

甲状腺癌中CCR7和D2-40的表达及其与淋巴结转移的关系

杨润祥¹, 刘林², 马飞³, 钱海利³, 杨芳¹

Correlation between Expression of CCR7, D2-40 and Lymphatic Metastases in Thyroid Carcinoma

YANG Runxiang¹, LIU Lin², MA Fei³, Qian Haili³, YANG Fang¹

1. Chemotherapy Research Center, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650118, China; 2. The Second People's Hospital of Yunnan Province; 3. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences



Abstract: Objective To investigate the relationship between expression of CCR7, D2-40 and lymph node metastasis in thyroid carcinoma tissues. **Methods** The expression of CCR7 and D2-40 were measured in 87 cases of thyroid carcinoma tissues and 20 cases of normal thyroid tissues by MAX Vision immunohistochemical staining technique. The expression of lymphatic endothelial markers D2-40 was applied to calculate lymphatic microvessel density (MLVD). **Results** CCR7 positive rate was 66.7% in the 87 cases of thyroid carcinoma tissues and CCR7 positive rate was 15% in the 20 cases of normal thyroid tissues; CCR7 positive rates were counted up to 75.0%, 70.0%, 73.0% and 25.0% in PTC, MTC, FTC and UTC, retrospectively; CCR7 positive rate was 81.6% (40/49) in lymph node metastasis positive patients and 47.4% (18/38) in lymph node metastasis negative patients ($P < 0.05$). MLVD counts in thyroid carcinoma tissues and normal tissues were (5.72±2.89) and (2.60±1.14); MLVD counts in PTC, MTC, FTC and UTC were (7.55±2.29), (6.60±1.75), (4.27±1.10) and (1.00±0.34), respectively; MLVD counts in lymph node metastasis positive patients was obviously higher than that in lymph node metastasis negative patients [(9.39±4.24), (3.24±1.67), $P < 0.05$]. MLVD expression was positively correlated with CCR7 expression ($r_s = 0.645$, $P < 0.001$). CCR7 and MLVD were positively related with lymphatic metastasis. The positive rates of CCR7 and MLVD in lymph node-positive group were higher than those in lymph node-negative group. **Conclusion** D2-40 staining only presents in lymphatic endothelial cells. The united detection of CCR7 along with D2-40 is expected to be the inchoate and more effective signal to judgment lymph node metastases.

Key words: Thyroid carcinoma; CCR7; D2-40; MLVD; Lymphatic metastases

摘要: 目的 研究趋化因子受体7 (CCR7) 及D2-40在甲状腺癌组织中的表达及其与淋巴结转移的关系。**方法** 应用MAX Vision免疫组织化学法研究二者在甲状腺癌和正常甲状腺组织中的表达情况, 并以淋巴管内皮标记物D2-40计算微淋巴管密度 (lymphatic microvessel density, MLVD)。**结果** CCR7在87例甲状腺癌和正常甲状腺组织中阳性率分别为66.7%和15%; 乳头状癌、髓样癌、滤泡癌、未分化癌CCR7阳性率分别为75.0%、70.0%、73.0%、25.0%, 淋巴结阳性组 (40/49) 与淋巴结阴性组 (18/38) CCR7阳性率分别为81.6%、47.4% ($P < 0.05$)。D2-40标记的MLVD计数在甲状腺癌和正常甲状腺组织中分别为5.72±2.89、2.60±1.14, 甲状腺乳头状癌、髓样癌、滤泡癌、未分化癌中分别为7.55±2.29、6.60±1.75、4.27±1.10、1.00±0.34。甲状腺癌中淋巴结阳性组与淋巴结阴性组D2-40标记的MLVD计数分别为9.39±4.24、3.24±1.67 ($P < 0.05$)。CCR7阳性组MLVD (9.37±2.25) 高于阴性组 (5.51±2.47), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D2-40标记的MLVD与CCR7表达呈正相关 ($r_s = 0.645, P < 0.001$)。CCR7、D2-40标记的MLVD与淋巴结转移呈正相关, 甲状腺癌中淋巴结转移阳性组CCR7、D2-40标记的MLVD高于淋巴结转移阴性组。**结论** 肿瘤细胞高表达CCR7, D2-40能标记肿瘤淋巴管, 联合监测CCR7与D2-40有望成为判断淋巴转移更为有效的指标。

关键词: 甲状腺癌; 趋化因子受体7; D2-40; 微淋巴管密度; 淋巴转移

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A

0 前言

甲状腺癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一, 占内分泌系统肿瘤的90%以上^[1], 甲状腺癌治疗失败的主要原因在于发生侵袭与转移。

转移是具有非随机性、有组织器官选择性的 高度组织化过程, Müller等^[2]提出靶器官趋化因子

收稿日期: 2013-12-17; 修回日期: 2014-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360393); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项应用基础研究基金资助项目 (2011FB203)

作者单位: 1.650118 昆明, 昆明医科大学第三附属医院内二科; 2.云南省第二人民医院; 3.中国医学科学院肿瘤医院

作者简介: 杨润祥 (1969-), 女, 硕士, 教授, 主要从事肿瘤内科疾病的基础与临床工作

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。CCR7为CC族趋化因子受体,通常表达于免疫细胞、内皮细胞的细胞膜上,其配体SLC分布于外周免疫器官或组织,尤其是淋巴结的T细胞区,对多种免疫细胞有趋化作用。目前研究发现,CCR7在胃癌^[3]、乳腺癌^[4-6]、甲状腺癌^[7]中均高表达,且与淋巴结转移密切相关。D2-40是一种单克隆抗体,能识别存在于淋巴管内皮、胎盘组织、睾丸生殖细胞肿瘤中的O-连接的唾液酸糖蛋白^[8],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微淋巴管形成,癌细胞是否发生浸润和转移。文献报道^[9-13],在肺癌、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。但未见CCR7和D-40在甲状腺癌中的表达,本课题拟研究两者在甲状腺癌中的表达情况及与淋巴转移的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

因滤泡状癌、髓样癌和未分化癌组织标本收集困难,87例甲状腺癌病例分别来自2003年1月至2010年12月间在云南省肿瘤医院、云南省第一人民医院、昆明医科大学第一附属医院、昆明市第一人民医院、昆明市延安医院行手术治疗的患者,所有病例均有完整的病史资料及完整的组织切片和存档蜡块。上述标本均由各医院病理科副主任资质以上医师复片并明确诊断。20例正常甲状腺组织由昆明医科大学法医学院提供。87例甲状腺癌按中国肿瘤病理学分类标准分为:乳头状癌40例,髓样癌20例,滤泡癌15例,未分化癌12例。有淋巴结转移49例,无淋巴结转移38例。所有患者术前均未行化疗、放疗及肿瘤相关治疗。年龄最大76岁,最小12岁,平均年龄(44.35±8.50)岁。男35例,女52例。按美国国家综合癌症网(NCCN)2011年新修订的甲状腺癌肿瘤TNM分期分为:I期28例;II期14例;III期20例,IV期25例。所有组织标本均经10%的福尔马林固定,常规石蜡包埋,4 μm厚连续切片,免疫组织化学染色。

1.2 免疫组织化学试剂

鼠抗人CCR7单克隆抗体(R&D公司);即用型鼠抗人D2-40单克隆抗体(福州迈新生物工程公司);即用型快捷免疫组织化学MaxVision检测试剂盒(福州迈新生物工程公司);DAB显色试剂盒(丹麦Dako公司)。

1.3 免疫组织化学染色(Max Vision法)

CCR7与D2-40均选用柠檬酸盐缓冲液(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说明进行,CCR7稀释度为1:700,已知CCR7阳性组织及淋巴瘤切片分别作CCR7及D2-40阳性对照,PBS取代一抗作阴性对照,DAB显色,苏木精对比染色。

1.4 结果判定

1.4.1 CCR7结果判定 由两位病理医师分别双盲阅片。CCR7的结果判定按照Andre等的方法,细胞质和(或)细胞核膜出现棕黄色颗粒为阳性染色。根据阳性细胞染色强度及阳性细胞在总细胞中比例来判定结果。无阳性细胞为0分;<10%为1分;10%~50%为2分,≥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(-),≥3分为阳性(+)

1.4.2 D2-40结果判定 根据Combos等方法:D2-40表达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(×100)下观察甲状腺癌瘤内区、瘤周区及正常组织阳性染色最丰富区(hot spots),再在高倍镜(×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。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件对上述实验所得数据进行比较分析,D2-40标记的MLVD计数为计量资料,采用均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,两组间资料分别采用两独立样本t检验;多组资料采用单向方差检验,组内存在差异则采用LSD进行两两比较。CCR7计数资料采用R×C列表及2×2列表的 χ^2 检验。MLVD与CCR7、各临床病理资料的相关性采用Spearman相关分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 甲状腺癌组织及正常甲状腺组织中CCR7的表达

CCR7在正常甲状腺组织及甲状腺癌组织中均表达阳性。两者从染色强度相比,正常甲状腺组织染色多为阴性未染色或呈浅黄色,染色面积相对小,见图1。正常甲状腺组织CCR7阳性率为15%(3/20),甲状腺癌CCR7阳性率为66.7%(58/87)。

2.2 甲状腺癌组织中CCR7表达及与临床病理参数的关系

甲状腺癌组织中CCR7表达在年龄、T分期(肿瘤大小)间差异无统计学意义($P>0.05$);乳头状癌、髓样癌、滤泡癌、未分化癌CCR7阳性率分别为75.0%、70.0%、73.0%、25.0%,差异有统计学意义($P<0.05$);淋巴结阳性组[81.6%(40/49)]高于淋巴结阴性组[47.4%(18/38)],差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 D2-40标记的甲状腺癌组织与正常甲状腺组织的微淋巴管特点

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。肿瘤中间淋巴管多呈闭塞状态，瘤周淋巴管呈扩张状态，见图2。甲状腺癌与正常甲状腺组织的微淋巴管均可见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。

D2-40主要标记于甲状腺癌瘤周的淋巴管上皮，阳性部位为细胞膜和细胞质；而瘤间质内的淋巴管很少表达。甲状腺癌与正常甲状腺组织的MLVD计数分别为 5.72 ± 2.89 、 2.60 ± 1.14 ，甲状腺癌中MLVD明显增高($P < 0.05$)。

2.4 甲状腺癌组织不同临床病理参数中D2-40标记MLVD的情况

甲状腺癌组织中D2-40标记的MLVD在患者的年龄、T分期期间差异无统计学意义($P > 0.05$)，在病理类型间差异有统计学意义($P < 0.05$)，乳头状癌与髓样癌、滤泡癌、未分化癌比较差异有统计学意义($P = 0.001$, $P < 0.05$)，髓样癌与滤泡癌比较差异无统计学意义($P = 0.109$)，髓样癌与未分化癌比较差异有统计学意义($P = 0.001$)，滤泡癌与未分化癌比较差异有统计学意义($P = 0.035$)。在淋巴结转移阳性和阴性组间进行比较，MLVD差异具有显著统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 甲状腺癌中D2-40标记的MLVD、CCR7、临床病理参数之间的关系

D2-40标记的CCR7阳性组MLVD(9.37 ± 2.25)高于阴性组(5.51 ± 2.47)，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($r_s = 0.645$, $P = 0.018$, $P < 0.001$)。

D2-40标记的MLVD与年龄、T分期无关($P >$

0.05)；与病理类型、淋巴结转移相关($P < 0.05$)。

3 讨论

肿瘤细胞表面CCR7与淋巴结T细胞区CCL21结合，导致沿淋巴结发生运动浸润继而转移到远处。国外也有文献报道^[14]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)结合后趋化肿瘤细胞向淋巴结方向移动，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。国内文献报道^[15]子宫颈癌CCR7阳性表达率与肿瘤淋巴管增生、扩张、肿瘤淋巴转移密切相关。肺癌^[16-19]、大肠癌^[20]、胰腺癌^[21]、宫颈癌^[15]等，原发肿瘤组织中CCR7的表达、肿瘤淋巴管生成与肿瘤淋巴结转移呈正相关。

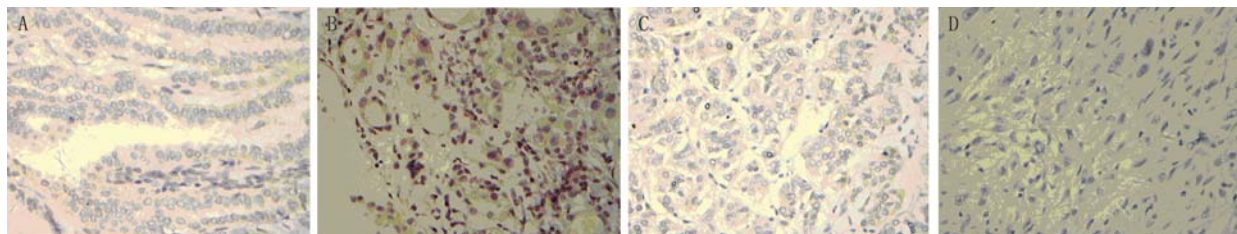
CCR7高表达于某些肿瘤细胞，其配体SLC21在淋巴结、非淋巴组织的内皮淋巴管、T细胞区等。肿瘤细胞表面CCR7与淋巴结T细胞区CCL21结合，引起细胞内机动蛋白的聚合，其聚合与肿瘤细胞伪足形成有关，伪足是肿瘤细胞浸润、转移必备条件，导致沿淋巴结发生运动浸润继而转移到远处。在胃癌、大肠癌、乳腺癌等多种肿瘤标本中均证明CCR7/CCL21的相互作用与肿瘤的淋巴转移和预后呈正相关^[22-24]。

肿瘤淋巴转移中必要环节为肿瘤淋巴管的生成，D2-40是近年发现的淋巴管标记物，一种单克隆抗体，D2-40标记淋巴管特异性较强，灵敏度高，能够很好区别微血管与微淋巴管，目前被认为是最具特异性的淋巴管标记物^[25]，被广泛运用在肿瘤淋巴管与肿瘤生物学关系的研究。D2-40作为最具特异性的淋巴管内皮细胞标记物，能特异性监测肿瘤组织内新生淋巴管数目，在实验研究

表1 甲状腺癌组织中CCR7、D2-40与临床病理特征的关系

Table1 Relationship of CCR7, D2-40 expression and clinicopathological parameters in thyroid carcinoma tissues

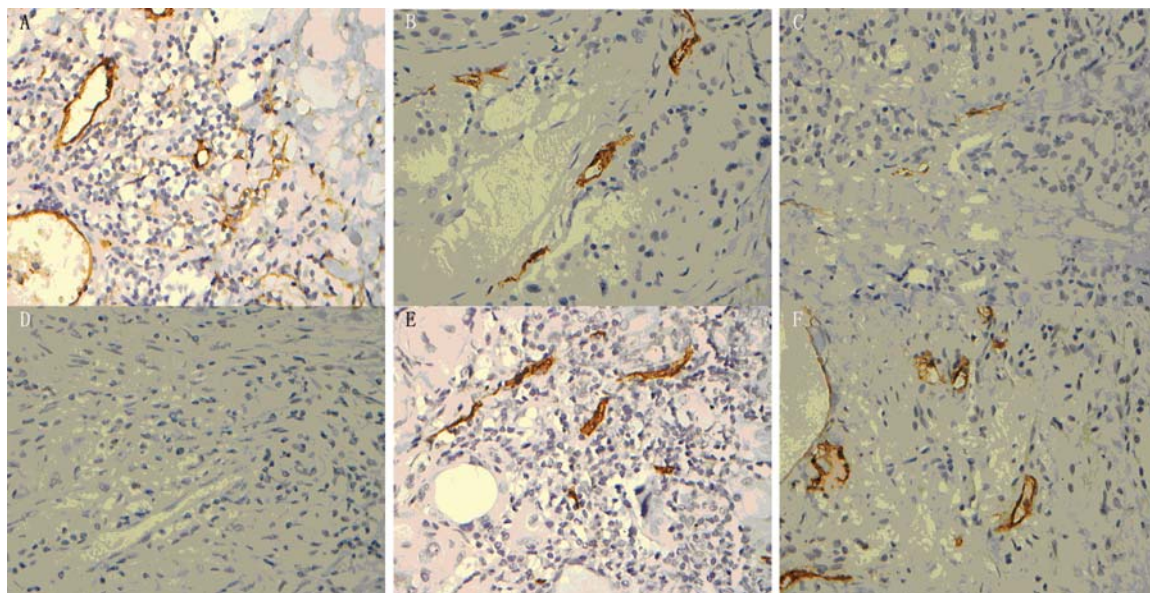
Clinicopathological parameters	n	CCR7		MLVD marked by D2-40	
		Positive expression rates(%)	P	Value ($\bar{x} \pm s$)	P
Pathologic types			0.012		<0.001
Papillary	40	75.0(30/40)		7.55±2.29	
Medullary	20	70.0(14/20)		6.60±1.75	
Follicular	15	73.0(11/15)		4.27±1.10	
Undifferentiated	12	25.0(3/12)		1.00±0.34	
Lymphatic metastasis			0.001		<0.001
-	38	47.4(18/38)		3.24±1.67	
+	49	81.6(40/49)		9.39±4.24	
T stages			0.060		0.167
T1	25	76.0(19/25)		6.28±2.99	
T2	29	65.5(19/29)		6.14±3.08	
T3	26	53.8(14/26)		5.24±2.60	
T4	7	85.7(6/7)		4.00±2.20	
Age(years)			0.193		0.01
< 45	32	68.6(22/32)		8.84±4.68	
≥45	55	54.5(30/55)		5.45±4.53	



A: papillary thyroid carcinoma; B: medullary thyroid carcinoma; C: follicular thyroid carcinoma; D: undifferentiated thyroid carcinoma

图1 CCR7在甲状腺癌组织中的表达 (IHC ×400)

Figure1 CCR7 expression in thyroid carcinoma tissues (IHC ×400)



A: papillary thyroid carcinoma; B: medullary thyroid carcinoma; C: follicular thyroid carcinoma; D: undifferentiated thyroid carcinoma; E: medullary thyroid carcinoma; F: peripheral follicular thyroid carcinoma

图2 甲状腺癌组织中 D2-40标记的淋巴微管 (IHC ×400)

Figure2 MLV in thyroid carcinoma tissues makerd by D2-40 (IHC ×400)

中常用于估算微淋巴管密度。

甲状腺癌易侵犯淋巴管,转移至颈部淋巴结,淋巴结转移率高达72%,不同的病理类型转移情况不同,其中乳头状癌淋巴结转移最常见,髓样癌及滤泡癌淋巴结转移较少见,未分化癌几乎不发生淋巴结转移。本实验研究结果显示:甲状腺癌淋巴结转移组中CCR7阳性率与D2-40标记的MLVD高于无淋巴结转移组,CCR7、D2-40标记的MLVD与淋巴结转移呈正相关;在甲状腺癌中,CCR7阳性组D2-40标记的MLVD高于CCR7阴性组D2-40标记的MLVD;甲状腺癌不同病理类型中CCR7和D2-40标记的MLVD差异有统计学意义。研究结果与甲状腺癌的临床表现相符:乳头状癌淋巴结转移常见(CCR7阳性率与D2-40标记的MLVD均高),未分化癌几乎不发生淋巴结转移(CCR7阳性率与D2-40标记的MLVD均低)。笔者前期研究结果表明:非小细胞肺癌及乳腺癌的淋巴结转移与肿瘤细胞高表达CCR7密切相关^[26],通过检查乳腺癌组织(粗针活检),肺癌组织(纤支镜取材)预测淋巴结转移有较高的敏感度及准确性。本课题对甲状腺癌进行的研究得出了相同的结果。云南省地处边疆,各地

治疗水平差异较大,一些甲状腺癌患者仅进行单纯甲状腺肿块切除,本研究将患者外院的病理组织进行CCR7和D2-40检测,同时联合影像检查结果更准确评估患者淋巴结状态,有利于个体化制定手术方案,减少不必要的淋巴结清扫。但本研究未分化癌例数少,以后将继续收集组织标本进行研究。

本研究结果亦表明: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,今后可将其运用于肿瘤淋巴管的研究。

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。CCR7趋化参与VEGF-C促进肿瘤血管内皮及淋巴管内皮新生,VEGF-C协同CCR7抗肿瘤细胞凋亡及肿瘤细胞趋向淋巴组织及淋巴管。D2-40标记的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。D2-40、CCR7联合监测可作为评估甲状腺癌淋巴结转移潜能的标志物,能更准确、高效预测肿瘤转移,预测预后及生存

期。进一步认识甲状腺癌淋巴结转移的发生机制,为临床诊断和预后判断提供新的理论依据,为甲状腺癌的治疗提供新的线索和途径。

参考文献:

- [1] Ren LJ, Yang YF, Zhang CL. Clinical research on regularity of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Zhongguo Pu Wai Ji Chu Yu Lin Chuang Za Zhi, 18 (4) :419-22. [任立军,杨延芳,张成雷.甲状腺乳头状癌淋巴结转移规律的临床研究[J].中国普外基础与临床杂志,2011,18(4):419-22.]
- [2] Müller A, Homey B, Soto H, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature,2002,410(6842):50-6.
- [3] 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):2937-41.
- [4] Yang RX, Ma F, Li M, *et al.* Expression and its value of chemokine receptor CCR7 expression in breast cancer[J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2007,12(12):906-8. [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):906-8.]
- [5] 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):5686-93.
- [6] 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):945-51.
- [7] Weninger W, Carlsen HS, Goodarzi M, *et al.* Naive T cell recruitment to non-lymphoid tissues: a role for endothelium expressed CC chemokine ligand 21 in autoimmune disease and lymphoid neogenesis[J]. J Immunol,2003,170(9):4638-48.
- [8] Kahn HJ, Marks A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors[J]. Lab Invest, 2002,82(9):1255-7.
- [9] Feng WN, Gu LJ, Deng YM, *et al.* The prognostic value of lymphatic vessel invasion marker by D2-40 in non-small lung cancer[J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2009(25)14:2295-7. [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)14:2295-7.]
- [10] Chen P, Zhang YH, Han Y, *et al.* D2-40 expression and clinical significance in breast cancer[J]. Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi, 2010, 26(1):101-2. [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):101-2.]
- [11] Li Y, Zhang DY. Expression and clinical significance of D2-40 in colorectal adenocarcinoma[J]. Shanxi Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009,40(8):696-9. [李英,张冬娅.D2-40在结直肠腺癌中的表达及临床意义[J].山西医科大学学报,2009,40(8):696-9.]
- [12] Guo YL, Sun PP, Guo W, *et al.* The expression and clinical significance of VEGF-C, VEGF-D and D2-40 in gastric cardiac adenocarcinoma[J]. Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi, 2009,25(1):81-3. [郭艳丽,孙萍萍,郭炜,等.贲门腺癌中VEGF-C、VEGF-D和D2-40的表达及意义[J].临床与实验病理学杂志,2009,25(1):81-3.]
- [13] Feng ZH, Li CQ, Yang L, *et al.* Expression of D2-40 in oral squamous carcinoma and its clinical significance[J]. Zhongguo Zu Zhi Hua Xue Yu Xi Bao Hua Xue Za Zhi, 2009,18(6):701-4. [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,2009,18(6):701-4.]
- [14] 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):526-38.
- [15] Wang SQ, Zhang F, Li P, *et al.* Relationship between expression of chemokine CCR7, CCL21 and lymphatic metastasis in cervical cancer[J]. Zhongguo Fu You Bao Jian, 2010,25(21):3019-22. [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):3019-22.]
- [16] Zhao ZQ, Yu ZY, Xie QC. Expression of VEGF-C in the serum of NSCLC patients and its clinicopathologic significance[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang, 2008,35(12):690-2. [赵忠全,余宗阳,谢启超.非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子C的水平及临床意义[J].中国肿瘤临床,2008,35(12):690-2.]
- [17] Yang HP, Wu ES, Chen QL, *et al.* Expression of VEGF-C in non-small cell lung cancer[J]. Yi Xue Lin Chuang Yan Jiu, 2008,25(8):1423-5. [杨华平,吴鄂生,陈清兰,等.非小细胞肺癌血管内皮生长因子C表达的研究[J].医学临床研究,2008,25(8):1423-5.]
- [18] Dong X, Qiu XS, Wang EH, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor(VEGF) C and VEGF receptor 3 in non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2003,32(2):128-32. [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):128-32.]
- [19] Zhang WD, Xiao QM, Hu CP, *et al.* The Expression and Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor-C in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Zhongguo Yi Shi Za Zhi, 2004,6(3):342-4. [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,2004,6(3):342-4.]
- [20] Huang H, Zhang CQ, Zhao L. The expression of chemokine receptor CCR7 in colorectal cancer and its clinical significance[J]. Zhejiang Lin Chuang Yi Xue, 2010,12(2):116-8. [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):116-8.]
- [21] Zhao B, Zhao WH, Zhang B, *et al.* Quantitative analysis and significance of secondary lymphoid-tissue chemokine, CCR7 and VEGF-C expression in pancreatic cancer and their clinical significance[J]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi, 2008,15(17):1289-93. [赵斌,赵文华,张波,等.胰腺癌组织 S L C 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):1289-93.]
- [22] Onguru O, Kurt B, Gunhan O, *et al.* Cyclooxygenase-2(COX-2) expression and angiogenesis in intra-axial ependymomas[J]. Clin Neuropathol, 2006,25(5):216-20.
- [23] Simeone AM, Nieves-Alicea R, McMurry VC, *et al.* Cyclooxygenase-2 uses the protein kinase C/interleukin-8/urokinase-type plasminogen activator pathway to increase the invasiveness of breast cancer cells[J]. Int J Oncol,2007,30(4):785-92.
- [24] Siironen P, Ristimäki A, Narko K, *et al.* VEGF-C and COX-2 expression in papillary thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2006,13(2):465-73.
- [25] Wang WJ, Bai JL, Ji P. The significance of lymphangiogenesis in lymph node metastasis of bladder transitional cell carcinoma[J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2007, 23 (16):2494-6. [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):2494-6.]
- [26] Yang RX, Ren HX, Duan LC, *et al.* Relationship between D2-40 and CCR7 expression and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2011,38(8):921-5. [杨润祥,任宏轩,段林灿,等.非小细胞肺癌中D2-40、CCR7的表达与淋巴结转移的关系[J].肿瘤防治研究,2011,38(8):921-5.]