

·综述 General review·

# 溶瘤病毒在肝癌介入治疗中的应用

熊 壮, 王建华

【摘要】 对于原发性肝癌,传统治疗模式疗效有限,基因治疗代表肿瘤治疗的发展方向。溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤型病毒,依靠病毒本身特异性在肿瘤细胞内的复制杀死并裂解肿瘤细胞。在溶瘤病毒的导入途径上,通常采取瘤内注射、经供血动脉注入的方法,而介入治疗技术正好能满足这一要求。因此,将溶瘤病毒和介入治疗技术有机地结合起来,有望在肝癌的治疗中取得突破。

【关键词】 溶瘤病毒;肝癌;介入治疗

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-03-0206-03

**The value of oncolysis virus in treating liver cancer** XIONG Zhuang, WANG Jian-hua. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 The effect of traditional therapy is limited for liver cancer, gene therapy gets more and more recognition in recent years. Oncolysis virus is a kind of conditionally replicating virus, with special reproductivity in cancer cells, and then kills them. Gene agents are usually introduced into tumor tissue by intra-tumor and intra-arterial injection, and the technique of interventional therapy is able to satisfy the demand excellently. So, some breakthrough is expected in treating liver cancer by skillfully combining oncolysis virus and interventional technique. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 206-208)

【Key words】 Oncolysis virus;Liver cancer;Interventional therapy

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,我国每年约 22 万人死于肝癌。手术治疗为最有效的治疗方法,但仅 10% ~ 30% 的患者有机会接受手术治疗,绝大部分患者需借助于非手术疗法。介入治疗肝癌目前被公认为是治疗不可切除性中晚期肝癌的重要手段,它在抑制肿瘤生长、提高患者生存率等方面取得明显进展,但其总体疗效仍欠佳。经肝动脉化疗栓塞术(TACE)后,患者机体免疫功能下降和肝功能受损、肿瘤细胞对化疗药物不敏感、耐药以及术后肿瘤侧支循环的生成等,是其中几个最主要的原因。由于肝癌特殊的生物学特性及目前对其认识的局限性,任何一种单一治疗模式,包括单纯介入治疗都难以治愈肝癌。因此,对于肝癌的治疗更多考虑综合治疗,作为第 4 类新治疗模式的基因治疗显示出较好的前景,代表着肿瘤治疗的发展方向。

## 1 溶瘤病毒的产生

目前通常采用经基因工程改造的无复制能力

的病毒或必须在有辅助病毒存在条件下才能复制的缺陷株作为基因载体。然而这类病毒载体存在共同的缺点,即在缺乏繁殖力的情况下无法保证充分的转化效率,从而难以达到理想的治疗效果。因此,一类具有复制能力的肿瘤杀伤型病毒就产生了,这类病毒并不是外源基因的载体,而是依靠病毒本身特异性在肿瘤细胞中的复制来杀死并裂解肿瘤细胞,从中释放出的病毒又可以进一步感染周围的肿瘤细胞,这一类基因工程病毒又被称为溶瘤病毒<sup>[1]</sup>。近年来,随着分子生物学的迅速发展,肿瘤细胞的分子异常正逐渐被人们揭示。同时,科学工作者对常用病毒的基因结构以及对病毒与细胞、病毒与免疫系统相互作用分子机制的认识不断深入,使溶瘤病毒再度应用于恶性肿瘤的临床治疗成为可能<sup>[2]</sup>。20 世纪 90 年代中期以来,国外对溶瘤病毒的研究再度展开,其中以基于腺病毒的研究最为深入。选择增殖型腺病毒(conditionally replicating adenovirus, CRAd),本身即具备杀伤肿瘤细胞的能力,使用安全性好,又能使其携带的外源基因在宿主靶细胞内长期表达<sup>[3]</sup>。

作者单位:200032 上海 复旦大学附属中山医院放射科  
通讯作者:王建华

## 2 获得复制靶向性

### 2.1 利用肿瘤细胞的基因差异

最初获得肿瘤特异性复制的策略为:对病毒基因组中某个位点进行删除或使其突变。以此策略改造成功的病毒最先见于 d11520。它利用多数肿瘤细胞都有 p53 基因突变或 p53 蛋白无能的特点,删除人 V 型腺病毒基因的 E1B55K 区<sup>[4]</sup>,使改造后的 d11520 只在无 p53 功能的肿瘤细胞中复制。以此方法构建的另一株 CRAAd 是 d1922-947,其根据肿瘤细胞 pRb 基因突变而删除腺病毒 E1A 基因 CR2 保守区。体外实验表明,d1922-947 只能在 pRb 突变的肿瘤细胞中复制<sup>[5]</sup>。

### 2.2 应用特异性启动子

改造的另一个方向在于向病毒基因组内加入肿瘤特异性启动子。最早被报道的此种改造病毒是由 De Weese 等<sup>[6]</sup>研制的 cv 706,该病毒在 E1A 基因区上游加入了前列腺癌抗原特异性启动子从而获得了在前列腺癌细胞中特异性增殖的能力。

### 2.3 改造病毒蛋白结构

部分肿瘤细胞柯萨奇及腺病毒受体 (coxsackie and adenovirus receptor, CAR) 表达水平的降低,可能解释肿瘤细胞对于 CRAAd 的抵抗性所在。有关调整腺病毒对肿瘤细胞亲嗜性的工作大量展开, van Beusechem 等<sup>[7]</sup>设计了一种 E1A 区 824 基因突变的 CRAAd,该病毒生成一种单链抗体,该抗体两端分别与病毒衣壳表面纤维及表皮生长因子受体进行接触作用。研究显示,该病毒对于 CAR 含量高的肿瘤细胞的细胞毒性与亲代未改造病毒相似。而对于 CAR 阴性、表皮生长因子受体阳性的肿瘤细胞其溶解能力提高了 1 000 倍。

## 3 溶瘤病毒在肝癌介入治疗中的应用

肝癌血供的 90% 以上来自肝动脉,门静脉主要充当肿瘤的引流静脉,而正常肝组织的血供约 80% 来自门静脉,所以经肝动脉给药可显著提高肿瘤局部的药物浓度,这一特点正是肝癌 TACE 的病理基础。同时绝大多数的肝癌在 CT、B 超上可以清晰显示,因此,利用这些影像技术的导引,可将药物直接注射到肝癌瘤内。

在溶瘤病毒的导入途径上,静脉给药时的肝脏摄取将大大减少进入肿瘤局部的病毒量,而且由于体液免疫反应和血清中存在腺病毒中和抗体,限制了病毒的增殖与扩散。所以通常采取瘤内注射、经供血动脉注入的方法,而介入治疗技术正好能满足

这一要求。Shinozaki 等<sup>[8]</sup>研究发现,经肝动脉灌注溶瘤性泡状口腔炎病毒可显著延长大鼠转移性肝癌模型的生存期,并且不造成正常肝实质损害,证实其是一种有效、安全的治疗方法。Ebert 等<sup>[9]</sup>将绿色荧光蛋白标记的溶瘤性泡状口腔炎病毒直接注射到大鼠种植性肝癌瘤内,结果发现该病毒选择性地整个实体瘤内有效复制,从而抑制肿瘤生长,导致肿瘤破坏。

溶瘤病毒 H101 是基因工程改造后的缺失 E1b 55 ku 蛋白的腺病毒。E1b 55 ku 蛋白可通过结合细胞内的 p53 使其功能受到阻滞,由于这一缺失突变,H101 不能阻滞 p53 的功能。H101 感染突变型 p53 的肿瘤细胞后,由于 p53 蛋白功能缺失,可以在肿瘤细胞内复制并发挥溶瘤作用,细胞死亡后,释放的病毒感染周围肿瘤细胞,进一步杀灭肿瘤。它是世界上第一个被批准用于治疗肿瘤的溶瘤病毒,临床试验显示其对头颈部肿瘤有很好的疗效。我科研究发现分别给予瘤内注射溶瘤病毒 H101、经肝动脉注射溶瘤病毒 H101 可明显抑制大鼠移植性肝癌的生长,延长载瘤大鼠的生存期。

## 4 结语

溶瘤病毒作为一种新生的抗肿瘤药物,要想完全替代传统放、化疗方法,目前还有一定距离。最近分子生物学、遗传学和病毒学领域的发展才使研究者能够将病毒修饰成更具溶瘤潜力及更具肿瘤特异性<sup>[10,11]</sup>。利用溶瘤病毒进行肿瘤治疗的手段需要进一步提高,包括:用治疗性基因装备这些溶瘤病毒;优化传统放、化疗,联合病毒治疗;调节机体免疫反应从而达到最小抗病毒作用同时具有最大的抗肿瘤作用。有理由相信,随着病毒在细胞内抗细胞防御机制的阐明,溶瘤病毒抗肿瘤特异性的增加以及毒性作用的减低,利用溶瘤病毒进行肿瘤治疗的方法将发展成为前景广阔的抗肿瘤策略。

### [参考文献]

- [1] Nettelbeck DM. Virotherapeutics: conditionally replicative adenoviruses for viral oncolysis[J]. *Anticancer Drugs*, 2003, 14: 577 - 584.
- [2] Toth K, Tarakanova V, Doronin K, et al. Radiation increases the activity of oncolytic adenovirus cancer gene therapy vectors that overexpress the ADP (E3-11.6 K) protein [J]. *Cancer Gene Ther*, 2003, 10: 193 - 200.
- [3] Cinatl J Jr, Cinatl J, Michaelis M, et al. Potent oncolytic acti-

- vity of multimitated herpes simplex virus G207 in combination with vincristine against human rhabdomyosarcoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 1508 - 1514.
- [4] Gomez Manzano C, Yung WK, Alemany R, et al. Genetically modified adenoviruses against gliomas: from bench to bedside [J]. *Neurology*, 2004, 63: 418 - 426.
- [5] Heise C, Hermiston T, Johnson L, et al. An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic antitumoral efficacy [J]. *Nat Med*, 2000, 6: 1134 - 1139
- [6] de Weese TL, vail 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: 7464 - 7472.
- [7] van Beusechem VW, Mastenbroek DC, van den Doel PB, et al. Conditionally replicative adenovirus expressing a targeting adapter molecule exhibits enhanced oncolytic potency on CAR-deficient tumors [J]. *Gene Ther*, 2003, 10: 1982 - 1991.
- [8] Shinozaki K, Ebert O, Woo SL. Treatment of multi-focal colorectal carcinoma metastatic to the liver of immune-competent and syngeneic rats by hepatic artery infusion of oncolytic vesicular stomatitis virus [J]. *International J Cancer*, 2005, 114: 659 - 664.
- [9] Ebert O, Shinozaki K, Huang TG, et al. Oncolytic vesicular stomatitis virus for treatment of orthotopic hepatocellular carcinoma in immune-competent rats [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 3605 - 3611.
- [10] Zager JS, Delman KA, Malhotra S, et al. Combination vascular delivery of herpes simplex oncolytic viruses and amplicon mediated cytokine gene transfer is effective therapy for experimental liver cancer [J]. *Molecular Medicine*, 2001, 7: 561 - 568.
- [11] Li G, Sham J, Yang J, et al. Potent antitumor efficacy of an E1B 55kDa-deficient adenovirus carrying murine endostatin in hepatocellular carcinoma [J]. *International J Cancer*, 2005, 113: 640 - 648.

(收稿日期:2006-12-18)