

CD5L在念珠菌血症患者血清中的水平升高并加重模型小鼠的病情

吴夏楠, 杨铭, 郭文涛, 呼洁, 董轲, 郜赵伟
空军军医大学第二附属医院检验科, 陕西 西安 710038

摘要:目的 检测CD5L水平念珠菌血症患者中的变化,并研究CD5L对念珠菌血症疾病发展的作用。方法 选取健康对照者20例,细菌血症患者27例和念珠菌血症患者35例,ELISA检测各组血清中的CD5L水平。分析CD5L水平与患者血清中感染及肾损伤指标之间的相关性。尾静脉注射白色念珠菌至C57BL/6小鼠,构建念珠菌血症小鼠模型。腹腔注射CD5L蛋白,利用组织病理学及血清学检测分析小鼠模型肾损伤,检测肾脏菌载量,统计小鼠生存率,分析CD5L处理对念珠菌血症小鼠病情的影响。ELISA检测CD5L处理对念珠菌血症小鼠血清IL-6及IL-8水平的影响。结果 与健康对照及细菌感染患者相比,念珠菌血症患者血清CD5L水平显著升高($P<0.01$),且CD5L水平与白细胞数(WBC)、1,3- β -D-葡聚糖(BDG)、肌酐(Scr)和降钙素原(PCT)水平呈正相关。与正常小鼠相比,念珠菌血症小鼠血清及肾脏CD5L水平显著升高($P<0.01$)。腹腔注射CD5L蛋白可以显著上调念珠菌血症小鼠肾组织菌载量,促进小鼠表达炎症因子IL-6和IL-8,加重小鼠肾脏损伤,降低小鼠生存率($P<0.05$)。结论 血清CD5L水平在念珠菌血症患者中升高,CD5L加重念珠菌血症小鼠病情。
关键词:念珠菌血症;CD5L;炎症;肾损伤

CD5L is elevated in the serum of patients with candidemia and promotes disease progression in mouse models

WU Xianan, YANG Ming, GUO Wentao, HU Jie, DONG Ke, GAO Zhaowei
Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To investigate the changes of CD5L levels in patients with candidemia and explore the role of CD5L in progression of candidemia. **Methods** Twenty healthy control individuals, 27 patients with bacteremia and 35 patients with candidemia were examined for serum CD5L levels using ELISA, and the correlations of CD5L level with other serological indicators were analyzed. A C57BL/6 mouse model of candidemia induced by intravenous injection of *Candida albicans* were treated with intraperitoneal injection of recombinant CD5L protein, and renal histopathological and serological changes were analyzed to assess renal injuries. The effects of CD5L treatment on general condition, fungal burden, of survival of the mice were observed, and the changes in serum IL-6 and IL-8 levels of the mice were detected using ELISA. **Results** CD5L levels were significantly elevated in patients with candidemia and positively correlated with WBC, BDG, Scr and PCT levels. The mouse model of candidemia also showed significantly increased serum and renal CD5L levels, and CD5L treatment significantly increased fungal burden in the renal tissue, elevated IL-6 and IL-8 levels in the serum and kidney, aggravated renal tissue damage, and reduced survival rate of candidemia mice. **Conclusion** Serum CD5L levels are increased in patients with candidemia, and treatment with CD5L aggravates candidemia in mouse models.
Keywords: candidiasis; CD5L; inflammation; renal injury

念珠菌血症是侵袭性真菌病最常见的形式,发病率和死亡率较高^[1,2]。研究显示,入住重症监护病房、侵入性操作、应用免疫抑制剂以及广谱抗生素是导致念珠菌血症的危险因素^[3]。白色念珠菌是念珠菌血症临床最常见的菌种,但其他非白念珠菌(如近平滑念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌等)的比例有升高趋势^[4,5]。血培养是念珠菌血症诊断的金标准,但因耗时长、阳性率低的问题,容易造成临床误诊、漏诊。念珠菌血症早期诊断缺乏特异性,病情进展较快。因此,鉴定念珠菌血症的生物标志物,对实现精准化抗感染治疗,降低患者的发病率和死亡率具有重要价值。

CD5L,也称巨噬细胞凋亡抑制因子(AIM),属于半胱氨酸清道夫受体超家族中的一员,是以游离型及结合型两种形式存在的分泌性糖蛋白,主要由巨噬细胞、淋巴细胞及一些炎症组织表达^[6,7],在机体免疫调控过程中发挥作用。研究显示,CD5L参与IgA肾病^[8]、肝纤维化^[9]、脑卒中^[10]及过敏性哮喘^[11]的疾病进程。此外,CD5L可在感染性疾病中表达上调,如金黄色葡萄球菌诱导的肺炎^[12],单核细胞增生李斯特菌感染^[13]及结核分枝杆菌感染^[14]等。然而,CD5L在念珠菌血症中的水平变化其生物学功能尚不清楚。本研究通过分析CD5L在念珠菌血症中的水平变化,及其对疾病发展的影响,为念珠菌血症的诊治提供新的理论参考。

收稿日期:2022-09-05

基金项目:唐都医院社会人才基金(2021SHRC059);空军军医大学科技发展基金(2022XC054)

作者简介:吴夏楠,硕士,技师,E-mail: wxn0427@163.com

通信作者:郜赵伟,副研究员,E-mail: gaozhaowei1@126.com

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取我院2020年9月~2022年4月共62例经血培

养确诊的血流感染阳性患者作为研究对象,包括27例细菌血症患者(女性14例,男性13例;年龄 52.7 ± 11.2 岁)和35例念珠菌血症患者(女性19例,男性16例;年龄 54.4 ± 10.6 岁)。排除患有肿瘤、自身免疫性疾病或者其他严重感染性疾病患者。选取同期20例健康体检者(10例女性,10例男性;年龄 51.2 ± 8.4 岁)作为对照组。本研究经第四军医大学唐都医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清CD5L表达检测 取健康体检者、细菌血症患者及念珠菌血症患者外周血,离心后取血清冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。人鼠CD5L的ELISA试剂盒均购自武汉云克隆诊断试剂研究所,实验操作严格按照试剂说明书进行。

1.2.2 念珠菌血症动物模型构建 将白色念珠菌标准菌株(ATCC90028)的冻存管取出室温融化,接种于沙保罗平板, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 培养36~48 h后,待其菌落生长成熟后进

行传代,制备菌悬液。

构建念珠菌血症小鼠模型,方法参考李从雅等^[15]研究并进行优化。将6~8周龄雌性C57BL/6小鼠(18~20 g)随机分成3组(8只/组),设置为:正常对照组,感染组(CA),CD5L处理组(CA+rCD5L)。处理方式如下:正常对照组:尾静脉注射100 μL 的PBS;CA组:尾静脉注射100 μL 的菌悬液(2×10^5 CFU);CD5L处理组:感染2 h后,每只小鼠腹腔注射2 μg 鼠源性重组CD5L蛋白(义翘神州)。每日记录小鼠体质量变化及死亡情况,7 d后解剖小鼠,采集血清及肾脏组织标本。所有动物实验均按照空军军医大学动物福利与伦理审查标准执行。

1.2.3 荧光定量PCR(qRT-PCR) 液氮研磨小鼠肾组织,采用Trizol(Takara)法提取组织总RNA,利用逆转录试剂盒(艾科瑞)制备cDNA,利用qRT-PCR检测试剂盒(abm)检测CD5L表达水平。以GAPDH为内参,CD5L相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 计算。引物序列见表1。

表1 PCR引物序列

Tab.1 PCR primer sequences

Gene	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')
mCD5L	GATCGTGTTCCTCAGAGTCTCCA	TGCAGTCAACCCCTTGAATAAG
mGAPDH	AGGTCGGTGTGAACGGATTG	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTC

1.2.4 免疫印迹检测 肾组织匀浆中加入含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液(Sigma),冰浴裂解30 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、12 000 g离心20 min,取上清,BCA(北京鼎国昌盛)法测定蛋白浓度。上样等量蛋白质(30 μg),12% SDS-PAGE(碧云天)电泳。恒压15 V转膜40 min,5%脱脂牛奶室温封闭2 h,CD5L(Abcam)及GAPDH抗体(Abcam)作为一抗, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。二抗室温摇床孵育1 h,显影。使用IMAGE J软件对条带强度进行分析。

1.2.5 肾脏病理损伤检测 将小鼠肾脏组织浸泡于4%多聚甲醛, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 固定24~48 h。依次进行脱水、浸蜡、包埋、切片,经苏木精-伊红(HE)染色后,经专业病理医师评估各组小鼠肾组织病理损伤程度和炎症状况;过碘酸雪夫氏(PAS)染色检测肾组织念珠菌侵袭情况。

1.2.6 真菌载量测定 将肾组织匀浆倍比稀释后均匀涂布于沙保罗平板,置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5% CO_2 培养箱中,培养36~48 h后进行菌落计数,计算每克肾脏组织中的真菌数量^[16]。

1.2.7 免疫组化检测 将肾组织切片 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤2 h,利用二甲苯脱蜡及不同浓度梯度的酒精脱水; 0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液中进行抗原修复;滴加山羊血清封闭;滴加一抗(Abcam), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;次日滴加二抗, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育45 min;二氨基联苯胺(DAB)显色苏木素复染;自来水冲洗;脱水和树胶封片。

1.2.8 血液学检测 采用希森美康SN-1000血细胞分析仪检测白细胞(WBC)计数;Aristo特定蛋白分析仪检测C-反应蛋白(CRP)水平;KRYPTOR compact PLUS时间分辨荧光免疫分析仪检测降钙素原(PCT)水平;贝克曼AU5800生化分析仪检测血清中肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和尿酸(UA)水平;天津丹娜生物试剂盒(货号:DNK-1401-1)检测血清中1,3- β -D-葡聚糖(BDG)水平。

1.2.9 IL-6及IL-8水平检测 利用ELISA检测小鼠血清和肾组织匀浆上清中的IL-6(欣博盛)及IL-8(欣博盛)水平,严格按照ELISA试剂盒说明书操作:酶标板中加入50 μL 待测样品,室温孵育1.5 h,洗涤后加入0.1 mL生物素修饰抗体,室温避光孵育1 h;洗涤后加入0.1 mL酶结合工作液,避光孵育30 min;加显色底物,避光孵育15 min后,加入终止液,测定 A_{450} 吸光值,绘制标准曲线,计算IL-6及IL-8水平。

1.3 统计学处理

所有数据的统计分析和作图均使用GraphPad Prism 8.0软件进行。CD5L和细胞因子水平采用中位数[四分位数间距]表示;相关性分析采用Spearman;组间差异分析采用Mann-Whitney U检验;计数资料采用 χ^2 检验;生存率差异采用Kaplan Meier分析和对数秩检验。 $P<0.05$ 差异为具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料和危险因素分析

收集我院20例健康对照,27例细菌血症患者(包括13例革兰阴性杆菌:3例大肠埃希菌,3例肺炎克雷伯菌,3例铜绿假单胞菌,2例阴沟肠杆菌和2例产气肠杆菌;14例革兰阳性球菌:4例金黄色葡萄球菌,3例人葡萄球菌,3例表皮葡萄球菌,2例粪肠球菌和2例肺炎链球菌)和35例念珠菌血症患者(包括20例白色念珠菌,6例近平滑念珠菌,5例光滑念珠菌和4例热带念珠菌)样本,患者临床信息如表2所示。在念珠菌血症患者中,应用中心静脉置管,广谱抗生素和导尿管的比率显著增加($P<0.05$)。

萄球菌,3例表皮葡萄球菌,2例粪肠球菌和2例肺炎链球菌)和35例念珠菌血症患者(包括20例白色念珠菌,6例近平滑念珠菌,5例光滑念珠菌和4例热带念珠菌)样本,患者临床信息如表2所示。在念珠菌血症患者中,应用中心静脉置管,广谱抗生素和导尿管的比率显著增加($P<0.05$)。

表2 对照组、细菌血症和念珠菌血症患者基本资料

Tab.2 Characteristics of the healthy individuals and patients with bacteremia and candidemia

Clinical features	Control	Bacteremia	Candidemia	χ^2	P^*
General demographics					
Patients (n)	20	27	35		
Female [n (%)]	10 (50.0)	14 (51.9)	19 (54.3)	0.106	0.633
Age>60 (years) [n (%)]	4 (20.0)	6 (22.2)	7 (20.0)	0.047	0.857
Risk factors [n (%)]					
ICU admission	-	8 (29.6)	14 (40.0)	0.348	0.435
Central venous catheters	-	5 (18.5)	12 (33.3)	5.887	0.025
Broad-spectrum antibiotics	-	10 (37.0)	23 (65.7)	4.431	0.039
Indwelling bladder	-	11 (40.7)	25 (71.4)	5.749	0.021
Abdominal surgery	-	6 (22.2)	16 (41.0)	1.806	0.184
30-day mortality	-	3 (11.1)	12 (34.3)	3.842	0.064

*Candidemia group vs bacteremia group.

2.2 CD5L在念珠菌血症患者血清中显著升高

念珠菌血症患者血清CD5L水平显著高于细菌血症患者和对照组(图1A, $P<0.01$)。此外,在念珠菌血症患者中,白色念珠菌感染血清CD5L水平显著高于非白色念珠菌。非白色念珠菌感染、革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌感染患者血清CD5L水平之间无显著差异(图1B)。

2.3 CD5L与念珠菌血症患者血液学指标的相关性

CD5L水平与WBC、BDG、Scr和PCT水平呈正相关,而与CRP及BUN无显著相关性(图2)。

2.4 CD5L在念珠菌血症小鼠中水平升高

与对照小鼠相比,念珠菌血症小鼠血清CD5L水平

显著升高(图3A, $P<0.01$)。qRT-PCR、WB及免疫组化结果显示,念珠菌血症小鼠肾组织中CD5L的mRNA及蛋白表达水平显著升高(图3B~D, $P<0.01$)。

2.5 CD5L蛋白处理显著降低念珠菌血症小鼠生存率

与对照组相比,感染小鼠均出现不同程度的精神萎靡、闭眼、立毛及活动变缓等现象。与感染组相比,CD5L处理组小鼠体质量明显减轻(图4A),生存率显著降低(图4B, $P<0.01$)。

2.6 CD5L促进念珠菌血症小鼠肾损伤

与对照小鼠相比,感染小鼠肾小球数目减少,分布不均匀,肾小管管腔扩大,部分肾小管黏液变性,胞质淡

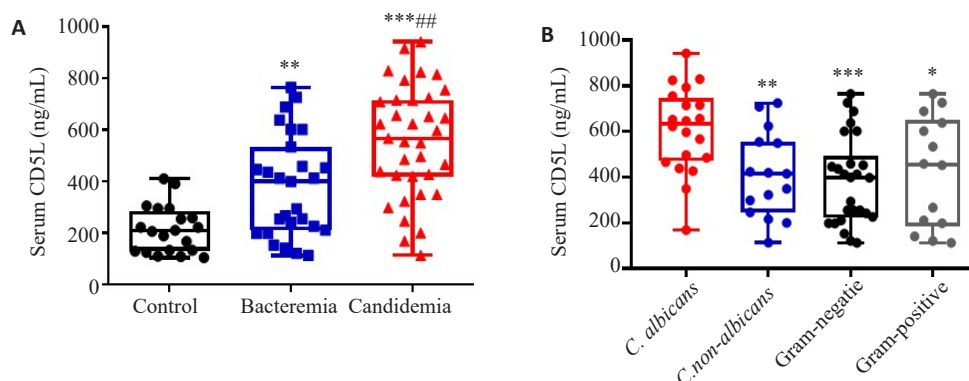


图1 CD5L在细菌血症、念珠菌血症患者血清中的水平

Fig.1 Serum CD5L levels in patients with bacteremia and candidemia. A: CD5L levels in healthy controls and patients with bacteremia and candidemia (** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs control group; ** $P<0.01$ vs Bacteremia group). B: Serum CD5L levels in patients with *C. albicans*, non-*C. albicans* and other bacterial infections. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs *C. albicans* group.

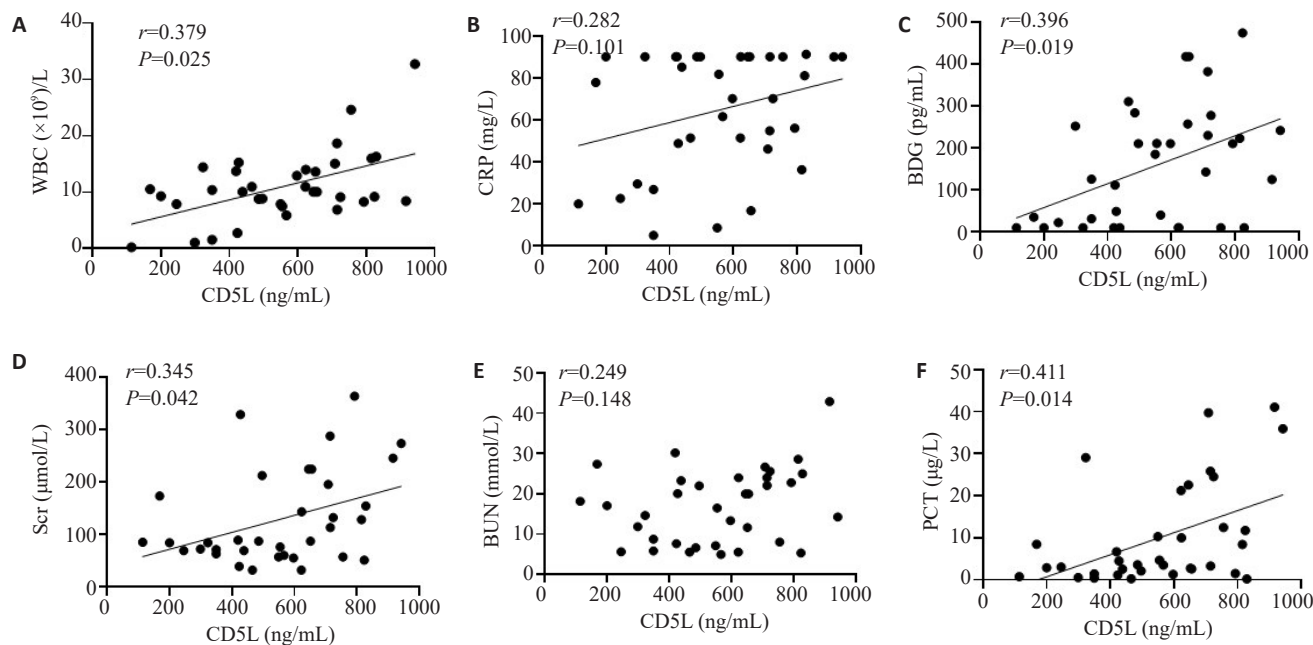


图2 念珠菌血症患者血清CD5L与实验室指标的相关性分析

Fig.2 Correlation between serum CD5L and other laboratory test results in patients with candidemia.

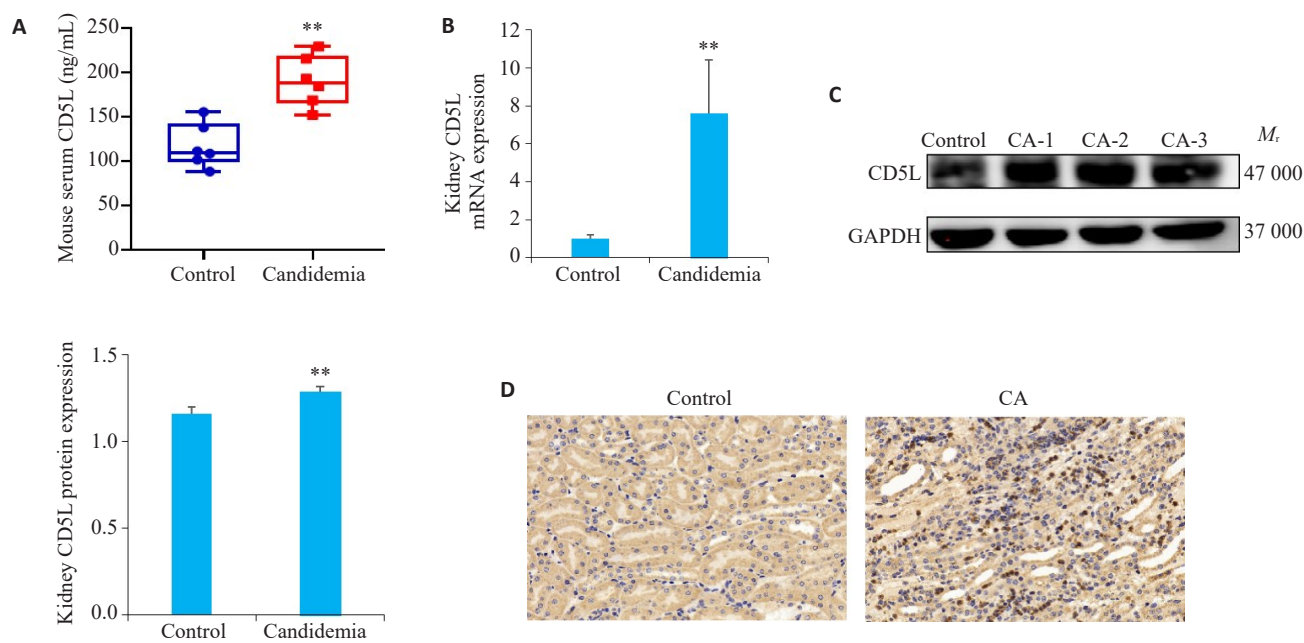


图3 CD5L在念珠菌血症小鼠血清及肾组织中的表达水平

Fig.3 CD5L levels in serum and kidney of mice with candidemia. A: CD5L levels in serum of candidemia and control mice. B: CD5L mRNA expression in kidney tissue of candidemia mice. C: CD5L protein expression in kidney tissue of candidemia mice. D: Detection of CD5L in kidney tissue by immunohistochemistry (Original magnification: ×200). ** $P < 0.01$ vs control group.

染,肾间质少量炎性细胞浸润。与感染组小鼠相比,CD5L处理小鼠肾损伤较重,肾脏组织可见多灶性坏死,大量肾小管上皮坏死,管腔结构不清晰,核核碎裂,肾间质大量炎性细胞浸润,多见静脉淤血(图5A)。血清学检测显示,CD5L处理小鼠的血清肌酐和尿素氮水

平显著上调($P < 0.01$),而尿酸水平无明显差异(图5B)。此外,与感染组小鼠相比,CD5L处理小鼠的肾组织菌载量显著升高(图5C, $P < 0.01$),CD5L处理小鼠肾组织PAS染色可见大量卵圆形芽孢及假菌丝(图5D)。

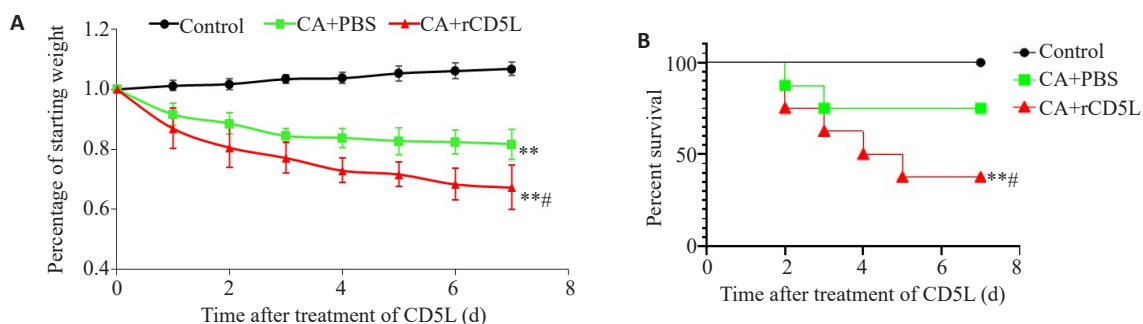


图4 CD5L处理对念珠菌血症小鼠体质量及生存率的影响
Fig.4 Effects of CD5L treatment on body weight and survival rates of candidemia mice. **A:** Changes in relative body weight of control, candidemia and CD5L-treated mice. **B:** Changes in survival rate of control, candidemia and CD5L-treated mice. ** $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ vs CA+PBS group.

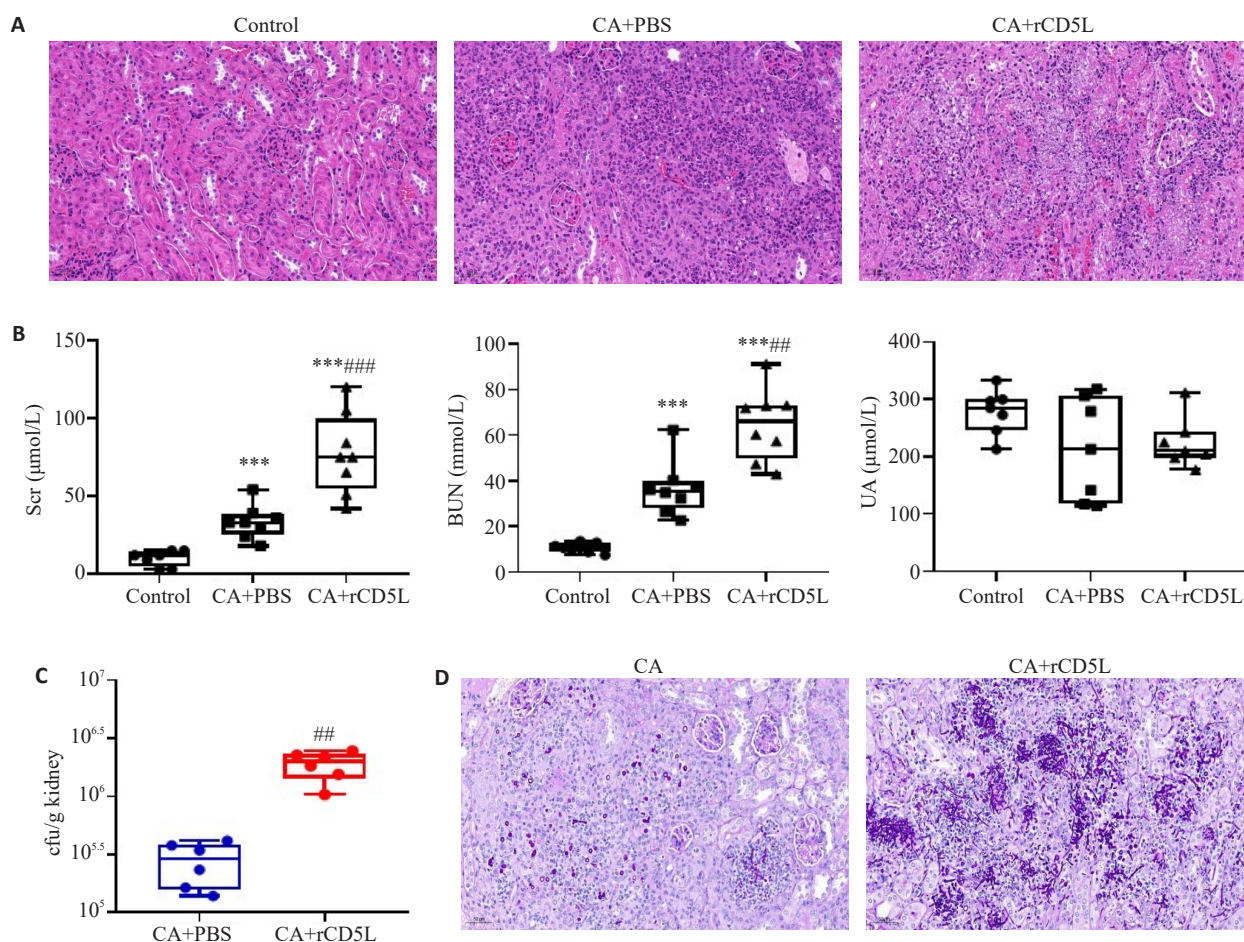


图5 CD5L处理对念珠菌血症小鼠肾脏病理损伤、血清生化及肾脏菌载量的影响。
Fig.5 Effects of CD5L treatment on kidney pathological damage, serum biochemistry and fungal load in candidemia mice. **A:** Inflammatory cell infiltration and damage of renal tissue in control, candidemia and CD5L-treated mice ($\times 200$). **B:** Levels of Scr, BUN and UA in control, candidemia and CD5L-treated mice. **C:** Renal Candida load in candidemia and CD5L-treated mice. **D:** Candida invasion in kidneys (PAS staining: $\times 200$). *** $P < 0.001$ vs control group; ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs CA+PBS group.

2.7 CD5L处理促进IL-6及IL-8的表达

ELISA检测CD5L处理对小鼠炎症因子水平的影响,白色念珠菌感染导致小鼠血清及肾组织匀浆中的IL-6及IL-8水平显著升高($P < 0.05$),CD5L处理可以进一步上调念珠菌感染小鼠血清及肾脏中的IL-6及IL-8水

平,表明CD5L水平升高对炎症具有显著促进作用(图6)。

3 讨论

念珠菌血症是一种严重威胁人类生命健康的疾病,死亡率高达30%~45%^[17]。念珠菌血症早期毒血症症状较

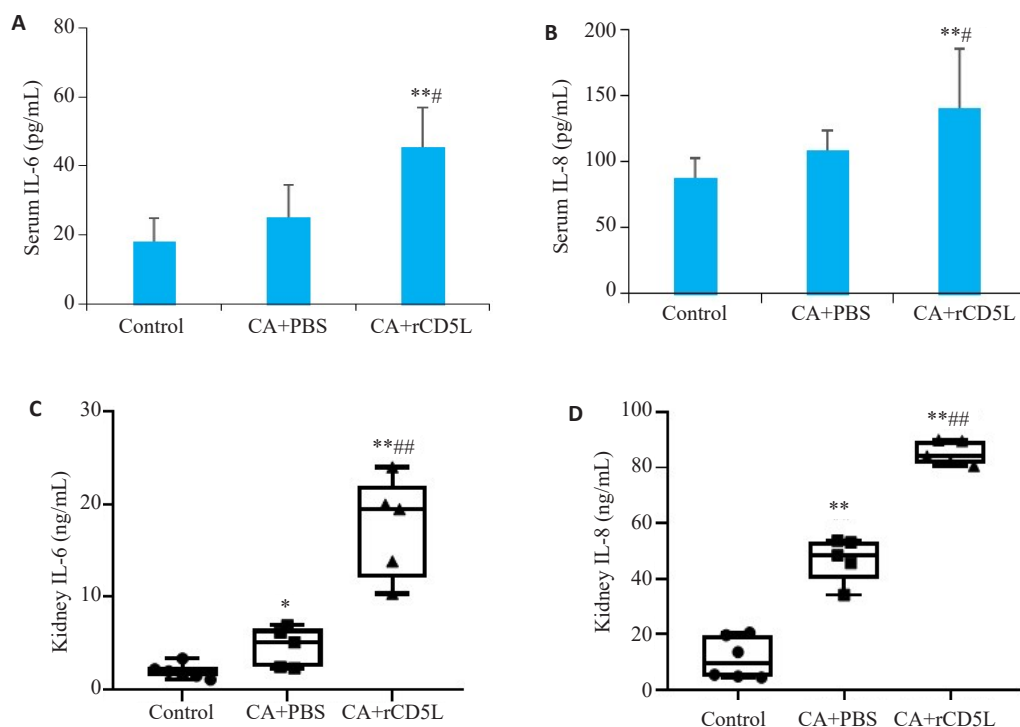


图6 CD5L处理对念珠菌血症小鼠血清和肾组织IL-6及IL-8表达水平的影响

Fig.6 Effect of CD5L treatment on IL-6 and IL-8 levels in the serum and kidney of candidemia mice. A, B: Detection of serum IL-6 and IL-8 levels. C, D: Detection of IL-6 and IL-8 levels in kidney.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs CA+PBS group.

轻,且临床症状不典型,易被原发基础疾病和继发的感染表现所掩盖,严重者可发生多器官功能衰竭或感染性休克。目前,血培养和血清学检测(如1,3- β -D-葡聚糖、半乳甘露聚糖等)因耗时长、敏感性低等问题,常造成患者治疗延误甚至危及生命^[18-20]。此外,在念珠菌感染期间,与患者病情进展相关的分子机制尚待明晰。

CD5L在机体炎症反应调控过程中发挥关键作用。本研究发现,与正常对照及细菌血症相比,念珠菌血症患者血清中CD5L水平显著升高,且与患者WBC, PCT, Scr等指标正相关,表明CD5L与机体的感染及肾损伤状态存在正相关性。此外,在念珠菌血症患者中,白色念珠菌感染患者血清CD5L水平显著高于非白色念珠菌感染患者。而革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、非白色念珠菌感染患者的CD5L水平无显著差异,提示我们CD5L在白色念珠菌感染过程中具有特异性的作用。进一步利用白色念珠菌感染小鼠模型验证结果显示,血清和肾组织中的CD5L水平显著升高,与Gao等^[21]的研究结果一致。上述结果说明,血清CD5L是念珠菌血症的潜在生物标志物。

由于CD5L参与机体的免疫调控,因此,我们推测,CD5L水平升高不仅仅是念珠菌血症患者的伴随现象,CD5L可能在念珠菌症进展过程中发挥生物学作用。本研究利用念珠菌感染小鼠模型,通过腹腔注射CD5L重组蛋白,探讨了CD5L在念珠菌感染病情发展过程中

的作用。结果发现,注射CD5L可以提升感染念珠菌血症小鼠肾脏组织的菌载量,加重小鼠肾脏损伤,并降低小鼠的生存率,表明CD5L对念珠菌血症的进展具有显著的促进作用。值得注意的是,既往研究显示,CD5L分子本身在肾脏损伤和修复过程中具有重要作用。Takahata等^[22]利用CD5L缺陷型IgAN小鼠模型发现,CD5L可通过促进免疫复合物沉积和肾小球炎症加重IgA肾病进展。Arai^[23]和Matsuura等^[24]利用缺血再灌注(IR)和乙酰酸盐诱导的急性肾损伤小鼠模型研究显示,CD5L在肾小管腔内的坏死细胞中高表达,能够与肾损伤分子(KIM-1)结合,增强上皮细胞对碎片和结石的吞噬清除,从而有助于肾组织修复。上述研究的结论并不一致,表明CD5L在不同原因导致的肾脏损伤中作用不同,尚待进一步研究。我们的结果表明,在念珠菌血症感染中,CD5L对肾损伤具有促进作用。

在病原体感染过程中,适度的炎症反应对于病原菌的清除是有必要的,然而过激的炎症反应可能会导致广泛的组织损伤、全身功能障碍甚至死亡^[25-27]。Martinez^[28, 29]和Sanjurjo等^[30, 31]研究发现,CD5L可识别细菌和真菌组分,影响其介导的TNF- α 及IL-6等细胞因子的释放,并调节巨噬细胞的功能,进而在感染性炎症应答中发挥作用。本研究发现与单纯感染小鼠相比,注射CD5L蛋白可以显著提升感染小鼠血清及肾组织中的IL-6和IL-8的表达水平,提示CD5L可能通过促进机

体分泌促炎因子,导致炎症反应过激,加重组织损伤,促进疾病进展。

本研究存在一些局限性。首先,尽管我们发现CD5L水平在念珠菌血症中上调,但其组织细胞来源及具体的上调机制尚不明确。其次,本研究感染小鼠模型采用的是白色念珠菌感染,因此,CD5L在非白念珠菌感染致病中的作用,尚需进一步研究。

综上所述,CD5L在白念珠菌血症患者及动物模型中高表达,CD5L升高可以促进机体炎症反应和肾损伤,降低白念珠菌感染小鼠的生存率。研究结果为念珠菌血症诊断和发展机制提供参考。后续,可以针对靶向抑制/清除CD5L对念珠菌血症的治疗作用,开展进一步的研究。

参考文献:

- [1] McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2): 389-413.
- [2] Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18026.
- [3] Jia X, Li C, Cao J, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(9): 1717-24.
- [4] Xiao M, Chen SCA, Kong FR, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in China: an update from the CHIF-NET study[J]. J Infect Dis, 2020, 221(Suppl 2): S139-S147.
- [5] Reda NM, Hassan RM, Salem ST, et al. Prevalence and species distribution of *Candida* bloodstream infection in children and adults in two teaching university hospitals in Egypt: first report of *Candida kefyr*[J]. Infection, 2022: 2022Aug26.
- [6] Sanchez-Moral L, Ràfols N, Martori C, et al. Multifaceted roles of CD5L in infectious and sterile inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4076.
- [7] Sanjurjo L, Aran G, Roher N, et al. AIM/CD5L: a key protein in the control of immune homeostasis and inflammatory disease[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(2): 173-84.
- [8] Yang M, Liu JW, Zhang YT, 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.
- [9] Bárcena C, Aran G, Perea L, et al. CD5L is a pleiotropic player in liver fibrosis controlling damage, fibrosis and immune cell content[J]. EBioMedicine, 2019, 43: 513-24.
- [10] 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(11): 109693.
- [11] Weng D, Gao S, Shen H, et al. CD5L attenuates allergic airway inflammation by expanding CD11c^{high} alveolar macrophages and inhibiting NLRP3 inflammasome activation via HDAC2[J]. Immunology, 2022: 2022Jul6.
- [12] Gao X, Yan XX, Zhang Q, et al. CD5L contributes to the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72: 40-7.
- [13] Zou T, Garifulin O, Berland R, et al. *Listeria monocytogenes* infection induces prosurvival metabolic signaling in macrophages[J]. Infect Immun, 2011, 79(4): 1526-35.
- [14] Sanjurjo L, Amézaga N, Vilaplana C, et al. The scavenger protein apoptosis inhibitor of macrophages (AIM) potentiates the antimicrobial response against *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing autophagy[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79670.
- [15] Li CY, Cao J, Wang LF, et al. Up-regulation of chemokine CXCL13 in systemic candidiasis[J]. Clin Immunol, 2018, 191: 1-9.
- [16] Li MM, Li CY, Wu XN, et al. Microbiota-driven interleukin-17 production provides immune protection against invasive candidiasis[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 268.
- [17] Battistolo J, Glampedakis E, Damonti L, et al. Increasing morbidity and mortality of candidemia over one decade in a Swiss university hospital[J]. Mycoses, 2021, 64(12): 1512-20.
- [18] 俞娟芬, 张亚峰, 张建国, 等. 真菌血流感染病原学与临床特点及其预后危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6): 852-6.
- [19] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京大学第一医院), 国家血液疾病临床医学研究中心(北京大学人民医院). 侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2): 134-41.
- [20] Kotthoff-Burrell E. Candidemia (blood infection) and other *Candida* infections[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): P9-10.
- [21] 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(4): 696-705.
- [22] Takahata A, Arai S, Hiramoto E, et al. Crucial role of AIM/CD5L in the development of glomerular inflammation in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(9): 2013-24.
- [23] Arai S, Kitada K, Yamazaki T, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice[J]. Nat Med, 2016, 22(2): 183-93.
- [24] 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.
- [25] Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses[J]. Science, 2021, 374(6571): 1070-5.
- [26] Kwiecinski JM, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms[J]. Curr Opin Microbiol, 2020, 53: 51-60.
- [27] Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(2): 266-84.
- [28] Martinez VG, Escoda-Ferran C, Tadeu Simões I, et al. The macrophage soluble receptor AIM/Ap16/CD5L displays a broad pathogen recognition spectrum and is involved in early response to microbial aggression[J]. Cell Mol Immunol, 2014, 11(4): 343-54.
- [29] 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): 567-75.
- [30] Sanjurjo L, Aran G, Téllez É, et al. CD5L promotes M2 macrophage polarization through autophagy-mediated upregulation of ID3[J]. Front Immunol, 2018, 9: 480.
- [31] Sanjurjo L, Amézaga 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(3): 487-502.

(编辑:吴锦雅)