

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.012

间充质干细胞作为溶瘤病毒细胞载体的研究进展

Research progress on mesenchymal stem cells as oncolytic virus vector

汪显耀^{1,2} 综述; 何志旭^{1,3}, 赵星^{1,2} 审阅 (1. 贵州医科大学组织工程与干细胞实验中心, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学基础医学院免疫学教研室, 贵州 贵阳 550004; 3. 遵义医科大学附属医院 儿科, 贵州 遵义 563000)

[摘要] 溶瘤病毒能够在肿瘤细胞内大量增殖并最终裂解肿瘤细胞, 同时还具有对肿瘤微环境的调控作用, 激发宿主抗肿瘤免疫反应。但是溶瘤病毒经静脉注射后引发的机体抗病毒免疫应答以及溶瘤病毒的肿瘤靶向性差, 使得临床上对肿瘤的疗效不佳。间充质干细胞具有肿瘤趋向性、免疫抑制功能和旁分泌效应。间充质干细胞运载溶瘤病毒既可以保护病毒不被免疫系统清除又可精准将病毒递送到肿瘤病变部位, 同时病毒感染可改变间充质干细胞分泌的细胞因子谱, 促进机体抗肿瘤免疫反应。因此, 间充质干细胞运载溶瘤病毒是治疗复发/难治性实体肿瘤的理想选择。本文结合临床前及临床研究的有关进展, 对间充质干细胞运载溶瘤病毒治疗实体肿瘤进行综述, 为间充质干细胞运载溶瘤病毒的临床应用提供了理论依据。

[关键词] 溶瘤病毒; 间充质干细胞; 实体肿瘤; 肿瘤趋化性; 细胞载体

[中图分类号] R394.2; R73-36+2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0176-08

溶瘤病毒是指一类能够特异地感染肿瘤细胞, 在肿瘤细胞内大量增殖并最终破坏肿瘤细胞, 而对正常细胞无明显破坏作用的病毒。近年来, 溶瘤病毒已成为抗肿瘤免疫研究的焦点。目前研究和应用的溶瘤病毒主要有腺病毒 (oncolytic adenovirus, OAD)、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 和牛痘病毒 (vaccinia virus, VV) 等 DNA 病毒; 以及麻疹病毒 (measles virus, MV)、呼肠孤病毒 (reovirus)、新城疫病毒 (newcastle disease virus, NDV)、水泡性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV) 和脊髓灰质炎病毒 (poliovirus) 等 RNA 病毒^[1]。虽然溶瘤病毒瘤内注射的疗效较好, 但是对于播散性肿瘤、肿瘤病灶部位较深、转移性肿瘤等, 静脉输注时往往效果不佳^[2]。机体中和抗体对病毒的清除, 血液中补体对病毒的破坏, 以及组织器官 (脾脏、肺及肝组织) 对病毒的吸收, 均影响病毒对肿瘤的疗效^[3]。由于间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 具有肿瘤靶向性及低免疫原性的特点, 已成为溶瘤病毒递送的候选细胞载体。本文着重从 MSC 的生物学特征以及 MSC 作为溶瘤病毒的细胞运载体在实体瘤治疗中的潜力进行阐述, 为溶瘤病毒的临床应用提供新思路。

1 溶瘤病毒的抗肿瘤作用机制

在过去的几十年里, 人们对溶瘤病毒的抗肿瘤机制研究取得了较大进展。溶瘤病毒通过与唾液酸受体的低亲和力结合, 并在其他特异性受体的参与下感染靶细胞^[4-5]。此外, 溶瘤病毒与机体免疫系统间的相互作用也逐渐受到关注。一方面, 机体通过固有免疫和适应性免疫控制病毒感染, 从而降低或消除了溶瘤作用。另一方面, 溶瘤病毒除了直接溶

瘤作用外, 还可通过以下多种机制使得肿瘤细胞周围免疫细胞增多, 使“冷肿瘤”转变为“热肿瘤” (如图 1), 提高免疫应答反应, 为联合 CAR-T 和免疫检查点抑制剂等其他免疫治疗手段扫清障碍。(1) 溶瘤病毒导致肿瘤细胞裂解释放的肿瘤相关抗原和新抗原 (tumor-associated antigen and neoantigen, TAA/TAN) 被抗原提呈细胞 (APC) 摄取、加工、处理并将抗原信息提呈给淋巴细胞, 最终特异性 T 细胞被激活并发挥抗肿瘤作用; (2) 溶瘤病毒通过细胞焦亡、免疫原性细胞凋亡和细胞自噬等^[6] 途径促进免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD)^[7], 释放危险相关模式分子 (danger-associated molecular pattern, DAMP), 如表面暴露钙网蛋白 (calreticulin, CRT)、分泌三磷酸腺苷 (ATP) 及释放高迁移率族蛋白 B-1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 等。此外, 溶瘤病毒诱导的肿瘤细胞死亡释放病原相关模式分子 (pathogen-associated molecular pattern,

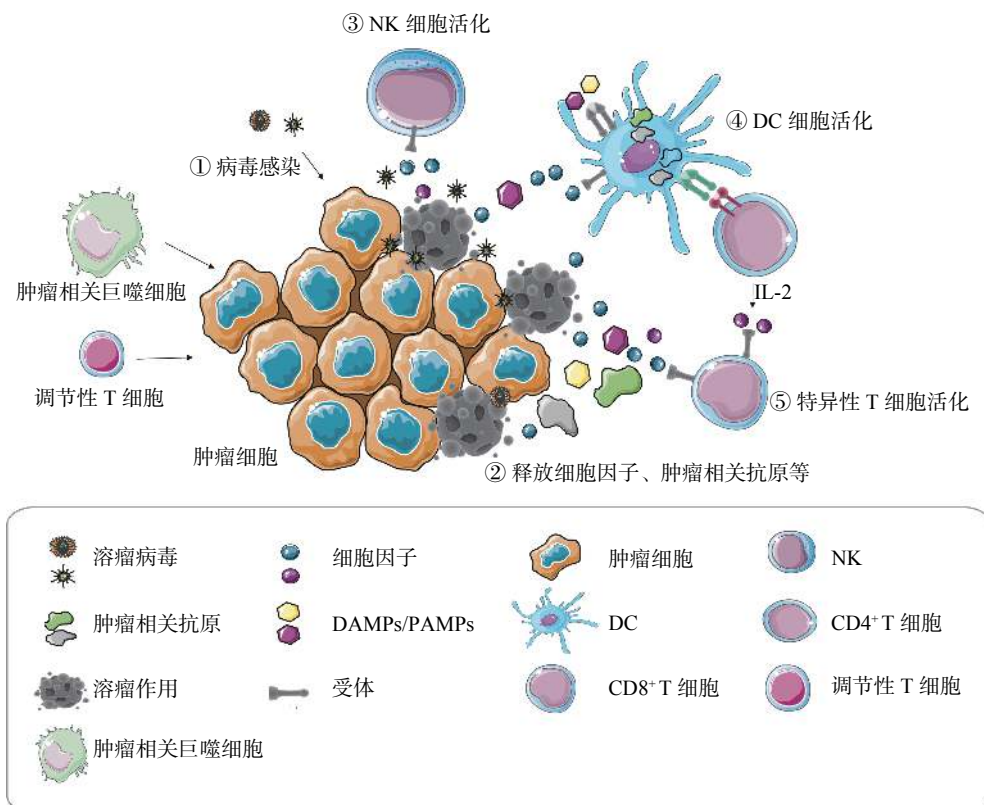
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81871313, No. 81860542); 贵州省优秀青年科技人才项目资助 (黔科合平台人才 [2019]5663); 贵州省科技厅重点项目资助 (黔科合支撑 [2020]4Y192 号); 贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划资助 (黔教合 KY 字 [2018]049)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81871313, No. 81860542), the Guizhou Outstanding Young Science and Technology Talent Project (No. [2019]5663), the Key Project of Guizhou Provincial Department of Science and Technology (No. [2020]4Y192), and the Support Program for Top Scientific and Technological Talents in Colleges and Universities of Guizhou Province [No. KY (2018)049]

[作者简介] 汪显耀 (1991-), 男, 博士生, 主要从事间充质干细胞运载溶瘤病毒的抗肿瘤基础研究, E-mail: wangxianyao2013@163.com

[通信作者] 赵星 (ZHAO Xing, corresponding author), 博士, 教授, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: xingzhao@gmc.edu.cn

PAMP)如核酸、蛋白质等。DAMP和PAMP可以被固有免疫细胞上的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别,激活胞内NF- κ B信号,分泌I型干扰素(type I interferon, IFN)、促炎性细胞因子和趋化因子^[8-9]等;(3)溶瘤病毒感染肿瘤细胞促进炎症反应和细胞因子分泌,促进巨噬细胞、NK和DC等固有免疫细胞和肿瘤特异性T淋巴细胞(CTL)向

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)募集和激活,有助于逆转TME的免疫抑制状态^[8-9];(4)此外,溶瘤病毒感染的肿瘤细胞所提呈的病毒特异性抗原,也有助于抗病毒T淋巴细胞识别并杀伤肿瘤细胞^[10]。因此,即使病毒在肿瘤细胞中没有能有效进行的复制,也可通过激活机体的抗肿瘤免疫反应而发挥抗肿瘤效应^[11]。



- ① 溶瘤病毒感染肿瘤细胞; ② 感染肿瘤细胞后, 肿瘤细胞释放细胞因子、肿瘤相关抗原、危险相关模式分子和病原相关模式分子等“危险”信号; ③ 肿瘤细胞裂解释放的细胞因子活化NK细胞, 发挥直接杀伤肿瘤作用; ④ 抗原提呈细胞摄取“危险”信号, 加工处理递呈抗原到T细胞; ⑤ 特异性T淋巴细胞活化发挥杀伤肿瘤细胞作用

图1 溶瘤病毒使“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”

2 溶瘤病毒疗法目前所面临的挑战

2015年,美国FDA批准Amgen公司的溶瘤单纯疱疹病毒(Talimogene laherparepvec, T-VEC, Imlygic)用于治疗黑色素瘤^[12],同年12月T-VEC又获得欧盟批准用于治疗未转移至骨骼、脑部、肺部或其他脏器的不可切除的IIIB/C和IVM1a期黑色素瘤^[13]。T-VEC的成功极大地推动了溶瘤病毒的研究和应用,愈来愈受到人们的重视和关注。而在很多溶瘤病毒静脉给药的临床试验^[14-16]中发现疗效并不理想。主要原因推测与以下几个方面因素相关:首先,大部分人群体内携带有抗溶瘤病毒抗体,如抗呼肠孤病毒抗体和抗麻疹病毒抗体等^[17-18],因此病毒经静脉给药后会被体内预先存在的抗体迅速清除,从而阻碍溶瘤病毒的疗效;其次,对于实体瘤,病毒还须穿过血管内皮细胞层和肿瘤包膜层,因此物理

屏障也阻碍溶瘤病毒发挥疗效;最后,由于溶瘤病毒与APC之间的相互作用,加上广泛的抗病毒免疫、凝血因子和补体蛋白等成分都会造成溶瘤病毒更容易被宿主的免疫系统清除^[19]。因此,静脉给药大大降低到达肿瘤病灶部位的溶瘤病毒颗粒数量。虽然溶瘤病毒可通过瘤内注射来绕过上述的诸多障碍,但是局部给药对于大多数肿瘤的治疗也是不现实的。

如上所述,机体抗病毒免疫和物理屏障等因素阻碍了溶瘤病毒到达肿瘤病灶部位而发挥溶瘤效应。因此,要让溶瘤病毒疗法发挥最大效应应需考虑如何降低机体免疫对病毒的清除、增强病毒对肿瘤的靶向性以及提高到达肿瘤部位的溶瘤病毒颗粒数量。

3 MSC可作为溶瘤病毒的细胞运载工具

目前已有的大量研究尝试了多种载体工具来改

善病毒静脉给药后的体内递送问题, 如脂质体^[20]、纳米颗粒^[21]、免疫细胞^[22-23]、MSC^[24]等。相比之下, MSC作为溶瘤病毒的载体工具具有较多的优势。首先, MSC是一类来源于中胚层的成体干细胞, 可从骨髓、脂肪、牙髓、胎盘、羊膜、脐带和脐带血等多种组织中分离得到, 具有获取简便、遗传背景稳定、免疫原性低等特点^[25-26]。其次, 溶瘤病毒直接静脉注射, 机体免疫系统会识别病毒并产生抗体, 影响再次注射病毒杀灭肿瘤的疗效。而应用MSC作为溶瘤病毒的细胞载体, 可以进行多次注射。MSC携带病毒的同时也可作为病毒复制的场所, 产生更多的子代病毒, 促进溶瘤病毒肿瘤杀伤作用。再次, MSC的肿瘤趋向性使得溶瘤病毒具有较强的穿越物理屏障的能力和更强的靶向性。MSC的免疫抑制功能增强溶瘤病毒传播和增加病毒持久性。最后, MSC携带病毒后细胞因子表达谱改变有助于免疫细胞向肿瘤微环境募集, 促进抗肿瘤免疫应答反应。因此, MSC是溶瘤病毒递送的理想候选者。

3.1 MSC的肿瘤趋向性有利于将溶瘤病毒递送到肿瘤部位

MSC具有向肿瘤病灶部位趋化迁移的特性, 最新研究^[27]发现, MSC能够趋化迁移并结合到肿瘤基质、靶向到肿瘤生长的微环境中。肿瘤病灶的氧化状态、血管化程度和炎症状态都会影响MSC的迁移效率^[28]。MSC对肝癌^[29]、乳腺癌^[30]和胶质瘤^[31]等实体肿瘤具有较好的趋化作用。

间充质干细胞在分泌的HGF、SDF-1 α 、TNF- α 和MCP-1等细胞因子的作用下迁移到受损的组织、创伤或炎症部位。而肿瘤环境中除了肿瘤细胞外, 还存在着大量的非肿瘤细胞, 如免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞、肿瘤间质细胞等。这些细胞与肿瘤细胞一起分泌大量细胞因子, 促进MSC向肿瘤组织趋化迁移^[32-36]。例如, 成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)可分泌多种趋化因子, 包括MCP-1/CCL2、SDF-1/CXCL12等。PAVON等^[37]发现, 脐带血来源的MSC(UCB-MSC)表达趋化因子MCP-1/CCL2和SDF-1/CXCL12的受体CCR2和CXCR4, 并在体外证明CD133阳性的GBM细胞分泌的MCP-1/CCL2和SDF-1/CXCL12可诱导MSC迁移。并且体内实验证实MSC能够穿过小鼠的血脑屏障, 迁移到肿瘤区域。此外, LEJMI等^[36]将肝癌细胞株与MSC共培养, 发现MSC中与迁移相关的MMP-1的表达显著增加, MSC迁移能力增强。因此, 肿瘤细胞分泌的细胞因子是诱导MSC趋化迁移的关键, 是MSC作为溶瘤病毒细胞载体工具的主要理论基础。

3.2 MSC保护病毒不被机体免疫系统识别和破坏

由于体外扩增的MSC不表达HLA-II类分子, 也不表达共刺激分子, 如CD40、CD80、CD83、CD86和CD154等^[38]。因此, 在进行自体或异体MSC移植治疗时不需要额外使用免疫抑制剂。此外, MSC可通过释放如IL-6、IL-10、TGF- β 、血红素氧化酶1(HO-1)、吡啶胺2-3双氧化酶(IDO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等^[39]而发挥免疫抑制作用。目前, MSC已应用于造血干细胞移植、器官移植、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等^[40]治疗中。然而, MSC免疫抑制功能在体内的作用方式仍不完全清楚。

近年来, 大量体内外实验^[39, 41-44]证实, MSC可抑制固有免疫细胞和适应性免疫细胞活化、增殖、成熟、细胞因子的释放和细胞杀伤活性或抗体的产生。例如, MSC降低辅助性T细胞17(Th17)细胞因子的分泌, 减弱CTL的杀伤作用^[45]; 阻碍B淋巴细胞进一步分化为浆细胞, 并降低其分泌免疫球蛋白的能力^[46-47]; 抑制NK细胞分泌INF- γ , 降低NK细胞杀伤作用^[48]。此外, MSC还可阻止CD14⁺单核细胞和CD34⁺祖细胞向成熟DC分化^[49]。重要的是, MSC促进调节性免疫亚群的产生, 包括CD8⁺CD28⁻T细胞^[50]、CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T细胞^[51]、产生IL-10的B细胞^[52]以及产生IL-10的DC^[53]。MSC通过抑制免疫细胞的功能和促进调节性免疫细胞亚群的产生都将对MSC免疫抑制功能起到积极作用。MSC的这种免疫抑制功能是MSC保护溶瘤病毒不被免疫系统清除的关键, 是增强溶瘤病毒传播和增加病毒持久性的重要保障。

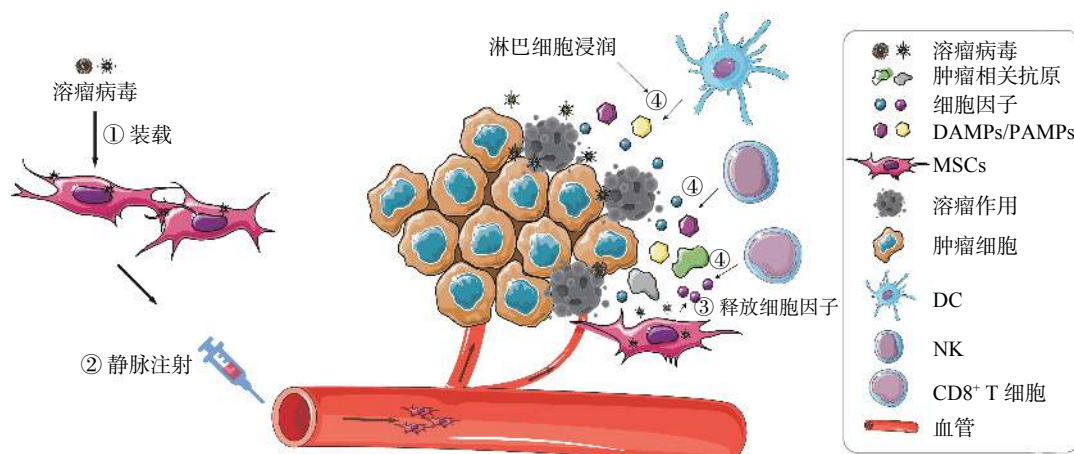
3.3 MSC运载溶瘤病毒激活机体免疫系统

MSC可以通过多种机制促进肿瘤发生, 如抑制局部免疫应答^[25]、刺激上皮-间质转化、促进血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤转移等^[54]。而有研究^[27]也发现, MSC通过抑制血管生成、诱导细胞周期阻滞、增强炎症浸润、抑制Wnt等与增殖相关信号通路, 抑制肿瘤生长。尽管人们对MSC抑制或促进肿瘤仍存在许多争议, 但是溶瘤病毒可以利用MSC的免疫抑制功能和肿瘤趋向性, “搭便车”到肿瘤病灶部位并发挥溶瘤作用。甚至溶瘤病毒感染导致的MSC细胞因子分泌谱改变, 有利于免疫细胞的肿瘤浸润, 促进免疫应答反应。因此, MSC运载溶瘤病毒对肿瘤细胞的破坏作用可能大于多肿瘤细胞的促进作用。新近的研究^[55]发现, 自体或异体脂肪来源的MSC(ADSC)装载的溶瘤腺病毒诱导机体抗肿瘤免疫反应, 增加了肿瘤病灶的淋巴细胞浸润。同样地, 骨髓来源的MSC(BM-MSC)装载溶瘤腺病毒对Hep3B细胞肿瘤模型疗效显著^[56]。自体

BM-MSC 运载溶瘤腺病毒 ICOVIR-5 (CELYVIR) 治疗儿童、成年人和老年人 (6 个月至 75 岁) 转移或难治性实体肿瘤 (6 个月至 75 岁) 的 I 期临床试验^[57] 已经完成 (NCT01844661)。在首次报道的临床试验结果中显示, 9 例儿童患者和 7 例成人患者在接受 CELYVIR 治疗后没有出现毒性反应。PCR 检测结果显示, 除 2 例儿童患者外, 其余患者均能检测到腺病毒在肿瘤内的复制。总之, CELYVIR 在实体瘤的治疗中显示出良好的安全性, 将在后期临床试验中进一步评估其应用价值。

尽管 MSC 运载溶瘤病毒在临床前和临床试验

研究中显示出较好的疗效, 但 MSC 在机体抗肿瘤免疫中的作用机制仍然不明。有报道^[58] 称, MSC 感染溶瘤腺病毒后, 可导致 PI3K/Akt 和 NF- κ B 等通路激活, 改变细胞因子表达谱, 释放大量细胞因子, 如 IL-6、CXCL2、CXCL10、CCL5 等, 这些细胞因子有利于 NK、T 细胞等免疫细胞向肿瘤微环境募集 (图 2), 增强机体抗肿瘤免疫反应。此外, 移植携带溶瘤腺病毒的 MSC 后 48 h, 发现外周血单核细胞、NK 细胞以及嗜中性粒细胞增高^[55]。因此, 溶瘤病毒导致的 MSC 促炎性因子表达升高对于抗肿瘤免疫至关重要。



① MSC 装载溶瘤病毒过程; ② MSC 的免疫抑制功能保护溶瘤病毒不被免疫系统清除, 同时利用 MSC 的肿瘤趋向性将溶瘤病毒递送到肿瘤病灶部位; ③ MSC 感染病毒后释放的细胞因子; ④ MSC 释放的 IL-6、CXCL2、CXCL10 和 CCL5 等细胞因子有利于免疫细胞向肿瘤微环境募集, 增强抗肿瘤免疫反应

图 2 MSC 运载溶瘤病毒治疗肿瘤示意图

3.4 MSC 运载溶瘤病毒发挥抗肿瘤作用

利用 MSC 运载溶瘤病毒到达肿瘤部位, 有望促进溶瘤病毒的抗肿瘤疗效 (表 1)。例如, DU 等^[59] 使用 MSC 作为 HSV 的载体工具, 观察对免疫缺陷以及免疫功能正常的小鼠黑色素瘤转移模型鼠的疗效, 结果发现, MSC-HSV 可有效迁移至肿瘤部位, 显著延长了小鼠的生存期。在免疫功能正常的模型鼠中, MSC-HSV 联合抗 PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗可增加 CD8⁺ 肿瘤浸润性 T 淋巴细胞数量, 且显著延长了模型鼠的生存期。此外, ONG 等^[60] 将 BM-MSC 运载 MV, 与肝癌细胞体外共培养, 发现 MSC 运载 MV 与单独使用病毒相比, 细胞合胞体明显增多, 显著促进肿瘤细胞凋亡。而在高滴度抗 MV 抗体存在的情况下, MSC 运载 MV 相较于“裸”病毒可明显诱导合胞体形成。并且 MSC 也可以将 MV 精准的递送到小鼠 PDX 肝癌模型的肿瘤病灶, 经携带 MV 的 MSC 治疗后, 小鼠的存活率显著提高。

MSC 将溶瘤病毒递送到肿瘤部位, 从而使溶瘤病毒发挥溶瘤作用。另外, 以基因工程的方式来改善 MSC 运载效率、增强病毒溶瘤活性、降低病毒

疗法带来的副反应也是研究者关注的热点。YOON 等^[28] 发现, 修饰 OAD 的纤维结构域后增强其感染 MSC 的能力, 并且病毒可以在 MSC 中高效复制。在正常和缺氧条件下, MSC 运载 OAD 能在体外有效地裂解肝癌细胞。重要的是, 给予 MSC/OAD 治疗后, 细胞归巢于肿瘤部位并导致肿瘤组织中高水平的病毒颗粒积聚, 最终导致抑制肿瘤生长^[28]。而在 OADs 中删除抗凋亡基因 E1B19K 及插入了死亡配体 TRAIL 基因, 静脉注射感染病毒后的 MSC 发现仅在肿瘤组织中可检测到 OADs 衣壳蛋白, 同时肿瘤体积明显减小、Ki67 和 CD24 表达降低, 而 caspase 3 活性增强, 提示改进的 OADs 诱导了有效的溶瘤效应, OAD-TRAIL 被认为是溶瘤病毒中最有希望的候选药物之一^[62]。而 Ad5/3 嵌合的 OAD 衣壳蛋白包含了 OAD 的细胞结合结构域, 从而增强了病毒进入 BM-MSC 和肿瘤细胞的能力^[66-67]。此外, OADs 通过删除抗凋亡病毒基因 E1B19K 或表达死亡配体 TRAIL 显著增加了病毒从 MSC 的释放, 而 MSC 的迁移能力没有受到影响^[66]。这些结果表明, MSC 运载基因工程改造的溶瘤病毒可能是提高溶瘤病毒疗效的一种有效方法。

表 1 MSC 运载溶瘤病毒抗肿瘤的实验研究

Tab.1 Study on anti-tumor effect of MSC carrying oncolytic virus

溶瘤病毒类型	MSC的作用	实验结果	参考文献
溶瘤腺病毒	保护病毒; 提高靶向性	MSC/OADs治疗后, 细胞归巢于肿瘤部位并导致肿瘤组织中高水平的病毒颗粒积聚, 最终抑制肿瘤生长	[28]
单纯疱疹病毒	保护病毒; 提高靶向性; 促进抗肿瘤免疫	联合使用MSC-OHSV和阻断PD-L1可增加产生IFN- γ 的CD8 ⁺ 肿瘤浸润性T淋巴细胞, 并显著增加荷瘤小鼠生存期	[59]
新城疫病毒	增强杀伤作用	MSC感染病毒后分泌的因子使胶质瘤细胞对NDV的细胞毒性作用敏感, TRAIL与NDV在诱导胶质瘤细胞死亡方面具有协同作用	[61]
删除了抗凋亡基因E1B19K及插入了死亡配体TRAIL基因的腺病毒	增强杀伤作用	静脉移植感染病毒后的MSC, 只有肿瘤组织中检测到腺病毒衣壳蛋白, 治疗后肿瘤体积明显缩小、Ki67和CD24表达降低, 而caspase 3活性增强	[62]
溶瘤腺病毒	提高靶向性	临床试验证实MSC运载基因修饰的溶瘤腺病毒的安全性	[63]
单纯疱疹病毒	提高靶向性	卵巢癌肺转移在裸鼠体内的生长受到强烈的抑制, 并且大多数治疗的小鼠出现无转移。该治疗还显著抑制了NSG小鼠的乳腺癌脑转移	[64]
ICOVIR15和携带诱导型Caspase 9自杀基因(iC9)的腺病毒	增强杀伤作用	iC9的激活显著增强了ICOVIR15的抗肿瘤活性, 增加了肿瘤的控制力, 提高了荷瘤小鼠的整体存活率	[65]
删除抗凋亡病毒基因E1B19K及表达死亡配体TRAIL的腺病毒	提高病毒释放效率	增加了病毒从MSC的释放, 而MSC的迁移能力没有受到影响	[66]
溶瘤麻疹病毒	病毒保护作用; 提高靶向性	MSC通过细胞间异源融合将溶瘤麻疹病毒传递给肿瘤细胞, 并在高滴度抗麻疹病毒抗体的情况下诱导合胞体形成。移植的MSC定位于肿瘤部位, 经MSC运载MV治疗后, 小鼠的存活率显著提高	[60]
Type-35 fiber修饰的腺病毒	提高病毒感染效率	携带可复制性腺病毒的MSC在体内显著抑制肿瘤生长	[67]
溶瘤腺病毒	保护病毒; 提高靶向性	MSC运载OADs增强了OADs的传播和持久性	[68]
靶向HSPG和 $\alpha(v)\beta$ -整合素的腺病毒	提高病毒感染效率	静脉移植运载溶瘤腺病毒的MSC主要定位于肺, 病毒释放到乳腺和肺部肿瘤部位, 提高疗效和增加生存率	[69]

4 结语与展望

溶瘤病毒从首次被发现至今已有一个多世纪的时间跨度, 随着 T-VEC 的成功上市, 目前围绕溶瘤病毒所开展的临床试验超过 1 000 项 (www.clinicaltrials.gov), 显然溶瘤病毒疗法已成为肿瘤学研究领域受人关注的前沿热点及颇具潜力的治疗手段。对于实体肿瘤, 静脉给药的溶瘤病毒会被机体免疫系统清除, 而到达肿瘤病灶的物理障碍也是无法回避的问题。

利用 MSC 作为溶瘤病毒的细胞载体, 可解决溶瘤病毒静脉给药所面临的一系列问题。首先, 细胞是病毒的天然宿主, MSC 运载病毒的同时可为其提供复制场所, 使其产生更多的子代病毒。其次, MSC 的肿瘤趋向性和免疫抑制功能可使病毒精准到达肿瘤病灶, 并且能够增强病毒传播性和增加病毒持久性。最后, 溶瘤病毒导致的 MSC 细胞因子表达谱的改变, 释放的 CXCL10、CXCL2、CCL5 等细胞因子有利于免疫细胞在肿瘤微环境募集, 增强机体抗肿瘤

免疫应答。因此, 在保证 MSC 细胞质量和 MSC 病毒载量的前提下, MSC 运载溶瘤病毒治疗恶性肿瘤, 遏制肿瘤患者病情进展, 值得尝试。但需进一步研究去评估 MSC 的运载效果以及探讨 MSC 对抗病毒和抗肿瘤免疫反应的免疫调节机制。

首先, MSC 运载溶瘤病毒的条件优化。病毒将 MSC 细胞作为其复制的工厂, 而大量病毒复制对 MSC 生理功能影响如何? 因此, MSC 与病毒的孵育比例、孵育时间和移植的细胞数量都需要进一步实验评估; 其次, 溶瘤病毒感染对 MSC 的影响。如病毒导致 MSC 细胞因子表达谱改变, 病毒是否导致 MSC 分泌与肿瘤细胞生长相关的细胞因子下调? 最后, 其他免疫疗法联合治疗。溶瘤病毒可将“冷肿瘤”变为“热肿瘤”, 因此, MSC 运载溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂也是未来抗肿瘤治疗的热点话题。

总之, MSC 运载溶瘤病毒可以解决临床上静脉给药所遇到的问题, MSC 可提高病毒对肿瘤细胞的靶向性、提高病毒稳定性以及增强机体抗肿瘤免疫

反应, 但具体分子机制仍不清楚。目前, 对于 MSC 运载溶瘤病毒治疗实体肿瘤的研究大多还是处于初期阶段, 还必须通过长期的深入研究和大量的临床研究数据加以证明其安全性和有效性。

[参 考 文 献]

- [1] ROMERO D. Immunotherapy: Oncolytic viruses prime antitumor immunity[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(3): 135[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29384144>. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.15.
- [2] KOLB E A, 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[J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(5): 751-758[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4376570/>. DOI: 10.1002/pbc.25464.
- [3] ROY D G, BELL J C, BOURGEOIS-DAIGNEAULT M C. Magnetic targeting of oncolytic VSV-based therapies improves infection of tumor cells in the presence of virus-specific neutralizing antibodies in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 641-646. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.135.
- [4] LEI J, JACOBUS E J, TAVERNER W K, et al. Expression of human CD46 and trans-complementation by murine adenovirus 1 fails to allow productive infection by a group B oncolytic adenovirus in murine cancer cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 55[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898782>. DOI: 10.1186/s40425-018-0350-x.
- [5] KOEHLER M, ARAVAMUDHAN P, GUZMAN-CARDOZO C, et al. Glycan-mediated enhancement of reovirus receptor binding[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4460[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575869>. DOI: 10.1038/s41467-019-12411-2.
- [6] KESHAVARZ M, SOLAYMANI-MOHAMMADI F, MIRI S M, et al. Oncolytic paramyxoviruses-induced autophagy; a prudent weapon for cancer therapy[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 48[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217023>. DOI: 10.1186/s12929-019-0542-9.
- [7] BOMMAREDDY P K, ZLOZA A, RABKIN S D, et al. Oncolytic virus immunotherapy induces immunogenic cell death and overcomes STING deficiency in melanoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(7): 1591875[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31143509>. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1591875.
- [8] KEPP O, SENOVILLA L, VITALE I, et al. Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(9): e955691[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941621>. DOI: 10.4161/21624011.2014.955691.
- [9] GARG A D, GALLUZZI L, APETOH L, et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 588[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635802>. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00588.
- [10] SOBOL P T, BOUDREAU J E, STEPHENSON K, et al. Adaptive antiviral immunity is a determinant of the therapeutic success of oncolytic virotherapy[J/OL]. *Mol Ther*, 2011, 19(2): 335-344[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034857/>. DOI: 10.1038/mt.2010.264.
- [11] GUJAR S, POL J G, 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.
- [12] LEDFORD H. Cancer-fighting viruses win approval[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 622-623. DOI: 10.1038/526622a.
- [13] O'DONOGHUE C, DOEPKER M P, ZAGER J S. Talimogene laherparepvec: overview, combination therapy and current practices[J/OL]. *Melanoma Manag*, 2016, 3(4): 267-272[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094674/>. DOI: 10.2217/mmt-2016-0021.
- [14] HOWARD F, MUTHANA M. Designer nanocarriers for navigating the systemic delivery of oncolytic viruses[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(1): 93-110. DOI: 10.2217/nmm-2019-0323.
- [15] PHAN M, WATSON M F, ALAIN T, et al. Oncolytic viruses on drugs: achieving higher therapeutic efficacy[J]. *ACS Infect Dis*, 2018, 4(10): 1448-1467. DOI: 10.1021/acinfeddis.8b00144.
- [16] ROSEWELL-SHAW A, SUZUKI M. Oncolytic viruses partner with T-cell therapy for solid tumor treatment[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2103[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30298067>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02103.
- [17] HWANG C C, IGASE M, SAKURAI M, et al. Oncolytic reovirus therapy: Pilot study in dogs with spontaneously occurring tumours[J]. *Vet Comp Oncol*, 2018, 16(2): 229-238. DOI: 10.1111/vco.12361.
- [18] MOK D Z L, CHAN K R. The Effects of pre-existing antibodies on live-attenuated viral vaccines[J]. *Viruses*, 2020, 12(5)[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32397218>. DOI: 10.3390/v12050520.
- [19] HARRINGTON K, FREEMAN D J, KELLY B, et al. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(9): 689-706. DOI: 10.1038/s41573-019-0029-0.
- [20] WANG Y L, HUANG H Z, ZOU H J, et al. Liposome encapsulation of oncolytic virus M1 to reduce immunogenicity and immune clearance in vivo[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 779-785. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01046.
- [21] FUSCIELLO M, FONTANA F, TAHTINEN S, et al. Artificially cloaked viral nanovaccine for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5747[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31848338>. DOI: 10.1038/s41467-019-13744-8.
- [22] LI Z L, LIANG X, LI H C, et al. Dendritic cells serve as a "Trojan horse" for oncolytic adenovirus delivery in the treatment of mouse prostate cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(8): 1121-1128. DOI: 10.1038/aps.2016.59.
- [23] 陈晓庆, 王念雪, 龙世棋, 等. 体外扩增的NK细胞运载溶瘤呼肠孤病毒对结肠癌细胞的杀伤效应[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(5): 492-499. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.002.
- [24] FRANCO-LUZÓN L, GONZÁLEZ-MURILLO Á, ALCÁNTARA-SÁNCHEZ C, et al. Systemic oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal carrier cells modulate tumor infiltrating immune cells and tumor microenvironment in mice with neuroblastoma[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(4): 347-361. DOI: 10.18632/oncotarget.27401.

- [25] NAJI A, EITOKU M, FAVIER B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(17): 3323-3348. DOI: 10.1007/s00018-019-03125-1.
- [26] VOLAREVIC V, MARKOVIC B S, GAZDIC M, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy[J/OL]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(1): 36-45[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765738/>. DOI: 10.7150/ijms.21666.
- [27] KOSTADINOVA M, MOURDJEVA M. Potential of mesenchymal stem cells in anti-cancer therapies[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32148199>. DOI: 10.2174/1574888X15666200310171547.
- [28] YOON A R, HONG J, LI Y, et al. Mesenchymal stem cell-mediated delivery of an oncolytic adenovirus enhances antitumor efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(17): 4503-4514. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-3900.
- [29] VANGALA G, IMHOFF F M, SQUIRES C M L, et al. Mesenchymal stem cell homing towards cancer cells is increased by enzyme activity of cathepsin D[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(1): 111494[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31306655>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.07.007.
- [30] KWON S, YOO K H, SYM S J, et al. Mesenchymal stem cell therapy assisted by nanotechnology: a possible combinational treatment for brain tumor and central nerve regeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5925-5942[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31534331>. DOI: 10.2147/IJN.S217923.
- [31] NAJAR M, RAICEVIC G, FAYYAD-KAZAN H, et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(2): 160-171. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.10.011.
- [32] VERDELLI C, VAIRA V, CORBETTA S. Parathyroid tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1226: 37-50[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32030674>. DOI: 10.1007/978-3-030-36214-0_3.
- [33] KARAGIANNIS K, PROKLOU A, TSITOURA E, et al. Impaired mRNA expression of the migration related chemokine receptor CXCR4 in mesenchymal stem cells of COPD patients[J]. *Int J Inflam*, 2017, 2017: 6089425[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28804668>. DOI: 10.1155/2017/6089425.
- [34] CHOI S A, LEE J Y, KWON S E, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells target brain tumor-initiating cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129292[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076490>. DOI: 10.1371/journal.pone.0129292.
- [35] ARMAKOLAS A, DIMAKAKOS A, LOUKOGIANNAKI C, et al. IL-6 is associated to IGF-1Ec upregulation and Ec peptide secretion, from prostate tumors [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 6[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30134795>. DOI: 10.1186/s10020-018-0003-z.
- [36] LEJMI E, PERRIRAZ N, CLEMENT S, et al. Inflammatory chemokines MIP-1delta and MIP-3alpha are involved in the migration of multipotent mesenchymal stromal cells induced by hepatoma cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(10): 1223-1235. DOI: 10.1089/scd.2014.0176.
- [37] PAVON L F, SIBOV T T, DE SOUZA A V, et al. Tropism of mesenchymal stem cell toward CD133(+) stem cell of glioblastoma in vitro and promote tumor proliferation in vivo[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 310[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413179>. DOI: 10.1186/s13287-018-1049-0.
- [38] MEHLER V J, BURNS C, MOORE M L. Concise review: exploring immunomodulatory features of mesenchymal stromal cells in humanized mouse models[J/OL]. *Stem Cells*, 2019, 37(3): 298-305[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446739/>. DOI: 10.1002/stem.2948.
- [39] GAO F, CHIU S M, MOTAN D A, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2062[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794657>. DOI: 10.1038/cddis.2015.327.
- [40] ABBASI-KANGEVARI M, GHAMARI S H, SAFAEINEJAD F, et al. Potential therapeutic features of human amniotic mesenchymal stem cells in multiple sclerosis: immunomodulation, inflammation suppression, angiogenesis promotion, oxidative stress inhibition, neurogenesis induction, MMPs regulation, and remyelination stimulation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 238[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30842772>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00238.
- [41] CARRERAS-PLANELLA L, MONGUIO-TORTAJADA M, BORRAS F E, et al. Immunomodulatory effect of MSC on B cells is independent of secreted extracellular vesicles [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1288[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244839>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01288.
- [42] WILSON A, CHEE M, BUTLER P, et al. Isolation and characterisation of human adipose-derived stem cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1899:3-13[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30649761>. DOI: 10.1007/978-1-4939-8938-6_1.
- [43] ZHANG F, WANG C, WEN X, et al. Mesenchymal stem cells alleviate rat diabetic nephropathy by suppressing CD103(+) DCs-mediated CD8(+) T cell responses [J]. *J Cell Mol Med*, 2020[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283569>. DOI: 10.1111/jcmm.15250.
- [44] HADDAD R, SALDANHA-ARAÚJO F. Mechanisms of T-cell immunosuppression by mesenchymal stromal cells: what do we know so far? [J] *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 216806[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025040>. DOI: 10.1155/2014/216806.
- [45] ROZENBERG A, REZK A, BOIVIN M N, et al. Human mesenchymal stem cells impact Th17 and Th1 responses through a prostaglandin E2 and myeloid-dependent mechanism[J/OL]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(11): 1506-1514[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070498/>. DOI: 10.5966/sctm.2015-0243.
- [46] KHARE D, OR R, RESNICK I, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes affect mRNA expression and function of B-lymphocytes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3053[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622539>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03053.
- [47] CORCIONE A, BENVENUTO F, FERRETTI E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 367-372. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2657.
- [48] REZAEI-KAHMINI F, SHAHGALDI S, MOAZZENI S M. Mesenchymal stem cells alter the frequency and cytokine profile of natural killer cells in abortion-prone mice[J]. *J Cell Physiol*, 2020[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

32037542. DOI: 10.1002/jcp.29620.
- [49] XU L L, FU H X, ZHANG J M, et al. Impaired function of bone marrow mesenchymal stem cells from immune thrombocytopenia patients in inducing regulatory dendritic cell differentiation through the notch-1/jagged-1 signaling pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(22): 1648-1661. DOI: 10.1089/scd.2017.0078.
- [50] LIU Q L, ZHENG H Q, CHEN X Y, et al. Human mesenchymal stromal cells enhance the immunomodulatory function of CD8(+)/CD28(-) regulatory T cells[J/OL]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(6): 708-718[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716622/>. DOI: 10.1038/cmi.2014.118.
- [51] EL OMAR R, XIONG Y, DOSTERT G, et al. Immunomodulation of endothelial differentiated mesenchymal stromal cells: impact on T and NK cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(4): 342-356. DOI: 10.1038/icb.2015.94.
- [52] CHO K A, LEE J K, KIM Y H, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate B-cell-mediated immune responses and increase IL-10-expressing regulatory B cells in an EB13-dependent manner[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28042143>. DOI: 10.1038/cmi.2016.59.
- [53] LIU X X, QU X B, CHEN Y, et al. Mesenchymal stem/stromal cells induce the generation of novel IL-10-dependent regulatory dendritic cells by SOCS3 activation[J]. *J Immunol*, 2012, 189(3): 1182-1192. DOI: 10.4049/jimmunol.1102996.
- [54] ATIYA H, FRISBIE L, PRESSIMONE C, et al. Mesenchymal stem cells in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1234: 31-42[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32040853>. DOI: 10.1007/978-3-030-37184-5_3.
- [55] MORALES-MOLINA Á, GAMBERA S, CEJALVO T, et al. Antitumor virotherapy using syngeneic or allogeneic mesenchymal stem cell carriers induces systemic immune response and intratumoral leukocyte infiltration in mice[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(10): 1589-1602. DOI: 10.1007/s00262-018-2220-2.
- [56] MAHASA K J, DE PILLIS L, OUIFKI R, et al. Mesenchymal stem cells used as carrier cells of oncolytic adenovirus results in enhanced oncolytic virotherapy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 425[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31949228>. DOI: 10.1038/s41598-019-57240-x.
- [57] RUANO D, LÓPEZ-MARTÍN J A, MORENO L, et al. First-in-human, first-in-child trial of autologous MSCs carrying the oncolytic virus icovir-5 in patients with advanced tumors[J/OL]. *Mol Ther*, 2020, 28(4): 1033-1042[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132606/>. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.01.019.
- [58] RINCÓN E, CEJALVO T, KANOJIA D, et al. Mesenchymal stem cell carriers enhance antitumor efficacy of oncolytic adenoviruses in an immunocompetent mouse model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45415-45431. DOI: 10.18632/oncotarget.17557.
- [59] DU W, SEAH I, BOUGAZZOUL O, et al. Stem cell-released oncolytic Herpes simplex virus has therapeutic efficacy in brain metastatic melanomas[J]. *PNAS*, 2017, 114(30): E6157-E6165. DOI: 10.1073/pnas.1700363114.
- [60] ONG H T, FEDERSPIEL M J, GUO C M, et al. Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth[J/OL]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 999-1006[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324731/>. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.010.
- [61] KAZIMIRSKY G, JIANG W, SLAVIN S, et al. Mesenchymal stem cells enhance the oncolytic effect of Newcastle disease virus in glioma cells and glioma stem cells via the secretion of TRAIL[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 149[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27724977>. DOI: 10.1186/s13287-016-0414-0.
- [62] KACZOROWSKI A, HAMMER K, LIU L, et al. Delivery of improved oncolytic adenoviruses by mesenchymal stromal cells for elimination of tumorigenic pancreatic cancer cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9046-9059[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891025/>. DOI: 10.18632/oncotarget.7031.
- [63] MELEN G J, FRANCO-LUZÓN L, RUANO D, et al. Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with high dose of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 161-170. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.11.036.
- [64] LEONI V, GATTA V, PALLADINI A, et al. Systemic delivery of HER2-retargeted oncolytic-HSV by mesenchymal stromal cells protects from lung and brain metastases[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34774-34787[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741489/>. DOI: 10.18632/oncotarget.5793.
- [65] HOYOS V, DEL BUFALO F, YAGYU S, et al. Mesenchymal stromal cells for linked delivery of oncolytic and apoptotic adenoviruses to non-small-cell lung cancers[J/OL]. *Mol Ther*, 2015, 23(9): 1497-1506[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817892/>. DOI: 10.1038/mt.2015.110.
- [66] HAMMER K, KACZOROWSKI A, LIU L, et al. Engineered adenoviruses combine enhanced oncolysis with improved virus production by mesenchymal stromal carrier cells[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(4): 978-990. DOI: 10.1002/ijc.29442.
- [67] HAI C, JIN Y M, JIN W B, et al. Application of mesenchymal stem cells as a vehicle to deliver replication-competent adenovirus for treating malignant glioma[J/OL]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(5): 233-240[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777524/>. DOI: 10.5732/cjc.011.10367.
- [68] AHMED A U, ROLLE C E, TYLER M A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells loaded with an oncolytic adenovirus suppress the anti-adenoviral immune response in the cotton rat model[J/OL]. *Mol Ther*, 2010, 18(10): 1846-1856[2020-6-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951553/>. DOI: 10.1038/mt.2010.131.
- [69] 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(7): 627-641. DOI: 10.1089/hum.2007.034.

[收稿日期] 2020-06-25

[修回日期] 2020-12-10

[本文编辑] 黄静怡