

DOI:10.13350/j.cjpb.241128

• 综述 •

溶瘤病毒递送策略的研究进展*

陈浩楠^{1,2}, 王焱³, 米贇奇^{1,2}, 田甜^{1,2**}, 郭娇^{1,2**}

(1. 西安市病原微生物与肿瘤免疫重点实验室, 陕西西安 710000; 2. 西安医学院基础医学部; 3. 吉林大学白求恩第二临床医学院)

【摘要】 溶瘤病毒(Oncolytic virus, OV)能够特异性地在肿瘤细胞内复制并造成肿瘤细胞裂解,而对正常细胞无影响,因此被视为对免疫检查点抑制剂治疗后无反应或未能实现持久反应的癌症患者的一种治疗选择。目前多款溶瘤病毒疗法陆续获批上市。局部瘤内注射溶瘤病毒是目前主流疗法,然而该疗法对转移性癌症患者疗效有限。近年来,全身静脉递送溶瘤病毒疗法逐渐兴起。这种疗法的递送方式包括细胞运输、基因和纳米修饰、聚合物涂层、非生物载体、与免疫抑制剂联合等,可以协助溶瘤病毒逃避机体免疫或引发机体抗肿瘤免疫,以提高溶瘤病毒的递送和治疗效率。本综述对溶瘤病毒用药方式、给药与效应屏障、溶瘤病毒递送策略进行总结。

【关键词】 溶瘤病毒;瘤内递送;静脉递送;免疫逃避;免疫治疗;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)11-1385-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Nov.;19(11):1385-1389.]

Research progress on oncolytic virus delivery strategies

CHEN Haonan^{1,2}, WANG Yan³, MI Yunqi^{1,2}, TIAN Tian^{1,2}, GUO Jiao^{1,2} (1. The Xi'an Key Laboratory of Pathogenic Microorganism and Tumor Immunity, Xi'an 710000, Shaanxi, China; 2. School of Basic Medicine, Xi'an Medical University; 3. The Second Norman Bethune Hospital of Jilin University)

【Abstract】 An oncolytic virus (OV) represents a potential therapeutic option for cancer patients who do not respond or fail to achieve a durable response to immune checkpoint inhibitor therapy. This is due to the OV's capacity to replicate specifically in tumour cells, thereby causing tumour cell lysis without affecting normal cells. A number of oncolytic virotherapies are currently undergoing the approval process and are being marketed. The current mainstay of therapy is the local intratumoural injection of oncolytic viruses (OVs). Nevertheless, this strategy has demonstrated limited efficacy in patients with metastatic cancer. In recent years, there has been a growing interest in the use of systemic intravenous delivery of OVs as a potential therapeutic approach. Delivery modalities for this therapy include cellular transport, genetic and nano-modifications, polymer coatings, abiotic vectors, and combinations with immunosuppressive agents, which can assist OVs in evading the body's immunity or triggering the body's anti-tumour immunity in order to improve OVs delivery and therapeutic efficacy. This review provides a summary of OVs dosing modalities, administration and effect barriers, and OVs delivery strategies.

【Keywords】 oncolytic virus; intratumoural delivery; intravenous delivery; immune evasion; immunotherapy; review

*** 溶瘤病毒(Oncolytic virus, OV)是一类新兴的免疫制剂,源自天然或基因改造的病毒,能够选择性地癌细胞中复制并消除癌细胞。同时,OV通过介导肿瘤细胞裂解来激活机体抗肿瘤免疫反应^[1]。其对肿瘤反应的机制包括直接溶解肿瘤、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)调节、肿瘤浸润淋巴组织招募、CD8⁺ T细胞介导的免疫反应启动以及血管修饰等^[2-3]。OV通过促进免疫源性细胞死亡及损伤相关分子的释放,将先天免疫细胞特别是树突状细胞招募到肿瘤中,从而增强对免疫检查点阻断(Immune checkpoint blockade, ICB)反应不佳的患者和肿瘤的反应。OV还通过TME中肿瘤特异性T细胞的招募和成熟等机制自我放大和介导抗肿瘤活动,操纵OV成为机体内生物递送载体,以扩大病毒感染的免疫炎症和启动能力,增强OV对ICB反应不良的患者和肿瘤的反应^[4-5]。局部递送OV是目前主流疗法,局部递送OV能够绕过全身血容量的稀释、减少抗载体免疫和非目标位点的隔离,降低在非目标细胞中复制的风险^[5]。局部递送具有更高的局部OV浓

度、更低的全身暴露风险以及更高的肿瘤生物利用度^[6]。但OV多无法通过瘤内进行注射,例如位于深部器官的病灶和过于弥漫的恶性肿瘤。此外,临床上患者对多次瘤内或肝动脉注射连续给药依从性较差^[7]。

局部递送OV仍具有障碍,包括细胞外基质、纤维化、间质静水压的阻碍^[5]、免疫细胞的屏障作用^[6]和预先存在的抗病毒免疫对OV的抵抗作用。近年来,全身静脉递送OV疗法逐渐兴起。静脉递送具有能使OV到达远端转移灶^[8]、能系统性肠

* **【基金项目】** 陕西省自然科学基金项目(No. 2024JC-YBQN-0922); 国家大学生创新训练计划项目(No. 202311840026)。

** **【通讯作者】** 田甜, E-mail: tiantian@xjtu.edu.cn

郭娇, E-mail: guojiao16@mails.ucas.ac.cn

【作者简介】 陈浩楠(2001-),男,陕西安康人,本科,主要研究方向为溶瘤病毒递送策略。

E-mail: 30111205910@stu.xjtu.edu.cn

外治疗管理、具有可预测的血清药代动力学等优势^[9],但其免疫抵抗更明显。如今 OV 疗法领域逐渐发展出多种免疫逃避策略,如聚合物涂层、纳米颗粒修饰、细胞输送系统、脂质体、初次免疫-加强方案等。这些策略使 OV 能够在宿主体内复制更多子代,以更高靶向性和肿瘤趋向性到达靶点。此外,OV 还能够作为平台定向输送高效的免疫调节分子^[10-11]。静脉递送策略包括细胞运输、基因和纳米修饰、聚合物涂层、非生物载体、与免疫抑制剂联合等,这些策略能够协助 OV 逃避机体免疫或引发机体抗肿瘤免疫,以提高 OV 的递送和治疗效率。

1 溶瘤病毒用药

1.1 局部与静脉 给药局部递送方法包括肝动脉灌注,胸腹腔注射^[8],以及最常见的瘤内注射。局部递送用于清除肉瘤,黑色素瘤,胶质母细胞瘤^[12]等。由于人体具有预先存在的抗病毒免疫效应,局部注射用于临床研究较为多见。但局部注射有以下缺点:由于肿瘤内部存在一定的密度和压力,这使得将 OV 注射到肿瘤内变得困难;很多情况无法通过瘤内注射进行,例如位于深部器官的病灶和过于弥漫的恶性肿瘤。临床上瘤内免疫疗法通过直接注射或图像引导注射进行,因此局部免疫疗法的疗效可能受到操作者和原位递送质量的影响^[9]。

局部用药普及的同时,也伴随着多种问题的出现,如局部给药屏障的存在。细胞外基质是病毒进入实体瘤的主要屏障,为了克服这个问题,基因编辑技术被用来诱导 OV 表达松弛素,从而选择性地降解细胞外基质,以促进病毒进入肿瘤细胞^[13];腺病毒 VCN-01 表达可溶性的人类重组透明质酸酶,使病毒能够降解细胞外基质,破坏肿瘤基质,增强病毒的肿瘤内传播^[14]。此外,肿瘤内免疫疗法需要通过直接或图像引导注射给药,有效性受到操作者的影响较大,这是肿瘤内疗法大规模发展的问题^[9]。

局部递送能规避全身血容量的稀释、抗载体免疫和非目标位点的隔离,在非目标细胞中复制的风险较低,具有更高的局部浓度以及更高的肿瘤生物利用度,所以使用范围较为普及^[5-6]。与其他传统药物的局部用药方法不同的是,尽管 OV 可能仅注射在肿瘤中,但当用量达到足够诱导全身免疫反应时,也可能在未注射 OV 的远端病变组织器官中产生抗肿瘤反应^[15]。肿瘤内递送还具有使 OV 立即到达肿瘤引流淋巴结的优点,而肿瘤引流淋巴结被认为是启动和维持抗肿瘤免疫反应的关键枢纽^[16]。

早年,由于静脉注射 OV 具有较大毒性,其在临床使用较少。近些年,由于基因修饰、改造和部分远处转移瘤实验的应用,使静脉注射 OV 在临床使用逐渐增多。静脉注射对比局部给药,操作更加便捷、更易到达广泛的肿瘤病灶^[17]、具有可预测血清药代动力学、所需基础设施简单等优点,是用于药物开发的传统方法^[9]。此外静脉注射 OV 不仅能够预防肿瘤复发和转移,还能使 OV 到达深部器官病灶和过于弥漫的恶性肿瘤。

静脉给药的副作用相对较小。例如,SJ-607 和 SJ-610 病毒在静脉注射后仅在肿瘤部位表现出特异性积聚,这表明患者接受全身治疗后可能发生副作用的概率极小^[18]。OV 还能被递送至远端转移灶,当原位癌发生远处转移后,静脉用药能够使 OV 伴随血液到达远端转移灶。例如 PexaVec 联合德瓦鲁单抗和替西木单抗治疗难治性转移性结直肠癌患者,患者达到无

进展生存期(Progression Free Survival, PFS)中位数为 2.3 个月(95%CI:2.2~3.2 个月),而 PexaVec 联合德瓦鲁单抗治疗的患者,其 PFS 中位数为 2.1 个月(95%CI:1.7~2.8 个月; $P=0.57$)^[19]。Streby 等^[20]研究表明静脉给药与肿瘤内给药相结合,可能增强 OV 在肿瘤微环境内的局部免疫反应,患者可能会从该种组合疗法中获得最大益处。

1.2 安全性与剂量

OV 具有与其他癌症疗法不重叠、可接受的安全性^[19],最大耐受剂量相当于化疗药物开发中的最佳剂量这一概念可能不适用于 OV 的发展,因此,其给药剂量具有更高的阈值^[21]。现代 OV 在局部与静脉给药中均不易引起副作用,得益于近些年递送、减毒手段的丰富。部分 OV 疗法试验未观察到限制性剂量毒性,存在的常见不良反应包括发烧、寒战、疲劳、白细胞和中性粒细胞减少^[12,19-27]。例如,在 G47 Δ 和其亲代病毒 G207 中尚未观察到剂量限制性毒性^[21]。在前期和早期临床研究中,肿瘤内单次和重复静脉注射 JX-594,剂量高达 3×10^9 pfu/ml,其仍表现出良好的安全性和活性^[23,24,28]。VCN-01 能够以更高剂量($\geq 3.3 \times 10^{12}$ pfu/患者)进行安全的静脉注射^[29]。

高剂量 OV 的应用具有一定的安全性,而更高剂量 OV 对患者的肿瘤治疗似乎也有益处。在 G47 Δ 作用于残留或复发性胶质母细胞瘤实验中,多剂量 OV 表现出潜在益处^[21]。在腺病毒 NSC-CRAAd-S-pk7 实验中,研究结果显示接受高剂量 OV 的个体,其体内 CD8⁺T 细胞水平增加,而在接受最低剂量的队列中无上述变化,这表明更高剂量 OV 可能促进系统免疫,从而反映出更强的抗肿瘤免疫反应^[30]。研究表明,接受更高剂量 OrienX010 治疗的患者表现出更好的反应趋势和更长的 PFS,同时患者可忍受治疗的副作用^[25]。Cousin 等^[24]的试验表明对于难治性、广泛转移性肿瘤的患者,可能需要通过静脉注射高剂量的 JX-594,才能实现全身肿瘤溶解反应。

2 给药与屏障

给药屏障包括免疫系统的清除、生物屏障、微环境屏障和细胞内屏障^[31]。正常的生理条件下,有效的药物输送较难实现,因为药物分子面临包括剪切力、蛋白质吸附和机体对药物的快速清除,这些障碍限制了药物分子到达治疗部位^[32]。而 OV 的递送与效应与免疫屏障的关系更为密切,包括逃避免疫细胞的识别与吞噬,这一系列生理活动与多种免疫分子如 CD47、TGF β 、VEGF、IL-10 等表达水平的上调或下调相关联。

OV 的免疫屏障主要包括预先存在或治疗诱导的抗病毒抗体^[33],次要屏障包括补体激活、抗病毒细胞因子(如干扰素介导的途径)、组织驻留巨噬细胞通过抗病毒耐药机制快速清除 OV^[34]。Seprehvir(HSV1716)试验表明如果预先存在抗单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)免疫,那么 OV 抗肿瘤疗效就会降低^[20]。在多发肿瘤情况下,预先存在的免疫力可能会阻止 OV 肿瘤内给药的远处传播^[35]。而注射过表达荧光素酶的 OV 至原发性乳腺癌 BALB/c 小鼠,小鼠肺部、骨骼和淋巴结的癌细胞转移均减少^[36]。因此,预先存在的免疫力可能不利于 OV 在转移性疾病中的疗效。

3 逃避已有的免疫力以改善溶瘤病毒感染和传播

近年来,多项研究探究 OV 递送,以期改善 OV 的感染和传播效率,避免中和抗体的中和和作用^[5,18,29,33,37]。这些策略包括通过细胞输送递送 OV,运用非人源性 OV 躲避抗体中和效

应,基因修饰限制预先存在的抗体的中和作用,使用聚合物涂层和非生物载体屏蔽 OV,使用液氮冲击保护 OV 免遭机体快速中和及消除,利用已有的病毒特异性免疫进行有效的抗癌免疫治疗,联合使用免疫抑制剂治疗等。

3.1 细胞输送 通过各种细胞输送病毒是逃避先天免疫清除和增强肿瘤靶向的重要方法。例如,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、神经干细胞(neural stem cell, NSC)、自然杀伤细胞、肿瘤细胞、外周血单核细胞、嵌合抗原受体 T 细胞、T 细胞受体工程化 T 细胞和肿瘤浸润淋巴细胞已被用来递送溶瘤腺病毒和粘液瘤病毒,以降低病毒的免疫原性^[8]。

3.1.1 间充质干细胞 MSC 作为研究最多的 OV 载体细胞,由于其肿瘤归巢性、低免疫原性和免疫抑制性,被认为是递送 OV 的有效载体。MSC 不仅能保护病毒在给药后不被快速清除以及更有效地靶向肿瘤部位,还能减少系统施用病毒在肝脏中积聚导致的肝毒性。此外, MSC 还可以显著减少 OV 的使用剂量,从而有效提高这种治疗方式的安全性和治疗效果^[7,38]。MSC 作为 OV 的有效细胞载体,亦能充当生物工厂有助于 OV 复制^[38]。在临床研究中通过重复施用自体 MSC 来评估 OV 递送效率,结果表明大多数复发性实体肿瘤患者在初次检测后仍维持 OV 复制,这表明这些细胞在重复施用后仍能靶向肿瘤,并可能保护病毒免受免疫识别^[39]。Chastkofsky 等^[40]使用 MSC 封闭 OV,被封闭的 OV 能够在正常和缺氧条件下裂解肝癌细胞,有效地抑制癌细胞转移。MSC 能够特异性地将 OV 输送到肿瘤,从而延长 OV 的循环时间,降低系统给药的潜在风险。

3.1.2 神经干细胞 OV 的扩散能力及对组织的穿透性不强,限制了其直接杀伤胶质瘤的效率。以 NSC 为载体的 OV 治疗体系是一种具有潜力的治疗方法,NSC 是中枢神经系统的多能祖细胞,具有在脑实质中迁移到靶向细胞的能力,也具有良好的扩散及穿透组织的能力,作为载体能够发挥特异性抗肿瘤潜力^[30]。Fares 等^[30]构建了以 NSC 为载体的 OV 治疗体系 NSC-CRAAd-S-pk7, CRAAd-S-pk7 结合驱动复制必需 E1A 基因表达生存蛋白启动子, pk7 修饰 Ad5 纤维蛋白。受试者接受注射 CRAAd-S-pk7 后, PSF 中位数为 9.05 个月(95%CI 8.54, NA), 总体存活率中位数为 18.4 个月(95%CI 15.7, NA)。在疗法的安全性评估方面,多数受试者发生的不良事件与 NSC-CRAAd-S-pk7 治疗体系无关,与后期接受化疗和放疗的常见毒副作用相关。

3.1.3 液氮冲击肿瘤细胞 OV 能够隐藏在肿瘤细胞中,而液氮冲击肿瘤细胞能消除肿瘤细胞致病性。因此使用肿瘤细胞作为载体可以避免血液对 OV 的中和与清除作用,促进肿瘤靶向递送和富集 OV。该策略通过增加记忆 T 细胞和调节肿瘤免疫微环境,包括减少 M2 巨噬细胞、下调 Treg 细胞和启动 T 细胞活性,来启动内源性抗肿瘤作用^[17]。液氮冲击能够消除肿瘤细胞的致病性,降低了外周血中发生全身细胞因子风暴的风险,但不影响 OV 的活性和感染性。相比于干细胞潜在的致癌性,肿瘤细胞作为 OV 载体具有扩展性和个性化等优势。此外,液氮处理的肿瘤细胞可以稳定地加载 OV,从而在大规模制造中进行质量控制^[17]。

3.2 基因与纳米颗粒修饰 基因修饰技术能够修饰 OV 的抗

体结合位点,从而阻断其被抗体中和^[37]。例如在 HSV-1 的 gD 糖蛋白中引入点突变,能够增加其对中和抗体的抵抗力^[41]。犬瘟热病毒能够诱导肿瘤细胞凋亡,可作为溶瘤治疗法的潜在候选者。通过修饰犬瘟热病毒表面糖蛋白的氨基酸序列,能够增强其溶瘤活性^[42-43]。

纳米颗粒修饰病毒是一种能够靶向肿瘤细胞并高效递送负载的癌症治疗方法^[6]。FDA 已批准第一个纳米药物-免疫治疗组合即紫杉醇交联稳定的纳米颗粒制剂 Abraxane 与 atezolizumab 作为晚期三阴性乳腺癌的临床治疗选择^[44],该策略表明抗体-药物偶联物的融合策略具有先进性^[45]。

3.3 聚合物涂层和非生物载体 病毒的免疫原性和靶向性差限制了癌症的治疗效果^[6]。聚合物涂层能够克服这些缺点,逃避机体免疫识别,改善 OV 的传递疗效。例如聚(半乳糖基-β-丁酰基)二嵌段共聚物包被的 OV 具有更高的稳定性和更低的免疫原性,从而靶向作用肝癌细胞^[46]。PEI 涂层的腺病毒感染了人类骨髓衍生的间充质基质细胞后,其能够促进病毒的增殖^[47]。

OV 系统给药的缺点包括抗病毒免疫反应、先天性免疫力和部分组织器官引起的非特异性隔离。生物分子修饰能够促进病毒介导的基因转移,保护 OV 免受肝脏隔离的作用,并减少先天免疫反应^[7]。通过磷酸钙和 ZD55-IL-24 的共沉淀、脂化和 PEG 酰化的方法,构建出 ZD55-IL-24(PLC-Ads)这一高效的输送系统,无细胞毒性。该方法在患有肝癌的 BALB/c 裸鼠模型中成功实现了无全身毒性的靶向输送^[48]。

3.4 联合免疫抑制剂 近些年,OV 广泛与免疫抑制剂联合使用。联合使用静脉注射 OV 与自然免疫途径抑制剂时,减少了外周血中自然免疫系统对病毒的清除。免疫抑制剂环磷酰胺能使外周调节性 T 细胞数量显著减少,治疗效率增加,使接种了黑色素瘤小鼠生存率上升,目前已被用来改善肿瘤治疗中 OV 的全身递送效率^[49]。联合应用 JX-594 静脉注射和 T-VEC 瘤内注射的方法,具有较好的安全性和有效性^[23-24,26]。磷脂酰肌醇 3-激酶 δ 是巨噬细胞的关键调节因子,其能够增强 OV 向肿瘤的静脉内输送。Idelalisib 作为一种磷脂酰肌醇 3-激酶 δ 抑制剂,可保护 OV 免受巨噬细胞的吞噬,该抑制剂已用于增强静脉注射 OV 的抗肿瘤功效,减轻肿瘤负荷,延长患者的生存期^[50]。

3.5 非人源性溶瘤病毒 另一种避免被预先存在的免疫反应识别的方法是使用替代 OV 株,这些病毒株表现出溶瘤效应。非人源性 OV 杀死人类肿瘤细胞的能力已被证明适用于各种病毒。例如山羊痘病毒是人非致病性病毒,该病毒能够在不同的人体细胞系中复制并诱导凋亡,并降低恶性间皮瘤细胞系的细胞活力^[51-52]。

3.6 异源病毒组合治疗 OV 的组合应用具有更强的抗肿瘤潜力,这是因为异源疫苗接种方案存在肿瘤杀灭的协同相互作用。联合使用塞姆利基森林病毒和牛痘病毒,发现该种疗法增强了对小鼠卵巢表面上皮癌肿瘤的抗肿瘤效果,规避了重复接种疫苗的限制性^[53]。联合使用囊泡口炎病毒和牛痘病毒,在结肠肿瘤、卵巢肿瘤、乳腺肿瘤细胞模型、免疫缺陷小鼠肿瘤模型、原发性人类癌症样本进行测试,发现上述病毒在肿瘤细胞中复制和传播的能力增强^[54]。

4 展望

静脉递送策略虽然存在血容量稀释、中和抗体快速清除、非靶器官隔离等弊端,但其具有便捷且安全性更高的优势,为OV治疗带来希望。OV的安全性与不良反应是其临床试验时需要重点考虑的因素,但OV具有与其他癌症疗法不重叠的、可接受的安全性,使其研究具有独特性,因此需要深入探索。虽然OV的免疫逃避策略已经越来越完善,但先天免疫激活可能是OV疗法的障碍,对病毒的持久性产生负面影响。在肿瘤内OV治疗的背景下,预先存在的免疫力通常不应被视为原发性肿瘤清除的障碍。因此,对免疫与克服免疫之间的平衡需要精细的把握。

【参考文献】

- [1] Gilchrist VH, Jemus-Gonzalez E, Said A, et al. Kinase inhibitors with viral oncolysis: Unmasking pharmacoviral approaches for cancer therapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 56: 83-93.
- [2] Lin CZ, Xiang GL, Zhu XH, et al. Advances in the mechanisms of action of cancer-targeting oncolytic viruses[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4053-4060.
- [3] Senior M. Checkpoint inhibitors go viral[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(1): 12-17.
- [4] van Vloten JP, Workenhe ST, Wootton SK, et al. Critical interactions between immunogenic cancer cell death, oncolytic viruses, and the immune system define the rational design of combination immunotherapies[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 450-458.
- [5] Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, et al. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(9): 689-706.
- [6] Liao ZX, Hsu SH, Tang SC, et al. Potential targeting of the tumor microenvironment to improve cancer virotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 250: 108521.
- [7] Li X, Sun X, Wang B, et al. Oncolytic virus-based hepatocellular carcinoma treatment: Current status, intravenous delivery strategies, and emerging combination therapeutic solutions[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18(1): 100771.
- [8] Tang G, Wang D, Zhao X, et al. The Dilemma of HSV-1 oncolytic virus delivery: the method choice and hurdles[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3681.
- [9] Melero I, Castanon E, Alvarez M, et al. Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 558-576.
- [10] de Graaf JF, de Vor L, Fouchier RAM, et al. Armed oncolytic viruses: A kick-start for anti-tumor immunity [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 41: 28-39.
- [11] Marelli G, Howells A, Lemoine NR, et al. Oncolytic viral therapy and the immune system: a double-edged sword against cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 866.
- [12] Nassiri F, Patil V, Yefet LS, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1370-1378.
- [13] Jung KH, Choi IK, Lee HS, et al. Oncolytic adenovirus expressing relaxin (YDC002) enhances therapeutic efficacy of gemcitabine against pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 396: 155-166.
- [14] Guedan S, Rojas JJ, Gros A, et al. Hyaluronidase expression by an oncolytic adenovirus enhances its intratumoral spread and suppresses tumor growth[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(7): 1275-83.
- [15] Andtbacka RH, Ross M, Puzanov I, et al. Patterns of clinical response with talimogene laherparepvec (T-VEC) in patients with melanoma Treated in the OPTiM Phase III clinical trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(13): 4169-4177.
- [16] Helmink BA, Reddy SM, Gao J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555.
- [17] Wu Q, Huang H, Sun M, et al. Inhibition of tumor metastasis by liquid-nitrogen-shocked tumor cells with oncolytic viruses infection[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(28): e2212210.
- [18] Lee N, Jeon YH, Yoo J, et al. Generation of novel oncolytic vaccinia virus with improved intravenous efficacy through protection against complement-mediated lysis and evasion of neutralization by vaccinia virus-specific antibodies [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(1): e006024.
- [19] Monge C, Xie C, Myojin Y, et al. Phase I/II study of PexaVec in combination with immune checkpoint inhibition in refractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e005640.
- [20] Streby KA, Currier MA, Triplet M, et al. First-in-Human intravenous seprexvir in young cancer patients: a phase 1 clinical trial[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(11): 1930-1938.
- [21] Todo T, Ito H, Ino Y, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1630-1639.
- [22] Gallego Perez-Larraya J, Garcia-Moure M, Labiano S, et al. Oncolytic DNX-2401 Virus for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2471-2481.
- [23] Toulmonde M, Cousin S, Kind M, et al. Randomized phase 2 trial of intravenous oncolytic virus JX-594 combined with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced soft-tissue sarcoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 149.
- [24] Cousin S, Toulmonde M, Kind M, et al. Phase 2 trial of intravenous oncolytic virus JX-594 combined with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced breast cancer[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 104.
- [25] Cui C, Wang X, Lian B, et al. OrienX010, an oncolytic virus, in patients with unresectable stage IIIC-IV melanoma: a phase Ib study[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e004307.
- [26] Soliman H, Hogue D, Han H, et al. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 450-457.
- [27] Heo J, Liang JD, Kim CW, et al. Safety and dose escalation of the targeted oncolytic adenovirus OBP-301 for refractory advanced liver cancer: Phase I clinical trial[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(7): 2077-2088.
- [28] Breitbach CJ, Burke J, Jonker D, et al. Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans [J]. *Nature*, 2011, 477(7362): 99-102.
- [29] Garcia-Carbonero R, Bazan-Peregrino M, Gil-Martín M, et al. Phase I, multicenter, open-label study of intravenous VCN-01

- oncolytic adenovirus with or without nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with advanced solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3):e003255.
- [30] Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8):1103-1114.
- [31] Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(2):101-124.
- [32] Wilhelm S, Tavares A, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours [J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1(5):16014.
- [33] Ricca JM, Oseledchik A, Walther T, et al. Pre-existing immunity to oncolytic virus potentiates its immunotherapeutic efficacy [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(4):1008-1019.
- [34] Kurokawa C, Iankov ID, Anderson SK, et al. Constitutive Interferon pathway activation in tumors as an efficacy determinant following oncolytic virotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(10):1123-1132.
- [35] Burnett WJ, Burnett DM, Parkman G, et al. Prior exposure to coxsackievirus A21 does not mitigate oncolytic therapeutic Efficacy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17):4462.
- [36] Kirn DH, Wang Y, Liang W, et al. Enhancing poxvirus oncolytic effects through increased spread and immune evasion [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7):2071-2075.
- [37] Groeneveldt C, van den Ende J, van Montfoort N. Preexisting immunity: Barrier or bridge to effective oncolytic virus therapy? [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 70:1-12.
- [38] Yoon AR, Rivera-Cruz C, Gimble JM, et al. Immunotherapy by mesenchymal stromal cell delivery of oncolytic viruses for treating metastatic tumors [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25:78-97.
- [39] Yoon AR, Hong J, Li Y, et al. Mesenchymal stem cell-mediated delivery of an oncolytic adenovirus enhances antitumor efficacy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(17):4503-4514.
- [40] Chastkofsky MI, Pituch KC, Katagi H, et al. Mesenchymal stem cells successfully deliver oncolytic virotherapy to diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6):1766-1777.
- [41] Tuzmen C, Cairns TM, Atanasiu D, et al. Point mutations in retargeted gD eliminate the sensitivity of EGFR/EGFRvIII-Targeted HSV to key neutralizing antibodies [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 16:145-154.
- [42] Bah ES, Nace RA, Peng KW, et al. Retargeted and stealth-modified oncolytic measles viruses for systemic cancer therapy in measles immune patients [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(10):2057-2067.
- [43] Neault S, Bossow S, Achard C, et al. Robust envelope exchange platform for oncolytic measles virus [J]. *J Virol Methods*, 2022, 302:114487.
- [44] Shi Y. Clinical Translation of Nanomedicine and biomaterials for cancer immunotherapy: progress and perspectives [J]. *Advanced Therapeutics*, 2020, 3(9):1900215.
- [45] Tarantino P, Carmagnani PR, Corti C, et al. Antibody-drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2):165-182.
- [46] Garofalo M, Bellato F, Magliocca S, et al. Polymer coated oncolytic adenovirus to selectively target hepatocellular carcinoma cells [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7):949.
- [47] Na Y, Nam JP, Hong J, et al. Systemic administration of human mesenchymal stromal cells infected with polymer-coated oncolytic adenovirus induces efficient pancreatic tumor homing and infiltration [J]. *J Control Release*, 2019, 305:75-88.
- [48] Chen J, Gao P, Yuan S, et al. Oncolytic adenovirus complexes coated with lipids and calcium phosphate for cancer gene therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(12):11548-11560.
- [49] Pol JG, Atherton MJ, Stephenson KB, et al. Enhanced immunotherapeutic profile of oncolytic virus-based cancer vaccination using cyclophosphamide preconditioning [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e000981.
- [50] Ferguson MS, Chard Dunmall LS, Gangeswaran R, et al. Transient inhibition of PI3K δ enhances the therapeutic effect of intravenous delivery of oncolytic vaccinia virus [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(5):1263-1275.
- [51] Montagnaro S, Damiano S, Ciarcia R, et al. Caprine herpesvirus 1 (CpHV-1) as a potential candidate for oncolytic virotherapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(1):42-51.
- [52] Forte IM, Indovina P, Montagnaro S, et al. The oncolytic caprine herpesvirus 1 (CpHV-1) induces apoptosis and synergizes with cisplatin in mesothelioma cell lines: a new potential virotherapy approach [J]. *Viruses*, 2021, 13(12):2458.
- [53] Zhang YQ, Tsai YC, Monie A, et al. Enhancing the therapeutic effect against ovarian cancer through a combination of viral oncolysis and antigen-specific immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4):692-699.
- [54] Le Boeuf F, Diallo JS, McCart JA, et al. Synergistic interaction between oncolytic viruses augments tumor killing [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(5):888-895.

【收稿日期】 2024-05-30 【修回日期】 2024-08-13