

TREM1 及其在中枢神经系统疾病中的相关研究

刘源,张新程,刘彦超,黄逸民,何学君,马小鹏,张华楸

摘要 髓样细胞中表达的触发受体 1(TREM1)是一种近年来发现广泛表达髓系细胞来源表面的炎症激发受体,通过与经典的模式识别受体信号途径(如 Toll 样受体和 NOD 样受体)协同作用来促发和放大免疫炎症反应。通过增强促炎细胞因子和趋化因子的产生,在多种感染或非感染性疾病中,促进免疫炎症反应的级联反应,进而影响预后。本文通过回顾相关文献,对 TREM1 目前研究现状和其中枢神经系统疾病,主要包括脑缺血相关疾病、蛛网膜下腔出血、脑胶质瘤、阿尔兹海默病中的效应、机制和影响等进行综述。

关键词 髓样细胞中表达的触发受体 1;卒中;小胶质细胞;中枢神经系统

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211090

模式识别受体是一类主要表达于固有免疫细胞表面、可识别一种或多种病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)的识别分子,在生物体免疫系统早期识别感染性和非感染性刺激,继而在引发免疫炎症反应中起关键作用。髓系细胞触发受体家族(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM)是近年来发现的一类新型模式识别受体。目前,在人类 6 号染色体短臂 2 区 1 带上发现了 3 个 TREM 成员(TREM1-3)和 4 个 TREM 样转录本(TREML1-4),这些转录本之前被命名为新型的 Ig 样受体^[1]。TREM 家族在单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞、小胶质细胞、破骨细胞和血小板等细胞中广泛表达^[2,3],同时它们也表达在自然杀伤细胞、B 细胞、T 细胞、上皮细胞和内皮细胞等细胞表面,表现出 TREM 家族在调节先天免疫中的重要性^[4]。TREM1 和 TREM2 是当前 TREM 家族中被研究较多的 2 个成员,两者有相似的跨膜糖蛋白结构,但在对炎症反应的调节中可能扮演着不同角色。相较于 TREM2 的炎症抑制和促细胞吞噬作用,研究者普遍认为 TREM1 信号具有活化、放大炎症效应。TREM1 作为炎症的放大器,在多种急性感染性疾病中产生了巨大的影响,例如经典的脓毒性休克、肺炎等。然而越来越多的研究发现 TREM1 在很多慢性非感染性炎症和自身免疫性疾病中也发挥了重要作用,如银屑病、炎症性肠病、动脉粥样硬化、肿瘤等^[5]。特别是 TREM1 参与调控疾病的炎症微环境进程,与疾病的发生发展、转归、预后密切相关。在近几年, TREM1 逐渐成为中枢神经系统疾病中的研究热点^[6]。

1 TREM1 的结构及亚型

TREM1 (CD354)是 TREM 家族中第 1 个被确定和详细描述的成员^[7],在髓系免疫反应中起扩大炎症反应的作用。该分子包括 2 种亚型:膜结合型(mTREM1)和可溶型(sTREM1)。mTREM1 受体包括一个短细胞质尾,可以与跨膜受体 DNAX 激活

蛋白(DNAX-activating protein 12KD, DAP12)配对,后者通过其携带的免疫受体酪氨酸激活信号转导基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)以进行信号转导^[8]。sTREM1 只有 Ig 样结构域,在抗原识别和与 mTREM1 竞争相同的配体过程中其重要作用,因此它被认为可以在不同的环境中起到抗炎作用^[9]。sTREM1 的来源目前尚不清楚,有学者提出是由金属蛋白酶 matrix metalloproteinases, MMPs),如 MMP-9 对 mTREM1 的蛋白水解后进入血液。因此,sTREM1 的释放依赖于膜上 TREM1 的激活和随后的裂解^[10]。

2 TREM1 相关配体及信号通路

TREM1 的配体包括血小板、肽聚糖识别蛋白 1(peptidoglycan recognition protein 1, PGLYRP1)、高迁移率蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)、热休克蛋白 70(heat shock protein 70, Hsp70)、肌动蛋白等^[11]。近期有报道脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)在脑肠轴功能调节中也参与 TREM1 的激活^[12]。但尚不清楚这一效应是否通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptors, TLR)4 信号通路的活化实现的。其他还有可能的配体包括酵母多糖、艾滋病病毒包膜糖蛋白(HIV gp120 hypothetical protein, HIV gp120)、曼氏血吸虫卵抗原和马尔堡病毒糖蛋白等。

mTREM1 的功能依赖于 DAP12 的激活和细胞内信号转导。含有 ITAM 接头蛋白的 DAP12 胞质部分在酪氨酸残基上被磷酸化,为 Zeta 链相关蛋白激酶(Zeta-chain associated protein kinase 70kDa, ZAP70)和脾脏酪氨酸激酶(Spleen Tyrosine Kinase, SYK)提供对接位点^[13]。SYK 可以促进 Cbl(casitas B-lineage lymphoma)、SOS 蛋白和生长因子受体结合蛋白-2(growth factor receptor bound protein 2, Grb2)接头复合物的募集和酪氨酸磷酸化,通过 Jakus 激酶(Janus Kinase, JAK)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、磷

作者单位
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科
武汉 430030

基金项目
国家自然科学基金(No. 81371381);
湖北省病理生理学
会资助项目(No. 2021HBAP006)

收稿日期
2021-12-16

通讯作者
张华楸
zhanghq_04@
yahoo.com

脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)和磷脂酶 C γ (phospholipase-C γ , PLCC)途径进行下游信号通路转导。磷酸化激活 JAK 以后,可磷酸化下游靶蛋白的酪氨酸残基,募集并磷酸化转录因子 STAT,使其以二聚体的形式进入细胞核与靶基因结合,调控下游基因的转录,调节细胞的增殖、分化、凋亡过程。ERK1/2 被磷酸化激活后,进入细胞核作用于转录因子 Elk-1、NFAT、AP1 和 NF- κ B 等,促进基因的转录与表达。这些通路下游的转录因子都参与炎症介质的产生,如白介素 IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、IL-1B 和肿瘤坏死因子 TNF- α ^[14],此外还诱导钙动员和肌动蛋白细胞骨架的变化^[15]。mTREM1 的激活还抑制促凋亡分子(Bid、Bad 和 Bax)和线粒体释放细胞色素 C,从而维持线粒体的完整性,延长细胞寿命。维生素 D3、氧化型低密度脂蛋白、TNF- α 、IL-1B、LPS 和脂磷壁酸(LTA)等可以导致 mTREM1 表达上调,而 PU.1(一种存在于髓系细胞和淋巴样细胞中的转录因子)和抗炎细胞因子(如 IL-10 和 TGF- β)、抗菌肽 LL-37 和 CpG 寡脱氧核苷酸(CpG-ODN)等可致 TREM1 表达下调,它们都是 LPS 诱导的 mTREM1 活性的抑制剂^[16]。

3 TREM1 与其他模式识别受体的相互作用

Toll 样信号受体(TLRs)是先天性免疫模式的主要受体,在机体内能及早识别病原体相关分子,TLR2 和 TLR4 可共同介导跨膜免疫信号,形成传导通路,从而介导炎症反应。mTREM1 主要可以放大 TLR4 信号通路,进而导致 mTREM1 表达增加,提示 TREM1 和 TLRs 之间可能存在相互协作的机制^[17]。TLR4 和 TREM1 之间的相互作用依赖于接头分子髓样分化初级应答基因 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),其对它们细胞内信号的启动至关重要。MyD88 的活性高低与调节 TREM1 表达的转录因子(如 NF- κ B 和 AP1)的激活与否直接有关。研究表明,mTREM1 的抑制似乎并不直接干扰 TLR4 的表达,仅是下调了 TLR4 细胞内信号转导的某些基因,如 MyD88,从而表明 TLR4 对 TREM1 的活性有更大的直接影响,mTREM1 对 TLR4 的功能起间接作用。

核苷酸结合的寡聚结构域样受体(NLR)家族参与炎症和凋亡反应的调节,与 TLR 相似,它与 mTREM1 存在协同作用^[18]。NLRs 和 mTREM1 的相互作用导致单核细胞活化,从而触发和放大蛋白激酶 B(protein kinases B, PKB/AKT)的磷酸化,此外还诱导丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和促炎介质如 IL-1B 和 IL-6 的产生。TREM1 还与核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)相互作用,NLRP3 炎症小体与中性粒细胞浸润有关,同时 NLRP3 为 procaspase1 裂解提供了分子平台,使之裂解为 IL-1 β 、IL-18 的前体,成熟以后释放到细胞外环境诱导并放大炎症反应。然而,这种机制以及具有相互激活 mTREM1 和 NLR 能力的配体仍不清楚^[19]。

4 TREM1 与中枢系统疾病

作为脑内唯一的髓系细胞,小胶质细胞在各种病理环境下

被激活,产生促炎介质和神经毒性化合物,导致白细胞向缺血部位迁移。通过活化小胶质细胞膜上的 TREM1 受体,释放更多的促炎因子,促进中性粒细胞脱颗粒和吞噬作用,诱导小胶质细胞活化和焦亡等途径,影响疾病转归,接下来将在神经系统研究热点疾病中逐一介绍。

4.1 脑缺血相关疾病

缺血性脑卒中是最常见的神经系统急症,有较高的致死率,它以脑血流减少和完全堵塞为特点,包括系统性灌注减少、严重狭窄和血管闭塞。缺血性卒中后,免疫反应诱发炎症是血性损伤进展的主要原因之一。有研究表明 TREM1 的一个潜在影响是促进血小板聚集和血栓形成,加剧脑缺血。XU 等^[20]的研究证实小胶质细胞表面的 TREM1 在缺血后第 3 天表达明显增加;应用 TREM1 特异性抑制剂 LP17 后,梗死面积减少、海马区细胞增殖增加、突触可塑性提高、神经元损伤有所修复、长期神经功能改善。免疫共沉淀证明,缺血性损伤时 TREM1 可以通过与小胶质细胞中的 SYK 相互作用激活胱天蛋白酶募集域蛋白 9(caspase recruitment domain family member 9, CARD9)/NF- κ B 和 NLRP3/caspase-1 信号通路,放大炎症反应。研究表明 TREM1 基因的沉默可以减少小胶质细胞 M1 表型的生物学标志物,证明脑缺血后 TREM1 的激活可以使小胶质细胞向促炎表型重新编程。同时 TREM1 可以促进小胶质细胞中白介素(IL-1B、IL-18、IL-6 等)、趋化因子生长调节基因(CXCL-1、CXCL-2)和单核细胞趋化因子(MCP-1)的产生和髓过氧化物酶(MPO)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)等在缺血性损伤中的表达。

Liu 等^[21]的研究认为外周 CD11b⁺CD45⁺髓系细胞浸润可以通过激活 TREM1 扩大缺血损伤,脑肠轴的参与会加重脑卒中的严重程度。研究者在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型鼠中发现,外周髓系细胞表面的 TREM1 受体先被激活,在造模 4.5 h 后血液中、脾脏中和肠道中 TREM1 表达明显升高,同时肠道通透性增加,细菌移位,随后炎症细胞浸润到缺血脑组织^[22]。在 TREM1 基因敲除鼠 MCAO 模型中,梗死面积明显减小,生存率提高,行为学检测结果改善,远期预后变好。普通 MCAO 模型应用 TREM1 拮抗剂也得到基本相同的结果。进一步研究表明是抗氧化谷胱甘肽代谢、抗炎症的 TREM2 和溶酶体等途径引起了脑保护效应。在缺血 4.5 h 普通 MCAO 鼠应用普萘洛尔(β 受体拮抗剂)后,肠道通透性降低,外周血和脾脏中 TREM1 的表达量也下降,证明 TREM1 表达增加是由于交感神经驱动的肠道通透性改变和 PAMP 易位增加而引起的。即在卒中后早期,TREM1 会放大大局肠道髓系细胞对 PAMPs 的免疫反应,后来随着髓系细胞浸润到缺血脑组织,TREM1 会放大大脑无菌性炎症反应。当应用 TREM1 的拮抗剂以后,损伤性免疫反应将减弱,同时 TREM2 上调,加速了脑卒中患者的康复过程。

缺血性脑卒中的早期诊断主要依赖影像学检查,缺少合适的生物学标志物来预测患者的神经功能损伤程度和预后^[23]。一个前瞻性临床队列研究发现,与具有危险因素的健康人相比,缺血性脑卒中患者急性期血中 TREM1 和 TREM2 都增加,并且在

前 24 h 内 TRME1 的急剧升高与预后不良 (NIHSS 评分 > 6 分且 mRS 评分 > 2 分) 关系密切相关。所以 TREM1 似乎可以作为一个生物学标志物独立预测缺血性卒中的预后。但研究没有发现缺血性损害大小、梗死类型和住院时间长度与血中 TREM1 升高之间明显的相关性^[6]。

4.2 蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)

SAH 是中枢神经系统常见的一类出血型脑血管病, 多由于动脉瘤破裂导致。已有研究发现 SAH 后 3 d 以内的早期脑损伤 (early brain injury, EBI) 是预后不佳的主要原因, 它与神经炎症的程度密切相关。SAH 以后早期过度激活小胶质细胞、炎症细胞浸润、细胞因子产生、血脑屏障破坏等是 EBI 的发生机制^[24]。在 SAH 模型中, 通过免疫荧光共定位的方法发现: TREM1 可以表达在小胶质细胞表面、内皮细胞表面和中性粒细胞表面。TREM1 通过激活 NLRP3 炎症小体导致小胶质细胞活化和焦亡, 促进炎症细胞的浸润, 诱导血脑屏障紧密连接蛋白 (包括 ZO1、occludin 和 claudin-5) 的降解和丢失, 使用 TREM1 的拮抗剂可以较好保护血脑屏障的完整性^[25]。sun 所在课题组的研究表明, 当 TREM1 膜受体被释放到胞外时, 可以和 TLR4 协同, 通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路 (激活小胶质细胞) 的激活, 释放 IL-1B、IL-6 等细胞因子和化学炎症介质, 导致 EBI 发生。通过检测 SAH 患者脑脊液中 sTREM1 的含量, 发现较正常人脑脊液中 sTREM1 表达明显增高, 同时 sTREM1 的浓度与 Hunt-Hess 量表评分所测定的患者病情轻重有关, 分级越高, 脑脊液中 sTREM1 水平增加更明显且差异有统计学意义, 提示 sTREM1 可能成为 SAH 后判断早期脑损伤程度, 预测病情严重程度的生物学标记物^[26]。

4.3 脑胶质瘤

近年来研究证明慢性炎症参与了脑胶质瘤的癌变过程中, TREM1 在肿瘤的发生发展侵袭转化中起重要作用。单核巨噬细胞被招募到炎症、感染和肿瘤生长部位, 通过上调 TREM1 对微环境刺激 (如感染、炎症因子和缺氧) 作出反应。TREM1 通过 PAMP、DAMP 配体促进单核巨噬细胞分泌促炎、趋化、血管生成和基质重塑等细胞因子, 导致持续炎症过程的放大, 并促进炎症相关恶性肿瘤的发展和进展^[27]。在各种临床前小鼠模型中, TREM1 特异性抑制剂可减轻单核巨噬细胞介导的慢性炎症和肿瘤进展, 这表明 TREM1 是一种新的有吸引力的癌症免疫治疗靶点。有研究表明全身性炎症对胶质瘤患者的总体生存有影响, 外周血中 TREM1/TREM2 > 125 的胶质瘤患者 (III 期和 IV 期) 生存时间明显短于其他患者, 单核细胞 TREM1 的表达与血浆 IL-6 和 IL-10 水平密切相关, CD14⁺TREM2⁺ 单核细胞的百分比在存活率较高的患者中较高。此外, 由脑肿瘤坏死细胞释放或由肿瘤相关巨噬细胞产生的 HMGB1 可以招募 TREM1 阳性的单核细胞进入肿瘤。这些研究表明外周血单核细胞 TREM1 表达有助于预测胶质瘤患者预后, CD14⁺TREM2⁺ 单核细胞能下调肿瘤的过度炎症反应, 增强对肿瘤的吞噬作用^[28]。到目前为止, TREM1 抑制剂的治疗应用仅限于临床前模型, 仅开展了旨在衡量炎症相关癌症患者样本中 TREM1 表达和/或 sTREM1 水

平的预后、诊断价值的研究。LR12 是首个针对 TREM-1 进入临床开发阶段的药物, 预计未来将对该药物进行癌症治疗评估。

4.4 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

D 典型的病理特征之一是淀粉样蛋白 β 肽 (amyloid β , A β) 在脑中沉积, TRME1 可以通过促进吞噬 A β 在 AD 中起保护作用, 它与 DAP12 结合增强炎症反应和小胶质细胞的吞噬功能。有研究表明, TREM1 与 AD 密切相关, 其内含子变体 rs6910730G 与老年受试者大脑中 A β 水平和总淀粉样蛋白负担的增加有关^[29]。有研究团队通过 2 个独立健康人群队列中分离出巨噬细胞进行体外实验, 检测巨噬细胞对 A β 吞噬能力, 结果显示内含子变体的携带者 A β 的内吞能力比不携带者降低 22%。(老年组降低 33%)。研究者通过注射慢病毒上调小鼠原代小胶质细胞中 TREM1 的表达, 可以促进小胶质细胞对 A β 的内吞作用^[30]。为了进一步证明 TREM1 在 AD 进展中的作用, 研究者在 APP/PSEN1 小鼠 (AD 转基因鼠) 大脑中敲低 TREM1 后, 发现可以明显增加 A β 和总淀粉样蛋白斑块, 而在小胶质细胞中选择性过表达 TREM1 或用激动性抗体激活 TREM1 信号通路可以改善 A β 神经病理, 并改善 AD 相关的空间认知障碍, 提示 TREM1 在 AD 进展中发挥了保护效应。

综上所述, TREM1 通过增强髓系细胞的免疫炎症反应过程, 调控疾病的炎症微环境、炎症细胞浸润、细胞因子产生、血脑屏障破坏和增强吞噬细胞的吞噬能力等, 在中枢神经系统疾病的发生发展中产生非常重要的影响。目前相关的中枢系统中 TREM1 的研究已经出现了重要的进展: 在蛛网膜下腔出血、脑肿瘤等疾病中 TREM1 可以用来判断病情和疾病预后; TREM1 的拮抗剂可作为有前景的药物进行治疗缺血性脑卒中等疾病^[31], 仍需进一步临床试验确定效果; TREM1 可以作为 AD 治疗的靶点之一等。然而在脑外伤及其他血管病 (如烟雾病、动脉瘤)^[32] 中 TREM1 的相关作用及机制研究仍然很少, 同时 TREM1 在各个疾病中起作用的天然配体仍不清楚, 有待进一步探究。

参考文献

- [1] Backes F N, De Souza A, Bianchin M M. Biomarkers in the prognostic evaluation of ischemic stroke: Is there benefit in the measurements of TREM-1 and TREM-2 in the acute phase[J]? Clin Biochem, 2021, 98: 10-16.
- [2] Carrasco K, Boufenz A, Jolly L, et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16: 460-472.
- [3] Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection[J]. Immunobiology, 2008, 213: 701-713.
- [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: 81-95.
- [5] Gao S, Yi Y, Xia G, et al. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18: 25-35.
- [6] Huang J B, Chen N C, Chen C L, et al. Serum Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Associated with the Severity and Outcome of Acute Ischemic Stroke[J]. J Clin Med, 2020, 10: 61.
- [7] 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: 4991-4995.

- [8] Baruah S, Keck K, Vrenios M, et al. Identification of a Novel Splice Variant Isoform of TREM-1 in Human Neutrophil Granules[J]. *J Immunol*, 2015, 195: 5725-5731.
- [9] 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: 169-177.
- [10] De Oliveira Matos A, Dos Santos Dantas P H, Figueira Marques Silva-Sales M, et al. The role of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in non-bacterial infections[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2020, 46: 237-252.
- [11] Pelham C J, Pandya A N, Agrawal D K. Triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family modulators: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24: 1383-1395.
- [12] Natale G, Biagioni F, Busceti C L, et al. TREM Receptors Connecting Bowel Inflammation to Neurodegenerative Disorders[J]. *Cells*, 2019, 8: 1124.
- [13] Colonna M. TREMs in the immune system and beyond[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 445-453.
- [14] Zhong W J, Duan J X, Liu T, et al. Activation of NLRP3 inflammasome up-regulates TREM-1 expression in murine macrophages via HMGB1 and IL-18[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89: 107045.
- [15] Owens R, Grabert K, Davies C L, et al. Divergent Neuroinflammatory Regulation of Microglial TREM Expression and Involvement of NF-kappaB[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 56.
- [16] Read C B, Kuijper J L, Hjorth S A, et al. Cutting Edge: identification of neutrophil PGLYRP1 as a ligand for TREM-1[J]. *J Immunol*, 2015, 194: 1417-1421.
- [17] Ornatowska M, Azim A C, Wang X, et al. Functional genomics of silencing TREM-1 on TLR4 signaling in macrophages[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293: L1377-1384.
- [18] Pandupuspitasari N S, Khan F A, Huang C J, et al. Novel Attributions of TREMs in Immunity[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2016, 20: 47-54.
- [19] Prufer S, Weber M, Sasca D, et al. Distinct signaling cascades of TREM-1, TLR and NLR in neutrophils and monocytic cells[J]. *J Innate Immun*, 2014, 6: 339-352.
- [20] Xu P, Zhang X, Liu Q, et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 555.
- [21] Liu Q, Johnson E M, Lam R K, et al. Peripheral TREM1 responses to brain and intestinal immunogens amplify stroke severity[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20: 1023-1034.
- [22] Xu K, Gao X, Xia G, et al. Rapid gut dysbiosis induced by stroke exacerbates brain infarction in turn[J]. *Gut*, 2021, gutjnl-2020-323263.
- [23] Backes F N, De Souza A, Bianchin M M. Biomarkers in the prognostic evaluation of ischemic stroke: Is there benefit in the measurements of TREM-1 and TREM-2 in the acute phase[J]? *Clin Biochem*, 2021, 98: 10-16.
- [24] Tao T, Liu G J, Shi X, et al. DHEA Attenuates Microglial Activation via Induction of JMJD3 in Experimental Subarachnoid Haemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 243.
- [25] Xu P, Hong Y, Xie Y, et al. TREM-1 Exacerbates Neuroinflammatory Injury via NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in Experimental Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12: 643-659.
- [26] Sun X G, Ma Q, Jing G, et al. Early elevated levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in subarachnoid hemorrhage patients[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38: 873-877.
- [27] Raggi F, Bosco M C. Targeting Mononuclear Phagocyte Receptors in Cancer Immunotherapy: New Perspectives of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM-1) [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1337.
- [28] Kluckova K, Kozak J, Szaboova K, et al. TREM-1 and TREM-2 Expression on Blood Monocytes Could Help Predict Survival in High-Grade Glioma Patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1798147.
- [29] Liu Y S, Yan W J, Tan C C, et al. Common Variant in TREM1 Influencing Brain Amyloid Deposition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37: 661-668.
- [30] Jiang T, Zhang Y D, Gao Q, et al. TREM1 facilitates microglial phagocytosis of amyloid beta[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132: 667-683.
- [31] Liang Y B, Song P P, Zhu Y H, et al. TREM-1-targeting LP17 attenuates cerebral ischemia-induced neuronal injury by inhibiting oxidative stress and pyroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529: 554-561.
- [32] Vandestienne M, Zhang Y, Santos-Zas I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131: e142468.

(本文编辑:唐颖馨)