。在 90% 的 ODG 中观察到端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, *TERT*) 启动子突变, 提示 *TERT* 有可能作为一种诊断标志物, 也是一个可能的治疗靶点^[44]。

3.2 免疫治疗

ODG 的免疫治疗研究现已取得了一定的效果。在一项 I/II 期临床试验中, 针对间变性 ODG 和间变性少突星形细胞瘤患者使用树突状细胞多肽疫苗显示出一定的临床效果。其中, 9 例接种患者 (占 41%) 在 12 个月内无疾病进展^[30]。

过继免疫细胞治疗和肽疫苗等免疫疗法目前仍处于临床试验阶段, 其疗效尚需更高级别的证据支持^[24]。当前免疫治疗研究主要集中于免疫缺陷胶质瘤模型的临床前和人源肿瘤异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX) 上, 这些模型无法完全模拟胶质瘤复杂的肿瘤微环境, 因此需要进一步的研究来验证其实际效果。

3.3 电场治疗

近年来, TTFields 在与药物和放射治疗联合应用方面取得显著进展, 有望成为继手术治疗、放射治疗和化学治疗之后的第四大肿瘤治疗手段^[24]。该疗法于 2020 年正式在国家药品监督管理局获批, 但因治疗费用高昂, 其临床应用仍受限。2022 年, 我国启动了首个针对复发性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 的 TTFields 临床试验, 研究若取得积极成果, 将有望推动其临床应用并降低治疗成本^[33]。

3.4 植物衍生的生物活性化合物与纳米颗粒治疗

近年来研究发现一类生物活性化合物展现出显著的抗肿瘤活性, 同时能够有效减少肿瘤细胞的多药耐药性。研究^[34] 表明: 百里醌与 TMZ 联合应用能增强对 U87MG 细胞迁移和侵袭的抑制作用, 较单独使用 TMZ 或百里醌效果更为明显。植物大麻素与 TMZ 联合应用在原位异种移植裸鼠模型中, 结果显示: 其对胶质瘤起始细胞生长发挥明显协同抑制作用。上述植物来源的化学物质在动物模型或人类临床中的应用仍需要进一步研究论证。

在临床试验中纳米靶向递送使各种治疗药物精准递送至患者体内病变部位并表现出良好的应用前景, 脂质体和氧化铁纳米颗粒等纳米材料在研究中已被作为治疗高级别胶质细胞瘤 (high-grade glioma, HGG) 的药物载体。这一技术手段已获 FDA 及欧洲医疗机构批准, 并成功应用于卵巢癌和乳腺癌模型的研究^[34] 中。尽管其临床应用仍面临免疫反应等挑战, 癌症纳米医学仍有可能成为肿瘤治疗领域的一项重要进展。

3.5 中医治疗

中医治疗 ODG 存在较大争议, 中医通常适用于 ODG 手术或放射治疗和化学治疗后的辅助治疗。中医认为脑胶质瘤与肝、脾和肾密切相关, 病因是痰、瘀、虚和癌毒等因素独立或共同作用的结果, 因此中医治疗总体趋向于以扶正与祛邪相结合为其基本治疗原则^[45], 补精益气与抗肿瘤中药相结合,

辨证诊治。刘盛男等^[46]总结了樊永平教授不同阶段辨证取方的临床经验,在改善患者症状并促进患者术后恢复等方面取得了良好效果。刘忠达教授认为辨证与辨症相结合治疗,可减轻病痛,提高生存质量^[47]。

3.6 其他方式治疗

以喹啉为基础的抗疟药物,如氯喹和羟基氯喹等,已在临床中与Stupp疗法联合应用治疗ODG,如氯喹通过促进凋亡细胞死亡,同时抑制自噬小体融合和线粒体自噬来提高TMZ敏感性^[34]。

其他创新治疗方法包括降低肿瘤细胞中的铁浓度,可用于产生抗增殖作用,从而在儿童胶质瘤患者中获得更好的临床效果^[48]。

硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)和术中放射治疗(intraoperative radiation therapy, IORT)也在临床中开始应用。

4 总结及展望

当前,手术切除联合放射治疗和(或)化学治疗尚无法确保ODG患者的完全缓解或治愈,放射治疗和化学治疗在短期内取得重大技术突破和疗效提升的前景有限。因此,针对该疾病的传统治疗策略仍缺乏显著有效的方案。

靶向药物、TTFields和免疫疗法等新型技术的临床试验,为未来治疗带来了新的希望。利用新型纳米递送系统增强植物化学药物的生物利用度以及旧药新用策略,具有显著的成本效益,有可能开辟新的治疗途径。

综上所述,虽然新型治疗策略的作用机制和效果需要进一步研究验证,但其正不断挑战传统治疗范式,多种疗法的联合应用有望成为更优的替代方案,预示着ODG治疗领域可能正经历一场治疗方式的转变。未来需紧密追踪国内外最新研究进展,加强临床应用转化研究,着力开发更为个性化、靶向化的治疗方案,从而为患者制定最优治疗决策,最终提升其生存质量。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

姜东昕参与研究的整体设计和论文撰写,李蕴潜参与研究的整体设计和论文审阅及修改。

[参考文献]

- [1] MUBARAK F, KHANDWALA K, SHAMIM S M, et al. Multifocal oligodendroglioma with callosal and brainstem involvement [J]. *Surg Neurol Int*, 2022, 13: 442.
- [2] 赵雅娟,夏蕾,刘慧,等. 44例少突胶质细胞瘤的临床病理观察[J]. *临床神经外科杂志*, 2023, 20(6): 677-681, 685.
- [3] BYEON Y, LEE C, JEON J, et al. Long-term outcomes of CNS WHO grade 2 oligodendroglioma in adult patients: a single-institution experience[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 268.
- [4] 杨晓玲,李茂进,谢宝君,等. 髓母细胞瘤放疗后继发颅内少突胶质细胞瘤一例[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2005, 25(4): 364.
- [5] MALHOTRA K, DAGLI M M, GUJRAL J, et al. Global and gender equity in oligodendroglioma research: a comprehensive bibliometric analysis following the COVID-19 pandemic[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e51161.
- [6] CAIRNCROSS G, WANG M H, SHAW E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3): 337-343.
- [7] DE JESÚS MATEO-NOUEL E, MONDRAGÓN-SOTO M G, NICOLÁS-CRUZ C F, et al. Efficient detection of oligodendroglioma with 1p/19q codeletion mutation *via* methionine PET imaging: a promising diagnostic approach[J]. *Cureus*, 2025, 17(1): e77826.
- [8] 郑丽远,徐文中,任飞,等. CT与MRI扫描在脑胶质瘤术前诊断中的应用效果分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22(2): 11-13.
- [9] TOADER C, EVA L, COSTEA D, et al. Low-grade gliomas: histological subtypes, molecular mechanisms, and treatment strategies[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(12): 1700.
- [10] 王龙,牛晨,武建利,等. MRI定性及定量检测在少突胶质细胞瘤分级诊断中的应用价值[J]. *医学影像学杂志*, 2025, 35(5): 1-5.
- [11] 董文洁,刘显旺,韩涛,等. MRI征象联合ADC值对节细胞胶质瘤与少突胶质细胞瘤的鉴别诊断[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2025, 23(2): 197-202.
- [12] NATSUMEDA M, MATSUZAWA H, WATANABE M, et al. SWI by 7T MR imaging for the microscopic imaging diagnosis of astrocytic and oligodendroglial tumors[J]. *Am J Neuroradiol*, 2022, 43(11): 1575-1581.
- [13] KIKUCHI K, TOGAO O, YAMASHITA K, et al.

- Comparison of diagnostic performance of radiologist- and AI-based assessments of T2-FLAIR mismatch sign and quantitative assessment using synthetic MRI in the differential diagnosis between astrocytoma, IDH-mutant and oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted[J]. *Neuroradiology*, 2024, 66(3): 333-341.
- [14] VAN LENT D I, VAN BAARSEN K M, SNIJDERS T J, et al. Radiological differences between subtypes of WHO 2016 grade II -III gliomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdaa044.
- [15] RINCON-TORROELLA J, RAKOVEC M, MATERI J, et al. Current and future frontiers of molecularly defined oligodendrogliomas [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 934426.
- [16] 李林耘, 李宗芳, 苏国苗, 等. 对成人1p/19q未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的临床病理及分子学分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(8): 7-16.
- [17] 王伟, 张斌. 少突胶质细胞瘤的诊断和分子标记物研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2009, 8(4): 374-375.
- [18] RAUTAJOKI K J, JAATINEN S, TIIHONEN A M, et al. PTPRD and CNTNAP2 as markers of tumor aggressiveness in oligodendrogliomas [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 14083.
- [19] STEPKA J, DOTKA M, KOSIŃSKI M, et al. The role of systemic therapies in the treatment of grades 1-4 gliomas[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e70532.
- [20] WONGSURAWAT T, JENJAROENPUN P, ANEKWIANG P, et al. Exploiting nanopore sequencing for characterization and grading of IDH-mutant gliomas[J]. *Brain Pathol*, 2024, 34(1): e13203.
- [21] JIANG K, KALLURI A, ODKOR M, et al. Trends in the management of oligodendrogliomas: a multinational and multidisciplinary survey study [J]. *World Neurosurg*, 2025, 196: 123716.
- [22] 周跃飞, 薛文, 贾鹏飞, 等. 扩大经鼻内镜手术切除鞍结节脑膜瘤临床应用和分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(5): 30-34.
- [23] 杨佳, 刘雪松. 3D外视镜辅助经远外侧入路治疗枕骨大孔区腹侧脑膜瘤疗效分析[C]//第十八届中国医师协会神经外科医师年会摘要集-颅底外科. 广州: 中山大学附属第一医院, 2024: 36.
- [24] 何振强, 钟升, 杜晓京, 等. 脑胶质瘤治疗研究进展[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2024, 28(5): 303-316.
- [25] HIDANO A, SUGII N, ISHIKAWA E. Newly emerged T2 high-signal intensity area mimicking oligodendroglioma expansion on intraoperative magnetic resonance imaging: a case report[J]. *Radiol Case Rep*, 2024, 19(11): 5038-5043.
- [26] 王跃龙, 吴安华, 屈延, 等. 复杂难治性颅底肿瘤的精准确治疗进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2025, 22(1): 99-105.
- [27] VAZ-SALGADO M Á, GARCÍA B C, PÉREZ I F, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for grade 2 gliomas (2023)[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(11): 2856-2865.
- [28] MITCHELL D, SHIREMAN J M, DEY M. Surgical neuro-oncology[J]. *Neurol Clin*, 2022, 40(2): 437-453.
- [29] 白杰, 武文元, 马庆海. 儿童颅内巨大钙化肿瘤1例[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(4): 254-255.
- [30] ANNAKIB S, RIGAU V, DARLIX A, et al. Bevacizumab in recurrent WHO grades II -III glioma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1212714.
- [31] SHAGHAGHIAN E, PARK D J, YOO K H, et al. CyberKnife radiosurgery for extracranial metastases of oligodendroglioma: a clinical case report [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e51035.
- [32] HADDAD A F, YOUNG J S, OH J Y, et al. The immunology of low-grade gliomas[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 52(2): E2.
- [33] 曹俊如, 张俊丽, 张瑶瑶, 等. 脑胶质瘤治疗方法研究进展[J]. *医药前沿*, 2025, 15(1): 43-48.
- [34] CHELLIAH S S, PAUL E A L, KAMARUDIN M N A, et al. Challenges and perspectives of standard therapy and drug development in high-grade gliomas [J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 1169.
- [35] 祝自虹, 王惠, 尹勇. 低级别脑胶质瘤放射治疗进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(6): 381-386.
- [36] QIU X X, GAO J, HU J Y, et al. Proton radiotherapy in the treatment of IDH-mutant diffuse gliomas: an early experience from Shanghai proton and heavy ion center[J]. *J Neurooncol*, 2023, 162(3): 503-514.
- [37] KESSLER T, ITO J, WICK W, et al. Conventional and emerging treatments of astrocytomas and oligodendrogliomas[J]. *J Neuro Oncol*, 2023, 162(3): 471-478.
- [38] 郭鹏航, 谢东, 赵全堂, 等. 低级别胶质瘤临床治疗进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2024, 50(5): 310-314.
- [39] GOFF K M, ZHENG C Q, ALONSO-BASANTA M. Proton radiotherapy for glioma and glioblastoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2022, 11(6): 46.
- [40] NITSCH L, HERRLINGER U, SCHÄFER N. Detection of vincristine-induced neuropathy in patients with oligodendroglioma[J]. *Neurooncol Pract*, 2022, 9(5): 456-457.

- [41] 吴小延, 王苏杰, 王芳, 等. IDH突变和1p/19q共缺失型少突胶质细胞瘤临床病理特征和预后分析[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(3): 178-184.
- [42] KROLICKI L, KUNIKOWSKA J, CORDIER D, et al. Long-term tumor control following targeted alpha therapy (TAT) of low-grade gliomas (LGGs): a new treatment paradigm?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15701.
- [43] CHEN S N, WANG Z Y, ZHOU D S, et al. Case report: ISL2 is involved in malignant transformation in a patient with multiple relapsed oligodendroglioma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 969191.
- [44] BATSIOS G, TAGLANG C, GILLESPIE A M, et al. Imaging telomerase reverse transcriptase expression in oligodendrogliomas using hyperpolarized δ -[1-(13)C]-gluconolactone[J]. *Neurooncol Adv*, 2023, 5(1): vdad092.
- [45] 程孟祺, 秦英刚, 姜菊玲, 等. 中医药治疗脑胶质瘤临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 147-151.
- [46] 刘盛男, 樊永平, 仝延萍, 等. 扶正祛邪法治疗脑胶质瘤临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6531-6534.
- [47] 周敏华, 刘忠达, 季兴祖, 等. 刘忠达辨治恶性脑胶质瘤经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(11): 1036-1038.
- [48] BRAIDOTTI S, CURCI D, ZAMPIERI D, et al. Iron bioavailability in the extracellular environment is more relevant than the intracellular one in viability and gene expression: a lesson from oligodendroglioma cells[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2940.