

本文引用: 邵潇蝶, 耿彬. IL-24 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(5): 385-391. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.05.001.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-05-0385-07

· 专家论坛 ·

IL-24 在心血管疾病中的研究进展

邵潇蝶, 耿彬

中国医学科学院阜外医院心血管疾病全国重点实验室, 北京市 102300

[专家简介] 耿彬, 博士, 博士研究生导师, 中国医学科学院阜外医院心血管疾病全国重点实验室研究员。现任中国病理生理学会生物活性小分子专业委员会常务委员、抗感染药物评价与管理委员会常务委员、北京市生理学会常务委员、*Antioxidants & Redox Signaling* 编委、《中国病理生理杂志》《中国动脉硬化杂志》《基础医学与临床》编委。主要致力于气体信号分子硫化氢、非编码 RNA 以及肠道菌群参与血管疾病的病理生理机制研究。在 *Circulation*、*Circulation Research*、*Autophagy* 和 *Hepatology* 等期刊发表 SCI 论文 100 余篇, 被引用 5 000 余次。曾获教育部提名国家自然科学奖(自然科学奖一等奖)、高等学校科学研究优秀成果奖(自然科学奖二等奖)、河北省科技进步奖三等奖、湖南省自然科学奖一等奖等。



[摘要] 白细胞介素 24(IL-24) 是 IL-10 家族中 IL-20 亚家族的一员, 是首个在黑色素瘤中被分离鉴定出的肿瘤生长抑制因子, 具有高度保守性。其功能在不同组织及微环境中具有双重性, 可发挥促炎或抗炎的双向效应, 在炎症性疾病和癌症等多种疾病中发挥重要作用。近年研究发现, IL-24 还可调控平滑肌细胞功能、保护内皮细胞以及调节血管新生, 参与动脉粥样硬化及血管钙化等心血管疾病的发生发展, 有望成为心血管疾病防治的新靶点。

[关键词] 白细胞介素 24/黑色素瘤分化相关基因-7; 平滑肌细胞; 内皮细胞; 高血压; 动脉粥样硬化; 血管钙化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of IL-24 in cardiovascular diseases

SHAO Xiaodie, GENG Bin

National Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 102300, China

[ABSTRACT] Interleukin-24 (IL-24), a member of the IL-20 subfamily within the IL-10 family, is the first tumor growth suppressor identified and isolated from melanoma, exhibiting a high degree of evolutionary conservation. Its functions are dual in different tissues and microenvironments, exerting bidirectional pro-inflammatory or anti-inflammatory effects, and play crucial roles in various diseases such as inflammatory disorders and cancers. Recent studies have revealed that IL-24 can also regulate the function of smooth muscle cells, protect endothelial cells, modulate angiogenesis, and participate in the pathogenesis and progression of cardiovascular diseases including atherosclerosis and vascular calcification, making it a promising novel target for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] IL-24/MDA-7; smooth muscle cells; endothelial cells; hypertension; atherosclerosis; vascular calcification

[收稿日期] 2025-12-01

[修回日期] 2026-01-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370448)

[作者简介] 邵潇蝶, 硕士研究生, 研究方向为血管疾病的病理生理机制, E-mail: shaoxiaodie@fuwai.com。通信作者耿彬, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为气体信号分子与免疫炎症参与血管疾病的病理生理机制, E-mail: gengbin@fuwaihospital.org。

免疫细胞浸润并分泌白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及干扰素等细胞因子,诱导器官组织局部的慢性炎症反应,是心血管疾病的重要病理生理过程。IL-24 是 IL-10 超家族中 IL-20 亚家族的一员,也被称为黑色素瘤分化相关基因-7(melanoma differentiation associated gene-7, MDA-7),最早在终末分化的黑色素瘤细胞中发现,对黑色素瘤细胞的生长具有抑制作用^[1]。IL-24 不仅具有抗菌、组织重塑及促进伤口愈合的作用,还被证实参与银屑病、类风湿关节炎和中枢神经系统自身免疫性疾病等免疫炎症性疾病的发病过程。更有趣的是,IL-24 凭借其独特的抗癌机制和灵活的联合治疗策略,在癌症治疗领域展现出巨大潜力。越来越多的研究进一步发现,IL-24 通过调控多条信号通路,参与多种心血管疾病的发生与发展,凭借其在生物治疗方面的独特性,展现出较好的应用前景。

1 IL-24/MDA-7 结构特征

人 MDA-7 基因定位于染色体 1q32 区域,包含 7 个外显子和 6 个内含子,其编码的蛋白质由 206 个氨基酸组成,预测分子量为 23.8 kDa^[2]。IL-24/MDA-7 的 N 端含有一段由 49 个氨基酸构成的疏水信号肽,该结构介导其自身的剪切加工及后续的分泌过程,由于糖基化位点的不同,其分泌产物的分子量也不同^[3]。早期研究发现,大鼠的 c49a 基因和 IL-24/MDA-7 具有 78% 的同源性^[4]。随后在多个物种中均鉴定出 IL-24/MDA-7 的同源基因,表明其在进化上具有保守性和重要功能。IL-24 仅含有 2 个半胱氨酸(Cys16 和 Cys63),其 C α 原子间距为 8.6 Å,较其他细胞因子更远,这可能与缺乏二硫键而导致结构不稳定有关。基于此,推测其 N 端可能形成结构独特的单体构象,或通过两个单体之间的二硫键桥形成稳定的二聚体^[5]。IL-24 主要在免疫相关的组织中表达,如脾脏、胸腺、外周血白细胞以及正常黑色素细胞^[6]。IL-24 通过与 I 型 IL-20 受体结合发挥作用,该受体是由 IL-20R1 和 IL-20R2 构成的异二聚体;IL-24 还可通过由 IL-22R1 和 IL-20R2 组成的 II 型 IL-20 受体介导其生物学功能^[7]。I 型受体广泛分布于多种组织,是 IL-24 发挥功能的主要效应受体;II 型受体表达范围较为局限,其信号传导更有利于促进细胞增殖^[8]。

抗肿瘤药物长春布宁可通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,

p38 MAPK)及诱导转录激活因子 3(activating transcription factor 3, ATF3)磷酸化,促进 IL-24 的分泌,也可经由激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)的磷酸化上调 IL-24 的表达,进而促进其分泌^[9-10]。TNF- α 在与肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)结合后,通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,促进 IL-24 的表达^[11]。以上研究提示,ATF3、AP-1 及 ERK 信号通路共同参与了 IL-24 转录表达的调控过程。

2 IL-24 生物学功能

IL-24 是一种多功能细胞因子,参与包括促进伤口愈合、特异性杀伤肿瘤细胞以及调节炎症反应在内的多种生物学过程,并可通过调节内皮细胞与平滑肌细胞功能参与心血管疾病的发生与发展,其已知的生物学功能总结如图 1 所示。

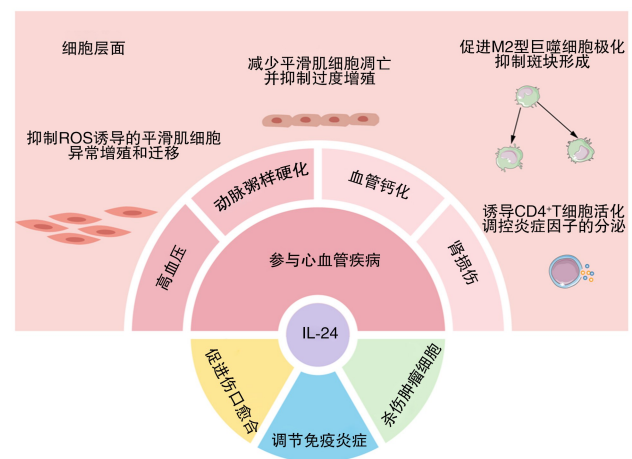


图 1. IL-24 的生物学功能

Figure 1. Biological function of IL-24

2.1 促进伤口愈合和组织修复

IL-24 可通过非病原体引发的经典途径参与伤口愈合过程。在小鼠 6 mm 全层皮肤损伤模型中,伤口引发的血管断裂和结痂使上皮祖细胞处于缺氧状态,诱导其表达并分泌 IL-24。IL-24 进一步激活信号转导及转录激活因子 3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化,并上调缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,促进伤口局部 IL-24 的表达,构成一个 IL-24 表达与分泌的正反馈回路。大量产生的

IL-24 一方面促进上皮祖细胞增殖,通过上皮化替代损伤的上皮细胞以修复伤口;另一方面促进断裂毛细血管的愈合,诱导成纤维细胞生成,协调真皮修复反应,从而加速伤口愈合^[12]。

2.2 特异性杀伤肿瘤细胞

IL-24 可以特异性杀伤肿瘤细胞,而对正常细胞不诱导生长抑制或产生毒性作用。细胞实验及动物模型均已证实,IL-24 可通过多条 MAPK 信号通路来杀伤肿瘤细胞。使用 MDA-7 腺病毒感染正常细胞和癌细胞使其表达 IL-24 后,Northern 印迹杂交及蛋白免疫印记结果显示,癌细胞中抑癌基因 SARI 的表达呈时间依赖性上调,而正常细胞中未见此变化。相应地,癌细胞表现出特异性生长抑制,正常细胞则无明显改变。机制研究表明,IL-24 通过激活 p38 MAPK 蛋白,促使其核转位后作为转录调控因子启动 SARI 基因的表达,进而导致癌细胞特异性死亡^[13]。此外,IL-24 激活 p38 MAPK 信号通路后,可诱导核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 除 Ser40 位点外的其他氨基酸残基发生磷酸化,增强 Nrf2 与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1) 之间的相互作用,从而抑制 Nrf2 的核转位,促进癌细胞凋亡。IL-24 也可抑制 ERK 信号通路,减少 Nrf2 在 Ser40 位点的磷酸化,进而阻断 Nrf2 核转位,削弱其抗氧化作用及抗凋亡能力,最终诱导癌细胞凋亡^[14]。另有研究发现,含 FYVE 结构域的磷酸肌醇 3-磷酸 5-激酶 (FYVE domain-containing phosphatidylinositol 3-phosphate 5-kinase, PIKfyve) 抑制剂可上调人黑色素瘤细胞中 IL-24 的表达,而在正常人包皮成纤维细胞中无此效应;IL-24 的上调进一步加剧内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS),激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK),导致真核翻译起始因子 2A (eukaryotic translation initiation factor 2A, EIF2A) 磷酸化,随后上调 ATF4 和转录因子 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 表达,选择性诱导黑色素瘤细胞死亡,而对正常的人包皮成纤维细胞无影响^[15]。

2.3 调节免疫炎症反应

IL-24 具有促炎和抗炎的双重作用。在银屑病和过敏性皮肤炎症等皮肤病中,IL-24 可加剧炎症反应,促进疾病发展。在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮及炎症性肠病患者的血液样本中,IL-24 含量显著升高。值得注意的是,IL-24 的缺失反而会加剧自

身免疫性脑脊髓炎和自身免疫性视神经炎的发病^[6]。在银屑病小鼠模型和人表皮模型中,TNFR1 诱导的 ROS 生成及 ERK 活化可促进角质形成细胞表达并分泌 IL-24,IL-24 与 IL-22R1 和 IL-20R2 组成的 II 型受体结合后,激活 STAT3 信号通路,强烈诱导促炎因子表达,招募免疫细胞,从而加剧局部炎症反应^[11]。相反,在炎症性肠病中,患者炎症黏膜处的结肠干细胞高表达 IL-24,后者通过激活上皮细胞中的 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1)/STAT3 信号通路,既上调黏蛋白 (mucin, MUC) 基因表达 (MUC1、MUC3 及 MUC4 分别升高 8.1 倍、4.5 倍及 6.8 倍) 以维持上皮和黏膜结构的完整性,又促进细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达,通过负反馈抑制炎症发生^[16]。在自身免疫性葡萄膜炎小鼠模型中,Th17 细胞通过自分泌途径诱导 IL-24 的产生,进而经由 SOCS1/3 信号通路,抑制 Th17 相关的促炎因子如 IL-17F、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和 IL-22 的产生,该调控机制在人类 Th17 细胞中同样存在^[17]。

2.4 调节内皮细胞功能

体外细胞实验证实,人脐静脉内皮细胞中检测不到内源性 IL-24 的表达,而过表达 IL-24 后,内皮细胞的分化(管状结构形成)受到显著抑制,且抑制作用强于 p16^[18]。在裸鼠皮下移植瘤模型中,与未治疗组相比,MDA-7 腺病毒治疗组肿瘤区域的 CD31⁺ 细胞数量明显减少,提示 IL-24 具有抗血管生成的能力^[18]。此外,IL-24 还可激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子和转化生长因子的产生,以剂量依赖的方式抑制内皮细胞的分化和迁移^[19]。

与多数文献中采用基因转染或病毒转导使 IL-24 在细胞内持续表达的方式不同,Tan 等^[20]使用重组 IL-24 蛋白直接刺激内皮细胞,结果显示 IL-24 虽能抑制管腔形成,却促进了内皮细胞的迁移。这表明 IL-24 在内皮细胞中的作用并非固定不变,其具体影响取决于组织类型和所处的微环境。

IL-24 对内皮细胞还具有保护作用。在过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤模型中,IL-24 可抑制 Caspase-3 的剪切并降低细胞内 ROS 水平,从而减少细胞凋亡,提高细胞存活率。过表达 IL-24 还

能显著抑制过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞过度增殖,并下调内皮细胞中与心血管疾病相关的蛋白表达,包括血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和血管紧张素 II 受体相关蛋白(angiotensin II receptor-associated protein, ATRAP),提示 IL-24 可能通过调控相关基因的表达参与心血管疾病的发生发展^[21]。

2.5 调节平滑肌细胞功能

应用腺病毒分别在大鼠异常肺动脉平滑肌细胞系(PAC1)、人冠状动脉平滑肌细胞及原代培养的大鼠主动脉平滑肌细胞中过表达 MDA-7,结果显示 IL-24 呈剂量依赖性抑制 PAC1 细胞的生长、凋亡及迁移,而对正常的人冠状动脉平滑肌细胞或大鼠主动脉平滑肌细胞无显著影响^[22]。进一步研究表明,IL-24 可调控细胞周期相关蛋白(如上调 p21 和下调 cyclin D1 表达),诱导 G₀/G₁ 期阻滞;同时减少线粒体 ROS 生成,增强抗氧化酶表达,并抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt 及 ERK 信号通路的激活,降低 VEGF 和 PDGF 的表达,从而抑制过氧化氢诱导的小鼠主动脉血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[23]。

3 IL-24 与心血管疾病

3.1 高血压

一项关联研究采用 TaqMan 探针法基因分型技术,分析了高血压患者和对照组中 IL-24 基因的 rs1150253、rs1150256、rs1150258 和 rs3762344 四个多态位点,结果显示 rs1150253、rs1150256 和 rs3762344 位点与高血压及收缩压升高相关^[24]。动物模型研究也显示,自发性高血压大鼠模型心肌组织的基因表达芯片中,IL-24 的表达量较 WKY 对照大鼠下降 2.3 倍;而使用降压药依那普利和硝苯地平后,心脏组织中 IL-24 的表达回升 1.68 倍,实时定量 PCR 进一步验证了这一结果,提示 IL-24 的表达水平与高血压的发生发展密切相关^[25]。ROS 在心血管疾病的发生发展中发挥重要调节作用。在永生化小鼠平滑肌细胞系(MOVAS)中,人重组 IL-24 蛋白可显著抑制过氧化氢诱导的 AGT、ET-1、ATRAP 及 PDGF 的上调,提示 IL-24 可能通过抑制 ROS 介导的血管重塑参与高血压的发生^[25]。

3.2 动脉粥样硬化

除与高血压相关的三个多态位点外,IL-24 的 rs3762344 多态位点还与总胆固醇、低密度脂蛋白胆

固醇及 γ -谷氨酰转移酶水平升高有关,提示 IL-24 可能参与动脉粥样硬化的发生发展^[24]。单核巨噬细胞参与泡沫细胞形成、局部炎症及坏死核心的形成,从而调控动脉粥样硬化从早期到晚期的全过程^[26]。对载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE) 敲除小鼠炎性单核细胞不同亚群的转录组测序发现, Ly6Clow 型巨噬细胞亚群表达包括 IL-24 在内的促动脉粥样硬化细胞因子^[27]。IL-24 缺乏可抑制 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞分化,并减少其分泌的转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和 PDGF;反之,IL-24 可促进 M2 型巨噬细胞分化。机制研究表明,IL-24 通过间接抑制 SOCS1/3 的表达,增强 STAT6/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 信号通路,从而促进 M2 型巨噬细胞分化,发挥抗炎效应,减轻动脉粥样硬化^[28]。

T 细胞与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。Sahoo 等^[29]从小鼠脾脏及淋巴结中原代分离并培养 CD4⁺T 细胞,使用佛波酯/离子霉素或 CD3/CD28 刺激活化后,发现分化形成的 Th2 细胞中 IL-24 mRNA 表达水平较 Th1 细胞高出 10 倍以上。机制研究发现,在 Th2 细胞分化过程中,转录因子 STAT6 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 与 IL-24 启动子结合,增强了 IL-24 启动子的转录活性,促进 IL-24 的表达。Th2 细胞分泌 IL-4 发挥抗炎效应,提示 Th2 细胞通过 IL-24/IL-4 轴抑制慢性炎症反应,进而参与动脉粥样硬化的保护性调控。Th17 细胞则分泌 IL-17A 和 IL-17F,促进多种免疫细胞及非免疫细胞的炎症反应,推动动脉粥样硬化进程。IL-17A 可激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 促进 IL-24 分泌,而分泌的 IL-24 进一步刺激 Th17 细胞表达 SOCS1/3,抑制 IL-17F、GM-CSF 及 IL-22 等细胞因子的释放,形成负反馈调节,从而抑制 Th17 细胞的促炎效应^[17]。综上所述,IL-24 可通过抑制免疫细胞的炎症反应,增强局部抗炎能力,拮抗动脉粥样硬化的发生与发展。

3.3 血管钙化

血管钙化是指钙盐在血管壁异常沉积的过程,常伴随血管硬化或肾脏疾病,同时增加冠心病、心肌梗死和脑卒中等其他心血管疾病的发生风险^[30]。门克伯格氏动脉硬化是一种以动脉中层钙化为特征的慢性血管病变,主要影响中小动脉的中层平滑肌细胞。体外实验显示,铁离子刺激人主动脉血管平滑肌细胞可上调 IL-24 表达,伴随血管钙化加重;

而使用抗 IL-24 抗体则能逆转钙化效应^[31]。在铁过载大鼠钙化模型中,铁过载不仅促进主动脉钙盐沉积,同时也代偿性上调主动脉中 IL-24 的表达^[32]。IL-24 通过下调骨形态发生蛋白 2、Runx2 相关转录因子 2、碱性磷酸酶、I 型胶原 α1、骨桥蛋白及基质金属蛋白酶 2 等钙化与成骨相关基因的表达,抑制 β-甘油磷酸钠诱导的大鼠血管平滑肌细胞钙化,并通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的活化减轻血管钙化^[33]。综上,IL-24 参与血管钙化的发生过程,但目前相关研究较少,其分子机制尚未明确。

3.4 肾损伤

肾损伤既是高血压和冠心病等心血管事件的不良后果之一,也是心肌梗死及心力衰竭等心血管疾病的重要危险因素。缺血再灌注损伤是导致急性肾损伤的重要原因。在接受心脏手术后发生急性肾损伤的高风险患者中,血清 IL-24 水平升高,且与血清肌酐水平呈正相关。患者肾活检的免疫组织化学染色显示,IL-24 在肾小管上皮细胞和浸润的炎症细胞中表达增加,而在健康组织中仅微弱表达^[34]。在小鼠肾脏缺血再灌注模型中,缺血 40 min 后再灌 2 h,血清 IL-24 水平显著升高,其升高时间早于血清肌酐;同时,尿液中 IL-24 水平亦显著升

高,其敏感性与急性肾损伤标志物中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白相当,提示 IL-24 可作为小鼠和人类急性肾损伤的生物标志物^[35]。肾小管上皮细胞与浸润性炎症细胞是 IL-24 的主要来源,IL-24 缺失可减轻小鼠肾损伤及炎症反应。机制探讨发现,IL-24 主要通过诱导肾小管上皮细胞凋亡及 ERS,加剧肾损伤和炎症反应^[34]。

4 前景与展望

IL-24 在多种人类癌细胞中选择性诱导肿瘤生长抑制、细胞凋亡及毒性自噬,而对正常细胞无明显毒性作用,因此迅速从实验工具转变为一种潜在的治疗手段。在一项针对黑色素瘤及其他晚期癌症患者的 I/II 期临床试验中,超过 40% 的患者表现出显著的抗癌效果,提示 IL-24 具备治疗黑色素瘤以外其他癌症的潜力^[36]。此外,IL-24 与常规抗癌药物、小分子抑制剂、免疫检查点抑制剂及放射治疗等的联合应用已被证实可增强抗肿瘤活性,展现出其在癌症治疗中的广阔前景^[2]。

IL-24 通过调控多条信号通路发挥生物学功能,这些信号通路与心血管疾病的发生密切相关(图 2)。

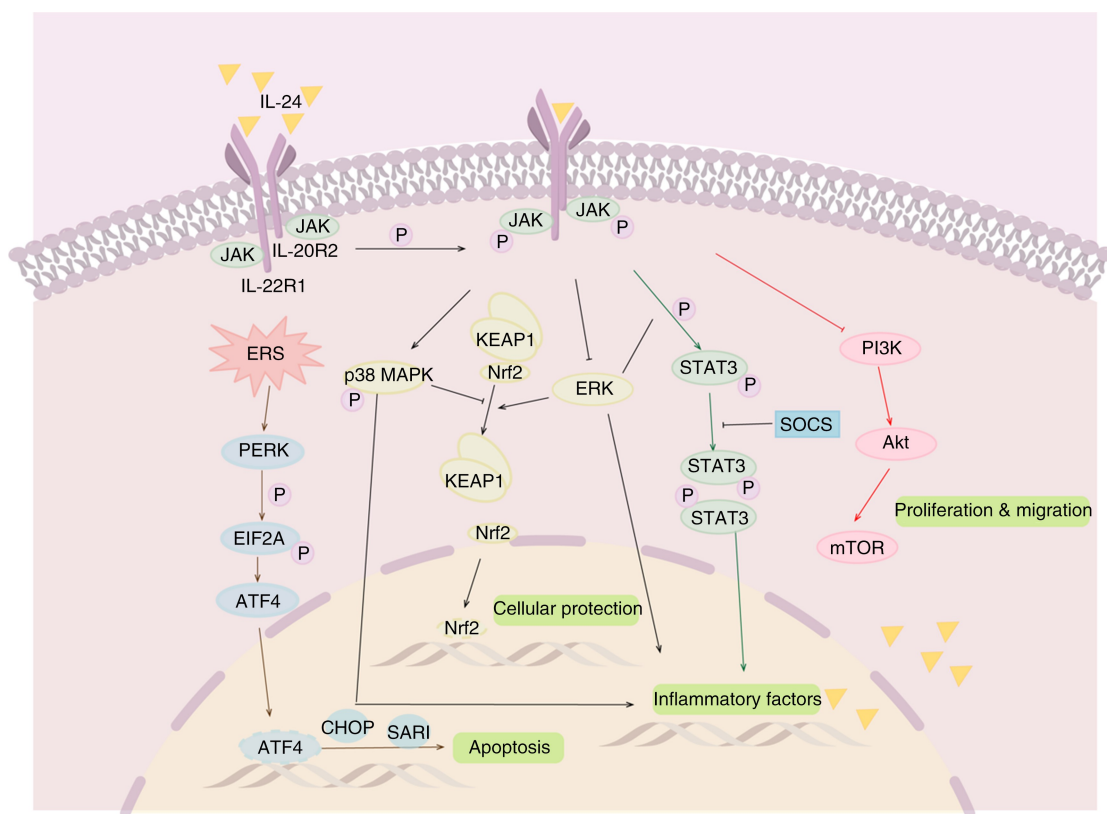


图 2. IL-24 参与的信号通路

Figure 2. IL-24-mediated signaling pathways

近期研究发现,IL-24 参与高血压及动脉粥样硬化等心血管疾病的调控。在病理条件下,IL-24 具有保护血管内皮细胞、抑制平滑肌细胞表型转换、调节血管炎症及钙稳态等多种功能。然而,IL-24 对正常细胞无毒性而选择性抑制异常细胞的治疗特性是否适用于心血管疾病、其功能双重性及安全性、其作为疾病发生或预后判断生物标志物的潜力,以及适用于哪些具体疾病等问题,目前均缺乏可靠的动物实验及临床研究支持,这也成为心血管疾病治疗领域的重要研究方向。

[参考文献]

- [1] JIANG H, LIN J J, SU Z Z, et al. Subtraction hybridization identifies a novel melanoma differentiation associated gene, mda-7, modulated during human melanoma differentiation, growth and progression [J]. *Oncogene*, 1995, 11 (12): 2477-2486.
- [2] RAGURAMAN R, MUNSHI A, RAMESH R. Interleukin-24: a multidimensional therapeutic for treatment of human diseases [J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2025, 17 (3): e70013.
- [3] PESTKA S, KRAUSE C D, SARKAR D, et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 929-979.
- [4] SOO C, SHAW W W, FREYMILLER E, et al. Cutaneous rat wounds Express c49a, a novel gene with homology to the human melanoma differentiation associated gene, mda-7 [J]. *J Cell Biochem*, 1999, 74(1): 1-10.
- [5] CHANG C, MAGRACHEVA E, KOZLOV S, et al. Crystal structure of interleukin-19 defines a new subfamily of helical cytokines [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(5): 3308-3313.
- [6] ZHONG Y, ZHANG X, CHONG W. Interleukin-24 immunobiology and its roles in inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 627.
- [7] MAGGISANO V, D'AMICO M, AQUILA S, et al. IL-20 subfamily biological effects: mechanistic insights and therapeutic perspectives in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (15): 7320.
- [8] PARRISH-NOVAK J, XU W, BRENDER T, et al. Interleukins 19, 20, and 24 signal through two distinct receptor complexes; differences in receptor-ligand interactions mediate unique biological functions [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (49): 47517-47523.
- [9] ZHU S, ZHANG X, LIU W, et al. Vinburnine potentiates anti-PD1 immunotherapy in melanoma through IL-24 secretion via P38/MAPK/ATF3 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 255.
- [10] ZHANG S, WU W, GU M, et al. House dust mite induced mucosal barrier dysfunction and type 2 inflammatory responses via the MAPK/AP-1/IL-24 Signaling pathway in allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 113972.
- [11] KUMARI S, BONNET M C, ULVMAR M H, et al. Tumor necrosis factor receptor signaling in keratinocytes triggers interleukin-24-dependent psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. *Immunity*, 2013, 39 (5): 899-911.
- [12] LIU S, HUR Y H, CAI X, et al. A tissue injury sensing and repair pathway distinct from host pathogen defense [J]. *Cell*, 2023, 186(10): 2127-2143.
- [13] DASH R, BHOOPATHI P, DAS S K, et al. Novel mechanism of MDA-7/IL-24 cancer-specific apoptosis through SARI induction [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (2): 563-574.
- [14] TIAN H, ZHANG D, GAO Z, et al. MDA-7/IL-24 inhibits Nrf2-mediated antioxidant response through activation of p38 pathway and inhibition of ERK pathway involved in cancer cell apoptosis [J]. *Cancer Gene Ther*, 2014, 21 (10): 416-426.
- [15] ROY A, CHAKRABORTY A R, DEPAMPHILIS M L. PIKFYVE inhibitors trigger interleukin-24-dependent cell death of autophagy-dependent melanoma [J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(4): 988-1011.
- [16] ANDOH A, SHIOYA M, NISHIDA A, et al. Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease [J]. *J Immunol*, 2009, 183(1): 687-695.
- [17] CHONG W P, MATTAPALLIL M J, RAYCHAUDHURI K, et al. The cytokine IL-17A limits Th17 pathogenicity via a negative feedback loop driven by autocrine induction of IL-24 [J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 384-397.
- [18] SAEKI T, MHASHILKAR A, SWANSON X, et al. Inhibition of human lung cancer growth following adenovirus-mediated mda-7 gene expression *in vivo* [J]. *Oncogene*, 2002, 21(29): 4558-4566.
- [19] RAMESH R, MHASHILKAR A M, TANAKA F, et al. Melanoma differentiation-associated gene 7/interleukin (IL) -24 is a novel ligand that regulates angiogenesis via the IL-22 receptor [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (16): 5105-5113.
- [20] TAN Y, SANDERS A J, ZHANG Y, et al. Interleukin-24 (IL-24) expression and biological impact on HECV endothelial cells [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2015, 12 (5): 243-250.
- [21] WANG Z, WANG Y, CHEN Y, et al. The IL-24 gene protects human umbilical vein endothelial cells against H₂O₂-induced injury and may be useful as a treatment for

- cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (3): 581-592.
- [22] CHEN J, CHADA S, MHASHILKAR A, et al. Tumor suppressor MDA-7/IL-24 selectively inhibits vascular smooth muscle cell growth and migration [J]. *Mol Ther*, 2003, 8(2): 220-229.
- [23] LEE K M, KANG H A, PARK M, et al. Interleukin-24 suppresses the growth of vascular smooth muscle cells by inhibiting H₂O₂-induced reactive oxygen species production [J]. *Pharmacology*, 2012, 90(5/6): 332-341.
- [24] VARGAS-ALARCÓN G, POSADAS-ROMERO C, VILLARREAL-MOLINA T, et al. IL-24 gene polymorphisms are associated with cardiometabolic parameters and cardiovascular risk factors but not with premature coronary artery disease: the genetics of atherosclerotic disease Mexican study [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34 (9): 659-666.
- [25] LEE K M, KANG H A, KO C B, et al. Differential gene expression profiles in spontaneously hypertensive rats induced by administration of enalapril and nifedipine [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 179-187.
- [26] HANSSON G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [27] YANG P, WU Q, SUN L, et al. Adaptive immune response signaling is suppressed in Ly6C (high) monocyte but upregulated in monocyte subsets of ApoE^{-/-} mice-functional implication in atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 809208.
- [28] RAO L Z, WANG Y, ZHANG L, et al. IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1270-1283.
- [29] SAHOO A, LEE C G, JASH A, et al. Stat6 and c-Jun mediate Th2 cell-specific IL-24 gene expression [J]. *J Immunol*, 2011, 186(7): 4098-4109.
- [30] 李敏, 朱奕, 方丽娟, 等. Wnt 信号通路在动脉粥样硬化及血管钙化中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(11): 995-999.
- LI M, ZHU Y, FANG L J, et al. Research progress of Wnt signaling pathway in atherosclerosis and vascular calcification [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (11): 995-999.
- [31] KAWADA S, NAGASAWA Y, KAWABE M, et al. Iron-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells through interleukin-24 (IL-24), with/without TNF-alpha [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 658.
- [32] SONG Y, YANG N, SI H, et al. Iron overload impairs renal function and is associated with vascular calcification in rat aorta [J]. *Biomaterials*, 2022, 35(6): 1325-1339.
- [33] LEE K M, KANG H A, PARK M, et al. Interleukin-24 attenuates β -glycerophosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells by inhibiting apoptosis, the expression of calcification and osteoblastic markers, and the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 428(1): 50-55.
- [34] SCHÜTTE-NÜTGEN K, EDELING M, KENTRUP D, et al. Interleukin 24 promotes cell death in renal epithelial cells and is associated with acute renal injury [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(11): 2548-2559.
- [35] TABATA T, SUGIYAMA N, OTSUKI Y, et al. Interleukin-24 is a novel diagnostic biomarker for the severity of acute kidney injury [J]. *Med Mol Morphol*, 2020, 53 (2): 115-123.
- [36] EMDAD L, BHOOPATHI P, TALUKDAR S, et al. Recent insights into apoptosis and toxic autophagy: the roles of MDA-7/IL-24, a multidimensional anti-cancer therapeutic [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 140-154.
- (此文编辑 王颖)