

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.030

重组人 5 型腺病毒注射液在不同实体瘤中的应用进展*

王磊¹, 霍彬¹, 王海涛^{1△}, 王勇¹综述, 高鹏²审校

(1. 天津医科大学第二医院肿瘤科 300211; 2. 复旦大学附属华山医院泌尿外科, 上海 200040)

[摘要] 溶瘤病毒(OV)疗法因其自身选择性复制的独特优势成为一种新型抗肿瘤免疫疗法,目前,全球仅有重组人 5 型腺病毒注射液(H101)与 Talimogene Laherparevec 两种 OV 疗法药物获批上市。H101 可单药或联合放化疗等治疗鼻咽癌、肝癌、肺癌等实体瘤,疗效显著;不良反应多为发热、恶心、呕吐、白细胞减少等,无严重不良反应,安全性良好。该文主要介绍 H101 在不同实体瘤中的应用进展。

[关键词] 溶瘤病毒;重组人 5 型腺病毒注射液;肿瘤;放疗;化疗;免疫疗法

[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0137-06

Application advances on recombinant human type 5 adenovirus injection in different solid tumors*

WANG Lei¹, HUO Bin¹, WANG Haitao^{1△}, WANG Yong¹, GAO Peng²

(1. Department of Oncology, Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Department of Urological Surgery, Affiliated Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] The oncolytic virus (OV) therapy has become a new anti-tumor immunotherapy due to its unique advantages in self-selective replication. Currently, only two kinds of OV therapeutic drugs recombinant human type-5 adenovirus injection (H101) and Talimogene Laherparevec have been approved into market in the whole world. H101 can treat a variety of solid tumors alone or in combination with chemotherapy, radiotherapy and other treatment, such as nasopharynx cancer, liver cancer, lung cancer, with notable therapeutic efficacy. The main adverse reactions are fever, nausea and vomiting, leucopenia and so on, no severe adverse reactions occur, and the safety is good. This paper mainly introduces the application progress of H101 in different solid tumors.

[Key words] oncolytic virus; H101; tumors; radiotherapy; chemotherapy; immunotherapy

据 WHO 国际癌症研究机构(<https://gco.iarc.fr/>)发布的 2020 年全球最新癌症负担数据显示,2020 年全球约有 1 930 万癌症新发病例和近 1 000 万癌症死亡病例^[1]。乳腺癌发病率最高,其次为肺癌、结直肠癌等,肺癌死亡率仍居首位^[1]。据估计,2020 年中国新增癌症病例 457 万,癌症死亡人数 300 万。常用的治疗手段包括手术、放化疗和靶向治疗^[2-3]。对恶性实体瘤的治疗多采用手术将其切除,再以放疗或化疗辅助治疗。随着肿瘤研究的不断深入,有学者发现,免疫系统可以靶向肿瘤细胞,随之出现了一种新的肿瘤治疗方法——免疫疗法,如过继细胞转移、免疫检查点抑制剂[程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/细胞程式死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)、细胞毒

T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等]及溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)疗法等^[3-4]。

OV 疗法是目前最有前途的新型抗肿瘤疗法之一^[5-6]。OV 作为天然存在或经基因工程改造的病毒可以选择性复制并杀死癌细胞而不损害正常组织,包括腺病毒、柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒、呼肠孤病毒等^[7]。有研究表明,OV 能有效整合至肿瘤免疫治疗中,针对癌症免疫周期中的多个阶段直接溶解肿瘤,诱导可溶性抗原、危险信号及 I 型干扰素的释放,影响肿瘤微环境^[8-9]。

目前,全球仅有 2 种 OV 疗法药物获得批准^[10]。2005 年重组人 5 型腺病毒注射液(H101)获得中国食品药品监督管理局批准用于治疗晚期鼻咽癌^[11]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81572543,81872078)。 作者简介:王磊(1980—),主治医师,博士,主要从事临床及晚期恶性肿瘤综合治疗研究。 △ 通信作者, E-mail: peterrock2000@126.com。

2015 年 Talimogene Laherparevec 由美国食品药品监督管理局批准用于治疗晚期黑色素瘤^[12]。本综述简要描述 H101 的结构改造过程及抗肿瘤机制,着重讨论了其临床应用进展及应用前景。

1 H101 结构改造

H101 是一种通过基因改造技术、删除 E1B-55kD 与 E3 区基因片段(78.3~85.8 mu)的溶瘤腺病毒,能够在肿瘤细胞内选择性复制^[11,13],见图 1。其结构类似于溶瘤腺病毒——ONYX-015,但与 ONYX-015 不同^[11]:(1)ONYX-015 是基于血清 2 型和血清 5 型的嵌合腺病毒载体,而 H101 是血清 5 型腺病毒载体;(2)ONYX-015 仍然表达 E3 基因,这些基因可以驱动宿主细胞凋亡,限制病毒的复制,但 H101 删除这些 E3 基因,使病毒在体内更加安全、高效。

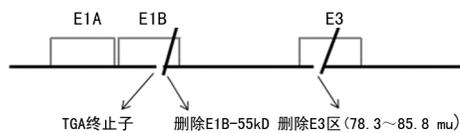


图 1 重组人 5 型腺病毒结构改造

2 H101 抗肿瘤机制

H101 抗肿瘤机制如下。

2.1 选择性 p53 依赖理论

将人 5 型腺病毒的 E1B-55kD 片段删除后使其复制能力减低,不能有效降解 p53,在正常细胞内不能复

制;另一方面,在 p53 缺陷的肿瘤细胞内由于 p53 缺陷不能诱发细胞本身的应对机制及肿瘤细胞生长的不可控性,从而有利于改建病毒的复制。因此,H101 具有选择性复制的优势,高度识别癌细胞,并在癌细胞中复制、裂解癌细胞,同时诱发机体产生抗肿瘤免疫反应^[14],对正常细胞不会造成损伤。p53 作为抑癌基因,其表达诱导细胞凋亡、自噬等死亡途径,参与了抑制肿瘤发生、发展过程,但在大多数癌症患者中其活性被抑制。而腺病毒载体携带的 p53 有助于恢复或重建对癌细胞中的生长抑制,调控肿瘤微环境,发挥抗肿瘤作用^[15]。

2.2 选择性核膜限制依赖理论

E1B-55kD 在正常细胞中对腺病毒复制过程中晚期信使 RNA(mRNA)的出核具有重要作用,当其被删除后复制过程在转录翻译阶段被打断,不能有效复制。而肿瘤细胞由于遗传的不稳定性,可以弥补 E1B-55kD 所起的作用,因此,即使病毒删除了 E1B-55kD,病毒晚期 mRNA 的出核不受影响,仍然可以顺利地完成了晚期蛋白的翻译、合成和装配^[16]。

3 H101 抗肿瘤疗效及安全性

H101 能特异性杀死癌细胞,而对正常细胞无损害,诱导抗肿瘤免疫,通过瘤内注射、胸腔内灌注的方式治疗鼻咽癌、肝癌、肺癌、胰腺癌等多种实体瘤及恶性胸、腹腔积液,见表 1。

表 1 H101 具有代表性的临床研究

作者	时间(年)	肿瘤类型	干预方式	研究结果
姜燕平等 ^[17]	2010	鼻咽癌	H101	H101 注射后 1 个月复查,局部黏膜表面光滑,无分泌物及结痂,瘤体消失。6~12 个月随访无复发
曹轶林等 ^[18]	2008	鼻咽癌	H101 联合化疗/化疗	联合组与化疗单药组患者总有效率分别为 83.3%、43.8%
陆永奎等 ^[19]	2006	鼻咽癌	H101 联合放疗	放疗结束时肿瘤消退率为 71.4%,好转率为 28.6%
周彩存等 ^[20]	2006	肺癌	H101 联合化疗/化疗	联合组与化疗单药组患者客观缓解率分别为 26.3%、17.6%;联合组患者中 PR 5 例,对照组患者中 PR 3 例
杨帆等 ^[21]	2013	肺癌恶性胸腔积液	H101/化疗	H101 组与化疗组患者总有效率分别为 69.23%、53.84%
刘先军等 ^[22]	2010	肺癌恶性胸腔积液	H101/化疗	H101 组与化疗组患者总有效率分别为 82.61%、40.91%;H101 组患者 CR 率(47.83%)明显高于化疗组(18.18%),差异有统计学意义($P < 0.05$)
王维等 ^[23]	2018	肺癌恶性胸腔积液	H101 联合中药/中药	联合组与中药组患者总有效率分别为 93.3%、80.0%
LIN 等 ^[24]	2015	肝癌	H101 联合 TACE/TACE	联合组与 TACE 组患者中位 OS 分别为 12.8 个月[平均(12.95±8.36)个月]、11.6 个月[平均(12.87±8.28)个月];1、2 年生存率分别为 69%、60%、60%、44%;PFS 分别为 10.49、9.72 个月;总有效率分别为 60.9%、36.4%
HE 等 ^[25]	2017	肝癌	H101 联合 TACE/TACE	联合组与 TACE 组患者中位 OS 分别为 17 个月(2~71 个月)、14 个月(0~65 个月);1、2、3 年生存率分别为 61.3%、53.8%、44.2%、33.4%、40.5%、22.4%

续表 1 H101 具有代表性的临床研究

作者	时间(年)	肿瘤类型	干预方式	研究结果
DONG 等 ^[26]	2014	肝癌	H101 联合 TACE/ TACE	联合组与 TACE 组患者中位 OS 分别为 1526、1 236 d;1、2、3 年生存率分别为 61.7%、54.0%、35.6%、30.0%、29.5%、21.3%;有效率分别为 73.8%、65.3%;DCR 分别为 75.8%、66.7%
朱颖炜等 ^[27]	2016	胰腺癌	H101 /化疗	联合组与化疗组患者总有效率分别为 62.5%、20.0%;病死率分别为 60%、80.8%;平均 OS 分别为(8.8±0.5)、(7.6±0.4)个月
张萍等 ^[28]	2015	宫颈癌	H101 联合化疗/ 化疗	联合组患者 HR-HPV 下降率(57.45%)明显高于化疗组(28.89%),差异有统计学意义($P=0.006$);术中出血量、脉管瘤栓明显少于化疗组
袁中玉等 ^[29]	2003	其他实体瘤	H101 剂量递增	15 例患者中注射病灶 PR 1 例,MR 2 例
徐瑞华等 ^[30]	2003	其他实体瘤	H101 联合化疗/ 化疗	联合组与化疗单药组患者注射病灶的总有效率分别为 30.4%、13.0%,联合组患者中 CR 3 例,PR 11 例;化疗单药组患者中 CR 1 例,PR 5 例
夏忠军等 ^[31]	2004	其他实体瘤	H101 联合化疗/ 化疗	目标病灶:联合组与化疗单药组患者总有效率分别为 72.7%、40.4%;全身疗效:联合组与化疗单药组患者总有效率分别为 71.2%、35.1%
LU 等 ^[32]	2004	其他实体瘤	H101 联合化疗/ 化疗	联合组与化疗单药组患者总有效率分别为 30.4%、13.0%;联合组患者中 CR 3 例,PR 11 例;化疗单药组患者中 CR 1 例,PR 5 例
张然等 ^[33]	2019	食管癌	H101 联合放化疗/ 放化疗	联合组与放化疗组患者中位 OS 分别为 34.6、18.6 个月;1、2 年生存率分别为 87.5%、61.5%、58.3%、26.9%;中位 PFS 分别为 23.8、14.8 个月;总有效率分别为 46.7%、29.0%

TACE:肝动脉化疗栓塞;OS:总生存期;PFS:无进展生存期;DCR:疾病控制率;CR:完全缓解;PR:部分缓解;MR:轻微缓解;HR-HPV:高危人乳头瘤病毒。

3.1 H101 治疗鼻咽癌

H101 可以单药治疗,也可以联合放化疗用于鼻咽癌患者,效果明显。H101 单药治疗鼻咽癌患者注射后 1 个月复查瘤体消失^[17]。经化疗单药或联合 H101 治疗 62 例鼻咽癌患者后联合治疗组患者有效率为 83.3%,鼻咽癌组织中 P16 蛋白表达阳性率为 30.0%;而化疗单药组患者有效率仅为 43.8%,P16 蛋白表达阳性率为 95.2%,差异均有统计学意义($P<0.05$)^[18]。陆永奎等^[19]研究表明,先行化疗与 H101 治疗鼻咽癌患者,连续 2 个疗程后进行放疗,结束时肿瘤消退率为 71.4%,好转率为 28.6%;放疗 3 个月后肿瘤消退率为 100%,6 个月后有 2 例患者复发。不良反应为注射部位疼痛(19.6%)、非感染性发热(41.7%)、流感样症状(8.9%)、白细胞减少(42.9%)、恶心呕吐(33.9%)等。因此,H101 联合放化疗对鼻咽癌具有明显的近期疗效,不良反应轻,且 P16 表达异常可能是 H101 作用机制的重要方面之一。

3.2 H101 治疗肺癌及其恶性胸腔积液

H101 与长春瑞滨/顺铂联合治疗肺癌后客观缓解率明显提高(分别为 26.3%、17.6%),优于化疗单药治疗。除非感染发热外,两组患者不良反应类似^[20]。H101 或顺铂单药治疗肺癌胸腔积液的有效率分别为 69.23%、53.84%,表明 H101 能明显提高

恶性胸腔积液患者的总缓解率,差异有统计学意义($P<0.05$)^[21]。H101 与中药攻癌利水散联合治疗肺癌恶性胸腔积液时总有效率达 93.3%,而 H101 与攻癌利水散单独治疗时总有效率仅为 83.3%、66.7%,表明 H101 与中药联合使用效果更好^[22-23]。因此,H101 单药或联合其他药物治疗肺癌及其胸腔积液疗效较好。

3.3 H101 治疗肝癌

据文献报道,TACE 联合 H101 与单药治疗肝癌的 CR 率分别为 28.7%、14.8%,PR 率分别为 32.2%、21.6%^[24];中位 OS 分别为 17、14 个月^[25],PFS 分别为 240、196 d^[26],差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明 H101 联合 TACE 治疗肝癌效果优于 TACE 单药治疗,有助于抑制肿瘤的生长,延长晚期肝癌患者 OS。

3.4 H101 治疗胰腺癌

一项研究纳入了 92 例中晚期胰腺癌患者,H101 组患者 12 个月后 PR 率、总有效率(分别为 40.0%、62.5%)均明显高于化疗组(分别为 16.7%、20.0%),病死率(60.0%)明显低于化疗组(80.8%),差异均有统计学意义($P<0.05$);H101 组患者平均 OS 为(8.8±0.5)个月,化疗组平均 OS 为(7.6±0.4)个月^[27]。H101 治疗后的主要不良反应为发热、恶心、呕吐、腹胀等消化道症状,以及流感样症状、肝功能损

伤、骨髓抑制等,均经对症处理后好转或消失,不影响继续使用。因此,H101 治疗胰腺癌能够抑制肿瘤生长,延长患者 OS,安全性良好。

3.5 H101 治疗宫颈癌

有研究探讨了 H101 在宫颈癌动脉灌注化疗栓塞中的疗效,结果显示,H101 联合奈达铂化疗栓塞组与奈达铂化疗栓塞组患者病灶缩小有效率分别为 89.36%、84.44%,无明显差异;HR-HPV 下降率分别为 57.45%、28.89%,差异有统计学意义($P = 0.006$);术中出血量、脉管瘤栓明显减少^[28]。H101 可在一定程度上利于后续手术操作,增强疗效,无明显不良反应,是宫颈癌治疗领域中一种值得提倡的方法。

3.6 H101 治疗其他实体瘤

H101 的 I、II、III 期临床研究表明,其治疗恶性肿瘤具有一定疗效,安全性良好。I 期临床研究表明,H101 瘤内注射恶性肿瘤患者耐受性良好,没有观察到剂量限制性毒性,未发生严重不良事件;未发现 H101 向体外播散的证据^[29]。II 期临床研究表明,H101 联合化疗组患者总有效率为 30.4%,而化疗组患者总有效率仅为 13.0%,说明瘤内注射 H101 对恶性肿瘤具有一定的疗效^[30]。一项 III 期临床研究纳入了 160 例头颈部癌、食管癌患者,旨在比较 H101 联合化疗与单纯化疗的疗效与安全性,结果显示,不管是从目标病灶(分别为 72.7%、40.4%)还是从全身疗效(分别为 71.2%、35.1%)来看,联合组患者总有效率

均显著高于单纯化疗组^[31]。临床试验期间主要的不良反应有发热、注射部位疼痛、恶性呕吐、流感样症状、白细胞下降、血小板下降、肝肾功异常、脱发等,与单纯化疗组无显著差异^[28-30]。

总之,H101 瘤内注射单药或联合放化疗等治疗实体瘤可以抑制肿瘤生长,延长患者 OS,效果明显;不良反应以发热居多,其他常见的有恶心、呕吐、注射部位疼痛、流感样症状等,无严重不良反应,安全性良好。

4 H101 抗肿瘤治疗前景

自 H101 上市后我国开展了众多研究。目前进行的研究多是 H101 联合 PD-1、化疗等治疗肝癌、胰腺癌、恶性胸腔积液等,见表 2。已有的研究表明,H101 联合放化疗等传统疗法治疗实体瘤的疗效明显,安全性良好,其临床应用前景广阔^[32-33]。

一项临床前研究表明,重组溶瘤腺病毒与抗 PD-1 抗体、集落刺激因子-1 受体抑制剂——PLX3397 联合治疗小鼠结肠癌,促进了肿瘤消退,延长了 OS,引起持久且特异性的抗肿瘤免疫反应;增加肿瘤内部 T 淋巴细胞浸润,诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞的抗肿瘤免疫反应,提高了抗肿瘤免疫与杀伤肿瘤的能力,效果明显^[34]。值得注意的是,这种重组溶瘤腺病毒是一种缺失 E1B 和 E3 基因、保留 E1A 基因的 5 型腺病毒,其结构与 H101 高度相似,该研究对 H101 联合 PD-1 试验的开展具有指导意义。因此,猜测 H101 有潜力与 PD-1 等免疫疗法联合应用,但仍需众多研究证实。

表 2 H101 上市后正在进行的研究

医院名称	科室	研究者	项目名称	目前进展
陆军军医大学西南医院	肝胆外科	马宽生	射频消融联合 H101 治疗小肝癌的前瞻性研究	正在入组
陆军军医大学新桥医院	肿瘤科	陈正堂	H101 联合顺铂腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液随机对照临床研究	正在入组
中山大学肿瘤医院	肝胆外科	石明	H101 联合 TAI 治疗肝癌伴门静脉主干或主分支癌栓的随机对照研究	伦理
天津医科大学附属第二医院	肿瘤外科	王海涛	重组人 5 型腺病毒联合 PD-1 抗体治疗难治性肿瘤的疗效及安全性	伦理
中山大学肿瘤医院	肝胆外科	石明	HAIC Plus H101 vs HAIC Alone for Unresectable HCC at BCLC A-B	招募中
复旦大学附属肿瘤医院	中医科	孟志强	瘤内注射 OV 联合静脉使用 PD-1 抗体用于系统治疗后进展或不良反应无法耐受的晚期肝细胞肝癌单中心、单臂、2 期临床研究	伦理
中山大学肿瘤医院	肝胆外科	石明	TACE Plus Recombinant Human Adenovirus for Hepatocellular Carcinoma	状态未知
南通大学附属医院	消化内科	毛振彪	H101 瘤内注射联合达伯舒、替吉奥对中晚期胰腺癌治疗疗效的研究	尚未获得伦理委员会批准
上海市第十人民医院	肿瘤科	许青	H101 联合 mFOLFOX6+贝伐珠单抗治疗不可切除的结直肠癌腺癌肝转移的有效性及安全性的临床研究	伦理

(资料来源:中国临床试验注册中心;ClinicalTrials. Gov;PubMed)

综上所述,H101 具有独特的抗肿瘤机制,与放疗、中药等联合使用具有协同作用,对多种实体瘤疗效明显,安全性好。此外,H101 有潜力联合免疫检查点抑制剂治疗实体瘤。因此,H101 与其他 OV 疗法未来将是抗肿瘤手段中必不可少的一部分,可为广大癌症患者带来生存的希望。

参考文献

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATAR AM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. *Int J Cancer*, 2021, doi: 10.1002/ijc.33588.
- [2] WILSON A L, PLEBANSKI M, STEPHENS A N. New trends in anti-cancer therapy: combining conventional chemotherapeutics with novel immunomodulators[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(36):4758-4784.
- [3] O'DONNELL J S, TENG M W L, SMYTH M J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(3):151-167.
- [4] SUKARI A, NAGASAKA M, AL-HADIDI A, et al. Cancer immunology and immunotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(11):5593-5606.
- [5] FUKUHARA H, INO Y, TODO T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(10):1373-1379.
- [6] BUONAGURO F M, TOMESSELLO M L, IZZO F, et al. Oncolytic virus therapies[J]. *Pharm Pat Anal*, 2012, 1(5):621-627.
- [7] RUSSELL S J, PENG K W, BELL J C. Oncolytic virotherapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(7):658-670.
- [8] LAWLER S E, SPERANZA M C, CHO C F, et al. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6):841-849.
- [9] MARTINEZ-QUINTANILLA J, SEAH I, CHUA M, et al. Oncolytic viruses: overcoming translational challenges [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4):1407-1418.
- [10] HILL C, CARLISLE R. Achieving systemic delivery of oncolytic viruses [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(6):607-620.
- [11] LIANG M. Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(2):171-176.
- [12] HUA L, WAKIMOTO H. Oncolytic herpes simplex virus therapy for malignant glioma: current approaches to successful clinical application[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(8):845-854.
- [13] YLOSMAKI E, CERULLO V. Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 65(1):25-36.
- [14] THOMAS M A, NYANHETE T, TUERO I, et al. Beyond oncolytics: E1B55K-deleted adenovirus as a vaccine delivery vector[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158505.
- [15] YAO Y, WANG L, ZHANG H, et al. A novel anticancer therapy that simultaneously targets aberrant p53 and Notch activities in tumors [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46627.
- [16] O'SHEA C C, JOHNSON L, BAGUS B, et al. Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(6):611-623.
- [17] 姜燕平, 殷宁宁, 白丽丽, 等. 9 例鼻咽癌患者局部注射重组人 5 型腺病毒效果观察 [J]. *军事医学科学院院刊*, 2010, 34(3):215.
- [18] 曹轶林, 胡晓桦, 谢伟敏, 等. 溶瘤病毒药物 H101 提高鼻咽癌淋巴结转移化疗疗效及其可能机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(1):70-74.
- [19] 陆永奎, 胡晓桦, 黎福祥, 等. 放疗联合化疗及瘤内注射 E1B 缺失腺病毒(H101)综合治疗鼻咽癌的临床研究[J]. *肿瘤*, 2006, 26(5):453-455.
- [20] 周彩存, 徐瑛, 倪健, 等. 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[J]. *肿瘤*, 2006, 26(7):613-617.
- [21] 杨帆, 卢斌, 胡春燕, 等. 胸腔内注射重组人 5 型腺病毒治疗晚期肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(17):2885-2886.
- [22] 刘先军, 彭吉霞, 卢进昌, 等. 重组人 5 型腺病毒胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(11):1539-1540.
- [23] 王维, 李枋霏, 肖彩芝, 等. 攻癌利水散外敷联合重组人 5 型腺病毒注射液胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸水的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21):5184-5186.
- [24] LIN X J, LI Q J, LAO X M, et al. Transarterial injection of recombinant human type-5 adenovi-

rus H101 in combination with transarterial chemoembolization (TACE) improves overall and progressive-free survival in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 707.

- [25] HE C B, LAO X M, LIN X J. Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study [J]. Chin J Cancer, 2017, 36 (1): 59.
- [26] DONG J, LI W, DONG A, et al. Gene therapy for unresectable hepatocellular carcinoma using recombinant human adenovirus type 5 [J]. Med Oncol, 2014, 31(8): 95.
- [27] 朱颖炜, 龚镛, 吴高珏, 等. 超声内镜引导下瘤体内注射 H101 治疗胰腺癌疗效分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(10): 1166-1169.
- [28] 张萍, 陈龙, 张维娜, 等. 重组人 5 型腺病毒在宫颈癌动脉化疗栓塞中的疗效评价 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(5): 453-457.
- [29] 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.

- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] LU W, ZHENG S, LI X F, 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.
- [33] 张然, 李伟娜, 吕舒, 等. 内镜下瘤体内注射重组人 5 型腺病毒治疗晚期食管癌的临床疗效观察 [J]. 胃肠病学, 2019, 24(1): 30-34.
- [34] SHI G, YANG Q, ZHANG Y, et al. Modulating the tumor microenvironment via oncolytic viruses and csf-1r inhibition synergistically enhances anti-PD-1 immunotherapy [J]. Mol Ther, 2019, 27(1): 244-260.

(收稿日期: 2021-04-18 修回日期: 2021-08-28)

(上接第 136 页)

- [43] GONG Q, DONG W, FAN Y, et al. LncRNA TDRG1-mediated overexpression of VEGF aggravated retinal microvascular endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy [J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1703.
- [44] SHI Y, CHEN C, XU Y, et al. LncRNA FEN-DRR promotes high-glucose-induced proliferation and angiogenesis of human retinal endothelial cells [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(5): 869-875.
- [45] XIAO H, YANF H, ZENG Y, et al. Long non-coding RNA Arid2-IR affects advanced glycation end products-induced human retinal endothelial cell injury by binding to Smad3 [J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(5): 1123-1133.
- [46] ZHAO C, FEI X, XU B, et al. Long non-coding RNA HEIH contributes to diabetic retinopathy

by regulating miR-939/VEGF axis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2022-2033.

- [47] YU X, LUO Y, GHEN G, et al. Long noncoding RNA IGF2AS regulates high-glucose induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells [J]. IUBMB Life, 2019, 71(10): 1611-1618.
- [48] YAN B, TAO Z F, LI X M, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(2): 941-951.
- [49] TAY Y, RINN J, PANDOLFI P P, et al. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. Nature, 2014, 505(7483): 334-352.

(收稿日期: 2021-04-28 修回日期: 2021-09-08)