

DOI:10.13350/j.cjpb.240406

• 论著 •

TREM2 通过调控巨噬细胞极化在肺结核病中的作用 及分子机制研究^{*}

乃菲沙·买买提¹, 尚晓倩¹, 范佳惠¹, 王亮², 史宁¹, 马玉玉¹, 米叶沙尔·安尼瓦尔¹, 李佳峻¹, 王晶^{3,4,*}, 马秀敏^{1,*}

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院医学检验中心, 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 新疆乌鲁木齐 830011;

2. 新疆医科大学第五附属医院; 3. 新疆医科大学第一附属医院; 4. 海南医科大学第二附属医院)

【摘要】 目的 探讨肺结核患者肺病灶组织中髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 的表达水平, 以及与巨噬细胞极化相关标志物的相关性。 **方法** 通过苏木素-伊红 (H&E) 染色评估病理炎症表现, 采用免疫组织化学方法检测肺组织中 CD68⁺ 巨噬细胞和 M1/M2 巨噬细胞特异性分子及 TREM2 的表达定位情况, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测外周血中 M1/M2 巨噬细胞相关细胞因子 IL-10 和 IL-12 的表达水平, 并进一步分析 TREM2 与 M1/M2 巨噬细胞特征细胞因子的相关性。 **结果** 肺结核患者病灶组织中有明显的朗汉斯巨细胞和结核性肉芽肿。TREM2 和巨噬细胞极化相关标志物在肉芽肿周围的表达均显著增加, 且 TREM2 和 M2 巨噬细胞标志物 CD163 的表达定位一致。肺结核患者外周血中 TREM2、IL-10 和 IL-12 的 mRNA 表达水平以及 IL-10、IL-12 的表达量显著高于对照组。相关性分析表明 TREM2 与 M2 巨噬细胞相关细胞因子 IL-10 呈显著正相关。 **结论** TREM2 与 M2 巨噬细胞特异性细胞因子呈正相关, 提示 TREM2 可能介导巨噬细胞向 M2 极化在肺结核的发生发展过程中发挥关键作用。

【关键词】 肺结核; TREM2; 巨噬细胞; 分子机制

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)04-0405-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Apr.; 19(4):405-410.]

Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 mediates the involvement of M2-type macrophages in pulmonary tuberculosis infection

Naifeisha · Maimaiti¹, SHANG Xiaoqian¹, FAN Jiahui¹, WANG Liang², SHI Ning¹, MA Yuyu¹, Miyessar · Anwar¹, LI Jiajun¹, WANG Jin^{3,4}, MA Xiumin¹ (1. State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Clinical Laboratory Center, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 3. First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 4. Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University) ^{***}

【Abstract】 Objective To investigate the expression level of myeloid triggered receptor 2 (TREM2) in lung lesion tissues of patients with tuberculosis and its correlation with markers related to macrophage polarization. **Methods** The pathological inflammatory manifestations were assessed by hematoxylin-eosin (H&E) staining, the expression and localization of CD68⁺ macrophages and M1/M2 macrophage-specific molecules and TREM2 in lung tissues were detected by immunohistochemistry, and the expression levels of M1/M2 macrophage-associated cytokines IL-10 and IL-12 were examined in peripheral blood by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR), and the correlation between TREM2 and the characteristic cytokines of M1/M2 macrophages was further analyzed. **Results** Patients with pulmonary tuberculosis had significant Langhans giant cells and tuberculous granulomas in the focal tissues. The expression of both TREM2 and macrophage polarization-associated markers was significantly increased around the granulomas, and the expression of TREM2 and the M2 macrophage marker, CD163, were localized in the same way. The mRNA expression levels of TREM2, IL-10 and IL-12 as well as the expression of IL-10 and IL-12 in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis were significantly higher

* **【基金项目】** 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题项目 (No. SKL-HIDCA-2021-53, No. SKL-HIDCA-2020-37), 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (No. 2023D01C237), 海南省重点研发项目 (No. ZDYF2021SHFZ228, ZDYF2020148)。

** **【通讯作者】** 马秀敏, E-mail: Maxiumin1210@sohu.com; 王晶, E-mail: tlfwj@163.com

【作者简介】 乃菲沙·买买提 (1997-), 女, 新疆人, 在读研究生, 初级检验技师, 主要从事感染免疫学研究。E-mail: 729362851@qq.com
乃菲沙·买买提与尚晓倩并列第一作者。

than those of controls. Correlation analysis showed a significant positive correlation between TREM2 and the M2 macrophage-associated cytokine IL-10. **Conclusion** TREM2 was positively correlated with M2 macrophage-specific cytokines, suggesting that TREM2 may mediate the critical role of macrophage polarization to M2 in the development of TB.

【Key words】 Tuberculosis; TREM2; Macrophage

结核病 (Tuberculosis, TB) 是全球最具破坏性的传染病之一, 由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 感染引起, 可定居于全身多个器官。据 WHO 统计显示, 2021 年全球约有 1 060 万新发结核分枝杆菌感染病例, 另外约有 160 万人死于结核病^[1]。虽然结核病在中国的流行趋势有所下降, 但由于结核病发病机制复杂, 结核病人的早期发现率低以及耐药结核病的诊治等问题, 我国仍然是该病的高负担国家, 疾病负担仍难以控制^[2-3]。因此确定治疗结核分枝杆菌感染的新策略很重要, 这需要对结核分枝杆菌感染过程中的发病机制和治疗靶点进行不断探索。

Mtb 经呼吸道入侵机体, 其感染后常表现为潜伏性感染, 由于个体差异, 约 5%~10% 的感染者会进展为活动性结核, 并出现低热、盗汗和乏力等临床表现^[4-5]。研究表明, Mtb 凭借其独特的细胞表面脂质和分泌蛋白效应物, 可以逃避先天免疫细胞的杀伤并优先在巨噬细胞中建立一个生态位^[6]。巨噬细胞作为一群具有异质性的免疫细胞, 具有高度可塑性, 通常可分为 M1 (促炎, 经典活化的巨噬细胞) 和 M2 (抗炎, 替代激活的巨噬细胞) 类型^[7-8]。在 Mtb 感染过程中肉芽肿巨噬细胞会发生泡沫化改变, M2 型巨噬细胞可显著促进泡沫巨噬细胞的形成, 从而导致 Mtb 在细胞内的潜伏感染^[9-10]。因此, 巨噬细胞是抵抗 Mtb 感染的关键。

巨噬细胞通过多种表面受体感知 Mtb 病原体的入侵, 这些巨噬细胞表面受体对于病原体防御至关重要, 通过对胞内传递有利信号, 从而触发强大的免疫反应。髓样细胞触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM) 是髓系细胞表面表达的一类免疫球蛋白受体家族, 在巨噬细胞活化中起重要作用^[11-12]。TREM2 促进吞噬作用, 抑制免疫激活过程^[13]。TREM-2 在慢性炎症进展过程和免疫反应中可刺激炎症因子的产生, 其与细胞成熟、存活、增值、活化、吞噬多种功能相关^[14-16]。

当 Mtb 感染时, TREM-2 在诱导促炎性 Th1 反应中发挥关键作用^[17]。本研究旨在探究 TREM-2 在结核病中的表达水平, 并探讨 TREM-2 与巨噬细胞极化的关系, 可为结核感染机制提供新的思路和靶点。

对象与方法

1 研究对象

收集 2020 年 1 月-2021 年 12 月在新疆乌鲁木齐三级医院就医, 并被诊断为活动性肺结核患者的血液标本并收集病理诊断为肺结核性肉芽肿的病灶组织或病理蜡块, 同时将肺断端或切缘部位, 病理诊断无异常的非病灶部位的组织或蜡块纳入为对照组。根据 2018 年制定的结核病诊断标准《WS288-2017 肺结核诊断》^[18] 诊断标准纳入。排除标准: 有低热、盗汗、乏力等典型肺结核的临床表现和体征, 并至少符合以下 3 项之一者为活动性肺结核: 1) 痰涂片镜检或痰培养均为 Mtb 阳性; 2) 痰检示阴性, 但胸部影像学检查提示典型活动性肺结核表现; 3) 痰检阴性, 病理学诊断肺部病灶肉芽肿结构样本或胸水和支气管肺泡灌洗液报告为结核性病变。排除患者具有其它免疫性疾病、肿瘤性疾病、肺部感染以及 HIV 感染。

本研究经由新疆医科大学伦理委员会审查会批准 (20160218-102), 所有研究受试者均知情并同意参加本研究。

2 ELISA

使用 ELISA 试剂盒 (上海江莱生物科技公司) 检测肺结核患者及健康对照血浆中 IL-10 和 IL-12 表达水平, 按照试剂盒说明操作。

3 qRT-PCR

从患者外周血中利用 TransZol Up plus RNA kit (Beijing, China) 提取 RNA, 要求 RNA 浓度 ($>80 \text{ ng}/\mu\text{L}$) 和纯度 ($A_{260}/A_{280} = 1.8-2.0$)。按照试剂盒 (Takara, NO. RR037, Japan) 合成 cDNA, 根据试剂盒说明书 (Takara, NO. RR820, Japan) 配制 PCR 反应体系。对所得 (Cycle threshold, Ct) Ct 值采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 的值代表相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物名称及其序列
Table 1 PCR primer sequence

基因类型 Gene type	引物序列 (5'-3') Primer sequence
TREM2	F: CCAGCCTGCATACTTGCCA R: GGCAGAGTAGTCTCTTGCCAG
IL10	F: GACTTTAAGGGTTACCTGGGTTG R: TCACATGCGCCTTGATGTCTG
IL12	F: ATCTCGGTTGGTGTGTGTTCC R: GGGTATCTGTCTCTGTCC
GAPDH	F: CTGGGCTACACTGAGCACC R: AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG

4 HE、IHC 染色

HE 染色将切片苏木素染液 3~5 min,盐酸乙醇分化,伊红染色,中性树胶封片即可。IHC 染色切片枸橼酸钠修复抗原,10%山羊血清避光室温封闭,组织切片与适当浓度的一抗结合过夜。二抗 37℃ 恒温箱孵育,DAB 溶液完成显色,苏木素染液将细胞核染成蓝色。阳性结果出现不规则斑片棕褐色改变,五个以上的集群,在结核性肉芽肿区域附近。免疫组织化学染色阳性表达面积使用 Image-Pro Plus Version 8.0.1 处理。抗体信息见表 2。

表 2 免疫组化抗体生产厂家及稀释倍数 Table 2 Antibodies used for immunohistochemistry		
抗体 Antibody	生产公司 Brand	稀释倍数 Concentration
Ag85B	Bioss(bs-6460R), China	1 : 300
TREM2	Bioss(bs-2723R), China	1 : 200
CD68	abcam(ab955), Britain	1 : 2000
iNOS	Bioss(bs-0162R), China	1 : 300
CD163	Bioss(bs-2527R), China	1 : 100

5 统计学分析

采用 GraphPad Prism(v8.0.1)、SPSS(v26.0) 和 ImageJ 等软件用于统计学分析。定量资料,服从正态分布用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不服从正态分布用中位数和四分位数间距表示[M(P25, P75)]。服从正态分布且方差齐的两组数据采用两独立样本 *t* 检验比较差异,不符合正态分布或方差不齐的两组数据比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用样本数(*n*)表示,两组间采用 χ^2 检验。Spearman 秩相关分析被用于评估各指标间的相关性。*P* 值<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1 结核患者的临床资料分析

本研究纳入 43 名结核病患者入活动性结核组,平均年龄(49.51±11.90)岁。对照组 37 例,平均年龄(40.27±13.61)岁。活动性结核组 Albumin (ALB)表达量为 41.76±3.14(*P*<0.01),C-反应蛋白(CRP)的表达量为 42.70(9.31, 104.30)(*P*<0.01),White blood cells (WBC)的表达量为 8.96±2.83(*P*<0.01)均提示有显著差异。其中,结核患者外周血中除了年龄、血细胞比容(Hct)和平均红细胞体积(MCV)的表达无统计学意义(*P*>0.05),其余指标 ALB 显著低于对照组,而 CRP 和 WBC 均有显著增高。基础临床数据见表 3。

2 结核病患者病灶组织病理表现

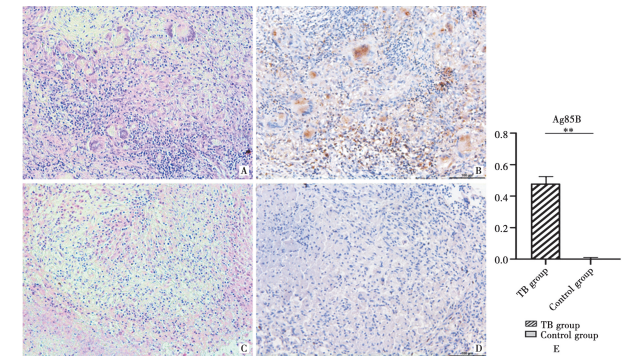
HE 染色后的肺结核病灶组织中均有典型的结核性肉芽肿,干酪样坏死伴有郎罕氏多核巨噬细胞聚集。

镜下可见胞浆呈粉红色,蓝紫色细胞核如马蹄形聚集于巨大巨噬细胞边缘一端(图 1B)。远端部位偶见炎症细胞浸润,未见明显肉芽肿结构(图 1A)。

在肺结核病灶组织的 IHC 染色下,镜下表现为深棕褐色,特别是在朗汉斯巨细胞的胞浆和胞核均有明显阳性表达(图 1D)。然而,远端组织未见阳性表达区域(图 1C)。病灶部位和远端部位的表达差异有统计学意义(图 1E, *P*<0.01)。

表 3 基础临床数据 Table 3 Basic clinical data			
项目 Item	活动性肺结核组 (<i>n</i> =43) TB group	对照组 (<i>n</i> =37) Control group	<i>P</i>
Age (year)	49.51±11.90	40.27±13.61	0.422
Gender (Male/ Female)	23/20	21/16	0.77
ALB (u/L)	41.76±3.14 *	45.64±1.64	0.002
CRP (mg/L)	42.70(9.31, 104.30) **	2.56(1.70, 4.74)	<0.01
WBC (10 ⁹ /L)	8.96±2.83 *	7.05±1.57	0.01
Hb (g/L)	124.25±21.81 *	120.97±13.72	0.036
Hct (%)	38.24±4.23	40.29±3.51	0.396
MCV (fL)	83.90±7.32	87.56±7.98	0.913

注:ALB:白蛋白,CRP:C-反应蛋白,WBC:白细胞,Hb:血红蛋白,Hct:血细胞比容,MCV:平均红细胞体积,* *P*<0.05,** *P*<0.01。



A,B TB组和远侧对照组的苏木精-伊红染色(200×) C,D TB组和远侧对照组的 Ag85B 免疫组化染色(200×) E Ag85B 免疫组化染色结果统计分析

图 1 肺结核病理染色结果

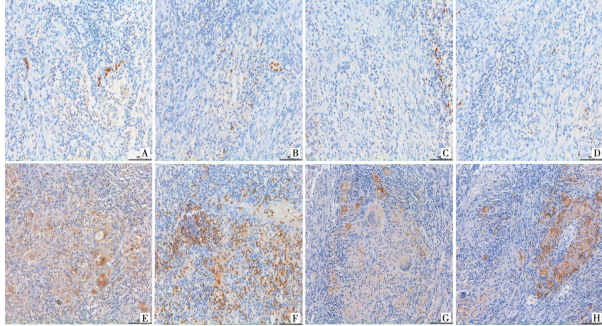
A,B TB and Distal side control group hematoxylin and eosin staining (200×) C,D TB group and Ag85B IHC staining of distal side control (200×) E Ag85B IHC staining results statistical analysis.

Fig. 1 Pulmonary tuberculosis pathological staining

3 肺结核病灶部位 TREM-2 与 CD68、CD163、iNOS 的表达情况

TREM-2 与巨噬细胞极化相关指标的 IHC 染色结果见图 2。病灶组织中,TREM-2 主要表达于细胞膜和细胞浆中,在朗汉斯巨细胞可见明显表达,在对照组可见偶尔表达于细胞核内(图 2A,B)。CD68 作为巨噬细胞的典型标志指标,在病灶部位呈大片明显阳性表达,主要位于细胞核和细胞胞质内,在对照组组织中也可见到散在棕褐色区域,主要位于细胞核部位

(图 2C,D)。而 iNOS 和 CD163 作为巨噬细胞极化 M1 和 M2 型的标志物,在结核患者病灶组织的多核巨噬细胞胞浆有明显阳性表达,在对照组的表达位于细胞核(图 2E,F-G,H)。通过对病灶组织和远端组织的染色评分进行组间比较其差异均有统计学意义。



A,B 远侧对照和 TB 组 TREM2 免疫组化染色(200×) C,D 远侧对照组和结核组 CD68 免疫组化染色(200×) E,F 远侧对照组和 TB 组 iNOS 免疫组化染色(200×) G,H 远侧对照组和 TB 组 CD163 免疫组化染色(200×)

图 2 肺结核组织免疫组化结果

A,B Distal side control and TB group TREM2 IHC staining (200×) C,D Distal side control group and TB group CD68 IHC staining (200×) E,F Distal side control group and TB group iNOS IHC staining (200×) G,H Distal side control group and TB group CD163 IHC staining (200×)

Fig. 2 Pulmonary tuberculosis IHC results

4 结核患者血浆中 IL-10 和 IL-12 表达水平的变化

通过 ELISA 检测结核患者和对照组患者外周血清中 IL-10 和 IL-12 的表达量,结果如图 3,表 4。结核患者的血清中 IL-10 和 IL-12 的表达量显著增加,IL-10 的表达水平为 105.80(65.36,230.51)pg/mL,IL-12 的表达水平为 25.35(12.52,110.08) pg/mL,差异均有统计学意义。

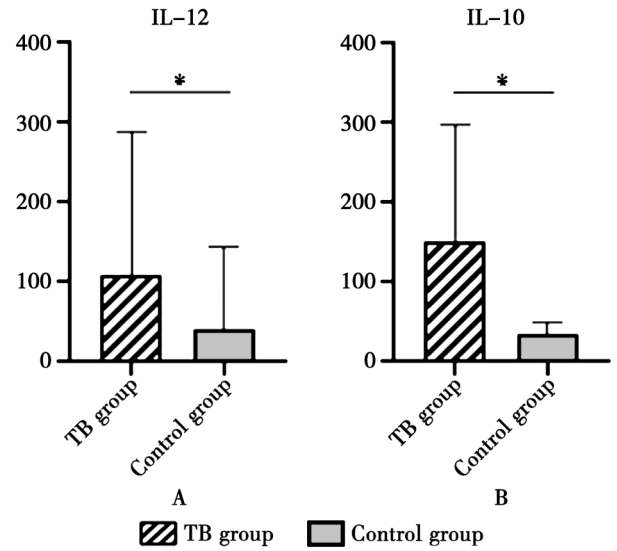
表 4 细胞因子 IL-10 和 IL-12 表达水平(pg/mL)
Table 4 Cytokine IL-10 and IL-12 expression levels(pg/mL)

细胞因子 Cytokine	活动性肺结核组 TB group	对照组 Control group	P
IL-10	105.80(65.36,230.51)	30.13(30.01,30.18)	0.008
IL-12	25.35(12.52,110.08)	9.11(2.32,19.36)	0.006

5 结核患者外周血中 TREM-2, IL-10, IL-12 的 mRNA 相对表达量及相关性分析

为进一步探究结核病中 TREM-2 与巨噬细胞的关系,采用 qRT-PCR 检测 TREM-2、IL-10 和 IL-12 的 mRNA 相对表达量,结果见图 4 和表 5。活动性肺结核组 TREM-2、IL-10 和 IL-12 的相对表达水平均显著高于对照组,其中,TREM-2 在 TB 组的相对表达水平为 5.49(4.01,6.33),IL-10 在 TB 组的相对表达水平为 32.43(22.56,36.73),IL-12 的两个亚基在 TB 组的相对表达水平为 15.52(13.74,17.26)和 23.56±6.42。相关性分析结果显示,TREM-2 和 IL-10 之间

存在明显正相关关系,相关系数 R 的值为 0.444,而与 IL-12 的两个亚基之间不存在相关关系(图 5)。



A 结核患者与对照组患者外周血 IL-10 表达水平的比较 B 结核患者与对照组患者外周 IL-12 表达水平的比较

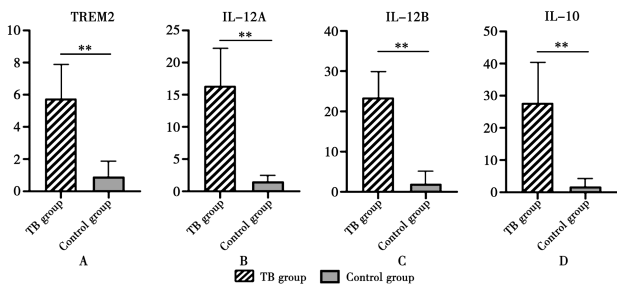
图 3 结核患者外周血中 IL-10 和 IL-12 表达水平的变化

A Comparison of the level of IL-10 in peripheral blood between tuberculosis patients and control patients B Comparison of the level of IL-12 in peripheral blood between tuberculosis patients and control patients

Fig. 3 Changes of IL-10 and IL-12 expression levels in peripheral blood of tuberculosis patients

表 5 TREM2、IL-10 和 IL-12 mRNA 表达水平
Table 5 TREM2, IL-10 and IL-12 mRNA expression levels

细胞因子 Cytokine	活动性肺结核组 TB group	对照组 Control group	P
TREM2	5.49(4.01,6.33)	0.95±0.95	<0.01
IL-10	32.43(22.56,36.73)	1.31(0.61,1.62)	<0.01
IL-12A	15.52(13.74,17.26)	1.54±1.02	<0.01
IL-12B	23.56±6.42	1.01(0.66,1.52)	<0.01



A TREM2 mRNA 的相对表达水平 B、C IL-12 mRNA 相对表达水平 D IL-10 mRNA 的相对表达水平

图 4 qRT-PCR 结果

A TREM2 mRNA relative expression B, C IL-12 mRNA relative expression D IL-10 mRNA relative expression

Fig. 4 qRT-PCR results

讨论

结核分枝杆菌作为一种胞内寄生菌,引起的结核病在全球人畜共患传染病中有很强的威胁性^[19],是引起宿主感染高死亡率的传染病之一。当 Mtb 感染宿

主时,肺泡巨噬细胞作为主要的先天性免疫细胞,其吞噬作用导致早期炎症反应,造成肺组织内肉芽肿样结构的形成^[4,20]。Mtb入侵机体后,免疫系统识别Mtb抗原,诱导宿主产生固有免疫应答和适应性免疫应答以清除Mtb,发挥免疫防御功能^[21-23]。M1和M2型巨噬细胞在机体抵抗Mtb的过程中都发挥了重要作用,M1主要发挥杀死Mtb和促进肉芽肿形成的过程,而M2在结核病肉芽肿形成过程中发挥着重要作用,主要是促进巨噬细胞的泡沫样改变^[6,24]。

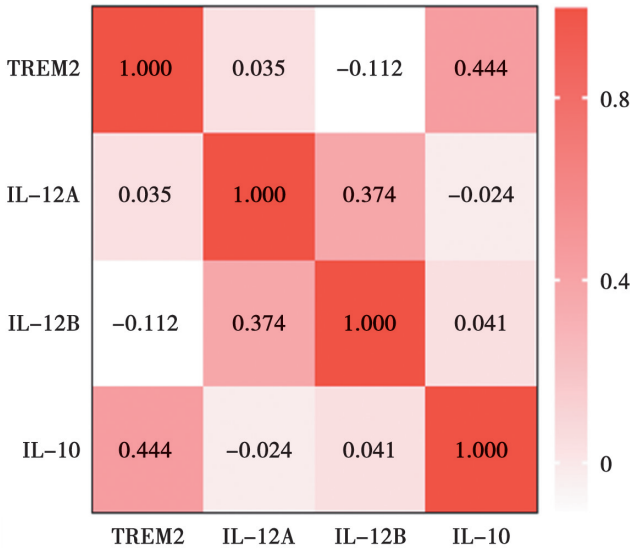


图5 TREM2与IL-10、IL-12A、IL-12B的Spearman相关性分析
Fig. 5 Spearman correlation analysis of TREM2 with IL-10, IL-12A and IL-12B

M1型巨噬细胞由IFN- γ 或LPS诱导活化而来,以高表达iNOS,分泌大量促炎细胞因子,如TNF- α 、IL-12、CXCL10等细胞因子为特征。巨噬细胞在IL-4、IL-13等细胞因子的诱导下可活化为M2型巨噬细胞,以高表达CD206和CD163,分泌高水平细胞因子,如IL-6、IL-10和CXCL17等细胞因子为主要特征^[25]。TREM2的表达受到不同病原体或不同疾病条件的影响,以调节宿主引发的先天免疫反应^[26]。近年来,髓样细胞在多种疾病中的核心作用备受关注,特别是TREM2作为主要的病理诱导的免疫信号枢纽。

本研究收集43例结核病患者的外周血和病灶组织,通过免疫组化观察TREM-2、CD68、iNOS和CD163的表达定位,初步明确TREM-2与不同极化类型巨噬细胞的关系。通过ELISA检测患者外周血中巨噬细胞极化相关因子IL-10、IL-12的表达水平,通过qRT-PCR检测TREM2、IL-10和IL-12的mRNA相对表达水平,并进行TREM-2与巨噬细胞极化指标的相关性分析,进一步揭示TREM-2与巨噬细胞极化的关系。

TREM-2的表达最早在单核细胞衍生的树突状

细胞(monocyte-derived dendritic cells,MODCs)中被发现,相继在髓系细胞表面被发现,如破骨细胞、小胶质细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等^[27-28]。本研究免疫组化结果显示TREM-2主要表达于细胞膜和细胞浆中,特别是在Langhans多核巨噬细胞形成的结核肉芽肿部位,可以见到明显阳性表达。CD68作为巨噬细胞的典型标志指标,在病灶部位出现大片明显阳性表达,表明巨噬细胞在抗Mtb中发挥着重要作用。另外,iNOS和CD163分别作为M1和M2型巨噬细胞的表面标志物较远端组织阳性表达显著增多,且CD163在多核巨噬细胞胞浆和胞膜中的表达更为明显,这与TREM-2的表达定位是较为一致的,表明TREM-2有可能参与M2促进巨噬细胞泡沫化的过程。通过检测结核病患者外周血中TREM-2和巨噬细胞相关因子的表达水平,结果发现结核病患者外周血中TREM-2 mRNA的相对表达水平显著高于对照组,表明TREM-2无论是在病灶部位还是在外周血循环体系中都发挥了重要生物学效应。qRT-PCR和ELISA的实验结果,IL-12和IL-10在结核患者的外周血中均有明显的高水平表达,而由M2分泌的细胞因子IL-10,在患者外周血中的表达似乎更高一些。进一步相关性分析提示TREM-2与IL-10的mRNA相对表达水平呈显著正相关,提示TREM-2作为一种跨膜受体,在Mtb感染的过程中,可能参与了M2型巨噬细胞发挥生物学效应的过程。

Turnbull等^[29]报道TREM-2与其配体结合后可抑制巨噬细胞的活化以及TNF- α 和IL-6等促炎性细胞因子的分泌,TREM-2在M2型巨噬细胞膜表面的表达明显增加,在M1型巨噬细胞膜表面几乎缺失,与本研究结果基本一致。TREM-2和CD163在Langhans多核巨噬细胞的胞浆和胞膜都有阳性表达。Chen等^[30]报道与正常表达TREM-2的巨噬细胞相比,过表达TREM-2者暴露于LPS后能产生更多的IL-10。在本研究到IL-10和IL-12的表达水平均增多,而IL-10的表达水平显著增多。进一步相关性分析发现TREM-2和IL-10的mRNA相对表达水平呈显著正相关。TREM2作为Mtb感染巨噬细胞时的免疫调节受体,可以阻断肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和活性氧(ROS)的产生,同时增强干扰素- β (IFN- β)和IL-10的产生^[31]。

综上所述,TREM2的表达与M2巨噬细胞特异性细胞因子呈显著正相关,表明TREM2可能介导巨噬细胞极化,在肺结核病中发挥关键作用。

【参考文献】

[1] Cobelens F, Suri RK, Helinski M, et al. Accelerating research and development of new vaccines against tuberculosis: a global

- roadmap[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(4): e108-e120.
- [2] 张小洋, 潘虹, 周银古, 等. 耐药结核病流行现状及其危险因素的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(16): 2043-2045.
- [3] Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination[J]. Lancet Resp Med, 2020, 8(1): 19.
- [4] Albers-Vaquer A, Rizvi A, Matzapetakis M, et al. Active and prospective latent tuberculosis are associated with different metabolomic profiles: clinical potential for the identification of rapid and non-invasive biomarkers[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 1131-1139.
- [5] Khan A, Singh VK, Hunter RL, et al. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 275-282.
- [6] Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: A cell with many faces and functions in Tuberculosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 747799.
- [7] Laval T, Chaumont L, Demangel C. Not too fat to fight: The emerging role of macrophage fatty acid metabolism in immunity to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Immunol Rev, 2021, 301(1): 84-97.
- [8] Tardito S, Martinelli G, Soldano S, et al. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A systematic review[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(11): 102397.
- [9] Marino S, Cilfone NA, Mattila JT, et al. Macrophage polarization drives granuloma outcome during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Infect Immun, 2015, 83(1): 324-338.
- [10] Refai A, Gritli S, Barbouche MR, et al. *Mycobacterium tuberculosis* virulent factor ESAT-6 drives macrophage differentiation toward the pro-inflammatory M1 Phenotype and subsequently switches it to the anti-inflammatory M2 phenotype[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 327.
- [11] Zhang X, Zhao Y, Zhu X, et al. Active vitamin D regulates macrophage M1/M2 phenotypes via the STAT-1-TREM-1 pathway in diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6917-6926.
- [12] Wang L, Chen Q, Yu Q, et al. Cigarette smoke extract-treated airway epithelial cells-derived exosomes promote M1 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107700.
- [13] Molad Y, Pokroy-Shapira E, Carmon V. CpG-oligodeoxynucleotide-induced TLR9 activation regulates macrophage TREM-1 expression and shedding [J]. Innate Immun, 2013, 19(6): 623-630.
- [14] Katsel P, Haroutunian V. Is Alzheimer disease a failure of mobilizing immune defense? Lessons from cognitively fit oldest-old[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2019, 21(1): 7-19.
- [15] Filippello F, Goldsbury C, You SF, et al. Soluble TREM2: Innocent bystander or active player in neurological diseases? [J]. Neurobiol Dis, 2022, 165: 105630.
- [16] Li RY, Qin Q, Yang HC, et al. TREM2 in the pathogenesis of AD: a lipid metabolism regulator and potential metabolic therapeutic target[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 40.
- [17] Wu Y, Wu M, Ming S, et al. TREM-2 promotes Th1 responses by interacting with the CD3zeta-ZAP70 complex following *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. J Clin Invest, 2021, 131(17): 101-105.
- [18] 国家卫计委, 《WS 288-2017 肺结核诊断标准》[S]. 2018.
- [19] Macedo CR, Ranzani OT, Waldman EA. Zoonotic tuberculosis in humans: Control, surveillance, and the one health approach [J]. Epidemiol Rev, 2019, 41(1): 130-144.
- [20] Ngo MD, Bartlett S, Bielefeldt-Ohmann H, et al. A blunted gpr183/oxysterol axis during dysglycemia results in delayed recruitment of macrophages to the lung during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. J Infect Dis, 2022, 225(12): 2219-2228.
- [21] Thacker VV, Dhar N, Sharma K, et al. A lung-on-chip model of early *Mycobacterium tuberculosis* infection reveals an essential role for alveolar epithelial cells in controlling bacterial growth [J]. Elife, 2020, 9: 221-228.
- [22] Italia A, Shaik MM, Peri F. Emerging Extracellular molecular targets for innovative pharmacological approaches to resistant Mtb infection[J]. Biomolecules, 2023, 13(6): 560-562.
- [23] Sharan R, Kaushal D. Vaccine strategies for the Mtb/HIV copandemic[J]. NPJ Vaccines, 2020, 5: 95.
- [24] Khan A, Zhang K, Singh VK, et al. Human M1 macrophages express unique innate immune response genes after mycobacterial infection to defend against tuberculosis [J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 480.
- [25] Fuchs AK, Syrovets T, Haas KA, et al. Carboxyl- and amino-functionalized polystyrene nanoparticles differentially affect the polarization profile of M1 and M2 macrophage subsets[J]. Biomaterials, 2016, 85: 78-87.
- [26] Cheng X, Wang X, Nie K, et al. Systematic pan-cancer analysis identifies TREM2 as an immunological and prognostic biomarker[J]. Front Immunol, 2021, 12: 646523.
- [27] Carrasco K, Boufenzar 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.
- [28] Lin CC, Chang TY, Lu YC, et al. TREM-2 mediates dendritic cell-induced NO to suppress Th17 activation and ameliorate chronic kidney diseases[J]. J Mol Med (Berl), 2022, 100(6): 917-931.
- [29] Turnbull IR, Gilfillan S, Cella M, et al. Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation[J]. J Immunol, 2006, 177(6): 3520-3524.
- [30] Chen Q, Zhang K, Jin Y, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 protects against polymicrobial sepsis by enhancing bacterial clearance[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(2): 201-212.
- [31] Dabla A, Liang YC, Rajabalee N, et al. TREM2 promotes immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages[J]. mBio, 2022, 13(4): e145622.

【收稿日期】 2023-10-21 【修回日期】 2024-01-09