

## 溶瘤病毒治疗恶性胶质瘤的研究进展

周志伟<sup>1</sup> 综述 易伟<sup>1</sup> 吴英亮<sup>2</sup> 审校

1. 武汉大学人民医院神经外科 湖北 武汉 430060

2. 武汉大学生命科学学院 湖北 武汉 430070

**摘要:** 胶质瘤是最常见的颅内肿瘤,尤其是恶性胶质瘤的死亡率和复发率极高,对人类危害极大。溶瘤病毒作为治疗肿瘤的新方法,利用自然界病毒或者经过基因改造过的病毒选择性地感染并且裂解肿瘤细胞,达到治疗肿瘤的目的。近年来溶瘤病毒已广泛用于治疗恶性胶质瘤的研究,但由于溶瘤病毒受自身条件限制,靶向性、安全性、溶瘤效力都存在一定的局限性,所以越来越多的研究者开始把抗肿瘤基因和多种内源性抗肿瘤因子导入溶瘤病毒,增强溶瘤效力,并传统放化疗相结合,取得了较好的效果。多种肿瘤治疗手段结合逐渐成为溶瘤病毒治疗肿瘤的发展趋势。本文主要探讨溶瘤病毒在对恶性脑胶质瘤治疗方面的研究进展以及未来的研究方向。

**关键词:** 溶瘤病毒; 恶性胶质瘤; 研究进展; 联合治疗

脑恶性胶质瘤,也称高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG),即 WHO 分级系统中定义的 III 和 IV 级,致残和致死率均较高,严重危害人类健康。传统的手术治疗结合术后放、化疗对胶质瘤的治疗效果有限<sup>[1,2]</sup>。溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一种已经被证明有效的肿瘤治疗方法,它能特异性感染和裂解肿瘤细胞,且对正常细胞无损伤。其原理是通过对自然界存在的一些致病力较弱的病毒进行基因改造,使其成为特殊的溶瘤病毒,利用肿瘤细胞中抑癌基因失活或缺陷的特点,可特异性感染肿瘤细胞并在肿瘤细胞内大量复制,造成肿瘤细胞裂解,释放出的病毒又可感染更多的肿瘤细胞。同时,这些病毒无法在正常机体细胞内复制,因此对正常细胞无害。溶瘤病毒的溶瘤特性对治疗恶性胶质瘤有极大潜力,并在很多基础研究及临床试验得到了证明<sup>[3,4]</sup>。下面我们介绍在恶性胶质瘤的研究中取得一定成效的溶瘤病毒,主要有腺病毒、呼肠孤病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒、新城疫病毒、及牛痘病毒等<sup>[5]</sup>。目前,全球范围注册开展进行中(不包括退出、终止或是结束)的 OV 临床试验不少于 52 项<sup>[6]</sup>。

### 1 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)

HSV-1 是研究最早的溶瘤病毒,为了提高 HSV-1 对肿瘤细胞的靶向选择性,先后推出了三代基于

HSV-1 的溶瘤病毒。第一代 HSV-1 的溶瘤病毒去除了  $\gamma 34.5$  (ICP34.5) 基因, $\gamma 34.5$  基因的产物可使真核起始因子(eIF2)的  $\alpha$  亚基去磷酸化,阻止细胞凋亡,保护病毒的生存和繁殖。第二代 HSV-1 的溶瘤病毒在去除  $\gamma 34.5$  基因的基础上,又去除了 ICP6 基因,后者编码 HSV-1 基因组 DNA 复制的关键酶,该酶在正常细胞中表达低,而在肿瘤细胞中表达极高,因此去除了  $\gamma 34.5$  和 ICP6 两个基因的第二代基于 HSV-1 的溶瘤病毒获得了肿瘤细胞靶向性的“双保险”。第三代 HSV-1 在第二代基础上,又去除了 T47 基因,去除该基因能防止已感染的肿瘤细胞出现免疫原性低下,从而增强了溶瘤病毒的抗癌效果,其典型代表为 G47 $\Delta$  病毒株<sup>[7]</sup>。

#### 1.1 G207/G47 $\Delta$

G207 是美国第一个进行了临床试验的 HSV-1 溶瘤病毒,该病毒删除了  $\gamma 34.5$  和插入 *LacZ* 基因,因而能选择性地在肿瘤细胞中复制。最近的 I 期临床试验联合应用 G207 与放疗治疗复发性恶性胶质瘤,其中 9 例患者耐受良好,无一例出现 HSV 所致的脑炎症状;其中 6 例出现病毒相关的副作用及不良反应,3 例出现放射治疗不良反应,如皮炎、食管炎等。G207 联合放疗治疗后的平均生存期为 7.5 个月。此实验证明了单剂量溶瘤病毒 G207 与放射治疗结合的临床试验是安全

基金项目: 病毒学国家重点实验室开发研究基金资助项目。编号: 2015KF005

收稿日期: 2015-09-10; 修回日期: 2015-11-04

作者简介: 周志伟(1990-),男,硕士,主要研究方向: 溶瘤病毒对胶质瘤的溶瘤作用。

通讯作者: 易伟,医学博士后,硕士生导师,主任医师,主要研究方向: LRIG-1 和 sLRIG-1 对胶质瘤作用的分子机制。

可行的<sup>[8]</sup>。

G47 $\Delta$  由 G207 删除  $\alpha 47$  衍生而来,可以增加病毒复制时的  $\alpha 47$  基因突变,使感染细胞 MHC-I 表达增高,从而使肿瘤抗原呈递和抗肿瘤免疫性增加<sup>[9]</sup>。G47 $\Delta$  复制效率及病毒杀伤力较 G207 高。为了进一步增强溶瘤病毒联合自身免疫功能抗肿瘤的疗效,部分研究者把能表达白介素-2 的基因插入 G47 $\Delta$ ,得到了对恶性胶质瘤溶瘤作用更强的 G47 $\Delta$ -IL12<sup>[10]</sup>,其确切疗效有待于进一步的临床试验。

## 1.2 M002/M032

M002/M032 和 G207 一样都是由 HSV-1 菌株所衍而来,都删除了  $\gamma 34.5$  的双拷贝基因,但不同的是 M002/M032 保留了 UL39 的完整性,而且还在被删除  $\gamma 34.5$  的序列位置插入了编码 IL-12 p40 和 p35 的序列,插入的基因增强了溶瘤病毒的溶瘤作用。目前相关机构已有能力大量生产 M032,但临床试验还仅限于灵长类动物,研究者证实了治疗恶性胶质瘤的安全性和溶瘤效力,正积极地为后期的 I 期临床试验做准备<sup>[11]</sup>。

M032、G207 和 G47 $\Delta$  的临床试验证实了溶瘤病毒的选择性和安全性,也揭示了溶瘤型 HSV 载体在恶性胶质瘤治疗中的巨大潜力。为加强溶瘤病毒的抗肿瘤效果,越来越多的抗肿瘤因子已开始被整合到溶瘤病毒基因中,被包装成溶瘤型 HSV 载体(OHSV),如能表达白细胞介素的 OHSV,能表达抗肿瘤蛋白的 OHSV 等。目前人类极需更好的方法来改善脑胶质瘤患者预后,OHSV 与传统治疗的结合将是一个相当有前景的治疗手段。

## 2 腺病毒(Adenoviruses, Ad)

条件复制型腺病毒(CRADs)与基于 HSV-1 的溶瘤病毒类似,是利用基因工程技术手段,对腺病毒进行各种修饰和改造构成的,也是现阶段溶瘤病毒应用最广泛的一类。

### 2.1 ONYX-015/ZD55-Gene

ONYX-015 是最早应用于临床的基因重组腺病毒,它去除了天然腺病毒的 E1B-55KD 基因,是 1987 年由加利福尼亚 Onyx 公司上市的首个条件复制型腺病毒,最早应用于头颈部恶性肿瘤的治疗。正常细胞中 ONYX-015 能激活 p53 基因而被消灭,多数肿瘤细胞中 p53 基因缺失,因此 ONYX-015 能在肿瘤细胞大量增殖,达到靶向溶瘤的效果。目前,人类胶质瘤的异种移植模型已被证明对

ONYX-015 具有高度敏感性,化疗可加强病毒的溶瘤特性。I 期临床试验表明,把病毒接种到复发恶性胶质瘤手术切除后的瘤腔内,未出现明显的毒性反应,因而是安全的,但溶瘤效率较低<sup>[12]</sup>。近年来对 ONYX-015 的研究转向了如何增强肿瘤的靶向性和溶瘤效力上。为了增强病毒的溶瘤效果,中国科学院构建了能够插入肿瘤治疗基因的腺病毒 ZD55-Gene。ZD55-Gene 来源于 5 型腺病毒,而 ONYX-015 是腺病毒 2 型和 5 型的杂合体。更为重要的是,ONYX-015 没有克隆位点,不能携带外源基因,而 ZD55 加入了多克隆位点,能够携带多种肿瘤治疗基因。大量研究证明携带肿瘤治疗基因的 ZD55-Gene 和抗肿瘤药物联用能完全根除动物异体移植的部分肿瘤,如肝癌、宫颈癌等<sup>[13,14]</sup>,但 ZD55-Gene 治疗恶性胶质瘤的研究目前尚未见报道。

### 2.2 AD- $\Delta 24$

AD- $\Delta 24$  和它的衍生物去除了腺病毒的 E1B19KD 基因,并且删除了 E1A 的 24bp(bp924-bp947) 序列,进一步地提高了腺病毒对肿瘤细胞的靶向性。研究表明 AD- $\Delta 24$  在荷瘤裸鼠中能诱导肿瘤细胞的凋亡,显著抑制 Huh-7 移植瘤的生长<sup>[15]</sup>。AD- $\Delta 24$  与 E1B-deleted CRAD 相比,在一系列的胶质瘤平板细胞系的检测中显示了更强的溶瘤特性,而且具有更强的抑制肿瘤生长的作用。另外,AD- $\Delta 24$  能增强拓扑异构酶 I 在胶质瘤细胞中的表达和活性,在小鼠胶质瘤模型中,拓扑异构酶 I-DNA 复合物可与伊立替康活性代谢产物特异性结合,阻止断裂单链的再连接,因此与伊立替康合用具有协同抗肿瘤作用的<sup>[16]</sup>。最近研究表明 AD- $\Delta 24$  的衍生物 Delta-24-RGD 能增强机体对胶质瘤的免疫力,该病毒感染能直接增强免疫细胞对肿瘤相关抗原的呈递作用<sup>[17]</sup>。

由于腺病毒基因组相对较小,利用 AdEasy 系统进行基因重组改造以及生产较容易,因此临床开发广泛,试验开展众多,但尚未取得期待的疗效。主要原因是该病毒复制能力相对低下,在癌细胞中无法迅速扩增,如 ONYX2015 和 H101 等 E1B-55KD 和 E3 缺失的腺病毒,在肿瘤内注射后消除得特别快,且静脉内注射治疗效果不明显,也未发现对远隔部位病变具有疗效,而反复给药会使疗效迅速减弱。所以,目前利用腺病毒作为肿瘤治疗的最新思路是,给作为溶瘤病毒的腺病毒上添加治疗基

因<sup>[18]</sup>,赋予腺病毒溶瘤病毒以转基因治疗载体的新功能,将其溶瘤能力结合治疗基因的表达,共同作用于肿瘤细胞,以解决腺病毒溶瘤病毒和腺病毒载体各自的不足,得到更好地抗肿瘤的工具<sup>[19]</sup>。

### 3 呼肠孤病毒( reovirus)

呼肠孤病毒是野生型溶瘤病毒,只能在具有活化 Ras 信号通路的细胞内复制,并在 Ras 通路激活的胶质瘤中显示了良好的溶瘤效力。目前对呼肠孤病毒选择性感染并破坏肿瘤细胞的分子机制未完全清楚,但普遍认为 Ras 信号通路的活化在该病毒介导的选择性溶瘤作用中发挥关键作用<sup>[20]</sup>。以往的 I 期临床试验中,已经证明复发恶性胶质瘤能够很好地耐受接种到瘤腔内的呼肠孤病毒<sup>[21]</sup>。新一阶段的 I 期临床试验向复发恶性胶质瘤患者的瘤腔内注射野生型的呼肠孤病毒,目的是探究呼肠孤病毒的剂量限制性毒性,最大耐受剂量和靶器官损害的发生率。接种浓度比以往的 I 期试验高出了十倍,通过接种前后神经病学、功能和影像学检查的对比,结果发现肿瘤体积明显缩小,4 例患者出现 3 级不良反应,但认为与病毒接种没有相关性,剂量限制性毒性并未出现,也没有达到最大耐受剂量。这项试验不仅揭示了呼肠孤病毒的抗肿瘤活性,也证明了接种的安全性,治疗剂量能被患者耐受<sup>[22]</sup>,值得后续深入研究。

### 4 副粘病毒( paramyxovirus ,PV)

#### 4.1 新城疫病毒( newcastle disease virus ,NDV)

NDV 是一种有包膜的单股负链 RNA 病毒,NDV 具有天然的嗜瘤特性,可在肿瘤细胞中选择性复制。在一项 I/II 期临床研究中,为确定重复静脉给药方式对复发性多形性胶质母细胞瘤治疗的安全性及疗效,11 例患者接受了治疗<sup>[23]</sup>。其中 5 例患者出现 I/II 级发热,考虑 NDV 侵袭性感染。5 例患者均于 5~29 d 体内出现抗 NDV 抗体,1 例 NDV 患者感染病情得到完全缓解。该研究初步显示了患者对 NDV 静脉注射的良好耐受性,且有一定的治疗效果。2010 年,开展了另一项关于 NDV 静脉内给药治疗多形性胶质细胞瘤、成神经细胞瘤及肉瘤的 I/II 期临床研究( NCT01174537),但至今还未公开招募志愿者。目前对 NDV 作用恶性胶质瘤的分子机制的研究正在进行中<sup>[24]</sup>,但尚未取得较大突破。

#### 4.2 麻疹病毒( measles virus ,MV)

Allen 对副粘病毒家族中的另外一种病毒麻疹病毒( MV) 进行了胶质瘤体外的溶瘤试验<sup>[25]</sup>。MV 通过结合细胞表面的胞嘧啶脱氨酶 46( Cytosine deaminase 46 ,CD 46) 蛋白感染恶性肿瘤细胞,CD46 在肿瘤细胞中高表达,使得 MV 获得了良好的肿瘤靶向性。Allen 研究的 MV 及其衍生物能感染一部分胶质瘤细胞系和异种移植的肿瘤细胞,制作的 MV-CEA 能在肿瘤细胞中过表达人类癌胚抗原分子( CEA),并已经用于抗胶质瘤细胞的体内体外研究,证明 MV 具有显著的抗瘤活性,尤其是具有抗胶质瘤干细胞活性,为利用 MV 治疗脑胶质瘤的前景奠定了基础。

#### 5 牛痘病毒( vaccinia virus ,VV)

改造过的 VV 剔除了腺苷激酶基因,能选择性地并持续在肿瘤细胞内复制,而不损伤正常细胞。由于 VV 的溶瘤效力较低,目前研究开始转向如何增强病毒的抗肿瘤活性。癌症靶向-病毒治疗策略的提出,使病毒携带肿瘤治疗基因渐渐成为一种新的有效方法<sup>[26]</sup>。最近研究表明过表达骨形成蛋白-4( BMP-4) 的牛痘病毒能增强对体外模型中胶质瘤干细胞的侵袭性并且延长小鼠模型的生命<sup>[27]</sup>。减毒的森林病毒( Attenuated Semliki Forest Virus ,SFV) 因其嗜神经性较强,适合靶向胶质瘤细胞;但由于人类先天固有的肿瘤防御机制,此病毒很难在胶质瘤细胞中大量复制。在此病毒的基础上装配上牛痘病毒,有利于对抗胶质瘤细胞的抗病毒机制。研究显示小鼠脑肿瘤模型对两种病毒的重组体没有抗性,而且牛痘病毒对 SFV 诱导的抗病毒干扰素很敏感,不仅增强了溶瘤病毒的靶向性和溶瘤效力,而且安全性也得到很大保障<sup>[28]</sup>。

#### 6 其他病毒

包括重组的脊髓灰质炎病毒( PV-RIPO)、脊髓灰质炎病毒衍生复制子( Poliovirus-derived replicons)、棒状病毒家族中的水疱性口炎病毒( Vesicular stomatitis virus) 等,以上病毒由于剂量限制性毒性、疗效不显著、靶向性和并发症等原因,近年来很少有人把它们用于脑胶质瘤的研究,天然 Alpha 病毒 M1 是新兴的溶瘤病毒,还处于起步阶段,在胶质瘤中还仅限于体外溶瘤试验<sup>[29]</sup>,目前多种临床试验正在积极准备中。

表 1 溶瘤病毒治疗胶质瘤的临床试验进展

病毒	名称	肿瘤靶向突变	临床研究进展	文献
单纯疱疹病毒	G207	删除 $\gamma$ 34.5 和插入 <i>LacZ</i> 基因	I 期临床试验已完成 II 期正在进行	8
	G47 $\Delta$	由 G207 删除了 $\alpha$ 47	I 期临床试验正在进行	9,10
	M032	删除 $\gamma$ 34.5 和插入人类 IL-12 基因	I 期临床试验正在进行	11
腺病毒	ONYX-015	删除 E1B-55KD 基因	I 期临床试验正在进行	12
	AD- $\Delta$ 24	删除 E1B19KD 基因和 E1A 的 24bp	临床试验准备阶段	17
呼肠孤病毒	Reolysin	天然溶瘤特性	I 期临床试验正在进行	21,22
副粘病毒	NDV-HUJ	突变株的天然嗜溜特性	I 期临床试验已完成 II 期正在进行	24
	麻疹病毒 MV-CEA	过度表达癌胚抗原	I 期临床试验正在进行	25
痘病毒	牛痘病毒	剔除腺苷激酶基因	临床试验准备阶段	27,28

## 7 溶瘤病毒的发展方向

溶瘤病毒用于胶质瘤的研究在近 20 年逐渐成为胶质瘤治疗的热点,越来越多的复杂基因操作使得溶瘤病毒变得更加安全,并具更高的肿瘤特异性。相当一部分溶瘤病毒已经用于 I 期、II 期甚至 III 期临床试验,如: HSVG207 和 HSV1716、腺病毒 ONYX-015、呼肠孤病毒、新城疫病毒载体 MTH-68/H 以及 NDV-HUJ 等<sup>[8,30,31]</sup>。传统的溶瘤病毒受自身条件限制,靶向性、安全性、溶瘤效力都存在一定的局限性。与多种癌症治疗手段结合逐渐成为溶瘤病毒研究的发展趋势。

联合治疗方法能够使溶瘤病毒更加有效地作用于恶性脑胶质瘤。刘新垣院士提出的癌症靶向-病毒治疗策略(Cancer Targeting Gene-Viro-Therapy, CTGVT)<sup>[32,33]</sup>为溶瘤病毒治疗肿瘤提供了行之有效的思路,联合抗癌基因和放化疗有可能根治肿瘤<sup>[14,34]</sup>。这不仅仅是现有各种治疗手段的简单结合,溶瘤病毒可靶向肿瘤,并在肿瘤细胞中复制数百倍,插入其中的抗癌基因也复制数百倍,因此大大提高抗癌效果。同样,放、化疗也可以和溶瘤病毒起到协同作用,如麻疹病毒与放疗相结合会提高病毒复制能力,增强溶瘤病毒的溶瘤效力。随着研究的深入及基因制品的日趋成熟,加入抗癌基因的溶瘤病毒联合放、化疗有望成为一种攻克脑胶质瘤的方法。

## 参 考 文 献

- [1] 冯利明, 罗林. 胶质瘤的现代治疗进展. 云南医药, 2015(01): 78-80.
- [2] 蒋静, 陈力, 于顺江. 神经胶质瘤生物治疗的研究现状与进展. 中华临床医师杂志(电子版), 2014(3): 517-520.
- [3] Parker J N, Bauer D F, Cody J J, et al. Oncolytic Viral Therapy of Malignant Glioma. Neurotherapeutics, 2009, 6(3): 558-569.
- [4] 徐雪丽, 张伟, 胡又佳. 溶瘤病毒在肿瘤治疗中的研究进展. 世界临床药物, 2014(11): 710-716.
- [5] Eager RM, Nemunaitis J. Clinical development directions in oncolytic viral therapy. Cancer Gene Ther, 2011, 18(5): 305-317.
- [6] Vacchelli E, Eggermont A, Sautes-Fridman C, et al. Trial watch: Oncolytic viruses for cancer therapy. Oncoimmunology, 2013, 2(6): e24612.
- [7] Wang JN, Xu LH, Zeng WG, et al. Treatment of human thyroid carcinoma cells with the g47delta oncolytic herpes simplex virus. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(3): 1241-1245.
- [8] 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. Mol Ther, 2014, 22(5): 1048-1055.
- [9] Wang JN, Hu P, Zeng MS, et al. Anti-tumor effect of oncolytic herpes simplex virus G47delta on human nasopharyngeal carcinoma. Chin J Cancer, 2011, 30(12): 831-841.
- [10] Cheema TA, Fecci PE, Ning J, et al. Immunovirotherapy for the treatment of glioblastoma. Oncoimmunology, 2014, 3(1): e27218.
- [11] Roth JC, Cassady KA, Cody JJ, et al. Evaluation of the safety and biodistribution of M032, an attenuated herpes simplex virus type 1 expressing hIL-12, after intracerebral administration to aotus nonhuman primates. Hum Gene Ther Clin Dev, 2014, 25(1): 16-27.
- [12] Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, et al. 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. Mol Ther, 2004, 10(5): 958-966.
- [13] Han X, Wang S, Zhou W, et al. Synergistic combination of histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid and oncolytic adenovirus ZD55-TRAIL as a therapy against cervical cancer. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 435-

- 441.
- [14] Wang SB , Tan Y , Lei W , et al. Complete eradication of xenograft hepatoma by oncolytic adenovirus ZD55 harboring TRAIL-IETD-Smac gene with broad antitumor effect. *Hum Gene Ther* , 2012 , 23( 9 ) : 992-1002.
- [15] Xu HN , Huang WD , Cai Y , et al. HCCS1-armed , quadruple-regulated oncolytic adenovirus specific for liver cancer as a cancer targeting gene-viro-therapy strategy. *Mol Cancer* , 2011 , 10 : 133.
- [16] Gomez-Manzano C , Alonso MM , Yung WK , et al. Delta-24 increases the expression and activity of topoisomerase I and enhances the antiglioma effect of irinotecan. *Clin Cancer Res* , 2006 , 12( 2 ) : 556-562.
- [17] Jiang H , Clise-Dwyer K , Ruusaard KE , et al. Delta-24-RGD oncolytic adenovirus elicits anti-glioma immunity in an immunocompetent mouse model. *PLoS One* , 2014 , 9( 5 ) : e97407.
- [18] Zhang B , Liu Y , Zhang P , et al. A novel CRAAd in combination with cisplatin enhanced the antitumor efficacy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* , 2011 , 21( 9 ) : 1540-1546.
- [19] Liu XY , Li HG , Zhang KJ , et al. Strategy of Cancer Targeting Gene-Viro-Therapy ( CTGVT ) a trend in both cancer gene therapy and cancer virotherapy. *Curr Pharm Biotechnol* , 2012 , 13( 9 ) : 1761-1767.
- [20] Garant K A , Shmulevitz M , Pan L , et al. Oncolytic reovirus induces intracellular redistribution of Ras to promote apoptosis and progeny virus release. *J Cancer Res Clin Oncol* , 2015 , 141( 3 ) : 419-429.
- [21] Morris DG , Feng X , Difrancesco LM , et al. REO-001: A phase I trial of percutaneous intralesional administration of reovirus type 3 dearing ( Reolysin ( R ) ) in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* , 2013 , 31( 3 ) : 696-706.
- [22] Kicielinski KP , Chiocca EA , Yu JS , et al. Phase I clinical trial of intratumoral reovirus infusion for the treatment of recurrent malignant gliomas in adults. *Mol Ther* , 2014 , 22( 5 ) : 1056-1062.
- [23] Freeman AI , Zakay-Rones Z , Gomori JM , et al. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. *Mol Ther* , 2006 , 13( 1 ) : 221-228.
- [24] Abdullah JM , Mustafa Z , Ideris A. Newcastle disease virus interaction in targeted therapy against proliferation and invasion pathways of glioblastoma multiforme. *Biomed Res Int* , 2014 , 2014 : 386470.
- [25] Allen C , Opyrchal M , Aderca I , et al. Oncolytic measles virus strains have significant antitumor activity against glioma stem cells. *Gene Therapy* , 2012 , 20( 4 ) : 444-449.
- [26] Pan Q , Huang Y , Chen L , et al. SMAC-armed vaccinia virus induces both apoptosis and necroptosis and synergizes the efficiency of vinblastine in HCC. *Hum Cell* , 2014 , 27( 4 ) : 162-171.
- [27] Duggal R , Geissinger U , Zhang Q , et al. Vaccinia virus expressing bone morphogenetic protein-4 in novel glioblastoma orthotopic models facilitates enhanced tumor regression and long-term survival. *J Transl Med* , 2013 , 11 : 155.
- [28] Vaha-Koskela MJ , Le Boeuf F , Lemay C , et al. Resistance to two heterologous neurotropic oncolytic viruses , Semliki Forest virus and vaccinia virus , in experimental glioma. *J Virol* , 2013 , 87( 4 ) : 2363-2366.
- [29] Lin Y , Zhang H , Liang J , et al. Identification and characterization of alphavirus M1 as a selective oncolytic virus targeting ZAP-defective human cancers [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2014 , 111( 42 ) : E4504-E4512.
- [30] Opyrchal M , Aderca I , Galanis E. Phase I clinical trial of locoregional administration of the oncolytic adenovirus ONYX-015 in combination with mitomycin-C , doxorubicin , and cisplatin chemotherapy in patients with advanced sarcomas. *Methods Mol Biol* , 2009 , 542 : 705-717.
- [31] Kolb EA , Sampson V , Stabley D , et al. A phase I trial and viral clearance study of reovirus ( Reolysin ) in children with relapsed or refractory extra-cranial solid tumors: a Children ' s Oncology Group Phase I Consortium report. *Pediatr Blood Cancer* , 2015 , 62( 5 ) : 751-758.
- [32] Liu XY. The Excellent Anti-Tumour Strategy ( CTGVT , OV-gene ) and the Excellent Anti-Tumor Gene ( IL-24 ) . *Int J Biomed Sci* , 2012 , 8( 2 ) : 87-93.
- [33] Liu XY , Li H G , Zhang K J , et al. Strategy of Cancer Targeting Gene-Viro-Therapy ( CTGVT ) a trend in both cancer gene therapy and cancer virotherapy. *Curr Pharm Biotechnol* , 2012 , 13( 9 ) : 1761-1767.
- [34] Ma B , Wang Y , Zhou X , et al. Synergistic suppression effect on tumor growth of hepatocellular carcinoma by combining oncolytic adenovirus carrying XAF1 with cisplatin. *J Cancer Res Clin Oncol* , 2015 , 141( 3 ) : 419-429.