

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.006

## 54 例危重病患者 sTREM-1 与炎症因子表达的相关性及对预后的影响\*

关云艳,王倩,吴海荣,罗宇鸿,吴锡平,王亮,肖涛

(江苏省无锡市中医医院重症监护病房 214071)

**摘要:**目的 探讨危重病患者可溶性髓样细胞表达的触发受体-1(sTREM-1)与炎症因子表达的相关性及对疾病严重程度评估作用和预后的影响。方法 对入住该院 ICU 的 54 例危重病患者分别于第 1 天采血检测 sTREM-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-10 的表达水平,第 3 天重复检测 sTREM-1 的表达水平,同时记录急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分)及患者 28 d 生存情况。结果 危重病患者 sTREM-1 的表达水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达水平及 APACHE II 评分呈正相关( $P<0.01$ ),TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达水平也与 APACHE II 评分呈正相关,但这两个指标的 pearson 相关系数明显低于 sTREM-1。死亡组中两次的 sTREM-1 的表达水平均明显高于非死亡组( $P<0.05$ )。结论 sTREM-1 的表达水平与炎症反应及疾病严重程度呈正相关,且 sTREM-1 的表达水平可作为判断预后的指标。

**关键词:**危重病;可溶性髓样细胞表达的触发受体-1;炎症因子;预后

**中图分类号:**R446.6

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)19-2415-02

## Correlation between sTREM-1 and inflammatory factors expression in 54 cases of critical patients and its effect on clinical prognosis\*

Guan Yunyan, Wang Qian, Wu Hairong, Luo Yuhong, Wu Xiping, Wang Liang, Xiao Tao

(Intensive Care Unit, Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuxi, Jiangsu 214071, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between sTREM-1 and inflammatory factors expression in critical patients and its effect on severity of disease and clinical prognosis. **Methods** sTREM-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 levels were checked in serum of 54 patients who admitted to intensive care unit(ICU) on the first day and only sTREM-1 was checked again on the third day. At the same time, APACHE II and survival situation in 28 days were recorded. **Results** sTREM-1 level in critical patients was positive correlated with TNF- $\alpha$ , IL-6 and APACHE II ( $P<0.01$ ). There was positive correlation between APACHE II and TNF- $\alpha$ , IL-6, but pearson correlation coefficient between sTREM-1 and APACHE II was higher than TNF- $\alpha$ , IL-6. Compared with the survivor group, the concentrations of serum sTREM-1 was significantly higher in non-survivor group on the first day and the third day after entering ICU ( $P<0.05$ ). **Conclusion** sTREM-1 level is positive correlated with inflammatory reaction and the severity of disease. It also has prognostic value for outcome in patients with critical illness.

**Key words:** critical illness; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; inflammatory factor; prognosis

以往认为肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )在全身炎症反应中起核心作用,可激活细胞因子级联反应,诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等炎症介质,产生“瀑布反应”,加重细胞的损伤。近年来,随着研究的深入, Bouchon 等<sup>[1]</sup>又确认了一个与全身炎症反应密切相关的因子——髓样细胞表达的触发受体-1(triggering receptors expressed on myeloid cells-1, TREM-1)。可溶性 TREM-1(sTREM-1)作为 TREM-1 的可溶性形式,可能是膜结合蛋白 TREM-1 在基质金属蛋白酶作用下的裂解产物<sup>[2]</sup>。本研究旨在观察危重病患者 sTREM-1 的表达水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 表达、疾病严重程度的相关性以及对预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2008~2010 年入住本院 ICU 的 54 例危重病患者,其中男 29 例,女 25 例;年龄 18~85 岁。入选标准:急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分) $>15$ 分。排除标准:免疫抑制剂治疗者、妊娠期和哺乳期妇女,恶性肿瘤或其他免疫性疾病、发病前合并终末期肝、肾等脏器功能衰竭的患者,有骨髓或肺移植史、3 个月内激素使用史,入住时间小于 3 d。

**1.2 观察指标** 入科后分别于第 1、3 天抽取静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 离心 5~10 min,离心半径 15 cm,分离血清,贮存于 -70 ℃ 冰箱。采用 ELISA 方法检测第 1 天血清中 sTREM-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 的水平,而第 3 天的血清仍检测 sTREM-1 的表达。试剂盒由 CUSABIO BIOTECH, Ltd Canada 提供,检测方法完全按照试剂盒说明书进行。同时记录 APACHE II 评分和 28 d 存活情况。

**1.3 统计学处理** 应用 SAS8.0 统计软件进行分析,相关性采用直线回归分析。组间两两比较用  $t$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 sTREM-1 的表达水平与炎症因子表达水平的相关性** sTREM-1 与 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达均有相关性,其 pearson 相关系数分别为  $r=0.413(P=0.002)$  和  $r=0.310(P=0.022)$ ,但与 IL-10 的表达无相关性( $r=0.005, P=0.972$ )。

**2.2 sTREM-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 的表达水平与 APACHE II 评分的相关性** 除 IL-10 以外, sTREM-1、TNF- $\alpha$  及 IL-6 在危重病患者血清中的表达水平均与 APACHE II 评分的高低具

\* 基金项目:无锡市卫生局立项课题(ZZD0803)。 作者简介:关云艳(1970—),副主任医师,硕士,主要从事危重病的诊断及治疗研究。

有相关性,且呈正相关。sTREM-1 与 APACHE II 评分的 pearson 相关系数( $r=0.630, P<0.01$ )明显高于 TNF- $\alpha$ ( $r=$

$0.446, P<0.01$ )、IL-6( $r=0.310, P=0.002$ )。见图 1。

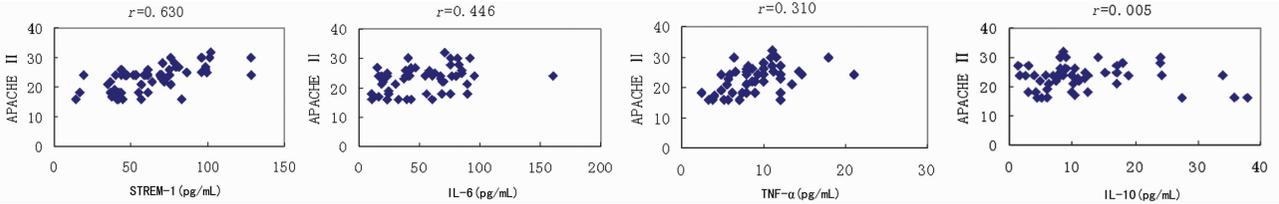


图 1 sTREM-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 的表达水平与 APACHE II 评分相关性分析

**2.3 死亡组与非死亡组中 sTREM-1 的表达水平的比较** 与生存组相比,死亡组第 1 天和第 3 天患者血清中的 sTREM-1 水平均明显增高( $P<0.05$ )。在两组中第 3 天的水平均高于第 1 天,且在死亡组中的差值高于生存组( $P=0.045$ )。两组患者 sTREM-1 的表达水平比较,见表 1。

表 1 两组患者 sTREM-1 的表达水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	n	第 1 天	第 3 天
死亡组	22	73.384 $\pm$ 21.960	128.750 $\pm$ 39.589
生存组	32	58.164 $\pm$ 26.551	95.517 $\pm$ 31.945
P		0.031	0.001

### 3 讨论

TREM-1 是跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,最初发现于脓毒血症中,并一直以来被看做是诊断感染性疾病的标志物<sup>[3-5]</sup>,但近年来又有研究显示在非感染性炎症中如急性胰腺炎、心脏骤停心肺复苏术后、心脏及腹部的外科手术等患者也有其表达的增高,并认为 TREM-1 在胰腺炎患者中的表达增高是与炎症有关,而并不依赖于感染的存在<sup>[6]</sup>。另外,也有在早期烧伤、缺血再灌注、类风湿性关节炎、炎症性肠病中表达增高的报道<sup>[7-11]</sup>。TREM-1 不仅能诱导单核细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8 等促炎因子,还能使原始单核细胞分化为未成熟树突状细胞,后者诱导 T 细胞增殖和分泌干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),与此同时,可抑制抗炎介质 IL-10 的分泌,而 TNF- $\alpha$ 、IL-8 可协同脂多糖(LPS)上调 TREM-1 的表达,IL-10 则抑制 TREM-1 的上调,从而产生激发和放大炎症反应的作用<sup>[12]</sup>。sTREM-1 是 TREM-1 的可溶性形式,为一种缺乏跨膜结构域的分泌型蛋白,随着膜结合蛋白 TREM-1 的表达增加,更多的 sTREM-1 可从细胞中分泌释放出来。目前已经证实,在细胞的培养液及动物模型或患者的血浆、肺泡灌洗液、脑脊液、胸腹水、羊水、关节腔滑液及尿液中均可检测到 sTREM-1 的表达。

目前多器官功能障碍综合征(MODS)仍然是危重病患者最常见的死亡原因,而全身炎症反应是导致 MODS 的根本原因<sup>[13]</sup>。因此,作者检测了危重病患者血清中 sTREM-1 及炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 的表达,结果显示与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 相比,sTREM-1 与疾病的严重性更为相关,且 sTREM-1 的表达水平也与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达水平具有相关性,但与 IL-10 的水平未显示出相关性,分析原因可能是因为检测的是入住 ICU 当天的各项指标,而当时患者可能正处于初期的炎症细胞激活、促炎介质释放阶段,尚未显示出 TREM-1 对 IL-10 的抑制作用有关。此外,与生存组相比,死亡组第 1 天和第 3 天患者

血清中的 sTREM-1 水平均明显增高,在两组中第 3 天的水平均高于第 1 天,且在死亡组中的差值高于生存组( $P<0.05$ ),这可能是因为 TREM-1 与炎症介质之间相互作用、相互促进的结果,致使炎症反应有个放大的过程,且放大越明显,预后越差。

综上所述,作者认为 sTREM-1 可作为危重病患者病情评估及判断预后的指标之一。

### 参考文献:

- [1] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. Nature, 2001, 410(9780): 1103-1107.
- [2] Gomez-Pina V, Soares-Schanoski A, Rodriguez-Rojas A, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes[J]. J Immunol, 2007, 179(6): 4065-4073.
- [3] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(1): 9-15.
- [4] 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.
- [5] Chen HL, Hung CH, Tseng HI, et al. Soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of serious bacterial infection in febrile infants less than three months of age[J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(1): 31-35.
- [6] Cavaillon JM. Monocyte TREM-1 membrane expression in non-infectious inflammation[J]. Crit Care, 2009, 13(3): 152-160.
- [7] Min AJ, Zhang PH, Xiao MZ, et al. Expression of myeloid cell triggering receptor-1 in monocytes at early post-burn stage[J]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2007, 23(4): 276-279.
- [8] Gibot S, Massin F, Alauzet C, et al. Effects of the TREM-1 pathway modulation during mesenteric ischemia-reperfusion in rats[J]. Crit Care Med, 2008, 36(2): 504-510.
- [9] Collins CE, La DT, Yang HT, et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed(下转第 2419 页)

表现出与细胞外基质处理缺失相关的严重的发育畸形,这也表明 MMP-14 在整个细胞外基质代谢过程中的重要作用,但是其相关酶激活途径仍然有待进一步研究完善。

临床上对 OA 引起的关节疼痛常选择关节腔内注射透明质酸,而国外文献报道,透明质酸在 OA 滑膜中可以通过抑制 IL-1 $\beta$  诱导的 MMPs 的活性达到治疗目的<sup>[14]</sup>。表明在滑膜组织中特异性的抑制或封闭 MMPs 的活性,可以为临床治疗 OA 提供一定的指导。

本研究从基因水平检测到 MMP-14 在 OA 滑膜组织中高表达,表明 MMP-14 自身在骨关节炎发生、发展过程中起着重要作用;而滑液中 MMP-14 蛋白的低表达可能与 MMP-14 的激活途径有关,通过其在滑膜细胞的膜性转移激活其他相关酶的活化,从而间接促进骨关节炎的恶化。因此,选择性的封闭或抑制 MMP-14 及相关的信号通路,有助于加强维持关节软骨乃至整个关节微环境的稳定。

#### 参考文献:

- [1] Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(2): 203-210.
- [2] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis; A disease of the joint as an organ [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1697-1707.
- [3] Dreier R, Grassel S, Fuchs S, et al. Pro-MMP-9 is a specific macrophage product and is activated by osteoarthritic chondrocytes via MMP-3 or a MT1-MMP/MMP-13 cascade[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 297(4): 303-312.
- [4] Kato H, Matsumine A, Wakabayashi T, et al. Large-scale gene expression profiles, differentially represented in osteoarthritic synovium of the knee joint using cDNA microarray technology [J]. *Biomarkers*, 2007, 12(4): 384-402.
- [5] Butler GS, Overall CM. Updated biological roles for matrix metalloproteinases and new "intracellular" substrates revealed by degradomics[J]. *Biochemistry*, 2009, 48(46): 10830-10845.
- [6] Strongin AY. Mislocalization and unconventional functions of

cellular MMPs in cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(1): 87-98.

- [7] Giantin M, Aresu L, Benali S, et al. Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in canine mast cell tumours[J]. *J Comp Pathol*, 2012, 147(4): 419-429.
- [8] Rosa MB, Eleonora O, Stefania P, et al. MMP-13 loss associated with impaired ECM remodeling disrupts chondrocyte differentiation by concerted effects on multiple regulatory factors [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2370-2381.
- [9] Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis; involvement of matrix metalloproteinase 3 [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(2): 147-157.
- [10] Osenkowski P, Toth M, Fridman R. Processing, shedding and endocytosis of membrane type 1-matrix metalloproteinase(MT1-MMP)[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 200(1): 2-10.
- [11] Itoh Y, Mary-Clare M, Hugh B. MT1-MMP is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(3): 686.
- [12] 张杰, 王维山, 董金波, 等. 膜型基质金属蛋白酶-1 在骨性关节炎患者滑膜中的表达及意义[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2013, 33(4): 494-497.
- [13] Krawetz R, Heard BJ, Martin L. Matrix Metalloproteinase protein expression profiles cannot distinguish between normal and early osteoarthritis synovial fluid [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13(2): 126-128.
- [14] Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, et al. Hyaluronan suppresses IL-1 $\beta$ -induced metalloproteinase activity from synovial fluid[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 465(3): 241-248.

(收稿日期: 2014-02-10 修回日期: 2014-03-14)

(上接第 2416 页)

- on myeloid cells-1 (TREM-1) in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(11): 1768-1774.
- [10] 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(6): 1615-1623.
- [11] Park JJ, Cheon JH, Kim BY, et al. Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel dis-

ease[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(7): 1525-1531.

- [12] Bleharski JR, 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] Marshall JC. SIRS and MODS; what is their relevance to the science and practice of intensive care[J]. *Shock*, 2000, 14(6): 586-589.

(收稿日期: 2014-02-16 修回日期: 2014-03-10)