

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230831.1904.006\(2023-09-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230831.1904.006(2023-09-01))

原发性胆汁性胆管炎患者血清 IL-35 和 PGRN 表达水平及其临床意义*

马琴, 向瑜, 邹麟, 陈瀑[△]

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 分析血清白细胞介素-35(IL-35)和颗粒蛋白前体(PGRN)在原发性胆汁性胆管炎(PBC)中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2020 年 12 月至 2022 年 3 月该院确诊的 PBC 患者 58 例(PBC 组),并根据肝功能指标进一步分为异常肝功能组(47 例)和正常肝功能组(11 例)。另选取同期在健康检查中心招募的 26 例健康体检者作为健康对照组(HC 组)。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 IL-35 和 PGRN 水平,并分析其与肝功能状态、临床症状及影像学特征之间的关系。其中,26 例 PBC 患者采用熊去氧胆酸(UDCA)标准治疗方案治疗,比较治疗前后血清 IL-35 和 PGRN 水平的差异。**结果** PBC 组血清 PGRN 水平明显高于 HC 组($P < 0.001$),但两组血清 IL-35 水平无明显差异($P > 0.05$)。肝功能异常组血清 IL-35 水平明显低于肝功能正常组($P < 0.001$),但两组血清 PGRN 水平无明显差异($P > 0.05$)。有肝硬化影像特征的 PBC 患者血清 PGRN 水平明显高于无肝硬化特征患者($P < 0.001$),有瘙痒症状的 PBC 患者血清 IL-35 水平明显低于无瘙痒症状患者($P = 0.007$)。治疗后,PBC 患者血清 PGRN 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),但治疗前、后血清 IL-35 水平无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 血清 PGRN 和 IL-35 水平在一定程度上反映 PBC 患者的临床特征,可能作为疾病活动性和治疗效果的评估指标。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎;白细胞介素-35;颗粒蛋白前体;肝功能;疗效**[中图分类号]** R575.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)17-2586-06

Serum levels and clinical significance of interleukin-35 and progranulin in patients with primary biliary cholangitis*

MA Qin, XIANG Yu, ZOU Lin, CHEN Pu[△]

(Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the serum expression levels and clinical significance of interleukin-35 (IL-35) and progranulin (PGRN) in patients with primary biliary cholangitis (PBC). **Methods** A total of 58 cases of patients diagnosed with PBC in this hospital from December 2020 to March 2022 were selected (the PBC group) and further divided into the abnormal liver function group (47 cases) and normal liver function group (11 cases) according to liver function indicators. Additionally, another 26 health subjects recruited in the health examination center during the same period were selected as the health control group (HC group). The levels of serum IL-35 and PGRN in all subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and their relationship with liver function status, clinical symptoms and imaging features were analyzed. Among them, 26 cases of patients with PBC were treated with ursodeoxycholic acid (UDCA) standard treatment regimen, and the differences in serum IL-35 and PGRN levels before and after treatment were compared. **Results** The serum level of PGRN in the PBC group was significantly higher than that in the HC group ($P < 0.001$), while there was no significant difference in the serum IL-35 level between the two groups ($P > 0.05$). The serum IL-35 level in the abnormal liver function group was significantly lower than that in the normal liver function group ($P < 0.001$), while there was no significant difference in the serum PGRN level between the two groups ($P > 0.05$). The serum PGRN level of PBC patients with liver cirrhosis features was significantly higher than that of patients without liver cirrhosis features ($P < 0.001$), and the serum IL-35 level of PBC patients

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM099)。 作者简介:马琴(1995-),在读硕士研究生,主要从事感染与免疫相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:201737@hospital.cqmu.edu.cn。

with pruritus symptoms was significantly lower than that of patients without pruritus symptoms ($P = 0.007$). After treatment, the serum PGRN level of PBC patients was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the serum IL-35 level before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum levels of PGRN and IL-35 reflect the clinical characteristics of PBC patients to a certain extent, and may be used as indicators for disease activity and therapeutic effect.

[Key words] primary biliary cholangitis; interleukin-35; progranulin; liver function; efficacy

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是最常见的自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)。该病为自身免疫介导的慢性肝胆炎性病变,以胆道破坏和进行性肝内胆汁淤积为病变特征。抗线粒体抗体出现,以及肝功能标志物碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰胺转移酶(GGT)和免疫球蛋白 M 升高是其血清学特征^[1-2]。PBC 的发病机制尚不清楚,目前研究认为 PBC 发病可能是遗传和环境因素相互作用的结果,其中免疫调节起着至关重要的作用,而细胞因子是免疫系统的重要组成部分,参与了 PBC 的发病。颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)是一种由颗粒蛋白基因编码的多功能分泌型糖蛋白,它在免疫细胞、增殖的上皮细胞^[3]、软骨细胞和神经元^[4]中大量表达,具有调节免疫炎症反应和促进生长发育的作用。近年来,大量研究证实了 PGRN 作为免疫调节剂的重要性。在类风湿关节炎、炎症性肠病等多种自身免疫性疾病的发展中,PGRN 通过调节免疫功能促进疾病进展,特别是通过调节肿瘤坏死因子- α /TNF 受体(TNF- α /TNFR)信号通路^[5]。同时,PGRN 裂解形成的颗粒体蛋白(granulin, GRN)小肽片段中和其抗炎作用,刺激机体产生多种炎症因子,增强免疫反应,促进自身免疫性疾病的发生^[6]。但 PGRN 与 PBC 在临床症状和实验室指标上的关系尚缺乏报道。因此,研究 PGRN 是否参与调节 PBC 中的炎症反应具有一定意义,可以为 PGRN 和 PBC 之间的关系提供新的见解。

白细胞介素(interleukin, IL)-35 是最近发现的 IL-12 因子家族成员。它是一种主要由调节性 T 淋巴细胞(Treg)和调节性 B 细胞(Breg)^[6]合成的细胞因子,通过抑制 T 淋巴细胞增殖发挥免疫抑制功能,同时诱导 Treg 生成,提高 Treg 比例,增加抗炎细胞因子,抑制免疫细胞增殖,保护肝脏免受炎症环境的攻击,发挥免疫抑制作用^[7]。目前,IL-35 已被证实与几种自身免疫性疾病的发生和进展密切相关,包括炎症性肠病、系统性硬化症、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮^[8]。有研究报道,PBC 患者血清 IL-35 水平较低^[9]。因此,IL-35 可能在血清和肝脏组织中作为疾病的保护因子影响 PBC 的发生和进展。但关于 IL-35 在 PBC 中的免疫应答机制及其与疾病发生、发展的关系仍在探索中。本研究通过检测 PBC 患者血清 PGRN 和 IL-35 水平,分析其与临床症状、实验室指标、疾病活动性和疗效的关系,探讨 PGRN 和 IL-35

在 PBC 发展中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月至 2022 年 3 月在本院确诊为 PBC 的住院和门诊患者 58 例(PBC 组)作为研究对象,所有患者均符合亚太肝脏研究学会(APASL)临床实践指南 2022 年制定的 PBC 诊断标准^[10]。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染;(2)有任何自身免疫性疾病史;(3)酒精或药物引起的肝损伤等;(4)近期使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。根据肝功能指标分为异常肝功能组(47 例)和正常肝功能组(11 例)两个亚组,肝功能指标包括血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、GGT、ALP,其中 1 项及以上高于实验室正常参考范围上限判为肝功能异常。所有患者中 26 例采用熊去氧胆酸(UDCA)标准治疗方案,并在治疗 4 周后得到随访。选取同期在本院健康检查中心招募的 26 例健康体检者作为健康对照组(HC 组)。本研究获得重庆医科大学伦理委员会批准(批准号:2022-K78)。

1.2 方法

1.2.1 临床和实验室资料收集

所有临床资料均来自门诊和住院病历,所有患者在入院时进行病史记录。(1)一般临床资料:包括性别、年龄、体重指数(BMI);(2)实验室检查指标:临床相关实验室检查均在本院检验科完成,其中血清总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、ALT、AST、GGT、ALP 采用德国罗氏公司 Cobas C701 全自动生化分析仪及配套试剂检测;(3)症状和影像学表现:包括乏力、瘙痒、腹胀、黄疸等症状,以及肝硬化、门静脉高压、腹水、胆囊壁增厚等影像学表现。

1.2.2 血清标本的收集和處理

所有研究对象在空腹 6~8 h 后采集静脉血,3 600 r/min 离心 10 min 后进行实验室生化指标检测,同时用 EP 管收集血清,于-80℃冰箱储存,避免反复冻融。

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-35 和 PGRN 水平

采用 ELISA 测定血清 IL-35 和 PGRN 水平,IL-35 ELISA 试剂盒购自美国 Novus 公司,PGRN ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司,操作参照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

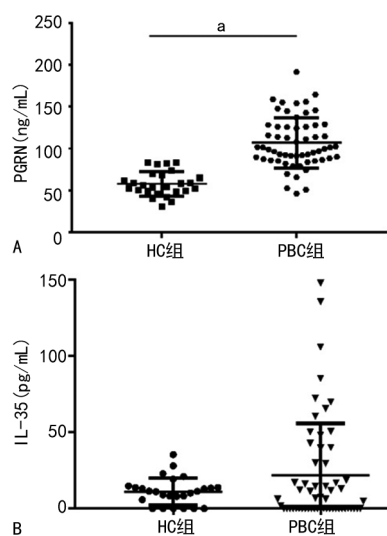
采用 GraphPad Prism7.0 软件和 SPSS25.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PBC 组与 HC 组临床和实验室指标比较

表 1 PBC 组与 HC 组临床和实验室指标比较

项目	PBC 组($n=58$)	HC 组($n=26$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别[$n(\%)$]			0.061	0.805
男	12(20.69)	6(23.08)		
女	46(79.31)	20(76.92)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.60 \pm 12.23	59.77 \pm 5.05	0.442	0.660
BMI[$M(Q_1, Q_3)$, kg/m ²]	22.68(20.67, 24.68)	22.00(20.00, 23.25)	1.031	0.302
总蛋白[$M(Q_1, Q_3)$, g/dL]	72.00(64.00, 80.25)	73.00(71.00, 75.00)	0.416	0.677
白蛋白[$M(Q_1, Q_3)$, g/dL]	37.00(31.75, 41.00)	45.50(43.00, 47.00)	6.108	<0.001
总胆红素[$M(Q_1, Q_3)$, g/dL]	16.45(10.25, 38.20)	10.40(7.98, 13.63)	3.106	0.002
直接胆红素[$M(Q_1, Q_3)$, g/dL]	6.05(3.40, 22.00)	4.90(3.65, 5.63)	1.665	0.096
ALT[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	49.50(31.00, 100.50)	14.00(12.00, 20.25)	6.509	<0.001
AST[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	62.00(37.50, 86.50)	17.00(15.00, 21.25)	6.713	<0.001
GGT[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	156.50(76.25, 327.25)	20.50(12.00, 29.75)	6.977	<0.001
ALP[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	163.00(108.00, 257.00)	63.00(57.00, 68.25)	6.498	<0.001



A: 血清 PGRN 水平比较; B: 血清 IL-35 水平比较; ^a: $P<0.001$ 。

图 1 PBC 组与 HC 组血清 PGRN 和 IL-35 水平比较

2.3 PGRN、IL-35 水平与肝功能的关系

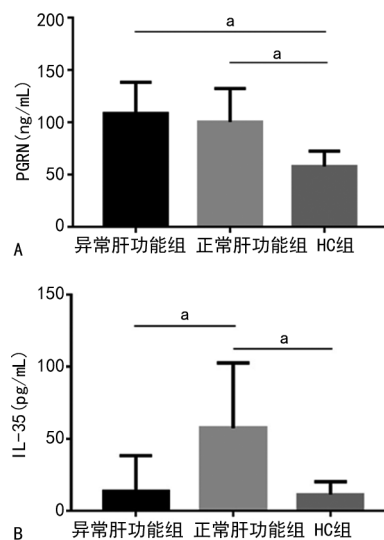
PBC 患者中异常肝功能组和正常肝功能组血清 PGRN 水平分别为 101.77(86.38, 127.98) 和 91.59(87.16, 114.47) ng/mL, 均明显高于 HC 组 ($P<0.001$); 正常肝功能组和异常肝功能组血清 PGRN 水

PBC 组血清白蛋白水平明显低于 HC 组 ($P<0.001$), 总胆红素、ALT、AST、GGT 及 ALP 水平均明显高于 HC 组 ($P<0.05$), 两组性别、年龄、BMI 及其他实验室指标水平均无明显差异 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 PBC 组与 HC 组血清 PGRN 和 IL-35 水平比较

PBC 组血清 PGRN 水平为 100.33(86.96, 126.66) ng/mL, 高于 HC 组的 54.92(48.56, 68.77) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P<0.001$); PBC 组和 HC 组血清 IL-35 水平分别为 6.31(0.00, 32.39)、11.14(4.33, 14.03) pg/mL, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 1。

平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。正常肝功能组和异常肝功能组血清 IL-35 水平分别为 42.87(29.67, 69.93) 和 0.00(0.00, 14.87) pg/mL, 差异有统计学意义 ($P<0.001$), 见图 2。

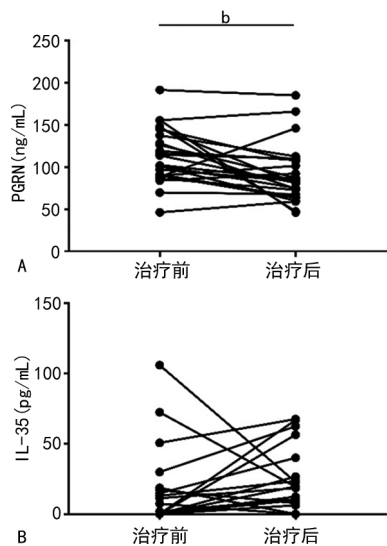


A: 血清 PGRN 水平比较; B: 血清 IL-35 水平比较; ^a: $P<0.001$ 。

图 2 不同肝功能情况 PBC 患者及健康对照者血清 PGRN 和 IL-35 水平比较

2.4 PBC 治疗前后血清 PGRN 和 IL-35 水平比较

26 例 PBC 患者治疗前、后血清 PGRN 水平分别为 108.02(89.82,139.20)和 83.93(67.00,108.47) ng/mL, 治疗后较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗前、后血清 IL-35 水平分别为 0.00(0.00,15.43)和 10.29(0.00,24.25) pg/mL, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 3。



A: 血清 PGRN 水平比较; B: 血清 IL-35 水平比较; ^b: $P < 0.05$ 。

图 3 PBC 患者治疗前后血清 PGRN 和 IL-35 水平比较

2.5 不同症状和影像学表现患者血清 PGRN、IL-35 水平的差异

58 例 PBC 患者中, 有肝硬化影像学表现的患者血清 PGRN 水平明显高于无肝硬化影像学表现的患者 ($P < 0.001$); 有瘙痒症状的患者血清 IL-35 水平明显低于无瘙痒症状的患者 ($P = 0.007$), 其余不同症状和影像学表现的患者血清 PGRN、IL-35 水平均无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 2、3。

表 2 不同症状和影像学表现患者血清 PGRN 水平比较 [$n = 58, M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]

项目	<i>n</i>	PGRN	<i>Z</i>	<i>P</i>
乏力			0.385	0.701
有	22	99.32(90.88,131.25)		
无	36	101.81(86.09,126.17)		
瘙痒			0.622	0.534
有	20	105.13(86.82,139.02)		
无	38	99.32(86.86,126.08)		
腹胀			0.852	0.394
有	16	112.50(92.03,128.15)		
无	42	99.32(86.28,126.66)		
黄疸			0.185	0.853
有	18	101.47(83.34,132.44)		
无	40	98.10(87.83,126.17)		
肝硬化			3.742	<0.001
有	34	115.02(94.84,138.68)		
无	24	88.90(78.65,101.61)		

续表 2 不同症状和影像学表现患者血清 PGRN 水平比较 [$n = 58, M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]

项目	<i>n</i>	PGRN	<i>Z</i>	<i>P</i>
门静脉高压			0.436	0.663
有	14	99.32(92.64,126.18)		
无	44	101.17(86.09,127.54)		
腹水			0.968	0.333
有	15	111.43(92.73,125.51)		
无	43	99.51(85.99,127.98)		
胆囊壁增厚			1.456	0.145
有	12	111.43(99.51,155.74)		
无	46	96.70(86.86,125.68)		

表 3 不同症状和影像学表现患者血清 IL-35 水平比较 [$n = 58, M(Q_1, Q_3)$, pg/mL]

项目	<i>n</i>	IL-35	<i>Z</i>	<i>P</i>
乏力			0.538	0.591
有	22	0.00(0.00,24.05)		
无	36	0.00(6.57,37.22)		
瘙痒			2.692	0.007
有	20	0.00(0.00,12.17)		
无	38	12.96(0.00,50.49)		
腹胀			0.410	0.682
有	16	6.31(0.00,16.35)		
无	42	6.09(0.00,40.45)		
黄疸			0.564	0.573
有	18	0.00(0.00,39.75)		
无	40	6.57(0.00,29.89)		
肝硬化			0.670	0.503
有	34	6.57(0.00,16.96)		
无	24	5.55(0.00,46.98)		
门静脉高压			0.819	0.413
有	14	9.96(0.00,25.44)		
无	44	0.94(0.00,37.22)		
腹水			1.163	0.245
有	15	0.00(0.00,16.91)		
无	43	11.26(0.00,40.06)		
胆囊壁增厚			0.776	0.438
有	12	13.09(0.00,18.71)		
无	46	0.94(0.00,40.45)		

3 讨论

PBC 在全球范围内广泛分布, 既往报道主要来自欧洲和北美, 但近年来亚太地区发病率呈上升趋势。PBC 的病因和发病机制尚未完全明确。有研究显示, PBC 患者体内存在明显的免疫调节紊乱及多种细胞因子的异常表达, 且与 PBC 的发生和发展、严重程度

及预后密切相关^[11-13]。目前,PGRN和IL-35在自身免疫性疾病中的作用已经成为研究热点,但在PBC中的研究少见报道。本研究检测了PBC患者血清PGRN和IL-35水平,并分析其与疾病的关系。

PGRN是一种自分泌生长因子,在伤口愈合、肿瘤发生和发展、感染及细胞增殖等过程中发挥调节作用^[14]。另有研究表明,PGRN是一种多功能免疫调节分子,可调节免疫细胞的募集,以及趋化因子和炎症因子的释放,如通过调节IL-8、IL-10、TNF- α 等炎症因子的分泌控制机体的免疫反应^[15-16]。PGRN通过促进自身抗体的产生,增强辅助性T淋巴细胞(Th)1和Th17的细胞反应,以及促进Treg的产生^[17-18],参与多种自身免疫性疾病的发生、发展。近期有研究表明,PGRN与Treg上的TNFR2结合,拮抗TNF- α 下调Treg的免疫抑制功能,保护Treg的正常功能,从而控制自身免疫反应^[19]。如PGRN在类风湿关节炎中的表达水平与疾病活动度及关节功能密切相关^[15]。在系统性红斑狼疮中PGRN表达明显升高,且与疾病活性呈正相关,其可通过增强Toll样受体9(TLR9)信号,促进炎症反应,从而加重疾病严重程度^[20]。本研究与以上研究结果一致,PBC患者血清PGRN水平明显高于健康对照者,表明PBC患者较健康人群机体表现出较强的免疫炎症反应。进一步分析发现,正常肝功能和异常肝功能PBC患者血清PGRN水平无明显差异,但有肝硬化的PBC患者血清PGRN水平明显高于无肝硬化患者,提示PGRN可作为判断PBC患者肝硬化的一项重要指标。此外,UDCA治疗4周后,PBC患者血清PGRN水平较治疗前明显降低,提示PGRN可能作为PBC的疗效观察指标。

IL-35作为一种新的具有免疫抑制功能的细胞因子,主要通过提高Treg比例,分泌更多的炎症细胞因子,抑制Th17分化来发挥免疫调节作用^[21-23]。WANG等^[24]研究表明,IL-35可以通过调节炎症性肠病小鼠模型炎症因子的表达,促进炎症因子IL-10的分泌,抑制促炎细胞因子IL-6、TNF- α 、IL-17等的表达,发挥免疫抑制作用。在一项关于系统性红斑狼疮的研究中发现,活动期系统性红斑狼疮患者血清IL-35水平低于非活动期,狼疮性肾炎患者血清IL-35水平低于无狼疮性肾炎患者^[25]。据LI等^[9]报道,PBC患者血清IL-35水平低于健康人群,且晚期患者血清IL-35水平高于早期患者。另有研究发现,IL-35在慢性乙型肝炎患者血清中呈高表达,而在健康对照组中没有检测到IL-35^[26]。这些研究结果均提示IL-35的生物学功能较为复杂,在不同的疾病中其产生机制及调控免疫反应的作用不尽相同。本研究在大多数PBC患者和健康对照者血清中都检测到IL-35,但IL-35总体水平较低,且PBC患者与健康对照者无明显差异,这与LI等^[9]发现PBC患者血清IL-35水平低于健康对照组不一致,分析原因可能与纳入人群、

样本量、患者的疾病进程不同等因素有关。比较不同肝功能状态的PBC患者血清IL-35水平发现,正常肝功能PBC患者血清IL-35水平明显高于异常肝功能PBC患者和健康对照者,这似乎与IL-35的免疫负调节功能相矛盾,分析原因可能是由于在疾病发生和发展的某些时机机体处于“免疫麻痹”状态,导致IL-35的促炎-抗炎功能出现不平衡现象,抗炎因子的表达占据优势,机体产生更多的IL-35来拮抗促炎性细胞因子以维持肝功能的稳定。本研究提示了PBC患者血清IL-35水平与疾病活动度相关的可能性。但在治疗前后的观察中发现血清IL-35水平无明显变化,表明IL-35可能与疗效无关。此外,在分析其与临床症状的关系中发现,有瘙痒症状的PBC患者血清IL-35水平更低,而瘙痒是胆汁淤积的一个重要临床表现,也是PBC的疾病特点。鉴于IL-35在PBC患者体内较为复杂的表现,还需进一步研究分析其在疾病中的作用。

综上所述,血清PGRN和IL-35在PBC的发生、发展中呈现出不同的变化,并与疾病的活动性和疗效有一定的关系,可能作为新的血清学指标辅助疾病诊疗。但本研究存在样本量较小、未进行疾病分期等不足,需进行更深入的研究来阐明PGRN和IL-35在PBC发生、发展中的复杂机制。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022,30(3):264-275.
- [2] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. Hepatol Int, 2022,16(1):1-23.
- [3] SIRBE C, SIMU G, SZABO I, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24):13578.
- [4] SUÁREZ-CALVET M, CAPELL A, ARAQUE CABALLERO M A, et al. CSF progranulin increases in the course of Alzheimer's disease and is associated with sTREM2, neurodegeneration and cognitive decline[J]. EMBO Mol Med, 2018,10(12):e9712.
- [5] LAN Y J, SAM N B, CHENG M H, et al. Progranulin as a potential therapeutic target in immune-mediated diseases[J]. J Inflamm Res, 2021,14:6543-6556.
- [6] YE Z, JIANG Y, SUN D, et al. The plasma interleukin (IL)-35 level and frequency of circu-

- lating IL-35⁺ regulatory B cells are decreased in a cohort of chinese patients with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):13210.
- [7] HU S, LIAN P P, HU Y, et al. The role of IL-35 in the pathophysiological processes of liver disease[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:569575.
- [8] ZHANG J, ZHANG Y, WANG Q, et al. Interleukin-35 in immune-related diseases: protection or destruction[J]. *Immunology*, 2019, 157(1):13-20.
- [9] LI T, HUANG Y, LIU P, et al. Lower plasma levels of IL-35 in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 244(2):123-131.
- [10] 朱晶, 高沿航. 《2022 年亚太肝病学会临床实践指导:原发性胆汁性胆管炎的诊断与疾病管理》推荐意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2):318-319.
- [11] XU Y F, YAO Y, MA M, et al. The proinflammatory cytokines IL-18, IL-21, and IFN- γ differentially regulate liver inflammation and anti-mitochondrial antibody level in a murine model of primary biliary cholangitis[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:7111445.
- [12] AKBEROVA D, KIASOV A P, ABDULGANIEVA D. Serum cytokine levels and their relation to clinical features in patients with autoimmune liver diseases[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017:9829436.
- [13] 骆苏彦, 李婷婷, 王亚奇, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者外周血 Treg/Th17 细胞相关细胞因子水平变化[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(5):673-676.
- [14] LIU C, LI J, SHI W, et al. Progranulin regulates inflammation and tumor[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(2):88-102.
- [15] JIAN J, LI G, HETTINGHOUSE A, et al. Progranulin: a key player in autoimmune diseases[J]. *Cytokine*, 2018, 101:48-55.
- [16] CHEN Y Q, WANG C J, XIE K, et al. Progranulin improves acute lung injury through regulating the differentiation of regulatory T cells and interleukin-10 immunomodulation to promote macrophage polarization[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:9704327.
- [17] WANG C, ZHOU W, SU G, et al. Progranulin suppressed autoimmune uveitis and autoimmune neuroinflammation by inhibiting Th1/Th17 cells and promoting treg cells and M2 macrophages[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(2):e1133.
- [18] 杨迪, 杜作晨, 轩兴田, 等. 颗粒蛋白前体通过 CTLA4 调控调节性 T 细胞的发育和功能[J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(3):193-199.
- [19] FU W, HU W, YI Y S, et al. TNFR2/14-3-3 signaling complex instructs macrophage plasticity in inflammation and autoimmunity[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16):e144016.
- [20] JING C, ZHANG X, SONG Z, et al. Progranulin mediates proinflammatory responses in systemic lupus erythematosus: implications for the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(1):33-42.
- [21] LI Y, JIE Y, WANG X, et al. Serum IL-35 is decreased in overweight patients with rheumatoid arthritis: its correlation with Th1/Th2/Th17-related cytokines[J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1):42.
- [22] ZHU J J, SHAN N N. Immunomodulatory cytokine interleukin-35 and immune thrombocytopenia[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(12):30060520976477.
- [23] CHEN C, XU H, PENG Y, et al. Elevation in the counts of IL-35-producing B cells infiltrating into lung tissue in mycobacterial infection is associated with the downregulation of Th1/Th17 and upregulation of Foxp3⁺ Treg[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13212.
- [24] WANG Y, MAO Y, ZHANG J, et al. IL-35 recombinant protein reverses inflammatory bowel disease and psoriasis through regulation of inflammatory cytokines and immune cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2):1014-1025.
- [25] NASSIF M A. Urine and serum interleukin 35 as potential biomarkers of lupus nephritis[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2021, 46(3):351-359.
- [26] SHI Y Y, DAI M J, WU G P, et al. Levels of interleukin-35 and its relationship with regulatory T-cells in chronic hepatitis B patients[J]. *Viral Immunol*, 2015, 28(2):93-100.