

· 论 著 ·

# 慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞 TREM-1 mRNA 的表达

韩美玲<sup>1</sup>, 陈绍平<sup>2</sup>, 贾钦尧<sup>2</sup>, 毛建<sup>1</sup>, 李果<sup>1</sup>, 李刚<sup>1</sup>

1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院呼吸内科, 四川 南充 637000

**摘要:** **目的** 探讨外周血单个核细胞内髓样细胞触发受体-1(TREM-1) mRNA 表达在慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病机制中的作用及与气道炎症的关系。**方法** 随机选取 2015 年 9 月至 2016 年 3 月川北医学院附属医院呼吸内科门诊及住院 COPD 患者共 60 例,治疗前为 COPD 急性加重期(AECOPD 期),经治疗后病情稳定为 COPD 稳定期(SCOPD 期)。根据其肺功能( $FEV_1/FVC$  和  $FEV_1$  占预计值%)、症状、改良呼吸困难指数(mMRC)以及过去 1 年急性加重次数进行综合评估,将 SCOPD 期分为低风险组和高风险组,每组 30 例。选取同期健康体检者 30 例为正常对照组。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法和酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测各组对象外周血单个核细胞内 TREM-1 mRNA 的表达量及血浆可溶性 TREM-1(sTREM-1)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 的含量。**结果** TREM-1 mRNA 的相对表达量及 sTREM-1、IL-1 $\beta$ 含量,在 AECOPD 期患者均明显高于 SCOPD 期患者( $P$ 均  $< 0.01$ );且在两期患者均明显高于对照组( $P$ 均  $< 0.01$ );在 SCOPD 高危组患者均高于低危组患者( $P$ 均  $< 0.05$ ),且在两组患者均高于正常对照组( $P$ 均  $< 0.05$ )。COPD 患者 TREM-1 mRNA 的相对表达量与血浆 IL-1 $\beta$ 、sTREM-1 含量呈正相关( $r = 0.82, P < 0.01; r = 0.78, P < 0.01$ ),血浆 IL-1 $\beta$ 与 sTREM-1 含量也呈正相关( $r = 0.81, P < 0.01$ )。**结论** TREM-1、sTREM-1 和 IL-1 $\beta$ 可能参与了 COPD 的气道炎症反应,且与 COPD 患者的病情严重程度存在正相关关系。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 髓样细胞触发受体-1; 可溶性髓样细胞触发受体-1; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 气道炎症  
**中图分类号:** R 563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1315-05

## Expression of TREM-1 mRNA in peripheral blood monocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease

HAN Mei-ling\*, CHEN Shao-ping, JIA Qin-yao, MAO Jian, LI Guo, LI Gang

\*North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Corresponding author: CHEN Shao-ping, E-mail: chenshaoping836@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the effect of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) mRNA in peripheral blood monocytes(PBMCs) on pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its association with airway inflammation. **Methods** Sixty outpatients and inpatients with COPD in Respiratory Department of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from September 2015 to March 2016 were selected. The patients were all in acute exacerbation (AECOPD) stage before treatment and entered the stable period (SCOPD stage). After comprehensive evaluation on the basis of lung functions [ $FEV_1/FVC$ , ratio (%) of  $FEV_1$  to its predicted value- $FEV_1$  (%)], symptoms, modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) and acute exacerbation frequency in past one year, the patients in SCOPD stage were divided into two groups ( $n = 30$  each): low-risk group and high-risk group. Thirty healthy subjects at the same period were served as normal control group. Real-time fluorescent quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were used to respectively detect the expression level of TREM-1 mRNA in PBMCs and the contents of plasma soluble TREM-1 (sTREM-1) and interleukin (IL)-1 $\beta$ . **Results** The relative expression levels of TREM-1 mRNA and the contents of plasma sTREM-1 and IL-1 $\beta$  were all significantly higher in AECOPD stage patients than those in SCOPD stage patients (all  $P < 0.01$ ), and also higher in both AECOPD stage and SCOPD stage patients than those in normal control group (all  $P < 0.01$ ). In SCOPD stage patients, the rela-

tive expression levels of TREM-1 mRNA and the contents of plasma sTREM-1 and IL-1 $\beta$  were all significantly higher in high-risk group than those in low-risk group, as well as higher in both low-risk group and high-risk group than those in normal control group (all  $P < 0.05$ ). In COPD patients, the relative expression levels of TREM-1 mRNA was positively correlated with the contents of plasma sTREM-1 and IL-1 $\beta$  ( $r = 0.82, P < 0.01$ ;  $r = 0.78, P < 0.01$ ), and the content of serum IL-1 $\beta$  was also positively correlated with the content of plasma sTREM-1 ( $r = 0.81, P < 0.01$ ). **Conclusion** TREM-1, sTREM-1 and IL-1 $\beta$  may be involved in airway inflammatory response of COPD, and they are positively correlated with the severity of COPD.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease; Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Interleukin -1 $\beta$ ; Airway inflammation

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的慢性肺部炎症性疾病, 其气流受限呈进行性发展, 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, 目前流行病学调查显示, COPD 是全球第 4 大死亡原因, 据世界卫生组织预计, 到 2020 年 COPD 将位列于疾病负担的第 5 位、造成死亡原因的第 3 位<sup>[1]</sup>。因其发病率高、发病率不断增加、社会经济负担不断加重, 找到发生 COPD 的病因、发病机制对 COPD 的预防和治疗意义深远。髓样细胞触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 是近年来发现的一种模式识别受体 (PRRs), 参与了固有免疫和适应性免疫应答, 并同脓毒症<sup>[2]</sup>、呼吸机相关性肺炎<sup>[3]</sup>、肿瘤发病<sup>[4]</sup>和自身免疫性疾病<sup>[5]</sup>等相关, 而 TREM-1 与 COPD 之间的关系报道较少。本研究通过实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 法和酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 COPD 急性加重期 (AECOPD) 患者及其治疗后病情稳定的 COPD 稳定期 (SCOPD) (即同组患者不同病期) 外周血单个核细胞 (PBMCs) 中 TREM-1 mRNA 的表达及血浆可溶性 TREM-1 (sTREM-1)、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  的含量, 并分析其相关性, 初步探讨 TREM-1 在 COPD 发病机制中的可能作用, 以及与 COPD 病情严重程度关系。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 9 月至 2016 年 3 月在川北医学院附属医院呼吸内科门诊及住院部确诊的 60 例 COPD 患者, 男 31 例, 女 29 例; 年龄 (68.41  $\pm$  7.49) 岁, 以治疗前为 AECOPD 期, 以治疗病情稳定后作为 SCOPD 期。按 2015 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) 指南, 根据肺功能 ( $FEV_1/FVC$  和  $FEV_1$  占预计值%)、症状、改良呼吸困难指数 (mMRC) 以及过去 1 年急性加重次数进行综合评估, 将 SCOPD 期分为低风险组和高风险组, 每组 30 例。所有患者的诊断与分组均符合中华医学会呼吸病学分会

COPD 学组《COPD 诊治指南 (2013 年修订版)》, 除合并支气管哮喘、结核病、冠心病、高血压、糖尿病、癌症、自身免疫性疾病等<sup>[1]</sup>。以同期健康体检者 30 例作为健康对照组, 男 15 例, 女 15 例; 年龄 (66.45  $\pm$  9.92) 岁, 且均无实验室相关指标异常。COPD 患者及健康对照组间性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。该实验得到本地伦理委员会支持, 并且所有参与者均签定知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 标本采集与制备 采集 60 例患者 AECOPD 期 (入院 24 h 内的清晨) 和 SCOPD 期 (经治疗后病情相对稳定阶段) 的外周静脉血各 3 ml, 健康对照组对象清晨一次采集空腹外周静脉血 3 ml, 置入含有 EDTA 的抗凝管。多管架自动离心机 (英国 Eppendorf) 3 000 rpm 离心 5 min, 用移液器将血浆提取分装入另一 EP 管并编号, 置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱备用。剩下血细胞使用人外周血淋巴细胞分离液 (中国天津灏洋生物公司, 批号 #20151103-0610) 分离出 PBMCs, 采用 Trizol 试剂 (日本 Takara, 批号 #N3010) 并依据说明书步骤提取总 RNA, 加 10  $\mu\text{l}$  DEPC 水溶解。使用紫外分光光度计 (英国 Genequant) 测浓度, 将 RNA 质量定为 500 ng 并按逆转录试剂盒 (日本 Takara, 批号 #AK3501) 说明书进行逆转录合成互补 DNA (cDNA), 置于  $-20^\circ\text{C}$  冰箱备用<sup>[6]</sup>。

1.2.2 血浆处理 采用双夹心 ELISA 法, 使用人 IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒、人 sTREM-1 ELISA 试剂盒 (均购自中国上海信裕生物科技, 批号为 #10-61-356、#10-61-615) 检测各组血浆 IL-1 $\beta$ 、sTREM-1 浓度。

1.2.3 RT-PCR 检测 对 AECOPD 期、SCOPD 期、正常对照组的 cDNA 用 RT-PCR 进行检测。按照定量 PCR 试剂盒 (日本 Takara 公司, 批号 #AK7004) 说明书对各标本 cDNA 建立总体积 20  $\mu\text{l}$  反应体系, 扩增反应设置为:  $95^\circ\text{C}$  5 min 预变性,  $95^\circ\text{C}$  10 s、 $60^\circ\text{C}$  40 s 共 40 个循环, 所有扩增反应均在 ABI QuantStudioTM 12K Flex 荧光定量 PCR 系统 (美国 ABI 公司) 上进行。每份标本均作复孔, 复孔 Ct 值之间的差异

控制在 0.5 以内,目的基因 TREM-1 和内参基因人 actin 由日本 Takara 公司设计并合成(见表 1)。目标基因 TREM-1 与内参基因人 actin 的扩增曲线及目标基因 TREM-1 与内参基因人 actin 的溶解曲线见图 1、2。目的基因 mRNA 表达水平用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  表示<sup>[7]</sup>。

1.2.4 肺功能测定 使用肺功能检测仪(HP-Deskjet,德国)对 COPD 患者治疗后稳定期进行肺功能测定(所有 COPD 患者  $FEV_1/FVC < 0.7$ ),并记录患者稳定期  $FEV_1\%$  预计值。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据。所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布的样本比较使用单因素方差分析(One Way-ANOVA),两两比较使用 LSD 方法;非正态分布样本间比较采用 Kruskal-Wallis 检验;用 Spearman 秩相关进行相关分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

表 1 引物序列

基因	序列	退火温度(°C)	长度(bp)
TREM-1	F 5'-GCTTGGCAGATAATAAGGGACG-3'	54	149
	R 3'-AGTTGACCATTCGGACGC-5'		
人 actin	F 5'-CCACGAACTACCTTCAACTCC-3'	60	132
	R 3'-GTGATCTCTCTGCATCCTGT-5'		

注:actin:肌动蛋白。

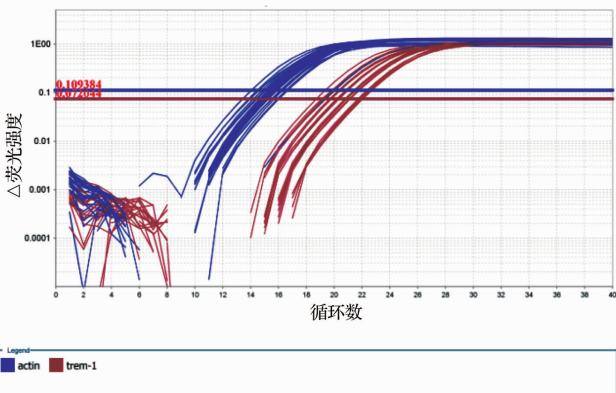


图 1 目的基因 TREM-1 与内参基因人 actin 的扩增曲线

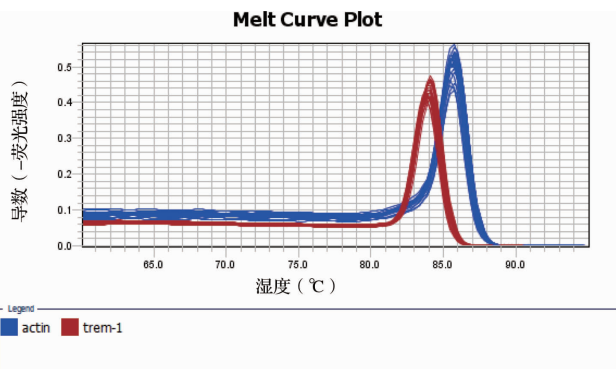


图 2 目的基因 TREM-1 与内参基因人 actin 的溶解曲线

## 2 结果

### 2.1 TREM-1 mRNA 相对表达量及血浆 IL-1β、

sTREM-1 含量比较 AECOPD 期患者 PBMCs 中 TREM-1 mRNA 的相对表达量及血浆 IL-1β、sTREM-1 的含量明显高于治疗后 SCOPD 期患者 ( $P$  均  $< 0.01$ )。AECOPD 期、SCOPD 期患者 TREM-1 mRNA 的相对表达量及 IL-1β、sTREM-1 的含量均明显高于健康对照组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

2.2 SCOPD 期不同风险组患者及健康对照组 TREM-1 mRNA 相对表达量及血浆 IL-1β、sTREM-1 含量比较 SCOPD 期高风险组及低风险组 TREM-1 mRNA 相对表达量与血浆 IL-1β、sTREM-1 水平均较对照组明显升高 ( $P$  均  $< 0.05$ );且高风险组患者的 TREM-1 mRNA 相对表达量与血浆 IL-1β、sTREM-1 高于低风险组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 3。

2.3 相关性分析 COPD 患者 PBMCs 内 TREM-1 mRNA 表达量与血浆 IL-1β、sTREM-1 分别呈正相关 ( $r = 0.82, r = 0.78, P$  均  $< 0.01$ )。血浆 IL-1β 与 sTREM-1 含量也呈正相关 ( $r = 0.81, P < 0.01$ )。

表 2 COPD 各期及健康对照组 TREM-1 mRNA 相对表达量及血浆 IL-1β、sTREM-1 含量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TREM-1 mRNA	IL-1β(pg/ml)	sTREM-1 (pg/ml)
AECOPD 期	60	9.69 ± 2.89 <sup>#▲</sup>	68.71 ± 9.60 <sup>#▲</sup>	106.31 ± 10.52 <sup>#▲</sup>
SCOPD 期	60	3.33 ± 1.87 <sup>▲</sup>	40.40 ± 3.66 <sup>▲</sup>	81.13 ± 7.67 <sup>▲</sup>
健康对照组	30	1.04 ± 0.94	23.55 ± 6.93	63.04 ± 8.02
F 值		196.45	454.52	257.74
P 值		0.00	0.00	0.00

注:与 SCOPD 期比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与健康对照组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 SCOPD 期不同风险组患者及健康对照组 TREM-1 mRNA 相对表达量及血浆 IL-1β、sTREM-1 含量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TREM-1 mRNA	IL-1β(pg/ml)	sTREM-1 (pg/ml)
SCOPD 高风险组	30	4.73 ± 1.33 <sup>*◇</sup>	43.32 ± 2.08 <sup>*◇</sup>	87.70 ± 5.57 <sup>*◇</sup>
SCOPD 低风险组	30	1.94 ± 1.14 <sup>◇</sup>	37.48 ± 2.31 <sup>◇</sup>	75.20 ± 3.97 <sup>◇</sup>
健康对照组	30	1.04 ± 0.94	23.55 ± 6.93	63.04 ± 8.02
$\chi^2$ 值		63.78	75.69	72.93
P 值		0.00	0.00	0.00

注:与低风险组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与健康对照组比较,<sup>◇</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

COPD 是一种气道和肺组织的慢性炎症性疾病,目前 COPD 的病因及发病机制尚未完全清楚,近几年研究认为 TREM-1 与 COPD 的发病有一定的联系。TREM 属于免疫球蛋白超家族的一个受体家族,人类基因组命名委员会将 TREM 划分为 6 个亚家族:即 TREM-1~6,TREM-1 是 TREM 亚家族最先发现的受体,具有放大炎症的作用<sup>[8]</sup>。TREM-1 于 2000 年由 Bouchon 等<sup>[9]</sup>首次发现,主要表达于中性粒细胞、单核巨噬细胞表面。TREM 家族作为蛋白受体对细胞

的多样性起着重要作用,包括炎症放大反应,通过 TREM-1 的激活使病原相关分子模式(PBMP)诱导产生各种细胞因子<sup>[10]</sup>。目前 TREM-1 在炎症反应中具体作用机制尚未明确,有研究认为其机制为 TREM-1 分子与接头蛋白 DNAX 活化蛋白(DAP12)结合形成 TREM-1/DAP12 耦合物,信号通过细胞质 DAP12 中含有的免疫受体酪氨酸活化碱基序列(ITAM)来活化并传递<sup>[11]</sup>。当 ITAM 中酪氨酸磷酸化时,可以与脾酪氨酸激酶(Syk)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( GRB-2)磷酸化,从而分别激活细胞外信号调节激酶(ERK)和细胞外促磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K),使 PI3K 和 ERK 磷酸化来传递 TREM-1 信号,引起细胞内钙离子的动员,同时使 ELK-1、NFAT、AP-1、NF- $\kappa$ B 等转录因子活化,产生大量炎症因子参加炎症反应<sup>[12]</sup>;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,另一种是可溶性受体 sTREM-1<sup>[13]</sup>。研究发现,TREM-1 能与 NOD 样受体(Nod-like receptors, NLRs)和 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)产生协同作用,放大和介导炎症反应,促进 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 IL-1 $\beta$  等炎症因子的释放<sup>[9,14]</sup>。

本研究发现,AECOPD 期患者的 TREM-1 mRNA 表达量及 sTREM-1、IL-1 $\beta$  含量均明显高于 SCOPD 期患者,两期患者的 TREM-1 mRNA 表达量及血浆 sTREM-1、IL-1 $\beta$  含量均较对照组明显升高,提示 TREM-1 和 sTREM-1、IL-1 $\beta$  参与了 COPD 的发病,并且是 COPD 病情急性加重的一个重要指标。目前国内对 TREM-1 mRNA 在 COPD 中的表达研究较少,而血浆 sTREM-1 与 COPD 相关性研究相对较多,Rohde 等<sup>[15]</sup>收集了 195 例患者用 ELISA 方法测定血清中 sTREM-1 的浓度,其中包括 AECOPD 患者 118 例、SCOPD 患者 64 例、非 COPD 吸烟者(SM)13 例,结果发现 AECOPD 与 SCOPD 无明显差异,而 AECOPD 与 SCOPD 患者血清中 sTREM-1 浓度较 SM 组明显升高,SM 组血清中 sTREM-1 几乎检测不到。另有多项研究也证实该结论,且认为血清 sTREM-1 水平与肺功能损伤程度负相关<sup>[16-18]</sup>,Gómez-Piña 等<sup>[19]</sup>还发现,金属蛋白酶抑制剂可增加 TREM-1 在细胞表面的稳定性而显著减少 sTREM-1 释放。关于 IL-1 $\beta$  在 COPD 中的研究,Fu 等<sup>[20]</sup>对 89 例急性加重期患者 12 个月的研究发现,COPD 频繁急性加重患者的痰液中 IL-1 $\beta$  较对照组升高。洪原城等<sup>[21]</sup>在 COPD 合并意识障碍的研究中发现,IL-1 $\beta$  在治疗期较对照组及治疗后组明显升高,从而进一步证实 IL-1 $\beta$  可能参与了

COPD 的发生发展;另外 Churg 等<sup>[22]</sup>对于香烟烟雾暴露长达 6 个月小鼠模型的研究发现,血清 IL-1 $\beta$  对小鼠肺气肿及小气道重塑具有重要作用,并认为半胱天冬酶抑制剂可能减少 IL-1 $\beta$  的产生。以上提示 sTREM-1 与 IL-1 $\beta$  等可能参与了 COPD 的疾病过程,某些分子生物抑制剂可一定程度上减少该炎症因子的产生。此外,本研究发现 COPD 患者 PBMCs 中 TREM-1 mRNA 的表达量及 sTREM-1、IL-1 $\beta$  含量呈正相关,提示 TREM-1、sTREM-1 和 IL-1 $\beta$  可能在同一信号通路上,共同参与 COPD 的病情进展,也提示 TREM-1 可能是 COPD 炎症中的“瀑布样”级联反应<sup>[23]</sup>的重要激活路径,共同参与炎症的扩大反应。本研究还发现,高风险组患者 TREM-1 mRNA 的表达量及 sTREM-1、IL-1 $\beta$  含量均高于低风险组,且两组患者均高于健康对照组,提示 TREM-1、sTREM-1 和 IL-1 $\beta$  可能不仅参与了 COPD 发病过程,还反映了 COPD 患者的疾病严重程度。

综上所述,本研究提示 TREM-1 基因表达在 COPD 发生发展中发挥了重要作用,其通过一系列的信号转导途径,使炎症因子 sTREM-1 和 IL-1 $\beta$  释放,从而加重 COPD 患者的炎症反应。因此,抑制 TREM-1 的表达,减少炎症因子 sTREM-1 和 IL-1 $\beta$  的产生与释放以改善 COPD 患者的气道慢性炎症,或可为 COPD 的预防和治疗提供可尝试的新思路和新方法。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 贾钦尧, 陈绍平, 李新胜, 等. 哮喘患者外周血单个核细胞 NOD2 mRNA 表达的研究[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(2): 242-244.
- [7] Wohlfahrtova M, Tycova I, Honsova E, et al. Molecular patterns of subclinical and clinical rejection of kidney allograft: quantity matters[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(3): 244-257.

- lation of ovarian cancer cell proliferation and survival [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5): 1273 - 1283.
- [6] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97 - 109.
- [7] Porro B, Songia P, Squellerio I, et al. Analysis, physiological and clinical significance of 12-HETE: A neglected platelet-derived 12-lipoxygenase product [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 964: 26 - 40.
- [8] Krishnamoorthy S, Jin R, Cai Y, et al. 12-Lipoxygenase and the regulation of hypoxia-inducible factor in prostate cancer cells [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(10): 1706 - 1715.
- [9] Dilly AK, Ekamparam P, Guo Y, et al. Platelet-type 12-lipoxygenase induces MMP9 expression and cellular invasion via activation of PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(8): 1784 - 1791.
- [10] Piotrowska M, Szeffel J, Skrzypczak-Jankun E, et al. The concentration of 12-lipoxygenase in platelet rich plasma as an indication of cancer of the prostate [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17(4): 389 - 393.
- [11] Higuchi Y, Tani H, Koriyama Y, et al. Arachidonic acid promotes glutamate-induced cell death associated with necrosis by 12-lipoxygenase activation in glioma cells [J]. *Life Sci*, 2007, 80(20): 1856 - 1864.
- [12] Chiu WT, Shen SC, Chow JM, et al. Contribution of reactive oxygen species to migration/invasion of human glioblastoma cells U87 via ERK-dependent COX - 2/PGE (2) activation [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 118 - 129.
- [13] Gao X, Grignon DJ, Chbihi T, et al. Elevated 12-lipoxygenase mRNA expression correlates with advanced stage and poor differentiation of human prostate cancer [J]. *Urology*, 1995, 46(2): 227 - 237.
- [14] 龚镭, 胥明, 彭晓斌, 等. 12-脂氧合酶在胰腺癌中的表达及其临床意义 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2011, 11(6): 410 - 412.
- [15] Pidgeon GP, Lysaght J, Krishnamoorthy S, et al. Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(3/4): 503 - 524.

收稿日期: 2016 - 05 - 04 修回日期: 2016 - 06 - 14 编辑: 王海琴

(上接第 1318 页)

- [8] Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(12): 1266 - 1273.
- [9] 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.
- [10] Roe K, Gibot S, Verma S. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1): a new player in antiviral immunity? [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 627.
- [11] Radaev S, Kattah M, Rostro B, et al. Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1 [J]. *Structure*, 2003, 11(12): 1527 - 1535.
- [12] Ford JW, McVicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease [J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(1): 38 - 46.
- [13] 韩美玲, 陈绍平, 贾钦尧, 等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在胸腔积液中的应用分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(36): 28 - 30.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes [J]. *J Immunol*, 2007, 179(6): 4065 - 4073.
- [20] Fu JJ, McDonald VM, Baines KJ, et al. Airway IL-1 $\beta$  and Systemic Inflammation as Predictors of Future Exacerbation Risk in Asthma and COPD [J]. *Chest*, 2015, 148(3): 618 - 629.
- [21] 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 INF- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、NO 水平变化的临床意义 [J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(6): 583 - 585.
- [22] Churg A, Zhou S, Wang X, et al. The role of interleukin-1 $\beta$  in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(4): 482 - 490.
- [23] Salomão R, Martins PS, Brunialti MK, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis [J]. *Shock*, 2008, 30 Suppl 1: 73 - 77.

收稿日期: 2016 - 06 - 16 修回日期: 2016 - 07 - 12 编辑: 周永彬