

# TREM2 与 POMGNT1 基因联合检测 对早期阿尔茨海默病的诊断效能

刘瑞君 田超 姚艳艳 韩卫

作者单位: 250000 山东济南, 济南市第三人民医院神经内科(刘瑞君、田超、姚艳艳)

221006 江苏徐州, 徐州医科大学第二附属医院检验科(韩卫)

通信作者: 韩卫, Email: xkzyjyk@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.016

**【摘要】** 目的 探讨 2 型髓样细胞触发受体 (TREM2) 与  $\beta$ 1, 2-N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1 (POMGNT1) mRNA 表达水平联合检测在阿尔茨海默病 (AD) 早期诊断中的临床意义。方法 选择 2020 年 1 月—2021 年 6 月济南市第三人民医院神经内科收治住院且主诉存在记忆力下降和(或)存在其他认知功能损伤的患者作为研究对象, 根据神经心理量表及相应诊断标准分为 AD 组 60 例, 轻度认知障碍 (MCI) 组 60 例; 另外选择同期 60 名健康体检者作为健康对照组 (NC 组)。所有入组者均采用反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测外周血单核细胞 TREM2 和 POMGNT1 基因的 mRNA 表达水平。绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 比较 TREM2 和 POMGNT1 单独与联合检测对 AD 的诊断效能。结果 AD 组 TREM2 的 mRNA 表达量明显高于 MCI 组和 NC 组, POMGNT1 的 mRNA 表达量明显低于 MCI 组和 NC 组 (TREM2:  $4.03 \pm 1.54$  比  $3.24 \pm 0.72$ 、 $2.56 \pm 0.34$ , POMGNT1:  $0.92 \pm 0.42$  比  $1.37 \pm 0.26$ 、 $1.60 \pm 0.22$ , 均  $P < 0.05$ ); MCI 组 TREM2 的 mRNA 表达量明显高于 NC 组, POMGNT1 的 mRNA 表达量明显低于 NC 组 (均  $P < 0.05$ )。TREM2 和 POMGNT1 联合检测对 AD 和 MCI 均有较高的诊断效能, AUC 分别为 0.953、0.904, 95% 可信区间 (95%CI) 分别为 0.915 ~ 0.991、0.853 ~ 0.955。TREM2 与 POMGNT1 联合检测在鉴别 AD 和 MCI 中具有一定的诊断效能 (AUC 为 0.796, 95%CI 为 0.712 ~ 0.879)。结论 TREM2 和 POMGNT1 基因联合检测在 AD 的临床早期诊断和治疗评价中有一定临床价值, 可为 AD 的临床早期诊断和治疗评估提供新方法, 为药物作用靶点提供了研究思路。

**【关键词】** 2 型髓样细胞触发受体; 阿尔茨海默病; 轻度认知障碍;  $\beta$ 1, 2-N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1

基金项目: 山东省济南市卫生健康委员会科技发展计划项目课题 (2020-4-40)

## Diagnostic efficacy of TREM2 and POMGNT1 combined detection in early Alzheimer's disease

Liu Ruijun, Tian Chao, Yao Yanyan, Han Wei. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Jinan, Jinan 250000, Shandong, China (Liu RJ, Tian C, Yao YY); Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu, China (Han W)

Corresponding author: Han Wei, Email: xkzyjyk@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical significance of expression detection of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) combined with protein O-mannose  $\beta$ -1, 2-N-ace-tylglucosaminyltransferase 1 (POMGNT1) in early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). **Methods** The patients admitted to neurology department of the Third People's Hospital of Jinan from January 2020 to June 2021 and complained of memory decline or (and) other cognitive impairments were selected as research objects, and divided into AD group (60 cases) and mild cognitive impairment (MCI) group (60 cases) according to the scale and corresponding diagnostic criteria; 60 healthy physical examiners during the same period were selected as normal control (NC) group. The mRNA expression of TREM2 and POMGNT1 was detected using reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn, the area under ROC curve (AUC) was calculated, and the efficacies of TREM2 and POMGNT1 alone and in combination in the diagnosis of AD were compared. **Results** The expression of TREM2 mRNA in AD group was higher than those in MCI and NC groups, and the expression of POMGNT1 mRNA was lower than those in MCI and NC groups (TREM2:  $4.03 \pm 1.54$  vs.  $3.24 \pm 0.72$ ,  $2.56 \pm 0.34$ , POMGNT1:  $0.92 \pm 0.42$  vs.  $1.37 \pm 0.26$ ,  $1.60 \pm 0.22$ , all  $P < 0.05$ ). The expression of TREM2 mRNA in MCI group was higher than that in NC group, and the expression of POMGNT1 mRNA was lower than that in NC group (both  $P < 0.05$ ). The combined detection of TREM2 and POMGNT1 had high diagnostic efficacy for AD and MCI, AUC was 0.953 and 0.904, 95% confidence interval (95%CI) was 0.915-0.991 and 0.853-0.955.

The combined detection of TREM2 and POMGNT1 had certain diagnostic efficacy in differentiating AD from MCI (AUC was 0.796, 95%CI was 0.712–0.879). **Conclusion** TREM2 and POMGNT1 have certain clinical value and can provide new methods for early diagnosis and treatment of AD, and provide research ideas for drug targets.

**【Key words】** Triggering receptor expressed on myeloid cell 2; Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Protein O-mannose  $\beta$ -1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase 1

**Fund Program:** Science and Technology Development Plan of Jinan Health Commission (2020–4–40)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经退行性疾病, 相关研究表明, 在 AD 的疾病进程中, 2 型髓样细胞触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cell 2, TREM2) 在其中发挥重要作用<sup>[1–4]</sup>。 $\beta$ 1, 2-N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1 (protein O-mannose  $\beta$ -1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase 1, POMGNT1) 利用介导甘露糖基化与磷酸化修饰的相互拮抗, 影响 tau 蛋白的过度磷酸化过程<sup>[5–6]</sup>。本研究旨在分析 TREM2 和 POMGNT1 基因的作用机制, 为 AD 的早期临床诊断提供新方法, 为药物作用靶点提供研究思路, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象与分组** 选择 2020 年 1 月–2021 年 6 月济南市第三人民医院神经内科收治且存在记忆力下降和 (或) 其他认知功能损伤的 120 例患者作为研究对象, 根据神经心理量表及相应诊断标准分为 AD 组 60 例, 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 组 60 例; 另外选择本院同期 60 名健康体检者作为健康对照组 (NC 组)。

**1.1.1 纳入标准** ① AD 组均符合美国 2011 年国立老化研究所和阿尔茨海默协会 (National Institute of Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) 的诊断标准中“很可能的 AD 痴呆”标准; ② MCI 组均符合 2018《中国痴呆与认知障碍诊治指南》中关于轻度认知障碍的诊断与治疗的诊断标准<sup>[7]</sup>; ③ NC 组均符合同一时间范畴内无记忆力下降或其他认知域损伤主诉的住院患者, 简易智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) >27 分; 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) >26 分; ④ 所有入组对象均对本研究内容知情, 并自愿参与配合。

**1.1.2 排除标准** ① 合并帕金森综合征; ② 其他各种原因 (如血管性、感染性等) 引起的认知功能障碍; ③ 临床表现适宜诊断为抑郁症等精神类疾病或有明确的精神类疾病病史; ④ 因存在意识障碍、严重肢体瘫痪、构音障碍而不能配合完成检查的患

者; ⑤ 资料信息不完全及中途退出者。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准, 并经济南市第三人民医院伦理委员会批准 (审批号: 2020-sy-017), 入组人员均了解相关研究内容并签署知情同意书。

## 1.2 检测指标与方法

**1.2.1 mRNA 表达水平检测** 采用反转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 TREM2、POMGNT1 的 mRNA 表达水平。所有入组者采集空腹静脉血, 加入单核细胞分离液, 提取外周血单核细胞。使用试剂盒提取总 RNA, 反转录为 cDNA, 进行 PCR 扩增。相关引物均由上海生工生物工程有限公司设计合成。采用 SYBR Green I 染料荧光定量 PCR 法检测 mRNA 水平, 每个样本设置 3 个副孔, 以  $\beta$ -actin 基因为内参, 检测各样本的荧光循环阈值 (cycle threshold, CT)。根据溶解曲线判断 PCR 反应产物特异性, 采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  方法进行相对量分析, 以目的基因的相对表达水平表示最终结果。

**1.2.2 认知功能障碍及痴呆程度评定** 采用 MMSE 和临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 进行评定。认知功能障碍: 最高得分为 30 分, 27~30 分为正常, <27 分为认知功能障碍; 痴呆严重程度: MMSE  $\geq$  21 分为轻度, MMSE 10~20 分为中度, MMSE  $\leq$  9 分为重度或  $0.5 < CRD \leq 1$  为轻度,  $1 < CRD \leq 3$  分为中重度,  $CRD > 3$  分为重度。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 并计算 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC), 评估 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对 AD 的诊断效能, 计算约登指数确定最佳截断值, 计算敏感度和特异度。数据统计分析均采用双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 各组性别、年龄比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

表 1 各组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数( $\bar{x} \pm s$ )
AD 组	60	45	15	60~81	69.15 ± 6.05
MCI 组	60	47	13	56~77	68.16 ± 6.43
NC 组	60	48	12	61~77	68.78 ± 6.56

注: AD 为阿尔兹海默病, MCI 为轻度认知障碍, NC 为健康对照

2.2 各组外周血单核细胞 TREM2、POMGNT1 的 mRNA 表达水平比较 AD 组 TREM2 的 mRNA 表达量明显高于 MCI 组和 NC 组, POMGNT1 的 mRNA 表达量明显低于 MCI 组和 NC 组(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组外周血单核细胞 TREM2、POMGNT1 的 mRNA 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	TREM2	POMGNT1
AD 组	60	4.03 ± 1.54 <sup>ab</sup>	0.92 ± 0.42 <sup>ab</sup>
MCI 组	60	3.24 ± 0.72 <sup>a</sup>	1.37 ± 0.26 <sup>a</sup>
NC 组	60	2.56 ± 0.34	1.60 ± 0.22
F 值		48.626	52.673
P 值		0.000	0.000

注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta 1,2$ -N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, AD 为阿尔兹海默病, MCI 为轻度认知障碍, NC 为健康对照; 与 NC 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 MCI 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

2.3 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对 AD 的诊断效能 TREM2 和 POMGNT1 诊断 AD 的 AUC 分别为 0.884、0.883, TREM2 诊断 AD 的特异度较高, 为 93.0%。联合检测诊断 AD 的 AUC 最大, 为 0.953, 特异度最高, 为 98.0%, TREM2、POMGNT1 单独与联合检测诊断 AD 的敏感度均为 85.0%。见表 3, 图 1。

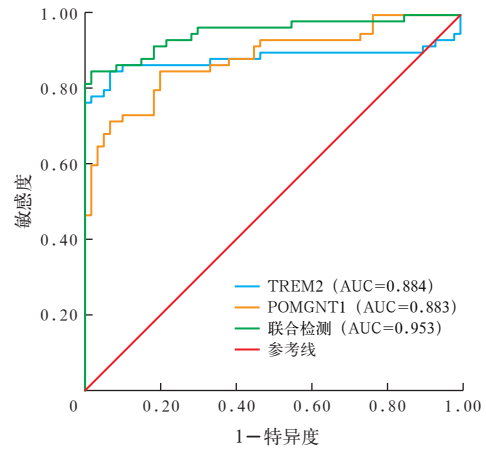
2.4 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对 MCI 的诊断效能 TREM2 诊断 MCI 的特异度最高, 为 90.0%。TREM2、POMGNT1 联合检测诊断 MCI 的 AUC 最大, 为 0.904, 敏感度最高, 为 86.7%。见表 4, 图 2。

2.5 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对鉴别 AD 和 MCI 的效能 TREM2 鉴别 AD 和 MCI 的敏感度最高, 为 75.0%。TREM2、POMGNT1 联合检测对鉴别 AD 和 MCI 的 AUC 最大, 为 0.796, 特异度最高, 为 91.7%。见表 5, 图 3。

表 3 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对 AD 的诊断效能

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值	P 值
TREM2	0.884	0.809~0.959	85.0	93.0	0.78	2.98	0.000
POMGNT1	0.883	0.822~0.944	85.0	80.0	0.65	1.40	0.000
联合检测	0.953	0.915~0.991	85.0	98.0	0.83	0.68	0.000

注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta 1,2$ -N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, AD 为阿尔兹海默病, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



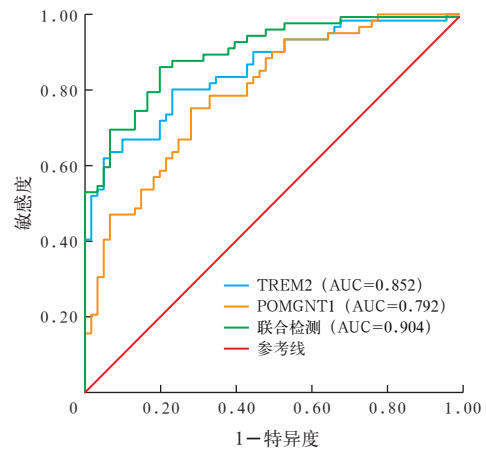
注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta 1,2$ -N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, AD 为阿尔兹海默病, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测诊断 AD 的 ROC 曲线

表 4 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对 MCI 的诊断效能

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值	P 值
TREM2	0.852	0.784~0.919	66.7	90.0	0.57	2.96	0.000
POMGNT1	0.792	0.713~0.871	75.0	72.0	0.47	1.47	0.000
联合检测	0.904	0.853~0.955	86.7	80.0	0.67	0.39	0.000

注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta 1,2$ -N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, MCI 为轻度认知障碍, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



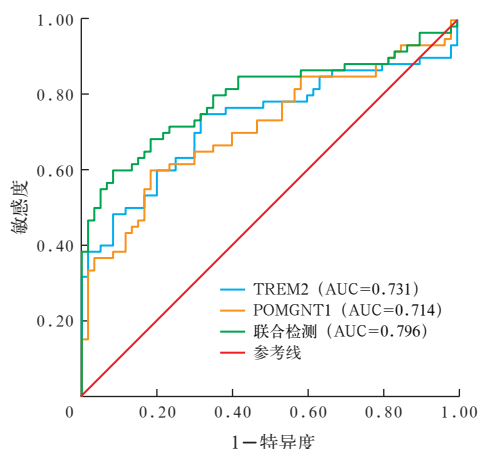
注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta 1,2$ -N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, MCI 为轻度认知障碍, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 2 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测诊断 MCI 的 ROC 曲线

表 5 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对鉴别 AD 和 MCI 的效能

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值	P 值
TREM2	0.731	0.638~0.825	75.0	68.3	0.43	3.51	0.000
POMGNT1	0.714	0.621~0.807	60.0	81.7	0.42	1.09	0.000
联合检测	0.796	0.712~0.879	60.0	91.7	0.52	0.61	0.000

注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta 1,2$ -N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, MCI 为轻度认知障碍, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体, POMGNT1 为  $\beta$ 1,2-N-乙酰氨基葡萄糖-O-甘露糖基转移酶 1, AD 为阿尔兹海默病, MCI 为轻度认知障碍, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 3 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测鉴别 AD 和 MCI 的 ROC 曲线

### 3 讨论

目前普遍认为 AD 是一种以进行性记忆力减退和认知功能障碍为主要表现的神经退行性疾病,发病隐匿,给社会和家庭造成严重的负担<sup>[8-10]</sup>。AD 的早期发现、诊断和防治是挽救患者生命、减缓病情及预防并发症的重要手段。本研究通过探讨 TREM2 和 POMGNT1 基因表达水平在 AD 的早期临床诊断和治疗评估中的作用机制,为 AD 的临床诊断和治疗提供新方法,为寻找药物作用靶点提供研究思路。

本研究结果显示,AD 组 TREM2 的 mRNA 表达水平高于 MCI 组和 NC 组, MCI 组 TREM2 的 mRNA 表达水平高于 NC 组,提示 TREM2 与认知功能损伤程度有一定相关性,可能由于作为小胶质细胞 A $\beta$  斑块受体的 TREM2,可通过结合 A $\beta$  而转导下游信号,完全敲除 TREM2 基因会导致 A $\beta$  诱导分泌的细胞因子和下游信号通路发生改变,从而通过众多途径调控小胶质细胞的各种功能,影响 AD 的病理生理过程,与陈建玲等<sup>[11]</sup>研究结果一致。有研究表明,AD 组 POMGNT1 的 mRNA 表达水平低于 MCI 组和 NC 组,且 MCI 组 POMGNT1 的 mRNA 表达水平低于 NC 组,与 Sheikh 等<sup>[12]</sup>研究结果一致,可能是因为缺陷的 POMGNT1 基因会导致甘露糖基化修饰不足,继而影响 A $\beta$  形成和 tau 蛋白的翻译后修饰有关,导致 AD 发生发展。

ROC 曲线分析显示, TREM2 诊断 AD 的特异度较高,联合检测诊断 AD 的 AUC 最大,特异度最高, TREM2 诊断 MCI 的 AUC 较高,联合检测诊断 MCI

的 AUC 最大,敏感度最高, TREM2 鉴别 AD 和 MCI 的敏感度最高,提示 TREM2、POMGNT1 单独与联合检测对 MCI 和 AD 具有较高的诊断效能; TREM2 与 POMGNT1 联合检测鉴别 AD 和 MCI 的 AUC 最大,特异度最高,提示 TREM2 和 POMGNT1 联合检测对鉴别 AD 和 MCI 具有一定效能。

综上所述, TREM2 和 POMGNT1 基因表达检测在 AD 的临床早期诊断和治疗评价中具有一定临床价值,可为 AD 的临床早期诊断和治疗评估提供新方法,为寻找药物作用靶点提供了研究思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- LI J T, ZHANG Y. TREM2 regulates innate immunity in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 107. DOI: 10.1186/s12974-018-1148-y.
- HICKMAN S E, EL KHOURY J. TREM2 and the neuroimmunology of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88 (4): 495-498. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.11.021.
- JIANG T, TAN L, ZHU X C, et al. Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39 (13): 2949-2962. DOI: 10.1038/npp.2014.164.
- JIANG T, WAN Y, ZHANG Y D, et al. TREM2 overexpression has no improvement on neuropathology and cognitive impairment in sging APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (2): 855-865. DOI: 10.1007/s12035-016-9704-x.
- 冯钰雪. POMGNT1 基因参与了阿尔茨海默病的病理生理过程 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- YAMAMOTO T, KATO Y, KAWAGUCHI-NIIDA M, et al. Characteristics of neurons and glia in the brain of Fukuyama type congenital muscular dystrophy [J]. *Acta Myol*, 2008, 27: 9-13.
- 中国痴呆与认知障碍指南写作组. 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (一): 痴呆及其分类诊断标准 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (13): 965-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.
- 姚鹏, 陈勇, 李依玲, 等. 海马神经细胞铁死亡通过 Nrf 2/GPX4 信号通路导致脓毒症相关性脑病大鼠认知功能障碍 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1389-1394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.015.
- 杨小蕾, 冉希, 廖雪莲, 等. 自噬与神经系统疾病 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (9): 902-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.016.
- 刘军, 王纯意. 重视神经退行性疾病中的睡眠障碍 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29 (3): 181-183, 193. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2022.03.001.
- 陈建玲, 李婷, 向伟, 等. 髓样细胞触发受体 2 对阿尔茨海默病的诊断意义 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37 (4): 310-313. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2020.0328.
- SHEIKH M O, HALMO S M, WELLS L. Recent advancements in understanding mammalian O-mannosylation [J]. *Glycobiology*, 2017, 27 (9): 806-819. DOI: 10.1093/glycob/cwx062.

(收稿日期: 2022-05-05)

(本文编辑: 邵文)