

①

炎症性疾病早期诊断的新指标—sTREM-1

白丽红 综述 徐克前 审校

(中南大学湘雅医学院医学检验系,长沙 410013)

[摘要] 髓系细胞表达的触发受体-1(TREM-1)是新近确认的一个与炎症相关的免疫球蛋白超家族成员,表达于中性粒细胞、成熟的单核细胞、巨噬细胞表面。多种细菌性成分能使细胞表面的TREM-1表达增加,后者与Toll样受体协同作用,激发炎症因子的产生。最新的研究发现,感染过程中一种可溶性TREM-1(sTREM-1)可释放进入体液,并且与多种疾病如肺炎、细菌性脑膜炎、炎症性肠病密切相关,成为一种早期诊断炎症性疾病的新指标。

[关键词] 髓系细胞触发受体-1; 感染; 炎症

[中图分类号] R364.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2007)01-0073-04

A new early diagnostic marker for inflammatory diseases—sTREM-1

BAI Li-hong, XU Ke-qian

(Department of Laboratory Medicine, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

[Abstract] The triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1 is a recently identified molecule involved in the inflammatory response. It belongs to the immunoglobulin superfamily and is expressed on the surface of neutrophils, mature monocytes, and macrophages. The engagement of TREM-1 synergizes with the Toll-like receptors signaling pathway in amplifying the inflammatory response mediated by several microbial components. Besides its membranous form, a soluble counterpart of TREM-1 is specifically released during several infectious processes. The measurement of that soluble form in biological fluids may be useful as a early diagnostic marker, especially during pneumonia, bacterial meningitis and inflammatory bowel disease (IBD).

[Key words] triggering receptors expressed on myeloid cells-1 (TREM-1); infection; inflammation

[Int J Pathol Clin Med, 2007,27(1):0073-04]

炎症在多种疾病的发生发展过程中担当重要角色,被称为“万病之源”,近年来受到越来越多的关注。炎症性疾病的早期诊断对提高疗效和降低死亡率有重要意义。髓系细胞表达的触发受体(triggering receptors expressed on myeloid cells, TREM)是新近发现的一个受体家族,人类TREM至少包括TREM-1和TREM-2两个激活受体以及一个抑制受体TLT-1(TREM like transcript-1)。鼠TREM家族还包括表达于巨噬细胞上的TREM-3^[1-2]。TREM-1是Bouchon等^[3]在2000年首次确认的一个与炎症相关的TREM成员,用于诊断炎症。最近发现其可溶性

形式sTREM-1与多种炎症性疾病密切相关,同反映炎症的其他指标相比具有自身的优越性,可作为一种诊断炎症的重要新指标。

1 TREM-1的生物学特征

1.1 TREM-1的分布、结构 TREM-1是专一表达于中性粒细胞、CD14⁺单核/巨噬细胞表面的跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,其相对分子量为26 kD,糖基化后约为30 kD。人类TREM基因定位于染色体6p21.2,与MHC II区域相邻,编码8种受体,而仅有4种(TREM-1, TREM-2, TLT1和TLT2)是直接的同系物^[3,4]。

①收稿日期:2006-09-28 修回日期:2006-11-27

作者简介:白丽红(1980-),女,湖南衡阳人,硕士研究生,主要从事生化和分子诊断方面的研究。

与免疫球蛋白 NKp44 相似,他们只含 1 个 Ig 样结构域,人的 TREM-1 由含 194 个氨基酸残基的胞外域、含 29 个氨基酸残基的跨膜域、含 5 个氨基酸的胞浆域(不含信号转导基序)共同组成。胞外 Ig 结构域与 Ig 超家族的其他成员的序列同源性低,包含 Asp-X-Gly-X-Tyr-Cys 基序,与 V 字形的 Ig 结构域相符合,通过 60 个残基与跨膜结构域相连,富含脯氨酸的连接子包含 3 个 N-糖基化位点。跨膜区含有 1 个带正电荷的赖氨酸残基,涉及 TREMs 与信号转导分子 DAP12 的相互作用^[5]。

1.2 TREM-1 的细胞内信号转导通路 目前普遍认为,DAP12 在 TREM-1 激活后的胞内信号转导过程中扮演重要角色。DAP12 是表达在 NK 细胞、单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞表面的跨膜衔接蛋白^[6]。当 TREM-1 与其配体(目前尚未鉴定出)结合后,TREM-1 跨膜区中 1 个带正电荷的赖氨酸残基与接头蛋白 DAP12 跨膜区上带负电荷的天冬氨酸偶联,并通过 DAP12 胞浆区的免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)来传递活化信号,ITAM 中的酪氨酸激酶被磷酸化后,就能与 SyK (spleen tyrosine kinase) 酪氨酸激酶的 SH2 结构域结合。SyK 能使 CBL 和生长因子受体结合蛋白 2 (GRB-2) 磷酸化,从而分别激活 PI3K 和 ERK 信号转导途径,引起细胞内 Ca^{2+} 的动员,同时使 ELK-1, NFAT, AP-1 及 NF- κ B, NOD1, NOD2 等转录因子活化^[7-8],转录编码促炎细胞因子和细胞表面分子的基因,最终导致细胞分泌促炎因子并表达细胞表面分子。

1.3 TREM-1 的功能 TREM-1 是激发、放大炎症反应的重要介质。研究发现细菌如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌,真菌如曲霉^[2],少数病毒如纤丝病毒科的 Marburg 病毒 (MARV) 和埃博拉病毒 (EBOV)^[9],尿酸单钠 (MSU)^[10] 能诱导 TREM-1 表达增加。在 G^+ 或 G^- 细菌和真菌引起的感染性炎症反应中,TREM-1 广泛表达于皮肤、淋巴结、肺组织中,在血嗜中性白细胞、CD14⁺ 单核/巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、肉芽肿及周围的单核细胞源性的上皮样细胞上高表达,在非感染性炎症如分枝杆菌属结核菌或异质体肉芽肿引起的肉芽肿感染中很少或不表达^[11]。TREM-1 的细胞和组织分布特点提示其在抗感染炎症反应中起作用。TREM-1 有促进炎症因子分泌的作用^[2],能诱导中性粒细胞和单核细胞分泌 TNF- α , IL-1 β , IFN- γ 等促炎因子,中性粒细胞趋化因子 IL-8,单核细胞趋化因子 MCP-1 和 MCP-3,活

化单核细胞表面的 CD40, CD86 和 CD54 等共刺激分子,还能诱导中性粒细胞释放髓过氧化物酶;在细胞内部,TREM-1 可诱发钙离子转移,并使细胞表面信号相关激酶 1, 2 和磷脂酶 C 酪氨酸磷酸化,最终可引起炎症反应的增强、放大,导致“过度”的炎症反应。

此外 TREM-1 直接联系天然免疫和获得性免疫^[12],因为 TREM-1 诱导 TNF- α 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子表达从而引起原始的巨噬细胞向未成熟的树突状细胞分化;TREM-1 增加抗原提呈分子如 CD86 和 MHC II 的表达;同时,表达 TREM-1 的树突状细胞能够高效地向 naive T 细胞提呈抗原,刺激 TH1 细胞产生 INF- γ 。因此 TREM-1 在天然免疫和获得性免疫应答方面都起着重要作用。

2 可溶性 TREM-1 (sTREM-1) 的临床意义

sTREM-1 是新近发现用于诊断炎症性疾病的重要标志物,也是感染性疾病一个新的预警指标。与目前反映炎症的指标相比,TREM-1 与感染的严重程度有较好的相关性,可用于评价疗效和评估预后。检测细胞膜上的 TREM-1 需先从血液或感染部位分离出中性粒细胞、单核细胞或巨噬细胞后,使用流式细胞技术,投入临床应用需较高的设备条件。尽管 sTREM-1 的确切来源目前尚未证实,有观点认为 sTREM-1 是 TREM-1 的 mRNA 剪接突变体编码的一种缺乏跨膜结构域的分泌亚型^[13]。最近的研究发现,感染过程中 sTREM-1 可以释放入体液且与感染严重程度密切相关。而 sTREM-1 的检测方法如手动的酶联免疫吸附试验 (hand-made enzyme immunoassay)^[14]、快速免疫印迹技术 (rapid immunoblot technique)^[15] 等快速、便宜、可以进行小批量及单个样品的检测,因此 sTREM-1 可以作为一种好的候选指标用于炎症性疾病的诊断,它的准确度在诊断肺炎 (敏感性 98%, 特异性 90%) 及人脓毒症 (敏感性 96%, 特异性 89%) 中得到了证实,特别是脓毒症患者血清、肺炎患者支气管肺泡灌洗液中的 sTREM-1^[16] 可以作为一种诊断感染性炎症的可靠指标,其他感染患者的腹水或脑脊液中的 sTREM-1 也正在研究中。

3 sTREM-1 与炎症性疾病

3.1 sTREM-1 与肺炎 许多非感染因素导致的发热和新的肺部浸润使肺炎尤其是呼吸机相关肺炎的诊断面临挑战。感染的全身表现如发热、心悸、白细胞增多是非特异的,在任何引起细胞因子释放的

情况下都能发生。将体温、白细胞计数、气道分泌物的量和外观、 PaO_2 : FiO_2 、胸部X片、气管抽吸物的培养结果组合成临床肺部感染得分。得分高于6分常提示肺炎的存在^[17],然而,这一得分的诊断准确度尚待证实。目前,对疑为肺炎病人需用微生物培养结果来支持临床诊断,这样使诊断延误至少24~48h。临床上,诊断的不确定性常常导致抗生素的不合理应用,对未感染的病人经验性地使用广谱抗生素会导致多重耐药细菌的产生和二重感染、延长住院时间、增加医疗费用。同时,对严重病人过度使用抗生素将掩盖发热和肺部浸润的真正原因,延误疾病诊断^[18]。

Bouchon等^[11]研究发现,存在细菌如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌,真菌如曲霉时,病原体培养液、腹腔灌洗液、感染部位的组织样本中均能检测到sTREM-1的上调。在接受机械通气治疗病人的支气管肺泡灌洗液(BALF)中,sTREM-1的检测能有效、正确地诊断细菌性和真菌性肺炎^[15,18]。利用免疫印迹技术研究者们发现,与肺炎病人BALF中可检测到sTREM-1不同的是,46个非肺炎的病人中仅6个检出sTREM-1。以BALF中sTREM-1水平等于或高于5pg/mL为标准,在148个研究对象中,38位社区获得性肺炎病人有36人高于此标准(敏感性95%),而46名呼吸机相关肺炎患者全都高于此标准(敏感性100%),总的敏感性达98%、特异性90%、似然比10.38。经logistic回归分析,BALF中的sTREM-1是肺炎最好的诊断指标(优势比41.5)。sTREM-1水平与慢性阻塞性肺气肿病史、BALF中的炎症细胞数目、感染细菌的类型、以及其他临床和生物学上的变量相关性不大,是一个高度特异性、高度敏感的独立的预测指标。BALF中的sTREM-1的快速检测,将为临床上细菌、真菌感染性肺炎与非肺炎的鉴别诊断提供快捷、有力的证据,尤其是呼吸机相关肺炎^[15]。

3.2 sTREM-1与细菌性脑膜炎 细菌性脑膜炎是一种严重威胁生命的中枢神经系统疾病^[17],在成人主要由肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟氏菌引起,病死率分别高达30%和10%,若能早期发现,采取相应措施如早期应用地塞米松和抗生素,将大大降低死亡率、改善预后,因此早期诊断细菌性脑膜炎非常重要^[19]。细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的临床表现极其相似,脑脊液(CSF)的常规测定也不能完全区分两者。Brivet等^[20]对144位脑膜炎患者进行回顾

性队列研究的结果表明,至少一种严重表现如意识改变、癫痫、局灶精神症状、休克和脑脊液的中性粒细胞计数高于1000个/ mm^3 才能预测细菌性脑膜炎的存在。Determann等^[21]对脑膜炎患者CSF中sTREM-1的水平进行研究,并对其用于区分细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的诊断准确度进行评价,同时研究细菌性脑膜炎CSF的sTREM-1水平是否与疾病死亡相关。他们分别收集92名社区获得性细菌性脑膜炎患者、8名病毒性脑膜炎患者、9名健康对照CSF标本对诊断准确性进行回顾性研究。研究结果显示细菌性脑膜炎患者CSF的sTREM-1水平明显高于病毒性脑膜炎和对照组。用sTREM-1区分细菌性脑膜炎和非细菌性脑膜炎的诊断准确度为0.82。在临界值为20pg/mL时,敏感性为0.73,特异性为0.77,阳性预测值0.94,阴性预测值0.34,阳性似然比3.1。

研究还发现CSF中sTREM-1水平与死亡率相关(存活者中位数73pg/mL,范围0~499pg/mL;非存活者中位数151pg/mL,范围0~988pg/mL)。因此,CSF中sTREM-1是对常规CSF参数测定的非常有价值的补充,是区分细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的新指标,是准确、及时诊断细菌性脑膜炎和预测高危病人的新工具。

3.3 sTREM-1与炎症性肠病 大量证据表明,炎症性肠病(IBD)是多种发病机制导致的具有共同表现的不同病种的集合。天然免疫和获得性免疫机能异常引起肠黏膜屏障功能受损,发展成为局部炎症、系统性炎症或自身免疫病。TREM-1的表达虽不能加强自身免疫性疾病,但能激发炎症因子的合成^[17],在肠黏膜固有层巨噬细胞表面尚未发现有TREM-1的表达,它的缺失可以防止肠道内的微生物引起的过度炎症反应^[22]。但研究发现sTREM-1在消化性溃疡病人胃液中含量增高,它与胃炎得分相关,可能是胃炎发病的一个新的重要因素^[14]。进一步研究发现sTREM-1与IBD有重要关系,溃疡性结肠炎和Crohn's病患者血清sTREM-1明显增高^[23]。目前大多认为是细菌或真菌作用激发TREM-1,使sTREM-1水平增高,这些微生物可能是从炎性肠黏膜易位入血液,也可能来自感染性结肠炎。目前也有观点认为sTREM-1作为一种炎症介质在维持肠黏膜屏障中发挥作用,在中度和重度炎症性肠疾病病人血清中sTREM-1水平常增高,表明sTREM-1与结肠炎严重程度相关。

4 问题与展望

尽管目前对 TREM,尤其是 TREM-1 在炎症和机体免疫应答等方面的作用已有了一定的认识,但是仍有许多问题有待解决。其中最重要的是尽快明确 TREM 家族的天然配体,只有这样才能够更深入地了解 TREM 的信号转导机制。另外 sTREM-1 来源及其释放到体液中的具体机制尚未明确,作为诊断炎症性疾病的新指标,同时也发现它是一种抗炎介质,参与炎症应答的调节,这些都需要深入研究以便更全面地阐明它们在机体中的重要作用及其与疾病的关系,为临床应用奠定坚实的理论基础。

参 考 文 献

- [1] Bouchon A, Hernandez-Munain C, Cella M, et al. A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(8):1111-1122.
- [2] Washington A V, Quigley L, McVicar D W. Initial characterization of TREM-like transcript (TLT)-1: a putative inhibitory receptor within the TREM cluster[J]. *Blood*, 2002, 100(10):3822-3824.
- [3] 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]. *J Immunol*, 2000, 164(10):4991-4995.
- [4] Alcock R J, Barrow A D, 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(2):567-577.
- [5] Kelker M S, Foss T R, Peti W, et al. Crystal structure of human triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.47 Å[J]. *J Mol Biol*, 2004, 342(4):1237-1248.
- [6] Nochi H, Aoki N, Oikawa K, et al. Modulation of hepatic granulomatous responses by transgene expression of DAP12 or TREM-1-Ig molecules[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4):1191-1201.
- [7] Cohen J. TREM-1 in sepsis[J]. *Lancet*, 2001, 358(9284):776-778.
- [8] Nathan C, Ding A. TREM-1: a new regulator of innate immunity in sepsis syndrome[J]. *Nat Med*, 2001, 7(5):530-532.
- [9] Mohamadzadeh M, Coberley S S, Olinger G G, et al. Activation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 on human neutrophils by marburg and ebola viruses[J]. *J Virol*, 2006, 80(14):7235-7244.
- [10] Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, 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(2):455-462.
- [11] Bouchon A, Facchetti F, Weigand M A, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. *Nature*, 2001, 410(6832):1103-1107.
- [12] Bleharski J R, Kiessler V, Buonsanti C, 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(7):3812-3818.
- [13] Mahdy A M, Lowes D A, Galley H F, et al. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13(4):492-495.
- [14] Koussoulas V, Vassiliou S, Demonakou M, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1): a new mediator involved in the pathogenesis of peptic ulcer disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(4):375-379.
- [15] Allaouchiche B, Boselli E. Soluble TREM-1 and the diagnosis of pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(18):1904-1905.
- [16] Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection[J]. *Clin Med Res*, 2004, 2(3):181-187.
- [17] Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143(5 pt 1):1121-1129.
- [18] Chastre J, Fagon J Y. Ventilator-associated pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(7):867-903.
- [19] de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(20):1549-1556.
- [20] Brivet F G, Ducuing S, Jacobs F, et al. Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(12):1654-1660.
- [21] Determann R M, Weisfelt M, de Gans J, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis[J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(8):1243-1247.
- [22] Schenk M, Bouchon A, Birrer S, et al. Macrophages expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 are underrepresented in the human intestine[J]. *J Immunol*, 2005, 174(1):517-524.
- [23] Tzivras M, Koussoulas V, Giamarellos-Bourboulis E J, et al. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(21):3416-3419.