

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.03.019

携带溶瘤病毒细胞载体的研究进展

Cell carriers for oncolytic viruses: recent progress

陈艳, 钱其军 (第二军医大学 东方肝胆外科医院, 上海 200438)

[摘要] 溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤性病毒, 可通过多种机制发挥抗肿瘤作用。然而, 机体的免疫监视作用使溶瘤病毒不能高效到达肿瘤部位而不足以治疗肿瘤。细胞载体作为溶瘤病毒的“特洛伊木马”可使溶瘤病毒逃避免疫监视, 且两者联合具有更好的抗肿瘤疗效。根据细胞载体对肿瘤靶向程度的差异, 细胞载体可分三大类: 靶向肿瘤细胞的细胞载体, 包括抗原特异性 T 细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞; 靶向肿瘤基质的细胞载体, 包括间充质干细胞、内皮系细胞和肿瘤相关巨噬细胞; 靶向组织或器官的细胞载体, 包括外周血淋巴细胞、树突状细胞和肿瘤细胞等。本文主要介绍这三类细胞载体的研究及应用进展, 讨论其存在的问题与应对对策, 并展望未来发展方向。

[关键词] 溶瘤病毒; 细胞载体; 肿瘤治疗

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)03-0331-06

溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤性病毒, 能通过直接溶解、细胞凋亡、自噬、诱导抗肿瘤免疫等多种机制发挥抗肿瘤作用。虽然溶瘤病毒的体外及动物实验^[1-3]都表明其较好的抗肿瘤疗效, 但多数未应用于临床。其原因主要是因为溶瘤病毒的研究应用遇到了瓶颈: 静脉注射后, 病毒被补体蛋白中和、被网状内皮系统清除、被抗体中和, 真正能够到达肿瘤部位的病毒很少。因此, 亟待寻找新型载体输送溶瘤病毒到肿瘤组织进行有效治疗。细胞载体可作为溶瘤病毒的“特洛伊木马”, 使其逃避机体的免疫监视并靶向肿瘤组织和细胞。本文综述溶瘤病毒细胞载体的研究与应用进展, 讨论其存在的问题与应对策略, 并展望未来的发展方向。

1 靶向肿瘤细胞的细胞载体

自体免疫细胞能逃避机体的免疫排斥, 且能向肿瘤细胞浸润, 是运输溶瘤病毒的有效载体。此外, 免疫细胞自身具有肿瘤杀伤能力, 联合溶瘤病毒可更好地发挥抗肿瘤作用。目前, 此类细胞载体主要包括抗原特异性 T 细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞。

1.1 抗原特异性 T 细胞

抗原特异性 T 细胞(antigen-specific T cell, AST)主要包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞两个亚群, 其对肿瘤细胞的靶向性主要与肿瘤细胞分泌的趋化因子有关, 如 CCL2、CXCL12、CCL18、CCL21^[4-5]等参与并促进 AST 向肿瘤部位迁移, 其中 CCL2 发挥主要作用^[6]。具体机制为 AST 在趋化因子的作用下到达肿瘤部位后, 先通过其表面黏附分子与肿瘤靶细胞发生非特异性结合, 然后 AST 受体(T cell receptor, TCR)与肿瘤细

胞表面肿瘤特异性抗原-主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)特异性结合, 分泌肿瘤杀伤因子, 从而特异性杀伤肿瘤细胞。临床试验表明, 使用 AST 进行过继治疗, AST 能够有效地向转移瘤部位聚集^[7-11], 这为 AST 应用于临床提供了依据。AST 本身不仅具有直接抗肿瘤作用, 且与溶瘤病毒联合时还具有协同治疗效应, 即使过继 T 细胞在体内失去效应功能^[11], 其携带溶瘤病毒后仍能显著增强两者的治疗作用^[12-13]。然而, AST 作为细胞载体存在的主要问题就是获得患者肿瘤抗原特异性 AST 的技术要求非常高, 费用高昂^[14-15], 因此, 目前 AST 的应用只局限于一些高级别的治疗中心(表 1)。此外, 肿瘤特异性抗原稀少, T 细胞可能识别部分表达于正常细胞表面的抗原, 导致自体免疫毒性, 这也是携带溶瘤病毒的 AST 存在的问题。

1.2 细胞因子诱导的杀伤细胞

细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)是从外周血分离的 T 淋巴细胞经 IFN- β 、IL-2 和 CD3 刺激而获得的 CD3⁺ CD56⁺ 细胞, 具有 NK 细胞和 T 细胞的表面标记^[16-17]。CIK 细胞为非 MHC 限制性, 不依赖于单一肿瘤抗原, 通

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863 计划)重点项目(No. 2007AA021010)。Project supported by the Key Foundation of National High Technology Research and Development Program (863 Program) of China (No. 2007AA021010)

[作者简介] 陈艳(1985 -), 女, 山东省枣庄市人, 硕士生, 从事肝癌细胞-基因治疗方面的研究

[通讯作者] 钱其军(QIAN Qi-jun, corresponding author), E-mail: qianqj@sino-gene.cn

过系统给药,能靶向多种肿瘤细胞并发挥抗肿瘤作用。因此,CIK在临床上可用于多种肿瘤的治疗^[18]。CIK通过表面NKG2D受体与肿瘤表面NKG2D配体结合来识别肿瘤细胞^[19]。NKG2D在人体内主要有MICA和MICB两种应激性配体,在缺氧和低营养的肿瘤微环境中,上述配体会显著上调,使CIK向肿瘤部位迁移、识别并杀伤肿瘤细胞^[20]。病毒感染CIK对NKG2D表达也是一种应激刺激,可以增加NKG2D表达量,因此,溶瘤病毒可增强CIK的活性^[21]。实验^[22]证实,感染痘苗病毒

的肿瘤细胞MICA和MICB表达上调。在多种疾病模型中,利用非侵入性显像技术观察发现,感染痘苗病毒的CIK经静脉注射后可将痘苗病毒输送到肿瘤部位,并表现出较强的抗肿瘤作用,所以CIK可作为靶向肿瘤细胞的细胞载体。CIK比上述AST细胞更易从患者体内获取,且不需从肿瘤细胞中分离,此外,其体外扩增也不需抗原特异性刺激^[18,23]。然而,CIK靶向肿瘤的机制尚不清楚,且比AST细胞特异性差。

表1 携带溶瘤病毒细胞载体的分类及其比较

细胞载体类别与名称	病毒载体	优点	缺点	临床应用
靶向肿瘤细胞				
AST	腺病毒 ^[44] ,新城疫病毒 ^[45] ,水泡性口炎病毒 ^[13,46]	识别单一组织肿瘤细胞,特异性最强	分离获得技术要求高	无
CIK	痘苗病毒 ^[22]	广谱肿瘤识别和杀伤能力	需要加入外源细胞因子刺激	无
靶向肿瘤基质				
MSC	腺病毒 ^[24-28,47-52]	较强代谢活性,高效表达外源基因	促进肿瘤的生长和转移	首次使用MSC与腺病毒联合治疗转移性神经细胞瘤1例完全缓解 ^[50]
ELC	腺病毒 ^[33] ,单纯疱疹病毒 ^[53] ,麻疹病毒 ^[54]	可将溶瘤病毒运输到肿瘤新生血管处	促进肿瘤新生血管的形成	无
TAM	新城疫病毒 ^[37] ,腺病毒 ^[38] ,麻疹病毒 ^[39]	在肿瘤基质高度富集	促进肿瘤的生长和转移	无
靶向组织或器官				
PBL和DC	呼肠孤病毒 ^[41] ,水泡性口炎病毒 ^[42] ,麻疹病毒 ^[55] ,腺病毒 ^[56]	分离获得容易	自体免疫清除	无
肿瘤细胞	水泡性口炎病毒 ^[45] 单纯疱疹病毒 ^[57] 腺病毒 ^[58] 细小病毒 ^[59] 新城疫病毒 ^[60]	分离获得容易	存在成瘤风险	临床Ⅲ期证实肿瘤细胞与新城疫病毒联合治疗结肠癌肝转移术后,总生存期和无转移期延长 ^[57]

2 靶向肿瘤基质的细胞载体

靶向肿瘤基质的细胞载体指将溶瘤病毒运输到瘤旁组织的载体,主要包括间充质干细胞、内皮系细胞和肿瘤相关巨噬细胞等细胞载体,其靶向性与肿瘤基质(肿瘤微环境)相关。

2.1 间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是

一类位于基质的多能干细胞,具有一定的自我更新能力和多向分化潜能。MSC可直接从患者体内分离、体外培养后自体回输,不产生免疫排斥,基因修饰过的MSC在体内外都能够高效表达外源基因^[24]。研究^[25-26]表明,MSC在肿瘤分泌和表达相关炎症因子,如血小板炎性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和基质衍生因子I(stromal cell-

derived factor-1, SDF-1)的作用下能趋向肿瘤部位。因此,间充质干细胞可成为携带溶瘤病毒的有效细胞载体。Stoff-Khalili等^[27]研究显示,条件复制型腺病毒转染的MSC能够有效抑制乳腺癌肺转移。也有临床试验^[28]证实,携带溶瘤腺病毒的MSC治疗4例转移性成神经细胞瘤取得一定效果,1例患者完全缓解,这也是第1例处于临床IV期的成神经细胞瘤患者经试验性治疗后获得完全缓解。尽管已取得上述成果,但由于MSC在体外培养过程中可能会发生分化,而且在体内又存在促进肿瘤的产生^[29]、生长^[30]和转移^[31]的安全隐患,所以MSC作载体治疗肿瘤仍存在争议。对此,MSC细胞载体输入患者体内之前不仅要检测其遗传学特性、表型和功能,而且要密切监视患者情况。

2.2 内皮系细胞

内皮系细胞(endothelial lineage cell, ELC)主要包括内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)、内皮细胞(endothelial cell, EC)和过度生长的内皮细胞(outgrowth endothelial cell, OEC),这些细胞参与血管形成。研究^[32]表明,ELC在肿瘤发生、发展过程中具有重要作用,ELC可被招募到肿瘤部位,参与并促进肿瘤新生血管的形成。因此,ELC向肿瘤部位迁移和促肿瘤血管形成的能力可使其成为基因治疗的有效载体,携带治疗基因靶向肿瘤或肿瘤微转移部位而抑制肿瘤生长与转移。目前,ELC介导的基因治疗对抑制肿瘤有显著疗效,高表达胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的肿瘤能招募更多基因修饰型ELC,这主要通过受体酪氨酸激酶信号转导路径来实现。Rancourt等^[33]将腺病毒(携带TK基因)感染的EC细胞经静脉注射到小鼠皮下(或腹膜内)种植的卵巢肿瘤内,然后给予前体药物更昔洛韦(ganciclovir, GCV),结果显示小鼠肿瘤生长减慢且生存期延长。然而,自杀基因对生长过快的肿瘤或较大肿瘤团块的治疗效果不是很理想,如携带自杀基因的ELC与肿瘤细胞比值小于1:10时,治疗效果并不明显^[34]。

2.3 肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞分为M1和M2两个亚型,M1型巨噬细胞抑制肿瘤的生长,M2型巨噬细胞促进肿瘤的生长。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)主要由M2型巨噬细胞组成,该细胞在肿瘤部位富集并构成肿瘤部位白细胞的主要成分^[35]。TAM通过释放促肿瘤血管生成及基质重塑的生长因子,促进肿瘤的生长和转移^[36]。Guiducci等^[37]研究表明,

CpG与抗IL-10受体联合能将M2型巨噬细胞转化为M1型,从而抑制肿瘤生长。肿瘤微环境中存在多种单核趋化因子,如单核趋化蛋白1[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)和VEGF,可以招募单核细胞聚集到肿瘤微环境,进而分化为TAM。此外,肿瘤区域的高度缺氧环境也会诱使大量TAM向肿瘤聚集^[38]。基于以上原理,TAM作为细胞载体携带溶瘤病毒到达肿瘤进而抑制肿瘤的研究已取得一定进展^[38-40]。

3 靶向组织或器官的细胞载体

靶向组织或器官的细胞载体比上述两类载体靶向性差,该类载体主要包括外周血淋巴细胞(peripheral blood lymphocyte, PBL)、树突状细胞(dendritic cell, DC)和肿瘤细胞等细胞载体。

3.1 外周血淋巴细胞和树突状细胞

多数肿瘤的转移是先转移到局部淋巴结并在淋巴结内聚集、扩增,进而扩散形成继发性肿瘤。乳腺癌、结肠癌和前列腺癌等来源的继发性肿瘤对患者威胁比其原发性肿瘤更大。肿瘤的预后与淋巴结的浸润程度有关。基于肿瘤细胞具有向淋巴结浸润的能力,可选择能够靶向淋巴结的细胞作为载体。早期PBL和DC能很容易地通过血液循环到达淋巴器官如淋巴结和脾。因此,PBL^[41-42]和成熟DC^[41]可作为细胞载体携带溶瘤病毒(如水泡性口炎病毒或呼肠孤病毒)到达含有微转移灶的淋巴器官,两者通过初级T细胞应答清除转移瘤的机制基本相同。Qiao等^[42]运用携带水泡性口炎病毒的原始T细胞对B16转移瘤进行过继治疗,淋巴结和脾的部分转移灶2~3d就能被清除。此外,成熟DC能有效地保护呼肠孤病毒免受抗呼肠孤病毒抗体的中和,所以DC能够负荷更高感染复数(multiplicity of infection, MOI)的溶瘤病毒。研究^[42]表明,将病毒感染后的DC回输到对呼肠孤病毒免疫的裸鼠体内仍可维持肿瘤清除能力。PBL和DC细胞载体能高效特异靶向到肿瘤浸润的淋巴结区域,并且已具备一套简单并被广泛应用的分离获得技术,因此可以广泛应用于临床。

3.2 肿瘤细胞

肿瘤细胞自身作为载体可高效靶向肿瘤区域,并且与肿瘤组织具有极好的兼容性。Power等^[43]研究表明,携带水泡性口炎病毒的白血病细胞经静脉注射后可通过血液循环高效靶向肺转移癌灶,主要是因为该细胞载体循环路径与转移灶在肺内位置相

同,上述靶向转移灶的方式与T细胞载体具有相似的组织器官特异性。目前,只有白血病细胞作载体能高效通过最小口径毛细血管床,其他实体瘤细胞载体都很难通过。此外,转化的淋巴细胞系与T细胞存在组织学差异使肿瘤细胞作载体具有一定的局限性。在应用的安全性上,尽管大量的临床试验证实辐射后的同种异体或者自体肿瘤细胞作疫苗具有可行性,但是肿瘤细胞作载体仍存在一定的安全隐患。

4 细胞载体存在的问题与对策

虽然携带溶瘤病毒的细胞载体在研究与应用上已取得显著进展,但其对肿瘤细胞的靶向性及细胞载体运输的调控仍有待进一步研究。

4.1 细胞载体的靶向性有待加强

目前,虽然已有多种细胞载体携带溶瘤病毒(或其他病毒)用于肿瘤治疗,但细胞载体的靶向性并不是很理想。理想的细胞载体应特异性地靶向肿瘤细胞并且能高度聚集,但细胞载体在肿瘤部位聚集量常低于其注射剂量的10%。因此,找到能够在肿瘤部位高度聚集的细胞载体以满足过继治疗迫在眉睫。为解决上述问题,一方面有待筛选特异靶向肿瘤细胞的细胞载体,如能够选择性存在于肿瘤血管内的镰刀状红细胞^[61],有望使其成为溶瘤病毒载体^[62]。另一方面,可通过细胞工程提高细胞载体在肿瘤部位的聚集以满足治疗所需。

4.2 细胞载体运输效率有待提高

细胞载体天然的运输效率不能满足治疗需要,需要人为干预提高其运输效率。研究^[63]表明,磁场可使过继转化的细胞在肿瘤内达到治疗剂量,如负电荷磁铁颗粒的巨噬细胞通过过继输入后在肿瘤内(已置入磁铁)聚集量大幅提升,并且治疗的靶向性得到增强,且其负电荷磁铁颗粒后功能并没有任何丢失。此外,细胞载体与传统放射治疗等方法结合也可增强其向肿瘤部位运输的能力,这是因为放射治疗上调内皮细胞表面黏附分子的表达,从而引起与白细胞浸润相关炎症因子释放^[64-65]。因此,放射治疗有望成为细胞载体向肿瘤部位传递的辅助手段。

5 结 语

细胞载体能够克服单纯使用溶瘤病毒治疗肿瘤被机体免疫系统清除的问题,而且具有向肿瘤细胞、肿瘤微环境、肿瘤细胞存在的解剖学部位迁移的作用。目前,虽然多种细胞载体(T细胞、巨噬细胞、间充质干细胞、肿瘤细胞)携带病毒(呼肠孤病毒、水

疱性口炎病毒、逆转录病毒、痘苗病毒、新城疫病毒、腺病毒、麻疹病毒)在肿瘤的研究和临床治疗中取得良好成效,但为进一步完善和发展两者联合治疗肿瘤的方法和效果,需进一步研究新的肿瘤趋化细胞、溶瘤病毒及靶向机制等。

[参 考 文 献]

- [1] Wildner O. Clinical trials: The sensitizing side of Onyx-015 [J]. *Gene Ther*, 2005, 12(5): 386-387.
- [2] DeWeese TL, van der Poel H, Li S, et al. A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(20): 7464-7472.
- [3] Yu DC, Chen Y, Dilley J, et al. Antitumor synergy of CV787, a prostate cancer-specific adenovirus, and paclitaxel and docetaxel [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(2): 517-525.
- [4] Zhang T, Somasundaram R, Berking C, et al. Preferential involvement of CX chemokine receptor 4 and CX chemokine ligand 12 in T-cell migration toward melanoma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(10): 1304-1312.
- [5] Thanarajasingam U, Sanz L, Diaz R, et al. Delivery of CCL21 to metastatic disease improves the efficacy of adoptive T-cell therapy [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 300-308.
- [6] Klara B, Pyapalli R, Zhang Tq, et al. *In vitro* migration of cytotoxic T lymphocyte derived from a colon carcinoma patient is dependent on CCL2 and CCR2 [J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1): 33.
- [7] Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, et al. Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific T-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1206-1216.
- [8] Kerkar SP, Sanchez PL, Yang S, et al. Genetic engineering of murine CD8⁺ and CD4⁺ T cells for preclinical adoptive immunotherapy studies [J]. *J Immunother*, 2011, 34(4): 343-352.
- [9] Gattinoni L, Powell DJ, Rosenberg SA, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: Building on success [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(5): 383-393.
- [10] Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, et al. Requisite considerations for successful adoptive immunotherapy with engineered T-lymphocytes using tumor antigen-specific T-cell receptor gene transfer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(6): 699-713.
- [11] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes [J]. *Science*, 2006, 314(5796): 126-129.
- [12] Diaz RM, Galivo F, Kottke T, et al. Oncolytic immunovirotherapy for melanoma using vesicular stomatitis virus [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2840-2848.
- [13] Kottke T, Diaz RM, Kaluza K, et al. Use of biological therapy to enhance both virotherapy and adoptive T cell therapy for cancer [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(12): 1910-1918.
- [14] Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev*

- Cancer, 2008, 8(4): 299-308.
- [15] Yee, C. Adoptive T cell therapy: Addressing challenges in cancer immuno-therapy [J]. J Transl Med, 2005, 3(1): 17.
- [16] Lu PH, Negrin RS. A novel population of expanded human CD3⁺ CD56⁺ cells derived from T cells with potent *in vivo* antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency [J]. J Immunol, 1994, 153(4): 1687-1696.
- [17] Baker J, Verneris MR, Ito M, et al. Expansion of cytolytic CD8⁺ natural killer T cells with limited capacity for graft-versus-host disease induction due to interferon gamma production [J]. Blood, 2001, 97(10): 2923-2931.
- [18] Hontscha C, Borck Y, Zhou H, et al. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 137(2): 305-310.
- [19] Verneris MR, Karami M, Baker J, et al. Role of NKG2D signaling in the cytotoxicity of activated and expanded CD8⁺ T cells [J]. Blood, 2004, 103(8): 3065-3072.
- [20] Groh V, Rhinehart R, Randolph HJ, et al. Costimulation of CD8alpha beta T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells [J]. Nat Immunol, 2001, 2(3): 255-260.
- [21] Huang BC, Sikorski R, Sampath P, et al. Modulation of NKG2D-ligand Cell Surface Expression Enhances Immune Cell Therapy of Cancer [J]. J Immunother, 2011, 34(3): 289-296.
- [22] Thorne SH, Negrin RS, Contag CH. Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy [J]. Science, 2006, 311(5768): 1780-1784.
- [23] Thorne SH. Strategies to achieve systemic delivery of therapeutic cells and microbes to tumors [J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7(1): 41-51.
- [24] Pereboeva L, Komarova S, Mikheeva G, et al. Approaches to utilize mesenchymal progenitor cells as cellular vehicles [J]. Stem Cells, 2003, 21(4): 389-404.
- [25] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors [J]. Cancer Res, 2002, 62(13): 3603-3608.
- [26] Studeny M, Marini FC, Dembinski JL, et al. Mesenchymal stem cells: Potential precursors for tumor stroma and targeted delivery vehicles for anticancer agents [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(21): 1593-1603.
- [27] Stoff-Khalili Ma, Rivera Aa, Mathis JM, et al. Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastases of breast carcinoma [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(2): 157-167.
- [28] García-Castro J, Alemany R, Cascalló M, et al. Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: An exploratory study [J]. Cancer Gene Ther, 2010, 17(7): 476-483.
- [29] Lazennec G, Jorgensen C. Adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit [J]. Stem Cells, 2008, 26(6): 1387-1394.
- [30] Zhu W, Xu W, Jiang R, et al. Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth *in vivo* [J]. Exp Mol Pathol, 2008, 80(3): 267-274.
- [31] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [J]. Nature, 2007, 449(7162): 557-563.
- [32] Lyden D, Hattori K, Dias S, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth [J]. Nat Med, 2001, 7(11): 1194-1201.
- [33] Rancourt C, Robertson MW, Wang M, et al. Endothelial cell vehicles for delivery of cytotoxic genes as a gene therapy approach for carcinoma of the ovary [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(2): 265-270.
- [34] Wei J, Blum S, Unger M, et al. Embryonic endothelial progenitor cells armed with a suicide gene target hypoxic lung metastases after intravenous delivery [J]. Cancer Cell, 2004, 5(5): 477-488.
- [35] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: Tumor associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes [J]. Trends Immunol, 2002, 23(1): 549-555.
- [36] Sica A, Schioppa T, Mantovani A, et al. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(6): 717-727.
- [37] Guiducci C, Vicari AP, Sangaletti S, et al. Redirecting *in vivo* elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection [J]. Cancer Res, 2005, 65(8): 3437-3446.
- [38] Griffiths L, Binley K, Iqbal S, et al. The macrophage-a novel system to deliver gene therapy to pathological hypoxia [J]. Gene Ther, 2000, 7(3): 255-262.
- [39] Iankov ID, Blechacz B, Liu C, et al. Infected cell carriers: A new strategy for systemic delivery of oncolytic measles viruses in cancer virotherapy [J]. Mol Ther, 2007, 15(1): 114-122.
- [40] Burke B, Sumner S, Maitland N, et al. Macrophages in gene therapy: Cellular delivery vehicles and *in vivo* targets [J]. J Leukoc Biol, 2002, 72(3): 417-428.
- [41] Ilett EJ, Prestwich RJ, Kottke T, et al. Dendritic cells and T cells deliver oncolytic reovirus for tumor killing despite pre-existing antiviral immunity [J]. Gene Ther, 2009, 16(5): 689-699.
- [42] Qiao J, Kottke T, Willmon C, et al. Purging metastases in lymphoid organs using a combination of antigen-nonspecific adoptive T cell therapy, oncolytic virotherapy and immunotherapy [J]. Nat Med, 2008, 14(1): 37-44.
- [43] Power AT, Wang J, Falls TJ, et al. Carrier cell-based delivery of an oncolytic virus circumvents antiviral immunity [J]. Mol Ther, 2007, 15(1): 123-130.
- [44] Patricia Y, Barbara S, Nicolas CB, et al. Targeted delivery of adenoviral vectors by cytotoxic T cells [J]. Blood, 2004, 104(8): 2272-2280.
- [45] Pfirschke C, Schirmacher V. Cross-infection of tumor cells by contact with T lymphocytes loaded with Newcastle disease virus [J]. Int J Oncol, 2009, 34(4): 951-962.
- [46] Qiao J, Wang H, Kottke T, et al. Loading of oncolytic vesicular stomatitis virus onto antigen-specific T cells enhances the efficacy of adoptive T-cell therapy of tumors [J]. Gene Ther, 2008, 15(8):

- 604-616.
- [47] Nakamizo A, Marini F, Amano T, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3307-3318.
- [48] Sonabend AM, Ulasov IV, Tyler Ma, et al. Mesenchymal stem cells effectively deliver an oncolytic adenovirus to intracranial glioma [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(3): 831-841.
- [49] Atique UA, Cleo ER, Matthew AT, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells loaded with an oncolytic adenovirus suppress the anti-adenoviral immune response in the cotton rat model [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(10): 1846-1856.
- [50] Hakkarainen T, Särkioja M, Lehenkari P, et al. Human mesenchymal stem cells lack tumor tropism but enhance the antitumor activity of oncolytic adenoviruses in orthotopic lung and breast tumors [J]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18(3): 627-641.
- [51] Dembinski JL, Spaeth EL, Fueyo J, et al. Reduction of nontarget infection and systemic toxicity by targeted delivery of conditionally replicating viruses transported in mesenchymal stem cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(4): 289-297.
- [52] Kim SM, Lim JY, Park SI, et al. Gene therapy using TRAIL-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells against intracranial glioma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(23): 9614-9623.
- [53] Arafat WO, Casado E, Wang M, et al. Genetically modified CD34⁺ cells exert a cytotoxic bystander effect on human endothelial and cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(11): 4442-4448.
- [54] Wei J, Wahl J, Nakamura T, et al. Targeted release of oncolytic measles virus by blood outgrowth endothelial cells *in situ* inhibits orthotopic gliomas [J]. *Gene Ther*, 2007, 14(22): 1573-1586.
- [55] Ong HT, Hasegawa K, Dietz AB, et al. Evaluation of T cells as carriers for systemic measles virotherapy in the presence of antiviral antibodies [J]. *Gene Ther*, 2007, 14(4): 324-333.
- [56] Sas S, Chan T, Sami A, et al. Vaccination of fiber-modified adenovirus-transfected dendritic cells to express HER-2/neu stimulates efficient HER-2/neu-specific humoral and CTL responses and reduces breast carcinogenesis in transgenic mice [J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(10): 655-666.
- [57] George C, Antonis M, Eugene HK, et al. Use of carrier cells to deliver a replication-selective herpes simplex Virus-1 mutant for the intraperitoneal therapy of epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(6): 1523-1537.
- [58] Javier GC, Jesús MP, Rosa L, et al. Tumor cells as cellular vehicles to deliver gene therapies to metastatic tumors [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(4): 341-349.
- [59] Raykov Z, Balboni G, Aprahamian M, et al. Carrier cell-mediated delivery of oncolytic parvoviruses for targeting metastases [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(5): 742-749.
- [60] Schulze W, Kemmner J, Weitz KD, et al. Efficiency of adjuvant active specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: Results of a prospective randomized trial [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(1): 61-69.
- [61] Brown SL, Ewing JR, Nagaraja TN, et al. Sick red blood cells accumulate in tumor [J]. *Magn Reson Med*, 2003, 50(6): 1209-1214.
- [62] Willmon CL, Thompson J, Foley R, et al. Sick cells as carriers of oncolytic viruses [J]. *Mol Ther: J Amer Soc Gene Ther*, 2009, 17(206): 538-547.
- [63] Muthana M, Scott SD, Farrow N, et al. A novel magnetic approach to enhance the efficacy of cell-based gene therapies [J]. *Gene Ther*, 2008, 15(12): 902-910.
- [64] Hallahan D, Kuchibhotla J and Wyble C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(22): 5150-5155.
- [65] Mollà M, Gironella M, Miquel R, et al. Relative roles of ICAM-1 and VCAM-1 in the pathogenesis of experimental radiation-induced intestinal inflammation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(1): 264-273.
- [收稿日期] 2010-12-25 [修回日期] 2011-03-12
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*(*l*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*- 等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)