

· 临床研究 ·

CCR7-SLC/ELC 生物学轴在乳腺癌亲嗜性淋巴结转移中的作用

朱丽华, 谢明均[△]

(四川省宜宾市第一人民医院乳腺外科 644000)

摘要:目的 探讨趋化因子受体 7(CCR7)-次级淋巴组织因子(SLC)/EB 配体趋化因子(ELC)生物学轴在乳腺癌淋巴结转移中的作用。方法 采用免疫组织化学方法分别检测 48 例乳腺癌组织, 23 例乳腺癌腋窝转移淋巴结, 15 例相应癌旁组织及同期 15 例纤维腺瘤中 CCR7、SLC、ELC 蛋白表达情况。结果 (1) 转移淋巴结、乳腺癌组织、癌旁组织及纤维腺瘤中 CCR7 的表达率为 87.0%(20/23), 62.5%(30/48), 33.3%(5/15), 20.0%(3/15)。转移淋巴结中 CCR7 蛋白表达高于其他 3 组, 差异均有统计学意义。在对乳腺癌组织 CCR7 表达与临床病理特征比较中发现, 有淋巴结转移组 CCR7 表达率为 66.7%(20/30), 无淋巴结转移组为 33.3%(6/18), 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。肿瘤不同分期及雌孕激素不同表达组间 CCR7 的表达差异无统计学意义。(2) 转移淋巴结、乳腺癌组织、癌旁及纤维腺瘤中 SLC 的表达率分别为 91.3%(21/23), 66.7%(32/48), 7.0%(7/15), 40.0%(6/15)。乳腺癌组织与转移淋巴结中 SLC 的表达差异有统计学意义($P < 0.02$), 而与癌旁及纤维腺瘤组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。临床病理特征比较中发现 III 期及有淋巴结转移组与 I、II 期及无淋巴结转移组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3) 转移淋巴结、乳腺癌组织、癌旁及纤维腺瘤中 ELC 的表达率为 95.7%(22/23), 70.8%(34/48), 66.7%(10/15), 53.3%(8/15)。不同组间 ELC 的表达差异结果与 SLC 一致。结论 CCR7-SLC/ELC 轴与乳腺癌亲嗜性淋巴结转移中有密切关系, 而 SLC、ELC 的表达和肿瘤的侵袭性及恶性程度有关。

关键词:受体, CCR7; 趋化因子 CCL21; 趋化因子 CCL19; 乳腺肿瘤; 淋巴结

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-2938-04

Effect of chemokine receptor CCR7 and chemokine SLC, ELC biological axis in organ-targeting lymph node metastasis in breast carcinoma

Zhu Lihua, Xie Mingjun[△]

(Department of Breast Surgery, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of chemokine receptor CCR7 and chemokine SLC, ELC biological axis in lymph node metastasis in breast carcinoma. **Methods** The expressions of chemokine receptor CCR7 and chemokine SLC, ELC protein in 48 cases breast carcinoma, 23 cases metastatic lymph node, 15 cases normal tissue beside carcinoma, 15 cases fibroadenoma were detected by immunohistochemical technique. **Results** (1) There were 30 cases of positive expression of CCR7 protein in 48 cases of breast carcinoma tissue, the positive rate was 62.5%(30/48), 20 cases in 23 cases of metastatic lymph node, the positive rate was 87.0%(20/23), 5 cases in 15 cases of normal tissue beside carcinoma, the positive rate was 33.3%(5/15), 3 cases in 15 cases of fibroadenoma, the positive rate was 20.0%(3/15). The positive expression of CCR7 protein in metastatic lymph node was significantly higher than that in other teams ($P < 0.05$). (2) The positive expression of CCR7 protein in breast carcinoma with lymph node metastasis was significantly higher than that of no lymph node metastasis ($P < 0.01$). The positive rate in clinical stage I, II, III have no significant difference ($P > 0.05$). The positive expression of CCR7 was correlated with lymph node. (3) There were 32 cases of positive expression of SLC protein in 48 cases of breast carcinoma tissue, the positive rate was 66.7%(32/48), 21 cases in 23 cases of metastatic lymph node, the positive rate was 91.3%(21/23), 7 cases in 15 cases of normal tissue beside carcinoma, the positive rate was 46.7%(7/15), 6 cases in 15 cases of fibroadenoma, the positive rate was 40.0%(6/15). The positive expression of SLC protein in metastatic lymph node was significantly higher than that in other groups ($P < 0.02$). There were no significant difference among carcinoma, normal tissue beside carcinoma and fibroadenoma. The positive expression of SLC protein in breast carcinoma with lymph node metastasis was significantly higher than that of no lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive rate in clinical stage I, II, III have significant difference ($P < 0.05$). (3) The positive expression of SLC was correlated with lymph node and promoted invasion. The expression of ELC was similiary as well as SLC protein. **Conclusion** CCR7/SLC, ELC axis are related to lymph node metastasis and invasion and malignant states in breast cancer.

Key words: receptors, CCR7; chemokine CCL21; chemokine CCL19; breast neoplasms; lymph nodes

趋化因子及受体轴因趋化特定炎症细胞到炎症部位, 进一步激活机体的免疫应答被人们熟知。炎症细胞向炎症部位的趋化, 侵袭与肿瘤细胞的转移有许多相似之处, 因此人们开始探讨其在肿瘤特异部位转移中的作用。乳腺癌已成为威胁女

性生命及严重影响生活质量的恶性肿瘤之一, 而淋巴结的转移又是乳腺癌预后重要独立因素。许多研究表明 CCR7-SLC/ELC 生物学轴能促进癌细胞的淋巴结转移。本实验通过测定不同乳腺组织中 CCR7、SLC、ELC 蛋白的表达以及

[△] 通讯作者, E-mail: xiege003@sina.com.

的临床病理特征进行比较分析,初步探讨 CCR7-SLC/ELC 生物学轴在乳腺癌淋巴结转移中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 乳腺癌 48 例,相应癌旁组织 15 例,乳腺癌腋窝转移淋巴结 23 例,纤维腺瘤石蜡标本 15 例取自本院 2007~2009 年乳腺手术患者病理科存档蜡块,均术后病理证实。术前均未行抗肿瘤治疗。其中乳腺癌患者年龄 23~62 岁,AJCC TNM 分期: I 期 6 例, II 期 14 例, III 期 28 例。

1.2 试剂 CCR7 兔抗人单克隆抗体购自 Abcam 公司,工作浓度为 1:50; SLC、ELC 羊抗人单克隆抗体购自 Santacruz 公司,工作浓度为 1:50; 山羊二抗购自北京中杉金桥公司。

1.3 免疫组织化学染色方法

1.3.1 SLC/ELC 染色方法 (1)石蜡组织连续 4 μm 切片;(2)二甲苯,梯度酒精脱蜡至水;(3)流水及双蒸水冲洗;(4)3% H₂O₂ 避光阻断内源性过氧化物酶 15 min;(5)双蒸水、PBS 液冲洗;(6)加修复液(EDTA) 95 °C 水浴锅修复抗原;(7)分别加入羊抗人 SLC、ELC 一抗(1:50),4 °C 过夜;(8)加 PV-9003 山羊超敏二步法免疫组化检测试剂;(9)DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,干燥,中性树脂封片。

1.3.2 CCR7 染色方法 (1)~(6)同上;(7)加兔抗人 CCR7 一抗(1:50),4 °C 过夜;(7)加入 envision TM,37 °C 孵育 20 min;(9)DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,干燥,中性树脂封片。

1.4 免疫染色判断标准 以细胞膜或细胞质出现黄色颗粒为阳性细胞。PBS 代替一抗做阴性对照。根据免疫组化染色阳性肿瘤细胞的比例和染色强度进行评分。阳性细胞百分数小于或等于 5% 0 分,6%~25% 1 分,26%~50% 2 分,51%~75% 3 分,大于 75% 4 分;染色强度:无着色为 0 分,淡黄色 1 分,黄色 2 分,棕黄色 3 分。两者乘积 0 分(-)为不表达,1~4 分(+)为低表达,5~8 分(++)为高表达,9~12 分(+++)为高表达。

1.5 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件,组间差异比较采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌、转移淋巴结、癌旁组织、纤维腺瘤中 CCR7 蛋白表达情况 CCR7 以包膜及胞浆黄染为主,少数可见核黄染,见封 2 图 1~3。乳腺癌中 CCR7 表达率为 62.5%(30/48),转移淋巴结中表达率 87.0%(20/23),癌旁组织中表达率为 33.3%(5/15),纤维腺瘤中表达率为 20.0%(3/15)。前两者比较差异有统计学意义(P<0.05)。后三者与乳腺癌比较差异均有统计学意义(P<0.05)。乳腺癌组织中有淋巴结转移的 CCR7 表达率为 66.7%(20/30),无淋巴结转移的 33.3%(6/18)。两组比较差异有统计学意义(P<0.01)。23 例转移淋巴结中原发癌与转移淋巴结 CCR7 同时阳性者 17 例,原发癌阳性而转移淋巴结阴性者 2 例,原发阴性而转移淋巴结阳性者 1 例。乳腺癌及转移淋巴结中 CCR7 的表达具有较高的同源性。这说明 CCR7 的表达与乳腺癌淋巴结转移是相关的。癌旁及纤维腺瘤 CCR7 的阳性率均低于癌组织,但黄染的内皮细胞以高表达为主,这提示 CCR7 虽能促进淋巴结转移,但不能促进癌的形成。见表 1。

2.2 乳腺癌、转移淋巴结、癌旁组织、纤维腺瘤中 SLC 蛋白表达情况 SLC 也以包膜及胞浆表达为主。除肿瘤细胞黄染外,癌周血管亦可见黄染的内皮细胞,见封 3 图 4~7。乳腺癌

中 SLC 表达率为 66.7%(32/48),转移淋巴结中表达率 91.3%(21/23),癌旁组织中表达率为 46.7%(7/15),纤维腺瘤中表达率为 40.0%(6/15),前两者差异有统计学意义(P<0.025)。乳腺癌与癌旁及纤维腺瘤比较差异均无统计学意义(P>0.05)。乳腺癌组织中有淋巴结转移的 SLC 表达率为 80.0%(20/25),无淋巴结转移的 52.0%(12/23)。23 例转移淋巴结中原发癌与转移淋巴结同时阳性者 19 例,原发癌阳性而转移淋巴结阴性者 2 例,原发阴性而转移淋巴结阳性者 1 例。乳腺癌及转移淋巴结中 SLC 的表达具有较高的同源性。说明 SLC 的表达与乳腺癌淋巴结转移是相关的。临床 I、II 期 SLC 的表达率为 50.0%(10/20),临床 III 期的表达率为 75.0%(22/28),差异均有统计学意义。因此 SLC 的表达不仅能增加原发癌的恶性程度,亦能促进淋巴结转移。癌旁及纤维腺瘤中 SLC 亦有较高的表达率,这提示 SLC 只是在已形成癌的基础上发挥其增加恶性及促进淋巴结转移的作用,并不是乳腺癌发病的始发因素。在癌周的血管中亦可见黄染的内皮细胞,这可能说明 CCR7/SLC 轴是乳腺癌较早的出现血行转移,术后易复发的原因,见表 2。

表 1 不同组织中 CCR7 蛋白表达的比较(n)

组织	总例数	CCR7 阳性	CCR7 阴性	阳性率(%)
癌	48	30	18	62.5
转移淋巴结	23	20	3	87.0
癌旁	15	5	10	33.3
纤维腺瘤	15	3	12	20.0
合计	101	58	43	57.4

表 2 不同组织中 SLC 表达情况(n)

组织	总例数	SLC 阳性	SLC 阴性	阳性率(%)
癌	48	32	16	66.7
转移淋巴结	23	21	2	91.3
癌旁	15	7	8	46.7
纤维腺瘤	15	6	9	40.0
合计	101	66	35	65.3

2.3 乳腺癌、转移淋巴结、癌旁组织、纤维腺瘤中 ELC 蛋白表达情况 见封 3 图 8、9。乳腺癌中 ELC 表达率为 70.8%(34/48),转移淋巴结中表达率 95.7%(22/23),癌旁组织中表达率为 66.7%(10/15),纤维腺瘤中表达率为 53.3%(8/15)。前两者差异有统计学意义(P<0.025)。乳腺癌与癌旁及纤维腺瘤比较差异均无统计学意义(P>0.05)。乳腺癌组织中有淋巴结转移的 ELC 表达率为 85.7%(24/28),无淋巴结转移的 50.0%(10/20)。临床 I、II 期 ELC 的表达率为 55.0%(11/20),临床 III 期的表达率为 82.0%(23/28),差异均有统计学意义(P<0.05)。ELC、SLC 有较高的同源性,均是 CCR7 的配体,在促进乳腺癌的进展及淋巴结的转移中发挥协同作用。见表 3。

2.4 乳腺癌中 CCR7、SLC、ELC 的表达与临床病理特征间的关系 临床病理特征比较中发现 III 期及有淋巴结转移组 CCR7、SLC、ELC 的表达均高于 I、II 期及无淋巴结转移组,差异有统计学意义(P<0.05)。但 ER、PR 阳性组与阴性组间

CCR7、SLC、ELC 表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 不同组织中 ELC 表达情况

组织	总例数	ELC 阳性	ELC 阴性	阳性率(%)
癌	48	34	14	70.8
转移淋巴结	23	22	1	95.7
癌旁	15	10	5	66.7
纤维腺瘤	15	8	7	53.3
合计	101	74	27	73.2

3 讨论

趋化因子是小蛋白类的超家族。通过结合 G-蛋白偶联受体调节白细胞的成熟、迁移、运输及归巢。已发现近 50 种趋化因子和仅 20 种趋化因子受体。这说明某些趋化因子间功能存在重复性,但限于同一类型的趋化因子^[1-3]。

近来研究发现,趋化因子及受体在肿瘤形成及转移中亦发挥重要的作用,其中研究较多的是 CXCR4/CXCL12 轴在乳腺癌转移中的作用,并证实该轴与乳腺癌肝、肺、骨的转移相关^[3-5]。CCR7 主要表达在未致敏的 T 细胞、部分记忆 T 细胞、B 细胞及成熟的树突状细胞^[6]。SLC/CCL21、ELC/CCL19 是 CCR7 的同源配体,其中 SLC 主要表达在淋巴结的高内皮静脉及 T 细胞区域,而 ELC 则主要表达在淋巴结 T 细胞区域的基质细胞中^[7-9]。CCR7 及配体间的相互作用在免疫及炎症反应中淋巴细胞向淋巴结的归巢起重要作用。近来 CCR7 被证实也在实体瘤中表达,表达 CCR7 的肿瘤细胞从外周进入淋巴结是否也和淋巴细胞归巢一样是通过 CCR7-SLC/ELC 调节的呢?该轴除能促进淋巴结转移外是否也参与肿瘤的形成及演进过程?

Müller 等^[1]研究发现 CCR7 同时表达于良性及恶性乳腺导管上皮细胞,但恶性肿瘤细胞明显上调表达。除原发肿瘤外,转移淋巴结中亦有强表达。本实验中发现,乳腺癌组织中 CCR7 蛋白的表达率 62.5%(30/48),转移淋巴结中表达率 87.0%(20/23),癌旁组织中表达率为 33.3%(5/15),纤维腺瘤中表达率为 20.0%(3/15)。乳腺癌及转移淋巴结中 CCR7 的表达均高于癌旁及纤维腺瘤,比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),与 Müller 等的实验结果是一致的。CCR7 在癌旁及纤维腺瘤中也可表达或许说明趋化因子受体的作用与表达的细胞系及疾病所属的阶段有关,并不是恶性肿瘤的特异性标志物。

Blay 等^[10]发现 CCR7 的表达与乳腺癌淋巴结转移及预后有关。Nkata^[6]在胰腺癌的研究中发现:CCR7 的表达与胰腺癌淋巴结转移密切相关,CCR7 阳性的患者总生存率较阴性者明显降低。Tsuzuki 等^[11]对口腔及口咽部鳞状细胞癌的研究中也发现,CCR7 阳性表达的患者较阴性患者预后差。本实验中对乳腺癌组织与临床病理特征关系分析中发现,乳腺癌组织中有淋巴结转移的 CCR7 表达率为 66.7%(20/30),无淋巴结转移的为 33.3%(6/18),两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。同时对 23 例有淋巴结转移的原发癌及转移淋巴结分析发现:原发灶及转移淋巴结同时阳性表达 17 例,原发灶阳性而转移淋巴结阴性 2 例,原发灶阴性转移淋巴结阳性 1 例,原发灶及转移淋巴结均阴性表达 3 例。这说明,原发癌及转移淋巴结中 CCR7 的表达有较高的同源性。在不同的临床分期及不同的激素受体表达组间差异无统计学意义,说明 CCR7 的表

达能促进乳腺癌淋巴结转移。虽然本研究没有对不同 CCR7 表达的患者总体生存率进行比较,但淋巴结是否转移是乳腺癌患者的独立预后因素,而淋巴结转移者 CCR7 的表达强于阴性者,间接推测 CCR7 与患者的预后相关。同时在肿瘤周围的大血管中尚可见黄染的内皮细胞,可能提示 CCR7 在肿瘤组织中诱导血管发生,维持肿瘤的生长。同时也可能是乳腺癌早期出现血行转移,呈亚临床病灶,导致术后复发的原因。

转移是一个比较复杂的现象,不仅仅是肿瘤细胞能够定位于转移部位,还要能在此处生长。而趋化因子被证实有促进肿瘤生长的作用。Sehgal 等^[5]发现 CXCL12 能够促进恶性胶质瘤细胞的增殖,Barbero^[12]进一步指出 CXCL12 是通过诱导磷酸化和激活与生长有关的两个激酶来促进恶性胶质瘤的增殖。Müller 等对乳腺癌不同细胞株及从乳腺癌患者转移性腹腔积液分离出的肿瘤细胞的趋化活性及侵袭活性进行检测,发现 CCL21 能明显增加其趋化及侵袭活性,当加入 CCL21 的单克隆抗体后,其活性明显抑制。该实验还指出趋化因子受体-配体相互作用能触发细胞内肌动蛋白的聚合,这个过程是细胞运动和迁移的前提。而肿瘤细胞内伪足的形成是恶性细胞浸入组织及转移形成的必要条件,需要高水平的肌动蛋白的聚合,因而趋化因子-配体轴能促进肿瘤的转移。本实验中发现趋化因子 SLC、ELC 在转移淋巴结中均高表达。阳性率分别为 91.3%(21/23)、95.7%(22/23)。乳腺癌组织中 SLC、ELC 的阳性率分别为 66.7%(32/48)、70.8%(34/48)。转移淋巴结表达高于癌组织,这说明癌细胞通过自分泌的方式增加其侵袭活性,促进转移。在乳腺癌组织中对其 SLC、ELC 表达情况与临床病理特征关系的分析中发现,临床 III 期 SLC 75.0%(22/28)、ELC 82.0%(23/28)的表达明显高于临床 I、II 期 SLC 50.0%(10/20)、ELC 55.0%(11/20)。有淋巴结转移组 SLC 80.0%(20/25)、ELC 85.7%(24/28),明显高于阴性组 SLC 52.0%(12/23)、ELC 50.0%(10/20)。同时发现原发灶与转移淋巴结中 SLC、ELC 的表达亦有较高的同源性,这进一步说明 SLC、ELC 与乳腺癌淋巴结转移密切相关。本实验中发现癌旁及纤维腺瘤中 SLC、ELC 亦有较高的表达,这说明趋化因子虽能促进肿瘤的侵袭和转移,但并不能证明它们是形成肿瘤的直接原因。

趋化因子的生理作用是介导机体的免疫应答,乳腺肿瘤细胞既然高表达趋化因子 SLC、ELC,为什么能逃避机体的免疫监视不被清除?这与趋化因子改变肿瘤部位的免疫环境有关。Pitkin 等^[13]发现在卵巢癌中有较多的调节 T 细胞浸润。调节 T 细胞增强机体对肿瘤细胞的免疫耐受,同时抑制 T 细胞向肿瘤细胞表达抗原的定向移动。肿瘤细胞和激活的基质细胞能分泌致炎趋化因子和细胞因子,直接或间接的通过刺激血管内皮细胞招募白细胞致肿瘤,这些肿瘤相关的白细胞被激活后释放血管生成因子、分裂素、蛋白水解酶及趋化因子,招募更多的炎症细胞刺激血管发生,维持肿瘤生长,促进肿瘤转移^[14-16]。这说明肿瘤细胞除通过自分泌形式维持生长及转移外,尚通过改变肿瘤环境,协同各种旁分泌的作用促进其侵袭和转移。肿瘤的发生和演进不仅与其自身有关,尚与其生长的微环境密切相关^[10,17-19]。

随着生活水平的提高,患者对生活质量的追求也在不断提高。尤其是乳腺癌的患者。由于目前的前哨淋巴结活检方法中存在一定的假阴性率,使保腋窝的开展受到不同程度的限制,让部分患者接受过度的手术治疗。结合术前 CCR7-SLC/

ELC 表达情况能更好地预测有无淋巴结的转移,选择适度的治疗方式。同时要改善患者的预后就必须控制其转移的发生,因此 CCR7-SLC/ELC 单克隆抗体的制备及应用结合其他的乳腺癌治疗方式有望改善患者的长期预后。

参考文献:

- [1] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptor in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, 410(6824):50-56.
- [2] Walser TC, Fulton AM. The role of chemokines in the biology and therapy of breast cancer [J]. *Breast Disease*, 2004, 20:137-143.
- [3] Schmauber B, Endrich S, Brändlein S, et al. The chemokine receptor CCR7 is expressed on epithelium of non-inflamed gastric mucosa, helicobacter pylori gastritis, gastric carcinoma and its precursor lesions and up regulated by H. pylori [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 139(2):323-327.
- [4] Heresi GA, Wang J, Taichman R, et al. Expression of the chemokine receptor CCR7 in prostate cancer presenting with generalize lymph adenopathy [J]. *Urol Oncol*, 2005, 23(4):261-267.
- [5] Sehgal A, Keener C, Boynton AL, et al. CXCR4, a chemokine receptor, is overexpressed in and required for proliferation of glioblastoma tumour cells [J]. *J Surg Oncol*, 1998, 69(2):99-104.
- [6] Nakata B, Fukunaga S, Noda E, et al. Chemokine receptor CCR7 expression correlates with lymph node metastasis in pancreatic cancer [J]. *Oncology*, 2008, 74(1-2):69-75.
- [7] Panse J, Friedrichs K, Marx A, et al. Chemokine CXCL13 is overexpressed in the tumour tissue and in the peripheral blood of breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(6):930-938.
- [8] Takanami I. Overexpression of CCR7 mRNA in no small cell lung cancer: correlation with lymph node metastasis [J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(2):186-189.
- [9] Geminder H, Sagi-Assif O, Goldberg L, et al. A possible role for CXCR4 and its ligand, the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1, in the development of bone mar-

row metastases in neuroblastoma [J]. *J Immunol*, 2001, 167(8):4747-4757.

- [10] Blay J. CCR7 receptor expression correlate with node involvement and survival in primary breast carcinoma [J]. *Breast Cancer*, 2006, 131:134-139.
- [11] Tsuzuki H, Takahashi N, Kojima A, et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas expressing CCR7 have poor prognose [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2006, 33(1):37-42.
- [12] Barberos. Stromalcell-derived factor1 alpha stimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal regulated kinases 1/2 and akt [J]. *Cancer Res*, 2003, 63:196-199.
- [13] Pitkin L, Luangdilok S, Corbishley C, et al. Expression of CC chemokine receptor in tonsillar cancer predicts cervical nodal metastasis, systemic relapse and survival [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(5):670-677.
- [14] Zlotnik A. Chemokine in neoplastic progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14(3):181-185.
- [15] Yan L, Anderson GM, DeWitte M, et al. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonist in cancer therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(6):793-802.
- [16] Violet F. The chemokine network: A target in cancer biology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(8):962-974.
- [17] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9):942-949.
- [18] Toulza F, Eliaou JF, Pinet V. Breast tumor cell soluble factors induce monocytes to produce angiogenic but not angiostatic CXC chemokines [J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(3):429-436.
- [19] Koxama Y. The enhanced expressions of CXCR4 and CCR7 mRNA in breast cancer tissue do not always correlate with cancer metastasis [J]. *Breast Disease*, 2007, 67:78-85.

(收稿日期:2011-04-13 修回日期:2011-05-20)

(上接第 2937 页)

- [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2009, 24(2):123-124.
- [9] 吴国定, 利庆文, 区向新, 等. 经皮肾微造瘘取石术结合 ESWL 治疗复杂性肾结石 [J]. *河北医学*, 2006, 12(4):300-302.
- [10] Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Guidelines on Urolithiasis [J]. *Eur Urol*, 2001, 40(4):362-371.
- [11] Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, et al. Chapter 1: AUA guide-line on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations [J]. *J Urol*, 2005, 173(6):1991-2000.
- [12] 耿世龙, 何汝全. 肾鹿角结石的治疗选择与疗效分析 [J].

亚太传统医药, 2010, 6(7):135-136.

- [13] 耿世龙, 何汝全. 肾鹿角结石的治疗选择与疗效分析 [J]. *亚太传统医药*, 2010, 6(7):135-136.
- [14] 齐丽丽, 杨文增, 崔振宇, 等. 超声引导下经皮肾镜气压弹道联合超声碎石术治疗复杂性上尿路结石 [J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版*, 2010, 4(3):8-10.
- [15] 许广志, 温艳玲, 曲树新, 等. 超声介导下经皮肾镜气压弹道联合超声碎石术治疗鹿角形结石 (附 600 例报告) [J]. *黑龙江医学*, 2009, 33(10):738-740.

(收稿日期:2011-04-04 修回日期:2011-05-15)