

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.001

· 专家论坛 ·

肿瘤靶向性复制溶瘤病毒治疗肿瘤的潜能和挑战

王丽虹¹, 王尧河² (1. 中国人民解放军空军特色医学中心 肿瘤科, 北京 100142; 2. 伦敦玛丽女王大学巴茨癌症研究所 肿瘤生物标志物与生物治疗中心, 伦敦 EC 1M 6BQ)



王尧河 伦敦玛丽女王大学肿瘤细胞与基因治疗首席教授、肿瘤病毒免疫治疗实验室主任。其实验室专注于肿瘤细胞和免疫基因治疗应用基础研究, 构建新型肿瘤免疫治疗平台, 特别聚焦于溶瘤病毒、肿瘤细胞与宿主免疫反应的相互作用机制, 开发新一代高效安全的溶瘤病毒及其他细胞与基因治疗药物。其团队取得了多项原创性研究成果, 成功研制了新型肿瘤基因工程药物, 以及用于肿瘤诊断、治疗与预防的新方法。主持30余项国际及国家级科研项目, 包括英国医学研究理事会、惠康基金会、英国癌症研究会、科技部重点国际合作项目。系列成果发表于 *Nature Biotechnology*, *Journal of Clinical Investigation*, *Nature Communications*, *Cancer Research* 等国际知名期刊, 累计140余篇。已获授权国际发明专利6项, 多项原创性疗法正处于临床转化研究阶段。任 *Molecular Therapy—Oncology* 与 *Journal of Advanced Research in Tropical Diseases and Vaccines* 等专业期刊的编委及多个国际研究基金评委。

[摘要] 肿瘤免疫治疗的临床获益仍受限于患者应答不足及耐药。肿瘤靶向性复制溶瘤病毒(TOV)可作为免疫治疗的“启动剂”与“催化剂”, 将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”, 安全性可控, 耐受性好。本文系统综述TOV的作用机制、临床进展、关键挑战及潜在解决方法。重点探讨宿主免疫系统对TOV的影响、新型高效TOV平台研发、TOV静脉给药策略、具有临床预测价值的临床前动物模型选择, 以及联合治疗时序优化与未来发展方向。推动TOV成为肿瘤免疫治疗中具有协同和催化作用的重要平台, 为提升实体瘤免疫治疗应答与长期疗效提供新策略。

[关键词] 溶瘤病毒; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 催化剂; 治疗时序

[中图分类号] R730.5; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 02-0111-09

Potential and challenges of tumor-targeted replicating oncolytic virus in tumor treatment

WANG Lihong¹, WANG Yaohe² (1. Department of Oncology, Air Force Medical Center of PLA, Beijing 100142, China; 2. Centre for Cancer Biomarkers & Biotherapeutics, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London EC 1M 6BQ, UK)

[Abstract] The clinical benefits of tumor immunotherapy are still limited by non-responses or resistance of cancer patients. Tumor-targeted replicating oncolytic viruses (TOV) can act as "initiators" and "catalysts" for immunotherapy, converting "cold" tumors into "hot" tumors, with controllable safety and good tolerance. This article systematically reviews the mechanism, clinical progress, and key challenges of TOV and possible solutions to overcome the challenges, focusing on discussing the impact of the host immune system on TOV, the development of more effective TOV platforms, strategies for efficient intravenous administration of TOV, the choice of preclinical animal evaluation models with better clinical predictive value, the optimization of treatment scheduling of combination therapy and directions for future development. This review discusses the potential of TOV as a pivotal synergistic and catalytic platform in cancer immunotherapy, proposing novel strategies to enhance immune responses and achieve long-term efficacy against solid tumors.

[Key words] oncolytic virus; tumor microenvironment; immunotherapy; catalyst; treatment scheduling

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(2): 111-119. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.001]

免疫疗法正在改变恶性肿瘤治疗模式, 但单种疗法疗效有限, 特别是多数实体瘤患者不能获益或不能持久获益^[1]。19世纪中期已有病毒感染后肿瘤缓解的报道, 20世纪初, 科学家尝试采用各种野生型病毒(如腺病毒、新城疫病毒)治疗肿瘤, 这就是最早的溶瘤病毒(oncolytic virus, OV), 但由于野生型

病毒具有致病性、效果不稳定、靶向性弱、免疫原性

[基金项目] 国家自然科学基金(82403870); 空军特色医学中心快速响应课题(2024ZXKXKT039)

[作者简介] 王丽虹, 博士, 主治医师

[通信作者] 王尧河(扫码获取作者通信方式)



弱,加之放化疗兴起,OV临床应用一度被搁置^[2-3]。随着分子生物学、肿瘤学、病毒学及基因工程技术的发展,科学家通过对OV进行基因编辑,诞生了肿瘤靶向性复制溶瘤病毒(tumor-targeted replicating oncolytic virus, TOV)。1991年,MARTUZA等^[4]报道了第一个通过基因改造使单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)选择性杀伤肿瘤的TOV。后续研究揭示TOV具有多重抗肿瘤作用,尤其是能使肿瘤对其他疗法由不敏感转为敏感,不仅可选择性在肿瘤细胞内复制并将其裂解,还可作为免疫治疗启动剂及催化剂,诱导免疫原性细胞死亡,打破免疫抑制微环境,招募免疫细胞,诱导机体产生多种肿瘤特异的免疫反应,有望成为增强抗肿瘤疗效的基石。

中国在TOV领域做出了一些标志性成果。2005年,全球首个TOV产品重组人5型腺病毒注射液(商品名:安柯瑞/Oncorine;研发代号:H101)在中国获批上市,用于对常规放化疗无效并进行姑息治疗的晚期头颈部肿瘤患者,虽后续应用有限,但验证了TOV的安全性和免疫反应性^[5]。2015年美国、欧洲等地相继批准疱疹病毒Talimogene laherparepvec(商品名:Imlygic;研发代号:T-VEC)用于黑色素瘤的治疗;2021年日本批准疱疹病毒Tespaturev(商品名:Delytact;研发代号:G47Δ)用于复发脑瘤治疗^[6-7]。实体瘤的免疫治疗公认有效的方法有肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂及过继细胞疗法,如肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、嵌合抗原受体修饰的T细胞(chimeric antigen receptor-modified T cell, CAR-T)细胞及T细胞受体工程化T细胞(T-cell receptor-engineered T cell, TCR-T)疗法等。但客观缓解率仅10%~50%,无应答者常表现为缺乏T细胞浸润或功能受抑制的“冷”肿瘤^[8-9]。如何将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤,仍是临床核心挑战。经过基因工程化改造的TOV正是解决这一难题的免疫激活剂与催化剂。本文将对TOV的类型、抗肿瘤机制,以及临床研究现状、挑战与潜在的解决方法,尤其与各种抗肿瘤疗法联合的时序优化问题及未来的研究方向进行讨论。

1 TOV的类型及优化策略

TOV主要包括DNA病毒和RNA病毒^[10]。DNA病毒包括痘苗病毒(vaccinia virus, VV)、腺病毒(adenovirus, Adv)、HSV及细小病毒(parvovirus)。VV可携带大量外源基因,在细胞质中进行复制,无基因整合风险,适合静脉注射。Adv的治疗效果依赖于高效的病毒转导和复制;然而,人群中普遍存在Adv

的中和抗体,影响了Adv系统给药的疗效^[11]。HSV具有天然嗜神经性,对神经系统源性肿瘤具有天然靶向性^[12]。Parvovirus虽对人类无致病性,但装载外源基因的能力有限,难以进行大规模基因编辑。RNA病毒包括呼肠孤病毒(reovirus)、水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)、麻疹病毒(measles virus, MV)、脊髓灰质炎病毒(poliiovirus)和柯萨奇病毒(Coxsackie virus)。这些RNA溶瘤病毒大多利用了肿瘤细胞固有的抗病毒免疫缺陷(如I型IFN信号通路受损)来实现肿瘤细胞内的选择性复制^[13]。TOV可通过多种策略进行基因工程技术改造,使其能够在肿瘤细胞内复制^[3]。将TOV设计为携带免疫调节因子或其他治疗性分子,能够进一步增强其抗肿瘤效果。因此,装载能力较强的DNA病毒在传递多种治疗基因方面可能比RNA病毒更具应用潜力。

2 TOV抗肿瘤的多重作用机制

TOV的作用不止直接裂解细胞,其核心机制在于作为一个多层次的免疫激活与催化平台。首先通过选择性感染并在肿瘤细胞内复制,直接裂解肿瘤细胞并释放大量抗原;激活并协调固有免疫与适应性免疫,启动肿瘤抗原特异性T细胞应答;有效重塑免疫抑制性的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),为后续联合治疗奠定基础(图1)。

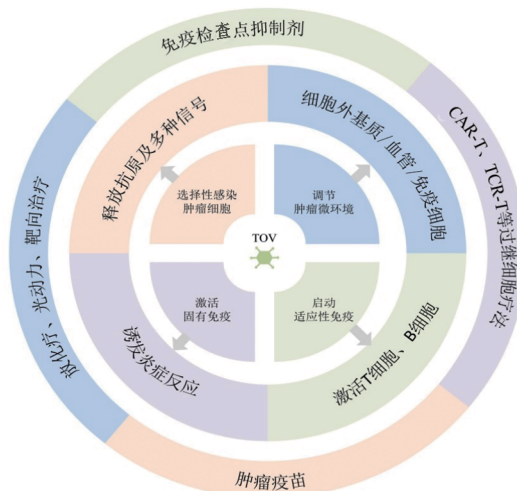


图1 TOV作为免疫激活剂及催化剂的作用机制

2.1 TOV选择性感染及直接诱导肿瘤细胞死亡的机制

TOV的肿瘤靶向性源于肿瘤细胞中异常的免疫信号(如IFN通路缺陷)、病毒受体过表达或抗凋亡机制增强。部分TOV既可利用癌细胞过度表达的病毒受体,又可优先感染凋亡抵抗型癌细胞。通过基因

工程策略删除病毒在正常细胞中复制所必需的基因(如Adv的E1A/E1B、HSV的ICP34.5/ICP47、痘苗病毒的TK等)、利用肿瘤特异性启动子、引入组织特异性micro RNA结合位点、改造病毒表面蛋白等,可增强其选择性^[3]。TOV可诱导肿瘤细胞发生多种形式的死亡,包括坏死、凋亡、焦亡、自噬及铁死亡等^[14-15]。目前研究正致力于通过基因编辑TOV或联合疗法,有目的地诱导免疫原性细胞死亡,提升疗效。

2.2 协调固有免疫与适应性免疫

TOV溶瘤过程释放了大量肿瘤相关/特异性抗原、损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP),介导原位、个性化及高效的疫苗效应^[16]。通过瘤内注射或静脉注射进入肿瘤组织的裸病毒及细胞破裂释放的DAMP招募并激活树突状细胞(dendritic cell, DC),促进抗原交叉提呈,产生肿瘤特异性CD8⁺T细胞^[17]。TOV感染后诱导产生I型干扰素(IFN- α/β)、IL-12、IL-18等,激活NK细胞、巨噬细胞等也能改变肿瘤免疫抑制微环境^[18-20]。激活的NK细胞能直接杀伤肿瘤,并通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用增强抗体介导的细胞毒性^[21]。巨噬细胞被激活后,表面MHC II类分子及CD80分子表达上调,促使M2型向M1型极化,分泌IL-1及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),将抗原提呈给CD4⁺和CD8⁺T细胞^[22-23]。信号淋巴细胞激活分子家族成员7(signaling lymphocytic activation molecule family number 7, SLAMF7)启动的Adv可促进骨髓瘤细胞钙网蛋白(calreticulin)、CD47、HLA-A/B/C和HLA-DR分子表达,刺激旁观者效应杀伤肿瘤细胞^[24]。TOV通过引发免疫原性细胞死亡,激活了从固有免疫到适应性免疫的全链条抗肿瘤反应。

2.3 重塑TME

TME结构致密且呈免疫抑制状态,TOV可将其重塑。通过TOV在TME过表达金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)、透明质酸酶(PH20)、核心蛋白聚糖(decorin)、IL-12和可溶性程序性死亡受体1-Fc融合蛋白(soluble programmed death 1-Fc, sPD1-Fc)等,可降解基质、增强渗透、增加DC活性、使巨噬细胞M2型极化为M1型及增强T细胞浸润等^[25-29]。表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和IL-7的VV、表达C-X-C基序趋化因子配体9(C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)和IL-15的Adv,增强了TME中CD8⁺T细胞、CD45⁺T细胞和巨噬细胞浸润^[30-31]。删除VV E5R基因

并表达膜锚定转基因Flt3L和OX40L、整合靶向CD24干扰RNA的溶瘤腺病毒(oAd-shCD24)可耗竭免疫抑制细胞,增加具有活化免疫表型的细胞^[32-33]。表达VEGFR2抗VEGFR2单链抗体FAB片段的NDV、靶向VEGF的VV,可破坏肿瘤血管或使其正常化^[34-36]。表达生长停滞和DNA损伤诱导蛋白34(growth arrest and DNA damage-inducible 34, GADD34)的HSV(HSV G47 Δ),能在低氧环境中增强复制或靶向干细胞端粒结构修复机制^[37-40]。TOV作为一个高度可编程的治疗平台,通过表达不同功能因子,从多个维度破解TME屏障,为肿瘤治疗提供协同增效方案。

2.4 作为载体表达免疫调节基因

在TOV中插入细胞因子/趋化因子、抗体/蛋白/脂质成分、血管稳态调节剂、干扰RNA等可增强抗肿瘤能力。表达IL-12、GM-CSF和松弛素(relaxin)的Adv联合一种临床阶段的糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase, GSK)-3 β 抑制剂(9-ING-41, elraglusib)可诱导基质降解及肿瘤特异性免疫反应^[41]。携带网纹海绵凝集素(*Aphrocallistes vastus* lectin, AVL)的VV不仅可促进IL-6、IL-8及IFN- γ 释放,还可提高活性氧水平,促进TOV复制、细胞凋亡及自噬^[42]。在众多免疫调节分子中,GM-CSF较常见,但其对TOV抗肿瘤作用尚待考究。IL-12是强效免疫调节分子,采用IL-12武装的TOV在瘤内注射治疗中显示出良好效果,但其应用仍面临局限。多种策略已被用来降低TOV表达IL-12的副作用,如将IL-12与CD4分子跨膜结构域融合,使IL-12锚定于细胞膜上,降低全身暴露,但抗肿瘤效力减弱,治疗效果提升有限^[43]。利用小分子药物来启动IL-12表达,但用此策略的Ad-RTS-hIL-12未能获得安全有效的剂量进行后期临床试验^[44-45]。笔者所在研究团队用新一代溶瘤腺病毒Ad-TD,装载不含信号肽的人IL-12 cDNA,构建了非分泌型的Ad-TD-nsIL12(BioTTT001),巧妙解决了IL-12系统毒性,对腹腔播散肿瘤、复发性脑肿瘤和儿童脑干肿瘤均显示出较好的安全性和疗效^[29, 46]。

2.5 宿主抗病毒免疫对TOV疗效的影响与调控

机体抗病毒免疫是一把双刃剑:适度的抗病毒免疫可协同增强抗肿瘤效应,过强或过早的免疫清除则会限制病毒的复制与扩散。给药途径是影响该平衡的关键因素之一。瘤内注射避免了全身免疫系统的早期识别与清除。静脉注射后,病毒颗粒广泛暴露于全身免疫系统,面对中和抗体,其感染能力被严重削弱。同时,血液中单核细胞及淋巴组织中的巨噬细胞作为第一道防线,会迅速吞噬病毒颗粒。在给免疫功能正常的小鼠静脉注射VV前,使用磷脂

酰肌醇 3-激酶 δ (phosphoinositide 3-kinase δ , PI3K δ) 选择性抑制剂 (如 idelalisib, 研发代号: CAL-101) 进行预处理, 可通过干扰 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog family member A, RhoA)/Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate, Rac) 信号通路, 抑制病毒与巨噬细胞的结合, 但不影响其内化, 从而显著改善病毒静脉给药的递送效率^[47]。TOV 治疗后, 中性粒细胞会在肿瘤中聚集, 耗竭 CD8⁺ T 细胞, 减弱 TOV 抗肿瘤免疫效应。生物正交溶瘤病毒递送 (bioorthogonal oncolytic virus delivery, BOVD) 系统, 使 TOV 与肿瘤内部的中性粒细胞结合并将其清除, 同时缓解了 T 细胞耗竭^[48]。机体抗病毒 T 细胞免疫反应能够增强 TOV 作用, 使用 CD3 抗体清除 T 细胞, 可完全削弱 TOV 的抗肿瘤疗效, 重复治疗对复发肿瘤或初次 TOV 治疗不敏感的肿瘤具有较好的治疗效果^[49-50]。

3 TOV 目前临床研究进展及面临的挑战

已有多款 TOV 产品获批上市。第一代以 Rigvir 为代表, 是一种天然突变 ECHO-7 肠道病毒, 2004 年获批治疗黑色素瘤, 但效果有限已退市。第二代为中国 2005 年获批治疗头颈部肿瘤的 H101, 复制能力不足且易被机体免疫清除, 疗效有限^[5]。第三代如 T-VEC 及 Teserpaturev, 肿瘤选择性复制及免疫激活能力显著增强。目前认为, 存在不可注射的远处转移病灶会明显降低 T-VEC 的疗效; 在开始治疗时同时伴有远处转移和不可注射病灶的患者, 其客观缓解率及完全缓解率显著下降; 免疫抑制状态患者获得客观缓解的可能性下降 80%; 既往接受过多线全身治疗, 并不会显著影响 T-VEC 的疾病缓解率^[51]。Delytact 将复发性胶质母细胞瘤 1 年生存率从 15% 提升到了 92.3%, 但后续要求的扩展临床试验结果不明, 综合疗效有待进一步评估^[5]。综合目前 TOV 临床试验, 安全性总体可控, 最大挑战是如何提高疗效和开发能高效感染肿瘤的静脉注射 TOV 平台。新近发表的临床研究已显示多个有潜能的 TOV。国际上 CG Oncology 开发的复制选择性 Adv 载体 Cretostimogene (CG0070), 在治疗非肌层浸润性膀胱癌的 III 期临床试验中, 完全缓解率达到 83.7%^[52]。中国多个团队也发表了相关研究成果: 广西医科大学赵永祥教授团队通过静脉注射基因改造的 NDV, 治疗晚期肿瘤获得 90% 疾病控制率^[53]; 浙江大学梁廷波团队报道了携带多种免疫调节基因和一个 PD-L1 阻断剂的 HSV-1 (VG161) 治疗晚期肝细胞癌的 I 期临床

试验结果, 疾病控制率为 64.86%^[54]; 笔者所在团队研发的第四代溶瘤腺病毒 Ad-TD-nsIL12 (BioTTT001) 解决了先前 Adv 疗效不足和 IL-12 系统毒性瓶颈; 首都医科大学张宏伟教授主持的临床试验显示该病毒治疗复发高级别脑胶质瘤、儿童弥漫性内生型脑桥胶质瘤 (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) 都有极佳的安全性和疗效, 原发 DIPG 患者客观缓解率为 33.3%, 疾病控制率为 88.9%^[29,55]。

4 TOV 未来的潜能及进一步研发和应用

4.1 增强疗效的新型 TOV 研发

目前 TOV 研究存在过度工程化改造的风险, 例如同时表达相互冲突的多重免疫调节因子, 且缺乏能够精细研究治疗性免疫动力学的代表性模型。工程化改造还可能带来过度减毒的风险, 大量的修饰会限制病毒的复制能力和疗效。未来 TOV 的研发将致力于构建智能化免疫调控平台。包括: 在保证肿瘤选择性复制的基础上, 关注如何提高 TOV 的复制能力, 尤其要关注 TOV 本身调节机体免疫反应的基因的保留和删除。H101 和后续许多 Adv 都删除了 E3 早期区域 B (E3 early region B, E3B), 但 E3B 区域基因的缺失使病毒失去拮抗机体免疫反应的作用, 病毒注射后快速引起大量巨噬细胞浸润, 快速被清除。笔者所在团队研究发现保留 E3B 可明显提高 Adv 疗效^[56]。基于此所构建的保留 E3B 同时 E1A CR2、E1B19K 和 E3gp19K 缺失的 Ad-TD, 在临床前研究中显示出比 H101 更强的抗肿瘤效果^[46]。此外, 根据 TME 特征谱选择相应的免疫正向调节分子, 一方面可激活并招募 T 细胞与 NK 细胞, 另一方面也可通过 TOV 表达免疫检查点抑制剂或耗竭抑制性免疫细胞的分子, 直接逆转 TME 的免疫抑制; 开发条件复制或可调控表达的病毒, 使其溶瘤或转基因表达能响应 TME 信号, 进一步提升靶向性与安全性; 实现多功能化武装, 将溶瘤、基质降解、血管调节及免疫激活等多重功能整合于单一病毒载体, 实现对 TME 的系统性重塑, 全方位、多途径提高抗肿瘤能力。

4.2 实现 TOV 静脉给药的策略

目前, TOV 大多采用瘤内注射方式给药。这种方式面临多重挑战, 包括深部不可达、不可预测的药代动力学特性、给药技术操作复杂与临床实施难, 以及临床试验中缺乏对照药物。要有效治疗转移性癌症, 必须实现全身性疗效。静脉给药是实现 TOV 全身治疗肿瘤的关键, 但其面临血清中和抗体及肝脾单核吞噬细胞系统快速清除的挑战。包括: 在血液中被中和抗体和补体灭活, 在肝和脾被吞噬细胞捕获清除, 以及受肿瘤血管系统和细胞外基质阻碍, 难以

外渗并感染肿瘤组织。

VV、MV、NDV 和 Reovirus 在感染、疫苗接种、瘤内注射和/或静脉输注后已明确表现出全身疗效^[57]。不同病毒在宿主体内演化出截然不同的生命周期。例如, VV 已进化出通过血液传播至皮肤并形成痘疹的机制, 以此实现向新宿主传播。VV 演化出一种胞外包膜形病毒(extracellular enveloped virion, EEV), 能够抵抗抗体介导的中和作用和补体介导的清除, 从而实现在血液中的运输, 感染循环或远处肿瘤细胞。修饰改造 VV 某些基因可显著提高 EEV 产生, 增强抗肿瘤效果^[58]。MV 和 VV 还能在淋巴细胞和/或单核细胞内进行系统性迁移。笔者所在团队解析了影响静脉注射 VV 效率的关键因素, 在设计改造病毒与装载治疗分子上进一步优化, 研发了新一代痘苗病毒(vaccinia virus, VacV)平台, 临床前研究验证了其静脉给药后治疗胰腺癌、胶质母细胞瘤等的潜能^[55, 58]。相比之下, HSV 和 C 组 Adv 通常不会引起病毒血症, 静脉注射感染肿瘤的效率低。因此, 特定病毒的生物学特性将对其临床应用产生重大影响。全身性给药对于已进化出血液传播能力的病毒如 VV 具有优势。

部分 TOV 已被证实可与免疫细胞结合, 具备“搭便车”抵达肿瘤的能力, 以此逃避免疫系统的全身性中和作用^[59]。与细胞结合的 TOV 递送策略(包括联合 CAR-T 细胞和干细胞)也展现出初步令人鼓舞的效果^[60-61]。最近, 浙江大学顾臻教授和中国医科大学刘福因教授团队报道了基于工程化肥大细胞(mast cell, MC)递送 TOV 的新策略。该策略通过将肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)作为过敏原, 构建了 IgE-MC 系统。不仅能通过静脉系统精准递送 TOV, 还能主动释放一系列趋化因子和炎症介质, 改造 TME^[62]。采用细胞运载 TOV 的临床应用需要解决良好操作规范(good manufacturing practice, GMP)标准下的细胞制备、TOV 在递送细胞内复制能力定量和肿瘤组织释放病毒总量定量等问题。此外, 胆固醇修饰的 Adv(OA@Cho)能在血液中主动调控蛋白质冠的形成, 并选择性富集载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE), 通过利用低密度脂蛋白受体介导的血脑屏障跨细胞转运机制, 使 TOV 跨过生物屏障, 靶向脑胶质瘤^[63]。

4.3 新一代 TOV 评价模型的选择

TOV 抗肿瘤依赖于病毒、肿瘤细胞和宿主免疫系统三者之间的相互作用。临床前研发评价 TOV 主要采用小鼠模型, 难以模拟人体复杂的免疫系统与 TOV 的相互作用, 是转化研究的瓶颈。美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)相关指南指

出, 理想的动物模型应在疾病发生、发展、病理生理改变、临床症状和对治疗的反应性上与人类高度相似。较为理想的评价 TOV 动物模型应满足以下条件: 动物宿主细胞能支持 TOV 的复制; 宿主对 TOV 的免疫反应和人接近; TOV 表达的人免疫调节因子应在该动物中有功能; 动物来源肿瘤的基因变化图谱和人的肿瘤接近。基于此, 叙利亚仓鼠是符合这些要求的优选模型^[64-66]。未来需要建立新一代评价体系: 推广使用免疫功能完善的转基因及人源化叙利亚仓鼠模型, 全面评估 TOV 介导的抗病毒免疫与抗肿瘤免疫的动态平衡及其对疗效的影响。此外, 开发并标准化类器官与 TME 芯片等体外三维模型, 用于高通量筛选病毒株、武装基因及联合用药方案。探索利用患者来源肿瘤的异种移植模型进行个体化疗疗效预测, 以指导临床试验, 加速临床转化。

4.4 联合治疗及时序难题

尽管 TOV 单药疗效随着病毒改造有显著提升, 但其他疗法联合应用会进一步提高疗效。联合治疗的效果并非简单叠加, 而是高度依赖于用药的科学时序, 旨在形成协同增效的级联反应(表 1)。如多柔比星与呼肠孤病毒联用不会损害病毒诱导肿瘤细胞 DNA 损伤的特性, 还可增强靶向性^[67]。光动力疗法可增强 NDV 的复制, 促进凋亡, 逆转耐药^[68]。先注射 TOV, 使其在肿瘤内有充足时间进行感染、复制并扩散, 扰乱免疫抑制微环境, 再进行放疗, 大量释放肿瘤抗原, 共同激活细胞毒性 T 细胞, 不仅能有效攻击原位肿瘤, 还可产生远隔效应(abscopal effect)^[69]。刘福因教授所在团队研发的 Adv 制剂 RadioOnco(AD@PSSP)联合放疗可实现对肿瘤部位的靶向递送; 病毒可捕获并递送放疗诱导的肿瘤释放抗原至淋巴结, 激活强烈的免疫反应^[70]。抗血管靶向药物, 如贝伐珠单抗, 可以改善异常、功能失调的血管, 使肿瘤血管系统趋于正常化, 这个窗口期内使用 TOV, 有助于其递送和分布^[71]。与丝裂原活化蛋白激酶抑制剂联合使用时, 先使用 VV, 可增加 STAT3 的激活及下调胞质 DNA 感应通路, 逆转耐药^[72]。TOV 在激活免疫的同时, 也能上调肿瘤细胞膜上的 PD-L1 等免疫检查点的表达, 为 PD-1/PD-L1 抑制剂提供靶点^[73]。

CAR-T 细胞治疗实体瘤效果不佳的主要原因有免疫抑制性的 TME 阻挡并抑制了 CAR-T 细胞的活性, CAR-T 细胞难以有效浸润到 TME 内部并持久存在等。CAR-T 细胞治疗前先给予 TOV, 不仅能解除肿瘤局部的免疫抑制, 为 CAR-T 细胞提供适宜的杀伤微环境, TOV 介导的炎症反应还有助于吸引和促进 CAR-T 细胞向肿瘤部位的归巢。这种先 TOV, 后 CAR-T 的策略, 核

心在于利用TOV为CAR-T细胞扫清障碍、指明方向并激活机体自身免疫系统^[74-75]。结直肠癌中“TOV-肠道微生物群-CAR-T”三元治疗策略的提出,基于TOV重塑免疫抑制性TME、释放肿瘤抗原、增强CAR-T浸润与活性,以及肠道菌群同步调节进一步减轻免疫抑制并降低治疗毒性,形成双向协同循环^[76]。术前使用TOV不仅可预先激活全身抗肿瘤免疫、预防术后免疫抑制、缩小肿瘤体积,还能清除循环肿瘤细胞及微转移灶。TOV作为新辅助治疗用于减少手术后复发和

转移已在临床前研究中获得概念验证,未来应开展系统性临床试验研究^[77]。多模式联合策略有望克服实体瘤当前的治疗局限,推动精准肿瘤免疫治疗。TOV治疗可以被视为肿瘤原位疫苗,因此序贯应用不同TOV也会明显增强抗肿瘤效果。临床前研究^[78]已证明,首先使用Adv再序贯使用VV,即使在低剂量时也能消除62.5%的皮下胰腺癌肿瘤,而单独使用一种病毒或先用VV后用Adv效果却不佳。因此,未来探索更多的不同TOV序贯应用也具有重要意义。

表1 TOV联合治疗的时序优化策略

联合疗法	优化时序	协同机制
化疗/PDT	先化疗/PDT,后TOV	化疗/PDT降低免疫清除,增强肿瘤细胞对TOV的敏感性
放疗	先TOV,后放疗	TOV重塑TME并启动免疫,放疗诱导细胞死亡释放肿瘤抗原
手术	先TOV,后手术	术前TOV激活全身免疫、清除循环肿瘤细胞及微转移灶
抗血管靶向药	先靶向药物,后TOV	血管正常化窗口期改善TOV在肿瘤组织中的递送与分布
ICI	先TOV,后ICI	TOV上调PD-L1等免疫检查点分子,ICI解除T细胞抑制
CAR-T细胞	先TOV,后CAR-T细胞	TOV重塑TME,促进CAR-T细胞浸润、增殖与抗肿瘤活性
TOV	先Adv,后VV	激发肿瘤特异性免疫、规避/减轻抗病毒免疫应答

PDT:光动力学疗法(photodynamic therapy);ICI:免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor)。

5 TOV未来的发展

TOV疗法已从单纯的概念验证,发展为肿瘤免疫治疗领域中重要的基石与催化剂。它通过多角度的作用机制有效将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤,为众多后续疗法创造了增效条件。TOV的安全性及耐受性良好,且越来越多的证据支持其在特定肿瘤类型和治疗阶段中的应用,包括早期肿瘤的治疗。当前,该领域的研究重点已从证明联合治疗的有效性,转向探索最优联合方案,其中治疗时序的精准优化是发挥其最大疗效的关键。在基础研究层面,应利用更贴近临床的模型,系统解析不同时序下免疫微环境的动态演变;审慎整合人工智能、机器学习与生物标志物建模技术,分析临床试验中产生的纵向多组学数据,构建跨瘤种的生物标志物预测模型。在转化与临床层面,应积极探索预测疗效的生物标志物,并探索适应性临床试验设计。最终目标是将TOV整合为一套可编程的、序贯激活的免疫治疗程序,通过优化时序组合,实现协同效应最大化,为肿瘤治疗提供新策略。

[参考文献]

[1] WANG Y X, DING Q, WEI J F. Current advances and future directions of combined ICIs and TILs in solid tumors[J]. *Cancer Lett*, 2026, 636: 218145. DOI:10.1016/j.canlet.2025.218145.
 [2] KELLY E, RUSSELL S J. History of oncolytic viruses: genesis to

genetic engineering[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(4): 651-659. DOI: 10.1038/sj.mt.6300108.
 [3] WANG L H, CHARD DUNMALL L S, CHENG Z G, et al. Remodeling the tumor microenvironment by oncolytic viruses: beyond on colysis of tumor cells for cancer treatment[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004167. DOI:10.1136/jitc-2021-004167.
 [4] MARTUZA R L, MALICK A, MARKERT J M, et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant[J]. *Science*, 1991, 252(5007): 854-856. DOI:10.1126/science.1851332.
 [5] WEI D, XU J, LIU X Y, et al. Fighting cancer with viruses: oncolytic virus therapy in China[J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(2): 151-159. DOI:10.1089/hum.2017.212.
 [6] ANDTBACKA R H I, KAUFMAN H L, COLLICHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2780-2788. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3377.
 [7] ZHENG Y Y, PEI Y S, DONG C Y, et al. Oncolytic herpes simplex virus therapy: latest advances, core challenges, and future outlook [J]. *Vaccines*, 2025, 13(8): 880. DOI:10.3390/vaccines13080880.
 [8] QI C S, GONG J F, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI:10.1038/s41591-022-01800-8.
 [9] QIU X Y, WU Q, ZHU J, et al. Efficacy, safety, and clinical landscape of adoptive cell immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol*, 2025, 213: 104833. DOI:10.1016/j.critrevonc.2025.104833.
 [10] FUKUHARA H, HOMMA Y, TODO T. Oncolytic virus therapy for prostate cancer[J]. *Int J Urology*, 2010, 17(1): 20-30. DOI:10.1111/j.1442-2042.2009.02383.x.

- [11] FAUSTHER-BOVENDO H, KOBINGER G P. Pre-existing immunity against Ad vectors: humoral, cellular, and innate response, what's important?[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(10): 2875-2884. DOI:10.4161/hv.29594.
- [12] DAI Y, IDORN M, SERRERO M C, et al. TMEFF1 is a neuron-specific restriction factor for herpes simplex virus[J]. *Nature*, 2024, 632(8024): 383-389. DOI:10.1038/s41586-024-07670-z.
- [13] MARELLI G, HOWELLS A, LEMOINE N R, et al. Oncolytic viral therapy and the immune system: a double-edged sword against cancer [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 866. DOI:10.3389/fimmu.2018.00866.
- [14] LEONARDI L, SIBÉRIL S, ALIFANO M, et al. Autophagy modulation by viral infections influences tumor development[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 743780. DOI:10.3389/fonc.2021.743780.
- [15] XU J Z, LIU C Q, AN Y, et al. Mechanisms of oncolytic virus-induced multi-modal cell death and therapeutic prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(19): 9770. DOI:10.3390/ijms26199770.
- [16] BAHREYNI A, MOHAMUD Y, LUO H L. Oncolytic virus-based combination therapy in breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216634. DOI:10.1016/j.canlet.2024.216634.
- [17] DELAUNAY T, VIOLLAND M, BOISGERAULT N, et al. Oncolytic viruses sensitize human tumor cells for NY-ESO-1 tumor antigen recognition by CD4⁺ effector T cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(3): e1407897. DOI:10.1080/2162402X.2017.1407897.
- [18] DONG T, SHAH J R, PHUNG A T, et al. Liposomal oncolytic adenovirus enables efficient CAR-independent transduction of tumors and enhances NK cell-mediated abscopal responses[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(47): 64135-64148. DOI: 10.1021/acsami.5c15766.
- [19] ZHANG Y N, HE B H, ZOU P, et al. Targeted release of a bispecific fusion protein SIRP α /siglec-10 by oncolytic adenovirus reinvigorates tumor-associated macrophages to improve therapeutic outcomes in solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e010767. DOI:10.1136/jitc-2024-010767.
- [20] EVGIN L, KOTTKE T, TONNE J, et al. Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(640): eabn2231. DOI:10.1126/scitranslmed.abn2231.
- [21] TOFFOLI E C, SHEIKHI A, HÖPPNER Y D, et al. Natural killer cells and anti-cancer therapies: reciprocal effects on immune function and therapeutic response[J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 711. DOI:10.3390/cancers13040711.
- [22] LECOULTRE M, WALKER P R, EL HELALI A. Oncolytic virus and tumor-associated macrophage interactions in cancer immunotherapy[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1): 202. DOI: 10.1007/s10238-024-01443-8.
- [23] CHEN L J, WANG P J, DI GIOIA C, et al. A novel oncolytic Vaccinia virus armed with IL-12 augments antitumor immune responses leading to durable regression in murine models of lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1492464. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1492464.
- [24] STEWART G, TAZZYMAN S, SUN Y D, et al. An oncolytic adenovirus targeting SLAMF7 demonstrates anti-myeloma efficacy [J]. *Leukemia*, 2025, 39(6): 1449-1463. DOI: 10.1038/s41375-025-02617-3.
- [25] MOK W, BOUCHER Y, JAIN R K. Matrix metalloproteinases-1 and-8 improve the distribution and efficacy of an oncolytic virus[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 10664-10668. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3107.
- [26] WANG S B, LI Y X, XU C N, et al. An oncolytic vaccinia virus encoding hyaluronidase reshapes the extracellular matrix to enhance cancer chemotherapy and immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008431. DOI:10.1136/jitc-2023-008431.
- [27] ZHANG W, ZHANG C, TIAN W P, et al. Efficacy of an oncolytic adenovirus driven by a chimeric promoter and armed with decorin against renal cell carcinoma[J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(11/12): 651-663. DOI:10.1089/hum.2019.352.
- [28] HONG S O, KIM J, LEE S, et al. Transgenic viral expression of pH-20, IL-12, and sPD1-Fc enhances immune cell infiltration and anti-tumor efficacy of an oncolytic virus[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 30: 301-315. DOI:10.1016/j.omto.2023.08.013.
- [29] QIAN X, NING W H, YANG J J, et al. The oncolytic adenovirus Ad-TD-nsIL12 in primary or progressive pediatric IDH wild-type diffuse intrinsic pontine glioma results of two phase I clinical trials [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6934. DOI: 10.1038/s41467-025-62260-5.
- [30] YAN W Y, XUAN Y J, WANG R M, et al. Oncolytic vaccinia virus armed with GM-CSF and IL-7 enhances antitumor immunity in pancreatic cancer[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(4): 882. DOI:10.3390/biomedicines13040882.
- [31] FANG L, WANG X Y, ZHANG Y, et al. Oncolytic adenovirus armoring with CXCL9 and IL15 shows potent antitumor activity and boosts CAR-T therapy for prostate cancer[J]. *Hum Gene Ther*, 2025, 36(11/12): 884-901. DOI:10.1089/hum.2024.254.
- [32] YANG N, WANG Y, LIU S T, et al. OX40L-expressing recombinant modified vaccinia virus Ankara induces potent antitumor immunity via reprogramming Tregs[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(8): e20221166. DOI:10.1084/jem.20221166.
- [33] XU J, LIU Y, LUO F, et al. Silent CD24-engineered oncolytic virus vaccine enhances antitumor immunity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 792: 152975. DOI:10.1016/j.bbrc.2025.152975.
- [34] LIU L, SONG L Y, LIU T Y, et al. Recombinant oncolytic virus NDV-anti-VEGFR2 enhances radiotherapy sensitivity in NSCLC by targeting VEGF signaling and impairing DNA repair[J]. *Gene Ther*, 2025, 32(5): 517-528. DOI:10.1038/s41434-025-00540-x.
- [35] HOU W Z, CHEN H, ROJAS J, et al. Oncolytic vaccinia virus demonstrates antiangiogenic effects mediated by targeting of VEGF [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1238-1246. DOI:10.1002/ijc.28747.
- [36] TYSOME J R, LEMOINE N R, WANG Y H. Update on oncolytic viral therapy - targeting angiogenesis[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1031-1040. DOI: 10.2147/OTT.S46974.
- [37] AGHI M K, LIU T C, RABKIN S, et al. Hypoxia enhances the replication of oncolytic herpes simplex virus[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(1): 51-56. DOI:10.1038/mt.2008.232.
- [38] FASULLO M, BURCH A, BRITTON A. Hypoxia enhances the replication of oncolytic herpes simplex virus in p53- breast cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(14): 2194-2197. DOI: 10.4161/cc.8.14.8934.
- [39] SGUBIN D, WAKIMOTO H, KANAI R, et al. Oncolytic herpes simplex virus counteracts the hypoxia-induced modulation of

- glioblastoma stem-like cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(4): 322-332. DOI:10.5966/sctm.2011-0035.
- [40] VAZIFEHMAND R, ALI D S, HOMAIE F M, et al. Effects of HSV-G47Δ oncolytic virus on telomerase and telomere length alterations in glioblastoma multiforme cancer stem cells under hypoxia and normoxia conditions[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 24(12): 1262-1274. DOI:10.2174/0115680096274769240115165344.
- [41] YOON A R, JIAO A, HONG J, et al. Tumor microenvironment-modulating oncolytic adenovirus combined with GSK-3β inhibitor enhances antitumor immune response against bladder cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1360436. DOI:10.3389/fimmu.2024.1360436.
- [42] YU J L, AN N, ZHU J L, et al. AVL-armed oncolytic vaccinia virus promotes viral replication and boosts antitumor immunity *via* increasing ROS levels in pancreatic cancer[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(4): 200878. DOI:10.1016/j.omton.2024.200878.
- [43] POUTOU J, BUNUALES M, GONZALEZ-APARICIO M, et al. Safety and antitumor effect of oncolytic and helper-dependent adenoviruses expressing interleukin-12 variants in a Hamster pancreatic cancer model[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(9): 696-706. DOI: 10.1038/gt.2015.45.
- [44] MARTIN N T, CRUPI M J F, TAHA Z, et al. Engineering rapalog-inducible genetic switches based on split-T7 polymerase to regulate oncolytic virus-driven production of tumour-localized IL-12 for anti-cancer immunotherapy[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(5): 709. DOI:10.3390/ph16050709.
- [45] CHIOCCA E A, YU J S, LUKAS R V, et al. Regulatable interleukin-12 gene therapy in patients with recurrent high-grade glioma: Results of a phase 1 trial[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(505): eaaw5680. DOI:10.1126/scitranslmed.aaw5680.
- [46] WANG P J, LI X Z, WANG J W, et al. Re-designing Interleukin-12 to enhance its safety and potential as an anti-tumor immunotherapeutic agent[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 1395. DOI: 10.1038/s41467-017-01385-8.
- [47] FERGUSON M S, CHARD DUNMALL L S, GANGESWARAN R, et al. Transient inhibition of PI3Kδ enhances the therapeutic effect of intravenous delivery of oncolytic vaccinia virus[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(5): 1263-1275. DOI:10.1016/j.ymthe.2020.02.017.
- [48] ZHAO X, HUANG H W, LIU M Y, et al. *In vivo* neutrophils hitchhiking for tumor targeting and microenvironment regulation boosts oncolytic virus therapy[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(9): 102314. DOI:10.1016/j.xcrm.2025.102314.
- [49] CAO D J, SONG Q Q, LI J Q, et al. Redirecting anti-vaccinia virus T cell immunity for cancer treatment by AAV-mediated delivery of the VV B8R gene[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 264-275. DOI: 10.1016/j.omto.2022.04.008.
- [50] LI X Z, WANG P J, LI H, et al. The efficacy of oncolytic adenovirus is mediated by T-cell responses against virus and tumor in Syrian Hamster model[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 239-249. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0477.
- [51] YAMADA M M, CHANDRASEKHAR S, GOOLEY T A, et al. Real-world outcomes of talimogene laherparepvec as salvage therapy for advanced melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(12): e013564. DOI:10.1136/jitc-2025-013564.
- [52] HUANG X T, WANG X, HE Z H, et al. Mechanisms, clinical trials, and new treatments for BCG-unresponsive in nonmuscle invasive bladder cancer[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(18): e71243. DOI: 10.1002/cam4.71243.
- [53] ZHONG L P, GAN L, WANG B, et al. Hyperacute rejection-engineered oncolytic virus for interventional clinical trial in refractory cancer patients[J]. *Cell*, 2025, 188(4): 1119-1136. e23. DOI:10.1016/j.cell.2024.12.010.
- [54] SHEN Y N, BAI X L, ZHANG Q, et al. Oncolytic virus VG161 in refractory hepatocellular carcinoma[J]. *Nature*, 2025, 641(8062): 503-511. DOI:10.1038/s41586-025-08717-5.
- [55] NING W H, QIAN X, DUNMALL L C, et al. Non-secreting IL12 expressing oncolytic adenovirus Ad-TD-nsIL12 in recurrent high-grade glioma: a phase I trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9299. DOI:10.1038/s41467-024-53041-7.
- [56] WANG Y H, HALLDEN G, HILL R, et al. E3 gene manipulations affect oncolytic adenovirus activity in immunocompetent tumor models[J]. *Nat Biotechnol*, 2003, 21(11): 1328-1335. DOI:10.1038/nbt887.
- [57] ZHANG C, SUN Q. Recombinant oncolytic viruses: hexagonal warriors in the field of solid tumor immunotherapy[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(11): 878. DOI:10.3390/cimb47110878.
- [58] MARELLI G, CHARD DUNMALL L S, YUAN M, et al. A systemically deliverable Vaccinia virus with increased capacity for intertumoral and intratumoral spread effectively treats pancreatic cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001624. DOI:10.1136/jitc-2020-001624.
- [59] SAMSON A, SCOTT K J, TAGGART D, et al. Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaam7577. DOI:10.1126/scitranslmed.aam7577.
- [60] ZHAO Z Y, CUTMORE L C, BALEEIRO R B, et al. The combination of oncolytic virus and antibody blockade of TGF-β enhances the efficacy of αvβ6-targeting CAR T cells against pancreatic cancer in an immunocompetent model[J]. *Cancers*, 2025, 17(9): 1534. DOI:10.3390/cancers17091534.
- [61] CHAI H H, XU H S, JIANG S, et al. Neural stem cell-delivered oncolytic virus *via* intracerebroventricular administration enhances glioblastoma therapy and immune modulation[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(10): e012934. DOI:10.1136/jitc-2025-012934.
- [62] XU Y, ZHANG X G, HAN X, et al. Sensitized mast cells for targeted drug delivery and augmented cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2026, 189(3): 872-886. e23. DOI:10.1016/j.cell.2025.11.015.
- [63] NIU A D, LV Y Q, CHEN Y X, et al. Cholesterol surface-modified oncolytic adenovirus enriched with apolipoprotein E penetrates the blood-brain barrier to target glioblastoma immunotherapy[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102319. DOI:10.1016/j.mtbio.2025.102319.
- [64] MIAO J X, CHARD L S, WANG Z M, et al. Syrian Hamster as an animal model for the study on infectious diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2329. DOI:10.3389/fimmu.2019.02329.
- [65] JIA Y Y, WANG Y R, DUNMALL L S C, et al. Syrian Hamster as an ideal animal model for evaluation of cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1126969. DOI:10.3389/fimmu.2023.1126969.
- [66] WANG C C, CHENG Z G, MIAO J X, et al. Genomic-transcriptomic analysis identifies the Syrian Hamster as a superior animal model for human diseases[J]. *BMC Genomics*, 2025, 26(1): 286. DOI:10.1186/s12864-025-11393-4.

- [67] BERRY J T L, MUÑOZ L E, RODRÍGUEZ STEWART R M, et al. Doxorubicin conjugation to reovirus improves oncolytic efficacy in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 556-572. DOI:10.1016/j.omto.2020.08.008.
- [68] AL-SHAMMARI S M H, AL-KHAFAJI A S K, HASSAN H A, et al. Oncolytic Newcastle disease virus and photodynamic therapy as dual approach for breast cancer treatment[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(9): 3111-3118. DOI:10.31557/APJCP.2024.25.9.3111.
- [69] GUAN J, SUN K, GUERRERO C A, et al. A phase 2 study of in situ oncolytic virus therapy and stereotactic body radiation therapy followed by pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 118(5): 1531-1540. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.044.
- [70] XU C, CHEN L T, LIU G N, et al. Tailoring an intravenously injectable oncolytic virus for augmenting radiotherapy[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(5): 102078. DOI:10.1016/j.xcrm.2025.102078.
- [71] TAN G W, KASUYA H, SAHIN T T, et al. Combination therapy of oncolytic herpes simplex virus HF10 and bevacizumab against experimental model of human breast carcinoma xenograft[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(7): 1718-1730. DOI:10.1002/ijc.29163.
- [72] LEE S, YANG W, KIM D K, et al. Inhibition of MEK-ERK pathway enhances oncolytic vaccinia virus replication in doxorubicin-resistant ovarian cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 211-224. DOI:10.1016/j.omto.2022.04.006.
- [73] CHEN Y K, REN L Y, LI X, et al. Novel oncolytic adenovirus-based PEPvIII vaccine displays a super antitumor effect in glioma models[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(9): e010750. DOI: 10.1136/jitc-2024-010750.
- [74] CONTE M, XELLA A, WOODALL R T, et al. CAR T-cell and oncolytic virus dynamics and determinants of combination therapy success for glioblastoma[J]. *Math Biosci*, 2025, 389: 109531. DOI: 10.1016/j.mbs.2025.109531.
- [75] ROSEWELL SHAW A, MORITA D, PORTER C E, et al. IL-12 encoding oNDV synergizes with CAR-T cells in orthotopic models of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(4): 200899. DOI:10.1016/j.omton.2024.200899.
- [76] YI J, QUJI S, GUO L X, et al. Exploring novel strategies of oncolytic viruses and gut microbiota to enhance CAR-T cell therapy for colorectal cancer[J]. *Cell Immunol*, 2025, 417: 105026. DOI:10.1016/j.cellimm.2025.105026.
- [77] AHMED J, CHARD L S, YUAN M, et al. A new oncolytic Vaccinia virus augments antitumor immune responses to prevent tumor recurrence and metastasis after surgery[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000415. DOI:10.1136/jitc-2019-000415.
- [78] TYSOME J R, LI X Z, WANG S D, et al. A novel therapeutic regimen to eradicate established solid tumors with an effective induction of tumor-specific immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6679-6689. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0979.

[收稿日期] 2025-12-31

[修回日期] 2026-01-20

[本文编辑] 黄静怡