·综　述·

TREM2高表达巨噬细胞在动脉粥样硬化中的作用与机制

李　丹，李天宇，杨婧如，郁志明*

南京医科大学附属无锡市人民医院心血管内科，江苏　无锡　214023

［摘　要］ 髓系细胞触发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cell 2，TREM2）高表达巨噬细胞是动脉粥样硬化斑块中一类具有脂质处理和代谢适应特征的巨噬细胞亚群。现有研究表明，TREM2在动脉粥样硬化中的作用并非单纯促病或保护，而主要表现为对斑块负荷和斑块组成的不同影响。TREM2可促进脂质摄取，维持泡沫巨噬细胞的存活和局部增殖，从而增加斑块负荷；同时又可增强巨噬细胞的代谢适应和胞葬能力，限制坏死核心形成，并促进斑块修复。这种斑块负荷增加与斑块稳定性改善在部分模型中可能同时出现，体现了TREM2在动脉粥样硬化中的双重效应。文章围绕TREM2的分子基础、TREM2高表达巨噬细胞的特征，以及其对斑块负荷和斑块组成的调控作用进行综述，以期为动脉粥样硬化的机制研究和靶向干预提供参考。

［关键词］ 髓系细胞触发受体2；巨噬细胞；动脉粥样硬化；炎症；脂质代谢

［中图分类号］ R543.5　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）11-1736-09

doi：10.7655/NYDXBNSN260705

Role and mechanism of TREM2-highly expressed macrophages in atherosclerosis

Li Dan，Li Tianyu，Yang Jingru，Yu Zhiming*

Department of Cardiology，Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University，Wuxi 214023，China

［**Abstract**］ Macrophages with high expression of triggering receptor expressed on myeloid cell 2（TREM2）constitute a specialized macrophage subset residing in atherosclerotic plaques，which is distinguished by potent lipid processing and metabolic adaptive phenotypes. Accumulating evidence indicates that TREM2 does not exert a purely pro-atherogenic or anti-atherogenic role in atherosclerosis；instead，it elicits disparate regulatory effects on plaque burden and plaque composition. On one hand，TREM2 facilitates lipid uptake，preserves the survival and *in situ* proliferation of foam macrophages，and consequently elevates plaque burden. On the other hand，it boosts macrophage metabolic fitness and efferocytosis，inhibits the development of necrotic cores，and facilitates plaque remodeling. The simultaneous presentation of aggravated plaque burden and ameliorated plaque stability unveils the dual functional property of TREM2 during atherogenesis. This review elaborates on the molecular mechanisms underlying TREM2 signaling，the unique phenotypes of TREM2-high macrophages，as well as their modulatory functions in plaque burden and composition，so as to offer theoretical references for mechanistic exploration and targeted therapeutic strategies against atherosclerosis.

［**Key words**］ triggering receptor expressed on myeloid cell 2；macrophages；atherosclerosis；inflammation；lipid metabolism

［J Nanjing Med Univ，2026，46（11）：1736-1743，1748］

动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）是一种主要累及大中动脉的慢性炎症性疾病，以脂质沉积、免疫细胞浸润及纤维斑块形成为主要病理特征，是冠心病、缺血性脑卒中等动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）的共同病理基础[1]。ASCVD是全球死亡和致残的主要原因，给公共卫生和医疗系统带来沉重负担[2]。因此，阐明AS的发病机制并寻找缓解其疾病负担的治

［基金项目］ 无锡市太湖人才计划医学专家个人项目（2024XSMZL-GD-YZM-2024）；无锡市人民医院雁阵人才项目（YZ-XKDTR-YZM-2025）；无锡市科协软科学课题（KX-25-C104）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：yuzhimi8660@sina.com（ORCID：0000-0003-3980-2134）

疗策略具有重要意义。

巨噬细胞参与AS发生发展的全过程。循环单核细胞进入动脉内膜后分化为巨噬细胞，并通过清道夫受体摄取氧化低密度脂蛋白等修饰脂蛋白，逐渐形成泡沫细胞。巨噬细胞还参与炎症因子释放、死亡细胞清除、坏死核心形成和纤维帽重塑，直接影响斑块的生长及稳定性[3]。单细胞RNA测序（single-cell RNA sequencing，scRNA-seq）及多模态单细胞研究发现，AS斑块内存在多个具有不同转录和功能特征的巨噬细胞亚群，提示斑块巨噬细胞具有明显异质性[4-5]。其中，髓系细胞触发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cell 2，TREM2）高表达巨噬细胞在人和小鼠AS斑块中均被反复鉴定。由于该细胞状态与脂质负荷、泡沫化和斑块重塑密切相关，近年来受到持续关注。

TREM2是髓系细胞表面的免疫调节受体，其在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中的作用已得到较为系统的研究[6-7]。近年来AS领域的研究显示，TREM2参与斑块巨噬细胞的脂质摄取和代谢适应，并调节细胞存活、胞葬及斑块修复相关的细胞相互作用。本综述所称TREM2高表达巨噬细胞，指单细胞转录组研究中TREM2转录水平相对较高，并同时富集脂质摄取、胆固醇处理、溶酶体功能和吞噬清除相关程序的斑块巨噬细胞状态，而非仅凭TREM2单一标志定义的固定细胞类型。现就TREM2的分子基础、TREM2高表达巨噬细胞的特征及其在AS中的作用机制进行综述。

1 TREM2的结构与信号功能

TREM2是TREM家族中重要的免疫调节受体，属于免疫球蛋白超家族的Ⅰ型跨膜蛋白。其分子结构由胞外IgV型免疫球蛋白结构域、单次跨膜α螺旋区域和缺乏内源性酶活性及典型信号基序的短胞内段三部分组成[8-9]。TREM2具有较广谱的脂质及蛋白配体识别能力，已被证明可结合磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺[10]、载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）、簇集蛋白/载脂蛋白J（clusterin/apolipoprotein J，CLU/APOJ）以及低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）等脂蛋白颗粒[11]；此外，半乳糖凝集素-3（galactoside-binding lectin 3，Galectin-3）已被鉴定为能够直接结合并激活TREM2的内源性蛋白配体[12]。

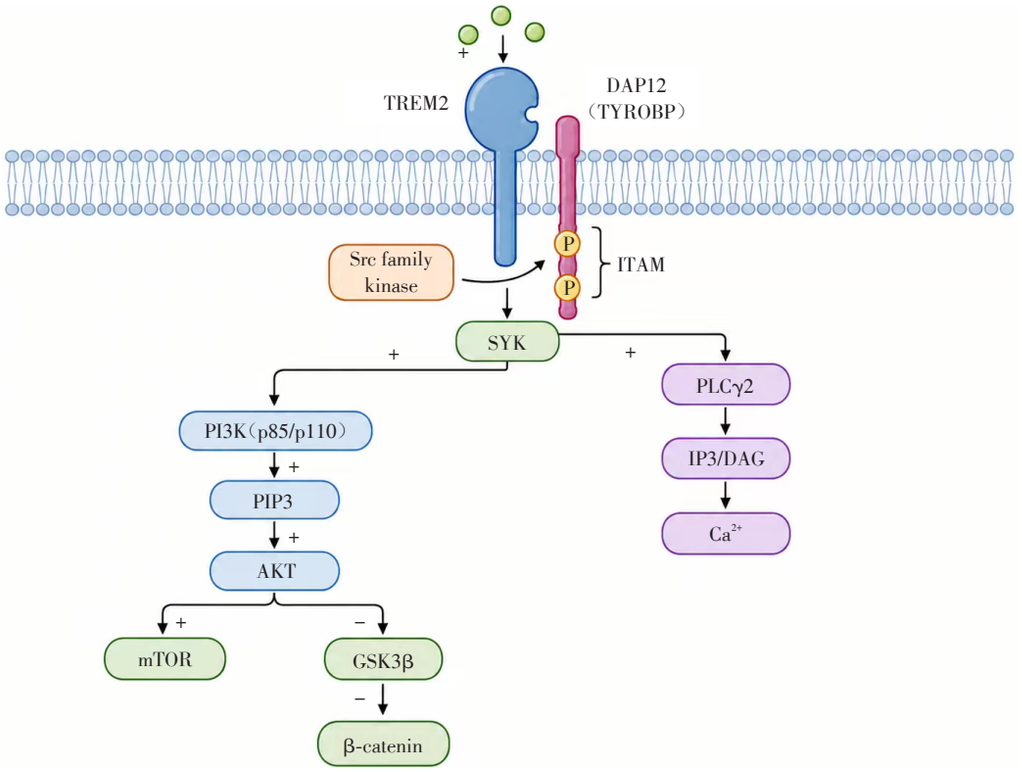
由于TREM2胞质尾部较短且缺乏信号基序，其与配体结合后主要依赖衔接蛋白DNAX激活蛋白12（DNAX-activating protein of 12 kDa，DAP12）传递胞内信号。DAP12胞质区的免疫受体酪氨酸活化基序经Src家族激酶磷酸化后，可募集脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase，SYK），继而启动多条下游通路[9,13]。其中，PI3K/AKT信号可通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）及GSK3β等下游分子促进蛋白质合成、细胞存活及代谢适应[13]，但mTOR持续活化也可能抑制自噬[14]；TREM2/DAP12信号还可激活磷脂酶Cγ2（phospholipase C gamma 2，PLCγ2），介导细胞内Ca^{2+}动员。PLCγ2基因缺失可影响巨噬细胞的存活、吞噬、黏附和迁移[8]。这些信号分支共同构成TREM2调节髓系细胞功能的分子基础（图1）。

总体而言，TREM2/DAP12信号通路通过协调髓系细胞存活、脂质代谢和吞噬清除功能，帮助细胞适应组织损伤和脂质负荷。其具体效应会随配体类型、细胞状态及病理微环境而变化。因此，不能仅依据某一通路被激活，就推断TREM2具有保护或促病作用。上述信号证据主要来自小胶质细胞、巨噬细胞和其他髓系细胞模型，其在AS斑块中的具体作用仍有待进一步验证。

2 AS斑块中的TREM2高表达巨噬细胞

既往研究常根据巨噬细胞所处的极化信号环境，将其分为经典激活的M1型和替代激活的M2型[15]。但传统M1/M2二分法难以反映斑块巨噬细胞复杂且动态变化的体内状态。单细胞测序技术促使研究者根据转录特征对斑块巨噬细胞重新分类。现有scRNA-seq揭示，AS斑块巨噬细胞大致可分为炎症相关、组织驻留样及泡沫/脂质相关巨噬细胞亚群[16]。其中，以TREM2高表达为特征的巨噬细胞是泡沫/脂质相关亚群的重要组成部分。该类细胞在AS主动脉中显著富集，而在健康对照主动脉中较少检出[17]。

Cochain等[18]在小鼠动脉AS样本中首次发现TREM2高表达细胞簇，并发现其富集脂质代谢和分解相关基因。随后，泡沫细胞分选和跨数据集整合研究进一步证实，该细胞状态与脂质负荷泡沫巨噬细胞密切相关，并可在不同小鼠模型和测序平台中重复识别[19-20]。在人类斑块及跨物种整合研究中也发现了相应的TREM2高表达巨噬细胞，并归纳出TREM2、分化族9（cluster of differentiation 9，CD9）、分泌型磷蛋白（secreted phosphoprotein 1，SPP1）和糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白B（glycoprotein nonmeta-



Ligand binding to TREM2 induces phosphorylation of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif in the cytoplasmic region of its adaptor DAP12 by Src-family kinases, thereby recruiting and activating SYK. Activated SYK initiates the PI3K-PIP3-AKT pathway, which regulates mTOR and the GSK3β/β-catenin axis. SYK also activates PLCγ2, leading to the generation of IP3 and DAG and subsequent intracellutar Ca^{2+} signaling. "P" denotes phosphorylation, and arrows indicate signal transmission or stimulatory effects. TREM2: triggering receptor expressed on myeloid cells 2; DAP12: DNAX-activating protein of 12 kDa; ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activation motif; SYK: spleen tyrosine kinase; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; PIP3: phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate; AKT: protein kinase B; mTOR: mammalian target of rapamycin; GSK3β: glycogen synthase kinase 3 beta; PLCγ2: phospholipase C gamma 2; IP3: inositol 1, 4, 5-trisphosphate; DAG: diacylglycerol.

图1　TREM2/DAP12受体信号通路

Figure 1　TREM2/DAP12 receptor signaling pathway

static melanoma protein B, GPNMB)等相对保守的标志物[21-22]。进一步分析显示，小鼠斑块中的TREM2高表达巨噬细胞还可分为GPNMB阳性表达的亚群和SLAMF9阳性表达的亚群，前者更突出脂质代谢特征，后者则伴随更明显的炎症相关信号[22]。在人颈动脉斑块中，还发现了TREM2和CCL18双高表达等细胞亚群，提示该群体内部仍存在进一步分化[23]。说明TREM2高表达巨噬细胞本身并非完全均一的细胞群。

总体而言，现有研究一致表明，人和小鼠AS斑块中均可识别TREM2高表达巨噬细胞，并具有脂质处理、胆固醇代谢和吞噬相关转录特征[5,20,22]。但受样本来源、病变阶段和聚类分辨率等因素影响，不同研究对其亚群命名、标志基因和炎症表型的描述并不完全一致[4,22]，且该群还表现出一定的空间异质性[23]。此外，scRNA-seq主要反映mRNA水平，TREM2转录本升高并不一定代表其蛋白表达或受体活性同步增强。scRNA-seq需先将细胞从组织中分离消化，捕获过程也可能造成部分细胞选择性丢失，影响亚群比例的判断，同时也丢失了细胞原有的空间位置信息。因此，TREM2高表达巨噬细胞的鉴定仍需结合流式细胞术、免疫组织化学、空间组学和功能实验进行验证(具体研究及主要特征如表1所示)。

3　TREM2对AS斑块负荷与组成的双轴调控

3.1　TREM2促进脂质摄取与泡沫细胞池扩增

TREM2对斑块负荷的影响主要体现在两个方面：促进脂质摄取，以及维持泡沫巨噬细胞存活和局部扩增。Guo等[24]发现，在$ApoE^{-/-}$小鼠AS模型中，TREM2通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)与过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)的磷酸化，提高PPARγ核内转录活性，并进一步上调清道夫受体CD36的表

表1 AS斑块中TREM2高表达巨噬细胞的单细胞研究

Table 1 Single-cell studies of TREM2-high macrophages in AS

Study（Year）	Model/sample	Subpopulation or identity	Representative marker gene	Main feature
Cochain et al.（2018）	Aortas from $Ldlr^{-/-}$ mice	$Trem2^{hi}$ macrophages	Trem2，Cd9，Spp1，Ctsb/Ctsd	First identified this subpopulation；enriched in lipid metabolism and lysosomal programs，mainly present in atherosclerotic aortas
Kim et al.（2018）	Aortas from $Ldlr^{-/-}$ and $ApoE^{-/-}$ mice	Lipid-loaded foamy macrophages，highly corresponding to the $Trem2^{hi}$ state	Trem2，Lgals3，Abca1，Abcg1，Cd36	Enriched in lipid handling and cholesterol transport programs；clearly distinct from non-foamy macrophages
Zernecke et al.（2020）	Integrated multiple murine single-cell and mass cytometry datasets	Trem2 foamy-like macrophages	Trem2，Cd9，Spp1，Gpnmb	Reproducibly identified across different models and technical platforms
Depuydt et al.（2020）	Advanced human carotid plaques	$TREM2^{+}$ foam cell-like macrophages	TREM2，CD9，ABCA1，ABCG1，MMP9	Showed both lipid-handling and matrix-remodeling features；distinct from $IL1B^{+}$ and TNF^{+} inflammatory macrophages
Zernecke et al.（2023）	Cross-species integration of murine and human plaques	$Trem2^{hi}$-Gpnmb and $Trem2^{hi}$-Slamf9	Shared：Trem2，Spp1，Cd9；subgroup-specific：Gpnmb or Slamf9	Demonstrated further subdivision within the $Trem2^{hi}$ population；both subsets share lipid adaptation programs but differ in functional emphasis
Bashore et al.（2024）	21 human carotid plaques	Two $TREM2^{+}$ foamy macrophage subsets	TREM2，ABCA1，LPL，FABP5；APOE and C1Q-related genes	One subset showed a classical lipid-metabolic profile，whereas the other displays foamy，complement，and inflammatory features
Träuble et al.（2025）	Integrated human carotid，coronary，and femoral artery plaques	Foamy macrophages	TREM2，MARCO，FABP4，FABP5，CD36	Stably identified across vascular beds and datasets；estimated to be more abundant in advanced lesions
Pauli et al.（2025）	Human carotid plaques and adjacent tissue	$TREM2^{hi}$ and $TREM2^{hi}$-$CCL18^{hi}$ intermediate state	TREM2，SPP1，MMP9，MMP12，CCL18	Located at the fibrous cap shoulder and the fibrous cap-necrotic core border，suggesting potential state transition and matrix-remodeling functions

达。由此，巨噬细胞摄取氧化LDL和形成泡沫细胞的能力增强。在ApoE缺失背景下，TREM2全身敲除可减少斑块内巨噬细胞含量、泡沫细胞形成和主动脉根部斑块面积。

肝X受体（liver X receptor，LXR）是调节巨噬细胞胆固醇代谢的重要核受体。其活化后可诱导ATP结合盒转运体A1/G1（ATP-binding cassette transporter A1/G1，ABCA1/ABCG1）等胆固醇外排基因的表达，促进胞内胆固醇外流[25-26]。Patterson等[25]通过整合单细胞轨迹和全基因组CRISPR筛选，并结合CX3CR1阳性细胞中TREM2条件性敲除模型发现，TREM2不仅与泡沫巨噬细胞分化和氧化LDL摄取相关，也参与泡沫巨噬细胞存活与局部增殖。即使在斑块形成后再敲除TREM2，仍可减缓病变进展。从机制上看，TREM2缺失后，LXR相关的ABCA1、ABCG1等胆固醇处理通路激活不足，胆固醇外排受损，导致内质网应激和胆固醇毒性增加。同时，泡沫巨噬细胞增殖减少，死亡增加。该研究提示，TREM2增加修饰脂质进入细胞，同时提高泡沫巨噬细胞对细胞内胆固醇负荷的耐受能力，使其得以持续存活和局部扩增，最终扩大斑块中的存活泡沫细胞池。

此外，自噬可促进泡沫细胞内脂滴降解，并释放胆固醇用于外排，自噬功能受损可能加重细胞内脂质蓄积[27]。Xu等[28]研究提示，

TREM2过表达可通过激活mTOR抑制巨噬细胞自噬；栀子苷下调TREM2并抑制mTOR，同时增强巨噬细胞自噬，延缓AS进展。由于栀子苷具有多靶点药理作用，现有结果主要提示TREM2/mTOR/自噬轴可能参与细胞内脂质和受损细胞器处理，尚不足以证明该通路是TREM2增加斑块负荷的主要机制。

综上，TREM2增加斑块负荷不仅由脂质摄取增强引起，还与脂质内流增加、胆固醇负荷适应、泡沫巨噬细胞存活及局部扩增有关。

3.2　TREM2限制坏死核心形成

坏死核心的形成不仅与泡沫巨噬细胞死亡有关，还取决于死亡细胞能否被及时清除。当胞葬功能受损时，未被清除的凋亡细胞可发生继发性坏死，从而加剧局部炎症并推动坏死核心扩大[29]。Patterson等[25]研究发现胆固醇负荷下的细胞死亡是坏死核心的来源之一。Endo-Umeda等[26]进一步发现，髓系细胞LXR缺失可破坏泡沫巨噬细胞的TREM2相关转录，包括内吞、吞噬和胆固醇外排基因，并使其转向更明显的炎症表达状态。

Piollet等[29]证明TREM2同时参与脂质负荷巨噬细胞存活和死亡细胞清除。在全身TREM2缺失小鼠的斑块泡沫巨噬细胞中，BCL2、HMOX1等抗凋亡和抗氧化相关基因表达降低，TREM2缺失的骨髓来源巨噬细胞在游离胆固醇负荷后存活率下降，并伴随线粒体膜电位降低。与此同时，TREM2缺失不仅损害巨噬细胞对凋亡细胞的初次胞葬，还降低其连续胞葬能力；胞葬后MERTK、IL-10和ABCA1等适应性基因的诱导也受到抑制。在体内，造血系统或全身TREM2缺失主要增加早期病变中的坏死核心，而使用TREM2激动抗体4D9可增加巨噬细胞存活和胞葬，并减少早期病变的坏死核心。

铁死亡可能是晚期斑块中泡沫巨噬细胞死亡的另一重要机制。Peng等[30]发现，晚期AS斑块内铁积聚可促进泡沫巨噬细胞铁死亡，且铁死亡相关信号主要富集于TREM2低表达的泡沫巨噬细胞亚群。该亚群表现出氧化磷酸化受损和较高的铁死亡易感性，其机制涉及线粒体内HMOX1与乳酸脱氢酶B（lactate dehydrogenase B，LDHB）相互作用增强，破坏LDHB与Lon肽酶1（Lon peptidase 1，LONP1）的结合，进而加速LONP1介导的线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）降解，引起线粒体功能障碍和铁死亡。该研究提示，TREM2低表达状态可能与晚期斑块中线粒体稳态受损和铁死亡易感性增加有关。

因此，TREM2可能通过维持泡沫巨噬细胞的胆固醇代谢和线粒体适应，减少细胞死亡，同时提高胞葬效率，从而限制坏死核心形成。

3.3　TREM2激动促进纤维帽修复性重塑

TREM2激动可能通过促进纤维帽区胶原沉积改善斑块组成。Patterson等[31]在$Ldlr^{-/-}$小鼠中先给予高脂饮食8周形成AS病变，随后继续高脂饮食并应用TREM2激动抗体AL002a干预8周。发现AL002a增加主动脉根部斑块面积及全主动脉脂质染色阳性病变面积，同时增加斑块巨噬细胞面积、存活和增殖；但其也减少坏死核心，并增加帽区SMA阳性面积和斑块胶原沉积。这表明，TREM2激动并未使斑块消退，而是使斑块由坏死性、低细胞性结构转向巨噬细胞存活增加并伴有纤维化修复的结构。

Liu等[32]在低等位基因负荷$JAK2^{V617F}$克隆性造血相关AS模型中，进一步揭示了TREM2促进纤维帽形成的机制。在该模型中，IL-1相关炎症信号和中性粒细胞胞外诱捕网增多，同时伴随巨噬细胞MERTK和TREM2表达下降、胞葬受损及斑块稳定性降低。TREM2激动抗体4D9处理后，总体斑块面积未发生显著变化，坏死核心约减少20%；同时，斑块TUNEL阳性细胞减少，胞葬改善，纤维帽面积及帽区decorin和α-SMA染色增加。机制上，TREM2激动剂4D9通过Syk/AKT/β-catenin通路提高巨噬细胞血小板衍生生长因子亚基B（platelet-derived growth factor subunit B，PDGFB）表达，并增加帽区TREM2阳性、PDGFB阳性巨噬细胞及血小板衍生生长因子受体α（platelet-derived growth factor receptor α，PDGFRα）阳性成纤维样细胞。AL002a和4D9研究均支持TREM2激动具有促进斑块修复性重塑的能力，但二者的组织学结果并不完全相同。AL002a同时增加斑块负荷、减少坏死核心并增加纤维化成分，4D9则在总体病变面积变化不明显的情况下，主要改善坏死核心、胞葬和纤维帽指标。

因此，TREM2对斑块组成的有利影响主要体现在3个方面：维持脂质负荷巨噬细胞存活；提高胞葬效率以限制坏死核心形成；通过胶原沉积及巨噬细胞与成纤维样细胞之间的相互作用促进纤维帽修复。

3.4　斑块负荷与组成的非同步变化：TREM2双重效应的机制基础

TREM2对斑块负荷和斑块组成的影响并不完全同步。TREM2可通过促进CD36相关脂质摄取增加泡沫细胞形成[24]，并通过维持泡沫巨噬细胞的代

谢适应、存活和局部增殖扩大斑块中的存活泡沫细胞池[25]；同时，TREM2又可提高脂质负荷巨噬细胞的存活和胞葬能力，减少继发性坏死，从而限制坏死核心形成[29]；此外，TREM2还可能通过PDGFB/PDGFRα介导的巨噬细胞-间质细胞通讯促进纤维帽修复[32]。

Patterson等[31]的AL002a研究提供了斑块负荷增加与组成改善同步存在的最直接证据；Piollet等[29]则证明，在主动脉窦斑块面积基本不变的情况下，TREM2缺失或激动仍可改变早期病变的坏死核心；Liu等[32]研究进一步显示，4D9可在总体病变面积未显著改变时增加纤维帽面积。这些结果表明，斑块面积、坏死核心和纤维帽是可以相对独立变化的。相比之下，Guo等[24]的研究主要证明TREM2促进脂质摄取和泡沫细胞形成，Patterson等[25]的研究则主要显示TREM2维持泡沫巨噬细胞存活、增殖和斑块进展，二者均未完整重复出斑块增大但稳定性相关特征改善的表型。

因此，斑块负荷与斑块组成的分离不能被视为所有TREM2研究的一致结果，而应理解为在特定病变阶段、动物模型和干预条件下出现的依赖观测指标的现象。不同研究之间的差异还可能与敲除范围有关，包括全身、造血系统或CX3CR1阳性细胞敲除。Guo等[24]采用$ApoE^{-/-}$背景下的全身TREM2敲除模型，Patterson等[25]采用$Ldlr^{-/-}$背景下、他莫昔芬诱导的Cx3cr1-CreERT2条件性敲除模型，Piollet等[29]则比较了造血系统和全身TREM2缺失及4D9激动的效应。此外，AL002a用于已形成斑块的$Ldlr^{-/-}$小鼠[31]，而Liu等[32]在低等位基因负荷$JAK2^{V617F}$克隆性造血模型中评价4D9作用。因此，敲除范围、动物模型、干预时机、激动抗体及局部炎症背景均可能影响TREM2对斑块负荷与组成的相对作用，但这些因素尚缺乏同一实验体系中的直接比较。

综上，现有证据更支持将TREM2视为斑块细胞命运和组织重塑的调节因子，其对斑块负荷的作用主要与脂质摄取、泡沫细胞存活和增殖有关，其对斑块组成的作用则更多涉及细胞死亡、胞葬、坏死核心形成及纤维帽修复。不同作用轴的相对强弱，最终决定了特定模型中斑块负荷与组成是否同步变化。TREM2对斑块负荷和组成的影响见表2。

4 TREM2作为AS干预靶点的潜力

TREM2可同时影响斑块负荷与斑块组成，因此其治疗策略不能简单归为单向激活或抑制[29,31-32]。目前，与AS直接相关的TREM2干预研究主要包括TREM2激动抗体和斑块巨噬细胞TREM2靶向沉默[29,31-33]。此外，抗剪切TREM2受体和靶向递送策略为局部增强TREM2信号提供了工程化思路[34]，但其在AS中的适用性仍需进一步验证。

TREM2激动抗体主要用于改善斑块组成。现有动物研究表明，TREM2激动抗体4D9和AL002a可增强脂质负荷巨噬细胞的存活与胞葬，并改善坏死核心、纤维帽和胶原等斑块组成指标[29,31-32]。但AL002a同时增加斑块及巨噬细胞面积，提示TREM2激动的主要价值可能在于促进斑块稳定性相关重塑，而非减少总体斑块负荷[31]。为减少模型

表2 TREM2对AS斑块负荷和组成的影响

Table 2 Effects of TREM2 on AS plaque burden and composition

Study（Year）	Model/intervention	Plaque burden	Plaque composition
Guo et al.,（2023）	Global *Trem2* deficiency in *ApoE*$^{-/-}$ mice	Reduced plaque area and lipid deposition	Reduced necrotic core and increased fibrous cap thickness; no significant change in collagen content
Patterson et al.,（2023）	Conditional deletion of *Trem2* in CX3CR1^{+} cells in *Ldlr*$^{-/-}$ mice	Reduced plaque area in the aortic arch and aortic sinus	No significant changes in necrotic core or SMA-positive fibrous cap area
Piollet et al.,（2024）	Hematopoietic or global *Trem2* deficiency; 4D9 treatment	No significant overall change in aortic sinus plaque area	*Trem2* deficiency increased early necrotic cores; high-dose 4D9 reduced early necrotic cores
Patterson et al.,（2024）	AL002a treatment in *Ldlr*$^{-/-}$ mice with established plaques	Increased plaque area and macrophage content	Reduced necrotic core; increased fibrous cap area and collagen content
Liu et al.,（2024）	$JAK2^{V617F}$ clonal hematopoiesis model; 4D9 treatment	No significant change in aortic root plaque area	Increased fibrous cap area and reduced cell death; approximately 20% reduction in necrotic core

TREM2被剪切失活，Dong等[34]构建了抗剪切TREM2受体，并通过脂质纳米颗粒递送mRNA，使巨噬细胞原位表达该受体，从而增强TREM2/DAP12信号和胞葬，减少炎症并促进组织修复。相反，Shi等[33]采用巨噬细胞靶向TREM2 siRNA脂质纳米颗粒，在ApoE$^{-/-}$小鼠中降低斑块TREM2表达，并减轻斑块面积、巨噬细胞浸润和炎症反应。

TREM2靶向治疗的临床转化仍面临多方面挑战。其首要问题是递送特异性。全身性抗体可能作用于斑块外的TREM2阳性髓系细胞，其多器官效应仍需评价[35]。斑块靶向mRNA或siRNA纳米递送体，虽有望提高局部选择性[33-34]，但研究显示，巨噬细胞靶向纳米颗粒在斑块富集的同时仍可在肝、脾中产生明显信号，因此需进一步评价脱靶摄取、器官蓄积及重复给药的安全性[35]。另外，治疗窗口也面临挑战。4D9、AL002a、抗剪切TREM2受体和TREM2-siRNA对应的病变阶段、给药方式和干预周期并不一致[29,31-34]。目前尚不能判断应在斑块何种阶段激动或抑制TREM2，尤其需要评估长期激动TREM2是否会导致斑块持续扩张。此外，肿瘤领域的研究显示，TREM2缺失或TREM2抗体可重塑肿瘤相关巨噬细胞、抑制肿瘤生长并增强抗PD-1治疗效应。因此，长期系统性激动TREM2对抗肿瘤免疫的潜在影响也需关注[36]。

总之，TREM2干预可能使斑块负荷与组成发生不同方向的变化，未来临床研究不应仅以斑块体积缩小作为疗效终点，还应评价坏死核心、脂质成分、纤维帽及炎症活性，并最终以心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中和紧急血运重建等临床事件判断净获益。

5　总结与展望

TREM2高表达巨噬细胞是AS斑块中具有明显脂质代谢和吞噬特征的一类巨噬细胞亚群，常伴随GPNMB、LGALS3、LPL等基因高表达。对该细胞亚群的识别不能仅依赖TREM2单一标志，还需结合共表达谱、功能特征及空间分布综合判断。现有研究表明，TREM2高表达巨噬细胞及其相关信号可能同时参与斑块负荷和斑块组成的调控。TREM2促进脂质摄取、泡沫细胞存活和局部增殖，可能使斑块负荷增加；同时又可维持代谢稳态、增强胞葬并促进纤维帽修复，从而减少坏死核心。因此，其作用并非简单的促病或保护，而可能是受到病变阶段、细胞状态和观察终点的共同影响。目前，其在AS中的作用证据仍主要来自动物模型和单细胞组学研究，缺乏人类斑块中的功能验证及临床干预数据。未来应结合空间多组学、细胞特异性操作和长期干预模型，进一步明确TREM2高表达巨噬细胞的来源、动态转化及与平滑肌细胞、内皮细胞和T细胞的相互作用。在此基础上，还需区分不同病变阶段和不同治疗目标下TREM2激动或抑制的适用场景，并同时评价斑块负荷、斑块组成和临床事件，以便更准确地判断TREM2作为AS干预靶点的转化价值。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests：

All authors declare no competing interests.

作者贡献声明：

李丹负责搜集文献、论文撰写；李天宇、杨婧如负责论文修改；郁志明负责指导选题、确认方向、论文修改；

Author's Contributions：

Li Dan was responsible for literature collection and manuscript writing. Li Tianyu and Yang Jingru were responsible for manuscript revision. Yu Zhiming was responsible for supervising topic selection, confirming the research direction, and revising the manuscript.

[参考文献]

[1] De Meyer G R Y, Zurek M, Puylaert P, et al. Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(5): 312-325

[2] Mensah G A, Fuster V, Murray C J L, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(25): 2350-2473

[3] Chen R K, Zhang H R, Tang B T, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 130

[4] Bashore A C, Yan H Y, Xue C Y, et al. High-dimensional single-cell multimodal landscape of human carotid atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(4): 930-945

[5] Traeuble K, Munz M, Pauli J, et al. Integrated single-cell atlas of human atherosclerotic plaques[J]. Nat Commun, 2025, 16: 8255

[6] Zhang L S, Xiang X Y, Li Y H, et al. TREM2 and sTREM2 in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapies[J]. Mol Neurodegener, 2025, 20(1): 43

[7] Li R Y, Qin Q, Yang H C, et al. TREM2 in the pathogenesis of AD: a lipid metabolism regulator and potential meta-

bolic therapeutic target[J]. Mol Neurodegener，2022，17（1）：40

[8] Obst J，Hall-Roberts H L，Smith T B，et al. PLCγ2 regulates TREM2 signalling and integrin-mediated adhesion and migration of human iPSC-derived macrophages[J]. Sci Rep，2021，11：19842

[9] Peng Q S，Malhotra S，Torchia J A，et al. TREM2- and DAP12-dependent activation of PI3K requires DAP10 and is inhibited by SHIP1[J]. Sci Signal，2010，3（122）：ra38

[10] Shirotani K，Hori Y，Yoshizaki R，et al. Aminophospholipids are signal-transducing TREM2 ligands on apoptotic cells[J]. Sci Rep，2019，9（1）：7508

[11] Yeh F L，Wang Y Y，Tom I，et al. TREM2 binds to apolipoproteins，including APOE and CLU/APOJ，and thereby facilitates uptake of amyloid-beta by microglia[J]. Neuron，2016，91（2）：328-340

[12] Boza-Serrano A，Ruiz R，Sanchez-Varo R，et al. Galectin-3，a novel endogenous TREM2 ligand，detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol，2019，138（2）：251-273

[13] Wang S T，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

[14] Kim J，Kundu M，Viollet B，et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. Nat Cell Biol，2011，13（2）：132-141

[15] Tabas I，Bornfeldt K E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. Circ Res，2016，118（4）：653-667

[16] Yu L W，Zhang Y J，Liu C H，et al. Heterogeneity of macrophages in atherosclerosis revealed by single-cell RNA sequencing[J]. FASEB J，2023，37（3）：e22810

[17] Willemsen L，de Winther M P. Macrophage subsets in atherosclerosis as defined by single-cell technologies[J]. J Pathol，2020，250（5）：705-714

[18] Cochain C，Vafadarnejad E，Arampatzi P，et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis[J]. Circ Res，2018，122（12）：1661-1674

[19] Kim K，Shim D，Lee J S，et al. Transcriptome analysis reveals nonfoamy rather than foamy plaque macrophages are proinflammatory in atherosclerotic murine models[J]. Circ Res，2018，123（10）：1127-1142

[20] Zernecke A，Winkels H，Cochain C，et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas[J]. Circ Res，2020，127（3）：402-426

[21] Depuydt M A C，Prange K H M，Slenders L，et al. Microanatomy of the human atherosclerotic plaque by single-cell transcriptomics[J]. Circ Res，2020，127（11）：1437-1455

[22] Zernecke A，Erhard F，Weinberger T，et al. Integrated single-cell analysis-based classification of vascular mononuclear phagocytes in mouse and human atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res，2023，119（8）：1676-1689

[23] Pauli J，Garger D，Peymani F，et al. Single cell spatial transcriptomics integration deciphers the morphological heterogeneity of atherosclerotic carotid arteries[J]. Nat Commun，2025，16（1）：11282

[24] Guo X Q，Li B W，Wen C，et al. TREM2 promotes cholesterol uptake and foam cell formation in atherosclerosis[J]. Cell Mol Life Sci，2023，80（5）：137

[25] Patterson M T，Firulyova M M，Xu Y Z，et al. Trem2 promotes foamy macrophage lipid uptake and survival in atherosclerosis[J]. Nat Cardiovasc Res，2023，2（11）：1015-1031

[26] Endo-Umeda K，Kim E，Thomas D G，et al. Myeloid LXR（liver X receptor）deficiency induces inflammatory gene expression in foamy macrophages and accelerates atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2022，42（6）：719-731

[27] Robichaud S，Rasheed A，Pietrangelo A，et al. Autophagy is differentially regulated in leukocyte and nonleukocyte foam cells during atherosclerosis[J]. Circ Res，2022，130（6）：831-847

[28] Xu Y L，Liu X Y，Cheng S B，et al. Geniposide enhances macrophage autophagy through downregulation of TREM2 in atherosclerosis[J]. Am J Chin Med，2020，48（8）：1821-1840

[29] Piollet M，Porsch F，Rizzo G，et al. TREM2 protects from atherosclerosis by limiting necrotic core formation[J]. Nat Cardiovasc Res，2024，3（3）：269-282

[30] Peng X，Sun B，Tang C H，et al. HMOX1-LDHB interaction promotes ferroptosis by inducing mitochondrial dysfunction in foamy macrophages during advanced atherosclerosis[J]. Dev Cell，2025，60（7）：1070-1086

[31] Patterson M T，Xu Y Z，Hillman H，et al. Trem2 agonist reprograms foamy macrophages to promote atherosclerotic plaque stability-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2024，44（7）：1646-1657

[32] Liu W L，Hardaway B D，Kim E，et al. Inflammatory crosstalk impairs phagocytic receptors and aggravates atherosclerosis in clonal hematopoiesis in mice[J]. J Clin Invest，2024，135（1）：e182939

[33] Shi J Y，Li Y，Chen S，et al. A Calixsalan-based ionizable lipid for macrophage-targeted Trem2 siRNA delivery attenuates atherosclerosis[J]. Biomaterials，2026，331：

（下转第1748页）

characteristics and treatment of primary gastric choriocarcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(3): 189-193

[10] Lu G, Cai Z, Jiang R, et al. Reduced expression of E-cadherin correlates with poor prognosis and unfavorable clinicopathological features in gastric carcinoma: a meta-analysis[J]. Aging(Albany NY), 2024, 16(12): 10271-10298

[11] 底建敏,王　健,杨艳瑞,等. 胃原发性绒毛膜癌伴多脏器转移一例报告并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(3): 7-9
Di J M, Wang J, Yang Y R, et al. A case report of gastric primary choriocarcinoma with multiple organs metastasis and relaled literature review[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2016, 29(3): 7-9

[12] Lin Z, Li Q, He Y, et al. Case report: gastric carcinoma with SMARCA4 deficient: two cases report and literature review[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1297140

[13] Xia R, Zhou Y, Wang Y, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: current perspectives and new developments[J]. Front Oncol, 2021, 11: 633916

（收稿: 2026-08-29; 修回: 2026-10-10; 录用: 2026-10-12）
（本文编辑: 唐　震）

（上接第1743页）

124145

[34] Dong X H, Zhao X T, Gao J X, et al. Synthetic cleavage-resistant TREM2 boosts macrophage efferocytosis to treat inflammatory diseases[J]. Cell Rep Med, 2026, 7(2): 102580

[35] Dhanasekara C S, Zhang J, Nie S F, et al. Nanoparticles target intimal macrophages in atherosclerotic lesions[J]. Nanomed-Nanotechnol Biol Med, 2021, 32: 102346

[36] Molgora M, Esaulova E, Vermi W, et al. TREM2 modulation remodels the tumor myeloid landscape enhancing anti-PD-1 immunotherapy[J]. Cell, 2020, 182(4): 886-900

（收稿: 2026-06-04; 修回: 2026-07-06; 录用: 2026-08-27）
（本文编辑: 戴王娟）