溶瘤病毒

Printed from https://www.cancerquest.org/zh-hans/geihuanzhe/zhiliao/oncolytic-viruses on 11/12/2026

病毒似乎不太可能成为抗癌的关键工具。众所周知，从普通感冒到流感，甚至艾滋病，病毒会导致人类痛苦和死亡。因为病毒会入侵和接管细胞，所以他们很可能会成为癌症杀手。接下来给出了一些关于如何用病毒杀伤癌症的背景知识（溶瘤病毒；癌细胞病毒=肿瘤溶解病毒=分解病毒）并描述了一些最有希望的病毒。

页面内容：

- 病毒治疗癌症的历史
- 病毒是癌症的杀手
- 疱疹病毒
- 呼肠孤病毒
- 麻疹病毒
- 腺病毒
- 痘病毒

病毒治疗癌症的历史

用病毒治疗癌症的想法由来已经非常的久.1 在观察到感染病毒可以改善（但不可以治愈）白血病患者之后，人们试图使用病毒感染癌症患者来治愈他们的癌症。虽然看到了一些反应，但病毒感染也会导致疾病和一些患者的死亡。后来的试验，用病毒治疗宫颈癌，显示了病毒对癌症的靶向能力，但是仍然没有延长患者的寿命。

病毒癌症治疗的第一次成功是在20世纪70世纪利用流行性腮腺炎病毒取得的。因为流行性腮腺炎本身会导致严重的的疾病，使用这种病毒的原版状态并不会是一个好的主意。从那时起，许多人类以及动物的身上的病毒被用来研究其杀死癌细胞的能力。

癌症病毒批准的路是漫长的！第一个被批准的溶瘤病毒是一种腺病毒，在中国被批准的（请看下文）。2

病毒是癌症的杀手

尽管病毒感染给几乎每种生物都带来了痛苦，但病毒本身并不认为是活的。与细胞不同， 病毒没有新陈代谢这样的生化过程。相反，病毒是由相对简单的蛋白质和基因组成的寄生虫。为了生存和繁殖，病毒必须接管活细胞的控制权。在许多情况下，这个过程最终导致受感染细胞的死亡。

想要接管细胞，病毒先要附在细胞表面并且进入细胞。细胞膜上分布着许多不同的蛋白质，这些蛋白质帮助细胞粘附，移动，以及完成其他的细胞活动。蛋白质有很多种，每种蛋白质的形状和功能都略有不同。病毒表面也有蛋白质。病毒上的蛋白质与靶细胞表面的蛋白质结合在一起，就像一把锁上的钥匙。一旦病毒就位，病毒就能进入细胞或将其遗传物质流入细胞内。

一旦被病毒感染，细胞就会被迫产生更多病毒。活细胞拥有复制遗传信息和繁殖的能力。病毒利用这一个特性，迫使细胞复制病毒的基因信息而不是细胞自己的。病毒也接管了细胞内产生蛋白质和其他生物结构的器官。这个过程通常以释放更多的病毒和被感染的细胞的而告终。

但是，如果这些病毒不是杀死健康细胞，而是可以被指示成专门针对癌细胞，感染癌细胞，以及杀死癌细胞呢？病毒可以通过两种主要方式对抗癌细胞：感染癌细胞并使其自毁（这一过程称为细胞凋亡），或者触发对癌细胞的免疫反应。3 癌症通过逃避免疫系统而生根，病毒感染可以提醒身体出了问题。

用来治疗癌症的病毒被改变了，所以它们不会致病。在这个过程中，科学家可以插入基因，使病毒只针对癌细胞（使所有健康细胞不受伤害）和／或使病毒无法控制健康细胞。4 有证据表明，溶瘤病毒可以摧毁顽固的致癌细胞，这些细胞有时候可以通过目前的治疗存活下来。5 目前正在研究少数病毒用于癌症治疗；其中四种病毒--单纯疱疹病毒，呼肠孤病毒，麻疹病毒，和腺病毒 --如下所诉：

疱疹病毒

疱疹是一种常见的人类感染，通常通过体液传输到口腔或者生殖器。未经改变的疱疹病毒可导致人类疾病（比如冷疮）。

疱疹病毒很容易被基因改造，使其成为治疗不同类型癌症的好工具。基因可以被添加到目标的癌细胞，从而改善化疗的效果或者增加化疗的活性。6 这个病毒也可以被包裹上以及保护，以提高治疗效率。6 疱疹病毒的存在改变了病人的免疫反应。目前在研究这是否能使免疫细胞攻击癌细胞。7, 8

2015年，一种基于疱疹的溶瘤病毒（talimogene laherparepvec（T-VEC）商名为ImlygicTM)成为美国食品和药物管理局（FDA）批准的第一种溶瘤病毒。T-VEC被批准用于治疗某些黑色素瘤皮肤癌。9, 10, 11

查看使用T-VEC的临床试验.

呼肠孤病毒

呼肠孤病毒一般是无害的。它存在于胃肠道和呼吸道。呼肠孤病毒具有强大的收缩肿瘤的能力。在RAS有基因突变的肿瘤对呼肠孤病毒治疗非常敏感。12 2009年的一项研究表明，呼肠孤病毒可以导致小白鼠肿瘤的消退。13

Pelareorep (品牌名称 Reolysin®) 成功完成了转移性乳腺癌患者的II期试验。14 在试验中，总体生存率显著提高。目前正在进行一项涉及头颈癌患者的III期试验。15 其他的临床试验正在进行中。

查看使用 pelareorep (Reolysin®)的临床试验.

进一步了解RAS癌基因.

麻疹病毒

麻疹病毒引起一种同名传染病。这种病毒经常侵袭幼儿的呼吸道。 研究人员利用麻疹病毒培育出 MV-NIS, 一种针对骨髓瘤里的一种蛋白质(叫做 CD46) 的一种病毒。16 CD46 为MV-NIS提供一个进入细胞的通道。 2014年的一项研究显示，MV-NIS似乎减少了两名患者的肿瘤大小。17 MV-NIS的临床试验正在进行中。

查看使用MV-NIS的临床试验.

腺病毒

腺病毒不同于此列表中的其他病毒，因为他除了可以分裂细胞外，还可以攻击静止（非分化）细胞。它可以导致健康人轻微的上呼吸道或者消化道的感染。18 用于癌症的腺病毒是经过基因改造的。这些被改变的病毒被称为选择增殖型腺病毒（CRAds）。它们已经被改变，因此只能在癌细胞中繁殖，而不能在健康细胞中繁殖。19 野生型（非转基因）腺病毒通过与细胞表面的一种蛋白质结合而附在正常细胞上。受体蛋白存在于许多健康细胞上，但很少出现在肿瘤细胞上。20 首先，科学家对病毒进行基因改造，使病毒无法粘附在受体上，从而无法感染健康细胞。这些病毒也可以被改造成携带多种基因，用来帮助病毒准确识别，感染，和摧毁肿瘤细胞。21 一些研究表明，当与化疗一起使用后，CRAds可以改善患者的结果。22

2005年11月，一种溶瘤腺病毒（H101）成为第一个被批准用于人体的病毒。H101在中国被批准用于治疗一些头颈部癌症患者。2

查看使用溶瘤腺细胞的临床试验。.

痘病毒

1200年以来，痘病毒导致疾病和死亡。天花被认为已经导致数亿人死亡。23

天花也是发明第一种疫苗的推动力。根据前人的研究，英国内科医生爱德华.詹纳故意让一个年轻人感染上牛痘，然后又感染上天花。他没有事！这一结果为开发有效的疫苗来对抗不同的病毒感染铺平了道路。1979年，一项大规模的全球免疫计划消灭了天花，从此结束了对天花的恐惧。24, 25

近几年以来，修改后的痘病毒以其杀灭癌细胞和诱导抗肿瘤免疫反应的能力而备受关注。26

1 Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. Mol Ther. 2007 Apr;15(4):651-9. Epub 2007 Feb 13. [PUBMED]
2 [ab] Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2006 Mar 1;98(5):298-300. [PUBMED]
3 Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy.Cancer Immunol Res. 2014 Apr;2(4):295-300. [PUBMED]

4 Timothy P Cripe, Pin-Yi Wang, Paola Marcato, Yonatan Mahller and Patrick Lee. Targeting Cancer-initiating Cells With Oncolytic Viruses. Mol Ther. 2009 Oct; 17(10): 1677–1682. [PUBMED]

5 Yonatan Y. Mahller Jon Williams, William Baird, Bryan Mitton, Jonathan Grossheim, Yoshinaga Saeki, Jose Cancelas, Nancy Ratner and Timothy Cripe. Neuroblastoma Cell Lines Contain Pluripotent Tumor Initiating Cells That Are Susceptible to a Targeted Oncolytic Virus. PLoS One. 2009; 4(1): e4235. Published online 2009 Jan 21. doi: 10.1371/journal.pone.0004235 [PUBMED]

6 [ab] Duebgen M1, Martinez-Quintanilla J1, Tamura K1, Hingtgen S, Redjal N, Wakimoto H, Shah K. Stem cells loaded with multimechanistic oncolytic herpes simplex virus variants for brain tumor therapy. J Natl Cancer Inst. 2014 May 16;106(6):dju090. doi: 10.1093/jnci/dju090. [PUBMED]

7 Yin J, Markert JM, Leavenworth JW. Modulation of the Intratumoral Immune Landscape by Oncolytic Herpes Simplex Virus Virotherapy. Front Oncol. 2017 Jun 26;7:136. doi: 10.3389/fonc.2017.00136. eCollection 2017. [PUBMED]

8 Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. Cancer Immunol Res. 2014 Apr;2(4):295-300. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015. [PUBMED]

9 Imlygic Information from the FDA. Accessed 8-1-2018 [LINK]

10 Ledford H. Cancer-fighting viruses win approval. Nature. 2015 Oct 29;526(7575):622-3. doi: 10.1038/526622a. [PUBMED]

11 T-VEC Manufacturer's Website Accessed 8-1-2018 [LINK]

12 Gong J, Mita MM. Activated ras signaling pathways and reovirus oncolysis: an update on the mechanism of preferential reovirus replication in cancer cells. Front Oncol. 2014 Jun 26;4:167. doi: 10.3389/fonc.2014.00167. eCollection 2014. [PUBMED]

13 Paola Marcato, Cheryl A Dean, Carman A Giacomantonio, and Patrick WK Lee. Oncolytic Reovirus Effectively Targets Breast Cancer Stem Cells Mol Ther. 2009 Jun; 17(6): 972–979. doi: 10.1038/mt.2009.58 [PUBMED]

14 Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, Tu D, Mates M, Dhesy-Thind SK, Panasci L, Gelmon KA, Salim M, Song X, Clemons M, Ksienski D, Verma S, Simmons C, Lui H, Chi K, Feilotter H, Hagerman LJ, Seymour L. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jan;167(2):485-493. doi: 10.1007/s10549-017-4538-4. [PUBMED]

15 Clinical Trials Information for Efficacy Study of REOLYSIN® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Platinum-Refractory Head and Neck Cancers. Accessed 8-1-2018 [LINK]

16 Dingli D, Peng KW, Harvey ME, et al. Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter. Blood. 2004;103(5):1641–1646. [PUBMED]

17 Stephen J. Russell, MD, PhD, Mark J. Federspiel, PhD, Kah-Whye Peng, PhD, Caili Tong, MS, David Dingli, MD, PhD, William G. Morice, MD, PhD, Val Lowe, MD, Michael K. O' Connor, PhD, Robert A. Kyle, MD, Nelson Leung, MD, Francis K. Buadi, MD, S. Vincent Rajkumar, MD, Morie A. Gertz, MD, Martha Q. Lacy, MD, and Angela Dispenzieri, MD. Remission of Disseminated Cancer After Systemic Oncolytic Virotherapy Mayo Clin Proc. 2014 Jul; 89(7): 926–933. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.003 [PUBMED]

18 Lynch JP 3rd, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. Semin Respir Crit Care Med. 2011 Aug;32(4):494-511. doi: 10.1055/s-0031-1283287. [PUBMED]

19 Oosterhoff D, van Beusechem VW. Conditionally replicating adenoviruses as anticancer agents and ways to improve their efficacy. J Exp Ther Oncol. 2004 Apr;4(1):37-57. [PUBMED]

20 Timothy P Cripe, Pin-Yi Wang, Paola Marcato, Yonatan Y Mahller, and Patrick WK Lee. Targeting Cancer-initiating Cells With Oncolytic Viruses Mol Ther. 2009 Oct; 17(10): 1677–1682. Published online 2009 Aug 11. doi: 10.1038/mt.2009.193 [PUBMED]

21 Sherry W. Yang, James J. Cody, Angel A. Rivera, Reinhard Waehler, Minghui Wang, Kristopher J. Kimball, Ronald A. Alvarez, Gene P. Siegal, Joanne T. Douglas, and Selvarangan Ponnazhag. Conditionally-Replicating Adenovirus Expressing TIMP2 for Ovarian Cancer Therapy Clin Cancer Res. 2011 Feb 1; 17(3) doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1628. [PUBMED]

22 C K Ingemarsdotter, S K Baird, C M Connell, D Öberg, G Halldén, and I A McNeish. Low-dose paclitaxel synergizes with oncolytic adenoviruses via mitotic slippage and apoptosis in ovarian cancer Oncogene. 2010 Nov 11; 29(45): 6051–6063. doi: 10.1038/onc.2010.335 [PUBMED]

23 Simmons BJ, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. Smallpox: 12,000 years from plagues to eradication: a dermatologic ailment shaping the face of society. JAMA Dermatol. 2015 May;151(5):521. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4812. [PUBMED]

24 Thèves C, Crubézy E, Biagini P.History of Smallpox and Its Spread in Human Populations. Microbiol Spectr. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.PoH-0004-2014. [PUBMED]

25 Stewart AJ, Devlin PM. The history of the smallpox vaccine. J Infect. 2006;52(5):329–334. doi:10.1016/j.jinf.2005.07.021 [PUBMED]

26 Ricordel M, Foloppe J, Pichon C, et al. Cowpox Virus: A New and Armed Oncolytic Poxvirus. Mol Ther Oncolytics. 2017;7:1–11. Published 2017 Aug 24. doi:10.1016/j.omto.2017.08.003 [PUBMED]