

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.014

· 综述 ·

溶瘤病毒疗法的研究现状与展望

Current status and prospects of oncolytic virotherapy

李雪 综述; 黄利利, 谢海燕 审阅(北京理工大学 生命学院, 北京 100081)

[摘要] 针对癌症的传统治疗手段主要有手术治疗、化疗、放疗等。这些方法虽然能在一定程度上控制肿瘤生长,但也存在一定的技术局限性。溶瘤病毒疗法作为一种新型的肿瘤细胞生物疗法,为恶性肿瘤的治疗带来了新的发展希望。溶瘤病毒能够在不影响正常细胞的情况下,发挥较强的肿瘤抑制和杀伤作用,同时通过免疫诱导促使机体产生抗肿瘤免疫反应,进一步提高对肿瘤细胞的杀伤效果。然而,由于病毒自身存在较强的免疫原性,静脉注射后会引发机体产生不同程度的免疫应答,并且溶瘤病毒的肿瘤靶向性和单独治疗能力有限,使得其最终的肿瘤治疗效果并不理想。研究者通过设计并构建不同类型的载体来装载病毒,以封闭其固有的免疫原性,延长其血液循环时间的同时,进一步提高其对恶性肿瘤的靶向性,并在此基础上将溶瘤病毒与其他肿瘤治疗手段结合,进而增强溶瘤病毒的肿瘤治疗效果。本文将重点围绕如何有效构建溶瘤病毒载体及联合其他肿瘤治疗手段以提高溶瘤病毒的肿瘤治疗效果,对近期相关研究进展进行综述介绍。

[关键词] 肿瘤; 溶瘤病毒; 载体构建; 联合治疗

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0559-07

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一类天然或经过基因改造的病毒,能够特异性地感染并杀伤肿瘤细胞,同时对正常细胞不会造成过多有害影响^[1]。最初,世界权威医学杂志 *The Lancet* 报道了流感病毒会使患者体内的肿瘤消退,由此产生了溶瘤病毒这一新兴概念,而后世界各地的研究人员就此展开了一系列的研究,如今已经有 160 多种不同的溶瘤病毒正在进行临床前研究及临床试验^[2]。然而由于溶瘤病毒具有很强的免疫原性,当其经静脉注入体内后,会引发机体产生不同程度的免疫应答,使得病毒被机体快速清除。此外,溶瘤病毒的肿瘤靶向性受限,导致其无法通过血液循环特异性地到达肿瘤部位,严重影响了溶瘤病毒的抑瘤效果,还会产生不同程度的不良反应^[3]。为了解决上述弊端,研究者通过构建不同类型的载体对溶瘤病毒进行装载以封闭其免疫原性,延长其血液循环时间,并进一步将溶瘤病毒与化疗、放疗、免疫治疗、光动力治疗、光热治疗等肿瘤治疗手段联合以提高其肿瘤治疗效果。

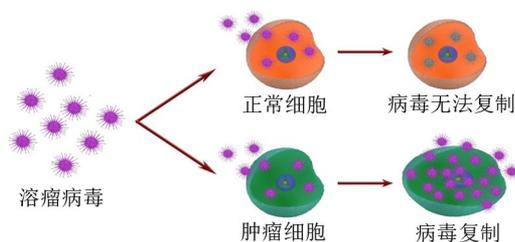


图1 溶瘤病毒发挥作用示意图

1 基于生物材料的溶瘤病毒载体构建

可利用生物材料对溶瘤病毒进行装载,以达到

封闭病毒免疫原性、实现肿瘤靶向递送的目的。目前用于溶瘤病毒装载的生物材料主要有脂质体、细胞或细胞外囊泡等。

1.1 脂质体装载溶瘤病毒

利用(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺(2,3-dioleoyloxy-propyl)-trimethylammonium, DOTAP)构建的阳离子脂质体包裹溶瘤腺病毒,可封闭腺病毒的表面蛋白,降低其免疫原性,而且使得溶瘤腺病毒通过细胞内吞作用进入到柯萨奇病毒-腺病毒受体(Coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR)低表达的肿瘤细胞中进行复制^[4]。然而阳离子脂质体进入机体后会吸附一些带负电的血清蛋白,造成脂质体纳米颗粒团聚,严重影响其通过肿瘤渗透与滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR 效应)到达肿瘤部位的效率^[5]。阴离子脂质体属于真核细胞膜的内源成分,与阳离子脂质体相比具有毒性小、免疫原性低等优点,近几年来被广泛使用^[6]。同时有研究^[7]称阴离子脂质体可在钙离子作用下发生

[基金项目] 国家科技重大项目资助(No. 2018ZX 10301405-001); 国家自然科学基金资助项目(No. 21904012、91859123、21874011); 中国博士后科学基金资助项目(No. 2018M630076)。Project supported by the National Science and Technology Major Project (No. 2018ZX 10301405-001), the National Natural Science Foundation of China (No. 21904012, 91859123, 21874011), and the Chinese Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M630076)

[作者简介] 李雪(1995-),女,硕士生,主要从事溶瘤病毒靶向治疗肿瘤的研究, E-mail:1130837204@qq.com

[通信作者] 谢海燕(XIE Haiyan, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事生物医学诊疗新技术新方法的研究, E-mail: hyanxie@bit.edu.cn

相变,从而有利于脂质体通过静电吸附作用包裹溶瘤病毒。WAN等^[8]利用上述原理即钙诱导相变法,成功构建了一种基于基质金属蛋白酶和底物肽/胆固醇的PEG(polyethylene glycol)阴离子脂质体,成功实现溶瘤腺病毒的包封,其研究团队在体外证实了该材料的高基因表达效率,同时通过C57BL/6N小鼠证实了该材料的安全性。此外,中山大学颜光美教授课题组利用薄膜水合的方法将溶瘤病毒M1包裹到大豆卵磷脂脂质体中,在不影响病毒感染力的情况下能够有效阻止M1中和抗体与M1结合,从而有效封闭了病毒的免疫原性,增强了其对结肠癌(LoVo)细胞以及人肝癌(Hep 3B)细胞的杀伤作用^[9]。将脂质体应用到溶瘤病毒包封上不可避免也有其缺陷,例如脂质体在进入体内易被网状内皮系统清除,脂质体结构成分单一无法与具有生物活性的细胞结构相比较等。

1.2 细胞或细胞外囊泡荷载溶瘤病毒

常用的细胞载体例如干细胞、淋巴细胞以及肿瘤相关细胞等,它们均具有较好的肿瘤趋化作用,将溶瘤病毒偶联在细胞表面或装载于细胞内,不但可以有效封闭病毒的免疫原性,还可以提高其对肿瘤的靶向富集作用^[10]。研究^[11]表明,干细胞对肿瘤微环境有趋向作用,同时具有较低的免疫原性。在此基础上,JOSIAH等^[12]首次利用健康小鼠的脂肪干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)装载黏液瘤病毒,将其注射到荷瘤小鼠中,实现了病毒向胶质瘤的靶向递送;另外,有研究者^[13]利用间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)装载新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV),结果发现在体外MSC不但可以提高NDV对胶质瘤细胞的靶向性,其分泌的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)能显著提高病毒对胶质瘤干细胞的溶瘤作用。此外,有研究^[14]利用未成熟的树突状细胞(imature dendritic cells, iDC)和淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer, LAK)协同运输呼肠孤病毒,通过抵制患者腹水中的中和抗体在体外实现了增强杀伤卵巢癌细胞的作用。LANKOV等^[15]首次报道使用肿瘤相关巨噬细胞作为溶瘤麻疹病毒的载体,可递送至小鼠的卵巢癌部位,该策略使病毒逃避了抗体和补体的中和作用,随后可通过原位细胞融合将病毒转移到肿瘤细胞中。

细胞外囊泡是一种几乎所有细胞均分泌的具有膜成分的亚细胞结构,包括外泌体、微囊泡以及膜微粒,其在药物递送方面也发挥着重要的作用^[16]。LV等^[17]设计了一种工程化的含有靶向配体的细胞膜纳

米囊泡用于递送溶瘤腺病毒(OA@BCMNs),此体系在多种荷瘤小鼠模型中表现出较强的抗肿瘤效应,能够显著延长小鼠的生存期,且无大的不良反应。与肿瘤细胞具有相似膜结构的肿瘤胞外囊泡同样可以作为溶瘤病毒的理想载体,由于自身同源靶向性,该体系也可以实现溶瘤病毒的肿瘤靶向递送。一项研究^[18]利用肿瘤细胞来源的囊泡(tumor cell-derived microparticle, T-MP)递送溶瘤腺病毒,构建的纳米颗粒(oncolytic adenovirus- microparticle, OA-MP)不仅能使病毒逃避机体的抗病毒效应,而且能使溶瘤病毒以不依赖于受体介导的侵染作用进入肿瘤细胞或肿瘤干细胞的细胞核中进行自我复制,因此该体系对一些CAR受体低表达的肿瘤细胞同样具有较好的杀伤作用,例如人慢性髓性白血病细胞(K562细胞)等。

2 基于非生物材料的溶瘤病毒载体构建

非生物载体材料主要通过共价作用和非共价作用两种反应方式实现病毒的包封。共价修饰是利用病毒表面囊膜或衣壳蛋白上的氨基酸残基与其他分子通过共价作用偶联,非共价修饰则是利用静电吸附作用、氢键、范德华力或抗原-抗体作用等方式将修饰物与病毒偶联。

2.1 高分子聚合物包封溶瘤病毒

由于高分子聚合物易制备、生物相容性好,在体内具有可代谢和可降解等优势,使得其在医疗领域,例如药物装载、递送以及释放等方面均受到了广泛的关注。由于大部分病毒蛋白在生理条件下带负电,所以许多阳离子高分子复合物可以通过静电作用吸附在病毒表面。TESFAY等^[19]通过静电吸附作用将FSL-PEG2000包裹在水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)表面,因此,病毒表面蛋白被有效封闭,从而有效降低了小鼠血清中的抗体中和作用以及小鼠肝、脾对病毒的封存作用。然而由于病毒侵染依靠其表面蛋白与宿主细胞表面受体的特异性识别,而FSL-PEG2000的包覆影响了病毒与肿瘤细胞的识别与侵染,所以后续研究旨在寻找一些可控的聚合物,使溶瘤病毒到达宿主细胞时能够定点释放而不影响其侵染能力。环境刺激响应型高分子聚合物能够对外界微小变化作出响应,因此可利用这一特性实现溶瘤病毒的定点释放^[20]。CHOI等^[21]通过物理吸附的方法将pH敏感的高分子聚合物(mPEG-b-pHis)包裹在腺病毒表面,制备出结构稳定的溶瘤腺病毒复合物,该复合物不但可以降低腺病毒诱发的免疫应答,还可在肿瘤微酸环境下定点释放溶瘤病毒,进而恢复病毒对肿瘤细胞的侵染。基

于上述同样的原理,LEE等^[22]利用生物可降解的高分子聚合物胆酸偶联聚乙烯酰胺[bile acid-conjugated poly(ethyleneimine), DA3]包裹腺病毒,构建的病毒纳米复合颗粒(Ad/DA3)在体外同样可以有效地提高病毒对多种肿瘤细胞(人肺腺癌细胞A549、人纤维肉瘤细胞HT1080以及人乳腺癌细胞MCF-7)的感染和复制作用,其抑瘤效果也在HT1080荷瘤小鼠中得到了验证。

2.2 溶瘤病毒的仿生矿化

钙质材料种类较多,目前研究最多的包括磷酸钙、碳酸钙、硅酸钙、氟化钙等,当其进入机体后,可以溶解为无毒离子,从而参与并维持机体正常新陈代谢。基于其具有良好的生物相容性和生物可降解性,现已被广泛应用于生物医学的各个领域^[23]。生物矿化是指生物体通过生物大分子(细胞、病毒、有机基质)的参与调控,将溶液中的离子转化为固相矿物的过程。生物矿化不仅是一种生物材料的制备方式,同时也是自然演变过程中形成的一种生物策略^[24]。自然界中,许多有机体通过生物矿化来提高对抗外界环境的能力,例如硅藻、软体动物以及一些植物等。一些蛋类因为含有矿化外壳,所以能在外界环境中存放很长一段时间,牙齿、珍珠、贝壳等也因为具有天然的矿化层而起到保护内部结构稳定的作用^[25]。受自然界生物矿化的启发,相关研究者利用病毒蛋白上的负电性氨基酸静电吸附二价钙离子,通过钙离子与磷酸根之间的共沉淀作用在病毒表面形成钙质矿化层,保护病毒表面蛋白,使其结构不受温度和电解质变化的影响,当其通过尾静脉注射到荷瘤小鼠体内时,能够显著减轻肝毒性,同时逃避机体免疫应答,到达肿瘤部位时,肿瘤微酸环境会使病毒表面矿化层溶解从而释放病毒,使其发挥肿瘤杀伤作用^[26]。在此基础上,HUANG等^[27]创新性地构建了一种包被有碳酸钙/锰人工外壳的功能性溶瘤腺病毒复合纳米体系(OA@MnCaCs),该溶瘤病毒药物平台能保护病毒逃避机体的免疫监视作用,高效地富集在肿瘤部位,当其到达肿瘤周围的微酸性环境中时,碳酸钙/锰外壳会溶解,释放Ca²⁺和Mn²⁺,破坏适宜肿瘤生长的酸性环境;释放出的Mn²⁺能够实现较好的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作用,还能够分解肿瘤组织中的H₂O₂产生氧气,改善肿瘤微环境中的乏氧情况,增强病毒的复制能力;产生的氧气还会提高肿瘤组织的HbO₂浓度,获得较好的光声成像作用。因此该新型溶瘤病毒药物平台在荷瘤小鼠活体示踪以及抗肿瘤方面均发挥着重要的价值。

2.3 溶瘤病毒与有机框架材料嵌合

有机框架材料由于具有较大的比表面积、较好的热力学稳定性、可塑性以及特殊光学等性质,越来越受到人们的关注。目前正在研究的有机框架材料主要包括共价有机框架(covalent organic framework, COF)、金属有机框架(metal-organic framework, MOF)以及纳米有机配位聚合物(nano coordination polymer, NCP)。MOF作为一种具有较高比表面积和多孔结晶度的合成配位聚合物,已被广泛应用于蛋白质^[28]、寡核苷酸甚至更复杂的结构,例如病毒、细菌和真核细胞^[29]等的包覆。LIANG等^[30]研究证明,蛋白质、核酸等有机物质能够通过富集生物大分子的骨架来促进自身结晶,从而在生理条件下迅速诱导金属-有机框架保护层的形成。LI等^[31]以烟草花叶病毒(tobacco mosaic virus, TMV)为生物模板,成功构建出核壳型晶体或大晶体结构的TMV@ZIF-8复合颗粒,ZIF-8已被证明是一种用于包裹和保护生物物质的稳健的MOF材料,该材料能有效保护TMV免受外界热和蛋白酶的环境胁迫。一项研究^[32]将ZIF-8包覆在TMV表面,免疫和光谱分析证实,包裹MOF材料后,病毒的热和化学稳定性均明显增强,同时在动物模型上进一步阐明包覆ZIF-8后病毒的生物安全性、完整性以及原有的免疫原性。

3 联合治疗

由于肿瘤的异质性以及肿瘤微环境的复杂性,往往即使利用病毒载体封闭病毒免疫原性,所呈现出的肿瘤治疗效果仍不理想。因此,许多研究人员将溶瘤病毒与其他肿瘤治疗手段联合,以达到协同抑瘤的目的。

3.1 溶瘤病毒联合化疗

大量研究表明,一些溶瘤病毒可与特定的化疗药物协同作用,在动物肿瘤模型中能起到较好的治疗效果,这种协同作用一方面可以减少溶瘤病毒的潜在并发症而不影响整体疗效,另一方面则可以在相同条件下减少药物的使用剂量或缩短疗程,从而减少药物可能带给机体的副作用,同时也降低了机体产生耐药性的概率^[33]。环磷酰胺作为一种有效的免疫抑制剂,在治疗白血病和多种实体瘤上发挥着重要的作用,环磷酰胺是第一个与溶瘤病毒联用的化疗药物^[34]。随着更多靶向药物地研发,使用新的、毒性小的药物与溶瘤病毒联合从而提高肿瘤杀伤效果,具有良好的临床应用前景。JIN等^[35]利用一种表达特定凋亡蛋白的重组腺病毒ATV联合顺铂用于治疗A549荷瘤小鼠,可降低ATV和顺铂的毒性,同时在抑制移植瘤生长和延长荷瘤鼠生存期上表现出协同作用,该研究为后续的临床前研究奠定了基础。

吉西他滨是用于治疗胰腺癌的一线化疗药物, MAY等^[36]在研究中发现, 仅少量的溶瘤麻疹病毒与初始浓度的吉西他滨联用在体外即可使胰腺癌细胞的数量减少一半以上, 该方法是治疗晚期胰腺癌的一种具有潜力的新型手段。虽然溶瘤病毒联合化疗共同治疗肿瘤表现出了较好的协同作用, 然而两者能否发挥良好的协同作用还取决于肿瘤类型、病毒株以及使用的化疗药物种类等^[37]。

3.2 溶瘤病毒联合放疗

放疗能够促进肿瘤细胞某些信号通路的激活或通过上调关键基因的表达而提高溶瘤病毒的复制能力, 相关基因的表达也能进一步增加放疗的肿瘤杀伤效果^[38]。BIELER等^[39]通过研究发现, 放疗能促进人转录因子YB-1的核定位, 从而增加了溶瘤腺病毒的复制以及释放能力, 该策略显著抑制了星形胶质瘤细胞U373荷瘤小鼠皮下移植瘤的生长。

3.3 溶瘤病毒联合免疫治疗

由于一些免疫抑制信号受体在肿瘤细胞中过表达, 而且肿瘤微环境会抑制肿瘤部位免疫细胞的活性。因此, 肿瘤细胞周围能够发挥作用的免疫细胞极少。溶瘤病毒进入肿瘤部位后会刺激机体发生免疫反应, 将免疫细胞少的“冷”肿瘤微环境转化为免疫细胞和细胞因子浸润多的“热”肿瘤微环境^[40-41]。基于上述原因, 研究者将溶瘤病毒与多种免疫检查点抑制剂(抗CTLA-4抗体、抗PD-L1/PD-1抗体等)联合使用^[42-45], 可实现溶瘤病毒和免疫细胞的“双重”抗癌功效。RIBAS团队^[46]首先给黑色素瘤患者局部注射溶瘤病毒(talimogene laherparepvec, T-Vec), 然后静脉注射PD-1抑制剂, 结果显示, 患者的CD8⁺T细胞增加, 同时PD-L1蛋白的表达量也有所提高。此外, 溶瘤病毒还可以与免疫佐剂^[47]和CAR-T细胞^[48-49]联合应用, 这种疗法通常比单一疗法更加有效且安全。

3.4 溶瘤病毒联合光动力治疗

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是指使用特定波长的激光激发光敏剂, 使光敏剂把能量传递给周围的氧, 生成单线态氧(¹O₂), 进而产生较强的细胞毒性作用。有研究者^[50]认为, 溶瘤病毒的抗肿瘤能力可以通过调控肿瘤血管内皮因子信号通路得以提高。GIL等^[51]首次利用溶瘤痘病毒联合PDT治疗小鼠原发或转移性肿瘤, 发现PDT能够破坏肿瘤血管从而增强病毒的抗肿瘤效果。随着溶瘤病毒疗法的不断发展, 溶瘤病毒联合PDT疗法逐渐展现出临床应用的潜力, 或可用于治疗不能手术或已经进入晚期的癌症。KHALED等^[52]首次利用呼肠孤病毒联

合原卟啉IX(protoporphyrin IX, PpIX)介导的PDT作用于胰腺癌细胞, 该联合作用对肿瘤细胞的杀伤力显著高于其中任何一种单独疗法。

3.5 溶瘤病毒联合光热治疗

有报道^[53]称腺病毒复制与热激反应激活有关, 而细胞对外界物质的摄取也受到温度的影响。基于上述现象, JUNG等^[54]通过研究证明了金纳米棒(gold nanorod, GNR)介导的光热疗法能够增强溶瘤腺病毒在头颈癌细胞中的转导效率以及复制能力, 对头颈癌细胞具有较强杀伤作用, 同时在JHU-022(口腔癌细胞系)动物肿瘤模型中能显著抑制肿瘤的生长。

4 溶瘤病毒临床试验

目前, 对于溶瘤病毒的研究如火如荼, 许多溶瘤病毒相继进入临床试验阶段, 表1是对全球主要的溶瘤病毒临床试验的汇总。

5 小结

近几年, 溶瘤病毒作为一种有潜力的抗癌药物, 在临床前和临床上研究均取得了重大进展。但溶瘤病毒的应用也存在一些弊端, 由于其自身存在较强的免疫原性, 进入机体后极易被清除, 同时易引发机体产生强烈的免疫应答, 最后到达肿瘤部位发挥抑瘤作用的病毒量极少, 使得溶瘤病毒疗法很难达到理想的抑瘤效果。利用载体装载溶瘤病毒, 虽然在一定程度上表现出了诸多优势, 但也存在一些局限。例如, 利用细胞荷载溶瘤病毒时可能会受到自体细胞以及细胞分化发育的影响等; 利用高分子聚合物、有机框架或无机材料包裹病毒时, 其有效性和安全性也有待进一步改善。后期研究有望发掘出功能更强大、生物相容性更好的材料, 以构建普适、有效的溶瘤病毒载体平台, 在保证不影响病毒感染力的情况下, 使病毒能够逃避机体免疫系统的监视而有效运输到肿瘤部位, 实现病毒的定点富集, 减少毒副作用的同时, 最大限度地增强溶瘤病毒在肿瘤部位的增殖, 实现最优的抑瘤效果。在此基础上, 将溶瘤病毒联合其他抗癌手段, 例如放疗、化疗、免疫疗法等结合, 谨慎选择治疗手段并优化两者的结合方式, 尽可能在保证各自疗效的前提下发挥协同抑瘤作用。最后, 通过提高载体和溶瘤病毒本身的安全性和有效性, 使其与人体呈现出较好的生物相容性, 从而使更多的溶瘤病毒转化为抗肿瘤临床研究。

表1 溶瘤病毒抗肿瘤临床试验汇总

病毒种类	名称	临床研究阶段	适应症	联合疗法	状态	试验号	
痘病毒	GL-ONC1	I	晚期实体瘤		完成	NCT 00794131	
	GL-ONC1	I/II	腹膜癌		完成	NCT01443260	
	GL-ONC1	I	头颈癌		完成	NCT 01584284	
	GL-ONC1	I	实体瘤		完成	NCT 02714374	
	JX-594	I/II	黑色素瘤		完成	NCT 00429312	
	JX-594	II	卵巢癌		完成	NCT 02017678	
	JX-594	I	黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、 头颈部鳞状细胞癌		完成	NCT00625456	
	JX-594	I	淋巴瘤、成神经细胞瘤等		完成	NCT 01169584	
	JX-594	I/II	结直肠癌	伊立替康	完成	NCT 01394939	
	JX-594	II	肝癌		完成	NCT 01387555	
	TG 6002	I/II	成胶质细胞瘤、脑瘤	5-FC	进行	NCT 03294486	
	ASP 9801	I/II	转移性瘤、实体瘤、晚期癌症		进行	NCT 03954067	
	Pexa Vec	III	肝癌	索拉非尼	进行	NCT 02562755	
	Pexa-Vec	I/II	结直肠癌	免疫检查点抑制剂	进行	NCT03206073	
	T601	I/II	晚期恶性实体瘤	5-FC	进行	NCT04226066	
	TBio-6517	I/II	实体瘤、三阴性乳腺癌、大肠癌	Keytruda	计划	NCT04301011	
	腺病毒	CG 0070	II	膀胱癌		完成	NCT02143804
		CG 0070	II/III	原位癌、膀胱癌		完成	NCT01438112
		ONCOS-102	I	恶性实体瘤		完成	NCT 01598129
		OBP-301	II	黑色素瘤		进行	NCT 03190824
LOAD 703		I/II	胰腺癌III/IV期	吉西他滨、紫杉醇、 Atezolizumab	进行	NCT 02705196	
Enadenotucirev		I	局部晚期直肠癌	吉西他滨、放疗	进行	NCT 03916510	
TILT-123		I	转移性黑色素瘤		进行	NCT04217473	
DNX-2440		I	成胶质细胞瘤		进行	NCT 03714334	
ADV/HSV-tk		II	转移性非小细胞肺癌、 转移性三阴性乳腺癌	伐昔洛韦、派姆单抗以 及放疗	进行	NCT 03004183	
VCN-01		I	晚期实体瘤、转移性实体瘤、 胰腺癌	吉西他滨、Abraxane	进行	NCT 02045602	
Ad-MAGEA3		I/II	非小细胞肺癌	Keytruda, MG1-MA- GEA3	进行	NCT 02879760	
Talimogene		II	黑色素瘤		完成	NCT 00289016	
单纯疱疹病毒		Laherparepvec					
		HSV 1716	I/II	恶性胸膜间皮瘤		完成	NCT 01721018
	TBI-1401 (HF10)	I	实体瘤		完成	NCT 02428036	
	TBI-1401 (HF10)	II	黑色素瘤III/IV期	伊匹单抗	完成	NCT 03153085	
	HF10	II	黑色素瘤	纳武单抗	进行	NCT 03259425	
	OH2 注射液	I	实体瘤、胃肠道癌	HX 008 注射液	进行	NCT 03866525	
	M032	I	成胶质细胞瘤		进行	NCT 02062827	
	RP1	II	皮肤鳞状细胞癌	Cemiplimab	进行	NCT 04050436	
	TBI-1401 (HF10)	I	胰腺癌III/IV期	吉西他滨、紫杉醇、TS-1	进行	NCT 03252808	
	C134	I	成胶质细胞瘤		进行	NCT 03657576	
	G207	I	成胶质细胞瘤、脑瘤、星形细胞 瘤、神经系统肿瘤等		进行	NCT 03911388	
	rHSV-1-APD1	I	头颈癌、肺癌、结直肠癌、 黑色素瘤、宫颈癌、肝癌等		进行		
	呼肠孤病毒	REOLYSIN®	I	恶性胶质瘤		完成	NCT 00528684
REOLYSIN®		II	纤维肉瘤、平滑肌肉瘤等		完成	NCT 00503295	
REOLYSIN®		I	膀胱肌浸润性移行细胞癌	吉西他滨、顺铂	完成	NCT 02723838	
REOLYSIN®		II	非小细胞肺癌	卡铂、紫杉醇	完成	NCT 00861627	
REOLYSIN®		I	KRAS 突变体转移性大肠癌	5-FC、亮氨酸、伊立替 康、阿瓦斯汀	完成	NCT 01274624	
野生型呼肠孤病毒		I	复发性浆细胞性骨髓瘤	卡非佐米、地塞米松等	进行	NCT 03605719	
PeLareorEp		I	乳腺癌	来曲唑、曲妥珠单抗、 Atezolizumab	进行	NCT 04102618	
麻疹病毒	PeLareorEp	II	转移性乳腺癌	紫杉醇、Avelumab	计划	NCT 04215146	
	MV-NIS	II	多发性骨髓瘤		完成	NCT 02192775	
	TMV-018	I/II	胃肠道癌	5-FC、抗PD-1 抗体	计划	NCT 04195373	
其他病毒	新城疫病毒	I/II	成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤		完成	NCT 01174537	
	柯萨奇病毒 A21	I	黑色素瘤IV期		完成	NCT 00438009	
	H-1PV(1型细小病毒)	I/II	多形性成胶质细胞瘤		完成	NCT 01301430	
	塞内卡病毒	I	类癌、神经内分泌		完成	NCT 00314925	
	PV-10	III	黑色素瘤		完成	NCT 02288897	
MEDI5395	I	晚期实体瘤	德鲁单抗	进行	NCT 03889275		

注:上述资料来源于NIH的临床试验政府网(<https://ClinicalTrials.gov>)

[参 考 文 献]

- [1] PARATO K A, SENGER D, FORSYTH P A, et al. Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(12): 965-976. DOI:10.1038/nrc1750.
- [2] TANG J, SHALABI A, HUBBARD-LUCEY V M. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 84-91. DOI:10.1093/annonc/mdx755.
- [3] IMPERIALE M J. Keeping adenovirus away from the liver[J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 3(3): 119-120. DOI:10.1016/j.chom.2008.02.007.
- [4] YOTNDA P, CHEN D H, CHIU W, et al. Bilamellar cationic liposomes protect adenovectors from preexisting humoral immune responses[J]. *Mol Ther*, 2002, 5(3): 233-241. DOI:10.1006/mthe.2002.0545.
- [5] ISHIDA T, HARASHIMA H, KIWADA H. Liposome clearance[J]. *Biosci Rep*, 2002, 22(2): 197-224. DOI:10.1023/a:1020134521778.
- [6] 张园, 展佳楠, 孟柯, 等. 阳离子脂质体与基因治疗[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(1): 33-35. DOI:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.01.009.
- [7] ZHONG Z R, HAN J F, WAN Y, et al. Anionic liposomes enhance and prolong adenovirus-mediated gene expression in airway epithelia in vitro and in vivo[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(3): 673-682. DOI: 10.1021/mp100404q.
- [8] WAN Y, HAN J F, FAN G R, et al. Enzyme-responsive liposomes modified adenoviral vectors for enhanced tumor cell transduction and reduced immunogenicity[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(12): 3020-3030. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.12.051.
- [9] WANG Y L, HUANG H Z, ZOU H J, et al. Liposome encapsulation of oncolytic virus M1 to reduce immunogenicity and immune clearance in vivo[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 779-785. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01046.
- [10] ZENDEDEL E, ATKIN S L, SAHEBKAR A. Use of stem cells as carriers of oncolytic viruses for cancer treatment[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 14906-14913. DOI:10.1002/jcp.28320.
- [11] 方敬敬, 唐慧. 荷载溶瘤病毒细胞载体的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(12): 1761-1765. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2018.12.026.
- [12] JOSIAH D T, ZHU D Q, DREHER F, et al. Adipose-derived stem cells as therapeutic delivery vehicles of an oncolytic virus for glioblastoma[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(2): 377-385. DOI: 10.1038/mt.2009.265.
- [13] KAZIMIRSKY G, JIANG W, SLAVIN S, et al. Mesenchymal stem cells enhance the oncolytic effect of Newcastle disease virus in glioma cells and glioma stem cells via the secretion of TRAIL[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1):149[2020-01-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5057491/>. DOI: 10.1186/s13287-016-0414-0.
- [14] JENNINGS V A, ILETT E J, SCOTT K J, et al. Lymphokine-activated killer and dendritic cell carriage enhances oncolytic reovirus therapy for ovarian cancer by overcoming antibody neutralization in ascites[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5): 1091-1101. DOI:10.1002/ijc.28450.
- [15] IANKOV I D, BLECHACZ B, LIU C S, et al. Infected cell carriers: a new strategy for systemic delivery of oncolytic measles viruses in cancer virotherapy[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(1): 114-122. DOI:10.1038/sj.mt.6300020.
- [16] VADER P, MOL E A, PASTERKAMP G, et al. Extracellular vesicles for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 106: 148-156. DOI:10.1016/j.addr.2016.02.006.
- [17] LV P, LIU X, CHEN X M, et al. Genetically engineered cell membrane nanovesicles for oncolytic adenovirus delivery: a versatile platform for cancer virotherapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(5): 2993-3001. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b00145.
- [18] RAN L, TAN X H, LI Y C, et al. Delivery of oncolytic adenovirus into the nucleus of tumorigenic cells by tumor microparticles for virotherapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2016, 89: 56-66[2020-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950165/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.025.
- [19] TEFAY M Z, KIRK A C, HADAC E M, et al. PEGylation of vesicular stomatitis virus extends virus persistence in blood circulation of passively immunized mice[J]. *J Virol*, 2013, 87(7): 3752-3759. DOI:10.1128/JVI.02832-12.
- [20] ZHANG A T, JUNG K, LI A H, et al. Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release[J/OL]. *Prog Polym Sci*, 2019: 99[2020-01-30]. <https://www.sci-hub.shop/10.1016/j.progpolymsci.2019.101164/>. DOI: org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101164.
- [21] CHOI J W, DAYANANDA K, JUNG S J, et al. Enhanced anti-tumor efficacy and safety profile of tumor microenvironment-responsive oncolytic adenovirus nanocomplex by systemic administration[J/OL]. *Acta Biomater*, 2015, 28: 86-98[2020-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365317/>. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.09.014.
- [22] LEE C H, KASALA D, NA Y J, et al. Enhanced therapeutic efficacy of an adenovirus-PEI-bile-acid complex in tumors with low Cox-sackie and adenovirus receptor expression[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(21): 5505-5516. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.03.060.
- [23] QI C, LIN J, FU L H, et al. Calcium-based biomaterials for diagnosis, treatment, and theranostics[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(2): 357-403. DOI:10.1039/c6cs00746e.
- [24] YAO S S, JIN B, LIU Z M, et al. Biomaterialization: from material tactics to biological strategy[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2017, 29(14): 1605903. DOI:10.1002/adma.201605903.
- [25] CROWE J H, HOEKSTRA F A, CROWE L M A. Anhydrobiosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 1992, 54: 570-599. DOI: 10.1146/annurev.ph.54.030192.003051.
- [26] CHEN J H, GAO P, YUAN S J, et al. Oncolytic adenovirus complexes coated with lipids and calcium phosphate for cancer gene therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(12): 11548-11560. DOI: 10.1021/acsnano.6b06182.
- [27] HUANG L L, LI X, ZHANG J F, et al. MnCaCs-biomaterialized oncolytic virus for bimodal imaging-guided and synergistically enhanced anticancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11): 8002-8009. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b03193.
- [28] LIANG K, CARBONELL C, STYLES M J, et al. Biomimetic replication of microscopic metal-organic framework patterns using printed protein patterns[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2015, 27(45): 7293-7298. DOI:10.1002/adma.201503167.
- [29] LIANG K, RICHARDSON J J, CUI J W, et al. Metal-organic framework coatings as cytoprotective exoskeletons for living cells[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(36): 7910-7914. DOI:10.1002/adma.201602335.
- [30] LIANG K, RICCO R, DOHERTY C M, et al. Biomimetic mineralization of metal-organic frameworks as protective coatings for biomacromolecules[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7240[2020-01-30].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041070/>. DOI: 10.1038/ncomms8240.
- [31] LI S B, DHARMARWARDANA M, WELCH R P, et al. Investigation of controlled growth of metal-organic frameworks on anisotropic virus particles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(21): 18161-18169. DOI:10.1021/acsami.8b01369.
- [32] LUZURIAGA M A, WELCH R P, DHARMARWARDANA M, et al. Enhanced stability and controlled delivery of MOF-encapsulated vaccines and their immunogenic response in vivo[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(10): 9740-9746. DOI:10.1021/acsami.8b20504.
- [33] TUSELL WENNIER S, LIU J, MCFADDEN G. Bugs and drugs: oncolytic virotherapy in combination with chemotherapy[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(9): 1817-1833. DOI:10.2174/138920112800958850.
- [34] PHAN M, WATSON M F, ALAIN T, et al. Oncolytic viruses on drugs: achieving higher therapeutic efficacy[J]. *ACS Infect Dis*, 2018, 4(10): 1448-1467. DOI:10.1021/acinfecdis.8b00144.
- [35] JIN J, ZHU Y L, SUN F, et al. Synergistic antitumor effect of the combination of a dual cancer-specific oncolytic adenovirus and cisplatin on lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6275-6282. DOI:10.3892/ol.2018.9470.
- [36] MAY V, BERCHTOLD S, BERGER A, et al. Chemovirotherapy for pancreatic cancer: Gemcitabine plus oncolytic measles vaccine virus[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 5534-5542. DOI:10.3892/ol.2019.10901.
- [37] RUSSELL L, PENG K W. The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer[J/OL]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(2): 16 [2020-01-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29764161/>. DOI: 10.21037/cco.2018.04.04.
- [38] ADUSUMILLI P S, CHAN M K, HEZEL M, et al. Radiation-induced cellular DNA damage repair response enhances viral gene therapy efficacy in the treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1): 258-269. DOI:10.1245/s10434-006-9127-4.
- [39] BIELER A, MANTWILL K, MHOLZMÜLLER, et al. R, et al. Impact of radiation therapy on the oncolytic adenovirus dl520: Radiation-induced implications on the treatment of glioblastoma[J]. *Radiother Oncol*, 2008, 86(3): 419-427. DOI:10.1016/j.radonc.2007.10.009. cellular.
- [40] SIVANANDAM V, LAROCCA C J, CHEN N G, et al. Oncolytic viruses and immune checkpoint inhibition: the best of both worlds[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 13: 93-106[2020-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080879/>. DOI: 10.1016/j.omto.2019.04.003.
- [41] CHAURASIYA S, CHEN N G, FONG Y. Oncolytic viruses and immunity[J/OL]. *Curr Opin in Immunol*, 2018, 51: 83-90[2020-01-30]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791517301103/>. DOI: 10.1016/j.coi.2018.03.008.
- [42] SAHA D, MARTUZA R L, RABKIN S D. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade[J/OL]. *Cancer Cell*, 2017, 32(2): 253-267. e5[2019-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568814/>. DOI:10.1016/j.ccell.2017.07.006.
- [43] CHEN C Y, HUTZEN B, WEDEKIND M F, et al. Oncolytic virus and PD-1/PD-L1 blockade combination therapy[J/OL]. *Oncolytic Virother*, 2018, 7: 65-77[2020-01-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105219/>. DOI: 10.2147/OV.S145532.
- [44] SAMSON A, SCOTT K J, TAGGART D, et al. Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaam7577[2020-01-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298869/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam7577.
- [45] 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/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaao1641[2020-01-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298865/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao1641.
- [46] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 1031-1032. DOI:10.1016/j.cell.2018.07.035.
- [47] DE GRAAF J F, DE VOR L, FOUCHIER R A M, et al. Armed oncolytic viruses: A kick-start for anti-tumor immunity[J/OL]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 41: 28-39[2020-01-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576283/>. DOI:10.1016/j.cytogfr.2018.03.006.
- [48] AJINA A, MAHER J. Synergistic combination of oncolytic virotherapy with CAR T-cell therapy[J/OL]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 164: 217-292[2020-01-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383406/>. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.015.
- [49] GUEDAN S, ALEMANY R. Car-T cells and oncolytic viruses: joining forces to overcome the solid tumor challenge[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2460[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207052/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02460.
- [50] CAO B, XU H, YANG M Y, et al. Virus-based cancer therapeutics for targeted photodynamic therapy[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1776: 643-652[2020-01-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29869271/>. DOI: 10.1007/978-1-4939-7808-3_41.
- [51] GIL M, BIENIASZ M, SESHADRI M, et al. Photodynamic therapy augments the efficacy of oncolytic vaccinia virus against primary and metastatic tumours in mice[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(10): 1512-1521. DOI:10.1038/bjc.2011.429.
- [52] KHALED Y S, WRIGHT K, MELCHER A, et al. Anti-cancer effects of oncolytic viral therapy combined with photodynamic therapy in human pancreatic cancer cell lines[J/OL]. *Lancet*, 2015: 385 [2020-01-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26312878/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60371-3.
- [53] GLOTZER J B, SALTIK M, CHIOCCA S, et al. Activation of heat-shock response by an adenovirus is essential for virus replication[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 207-211. DOI:10.1038/35025102.
- [54] JUNG B K, LEE Y K, HONG J, et al. Mild hyperthermia induced by gold nanorod-mediated plasmonic photothermal therapy enhances transduction and replication of oncolytic adenoviral gene delivery [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(11): 10533-10543. DOI: 10.1021/acsnano.6b06530.

[收稿日期] 2020-01-03

[修回日期] 2020-04-18

[本文编辑] 黄静怡