

肠缺血再灌注损伤小鼠髓样细胞触发受体-1 表达的改变及意义

季涛 孔令尚 孙学童 张宗兵 王栓虎 汪华学 刘牧林

【摘要】 目的 建立小鼠肠缺血再灌注(I/R)损伤模型,观察小鼠小肠 I/R 损伤后髓样细胞触发受体-1(TREM-1)的表达及其与炎症因子水平变化的关系。方法 将 72 只小鼠按数字表法随机分为 3 组,对照组(N 组)8 只、假手术组(S 组)32 只、I/R 损伤组(I/R 组)32 只。制备肠 I/R 损伤模型,制模后 S 组与 I/R 组分别于 6、12、24、48 h 处死 8 只小鼠取标本;ELISA 测定外周血清中可溶性(s)TREM-1、TNF- α 的水平并进行相关性分析;免疫组织化学检测小肠组织中 TREM-1 的表达。结果 I/R 组 24 h 时 TREM-1 浓度达峰值为 $(1\ 272.88 \pm 295.52)$ pg/ml,各时段浓度均高于 N 组 [(168.99 ± 22.79) pg/ml] 和 S 组 [24 h (178.58 ± 10.98) pg/ml], 差异均有统计学意义 (P 值均 <0.01)。I/R 组 TNF- α 值 12 h [(33.03 ± 4.12) pg/ml] 开始升高, 24 h [(94.01 ± 9.44) pg/ml] 达峰值。sTREM-1 表达和 TNF- α 浓度的变化呈正相关 ($r=0.840, P=0.000$)。免疫组化显示在 I/R 损伤后小鼠肠 sTREM-1 表达增高, 24 h 组染色积分最高为 (3.38 ± 0.66) 分,且阳性部位主要是小肠黏膜固有层和上皮细胞。结论 小肠组织 sTREM-1 的表达上调可能是导致肠黏膜屏障功能下降及系统性炎症反应的重要环节;sTREM-1 可作为判断肠 I/R 肠黏膜损伤严重程度的检测指标。

【关键词】 缺血再灌注损伤; 小肠; 髓样细胞触发受体-1; 肠黏膜屏障功能障碍; 肿瘤坏死因子- α ; 小鼠

Change and significance of triggering receptor expressed on myeloid cell-1 expression in mice with intestinal ischemia reperfusion injury Ji Tao, Kong Lingshang, Sun Xuotong, Zhang Zongbing, Wang Shuanhu, Wang Huaxue, Liu Mulin. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China
Corresponding author: Liu Mulin, Email: liumulin66@aliyun.com

【Abstract】 Objective To establish intestinal ischemia reperfusion injury model in mice and investigate the changes of triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (TREM-1) expression in ileum after intestine ischemia reperfusion injury and the relationship between TREM-1 expression and TNF- α level in peripheral blood. **Methods** Seventy-two mice were randomly divided into 3 groups: normal control group (group N), sham operation group (group S), ischemia reperfusion injury group (group I/R). Intestinal ischemia reperfusion injury model was established, mice in group S and group I/R were respectively sacrificed after 6 h, 12 h, 24 h and 48 h, enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the TREM-1 expression and TNF- α levels in peripheral blood and the correlation between TREM-1 expression and TNF- α levels was analyzed. The expression of TREM-1 in the small intestine tissue was observed by immunohistochemistry. **Results** The concentration of sTREM-1 in peripheral blood by ELISA in the group R/I reached the peak after 24 h and in this time point the concentration of sTREM-1 in peripheral blood in the group R/I was higher than the groups [(178.58 ± 10.98) pg/ml], the concentration in the group R/I displayed at all time points was higher compared with the group N [(168.99 ± 22.79) pg/ml]. The difference was significant (all P values <0.01). TNF- α level in the group R/I began to increase after 12 h [(33.03 ± 4.12) pg/ml] and reached the peak after 24 h [(94.01 ± 9.44) pg/ml], the changes of sTREM-1 expression were positively correlated with the TNF- α levels ($r=0.840, P=0.000$). Immunohistochemistry showed that the TREM-1 expression in the intestine in mice increased after ischemia reperfusion injury and the staining points was the highest in group I/R 24 h (3.38 ± 0.66) and the positive parts were mainly small intestinal lamina propria and epithelial cells. **Conclusions** Upregulation of TREM-1 expression in intestinal tissue might lead to dysfunction of intestinal mucosal barrier and it might be an important link to the systemic

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-7041.2014.02.017

基金项目:安徽省卫生厅科研基金(2008B009)

作者单位:233004 安徽省,蚌埠医学院第一附属医院胃肠外科[季涛(现在泰兴市人民医院)、孔令尚(现为苏州大学博士研究生)、孙学童(现在凤阳县人民医院)、张宗兵、王栓虎、刘牧林],重症医学科(汪华学)

通信作者:刘牧林, Email:liumulin66@aliyun.com

inflammation. sTREM-1 could be used to determine the severity of intestinal mucosa injury in intestinal ischemia reperfusion injury.

【Key words】 Ischemia reperfusion injury; Intestinal; Triggering receptor expressed on myeloid cell-1; Mucosal barrier dysfunction; Tumor necrosis factor- α ; Mice

髓样细胞触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cell-1, TREM-1) 广泛表达于皮肤、淋巴结、肺组织和渗出液中,在血中性粒细胞、CD14^{high}单核/巨噬细胞、肺泡巨噬细胞和腹腔巨噬细胞上高表达^[1-2]。TREM-1 由 Bouchon 等^[3]在 2000 年首先克隆出来,主要参与急性炎症反应,是炎症信号通路的一个关键性放大器,并在宿主免疫防御反应中起关键性作用^[4-5]。肠缺血再灌注 (ischemia reperfusion, I/R) 致肠黏膜屏障功能受损,肠通透性增加,导致肠内细菌和毒素移位到体循环,引起网状内皮系统系列反应,进而导致大量相关介质和细胞因子的释放,加剧肠道结构损害,甚至发生多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[6]。

本实验通过建立小鼠肠 I/R 模型,观察 TREM-1 的表达变化,以及与相关炎症因子的关系,旨在进一步探讨肠缺血再灌注后造成的系统性炎症及器官损伤机制,从而为临床诊断和治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 清洁级昆明小鼠体重 25 ~ 30 g,均为雄性,由南京军区医学动物实验中心提供,合格证号:SCXK(军)2010-012。

1.1.2 试剂和仪器 2% 戊巴比妥钠溶液;二甲基亚砜 (Invitrogen 公司); Goat-anti-mouse TREM-1 Antibody (R&D 公司);辣根酶标记 Rabbit-anti-Goat IgG (中杉金桥公司);小鼠 TNF- α 及可溶性 (s) TREM-1 ELISA 试剂盒 (R&D 公司);计算机病理图象分析系统 OLYMPUS (日本 Olympus 公司);酶标仪:Bio-RAD Model 550 型。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组 健康成年清洁级雄性昆明小鼠 72 只,按数字表法随机分为 3 组。正常对照组 (N 组) 8 只、假手术组 (S 组) 32 只和小肠 I/R 损伤组 (I/R 组) 32 只。S 组和 I/R 组又分术后 6 h、12 h、24 h 和 48 h 4 组,每组 8 只,于相应时间点取标本。

1.2.2 模型制备 按文献^[7]方法建模。实验小鼠制模前禁食 12 h,禁水 4 h。I/R 组 2% 戊巴比妥钠腹腔注射 0.3 ml/100 g 麻醉。将小鼠仰卧位四肢固定于手术操作台上,腹部备皮,手术区碘伏消毒,

铺无菌手术巾。取剑突下正中切口长约 2 cm,逐层进腹,提出小肠及盲肠,轻柔分离周围组织,暴露肠系膜上动脉,无创血管夹夹闭,观察到肠系膜上动脉远端搏动消失及肠壁色泽变苍白的同时开始肠缺血计时,温湿盐水纱布覆盖置于体外 20 min,松开血管夹,观察该肠系膜上动脉搏动恢复、肠壁变潮红后还纳腹腔并逐层缝合腹壁切口。N 组不做手术处理;S 组仅行开腹、关腹手术。术后小鼠不禁食水,并在相应时间点摘眼球取血后,采用脊柱脱臼法处死小鼠留取组织标本。

1.2.3 ELISA 测定小鼠外周血血清 sTREM-1 及 TNF- α (1) 绘制 sTREM-1 和 TNF- α 标准曲线:以 sTREM-1 为例,sTREM-1 标准溶液配成不同浓度系列,在 450 nm 波长处读取吸光度值。以 sTREM-1 标准溶液不同浓度值为 X,相对应吸光度值为 Y,求得回归方程 $Y = kX + b$,其中 k 为斜率,b 为 y 轴截距。(2) 外周血血清 sTREM-1 及 TNF- α 的测定:以 sTREM-1 为例。摘眼球方法采集 2 ~ 3 ml 血液,2 000 r/min (半径:13.5 cm) 离心 10 min,保存备测。小鼠外周血血清 sTREM-1 测定采用上双抗体夹心 ELISA 法:样品和生物素标记抗体先后加入酶标板孔反应后,磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤,随后加入过氧化物酶标记的亲合素反应;经过 PBS 的彻底洗涤后用底物四甲基联苯胺 (TMB) 显色。TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色,在 450 nm 波长处测得 OD 值,小鼠 sTREM-1 与 OD 值呈正比,根据标准曲线求出标本中 sTREM-1 浓度。

1.2.4 小鼠小肠组织病理学观察 处死小鼠后留取末端回肠约 5 cm 游离小肠组织,生理盐水充分冲洗肠内容物,10% 甲醛溶液中固定 24 h,石蜡包埋切片后 HE 染色,光镜下观察其病理变化。肠损伤程度由病理科医生进行双盲评分:0 分,正常,绒毛上皮完整,组织结构正常;1 分,绒毛轻度水肿,上皮脱落仅限于绒毛顶部;2 分,绒毛轻度坏死;3 分,绒毛中度坏死,肠隐窝清晰可见;4 分,绒毛全部坏死,上皮结构完全消失。

1.2.5 小肠组织免疫组化 SP 法检测 TREM-1

(1) 石蜡切片放入 3% H₂O₂-甲醇液中浸泡 10 min,以消除内源性过氧化氢酶的作用;(2) 加一滴试剂 A (非免疫血清) 于组织切片上 (完全覆盖待检组织),孵育 10 min;(3) 每张切片加适量一抗:羊抗鼠

TREM-1 抗体,湿盒内孵育 30 ~ 60 min; (4) 用 PBS 洗 2 min/次 × 3 次,每张切片加一滴试剂 B; 兔抗羊 IgG 抗体,孵育 10 min; (5) 每张切片加一滴试剂 C; 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶试剂,孵育 10 min; (6) 每张切片加一滴 3, 3'-二氨基联苯胺 (DAB) 显色液,室温显色 2 ~ 5 min; (7) 复染,盐酸酒精分化; (8) 脱水、透明、封片、镜检。

以 PBS 代替一抗作为阴性对照, TREM-1 定位于胞膜、胞质, 阳性染色为棕黄色或棕褐色。标本染色后以积分法半定量描述, 由病理科医生采用双盲法光镜下读片, 按染色强度分为 5 级: 0 级阴性染色, 1 级弱阳性染色 (浅黄色), 2 级阳性染色 (黄色), 3 级中度阳性染色 (深黄色), 4 级强阳性染色 (棕褐色)。每个切片随机取 10 个高倍视野, 每个视野观察 100 个细胞, 根据 100 个细胞中阳性细胞数的不同分等级。按阳性细胞数占总细胞数的比例分为 5 级: 0 级阴性; 1 级阳性细胞 1% ~ 25%; 2 级阳性细胞 26% ~ 50%; 3 级阳性细胞 51% ~ 75%; 4 级阳性细胞 76% ~ 100%。染色强度 × 阳性细胞数占总细胞数的比例 = 染色积分。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。各组计量资料数据为近似正态分布或正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组均值比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验。相关性检验采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血中 TNF- α 和 sTREM-1 浓度变化

L/R 组外周血清中 TNF- α 的浓度从再灌注 12 h

开始呈现不同程度的升高; L/R 组外周血清中 sTREM-1 的浓度于再灌注 6 h 开始升高与 N 组及 S 组比较差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.01); 两者至 24 h 时达峰值 (此时间点与 L/R 组其他时间点比较 P 值均 < 0.01), 其中以 sTREM-1 增高更明显, 此后呈下降趋势 (表 1、2)。相关分析显示, 在肠缺血再灌注 6 ~ 48 h 小鼠外周血清 TNF- α 与 sTREM-1 浓度呈正相关 ($r = 0.854, P < 0.01$) (图 1)。

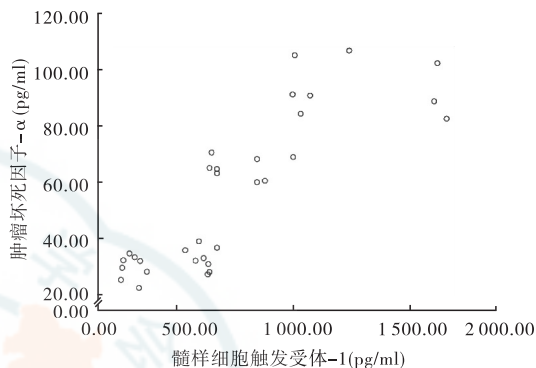


图 1 髓样细胞触发受体-1 与肿瘤坏死因子- α 在肠缺血再灌注损伤后外周血中浓度直线相关散点图

2.2 肠黏膜病理学变化

肉眼观察 N 组及 S 组肠管呈粉红色, 质地柔软, 表面光泽。L/R 组肠系膜上动脉夹闭后, 由该动脉供应的肠管区颜色呈紫色, 色暗无光泽。光镜下 N 组及 S 组小鼠肠道黏膜结构完整, 绒毛排列整齐; L/R 组中, 6 h 组变化不明显, 12 h 组可见黏膜开始变短、水肿, 24 h 组可见绒毛受损严重, 排列紊乱且脱落明显、间质水肿, 48 h 组绒毛排列不整齐、长短不一、脱落较 24 h 组少。间质水肿亦有所减轻。肠

表 1 各组小鼠在不同时相外周血清中肿瘤坏死因子- α 的浓度变化 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	例数	TNF- α				F 值	P 值
		6 h	12 h	24 h	48 h		
N 组	8	28.37 ± 2.83	—	—	—	—	—
S 组	8	29.29 ± 3.91	30.05 ± 3.68	32.34 ± 4.75	30.39 ± 4.08	0.792	0.509
L/R 组	8	29.89 ± 4.20	33.03 ± 4.12	94.01 ± 9.44 ^{abc}	65.25 ± 3.87 ^{ab}	260.615	0.000
F 值	—	0.193	3.154	275.292	272.547	—	—
P 值	—	0.826	0.063	0.000	0.000	—	—

注: N: 正常对照; S: 假手术; L/R: 缺血再灌注; 与 N 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 S 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 L/R 组其他时间点比较, ^c $P < 0.01$

表 2 各组小鼠在不同时相外周血清中可溶性髓样细胞触发受体-1 的浓度变化 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	例数	sTREM-1				F 值	P 值
		6 h	12 h	24 h	48 h		
N 组	8	168.99 ± 22.79	—	—	—	—	—
S 组	8	169.40 ± 16.21	170.66 ± 15.12	178.58 ± 10.98	173.53 ± 11.58	0.712	0.553
L/R 组	8	312.34 ± 40.72 ^{ab}	614.67 ± 41.77 ^{ab}	1 272.88 ± 295.52 ^{abc}	774.65 ± 132.58 ^{ab}	47.636	0.000
F 值	—	67.167	647.048	102.256	159.806	—	—
P 值	—	0.000	0.000	0.000	0.000	—	—

注: N: 正常对照; S: 假手术; L/R: 缺血再灌注; 与 N 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 S 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 L/R 组其他时间点比较, ^c $P < 0.01$

黏膜损伤在肠缺血再灌注 24 h 时最为明显(图 2), 肠黏膜损伤病理评分见表 3, L/R 组小鼠各时间段病理评分均高于 N 组及 S 组($P < 0.01$), 于 6 h 明显升高, 24 h 达高峰; 与同一组其他时间段相比, 24 h 组病理评分最高($P < 0.01$), 肠黏膜损伤最重。

2.3 免疫组化检测结果

N 组、S 组小肠组织 sTREM-1 少量表达, 染色呈浅黄, 主要位于黏膜固有层细胞膜表面; 而 L/R 组在 6 h 主要表达于黏膜固有层细胞及上皮细胞膜表面, 染色呈中黄; 12 h 主要表达于黏膜固有层细胞及上皮细胞膜表面, 染色呈中黄; 24 h 表达于在黏膜固有层细胞、黏膜上皮细胞, 甚至间质中也有大量表达, 染色呈深黄和褐色, 48 h 表达有所下降(图 3)。L/R 组小鼠各时间段染色积分明显高于 N 组及 S 组($P < 0.01$), 与 L/R 组其他时间段相比, 24 h 染

色积分最高($P < 0.01$)(表 4)。

3 讨论

肠道黏膜是机体内更新速度最快的组织之一; 且对缺血缺氧极为敏感, 易受损伤。由此而产生的肠黏膜萎缩及通透性增大, 导致肠屏障功能损伤、肠源性细菌毒素进入血液而引发失控的炎症反应和脓毒症, 是导致 MODS 的重要原因^[8]。因此, 肠 L/R 损伤可能是激发全身炎症反应综合征(SIRS)和 MODS 的一个重要因素。

sTREM 已被发现在各种感染性疾病的病人和动物的体液中存在, 并与疾病的严重程度相关。Horst 等^[9]的实验表明, 在脓毒症小鼠的血清中 sTREM-1 的浓度显著增加, 并与脓毒症的严重程度呈正相关, 说明 TREM-1 在脓毒症中的表达明显增

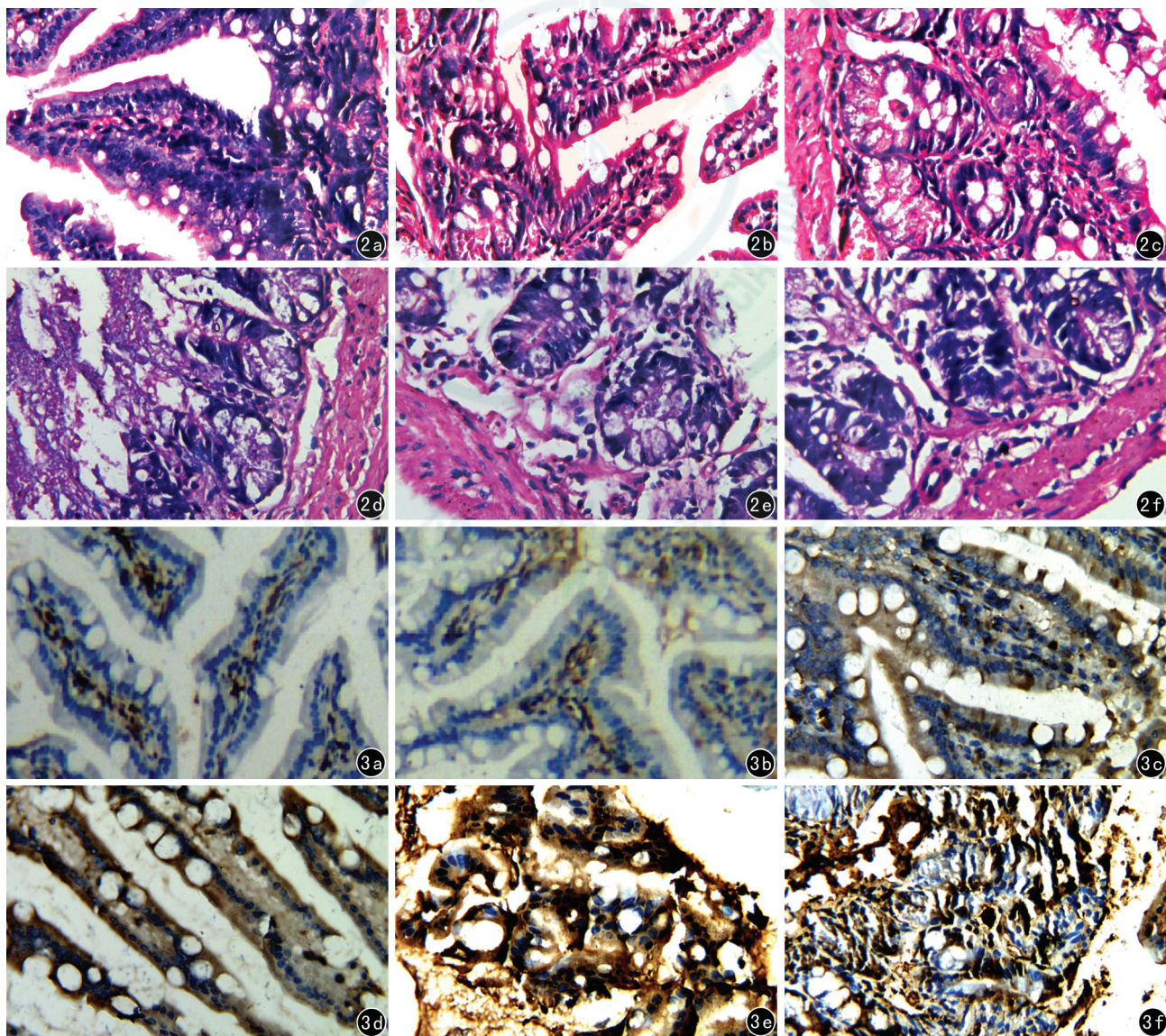


图 2 各组小鼠肠黏膜病理变化(HE×400) 2a 正常组 2b 假手术组 2c 缺血再灌注 6 h 组 2d 缺血再灌注 12 h 组 2e 缺血再灌注 24 h 组 2f 缺血再灌注 48 h 组 图 3 各组小鼠肠黏膜 TREM-1 表达(SP×400) 3a 正常组 3b 假手术组 3c 缺血再灌注 6 h 组 3d 缺血再灌注 12 h 组 3e 缺血再灌注 24 h 组 3f 缺血再灌注 48 h 组

表 3 各组小鼠肠黏膜损伤病理评分($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	病理评分				F 值	P 值
		6 h	12 h	24 h	48 h		
N 组	8	0.17 ± 0.08	—	—	—	—	—
S 组	8	0.34 ± 0.17	0.37 ± 0.14	0.29 ± 0.12	0.24 ± 0.14	1.210	0.324
I/R 组	8	1.88 ± 0.41 ^{abc}	2.48 ± 0.36 ^{ab}	3.56 ± 0.38 ^{abc}	2.85 ± 0.47 ^{ab}	24.111	0.000
F 值	—	106.269	254.401	538.205	230.335	—	—
P 值	—	0.000	0.000	0.000	0.000	—	—

注: N: 正常对照; S: 假手术; I/R: 缺血再灌注; 与 N 组比较, ^aP < 0.01; 与 S 组比较, ^bP < 0.01; 与 I/R 组其他时间点比较, ^cP < 0.01

表 4 各组小鼠小肠组织髓样细胞触发受体-1 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	髓样细胞触发受体-1 染色积分				F 值	P 值
		6 h	12 h	24 h	48 h		
N 组	8	0.08 ± 0.05	—	—	—	—	—
S 组	8	0.21 ± 0.07	0.14 ± 0.06	0.16 ± 0.08	0.12 ± 0.10	1.916	0.150
I/R 组	8	1.24 ± 0.28 ^{abc}	2.45 ± 0.46 ^{ab}	3.38 ± 0.66 ^{abc}	2.87 ± 0.49 ^{ab}	27.679	0.000
F 值	—	113.03	199.807	192.762	241.072	—	—
P 值	—	0.000	0.000	0.000	0.000	—	—

注: N: 正常对照; S: 假手术; I/R: 缺血再灌注; 与 N 组比较, ^aP < 0.01; 与 S 组比较, ^bP < 0.01; 与 I/R 组其他时间点比较, ^cP < 0.01

加。有研究发现,急性胰腺炎患者的 sTREM-1 水平较健康对照组明显增高,且与 Ranson 评分和急性生理与慢性健康(APACHE) II 评分呈正相关^[10]。在炎性肠病的临床研究中,结果提示溃疡性结肠炎和 Crohn 病患者血清 sTREM-1 及肠组织 TREM-1 mRNA 明显增高,且 TREM-1 mRNA 表达水平与溃疡性结肠炎的炎症程度积分呈正相关^[11]。有研究表明,TREM-1 不仅与细菌感染相关的急性炎症有关,在一些病毒感染性炎症、非特异性慢性炎症、I/R 损伤、烧伤、甚至肿瘤的复发及预后判断方面都有重要作用^[12]。这些研究均提示 TREM-1 的表达与炎症反应的直接联系。本实验小肠组织的免疫组化学结果显示,N 组及 S 组小鼠肠道黏膜 sTREM-1 的表达呈阴性或极其微弱,而 I/R 组 12~48 h sTREM-1 阳性表达有明显的增强。与上述的研究结果一致。

小鼠外周血中 sTREM-1 和 TNF- α 从 I/R 后 6 h 开始升高,至 24 h 达高峰,且两者呈正相关。在 I/R 损伤后其屏障功能下降,致肠道细菌移位及内毒素产生,而在细菌和内毒素的协同刺激下,TREM-1 与其未知配体结合,表达大幅增强致促炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等的持续分泌,进而启动 SIRS 甚至 MODS。因此 sTREM-1 有望作为临床监测 I/R 肠黏膜损伤的新指标,调控 sTREM-1 表达可能成为肠相关屏障功能障碍治疗的新途径。

参 考 文 献

[1] Kim TH, Lee B, Kwon E, et al. Regulation of TREM-1 expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D in human monocytes/macrophages [J]. Immunol Lett, 2013, 154(1-2): 80-85.
 [2] Doppeide JF, Doppler C, Scheer M, et al. Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils [J].

Atherosclerosis, 2013, 29(2):396-403.
 [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] Zanzinger K, Schellack C, Nausch N, et al. Regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression on mouse inflammatory monocytes [J]. Immunology, 2009, 128(2): 185-195.
 [5] van Bremen T, Dromann D, Luitjens K, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (Trem-1) on blood neutrophils is associated with cytokine inducibility in human *E. coli* sepsis [J]. Diagn Pathol, 2013, 8(24): 2-8.
 [6] Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences [J]. Langenbecks Arch Surg, 2011, 396(1): 13-29.
 [7] Medeiros Ada C, Araújo-Filho I, et al. Ischemic preconditioning in different times and its effect on bacterial translocation induced by intestinal ischemia and reperfusion in rats [J]. Rev Col Bras Cir, 2013, 40(1): 55-59.
 [8] Lenaerts K, Ceulemans LJ, Hundscheid IH, et al. New insights in intestinal ischemia-reperfusion injury: implications for intestinal transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013, 18(3): 298-303.
 [9] Horst SA, Linnér A, Beineke A, et al. Prognostic value and therapeutic potential of TREM-1 in Streptococcus pyogenes-induced sepsis [J]. J Innate Immun, 2013, 5(6): 581-90.
 [10] Lu Z, Liu Y, Dong YH, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in severe acute pancreatitis: a biological marker of infected necrosis [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(1): 69-75.
 [11] Saurer L, Rihs S, Birrer M, et al. Elevated levels of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with IBD do not correlate with intestinal TREM-1 mRNA expression and endoscopic disease activity [J]. J Crohns Colitis, 2012, 6(9): 913-23.
 [12] Arts RJ, Joosten LA, van der Meer JW, et al. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors [J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(2): 209-215.

(收稿日期:2013-11-12)

(本文编辑:张萍)