doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.050

HLA-G 在肿瘤组织中表达情况研究进展 *

刘 有[1] 张晓欢[1] 苗兰英[2] 刘 鸿[2] 白 剑[2,3△]

（1 解放军总医院海南分院 海南 三亚 572000；
2 辽宁中医药大学 辽宁 沈阳 110847；3 中国人民解放军第三〇九医院器官移植研究所 北京 100091）

摘要：人类白细胞抗原 G (human leukocyte antigen, HLA-G)属于非经典 HLA-I 类分子，在多种肿瘤细胞上均有表达。从结构上可以将 HLA-G 分为 7 种亚型：膜结合型 HLA-G1-HLA-G4 和可溶型 HLA-G5-HLA-G7。研究表明，HLA-G1 和 HLA-G5 具有明确的生物学活性也是研究较为深入的两种亚型，他们可以与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞表面的 ILT2/CD85j/LILRB1，ILT4/CD85d/LILRB2，KIR2DL4/CD158d 受体结合而发挥免疫抑制功能。目前，HLA-G 分子可以在肝癌、肾癌、肺癌、胃癌、食道癌、鼻咽癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、直肠癌和血液肿瘤中表达。本文从 HLA-G 分子的结构和功能出发，综述了 HLA-G 分子在上述肿瘤中表达的情况，旨在分析 HLA-G 在各种肿瘤组织中表达的特点以及临床意义，为临床早期诊断和治疗肿瘤提供参考。

关键词：HLA-G；肿瘤组织；免疫；抑制；逃逸

中图分类号：R730.231 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2017)12-2397-04

The Research Progress of HLA-G Expression on Tumor Tissues*

LIU You[1], ZHANG Xiao-huan[1], MIAO Lan-ying[2], LIU Hong[2], BAI Jian[2,3△]

(1 General Hospital of PLA Hainan Branch, Sanya, Hainan, 572000, China; 2 Liao Ning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110847, China; 3 Institute of Organ Transplantation, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing, 100091, China)

ABSTRACT: Human leukocyte antigen G (HLA-G), a nonclassical HLA class I molecule, is selectively expressed in many cancer cells. HLA-G encoding gene has limited polymorphisms. Structurally, there are seven isoforms that can be translated from HLA-G primary transcripts: HLA-G1 to HLA-G4 as membrane-bound proteins and HLA-G5 to HLA-G7 as soluble molecules. HLA-G1 and HLA-G5 molecules were the ones to be heavily involved in various physiological situations and, of course, mostly studied. They can bind ILT2/CD85j/LILRB1, ILT4/CD85d/LILRB2, and KIR2DL4/CD158d receptors located in the surface of T lymphocytes, B lymphocytes and NK cells, and perform immunosuppressive functions. To date, HLA-G can express on liver cancer, renal cancer, lung cancer, gastric cancer, esophagus cancer, nasopharynx cancer, ovarian cancer, breast cancer, cervical cancer, rectal cancer and leukemia. This article analyzed molecular structure and function of HLA-G, and reviewed expression of HLA-G on tumor cells. From analysis of characteristics of HLA G molecule expressed on some kinds of tumor tissue and its clinical significance, some reference for clinical early diagnosis and treatment of tumor was conducted.

Key words: HLA - G; Tumor tissue; Immune; Inhibition; Escape

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)12-2397-04

前言

人类白细胞抗原 G (human leukocyte antigen, HLA-G)属于非经典 HLA-I 类分子，在 1987 由 Geraghty 首次克隆成功。目前，HLA-G 对机体免疫系统的抑制功能已经得到了证明，它可以与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞等免疫细胞表面的抑制性受体免疫球蛋白样转录物 2(immunoglobulin-like transcript 2，ILT2/CD85j)、免疫球蛋白样转录物 4(immunoglobulin-like transcript4，ILT4/CD85d) 和杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-likereceptor，KIR2DL4/CDl58d)直接结合发挥生物学活性[1,2]。在生理情况下，HLA-G 主要表达在绒毛外滋养层细胞、成人胸腺髓质组织、角膜细胞、胰岛和上皮样祖细胞等细胞和组织中等[3]；在病理情况下，HLA-G 可以在肿瘤、器官移植和自身免疫性疾病等情况下产生。一方面 HLA-G 的表达可以下调或抑制机体对妊娠和器官移植受者的免疫应答反应，诱导机体免疫耐受的形成，有利于妊娠的继续和移植器官的长期存活；另一方面，HLA-G 可以帮助肿瘤细胞避宿主的免疫应答，使肿瘤易于发生转移，严重危害到患者的身体健康[4]。近年来 HLA-G 与肿瘤发生发展的关系，以及在肿瘤诊断和预后中的作用引起广泛关注，目前已经发现 HLA-G 可以在不同组织

* 基金项目：辽宁省自然科学基金项目（2015020714）

作者简介：刘有（1983-），男，主要从事临床病理和基础病理学研究，电话：15692538431，E-mail: 1634756467@qq.com

△ 通讯作者：白剑（1979-），男，博士后，助理研究员，实验师，主要从事肝脏病和肿瘤、移植免疫相关基础医学研究，E-mail: baijian988@hotmail.com

(收稿日期：2016-01-08 接受日期：2016-02-01)

来源的 30 多种恶性肿瘤中异常表达，而且 HLA-G 阳性的肿瘤细胞往往可以通过对机体免疫抑制作用而存活并发生远处转移，严重危害到患者的健康。

因此，本文综述了 HLA-G 在肿瘤组织中表达情况，旨在分析 HLA-G 在各种肿瘤组织中表达的特点以及临床意义，为临床早期诊断和治疗肿瘤提供参考。

1 HLA-G 的结构和功能

HLA-G 虽然是一种非经典 MHC-I 类抗原，但是它与经典 MHC-I 类抗原的基因高度的同源性，蛋白结构也非常相似，所不同的是 HLA-G 分子并不具有丰富的多态，也不像经典 MHC-I 抗原那样在机体内广泛分布。HLA-G 编码基因位于第 6 染色体短臂 6p21.31 区，编码区相对保守，多态性有限，目前已经发现的 HLA-G 等位基因约 50 个，编码功能区的碱基有 1017 kb，由 8 个外显子、7 个内含子和 1 个 3’ 端非转录区组成。其中外显子 1 编码信号肽，外显子 2-4 分别编码 α1-α3 结构域，外显子 5 编码 HLA-G 蛋白的跨膜区，外显子 6 编码氨基酸的残基，外显子 7 不转录，外显子 8 与 3’端非转录区相对应[4]。HLA-G 经过剪切后可以形成 7 种异构体，包括膜结合型的(mHLA-G)HLA-Gl、HLA-G2、HLA-G3、HLA-G4 和可溶型(sHLA-G)的 HLA-G5、HLA-G6、HLA-G7。与经典的 HLA-I 类分子相似，HLA-G 编码的蛋白也是由重链(α 链)、轻链(轻 2m)及特异性的抗原肽组成的，现已证明具有生物学功能的的 HLA-G 分子是 mHLA-G1 和 sHLA-G5，这二者的共同特点是都具有 α1、α2 和 α3 三种结构域，其中 α1 和 α2 结构域可以形成与抗原结合的凹槽，α3 结构域则与 β 2m 结合形成了 HLA-G 的复合体。其它亚型包括 mHLA-G2、mHLA-G3、mHLA-G4 和 sHLA-G6、sHLA-G7 不具备生物学活性，其主要原因是上述各 HLA-G 亚型没有同时具有 α1、α2 和α3 三种结构域，无法形成与抗原结合的特殊结构所致。

HLA-G 的受体主要有三种：ILT2、ILT4 和 KIR2DL4。ILT2 主要分布于所有的 B 细胞、单核细胞和树突状细胞，以及部分 T 细胞和 NK 细胞，通过 HLA-G/ILT2 相互作用抑制 B 淋巴细胞的生物学活性并最终导致体液免疫功能的抑制；KIR2DI4 主要表达在 CD56high NK 细胞亚群，HLA-G/KIR2DI4 的相互作用可以直接抑制 CD56high NK 细胞亚群的杀伤活性[5, 6]。除了以上两种方式即 HLA-G 通过结合免疫细胞表面的受体而实现的直接免疫抑制作用之外，HLA-G 还可以通过间接的方式实现对 T 淋巴细胞的抑制作用，在体内诱导免疫耐受的形成。ILT4 主要分布在单核细胞和树突状细胞 (DC) 等髓样细胞表面，HLA-G/ILT4 相互作用可实现的 DC 细胞分泌 IL10 而诱导 Trl 细胞(type 1regulatory T cell，Trlcell)分化而实现对 T 淋巴细胞功能的抑制，同时活化的 DC 细胞还可以诱导 T 淋巴细胞分化为 $CD4^+$ $CD25^+$ FoxP3+Treg；mHLA-G1 还可以诱导 T 淋巴细胞分化成具有免疫抑制功能的 $CD3^+$ CD4low 或 $CD3^+$ CD8low 的 Treg 细胞，不表达 FoxP3 转录因子，并最终形成机体的免疫耐受[7]。

2 HLA-G 在不同类型肿瘤中的表达及临床意义

HLA-G 表达是肿瘤细胞逃逸免疫监视的手段之一，许多研究都关注 HLA-G 表达与肿瘤患者生存率之间的关系。颜卫华等总结了 HLA-G 表达在肿瘤诊断及治疗的进展，并发现在不同肿瘤患者提体内均可以检测到 HLA-G 的表达，这可能与肿瘤逃避免疫监视的机制有关 [8]。mHLA-G 可以通过“Trogocytosis”的机制实现肿瘤对 NK 细胞的抑制功能，而 sHLA-G 则可以通过诱导 T 细胞分化 $CD4^+CD25^+$FoxP3+Treg 细胞而实现肿瘤细胞逃避免疫监视[9]。

2.1 消化系统肿瘤

肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一，预后差、生存时间短。我国属于肝癌高发地区，新发病占全球的 55 %左右，而死亡人数约占全球肝癌死亡人数的 45 %，而 HLA-G 的过度表达是肝癌切除术后预后不良的重要标志之一 [10]。其作用机制是 HLA-G 的表达抑制了 NK 细胞的溶细胞功能导致肝癌细胞在体内逃避了免疫监视而存活，因此在临床上通过血清学的 HLA-G 分析可以判断肿瘤转移的概率，同时也提示该肿瘤的恶性度可能更高。

有研究显示在胃癌的发生过程中 HLA-G 的表达可以增加局部 Treg 细胞浸润并参与胃癌的恶化，帮助胃癌细胞逃避免疫细胞的杀伤，同时可以把 HLA-G 作为预测胃癌患者预后的指标，并将 HLA-G 作为免疫疗法的新靶点[11]。此外，其它消化道肿瘤如结肠直肠癌、胃癌、食管癌和肺癌均表达 sHLA-G[12]。在临床上，可以把 HLA-G 阳性患者进行重点监控，特别是在术后血清中 HLA-G 表达增高则提示胃癌复发或者发生远端转移。

食管鳞状上皮细胞癌患者血浆中 sHLA-G 的表达水平增加，并可以把 HLA-G 异常表达作为术前诊断标志。有研究显示，HLA-G 的高表达预示着食管鳞状上皮细胞癌预后不良，而且 HLA-G 阳性的表达患者的存活率明显低于 HLA-G 阴性的患者，因此可以把 HLA-G 的表达作为判断食管鳞状上皮细胞的预后指标[13]。

有研究显示直肠癌患者中，HLA-G 的阳性检出率约为 64.6 %，其表达强度与肿瘤的 TNM 分级有关，HLA-G 阳性的直肠癌患者容易出现远端的转移，生存期明显小于 HLA-G 阴性的直肠癌患者，因此有研究人员将 HLA-G 检出作为直肠癌患者生存期预测的一个独立指标[14, 15]。

2.2 泌尿系统肿瘤

肾细胞癌是起源于肾实质集合小管上皮系统的恶性肿瘤，也是成人肾脏最常见的恶性肿瘤。颜卫华等发现在肾细胞癌患者中，约有 47.7 %的患者高表达 HLA-G，Ibrahim 等的研究结果证实上述观点[16]。此外，在肾细胞癌中，除了乳头状肾细胞癌之外其他类型的肾细胞癌均表达 HLA-G，而且患者组织内 HLA-G 和血浆中 sHLA-G 的水平都是术前诊断肾细胞癌恶性程度的有效生物学标志。因此，可以把 HLA-G 表达作为一项临床检测指标，并与组织化学鉴定、肿瘤病理分级和肿瘤发展阶段等指标共同作为肾脏肿瘤诊断的依据。

2.3 呼吸系统肿瘤

Yie 等报道了在非小细胞肺癌中，HLA-G 的表达与淋巴结转移、肺癌的临床分期、机体免疫应答显著相关[17]。Yan 等报道 HLA-G 在非小细胞肺癌患者的肺部表达显著高于正常肺组织，而且血浆中 sHLA-G 的水平也显著高于正常人[8]。HLA-G 表达阳性的非小细胞肺癌患者存活时间明显低于 HLA-G 隐性

的肺癌患者，通过多变量分析提示 HLA-G 是一个独立的预后因子,可作为潜在的预后指标[18]。

有研究观察 HLA-G 在鼻咽癌患者愈后情况及其免疫调节作用,结果显示 HLA-G 是一个独立的可预测鼻咽癌的标志物，参与促进鼻咽癌的发展,而且可能与 IL-10 共同调控鼻咽癌患者的免疫监视作用有关[19]。

2.4 女性生殖系统肿瘤

HLA-G 的病理性表达在肿瘤细胞对疾病的发展至关重要，与肿瘤的转移以及动物模型中卵巢癌的低存活率相关。Jung 等发现在 97.6 %的卵巢癌患者的病理组织中 HLA-G 呈现阳性表达,而且癌症晚期的 HLA-G mRNA 的表达[20]。另外，有研究指出 HLA-G 参与了肿瘤的侵袭和转移，机制可能依赖于抑制 NK 细胞的细胞毒性和 MMP-15 在卵巢癌中的表达有关[21]。因此,当卵巢癌组织病理和患者血清中检出 HLA-G 后，需要考虑或者的肿瘤复发或出现远端转移。

HLA-G 在乳腺癌的诊断、愈后、免疫治疗具有重要的临床价值。研究发现 Treg 细胞在乳腺癌病人中显著增高,而且增高频率与 sHLA-G 水平极其相关,因此血浆中 sHLA-G 的水平可以作为术前诊断的生物学标志[22]。有研究显示,HLA-G 表达与乳腺癌分子亚型的关系,发现其与肿瘤浸润淋巴细胞高密度呈负相关，结果提示 HLA-G 与肿瘤浸润淋巴细胞可能成为各种乳腺癌分子亚型的预后分子[23]。因此,乳腺癌患者术后应定期监测血液中 sHLA-G 水平，以便对治疗方案进行及时调整,减少乳腺癌复发的几率。

HLA-G 在宫颈受损组织的表达与癌的发生、HPV 的感染以及宿主免疫反应的有关[24]。HLA-G 在宫颈癌损伤组织的表达与疾病进展的具有很好的关联性，随着宫颈癌疾病的恶化，HLA-G 的表达呈现增高的趋势，其机制与 5- 氮杂 -2'- 脱氧胞苷酸作用黑色素瘤细胞系 OCM-1A 可以诱导 HLA-G 的表达有关[25]。在临床上宫颈癌患者的体内检出 HLA-G 后,应及时调整治疗方案,及时加大化疗的剂量,较少宫颈癌的复发几率。

2.5 血液肿瘤

HLA-G 的表达在急性髓系白血病是预后不良的临床表现之一，急性髓系白血病患者中所有 HLA-G 阳性在细胞遗传学均异常。Yan 等报道急性髓系白血病患者中 HLA-G 的阳性表达率约为 18.5 %[9]，通过活体细胞毒性分析发现 HLA-G 在急性髓系白血病细胞的表达可直接抑制 NK 细胞溶解作用,由此可见 HLA-G 在急性髓系白血病的患者体内表达是不利因素。在慢性髓系白血病中 HLA-G 阳性的细胞约占 22.2 %，在骨髓异常增生综合征当中，异常增生细胞 HLA-G 阳性的表达率约在 18.2 %[26]。在 T 淋巴性白血病患者中,HLA-G 阳性表达率在 1-54 %之间[27]。在 54 %的经典的霍奇金淋巴瘤患者体内可以检出 HLA-G 阳性的肿瘤细胞[28]。在不同类型的血液肿瘤当中,均可以发现 HLA-G 阳性肿瘤细胞出现，并在一定程度上预示着患者的预后不良。

3 结论与展望

综上所述，大量的临床病理和细胞学实验均证实 HLA-G 可以帮助肿瘤逃避免疫监视、实现远处转移,检测 HLA-G 在肿瘤细胞上的表达可以为临床治疗肿瘤提供新的思路。临床上可以设计以 HLA-G 为靶位点的药物,通过对 HLA-G 阳性的肿瘤细胞定向清除而减少肿瘤的复发,达到根治肿瘤的目的。另外，还可以将 HLA-G 作为临床诊断的一个重要指标，为临床上确定肿瘤的恶性程度和判断预后提供参考[29]。当术前患者的血清中 HLA-G 检测为阳性时,提示患者的肿瘤恶性程度较高,在术后需要采取有效的化疗手段;如果在术后患者的血清中检测到 HLA-G 表达增加，则提示肿瘤复发或远端转移。展望 HLA-G 未来的治疗应用,可以通过阻断、干扰甚至下调 HLA-G 来切断肿瘤的免疫逃逸途径,改变肿瘤生存的免疫环境,使得体内的免疫系统可以对肿瘤组织有效清除。同时,对于癌症初期筛查和肿瘤术后的患者可以定期的检测 HLA-G 在体液中的表达情况，判断肿瘤在体内的发展，为临床治疗赢得时间。总之，HLA-G 作为一个重要的生物学标志仍然需要进一步研究。

参 考 文 献(References)

[1] Cu rigliano G, Criscitiello C, Gelao L, et al. Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G)[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19 (20): 5564-5571

[2] Amodio G, Sales de Albuquerque R, Gregori S. New insights into HLA-G mediated tolerance[J]. Tissue Antigen, 2014, 84(3): 255-263

[3] 徐丹萍, 林爱芬, 颜卫华. HLA-G 在肿瘤细胞中的表达调控机制研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2012, 32(8): 755-760
Xu Dan-ping, Lin Ai-fen, Yan Wei-hua. The research progress of HLA-G regulation mechanism in tumor cells [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2012, 32(8): 755-760

[4] 许慧慧, 林爱芬, 颜卫华. HLA-G 与免疫耐受[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34(8): 637-640
Xu Hui-hui, Lin Ai-fen, Yan Wei-hua. HLA - G and immune tolerance[J]. Chin J MicrobiolImmunol, 2014, 34(8): 637-640

[5] 李营营, 许惠惠, 颜卫华. HLA-G 与 NK 细胞[J]. 现代免疫学, 2015, 35(2): 160-162
Li Ying-ying, Xu Hui-hui, Yan Wei-hua. HLA - G and NK cell [J]. Modern Immunology, 2015, 35(2): 160-162

[6] 郭张燕, 郑国旭, 温伟红, 等. HLA-G 调控自然杀伤细胞免疫功能的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(6): 841-844
Guo Zhang-yan, Zheng Guo-xu, Wen Hong-wei, et al. The research progress of HLA - G regulation of natural killer cell immune function [J]. Chin J Cell MolImmunol, 2015, 31(6): 841-844

[7] 吕海燕, 许惠惠, 颜卫华. HLA-G 与 T 细胞 [J]. 现代免疫学, 2015, 35(3): 241-244
Lv Hai-yang, Xu Hui-hui, Yan Wei-hua. HLA-G and T cells [J]. Modern Immunology, 2015, 35(3): 241-244

[8] Yan WH. HLA-G expression in cancers: potential role in diagnosis, prognosis and therapy [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2011, 11(1): 76-89

[9] Yan WH. Human leukocyte antigen-G in cancer: are they clinically relevant?[J]. Cancer Lett, 2011, 311(2): 123-130

[10] Catamo E, Zupin L, Crovella S, et al. Non-classical MHC-I human leukocyte antigen (HLA-G) in hepatotropic viral infections and inhepatocellular carcinoma [J]. Hum Immunol, 2014, 75 (12): 1225-1331

[11] Lin A, Zhang X, Zhou WJ, et al. Human leukocyte a ntigen-G expression is associated with a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2011, 129(6):

1382-1390

[12] Cao M, Yie S M, Liu J, et al. Plasma soluble HLA-G is a potential biomarker for diagnosis of colorectal, gastric, esophageal and lung cancer[J]. Tissue Antigens, 2011, 78(2): 120-128

[13] Chen Y, Gao XJ, Deng YC, et al. Relationship between HLA-G gene polymorphism and the susceptibility of esophageal cancer in Kazakh and Han nationality in Xinjiang[J]. Biomarkers, 2012, 17(1): 9-15

[14] Garziera M, Catamo E, Crovella S, et al. Association of theHLA-G3'UTR polymorphisms withcolorectal cancerin Italy: a first insight[J]. Int J Immunogenet, 2016, 43(1): 32-39

[15] Wang Y, Ye Z, Meng XQ, et al. Expression of HLA-G in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(2): 158-163

[16] Ibrahim E C, Guerra N, Lacombe MJ, et al. Tumorspecificup-regulation of the nonclassical class I HLA-G antigenexpression in renal carcinoma[J]. Cancer Res, 2001, 61(18): 6838-6845

[17] Kowal A, Wi'sniewski A, Ku'snierczyk P, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G gene polymorphism in patients with non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(5): 613-619

[18] Kim SK, Chung J H, Jeon JW, et al. Association betweenHLA-G14-bp insertion/ deletion polymorphism andhepatocellular carcinomain Korean patients with chronic hepatitis B viral infection [J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(124): 796-798

[19] Lin A, Xu HH, Xu DP, et al. Multiple steps ofHLA-Ginovariancarcinomametastasis: alter NK cytotoxicity and induce matrix metalloproteinase-15 (MMP-15) expression [J]. Hum Immunol, 2013, 74(4): 439-446

[20] Lin A, Zhang X, Xu HH, et al. HLA-Gexpression is associated with metastasis and poor survival in the Balb/c nu/nu murine tumor model withovariancancer[J]. Int J Cancer, 2012, 131(1): 150-157

[21] He X, Dong DD, Yie SM, et al. HLA-G expression in human breast cancer: implications for diagnosis and prognosis, and effect on allocytotoxic lymphocyte response after hormone treatment in vitro [J]. Ann SurgOncol, 2010, 17(5): 1459-1469

[22] Dong DD, Yie SM, Li K, et al. Importance of HLA-G expression and tumor infiltrating lymphocytes in molecular subtypes of breast cancer [J]. Hum Immunol, 2012, 73(10): 998-1004

[23] Dong DD, Yang H, Li K, et al. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in cervical lesions: association with cancer progression, HPV 16/18 infection, and host immune response [J]. Reprod Sci, 2010, 17(8): 718-723

[24] Zheng N, Wang CX, Zhang X, et al. Up-regulation of HLA-G expression in cervical premalignant and malignant lesions [J]. Tissue Antigens, 2011, 77(3): 218-224

[25] Yan WH, Lin AF, Chang CC, et al. Induction of HLA-G expression in a melanoma cell line OCM-1A following the treatment with 5-aza-2'-deoxycytidine[J]. Cell Res, 2005, 15(7): 523-531

[26] 阮嫣赞, 颜卫华, 林爱芬. HLA-G 与肿瘤研究进展 [J]. 生命科学, 2012, 24(3): 242-249
Ruan Yan-zan, Yan Wei-hua, Lin Ai-fen. The research progress of HLA-G and tumor cells[J]. Life Science, 2012, 24(3): 242-249

[27] Attia MA, Nosair NA, Gawally A, et al. HLA-Gexpression as a prognostic indicator inB-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. Acta Haematol, 2014, 132(1): 53-58

[28] Romano A, Vetro C, Caocci G, et a1. Immunological deregulation in classichodgkinlymphoma [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014, 6 (1): e2014039

[29] Guo Y, Lee CL, So KH, et al. Soluble human leukocyte anti gen-g5 activ atesex tracellular signal-regulated protein kinase sign alingand stimulate strop hoblastinvasion[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76023

[30] Gonzalez A, Rebmann V, LeMaoult J, et al. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2012, 49(3): 63-84

(上接第 2396 页)

[18] Li J, Chen Y, Zhao J,at al. miR-203 reverses chemoresistance in p53-mutated colon cancer cells through downregulation of Akt2 expression[J]. Cancer Lett, 2011, 304(1): 52-59

[19] Zhou Y, Wan G, Spizzo R, et al. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM kinase[J]. Mol Oncol, 2014, 8(1): 83-92

[20] Zhou P, Jiang N, Zhang GX, et al. MiR-203 inhibits tumor invasion and metastasis in gastric cancer by ATM [J]. Acta Biochim Biophys sin, 2016, 48(8): 696-703

[21] Wu X, Li S, Xu X, et al. The potential value of miR-1 and miR-374b as biomarkers for colorectal cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2840-2851

[22] Bovell LC, Shanmugam C, Putcha BD, et al. The prognostic value of microRNAs varies with patient race/ethnicity and stage of colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(14): 3955-3965

[23] Yantiss RK, Goodarzi M, Zhou XK, et al. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma [J]. Am J surg pathol, 2009, 33(4):572-582

[24] Chang J, Davis-Dusenbery BN, Kashima R, et al. Acetylation of p53 stimulates miRNA processing and determines cell survival following genotoxic stress[J]. EMBO J, 2013, 32(24): 3192-3205

[25] To Kk, Leunq Ww, Nq Ss. A novel miR-203-DNMT3b-ABCG2 regulatory pathway predisposing colorectal cancer development [J]. Moi Carcinoq, 2016

[26] Xiang J, Bian C, Wang H, Huang S, et al. miR-203 down-regulates Rap1A and suppresses cell proliferation, adhesion and invasion in prostate cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 8

[27] Xu M, Gu M, Zhang K, et al. mir-203 inhibition of renal cancer cell proliferation, mirgration and invasion by targeting of FGF2[J]. Diagn pathol, 2015, 10: 24

[28] He S, Zhang G, Dong H, et al. mir-203 facilitates tumor growth and metastasis by targeting fibroblast growth factor 2 in breast cancer[J]. Onco Tagets Ther, 2016, 11(9): 6203-6210

[29] Greither T, Grochola LF, Udelnow A, et al. Elevated expression of mircroRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors in associated with poorer survival[J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 73-80

[30] Jiang Q, Zhou Y, Yang H, et al. A directly negative interaction of mir-203 and ZEB2 modulates tumor stemness and chemotherapy resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotaget, 2016