

IL-24 联合顺铂对宫颈癌移植瘤生长抑制及侵袭力的影响

张甜甜 王朝霞 马才媛 李莉

【摘要】 目的 研究 IL-24 基因联合顺铂对宫颈癌裸鼠移植瘤的生长抑制作用以及对肿瘤细胞侵袭能力的影响。方法 构建宫颈癌 Siha 细胞裸鼠肿瘤模型; 根据治疗方案将动物模型分为 6 组: PBS 组、pDC316 空质粒组、IL-24 组 (pDC316-hIL-24 质粒)、半量顺铂 (2.5 mg/kg) 组、全量顺铂 (5 mg/kg) 组和联合组 (pDC316-hIL-24 质粒联合半量顺铂)。实验中, 通过比较各组移植瘤体积和动物体重变化, 评价 IL-24 基因联合顺铂的抑瘤效果和药物不良反应。应用 PCR 法检测移植瘤中 IL-24 的表达, Western blot 法检测各组移植瘤中 β -catenin 和 E-cadherin 的表达水平。结果 重组质粒 pDC316-hIL-24 成功转染移植瘤细胞并表达; 联合组治疗后移植瘤体积 (613.1 ± 44.5) mm^3 , 与全量顺铂组治疗后肿瘤体积 (281.4 ± 114.9) mm^3 比较, 差别无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合组下调 β -catenin (β -catenin/ β -actin 为 0.55 ± 0.02) 和上调 E-cadherin (E-cadherin/ β -actin 为 1.37 ± 0.17) 的表达效果最明显。结论 IL-24 基因联合半量顺铂治疗能达到全量顺铂的抑瘤效果, 减少化疗药物的使用剂量; IL-24 基因可通过下调 β -catenin 和上调 E-cadherin 的表达水平进而抑制 Siha 肿瘤细胞侵袭能力; 联合治疗比单独使用 IL-24 或顺铂能更大程度地抑制 Siha 细胞的侵袭力。

【关键词】 白细胞介素类; 顺铂; 宫颈肿瘤; 肿瘤浸润

Combination of IL-24 and Cisplatin inhibits invasion and migration of uterine cervical cancer xenografts

ZHANG Tian-tian*, WANG Zhao-xia, MA Cai-yuan, LI Li. *Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: LI Li, Email: synstlili@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the inhibitory effect of pDC316-hIL-24 combined with cisplatin on transplant tumor growth and the ability of invasion in nude mice with human cervical cancer. **Methods** Nude mice cervical cancer transplant tumor models were established and randomly grouped into 6 treatment schedules: PBS; pDC316 vector; pDC316-hIL-24; pDC316-hIL-24 combined with cisplatin; cisplatin (2.5 mg/kg) and cisplatin (5 mg/kg). To evaluate the antitumor effects and side effects of IL-24 with cisplatin, tumor growth and variation in the size and weight of nude mice were monitored during treatment. Transcription of IL-24, expression of β -catenin and E-cadherin in transplanted tumors were respectively detected via polymerase chain reaction and western blot. **Results** Gene recombinant plasmid pDC316-hIL-24 was successfully transfected. The tumor size of cisplatin (5 mg/kg) group and the combined therapy group were respectively (613.1 ± 44.5) mm^3 and (281.4 ± 114.9) mm^3 . Compared with cisplatin (5 mg/kg) group, the combined therapy group had no significant difference ($P > 0.05$). Gray value of β -catenin/ β -actin and E-cadherin/ β -actin were respectively 0.55 ± 0.02 and 1.37 ± 0.17 . β -catenin was suppressed and E-cadherin was induced more efficiently in the combined therapy group. **Conclusion** IL-24 with half-dose cisplatin can achieve the tumor inhibitory effect of full amount of cisplatin, reducing the side effects of cisplatin. IL-24 inhibit tumor cells invasion and metastasis through suppressing β -catenin and inducing E-cadherin. The combined therapy group inhibited Siha cell invasion more effectively than the other five groups.

【Key words】 Interleukins; Cisplatin; Uterine cervical neoplasms; Neoplasm invasiveness

女性恶性肿瘤中, 宫颈癌发病率居于第三位。其中约 85% 的宫颈癌患者发生在发展中国家^[1]。近年来宫颈癌患病率呈上升和年轻化趋势^[2], 但目前宫颈癌治疗预后并不理想。肿瘤细胞的侵袭、转移在诸多影响宫颈癌预后的因素中排在首位^[3]。中晚期宫颈癌患者应考虑同步放化疗, 顺铂被认为是治疗晚期宫颈癌的基础化疗药物, 但是顺铂的不良反应很大, 所以我们应该在获得好的治疗效果前提下设法减少顺铂的使用剂量。有研究表明: IL-24 能特异性抑制肿瘤细胞生长, 诱导肿瘤细胞凋亡^[4-5]; 同时 IL-24 还可以增加肿瘤细胞对放射治疗的敏感性^[6-7]。本实验首先探讨了 IL-24 基因联合顺铂是否对 Siha 细胞裸鼠移植瘤的生长及侵袭转移具有抑制作用; 并进一步探讨了 IL-24 基因能否降低顺铂的用药剂量, 降低顺铂对机体的毒副作用, 从而达到更好的治疗效果, 为临床治疗宫颈癌提供新的思路。

材料与方法

1. 细胞培养: 人宫颈癌 Siha 细胞株购自北京协和医学院细胞中心, 用含 10% 胎牛血清, 100×10^3 U/L 青链霉素的 DMEM 培养液, 置于 37°C , 5% CO_2 的培养箱中培养。

2. 质粒提取及细胞转染: pDC316-hIL-24 质粒由北京本元正阳基因技术有限公司合成, 质粒抽提和纯化试剂盒购自 OMEGA 公司, Lipofectamine2000 购自 Invitrogen 公司。将转化 pDC316-hIL-24 质粒的 DH5 α 大肠杆菌划线, 挑取单个菌落接种到 LB 培养基中, 37°C , 250 r/min 振荡培养 12~16 h, 按照质粒提取试剂盒说明提取质粒。参照脂质体说明, 将脂质体与质粒 DNA 孵育后, 转染肿瘤细胞。

3. 移植瘤动物模型的建立: SPF 级雌性 (BALB/c nude) 裸小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。取 4 周龄、体重 (14.0 ± 0.57) g BALB/c 裸小鼠 30 只。人宫颈癌 Siha 细胞消化计数后, 调整细胞悬液活细胞浓度为 1.0×10^{10} 个/L, 抽取细胞悬液 150 μl (1.5×10^6 个), 接种于裸鼠腋部皮下。成瘤标准 5 mm \times 5 mm。

4. 实验分组及治疗方案: 肿瘤模型建立后, 采用随机数字表法将成瘤后 36 只裸鼠随机分为 6 组, 根据治疗方案将其标记为 A 组 (PBS)、B 组 (pDC316)、C 组 (pDC316-hIL-24)、D 组 (pDC316-hIL-24 联合半量顺铂)、E 组 (半量顺铂) 和 F 组 (全量顺铂)。A、B、C 组: 分别移植瘤内给予 150 μl PBS、Lipofectamine2000 包裹 pDC316 (100 mg/L)、Lipofectamine2000 包裹 pDC316-hIL-24 (100 mg/L),

3 d 一次共 5 次; D 组: 移植瘤内给予 150 μl Lipofectamine 2000 包裹 pDC316-hIL-24 (100 mg/L) 并同时腹腔内给予半量顺铂 (2.5 mg/kg), 基因治疗 3 d 一次共 5 次, 顺铂治疗 3 d 一次共 3 次; E 组: 腹腔内给予半量顺铂 (2.5 mg/kg) 3 d 一次共 3 次; F 组: 腹腔内给予全量顺铂 (5.0 mg/kg) 3 d 一次共 3 次^[8]。Lipofectamine 2000 对细胞有一定的毒性作用, 应选择最小比例包裹, 将脂质体与 pDC316-hIL-24 质粒按不同比例混匀电泳, 随着比例的增大, 电泳条带越来越浅, 当泳道条带消失表明已经完全包裹, 依据电泳结果, 选择的最佳比例 (Lipofectamine2000: pDC316-hIL-24 质粒) 为 7 μl : 10 μg 。治疗完成后观察 2 周, 采用颈椎脱臼法处死裸鼠, 分离瘤体、称重、测其体积。

5. 观察指标: 肿瘤移植后治疗期间, 每隔 3 d 称裸鼠体重, 测量瘤体长 (L)、短径 (W) 并记录、计算肿瘤体积 ($V=L \times W^2/2$), 计算每组 6 只裸鼠体重、移植瘤体积的均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)。

6. 检测移植瘤中 hIL-24 基因表达: Trizol 法提取各组移植瘤组织总 RNA, 紫外分光光度计检测其浓度和纯度, 逆转录合成 cDNA。参考相关文献设计 hIL-24 及内参引物, 并核对 GeneBank 中原始 cDNA 序列, 经 TaKaRa 公司鉴定并合成引物序列: hIL-24 上游引物: 5'-GCCAAGCTTATGAATTTTCAACAGAGG-3'; 下游引物: 5'-GCCGTCGACCTAGAGCTTGTAGAA TTT-3'。扩增片段长度 624 bp, 上游引入位点 HindIII, 下游引入位点 Sal I; 甘油醛 3-磷酸脱氢酶 (GADPH) 作为内参基因, 上游引物: 5'-TGAACGGGAAGCTC ACTGG-3'; 下游引物: 5'-TCCACCACCCTGTTGCT GGA-3', 扩增片段长度 307 bp。反应条件: 95°C 预变性 5 min, 95°C 变性 30 s, 58°C 退火 30 s, 72°C 延伸 60 s, 循环 32 次后, 72°C 终末延伸 7 min, 4°C 保存。PCR 产物经 1.0% 琼脂糖凝胶电泳分析鉴定。

7. Western blot 检测移植瘤 β -catenin、E-cadherin 的表达: 相应抗体由 Bioworld 公司提供。提取各组移植瘤组织总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 上样 30 μg 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳, 80 V 电泳 0.5 h, 120 V 电泳 1.0 h, 采用湿式转膜, 接通电源, 200 mA 于 4°C 下转印 1.5 h, 将膜正面向上置封闭液中封闭 2.0 h, 加一抗 (按照 1:500 的比例稀释) 过夜, 加二抗 (按照 1:1000 的比例稀释) 室温下 2 h, 暗室中曝光、显影、定影, 胶片晾干后扫描, 利用 Quantity one 图像分析软件对实验结果分析。

8. 统计学处理: 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析, 实验数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 干预前各小组裸小鼠体重和肿瘤体积的均衡性比较采

用单因素方差分析, 治疗后移植瘤体积、裸鼠体重采用重复测量的方差分析, 治疗后抑瘤率及瘤体组织 β -catenin、E-cadherin 表达的比较, 采用单因素方差分析, 检验水准 $\alpha=0.05$, 各组数据两两比较用 LSD 检验。

结 果

1. 干预前各组均衡性比较: 成瘤后(成瘤率为 90.9%) 的各裸鼠在干预前进行体重和移植瘤体积比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2. 移植瘤的生长抑制情况: 各组裸鼠移植瘤模型在不同的干预作用下, 移植瘤体积的变化见表 2, 根据表内数据绘制以肿瘤体积变化对时间的肿瘤生长曲线见图 1。空白对照组(PBS)和阴性对照组(空质粒)移植瘤体积增长曲线陡直; IL-24 组和半量顺铂组移植瘤生长曲线较前两组平缓; 联合组和全量顺铂组移植瘤生长曲线最平缓。肿瘤体积进行两因素方差分析(球对称检验结果 $\chi^2=235.6$, $P<0.05$, 拒绝“球对称”假设, 系数需要校正, 校正后检验结果 $P<0.01$, 说明不同治疗方法对移植瘤生长抑制作用的差别有统计学意义。进一步进行两两比较, IL-24 组移植瘤体积小于对照组 ($P<0.05$); 全量顺铂组移植瘤体积小于半量顺铂组 ($P<0.05$); 联合组与全量顺铂组相比, 移植瘤体积无明显差异 ($P>0.05$)。

3. 毒副作用: 不同干预方法裸鼠体重变化见表 3, 裸鼠体重数据进行两因素方差分析(球对称检验结果 $\chi^2=202.56$, $P<0.05$, 拒绝“球对称”假设, 系数需

要校正, 检验结果 $P<0.05$), 表明给予不同的治疗方法, 各组裸鼠体重有差别。进一步两两比较, IL-24 组裸鼠体重稍低于 PBS 组和空质粒组 ($P<0.01$); 联合组裸鼠体重与半量顺铂组无统计学差异 ($P>0.05$); 联合组裸鼠体重明显大于全量顺铂组 ($P<0.05$)。

表 1 各组裸鼠干预前体重和肿瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	初始体重(g)	初始移植瘤体积(mm ³)
A 组	6	20.2±0.3	189.5±47.8
B 组	6	20.1±0.2	210.5±95.9
C 组	6	20.1±0.4	176.9±100.6
D 组	6	20.0±0.5	200.1±79.4
E 组	6	20.0±0.3	236.1±135.6
F 组	6	20.0±0.4	216.1±54.0
F 值		0.327	0.318
P 值		0.893	0.898

4. IL-24 基因表达检测: PCR 结果见图 2。IL-24 组和联合组可扩增出一条大小约 620 bp 的 cDNA 条带, PBS 组、空质粒组、半量顺铂组和全量顺铂组均未扩增出该条带, 说明 IL-24 基因成功转染入移植瘤中, 并开始转录表达。

5. 移植瘤 β -catenin、E-cadherin 的表达结果: Western blot 法检测不同干预条件对移植瘤组织中 β -catenin、E-cadherin 的表达情况(图 3)。各组移植瘤组织 β -catenin 表达量不同(表 4), IL-24 组明显少于 PBS 组和空质粒组 ($P<0.01$); 联合组明显少于 IL-24 组 ($P<0.05$); 联合组少于全量顺铂组, 但差

表 2 各组裸鼠干预后移植瘤体积变化 (mm³, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 d	3 d	6 d	9 d	12 d	15 d	18 d	21 d	24 d	27 d
A 组	189.5±47.8	446.3±73.8	684.1±95.8	914.6±131.7	1353.3±324.9	1532.0±230.6	2020.0±213.2	2185.5±262.3	2609.1±144.7	2978.3±68.6
B 组	210.5±95.9	453.8±125.3	710.7±139.4	1015.8±191.4	1335.0±347.1	1738.3±164.0	1940.5±336.2	2147.1±214.2	2655.0±171.1	3007±235.4
C 组	176.9±100.6	319.9±73.8	559.2±104.8	581.6±90.0	540.8±108.3	710.6±241.1	1075.1±402.9	1131.6±422.3	1277.9±455.4	1906.3±514.3
D 组	200.1±79.4	172.9±63.0	175.0±47.4	199.1±50.6	328.8±45.3	452.2±41.4	529.2±56.0	582.7±52.8	616.9±28.5	613.1±44.5
E 组	236.1±135.6	354.0±105.8	462.3±103.8	573.3±125.8	702.2±148.5	698.7±190.3	941.3±271.1	1031.5±161.9	1201.3±253.1	1446.1±675.9
F 组	216.1±54.0	216.3±74.6	298.2±42.7	319.2±37.8	355.8±47.2	367.3±125.0	360.1±116.2	335.6±117.3	381.4±114.9	281.4±114.9

表 3 各组裸鼠干预后裸鼠体重变化 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 d	3 d	6 d	9 d	12 d	15 d	18 d	21 d	24 d	27 d
A 组	20.2±0.26	20.6±0.23	21.4±0.29	21.9±0.43	22.5±0.48	23.3±0.55	24.0±0.74	24.6±0.63	24.9±0.73	25.3±0.40
B 组	20.1±0.19	20.5±0.15	21.4±0.22	22.2±0.26	22.8±0.31	23.7±0.42	24.4±0.34	24.9±0.27	25.1±0.98	24.9±1.13
C 组	20.1±0.34	21.2±0.28	20.7±0.32	20.7±0.27	20.5±0.20	21.1±0.39	21.2±0.27	21.3±0.31	22.0±0.35	20.9±0.20
D 组	20.0±0.44	19.7±0.29	19.2±0.46	19.0±0.68	18.6±0.72	18.2±0.79	18.6±0.72	18.5±0.59	18.6±0.41	18.8±0.32
E 组	20.0±0.31	19.8±0.30	19.4±0.57	19.2±0.73	18.8±0.48	18.4±0.47	18.4±0.52	18.3±0.66	18.1±0.35	18.2±1.04
F 组	20.0±0.36	19.6±0.36	18.1±1.20	16.7±1.53	15.9±1.02	15.6±0.93	15.3±0.88	15.6±1.03	17.1±0.78	16.9±0.68

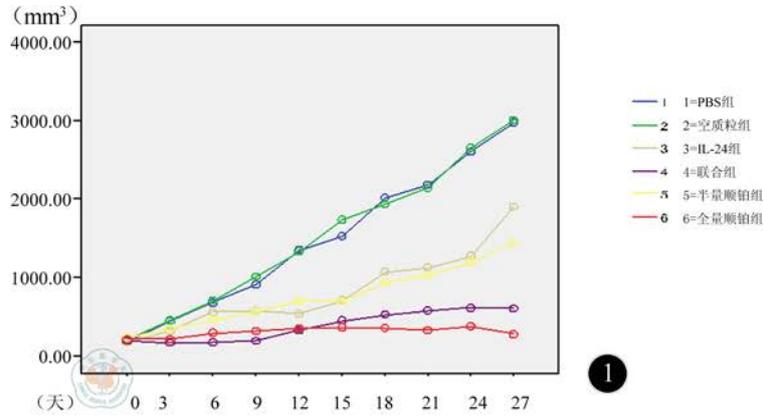


图1 肿瘤生长曲线

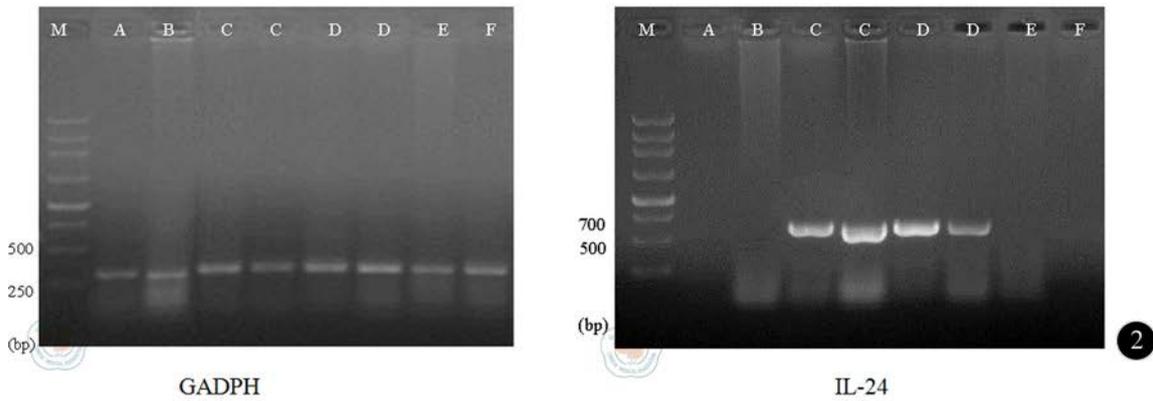


图2 PCR结果。M: DNA marker; A: PBS组; B: 空质粒组; C: IL-24组; D: 联合组; E: 半量顺铂组; F: 全量顺铂组

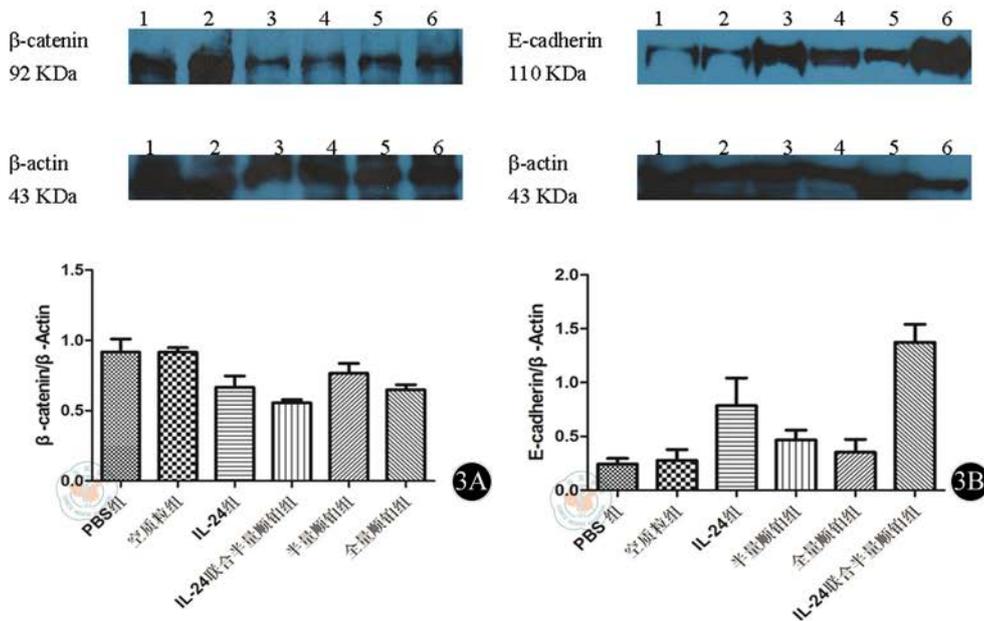


图3 各组治疗后移植瘤中β-catenin、E-cadherin的表达情况, 3A: 移植瘤中β-catenin表达情况, 条带1: PBS组; 2: 空质粒组; 3: IL-24组; 4: 联合组; 5: 半量顺铂组; 6: 全量顺铂组。3B: 移植瘤中E-cadherin的表达情况, 条带1: PBS组; 2: 空质粒组; 3: IL-24组; 4: 半量顺铂组; 5: 全量顺铂组; 6: 联合组

异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组移植瘤组织 E-cadherin 的表达量也不同 (表 4), IL-24 组明显高

于 PBS 组和空质粒组 ($P < 0.01$); 联合组明显高于 IL-24 组 ($P < 0.01$); 联合组明显高于全量顺铂组,

差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 4 各组裸鼠 β -catenin、E-cadherin 相对灰度比值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	β -catenin/ β -actin	E-cadherin/ β -actin
PBS	0.92 \pm 0.09	0.24 \pm 0.05
空质粒组	0.92 \pm 0.03	0.28 \pm 0.10
IL-24 组	0.67 \pm 0.08	0.79 \pm 0.26
联合组	0.55 \pm 0.02	1.37 \pm 0.17
半量顺铂组	0.77 \pm 0.07	0.47 \pm 0.09
全量顺铂组	0.65 \pm 0.04	0.35 \pm 0.12

讨 论

宫颈癌发病率位居全球女性恶性肿瘤发病率的第三位,高病死率与肿瘤细胞转移密切相关。2010年美国国家癌症研究所建议治疗中晚期宫颈癌患者应考虑同步放化疗^[9]。目前顺铂被认为是治疗宫颈癌有效的基础化疗药物,但是顺铂治疗也随之带来较强的不良反应如肾毒性、高致吐性等仍然很大^[10]。研究表明 IL-24 能特异性抑制肿瘤生长,诱导凋亡而对正常细胞无明显毒副作用^[4-5]。前期研究中,有学者^[8]已成功将 IL-24 基因转染入裸鼠人宫颈癌 Hela 细胞移植瘤内,并证实了该基因可通过激活促凋亡途径来达到抑瘤效果。本实验通过 IL-24 基因联合顺铂治疗宫颈癌裸鼠移植瘤,进一步探讨、评价 IL-24 基因辅助顺铂对宫颈癌移植瘤的治疗效果。

顺铂为铂的金属络合物,作用似烷化剂,作用于 DNA 链间及链内交连,形成 DDP-DNA 复合物,干扰 DNA 复制,从而抑制肿瘤细胞的生长,其作用具有时效和量效关系,不良反应也与剂量相关^[11]。我们选择 5.0 mg/kg 作为全量顺铂组的实验用量,联合组顺铂使用剂量为 2.5 mg/kg。有研究表明 IL-24 基因可通过内质网应激途径、神经酰胺介导途径、活性氧类途径抑制肿瘤细胞生长^[12],还可通过下调磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、成簇黏附激酶、金属蛋白酶 2、金属蛋白酶 9 和上调 p38 丝裂原活化蛋白激酶来抑制肿瘤的侵袭与转移^[13]。IL-24 基因和顺铂药物的作用机制不同,实验证明两者联合不仅可以达到更佳治疗效果,而且还可减少顺铂使用剂量,从而降低其毒副作用。

肿瘤细胞侵袭转移过程中上皮细胞-间充质转化(EMT)发挥了重要作用,EMT 是指上皮细胞失去了上皮表型,获得了较高侵袭能力^[14]。E-cadherin 是上皮细胞的标记,是与 EMT 重要的相关分子;Wnt 信号通路在肿瘤细胞 EMT 过程中起主导作用,通路被激活会引起 β -catenin 量的改变^[15-16]。为了验证 IL-24 基因是否对宫颈癌 Siha 细胞移植瘤侵袭能力具有抑制作

用,我们使用 Western blot 法检测不同干预条件对移植瘤组织中 β -catenin、E-cadherin 的表达情况。结果表明 IL-24 基因可抑制宫颈癌 Siha 细胞移植瘤的生长,并下调 β -catenin 蛋白表达、上调 E-cadherin 蛋白表达来抑制宫颈癌 Siha 细胞移植瘤的 EMT,从而减少宫颈癌细胞淋巴转移。但 IL-24 是具体通过何种途径来抑制宫颈癌 Siha 细胞上皮间质转化,需进一步研究。

全量顺铂组移植瘤体积最小,但肿瘤细胞下调 β -catenin 蛋白表达、上调 E-cadherin 蛋白表达的作用不明显。说明顺铂对肿瘤生长抑制作用明显,但对宫颈癌 Siha 细胞的 EMT 的抑制作用不明显。IL-24 基因联合半量顺铂组移植瘤体积明显小于 IL-24 组、半量顺铂组;该组裸鼠平均体重明显大于全量顺铂组。 β -catenin 蛋白表达量明显少于其他任何一组,E-cadherin 蛋白表达量明显多于其他任何一组。实验结果表明,联合治疗组中顺铂的剂量是全量顺铂组剂量的一半,但辅助给予 IL-24 基因治疗后,其抑制肿瘤生长的效果可达到全量顺铂的治疗效果,并且对动物体重的影响明显比全量顺铂小。已有研究表明 IL-24 基因可增加肿瘤对化疗药物的敏感性^[17]。但顺铂联合 IL-24 基因治疗的交互作用机制还不清楚,需进一步研究。

宫颈癌的基因治疗正处于不断地探索中。实验应用 IL-24 基因联合半量顺铂治疗宫颈癌,结果表明 IL-24 可以增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性,使肿瘤体积缩小,降低肿瘤细胞侵袭力,为临床治疗宫颈癌提供了新的思路和理论依据。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
- [2] 王淑珍, 罗好曾. 威武市宫颈癌发病率分析. *中国肿瘤*, 2008, 17: 96-99.
- [3] Lu JN, Lee WS, Yun JW, et al. Anthocyanins from vitis coignetiae pulliat inhibit cancer invasion and epithelial-mesenchymal transition, but these effects can be attenuated by tumor necrosis factor in human uterine cervical cancer HeLa cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 503043.
- [4] Novakova Z, Hubackova S, Kosar M, et al. Cytokine expression and signaling in drug-induced cellular senescence. *Oncogene*, 2010, 29: 273-284.
- [5] Jia J, Li S, Gong W, et al. mda-7/IL-24 induces apoptosis in human GBC-SD gallbladder carcinoma cells via mitochondrial apoptotic pathway. *Oncol Rep*, 2011, 25: 195-201.
- [6] Liu J, Zhang Y, Sun P, et al. Enhanced therapeutic efficacy of adenovirus-mediated interleukin-24 gene therapy combined with ionizing radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Rep*, 2013.
- [7] Jiang G, Zhang K, Jiang AJ, et al. A conditionally replicating adenovirus carrying interleukin-24 sensitizes melanoma cells to radiotherapy via apoptosis. *Mol Oncol*, 2012, 6: 383-391.
- [8] Li L, Wang ZX, Wang ZH. Combination of IL-24 and cisplatin inhibits cervical cancer growth in a xenograft nude mice model. *Asian Pac J*

- Cancer Prev, 2011, 12: 3293-3298.
- [9] Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD008285.
- [10] Lee HN, Lee KH, Lee DW, et al. Weekly cisplatin therapy compared with triweekly combination chemotherapy as concurrent adjuvant chemoradiation therapy after radical hysterectomy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21: 128-136.
- [11] 柳友清, 邢辉, 韩晓兵, 等. 顺铂诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡及其作用机制的研究. *中国肿瘤临床*, 2006, 33: 1-4.
- [12] Whitaker EL, Filippov VA, Duerksen-Hughes PJ. Interleukin 24: mechanisms and therapeutic potential of an anti-cancer gene. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23: 323-331.
- [13] Shi H, Wei LL, Yuan CF, et al. Melanoma differentiation associated gene-7/interleukin 24 inhibits invasion and migration of human cervical cancer cells *in vitro*. *Saudi Med J*, 2007, 28: 1671-1675.
- [14] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell*, 2012, 148: 349-361.
- [15] Li Y, Welm B, Podsypanina K, et al. Evidence that transgenes encoding components of the Wnt signaling pathway preferentially induce mammary cancers from progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 15853-15858.
- [16] Paul S, Dey A. Wnt signaling and cancer development: therapeutic implication. *Neoplasia*, 2008, 55: 165-176.
- [17] Xu J, Mo Y, Wang X, et al. Conditionally replicative adenovirus-based mda-7/IL-24 expression enhances sensitivity of colon cancer cells to 5-fluorouracil and doxorubicin. *J Gastroenterol*, 2013, 48: 203-213.
- (收稿日期: 2013-10-28)
(本文编辑: 戚红丹)
- 张甜甜, 王朝霞, 马才媛, 等. IL-24 联合顺铂对宫颈癌移植瘤生长抑制及侵袭力的影响 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(24): 11553-11558.

