

TREM2 在非酒精性脂肪性肝病中的作用研究

王晓宇^{1,2,3} 贺娟¹ 张珉^{1,4,5} 薄威^{1,4,5} 张忠^{1,4,5(通讯)}

1 沈阳医学院病理学教研室 辽宁沈阳 110034

2 辽宁省人类族群特异性及重要疾病表型组学研究重点实验室

3 沈阳市表型组学研究重点实验室

4 沈阳市肿瘤进展关键标志物筛查与靶向治疗重点实验室

5. 辽宁省张忠劳模创新工作室

【摘要】髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 是在髓系细胞表面特异性表达的单次跨膜受体，通过调控免疫应答、脂质代谢和细胞存活等过程参与多种病理生理机制。研究发现 TREM2 在非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生发展中发挥重要作用，其表达水平与肝脂肪变性、炎症反应、纤维化进程及肝细胞癌发生密切相关。本文综述讲述了 TREM2 的分子特征以及在 NAFLD 中的多重调控机制，提出靶向 TREM2 可能是 NAFLD 治疗的新策略，可为 NAFLD 的精准诊疗提供理论依据。

关键词：髓系细胞触发受体 2；非酒精性脂肪性肝病；巨噬细胞；肝纤维

研究背景

髓系细胞上触发受体 2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2, TREM2) 是一种广泛表达于髓样细胞膜上的单次跨膜受体，属于免疫球蛋白超家族^[1]。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的病理特征主要为肝细胞脂肪变性、气球样变和小叶炎症。NAFLD 疾病从单纯脂肪肝 (NAFL) 可进展为非酒精性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic Steatohepatitis, NASH)，最终可导致肝纤维化、肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌 (HCC)。NAFLD 的发病机制复杂，涉及遗传、代谢、炎症及免疫等多种因素的相互作用，且常伴随高脂血症、肥胖等代谢紊乱^[1]。据近年来统计，NAFLD 影响全球约 30% 的人口并逐年有上升趋势。随着不断研究，TREM2 在 NAFLD 相关发病机制中的关键作用日益凸显^[2]。因此，深入探讨 TREM2 的生物学特性及其在 NAFLD 中的作用机制，不仅有助

于理解疾病进程，也为开发靶向 TREM2 的治疗策略以预防和治疗 NAFLD 提供了重要的理论依据和新思路。

1. TREM2 的生物学特性

人类的 TREM2 基因位于 6 号染色体的断裂臂 p21.1，包含五个外显子，总共编码 693 个碱基对。其结构涵盖信号肽、V 型免疫球蛋白结构域、胞外结构域、跨膜螺旋结构以及细胞质尾部^[3]。在不同生理与病理状态下，TREM2 展现出不同的功能特性。生理状态时，TREM2 主要对组织细胞的生长起到作用，同时助力细胞充分发挥其功能。而在病理环境中，TREM2 能够感知体内的炎症损伤状况，进而介导免疫功能的重建，调节脂质代谢过程，最终实现对炎症反应的抑制^[4]。在肝脏非实质细胞的范畴内，Kupffer 细胞作为肝脏的常驻巨噬细胞，深度参与了 TREM2 相关的病理进程。实验研究表明，TREM2

动态水平反映了 TREM2 + 巨噬细胞在肝脏中的浸润, 可以作为一种循环生物标志物来跟踪 NAFLD 的进展 [5]。

2. TREM2 在 NAFLD 中的作用机制

2.1 TREM2 对脂质代谢的调节

肝脏是脂质代谢的主要器官, 主要负责脂质的消化吸收、氧化分解、生物合成及转运等生理过程。TREM2 在 NAFLD 患者和高脂饮食小鼠的肝脏中表达上调, 且与肝脏脂肪变性和炎症进展呈正相关 [6]。TREM2 阳性巨噬细胞的增加是 NAFLD 发展的特征之一。在 NASLD 模型中, 髓系特异性敲除 TREM2 会加剧肝脏脂肪变性、炎症和纤维化, 而过表达 TREM2 则改善这些病理变化 [7]。这表明 TREM2 能通过调节巨噬细胞功能, 对肝脏脂质代谢起到保护作用。

2.2 TREM2 对炎症反应的抑制作用

在肝脏病理状态下, 肝实质细胞的结构完整性遭到破坏和生理功能生障碍, 并且触发机体的系统性免疫应答。研究发现, 巨噬细胞表达的 TREM2 是维持肝脏免疫抑制以阻止 NASH 发展的关键因素。该研究发现, TREM2 的高表达确保巨噬细胞能够及时有效地清除凋亡的肝细胞, 从而抑制肥胖相关的 NASH 病变和慢性肝脏炎症 [8]。巨噬细胞表面的 TREM2 能够抑制 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) - 4, 抑制其驱动的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 磷酸化激活的过程, 以及其及联反应引发的促炎反应 [9]。总之, TREM2 在 NAFLD 的肝脏炎症中具有抗炎特性。

2.3 TREM2 对肝纤维化的影响

巨噬细胞作为肝脏中关键的固有免疫细胞, 在 NAFLD 相关肝纤维化进程中发挥着双向调节枢纽作用 [1]。Zhu 等通过实验探究, 发现 TREM2 的缺陷抑制感染血吸虫小鼠肝组织中 Arg1 和 Ym1 的表达,

增加腹腔中代表 M1 极化巨噬细胞中 F4/80+CD86+ 细胞的数量。这证明了 TREM2 可能参与血吸虫病期间 M2 巨噬细胞的极化, 从而引起肝脏肉芽肿和肝纤维化的形成 [10]。另外, Hendrikx 等研究证明 TREM2 在肝纤维化中发挥双向调节作用, 雄性 C57Bl6/J 小鼠在受到致死性照射后, 被给予来自其同窝小鼠 TREM2+/+ 和 TREM2-/- 的骨髓。当小鼠在六周的恢复期后服用 MCD 饮食四周时, TREM2-/- 骨髓嵌合动物表现出更明显的纤维化, 表明巨噬细胞上的 TREM2 在 NAFLD 肝纤维化中具有保护作用。然而进一步的研究表明, TREM2 缺失会导致 ECM 重塑和脂质加工异常, 从而导致脂肪性肝炎和细胞死亡, 加剧纤维化 [7]。由此可见, TREM2 在肝纤维化中的作用机制仍需进一步深入研究, 亟待精准调控 TREM2 的表达或活性有望成为抗肝纤维化治疗的新靶点。

小结

近年来 TREM2 在 NAFLD 中的作用已成为研究热点, 深入研究表明 TREM2 在调控脂质代谢、抑制巨噬细胞介导的炎症反应、参与肝纤维化病理进程中均发挥关键作用。然而, 在不同的肝纤维化模型中, TREM2 是发挥保护作用还是有害作用仍存在争议。因此, 需要进一步研究 TREM2 在 NAFLD 相关的肝纤维化中的作用。基于 TREM2 在疾病进程中的核心调控地位, 未来的研究仍需要进一步探索 TREM2 参与 NAFLD 进展的具体机制如与其他分子通路相互作用的机制, 并评估其作为治疗靶点的潜力, 使临床上 NAFLD 的治疗得到新靶点, 有利于 NAFLD 患者的治疗和恢复。

参考文献

- [1] 崔馨月, 孙全昊, 郑丽红, 等. 髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 在急慢性肝病中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41 (2): 383-388.
- [2] Wang X, He Q, Zhou C, et al.

Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 58-77.e11.

[3] Yang J, Fu Z, Zhang X, et al. TREM2 ectodomain and its soluble form in alzheimer's disease[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17: 204.

[4] Zhang K, Wang Y, Chen S, et al. TREM2hi resident macrophages protect the septic heart by maintaining cardiomyocyte homeostasis[J]. *Nature Metabolism*, 2023, 5(1): 129-146.

[5] Kothari V, Savard C, Tang J, et al. sTREM2 is a plasma biomarker for human NASH and promotes hepatocyte lipid accumulation[J]. *Hepatology Communications*, 2023, 7(11): e0265.

[6] Yu W, Zhang Y, Sun L, et al. Myeloid Trem2 ameliorates the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by regulating macrophage pyroptosis and inflammation resolution[J]. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 2024, 155: 155911.

[7] Hendriks T, Porsch F, Kiss M G, 等. Soluble TREM2 levels reflect the recruitment and expansion of TREM2+ macrophages that localize to fibrotic areas and limit NASH[J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 77(5): 1373-1385.

[8] Liebold I, Meyer S, Heine M, et al. TREM2 regulates the removal of apoptotic cells and inflammatory processes during the progression of NAFLD[J]. *Cells*, 2023, 12(3): 341.

[9] Zhu D, Huang M, Shen P, et al. TREM2 expression promotes liver and peritoneal M2 macrophage polarization in mice infected with

schistosoma japonicum[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2023, 27(15): 2261-2269.

[10] Zhang L H, Liu S T, Zhao Q, et al. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World Journal of Hepatology*, 2025, 17(2): 102328.

[10] Zhang L H, Liu S T, Zhao Q, et al. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World Journal of Hepatology*, 2025, 17(2): 102328.

作者简介: 王晓宇 (1985-), 女, 汉, 辽宁北票, 博士, 讲师, 研究方向: 代谢性肝病的研究, 肝硬化。

课题名称及编号: 国家自然科学基金: 82400695; 辽宁省联合基金项目面上项目: 2023-MSLH。