

# CCR7 信号通路与视网膜新生血管

袁琳慧, 陈晓隆

基金项目:辽宁省科技计划项目基金资助(No. 2010225034);辽宁省自然科学基金资助(No. 20102281)

作者单位:(110004)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介:袁琳慧,中国医科大学在读硕士研究生,研究方向:眼底病、眼外伤。

通讯作者:陈晓隆,教授,博士,研究方向:眼底病、眼外伤。chenxl@sj-hospital.org

收稿日期:2015-07-06 修回日期:2015-10-19

## CCR7 signaling pathway and retinal neovascularization

Lin-Hui Yuan, Xiao-Long Chen

**Foundation items:** Science and Technology Planning Foundation of Liaoning Province (No. 2010225034); Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 20102281)

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Xiao-Long Chen. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. chenxl@sj-hospital.org

Received:2015-07-06 Accepted:2015-10-19

### Abstract

• Retinal neovascularization diseases are the major causes of blindness. C-C chemokine receptor type 7 (CCR7) can promote the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) through the extracellular signal regulated kinase (ERK) pathway, leading to vascular leakage, proliferation of vascular endothelial cell, neovascularization and etc. The detection of CCR7 can guide the diagnosis and treatments of retinal neovascularization diseases.

• **KEYWORDS:** C - C chemokine receptor type 7; extracellular signal regulate kinase; vascular endothelial growth factor; retinal neovascularization

**Citation:** Yuan LH, Chen XL. CCR7 signaling pathway and retinal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(11):1905-1908

### 摘要

视网膜新生血管性疾病是致盲的主要原因。趋化因子受体7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)可通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulate kinase, ERK)通路促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,导致血管渗漏、血管内皮细胞增生以及新生血管形成等改变。趋化因子受体7的检测可指

导视网膜新生血管性疾病的诊治。

**关键词:**趋化因子受体7;胞外信号调节激酶;血管内皮生长因子;视网膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.18

**引用:**袁琳慧,陈晓隆. CCR7 信号通路与视网膜新生血管. 国际眼科杂志 2015;15(11):1905-1908

### 0 引言

视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)病变可造成的渗出、出血和增殖等损害,是目前致盲的主要原因。视网膜新生血管性疾病包括早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等。为了更深入的了解视网膜新生血管的发生机制,本文对参与视网膜新生血管生成的趋化因子受体7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulate kinase, ERK)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的功能以及与视网膜新生血管的关联做以综述。

### 1 趋化因子受体7及其配体

趋化因子(chemokine)是一种主导白细胞募集作用的蛋白质,是细胞因子超家族中的一员,其分泌细胞具有多种类型。生理状态以及病理状态下趋化因子都有着重要意义,其分子量小,处于8~12kD之间。可将趋化因子划分为CXC( $\alpha$ )、CC( $\beta$ )、C( $\gamma$ )和CX3C( $\delta$ )趋化因子四种,划分的原理是根据其前两个半胱氨酸不同的相对位置。趋化因子受体是7次跨膜转运G-蛋白偶联受体超家族(GPCRs, G-protein coupled receptors)中的一员。作为最大的细胞因子亚家族,已有近50种趋化因子和19种趋化因子受体被发现。CCR7属于趋化因子受体超家族中的一员,具有7个 $\alpha$ 螺旋跨膜区结构,结构中富含疏水氨基酸,称为7次跨膜 $\alpha$ 螺旋受体,这一点与其他趋化因子受体并无差异<sup>[1]</sup>。CCR7曾用名EBI-1、BLR-2和CMKBR2,含378个氨基酸残基,基因定位于17q12-q21.2。最早是由Birkenbach等<sup>[2]</sup>在被EB病毒感染的B细胞中发现,后来Yashida等<sup>[3]</sup>将其命名为CCR7,主要表达于未成熟和成熟树突状细胞、幼稚T细胞、B细胞、调节性T细胞表面,此外,也表达于记忆T细胞、NK细胞和NKT细胞表面。此外,在某些非免疫细胞如肿瘤细胞中也有CCR7的表达。配体与表达于细胞表面的CCR7结合后,细胞表面整合素大量聚集,激活耦联于细胞浆内的G蛋白,引起Ca<sup>2+</sup>的快速动员以及进一步磷酸化分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、黏着斑激酶(FAK)、蛋白激酶C、鸟苷三磷酸酶等酪氨酸激酶,多种酪氨酸激酶通路介导信号转导,重新组合细胞内的骨架蛋白,产生趋化作用,引起靶细胞运动,

参与体内多种生理和病理过程<sup>[4]</sup>。二级淋巴组织趋化因子(SLC/CCL21)和EBI1配体趋化因子(ELC/CCL19)分别是CCR7的两种高亲和力配体。Nagira于1997年首次在淋巴结中发现了CCL21,人CCL21 cDNA序列包括847个碱基,编码134个氨基酸残基。CCL21的基因定位于9p13,由134个氨基酸残基组成。CCL21主要在外周免疫器官和组织中表达,因此免疫细胞到达脾脏、淋巴结等次级淋巴组织的过程可由CCL21趋化完成。此外,CCL21也被检测到表达于淋巴结和派尔氏结的毛细血管后微静脉<sup>[5]</sup>。CCL21不但能够介导淋巴细胞归巢至周围淋巴器官,更是首个被证明具有此种功能的CC类趋化因子。Yoshida等<sup>[6]</sup>第一个发现了CCL19,并且检测到在次级淋巴器官以及胸腺中以CCL19的表达为主。CCL19的编码基因位置与CCL21的编码基因位置相同,CCL19的结构中有77个氨基酸。CCL21与CCL19相比,前者在淋巴结的表达水平更高。

**1.1 CCR7与肿瘤** CCL19/21-CCR7生物学轴对许多肿瘤的发生、发展和转移都发挥着重要的作用<sup>[7]</sup>。CCR7和其配体CCL21之间的相互作用在胰腺癌的进展中具有血管生成和淋巴管生成的诱导通过这种趋化作用的调节。人乳腺癌细胞相对于乳腺上皮细胞异常高表达CCR7,并且在其较常发生转移的腋窝淋巴结、骨髓、肝脏及肺脏等部位可检测到CCL21的异常高表达<sup>[8]</sup>。CCR7的表达与乳腺癌的复发及死亡风险增加有关<sup>[9]</sup>。但也有研究表明CCR7的表达与疾病的转归不存在线性关系<sup>[10]</sup>。因此,乳腺癌与CCR7的关系仍存在一定争议。CCR7在甲状腺癌<sup>[11]</sup>、头颈部鳞癌<sup>[11]</sup>、胃癌<sup>[12]</sup>、口腔鳞癌<sup>[13]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[14]</sup>、食管鳞癌<sup>[15]</sup>、结肠癌和直肠癌<sup>[16]</sup>、黑色素瘤<sup>[17]</sup>、前列腺癌<sup>[18]</sup>、肝细胞癌<sup>[19]</sup>、喉癌<sup>[20]</sup>、宫颈癌<sup>[21]</sup>、血液系统肿瘤<sup>[22]</sup>等中异常高表达,并且与这些肿瘤的淋巴结转移密切相关,促进肿瘤细胞的迁徙和转移。

**1.2 CCR7与新生血管** CCR7在肿瘤的发生发展中可以引起血管的生成,促进肿瘤的侵袭和淋巴结的转移<sup>[23]</sup>。Takanami<sup>[24]</sup>在对非小细胞肺癌CCR7表达的研究中发现,在肿瘤周围的血管内皮细胞中可以检测到CCR7的表达,说明在肿瘤的血管生成过程中CCR7具有一定的作用。有研究证实,重症肌无力胸腺增生的病理性血管生成可能和CCL21在淋巴管内皮的血管异常募集有关<sup>[25]</sup>。在类风湿关节炎患者的滑膜组织的血管内皮细胞中可发现CCL19<sup>[26]</sup>和CCL21<sup>[27]</sup>的表达。CCL19和CCL21能够诱导的巨噬细胞和类风湿关节炎成纤维细胞产生强有力的促血管生成因子<sup>[28]</sup>。这些结论表明在类风湿关节炎中,CCR7及其配体可以通过不同的信号通路调节新生血管的生成<sup>[29]</sup>。以上均说明,CCR7及其配体介导许多疾病的细胞迁移和血管生成<sup>[30]</sup>。

## 2 细胞外信号调节激酶

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)其家族成员是哺乳动物细胞内一组进化保守的酶,是一种十分重要的信号转导系统。MAPK家族(MAPKS)是连接细胞膜表面受体与决定性基因表达之间的重要信号调节酶,其作用过程涉及多层次的细胞调节,对丝裂素、激素、生长因子等生理刺激和缺血、缺氧、渗透压等病理刺激均可作出不同的反应,因而控制着细胞的适应、增殖、分化、存活和程序性细胞死亡等几乎所有生理功能和过程,故将其称为细胞质和细胞核的联系枢纽。MAPK家族在蛋白激酶级联反应中的下游起作用,因此

可汇总多条信号通路。迄今为止已发现MAPK家族有4个成员:细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、C-Jun氨基末端激酶(JNK)、P38激酶和ERK5。MAPK通过进化保守的三级激酶级联形式传导信号:各种因素作用于细胞后可将MAPK激酶的激酶(MAP-KKK)激活,进而导致MAPK激酶(MAPKK)的激活,MAPKK进一步磷酸化激活MAPK后,MAPK的激活产物作用于各种底物,最终磷酸化作为底物蛋白活性位点的丝氨酸/苏氨酸残基,进而产生各种生理作用。

ERK是由Boulton等<sup>[31]</sup>分离鉴定的一种丝/苏氨酸蛋白激酶,是一种信号转导蛋白,可传递丝裂原信号。正常情况下,ERK存在于细胞浆中,当被上级信号激活后转位达到细胞核,进而转录因子活性可受其调控,最终产生细胞效应。经人工克隆和序列测定分析,已知ERK家族有5个亚族,包括ERK1-ERK5。在ERK家族中ERK1和ERK2途径已被广泛而深入的研究,它们广泛表达,对细胞生理过程的调节普遍存在。多种刺激因子如生长因子、细胞因子、病毒、G蛋白偶联受体的配体以及癌基因等都可激活这两条途径。ERK1和ERK2的分子量分别为44、42kDa,它们统称为ERK1/2。与其他的MAPK家族成员一样,ERK基本信号通路也通过MAPKs三级激酶级联形式传导信号。在ERKs的传递途径中Ras作为上游激活蛋白,Raf作为MAPKKK,MAPK/ERK激酶(MEK)作为MAPKK,ERK作为MAPK,即Ras-Raf-MEK-ERK途径。

**2.1 ERK的功能** 在细胞的生长、发育、分裂、迁移、代谢、凋亡等多种生理过程中均需要Ras-Raf-MEK-ERK途径的参与,它是生物体内十分重要的信号转导途径之一。细胞外的各种刺激信号ERK通路促进肿瘤细胞的黏附和运动以及肿瘤血管生成,参与肿瘤的发生、发展<sup>[32]</sup>。高糖和血管紧张素II可激活细胞外信号调节激酶在肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞中的信号转导通路<sup>[33]</sup>。在缺血/再灌注损伤的研究中发现,ERK蛋白激酶可在损伤的早期被激活起到了保护性作用<sup>[34]</sup>。ERK信号通路的激活可增强HIV-1病毒的复制,增加HIV-1病毒的感染性,对ERK通路的阻断能有效防止HIV-1病毒感染<sup>[35]</sup>。此外,在阿尔茨海默病(AD)患者的神经元中存在包括ERK在内的各个MAPK途径的激活<sup>[36]</sup>。并且ERK信号转导通路也参与了脓毒症的病理生理过程<sup>[37]</sup>。

**2.2 ERK与视网膜新生血管** 各种刺激如生长因子、离子射线、过氧化氢、毒物等可通过磷酸化激活ERK通路。VEGF等生长因子通过ERK通路产生细胞效应,促进某些基因的转录与表达,从而启动细胞的增殖与分化,在细胞的生长、发育、增殖中起重要作用<sup>[38]</sup>。以脐静脉内皮细胞为对象进行体外血管内皮细胞的研究证实:ERK信号通路促进血管内皮细胞的新生,在体外具有促进血管新生的作用<sup>[39]</sup>。在视网膜新生血管性疾病中,目前有研究表明ERK信号通路可通过调节血管生成相关生长因子而参与糖尿病视网膜病变的发生发展。糖尿病视网膜病变时ERK信号通路可能通过抑制周期蛋白D的表达而调节视网膜色素上皮层细胞的增殖及通过抑制VEGF表达而内皮细胞增生和血管增殖。ERK1/2信号通路参与糖尿病大鼠视网膜VEGF的释放<sup>[40]</sup>。ERK1/2、VEGF在STZ诱导的糖尿病大鼠视网膜中协调表达<sup>[41]</sup>。以上研究均说明ERK-VEGF通路参与了DR病变<sup>[42]</sup>。Bullard等<sup>[43]</sup>研究显示,牛视网膜微血管内皮细胞和大鼠早产儿视网膜病变的模型中ERK促进血管内皮细胞的增殖,但ERK的作用不存在于内皮管的形成。



图1 CCR7-ERK-VEGF 通路的存在以及其促进新生血管的产生。

### 3 血管内皮生长因子

1983年 senger 等从肿瘤细胞分泌物中发现了一种蛋白质,可以迅速增加微血管通透性,将其命名为“血管通透性因子”(vascular permeability factor, VPF)。1989年 Gospocarowicz 等测定了牛垂体滤泡星状细胞培养液中同样物质的 cDNA 序列,因为它具有促进血管内皮细胞有丝分裂以及促进血管形成的作用所以将其命名为“血管内皮生长因子”(vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF 是一种高度保守的同源二聚体糖蛋白,分子量为 35~45kD,由二条分子量约 20~23kD 的单链以二硫键组成二聚体。VEGF 的编码基因长 14kbp,其中包括 8 个外显子与 7 个内含子,基因定位于染色体 6P12。VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF),此外,还有名为 VEGF-E 的病毒 Orf-VEGF 和名为 VEGF-F 的蛇毒 VEGFs 等。VEGF-A 被最早发现,文献中提到的 VEGF 通常指 VEGF-A,由于 mRNA 的不同剪切方式可形成多种异构体蛋白质,目前研究已证实人类的 VEGF-A 的不同亚型主要有 VEGF121、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206。在动物的心、脑、肺、肝、眼等含上皮细胞和间叶细胞的组织中 VEGF 广泛表达。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)家族包含有 3 种亚型,即: VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (KDR/Flk-1) 和 VEGFR-3 (Flt-4),此外,还有神经菌毛蛋白(neuropilin)1 和 2 两个协同受体。VEGFR-1 主要表达在血管内皮细胞、造血干细胞、巨噬细胞和单核细胞,结合 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF,参与造血干细胞的生长调节,VEGFR-2 主要表达在血管内皮细胞和淋巴内皮细胞中,结合 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E,促进内皮细胞增殖、增加血管通透性和促进新血管的生成,VEGFR-3 主要表达在淋巴管内皮细胞,结合 VEGF-C 和 VEGF-D,参与淋巴内皮细胞的生长调控。

VEGF 是目前已知的功能最强的血管生成促进因子,它是血管内皮特异性生长因子,在血管生长过程中起中心调控作用,被认为是最重要的血管生长因子。VEGF 参与了许多生理、病理过程,具有强烈的刺激血管内皮增生、迁移,维持血管的完整性,增加血管通透性,促进新生血管生成等功能。正常状态下,VEGF 促进正常生理性血管的生长。当存在病理性刺激(缺血、缺氧等)时,VEGF 的表达上调,强烈的刺激内皮细胞增殖,导致新生血管形成。VEGF 是眼部新生血管性疾病的关键因子,VEGF 直接促进新生血管的形成,并贯穿新生血管形成和发展的全过程,并且与疾病的严重程度密切相关<sup>[44]</sup>。

### 4 CCR7、ERK、VEGF 以及视网膜新生血管性疾病

研究已证实,CCR7 能够通过 ERK 通路起作用。CCR7 结合其配体 CCL21 通过磷酸化的 ERK 调节 T 淋巴细胞向淋巴结迁移<sup>[45]</sup>。CCR7 可以通过 ERK 信号通路增加恶性 B 淋巴细胞的迁移能力<sup>[46]</sup>。在卵巢上皮癌患者中,CCL19/CCR7 通过 ERK 信号通路诱导上皮细胞-间充质转化<sup>[47]</sup>。在非小细胞肺癌的研究中证实:CCR7 能够通

过 ERK 信号通路促进细胞的增殖、抑制细胞的凋亡。头颈鳞癌中 CCR7 也能够激活 ERK1/2 信号路径<sup>[48]</sup>。Riol-Blanco 等在对 CCR7 调节树突状细胞的趋化和迁移能力的研究中发现,CCR7 能够激活 MAPK 家族的 ERK 1/2、JNK 和 p38。单核细胞中,CCL19 与 CCR7 的作用后,也能够诱导 ERK1/2、p38 和 JNK 的磷酸化,在细胞的迁移中起到重要的促进作用<sup>[49]</sup>。

视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)一般是在视网膜大面积局部缺血、缺氧,视网膜微循环障碍的情况下发生。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、 $\alpha$ 与 $\beta$ 转化生长因子(TGF)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(IGF)与血管内皮生长因子(VEGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)等多种因子具有促进与抑制血管内皮细胞生长的双重作用与视网膜新生血管密切相关。

VEGF 通过 ERK 信号通路调控新生血管生成的作用已被证实。有报道证实 CCR7 通过 p-ERK 信号通路上调类风湿关节炎和骨性关节炎中成纤维样滑膜细胞中 VEGF 表达,进而促进血管生成。CCR7 也可通过 p-ERK 信号通路上调非小细胞肺癌细胞中 VEGF 表达,从而促进肿瘤血管形成<sup>[29]</sup>。以上研究均证明了 CCR7-ERK-VEGF 通路的存在以及其促进新生血管的产生见图 1。此外,CCR7-VEGF 通路更进一步被证明可促进视网膜新生血管的产生<sup>[50]</sup>。

### 5 展望

在肿瘤、类风湿性关节炎等方面已有大量研究证明 CCR7 可通过 ERK-VEGF 通路促进新生血管的产生。但在眼科方面的研究相对较少,CCR7-ERK-VEGF 通路的研究有望对视网膜新生血管性疾病的诊治起到指导作用。

### 参考文献

- Rosenkilde MM, Smit MJ, Waldhoer M. Structure, function and physiological consequences of virally encoded chemokine seven transmembrane receptors. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (Suppl 1): S154-S166
- Birkenbach M, Josefsen K, Yalamanchili R. Epstein-Barr virus-induced genes: first lymphocyte-specific G protein-coupled peptide receptors. *J Virol* 1993;67(4):2209-2220
- Yoshida R, Nagira M, Kitaura M, et al. Secondary lymphoid tissue chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor CCR7. *J Biol Chem* 1998;273(12):7118-7122
- Martin FA, Sebastiani S, Hopken UE, et al. Regulation of dendritic cell migration to the draining lymphnode; impact on T lymphocyte traffic and priming. *J Exp Med* 2003;198(4):615-621
- Nagira M, Imai T, Hieshima K, et al. Molecular cloning of a novel human CC chemokine secondary lymphoid-tissue chemokine that is a potent chemoattractant for lymphocytes and mapped to chromosome 9p13. *J Biol Chem* 1997;272(31):19518-19524
- Yoshida R, Imai T, Hieshima K, et al. Molecular cloning of a novel human CC chemokine EB11-ligand chemokine that is a specific ligand for EB11, CCR7. *J Biol Chem* 1997;272(21):13803-13809
- Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, et al. Chemokines in tumor progression and metastasis. *Oncotarget* 2013;4(12):2171-2185

- 8 Muller A, Homey B, Soto H, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001;410(6):50-56
- 9 Cabioğlu N, Gong Y, Islam R, *et al.* Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):1021-1029
- 10 Cassier PA, Treilleux I, Bachelot T, *et al.* Prognostic value of the expression of C-Chemokine Receptor 6 and 7 and their ligands in non-metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2011;11:213
- 11 Wagner PL, Moo TA, Arora N, *et al.* The chemokine receptors CXCR4 and CCR7 are associated with tumor size and pathologic indicators of tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2833-2841
- 12 Yan C, Zhu ZG, Yu YY, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node Metastasis. *World J Gastroenterol* 2004;10(6):783-790
- 13 Shang ZJ, Liu K, Shao Z. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with cervical lymphnode metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(6):480-485
- 14 Koizumi K, Kozawa Y, Ohashi Y, *et al.* CCL21 promotes the migration and adhesion of highly lymph node metastatic human non-small cell lung cancer Lu-99 *in vitro*. *Oncol Rep* 2007;17(6):1511-1516
- 15 Hiroya T, Akihida F, Maki T, *et al.* CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells. *Clin Cancer Res* 2004;10(7):2351-2358
- 16 Gunther K, Leier J, Henning Q, *et al.* Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. *Int J Cancer* 2005;116(5):726-733
- 17 Emmett MS, Lanati S, Dunn DB, *et al.* CCR7 mediates directed growth of melanomas towards lymphatics. *Microcirculation* 2011;18(3):172-182
- 18 Heresi GA, Wang J, Taichma R, *et al.* Expression of the chemokine receptor CCR7 in prostate cancer presenting with generalized lymphadenopathy: report of a case. review of the literature, and analysis of chemokine receptor expression. *Urol Oncol* 2005;23(4):261-267
- 19 Schimanski CC, Bahre It, Gockel I, *et al.* Chemokine receptor CCR7 enhances intrahepatic and lymphatic dissemination of human hepatocellular cancer. *Oncol Rep* 2006;16(1):109-113
- 20 张龙, 杨成章, 李明. 趋化因子受体 CXCR4 和 CCR7 在喉癌组织中的表达. *临床耳鼻喉科杂志* 2005;19(21):985-987,991
- 21 Kodama J, Hasengaawa, Kusumoto T, *et al.* Association of CXCR4 and CCR7 chemokine receptor expression and lymph node metastasis in human cervical cancer. *Ann Oncol* 2007;18(1):70-76
- 22 Till KJ, Lin K, Zuzel M, *et al.* The chemokine receptor CCR7 and alpha4 integrin are important for migration of chronic lymphocytic leukemia cells into lymph nodes. *Blood* 2002;99(8):2977-2984
- 23 Zhang Q, Sun L, Yin L, *et al.* CCL19/CCR7 upregulates heparanase via specificity protein-1 (Sp1) to promote invasion of cell in lung cancer. *Tumour Biol* 2013;34(5):2703-2708
- 24 Takanami I. Over expression of CCR7 mRNA in nonsmall cell lung cancer; correlation with lymph node metastasis. *Int J Cancer* 2003;105(2):186-189
- 25 Berrih - Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, *et al.* CCL21 Over expressed on Lymphatic Vessels Drives Thymic Hyperplasia in Myasthenia. *Ann Neurol* 2009;66(4):521-531
- 26 Burman A, Haworth O, Hardie DL, *et al.* A chemokine-dependent stromal induction mechanism for aberrant lymphocyte accumulation and compromised lymphatic return in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005;174(3):1693-1700
- 27 Page G, Miossec P. Paired synovium and lymph nodes from rheumatoid arthritis patients differ in dendritic cell and chemokine expression. *J Pathol* 2004;204(1):28-38
- 28 Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, *et al.* Characterization of interleukin-7 and interleukin-7 receptor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(4):914-922
- 29 Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, *et al.* Role of the CCL21 and CCR7 pathway in rheumatoid arthritis angiogenesis. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2471-2481
- 30 Yang Q, Li DH, Zhou JS, *et al.* Increased CCL19 and CCL21 levels promote fibroblast ossification in ankylosing spondylitis hip ligament tissue. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2014;15:316
- 31 Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, *et al.* ERKs: a family of protein serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 1991;65:663-675
- 32 Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006;24(1):21-44
- 33 Lee HS. Mechanisms and consequences of TGF- $\beta$  overexpression by podocytes in progressive podocyte disease. *Cell Tissue Res* 2012;347(1):129-140
- 34 蔡琪, 李晓玫, 王海燕. 缺血/再灌注损伤时丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路的变化. *中国病理生理杂志* 2000;16(12):1335
- 35 Schragar JA, Der Minassian V, Marsh JW. HIV Nef increases T cell ERK MAP kinase activity. *J Biol Chem* 2002;277(8):6137-6142
- 36 Zhu X, Lee HG, Perry G, *et al.* The role of mitogen-activated protein kinase pathways in Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2002;11(5):270-281
- 37 Dziarske R, Jin YP, Gupta D. Differential activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK)1, ERK2, p38 and c-Jun N-terminal kinase mitogen-activated protein kinases by bacterial peptidoglycan. *J Infect Dis* 1996;174(4):777-785
- 38 Johnson GL, Lapadat R. Mitogen activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002;298(5600):1911-1912
- 39 王雅丹, 胡豫, 张璐, 等. 脑源性神经营养因子通过 AKT 和 ERK1/2 信号通路诱导内皮细胞血管生成. *中国实验血液学杂志* 2008;16(1):175-180
- 40 Ye X, Xu G, Chang Q, *et al.* ERK1/2 signaling pathways involved in VEGF release in diabetic rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(10):5226-5233
- 41 Du ZJ, Kamei M, Suzuki M, *et al.* Coordinated expression of Ets-1, pERK1/2, and VEGF in retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ophthalmic Res* 2007;39(4):224-231
- 42 Wilson SH, Davis MI, Caballero S, *et al.* Modulation of retinal endothelial cell behaviour by insulin-like growth factor I and somatostatin analogues; implications for diabetic retinopathy. *Growth Horm IGF Res* 2001;11 Suppl A:S53-59
- 43 Bullard LE, Qi X, Penn JS. Role for extracellular signal-responsive kinase-1 and -2 in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1722-1731
- 44 赵伟, 蒋爱华, 刘祖国. 角膜碱烧伤后 VEGF 与新生血管渗漏性的相关性实验研究. *眼科新进展* 2009;29(1):18-20
- 45 Shannon LA, Calloway PA, Welch TP, *et al.* CCR7/CCL21 migration on fibronectin is mediated by phospholipase Cgamma1 and ERK1/2 in primary T lymphocytes. *J Biol Chem* 2010;285(50):38781-38787
- 46 Calpe E, Codony C, Baptista MJ, *et al.* ZAP-70 enhances migration of malignant B lymphocytes toward CCL21 by inducing CCR7 expression via IgM-ERK1/2 activation. *Blood* 2011;118(16):4401-4410
- 47 Cheng S, Guo J, Yang Q, *et al.* Crk-like adapter protein regulates CCL19/CCR7-mediated epithelial-to-mesenchymal transition via ERK signaling pathway in epithelial ovarian carcinomas. *Med Oncol* 2015;32(3):47
- 48 Allaire MA, Dumais N. Involvement of the MAPK and RhoA/ROCK pathways in PGE2-mediated CCR7-dependent monocyte migration. *Immunol Lett* 2012;146(1-2):70-73
- 49 Xu Y, Liu L, Qiu X, *et al.* CCL21/CCR7 promotes G2/M phase progression via the ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells. *PLoS One* 2011;6(6):e21119
- 50 底煜, 陈晓隆, 王爱媛. CCR7 和 VEGF 在缺氧时视网膜血管内皮细胞中的表达及意义. *国际眼科杂志* 2015;15(3):403-406