

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.01.016

· 综 述 ·

## 肿瘤微环境与炎症反应及溶瘤病毒治疗的关系

### Tumor microenvironment, inflammation reaction and oncolytic virus therapy

施桂兰 综述;张叔人,刘滨磊<sup>▲</sup>审阅(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所免疫研究室,北京100021)

**[摘要]** 炎症反应在清除病原体、创伤愈合和抗肿瘤免疫中发挥重要作用,被肿瘤细胞劫持的炎性细胞和细胞因子也是肿瘤微环境重要的参与者;许多肿瘤起源于感染和慢性炎症,肿瘤微环境中炎症细胞和炎症介质的蓄积具有促进恶性细胞增殖和存活、促进血管生成和肿瘤转移,以及逆转获得性免疫反应的作用,也改变了肿瘤细胞对激素和化疗药物的敏感性。炎症反应在肿瘤的发生和消除中发挥的作用比较复杂。溶瘤病毒治疗肿瘤,是充分利用溶瘤病毒选择性感染和杀伤肿瘤细胞的特性。在肿瘤微环境中,溶瘤病毒所诱导的针对肿瘤细胞和病毒的天然免疫反应具有双重效应:既能引起肿瘤细胞的损伤,促进溶瘤病毒抗肿瘤的疗效,也能识别、清除隐藏在肿瘤组织内部的溶瘤病毒,降低溶瘤病毒的效应。

**[关键词]** 炎症反应;肿瘤微环境;溶瘤病毒

**[中图分类号]** R730.2; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2012)01-0087-06

炎症反应是天然免疫抵抗病原体入侵的第一道防线。天然免疫系统的树突状细胞(dendritic cells, DCs)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞等可迅速被炎性信号激活,迁移至炎症部位,杀伤病原体,参与组织的重塑和修复,并分泌细胞因子活化适应性免疫应答,进一步清除病原体。肿瘤为“不能愈合的损伤”<sup>[1]</sup>,说明天然免疫以及炎症反应在肿瘤发生、发展中起重要作用。肿瘤细胞生存的周围环境称为肿瘤微环境,炎症细胞、基质细胞和肿瘤细胞参与肿瘤微环境的组成。溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是在肿瘤细胞内限制性地增殖、对肿瘤细胞有细胞毒性的减毒病毒株,作为病原体同样会引起机体的免疫应答,包括炎症反应。那么,肿瘤微环境、炎性细胞以及溶瘤病毒治疗所引起的炎症反应之间的关系如何呢?本文对肿瘤、肿瘤微环境中的炎症反应和溶瘤病毒治疗之间的关系进行简要的综述。

### 1 炎症反应与肿瘤

活化的天然免疫能够促进宿主对恶性细胞的清除已不是新的概念,早在19世纪,Coley博士即利用细菌感染肿瘤以激发机体免疫系统对肿瘤攻击的理念来治疗肿瘤,并发展出Coley疫苗(由死亡的脓性链球菌和黏质沙雷菌的液体构成)<sup>[2]</sup>。不过,动态监测天然免疫细胞抗肿瘤的研究较少,一般认为天然免疫不产生免疫记忆,其主要作用是激活适应性免疫应答。然而,临床和实验研究<sup>[3-6]</sup>发现,炎症反应一方面能导致肿瘤细胞的凋亡,另一方面也促进细胞恶性转变。结肠癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、胰腺癌

等多种癌症中会联合出现慢性炎症<sup>[3,7]</sup>。而慢性感染特别是慢性病毒感染与肿瘤的发生密切相关,其中一个重要原因是NF- $\kappa$ B的活化。NF- $\kappa$ B是许多炎症级联反应的“总开关”,因慢性炎症而活化的NF- $\kappa$ B能提高细胞的存活,促进其恶性转化<sup>[8]</sup>。例如15%的慢性炎症最终转化为癌症<sup>[9]</sup>;溃疡性结肠炎患者发生结肠癌的概率是正常人的10倍<sup>[10-11]</sup>;肝脏的慢性炎症,如慢性肝炎和肝硬化患者罹患肝癌的风险大大增加<sup>[12]</sup>;宫颈癌与HPV感染有关;EB病毒具有致瘤性,与多种肿瘤如Hodgkin和Burkitt淋巴瘤、鼻咽癌等密切相关<sup>[13]</sup>;非类固醇抗炎药物,能够降低乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌的发生率以及延缓患者肿瘤的进展<sup>[14-16]</sup>。就此产生一个的问题:促进肿瘤进展的炎症和抑制肿瘤生长的炎症有何不同?

### 2 肿瘤微环境与炎症

恶性肿瘤作为复杂的“器官样组织”,由肿瘤细胞、非肿瘤细胞以及肿瘤基质组成。非肿瘤细胞包括成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞、脂肪细胞、胶质

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81041034)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81041034)

**[作者简介]** 施桂兰(1968-),女,江西省信丰县人,博士,主要从事肿瘤生物治疗的研究。E-mail: shiguilan126@126.com

**[通信作者]** 张叔人(ZHANG Shu-Ren, corresponding author), E-mail: biotherapy@caca.sina.com;刘滨磊(LIU bin-lei, co-corresponding author), E-mail: liubl1@yahoo.com。<sup>▲</sup>共同通信作者

细胞、平滑肌细胞和血管细胞等<sup>[17]</sup>。肿瘤基质由基底膜、细胞外基质以及多种细胞因子构成<sup>[18]</sup>。这些非肿瘤细胞和肿瘤基质形成所谓的肿瘤微环境: 一个肿瘤细胞为自身的生长和繁殖而营造的复杂的生存环境。

肿瘤细胞与非肿瘤细胞以及肿瘤基质之间的相互对话在肿瘤的恶变以及生长中起重要作用, 肿瘤细胞经常通过改变微环境来促进自身的进展。例如肿瘤细胞可以通过两种不同的方式引发炎症反应: (1) 肿瘤的生长和浸润伴随着细胞的凋亡或坏死, 坏死的肿瘤细胞释放大量的炎症介质; (2) 肿瘤细胞产生大量的生长因子和蛋白水解酶、细胞因子和趋化因子, 活化肥大细胞、巨噬细胞、成纤维细胞, 招募单核细胞和淋巴细胞, 诱导血管生成和炎症反应<sup>[19]</sup>。

炎症反应活化的肿瘤基质细胞, 在其周围产生大量的胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、组织蛋白酶、IL-8、IL-6 等诱导组织重塑和血管生成; 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM) 通过分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotease, MMP) 促进肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[20]</sup>; 其产生免疫抑制因子 IL-10 也抑制适应性抗肿瘤免疫应答, 促进肿瘤的恶性转化<sup>[21]</sup>; 在肿瘤微环境中产生的 TGF- $\beta$  促进肿瘤发生免疫监视逃逸, 产生凋亡抵抗, 促进肿瘤增殖, 提高肿瘤的侵袭能力<sup>[22]</sup>。但是, 肿瘤微环境中分泌的趋化因子和细胞因子也能促进抗肿瘤免疫应答, 控制肿瘤的生长。如巨噬细胞和肥大细胞借助细胞膜上的 Fc 受体有效活化补体 C3a 和 C5a 片段, 活化的肥大细胞、巨噬细胞产生的 IL-2、IL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子也具有抗肿瘤作用。

除此之外, 肿瘤微环境中的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 在肿瘤微环境的“教育”下, 也发生了表型或功能的变化。如 IL-10 和 TGF- $\beta$  诱导肿瘤微环境中 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 向调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 转化, 参与肿瘤的免疫逃逸<sup>[22-23]</sup>; 进入肿瘤微环境中的单核吞噬细胞可以分化成髓样来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 和免疫抑制性肿瘤浸润巨噬细胞 (immunosuppressive tumor-infiltrating macrophage, TIM)<sup>[24]</sup>。这些发生表型和功能变化的巨噬细胞可以迁移至外周血、次级淋巴器官, 抑制宿

主的抗肿瘤免疫, 促进肿瘤的生长<sup>[25]</sup>。另有研究<sup>[26-27]</sup>发现, 黑素瘤、乳腺癌、结肠癌患者的肿瘤微环境中分泌的金属基质蛋白-1 以及肿瘤源性的成纤维细胞均能招募 CD4<sup>+</sup> Th17 细胞; 晚期头颈癌患者的原发灶和淋巴结内转移灶中也有大量 CD4<sup>+</sup> Th17 细胞浸润, CD4<sup>+</sup> Th17 细胞通过分泌 IL-17, 促进炎症反应、肿瘤增殖和血管生成, 与患者的不良预后成正相关<sup>[28]</sup>。此外, 具有抗原提呈作用的巨噬细胞, 在肿瘤微环境中转化为肿瘤相关巨噬细胞, 表达免疫抑制表型促进肿瘤血管生成; 肿瘤组织中的 DC 可表达不成熟的表型, 其免疫刺激活性较低, 促进肿瘤发生。因此, 对入侵的病原体产生炎症反应的相同介质和细胞也同样被肿瘤细胞“劫持”, 用于创建利于肿瘤发生、发展和转移的介质和细胞。

当然, 肿瘤微环境中 TIL 存在异质性, 有些也具有杀伤肿瘤细胞的作用。例如, 肿瘤浸润的 CD103<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 杀伤性 T 细胞参与对自发肿瘤的细胞毒作用<sup>[29]</sup>; CD4<sup>+</sup> TH17 的大量浸润与乳腺癌患者的预后正相关<sup>[30]</sup>。动物实验<sup>[31-32]</sup>也发现, 采用肿瘤特异性 CD4<sup>+</sup> Th17 细胞过继治疗小鼠黑素瘤, 能延长荷瘤鼠的生存期, 这与促进肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的杀伤活性有关, 显示出 CD4<sup>+</sup> TH17 在抗肿瘤免疫中的复杂性<sup>[28]</sup>。TAM 在多数情况下是促进肿瘤的生长, 但是, 适当活化的巨噬细胞能够杀伤肿瘤细胞, 触发损伤肿瘤的炎症反应, 转录因子 NF- $\kappa$ B 在平衡巨噬细胞的促肿瘤和抗肿瘤的特性中发挥重要作用。NF- $\kappa$ B 可以靶向性地“再教育”具有促进肿瘤生长的巨噬细胞向抗肿瘤的特性转变<sup>[33]</sup>。因此, 肿瘤微环境在控制肿瘤生长方面发挥关键作用, 这是由于恶性肿瘤不是单纯的由转化细胞组成的自身细胞病变, 而是一个复杂的具有自我更新、分化、侵袭与转移能力的“器官样组织”。考虑到肿瘤微环境和肿瘤之间的复杂关系, 肿瘤的治疗应针对肿瘤细胞和肿瘤微环境进行统筹考虑。

“种子与土壤”假说为肿瘤微环境概念的提出奠定了基础<sup>[20]</sup>。作为“种子”的肿瘤细胞如果转移于远端器官, 必须营造出适合其生长的“土壤”——肿瘤微环境<sup>[34]</sup>。组织缺氧和酸中毒、组织间质高压形成、大量生长因子和蛋白水解酶的产生以及免疫炎症反应等构成了肿瘤组织的代谢环境, 这种代谢环境对于肿瘤的增殖、侵袭、迁移、黏附及新生血管的形成具有重要影响, 是肿瘤不断恶变并发生转移的重要原因。炎症造成了肿瘤微环境的缺氧状态<sup>[35]</sup>, 缺氧状态借助前馈的调节方式, 又进一步促进慢性炎症<sup>[36]</sup>; 缺氧状态同时造成了肿瘤对放化疗

的抵抗<sup>[37-38]</sup>。所以,肿瘤组织内活化的免疫细胞既有促瘤作用,又有抑瘤作用。如何调控肿瘤微环境中的炎症信号,创造出合适的免疫环境是抗肿瘤治疗成功的关键因素<sup>[39]</sup>。于是广大研究人员考虑采用溶瘤病毒治疗肿瘤,以期改变肿瘤微环境。

### 3 溶瘤病毒与肿瘤微环境

溶瘤病毒是一类通过基因改造、特异性感染肿瘤细胞并在其内增殖,最终导致肿瘤细胞溶解和死亡,而在正常细胞内只是少量存在或不能增殖的病毒。值得一提的是,溶瘤病毒能够杀死凋亡抵抗的肿瘤干细胞<sup>[40]</sup>,因此,和现有的化疗不会产生交叉抵抗现象。目前正在研究开发的溶瘤病毒有腺病毒(adenovirus)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)、水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、麻疹病毒和脊髓灰质炎病毒等。溶瘤病毒清除肿瘤细胞的主要机制包括:(1)特异性裂解肿瘤细胞,释放出的病毒颗粒又可以感染周围的肿瘤细胞,产生级联效应,发挥有效的抗癌作用<sup>[40-41]</sup>;(2)破坏肿瘤的血管,降低肿瘤组织的血供,导致未感染的肿瘤细胞凋亡(旁观者杀伤效应)<sup>[42]</sup>;(3)异种抗原的佐剂效应,放大抗肿瘤免疫作用。基因改造的溶瘤病毒选择性的感染肿瘤细胞,因此,由溶瘤病毒引起的炎症反应发生在肿瘤部位,炎症的瀑布效应,最终导致肿瘤的清除<sup>[43]</sup>。

理论上,经过基因改造的溶瘤病毒只能肿瘤细胞内增殖,不损伤正常细胞。但第一代溶瘤病毒进入临床试验后,其靶向性(特异性感染肿瘤细胞)较差,导致人们对其安全性产生质疑。随着基因工程技术的发展,对溶瘤病毒进行改造,出现了第二代和第三代溶瘤病毒,其靶向性得到提高,主要改造方法有:(1)选择肿瘤选择性感染的天然病毒(RNA病毒、痘病毒);(2)删除某些病毒基因(如HSV删除了ICP34.5( $\gamma$ 34.5)<sup>[44]</sup>);(3)通过启动子突变,使病毒的复制只能依赖插入的肿瘤特异性的启动子(如在溶瘤病毒的基因组中插入人端粒酶逆转录酶的启动子、存活素、巢蛋白或者血管内皮生长因子A的启动子),增强对肿瘤细胞的选择性<sup>[45-46]</sup>;(4)改变正常病毒的趋向性,使病毒只能与肿瘤细胞表面的特异性受体结合(如腺病毒Delta-24RGD<sup>[47]</sup>)。

作为病原体,溶瘤病毒像其他病毒一样,也能发出“危险”信号激活天然免疫系统:(1)活化补体的级联反应;(2)激活巨噬细胞;(3)招募激活NK细胞、CD4<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>DC前体细胞、 $\gamma\delta$ T细胞;(4)产生各

种细胞因子。最终激活获得性免疫,产生抗原特异性的CTL和B细胞(产生中和抗体)。但是,溶瘤病毒也会产生多种分子抑制天然免疫和获得性免疫应答,逃逸宿主免疫应答的清除<sup>[48-49]</sup>:(1)抑制能导致炎症反应活化的“危险信号”;(2)产生免疫调节蛋白,如溶瘤性单纯疱疹病毒(oncolytic herpes simplex virus, oHSV)通过其包膜上的糖蛋白C结合、封闭补体C3b、C5分子,或者借助表达的ICP45封闭内质网抗原肽的结合位点,影响TAP转运体对病毒抗原的转运,从而逃逸MHC分子对病毒抗原的提呈;(3)由于肿瘤对免疫的“颠覆”机制,肿瘤微环境常处于局部免疫抑制状态,可能允许病毒的复制<sup>[50]</sup>。

为了减少免疫应答对溶瘤病毒的清除,可采用化疗药物环磷酰胺、抗血管生成药物、组蛋白去乙酰酶抑制剂等联合溶瘤病毒进行肿瘤治疗。如采用环磷酰胺联合oHSV治疗<sup>[51]</sup>;或者联合应用抗VEGF抑制剂,通过降低肿瘤微血管密度,减少对溶瘤病毒的清除;或者联合NK和NKT抑制剂<sup>[52]</sup>;溶瘤病毒或者联合激酶信号通路调控因子抑制剂治疗肿瘤<sup>[53]</sup>。此外,还可对溶瘤病毒进行基因工程改造,如在溶瘤病毒基因组中插入能下调NK细胞活化配体CD155表达的基因等。

溶瘤病毒治疗引起的免疫应答具有抗肿瘤的效应。例如,与未经oHSV免疫的荷瘤小鼠相比,预先采用oHSV免疫的荷瘤小鼠,再接受瘤内注射oHSV治疗时,能增强溶瘤病毒的疗效<sup>[26]</sup>。oHSV还能诱导系统性的抗肿瘤免疫保护作用,如瘤内注射oHSV到双侧接种肿瘤的荷瘤鼠的单侧,对侧的肿瘤也会出现肿瘤缩小的现象<sup>[54]</sup>。研究<sup>[55-56]</sup>还发现,溶瘤病毒联合IL-2和抗CD40激动剂瘤内注射能激活肿瘤内的炎症反应,产生抗肿瘤作用及免疫记忆。腺病毒载体插入IL-2基因后瘤内注射,可以活化NK和CD8<sup>+</sup>杀伤性T细胞,达到治疗肿瘤的目的<sup>[57]</sup>。又如,删除Treg细胞后联合溶瘤腺病毒瘤内注射可以提高肿瘤治疗疗效。然而,当DC疫苗与溶瘤病毒联合应用时,若删除Treg细胞,溶瘤病毒的疗效反而下降,其原因是促进了抗病毒抗体的产生,导致病毒的快速清除<sup>[58]</sup>。

溶瘤病毒增强抗肿瘤效应的机制可能与以下的因素有关:(1)模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)-病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)允许抗原提呈细胞识别“感染的非自身细胞”,即溶瘤病毒感染的肿瘤细胞。其理论基础是1994年Matzinger提出的免疫活化的“危险信号”假说<sup>[59]</sup>。根据“危险信号”理念,

肿瘤细胞因缺乏活化信号, 不能通过 PRR 活化抗原提呈细胞。病毒感染的肿瘤细胞可为免疫系统提供免疫“危险”信号, 活化抗原提呈细胞; (2) 溶解肿瘤细胞, 释放肿瘤相关抗原, 打破肿瘤的免疫耐受状态; (3) 改变细胞因子的释放谱, 如腺病毒感染的黑色素瘤能够抑制 IL-10 的分泌; (4) 肿瘤微环境的免疫抑制状态抑制 DC 的成熟, 溶瘤病毒对肿瘤细胞的感染可活化 DC, 促进对肿瘤细胞的识别; (5) 上调 CXCL1 和 CXCL5 等趋化因子的表达, 诱导中性粒细胞浸润。总之, 溶瘤病毒可逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态, 增强肿瘤免疫原性, 促进炎症细胞的浸润, 发挥有效的抗肿瘤效应<sup>[4, 60-61]</sup>。

溶瘤病毒一般经静脉给药或者瘤内注射。由于人体内存在单纯疱疹病毒、腺病毒、呼肠病毒的中和抗体, 限制了溶瘤病毒的溶瘤作用<sup>[55, 62]</sup>; 而且溶瘤病毒还需克服肿瘤微环境内的抑制作用, 如肿瘤细胞外基质对病毒颗粒的吸收; 同时, 溶瘤病毒对肿瘤血管内皮细胞的破坏也减少了后续病毒在肿瘤部位的扩散。因此, 直接瘤内注射是溶瘤病毒最有效的进入途径。不过, 临床中许多肿瘤不适合瘤内注射, 如何有效地将溶瘤病毒引导到瘤灶处, 特别是转移灶, 更好发挥溶瘤病毒的作用是阻碍其治疗的瓶颈。目前改进的措施主要有: (1) 对溶瘤病毒进行了改造, 如基因组中插入免疫修饰基因 IL-12 和 GM-CSF; (2) 在溶瘤病毒外裹一层“盔甲”——多价亲水聚合物, 防止中和抗体的作用, 就像“特洛伊木马”<sup>[23, 63]</sup>; (3) 插入增强 IFN- $\beta$  表达的基因, 如 jx-795。一般认为, IFN- $\beta$  的表达能够限制病毒在正常组织中的复制, 另外, IFN- $\beta$  还能通过促进免疫应答和抗肿瘤血管生成<sup>[64-65]</sup>; (4) 将溶瘤病毒感染 CIK, 然后回输到荷瘤鼠体内, 在 CIK 内复制的溶瘤病毒可以绕开中和抗体和补体的清除作用, 被携带到肿瘤处, 在 CIK 和溶瘤病毒的双重作用下, 有效裂解肿瘤细胞<sup>[66]</sup>。

肿瘤、溶瘤病毒和免疫之间的关系错综复杂, 采用溶瘤病毒治疗是否会形成慢性炎症而诱发肿瘤呢? 首先, 经过基因改造的溶瘤病毒更容易被清除; 其次, 溶瘤病毒治疗的优势在于选择性地在肿瘤组织内增殖, 病毒在正常的细胞中的复制受到限制, 所以, 当肿瘤细胞被清除后, 溶瘤病毒失去感染的宿主无法复制, 因而不会形成慢性炎症。免疫系统参与了溶瘤病毒对肿瘤的治疗, 抑制免疫应答会影响溶瘤病毒的疗效, 所以, 适当的活化免疫应答可提高溶瘤病毒的抗肿瘤效果。未来的挑战是如何促进正向免疫活化作用以及抵消负向免疫作用。尽管宿主和

病毒之间的相互作用已经研究得比较透彻, 然而, 这种相互作用在肿瘤微环境中发生了哪些改变, 目前还不甚了解。针对肿瘤微环境中影响溶瘤病毒疗效的炎症反应, 可采取相应的措施; 当然, 溶瘤病毒还可与化疗、放疗等其他治疗手段结合, 以期取得更好的治疗效果。

#### 4 结 语

炎症和肿瘤之间的关系十分复杂, 首先, 炎症可以诱发细胞恶变; 其次, 慢性炎症的多样性和可塑性, 导致与肿瘤相关的炎症反应因肿瘤类型的不同而异。因此, 界定具有促进肿瘤的炎症反应细胞和分子, 调节促进肿瘤的炎症反应和抑制肿瘤的炎症反应之间的平衡, 对于肿瘤治疗非常重要。溶瘤病毒的介入, 改变了肿瘤微环境的炎症反应, 它所激起的抗肿瘤和抗病毒反应, 产生了新的问题: 如何有效的把病毒输送到肿瘤部位, 避免早期就被免疫清除。细胞因子或者趋化因子以及其相应的受体的拮抗剂的应用, 部分解决了这一难题。如 IL-6 受体、CCL2、CCR4、CXCR4、TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗结肠癌和肾癌取得了一定的疗效<sup>[67-68]</sup>。因为, 靶向肿瘤相关炎症分子的药物能潜在地预防那些具有促进肿瘤生长能力的炎症细胞迁入肿瘤部位, 或者能重新教育渗入肿瘤部位的炎症细胞。总之, 如何对肿瘤微环境进行重新洗牌, 逆转肿瘤抑制性的微环境, 抑制肿瘤转移和播散, 增强肿瘤特异性的获得性免疫反应, 也许为肿瘤的预防和治疗开启了新的纪元。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Dvorak HF. Tumors: Wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing [ J ]. *N Engl J Med* 1986, 315( 26 ): 1650-1659.
- [ 2 ] Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893 [ J ]. *Clin Orthop Relat Res*, 1991, 262( 1 ): 3-11.
- [ 3 ] Sheng KC, Wright MD, Apostolopoulos V. Inflammatory mediators hold the key to dendritic cell suppression and tumor progression [ J ]. *Curr Med Chem*, 2011, 18( 36 ): 5507-5518.
- [ 4 ] Pace G, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Inflammation and endothelial activation in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer [ J ]. *Int Braz J Urol*, 2011, 37( 5 ): 617-622.
- [ 5 ] Neumayer LA. Improving outcomes: The importance of data monitoring and ongoing educational interventions [ J ]. *Arch Surg*, 2011, 146( 3 ): 307.
- [ 6 ] Munoz M, Covenas R. NK-1 receptor antagonists: A new paradigm in pharmacological therapy [ J ]. *Curr Med Chem*, 2011, 18( 12 ): 1820-1831.
- [ 7 ] Yadav VR, Prasad S, Sung B, et al. Targeting inflammatory path-

- ways by triterpenoids for prevention and treatment of cancer [ J ]. *Toxins ( Basel )*, 2011, 2( 10 ): 2428-2466.
- [ 8 ] Chaturvedi MM, Sung B, Yadav VR, et al. NF-kappaB addiction and its role in cancer: 'One size does not fit all' [ J ]. *Oncogene*, 2010, 30( 14 ): 1615-1630.
- [ 9 ] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to virchow? [ J ]. *Lancet*, 2001, 357( 9255 ): 539-545.
- [ 10 ] Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer [ J ]. *Recent Results Cancer Res*, 2011, 185( 1 ): 99-115.
- [ 11 ] Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, et al. Predicting ulcerative colitis-associated colorectal cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction analysis [ J ]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10( 2 ): 134-141.
- [ 12 ] Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer [ J ]. *J Intern Med*, 2000, 248( 3 ): 171-183.
- [ 13 ] Kanagawa N, Gao JQ, Motomura Y, et al. Antitumor mechanism of intratumoral injection with IL-12-expressing adenoviral vector against IL-12-unresponsive tumor [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372( 4 ): 821-825.
- [ 14 ] Apte RN, Krelin Y, Song X, et al. Effects of micro-environment and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions [ J ]. *Eur J Cancer*, 2006, 42( 6 ): 751-759.
- [ 15 ] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials [ J ]. *Lancet*, 2010, 377( 9759 ): 31-41.
- [ 16 ] Rubio CA, Kapraali M, Befrits R. Further studies on the frequency of colorectal cancer in Crohn's colitis: An 11-year survey in the northwest stockholm county [ J ]. *Anticancer Res*, 2009, 29( 10 ): 4291-4295.
- [ 17 ] Sung SY, Hsieh CL, Wu D, et al. Tumor microenvironment promotes cancer progression, metastasis, and therapeutic resistance [ J ]. *Curr Probl Cancer*, 2007, 31( 2 ): 36-100.
- [ 18 ] Zocchi MR, Poggi A. Targeting the Microenvironment in Hematological Malignancies: How to condition both stromal and effector cells to overcome cancer spreading [ J ]. *Curr Med Chem*, 2011, 18( 34 ): 5172-5173.
- [ 19 ] Pitteri SJ, Kelly-Spratt KS, Gurley KE, et al. Tumor microenvironment-derived proteins dominate the plasma proteome response during breast cancer induction and progression [ J ]. *Cancer Res*, 2011, 71( 15 ): 5090-5100.
- [ 20 ] Fidler IJ. Seed and soil revisited: Contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis [ J ]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2001, 10( 2 ): 257-269, vii-viii.
- [ 21 ] Hagemann T, Lawrence T. Investigating macrophage and malignant cell interactions *in vitro* [ J ]. *Met Mol Biol*, 2009, 512( 2 ): 325-332.
- [ 22 ] di Bari MG, Lutsiak ME, Takai S, et al. TGF-beta modulates the functionality of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells through effects on TCR signaling and Spred1 expression [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58( 11 ): 1809-1818.
- [ 23 ] Kitagawa Y, Zhou M, Yamaguchi M, et al. Human metapneumovirus M2-2 protein inhibits viral transcription and replication [ J ]. *Microbes Infect*, 2009, 12( 2 ): 135-145.
- [ 24 ] Nonaka K, Saio M, Suwa T, et al. Skewing the Th cell phenotype toward Th1 alters the maturation of tumor-infiltrating mononuclear phagocytes [ J ]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84( 3 ): 679-688.
- [ 25 ] Yigit R, Massuger LF, Figdor CG, et al. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117( 2 ): 366-372.
- [ 26 ] Zhu H, Su Y, Zhou S, et al. Immune analysis on mHSV mediated tumor therapy in HSV-1 seropositive mice [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6( 5 ): 724-731.
- [ 27 ] Wang J, Cai D, Ma B, et al. Skewing the balance of regulatory T-cells and T-helper 17 cells in breast cancer patients [ J ]. *J Int Med Res*, 2011, 39( 3 ): 691-701.
- [ 28 ] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity [ J ]. *Immunity*, 2009, 31( 5 ): 787-798.
- [ 29 ] Franciszkiewicz K, Le Floch A, Jalil A, et al. Intratumoral induction of CD103 triggers tumor-specific CTL function and CCR5-dependent T-cell retention [ J ]. *Cancer Res*, 2009, 69( 15 ): 6249-6255.
- [ 30 ] Munn DH. Th17 cells in ovarian cancer [ J ]. *Blood*, 2009, 114( 6 ): 1134-1135.
- [ 31 ] Ankathatti Munegowda M, Deng Y, Mulligan SJ, et al. Th17 and Th17-stimulated CD8 T cells play a distinct role in Th17-induced preventive and therapeutic antitumor immunity [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60( 10 ): 1473-1484.
- [ 32 ] Hinrichs CS, Kaiser A, Paulos CM, et al. Type 17 CD8<sup>+</sup> T cells display enhanced antitumor immunity [ J ]. *Blood*, 2009, 114( 3 ): 596-599.
- [ 33 ] Saccani A, Schioppa T, Porta C, et al. p50 nuclear factor-kappaB overexpression in tumor-associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 23 ): 11432-11440.
- [ 34 ] Hart IR. 'Seed and soil' revisited: Mechanisms of site-specific metastasis [ J ]. *Cancer Metastasis Rev*, 1982, 1( 1 ): 5-16.
- [ 35 ] Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics [ J ]. *Oncogene*, 2009, 29( 5 ): 625-634.
- [ 36 ] Fitzpatrick SF, Tambuwala MM, Bruning U, et al. An intact canonical NF-kappaB pathway is required for inflammatory gene expression in response to hypoxia [ J ]. *J Immunol*, 2011, 186( 2 ): 1091-1096.
- [ 37 ] Kim WY, Perera S, Zhou B, et al. HIF2alpha cooperates with RAS to promote lung tumorigenesis in mice [ J ]. *J Clin Invest*, 2009, 119( 8 ): 2160-2170.
- [ 38 ] Nizet V, Johnson RS. Interdependence of hypoxic and innate immune responses [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9( 9 ): 609-617.
- [ 39 ] Radhakrishnan S, Cabrera R, Schenk EL, et al. Reprogrammed FoxP3<sup>+</sup> T regulatory cells become IL-17<sup>+</sup> antigen-specific autoimmune effectors *in vitro* and *in vivo* [ J ]. *J Immunol*, 2008, 181

- (5): 3137-3147.
- [40] Vaha-Koskela MJ, Heikkilä JE, Hinkkanen AE. Oncolytic viruses in cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2007, 254(2): 178-216.
- [41] Weibel S, Raab V, Yu YA, et al. Viral-mediated oncolysis is the most critical factor in the late-phase of the tumor regression process upon vaccinia virus infection [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 68.
- [42] Vaha-Koskela MJ, Kallio JP, Jansson LC, et al. Oncolytic capacity of attenuated replicative semliki forest virus in human melanoma xenografts in severe combined immunodeficient mice [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(14): 7185-7194.
- [43] Diaz RM, Galivo F, Kottke T, et al. Oncolytic immunovirotherapy for melanoma using vesicular stomatitis virus [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2840-2848.
- [44] Cinatl J Jr, Cinatl J, Michaelis M, et al. Potent oncolytic activity of multimitated herpes simplex virus G207 in combination with vincristine against human rhabdomyosarcoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(7): 1508-1514.
- [45] Taki M, Kagawa S, Nishizaki M, et al. Enhanced oncolysis by a tropism-modified telomerase-specific replication-selective adenoviral agent OBP-405 ('Telomelysin-RGD') [J]. *Oncogene*, 2005, 24(19): 3130-3140.
- [46] Ulasov IV, Tyler MA, Zhu ZB, et al. Oncolytic adenoviral vectors which employ the survivin promoter induce glioma oncolysis via a process of beclin-dependent autophagy [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(3): 729-742.
- [47] Jiang H, Gomez-Manzano C, Aoki H, et al. Examination of the therapeutic potential of Delta-24-RGD in brain tumor stem cells: Role of autophagic cell death [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(18): 1410-1444.
- [48] Guse K, Cerullo V, Hemminki A. Oncolytic vaccinia virus for the treatment of cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(5): 595-608.
- [49] Thirukkumaran CM, Morris DG. Oncolytic virotherapy for multiple myeloma: Past, present, and future [J]. *Bone Marrow Res*, 2011, 2011: 632948.
- [50] Wakimoto H, Ikeda K, Abe T, et al. The complement response against an oncolytic virus is species-specific in its activation pathways [J]. *Mol Ther*, 2002, 5(3): 275-282.
- [51] Fulci G, Breymann L, Gianni D, et al. Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(34): 12873-12878.
- [52] Altomonte J, Wu L, Meseck M, et al. Enhanced oncolytic potency of vesicular stomatitis virus through vector-mediated inhibition of NK and NKT cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2009, 16(3): 266-278.
- [53] Stanford MM, Shaban M, Barrett JW, et al. Myxoma virus oncolysis of primary and metastatic B16F10 mouse tumors *in vivo* [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(1): 52-59.
- [54] Auer R, Bell JC. Oncolytic viruses: Smart therapeutics for smart cancers [J]. *Future Oncol*, 2011, 8(1): 1-4.
- [55] Boozari B, Mundt B, Woller N, et al. Antitumoral immunity by virus-mediated immunogenic apoptosis inhibits metastatic growth of hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2010, 59(10): 1416-1426.
- [56] Heise C, Hermiston T, Johnson L, et al. An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy [J]. *Nat Med*, 2000, 6(10): 1134-1139.
- [57] Essand M, Leja J, Giandomenico V, et al. Oncolytic viruses for the treatment of neuroendocrine tumors [J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(12): 877-883.
- [58] Woller N, Knocke S, Mundt B, et al. Virus-induced tumor inflammation facilitates effective DC cancer immunotherapy in a Treg-dependent manner in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2570-582.
- [59] Moseley P. Stress proteins and the immune response [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 48(3): 299-302.
- [60] Hartkopf AD, Fehm T, Wallwiener D, et al. Oncolytic virotherapy of breast cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1): 164-171.
- [61] Walker JD, Sehgal I, Kousoulas KG. Oncolytic herpes simplex virus 1 encoding 15-prostaglandin dehydrogenase mitigates immune suppression and reduces ectopic primary and metastatic breast cancer in mice [J]. *J Virol*, 2011, 85(14): 7363-7371.
- [62] Wakimoto H, Johnson PR, Knipe DM, et al. Effects of innate immunity on herpes simplex virus and its ability to kill tumor cells [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(11): 983-990.
- [63] Miest TS, Yaiw KC, Frenzke M, et al. Envelope-chimeric entry-targeted measles virus escapes neutralization and achieves oncolysis [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(10): 1813-1820.
- [64] Brown JL, Barsoum J, Qin XQ. CD4<sup>+</sup> T helper cell-independent antitumor response mediated by murine IFN-beta gene delivery in immunocompetent mice [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2002, 22(6): 719-728.
- [65] Lee JJ, Chang YL, Lai WL, et al. Increased prevalence of interleukin-17-producing CD4<sup>+</sup> tumor infiltrating lymphocytes in human oral squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2011, 33(9): 1301-1308.
- [66] Thorne SH. Immunotherapeutic potential of oncolytic vaccinia virus [J]. *Immunol Res*, 2011, 50(2/3): 286-293.
- [67] Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, et al. Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: Two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(29): 4542-4549.
- [68] Madhusudan S, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, et al. Study of etanercept, a tumor necrosis factor-alpha inhibitor, in recurrent ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5950-5959.

[ 收稿日期 ] 2011-07-18

[ 修回日期 ] 2011-12-20

[ 本文编辑 ] 韩丹