

TREX1 介导的免疫调控机制及其在脓毒症中的作用研究进展

谢晶 李其兰 高成钢 贺亚俊 徐继前 尚游

华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科,湖北武汉 430022

通信作者:尚游,Email:you_shanghust@163.com

【摘要】 脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症引起的细胞裂解和坏死,线粒体 DNA (mtDNA) 和核 DNA (nDNA) 将被动释放到循环,并通过与模式识别受体 (PRR) 结合,促进大量炎症细胞因子的产生,增加病死率。三素修复核酸外切酶 1 (TREX1) 是一种 3' 端—5' 端核酸外切酶,通过切割磷酸二酯键来快速降解单链 DNA (ssDNA) 和双链 DNA (dsDNA),防止损伤 DNA 在细胞质内蓄积,引起异常炎症和病理性免疫反应,这在一定程度上对调节脓毒症引起 DNA 相关的损伤发挥重要的调节作用,但 TREX1 在脓毒症中的作用与潜在机制尚缺乏深入地讨论,本文就 TREX1 的结构与功能及其介导的免疫调控机制进行综述,以期阐述 TREX1 在脓毒症领域中可能发挥的作用。

【关键词】 脓毒症; 三素修复核酸外切酶 1; 免疫调控

基金项目: 国家自然科学基金 (81971818, 82002026, 82372176, 82272217); 国家重点研发计划项目 (2021YFC2500802); 湖北省重点研发计划项目 (2023BCB091)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231121-01001

Mechanism of TREX1-mediated immune regulation and its role in sepsis

Xie Jing, Li Qilan, Gao Chenggang, He Yajun, Xu Jiqian, Shang You

Department of Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: Shang You, Email: you_shanghust@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Sepsis-induced cell lysis and necrosis lead to the passive release of mitochondrial DNA (mtDNA) and nuclear DNA (nDNA) into circulation. These DNAs bind to pattern recognition receptor (PRR), triggering excessive inflammatory cytokines production and increasing mortality. Three prime repair exonuclease 1 (TREX1) is a 3' to 5' exonuclease that rapidly degrades single-stranded DNA (ssDNA) and double-stranded DNA (dsDNA) by cleaving phosphodiester bonds. This process can prevent the accumulation of damaged DNA in the cytoplasm, thereby averting abnormal inflammation and pathological immune responses. TREX1 thus plays a significant role in regulating DNA-related damage caused by sepsis. However, the role and underlying mechanisms of TREX1 in sepsis have not been thoroughly discussed. This review aims to elucidate the structure and function of TREX1 and its mediated immune regulatory mechanisms, with the hope of clarifying the potential role of TREX1 in the field of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Three prime repair exonuclease 1; Immune regulation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971818, 82002026, 82372176, 82272217); National Key Research and Development Program of China (2021YFC2500802); Hubei Provincial Key Research and Development Program of China (2023BCB091)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231121-01001

脓毒症是一种威胁患者生命的器官功能障碍综合征,每年造成约 1 100 万人死亡^[1]。脓毒症本质上是由宿主对感染的反应失调引起,其中病原相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP),如细菌毒素,以及损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP),如来自受损细胞的游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA),通过激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 等途径触发的免疫反应失调被认为是最主要的原因。因此,从源头减少细胞内产生的 cfDNA 被认为是防治脓毒症的重要举措。

三素修复核酸外切酶 1 (three prime repair exonuclease 1,

TREX1) 是细胞质中的一种核酸外切酶,能够降解单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA) 和双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA),减少 cfDNA 蓄积,负向调节 cGAS-STING 等途径,进而控制免疫反应,防止过度炎症^[2]。然而在脓毒症领域,尚缺乏对 TREX1 系统地阐述。因此,基于脓毒症病理生理机制,现针对 TREX1 的结构与功能,及其潜在的调控作用与机制进行综述,旨在为开发新的防治方法提供新思路。

1 TREX1 的结构与功能

人源 TREX1 是一个位于染色体 3p21.31 的多外显子基因,编码一种由 314 个氨基酸组成的蛋白质,相对分子质量约为 33 000^[3]。其中由 242 个氨基酸构成的 N 端结构域 (N-terminal region, NTR) 具有独特稳定的二聚体结构,并与 TREX1 核酸外切酶活性高度相关^[4]。由 72 个氨基酸构

成的C端结构域(C-terminal region, CTR)对于TREX1定位到内质网至关重要,其活性部位暴露在细胞质中^[5]。CTR是TREX1蛋白中唯一接受翻译后修饰的部分,主要通过泛素蛋白1(Ubiquitin 1)互补,在赖氨酸残基上发生单泛素化,影响TREX1在内质网的定位^[6]。此外,CTR还与寡糖基转移酶(oligosaccharyltransferase, OST)复合物相互作用,参与平衡细胞免疫稳态。TREX1通过CTR与内质网OST复合物相互作用,促进聚糖从脂连接寡糖(lipid-linked oligosaccharide, LLO)转移到目标蛋白的天冬酰胺残基。CTR缺失可导致寡糖基转移酶复合催化亚基B(subunit of the oligosaccharyltransferase complex, homolog B, STT3B)的LLO水解活性失调,造成游离寡糖(fructooligosaccharide, FOS)在细胞质中聚集^[7]。这些聚糖可以被巨噬细胞和树突细胞上的凝集素受体识别,从而激活免疫反应。

TREX1还具有独特的聚脯氨酸II螺旋(polyproline II helix, PP II)结构,而PP II是TREX1直接与多任务癌蛋白(patient SE translocation, SET)相互作用的关键区域。蛋白质中重复的富含脯氨酸的序列,被广泛认为是信号模块的对接位点。两个PP II定位在二聚体的同一面,非常适合与其中两个小的互作模块相互作用而不封闭活性位点,这可能是TREX1蛋白相互作用的关键模式^[8],这也导致了TREX1与包含1个或多个富脯氨酸区相互作用域的SET相互作用。TREX1通过从内切酶NM23-H1节点形成的自由3'-OH末端去除核苷酸,参与SET复合物,从而增强颗粒酶A(GzmA)引发的DNA损伤^[9]。

TREX1是Asp-Glu-Asp-Asp(DED)核酸外切酶家族的成员,该家族被定义为具有保守的DED基序^[10],与大肠杆菌DNA聚合酶I的3'端—5'端核酸外切酶结构域和大肠杆菌DNA聚合酶III的DnaQ亚基具有序列同源性,这些细菌酶在DNA校对和修复中起着关键作用^[11]。在遭遇DNA损伤后,TREX1迁移到细胞核内,并与多聚ADP核糖聚合酶1[poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]复合物的两个锌指结构域的氨基端形成互作,这可能意味着TREX1在DNA修复过程中发挥辅助作用,同时有助于维持PARP1的稳定性^[12]。因此,最初TREX1被认为是哺乳动物DNA修复机制的一个组成部分。然而,TREX1作用对象主要为未受损的DNA 3'末端,其对DNA损伤引起的含有3'端阻塞性损伤的DNA表现出很小的降解活性^[13]。通过分析TREX1与其底物或产物形成的晶体结构,发现其活性区域内的核苷酸结合槽显得过于狭小,无法与磷酸、磷酸乙醇酸或酪氨酸残基等复杂的3'端修饰结合^[4]。在小鼠中,TREX1的缺失并未导致突变率明显上升或肿瘤发生率明显增加,同时,它也不与DNA损伤响应标志物 γ H2AX、pATR或p53BP发生共定位^[14]。进一步研究显示,TREX1缺失的细胞在修复紫外线诱发的dsDNA断裂和环丁烷嘧啶二聚体断裂的速度与正常细胞无显著差异^[15]。由此推断,TREX1可能并不直接参与DNA损伤修复机制。

TREX1表现出复杂和多层次的调控,表明核酸外切

酶活性的波动水平取决于细胞的生理状态。TREX1的转录被许多DNA损伤剂诱导,包括紫外线、多环芳烃和过氧化氢,以及高剂量的伽马辐射和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)^[16]。要上调TREX1以响应基因毒性应激或IFN- γ ,需要c-Jun,它是激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)转录因子复合体成员,而TREX1启动子包含AP-1结合位点^[14]。此外,TREX1也会被I型干扰素(type I interferon, IFN-I)信号诱导,被认为是干扰素刺激基因(interferon stimulated gene, ISG),这表明TREX1在抗病毒反应中具有潜在的作用;有趣的是,用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激巨噬细胞或树突细胞会导致TREX1表达水平增加^[17],TREX1可能参与了脓毒症期间的免疫调控。

TREX1基因的功能缺失性突变会导致细胞质DNA聚集,进而过度激发天然免疫响应,导致一系列的自体免疫性疾病^[18]。近年来研究还揭示,TREX1在多种细胞过程中发挥着关键作用,如DNA修复、对抗细菌和病毒感染以及免疫调控^[19]。值得注意的是,TREX1不仅与自体免疫性疾病相关,还被认为可能的抗肿瘤、抗病毒治疗靶点。

2 TREX1与cGAS-STING通路

研究表明,在脓毒症中,cGAS-STING通路发挥着重要作用^[20]。cGAS是核苷酸转移酶(nucleotide transferase, NTase)家族的一员,具有灵活且保守性差的N末端结构域及由NTase核心和Mab21结构域组成的高度保守的C末端催化结构域^[21]。作为先天免疫传感器,cGAS可检测各种dsDNA,包括来自病毒、细菌、线粒体、微核和反转录因子的DNA。cGAS与dsDNA结合后会催化第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)的生成,触发STING的激活,STING激活形成的寡聚物会触发多效性下游事件,其中最具代表性的就是干扰素调节因子3(interferon regulating factor 3, IRF3)和核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)依赖性信号级联反应的激活^[22]。TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)与STING共同磷酸化IRF3。随后,二聚化IRF3和磷酸化NF- κ B进入细胞核,共同驱动下游IFN-I、促炎细胞因子和趋化因子的表达^[16]。

TREX1是cGAS-STING通路依赖性免疫反应的重要负调节因子。在敲低cGAS的情况下,TREX1^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞中过度活跃的IFN反应被消除^[23]。在TREX1^{-/-}小鼠中,cGAS显著上调。有研究表明,TREX1在cGAMP处理后表达上调,小鼠TREX1核酸外切酶功能丧失会导致细胞质内自我DNA积聚,进而触发环GMP-AMP合酶的激活,以及由STING介导的IFN-I响应和全身性炎症反应;cGAS^{-/-}、STING^{-/-}、I型干扰素受体1(type I interferon receptor 1, IFNAR1)^{-/-}、TBK1^{-/-}或IRF3^{-/-}细胞能够改善TREX1^{-/-}小鼠的炎症症状和死亡率^[24]。研究显示,树突细胞在应对TREX1催化活性丧失时会生成IFN-I,揭示了功能异常的树突细胞可能通过分泌的炎症信号促进自身免疫反应^[25]。

有研究表明,在脓毒症早期,cGAS-STING通路显著

升高,提示 STING 活化参与了脓毒症的发生发展^[26]。但 STING 在脓毒症中的活化机制尚不清楚。文献报道,STING 通路的异常活化会导致炎症反应、IFN 应答及细胞凋亡。调控自噬可减轻脓毒症多器官损伤。但自噬障碍可引起 STING 通路异常活化,引起过度炎症反应及细胞死亡^[27]。在 LPS 诱导的心脏功能障碍模型中,观察到 TLR4 介导的 LPS 刺激诱导 STING 核周移位、下游 IRF3 磷酸化和 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)表达;而 STING 在小鼠中的敲低可以通过抑制心肌和血清炎症细胞因子、细胞凋亡和细胞焦亡来缓解脓毒症引起的心脏功能障碍,并提高存活率^[28]。在由盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)、大肠杆菌或肺炎链球菌诱导的小鼠脓毒症模型中,STING 是通过释放组织因子 3(tissue factor 3, TF3)介导孔隙形成蛋白(Gasdermin D, GSDMD)相关的免疫凝血异常,而不是依赖于 IFN 反应;抑制 STING-GSDMD-TF3 通路可阻断弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),提高脓毒症动物的存活率^[29]。此外,STING 介导的细胞因子还可通过激活 Janus 激酶/信号转导及转录激活蛋白(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路显示出多种免疫调节作用^[1]。

细菌生成的环二核苷酸(cyclic dinucleotide, CDN)长期以来被确认与免疫细胞中的 STING 相互作用,激活依赖 IRF3 和 NF- κ B 的免疫应答。宿主体内的 DNA 也可能进入并堆积在免疫细胞的细胞质中,激活 STING 活性。STING 缺失的小鼠能够抵抗因严重 CLP 所引发的严重脓毒症^[30]。由于间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)在脓毒症期间激活 STING,因此,临床使用的 ALK 抑制剂(如色瑞替尼)有望阻断巨噬细胞中 GSDMD 的激活。抑制 STING 依赖性免疫介质(如 SQSTM1)的释放和诱导细胞死亡,可能为脓毒症期间阻断炎症相关免疫抑制提供不同的途径^[31]。这些研究表明,cGAS-STING 通路在脓毒症免疫中具有重要作用,TREX1 扮演一个有潜力的上游免疫调控分子介导 cGAS-STING 通路与脓毒症免疫之间的联系,这有助于了解脓毒症早期的炎症爆发机制。

3 TREX1 介导机体抗菌防御

细菌感染期间,细菌 DNA 会进入宿主细胞质中,但进入胞质的方式尚不明确。黑素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)是一个可以敏锐感受胞质内细菌 DNA 的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。在小鼠和几种人类细胞模型中,AIM2 与胞质 DNA 结合,并与接头蛋白 ASC 组装成一个炎症复合体,进而激活炎症半胱氨酸酶,诱导宿主细胞死亡和细胞因子分泌^[32]。在炎症小体初始激活过程中,NF- κ B 转录活动促使 NLRP3 和由 IFN- γ 诱导的 AIM2 的表达^[33]。NLRP3 与 IFN- γ 的协同作用驱动了炎症小体的反应性,尤其是通过 AIM2 途径。AIM2 在脓毒症中发挥着重要作用。有研究发现,AIM2 能够激发小鼠骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophage,

BMDM)内天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1(caspase-1)的活性,这是炎症小体功能的关键环节,然而过量激活的 AIM2 炎症小体会引发病理性的脓毒性死亡;此外,M2 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)在糖酵解调控中发挥着独特作用,通过影响巨噬细胞内真核翻译启动因子 2 α 激酶 2(eukaryotic translation initiation factor 2 α kinase 2, EIF2AK2)磷酸化状态,微妙地调节炎症小体活性,这种调控策略有助于抑制过度的 AIM2 炎症反应,从而减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)释放,维护细胞平衡^[34]。有趣的是,TREX1 与 AIM2 有共同的识别 DNA 底物的能力,同时 TREX1 还是 cGAS-STING 通路的上游调控分子之一,可以推测 TREX1 参与了细菌感染期间 AIM2 的激活机制。

面对细菌感染时,中性粒细胞作为免疫系统的重要组成部分,通过吞噬病原体 and 释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)来对抗感染。然而,当持续的炎症或刺激信号触发时,这些细胞会异常释放 NET,这不仅增强了抗菌防御,也会造成非正常的组织损伤,因为 NET 会捕获并消灭细菌,同时可能对周围组织产生不利影响^[35]。NET 与脓毒症的发生发展密切相关。最早的 NET 研究表明,激活态血小板可以诱导中性粒细胞生成 NET,并导致大肠杆菌感染后的内皮损伤和器官损伤^[36]。NET 通过释放高迁移率族蛋白 B1(high mobility group B1, HMGB1)诱导巨噬细胞焦亡,从而增强脓毒症后的炎症反应^[35]。此外,NET 在脓症患者和小鼠的循环系统中参与了血栓形成^[37]。DNase 抑制 NET 的形成会导致血液中细菌负荷的增加和腹部脓毒症小鼠存活率的降低,但 DNase 抑制 NET 的机制尚不明确。有研究表明,NET 会被巨噬细胞中的 TREX1 降解^[38]。经 TREX1 干扰小 RNA(small interfering RNA, siRNA)处理的细胞中的细胞核在摄取 NET 后显示出更强的 SYTOX Green 信号。有趣的是,研究者推测 TREX1 的下调可促进 NET 与抗菌肽 LL-37 的络合,进而导致未消化的 DNA 在胞质中持续存在,这可能有利于 NET 移位到细胞核中。有研究报道,细胞会通过凋亡小体进行水平基因转移^[39],DNase II 与 Chk2、p53 和 p21 一起被认为形成了一种遗传“屏障”,可阻止通过凋亡小体引入潜在的有害 DNA 的复制^[40]。也许 TREX1 对于 NET 具有类似的功能。

4 TREX1 介导胞质内线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)降解

当巨噬细胞遭遇 PAMP 或 DAMP 攻击时,细胞内线粒体的活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成显著增强。过量 ROS 导致线粒体膜电位降低,进一步损害线粒体膜的完整性,最终促使 mtDNA 渗漏至细胞质中。利用环孢素 A 抑制线粒体膜通透性转变(mitochondrial membrane permeability transition, MPT),可阻止 mtDNA 外漏至胞质及激活下游免疫反应。研究表明,mtDNA 可通过炎症小体介导 IL-18 表达,参与炎症反应,引起小鼠急性肺损伤;而清除巨噬细胞 mtDNA 可减轻炎症小体激活^[41-42]。鉴于 mtDNA 在炎症中的潜在作用,在体内还可能调控或清除过剩的 mtDNA。

有研究表明, TREX1 在病毒感染期间可能促进清除宿主 mtDNA, mtDNA 在 TREX1^{-/-} 细胞中积累到更高水平^[43]。

线粒体功能紊乱参与脓毒症的发生发展^[44]。脓毒症时,线粒体中 ROS 生成,导致 mtDNA 损伤与突变^[45-46]。当 mtDNA 被释放至胞质,启动固有免疫应答和炎症反应,可通过 TLR、炎症小体等途径导致机体组织器官损伤^[47]。mtDNA 突变或丢失引起的 ATP 合成异常及相应能量代谢下降,也可导致器官损伤^[48]。已有研究表明,重症监护病房重症患者 mtDNA 水平增高,且 mtDNA 水平与患者病死率相关^[49]。

5 结 语

TREX1 作为哺乳动物细胞中最主要的核酸外切酶,其复杂特殊的结构与功能对机体免疫具有重要的调节作用。在脓毒症发生发展过程中,激活的 cGAS-STING 信号通路、机体抗菌防御机制和胞质内 mtDNA 的变化均与 TREX1 基因表达水平及酶活性具有相关性,深入探索 TREX1 在脓毒症免疫调节中的作用,有望为脓毒症的诊疗和预后带来新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 407. DOI: 10.1038/s41392-021-00816-9.
- [2] 张思桐, 杜和康, 陈骐. TREX1 介导的免疫调控在疾病中的作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37 (11): 1415-1422. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2021.03.1630.
- [3] Mazur DJ, Perrino FW. Structure and expression of the TREX1 and TREX2 3' → 5' exonuclease genes [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (18): 14718-14727. DOI: 10.1074/jbc.M010051200.
- [4] Brucet M, Querol-Audi J, Serra M, et al. Structure of the dimeric exonuclease TREX1 in complex with DNA displays a proline-rich binding site for WW domains [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (19): 14547-14557. DOI: 10.1074/jbc.M700236200.
- [5] DiFrancesco JC, Novara F, Zuffardi O, et al. TREX1 C-terminal frameshift mutations in the systemic variant of retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy [J]. Neurol Sci, 2015, 36 (2): 323-330. DOI: 10.1007/s10072-014-1944-9.
- [6] Orebaugh CD, Fye JM, Harvey S, et al. The TREX1 C-terminal region controls cellular localization through ubiquitination [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (40): 28881-28892. DOI: 10.1074/jbc.M113.503391.
- [7] Lu H, Fermaint CS, Cherepanova NA, et al. Mammalian SIRT3A/B oligosaccharyltransferases segregate N-glycosylation at the translocon from lipid-linked oligosaccharide hydrolysis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115 (38): 9557-9562. DOI: 10.1073/pnas.1806034115.
- [8] Yan N, Regalado-Magdos AD, Stiggelbout B, et al. The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1 [J]. Nat Immunol, 2010, 11 (11): 1005-1013. DOI: 10.1038/ni.1941.
- [9] Chowdhury D, Beresford PJ, Zhu PC, et al. The exonuclease TREX1 is in the SET complex and acts in concert with NM23-H1 to degrade DNA during granzyme A-mediated cell death [J]. Mol Cell, 2006, 23 (1): 133-142. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.06.005.
- [10] Huang KW, Hsu KC, Chu LY, et al. Identification of inhibitors for the DEDDh family of exonucleases and a unique inhibition mechanism by crystal structure analysis of CRN-4 bound with 2-morpholin-4-ylethanesulfonate (MES) [J]. J Med Chem, 2016, 59 (17): 8019-8029. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00794.
- [11] Mazur DJ, Perrino FW. Identification and expression of the TREX1 and TREX2 cDNA sequences encoding mammalian 3' → 5' exonucleases [J]. J Biol Chem, 1999, 274 (28): 19655-19660. DOI: 10.1074/jbc.274.28.19655.
- [12] Sun LJ, Wu JX, Du FH, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. Science, 2013, 339 (6121): 786-791. DOI: 10.1126/science.1232458.

- [13] Harrigan JA, Fan JS, Momand J, et al. WRN exonuclease activity is blocked by DNA termini harboring 3' obstructive groups [J]. Mech Ageing Dev, 2007, 128 (3): 259-266. DOI: 10.1016/j.mad.2006.12.005.
- [14] Christmann M, Tomicic MT, Aasland D, et al. Three prime exonuclease I (TREX1) is Fos/AP-1 regulated by genotoxic stress and protects against ultraviolet light and benzo(a)pyrene-induced DNA damage [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38 (19): 6418-6432. DOI: 10.1093/nar/gkq455.
- [15] Wolf C, Rapp A, Berndt N, et al. RPA and Rad51 constitute a cell intrinsic mechanism to protect the cytosol from self DNA [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11752. DOI: 10.1038/ncomms11752.
- [16] Serra M, Forcales SV, Pereira-Lopes S, et al. Characterization of Trex1 induction by IFN-γ in murine macrophages [J]. J Immunol, 2011, 186 (4): 2299-2308. DOI: 10.4049/jimmunol.1002364.
- [17] Xu J, Zoltick PW, Gamero AM, et al. TLR ligands up-regulate Trex1 expression in murine conventional dendritic cells through type I interferon and NF-κB-dependent signaling pathways [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96 (1): 93-103. DOI: 10.1189/jlb.2A0713-393RR.
- [18] Cho K, Yamada M, Agematsu K, et al. Heterozygous mutations in OAS1 cause infantile-onset pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia [J]. Am J Hum Genet, 2018, 102 (3): 480-486. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.01.019.
- [19] Takahashi A, Loo TM, Okada R, et al. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 1249. DOI: 10.1038/s41467-018-03555-8.
- [20] Luthra P, Aguirre S, Yen BC, et al. Topoisomerase II inhibitors induce DNA damage-dependent interferon responses circumventing Ebola virus immune evasion [J]. mBio, 2017, 8 (2): e00368-17. DOI: 10.1128/mBio.00368-17.
- [21] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway [J]. Immunity, 2020, 53 (1): 43-53. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.013.
- [22] 张颖, 李真, 王全逸, 等. cGAS-STING 信号通路相关靶向药物的研究进展 [J]. 药学进展, 2022, 46 (8): 564-576. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.08.002.
- [23] Gray EE, Treuting PM, Woodward JJ, et al. Cutting edge: cGAS is required for lethal autoimmune disease in the Trex1-deficient mouse model of Aicardi-Goutières syndrome [J]. J Immunol, 2015, 195 (5): 1939-1943. DOI: 10.4049/jimmunol.1500969.
- [24] Simpson SR, Rego SL, Harvey SE, et al. T cells produce IFN-α in the TREX1 D18N model of lupus-like autoimmunity [J]. J Immunol, 2020, 204 (2): 348-359. DOI: 10.4049/jimmunol.1900220.
- [25] Peschke K, Achleitner M, Frenzel K, et al. Loss of Trex1 in dendritic cells is sufficient to trigger systemic autoimmunity [J]. J Immunol, 2016, 197 (6): 2157-2166. DOI: 10.4049/jimmunol.1600722.
- [26] Rajaei A, Barnett R, Cheadle WG. Pathogen- and danger-associated molecular patterns and the cytokine response in sepsis [J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19 (2): 107-116. DOI: 10.1089/sur.2017.264.
- [27] Xiahou ZK, Wang XL, Shen J, et al. NMI and IFP35 serve as proinflammatory DAMPs during cellular infection and injury [J]. Nat Commun, 2017, 8 (1): 950. DOI: 10.1038/s41467-017-00930-9.
- [28] Li N, Zhou H, Wu HM, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3 [J]. Redox Biol, 2019, 24: 101215. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101215.
- [29] Zhang H, Zeng L, Xie M, et al. TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis [J]. Cell Host Microbe, 2020, 27 (4): 556-570. e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.004.
- [30] Ahn J, Barber GN. Self-DNA, STING-dependent signaling and the origins of autoinflammatory disease [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 31: 121-126. DOI: 10.1016/j.coi.2014.10.009.
- [31] Rhodes A, Ceconi M. Cell-free DNA and outcome in sepsis [J]. Crit Care, 2012, 16 (6): 170. DOI: 10.1186/cc11508.
- [32] Lu A, Magupalli VG, Ruan JB, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes [J]. Cell, 2014, 156 (6): 1193-1206. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.008.
- [33] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 229-265. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
- [34] Lugrin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations [J]. Immunol Rev, 2018, 281 (1): 99-114.

- DOI: 10.1111/imr.12618.
- [35] Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity [J]. *J Immunol*, 2012, 189 (6): 2689–2695. DOI: 10.4049/jimmunol.1201719.
- [36] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303 (5663): 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
- [37] 陈雨薇, 陈薇薇, 陈影, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症相关性凝血功能障碍中的作用研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (2): 198–201. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210221-00264.
- [38] Lazzaretto B, Fadeel B. Intra- and extracellular degradation of neutrophil extracellular traps by macrophages and dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2019, 203 (8): 2276–2290. DOI: 10.4049/jimmunol.1800159.
- [39] Bergsmeth A, Szeles A, Henriksson M, et al. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (11): 6407–6411. DOI: 10.1073/pnas.101129998.
- [40] Bergsmeth A, Ehnfors J, Kawane K, et al. DNase II and the Chk2 DNA damage pathway form a genetic barrier blocking replication of horizontally transferred DNA [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4 (3): 187–195. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0262.
- [41] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA [J]. *Nature*, 2000, 408 (6813): 740–745. DOI: 10.1038/35047123.
- [42] 林锦源, 荆忍, 潘灵辉. 线粒体 DNA 介导 TLR9-M γ D88 信号通路活化在大鼠 VILI 中的作用机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (1): 13–17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.003.
- [43] King CR, Liu YP, Amato KA, et al. Pathogen-driven CRISPR screens identify TREX1 as a regulator of DNA self-sensing during influenza virus infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31 (9): 1552–1567. e8. DOI: 10.1016/j.chom.2023.08.001.
- [44] Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (9 Suppl): S441–S448. DOI: 10.1097/01.CCM.0000278049.48333.78.
- [45] Margulis L, Bermudes D. Symbiosis as a mechanism of evolution: status of cell symbiosis theory [J]. *Symbiosis*, 1985, 1: 101–124.
- [46] Hu QY, Ren JN, Ren HJ, et al. Urinary mitochondrial DNA identifies renal dysfunction and mitochondrial damage in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8074936. DOI: 10.1155/2018/8074936.
- [47] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 104–107. DOI: 10.1038/nature08780.
- [48] Suomalainen A, Battersby BJ. Mitochondrial diseases: the contribution of organelle stress responses to pathology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19 (2): 77–92. DOI: 10.1038/nrm.2017.66.
- [49] Puskarich MA, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Plasma levels of mitochondrial DNA in patients presenting to the emergency department with sepsis [J]. *Shock*, 2012, 38 (4): 337–340. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318266a169.

(收稿日期: 2023-11-21)
(责任编辑: 保健媛 李银平)

• 科研新闻速递 •

红细胞分布宽度 / 白蛋白比值与死亡风险：

一项前瞻性队列研究

红细胞分布宽度 (RDW) 和白蛋白水平都被认为是与炎症、氧化应激和营养等相关的多种功能障碍的综合生物标志物，红细胞分布宽度 / 白蛋白比值 (RAR) 已成为各种疾病患者病死率的可靠预测指标。RAR 是否与普通人群的病死率相关仍不清楚。近期我国学者进行了一项前瞻性队列研究，旨在评估 RAR 是否与全因病死率和特定原因病死率有关，并阐明其剂量-反应关系。该研究使用了 1998 至 2018 年美国国家健康和营养调查 (NHANES) 参与者数据以及 2006 至 2010 年英国生物样本库的数据。受试者有完整的血清白蛋白水平、RDW 和死亡原因数据。主要结局为全因病死率；次要结局为特定原因病死率。在美国 NHANES 中，死亡日期和原因与截至 2019 年 12 月 31 日的国家死亡指数记录相关联。在英国生物样本库中，从国家卫生服务信息中心 (英格兰和威尔士) 和国家卫生服务中央登记处 (苏格兰) 获得截至 2022 年 11 月 30 日的死亡日期和原因。协变量包括人口统计学特征、生活方式因素和临床信息。人口统计学特征包括基线年龄、性别、种族和民族以及教育情况。使用 Cox 比例风险回归模型评估 RAR 与全因和特定原因死亡风险之间的潜在关联；限制性立方样条回归估计可能的非线性关联。结果显示：NHANES 中纳入 50 622 例 18 岁或以上的参与者，平均年龄为 (48.6 ± 18.7) 岁；女性 26 136 例 (51.6%)；RAR 为 3.15 ± 0.51。在英国生物样本库中纳入 418 950 例 37 岁或以上的参与者，平均年龄为 (56.6 ± 8.1) 岁；女性 225 038 例 (53.7%)；RAR 为 2.99 ± 0.31。NHANES 记录了 7 590 例死亡患者，中位数随访时间为 9.4 (5.1, 14.2) 年；英国生物样本库记录了 36 793 例死亡患者，中位数随访时间为 13.8 (13.0, 14.5) 年。根据多变量分析，RAR 升高与全因死亡风险增加显著相关 [NHANES: 风险比 (HR) = 1.83, 95% 可信区间 (95%CI) 为 1.76 ~ 1.90; 英国生物样本库: HR = 2.08, 95%CI 为 2.03 ~ 2.13]。RAR 升高与特定原因死亡风险增加显著相关 [恶性肿瘤 (NHANES: HR = 1.89, 95%CI 为 1.73 ~ 2.07; 英国生物样本库: HR = 1.93, 95%CI 为 1.86 ~ 2.00); 心脏病 (NHANES: HR = 1.88, 95%CI 为 1.74 ~ 2.03; 英国生物样本库: HR = 2.42, 95%CI 为 2.29 ~ 2.57); 脑血管疾病 (NHANES: HR = 1.35, 95%CI 为 1.07 ~ 1.69; 英国生物样本库: HR = 2.15, 95%CI 为 1.91 ~ 2.42); 呼吸系统疾病 (NHANES: HR = 1.99, 95%CI 为 1.68 ~ 2.35; 英国生物样本库: HR = 2.96, 95%CI 为 2.78 ~ 3.15); 糖尿病 (NHANES: HR = 1.55, 95%CI 为 1.27 ~ 1.90; 英国生物样本库: HR = 2.83, 95%CI 为 2.35 ~ 3.40); 其他死亡原因 (NHANES: HR = 1.97, 95%CI 为 1.86 ~ 2.08; 英国生物样本库: HR = 2.40, 95%CI 为 2.30 ~ 2.50)]。此外，在两个队列中，RAR 水平与全因病死率之间存在非线性关系。研究人员据此得出结论：RAR 与全因死亡风险增加以及一般人群中恶性肿瘤、心脏病、脑血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病和其他疾病导致的死亡密切相关。通过常规实验室检查评估的 RAR 可能是一个有前途的指标，它简单、可靠、廉价，可用于在临床实践中识别高死亡风险的个体。

蒋佳维, 编译自《JAMA Netw Open》, 2024, 7(5): e2413213