

B7-1和B7-2生物学特性的比较及其在肿瘤免疫中的应用

宿凌恺, 徐懿, 盛旭燕, 胡济安*

浙江大学医学院附属口腔医院·浙江大学口腔医学院·浙江省口腔疾病临床医学研究中心·浙江省口腔生物医学研究重点实验室·浙江大学癌症研究院, 浙江 杭州
Email: lingkaisu@zju.edu.cn, hja@zju.edu.cn

收稿日期: 2021年5月10日; 录用日期: 2021年5月29日; 发布日期: 2021年6月11日

摘要

B7分子作为参与免疫反应中的重要信号分子, 在免疫反应发生及肿瘤免疫中发挥了重要的作用, 本文就B7分子的发现、特点、功能及在肿瘤免疫中的作用做一综述。

关键词

B7分子, 免疫反应, CD28, 肿瘤

Comparison of the Biological Characteristics of B7-1 and B7-2 Molecules and Its Application in Tumor Immunity

Lingkai Su, Yi Xu, Xuyan Sheng, Ji'an Hu*

Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Clinical Research Center for Oral Diseases of Zhejiang Province, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang
Email: lingkaisu@zju.edu.cn, hja@zju.edu.cn

Received: May 10th, 2021; accepted: May 29th, 2021; published: Jun. 11th, 2021

Abstract

B7 molecules, as the signal molecules involved in immune response, play an important role in the

*通讯作者。

文章引用: 宿凌恺, 徐懿, 盛旭燕, 胡济安. B7-1 和 B7-2 生物学特性的比较及其在肿瘤免疫中的应用[J]. 临床医学进展, 2021, 11(6): 2610-2615. DOI: [10.12677/acm.2021.116377](https://doi.org/10.12677/acm.2021.116377)

occurrence of immune response and tumor immunity. This paper reviews the discovery, characteristics, function and role of B7 molecules in the tumor immune response.

Keywords

B7 Molecules, Immune Response, CD28, Tumor

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

T细胞活化的“双信号学说”表明:T细胞的有效活化需要两个信号,第一信号是T细胞表面受体(TCR)与抗原提呈细胞(APC)提呈的抗原肽——主要组织相容性复合体(MHC)结合提供的抗原特异性信号,第二信号是APC或靶细胞与T细胞间辅助分子配对作用提供的协同刺激信号。其中APC表达的B7-1、B7-2分子与T细胞上表达的相应受体结合提供最基本、最重要的共刺激信号。越来越多的研究表明B7-1和B7-2分子在空间结构、与受体结合和行使功能方面存在许多不同之处,本文对B7-1和B7-2分子的一些最新研究做一综述。

2. B7-1、B7-2 分子的发现与命名

1982年Yokochi等研究B细胞时发现一种特异表达于B细胞表面的B细胞激活抗原BB1(B lymphoblast antigen 1),相对分子质量(Mr)约为37,000;1987年Freeman等发现B7,但其Mr约为60,000,并于1989年克隆出人和鼠的B7分子的基因,通过序列分析及抗体免疫沉淀方法,证实B7与BB1为同一分子,Mr的差异可能是由于糖基化程度不同所致。1993年Boussiotis等发现B7-2;Freeman等克隆出B7-2基因,证实B7-2的存在,原B7被命名为B7-1;1994年Caux和Azuma等证实B7-0、B7-2完全相同,B7-0/B7-2命名为B7-2。1996年国际统一命名B7-1和B7-2分子。

3. B7-1、B7-2 分子的结构特点、受体和表达

3.1. 结构特点

B7-1、B7-2分子都为I型跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,编码带信号肽的糖蛋白,含胞外免疫球蛋白V样结构域和C样结构域、疏水性跨膜区和胞浆区。

B7-1的编码基因位于人类染色体3q13.3~q21区内,长度为1491bp,容易二聚化,多以同源二聚体[1]形式表达于抗原提呈细胞(APC)表面,且有两个结合位点。其胞外区有8个潜在的糖基化位点,之前报道的相对分子质量的差异可能是其胞外区8个糖基化位点的糖基化程度不同所造成的。

B7-2的编码基因位于人类染色体3q13.3~q23区内,其mRNA长度为1120bp,不易二聚化,多以单体[1]形式表达于APC表面,不能形成稳定的二聚体结构。胞外区也有8个潜在的糖基化位点。B7-2和B7-1仅有25%的氨基酸同源性,其胞浆区有很大不同,B7-2胞浆区较长,含3个蛋白激酶C磷酸化位点,可能参与信号传导。人与鼠的B7-2基因有70%的同源性,在胞浆区存在许多不同,人类B7-2胞浆区存在更多的磷酸化位点。

3.2. 受体及表达

B7-1、B7-2 受体包括 CD28 和 CTLA4, 两者在 DNA 序列上有 70% 的同源性, 也属于免疫球蛋白超家族, 都以同源二聚体的形式存在, 但 CD28 仅有一个配体结合位点, 是单价的二聚体, 而 CTLA4 为二价的同源二聚体[2]。CD28 和 CTLA4 IgV 区的互补决定区 MYPPY 序列是 B7-1、B7-2 分子识别的关键部位。晶体结构研究表明 B7-1、B7-2 的 V 区与 CD28 和 CTLA4 直接接触, 通过 CD28 传导有效的共刺激信号; 而 B7-1、B7-2 的 C 区与 CTLA4 非直接接触, 但对与 CTLA4 的亲合力及调节 T 细胞活性等方面起着间接而又极其重要的作用[3]。B7-1 与 CD28、CTLA4 的亲合力高于 B7-2, 其平衡解离常数(Kd)分别为 4 和 0.2 uM; B7-2 与 CD28、CTLA4 的 Kd 分别为 20 和 2.6 uM [4]。

B7-1、B7-2 主要表达于树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞等抗原提呈细胞(APC)。生理情况下, 未经刺激的 APC 不表达 B7-1, 而 B7-2 组成型表达于 APC 表面且受刺激后快速上调, 约 48h 达到高峰; B7-1 受刺激后诱导性地表达较慢, 但可以持续较长的时间(4~5 天)。这种表达模式在单核细胞和脾细胞是没有争议的, 但在培养 DC 和朗格汉斯细胞时发现其从前体转变为非成熟状态时 B7-1 比 B7-2 优先表达, 这可能与 iDC 主要发挥免疫耐受的作用而 B7-1 与 CTLA4 结合促进对自身抗原产生耐受有关[5]。不同的表达模式说明它们的功能不同, 有研究表明 B7-2 在免疫反应初期发挥重要作用, 而 B7-1 对于免疫反应的维持和调节起着关键作用。

4. B7-1、B7-2 分子的功能

4.1. 对 T 细胞的作用

对 T 细胞活化的影响: B7-1、B7-2 分子对 T 细胞的活化起重要作用, CD28/B7 通过活化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT 进而激活 NF- κ B、IL-2、Bcl-XL 等分子从而促进 T 细胞的活化和增殖。有研究认为 B7-1、B7-2 分子对 CD4⁺T 细胞的活化都发挥着重要的作用, 亦有研究认为 B7-1、B7-2 分子对 CD4⁺T 细胞的活化有选择性作用, B7-2 分子对 T 细胞免疫反应起主要作用, 可能与它是组成型表达且受刺激后快速上调有关。Thomas [6]等用单克隆抗体证实了在体内阻断 B7-2 能够抑制 CD4⁺T 的活化, 而阻断 B7-1 则加强了 CD8⁺T 的活化及 CTL 效应。Zhang [7]等采用基因敲除鼠也发现 B7-2^{-/-}鼠其 CD4⁺T 的活化和增殖明显下降。

对 T 细胞分化的影响: B7-1、B7-2 分子调节 Th1/Th2 型 T 细胞分化, 在体内外采用不同的实验模型, 研究 B7-1、B7-2 分子对 Th1、Th2 型反应的影响结果存在争议。有研究认为 B7-1 有利于 Th1 型 T 细胞分化, B7-2 有利于 Th2 型免疫反应。Carlos [8]等研究发现对于可以作为粘膜递呈系统载体的减毒沙门氏菌, B7-1 既影响 Th1 相关 IgG 亚型反应, 也影响 Th2 相关 IgG 亚型反应; B7-2 选择性地影响 Th2 相关 IgG 亚型反应。而对于沙门氏菌载体上的变形链球菌唾液黏附区克隆抗原, B7-1、B7-2 对 Th1 相关 IgG 亚型反应具有协同作用; B7-2 对 Th2 相关 IgG 亚型反应发挥着重要的作用。Zhang 等研究 B7 分子在牙龈卟啉单胞菌重组血凝素 B 的免疫反应中的作用时发现 B7-2^{-/-}小鼠的 IgG1 明显下降, 而 B7-1^{-/-}小鼠 IgG1 水平与野生型小鼠相似, 表明 B7-2 在 Th2 型反应中发挥重要作用。而且发现 B7-2^{-/-}小鼠的 IgG2a 明显增加, 表明 B7-2 分子可能下调 IgG2a 水平, 抑制 Th1 型反应[7]。而在研究粘膜佐剂 CTB、MPL 时发现初次免疫时 B7-1 影响 Th1 型反应, B7-2 影响 Th2 相关 IgG 亚型反应; 第二次免疫后则主要是 B7-2 对 Th1、Th2 相关 IgG 亚型反应的影响[9]。不一致的结果可能与抗原性质、免疫途径及佐剂的类型有关。

4.2. 对 B 细胞的作用

有研究表明 B7-2 分子能提高 B 细胞的活性, 促进其增殖和分化及 IgG 的产生; 而 B7-1 分子抑制 B 细胞的增殖和分化, 通过上调一些促凋亡分子及下调抗凋亡分子从而减缓 B 细胞淋巴瘤的生长[10]。Zhang

[9]等研究发现 B7-2^{-/-}小鼠的特异性 IgG 水平明显下降, 而 B7-1^{-/-}小鼠其 IgG 水平与野生型小鼠相似, B7-1/B7-2^{-/-}小鼠没有检测到特异性 IgG 的产生。而且发现 B7-2^{-/-}小鼠的粘膜特异性 IgA 也明显降低。表明 B7-1 和 B7-2 分子在系统免疫中既发挥独特的作用又相互补充, 而在粘膜免疫中 B7-2 分子发挥着独特的作用。而 Carlos [8]等研究发现 B7-1^{-/-}小鼠的特异性抗沙门氏菌的 IgA 明显下降, B7-2^{-/-}小鼠的 IgA 水平与野生型小鼠相似, 表明 B7-1 对于特异性 IgA 的产生也发挥着重要作用, 而且 B7-2 不能完全代偿 B7-1 的缺失; 但对于产生特异性抗克隆抗原 SBR 的 IgA, B7-1 和 B7-2 的作用是互补的。研究结果的不同可能与抗原的性质有关。

B7-1、B7-2 分子也影响 B 细胞生发中心的形成、T-B 细胞之间的相互作用。Salek-Ardakani [11]等认为对 B7-1、B7-2 分子的需要根据 APC 类型及免疫反应阶段的不同而有所差异: 牛痘病毒(VACV)感染早期, CD4⁺T 细胞与 DC 相互作用, 同时需要 B7-1、B7-2 分子提供共刺激信号从而激活 CD4⁺T、产生 VACV 特异性 Th1 型分化, 表明在这个过程中 B7-1、B7-2 分子都起着关键作用; 对于 VACV 特异性 CD8⁺T 细胞反应, B7-2 发挥重要作用; 在 T_{FH} 与 B 细胞作用阶段, B7-2 对于 T_{FH} 表型维持、生发中心的形成、抗体的产生等方面起着重要作用。Good-Jacobson [12]等研究发现 B7-1^{-/-}小鼠 T_{FH} 细胞减少, 尚存的 T_{FH} 成熟、生发中心形成障碍, 产生很少的浆细胞, 表明 B7-1 对于生发中心的形成、T_{FH} 的成熟、晚期生发中心反应的维持、记忆 B 细胞和浆细胞的分化也起着重要作用; 之前研究认为 B7-1 不影响 B 细胞生发中心和抗体的形成, 但 B7-1/B7-2^{-/-}小鼠其表型比 B7-2^{-/-}小鼠要严重许多, 表明 B7-1 在其中也发挥重要作用。

5. B7-1、B7-2 分子在肿瘤免疫中的作用

研究表明 B7-2 基因的多态性可参与多种癌症的形成, Xiang [13]等研究发现 B7-2 基因变异者易患胰腺癌, B7-2 的+1057G/A 多态性与 AG (+1057, +2379)单倍型均与中国人胰腺癌的易感性增加有关, B7-2 基因多态性可能是胰腺癌的遗传危险因素, 其机制可能是+1057A 等位基因能导致 8 号外显子的氨基酸转换(由丙氨酸转变为苏氨酸), 从而改变酪氨酸激酶磷酸化水平并影响细胞因子如 IL-2 和 IL-4 的表达, 这些细胞因子对于激活特定的免疫细胞群如 B 细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞等发挥着重要作用, 而这些免疫细胞在胰腺癌的形成过程中可能起着关键的作用; +2379 可能影响 B7-2 的表达。

众多研究表明 B7-1、B7-2 分子的表达可以作为监测肿瘤预后的标志。Martinez-Escribano [14]研究表明黑色素瘤患者其外周血淋巴细胞表达 B7-1、B7-2 数目的变化对于评价其预后具有重要价值。CD19⁺B7-1⁺及 CD19⁺B7-1⁺B7-2⁺表达数目增多的黑色素瘤患者其预后较好, 这些标志可以作为黑色素瘤患者随访的重要监测指标。Chang [15]等发现 B7-1、B7-2 表达增多降低了早期鼻咽癌的致癌性, 可以作为鼻咽癌患者良好预后的标志。Thomas [16]等发现 B7-1 的表达与口腔鳞状细胞癌的消退有密切关系, 早期口腔鳞状细胞癌形成时 B7-1 表达不足是引起肿瘤免疫逃逸的重要原因之一, 而 B7-1 内源性或传染性地表达增多有利于早期肿瘤的消退, 这一研究对于发现更加有效地抗肿瘤免疫治疗有重要的意义, 可以通过增加或增强 B7-1、B7-2 的表达以达到治疗肿瘤的目的。

之前的研究发现在肿瘤的转基因治疗中, 将 B7-1、B7-2 基因导入肿瘤细胞可增强其免疫原性, 启动并诱导产生抗肿瘤免疫反应, 而且这种效应不局限于某一特定的细胞类型, 其作用机制与 T 细胞依赖性免疫应答的诱导和扩增有关。王斌[17]等将 B7-1、B7-2 基因以腺病毒为载体转染到表面几乎不表达 B7 分子的神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞株, 发现 B7-1、B7-2 表达明显增加, 促进 T 淋巴细胞的增殖及活化 T 细胞分泌 IFN- γ 、IL-2, 明显提高了肿瘤的免疫原性, 从而产生有效的抗肿瘤免疫反应。刘伟[18]等采用小鼠 EL-4 淋巴瘤模型研究发现, B7-1 治疗组的成瘤时间延长, 成瘤率降低, 平均肿瘤体积较对照组小, 抗淋巴瘤效应增强, 明显延长了荷瘤小鼠的平均生存期, 为肿瘤的基因治疗提供了新的思路。

肿瘤细胞转导表达 B7-1 和 B7-2 产生的生物效应是复杂的。某些情况下, B7-1、B7-2 在诱导产生抗肿瘤免疫应答上会产生相反的效应。有研究证实 B7-1 基因转染到不同实验小鼠的肿瘤模型能显著提高其免疫原性, Foreman [19]等采用卡波西氏肉瘤模型研究发现 B7-1 而非 B7-2 能显著诱导 T 细胞的活化和增殖、Th1 型细胞因子(IL-2、IFN- γ)的产生从而增强抗肿瘤免疫反应。而 Martin-Fontecha [20]研究发现在小鼠乳腺癌模型上表达 B7-2 的 TS/A 小鼠乳腺癌细胞(TS/A-2)其免疫原性强于表达 B7-1 的 TS/A 细胞(TS/A-1),但将 B7-2 的 cDNA 转染到 TS/A-1 细胞并不能提高其免疫原性,将 B7-1 的 cDNA 转染到 TS/A-2 细胞会降低其免疫原性,在 TS/A-2/1 体内注射之前用抗体阻断 B7-1 会恢复到只转染 B7-2 时其较高的免疫原性,表明 B7-1 调节 B7-2 相关的共刺激信号,而且 B7-1 也调节 TS/A-2 疫苗内源性 IFN- γ 和 IL-4 的平衡。Johnson [21]采用神经母细胞瘤模型研究认为这两个共刺激分子在诱导抗肿瘤免疫反应上具有协同作用。因此,肿瘤疫苗表达的 B7-1 和 B7-2 的功能是相似还是相反这一问题仍需进一步探讨。

B7-1、B7-2 分子也与细胞因子等联合应用诱导抗肿瘤免疫反应。IL-12 可以诱导产生肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞、增强自然杀伤细胞的毒性,也刺激 T 细胞、NK 细胞、自然杀伤 T 细胞产生 IFN- γ 从而诱导基因 10 和单核因子发挥有效的抗血管生成的效应。但 IL-12 全身应用会产生严重的毒性效应,所以 Pan [22]构建了膜结合型 IL-12 (scIL-12-B7TM),其包含单链 IL-12 和 B7-1 的跨膜区和胞浆区,能显著抑制皮下肿瘤的生长、肺转移以及局部及全身肿瘤的形成,并且能产生记忆反应,其机制与 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞有关。Bozeman [23]等也发现共表达 B7-1 和 GPI-IL-12 的疫苗能够显著降低 4T07 肿瘤的致瘤性、诱导长期保护性免疫反应及抑制远隔部位伴发的肿瘤生长从而显著降低整体肿瘤治疗的负担,其机制可能与降低了肿瘤微环境中的髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞有关。

6. 结论

B7-1、B7-2 作为重要的协同刺激分子,两者既有相似之处又存在很多不同。越来越多的证据表明,B7-1 和 B7-2 分子有不同的功能特征。两者的协调作用和各自具有的独特功能对于研究免疫细胞分化、免疫调节、肿瘤治疗等方面有着很大的潜在研究价值,只有全面地认识并验证出两者的区别才能更好地理解这两种分子在发挥作用时是如何被调控的,从而为其在临床上的应用提供更好的理论依据。

基金项目

国家自然科学基金青年项目(81700972);浙江省教育厅一般项目(Y201737984)。

参考文献

- [1] Bhatia, S., Edidin, M., Almo, S.C. and Nathenson, S.G. (2005) Different Cell Surface Oligomeric States of B7-1 and B7-2: Implications for Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 15569-15574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507257102>
- [2] Collins, A.V., Brodie, D.W., Gilbert, R.J., Iaboni, A., Manso-Sancho, R., Walse, B., et al. (2002) The Interaction Properties of Costimulatory Molecules Revisited. *Immunity*, **17**, 201-210. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(02\)00362-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(02)00362-X)
- [3] Vasu, C., Wang, A., Gorla, S.R., Kaithamana, S., Prabhakar, B.S. and Holterman, M.J. (2003) B7-1 and B7-2 C Domains Play an Important Role in Receptor Binding and Co-Stimulatory Properties. *International Immunology*, **15**, 167-175. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxg017>
- [4] van der Merwe, P.A. and Davis, S.J. (2003) Molecular interactions Mediating T Cell Antigen Recognition. *Annual Review of Immunology*, **21**, 659-684. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141036>
- [5] Steinman, R.M. and Nussenzweig, M.C. (2002) Avoiding Horror Autotoxicus: The Importance of Dendritic Cells in Peripheral T Cell Tolerance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 351-358. <https://doi.org/10.1073/pnas.231606698>
- [6] Lang, T.J., Nguyen, P., Peach, R., Gause, W.C. and Via, C.S. (2002) *In Vivo* B7-2 Blockade Inhibits CD4⁺ T Cell Ac-

- activation, Whereas B7-1 Blockade Potentiates CD8⁺ T Cell Activation and CTL Effector Function. *The Journal of Immunology*, **168**, 3786-3792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.3786>
- [7] Zhang, P., Martin, M., Yang, Q.B., Michalek, S.M. and Katz, J. (2004) Role of B7 Costimulatory Molecules in Immune Responses and T-Helper Cell Differentiation in Response to Recombinant HagB from *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and Immunity*, **72**, 637-644. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.2.637-644.2004>
- [8] Garcia, C.A., Martin, M. and Michalek, S.M. (2004) Role of B7 Costimulatory Molecules in Mediating Systemic and Mucosal Antibody Responses to Attenuated Salmonella enterica Serovar Typhimurium and Its Cloned Antigen. *Infection and Immunity*, **72**, 5824-5831. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.10.5824-5831.2004>
- [9] Zhang, P., Lewis, J.P., Michalek, S.M. and Katz, J. (2007) Role of B7-1 and B7-2 in Host Immune Responses to the Recombinant Hemagglutinin Domain of *Porphyromonas gingivalis* Gingipain and in the Adjuvanticity of Cholera Toxin B and Monophosphoryl Lipid A. *Vaccine*, **25**, 6201-6210. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.05.066>
- [10] Suvas, S., Singh, V., Sahdev, S., Vohra, H. and Agrewala, J.N. (2002) Distinct Role of B7-1 and B7-2 in the Regulation of the Activation of B Cell and B Cell Lymphoma. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 7766-7775. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105902200>
- [11] Salek-Ardakani, S., Choi, Y.S., Rafii-El-Idrissi Benhnia, M., Flynn, R., Arens, R., Shoenberger, S., et al. (2011) B Cell-Specific Expression of B7-2 Is Required for Follicular Th Cell Function in Response to Vaccinia Virus. *Journal of Immunology*, **186**, 5294-5303. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100406>
- [12] Good-Jacobson, K.L., Song, E., Anderson, S., Sharpe, A.H. and Shlomchik, M.J. (2012) B7-1 Expression on B Cells Regulates Murine T Follicular Helper Development, Germinal Center B Cell Survival, and Plasma Cell Generation. *Journal of Immunology*, **188**, 4217-4225. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102885>
- [13] Xiang, H., Zhao, W., Sun, Y., Qian, W., Xing, J., Zhou, Y., et al. (2012) B7-2 Gene Variants and Susceptibility to Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **138**, 2061-2067. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1289-9>
- [14] Martinez-Escribano, J.A., Hernandez-Caselles, T., Campillo, J.A., Campos, M., Frías, J.F., García-Alonso, A., et al. (2003) Changes in the Number of B7-1⁺, B7-2⁺, and CD28⁺ Peripheral Blood Lymphocytes Have Prognostic Value in Melanoma Patients. *Human Immunology*, **64**, 796-801. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(03\)00122-8](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(03)00122-8)
- [15] Chang, C.S., Chang, J.H., Hsu, N.C., Lin, H.-Y. and Chung, C.-Y. (2007) Expression of CD80 and CD86 Costimulatory Molecules Are Potential Markers for Better Survival in Nasopharyngeal Carcinoma. *BMC Cancer*, **7**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-88>
- [16] Thomas, G.R. and Wen, J. (2006) Endogenous Expression of B7-1 Co-Stimulatory Molecule Facilitates *in Vivo* Tumor Regression of Oral Squamous Carcinoma. *Anticancer Research*, **26**, 4093-4101.
- [17] 王斌, 陈芳, 毛健雄, 王建尧. B7-1 和 B7-2 基因转染神经母细胞瘤细胞免疫原性的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(4): 17-19.
- [18] 刘伟, 余英豪. 转染 MIP-1α 和 B7-1 基因增强小鼠的抗淋巴瘤效应[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(6): 38-43.
- [19] Foreman, K.E., Wrono-Smith, T., Krueger, A.E. and Nickoloff, B.J. (1999) Expression of Costimulatory Molecules B7-1 and/or B7-2 by a Kaposi's Sarcoma Tumor Cell Line Induces Differential T-Cell Activation and Proliferation. *Clinical Immunology*, **91**, 345-353. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4712>
- [20] Martin-Fontecha, A., Moro, M., Crosti, M.C., Veglia, F., Casorati, G. and Dellabona, P. (2000) Vaccination with Mouse Mammary Adenocarcinoma Cells Coexpressing B7-1 (B7-1) and B7-2 (B7-2) Discloses the Dominant Effect of B7-1 in the Induction of Antitumor Immunity. *The Journal of Immunology*, **164**, 698-704. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.698>
- [21] Johnson, B.D., Yan, X., Schauer, D.W. and Orentas, R.J. (2003) Dual Expression of CD80 and CD86 Produces a Tumor Vaccine Superior to Single Expression of Either Molecule. *Cellular Immunology*, **222**, 15-26. [https://doi.org/10.1016/S0008-8749\(03\)00079-0](https://doi.org/10.1016/S0008-8749(03)00079-0)
- [22] Pan, W.Y., Lo, C.H., Chen, C.C., Wu, P.Y., Roffler, S.R., Shyue, S.K., et al. (2012) Cancer Immunotherapy Using a Membrane-Bound Interleukin-12 with B7-1 Transmembrane and Cytoplasmic Domains. *Molecular Therapy*, **20**, 927-937. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.10>
- [23] Bozeman, E.N., Cimino-Mathews, A., Machiah, D.K., Patel, J.M., Krishnamoorthy, A., Tien, L., et al. (2013) Expression of Membrane Anchored Cytokines and B7-1 Alters Tumor Microenvironment and Induces Protective Antitumor Immunity in a Murine Breast Cancer Model. *Vaccine*, **31**, 2449-2456. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.028>