

超声靶向微泡载药在脑胶质瘤治疗中的研究进展

唐友鑫, 葛亚娟, 高军喜

摘 要 脑胶质瘤作为最具侵袭性的颅内恶性肿瘤,其临床治疗面临多重挑战。受血脑屏障、血瘤屏障等生物屏障的限制,传统治疗手段难以实现药物在肿瘤部位的有效富集,致使患者 5 年生存率低于 5%。近年来,超声靶向微泡破坏技术展现出突破性治疗潜力,可通过多模态协同作用机制,在改善脑胶质瘤治疗窗、逆转肿瘤耐药性等方面呈现显著的增效作用,为脑胶质瘤的精准治疗开辟了新的研究方向,具有重要的临床转化价值。本文就微泡递送化疗类药物、纳米胶囊载基因类药物、聚焦超声联合纳米声敏类药物、靶向抗体联合用药在脑胶质瘤治疗中的研究进展进行综述。

关键词 超声;微泡;载药;靶向;脑胶质瘤

[中图法分类号]R445.1;R739.41

[文献标识码]A

Research progress in ultrasound-targeted microbubbles drug delivery for glioma treatment

TANG Youxin, GE Yajuan, GAO Junxi

Department of Abdominal Ultrasound Diagnosis, the First Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 841100, China

ABSTRACT As the most aggressive intracranial malignant tumor, glioma poses multiple challenges for clinical treatment. Restricted by biological barriers such as the blood-brain barrier and blood-tumor barrier, traditional treatment methods struggle to achieve effective drug accumulation in tumor sites, resulting in a 5-year survival rate for patients that has remained less than 5% for nearly a decade. In recent years, ultrasound-targeted microbubbles destruction technology demonstrates breakthrough therapeutic potential. Through a multimodal synergistic mechanism, it has shown significant synergistic effects in improving the therapeutic window of glioma and reversing tumor drug resistance, opening up new research directions for the precision treatment of glioma and possessing important clinical translational value. This article reviews the research progress of microbubble-delivered chemotherapeutic drugs, nano-capsule-loaded gene drugs, focused ultrasound combined with nano-sensitized drugs, and targeted antibody combination therapy in the treatment of glioma.

KEY WORDS Ultrasound; Microbubbles; Drug delivery; Target; Glioma

脑胶质瘤又称胶质细胞瘤、神经胶质瘤,是临床最常见的一类原发性颅内肿瘤,主要包括星形细胞瘤、胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)、少突胶质细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)等,具有“三高一低”的特点,即高发病率、高复发率、高病死率和低治愈率,常见于 60~80 岁人群。目前临床治疗脑胶质瘤的金标准是手术切除与放化疗相结合,其中放化疗作为脑胶质瘤临床治疗的一线方案,在控制肿瘤进展中具有重要地位。随着精准医学的发展,基因编辑疗法和免疫检查点抑制剂等新型治疗策略逐渐成为研究热点。然而,BBB 对分子量>400 Da 的生物大分子具有显著阻隔效应,导致超过 98% 的治疗药物难以有效穿透该屏

障^[1]。为了解决这一难题,研究者着力开发基于纳米载体、外泌体及生物工程化跨 BBB 递送系统,旨在实现治疗药物的脑实质靶向递送,通过调控肿瘤细胞周期阻滞、诱导凋亡通路激活,并同步抑制肿瘤细胞增殖动力学、上皮间质转化介导的侵袭迁移能力。超声靶向微泡破坏(ultrasound targeted microbubble destruction, UTMD)技术是近年发展起来的一种非病毒基因治疗方法^[2],其可将治疗药物或治疗基因与稳定微泡结合,通过血液循环运输到肿瘤细胞,在超声波的作用下破坏微泡稳定性并促进其携带的治疗药物或治疗基因释放。微泡具有粒径小、稳定性好、浓度高等特点,易通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),靶向控释促进药物吸收,增加药物递送效率和诱导胶质

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C773)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院腹部超声诊断科,新疆 乌鲁木齐 841100

通讯作者:高军喜, Email: gix-1974@163.com

瘤细胞凋亡^[3]。超声辐照微泡破裂后,可以产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、热效应等,改变肿瘤微环境进而诱导肿瘤细胞凋亡^[4]。本文就微泡递送化疗类药物、纳米胶囊载基因类药物、聚焦超声联合纳米声敏类药物、靶向抗体联合用药在脑胶质瘤治疗中的研究进展进行综述。

一、微泡递送化疗类药物在脑胶质瘤治疗中的研究进展

化疗作为晚期恶性肿瘤的重要治疗手段,其临床应用长期受限于生物利用度低、系统毒性显著、多药耐药性产生及非特异性靶向等^[1]。而基于纳米技术的靶向给药系统为突破传统化疗困境提供了新途径。研究^[5-6]表明,阳离子脂质微泡(cationic microbubbles, CMBs)凭借其表面正电荷特性,可通过静电吸附效应高效负载带负电荷的化疗药物或基因治疗剂,在UTMD技术介导下,实现BBB穿透效率的显著提升。相较于传统给药方式,CMBs载药系统展现出三大核心优势:①通过电荷介导的药物装载机制提高载药量;②利用超声空化效应增强局部组织渗透性;③借助病灶区域靶向富集特性降低全身毒性^[7-10]。DNA烷化剂替莫唑胺作为目前极少数可穿透BBB的化疗药物,已被确立为GBM辅助治疗的一线药物。而新型药物藤黄酸通过其酰胺衍生物与CMBs的电荷互补作用形成稳定复合物,在UTMD技术介导下可使肿瘤区域药物浓度提升3~5倍,显著增强抗肿瘤效果^[11-13]。此外,研究^[14]揭示了miRNAs在脑胶质瘤多重耐药调控网络中的关键作用,而CMBs-miRNAs复合体可通过调控PTEN/PI3K/Akt等信号通路逆转耐药表型,这为开发协同治疗方案提供了理论依据。随着精准医学技术的发展,基于CMBs的多模态治疗策略将推动脑胶质瘤治疗从单一化疗向智能化靶向治疗范式转变。

二、纳米胶囊载基因类药物在脑胶质瘤治疗中的研究进展

作为新型治疗分子实体,核酸类基因治疗药物在体内递送过程中面临多重生物屏障挑战:其大分子量特性导致血流动力学清除加速,内源性核酸酶系统介导的降解作用会显著影响药物稳定性。值得注意的是,人体固有免疫防御体系通过单核吞噬系统清除、内皮屏障阻隔及细胞膜渗透屏障等精密调控网络,在维持生理稳态的同时,对约500 Da以下的小分子药物形成选择性渗透,而对超过20 kDa的大分子治疗剂(如质粒DNA、mRNA等)则产生近乎绝对的递送阻遏效应^[15]。由于内源性RNA酶的降解,基因类药物在体内起效时极其不稳定。如今最可行的方法是将超声与脂质纳米颗粒包裹的药物相结合^[16],靶向微泡是目前最广泛使用的体内递送载体,一方面微泡将基因药物包裹,避免与相关酶接触,进而避免被脱靶器官清除,防止基因分子在释放前降解,促进内体逃逸;另一方面,微泡可以准确地在体内复杂的内环境中与目标细胞相结合,超声介导下可以观察微泡载药的分布,控制体内基因分子递送的位点和时间^[17]。超声靶向微泡载药具有较多优势,研究^[18]表明,纳米载体通过增强渗透与滞留效应提升药物局部浓度,二氢吡吩e6与羟氯喹共载的血管肽-2修饰脂质体可特异性靶向GBM;UTMD技术作为新型物理调控手段,可通过空化效应特异性下调GBM细胞中孕激素受体膜组分1(progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1)的表达,从而增强肿瘤放射敏感性,达到对靶组织或靶细胞精准杀伤而不损伤周围正常组织的目

的^[19-20]。研究^[21-24]表明,靶向RNA通过影响靶基因的表达,调节肿瘤的发生和发展,从而调控多种生理、生化过程,包括自我更新、侵袭和增殖,具有重要作用。近期研究^[14]表明,微囊泡可以用作生物载体,并在靶向治疗中展现显著优势。外泌体作为有前途的新载体,具有治疗GBM的潜力。Zou等^[25]研究证实,基于纳米胶囊包裹的CRISPR-Cas9/sgrNA(ANG-RGD@Cas9-NC)通过Angiopep-2/LRP1靶向配体介导的BBB穿透及RGD肽整合素 $\alpha v\beta 3$ 特异性识别双重靶向机制,具有良好的GBM组织靶向性,在脑胶质瘤中实现了较高的PLK1基因编辑效率(达38.1%)。Ruan等^[26]使用一种非侵入性、可生物降解的脑靶向CRISPR/Cas12a纳米胶囊,该胶囊同时靶向双癌基因EGFR和PLK1,可用于治疗GBM,且这种纳米封装技术使CRISPR/Cas12a系统能够实现血液半衰期延长、BBB的高效渗透、主动肿瘤靶向和选择性释放。Zhang等^[27]合成了一种通过执行区隔化Cas9和sgRNA脂质聚合物纳米颗粒,4FAngiopep-2配体修饰的Cas9 ARLP/sgrNA纳米颗粒具有最高的BBB渗透率(约为13%);脑中Cas9 ARLP/sgrNA组sgRNA浓度为Cas9 RLP/sgrNA组的2.3倍,Cas9 ARLP/sgrNA在脑中选择性积累,其可逆转免疫抑制微环境,并激活免疫反应以消除肿瘤。此外,多种非编码RNA分子通过免疫调节功能参与GBM的化疗敏感性调控,如通过microRNA-155-3p、microRNA-30e-3p、miR-128-3p/RUNX1调节GMB对化疗药物替莫唑胺的敏感性及耐药性^[28-31]。总之,纳米胶囊载基因类药物通过包裹相关治疗基因,避免体内相关核酸酶降解或灭活,修饰表面使其定向运输至靶组织,达到预期的治疗效果。

基因治疗是一种纠正基因异常的技术,给予遗传物质以修饰、操纵基因表达或改变活细胞的性质以用于治疗目的。mRNA疗法已展现出巨大的临床应用潜力,具体包括蛋白质替代治疗、基因组编辑和癌症免疫治疗等方向。目前基于mRNA的治疗方案已被批准用于包括脑胶质瘤在内的各种疾病的治疗^[32-33]。通过对RNA分子进行理性设计和工程化改造,以提高药物学特性,将上述技术与个体化医疗整合,有望为脑胶质瘤等疾病的治疗带来转变。

三、聚焦超声联合纳米声敏类药物在脑胶质瘤治疗中的研究进展

声动力学疗法(sonodynamic therapy, SDT)是一种利用超声波具有较强组织穿透的特性,通过聚集多束低频或高频超声波到达癌症组织,并与声敏药物或声敏剂协同作用诱导肿瘤细胞死亡的新型无创伤治疗方法。SDT具有选择性和穿透力强的特点,可以克服传统治疗渗透能力差的缺点,增强治疗的效果^[34]。SDT的治疗作用主要依赖于ROS、声能触发的声敏剂和空化气泡,良好的声敏剂与环境中的氧含量对治疗效果起着决定性的作用^[35]。聚焦超声是一种非侵入性增强方法,可用于激活声敏剂以引起肿瘤细胞的损伤甚至死亡,现已广泛应用于SDT中。聚焦超声在脑胶质瘤治疗中不仅可直接通过热效应实现肿瘤病灶消融,还可通过触发系统性抗肿瘤免疫应答及在肿瘤微环境中诱导ROS蓄积,形成多机制协同的抗癌效应^[36]。当其与微泡协同使用时,超声空化效应产生的机械力可靶向调控肿瘤血管内皮细胞间连接,实现BBB与脑肿瘤屏障的可逆性

开放,从而建立精准递送治疗药物的物理-生物协同通道。Guo 等^[37]研究表明,华卞啉钠是一种有效且安全的 SDT 光敏剂,其介导的 SDT 可以抑制脑胶质瘤细胞增殖并诱导其凋亡。Qu 等^[18]基于 SDT 设计了一种纳米增敏剂平台,通过诱导细胞凋亡和抑制线粒体自噬,为 GBM 的治疗提供了新的方法;Gallitto 等^[38]研究表明 Napabucasin 在 DMG 治疗中是一种有效的 ROS 诱导剂和放射增敏剂,可以有效延长 DMG 患者生存期;Zhan 等^[39]研究显示,经聚焦超声辐照后,机体会允许更多携带 miR-1208 的外泌体通过 BBB,促进胶质瘤细胞对 miR-1208 的摄取,从而达到高效的肿瘤抑制作用;Yang 等^[40]研究显示,在缺氧微环境中,缺氧诱导基因 2 可通过外泌体介导的转运机制与卷曲蛋白受体 10 特异性结合,进而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。该分子级联反应的激活最终导致肿瘤细胞出现放射抵抗性增强和免疫原性减弱的双重生物学效应。因此,临床可通过激活声敏剂及产生 ROS 等破坏肿瘤微环境,从而抑制肿瘤细胞增殖,达到治疗效果。总之,由于纳米材料的稳定性、易控粒径和安全性,其已成为脑胶质瘤等肿瘤治疗最佳的候选声敏剂^[41]。

四、靶向抗体联合用药在脑胶质瘤治疗中的研究进展

抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADC) 是由针对肿瘤相关抗原的高特异性单克隆抗体和通过连接器共价偶联的强效细胞毒性有效载荷组成,利用抗体的特异性选择将细胞毒素传递到表达抗原的靶标,进而使细胞凋亡^[42]。随着肿瘤特异性抗原的系统性解析及生物标志物检测技术的革新,ADC 已突破传统化疗的疗效瓶颈,在实体肿瘤治疗领域展现出显著的临床优势^[43],如细胞外囊泡相关半乳糖凝集素-3 结合蛋白可作为新型 ADC 靶点,有望成为 GBM 潜在的新疗法^[44]。Uchida 等^[43]研究证实, Glypican-1-ADC 可显著抑制 Glypican-1 阳性 GBM 肿瘤细胞的增殖活性。然而,ADC 药物的构效关系受其抗体靶向性、连接器稳定性及细胞毒性有效载荷三者间多因素协同作用的严格制约,该研究提示需建立基于组分优化的精准设计策略以突破现有疗效瓶颈。Ma 等^[45]研究突破性地发现,纳米抗体通过仿生型细胞膜包覆纳米载体构建策略,有效克服了传统纳米药物存在的药代动力学稳定性不足及系统毒性偏高等技术瓶颈。该靶向递送系统通过特异性识别脑胶质瘤细胞表面标志物,可实现对肿瘤细胞增殖、侵袭等恶性生物学行为的功能化调控,并显著增强跨 BBB 药物递送效率,在协同增效治疗方面展现出重要转化医学价值。

五、总结及展望

微泡作为一种特异性及安全性极高的靶向载体,在肿瘤的治疗中发挥着重要作用。虽然其被批准用于临床,但超声和微泡的组合在治疗中也存在一些问题:①超声空化联合化疗药物协同作用的具体机制尚未明确。事实上,在逆转化疗耐药性、提高疗效、减少不良反应、提高肿瘤抑制率方面仍然较差,如何提高药物敏感性及靶向性等问题亟待解决;②微泡等运载体的材料有待完善。制备微泡的聚合物材料降解缓慢、价格昂贵,不适合在临床广泛使用;③引起微泡破碎所需要的机械指数要求精准,过高或过低机械指数均会影响疗效。因此研究微泡在

超声辐照作用下如何更准确、更高效地载药至肿瘤组织,提高抗肿瘤药物的疗效,需要材料、化学、生物信息技术等多学科交叉融合,探索脑胶质瘤治疗的相关机制,为个体化治疗提供研究新模式,为微泡增强空化联合药物治疗脑胶质瘤提供契机。

总之,超声靶向微泡载药在增强药物传递以提高肿瘤治疗效率的研究中具有独特的优势,为脑胶质瘤治疗提供了途径,具有广阔的临床应用前景。

参考文献

- [1] Anand U, Dey A, Chandel AKS, et al. Cancer chemotherapy and beyond: current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics[J]. *Genes Dis*, 2022, 10(4): 1367-1401.
- [2] Han Y, Sun J, Wei H, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction: modulation in the tumor microenvironment and application in tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937344.
- [3] Rao R, Patel A, Hanchate K, et al. Advances in focused ultrasound for the treatment of brain tumors[J]. *Tomography*, 2023, 9(3): 1094-1109.
- [4] Yasinjan F, Xing Y, Geng H, et al. Immunotherapy: a promising approach for glioma treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1255611.
- [5] Wei G, Wang Y, Yang G, et al. Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6370-6392.
- [6] Yousefi Rizi HA, Hoon Shin D, Yousefi Rizi S. Polymeric nanoparticles in cancer chemotherapy: a narrative review[J]. *Iran J Public Health*, 2022, 51(2): 226-239.
- [7] He S, Singh D, Yusefi H, et al. Stable cavitation-mediated delivery of miR-126 to endothelial cells[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2656.
- [8] Wu MX, Zhou Y, Zhou XY, et al. Ultrasound-targeted cationic microbubble-mediated gene transfection and inhibition of retinal neovascularization[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(6): 876-885.
- [9] Tashima T. Brain cancer chemotherapy through a delivery system across the blood-brain barrier into the brain based on receptor-mediated transcytosis using monoclonal antibody conjugates[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1597.
- [10] Luo H, Liu GL, Jian D, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves the immunosuppressive microenvironment of bladder cancer and increases the sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9962397.
- [11] Dong L, Li N, Wei X, et al. A Gambogic acid-loaded delivery system mediated by ultrasound-targeted microbubble destruction: a promising therapy method for malignant cerebral glioma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 2001-2017.
- [12] Qu J, Qiu B, Zhang Y, et al. The tumor-enriched small molecule gambogic amide suppresses glioma by targeting WDR1-dependent cytoskeleton remodeling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 424.

- [13] Mollé LM, Smyth CH, Yuen D, et al. Nanoparticles for vaccine and gene therapy: overcoming the barriers to nucleic acid delivery [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2022, 14(6): e1809.
- [14] Galardi A, De Bethlen A, Di Paolo V, et al. Recent advancements on the use of omes as drug carriers for the treatment of glioblastoma [J]. Life (Basel), 2023, 13(4): 964.
- [15] Scully MA, Sterin EH, Day ES. Membrane-wrapped nanoparticles for nucleic acid delivery [J]. Biomater Sci, 2022, 10(16): 4378–4391.
- [16] Mei Y, Wang X. RNA modification in mRNA cancer vaccines [J]. Clin Exp Med, 2023, 23(6): 1917–1931.
- [17] An Y, Duan H. The role of m6A RNA methylation in cancer metabolism [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 14.
- [18] Qu F, Wang P, Zhang K, et al. Manipulation of Mitophagy by “All-in-One” nanosensitizer augments sonodynamic glioma therapy [J]. Autophagy, 2020, 16(8): 1413–1435.
- [19] He Y, Dong XH, Zhu Q, et al. Ultrasound-triggered microbubble destruction enhances the radiosensitivity of glioblastoma by inhibiting PGRMC1-mediated autophagy in vitro and in vivo [J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 9.
- [20] Guo QL, Dai XL, Yin MY, et al. Nanosensitizers for sonodynamic therapy for glioblastoma multiforme: current progress and future perspectives [J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 26.
- [21] Li W, Hao Y, Zhang X, et al. Targeting RNA N6-methyladenosine modification: a precise weapon in overcoming tumor immune escape [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 176.
- [22] Yang R, Yu S, Xu T, et al. Emerging role of RNA sensors in tumor microenvironment and immunotherapy [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 43.
- [23] Zeng Z, Chen Y, Geng X, et al. ncRNAs: multi-angle participation in the regulation of glioma chemotherapy resistance (Review) [J]. Int J Oncol, 2022, 60(6): 76.
- [24] Jiménez-Morales JM, Hernández-Cuenca YE, Reyes-Abrahantes A, et al. MicroRNA delivery systems in glioma therapy and perspectives: a systematic review [J]. J Control Release, 2022, 349: 712–730.
- [25] Zou Y, Sun X, Yang Q, et al. Blood-brain barrier-penetrating single CRISPR-Cas9 nanocapsules for effective and safe glioblastoma gene therapy [J]. Sci Adv, 2022, 8(16): eabm8011.
- [26] Ruan W, Xu S, An Y, et al. Brain-targeted Cas12a ribonucleoprotein nanocapsules enable synergetic gene co-editing leading to potent inhibition of orthotopic glioblastoma [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(33): e2402178.
- [27] Zhang H, Jiang W, Song T, et al. Lipid-polymer nanoparticles mediate compartmentalized delivery of Cas9 and sgRNA for glioblastoma vasculature and immune reprogramming [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(32): e2309314.
- [28] Xu J, Song J, Xiao M, et al. RUNX1 (RUNX family transcription factor 1), a target of microRNA miR-128-3p, promotes temozolomide resistance in glioblastoma multiform by upregulating multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 11768–11781.
- [29] Chen G, Chen Z, Zhao H. MicroRNA-155-3p promotes glioma progression and temozolomide resistance by targeting Six1 [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 5363–5374.
- [30] Gao K, Wang T, Qiao Y, et al. MicroRNA-30e-3p inhibits glioma development and promotes drug sensitivity to temozolomide treatment via targeting canopy FGF signaling regulator 2 [J]. Cell Cycle, 2021, 20(22): 2361–2371.
- [31] Araújo Martins Y, Zeferino Pavan T, Fonseca Vianna Lopez R. Sonodynamic therapy: ultrasound parameters and in vitro experimental configurations [J]. Int J Pharm, 2021, 610: 121243.
- [32] Frezza V, Chellini L, Del Verme A, et al. RNA editing in cancer progression [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(21): 5277.
- [33] Egli M, Manoharan M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(6): 2529–2573.
- [34] Bonosi L, Marino S, Benigno UE, et al. Sonodynamic therapy and magnetic resonance-guided focused ultrasound: new therapeutic strategy in glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2023, 163(1): 219–238.
- [35] Hersh AM, Bhimreddy M, Weber-Levine C, et al. Applications of focused ultrasound for the treatment of glioblastoma: a new frontier [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4920.
- [36] Won S, An J, Song H, et al. Transnasal targeted delivery of therapeutics in central nervous system diseases: a narrative review [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1137096.
- [37] Guo QL, Dai XL, Yin MY, et al. Nanosensitizers for sonodynamic therapy for glioblastoma multiforme: current progress and future perspectives [J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 26.
- [38] Gallitto M, Zhang X, De Los Santos G, et al. Targeted delivery of napabucasin with radiotherapy improves outcomes in diffuse midline glioma [J]. Neuro Oncol, 2025, 27(3): 795–810.
- [39] Zhan Y, Song Y, Qiao W, et al. Focused ultrasound combined with miR-1208-equipped omes inhibits malignant progression of glioma [J]. Br J Cancer, 2023, 129(7): 1083–1094.
- [40] Yang Y, Sun T, Xue X, et al. HIG-2 promotes glioma stemness and radioresistance mediated by IGFBP2-rich microparticles in hypoxia [J]. Apoptosis, 2025, 30(1–2): 297–319.
- [41] Jin Y, Schladetsch MA, Huang X, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development [J]. Pharmacol Ther, 2022, 229: 107917.
- [42] Chen YF, Xu YY, Shao ZM, et al. Resistance to antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms and solutions [J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(3): 297–337.
- [43] Uchida S, Serada S, Suzuki Y, et al. Glypican-1-targeted antibody-drug conjugate inhibits the growth of glypican-1-positive glioblastoma [J]. Neoplasia, 2024, 50: 100982.
- [44] Dufresne B, Capone E, Ponziani S, et al. Extracellular LGALS3BP: a potential disease marker and actionable target for antibody-drug conjugate therapy in glioblastoma [J]. Mol Oncol, 2023, 17(8): 1460–1473.
- [45] Ma Y, Yi J, Ruan J, et al. Engineered cell membrane-coated nanoparticles: new strategies in glioma targeted therapy and immune modulation [J]. Adv Health Mater, 2024, 13(20): e2400514.

(收稿日期: 2024-12-23)