

端粒酶逆转录酶基因突变在胶质瘤诊疗中的价值及研究进展

古丽米热·依力哈木, 王 俭*

新疆医科大学第一附属医院影像中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月28日

摘 要

胶质瘤(Glioma)作为最常见且侵袭性强的原发性脑肿瘤, 因其发病机制复杂, 治疗极具挑战, 严重威胁人类健康。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)在维持端粒长度中起关键作用, 与胶质瘤肿瘤细胞的无限增殖密切相关。近年来, 随着TERT在胶质瘤的发生、发展、影像诊断、预后评估及治疗等方面的研究不断深入, 为胶质瘤的精准诊疗提供了新的方向和思路。本文就TERT基因突变与胶质瘤的关系, 以及调控TERT基因突变在胶质瘤诊疗中的价值及研究进展进行综述。

关键词

胶质瘤, 端粒酶逆转录酶, 基因, 突变

The Value and Research Progress of Telomerase Reverse Transcriptase Gene Mutations in the Diagnosis and Treatment of Gliomas

Yilihamu Gulimire, Jian Wang*

Imaging Center, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 28th, 2025

Abstract

Glioma, as the most common and highly invasive primary brain tumor, poses a significant threat to

*通讯作者。

文章引用: 古丽米热·依力哈木, 王俭. 端粒酶逆转录酶基因突变在胶质瘤诊疗中的价值及研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1618-1625. DOI: 10.12677/acm.2025.1572165

human health due to its complex pathogenesis and the considerable challenges it presents for treatment. Telomerase reverse transcriptase (TERT) plays a critical role in maintaining telomere length and is closely associated with the unlimited proliferation of tumor cells. In recent years, with the continuous deepening of research on TERT in glioma occurrence, progression, imaging diagnosis, prognosis assessment, and treatment, new directions and insights have been provided for the precise diagnosis and treatment of glioma. This review focuses on the relationship between TERT gene mutations and glioma, as well as the value and research progress of regulating TERT gene mutations in the diagnosis and treatment of glioma.

Keywords

Glioma, Telomerase Reverse Transcriptase, Gene, Mutation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胶质瘤作为中枢神经系统最具侵袭性的原发性恶性肿瘤,其流行病学特征呈现显著的临床异质性。根据 2021 年全球疾病负担(global burden of diseases, GBD)数据,胶质瘤的年发病率达 6.0/10 万,占有原发性脑肿瘤的 81%,其中胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)占比高达 54.7% [1]-[3]。最近,有关胶质瘤基因组分析的多项研究发现,胶质瘤中出现 TERT、TP53、IDH1、ATRX、TTN 等多种体细胞基因的遗传变化,在胶质瘤的发生中起着至关重要的作用[4]。此类基因的遗传变化通过调控信号通路来改变细胞内的基本功能,例如 DNA 损伤和修复、细胞增殖、代谢、生长、凋亡等重要生命活动,并且与胶质瘤的转移有关。

据 KANNAN S, HUAGN DS 等报道,表现为 TERT 启动子突变型的高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG)相较 TERT 启动子野生型表现为侵袭性更强、易复发,预后差(两者生存期分别为 14 个月和 27 个月) [5] [6]。近年来,随着对 TERT 分子结构以及与其他蛋白质相互作用的进一步了解,人们开始关注 TERT 选择性抑制剂和其他药物联合治疗策略发展的可能性[7],另外有研究发现端粒酶为靶点治疗胶质瘤是极有成效的[8]。在影像学方面,TERT 突变常引起胶质瘤的大小、形状、边界和信号强度等影像学特征的显著改变。例如,部分突变型肿瘤在 MRI 上呈现为形态不规则、边界模糊的病灶,而野生型胶质瘤则多为规则、清晰的圆形或类圆形病灶。突变型胶质瘤在 T2 加权像上常表现为高信号,而野生型则多为低信号[9]。TERT 在胶质瘤细胞中呈现显著活化状态,通过整合病理活检、PET-CT 特异性示踪剂及磁共振波谱成像技术,可实现对 TERT 表达水平及其相关代谢物(如胆碱/NAA 比值)的动态监测。这种多模态影像学生物标志物检测体系,能够在胶质瘤复发早期提供分子预警信号,进而从基因组、功能影像及微环境多维度精准预测患者预后[10]。

2. TERT 基因概述

端粒(telomere)是真核细胞染色体的末端结构,主要作用是保持染色体的完整性,调控细胞分裂周期。端粒由串联 DNA 重复序列与端粒蛋白复合体构成,人类端粒 DNA 序列为 TTAGGG 的串联重复序列[11]。端粒酶(telomerase)是负责延伸端粒 DNA 的聚合酶,通常利用添加特定的短重复 DNA 序列来保持端粒的长度,确保染色体稳定,以防细胞衰老和死亡。人端粒酶有 3 个组成部分:人端粒酶 RNA、人端粒酶协同蛋白和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT) [12]。TERT 与端粒酶活性密

切相关, 只在胚胎发育早期和高增殖能力的细胞中活跃转录, 在大多数成年体细胞中不活跃。在 90% 的胶质瘤中, 重新活化 hTERT 基因可以恢复端粒酶活性, 从而加快肿瘤的形成和发展[13]。TERT 基因位于人 5 号染色体短臂, 长度为 42 kb, 由 15 个内含子和 16 个外显子构成, 常见突变位点是 C228T、C250T 等[14] [15]。

研究表明, 胶质瘤细胞通过 TERT 的异常激活建立了独特的端粒维持机制, 使其能够逃逸复制性衰老并获得无限增殖能力。与正常细胞不同, 胶质瘤细胞的端粒长度保持稳定, 导致细胞周期检查点逃逸和凋亡抵抗。这种端粒动态的失调主要富集于肿瘤高增殖区域和低氧微环境, 呈现明显的空间异质性。基于此, 靶向 TERT 或端粒酶复合物的治疗策略正在探索中, 旨在通过干扰端粒维持系统诱导肿瘤细胞衰老和凋亡(图 1)。

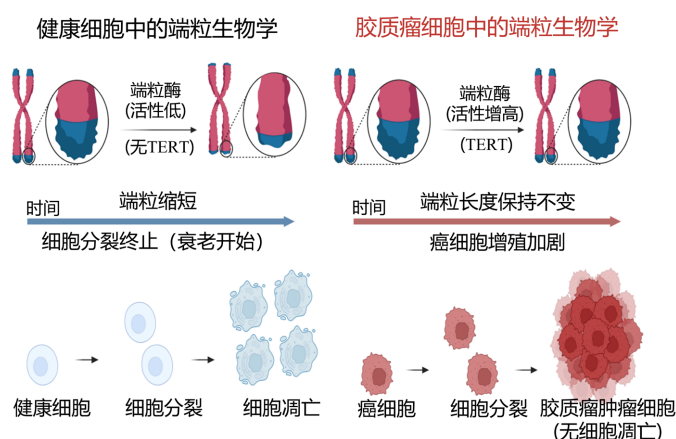


Figure 1. Differential regulation mechanisms of telomere biology in healthy cells and glioma cells
图 1. 端粒生物学在健康细胞与胶质瘤细胞中的差异调控机制

3. TERT 基因突变与胶质瘤关联

3.1. TERT 基因启动子突变在胶质瘤中的发生机制

TERT 基因启动子突变是胶质瘤中最常见的一种基因突变方式, 其中最常见的是两种突变, 分别是-124ct (c228t)和-146ct (c250t) [16]。突变位点在富含胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)的 TERT 基因启动子区域 CpG 岛附近, 易发生甲基化修饰[17]。在胶质瘤的发生和发展过程中, 特定位置的 C 碱基突变为胸腺嘧啶(T)碱基, 导致启动子区域的甲基化模式发生变化。具体而言, 突变产生了 GA 结合蛋白(golgi-associated protein, GABP)等新的 E-twenty-six 转录因子家族结合位点[18]。GABP 可与突变后的 TERT 启动子结合, 招募转录相关因子, 如 RNA 聚合酶 II, 形成转录起始物复合物, 使 TERT 基因转录活性显著增强[19]。此外, 这些突变还可能影响进一步促进 TERT 基因表达的启动子区域结合其他转录抑制因子的能力。

3.2. TERT 基因突变与胶质瘤分级、恶性程度的关联

大量研究表明, TERT 启动子突变与胶质瘤分级和恶性程度密切相关。在低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)中, TERT 启动子突变的发生率相对较低, 约为 10%~30%。而在 HGG 中, TERT 启动子突变的频率显著升高, 可达 50%~70%。TERT 突变状态与胶质瘤的恶性生物学行为紧密相连, 突变型胶质瘤往往具有更高的增殖活性、更强的侵袭能力和更差的预后[18] [20] [21] (详见表 1)。研究发现, 携带 TERT 突变的肿瘤细胞的端粒酶活性明显高于未突变肿瘤细胞, 增殖速度更快, 在体外实验中能够更快克隆, 并且在体内实验中更容易在裸鼠颅内形成肿瘤[22]。同时, TERT 突变还与胶质瘤的侵袭相关分子标志物

的表达上调有关，如基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)等，这些分子促进了肿瘤细胞对周围脑组织的浸润和破坏[23]。

Table 1. Association table of molecular typing and prognostic stratification of glioma
表 1. 胶质瘤分子分型与预后分层关联表

预后分层	预后最佳	预后良好	预后最差
TERT 状态	野生型	野生型	突变型
IDH 状态	突变型	突变型	野生型
DNA 甲基化	MGMT 超甲基化	MGMT 超甲基化	—
1p/19q 缺失状态	共缺失(1p/19q)	未缺失	未缺失
其他变异	—	ATRX/TP53 突变	—
组织学级别	WHO II 级(低级别)	WHO II-III 级(低 - 中级别)	WHO IV 级(高级别，如 GBM)

4. TERT 基因作为胶质瘤的诊断性生物标志物

4.1. TERT 基因在胶质瘤诊断中的价值

《脑胶质瘤诊疗指南(2022 版)》及 WHO CNS5 (2021)分类标准,强调了 TERT 启动子突变检测为 IDH 野生型胶质瘤的必检项目(I 级证据), 其诊断特异性(>90%)及在疑难病例中的辅助作用(如组织学不典型时) [24]。研究表明, 检测到 TERT 启动子突变的疑似胶质瘤患者, 其组织病理学确诊为胶质瘤的概率显著高于未检出突变者($p < 0.01$)。相较于传统组织形态学诊断方法, TERT 启动子突变检测在分子层面为胶质瘤的诊断提供了重要依据, 显著提高了诊断的特异性和准确性。研究表明, TERT 启动子突变在胶质瘤中具有较高的特异性, 其检测结果可为临床诊断决策提供关键的分子病理学支持[25]。近年研究表明, 基于脑脊液循环肿瘤 DNA (ctDNA)的 TERT 启动子突变检测在胶质瘤诊断中具有重要价值。与组织检测相比, 该技术具有微创、可重复的优势, 尤其适用于无法手术获取组织的病例。而且, 脑脊液检测 TERT 启动子突变检出率高度依赖于肿瘤的位置、大小、活动性以及检测技术等因素。然而, 部分检测出的特异性极高, 使得阳性结果具有重要的诊断价值。脑脊液液体活检(包括 TERT 突变检测)是一个充满希望但仍在发展中的领域, 提高检测灵敏度(如通过更优化的技术、分析游离 DNA 片段特征、联合检测多个标志物等)是未来研究的重点方向。随着检测方法的标准化, 基于脑脊液 TERT 突变检测的液体活检技术有望成为胶质瘤诊疗体系中的重要组成部分[26]。

4.2. TERT 基因在胶质瘤预测预后中的价值

分子流行病学研究揭示, IDH 突变在低级别胶质瘤中的检出率为 78%, 且与年轻患者(<40 岁)显著相关($OR = 3.21, 95\%CI\ 2.54\sim4.07$); 而 TERT 启动子突变在原发性 GBM 中的突变频率达 83%, 成为老年患者(>60 岁)独立的预后不良因素($HR = 2.17, p < 0.001$)。此外, VUONG HG 等(2017)的 Meta 分析明确 TERT 突变型 IDH 野生型胶质母细胞瘤患者的中位生存期较野生型缩短 40% (14 个月 vs 27 个月, $HR = 2.17, p < 0.001$) [27]。现有临床研究数据强烈支持将 TERT 启动子突变状态纳入胶质瘤治疗决策体系。研究表明, 携带 TERT 突变的胶质瘤患者具有独特的临床生物学特征, 这类患者可能需要更积极的手术干预和辅助治疗策略。在预后评估方面, TERT 突变与 IDH 突变状态及 1p/19q 共缺失等分子标志物存在显著的交互作用, 三者共同构成了胶质瘤分子分型的核心要素。具体而言, TERT 突变合并 IDH 野生型的患者表现出最具侵袭性的临床病程和最短的生存期, 而 TERT 突变伴 IDH 突变及 1p/19q 共缺失的患者则呈现中等预后特征, 这一发现为建立基于分子特征的个体化治疗策略提供了理论依据。目前, 这种整合多参

数分子标志物的预后评估模型已被最新版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类所采纳, 建议在临床实践中常规开展包括 TERT 突变检测在内的综合分子检测, 以优化治疗决策并改善患者预后(参考表 1) [28] [29]。

4.3. TERT 基因在胶质瘤预测复发中的价值

通过手术切除胶质瘤患者的肿瘤后, TERT 突变在血液或脑脊液中进行定期监测, 可以及早发现肿瘤复发的征兆。研究发现, 在手术后的一段时间内, 如果 TERT 突变再次在血液或脑脊液样本中被检测出阳性, 或者 TERT 突变的丰度增加, 就说明肿瘤更容易复发。一项对胶质瘤术后 200 例患者的跟踪研究表明, 在随后的 1~2 年内, 血液中 TERT 突变持续存在或再次出现的患者, 其肿瘤复发几率高达 80%, 而没有检测到 TERT 突变的患者, 其复发几率只有 30%。这说明 TERT 突变可作为胶质瘤术后复发监测的有效指标, 通过再次手术、放疗或化疗等相应的干预措施, 帮助医师及时调整治疗方案[26]。胶质瘤患者的复发危险性可根据 TERT 突变状态及其他临床病理因素分层进行。除 TERT 突变外, 还有其他因素与肿瘤复发风险有很大的关系肿瘤切除程度, 如肿瘤大小、病人年龄, 其他基因突变情况等。将这些因素综合考虑后, 可将病人分为低、中、高复发风险组。对高复发危险组病人可加强术后随访监测的频率和强度, 如缩短影像学检查的间隔时间, 增加血液或脑脊液检测的次数, 使肿瘤及时发现复发, 提高病人的存活率和生活质量[30]。

5. TERT 基因在胶质瘤治疗中的作用

TERT 通过维持端粒长度在胶质瘤细胞永生过程中发挥关键作用, 其异常活化是胶质瘤发生发展的重要分子机制, 因此靶向抑制 TERT 活性已成为胶质瘤治疗的潜在策略。通过设计小分子抑制剂, 就可以特异性地结合 TERT 的活性位点, 阻断其逆转录酶活性, 从而阻止端粒延长[31]。另外, 针对 TERT 还可以使用反义寡核苷酸技术, 其通过对 TERT mRNA 互补的反义寡核苷酸进行设计, 可使 TERT mRNA 的特异性地结合起来, 使其翻译过程受到抑制, 使 TERT 蛋白的表达减少, 从而使端粒酶的活性降低, 达到抑制目的[32]。除了对 TERT 活性有直接的抑制作用外, 干扰 TERT 相关的信号通路还可以间接地对 TERT 的表达起到影响。如 PI3K-AKT-MTOR、MAPK 等信号通路在胶质瘤细胞中常处于促进 TERT 表达的异常激活状态, 利用 PI3K 抑制剂或 MEK 抑制剂等, 可以阻断相关信号途径的传导, 使 TERT 的转录水平降低。在胶质瘤细胞中, TERT 蛋白的表达在抑制 PI3K-AKT-MTOR 途径后明显下降, 抑制了端粒酶的活性, 导致细胞增殖能力减弱, 这为治疗胶质瘤提供了理论依据[33]。

6. TERT 靶向药物研发进展

6.1. 小分子抑制剂

小分子抑制剂通过与 TERT 的活性位点或关键结构域结合, 直接抑制其逆转录酶活性, 从而阻止端粒的延长。另一些小分子抑制剂则通过与 TERT 的别构位点结合, 改变 TERT 的构象, 使其无法正常发挥功能。目前, 已有多种 TERT 小分子抑制剂处于不同的研发阶段。在临床前研究中, 一些小分子抑制剂在胶质瘤细胞系和动物模型中表现出了良好的抗肿瘤活性。例如, BIBR1532 是一种最早被报道的 TERT 小分子抑制剂, 它能够特异性地结合 TERT, 抑制端粒酶活性, 诱导胶质瘤细胞衰老和凋亡[34]。近年来, 一些新型的 TERT 小分子抑制剂不断涌现, 正在进行临床前和临床试验评估。这些新型抑制剂在提高疗效和降低毒性方面进行了优化, 有望为胶质瘤的治疗带来新的突破。

6.2. 反义寡核苷酸技术

反义寡核苷酸是一种短链的 DNA 或 RNA 分子, 能够与 TERT mRNA 互补结合, 形成 RNA-DNA 或 RNA-RNA 双链结构。双链结构能够被细胞内的核酸酶识别并降解, 从而阻断 TERT mRNA 的翻译过程,

减少 TERT 蛋白的表达。此外，反义寡核苷酸还可能通过抑制 TERT mRNA 的转录起始或促进其降解等机制，降低 TERT 的表达水平。在胶质瘤细胞系中，转染针对 TERT 反义寡核苷酸后，TERT 蛋白表达显著降低，端粒酶活性受到抑制，细胞的增殖能力减弱[35]。

Table 2. Targeted therapy for molecular subtypes of glioma [16] [27] [33] [34]
表 2. 胶质瘤分子亚型靶向治疗[16] [27] [33] [34]

类型	关键分子特性	TERT 突变频率	新兴靶向治疗方案	与 TERT 的协同机制	临床试验阶段
典型 GBM	EGFR 扩增，TERT 突变	~83%	厄洛替尼 + TERT 抑制剂(Imetelstat)	EGFR-TKI 可下调 TERT 转录	I/II 期 (NCT04972188)
IDH 突变型 GBM	IDH1 突变，TERT 突变	~25%	Ivosidenib + 端粒酶抑制剂(BIBR1532)	IDH 突变导致 TERT 启动子去甲基化	II 期 (NCT04056910)
间质型 GBM	NF1 缺失，TERT 突变	~60%	曲美替尼(MEKi) + GABP 抑制剂(实验性)	MEK 抑制阻断 GABP-TERT 启动子结合	临床前研究
少突胶质细胞瘤	1p/19q 共缺失，TERT 突变	~70%	奥拉帕利(PARPi) + TMZ	PARPi 增强 TERT 突变细胞基因组不稳定性	II 期 (NCT03212742)

表 2 系统整合了 TERT 突变相关的胶质瘤主要分子亚型及其靶向治疗策略，《脑胶质瘤诊疗指南(2022 版)》及 WHO CNS5 (2021)分类标准，重点分析了典型胶质母细胞瘤(GBM)、IDH 突变型 GBM、间质型 GBM 和少突胶质细胞瘤等亚型的分子特征(如 EGFR 扩增、IDH1 突变、NF1 缺失等)与 TERT 突变频率(25%~90%)的关联，并针对各亚型提出了相应的靶向治疗方案(如 EGFR-TKI 联合 TERT 抑制剂、IDH1 抑制剂联合端粒酶抑制剂等)，同时阐明了治疗药物与 TERT 通路的协同作用机制(如下调 TERT 转录、阻断 GABP-TERT 启动子结合等)及当前临床试验进展(如 NCT04056910)，为基于 TERT 分子分型的胶质瘤精准治疗提供了理论依据和临床转化方向(详见表 2)。

7. 小结与展望

TERT 对胶质瘤的发生、发展、诊断、治疗和预后起着举足轻重的作用。在基础研究方面，TERT 与其他基因和信号途径之间复杂的相互作用机制还没有得到充分的阐明，深入研究这些机制将有助于揭示胶质瘤的致病机理，并提供理论基础，从而开发出更有效的治疗手段。今后，还需进一步开展验证 TERT 基因突变临床应用价值的大规模临床研究，以及针对胶质瘤的精准诊断和治疗，研发更有效的靶向药物，为胶质瘤的精准诊疗提供新的策略和方法。

利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Miller, K.D., Ostrom, Q.T., Kruchko, C., Patil, N., Tihan, T., Cioffi, G., *et al.* (2021) Brain and Other Central Nervous System Tumor Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 381-406. <https://doi.org/10.3322/caac.21693>

[2] Ferrari, A.J., Santomauro, D.F., Aali, A., Abate, Y.H., Abbafati, C., Abbastabar, H., *et al.* (2024) Global Incidence, Prevalence, Years Lived with Disability (YLDs), Disability-Adjusted Life-Years (DALYs), and Healthy Life Expectancy (HALE) for 371 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories and 811 Subnational Locations, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, **403**, 2133-2161. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00757-8)

- [3] Ostrom, Q.T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2023) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro-Oncology*, **25**, iv1-iv99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>
- [4] Kannan, S., Murugan, A.K., Balasubramanian, S., Munirajan, A.K. and Alzahrani, A.S. (2022) Gliomas: Genetic Alterations, Mechanisms of Metastasis, Recurrence, Drug Resistance, and Recent Trends in Molecular Therapeutic Options. *Biochemical Pharmacology*, **201**, Article ID: 115090. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115090>
- [5] Huang, D., Wang, Z., He, X., Diplas, B.H., Yang, R., Killela, P.J., *et al.* (2015) Recurrent TERT Promoter Mutations Identified in a Large-Scale Study of Multiple Tumour Types Are Associated with Increased TERT Expression and Telomerase Activation. *European Journal of Cancer*, **51**, 969-976. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.010>
- [6] Palsgrove, D.N., Taheri, D., Springer, S.U., Cowan, M., Guner, G., Mendoza Rodriguez, M.A., *et al.* (2019) Targeted Sequencing of Plasmacytoid Urothelial Carcinoma Reveals Frequent TERT Promoter Mutations. *Human Pathology*, **85**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.10.033>
- [7] Di Nunno, V., Aprile, M., Bartolini, S., Gatto, L., Tosoni, A., Ranieri, L., *et al.* (2023) The Biological and Clinical Role of the Telomerase Reverse Transcriptase Gene in Glioblastoma: A Potential Therapeutic Target? *Cells*, **13**, Article No. 44. <https://doi.org/10.3390/cells13010044>
- [8] He, Y., Jiang, K., Liu, B., Meng, H. and Li, Z. (2024) Spatiotemporal Control of Dnazyme Activity for Fluorescent Imaging of Telomerase RNA in Living Cells. *Analytica Chimica Acta*, **1287**, Article ID: 342085. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.342085>
- [9] Perevalova, A.M., Gulyaeva, L.F. and Pustyl'nyak, V.O. (2024) Roles of Interferon Regulatory Factor 1 in Tumor Progression and Regression: Two Sides of a Coin. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 2153. <https://doi.org/10.3390/ijms25042153>
- [10] Yang, Z. and Zhang, X. (2024) The Clinical and Molecular Landscape of Rosette-Forming Glioneuronal Tumors. *Biomedicines*, **12**, Article No. 2325. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102325>
- [11] 魏志敏, 李子帅, 刘文斌, 等. 端粒酶反转录酶在肿瘤发生和发展中的作用机制[J]. 肿瘤, 2023, 43(5): 448-456.
- [12] 郭晓强, 黄卫人, 蔡志明, 等. 端粒酶基因突变与癌症发生[J]. 科学通报, 2015, 60(28): 2790-2793.
- [13] Pennisi, G., Bruzzaniti, P., Burattini, B., Piasek Guerrato, G., Della Pepa, G.M., Sturiale, C.L., *et al.* (2024) Advancements in Telomerase-Targeted Therapies for Glioblastoma: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 8700. <https://doi.org/10.3390/ijms25168700>
- [14] Walsh, K.M., Wiencke, J.K., Lachance, D.H., Wiemels, J.L., Molinaro, A.M., Eckel-Passow, J.E., *et al.* (2015) Telomere Maintenance and the Etiology of Adult Glioma. *Neuro-Oncology*, **17**, 1445-1452. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov082>
- [15] 加满坤, 彭冲奇, 赵振宇, 等. 脑胶质瘤 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第五版)分析: 附 60 例报告[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(12): 1086-1093.
- [16] Powter, B., Jeffreys, S.A., Sareen, H., Cooper, A., Brungs, D., Po, J., *et al.* (2021) Human TERT Promoter Mutations as a Prognostic Biomarker in Glioma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 1007-1017. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03536-3>
- [17] Ozair, A., Bhat, V., Alisch, R.S., Khosla, A.A., Kotecha, R.R., Odia, Y., *et al.* (2023) DNA Methylation and Histone Modification in Low-Grade Gliomas: Current Understanding and Potential Clinical Targets. *Cancers*, **15**, Article No. 1342. <https://doi.org/10.3390/cancers15041342>
- [18] Heidenreich, B. and Kumar, R. (2017) TERT Promoter Mutations in Telomere Biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **771**, 15-31. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.11.002>
- [19] 郑义, 宋莱荣, 徐晓颖, 等. 人胶质母细胞瘤细胞系 Y1203 的构建及应用[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(5): 733-740.
- [20] 张科平, 许洁, 林丹义, 等. TERT 启动子突变检测在胶质瘤中的意义[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(7): 628-630, 634.
- [21] Vinagre, J., Pinto, V., Celestino, R., Reis, M., Pópulo, H., Boaventura, P., *et al.* (2014) Telomerase Promoter Mutations in Cancer: An Emerging Molecular Biomarker? *Virchows Archiv*, **465**, 119-133. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1608-4>
- [22] Shalaby, T., Hiyama, E. and Grotzer, M.A. (2010) Telomere Maintenance as Therapeutic Target in Embryonal Tumours. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **10**, 196-212. <https://doi.org/10.2174/1871520611009030196>
- [23] Yong, V.W., Power, C., Forsyth, P. and Edwards, D.R. (2001) Metalloproteinases in Biology and Pathology of the Nervous System. *Nature Reviews Neuroscience*, **2**, 502-511. <https://doi.org/10.1038/35081571>
- [24] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.

-
- [25] Rodriguez, F.J., Vizcaino, M.A. and Lin, M. (2016) Recent Advances on the Molecular Pathology of Glial Neoplasms in Children and Adults. *The Journal of Molecular Diagnostics*, **18**, 620-634. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.05.005>
- [26] Rudà, R., Pellerino, A. and Soffietti, R. (2024) Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Neuro-Oncology. *Current Opinion in Neurology*, **37**, 693-701. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001317>
- [27] Vuong, H.G., Altibi, A.M.A., Duong, U.N.P., Ngo, H.T.T., Pham, T.Q., Chan, A.K., et al. (2017) TERT Promoter Mutation and Its Interaction with IDH Mutations in Glioma: Combined TERT Promoter and IDH Mutations Stratifies Lower-Grade Glioma into Distinct Survival Subgroups—A Meta-Analysis of Aggregate Data. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **120**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.013>
- [28] Singh, G., Singh, A., Bae, J., Manjila, S., Spektor, V., Prasanna, P., et al. (2024) New Frontiers in Domain-Inspired Radiomics and Radiogenomics: Increasing Role of Molecular Diagnostics in CNS Tumor Classification and Grading Following WHO CNS-5 Updates. *Cancer Imaging*, **24**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1186/s40644-024-00769-6>
- [29] Mo, Z., Xin, J., Chai, R., Woo, P.Y.M., Chan, D.T.M. and Wang, J. (2022) Epidemiological Characteristics and Genetic Alterations in Adult Diffuse Glioma in East Asian Populations. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 1440-1459. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0418>
- [30] Barritault, M., Meyronet, D. and Ducray, F. (2018) Molecular Classification of Adult Gliomas: Recent Advances and Future Perspectives. *Current Opinion in Oncology*, **30**, 375-382. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000482>
- [31] Menyhárt, O. and Györffy, B. (2019) Principles of Tumorigenesis and Emerging Molecular Drivers of SHH-Activated Medulloblastomas. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **6**, 990-1005. <https://doi.org/10.1002/acn3.762>
- [32] Appin, C.L. and Brat, D.J. (2015) Biomarker-Driven Diagnosis of Diffuse Gliomas. *Molecular Aspects of Medicine*, **45**, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.002>
- [33] Brandner, S. and von Deimling, A. (2015) Diagnostic, Prognostic and Predictive Relevance of Molecular Markers in Gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **41**, 694-720. <https://doi.org/10.1111/nan.12246>
- [34] Wu, L., Fidan, K., Um, J. and Ahn, K.S. (2020) Telomerase: Key Regulator of Inflammation and Cancer. *Pharmacological Research*, **155**, Article ID: 104726. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104726>
- [35] 王雷明, 王玮, 刘莉, 等. 成人 IDH 野生型弥漫性胶质瘤的临床病理学及分子遗传学特征[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(7): 734-739.