

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.009

· 基础研究 ·

## 腺病毒介导 *IL-24* 基因诱导人脑胶质瘤 U87MG 细胞的凋亡

韩国胜<sup>1</sup>, 刘建民<sup>1</sup>, 岳志健<sup>1</sup>, 胡小吾<sup>1</sup>, 盛伟华<sup>2</sup>, 缪竞诚<sup>2</sup>, 汪小华<sup>2</sup>, 杨吉成<sup>2</sup>(1. 第二军医大学附属长海医院 神经外科 上海 200433; 2. 苏州大学医学部 细胞与分子生物学教研室, 江苏 苏州 215123)

[摘要] 目的:研究腺病毒介导 *IL-24* 基因表达载体(Ad-*IL-24*)对人脑胶质瘤 U87MG 细胞的抑制作用,初步探讨其作用机制。方法:将本科室构建的 Ad-*IL-24* 感染 U87MG 细胞,RT-PCR 法检测 *IL-24* 基因的表达,MTT 法和流式细胞术检测 U87MG 细胞的生长和凋亡,激光共聚焦显微镜观察 U87MG 细胞凋亡的形态学变化,RT-PCR 法检测 *Bax*、*Bcl-2* 基因 mRNA 的表达,Western blotting 检测 caspase-3 的活化。结果:Ad-*IL-24* 感染 U87MG 细胞后,*IL-24* 在 U87MG 细胞中有明显表达,并抑制 U87MG 细胞生长、诱导其凋亡,出现典型的凋亡细胞核形态学改变。Ad-*IL-24* 可上调 U87MG 细胞中 *Bax* 基因、下调 *Bcl-2* 基因的表达,并诱导 caspase-3 蛋白的活化。结论:Ad-*IL-24* 可诱导 U87MG 细胞凋亡,其机制可能与上调 *Bax* 基因、下调 *Bcl-2* 基因表达,并活化 caspase-3 有关。

[关键词] 腺病毒;白介素-24;人脑胶质瘤;U87MG 细胞;凋亡

[中图分类号] R739.41; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0531-05

## Adenovirus-mediated *IL-24* gene induces apoptosis of human glioma U87MG cells

HAN Gou-sheng<sup>1</sup>, LIU Jian-min<sup>1</sup>, YUE Zhi-jian<sup>1</sup>, HU Xiao-wu<sup>1</sup>, SHENG Wei-hua<sup>2</sup>, MIAO Jing-cheng<sup>2</sup>, WANG Xiao-hua<sup>2</sup>, YANG Ji-cheng<sup>2</sup>(1. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Cell and Molecular Biology Institute, College of Medicine, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inhibitory effect of adenovirus-mediated *IL-24* (Ad-*IL-24*) on human glioma U87MG cells and to explore the underlying molecule mechanism. **Methods:** U87MG cells were infected with Ad-*IL-24* constructed in our department, and *IL-24* gene expression in U87MG cells was detected by RT-PCR. The growth and apoptosis of U87MG cells were examined by MTT and flow cytometry; the morphological change of U87MG cells was observed by laser scanning confocal microscopy; the *Bax* and *Bcl-2* mRNA expressions were analyzed by RT-PCR; and the activation of caspase-3 was examined by Western blotting analysis. **Results:** The *IL-24* gene was expressed in Ad-*IL-24*-infected U87MG cells. Ad-*IL-24*-infection inhibited the growth and induced apoptosis of U87MG cells, which showed typical morphological changes of apoptotic nuclei. Moreover, Ad-*IL-24* increased *Bax* and decreased *Bcl-2* mRNA expression, and induced caspase-3 activation in U87MG cells. **Conclusion:** Ad-*IL-24* can induce apoptosis of U87MG cells, probably through up-regulating *Bax* expression, down-regulating *Bcl-2* expression, and inducing caspase-3 activation.

[Key words] adenovirus; *IL-24*; human glioma; U87MG cell; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(5): 531-535]

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,约占所有脑肿瘤的 50%,目前多采用手术、放疗及化疗等常规疗法,但大部分患者预后不佳<sup>[1]</sup>。随着分子生物学的发展,生物治疗被视为继手术、放疗及化疗之后的恶性脑胶质瘤第四种治疗模式<sup>[2]</sup>。白细胞介素 24 (interleukin 24, *IL-24*) 作为 *IL-10* 细胞因子家族的新成员,可以明显抑制胃癌、肝癌等多种

[基金项目] 江苏省高校自然科学基金研究项目(No. 08KJB310011)。Project supported by the Basic Research Foundation of Natural Science in Higher Institutions of Jiangsu Province (No. 08KJB310011)

[作者简介] 韩国胜(1980-),男,山东省聊城市人,硕士,主要从事脑肿瘤治疗方面研究。E-mail: hgs-xing72@sohu.com

[通信作者] 杨吉成(YANG Ji-cheng, corresponding author), E-mail: jcyang@suda.edu.cn

肿瘤细胞的生长<sup>[3-10]</sup>,但对胶质瘤细胞生长的影响未见报道。本实验利用已构建的腺病毒介导 *IL-24* 基因表达载体( Ad-*IL-24* )<sup>[7]</sup>,研究其对入脑胶质瘤细胞 U87MG 的生长抑制和致凋亡作用,并探讨 Ad-*IL-24* 对入脑胶质瘤细胞抑癌作用的分子机制,为脑胶质瘤的基因治疗提供实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

人脑胶质瘤细胞 U87MG、人胚肾成纤维细胞 QBI-293A 及用携带 GFP 的 pTrack-CMV 载体构建的腺病毒 Ad-*IL-24*、Ad-GFP 均为本实验室保存<sup>[7]</sup>。引物均由上海 Sangon 公司合成(表 1)。MTT 购自 Sigma 公司,PI 染色试剂盒购于 Southern Biothech 公司,Hoechst33258 染色试剂盒为南京凯基生物科技发展有限公司产品,cleaved caspase-3 一抗购自美国 Cell Signalling 公司。

表 1 PCR 引物  
Tab.1 Primers for PCR

Gene	Sense	Antisense
<i>IL-24</i>	P1: 5'-gcactcgagaccatgaattttcaacagaggctgca-3'	P2: 5'-gcttctagatcagagctttagaatttctg-3'
<i>Bcl-2</i>	P3: 5'-tgtggcctttctttgagttcg-3'	P4: 5'-ctaccagcctccgttatec-3'
<i>Bax</i>	P5: 5'-ggatgcgtccaccaagaa-3'	P6: 5'-gcactcccgccacaaaga-3'
<i>β-actin</i>	P7: 5'-tgtttgagacctcaacacc-3'	P8: 5'-aggaaggctggaagagtg-3'

### 1.2 重组腺病毒 Ad-*IL-24* 的扩增及效价测定

将重组腺病毒 Ad-*IL-24* 及空病毒 Ad-GFP 按照参考文献<sup>[7]</sup>进行扩增,并检测其效价。

### 1.3 RT-PCR 法检测 *IL-24* 基因在入脑胶质瘤细胞 U87MG 中的表达

实验分 Ad-*IL-24* 组( 100 MOI )、Ad-GFP 组( 100 MOI )和 PBS 组,共 3 组。于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 72 h 后,在倒置荧光显微镜下观察细胞形态变化。收集感染 72 h 后的 U87MG 细胞,PBS 洗涤 2 ~ 3 次,按 RNA 抽提试剂盒说明书提取细胞总 RNA,用表 1 中引物 P1、P2 进行 RT-PCR,并设 *β-actin* 作为内参。PCR 反应条件为:94 ℃ 4 min,94 ℃ 50 s,58 ℃ 50 s,72 ℃ 1 min,共 35 个循环;72 ℃ 10 min。最后各取 10 μl 产物与 DNA Marker 一起进行琼脂糖凝胶电泳。

### 1.4 MTT 法检测 Ad-*IL-24* 对入脑胶质瘤 U87MG 细胞生长的影响

将对数生长期的 U87MG 细胞按 1 × 10<sup>4</sup>/孔的密度接种于 96 孔板,实验分组及处理方法同上。分别于 0、1、2、3、4 d 加 MTT( 5 mg/ml )10 μl/孔,继续孵育 4 ~ 6 h 后加入溶解剂( 10% SDS + 1% HCl ) 100 μl/孔,至次日待亚甲蓝结晶完全溶解后,在酶联免疫检测仪上测 D<sub>570</sub> 值,绘制生长曲线,并计算细胞生长抑制率( % )。

### 1.5 流式细胞术检测 Ad-*IL-24* 对 U87MG 入脑胶质瘤细胞凋亡和细胞周期的影响

将处于对数生长期的 U87MG 细胞分为 3 组,实验分组及处理方法同上。培养 72 h 后,收集细胞悬液,PBS 洗涤 2 ~ 3 次,70% 冷乙醇固定后,加入 PI 等试剂,流式细胞术检测细胞凋亡及细胞周期变化。

### 1.6 激光扫描共聚焦显微镜观察 U87MG 入脑胶质瘤细胞凋亡的形态变化

将处于对数生长期的 U87MG 细胞分为 3 组,实验分组及处理方法同上。培养 72 h 后,收集细胞悬液,PBS 洗涤 2 ~ 3 次,4% 多聚甲醛固定,Hoechst33258 染色 30 min,甘油封片后,在激光扫描共聚焦显微镜下观察细胞核形态改变。

### 1.7 RT-PCR 法检测 U87MG 入脑胶质瘤细胞凋亡相关基因 *Bax*、*Bcl-2* 的表达

将处于对数生长期的 U87MG 细胞分为 3 组,实验分组及处理方法同上。培养 72 h 后,按试剂盒说明步骤抽提细胞总 RNA,经逆转录获得 cDNA。以 cDNA 为模板,表 1 中 *Bax* 及 *Bcl-2* 的上下游引物 P3、P4 及 P5、P6 为引物进行 PCR 反应,并设 *β-actin* 作为内参。PCR 反应条件为同上,使用 Band Scan 软件进行分析。

### 1.8 Western blotting 检测入脑胶质瘤 U87MG 细胞中 cleaved caspase-3 的表达

将处于对数生长期的 U87MG 细胞分为 3 组,实验分组及处理方法同上。培养 72 h 后,收集细胞,加细胞裂解液进行充分裂解,离心,取总蛋白上清,

进行 SDS-PAGE;然后将凝胶蛋白转移到硝酸纤维素膜上,经 5% 脱脂奶粉 37 °C 封闭 1 h;加入兔抗人 cleaved caspase-3,37 °C 孵育 1 h,TBST 洗涤;再加山羊抗兔 IgG 二抗,37 °C 孵育 1 h,TBST 洗涤后将 NC 膜与发光工作液充分接触,室温孵育 3 min,暗室进行压片、曝光、显影和定影。

1.9 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重组病毒子的获得

将 Ad-IL-24、Ad-GFP 感染 QBI-293A 细胞,48 h 后细胞聚集呈葡萄状改变,荧光显微镜下可以看到绿色荧光(图 1)。收集细胞悬液,反复冻融、离心取上清,多轮感染获得高滴度的病毒,测得病毒效价可达  $1 \times 10^9$  PFU/ml。

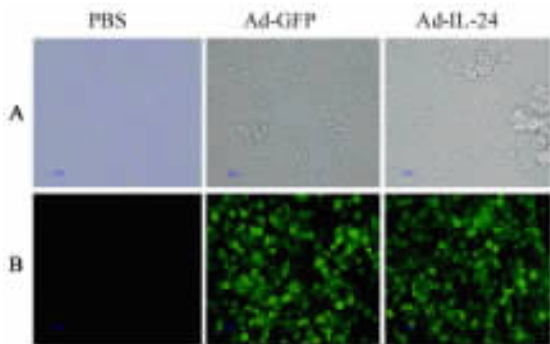


图 1 各组 QBI-293A 细胞中绿色荧光蛋白的表达 (×200)  
**Fig.1 Green fluorescence protein expressions in QBI-293A cells in different groups (×200)**  
 A: Light microscope; B: Fluorescence microscope

2.2 Ad-IL-24 病毒感染人脑胶质瘤 U87MG 细胞后的形态学变化

Ad-GFP 组和 PBS 组的 U87MG 细胞呈贴壁生长,状态良好,形态完整。感染 Ad-IL-24 病毒的 U87MG 细胞,72 h 后可出现明显的细胞毒性,细胞变圆,聚集成团,而且部分细胞漂浮,数量明显减少。荧光显微镜下,Ad-IL-24 组和 Ad-GFP 组均可见绿色荧光,PBS 组则未出现荧光(图 2)。

2.3 *IL-24* 基因在人脑胶质瘤 U87MG 细胞中的表达

将 Ad-IL-24 和 Ad-GFP 感染 U87MG 细胞,培养 72 h 后提取细胞总 RNA,用 RT-PCR 法检测,结果显示:Ad-IL-24 组的 *IL-24* 和  $\beta$ -actin 均出现阳性条带,

Ad-GFP 组和 PBS 组均只有  $\beta$ -actin 出现阳性条带(图 3)。

2.4 Ad-IL-24 对人脑胶质瘤 U87MG 细胞生长的抑制作用

图 4A 可见,Ad-IL-24 与 Ad-GFP 组、PBS 组相比,对 U87MG 细胞的生长产生明显抑制作用( $P < 0.05$ ),以第 4 天的抑制作用最为显著,并呈现时间依赖性,其生长抑制率可达 30% 以上(图 4B);而 Ad-GFP 组与 PBS 组无明显差异( $P > 0.05$ )。

2.5 Ad-IL-24 对 U87MG 细胞的凋亡及细胞周期的影响

流式细胞术结果(图 5)显示:Ad-IL-24 病毒感染 U87MG 细胞 72 h 后出现了明显的亚  $G_1$  峰,其细胞凋亡率可达  $(36.29 \pm 2.02)\%$ , $G_2/M$  期细胞比例增加至  $(23.51 \pm 2.21)\%$ ,显著高于空载体组的  $(8.27 \pm 0.96)\%$  和对照组的  $(7.20 \pm 1.21)\%$ ( $P < 0.05$ ),而后两组间则无明显差异( $P > 0.05$ )。

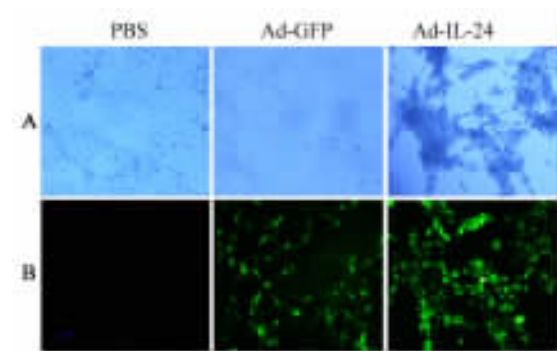


图 2 Ad-IL-24 感染后 U87MG 细胞的形态学变化(×200)  
**Fig.2 Morphological changes of U87MG cells after Ad-IL-24 infection (×200)**  
 A: Light microscope; B: Fluorescence microscope

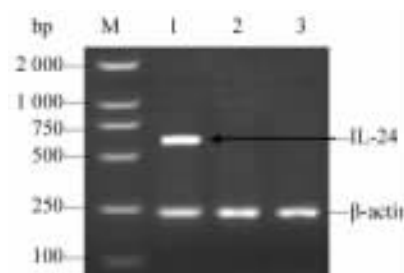


图 3 RT-PCR 检测 U87MG 细胞中 *IL-24* mRNA 表达  
**Fig.3 Expression of *IL-24* mRNA in U87MG cells as detected by RT-PCR**  
 M: DNA Marker 2000; 1: Ad-IL-24; 2: Ad-GFP; 3: Control

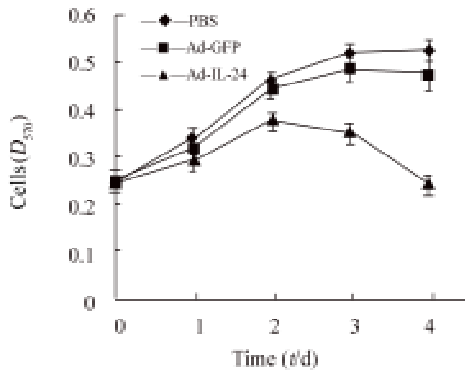


图 4 MTT 法检测 Ad-IL-24 对 U87MG 细胞生长的抑制

Fig. 4 Inhibitory effect of Ad-IL-24 on growth of U87MG cells as detected by MTT

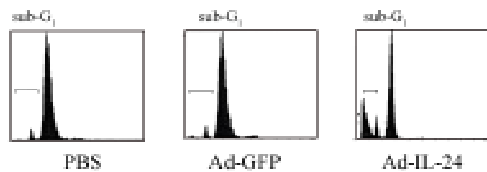


图 5 Ad-IL-24 对 U87MG 细胞凋亡及细胞周期的影响

Fig. 5 Effects of Ad-IL-24 on apoptosis and cell cycle of U87MG cells

### 2.6 Ad-IL-24 感染后 U87MG 细胞凋亡的核形态学变化

Ad-IL-24 感染 U87MG 细胞 72 h 后, 在激光共聚焦显微镜下观察, 可见较多细胞核皱缩、核边聚或断裂的凋亡小体, Ad-GFP 组和 PBS 组细胞则很少见到凋亡小体的产生(图 6)。

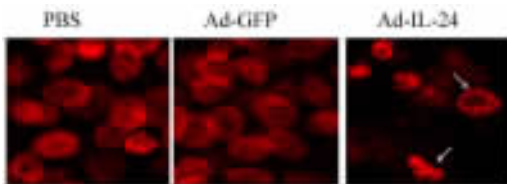


图 6 Ad-IL-24 感染后 U87MG 细胞的凋亡小体(×1 000)

Fig. 6 Apoptotic bodies in U87MG cells infected by Ad-IL-24 (×1 000)  
→: Apoptotic body

### 2.7 Ad-IL-24 感染后 U87MG 细胞中与凋亡相关的 Bcl-2、Bax 基因表达变化

Ad-IL-24 感染 U87MG 细胞 72 h 后, 显著上调 U87MG 细胞中 Bax mRNA 的表达水平 ( $P < 0.05$ ), 下调 Bcl-2 mRNA 的表达水平 ( $P < 0.05$ ), 并导致 Bax/Bcl-2 的比值显著增高 ( $P < 0.05$ ); 而 Ad-GFP

组和 PBS 组则无明显差别(图 7,  $P > 0.05$ )。

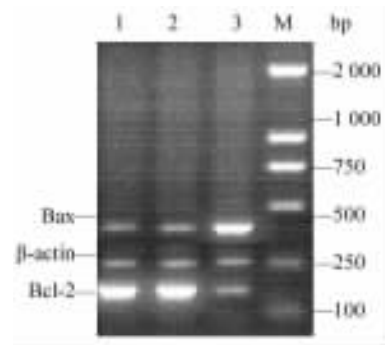


图 7 RT-PCR 检测 U87MG 细胞中 Bax 和 Bcl-2 mRNA 的表达

Fig. 7 Bax and Bcl-2 mRNA expressions in U87MG cells as detected by RT-PCR

1: PBS; 2: Ad-GFP; 3: Ad-IL-24; M: Marker

### 2.8 Ad-IL-24 上调 U87MG 细胞 cleaved caspase-3 的表达

Western blotting 结果(图 8)显示: Ad-IL-24 组产生了相对分子质量为 17 000 和 19 000 并能与抗 cleaved caspase-3 抗体结合的特异性条带, 而 Ad-GFP 组和 PBS 组则在相应位置均未出现上述条带, 说明 Ad-IL-24 诱导 U87MG 人脑胶质瘤细胞凋亡可能是通过表达酶切活化的 caspase-3 来实现的。

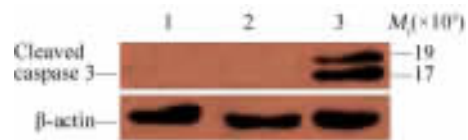


图 8 Western blotting 检测 U87MG 细胞中 caspase3 的活化

Fig. 8 Caspase3 activation in U87MG cells as detected by Western blotting analysis

1: Ad-GFP; 2: PBS; 3: Ad-IL-24

## 3 讨论

腺病毒载体因其具有宿主范围广、转染效率高、无致癌和致突变危险等优点, 在脑胶质瘤基因治疗的研究中被广泛应用<sup>[11-13]</sup>。姜晓兵等<sup>[14]</sup>利用腺病毒载体介导的针对 Polo 样激酶 1 (PLK1) 基因的短发夹环 RNA 来抑制 U251 细胞 PLK1 的表达, 明显抑制瘤细胞的生长; 周晓平等<sup>[15]</sup>发现, AdTIMP-2 可以抑制人脑胶质瘤 U87 细胞的体外侵袭能力。本课题组以腺病毒为载体将人 ING4 基因导入 C6 鼠胶质瘤细胞, 发现 ING4 基因可以显著抑制 C6 细胞增殖, 并诱导其凋亡<sup>[16]</sup>。

IL-24 作为 IL-10 细胞因子家族的新成员,不仅具有免疫调节功能,而且是目前惟一既可以抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡,又可刺激抗肿瘤免疫应答来发挥抗肿瘤效应的细胞因子<sup>[17]</sup>,对正常细胞则无任何毒性作用<sup>[18-19]</sup>。本室前期研究表明,IL-24 不仅在体内外均能明显抑制胃癌、肝癌、肺癌、胰腺癌和黑色素瘤等生长,而且还能抑制肿瘤周围新生血管的形成<sup>[3-10]</sup>。

本研究以腺病毒载体介导的 Ad-IL-24 感染人脑胶质瘤 U87MG 细胞后,IL-24 基因在细胞内可以有效表达,并能明显抑制细胞生长和诱导细胞凋亡,使大部分细胞阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期,其生长抑制率可达 30% 以上,凋亡率可达(36.29 ± 1.02)% ,并在共聚焦显微镜下观察到凋亡小体。Bcl-2 是抗细胞凋亡家族中的基本成员,与其相关的 Bax 则具有促进细胞凋亡的作用,两者形成 Bax/Bcl-2 异源二聚体,一般认为,Bax/Bcl-2 比值决定细胞是否凋亡<sup>[20]</sup>。Bax 的过表达可促进细胞色素 C 从线粒体释放,或直接与凋亡蛋白酶激活因子、caspase-9 结合成三元复合物,并激活后者,激活的 caspase-9 进一步酶切并活化 caspase-3, caspase-3 是一种促凋亡因子,caspase 级联放大效应是诱导细胞凋亡的主要机制之一<sup>[21]</sup>。本实验结果表明,Ad-IL-24 可以使 U87MG 细胞的 Bax 基因 mRNA 表达上调,Bcl-2 基因 mRNA 表达下调,Bax/Bcl-2 比值显著增高;并且感染 Ad-IL-24 的 U87MG 细胞中出现了活化的 cleaved caspase-3 特异性条带。结果提示,Ad-IL-24 感染导致 U87MG 细胞凋亡,与提高 Bax/Bcl-2 比值、激活 caspase-3 等级联反应机制有关。本研究为人脑胶质瘤的基因治疗提供了实验依据。

致谢 对苏州大学医学部细胞与分子生物学教研室全体老师的支持和帮助深表感谢!

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Black PM. Brain tumor, part I [ J ]. N Engl J Med, 1991, 324 ( 21 ): 1471-1476.  
 [ 2 ] 陈忠平. 脑胶质瘤的综合治疗 [ J ]. 癌症, 2001, 20( 4 ): 441-443.  
 [ 3 ] Xie Y, Sheng W, Xiang J, Ye Z, Zhu Y, Chen X, et al. Recombinant human IL-24 suppresses lung carcinoma cell growth via induction of cell apoptosis and inhibition of tumor angiogenesis [ J ]. Cancer Bio Radiopharm, 2008, 23( 3 ): 310-320.  
 [ 4 ] 赵小瑜, 严 苏, 韩 梅, 盛伟华, 杨吉成. rhIL-24 对黑色素瘤 B16 细胞的体内外抑瘤作用 [ J ]. 江苏医药, 2006, 32 ( 12 ): 1125-1128.  
 [ 5 ] 陈雄艳, 盛伟华, 谢宇锋, 缪竞诚, 白艳艳, 杨吉成. 人 IL-24 基因的克隆及在 COS-7 细胞中的表达 [ J ]. 中国免疫学杂志, 2004, 20( 10 ): 672-676.

[ 6 ] 汪小华, 叶震敏, 盛伟华, 谢宇锋, 王金志, 杨吉成. 腺病毒介导 hIL-24 抑制裸鼠肝癌荷瘤生长及其机制研究 [ J ]. 生物工程学报, 2006, 22( 6 ): 925-930.  
 [ 7 ] 严 苏, 杨吉成, 韩 梅, 赵小瑜, 盛伟华, 陈卫昌. 重组人白细胞介素-24 对裸鼠人胃癌移植瘤生长的抑制作用 [ J ]. 中华消化杂志, 2007, 27( 8 ): 555-556.  
 [ 8 ] 危少华, 吴浩荣, 朱晔涵, 叶震敏, 盛伟华, 杨吉成. 人 IL-24 重组蛋白免疫刺激及血管形成抑制作用 [ J ]. 江苏医药, 2007, 33( 3 ): 273-276.  
 [ 9 ] 朱晔涵, 叶震敏, 盛伟华, 蒋军红, 黄建安, 胡华成, 等. 重组人白细胞介素 24 对肺癌 A549 细胞生长和肿瘤血管生成影响的实验研究 [ J ]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29( 3 ): 203-205.  
 [ 10 ] Pan X, Sheng W, Zhu Q, Xie Y, Ye Z, Xiang J, et al. Inhibition of pancreatic carcinoma growth by adenovirus-mediated human interleukin-24 expression in animal model [ J ]. Cancer Bio Radiopharm, 2008, 23( 4 ): 425-434.  
 [ 11 ] Vorburger SA, Hunt KK. Adenoviral gene therapy [ J ]. Oncologist, 2002, 7( 1 ): 46-59.  
 [ 12 ] 匡志鹏, 谢裕安, 梁安民, 罗小玲, 吴继宁. 乏氧射线双调控的 TK 腺病毒载体联合放疗抑制乳腺癌裸鼠移植瘤的生长 [ J ]. 肿瘤防治研究, 2010, 37( 3 ): 259-262.  
 [ 13 ] 张志云, 郑启昌, 戴宗晴, 张有顺, 邹 灿, 黄 玲, 等. 一种新的重组腺病毒载体 pAdBM5-GFP-mAFP 的构建 [ J ]. 肿瘤防治研究, 2007, 24( 4 ): 274-276.  
 [ 14 ] 姜晓兵, 刘如恩, 张方成, 赵洪洋, 朱贤立. 腺病毒载体介导的 Polo 样激酶 1 短发夹环 RNA 对胶质瘤体内外增殖的抑制作用 [ J ]. 中华实验外科杂志, 2006, 23( 12 ): 1454-1456.  
 [ 15 ] 周晓平, 卢旺盛, 沈 茜, 刘建民, 岳志健, 许 奕, 等. TIMP-2 对人脑胶质瘤 U87 体外侵袭力的抑制作用 [ J ]. 中华神经外科杂志, 2005, 21( 1 ): 48-50.  
 [ 16 ] Zhao YD, Miao JC, Zhang HF, Sheng WH, Miao L, Xie YF, et al. Cellular apoptosis of C6 mouse glioma cells induced by hING4 mediated by adenovirus [ J ]. China Biotechnol, 2007, 27( 7 ): 33-39.  
 [ 17 ] Caudell EG, Mimm JB, Poindexter N, Ekmekcioglu S, Mhashilkar AM, Yang XH, et al. The protein product of the tumor suppressor gene, melanoma differentiation associated gene 7, exhibits immunostimulatory activity and is designated IL-24 [ J ]. J Immunol, 2002, 168( 12 ): 6041-6046.  
 [ 18 ] Fisher P B. Is mda-7/IL-24 a "Magic Bullet" for cancer [ J ]? Cancer Res, 2005, 65( 22 ): 10128-10138.  
 [ 19 ] Sarkar D, Lebedeva IV, Gupta P, Emdad L, Sauane M, Dent P, et al. Melanoma differentiation associated gene-7( mda-7 )/IL-24: A magic bullet for cancer therapy [ J ]? Expert Opin Biol Ther, 2007, 7( 5 ): 577-586.  
 [ 20 ] Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: A discourse on the Bcl-2 family and cell death [ J ]. Blood, 1996, 88( 2 ): 386-401.  
 [ 21 ] Pan G, O'Rourke K, Dixit VM. Caspase-9, Bcl-XL, and Apaf-1 form a ternary complex [ J ]. J Biol Chem, 1998, 273( 10 ): 5841-5845.

[ 收稿日期 ] 2010-07-11

[ 修回日期 ] 2010-09-03

[ 本文编辑 ] 韩 丹