

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.05.004

# SHG-44 与 U251 胶质瘤细胞株放射抵抗性差异及其与 APEX1 mRNA 表达和细胞周期分布的关系

张兴逵, 杨智勇, 邓兴力, 刘永贵, 杨德标

## Radioresistance Difference between SHG-44 and U251 Glioma Cell Lines and Relationship among Radioresistance, APEX1 mRNA Expression and Cell Cycle Distribution

ZHANG Xingkui, YANG Zhiyong, DENG Xingli, LIU Yonggui, YANG Debiao

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding Author: YANG Zhiyong, E-mail: 13808721500@163.com

**Abstract: Objective** To explore the radioresistance difference between SHG-44 and U251 cell line, investigate the correlation among radioresistance, APEX1 mRNA expression and cell cycle distribution. **Methods** Colony formation assay was performed to determine the radioresistance difference, APEX1 mRNA expression was determined by RT-PCR, cell cycle distribution was investigated using flow cytometry, their correlation were analyzed by linear correlation. **Results** Compared with U251 (pathological grade: WHO IV), SHG-44 (pathological grade: WHO II - III) was higher radioresistant ( $SF2_{U251} = 0.58 \pm 0.02$ ,  $SF2_{SHG-44} = 0.70 \pm 0.15$ ,  $t = 3.19$ ,  $P < 0.05$ ), but its APEX1 mRNA expression was lower ( $1.17 \pm 0.04$  vs.  $0.70 \pm 0.18$ ,  $t = 19.92$ ,  $P < 0.05$ ), its  $G_1$  phase proportion was increased ( $60.13 \pm 3.26$  vs.  $51.72 \pm 5.14$ ,  $t = 2.51$ ,  $P < 0.05$ ), S phase proportion was decreased ( $18.57 \pm 0.64$  vs.  $28.80 \pm 2.96$ ,  $t = 5.09$ ,  $P < 0.05$ ), and there is no significant difference in  $G_2$  phase between U251 and SHG-44 ( $17.63 \pm 3.91$  vs.  $21.78 \pm 4.81$ ,  $t = 1.25$ ,  $P > 0.05$ ),  $G_1$  phase arrest was correlated to radioresistance ( $r = 0.735$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pathological grade and radioresistance may be negatively correlated in glioma, there may be different radioresistance mechanisms in different types of gliomas, APEX1 is not correlated with radioresistance in glioma SHG-44, but  $G_1$  phase may be correlated with radioresistance in glioma SHG-44.

**Key words:** Glioma; Radioresistance; Pathological grade; APEX1; Cell cycle

**摘要: 目的** 对不同级别的 SHG-44 与 U251 胶质瘤细胞株放射抵抗性差异进行比较, 探索放射抵抗性与 APEX1 mRNA 表达及细胞周期分布的关系。 **方法** 采用平板克隆形成实验法检测 SHG-44 细胞株与 U251 细胞株之间放射抵抗性的差别; 采用 RT-PCR 技术检测已知的胶质瘤放射抵抗因子 APEX1 mRNA 的表达情况; 流式细胞术检测两种细胞细胞周期的分布情况; 直线相关分析分析细胞放射抵抗性与 APEX1 mRNA 的表达情况及细胞周期分布的关系。 **结果** 与 WHO IV 级的 U251 相比, WHO II ~ III 级的 SHG-44 的放射抵抗性较高 ( $SF2_{U251} = 0.58 \pm 0.02$ ,  $SF2_{SHG-44} = 0.70 \pm 0.15$ ,  $t = 3.19$ ,  $P < 0.05$ ), 但其 APEX1 mRNA 表达要低 ( $1.17 \pm 0.04$  vs.  $0.70 \pm 0.18$ ,  $t = 19.92$ ,  $P < 0.05$ ),  $G_1$  期 SHG-44 比例高于 U251 ( $60.13 \pm 3.26$  vs.  $51.72 \pm 5.14$ ,  $t = 2.51$ ,  $P < 0.05$ ), S 期 SHG-44 低于 U251 ( $18.57 \pm 0.64$  vs.  $28.80 \pm 2.96$ ,  $t = 5.09$ ,  $P < 0.05$ ),  $G_2$  期两者差异无统计学意义 ( $17.63 \pm 3.91$  vs.  $21.78 \pm 4.81$ ,  $t = 1.25$ ,  $P > 0.05$ ),  $G_1$  期比例与 SF2 存在相关性 ( $r = 0.735$ ,  $P < 0.05$ )。 **结论** 胶质瘤的放射抵抗性与病理级别可能呈负相关, 不同类型胶质瘤的放射抵抗机制可能存在差异, APEX1 并不是 SHG-44

细胞放射抵抗性增高的决定因素,  $G_1$  期阻滞可能是 SHG-44 细胞放射抵抗性增高的原因之一。

**关键词:** 胶质瘤; 放射抵抗性; 病理级别; APEX1; 细胞周期

中图分类号: R739.41 文献标识码: A

收稿日期: 2012-08-02; 修回日期: 2012-11-16

作者单位: 650032 昆明, 昆明医科大学第一附属医院神经外科

通信作者: 杨智勇, E-mail: 13808721500@163.com

作者简介: 张兴逵 (1984-), 男, 硕士在读, 主要从事神经肿瘤的基础及临床治疗

## 0 引言

胶质瘤是最常见的原发脑肿瘤,发病率为(3~10)/10万,占全身恶性肿瘤的1%~3%,占所有脑肿瘤的70%<sup>[1]</sup>,预后较差,放射治疗是胶质瘤综合治疗的主要手段之一,但是放射抵抗的存在降低了放疗效果,导致肿瘤复发,故放射抵抗机制的研究成为胶质瘤放射治疗研究的热点。DNA损伤修复能力的增强是胶质瘤放射抵抗的重要机制之一,APEX1是DNA碱基切除修复通路中的一个关键酶,能够移除各种因素造成DNA出现的脱嘌呤/嘧啶核酸内切酶(AP)位点,和其他的DNA修复蛋白协作,修复DNA损伤,许多研究<sup>[2-7]</sup>显示APEX1表达的增加与肿瘤细胞对放射抵抗有密切关系;细胞周期调节紊乱亦是胶质瘤放射抵抗的重要机制。研究显示在胶质瘤中G<sub>2</sub>/M期细胞对射线最敏感,G<sub>1</sub>期细胞次之,S期细胞对射线最抗拒<sup>[8-10]</sup>,但是,目前的研究多集中在WHOⅣ级的胶质母细胞瘤(Glioblastomas,GBM),对其他级别胶质瘤的研究较少,究竟胶质瘤的放射抵抗与病理级别有无关系,其放射抵抗机制是否一致均尚未可知,在通过RT-PCR、Western blot及siRNA干扰技术对宫颈癌<sup>[11]</sup>、胃癌<sup>[12]</sup>、胰腺癌<sup>[13]</sup>、胶质瘤<sup>[7]</sup>中APEX1 mRNA及蛋白表达的检测显示两者具有良好的相关性。因此,本研究对WHOⅡ~Ⅲ级的SHG-44细胞株和WHOⅣ级的U251细胞株的放射抵抗性进行比较,并且对APEX1 mRNA表达及细胞周期分布进行检测,探索放射抵抗性与APEX1 mRNA表达及细胞周期分布的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株及试剂

SHG-44细胞株购自中国科学院上海细胞库,U251细胞株购自中国科学院昆明动物所,DMEM培养液(Gibco公司)、胎牛血清(杭州四季青公司)、青链霉素双抗(Gibco公司)、RT-PCR试剂盒(Fermentas)。

### 1.2 细胞培养

培养液为DMEM+10%胎牛血清+1%青链霉素双抗,孵箱培养条件为37℃、5%CO<sub>2</sub>,隔天换液,当细胞长满80%瓶底面积时进行传代,传代密度为1:3。

### 1.3 放射敏感度检测

采用平板克隆形成实验法<sup>[14]</sup>检测两种细胞放射抵抗性的差别。

#### 1.3.1 种板及放射

取处于对数生长期的两种细胞,0.25%胰酶消化制备成单细胞悬液,按照(100/孔、100/孔、200/孔、200/孔)的密度分别种植于6孔培养板中,种板完成后将细胞放置于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养4h,观察细胞贴壁后通过X直线加速器分别给予(0、2、4、6 Gy)剂量的射线照射,照射条件(照射机型:Varian 2300C/D,能量9 MeV,放射剂量率为200 cGy/min,固定源皮距照射,放射源距细胞距离为100 cm,机头和机架角度均为0°,培养板上覆盖1.5 cm补偿膜),照射后将细胞放置于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养。

#### 1.3.2 细胞固定

肉眼观察培养板中细胞团的形成情况,可见细胞团形成即终止培养,进行细胞固定、染色及计数。细胞固定及染色方法:pH 7.2, PBS液漂洗2次,含0.5%结晶紫的6%戊二醛固定液固定30 min,流水漂洗,反置培养板晾干水分。

#### 1.3.3 细胞团计数

4倍倒置显微镜下计数≥50细胞的细胞团的数目,肿瘤种植效率(Plating Efficiency PE)=克隆形成数量/细胞种植数量×100%;肿瘤残存分数(surviving fraction, SF)=照射后细胞克隆形成数量/(细胞种植数量×肿瘤种植效率)。

### 1.4 RT-PCR检测APEX1 mRNA表达

取处于对数生长期的两种细胞,Trizol RNA抽提试剂盒提取总RNA,紫外分光光度计测量RNA浓度后,采用Fermentas第一链cDNA合成试剂盒将总RNA反转录为cDNA,然后进行PCR扩增,引物序列如下:APEX1上游引物:5'-GCTGCCTG-GACTCTCTCATC-3';下游引物:5'-GCTGTTAC-CAGCACAAACG A-3',产物180 bp,退火温度为53℃。GAPDH引物为Fermentas第一链cDNA合成试剂盒中所提供,产物480 bp,退火温度为58℃。采用Fermentas PCR扩增试剂盒进行PCR扩增,反应体系为PCR MasterMix(2×)12.5 μl, Water (nuclease-free)10.5 μl,上游引物0.5 μl,下游引物0.5 μl,模板DNA 1 μl,扩增35个循环。扩增后每管PCR产物加入5 μl loading buffer(6×),混匀,分别取5 μl在1.5%的琼脂糖凝胶上进行电泳(电压120 V,电流300 mA,电泳时间10 min),计算机凝胶成像系统观察并且照相,Image J软件计算APEX1与GAPDH条带面积灰度值比较,作为APEX1基因表达的相对数值。

### 1.5 细胞周期检测

培养两种细胞使其处于对数生长期,消化细胞,1 000 r/min离心5 min,弃上清液,PBS洗涤2次,快速加入1 ml -20℃预冷的70%乙醇(边加边振

荡), 4°C 固定, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 加入 1 ml DNA 染液, 充分振荡, 染色 5 min 后上机检测(激发光波长为 488 nm)。

### 1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行, 各组数值用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ), 两组间比较用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 绘图采用 Microsoft Office Excel 2007 进行。

## 2 结果

### 2.1 SHG-44 与 U251 放射抵抗性的比较

放射后培养 10 天可见细胞团形成, 进行固定、染色及细胞团计数。SHG-44 细胞株较 U251 细胞株具有更高的放射抵抗性,  $SF2_{U251} = 0.58 \pm 0.02$ ,  $SF2_{SHG-44} = 0.70 \pm 0.15$  ( $t = 3.19, P < 0.05$ ), 见图 1。

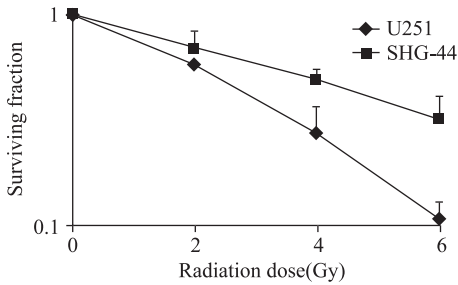
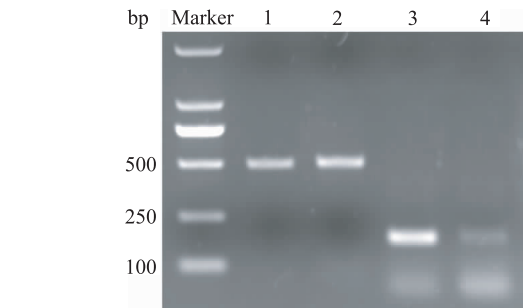


图 1 SHG-44 与 U251 细胞的放射剂量-生存曲线  
Figure 1 The radiation dose-survival curve of SHG-44 and U251 cells

### 2.2 RT-PCR 检测 APEX1 mRNA 表达水平

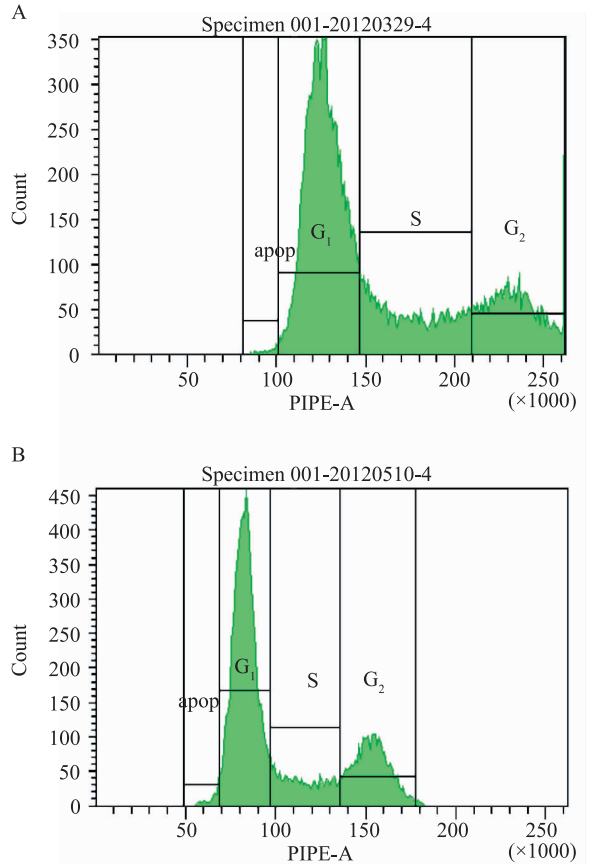
SHG-44 细胞中 APEX1 mRNA 的表达量较 U251 细胞中的低。U251 细胞中 APEX1 mRNA 的表达量为  $1.17 \pm 0.04$ , SHG-44 细胞中 APEX1 mRNA 的表达量为  $0.70 \pm 0.18$  ( $t = 19.92, P < 0.05$ ), 见图 2。



1: GAPDH<sub>U251</sub>; 2: GAPDH<sub>SHG-44</sub>; 3: APEX1<sub>U251</sub>; 4: APEX1<sub>SHG-44</sub>  
图 2 U251 及 SHG-44 细胞中 APEX1 mRNA 的表达水平  
Figure 2 The expressions of APEX1 mRNA in U251 and SHG-44 cells

### 2.3 SHG-44 与 U251 细胞周期分布比较

与 U251 细胞相比, SHG-44 细胞 G<sub>1</sub> 期的比例较高, 而 S 期的比例较低, G<sub>2</sub> 期的比例无明显变化, 见图 3、4 及表 1。



apop: apoptosis; A: SHG-44 cell; B: U251 cell  
图 3 SHG-44 和 U251 细胞的细胞周期流式检测图  
Figure 3 The cell cycle of SHG-44 and U251 cells evaluated by flow cytometry

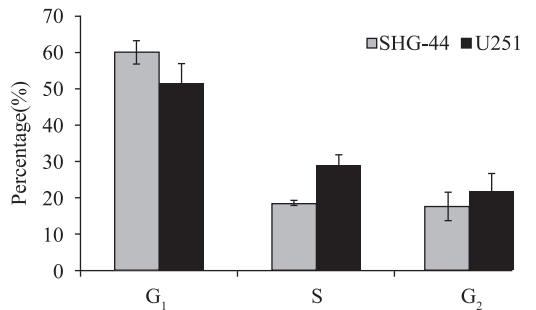


图 4 SHG-44 和 U251 细胞的细胞周期分布  
Figure 4 The distribution of the cell cycle of SHG-44 and U251 cells

### 2.4 SHG-44 及 U251 细胞 G<sub>1</sub> 期比例与放射抵抗性相关性分析

G<sub>1</sub> 期比例与细胞放射抵抗性关系参数 SF2 存在相关性, 两者的直线回归方程为  $y = 1.137 - 0.009x$  ( $r = 0.735, P < 0.05$ )。

表 1 SHG-44 和 U251 细胞的细胞周期分布  
Table 1 The distribution of the cell cycle of SHG-44 and U251 cells

Cells	G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub>
SHG-44	60.13 ± 3.26	18.57 ± 0.64	17.63 ± 3.91
U251	51.72 ± 5.14	28.80 ± 2.96	21.78 ± 4.81

Note: compared with U251, G<sub>1</sub> phase proportion of SHG-44 was increased ( $t = 2.51, P < 0.05$ ), S phase proportion was decreased ( $t = 5.09, P < 0.05$ ), and there is no significant difference in G<sub>2</sub> phase ( $t = 1.25, P > 0.05$ )

### 3 讨论

本实验研究了 WHO IV 级的 U251 细胞株与 WHO II ~ III 级的 SHG-44 细胞株放射抵抗性的差异,并且比较了两者 APEX1 mRNA 表达及细胞周期的分布情况。结果显示,胶质瘤的放射抵抗性与 WHO 病理级别可能呈负相关,APEX1 mRNA 表达并不是 SHG-44 细胞系的放射抵抗性增高的因素,而 G<sub>1</sub> 期阻滞则可能是 SHG-44 细胞放射抵抗的机制之一。

WHO 病理分级是判断胶质瘤恶性程度的重要标准,根据肿瘤的组织学表现、肿瘤的生物特征、患者的临床表现及生存预后情况来决定肿瘤的恶性程度分级,而胶质瘤的放射抵抗性更多的是受到肿瘤细胞的 DNA 修复能力<sup>[15-17]</sup>、抗凋亡能力<sup>[18-20]</sup>等因素的影响,关于胶质瘤病理级别与放射抵抗性的关系并没有相关研究报道,而在对宫颈癌的研究显示肿瘤病理级别与放射抵抗性呈负相关<sup>[21]</sup>,我们的实验结果显示胶质瘤放射抵抗性可能与其病理级别呈负相关,其机制尚待进一步研究。

现有研究显示 APEX1 与肿瘤放射抵抗有关,Xiang 等<sup>[22]</sup>运用携带人类 APE1 (APEX1) siRNA (Ad5/F35-APE1 siRNA) 的嵌合腺病毒载体 Ad5/F35 转染到 LoVo 结肠癌细胞,发现 APE1 的表达呈现剂量相关性的降低,并且增强了 LoVo 细胞的放射敏感性;Naidu 等<sup>[7]</sup>在 U87 和 U251 胶质瘤细胞株中比较了 APE1 (APEX1) 和放射抵抗的关系,发现和 U251 细胞株相比,具有更高的放射抵抗性的 U87 细胞株中 APE1 (APEX1) 水平更高,其认为 APE1 (APEX1) 过表达和增加的放射抵抗之间存在着剂量依赖关系。但本结果显示在具有较高放射抵抗性的 SHG-44 细胞中 APEX mRNA 的表达反而较低,这说明在 SHG-44 细胞中 APEX1 的表达并不是造成 SHG-44 细胞放射抵抗性增高的主要因素,这提示:(1)胶质瘤的放射抵抗是由多个因素造成的,不同类型肿瘤细胞的放射抵抗机制可能有所

差别,对放射抵抗的实验研究应尽量选择组织来源、特征相近的细胞进行,否则会出现假阴性甚至相反的结果;(2)临床上应对需要进行放射治疗的胶质瘤患者进行个体化分析以得到准确的肿瘤放射抵抗机制,以进行针对性治疗,提高放射治疗效果。

处于不同细胞周期的肿瘤细胞对放射的敏感度也不相同,Cheng 等<sup>[8]</sup>对 MGR2 细胞进行放射筛选并建立了胶质瘤放射抵抗细胞系 MGR2R (MGR2R radiation induction),细胞周期检测发现在同步化之前 MGR2R 细胞显示出 G<sub>2</sub> 期阻滞,去同步化后显示为 G<sub>1</sub> 期阻滞。Gao 等<sup>[9]</sup>研究发现,在放射抵抗的胶质瘤细胞中有细胞生长和生存的减少和具有亚 G<sub>1</sub> 期 DNA 内容细胞比例的增加,在接受放射后 24 h 内伴随着 CyclinB1 mRNA 和蛋白水平的减少。Zheng 等<sup>[10]</sup>采用 siRNA 技术对放射抵抗因子 TRAF2 的干扰造成了 GBM 和肺癌细胞的放射抵抗下降,对这些细胞的检测发现 TRAF2 的沉默阻断了 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,并且下调许多 G<sub>2</sub>/M 细胞周期控制蛋白的表达,导致 G<sub>2</sub>/M 期阻滞、生长抑制和放射敏感,这些研究显示在胶质瘤中可能 G<sub>2</sub>/M 期细胞对射线最敏感,G<sub>1</sub> 细胞次之,S 期细胞对射线最抗拒,本实验结果与上述结果一致,提示 G<sub>1</sub> 期阻滞可能是造成 SHG-44 放射抵抗性增加的机制,临床上运用细胞周期干扰药物打破 SHG-44 的 G<sub>1</sub> 期阻滞可能是有效的放射增敏方法。

本实验结果显示胶质瘤的放射抵抗机制是由多种因素构成的,不同类型胶质瘤具有不同的放射抵抗机制,在临床上应根据个体化的原则对胶质瘤患者进行放射治疗选择。

### 参考文献:

- [1] Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(1): 93-108.
- [2] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Kakolyris S, et al. Nuclear expression of human apurinic/apyrimidinic endonuclease (HAP1/Ref-1) in head-and-neck cancer is associated with resistance to chemoradiotherapy and poor outcome [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(1): 27-36.
- [3] Robertson KA, Bullock HA, Xu Y, et al. Altered expression of Ape1/ref-1 in germ cell tumors and overexpression in NT2 cells confers resistance to bleomycin and radiation [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2220-5.
- [4] Bobola MS, Blank A, Berger MS, et al. Apurinic/apyrimidinic endonuclease activity is elevated in human adult gliomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(11): 3510-8.
- [5] Batuello CN, Kelley MR, Dynlacht JR. Role of Ape1 and base excision repair in the radioresponse and heat-radiosensitization of HeLa Cells [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(4): 1319-25.

- [6] Karimi-Busheri F, Rasouli-Nia A, Mackey JR, *et al.* Senescence evasion by MCF-7 human breast tumor-initiating cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(3):R31.
- [7] Naidu MD, Mason JM, Pica RV, *et al.* Radiation resistance in glioma cells determined by DNA damage repair activity of Ape1/Ref-1[J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(4):393-404.
- [8] Cheng JJ, Hu Z, Xia YF, *et al.* Radioresistant subline of human glioma cell line MGR2R induced by repeated high dose X-ray irradiation[J]. *Ai Zheng*, 2006, 25(1):45-50. [程金建, 胡震, 夏云飞, 等. 人脑胶质瘤细胞株 MGR2 放射抗拒性的诱导[J]. *癌症*, 2006, 25(1):45-50.]
- [9] Gao Z, Sarsour EH, Kalen AL, *et al.* Late ROS accumulation and radiosensitivity in SOD1-overexpressing human glioma cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(11):1501-9.
- [10] Zheng M, Morgan-Lappe SE, Yang J, *et al.* Growth inhibition and radiosensitization of glioblastoma and lung cancer cells by small interfering RNA silencing of tumor necrosis factor receptor-associated factor 2[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(18):7570-8.
- [11] Saitoh T, Shinmura K, Yamaguchi S, *et al.* Enhancement of OGG1 protein AP lyase activity by increase of APEX protein [J]. *Mutat Res*, 2001, 486(1):31-40.
- [12] Futagami S, Hiratsuka T, Shindo T, *et al.* Expression of apurinic/apyrimidinic endonuclease-1 (APE-1) in H. pylori-associated gastritis, gastric adenoma, and gastric cancer[J]. *Helicobacter*, 2008, 13(3):209-18.
- [13] Xiong GS, Sun HL, Wu SM, *et al.* Small interfering RNA against the apurinic or apyrimidinic endonuclease enhances the sensitivity of human pancreatic cancer cells to gemcitabine in vitro[J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(4):224-30.
- [14] Franken NA, Rodermond HM, Stap J, *et al.* Clonogenic assay of cells in vitro[J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(5):2315-9.
- [15] Bao S, Wu Q, McLendon RE, *et al.* Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444(7120):756-60.
- [16] He F, Li L, Kim D, *et al.* Adenovirus-mediated expression of a dominant negative Ku70 fragment radiosensitizes human tumor cells under aerobic and hypoxic conditions[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(2):634-42.
- [17] Mukherjee B, McEllin B, Camacho CV, *et al.* EGFRvIII and DNA double-strand break repair: a molecular mechanism for radioresistance in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10):4252-9.
- [18] Streffer JR, Rimmer A, Rieger J, *et al.* BCL-2 family proteins modulate radiosensitivity in human malignant glioma cells[J]. *J Neurooncol*, 2002, 56(1):43-9.
- [19] Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NFkappaB transcription factors[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(2):522-38.
- [20] Vellanki SH, Grabrucker A, Liebau S, *et al.* Small-molecule XIAP inhibitors enhance gamma-irradiation-induced apoptosis in glioblastoma[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(8):743-52.
- [21] Song LP, Qiu SD, Li MZ, *et al.* The relationship of the expression of proliferating cell nuclear antigen with pathobiological differentiation and radiosensitivity in cervical carcinoma [J]. *Xian Jiao Tong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2003, 24(5):493-5. [宋丽萍, 邱曙东, 李明众, 等. 增殖细胞核抗原与宫颈癌病理分级和放射敏感性的关系[J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2003, 24(5):493-5.]
- [22] Xiang DB, Chen ZT, Wang D, *et al.* Chimeric adenoviral vector Ad5/F35-mediated APE1 siRNA enhances sensitivity of human colorectal cancer cells to radiotherapy in vitro and in vivo[J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(10):625-35.

[编辑:黄园玲;校对:邱颖慧]