

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260531

髓系细胞触发受体2介导的巨噬细胞在肝脏疾病中的双向作用

李思淼, 徐加敏, 冯 阳, 唐映梅

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 昆明 650000

通信作者: 唐映梅, tangyingmei_med@kmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0731-4198)

摘要: 髓系细胞触发受体2(TREM2)作为免疫调节的关键受体,在肝脏疾病的发生和发展中发挥重要作用,但其在不同肝脏疾病类型及不同阶段的具体作用机制与调控策略仍需系统梳理。本文系统综述了TREM2的分子特征与信号通路,阐述了TREM2⁺巨噬细胞在脂质代谢、吞噬功能、炎症反应及纤维化中的多重功能,并重点分析了TREM2在不同肝脏疾病中的动态与双向作用。靶向TREM2信号轴有望成为调节肝脏免疫微环境、干预疾病进展的新策略。

关键词: 肝疾病; 髓系细胞触发受体2; 巨噬细胞; 免疫

基金项目: 国家自然科学基金(82360108); 云南省陈洁专家工作站(202305AF150065); 云南省医学领军人才(L-2019013); 昆明医科大学硕士研究生创新基金(2025S098)

Bidirectional role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2-mediated macrophages in liver diseases

LI Simiao, XU Jiamin, FENG Yang, TANG Yingmei

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding author: TANG Yingmei, tangyingmei_med@kmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0731-4198)

Abstract: As a key receptor for immune regulation, triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) plays an important role in the development and progression of liver diseases, but its specific mechanisms and regulatory strategies in different types and stages of liver diseases remain to be systematically elucidated. This article systematically reviews the molecular characteristics and signaling pathways of TREM2, elaborates on the multiple functions of TREM2⁺ macrophages in lipid metabolism, phagocytic function, inflammatory response, and fibrosis, and analyzes the dynamic and bidirectional roles of TREM2 in different liver diseases. Targeting the TREM2 signaling axis is expected to become a new strategy for regulating the hepatic immune microenvironment and intervening in disease progression.

Key words: Liver Diseases; Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2; Macrophages; Immunity

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82360108); Chen Jie Expert Workstation in Yunnan Province (202305AF150065); Leading Medical Talents in Yunnan Province (L-2019013); Kunming Medical University Master's Research Innovation Fund (2025S098)

髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是免疫球蛋白超家族成员之一,主要表达于小胶质细胞、巨噬细胞等髓系细胞中^[1]。自其被发现以来, TREM2在免疫调节中的核心作用成为研究热点。

TREM2与多种疾病密切相关,尤其在小胶质细胞功能及神经退行性疾病中的研究已获得广泛关注。

TREM2在维持中枢神经系统稳态、调节免疫反应及神经退行性疾病发病机制中发挥关键作用,针对TREM2的靶向治疗研究已成为热点话题。作为阿尔茨海默病的已知风险基因, TREM2可通过调节脂质代谢、吞噬功能及炎症反应缓解神经退行性疾病进展^[2]。目前,靶向小胶质细胞炎症反应的抗TREM2单克隆抗体已应用于阿尔茨海默病患者的I期临床试验^[3]。

肝脏作为人体重要的代谢与免疫器官,其稳态维持依赖于复杂的免疫调控网络,其中巨噬细胞扮演着核心角色^[4-5]。表达于巨噬细胞的TREM2通过激活相关信号通路,参与调控炎症反应、脂质代谢、细胞吞噬及组织修复等过程。TREM2⁺巨噬细胞作为一类具有独特表型和功能可塑性的细胞亚群,在肝脏疾病进展中呈现双向性功能:一方面,通过抑制过度炎症、促进脂质清除及组织修复发挥保护作用^[6-7];另一方面,通过促进肝纤维化以及参与肿瘤免疫逃逸,加剧疾病恶化^[3]。

目前,TREM2在多种肝脏疾病中的研究已取得阶段性进展。本文旨在整合现有研究,系统阐述TREM2⁺巨噬细胞的生物学特征及其在肝脏疾病中的动态作用机制,以期为肝脏疾病的基础研究与临床转化提供参考。

1 TREM2分子生物学特征及信号通路

TREM2是一种跨膜受体蛋白,属于免疫球蛋白超家族,其基因位于人类第6号染色体p21.1区域,编码含230个氨基酸的蛋白质。在结构上,TREM2包含细胞外V型免疫球蛋白结构域、细胞表面跨膜蛋白结构域和细胞质中无任何转导活化信号功能的短小尾域^[8],TREM2的功能活化依赖于与其衔接蛋白DNAX激活蛋白(DNAX-activating protein, DAP)12或DAP10的结合,进而激活下游信号通路,调控细胞存活、吞噬及炎症反应。TREM2的配体包括载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)、磷脂酰丝氨酸及病原相关分子模式等^[9]。

当配体与TREM2结合形成复合物后,可触发DAP12胞质区域的免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)磷酸化,招募并激活脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk),进而激活下游多条信号通路,如磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和c-Jun氨基末端激酶信号通路^[3,9]。

TREM2通过PI3K-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)轴激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,调控缺氧诱导因子1 α 及核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)抑制激酶信号,影响巨噬细胞代谢及NF- κ B介导的炎症因子生成^[10]。TREM2还可通过激活抑制性凋亡信号调节激酶抑制PI3K,下调Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)表达并抑制ERK的激活,从而减少巨噬细胞激活及促炎细胞因子产生,维持免疫稳态^[8]。

在肝脏中,Syk的表达与疾病严重度呈正相关,其高表达会加重肝脏的炎症反应和纤维化进程。在TREM2-

DAPI2复合物形成的初期,含肌醇-5'-磷酸酶1的SHIP1通过其Src同源结构域直接结合到DAP12的ITAM结构内靠近膜的SPYQEL序列上,将原本的激活信号复合物转变为抑制信号复合物,从而阻断Syk向下游传递信号,发挥抗炎与抗纤维化作用^[3]。在脂肪变性微环境中,大量促炎因子会导致TREM2茎区被解整合素-金属蛋白酶17在His157-Ser158位点切割,产生可溶性TREM2(sTREM2)片段。剩余的截短跨膜片段会被 γ -分泌酶进一步蛋白水解切割,释放其胞内结构域并有效阻断下游信号传导^[11]。由于sTREM2的水平可动态反映肝脏中TREM2⁺巨噬细胞的浸润情况,且血浆中的sTREM2与肝脏疾病严重程度呈正相关,因此sTREM2被认为是一种极具潜力的肝脏疾病早期诊断生物标志物^[12]。

综上所述,TREM2通过与衔接蛋白结合,激活下游多重信号通路,调控巨噬细胞代谢、炎症反应及纤维化进程,其介导的调控机制是维持机体免疫稳态的关键。

2 TREM2的表型与功能

2.1 细胞表型 TREM2⁺巨噬细胞作为一类独特的抗炎症亚群,以高表达CD68、CD9、骨桥蛋白及脂肪酸结合蛋白5等标志物为特征,在肝脏巨噬细胞总数中的占比约为50%。该亚群在多种小鼠代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)模型、肥胖、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的肝脏组织中得到鉴定,并通过多样化功能在MAFLD的进展中发挥核心作用^[11]。值得注意的是,TREM2⁺巨噬细胞包含多种功能与分布各异的亚群。

肝脏常驻的Kupffer细胞在MAFLD过程中丧失,并被4种不同的单核细胞来源的巨噬细胞亚群取代。TREM2在两种巨噬细胞亚群中表达:(1)占据Kupffer细胞位置的单核细胞来源巨噬细胞;(2)脂质相关巨噬细胞(lipid-associated macrophage, LAM)。LAM通过TREM2介导脂质清除,改善肝脏代谢功能,并减轻肝纤维化。在Ccr2缺陷小鼠中,LAM向MAFLD肝脏的募集受损,同时伴随肝冠状结构(hepatic crown-like structures, hCLS)形成减少和肝纤维化加重;与之一致的是,TREM2缺失会导致脂质处理功能受损,并因类似LAM的巨噬细胞缺失而引发促炎信号和纤维化^[11]。在一项针对高脂饮食诱导的MAFLD研究中,从TREM2⁺浸润性巨噬细胞中鉴定出C-LAM,其Cx3Cr1/Ccr2表达水平较高。C-LAM和LAM均优先定位于大泡性脂肪变性区域,在肝脏中形成hCLS或脂肉芽肿的簇状结构^[13]。这些高表达TREM2并含有大量细胞质脂滴的hCLS,可能参与调控单纯性脂

肪变性向脂肪性肝炎的转变过程,但其确切作用尚待进一步阐明。此外,源自骨髓单核细胞的BD-LAM,其基因表达谱与最初在肥胖脂肪组织中描述的表达TREM2的LAM相似,该细胞存在于健康小鼠和人类肝脏中,且紧邻胆管分布^[11]。

在动物和人类的MAFLD中,TREM2表达升高是一个与疾病严重程度相关的重要特征。TREM2⁺CD9⁺巨噬细胞亚群兼具单核细胞和Kupffer细胞的特征,这种细胞类型被称为CD9⁺TREM2⁺NAM(非酒精性脂肪性肝炎相关巨噬细胞)或瘢痕相关巨噬细胞(scar-associated macrophage, SAM)^[3]。与LAM不同的是,SAM主要在纤维化进程中发挥作用。在人类肝硬化肝脏和脂肪性肝炎小鼠模型中,SAM会定植于纤维化瘢痕处,作为促纤维化巨噬细胞与成纤维细胞、内皮细胞密切协作,共同促进组织纤维化。尽管SAM的基因表达特征与LAM存在重叠(最显著的是TREM2和CD9),但SAM高表达编码趋化因子骨桥蛋白的Spp1基因,这一特征可作为区分两者的依据。SAM呈现促纤维化表型,可能与骨桥蛋白促使肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)产生I型胶原蛋白有关^[11]。因此,对TREM2⁺巨噬细胞亚群进行更详细和全面的研究,对于解决临床难题至关重要。

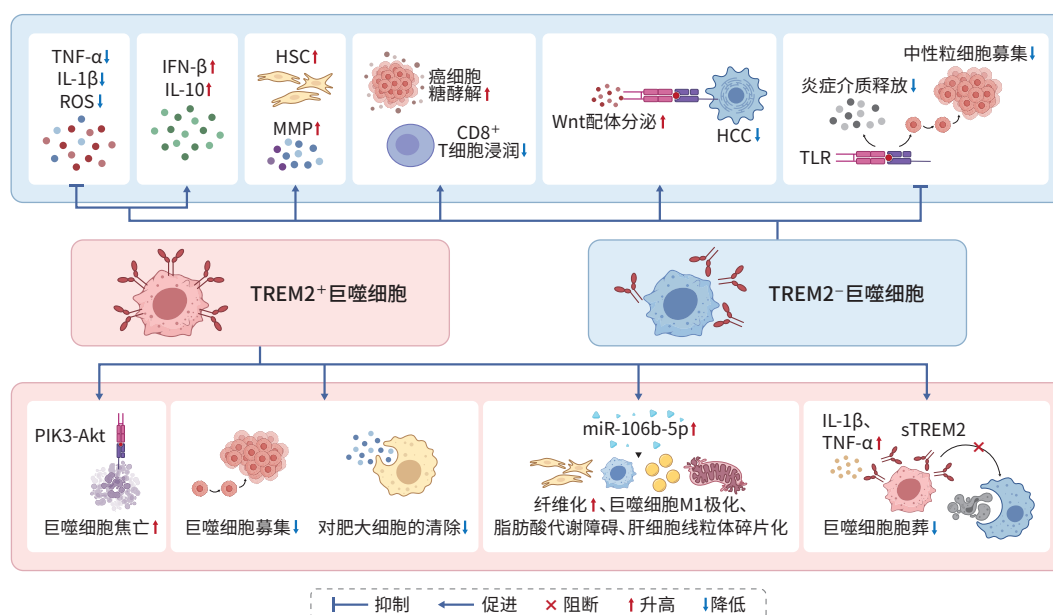
2.2 代谢调控 TREM2对脂质代谢的调节具有重要作用。在中枢神经系统中,TREM2通过结合 β -淀粉样蛋白、ApoE等物质,推动小胶质细胞向疾病相关表型转变,进而参与胆固醇、髓鞘及磷脂的代谢调控,维持脑内脂质稳态并降低脑血管疾病风险。在外周组织中,TREM2通过调节肥胖的发生、发展及其并发症,进而影响脂质代谢^[14]。在肝脏疾病中,TREM2⁺巨噬细胞通过高效清除凋亡细胞和富含甘油三酯的脂蛋白,显著缓解肝脏脂质积累^[15]。TREM2的表达上调可重编程巨噬细胞脂质代谢:促进脂肪酸摄取与线粒体 β -氧化,抑制新生脂肪酸合成,从而减少细胞内脂质堆积和氧化应激^[16]。反之,TREM2缺失则导致脂质清除障碍,引发脂滴异常蓄积和肝细胞脂肪变性。此外,TREM2介导的胞葬作用可维持免疫稳态,抑制促炎因子[如白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)]释放,阻断“脂质积累-炎症-细胞死亡”的恶性循环^[17]。

2.3 吞噬功能 TREM2不仅参与调节巨噬细胞的脂质摄取和代谢,还可增强其对损伤组织的吞噬清除能力。TREM2与凋亡吞噬密切相关,机器学习算法已将其筛选为MAFLD的潜在诊断标志物之一^[18]。TREM2通过调节巨噬细胞的脂质代谢,增强其清除脂质沉积的能力,并通过促进巨噬细胞对凋亡及坏死细胞的吞噬,进一步

促进组织修复^[15]。在脂肪肝的动物模型中,TREM2⁺巨噬细胞能够有效清除肝脏内的凋亡细胞并释放抗炎因子,改善肝脏微环境,从而逆转肝纤维化并促进组织再生。在肝脏缺血再灌注中,促分解型巨噬细胞中的TREM2通过控制与Rac1相关的肌动蛋白聚合,促进对缺血再灌注引起的凋亡细胞的吞噬作用,从而缓解炎症反应^[19]。研究还发现,高脂饮食诱导的肝炎小鼠的巨噬细胞,能有效吞噬棕榈酸诱导的凋亡细胞,而髓系TREM2敲除小鼠的巨噬细胞则失去此功能^[20]。因此,TREM2的高表达可确保巨噬细胞能够及时有效地清除凋亡的肝细胞,从而抑制与肥胖相关的MAFLD病变和慢性肝脏炎症^[3]。

2.4 炎症反应 TREM2因其抗炎作用备受关注,主要通过调节巨噬细胞的极化、细胞因子分泌及炎症信号通路,抑制过度炎症反应^[15]。这种抗炎特性在多种疾病模型中得到验证:在MAFLD小鼠中,敲除髓系TREM2会加剧肝脂肪变性和炎症反应,并通过PI3K-Akt信号通路加剧巨噬细胞的焦亡,放大由此引发的炎症反应(图1)。同时,TREM2通过转化生长因子 β 1促进巨噬细胞向炎症消退表型转变,从而促进组织修复^[21]。在阿尔茨海默病中,TREM2可诱导小胶质细胞从促炎的M1型向抗炎的M2型转变,减轻脂多糖诱导的炎症反应,发挥神经保护作用^[22]。在骨关节炎中,TREM2缺失通过增强PI3K-Akt和NF- κ B信号通路加剧关节炎症^[23]。在脓毒症中,TREM2通过抑制Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的异常激活,减少巨噬细胞释放组织因子,从而调节巨噬细胞的炎症反应^[24]。在肾脏损伤中,TREM2缺失通过Janus激酶-信号转导子和转录激活子信号通路促进巨噬细胞向促炎表型(M1型)极化,进而加速肾脏损伤进展。

2.5 纤维化 TREM2⁺巨噬细胞也被称为SAM,作为肝脏病理微环境中的核心调控者,在疾病进程中展现出抗炎修复与促纤维化的双向调节特性。肝硬化中的SAM高表达Spp1,可通过刺激HSC合成I型胶原,促进肝纤维化^[20]。在MAFLD及药物性肝硬化模型中,随着疾病进展,TREM2⁺巨噬细胞于肝脏内持续积聚;分子机制研究表明,TREM2可通过上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)12、MMP13和MMP14等表达,加速细胞外基质重塑,进而加剧肝纤维化进程^[3](图1)。但也有研究表明,TREM2缺失会加剧肝细胞死亡引发的线粒体损伤相关分子模式释放,促进巨噬细胞的促炎表型(M1型)极化,进一步加重肝纤维化(图1)。上述研究结果提示,TREM2在肝纤维化过程中起到负向调节作用,可能成为治疗肝纤维化的新靶点^[25]。



注:TNF- α ,肿瘤坏死因子 α ;IL-1 β ,白细胞介素1 β ;ROS,活性氧;IFN- β ,干扰素 β ;IL-10,白细胞介素10;HSC,肝星状细胞;MMP,基质金属蛋白酶;HCC,肝细胞癌;TLR,Toll样受体;PI3K-Akt,磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B;miR-106b-5p,微小核糖核酸-106b-5p;TREM2,髓系细胞触发受体2;sTREM2,可溶性髓系细胞触发受体2。

图1 TREM2在肝脏疾病中的作用

Figure 1 Role of TREM2 in liver diseases

3 TREM2在不同肝脏疾病中的作用

3.1 TREM2在MAFLD中的作用 近年来,TREM2在MAFLD中的作用日益受到关注。MAFLD作为一种常见的慢性肝脏疾病,其病理进程可以从单纯肝脂肪变性发展为脂肪性肝炎,最终发展为终末期肝病,其精确分子机制有待深入研究^[3,26]。研究表明,TREM2在MAFLD相关的肝脏巨噬细胞中表达上调,且其表达水平与肝脏的脂质代谢、炎症反应及纤维化程度密切相关^[15]。

在MAFLD中,TREM2的作用随疾病进展呈现双向性,具有“早期代偿保护、晚期病理促纤维化”的特点。在早期脂肪性肝炎阶段,TREM2⁺巨噬细胞通过TREM2-ApoE结合增强脂质吞噬,激活肝X受体-三磷酸腺苷结合盒转运体A1/G1轴促进胆固醇流出,从而有效清除毒性脂质;同时,TREM2还可抑制炎症信号通路,并减少炎症细胞因子分泌^[27]。此外,TREM2还通过多种途径调节巨噬细胞以改善MAFLD的脂质代谢和炎症反应。敲除TREM2的MAFLD小鼠表现出更严重的肝脂肪变性和炎症反应,而过表达TREM2的小鼠则出现相反现象。体内脂质水解终产物脂肪酸主要在线粒体氧化分解,TREM2可保护线粒体结构并保障该过程。TREM2缺陷的巨噬细胞可释放富含miR-106b-5p的外泌体,该外泌体会阻断下游靶分子线粒体融合蛋白2,导致肝细胞线

粒体碎片化、脂肪酸代谢功能障碍,并促进巨噬细胞的促炎表型(M1型)极化,加速MAFLD的初始进展^[3,15](图1)。而肝巨噬细胞TREM2过表达则能改善肝细胞线粒体结构与能量供应,增加脂质分解、减少脂肪酸从头合成,从而缓解MAFLD^[28]。在小鼠中敲除TREM2基因可抑制巨噬细胞向肥大脂肪细胞的募集及其对肥大脂肪细胞的清除,导致肥大脂肪细胞堆积,引发全身性高胆固醇血症和炎症(图1)。肝细胞来源的鞘氨醇-1-磷酸诱导的巨噬细胞吞噬受体TREM2,在清除含脂肪的凋亡肝细胞过程中发挥重要作用,进而维持肝脏的免疫稳态。然而,长期过度营养导致肝脏中TNF和IL-1 β 等促炎因子的产生,通过解整合素-金属蛋白酶17依赖的蛋白水解切割引发TREM2脱落。TREM2的缺失会导致巨噬细胞胞葬作用受损,死亡肝细胞异常堆积,进一步加剧促炎因子的产生,最终形成恶性循环,推动单纯性脂肪变性向脂肪性肝炎转化^[17](图1)。值得注意的是,由损伤的脂肪变性肝细胞释放的脂肪滴可触发单核细胞浸润,这些单核细胞可进一步成熟为肝脏中的TREM2⁺NAM,且在MS4A7依赖性机制下,通过直接物理相互作用驱动核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体的激活,从而塑造肝脏微环境中与疾病相关的细胞状态,提示NAM还具有意外的促炎作用^[29]。

关于TREM2在MAFLD相关肝纤维化中的作用,目

前的研究尚存在一定争议。经蛋氨酸-胆碱缺乏饮食处理的TREM2^{-/-}骨髓嵌合小鼠表现出更为明显的肝纤维化,表明巨噬细胞TREM2具有保护作用,其可促进MMP12的降低,并增加组织金属蛋白酶抑制剂1的表达,从而发挥抗纤维化作用。然而,在MAFLD的慢性或晚期阶段,TREM2的上调可能转而发挥病理作用,导致肝纤维化并加剧疾病严重程度。此时TREM2⁺巨噬细胞在肝脏中积聚,TREM2可通过上调MMP12、MMP13和MMP14等表达,加速细胞外基质重塑,进而加剧肝纤维化进程(图1)。在炎症和富含脂质的微环境中持续激活时,TREM2⁺巨噬细胞还可分泌转化生长因子 β 和血小板源性生长因子等促纤维化介质,进而激活HSC并促进细胞外基质沉积^[3,27]。

鉴于TREM2通过调控炎症反应、脂质代谢及纤维化参与MAFLD的病程进展,未来研究需全面深入地了解TREM2的调控机制,以期通过对TREM2的精准靶向作用,调控巨噬细胞功能及免疫反应,进而助力控制疾病进展。

3.2 TREM2在胆汁淤积性肝病中的作用 胆汁淤积性肝病是指胆汁的形成、分泌或排泄过程受阻,导致胆汁酸异常蓄积于肝脏和体循环的病理状态^[30]。其中,原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是主要的自身免疫性胆汁淤积性肝病,均可能进展为继发性胆汁性肝硬化。目前,该疾病的治疗选择有限,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和奥贝胆酸分别作为一线和二线治疗药物,但仍有许多患者对UDCA反应不佳,且药物长期效果有限,而肝移植仍是唯一的根治性手段^[31-32]。研究表明,PBC或PSC患者存在肠道细菌过度生长及菌群多样性降低的特征,而肠道细菌成分转移至肝脏并与TLR受体结合介导的炎症,是胆汁淤积性肝损伤的核心驱动因素^[33]。

在PBC或PSC患者肝脏及胆汁淤积小鼠模型中,TREM2表达均显著上调,与野生型小鼠相比,TREM2^{-/-}小鼠在胆管结扎引起的梗阻性胆汁淤积或 α -萘异氰酸酯诱导的胆汁淤积中炎症反应增强、坏死性凋亡细胞增多及胆管扩张加剧^[34]。TREM2作为关键调控因子,通过多重机制发挥保护作用:一方面,其可抑制TLR介导的炎症信号传导,减少炎症介质释放及中性粒细胞募集(图1);另一方面,其通过调控TNF表达抑制坏死性凋亡,并参与胆汁酸代谢的适应性调控^[4]。值得注意的是,坏死性凋亡这一细胞死亡类型已被证实是PBC患者及胆管结扎小鼠肝损伤的重要因素。此外,PBC一线治疗药物UDCA在初级培养的小鼠Kupffer细胞中,可通过

调节TREM1和TREM2的表达,并借助TREM2依赖性机制实现对炎症基因转录的抑制^[35]。这些发现不仅揭示了TREM2在胆汁淤积性肝损伤中的核心地位,也为其作为潜在治疗靶点提供了理论依据。

3.3 TREM2在急慢性肝损伤中的作用 在急性和慢性肝损伤中,TREM2的作用复杂且多样。研究表明,缺乏TREM2的小鼠在急性及重复的四氯化碳、对乙酰氨基酚中毒过程中,均表现出更严重的肝损伤和炎症;尤其是在对乙酰氨基酚中毒时,TREM2缺失与生存率显著下降相关。在慢性肝脏炎症中,TREM2具有抗炎特性。在高炎症状态下,TREM2可阻断TNF- α 、IL-1 β 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,同时促进干扰素 β 和IL-10的生成,从而减轻肝脏的过度免疫损伤(图1)。体外研究表明,TREM2⁺巨噬细胞可通过阻断含脂多糖的脂蛋白引发促炎反应,有助于减轻肝损伤后的炎症水平;表达TREM2的肝巨噬细胞可抑制TLR4驱动的ERK和丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化激活,进而抑制促炎反应以及由ROS引起的脂质过氧化和细胞死亡^[36-37]。缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是急性肝损伤的常见病因,在肝切除和肝移植等外科手术中尤为常见。在IRI发生后的炎症诱导期,TREM2缺失通过抑制诱导型一氧化氮合酶、单核细胞趋化蛋白1和炎症趋化因子1/2的诱导表达,减轻中性粒细胞的积累和线粒体损伤,同时减少ROS的生成;但在炎症消退期,TREM2通过促进巨噬细胞由促炎表型(M1型)向抗炎表型(M2型)转换、调控吞噬凋亡细胞的过程,推动炎症消退。这与此前发现的TREM2抗炎作用相悖,揭示TREM2以“双向作用模式”参与IRI的炎症级联反应,在疾病不同阶段发挥复杂且异质性的作用^[19]。因此,深入理解TREM2在急慢性肝病中的作用,不仅有助于更好地认识肝脏炎症的免疫调控机制,也为探索在肝损伤事件中靶向TREM2的调控策略提供了重要的理论依据和新的视角。

3.4 TREM2在肝癌中的作用 肝癌作为全球癌症相关死亡的主要原因之一,其发病率呈持续上升趋势且预后较差,尤其是晚期HCC的免疫治疗客观缓解率仅约20%,因此迫切需要提高其治疗效果^[38]。TREM2作为调控肿瘤免疫微环境的核心靶标,在癌症的发展与治疗进程中具有重要作用,被视为重要的免疫信号枢纽,能够对多种病理通路发挥调节作用^[39]。TREM2在HCC中的作用机制极为复杂,发挥双向调节作用,难以简单将其归为促癌或抑癌分子。

在肝癌中,TREM2展现出了抑癌作用。在纤维化相关的HCC模型中,HSC中过表达的TREM2可调节Wnt

配体的分泌,并降低HCC的致瘤性^[40](图1)。此外,TREM2缺失会增加化学诱导损伤模型中的肝肿瘤数量,并加剧肝损伤和炎症反应,而TREM2可通过调节PI3K-Akt/ β -连环蛋白通路抑制HCC进展^[38]。在晚期HCC的发展过程中,Kupffer细胞和肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)中的TREM2可能通过阻止TLR1依赖性反应,抑制HSC中肝肿瘤的起始^[3]。

然而,TREM2在HCC发展过程中也可表现出致癌基因的特性。TREM2野生型小鼠的肿瘤生长呈进行性增长,而TREM2敲除小鼠的肿瘤生长明显减弱^[3];具有巨噬细胞靶向性的自互补腺相关病毒在体内高效敲低TREM2的实验中,HCC的生长被TREM2敲低所抑制^[41]。在HCC发生发展过程中,缺氧微环境使得TREM2⁺巨噬细胞通过趋化因子配体15-趋化因子受体1轴分化为M2型巨噬细胞,TREM2⁺巨噬细胞通过抑制CD8⁺T细胞浸润及招募调节性T细胞,构建免疫抑制微环境,促进肿瘤免疫逃逸;同时,TREM2⁺巨噬细胞还会增加半乳糖凝集素-1的分泌,进而诱导血管内皮细胞中程序性细胞死亡配体1的过表达;此外,其还可通过分泌IL-1 β 上调肿瘤细胞中丙酮酸激酶M2型的表达,增强糖酵解过程,推动肿瘤细胞恶性表型^[5,38](图1)。

此外,TREM2在HCC经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后的TAM中高表达,且与预后不良密切相关,TACE治疗后肿瘤的复发率与进展率高是临床亟待解决的问题。TREM2缺失通过增强CD8⁺T细胞的抗肿瘤活性,可提高抗程序性细胞死亡配体1阻断治疗的疗效。此外,TREM2敲低能够将TAM重塑为免疫刺激状态,从而增强程序性细胞死亡受体1免疫检查点阻断治疗在HCC中的治疗效果^[41]。这些发现解释了TACE术后肿瘤复发和进展的原因,并为TACE术后HCC的免疫治疗提供了新的靶点^[42]。值得注意的是,在HCC合并肝纤维化的实验模型中,TREM2表现出功能异质性:在促进肝纤维化形成的同时,对肿瘤发生发展产生抑制作用,这一矛盾现象为深入理解TREM2在肝脏病理中的复杂功能提供了新视角^[3]。综上所述,阻断TREM2的特定配体,有望成为癌症免疫治疗的重大突破。

4 小结与展望

近年来,TREM2在肝脏疾病中的作用备受关注,相关研究已取得显著进展,但仍存在诸多问题有待深入阐明。在肝脏疾病中,TREM2介导的信号通路在机体内发挥调控炎症反应、纤维化及脂质代谢等生理作用,在多

种肝脏疾病的发生和发展中扮演双重角色。一方面,在胆汁淤积性肝病和急慢性肝损伤中,TREM2通过抑制TLR介导的炎症及坏死性凋亡发挥保护作用;另一方面,TREM2在MAFLD、肝纤维化和HCC中发挥双向作用。这使其成为极具潜力的肝脏疾病治疗靶点。根据其在肝脏疾病不同阶段的作用,适当增强或阻断其功能可能对改善预后具有重要意义。此外,TREM2的可溶性形式sTREM2作为潜在的无创诊断标志物,其临床应用价值需通过大规模临床研究进一步验证。在治疗方面,靶向TREM2的干预策略(如单克隆抗体或小分子抑制剂)虽在神经退行性疾病中已有研究尝试,但在肝脏疾病中的安全性和有效性仍需评估。未来研究应结合单细胞测序、空间转录组学等新技术,阐明TREM2⁺巨噬细胞与其他肝脏细胞的相互作用机制,并通过多学科交叉合作,为肝脏疾病的诊断和治疗开辟新途径。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李思淼负责文章的构思与设计,起草论文;徐加敏和冯阳负责文章修改;唐映梅负责最终版本修订。

参考文献:

- [1] COLONNA M. The biology of TREM receptors[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(9): 580-594. DOI: 10.1038/s41577-023-00837-1.
- [2] ZHANG LS, XIANG XY, LI YH, et al. TREM2 and sTREM2 in Alzheimer's disease: From mechanisms to therapies[J]. Mol Neurodegener, 2025, 20(1): 43. DOI: 10.1186/s13024-025-00834-z.
- [3] ZHANG LH, LIU ST, ZHAO Q, et al. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2025, 17(2): 102328. DOI: 10.4254/wjh.v17.i2.102328.
- [4] SUN HF, FENG JG, TANG LL. Function of TREM1 and TREM2 in liver-related diseases[J]. Cells, 2020, 9(12): 2626. DOI: 10.3390/cells9122626.
- [5] MA K, GUO SL, LI J, et al. Biological and clinical role of TREM2 in liver diseases[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(12): e0578. DOI: 10.1097/hc9.0000000000000578.
- [6] HENDRIKX T, PORSCH F, KISS MG, et al. Soluble TREM2 levels reflect the recruitment and expansion of TREM2⁺ macrophages that localize to fibrotic areas and limit NASH[J]. J Hepatol, 2022, 77(5): 1373-1385. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.004.
- [7] MA YN, HU XQ, KARAKO K, et al. The potential and challenges of TREM2-targeted therapy in Alzheimer's disease: Insights from the INVOKE-2 study[J]. Front Aging Neurosci, 2025, 17: 1576020. DOI: 10.3389/fnagi.2025.1576020.
- [8] MEDD M. TREM2 in regulating macrophage inflammatory responses and disease pathogenesis[J]. Crit Rev Immunol, 2025, 45(2): 15-24. DOI: 10.1615/critrevimmunol.2024054889.
- [9] LIN M, YU JX, ZHANG WX, et al. Roles of TREM2 in the pathological mechanism and the therapeutic strategies of Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2024, 11(6): 1682-1695. DOI: 10.14283/jpad.2024.164.
- [10] XING JJ, TITUS AR, HUMPHREY MB. The TREM2-DAP12 signaling pathway in Nasu-Hakola disease: A molecular genetics perspective[J]. Res Rep Biochem, 2015, 5: 89-100. DOI: 10.2147/RRBC.S58057.

- [11] WANG XC, QIU ZY, ZHONG ZY, et al. TREM2-expressing macrophages in liver diseases[J]. Trends Endocrinol Metab, 2025; S1043-S2760(25)00084-0. DOI: 10.1016/j.tem.2025.04.009.
- [12] SANTOL J, RAJCIC D, ORTMAYR G, et al. Soluble TREM2 reflects liver fibrosis status and predicts postoperative liver dysfunction after liver surgery[J]. JHEP Rep, 2025, 7(4): 101226. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101226.
- [13] CHAN MM, HE L, FINCK BN, et al. Cutting edge: Hepatic stellate cells drive the phenotype of monocyte-derived macrophages to regulate liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. J Immunol, 2024, 213(3): 251-256. DOI: 10.4049/jimmunol.2300847.
- [14] LI RY, QIN Q, YANG HC, et al. TREM2 in the pathogenesis of AD: A lipid metabolism regulator and potential metabolic therapeutic target[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 40. DOI: 10.1186/s13024-022-00542-y.
- [15] TELEMACO CONTRERAS COLMENARES M, de OLIVEIRA MATOS A, HENRIQUE DOS SANTOS DANTAS P, et al. Unveiling the impact of TREM-2⁺ Macrophages in metabolic disorders[J]. Cell Immunol, 2024, 405-406: 104882. DOI: 10.1016/j.cellimm.2024.104882.
- [16] JI PX, CHEN YX, NI XX, et al. Effect of triggering receptor expressed on myeloid cells 2-associated alterations on lipid metabolism in macrophages in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(2): 369-380. DOI: 10.1111/jgh.16417.
- [17] WANG XC, HE QF, ZHOU CL, et al. Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development[J]. Immunity, 2023, 56(1): 58-77. e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.11.013.
- [18] CAO CH, LIU WW, GUO X, et al. Identification and validation of efferocytosis-related biomarkers for the diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis based on bioinformatics analysis and machine learning[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1460431. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1460431.
- [19] HAN S, LI XD, XIA N, et al. Myeloid Trem2 dynamically regulates the induction and resolution of hepatic ischemia-reperfusion injury inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6348. DOI: 10.3390/ijms24076348.
- [20] XU RN, VUJIC N, BIANCO V, et al. Lipid-associated macrophages between aggravation and alleviation of metabolic diseases[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(11): 981-995. DOI: 10.1016/j.tem.2024.04.009.
- [21] YU WJ, ZHANG Y, SUN LF, et al. Myeloid Trem2 ameliorates the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by regulating macrophage pyroptosis and inflammation resolution[J]. Metabolism, 2024, 155: 155911. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155911.
- [22] WANG YP, LIN Y, WANG LH, et al. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice[J]. Aging, 2020, 12(20): 20862-20879. DOI: 10.18632/aging.104104.
- [23] FANG C, ZHONG R, LU S, et al. TREM2 promotes macrophage polarization from M1 to M2 and suppresses osteoarthritis through the NF-κB/CXCL3 axis[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(6): 1992-2007. DOI: 10.7150/ijbs.91519.
- [24] ZHOU C, LIANG CL, ZHANG RR, et al. TREM2 improves coagulopathy and lung inflammation in sepsis through the AKT-mTOR pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 150: 114330. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114330.
- [25] SHAN SL, CHAO SH, LIU ZD, et al. TREM2 protects against inflammation by regulating the release of mito-DAMPs from hepatocytes during liver fibrosis[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 220: 154-165. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.004.
- [26] HEEREN J, SCHEJA L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism[J]. Mol Metab, 2021, 50: 101238. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101238.
- [27] SHI SY, ZHOU YY, ZHANG HM, et al. TREM2 in MASH: Integrating lipid metabolism and immune response[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1604837. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1604837.
- [28] HOU JC, ZHANG J, CUI P, et al. TREM2 sustains macrophage-hepatocyte metabolic coordination in nonalcoholic fatty liver disease and sepsis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(4): e135197. DOI: 10.1172/JCI135197.
- [29] ZHOU LK, QIU XX, MENG ZY, et al. Hepatic danger signaling triggers TREM2⁺ macrophage induction and drives steatohepatitis via MS4A7-dependent inflammasome activation[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(738): eadk1866. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk1866.
- [30] TANAKA A. Current understanding of primary biliary cholangitis[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1): 1-21. DOI: 10.3350/cmh.2020.0028.
- [31] YANG YS, HE XS, ROJAS M, et al. Mechanism-based target therapy in primary biliary cholangitis: Opportunities before liver cirrhosis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1184252. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1184252.
- [32] SARCOGNATO S, SACCHI D, GRILLO F, et al. Autoimmune biliary diseases: Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. Pathologica, 2021, 113(3): 170-184. DOI: 10.32074/1591-951X-245.
- [33] LABIANO I, AGIRRE-LIZASO A, OLAIZOLA P, et al. TREM-2 plays a protective role in cholestasis by acting as a negative regulator of inflammation[J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 991-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.044.
- [34] AFONSO MB, RODRIGUES PM, SIMÃO AL, et al. Activation of necroptosis in human and experimental cholestasis[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2390. DOI: 10.1038/cddis.2016.280.
- [35] LUEDDE T, KAPLOWITZ N, SCHWABE RF. Cell death and cell death responses in liver disease: Mechanisms and clinical relevance [J]. Gastroenterology, 2014, 147(4): 765-783. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
- [36] PERUGORRIA MJ, ESPARZA-BAQUER A, OAKLEY F, et al. Non-parenchymal TREM-2 protects the liver from immune-mediated hepatocellular damage[J]. Gut, 2019, 68(3): 533-546. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314107.
- [37] DE PONTI FF, BUJKO A, LIU ZZ, et al. Spatially restricted and ontogenically distinct hepatic macrophages are required for tissue repair [J]. Immunity, 2025, 58(2): 362-380. e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.01.002.
- [38] GUO HR, WANG ML, NI CY, et al. TREM2 promotes the formation of a tumor-supportive microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 20. DOI: 10.1186/s13046-025-03287-w.
- [39] LEI X, GOU YN, HAO JY, et al. Mechanisms of TREM2 mediated immunosuppression and regulation of cancer progression[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1375729. DOI: 10.3389/fonc.2024.1375729.
- [40] ESPARZA-BAQUER A, LABIANO I, SHARIF O, et al. TREM-2 defends the liver against hepatocellular carcinoma through multifactorial protective mechanisms[J]. Gut, 2021, 70(7): 1345-1361. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319227.
- [41] WANG QY, ZHENG K, TAN D, et al. TREM2 knockdown improves the therapeutic effect of PD-1 blockade in hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 636(Pt 1): 140-146. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.10.079.
- [42] TAN JZ, FAN WZ, LIU T, et al. TREM2⁺ macrophages suppress CD8⁺ T-cell infiltration after transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 126-140. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.032.

收稿日期: 2025-07-31; 录用日期: 2025-10-20

本文编辑: 王亚南

引证本文: LI SM, XU JM, FENG Y, et al. Bidirectional role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2-mediated macrophages in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1210-1216.

李思淼, 徐加敏, 冯阳, 等. 髓系细胞触发受体2介导的巨噬细胞在肝脏疾病中的双向作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1210-1216.