



## 诱饵受体 3 与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展

苏盈<sup>1</sup>, 黄霞<sup>2</sup>, 廖品琥<sup>3</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院 2017 级, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000;

3. 广西壮族自治区卫生健康委员会, 广西 南宁 530021)

**摘要:** 急性呼吸窘迫综合征的发病机制至今仍未阐明, 压倒性炎症反应、细胞凋亡均参与其发生发展。诱饵受体 3 作为一种多向性免疫调节因子, 参与细胞凋亡、抗炎反应/促炎反应平衡的调控, 本文就诱饵受体 3 与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展进行综述。

**关键词:** 诱饵受体 3; 炎症; 急性呼吸窘迫综合征

**中图分类号:** R563.8

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2020)01-0101-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.024

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)为临床上常见的急危重症之一, 炎症反应、细胞凋亡参与其发生发展过程, 但发病机制未完全明了。诱饵受体 3(Decoy receptor 3, DcR3)又称肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族成员 6b(TNFRSF6B), 通过其“诱饵”和“非诱饵”作用参与细胞凋亡过程, 可能参与了 ARDS 的发生、发展。本文综述 TNFRSF6B 在 ARDS 发生、发展过程中的作用。

### 1 诱饵受体 3 的结构与功能

1.1 TNFRSF6B 的结构与表达 TNFRSF6B 属于肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF)的诱饵受体家族, 为缺乏跨膜结构的分泌型蛋白、分子量 33kD、基因 M68 位人 20 号染色体的极端端粒(20q13.3)<sup>[1]</sup>。TNFRSF6B 属可溶性诱饵受体, 由 271 个氨基酸构成, N 末端由 4 个富含半胱氨酸的结构域(CRDs)组成, C 末端的糖胺聚糖(GAG)结构结合域可以结合并交联硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)<sup>[2]</sup>。人 TNFRSF6B 样序列存在于两栖动物、鸟类、其他哺乳动物的基因组内, 但鼠类基因组中尚未鉴定出 TNFRSF6B 直系同源物<sup>[3]</sup>; TNFRSF6B 在人的肝、肺、胃肠道等器官组织低水平表达, 在癌症、炎症性疾病、自身免疫疾病患者的表达增高<sup>[4-7]</sup>。

1.2 TNFRSF6B 的诱饵功能 TNFRSF6B 通过中和 TNFSF II 型跨膜蛋白 Fas 配体(TNFSF6)、淋巴毒

素同源类似物(TNFSF14)和肿瘤坏死因子样分子 1A(TNFSF15), 抑制 TNFRSF 成员 Fas、单纯疱疹病毒侵入介质(HVEM)、淋巴毒素- $\beta$  受体(LT $\beta$ R)和死亡域受体 3(DR3)的活化, 调节宿主免疫的潜力, 发挥其免疫调节作用。

1.2.1 TNFRSF6B 与 TNFSF6 TNFSF6 在 T 淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞及血管内皮细胞等多种细胞上表达, 其结合细胞表面受体 Fas, 指导死亡诱导信号复合物的形成, 致前半胱天冬酶-8 寡聚化, 启动半胱天冬酶级联反应, 并最终激活细胞凋亡。TNFRSF6B 的 CRDs 参与识别 TNFSF6 不变侧链和骨架, 形成 TNFSF6:DcR3 复合物的结晶结构, 与 Fas 竞争结合 TNFSF6, 从而中和 Fas/TNFSF6 通路介导的细胞凋亡<sup>[8]</sup>。同时, TNFRSF6B 的 GAG 结构结合域与 HSPG 结合并交联, 减少树突细胞的凋亡。因此, TNFRSF6B 的 CRDs 和 GAG 结合结构域被认为有助于肿瘤细胞绕过免疫监视机制, 而 TNFRSF6B 也被视为预测癌症转移的潜在生物学标志物<sup>[4,9]</sup>。

1.2.2 TNFRSF6B 与 TNFSF14 TNFSF14 由活化的 T 淋巴细胞表达, 是 HVEM/TR2 和 LT $\beta$ R 的配体, 前者表达于 T 细胞表面, 可将共刺激信号转导到细胞中, 因此 TNFSF14 可通过结合 HVEM 调节 T 细胞反应, 促进后者增殖和淋巴因子的产生, 进而诱导细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>; LT $\beta$ R 在淋巴组织发育过程中发挥作用, TNFSF14 是 LT $\beta$ R 的原始配体, TNFSF14/LT $\beta$ R 轴参与哺乳动物机体防御感染和自身免疫性疾病的形

**基金项目:** 2015 年国家自然科学基金资助项目(81560321); 2017 年国家自然科学基金资助项目(81760350)

**第一作者简介:** 苏盈(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 呼吸内科学, E-mail: SuYing9696@163.com

**通讯作者简介:** 廖品琥(1967-), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 呼吸内科学, E-mail: liaopinhu@163.com

成<sup>[12]</sup>。而 TNFRSF6B 可紧密结合 TNFSF14 并抑制其与 HVEM/TR2 及 LT $\beta$ R 的相互作用,炎症反应期间 TNFRSF6B 的上调可以发挥负反馈作用以抑制炎症进展<sup>[13]</sup>。

1.2.3 TNFRSF6B 与 TNFSF15 TNFSF15 由抗原提呈细胞(APC)衍生,其功能性受体为 DR3,后者介导炎症/免疫应答,因其细胞质区域中含有死亡结构域,可能参与细胞凋亡过程<sup>[12]</sup>。TNFSF15 与 DR3 结合,为活化的淋巴细胞提供共刺激信号,但也严重影响调节性 T 细胞的发育和抑制功能。TNFRSF6B 与 DR3 竞争性结合 TNFSF15,抑制相关信号传导。

1.3 TNFRSF6B 的非诱饵功能 TNFRSF6B 具有强大的免疫调节功能,可作为效应分子直接调节许多细胞类型的活性,但 TNFRSF6B 如何通过“非诱饵”作用调节宿主免疫尚未完全明确<sup>[1]</sup>。TNFRSF6B 可结晶片段(DcR3. Fc)直接作用于 THP-1 单核细胞和分化的巨噬细胞,激活细胞信号通路,增加其整合素 a4 (VLA4)的表达,促进巨噬细胞聚集、黏附和增殖,减少细胞凋亡<sup>[13]</sup>。此外,DcR3. Fc 可通过与表面分子结合,调节巨噬细胞及树突状细胞(DC)活化、分化,诱导巨噬细胞分化成 M2 表型,调节 DC 促 T 细胞分化成 Th2 表型,诱使单核细胞分化成破骨细胞,并增加单核细胞黏附<sup>[14]</sup>。TNFRSF6B 可通过靶向抑制 NF- $\kappa$ B 的活化来调节 TLR2 介导的 B 细胞增殖活化<sup>[15]</sup>。

## 2 TNFRSF6B 与炎性疾病

TNFRSF6B 在各种急慢性炎性疾病中表达上调,尤其在一些全身性炎症性疾病中,如 MPO-ANCA 相关的肾血管炎<sup>[16]</sup>、特发性肺纤维化<sup>[17]</sup>、炎性肠病<sup>[18]</sup>、哮喘<sup>[19]</sup>、脓毒血症<sup>[20-21]</sup>等。TNFRSF6B 水平的升高可能与炎症进展、相关预后相关,在炎症反应过程中,可能通过抑制受感染细胞/病灶区域的 Fas/TNFSF6 依赖性细胞凋亡及抑制 T 细胞反应来促进炎症进展。

在脓毒血症小鼠模型,TNFRSF6B 通过促进抗炎因子分泌和下调炎症因子的表达,显著抑制炎症反应,减少胸腺和脾脏淋巴细胞凋亡,提高脓毒血症小鼠存活率<sup>[22]</sup>;脓毒症患者发病早期的 TNFRSF6B 水平显著增加,敏感性甚至高于降钙素原(PCT),是脓毒症潜在的诊断生物标志物及预后评估指标<sup>[23]</sup>。在体外培养人肝细胞株构建的肝纤维化模型中,过表达 TNFRSF6B 可显著降低肝细胞的凋亡率,其机制可能与 TNFRSF6B 调控 TNFSF6、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的表达相关<sup>[24]</sup>。在气管内滴注博莱霉素(BL)构建的肺纤维化动物模型中,经 TNFRSF6B 干预的大鼠肺纤维化程度显著低于未干预组,推测 TNFRSF6B 是通过抑制 TGF- $\beta$  的表达或释放发挥作用<sup>[25]</sup>。动物实验证实 TNFRSF6B 可有

效减弱甲型流感病毒(IAV)诱导的巨噬细胞促炎细胞因子和趋化因子的分泌,减轻了肺部浸润并降低了死亡率<sup>[14]</sup>。因此,通过 TNFRSF6B 调节巨噬细胞分化可能成为减轻急性肺损伤(ALI)和增强宿主存活的新策略。

## 3 TNFRSF6B 与 ARDS

ARDS 可源自直接肺内损伤或全身炎症反应如重症急性胰腺炎、脓毒血症、弥散性血管内凝血等间接导致的肺内损伤,发生发展的基础被认为与“爆发性”、“瀑布性”炎症反应密切相关。Fas/TNFSF6 轴介导的细胞凋亡途径参与调节肺上皮细胞更新的速率<sup>[26]</sup>,TNFSF6 诱导的细胞凋亡和肺部炎症被认为在 ARDS 的发病机制中起重要作用<sup>[27-28]</sup>。TNFRSF6B 因具备阻断 TNFSF6 的能力而备受关注。

诱饵受体 3 类似物(decoy receptor 3 analogue, DcR3-a)可减轻 TNFSF6 诱导的小鼠肺内炎症,减轻肺泡内中性粒细胞浸润以及支气管肺泡灌洗液中的炎症介质的产生,抑制了炎症反应,说明 TNFRSF6B 在肺损伤过程中对肺有一定的保护作用<sup>[29-30]</sup>,表明其作为治疗剂在 TNFSF6 诱导肺部炎症中具备潜在用途。值得注意的是,由实验性 TNFSF6 诱导的 ALI/ARDS 动物模型仅代表了肺脏局部炎症,不一定能反映 ARDS 中潜在的全身性炎症反应。有研究显示,DcR3-a 阻断肺中 Fas/TNFSF6 系统可改善肺炎球菌性肺炎小鼠的细菌清除率,但不能阻止细菌从肺向脾脏的传播<sup>[31]</sup>,表明 DcR3-a 在实验小鼠中对局部炎症疾病的保护作用以及对全身炎症感染的非保护作用。提示 TNFRSF6B 在人类 ARDS 中的差异作用和作用的潜在机制值得进一步研究。

连续监测原发于肺部细菌感染或肺结核的 ARDS 患者发病后血中 TNFRSF6B 浓度,分析第 28 d 的存活组与非存活组状况,发现无论患者 APACHEII 评分得分如何,非存活组患者 TNFRSF6B 表达水平均更高,且与多器官功能障碍和呼吸机依赖性密切相关;从诊断敏感性看,与外周血其他炎性标志物如血浆可溶性髓细胞触发受体-1(sTREM-1)、TNF- $\alpha$  和 IL-6 相比,TNFRSF6B 敏感性更高,可在发病第 1 周的所有时间点区分存活者和非存活者。高 TNFRSF6B 表达水平提示感染性病因的 ARDS 患者预后不良,TNFRSF6B 可独立预测感染性病因的 ARDS 患者的 28 天死亡率<sup>[32]</sup>。也有学者认为,TNFRSF6B 表达水平高提示 ARDS 预后不良,ARDS 患者早期血清 TNFRSF6B 水平可预测 MODS 发生风险,但相关灵敏度较低,且无法区分肺内、外源性 ARDS<sup>[33]</sup>。

## 4 展望

TNFRSF6B 作为一种多向性免疫调节因子,既可

以调节巨噬细胞分化和炎症细胞因子和趋化因子的分泌,也可以作为免疫监视和免疫调节系统的一部分,参与抗炎反应/促炎反应平衡的调控。ARDS 患者血清中 TNFRSF6B 的异常升高为解决 ARDS 的早期诊断难题提供了新思路,但因 TNFRSF6B 在 ARDS 发生、发展中的机制仍未完全明了,其表达对预测 ARDS 结局的实际意义仍需进一步探索和研究。

#### 参考文献:

- [1] Lin WW, Hsieh SL. Decoy receptor 3: A pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 81(7): 838-847.
- [2] Liu W, Zhan C, Cheng H, et al. Mechanistic basis for functional promiscuity in the TNF and TNF receptor super-families: structure of the LIGHT: DcR3 assembly [J]. *Structure*, 2014, 22(9): 1252-1262.
- [3] Siakavellas SI, Bamias G. Tumor Necrosis Factor-like Cytokine TL1A and Its Receptors DR3 and DcR3: Important New Factors in Mucosal Homeostasis and Inflammation [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2015, 21(10): 2441-2452.
- [4] Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer [J]. *Nature*, 1998, 396(6712): 699-703.
- [5] Basnyat P, Sumelahti ML, Lehtimäki T, et al. Gene expression profiles of TNF-like cytokine 1A (TL1A) and its receptors death receptor 3 (DR3) and decoy receptor 3 (DcR3) in multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 335: 577020.
- [6] 刘晶, 刘锋, 杨洋, 等. 特发性肺间质纤维化患者血清诱骗受体 3 和癌胚抗原水平分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(8): 759-760.
- [7] 郑伟. 诱骗受体 3 $\gamma$ -干扰素和抗环瓜氨酸肽抗体在风湿性关节炎患者血清中的表达 [J]. *医学信息*, 2019, 32(19): 97-98, 101.
- [8] Liu W, Ramagopal U, Cheng H, et al. Crystal Structure of the Complex of Human FasL and Its Decoy Receptor DcR3 [J]. *Structure*, 2016, 24(11): 2016-2023.
- [9] Hsieh SL, Lin WW. Decoy receptor 3: an endogenous immunomodulator in cancer growth and inflammatory reactions [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 39.
- [10] Kim WK, Sul OJ, Kwak JS, et al. Nuclear factor of activated T cells negatively regulates expression of the tumor necrosis factor receptor-related 2 gene in T cells [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2010, 42(12): 805-810.
- [11] Zhang J, Salcedo TW, Wan X, et al. Modulation of T-cell responses to alloantigens by TR6/DcR3 [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2001, 107(11): 1459-1468.
- [12] Valatas V, Kolios G, Bamias G. TL1A (TNFSF15) and DR3 (TNFRSF25): A Co-stimulatory System of Cytokines With Diverse Functions in Gut Mucosal Immunity [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 583.
- [13] Tateishi K, Miura Y, Hayashi S, et al. DcR3 protects THP-1 macrophages from apoptosis by increasing integrin  $\alpha$ 4 [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 389(4): 593-598.
- [14] Huang MT, Chen ST, Wu HY, et al. DcR3 suppresses influenza virus-induced macrophage activation and attenuates pulmonary inflammation and lethality [J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2015, 93(10): 1131-1143.
- [15] Hou Y, Liang D, Liu Y, et al. Up-regulation of DcR3 in microbial toxins-stimulated HUVECs involves NF- $\kappa$ B signalling [J]. *BMC Biochem*, 2018, 19(1): 13.
- [16] Maruyama H, Hirayama K, Nagai M, et al. Serum decoy receptor 3 levels are associated with the disease activity of MPO-ANCA-associated renal vasculitis [J]. *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(10): 2469-2476.
- [17] Im J, Kim K, Hergert P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts become resistant to Fas ligand-dependent apoptosis via the alteration of decoy receptor 3 [J]. *The Journal of Pathology*, 2016, 240(1): 25-37.
- [18] Bamias G, Kaltsa G, Siakavellas SI, et al. Differential expression of the TL1A/DcR3 system of TNF/TNFR-like proteins in large vs. small intestinal Crohn's disease [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2012, 44(1): 30-36.
- [19] Clarke AW, Poulton L, Shim D, et al. An anti-TL1A antibody for the treatment of asthma and inflammatory bowel disease [J]. *MAbs*, 2018, 10(4): 664-677.
- [20] Kim S, Mi L, Zhang L. Specific elevation of DcR3 in sera of sepsis patients and its potential role as a clinically important biomarker of sepsis [J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2012, 73(4): 312-317.
- [21] Gao L, Yang B, Zhang H, et al. DcR3, a new biomarker for sepsis, correlates with infection severity and procalcitonin [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(13): 10934-10944.
- [22] Liang D, Hou Y, Lou X, et al. Decoy Receptor 3 Improves Survival in Experimental Sepsis by Suppressing the Inflammatory Response and Lymphocyte Apoptosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e131680.
- [23] Zhao JJ, Lou XL, Chen HW, et al. Diagnostic value of decoy receptor 3 combined with procalcitonin and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for sepsis [J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2018, 23: 22.
- [24] 潘留兰, 贾胜男, 马静婷, 等. 诱骗受体 3 对肝细胞凋亡的影响 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(7): 1330-1333.
- [25] 郑博, 杨洋, 齐欣萌, 等. 诱骗受体 3 对肺纤维化动物模型早期的作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(6): 602-603.
- [26] Matute-bello G, Lee JS, Liles WC, et al. Fas-mediated a-

- cute lung injury requires fas expression on nonmyeloid cells of the lung[J]. *J Immunol*, 2005, 175(6): 4069-4075.
- [27] Albertine KH, Soulier MF, Wang Z, et al. Fas and fas ligand are up-regulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. *The American Journal of Pathology*, 2002, 161(5): 1783-1796.
- [28] Herrero R, Prados L, Ferruelo A, et al. Fas activation alters tight junction proteins in acute lung injury[J]. *Thorax*, 2019, 74(1): 69-82.
- [29] Wortinger MA, Foley JW, Larocque P, et al. Fas ligand-induced murine pulmonary inflammation is reduced by a stable decoy receptor 3 analogue[J]. *Immunology*, 2003, 110(2): 225-233.
- [30] Marriott HM, Daigneault TM, Thompson AA, et al. A decoy receptor 3 analogue reduces localised defects in phagocyte function in pneumococcal pneumonia [J]. *Thorax*, 2012, 67(11): 985-992.
- [31] Matute-Bello G, Liles WC, Frevert CW, et al. Blockade of the Fas/FasL system improves pneumococcal clearance from the lungs without preventing dissemination of bacteria to the spleen [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191(4): 596-606.
- [32] Chen CY, Yang KY, Chen MY, et al. Decoy receptor 3 levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, 180(8): 751-760.
- [33] 谢姿, 胡明冬, 王长征, 等. 血清 DcR3 在急性呼吸窘迫综合征预后评估中的价值[J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(12): 1644-1648.
- 收稿日期: 2019-10-22; 修回日期: 2019-11-04

(上接第 97 页)

- [5] Karcher C, Dieterich HJ, Schroeder TH. Rhabdomyolysis in an obese patient after total knee arthroplasty[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(6): 822-824.
- [6] Kellum J, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012.
- [7] Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [8] Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring [J]. *Clinical Chemistry*, 2000, 46(12): 2050-2068.
- [9] Shapiro ML, Baldea A, Luchette FA. Rhabdomyolysis in the intensive care unit[J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2012, 27(6): 335-342.
- [10] Nakajima H, Hamaguchi T, Yamasaki T, et al. Phosphofructokinase deficiency: recent advances in molecular biology[J]. *Muscle Nerve Suppl*, 1995, 3: S28-S34.
- [11] 胡盼盼, 任晓虎, 何玲, 等. 中国小龙虾相关哈夫病的研究进展[J]. *中国食品卫生杂志*, 2018, 30(1): 113-119.
- [12] Diaz JH. Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease) [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2015, 53(5): 421-426.
- [13] Macdonald R, Rosner Z, Venters H. Case series of exercise-induced rhabdomyolysis in the New York City jail system[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2014, 32(5): 466-467.
- [14] 陈斌专, 王妍春. 横纹肌溶解综合症的研究进展[J]. *分子影像学杂志*, 2017, 40(4): 474-477.
- [15] Bando T, Fujimura M, Noda Y, et al. Rhabdomyolysis Associated with Bacteremic Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* [J]. *Internal Medicine*, 1994, 33(7): 454-455.
- [16] 龚雪, 张丹, 李鹏飞, 等. 脓毒症患者中横纹肌溶解综合征与预后关系的研究[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(5): 35-38, 47.
- [17] 姜玲海, 张军, 方忠宏, 等. 药源性横纹肌溶解症高危因素研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(29): 4082-4086.
- [18] Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine[J]. *British Medical Bulletin*, 2007, 81-82: 209-230.
- [19] Shieh SD, Lin YF, Lu KC, et al. Role of creatine phosphokinase in predicting acute renal failure in hypocalcemic exertional heat stroke [J]. *American Journal of Nephrology*, 1992, 12(4): 252-258.
- 收稿日期: 2019-08-20; 修回日期: 2019-12-02