

CCR9 在非小细胞肺癌患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中的表达及其对趋化活性的影响

钟永洸, 林 辉, 蓝 娇, 李柏钧

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号: 桂科攻 0816004-8)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心胸外科(钟永洸, 林 辉), 科研试验中心(蓝 娇); 430060 湖北, 武汉大学人民医院心胸外科(李柏钧)

作者简介: 钟永洸(1987-), 男, 临床医学硕士, 研究方向: 微创心脏外科和肺癌的临床研究。E-mail: 516758014@qq.com

通讯作者: 林 辉(1957-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士及硕士生导师, 研究方向: 胸心疾病临床诊治的研究。E-mail: linhui33622@sina.com

[摘要] **目的** 探讨 CC 族趋化因子受体 9 (CCR9) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 肿瘤免疫机制中的作用。**方法** 采用流式细胞术检测 42 例 NSCLC 患者和 30 名健康人手术前后 T 细胞亚群以及外周血中 CD4⁺ T 淋巴细胞表面 CCR9 的表达情况, 计数各组细胞表达的百分率。免疫磁珠分选外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞, 采用 transwell 实验检测并分析 CCL25/CCR9 对 CD4⁺ T 淋巴细胞迁移的影响。**结果** NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群均降低, 术后外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显高于术前 [(49.11 ± 8.32) vs (46.17 ± 8.71), $P=0.031$ 和 (1.66 ± 0.09) vs (1.44 ± 0.06), $P=0.001$]; 术前 CD4⁺ CCR9⁺ T 淋巴细胞的百分率低于术后 [(3.33 ± 1.11) vs (6.57 ± 1.92), $P<0.05$] 和健康对照组 [(3.33 ± 1.11) vs (11.06 ± 1.37), $P<0.05$]。在 CCL25 诱导下, NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞趋化指数 (CI) 为 3.14, 明显低于健康对照组的 3.83 ($P<0.05$)。经过 anti-CCR9 单抗处理后, CD4⁺ T 淋巴细胞的 CI 为 0.62, 与未经 anti-CCR9 mAb 处理者相比明显降低 ($P<0.05$)。**结论** NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞调节机制紊乱, CCL25/CCR9 相互作用可介导外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞迁移, NSCLC 患者外周血淋巴细胞中 CCR9 低表达, 影响淋巴细胞迁移, 可能与肿瘤逃避免疫监视的机制有关。手术可以逆转 CD4⁺ T 淋巴细胞表面 CCR9 的表达变化, CCR9 可能作为评价肺癌治疗后免疫重建的指标。

[关键词] 非小细胞肺癌; 趋化因子受体; CD4 阳性 T 淋巴细胞; T 细胞亚群; 趋化性

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)04-0280-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2014.04.02

Expression of CCR9 on peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes in non-small cell lung cancer patients and its chemotactic activity ZHONG Yong-long, LIN Hui, LAN Jiao, et al. Department of Cardiothoracic Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of CC chemokine receptor 9 (CCR9) on peripheral blood CD4⁺ T lymphocyte cells of non small cell lung cancer (NSCLC), and the effect of CCR9 and its ligand (CCL25) on peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes. **Methods** The study was performed in 42 NSCLC patients and 30 healthy controls. Flow cytometry was employed to detect the T lymphocyte subsets and the expression of CCR9 on peripheral blood CD4⁺ T cells. Peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes were isolated from all cases with magnetic-activated cell sorting method. The cell trans-membrane test with 24-transwell was used to detect the effect of CCR9/CCL25 on the lymphocyte migration. **Results** Compared with control group, the T lymphocyte subsets in pre-operative patients were higher than that in post-operative patients ($P<0.05$). The frequency of CD4⁺ CCR9⁺ T lymphocyte in pre-operative group was both significantly decreased compared with post-operative group (3.33 ± 1.11 vs 6.57 ± 1.92, $P<0.05$) and controls (3.33 ± 1.11 vs 11.06 ± 1.37, $P<0.05$). In the induce of CCL25, the chemotactic indexes (CI) of CD4⁺ T lymphocytes from NSCLC patients (3.14) was significantly lower than that from healthy persons (3.83). After anti-CCR9 mAb pretreatment, the lymphocytes CIs of NSCLC patients decreased significantly to

0.62 as compared with untreated controls. **Conclusion** The expression of CCR9 is down-regulated on NSCLC peripheral blood CD4⁺ T lymphocyte cells. CCR9/CCL25 interactions mediate the migration of CD4⁺ T lymphocytes in bodies. The decreased expression of CCR9 in the CD4⁺ T lymphocytes of patients with NSCLC could effect the ability of lymphocytes migration, which might involve in the mechanisms of tumor escape immune surveillance. Operation could reverse the change of CCR9 expression on CD4⁺ T lymphocyte cells. CCR9 may be suggested to indicate immunologic reconstitution after therapy and operation.

[Key words] Non small cell lung cancer; Chemokine receptor; CD4-positive T-lymphocyte; T lymphocyte subsets; Chemotaxis

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤,已成为导致肿瘤相关死亡的主要原因之一^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要构成部分,占 85%,其发病机制目前尚未明朗。肿瘤的发生发展与机体的免疫系统密切相关,免疫逃逸是肿瘤在体内发生发展的主要机制^[2]。T 淋巴细胞介导的细胞免疫在宿主抗肿瘤免疫效应中发挥重要作用,而 CD4⁺ T 细胞介导的细胞免疫是抗肿瘤免疫研究的一大热点^[3]。CC 族趋化因子受体 9(CC chemokine receptor 9, CCR9)是具有 7 次跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,目前已经证实多种恶性肿瘤中呈过度表达,与肿瘤的发生及进展关系密切^[4-6]。许多研究表明,CCR9 及其配体 CCL25 不仅表达于肿瘤细胞,而且参与机体内淋巴细胞归巢、免疫细胞渗出等,并在其中发挥重要作用^[7]。本研究通过检测 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中 CCR9 表达情况,初步了解 CCR9 与患者免疫状态的关系,并应用人 CCL25 蛋白和抗 CCR9 单克隆抗体(anti-CCR9 mAb)作用于患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞,通过 transwell 细胞跨膜实验观察 CCL25/CCR9 对 CD4⁺ T 淋巴细胞迁移的影响,从而探讨其在 NSCLC 发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2012-04 ~ 2012-09 广西壮族自治区人民医院心胸外科收治的 NSCLC 患者 42 例,其中男性 24 例,女性 18 例,年龄 35 ~ 78 岁,平均 58.38 岁;病理分型鳞癌 15 例,腺癌 27 例。合并淋巴结转移者 18 例,无淋巴结转移者 24 例;T1 者 12 例,T2 者 24 例,T3 者 6 例。根据 2009 年国际抗癌组织联盟(UICC)NSCLC 临床分期标准:I 期 17 例,II 期 8 例,III 期 17 例。入选病例资料完整,均为初次治疗,术前均未作放、化疗及免疫治疗;术前 1 个月内无明显感染性疾病,如存在肿瘤所致的阻塞性肺炎,无明显发热(体温不超过 37.5℃);排除合并肺结核及恶性肿瘤病史。均行常规肺癌根治手术。另选取同期在广西自治区人民医院体检中心进

行健康体检的健康者 30 名作为对照组,其中男性 17 名,女性 13 名;年龄 29 ~ 74 岁,平均 56.53 岁。本次研究符合医院伦理学要求,参与研究人员均签署知情同意书。

1.2 主要试剂和仪器 FITC-、PE-荧光标记的抗体 CD3、CD4、CD8、CCR9 及同型,购自 BD 公司,FACS Calibur 型流式细胞仪由广西壮族自治区人民医院科研实验中心提供。

1.3 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞 CCR9 表达的流式细胞学检测 清晨空腹采集健康人及 NSCLC 患者术前 1 d、术后第 10 天外周静脉血 2 ml(EDTA 抗凝)。采用流式细胞术对具有不同表面抗原的 T 淋巴细胞进行分离计数,Cellquest 软件获取分析细胞。分别检测 NSCLC 患者术前和术后的外周血中各淋巴细胞亚群的比例及 CD4⁺ T 淋巴细胞表面 CCR9 表达,与健康对照组进行比较。

1.4 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞的获取 采集健康人及术前 NSCLC 患者清晨空腹外周静脉血 10 ml(EDTA 抗凝),采用 Ficoll 密度梯度离心法分离单个核细胞(MNC),通过包被抗 CD4 单抗的免疫磁珠以阳性分选获取 CD4⁺ T 淋巴细胞。用流式细胞仪检测分离的 CD4⁺ T 淋巴细胞纯度达 97.5%。获取的细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基培养待用。

1.5 CCL25 对外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞趋化作用影响的检测 采用无血清培养基重悬 CD4⁺ T 淋巴细胞,调整细胞浓度为 2×10^5 个/ml,实验前用台盼蓝染色,确定细胞活力在 95% 以上。在 Transwell 趋化系统下室分别加入含有 0、50、100 ng/ml CCL25 的含血清 RPMI 1640P 培养基 800 μ l,在趋化板上室加入 150 μ l 的 CD4⁺ T 淋巴细胞悬液,两室之间间隔孔径 5 μ m 的聚碳酸酯膜。将 Transwell 系统置于含 5% CO₂、37℃ 培养箱中孵育 4 h。擦拭膜上层细胞,甲醇固定、结晶紫染色,在显微镜下计数。每组行 3 个复孔平行检测,随机计数 5 个高倍视野下迁移至多聚碳酸酯膜背面的细胞总数,计算趋化指数

(chemotactic index, CI), CI = 实验组平均迁移细胞总数/对照组平均迁移细胞总数。在阻断试验中, CD4⁺ T 淋巴细胞提前用 anti-CCR9 mAb (1 μg/ml) 孵育 2 h 进行阻断。

1.6 统计学方法 所有实验数据均应用 SPSS18.0 统计软件进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者手术前后 T 细胞亚群细胞活性变

表 1 NSCLC 患者手术前后 T 细胞亚群细胞活性变化 [$(\bar{x} \pm s)$, %]

分 组	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组	术前	51.61 ± 1.46 [▲]	46.17 ± 8.71 ^{▲▼}	34.18 ± 9.83 [▼]	1.44 ± 0.06 ^{▲▼}
	术后	49.53 ± 1.82	49.11 ± 8.32	32.41 ± 10.17	1.66 ± 0.09
健康对照组	30	64.08 ± 2.52	62.83 ± 2.52	38.79 ± 1.59	1.67 ± 0.09

注:与健康对照组比较, [▲] $P < 0.05$;与术后比较, [▼] $P < 0.05$

2.2 CCR9 在 NSCLC 患者手术前后外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中的表达 与健康对照组相比, NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中 CCR9 表达明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肺癌根治手术后, 患者外周血 CD4⁺ CCR9⁺ T 淋巴细胞比例明显升高, 手术前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2, 图 1。

化 NSCLC 患者外周血淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 与健康对照组比较均降低, 差异有统计学意义 (P 分别为 0.000、0.000、0.044 及 0.030)。肺癌根治术后第 10 天患者的 CD3⁺ T 淋巴细胞比例略低于术前水平, CD4⁺ T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值明显高于术前水平, 差异有统计学意义 (P 分别为 0.031 和 0.001), 而 CD8⁺ T 淋巴细胞比例较术前降低 ($P = 0.000$)。见表 1。

表 2 CCR9 在 NSCLC 患者手术前后外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中表达 [$(\bar{x} \pm s)$, %]

分 组		例数	CD4 ⁺ CCR9 ⁺
研究组	术前	42	3.33 ± 1.11 ▲
	术后		6.57 ± 1.92 ▼
健康对照组		30	11.06 ± 1.37

注:研究组术前与健康对照组比较, [▲] $P < 0.05$;研究组术后与术前比较, [▼] $P < 0.05$

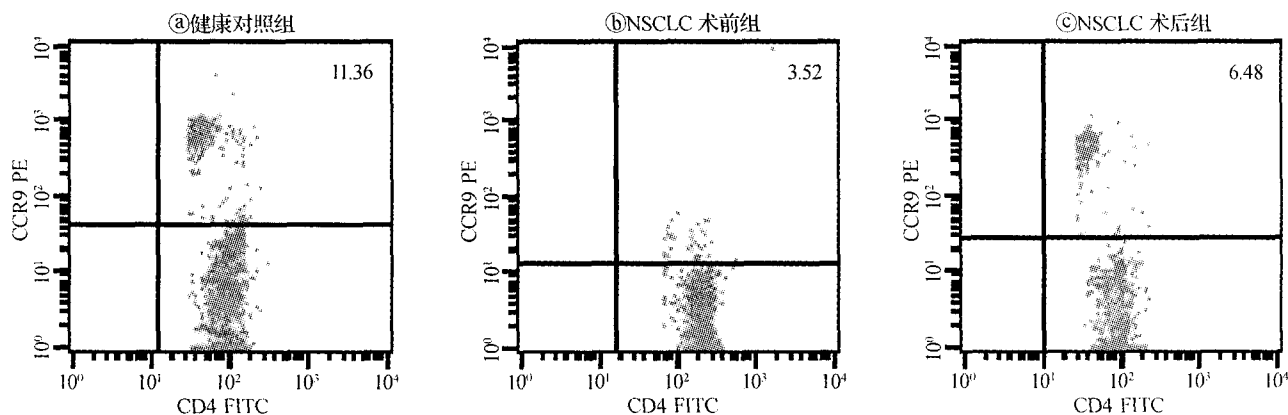


图 1 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞表面 CCR9 表达流式细胞图

2.3 CCR9/CCL25 对外周血淋巴细胞趋化活性的影响 在没有 CCL25 趋化因素刺激时, 仅少量 CD4⁺ T 淋巴细胞经孔膜迁移。当趋化下室加入 CCL25 时, 淋巴细胞表现出明显增强的迁移反应。CCL25 终浓度为 100 ng/ml 时, 淋巴细胞的趋化活性明显高于 50 ng/ml ($CI = 3.83$ vs 2.11 , $P < 0.05$); 在

NSCLC 组淋巴细胞趋化指数 CI 为 3.14, 明显低于健康对照组的 3.83, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在阻断试验中, anti-CCR9 mAb 能完全阻断 CCL25/CCR9 诱导的淋巴细胞趋化移动, 在 anti-CCR9 mAb 浓度为 1 μg/ml 时, 淋巴细胞趋化指数 CI 为 0.62, 明显降低 ($P < 0.05$)。见图 2, 3。

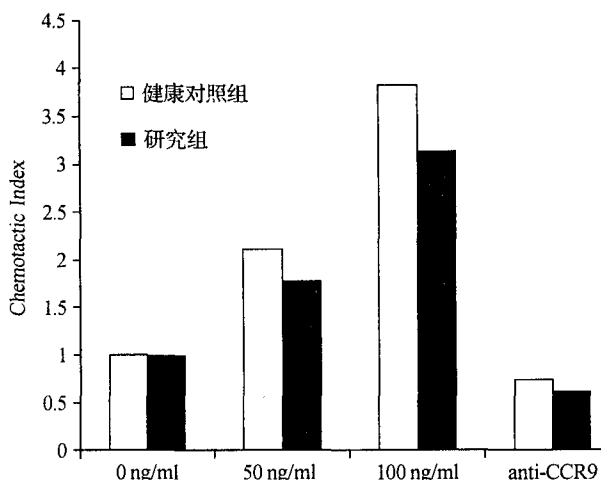
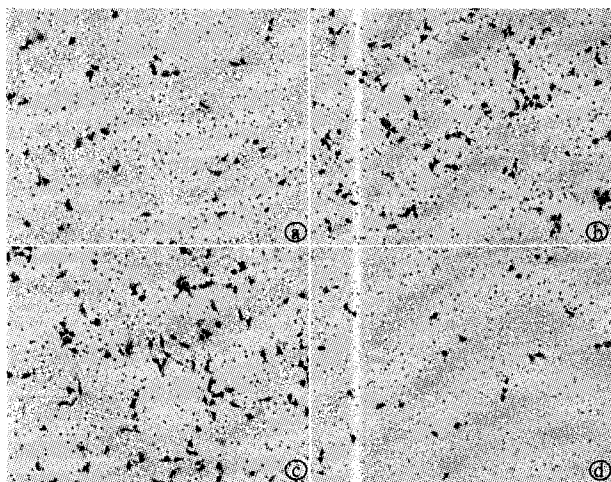


图2 CCL25/CCR9 对外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞趋化活性影响图



注: ① 0 ng/ml CCL25 组; ② 50 ng/ml CCL25 组; ③ 100 ng/ml CCL25 组; ④ 1 μg/ml anti-CCR9 + 100 ng/ml CCL25 组

图3 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞趋化图 (结晶紫染色 × 200)

3 讨论

3.1 趋化因子受体是 G 蛋白偶联的 7 次跨膜受体, 与其相应配体趋化因子结合后, 参与机体内许多生理过程, 如调节免疫细胞的分化、发育, 引导白细胞的定向迁移, 调控免疫应答等。近年来, 许多文献报道了趋化因子受体在肿瘤生长、凋亡、侵袭、转移过程中发挥关键调控作用^[8,9], 而趋化因子受体 CCR9 是近年来的研究热点。大量研究显示, CCR9 在多种恶性肿瘤, 如胰腺癌^[4]、卵巢癌^[5]、前列腺癌^[6]等中过度表达, 促进肿瘤细胞的增殖和浸润。同样, CCR9 也在机体淋巴细胞发挥免疫功能的过程中发挥重要作用^[10]。CCR9 通过与其配体 CCL25 结合, 引导淋巴细胞定向归巢, 对维持机体淋巴细胞正常迁移和稳定有重要作用, 被视为归巢淋巴细胞的

的表面标志^[11]。

3.2 外周血 T 淋巴细胞亚群的水平 and 疾病的进展程度有密切关系, 特别是 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 是临床医生判断病情进展、衡量免疫功能乃至评价预后的重要参考指标^[12]。本研究应用流式细胞技术检测 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群变化, 结果显示, NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值明显低于健康人 ($P < 0.05$), 表明肺癌患者免疫调节机能紊乱, 免疫状态抑制, 与众多学者的研究一致^[13,14]。经肺癌根治手术, 观察发现术后第 10 天 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞升高, 尤其 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高 ($P < 0.05$), 表明手术切除肿瘤后, 有效地降低了患者的肿瘤负荷, 提高了患者的细胞免疫功能^[15]。

3.3 越来越多的研究发现, 肿瘤可以引起机体内 T 细胞亚群改变, 外周血 T 淋巴细胞功能受损, 不仅降低循环中 T 淋巴细胞的反应性, 同时促使 T 淋巴细胞凋亡, 导致机体免疫抑制。肿瘤引起 T 淋巴细胞凋亡的现象已在体内和体外试验中得到证实。本课题组前期研究已经发现, CCR9 在 NSCLC 细胞和组织上呈高表达, 促进肺癌细胞增殖、浸润和迁移, 与 NSCLC 发生、发展密切相关^[16]。早期研究同样表明, CCR9 与其配体 CCL25 相互作用, 激活 CD4⁺ T 淋巴细胞相关酶 MAPKS、PI3K、GSK-3 β 以及激活 NF-K κ B, 使之逃避 Fas 介导的细胞凋亡, 从而促进细胞免疫应答^[17]。在本研究中, 与健康对照组相比, NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中 CCR9 表达明显降低 ($P < 0.05$); 肺癌根治手术后, CD4⁺ T 淋巴细胞中 CCR9 表达升高 ($P < 0.05$), 进一步表明 CCR9 表达与 NSCLC 发病密切相关。为了进一步验证 CCR9 与 CD4⁺ T 淋巴细胞功能的关系, 本研究采用 transwell 细胞跨膜实验观察 CCL25/CCR9 对 CD4⁺ T 淋巴细胞迁移活性的影响。结果显示, 在 CCL25 诱导下, 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞发生迁移反应, 在 CCL25 浓度达 100 ng/ml 时, 细胞迁移现象显著。而 NSCLC 患者淋巴细胞迁移的数目明显低于健康对照组, 表明 CCL25 对 NSCLC 患者淋巴细胞的趋化作用较正常人弱。结合前述研究表明, NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞 CCR9 表达明显降低, 这可解释为何 CCL25 对 NSCLC 患者淋巴细胞趋化作用减弱的原因。此外, 本研究还发现, 经过 anti-CCR9 mAb 处理后, NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞的趋化指数显著降低 ($P < 0.01$), 进一步证实 CCR9 在 CCL25 趋化淋巴细胞定向迁移的

过程中具有重要作用。

3.4 一项关于 CCR7 的研究发现,CCR7 在胃癌患者外周血淋巴细胞中表达降低,其表达水平与胃癌临床病理分期相关,随着病理分期进展,CCR7 表达随之下降^[18],而 CC 趋化因子受体在机体淋巴细胞免疫渗出方面具有相似的特性^[19,20]。由此推断:在肺癌发生发展的过程中,肺癌患者外周血淋巴细胞 CCR9 表达明显下降,外周血淋巴细胞抗凋亡能力降低;同时淋巴细胞趋化因子受体表达低下,影响淋巴细胞定向迁移和归巢能力,从而影响机体抗肿瘤免疫应答的效应。而患者肺癌根治手术后,体内肿瘤负荷降低,机体免疫功能逐步得到重建,外周血淋巴细胞表面的 CCR9 表达也出现逆转,CD4⁺ T 淋巴细胞中 CCR9 表达升高。CCR9 表达升高使 T 淋巴细胞的抗凋亡能力得到增强,其与配体的相互作用促进了 T 淋巴细胞迁移、归巢。因此,NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞 CCR9 表达的降低使其抗肿瘤免疫功能下降,可能是肿瘤细胞逃避免疫监视的机制之一。

总之,CD4⁺ T 淋巴细胞介导的细胞免疫在肺癌的发病机制中具有重要作用,CD4⁺ T 淋巴细胞上归巢分子 CCR9 的表达似乎能准确地反应患者机体的免疫状态,提示其可以作为肺癌治疗后机体免疫重建的预测指标。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- 2 Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(10): 715-727.
- 3 Gerlani M, Zanetti M. CD4 T cells in tumor immunity[J]. Springer Seminars in Immunopathology, 2005, 27(1): 37-48.
- 4 李杰, 李强. 趋化因子 CCL25/CCR9 在胰腺癌患者的表达研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(6): 475-478.
- 5 Singh R, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Expression and histopathological correlation of CCR9 and CCL25 in ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2011, 39(2): 373-381.
- 6 Sharma PK, Singh R, Novakovic KR, et al. CCR9 mediates PI3K/AKT-dependent antiapoptotic signals in prostate cancer cells and inhibition of CCR9-CCL25 interaction enhances the cytotoxic effects of etoposide[J]. Int J Cancer, 2010, 127(9): 2020-2030.
- 7 Costa MF, Bornstein VU, Candea AL, et al. CCL25 induces $\alpha_4\beta_7$ integrin-dependent migration of IL-17⁺ $\gamma\delta$ T lymphocytes during an allergic reaction[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(5): 1250-1260.
- 8 Balkwill FR. The chemokine system and cancer[J]. J Pathol, 2012, 226(2): 148-157.
- 9 Xu Y, Liu L, Qiu X, et al. CCL21/CCR7 prevents apoptosis via the ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33262.
- 10 Silva-Santos B. Driving IL-17⁺ $\gamma\delta$ T-cell migration in allergic reactions: a new "inflammatory" role for the "homeostatic" chemokine CCL25[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(5): 1097-1101.
- 11 Elgueta R, Sepulveda FE, Vilches F, et al. Imprinting of CCR9 on CD4 T cells requires IL-4 signaling on mesenteric lymph node dendritic cells[J]. J Immunol, 2008, 180(10): 6501-6507.
- 12 Nakamura H, Saji H, Ogata A, et al. Immunologic parameters as significant prognostic factors in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2002, 37(2): 161-169.
- 13 黄宏君, 周燕玲, 吴白平. 肺癌患者手术前后外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞活性分析及临床意义[J]. 实用预防医学, 2010, 17(1): 151-152.
- 14 Luo J, Ling Z, Mao W. Circulating lymphocyte subsets in patients with lung cancer and their prognostic value[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2011, 14(8): 669-673.
- 15 Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1992, 36(3): 201-220.
- 16 Fan J, Zhang L, Wang QL, et al. Chemokine receptor 9 high-expression involved in the migration and invasion of the non-small-cell lung cancer cells[J]. Asian Biomedicine, 2011, 5(1): 45-52.
- 17 Youn B, Kim YJ, Mantel C, et al. Blocking of c-FLIPL-independent cycloheximide-induced apoptosis or Fas-mediated apoptosis by the CC chemokine receptor 9/TECK interaction induced apoptosis[J]. Blood, 2001, 98(4): 925-933.
- 18 刘君, 胡三元, 杨美香, 等. 趋化因子受体 CCR7 在胃癌患者外周血淋巴细胞中的表达及其意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(4): 392-394.
- 19 吴春玲, 张榕, 刘海娜, 等. 次级淋巴组织趋化因子及其受体对干燥综合征患者外周血淋巴细胞趋化性的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(5): 548-550.
- 20 张丽, 姚晓英. T 淋巴细胞归巢过程中分子机制的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(1): 99-101.

[收稿日期 2013-11-28][本文编辑 刘京虹 吕文娟]