

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20250403

恶性间皮瘤的分子靶向治疗研究进展

楼佳乐¹, 陈炯菲², 陈伊童¹, 应士波^{1,2*}

(1. 杭州医学院, 浙江 杭州 310013;

2. 新疆第二医学院, 新疆 克拉玛依 834000)

【摘要】 恶性间皮瘤是一种与石棉暴露密切相关的职业性肿瘤, 预后较差, 传统化学治疗效果有限, 亟需开发新型替代治疗策略。近年来, 分子靶向治疗逐渐成为该领域的研究热点, 为恶性间皮瘤的防治带来了新的希望。随着对恶性间皮瘤分子机制的深入研究, 一些分子治疗靶点被发现并逐步转化为临床应用。本文将系统介绍恶性间皮瘤的发病分子机制、靶向分子治疗及其在临床试验中的进展和未来挑战。本综述旨在为石棉职业暴露人群的疾病预防、早期干预和靶向治疗药物研发提供新的思路。

【关键词】 恶性间皮瘤; 石棉; 分子靶向治疗

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 04-0014-07

Research advances in molecular targeted therapies for malignant mesothelioma

Lou Jiale¹, Chen Jiongfei², Chen Yitong¹, Ying Shibo^{1,2*}

(1. Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, Zhejiang, China;

2. Xinjiang Second Medical College, Karamay 834000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Malignant mesothelioma is an occupational cancer closely associated with asbestos exposure, characterized by poor prognosis and limited efficacy of conventional chemotherapy, which urgently necessitates the development of novel alternative therapeutic strategies. In recent years, molecular targeted therapy has emerged as a research hotspot in this field, offering new hope for the prevention and treatment of malignant mesothelioma. With in-depth investigations into its molecular mechanisms, several therapeutic targets have been identified and progressively translated into clinical applications. This review systematically summarizes the molecular pathogenesis of malignant mesothelioma, advances in targeted molecular therapies, and progress alongside future challenges in clinical trials. It aims to provide new insights for disease prevention, early intervention, and the development of targeted therapeutics in occupational asbestos-exposed populations.

【Keywords】 Malignant mesothelioma; Asbestos; Molecular targeted therapy

0 前言

恶性间皮瘤是一种罕见的高度侵袭性肿瘤, 主

要发病于胸膜和腹膜, 其发病与长期石棉暴露密切相关。石棉是一种已知的 I 类致癌物, 可显著增加职业暴露人群罹患恶性间皮瘤和其他相关癌症 (如

收稿日期: 2025-04-09; 修回日期: 2025-11-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973011); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202213023010)

通信作者: 应士波 (1982-), 男, 浙江宁波人, 研究员, 主要从事环境肿瘤学研究, E-mail: shiboying@hmc.edu.cn

肺癌) 的风险^[1]。恶性间皮瘤的发病机制复杂, 涉及慢性炎症、细胞周期失调及高频基因突变等多重分子机制^[2]。恶性间皮瘤具有起病隐匿、症状缺乏特异性的特点, 临床诊断时多已处于晚期, 其5年生存率低于5%, 中位生存期仅约1年^[3]。

目前间皮瘤的治疗方法主要包括手术、放疗和化疗。但因为恶性间皮瘤侵袭性强、确诊时间晚及化疗耐药等问题, 治疗的选择较为有限且效果不佳, 随着恶性间皮瘤生物学机制研究的深入, 分子靶向治疗取得重要进展, 成为极具潜力的新兴策略^[4]。具体而言, 在肿瘤发生发展过程中, 多种信号通路通过驱动细胞增殖、血管生成及免疫逃逸等机制促进进展, 而针对这些关键靶点的抑制剂已成为靶向与免疫治疗的新兴手段 (见图1)。这种治疗方法的优势在于其精确性以及相对较小的副作用, 能够在不同分子水平上有效地干预肿瘤的生长和转移^[5]。针对肿瘤抑制基因 *BAP1* 和 *CDKN2A* 的靶向治疗可以延长部分间皮瘤患者的生存期^[6]。同时, 免疫治疗, 尤其是PD-1/PD-L1抑制剂等免疫检查点抑制剂的临床应用, 为恶性间皮瘤患者带来了新的希望^[7]。随着新靶向分子的陆续发现及靶向治疗策略的不断优化, 恶性间皮瘤的分子靶向治疗研究的成果逐步转化, 未来有望为患者提供更为有效的治疗方案。本文综述当前恶性间皮瘤的分子靶向治疗研究进展, 并为将来的治疗策略提供新的思路, 以期待为恶性间皮瘤的早期干预提供科学依据。

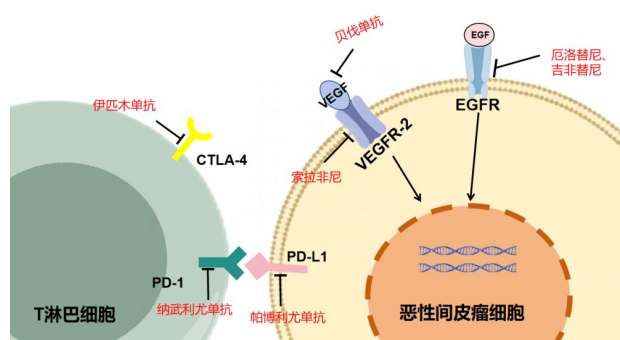


图1 表皮生长因子受体 (EGFR)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和免疫检查点 (PD-1/PD-L1 与 CTLA-4) 的促癌机制及部分代表药物的作用机制

Figure1 Pro-tumorigenic mechanisms of EGFR, VEGF, and immune checkpoints (PD-1/PD-L1 and CTLA-4), along with mechanisms of action of some representative targeted drugs

1 恶性间皮瘤的发病分子机制

1.1 石棉暴露与细胞信号通路的激活

石棉暴露是恶性间皮瘤的主要致病因素, 约80%的病例与职业或环境石棉接触相关^[8]。石棉纤维被吸入后, 可通过物理刺激和化学作用激活细胞内的多种信号通路, 导致细胞增殖、凋亡抑制及炎症反应等一系列病理变化。研究表明, 石棉纤维的存在可以激活 MAPK、PI3K/Akt、Hippo 等关键信号通路的互相作用, 进而促进细胞增殖和侵袭^[9]。例如, 石棉暴露下激活氧化应激和炎症等反应, 诱导 EGFR、FGFR、MET 等受体酪氨酸激酶活化, 进而激活 Ras 基因, 触发 RAF-MEK-ERK 级联反应, 激活的 ERK1/2 进入细胞核, 调控转录因子 (如 c-Fos、c-Jun), 促进肿瘤细胞迁移和无限增殖^[9]。此外, 石棉还可以通过促进活性氧的产生, 激活 NF- κ B 通路, 导致促炎因子的释放, 此类促炎因子 (如 IL-1 β 、TNF- α) 通过招募免疫抑制细胞, 如肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞, 促进肿瘤微环境的形成, 增加肿瘤细胞的存活率和侵袭能力^[5]。因此, 石棉暴露不仅直接导致细胞的 DNA 损伤, 还通过激活复杂的信号通路改变细胞表型, 为恶性间皮瘤的发生发展提供了有利条件。

1.2 肿瘤微环境与免疫逃逸机制

恶性间皮瘤的肿瘤微环境在肿瘤的发生和发展中起着重要作用。肿瘤微环境由多种细胞成分共同构成, 如癌相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞和调节性T细胞, 通过分泌多种细胞因子和生长因子, 促进肿瘤细胞的生长和转移^[10]。恶性间皮瘤肿瘤微环境的特征是免疫细胞浸润, 包括肿瘤浸润淋巴细胞亚群和巨噬细胞, 通常伴有基质成分 (纤维组织和新生血管生成) 增加^[11]。研究发现石棉暴露下巨噬细胞在石棉纤维沉积部位长期积累, 诱导 iNOS 活化的细胞因子、TNF- α 、TNF- β 、IL-1 β 和 IFN- γ 等分泌上调, 它们可以促进肿瘤细胞的免疫逃逸, 抑制T细胞的活性, 引发免疫监视功能障碍^[12-13]。Wang等^[14]发现, 在石棉暴露时, 反应性巨噬细胞和其他炎症细胞以及间皮细胞会释放高迁移率族蛋白B1, 这是石棉介导的炎症启动及促进肿瘤的形成、进展和转移的重要调节因子。Turini等^[15]发现, TGF- β 通过 SMAD 通路, 驱动上皮-间质转化, 增强肿瘤的侵袭能力。此外, 肿瘤微环境中的癌相关成纤维细胞通过 c-Met/PI3K 和 WNT 信号传导增强间皮瘤细胞的增殖和迁移; 结缔组织生长因子 (Connective Tissue Growth Factor, CTGF)

过表达在恶性间皮瘤的增殖侵袭中起着重要作用, Hoang 等^[16]研究表明, 敲除或敲低 CTGF 表达后, 降低细胞周期调节因子的表达, 恶性间皮瘤的细胞增殖减少, 针对 CTGF 的治疗可能成为一种新的靶向治疗策略^[17]。因此, 理解肿瘤微环境的组成及其与肿瘤细胞之间的相互作用, 对于开发新的免疫治疗策略至关重要。

1.3 基因突变和表观遗传学改变

在恶性间皮瘤的发生过程中, 基因突变和表观遗传学改变共同作用, 推动肿瘤的发生和发展。研究显示, *BAP1*、*CDKN2A*、*MTAP* 和 *NF2* 等基因在恶性间皮瘤中常见突变, 这些突变与肿瘤的侵袭性和预后密切相关^[2]。*BAP1* 是一种广泛表达的去泛素酶, 在大约 60% 的恶性间皮瘤中失活^[18], 它在染色质调节、同源重组和程序性细胞死亡中起关键作用。*BAP1* 的失活改变染色质重塑和 DNA 修复, 并通过影响线粒体功能调节细胞代谢。Xu 等^[19]研究发现, *BAP1* 基因的突变导致恶性间皮瘤肿瘤免疫微环境的改变, 表现为免疫检查点的激活、M2 巨噬细胞增加和 T 细胞耗竭。表观遗传学改变, 如 DNA 甲基化和非编码 RNA 水平, 也在恶性间皮瘤的发生中发挥重要作用。例如, 一些肿瘤抑制基因的甲基化沉默可能导致其功能丧失, 从而促进恶性间皮瘤细胞的增殖和存活^[6]。同时, 表观遗传学改变还可能通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞功能, 进一步促进肿瘤的免疫逃逸^[20]。在非编码 RNA 方面, 有研究显示, 血浆 miR-19b 与 miR-29a 可有效区分恶性间皮瘤患者与正常人群, miR-26b 可为石棉暴露相关良性病变的监测提供新指标^[21]。因此, 针对这些基因突变和表观遗传学改变的治疗策略, 可能为恶性间皮瘤的治疗提供新的思路和靶点。

2 靶向治疗分子

2.1 靶向表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 的治疗

靶向 EGFR 的治疗在恶性间皮瘤的治疗中逐渐受到关注。EGFR 是一种重要的酪氨酸激酶, 其在多种肿瘤中表现出过度表达, EGFR 的激活与肿瘤细胞的增殖、迁移及生存密切相关, 在与石棉暴露相关的恶性间皮瘤中, EGFR 的表达率高达 44% ~ 97%^[22]。因此靶向 EGFR 的治疗成为恶性间皮瘤的一种潜在治疗策略。

目前, 针对 EGFR 的治疗主要包括小分子酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) 和单克隆抗体。TKIs 如厄洛替尼和吉非替尼已被

用于治疗非小细胞肺癌, 并显示出良好的临床效果。然而, 针对恶性间皮瘤的 EGFR 靶向治疗的临床试验结果并不理想, 许多抗 EGFR 药物未能显著改善患者的生存率^[23]。这可能与肿瘤微环境中复杂的信号通路和耐药机制有关。

研究表明, EGFR 的激活不仅通过经典的信号转导通路影响肿瘤的生长, 还可能通过调节免疫微环境影响肿瘤的免疫逃逸机制^[24]。因此, 未来的研究可以考虑将 EGFR 靶向治疗与免疫疗法相结合, 以期提高治疗效果。例如, 结合免疫检查点抑制剂与 EGFR 靶向药物的联合治疗策略, 可能会增强抗肿瘤免疫反应, 提高患者的生存率^[25]。

2.2 靶向血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 通路的策略

VEGF 在恶性间皮瘤的发生和发展中起着重要作用, 主要通过促进肿瘤血管生成支持肿瘤的生长^[26]。VEGF 的过度表达与肿瘤的侵袭性、转移性及预后不良密切相关。因此, 靶向 VEGF 通路的治疗策略逐渐成为恶性间皮瘤治疗的研究热点。

目前, 针对 VEGF 的治疗主要包括单克隆抗体贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 和小分子酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼 (Sorafenib) 等。这些药物通过抑制 VEGF 与其受体的结合, 进而阻断血管生成, 从而抑制肿瘤的生长和转移^[27]。然而, 单独使用 VEGF 抑制剂的疗效有限, 部分原因在于这些药物通过其他途径 (如 VEGF-D) 绕过 VEGF 抑制的影响^[28]。同时由于副作用、有效性和安全性等原因, 临床试验后这些药物暂未获美国食品和药物管理局批准用于治疗间皮瘤^[29]。

VEGF 靶向治疗联合免疫治疗的策略也显示出良好的前景, 它可以改善肿瘤微环境, 增强免疫细胞的抗肿瘤活性^[30]。

2.3 靶向免疫检查点的药物

免疫检查点抑制剂的出现为恶性间皮瘤的治疗提供了新的希望。免疫检查点如 PD-1/PD-L1 与 CTLA-4 在肿瘤微环境中发挥着重要的免疫抑制作用, 肿瘤细胞通过这些检查点逃避免疫系统的攻击^[31]。靶向这些免疫检查点的药物能够解除免疫抑制, 增强 T 细胞的抗肿瘤活性。

近年来, 针对 PD-1/PD-L1 的单克隆抗体, 如纳武利尤单抗 (Nivolumab) 和帕博利尤单抗 (Pembrolizumab), 已在多种肿瘤中显示出良好的疗效, 包括非小细胞肺癌和黑色素瘤等^[24]。在恶性间皮瘤的临床试验中, 免疫检查点抑制剂的应用也取得了一定的成果, 部分患者在接受治疗后显示出

显著的肿瘤缩小和生存期延长^[32]。

然而, 免疫检查点抑制剂的疗效因患者个体差异而异, 且部分患者可能会出现耐药现象^[33]。因此, 未来的研究需要探索联合治疗策略, 如将免疫检查点抑制剂与靶向EGFR或VEGF的药物联合使用, 以期提高治疗效果并克服耐药性。此外, 研究新的免疫检查点及其在肿瘤微环境中的作用机制, 将为开发新的治疗策略提供重要依据^[31]。

2.4 新的靶向分子的发现与验证

近年来, 研究者们在不断寻找恶性间皮瘤新的分子靶点。例如, 意大利研究者^[34]发现Notch信号通路的重要跨膜受体蛋白Notch2在预后较差的间皮瘤患者中表现出上调; 在细胞模型中抑制Notch2后观察到间皮瘤细胞的凋亡增强, 迁移减少。日本研究者^[35]发现泛转录增强相关结构域抑制剂K-975通过阻断转录共激活因子YAP/TAZ与转录增强相关结构域的结合, 抑制Hippo通路激活, 可有效抑制间皮瘤细胞的增殖。此外, 被视作间皮瘤生物标志物的间皮素、DNA损伤传感器PARP和EZH2, 均在间皮瘤生长过程中发挥作用, 成为有吸引力的治疗靶点, 它们的靶向抑制剂在临床试验中均展现出一定的治疗效果^[36-38]。

3 临床试验现状

3.1 针对特定靶点的临床试验

近年来, 随着对恶性间皮瘤分子机制的深入理解, 研究者们开始探索多种临床靶向治疗方案。*BAP1*基因缺失与肿瘤的侵袭性和预后不良相关^[39]。*BAP1*缺失的患者在接受免疫检查点抑制剂治疗时可能获得更好的生存期^[40]。例如EZH2和FGFR抑制剂的联合使用在*BAP1*缺失的恶性间皮瘤中显示出良好的治疗潜力^[41]。此外, 针对*MTAP*缺失的肿瘤细胞, PRMT5抑制剂MRTX1719被认为是具有前途的治疗策略^[42]。这些试验的结果不仅为临床治疗提供了依据, 也为后续的研究指明了方向。

靶向免疫检查点如PD-1、PD-L1与CTLA-4的疗法, 被认为是治疗间皮瘤的有效方法^[43]。特别是PD-1抑制剂纳武利尤单抗和CTLA-4抑制剂伊匹木单抗 (Ipilimumab) 的联合治疗的可行性受到广泛的关注和研究^[44]。在CheckMate-743试验中, 纳武利尤单抗与帕博利尤单抗的联合使用显著提高了患者的生存率^[45]。目前, 只有纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合免疫疗法、纳武利尤单抗单药治疗被批准用于临床使用, 其他分子靶向治疗方法均在实验阶段^[46]。

3.2 联合疗法的研究进展

联合疗法在恶性间皮瘤的治疗中展现出良好的前景。由于恶性间皮瘤的不同亚型在分子特征上存在显著差异^[47], 单一药物治疗往往难以显著改善患者的预后, 而联合多种治疗手段能够产生协同效应。例如, 化疗与免疫治疗的结合已成为研究的热点。研究显示, 化疗药物如顺铂和培美曲塞与免疫检查点抑制剂的联合使用, 可以显著提高治疗效果, 并延长患者的生存期^[34]。

此外, 抗血管生成药物的引入也为联合疗法提供了新的可能性。研究表明, 贝伐珠单抗与化疗或免疫疗法联合应用可显著提升疗效, 尤其在晚期恶性间皮瘤患者中表现突出。例如, 3期WAPS试验进一步证实, 贝伐珠单抗联合顺铂与培美曲塞的治疗方案, 相较于不含贝伐珠单抗的疗法, 能带来更优的临床效果^[48]。化疗与抗血管生成药物的联合使用也被证明能够改善患者的生存期^[41]。

4 靶向治疗的挑战

靶向治疗在恶性间皮瘤的治疗中展现了巨大的潜力, 但同时也面临着诸多挑战, 包括耐药机制的复杂性、患者个体化治疗的必要性等等。

4.1 耐药机制的揭示

恶性间皮瘤的分子靶向治疗虽然在一定程度上改善了患者的预后, 但恶性间皮瘤细胞在接受靶向治疗后可能通过多种机制发展出耐药性, 从而严重影响治疗效果。例如, 肿瘤细胞可能通过改变药物靶点的表达、激活替代的信号通路、改变肿瘤微环境和免疫状态等增加生存能力, 逃避治疗^[3]。研究发现, 在进行抗血管生成药物尼达尼布和帕博利珠单抗治疗的患者中, 原发性耐药的患者表现出适应性免疫抑制, 高VEGF、CXCL8和IL-6水平以及大范围的基因拷贝数变异^[49]。因此, 深入研究这些耐药机制对于开发新的治疗策略至关重要。

4.2 个体化治疗的潜力

个体化治疗在恶性间皮瘤的管理中显得尤为重要。由于恶性间皮瘤的异质性, 不同患者的肿瘤在分子特征、基因突变和对治疗的反应上存在显著差异。因此, 制定个体化的治疗方案可以提高治疗的有效性和安全性。例如, 通过基因组分析识别患者的特定突变, 可以帮助选择最合适的靶向药物, 从而提高治疗效果^[6]。此外, 患者的生活方式、并发症及其对治疗的反应也应纳入考虑, 以实现真正的个体化医疗。随着精准医学的发展, 个体化治疗方案的制定将成为未来治疗恶性间皮瘤的重要

方向^[50]。

5 未来展望

恶性间皮瘤的复杂性与多样性给治疗带来了诸多挑战,而近年来对其分子机制的深入分析为诊疗突破点燃了新的希望。未来的工作应着重于若干关键领域,加大对恶性间皮瘤耐药机制的基础研究,探讨新的生物标志物,以便早期预测和监测耐药性的发展;临床试验必须更加重视个性化治疗策略的实施,结合来自多组学的综合数据,以指导治疗决策;探索靶向治疗与免疫治疗的联合使用,可能为恶性间皮瘤患者开拓新的希望。基于这些方向的研究,未来有望显著改善恶性间皮瘤患者的预后。

同时,在精准医学的发展背景下,个体化治疗方案的制定正日益成为改善恶性间皮瘤预后的重要策略。由于不同亚型的肿瘤分子生物学特征和对治疗的反应可能存在显著差异^[47],例如,上皮型间皮瘤通常比肉瘤型间皮瘤具有更好的预后,后者对现有治疗的抵抗性更强^[46],因此深入了解不同亚型的分子特征和驱动机制对于开发有效的个体化治疗方案至关重要。

此外,提升公众意识和改善相关政策也将为恶性间皮瘤的预防和治疗带来正面影响。随着对石棉危害认识的加深,各国逐步加强对石棉的监管措施,这将有助于减少未来恶性间皮瘤的发病率。定期对高风险人群进行筛查和健康监测也应成为未来的重要举措,以期实现早期发现和及时干预。

综上所述,随着分子生物学和免疫学的不断进步,个体化和靶向治疗为恶性间皮瘤患者带来了新的希望。通过多学科合作与研究,恶性间皮瘤的治疗和临床管理将趋向更加有效和精准的方向。

参考文献

- [1] BRIMS F. Epidemiology and clinical aspects of malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4194.
- [2] JAIN M, CRITES M K, RICH P, et al. Malignant pleural mesothelioma: A comprehensive review[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(19): 5837.
- [3] GARIAZZO C, GASPARRINI A, MARINACCIO A. Asbestos consumption and malignant mesothelioma mortality trends in the major user countries[J]. *Ann Glob Health*, 2023, 89(1): 11.
- [4] NOWAK A K, JACKSON A, SIDHU C. Management of advanced pleural mesothelioma-at the crossroads[J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18(2): 116-124.
- [5] ZOLONDICK A A, GAUDINO G, XUE J, et al. Asbestos-induced chronic inflammation in malignant pleural mesothelioma and related therapeutic approaches-a narrative review[J]. *Precis Cancer Med*, 2021, 4: 27.
- [6] KIM K, KO Y, OH H, et al. MicroRNA-98 is a prognostic factor for asbestos-induced mesothelioma[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2020, 83(3): 126-134.
- [7] BOREA F, FRANCAZAK M A, GARCIA M, et al. Target therapy in malignant pleural mesothelioma: Hope or mirage?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9165.
- [8] BROECKX G, PAUWELS P. Malignant peritoneal mesothelioma: A review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(5): 537-542.
- [9] GANDHI M, NAIR S. New vistas in malignant mesothelioma: MicroRNA architecture and NRF2/MAPK signal transduction[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118123.
- [10] LI Y, FENG X, ZHAO D, et al. Type I diabetes mellitus impairs cytotoxic immunity through CEACAM5 upregulation in colorectal cancer: Exploring the intersection of autoimmune dysfunction and cancer progression: The role of NF- κ B p65 in colorectal cancer[J]. *J Mol Histol*, 2024, 55(6): 1285-1293.
- [11] CHIA P L, RUSSELL P, ASADI K, et al. Analysis of angiogenic and stromal biomarkers in a large malignant mesothelioma cohort[J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 1-8.
- [12] KADARIYA Y, SEMENTINO E, SHRESTHA U, et al. Inflammation as a chemoprevention target in asbestos-induced malignant mesothelioma[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(12): 1137-1148.
- [13] GE S, ZHAO Y, LIANG J, et al. Immune modulation in malignant pleural effusion: From microenvironment to therapeutic implications[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 105.
- [14] WANG L, WANG X, SUN N, et al. High mobility group box 1 mediates inflammatory responses in malignant peritoneal mesothelioma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112039.
- [15] TURINI S, BERGANDI L, GAZZANO E, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human mesothelial cells exposed to asbestos fibers: Role of TGF- β as mediator of malignant mesothelioma development or metastasis via EMT event[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): 150.
- [16] HOANG N T D, HASSAN G, SUEHIRO T, et al. BMP and activin membrane-bound inhibitor regulate connective tissue growth factor controlling mesothelioma cell proliferation[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 984.
- [17] OHARA Y, ENOMOTO A, TSUYUKI Y, et al. Connective tissue growth factor produced by cancer-associated fibroblasts correlates with poor prognosis in epithelioid malignant pleural mesothelioma[J]. *Oncol*

- Rep, 2020, 44(3): 838-848.
- [18] CEDRES S, VALDIVIA A, PRIANO I, et al. BAP1 mutations and pleural mesothelioma: Genetic insights, clinical implications, and therapeutic perspectives[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(9): 1581.
- [19] XU D, GAO Y, YANG H, et al. BAP1 deficiency inflames the tumor immune microenvironment and is a candidate biomarker for immunotherapy response in malignant pleural mesothelioma[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(5): 100672.
- [20] ANOBILE D P, MONTENOVO G, PECORARO C, et al. Splicing deregulation, microRNA and notch aberrations: Fighting the three-headed dog to overcome drug resistance in malignant mesothelioma[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(3): 305-322.
- [21] ZHU L, YING S, SU X, et al. A four-miRNA signature as a potential biomarker of malignant mesothelioma patients from hand-spinning asbestos exposed area in Eastern China[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 299: 118357.
- [22] CHIA P L, SCOTT A M, JOHN T. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted therapies in mesothelioma [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2019, 16(4): 441-451.
- [23] ZHAO H Y, WANG H P, MAO Y Z, et al. Discovery of potent PROTACs targeting EGFR mutants through the optimization of covalent EGFR ligands[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(6): 4709-4726.
- [24] LIU Y, WANG Y, YANG Y, et al. Emerging phagocytosis checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 104.
- [25] MANNI M, LÄUBLI H. Targeting glyco-immune checkpoints for cancer therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(8): 1063-1071.
- [26] KANG Y, LI H, LIU Y, et al. Regulation of VEGF-A expression and VEGF-A-targeted therapy in malignant tumors[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(5): 221.
- [27] LEITCH I M, GEROMETTA M, EICHENBAUM D, et al. Vascular endothelial growth factor C and D signaling pathways as potential targets for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: A narrative review[J]. *Ophthalmol Ther*, 2024, 13(7): 1857-1875.
- [28] BOKHARI S M Z, HAMAR P. Vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D): An angiogenesis bypass in malignant tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13317.
- [29] CANTINI L, PECCI F, MERLONI F, et al. Old but gold: The role of drug combinations in improving response to immune check-point inhibitors in thoracic malignancies beyond NSCLC[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2021, 2(1): 1-25.
- [30] ZHAO Y, YU B, WANG Y, et al. Ang-1 and VEGF: Central regulators of angiogenesis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(2): 621-637.
- [31] LENTZ R W, COLTON M D, MITRA S S, et al. Innate immune checkpoint inhibitors: The next breakthrough in medical oncology? [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6): 961-974.
- [32] WANG Y, ZHANG X, WANG Y, et al. Application of immune checkpoint targets in the anti-tumor novel drugs and traditional Chinese medicine development[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 2957-2972.
- [33] HU Q, SHI Y, WANG H, et al. Post-translational modifications of immune checkpoints: Unlocking new potentials in cancer immunotherapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 37.
- [34] ŠTRBAC D, DOLŽAN V. Novel and future treatment options in mesothelioma: A systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 1975.
- [35] TADA A, MINAMI T, KITAI H, et al. Combination therapy with anti-programmed cell death 1 antibody plus angiokinase inhibitor exerts synergistic antitumor effect against malignant mesothelioma via tumor microenvironment modulation[J]. *Lung Cancer*, 2023, 180: 107219.
- [36] MALAKOTI F, TARGHAZEH N, ABADIFARD E, et al. DNA repair and damage pathways in mesothelioma development and therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 176.
- [37] ZAUDERER M G, SZLOSAREK P W, LE MOULEC S, et al. EZH2 inhibitor tazemetostat in patients with relapsed or refractory, BAP1-inactivated malignant pleural mesothelioma: A multicentre, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 758-767.
- [38] FAUST J R, HAMILL D, KOLB E A, et al. Mesothelin: An immunotherapeutic target beyond solid tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1550.
- [39] MOLINE J, BEVILACQUA K, ALEXANDRI M, et al. Mesothelioma associated with the use of cosmetic talc[J]. *J Occup Environ Med*, 2020, 62(1): 11-17.
- [40] BADHAI J, LANDMAN N, PANDEY G K, et al. Combined inhibition of EZH2 and FGFR is synergistic in BAP1 -deficient malignant mesothelioma[J]. *Cancer Res Commun*, 2024, 4(1): 18-27.
- [41] DUBOIS F, BAZILLE C, LEVALLET J, et al. Molecular alterations in malignant pleural mesothelioma: A hope for effective treatment by targeting YAP[J]. *Target Oncol*, 2022, 17(4): 407-431.
- [42] BARBARINO M, CESARI D, BOTTARO M, et al. PRMT5 silencing selectively affects MTAP-deleted mesothelioma: In vitro evidence of a novel promising approach [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5565-5577.
- [43] MENG L, WU H, WU J, et al. Mechanisms of immune checkpoint inhibitors: Insights into the regulation of circular RNAs involved in cancer hallmarks[J]. *Cell Death Dis*,

- 2024, 15(1): 3.
- [44] AMAKUSA Y, SUZUKI T, HIKOSAKA Y, et al. Successful treatment of simultaneous malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: A case report[J]. *Oncology letters*, 2024, 27(4): 155.
- [45] CEDRES S, VALDIVIA A, IRANZO P, et al. Current state-of-the-art therapy for malignant pleural mesothelioma and future options centered on immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(24): 5787.
- [46] SURAYA R, NAGANO T, TACHIHIRA M. Recent advances in mesothelioma treatment: Immunotherapy, advanced cell therapy, and other innovative therapeutic modalities[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(4): 694.
- [47] YUN K M, BAZHENOVA L. Emerging new targets in systemic therapy for malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(7): 1252.
- [48] ZALCMAN G, MAZIERES J, MARGERY J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the mesothelioma avastin cisplatin pemetrexed study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1405-1414.
- [49] DANLOS F X, TEXIER M, JOB B, et al. Genomic instability and protumoral inflammation are associated with primary resistance to anti-PD-1 + antiangiogenesis in malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(4): 858-879.
- [50] ZUCALI P A, DE VINCENZO F, PERRINO M, et al. Advances in drug treatments for mesothelioma[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(8): 929-946.
-
- (上接第6页)
- sleep monitoring patches for the clinical assessment of sleep quality and sleep apnea[J]. *Science Advances*, 2023, 9(21): eadg9671.
- [44] NAKAMURA T, GOVERDOVSKY V, MORRELL M J, et al. Automatic sleep monitoring using ear-EEG[J]. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 2017, 5: 2800108.
- [45] TABAR Y R, MIKKELSEN K B, SHENTON N, et al. At-home sleep monitoring using generic ear-EEG[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 987578.
- [46] PREHN-KRISTENSEN A, MUNZ M, GÖDER R, et al. Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(6): 793-799.
- [47] MASSIMINI M, FERRARELLI F, ESSER S K, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(20): 8496-8501.
- [48] ANTONY J W, PALLER K A. Using oscillating sounds to manipulate sleep spindles[J]. *Sleep*, 2017, 40(3): zsw068.
- [49] PERL O, ARZI A, SELA L, et al. Odors enhance slow-wave activity in non-rapid eye movement sleep[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2016, 115(5): 2294-2302.
- [50] PEREIRA S I R, BEIJAMINI F, WEBER F D, et al. Tactile stimulation during sleep alters slow oscillation and spindle densities but not motor skill[J]. *Physiology & Behavior*, 2017, 169: 59-68.
- [51] LUSTENBERGER C, BOYLE M R, ALAGAPAN S, et al. Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation[J]. *Current Biology*, 2016, 26(16): 2127-2136.
- [52] SANTOSTASI G, MALKANI R, RIEDNER B, et al. Phase-locked loop for precisely timed acoustic stimulation during sleep[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2016, 259: 101-114.
- [53] BRESSLER S, NEELY R, YOST R M, et al. A wearable EEG system for closed-loop neuromodulation of sleep-related oscillations[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2023, 20(5).
- [54] FORTIN M, LINA J M, DESJARDINS M È, et al. Waking EEG functional connectivity in middle-aged and older adults with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Medicine*, 2020, 75: 88-95.
- [55] AKŞAHIN M, AYDIN S, FIRAT H, et al. Artificial apnea classification with quantitative sleep EEG synchronization [J]. *Journal of Medical Systems*, 2012, 36(1): 139-144.
- [56] MELO-SILVA C A, GAKWAYA S, ROUSSEAU E, et al. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients[J]. *Experimental Physiology*, 2013, 98(9): 1366-1375.
- [57] ROSENZWEIG I, GLASSER M, POLSEK D, et al. Sleep apnoea and the brain: A complex relationship[J]. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2015, 3(5): 404-414.
- [58] ZHANG Z, QI M, HÜGLI G, et al. Predictors of changes in cerebral perfusion and oxygenation during obstructive sleep apnea[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 23510.
- [59] HUANG X, TANG J, LUO J, et al. A wearable functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) system for obstructive sleep apnea assessment[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2023, 31: 1837-1846.