

• 综 述 •

Metnrl 在动脉粥样硬化性疾病中的研究进展

王霞 陈丽霞

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)01-0080-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.016

缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)是脑血管疾病常见的严重类型之一,也是神经系统疾病严重残疾的主要原因^[1]。随着医疗水平及治疗手段的不断完善,近年来缺血性脑卒中的病死率呈下降趋势,但仍有较高的致残率,早发现、早预防、早诊断受到人们的广泛重视。Metnrl 是一种新型的分泌蛋白、脂肪因子,也是一种细胞因子,高度表达于白色脂肪组织;已经有研究证实 Metnrl 与调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗及抗炎等病理生理过程密切相关^[2-3]。动脉粥样硬化主要的病理生理机制与血脂异常、炎症反应及胰岛素抵抗有关;有研究提示 Metnrl 是冠心病的 1 个生物标志物^[4]。本研究旨在探究 Metnrl 与动脉粥样硬化性疾病的关系,提高对 Metnrl 的认识,进而深入探讨 Metnrl 在缺血性脑卒中中的作用及机制。

1 Metnrl 概述

1.1 Metnrl 的结构特征

Metnrl 是一种分子量约为 30 kDa 的新型分泌蛋白^[5],同时是一种新的脂肪因子,也是一种与神经营养因子 Metrn 同源的蛋白质,主要表达于白色脂肪组织中^[6]。Metnrl 和 Metrn 在结构上与任何已知的蛋白质家族都不相关,二者构成 1 个新的进化保守的蛋白家族^[2,6-7]。有研究显示成年小鼠中 Metrn 广泛分布于整个大脑,在伯格曼神经胶质细胞和少数离散神经元群中高度表达,而在星形胶质细胞中表达水平较低^[8]。虽然 Metnrl 和 Metrn 的结构相似,但是两者的表达水平和分布并不相同,Metnrl 在体内的分布相对较广。有研究发现,Metnrl 在成年小鼠组织中以不同的表达水平广泛表达,皮下白色脂肪组织和屏障组织中表达水平较高^[9],而大脑组织中表达水平较低^[2]。也有学者研究表明 Metnrl 在成年小鼠大脑中有表达,但其表达水平远低于白色脂肪组织和皮肤^[10-11]。

不同种属(包括人类、小鼠及大鼠)基因编码的 Metnrl 蛋白具有高度相似性,均由 311 个氨基酸组成,其 NH₂ 末端片段是由 45 个氨基酸构成的信号肽,无任何跨膜区域,这表明 Metnrl 蛋白在经过加工成熟后分泌时含有 266 个氨基酸^[12],小鼠和人类 Metnrl 蛋白约有 77% 的同源氨基酸。Metnrl 与 Metrn 两种蛋白的氨基酸同源性约为 40%。

Metnrl 不同于 Metrn,信号肽预测工具(SignaIP)对 Metnrl 中 N-糖基化位点的预测表明,在第 103 个氨基酸处存在单个潜在的 N-糖基化位点,这有助于 Metnrl 从细胞中分泌^[8]。小鼠 Metnrl 基因位于染色体 11qE2 上,人类 Metnrl 基因位于染色体 17q25 上,Metnrl 基因在人类 17 号染色体 q 臂末端的特定位置引起人们的注意,因此 Metnrl 可能是 1 个参与环状染色体 17 相关的一些表型特征的候选基因^[13]。

1.2 Metnrl 在不同组织中的表达

Metnrl 的表达部位不同于 Metrn,可在身体的多种组织中表达。在神经系统中通过原位杂交(ISH)评估,Metnrl 在发育过程中的小鼠大脑内少数部位表达^[14],在成年小鼠大脑中其表达水平远低于在其他组织中的表达水平^[6,9]。在脂肪组织中脂肪组织的免疫组织化学分析表明,Metnrl 广泛分布于除脂滴以外的整个脂肪组织中,在人类白色皮下脂肪组织中表达水平最高^[15]。在粘膜组织、皮肤和活化的巨噬细胞中根据人类 BIGE 数据库的 Metnrl 表达数据,Metnrl 在活化的单核巨噬细胞中表达最多,其次是消化道和呼吸黏膜组织、皮肤^[16]。同时有研究提示 Metnrl 在血管组织中高度表达,Metnrl mRNA 在血管的相对表达水平较高,尤其是在主动脉其表达水平几乎接近皮下脂肪组织^[17]。

1.3 Metnrl 在体内调节的细胞内信号通路

在神经细胞中 Metnrl 蛋白通过非受体酪氨酸激酶-信号转导蛋白及转录激活因子 3(Just another kinase-signal transducer and activator of transcription 3, JAK-STAT3)和丝裂原活化的细胞外信号调节激酶-细胞外信号调节激酶(Mitogen activated extracellular signal regulated kinase-extracellular signal regulated kinase, MEK-ERK)信号通路来促进神经突触生长;在脂肪细胞中 Metnrl 的过度表达可增强脂质代谢,减少高脂饮食(High fat diet, HFD)诱导的炎症,并通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)来改善脂肪重塑,从而降低胰岛素抵抗;在心肌细胞中 Metnrl 蛋白通过增加细胞内的钙水平来上调过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (Peroxisome proliferator-activated receptors δ , PPAR δ)并促进腺苷酸依赖的蛋白激酶(Adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化,并通过 AMPK 介导的方式进一步促进结构域家族成员 1(Tre-2/BUB2/cdc1 domain family 1, TBC1D1)、组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylases 5, HDAC5)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)的磷酸化,随后促进葡萄

糖转运蛋白 4 (Glucose transporter 4, GLUT4) 的表达和易位, 提高胰岛素敏感性并减少炎症; 在幼稚/M0 样骨髓来源的巨噬细胞中 Metrn1 蛋白增加转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化, 促进巨噬细胞分化为抗炎表型, 并释放胰岛素样生长因子 1, 随后增加初级肌卫星细胞增殖和促进骨骼肌修复^[3]。Zou 等人通过 Metrn1 蛋白治疗白细胞介素-10 (Interleukin 10, IL-10) 基因敲除的小鼠发现炎症反应被抑制, 肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF α) 和 IL-6 的表达水平降低, 同时发现信号转导蛋白及转录激活因子 5 (Signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 的磷酸化上调, 表明 Metrn1 信号通路有 STAT5/PPAR γ 途径参与^[3]。

2 Metrn1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种机制复杂的大中动脉的慢性炎症性的病理变化, 其特征是内皮细胞损伤、脂质积聚、平滑肌增生、细胞凋亡、坏死、纤维化和炎症反应^[18]。白细胞募集和促炎细胞因子在动脉粥样硬化形成的早期阶段起关键作用^[19]。这一病理生理过程包括内皮细胞发生炎症激活, 单核细胞和其他白细胞参与动脉粥样硬化, 趋化因子和趋化蛋白参与炎症细胞进一步向内膜募集, 单核细胞变成组织巨噬细胞, 将脂蛋白颗粒内化并生成泡沫细胞, 泡沫细胞分泌炎性细胞因子、活性氧和其他介质, 巨噬细胞凋亡形成成熟斑块的脂质或“坏死”核心, 吞噬细胞的作用放大局部炎症反应^[20]。颈动脉内膜中层厚度 (Intima-media thicken, IMT) 可作为亚临床动脉粥样硬化的标志物, 是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 和 IS 的预测因子^[21-23]。IMT 可用于在出现明显症状之前亚临床动脉粥样硬化进展的评估。在 Ashmawy 等人对差异基因表达的体外研究中鉴定了 4 种寡核苷酸探针, 这些探针表明了肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (Tumor necrosis factor α -induced protein3, TNFAIP3)、CCAAT 增强子结合蛋白 δ (CCAAT enhancer binding protein δ , CEBPD) 和镍纹样蛋白 (Meteorin-like protein, METRNL) 基因的差异表达 mRNA 水平与 IMT 相关^[21]。郑斯莉等人通过研究发现血管内皮细胞 Metrn1 特异性敲除后在动脉粥样硬化的发生发展过程中加剧了局部炎症反应^[24]。El-Ashmawy 等人的研究发现血清低水平 Metrn1 可能与内皮功能受损和动脉粥样硬化有关^[4]。已有研究表明 Metrn1 在调节胰岛素抵抗和炎症反应中发挥作用, Metrn1 基因的整体敲除不仅可以上调血清甘油三酯, 还可以下调小鼠的高密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇^[25], 结合特异性 Metrn1 敲除动物模型结果, Zhu 等人总结脂肪 Metrn1 有助于其对血液甘油三酯水平的调节, 肝脏 Metrn1 有助于其对胆固醇代谢的调节, 可以推测临床上 Metrn1 与动脉粥样硬化可能存在关系^[3]。

3 Metrn1 与改善胰岛素抵抗

有研究发现 Metrn1 与胰岛素抵抗相关^[26]。Metrn1 的脂肪细胞特异性敲除会加剧 HFD 诱导的胰岛素抵抗, 而

Metrn1 的脂肪细胞特异性转基因过度表达可防止 HFD 或瘦素缺失诱导的胰岛素抵抗, 这表明脂肪细胞 Metrn1 通过自分泌或旁分泌方式作用于局部脂肪组织, 从而改善整体胰岛素抵抗^[2]。此外, Metrn1 促进胰岛素诱导的蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB/AKT) 磷酸化^[2], 并且已经证明 Metrn1 增强胰岛素敏感性是通过 PPAR γ 介导的^[2]。Jung 等人实验研究结果也表明, Metrn1 通过骨骼肌 AMPK 或 PPAR δ 的依赖性途径改善炎症, 从而减轻棕榈酸酯或高脂饮食诱导的胰岛素抵抗^[27]。

4 Metrn1 与动脉粥样硬化相关性疾病

4.1 Metrn1 与冠心病

冠心病是以冠状动脉粥样硬化为主要改变的心脏疾病。Liu 等人^[28]进行的 Metrn1 水平与冠心病的严重程度关系的研究, 结果表明血清 Metrn1 水平与 Gensini 评分和狭窄血管数量呈显著负相关, 表明较低的 Metrn1 水平与冠心病严重程度有关; Dadmanesh 等^[29]人的研究也得出相似的结论。血清 Metrn1 低水平可能与糖耐量恶化、内皮功能受损和动脉粥样硬化有关^[4]。有研究表明血清 Metrn1 水平与内皮功能障碍的标志物 [E-选择素、血管细胞黏附分子-1 (Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和血清细胞间粘附分子-1 (Cell adhesion molecule-1, CAM-1)] 水平呈负相关^[4], 而内皮功能受损是各种心脑血管疾病的主要原因之一。通过构建敲除血管内皮细胞 Metrn1 和载脂蛋白的小鼠模型, 结果发现与对照组比较, 实验组小鼠的炎症反应及内皮损伤更严重^[24], 表明 Metrn1 可能是冠心病的保护因素。综上所述, 血清低水平 Metrn1 与动脉粥样硬化及冠心病有关。Metrn1 被证明与冠状动脉疾病发病机制显著相关^[29]。

Metrn1 对冠心病的影响可能与其抗炎作用有关。有研究发现血清 Metrn1 水平可增强小鼠的抗炎细胞因子, 并增加米色/棕色脂肪细胞中与产热相关基因的表达^[10]。另一项研究表明血清高水平 Metrn1 通过嗜酸性粒细胞依赖性信号刺激 IL-4 表达, 并促进脂肪组织巨噬细胞的交替激活, 这对脂肪组织中产热和抗炎基因程序表达增加至关重要, 表明 Metrn1 表达促进抗炎基因表达的增加^[3]。

4.2 Metrn1 与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是神经系统疾病较高病死率和致残率的疾病^[16, 30], 发病机制复杂, 可能由多种潜在病因引起^[31], 其主要病变是脑组织坏死。由于脑组织供血不足, 首先引起组织功能的可逆性丧失, 如果长时间缺血, 则会出现丧失神经元和支持结构的梗死^[2]。大脑动脉阻塞会导致氧气、葡萄糖、脂质缺乏, 从而引起脑实质坏死。多种机制可以解释缺血引起的脑损伤, 包括兴奋毒性、氧化应激和免疫炎症反应^[32]。缺血性脑卒中后小胶质细胞可以转变为刺激炎症产生的细胞类型, 称为 M1 型, M1 型负责促炎反应, 可产生促炎细胞因子和氧化代谢产物^[30] 如一氧化氮 (Nitric oxide, NO)、TNF、IL-6 和 IL- β ^[33], 参与动脉粥样硬化的发生和发展^[34]。脑缺血后炎症可由活化的 M2 型巨噬细胞产生的转化生长因子 β (Transforming growth factor β , TGF β) 调节, 从而促进脑缺血的恢复^[35], M2 型巨噬细胞由于抗炎特性而具

有保护作用,同时可能具有稳定斑块的作用^[34]。IL-4 是一种能够调节免疫系统的细胞因子,在 Th2 细胞分化过程中起着至关重要的作用^[36],并能使巨噬细胞/小胶质细胞向 M2 型分化^[37]。Rao 等人首次报道 Metnrl 通过嗜酸性粒细胞释放的 IL-4 来发挥抗炎作用^[16];同时 Ushach 等人也证实 Metnrl 在 IL-4/巨噬细胞集落刺激因子(Macrophage colony stimulating factor, M-CSF)诱导的 M2 巨噬细胞中高度表达^[10]。

AMPK 是一种异源三聚体蛋白激酶,也是一种能量感应丝氨酸/苏氨酸激酶^[38],在维持细胞能量稳态(即细胞能量传感器)中起着关键作用^[39],AMPK 激活可以减轻不同类型细胞的凋亡、胰岛素抵抗和炎症。AMPK 是缺血性脑卒中发生的病理生理过程中的重要因素,其在缺血性脑卒中的调节机制包括氧化应激、自噬、凋亡、线粒体功能障碍、谷氨酸兴奋毒性、神经炎症和血管生成^[40]。Choi 等^[41]人通过在大鼠皮质神经细胞的实验中发现石竹烯可以增强 AMPK 和环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)响应元件结合蛋白的磷酸化,从而减轻线粒体在缺氧情况下出现的功能障碍和细胞内氧化应激,进而减轻氧化应激对神经元的损伤。Qiu 等人^[42]在小鼠大脑中动脉栓塞(Middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型和体外经氧糖剥夺(Oxygen-glucose deprivation, OGD)处理的星形胶质细胞/小胶质细胞模型中研究发现青藤碱(Sinomenine, SINO)部分通过抑制 AMPK 介导的核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域 3 (Nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的激活而对脑缺血后的脑损伤具有神经保护和抗炎作用。Jiang 等人研究表明缺血预处理激活 AMPK 可以诱导大脑自噬过程的发生,从而减轻神经功能缺损和细胞凋亡^[43]。神经细胞凋亡是缺血程度的一种指标,往往继发于缺血性脑卒中。Yang 等^[44]人发现在小鼠局灶性短暂性脑缺血再灌注模型中 AMPK 可以改善神经凋亡过程,实验发现通过 Apelin 的预处理可以上调 AMPK α 磷酸化的水平和 B 细胞淋巴瘤基因-2(B cell leukemia lymphoma-2, Bcl-2)的表达,下调 Bcl-2 相关 x 蛋白(B lymphocytoma-2-associated X protein, Bax)和胱冬肽酶-3(Caspase-3)的表达水平,减少了神经细胞凋亡。多个研究结果表明 Metnrl 通过 AMPK 依赖性途径改善炎症反应^[45],可以通过打开分解途径和关闭三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)消耗过程来抵抗脑缺血损伤^[46-47]。Jung 等人在脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)处理的人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中 Metnrl 通过 AMPK 和 PPAR δ 依赖性途径来改善炎症反应,并在实验中发现 Metnrl 以剂量依赖性方式增加 AMPK 磷酸化。此外,小干扰核糖核酸(Small interference ribose nucleic acid, siRNA)敲除 AMPK 可减轻 Metnrl 对炎症反应以及人单核细胞白血病(Tohoku hospital pediatrics-1, THP-1)单核细胞和 HUVEC 之间相互作用的影响。这些结果表明 Metnrl 通过 AMPK 依赖性途径来改善炎症反应^[45]。

综上所述,上述研究结果提示 Metnrl 抗炎作用的相关机制在缺血性脑卒中发挥重要作用。有研究发现血清

Metnrl 与急性脑梗死的有无存在着显著相关性;有研究也提示血清 Metnrl 在急性脑梗死中发挥一定的抗炎作用^[48]。Metnrl 可能成为缺血性脑卒中的新靶点。

5 结束语

Metnrl 是一种新型的分泌蛋白,也是一种新的细胞因子和脂肪因子,近年来关于 Metnrl 与相关疾病的研究越来越多。Metnrl 的作用机制包括改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化及抗炎等,不同组织的 Metnrl 的功能可能并不相同。多项研究已经证明 Metnrl 与动脉粥样硬化性心血管疾病的关系密切相关,目前已有研究证明 Metnrl 水平与缺血性脑卒中呈负相关,未来可以进一步研究重组 Metnrl 治疗缺血性脑卒中能否改善缺血性脑卒中的预后及相关的作用机制。

参 考 文 献

- [1] Feske SK. Ischemic stroke[J]. Am J Med, 2021, 134(12): 1457-1464.
- [2] Li ZY, Song J, Zheng SL, et al. Adipocyte metnrl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling [J]. Diabetes, 2015, 64(12): 4011-4022.
- [3] Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, et al. Involvement of the secreted protein Metnrl in human diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12): 1525-1530.
- [4] El-Ashmawy HM, Selim F, Hosny T, et al. Association of low serum Meteorin like (Metnrl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 150(5): 57-63.
- [5] Schmid A, Karrasch T, Schäffler A. Meteorin-Like protein (metnrl) in obesity, during weight loss and in adipocyte differentiation[J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4338.
- [6] Jørgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo[J]. Exp Neurol, 2012, 233(1): 172-181.
- [7] Jørgensen JR, Thompson L, Fjord-Larsen L, et al. Characterization of meteorin—an evolutionary conserved neurotrophic factor[J]. J Mol Neurosci, 2009, 39(1/2): 104-116.
- [8] Hu C, Zhang X, Song P, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway[Z], 2020; 101747.
- [9] Li ZY, Zheng SL, Wang P, et al. Subfatin is a Novel Adipokine and Unlike Meteorin in Adipose and Brain Expression[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(4): 344-354.
- [10] Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. Cell, 2014, 157(6): 1279-1291.
- [11] Wang C, Pan Y, Song J, et al. Serum metnrl level is correlated with insulin resistance, but not with β -Cell function in type 2 diabetics[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(6): 8968-8974.
- [12] Zheng SL, Li ZY, Song J, et al. Metnrl: a secreted protein with new emerging functions[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(5): 571-579.
- [13] Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, et al. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension[J]. EMBO J, 2004, 23(9): 1998-

- 2008.
- [14] Ramialison M, Bajoghli B, Aghaallaei N, et al. Rapid identification of PAX2/5/8 direct downstream targets in the otic vesicle by combinatorial use of bioinformatics tools[J]. *Genome Biol*, 2008, 9(10): R145.
 - [15] 张敏, 丁瑞麟, 江凤, 等. 循环 Metrnl 与糖尿病心肌病的关系及相关分子机制[J]. *海南医学院学报*, 2022(9): 663-668.
 - [16] Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages[J]. *Clin Immunol*, 2015, 156(2): 119-127.
 - [17] Huang R, Balu AR, Molitoris KH, et al. The role of Meteorin-like in skeletal development and bone fracture healing[Z], 2022.
 - [18] Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, et al. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children[J]. Do they play a role in the progression of atherosclerosis. *Hormones (Athens)*, 2012, 11(2): 140-146.
 - [19] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
 - [20] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252.
 - [21] Castaneda AB, Petty LE, Scholz M, et al. Associations of carotid intima media thickness with gene expression in whole blood and genetically predicted gene expression across 48 tissues[J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(7): 1171-1182.
 - [22] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force[J]. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21(2): 93-111.
 - [23] Stein JH, Korcarz CE, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography consensus statement[J]. *Prev Cardiol*, 2009, 12(1): 34-38.
 - [24] 郑斯莉. Metrnl 对血管张力及动脉粥样硬化的影响及机制研究[J]. 2018, 32(1): R139.
 - [25] Qi Q, Hu WJ, Zheng SL, et al. Metrnl deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1568-1575.
 - [26] Wang K, Li F, Wang C, et al. Serum levels of Meteorin-Like (metrnl) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and are associated with insulin resistance[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(9): 2337-2343.
 - [27] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-11.
 - [28] Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 271-280.
 - [29] Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204180.
 - [30] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6454.
 - [31] Zhang XG, Xue J, Yang WH, et al. Inflammatory markers as Independent predictors for stroke outcomes[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1): e01922.
 - [32] Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments[J]. *Neuron*, 2010, 67(2): 181-198.
 - [33] Hu X, Li P, Guo Y, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3063-3070.
 - [34] Yang S, Yuan HQ, Hao YM, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501(3): 142-146.
 - [35] Nair MG, Guild KJ, Artis D. Novel effector molecules in type 2 inflammation: lessons drawn from helminth infection and allergy[J]. *J Immunol*, 2006, 177(3): 1393-1399.
 - [36] Cekanaviciute E, Buckwalter MS. Astrocytes: integrative regulators of neuroinflammation in stroke and other neurological diseases[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 685-701.
 - [37] Lin JT, Kakkar V, Lu XJ. Essential roles of Toll-Like receptors in atherosclerosis[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(5): 431-454.
 - [38] Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 407-416.
 - [39] Hardie DG, Schaffer BE, Brunet A. AMPK: an Energy-Sensing pathway with multiple inputs and outputs[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 190-201.
 - [40] Shuai J, Tian L, Ji T, et al. AMPK: potential therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4535-4551.
 - [41] Deng J, Lu PD, Zhang Y, et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor kappa B by phosphorylated translation initiation factor 2[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(23): 10161-10168.
 - [42] Qiu J, Wang M, Zhang J, et al. The neuroprotection of Sino-menine against ischemic stroke in mice by suppressing NLRP3 inflammasome via AMPK signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40(9): 492-500.
 - [43] 刘伟, 唐蓉, 张晶玉, 等. AMPK 在缺血性脑卒中的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(12): 1422-1426.
 - [44] Yang Y, Zhang XJ, Li LT, et al. Apelin-13 protects against apoptosis by activating AMP-activated protein kinase pathway in ischemia stroke[J]. *Peptides*, 2016, 75(12): 96-100.
 - [45] Jung TW, Pyun DH, Kim TJ, et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways[J]. *Adv Med Sci*, 2021, 66(1): 155-161.
 - [46] Turnley AM, Stapleton D, Mann RJ, et al. Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(4): 1707-1716.
 - [47] Gadalla AE, Pearson T, Currie AJ, et al. AICA riboside both activates AMP-activated protein kinase and competes with adenosine for the nucleoside transporter in the CA1 region of the rat hippocampus[J]. *J Neurochem*, 2004, 88(5): 1272-1282.
 - [48] 李则衡, 崔桂云, 孙洁, 等. 急性脑梗死患者血清流素素和白介素 6 的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(10): 1060-1064.