

- ylation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(11): 4841-4849
- [14] Kubosaki A, Tomaru Y, Furuhashi E, et al. CpG site-specific alteration of hydroxymethylcytosine to methylcytosine beyond DNA replication [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(1): 141-147
- [15] Maiti A, Drohat A C. Thymine DNA glycosylase can rapidly excise 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine: potential implications for active demethylation of CpG sites [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(41): 35334-35338
- [16] Zhang L, Lu X, Lu J, et al. Thymine DNA glycosylase specifically recognizes 5-carboxylcytosine-modified DNA [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(4): 328-330
- [17] Song C X, Szulwach K E, Dai Q, et al. Genome-wide profiling of 5-formylcytosine reveals its roles in epigenetic priming[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 678-691
- [18] Shen L, Wu H, Diep D, et al. Genome-wide analysis reveals TET- and TDG-dependent 5-methylcytosine oxidation dynamics [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 692-706
- [19] Guo J U, Su Y, Zhong C, et al. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 423-434
- [20] Nabel C S, Jia H, Ye Y, et al. AID/APOBEC deaminases disfavor modified cytosines implicated in DNA demethylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(9): 751-758
- [21] Rai K, Sarkar S, Broadbent T J, et al. DNA demethylase activity maintains intestinal cells in an undifferentiated state following loss of APC[J]. *Cell*, 2010, 142(6): 930-942
- [22] Rai K, Huggins I J, James S R, et al. DNA demethylation in zebrafish involves the coupling of a deaminase, a glycosylase, and gadd45[J]. *Cell*, 2008, 135(7): 1201-1212
- [23] Popp C, Dean W, Feng S, et al. Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency[J]. *Nature*, 2010, 463(7284): 1101-1105
- [24] Bhutani N, Brady J J, Damian M, et al. Reprogramming towards pluripotency requires AID-dependent DNA demethylation[J]. *Nature*, 2010, 463(7284): 1042-1047
- [25] Cortellino S, Xu J, Sannai M, et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair[J]. *Cell*, 2011, 146(1): 67-79
- [26] Cortazar D, Kunz C, Selfridge J, et al. Embryonic lethal phenotype reveals a function of TDG in maintaining epigenetic stability [J]. *Nature*, 2011, 470(7334): 419-423
- [27] Rangam G, Schmitz K M, Cobb A J, et al. AID enzymatic activity is inversely proportional to the size of cytosine C5 orbital cloud [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43279
- [28] Schiesser S, Hackner B, Pfaffeneder T, et al. Mechanism and stem-cell activity of 5-carboxycytosine decarboxylation determined by isotope tracing [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51 (26): 6516-6520
- [29] Liutkeviciute Z, Lukinavicius G, Masevicius V, et al. Cytosine-5-methyltransferases add aldehydes to DNA[J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5 (6): 400-402
- [30] Chen C C, Wang K Y, Shen C K. The mammalian de novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are also DNA 5-hydroxymethylcytosine dehydroxymethylases [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(40): 33116-33121
- [31] Metivier R, Gallais R, Tiffocche C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter[J]. *Nature*, 2008, 452(7183): 45-50
- [32] Kangaspeka S, Stride B, Metivier R, et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA[J]. *Nature*, 2008, 452(7183): 112-115
- [33] Langemeijer S M, Aslanyan M G, Jansen J H. TET proteins in malignant hematopoiesis[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(24): 4044-4048
- [34] Lorschach R B, Moore J, Mathew S, et al. TET1, a member of a novel protein family, is fused to MLL in acute myeloid leukemia containing the t(10;11)(q22;q23)[J]. *Leukemia*, 2003, 17(3): 637-641
- [35] Metzeler K H, Maharry K, Radmacher M D, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1373-1381
- [36] Li L, Sun X. Research on molecular markers for epigenetic changes in myeloid malignancies[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2013, 30(6): 687-692
- [37] Yang H, Liu Y, Bai F, et al. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation [J]. *Oncogene*, 2013, 32(5): 663-669
- [38] Kristensen D G, Nielsen J E, Jorgensen A, et al. Evidence that active demethylation mechanisms maintain the genome of carcinoma in situ cells hypomethylated in the adult testis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 668-678
- [39] Nettersheim D, Heukamp L C, Fronhoffs F, et al. Analysis of TET expression/activity and 5mC oxidation during normal and malignant germ cell development[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82881

(上接第 5390 页)

- [27] Sharma SM, Choi D, Planck SR, et al. Insights in to the pathogenesis of axial spondyloarthritis based on gene expression profiles [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11:168
- [28] Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, et al. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60:1615-1623
- [29] Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, et al. Pretreatment Serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with Non-small cell lung cancer. and correlations with clinico-pathological features anti prognosis. M-CSF an independent prognostic factor [J]. *Oncology*, 2006, 70: 115-125
- [30] Chao-Chi Ho, Wei-Yu Liao, Cheng-Yi Wang, et al. TREM-1 Expression in Tumor-associated Macrophages and Clinical Outcome in Lung Cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 763-770
- [31] Juan Wu, Jiaqi Li. The Proinflammatory Myeloid Cell Receptor TREM-1 Controls Kupffer Cell Activation and Development of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Research*, 2012, 72 (16): 3977-3986

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.051

髓系细胞触发受体-1 研究进展*

汪学翠 刘红梅 陈思文 付 婷 王 翎[△]

(苏州大学附属第一医院特需病区 江苏 苏州 215006)

摘要:髓系细胞表达的触发受体 1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)是主要表达于巨噬细胞、中性细胞等的表面受体蛋白,它属于免疫球蛋白超家族的成员,主要由赖氨酸残基的跨膜结构域、V 型 Ig 样胞外结构域和缺乏信号基序的胞浆结构域等三个部分组成。TREM-1 分子在感染性疾病中发挥重要作用,通过其和细胞外受体蛋白 DAP-12 结合,引起下游信号通路活化,导致多种炎症介质的分泌,具有预激和诱导炎症反应的作用,对感染性疾病的诊断起到重要作用。但最近研究显示 TREM-1 不仅在感染性组织中表达增高,在非感染性炎症、结缔组织及肿瘤组织中也有增高表现,本文就 TREM-1 最新研究进展做一综述。

关键词:髓系细胞表达的触发受体-1;炎症反应;肿瘤预后

中图分类号:R55 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)27-5387-04

Development of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1*

WANG Xue-cui, LIU Hong-mei, CHEN Si-wen, FU Ting, WANG Ling[△]

(Department of The First Hospital of Soochow University Attached the Special Wards, Suzhou, Jiangsu, 215006, China)

ABSTRACT: Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 is mainly expressed on the surface receptor proteins of macrophages and neutrophils, which belongs to superfamily of Immunoglobulin. It contains the membrane structure domain of lysine residues, the form of V extracellular domain structure and cytoplasm structure domain which is less than signal motif. TREM-1 plays an important role in the infectious disease, which combines with extracellular receptor proteins DAP-12, cause downstream signaling pathway activation and the secretion of a variety of inflammatory mediators, pre-excitation syndrome and induced inflammation. It plays an important role in infectious diseases. The latest research suggests that TREM-1 is not only expressed in infectious diseases, but also belongs to non-infectious inflammation, connective tissue and tumor tissue. This text introduces the latest research progress of TREM-1.

Key words: TREM-1; Inflammatory response; Prognosis of tumor

Chinese Library Classification(CLC): R55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5387-04

前言

TREM-1 分子是近年来发现与炎症密切相关的新型炎症分子,属于免疫球蛋白超家族成员,最新研究表明其不仅在炎症组织中高表达,在结缔组织、肿瘤组织中也存在过表达,本文就 TREM-1 分子最新研究进展作一介绍。

1 TREM 分子的生物学特征

1.1 TREM-1 的结构与配体

TREM-1 是 Bouchon 等^[1]于 2000 年报道的炎症相关分子,属于免疫球蛋白家族,它主要表达在单核/巨噬细胞和中性粒细胞表面,主要由赖氨酸残基的跨膜结构域、V 型 Ig 样胞外结构域和缺乏信号基序的胞浆结构域等三个部分组成,与很多免疫球蛋白受体以及 NK 细胞受体 NKP44 和白细胞受体 MRF-3 等都具有同源性。TREM 家族包含数个成员,如 TREM-1、

TREM-2 和近期发现的 TREM 类似转录体 -1(TLT-1)~TLT-5。TREM-1 与 TREM-2 基因存在于人 6p21 染色体和小鼠的 17c3 染色体上^[2],其中 TLT-4 与 TLT-5 被认为是假基因^[3]。在鼠类当中,它的成员主要包括 TLT-1、TLT-2、TLT-6 以及 TREM-1~TREM-5 八个成员^[3],最新研究结果显示,TREM 家族成员除了表达于骨髓细胞外,在肠上皮细胞和肝的内皮细胞表面也有 TREM-1、TREM-2 和 TREM-3 的表达^[4-5]。TREM-1 不仅以膜结合型存在,还有可溶形式,sTREM-1 是 TREM-1 在基质金属蛋白酶作用下的分解产物,为 TREM 的可溶性形式,sTREM-1 是一种跨膜结构域匮乏的分泌型蛋白分子。有研究^[6]证实,通过溶蛋白性裂解方式,基质金属蛋白酶可以利用其近膜接头,使膜结合型的 TREM-1 胞外域从细胞表面脱落,从而形成 sTREM-1。目前关于 TREM-1 的配体还不是很清楚,有实验提示其配体可能存在于坏死细胞裂解液和脓毒症病人的血浆中^[7],此外,在血小板和内毒素血症的中性粒细胞上也有其

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30330540)

作者简介:汪学翠(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:老年呼吸的基础与临床研究,电话:18862111744, E-mail:982016875@qq.com

△ 通讯作者:王翎(1964-),女,博士,教授,主任医师,博士生导师; E-mail:wangling40@126.com

(收稿日期:2013-09-23 接受日期:2013-10-22)

配体的存在,研究表明热休克蛋白(HSP70)及高迁移率族蛋白。

1 (HMGBI)有可能是 TREM-1 的配体^[8]

1.1 TREM-1 的结构与配体

TREM-1 是 Bouchon 等^[1]于 2000 年报道的炎症相关分子,属于免疫球蛋白家族,它主要表达在单核/巨噬细胞和中性粒细胞表面,主要由赖氨酸残基的跨膜结构域、V 型 Ig 样胞外结构域和缺乏信号基序的胞浆结构域等三个部分组成,与很多免疫球蛋白受体以及 NK 细胞受体 NKP44 和白细胞受体 MRF-3 等都具有同源性。TREM 家族包含数个成员,如 TREM-1、TREM-2 和近期发现的 TREM 类似转录体 -1(TLT-1)~TLT-5。TREM-1 与 TREM-2 基因存在于人 6p21 染色体和小鼠的 17c3 染色体上^[2],其中 TLT-4 与 TLT-5 被认为是假基因^[2],在鼠类当中,它的成员主要包括 TLT-1、TLT-2、TLT-6 以及 TREM-1~TREM-5 八个成员^[3],最新研究结果显示,TREM 家族成员除了表达于骨髓细胞外,在肠上皮细胞和肝的内皮细胞表面也有 TREM-1、TREM-2 和 TREM-3 的表达^[4,5]。TREM-1 不仅以膜结合型存在,还有可溶形式,sTREM-1 是 TREM-1 在基质金属蛋白酶作用下的分解产物,为 TREM 的可溶性形式,sTREM-1 是一种跨膜结构域匮乏的分泌型蛋白分子。有研究^[6]证实,通过溶蛋白性裂解方式,基质金属蛋白酶可以利用其近膜接头,使膜结合型的 TREM-1 胞外域从细胞表面脱落,从而形成 sTREM-1。目前关于 TREM-1 的配体还不是很清楚,有实验提示其配体可能存在于坏死细胞裂解液和脓毒症病人的血浆中^[7],此外,在血小板和内毒素血症的中性粒细胞上也有其配体的存在,研究表明热休克蛋白(HSP70)及高迁移率族蛋白 1(HMGBI)有可能是 TREM-1 的配体^[8]。

1.2 TREM-1 信号转导

TREM-1 分子通过跨膜结构域的赖氨酸残基和衔接蛋白 DAP-12 免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)中天冬氨酸残基结合,产生炎症级联反应,使得酪氨酸发生磷酸化。当酪氨酸发生磷酸化后,脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase Syk)的 SH2 结构域便与磷酸化的酪氨酸发生结合,SyK 通过激活 PI3K 信号转导途径和细胞膜外的调节激酶(ERK),诱导生长因子受体蛋白 -2 及钙调磷酸酶 B 类蛋白磷酸化,促使起细胞内 Ca^{2+} 外流,导致 NFAT、NF- κB 、AP-1 及 ELK-1 等转录因子活化,通过活化调节激酶及受体蛋白 -2 的基因,引起促炎因子分泌且表达于细胞表面^[9]。

2 TREM-1 临床应用研究

2.1 TREM-1 与肺炎

目前人类流行的感染性疾病中,以肺部感染多见。而当前肺炎的确诊主要靠细菌培养,往往历时 48~72h 才能得到确诊结果。随着肿瘤、间质性肺疾病及非感染因素所致的发热越来越多,使感染性肺炎的诊断面临困境。很多文献研究证实了 sTREM-1 对感染性肺炎的确诊价值,用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)在 3h 内就可以得到 sTREM-1 的结果,为肺炎的快速诊断提供了依据。Gibot 等^[10]对 148 例临床怀疑肺炎且持续机械通气的患者进行了研究,最后确诊非肺炎者 64 例,呼吸机相关肺炎(ventilator associ-

ated pneumonia, VAP) 46 例,社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)38 例。这 3 组患者的临床症状、降钙素原、血沉、C-反应蛋白、白细胞计数等均无明显差异,结果显示 VAP 和 CAP 两组患者的支气管肺泡灌洗液中(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) sTREM-1 水平均显著高于非肺炎组($P<0.001$)。而 CAP 组和 VAP 组比较无明显差异性。VAP 患者 BALF 中 sTREM-1 检测敏感性高达 100% (46/46),CAP 患者敏感性为 95% (36/38),相比之下,非肺炎组敏感性不足 10% (6/64)。当以 sTREM-1 作为诊断肺炎的指标,sTREM-1 受试者操作的曲线下特征面积为 0.93,显著高于 IL-1 和 TNF- α ,表明检测 BALF 中的 sTREM-1 对肺炎早期诊断具有重要价值,在临床诊断不明确肺炎中尤其有用,且可更加精确诊断 VAP(特异性 90%,敏感性 98%)。Determann 等^[11]通过对非 VAP 患者和重症监护病房 VAP 的研究发现,两组患者血浆中 sTREM-1 并无显著差异,但肺泡灌洗液中非 VAP 组 sTREM-1 表达水平明显低于 VAP 组,研究发现以 sTREM-1 $>200\text{ng/ml}$ 作为标准,对 VAP 具有显著的推断价值。如果以前 6 天 sTREM-1 $>200\text{pg/ml}$ 和 sTREM-1 增加 $\geq 100\text{pg/ml}$ 作为指标,对 VAP 诊断的特异性和敏感性可达到 88% 和 75%。Oudhuis 等^[12]用酶免疫法快速测定 240 例呼吸机有创通气患者的肺泡灌洗液中 sTREM-1 的表达水平,结果提示 VAP 组 sTREM-1 平均水平较无 VAP 组增高明显。TREM-1 对细菌性肺炎诊断的特异性是 90%,敏感性高达 98%,用 ELISA 法检测 sTREM-1 只需要 3h,在准确、快速诊断 VAP 方面具有很好的应用前景。Chao 等^[13]对 58 例社区获得性肺炎进行研究,经过 3 天治疗后,其中 46 例明显好转,12 例临床症状无明显好转,经过治疗后临床症状好转组血清 sTREM-1 值有下降趋势(32.8 pg/mL-28.1 pg/mL),而无明显好转组血清 sTREM-1 始终保持在较高水平(61.7 pg/mL - 63.7 pg/mL),因此,我们认为通过监测血 sTREM-1 水平,可以对社区获得性肺炎预后做出预测。

2.2 TREM-1 与脓毒血症

脓毒血症可以对机体产生致命伤害,它通过微生物或微生物成分对 TLR(toll-like receptor)的激活,产生炎症级联反应,激活多种炎症机制,导致全身性的炎症反应(SIRS),几项体内试验均表明 TREM-1 在脓毒症中病情进展中起重要作用。TREM-1 受体可以通过触发及扩大微生物感染后炎症因子的反应,加速脓毒症休克的病情进展,这种现象正逐渐引起人们的重视。Dimopoulou 等^[14]研究证实脓毒血症的严重程度与血浆中 sTREM-1 的表达水平呈正相关,休克的脓毒症患者血清中 sTREM-1 浓度明显高于非休克患者($P=0.002$),而其他炎症因子如 IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10 和 TNF α 在这两组中并无显著差异性。Gibot 等^[15]用 LP-17(一种合成肽 TREM-1 抑制剂)拮抗 TREM, 结果证实可以明显降低脓毒血症模型小鼠死亡率。Zhang 等^[16]收集 52 例脓毒血症患者,其中轻症患者 15 例,重症患者 37 例,分别监测 1.3.5.7.10.14 天血清 sTREM-1, CRP(C-反应蛋白)和 PCT(降钙素原)值,通过研究发现,重症患者血清第一天 sTREM-1 值明显高于轻症患者(240.6 pg/ml : 118.3 pg/ml, $P<0.01$),但是 CRP 和 PCT 值两组间并没有明显差异。随着病情好转,血清 sTREM-1 值逐渐下降,而在死亡组患者中,血清 sTREM-1 值表现出逐渐增高的趋势,死亡组患者血

清 sTREM-1 值始终高于存活组,而 CRP 和 PCT 值在死亡组和存活组都表现出逐渐下降趋势,从中我们可以看出,较 CRP 和 PCT 相比,监测血清 sTREM-1 值可以更好地对脓毒血症患者预后做出评估。Su 等^[17]研究发现监测血清 sTREM-1 值对早期诊断败血症灵敏度和特异性均高于 CRP 和 PCT,且血清 sTREM-1 值反映了疾病的进展情况。

2.3 TREM-1 与早产

羊膜腔感染是导致自发性早产的一个重要诱因。目前 TREM-1 作为炎症因子在关于早产方面的研究报道并不多见。Kusanovic 等^[18]对 434 例新生儿研究结果证实,早产儿羊水中 sTREM-1 浓度明显高于非早产儿,并随着妊娠期发展,sTREM-1 浓度表现出逐渐增高的趋势,而在足月妊娠胎儿中并无相应变化。Menon 等^[19]分别用 ELLISA 和 RT-PCR 法检测足月孕妇胎膜和早产孕妇羊水中 TREM-1 的表达,研究结果提示,早产者胎膜上均可见 TREM-1 表达,而在足月孕妇胎膜上并无 TREM-1 表达,但经 LPS (lipopolysaccharide) 刺激后 TREM-1 表达显著增高。足月临产孕妇羊水中 sTREM-1 的浓度明显低于早产孕妇 ($P<0.001$),且非感染早产孕妇者羊水中 sTREM-1 的浓度明显低于感染性早产孕妇 ($P=0.008$),证实胎膜表面 TREM-1 可被早产和 LPS 诱导。Youssef 等^[20]研究发现,与足月妊娠胎儿比较,早产儿孕子宫肌层 TREM-1、TLR-2、TLR-4 等表达水平显著升高。早产有可能是一个炎症反应的激发过程,TREM-1 分子作为炎症因子在预测早产特别是感染性早产有着重要作用,但具体机制尚不明确,需进一步研究。

2.4 TREM-1 与急性重症胰腺炎

急性重症胰腺炎是内科急症中非常重要的疾病,如不及时控制胰腺坏死,则导致严重的脓毒血症、感染性休克、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)等多种危重疾病的发生,研究表明急性重症胰腺炎死亡率高达 25% - 50%^[21]。目前对如何鉴别胰腺炎的进展和胰腺的坏死程度,还缺乏特异性指标。Swaroop 等^[22,23]研究表明,急性重症胰腺炎存活组患者血清中 sTREM-1 水平明显低于死亡组,通过检测血清 sTREM-1 水平可对急性重症胰腺炎的预后做出推测。Keiko 等^[24]分别用 3%和 20%脱氧胆酸盐诱导急性胰腺炎小鼠模型,并用 ELISA 法检测小鼠血清中 sTREM 表达情况,结果显示与对照组相比,实验组 sTREM 水平显著高于对照组,对照组在实验 6 小时后测血清 sTREM 浓度为 595 ± 35 pg/mL,3%脱氧胆酸盐诱导的小鼠 6 小时后血清 sTREM 浓度为 883 ± 23 pg/mL,20%脱氧胆酸盐诱导的小鼠 6 小时后血清 sTREM 浓度为 1315 ± 198 pg/mL,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),结果显示血清 sTREM 表达水平与急性胰腺炎病情进展有明显相关性。Yasuda 等^[25]对 48 例急性胰腺炎血清 sTREM-1 浓度进行检测,结果提示发生器官功能障碍急性胰腺炎患者的 sTREM-1 水平高于无器官功能障碍患者,急性胰腺炎患者的 sTREM-1 表达水平与 Ranson 和 APACHEII 评分呈正相关,且显著高于健康对照组;sTREM-1 水平在急性胰腺炎的早期表达水平较高,随着病情逐渐恢复而慢慢降低,这种变化与 C 反应蛋白相似,因此我们推测通过监测血清 sTREM-1 表达水平,可对急性胰腺炎预后做出预测。

2.5 TREM-1 与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)以关节滑膜炎及对称性、破坏性的关节病变为主要特征,是一种慢性进行性的自身免疫性疾病。最新研究结果提示,TREM-1 在类风湿关节炎的疾病发生及疾病进展中起到一定作用。Kuai 等^[26]研究证实类风湿关节炎滑膜液中浸润的白细胞高表达 TREM-1 分子,滑膜液中 sTREM-1 分子表达水平与 TNF- α 炎症因子的分泌及白细胞数量呈正相关表现。类风湿关节炎患者血清中 sTREM-1 表达水平较健康对照组偏高^[26]。体外实验证实,用 α TREM-1(TREM-1 分子激动剂)刺激类风湿关节炎患者滑膜液中浸润的白细胞,并检测细胞因子的表达水平,结果显示与对照组相比,实验组 TNF α 、IL-8、IL-1 β 、GM-CSF 等细胞因子表达水平明显高于对照组^[26]。Sharma^[27]等实验证实,对于早期类风湿因子表达阴性的类风湿关节炎患者,血清中 TREM-1 表达增加。Murakami 等^[28]用编码 TREM-1 细胞外结构域和 IgG-Fc 的融合基因的腺病毒重组体(AxCATREM-1lg)由静脉注入 II 型胶原蛋白所诱导的类风湿性关节炎的小鼠体内,结果显示血浆中 TREM-1lg 的浓度持续增高 7 d 以上,对照组中关节面出现由炎症细胞浸润形成的血管翳,并有软骨破坏、骨质侵蚀等特征性的病理改变,而在治疗组中这种特征性改变明显减轻,评分低于对照组,同时抑制了 IL-17、TNF- α 、IL-1 β 的表达,但并未影响 T 细胞和 B 细胞对 II 型胶原蛋白发生的反应。由此认为 TREM-1 的阻断有望成为治疗类风湿性关节炎的一种新方法,通过调控 TREM-1 分子细胞信号通路,抑制炎症细胞因子表达,对类风湿关节炎的早期诊断及延缓疾病进展起到一定作用,但具体机制,有待进一步研究。

2.6 TREM-1 与肿瘤

TREM 与肿瘤相关的研究相对较少,Kaminska^[29]等实验发现,巨噬细胞通过激活 TREM-1 的过表达,在癌症发生发展过程中可能中发挥着重要作用。Ho 等^[30]将 65 例胸腔积液患者分为 4 组:肺炎合并胸腔积液组 17 例、心力衰竭组 14 例、病理学证实恶性不伴感染的胸腔积液组 23 例、细胞学阴性且非感染的恶性胸腔积液组 11 例,恶性胸水组均通过手术病理证实为非小细胞肺癌。分别抽取胸水和血液进行检验,结果提示肺炎合并胸腔积液组与病理学证实恶性不伴感染的胸腔积液组 sTREM-1 水平明显高于心力衰竭组 ($P=0.016$, $P=0.008$)。而肺炎合并胸腔积液组的 sTREM-1 水平与病理学证实恶性不伴感染的胸腔积液组比较没有明显不同 ($P=0.309$),心力衰竭组 sTREM-1 表达水平最低。研究还显示,在非小细胞肺癌的肿瘤微环境中,TREM-1 主要表达于肿瘤相关的巨噬细胞而非肺癌细胞。Wu 等^[31]实验选择用 TREM-1 基因缺陷 C57BL/6J 小鼠 7 例,正常 C57BL/6J 小鼠 9 例,用二乙基亚硝胺诱导肝细胞癌,8 个月后处死小鼠,分别测量实验组、对照组肝癌大小,结果发实验组肿瘤平均最大直径约 3 毫米,对照组肿瘤平均最大直径约 11 毫米,实验组肿瘤大小与对照组肿瘤大小差异具有统计学意义 ($P<0.001$),实验组血清 IL-6、IL-1b、TNF、CCL-2、CX-CL10 等炎症细胞因子表达水平明显低于对照组 ($P<0.05$),差异有统计学意义。进一步研究发现: TREM-1 基因缺陷 C57BL/6J 小鼠的 P38 丝裂原活化蛋白激酶、cjun 氨基末端激酶、核因子 κ B 活性明显下降,结果提示,TREM-1 可以通过活化 P38 丝裂原活化蛋白激酶、cjun 氨基末端激酶、核因子 κ B,加速细胞周

期,诱导肿瘤发生,由此推测,TREM-1 有希望成为未来一种新的抗癌治疗靶点,即可以通过阻止 TREM-1 通路来抑制 P38 丝裂原活化蛋白激酶、cjun 氨基末端激酶、核因子 κ B 的活性来抑制癌症的发生。但是癌细胞促使 TREM-1 表达的机制还需进一步实验阐明,需要更大规模的研究进行验证 TREM-1 信号通路在肿瘤发生发展中作用。

3 小结与展望

自 TREM 家族被发现以来,TREM-1 作为一个炎症因子被广泛研究,从目前研究来看,TREM-1 不仅在感染性炎症中表达增高,而且在非感染性炎症疾病及肿瘤组织中也存在表达的上调。尽管目前对它已经有了一定认识,但仍有许多问题未解决,如 TREM-1 的配体、影响 TREM-1 信号的物质及其机制。只有这些疑问得到解决,才有望针对 TREM-1 及其信号转导途径为相关疾病开发新的防治措施。

参考文献(References)

- [1] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory Responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes [J]. Immunol, 2000, 164 (10): 4991-4995
- [2] Allcock RJ, Barrow AD, Forbes S, et al. The human TREM Gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes Nkp44 [J]. Eur J Immunol, 2003, 33: 567-577
- [3] Tessarz AS, Cerwenka A. The TREM-1/DAPI2 pathway [J]. Immunol Lett, 2008, 116: 111-116
- [4] Schmausser B, Endrich S, Beier D, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) expression on gastric epithelium: Implication for a role of TREM-1 in Helicobacter pylori infection [J]. Clin Exp Immunol, 2008, 152(1): 88-94
- [5] Chen LC, Laskin JD, Gordon MK, et al. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia [J]. Exp Mol Pathol, 2007, 84: 145-155
- [6] Gome Pina V, Soares Schanoski A. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide stimulated human monocytes[J]. J Immunol, 2007, 179(6): 4065-4073
- [7] Haselmayer P, Gresse-Hovest L, von landenberg P, et al. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation [J]. Blood, 2007, 110 (3): 1029-1035
- [8] El Mezayen R, El Gazzar M, seeds MC, et al. Endogenous signals released from necrotic cells augment inflammatory responses to bacterial endotoxin [J]. Immunol Lett, 2007, 111 (1): 36-44
- [9] Jill W Ford, Daniel W McVicar. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease [J]. Current Opinion in Immunology, 2009, 21:38-46
- [10] Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor Expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia [J]. N Engl J Med, 2004, 350(5): 451-458
- [11] Determann RM, Millo JL, Gibot S, et al. Serial changes in Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the Lung during development of ventilator-associated pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2005, 31: 1495-1500
- [12] Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar Lavage fluid not predictive for ventilator associated pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2009, 35: 1265-1270
- [13] Wen-Cheng Chao, Chia-Hui Wang. Predictive Value of Serial Measurements of sTREM-1 in the Treatment Response of Patients with Community-acquired Pneumonia [J]. Formos Med Assoc, 2007, 106(3): 187-195
- [14] Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes [J]. Inflamm Res, 2009, 58(3): 127-132
- [15] Gibot S, Alauzet C, Massin F, et al. Modulation of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 pathway during pneumonia in rats [J]. J Infect Dis, 2006, 194:975-983
- [16] Jie Zhang, Dan yang She, Dan Feng, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study [J]. BMC Infectious Diseases, 2011, 11: 53
- [17] Longxiang Su, Bingchao Han, Changting Liu, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study [J]. BMC Infectious Diseases, 2012, 12:157
- [18] Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23 (1):34-47
- [19] Menon R, Fortunato SJ. Induction of triggering receptors of myeloid cell (TREM-1) expression in fetal membranes and higher concentration of soluble TREM-1 in amniotic fluid with spontaneous preterm birth [J]. Reprod Sci, 2008, 15(8): 825-830
- [20] Youssef RE, Ledingham MA, Bollapragada SS, et al. The role of toll-like receptors (TLR-2 and -4) and triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) in human term and preterm labor [J]. Reprod Sci, 2009, 16(9):843-856
- [21] Ferat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis [J]. Crit Care, 2009, 13:69
- [22] Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis [J]. JAMA, 2004, 291:2865-2868
- [23] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2008, 36:2048-2053
- [24] Keiko Kamei, Takeo Yasuda. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in experimental severe acute pancreatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010,17:305-312
- [25] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, et al. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2008, 36(7): 2048-2053
- [26] Kuai J, Gregory B, Hill A, et al. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines [M]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48: 1352-1358