

可溶性髓样细胞触发受体-1 在慢性阻塞性肺疾病中作用的研究进展

韩美玲(综述), 陈绍平(审校)

基金项目: 四川省教育厅基金项目(编号:13ZA0216)

作者单位: 637000 四川, 川北医学院(韩美玲); 637000 四川, 川北医学院附属医院呼吸内科(陈绍平)

作者简介: 韩美玲(1990-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 呼吸内科临床诊治的相关研究。E-mail: hanmeiling612@126.com

通讯作者: 陈绍平(1964-), 男, 硕士研究生学历, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 呼吸内科临床诊治的相关研究。E-mail: chenshaoping836@163.com

[摘要] 可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)是主要表达在中性粒细胞和单核细胞巨噬细胞的膜受体,属于免疫蛋白超家族中的一员,与未知配体结合有放大炎症的作用。慢性阻塞性肺疾病是一种气道的慢性炎症,近年来研究发现 sTREM-1 在慢性阻塞性肺疾病炎症反复加重、病情迁延中有一定的作用,该文就 sTREM-1 的结构、信号通路、慢性阻塞性肺疾病的发病机制及 sTREM-1 在慢性阻塞性肺疾病中的表达进行综述。

[关键词] 可溶性髓样细胞触发受体-1; 生物标记物; 慢性阻塞性肺疾病

[中图分类号] R 563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)11-1042-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.11.28

Advances of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in chronic obstructive pulmonary disease

HAN Mei-ling, CHEN Shao-ping. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

[Abstract] Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) is a cell-surface receptor expressed on neutrophils and monocytes, and belongs to the member of immunoglobulin super family, and may amplify the inflammation responses. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammation of the airways. As a biomarker, sTREM-1 has a certain effect on the repeated exacerbations of inflammation and the repeated attacks of COPD. This review mainly summarizes the relationship between sTREM-1 and COPD.

[Key words] Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1); Biomarker; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

2000年 Bouchon 等^[1]首次发现可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)主要在髓样细胞上表达,并证实其在炎症疾病的病理生理中起重要的作用,属于免疫蛋白超家族中的一员,与NK细胞受体NKP44及多种免疫球蛋白具有同源性^[2]。目前发现免疫蛋白超家族TREM有6个成员,TREM-1属于其中之一,TREM-1在人体中表现为两种形式:一种是作为膜受体TREM-1,与适配器DAP12相关联;另一种是可在血浆里检测到的可溶性受体sTREM-1。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)为一种常见的气道慢性炎症性疾病,研究发现sTREM-1在COPD炎症反复加重、病情迁

延中有一定的作用。

1 TREM-1 的结构

人类TREM-1基因定位于染色体6P12.2,与MHC-2区域相邻^[3],主要表达于中性粒细胞、单核巨噬细胞表面,也可表达于树突状细胞、破骨细胞、小神经胶质细胞甚至血小板,是一种跨膜糖蛋白,由234个氨基酸组成。TREM-1的胞外域由一个单独的免疫球蛋白v区结构域构成(包含194个氨基酸残基),跨膜区包含29个氨基酸残基,其中包括一个带正电荷的赖氨酸残基;胞浆区很短,仅由5个氨基酸(不含信号转导基序)组成。

2 TREM-1 的信号传导通路

TREM-1分子跨膜区的赖氨酸残基起重要的作

用,它可与接头蛋白 DNAX 活化蛋白(DAP12)跨膜区内的带负电荷的天冬氨酸相偶联形成 TREM-1/DAP12 受体复合物,并通过 DAP12 胞浆区中的免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)来传递活化信号^[2]。当 ITAM 中酪氨酸被磷酸化,便可与脾酪氨酸激酶(Syk)的 SH2 结构域相结合,Syk 能使钙调磷酸酶 B 类蛋白(CBL)和生长因子受体结合蛋白 2 磷酸化(GRB-2),从而分别激活胞外信调节激酶(ERK)和促磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K),PI3K 以及 ERK 磷酸化活化后传递 TREM-1 信号,引起细胞内 Ca^{2+} 的动员,同时使 ELK-1、NFAT、AP-1、NF- κ B 等转录因子活化,转录编码促炎因子和细胞表面分子的基因,促进细胞分泌促炎因子及表达细胞表面分子^[3]。TREM-1 能与 Toll 样受体和 NOD 样受体产生协同作用,扩大和介导的炎症反应,促进 TNF α 、IL-8 和 IL-1 β 的释放^[1,4]。研究发现 sTREM-1 可预测多种疾病,包括脓毒症^[5]、呼吸机相关性肺炎^[6]、肿瘤发病^[7] 和自身免疫性疾病^[8],sTREM-1 在呼吸系统疾病中作用的研究较多,包括 COPD。

3 COPD 病因及发病机制

3.1 病因 COPD 是一种以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限不完全可逆,多呈进行性发展,与气道和肺组织对香烟、烟雾等有害气体或有害颗粒异常慢性炎症反应有关。WHO 预计到 2020 年 COPD 将达到疾病负担的第 5 位,并成为第 3 大死亡原因^[9]。肺功能检查对气流受限及其严重程度的分级有重要意义,在吸入支气管扩张剂后,第一秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC) < 70% 表明存在持续气流受限,仅靠呼吸道症状诊断价值较低^[10]。2015 年全球慢性阻塞性肺病防治倡议(GOLD)将 COPD 分为 4 组:A 组低危,症状较轻;B 组低危,症状较重;C 组高危,症状较轻;D 组高危,症状较重。2015 年 GOLD 从 COPD 患者症状、气流受限的程度、急性加重风险、合并症等方面来评估肺功能,并利用 COPD 患者生活质量评估问卷(mMRC)来预测住院和恶化的风险,根据 COPD 的异质性对 COPD 的个体化治疗提供依据。COPD 病因尚不完全清楚,可能是多种环境因素与机体自身因素共同作用结果。包括吸烟、职业粉尘和化学物质、空气污染、感染因素、免疫功能紊乱、气候变化、气道高反应性及年龄等。Andreeva 等^[9] 认为吸烟是 COPD 的独立危险因素。另有研究显示 COPD 的患病率与年龄和吸烟强烈相关,大约 50% 的吸烟者会患 COPD;45 岁后患病率随年龄迅速增

长。相比之下冠心病、脑卒中的病死率今年来有所下降,但 COPD 患者的病死率不断上升。Sly 等^[11] 发现儿童时期患哮喘可增加 COPD 的风险。Yin 等^[12] 研究认为低收入、低学历者患 COPD 的风险较高,预计 COPD 的患病风险与社会经济状况有关。

3.2 发病机制 目前认可的包括炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡[其中 α 1-抗胰蛋白酶(α 1-AT)是活性最强的一种]、氧化应激机制与自主神经功能失调,使肺组织和小气道遭到破坏并重建。COPD 急性加重最多见的原因是细菌或病毒感染。病原微生物入侵时,炎症细胞通过细胞表面模式识别受体(PRRs)如 TLR4 介导识别各种病原相关分子模式(PAMP)如内毒素和外毒素等活化的免疫效应细胞,通过一系列信号转导途径介导炎症反应,促进各种细胞因子、炎症介质的合成和释放。过度激活的炎症细胞刺激产生大量炎症相关的分子,出现“瀑布样”级联反应,以至于炎症反应不断扩大而失去控制,最终造成机体的组织器官受到相应的损伤甚至引起死亡^[13]。各种炎症因子被发现在 COPD 的炎症反应中具有重要作用,如 IL-1 β /IL-8/TNF- α 等^[14~16],其中包括 sTREM-1/TREM-1。

4 sTREM-1 在 COPD 中作用的研究概况

目前国内外对 sTREM-1 在 COPD 中蛋白组学、基因组学、遗传学的研究较少。Phua 等^[17] 对 43 例 COPD、62 例正常者血清 sTREM-1 水平测定,发现 sTREM-1 浓度在 COPD 中为 280.3 ng/ml,明显高于正常对照组的 83.1 ng/ml。sTREM-1 在肺炎及哮喘患者中也测得较高水平,故其特异性不高。Radsak 等^[18] 分析了 12 例 COPD 患者血清和 10 名健康个体血清中的 TREM-1 水平,还将血清 sTREM-1 的水平与患者的肺功能分级作相关性研究,结果显示 COPD 患者血清中的 sTREM-1 水平(中位数 11.68 ng/ml)较健康组(中位数 0.25 ng/ml)明显增加,而血清 sTREM-1 水平与肺功能损伤程度负相关,另有包括李新胜^[19]、刘尧^[20]、廖敏^[21] 等多位学者的实验也证实了这一点,且对炎症的敏感程度较 CRP、IL-17 高。Rohde 等^[22] 收集了 195 例血清采取 ELISA 方法测定血清中 sTREM-1 的浓度,其中包括 118 例 AECOPD 患者、64 例稳定期 COPD(sCOPD)患者、13 例非 COPD 吸烟者(SM)血清,结果发现 AECOPD 与 sCOPD 之间无明显差异(分别为 97.5 pg/ml、110.9 pg/ml),而 AECOPD 与 sCOPD 患者血清中 sTREM-1 浓度较 SM 升高明显($P < 0.001$),SM 组血清中 sTREM-1 几乎检测不到。综上所述,多项实验证实 COPD 患

者血清 sTREM-1 水平升高,且 COPD 急性加重时升高更明显,表明 sTREM-1 参与了 COPD 的炎症反应,且敏感程度较炎症因子 CRP 高,sTREM-1 水平与肺功能下降程度、病情严重程度正相关;而陈荟鹏^[23]的实验发现血清中 sTREM-1 在 AECOPD、SCOPD、健康对照组三组间无明显差异,该结果可能与样本量较小有关,有待大样本的研究进一步证实。卢惠伦等^[24]的研究发现,sTREM-1 在 COPD 合并下呼吸道感染中较对照组明显升高,推测细菌感染时加重了全身的炎症反应,致使血清 sTREM-1 水平升高;同理,COPD 急性加重多与气道的细菌感染有关,故 COPD 急性加重时血清 sTREM-1 升高,COPD 患者合并细菌感染时血清 sTREM-1 升高间接反映患者炎症反应的严重程度。Rohde 等^[22]的实验中 SM 组血清中 sTREM-1 含量较低的原因可能为吸烟是 COPD 的高危因素,但并不参与肺部炎症反应。

5 结语

COPD 虽是一个可以预防并治疗的疾病,但 COPD 反复急性加重及病情迁延难愈使得肺功能进一步恶化,极大地降低了患者的生活质量,增加了社会及家庭负担。sTREM-1 作为敏感性较高的一种炎症因子受体,对 COPD 急性加重的早期诊断、肺功能及病情严重程度的评估具有重要意义,但特异性不高,未来有望通过蛋白组学、基因组学及遗传学方法对 sTREM-1 在 COPD 中的意义进一步深入研究,为 COPD 的个体化治疗提供可靠依据,改善预后。

参考文献

- 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.
- 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(2):567-577.
- Ford JW, McVicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2009,21(1):38-46.
- Hyder LA, Gonzalez J, Harden JL, et al. TREM-1 as a potential therapeutic target in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2013,133(7):1742-1751.
- Saldır M, Tunc T, Cekmez F, et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis[J]. *Pediatr Neonatol*, 2015,56(6):415-421.
- Siranović M, Kovac J, Gopcević S, et al. Human soluble TREM-1: lung and serum levels in patients with bacterial ventilator associated pneumonia[J]. *Acta Clin Croat*, 2011,50(3):345-349.
- Liao R, Sun TW, Yi Y, et al. Expression of TREM-1 in hepatic stellate cells and prognostic value in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2012,103(6):984-992.
- Molad Y, Ofer-Shiber S, Pokroy-Shapira E, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a biomarker of anti-CCP-positive, early rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015,45(6):557-564.
- Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia[J]. *Respiration*, 2016,91(1):43-55.
- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013,36(4):255-264.
- Sly PD, Bush A. From the Cradle to the Grave: The Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016,193(1):1-2.
- Yin P, Zhang M, Li Y, Jiang Y, et al. Prevalence of COPD and its association with socioeconomic status in China: findings from China Chronic Disease Risk Factor Surveillance 2007[J]. *BMC Public Health*, 2011,11:586.
- Salomão R, Martins PS, Brunialti MK, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis[J]. *Shock*, 2008,30(Suppl 1):73-77.
- 洪原城, 黄鑫城, 范洪涛, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并意识障碍患者血清 IFN- γ 、IL-1 β 、NO 水平变化的临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2014,29(6):583-585.
- Barker BL, Haldar K, Patel H, et al. Association between pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations[J]. *Chest*, 2015,147(1):46-55.
- 范秀, 潘海燕. 炎症递质在慢性阻塞性肺疾病气道炎症反应中的作用[J]. *中国医药*, 2012,7(11):1485-1486.
- Phua J, Koay ES, Zhang D, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections[J]. *Eur Respir J*, 2006,28(4):695-702.
- Radsak MP, Taube C, Haselmayer P, 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.
- 李新胜. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆可溶性髓样细胞触发受体-1、白三烯 B4 测定及临床意义[D]. 南充:川北医学院, 2014.
- 刘尧, 钟发平, 裴文军, 等. sTREM-1 在 AECOPD 患者治疗及疗效评估中的临床价值研究[J]. *中国医师杂志*, 2015,17(9):1331-1334.
- 廖敏, 李志英. COPD 患者血清 sTREM-1、IL-17 水平的变化及意义[J]. *山东医药*, 2015,55(37):53-54.
- Rohde G, Radsak MP, Borg I, et al. Levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2012,83(2):133-139.
- 陈荟鹏. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病血清可溶性髓样细胞触发受体-1 水平的变化及其临床意义[J]. *中国临床新医学*,

2012,5(3):215-218.

医学杂志, 2013,29(13):2123-2125.

24 卢惠伦, 游世伦, 李立波. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在慢性阻塞性肺病患者下呼吸道细菌感染中的诊断价值[J]. 实用

[收稿日期 2016-06-14][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

微创技术在胸腰椎结核中的应用进展

江建中, 甘锋平(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 1598012-23)

作者单位: 537100 广西, 贵港市人民医院骨科

作者简介: 江建中(1974-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 脊柱关节外科疾病的诊治。E-mail: jjz@126.com

[摘要] 微创技术已经广泛应用于脊柱退行性疾病、肿瘤及骨折等疾病的治疗中, 微创技术治疗胸腰椎结核措施包括经皮穿刺置管引流以及持续灌注冲洗、胸腔镜或腹腔镜下手术治疗以及通道辅助小切口手术治疗等。该文就近年来微创技术在胸腰椎结核中的应用进展作一综述。

[关键词] 脊柱结核; 微创技术; 综述

[中图分类号] R 529.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)11-1045-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.11.29

Research progress of minimally invasive surgery in tuberculosis of thoracolumbar spine JIANG Jian-zhong, GAN Feng-ping, TAN Yi. Department of Orthopedic, the People's Hospital of Guigang, Guangxi 537100, China

[Abstract] Minimally invasive surgery (MIS) has been widely applied in degenerative disease, tumour, fracture of spine. The treatments of MIS in spine tuberculosis include percutaneous catheter drainage and rinsing, thoracoscopic and endoscopic surgery, debridement and reestablish spinal stability via mini-open incision with retractor. We review the progress of MIS in the treatment of tuberculosis of thoracolumbar spine in this paper.

[Key words] Spine tuberculosis; Minimally invasive surgery (MIS); Research progress

脊柱结核约占骨结核的一半, 是最常见的骨与关节结核, 占全部结核的 3% ~ 5%。脊柱结核是结核杆菌全身感染的局部表现, 经综合治疗可获得良好效果, 对于存在椎旁脓肿、死骨、脊柱不稳以及脊髓神经受压迫的脊柱结核仍需手术治疗。近年来, 随着手术器械及设备改进, 前入路或后入路病灶清除、病变椎体切除后的内固定重建手术广泛开展, 脊柱结核的手术切除范围也越来越大。近十年来脊柱微创技术已经广泛应用于脊柱退行性疾病、肿瘤及骨折, 但应用于脊柱结核的报道相对较少。胸腰椎结核微创技术治疗包括经皮穿刺冲洗、置管持续引流; 胸腔镜或腹腔镜辅助手术治疗; 通道辅助小切口手术治疗等。本文就国内外近年来脊柱微创技术在胸腰椎结核中的应用进展作一综述。

1 CT 引导下介入治疗

脊柱结核的介入微创治疗指的是在影像设备的

引导下经皮穿刺到病灶部位, 进行病灶清除、置管后持续引流及局部灌注抗结核药物、经皮病灶植骨、经皮外固定等微创治疗方法。CT 可较好地显示结核性脓肿的部位和范围, 能明确显示骨内病变的累及范围, 可较准确地显示椎管内受累情况, 有利于手术方案的制定和手术效果的观察。

1.1 机理及疗效 CT 引导下微创治疗脊柱结核的核心机理: (1) 提高结核病灶内药物浓度; (2) 尽早干预以终止脊柱结核的进展; (3) 持续化疗以达到长期给予局部高浓度药物的目的^[1]。该方法可以在结核病灶局部及脓肿中给予较高浓度抗结核药物并持续治疗, 其对结核病灶和脓肿起到的作用远远高于全身抗结核药物所能达到治疗效果。詹子睿等^[2] 研究显示, 全身化疗时病灶内的药物浓度是 0.5 mg/L, 而局部化疗时药物浓度为 1 ~ 50 g/L, 后者是全身用药的 2 000 ~ 10 万倍。张西峰等^[3] 研究