

· 综述 ·

溶瘤病毒治疗乳腺癌的研究进展

王金礼 王尧河 贾国丛

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC) 2011 年最新报告, 乳腺癌是妇女发病率最高的恶性肿瘤, 严重威胁着女性的生命健康^[1]。尽管目前治疗效果已有较大改善, 但是病灶一旦复发或者远处转移, 传统治疗方法只能起到缓解病情的作用, 并不能从根本上治疗患者, 因此, 临床上需要研究更有效的方法以取代或辅助现有的传统治疗方法, 从而治疗或缓解乳腺癌患者的临床症状。近年来, 随着基因工程在医学领域的广泛应用, 乳腺癌溶瘤病毒治疗已成为乳腺癌治疗中最为活跃的研究领域之一, 并取得了许多可喜的成果^[24]。现结合文献对溶瘤病毒治疗乳腺癌的研究进展进行综述。

1 溶瘤病毒及其发展史

溶瘤病毒是指能够选择性感感染肿瘤细胞, 并在其中复制, 最终导致肿瘤细胞裂解、死亡, 而对正常细胞无影响的一类杀伤病毒^[2]。溶瘤病毒一般分为两类: 一类为野生型病毒和自然变异的弱毒病毒株, 包括自主复制的细小病毒(autonomous parvovirus)、新城疫病毒(newcastle disease virus)、呼肠孤病毒等, 这类病毒具有天然的特异性溶瘤活性, 能够在某些肿瘤细胞中繁殖并裂解细胞; 另一类溶瘤病毒是通过基因手段对其进行改造, 使其只能在肿瘤细胞内复制, 最终特异性地裂解肿瘤细胞, 此类溶瘤病毒主要包括腺病毒(adenovirus)、痘苗病毒(vaccinia virus, VV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和流感病毒(influenza virus)等。早在 20 世纪初, Ribacka 等^[5]首先报道了 1 例宫颈癌患者在感染狂犬病病毒后, 肿瘤随之消退。这一发现使学者们初次意识到病毒能

够抗击肿瘤, 随后兴起了溶瘤病毒治疗人体肿瘤的研究。由于人类免疫系统的干扰、给药途径的局限性以及某些病毒复制能力不强等因素的限制, 许多野生型溶瘤病毒治疗肿瘤的研究已止步于 19 世纪 50 年代, 很多研究者甚至放弃了继续探索病毒肿瘤治疗这一模式^[6]。近年来, 随着肿瘤生物学、分子遗传学、病毒学和基因组学的发展, 溶瘤病毒疗法出现了新的希望, 逐渐发展成为一种可能的肿瘤治疗手段。1991 年, 通过基因手段构建而成的 1 型单纯疱疹病毒(HSV-1)已经作为第一代复制选择性溶瘤病毒被应用于实验室检测。Miller 等^[7]在 1996 年提出使用肿瘤复制性腺病毒作为治疗肿瘤的新策略。随后, 溶瘤腺病毒 ONYX-015 成为第一个被用于人体试验的复制选择性溶瘤腺病毒。虽然近期的临床试验显示, ONYX-015 单独用于临床疗效还不够理想, 但是联合化疗却有明显的临床疗效^[8]。2005 年, 与 ONYX-015 类似的溶瘤病毒 H101 已被中国食品药品监督管理局正式批准为头颈部肿瘤的基因工程药物^[9]。截至目前, 已有许多癌症患者在溶瘤病毒临床试验中被安全、有效地救治^[10]。

近年来, 肿瘤的基因治疗虽然取得了很多有意义的结果, 但是, 由于基因载体缺乏高效性和特异性, 一直以来基因治疗的效率都不高, 且不良反应大。随着溶瘤病毒的优势日益被熟知, 学者们利用溶瘤病毒的靶向性和无限复制性, 将其作为基因载体, 携带外源性抗肿瘤基因, 使溶瘤病毒在发挥溶瘤功能的同时, 还可以大量表达抗肿瘤基因, 产生双重抗肿瘤作用。目前, 越来越多携带治疗基因或细胞因子的溶瘤病毒被应用于抗肿瘤研究, 并取得了许多可喜的成果^[11-12]。

2 溶瘤病毒抗肿瘤的作用机制

传统的观点认为细胞死亡是由凋亡或者坏死等引起, 但是还不足以解释溶瘤病毒杀伤肿瘤细胞的作用机制。不论是天然或基因重组的溶瘤病毒, 都具有靶向肿瘤的特性。研究显示: 溶瘤病毒能够特异性作用于肿瘤细胞, 是因为某些基因表

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.05.008

基金项目: 河南省教育厅科学技术重点研究计划项目(14B320028)

作者单位: 434020 湖北 荆州, 华中科技大学同济医学院附属荆州医院乳腺科(王金礼); 450052 郑州大学中英分子肿瘤学研究中心(王尧河); 450052 郑州大学第三附属医院乳腺科二病区(贾国丛)

通信作者: 贾国丛, Email: jiaguocong@163.com

达产物是病毒在宿主细胞内复制所必需的,然而其在正常细胞中不能被激活,加之正常细胞的自身防御机制,病毒在正常细胞中不能复制;反之,该基因在肿瘤细胞中则能被激活,所以病毒在肿瘤细胞中能大量复制^[13-14](图 1)。溶瘤病毒选择性进入肿瘤细胞并使其裂解,可能的作用机制包括:(1)直接裂解细胞。病毒在肿瘤细胞内大量复制、包装及释放而导致肿瘤细胞破裂,释放的子代病毒并感染邻近的肿瘤细胞^[15]。(2)病毒蛋白的直接细胞毒性作用。例如:腺病毒死亡蛋白和晚期蛋白都能有效地介导肿瘤细胞裂解^[16]。(3)引发抗肿瘤免疫反应。一方面,病毒可增强肿瘤细胞对多种细胞因子的敏感性,加速受感染细胞裂解从而起到杀瘤作用^[17];另一方面当肿瘤细胞被病毒感染后,病毒抗原呈递到肿瘤细胞表面,使肿瘤细胞表面的病毒抗原与主要组织相容性复合体 I 类抗原形成复合物,很容易被细胞毒性 T 淋巴细胞所识别,从而介导对病毒感染的肿瘤细胞的特异性攻击^[18]。(4)增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性。腺病毒 E1A 基因表达的产物就是一种强有力的化学增敏剂(chemosensitizer),在肿瘤细胞中 E1A 基因的表达产物可诱导 P53 蛋白高水平表达,并以此增强化疗和放射治疗对 DNA 的损伤作用^[19]。(5)外源基因的表达。将具有治疗作用的外源基因插入到病毒基因组中,然后让重组病毒感染肿瘤细胞并表达所插入的外源基因,从而发挥抗肿瘤作用^[20]。

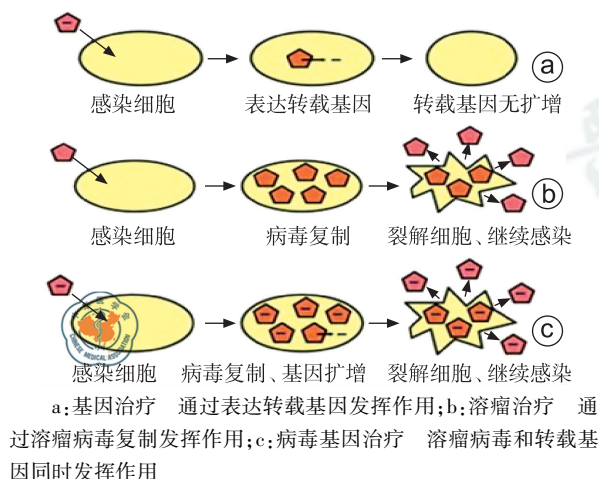


图 1 溶瘤病毒作用机制示意图^[14]

3 溶瘤病毒治疗乳腺癌的研究进展

3.1 溶瘤腺病毒在乳腺癌治疗中的应用

复制选择性溶瘤病毒是一类新的抗肿瘤药物。第一代具有复制能力的溶瘤腺病毒 d11520

(或 ONYX-015), 是 E1B-55 000 删除的人 5 型腺病毒。相似的病毒在中国被称为 H101^[9]。随着乳腺癌研究的日益深入,越来越多的复制选择性溶瘤腺病毒被用于乳腺癌治疗,并取得了较好的效果^[21]。其中,端粒酶阳性的肿瘤细胞表现出特异的靶向性,并且在体内外研究中均取得了较好的效果^[22]。在此基础上,李月敏等^[23]利用 hTERT 启动子可以调控腺病毒选择性靶向肿瘤细胞的特性,成功重组出一株 hTERT 启动子调控的靶向端粒酶阳性肿瘤细胞的腺病毒 CNHK300。研究证实此病毒对 HER-2 高表达的乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 的杀伤能力强于野生型腺病毒 20 倍,并且可以明显抑制裸鼠 HT29 移植瘤的生长^[24]。之后,李月敏等^[25]进一步利用缺氧反应元件启动子调控另一病毒早期复制必需蛋白 E1B 表达,构建成双启动子调控的溶瘤腺病毒 CNHK500。与 CNHK300 相比, CNHK500 在端粒酶阳性乳腺癌细胞 SK-BR-3 中增殖能力仍然很强,但对正常细胞(BJ 细胞)的影响更小。但是,由于人体内部腺病毒中和抗体的普遍存在,以及肿瘤细胞的高度异质性和肿瘤细胞内部出血、坏死、纤维化等众多因素的影响,选择性增殖腺病毒在临床上抗肿瘤效果并不理想^[26]。因此,必须借助化疗、放射治疗等其他手段来增强溶瘤病毒的抗肿瘤效果。研究证实 CNHK300 与化疗药物紫杉醇联合应用的确可产生协同作用,但其作用机制尚未明确^[8]。总之,尽管溶瘤腺病毒在治疗乳腺癌方面已经取得很多可喜的成就,但是仍然面临许多障碍和挑战。

3.2 HSV 在乳腺癌治疗中的应用

随着基因治疗研究的进展,越来越多的溶瘤病毒被用作基因载体,并取得了显著的抗肿瘤效果^[27]。其中 HSV 正是以其显著的抗癌效果而被熟知。另外,HSV 也比较适合应用于临床,具体原因有:(1)容易构建并且基因表达稳定;(2)具有高效的感染和复制效率;(3)容易被抗病毒药控制,如阿昔洛韦等;(4)作用于宿主细胞染色体外,不至于引起基因突变。目前,第二代单纯疱疹病毒 G207 已在美国被批准用于恶性胶质瘤临床治疗,并取得了较好的疗效^[28-29]。近些年,对 HSV 改造较多的是删除某些毒性基因,这在动物模型中虽然增强了肿瘤靶向性,但同时也更容易被宿主清除。这也是众多溶瘤病毒在体内试验中效果不佳的原因所在。为了进一步减轻 HSV 的毒性,增强其复制和繁殖能力,Todo 等^[30]在 G207 基础上对 HSV 进一步改建,删除其 α -47 基因的

同时重叠 US11 启动子区域,即为第三代溶瘤性 HSV-1(俗称 G47 Δ)。经过多种细胞系及动物模型的检测,G47 Δ 表现出更为安全、有效的抗肿瘤效果^[31-32]。目前,随着乳腺癌诊断技术的提高和综合治疗策略的应用,乳腺癌患者的病死率已明显下降。但是,一旦病灶复发或者转移,许多治疗将无济于事。最近,越来越多的研究证实乳腺癌的复发、转移以及化疗耐药与乳腺癌干细胞的存在有关^[33-35]。乳腺癌干细胞往往具有高活性的乙醛脱氢酶(ALDH^{br}),其决定了癌细胞的化疗耐药性和患者的不良预后^[36-37]。Zhuang 等^[38]通过小鼠 4T1 乳腺癌细胞的体内外实验发现,HSV-1 联合多柔比星可有效杀伤抗多柔比星的 ALDH^{br}乳腺癌干细胞,从而抑制肿瘤的生长,延长小鼠的生存期。另外,Kimata 等^[39]删除 HSV-1 菌株 HF 的 UL56 基因,构建出新型单纯疱疹病毒 HF10,经过临床试验发现,HF10 可以有效抑制乳腺癌患者原发灶的进展和远处器官的转移,并且患者未出现明显的不良反应。因此,HSV-1 作为一种新的安全有效的抗肿瘤药物,在不久的将来会被用于乳腺癌治疗。

3.3 溶瘤痘苗病毒在乳腺癌治疗中的应用

早在 18 世纪,痘苗病毒已经在消灭天花行动中被广泛应用。其免疫原性强、复制速度快、不良反应轻,因此在溶瘤病毒领域中有着很好的应用前景。另外,痘苗病毒具有天然的嗜肿瘤特性,未经基因工程改造的痘苗病毒即可有效地感染肿瘤组织^[40]。早期的临床试验证实,痘苗病毒在治疗膀胱癌和转移性恶性黑色素瘤中均表现出很好的效果^[41]。为了进一步提高痘苗病毒的安全性以及对肿瘤细胞的靶向性,学者们利用基因手段主要删除其胸苷激酶(thymidine kinase, TK)基因和痘苗生长因子(vaccinia growth factor, VGF)基因^[42]。McCart 等^[43]通过体内试验证实给荷瘤的裸鼠注射 TK 基因和 VGF 基因双缺失的痘苗病毒(即 vvDD-GFP),不仅可以使肿瘤消退,而且没有明显的致病性。随着病毒基因治疗研究的不断深入,痘苗病毒也作为基因载体被广泛用于外源基因的表达,并且痘苗病毒载体表达效率高,基因容量大,最多可容纳 20 kb 的外源基因,方便多种治疗基因的表达。20 世纪 90 年代,Peplinski 等^[44]对痘苗病毒进行改建和重组,使其同时表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和干扰素- γ 两种抗肿瘤基因(即 recVV_s),并在 C3HBA 乳腺癌细胞的体内外实验中均表现出良好的抗肿瘤效

果。另外,研究表明,溶瘤病毒的效果往往由其对肿瘤细胞的杀伤能力以及肿瘤内部微环境所决定,信号通路 CXCL12/CXCR4 的异常往往会刺激乳腺癌细胞及其微环境发生变化,促使病灶发生进展^[45]。Gil 等^[46]利用溶瘤痘苗病毒作为载体携带 CXCR4 拮抗剂,构建出新型溶瘤痘苗病毒 OVV-CXCR4-A-mFc,显著抑制了小鼠 4T1 乳腺癌原发灶及转移灶的进展。更令人欣慰的是以痘苗病毒为载体的免疫制剂 TG1031 已经被应用于乳腺癌临床试验,并取得了可喜的成果^[47]。相信在不久的将来,溶瘤痘苗病毒会成为一种新型乳腺癌治疗制剂,为攻克乳腺癌做出贡献。

3.4 溶瘤呼肠孤病毒在乳腺癌治疗中的应用

3 型呼肠孤病毒是非基因重组的病毒,天然就对某些肿瘤细胞有亲和力,能够在某些肿瘤细胞中繁殖并裂解细胞,具有天然的特异性溶瘤活性,是不以人细胞为原宿主的病毒,并且能选择性感染进而杀死 Ras 旁路激活的细胞。由于这类细胞蛋白激酶的磷酸化受到破坏,致使病毒转染得以发生,直接裂解肿瘤细胞。另外,3 型呼肠孤病毒可引发特异性和非特异性抗肿瘤免疫反应。Norman 等^[48]研究发现呼肠孤病毒不仅能使 MDA-MB-435S 小鼠乳腺癌模型原位肿瘤缩小,还能有效缩小 MDA-MB-435S 肿瘤模型中注射部位远端的肿瘤,提高了乳腺癌全身治疗的作用。另外,朱敬之等^[49]通过对比呼肠孤病毒和表柔比星对 MCF-7、BT474 细胞的杀灭作用发现,表柔比星对乳腺癌细胞有杀伤作用,但同时也可以富集乳腺癌干细胞;而呼肠孤病毒不仅对乳腺癌细胞,更对乳腺癌干细胞有杀伤作用,以消除乳腺癌复发转移的根源。因此,呼肠孤病毒作为乳腺癌治疗的新方法是很令人期待的。目前,越来越多的溶瘤病毒已被应用于乳腺癌研究,其中一部分已进入临床试验阶段(表 1)。

4 结语

综上所述,溶瘤病毒作为一种新的、有效的乳腺癌治疗手段,虽然取得了显著的成果,但是要想转化为实际的临床应用,仍然存在许多问题。首先,由于免疫系统的干扰,静脉注射的病毒往往会被清除殆尽,使得许多溶瘤病毒只能以瘤内直接注射的方式给药,这在很大程度上阻碍了溶瘤病毒体内抗肿瘤研究的进行,也限制了其在临床上特别是进展期肿瘤患者中的应用。其次,虽然细胞杀伤和复制增殖能力是溶瘤病毒的特点,但是

表 1 用于乳腺癌研究的溶瘤病毒

溶瘤病毒	名称	病毒作用的突变基因	研究阶段
溶瘤腺病毒	CNHK300	hTERT	动物实验 ^[24]
	CNHK500	双启动子调控的 hTERT	动物实验 ^[26]
单纯疱疹病毒	HSVtk	TK	动物实验 ^[29]
	G47	ICP34.5、ICP6、ICP47(-)	动物实验 ^[32]
	HF10	UL56 基因缺失	临床试验 ^[39]
溶瘤痘苗病毒	vvDD-GFP	TK、VGF	动物实验 ^[43]
	recVVs	TK	动物实验 ^[44]
	OVV-CXCR4-A-mFc	TK、VGF	临床试验 ^[46]
溶瘤呼肠孤病毒	Reovirus		动物实验 ^[48]

只有作用于肿瘤细胞才是理想的目标。事实上,难以达到这样理想的效果,目前的肿瘤增殖病毒仅在一定程度上具有特异性。另外,虽然溶瘤病毒作为基因载体克服了传统基因治疗转染率低、表达量少、靶向性差等缺点,但是截至目前,用于乳腺癌临床治疗的基因数量仍然较少。因此,研究者开始致力于构建具有更高感染特异性和复制能力并能通过多种途径给药的新型溶瘤病毒^[50]。近年来,美国国立癌症研究所 Sampath 等^[51]用细胞包装溶瘤病毒,保护其免受吞噬细胞或抗体的清除,随后将其准确地输送至肿瘤病灶局部,感染并裂解肿瘤细胞。Thorne 等^[52]采用细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)作为载体携带痘苗病毒(即 VV/CIK),并经尾静脉注入裸鼠体内,发现 VV/CIK 细胞能特异性聚集在肿瘤病灶上, VV/CIK 细胞治疗组的裸鼠生存期较单纯注射 VV 和 CIK 细胞组显著延长。另外,随着基因微阵列等高新技术的发展和乳腺癌发病机制的不断完善,越来越多有效的免疫相关基因被用于乳腺癌基因治疗^[53]。相信通过分子病毒学、分子生物学及肿瘤学等多学科共同努力,溶瘤病毒定会成为治疗乳腺癌的有效手段,为人类克服乳腺癌做出贡献。

【关键词】 溶瘤病毒; 乳腺肿瘤; 基因; 治疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Wong HH, Lemoine NR, Wang Y. Oncolytic viruses for cancer therapy: overcoming the obstacles [J]. Viruses, 2010, 2(1): 78-106.
- [3] McDonald CJ, Erlichman C, Ingle JN, et al. A measles virus vaccine strain derivative as a novel oncolytic agent against breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 99(2): 177-184.
- [4] 吴灵, 杨彝龙. 2012 年乳腺癌研究进展回顾 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 4-6.
- [5] Ribacka CS, Pesonen A, Hemminki. Cancer, stem cells, and oncolytic viruses [J]. Ann Med, 2008, 40(7): 496-505.
- [6] Kawano H, Komaba S, Kanamori T, et al. A new therapy for highly effective tumor eradication using HVJ-E combined with chemotherapy [J]. BMC Med, 2007, 5: 28.
- [7] Miller R, Curiel DT. Towards the use of replicative adenoviral vectors for cancer gene therapy [J]. Gene Ther, 1996, 3(7): 557-559.
- [8] Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer [J]. Nat Med, 2000, 6(8): 879-885.
- [9] Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(5): 298-300.
- [10] Yu W, Fang H. Clinical trials with oncolytic adenovirus in China [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2007, 7(2): 141-148.
- [11] Fan JK, Wei N, Ding M, et al. Targeting Gene-Virotherapy for prostate cancer by DD3-driven oncolytic virus-harboring interleukin-24 gene [J]. Int J Cancer, 2010, 127(3): 707-717.
- [12] Tysome JR, Lemoine NR, Wang Y. Combination of anti-angiogenic therapy and virotherapy: arming oncolytic viruses with anti-angiogenic genes [J]. Curr Opin Mol Ther, 2009, 11(6): 664-669.
- [13] Thorne SH, Hermiston T, Kim D. Oncolytic virotherapy: approaches to tumor targeting and enhancing antitumor effects [J]. Semin Oncol, 2005, 32(6): 537-548.
- [14] Hartkopf AD, Fehm T, Wallwiener D, et al. Oncolytic virotherapy of gynecologic malignancies [J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(2): 302-310.
- [15] Kim DH, Thorne SH. Targeted and armed oncolytic poxviruses: a novel multi-mechanistic therapeutic class for cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(1): 64-71.
- [16] Efferson CL, Tsuda N, Kawano K, et al. Prostate tumor cells infected with a recombinant influenza virus expressing a truncated NS1 protein activate cytolytic CD8+ cells to recognize noninfected tumor cells [J]. J Virol, 2006, 80(1): 383-394.

- [17] Shmulevitz M, Marcato P, Lee PW. Activated Ras signaling significantly enhances reovirus replication and spread [J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(1): 69-70.
- [18] Prestwich RJ, Errington F, Ilett EJ, et al. Tumor infection by oncolytic reovirus primes adaptive antitumor immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7358-7366.
- [19] Wennier ST, Liu J, McFadden G. Bugs and drugs: oncolytic virotherapy in combination with chemotherapy[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(9): 1817-1833.
- [20] Kim JH, Oh JY, Park BH, et al. Systemic armed oncolytic and immunologic therapy for cancer with JX-594, a targeted poxvirus expressing GM-CSF [J]. *Mol Ther*, 2006, 14(3): 361-370.
- [21] Vile R, Ando D, Kim D. The oncolytic virotherapy treatment platform for cancer: unique biological and biosafety points to consider[J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(12): 1062-1067.
- [22] Huang TG, Savontaus MJ, Shinozaki K, et al. Telomerase-dependent oncolytic adenovirus for cancer treatment[J]. *Gene Ther*, 2003, 10(15): 1241-1247.
- [23] 李月敏, 宋三泰, 江泽飞, 等. 肿瘤选择性增殖腺病毒 CNHK300 联合紫杉醇对 HER-2 高表达乳腺癌细胞的杀伤作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2006, 13(2): 98-102.
- [24] Wirth T, Zender L, Schulte B, et al. A telomerase-dependent conditionally replicating adenovirus for selective treatment of cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3181-3188.
- [25] 李月敏, 宋三泰, 江泽飞, 等. 选择性增殖腺病毒 CNHK500 治疗乳腺癌的实验研究[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2005, 12(2): 124-128.
- [26] Nemunaitis J, Cunningham C, Buchanan A, et al. Intravenous infusion of a replication-selective adenovirus (ONYX-015) in cancer patients: safety, feasibility and biological activity[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(10): 746-759.
- [27] Leber MF, Bossow S, Leonard VH, et al. MicroRNA-sensitive oncolytic measles viruses for cancer-specific vector tropism[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(6): 1097-1106.
- [28] Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial[J]. *Gene Ther*, 2000, 7(10): 867-874.
- [29] Markert JM, Liechty PG, Wang W, 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.
- [30] Todo T. "Armed" oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy[J]. *Cell Adh Migr*, 2008, 2(3): 208-213.
- [31] Todo T, Martuza RL, Rabkin SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(11): 6396-6401.
- [32] Wang J, Hu P, Zeng M, et al. Oncolytic herpes simplex virus treatment of metastatic breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(3): 757-663.
- [33] Dallas NA, Xia L, Fan F, et al. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1951-1957.
- [34] Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(12): 1253-1261.
- [35] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 275-284.
- [36] Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3382-3389.
- [37] van den Hoogen C, van der Horst G, Cheung H, et al. High aldehyde dehydrogenase activity identifies tumor-initiating and metastasis-initiating cells in human prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 5163-5173.
- [38] Zhuang X, Zhang W, Chen Y, et al. Doxorubicin-enriched, ALDH(br) mouse breast cancer stem cells are treatable to oncolytic herpes simplex virus type 1[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 549.
- [39] Kimata H, Imai T, Kikumori T, et al. Pilot study of oncolytic viral therapy using mutant herpes simplex virus (HF10) against recurrent metastatic breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(8): 1078-1084.
- [40] Chernichenko N, Linkov G, Li P, et al. Oncolytic vaccinia virus therapy of salivary gland carcinoma[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(2): 173-182.
- [41] Lee SS, Eisenlohr LC, McCue PA, et al. Intravesical gene therapy: in vivo gene transfer using recombinant vaccinia virus vectors[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(13): 3325-3328.
- [42] Puhlmann M, Brown CK, Gnant M, et al. Vaccinia as a vector for tumor-directed gene therapy: biodistribution of a thymidine kinase-deleted mutant[J]. *Cancer Gene Ther*, 2000, 7(1): 66-73.
- [43] McCart JA, Ward JM, Lee J, et al. Systemic cancer therapy with a tumor-selective vaccinia virus mutant lacking thymidine kinase and vaccinia growth factor genes [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(24): 8751-8757.
- [44] Peplinski GR, Tsung K, Meko JB, et al. Prevention of murine breast cancer by vaccination with tumor cells modified by cytokine-producing recombinant vaccinia viruses[J]. *Ann Surg Oncol*, 1996, 3(1): 15-23.
- [45] Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, et al. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(3): 1101-1109.
- [46] Gil M, Seshadri M, Komorowski MP, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(14): E1291-1300.
- [47] Scholl S, Squiban P, Bizouarne N, et al. Metastatic breast tumour regression following treatment by a gene-modified vaccinia virus expressing MUC1 and IL-2 [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2003, 2003(3): 194-201.
- [48] Norman KL, Coffey MC, Hirasawa K, et al. Reovirus oncolysis

- of human breast cancer[J]. Hum Gene Ther, 2002, 13(5): 641-652.
- [49] 朱敬之, 吴志勇. 呼肠孤病毒对乳腺癌细胞的治疗作用[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(18): 5305-5309.
- [50] Ferguson MS, Lemoine NR, Wang Y. Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles [J]. Adv Virol, 2012, 2012: 805-829.
- [51] Sampath P, Li J, Hou W, et al. Crosstalk between immune cell and oncolytic vaccinia therapy enhances tumor trafficking and antitumor effects[J]. Mol Ther, 2013, 21(3): 620-628.
- [52] Thorne SH, Contag CH. Integrating the biological characteristics of oncolytic viruses and immune cells can optimize therapeutic benefits of cell-based delivery[J]. Gene Ther, 2008, 15(10): 753-758.
- [53] 邱梅清, 佟仲生. 乳腺癌靶向药物的最新进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 42-46.
- (收稿日期: 2013-10-22)
(本文编辑: 罗承丽)

王金礼, 王尧河, 贾国丛. 溶瘤病毒治疗乳腺癌的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 341-346.

