

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.018

· 综述 ·

## 溶瘤病毒的肿瘤临床应用研究进展

### Progress of oncolytic virus in clinic

宁小平<sup>1</sup>, 虞淦军<sup>2</sup>综述; 吴艳峰<sup>2</sup>审阅(1. 海军军医大学 基础医学院 临床医学专业, 上海 200433; 2. 海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 近年来, 肿瘤免疫疗法已逐渐成为继手术、化疗、放疗之后的第四大肿瘤治疗手段。作为肿瘤免疫疗法之一的溶瘤病毒疗法, 在沉寂了多年之后, 再次成为关注的焦点。溶瘤病毒主要通过选择性杀伤肿瘤细胞和诱导机体产生特异性抗肿瘤免疫应答两种途径来实现肿瘤靶向治疗的目的, 从而达到较好的抗肿瘤效果。更重要的是, 当其与化疗药物、放疗、免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞等疗法联合应用时, 具有协同效应, 进一步提高肿瘤治疗的效果, 有着巨大的应用前景, 有望成为未来肿瘤治疗的新方向。本文从常用的溶瘤病毒及其机制、临床应用现状、联合治疗和展望等方面进行综述。

**[关键词]** 肿瘤; 溶瘤病毒; 机制; 临床应用; 联合治疗; 研究进展

**[中图分类号]** R737.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)06-0705-06

溶瘤病毒(oncolytic virus)是指将天然或经过基因重组的病毒, 选择性地感染癌细胞, 通过病毒自身的复制杀死并裂解癌细胞, 释放出的病毒继续侵入癌细胞发挥作用。癌细胞裂解后释放的肿瘤抗原便能够引起免疫应答反应, 引导免疫系统对其他癌细胞甚至远端病灶展开攻击。此外, 对一些溶瘤病毒进行工程化改造, 使其表达相关治疗基因或在功能上改变肿瘤相关的内皮细胞, 可以进一步提高T细胞等免疫细胞在肿瘤中的募集, 这些特征使得溶瘤病毒成为优化癌症免疫治疗组合策略的药物。与其他肿瘤免疫疗法相比较, 溶瘤病毒具有杀伤效率高、靶向性好、不良反应小、多种杀伤肿瘤途径、避免耐药性以及成本低廉等优势<sup>[1]</sup>。已经有研究<sup>[2]</sup>显示, 溶瘤病毒可以在不同类型的肿瘤和不同进展阶段的肿瘤, 甚至在转移性和无法治愈的癌症中提高总的生存率。对于晚期癌症病人, 溶瘤病毒疗法被认为是挽救生命重要的手段之一, 而且溶瘤病毒治疗能够诱导达到完全消退或缓解<sup>[3-4]</sup>。目前, 溶瘤病毒正受到了人们的广泛关注, 在肿瘤的治疗上具有十分广阔的前景。因此, 本文对溶瘤病毒在肿瘤临床中应用的研究进展做一综述。

#### 1 常用溶瘤病毒

至今用于溶瘤治疗的病毒高达数十种。根据其是否进行过改造, 主要可以分为两类: 一类是经过基因重组只能在肿瘤细胞内进行增殖的病毒, 主要有单纯疱疹病毒、腺病毒、麻疹病毒以及牛痘病毒等; 另一类是野生型病毒株和天然的弱毒病毒株, 比如呼肠孤病毒, 新城疫病毒等。其中常用溶瘤病毒种类、特点及应用详见表1。

#### 2 溶瘤病毒的抗肿瘤机制

溶瘤病毒的抗肿瘤效应不仅表现在病毒在肿瘤细胞中的选择性感染和复制, 通过裂解杀伤肿瘤细胞, 而且病毒蛋白对肿瘤细胞有着直接毒性作用。溶瘤病毒作为癌症治疗药物, 它在癌症免疫周期中的多个关键步骤中也发挥重要作用。越来越多的研究表明溶瘤病毒还可以激发机体自身的抗肿瘤免疫反应, 使肿瘤微环境产生免疫原性, 同时调节免疫抑制性肿瘤微环境<sup>[7]</sup>, 打破免疫耐受。总的来说, 溶瘤病毒主要通过5种机制发挥抗肿瘤作用。

##### 2.1 直接裂解肿瘤细胞

病毒在肿瘤细胞中大量复制并裂解细胞, 当肿瘤细胞在病毒的感染下破裂死亡时, 释放新生成的病毒颗粒进一步感染周围的癌细胞。

##### 2.2 原位疫苗和远端效应

肿瘤细胞的裂解导致肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)的大量释放, 进而招募更多树突状细胞(DC)等免疫细胞浸润到肿瘤局部, 激活抗肿瘤免疫应答, 起到“原位疫苗”的作用。溶瘤病毒还可以通过交叉提呈作用, 利用“原位疫苗”促使远端未受感染的转移灶消退, 产生“远端效应”。

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(No.81671644)。Project supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (No. 1671644)

**[作者简介]** 宁小平(1997-), 本科生, 临床医学专业, E-mail: 454169010@qq.com

**[通信作者]** 吴艳峰(WU Yanfeng, corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: wuyf@immunol.org

### 2.3 诱导固有免疫

细胞内或表面存在受体(如Toll样受体),可以识别病毒的核酸或蛋白,诱导细胞因子的表达,表达的细胞因子与其他细胞上的受体结合,导致抗病毒基因的表达和免疫细胞的招募。

### 2.4 激发适应性免疫应答

病毒裂解肿瘤细胞后,释放的肿瘤特异性抗原被提呈给DC,DC细胞招募并活化CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T细胞,进而诱导抗原特异性T细胞杀伤<sup>[18]</sup>。

表1 常用溶瘤病毒的比较

病毒	特点	优点	缺点	研究应用举例
腺病毒	最常用的病毒载体 <sup>[5]</sup> ; 双链DNA病毒	感染效率高,不整合到靶细胞基因组,可同时感染增殖和非增殖期细胞,容易获得符合治疗质量规范的高病毒效价等	机体特异性抗腺病毒的免疫反应可迅速清除体内的腺病毒; 肝脏毒性	改造B组溶瘤腺病毒(EnAd) <sup>[6]</sup> ; 表达BiTE的EnAd <sup>[7]</sup> ; 新型溶瘤腺病毒AdC7-SP/E1A-ΔE3 <sup>[8]</sup> 。
痘病毒	有包膜的、超大型; 线性双链DNA基因组	遗传稳定性好,宿主范围广,基因组庞大,插入外源基因容量大,优先攻击肿瘤细胞,副作用小等	对人原代单核细胞的选择性感染 <sup>[9]</sup>	缺失A52、B15和K7三种基因的痘病毒 <sup>[10-13]</sup> ; 缺失A44L、A46R和C12L基因的痘病毒 <sup>[14]</sup>
疱疹病毒	线性双链DNA基因组	感染宿主范围广,复制周期短,基因组容量大,安全性高	对多非表浅的实体瘤及转移瘤的治疗给药困难及治疗不彻底,瘤内给药需要经过专业训练的医生并借助影像学技术才能进行,临床推广受限	G207 <sup>[15]</sup>
脊髓灰质炎病毒	常侵犯中枢神经系统; 单股正链RNA	选择性复制	具有嗜神经性,可能引起不良反应	脊髓灰质炎-鼻病毒嵌合体(PVSRIP0) <sup>[16]</sup>

### 2.5 坏肿瘤血管系统

肿瘤的生长依赖肿瘤血管系统提供营养物质,因此,如果能破坏肿瘤血管系统,就能够有效地抑制肿瘤的生长。相比于其他治疗方法,溶瘤病毒破坏肿瘤血管的特点使其在肿瘤治疗方面具有明显的优势。研究<sup>[19]</sup>表明,VSV型溶瘤病毒通过静脉给药的方式可以在体内直接感染并破坏肿瘤血管,而对正常血管没有影响。

### 2.6 改善抑制性微环境

肿瘤在免疫系统的压力下,逐渐形成了高度复杂的肿瘤微环境,其中含有大量的免疫抑制性细胞如免疫调节T细胞(Treg)和髓源性抑制细胞(MDSC)、免疫抑制性细胞因子如IL-10、免疫抑制性分子如PD-L1等<sup>[20]</sup>,这些因素可以维持肿瘤抑制性的微环境促进肿瘤生长、帮助肿瘤逃逸<sup>[21]</sup>。溶瘤病毒不仅可以打破肿瘤微环境的现有解剖结构,还能打破肿瘤抑制性的肿瘤微环境,为其他免疫疗法创造良好的微环境条件<sup>[22]</sup>。表达特定细胞因子的溶瘤病毒,不仅可以达到裂解肿瘤细胞的目的,且可以提高抗肿瘤免疫,具有双重疗效。

## 3 溶瘤病毒的临床应用现状

利用病毒治疗肿瘤的概念已有100多年的历史。早在1904年,就有报道一位42岁患白血病的女性因感染流感而使肿瘤有所消退。在20世纪中期,溶瘤病毒的抗肿瘤作用逐渐被人们所重视,出现了通过免疫接种或病毒感染来治疗癌症的方法,并取得了一定的疗效。但是由于病毒改造技术的限制,只能通过不断寻找天然溶瘤病毒,然而并不理想。随后,研究者对脊髓灰质炎病毒和腺病毒等病毒进行改造,虽然取得了一些进展,但免疫反应过强、并发症严重而疗效欠佳,以致科研人员几乎放弃了溶瘤病毒的开发和研究。随着基因工程技术的不断发展,溶瘤病毒疗法再次获得了研究者的广泛关注。

溶瘤病毒可治疗的肿瘤范围以实体瘤为主,包括原发性和转移性卵巢癌、输卵管癌、膀胱癌、胰腺癌、肝细胞癌、肺癌、前列腺癌、脑胶质瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、结肠癌、乳腺癌、头颈癌、恶性胸膜间皮瘤、恶性外周神经鞘外肿瘤、腹膜癌等,一般通过超声或CT引导下进行瘤内注射治疗。同时有许多溶

瘤病毒已经被临床试验证明有效。T-VEC 是一种经过基因工程技术改造后得到的 HSV-1 溶瘤病毒。2015 年, Amgen 公司公布了 T-VEC 治疗 295 名手术不可切除的 IIIB、IIIC 和 IV 期黑色素瘤患者的 III 期临床试验结果, 数据显示恶性黑色素瘤患者经过 T-VEC 治疗后可实现持续应答, 约 16.3% 患者 (48/295) 在超过 6 个月的时间里显示持久的治疗反应。溶瘤病毒组的总体缓解率为 26%, 而对照组仅为 6%, 结果还显示溶瘤病毒治疗对未注射的远端转移肿瘤也有一定的肿瘤抑制效果<sup>[23]</sup>。重组非致病性脊髓灰质炎-鼻病毒嵌合体 (PVSRIPO) 是脊髓灰质炎病毒经过改造得到溶瘤病毒。PVSRIPO 在体外对肿瘤细胞感染, 导致致死性细胞毒作用, 并激活先天性抗病毒干扰素反应。有研究发现, 在复发的 61 名 IV 级 (WHO 分级标准) 恶性胶质瘤患者中瘤内注射 PVSRIPO, 结果证实 PVSRIPO 没有神经毒性潜力, 接受 PVSRIPO 治疗的患者在 24 和 36 个月时的存活率均为 21%, 而对照组患者在 24 月的存活率为 14%、并持续下降, 在 36 个月时对照组患者存活率仅有 4%<sup>[16]</sup>。

溶瘤病毒的给药方式包括瘤内注射、静脉内注射等, 目前溶瘤病毒瘤内注射主要用于实体瘤的治疗。溶瘤病毒的静脉内注射存在一些缺点, 比如人血清中存在常见病毒的特异性抗体, 很快中和杀死病毒。此外血液对病毒的稀释作用、肿瘤微环境抑制病毒对肿瘤组织的有效浸润等原因, 导致溶瘤病毒很难特异性地聚集在肿瘤组织处并达到有效浓度。静脉内注射还可能引起全身扩散, 引起严重的感染。然而静脉内注射潜力巨大, 有望成为转移性肿瘤以及血液系统中的用药方式。目前已有近 10 种可通过静脉给药的溶瘤病毒产品进入临床研究阶段, 并取得初步成果。其中 Reolysin 已经完成静脉给药的 II 期临床试验, 并取得良好的临床疗效, 即将进入临床 III 期, 有望成为第一个通过静脉给药的溶瘤病毒产品。Enadenotucirev 也是以静脉注射给药的溶瘤病毒产品, 正在进行的 I 期临床试验取得良好效果。另外, 部分瘤内注射的溶瘤病毒也在进行静脉内注射给药的临床前和临床研究。

值得一提的是, 目前已经有多个溶瘤病毒药物获批上市。2003 年, 经 P53 基因改造的腺病毒 (重组人 5 型腺病毒 P53 注射液, 商品名为今又生) 获得中国 FDA 批准, 是世界上首个获批上市的溶瘤病毒。2005 年, 改造的腺病毒 H101 (Oncorine, 重组人 5 型腺病毒注射液, 安柯瑞) 在中国获批上市。这两种产品均获批用于头颈癌和鼻咽癌的治疗。2015 年 10 月, 美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European

Medicines Agency, EMA) 几乎同时批准了用基因工程改造的单纯疱疹病毒 I 型 (talimogene laherparepvec, T-VEC; 商品名 Imlygic) 治疗晚期黑色素瘤<sup>[24]</sup>。2019 年 1 月 15 日, 上海医药集团股份有限公司旗下广东天普生化医药股份有限公司 (上药天普), 宣布将启动溶瘤病毒——安柯瑞 (重组人 5 型腺病毒) 的再上市计划。此外, 还有一种来源于 ECHO-7 病毒的新型溶瘤病毒 RIGVIR, 在拉脱维亚 (2004 年)、格鲁吉亚 (2015 年) 和亚美尼亚 (2016 年) 被批准用于黑色素瘤治疗, 目前正在积极通过欧洲医药局 (EMA) 的注册, 计划进入欧盟市场。

除了上市产品外, 还有大量产品正处于研发的不同阶段。自 2014 年以来, 多种溶瘤病毒进入临床试验 (表 2), 这也反映了溶瘤病毒疗法正在被更加广泛和深入地研究和开发。

#### 4 溶瘤病毒为基础的联合治疗

溶瘤病毒在肿瘤治疗上有一定疗效, 但是单一的治疗手段取得的疗效有限, 仅仅依靠溶瘤病毒完全清除肿瘤具有较大的难度。原因主要是: (1) 溶瘤病毒能否到达病灶是衡量其是否能发挥疗效的基础, 对于原位肿瘤, 瘤内注射方式给药是最好的选择; 而对于转移瘤, 需采用静脉给药。但静脉给药存在一定问题, 溶瘤病毒需要克服血液的中和和抗体、补体以及红细胞的非特异性结合等障碍才能到达病灶, 期间会有大量的病毒被清除。(2) 病毒进入宿主后会引发抗病毒反应, 释放 I 型干扰素以及其他促炎症因子、细胞因子以清除病毒。同时会引起机体免疫应答反应, 在病毒完成复制前清除被感染的细胞, 限制病毒进一步增殖。

基于溶瘤病毒抗肿瘤的机制和上述难题, 将溶瘤病毒与其他治疗手段联合应用于肿瘤治疗是非常有必要的。溶瘤病毒不仅可以作为抗肿瘤的武器, 还可以作为激活抗肿瘤免疫应答的关键开关, 促进免疫细胞进入肿瘤, 诱导和激发固有免疫和肿瘤特异性的适应性免疫。

##### 4.1 化疗药物与溶瘤病毒的联合治疗

吉西他滨 (GEM) 是二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 作为一种免疫抑制药物, 能抑制机体中和抗体产生、抑制先天性免疫应答来增强溶瘤病毒在肿瘤中的复制和扩散, 从而增强溶瘤病毒的杀伤效果。同时, 吉西他滨还能增强机体针对肿瘤抗原的特异性 T 细胞应答。对于局部无法切除、晚期或转移性胰腺癌患者, 吉西他滨是标准的一线治疗方法<sup>[25]</sup>。在 HIROOKA<sup>[26]</sup> 的研究中, 应用超声内镜 (EUS) 指引, 联合厄洛替尼和吉西他滨, 将 HF10 (单纯疱疹病毒-1 中

的一种)直接注射到12名不能切除的局部晚期胰腺癌患者。结果发现,在完成试验的9名受试者当中,3名部分缓解,4名处于稳定状态、2名呈进行性发展,相较于其他试验<sup>[27-28]</sup>中基于吉西他滨的组合治疗, HF10与化疗药物联合作用后患者的生存率有所改

善,而且部分患者肿瘤分期下降,被重新评估为可切除的癌症,并最终实现手术。说明化疗与溶瘤病毒的联合治疗能产生十分可观的效果。此外,替莫唑胺、米托蒽醌等化疗药物也可以与溶瘤病毒联用提高肿瘤的治疗效果<sup>[29]</sup>。

表2 部分研发中的溶瘤病毒产品

病毒名称	适应证	临床试验阶段	注射途径
Ad5yCD/mutTKSR39rephIL12	前列腺癌	I	前列腺内
Cavatak™	膀胱癌	I	膀胱内
	黑色素瘤	I	瘤内
	膀胱癌	II	膀胱内
CG0070	膀胱癌	II	膀胱内
DNX-2401	脑部肿瘤	I	瘤内
G207	脑部肿瘤	I	瘤内
GL-ONC1	卵巢癌	Ib	腹腔内
HF10	黑色素瘤	II	瘤内
Imlygic	多种实体瘤	I	瘤内
	肝细胞癌	I	瘤内
	黑色素瘤	N/A	瘤内
		II	瘤内
JX-594	软组织肉瘤	III	瘤内
	肝细胞癌	I/II	瘤内
	肝细胞癌	III	瘤内
MG1-MA3	多种实体瘤	III	瘤内
MV-NIS	多种实体瘤	I/II	静脉内
	妇科肿瘤	II	腹腔内
OBP-301	多发性骨髓瘤	II	静脉内
	多种实体瘤	I	瘤内
Reolysin	脑部肿瘤	I	静脉内
	多发性骨髓瘤	I	静脉内
Toca 511	脑部肿瘤	II/III	瘤内
	多种实体瘤	I/II	瘤内/静脉内
LoAd703	胰腺癌	I/IIa	瘤内
Reolysin	头颈癌	III	瘤内
NTX-010	小细胞肺癌、成神经细胞瘤	II	静脉内
ColoAd1	结肠癌	II	静脉内
Cavatak	黑色素瘤	II	瘤内
ONCOS-102	恶性胸膜间皮瘤	II	瘤内
SEPREHVIR(HSV-1716)	成胶质细胞瘤、头颈部鳞状细胞癌、黑色素瘤	I	瘤内

4.2 放射治疗与溶瘤病毒的联合治疗

通过辐射介导增强病毒的溶瘤作用和病毒介导增强细胞对放射疗法的敏感性,放射治疗与溶瘤病毒的联合应用,在机制上相辅相成,具有协同作用,在许多临床研究中提高抗肿瘤活性<sup>[30]</sup>。电离辐射造成DNA以单链和/或双链DNA断裂的形式损伤<sup>[31]</sup>。一些溶瘤病毒隔离DNA损伤反应蛋白,抑制DNA修复机制,实质上充当辐射敏化剂<sup>[32]</sup>。在对17名头颈部鳞状细胞癌患者的I-II期临床试验中,顺铂化疗联合瘤内注射持续增加剂量的T-VEC,随后在治疗后6~10周进行颈部手术<sup>[33]</sup>。17例患者中的14例对治疗具有响应,93%的患者经组织病理学证实得到完全缓

解。随访时,没有证据表明局部复发,疾病特异性生存率为82%。由于局部辐射治疗可能会阻止病毒复制或免疫细胞募集,因此优化辐射照射剂量和溶瘤病毒治疗的时机可能很重要。

4.3 免疫检验点抑制剂与溶瘤病毒的联合治疗

随着临床研究的不断进展,近两年与免疫检验点抑制剂的联合用药不断取得好的成果<sup>[34]</sup>。同样也有研究者将溶瘤病毒和免疫检验点抑制剂联合应用治疗肿瘤。从作用机理上讲,溶瘤病毒裂解肿瘤细胞后会释放抗原,破坏肿瘤微环境,同时细胞裂解产物会吸引大量的CD8<sup>+</sup>T细胞(杀伤性T细胞)聚集。然而,根据曹雪涛院士的免疫“阴阳平衡理论”,机体

免疫应答活化(即“阳”)的同时,即会产生抑制性的免疫应答(即“阴”),阴随阳起、相辅相成,进而达到免疫阴阳平衡<sup>[35]</sup>。在肿瘤免疫中,肿瘤必将通过诱导性表达PD-L1等一系列抑制机制,逃避免疫杀伤。此时,PD-1单抗等免疫检查点抑制剂就可以发挥其优势了,重新激活CD8<sup>+</sup>T细胞对肿瘤细胞的大规模攻击,从而增强抗癌功效。根据这种原理,科学家们开始逐渐探索这两种药物的联合使用。有研究<sup>[36]</sup>发现,溶瘤病毒药物T-VEC和PD-1抗体药物对21例黑色素瘤进行治疗,肿瘤缓解率高达62%,其中33%为完全缓解。有研究者<sup>[37]</sup>利用溶瘤病毒(OVs)能够诱导抗肿瘤免疫,使得免疫检查点抑制剂更敏感(ICI-sensitizing),在“机会窗(window of opportunity)”手术模型中测试了溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂的治疗方案,证明了在手术前新辅助溶瘤病毒疗法使三阴性乳腺癌对免疫检查点治疗敏感,患者在术后使用免疫检查点抑制剂将发挥更大的作用,同时能减少三阴性乳腺癌复发,溶瘤病毒的应用也使治疗复发的三阴性乳腺癌成为可能。因此,溶瘤病毒与免疫检查点阻滞剂的联合具有良好的应用前景。

#### 4.4 CAR-T细胞疗法与溶瘤病毒的联合治疗

CAR-T细胞疗法,全称嵌合抗原受体T细胞免疫疗法,其主要原理是,从癌症患者身上分离免疫T细胞,利用基因工程技术为T细胞引入一个能够识别肿瘤细胞并同时激活T细胞的嵌合抗体,然后将扩增好的CAR-T细胞回输到患者体内。改造的T细胞在血液恶性肿瘤的过继细胞免疫治疗中显示出了显著疗效,然而,在实体瘤治疗中成功案例较少。溶瘤病毒(OVs)具有特异性裂解肿瘤细胞以及通过破坏血管间接抑制肿瘤生长的能力。这些抗肿瘤能力在全身给药时与淋巴细胞相关,故需要高剂量给药以逃避抗体和免疫系统其他部分的攻击。T细胞可以自由在体内通行,使用这些细胞将OVs直接递送到肿瘤组织可能会是一个很理想的方案。目前,尚没有CAR-T细胞联合溶瘤病毒报道。不过在一项临床前研究中,研究者将靶向神经节苷脂GD2的CAR-T细胞和表达编码趋化因子CCL5和IL-15基因的溶瘤腺病毒(Ad5Δ24)进行联合,结果显示小鼠成神经细胞瘤模型中总生存率增加,并显示提高的CAR-T细胞功能和存活能力<sup>[38]</sup>。由于CAR-T细胞治疗在实体瘤中疗效有限,溶瘤病毒的特性可能为CAR-T细胞疗效的发挥提供有力条件,因此这种联合疗法治疗实体瘤值得进一步研究<sup>[39]</sup>。

## 5 结 语

近些年,溶瘤病毒在肿瘤治疗上发挥的作用日

益突出。更值得高兴的是,随着免疫学的发展,溶瘤病毒通过免疫增强细胞因子的修饰,不但可以裂解肿瘤细胞,同时还提高了抗肿瘤免疫应答。经过修饰的溶瘤病毒还可与化疗、放疗或免疫检查点阻滞剂、CAR-T细胞疗法等联合使用,以发挥这些疗法的最大潜力。溶瘤病毒与T细胞疗法结合,协助T细胞在局部肿瘤微环境中的增殖、迁移、活化等,有望克服T细胞疗法存在的缺点。再者,基因工程技术的不断发展,有望开发出更有效安全的溶瘤病毒,进一步拓展它的潜力。毫无疑问,溶瘤病毒的前方充满机遇。人们应当将这一充满潜力的工具与现有疗法进行结合,利用前者对肿瘤微环境的影响能力,对肿瘤残余病灶进行有效的清除。随着免疫系统抗肿瘤机制的不断阐明,溶瘤病毒有望为免疫疗法提供一个重要的平台。

## [参 考 文 献]

- [1] BELL J C, MCFADDEN G. Editorial overview: oncolytic viruses-replicating virus therapeutics for the treatment of cancer[J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 13:viii-ix. DOI:10.1016/j.coviro.2015.07.005.
- [2] SUZUKI S, ISHIDA T, YOSHIKAWA K, et al. Current status of immunotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(3): 191-203. DOI: 10.1093/jjco/hyv201.
- [3] KHALIL D N, SMITH E L, BRENTJENS R J, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016,13(6):394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.65.
- [4] RESTIFO N P, SMYTH M J, SNYDER A. Acquired resistance to immunotherapy and future challenges[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2):121-126. DOI: 10.1038/nrc.2016.2.
- [5] GINN S L, ALEXANDER I E, EDELSTEIN M L, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update[J]. *J Gene Med*, 2013,15(2):65-77. DOI: 10.1002/jgm.2698.
- [6] FREEDMAN J D, HAGEL J, SCOTT E M, et al. Oncolytic adenovirus expressing bispecific antibody targets T-cell cytotoxicity in cancer biopsies[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(8): 1067-1087. DOI: 10.15252/emmm.201707567.
- [7] CONTAG C H, SIKORSKI R, NEGRIN R S, et al. Definition of an enhanced immune cell therapy in mice that can target stem-like lymphoma cells[J]. *Cancer Res*, 2010,70(23):9837-9845. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2650.
- [8] CHENG T, SONG Y, ZHANG Y, et al. A novel oncolytic adenovirus based on simian adenovirus serotype 24[J]. *Oncotarget*, 2017,8(16): 26871-26885. DOI: 10.18632/oncotarget.15845.
- [9] BYRD D, SHEPHERD N, LAN J, et al. Primary human macrophages serve as vehicles for vaccinia virus replication and dissemination[J]. *J Virol*, 2014,88(12):6819-6831. DOI: 10.1128/JVI.03726-13.
- [10] Di PILATO M, MEJIAS-PEREZ E, ZONCA M, et al. NFκB activation by modified vaccinia virus as a novel strategy to enhance neutrophil migration and HIV-specific T-cell responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015,112(11):E1333-E1342. DOI: 10.1073/pnas.1424341112.

- [11] Di PILATO M, MEJIAS-PEREZ E, SORZANO C, et al. Distinct roles of vaccinia virus NF-kappaB inhibitor proteins A52, B15, and K7 in the immune response[J]. *J Virol*, 2017, 91(13). DOI: 10.1128/JVI.00575-17.
- [12] BRAVO C A, HAN A, ROY E J, et al. Deletion of the K1L Gene results in a vaccinia virus that is less pathogenic due to muted innate immune responses, yet still elicits protective immunity[J]. *J Virol*, 2017, 91(15). DOI: 10.1128/JVI.00542-17.
- [13] MALUQUER D M C, SMITH G L. Vaccinia virus protein A49 activates Wnt signalling by targeting the E3 ligase beta-TrCP[J]. *J Gen Virol*, 2017. DOI: 10.1099/jgv.0.000946.
- [14] HORGADO M P, FALIVENE J, MAETO C, et al. Deletion of A44L, A46R and C12L vaccinia virus genes from the MVA genome improved the vector immunogenicity by modifying the innate immune response generating enhanced and optimized specific T-cell responses[J]. *Viruses*, 2016,8(5). DOI: 10.3390/v8050139.
- [15] WATERS A M, JOHNSTON J M, REDDY A T, et al. Rationale and design of a phase I clinical trial to evaluate HSV G207 alone or with a single radiation dose in children with progressive or recurrent malignant supratentorial brain tumors[J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2017, 28(1):7-16. DOI: 10.1089/humc.2017.002.
- [16] DESJARDINS A, GROMEIER M, HERNDON J N, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018,379(2):150-161. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435.
- [17] SWIFT S L, STOJDL D F. Big Data offers novel insights for oncolytic virus immunotherapy[J]. *Viruses*, 2016,8(2). DOI: 10.3390/v8020045.
- [18] CASSADY K A, HAWORTH K B, JACKSON J, et al. To infection and beyond: the multi-pronged anti-cancer mechanisms of oncolytic viruses[J]. *Viruses*, 2016,8(2). DOI: 10.3390/v8020043.
- [19] BREITBACH C J, De SILVA N S, FALLS T J, et al. Targeting tumor vasculature with an oncolytic virus[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(5): 886-894. DOI: 10.1038/mt.2011.26.
- [20] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1alpha, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014,211(5):781-790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
- [21] AURELIAN L. Oncolytic viruses as immunotherapy: progress and remaining challenges[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2627-2637. DOI: 10.2147/OTT.S63049.
- [22] 郭靖, 张建琼. 溶瘤病毒靶向肿瘤微环境的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(6):703-706. DOI: 10.3872/j.1007-385X.2014.06.019.
- [23] ANDTBACKA R H, KAUFMAN H L, COLLICHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(25):2780-2788. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
- [24] LEDFORD H. Cancer-fighting viruses win approval[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 622-623. DOI: 10.1038/526622a.
- [25] KATOPODIS O, SOUGLAKOS J, STATHOPOULOS E, et al. Frontline treatment with gemcitabine, oxaliplatin and erlotinib for the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II study of the hellenic oncology research group (HORG)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014,74(2):333-340. DOI: 10.1007/s00280-014-2509-6.
- [26] HIROOKA Y, KASUYA H, ISHIKAWA T, et al. A Phase I clinical trial of EUS-guided intratumoral injection of the oncolytic virus, HF10 for unresectable locally advanced pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018,18(1):596. DOI: 10.1186/s12885-018-4453-z.
- [27] BERLIN J D, CATALANO P, THOMAS J P, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(15):3270-3275. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.149.
- [28] VACCARO V, SPERDUTI I, MILELLA M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(8):768-769, 769. DOI: 10.1056/NEJMc1107627.
- [29] JACOB J A. Cancer Immunotherapy Researchers Focus on Refining Checkpoint Blockade Therapies[J]. *JAMA*, 2015,314(20):2117-2119. DOI: 10.1001/jama.2015.10795.
- [30] OTTOLINO-PERRY K, DIALLO J S, LICHTY B D, et al. Intelligent design: combination therapy with oncolytic viruses[J]. *Mol Ther*, 2010,18(2):251-263. DOI: 10.1038/mt.2009.283.
- [31] O'CATHAIL S M, POKROVSKA T D, MAUGHAN T S, et al. Combining oncolytic adenovirus with radiation-a paradigm for the future of radiosensitization[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 153. DOI: 10.3389/fonc.2017.00153 10.1093/jnci/djr509.
- [32] KANAI R, RABKIN S D, YIP S, et al. Oncolytic virus-mediated manipulation of DNA damage responses: synergy with chemotherapy in killing glioblastoma stem cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(1):42-55. DOI: 10.1093/jnci/djr509.
- [33] HARRINGTON K J, HINGORANI M, TANAY M A, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(15): 4005-4015. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0196.
- [34] 张晓, 李幸, 汪治宇. 溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(2): 241-245. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.017.
- [35] CAO X. Immunology in China: the past, present and future[J]. *Nat Immunol*, 2008,9(4):339-342. DOI: 10.1038/ni0408-339.
- [36] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral t cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1109-1119. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027.
- [37] BOURGEOIS-DAIGNEAULT M C, ROY D G, AITKEN A S, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2018,10(422). DOI: 10.1126/scitranslmed.aao1641.
- [38] NISHIO N, DIACONU I, LIU H, et al. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2014,74(18):5195-5205. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0697.
- [39] GUEDAN S, ALEMANY R. CAR-T cells and oncolytic viruses: joining forces to overcome the solid tumor challenge[J]. *Front Immunol*, 2018,9:2460. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02460.

[收稿日期] 2020-01-02

[修回日期] 2020-05-20

[本文编辑] 韩丹