

• 论 著 •

严重烫伤 MODS 小鼠的 sTREM-1 抗炎作用研究^{*}

骆沿极¹, 刘安娜¹, 王占科², 肖创清^{1△}, 胡亚芳¹

1. 湖南师范大学附属第二医院/中国人民解放军联勤保障部队第 921 医院检验科, 湖南长沙 410000;

2. 中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院检验科, 江西南昌 330002

摘要:目的 研究严重烫伤多器官功能障碍综合征(MODS)小鼠可溶性髓样细胞触发受体-1/细菌脂多糖(sTREM-1/LPS)比值的变化及 sTREM-1 的抗炎作用。方法 200 只无特定病原体(SPF)级的昆明小鼠按随机数字表法分为烫伤 1 d 组(30 只)、烫伤 3 d 组(30 只)、烫伤 5 d 组(30 只)、髓样细胞触发受体-1(TREM-1)/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组(30 只)、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组(30 只)、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组(30 只)和对照组(20 只)。除对照组外,其余各组均为严重烫伤 MODS 小鼠。观察各组小鼠的 sTREM-1/LPS 比值、炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平及各组小鼠的病死率。结果 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠病死率小于烫伤 5 d 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 1 d 组,差异有统计学意义($P<0.05$);TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 3 d 组,差异有统计学意义($P<0.05$);TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 5 d 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组、烫伤 5 d 组和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠血浆 sTREM-1/LPS 比值与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 sTREM-1 或 TREM-1/Fc 融合蛋白具有抗炎作用并能降低 MODS 的病死率。

关键词:可溶性髓样细胞触发受体-1; 细菌脂多糖; 炎症因子; 多器官功能障碍综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.005

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2021)05-0531-05

文献标志码:A

Study on the anti-inflammatory effect of sTREM-1 in severely scalded MODS mice^{*}

LUO Yanji¹, LIU Anna¹, WANG Zhanke², XIAO chuanguqing^{1△}, HU Yafang¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University/ the 921th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Changsha, Hunan 410000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 908th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Nanchang, Jiangxi 330002, China

Abstract: **Objective** To study the significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1/ lipopolysaccharide(sTREM-1/LPS ratio) and the anti-inflammatory effect of sTREM-1 in severely scalded multiple organ dysfunction syndrome (MODS) mice. **Methods** Two hundred Kunming mice of specific pathogen free (SPF) grade were randomly divided into seven groups: group of 1 d after scald (30 mice), group of 3 d after scald (30 mice), group of 5 d after scald (30 mice), group of 1 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein (30 mice), group of 3 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein (30 mice), group of 5 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein (30 mice), and the control group (20 mice). Except for the control group, the rest groups were severely scalded MODS mice. Observe the sTREM-1/LPS ratio, the levels of inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6), and the mortality rate of mice in each group. **Results** The mortality rate of the group of 5 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein was lower than that of the group of 5 d after scald, the difference was statistically significant ($P<0.05$). TNF- α and IL-6 levels in the group of 1 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein were lower than those in group of 1 d after scald, the difference was statistically significant ($P<0.05$). TNF- α and IL-6 levels in the group of 3 d after

^{*} 基金项目: 国家科技支撑计划子课题(2015BAI32H00)。

作者简介: 骆沿极, 女, 硕士研究生在读, 主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail: xcq163jyk@sina.com。

本文引用格式: 骆沿极, 刘安娜, 王占科, 等. 严重烫伤 MODS 小鼠的 sTREM-1 抗炎作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 531-

treatment with TREM-1/Fc fusion protein were lower than those in group of 3 d after scald, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TNF- α and IL-6 levels in the group of 5 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein were lower than those in group of 5 d after scald, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The plasma sTREM-1/LPS ratios of groups of 1 d, 3 d, 5 d after scald and groups of 1 d, 3 d, 5 d after treatment with TREM-1/Fc fusion protein were statistically significant compared with that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** sTREM-1 or TREM-1/Fc fusion protein has anti-inflammatory effects and can reduce MODS mortality rate.

Key words: soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1; lipopolysaccharide; inflammatory cytokines; multiple organ dysfunction syndrome

髓样细胞触发受体-1 (TREM-1) 是在单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞上表达的一种细胞表面受体。TREM-1 与 DNA 激活蛋白 12 (DAP12) 结合, 引发细胞内信号级联反应, 通过与 Toll 样受体 (TLR) 信号的协同作用, 触发并放大炎症反应, 导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子释放^[1-2]。细菌脂多糖 (LPS) 即内毒素的化学成分, 剂量依赖性地增加细胞表面 TREM-1 的表达^[3]。LPS 的刺激会诱导 TREM-1 内源性配体的释放, 释放的内源性配体功能性地激活 TREM-1^[2]。可溶性髓样细胞触发受体-1 (sTREM-1) 是 TREM-1 的可溶形式, 具有 TREM-1 的胞外区 (Ig 样结构域) 即负责配体结合的位点^[4-5]。正常情况下 sTREM-1/LPS 比值应相对恒定。本研究探讨严重烫伤多器官功能障碍综合征 (MODS) 小鼠 sTREM-1/LPS 比值变化及 sTREM-1 的抗炎作用, 以期对临床治疗 MODS 提供一定的参考价值。

1 材料与方法

1.1 材料 无特定病原体 (SPF) 级的昆明小鼠, 体重 (20 $\pm$ 2) g, 雌雄各半 [动物生产许可证号 SCXK (赣) 2018-0003, 质量合格证号 0001516]; LPS (Escherichia coli O55:B5, 美国 sigma 公司); TREM-1/Fc 融合蛋白 (美国 R&D Systems 公司)。

1.2 仪器与试剂 HH-W21 型电热恒温水浴箱购自上海医用恒温设备有限公司。BS2000 全自动生化分析仪购自深圳迈瑞生物技术有限公司。DL-ET32 微生物动态检测系统由珠海迪尔生物工程有限公司生产。RT-3100 全自动洗板机购自深圳雷杜生命科学股份有限公司。KHB ST-360 酶标仪由上海科华生物工程股份有限公司生产。UPT-3A 上转发光免疫分析仪由北京热景生物技术有限公司生产。丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、肌酐 (CRE) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 生化测定试剂盒由深圳迈瑞生物技术有限公司生产。LPS 动态浊度法测定试剂盒由珠海迪尔生物工程有限公司生产。TNF- α 和 sTREM-1 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测试剂盒由上海泽叶生物科技有限公司生产。IL-6 上转发光法测定试剂盒由北京热景生物技术有限公司生产。

1.3 动物模型制作及给药 本研究由中国人民解放军

军联勤保障部队第 921 医院伦理委员会批准。200 只 SPF 级的昆明小鼠无菌包装条件下, 运送至解放军第 908 医院动物实验室 [许可证编号 SYXK (赣) 2013-001], 全膜终端过滤式独立送风环境下适应性喂养 3 d, 按随机数字表法分为烫伤 1 d 组 (30 只)、烫伤 3 d 组 (30 只)、烫伤 5 d 组 (30 只)、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组 (30 只)、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组 (30 只)、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组 (30 只) 和对照组 (20 只)。小鼠麻醉后背部剪毛, 除对照组外浸入 90 $^{\circ}$ C 水中 10 s, 达到 30% 体表面积 III 度烫伤。伤后 2 h 小鼠腹腔注射 1.0 mL LPS (按 5 mg/kg 体质量注射: 0.1 mg/mL), 同时腹腔注射 1.0 mL 生理盐水抗休克。烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组和烫伤 5 d 组小鼠的肝功能、肾功能和心肌酶等指标高于对照组, 表示严重烫伤 MODS 小鼠模型制作成功^[6-8]。将对照组小鼠背部浸入室温水 10 s, 除假烫伤和不注射 LPS 外, 其他处理方式均与烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组、烫伤 5 d 组相同。LPS 注射 1 h 后, TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠腹腔注射 0.2 mL 用磷酸盐缓冲液 (PBS) 配制的 TREM-1/Fc 融合蛋白溶液 (按 1 μ g/kg 体质量注射: 0.1 μ g/mL)^[9-10]。TREM-1/Fc 融合蛋白溶液需现配现用。其他组注射等体积 PBS。

1.4 标本采集及指标测定 各组小鼠麻醉后进行心脏采血^[11]。所有小鼠在采血前禁食 12 h, 可以自由饮水。各组的死亡小鼠未进行采血 (小鼠死亡时间不固定)。烫伤 1 d 组和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组在烫伤后第 1 天采血。烫伤 3 d 组和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组在烫伤后第 3 天采血。烫伤 5 d 组和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组在烫伤后第 5 天采血。对照组适应性喂养 3 d 后空腹 12 h 即可采血。血液用肝素钠抗凝。离心后, 分离血浆并保存在 -80 $^{\circ}$ C 的冰箱中。测量相关指标时, 各组小鼠血浆统一冻融, 严格按照指标的检测试剂盒说明书测定。ALT (IFCC 法)、CRE (肌氨酸氧化酶法) 和 CK-MB (免疫抑制法) 在 BS2000 全自动生化分析仪上进行测定。LPS (动态浊度法) 在 DL-ET32 微生物动态检测系统进行测定。sTREM-1 (ELISA 法) 和 TNF- α

(ELISA 法)在 KHB ST-360 酶标仪上进行测定。IL-6(上转发光法)在 UPT-3A 上转发光免疫分析仪上进行测定。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布及方差齐性采用单因素方差分析(ANOVA),不满足则采用 Kruskal-Wallis 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠病死率情况比较 烫伤 1 d 组小鼠病死率(13.33%)和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组(6.67%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);烫伤 3 d 组小鼠病死率(33.33%)和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组(16.67%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠

病死率(20.00%)小于烫伤 5 d 组(50.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组小鼠主要脏器功能指标水平比较 烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组、烫伤 5 d 组小鼠 ALT、CRE 和 CK-MB 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠 ALT、CRE 和 CK-MB 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。烫伤 1 d 组小鼠 ALT、CRE、CK-MB 和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组小鼠 ALT、CRE 和 CK-MB 低于烫伤 3 d 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠 ALT、CRE 和 CK-MB 低于烫伤 5 d 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组小鼠 ALT、CRE 和 CK-MB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	CRE($\mu\text{mol/L}$)	CK-MB(U/L)
对照组	9.71 $\pm$ 2.85	5.97 $\pm$ 2.23	85.70 $\pm$ 17.89
烫伤 1 d 组	32.65 $\pm$ 4.14 [*]	13.84 $\pm$ 2.57 [*]	218.52 $\pm$ 28.38 [*]
TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组	29.31 $\pm$ 3.85 [*]	12.55 $\pm$ 2.62 [*]	198.95 $\pm$ 27.14 [*]
烫伤 3 d 组	57.38 $\pm$ 4.97 [*]	18.86 $\pm$ 3.73 [*]	369.33 $\pm$ 30.57 [*]
TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组	36.92 $\pm$ 4.56 ^{*△}	11.57 $\pm$ 2.82 ^{*△}	192.76 $\pm$ 23.66 ^{*△}
烫伤 5 d 组	27.26 $\pm$ 4.98 [*]	10.99 $\pm$ 2.83 [*]	256.42 $\pm$ 25.74 [*]
TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组	15.79 $\pm$ 3.66 ^{*#}	7.95 $\pm$ 2.34 ^{*#}	121.13 $\pm$ 20.58 ^{*#}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与烫伤 3 d 组比较,[△] $P < 0.05$;与烫伤 5 d 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 各组小鼠血浆 sTREM-1/LPS 比值比较 烫伤 1 d 组[(8.82 $\pm$ 1.06)]、烫伤 3 d 组[(6.78 $\pm$ 0.93)]、烫伤 5 d 组[(7.37 $\pm$ 0.86)]和 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组[(6.47 $\pm$ 0.89)]、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组[(4.85 $\pm$ 0.72)]、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠血浆 sTREM-1/LPS 比值[(5.41 $\pm$ 0.84)]与对照组[(32.99 $\pm$ 3.14)]比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组血浆 sTREM-1/LPS 比值[(6.47 $\pm$ 0.89)]低于烫伤 1 d 组[(8.82 $\pm$ 1.06)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组血浆 sTREM-1/LPS 比值[(4.85 $\pm$ 0.72)]低于烫伤 3 d 组[(6.78 $\pm$ 0.93)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组血浆 sTREM-1/LPS 比值[(5.41 $\pm$ 0.84)]低于烫伤 5 d 组[(7.37 $\pm$ 0.86)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 各组小鼠 TNF- α 和 IL-6 水平比较 烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组、烫伤 5 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组、TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组 TNF- α 和 IL-6

高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 1 d 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 3 d 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 5 d 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠 TNF- α 和 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	TNF- α	IL-6
对照组	5.73 $\pm$ 0.65	3.88 $\pm$ 0.51
烫伤 1 d 组	18.47 $\pm$ 4.31 [*]	8.38 $\pm$ 0.87 [*]
TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组	14.10 $\pm$ 3.37 ^{*△}	6.43 $\pm$ 0.64 ^{*△}
烫伤 3 d 组	24.94 $\pm$ 5.79 [*]	11.32 $\pm$ 1.09 [*]
TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组	15.36 $\pm$ 3.52 ^{*#}	8.45 $\pm$ 0.94 ^{*#}
烫伤 5 d 组	16.84 $\pm$ 3.86 [*]	7.98 $\pm$ 0.76 [*]
TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组	11.96 $\pm$ 3.12 ^{*▲}	5.31 $\pm$ 0.60 ^{*▲}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与烫伤 1 d 组比较,[△] $P < 0.05$;与烫伤 3 d 组比较,[#] $P < 0.05$;与烫伤 5 d 组比较,[▲] $P < 0.05$ 。

3 讨 论

MODS 是重症患者最常见的危重症候群之一,也

是导致重症患者死亡的主要原因^[7]。败血症是 MODS 最常见的诱因,通常使用 LPS 进行研究。严重创伤和 LPS 诱发强烈的全身性炎症反应综合征(SIRS),失调的免疫反应导致促炎和抗炎之间的稳态失衡,这是 MODS 发展的关键^[12-13]。诱发因素、SIRS 和多器官功能障碍是 MODS 诊断的重要依据^[6]。肝、肾和心是人类 MODS 常累及的器官种类,ALT 属于肝功能指标,CRE 属于肾功能指标,CK-MB 属于心肌酶谱。本研究采用烫伤加腹腔注射 LPS 的二次打击模型,诱因明确,器官功能指标与严重烫伤 MODS 大鼠模型相同。在严重烫伤 MODS 大鼠模型中,烫伤后各时点 ALT、CRE 和 CK-MB 高于烫伤前,并持续到烫伤后数天,表明多脏器出现功能明显异常^[14-15]。本研究中,烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组和烫伤 5 d 组小鼠 ALT、CRE 和 CK-MB 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),多个重要器官功能指标出现明显异常,表明严重烫伤 MODS 小鼠模型制作成功。小鼠炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平也升高,表明严重烫伤 MODS 小鼠同时具有内毒素血症、SIRS 和多器官功能障碍。

LPS 的诱导是 TREM-1 激活所必需的,LPS 剂量依赖性地增加细胞表面 TREM-1 的表达^[2-3],TRE-1 的胞外区切下^[5]或 TREM-1 mRNA 的剪接变体翻译^[1]形成 sTREM-1,表明正常情况下 sTREM-1/LPS 比值相对恒定。本研究运用 sTREM-1/LPS 比值评估小鼠血浆 sTREM-1 相对 LPS 是否缺乏,结果显示,烫伤 1 d 组、烫伤 3 d 组、烫伤 5 d 组小鼠血浆 sTREM-1/LPS 比值与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。sTREM-1 缺乏跨膜和细胞内结构域,因此缺乏信号转导特性,但它具有 TREM-1 的胞外域,即负责配体结合的位点^[4]。严重烫伤 MODS 小鼠发生内毒素血症,但与健康小鼠对比,血浆 sTREM-1 相对 LPS 不足,原因可能是 sTREM-1 与细胞表面 TREM-1 竞争结合 TREM-1 内源性配体导致血浆中游离的 sTREM-1 相对不足^[16]。若释放的 sTREM-1 足够,在与内源性配体结合后,血浆 sTREM-1/LPS 比值仍应与对照组接近。TREM-1 激活后触发并扩大炎症反应^[5],sTREM-1 充当诱饵受体与 TREM-1 内源性配体结合,抑制了 TREM-1 的活化,因此,sTREM-1 可能起抗炎作用^[4,10]。TREM-1/Fc 融合蛋白为包含鼠 TREM-1 胞外域和人 IgG1 Fc 部分的融合蛋白,相当于 sTREM-1,具有负责配体结合的位点^[10,17]。与未接受治疗的 MODS 小鼠对比,TREM-1/Fc 融合蛋白治疗的小鼠血浆 sTREM-1/LPS 比值降低,即 sTREM-1 相对 LPS 进一步降低,原因可能是注入了足量的 TREM-1/Fc 融合蛋白,其代替 sTREM-1 充当诱饵受体。虽然 LPS 刺激会诱导 TREM-1 内源性配体的释放,这种内源性配体能够功能性激活 TREM-1^[2],但 TREM-1/Fc 融

合蛋白竞争结合释放的内源性配体,激活 TREM-1 的配体数量减少,TREM-1 的表达减少,产生的 sTREM-1 也就相对减少。因此,sTREM-1/LPS 比值有两种意义。在进行 TREM-1/Fc 融合蛋白(或 sTREM-1)治疗前,sTREM-1/LPS 比值可用于评估血浆 sTREM-1 相对 LPS 是否缺乏,若缺乏则下降;在进行 TREM-1/Fc 融合蛋白(或 sTREM-1)治疗后,sTREM-1/LPS 比值可用于评估 TREM-1/Fc 融合蛋白是否有效及用量是否足够,若足够则进一步下降。

TNF- α 和 IL-6 均为促炎细胞因子,在炎症反应中起着重要作用^[18-19]。激活 TREM-1 能够触发并扩大炎症反应,促进炎症反应的发生、炎症介质的产生,包括 TNF- α 和 IL-6^[5]。TREM-1/Fc 融合蛋白为包含鼠 TREM-1 胞外域和人 IgG1 Fc 部分的融合蛋白,相当于 sTREM-1,具有负责配体结合的位点^[10,17]。为了验证 sTREM-1 的抗炎作用,将 TREM/Fc 融合蛋白溶液注入小鼠体内,观察到 TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 1 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 1 d 组,TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 3 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 3 d 组,TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠 TNF- α 和 IL-6 低于烫伤 5 d 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),TREM-1/Fc 融合蛋白治疗 5 d 组小鼠病死率小于烫伤 5 d 组($P < 0.05$)。以上结果证实了 TREM-1/Fc 融合蛋白或 sTREM-1 具有抗炎作用并能够有效降低 MODS 的病死率。

烫伤加腹腔注射 LPS 的二次打击模型能更好地复制人类烫伤 MODS。烫伤后感染造成的内毒素血症是导致烫伤 MODS 的重要原因^[20]。尽管烫伤后自然感染或创面接种细菌的方法更接近人类烫伤 MODS 的发生过程,但这些方法存在不足,如模型不稳定,复制时间较长等。本研究采用的烫伤 MODS 模型,腹腔注射的 LPS 剂量容易控制,复制时间较短,形成 MODS 的时间比较集中,烫伤小鼠 MODS 表现典型,而且制作严重烫伤 MODS 模型,只探讨 sTREM-1 在严重烫伤 MODS 中的抗炎作用,所得实验结果与单纯的烫伤模型实验结果是否存在差异,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] CAO C, GU J, ZHANG J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1(sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases [J]. *Front Med*, 2017, 11(2): 169-177.
- [2] CARRASCO K, BOUFENZER A, JOLLY L, et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5): 460-472.
- [3] KELKER M S, DEBLER E W, WILSON I A. Crystal structure of mouse triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.76 Å [J]. *J Mol Biol*, 2004,

- 344(5):1175-1181.
- [4] TAMMARO A, DERIVE M, GIBOT S, et al. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases; from biology to clinical perspectives [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177(1):81-95.
- [5] SU L, LIU D, CHAI W, et al. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection; a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(5):e010314.
- [6] 胡森, 盛志勇, 周宝桐. MODS 动物模型研究进展 [J]. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(8):57-60.
- [7] GOURD N M, NIKITAS N. Multiple organ dysfunction syndrome [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(12):1564-1575.
- [8] SHENG Z Y. Prevention of multiple organ dysfunction syndrome in patients with extensive deep burns [J]. *Chin J Traumatol*, 2002, 5(4):195-199.
- [9] TONG J, LIU Z C, WANG D X. Azithromycin acts as an immunomodulatory agent to suppress the expression of TREM-1 in *Bacillus pyocyaneus*-induced sepsis [J]. *Immunol Lett*, 2011, 138(2):137-143.
- [10] GIBOT S, MASSIN F. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells 1: an anti-inflammatory mediator [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(2):185-187.
- [11] 杨健莉, 刘佳, 郑志红. 常用实验大小鼠采血方法及其对实验动物福利的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(1):90-94.
- [12] PAN J Q, XU B, YU J. The effect of continuous blood purification on P38MAPK signaling pathway in patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4):e22849.
- [13] SAUAIA A, MOORE F A, MOORE E E. Postinjury inflammation and organ dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1):167-191.
- [14] ZHU Z Z, HU T, WANG Z K, et al. Anti-inflammatory and organ protective effect of insulin in scalded MODS rats without controlling hyperglycemia [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(2):202-207.
- [15] 钟莹, 王占科, 周方强, 等. 极化液和丙酮酸钠联合治疗严重烫伤多器官功能障碍综合征大鼠实验研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(7):1-6.
- [16] LEMARIÉ J, BARRAUD D, GIBOT S. Host response biomarkers in sepsis: overview on sTREM-1 detection [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1237(1):225-239.
- [17] 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.
- [18] PATEL H J, PATEL B M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications [J]. *Life Sci*, 2017, 170(1):56-63.
- [19] SAPAN H B, PATURUSI I, JUSUF I, et al. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma [J]. *Int J Burns Trauma*, 2016, 6(2):37-43.
- [20] FENG J Y, CHIEN J Y, KAO K C, et al. Predictors of early onset multiple organ dysfunction in major burn patients with ventilator support: experience from a mass casualty explosion [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10939.

(收稿日期:2020-05-31 修回日期:2021-02-14)

(上接第 530 页)

- [10] L'ACQUA C, BANDYOPADHYAY S, FRANCIS R O, et al. Red blood cell transfusion is associated with increased hemolysis and an acute phase response in a subset of critically ill children [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(10):915-920.
- [11] IMMENSCHUH S, VIJAYAN V, JANCIAUSKIENE S, et al. Heme as a target for therapeutic interventions [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(4):146.
- [12] CHIABRANDO D, FIORITO V, PETRILLO S, et al. Unraveling the role of heme in neurodegeneration [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(10):712.
- [13] MEHTA N U, REDDY S T. Role of hemoglobin/heme scavenger protein hemopexin in atherosclerosis and inflammatory diseases [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5):384-387.
- [14] SAID A S, DOCTOR A. Influence of red blood cell-derived microparticles upon vasoregulation [J]. *Blood Transfus*, 2017, 15(6):522-534.
- [15] SAID A S, ROGERS S C, DOCTOR A. Physiologic impact of circulating RBC microparticles upon blood-vascular interactions [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(11):1120.
- [16] PRADHAN P, VIJAYAN V, GUELER F, et al. Interplay of heme with macrophages in homeostasis and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):740.
- [17] BAEK J H, SHIN H, GAO Y, et al. Ferroportin inhibition attenuates plasma iron, oxidant stress, and renal injury following red blood cell transfusion in guinea pigs [J]. *Transfusion*, 2020, 60(3):513-523.
- [18] WANG L, VIJAYAN V, JANG M S, et al. Labile heme aggravates renal inflammation and complement activation after ischemia reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2019, 10(4):2975.
- [19] LIU C C, LIN M H. Involvement of heme in colony spreading of *Staphylococcus aureus* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11(2):170.

(收稿日期:2020-05-03 修回日期:2021-01-16)