

协同刺激分子 B7-H4 在消化系统肿瘤中的研究进展

丁雪, 李晓梅

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:协同刺激分子 B7-H4 是 B7 家族的一个新成员, 它通过抑制 T 细胞的增殖活化、阻碍细胞因子的合成和细胞周期的进程来下调免疫应答。B7-H4 广泛分布在非淋巴组织中, 高表达于多种恶性肿瘤并参与肿瘤的发生发展及预后。B7-H4 在消化系统肿瘤中的高表达可能使其成为新的肿瘤标志物及早期诊断指标, 为免疫治疗提供新的依据。全文就消化系统肿瘤中 B7-H4 的研究进展进行综述。

关键词: B7-H4; 协同刺激分子; 消化系统肿瘤; T 细胞; 免疫逃逸

文献标识码: R735 中图分类号: A 文章编号: 1004-0242(2016)09-0706-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.09.A009

Research Progress of Costimulatory Molecule B7-H4 in Digestive System Neoplasms

DING Xue, LI Xiao-mei

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Costimulatory molecule B7-H4 is a new member of B7 family. It can negatively regulate T cells immune response by suppressing the proliferation, activation and cytokine production of T cells. B7-H4 is widely distributed in non-lymphoid tissues and high expression in a variety of malignancies and involved in tumor progression and prognosis. B7-H4 will be a new tumor marker due to the high expression in digestive system neoplasms. It is expected to be the early diagnosis of digestive system neoplasms, and providing new strategies for immunotherapy. The recent progress of B7-H4 research in digestive system neoplasms was reviewed in this article.

Key words: B7-H4; costimulatory molecule; digestive system neoplasms; T cell; immune evasion

消化系统恶性肿瘤具有高发病率和高死亡率的特点, 其中, 食管癌、胰腺癌、肝癌、大肠癌等是发病率、死亡率位居恶性肿瘤前十的消化系统肿瘤^[1]。目前, 消化系统肿瘤的治疗效果有限, 预后差, 因此, 对其早期诊断和治疗策略的研究受到广泛重视。

2003 年三个实验室相继利用生物信息学方法发现了 B7 家族的新成员 B7-H4 分子, 又被称作 B7S1 和 B7x^[2-4]。人 *B7-H4* 基因位于 1 号染色体的 p11.1 区, 跨度为 66kb, 由 6 个外显子和 5 个内含子组成, 其中第 6 外显子存在两种可变剪切形式, 由此产生两种不同的转录物。小鼠的 *B7-H4* 基因定位于 3 号染色体的 F3 区, 有 6 个编码区, 与人 B7-H4 的

蛋白结构同源性高达 87%^[5]。人 B7-H4 蛋白由 282 个氨基酸组成, 属于 I 型跨膜糖蛋白, 包括 1 个信号序列、1 个免疫球蛋白功能区 and 1 个羧基末端疏水性跨膜区^[3]。B7-H4 mRNA 广泛分布于外周组织, 表达于肾、肺、肝、胰腺、骨骼肌、卵巢、前列腺等组织中^[2,3,5]。B7-H4 蛋白在许多人类恶性肿瘤组织中表达, 如肺癌^[5]、肾癌^[6]、乳腺癌^[7]、卵巢癌^[8]、前列腺癌^[9]、胃癌^[10]等, 然而在正常组织中 B7-H4 蛋白表达呈阴性, 表明正常组织在转录水平对 B7-H4 的表达严格调控, 而这种调控机制在肿瘤中是异常的。

在肿瘤微环境内, B7-H4 通过在不同细胞成分的选择性表达抑制肿瘤特异性 T 细胞的活化和增殖^[11]。B7-H4 的其他作用还包括阻滞细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 细胞周期进展^[12]和减少细胞因子的产

收稿日期: 2015-11-24; 修回日期: 2016-01-31

通讯作者: 李晓梅, E-mail: fanliwenqi@126.com

生。B7-H4 通过以上途径负性调节 T 细胞的免疫应答。B7-H4 分子异常表达可使机体对肿瘤的免疫监视作用减弱,从而实现肿瘤免疫逃逸。此外,有研究^[5]发现 B7-H4 还可通过抑制中性粒细胞的前体细胞生长从而抑制固有免疫应答,进一步促进肿瘤免疫逃逸的发生。

大量研究表明 B7-H4 的基本作用及免疫调节功能在恶性肿瘤的临床诊断、治疗及预后中有价值,并可能为肿瘤分子靶向治疗提供新的策略。

1 B7-H4 与食管癌

食管癌是常见的消化道肿瘤,全世界每年约有 30 万人死于食管癌。早期诊断是治疗食管癌的关键,现临床常用的血清学指标 CEA、CA125、CA199 的灵敏度和特异性较低,缺乏早期诊断价值^[13]。蒋敏等^[14]对食管癌患者血清中可溶性 B7-H4(sB7-H4)进行检测,结果显示食管癌患者血清中 sB7-H4 明显增高,与健康对照组差异有显著性,且在 sB7-H4 与 CEA 诊断效率的比较中,sB7-H4 的准确性高于 CEA,提示 sB7-H4 可作为食管癌诊断的新的血清标志物。

相关实验^[15]证明 B7-H4 在食管鳞癌中的表达水平与患者的性别、远处转移和 TNM 分期有关。此外,肿瘤细胞中 B7-H4 的表达与癌巢中 CD3⁺T 细胞和肿瘤间质中 CD8⁺T 细胞呈负相关。研究^[16]表明食管鳞癌中 B7-H4 的高表达会促进肿瘤的发生发展与免疫逃逸。B7-H4 可以作为人类食管鳞癌的预后指标并为免疫治疗提供潜在的靶点。

在肿瘤细胞所处微环境中,存在着浸润的免疫细胞和相关调节因子,这些免疫细胞和调节因子相互作用,介导肿瘤免疫逃逸,是肿瘤发生、发展的重要因素。Lu 等^[17]在小鼠体内的实验发现 Treg 细胞可将 T-bet 和 Eoms 运送到食管癌组织内,这是适应性免疫所需的必要环节之一。因此,将来的肿瘤疫苗若能够阻断 B7-H4 并提高肿瘤微环境内 T-bet 和 Eoms 水平,将能够调节食管癌患者的免疫功能。

2 B7-H4 与肝癌

原发性肝癌是多基因调控参与的非常复杂的过

程,恶性程度高,易播散及转移,早诊断、早治疗具有重要意义。王东等^[18]应用 ELISA 法检测 80 例肝细胞肝癌患者、50 例慢性乙肝患者和 50 例健康对照者血清中 sB7-H4 水平,结果显示肝细胞肝癌组 sB7-H4 表达水平高于慢性乙型肝炎组和健康对照组,且其表达水平与肝细胞肝癌的临床分期和肿瘤大小密切相关。检测 sB7-H4 有助于检测原发性肝癌的治疗效果^[19]。

研究发现肝癌组织中 B7-H4 表达水平与淋巴结转移、肿瘤浸润深度及 TNM 分期呈正相关,尤其与淋巴结转移及 TNM 分期显著相关,而与患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤细胞分化程度无相关性^[20]。人肝癌组织中 B7-H4 表达上调,通过与活化 T 细胞表面受体结合,可显著抑制 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的增殖,显著下调 TGF- β 1 和 IFN- γ 等抗肿瘤效应性细胞因子的释放,导致免疫功能的失调而介导免疫逃逸。以上结果提示 B7-H4 作为原发性肝癌的肿瘤标志物具有敏感性及可行性。

杜振东等^[21]研究发现 B7-H4 mRNA 在部分肝癌细胞株中表达,而在使用抗肿瘤药物索拉菲尼后 B7-H4 mRNA 的表达水平明显下降,表明 B7-H4 基因与肿瘤细胞生长活性密切相关。因此,B7-H4 可作为靶向治疗肝癌的作用靶点。

3 B7-H4 与胃癌

在我国胃癌发病率、死亡率均较高。尽管目前手术治疗、放疗、化疗等治疗手段已经非常成熟,但是胃癌患者的 5 年生存率仍然很低。华建江等^[22]通过双抗体 ELISA 夹心法定量检测早期胃癌患者血清中 sB7-H4 水平,同时与消化系统恶性肿瘤常用的辅助诊断指标 CEA、CA199 作对比,比较分析三者在灵敏度、特异性、准确性上的差异,结果表明 sB7-H4 的诊断效率要高于 CEA 和 CA199,sB7-H4 在早期胃癌诊断中具有良好的临床应用前景,联合检测 sB7-H4、CEA 和 CA199 可提高胃癌的诊断率。另有研究^[23]显示胃癌患者血清中 sB7-H4 与肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤浸润深度和 TNM 分期密切相关,并且证明 sB7-H4 可作为评估胃癌发生发展及预后的潜在血清生物标志物。

Takaaki 等^[24]研究显示胃癌患者 B7-H4 mRNA

明显高于健康人,B7-H4 的表达水平与胃癌患者肿瘤浸润深度、淋巴结转移及肿瘤分期相关,B7-H4 的高表达与胃癌患者的生存时间呈负相关,可作为胃癌生存期的指标。蒋敬庭等^[25]的研究结果与此一致,并且证明 B7-H4 高表达可能是胃癌复发和死亡风险上升的独立危险因素,而采用细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)细胞回输治疗可控制和干预 B7-H4 的表达并延长胃癌患者的中位生存时间,胃癌 B7-H4 低表达可作为 CIK 细胞治疗的纳入标准。然而,吴淑云等^[26]的研究结果却显示 B7-H4 在胃癌中的表达与各项临床病理特征均无明显相关性。

Geng 等^[27]发现 B7-H1 和 B7-H4 在胃癌组织中的表达水平高于正常胃黏膜,其表达水平与淋巴结转移、美国癌症联合委员会(AJCC)分期和 Foxp3 的表达有关。调节性 T 细胞作为一类免疫抑制细胞参与肿瘤的免疫逃逸,而 Foxp3 是调节性 T 细胞的最重要的表面标志。B7-H1、B7-H4 与 Foxp3 呈明显的正相关,说明 B7 分子可能通过上调 Foxp3⁺调节性 T 细胞来诱导肿瘤的免疫抑制,并协同参与了肿瘤的发生、侵袭及转移。

蔡明渊等^[28]的研究结果显示 B7-H4 在胃癌组织中可表达于肿瘤细胞和部分浸润免疫细胞,并可通过其介导的信号途径参与胃癌的发生与发展。检测 B7-H4 的表达可作为潜在的胃癌诊断、治疗及预后判断的新靶点。

在关于胃癌患者新辅助化疗后的免疫应答研究中,Maskey 等^[29]发现新辅助化疗可以增强胃癌患者的抗肿瘤免疫应答并有助于改善预后,而这个过程是通过降低 B7-H4 的表达和增强 CD4⁺和 CD8⁺淋巴细胞的活化来实现的。提示 B7-H4 可作为预测胃癌患者新辅助化疗效果的潜在标志物并成为判断预后的指标。

4 B7-H4 与结直肠癌

结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一。内镜或血液筛查已被证实能有效降低结直肠癌发病率和死亡率,但大部分国家仍未开始实施有组织的筛查。祝斌等^[30]采用免疫组织化学法和 Western blot 法检测结直肠癌组织中 B7-H4 蛋白的表达,发现结直肠癌组织中高表达 B7-H4;并通过双抗体夹心间接 ELISA

法检测结直肠癌患者血清 B7-H4 水平,显示结直肠癌患者血清 B7-H4 水平明显高于健康体检者,说明 B7-H4 可能是结直肠癌较好的肿瘤标志物。

Zhao 等^[31]指出肠癌患者 B7-H4 的表达与肿瘤浸润深度及淋巴结转移密切相关,B7-H4 可能与调节性 T 细胞介导的免疫抑制有关,从而参与了结直肠癌的免疫逃逸。Liang 等^[32]研究发现 B7-H4 的高表达与结直肠癌患者的预后不良有关,并且生存分析显示这种预后不良与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级及淋巴结转移无关,而与 TNM 分级关系密切。因此通过阻断 B7-H4 的表达来干扰 T 细胞介导的共刺激信号转导通路可能成为结直肠癌免疫治疗的新策略。

有研究^[33]显示,B7-H4 siRNA 通过抑制 CXCL12/CXCR4 的表达和 JAK2/STAT3 的磷酸化来减少结直肠癌 LOVO 细胞株的增殖、侵袭及转移,从而增强肿瘤的转移潜力。由此为结直肠癌的治疗提供新的靶点。

周斌等^[34]初步证实 PKC- δ 与 B7-H4 在结直肠癌细胞的表达呈显著性正相关,且 PKC- δ 表达的增强与疾病恶性程度显著性相关,推测该酶活化的信号途径可能参与调控了 B7-H4 的异常表达,并参与了结直肠癌的病理进程,但其异常表达调控的具体机制有待于进一步探讨。

5 B7-H4 与胰腺癌

胰腺癌以生长迅速并早期发生转移为特征,是死亡率最高的恶性肿瘤之一。由于胰腺解剖位置深、胰腺癌早期症状隐匿且缺乏有效检测手段,早期胰腺癌不易发现,因此,寻找特异性强、灵敏度高的肿瘤分子标志物是改善胰腺癌患者预后的重要工作。杨振华^[35]的研究发现 B7-H4 在胰腺癌组织中的表达显著高于正常组织,且 TNM 分期越高、KPS 评分越低,其阳性表达率越高,淋巴结转移者其阳性率亦越高。提示 B7-H4 的表达与胰腺癌的不良预后密切相关,其高表达可能促进胰腺癌的发展。B7-H4 有望成为胰腺癌的早期诊断及疗效评价的有力指标。

Chen 等^[36]研究发现 B7-H4 在胰腺癌中的表达与 CD3⁺T 细胞呈负相关,并与肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤浸润深度有密切关系。B7-H1、B7-H3、B7-

H4 参与了胰腺癌的进展, B7 家族对 T 细胞免疫应答的下调是其促进胰腺癌发展的主要作用机制, 三者的共同表达可作为检测胰腺癌预后的重要指标。目前研究^[37]表明 B7-H4 在胰腺癌中的表达可以通过抑制 Erk1/2 信号通路来促进肿瘤的生长并抑制肿瘤细胞的凋亡, B7-H4 可能是胰腺癌的启动子并为其治疗提供新的靶点。

相关报道^[38]指出, 在胰腺导管癌手术切除或超声内镜引导下细针抽吸标本中, B7-H4 表达于肿瘤细胞的细胞膜和细胞质, 而 p53 则表达于细胞核。因此, 联合检测 B7-H4 和 p53 在胰腺癌手术切除或超声内镜引导下细针抽吸标本的诊断中起到重要作用。Tsiaousidou 等^[39]发现 B7-H4 的表达会减少使用吉西他滨化疗胰腺癌患者的生存时间, B7-H4 高表达的患者预后差。B7-H4 可作为评估吉西他滨化疗后胰腺癌患者预后的标志物。

6 展 望

在恶性肿瘤中, B7-H4 在肿瘤微环境的选择性表达被认为是一个重要的免疫抑制机制。因此, 控制 B7-H4 的表达成为肿瘤治疗的新策略。B7-H4 的表达与临床病理因素之间的关系表明, B7-H4 可作为消化系统肿瘤早期诊断、预后判断及免疫治疗的新型分子标志物。然而, B7-H4 介导免疫抑制的机制还不明确, B7-H4 及其未知的受体是如何在微环境中调节免疫细胞的激活和功能还需要进一步的探索。

参考文献:

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Sica GL, Choi IH, Zhu G, et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively T cell immunity[J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 849-861.

[3] Prasad DV, Ricards S, Mal XM, et al. B7S1, a novel B7 family member that negatively regulates T cell activation [J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 863-873.

[4] Zang X, Loke P, Kim J, et al. B7x: a widely expressed B7 family member that inhibits T cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(18): 10388-10392.

[5] Choi IH, Zhu G, Sica GL, et al. Genomic organization and expression analysis of B7-H4, an immune inhibitory molecule of the B7 family[J]. *J Immunol*, 2003, 171(9): 4650.

[6] Krambeck AE, Thompson RH, Dong H, et al. B7-H4 ex-

pression in renal cell carcinoma and tumor vasculature: associations with cancer progression and survival[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(27): 10391-10396.

[7] Tringler B, Zhuo S, Pilkington G, et al. B7-H4 is highly expressed in ductal and lobular breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1842-1848.

[8] Tringler B, Liu W, Corral L, et al. B7H4 overexpression in ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1): 44-52.

[9] Zang X, Thompson RH, Al-Ahmadie HA, et al. B7H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49): 19458-19463.

[10] Jiang JT, Wu CP, Shen YP, et al. Expression of costimulatory molecule B7-H4 in the gastric carcinoma tissues and its correlation with prognosis[J]. *Chin J Exp Surg*, 2009, 26(9): 1155-1158. [蒋敬庭, 吴昌平, 沈月平, 等. 共刺激分子 B7H4 在胃癌组织中表达及其与预后的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2009, 26(9): 1155-1158.]

[11] Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(5): 336-347.

[12] Park GB, Song H, Kim YS, et al. Cell cycle arrest induced by engagement of B7H4 on Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoma cell lines [J]. *Immunology*, 2009, 128(3): 360-368.

[13] Li JZ, Sheng JH, Chen GY. Significance of detection for tumor marker in diagnosis of carcinoma in digestive system[J]. *Journal of Medical Forum*, 2005, 26(14): 18-20. [李锦洲, 盛家和, 陈光意. 肿瘤标记物检测在消化系统肿瘤诊断中作用[J]. *医药论坛杂志*, 2005, 26(14): 18-20.]

[14] Jiang M, Gu GH, Zhang GB, et al. The expression of soluble B7-H4 in serum of esophageal carcinoma[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2009, 6(6): 925-926. [蒋敏, 顾国浩, 张光波, 等. 可溶性 B7-H4 在食管癌患者血清中的表达分析[J]. *广东医学*, 2009, 6(6): 925-926.]

[15] Chen LJ, Sun J, Wu HY, et al. B7-H4 expression associates with cancer progression and predicts patient's survival in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(7): 1047-1055.

[16] Wang L, Cao NN, Wang S, et al. Roles of coinhibitory molecules B7-H3 and B7-H4 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2015 Sep 28. [Epub ahead of print].

[17] Lu B, Chen L, Liu L, et al. T-cell-mediated tumor immune surveillance and expression of B7 co-inhibitory molecules in cancers of the upper gastrointestinal tract[J]. *Immunol Res*, 2011, 50(2-3): 269-275.

[18] Wang D, Zhou J, Zhang JQ, et al. Expression and clinical significance of serum soluble B7-H4 and Golgi protein73 in hepatocellular carcinoma cases [J]. *China Tropical Medicine*, 2015, 15(6): 658-660. [王东, 周娟, 张健清, 等. sB7-H4 和 GP73 在肝细胞肝癌患者血清中的表达及其

- 临床意义[J].中国热带医学,2015,15(6):658-660.]
- [19] Liang WM,Chen YX,Chen JY,et al.Influences of interventional therapy and operation on the serum soluble B7-H4 level of patients with primary liver carcinoma[J].Chin J Exp Surg,2014,30(11):2554-2555.[梁卫明,陈义雄,陈建业,等.可溶性 B7-H4 在肝癌患者血清中的表达及介入治疗和手术治疗对其表达的影响[J].中华实验外科杂志,2014,30(11):2554-2555.]
- [20] Lin ZX. The expression of co-stimulatory molecules B7-H4 and its role of immune suppression in human hepatocellular carcinoma[D].Guangzhou:Jinan University,2015.1-39.[林泽鑫.人原发性肝癌中共刺激分子 B7-H4 的表达及与免疫抑制相关机制的研究[D].广州:暨南大学,2015.1-39.]
- [21] Du ZD,Yu JP,Xu XP,et al.The expression of B7-H4 mRNA in HCC cell lines and the changes in BEL-7404 after using sorafenib [J].Journal of Medical Research,2012,40(2):30-33.[杜振东,于嘉屏,徐晓萍,等.B7-H4 在人类肝癌细胞株中的表达及药物作用后其在 BEL-7404 中的表达变化[J].医学研究杂志,2012,40(2):30-33.]
- [22] Hua JJ,Chen W,Jiang J,et al.The research on diagnosis value of soluble B7-H4 in early gastric cancer[J].Chinese Journal of Immunology,2012,28(8):745-747.[华建江,陈望,姜键,等.可溶性 B7-H4 在早期胃癌中的诊断价值探讨[J].中国免疫学杂志,2012,28(8):745-747.]
- [23] Shi H, Ji M, Wu J, et al. Serum B7-H4 expression is a significant prognostic indicator for patients with gastric cancer[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 188.
- [24] Takaaki A, Yoshikazu U, Munetsugu H, et al. Expression of B7-H4 in blood of patients with gastric cancer predicts tumor progression and prognosis [J]. J Surg Oncol, 2010, 102(7): 748-752.
- [25] Jiang JT, Wu CP, Shen Y, et al. Multi-factor COX model analysis of impact of costimulatory molecules B7-H4 on gastric cancer prognosis [J]. Chin J Exp Surg, 2010, 27(5): 656-660.[蒋敬庭,吴昌平,沈月,等.协同刺激分子 B7-H4 影响细胞因子诱导的杀伤细胞治疗胃癌预后的多因素 COX 模型分析 [J]. 中华实验外科杂志,2010,27(5): 656-660.]
- [26] Wu SY, Yu Z, Hou JY, et al. Expression of B7-H1, B7-H3 and B7-H4 in gastric carcinoma tissues and their correlation with clinical features [J]. Chin J Exp Surg, 2014, 31(12): 2852-2854.[吴淑云,于钟,侯婧瑛,等.B7-H1、B7-H3、B7-H4 在胃癌中的表达及其临床意义[J].中华实验外科杂志,2014,31(12):2852-2854.]
- [27] Geng Y, Wang H, Lu C, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3 + Tregs in gastric cancer and its clinical significance [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2): 273-281.
- [28] Cai MY, Jiang JT. Expression and immunolocalization of co-stimulatory molecule B7-H4 in gastric cancer tissues[J]. Modern Immunology Journal, 2015, 35 (5): 378-383.[蔡明渊,蒋敬庭.协同刺激分子 B7-H4 在胃癌组织中的表达及定位[J].现代免疫学,2015,35(5):378-383.]
- [29] Maskey N, Li K, Hu M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on lymphocytes and co-inhibitory B7-H4 molecule in gastric cancer: low B7-H4 expression associates with favorable prognosis[J]. Tumor Biol, 2014, 35(12): 11837-11843.
- [30] Zhu B, Zheng SH, Hu GY, et al. The expression of B7-H4 in colorectal cancer and its clinical significance[J]. China Cancer, 2012, 21(5): 387-390.[祝斌,郑淑华,胡国艳,等.结直肠癌中 B7-H4 的表达及临床意义 [J]. 中国肿瘤, 2012, 21(5): 387-390.]
- [31] Zhao LW, Li C, Zhang RL, et al. B7-H1 and B7-H4 expression in colorectal carcinoma: correlation with tumor FOXP3+ regulatory T-cell infiltration[J]. Acta Histochemica, 2014, 116(7): 1163-1168.
- [32] Liang M, Li J, Wang DD, et al. T-cell infiltration and expression of T lymphocyte co-inhibitory B7-H1 and B7-H4 molecules among colorectal cancer patients in northeast China's Heilongjiang province[J]. Tumor Biol, 2014, 35(1): 55-60.
- [33] Peng HX, Wu WQ, Yang DM, et al. Role of B7-H4 siRNA in proliferation, migration, and invasion of Lovo colorectal carcinoma cell line [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 326981.
- [34] Zhou B. The regulation and clinical significance of B7-H4 in colorectal cancer [D]. Suzhou: Soochow University, 2015.1-90.[周斌.负性共刺激分子 B7-H4 在结直肠癌中表达的临床意义及其调控机制 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.1-90.]
- [35] Yang ZH. Affect of B7-H4 and IRF-2 level on the prognosis of patients with pancreatic cancer [J]. Modern Digestion & Intervention, 2015, 20 (3): 212-215.[杨振华. B7-H4、IRF-2 水平检测对胰腺癌患者预后的评价[J].现代消化及介入诊疗, 2015, 20(3): 212-215.]
- [36] Chen Y, Sun J, Zhao H, et al. The coexpression and clinical significance of costimulatory molecules B7-h1, B7-h3, and B7-h4 in human pancreatic cancer [J]. Onco Targets Ther, 2014, 7: 1465-1472.
- [37] Qian Y, Hong B, Shen L, et al. B7-H4 enhances oncogenicity and inhibits apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. Cell Tissue Res, 2013, 353(1): 139-151.
- [38] Awadallah NS, Shroyer KR, Langer DA, et al. Detection of B7-H4 and P53 in pancreatic cancer: potential role as a cytological diagnostic adjunct [J]. Pancreas, 2008, 36 (2): 200-206.
- [39] Tsiaousidou A, Lambropoulou M, Chatzitheoklitos E, et al. B7H4, HSP27 and DJ-1 molecular markers as prognostic factors in pancreatic cancer[J]. Pancreatolgy, 2013, 13(6): 564-569.