

Special Issue of Lung Cancer · 肺癌专题

H101 溶瘤腺病毒联合长春瑞滨/顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌

周彩存^{1*}, 徐 瑛¹, 倪 健¹, 周崧雯¹, 徐建芳¹, 吕梅君¹, 王 丽¹, 陈 杰², 王 智²

(1. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433; 2. 上海三维生物技术有限公司医学部, 上海 200001)

[摘要] **目的:**探讨溶瘤腺病毒 H101 瘤内注射联合长春瑞滨/顺铂(NP)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与安全性。**方法:**病理学或细胞学确诊的初治 NSCLC 患者随机接受经皮肺穿刺瘤内注射 H101 1.5×10^{12} 病毒颗粒联合 NP 方案化疗(A组)或单纯 NP 方案化疗(B组)。治疗 2 个周期后进行一次评价疗效,随访无进展生存时间(TTP)和生存期。**结果:**A 组 19 例可评价患者中,总体疗效部分缓解(PR)5 例,疾病稳定(SD)10 例,疾病进展(PD)4 例;B 组可评价 17 例中,PR 3 例,SD 9 例和 PD 5 例。第 1 次评价疗效时,A 组 PD 1 例,而 B 组 PD 5 例,B 组治疗失败率显著高于 A 组($P < 0.05$)。2 组生存曲线几乎相似,但 A 组 6 月、9 月和 1 年生存率均要稍高于 B 组;A 组中位 TTP 时间也较 B 组有所延长。A 组副反应中,除了非感染发热外,其他不良反应与 B 组相似。A 组有 2 例发生轻度气胸。**结论:**经皮肺穿刺瘤内注射 H101 联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 是可行、安全与有效的。

[关键词] 肺肿瘤; 癌,非小细胞肺; 腺病毒,人; 抗肿瘤药; 综合疗法**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-7431(2006)07-0613-05**Oncolytic adenovirus H101 in combination with vinorelbine/cisplatin chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer**ZHOU Cai-cun^{1*}, XU Ying¹, NI Jian¹, ZHOU Song-wen¹, XU Jian-fang¹, LU Mei-jun¹, WANG Li¹, CHEN Jie², WANG Zhi² (1. Department of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Medical Research, Sunway Biotechnological Company, Shanghai 200001, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of intratumoral injection of oncolytic adenovirus H101 in combination with vinorelbine/cisplatin chemotherapy (NP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The NSCLC patients confirmed by cytological or pathological examination were randomized to receive intratumoral injection of adenovirus H101 (1.5×10^{12} viral particles) plus NP chemotherapy (Arm A) or only NP chemotherapy (Arm B). Objective response was evaluated every two cycles and time to progression (TTP) and overall survival were followed up. **Results:** In evaluable 19 patients of Arm A, 5 got partial response (PR), 10 stable disease (SD), and 4 disease progression (PD), while in evaluable 17 patients of Arm B, 3 cases of PR, 9 cases of SD, and 5 cases of PD. At the first time of response evaluation, there was 1 case of PD in Arm A, but 5 cases of PD in Arm B. Failure rate in Arm B was significantly higher than that in Arm A ($P < 0.05$). Survival curves between the two arms were similar. Six month, 9 month and 1 year survival rates were slightly higher and median TTP was also prolonged in Arm A. Except non-infectious fever, other adverse reactions of Arm A were similar to Arm B. There was only 2 patients developing mild pneumothorax in Arm A. **Conclusion:** Intratumoral injection of H101 viral particles in combination with NP chemotherapy is feasible, effective, and safe in treatment of advanced NSCLC.

[KEY WORDS] Lung neoplasms; Carcinoma, non-small cell lung; Adenoviruses, human; Antineoplastic agents; Combined modality therapy

[Tumor, 2006, 26(7): 613-617]

肺癌是临床常见恶性肿瘤,死亡率高,严重威胁人类健康。即使积极治疗,其 5 年生存率仍然 < 15%,改善肺癌的治疗效果已成为大众健康问题^[1]。随着肺癌分子发病机制的阐明,针对这些发病机制的靶向治疗已成为可能,有望改善患者的预后。

许多基因参与肺癌的发病,如表皮生长因子受

体/HER1 上调表达、K-ras 突变、myc 基因扩增和抑癌基因失活等^[2],其中以 p53 基因的突变与杂合缺失(LOH)倍受重视。针对 p53 基因失活而开展的以病毒为载体的基因治疗,尽管在临床前研究取得了较好的疗效,可是临床试验结果难以令人满意^[3]。究其原因可能与 p53 基因不能在靶细胞内足量表达有关^[4]。在癌细胞内选择性复制的溶瘤病毒可能是解决上述问题的途径之一。H101 是重组人类 5-型腺病毒,其选择性地 p53 功能缺失的细胞内复制,从而发挥溶瘤作用。临床前及临床研究提

[作者简介] 周彩存(1962-),男(汉族),主任医师,教授,硕士生导师

* Corresponding author. Tel: 021-65115006-3051

E-mail: caicunzhou@yahoo.com.cn

示其对多种实体瘤如头颈部肿瘤、食管癌等有效,与化疗具有协同作用^[5,6];但有关溶瘤腺病毒联合化疗对非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及其可行性的随机对照研究尚未见报道。为此,本课题进行了前瞻性研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入组条件 病理学或细胞学确诊的不可手术切除的Ⅲb~Ⅳ期 NSCLC 患者;入组前均未接受过化疗、放疗和手术治疗;年龄 18~75 岁之间;胸部 CT 示有可测量病灶,同一脏器可测量病灶数 < 5 个,全身病灶数 < 10 个;KPS 评分在 60~100 分;预计生存期大于 6 个月;重要脏器功能正常或基本正常;愿意签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 对 H101、长春瑞滨或顺铂过敏;有其他恶性肿瘤史或有脑转移灶;合并有肺大泡、重症肺气肿、肺动脉高压和上腔静脉综合征;有未经控制的活动性感染;正在使用抗病毒药物或 1 个月内使用了大剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗;HIV 抗体阳性、患有其他获得性免疫缺陷病、先天性免疫缺陷疾病或有器官移植史;重要脏器功能不全、哺乳或妊娠妇女等。

1.2 病例资料 自 2003 年 10 月~2004 年 5 月,在同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科住院的 NSCLC 患者 44 例参加了本研究,其中女性 12 例,男性 32 例;肺腺癌 24 例,其他类型 NSCLC 20 例;Ⅲb 期 27 例,Ⅳ期 17 例;中位年龄为 60(36~75)岁。将患者随机分为 A 组(H101 联合 NP 方案)和 B 组(单纯 NP 方案)。试验中,A 组有 3 例受试者不符合入组条件而剔除,分别为 KPS 评分 50 分、合并不能控制的大量心包积液和因肾功能不全而不能耐受含铂方案化疗患者各 1 例。另 B 组 5 例在完成第 1 周期化疗后拒绝进一步化疗而退出。2 组一般情况见表 1。

表 1 2 组患者一般资料

Table 1 General data of both groups of patients

	Group A (n=19)	Group B (n=17)
Male/female	15/4	10/7
Age(yr)	62(41~71)	60(30~75)
Adeno/non-adeno	10/9	11/6
Stage Ⅲ b/Ⅳ	12/7	10/7

1.3 治疗方案 该研究得到中国食品药品监督管理局和医院伦理委员会的批准。患者随机接受长春瑞

滨/顺铂(NP)化疗(B组)或 H101 瘤内注射联合 NP 方案化疗(A组)。2 组化疗方案为长春瑞滨 25 mg/m² 静注第 1 天,第 8 天,顺铂为 75 mg/m² 静脉滴注第 1 天;适量水化,常规应用 5-羟色胺受体-3 拮抗剂预防恶心与呕吐;方案每 3 周重复 1 次。

H101 剂型为针剂,规格:每支 0.5 mL,每支含 5.0×10¹¹ 病毒颗粒(v. p.),比活性 > 1:60 TCID₅₀。所有制剂由上海三维生物技术有限公司提供。A 组患者在每个疗程的第 1 天和第 8 天接受 CT 引导下瘤内注射 H101 3 支和白细胞介素 250 万 U(深圳科兴生物技术有限公司产品),第 2、3 天和第 9、10 天行胸部病灶射频加热 1 h,设定温度 42.5℃,(上海淞行实业有限公司产深部射频热治疗仪),第 4 天起接受常规 NP 方案化疗。每例最多接受 4 个周期的一线治疗(每周期 21 d);当疾病进展时,或采用二线化疗(泰素帝单药)或采用最佳支持治疗。

1.4 评定疗效 将肿瘤的客观缓解率作为第一研究终点,按照 WHO 的抗肿瘤药物疗效评价标准,将客观疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)4 级,分别评价注射靶肿瘤和全身客观疗效。将肿瘤进展时间(time to progression, TTP)、总体生存时间(overall survival, OS)和安全性作为第二研究终点。TTP 定义为从治疗开始到 CT 上证实病灶进展之间的时间。不良反应采用 NCI CTC 的标准(版本 2)分为 I~VI 级。治疗期间每 2 个周期评价疗效,治疗结束后,每 3 个月门诊随访 1 次。末次随访时间为 2005 年 6 月 30 日。

1.5 统计学方法 数据以百分数、 $\bar{x} \pm s$ 、中位数和 95% 可信限表示,2 组率的比较采用 χ^2 检验,TTP 和总体生存时间用 Kaplan-Meier 检验。

2 结果

2.1 客观疗效 A 组可评价 19 例患者共接受 58 个周期的肿瘤内注射 H101 联合 NP 方案化疗,中位周期数为 3(1~4 个周期);B 组可评价 17 例共接受 42 个周期的化疗,中位化疗周期数为 2(1~4 个周期)。在第 2 周期完成第 1 次评价疗效时,A 组 1 例 PD;B 组 5 例 PD;A 组治疗失败率为 5%,而 B 组为 29%,B 组治疗失败率显著高于 A 组($\chi^2 = 3.767, P < 0.05$)。末次总体客观疗效上,A 组有 PR 5 例(26%),末次 SD 10 例(55%),PD 4 例(21%),而 B 组 PR 3 例(18%),SD 9 例(54%)和 PD 5 例(29%);A 组客观缓解率要好于 B 组,疾病

进展率要低于 B 组, 但差异统计学上无显著性意义 (P 均 > 0.05 , 表 2)。就 H101 注射病灶而论, A 组 PR 7 例(37%), SD 11 例(58%), 和 PD 1 例(5%)。

表 2 两组总体客观疗效的比较
Table 2 Objective responses between 2 groups

	(n)				
	N	PR	MR	SD	PD
Group A	19	5	3	7	4
Group B	17	3	6	3	5

2.2 TTP 和总体生存 A、B 2 组各有 5 例未能随访到 TTP。A 组 14 例的中位 TTP 为 5.7 个月(0.8~9.7 个月), 而 B 组 12 例的 TTP 为 4.4 个月(0.8~12.3 个月), A 组 TTP 稍长于 B 组, 由于例数少, 差异未达到统计学上的显著性意义(图 1)。两组生存曲线基本相似(图 2), A 组中位生存期为 12.6 个月, B 组为 12.9 个月。6 月、9 个月和 1 年生存率在 A 组分别为 95%、84% 和 58%, 在 B 组分别为 82%、65% 和 52%; A 组上述参数均要稍好于 B 组, 差异未达到统计学上的显著性意义。

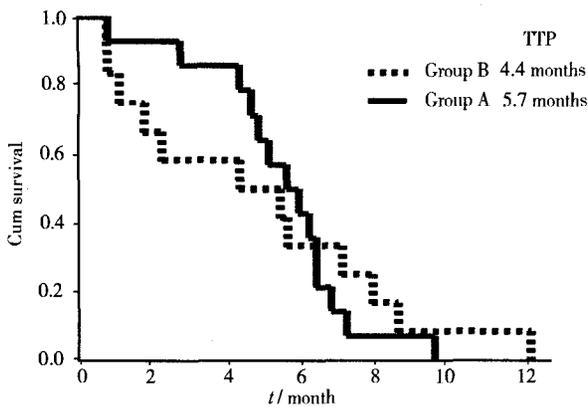


图 1 两组无进展 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 1 Kaplan-Meier estimates of progression-free survival for 2 groups

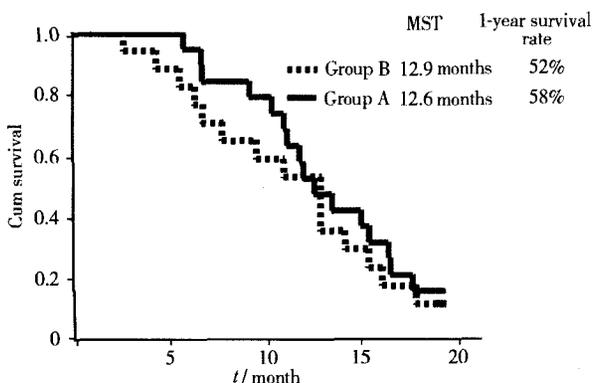


图 2 两组 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 2 Kaplan-Meier estimates of overall survival for 2 groups

2.3 不良反应 A 组在注射 H101 后有 2 例发生流感样症状, 发生率为 11%。每例均有非感染性发热(100%), 发热多数属于轻度(I~II 度), 只有 2 例达到 III 度, 通常不需要特殊处理, 多数自行消退; 少数患者在口服退热剂或酒精擦浴后缓解。B 组无 1 例出现非感染性发热, 组间比较差异具有显著性, 提示非感染性发热可能与 H101 注射有关。A 组共行经皮肺穿刺瘤内注射 H101 116 例次, 有 2 例发生 4 次气胸, 总体发生率为 3% 例次。气胸程度均较轻, 为 I~II 度。卧床休息后, 自行吸收, 不需要抽气治疗或胸腔插管引流。其他不良反应均较轻, 与 B 组相比无明显的差异, 提示与 H101 注射无关, 是化疗的常见不良反应(表 3)。

表 3 2 组不良反应比较(n)
Table 3 Comparison of side effects between 2 groups

	Group A		Group B	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Non-infectious fever	17	2	0	0
Nausea/vomiting	10/8	0	10/5	3/2
Thrombocytopenia	6	0	7	0
Infection	4	0	5	0
Leucopenia/neutropenia	13/6	4/0	8/2	4/5
Allergy	0	0	1	0
Hepatic/jaundice	9/0	0	3/2	0
Renal	2	0	2	0
Anemia	9	1	5	1
Pneumothorax	2	0	0	0

3 讨论

肺癌是当今世界各国常见的恶性肿瘤之一, 近半个世纪以来肺癌的发病率不断上升, 尤其在工业发达的国家更为突出。采用第 3 代新药联合铂类制剂组成的标准一线方案, 治疗晚期肺癌客观缓解率在 20%~40% 之间, 中位生存期为 9 个月左右, 较最佳支持治疗只延长了 1~2 个月, 提示肺癌化疗效果差, 迫切需要开发新的治疗措施。

众所周知, 肺癌属于多基因性疾病, 表现为原癌基因的活化和抑癌基因的失活^[2]。其中以抑癌基因 p53 功能的失活研究最多, 半数以上的肺癌存在 p53 基因的突变或 LOH^[7]。人类 p53 蛋白编码 1 个 393 个氨基酸的核磷蛋白, 它可特异性或非特异性地与许多病毒性蛋白如腺病毒的 E1B 编码的 55×10³ 蛋白结合, 作为转录因子来影响他们的活性^[8]。p53 蛋白属于与 DNA 损伤起反应的肿瘤抑制基因, 该蛋白活化后启动细胞内 2 条信号通路, 来阻止细胞周期进展, 让 DNA 进行修复或启动凋亡通路^[7]。

当 p53 缺失或突变时,这 2 个保护性通路将失去功能,细胞易于发生 DNA 损伤和细胞生长的调控异常。由此可见,p53 是肿瘤治疗的靶标之一。过去人们采用腺病毒或逆转录病毒为载体,将野生型 p53 基因转染给癌细胞,尽管在临床前水平取得了较好的疗效,可是临床研究结果不能令人满意。分析其原因可能与基因治疗时目的基因不能有效地在靶细胞内足量表达有关。采用选择性复制溶瘤病毒可能是解决上述问题的策略之一。采用溶瘤腺病毒 ONYX-015 瘤内注射,单独或联合化疗治疗一些晚期肿瘤如头颈部肿瘤、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌等均取得了一定的疗效^[4,9,10]。

H101 属于溶瘤腺病毒中一种,是利用基因工程技术对人类 5-型腺病毒进行基因重组得到的 1 种溶瘤病毒,主要是删除了 E1B-55 × 10⁵ 和 E3 区 19 × 10³ 基因片段,其具有在肿瘤细胞中特异性复制而最终导致肿瘤细胞溶解的特性^[5,6]。其机制之一是由于 H101 不编码产生 55 × 10³ 蛋白,使得 H101 不能在 p53 正常的细胞中复制,而在 p53 突变或 LOH 的细胞中,因无 p53 基因的抑制作用,所以 H101 可以大量复制,从而杀死肿瘤。此外,E3 区 19 × 10³ 基因片段的删除使得病毒在体内易于被免疫系统清除,增加了临床应用的安全性。其特异性杀死肿瘤细胞的原理有^[6]:①直接在肿瘤细胞内复制、包装,最终导致肿瘤细胞裂解。②增加受感染肿瘤细胞对由细胞因子等引起的免疫反应的敏感性,加速受感染细胞的死亡。③H101 表达的抗原诱发 MHC-I 在被感染肿瘤细胞表面的表达,引导机体产生针对性的 T 细胞免疫反应。④E1A 区可以增加肿瘤细胞对化疗的敏感性。临床前实验结果证明,H101 在 p53 基因缺乏或异常的肿瘤中能特异性复制并产生复制依赖性细胞毒作用,在一定的剂量范围内对肿瘤有明显的抑制作用,疗效呈剂量依赖性关系,而对正常人体细胞无明显的细胞毒性作用。袁中玉等^[11]探讨了瘤内注射 H101 的安全性,15 例肿瘤患者参加了该研究,H101 注射剂量在 5 × 10⁷ ~ 1.5 × 10¹² v. p.,连续 5 d。结果所有患者对瘤内注射 H101 耐受性良好,未观察到剂量限制性毒性,也未见到严重不良事件,主要不良反应为局部疼痛和发热。血、尿、咽拭子及注射部位拭子中均未检测到腺病毒 DNA。提示 H101 经瘤注射后,不会大量扩散入血,不会在正常组织内大量复制而引起靶组织之外的其他器官组织损害。因此,H101 是一种较为安全的病毒制品,局部注射对肿瘤内给药是安全的。

一些研究报道了 H101 联合化疗对实体瘤的治疗价值。Lu 等^[12]发现 H101 联合化疗治疗多种实体瘤的客观缓解率为 30.4%,明显高于对照肿瘤的 13%,在多种肿瘤中见到疗效。夏忠军等^[6]应用瘤内注射 H101 联合化疗治疗头颈部肿瘤,发现与单纯化疗相比,客观缓解率明显提高。

由于 NSCLC 存在高频率的 p53 基因突变或 LOH,而且可能伴有其他 p53 依赖性生长的调控通路的异常^[13,14],如 MDM2 蛋白的过度表达^[11]和 p¹⁴-ARF 的表达下调^[14],因此 p53 蛋白可能通过间接机制而失去活性。由此可见,肺癌是 H101 等溶瘤病毒治疗很好的靶肿瘤。You 等^[15]研究发现 ONYX-015 联合化疗抗肿瘤作用大于 ONYX-015 单独应用。这种作用似乎是协同性的,因为化疗药物或 ONYX-015 单独应用时,只产生轻微的抗肿瘤作用。协同作用机制目前尚不明,可能是由于两者分别作用于不同的细胞群体。在 50% 的原发性肺癌中见到 ONYX-015 与化疗的协同作用。本研究应用瘤内注射 H101 1.5 × 10¹² v. p. 联合 NP 方案化疗治疗不可手术的晚期肺癌,注射病灶缓解率为 37%,总体客观缓解率为 26%;在治疗 2 个周期后,H101 组的疾病进展率明显低于对照组(5% 与 29%)。中位生存期和 1 年生存率分别为 12.6 个月与 58%,6 个月与 9 个月生存率均要稍优于对照组。提示 H101 联合化疗治疗晚期 NSCLC 有效。不良反应可以耐受,除了非感染性发热明显高于对照组外,其他不良反应相似;而且发热多呈一过性,程度为 I ~ II 度,不需要特殊处理,可以自行缓解;说明瘤内注射 H101 是安全的,不增加化疗的不良反应。

Thorne 等^[16]研究了发热对腺病毒复制能力的影响,结果显示当加温至 39.5℃ 时,ONYX-015 对非转化细胞的细胞溶解作用受到抑制,而对肿瘤细胞的溶解作用增强,病毒复制能力亦明显增加。这与加热诱导的热休克蛋白(HSP)的产生可能有关,HSP 可与肿瘤细胞裂解时所释放的肿瘤抗原相结合,将抗原递呈给树突状细胞从而激发一系列免疫反应,通过免疫效应细胞对肿瘤产生持久的杀伤效果^[17]。本课题也采用了基因治疗后局部病灶加温的方法,未发现与治疗相关的副反应,但肿瘤热疗的确切疗效尚需大样本的对照研究明确。在本课题中应用热疗,主要是作为基因治疗的一部分,应用时间短而不连续,因而对照组中未同时采用。

本组共进行了 116 例次经皮肺穿刺瘤内注射 H101,有 2 例发生了 4 次气胸;总体发生率 3%。气

胸程度均较轻,2次为I度,另2次为II度,经过卧床休息后,很快自行吸收好转,不需要胸腔抽气或插管引流。由此可见,经皮肺穿刺瘤内注射 H101 联合化疗时,气胸发生风险小,患者完全可以耐受,易于临床推广。

综上所述,经皮肺穿刺瘤内注射 H101 联合 NP 方案化疗是可行的,安全有效。瘤内注射 H101 除非感染性发热外,不增加化疗的不良反应,气胸发生率低,程度轻。建议开展大样本随机对照 III 期临床研究,以进一步确立它在 NSCLC 治疗中的地位。

[参考文献]

- [1] BARLESI F, PUJOL JL. Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review of phase III trials [J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(3): 289-298.
- [2] OYAMA T, OSAKI T, BABA T, *et al.* Molecular genetic tumor markers in non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(2): 1193-1196.
- [3] SWISHER S G, ROTH J A. Clinical update of Ad-p53 gene therapy for lung cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2002, 11(3): 521-535.
- [4] KIM D. Clinical research results with dl 1520 (Onyx-015), a replication-selective adenovirus for the treatment of cancer: what have we learned [J]. *Gene Ther*, 2001, 8(2): 89-98.
- [5] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒 (H101) 与化疗联合治疗恶性肿瘤的 II 期临床试验 [J]. *癌症*, 2003, 22(12): 1307-1310.
- [6] 夏忠军, 常建华, 张 力, 等. 基因工程腺病毒 (H101) 瘤内注射联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌的 III 期临床研究 [J]. *癌症*, 2004, 23(12): 1666-1670.
- [7] HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, *et al.* p53 mutations in human cancers [J]. *Science*, 1991, 253(5015): 49-53.
- [8] LEVINE AJ, MOMAND J, FINLAY CA. The p53 tumor suppressor gene [J]. *Nature*, 1991, 351(6326): 453-536.
- [9] KASUYA H, TAKEDA S, NOMOTO S, *et al.* The potential of oncolytic virus therapy for pancreatic cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(9): 725-736.
- [10] REID TR, FREEMAN S, POST L, *et al.* Effects of Onyx-015 among metastatic colorectal cancer patients that have failed prior treatment with 5-FU/leucovorin [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(8): 673-681.
- [11] 袁中玉, 张 力, 李 苏, 等. E1B 缺失腺病毒瘤内注射治疗恶性肿瘤的安全性研究 [J]. *癌症*, 2003, 22(3): 310-313.
- [12] LU W, ZHENG S, HUANG JJ, *et al.* Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: A pilot phase II clinical trial [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(24): 3634-3638.
- [13] VONLANTHEN S, HEIGHWAY J, TSCHAN MP, *et al.* Expression of p16^{INK4a}/p16 α and p19^{ARF}/p16 β is frequently altered in non-small cell lung cancer and correlates with p53 overexpression [J]. *Oncogene*, 1981, 7(21): 2779-2785.
- [14] BATES S, PHILLIPS AC, CLARK PA, *et al.* p14^{ARF} links the tumor suppressors RB and p53 [J]. *Nature (Lond)*, 1998, 395(6698): 124-125.
- [15] YOU L, YANG CT, JABLONS DM. ONYX-015 works synergistically with chemotherapy in lung cancer cell lines and primary cultures freshly made from lung cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(4): 1009-1013.
- [16] THORNE SH, BROOKS G, LEE YL, *et al.* Effects of febrile temperature on adenoviral infection and replication: Implications for viral therapy of cancer [J]. *J Virology*, 2005, 79(1): 581-591.
- [17] BASU S, SRIVASTAVA PK. Heat shock proteins: The fountainhead of innate and adaptive immune responses [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2000, 5(5): 443-451.

[收稿日期] 2006-01-17

[修回日期] 2006-03-20

[本文编辑] 褚敬申