

溶瘤病毒疗法在泌尿系肿瘤中的研究进展



赵 恒¹, 杜 凌¹, 魏 芳², 王孟琴¹, 寿展毅¹, 冯盛毅¹, 王 蕾^{1, 3}

1. 浙江大学医学院附属第一医院放疗科 (杭州 310003)
2. 浙江大学医学院附属第一医院/浙江省胰腺病研究重点实验室 (杭州 310003)
3. 中山大学附属第七医院放疗科 (广东深圳 518107)

【摘要】溶瘤病毒 (OV) 疗法是一种新兴的抗肿瘤治疗方法, 其能够选择性地在肿瘤细胞中复制并溶解肿瘤细胞, 而不损害正常细胞, 同时通过释放肿瘤抗原激活肿瘤微环境中的炎症反应, 刺激机体产生抗肿瘤免疫应答。近年来, 尽管晚期泌尿系肿瘤的治疗取得了一定进展, 但后线治疗手段仍显匮乏, 且面临肿瘤易复发、易耐药等临床难题, 亟需开发更为安全有效的新型治疗策略与药物。本文综述了 OV 疗法在泌尿系肿瘤治疗中的最新研究进展, 系统梳理其应用前景、当前挑战及未来发展方向。

【关键词】溶瘤病毒疗法; 溶瘤效应; 免疫治疗; 泌尿系肿瘤; 前列腺癌; 膀胱癌; 肾癌

【中图分类号】 R737.1 **【文献标识码】** A

Progress of oncolytic virus therapy in urological cancers

ZHAO Heng¹, DU Ling¹, WEI Fang², WANG Mengqin¹, SHOU Zhanyi¹, FENG Shengyi¹, WANG Lei^{1,3}

1. Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pancreatic Disease, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

3. Department of Radiation Oncology, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China

Corresponding author: WANG Lei, Email: wloncologist@126.com

【Abstract】Oncolytic virus (OV) therapy is an emerging anti-tumor therapeutic approach in which the virus can selectively replicate and destroy tumor cells without damaging normal cells. The virus stimulates the anti-tumor immunoreactive responses by releasing antigens and activating inflammatory responses in the tumor microenvironment. Despite recent advancements in the treatment of advanced urinary tract tumors, subsequent-line treatment options remain limited, and the disease faces clinical challenges such as high recurrence rates and drug resistance. Therefore, there is an urgent need to develop safer and more effective novel treatment strategies and drugs. This article reviews the latest research progress on OV therapy in the treatment of urinary tract tumors, systematically outlining their application prospects, current challenges, and future development directions.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202507038

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81902597); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2023KY677); 吴阶平医学基金 (320.6750.2020-10-88)

通信作者: 王蕾, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: wloncologist@126.com

【Keywords】 Oncolytic virus therapy; Oncolytic effect; Immunotherapy; Urological cancers; Prostate cancer; Bladder cancer; Kidney cancer

溶瘤病毒（oncolytic virus, OV）疗法是一种利用经过基因改造或天然具有肿瘤选择性的病毒，在特异性感染并裂解肿瘤细胞的同时，激发机体抗肿瘤免疫应答的新型治疗策略。目前，共有 4 种 OV 疗法被获批用于癌症治疗，包括 ECHO-7（Rigvir）于 2004 年在拉脱维亚获批治疗黑色素瘤；H101（安柯瑞）于 2005 年在中国获批用于治疗鼻咽癌；T-VEC 于 2015 年在美国获批治疗晚期恶性黑色素瘤^[1]；Delytact（G47Δ）于 2021 年在日本获批治疗恶性胶质瘤^[2]。近年来泌尿系肿瘤虽可通过手术、放化疗等传统手段治疗，但仍面临较高的复发率、耐药性及免疫抑制微环境等挑战，亟需新型治疗策略。OV 疗法凭借其直接溶瘤与免疫激活的双重机制，展现出独特潜力。本文综述多种 OV 疗法在泌尿系肿瘤中的研究进展，探讨基因改造策略对病毒靶向性与免疫刺激能力的提升，并分析当前在递送方式、个体化治疗及微环境调控等方面面临的挑战，以期作为 OV 疗法的临床转化提供参考。

1 溶瘤病毒疗法的抗肿瘤机制

OV 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制成的特殊病毒，利用靶细

胞中抑癌基因的失活或缺陷从而选择性地感染肿瘤细胞，在其内大量复制并最终摧毁肿瘤细胞。OV 发挥抗肿瘤作用的核心机制包括直接的溶瘤效应和间接的免疫激活（图 1）。

一方面，OV 通过肿瘤细胞表面的特异性受体进入细胞，并通过基因工程改造使其选择性地 在抑癌基因缺陷或肿瘤相关信号通路异常的细胞中大量复制^[3]，最终裂解宿主细胞，释放的子代病毒进而感染并溶解邻近的肿瘤细胞^[4]，实现直接的溶瘤作用。如缺乏 *E1B-55kD* 的腺病毒突变株（ONYX-015）可选择性地在携带 *TP53* 突变或其功能缺陷的癌细胞中复制和裂解^[5]。OV 选择性裂解与病毒的类型、剂量、趋向性，以及肿瘤细胞对各种细胞死亡方式（如凋亡、坏死、焦亡、自噬）的易感性有关^[6]。

另一方面，OV 通过改变肿瘤微环境，激活机体抗肿瘤免疫反应，将“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤。OV 裂解肿瘤细胞后，可以诱导细胞免疫原性死亡，进一步造成细胞损伤相关分子模式、病原体相关分子模式、肿瘤相关抗原的释放，招募树突状细胞、自然杀伤细胞，激活先天免疫应答^[6]。此外，多种细胞因子如干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 -12（interleukin, IL-12）

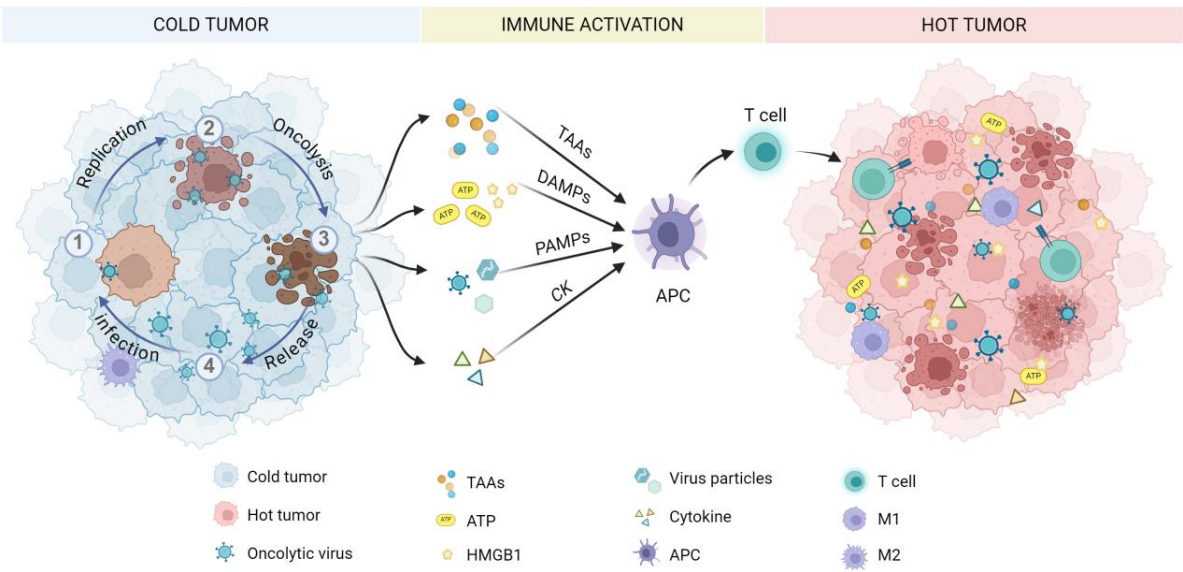


图1 溶瘤病毒的作用机制
Figure 1. Mechanism of action of oncolytic viruses

注：图片通过biorender绘制。

在该过程中被释放,促进抗原提呈细胞的成熟,激活抗原特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞产生适应性免疫^[7]。通过上述过程,OV 能够重塑肿瘤微环境,增强各种免疫细胞在组织间的浸润,从而将缺乏 T 细胞浸润、免疫抑制性的“冷”肿瘤转变为免疫细胞富集、对免疫治疗敏感的“热”肿瘤^[8]。

然而,机体的免疫反应不仅产生抗肿瘤效应,也会引起抗病毒反应,影响 OV 的疗效^[4]。考虑到病毒、抗肿瘤效应和宿主免疫之间的平衡,可通过物理保护涂层、细胞载体或病毒基因组修饰来限制机体对病毒的破坏,减轻抗体和补体介导的中和作用,并将主要免疫反应转向肿瘤细胞^[9]。近年来,病毒学及基因工程的发展使得 OV 的构建和改造技术更为成熟,构建的新型 OV 具有更好的生物安全性、更强的组织特异性以及更高效的溶瘤作用^[10],OV 也可以作为一种有效的载体,表达各种相关蛋白、细胞因子、免疫刺激因子等以提高其自身疗效^[11-12]。

2 溶瘤病毒疗法在泌尿系肿瘤中的临床前研究

目前,可通过改造腺病毒、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、牛痘病毒、新城疫病毒等病毒获得 OV。随着基因工程的发展,研究者们构建了多种携带特异性启动子或外源基因的 OV,以通过不同的机制提高病毒的肿瘤靶向性和溶瘤能力。近年来,OV 引发抗原特异性免疫反应的机制得到了深入研究,相应开发策略也逐渐转向利用病毒载体以增强抗肿瘤免疫反应、抑制肿瘤新生血管、调节肿瘤免疫微环境等方向。

腺病毒是最常被改造的 OV 类型,ONYX-015 是一种 *E1B-55kDa* 基因缺失的腺病毒,可以在 p53 缺失的肿瘤细胞中选择性复制。基于 ONYX-015,在 Bgl II 克隆位点插入外源治疗基因而构建的 ZD55 及其系列衍生物溶瘤腺病毒(ZD55-IL-24、ZD55-XAF1、ZD55-CD/5-FC 等)显示出显著的抗肿瘤活性^[13-15]。此外,Wang 等^[16-17]构建的 *E1A*,*E1B* 双突变腺病毒 AxdAdB-3,在膀胱癌和肾癌动物模型中均表现出良好的疗效。膀胱癌特异性腺病毒 APU-E1A-AR,通过人膀胱特异性和分化依赖性 *UPII* 启动子控制 *E1A* 表达,并通过插入前列腺干细胞抗原增强子以增强启动

子功能^[18];腺病毒 Ad-VT 则由含有人类端粒酶逆转录酶(hTERT)驱动的 *E1A* 基因,以增强其选择性复制能力^[19],这些腺病毒经基因改造后,相较于传统 OV 展现了更佳的抗肿瘤效果。在痘苗病毒领域,重组痘苗病毒 GLV-1h68 在前列腺癌细胞系中表现出良好的溶瘤活性^[20]。Potts 等^[21]构建的 *F4L* 基因缺失的牛痘病毒,在膀胱癌细胞中保留了大部分的细胞毒性和复制能力,并在动物模型中表现出安全有效的抗肿瘤作用。HSV 因基因组容量大,适合插入多个外源性基因^[22]。第三代重组 HSV-1 G47Δ 通过缺失 γ 34.5 和 α 47 基因实现了 MHC I 类分子持续表达,从而增强了病毒选择性复制能力并减弱了其神经毒性^[2,23]。OncovexGALV/CD 作为第三代 oHSV-1,携带长臂猿白血病毒(GALV)的融合糖蛋白基因和 *Fcy::Fur* 融合基因,其 *ICP34.5* 缺失进一步提高了病毒的选择性复制能力^[24]。

随着对 OV 免疫机制的深入研究,增强其免疫刺激能力成为重要的设计方向。白介素(IL)家族在癌症的发生、发展和调控中发挥重要的免疫刺激作用,是产生抗肿瘤免疫反应的重要细胞因子^[25]。如利用 *KI67* 启动子取代 *E1A* 基因的原生病毒启动子,构建表达 *IL-24* 基因的双调控溶瘤腺病毒(Ki67-ZD55-IL24)联合放疗,可通过线粒体凋亡途径显著增强抗肿瘤活性^[26]。此外,表达 IL-18 的溶瘤腺病毒 ZD-55-IL-18 可显著降低肿瘤细胞中的 VEGF 和 CD34 水平,其抗肿瘤效果明显优于非溶瘤表达型对照^[27]。另有研究构建了携带小鼠 *IL-12* 基因及 scFv 靶向 HER2 受体的包膜修饰 γ - 逆转录病毒,在小鼠膀胱肿瘤模型中亦取得了良好的疗效^[28]。表达 IL-12 的 OV 联合其他免疫策略可进一步增强对前列腺癌的抗肿瘤作用^[11,29]。

免疫检查点抑制剂是目前广泛应用的抗肿瘤免疫治疗药物。Hamdan 等^[30]设计了一种表达抗 PD-L1 的 Fc 融合肽,并克隆到溶瘤腺病毒(Ad-Cab)中,使其直接表达达到肿瘤微环境中,并能够诱导 IgG1 和 IgA1 效应机制,通过激活补体依赖性细胞毒性/抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)等效应显著提高肿瘤杀伤能力,并在肾细胞癌类器官模型上验证了 OV 的感染、复制和溶瘤的能力,也是首次利用类器官测试 OV 的疗效并进行 ADCC 效应测定的研究。

3 溶瘤病毒疗法在泌尿系肿瘤中的临床研究

泌尿系肿瘤中，因肾癌患者瘤内给药较为困难，OV 疗法相关的临床试验主要集中在前列腺癌和膀胱癌中。虽然 OV 疗法在不同的病毒制剂、单药或联合策略、不同递送途径中的安全性得到了验证，但其临床疗效不及动物模型中的疗效，可能与肿瘤免疫微环境的复杂性、肿瘤的异质性相关。尽管 OV 疗法展现出良好的前景，但其潜在作用机制仍不明确，临床上亦缺乏有效的预测性生物标志物，难以精准筛选出最可能获益的肿瘤亚型和患者。

3.1 溶瘤病毒在前列腺癌中的临床研究

OV 在前列腺癌中的临床探索始于 2000 年，最早的研究使用编码人前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）的重组牛痘病毒（rV-PSA）治疗晚期前列腺癌，结果显示近半数患者在治疗后 6 个月内保持稳定的 PSA 水平^[31]。随后，一项牛痘病毒治疗晚期前列腺癌的 II 期临床试验数据显示，部分患者可实现治疗 19.1 个月无 PSA 进展及无临床进展，表现出 PSA 反应性 T 细胞增加^[32]。

早期临床研究表明，靶向 PSA 的 OV（如 CV706、CG7870）在治疗前列腺癌中具有良好的安全性，并能诱导部分患者 PSA 水平下降。DeWeese 等^[33]针对放射治疗后局部复发的前列腺癌患者，基于 PSA 启动子构建了选择性的腺病毒 CV706，I 期临床试验数据未观察到不可逆的 3~4 级不良反应，且高剂量 CV706 可降低 PSA。在一项针对 23 例转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）患者的 I 期试验中，静脉注射 CG7870 后，5 例患者（21.7%）血清 PSA 水平明显下降，并呈现出剂量依赖性，最常见的不良事件是轻至中度流感样症状（发烧、疲劳、僵硬、恶心和呕吐）和无症状的短暂性 I~II 级低血压，仅 1 例发生与治疗相关的 3 级疲劳并迅速缓解^[34]。

Freytag 团队相继开发的第一代和第二代 OV，在多项放化疗联合的 I/II 期临床研究中证实其疗效。第一代溶瘤腺病毒 Ad5-CD/TKrep 在两项 I 期试验中表现出良好活性，其中，一项纳入 16 例放疗后局部复发的前列腺癌患者，有 7 例

（44%）的 PSA 水平降低 $\geq 25\%$ ，3 例（19%）患者 PSA 水平降低 $\geq 50\%$ ^[35]；另一项纳入 15 例新确诊患者，联合 5-氟胞嘧啶化疗、抗病毒药物及三维适形放疗，在中位随访 9 个月时，50% 的患者在未接受雄激素剥夺治疗情况下，血清 PSA 降至 0.5 ng/mL 及以下，支持该策略在中高危前列腺癌中的安全性和有效性^[36]；第二代腺病毒 Ad5-yCD/mutTKSR39rep-ADP 具有更好的放疗增敏效果^[37]，在 II 期试验中，该病毒与调强放疗联合治疗 44 名中危前列腺癌患者，联合治疗组 2 年后活检阳性率比单纯放疗组降低 42%^[38]。

此外，Pelareorep（AN1004）是从呼肠孤病毒中分离出来的天然非致病性双链 RNA 病毒，被开发为潜在“first-in-class”的静脉注射 OV。但其在联合多西他赛治疗 mCRPC 患者的随机 II 期临床试验中，联合治疗组与化疗组的中位生存期无统计学差异，未显示出生存获益^[39]。

3.2 溶瘤病毒在膀胱癌中的临床研究

CG0070 是膀胱癌临床研究最为深入的 OV，其基于腺病毒 5 型（Ad5）构建，利用 *E2F-1* 启动子以及人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）增强其抗肿瘤免疫反应^[40]。早期研究显示，CG0070 膀胱内灌注对卡介苗（BCG）治疗失败的非肌层浸润性膀胱癌（non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC）患者具有良好的安全性和抗肿瘤活性。在一项纳入 35 例患者的试验中，其完全缓解（complete response, CR）率为 48.6%，中位 CR 持续时间为 10.4 个月，多剂量给药方案中 CR 率进一步提高到 63.6%^[41]。II 期单臂多中心试验 BONDII 研究的中期结果显示，45 例 BCG 治疗失败的 NMIBC 患者在接受 CG0070 膀胱内注射后，6 个月的总 CR 率为 47%，治疗相关的不良反应为 I~III 级，主要表现为下尿路症状，如膀胱痉挛、血尿、排尿困难、尿急^[42]。目前，CG0070 III 期临床试验仍在进行，以评估其在 BCG 治疗失败患者中的疗效。另一项 CG0070 联合帕博利珠单抗免疫治疗的 II 期临床研究纳入 35 名 BCG 无应答的 NMIBC 合并原位癌的患者，12 个月的 CR 率为 57.1%，24 个月的 CR 率为 51.4%，并且未发现叠加或协同毒性^[43]。

除 CG0070 外，柯萨奇病毒 CVA21 通过低剂量丝裂霉素 C 调节病毒受体 ICAM-1 的表达来增强其溶瘤能力。在针对 NMIBC 患者的 I 期临床试

验中, 15 名患者在 CVA21 单药治疗或与丝裂霉素 C 联合治疗后 8 至 11 d 接受手术, CVA21 在治疗中显示出良好的活性和安全性^[44]。Rudin 等^[45]评估了静脉注射 CVA21 联合帕博利珠单抗治疗在实体肿瘤患者中的应用, 包括膀胱癌和去势抵抗性前列腺癌患者, 约三分之一的患者中 OV 成功到达肿瘤组织, 静脉注射的安全性可控, 但其疗效与既往帕博利珠单抗单药疗效并无显著差异。

呼肠孤病毒 (Reolysin®)^[46] 和牛痘病毒 (Dryvax)^[47] 等其他 OV 在早期膀胱癌治疗的 I 期临床试验中已展示出良好的安全性和可行性。目前多项 I 期临床试验正在进行, 包括溶瘤腺病毒 VT-101 治疗 NMIBC (NCT06632964)、HSV OH2 治疗晚期膀胱癌、NMIBC (NCT05248789、NCT05232136), 上述研究将进一步推动 OV 在膀胱癌中的临床转化。

3.3 溶瘤病毒在肾癌中的临床研究

目前关于 OV 在肾癌中的临床研究相对有限。Garcia-Carbonero 等^[48]进行的一项嵌合腺病毒 Enadenotucirev (ColoAd1) 的 I 期临床试验, 共纳入 17 例患者, 包括 2 例尿路上皮癌和 3 例肾细胞癌患者。研究结果显示, 通过静脉滴注途径可实现病毒在体内的持续循环及其向原发肿瘤组织的有效递送。这是首个明确证明 OV 在静脉给药后能够稳定到达肿瘤区域, 并且具有良好安全性的临床研究, 为 OV 的系统给药策略提供了重要依据。

JX-594 是一种胸腺嘧啶激酶缺失并表达 GM-CSF 的重组牛痘病毒, 临床前研究显示了其在原位肾细胞癌肺转移小鼠模型中的疗效^[49]以及 PD-1 抑制剂联用的效果^[50]。目前, 一项评估 JX-594 治疗晚期、转移性实体瘤合并肾癌患者的 I 期临床试验已经完成 (NCT00625456)。

4 结语

近年来, OV 在泌尿系肿瘤中的研究与应用取得新进展, 其抗肿瘤机制也不断被挖掘和阐明, 临床研究也得到了有前景的结果。目前, 多数临床研究仍以瘤内注射给药为主, 系统给药虽有探索但应用较少。两种方式各具优势, 系统给药对全身转移性患者而言, 可能具有更佳的疗效, 然而患者体内存在的抗病毒抗体可能会减弱病毒活性, 更易引起全身免疫相关不良反应; 而局部给药虽更安全, 但对远处转移病灶的感染能力有限。

因此, 未来可开发新型递送系统以提高 OV 的肿瘤靶向性, 例如病毒衣壳修饰、细胞载体包裹递送, 或开发对肿瘤微环境特异响应的生物材料载体, 在增强瘤内富集与疗效的同时, 有效规避全身性免疫清除。此外, 探索更合理的联合治疗方案也极为关键, 包括与免疫检查点抑制剂、化疗、放疗或靶向药物的协同使用, 进一步提升整体抗肿瘤效能, 克服耐药。目前, OV 疗法在泌尿系肿瘤中的临床研究停留在 I 期、II 期研究, 需要更进一步探索其安全性及有效性。已知的临床试验中, OV 疗法最常见的不良反应为发热、疲劳、注射部位局部刺激等, III 级及以上不良反应发生率较低, 较少出现肝肾毒性、骨髓抑制等化疗常见不良反应, 总体耐受性良好。随着更多 OV 的工程优化及递送策略的创新, 结合持续开展的临床前研究和临床试验, OV 疗法有望成为晚期泌尿系肿瘤患者的重要治疗选择, 为改善患者预后带来新的希望。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 查阅文献: 赵恒、杜凌、魏芳、王孟琴、寿展毅、冯盛毅; 论文撰写: 赵恒; 论文修改: 王蕾、赵恒; 论文审定、基金支持: 王蕾

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Macedo N, Miller DM, Haq R, et al. Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001486. DOI: 10.1136/jitc-2020-001486.
- 2 Frampton JE. Teserpaturev/G47Δ: first approval[J]. BioDrugs, 2022, 36(5): 667-672. DOI: 10.1007/s40259-022-00553-7.
- 3 Chiocca EA. Oncolytic viruses[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(12): 938-950. DOI: 10.1038/nrc948.
- 4 Groeneveldt C, van den Ende J, van Montfoort N. Preexisting immunity: barrier or bridge to effective oncolytic virus therapy?[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 70: 1-12. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.01.002.
- 5 Ries S, Korn WM. ONYX-015: mechanisms of action and clinical potential of a replication-selective adenovirus[J]. Br J Cancer, 2002, 86(1): 5-11. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600006.
- 6 Ma R, Li Z, Chiocca EA, et al. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy[J]. Trends Cancer, 2023, 9(2): 122-139. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.10.003.
- 7 Kaufman HL, Kohlhaas FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new

- class of immunotherapy drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642–662. DOI: [10.1038/nrd4663](https://doi.org/10.1038/nrd4663).
- 8 Melcher A, Harrington K, Vile R. Oncolytic virotherapy as immunotherapy[J]. *Science*, 2021, 374(6573): 1325–1326. DOI: [10.1126/science.abk3436](https://doi.org/10.1126/science.abk3436).
 - 9 Shin DH, Nguyen T, Ozpolat B, et al. Current strategies to circumvent the antiviral immunity to optimize cancer virotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e002086. DOI: [10.1136/jitc-2020-002086](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002086).
 - 10 Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(4): 651–659. DOI: [10.1038/sj.mt.6300108](https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300108).
 - 11 Yoon AR, Jiao A, Hong J, et al. Tumor microenvironment-modulating oncolytic adenovirus combined with GSK-3 β inhibitor enhances antitumor immune response against bladder cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1360436. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1360436](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1360436).
 - 12 Zhang W, Zhang C, Tian W, 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](https://doi.org/10.1089/hum.2019.352).
 - 13 Zhao L, Gu J, Dong A, et al. Potent antitumor activity of oncolytic adenovirus expressing mda-7/IL-24 for colorectal cancer[J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16(7): 845–858. DOI: [10.1089/hum.2005.16.845](https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.845).
 - 14 Zhang ZL, Zou WG, Luo CX, et al. An armed oncolytic adenovirus system, ZD55-gene, demonstrating potent antitumoral efficacy[J]. *Cell Res*, 2003, 13(6): 481–489. DOI: [10.1038/sj.cr.7290191](https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290191).
 - 15 Qi R, Gu J, Zhang Z, et al. Potent antitumor efficacy of XAF1 delivered by conditionally replicative adenovirus vector via caspase-independent apoptosis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2007, 14(1): 82–90. DOI: [10.1038/sj.cgt.7700992](https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700992).
 - 16 Wang H, Satoh M, Abe H, et al. Oncolytic viral therapy by bladder instillation using an E1A, E1B double-restricted adenovirus in an orthotopic bladder cancer model[J]. *Urology*, 2006, 68(3): 674–681. DOI: [10.1016/j.urology.2006.04.021](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.04.021).
 - 17 Wang H, Satoh M, Chen GP, et al. E1A, E1B double-restricted adenovirus enhances the cytotoxicity and antitumor activity of gemcitabine to renal cell carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(7): 1082–1087. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542972/>
 - 18 Lu K, Wang F, Ma B, et al. Teratogenic toxicity evaluation of bladder cancer-specific oncolytic adenovirus on mice[J]. *Curr Gene Ther*, 2021, 21(2): 160–166. DOI: [10.2174/1566523220999201217161258](https://doi.org/10.2174/1566523220999201217161258).
 - 19 Shang C, Zhu YL, Li YQ, et al. Autophagy promotes oncolysis of an adenovirus expressing apoptin in human bladder cancer models[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 949–960. DOI: [10.1007/s10637-021-01073-x](https://doi.org/10.1007/s10637-021-01073-x).
 - 20 Gentschev I, Donat U, Hofmann E, et al. Regression of human prostate tumors and metastases in nude mice following treatment with the recombinant oncolytic vaccinia virus GLV-1h68[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 489759. DOI: [10.1155/2010/489759](https://doi.org/10.1155/2010/489759).
 - 21 Potts KG, Irwin CR, Favis NA, et al. Deletion of *F4L* (ribonucleotide reductase) in vaccinia virus produces a selective oncolytic virus and promotes anti-tumor immunity with superior safety in bladder cancer models[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(5): 638–654. DOI: [10.15252/emmm.201607296](https://doi.org/10.15252/emmm.201607296).
 - 22 Zhang Z, Yang N, Lu H, et al. Improved antitumor effects elicited by an oncolytic HSV-1 expressing a novel B7H3nb/CD3 BsAb[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588: 216760. DOI: [10.1016/j.canlet.2024.216760](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216760).
 - 23 Todo T, Martuza RL, Rabkin SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(11): 6396–6401. DOI: [10.1073/pnas.101136398](https://doi.org/10.1073/pnas.101136398).
 - 24 Simpson GR, Horvath A, Annels NE, et al. Combination of a fusogenic glycoprotein, pro-drug activation and oncolytic HSV as an intravesical therapy for superficial bladder cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(3): 496–507. DOI: [10.1038/bjc.2011.577](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.577).
 - 25 Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, et al. Interleukins in cancer: from biology to therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(8): 481–499. DOI: [10.1038/s41568-021-00363-z](https://doi.org/10.1038/s41568-021-00363-z).
 - 26 Chen RF, Li YY, Li LT, et al. Novel oncolytic adenovirus sensitizes renal cell carcinoma cells to radiotherapy via mitochondrial apoptotic cell death[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 2141–2146. DOI: [10.3892/mmr.2014.2987](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2987).
 - 27 Zheng JN, Pei DS, Sun FH, et al. Potent antitumor efficacy of interleukin-18 delivered by conditionally replicative adenovirus vector in renal cell carcinoma-bearing nude mice via inhibition of angiogenesis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(7): 599–606. DOI: [10.4161/cbt.8.7.7914](https://doi.org/10.4161/cbt.8.7.7914).
 - 28 Tsai YS, Shiau AL, Chen YF, et al. Enhancement of antitumor activity of gammaretrovirus carrying IL-12 gene through genetic modification of envelope targeting HER2 receptor: a promising strategy for bladder cancer therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(1): 37–48. DOI: [10.1038/cgt.2009.41](https://doi.org/10.1038/cgt.2009.41).
 - 29 Passer BJ, Cheema T, Wu S, et al. Combination of vinblastine and oncolytic herpes simplex virus vector expressing IL-12 therapy increases antitumor and antiangiogenic effects in prostate cancer models[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(1): 17–24. DOI: [10.1038/cgt.2012.75](https://doi.org/10.1038/cgt.2012.75).
 - 30 Hamdan F, Ylösmäki E, Chiaro J, et al. Novel oncolytic adenovirus expressing enhanced cross-hybrid IgG A Fc PD-L1 inhibitor activates multiple immune effector populations leading to enhanced tumor killing in vitro, in vivo and with patient-derived tumor organoids[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e003000. DOI: [10.1136/jitc-2021-003000](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003000).
 - 31 Eder JP, Kantoff PW, Roper K, et al. A phase I trial of a recombinant vaccinia virus expressing prostate-specific antigen in advanced prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1632–1638. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10815880/>
 - 32 Kaufman HL, Wang W, Manola J, et al. Phase II randomized study of vaccine treatment of advanced prostate cancer (E7897): a trial

- of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2122–2132. DOI: [10.1200/jco.2004.08.083](https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.083).
- 33 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606381/>
- 34 Small EJ, Carducci MA, Burke JM, et al. A phase I trial of intravenous CG7870, a replication-selective, prostate-specific antigen-targeted oncolytic adenovirus, for the treatment of hormone-refractory, metastatic prostate cancer[J]. *Mol Ther*, 2006, 14(1): 107–117. DOI: [10.1016/j.ymthe.2006.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2006.02.011).
- 35 Freytag SO, Khil M, Stricker H, et al. Phase I study of replication-competent adenovirus-mediated double suicide gene therapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(17): 4968–4976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208748/>
- 36 Freytag SO, Stricker H, Pegg J, et al. Phase I study of replication-competent adenovirus-mediated double-suicide gene therapy in combination with conventional-dose three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of newly diagnosed, intermediate- to high-risk prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7497–7506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14612551/>
- 37 Freytag SO, Movsas B, Aref I, et al. Phase I trial of replication-competent adenovirus-mediated suicide gene therapy combined with IMRT for prostate cancer[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(5): 1016–1023. DOI: [10.1038/mt.sj.6300120](https://doi.org/10.1038/mt.sj.6300120).
- 38 Freytag SO, Stricker H, Lu M, et al. Prospective randomized phase 2 trial of intensity modulated radiation therapy with or without oncolytic adenovirus-mediated cytotoxic gene therapy in intermediate-risk prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(2): 268–276. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2014.02.034](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.02.034).
- 39 Eigl BJ, Chi K, Tu D, et al. A randomized phase II study of pelareorep and docetaxel or docetaxel alone in men with metastatic castration resistant prostate cancer: CCTG study IND 209[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(8): 8155–8164. DOI: [10.18632/oncotarget.24263](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24263).
- 40 Ramesh N, Ge Y, Ennist DL, et al. CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor--armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 305–313. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-05-1059](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-05-1059).
- 41 Burke JM, Lamm DL, Meng MV, et al. A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol*, 2012, 188(6): 2391–2397. DOI: [10.1016/j.juro.2012.07.097](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.097).
- 42 Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(10): 440–447. DOI: [10.1016/j.urolonc.2017.07.005](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.07.005).
- 43 Li R, Shah PH, Stewart TF, et al. Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the phase 2 CORE-001 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2216–2223. DOI: [10.1038/s41591-024-03025-3](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03025-3).
- 44 Annels NE, Mansfield D, Arif M, et al. Phase I Trial of an ICAM-1-targeted immunotherapeutic-coxsackievirus A21 (CVA21) as an oncolytic agent against non muscle-invasive bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5818–5831. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-18-4022](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-4022).
- 45 Rudin CM, Pandha HS, Zibelman M, et al. Phase 1, open-label, dose-escalation study on the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of intravenous coxsackievirus A21 (V937), with or without pembrolizumab, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(1): e005007. DOI: [10.1136/jitc-2022-005007](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005007).
- 46 Vidal L, Pandha HS, Yap TA, et al. A phase I study of intravenous oncolytic reovirus type 3 dearing in patients with advanced cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 7127–7137. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-08-0524](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-08-0524).
- 47 Gomella LG, Mastrangelo MJ, McCue PA, et al. Phase i study of intravesical vaccinia virus as a vector for gene therapy of bladder cancer[J]. *J Urol*, 2001, 166(4): 1291–1295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547060/>
- 48 Garcia-Carbonero R, Salazar R, Duran I, et al. Phase I study of intravenous administration of the chimeric adenovirus enadenotucirev in patients undergoing primary tumor resection[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 71. DOI: [10.1186/s40425-017-0277-7](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0277-7).
- 49 Park JS, Lee ME, Jang WS, et al. Systemic injection of oncolytic vaccinia virus suppresses primary tumor growth and lung metastasis in metastatic renal cell carcinoma by remodeling tumor microenvironment[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 173. DOI: [10.3390/biomedicines10010173](https://doi.org/10.3390/biomedicines10010173).
- 50 Park JS, Lee ME, Kim J, et al. PD-1 inhibitor plus oncolytic vaccinia virus is a safe and effective treatment option for metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 50. DOI: [10.1186/s12935-024-03238-z](https://doi.org/10.1186/s12935-024-03238-z).

收稿日期: 2025 年 07 月 07 日 修回日期: 2025 年 10 月 14 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 赵恒, 杜凌, 魏芳, 等. 溶瘤病毒疗法在泌尿系肿瘤中的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(12): 1464–1470. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202507038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202507038).
Zhao H, Du L, Wei F, et al. Progress of oncolytic virus therapy in urological cancers[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(12): 1464–1470. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202507038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202507038).