

溶瘤疱疹病毒治疗神经胶质瘤的研究进展

杨海军^{1,2} 王亚涛^{1,2} 郑茂华²

¹ 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ² 兰州大学第一医院神经外科, 甘肃兰州 730000

通信作者: 郑茂华, Email: 2002maohua@163.com

【摘要】 神经胶质瘤是对中枢神经系统有高度侵袭性的恶性肿瘤, 需要积极进行手术和放化疗。但高级别胶质瘤[世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类Ⅲ~Ⅳ级]预后仍较差, 因此, 迫切需要新的治疗策略。溶瘤病毒(OV)治疗是一种能特异性感染并有效杀死肿瘤细胞并且激活机体抗肿瘤免疫的免疫疗法。溶瘤疱疹病毒(oHSV)因其独特的优势有望成为神经胶质瘤新的辅助治疗手段, 现从目前对oHSV的认识、OV抗肿瘤的机制、oHSV靶向治疗神经胶质瘤的临床研究现状、oHSV协同抗肿瘤策略的研究进展、oHSV抗神经胶质瘤研究中存在的问题进行综述, 从而为神经胶质瘤的治疗提供参考。

【关键词】 神经胶质瘤; 溶瘤病毒; 溶瘤疱疹病毒; 免疫治疗

基金项目: 甘肃省自然科学基金(21JR7RA356)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.06.025

Research progress of oncolytic herpes simplex virus in the treatment of glioma

Yang Haijun^{1,2}, Wang Yatao^{1,2}, Zheng Maohua²

¹The First Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Department of Neurosurgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Zheng Maohua, Email: 2002maohua@163.com

【Abstract】 Glioma is a highly aggressive malignant tumor of the central nervous system that necessitates active treatment through surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, the prognosis of high-grade gliomas [World Health Organization (WHO) classification of central nervous system tumors grade Ⅲ-Ⅳ] remains poor, thus new treatment strategies are urgently needed. Oncolytic virus (OV) therapy is a kind of immunotherapy that can specifically infect and effectively kill tumor cells while activating anti-tumor immunity. The oncolytic herpes simplex virus (oHSV) is expected to emerge as a new adjuvant treatment for glioma due to its unique advantages. This article reviews the current understanding of oHSV, the anti-tumor mechanism of OV, the current clinical research status of oHSV targeted therapy for glioma, the research progress of oHSV collaborative anti-tumor strategy, and the existing problems in oHSV anti-glioma research, aiming to provide valuable insights for the treatment of glioma.

【Key words】 Glioma; Oncolytic virus; Oncolytic herpes simplex virus; Immunotherapy

Fund program: Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR7RA356)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.06.025

神经胶质瘤是成人最常见的原发性恶性脑肿瘤^[1]。尽管采用手术切除联合术后放疗和化疗的多模式治疗方式, 但预后较差。几乎所有患者在术后7~9个月复发, 过去10年中位生存期在16个月左右, 未见明显突破^[2]。溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一种天然或基因工程病毒, 可通过多种机制杀死肿瘤细胞, 包括诱导细胞凋亡、细胞焦亡、自噬以及在肿瘤细胞中大量复制使肿瘤细胞裂解死亡, 同时可以激活肿瘤微环境中机体的抗肿瘤免疫, 最大限度地减少对正常细胞的干扰。OV还可以通过基因工程改造扩增抗肿瘤免疫反应的治疗性相关基因, 如细胞因子、肿瘤抗原或检查点抑制剂等多种方式来增强抗肿瘤效应^[3]。OV已广泛用于恶性肿瘤的临床前和临床研究, 2004年治疗黑色素瘤的第一代OV Rignvir^[4]上市, 2005年治疗鼻咽癌的重组人5型腺病毒注射液(H101)上市, 2015年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药物管理局正式批准用于临床^[5]。目前日本研究的第三代溶瘤单纯疱疹病毒Delytact(Teserpaturev/G47Δ)于2021年11月1日上市^[6], 证明了OV治疗神经胶质瘤的有效性和治疗前景。现通过对溶瘤疱疹病毒(oncolytic herpes simplex virus, oHSV)的认

识、抗肿瘤机制、临床研究现状、协同抗肿瘤策略和目前存在的问题等进行综述, 以期对神经胶质瘤的OV治疗提供新的思路。

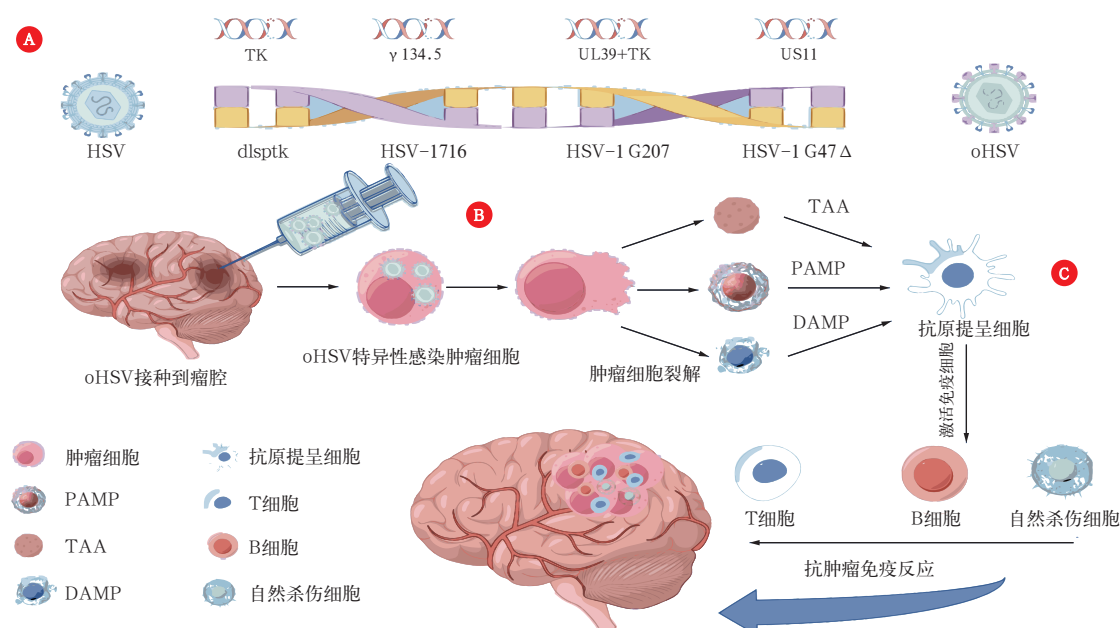
1 oHSV 的认识

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)是人类感染最常见的病毒之一, 为双股线性DNA病毒, 其病毒具有11种包膜糖蛋白, 主要有2种血清型, 即HSV-1、HSV-2, 目前研究最多是HSV-1^[7-8]。HSV具有诸多优点使其成为OV开发最合适的病毒之一: HSV具有嗜神经性, 可以在中枢神经系统存活; HSV中与病毒复制无关的基因片段可被删除, 为插入治疗性目的基因提供足够空间; HSV是一种能有效感染和增殖的裂解病毒; HSV基因组是游离的, 不会整合到宿主染色体中, 从而最大限度地减少诱导宿主细胞基因突变的可能; 有效抗病毒药物(如阿昔洛韦)可用于治疗病毒复制引起的不良反应, 提高OV的安全性^[9-10]。OV制备最初目的是有效杀死肿瘤细胞的同时能避免对正常细胞的影响, 因此, OV本质上是一种基因工程产物。最早构建的oHSV是胸腺激酶(thymic kinase, TK)阴性HSV突变体(TK-negative herpes simplex-1, dlsptk), 其在静止细胞(如神

经元)中复制能力减弱。TK 基因缺失后病毒依靠主动分裂的细胞来提供 TK 进行 DNA 复制。动物研究显示, dlsptk 病毒在恶性胶质瘤的治疗中显示出良好的疗效^[11]。然而, TK 基因缺失使 dlsptk 对靶向病毒 TK 的抗病毒药物(如阿昔洛韦或更昔洛韦)耐药,因此该 OV 无法进入临床试验^[12-13]。第一代 oHSV: HSV-1716, 删除了编码免疫检查点蛋白 34.5 (immune checkpoint protein 34.5, ICP34.5 蛋白)的 γ 134.5 基因, 该基因是中枢神经系统病毒复制不可或缺的, ICP34.5 蛋白可通过激活磷酸酶使真核翻译起始因子 2A (eukaryotic translation initiation factor 2A, EIF2A) 去磷酸化, ICP34.5 可抑制自噬, 早期干扰素 (interferon, IFN) 信号转导和晚期 IFN 刺激蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR) 介导的感染细胞中的翻译停滞, 因此, 删除 γ 134.5 的病毒无法抵御来自宿主的抗病毒应答, 从而限制了其在正常细胞中的复制; 而肿瘤细胞中的 PKR 信号通路和 IFN 信号通路等抗病毒通路紊乱, 使得删除 γ 134.5 的病毒可在肿瘤细胞中实现高效复制^[13]。第二代 oHSV: HSV-1 G207, 含有二倍体 γ 134.5 神经毒力基因的缺失, 并通过插入大肠杆菌 lacZ 基因使得由 HSV-1 的 UL39 基因编码的感染细胞蛋白 (infected cell protein 6, ICP6) 失效, 同时保留 TK 基因, 这些基因改变可避免正常细胞的感染, 并且允许病毒在肿瘤细胞中复制, 使神经胶质瘤细胞成为理想的靶靶^[14-15]。第三代 oHSV: HSV-1 G47 Δ , 是 γ 134.5、ICP6 和 α 47 3 重基因突变的 oHSV, 在 G47 基因组的 α 207 基因中引入重叠的 US11 基因, 该基因启动子的缺失可导致晚期 US11 基因置于 α 47 启动子的控制下, 使缺失的 γ 134.5 功能部分恢复, 在肿瘤细胞中的复制增强, 对于肿瘤细胞有高度选择性^[16-17]。基因工程改造后的 oHSV 因其特异性强、安全性高, 被用于临床研究。

2 OV 的抗肿瘤机制

首先, 当病毒感染肿瘤细胞时引起肿瘤细胞 / 肿瘤相关基质细胞的破坏, 释放新的传染性病毒颗粒或病毒粒子来感染和破坏剩余的肿瘤细胞 / 基质细胞, 并引起进一步裂解^[18-20], 即“溶瘤作用”。其次, 通过诱导免疫原性细胞死亡, 如免疫原性细胞凋亡、坏死、焦亡和自噬。其主要特征是肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA) 与损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 和病毒病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 联合释放^[20]。其过程是病毒感染宿主细胞后通过模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别病毒的特定模式, 称为 PAMP 和 DAMP^[21]。该模式可启动先天免疫应答, 诱导信号通路, 导致 IFN、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factors, TNF- β , TNF- α)、白细胞介素 (interleukins, IL-6, IL-1 β)、热休克蛋白等的表达, 这些释放的分子募集抗原呈递细胞并促进其成熟, 激活抗原特异性 CD4 和 CD8 T 细胞, 介导抗肿瘤免疫^[22-23]。这种机体的抗病毒先天免疫反应对于抗肿瘤免疫反应的起始至关重要, 一则可以促进免疫细胞的募集而使“冷”肿瘤变“热”, OV 介导癌细胞溶瘤产生免疫原性细胞死亡的特征信号引发对肿瘤的特异性免疫攻击, 并且机体抗病毒 CD4 辅助 T 细胞具有塑造抗肿瘤 CD4 和 CD8 T 细胞免疫反应的能力, 以及靶向病毒复制位点的抗病毒反应也直接靶向癌细胞^[24]。二则 OV 通过引发抗病毒反应并产生细胞因子 (I 型 IFN、TNF- α 、IL-12), 可进一步增强抗肿瘤免疫反应, 裂解后的肿瘤细胞可促进 TAA 和肿瘤新抗原的释放, 这些抗原可作为原位肿瘤特异性抗原发挥作用, 以引发机体适应性免疫^[25]。因此, 抗病毒免疫反应有激发抗肿瘤免疫的作用。oHSV 的制备过程及抗肿瘤机制见图 1。



注: A 为 oHSV 的演变过程, B 为 oHSV 的溶瘤过程, C 为 OV 介导的抗肿瘤免疫反应

图 1 oHSV 的制备过程及抗肿瘤机制

3 oHSV 靶向治疗神经胶质瘤的临床研究现状

oHSV 作为一种安全有效的治疗手段已在多项研究中被证实,其对肿瘤细胞的特异性感染和复制特性在神经胶质瘤中表现出强大的溶瘤特性。2004 年,一项关于术后将 HSV-1716 注射到高级别胶质瘤患者术区的研究显示,12 例患者在手术和 HSV1716 注射后有 3 例存活 15、18 和 22 个月或病情稳定,并且没有出现颅内感染^[26]。2008 年,一项关于在复发性胶质母细胞瘤术前和术后注射 HSV-1 G207 的 I b 期临床试验结果显示:6 例患者中 3 例(50.0%) 在 G207 注射后表现出症状改善;所有患者中位进展时间为 3 个月;中位生存期为自诊断日期起 23 个月,自 HSV-1 G207 注射时间起 6.6 个月;所有患者未发生颅内感染^[27]。2014 年,一项关于 HSV-1 G207 配合放疗治疗复发胶质瘤的 I 期临床试验显示,9 例患者中 6 例在至少 30 d 随访内病情稳定或部分缓解;3 例治疗后有明显的影像学好转,从 HSV-1 G207 注射到死亡的中位生存期为 7.5 个月,所有患者未发生脑炎,提示 HSV-1 G207 的生物安全性高^[28]。2021 年,一项关于不同剂量 HSV-1 G207 对 7~18 岁儿童高级别胶质瘤的临床试验显示,12 例患儿中位总生存期为 12.2 个月,4 例接受治疗的患儿 18 个月后仍存活,且观察到肿瘤组织中大量浸润性 T 淋巴细胞和其他炎症细胞,提示 OV 可能会激发宿主的抗肿瘤免疫反应^[14]。2022 年,在日本进行的一项关于 HSV-1 G47 Δ 治疗残留或复发胶质母细胞瘤的 II 期临床试验结果显示:HSV-1 G47 Δ 治疗后 1 年生存率为 84.2%,患者总体中位总生存期为 20.2 个月,首次手术后的中位总生存期为 28.8(20.1, 37.5)个月;其中 18 例患者病情稳定,病理学活检显示肿瘤浸润 CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞数量增加,叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3, FoxP3)细胞数量持续较低。该研究提示,HSV-1 G47 Δ 治疗患者生存获益,并且有良好的安全性与免疫浸润特征^[29]。以上临床试验提示 oHSV 治疗神经胶质瘤有一定的潜力。

4 oHSV 协同抗肿瘤策略的研究进展

神经胶质瘤因其分子异质性、浸润性、耐药性及癌症干细胞的再生等原因,单一治疗方法并不能很好地阻止其复发,很难达到满意的治疗效果。因此多种治疗方式的结合是必要的。随着分子生物学的发展,众多的基因治疗靶点被揭示,oHSV 可以将这些基因靶点组装成 oHSV- 目的基因的治疗系统,或与多种治疗方式相结合达到治疗的目的。

4.1 oHSV 联合细胞因子:细胞因子已在人类癌症的临床治疗中显示出良好的抗肿瘤活性。一些细胞因子已被批准用于治疗特定的恶性肿瘤^[30],其结合 oHSV 在神经胶质瘤动物和临床试验中表现出良好的治疗前景。利用转化生长因子- β 抑制剂(transforming growth factor- β inhibitor, TGF- β R) 结合 oHSV 治疗小鼠复发胶质瘤模型,提示 oHSV 和 TGF- β R 对复发性胶质瘤能发挥协同抗肿瘤作用,并且介导胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)的死亡^[31]。利用表达 IL-12 的重组 oHSV——HSV-1 M032 治疗犬颅内神经胶质瘤的相关实验显示,HSV-1 M032 治疗能明显改善胶质瘤犬的生

存期,并且该治疗方式的安全性得到肯定,且肿瘤内和外周血中 CD4⁺ 和 FoxP3 调节性 T 细胞数量增加,浆细胞样树突状细胞的比例也增加,提示 HSV-1 M032 能明显改善免疫环境^[32]。与其他细胞因子联合的还包括:表达 IL-1/IL-15R α 的复合 oHSV^[33]、靶向胶质母细胞瘤的表皮生长因子(EGFRvIII)与 oHSV 构建的 R-613^[34]、表达表皮生长因子受体抗体西妥昔单抗的可分泌单链可变片段构建的 OV-Cmab-CCL5^[35-36]。这些融合细胞因子的 oHSV 都能显著增强 oHSV 的抗肿瘤作用,促进肿瘤微环境中免疫细胞的浸润,延长实验小鼠的存活时间,具有一定的开发前景。

4.2 oHSV 联合免疫治疗的策略:用免疫检查点抑制剂抗体“武装”oHSV 可提供组合免疫疗法和抗体的瘤内递送/表达。免疫检查点抑制剂是通过“免疫正常化”来发挥抗癌作用。“免疫正常化”是指特异性识别并纠正免疫缺陷以恢复机体正常的抗肿瘤免疫能力。常用的免疫抗原检查点抑制剂有抗全身抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)单克隆抗体(单抗)以及抗程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)单抗等^[35]。一种表达 PD-1 单链抗体(single-chain variable fragment PD-1, scFvPD-1)的 oHSV(NG34scFvPD-1)在小鼠模型中能诱导持久的抗肿瘤免疫反应^[37]。表达 I 型跨膜黏蛋白样糖蛋白(podoplanin, PDPN)是嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞治疗脑肿瘤的靶点。基于神经胶质瘤 PDPN 单抗构建的 Lp2 scFv 的 CAR-T 与 HSV-1 G47 Δ 相结合, Lp2-CAR-T 单药治疗就能适度抑制肿瘤生长,但在 CAR-T 细胞治疗中加入 HSV-1 G47 Δ 可以明显提高抗肿瘤疗效,HSV-1 G47 Δ 不仅能直接杀死肿瘤,还可能引发抗肿瘤免疫反应,使肿瘤微环境有利于 CAR-T 浸润^[38]。该转基因在人 IgG47 支架(称为 OV- α CD1-G47)上编码全长抗 CD1 抗体可以增强免疫应答和(或)阻断免疫检查点参与的转基因,可能是提高 oHSV 对胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)整体疗效的有效方法^[39-40]。利用表达免疫检查点 CTLA-4、PD-1 抗体和表达免疫调节细胞因子 IL-47 的 oHSV(G47 Δ -mIL12)构建三重组合的 OV,在两种小鼠胶质瘤模型中治愈了大多数小鼠,并且提示可以使肿瘤微环境中 M1 样细胞极化,增加 CD4⁺ 细胞数量^[40]。另外一项基于表达 IL-12 的 oHSV mIL-12 配备 R-LM113 靶向人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, hHER2)制备的重组 oHSV R-115 在小鼠胶质瘤模型中的实验结果显示,这种联合治疗策略可增加抗体的产生,从而增强机体的免疫反应^[41-42]。阿昔替尼是一种口服有效的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可抑制血管生成,在联合 G47 Δ -mIL12 治疗小鼠胶质瘤模型中提示这种双重组合可明显延长小鼠生存期,并提示可促进 GSC 的凋亡^[42]。此外,联合应用 CTLA-4 抗体时,可明显增强抗肿瘤活性^[43]。因此,联合多种免疫治疗方式将会提高抗肿瘤免疫反应,增强治疗效果。

4.3 oHSV 联合放疗的治疗策略:oHSV 还可以联合多种

化疗药物增强肿瘤的治疗效果,如 oHSV 联合曲美替尼的试验结果显示, oHSV 可增加曲美替尼的血脑屏障透过率,使曲美替尼在脑组织中的分布增加,还可以抵抗曲美替尼治疗后肿瘤细胞的耐药^[44]。利用血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 激酶抑制剂阿西替尼(抗肿瘤血管生成药物)联合 G47 Δ -mIL12 可提高 GSC 脑肿瘤模型小鼠生存率,与单独使用药物相比效果更明显,这种组合能进一步延长 GSC 脑肿瘤模型小鼠生存期,并且表现出明显的巨噬细胞浸润^[45]。利用 VEGFR 激酶抑制剂阿西替尼联合 G47 Δ -mIL12 可以明显延长荷瘤胶质瘤小鼠的生存时间,并且通过下调 CCN1 基因的表达来降低蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 的磷酸化,抑制 GSC 迁移和侵袭来增强抗肿瘤作用^[46]。但 Saha 等^[47]利用替莫唑胺联合 G47 Δ -IL12 治疗非免疫原性 005 GSC 小鼠模型,结果显示,替莫唑胺对 oHSV 治疗具有拮抗作用,与 Kanai 等^[48]的结果不一致,因此提示, oHSV 治疗时机的重要性,其中的复杂关系还需要进一步研究。

4.4 联合其他方法的治疗策略:近年来,生物纳米材料在肿瘤治疗中展现出独特的优势,配备纳米抗体趋化因子 CXC 受体 4 (CXC motif chemokine receptor 4, CXCR4) 与 oHSV 联用,可以明显减缓小鼠肿瘤生长速率,促进 GSC 的明显凋亡^[49]。Kennedy 等^[50]构建 oHSV 载体 ONCR-159,对于 IFN 耐药者,可以阻断病毒的免疫原性,用于增强 OV 复制基因的表达和溶瘤效果。

表 1 oHSV 治疗神经胶质瘤相关临床试验

OV	目标人群	入组年龄(岁)	时间(年)	试验阶段	NCT 编号
HSV G207	复发性/进行性儿科高级别胶质瘤	3~21	2020~2023	第 2 阶段	NCT04482933
HSV-1716	复发性高级别儿童胶质瘤	12~21	2014~2016	第 1 阶段	NCT02031965
HSV G207	复发性/进行性恶性胶质瘤	>19	2005~2008	第 1 阶段	NCT00157703
HSV M032	复发性胶质瘤	≥18	2014~2022	第 1 阶段	NCT02062827
HSV G207	复发性神经胶质瘤	≥19	2001~2005	第 1+2 阶段	NCT00028158
HSV-134	胶质瘤肿瘤细胞	≥18	2018~2023	第 1 阶段	NCT03657576
HSV G207	复发性或进行性脑肿瘤	3~18	2018~2023	第 1 阶段	NCT02457845
HSV G207	复发性或难治性小脑肿瘤	3~21	2019~2023	第 1 阶段	NCT03911388
HSV M032	复发性恶性胶质瘤(多形性胶质母细胞瘤,间变性星形细胞瘤或胶质肉瘤)	≥18	2021~2023	第 1+2 阶段	NCT05084430
rQNestin	复发性或进行性脑肿瘤	≥18	2017~2023	第 1 阶段	NCT03152318

5 oHSV 抗神经胶质瘤研究中存在的问题

针对神经胶质瘤的 oHSV 疗法已得到快速发展,并且治疗效果在临床研究中得到肯定,但 oHSV 治疗神经胶质瘤的过程中有许多问题亟待解决。首先, oHSV 主要给药方式目前仍是基于手术后瘤腔内注射/立体定向注射给

药^[51],因此,多次给药会增加患者痛苦并且具有较大风险。虽然利用间充质干细胞递送 OV^[52]、静脉注射^[53]、脑室内注射^[54]等给药方式在动物实验中初步证明有效,但动物实验中存在的问题不容忽视,如脑室内注射引起小鼠毒性反应,静脉注射只是用来评估脑外实体瘤的安全性,因此是否能透过血脑屏障并且在脑内的丰度问题还需要验证。其次,替莫唑胺仍是胶质瘤一线化疗药物,但相关研究显示,替莫唑胺对 oHSV 具有拮抗作用^[47],因此 oHSV 的治疗时机也需要进一步研究。最后,脱靶病毒复制是一种潜在风险,目标性差的病毒或已进化的病毒可能导致宿主感染。随着 OV 的复制,产生突变后代的可能性增加,虽然目前鲜见报道^[10],但随着临床试验的推进,这些理论问题也需要引起重视。

6 小结与展望

oHSV 针对神经胶质瘤的免疫治疗已在临床前和临床研究中取得了良好的结果,有望成为继手术、放疗和替莫唑胺后新的辅助治疗手段。oHSV 有其独特的先天优势,与其他疗法协同有积极的抗肿瘤效果,成为抗胶质瘤研究的新方向。然而,无论是给药方式的优化、给药时机的选择、还是潜在的病毒脱靶问题,都需要在后续的研究中进一步分析和解决。相信未来对于溶瘤病毒的不断开发、不断优化,溶瘤病毒能成为神经胶质瘤治疗过程中的重要选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐新女,王金环,李俊艺,等. PTEN 基因在人脑胶质瘤中的表达[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16 (9): 563. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.09.018.
- [2] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs. maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318 (23): 2306-2316. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.
- [3] Zhao YQ, Liu ZM, Li L, et al. Oncolytic adenovirus: prospects for cancer immunotherapy [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 707290. DOI: 10.3389/fmicb.2021.707290.
- [4] Alberts P, Tilgase A, Rasa A, et al. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: the rigvir® story [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 837: 117-126. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.042.
- [5] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会,上海市抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会. 基因重组溶瘤腺病毒治疗恶性肿瘤临床应用中国专家共识(2022 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33 (5): 527-550. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.05.013.
- [6] Frampton JE. Teseptarev/G47 Δ : first approval [J]. BioDrugs, 2022, 36 (5): 667-672. DOI: 10.1007/s40259-022-00553-7.
- [7] Athanasiou E, Gargalionis AN, Boufidou F, et al. The association of human herpesviruses with malignant brain tumor pathology and therapy: two sides of a coin [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5): 2250. DOI: 10.3390/ijms22052250.
- [8] 廖远泉. "TORCH" 病原学及其实验诊断的研究概况与思考 [J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (1): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.01.018.
- [9] Estevez-Ordóñez D, Chagoya G, Salehani A, et al. Immunovirotherapy for the treatment of glioblastoma and other malignant gliomas [J]. Neurosurg Clin N Am, 2021, 32 (2): 265-281. DOI: 10.1016/j.nec.2020.12.008.
- [10] Totsch SK, Schlappi C, Kang KD, et al. Oncolytic herpes simplex virus immunotherapy for brain tumors: current pitfalls and emerging strategies to overcome therapeutic resistance [J]. Oncogene, 2019, 38 (34): 6159-6171. DOI: 10.1038/s41388-019-0870-y.
- [11] Foreman PM, Friedman GK, Cassady KA, et al. Oncolytic virotherapy for the treatment of malignant Glioma [J]. Neurotherapeutics, 2017, 14 (2): 333-344. DOI: 10.1007/s13311-017-0516-0.
- [12] Parker JN, Bauer DF, Cody JJ, et al. Oncolytic viral therapy of malignant glioma [J]. Neurotherapeutics, 2009, 6 (3): 558-569.

- DOI: 10.1016/j.nurt.2009.04.011.
- [13] Ghonime MG, Jackson J, Shah A, et al. Chimeric HCMV/HSV-1 and $\Delta\gamma_{34.5}$ oncolytic herpes simplex virus elicit immune mediated antitumoral effect and antitumor memory [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11 (1): 86–93. DOI: 10.1016/j.tranon.2017.10.005.
 - [14] Friedman GK, Johnston JM, Bag AK, et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (17): 1613–1622. DOI: 10.1056/NEJMoa2024947.
 - [15] Kang KD, Bernstock JD, Totsch SK, et al. Safety and efficacy of intraventricular immunovirotherapy with oncolytic HSV-1 for CNS cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28 (24): 5419–5430. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1382.
 - [16] Todo T, Ino Y, Ohtsu H, et al. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47 Δ in patients with progressive glioblastoma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 4119. DOI: 10.1038/s41467-022-31262-y.
 - [17] Fukuhara H, Takeshima Y, Todo T. Triple-mutated oncolytic herpes virus for treating both fast-and slow-growing tumors [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (8): 3293–3301. DOI: 10.1111/cas.14981.
 - [18] Cook M, Chauhan A. Clinical application of oncolytic viruses: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20): 7505. DOI: 10.3390/ijms21207505.
 - [19] Zhu Z, McGray AJR, Jiang WJ, et al. Improving cancer immunotherapy by rationally combining oncolytic virus with modulators targeting key signaling pathways [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 196. DOI: 10.1186/s12943-022-01664-z.
 - [20] 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. DOI: 10.1016/j.cytogr.2018.03.006.
 - [21] 王敏, 张利鹏. 细胞焦亡在急性肾损伤中的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (1): 117–120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.027.
 - [22] Rius-Rocabert S, García-Romero N, García A, et al. Oncolytic virotherapy in glioma tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20): 7604. DOI: 10.3390/ijms21207604.
 - [23] Li LZ, Liu SX, Han DD, et al. Delivery and biosafety of oncolytic virotherapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 475. DOI: 10.3389/fonc.2020.00475.
 - [24] Gujar S, Pol JG, Kim Y, et al. Antitumor benefits of antiviral immunity: an underappreciated aspect of oncolytic virotherapies [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39 (3): 209–221. DOI: 10.1016/j.it.2017.11.006.
 - [25] Glorioso JC, Cohen JB, Goins WF, et al. Oncolytic HSV vectors and anti-tumor immunity [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 41: 381–468. DOI: 10.21775/cimb.041.381.
 - [26] Harrow S, Papanastassiou V, Harland J, et al. HSV1716 injection into the brain adjacent to tumour following surgical resection of high-grade glioma: safety data and long-term survival [J]. *Gene Ther*, 2004, 11 (22): 1648–1658. DOI: 10.1038/sj.gt.3302289.
 - [27] Markert JM, Liechty PG, Wang WQ, et al. Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM [J]. *Mol Ther*, 2009, 17 (1): 199–207. DOI: 10.1038/mt.2008.228.
 - [28] Markert JM, Razdan SN, Kuo HC, et al. A phase 1 trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses [J]. *Mol Ther*, 2014, 22 (5): 1048–1055. DOI: 10.1038/mt.2014.22.
 - [29] 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. DOI: 10.1038/s41591-022-01897-x.
 - [30] Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the treatment of cancer [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39 (1): 6–21. DOI: 10.1089/jir.2018.0019.
 - [31] Esaki S, Nigim F, Moon E, et al. Blockade of transforming growth factor- β signaling enhances oncolytic herpes simplex virus efficacy in patient-derived recurrent glioblastoma models [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (11): 2348–2358. DOI: 10.1002/ijc.30929.
 - [32] Omar NB, Bentley RT, Crossman DK, et al. Safety and interim survival data after intracranial administration of M032, a genetically engineered oncolytic HSV-1 expressing IL-12, in pet dogs with sporadic gliomas [J]. *Neurosurg Focus*, 2021, 50 (2): E5. DOI: 10.3171/2020.11.FOCUS20844.
 - [33] Ma R, Lu T, Li ZL, et al. An oncolytic virus expressing IL15/IL15R α combined with off-the-shelf EGFR-CAR NK cells targets glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13): 3635–3648. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0035.
 - [34] Appolloni I, Alessandrini F, Menotti L, et al. Specificity, safety, efficacy of EGFRvIII-retargeted oncolytic HSV for xenotransplanted human glioblastoma [J]. *Viruses*, 2021, 13 (9): 1677. DOI: 10.3390/v13091677.
 - [35] Tian L, Xu B, Chen YQ, et al. Specific targeting of glioblastoma with an oncolytic virus expressing a cetuximab-CCL5 fusion protein via innate and adaptive immunity [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3 (11): 1318–1335. DOI: 10.1038/s43018-022-00448-0.
 - [36] 张博雅, 吴迪. 肝癌肝移植术后免疫检查点抑制剂治疗进展 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8 (6): 494–497. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.06.020.
 - [37] Passaro C, Alayo Q, De Laura I, et al. Arming an oncolytic herpes simplex virus type 1 with a single-chain fragment variable antibody against PD-1 for experimental glioblastoma therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (1): 290–299. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2311.
 - [38] Chalish L, Kato A, Ohno M, et al. Efficacy of cancer-specific anti-podoplanin CAR-T cells and oncolytic herpes virus G47 Δ combination therapy against glioblastoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 26: 265–274. DOI: 10.1016/j.omto.2022.07.006.
 - [39] Xu B, Tian L, Chen J, et al. An oncolytic virus expressing a full-length antibody enhances antitumor innate immune response to glioblastoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 5908. DOI: 10.1038/s41467-021-26003-6.
 - [40] Saha D, Martuza RL, Rabkin SD. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32 (2): 253–267.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.006.
 - [41] Alessandrini F, Menotti L, Avitabile E, et al. Eradication of glioblastoma by immuno-virotherapy with a retargeted oncolytic HSV in a preclinical model [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (23): 4467–4479. DOI: 10.1038/s41388-019-0737-2.
 - [42] Saha D, Wakimoto H, Peters CW, et al. Combinatorial effects of VEGFR kinase inhibitor axitinib and oncolytic virotherapy in mouse and human glioblastoma stem-like cell models [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (14): 3409–3422. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1717.
 - [43] Sugawara K, Iwai M, Ito H, et al. Oncolytic herpes virus G47 Δ works synergistically with CTLA-4 inhibition via dynamic intratumoral immune modulation [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 129–142. DOI: 10.1016/j.omto.2021.05.004.
 - [44] Yoo JY, Swanner J, Otani Y, et al. Oncolytic HSV therapy increases trametinib access to brain tumors and sensitizes them *in vivo* [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21 (9): 1131–1140. DOI: 10.1093/neuonc/noz079.
 - [45] Saha D, Wakimoto H, Peters CW, et al. Combinatorial effects of VEGFR kinase inhibitor axitinib and oncolytic virotherapy in mouse and human glioblastoma stem-like cell models [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (14): 3409–3422. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1717.
 - [46] Tomita Y, Kurozumi K, Yoo JY, et al. Oncolytic herpes virus armed with vasculostatin in combination with bevacizumab abrogates glioma invasion via the CCN1 and AKT signaling pathways [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18 (8): 1418–1429. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0799.
 - [47] Saha D, Rabkin SD, Martuza RL. Temozolomide antagonizes oncolytic immunovirotherapy in glioblastoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1): e000345. DOI: 10.1136/jitc-2019-000345.
 - [48] Kanai R, Rabkin SD, 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.
 - [49] Sanchez Gil J, Dubois M, Neirinx V, et al. Nanobody-based retargeting of an oncolytic herpesvirus for eliminating CXCR $_4^+$ GBM cells: a proof of principle [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 26: 35–48. DOI: 10.1016/j.omto.2022.06.002.
 - [50] Kennedy EM, Farkaly T, Grzesik P, et al. Design of an interferon-resistant oncolytic HSV-1 incorporating redundant safety modalities for improved tolerability [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 476–490. DOI: 10.1016/j.omto.2020.08.004.
 - [51] Bernstock JD, Wright Z, Bag AK, et al. Stereotactic placement of intratumoral catheters for continuous infusion delivery of herpes simplex virus -1 G207 in pediatric malignant supratentorial brain tumors [J]. *World Neurosurg*, 2019, 122: e1592–e1598. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.122.
 - [52] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1499.
 - [53] 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. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.08.020.
 - [54] Kang KD, Bernstock JD, Totsch SK, et al. Safety and efficacy of intraventricular immunovirotherapy with oncolytic HSV-1 for CNS cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28 (24): 5419–5430. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1382.

(收稿日期: 2023-09-06)

(责任编辑: 邸美仙)