

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01206

炎症相关疾病中髓样细胞表达的激发受体-1 研究进展

许爱平, 路 箐, 李淑德, 李兆申*

第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

[摘要] 髓样细胞表达的激发受体-1(triggering receptors expressed by myeloid cells-1, TREM-1)是新近发现的参与单核细胞作用和炎症反应的分子,是自然杀伤细胞受体家族成员,表达于中性粒细胞、成熟单核细胞及巨噬细胞,能增强由 Toll 样受体(TLR)-2 和-4 启动的炎症反应,扩大急、慢炎症反应。细菌或真菌感染患者体液中可检测到可溶性 TREM-1(sTREM-1),提示其可作为感染的诊断指标;针对 TREM-1 的靶标治疗是值得深入探讨的抗炎治疗新方法。本文就炎症相关疾病中 TREM-1 的研究进展作一综述。

[关键词] 髓样细胞表达的激发受体-1;炎症;肿瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R 392.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)10-1206-04

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and inflammation-associated diseases: recent progress

XU Ai-ping, LU Zheng, LI Shu-de, LI Zhao-shen*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM)-1, a recently identified molecule, is involved in monocytic activation and inflammatory responses. TREM-1 is a member of natural killer cell receptor family and is expressed on neutrophils, mature monocytes and macrophages, and it can enhance the inflammatory responses mediated by Toll-like receptor-2 and -4, showing a role of inflammation promotion. Reportedly sTREM-1 was detectable in the body fluids in the presence of bacterial or fungal infection; therefore it might be used as a marker for inflammation. In addition, recombinant sTREM-1 may also be a new method for anti-inflammatory therapy. Recently, it has been found that TREM-1 not only promoted the acute inflammatory responses, but also participated in the development of chronic inflammation. This review summarizes the role of TREM-1 in the inflammation-associated diseases.

[KEY WORDS] triggering receptor expressed on myeloid cells-1; inflammation; neoplasms; diagnosis; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1206-1209]

髓样细胞表达的激发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM)属免疫球蛋白超家族,其家族成员包括 TREM-1、TREM-2、TLT-1、TLT-2 等。TREM-1 于 2001 年被首次发现^[1],加深了人们对炎症反应启动和发展过程的认识。其主要表达于中性粒细胞、成熟单核细胞和巨噬细胞等天然免疫反应的效应细胞,选择性地表达于肺泡、肠液及其他体液的吞噬细胞上。TREM-1 是一种负性调节蛋白,在众多炎症反应参与的疾病(包括感染性和非感染性炎症反应、肿瘤等)中均有表达,其缺失与炎症相关的常染色体疾病 Nasu-Hakola 病(NHD)关系密切^[2-6]。

1 TREM-1 在炎症反应中的作用

TREM-1 表达于中性粒细胞、巨噬细胞及成熟单核细胞。当革兰阳性菌、阴性菌或真菌感染机体时,皮肤、体液和

组织中的中性粒细胞、巨噬细胞和成熟的单核细胞可高度表达 TREM-1^[1,7]。TREM-1 能促进小鼠促炎因子分泌,诱导中性粒细胞和单核细胞分泌中性粒细胞趋化因子,如 IL-8、单核细胞趋化蛋白(MCP-1、MCP-3)及巨噬细胞炎症反应蛋白-1 α (MIP-1 α)^[8]。TREM-1 激活能导致中性粒细胞迅速脱颗粒、呼吸爆发及吞噬作用^[9]。Toll 样受体(TLR)-2 或-4 与配体识别后可激活 TREM-1,促进大量致炎细胞因子的释放,同时抑制 IL-10 的释放^[8]。TREM-1 与这些下游细胞因子形成一个正反馈的自分泌调节回路,促使炎症反应增强放大。同时,TLRs 的激活可通过磷脂酰肌醇-3 激酶依赖途径促进 TREM-1 的表达^[10]。TLR 可能通过激活 NF- κ B,来调节 TREM-1 的表达;而 TREM-1 同样可以激活多种转录复合物,协同 NF- κ B 促进促炎因子基因的转录。这些研究结果显示, TREM-1 和 TLR 共同介导炎症反应。而由树突状细

[收稿日期] 2009-02-03 **[接受日期]** 2009-06-25

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30772138)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30772138)。

[作者简介] 许爱平,硕士生。E-mail: xuaiping613@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel:021-81873241, E-mail: lizhaoshen111@yahoo.com.cn

胞和 B 细胞表达的 TLRs (TLR-3、TLR-7、TLR-9) 在激活后, 对 TREM-1 的表达和 TNF- α 没有调节作用^[10]。TREM-1 介导的信号转导通路在炎症反应的级联放大和脓毒症的发生中起着关键性作用。小鼠脓毒性休克模型的实验表明, 阻断 TREM-1 的信号转导通路, 可以明显降低小鼠的病死率^[1, 11]。

2 TREM-1 在炎症相关疾病中的表达

2.1 TREM-1 与感染性炎症疾病 免疫组织化学及 RT-PCR 研究^[12] 结果发现, 幽门螺旋杆菌 (*helicobacter pylori*, *Hp*) 感染时, 胃黏膜上皮的 TREM-1 的表达明显高于非 *Hp* 感染的胃黏膜上皮, 胃黏膜上皮 TREM-1 受体的刺激最终导致 IL-8 基因和蛋白水平的升高, 统计分析结果显示表达于胃黏膜上皮的 TREM-1 是通过上调 IL-8 来增强炎症反应。另有研究选用 48 例急性胰腺炎患者和 7 例普通患者作对照, 采用 ELISA 方法检测血清 sTREM-1 浓度, 发现急性胰腺炎时血清中 sTREM-1 浓度明显增加, 而且血清 sTREM-1 水平在急性胰腺炎伴早期器官功能障碍患者的 sTREM-1 浓度高于不伴有器官功能障碍的患者, 应用血清 sTREM-1 预测急性胰腺炎早期器官功能障碍优于 CRP /IL-6/IL-8/Ranson 评分^[13]。另外一项研究^[14] 发现, 多脏器损伤后全身炎症反应综合征时 sTREM-1 的表达水平增加, 在此病变中可能是作为一个抗炎介质发挥作用。

在小鼠肠炎模型以及慢性炎性肠炎患者实验中, TREM-1 的表达上调, 而且与疾病的活动性相关, 正常肠上皮的髓样细胞 TREM-1 的表达缺如。因此, TREM-1 介导的炎症增强反应不仅使急性炎症紊乱, 同样也在慢性炎症中发挥作用, 因此针对 TREM-1 靶点的治疗会成为慢性炎性疾病新的治疗方法^[15]。

2.2 TREM-1 与非感染性炎症疾病 最近研究人员在运用流式细胞学检测血单核细胞 TREM-1 表达时发现, TREM-1 不仅在脓毒症患者中表达是增加的, 在非感染性全身炎症反应综合征时, 其表达水平也是增加的, 其表达水平与是否存在感染无关^[4]。应用 ELISA 方法检测强直性脊柱炎患者血清和关节滑液中的 sTREM-1 水平, 结果发现, 滑液中的 sTREM-1 表达水平明显高于血清中的表达 ($P=0.018$), 提示其在此疾病发展中可能发挥重要的介质作用^[16]。最近有研究发现在体内外尿酸单钠化合物晶体可以诱导单核和巨噬细胞 TREM-1 表达^[17], 说明在急性痛风性关节炎的病程发展中 TREM-1 是参与其中的。这些研究结果都可以说明在非微生物所致的炎症疾病中 TREM-1 同样高表达。

2.3 TREM-1 与肿瘤 TREM-1 在肿瘤疾病中的研究也越来越多。最近有研究人员收集了 65 例不同病因所致胸腔积液患者的胸水, 通过 ELISA、Western 印迹等方法检测胸水中的 sTREM-1 的表达, 结果发现非小细胞肺癌患者的恶性胸水中 sTREM-1 以及肿瘤相关性巨噬细胞上 TREM-1 的表达是增加的, 在共培养实验中也证实肺癌细胞可以直接上调患者巨噬细胞上 TREM-1 表达。肿瘤相关巨噬细胞的 TREM-1 表达与肿瘤的复发及非小细胞肺癌患者的低存活率相关, TREM-1 及炎症反应可能在肿瘤发展中起着十分重

要的作用^[6]。Karapanagioutou 等^[18] 选择 59 例中位年龄为 64 岁的肿瘤患者, 组织学检查证实包括 14 例乳腺癌、15 例肺癌、30 例结直肠癌, 其中 5 例乳腺癌、7 例结直肠癌及 8 例肺癌具有肺转移病灶, 利用 ELISA 方法检测血清中的 sTREM-1, 结果显示 sTREM-1 的血清浓度与转移灶位置有关, 在已经出现肺癌转移灶患者血清中的 sTREM-1 具有更高的浓度 ($P=0.019$), 推测 sTREM-1 可以作为预测转移性和局限性肿瘤肺部转移的血清学指标。

综上所述, TREM-1 不仅在急性炎症疾病中发挥作用, 在慢性疾病中同样起着一定的作用; 不仅在微生物感染性疾病中高表达, 在非微生物感染的疾病中表达也是增加的。此外, TREM-1 可能在肿瘤疾病的发生发展中也发挥着一定的作用, 但具体作用机制仍有待进一步的探讨。

3 TREM-1 在炎症相关疾病中的诊断价值

近年来, TREM-1 在疾病中的研究越来越广泛深入。Gibot 等^[19] 在由细菌或真菌感染引起的肺炎患者的支气管肺泡灌洗液中, 发现了 sTREM-1 的存在。通过检测未发生肺炎和发生肺炎的患者支气管肺泡灌洗液中的 sTREM-1, 惊奇地发现了 sTREM-1 在肺炎诊断中的作用。在患者临床症状不典型时, 通过检测其肺泡灌洗液中的 sTREM-1 能较准确地提示肺炎的存在, 并且可作为独立诊断肺炎的指标。另有临床研究结果显示: sTREM-1 在细菌性胸腔积液中的表达高于结核性胸腔积液以及其他原因导致的胸腔积液, 因此检测胸膜腔积液中的 sTREM-1 的表达可以将细菌性胸腔积液与其他原因导致的胸腔积液很好地地区分开。这一结果在临床上对于尚未确诊病因的胸腔积液患者的治疗有很大的帮助^[16, 20-21]。进一步的研究发现, 肺炎性和肿瘤性的胸腔积液中 sTREM-1 的表达最高, 而在漏出液中的表达却很低, 感染性胸腔积液中, 统计分析结果显示高浓度的 sTREM-1 可以排除结核性胸膜炎^[21]。Radsak 等^[22] 分析了 12 例慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者血清和 10 例健康个体, 利用最新的 ELISA 试剂盒分析血清中的 sTREM-1 水平, 健康个体中 sTREM-1 水平较低, 而 COPD 患者血清中的 sTREM-1 水平明显增加, 血清 sTREM-1 水平与肺功能损伤程度负相关, 将来可能会成为 COPD 疾病诊断新的血清学标志物。

最近报道^[23], 胸腔积液 sTREM-1 的表达量在鉴别脓胸与其他病因所致胸腔积液时, 敏感性可达到 94%, 特异性 93%。这一结果更加肯定了 sTREM-1 在辅助临床医生鉴别细菌性与非细菌性胸腔积液时的重要作用, 从而有助于实施更有效的临床治疗方案。降钙素原及 sTREM-1 可能成为诊断感染及败血症的血清学指标, 不过另一项研究^[24] 显示降钙素原在诊断脓毒性休克的意较 sTREM-1 高。最近有学者^[25] 采用前瞻性队列研究, 选择了 75 例肺吸虫综合征患者和 13 例接受机械通气患者作对照, 分别检测血清及肺泡灌洗液中 sTREM-1 浓度, 结果发现, 肺泡灌洗液 sTREM-1 的表达水平可作为区分支气管肺泡灌洗液培养阳性和阴性的生物标志物。

4 TREM-1 是炎症反应潜在的分子治疗靶点

脓毒症和脓毒性休克以机体过度炎症反应和免疫抑制

为特征:促炎因子在全身的水平增加可介导过度的炎症反应,包括 TNF- α 、IL-1 β 、HMG-1 及 MIF 等,造成组织损伤、血压降低、多器官功能衰竭,最后导致死亡。而 IL-10、TGF- β 及可溶性竞争性受体的循环水平增加能引起免疫抑制。有实验^[1]证实,在用 LPS 诱导小鼠发生强烈炎症反应而导致脓毒性休克之前,将一种由鼠源 TREM-1 胞外区和人类 IgG1 Fc 区组成的可溶性融合蛋白(TREM-1/IgG1)注射到实验小鼠体内,可显著提高小鼠的存活率,明显降低小鼠血中 TNF- α 及 IL-1 β 的浓度,减少浸润中性粒细胞和单核/巨噬细胞的数目。若将 TREM-1/IgG1 注入正常小鼠体内,该小鼠循环白细胞的数量不受影响。结果提示 sTREM-1/IgG1 能阻滞 TREM-1 介导的效应,有效降低系统中 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,减少炎症局部的浸润细胞,并且能维持机体的抗菌能力。因此,虽然 TREM-1 的天然配体至今仍未被确定,但 TREM-1 有可能作为治疗由感染引起的强烈炎症反应的一个潜在靶分子。Gibot 等^[26]构建了小鼠脓毒症模型和 Wistar 大鼠脓毒症模型,分别合成了类似小鼠和大鼠 TREM-1 胞外区部分合成肽段,在小鼠脓毒性休克模型里,小鼠胞外区合成肽可以保护内毒素血症小鼠免于死亡,而在大鼠模型中,利用合成大鼠胞外区肽段治疗,发现可以改善血流动力学状态,减轻乳酸酸中毒的发展,调节 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的释放,提高生存率。这些在动脉血压的保护效应部分原因是 NO 的减少,胞外区肽段可能成为脓毒症治疗新的有效靶标。

5 问题与展望

关于 TREM-1 的研究已经日渐深入,但是仍有许多问题有待解决。目前看来,最为重要的是尽快明确 TREM 家族成员的天然配体,只有这样,才能更深入地了解 TREM-1 的信号转导机制,更全面地阐明它们在机体中的重要作用及其与炎症、感染以及肿瘤等疾病的关系,为明确 TREM-1 能否作为各种疾病的诊断标志和治疗靶点提供依据,为探索相关疾病新的治疗方法提供线索,从而具有重要的理论和实际意义。

[参考文献]

- [1] Bouchon A, Facchetti F, Weigand M A, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock [J]. *Nature*, 2001, 410: 1103-1107.
- [2] Bouchon A, Hernández-Munain C, Cella M, Colonna M. A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2001, 194: 1111-1122.
- [3] Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection [J]. *Immunobiology*, 2008, 213(9-10): 701-713.
- [4] Ferat-Osorio E, Esquivel-Callejas N, Wong-Baeza I, Aduna-Vicente R, Arriaga-Pizano L, Sánchez-Fernández P, et al. The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes [J]. *J Surg Res*, 2008, 150: 110-117.
- [5] Cavaillon J M. Monocyte TREM-1 membrane expression in non-infectious inflammation [J]. *Crit Care*, 2009, 13: 152.
- [6] Ho C C, Liao W Y, Wang C Y, Lu Y H, Huang H Y, Chen H Y, 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.
- [7] Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(Suppl 2): S397-S401.
- [8] Bleharski J R, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling P A, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response [J]. *J Immunol*, 2003, 170: 3812-3818.
- [9] Radsak M P, Salih H R, Rammensee H G, Schild H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 4956-4963.
- [10] Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg H H, Colonna M, van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia [J]. *J Immunol*, 2004, 173: 7131-7134.
- [11] Lucas M, Daniel L, Tomasello E, Guida S, Horschowski N, Aoki N, et al. Massive inflammatory syndrome and lymphocytic immunodeficiency in KARAP/ DAP12-transgenic mice [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32: 2653-2663.
- [12] Schmausser B, Endrich S, Beier D, Moran A P, Burek C J, Rosenwald A, 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: 88-94.
- [13] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Takahiro N, et al. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2048-2053.
- [14] Giamarellos-Bourboulis E J, Mouktaroudi M, Tsaganos T, Koutoukas P, Spyridaki E, Pelekanou A, et al. Evidence for the participation of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the systemic inflammatory response syndrome after multiple trauma [J]. *J Trauma*, 2008, 65: 1385-1390.
- [15] Schenk M, Bouchon A, Seibold F, Mueller C. TREM-1-expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3097-3106.
- [16] Huang L Y, Shi H Z, Liang Q L, Wu Y B, Qin X J, Chen Y Q. Expression of soluble triggering receptor expression on myeloid cells-1 in pleural effusion [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121: 1656-1661.
- [17] Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, et al. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 455-462.
- [18] Karapanagiotou E M, Pelekanou E, Charpidou A, Tsaganos T,

- Anagnostou V, Plachouras D, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) detection in cancer patients: a prognostic marker for lung metastases from solid malignancies[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B):1411-1415.
- [19] Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M C, Faure G, Bollaert P E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350:451-458.
- [20] Chan M C, Chang K M, Chao W C, Lin L Y, Kuo B I, Hsu J Y, et al. Evaluation of a new inflammatory molecule (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) in the diagnosis of pleural effusion[J]. *Respirology*, 2007, 12:333-338.
- [21] Liu C L, Hsieh W Y, Wu C L, Kuo H T, Lu Y T. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: A marker of inflammatory disease[J]. *Respir Med*, 2007, 101:903-909.
- [22] Radsak M P, Taube C, Haselmayer P, Tenzer S, Salih H R, Wiewrodt R, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 is released in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Dev Immunol*, 2007, 2007:52040.
- [23] Bishara J, Goldberg E, Ashkenazi S, Yuhay Y, Samra Z, Saute M, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing empyema[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87:251-254.
- [24] Phua J, Koay E S, Zhang D, Lee K H. How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock [J]? *Anaesth Intensive Care*, 2008, 36:654-658.
- [25] El Solh A A, Akinnusi M E, Peter M, Berim I, Schultz M J, Pineda L. Triggering receptors expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34:1012-1019.
- [26] Gibot S, Buonsanti C, Massin F, Romano M, Kolopp-Sarda M N, Benigni F, et al. Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock[J]. *Infect Immun*, 2006, 74:2823-2830.

[本文编辑] 孙岩

第二军医大学历年获国家级科技成果奖励项目一览(Ⅸ)

2005 年 2 项

国家技术发明奖二等奖 1 项

肿瘤放疗增敏药:甘双唑啉钠 (郑秀龙 孟祥顺 杨立锡 宣坚钢 朱勤 钱方)

国家科技进步奖二等奖 1 项

胃、十二指肠镜微创技术的研究与应用

(李兆申 许国铭 屠振兴 邹多武 邹晓平 金震东 王娜 吴仁培 姚银珍 王洛伟)

2006 年 1 项

国家自然科学奖二等奖 1 项

恶性肿瘤磷酸化调控的信号转导研究 (王红阳 鄢和新 谈冶雄 傅骁勇 李洪海)

2007 年 4 项

国家自然科学奖二等奖 1 项

恶性肿瘤细胞抗原提呈和生物调变机理研究 (郭亚军)

国家技术发明奖二等奖 1 项

治疗类风湿关节炎等疾病的抗体融合蛋白药物 (郭亚军 王皓 马菁 胡辉 侯盛 谈珉)

国家科技进步奖二等奖 2 项

幽门螺杆菌关键致病因子 CagA、VacA 的生物学特性及其临床应用

(李兆申 王吉耀 杜奕奇 陈世耀 项兆英 徐灿 李淑德 张永顶 龚燕芳 许国铭)

微创治疗泌尿系结石新技术的研究与应用 (孙颖浩 许传亮 高小峰 高旭 王林辉 杨庆 杨波)

2008 年 2 项

国家科技进步奖二等奖 2 项

烧创伤诱导的内源性损伤防治的基础与临床研究

(夏照帆 姚咏明 盛志勇 朱世辉 唐洪泰 贾一韬 陈旭林 王光毅 王广庆 陈新龙)

退变性颈脊髓压迫症的病理机制与临床诊治

(袁文 陈雄生 贾连顺 贾宁阳 陈德玉 周许辉 石志才 王新伟 谢宁 何海龙)