

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.044

· 专论与综述 ·

CCR7 在树突状细胞中的功能及对角膜免疫调节的研究进展 *

周 琨^{1,2} 高晓唯^{2△}

(1 石河子大学医学部 新疆 石河子 830002; 2 解放军第 474 医院 全军眼科中心 新疆 乌鲁木齐 830013)

摘要: 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内已知的功能最强大的专职抗原提呈细胞,对于诱导机体初始免疫应答尤为重要。趋化受体因子 7 (chemokine receptor 7, CCR7)是一个已知的调节各类免疫细胞向初级、次级淋巴器官分化,并向外周淋巴器官归巢的趋化因子受体,其具有自我平衡表达能力,在趋化 DCs 从外周组织迁移至次级淋巴器官中起关键作用。随着研究的深入,除了 CCR7 最主要的趋化作用外,更多的功能逐渐被了解。目前,DCs 和 CCR7 的相关功能已被应用于诱导角膜移植后的免疫耐受等眼科领域。就 CCR7 在 DCs 中的功能及其对角膜免疫调节的影响进行综述,探讨其关键作用及可能的治疗靶点。

关键词: CCR7; 树突状细胞; 免疫调节; 排斥反应

中图分类号: R779.65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)18-3570-05

The Function of Chemokine Receptor 7 in Dendritic Cells and Corneal Immune*

ZHOU Kun^{1,2}, GAO Xiao-wei^{2△}

(1 Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 830002, China;

2 Ophthalmic Center, NO.474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 830013, China)

ABSTRACT: Dendritic cells (DCs) are the most efficient antigen-presenting cells which initiate immune responses. Chemokine receptor 7 (CCR7) is a homeostatically expressed chemokine receptor that is known to regulate the homing of various types of immune cells to primary, secondary, and tertiary lymphoid organs. With more exploration of it, more function gradually been found of CCR7 besides chemotaxis. Currently, DCs and CCR7-related functions have been applied to the field of ophthalmology such as induce immune tolerance after corneal transplantation et al. Here, The Function of CCR7 in dendritic cells and corneal immune are summarized, aim to discuss their significant effects and potential therapeutic targets.

Key words: CCR7; Dendritic cells; Immune regulation; Rejection

Chinese Library Classification (CLC): R779.65 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3570-05

研究表明,角膜移植后的排斥反应以及各种角膜感染性疾病是由各种免疫细胞识别抗原、病原体,诱导并激活宿主的免疫系统而产生的。树突状细胞(dendritic cells, DCs),是体内已知的功能最强大的专职抗原提呈细胞,其在各种免疫反应中发挥重要作用,而趋化因子受体 7(chemokine receptor 7, CCR7)在 DCs 的功能成熟及迁移等过程中发挥不可或缺的作用。本文就 CCR7 在 DCs 上的功能以及在角膜免疫调节领域的研究进展做一综述。

1 树突状细胞

DCs,来自骨髓祖细胞,首次分离于小鼠脾脏,因其细胞外形的树突样突起而得名,是体内已知的功能最强大的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APCs),其在外周以哨兵形式广泛分布于除脑以外的全身各脏器。

DCs 摄取处理周围环境中的抗原性物质,并迁移至淋巴系统提呈给 T 淋巴细胞,从而发挥免疫学效应^[1]。DCs 由骨髓源祖细胞分化而来,其首先分化为特定的前体细胞,在实质器官的上皮组织和细胞间隙部位处于不成熟的状态,为未成熟髓系 DCs。未成熟树突状细胞(imature DCs, imDC)通过受体介导的吞噬、吞饮等作用摄取抗原,其具有很强的抗原摄取能力,但表现出较低的 T 细胞刺激能力^[2]。当检测到“危险信号”(组织损伤,炎症性细胞因子或病原体等)时,未成熟的 DC 激活并开始分化成熟。其在成熟过程中下调抗原摄取和内吞能力,上调 MHC-II 类分子和协同共刺激分子(如 CD80、CD83 和 CD86 等)、上调 CCR7 的表达。其成熟过程伴随着 DCs 从外周组织通过淋巴管迁移至引流淋巴结,而这个过程主要是通过上调 CCR7 的表达来实现的^[3]。

近来提出了耐受性 DCs(tolerogenic DCs, tol DCs)的新概

* 基金项目:全军医学科研“十二五”课题计划项目基金(CWS11J239)

作者简介:周琨(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:眼表疾病和白内障治疗;

电话:0991-6871801, E-mail: zhokun19870216@163.com

△通讯作者:高晓唯(1958-),男,主任医师,教授,硕士生导师,主要研究方向:眼表疾病和白内障治疗;

电话 0991-5954073, E-mail: gxwgaowx@263.net

(收稿日期:2013-09-23 接受日期:2013-10-22)

念。tol DCs 是体内存在的某些具有负调节功能的 DCs 亚类,包括 imDCs、半成熟 DCs(semimature DCs, sDCs)和调节性 DCs(regulatory DCs, DCregs)等^[4]。tol DCs 是一类低表达共刺激分子,而高表达抑制性受体(免疫球蛋白转录体)的 DCs^[4];这类细胞具有较强的抗原捕获和提呈能力,能诱导低水平 T 细胞增殖,并在炎症等诱导下仍能维持其原有特性。tol DCs 通过直接诱导免疫无反应、凋亡、表型偏倚或间接诱导生成调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs),维持抗原特异性 T 细胞耐受,是诱导特异性免疫耐受的靶细胞^[5]。

2 CCR7 及其信号转导途径

CCR7 曾用名 EBI-1、BLR-2 和 CMKBR2,最早是由于 B 细胞感染 EB 病毒而被 Birkenbach 等发现,后被 Yashida 等命名为 CCR7,是一个调节各类免疫细胞向初级、次级淋巴细胞分化并向外周淋巴器官归巢的趋化因子受体。CCR7 表达于 sDCs 和 mDCs^[6]、特定时期的胸腺细胞^[7]、幼稚 B 细胞、幼稚 T 细胞、中央记忆 T 细胞^[8]和调节性 T 细胞^[9]。除了表达于免疫细胞外,CCR7 也表达于非免疫细胞,尤其是在各种恶性肿瘤^[10]。CCR7 最主要的作用是趋化作用,另外 CCR7 还可以调节 DCs 的细胞结构、内吞速度、生存、迁移速度及成熟。目前,CCR7 已应用于慢性炎症性疾病、肿瘤^[11,12]、器官移植等领域。

2.1 CCR7 的结构

CCR7 属于 CC 类趋化因子受体超家族的成员之一,同所有的趋化因子受体一样,CCR7 包含 7 个跨膜区域,通过三聚体 G 蛋白介导信号转导和下游效应器。CCR7 含有 378 个氨基酸,蛋白基因定位于 17q12-q21.2。

2.2 CCR7 的配体:CCL19 和 CCL21

CCR7 是连接趋化因子 CCL19 和 CCL21 特定的受体,其调节 T 细胞归巢到二级淋巴器官(SLOs)^[13]。位于外周组织的 DCs 活化后 CCR7 表达上调,从而使他们有效地进入末端淋巴管表达 CCL21^[14]。表达 CCR7 的 DCs 由于淋巴结基质细胞持续表达的 CCL19 和 CCL21 信号的吸引力而移动到局部淋巴结副皮质区^[15]。

CCL19(曾用名 MIP-3 β /ELC/exodus-3),其基因位于人类染色体 9p13,包含 32 个氨基酸,主要在二级淋巴器官和胸腺表达。CCL21(曾用名 6CKine/SLC/exodus-2/TCA-4),其基因和 CCL19 一样定位于人类染色体 9p13,主要分布于外周免疫器官或组织,在二级淋巴器官上高表达,特别是在淋巴结和脾脏上 T 细胞富集区的基质细胞上表达^[3],主要使免疫细胞归巢至次级淋巴组织或器官。相对于 CCL19,CCL21 的结构中包括 30 个额外的氨基酸,羧基末端具有两个额外的半胱氨酸,表明两种趋化因子可能具有不同的信号能力。

趋化因子 CCL19 和 CCL21 与 CCR7 的结合亲和力不同,其对生存^[9]、趋化性、迁移速度^[16]以及成熟^[17]的调节能力也不同。CCL19 可以有效地刺激 CCR7 的磷酸化,从而导致受体脱敏,而 CCL21 却没有这种功能^[18]。这意味着,CCR7 介导的细胞的反应相对于 CCL21,CCL19 可能具有更短的时间跨度。CCL21 在淋巴结中的表达量相对更高,提示其在淋巴细胞的归巢中起着更重要的作用。有实验表明,调节细胞结构的功能只在 CCL19 刺激 DCs 时可以观察到,而 CCL21 却不能^[19]。

以上研究显示 CCL19 和 CCL21 两种配体与 CCR7 结合后其作用各有侧重,但目前由 CCL19 和 CCL21 在 DCs 上的刺激造成这些差异的原因尚不清楚,这些趋化因子可能会引起

CCR7 不同的构象,从而体现出不同的信号能力和功能性结果^[18]。

3 CCR7 在树突状细胞中的功能

3.1 CCR7 对 DCs 的趋化作用

趋化作用是各种功能中研究最为广泛的。CCR7 最重要的作用是分别使初始 T 淋巴细胞通过内皮小静脉、活化的成熟 DCs 通过输入淋巴管进入淋巴结,从而成为机体初级免疫应答的重要组织者与调节者。CCR7 缺失的小鼠在他们的外周器官也有相似数量的 DC,表明 CCR7 在诱导 DC 前体细胞迁移至皮肤和粘膜表面没有作用^[13];CCR7 缺陷小鼠从骨髓分化的 DC 在皮下注射或气管内滴注后不迁移至引流淋巴结^[20];另有研究证实,持续的局限性炎症对皮肤、小肠和肺的 DCs 的更新取决于 CCR7^[20,21]。上述研究结果均表明 CCR7 对于 DCs 的定向迁移是必不可少的,但是介导 DCs 通过传入淋巴管到淋巴结的机制,CCR7 和它的配体是在何处以及如何在这个过程中起作用的目前尚不清楚。

CCR7 介导的 DCs 趋化迁移可分为稳态下和炎症状态下的迁移。imDCs 表面不表达 CCR7,而部分 sDCs 却表达 CCR7,此时 CCR7 介导 sDCs 在没有“危险信号”时的内环境稳态下缓慢持续的向淋巴结移动,提呈自身抗原或是外周无害抗原,诱导机体自身反应性 T 细胞和外来无害抗原的免疫耐受;而 mDCs 表达 CCR7,在炎症状态下提呈外来有害抗原,诱导免疫反应的发生^[21]。

3.2 CCR7 调节 DCs 的细胞结构

据观察 CCR7 可以刺激诱导 DCs 上树突状突起的形成,表明 CCR7 可以调节其细胞结构^[22]。这可能与这种受体具有调节肌动蛋白细胞骨架组成的能力有关^[23]。实验数据表明,减少的 DCs 上的树突状突起可以导致其抗原呈递能力下降^[24]。因此,CCR7 介导的树突状细胞胞浆的扩展可能通过调节 DCs 的 APCs 能力对免疫反应做出积极贡献。

3.3 CCR7 增强 mDCs 内吞作用的速率

CCR7 与配体 CCL19 和 CCL21 可以增强 mDCs 内吞作用的速率^[25]。但 CCR7 在 mDCs 上对内吞作用的刺激是自相矛盾的,当 DCs 分化成 mDCs 时即当他们表达 CCR7 时,他们的内吞能力是下降的^[2]。在表达 CCR7 的 sDCs,CCR7 是否可以进一步增强内吞作用还有待进一步研究。

3.4 CCR7 可调节 DCs 的生存

CCR7 在 DC 可以保护其免于因血清缺乏而导致的凋亡,这表明 CCR7 可调节其生存^[26]。DCs 在淋巴结凋亡和死亡,这意味着,从与抗原结合的 DCs 到达淋巴结开始到他们最终在那里死亡,DCs 有一个有限的时间跨度遇到和激活处于静态的幼稚或记忆 T 细胞。已有报道,适度增加 DCs 寿命会相应增加细胞免疫应答的大小^[27]。因此 CCR7 可通过延长 DCs 的生存时间,增强免疫应答。

3.5 CCR7 加快 DCs 的迁移速度

CCR7 的刺激可加快 DCs 的迁移速度,表明该受体可以调节 DC 的运动^[16]。一种可能性是 CCR7 通过诱导增加这些细胞对基质的粘附力而调节 DCs 的迁移速度,但具体机制尚不清楚^[16];另一种可能性是,CCR7 通过调节下游的整联蛋白来影响 DCs 的迁移^[16]。由 CCR7 刺激的运动增强可能增加每单位时间进入淋巴结的 DCs 的数量,增加在这些区域与 T 细胞相遇的数量,从而对免疫应答产生积极影响。

3.6 CCR7 增强 DCs 的成熟表型

CCR7 可以刺激增强 DCs 的成熟表型,导致其分泌炎症细胞因子、MHC 及共刺激分子的水平和激活幼稚 T 细胞的能力增加^[17]。可引起 DCs 上出现特有的暴露于微生物刺激所形成的成熟表型,而在 imDCs 上未被发现^[17]。这表明,DCs 暴露于危险信号后开始成熟,而 CCR7 可以进一步增强此过程^[17]。

3.7 CCR7 使用独立的信号模块来调节各种功能

与所有的 G 蛋白偶联受体一样,CCR7 可以使用 G 蛋白依赖和独立的机制传达细胞内信号^[28]。研究发现,CCR7 在 DCs 上控制的三大功能,即生存、迁徙速度和趋化作用,是由三个独立的信号模块来调节的^[29]。

4 对角膜免疫调节的研究进展

人正常角膜 DCs 包含至少 CD11c (+)CD16 (-) 的 DC、CD11c(+)/CD16(+)的 DC 和 CD11c(+)/CD1c(+)的 DC 3 种类型^[29]。

以往的研究认为角膜中央区上皮层及基质层内无 DCs^[30]。但最近的研究表明,角膜上皮层中央及周边区均有 DCs 存在。且正常角膜除了内皮层外,上皮层和浅层基质层均存在 DCs^[31]。动物实验表明在正常角膜浅基质层内存在大量髓系 DCs 以及 DCs 前体细胞,位于角膜中央和旁中心区域的 DCs 密度低且为 imDC,表现为 MHC-II(-)/CD80(-)和 CD86(-);位于角膜缘和周边角膜的 DCs 密度高且为 mDC,表现为 MHC-II(+)/CD80 (+)和 CD86 (+)^[32]。DCs 与角膜上皮在黏膜表面形成一个功能性的整体来维持角膜的稳态和组织修复^[33]。

正常情况下,角膜内的 DC 处于静止状态,当其受到伤害(如炎症、烧伤、缝线、移植)时,角膜细胞可释放 GM-CSF 等细胞因子,使 DCs 的数量明显增多,细胞表型发生变化^[34]。角膜烧伤后首先在靠近烧伤的部位 DCs 密度增加,随后涉及整个角膜^[35]。刺激角膜中央部位会引起位于角膜周边、角膜缘及结膜的 DCs 向中央迁移,角膜移植后,DCs 的密度明显增加^[36]。研究发现在高危角膜移植中已发生炎症反应时,角膜植片的 DCs 高表达 CD40、CD83 及 CD86,且出现大量致敏 T 细胞^[37]。但是,如果将供体小鼠的 MHC-II 基因敲除后再进行角膜移植,免疫排斥反应明显减弱,由此可推断出角膜移植片 mDCs 可以促发高危角膜移植免疫排斥反应。

基于上述理论,Simon 等^[38]通过延长供体角膜保存时间明显延长了高危角膜移植植片的存活时间,降低了患者角膜排斥反应的发生率,推测可能与清除供者 DCs 有关;而通过慢病毒转染 DCs 使细胞膜表达 CD80/86 共刺激分子不足,则能够诱导同种异体 T 细胞无反应,并产生 CD4(+)/CD25(+)和 CD4(+)/CD25(-)调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs),从而诱导特异性免疫耐受^[39];研究发现大鼠异体高危角膜移植术前 7 天,给予尾静脉注射供体骨髓来源 imDCs 能够明显延长角膜植片的存活时间,可能与诱导 CD4(+)/CD25(+)Tregs 和 Th1/Th2 免疫偏移有关^[40,41];另有研究也表明体外培养的 DCs 或经修饰的 DCs 能够诱导受体形成对供体角膜植片的特异性免疫耐受,从而延长角膜植片的存活时间,但具体机制尚不完全清楚^[39,42]。尽管 imDCs 能够诱导免疫耐受,但其在体内存在时间短,接受异体抗原刺激后可分化成熟,从而失去诱导免疫耐受的能力,移植植物最终被排斥^[1,43]。目前尚缺乏 DCs 诱导高危角膜移植免疫耐受及其机制的系统性研究,如 DCs 的来源、输注时间选择、细胞数量、次数等。如何规范的输注达到长效的免疫耐受仍是

目前的研究方向。

另有一些学者通过切断 DCs 迁移提呈抗原信息的途径来诱导免疫耐受。研究表明切断眼部的淋巴通路(例如,通过外科颈及颌下淋巴结清扫术),已被证明可以导致受体免疫反应的抑制和普遍的移植长期存活^[44,45]。因此,确定 DC 迁移的相关机制是角膜免疫的关键问题。

角膜 DCs 迁移至引流淋巴结是引发免疫反应的关键。当受到炎症等刺激时,受者 imDC 可迁移进入角膜移植片内同时转化为 mDC,其表面大量表达 MHC-II 类分子、协同刺激分子和细胞黏附分子(ICAM-1),同时其表面的 CCR7 表达升高,CCR7 介导角膜 mDCs 迁移至引流淋巴结,将信息传递给 T 细胞,从而引发免疫反应^[32,46]。CCR7 是角膜 DCs 从炎症部位迁移至引流淋巴结的关键分子。

研究表明,CCR7 表达于发炎的角膜前基质 CD11b (+)和 CD11c (+)DCs 细胞,CCR7 在炎症角膜通过 CD11b、CD11c、MHC-II 类 APCs 的表达,介导这些细胞迁移至引流淋巴管^[47]。在 CCR7 的两个配体中 CCL21 协助 DCs 从炎症角膜通过传入淋巴管迁移到引流淋巴结的功能显著,而 CCL19 的功能却并不明显^[47]。

研究还发现在炎症角膜中虽然大多数 CCR7 (+) 细胞与 MHC-II 同时存在,但另有一小部分 MHC-II 类 CCR7(+)细胞存在^[47]。在这些相对不成熟 CCR7(+)DCs 可能有两种不同的命运:(1)它们可能在 CCL19 和 CCL21 的信号下进一步完成其成熟过程^[48];(2)它们可能在未成熟的状态迁移至引流淋巴结,不成熟 CCR7(+)DCs 刺激 T 细胞的能力很低,从而可能诱导免疫耐受^[49]。因此,CCR7 对移植免疫具有自相矛盾的效果,虽然它介导供体 APCs 迁移到受体 LN 和启动 T 细胞,它也促进了 Foxp3 调节性 T 细胞的产生,提示 CCR7 可以促进或抑制移植存活的双重角色。CCR7 介导的 DCs 迁移与激发免疫反应和诱导免疫耐受的关系值得进一步去研究。

5 小结与展望

穿透性角膜移植术是治疗角膜感染性疾病等原因所致的角膜盲的唯一手段。虽然同种异体角膜移植术是目前同种异体组织移植中成功率最高的手术之一,但免疫排斥反应仍是角膜移植面临的重要挑战,在局部或全身应用免疫抑制剂的情况下,高危角膜移植术后角膜植片的存活率仍小于 35%。因此,抑制角膜移植排斥反应是角膜移植的核心问题,而诱导受体对移植植物特异性免疫耐受是解决高危角膜移植植片存活时间的根本方法。目前国内外对角膜移植排斥反应发生机制的研究热点主要集中在细胞分子、免疫、基因等领域。

DCs 是一类重要的专职抗原提呈细胞,对于诱导机体初始免疫应答尤为重要,而 CCR7 在 DCs 的生存、成熟、迁移等过程及介导角膜免疫应答中发挥重要作用,通过调控 CCR7 及其信号系统,可从源头上减缓或阻断免疫反应的发生和发展,达到减轻甚至消除角膜移植后免疫排斥反应的目的。当然,这还需要进一步的系统研究。进一步探讨 CCR7 对角膜免疫应答的影响,探索有效的干预靶点,将为临床角膜疾病的防治开辟新的方向。

参考文献(References)

- [1] Torres-Aguilar H, Blank M, Jara LJ, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmune diseases: crucial players in induction and prevention of autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2010,10(1):8-17

- [2] Rodriguez-Fernandez JL, Corbi AL. Adhesion molecules in human dendritic cells [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005,6(11):1103-1111
- [3] Randolph GJ, Angeli V, Swartz MA. Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels [J]. *Nat Rev Immunol*, Aug 2005,5(8):617-628
- [4] Kalantari T, Kamali-Sarvestani E, Ciric B, et al. Generation of immunogenic and tolerogenic clinical-grade dendritic cells [J]. *Immunol Res*, 2011,51(2-3):153-160
- [5] Gross CC, Jonuleit H, Wiendl H. Fulfilling the dream: tolerogenic dendritic cells to treat multiple sclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2012,42(3):569-572
- [6] Ohl L, Mohaupt M, Czeloth N, et al. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions [J]. *Immunity*, 2004,21(2):279-288
- [7] Misslitz A, Pabst O, Hintzen G, et al. Thymic T cell development and progenitor localization depend on CCR7 [J]. *J Exp Med*, 2004,200(4):481-491
- [8] Sallusto F, Lenig D, Forster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999,401(6754):708-712
- [9] Szanya V, Ermann J, Taylor C, et al. The subpopulation of CD4⁺CD25⁺ splenocytes that delays adoptive transfer of diabetes expresses L-selectin and high levels of CCR7 [J]. *J Immunol*, 2002,169(5):2461-2465
- [10] 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
- [11] Wang WN, Chen Y, Zhang YD, et al. The regulatory mechanism of CCR7 gene expression and its involvement in the metastasis and progression of gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2013,34(3):1865-1871
- [12] Chuang CW, Pan MR, Hou MF, et al. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 expression via AKT-mediated phosphorylation and activation of Sp1 in breast cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2013,228(2):341-348
- [13] Forster R, Davalos-Misslitz AC, Rot A. CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008,8(5):362-371
- [14] Tal O, Lim HY, Gurevich I, et al. DC mobilization from the skin requires docking to immobilized CCL21 on lymphatic endothelium and intralymphatic crawling [J]. *J Exp Med*, 2011,208(10):2141-2153
- [15] Link A, Vogt TK, Favre S, et al. Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells [J]. *Nat Immunol*, 2007,8(11):1255-1265
- [16] Riolo-Blanco L, Sanchez-Sanchez N, Torres A, et al. The chemokine receptor CCR7 activates in dendritic cells two signaling modules that independently regulate chemotaxis and migratory speed [J]. *J Immunol*, 2005,174(7):4070-4080
- [17] Marsland BJ, Battig P, Bauer M, et al. CCL19 and CCL21 induce a potent proinflammatory differentiation program in licensed dendritic cells [J]. *Immunity*, 2005,22(4):493-505
- [18] Kohout TA, Nicholas SL, Perry SJ, et al. Differential desensitization, receptor phosphorylation, beta-arrestin recruitment, and ERK1/2 activation by the two endogenous ligands for the CC chemokine receptor 7 [J]. *J Biol Chem*, 2004,279(22):23214-23222
- [19] Yanagawa Y, Onoe K. CCL19 induces rapid dendritic extension of murine dendritic cells [J]. *Blood*, 2002,100(6):1948-1956
- [20] Hintzen G, Ohl L, del Rio ML, et al. Induction of tolerance to innocuous inhaled antigen relies on a CCR7-dependent dendritic cell-mediated antigen transport to the bronchial lymph node [J]. *J Immunol*, 2006,177(10):7346-7354
- [21] Jang MH, Sougawa N, Tanaka T, et al. CCR7 is critically important for migration of dendritic cells in intestinal lamina propria to mesenteric lymph nodes [J]. *J Immunol*, 2006,176(2):803-810
- [22] Reif K, Ekland EH, Ohl L, et al. Balanced responsiveness to chemoattractants from adjacent zones determines B-cell position [J]. *Nature*, 2002,416(6876):94-99
- [23] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001,410(6824):50-56
- [24] Kobayashi M, Azuma E, Ido M, et al. A pivotal role of Rho GTPase in the regulation of morphology and function of dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2001,167(7):3585-3591
- [25] Yanagawa Y, Onoe K. CCR7 ligands induce rapid endocytosis in mature dendritic cells with concomitant up-regulation of Cdc42 and Rac activities [J]. *Blood*, 2003,101(12):4923-4929
- [26] Sanchez-Sanchez N, Riolo-Blanco L, de la Rosa G, et al. Chemokine receptor CCR7 induces intracellular signaling that inhibits apoptosis of mature dendritic cells [J]. *Blood*, 2004,104(3):619-625
- [27] Josien R, Li HL, Ingulli E, et al. TRANCE, a tumor necrosis factor family member, enhances the longevity and adjuvant properties of dendritic cells in vivo [J]. *J Exp Med*, 2000,191(3):495-502
- [28] Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Transduction of receptor signals by beta-arrestins [J]. *Science*, 2005,308(5721):512-517
- [29] Yamagami S, Yokoo S, Usui T, et al. Distinct populations of dendritic cells in the normal human donor corneal epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(12):4489-4494
- [30] Niederkorn JY, Ross JR, He Y. Effect of donor Langerhans cells on corneal graft rejection [J]. *J Invest Dermatol*, 1992,99(5):104S-106S
- [31] Hattori T, Chauhan SK, Lee H, et al. Characterization of Langerin-expressing dendritic cell subsets in the normal cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(7):4598-4604
- [32] Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, et al. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003,44(2):581-589
- [33] Gao N, Yin J, Yoon GS, et al. Dendritic cell-epithelium interplay is a determinant factor for corneal epithelial wound repair [J]. *Am J Pathol*, 2011,179(5):2243-2253
- [34] Resch MD, Imre L, Tapasztó B, et al. Confocal microscopic evidence of increased Langerhans cell activity after corneal metal foreign body removal [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2008,18(5):703-707
- [35] Lee EJ, Rosenbaum JT, Planck SR. Epifluorescence intravital microscopy of murine corneal dendritic cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010,51(4):2101-2108
- [36] Hong J, Zheng T, Xu J, et al. Assessment of limbus and central cornea in patients with keratolimbal allograft transplantation using in vivo laser scanning confocal microscopy: an observational study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011,249(5):701-708
- [37] Huq S, Liu Y, Benichou G, et al. Relevance of the direct pathway of sensitization in corneal transplantation is dictated by the graft bed microenvironment [J]. *J Immunol*, 2004,173(7):4464-4469
- [38] Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, et al. Influence of donor storage time on corneal allograft survival [J]. *Ophthalmology*, 2004,111(8):1534-1538
- [39] Khan A, Fu H, Tan LA, et al. Dendritic cell modification as a route to inhibiting corneal graft rejection by the indirect pathway of allorecognition [J]. *Eur J Immunol*, 2013,43(3):734-746

- [40] 付燕, 高晓唯, 李文静, 等. 未成熟树突状细胞在大鼠高危角膜移植免疫排斥反应中的作用 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(2): 130-134
Fu Yan, Gao Xiao-wei, Li Wen-jing, et al. Effects of immature dendritic cell in rat high-risk corneal transplantation rejection [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2013, 33(2): 130-134
- [41] 付燕, 高晓唯, 王梦斐, 等. 未成熟树突状细胞诱导 Th1/Th2 偏移抑制大鼠高危角膜移植排斥反应的实验研究 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(3): 220-224
Fu Yan, Gao Xiao-wei, Wang Meng-fei, et al. Inhibiting high-risk corneal allograft rejection by Th1/Th2 imbalance induced by immature dendritic cells in rats [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2013, 33(3): 220-224
- [42] Hattori T, Saban DR, Emami-Naeini P, et al. Donor-derived, tolerogenic dendritic cells suppress immune rejection in the indirect allosensitization-dominant setting of corneal transplantation [J]. J Leukoc Biol, 2012, 1(4): 621-627
- [43] Maldonado RA, von Andrian UH. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells [J]. Adv Immunol, 2010, 108: 111-165
- [44] Yamagami S, Dana MR. The critical role of lymph nodes in corneal alloimmunization and graft rejection [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(6): 1293-1298
- [45] 肖诗艺, 凌士奇, 胡燕华. 颈前淋巴结在大鼠角膜移植免疫中的作用 [J]. 眼科新进展, 2006, 26(9): 667-670
Xiao Shi-yi, Ling Shi-qi, Hu Yan-hua. Critical role of superficial cervical lymph nodes in rat corneal transplantation immunity [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2006, 26(9): 667-670
- [46] Cursiefen C, Maruyama K, Jackson DG, et al. Time course of angiogenesis and lymphangiogenesis after brief corneal inflammation [J]. Cornea, 2006, 25(4): 443-447
- [47] Jin Y, Shen L, Chong EM, et al. The chemokine receptor CCR7 mediates corneal antigen-presenting cell trafficking [J]. Mol Vis, 2007, 13: 626-634
- [48] Bachmann MF, Kopf M, Marsland BJ. Chemokines: more than just road signs [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(2): 159-164
- [49] Geissmann F, Dieu-Nosjean MC, Dezutter C, et al. Accumulation of immature Langerhans cells in human lymph nodes draining chronically inflamed skin [J]. J Exp Med, 2002, 196(4): 417-430

(上接第 3562 页)

- [7] 望开宇, 覃小芳, 张新华, 等. 宜昌市夷陵区农村地区老年人健康管理服务现状与对策 [J]. 中国初级卫生保健, 2013, 27(8): 85-87
Wang Kai-yu, Tan Xiao-fang, Zhang Xin-hua, et al. Yiling District of Yichang City the elderly health care management services in rural areas and countermeasures [J]. Chinese primary health care, 2013, 27(8): 85-87
- [8] 李星明, 马妮娜, 赵京, 等. 北京市农村基层卫生人员健康管理知识知晓情况和培训需求调查 [J]. 中华健康管理学杂志, 2013, 7(2): 108-111
Li Xing-ming, Ma Ni-na, Zhao Jing, et al. Beijing rural grassroots health workers' investigation of knowledge of health management and training needs [J]. Chinese Journal of health management, 2013, 7(2): 108-111
- [9] 谢文媛, 渠健茜. 从新医改看社区卫生服务机构提高健康管理的潜能 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(22): 2493-2495
Xie Wen-yuan, Chao Jian-qian. See the new medical reform to improve community health service institutions the potential health management [J]. Chinese General Practice, 2010, 13(22): 2493-2495
- [10] 韩建新. 社区健康管理的实践初探 [J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(6): 377
Han Jian-xin. Practice in community health management [J]. Chinese Journal of health management, 2009, 3(6): 377
- [11] Ediau M, Wanyenze RK, Machingaidze S, et al. Trends in antenatal care attendance and health facility delivery following community and health facility systems strengthening interventions in Northern Uganda [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(1): 189-190
- [12] Schierhout G, Hains J, Si D, et al. Evaluating the effectiveness of a multifaceted, multilevel continuous quality improvement program in primary health care: developing a realist theory of change [J]. Implement Sci, 2013, 8(1): 119
- [13] Feldman CH, Hicks LS, Norton TL, et al. Assessing the need for improved access to rheumatology care: a survey of massachusetts community health center medical directors [J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(7): 361-366
- [14] Baker-Ericzen MJ, Jenkins MM, Haine-Schlagel R. Therapist, Parent, and Youth Perspectives of Treatment Barriers to Family-Focused Community Outpatient Mental Health Services [J]. J Child Fam Stud, 2013, 22(6): 854-868
- [15] Bruen BK, Ku L, Lu X. No evidence that primary care physicians offer less care to medicaid, community health center, or uninsured patients [J]. Health Aff (Millwood), 2013, 32(9): 1624-1630
- [16] Likumahuwa S, Song H, Singal R, et al. Building research infrastructure in community health centers: a Community Health Applied Research Network (CHARN) report [J]. J Am Board Fam Med, 2013, 26(5): 579-587
- [17] Tuerk PW, Hall B, Nagae N, et al. Forty days after the Great East Japan Earthquake: field research investigating community engagement and traumatic stress screening in a post-disaster community mental health training [J]. Int J Psychiatry Med, 2013, 45(2): 159-174
- [18] Teklehaimanot HD, Teklehaimanot A. Human resource development for a community-based health extension program: a case study from Ethiopia [J]. Hum Resour Health, 2013, 11(1): 39-40
- [19] Kotrmancetawetong U, Choopen H, Chowchuen B. Development of community based model of Tawanchai Center: sufficiency economy principles for community Development an applicability at Bankhambong Community, Sa-ard Sub-district, Nampong District, Khon Kaen Province, Thailand [J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(11): 157-163
- [20] Duda C, Rajaram K, Barz C, et al. A framework for improving access and customer service times in health care: application and analysis at the UCLA medical center [J]. Health Care Manag (Frederick), 2013, 32(3): 212-226