

# 恶性胶质瘤溶瘤病毒治疗进展

刘鸿宇 余新光 陈凌

**【摘要】** 恶性胶质瘤是侵袭性最强的原发性脑肿瘤,预后极差,治疗后中位生存期仅 14.6 个月,因此迫切需要探寻针对胶质母细胞瘤的新的有效治疗方法。溶瘤病毒疗法属于免疫治疗,以病毒特异性感染肿瘤细胞并通过释放病毒后代进而诱导肿瘤细胞溶解为特点。目前临床前研究已证实溶瘤病毒疗法的有效性和安全性,现将进入临床试验阶段的溶瘤病毒疗法进行综述。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 溶瘤病毒疗法; 综述

## Oncolytic viruses for the treatment of malignant glioma

LIU Hong-yu<sup>1</sup>, YU Xin-guang<sup>2</sup>, CHEN Ling<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Ling (Email: chen\_ling301@163.com)

**【Abstract】** Malignant glioma is the most highly invasive primary brain tumor associated with an extremely poor prognosis and median survival of only 14.6 months. An improved treatment for glioblastoma is urgently needed. Unique to oncolytic viruses (OVs) is the ability of the virus to infect specifically a tumor cell and induce tumor lysis through the release of viral progeny, which can subsequently infect nearby tumor cells. Several OVs proved their safety and efficacy in several preclinical studies. In this review, we report the OVs that successfully transferred into the clinical trials.

**【Key words】** Glioma; Oncolytic virotherapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672824).

**Conflicts of interest:** none declared

恶性胶质瘤是临床最为常见的原发性脑肿瘤,患者预后不良<sup>[1]</sup>,尤以胶质母细胞瘤预后最差,目前的标准治疗方案是通过手术最大程度切除肿瘤并辅以同步放化疗和替莫唑胺辅助化疗,但治疗后中位生存期仅 14.6 个月<sup>[2]</sup>。尽管近年在胶质瘤分子机制方面不断获得新的认识并为分子靶向治疗付出巨大努力,但治疗效果并无明显改善,因此,迫切需要探索新的有效治疗方法。恶性胶质瘤预后不良的主要原因包括:(1)对传统放化疗的抵抗性。

(2)血-脑屏障的存在。(3)肿瘤浸润性较强。(4)大脑的相对免疫豁免状态。(5)存在具有自我更新能力和对常规治疗抵抗的肿瘤干细胞(TSCs)<sup>[3-5]</sup>。随着对恶性胶质瘤研究的不断深入,涌现出针对此类肿瘤基本发病机制及其免疫微环境的治疗方法,可能是对现有标准治疗方案的较好补充<sup>[3,6]</sup>。

病毒治疗恶性肿瘤最早可追溯到一个多世纪以前,De Pace<sup>[7]</sup>在 1912 年的病例报告中描述 1 例宫颈癌患者被犬咬伤接种巴斯德减毒狂犬病疫苗后,病情出现好转;在随后开展的治疗中,有 30 例接种狂犬病疫苗黑色素瘤患者病情明显好转<sup>[8-9]</sup>。感染天然病毒如麻疹病毒的临床研究也证实,病毒可使伯基特淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤患者的肿瘤细胞消失<sup>[10-11]</sup>。随着治疗中出现的严重不良事件和药物化疗的兴起,阻碍了病毒疗法早期研究的进一步开展<sup>[6]</sup>。既往 30 年重燃对经基因工程改造的病毒治

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.02.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81672824)

作者单位:572013 三亚,解放军总医院海南医院神经外科(刘鸿宇);100853 北京,解放军总医院第一医学中心神经外科(余新光,陈凌)

通讯作者:陈凌,Email:chen\_ling301@163.com

表 1 溶瘤病毒治疗胶质瘤的相关临床试验

Table 1. Clinical trails of OV's in the treatment of glioma

溶瘤病毒	临床试验阶段	接种方式	联合治疗	完成情况	试验编号	参考文献
HSV1716(Seprehvir®)	I 期	瘤内接种	无	完成	PMID10845724	文献[14]
	I b 期	瘤内接种	无	完成	PMID11960316, PMID15334111	文献[15-16]
	II 期	瘤内接种	无	完成但尚未报道	NCT02031965	无
G207	I 期	瘤内接种	无	完成	NCT00028158	文献[13]
	I b 期	瘤内接种	无	完成	NCT00157703	文献[17-18]
	I 期	瘤内接种	放射治疗(5 Gy)	完成	NCT00157703	文献[19]
G47Δ	I 期	瘤内接种	无	完成但尚未报道	UMIN000002661	文献[20]
	II 期	瘤内接种	无	进行中	UMIN000015995	文献[20]
MO32	I 期	瘤内接种	无	进行中	NCT02062827	文献[21]
rQNestin	I 期	瘤内接种	无	筹备中	NCT03152318	无
ONYX-015	I 期	瘤内接种	无	完成	PMID15509513	文献[22]
Δ-24-RGD 腺病毒 (DNX-2401)	I 期	瘤内接种	无	完成	NCT00805376	文献[23-24]
	I 期	瘤内接种	TMZ	完成但尚未报道	NCT01956734	无
	I b 期	瘤内接种	IFN-γ	完成但尚未报道	NCT02197169	无
呼肠孤病毒(Reolysin®)	I 期	瘤内接种	无	完成	NCT00528684	文献[25]
	I 期	静脉注射	无	完成	NCT00528684	文献[26]
NDV	I 期/II 期	静脉注射	无	完成	NCT01174537	文献[27]
细小病毒 H-1(ParvOryx)	I 期	瘤内接种/静脉注射	无	完成	NCT01301430	文献[28]
脊髓灰质炎病毒(PVS-RIPO)	I 期	瘤内接种	无	完成	NCT01491893	文献[29]
麻疹病毒 CEA	I 期	瘤内接种	无	进行中	NCT00390299	无
Toca 511	I 期	瘤内接种	无	进行中	NCT02576665	无
牛痘病毒 TG6002	I 期	瘤内接种	无	进行中	NCT03294486	无

HSV, herpes simplex virus, 单纯疱疹病毒; NDV, newcastle disease virus, 新城疫病毒; TMZ, temozolomide, 替莫唑胺; IFN-γ, interferon-γ, 干扰素-γ

疗恶性胶质瘤的兴趣,分子生物学和遗传学领域的研究进展使对病毒进行合理修饰再治疗肿瘤成为可能。病毒疗法分为两种类型,即复制能力较强的溶瘤病毒(OVs)和缺乏复制能力的病毒载体进行治疗基因的传递<sup>[6]</sup>。溶瘤病毒通过病毒特异性感染肿瘤细胞,以及释放病毒后代诱导肿瘤细胞溶解。1991年, Martuza 等<sup>[12]</sup>发现一种 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)-胸苷激酶(tk)缺失突变体(dlsptk),其在静止细胞(如神经元)中复制能力较弱,由于 tk 基因缺失,该病毒需依靠旺盛分裂的细胞为 DNA 复制提供胸苷激酶,在恶性胶质瘤动物模型中显示出令人振奋的疗效。但是,由于 tk 基因缺失,该病毒对以胸苷激酶为靶点的抗病毒药物(如阿昔洛韦和更昔洛韦)产生耐药性,考虑其缺乏安全性,故至今未能进入临床试验<sup>[1]</sup>。尽管如此,该项溶瘤病毒治疗胶质瘤的动物实验仍是一件里程碑事件。此后 10 年,有两项经基因工程改造的 HSV-1 病毒治疗恶性胶质

瘤的 I 期临床试验结果发表<sup>[13-14]</sup>,恶性胶质瘤的病毒疗法逐渐被证实是安全的。上述研究均证实经基因改造的病毒治疗肿瘤的可行性和实用性,为临床应用提供了良好的理论依据。本文拟重点介绍几种已进入临床试验的溶瘤病毒疗法(表 1)<sup>[13-29]</sup>。

#### 一、I 型单纯疱疹病毒

HSV-1 为大型双链 DNA 病毒,是常见的人类病原体,长期潜伏于人体内并有终身感染的可能<sup>[30]</sup>。HSV-1 病毒是嗜神经病毒,参与溶瘤的基因与神经毒性基因不同,允许肿瘤细胞有条件地复制和操纵溶瘤基因<sup>[1]</sup>。HSV-1 病毒的附加安全特性是当 tk 基因完整时,其对阿昔洛韦和更昔洛韦敏感,从而提高该病毒用于临床试验的安全性。

自 1991 年 dlsptk 病毒在恶性胶质瘤动物模型中取得一定成果后<sup>[12]</sup>,又设计出多种 HSV-1 病毒突变体并用于降低神经毒性,同时保留其感染和裂解分裂活跃的肿瘤细胞的能力<sup>[21,31-34]</sup>。这些减毒突变体

包括删除双拷贝的 $\gamma_134.5$ 基因或将外源基因 *lacZ* 插入 *U<sub>L</sub>39* 基因,  $\gamma_134.5$  基因编码受感染细胞蛋白 34.5 (ICP34.5), 激活磷酸酶, 再去磷酸化真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ), 恢复受感染细胞蛋白 (ICP) 的合成, 发挥神经毒性作用<sup>[1,31]</sup>; 删除  $\gamma_134.5$  基因可移除部分延迟激活的转录本, 预防病毒在最初感染后建立潜伏期<sup>[1,32]</sup>。 *U<sub>L</sub>39* 基因编码核糖核苷酸还原酶的大亚基 ICP6, 是神经元等有丝分裂后细胞复制所必需的<sup>[1]</sup>。但在分裂旺盛的细胞中, *U<sub>L</sub>39* 基因突变体在一些特殊细胞状态下 (如不分裂细胞或 39.5 °C 以上高温) 严重影响病毒复制<sup>[33]</sup>, 从而允许病毒有条件地持续进行复制<sup>[1]</sup>。这种核糖核苷酸还原酶突变不仅能够限制病毒复制至分裂旺盛的细胞, 同时可以增加病毒对阿昔洛韦的敏感性, 进而提高药物的安全性<sup>[34]</sup>。

目前, 已有 3 种 HSV-1 型溶瘤病毒株 (包括 HSV1716、G207、G47 $\Delta$ ) 在胶质瘤患者中完成 I 期临床试验, 评价另 2 种 HSV-1 型溶瘤病毒株 (包括 M032 和 QNestin34.5) 有效性和安全性的临床试验正在进行中<sup>[21]</sup>。

1. HSV1716 HSV1716 (Seprehvir<sup>®</sup>, 美国 Virttu Biologics 公司) 是双拷贝神经毒性基因  $\gamma_134.5$  缺失的第 1 代溶瘤性 HSV, 可在旺盛分裂的细胞中选择性复制。最早的一项关于 HSV1716 的 I 期临床试验纳入 9 例复发胶质瘤患者, 于瘤内接种噬菌斑形成单位 (PFU) 高达  $100 \times 10^3$  的 HSV1716, 治疗期间耐受性良好, 未诱发单纯疱疹病毒性脑炎; 4 例患者治疗后生存 24 个月<sup>[14]</sup>。另一项针对 HSV1716 的 I 期临床试验纳入 12 例恶性胶质瘤患者, 予单次瘤内接种 HSV1716 ( $100 \times 10^3$  PFU), 治疗 4~9 天后于 10 例患者的肿瘤远隔部位检测到病毒 DNA; 5 例检测到明显的 HSV 特异性 IgG 和 IgM 水平升高, 表现出特异性免疫应答; 3 例经手术切除联合 HSV1716 治疗后达到平均 2 年的临床稳定期<sup>[15-16]</sup>。

2. G207 G207 为双拷贝  $\gamma_134.5$  基因缺失并将外源性基因 *lacZ* 插入 *U<sub>L</sub>39* 基因从而使 ICP6 失活的 HSV-1 病毒突变体, 支持病毒在旺盛分裂的细胞中有条件地复制, 有效性在小鼠和非人类灵长类动物实验中得到较好的验证<sup>[35-37]</sup>。2000 年, Markert 等<sup>[13]</sup> 首次报告 G207 治疗恶性胶质瘤的 I 期临床试验结果, 21 例复发或进展期胶质瘤患者在标准治疗方案 (最大程度手术切除辅以术后放射治疗) 后接种 G207, 最低剂量为  $1 \times 10^6$  PFU 接种于单个肿瘤位

点、最大剂量为  $3 \times 10^9$  PFU 接种于 5 个肿瘤位点, 未见明显神经毒性反应和严重不良事件, 8 例治疗后 1 个月 MRI 增强扫描可见肿瘤体积缩小。2009 年, 该项研究团队发表另一项 I b 期临床试验结果, 6 例胶质瘤患者共接种 2 次总剂量为  $1.15 \times 10^9$  PFU 的 G207, 治疗 1 个月内病情稳定, 无明显不良事件和单纯疱疹病毒性脑炎, 中位生存期为 6.6 个月; 并在所有患者肿瘤样本中检测到编码 HSV DNA 聚合酶的病毒 RNA, 但未在血液或唾液中检测到病毒<sup>[17]</sup>。2014 年, 该项研究团队又公布一项最新的 I 期临床试验, 旨在探讨 G207 与放射治疗联合治疗复发胶质瘤的有效性, 9 例患者于放射治疗 (5 Gy) 前 24 小时瘤内接种 G207 ( $1 \times 10^9$  PFU), 均耐受良好, 治疗后中位生存期为 7.5 个月<sup>[18]</sup>。

3. G47 $\Delta$  G47 $\Delta$  是在 G207 中删除  $\alpha 47$  基因而构建的病毒突变体<sup>[19]</sup>。目前已完成其治疗胶质瘤的 I 期临床试验, 但试验结果尚未见诸报道。此外, 日本的一项关于 G47 $\Delta$  治疗残留或复发胶质母细胞瘤患者的 II 期临床试验正在进行中<sup>[38]</sup>。

## 二、溶瘤腺病毒

腺病毒是一种双链、无包膜的 DNA 病毒, 是常见的人类病原体, 通常可引起轻度上呼吸道感染症状<sup>[30]</sup>。人腺病毒 5 型是研究最多的溶瘤腺病毒之一, 是多基因工程病毒制剂的关键角色。通过 *E1A* 和 *E1B* 基因缺失可以构建条件复制型溶瘤腺病毒。 $\Delta$ -24-RGD 腺病毒 (DNX-2401) 是在 *E1A* 基因中删除 24 个碱基对, 并且将 RGD-motif 插入腺病毒 Fiber 的 H-loop 区段中, 使病毒可以通过整合素  $\alpha_3\beta_3$  或  $\alpha_5\beta_5$  (富集于肿瘤细胞) 进入肿瘤细胞, 从而增强病毒的选择性复制<sup>[20,39]</sup>。

ONYX-015 是一种 *E1B* 基因缺失产物, 可以有条件地通过失调的 P53 信号转导通路在肿瘤细胞中复制<sup>[40-41]</sup>。2004 年, Chiocca 等<sup>[42]</sup> 首次发表一项 ONYX-015 治疗胶质瘤的 I 期临床试验, 纳入 24 例恶性胶质瘤患者, 通过在 10 个肿瘤位点接种不同剂量的 ONYX-015 随机分为 4 组, 即  $10 \times 10^6$  PFU 组、 $100 \times 10^6$  PFU 组、 $1 \times 10^9$  PFU 组、 $10 \times 10^9$  PFU 组, 均未发现严重不良事件, 但亦未观察到明显抗肿瘤效应, 中位生存期仅为 6.2 个月。此后, Lang 等<sup>[22-23]</sup> 发表一项 DNX-2401 治疗复发胶质瘤的 I 期临床试验结果, 25 例单次瘤内接种 DNX-2401 [ $(10 \sim 30000) \times 10^6$  VP, A 组], 12 例经永久性植入导管在多个肿瘤位点接种 DNX-2401 [ $(10 \sim 30000) \times 10^6$  VP, B 组],

治疗后 14 天行手术切除肿瘤并移除导管,再次接种相同剂量的 DNX-2401。其结果显示,A 组有 5 例患者生存期 > 3 年,其中 3 例肿瘤体积缩小 95%;B 组伴随 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润和跨膜 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(TIM-3)的表达下调,DXN-2401 在肿瘤中很好地复制并诱导肿瘤细胞裂解,表明 DNX-2401 可在部分胶质瘤患者中实现持久的免疫应答,从而证实 DNX-2401 通过直接细胞裂解和增强免疫应答而发挥溶瘤作用,并有望未来与其他免疫调节治疗联合应用。目前,有两项有关 DNX-2401 联合治疗的 I 期临床试验正在进行中:一项为 DNX-2401 与替莫唑胺联合治疗胶质瘤(试验编号:NCT01956734),另一项为 DNX-2401 单纯或与干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )联合治疗复发胶质母细胞瘤的 I b 期临床试验(试验编号:NCT02197169)。

### 三、呼肠孤病毒

呼肠孤病毒 (pelareorep, Reolysin<sup>®</sup>, 加拿大 Oncolytics Biotech 公司)是无包膜的双链 RNA 病毒,通常与人类轻度或亚临床呼吸道或肠道感染症状有关<sup>[30]</sup>。该病毒具有独特的双链 RNA 基因组,通过与蛋白激酶 R 途径相互作用,使其对 Ras 信号上调的肿瘤具有自然选择性<sup>[24]</sup>。在生理状态下,病毒的双链 RNA 激活蛋白激酶 R,阻止蛋白质合成,促进细胞凋亡;而在多种肿瘤细胞中通过表皮生长因子受体(EGFR)基因突变上调 Ras 信号而抑制这一作用<sup>[43]</sup>。尽管激活的 Ras 信号对呼肠孤病毒的复制很重要,但其溶瘤机制尚不明确<sup>[44]</sup>。2008 年,Forsyth 等<sup>[45]</sup>首次发表呼肠孤病毒治疗胶质瘤的 I 期临床试验结果,纳入 12 例复发胶质瘤(WHO III ~ IV 级)患者,通过立体定向方式将呼肠孤病毒(剂量自  $10 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> 增至  $1 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub>)接种于 3 个肿瘤位点,治疗过程中观察到 I ~ II 级不良事件,主要为与肿瘤进展相关的运动强度下降,但未达到最大耐受剂量,治疗后 6 周,10 例肿瘤进展、1 例病情稳定,其中位生存期达 21 周,其中 1 例甚至生存 54 个月。2014 年,Kicielinski 等<sup>[25]</sup>的多中心临床试验共纳入 15 例复发胶质瘤患者,采用“对流增强输送”的方法即持续低压下将病毒经导管注射至肿瘤部位,并于瘤内接种 5 种剂量的呼肠孤病毒( $0.10 \times 10^9$ 、 $0.30 \times 10^9$ 、 $1 \times 10^9$ 、 $3 \times 10^9$  和  $10 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub>),治疗期间 5 例出现 I ~ II 级不良事件如癫痫发作,1 例出现 III 级不良事件如抽搐发作;仅在少数患者中观察到抗肿瘤效应:2 例病情稳定、1 例达到部分缓解、12 例疾病进

展,中位生存期为 20 周。呼肠孤病毒对胶质瘤的治疗效果可能通过与其他药物如贝伐单抗等的联合应用而改善。

### 四、副黏病毒

副黏病毒(paramyxovirus)是一种包括麻疹病毒(measles virus)和新城疫病毒(NDV)在内的负链 RNA 病毒家族。麻疹病毒是一种具有高度传染性的人类病原体,可以引起特征性红斑的斑丘疹,在罕见情况下还可以导致亚急性硬化性全脑炎。NDV 病毒主要是一种禽类病原体,在人类中仅引起轻微症状<sup>[26]</sup>。

早在 1955 年,Flanagan 等<sup>[46]</sup>即提出,NDV 病毒进入艾氏腹水癌细胞时具有复制和裂解肿瘤细胞的能力。随后,在各类肿瘤动物模型中开展早期研究,其中在神经母细胞瘤和纤维肉瘤中取得令人振奋的疗效<sup>[47-48]</sup>。目前,针对 NDV 病毒的两种减毒菌株(包括 MTH-68/H 和 NDV-HUJ)均已进入胶质瘤的早期临床试验阶段。(1)MTH-68/H 病毒:1999 年,Csatary 和 Bakács<sup>[49]</sup>详细报告 1 例 14 岁男性复发胶质母细胞瘤患儿的治疗过程,2 年内多次静脉注射 MTH-68/H 病毒,肿瘤体积明显缩小。2004 年,该研究团队采用相同方法治疗 4 例难治性高级别胶质瘤病例(3 例儿童、1 例成人),生存期达 5 ~ 9 年;至结果发表时,所有患者仍生存并继续接受 MTH-68/H 病毒治疗,生活质量明显改善,几乎未见肿瘤进展相关症状与体征<sup>[50]</sup>。2006 年,Wagner 等<sup>[51]</sup>联合应用 MTH-68/H 病毒和丙戊酸钠治疗 1 例难治性间变性星形细胞瘤患儿,并首次提供 MTH-68/H 病毒诱导胶质瘤细胞体内凋亡的组织病理学证据,表明溶瘤病毒与丙戊酸钠联合应用可能产生协同抗肿瘤作用。(2)NDV-HUJ 病毒:2006 年,Freeman 等<sup>[52]</sup>开展 NDV-HUJ 病毒治疗复发胶质母细胞瘤的 I 期/II 期临床试验,共纳入 11 例患者,第 1 组每周静脉注射剂量为  $(0.10 \sim 11.00) \times 10^9$  EID<sub>50%</sub> 的 NDV-HUJ 病毒,第 2 组每周静脉注射  $11 \times 10^9$  EID<sub>50%</sub> 的 NDV-HUJ 病毒,治疗 3 周,治疗期间耐受性良好,5 例出现发热、癫痫发作、昏迷、晕厥、头痛、腹痛以及高血压等 I ~ II 级不良事件;中位生存期为 33.2 周,1 例完全缓解。然而,迄今尚无其他研究评价 NDV-HUJ 病毒在胶质母细胞瘤治疗中的作用。

### 五、细小病毒

细小病毒(parvovirus)是包括细小病毒 B19(一种人类病原体和传染性红斑的病原体)在内的小的

无包膜单链 DNA 病毒<sup>[30]</sup>。细小病毒科包括腺相关病毒(细小病毒属,需辅助病毒才能复制)和自主细小病毒(为细小病毒属,可以在特定细胞中独立复制)<sup>[27]</sup>。自主细小病毒具有在恶性肿瘤细胞中有效复制的特点,其抑制肿瘤的机制可能由直接溶瘤作用和间接免疫反应两个相互关联的作用产生<sup>[53-54]</sup>,并已为胶质瘤动物模型所证实,为早期临床试验铺平了道路<sup>[55-56]</sup>,使细小病毒在抗肿瘤策略中具有较强的吸引力。Geletneky 等<sup>[57]</sup>进行细小病毒 H-1 (ParvOryx)治疗恶性胶质瘤的 I 期临床试验,纳入 18 例恶性胶质瘤患者,第 1 组术前单次瘤内注射总剂量 50%的 ParvOryx,术后第 10 天再于瘤壁注射剩余 50%的 ParvOryx(总剂量分别为  $1 \times 10^6$ 、 $50 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^9$  和  $5 \times 10^9$  PFU);第 2 组术前分 5 次静脉注射总剂量 50%的 ParvOryx,术后第 10 天再于瘤壁注射剩余 50%的 ParvOryx(总剂量分别为  $50 \times 10^6$  和  $1 \times 10^9$  PFU),结果显示,治疗期间所有患者均耐受良好,无剂量依赖性毒性。该项研究的重要性在于,首次证实了 ParvOryx 可以双向穿越血-脑屏障和肿瘤屏障;此外,ParvOryx 诱导瘤内 T 细胞、小胶质细胞、巨噬细胞和少量调节性 T 细胞(Treg)浸润,是首个通过检测 Treg 细胞和免疫细胞激活标志物(如穿孔素、颗粒酶 B、IFN- $\gamma$ 、IL-2、CD40L 和 CD25),详细阐述溶瘤病毒治疗后胶质瘤患者肿瘤免疫应答反应的临床试验<sup>[28]</sup>。

#### 六、脊髓灰质炎病毒

脊髓灰质炎病毒(PV)是具有单股正链 RNA 基因组的人类肠道病毒,是脊髓灰质炎的病原体<sup>[30]</sup>。PV 病毒的神经毒性可通过内部核糖体进入位点突变(IRES)而减弱。Gromeier 等<sup>[28, 58]</sup>以鼻病毒的 IRES 取代正常 PV 病毒的 IRES,生成 PV-1-RIPO 病毒,可选择性杀伤肿瘤细胞且不影响正常细胞,其安全性已经胶质瘤动物模型证实。PV-1-RIPO 病毒重组体保留了对 PV 病毒受体 CD155 的天然亲和力,该受体通常在高级别胶质瘤细胞中过表达<sup>[59]</sup>。PVS-RIPO 病毒是经减毒的 1 型 PV 病毒(Sabin),主要与 PV 病毒受体 CD155 结合。2018 年,Desjardins 等<sup>[60]</sup>发表于 *N Engl J Med* 的一项 I 期临床试验共纳入 61 例复发胶质母细胞瘤患者,分别接种 5 种剂量的 PVS-RIPO 病毒( $0.10 \times 10^9$ 、 $0.33 \times 10^9$ 、 $1 \times 10^9$ 、 $3.30 \times 10^9$  和  $10 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub>),  $10 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub> 组 1 例出现颅内出血的 IV 级不良事件;该项研究有 52 例患者参加了之后的剂量扩增试验,其中 6 例接种剂量

为  $0.33 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub>、31 例为  $50 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>、15 例为  $10 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>,均未观察到 PVS-RIPO 病毒的神经毒性反应,36.54%(19/52)观察到 PVS-RIPO 病毒相关 III 级或更高级别不良事件;治疗后 24 和 36 个月总生存率为 21%(95%CI: 11.000 ~ 33.000),高于历史对照组;且  $0.10 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub> 组有 1 例 20 岁女性患者经治疗后肿瘤彻底消失<sup>[60]</sup>。该项研究证实 PV 病毒治疗胶质瘤的有效性和安全性,并为即将开展的 II 期临床试验确定了剂量水平( $50 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>)。此外,还有应用麻疹病毒 CEA(试验编号: NCT00390299)、Toca 511(试验编号: NCT02576665)和牛痘病毒 TG6002(试验编号: NCT03294486)等溶瘤病毒的临床试验正在进行中。

#### 七、展望

胶质瘤的溶瘤病毒治疗仍有诸多需要探索的问题,包括作用机制、剂量、接种方式等。溶瘤病毒与传统标准治疗方案及其他药物如免疫检查点抑制剂的联合应用也将是进一步研究的热点。Martinez-Velez 等<sup>[29]</sup>近期公布的研究在弥漫性脑桥胶质瘤小鼠模型和儿童高级别胶质瘤小鼠模型中联合应用  $\Delta$ -24-RGD 腺病毒与放射治疗,小鼠存活率显著增加,表明  $\Delta$ -24-RGD 腺病毒与放射治疗联合应用可以产生协同抗肿瘤作用,推测  $\Delta$ -24-RGD 腺病毒可以导致相关 DNA 损伤修复蛋白表达下调,使肿瘤细胞对放射治疗更加敏感;这种联合治疗方法尚具有明显促进免疫细胞(CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞)向肿瘤微环境(TME)浸润的作用。该研究团队与 Manzano 团队在后续公布的研究结果中,再次证实  $\Delta$ -24-RGD 腺病毒可以通过溶瘤作用和提高抗肿瘤免疫反应提高疗效,为即将开展的 I 期/II 期临床试验(试验编号: NCT03178032)提供了理论依据<sup>[61]</sup>。

此外,溶瘤病毒还可以作为多用途的先天佐剂以增强获得性抗肿瘤免疫反应,与其他形式的免疫治疗方法联合应用共同改善肿瘤免疫抑制微环境。Saha 等<sup>[62]</sup>的研究显示, G47 $\Delta$ -mIL-12[表达小鼠 IL-12,可以促进辅助性 T 细胞 1(Th1)的促炎症反应作用,以及促进自然杀伤(NK)细胞和 T 细胞产生 IFN- $\gamma$ ]与细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)/细胞程序性死亡蛋白配体 1(PDL1)单克隆抗体相结合,在胶质瘤小鼠模型中疗效显著,减少 FoxP3<sup>+</sup>Treg 细胞数目并增加 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 M1 型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)数目。Jiang 等<sup>[63]</sup>研究发现,联合应用包含

OX40 配体的 $\Delta$ -24-RGD 腺病毒与抗 PD1 抗体可以促进抗肿瘤 CD8<sup>+</sup>T 细胞增殖,进而促进抗肿瘤特异性免疫反应,增加胶质瘤小鼠模型存活率。类似研究在呼肠孤病毒和麻疹病毒的动物实验中也取得了一定成果<sup>[64-65]</sup>,均证实溶瘤病毒是联合免疫治疗的理想药物。未来,溶瘤病毒及相关联合治疗策略对提高胶质瘤治疗效果充满希望。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Parker JN, Bauer DF, Cody JJ, Markert JM. Oncolytic viral therapy of malignant glioma[J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6:558-569.
- [2] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:987-996.
- [3] Hulou MM, Cho CF, Chiocca EA, Bjerkvig R. Experimental therapies: gene therapies and oncolytic viruses[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 134:183-197.
- [4] Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444:756-760.
- [5] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*, 2004, 432:396-401.
- [6] Kaufmann JK, Chiocca EA. Glioma virus therapies between bench and bedside[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16:334-351.
- [7] De Pace NG. Sulla scomparsa di un enorme cancro vegetante del collo dell'utero senza cura chirurgica [J]. *Ginecologia (France)*, 1912, 9:82-88.
- [8] Higgins GK, Pack GT. Virus therapy in the treatment of tumors [J]. *Bull Hosp Joint Dis*, 1951, 12:379-382.
- [9] Pack GT. Note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis[J]. *AMA Arch Derm Syphilol*, 1950, 62:694-695.
- [10] Bluming AZ, Ziegler JL. Regression of Burkitt's lymphoma in association with measles infection[J]. *Lancet*, 1971, 2:105-106.
- [11] Taqi AM, Abdurrahman MB, Yakubu AM, Fleming AF. Regression of Hodgkin's disease after measles [J]. *Lancet*, 1981, 1:1112.
- [12] Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant[J]. *Science*, 1991, 252:854-856.
- [13] Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, Gillespie GY, Todo T, Hunter WD, Palmer CA, Feigenbaum F, Tornatore C, Tufaro F, Martuza RL. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial[J]. *Gene Ther*, 2000, 7:867-874.
- [14] Rampling R, Cruickshank G, Papanastassiou V, Nicoll J, Hadley D, Brennan D, Petty R, MacLean A, Harland J, McKie E, Mabbs R, Brown M. Toxicity evaluation of replication-competent herpes simplex virus (ICP 34.5 null mutant 1716) in patients with recurrent malignant glioma[J]. *Gene Ther*, 2000, 7:859-866.
- [15] Papanastassiou V, Rampling R, Fraser M, Petty R, Hadley D, Nicoll J, Harland J, Mabbs R, Brown M. The potential for efficacy of the modified (ICP 34.5(-)) herpes simplex virus HSV1716 following intratumoural injection into human malignant glioma: a proof of principle study [J]. *Gene Ther*, 2002, 9:398-406.
- [16] Harrow S, Papanastassiou V, Harland J, Mabbs R, Petty R, Fraser M, Hadley D, Patterson J, Brown SM, Rampling R. 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, 11:1648-1658.
- [17] Markert JM, Liechty PG, Wang W, Gaston S, Braz E, Karrasch M, Nabors LB, Markiewicz M, Lakeman AD, Palmer CA, Parker JN, Whitley RJ, Gillespie GY. Phase I b trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre- and post-tumor resection for recurrent GBM[J]. *Mol Ther*, 2009, 17:199-207.
- [18] Markert JM, Razdan SN, Kuo HC, Cantor A, Knoll A, Karrasch M, Nabors LB, Markiewicz M, Agee BS, Coleman JM, Lakeman AD, Palmer CA, Parker JN, Whitley RJ, Weichselbaum RR, Fiveash JB, Gillespie GY. A phase I trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses [J]. *Mol Ther*, 2014, 22:1048-1055.
- [19] Todo T, Martuza RL, Rabkin SD, Johnson PA. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 6396-6401.
- [20] Whyte P, Williamson NM, Harlow E. Cellular targets for transformation by the adenovirus E1A proteins [J]. *Cell*, 1989, 56:67-75.
- [21] Patel DM, Foreman PM, Nabors LB, Riley KO, Gillespie GY, Markert JM. Design of a phase I clinical trial to evaluate M032, a genetically engineered HSV-1 expressing IL-12, in patients with recurrent/progressive glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma, or gliosarcoma[J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2016, 27:69-78.
- [22] Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WK, Sawaya R, Weinberg JS, Prabhu SS, Rao G, Fuller GN, Aldape KD, Gumin J, Vence LM, Wistuba I, Rodriguez-Canales J, Villalobos PA, Dirven CMF, Tejada S, Valle RD, Alonso MM, Ewald B, Peterkin JJ, Tufaro F, Fueyo J. Phase I study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1419-1427.
- [23] Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Tufaro F, Yung W, Sawaya R. First-in-human phase I clinical trial of oncolytic delta-24-rgd (dnx-2401) with biological endpoints: implications for viro-immunotherapy [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(Suppl 3): iii39.
- [24] Strong JE, Coffey MC, Tang D, Sabinin P, Lee PW. The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus [J]. *EMBO J*, 1998, 17:3351-3362.
- [25] Kicieliński KP, Chiocca EA, Yu JS, Gill GM, Coffey M, Markert JM. Phase I clinical trial of intratumoral reovirus infusion for the treatment of recurrent malignant gliomas in adults[J]. *Mol Ther*, 2014, 22:1056-1062.
- [26] Alexander DJ, Allan WH. Newcastle disease virus pathotypes [J]. *Avian Pathol*, 1974, 3:269-278.

- [27] Geletneky K, Herrero Y, Calle M, Rommelaere J, Schlehofer JR. Oncolytic potential of rodent parvoviruses for cancer therapy in humans: a brief review[J]. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 2005, 52:327-330.
- [28] Gromeier M, Alexander L, Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 2370-2375.
- [29] Martínez - Velez N, Marigil M, García - Moure M, Gonzalez - Huarriz M, Aristu JJ, Ramos-García LI, Tejada S, Díez-Valle R, Patiño - García A, Becher OJ, Gomez - Manzano C, Fueyo J, Alonso MM. Delta-24-RGD combined with radiotherapy exerts a potent antitumor effect in diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric high grade glioma models [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7:64.
- [30] Wollmann G, Ozduman K, van den Pol AN. Oncolytic virus therapy for glioblastomamultiforme: concepts and candidates[J]. *Cancer J*, 2012, 18:69-81.
- [31] He B, Gross M, Roizman B. The gamma(1)34.5 protein of herpes simplex virus 1 complexes with protein phosphatase 1alpha to dephosphorylate the alpha subunit of the eukaryotic translation initiation factor 2 and preclude the shutoff of protein synthesis by double-stranded RNA-activated protein kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:843-848.
- [32] Whitley RJ, Kern ER, Chatterjee S, Chou J, Roizman B. Replication, establishment of latency, and induced reactivation of herpes simplex virus gamma 1 34.5 deletion mutants in rodent models[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91:2837-2843.
- [33] Goldstein DJ, Weller SK. Factor(s) present in herpes simplex virus type 1-infected cells can compensate for the loss of the large subunit of the viral ribonucleotide reductase: characterization of an ICP6 deletion mutant[J]. *Virology*, 1988, 166:41-51.
- [34] Coen DM, Goldstein DJ, Weller SK. Herpes simplex virus ribonucleotide reductase mutants are hypersensitive to acyclovir [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33:1395-1399.
- [35] Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, Hunter WD, Martuza RL. Attenuated multi - mutated herpes simplex virus - 1 for the treatment of malignant gliomas[J]. *Nat Med*, 1995, 1:938-943.
- [36] Hunter WD, Martuza RL, Feigenbaum F, Todo T, Mineta T, Yazaki T, Toda M, Newsome JT, Platenberg RC, Manz HJ, Rabkin SD. Attenuated, replication - competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation of intracerebral injection in nonhuman primates [J]. *J Virol*, 1999, 73:6319 - 6326.
- [37] Sundaresan P, Hunter WD, Martuza RL, Rabkin SD. Attenuated, replication - competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation in mice [J]. *J Virol*, 2000, 74: 3832-3841.
- [38] Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107:1373-1379.
- [39] Fueyo J, Gomez - Manzano C, Alemany R, Lee PS, McDonnell TJ, Mitlianga P, Shi YX, Levin VA, Yung WK, Kyritsis AP. A mutant oncolytic adenovirus targeting the Rb pathway produces anti-glioma effect in vivo [J]. *Oncogene*, 2000, 19:2-12.
- [40] Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, Ng L, Nye JA, Sampson-Johannes A, Fattaey A, McCormick F. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53 - deficient human tumor cells [J]. *Science*, 1996, 274:373-376.
- [41] O'Shea CC, Johnson L, Bagus B, Choi S, Nicholas C, Shen A, Boyle L, Pandey K, Soria C, Kunich J, Shen Y, Habets G, Ginzinger D, McCormick F. Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX - 015 tumor selectivity [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6:611-623.
- [42] Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, Louis DN, Hochberg FH, Barker F, Kracher J, Grossman SA, Fisher JD, Carson K, Rosenblum M, Mikkelsen T, Olson J, Markert J, Rosenfeld S, Nabors LB, Brem S, Phuphanich S, Freeman S, Kaplan R, Zwiebel J. A phase I open - label, dose - escalation, multi - institutional trial of injection with an E1B - Attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting [J]. *Mol Ther*, 2004, 10:958-966.
- [43] Nishikawa R, Ji XD, Harmon RC, Lazar CS, Gill GN, Cavenee WK, Huang HJ. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:7727-7731.
- [44] Gong J, Mita MM. Activated ras signaling pathways and reovirus oncolysis: an update on the mechanism of preferential reovirus replication in cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 167.
- [45] Forsyth P, Roldan G, George D, Wallace C, Palmer CA, Morris D, Cairncross G, Matthews MV, Markert J, Gillespie Y, Coffey M, Thompson B, Hamilton M. A phase I trial of intratumoral administration of reovirus in patients with histologically confirmed recurrent malignant gliomas [J]. *Mol Ther*, 2008, 16: 627-632.
- [46] Flanagan AD, Love R, Tesar W. Propagation of Newcastle disease virus in Ehrlich ascites cells in vitro and in vivo [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955, 90:82-86.
- [47] Lorence RM, Reichard KW, Katubig BB, Reyes HM, Phuangsab A, Mitchell BR, Cascino CJ, Walter RJ, Peeples ME. Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86:1228-1233.
- [48] Lorence RM, Katubig BB, Reichard KW, Reyes HM, Phuangsab A, Sasseti MD, Walter RJ, Peeples ME. Complete regression of human fibrosarcoma xenografts after local Newcastle disease virus therapy [J]. *Cancer Res*, 1994, 54:6017-6021.
- [49] Csatory LK, Bakács T. Use of Newcastle disease virus vaccine (MTH - 68/H) in a patient with high - grade glioblastoma [J]. *JAMA*, 1999, 281:1588-1589.
- [50] Csatory LK, Gosztonyi G, Szeberenyi J, Fabian Z, Liszka V, Bodey B, Csatory CM. MTH - 68/H oncolytic viral treatment in human high-grade gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2004, 67:83-93.
- [51] Wagner S, Csatory CM, Gosztonyi G, Koch HC, Hartmann C, Peters O, Hernúiz - Driever P, Théallier - Janko A, Zintl F, Längler A, Wolff JE, Csatory LK. Combined treatment of pediatric high-grade glioma with the oncolytic viral strain MTH-68/H and oral valproic acid [J]. *APMIS*, 2006, 114:731-743.
- [52] Freeman AI, Zakay-Rones Z, Gomori JM, Linetsky E, Rasooly L, Greenbaum E, Rozenman - Yair S, Panet A, Libson E, Irving CS, Galun E, Siegal T. Phase I / II trial of intravenous NDV - HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Mol Ther*, 2006, 13:221-228.
- [53] Rommelaere J, Geletneky K, Angelova AL, Daeffler L, Dinsart C, Kiprianova I, Schlehofer JR, Raykov Z. Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21:185-195.
- [54] Rommelaere J, Cornelis JJ. Antineoplastic activity of parvoviruses [J]. *J Virol Methods*, 1991, 33:233-251.
- [55] Herrero Y, Calle M, Cornelis JJ, Herold-Mende C, Rommelaere J, Schlehofer JR, Geletneky K. Parvovirus H - 1 infection of human glioma cells leads to complete viral replication and

- efficient cell killing[J]. *Int J Cancer*, 2004, 109:76-84.
- [56] Geletneky K, Kiprianova I, Ayache A, Koch R, Herrero Y, Calle M, Deleu L, Sommer C, Thomas N, Rommelaere J, Schlehofer JR. Regression of advanced rat and human gliomas by local or systemic treatment with oncolytic parvovirus H-1 in rat models [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12:804-814.
- [57] Geletneky K, Hajda J, Angelova AL, Leuchs B, Capper D, Bartsch AJ, Neumann JO, Schöning T, Hüsing J, Beelte B, Kiprianova I, Roscher M, Bhat R, von Deimling A, Brück W, Just A, Frehtman V, Löbhard S, Terletskaia-Ladwig E, Fry J, Jochims K, Daniel V, Krebs O, Dahm M, Huber B, Unterberg A, Rommelaere J. Oncolytic H-1 parvovirus shows safety and signs of immunogenic activity in a first phase I/II a glioblastoma trial[J]. *Mol Ther*, 2017, 25:2620-2634.
- [58] Gromeier M, Lachmann S, Rosenfeld MR, Gutin PH, Wimmer E. Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:6803-6808.
- [59] Merrill MK, Bernhardt G, Sampson JH, Wikstrand CJ, Bigner DD, Gromeier M. Poliovirus receptor CD155-targeted oncolysis of glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2004, 6:208-217.
- [60] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, Friedman HS, McSherry F, Muscat AM, Nair S, Peters KB, Randazzo D, Sampson JH, Vlahovic G, Harrison WT, McLendon RE, Ashley D, Bigner DD. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379:150-161.
- [61] Martínez - Vélez N, García - Moure M, Marigil M, González - Huarriz M, Puigdellosos M, Gallego Pérez - Larraya J, Zalacaín M, Marrodún L, Varela - Guruceaga M, Laspidea V, Aristu JJ, Ramos LI, Tejada - Solís S, Díez - Valle R, Jones C, Mackay A, Martínez - Climent JA, García - Barchino MJ, Raabe E, Monje M, Becher OJ, Junier MP, El-Habr EA, Chneiweiss H, Aldave G, Jiang H, Fueyo J, Patiño-García A, Gomez-Manzano C, Alonso MM. The oncolytic virus Delta-24-RGD elicits an antitumor effect in pediatric glioma and DIPG mouse models [J]. *Nat Commun*, 2019, 10:2235.
- [62] Saha D, Martuza RL, Rabkin SD. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32:253-267.
- [63] Jiang H, Rivera-Molina Y, Gomez-Manzano C, Clise-Dwyer K, Bover L, Vence LM, Yuan Y, Lang FF, Toniatti C, Hossain MB, Fueyo J. Oncolytic adenovirus and tumor-targeting immune modulatory therapy improve autologous cancer vaccination [J]. *Cancer Res*, 2017, 77:3894-3907.
- [64] Samson A, Scott KJ, Taggart D, West EJ, Wilson E, Nuovo GJ, Thomson S, Corns R, Mathew RK, Fuller MJ, Kottke TJ, Thompson JM, Ilett EJ, Cockle JV, van Hille P, Sivakumar G, Polson ES, Turnbull SJ, Appleton ES, Migneco G, Rose AS, Coffey MC, Beirne DA, Collinson FJ, Ralph C, Alan Anthony D, Twelves CJ, Furness AJ, Quezada SA, Wurdak H, Errington-Mais F, Pandha H, Harrington KJ, Selby PJ, Vile RG, Griffin SD, Stead LF, Short SC, Melcher AA. Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10:eaam7577.
- [65] Hardcastle J, Mills L, Malo CS, Jin F, Kurokawa C, Geekiyanage H, Schroeder M, Sarkaria J, Johnson AJ, Galanis E. Immunovirotherapy with measles virus strains in combination with anti-PD-1 antibody blockade enhances antitumor activity in glioblastoma treatment [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:493-502.

(收稿日期:2020-01-18)

## 欢迎订阅 2020 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)核心期刊和国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发刊。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2020 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。