

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.13.008
文章编号: 1005-8982 (2026) 13-0048-06

综述

重组腺病毒载体在宫颈癌治疗中的研究进展*

康小花¹, 汪雅妮¹, 席毓淋¹, 姚晓雯¹, 刘会玲²

(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省人民医院 妇科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 宫颈癌作为最常见的妇科恶性肿瘤之一, 严重威胁女性健康。随着宫颈癌筛查的普及和治疗方式的不断创新, 该病的发病率、病死率呈下降趋势。然而, 对于伴有淋巴结转移或远处转移的晚期患者, 其5年生存率仍显著降低, 临床预后不容乐观。因此, 开发新型、高效且安全的抗宫颈癌治疗策略具有重要临床意义。腺病毒以其清晰的生物学特性、强大的免疫原性、遗传稳定性、高效的基因转导能力, 以及能够感染多种细胞等特点, 已成为肿瘤基因治疗领域极具潜力的载体平台。该文就腺病毒的生物学特性及重组腺病毒载体在抗宫颈癌治疗中的研究进展进行综述, 系统总结其抗肿瘤作用机制, 分析当前临床应用面临的主要挑战, 并展望其未来发展方向, 以期研发更安全、有效的宫颈癌基因治疗方案提供理论依据。

关键词: 宫颈癌; 腺病毒载体; 溶瘤病毒; 联合治疗; 靶向治疗

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Advances in the application of recombinant adenovirus vectors for cervical cancer gene therapy*

Kang Xiao-hua¹, Wang Ya-ni¹, Xi Yu-ling¹, Yao Xiao-wen¹, Liu Hui-ling²

(1. First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000,

China; 2. Department of Gynecology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Cervical cancer remains one of the most prevalent gynecological malignancies and poses a significant threat to women's health. Although widespread screening and continuous advances in treatment have led to a marked decline in both incidence and mortality, the five-year survival rate drops significantly in cases with lymph node or distant metastasis. Therefore, the development of novel therapeutic strategies against cervical cancer is of critical importance. Adenoviruses have attracted considerable attention in cancer therapy due to their well-defined biological characteristics, strong immunogenicity, genetic stability, high efficiency of gene transfer, and broad cellular tropism. This review summarizes recent progress in adenovirus biology and the application of recombinant adenoviruses and their vectors in the treatment of cervical cancer, systematically summarize the antitumor mechanisms, discuss current challenges in clinical translation, and outline future directions, thereby offering a theoretical foundation for the development of safer and more effective therapies.

Keywords: cervical cancer; adenoviral vector; oncolytic virus; combination therapy; targeted therapy

宫颈癌是全球女性健康的重大威胁, 其在发展中国家疾病负担尤为沉重^[1-2]。GLOBOCAN 2022

数据显示, 该年度全球新增病例约66.1万例, 死亡34.8万例^[3]。尽管人乳头瘤病毒(human

收稿日期: 2025-11-20

* 基金项目: 国家自然科学基金地区基金(82260557); 甘肃省优秀青年人才卫生健康行业科研项目(GSWSQN2024-15)

[通信作者] 刘会玲, E-mail: Liuhuiling75@163.com

papillomavirus, HPV)疫苗、宫颈细胞学筛查及 HPV 检测的普及使部分地区的发病率与死亡率有所下降,但全球仍有超过半数患者确诊时已进展至局部晚期或已发生转移。此类患者常规治疗效果不佳,5 年生存率低,构成当前临床的主要治疗瓶颈^[4]。因此,在加强一级预防与早期诊断的同时,开发针对晚期、复发或转移性宫颈癌的新型高效疗法,已成为改善预后、减轻疾病负担的迫切需求。

在诸多新兴策略中,基于病毒载体的基因治疗与溶瘤病毒疗法展现出显著潜力。其中,重组腺病毒载体因其独特的生物学特性,已成为肿瘤治疗的重要平台。其优势主要包括:遗传背景清晰,便于工程化改造以提升靶向性与安全性^[5];可高效感染分裂与非分裂细胞,实现治疗基因的高水平瞬时表达;经基因修饰后可构建溶瘤腺病毒(conditionally replicating adenovirus, CRA),能够在肿瘤细胞中选择性复制并溶解细胞,同时激活抗肿瘤免疫^[6];此外,其基因组不整合入宿主染色体,避免了插入突变风险。基于上述特性,重组腺病毒在宫颈癌治疗中具有多重应用方向:①作为溶瘤病毒,直接裂解 HPV 感染细胞;②作为基因载体,递送肿瘤蛋白 P53、视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)等抑癌基因以纠正信号通路;③作为免疫调节载体,表达细胞因子或抗原,增强免疫应答;④作为疫苗平台,用于治疗性 HPV 疫苗研发。尽管前景广阔,该技术在靶向性、免疫清除、规模化生产及临床安全性等方面仍面临挑战。本综述将系统阐述腺病毒的生物学与载体工程策略,重点评述其在宫颈癌治疗中的最新应用与机制,并探讨当前瓶颈与未来方向,以期对宫颈癌的基因治疗与溶瘤病毒治疗领域提供理论参考。

1 腺病毒生物学特性、重组腺病毒的原理

1.1 腺病毒生物学特性

腺病毒是腺病毒科家族的成员^[7-8],是一种自然界普遍存在的具有双链 DNA 基因组的无包膜二十面体病毒,大小为 65 ~ 90 nm,由六邻体、五邻体基座、纤突、衣壳蛋白前体 pⅢa、pⅥ、pⅧ、衣壳蛋白Ⅸ和病毒核心蛋白(V、Ⅶ和 X)等结构蛋白组成。人类腺病毒由 7 个不同的种(A 到 G)组成,分为 100 多种亚型,其中血清型为 1-52,基因型为 53-103^[9]。传统的腺病毒载体基于 C 种血清型 5(Ad5)构建,广泛

用于基础病毒学研究,并广泛应用于基因治疗领域。C 种腺病毒的主要受体是柯萨奇/腺病毒受体(coxsackievirus adenovirus receptor, CAR),CAR 属于免疫球蛋白家族,具有典型的免疫球蛋白样结构域^[10]。CRA 多存在于器官上皮细胞之间的紧密连接中,通过纤维结节与 CAR 结合,介导同型细胞间相互作用以形成紧密连接。随后,细胞表面整合素 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 与位于病毒衣壳五邻体基座上的 Arg-Gly-Asp 基序相互作用,通过整合素介导的网格蛋白依赖性内吞作用启动病毒内化^[11]。最后,病毒颗粒通过一个复杂的分解过程释放病毒核心。核心通过微管介导的逆向转运抵达核孔复合物,随后病毒基因组被导入细胞核(但不整合入宿主细胞基因组),进行转基因表达。

所有人腺病毒的基因组都有相似的组织结构,分为 4 个早期基因(E1 ~ E4)、两个中期基因(IX 和 IVa2)和 5 个晚期基因(L1 ~ L5),早期基因主要编码激活其他病毒基因转录和介导病毒 DNA 复制的蛋白质,而晚期基因主要产生病毒的结构蛋白与核心蛋白,从而参与成熟病毒的产生^[12]。腺病毒作为游离型病毒载体,其基因组不整合至宿主细胞染色体,无插入突变风险,具备优异的生物安全性。早期基因中 E1A 与 E1B 是调控病毒复制、介导肿瘤靶向作用的核心元件,其功能机制与肿瘤细胞特征高度关联:E1A 在腺病毒感染后首先表达,是腺病毒早期感染阶段病毒转录的重要激活剂和调节剂,其 CR2 区抑制视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma, Rb)蛋白与感染细胞中 E2F 家族转录因子的结合,从而诱导静止细胞进入 S 期,这对病毒复制至关重要^[13-14]。这一机制恰好靶向肿瘤细胞普遍存在的 Rb 通路缺陷:正常细胞因 Rb 通路完整可抵御该作用,而肿瘤细胞因 Rb 通路缺陷无法抑制,成为病毒选择性作用的基础。同时,E1B 编码的 55 kDa E1B55K 和 19 kDa E1B19K 基因在腺病毒复制中也起重要作用。E1B55K 利用宿主细胞泛素和小泛素样修饰剂(small ubiquitin-like modifier, SUMO)偶联机制来调节抗病毒细胞限制因子的翻译后活性,抵消宿主内在和先天免疫的各种机制促进病毒复制和腺病毒介导的细胞转化^[15]。E1B19K 则作为一种抗细胞凋亡因子,可与 BIK/NBK 结合,破坏通过抑制蛋白质合成激活的凋亡途径,从而阻断这一细胞死亡途径^[16]。

二者互相配合,共同阻止宿主细胞的死亡,从而允许病毒复制的发生。同时,腺病毒还可通过多种蛋白,如 E1B55K、E4orf3、E4orf4、核心蛋白 VII 等,在多种机制作用下抑制宿主的 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR),而 DDR 会限制病毒的复制。

基于上述核心基因功能,腺病毒被改造为两类重要研究工具:复制缺陷型腺病毒载体与 CRA,为基因递送与肿瘤靶向治疗奠定基础。腺病毒基因组中一些关键基因的功能见表 1。

表 1 腺病毒基因组中关键基因的功能

腺病毒相关基因	功能
IVa2	位于腺病毒核心位置,为腺病毒核心蛋白,腺病毒晚期激活主要启动子 DNA 包装的 ATP 酶,并参与病毒 DNA 在空衣壳中的插入 ^[17-18]
多肽 VII、V 和 X (Mu)	衣壳结构蛋白,为重要的 DNA 凝聚蛋白,可阻止病毒 DNA 被宿主免疫系统识别、维持病毒粒子的内部压力、从被破坏的病毒颗粒中释放 DNA ^[5,17]
E1A	最重要的转录启动子,对后续的全部病毒基因转录至关重要
E1B55K	与肿瘤抑制因子 P53 结合使其失活,防止诱导凋亡,从而允许腺病毒复制
E3 gp19K	膜糖蛋白,阻止 I 类 MHC 蛋白插入宿主细胞膜,防止 T 细胞识别病毒感染 ^[5]
蛋白酶 L3	蛋白水解切割,使病毒结构蛋白前体成熟释放,在腺病毒复制和持久感染性中起关键作用
末端蛋白 TP	保护腺病毒 DNA 在体内不被外切酶消化,或不被其他末端结合蛋白抑制复制 ^[19]

1.2 重组腺病毒原理

重组腺病毒载体的基本原理是通过基因工程删除 E1 区以消除复制能力,并常同时删除 E3 区以扩大外源基因容量并降低免疫原性,随后插入治疗性或抗原性基因,结合可提供被删除的 E1 区基因功能,以辅助复制缺陷型病毒在体外生产的包装细胞实现安全扩增,从而安全高效地将目标基因递送至宿主细胞。E1A 基因作为腺病毒感染过程中首先表达的病毒蛋白,通过与多种细胞蛋白相互作用,在激活病毒转录程序和重新编程宿主细胞环境以促进病毒复制方面发挥核心作用^[20],因此,产生复制缺陷腺病毒载体的基本原理通常是 E1A 基因的缺失。而条件复制腺病毒(又称 CRA)的构建目标是实现病毒在肿瘤细胞中的选择性复制,从而通过裂解肿瘤细胞发挥治疗作用。其核心策略主要分为两大类:其一,E1 基因突变:E1A 的 CR2 区域与 Rb 结合导致 E2F 释放(激活细胞周期调控基因),从而允许有效的病毒复制。由于肿瘤细胞普遍存在 pRb 通路失活(如 Rb 突变、降解或高磷酸化),导致 E2F 持续处于游离激活状态。因此,删除 CR2 结构域的腺病毒载体无须结合 pRb 便能获得足够的 E2F,从而在各类肿瘤细胞中均表现出较高的复制能力和选择性^[12]。E1B55K 蛋白与 P53 蛋白结合使 P53 失活,从而允许有效病毒复制。据此,E1A 基因 CR2 区域与

E1B55K 基因的缺失可使腺病毒在 Rb 与 P53 通路功能缺陷的肿瘤细胞中选择性复制,而在正常的静止细胞中无法有效复制。其二,病毒复制的转录调控:由于 E1A 对腺病毒的高效复制至关重要,用高活性且具有严格癌症特异性的启动子取代 E1A 天然启动子,可使 E1A 在肿瘤细胞中选择性表达,从而使腺病毒在肿瘤细胞中的复制水平远高于正常细胞^[21]。

2 重组腺病毒载体在宫颈癌治疗中的应用

2.1 基于 CRA 的宫颈癌治疗

CRA 通过病毒复制、诱导局部炎症、破坏肿瘤微环境和释放肿瘤抗原来发挥溶瘤作用,最终触发全身抗肿瘤免疫反应,从而促进肿瘤根除^[22]。目前已有多种 CRA 进入临床试验或已获批临床应用,初步结果显示出良好的安全性和疗效。但 CRA 的临床应用仍存在若干关键挑战,包括溶瘤功效有限、病毒过早清除以及肿瘤特异性免疫反应激活不足等^[23]。为了解决这些问题,研究者们围绕 CRA 的靶向性、感染效率及杀伤能力展开了一系列改造优化研究,取得了诸多突破性进展。LI 等^[24]证实,双特异性溶瘤腺病毒(Ad-Apoptin-hTERT-E1a, ATV)可抑制癌细胞增殖,并诱导 HeLa 宫颈癌细胞周期停滞、线粒体膜电位转换和核破碎,且 Hoechst、JC-1 和

Annexin V 染色试验进一步表明, ATV 对 HeLa 细胞的生长抑制作用最为显著, ATV 有望成为治疗宫颈癌的新兴方法。叶嘉祺等^[25]通过替换 35 型腺病毒的 Hexon HVR 区域, 构建了嵌合型 CRA OAd5/35-H(1+2+5), 通过在多种肿瘤细胞系中测试其杀伤能力, 证实该病毒的抗肿瘤效力并未因 HVR 修改而降低, 且通过动物实验进一步证实, OAd5/35-H(1+2+5) 的感染效率和基因递送能力显著优于未改造的 CRA, 提示其可作为 CRA 骨架用于未来的临床应用。BAUERSCHMITZ 等^[26]构建了 Ad5- Δ 24RGD, 该病毒可选择性地在 Rb/p16 通路缺陷的宫颈癌细胞中复制, 并感染整合素上调的癌细胞, 其团队通过小鼠宫颈癌模型证实, 瘤内注射该病毒可显著抑制肿瘤生长, 静脉注射实验亦证实其安全性良好, 提示 Ad5- Δ 24RGD 具有治疗宫颈癌的潜力。徐欢欢等^[27]采用人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)启动子驱动腺病毒早期 E1A 基因的表达, 成功构建了 P-hTERT-E1A-GFP 载体并有效包装了病毒, 该病毒通过提供靶向癌基因的碱基编辑器, 从而抑制肿瘤生长和直接裂解肿瘤细胞, 以此实现对肿瘤细胞的高效杀伤, 经体外实验证实, 该新型 CRA 可有效抑制 HeLa 细胞的生长, 为宫颈癌治疗提供新的实验证据和潜在策略。ALFANO 等^[28]通过动物实验溶瘤病毒 AR2011 进行了扩展研究, 证实 AR2011 是一种以基质为靶点、对肿瘤微环境高度敏感的 CRA, 具有高溶解选择性和细胞因子表达特异性, 对卵巢癌、宫颈癌等妇科肿瘤细胞表现出极高的细胞靶向性。

综上, CRA 作为一种最先进的癌症治疗策略, 可通过肿瘤特异性启动子进行转录靶向改造, 选择性地攻击和杀死靶细胞, 在治疗妇科癌症方面展现出变革潜力。无论是单药治疗还是与其他治疗联合使用, 其在改善治疗效果和患者存活率方面都展现出良好前景^[29]。然而, 仍需进一步研究以优化其临床应用, 以提供更加精准有效的肿瘤治疗方案与研究思路。

2.2 CRA 联合治疗

基于不同阶段的研究和临床试验, 多种 CRA 已被批准上市或进入临床试验, 但 CRA 面临的靶向性问题、免疫排斥反应、药物递送困难、耐药性和高成本等问题限制了其在临床治疗上的广泛应用^[30]。研

究表明, CRA 与其他抗癌疗法联合应用可产生协同作用, 增强 CRA 的抗肿瘤效果, 如 CRA 联合放化疗、联合基因治疗等策略^[31]。

2.2.1 CRA 联合放化疗 同步放化疗仍是晚期宫颈癌的主要治疗方法, 然而, 放化疗易引发不良反应, 导致部分患者难以顺利完成治疗, 并可造成正常组织损伤。因此, 开发综合治疗模式以提高放化疗敏感性, 对晚期及复发宫颈癌患者尤为重要。DUAN 等^[32]用不同浓度的 CRA H101(一种 E1B55K、E3 缺失的血清型 5 腺病毒, 可在 P53 缺陷的肿瘤细胞中选择性复制)单独或与辐射(2 Gy 或 4 Gy)处理人宫颈癌细胞株 C33a、SiHa、CaSki 和 HeLa, 结果表明: CRA H101 与放射治疗联用可显著增加宫颈癌细胞对放疗的敏感性, 增强抗肿瘤效果, 有望成为宫颈癌治疗的有效增敏策略。GHANAAT 等^[33]在人宫颈癌异种移植模型中, 采用瘤内注射 CRA 联合腹腔注射顺铂(间隔 24 h)的治疗方案, 结果显示肿瘤显著缩小。

2.2.2 CRA 联合基因治疗 尽管利用腺病毒载体进行肿瘤基因治疗已开展了广泛研究, 但多数结果显示, 各种腺病毒载体在体外实验中效果显著, 然而在体内给药时, 这些载体无法转导并杀死所有癌细胞。为克服此问题, WATANABE 等^[12]设计出一种将自杀基因与 CRA 载体结合的联合基因疗法, 在该技术中, 自杀基因可将无毒的前药转化为有毒药物, 产生强大的旁观者效应, 而对正常细胞影响较小。这种效应可导致肿瘤体积缩小, 并促进肿瘤抗原的局部释放, 从而诱导细胞免疫应答。

综上所述, CRA 与其他抗癌疗法联合应用可产生协同效应, 增强对肿瘤的抑制效果, 为癌症治疗提供了新思路。

2.3 靶向表达肿瘤蛋白治疗

HPV 产生的 E6 和 E7 致癌蛋白主要通过抑制抑癌基因的功能参与致癌过程。由于 E6 和 E7 病毒癌蛋白在 HPV 感染的细胞中持续表达, 使其成为开发治疗性疫苗或靶向治疗的理想靶点^[34]。SHAO 等^[35]构建了表达 HPV16/18 E6/E7 基因的重组腺病毒。该病毒可上调 HDAC6 和 DNMT3B 的表达, 从而影响细胞周期, 进一步探索了靶向 HPV E6/E7 蛋白的治疗机制, 为 HPV 相关癌症的治疗提供了新方向。HAN 等^[36]构建了 HPV16 E7 突变体, 将其包装于腺病毒载

体中,构建出治疗性 DNA 疫苗(Ad-E7),经验证,Ad-E7 疫苗可有效抑制肿瘤生长,增加脾脏中分泌干扰素- γ 的 CD8⁺ T 细胞的比例,证实了其对宫颈癌细胞的靶向效应。

除 E6 和 E7 致癌蛋白外,其他 HPV 蛋白也被用于诱导针对 HPV 相关宫颈癌的免疫反应。BOILESEN 等^[37] 构建了重组腺病毒载体 Ad-li-E1E2E6E7,该载体除表达经修饰去除转化活性的 E6 和 E7 外,还有效表达了 HPV16 E1 和 E2 蛋白。体内实验证实,该治疗性疫苗接种可显著抑制肿瘤生长,并提高小肿瘤和已建立肿瘤的存活率,进一步探索了除 E6/E7 之外的 HPV 治疗靶点。

综上所述,对腺病毒载体靶向性的改进,弥补了其肿瘤靶向性较弱的不足,为腺病毒载体更好地应用于癌症治疗提供了新思路。

3 挑战与展望

晚期宫颈癌仍面临放化疗耐药、复发转移率高及免疫治疗响应率有限等重大治疗挑战。在肿瘤免疫抑制微环境和分子异质性背景下,单一治疗模式往往难以取得持久疗效。因此,亟需兼具直接杀伤作用与免疫调控能力的多功能治疗策略。重组腺病毒为突破上述治疗瓶颈提供了新的思路。一方面,CRA 通过选择性复制并裂解肿瘤细胞,其抗肿瘤机制不依赖传统化疗通路,理论上可规避化疗耐药机制。另一方面,病毒感染可诱导免疫原性细胞死亡,促进肿瘤抗原释放与树突状细胞激活,从而增强抗肿瘤免疫反应。此外,腺病毒载体具有较大的外源基因装载能力,可携带抑癌基因或免疫调节分子,实现对宫颈癌关键分子通路的精准干预。因此,重组腺病毒不仅是直接溶瘤工具,更是可编程的抗肿瘤治疗平台。然而,传统腺病毒载体面临的最大障碍是腺病毒已在正常人群中普遍流行,体内预存的腺病毒抗体可中和并清除载体,从而限制其治疗效果。尽管如此,基于传统腺病毒改造的溶瘤病毒、靶向治疗、免疫治疗及联合治疗策略已成为国内外研究的热点。其中,CRA 联合同步放化疗的组合策略,兼具靶向杀伤与增敏治疗多重优势,在临床前及早期临床研究中均表现出突出的抗肿瘤效果,是极具临床转化潜力的方案。随着基因工程技术与肿瘤免疫学的不断发展,重组腺病毒有望

成为突破晚期宫颈癌治疗瓶颈的重要策略,并在精准肿瘤治疗领域发挥更为关键的作用。

参考文献:

- [1] LIU Q, LIU J, ZHENG D, et al. EIF3D promoted cervical carcinoma through Warburg effect by interacting with GRP78[J]. J Obstet Gynaecol, 2023, 43(1): 2130200.
- [2] 刘洋, 郭中坤, 师伟. 中医药辅助治疗宫颈癌的临床应用概述[J]. 中国性科学, 2025, 34(10): 143-146.
- [3] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [4] 张俊琴, 侯庆香, 叶梅, 等. 三维后装腔内放疗、含铂单药化疗联合替雷利珠单抗治疗局部晚期宫颈癌的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(8): 1-6.
- [5] TRIVEDI P D, BYRNE B J, CORTI M. Evolving horizons: adenovirus vectors' timeless influence on cancer, gene therapy and vaccines[J]. Viruses, 2023, 15(12): 2378.
- [6] CHENG C, WANG Q Z, ZHANG S. Synergy of oncolytic adenovirus and immune checkpoint inhibitors: transforming cancer immunotherapy paradigms[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1610858.
- [7] WANG J J, JING L, DUAN Y L, et al. Genetic analysis of human adenovirus type 108 circulating in China during 2014-2024[J]. Virol Sin, 2025, 40(5): 694-709.
- [8] BLACK E J, POWELL C S, DEMPSEY D M, et al. Virus taxonomy: the database of the international committee on taxonomy of viruses[J]. Nucleic Acids Res, 2026, 54(D1): D776-D789.
- [9] SALAUDDIN M, SAHA S, HOSSAIN M G, et al. Clinical application of adenovirus (AdV): a comprehensive review[J]. Viruses, 2024, 16(7): 1094.
- [10] SHIN H H, JEON E S, LIM B K. Macrophage-specific coxsackievirus and adenovirus receptor deletion enhances macrophage M1 polarity in CVB3-induced myocarditis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5309.
- [11] LEIKAS A J, YLÄ-HERTTUALA S, HARTIKAINEN J E K. Adenoviral gene therapy vectors in clinical use-basic aspects with a special reference to replication-competent adenovirus formation and its impact on clinical safety[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16519.
- [12] WATANABE M, NISHIKAWAJI Y, KAWAKAMI H, et al. Adenovirus biology, recombinant adenovirus, and adenovirus usage in gene therapy[J]. Viruses, 2021, 13(12): 2502.
- [13] SUN N, ZHANG J K, ZHANG C, et al. Inhibition of human adenovirus replication by TRIM35-mediated degradation of E1A[J]. J Virol, 2023, 97(8): e0070023.
- [14] LIAN X Q, ZHAO X Y, ZHONG J J, et al. A new HEK293 cell with CR2 region of E1A gene deletion prevents the emergence of

- replication-competent adenovirus[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(24): 5713.
- [15] IP W H, TATHAM M H, KROHNE S, et al. Adenovirus E1B-55K controls SUMO-dependent degradation of antiviral cellular restriction factors[J]. *J Virol*, 2023, 97(11): e0079123.
- [16] TARAKANOVA V L, WOLD W S M. Adenovirus E1A and E1B-19K proteins protect human hepatoma cells from transforming growth factor beta1-induced apoptosis[J]. *Virus Res*, 2010, 147(1): 67-76.
- [17] KULANAYAKE S, TIKOO S K. Adenovirus core proteins: structure and function[J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 388.
- [18] WOLDEMARIAM T, WANG W X, SAID A, et al. Corrigendum to "Regions of bovine adenovirus-3 IVa2 involved in nuclear/nucleolar localization and interaction with pV" [Virology 546 PMID: 32452415][J]. *Virology*, 2025, 608: 110554.
- [19] AL-WASSITI H A, THOMAS D R, WAGSTAFF K M, et al. Adenovirus terminal protein contains a bipartite nuclear localisation signal essential for its import into the nucleus[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3310.
- [20] KOUL A, FULHAM L, AKKERMAN N, et al. ARGLU1 is a negative regulator of the adenoviral replicative cycle[J]. *J Virol*, 2025, 99(11): e0140725.
- [21] GORADEL N H, MOHAJEL N, MALEKSHAHI Z V, et al. Oncolytic adenovirus: a tool for cancer therapy in combination with other therapeutic approaches[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8636-8646.
- [22] SUN N, ZHANG J K, ZHANG C, et al. TRIM56 enhances adenoviral E1A steady state to improve oncolytic adenovirus therapy efficacy[J]. *J Virol*, 2025, 99(7): e0004125.
- [23] CHEN Y L, BIAN S S, ZHANG J M, et al. HSV-1-induced N6-methyladenosine reprogramming via ICP0-mediated suppression of METTL14 potentiates oncolytic activity in glioma[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(10): 114756.
- [24] LI S Z, LI Z X, CHEN S, et al. Apoptotic and autophagic cell death induced in cervical cancer cells by a dual specific oncolytic adenovirus[J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(3): 361-372.
- [25] 叶嘉祺, 李文欢, 戴周彤, 等. 一种新型嵌合型溶瘤腺病毒载体的构建及抗肿瘤效应评估[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2025, 54(4): 535-540.
- [26] BAUERSCHMITZ G J, KANERVA A, WANG M, et al. Evaluation of a selectively oncolytic adenovirus for local and systemic treatment of cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(2): 303-309.
- [27] 徐欢欢, 李斯微, 罗希, 等. 溶瘤病毒介导碱基编辑靶向杀伤宫颈癌细胞[J]. *生物工程学报*, 2025, 41(4): 1382-1394.
- [28] ALFANO A, CAFFERATA E G A, GANGEMI M, et al. In vitro and in vivo efficacy of a stroma-targeted, tumor microenvironment responsive oncolytic adenovirus in different preclinical models of cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9992.
- [29] KUMAR N. Infecting cancer to cure it: the power of oncolytic viruses in gynecologic oncology - a narrative review[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2025, 75(7): 261-274.
- [30] 田文豪, 邢涵雪, 杨筱舟, 等. 溶瘤腺病毒基因改造治疗癌症研究进展[J]. *中国现代应用药理学*, 2025, 42(13): 2330-2337.
- [31] MORALES-MOLINA A, GAMBERA S, LEO A, et al. Combination immunotherapy using G-CSF and oncolytic virotherapy reduces tumor growth in osteosarcoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e001703.
- [32] DUAN Y X, BAI H X, LI X, et al. Oncolytic adenovirus H101 synergizes with radiation in cervical cancer cells[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(7): 619-630.
- [33] GHANAAT M, GORADEL N H, ARASHKIA A, et al. Virus against virus: strategies for using adenovirus vectors in the treatment of HPV-induced cervical cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12): 1981-1990.
- [34] RANASINGHE V, MCMILLAN N. Novel therapeutic strategies for targeting E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 211: 104721.
- [35] SHAO Y T, SHAH P T, SU Q S, et al. Recombinant adenoviruses expressing HPV16/18 E7 upregulate the HDAC6 and DNMT3B genes in C33A cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1459572.
- [36] HAN X C, GAO Z X, CHENG Y P, et al. A therapeutic DNA vaccine targeting HPV16 E7 in combination with anti-PD-1/PD-L1 enhanced tumor regression and cytotoxic immune responses[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15469.
- [37] BOILESEN D R, NECKERMANN P, WILLERT T, et al. Efficacy and synergy with cisplatin of an adenovirus vectored therapeutic E1E2E6E7 vaccine against HPV genome-positive C3 cancers in mice[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(2): 261-275.
- (张蕾 编辑)
- 本文引用格式:** 康小花, 汪雅妮, 席毓淋, 等. 重组腺病毒载体在宫颈癌治疗中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(13): 48-53.
- Cite this article as:** KANG X H, WANG Y N, XI Y L, et al. Advances in the application of recombinant adenovirus vectors for cervical cancer gene therapy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(13): 48-53.