阿尔茨海默病患者血清中 TREM－1 浓度水平及诊断效能

王炜杰　徐宇浩　党玉婷　周亚丽　于　明

摘　要　目的　探讨阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者血清中髓样细胞触发受体－1(triggering receptor expressed on myeloid cells－1, TREM－1)的表达水平及临床诊断价值。**方法**　收集2021年1～6月就诊于江苏大学附属医院神经内科门诊的40例AD患者为AD组,另选取20例健康体检者为对照组。AD组和对照组在入组时采用ELISA试剂盒检测血清中TREM－1的浓度,采用MMSE量表评价患者的认知功能,分析血清TREM－1浓度与简易精神状态检查(mini－mental state examination, MMSE)量表评分的相关性,ROC曲线评价TREM－1对AD的诊断效能。**结果**　AD组血清TREM－1浓度高于对照组;与MMSE呈负相关($r = -1.025$, $P < 0.01$);ROC曲线结果显示血清TREM－1曲线下面积为0.874($P < 0.01$),敏感度为75.0%,特异性为87.5%。**结论**　AD患者血清中TREM－1表达升高,可作为AD诊断的生物学标志物。

关键词　阿尔茨海默病　TREM－1　血清　生物学标志物

中图分类号　R741.04　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.011

Expression and Diagnostic Value of TREM－1 in Patients with Alzheimer's Disease.

WANG Weijie, XU Yuhao, DANG Yuting, et al. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu 212000, China

Abstract　Objective　To discuss the expression level and clinical diagnostic value of TREM－1 in serum of patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods**　From January 2020 to June 2020, 40 patients with initial diagnosis in the Department of Neurology of Jiangsu University Affiliated Hospital were collected as AD groups, and 20healthy examinees were selected as control groups. The expression level of TREM－1 was detected by ELISA Kit Ⅰ for AD group and control group. The cognitive function of AD patients was evaluated by the mini－mental state examination (MMSE). The correlation between the expression level of serum TREM－1 and the scores of MMSE were analyzed. The diagnostic efficacy of TREM－1 for AD was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results**　The serum TREM－1 concentration of patients in the AD group was higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was significant negative correlation between expression level of serum TREM－1 and MMSE ($r = -1.015$). The ROC curve showed that the area under the curve of serum TREM－1 was 0.874 ($P < 0.01$). **Conclusion**　The expression of serum TREM－1 is up－regulated in AD patients and is expected to be used as a biological marker for early diagnosis of AD.

Key words　Alzheimer's disease; TREM－1; Serum; Biomarker

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,临床表现为认知障碍和记忆能力损害,典型病理特征为大脑内细胞外β－淀粉样蛋白(Aβ)的积累和细胞内TAU蛋白过度磷酸化,发病机制尚未明确,缺乏有效的治疗手段,因此在疾病早期进行识别并及时干预是有意义的[1]。AD病理发生与发展中常伴有慢性炎性反应、神经细胞凋亡、蛋白质表达异常、脂类代谢异常及免疫反应等一系列过程,而受体蛋白与细胞内信号转导、炎性反应、凋亡、免疫反应等多种生物过程密切相关[2]。

髓样细胞触发受体－1(triggering receptor expressed on myeloid cells－1, TREM－1)属于免疫球蛋白超家族受体,主要表达在单核细胞、巨噬细胞膜表面,通过促进炎性介质的分泌从而介导炎性反应[3]。大量研究证实,TREM－1与无菌炎症相关疾病有关,包括动脉粥样硬化、脑卒中、神经退行性疾病如帕金森病、脑肿瘤如星形细胞瘤等[4]。在全身性脓毒症、急性心肌梗死和蛛网膜下腔出血患者中,血清TREM－1的浓度显著升高,被认为是这些疾病的生物学标志物[5]。近年来研究发现,TREM－1参与AD的免疫应答,提示TREM－1可能是潜在的治疗靶点[6]。然而关于TREM－1在AD患者血清中如何表达,尚鲜有报道。因此,本研究以AD患者血清中

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82101431);江苏省镇江市社会发展科技计划项目(SH2019036)

作者单位:212000　镇江,江苏大学附属医院神经内科

通信作者:于明,主任医师,硕士生导师,电子信箱:yuming7251@163.com

TREM－1 为观察对象,观察其在患者血清中的浓度和诊断价值,为 AD 诊断提供新的生物学标志物。

对象与方法

1. 研究对象:(1)AD 组:选取 2021 年 1～6 月就诊于江苏大学附属医院神经内科门诊的 40 例 AD 患者。纳入标准:①符合美国国立神经病及相关疾病学会(NINCDS－ADRDA)提出的“很可能的 AD 痴呆”诊断标准[7];②简易精神状态检查(mini－mental state examination,MMSE)量表 0～25 分;③影像学提示有双侧颞叶内侧萎缩,支持 AD 诊断,且除外脑血管病、占位及其他异常信号。排除标准:①路易体痴呆等其他类型的痴呆;②神志不清、不能配合检查者;③白质病变、脑囊虫病等其他原因导致的认知功能障碍。(2)健康对照组:收录同期在江苏大学附属医院体检的 20 例健康志愿者。纳入标准:①一般情况与病例组相匹配;②日常生活自理;③认知功能正常;④影像及神经系统查体正常。排除标准:①有 AD 家族遗传病史;②神经影像学有异常者;③肝肾功能异常或伴有其他基础疾病。本研究经江苏大学附属医院医学伦理学委员会审查批准(伦理学审批号:SWYXLL20210401－12),所有受试者均对本研究知情并同意。

2. 主要仪器及试剂:高速低温离心机购自美国 Beckman 公司,紫外分光光度仪购自美国 Beckman 公司,TREM－1 ELISA 试剂盒购自华美生物工程有限公司。

3. 方法:(1)血清采集:采集受试者空腹外周血 4ml 于真空采血管中,静置 30min 后在离心机以 3000r/min 离心 10min,分离血清后置于－80℃冰箱保存。(2)神经心理学测试:由神经专科医生采用 MMSE 量表在安静环境中对患者进行认知功能评估。(3)TREM－1 浓度测定:严格参照 ELISA 试剂盒说明书操作,采用酶联免疫吸附法检测血清 TREM－1 表达水平。

4. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 及 GraphPad Prism5 对数据进行统计分析和绘图。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料以例数(百分数)[n(%)]表示,使用χ^2 检验,两组比较采用独立样本 t 检验,TREM－1 表达水平与 MMSE 相关性分析采用 *Pearson* 相关分析,采用 ROC 曲线及曲线下面积评价 TREM－1 对 AD 的诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 两组一般资料比较:AD 组和对照组在性别、年龄、受教育程度、高血压病和糖尿病方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);AD 组 MMSE 量表评分显著低于对照组($P<0.01$),详见表 1。

表 1　AD 组和对照组一般资料比较[n(%),$\bar{x}\pm s$]

项目	AD 组	对照组	χ^2/t	P
男性/女性	17/23	10/10	0.303	0.582
年龄(岁)	73.07±9.99	70.90±7.67	0.854	0.397
受教育程度(年)	7.02±4.96	8.05±5.14	－0.201	0.459
高血压	18(45.00)	9(45.00)	0.473	0.461
糖尿病	14(35.00)	7(35.00)	0.363	0.692
MMSE 评分(分)	16.60±4.95	28.20±1.05	－10.310	<0.01

2. AD 组与对照组血清 TREM－1 浓度比较:AD 组血清 TREM1 浓度值为 86.16±1.24pg/ml,对照组血清 TREM－1 浓度值 66.46±9.62pg/ml,差异有统计学意义($P<0.01$)。

3. 血清 TREM－1 浓度与 MMSE 量表评分相关性分析:从相关性分析结果看出,血清 TREM－1 浓度与 MMSE 量表评分呈负相关($r=－1.025$,$P<0.01$),详见图 1。

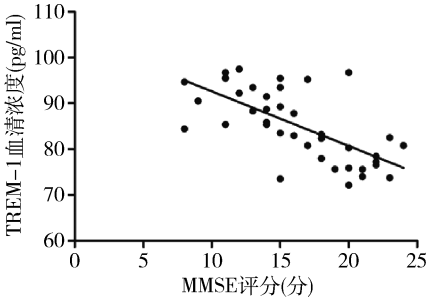

图 1　血清 TREM－1 浓度与 MMSE 量表评分相关性分析

4. 血清 TREM－1 浓度对 AD 的诊断价值分析:ROC 曲线结果显示,血清 TREM－1 曲线下面积为 0.874($P<0.01$),敏感度为 75.0%,特异性为 87.5%,详见图 2。

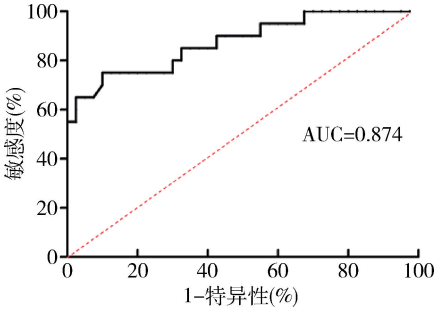

图 2　TREM－1 对 AD 的诊断价值分析

讨　　论

AD 的发病机制尚未明确,存在 Aβ 沉积、tau 磷

酸化、慢性炎症、神经营养障碍、氧化应激等假说[8,9]。证据表明,全身和局部脑部炎症在阿尔茨海默病的发病机制中起着重要作用,调节中枢神经系统免疫应答的炎性介质可能成为 AD 患者潜在的治疗靶点[10]。有研究者推测,小胶质细胞被淀粉样蛋白斑块和神经原纤维缠结激活,并通过产生炎性介质引发炎性反应[11]。AD 患者死亡后脑活检发现,炎性细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TGF-β 等在 AD 患者脑中的淀粉样蛋白斑块周围积聚[12,13]。AD 患者的大脑和脑脊液(cerebrospinal fluid)中也发现炎性介质水平升高,特别是 C 反应蛋白和 IL-6,并且与 AD 患者痴呆风险增加相关[14]。采用 T_2 加权磁共振成像观察 AD 患者下丘脑和海马可能出现的炎症征象,并与认知健康对照组比较,MRI 上 T_2 高信号与血浆 IL-6 呈正相关,与 AD 患者认知功能及下丘脑/海马体积均呈负相关[15]。

既往研究表明,TREM-1 作为炎症放大器,可通过 JAK/STAT、ERK/MAPK 通路促进炎性细胞因子 TNF、IL-1β、IL-6 的瀑布样释放,故笔者猜测 TREM-1 可通过促进炎性细胞因子 TNF、IL-1β、IL-6 的释放促进 AD 的发生与进展[16]。而同样有研究发现,TREM-1 促进小胶质细胞 Aβ 吞噬作用限制 AD 的发生、发展[17]。因此,笔者推测,TREM-1 对于 AD 是一把双刃剑,一方面通过促进炎性细胞因子的释放促进 AD 的进展,另一方面通过促进小胶质细胞 Aβ 吞噬作用抑制 AD 的发展,总体上促炎作用和促进小胶质细胞吞噬作用之间的平衡,可能决定了其在 AD 发生、发展中产生正面作用还是负面作用。因此,通过药物干预增强TREM-1的促吞噬作用而抑制促炎作用,可能有望成为 AD 治疗的新方向。

本研究发现,在 AD 患者血清中 TREM-1 表达上调,在临床层面反映了 TREM-1 升高对 AD 发展起促进作用。为了进一步评估 TREM-1 与 AD 认知功能的相关性,笔者对 TREM-1 与 MMSE 量表进行相关分析,血清 TREM-1 浓度与 MMSE 量表评分呈负相关,提示 TREM-1 对患者病情的严重程度具有提示作用。同时本研究探讨了 TREM-1 对 AD 的诊断价值,结果显示 ROC 曲线下面积为 0.874,敏感度和特异性较高,提示 TREM-1 有望成为 AD 诊断的早期生物学标志物。

综上所述,TREM-1 在 AD 患者血清中表达上调,有望为 AD 的临床诊断提供新靶点。本研究亦存在样本量较少等不足,TREM-1 在 AD 基础层面之间的联系研究仍需进一步完善。

参考文献

1 Masters C, Bateman R, Blennow K, *et al*. Alzheimer's disease [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2015, 1: 15056

2 樊璠, 龙建纲, 刘健康. 阿尔茨海默病早期诊断的体液生物标志物[J]. 生命科学研究, 2017, 21(4): 370-376

3 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes [J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950), 2000, 164(10): 4991-4996

4 王玮玮, 毕胜. TREM-1 在神经系统相关疾病中的作用[J]. 化工时刊, 2021, 35(11): 20-24

5 刘娜, 龙尧. 髓样细胞触发受体-1 在疾病中的作用[J]. 中国医药导报, 2010, 7(1): 13-15

6 Sao T, Yoshino Y, Yamazaki K, *et al*. TREM1mRNA expression in leukocytes and cognitive function in Japanese patients with Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64(4): 1275-1284

7 Mckhann G, Knopman D, Chertkow H, *et al*. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association, 2011, 7(3): 263-269

8 Yoo S, Park J, Kim S, *et al*. Emerging perspectives on mitochondrial dysfunction and inflammation in Alzheimer's disease[J]. BMB Reports, 2020, 53(1): 35-46

9 Amidfar M, De Olivera J, Kucharska E, *et al*. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease[J]. Life Sciences, 2020, 257: 118020

10 Paouri E, Tzara O, Kartalou G, *et al*. Peripheral tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice[J]. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2017, 37(20): 5155-5171

11 Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, *et al*. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors[J]. Progress in Neurobiology, 2009, 87(3): 181-194

12 Griffin W, Stanley L, Ling C, *et al*. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1989, 86(19): 7611-7615

13 Hüll M, Strauss S, Berger M, *et al*. The participation of interleukin-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Behavioural Brain Research, 1996, 78(1): 37-41

14 Lai K, Liu C, Rau A, *et al*. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis of 175studies[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2017, 88(10): 876-782

15 Lyra E Silva N, Gonçalves R, Pascoal T, *et al*. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease[J]. Translational Psychiatry, 2021, 11(1): 251

16 Boswell M, Lu Y, Boswell W, *et al*. Danio rerioFluorescent light incites a conserved immune and inflammatory genetic response within vertebrate organs (and)[J]. Genes, 2019, 10(4): 271

17 Saadipour K. TREM1: a potential therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. Neurotox Res, 2017, 32(1): 14-20

(收稿日期: 2022-04-19)
(修回日期: 2022-05-24)