

CD5L 在多种疾病中生物学功能的研究进展*

赵 鹏 综述, 向 瑜[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘 要: CD5L 主要由巨噬细胞分泌和表达, 是一种重要的免疫效应蛋白, 其主要的细胞表面受体 CD36 存在于多种细胞中(包括巨噬细胞、树突状细胞、内皮细胞、脂肪细胞、肝细胞、心肌细胞和上皮细胞等), CD5L 可作用于多种类型的细胞和组织。目前国内外的研究发现, CD5L 不仅可作为抗凋亡蛋白, 还广泛参与了多种疾病的发生、发展、预后及治疗。因此, 该研究对 CD5L 与各个疾病的关系进行了综述。

关键词: CD5 抗原样蛋白; 巨噬细胞凋亡抑制剂; 生物学功能; 血清标志物; 肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.017 **中图法分类号:** R446.6

文章编号: 1673-4130(2023)18-2262-06 **文献标志码:** A

Advances in studies on biological functions of CD5L in various diseases*

ZHAO Peng, XIANG Yu[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: CD5L, mainly secreted and expressed by macrophages, is an critical immune effector protein. Its main cell-surface receptor CD36 exists in many cell (including macrophages, dendritic cells, endothelial cells, adipocytes, hepatocytes, cardiac and epithelial cells), then CD5L could act on many types of cells and tissues. At present, studies at home and abroad have found that CD5L could not only act as an antiapoptotic protein, but also widely participate in the occurrence, development, prognosis and treatment of a variety of diseases. Therefore, the correlation between CD5L and the various diseases is reviewed as follows.

Key words: CD5 antigen like protein; macrophage apoptosis inhibitor; biological function; serum marker; tumor

CD5 抗原样蛋白(CD5L), 即巨噬细胞凋亡抑制剂(AIM), 是一种相对分子质量为 40×10^3 的可溶性糖蛋白^[1], 属于富含半胱氨酸的清道夫受体(SRCR)超家族 B 组蛋白, 也是一种模式识别受体(PRR)^[2]。CD5L 主要由巨噬细胞表达和分泌^[1], 其他细胞, 如 Th17 细胞^[3]、肺泡上皮细胞^[4]、视网膜上皮细胞^[2] 及肝细胞^[5] 也会表达和分泌。

1 概述

1.1 CD5L 的基本结构 CD5L 由 347 个氨基酸组成, 氨基端 1~19 号疏水氨基酸组成了分泌信号序列, 将在成熟蛋白质中被去除, 序列之后是 3 个 SRCR 结构域, 每个结构域长度约 100 个氨基酸^[6]。在 SRCR 结构域 1 和 SRCR 结构域 2 之间存在一个 O-糖基化位点^[6], 在 SRCR 结构域 3 的羧基端有独特的带正电荷的氨基酸簇^[7-9]。由于暴露的磷脂酰丝氨酸水平很高, 死亡细胞的表面带有强烈的负电荷, 氨基酸簇与死亡细胞形成强烈的电荷作用, 极大地增强了吞噬细胞对死亡细胞的吞噬作用^[7-8]。

在血液中, CD5L 通过二硫键和电荷的相互作用以 1:1 等摩尔比与高分子量 IgM 五聚体结合, 并以稳定的非活性状态存在, 不受肾脏排泄的影响, 在循环中维持相对较高的水平, 当 CD5L 从 IgM 中释放后, 表现出广泛的生物活性^[7,10-11]。

1.2 CD5L 的受体及生物活性 SRCR CD36 是 CD5L 的主要细胞表面受体, 参与细胞内吞和信号转导等作用^[6]。CD36 是一种相对分子质量为 88×10^3 的跨膜糖蛋白, 存在于多种细胞中, 包括巨噬细胞、树突状细胞、内皮细胞、脂肪细胞、肝细胞、心肌细胞和上皮细胞等^[6], 这使得 CD5L 可作用于多种类型的组织细胞。

CD5L 具有广泛的生物学功能, 可作为巨噬细胞凋亡抑制剂、PRR 和 SRCR, 参与炎症、肿瘤等多种疾病的发生、发展等过程^[12-13]。作为 PRR, CD5L 可识别损伤相关分子模式(DAMP)促进死亡或坏死细胞碎片的清除^[8]。作为 SRCR, CD5L 通过 CD36 介导与氧化低密度脂蛋白(oxLDL)结合并促进其摄取, 在脂

* 基金项目: 重庆市科学技术委员会基础科学与前沿技术研究项目(cstc2018jcyjAX0748)。

[△] 通信作者, E-mail: 8051226@163.com。

质稳态中发挥作用^[14-15]。

2 CD5L 研究进展

近几年的研究发现,CD5L 在多种疾病中表达水平不同,并对疾病的发生、发展、预后和治疗发挥了不

可忽视的作用,可作为新的血清学诊断标志物、评估疾病风险和预后的生物学指标,以及作为疾病治疗的新靶点。见表 1。

表 1 CD5L 表达水平与疾病发生机制

疾病	CD5L 水平	疾病发生机制	潜在价值
细菌性肺炎	血清 CD5L 水平升高 ^[16] ; 死亡患者血清 CD5L 水平升高 ^[16]	—	诊断细菌性肺炎, 评估肺炎患者死亡风险
创伤相关性急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)	血清 CD5L 水平明显升高 ^[17]	—	提示创伤性 ARDS 高风险性
肺癌	血清来源的细胞外囊泡中 CD5L 水平升高 ^[18]	—	非侵袭性筛查和诊断
肝缺血再灌注损伤	—	调节细胞自噬维持 CD36 依赖性 ATG7 信号通路的激活,显著抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶家族(caspase)活性和细胞凋亡 ^[19] ; 调节自噬促进抗炎细胞因子的产生,从而抑制活性氧(ROS)的生成,抑制氧化应激,进而减轻肝 I/R 损伤 ^[19]	潜在药物
慢性肝病	晚期肝纤维化患者血清 CD5L 水平升高 ^[20] ;丙肝病毒性和酒精性肝硬化患者血浆中 CD5L 水平升高 ^[20]	可促进 SMAD7 蛋白的表达,从而抑制转化生长因子-β 信号,减少人肝星状细胞活化,下调造血干细胞的成纤维能力 ^[20]	新的诊断标志物, 新的治疗靶点
肝细胞癌 (HCC)	非酒精性脂肪性 HCC 患者和病毒性 HCC 患者的血清 CD5L 水平均升高 ^[10,21]	CD5L 积聚在 HCC 细胞表面,使补体激活的各种调节因子失活,从而刺激补体 C3 在肿瘤细胞表面沉积,导致细胞坏死死亡 ^[22]	为 HCC 诊断的标志物, 保护肝细胞免受脂质积累和癌变
IgA 肾病	—	CD5L 与 IgM 分离聚集在死亡细胞碎片上,促进吞噬细胞将其清除,利于肾组织修复 ^[23-24] ; 大量 CD5L 与 IgA、IgM、IgG 共沉积,形成免疫复合物及补体激活,导致肾小球损害 ^[25]	治疗 IgA 肾病的新靶点
前列腺癌	晚期 CD5L 水平明显被抑制 ^[26]	—	评估前列腺癌进展或预后, 增强了药物派姆单抗抗癌作用
多发性硬化症 (MS)	继发进展型 MS 患者血清 CD5L 水平升高 ^[27]	—	反映生物学进展, 评估免疫调节疗法是否有效
系统性红斑狼疮 (SLE)	SLE 组血清 CD5L 水平升高 ^[28]	—	监测病情的严重程度、活动性, 评估治疗效果
DAMP 无菌性炎症	—	通过电荷相互作用和二硫键与 DAMP 结合,阻碍 DAMP 与炎症受体的结合 ^[8] ; 促进脑局部坏死细胞碎片和 DAMP 的清除,从而减少卒中后无菌性炎症,进而改善预后 ^[8] ; CD5L 的 SRCR1 和 C 端结构域与肾结石造成的 DAMP 结合,促进其吞噬清除,N 端结构域通过电荷相互作用与草酸钙晶体结合,以阻止结石增大 ^[9]	清除 DAMP,改善预后,防止复发
年龄相关性黄斑变性 (AMD)	早期 AMD 患者血清分泌的 CD5L 水平升高 ^[2]	CD5L 对 oxLDL 的摄取作用削弱,促进黄斑玻璃膜疣的发生 ^[2] ; CD5L 通过 CD36 在巨噬细胞中介导的自噬作用被削弱,DNL3P3 炎症小体激活,在一定程度上通过直接自噬介导的机制加剧 AMD ^[2]	作为新发 AMD 血清学标志物

注:—表示无数据。

2.1 CD5L 与呼吸系统疾病

2.1.1 CD5L 与细菌性肺炎 细菌性肺炎是各种细

菌感染引起的肺部炎症,以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌、肺炎克雷伯杆菌等菌种多见^[29]。

研究发现,确诊细菌性肺炎组和疑似细菌性肺炎组血清 CD5L 水平均明显高于病毒性肺炎组和健康对照组。细菌性肺炎死亡的患者,其血清 CD5L 水平显著高于存活者^[16]。这些结果表明,血清 CD5L 水平对于区分细菌感染和病毒感染肺炎有重要的临床意义,对预测成人肺炎患者的病死率预后具有重要价值。提示 CD5L 可以作为诊断细菌性肺炎的血清学标志物,也可作为评估肺炎患者死亡风险的病原学指标。

2.1.2 CD5L 与 ARDS ARDS 是指由各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤,进而发展为急性呼吸衰竭^[17]。CD5L 部分来源于肺泡上皮细胞,参与肺部炎症疾病的发展,同时也在急性肺损伤中发挥作用^[4]。

有研究显示,创伤相关 ARDS 组与创伤后未发生 ARDS 组及健康对照组相比,血清 CD5L 水平明显升高。在创伤相关 ARDS 组中,重度创伤患者血清 CD5L 水平高于轻度创伤患者。CD5L 初始水平高于 150.3 ng/mL 提示在创伤后 24 h 内具有发生 ARDS 的高风险;初始 CD5L 水平越高,发生创伤性 ARDS 的风险就越高。这表明 CD5L 可作为创伤后 24 h 内发生 ARDS 的独立危险因素^[17]。

2.1.3 CD5L 与肺癌 肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,液体活检可用于分析细胞外囊泡(EV)内的肿瘤标志物的表达,已经发展成为筛查早期肺癌的重要工具^[30-31]。

有研究通过分析血清来源的细胞外囊泡中的特定分子(包括 CD5L 在内的 55 个上调的蛋白点),发现 CD5L 等 7 个蛋白点高水平表达,认为细胞外囊泡中 CD5L 水平的升高可能与肿瘤组织中 CD5L 水平升高有关,CD5L 是肺癌相关功能的核心调控因子^[18]。这些结果表明血清源性 EV 的 CD5L 可能是一种潜在的生物标志物,可用于肺癌的非侵袭性筛查和诊断。

2.2 CD5L 与消化系统疾病

2.2.1 CD5L 与肝缺血再灌注损伤 肝缺血再灌注损伤是一种无菌性炎症反应,由肝缺血引起,其特征是 ROS 的过度生成导致氧化应激,随后发生肝细胞凋亡^[19]。研究发现,重组 CD5L 通过调节细胞自噬来维持 CD36 依赖性 ATG7 信号通路的激活,从而显著抑制细胞凋亡和 caspase 活性,证实 CD5L 可显著抑制细胞氧化应激^[19]。此前的研究也发现,CD5L 可能通过调节自噬促进抗炎细胞因子的产生,从而抑制 ROS 的生成^[1]。这些结果表明,CD5L 抑制氧化应激进而减轻肝缺血再灌注损伤。CD5L 可能是一种治疗肝缺血再灌注损伤的潜在药物。

2.2.2 CD5L 与慢性肝病 长时间的慢性损伤,包括病毒感染、酒精摄入和脂肪变性,会导致肝脏的持续性炎症和细胞外基质(ECM)的积累,进而发展成肝纤维化最后演变为肝硬化^[20]。

晚期纤维化患者血清 CD5L 水平显著高于轻中度纤维化和健康人群,并且丙型肝炎病毒感染患者和酒精性肝硬化患者血清中 CD5L 水平显著升高^[20]。给药重组 CD5L 可减轻四氯化碳(CCl₄)引起的慢性肝损伤和纤维化(即 ECM 沉积),同时抑制炎症细胞浸润和改变巨噬细胞表型。重组 CD5L 可促进 SMAD7 蛋白的表达,从而抑制 TGF- β 信号,减少人肝星状细胞活化,下调造血干细胞的成纤维能力^[20]。这些结果表明 CD5L 通过保护损伤、防止人肝星状细胞活化及免疫细胞浸润等多种机制抑制肝纤维化的发生。CD5 可作为诊断肝纤维化新的标志物及为治疗慢性肝病提供新的治疗靶点。

2.2.3 CD5L 与 HCC HCC 排在最常见的癌症中的第 6 位,癌症相关死因第 3 位^[5]。由于肝癌复发和转移频繁,现有的治疗方法疗效不理想,新的预后生物标志物和分子治疗靶点仍被迫切需要。

非酒精性脂肪性 HCC 组和病毒性 HCC 组的血清与 IgM 分离的 CD5L 水平均显著升高,可能作为 HCC 诊断的标志物,且优于甲胎蛋白^[10,21]。CD5L 在保护肝细胞免受脂质积累和癌变方面发挥着关键作用,与 IgM 分离对发挥其生物学功能至关重要。

有研究进行了综合生物信息学分析,以评估肿瘤微环境对 HCC 患者预后的影响,认为 CD5L 是肿瘤抑制因子^[32]。同时也有其他研究显示,CD5L 缺乏的小鼠极容易罹患肝癌,而 CD5L 丰富的小鼠没有患上肝癌^[22]。CD5L 积聚在肝癌细胞表面,使补体激活的各种调节因子失活,从而刺激补体 C3 在肿瘤细胞表面沉积,导致细胞坏死死亡。这些结果表明 CD5L 有利于肝癌患者的总体生存周期。

2.3 CD5L 与泌尿系统疾病

2.3.1 CD5L 与 IgA 肾病 IgA 肾病是最常见的原发性肾小球肾炎,也是导致肾衰竭的主要原因之一^[33]。IgA 肾病的发展可以分为两个不同的阶段:一是 IgA 异常沉积,二是与 IgM、IgG 形成免疫复合物及补体激活,导致慢性炎症和肾小球损害^[34]。

急性肾损伤时 CD5L 与 IgM 分离聚集在肾近端小管中的管腔内死亡细胞碎片上,并增强了管腔阻塞的清除,有助于整个肾脏组织的修复^[23-24]。CD5L 参与 IgA 肾病发展的第 2 阶段,大量 CD5L 异常沉积可能使肾小球免疫复合物更加稳定,从而促进 IgA 肾病进展^[25]。因此,基于其在 IgA 肾病起始过程中的作用,若阻断 CD5L 沉积或将其与 IgM 共沉积分离,可能作为治疗 IgA 肾病的新靶点。

2.3.2 CD5L 与前列腺癌 前列腺癌是全球第 2 大常见癌症,也是男性癌症死亡的第 5 大原因^[35]。前列

腺特异性抗原(PSA),是用于早期筛查前列腺癌、临床分期和评估疗效最佳的血清生物标志物^[26]。大多数 PSA 识别前列腺癌是局限性的,通常能识别低分化前列腺癌,高分化前列腺癌几乎很少通过 PSA 检测发现^[26,36]。基于此,使用 PSA 评估前列腺癌进展或预后还需要联合其他生物学标志物。

研究发现,CD5L 与 PSA 水平呈负相关,同时晚期前列腺癌显示出 PSA 表达增高而 CD5L 水平明显被抑制,PSA/CD5L 的升高与前列腺细胞的亚稳态增强有关,并且与疾病复发有关^[26]。此外,CD5L 的异位表达被证明显著增强了药物派姆单抗对前列腺癌细胞的抗癌治疗效果。

2.4 CD5L 与风湿性疾病

2.4.1 CD5L 与 MS

MS 为器官特异性 T 细胞介导的自身免疫性疾病^[37],是一种以脱髓鞘和轴突变性为特征的慢性中枢神经系统炎症性疾病,其特征是症状、病程和结局的异质性^[38]。

原发进展型、继发进展型、复发缓解型 MS 患者和对照者相比,继发进展型 MS 患者血清中的 CD5L 水平升高。CD5L 水平与疾病病程 > 10 年呈正相关,说明 CD5L 可能是复发缓解型 MS 和继发进展型 MS 过渡时期的血清学标志物,可反映炎症活动持续性^[27]。在临床诊疗中定期评估 CD5L 水平,并且配合临床指标或影像学检查,将有效反映 MS 的生物学进展,同时可将 CD5L 作为疗效指标评估免疫调节疗法是否有效限制 MS 从复发缓解型到继发进展型的转变。

2.4.2 CD5L 与 SLE

SLE 是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤的自身免疫疾病,临床表现极为多样,发病机制复杂^[39]。

SLE 患者血清 CD5L 水平明显高于健康对照者,经过有效治疗后,SLE 患者血清 CD5L 水平可显著降低。CD5L 水平与 SLE 疾病活动指数评分、抗双链 DNA 抗体滴度、红细胞沉降率和 C 反应蛋白水平呈正相关,与补体 C3 和 C4 水平呈负相关^[28]。这说明血清中 CD5L 表达水平的上调在 SLE 的免疫发病机制中具有重要意义,未来有可能作为一种潜在的血清学标志物,用于监测 SLE 病情的严重程度、活动性和评估治疗效果。

2.5 CD5L 与其他疾病

2.5.1 CD5L 与 DAMP 无菌性炎症

DAMP 是一类由受损和死亡细胞产生或释放的内源性物质,会促进无菌性炎症,其对组织修复和再生很重要,但也可能导致许多疾病的发展(如代谢障碍、神经退行性疾病、自身免疫性疾病和癌症^[40])和影响预后(如缺血性脑卒中^[8])。

有研究发现,CD5L 通过电荷相互作用和二硫键与 DAMP 结合,阻碍了 DAMP 与炎症受体的结合,同时 CD5L 也可以促进局部坏死细胞碎片和 DAMP

的清除^[8]。这对缺血性脑卒中的预后有重要意义,在不考虑血脑屏障损伤的情况下,优化或改进的 CD5L 能够有效地从血液传输到大脑,在未来,CD5L 对缺血性脑卒中的治疗效果可能更加有效和稳定。

CD5L 的 SRCR1 和 C 端结构域与肾结石造成的 DAMP 结合,促进其吞噬清除,而 N 端结构域通过电荷相互作用与草酸钙晶体结合,以阻止结石增大^[9]。CD5L 可能会对预防肾结石和减少结石复发起到非常重要的作用。

2.5.2 CD5L 与 AMD

AMD 又称老年性黄斑变性,是一种高度流行的多因子、多基因的复杂疾病^[2]。尽管 AMD 不能被定性为一种自身免疫性疾病,但自身抗体(AAbs)与 AMD 发病相关,可作为其生物学标志物,在 20 世纪 90 年代首次报道后越来越受到重视^[2]。

CD5L 是一个参与老年性黄斑变性的自身抗原,可在人视网膜色素上皮和视网膜小胶质细胞中表达。在早期至中期 AMD 患者血清中,血清分泌的 CD5L 水平升高,以 CD5L 为抗原的 CD5L 的自身抗体可能会阻碍人视网膜色素上皮细胞中的 CD5L 与 oxLDL、CD36 的结合。一方面削弱了 CD5L 对 oxLDL 的清除作用,从而促进黄斑玻璃膜疣的发生;另一方面可能会损害 CD5L 通过 CD36 在巨噬细胞中介导的自噬激活,此时另一个识别 DAMP/PAMP 的 PPR 家族成员 NLRP3 炎症小体则会激活,在一定程度上通过直接自噬介导的机制加剧 AMD。这些结果都表明 CD5L 在人眼生理和疾病中可能发挥作用,或可以作为 AMD 潜在的新发血清学标志物。

3 小结与展望

CD5L 具有广泛的生物学功能,与诸多疾病的发生、发展、预后及治疗都存在不可忽视的联系。CD5L 在未来的发展前景极为广阔,测量血清 CD5L 水平并结合临床指标可反映 MS 的生物学进展^[27]及 SLE 活动性进展^[28],也可评估细菌性肺炎患者死亡风险^[16]及创伤后 24 h 内发生 ARDS 的风险^[17]。CD5L 也可为肝缺血灌注损伤^[19]、慢性肝纤维化^[20]、IgA 肾病^[25]提供新的治疗靶点,在改善缺血性脑卒中预后中^[8]也发挥作用。在肿瘤中,CD5L 可作为诊断肺癌^[18]、HCC^[10,21]、前列腺癌^[26]可靠的侵入性小的血清学标志物,甚至对预防肝癌、提高肝癌患者的总体生存期也发挥着重要作用^[10,21]。

虽然 CD5L 的研究已取得很大进展,但仍有很多未知领域值得研究者去探索。CD5L 在各类疾病的不同作用(有利或不利)的机制有待进一步研究。CD5L 是否能够作为一种新的生物标志物来筛查或诊断其他肿瘤,并为临床治疗提供新的治疗思路也需要进一步研究。

参考文献

[1] SANJURJO L, ARAN G, TELLEZ E, et al. CD5L pro-

- motes M2 macrophage polarization through autophagy mediated upregulation of ID3[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:480.
- [2] IANNACCONA A, HOLLINGSWORTH T J, KOIRALA D, et al. Retinal pigment epithelium and microglia express the CD5 antigen-like protein, a novel autoantigen in age-related macular degeneration[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 155:64-74.
- [3] WANG C, YOSEF N, GAUBLomme J, et al. CD5L/AIM regulates lipid biosynthesis and restrains Th17 cell pathogenicity[J]. *Cell*, 2015, 163:1413-1427.
- [4] KIMURA H, SUZUKI M, KONNO S, et al. Orchestrating role of apoptosis inhibitor of macrophage in the resolution of acute lung injury[J]. *J Immunol*, 2017, 199:3870-3882.
- [5] ARAN G, SANJURJO L, BARCENA C, et al. CD5L is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes liver cancer cell proliferation and antiapoptotic responses by binding to HSPA5 (GRP78) [J]. *FASEB J*, 2018, 32:3878-3891.
- [6] SANCHEZ-MORAL L, RAFOLS N, MARTORI C, et al. Multifaceted roles of CD5L in infectious and sterile inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:4076.
- [7] HIRAMOTO E, TSUTSUMI A, SUZUKI R, et al. The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein[J]. *Sci Adv*, 2018, 4:eaa1199.
- [8] MAEHARA N, TANIGUCHI K, OKUNO A, et al. AIM/CD5L attenuates DAMPs in the injured brain and thereby ameliorates ischemic stroke [J]. *Cell Rep*, 2021, 36:109693.
- [9] MATSUURA K, MAEHARA N, HIROTA A, et al. Two independent modes of kidney stone suppression achieved by AIM/CD5L and KIM-1[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1):783.
- [10] SHIMIZU T, SAWADA T, ASAI T, et al. Hepatocellular carcinoma diagnosis using a novel electrochemiluminescence immunoassay targeting serum IgM-free AIM[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2022, 15(1):41-51.
- [11] GAO X, LIU Y, XU F, et al. Assessment of apoptosis inhibitor of macrophage/CD5L as a biomarker to predict mortality in the critically ill with sepsis[J]. *Chest*, 2019, 156:696-705.
- [12] KIM T H, YANG K, KIM M, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage(AIM) contributes to IL-10-induced anti-inflammatory response through inhibition of inflammasome activation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12:19.
- [13] SANJURJO L, AMEZAGA N, ARAN G, et al. The human CD5L/AIM-CD36 axis: a novel autophagy inducer in macrophages that modulates inflammatory responses[J]. *Autophagy*, 2015, 11:487-502.
- [14] AMEZAGA N, SANJURJO L, JULVE J, et al. Human scavenger protein AIM increases foam cell formation and CD36-mediated oxLDL uptake[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95:509-520.
- [15] SNCHEZ-RODRÍGUEZ M B, TÉLLEZ É, CASULLERAS M, et al. Reduced plasma extracellular vesicle CD5L content in patients with acute-on-chronic liver failure: interplay with specialized pro-resolving lipid mediators[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:842996.
- [16] CHEN T, DUAN J, LI M, et al. Assessment of serum CD5L as a biomarker to distinguish etiology and predict mortality in adults with pneumonia[J]. *J Inf*, 2020, 80:469-496.
- [17] CHENG Q, LAI X, YANG L, et al. Serum CD5L predicts acute lung parenchymal injury and acute respiratory distress syndrome in trauma patients [J]. *Medicine*, 2021, 100:39(e27219).
- [18] CHOI E S, FARUQUE H A, KIM J H, et al. CD5L as an extracellular vesicle-derived biomarker for liquid biopsy of lung cancer[J]. *Diagnostics*, 2021, 11:620.
- [19] LI J, LIN W, ZHUANG L. CD5L-induced activation of autophagy is associated with hepatoprotection in ischemic reperfusion injury via the CD36/ATG7 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19:2588-2596.
- [20] BARCENA C, ARAN G, PEREA L, et al. CD5L is a pleiotropic player in liver fibrosis controlling damage, fibrosis and immune cell content [J]. *EBioM*, 2019, 43:513-524.
- [21] OKANOUE T, YAMAGUCHI K, SHIMA T, et al. Serum levels of immunoglobulin M-free inhibitors of macrophage/CD5L as a predictive and early diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(12):998-1008.
- [22] MAEHARA N, ARAI S, MORI M, et al. Circulating AIM prevents hepatocellular carcinoma through complement activation[J]. *Cell Rep*, 2014, 9:61-74.
- [23] WANG C T, TEZUKA T, TAKEDA N, et al. High salt exacerbates acute kidney injury by disturbing the activation of CD5L/apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) protein[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0260449.
- [24] ARAI S, MIYAZAKI T. A scavenging system against internal pathogens promoted by the circulating protein apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(6):567-575.
- [25] TAKAHATA A, ARAI S, HIRAMOTO, et al. Crucial role of AIM/CD5L in the development of glomerular inflammation in IgA nephropathy [J]. *JASN*, 2020, 31:2013-2024.
- [26] BAMODU O A, WANG Y H, YEH C T, et al. Concomitant high apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) and low prostate-specific antigen (PSA) indicates activated T cell-mediated anticancer immunity, enhance sensitivity to pembrolizumab, and elicit good prognosis in prostate cancer[J]. *Biomedicine*, 2021, 9:1225.
- [27] EMILY K, PIERRE B, ANTHONY T, et al. Elevated levels of serum CD5 antigen-like protein distinguish secondary progressive multiple sclerosis from other disease

- subtypes[J]. MSARD, 2021, 56:103269.
- [28] LAI X, XIANG Y, ZOU L, et al. Elevation of serum CD5L concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Int Imp, 2018, 63:311-316.
- [29] ESHWARA V K, MUKHOPADHYAY C, RELLO J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: an update[J]. Indian J Med Res, 2020, 151(4):287-302.
- [30] MARRUGO-RAMIREZ J, MIR M, SAMITIER J. Blood-based cancer biomarkers in liquid biopsy: a promising non-invasive alternative to tissue biopsy[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10):2877.
- [31] ZHANG Y, LIU Y, LIU H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. Cell Biosci, 2019, 9:19.
- [32] PAN L, FANG J, CHEN M Y, et al. Promising key genes associated with tumor microenvironments and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(8):789-803.
- [33] HASSLER J R. IgA nephropathy: a brief review[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37(3):143-147.
- [34] YANG M, LIU J W, ZHANG Y T, et al. The role of renal macrophage, AIM, and TGF- β 1 expression in renal fibrosis progression in IgAN patients[J]. Front Immunol, 2021, 12:646650.
- [35] CARLSSON S V, VICKERS A J. Screening for prostate cancer[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(6):1051-1062.
- [36] ALBERTSEN P C. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: where are we going? [J]. Cancer, 2018, 124:453-455.
- [37] DOBSON R, GIOVANNONI G. Multiple sclerosis-a review[J]. Eur J Neurol, 2019, 26:27-40.
- [38] KLINEOVA S, LUBLIN F D. Clinical course of multiple sclerosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(9):a028928.
- [39] ZUCCHI D, ELEFANTE E, SCHILIR D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(1):4-14.
- [40] GONG T, LIU L, JIANG W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(2):95-112.

(收稿日期:2022-12-20 修回日期:2023-06-05)

• 综 述 •

人工智能在检验医学领域的应用进展*

于帆, 何海洪 综述, 周义文 Δ 审校

南方医科大学深圳医院临床检验医学中心, 广东深圳 518000

摘要:人工智能为检验医学的划时代发展提供了良好机遇。目前人工智能在检验医学领域的应用主要包括样本处理环节、形态学检验、检验结果审核及检验报告解读等,其在检验各阶段的参与均有效提高检验质量。利用机器学习对检验及相关临床数据进行深度挖掘从而建立疾病诊断模型已成为人工智能在检验医学领域的潜在应用思路。大数据与人工智能对于检验医学精准化的转变具有无可替代的作用,发展前景广阔,但当前仍面临诸多挑战。正确应对随之而来的挑战,促进二者的融合,势必将推动检验医学的高质量发展。

关键词:检验医学; 人工智能; 机器学习; 精准医学; 大数据

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.018 **中图法分类号:**R446

文章编号:1673-4130(2023)18-2267-07

文献标志码:A

Progress in the application of artificial intelligence in the field of laboratory medicine*

YU Fan, HE Haihong, ZHOU Yiwen Δ

Center of Clinical Laboratory Medicine, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Artificial intelligence provides a good opportunity for the epoch-making development of laboratory medicine. At present, the application of artificial intelligence in the field of laboratory medicine mainly includes sample processing, morphological examination, test result review and test report interpretation, etc. Its participation in each stage of the test could effectively improve the quality of the test. Using machine learning to deeply mine test and related clinical data to establish a disease diagnosis model has become a potential appli-

* 基金项目:南方医科大学深圳医院重点学科建设基金(ZDXKKYTS006);南方医科大学深圳医院“后三甲”科研基金(22H3AZF05)。

 Δ 通信作者, E-mail: yiwenzhou21@aliyun.com。