

髓系细胞触发受体-1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展

蒋梦婷¹ 张瑜² 高磊¹

(1. 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部, 北京 100853; 2. 天津中医药大学临床实训教学部, 天津 301617)

【摘要】 髓系细胞触发受体-1 是髓系细胞触发受体家族的成员, 主要表达于髓系细胞表面。其放大炎症的作用已被广泛研究, 分子机制涉及协同效应、细胞自噬、巨噬细胞极化、细胞焦亡等。随着研究的深入, 发现髓系细胞触发受体-1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性冠脉综合征、支架内再狭窄、缺血再灌注损伤等各个阶段发挥着举足轻重的作用, 髓系细胞触发受体-1 抑制剂有望成为新的冠心病治疗药物。现对髓系细胞触发受体-1 的研究现状及其在冠心病中的研究进展做一综述, 探讨其作为冠心病治疗靶标的可能性。

【关键词】 冠状动脉疾病; 髓系细胞触发受体-1; 炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.013

Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in Coronary Atherosclerotic Heart Disease

JIANG Mengting¹, ZHANG Yu², GAO Lei¹

(1. Department of Cardiology, The Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Clinical Training Teaching Department of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

【Abstract】 Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) is a member of TREM family, mainly expressed on the surface of myeloid cells. Its role in amplifying inflammation has been widely studied, and its molecular mechanism involves synergistic effect, autophagy, macrophage polarization, pyroptosis and so on. With the development of research, it is found that TREM-1 plays an important role in coronary heart disease, acute coronary syndrome, in-stent restenosis, ischemia-reperfusion injury and other stages. TREM-1 inhibitor is expected to become a new drug for the treatment of coronary heart disease. In this paper, the research status of TREM-1 and its research progress in coronary heart disease will be reviewed, and the possibility of TREM-1 as a new drug for coronary heart disease will be discussed.

【Key words】 Coronary artery disease; Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Inflammation

髓系细胞触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM) 是一种免疫球蛋白超家族活化受体, 主要表达于多种髓系细胞, 在非髓系的上皮细胞和内皮细胞上也有表达^[1]。TREM-1 是首个被发现的 TREM 家族成员, 能促进微生物产物对免疫细胞的激活, 被认为是“炎症放大器”。随着研究的深入, 发现 TREM-1 在冠心病发生和发展的各个阶段发挥着重要作用。现对 TREM-1 的研究现状及其在冠心病中的研究进展做一综述, 探讨其作为冠心病治疗靶标的可能性。

1 TREM-1 概述

1.1 TREM-1 的分布及结构

TREM-1 是一种相对分子质量 3.0×10^4 的糖蛋白

表面受体, 位于染色体 6p21.1 上, 广泛分布于成熟的单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等髓系细胞表面, 也可见于上皮细胞、内皮细胞等非髓系细胞表面^[2-3]。与其余跨膜糖蛋白类似, TREM-1 包含三个部分: 细胞外免疫球蛋白结构域、跨膜区和短胞质结构域。其胞外结构域具有免疫球蛋白型折叠, 因此属于免疫球蛋白超家族。其胞质结构域中仅包含 5 个氨基酸, 没有信号序列, 跨膜区与含有免疫受体酪氨酸激活模体 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 的 DNAX 相关蛋白 12 (DNAX-associated protein 12, DAP12) (一种跨膜适配器, 在多种细胞中发挥传递炎症信号的作用) 结合, 以表达其功能。虽然 TREM-1 分子的基本形式是单体, 但它在细胞膜上的活化和稳定

依赖于多聚化^[4]。

1.2 TREM-1 的可溶形式

同多种膜受体一样, TREM-1 也有其可溶形式。可溶性髓系细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 分子结构和 TREM-1 胞外区相似, 但并不具备跨膜区和短胞质结构域, 主要由基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 如 MMP-9, 对锚定的 TREM-1 蛋白水解切割产生。可与 TREM-1 竞争性结合配体, 具有一定的抑制 TREM-1 信号转导的作用^[5]。sTREM-1 是 TREM-1 受体激活的标志, 与 TREM-1 通路活性相关^[6]。目前血清 sTREM-1 在炎症相关疾病中的释放已被广泛研究, 一些临床研究^[7-8] 认为 sTREM-1 可作为感染性疾病预后的可靠生物标志物, 最近的研究^[9] 发现了其与新型冠状病毒肺炎患者预后的相关性。

1.3 TREM-1 抑制剂

TREM-1 可以在蛋白质和转录水平被抑制。蛋白质水平的 TREM-1 抑制剂主要指干扰 TREM-1 配体相互作用的小肽, 如 LR-12、LP-17。这些抑制剂可以以游离形式递送^[1,10], 也可以通过慢病毒载体系统^[11]。转录水平的 TREM-1 抑制剂主要包括小干扰 RNA、短发夹 RNA 等, 通过干扰 TREM-1 基因抑制 TREM-1 表达^[12-13]。

2 TREM-1 的作用机制

2.1 TREM-1 与 DAP12 信号通路

TREM-1 的激活在不同细胞的机制有所差异。在单核细胞表面, 配体与 TREM-1 结合, TREM-1 上调表达并在细胞表面聚集发生多聚化, 继而 MMP 水解切割部分 sTREM-1 释放; 在中性粒细胞表面则表现为细胞膜上 TREM-1 的快速重组。激活的 TREM-1 的跨膜区含有一个赖氨酸残基 217, 与 DAP12 中的天冬氨酸相互作用并转导下游信号^[4]。随后, DAP12 的 ITAM 磷酸化, 激活非受体型脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, SYK), 激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 1/2、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 增加炎症基因的表达以及活性氧的释放, 促进了白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage

colony-stimulating factor, GM-CSF) 等炎症因子的释放^[14-16]。另外, 也有研究^[16] 发现 SYK 磷酸化能够调节钙离子内流从而激活 MAPK/ERK 途径。

2.2 TREM-1 与 Toll 样受体及 NOD 样受体的协同作用

单独激活 TREM-1 不会诱导持续的炎症反应, 表明 TREM-1 依赖于与其他途径的协同作用。目前已发现 TREM-1 与胞外模式识别的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和胞内模式识别的 NOD 样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR) 具有协同效应, 在免疫反应中促进了细胞因子诱导的炎症。

TLR 及 NLR 均是模式识别受体, 在病原相关分子模式或损伤相关分子模式帮助下刺激炎症反应, 是参与非特异性免疫的一类重要分子^[17-18]。目前已发现了部分 TREM-1 与 TLR 的协同作用, 如 TREM-1 与 TLR-4 相互作用, 募集炎症介质, 如 PI3K、ERK 1/2、白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor associated kinase-1, IRAK-1) 和 NF- κ B, 诱导暴露于脂多糖的离体细胞产生更多炎症细胞因子^[16]。另有一些研究^[19] 发现了 TREM-1 与 NLR 的协同作用, 可能是通过激活 PI3K 和/或 p38/MAPK 通路, 使 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达上调。

2.3 TREM-1 与细胞自噬-凋亡

细胞自噬是细胞在缺氧、炎症等状态下, 通过对抗破坏细胞稳态的内质网应激, 减少炎症反应, 使细胞重返稳态的过程。最新研究^[13] 发现, TREM-1 过表达可引起自噬基因 Beclin-1、Atg-5、LC3b 及抗凋亡基因表达下调, 促凋亡基因表达上调。用 TREM-1 抑制剂处理结肠炎小鼠, 能够抑制内质网应激引发的未折叠蛋白反应和自噬水平的提高^[20]。这些研究均提示 TREM-1 可能对细胞自噬起负性调节作用。

2.4 TREM-1 与巨噬细胞极化

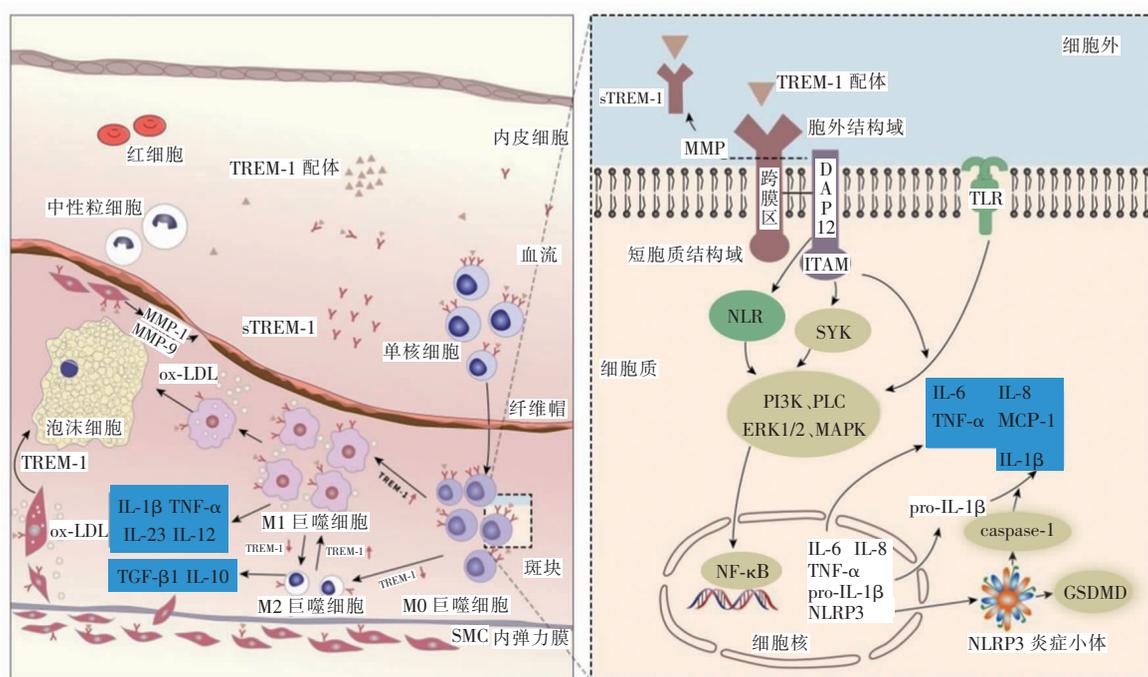
TREM-1 在多系统模型中均表现出促进巨噬细胞 M1 型极化的作用。在消化系统中, TREM-1 缺乏导致分泌 IL-1 β 的 M1 巨噬细胞数量减少^[21]。在糖尿病肾病大鼠中, TREM-1 与 M1 巨噬细胞极化标志物诱导型一氧化氮合酶呈正向变化, 且维生素 D 可降低高血糖大鼠的 TREM-1 及诱导型一氧化氮合酶水平^[22]。Wang 等^[23] 用脂多糖处理的小鼠气道上皮细胞分离出的外泌体诱导了 M1 巨噬细胞极化, 且极化可被 TREM-1 敲除部分逆转, 提示了 TREM-1 诱导的巨噬细胞极化与外泌体的相关性。

2.5 TREM-1 与细胞焦亡

细胞焦亡是指细胞炎性形式的程序性死亡。近

期两项研究报道了 TREM-1 与细胞焦亡的关系。NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 是 NLR 家族的成员, NLRP3 炎症小体可被 SYK 依赖性活性氧激活, 是细胞焦亡的关键激活因子^[24]。TREM-1 抑制剂 LP17 降低了 NLRP3 炎症小体生成和炎症因

子 IL-1 β 、IL-18 的水平, 减少了焦亡相关蛋白 caspase-1、GSDMD 和 GSDMD-N 的表达, 提示 TREM-1 可通过激活 NLRP3 炎症小体介导的焦亡, 促进炎症反应^[25]。TREM-1 受体在斑块及细胞中的作用示意图如图 1。



注: TGF- β 1, 转化生长因子- β 1; ox-LDL, 氧化低密度脂蛋白; SMC, 平滑肌细胞; caspase-1, 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶; GSDMD, 消皮素 D。

图 1 TREM-1 受体在斑块及细胞中的作用示意图

3 TREM-1 在冠心病发生发展中的作用

3.1 TREM-1 与动脉粥样硬化形成

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性炎症性疾病, 以动脉壁内脂质沉积为特征, 氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 是 AS 形成的重要促进因素。TREM-1 在 AS 中的作用最早由 Joffre 等^[1] 阐述, 他们发现下调 TREM-1 后, 斑块的体积明显下降, TREM-1 可促进巨噬细胞分泌大量炎症因子, 转化为泡沫细胞, 进而促进 AS 发展。进一步研究发现了 ox-LDL 在其中的关键作用。ox-LDL 可上调 TREM-1 的表达, 并且增强了 TLR 通路的炎症反应, 导致细胞焦亡增加和自噬减少, 从而促进 AS 发展^[26-27], 降脂药物普伐他汀可通过降低 ox-LDL 使 AS 斑块中 TREM-1、DAP12 和下游炎症因子 TNF- α 、IL-1 表达降低, 减少泡沫细胞形成^[28]。sTREM-1 血清浓度较高的个体体重指数、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇值较高^[29], 也提示了 TREM-1 的激活与血脂的密切关系。此外, TREM-1 基因多态性与 AS 严重程度相关, Kutikhin 等^[30] 研究发现, TREM-1 基因 rs4711668 的 T/T 基因型与重度 AS 显著相关。因此, 近年来,

TREM-1 阻断剂 LR-12 和 LP-17 作为人工合成的小分子肽, 成为冠心病治疗研究的热点, 其主要机制可能是通过阻断 TREM-1 的多聚化和激活, 干扰其与配体的结合。

3.2 TREM-1 与斑块稳定性

典型的 AS 易损斑块表现为薄纤维帽粥样硬化斑块, 主要由大的坏死核心和薄层纤维帽组成。TREM-1 促进巨噬细胞向泡沫细胞分化, 增大脂质核心^[1]。斑块中的 TREM-1 诱导巨噬细胞和平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 分泌 MMP-1 和 MMP-9, 它们可水解胶原, 使纤维帽变薄^[31]。此外, 与无症状斑块相比, 有症状斑块中 TREM-1 和 DAP12 上调, 且有症状斑块来源的血管 SMC 比无症状斑块来源的 SMC 表达更高的 TREM-1 水平^[32]。这些均表明, TREM-1 可能导致斑块不稳定, 加速斑块破裂。

3.3 TREM-1 与急性冠脉综合征

当斑块发生破裂, 覆盖坏死核心的纤维帽产生裂隙, 脂质及坏死碎片暴露于血液中, 继发血栓形成, 阻塞血管管腔, 引起急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)。管腔阻塞导致的缺血缺氧导致大量

模式识别受体释放,一些如 HMGB1、HSP70、CD177、PGLYTRP1 等作为配体与 TREM-1 结合,引起和放大炎症反应,产生的致炎细胞因子和趋化因子,又进一步引起中性粒细胞和单核细胞在梗死区聚集。此外,越来越多的证据提示,血浆 sTREM-1 水平是影响 ACS 预后的关键介质。血浆 sTREM-1 水平显著升高,可能是区分 ACS 和非特异性胸痛的生物标志物^[33],其升高与全因死亡率和主要不良心血管事件风险增加相关^[34]。在心源性休克患者中,非幸存者的 sTREM-1 血浆浓度高于幸存者^[35]。值得注意的是,FAST-MI 研究^[36]的最新结果表明,尽管 sTREM-1 与死亡、心肌梗死复发和卒中风险增加有关,但未发现其血浆遗传水平是 ACS 患者预后的影响因素。

3.4 TREM-1 与支架内再狭窄

支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 指支架植入后支架内或者支架两端发生的超过 50% 的狭窄,其发生率为 10%^[37],是 AS 治疗的难题之一。在 1 683 例接受冠状动脉介入治疗和大约一年后随访并造影的患者中,130 例被诊断为 ISR,150 例性别和年龄匹配的无 ISR 患者被随机纳入对照,发现与对照组相比,ISR 组患者中 sTREM-1 的表达明显更高。体外试验也表明,TREM-1 激活可促进血管 SMC 的炎症、增殖和迁移,从而促进其向支架部位募集和向泡沫细胞转化,引起新生动脉粥样硬化^[2,38],正是 ISR 的成因之一。

3.5 TREM-1 与缺血再灌注损伤

溶栓和冠状动脉介入技术极大地提高了 ACS 患者的生存率,但短时间内发生的缺血再灌注会加重心肌损伤,引起梗死面积增大、心律不齐、心脏功能障碍等。Lemarié 等^[39]在冠状动脉闭塞-再灌注技术诱导的猪心肌梗死模型中,通过抑制 TREM-1,显著改善了平均动脉压、心脏指数、射血分数等心功能评估指标,改善了心脏功能,提示了 TREM-1 抑制剂在缺血再灌注改善方面的可能性。

总的来说,TREM-1 通过其在 AS 分子通路中的关键位置,充当炎症、脂质积聚和斑块不稳定的放大器,是潜在的 AS 治疗靶点。TREM-1 抑制作为抗 AS 治疗的主要理论优势是它提供了足够的抗炎作用,而没有显著干扰重要的免疫反应^[40]。需要进一步的研究证明 TREM-1 在 AS 早期和晚期的意义,以及更多临床研究证明 TREM-1 抑制剂的抗 AS 作用。

4 总结与展望

TREM-1 作为机体的“炎症放大器”,近年来引起了医疗行业的广泛关注。TREM-1 的特异性抑制剂 LR-12 已作为治疗脓毒性休克的药物获美国食品和药

物管理局快速通道资格。TREM-1 在冠心病各个阶段的作用正在逐步揭开,更多的分子、动物和临床研究正在进行,围绕着 TREM-1 的多种药物也在开发。随着研究的进一步深入,TREM-1 相关药物有望成为冠心病治疗的新星。目前,TREM-1 抑制剂尚未在临床用于冠心病治疗,且暂无相关研究正在进行,对于药物的给药方式、药代动力学以及是否会对其他系统产生影响,尚需进一步论证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Joffre J, Potteaux S, Zeboudj L, et al. Genetic and pharmacological inhibition of TREM-1 limits the development of experimental atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (25): 2776-2793.
- [2] Wang F, Li C, Ding FH, et al. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 10-18.
- [3] Gibot S, Jolly L, Lemarié J, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 inhibitor targeted to endothelium decreases cell activation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2314.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Jolly L, Carrasco K, Salcedo-Magguilli M, et al. sTREM-1 is a specific biomarker of TREM-1 pathway activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (8): 2054-2056.
- [7] Wright S, Lovelace-Macon L, Hantrakun V, et al. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country [J]. *BMC Med*, 2020, 18 (1): 159.
- [8] Kung C, Su C, Hsiao S, et al. The prognostic value of serum soluble TREM-1 on outcome in adult patients with sepsis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (11): 1979.
- [9] de Nooijer A, Grondman I, Lambden S, et al. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19 [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41 (7): BSR20210940.
- [10] Boufenzar A, Lemarié J, Simon T, et al. TREM-1 mediates inflammatory injury and cardiac remodeling following myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (11): 1772-1782.
- [11] Thankam FG, Sanchez DJ, Agrawal DK. Design of the lentivirus-driven sustained LR12 delivery system for TREM-1 inhibition for palliating atherosclerosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477 (3): 701-710.
- [12] Shi W, Sun Y, Wang J, et al. Trem1 mediates neuronal apoptosis via interaction with SYK after spinal cord ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (6): 6117-6125.
- [13] Pan P, Liu X, Wu L, et al. TREM-1 promoted apoptosis and inhibited autophagy in LPS-treated HK-2 cells through the NF- κ B pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (1): 8-17.
- [14] Xie Y, Li X, Lv D, et al. TREM-1 amplifies trophoblastic inflammation via activating NF- κ B pathway during preeclampsia [J]. *Placenta*, 2021, 115: 97-105.
- [15] Liu T, Chen S, Xie X, et al. Soluble TREM-1, as a new ligand for the membrane

- receptor Robo2, promotes hepatic stellate cells activation and liver fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 25(24):11113-11127.
- [16] Arts R, Joosten L, van der Meer J, et al. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2):209-215.
- [17] Xu Z, Hao W, Xu D, et al. Polyene phosphatidylcholine interacting with TLR-2 prevents the synovial inflammation via inactivation of MAPK and NF- κ B pathways[J]. *Inflammation*, 2022, 45(4):1507-1519.
- [18] Hu J, Dusenge MA, Ye Q, et al. Role of NOD2 and hepcidin in inflammatory periapical periodontitis[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1):263.
- [19] Prüfer 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(3):339-352.
- [20] Kökten T, Gibot S, Lepage P, et al. TREM-1 inhibition restores impaired autophagy activity and reduces colitis in mice[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(2):230-244.
- [21] Yang F, Chiu P, Chen Y, et al. TREM-1-dependent M1 macrophage polarization restores intestinal epithelium damaged by DSS-induced colitis by activating IL-22-producing innate lymphoid cells[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1):46.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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(4):643-659.
- [25] Wang L, Chen Q, Yu Q, et al. TREM-1 aggravates chronic obstructive pulmonary disease development via activation NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(9):971-980.
- [26] Li H, Hong F, Pan S, et al. Silencing triggering receptors expressed on myeloid cells-1 impaired the inflammatory response to oxidized low-density lipoprotein in macrophages[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1):199-208.
- [27] Zi Y, Yi-An Y, Bing J, et al. Sirt6-induced autophagy restricted TREM-1-mediated pyroptosis in ox-LDL-treated endothelial cells; relevance to prognostication of patients with acute myocardial infarction[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5:88.
- [28] Wang H, Gao J, Lu J. Pravastatin improves atherosclerosis in mice with hyperlipidemia by inhibiting TREM-1/DAP12[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15):4995-5003.
- [29] Vázquez C, Costa J, Bomfim L, et al. Oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL) and triggering receptor-expressed myeloid cell (TREM-1) levels are associated with cardiometabolic risk in nonobese, clinically healthy, and young adults[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7306867.
- [30] Kutikhin A, Ponasenko A, Khutornaya M, et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population[J]. *Meta Gene*, 2016, 9:76-89.
- [31] Rao VH, Rai V, Stoupa S, et al. Data on TREM-1 activation destabilizing carotid plaques[J]. *Data Brief*, 2016, 8:230-234.
- [32] Rai V, Rao VH, Shao Z, et al. Dendritic cells expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 correlate with plaque stability in symptomatic and asymptomatic patients with carotid stenosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154802.
- [33] Shiber S, Kliminski V, Orvin K, et al. Elevated plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 level in patients with acute coronary syndrome (ACS): a biomarker of disease severity and outcome[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:8872686.
- [34] Wang YK, Tang JN, Shen YL, et al. Prognostic utility of soluble TREM-1 in predicting mortality and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12):e008985.
- [35] Kimmoun A, Duarte K, Harjola V, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a marker of organ injuries in cardiogenic shock; results from the CardShock Study[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(6):604-613.
- [36] Ait-Oufella H, Yu M, Kotti S, et al. Plasma and genetic determinants of soluble TREM-1 and major adverse cardiovascular events in a prospective cohort of acute myocardial infarction patients. Results from the FAST-MI 2010 study[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 344:213-219.
- [37] Moussa I, Mohanane D, Saucedo J, et al. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13):1521-1531.
- [38] Wang F, Li C, Ding F, et al. Data on the expression and role of TREM-1 in the development of in-stent restenosis[J]. *Data Brief*, 2018, 16:604-607.
- [39] Lemarié J, Boufenzar A, Popovic B, et al. Pharmacological inhibition of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 limits reperfusion injury in a porcine model of myocardial infarction[J]. *ESC Heart Fail*, 2015, 2(2):90-99.
- [40] Weber B, Schuster S, Zysset D, et al. TREM-1 deficiency can attenuate disease severity without affecting pathogen clearance [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(1):e1003900.

收稿日期:2022-10-14

欢迎投稿 · 欢迎订阅