DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240708

·综　述·

异柠檬酸脱氢酶突变胶质瘤复发的分子机制与治疗策略

陶万茹[1,2]，吕　磊[2]，王紫珺[2]，沈　锋[1,3]，鲍蕾蕾[2*]
1. 上海理工大学健康科学与工程学院，上海 200093
2. 海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院药剂科，上海 200438
3. 海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院肝外四科，上海 200438

［**摘要**］ 异柠檬酸脱氢酶突变（mIDH）在神经胶质瘤的治疗与预后评估中扮演着重要角色。与野生型相比，mIDH 胶质瘤患者具有较好预后前景，但也伴随着治疗抵抗和疾病复发的挑战，其复发机制涉及基因组不稳定、亚型转换、干细胞更新、新陈代谢模式改变以及免疫微环境动态调整等多个方面。深入了解 mIDH 胶质瘤复发抵抗机制对于制定和优化治疗策略至关重要，包括合成致死、放化疗增敏、靶免联合等治疗策略。本文综述了 mIDH 胶质瘤的复发机制及相应的应对策略，为相关研究提供新的视角与思路。

［**关键词**］ 异柠檬酸脱氢酶突变；胶质瘤；复发机制；治疗策略
［**引用本文**］ 陶万茹，吕磊，王紫珺，等 . 异柠檬酸脱氢酶突变胶质瘤复发的分子机制与治疗策略［J］. 海军军医大学学报，2025，46（12）：1619-1626. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240708.

Molecular mechanisms and treatment strategies for recurrence of isocitrate dehydrogenase mutation glioma

TAO Wanru[1,2], LÜ Lei[2], WANG Zijun[2], SHEN Feng[1,3], BAO Leilei[2*]
1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China
2. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China
3. Department of Hepatic Surgery (Ⅳ), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

［**Abstract**］ Isocitrate dehydrogenase mutation (mIDH) influences the treatment and prognosis of glioma. Compared with the wild type, the glioma patients with mIDH have better prognosis, but they are also accompanied by challenges of treatment resistance and disease recurrence. The recurrence mechanism involves multiple aspects such as genomic instability, subtype transformation, stem cell renewal, changes in metabolic patterns, and dynamic adjustments of the immune microenvironment. An in-depth understanding of the recurrence resistance mechanism of glioma with mIDH is crucial for formulating and optimizing treatment strategies, such as synthetic lethal, chemoradiotherapy sensitization, and combination of targeted therapy and immunotherapy. This article reviews the recurrence mechanism of mIDH glioma and the corresponding coping strategies, so as to provide new perspectives and ideas for related research.

［**Key words**］ isocitrate dehydrogenase mutation; glioma; recurrence mechanisms; treatment strategies
［**Citation**］ TAO W, LÜ L, WANG Z, et al. Molecular mechanisms and therapeutic strategies for recurrence of isocitrate dehydrogenase mutation glioma[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(12): 1619-1626. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240708.

异柠檬酸脱氢酶突变（isocitrate dehydrogenase mutation，mIDH）在多种肿瘤中广泛存在，包括急性髓系白血病、胶质瘤、软骨肉瘤与肝内胆管细胞癌等，是一个重要的分子标志物[1-2]。异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）有 IDH1、IDH2 和 IDH3 3 种亚型，常见的热点突变有 IDH1 R132C/H/S/L 和 IDH2 R140Q、R172V/K 等，mIDH3 目前尚未见报道[3]。正常情况下，IDH 催化三羧酸循环中异柠檬酸转化为 α- 酮戊二酸（α-ketoglutarate，α-KG）过程，但突变的 IDH 可以将 α-KG 转化为 2- 羟基戊

［**收稿日期**］ 2024-10-18　［**接受日期**］ 2025-03-07
［**基金项目**］ 海军军医大学第三附属医院院内资助项目（TF2024YZZY01），上海市科技计划项目（23ZR1478100）. Supported by Internal Funding Project of The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (TF2024YZZY01) and Shanghai Science and Technology Project (23ZR1478100).
［**作者简介**］ 陶万茹，硕士. E-mail: taowanru@smmu.edu.cn
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: annabao212@126.com

二酸（2-hydroxyglutaric acid，2-HG）[4]。由于与 α-KG 结构相似，2-HG 会竞争性结合一系列依赖 α-KG 的加氧酶，导致基因组与蛋白质组的甲基化异常、染色质结构重塑及细胞分化阻滞等表观遗传变化。目前，针对 mIDH 的治疗策略主要通过使用 mIDH 抑制剂来阻断这一异常代谢途径（表 1）。mIDH 胶质瘤Ⅰ期临床试验（NCT03343197）中 AG881 与 AG120 分别取得 42.9% 和 35.7% 的客观缓解率；其Ⅲ期关键性研究（NCT04164901）进一步证实，AG881 治疗组较安慰剂组延长了中位无进展生存期（27.7 个月 vs 11.1 个月，$P<0.001$）[5]，AG881 已被美国 FDA 批准用于治疗 mIDH 胶质瘤[6-7]。

表 1　美国 FDA 已批准的异柠檬酸脱氢酶突变抑制剂

抑制剂类型	药品名称	临床适应证	获批时间
异柠檬酸脱氢酶 1 突变抑制剂	艾伏尼布(AG120)	复发或难治性急性髓系白血病[a]	2018-07-20
		新诊断的急性髓系白血病	2019-05-02
		局部晚期或转移性胆管癌	2021-08-25
		骨髓增生异常综合征	2023-10-24
	奥鲁西尼布(FT2102)	复发或难治性急性髓系白血病	2022-12-01
异柠檬酸脱氢酶 2 抑制剂	恩西尼布(AG221)	复发或难治性急性髓系白血病	2017-08-01
异柠檬酸脱氢酶 1/2 抑制剂	沃拉西尼布(AG881)	2 级星形胶质细胞瘤或少突胶质细胞瘤	2024-08-06

[a]：中国已批准的适应证. FDA：食品药品监督管理局.

目前 mIDH 抑制剂尚未被纳入胶质瘤的标准一线治疗方案，临床实践以手术切除联合放化疗作为首选治疗手段，患者治疗后会面临较高的肿瘤复发风险。脑神经胶质瘤的空间异质性、克隆进化分支差异、手术和放疗难以彻底清除浸润性病灶、免疫微环境重塑等因素共同促进了肿瘤的复发。本文对近年来 mIDH 胶质瘤在标准治疗后复发可能涉及的多种分子机制（图 1）及其治疗策略进行综述，旨在为 mIDH 胶质瘤的临床治疗提供有价值的参考。

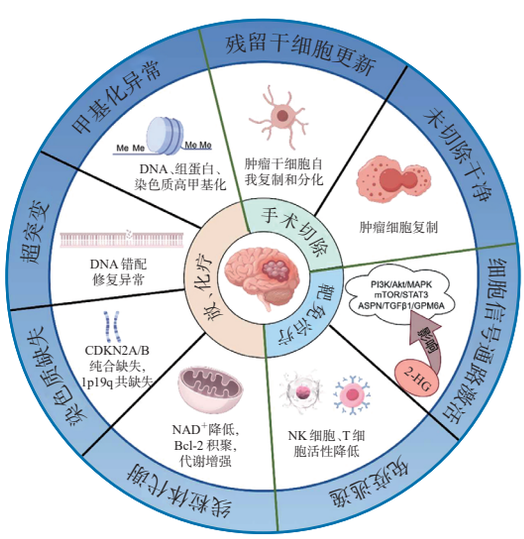

图 1　IDH 突变胶质瘤复发机制概略图

IDH：异柠檬酸脱氢酶；CDKN2A/B：细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A/B；NAD^+：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；Bcl-2：B 淋巴细胞瘤基因 2；NK 细胞：自然杀伤细胞；2-HG：2-羟基戊二酸；PI3K：磷脂酰肌醇 3 激酶；Akt：蛋白激酶B；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；STAT3：信号转导及转录活化因子 3；ASPN：无孢蛋白；TGFβ1：转化生长因子β1；GPM6A：糖蛋白M6A.

1　mIDH 胶质瘤复发机制

1.1　DNA 水平的不稳定　mIDH 引起 2-HG 异常积累并竞争性结合一系列依赖 α-KG 的加氧酶，从而抑制了多种类型双加氧酶的活性。如 2-HG 抑制 10-11 易位蛋白家族酶活性，导致 DNA 甲基化受阻，进而引起甲基化异常[8-9]。此外 2-HG 还可以抑制 α-KG 依赖的双加氧酶同源物 DNA 修复酶活性[10]，影响 DNA 损伤修复能力，从而导致个别碱基突变或多个基因的超突变[11]。

1.1.1　DNA 甲基化异常　在 mIDH 胶质瘤中，2-HG 引起的 DNA 甲基化水平变化被认为是肿瘤发生、发展和复发的重要因素[12]。临床突变与野生型复发样本表观基因组显示，mIDH 胶质瘤复发后 DNA 甲基化丢失比例高于野生型胶质瘤患者［39%（28/72）vs 8%（5/60），$P=0.000\,6$］[13]。类似的，有病例报告报道了 1 例原发性 mIDH 胶质瘤复发的甲基化位点发生显著变化，特别是 O^6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶（O^6-methylguanine DNA methyltranferase，*MGMT*）启动子甲基化区域的丢失[12]。在 mIDH 伴随 H3 K27M 突变弥漫性中线胶质瘤中，MGMT 的表达能增强对替莫唑胺（temozolomide，TMZ）的耐药性，而 MGMT 沉默能增加 mIDH 胶质瘤对 TMZ 的敏感性[13-14]。因此，在 mIDH 胶质瘤治疗反应中，*MGMT* 启动子甲基化状态可用于评估胶质瘤患者对 TMZ 治疗的反应性，有助于临床制定个体化治疗策略。

1.1.2　IDH 亚型转换　mIDH 急性髓系白血病复

发机制包括 IDH1 和 IDH2 两种亚型相互转换与叠加，以及外显子区碱基突变引起的氨基酸替换[15]。mIDH 胶质瘤存在类似的机制，导致从相对惰性的 mIDH 胶质瘤向侵袭性较强的 IDH 野生型胶质母细胞瘤转变，有研究报道了 6 例 IDH1 R132H 突变星形胶质细胞瘤复发后转变为 IDH 野生型胶质母细胞瘤的病例[16-17]。还有研究报道了 1 例复发后中央前病灶活检存在 2 种不同亚型 mIDH1（幕下病灶为 IDH1 R132G 突变，皮质病灶为 R132H 突变）的病例[18-19]。这表明 mIDH 胶质瘤的细胞表型和遗传特征在肿瘤进化过程中可能发生动态转变[17,20]。

1.1.3　基因超突变　mIDH 胶质瘤中，超突变通常与肿瘤细胞的增殖能力增强相关，因此被认为是肿瘤进展的重要推动因素[21]。在 mIDH 胶质瘤中，DNA 烷基化剂 TMZ 能诱导更多的 DNA 损伤和肿瘤细胞凋亡[10,22]，正常情况下 TMZ 治疗导致的错配会通过错配修复机制被细胞自身识别并修复，从而避免基因突变。错配修复机制失活会导致大量突变基因积累，形成超突变表型，当患者存在大量超突变基因时可能会出现治疗抵抗，进而导致肿瘤复发[23-24]。尤其是在原发性错配修复缺陷型 mIDH 星形胶质细胞瘤和 mIDH 低级别胶质瘤中，容易产生化疗驱动的超突变[25]，并伴随肿瘤突变高负荷和微卫星不稳定等现象[26]。其中，微卫星不稳定是一种复发性 mIDH 神经胶质瘤对烷基化剂耐药的机制[26]。

1.2　染色体周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A（cyclin-dependent kinase inhibitor 2A，CDKN2A）与 1p/19q 缺失状态　mIDH 胶质瘤携带 1p/19q 共缺失（codel）的患者更适用于中国抗癌协会胶质瘤诊疗指南推荐的标准化治疗方案[27]；而携带 CDKN2A 缺失的患者由于肿瘤较强的侵袭性往往需要采取强化治疗策略，例如对侵袭性较强的 IDH 野生型胶质瘤放射治疗时增加射线剂量[28-29]。研究表明，相较于 mIDH 伴 1p/19q 共缺失的胶质瘤患者，不伴 1p/19q 共缺失者有更高的复发风险[30]，且复发后的 mIDH 胶质瘤会失去 1p/19q 部分缺失并对 TMZ 产生耐药性[31-32]。

1.3　线粒体代谢异常　mIDH 引起的 2-HG 积累导致细胞代谢重编程，从而影响线粒体的功能和代谢途径。其中，高度的代谢应激和细胞内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）水平降低会影响细胞的能量代谢和生存能力[22,33-35]，导致部分肿瘤细胞在化疗或放疗后仍能够利用突变重塑细胞代谢、维持细胞存活并最终导致肿瘤复发。例如，依赖于线粒体功能的凋亡诱导剂依托泊苷在 mIDH 胶质瘤细胞中敏感性降低[36]。另外 2-HG 诱导 Bcl-2 在线粒体膜积聚，使高琥珀酰化细胞对凋亡产生抵抗[37]。lncRNA HOXA 反义转录物髓系异构体 1 与线粒体卷曲螺旋结构域蛋白 2 可以介导胶质母细胞瘤细胞缺氧诱导的侵袭和治疗抵抗[38-39]。线粒体离子肽酶 1 在 IDH R132H 突变胶质瘤中通过核因子－红细胞 2 相关因子 2 和神经前间充质转化途径响应肿瘤微环境中的应激信号，增强前膜－间质转化，促进肿瘤进展[40]。由此可见，mIDH 会通过改变线粒体的代谢模式诱导肿瘤复发。

1.4　干细胞更新　肿瘤干细胞的特殊性是肿瘤恶性生长和复发的部分原因。肿瘤干细胞具有较强的自我更新能力和分化潜力，在原发肿瘤大块生长之前往往已经微浸润了整个脑实质，从而易导致后期的复发[21]。一项空间组学研究显示，复发性 mIDH 胶质瘤表现出高水平的增殖样肿瘤干细胞和低水平的分化样肿瘤细胞表型[21]。细胞周期调控因子 CDKN2A 的缺失与细胞周期蛋白 D2 的扩增共同促进了干细胞样细胞的异常增殖，与匹配的原发肿瘤相比，复发肿瘤中相关干性基因性别决定区 Y 框蛋白 2/Ki67 阳性的细胞数量显著增加[21,41]。将临床试验复发病例与数据库转录组学数据进行联合分析，结果显示，Notch1 突变会抑制 mIDH1/2 抑制剂 AG881 的促干性分化[42]。

1.5　免疫逃逸　mIDH 胶质瘤的肿瘤微环境通常是免疫抑制性的，其形成机制涉及 mIDH 驱动的表观遗传重编程和肿瘤源性细胞因子分泌失衡，这构成了肿瘤复发的高风险基础[43]。多项数据库的临床测序数据显示，T 细胞表面抑制性免疫检查点 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域 3（T cell immunoglobulin and mucin-domain containing 3，TIM-3）低表达导致 $TIM\text{-}3^+$ T 细胞与小胶质细胞 / 巨噬细胞表面配体半乳糖凝集素 -9 的相互作用减少，从而促进了免疫逃逸[44-45]；多功能调控因子精脒 / 精胺 N1- 乙酰基转移酶 1（spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1，SAT1）可通过与巨噬细胞、

$CD8^+$ T 细胞等免疫成分的动态相互作用导致免疫耐受，以及通过抑制自然杀伤细胞族 2 成员 D 配体 UL16 结合蛋白 1 和 3 的表达而获得对自然杀伤细胞的抗性[45-46]。体外动物实验研究发现，在 mIDH 肝内胆管细胞癌小鼠模型中，2-HG 抑制 $CD8^+$ T 细胞募集及干扰素 γ 表达，并促进肿瘤细胞中干扰素 γ 反应基因 10-11 易位蛋白 2 介导的免疫耐受表型，导致程序性死亡蛋白 1 治疗反应率下降[47-48]。以上研究提示，这种免疫逃逸模式在肝内胆管细胞癌中也呈现出了跨瘤种保守性。因此，mIDH 胶质瘤的免疫原性多样性促进了肿瘤的耐药与复发[49]。

1.6　*致癌细胞信号通路的激活*　在 mIDH 胶质瘤中，致癌信号通路的异常是促进肿瘤复发的原因之一。有研究表明，mIDH 通过调控 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路的活性使肿瘤细胞在面对治疗时更具抵抗力，从而导致肿瘤复发[34]。其中，2-HG 介导的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 /STAT3 信号通路抑制可重塑血管微环境，降低肿瘤血管密度、阻断代谢物质转运及循环细胞外渗，从而形成促复发的低氧生态位[50]。mIDH 低级别胶质瘤和 IDH 野生型高级别胶质瘤的相关血管细胞在转录组层面存在差异，如可通过调节无孢蛋白（asporin）/TGFβ1/ 糖蛋白 M6A 信号转导途径干扰肿瘤的生长和复发[51]。此外，SAT1、低氧诱导因子 1α 和 β- 连环蛋白等信号通路激活均与放化疗耐药及疾病复发呈正相关[42,46]。

2　复发性 mIDH 胶质瘤的治疗策略

对于能够安全切除的复发性 mIDH 胶质瘤，再次手术与放疗仍然是首选治疗方式。对于复发性 IDH 野生型胶质瘤进行术中放疗可以很大程度上减小肿瘤体积[52]，这为复发性 mIDH 胶质瘤治疗提供了一定参考。此外，可以基于 2-HG 对肿瘤细胞代谢途径的影响，结合多种药物的作用机制，探索联合药物治疗、发掘新型合成致死靶点等策略，以进一步增强治疗效果。

2.1　*放疗联合药物治疗*　mIDH 虽然为放疗提供了有利的预后条件，但仍旧存在部分放射抵抗情况[53]。体外研究发现，联合药物疗法可增强细胞与动物模型对放疗的敏感性。相比单独使用 PARP 抑制剂，聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）抑制剂奥拉帕尼联合放射治疗对 mIDH 胶质瘤和胆管细胞癌患者的总生存期都有一定的益处[54]。线粒体柠檬酸转运蛋白抑制剂联合放射治疗可以减缓绒毛膜尿囊膜模型体内胶质瘤的生长[55]。没食子儿茶素 -3- 没食子酸酯和 HOXA 反义转录物髓系异构体 1 基因敲除均可抑制谷氨酸的代谢途径，促进放疗时细胞的氧化应激和代谢应激状态，从而提升癌细胞对放疗的敏感性[3,38,56]。另外，对于弥漫性 TIM-3^+ 胶质瘤细胞，TIM-3 抑制剂 MBG453 与程序性死亡蛋白 1 抑制剂和立体定向放射治疗联合使用也展现了潜在的治疗优势[44]。

2.2　*化疗联合烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADP）抑制剂治疗*　mIDH 会损害胶质瘤细胞的线粒体功能，在化疗触发的 DNA 损伤修复过程尤其是碱基切除修复环节，PARP 的激活伴随着 NADP/ 还原型 NADP 平衡的破坏和对谷胱甘肽代谢的需求增加[57-58]。研究发现，在 mIDH1 肿瘤患者来源异种移植模型和体外细胞系中，将烟酰胺磷酸核糖基转移酶（nicotinamide phosphoribosyl transferase，NAMPT）抑制剂与 TMZ 联合应用可以阻断 NAD^+ 的生物合成，从而抑制肿瘤生长[57]。选择性 NAD^+ 生物合成抑制剂 KPT-9274 与 TMZ 联合使用也能够加剧由 NAD^+ 耗竭而引起的细胞毒性[33]，并且这一效应可通过外源性补充 NAD^+ 逆转，这一结果验证了该策略的特异性[59]。然而，并非所有的 NAMPT 抑制剂都有协同抑制胶质瘤生长的作用，例如体外实验结果显示 NAMPT 抑制剂 FK866、GMX1778 和 GNE-617 对 mIDH1 胶质瘤细胞无协同毒性效应，这表明选择 NAMPT 抑制剂时需要根据患者个体特征考量[60]。

2.3　*IDH 抑制剂联合免疫治疗*　与野生型肿瘤相比，mIDH 肿瘤具有独特的免疫表型。例如，mIDH 可通过表观遗传调控引起 T 细胞 C-X-C 基序趋化因子配体 10 表达下调，同时伴随 T 细胞受体信号通路相关基因的转录抑制，导致肿瘤微环境中淋巴细胞浸润减少，进而引起免疫逃逸[61]。研究发现，IDH1 R132H 抑制剂 BAY1436032 与程序性死亡蛋白 1 抑制剂联合使用可提高 mIDH1 胶质瘤 C57BL/6J 小鼠的总生存率[62]。全球首项评估艾伏尼布联合程序性死亡蛋白 1 抑制剂纳武利尤单抗治疗 mIDH1 实体瘤的Ⅱ期临床研究（NCT04056910）

已于 2025 年 2 月 27 日完成，旨在评估该联合疗法在晚期不可切除 / 转移性实体瘤及高级别神经胶质瘤患者中的安全性[63]。

2.4　其他天然药物　抗氧化反应元件核因子-红细胞 2 相关因子 2 是调控基因表达的关键转录因子，通过遗传干扰手段或药物阻断核因子-红细胞 2 相关因子 2 的激活不仅能够打破细胞活性氧稳态，还能加剧 DNA 损伤，抑制 mIDH1 细胞的增殖。雷公藤内酯[64]和鸦胆子苦醇[35]作为有效的核因子-红细胞 2 相关因子 2 抑制剂，已被证实能抑制患者来源的 mIDH1 胶质瘤生长[35,64]。黄吡啶醇对 IDH 野生型和突变型胶质瘤细胞均有抑制作用，其通过靶向叉头框蛋白 M1 致癌信号转导通路抑制肿瘤细胞的增殖、存活和迁移，并诱导细胞凋亡[65]。

3　小　结

mIDH 胶质瘤复发机制包括化疗引起 DNA 超突变的形成，1p/19q 共缺失导致的染色体结构异常，2-HG 介导的线粒体代谢增强诱导代谢重编程、抑制肿瘤微环境的免疫原性与促进免疫逃逸，以及肿瘤生长早期即已浸润的肿瘤干细胞等。针对胶质瘤复发机制的治疗方案及联合治疗策略值得进一步探索：一方面，可以利用 mIDH 带来的损伤脆弱性放大合成致死效应，如采用放化疗联合靶向抑制剂、PARP 抑制剂奥拉帕尼或 NAD^+ 抑制剂 KPT-9274 等；另一方面，也可以探索 mIDH 抑制剂联合免疫抑制剂程序性死亡蛋白 1 或化疗药物等治疗方案。

[参考文献]

[1] MELLINGHOFF I K, PENAS-PRADO M, PETERS K B, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human phase Ⅰ trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(16): 4491-4499. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0611.

[2] YAO K, LIU H, YIN J, et al. Synthetic lethality and synergetic effect: the effective strategies for therapy of IDH-mutated cancers[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 263. DOI: 10.1186/s13046-021-02054-x.

[3] ZHANG Y, LIU Y, LANG F, et al. IDH mutation and cancer stem cell[J]. Essays Biochem, 2022, 66(4): 413-422. DOI: 10.1042/EBC20220008.

[4] JIN G, REITMAN Z J, SPASOJEVIC I, et al. 2-hydroxyglutarate production, but not dominant negative function, is conferred by glioma-derived NADP-dependent isocitrate dehydrogenase mutations[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16812. DOI: 10.1371/journal.pone.0016812.

[5] MELLINGHOFF I K, VAN DEN BENT M J, BLUMENTHAL D T, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(7): 589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.

[6] MELLINGHOFF I K, LU M, WEN P Y, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(3): 615-622. DOI: 10.1038/s41591-022-02141-2.

[7] FAN B, MELLINGHOFF I K, WEN P Y, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivosidenib, an oral, targeted inhibitor of mutant IDH1, in patients with advanced solid tumors[J]. Invest New Drugs, 2020, 38(2): 433-444. DOI: 10.1007/s10637-019-00771-x.

[8] CARBONNEAU M, M GAGNÉ L, LALONDE M E, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate activates the mTOR signalling pathway[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12700. DOI: 10.1038/ncomms12700.

[9] CHOWDHURY R, YEOH K K, TIAN Y M, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases[J]. EMBO Rep, 2011, 12(5): 463-469. DOI: 10.1038/embor.2011.43.

[10] WANG P, WU J, MA S, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglutarate inhibits ALKBH DNA repair enzymes and sensitizes IDH mutant cells to alkylating agents[J]. Cell Rep, 2015, 13(11): 2353-2361. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.11.029.

[11] MALTA T M, SABEDOT T S, MOROSINI N S, et al. The epigenetic evolution of glioma is determined by the IDH1 mutation status and treatment regimen[J]. Cancer Res, 2024, 84(5): 741-756. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-2093.

[12] YANG M, SU H, SOGA T, et al. Prolyl hydroxylase domain enzymes: important regulators of cancer metabolism[J]. Hypoxia, 2014, 2: 127-142. DOI: 10.2147/HP.S47968.

[13] LYON J F, VASUDEVARAJA V, MIRCHIA K, et al. Spatial progression and molecular heterogeneity of IDH-mutant glioblastoma determined by DNA methylation-based mapping[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 120. DOI: 10.1186/s40478-021-01221-7.

[14] ABE H, NATSUMEDA M, KANEMARU Y, et al. MGMT expression contributes to temozolomide resistance in H3K27M-mutant diffuse midline gliomas and MGMT silencing to temozolomide sensitivity in IDH-mutant gliomas[J]. Neurol Med Chir, 2018, 58(7): 290-295. DOI: 10.2176/nmc.ra.2018-0044.

[15] INTLEKOFER A M, SHIH A H, WANG B, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through *trans*

or *cis* dimer-interface mutations[J]. Nature, 2018, 559(7712): 125-129. DOI: 10.1038/s41586-018-0251-7.

[16] RICHARDSON T E, SNUDERL M, SERRANO J, et al. Rapid progression to glioblastoma in a subset of IDH-mutated astrocytomas: a genome-wide analysis[J]. J Neurooncol, 2017, 133(1): 183-192. DOI: 10.1007/s11060-017-2431-y.

[17] LIU G, BU C, GUO G, et al. Genomic alterations of oligodendrogliomas at distant recurrence[J]. Cancer Med, 2023, 12(16): 17171-17183. DOI: 10.1002/cam4.6327.

[18] AGOPYAN-MIU A H C W, BANU M A, MILLER M L, et al. Synchronous supratentorial and infratentorial oligodendrogliomas with incongruous IDH1 mutations, a case report[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 160. DOI: 10.1186/s40478-021-01265-9.

[19] AVELLANEDA MATTEO D, WELLS G A, LUNA L A, et al. Inhibitor potency varies widely among tumor-relevant human isocitrate dehydrogenase 1 mutants[J]. Biochem J, 2018, 475(20): 3221-3238. DOI: 10.1042/BCJ20180424.

[20] LOZINSKI M, BOWDEN N A, GRAVES M C, et al. Transcriptomic profiling of DNA damage response in patient-derived glioblastoma cells before and after radiation and temozolomide treatment[J]. Cells, 2022, 11(7): 1215. DOI: 10.3390/cells11071215.

[21] VARN F S, JOHNSON K C, MARTINEK J, et al. Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions[J]. Cell, 2022, 185(12): 2184-2199.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.038.

[22] LU Y, KWINTKIEWICZ J, LIU Y, et al. Chemosensitivity of IDH1-mutated gliomas due to an impairment in PARP1-mediated DNA repair[J]. Cancer Res, 2017, 77(7): 1709-1718. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2773.

[23] HAYNES T, GILBERT M R, BREEN K, et al. Pathways to hypermutation in high-grade gliomas: mechanisms, syndromes, and opportunities for immunotherapy[J]. Neurooncol Adv, 2024, 6(1): vdae105. DOI: 10.1093/noajnl/vdae105.

[24] YU Y, VILLANUEVA-MEYER J, GRIMMER M R, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(11): 1872-1884. DOI: 10.1093/neuonc/noab081.

[25] JONES L E, HILZ S, GRIMMER M R, et al. Patient-derived cells from recurrent tumors that model the evolution of IDH-mutant glioma[J]. Neurooncol Adv, 2020, 2(1): vdaa088. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa088.

[26] SUWALA A K, STICHEL D, SCHRIMPF D, et al. Primary mismatch repair deficient IDH-mutant astrocytoma (PMMRDIA) is a distinct type with a poor prognosis[J]. Acta Neuropathol, 2021, 141(1): 85-100. DOI: 10.1007/s00401-020-02243-6.

[27] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 811-818. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220728.

[28] EL OUAZZANI H, CHERRADI N. Primary mismatch repair-deficient IDH-mutant astrocytoma in child: Unusual entity[J]. Int J Surg Case Rep, 2024, 122: 110148. DOI: 10.1016/j.ijscr.2024.110148.

[29] KOCAKAVUK E, JOHNSON K C, SABEDOT T S, et al. Hemizygous *CDKN2A* deletion confers worse survival outcomes in IDHmut-noncodel gliomas[J]. Neuro Oncol, 2023, 25(9): 1721-1723. DOI: 10.1093/neuonc/noad095.

[30] RUDÀ R, PELLERINO A, PACE A, et al. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase Ⅱ AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016[J]. J Neurooncol, 2019, 145(1): 115-123. DOI: 10.1007/s11060-019-03277-x.

[31] MIYAKE Y, FUJII K, NAKAMAURA T, et al. IDH-mutant astrocytoma with chromosome 19q13 deletion manifesting as an oligodendroglioma-like morphology[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2021, 80(3): 247-253. DOI: 10.1093/jnen/nlaa161.

[32] JOSEPH J V, MAGAUT C R, STOREVIK S, et al. TGF-β promotes microtube formation in glioblastoma through thrombospondin 1[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(4): 541-553. DOI: 10.1093/neuonc/noab212.

[33] TATEISHI K, HIGUCHI F, MILLER J J, et al. The alkylating chemotherapeutic temozolomide induces metabolic stress in *IDH1*-mutant cancers and potentiates NAD^+ depletion-mediated cytotoxicity[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 4102-4115. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2263.

[34] SOLOMOU G, FINCH A, ASGHAR A, et al. Mutant IDH in gliomas: role in cancer and treatment options[J]. Cancers, 2023, 15(11): 2883. DOI: 10.3390/cancers15112883.

[35] TANG X, FU X, LIU Y, et al. Blockade of glutathione metabolism in *IDH1*-mutated glioma[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(1): 221-230. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-19-0103.

[36] OIZEL K, GRATAS C, NADARADJANE A, et al. D-2-hydroxyglutarate does not mimic all the IDH mutation effects, in particular the reduced etoposide-triggered apoptosis mediated by an alteration in mitochondrial NADH[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(3): e1704. DOI:

10.1038/cddis.2015.13.

[37] LI F, HE X, YE D, et al. $NADP^+$-IDH mutations promote hypersuccinylation that impairs mitochondria respiration and induces apoptosis resistance[J]. Mol Cell, 2015, 60(4): 661-675. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.10.017.

[38] AHMADOV U, PICARD D, BARTL J, et al. The long non-coding RNA HOTAIRM1 promotes tumor aggressiveness and radiotherapy resistance in glioblastoma[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 885. DOI: 10.1038/s41419-021-04146-0.

[39] LUMIBAO J C, HAAK P L, KOLOSSOV V L, et al. CHCHD2 mediates glioblastoma cell proliferation, mitochondrial metabolism, hypoxia-induced invasion and therapeutic resistance[J]. Int J Oncol, 2023, 63(5): 117. DOI: 10.3892/ijo.2023.5565.

[40] DOUGLAS C, JAIN S, LOMELI N, et al. Dual targeting of the mitochondrial Lon peptidase 1 and the chymotrypsin-like proteasome activity as a potential therapeutic strategy in malignant astrocytoma models[J]. Pharmacol Res, 2025, 215: 107697. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.107697.

[41] RIMINI M, BURGIO V, ANTONUZZO L, et al. Updated survival outcomes with ivosidenib in patients with previously treated IDH1-mutated intrahepatic-cholangiocarcinoma: an Italian real-world experience[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231171574. DOI: 10.1177/17588359231171574.

[42] SPITZER A, GRITSCH S, NOMURA M, et al. Mutant IDH inhibitors induce lineage differentiation in IDH-mutant oligodendroglioma[J]. Cancer Cell, 2024, 42(5): 904-914.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.03.008.

[43] GREWAL E P, RICHARDSON L G K, SUN J, et al. Mutant IDH modulates suppressive myeloid populations in malignant glioma[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(18): 4068-4076. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1056.

[44] SØRENSEN M D, NIELSEN O, REIFENBERGER G, et al. The presence of TIM-3 positive cells in WHO grade Ⅲ and Ⅳ astrocytic gliomas correlates with isocitrate dehydrogenase mutation status[J]. Brain Pathol, 2021, 31(3): e12921. DOI: 10.1111/bpa.12921.

[45] AHMED M M, LATEEF M A, ELWAN A, et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of MTAP and AKIP1 in IDH1 mutant astrocytoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(11): 3875-3882. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.11.3875.

[46] MOU Y, ZHANG L, LIU Z, et al. Abundant expression of ferroptosis-related SAT1 is related to unfavorable outcome and immune cell infiltration in low-grade glioma[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 215. DOI: 10.1186/s12885-022-09313-w.

[47] WU M J, SHI L, DUBROT J, et al. Mutant IDH inhibits IFNγ-TET2 signaling to promote immunoevasion and tumor maintenance in cholangiocarcinoma[J]. Cancer Discov, 2022, 12(3): 812-835. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1077.

[48] FIGUEROA M E, ABDEL-WAHAB O, LU C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation[J]. Cancer Cell, 2010, 18(6): 553-567. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.

[49] WILLSCHER E, HOPP L, KREUZ M, et al. High-resolution cartography of the transcriptome and methylome landscapes of diffuse gliomas[J]. Cancers, 2021, 13(13): 3198. DOI: 10.3390/cancers13133198.

[50] CAO C, ZHANG L, SORENSEN M D, et al. D-2-hydroxyglutarate regulates human brain vascular endothelial cell proliferation and barrier function[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2023, 82(11): 921-933. DOI: 10.1093/jnen/nlad072.

[51] MUTHUKRISHNAN S D, QI H, WANG D, et al. Low- and high-grade glioma-associated vascular cells differentially regulate tumor growth[J]. Mol Cancer Res, 2024, 22(7): 656-667. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-23-1069.

[52] BAO H, AI S, WANG G, et al. Intraoperative radiotherapy in recurrent IDH-wildtype glioblastoma with gross total resection: a single-center retrospective study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 236: 108103. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.108103.

[53] GARRETT M, SPERRY J, BRAAS D, et al. Metabolic characterization of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant and IDH wildtype gliomaspheres uncovers cell type-specific vulnerabilities[J]. Cancer Metab, 2018, 6: 4. DOI: 10.1186/s40170-018-0177-4.

[54] WANG Y, WILD A T, TURCAN S, et al. Targeting therapeutic vulnerabilities with PARP inhibition and radiation in IDH-mutant gliomas and cholangiocarcinomas[J]. Sci Adv, 2020, 6(17): eaaz3221. DOI: 10.1126/sciadv.aaz3221.

[55] XIANG K, KALTHOFF C, MÜNCH C, et al. Accumulation of oncometabolite D-2-hydroxyglutarate by SLC25A1 inhibition: a metabolic strategy for induction of HR-ness and radiosensitivity[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 641. DOI: 10.1038/s41419-022-05098-9.

[56] PEETERS T H, LENTING K, BREUKELS V, et al. Isocitrate dehydrogenase 1-mutated cancers are sensitive to the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate[J]. Cancer Metab, 2019, 7: 4. DOI: 10.1186/s40170-019-0198-7.

[57] TATEISHI K, WAKIMOTO H, IAFRATE A J, et al.

Extreme vulnerability of IDH1 mutant cancers to NAD^+ depletion[J]. Cancer Cell, 2015, 28(6): 773-784. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.11.006.

[58] LEONARDI R, SUBRAMANIAN C, JACKOWSKI S, et al. Cancer-associated isocitrate dehydrogenase mutations inactivate NADPH-dependent reductive carboxylation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(18): 14615-14620. DOI: 10.1074/jbc.C112.353946.

[59] NAGASHIMA H, LEE C K, TATEISHI K, et al. Poly(ADP-ribose) glycohydrolase inhibition sequesters NAD^+ to potentiate the metabolic lethality of alkylating chemotherapy in IDH-mutant tumor cells[J]. Cancer Discov, 2020, 10(11): 1672-1689. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0226.

[60] CLAUSING M, WILLIAM D, PREUSSLER M, et al. Different effects of RNAi-mediated downregulation or chemical inhibition of NAMPT in an isogenic IDH mutant and wild-type glioma cell model[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5787. DOI: 10.3390/ijms23105787.

[61] KOHANBASH G, CARRERA D A, SHRIVASTAV S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and $CD8^+$ T cell accumulation in gliomas[J]. J Clin Invest, 2017, 127(4): 1425-1437. DOI: 10.1172/JCI90644.

[62] BUNSE L, PUSCH S, BUNSE T, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (*R*)-2-hydroxyglutarate[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1192-1203. DOI: 10.1038/s41591-018-0095-6.

[63] DU D, LIU C, QIN M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 558-580. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.019.

[64] YU D, LIU Y, ZHOU Y, et al. Triptolide suppresses IDH1-mutated malignancy via Nrf2-driven glutathione metabolism[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(18): 9964-9972. DOI: 10.1073/pnas.1913633117.

[65] GULER A, HAMURCU Z, ULUTABANCA H, et al. Flavopiridol suppresses cell proliferation and migration and induces apoptotic cell death by inhibiting oncogenic FOXM1 signaling in IDH wild-type and IDH-mutant GBM cells[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(2): 1061-1079. DOI: 10.1007/s12035-023-03609-z.

［本文编辑］　尹　荼