

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.08.017

非小细胞肺癌中 D2-40、CCR7 的表达与淋巴结转移的关系

杨润祥¹,任宏轩¹,段林灿²,罗春香¹,李梅³,刘林¹

Relationship between D2-40 and CCR7 Expression and lymph Node Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer

YANG Run-xiang¹, REN Hong-xian¹, DUAN Lin-can², LUO Chun-xiang¹, LI Mei³, LIU Lin¹

1. Department 2 of Oncology, Yunnan Tumor Hospital, No. 3 Hospital Affiliated to Kunming Medical School, Kunming 650118, China, 2. Department of Thoracic Surgery, 3. Department of Pathology

Abstract: **Objective** To explore the relationship between D2-40 and CCR7 expression and lymph node metastasis in Non-small cell lung cancer. **Methods** D2-40 and CCR7 expression in 104 non-small cell lung cancer patients, 10 cases of with tissues adjacent to non-small cell lung cancer, and 5 normal lung tissues is identified by MAX Vision, an immunohistochemical staining technique. The lymphatic endothelial cells are meanwhile marked by D2-40 for MLVD calculation. **Results** The MLVD counts are strongly increased in the non-small cell lung cancers compared with those in normal lung tissues (7.81 ± 2.22 vs. 4.20 ± 1.07 , $P < 0.001$). The MLVD counts of the 47 cases with lymph node positive also are higher than those of the 57 cases with lymph node negative ($8.39 \pm 2.35 > 7.33 \pm 2.00$, $P < 0.001$). CCR7 positive rate is 82.7% (86/104) in the 104 cases of non-small cell lung cancers, 30% (3/10) in the 10 cases of pericancerous tissues, and 20% (1/5) in the 5 cases of normal lung tissues. The ratio of CCR7 in lymph nodes positive is more increased than that lymph nodes negative (87.2% vs 61.4%, $\chi^2 = 87.4$, $P < 0.05$). The MLVD count of CCR7 of the positive group is (8.51 ± 2.03), higher than that of the CCR7 of the negative group (6.01 ± 1.59) ($P < 0.05$). The expression of the MLVD marked by D2-40 is positively correlated to the CCR7 in the non-small cell lung cancers (coefficient of correlation, $r = 0.597$, $P < 0.000$). **Conclusion** In non-small cell lung cancers, the increased expression of CCR7 in the lymph node metastasis positive group is positively related to the MLVD marked by D2-40. D2-40 staining is observed only in the lymphatic endothelial cells, while the increased expression of CCR7 in cancer cells is an early event of lymph node metastases. The combination of CCR7 and D2-40 measurement is likely to predict lymphatic metastases.

Key words: Non-small cell lung cancer; D2-40; Chemokine receptor 7; Lymphatic metastasis

摘要: **目的** 探讨 CCR7 及 D2-40 在非小细胞肺癌中的表达与淋巴结转移的关系。 **方法** 采用快速免疫组织化学 Max Vision 法检测 104 例非小细胞肺癌、10 例非小细胞癌旁组织及 5 例正常肺组织 CCR7 和 D2-40 的表达,并以 D2-40 标记淋巴管内皮细胞,计算微淋巴管密度(MLVD)。 **结果** 非小细胞肺癌与正常肺组织 MLVD 计数分别为 (7.81 ± 2.22)、(4.20 ± 1.07),非小细胞肺癌中 MLVD 明显增高 ($P < 0.001$)。非小细胞肺癌中 47 例淋巴结阳性组与 57 例淋巴结阴性组 MLVD 计数分别为 (8.39 ± 2.35)、(7.33 ± 2.00),淋巴结阳性组 MLVD 计数显著高于淋巴结阴性组 ($P < 0.001$)。104 例非小细胞肺癌 CCR7 阳性率为 82.7%;癌旁肺组织 CCR7 阳性率为 30%;正常肺组织 CCR7 阳性率为 20%。淋巴结阳性组与淋巴结阴性组 CCR7 阳性率分别为 87.2% (41/47)、61.4% (35/57)。 χ^2 值为 87.4, P 值为 0.03。CCR7 阳性组 MLVD (8.51 ± 2.03) 高于 CCR7 阴性组 MLVD (6.01 ± 1.59),两者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。D2-40 标记的 MLVD 与 CCR7 表达呈正相关 (相关系数 $r = 0.597$, $P < 0.000$)。 **结论** 在非小细胞肺癌中,淋巴结阳性组 CCR7 高表达,与 D2-40 标记的 MLVD 正相关。D2-40 仅表达于淋巴管内皮细胞,且肿瘤细胞 CCR7 高表达属淋巴结转移早期事件,联合检测 CCR7 与 D2-40 有望成为判断淋巴结转移更为有效的指标。并可能为今后治疗非小细胞肺癌及抑制淋

收稿日期:2011-03-02;修回日期:2011-04-12

基金项目:云南省科技厅基础研究基金资助项目 (2008ZC138M)

作者单位:1. 650118 昆明,云南省肿瘤医院 昆明医学院第三附属医院内二科,2. 胸外科,3. 病理科

作者简介:杨润祥 (1969-),女,硕士,副教授,主要从事肺癌基础及临床研究

0.000)。 **结论** 在非小细胞肺癌中,淋巴结阳性组 CCR7 高表达,与 D2-40 标记的 MLVD 正相关。D2-40 仅表达于淋巴管内皮细胞,且肿瘤细胞 CCR7 高表达属淋巴结转移早期事件,联合检测 CCR7 与 D2-40 有望成为判断淋巴结转移更为有效的指标。并可能为今后治疗非小细胞肺癌及抑制淋

巴结转移提供有力的理论依据。

关键词:非小细胞肺癌; D2-40; CCR7; 淋巴结转移

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A

文章编号:1000-8578(2011)08-0921-05

0 引言

近十年我国恶性肿瘤死亡率流行病学统计分析结果显示:肺癌发病率及死亡率居恶性肿瘤首位,肺癌新发病率与往年相比呈不断上升趋势^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 75%~80%。包括肺癌在内的多数肿瘤治疗失败原因在于肿瘤细胞的侵袭与转移。肺癌淋巴结转移是其常见转移途径,淋巴结转移是肿瘤转移的早期特征。

D2-40 是新发现的特异性淋巴管标志物,能识别存在于淋巴内皮、胎盘组织、睾丸生殖细胞肿瘤中的一种分子量为 40kD 的 O-连接的唾液酸糖蛋白^[2]。可以与淋巴管内皮反应,但不与血管内皮反应,用于标记肿瘤组织中的淋巴管内皮,有助于判断肿瘤组织是否发生浸润和转移。文献报道^[3-7],在肺癌、口腔癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤中 D2-40 表达与淋巴结转移、远处转移、肿瘤分化程度、临床分期等呈正相关。Muller 等^[8]提出靶器官趋化因子及肿瘤细胞中受体的表达在决定肿瘤细胞转移部位上起着关键作用。由于癌细胞浸润和淋巴道转移途径与淋巴细胞的归巢极为相似,因此推测:恶性肿瘤很可能利用趋化因子及其受体调节淋巴细胞归巢的机制促成转移。趋化因子受体 7 (Chemokine receptor 7, CCR7)为 CC 族趋化因子受体,主要表达于淋巴细胞和树突状细胞表面,与其配体 CCL19/CCL21 结合共同参与调节正常的淋巴细胞归巢。目前研究发现,其在胃癌^[9-10]、乳腺癌^[11-13]、非小细胞肺癌^[14]中均高表达,且与淋巴结转移密切相关。本研究同时检测 NSCLC 中 D2-40 与 CCR7 表达来探讨两者与淋巴结转移的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

104 例 NSCLC 患者组织标本和 10 例 NSCLC 癌旁肺组织来自 2005—2010 年云南省肿瘤医院手术切除存档蜡块,5 例正常肺组织由昆明医学院法医学院提供。104 例 NSCLC 按《中国肿瘤病理学分类》分为:大细胞癌 6 例、腺鳞癌 9 例、鳞癌 39 例、腺癌 50 例。有淋巴结转移 47 例。上述肿瘤患者术前均未行化疗及放疗。年龄最大 71 岁,最小 31 岁,平均 56.69 岁。男 85 例,女 19 例。按国际抗癌协会

(UICC)2009 年新修订的第七版非小细胞肺癌肿瘤 TNM 分期分为: I 期 51 例、II 期 31 例、III 期 22 例;所有组织标本均经 10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,厚度 4 μ m 连续切片,免疫组织化学染色。

1.2 主要试剂

鼠抗人 CCR7 购自 R&D 公司(安迪生特科技上海有限公司);克隆号:150503。即用型鼠抗人的 D2-40 免疫组织化学单克隆抗体,克隆号:D2-40 及即用型 Max vision 免疫组织化学试剂盒购于福州迈新生物工程公司。检测系统 DAB 显色试剂盒购于丹麦 Dako 公司,代号为 K5007。

1.3 方法

CCR7 与 D2-40 均选用柠檬酸缓冲液(pH = 6.0)高温高压抗原修复法对常规组织切片进行抗原修复,采用 Max vision 快捷免疫组织化学染色。严格按照试剂盒操作进行。CCR7 稀释浓度 1:700。已知 CCR7 阳性组织及淋巴管瘤切片分别作 CCR7 及 D2-40 阳性对照, PBS 取代一抗作阴性对照。DAB 显色,苏木精复染,中性树脂封片,光镜观察。

1.4 结果判定

1.4.1 CCR7 结果判定标准 由两位资深病理科医师分别双盲阅片,CCR7 的结果判定按照 Andre 等^[15]的方法进行,根据免疫组织化学染色阳性肿瘤细胞比例和染色强度进行评分。无阳性细胞为 0 分;<10%为 1 分;10%~50%为 2 分; \geq 50%为 3 分。按染色强度评分,无着色为 0 分;轻度着色(浅黄色)为 1 分;中度着色(棕黄色)2 分;重度着色(棕褐色)为 3 分。两者评分之和<3 分为阴性(-), \geq 3 分为阳性(+).

1.4.2 D2-40 结果判定标准 根据 Combos 等^[16]方法,D2-40 定位于淋巴管内皮细胞,呈棕黄色或棕褐色颗粒。先在低倍镜(\times 100)下观察非小细胞肺癌瘤内区、瘤周区及正常组织阳性染色最丰富区,然后在高倍镜(\times 400)下分别计数淋巴管数,每个阳性染色的内皮细胞、内皮细胞簇或单个微小脉管均计为 1 个微淋巴管。每例各计数 3 个视野,记录其平均值为微淋巴管密度(Micro lymphatic vessel density, MLVD)。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS17.0 统计软件进行处理。所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两组资料分别采用 *t* 检验,并行方差齐性检验。多组资料采用方差检验,并行两两比较。对于方差不齐的计量资料采用非参数秩次分析 Mann-Whitney 检验及 Kruskal-wallis 检验。CCR7 计数资料采用 χ^2 检验。CCR7 与 MLVD 相关性采用 Pearson 相关分析。各临床病

理资料与 MLVD 的关系行多重回归分析;与 CCR7 的关系行 Logistic 回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 D2-40 标记的非小细胞肺癌组织及正常肺组织中微淋巴管特点

对 104 例非小细胞肺癌组织和 10 例非小细胞癌旁组织(距癌组织边缘 2cm 外的肺组织)与 5 例正常肺组织 D2-40 免疫组织化学染色结果显示:D2-40 定位于微淋巴内皮细胞的胞膜与胞质内。标记的淋巴管呈棕黄色为阳性。正常肺组织与肺癌及癌旁的微淋巴管均可见 D2-40 阳性表达。周边部分可见未被染色的微血管结构,内可见红细胞分布。

非小细胞肺癌组织内区少见 D2-40 标记淋巴管,淋巴管主要分布于非小细胞肺癌组织间质中,见图 1。非小细胞肺癌与正常肺组织 MLVD 的计数分别为(7.81 ± 2.22)、(4.20 ± 1.07)。非小细胞肺癌中 MLVD 明显增高($P < 0.001$),见表 1。在部分肺癌的微淋巴管中可见到异常核分裂的肿瘤细胞聚集;肿瘤细胞团块周边间质见淋巴管密集丰富与瘤内的微淋巴管相比,其形态多不规则,呈多样性;且微淋巴管内皮细胞间隙宽,管壁不完整多见。瘤周单一孤立的淋巴管内皮细胞及淋巴管内皮细胞簇

并不少见。非小细胞肺癌中 47 例淋巴结阳性组与 57 例淋巴结阴性组 MLVD 计数分别为(8.39 ± 2.35)、(7.33 ± 2.00),淋巴结阳性组 MLVD 计数显著高于淋巴结阴性组($P < 0.001$),见表 2。

表 1 非小细胞肺癌组织与正常肺组织中 D2-40 标记的 MLVD 比较

Table 1 The comparison of the MLVD marked D2-40 of NSCLC with that of the normal lung tissues

Groups	n	MLVD	P
Normal	5	4.20 ± 1.07	
NSCLC	104	7.81 ± 2.22	<0.001

2.2 非小细胞肺癌组织中 D2-40 与临床病理参数的情况

非小细胞肺癌组织中 D2-40 标记的 MLVD 在患者的病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移、pN 分期之间、吸烟情况进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在淋巴结阳性、淋巴结阴性组进行比较,MLVD 差异具有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

2.3 非小细胞肺癌组织及正常肺组织中 CCR7 的表达情况

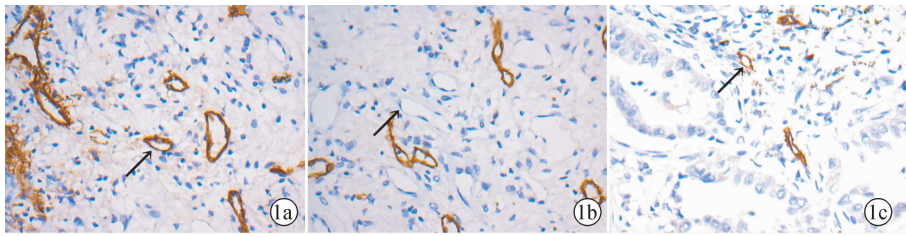
在正常肺组织及非小细胞肺癌有细胞质和(或)细胞核膜出现棕黄色颗粒为 CCR7 阳性表达。两者从染色强度相比,正常肺组织染色多为阴性未染色

表 2 非小细胞肺癌组织中 D2-40、CCR7 与临床病理特征的情况

Table 2 The expression of D2-40 and CCR7 and clinical pathology situations in NSCLC

Clinical pathology parameters	n	MLVD		CCR7	
		$\bar{x} \pm s$	P	Positive expression rate (%)	P
Pathologic types					
Large cell carcinoma	6	7.00 ± 3.79		83.3(5/6)	
Adenosquamous carcinoma	9	8.60 ± 2.38		77.8(7/9)	
Adenocarcinoma	50	7.99 ± 2.08		82.1(32/39)	
Squamous carcinoma	39	7.51 ± 2.08	>0.05	84.0(42/50)	= 3.85
Lymphatic metastasis					
-	57	7.33 ± 2.00		61.4%(35/57)	
+	47	8.39 ± 2.35	<0.001	87.2%(41/47)	= 0.03
pN stages					
pN0	57	7.33 ± 2.00		61.4(35/57)	
pN1	24	8.96 ± 2.63	= 0.009 [*]	83.3(20/24)	<0.05 [*]
pN2	23	7.81 ± 1.90		91.3(21/23)	
T stages					
T1	20	7.52 ± 2.74		80.0(16/20)	
T2	77	7.82 ± 2.08		70.1(54/77)	
T3	6	8.83 ± 2.34		50.0(3/6)	
T4	1	7.00	= 0.63	100.0(1/1)	>0.05
Smoking status					
Yes	54	7.64 ± 2.35		66.7(37/54)	
No	50	7.99 ± 2.08	= 0.42	78.0(39/50)	>0.05

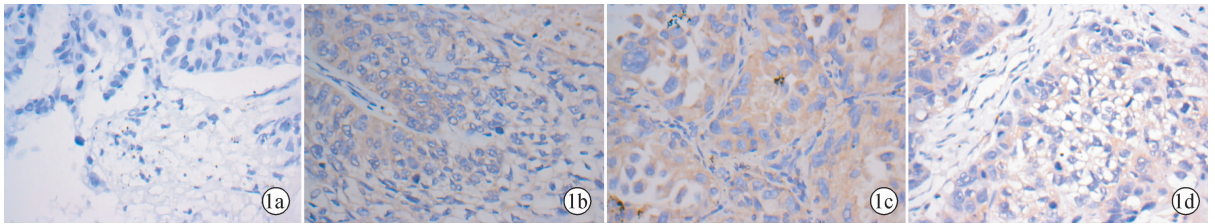
Note: ^{*}: P value of the MLVD in pN0, pN1 and pN2 is 0.009, but P value of the MLVD in between pN1 and pN2 is 0.07; ^{*}: P value of the CCR7 positive rate in pN0, pN1 and pN2 is less than 0.05; but P value of the CCR7 positive rate in between pN1 and pN2 is 0.703



1a: microlymphatic vessels in the peritumoral tissues; 1b: Capillaries in the peritumoral tissues; 1c: microlymphatic vessels in the intratumoral tissues

图 1 D2-40 在非小细胞肺癌组织中的表达 (MAX Vision × 400)

Figure 1 Expression of D2-40 in NSCLC tissues (MAX Vision × 400)



2a: PBS instead of CCR7 MAB in NSCLC tissues; 2b, 2c, 2d: Expression of CCR7 of the tissues of the NSCLC

图 2 CCR7 在非小细胞肺癌组织中的表达 (MAX Vision × 400)

Figure 2 Expression of CCR7 in NSCLC tissues (MAX Vision × 400)

或呈浅黄色,染色面积相对小,见图 2。104 例非小细胞肺癌 CCR7 阳性率为 82.7%,正常肺组织 CCR7 阳性率为 20%,见表 3。不同病理类型肺癌的 CCR7 阳性表达率见表 2。癌旁肺组织 CCR7 阳性率为 30%,大细胞癌、腺鳞癌、鳞癌、腺癌 CCR7 阳性率分别为 83.3%、77.8%、82.1%、84.0%。

表 3 CCR7 在非小细胞肺癌与正常肺组织中的表达率

Table 3 The expression rate of CCR7 in NSCLC or normal lung tissues

Groups	n	Positive expression rates	χ^2	P
NSCLC	104	82%(86/104)		
Normal	5	20%(1/5)	8.073 ^a	0.006

Note: a: is a continuous correction χ^2 value

2.4 非小细胞肺癌组织中 CCR7 表达与临床病理参数的关系

淋巴结阳性组 CCR7 阳性率为 87.2%(41/47) 高于淋巴结阴性组 61.4%(35/57), ($P = 0.03$), 见表 2。非小细胞肺癌组织中 CCR7 与病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移的 pN 间、吸烟情况进行比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在淋巴结转移阳性、淋巴结转移阴性组进行比较,CCR7 阳性率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果表明:MLVD、CCR7 与病理类型、吸烟情况、T 分期无关 (P 均 > 0.05); 与淋巴结转移相关 (MLVD: $P = 0.014$; CCR7: $P = 0.004$)。

2.5 非小细胞肺癌中 MLVD 与 CCR7 表达的关系

MLVD 与 CCR7 的表达呈正相关 (相关系数 $r = 0.597, P < 0.000$)。CCR7 阳性组 MLVD (8.51 ± 2.03) 高于 CCR7 阴性组 MLVD (6.01 ± 1.59), 两者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果: MLVD、CCR7 与病理类型、吸烟情况、T 分期无关 (P 均 > 0.05); 与淋巴结转移相关 (MLVD: $P = 0.014$; CCR7: $P = 0.004$)。

3 讨论

肿瘤新生血管生成与新生淋巴管生成成为肿瘤形成、发展,肿瘤转移中必要环节,也是目前研究肿瘤转移的热点。D2-40 是近年发现的一种单克隆抗体,可与癌胚抗原 M2A 特异性结合。M2A 表达于肿瘤新生淋巴管内皮细胞与幼稚毛细淋巴管内皮细胞,而不表达于血管内皮。目前被认为是最具有特异性的淋巴管标志物^[17],广泛应用于肿瘤淋巴管与肿瘤生物学关系的研究^[15]。研究显示使用 D2-40 抗体能有效监测和评估肿瘤淋巴管及瘤栓,可作为喉癌预后预测指标,特别是 pN0 期患者^[18]。国内研究示^[19] D2-40 抗体应用更敏感和特异地检测出肿瘤的淋巴管,有助于预测淋巴结转移及预后,以指导临床治疗方案的选择。

同时国外文献报道,肿瘤细胞表面自分泌 CCR7 受体高表达与肿瘤自身分泌的配体 (CCL19/CCL21) 和 (或) 免疫细胞 (T 细胞) 分泌的配体 (CCL19/CCL21) 结合后趋化肿瘤向淋巴结方向移

动,此过程中有许多生长因子如 VEGF-C、D 及受体 VEGFR-3、bFGF 和相关酶等调控参与^[20]。国内文献报道^[21]在子宫颈癌 CCR7 阳性表达率与肿瘤淋巴管增生、扩张,与肿瘤淋巴转移关系密切。现发现人类很多肿瘤如宫颈癌^[21]、肺癌^[22-24]、大肠癌^[25]、胰腺癌^[26]等,原发肿瘤组织中 CCR7 的表达与肿瘤淋巴管生成,肿瘤淋巴结转移显著相关。

本研究结果显示:(1)D2-40 对淋巴内皮细胞具有敏感度及特异性,能清楚标记出肿瘤淋巴管,区分淋巴管与血管,且肿瘤淋巴管主要分布于瘤周。可以运用于肿瘤淋巴管的研究。(2)NSCLC 中 CCR7 阳性率与 D2-40 标记的 MLVD 均高于正常肺组织组。(3)NSCLC 淋巴结阳性组中 CCR7 阳性率与 MLVD 高于 NSCLC 淋巴结阳性组。(4)NSCLC 中 CCR7 与 MLVD 呈正相关(相关系数 $r=0.625$)。(5)在 NSCLC 中,CCR7 阳性组 MLVD 高于 CCR7 阴性组 MLVD。(6)NSCLC 的不同病理类型中 CCR7 差异无统计学意义及临床意义,且 NSCLC 的 pN1 与 pN2 中的 CCR7 差异无统计学意义及临床意义。(7)NSCLC 的不同病理类型中 MLVD 差异无统计学意义及临床意义,且 NSCLC 的 pN1 与 pN2 中的 MLVD 差异无统计学意义及临床意义。

肿瘤细胞表达 CCR7 与配体结合形成 CCR7/CCL19/CCL21 系统,趋化肿瘤细胞向淋巴结移动。同时 CCR7 上调 VEGF-C、VEGF-D 表达,使得肿瘤淋巴管增生形成,为肿瘤淋巴转移埋下伏笔。肿瘤淋巴管增生形成,MLVD 增高为肿瘤进一步扩散、淋巴转移、远处转移提供更多可能性。综上所述,D2-40、CCR7 联合监测能更准确高效地预测肿瘤转移、pN0 期微转移、估计预后及生存期。同时为指导临床治疗方案选择提供依据,为探索肿瘤治疗提供新思路。

参考文献:

[1] 张伟东,苗树军.我国恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J].中国健康教育,2009,25(4):246-248.

[2] Kahn HJ, Marks A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors[J]. Lab Invest, 2002, 82(9):1255-1257.

[3] 冯卫能,谷力加,邓燕明,等. D2-40 标记的淋巴管侵犯在非小细胞肺癌中的预后价值[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(14): 2295-2297.

[4] 陈萍,张玉华,韩影,等. D2-40 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(1):101-102.

[5] 李英,张冬娅. D2-40 在结直肠癌中的表达及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(8):696-699.

[6] 郭艳丽,孙萍萍,郭炜,等. 贲门腺癌中 VEGF-C、VEGF-D 和 D2-4 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2009, 25(1): 81-83.

[7] 冯正虎,李春青,杨兰,等. 口腔鳞癌中 D2-40 表达的特点及临

床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2009, 6(18):701-704.

[8] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature, 2001, 410(6824):50-56.

[9] Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, et al. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma[J]. Cancer Res, 2002, 62(10): 2937-2941.

[10] 严超,朱正纲,燕敏,等. 进展期胃癌 CT 征象与其临床病理特征的关系[J]. 外科理论与实践, 2005, 10(5):413-418.

[11] 杨润祥,马飞,李梅,等. 乳腺癌组织中趋化因子受体 CCR7 的表达及其意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, (12)12:906-908.

[12] Cabioglu N, Yazici MS, Arun B, et al. CCR7 and CXCR4 as novel biomarkers predicting axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(16):5686-5693.

[13] Andre F, Cabioglu N, Assi H, et al. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer[J]. Ann Oncol, 2006, 17(6):945-951.

[14] Takanami I. Overexpression of CCR7 mRNA in nonsmall cell lung cancer; Correlation with lymph node metastasis[J]. Int J Cancer, 2003, 105(2):186-189.

[15] Andre F, Cabioglu N, Assi H, et al. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer[J]. Ann Oncol, 2006, 17(6):945-951.

[16] Gombos Z, Xu X, Chu CS, et al. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early stage squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(23):8364-8371.

[17] 王文进,白进良,纪鹏. 淋巴管新生在膀胱移行细胞癌淋巴结转移中的意义[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(16):294-296.

[18] Garcia-Carracedo D, Rodrigo JP, Astudillo A, et al. Prognostic significance of lymphangiogenesis in pharyngolaryngeal carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2010, 10:416-426.

[19] 陈萍,张玉华,韩影,等. D2-40 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(1):101-102.

[20] Shields JD, Fleury ME, Yong C, et al. Autologous Chemotaxis as a Mechanism of Tumor Cell Homing to Lymphatics via Interstitial Flow and Autocrine CCR7 Signaling[J]. Cancer Cell, 2007, 11(6):526-538.

[21] 王淑强,张凡,李鹏,等. 子宫颈癌中趋化因子 CCR7、CCL21 表达与淋巴转移的关系[J]中国妇幼保健, 2010, 25(21):3019-3023.

[22] 董昕,邱雪杉,王恩华,等. 血管内皮生长因子 C 及其受体 3 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(2):128-132.

[23] 张卫东,肖奇明,胡成平,等. 血管内皮生长因子 C 在非小细胞肺癌中的表达[J]. 中国医师杂志, 2004, 3(6):342-344.

[24] 曾涛,温剑虎,李醒. 趋化因子受体 CCR7 在 NSCLC 与转移淋巴结中的表达关系及意义[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(2): 246-250.

[25] 黄河,张才全,赵林. 趋化因子受体 CCR7 在结直肠癌中的表达及临床意义[J]. 浙江临床医学, 2010, 12(2):116-118.

[26] 赵斌,赵文华,张波,等. 胰腺癌组织 SLC 及其受体 CCR7 与 VEGF-C 表达及相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(17):1289-1293.