脑科学与神经精神系统疾病前沿 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003862

TREM2在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

苏莉舒，王硕晗，祁欣瑶，高　静，许蓬娟
（天津中医药大学中西医结合学院生理教研室，天津　301617）

【摘　要】阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种极具破坏力的神经退行性疾病，因其复杂病理和现有治疗的不足，探寻能直击疾病根源的新靶点迫在眉睫。近年来众多研究发现，小胶质细胞中的髓系细胞激发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cells-2，TREM2）具有延缓AD病程的功能且其异常在AD的发生发展中扮演关键角色，并有望成为治疗AD的靶点。本综述以TREM2为切入点，概述TREM2的生物学特点，重点讨论其在AD三大病理特征中的重要作用及作为AD治疗靶点的潜力。旨在加深对TREM2在AD中作用的了解，以期为后续AD治疗探索新靶点提供理论参考。

【关键词】阿尔茨海默病；髓系细胞激发受体2；β-淀粉样蛋白；Tau蛋白；神经炎症
【中图分类号】R741　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-11-22

Research advances in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Su Lishu，*Wang Shuohan*，*Qi Xinyao*，*Gao Jing*，*Xu Pengjuan*
（*School of Integrative Medicine*，*Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*）

【**Abstract**】Alzheimer's disease（AD）is a highly destructive neurodegenerative disorder，and due to its complex pathology and insufficient treatment，it is urgent to explore new targets that can directly address the root cause of the disease. In recent years，numerous studies have shown that triggering receptor expressed on myeloid cells 2（TREM2）in microglial cells has the function of delaying the progression of AD，and its abnormality plays a key role in the development and progression of AD，with a potential of being used as a target for the treatment of AD. This article reviews the biological characteristics of TREM2 and discusses its important role in the three major pathological features of AD and its potential as a target for AD treatment，in order to deepen the understanding of the role of TREM2 in AD and provide a theoretical reference for exploring new targets for AD treatment in the future.

【**Key words**】Alzheimer's disease；triggering receptor expressed on myeloid cells 2；β-amyloid；Tau；neuroinflammation

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种发生于老年及老年前期，以进行性认知功能障碍为损害特征的中枢神经退行性疾病[1]。作为痴呆症中最常见类型，AD会严重损害患者日常生活与工作能力，使患者生活质量降低并依赖他人照料，给家庭造成经济和精神双重负担，并增加社会医疗资源和服务体系的压力，且患者常伴有精神健康问题，死亡风险增加、经济负担加剧、社会参与受限和孤独感增强。此外，最新数据显示，到2050年，痴呆症的患病率在欧洲将翻一番，在世界范围内会翻3倍，全球患病人数众多，治疗AD迫在眉睫，然目前的治疗手段十分局限，故寻找新的治疗靶点刻不容缓[2-3]。

AD病理特征为神经元细胞外β-淀粉样蛋白（beta-amyloid protein，Aβ）沉积，进而形成老年斑；细胞内Tau过度磷酸化（hyperphosphorylated Tau，p-Tau）聚集形成的神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFTs）；小胶质细胞过度激活引发的神经炎性反应和突触丢失、神经元细胞死亡[4-5]。

近年来，通过全基因组关联研究（Genome-wide association study，GWAS）、外显子组和Sanger测序分析，发现中枢神经系统固有免疫细胞，小胶质细胞的特异性免疫受体，髓系细胞激发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cells-2，TREM2）的异常与AD风险的显著增加有关[6]，并可通过对Aβ、Tau蛋白及小胶质细胞的功能来影响AD的进展[7-9]。本文以AD三大病理特征为基础，重点总结TREM2和AD的关系，以便更全面地揭示AD的新治疗靶点和方法。

作者介绍：苏莉舒，Email：slssu1@163.com，
研究方向：阿尔茨海默病防治。
通信作者：许蓬娟，Email：pengjuanxu1984@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82274318）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250520.0927.008
（2025-05-20）

1 TREM2 生物学特点

1.1 TREM2 的分布及信息传递

TREM2 是免疫球蛋白超家族（ig-superfamily，Ig-SF）的单跨膜受体，主要在大脑小胶质细胞和外周巨噬细胞、树突状细胞和破骨细胞中表达。其基因位于人类染色体 6p21.1 和小鼠 17C3 染色区域，分子量为 26 kDa，编码 230 个氨基酸，含 5 个外显子[10]。TREM2 结构包括细胞外 v 型免疫球蛋白结构域、茎段、单跨膜螺旋结构域和短胞质尾部[11-12]。

在中枢神经系统中，小胶质细胞上的 TREM2 具有关键意义，其信息传递过程涉及多个分子的有序协作。首先，TREM2 与细菌阴离子分子、磷脂、脂蛋白、载脂蛋白、细胞碎片、Aβ 等胞外天然配体结合[13-15]，并通过跨膜结构域与 DNAX 激活蛋白 12（DNAX-activation protein 12，DAP12）或 DAP10 形成复合物[16]。后 DAP12 的免疫受体酪氨酸相关的活化性基序（immunoreceptor tyrosine-based activation motifs，ITAM）磷酸化，招募并激活脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase，SYK），进而动员下游效应分子，如磷脂酶 Cγ、磷酸肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）等。同时，Ca^{2+} 外流及丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）和雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）被激活[17]，最终对小胶质细胞的存活、活化、吞噬以及大脑稳态和炎症反应的调节发挥重要作用。DAP10 虽无 ITAM 序列，但含酪氨酸-异亮氨酸-天冬酰胺-蛋氨酸序列（the tyrosine-isoleucine-asparagine -methionine motify，YINM），可直接招募 PI3K 介导下游信号通路，发挥其调节作用[18]，见图 1。

1.2 sTREM2 的独特角色

可溶性 TREM2（soluble TREM2，sTREM2）可经 TREM2 的蛋白水解裂解或选择性剪接转录本的分泌产生。TREM2 在 His157-Ser158 位点被金属蛋白酶 10（a disintegrin and metalloprotease domain 10，ADAM10）和 ADAM17 切割，从而使 Ig 结构域得以释放并产生 sTREM2[19]。sTREM2 存在于脑脊液中（cerebrospinal fluid，CSF），并与 AD 发生密切相关[20]。研究发现，CSF 中的 sTREM2 水平在 AD 发病前降低，在 AD 早期升高，至 AD 晚期再次降低，提示 CSF 中的 sTREM2 将是一种颇具前景的临床诊断 AD 不同阶段的生物标志物[21]。

值得一提的是，1 项外周血单个核细胞实验显示，AD 患者表达 TREM2 的单核细胞减少、血浆 sTREM2 浓度和 TREM2 mRNA 上调[22]。此外，通过结合遗传信息与小胶质细胞特异性 3D 表观基因组注释筛选 AD 风险变体，其中 rs7922621 等变体影响靶基因表达，并改变 sTREM2 脱落[23]。这些进一步证实 sTREM2 与 AD 的发生密切相关。

2 TREM2 在 AD 的发生发展中扮演重要角色

2.1 TREM2 通过影响 Aβ 的代谢改善 AD 病理特征

TREM2 在维持 Aβ 代谢平衡中意义非凡。在基因表达调控层面，circTREM2\u1 于 AD 病例中的表达水平和内嗅皮层 Aβ 沉积物面积呈中度负相关，意味着 TREM2 表达上调或可减少 Aβ 沉积[24]。ITM2B/BRI2 跨膜蛋白的突变，通过 Aβ 前体蛋白的 α-分泌酶非依赖性途径减少了 TREM2 的表达，间接影响 Aβ 的沉积[25]。细胞内信号通路方面，mTOR 激活能上调 TREM2，增强 5XFAD 小鼠模型中 Aβ 淀粉样斑块清除能力，改善其病理特征[26]。

此外，sTREM2 可通过增强小胶质细胞增殖、迁移及在淀粉样蛋白斑块附近聚集，促进对 Aβ 的摄取和降解，减少淀粉样蛋白斑块负荷，对淀粉样蛋白病理学和相关毒性起到保护作用[27]。野生型 sTREM2 能与 Aβ 结合，阻止并逆转 Aβ 寡聚化和原纤维化过程，防止神经元丢失[28]。

以上均表明 TREM2 对维持 Aβ 代谢平衡至关重要，其功能异常可能是 AD 发病机制的重要环节，为深入理解 AD 发病机制和开发治疗策略提供关键线索。

2.2 TREM2 通过参与调控 Tau 的病理进展延缓 AD 病程

2.2.1 TREM2 对 Tau 蛋白磷酸化的直接调控 近年研究表明，sTREM2 可通过与神经元转谷氨酰胺酶 2（transglutaminase 2，TG2）的特异性结合，直接调控 Tau 蛋白的磷酸化进程[29]。TG2 作为 sTREM2 的功能性受体，与之结合后通过诱导 Ras 同源基因家族成员 A 在 S188 位点的磷酸化，抑制 RhoA-Rh 相关卷曲螺旋激酶-细胞糖原合成酶激酶 3β 通路活性，进而阻断 Tau 蛋白的异常磷酸化[30]。同时，sTREM2 的活性片段（77-89）也具备模拟全长蛋白的抑制作用，过表达 sTREM2 或给予该活性肽可显著减少 Tau P301S 转基因小鼠神经纤维缠结负荷，并改善其认知功能障碍[31]。这些成果不仅揭示 sTREM2-TG2 轴在 Tau 病理中的直接调控作用，也为靶向 sTREM2 开发 AD 及 Tau 蛋白病治疗策略提供了实验依据。早期 AD 中 TREM2 促进 Tau 蛋白磷酸化的生成[32]。此外，TREM2 变体可恶化额叶皮质高磷酸化 Tau 病理，放大 Tau 病变诱导的小胶质细胞环鸟苷酸-腺苷酸合酶-干扰素基因刺激因子信号传导及下游干扰素反应，使小胶质细胞衰老上调[33]。

2.2.2 TREM2 对 Tau 蛋白聚集、传播及整体病理的潜在影响 研究发现，TREM2 的变体与 NFTs 密度的非典型分布紧密相连，这种关联深刻影响 Tau 蛋白的聚集和传播过程，并参与 AD 的病理进程。具体而言，TREM2 变体可致使海马 NFTs 负担低于新皮质，并且 NFTs 密度与小胶质细胞增加存在相关性。这一现象不仅改变了神经纤维变性和 Tau 依赖性小胶质细胞营养不良的分布模式，还进一步促进了 AD 临床和病理的异质性[34]。TREM2 基因变异与迟发性 AD 风险增加相关，TREM2 持续激活小胶质细胞虽不会导致 Aβ 的去除，但可能会加剧 Aβ 诱导的 Tau 病理[35]。从细胞因子分泌的角度来看，TREM2 可能通过调节细胞外细胞因子的分泌，对 Tau 蛋白的修饰过程产生间接影响。例如，研究发现 CSF sTREM2 与总 Tau 蛋白、p-Tau 及神经丝轻链密切相关，同时 CSF 和血浆 sTREM2 水平呈反相关，血浆 sTREM2 和 p-Tau 受年龄影响呈现相反趋势[36]。这些结果强有力地暗示 sTREM2 在 Tau 病理变化中潜在的重要影响力，尽管 TREM2 调控 Tau 病理的精确机制和信号通路仍存在一定争议，但众多研究倾向于认可其对 Tau 病理具有一定的缓解作用，这充

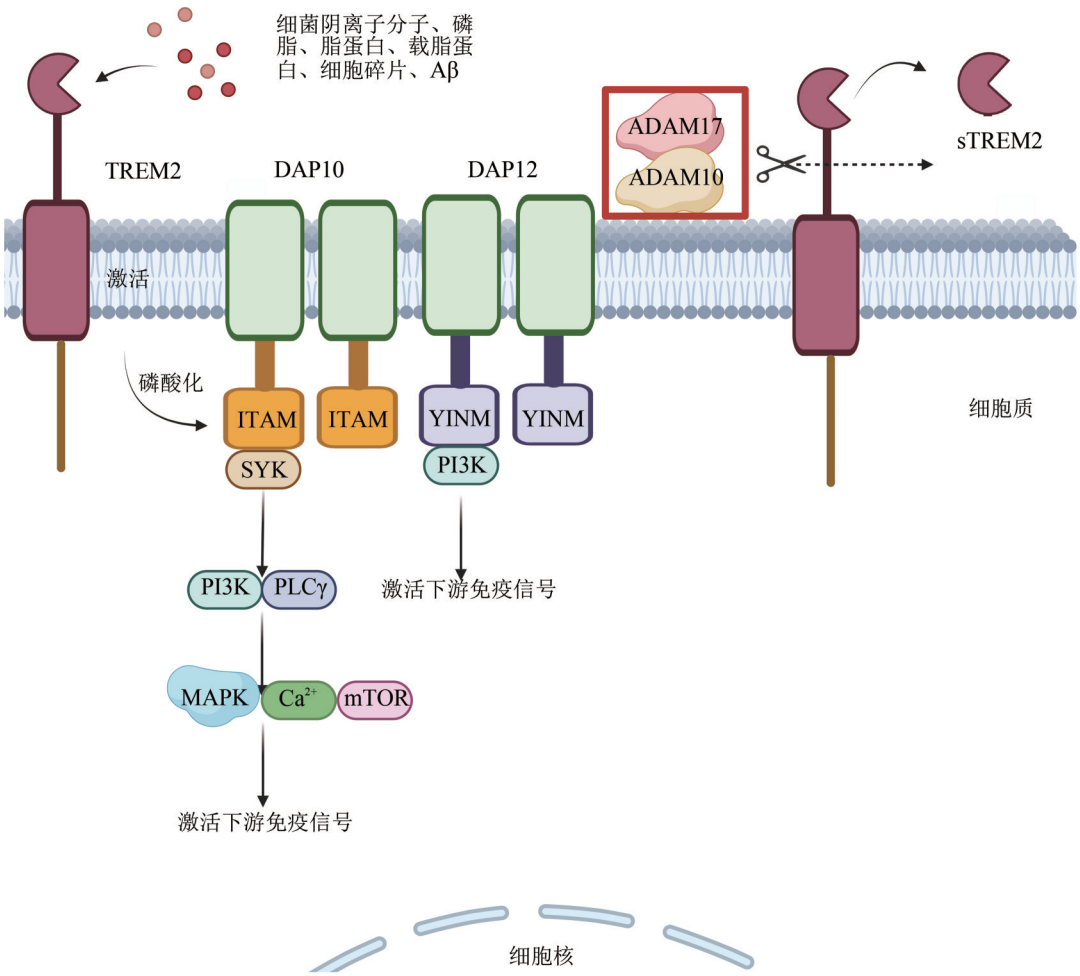


图 1　TREM2 的结构和信号转导

分彰显了 TREM2 在 AD 发病机制中的关键地位，也为深入研究 AD 的发病机制和开发创新治疗策略指引了重要方向。

2.3　TREM2 通过调控神经炎症的发生参与 AD 的发生发展

2.3.1　TREM2 参与 AD 早期的促炎作用　TREM2 对 AD 的神经炎症反应具有双重调节作用。疾病早期，TREM2 可激活小胶质细胞并促使其向 M1 型炎症表型极化，释放如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素- 1β 和白细胞介素-6 等炎症因子，以应对损伤和病原体入侵。在 Aβ1-42 诱导的炎症环境中，小胶质细胞被激活释放促炎细胞因子[37]。这种炎症反应在一定程度上有助于机体启动早期防御机制，对损伤进行及时响应，在限制病程发展、清除受损组织等方面发挥重要作用，为后续延缓 AD 的发展奠定基础，从早期防御和炎症平衡的角度对 AD 产生间接的抑制作用。

2.3.2　TREM2 参与 AD 后期的抑炎作用　在疾病后期，TREM2 开始扮演抑制过度炎症的角色。当 TREM2 表达下调时，会通过 toll 样受体 4 介导的 MAPK 信号通路引发过度神经炎症反应，这从反面印证 TREM2 正常情况下对炎症的负向调节作用。当阻断该通路中相关激酶时，可抑制炎症因子释放，说明 TREM2 可通过调节细胞内信号通路抑制炎症[38]。同时，TREM2 还能通过 PI3K/蛋白激酶 B/叉头框蛋白 O3a 信号通路降低小胶质细胞 M1 表型，减少促炎因子释放，促进其向抗炎和神经修复的 M2 型转化，减轻炎症反应与认知障碍[39]，此外，实验发现在 AD 后期，小胶质细胞向 M2 型的分化促进了 TREM2 合成增加[40]，这一系列过程充分凸显了 TREM2 在维持神经免疫平衡，延缓 AD 的病理进程的核心地位。

综上，TREM2 在神经炎症中具有早期促炎、后期抑炎的双重角色，通过调节小胶质细胞表型改善 AD 病理变化。

3　基于 TREM2 的相关抗 AD 治疗

鉴于 TREM2 在 AD 发生发展过程中的关键特性，干预 TREM2 成为治疗 AD 的新思路、新靶点，通过多种途径和方法来增强 TREM2 以探索治疗 AD 的有效策略 AD 的抑制效果。

在药物治疗方面，TREM2 激动剂单克隆抗体 Ab18 能特异性结合 TREM2，激活下游信号通路，降低淀粉样蛋白负荷，改善认知与调节 Tau 蛋白病理[41]。激动型抗 TREM2 抗体可模拟天然配体激活通路，增强神经保护[42]。此外，还有多种抗体如 mAb AL002c[43]、抗体运输载体 ATV[44]等及小胶质

细胞靶向基因递送系统 PHSA@PF/pTREM2 等通过作用于 TREM2，调节小胶质细胞功能，发挥治疗 AD 的潜力[45]。

非药物干预手段中，电针针刺可调节 TREM2 基因表观遗传修饰，促进蛋白表达，发挥抗神经炎症作用[46]；造血干细胞移植可使干细胞在 AD 小鼠脑内分化为正常小胶质细胞，恢复 TREM2 正常功能[47]。

传统中医药及相关治疗也展现出潜力，加减薯蓣丸[48]、黄连解毒汤[49]、补脾醒神益智方[50]、益肾化浊方[51]等均可通过调节 TREM2 表达或其相关信号通路，减少 Aβ 沉积、抑制炎症反应、改善 AD 小鼠认知障碍。转录因子阴阳 1（与 TREM2 基因最小启动子结合的转录因子）[52]、干扰素基因刺激因子刺激物环鸟苷酸-腺苷酸等也可通过调节 TREM2 表达，调节小胶质细胞从 M1 向 M2 表型的极化，减少 AD 中神经炎症的发生改善 AD 相关病理变化[53]。这些药物以 TREM2 为切入点，为 AD 治疗提供了多元思路。

4 结 语

综上所述，TREM2 在 AD 研究中展现出关键作用与巨大潜力，其改善 AD 的作用贯穿于 Aβ 代谢、Tau 过度磷酸化、神经炎性反应等多个方面，并为 AD 治疗开辟新方向提供了坚实依据。但现有研究仍面临诸多挑战需进一步攻克，如信号通路调控机制不明、人群差异及临床转化挑战等，后续需深入剖析分子机制，开发精准药物与联合方案，利用多组学技术发现靶点和标志物，跨学科合作促进成果转化，从 TREM2 角度充分发挥防治 AD 的作用。

参 考 文 献

[1] Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F, et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Immunol, 2024. Online ahead of print. [2024-12-09].

[2] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. Protein Cell, 2025, 16(2): 83-120.

[3] Rajendran K, Krishnan UM. Mechanistic insights and emerging therapeutic stratagems for Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2024, 97: 102309.

[4] Yin Y, Yang H, Li R, et al. A systematic review of the role of TREM2 in Alzheimer's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(14): 1684-1694.

[5] Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker **c**hanges during 20 years **p**receding Alzheimer's **d**isease[J]. N Engl J Med, 2024, 390(8): 712-722.

[6] Zhao YH, Guo Q, Tian J, et al. TREM2 bridges microglia and extracellular microenvironment: Mechanistic landscape and therapeutical prospects on Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2025, 103: 102596.

[7] Ayyubova G. TREM2 signalling as a multifaceted player in brain homoeostasis and a potential target for Alzheimer's disease treatment [J]. Eur J Neurosci, 2023, 57(4): 718-733.

[8] Yan H, Wang W, Cui T, et al. Advances in the understanding of the correlation between neuroinflammation and microglia in Alzheimer's disease[J]. Immunotargets Ther, 2024, 13: 287-304.

[9] Roveta F, Bonino L, Piella EM, et al. Neuroinflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: from pathophysiology to clinical implications [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22): 11941.

[10] Pocock J, Vasilopoulou F, Svensson E, et al. Microglia and trem2 [J]. Neuropharmacology, 2024, 257: 110020.

[11] Kober DL, Alexander-Brett JM, Karch CM, et al. Neurodegenerative disease mutations in TREM2 reveal a functional surface and distinct loss-of-function mechanisms[J]. Elife, 2016, 5: e20391.

[12] Yin P, Su ZL, Shu XZ, et al. Role of TREM2 in immune and neurological diseases: Structure, function, and implications[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143: 113286.

[13] Zhong L, Wang Z, Wang D, et al. Amyloid-beta modulates microglial responses by binding to the triggering receptor expressed on myeloid cells 2(TREM2)[J]. Mol Neurodegener, 2018, 13(1): 15.

[14] Song W, Hooli B, Mullin K, et al. Alzheimer's disease-associated TREM2 variants exhibit either decreased or increased ligand-dependent activation[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(4): 381-387.

[15] Shi Q, Gutierrez RA, Bhat MA. Microglia, Trem2, and Neurodegeneration [J].Neuroscientist, 2024: 10738584241254118.

[16] Haure-Mirande JV, Audrain M, Ehrlich ME, et al. Microglial TYROBP/DAP12 in Alzheimer's disease: transduction of physiological and pathological signals across TREM2[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 55.

[17] Zhou Y, Ulland TK, Colonna M. TREM2-dependent effects on microglia in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 202.

[18] Wang S, Sudan R, Peng V, et al. TREM2 drives microglia response to amyloid-β via SYK-dependent and -independent pathways [J]. Cell, 2022, 185(22): 4153-4169.

[19] Milos T, Vuic B, Balic N, et al. Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: an update of the literature[J]. Expert Rev Neurother, 2024, 24(11): 1063-1079.

[20] Wang L, Nykänen NP, Western D, et al. Proteo-genomics of soluble TREM2 in cerebrospinal fluid provides novel insights and identifies novel modulators for Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 1.

[21] Gu L, Shu H, Wang Y. Soluble TREM2 in body fluid in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2023, 44(8): 2743-2751.

[22] La Rosa F, Agostini S, Piancone F, et al. TREM2 expression and amyloid-beta phagocytosis in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8626.

[23] Yang XY, Wen J, Yang H, et al. Functional characterization of Alzheimer's disease genetic variants in microglia[J]. Nat Genet, 2023, 55: 1735-1744.

[24] Urdánoz-Casado A, de Gordoa JS, Robles M, et al. Profile of *TREM2*-derived circRNA and mRNA variants in the entorhinal cortex of Alzheimer's disease patients[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7682.

[25] Yin T, Yesiltepe M, D'Adamio L. Functional BRI2-TREM2 interactions in microglia: implications for Alzheimer's and related dementias[J]. EMBO Rep, 2024, 25(3): 1326-1360.

[26] Shi Q, Chang C, Saliba A, et al. Microglial mTOR activation up-

regulates Trem2 and enhances β-amyloid plaque clearance in the *5XFAD* Alzheimer's disease model[J]. J Neurosci, 2022, 42(27): 5294-5313.

[27] Zhong L, Xu Y, Zhuo RG, et al. Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model[J]. Nat Commun, 2019, 10: 1365.

[28] Brown GC, St George-Hyslop P. Does soluble TREM2 protect against Alzheimer's disease?[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 834697.

[29] Zhang XY, Tang L, Yang JL, et al. Soluble TREM2 ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits through activating transgelin-2 in Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2023, 14: 6670.

[30] Španić Popovački E, Babić Leko M, Langer Horvat L, et al. Soluble TREM2 concentrations in the cerebrospinal fluid correlate with the severity of neurofibrillary degeneration, cognitive impairment, and inflammasome activation in Alzheimer's disease[J]. Neurol Int, 2023, 15(3): 842-856.

[31] Park SH, Lee EH, Kim HJ, et al. The relationship of soluble TREM2 to other biomarkers of sporadic Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2021, 11: 13050.

[32] Biel D, Suárez-Calvet M, Hager P, et al. sTREM2 is associated with amyloid-related p-tau increases and glucose hypermetabolism in Alzheimer's disease[J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(2): e16987.

[33] Carling GK, Fan L, Foxe NR, et al. Alzheimer's disease-linked risk alleles elevate microglial cGAS-associated senescence and neurodegeneration in a tauopathy model[J]. Neuron, 2024, 112(23): 3877-3896.

[34] Morenas-Rodríguez E, Li Y, Nuscher B, et al. Soluble TREM2 in CSF and its association with other biomarkers and cognition in autosomal-dominant Alzheimer's disease: a longitudinal observational study[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(4): 329-341.

[35] Jain N, Lewis CA, Ulrich JD, et al. Chronic TREM2 activation exacerbates Aβ-associated tau seeding and spreading[J]. J Exp Med, 2023, 220(1): e20220654.

[36] Maderna E, Visonà S, Bolcato V, et al. Neuropathological Alzheimer's disease lesions in nasu-hakola disease with TREM2 mutation: atypical distribution of neurofibrillary changes[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(1): 25-30.

[37] Ruganzu JB, Peng X, He Y, et al. Downregulation of TREM2 expression exacerbates neuroinflammatory responses through TLR4-mediated MAPK signaling pathway in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Immunol, 2022, 142: 22-36.

[38] Zhou J, Yu WH, Zhang M, et al. Imbalance of microglial TLR4/TREM2 in LPS-treated APP/PS1 transgenic mice: a potential link between Alzheimer's disease and systemic inflammation[J]. Neurochem Res, 2019, 44(5): 1138-1151.

[39] 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.

[40] Cosma NC, Eren N, Üsekes B, et al. Acute and chronic macrophage differentiation modulates TREM2 in a personalized Alzheimer's patient-derived assay[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(6): 3047-3060.

[41] Zhao P, Xu Y, Jiang L, et al. A tetravalent TREM2 agonistic antibody reduced amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(661): eabq0095.

[42] Schlepckow K, Morenas-Rodríguez E, Hong S, et al. Stimulation of TREM2 with agonistic antibodies: an emerging therapeutic option for Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(11): 1048-1060.

[43] Wang S, Mustafa M, Yuede CM, 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.

[44] van Lengerich B, Zhan LH, Xia D, et al. A TREM2-activating antibody with a blood - brain barrier transport vehicle enhances microglial metabolism in Alzheimer's disease models[J]. Nat Neurosci, 2023, 26: 416-429.

[45] Wang PZ, Yang P, Qian K, et al. Precise gene delivery systems with detachable albumin shell remodeling dysfunctional microglia by TREM2 for treatment of Alzheimer's disease[J]. Biomaterials, 2022, 281: 121360.

[46] Binder J, Ursu O, Bologa C, et al. Machine learning prediction and tau-based screening identifies potential Alzheimer's disease genes relevant to immunity[J]. Commun Biol, 2022, 5: 125.

[47] Yoo Y, Neumayer G, Shibuya Y, et al. A cell therapy approach to restore microglial Trem2 function in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(8): 1043-1053.

[48] 邱 静，杨 琼，谭子虎，等. 加减薯蓣丸对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 TREM2 及 Iba1 蛋白表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2019，38(6)：68-72.
Qiu J, Yang Q, Tan ZH, et al. Effects of modified shuyu pill on the expression of TREM2 and Iba1 proteins in the hippocampus of Alzheimer's disease model rats[J]. J Anhui Univ Chin Med, 2019, 38(6): 68-72.

[49] 王瑞芳，宋军营，赵焕东，等. 黄连解毒汤对 APP/PS1 转基因小鼠大脑皮质中 TREM2/Akt/GSK3β 通路的影响[J]. 中国中药杂志，2024，49(7)：1924-1931.
Wang RF, Song JY, Zhao HD, et al. Effects of Huanglian Jiedu Decoction on the TREM2/Akt/GSK3β Pathway in the Cortex of APP/PS1 Transgenic Mice[J]. Chin J Chin Mater Med, 2024, 49(7): 1924-1931.

[50] 程 越. 补脾醒神益智法对脾虚认知功能障碍大鼠 TREM2/NF-κb 信号通路作用机制的研究[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2021.
Cheng Y. Study on the mechanism of replenishing spleen, awakening mind and improving intelligence on TREM2/NF-κb signal pathway in rats with cognitive impairment of spleen deficiency[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021.

[51] Wang K, Zan SJ, Xu JC, et al. Yishen Huazhuo decoction regulates microglial polarization to reduce Alzheimer's disease-related neuroinflammation through TREM2[J]. Heliyon, 2024, 10(16): e35800.

[52] Lu YH, Huang XF, Liang WP, et al. Regulation of TREM2 expression by transcription factor YY1 and its protective effect against Alzheimer's disease[J]. J Biol Chem, 2023, 299(5): 104688.

[53] Xu QM, Xu W, Cheng H, et al. Efficacy and mechanism of cGAMP to suppress Alzheimer's disease by elevating TREM2[J]. Brain Behav Immun, 2019, 81: 495-508.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：
苏莉舒，王硕晗，祁欣瑶，等. TREM2 在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(8)：1016-1020.