

本文引用: 陈盼, 谢紫薇, 李娜, 黄超飞, 张泓, 阳庆军, 邹莹洁, 袁思, 谭洁. 运动预处理结合电针对血管性痴呆大鼠海马小胶质细胞极化及 TREM2/DAP12 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(6): 1044-1053.

## 运动预处理结合电针对血管性痴呆大鼠海马小胶质细胞极化及 TREM2/DAP12 蛋白表达的影响

陈盼<sup>1</sup>, 谢紫薇<sup>1</sup>, 李娜<sup>1</sup>, 黄超飞<sup>1</sup>, 张泓<sup>1</sup>, 阳庆军<sup>2</sup>, 邹莹洁<sup>1</sup>, 袁思<sup>1</sup>, 谭洁<sup>1\*</sup>

1. 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南长沙 410208; 2. 湘雅博爱康复医院康复治疗部, 湖南长沙 410000

**【摘要】目的** 观察运动预处理结合电针对血管性痴呆(VD)大鼠海马小胶质细胞极化、髓系细胞触发受体 2(TREM2)/衔接蛋白 DNAX 激活蛋白 12(DAP12)的影响,探讨运动预处理结合电针改善 VD 大鼠认知功能的可能机制。**方法** 将 90 只雄性 SD 大鼠随机均分为非运动预处理组和运动预处理组,非运动预处理组又均分为假手术组(Sham 组)、模型组(Model 组)和电针组(EA 组),运动预处理组又均分为运动预处理假手术组(EP-Sham 组)、运动预处理模型组(EP-Model 组)和运动预处理电针组(EP-EA 组),每组 15 只。运动预处理组所有大鼠在造模前行不负重游泳运动训练 4 周,每周 5 d,每天 30 min。Model 组、EP-Model 组、EA 组和 EP-EA 组通过双侧颈总动脉永久性双重结扎法制备 VD 模型,Sham 组和 EP-Sham 组只分离双侧颈总动脉不作结扎。造模后第 7 天,EP-EA 组和 EA 组大鼠进行为期 4 周的电针治疗(电针百会、大椎和双侧肾俞),每周 6 d,每天 30 min。于运动预处理前、运动预处理后及电针干预后,采用 Morris 水迷宫测试大鼠学习记忆能力,罗克沙尔坚牢蓝染色观察大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失情况,免疫荧光双标染色法检测大鼠海马 CA1 区诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、精氨酸酶 1(Arg1)与离子钙结合适配器分子 1(Iba1)共表达水平,Western blot 法检测大鼠海马组织中 TREM2、DAP12 的表达水平。**结果** 与 Sham 组比较,Model 组大鼠平均逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少( $P<0.05$ );海马 CA1 区完整髓鞘数量明显降低,髓鞘组织海绵状空泡样改变严重,小胶质细胞胞质内可见大量髓鞘碎片;髓鞘脱失评分显示海马 CA1 区髓鞘脱失增多( $P<0.05$ );海马 CA1 区中 iNOS 与小胶质细胞标志物 Iba1 共表达水平增加( $P<0.05$ ),Arg1 与小胶质细胞标志物 Iba1 共表达水平减少( $P<0.05$ );海马中 TREM2、DAP12 蛋白表达下降( $P<0.05$ )。与 Model 组比较,EA 组、EP-Model 组和 EP-EA 组大鼠平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多( $P<0.05$ );海马 CA1 区髓鞘较为完整,排列较为整齐和均匀;髓鞘脱失评分显示海马 CA1 区髓鞘脱失减少( $P<0.05$ );海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平减少( $P<0.05$ ),Arg1 与 Iba1 共表达水平增加( $P<0.05$ );海马中 TREM2、DAP12 蛋白表达升高( $P<0.05$ )。与 EP-Model 组比较,EP-EA 组大鼠平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多( $P<0.05$ );髓鞘脱失评分显示海马 CA1 区髓鞘脱失减少( $P<0.05$ );大鼠海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平减少( $P<0.05$ ),Arg1 与 Iba1 共表达水平增加( $P<0.05$ );海马中 TREM2、DAP12 蛋白表达升高( $P<0.05$ )。**结论** 运动预处理结合电针可改善 VD 大鼠的学习和记忆功能,其机制可能是通过调控 TREM2、DAP12 蛋白表达,促进海马小胶质细胞极化为 M2 型,增强 M2 型小胶质细胞吞噬功能,促进髓鞘碎片的清除。

**【关键词】** 血管性痴呆;小胶质细胞极化;运动预处理;电针;髓系细胞触发受体 2;衔接蛋白 DNA X 激活蛋白 12

**【中图分类号】**R245.9

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.06.008

### Effects of exercise pretreatment combined with electroacupuncture on microglial polarization and TREM2/DAP12 protein expression in the hippocampus of rats with vascular dementia

CHEN Pan<sup>1</sup>, XIE Ziwei<sup>1</sup>, LI Na<sup>1</sup>, HUANG Chaofei<sup>1</sup>, ZHANG Hong<sup>1</sup>, YANG Qingjun<sup>2</sup>, ZOU Yingjie<sup>1</sup>,  
YUAN Si<sup>1</sup>, TAN Jie<sup>1\*</sup>

**【收稿日期】**2024-11-29

**【基金项目】**湖南省教育厅科学研究重点项目(22A0253);湖南中医药大学研究生创新课题(2023CX164)。

**【通信作者】**\* 谭洁,女,博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:86869454@qq.com。

1. College of Acupuncture-Moxibustion-Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Department of Rehabilitation, Xiangya Boai Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan 410000, China

**[Abstract] Objective** To investigate the effects of exercise pretreatment combined with electroacupuncture on hippocampal microglial polarization and triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)/DNAX-activating protein 12 (DAP12) in vascular dementia (VD) rats, and to explore the possible mechanisms by which exercise pretreatment combined with electroacupuncture improves cognitive function in VD rats. **Methods** Ninety male SD rats were randomly divided into non-exercise pretreatment group and exercise pretreatment group. The non-exercise pretreatment group was further divided into sham-operated group (Sham group), model group, and electroacupuncture group (EA group). The exercise pretreatment group was further divided into exercise pretreatment-sham operation group (EP-Sham group), exercise pretreatment-model group (EP-Model group), and exercise pretreatment-electroacupuncture group (EP-EA group), with 15 rats in each group. All rats in the exercise pretreatment group were subjected to unloaded swimming exercise training for 4 weeks prior to model establishment, with training being conducted for 5 d per week and lasting 30 minutes each day. VD models were established in the model group, EP-Model group, EA group, and EP-EA group through permanent bilateral common carotid artery double ligation, while in the Sham group and EP-Sham group, only the bilateral common carotid arteries were isolated without ligation. On the 7th day after model establishment, rats in the EP-EA group and EA group were subjected to a 4-week course of electroacupuncture treatment [electroacupuncture at "Baihui (GV20)", "Dazhui (GV14)", and bilateral "Shenshu (BL23)" acupoints], with the treatment being administered 6 d a week, 30 minutes each day. Morris water maze test was used to test the learning and memory abilities of rats before exercise pretreatment, after exercise pretreatment and after electroacupuncture intervention. Luxol fast blue staining was used to observe the demyelination in the hippocampal CA1 region of the rats. Immunofluorescence double staining was used to measure the co-expression levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS), arginase 1 (Arg1), and ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1) in the hippocampal CA1 region of the rats. Western blot was used to measure the expression levels of TREM2 and DAP12 in the hippocampal tissue of the rats. **Results** Compared with the Sham group, the model group rats showed prolonged mean escape latency and decreased number of platform crossings ( $P < 0.05$ ). The number of intact myelin sheaths in the hippocampal CA1 region significantly reduced, with severe spongiform vacuolar changes in the myelin sheath tissue and a large amount of visible myelin debris in the cytoplasm of microglia. The myelin loss score indicated an increase in myelin loss in the hippocampal CA1 region ( $P < 0.05$ ). The co-expression levels of iNOS and the microglial marker Iba1 in the hippocampal CA1 region increased ( $P < 0.05$ ), while those of Arg1 and Iba1 decreased ( $P < 0.05$ ). The protein expressions of TREM2 and DAP12 in the hippocampus decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, rats in the EA, EP-Model, and EP-EA groups showed shortened mean escape latency and increased number of platform crossings ( $P < 0.05$ ). The myelin sheaths in the hippocampal CA1 region were relatively intact, with comparatively regular and uniform arrangement. The myelin loss score indicated a decrease in myelin loss in the hippocampal CA1 region ( $P < 0.05$ ). The co-expression levels of iNOS and Iba1 in the hippocampal CA1 region decreased ( $P < 0.05$ ), while those of Arg1 and Iba1 increased ( $P < 0.05$ ). The protein expressions of TREM2 and DAP12 in the hippocampus were elevated ( $P < 0.05$ ). Compared with the EP-Model group, the EP-EA group rats showed shortened mean escape latency and increased number of platform crossings ( $P < 0.05$ ). The myelin loss score indicated a decrease in myelin loss in the hippocampal CA1 region ( $P < 0.05$ ). The co-expression levels of iNOS and Iba1 in the hippocampal CA1 region decreased ( $P < 0.05$ ), while those of Arg1 and Iba1 increased ( $P < 0.05$ ). The protein expressions of TREM2 and DAP12 in the hippocampus were elevated ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Exercise pretreatment combined with electroacupuncture can improve learning and memory functions in VD rats, and the underlying mechanism may involve regulating the TREM2 and DAP12 protein expressions, promoting the polarization of hippocampal microglia toward the M2 phenotype, enhancing the phagocytic capacity of M2 microglia, and facilitating the clearance of myelin debris.

**[Keywords]** vascular dementia; microglial polarization; exercise pretreatment; electroacupuncture; triggering receptor expressed on myeloid cells 2; DNAX-activating protein 12

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是一种由各种脑血管危险因素引起的以认知障碍和记忆丧失为特征的进行性神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,在全球痴呆病例中仅次于阿尔茨海默病<sup>[2]</sup>。目前,对 VD 的防治尚无特效处理方式,西医治疗血管性痴呆缺乏特效药,现有药物仅能延缓病情进展,且部分患者对药物反应不佳,还可能产生不良反应<sup>[3]</sup>。随着脑卒中存活率的不断提高和人口老龄化的加剧,VD 患病率逐年上升,且发病隐匿,早期不易被发现,其发生发展给患者家庭和社会带来沉重的负担,WHO 已将其防治列为 21 世纪医学领域重点研究项目之一<sup>[4-5]</sup>。

VD 发病机制复杂,涉及中枢神经炎症、兴奋性氨基酸毒性、氧化应激等病理改变<sup>[6]</sup>。其中,慢性脑血流灌注不足后海马组织缺血缺氧诱发的神经炎症反应已成为 VD 发病的关键因素之一<sup>[7]</sup>。作为中枢神经系统中的免疫细胞,小胶质细胞具有介导免疫炎症反应、吞噬凋亡坏死细胞和髓鞘碎片等功能,在 VD 中被激活<sup>[8-11]</sup>。在特定的环境或者诱导条件下,小胶质细胞可在 M1 型和 M2 型之间进行功能切换,M1 型对 VD 起加剧作用,M2 型对 VD 起保护作用<sup>[12-13]</sup>,故促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化有望成为 VD 治疗的新靶点。最新的神经免疫学研究显示,髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)与衔接蛋白 DNAX 激活蛋白 12(DNAX-activating protein of 12 kDa, DAP12)结合参与小胶质细胞表型变化、功能改变和吞噬作用等多种病理生理过程,已成为影响 VD 发病的重要靶点<sup>[14-15]</sup>。

临床上,VD 目前尚未建立国际认可的标准化治疗方案,但该病却是痴呆类疾病中唯一可以预防的类型<sup>[4]</sup>。其预防和早期干预具有重要意义,与中医学“治未病”理念中“未病先防,既病防变”的思想契合。对 VD 病理机制及治疗方法的研究,既往多聚焦于对 VD 发病后的治疗,仅体现“既病防变”的单一阶段。而将“未病先防,既病防变”思想贯穿,动态持续观察 VD 演变过程和治疗效果,尚未见相关研究。课题组前期研究发现,电针可通过多种途径促进 VD 大鼠认知功能的恢复,改善学习记忆能力;运动预处理亦可预防及延缓 VD 的发生发展<sup>[16-20]</sup>。但两者联合应用对 VD 的治疗效应,及与海马小胶质细胞极化的关系尚不清楚。本研究旨在观察运动预处理结合电针对 VD 大鼠海马组织中小胶质细胞极化、TREM2 蛋白和 DAP12 蛋白表达的影响,探讨运动预

处理结合电针可能发挥的脑保护作用机制,为 VD 的临床防治策略提供一定的实验基础和理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

6~8 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 90 只,体质量为 180~200 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[许可证号:SCXK(湘)2019-0004],于湖南中医药大学实验动物中心饲养。室温 24~26 ℃,相对湿度 50%~70%,12 h/12 h 明暗交替环境,自由摄食,适应性喂养 3 d。将 90 只大鼠采用随机数字表法均分为非运动预处理组和运动预处理组,运动预处理组进行 4 周无负重游泳运动训练。运动训练结束后,将非运动预处理组大鼠随机均分为假手术组(Sham 组)、模型组(Model 组)和电针组(EA 组),运动预处理组大鼠随机均分为运动预处理假手术组(EP-Sham 组)、运动预处理模型组(EP-Model 组)和运动预处理电针组(EP-EA 组),每组 15 只。本实验所有操作均符合湖南中医药大学实验伦理学要求并经批准(审批号:HNUCM21-2310-14)。

### 1.2 主要试剂及仪器

2%戊巴比妥钠(批号:P3761,西格玛奥德里奇生化科技有限公司);罗克沙尔坚牢蓝(luxol fast blue, LBF)染色试剂盒(批号:PKM0320,武汉普美克生物技术有限公司);一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)抗体、精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)抗体、离子钙结合适配器分子 1(ionized calcium binding adaptor molecule 1, Iba1)抗体、酪氨酸信号放大荧光染料、DAP12 抗体(批号:AF02914、AF01565、AF301643、AFIHC024、AFW14794,湖南艾方生物科技有限公司);TREM2 抗体(批号:510482,成都正能生物技术有限责任公司); $\beta$ -actin 抗体(批号:66009-1-Ig,武汉三鹰生物技术有限公司)。

Morris 水迷宫系统(型号:MT-200,成都泰盟公司);0.35 mm $\times$ 13 mm 华佗牌悦臻无菌针灸针、华佗牌电针治疗仪(型号:平柄针、SDZ-II,苏州医疗用品厂有限公司);脱水机、包埋机(型号:JT-12P、JB-P5,武汉俊杰电子有限公司);切片机(型号:JJQ-P3016,上海徠卡仪器有限公司);化学发光凝胶成像仪(型号:ChemiDoCXRS+,上海伯乐生命医学产品有限公司);超纯水仪(型号:ZWM-WLS1-20,美国密理博公司)。

### 1.3 模型制备方法

手术前禁食 12 h、禁水 4 h,采用双侧颈总动脉

永久性双重结扎法制备 VD 大鼠模型<sup>[21]</sup>。2%戊巴比妥 0.3 mL/100 g 腹腔注射麻醉,麻醉后消毒备皮,先后于颈正中左右旁开 0.5 cm 切口,钝性分离两侧颈总动脉,以 4-0 缝合线分别于近心端与远心端行双重结扎,从中间剪断,缝合皮肤前在伤口处给予青霉素抗感染。手术期间动作应轻柔,避免过分牵拉迷走神经而影响呼吸。Sham 组分离颈总动脉但不结扎,其余操作与 Model 组一致。术中保持无菌环境并进行伦理关怀,术后及时将大鼠置于电热毯上保持体温直至苏醒。术中或术后因造模而致大鼠死亡缺失,重新进行模型制备补充入组。

成模标准:造模 4 周后,所有大鼠行 Morris 水迷宫实验,分别计算出 Sham 组大鼠逃避潜伏期平均值(A)和 Model 组大鼠逃避潜伏期平均值(B),算出 B 与 A 的差值并与 B 比较得出比值(C),若  $C \geq 20\%$ ,即为造模成功<sup>[16]</sup>。

#### 1.4 干预方法

1.4.1 运动预处理干预方法 (1)运动预处理组:造模前,训练大鼠在桶壁光滑的水桶中进行无负重游泳训练,水温为  $(31 \pm 2)^\circ\text{C}$ ,水深超过大鼠身长,游泳训练分为适应期和训练期(适应期为 3 d,分别游泳 10、20、30 min;训练期持续 4 周,每周 5 d,每天 30 min<sup>[17,22]</sup>);游泳后,将大鼠用热风机吹干并放回笼中;在游泳训练期间,严密观察大鼠游泳状态以防溺水并定时清理水桶中的大鼠粪便。(2)非运动预处理组:造模前,将大鼠放入 5 cm 浅水中,30 min 后将大鼠用热风机吹干并放回笼子中,与运动预处理组相同的时间和条件饲养。

1.4.2 电针干预方法 课题组前期研究显示,运动预处理组 VD 大鼠造模后 3~7 d 为脑血流量恢复高峰期<sup>[17]</sup>。因此,造模后第 7 天开始进行电针干预。EA 组和 EP-EA 组选择百会、大椎及双侧肾俞,定位参考《实验针灸学》<sup>[23]</sup>。大鼠进行俯卧位捆绑,四肢固定于鼠板上,针刺穴位消毒,以  $0.35 \text{ mm} \times 13 \text{ mm}$  一次性无菌针灸斜刺百会 2 mm,直刺大椎 5 mm 及双侧肾俞 3 mm。连通 SDZ-II 型华佗牌电针仪,左肾俞与右肾俞分别与百会和大椎连接 1 组电极。刺激参数为疏密波,频率 10 Hz/50 Hz,以大鼠针刺局部出现轻微抖动为宜( $1 \sim 2 \text{ mA}$ )<sup>[19-20]</sup>。其余组以同等方法抓取、捆绑。各组每次干预 30 min,每天 1 次,每周 6 次,连续干预 4 周。

#### 1.5 观察方法及检测指标

1.5.1 Morris 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力 所

有大鼠于运动预处理前、运动预处理后和电针干预后采用 Morris 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力。在水池正上方安装小动物定位追踪摄像头,记录大鼠游泳轨迹与时长。水迷宫实验分两个部分:(1)定位航行试验(5 d):每天在固定时间内将大鼠面向池壁按顺时针方向依次从 I~IV 象限中点入水,以 2 min 内大鼠从入水到在平台停留 3 s 的时间作为逃避潜伏期,若大鼠在 2 min 内未找到平台,则人为引导其上平台并停留 10 s,则该大鼠的逃避潜伏期为 120 s,以第 3~5 天的平均耗时作为最终逃避潜伏期。(2)空间探索实验(1 d):第 6 天撤平台,记录大鼠 2 min 内穿越目标象限平台的次数。

1.5.2 标本采集与处理 于最后 1 次 Morris 水迷宫实验检测后第 2 天完成各组大鼠取材。每组随机取 6 只大鼠腹腔注射 2%戊巴比妥钠(0.3 mL/100 g)麻醉,于冰上迅速分离并采集双侧海马组织,迅速装入冻存管中,液氮暂存后置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱低温保存,用于 Western blot 检测。另随机取 3 只大鼠经腹主动脉采血后,迅速断头取全脑组织,使用 4%多聚甲醛进行灌注固定,石蜡包埋后进行切片(厚度约  $4 \mu\text{m}$ ), $60^\circ\text{C}$  烘烤 1 h 备用,用于 LBF 和免疫荧光双标染色。

1.5.3 LBF 染色检测观察大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失水平 按 LBF 染色试剂盒说明书进行脱蜡、染色、脱水后封片,置于光学显微镜下观察海马 CA1 区髓鞘脱失情况。组织切片髓鞘脱失评分标准<sup>[22]</sup>:0 分,未见髓鞘损伤;1 分,偶见髓鞘损伤;2 分,轻度少量散在分布髓鞘改变中度;3 分,较大片区域髓鞘脱落;4 分,严重大面积髓鞘受损。

1.5.4 免疫荧光双标染色检测大鼠海马 CA1 区 iNOS、Arg1 与 Iba1 共表达水平 取上述石蜡脑切片经脱蜡、水化、抗原修复和封闭后,分别滴加一抗鼠抗 iNOS 抗体(1:2 000)、鼠抗 Arg1(1:3 000)、兔抗 Iba1(1:100), $4^\circ\text{C}$  孵育过夜,分别滴加相应的二抗。用酪氨酸信号放大荧光染料进行标记显色,在荧光显微镜下观察并采集图像。

1.5.5 Western blot 法检测海马 TREM2、DAP12 蛋白表达水平 每组随机取 6 只大鼠的海马组织,加入裂解液及研磨钢珠于组织匀浆机中匀浆,于冰上裂解 30 min,离心取上清液,使用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度并配制上样缓冲液,蛋白变性、SDS-PAGE 电泳、湿转转膜,5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,一抗  $4^\circ\text{C}$  冰箱摇床孵育过夜,二抗室温孵育 2 h,最后利用 ECL 发光显影液在显影仪上成像。使用 ImageJ 软件分析各条带灰度值,进行统计学分析。

## 1.6 统计学分析

运用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,采用 Graphpad Prism 10.0 进行绘图。符合正态分布的计量数据用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。多组间比较若满足正态性和方差齐性采用单因素方差分析,进一步两两比较用 LSD 检验;若方差不齐,用 Tamhane T2 检验;若不符合正态分布时,采用非参数检验 Kruskal-Wallis H 检验。不同时间点重复测量资料若满足正态性、方差齐性和球形对称性采用重复测量方差分析;若不满足球形对称性则采用 Geenhouse-Geisser 法或者 Lower-bound 法进行调整。均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠学习记忆能力比较

组间比较发现,不同分组之间大鼠的平均逃避潜伏期差异有统计学意义( $F=24.11, P<0.05$ ),不同时间点的变化趋势差异有统计学意义( $F=5.761, P<0.05$ ),两者不存在明显交互作用( $F=2.821, P>0.05$ );不同分组之间大鼠的穿越平台次数差异有统计学意义( $F=31.225, P<0.05$ ),不同时间点的变化趋势差异有统计学意义( $F=1.649, P>0.05$ ),两者不存在明显交互作用( $F=2.591, P>0.05$ )。

运动预处理前后,各组大鼠平均逃避潜伏期及穿越平台次数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。电针干预后,与 Sham 组比较,Model 组大鼠平均逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少( $P<0.05$ )。与 EP-Sham 组比较,EP-Model 组大鼠平均逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少( $P<0.05$ )。与 Model 组比较,EA 组、EP-Model 组和 EP-EA 组大鼠平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多( $P<0.05$ )。与 EP-Model 组比较,EP-EA 组大鼠平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多( $P<0.05$ ),EA 组大鼠平均逃避潜伏期、穿越平台次数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 1—3。

### 2.2 各组大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失情况比较

Sham 组和 EP-Sham 组髓鞘完整,LFB 染色较为均匀且排列紧致;Model 组完整髓鞘数量明显降低,海马脱髓鞘表现为蓝色背景下片状淡染区,其中可见髓鞘组织海绵状空泡样改变严重,小胶质细胞胞质内可见大量髓鞘碎片;EP-Model 组、EP-EA 组和 EA 组大鼠海马 CA1 区髓鞘较为完整,排列较为整齐和均匀。髓鞘脱失组织学评分显示:与 Sham 组比较,Model 组大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失增多( $P<0.05$ );与 Model 组比较,EA 组、EP-Model 组和 EP-EA

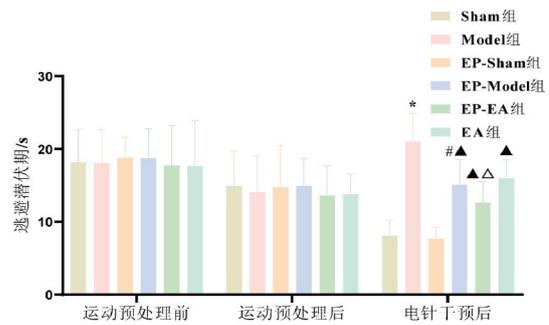


图 1 各组大鼠不同时间点 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期比较( $\bar{x}\pm s, n=15$ )

Fig.1 Comparison of the escape latency in Morris water maze test at different time points in each group ( $\bar{x}\pm s, n=15$ )

注:与 Sham 组比较,\* $P<0.05$ ;与 Model 组比较,Δ $P<0.05$ ;与 EP-Sham 组比较,# $P<0.05$ ;与 EP-Model 组比较,Δ $P<0.05$ 。

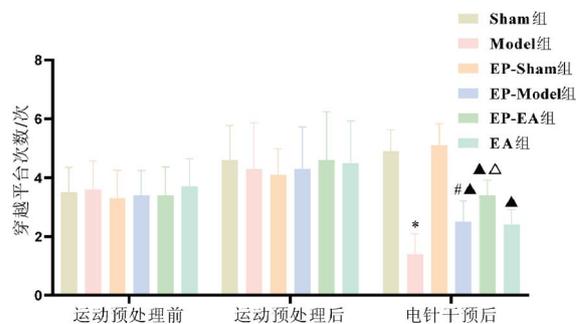


图 2 各组大鼠不同时间点 Morris 水迷宫实验穿越平台次数比较( $\bar{x}\pm s, n=15$ )

Fig.2 Comparison of the escape latency and number of platform crossings in Morris water maze test at different time points in each group ( $\bar{x}\pm s, n=15$ )

注:与 Sham 组比较,\* $P<0.05$ ;与 Model 组比较,Δ $P<0.05$ ;与 EP-Sham 组比较,# $P<0.05$ ;与 EP-Model 组比较,Δ $P<0.05$ 。

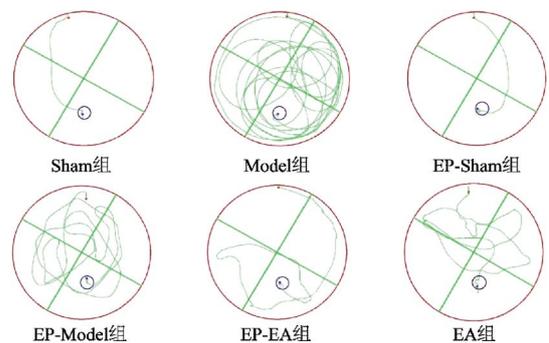


图 3 各组大鼠电针干预后 Morris 水迷宫运动轨迹图

Fig.3 Morris water maze movement trajectories of rats in each group after electroacupuncture intervention

组大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失减少( $P<0.05$ );与 EP-Sham 组比较,EP-Model 组大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失增多( $P<0.05$ );与 EP-Model 组比较,EP-EA 组大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失减少( $P<0.05$ ),EA 组大鼠海

马 CA1 区髓鞘脱失差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 4—5。

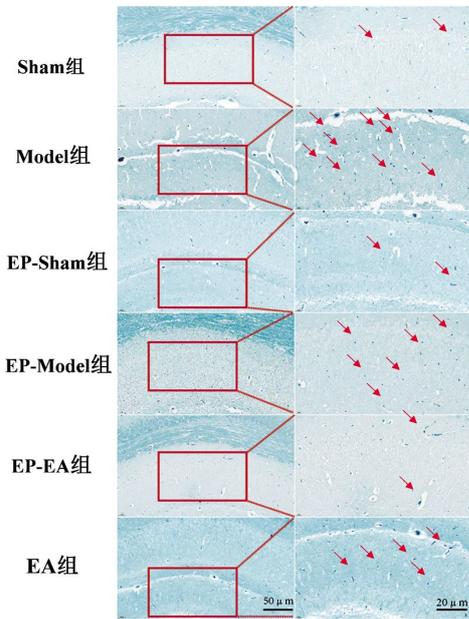


图 4 各组大鼠 LBF 染色海马 CA1 区髓鞘脱失情况 (标尺=20 μm)

Fig.4 Myelin loss in the hippocampal CA1 region stained by LBF in each group of rats (bar=20 μm)

注:神经髓鞘呈蓝色,背景为浅蓝色或近乎无色,箭头所指示小胶质细胞胞质内的髓鞘碎片。

### 2.3 各组大鼠海马 CA1 区 iNOS、Arg1 与 Iba1 共表达水平比较

与 Sham 组比较,Model 组大鼠海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平增加( $P<0.05$ ),Arg1 与 Iba1

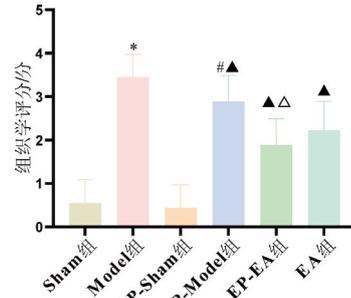


图 5 各组大鼠海马 CA1 区髓鞘脱失半定量组织学评分( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Fig.5 Semi-quantitative histological score of myelin loss in hippocampal CA1 region of rats in each group ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

注:与 Sham 组比较,\* $P<0.05$ ;与 Model 组比较,▲ $P<0.05$ ;与 EP-Sham 组比较,△ $P<0.05$ ;与 EP-Model 组比较,△ $P<0.05$ 。

共表达水平减少( $P<0.05$ )。与 Model 组比较,EA 组、EP-Model 组和 EP-EA 组大鼠海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平减少( $P<0.05$ ),Arg1 与 Iba1 共表达水平增加( $P<0.05$ )。与 EP-Sham 组比较,EP-Model 组大鼠海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平增加( $P<0.05$ ),Arg1 与 Iba1 共表达水平减少( $P<0.05$ )。与 EP-Model 组比较,EP-EA 组大鼠海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平减少( $P<0.05$ ),Arg1 与 Iba1 共表达水平增加 ( $P<0.05$ );EA 组海马 CA1 区中 iNOS 与 Iba1 共表达水平和 Arg1 与 Iba1 共表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 6—8。

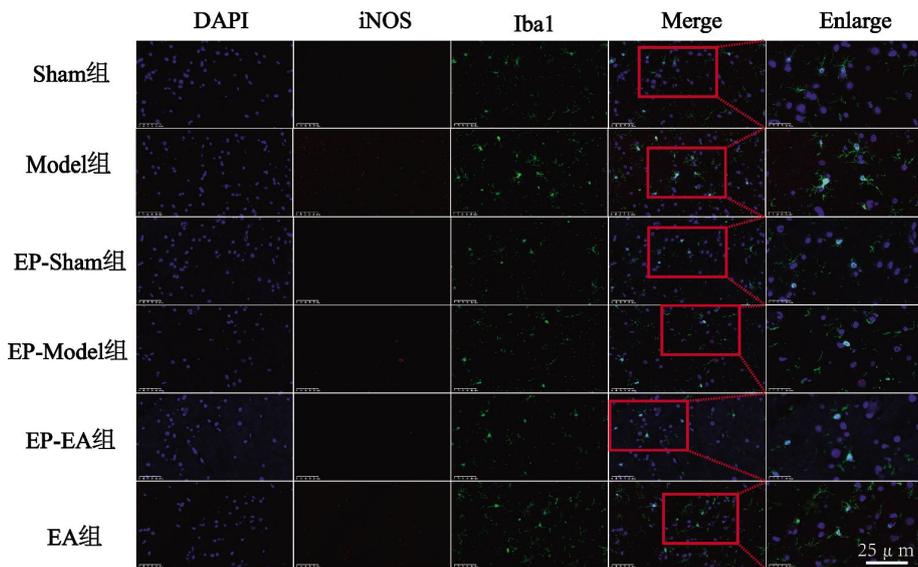


图 6 各组大鼠海马 CA1 区 iNOS 和 Iba1 免疫荧光双染色的比较(标尺=25 μm)

Fig.6 Comparison of immunofluorescence double staining for iNOS and Iba1 in the hippocampal CA1 region of rats in each group

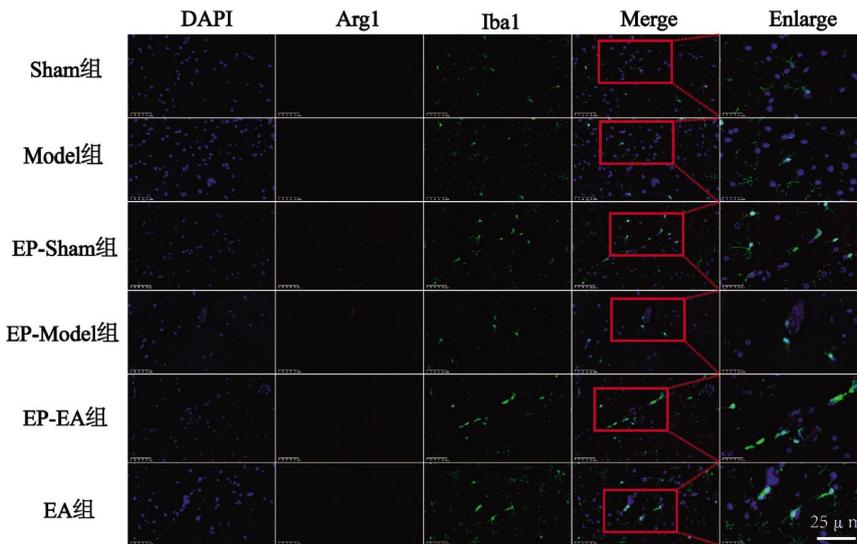


图 7 各组大鼠海马 CA1 区 Arg1 和 Iba1 免疫荧光双染色的比较(标尺=25 μm)

Fig.7 Comparison of immunofluorescence double staining for Arg1 and Iba1 in the hippocampal CA1 region of rats in each group

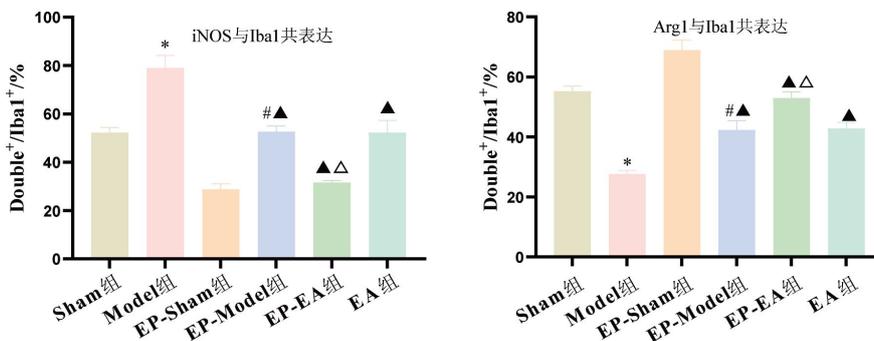


图 8 各组大鼠海马 CA1 区 iNOS、Arg1 与 Iba1 共表达水平比较( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Fig.8 Comparison of the co-expression levels of iNOS, Arg1 and Iba1 in the hippocampal CA1 region of rats in each group ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

注:与 Sham 组比较,\* $P<0.05$ ;与 Model 组比较,^ $P<0.05$ ;与 EP-Sham 组比较,# $P<0.05$ ;与 EP-Model 组比较,^ $P<0.05$ 。

### 2.4 各组大鼠海马组织 TREM2、DAP12 蛋白表达比较

与 Sham 组比较,Model 组大鼠海马 TREM2、DAP12 蛋白表达下降( $P<0.05$ )。与 EP-Sham 组比较,EP-Model 组大鼠海马 TREM2、DAP12 蛋白表达下降( $P<0.05$ )。与 Model 组比较,EA 组、EP-Model 组和 EP-EA 组大鼠海马 TREM2、DAP12 蛋白表达升高( $P<0.05$ )。与 EP-Model 组比较,EP-EA 组大鼠海马 TREM2、DAP12 蛋白表达升高( $P<0.05$ );EA 组大鼠海马 TREM2、DAP12 蛋白表达差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 9—10。

### 3 讨论

VD 是由多种脑血管病变造成的脑实质损伤,主要临床症状为学习、记忆等认知功能减退<sup>[24]</sup>,给家庭和社会带来巨大的负担,成为亟须解决的公共卫生

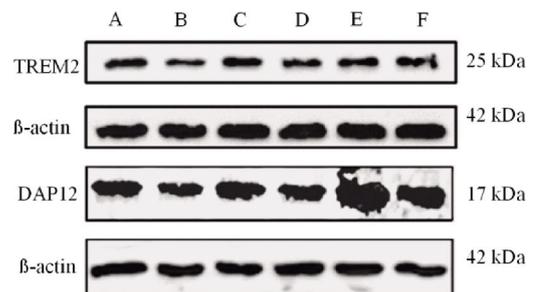


图 9 各组大鼠海马组织 TREM2、DAP12 蛋白条带图

Fig.9 Western blot bands of TREM2 and DAP12 proteins in the hippocampal tissue of rats in each group

注:A.Sham 组;B.Model 组;C.EP-Sham 组;D.EP-Model 组;E.EP-EA 组;F.EA 组。

问题。作为目前唯一可以预防的痴呆类型,大量研究表明,有氧运动可以通过调节炎症反应、促进神经再生、抑制氧化应激等,改善 VD 的发生发展<sup>[17,25-26]</sup>。运动预处理是指在疾病发生前进行适度运动训练,激活

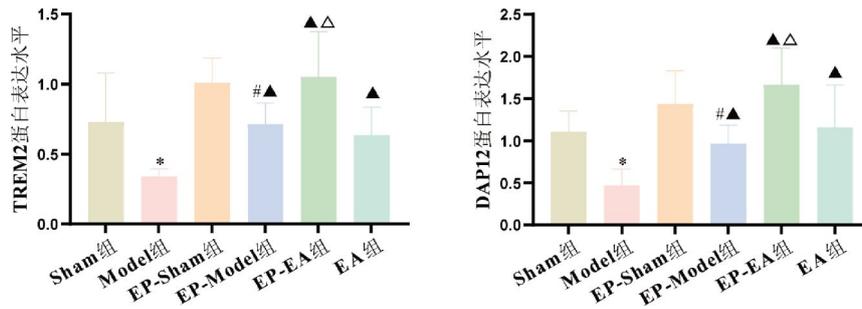


图 10 各组大鼠海马 TREM2、DAPI12 蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig.10 Comparison of TREM2 and DAPI12 protein expression levels in the hippocampus of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

注:与 Sham 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 Model 组比较,^ $P < 0.05$ ;与 EP-Sham 组比较,# $P < 0.05$ ;与 EP-Model 组比较,^ $P < 0.05$ 。

个体内在自我修复与适应能力,预防 VD 大鼠认知功能下降<sup>[17]</sup>,属于中医学“治未病”中“未病先防”的范畴。

临床治疗中,VD 属于中医学“痴呆病”范畴,针灸是本病主要的中医疗法,电刺激亦是广泛应用于神经系统疾病的治疗方式。已有研究表明,电针具有调节神经递质、抑制神经细胞凋亡和促进脑血液循环等重要作用<sup>[27-29]</sup>。历代医家认为,“病变在脑,首取督脉”,因而本病多从督脉论治。本课题组结合临床疗效、文献研究以及预实验结果,以百会、大椎、肾俞为本研究干预腧穴。其中,百会为三阳五会之所,针刺百会具有醒神开窍、升阳固脱等效果<sup>[30]</sup>。大椎为诸阳之会,以百会、大椎相配,具有回阳救逆、疏通气血、平衡阴阳之效。中医理论认为,肾藏精,精生髓,髓充脑,VD 与肾密切相关,故肾俞为临床治疗 VD 的常用穴位。针刺百会、大椎、肾俞能有效抑制脑梗死患者血清中促炎因子的表达,保护脑组织细胞,促进神经功能恢复<sup>[31]</sup>。前期研究已证实,电针百会、大椎、肾俞可改善 VD 大鼠学习记忆功能<sup>[19-20]</sup>。研究发现,VD 患者早期电针介入可减少脑缺血损伤,提高患者的认知功能<sup>[32]</sup>。且课题组前期研究发现,运动预处理后的 VD 大鼠第 3~7 天为造模脑血流量恢复高峰期<sup>[17]</sup>。因此,本研究选取造模后第 7 天作为电针介入时间,揭示“治未病”中“既病防变”早期介入的重要性。

本研究采用小切口双侧颈总动脉永久性双重结扎法制备 VD 模型,具有生理病理模型稳定、手术死亡率低等特点<sup>[21]</sup>,是较为理想的 VD 模型。电针干预后, Morris 水迷宫实验结果显示: Model 组大鼠平均逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少,提示 VD 大鼠的学习记忆能力下降,双侧颈总动脉永久性结扎术可制定较稳定可靠的 VD 模型,与课题组先前的研究一致<sup>[18,21]</sup>; EA 组、EP-Model 组和 EP-EA 组 VD 大

鼠与 Model 组大鼠比较,平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多,提示电针、运动预处理及其两者联合治疗均能减轻 VD 大鼠脑损伤程度,改善其学习记忆能力;且与 EA 组和 EP-Model 组比较,EP-EA 组平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多,提示运动预处理和电针的治疗效果没有显著差异,而运动预处理联合电针治疗能明显改善 VD 大鼠的认知功能,对 VD 大鼠脑缺血的保护作用更加显著,效果优于单纯运动预处理和单纯电针治疗。

现代研究表明,在 VD 中,全脑或局部脑区长期慢性低灌注不足会引起脑屏障功能障碍、脱髓鞘病变、氧化应激及神经炎症反应等发生,最终导致神经元损害和相应的认知功能缺损<sup>[6,33-34]</sup>。研究发现,在 VD 后小胶质细胞独立或与其他神经胶质细胞、炎症细胞、其他免疫细胞配合共同发挥作用,有望成为 VD 病理机制研究及临床研究的关键突破口之一<sup>[35-36]</sup>。作为中枢神经系统的主要免疫细胞,小胶质细胞是神经炎症的关键调控者<sup>[37]</sup>。慢性脑缺血发生后,小胶质细胞被激活为两种表型: M1 型小胶质细胞释放促炎因子,主要发挥扩大神经炎症范围及加重神经组织损伤等神经毒性作用,可通过 iNOS 标记;而 M2 型小胶质细胞通过释放抑炎因子和脑源性神经营养因子,抑制神经炎症反应,发挥加速神经再生修复等神经保护作用,促进神经功能的恢复,可通过 Arg1 标记<sup>[38-39]</sup>。此外, M2 型小胶质细胞可聚集于损伤部位,迅速吞噬凋亡的神经元及髓鞘碎片,为髓鞘再生提供有利的条件<sup>[40]</sup>。研究表明, M2 型小胶质细胞条件培养基与少突胶质细胞共培养可加快少突胶质细胞的分化,而在缺乏 M2 型小胶质细胞的培养基中,少突胶质细胞分化减弱<sup>[41]</sup>。因此, M2 型小胶质细胞在髓鞘碎片清除及髓鞘分化成熟的过程中扮演重要角色,是髓鞘再生的关键步骤<sup>[42]</sup>。故

在慢性脑缺血后适度对 M1 型小胶质细胞进行抑制并且促进 M2 型激活,可有效抑制神经炎症、加速髓鞘碎片的清除,从而促进认知功能的恢复<sup>[7,43-44]</sup>。本研究采用免疫荧光双标染色法评估 VD 大鼠脑内小胶质细胞极化情况,与 Model 组比较,EA 组、EP-Model 组和 EP-EA 组 VD 大鼠海马 CA1 区中 iNOS 与小胶质细胞标志物 Iba1 共表达水平减少,Arg1 与 Iba1 共表达水平增加,提示运动预处理、电针及两者联合治疗均能促进 VD 模型大鼠海马小胶质细胞向 M2 型转化,其中运动预处理联合电针较单纯运动预处理和单纯电针治疗更能促进小胶质细胞向 M2 型转化。LBF 染色观察到 VD 发生后,大鼠海马 CA1 区存在明显髓鞘脱失形态学改变,髓鞘组织海绵状空泡样改变严重,小胶质细胞胞质内可见大量髓鞘碎片,而 EP-Model 组、EP-EA 组和 EA 组髓鞘较为完整,排列较为整齐和均匀,提示运动预处理、电针及两者联合治疗均能促进 VD 大鼠海马小胶质细胞向 M2 型转化,增加对髓鞘碎片的清除,改善认知功能障碍,且联合治疗的效果最好。

全基因组关联研究发现,TREM2 基因突变是痴呆的主要危险因素之一<sup>[45]</sup>。在 VD 中,TREM2 与 DAP12 相互作用,可促进小胶质细胞向 M2 型转化,诱导小胶质细胞向髓鞘碎片迁移,提高其吞噬髓鞘碎片的能力<sup>[43,46]</sup>。HU 等<sup>[47]</sup>研究表明,下调 TREM2 的表达可抑制 M2 型小胶质细胞的吞噬能力,而增强 TREM2 信号转导可恢复小胶质细胞的吞噬能力。本研究 Western blot 结果显示,造模后 VD 模型大鼠海马中 TREM2、DAP12 表达下降,与既往研究结果一致<sup>[48]</sup>。运动预处理、电针及联合治疗均可上调 VD 大鼠海马组织中 TREM2、DAP12 蛋白的表达,特别是联合治疗后,TREM2、DAP12 蛋白的表达较单纯运动预处理、单纯电针治疗明显升高,提示运动预处理结合电针可能通过上调 TREM2、DAP12 表达,促进小胶质细胞转化为 M2 型,提高其吞噬功能,促进髓鞘碎片的清除,进而减轻脑损伤。

综上,运动预处理结合电针可改善 VD 大鼠的学习和记忆能力,其机制可能是通过上调机体 TREM2、DAP12 蛋白表达,促进小胶质细胞极化为 M2 型,增强 M2 型小胶质细胞吞噬功能,促进髓鞘碎片的清除。

## 参考文献

- [1] YAN B, LIAO P, CHENG F Y, et al. Identification of toll-like receptor 2 as a key regulator of neuronal apoptosis in vascular dementia by bioinformatics analysis and experimental validation[J]. *Experimental Gerontology*, 2024, 193: 112464.
- [2] WOLTERS F J, ARFAN IKRAM M. Epidemiology of vascular dementia[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2019, 39(8): 1542-1549.
- [3] 李会婷, 谭子虎, 周剑杰, 等. 熟地黄-何首乌药对治疗血管性痴呆机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 10(4):1-18.
- [4] ALLADI S, KAUL S, MEKALA S. Vascular cognitive impairment: Current concepts and Indian perspective[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2010, 13(Suppl 2): S104-S108.
- [5] GU X Z, SHI Z H, LIU S, et al. Incidence and risk factors of dementia and the primary subtypes in northern rural China[J]. *Medicine*, 2021, 100(13): e25343.
- [6] DU S Q, WANG X R, XIAO L Y, et al. Molecular mechanisms of vascular dementia: What can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? [J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(5): 3670-3682.
- [7] TIAN Z M, JI X M, LIU J. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: Current evidence, advances, and prospects[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 6224.
- [8] HANISCH U K, KETTENMANN H. Microglia: Active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain[J]. *Nature Neuroscience*, 2007, 10(11): 1387-1394.
- [9] DAVALOS D, GRUTZENDLER J, YANG G, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo[J]. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(6): 752-758.
- [10] 吴娟, 刘冲, 张艳. 小胶质细胞表面 TREM2 受体对缺血性脑卒中的免疫调节机制[J]. *西南国防医药*, 2021, 31(3): 257-259.
- [11] 袁晓捧, 姜希娟, 李悠悠, 等. 小胶质细胞介导的炎症反应参与脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(10): 1112-1114.
- [12] 朱健敏, 陈炜, 匡龙娇, 等. 益肺宣肺降浊方调控小胶质细胞极化改善血管性痴呆神经炎症的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(5): 1132-1137.
- [13] 马璐瑶, 李彦杰, 秦合伟. 小胶质细胞极化介导的神经炎症在血管性痴呆中的作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(7): 907-913.
- [14] GRATUZE M, LEYNS C E G, HOLTZMAN D M. New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2018, 13(1): 66.
- [15] JAY T R, VON SAUCKEN V E, LANDRETH G E. TREM2 in neurodegenerative diseases[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2017, 12(1): 56.
- [16] 陈丹凤, 张泓, 谢菊英, 等. 从“脑病治肠”探讨电针对血管性痴呆大鼠肠道菌群及血清 IL-1 $\beta$  及 IL-18 的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(3): 216-223.
- [17] 唐鑫, 陈婕, 田浩梅, 等. 不同时长运动预处理对血管性痴呆大鼠脑血流量及小胶质细胞活化相关蛋白的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2024, 39(1): 15-23.
- [18] 陈婕, 唐鑫, 陈盼, 等. 基于改良大鼠双侧颈总动脉结

- 扎法建立血管性痴呆模型探讨脑血流量变化规律及对血管新生相关蛋白的影响[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1423–1430.
- [19] 邓 畅, 邹莹洁, 张 泓, 等. 电针对血管性痴呆大鼠血脑屏障及海马促炎细胞因子的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(10): 885–890.
- [20] 仇蓉蓉, 张 泓, 邓 畅, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马活性氧-NOD样受体蛋白3炎性通路及自噬相关蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(4): 298–304.
- [21] 谭 洁, 韩国栋, 张 泓, 等. 改良大鼠双侧颈总动脉结扎方式建立血管性痴呆模型的评价研究[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(3): 264–268.
- [22] 张嘉泳. 基于 Neurogranin 调控海马突触可塑性探讨游泳运动改善慢性低灌注脑缺血致空间记忆障碍的机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [23] 郭 义. 实验针灸学[M]. 新世纪4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 170–178.
- [24] DENG C J, CHEN H Z, MENG Z Y, et al. Gastrodin and vascular dementia: Advances and current perspectives[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022(1): 2563934.
- [25] CODD L N, BLACKMORE D G, VUKOVIC J, et al. Exercise reverses learning deficits induced by hippocampal injury by promoting neurogenesis[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 19269.
- [26] KHERAVI M T, NAYEBIFAR S, ALETAHA S M, et al. The effect of two types of exercise preconditioning on the expression of TrkB, TNF- $\alpha$ , and MMP2 genes in rats with stroke[J]. BioMed Research International, 2021, 2021(1): 5595368.
- [27] 张 茜, 张 闯, 张佳音, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马谷氨酸、钙离子含量及N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(6): 509–514.
- [28] 陈英华, 王浩宇. 针刺对VD模型大鼠脑组织细胞凋亡相关蛋白Caspase-3、NF- $\kappa$ B及PTEN mRNA表达水平的影响[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(3): 51–55, 89.
- [29] 刘 佩, 刘 喆, 魏居瑞, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马源性神经营养因子mRNA表达及学习记忆的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(9): 822–825.
- [30] 张 鑫, 李 敏, 彭晓燕, 等. 百会穴、大椎穴在血管性痴呆治疗中的作用机制探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 835–838.
- [31] 庞 勇, 李 雁, 邹卓成, 等. 益肾调督针对脑梗塞恢复期细胞因子的影响[J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 213–214.
- [32] 笱兴淳, 唐 巍, 李斯亮, 等. 针刺治疗血管性痴呆的作用机制及针刺方法研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(6): 97–100.
- [33] SEO J H, MIYAMOTO N, HAYAKAWA K, et al. Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury[J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(2): 782–786.
- [34] ZHAO Z, NELSON A R, BETSHOLTZ C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier[J]. Cell, 2015, 163(5): 1064–1078.
- [35] IADECOLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation[J]. Nature Medicine, 2011, 17(7): 796–808.
- [36] ZHU D, PENG T, ZHANG Z W, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing XIST induce macrophage M2 polarization and improve neural stem cell homeostatic microenvironment, alleviating spinal cord injury[J]. Journal of Tissue Engineering, 2024, 15: 20417314231219280.
- [37] WITCHER K G, EIFERMAN D S, GODBOUT J P. Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury[J]. Trends in Neurosciences, 2015, 38(10): 609–620.
- [38] GUO H Y, DU M Y, YANG Y, et al. Sp1 regulates the M1 polarization of microglia through the HuR/NF- $\kappa$ B axis after spinal cord injury[J]. Neuroscience, 2024, 544: 50–63.
- [39] GUO J B, TANG X W, DENG P, et al. Interleukin-4 from curcumin-activated OECs emerges as a central modulator for increasing M2 polarization of microglia/macrophage in OEC anti-inflammatory activity for functional repair of spinal cord injury[J]. Cell Communication and Signaling, 2024, 22(1): 162.
- [40] BAO Z, HAO J Q, LI Y H, et al. Promotion of microglial phagocytosis by tuftsin stimulates remyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 20(6): 5190–5196.
- [41] WANG J Y, WANG J J, WANG J C, et al. Targeting microglia and macrophages: A potential treatment strategy for multiple sclerosis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 286.
- [42] CIGNARELLA F, FILIPELLO F, BOLLMAN B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis[J]. Acta Neuropathologica, 2020, 140(4): 513–534.
- [43] HE Y, AN J, YIN J J, et al. Ethyl pyruvate enhances spontaneous remyelination by targeting microglia phagocytosis[J]. International Immunopharmacology, 2019, 77: 105929.
- [44] YANG Y, ZHAO X Y, ZHU Z R, et al. Vascular dementia: A microglia's perspective[J]. Ageing Research Reviews, 2022, 81: 101734.
- [45] BANDO Y. Roads to formation of normal myelin structure and pathological myelin structure[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1190: 257–264.
- [46] DING Z B, HAN Q X, WANG Q, et al. Fasudil enhances the phagocytosis of myelin debris and the expression of neurotrophic factors in cuprizone-induced demyelinating mice[J]. Neuroscience Letters, 2021, 753: 135880.
- [47] HU M Y, LIN Y Y, MEN X J, et al. High-salt diet downregulates TREM2 expression and blunts efferocytosis of macrophages after acute ischemic stroke[J]. Journal of Neuroinflammation, 2021, 18(1): 90.
- [48] PESHOFF M M, GUPTA P, OBERAI S, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) regulates phagocytosis in glioblastoma[J]. Neuro-oncology, 2024, 26(5): 826–839.