

张帆,田春雨,王景存,等. AIM 在炎症反应和脂质代谢疾病中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 142-148.
Zhang F, Tian CY, Wang JC, et al. Effect of apoptosis inhibitor of macrophage in inflammatory reactions and lipid metabolic diseases [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 142-148.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.018

AIM 在炎症反应和脂质代谢疾病中的作用

张帆¹, 田春雨^{1,2*}, 王景存¹, 喇孝瑾^{1,2}, 付茜茹¹, 李洁¹, 付文浩¹

(1.华北理工大学,河北唐山 063210;2.河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室,河北唐山 063210)

【摘要】 巨噬细胞凋亡抑制因子 (apoptosis inhibitor of macrophage, AIM), 是清道夫受体富含半胱氨酸残基超家族 (scavenger receptor cysteine rich-super family, SRCR-SF) B 组的成员之一。AIM 为巨噬细胞分泌的一种可溶性蛋白, 该蛋白的表达受肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 控制, 且在机体的免疫反应中起重要作用。AIM 作为巨噬细胞的一种分泌蛋白, 发挥着广泛的作用, 不仅对巨噬细胞的凋亡具有抑制作用, 并且可参与调控巨噬细胞极化。还有相关研究发现, AIM 参与炎症、肥胖、动脉粥样硬化和癌症等多种生理、病理过程; 可以作为结核病和肝硬化等疾病的生物诊断标志物; 可以通过抑制脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 活性从而促进脂肪细胞的脂解, 在调节脂质内稳态平衡、脂质代谢与自身免疫疾病中发挥着重要的作用。该文论述了 AIM 的分子特征及其在炎症反应和脂质代谢等相关疾病方面的作用, 展示 AIM 的多种功能特点, 为相关的医学研究提供依据。

【关键词】 AIM; 炎症反应; 脂质代谢

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0142-07

Effect of apoptosis inhibitor of macrophage in inflammatory reactions and lipid metabolic diseases

ZHANG Fan¹, TIAN Chunyu^{1,2*}, WANG Jingcun¹, LA Xiaojin^{1,2}, FU Qianru¹, LI Jie¹, FU Wenhao¹

(1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China.

2. Hebei Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Diabetes and Its Complications, Tangshan 063210)

【Abstract】 Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) belongs to group B of the scavenger receptor cysteine rich-super family. AIM is a soluble protein secreted by macrophages. The expression of this protein is controlled by the liver X receptor. AIM, which is secreted by macrophages, plays important and broad roles in the immune responses of the body. It not only inhibits the apoptosis of macrophages but also participates in the regulation of macrophage polarization. In addition, studies have revealed that AIM is involved in various physiological and pathological processes, such as inflammation, obesity, atherosclerosis, and cancer. It has been used as a biological marker for the diagnosis of diseases such as tuberculosis and liver cirrhosis. Moreover, it can promote the lipolysis of adipose cells by inhibiting the activity of fatty acid synthase (FAS), playing an important role in the regulation of lipid homeostasis, lipid metabolism, and autoimmune diseases. In this paper, we review the multiple functional characteristics of AIM and its effects on inflammation, lipid metabolism, and related diseases to provide a theoretical basis for relevant medical research.

【Keywords】 AIM; inflammatory reaction; lipid metabolism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 河北省自然科学基金 (H2020209235); 河北省中医药管理局科技计划 (2023137); 唐山市科技计划 (22130219H)。

【作者简介】 张帆 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治 2 型糖尿病及其并发症。E-mail: 1054032005@qq.com

【通信作者】 田春雨 (1981—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中医药对 2 型糖尿病的治疗。E-mail: Tianchunyu@ncst.edu.cn

巨噬细胞凋亡抑制因子 (apoptosis inhibitor of macrophage, AIM), 又被称作凋亡抑制因子 6 (apoptosisinhibitor 6, Api6)、Sp α (secreted protein α) 或 CD5L (CD5 antigen like), 属于清道夫受体富含半胱氨酸残基超家族 (scavenger receptor cysteine rich-super family, SRCR-SF) B 组成员^[1]。AIM 是一种分子量为 40 kDa 的可溶性糖蛋白, 主要由骨髓、脾、淋巴结、胸腺及胎肝等淋巴组织中的巨噬细胞产生, 该蛋白的表达由肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 转录控制, 是肝 X 受体/类视黄醇 X 受体 (LXR/RXR) 异源二聚体调节的直接靶点, 在脂质稳态中发挥了重要作用^[2-3]。AIM 可以在组织巨噬细胞和上皮细胞中表达, 并且参与细菌感染、炎症反应及肿瘤等疾病的发生发展^[4-5]。AIM 还参与脂质内稳态平衡的调节与肥胖相关的自身免疫疾病的发生, 并且能够通过降低脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FAS) 活性, 从而减少脂肪细胞中饱和脂肪酸的数量, 预防肥胖的发生^[6-7]。AIM 通过维持先天的体液防御而发挥调节稳态作用, 并在许多炎症疾病中发挥着作用^[8]。近年来研究发现, AIM 在心脏病^[9]、肺炎^[10]、甲状腺疾病^[11]和急性呼吸窘迫综合征^[12]等疾病中均发挥着重要作用, 在炎症反应和脂质代谢中的作用开始受到关注, 本文重点论述了 AIM 的分子特征及其在炎症反应和脂质代谢等相关疾病方面的作用。

1 AIM 基因及蛋白的分子特征

人 AIM (hAIM) 基因最早是由 Gebe 等^[13]在 1997 年, 通过荧光原位杂交和辐射杂交面板分析进行的染色体定位, 证实编码 AIM 的基因位于人类 1 号染色体长臂上 q21-q23 的重叠群 WC1.17 内。小鼠 AIM 基因则是由 Miyazaki 等^[1]在 1999 年通过 PCR 技术克隆小鼠清道夫受体 cDNA 的富含半胱氨酸结构域片段, 筛选小鼠巨噬细胞 cDNA 文库得到的。此外, Gebe 等^[14]通过噬菌斑杂交的方法从小鼠基因组文库获得编码小鼠 AIM 的基因, 并且证明了小鼠 AIM 与 hAIM 属同源基因。

在蛋白质水平上, 人类中的 AIM 由 347 个氨基酸组成, 其中 19 个疏水性氨基酸的分泌信号序列不存在于成熟蛋白质中, 紧随其后的是 3 个 SRCR 结构域, 每个结构域长约 100 个氨基酸, 在 SRCR 结构 1 和 2 之间的 O-连接糖基化的潜在区域具有唾液酸含量^[13]。Sarrias 等^[15]通过免疫印迹、免疫沉淀

和酶联免疫吸附试验筛选出 4 株抗 hAIM 的单克隆抗体, 单克隆抗体识别 AIM 上的 3 个不同表位, 显示存在 38 kDa 和 40 kDa 的两种 AIM 亚型, 这是由不同的唾液酸含量引起的。他们还表明 AIM 是一种相对丰富的血清蛋白 (60 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 主要与其他血清蛋白一起循环, 说明 AIM 是一种循环蛋白, 可能在免疫球蛋白 M (IgM) 抗体的体内平衡中发挥作用。小鼠与人的 AIM 序列同一性水平高达 68%, 它们氨基酸序列预测的大小相似 (38 kDa), 与小鼠 AIM 相比, hAIM 具有较小的分子量^[16]。小鼠 AIM 经历了不同的翻译后修饰, 其较大的分子量 (55 kDa) 可以通过存在 3 个可能的 N-糖基化位点来解释, 其中两个位点被证实与 N-聚糖结合并影响其分泌和功能^[17]。

2 AIM 在炎症反应及相关疾病中的作用

AIM 可以与真菌释放的游离病原相关分子模式 (PAMPs) 结合, 即脂多糖 (LPS) 和脂磷壁酸 (LTA) 以及肽聚糖 (PGN)、甘露聚糖、 β -D-葡聚糖和酵母聚糖, 并且在重组 AIM (rAIM) 的存在下, LPS、 β -D-葡聚糖和 PGN 诱导的小鼠脾细胞细胞因子释放受到抑制, 并抑制细胞因子介导的炎症反应^[8]。此外, 有研究证实, AIM 抑制单核细胞肿瘤坏死因子 (TNF) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的产生, 同时在增强 LPS 和 Toll 样受体 1/2 激动剂 Pam3CSK4 刺激后, 促进白细胞介素 10 (IL-10) 的分泌, 并且认为这种 AIM 抗炎作用部分是通过增强巨噬细胞的自噬机制介导的^[18]。

在炎症反应过程中, 组织巨噬细胞将通过分化成特定表型来适应微环境刺激, 称为巨噬细胞极化, 这使它获得必要的功能: 促炎、杀灭微生物和促进组织损伤的 M1 型巨噬细胞; 抗炎、免疫抑制和促进伤口愈合的 M2 型巨噬细胞^[19]。有研究表明, 用 rAIM 处理的外周血单核细胞, 诱导了 Mer 酪氨酸激酶 (MERTK)、CD36 (AIM 的主要细胞表面受体) 和血管内皮生长因子 (VEGF) mRNA 表达的显著增加, 其方式与 IL-10 非常相似, 并且证明 AIM 以与 IL-10 相似的方式通过上调 ID3 和自噬机制驱动巨噬细胞向 M2 型极化, 抑制炎症反应的发生^[20]。见表 1。

2.1 IgA 肾病

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgA N) 是最常见的原发性肾小球肾炎, 是慢性肾病和肾衰竭的主要原

表 1 AIM 在炎症反应及相关疾病中的作用
Table 1 Role of AIM in inflammatory reaction and related diseases

炎症反应及相关疾病 Inflammatory reactions and related diseases	作用机制 Action mechanisms
炎症反应 Inflammatory reactions	与 PAMPs 结合 ^[8] ;抑制 TNF 和 IL-1 β 的产生,促进 IL-10 分泌 ^[18] ;诱导 CD163、MERTK、CD36 和 VEGF 表达,驱动巨噬细胞向 M2 型极化 ^[20] Combining with PAMPs ^[8] ; inhibit the production of TNF and IL-1 β , and promote the secretion of IL-10 ^[18] ; induce the expression of CD163, MERTK, CD36 and VEGF, and drive macrophages to polarize to M2 type ^[20]
IgA 肾病 IgA N	与 IgM 结合,影响 IgG、IgA 和 C3 的沉积 ^[21-22] Binding to IgM, affect the deposition of IgG, IgA and C3
自身免疫性脑脊髓炎 Autoimmune encephalomyelitis	影响 Th17 细胞的可塑性 ^[23-24] ;与 p19 亚基结合 ^[25] Affect the plasticity of Th17 cells; binding to p19 subunit
心肌梗死 Myocardial infarction	影响 TLR4 通路驱动的炎症反应 ^[26] Affect the inflammatory response driven by TLR4 pathway

因,IgA N 进展受遗传和环境因素的影响,当免疫球蛋白 A (IgA)、IgM、免疫球蛋白 G (IgG)、补体 3 (C3)等其他蛋白沉积在肾中导致局部炎症和肾损伤时发生,并可能导致疾病严重程度^[27-29]。在血液中,AIM 与五聚体 IgM 结合,从而稳定并保护其免受肾排泄^[21]。有研究使用一种自发重复人类 IgA N 发病机制的 gddY 小鼠模型,观察到 AIM 聚集在肾小球,并与 IgA 沉积物共定位,尽管在 AIM 缺陷 (AIM^{-/-}) 的 gddY 小鼠肾小球中也发现了 IgA 沉积,但由于缺乏 IgG、IgM 和 C3 沉积,这使小鼠免受肾损伤^[22]。因此,AIM 对于 IgM 和/或 IgG 与先前沉积的 IgA 结合,促进白细胞的浸润、肾小球和间质纤维化、细胞外基质扩张以及促炎基因 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达增加至关重要,这些共同促进 IgA N 的进展^[22]。

2.2 自身免疫性脑脊髓炎

相关研究证实 AIM 是 CD4⁺辅助性 T 细胞 17 (Th17)细胞致病性的抑制因子,在非致病性 Th17 细胞中高度表达^[25]。AIM 影响 Th17 细胞的可塑性,Th17 细胞在自身免疫和炎症中发挥作用^[23-24]。Wang 等^[23]发现 AIM 在非致病性 Th17 细胞中表达而不在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)小鼠的致病性细胞中表达,证实了 AIM 在体内的重要性,并且还发现 AIM 的缺失会将非致病性 Th17 细胞转化为致病性细胞。另外还有研究证实,IL-23 的 p19 亚基在 EAE 过程中与 AIM 结合,血清 p19/AIM 水平与临床症状高度相关,CD4⁺T 细胞特异性 p19 缺失小鼠和完全 AIM^{-/-}小鼠均显示 EAE 症状显著缓解,揭示了 p19/AIM 复合物是一种潜在的新型异源

二聚体细胞因子,在 EAE 的发生中发挥作用^[25]。

2.3 心肌梗死

心肌梗死会引起坏死细胞和细胞外基质释放内源性分子的炎症反应,这种炎症反应刺激炎症介质和生长因子的产生,依次诱导炎症细胞的募集、损伤组织的清除、血管生成和成纤维细胞的增殖,最终导致瘢痕形成和梗死愈合,这些机制的失调可能导致心肌细胞损伤和纤维化,最终导致心脏功能受损^[30]。有研究发现,AIM 的抑制作用与 Toll 样受体 4 (TLR4)通路驱动的炎症反应的减少相关,在冠状动脉结扎后,与野生型 (WT)小鼠相比,AIM^{-/-}小鼠心肌组织 TLR4/NF- κ B 通路中 NF- κ B 和 IL-1 受体相关激酶 4 (IRAK4)活化在心肌梗死后减少,并且心肌梗死后 AIM^{-/-}小鼠心肌髓过氧化物酶和诱导型一氧化氮合酶活性也降低,这些数据表明,AIM^{-/-}小鼠抑制心肌梗死后炎症的发生,从而使心肌组织损伤减少,表明 AIM 在维持炎症和心脏重塑进展中发挥着重要作用^[26]。

3 AIM 在脂质代谢及相关疾病中的作用

溶酶体酸性脂肪酶 (LAL)是胆固醇酯和甘油三酯代谢的关键酶,有研究证实 LAL 基因缺失小鼠的肝、脾以及肺组织中均出现了异常的脂质积聚,并且发现与正常小鼠比较,其 LAL 基因敲除小鼠的肺组织中 AIM 是差异表达最高的基因,其表达上调了近 70 倍。该结果提示 AIM 在相关脂质代谢中发挥作用^[31]。

Kimura 等^[32]在肺组织的脂质组学分析结果显示,当给予 WT 小鼠 LPS 时,几种脂质介质的水平显著增加,但在 AIM^{-/-}小鼠中这些脂质介质的浓度没

有被 LPS 显著上调,这些数据反映了 AIM 在脂质代谢中的重要作用,它可能在正常时抑制脂质代谢物,表明 AIM 改变了小鼠肺脂质介质的分布。见表 2。

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的病理特征是动脉壁内脂肪沉积和细胞碎片的累积,脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化形成中起着至关重要的作用^[41]。低密度脂蛋白(LDL)是胆固醇主要的细胞外载体,其特定成分被氧化或以其他方式进行修饰,形成氧化低密度脂蛋白(oxLDL),使它的功能发生变化^[33]。oxLDL 颗粒作为单核细胞的化学引诱剂,促进单核细胞迁移和分化为巨噬细胞,并导致内皮细胞改变,oxLDL 被巨噬细胞通过清道夫受体摄取,从而转化为富含脂质的泡沫细胞^[33-34]。hAIM 与 oxLDL 结合并促进 CD36 介导的 oxLDL 摄取,并且 AIM 有助于增加泡沫细胞的形成^[35]。

AIM 蛋白是对 oxLDL 负荷的应答,在动脉粥样硬化病变的泡沫细胞中高度表达,AIM 在病变中的表达和氧化脂质对其的诱导都需要 LXR/RXR 异二聚体的作用,并且 AIM^{-/-}巨噬细胞在体外对 oxLDL 诱导的凋亡高度敏感,在体内动脉粥样硬化病变中加速凋亡^[36]。还有相关研究表明,与只缺乏低密度脂蛋白受体(LDLR)的小鼠对照组相比,AIM^{-/-}LDLR^{-/-}双敲除小鼠的早期动脉粥样硬化病变显著减少,因此得出结论,AIM 的产生促进了动脉粥样硬化病变中巨噬细胞的存活,而 AIM 的丧失通过增

加巨噬细胞凋亡而减少了早期病变的发展^[28]。有研究表示,MafB(主要在动脉粥样硬化病变泡沫细胞中表达的转录因子)介导 oxLDL 激活 LXR/RXR 诱导 AIM 的表达,巨噬细胞 MafB 缺陷导致泡沫细胞凋亡加速,泡沫细胞凋亡的增加可以改善早期动脉粥样硬化进展,这种现象主要是由于 LXR/RXR-AIM 调节轴的破坏^[37]。

3.2 肥胖

肥胖为 21 世纪的主要健康负担之一,是高血压、恶性肿瘤^[42]、胰岛素抵抗(IR)^[43]及高尿酸血症^[44]的关键风险因素。巨噬细胞是肥胖脂肪组织中介导胰岛素抵抗和代谢功能障碍的主要细胞类型,其炎性状态也可以被各种脂质物质修饰,源自膳食或脂肪细胞甘油三酯水解的饱和脂肪酸可通过 TLR4 依赖性机制驱动巨噬细胞向 M1 型极化^[45]。AIM 又能通过自噬机制驱动巨噬细胞向 M2 型极化^[20]。

AIM 通过 CD36 内吞到脂肪细胞,并与 FAS 结合,导致 FAS 酶活性降低而诱导脂解^[7]。此外,AIM 还可以使脂肪细胞过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR γ)转录活性降低,从而导致三酰甘油储存所必需的两种蛋白质表达减少,即脂肪特异性蛋白 27(FSP27)和脂滴包被蛋白^[7]。Kurokawa 等^[38]通过体内研究证实,AIM 在血液中随肥胖进展而增加,并渗入脂肪细胞,从而诱导脂肪组织的脂解。

肥胖脂肪组织中慢性、低度炎症的这种亚临床炎症状态主要依赖于先天免疫系统,通过脂肪酸激

表 2 AIM 在脂质代谢及相关疾病中的作用
Table 2 Role of AIM in lipid metabolism and related disease

脂质代谢及相关疾病 Lipid metabolism and related diseases	作用机制 Action mechanism
脂质代谢 Lipid metabolism	影响 LAL, LPS 的表达 ^[31-32] Affect the expression of LAL and LPS
动脉粥样硬化 Atherosclerosis	参与巨噬细胞摄取 oxLDL ^[33-34] ; 促进 CD36 介导的 oxLDL 内化 ^[35] ; LXR/RXR-AIM 调节轴影响细胞凋亡 ^[36-37] Participate in the uptake of oxLDL by macrophages; promote the internalization of oxLDL mediated by CD36; LXR/RXR-AIM regulatory axis affects apoptosis
肥胖 Obesity	调控巨噬细胞极化 ^[20] ; 被 CD36 内吞到脂肪细胞, 与 FAS 结合, 诱导脂解 ^[7] ; 降低脂肪细胞 PPAR γ 转录活性 ^[7] ; 在血液中渗入脂肪细胞, 从而诱导脂解 ^[38] ; 为肥胖相关自身免疫性疾病的生物标志物 ^[39] Regulating macrophage polarization; it is swallowed into adipocytes by CD36 and combined with FAS to induce lipolysis; decrease PPAR γ transcription activity of adipocytes; infiltrate fat cells in the blood, thus inducing lipolysis; it is a biomarker of obesity-related autoimmune diseases
2 型糖尿病 T2DM	激活 TLR4 刺激产生脂肪细胞中的趋化因子 ^[38] ; 为预测 T2DM 病患者肾功能下降的标志物 ^[40] Activating TLR4 stimulates the production of chemokines in adipocytes; it is a marker to predict the decline of renal function in patients with T2DM

活脂肪细胞上表达的 toll 样受体,导致 M1 巨噬细胞募集到脂肪组织中^[46]。IgM 对自身抗原具有反应性,载有抗原的血液五聚体 IgM 形成包含多种元素的大免疫复合物(IC),其中包括 AIM^[39]。有研究证明,IgM-AIM 联合有助于肥胖状态下自身抗体的产生,在肥胖相关的自身免疫过程中起关键作用。在高脂饮食的小鼠中,天然 IgM 通过 B 细胞 TLR4 刺激而增加^[39]。AIM 与 IgM 相关,IgM 可以保护 AIM 免于肾排泄,增加血液 AIM 水平,肥胖诱导的 IgM 也会随之增加。IgM 依赖性自身抗原向 B 细胞的呈递,刺激 IgG 自身抗体的产生。因此,与肥胖的 AIM^{-/-}小鼠相比,肥胖 WT 小鼠中观察到的多种 IgG 自身抗体的增加被消除,并且表明血液 AIM 是人类肥胖相关自身免疫性疾病的生物标志物^[39]。

3.3 2 型糖尿病

2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)作为一种常见的慢性代谢性疾病^[47],主要临床特征为脂质代谢紊乱、IR 和高血糖^[48]。有研究表明,对于 T2DM 患者来说,仅葡萄糖本身并不会导致糖尿病并发症,相反是一系列血脂异常、高血压病、炎症和 IR 等因素对脂肪组织脂肪酸代谢产生影响,而脂肪酸代谢是糖尿病肾病和神经病变等糖尿病并发症发病和进展的基础^[49]。因此,T2DM 及其并发症的发生发展均与脂质代谢紊乱有密切关系。Caesar 等^[50]研究发现,给小鼠喂食富含饱和脂肪的食物可能会导致肠道菌群的失衡,使 T2DM 小鼠出现炎症,其机制是通过脂肪细胞中的 TLR4 所介导的。脂肪组织巨噬细胞(ATM)能够调节自身的脂质代谢,其主要是通过固醇调节元件结合蛋白和 LXR 两个转录因子家族,这两个家族控制胆固醇与脂肪酸的合成,摄入过多的膳食脂质,协调 ATM 代谢激活,从而调节自身脂质代谢,控制 T2DM 的发展^[51]。有研究证实,AIM 可以通过激活 TLR4 刺激产生脂肪细胞中的趋化因子,这种趋化因子产生的减少显著预防了 AIM^{-/-}小鼠的巨噬细胞脂肪组织的浸润,从而保护他们免受 IR 和葡萄糖不耐受^[38]。Peters 等^[40]的研究验证了一组血浆蛋白生物标志物 PromarkerD (包括 AIM)可以准确预测 T2DM 病患者未来的肾功能下降,在糖尿病肾病中具有诊断和预后作用。

4 结语和展望

综上所述,AIM 作为细胞凋亡抑制剂,在过去的研究中已经揭示了许多作用,不仅可以通过抑制

单核细胞 TNF 和 IL-1 β 的产生从而促进 IL-10 的分泌发挥抗炎作用,还可以通过增强巨噬细胞摄取 oxLDL,与 oxLDL 结合并促进 CD36 介导 oxLDL 的内吞来调节巨噬细胞脂质稳态。这些研究均证实了其在炎症反应及脂质代谢中发挥重要作用,因此可以将 AIM 置于维持组织内环境稳定和炎症过程中的必要组分,通过其多种活性来调节从炎症反应到相关脂质代谢驱动的肥胖、糖尿病、血脂异常和动脉粥样硬化等高患病率疾病的进展。此外,AIM 参与脂质代谢紊乱的相关疾病又常伴有炎症反应,二者之间相互作用分子机制还未被完全揭示。是否可以通过抗炎改善脂质代谢异常,或通过调控脂质代谢来减轻慢性炎症反应,尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] MIYAZAKI T, HIROKAMI Y, MATSUHASHI N, et al. Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily [J]. J Exp Med, 1999, 189(2): 413-422.
- [2] 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): 173-184.
- [3] 韩汶润, 张丹丹, 朱彦, 等. 肝 X 受体调控脂代谢研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(5): 391-400.
HAN W R, ZHANG D D, ZHU Y, et al. Research progress in regulation of lipid metabolism by liver X receptors [J]. Chin J Pharm Toxicol, 2021, 35(5): 391-400.
- [4] HARUTA I, KATO Y, HASHIMOTO E, et al. Association of AIM, a novel apoptosis inhibitory factor, with hepatitis via supporting macrophage survival and enhancing phagocytotic function of macrophages [J]. J Biol Chem, 2001, 276(25): 22910-22914.
- [5] QU P, DU H, LI Y, et al. Myeloid-specific expression of Api6/AIM/Sp α induces systemic inflammation and adenocarcinoma in the lung [J]. J Immunol, 2009, 182(3): 1648-1659.
- [6] KUROKAWA J, ARAI S, NAKASHIMA K, et al. Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity [J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 479-492.
- [7] IWAMURA Y, MORI M, NAKASHIMA K, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) diminishes lipid droplet-coating proteins leading to lipolysis in adipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 422(3): 476-481.
- [8] MARTINEZ V G, ESCODA-FERRAN C, TADEU SIMões I, et al. The macrophage soluble receptor AIM/Api6/CD5L displays a broad pathogen recognition spectrum and is involved in early response to microbial aggression [J]. Cell Mol Immunol, 2014,

- 11(4): 343–354.
- [9] TARAZÓN E, CORBACHO-ALONSO N, BARDERAS M G, et al. Plasma CD5L and non-invasive diagnosis of acute heart rejection [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(3): 257–266.
- [10] 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 Infect*, 2020, 80(4): 469–496.
- [11] NOCK S, JOHANN K, HARDER L, et al. CD5L constitutes a novel biomarker for integrated hepatic thyroid hormone action [J]. *Thyroid*, 2020, 30(6): 908–923.
- [12] 刘前程, 舒鹰, 何会, 等. ARDS 患者 BALF 中 CD5L 水平与早期肺纤维增生及临床结局的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5): 617–621, 627.
LIU Q C, SHU Y, HE H, et al. Relationship between CD5L level in BALF and early pulmonary fibroplasia and clinical outcome in ARDS patients [J]. *Int J Lab Med*, 2023, 44(5): 617–621, 627.
- [13] GEBE J A, KIENER P A, RING H Z, et al. Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21-q23, and cell binding characteristics of Spalpa, a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(10): 6151–6158.
- [14] GEBE J A, LLEWELLYN M, HOGGATT H, et al. Molecular cloning, genomic organization and cell-binding characteristics of mouse Spalpa [J]. *Immunology*, 2000, 99(1): 78–86.
- [15] SARRIAS M R, PADILLA O, MONREAL Y, et al. Biochemical characterization of recombinant and circulating human Spalpa [J]. *Tissue Antigens*, 2004, 63(4): 335–344.
- [16] 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.
- [17] MORI M, KIMURA H, IWAMURA Y, et al. Modification of N-glycosylation modulates the secretion and lipolytic function of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(20): 3569–3574.
- [18] 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.
- [19] LOCATI M, CURTALE G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123–147.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [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): 2013–2024.
- [23] WANG C, YOSEF N, GAUBLomme J, et al. CD5L/AIM regulates lipid biosynthesis and restrains Th17 cell pathogenicity [J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1413–1427.
- [24] BOUCH R J, ZHANG J, MILLER B C, et al. Distinct inflammatory Th17 subsets emerge in autoimmunity and infection [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(10): e20221911.
- [25] HASEGAWA H, MIZOGUCHI I, ORII N, et al. IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible novel heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5266.
- [26] NISHIKIDO T, OYAMA J, SHIRAKI A, et al. Deletion of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)/CD5L attenuates the inflammatory response and infarct size in acute myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(4): e002863.
- [27] RAJASEKARAN A, JULIAN B A, RIZK D V. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(2): 176–194.
- [28] WU M Y, CHEN C S, YIANG G T, et al. The emerging role of pathogenesis of IgA nephropathy [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(8): 225.
- [29] AKIKO T, KENTO K, CHIEKO N, et al. aim(cd5l) regulates glomerular iga deposition and its phlogogenisity in iga nephropathyregulates the glomerular iga deposition and its phlogogenisity in iga nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(suppl1): i101–i102.
- [30] ONG S B, HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, CRESPO-AVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 73–87.
- [31] LIAN X, YAN C, QIN Y, et al. Neutral lipids and peroxisome proliferator-activated receptor- γ control pulmonary gene expression and inflammation-triggered pathogenesis in lysosomal acid lipase knockout mice [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(3): 813–821.
- [32] 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(11): 3870–3882.
- [33] CHISTIakov D A, MELNICHENKO A A, MYASOEDOVA V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. *J Mol Med*, 2017, 95(11): 1153–1165.
- [34] 王颖, 寇俊杰. OxLDL 对动脉粥样硬化血栓作用研究的进展 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(3): 344–347.
WANG Y, KOU J J. Research progress of role of oxLDL in atherosclerotic thrombosis [J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2021, 30(3): 344–347.
- [35] AMÉZAGA 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(3): 509–520.
- [36] ARAI S, SHELTON J M, CHEN M, et al. A role for the apoptosis inhibitory factor AIM/Spalpa/Ap16 in atherosclerosis

- development [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(3): 201–213.
- [37] HAMADA M, NAKAMURA M, TRAN M T, et al. MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam-cell apoptosis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3147.
- [38] KUROKAWA J, NAGANO H, OHARA O, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(29): 12072–12077.
- [39] ARAI S, MAEHARA N, IWAMURA Y, et al. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain the immunoglobulin M immune complex on follicular dendritic cells [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(4): 1187–1198.
- [40] PETERS K E, DAVIS W A, ITO J, et al. Validation of a protein biomarker test for predicting renal decline in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(12): 107406.
- [41] POZNYAK A V, NIKIFOROV N G, MARKIN A M, et al. Overview of OxLDL and its impact on cardiovascular health; focus on atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 613780.
- [42] KHANNA D, KHANNA S, KHANNA P, et al. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers [J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22711.
- [43] ZATTERALE F, LONGO M, NADERI J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1607.
- [44] 郭钰雪, 詹晓蓉, 刘雪梅. 改善肥胖对高尿酸血症合并心衰的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32(3): 308–311.
- GUO Y X, ZHAN X R, LIU X M. Influence of improving obesity on hyperuricemia complicated heart failure [J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2023, 32(3): 308–311.
- [45] LEE Y S, OLEFSKY J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(5/6): 307–328.
- [46] XU H, BARNES G T, YANG Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1821–1830.
- [47] 肖鑫, 涂珺. 清热复方抗代谢炎症治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(10): 3712–3718.
- XIAO X, TU J. Research progress of anti-meta-inflammation treatment of type 2 diabetes with heat-clearing Chinese herbal compound [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2021, 23(10): 3712–3718.
- [48] 周颖, 罗英杰. 达格列净联合二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢和微炎症状态的影响 [J]. *中国民康医学*, 2023, 35(8): 138–141.
- ZHOU H, LUO Y J. Effects of Dapagliflozin combined with Metformin on glucose and lipid metabolism and microinflammatory state in obese patients with type 2 diabetes [J]. *Med J Chin People's Health*, 2023, 35(8): 138–141.
- [49] 毛清雯, 杨宇峰, 石岩. 基于“先后天之本”调控脂质代谢论治 2 型糖尿病机制 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(1): 39–43.
- MAO Q W, YANG Y F, SHI Y. Exploration of the mechanism of treating type 2 diabetes mellitus based on the regulation of lipid metabolism by the congenital foundation and the foundation of acquired constitution [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2023, 25(1): 39–43.
- [50] CAESAR R, TREMAROLI V, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 658–668.
- [51] DAHIK V D, FRISDAL E, LE GOFF W. Rewiring of lipid metabolism in adipose tissue macrophages in obesity: impact on insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5505.

[收稿日期] 2023-06-26