

基于TREM2的抗阿尔茨海默病和缺血性脑卒中药物的药理作用研究进展

许海英^{1, 2, 3}, 曹玉爽^{1, 2, 3}, 袁庆^{1, 2, 3}, 杜鑫苑^{1, 2, 3}, 郭莉琛^{1, 2, 3}, 梁冰^{1, 2, 3}, 张彤^{1, 2, 3}, 孙锦^{1, 2, 3}, 胡利民^{1, 2, 3*}

1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学 中药方剂药理学教育部重点实验室, 天津 301617

摘要: 缺血性脑卒中(IS)和阿尔茨海默病(AD)具有共同的病理特征,如 β -淀粉样蛋白沉积、血管病变、氧化应激和神经炎症等,均会导致认知能力下降。髓样细胞触发受体2(TREM2)作为免疫相关受体,可以通过调节小胶质细胞的表型和功能来协调神经炎症,参与AD和IS的进程。蛇床子素、补脾醒神益智方、AL002、褪黑激素、羟基红花黄色素A等靶向TREM2免疫受体,对AD和IS等神经退行性疾病有疗效。就TREM2在AD和IS中的重要作用和以TREM2为靶点治疗AD和IS的相关药物进行综述,以期对退行性疾病、脑血管疾病等相关治疗药物的研发提供新思路。

关键词: 缺血性脑卒中; 阿尔茨海默病; 髓样细胞触发受体2(TREM2); 靶向TREM2药物; 蛇床子素; 羟基红花黄色素A

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)01-0191-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.023

Research progress on pharmacological effects of anti-Alzheimer 's disease and ischemic stroke drugs based on immune receptor TREM2

XU Haiying^{1,2,3}, CAO Yushuang^{1,2,3}, YUAN Qing^{1,2,3}, DU Xinyuan^{1,2,3}, GUO Lichen^{1,2,3}, LIANG Bing^{1,2,3}, ZHANG Tong^{1,2,3}, SUN Jin^{1,2,3}, HU Limin^{1,2,3}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Ministry of Education Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine Formulae, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Alzheimer 's disease (AD) and Ischemic stroke (IS) have common pathological features, such as A β deposition, vascular lesions, oxidative stress and neuroinflammation, which can lead to cognitive decline. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2), as an immune-related receptor, can coordinate neuroinflammation and participate in the process of AD and IS by regulating the phenotype and function of microglia. At present, many drugs, such as osthole, Bupi Xingshen Yizhi recipe, AL002, melatonin, hydroxysafflor yellow A, etc., target TREM2 immune receptors and have therapeutic effects on neurodegenerative diseases such as AD and IS. In this paper, the important role of TREM2 in AD and IS and the related drugs targeting TREM2 to treat AD and IS are reviewed, so as to provide new ideas for the research and development of related drugs such as degenerative diseases and cerebrovascular diseases.

Key words: ischemic stroke; Alzheimer's disease; triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2); targeting TREM2 related drugs; osthole; hydroxysafflor yellow A

阿尔茨海默病(AD)和缺血性脑卒中(IS)是两种发病率较高的神经退行性疾病,可导致不同程度

的认知能力下降^[1]。目前,AD和IS的治疗都存在困境,IS幸存者患AD的风险会增加1倍^[2],缺血性

收稿日期: 2023-06-19

基金项目: 天津市科学基金项目(21JCYBJC01260)

第一作者: 许海英,女,硕士研究生,研究方向为脑血管药理学。E-mail:xhy18253739962@163.com

*通信作者: 胡利民,男,研究员,博士生导师,从事中药脑血管药理、方剂配伍研究。E-mail:hulimin@tjutcm.edu.cn

病变时,小胶质细胞会持续被激活,其介导的炎症介质的释放会加重神经元的损伤,同时促进 β -淀粉样蛋白(A β)的沉积,最终引起认知功能障碍。因此,AD和IS可能存在共同的发病机制,在药物治疗方面可能存在相同的药物靶点。

髓样细胞触发受体2(TREM2)是一种在小胶质细胞中选择性表达的膜蛋白,其参与小胶质细胞的炎症反应、增殖、转运和吞噬^[3]。TREM2能与多种配体互相作用,这些共受体被磷酸化并招募细胞内信号转导机制,TREM2信号传导在各种情况下调节细胞表型和功能的显著变化,包括引起吞噬作用、参与脂质代谢及其转移、促进细胞存活和抵抗炎症的激活^[4]。在AD的早期阶段,小胶质细胞会被A β 激活,TREM2通过介导细胞内信号级联反应,调节小胶质细胞从M1向M2表型极化以抑制炎症细胞因子的产生并增加吞噬作用^[4],从而促进病原体清除和组织再生,促进神经元存活^[5]。研究表明,在P301S突变tau蛋白转基因小鼠大脑中,TREM2过表达后,磷酸化Tau蛋白的Ser202/Thr205、Thr212/Ser214和Thr231水平得到改善^[6],上调TREM2显著抑制APP/PS1小鼠[表达嵌合小鼠/人 β -淀粉样前体蛋白APP和突变人早老蛋白1(PS1-dE9)的双转基因小鼠转基因动物模型]皮层和海马区Tau蛋白位点的过度磷酸化。TREM2过表达会促进小胶质细胞向M2型极化,可明显抑制炎症反应和神经元凋亡,促进缺血后神经功能的恢复^[7]。M2型小胶质细胞产生的白细胞介素-4(IL-4)可减小缺血性卒中后的梗死大小,并改善其长期功能恢复,白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子- β (TGF- β)会促进血管生成,从而减少血脑屏障(BBB)的阻碍^[8]。TREM2敲除可抑制小胶质细胞的激活,加重炎症反应,增加海马淀粉样斑块的负荷,导致A β 蛋白发生聚集,严重者影响神经系统功能^[9]。

TREM2是AD和IS的重要风险因子,针对TREM2受体可开发治疗AD和IS的药物。因此,本文基于TREM2在AD和IS中的重要作用,总结靶向TREM2治疗AD和IS的相关药物,强调治疗干预的潜在目标,以期AD和IS的治疗提供新途径。

1 基于TREM2的抗AD药物

基于TREM2的具有抗AD潜力的药物包括蛇床子素、补脾醒神益智方、单克隆抗体AL002等。

1.1 蛇床子素

蛇床子为伞形科植物蛇床的干燥成熟果实,蛇床子素是蛇床子的主要生物活性成分之一,具有解

痉、降血压、抗心律失常、增强免疫功能及广谱抗菌等作用^[10]。近年来研究发现,蛇床子素具有显著的抗炎作用,其预处理后的小胶质细胞炎症因子释放量明显降低,并且能抑制下游炎症相关蛋白的表达^[11]。姚丽伟等^[12]以小鼠小胶质瘤BV2细胞为研究对象,分别进行阳性药(地塞米松 $2.5\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)及蛇床子素高、中、低剂量(25 、 5 、 $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)给药预保护 4h ,再加入 $10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ A β_{1-42} 损伤细胞 24h ,诱导BV2细胞炎症建立体外AD模型,然后检测BV2细胞存活率、细胞炎症因子水平和载脂蛋白E(APOE)、TREM2蛋白的表达。结果表明蛇床子素可减轻A β_{1-42} 损伤的BV2细胞炎症,提高细胞活力,降低细胞炎症因子的分泌,A β_{1-42} 损伤能导致BV2细胞的APOE、TREM2蛋白及mRNA表达上调,而蛇床子素预保护能够逆转APOE-TREM2通路的变化。提示蛇床子素的抗炎机制可能与APOE-TREM2通路有关,可为后续探讨蛇床子素在神经退行性疾病中的作用机制提供参考。

1.2 补脾醒神益智方

补脾醒神益智方由人参、黄芪、白术、白芍等中药组成^[13],近年来药理学研究发现,某些单味药或药物单体通过不同的作用途径,均能不同程度地发挥对认知功能障碍的改善作用。程越^[14]以SD大鼠为研究对象,采用饮食不节与劳倦过度2种干预方式相结合制造脾虚模型,然后采取双侧海马注射A β_{1-42} 构建脾虚认知功能障碍大鼠病症结合模型,每 100g 体质量 ig 给予补脾醒神益智方 1mL 。阳性对照药为安理申,经充分研末后,用生理盐水配成浓度为 $0.045\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,均 ig 给药 4 周。通过实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)和蛋白质印迹(Western blotting)法检测大鼠海马中核因子- κB (NF- κB)、TREM2和 1.2×10^4 DNAX激活蛋白(DAP12)mRNA表达水平和蛋白表达水平。结果表明补脾醒神益智方可上调脾虚认知功能障碍模型大鼠脑组织中TREM2、DAP12 mRNA及蛋白表达,下调NF- κB mRNA及蛋白表达,表明认知功能障碍的发病与TREM2/NF- κB 通路异常有关。补脾醒神益智方可下调脾虚认知功能障碍大鼠脑组织中A β 蛋白表达,其机制可能与抑制中枢神经系统炎症反应及上调TREM2/DAP12的表达从而加快机体自身对A β 的清除能力有关。综上,从脾论治认知功能障碍可从健运脾气、滋养脾阴以及温通脾阳等多方面发挥作用,补脾醒神益智方可通过上调TREM2/NF- κB 信号通路中TREM2的表达进而抑

制炎症反应,从而改善脾虚认知功能障碍大鼠的学习记忆能力。

1.3 AL002、AL002a、AL002c

针对 TREM2 受体可以有多种策略来开发治疗 AD 的药物,这些策略中最重要的是通过开发小分子或单克隆抗体靶向受体的活性位点,阻断 TREM2 的下游信号传导。有研究开发了单克隆抗体 AL002,对 TREM2 具有激动作用,AL002 进入了 1 名健康成人和 51 名 AD 患者的临床试验^[15]。AL002 的单克隆抗体的变体有 AL002a 和 AL002c。

在细胞实验中,来自于小鼠的抗体 AL002a,结合并激活 TREM2,AL002a 与 TREM2 的结合可以通过其共受体 DAP12 触发信号传导,导致 Syk 磷酸化^[16]。将 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ AL002a 注射到 4 个月大的 5XFAD 小鼠(表达人类 APP 和 PSEN1 转基因,同时表达 5 个家族性 AD 突变基因的 APP/PS1 双转基因小鼠模型)腹腔内,连续注射 14 周。发现经过治疗的转基因小鼠比未经治疗的转基因小鼠多活化 50% 的 CD11b⁺ 小胶质细胞,同时促炎和抗炎细胞因子升高,治疗使淀粉样斑块周围的小胶质细胞数量增加 1 倍,免疫染色显示 A β 水平减半,经过治疗的大脑比未经治疗的大脑含有更少的弥漫性斑块,但紧凑的淀粉样蛋白仍然存在^[16]。接受 AL002a 的小鼠识别了新物体,并在径向臂水迷宫中导航,野生型也是如此,但未经处理的转基因小鼠效果不佳。

Wang 等^[17]将 5XFAD 小鼠与 CV-KO(CV 基因敲除)和 R47H-KO(R47H 基因敲除)小鼠^[18]杂交,分别产生 CV-KO-5XFAD(CV 基因敲除后,表达人类 APP 和 PSEN1 转基因,同时表达 5 个家族性 AD 突变基因的 APP/PS1 双转基因小鼠模型)和 R47H-KO-5XFAD(R47H 基因敲除后,表达人类 APP 和 PSEN1 转基因,同时表达 5 个家族性 AD 突变基因的 APP/PS1 双转基因小鼠模型)小鼠,在小鼠 5 个月大时开始每周 ip AL002c 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,对照组 ip 免疫球蛋白 G(IgG)30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗。此时小鼠已经形成 A β 聚集,并持续治疗到 8 个月大,A β 斑块仍在生长。通过测量小胶质细胞监测其周围环境的胞体大小和突起总长度,对小胶质细胞进行 CD68 和 A β_{42} 染色,统计学分析 AL002c 处理和小鼠基因型之间作用关系。结果表明,与对照组小鼠相比,AL002c 处理小鼠的皮质和海马中小胶质细胞活动增加,A β_{42} 和 CD68 免疫荧光的三维重建证明 AL002c 处理增加了 A β_{42} +CD68 小胶质细胞吞噬小体的比例,表明 TREM2 抗体促进小胶质细胞活化

和吞噬 A β 。分析显示,AL002c 处理和小鼠基因型之间存在交互作用,AL002c 对 CV-KO-5XFAD 小胶质细胞形态和吞噬能力的影响大于对 R47H-KO-5XFAD 小胶质细胞的影响。如上所述,AL002c 治疗的不同影响可能取决于 TREM2 变体结合配体的能力不同。最后,发现 AL002c 可以在首次人体 I 期临床试验中安全给药,并确定可溶性 TREM2 和可溶性集落刺激因子-1 受体(CSF-1R)作为指示 TREM2 参与人类的生物标志物。由此可见,抗体介导的小胶质细胞中 TREM2 的激活可以提供潜在的治疗干预途径,能够减轻 A β 病理学的神经毒性影响。

2 基于 TREM2 的抗 IS 药物

2.1 褪黑激素

褪黑激素(*N*-乙酰基-5-甲氧基色胺)是由松果体和骨髓产生的神经激素,是广谱抗氧化剂和有效的自由基清除剂,它在脂质和水介质中的溶解度使其能够穿过 BBB 等形态生理屏障并进入亚细胞区室,其能够作为氧化损伤的高效抑制剂发挥作用^[19]。在哺乳动物中已经鉴定出褪黑激素受体的 3 种亚型:褪黑激素受体 1A(MT1)、褪黑激素受体 1B(MT2)和褪黑激素受体 1C(MT3)^[20],最近的研究结果表明褪黑激素的神经保护作用与通过 MT2 受体减少小胶质细胞激活和自由基清除剂的产生有关。

Azedi 等^[21]以 BV2 细胞为研究对象,饥饿培养 24 h 后,用褪黑激素治疗。培养 24 h 后,将褪黑激素预处理的 BV2 细胞暴露于持续 3 h 的缺氧条件下,随后暴露于氧气再灌注。3、6、24 h 后,进行 RNA 提取,采用 qRT-PCR 分析 M1 表型[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 C-C 基序趋化因子-5(CCL5)]和 M2 表型(TREM2)相关的关键促炎基因的基础表达水平,评估褪黑激素在缺氧条件下对小胶质细胞的保护作用。褪黑激素在脑卒中治疗中的作用被认为是主要通过特异性 G 蛋白偶联受体 MT2 介导的。结果证明,MT2 在缺氧 3 h 后的小胶质细胞中高表达,褪黑激素增加了 TREM2/iNOS 的比例,证明可以通过评估 TREM2 和 iNOS 之间的比例来估计缺氧 BV2 细胞的 M2/M2 表型之间的推定切换,TREM2/iNOS 的高比率是最具保护作用的小胶质细胞(M2)形式的标志物。数据表明,褪黑激素有可能作为靶向小胶质细胞的药物,以防止 IS 后再灌注期的继发性损伤。

2.2 羟基红花黄色素 A

天然药物可以改善大脑中的微循环,通过减少氧化应激和神经炎症来防止缺血-再灌注损伤。植物来源的天然药物具有多种有益作用,包括抗氧化、抗炎、抗凋亡,这表明它们具有治疗 IS 的潜力^[22]。红花主要药效成分为红花苷、红花黄色素等,羟基红花黄色素 A 为治疗 IS 的有效单体成分,具有抗缺血、抗氧化、抗血栓及抗炎等作用,对神经元和多种细胞都具有保护作用^[23],在脑缺血动物模型中能够降低神经功能缺损评分和脑梗死体积^[24],可以抑制星形胶质细胞的活化,抑制趋化因子、细胞促炎因子的表达,并有促进抗炎因子表达及抗氧化的作用^[25]。

TREM2 可与衔接蛋白 DAP12 和 DAP10 结合而参与多种病生过程,如炎症反应、吞噬坏死细胞和凋亡神经元等。在大脑中动脉梗死动物模型实验中发现,TREM2 基因敲除的小鼠与野生小鼠比较,促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和白细胞介素-1 α (IL-1 α)的转录减少,过表达 TREM2 后可减轻氧化应激反应^[26];TREM2 敲除小鼠在脑缺血再灌注 7 d 时促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 转录减少,其炎症反应相对减轻,可抑制小胶质细胞的过度活化^[27],这些数据显示 TREM2 在体内的炎症过程中有更复杂的作用。

苗珠月等^[28]以 BV2 细胞为研究对象,通过构建糖氧剥夺(OGD)/复糖复氧(OGD/R)模型,提前配制羟基红花黄色素 A 浓度为 1、5、25、75、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。构建 OGD/R 模型后,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中孵育 12 h,羟基红花黄色素 A 干预组在 OGD 1.5 h 后更换为含终浓度为 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 羟基红花黄色素 A 的完全含各种氨基酸和葡萄糖的培养基(DMEM),TREM2 激动剂组于 OGD 前 2 h 加入 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 热休克蛋白 60(HSP60)。羟基红花黄色素 A+TREM2 激动剂组于 OGD 前 2 h 加入 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HSP60,并在 OGD 1.5 h 后更换为含终浓度为 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 羟基红花黄色素 A 的 DMEM 完全培养基。通过采用 MTT 法检测不同药物浓度细胞活性,Western blotting 法检测 TREM2、Toll 样受体 4(TLR4)、NF- κB 蛋白的表达水平,免疫荧光染色检测 TREM2、iNOS、精氨酸酶(ARG1)。结果表明,当羟基红花黄色素 A 的浓度为 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,BV2 细胞活性最强,羟基红花黄色素 A 可明显减轻 OGD/R 诱导的 BV2 细胞炎症反应,调节小胶质细胞 M1/M2 表型转化,可下调 TREM2 的表达,通过抑制 TLR4/NF- κB 介导的炎症

信号来调节免疫反应,发挥神经保护作用^[28]。这对于进一步探讨羟基红花黄色素 A 在 IS 病理过程中的可能作用机制提供了依据,以便更好地服务于临床上针对 IS 的预防诊断及治疗。

3 结语

TREM2 信号介导小胶质细胞吞噬凋亡细胞,小胶质细胞迁移和存活,并可驱动小胶质细胞活化状态向抗炎表型转化。TREM2 在 AD 和 IS 进展及治疗中发挥关键作用,既可以通过抑制小胶质细胞参与的细胞因子的产生,进而抑制炎症反应,防止 IS 的发生;又可以增强小胶质细胞对 A β 的吞噬作用并抑制 A β_{1-42} 诱导促炎反应^[29],可显著改善与 AD 有关的神经病理学改变。本文从 AD 和 IS 两种神经退行性疾病出发,主要概括了靶向 AD 和 IS 免疫受体 TREM2 的相关药物。蛇床子素预保护能够逆转 A β_{1-42} 损伤导致 BV2 细胞的 APOE、TREM2 蛋白及 mRNA 表达的上调,提示蛇床子素的抗炎机制可能与 APOE-TREM2 通路有关。补脾醒神益智方可通过上调 TREM2/NF- κB 信号通路中 TREM2 的表达,进而抑制炎症反应,从而改善脾虚认知功能障碍大鼠的学习记忆能力。AL002 抗体介导的小胶质细胞中 TREM2 的激活可以提供潜在的治疗干预途径,能够减轻 A β 病理学的神经毒性影响。褪黑激素可以通过增加 TREM2/iNOS 的比例,使最具保护作用的 M2 小胶质细胞数目增多,以防止 IS 后再灌注期的继发性损伤。然而,羟基红花黄色素 A 是通过下调 TREM2 的表达,抑制 TLR4/NF- κB 介导的炎症信号来调节免疫反应,发挥神经保护作用的。

Forabosco 等^[30]通过对人脑样本中 TREM2 共表达的基因进行数据网络分析,发现其中既有抗炎基因簇,也有促炎基因簇,即 TREM2 在体内的炎症过程中有更复杂的作用。Sieber 等^[27]研究发现,TREM2 基因敲除小鼠在脑缺血再灌注 7 d 时促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 转录减少,其炎症反应相对减轻,可抑制小胶质细胞的过度活化,结果提示 TREM2 在炎症过程中并非发挥有益作用。TREM2 与不同配体结合可调节 TREM2 信号转导的方向,产生不同作用,广泛的配体使 TREM2 的结合作用变得更加复杂^[31]。

当疾病发生时,可通过及时调控 TREM2 的表达,预防和干预疾病的进展。然而,TREM2 在 AD 和 IS 中表达的时间动态和效应机制仍有待阐明,目前对 TREM2 功能的认识主要来源于不同的疾病模型和细胞类型^[32]。TREM2 是 AD 和 IS 两种疾病的

重要风险因子,其对于AD和IS病理机制研究和临床治疗方法探索的重要性不言而喻,目前对TREM2的研究仍存在局限,需要不断地深入研究,寻找针对TREM2受体开发的治疗AD和IS的新药,并探究药物对TREM2受体的具体作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rost N S, Brodtmann A, Pase M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1252-1271.
- [2] Waziry R, Claus J J, Hofman A. Dementia risk following ischemic stroke: A systematic review and Meta-analysis of factors collected at time of stroke diagnosis [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2022, 90(4): 1535-1546.
- [3] Wang Y, Lin Y, Wang L, et al. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20862-20879.
- [4] Deczkowska A, Weiner A, Amit I. The physiology, pathology, and potential therapeutic applications of the TREM2 signaling pathway [J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1207-1217.
- [5] Jiao C, Gao F, Ou L, et al. Tetrahydroxystilbene glycoside antagonizes beta-amyloid-induced inflammatory injury in microglia cells by regulating PU.1 expression [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(10): 787-793.
- [6] Jiang T, Zhang Y D, Chen Q, et al. TREM2 modifies microglial phenotype and provides neuroprotection in P301S tau transgenic mice [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105: 196-206.
- [7] Zhai Q, Li F, Chen X, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, a novel regulator of immunocyte phenotypes, confers neuroprotection by relieving neuroinflammation [J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(1): 98-110.
- [8] Qin C, Fan W H, Liu Q, et al. Fingolimod protects against ischemic white matter damage by modulating microglia toward M2 polarization via STAT3 pathway [J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3336-3346.
- [9] Sriram S, Mehkri Y, Quintin S, et al. Shared pathophysiology: Understanding stroke and Alzheimer's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 218: 107306.
- [10] 宋宜蕾, 侯雪芹, 郝吉福. 蛇床子现代药理学作用及临床应用的研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2019, 9(6): 58-63.
Song Y L, Hou X Q, Hao J F. Advances in research on modern pharmacological effects and clinical application of *Cnidium* [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2019, 9(6): 58-63
- [11] Bao Y, Meng X, Liu F, et al. Protective effects of osthole against inflammation induced by lipopolysaccharide in BV2 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4561-4566.
- [12] 姚丽伟, 刘梦, 陈淑云, 等. APOE-TREM2介导的蛇床子素对阿尔兹海默病体外细胞模型的抗炎机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(11): 1607-1614.
Yao L W, Liu M, Chen S Y, et al. Study on anti-inflammatory mechanism of osthole on *in vitro* cell model of Alzheimer's disease through APOE-TREM2 [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2021, 32(11): 1607-1614.
- [13] 刘梦. 补肾益智方活性成分对AD细胞模型的抗炎机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
Liu M. The study on anti-inflammatory mechanism of active components of Bushen Yizhi Formula on AD cell model [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [14] 程越. 补脾醒神益智法对脾虚认知功能障碍大鼠 TREM2/NF- κ B 信号通路作用机制的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
Cheng Y. The Study on the mechanism of Bupi Xingshen Yizhi on cognitive impairment of spleen deficiency in rats' Trem2/NF- κ B signaling pathway [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [15] Hampel H, Caraci F, Cuello A C, et al. A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 456.
- [16] Rogers M B. Antibodies against microglial receptors TREM2 and CD33 head to trials [EB/OL]. (2019-05-10) [2023-06-19]. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/antibodies-against-microglial-receptors-trem2-and-cd33-head-trials>.
- [17] Wang S, Mustafa M, Yuede C M, et al. Anti-human TREM2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9): e20200785.
- [18] Song W M, Joshita S, Zhou Y, et al. Humanized TREM2 mice reveal microglia-intrinsic and extrinsic effects of R47H polymorphism [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3): 745-760.
- [19] 史梅, 谷有全. 缺血性脑卒中:褪黑素保护作用的新进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(1): 83-86.
Shi M, Gu Y Q. Ischemic stroke: New progress in protective effect of melatonin [J]. *J Apopl Nerv Dis*, 2022, 39(1): 83-86.
- [20] Yawoot N, Govitrapong P, Tocharus C, et al. Ischemic stroke, obesity, and the anti-inflammatory role of melatonin [J]. *Biofactors*, 2021, 47(1): 41-58.

- [21] Azedi F, Mehrpour M, Talebi S, et al. Melatonin regulates neuroinflammation ischemic stroke damage through interactions with microglia in reperfusion phase [J]. *Brain Res*, 2019, 1723: 146401.
- [22] Tao T, Liu M, Chen M, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: Challenges and prospective [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107695.
- [23] Zhang X, Shen D, Feng Y, et al. Pharmacological actions, molecular mechanisms, pharmacokinetic progressions, and clinical applications of hydroxysafflor yellow A in antidiabetic research [J]. *J Immunol Res*, 2021, doi: 10.1155/2021/4560012.
- [24] Chen H, Feng Z, Li L, et al. MicroRNA-9 rescues hyperglycemia-induced endothelial cell dysfunction and promotes arteriogenesis through downregulating Notch1 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2777-2789.
- [25] Zhao J, Chen J, Li Y Y, et al. Bruton's tyrosine kinase regulates macrophage-induced inflammation in the diabetic kidney via NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(3): 177.
- [26] Gervois P, Lambrichts I. The emerging role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a target for immunomodulation in ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1668.
- [27] Sieber M W, Jaenisch N, Brehm M, et al. Attenuated inflammatory response in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) knock-out mice following stroke [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52982.
- [28] 苗珠月, 魏汝恒, 刘可心, 等. 羟基红花黄色素 A 对糖氧剥夺/复糖复氧诱导的 BV2 细胞炎性反应的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(10): 1412-1416.
- Miao Z Y, Wei R H, Liu K X, et al. Mechanistic study of the inflammatory response of hydroxysafflor yellow A on oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced BV2 cells [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(10): 1412-1416.
- [29] Perez S E, Nadeem M, He B, et al. Neocortical and hippocampal TREM2 protein levels during the progression of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 54: 133-143.
- [30] Forabosco P, Ramasamy A, Trabzuni D, et al. Insights into TREM2 biology by network analysis of human brain gene expression data [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(12): 2699-2714.
- [31] Wolfe C M, Fitz N F, Nam K N, et al. The role of APOE and TREM2 in Alzheimer's disease-current understanding and perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 81.
- [32] Konishi H, Kiyama H. Microglial TREM2/DAP12 signaling: A double-edged sword in neural diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 206.

[责任编辑 李红珠]