

· 论 著 ·

## 西维来斯他对油酸-内毒素介导大鼠 ALI/ARDS 的肺保护作用

蔡振刚<sup>1</sup>, 董晨明<sup>2△</sup>

(兰州大学:1. 第二临床医学院 730000; 2. 第二医院重症医学科 730010)

**摘要:**目的 探讨西维来斯他注射液对油酸-内毒素介导大鼠急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的肺保护作用。方法 采用油酸和内毒素贯序注射制备 ALI/ARDS 的动物模型。将成年健康 SD 大鼠 48 只按随机数字表法分成空白对照组、模型对照组、预处理组和后处理组。各组动物在造模 6 h 后处死分离肺组织称重,计算肺组织干/湿重比、行肺组织病理观察、支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞计数等。采用酶联免疫吸附法测定血清中性粒细胞弹性蛋白酶水平、髓系细胞触发受体-1 水平和支气管肺泡组织灌洗液中中性粒细胞弹性蛋白酶水平等。结果 与后处理组比较,预处理组血清中性粒细胞弹性蛋白酶、血清髓系细胞触发受体-1 和支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞弹性蛋白酶水平明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞计数和肺组织干/湿重比也明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂西维来斯他注射液对 ALI/ARDS 具有肺脏保护作用,预处理比后处理的肺保护作用更明显。

**关键词:**西维来斯他;急性肺损伤;中性粒细胞弹性蛋白酶;髓系细胞触发受体-1

**中图分类号:**R563.05

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)13-1654-03

## Lung protective effects of sivelestat on oleic acid-endotoxin mediated ALI/ARDS in rats

CAI Zhen-gang<sup>1</sup>, DONG Chen-ming<sup>2△</sup>

(1. The Second Clinical Medical College, Lanzhou 730000, China;

2. Intensive Medicine, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730010, China)

**Abstract: Objective** To investigate the protective effects of the sivelestat injection on the lung in rats with ALI/ARDS by sequentially injected oleic acid and endotoxin. **Methods** ALI/ARDS model was reproduced in the rats by sequentially injecting the oleic acid and endotoxin. Forty-eight healthy adult SD rats were randomly divided into four groups: control group, model control group, Pre-treatment group, Reprocessing group. Animals in each group were sacrificed after 6h modeling and separation of lung tissue weighing, calculation of lung tissue wet and dry ratio of pulmonary pathology observed in bronchoalveolar lavage fluid neutrophil count. Serum levels of neutrophil elastase(NE) and TREM-1 and The BALF of neutrophil elastase(NE) were determined by enzyme linked immunoadsorbent assay(ELISA). Light microscopy was used assess the pathological changes in lung and account the neutrophilic granulocyte in each BALF. **Results** Compared with later treatment group, serum levels of neutrophil elastase and TREM-1 and bronchoalveolar lavage fluid of was significantly decreased at 6h in Instantly treatment group, ( $P < 0.05$ ). The counts of neutrophilic granulocytes of bronchoalveolar lavage fluid and the lung wet/dry weights apparently descend, ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Neutrophil elastase-sivelestat has definitely protective effects on the lung in rats with ALI/ARDS, especial the instantly treatment.

**Key words:** sivelestat; acute lung injury; neutrophil elastase; triggering receptor expressed on myeloid cells-1

Ashbaugh 首次报道急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)后世界各国对 ARDS 的研究逐步深入,但其病死率仍高达 35%~50%<sup>[1-4]</sup>。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和 ARDS 是严重创伤或感染后出现最早、发病率最高的并发症,也是直接导致患者死亡的主要原因<sup>[5]</sup>。ARDS 是各种炎症因子间的相互作用,引起中性粒细胞的活化和血管内皮细胞黏附分子表达,中性粒细胞聚集脏器并释放弹性蛋白酶是引起肺损伤的主要原因之一。西维来斯他是一种弹性蛋白酶抑制剂,能够选择性地抑制嗜中性粒细胞弹性蛋白酶。本研究中采用油酸-内毒素贯序静脉注射制备大鼠 ALI/ARDS 模型,观察西维来斯他持续静脉泵注对 ALI/ARDS 大鼠中性粒细胞弹性蛋白酶、髓系细胞触发受体-1 的影响,阐明西维来斯他在 ALI/ARDS 的肺保护作用,以期为临床治疗提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 动物模型制备** SPF 级 SD 大鼠 48 只,雌雄各半,体质

量 190~215 g,购自甘肃省中医学院实验动物中心。制备大鼠 ALI/ARDS 模型,将大鼠称重、编号,禁食 6 h,禁饮水 4 h。以巴比妥钠注射液 40 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠后固定,常规消毒,铺无菌洞巾。在大鼠左腹部内侧作一长约 1 cm 的切口,暴露股静脉并分离,避免损伤股动脉及股神经。用 5 号针头穿刺入股静脉固定以备输液。空白对照组仅给予等量生理盐水注入。其余 3 组均以油酸 0.2 mL/kg 尾静脉推注,2 h 后用内毒素以 2 mg/kg 尾静脉推注。

**1.2 动物分组及给药** 将 48 只大鼠按随机数字表法分为空白对照组( $n=12$ )、模型对照组( $n=12$ )、预处理组( $n=12$ )和后处理组( $n=12$ )。空白对照组、模型对照组仅给予等量生理盐水以微量泵泵注。预处理组在制备动物模型的同时给予西维来斯他 5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>泵注,后处理组在制备动物模型后 2 h 给予西维来斯他 5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>泵注。

**1.3 标本采集与处理** 在各组动物制备模型 6 h 后股动脉采血留取 4 mL 于普通试管中,25℃、2 000 r/min(离心半径 20 cm)

△ 通讯作者, E-mail: Dongcm0608@163.com。

表 1 西维来斯他对 ALI/ARDS 大鼠血清中性粒细胞弹性蛋白酶和 BALF-NE 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

检测指标	空白对照组	模型对照组	预处理组	后处理组
血浆 NE(ng/L)	32.476±3.280	43.212±1.682	36.796±2.393* $\Delta$ $\#$	38.899±2.230* $\Delta$
BALF-NE(ng/L)	35.388±3.280	50.703±2.183	40.955±3.894* $\Delta$ $\#$	45.639±4.459* $\Delta$

与空白对照组比较,\* : P<0.01;与模型对照组比较, $\Delta$ : P<0.01;与后处理组比较, $\#$ : P<0.05。

表 2 西维来斯他对 ALI/ARDS 大鼠肺干/湿重比、BALF TREM-1 中性粒细胞计数水平和 BALF 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

检测指标	空白对照组	模型对照组	预处理组	后处理组
肺干/湿重比	4.087±0.379	5.333±0.410	5.010±0.368* $\Delta$ $\#$	4.712±0.304* $\Delta$
TREM-1(ng/L)	35.065±2.797	43.704±3.996	37.611±2.233* $\Delta$ $\#$	39.889±2.633* $\Delta$
中性粒细胞计数( $\times 10^5$ /L)	3.045±0.298	42.983±3.342	24.248±2.264* $\Delta$ $\#$	17.769±1.803* $\Delta$

与空白对照组比较,\* : P<0.01;与模型对照组比较, $\Delta$ : P<0.01;与后处理组比较, $\#$ : P<0.05。

离心 10 min,分离血清,-20℃保存待检。用静脉留置针插入气管反复用生理盐水行右支气管肺泡灌洗,每次灌洗 2 mL,反复 3 次,收集灌洗液,记录回收量,并保证回收率在 70%以上。灌注液以 2 000 r/min(离心半径 20 cm)离心 10 min,取上清液测定。严格无菌留取左肺组织,10%甲醛固定,病理切片后用 HE 染色。

**1.4 检测指标及方法** (1)支气管肺泡灌洗液(BALF)中性粒细胞计数:将 0.1 mL 的 BALF 加入血细胞计数板计数细胞总数。(2)中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)测定:在各时间点断尾采血,以 2 000 r/min(离心半径 20 cm)离心 10 min,取上清液测定。(3)支气管肺泡灌洗液的中性粒细胞弹性蛋白酶的水平测定:用无菌生理盐水 2 mL 灌注右肺,反复冲洗,回吸量大于注入量的 70%,灌注液以 2 000 r/min(离心半径 20 cm)离心 10 min,取上清液测定。(4)肺组织的干湿比重测定:每组每只大鼠称取约 0.25 g 左侧湿肺组织,用滤纸吸净表面血迹后准确称取其质量,用电热恒温干燥箱 80℃下烘干,48 h 后称干重,按公式计算肺干/湿重比。

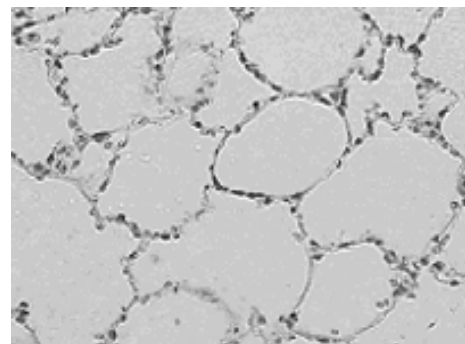
**1.5 病理学观察** 取相同部位左侧肺组织 10%甲醛固定 1 周,梯度乙醇脱水,切取相同部位肺组织制成标本,常规切片,石蜡包埋,苏木素-伊红染色,光学显微镜下观察肺组织肺形态学病理改变。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS16.0 统计软件,所有计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,各实验组间的两两比较采用 t 检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

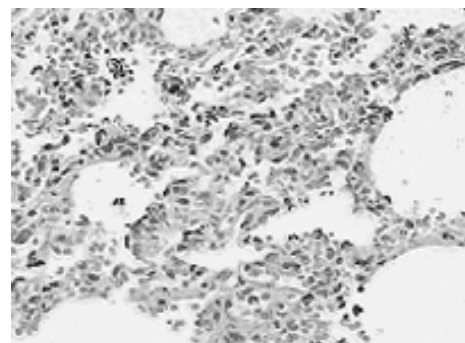
**2.1 ALI 大鼠的 BALF 中性粒细胞弹性蛋白酶的水平和中性粒细胞计数的变化及西维来斯他治疗的影响** 与模型对照组比较,预处理组和后处理组的 BALF 中性粒细胞弹性蛋白酶水平明显下降,差异有统计学意义(P<0.01)。与后处理组比较,预处理组 BALF 中性粒细胞弹性蛋白酶水平明显下降,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

**2.2 ALI 大鼠血浆中性粒细胞弹性蛋白酶和 TREM-1 的变化及西维来斯他治疗的影响** 与模型对照组比较,预处理组和后处理组的血清中性粒细胞弹性蛋白酶水平明显下降,差异有统计学意义(P<0.01),血清 TREM-1 的水平明显下降,差异有统计学意义(P<0.01)。与后处理组比较,预处理组血清中性粒细胞弹性蛋白酶水平明显下降,差异有统计学意义(P<0.05),血清 TREM-1 的水平明显下降,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。



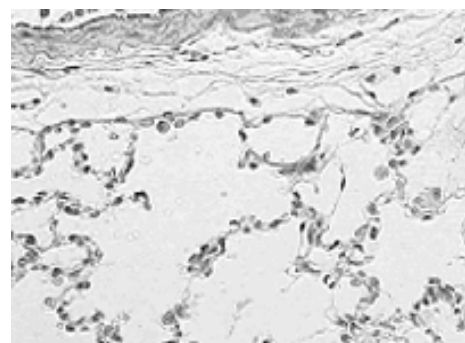
肺间质未见水肿及炎性细胞渗出,肺泡间质毛细血管未见扩张充血;肺泡扩张良好,未见出血和肺泡透明膜形成。

图 1 正常对照组肺组织 6 h 病理变化(HE 染色,×200)



肺间质水肿及炎性细胞渗出,肺泡间质毛细血管可见扩张充血及大量炎症细胞渗出;肺泡萎陷明显,可见有代偿性扩张,可见出血,未见肺泡透明膜形成。

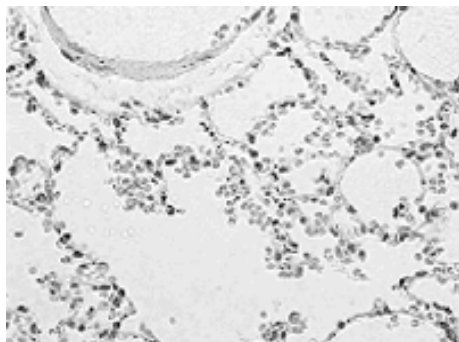
图 2 模型对照组肺组织 6 h 病理变化(HE 染色,×200)



肺间质中度水肿及少量炎性细胞渗出,肺泡间质毛细血管部分扩张充血;肺泡有部分萎陷、出血,未见肺泡透明膜形成。

图 3 预处理组肺组织 6 h 病理变化(HE 染色,×200)

### 2.3 ALI 大鼠肺组织病理变化及西维来斯他治疗的影响 见图 1~4。



肺间质轻度水肿及炎性细胞渗出,肺泡间质毛细血管扩张充血;肺泡有部分萎陷、出血,未见肺泡透明膜形成。

图 4 后处理组肺组织 6 h 病理变化(HE 染色,  $\times 200$ )

### 3 讨 论

ALI 是指严重感染、创伤等打击后,出现以弥漫性肺泡毛细血管膜损伤导致肺水肿和微肺不张为病理特征,临床表现为呼吸窘迫和顽固性低氧血症,严重者即为 ARDS<sup>[6]</sup>。目前 ALI 和 ARDS 患者的病死率仍然很高。本研究采用油酸和内毒素贯序注射旨在模拟临床严重创伤合并感染时肺损伤的演进过程。油酸静脉注射后形成 ARDS 的机制是首先引起肺毛细血管脂肪栓塞,造成血管内皮损伤,进而引起肺泡毛细血管膜的通透性增加,肺间质和肺泡损伤<sup>[7]</sup>。静脉注射内毒素相当于严重革兰阴性菌释放内毒素入血。已经证实 ALI 的机制:(1)由于内毒素的直接损伤;(2)机体释放大量的炎性细胞及递质(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8 等)使机体的抗炎与促炎平衡破坏,引发肺脏的过度炎症反应,造成肺组织的急性损伤。

本研究结果显示,模型对照组动物血清和 BALF 中 NE 含量增高,说明油酸可导致肺泡毛细血管的脂肪栓塞,加重血管内皮细胞的破坏,使各种炎性细胞渗出,内毒素刺激机体后,激活免疫细胞和炎性细胞释放大量炎症介质和细胞因子,中性粒细胞激活释放大量的 NE,使血清 NE 升高。模型对照组、预处理组和后处理组比较,预处理组和后处理组血清 NE 增加的幅度明显低于模型对照组( $P < 0.01$ ),提示西维来斯他能有效地抑制 NE 的生成及活性,减轻肺组织损伤。预处理组和后处理组比较,预处理组血清 NE 增加的幅度明显低于后处理组( $P < 0.05$ )。后处理组和预处理组比较,后处理组 BALF 中性粒细胞增加的幅度明显低于预处理组( $P < 0.05$ )。中性粒细胞弹性蛋白酶活性增加所导致的蛋白减少会破坏细胞表面和基膜的完整性,致使肺泡的通透性增加<sup>[8]</sup>。另外,这些中性粒细胞弹性蛋白酶的基质降解的作用与中性粒细胞移位<sup>[9]</sup>和趋化性肽的产物包括白介素-8 有关。NE 可分解血管基膜和间质,增强肺组织 ICAM-1 的表达,使中性粒细胞与内皮细胞之间的黏附更加牢固而进一步激活中性粒细胞,形成一种恶性循环,加重肺损伤。西维来斯他是小分子 NE 抑制剂,能可逆性且竞争性抑制 NE。西维来斯他的保护作用在很大程度上是归功于其特别的抑制作用。它可以进入微环境并对氧化物酶具有特殊的抵抗作用。西维来斯他也能减弱 BALF 中炎症细胞浸润。这种中性粒细胞漏出至肺泡的减弱已经在病理切片中得到证实,NE 抑制剂的有益作用对中性粒细胞浸润的改善不仅在 ALI,也在缺血再灌注的炎症模型中得到证实。这种结果提示中性粒细胞漏出的媒介,也是减少中性粒细胞介导的毒性媒

介。本研究表明不同时机应用西维来斯他可能会对 ALI/ARDS 有不同的影响。研究表明早期应用 NE 抑制剂可能有效。NE 是在本质上决定着 ALI/ARDS 危急进展的预测因素或者征兆。预测因素可能是 NE 临界水平,它决定着某些 ALI/ARDS 患者进展。延迟性的应用 NE 抑制剂西维来斯他在 ALI 出现后的肺泡水肿和中性粒细胞漏出有一定的防止作用。

TREM-1 是一种新型的炎症激发受体,其主要表达在中性粒细胞及单核细胞膜表面。它的天然配体目前还不明确,其表达主要受细菌、真菌及细菌代谢产物脂多糖(LPS)上调。通过激活中性粒细胞及单核细胞引起白介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症前化学增殖素的分泌,从而在炎症反应中发挥重要的作用<sup>[10]</sup>。TREM-1 广泛表达于皮肤、淋巴结、肺组织中,在血嗜中性白细胞、CD14<sup>+</sup>单核/巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、肉芽肿及周围的单核细胞源性的上皮样细胞上高表达,在非感染性炎症如分支杆菌属结核菌或异质体肉芽肿引起的肉芽肿感染中很少或不表达<sup>[11]</sup>。TREM-1 的细胞和组织分布特点提示其在抗感染炎症反应中起作用。TREM-1 有促进炎症因子分泌的作用<sup>[12]</sup>,能诱导中性粒细胞和单核细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$  等促炎因子,中性粒细胞趋化因子 IL-8,单核细胞趋化因子 MCP-1 和 MCP-3,活化单核细胞表面的 CD40、CD86 和 CD54 等共刺激分子,还能诱导中性粒细胞释放髓过氧化物酶。TREM-1 在脓毒症等急性炎症反应中具有重要的作用,在人的炎症组织及腹腔液中局部浸润的中性粒细胞、巨噬细胞表面的 TREM-1 均处于高水平表达。它介导的信号传导通路在炎症反应的发生和级联放大中起重要作用。本研究结果显示,模型对照组、预处理组和后处理组比较,预处理组和后处理血清 TREM-1 增加的幅度明显低于模型对照组( $P < 0.01$ )。预处理组和后处理组两组比较,预处理组血清 TREM-1 增加的幅度明显低于后处理组( $P < 0.05$ )。西维来斯他降低 ALI 时 BALF 中的 TREM-1 的水平,其直接机制尚未清楚。其机制可能为 TREM-1 激活后,可上调其下游的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、GM-CSF 等细胞因子的表达,并抑制抗炎反应因子白介素-10(IL-10)的表达;同时,它激活的这些下游的细胞因子又能正反馈地上调其表达。这样,TREM-1 与这些下游细胞因子之间形成一个正反馈的自分泌调节回路,促使炎症反应增强、放大<sup>[13-14]</sup>。TREM-1 与 ALI 之间的关系尚需进一步的研究。

### 参考文献:

- [1] Xu LX, Wu LP, Zhang H. Basic pharmacological study of hyperoxygic liquid on the treatment of hypoxic and hypoxemia disease[J]. Chin Pharmacol Bull, 2002, 18: 560.
- [2] Wilkins PA, Seahorn T. Acute respiratory distress syndrome [J]. Vet Clin North Am Equine Pract, 2004, 20: 253.
- [3] Neff MJ. The epidemiology and definition of the acute respiratory distress syndrome[J]. Respir Care Clin N Am, 2003, 9: 273.
- [4] 刘红英, 克拉拉·阿巴斯, 张丽, 等. ACE、LDH 活性和 MDA 含量在实验性 ARDS 大鼠小肠中的变化[J]. 临床军医杂志, 2005, 33(1): 140.
- [5] Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome[J]. Chest, 1997, 111(5): 1306. (下转第 1659 页)

气量均下降,引发肺不张、肺水肿,死腔量增加,顺应性下降,出现低氧血症和高碳酸血症<sup>[2,6-7]</sup>。上述变化在 IAP 大于 15 mm Hg 时就可出现<sup>[4]</sup>。这些问题的存在导致机械通气难度增大。本文对 8 例 ACS 患者交替采用两种不同的通气方式,区别在于选择的  $V_T$  值和 PEEP 水平不同。结果显示,在小潮气量通气方式下,患者的气体交换明显改善,但并不能改善通气。分析是由于 PEEP 增加肺功能残气量及机械扩张肺泡及小气道,减轻了肺不张及肺水肿,而此方式还可避免剪切力损伤<sup>[8-9]</sup>。ACS 患者由于肺容积减少,适当减少  $V_T$  量,也有助于缓解受腹压影响较小部分的肺组织过度通气,也避免充气肺组织和无气肺组织之间的较大张力<sup>[10]</sup>。B 组患者 PIP 较 A 组低,应是  $V_T$  减少的结果,但由于 B 组选择的 PEEP 值较高,且呼吸频率较快,因而 Pmean 较 A 组高,这可能造成对循环的影响。从本组数据来看,B 组患者顺应性 $[(29.5 \pm 16.5) \text{ mL/cm H}_2\text{O}]$ 高于 A 组 $[(26.8 \pm 14.2) \text{ mL/cm H}_2\text{O}]$ ,这可能与 B 组选择的高水平 PEEP 有关,但二者间差异无统计学意义。对于 ACS 患者来说,高水平 PEEP 是否能提高肺顺应性以及最佳 PEEP 的选择等问题,尚有待于进一步的研究证实。由于 IAH 患者潜在性复张肺的比例及 PEEP 有否部分抵消腹压升高上抬膈肌作用,继续加大 PEEP 是否能进一步改善肺部气体交换还是导致呼吸及相关性损伤<sup>[11]</sup>,均尚未定论,还须通过加大观察病例并在 PEEP 值选择上作进一步观察研究。

总之,腹内高压可致低氧血症和(或)高碳酸血症,降低腹压能明显改善 IAH 患者的通气和换气功能;对于 IAH 的机械通气患者,可考虑采用小潮气量通气方式,有利于改善肺部气体交换。

#### 参考文献:

- [1] De Waele, Hoste E, Malbrain ML. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome—a critical analysis[J]. *Critical Care*, 2006, 10: R51.
- [2] Patel A, Lall CG, Jennings SG, et al. Abdominal compartment syndrome[J]. *A J R*, 2007, 189: 1037.
- [3] 耿小平, 许伦兵. 关于腹腔室隔综合征诊治的一些看法[J]. *肝胆外科杂志*, 2005, 13(1): 68.
- [4] Bailey J, Shapiro MJ. Abdominal compartment syndrome[J]. *Critical Care*, 2000, 4: 23.
- [5] Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, et al. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure[J]. *J Trauma*, 2003, 54: 848.
- [6] Tsuang W, Pohlman M, Hall J. A 25-year-old woman with acute pancreatitis and hypotension refractory to aggressive fluid resuscitation[J]. *Chest*, 2007, 132: 1702.
- [7] Vivier E, Metton O, Piriau V, et al. Effects of increased intra-abdominal pressure on central circulation[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96: 701.
- [8] Halter JM, Steinberg JM, Schiller HJ, et al. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 25: 1620.
- [9] Esteban A, Ferguson NP, Mdeada MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 170.
- [10] Brower RG, Mtlhay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute respiratory distress syndrome[J]. *N Eng J Med*, 2000, 342: 1301.
- [11] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Eng J Med*, 2006, 354: 1775.
- [12] 钱桂生. 急性肺损伤与急性呼吸窘迫综合征研究现状与展望[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(2): 97.
- [13] Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(2): 369.
- [14] Majetschak M, Krehmerier U, Ostroverkh L, et al. Alteration in leukocyte function following surgical trauma: differentiation distinct reaction types and association with tumor necrosis factor gene polymorphisms[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12: 296.
- [15] Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 896.
- [16] 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.
- [17] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. *Nature*, 2001, 410(32): 1103.
- [18] Washington AV, Quigley L, McVicar DW. Initial characterization of TREM-like transcript (TLT)-1: a putative inhibitory receptor within the TREM cluster[J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3822.
- [19] Gingras MC, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1 and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development[J]. *Mol Immunol*, 2002, 38(11): 817.
- [20] 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.

(收稿日期:2009-11-10 修回日期:2009-12-10)

(收稿日期:2010-03-27 修回日期:2010-04-07)