

## 颗粒蛋白前体在慢性气道炎症性疾病中的研究进展\*

刘洁婷<sup>1</sup> 谢甜<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>海南省人民医院, 海南 海口 570311; <sup>2</sup>海南医科大学附属海南医院呼吸与危重症医学科, 海南 海口 570311

**[摘要]** 颗粒蛋白前体是一种分泌性糖蛋白, 在慢性气道炎症性疾病的发生及发展中扮演着关键角色, 有望成为慢性气道炎症性疾病的新颖诊断生物标志物和潜在的治疗靶点。本文对颗粒蛋白前体的特性和功能以及在慢性气道炎症性疾病诊疗中的研究进展作一综述, 以期对早期气道炎症性疾病, 如慢性阻塞性肺疾病、哮喘等疾病的早期诊断、病情监测及靶向治疗策略提供新的思路, 推动颗粒蛋白前体从基础研究向临床应用的转化, 为改善患者预后及探索新型诊疗手段奠定理论基础。

**[关键词]** 颗粒蛋白前体; 慢性气道炎症; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.01.018

### Research progress in progranulin in chronic airway inflammatory diseases

Liu Jieting<sup>1</sup>, Xie Tian<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>Hainan General Hospital, Haikou 570311, China; <sup>2</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Hainan Medical University Hainan Hospital, Haikou 570311, China

\*\* Corresponding author: Xie Tian, email: hpphxietian@163.com

**[Abstract]** Progranulin, a secreted glycoprotein, is pivotal in the development and advancement of chronic airway inflammatory diseases, rendering it a promising novel diagnostic biomarker and possible therapeutic target. This review encapsulates current progress in comprehending the attributes, biological roles, and potential applications of progranulin in the diagnosis and treatment of chronic airway inflammatory diseases. The results seek to offer novel insights for early diagnosis, disease surveillance, and tailored treatment approaches in airway inflammatory disorders, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This review aims to expedite the translation of progranulin-related findings from fundamental research to clinical application, establishing a theoretical basis for enhancing patient outcomes and investigating innovative diagnostic and treatment strategies in respiratory medicine.

**[Key words]** Progranulin; Chronic airway inflammatory diseases; Chronic obstructive pulmonary disease; Asthma

慢性气道炎症性疾病是指炎症累及上和(或)下气道的慢性疾病, 以气道炎症、气道阻塞及气道重塑为主要特征, 以慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及支气管哮喘(Bronchial asthma, BA)为代表。近年来, 随着环境的改变和社会经济的发展, 流行病学显示, 慢性气道炎症性疾病的患病人数日趋增多, 2019年全国哮喘横断面研究数据表明, 我国成人BA患病人数约为4570万<sup>[1]</sup>。2018年4月中国成人肺部健康研究首次证实, COPD患病人数已达约1亿<sup>[2]</sup>。颗粒蛋白前体(Progranulin, PGRN)是一种多功能生长因子, 主要由免疫细胞和上皮细胞产生, 参与了许多疾病过程, 包括自身免疫性疾病、癌症、神经退行性疾病和多种炎症性疾病, 也参与了慢性气道炎症性疾病的发生与发展, PGRN有望成为慢性气道炎症性疾病的新颖诊断生物标志物和潜在的治疗靶点。本文对PGRN的特性和功能以及在慢性气道炎症性疾病诊疗中的研

究进展作一综述。

#### 1 PGRN的结构

PGRN是一种由593个氨基酸组成的自分泌生长因子。作为多功能生长因子, PGRN也被称为颗粒蛋白上皮素前体、血小板衍生生长因子、前上皮素和顶粒蛋白。PGRN在胞内以约68.5 kDa的分子量存在, 经糖基化修饰后分子量增加至88 kDa, 并以这种成熟形式完成分泌过程。PGRN在细胞内和细胞外均经历蛋白水解裂解过程, 进而释放出不同的单独颗粒蛋白片段, 每个片段均由56~57个氨基酸残基组成<sup>[3]</sup>。每个颗粒蛋白结构域通常包含12个半胱氨酸残基, 这些半胱氨酸残基形成6个二硫键, 进而赋予颗粒蛋白紧凑的 $\beta$ -折叠片层构象<sup>[4]</sup>。

#### 2 PGRN的功能及作用机制

PGRN在上皮细胞、免疫细胞、内皮细胞、造血干细胞、脂肪组织细胞、骨骼肌细胞和神经元等细胞中高度表达, 参与胚胎发生、伤口愈合、

收稿日期: 2025-04-09 修回日期: 2025-05-31 录用日期: 2025-06-03

\* 海南省重点研发计划(ZDYF2023SHFZ103); 海南省自然科学基金(819QN354)

\*\* 通信作者: 谢甜, 电子邮箱 hpphxietian@163.com

炎症、肿瘤发生等多种生理和疾病过程<sup>[3]</sup>。

### 2.1 PGRN 的抗炎作用

PGRN 在炎症调控中表现出双重功能,一方面其完整分子通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 信号通路发挥抗炎作用。当 PGRN 与肿瘤坏死因子受体 2 (Tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 特异性结合后,能有效抑制 TNF- $\alpha$  诱导的气道上皮细胞凋亡及黏液腺增生。这是 BA 和 COPD 气道重塑的核心病理环节<sup>[5-6]</sup>。另一方面, PGRN 可被中性粒细胞的弹性蛋白酶特异性切割,释放具有促炎活性的颗粒蛋白,后者可通过激活核因子  $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路促进促炎细胞因子,如白细胞介素 (Interleukin, IL) -6、IL-8 的合成与分泌,这种效应在 COPD 急性加重期的中性粒细胞浸润过程中可能起关键作用<sup>[7]</sup>。PGRN 这种双向调节特性在正常气道中维持免疫稳态,可通过降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子的水平,同时上调 IL-10 等抗炎因子的表达,实现对气道黏膜炎症反应的精准调控。

PGRN 对 TNFR 家族的结合具有选择性。相较于 TNF- $\alpha$ , PGRN 对 TNFR2 表现出更高的配体结合亲和力,这与气道炎症中 TNFR2 的异常表达分布高度吻合<sup>[8]</sup>。相关研究证实,在 BA 患者的气道平滑肌细胞及 COPD 患者支气管上皮细胞中, TNFR2 在气道上皮的高表达与炎症持续性激活密切相关,这也提示 PGRN 可能通过 TNFR2 介导的信号通路参与气道炎症的发生发展<sup>[9]</sup>。在脂多糖诱导的急性肺损伤中, PGRN 通过上调抗炎因子 IL-10 并抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放,抑制中性粒细胞浸润及肺泡上皮细胞凋亡,减轻肺水肿和炎症损伤<sup>[10]</sup>。在类风湿性关节炎中, PGRN 通过结合 TNFR1/TNFR2,可拮抗 TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 通路,可促进调节性 T 细胞 (Regulatory T cell, Treg) 分化发挥抗炎作用,其血清水平与疾病活动性呈正相关<sup>[11]</sup>。PGRN 还能有效抵抗细菌感染、细菌死亡和内毒素休克,缓解肺损伤和肾功能衰竭症状,减少促炎介质的产生,减少肺内促炎细胞的异常增殖,对凋亡进行动态调控,从而治疗内毒素休克<sup>[12]</sup>。在急性感染中,它阻碍了脂多糖介导的促炎细胞因子的释放发挥抗炎作用<sup>[13]</sup>。

### 2.2 PGRN 的促炎作用

PGRN 的促炎作用在代谢性疾病及免疫病理过程中表现显著。作为与肥胖、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病密切相关的脂肪因子, PGRN 通过下调沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (Silent information regulator 2-related enzyme 1, SIRT1) 的表达,以 SIRT1/NF- $\kappa$ B 依赖性方式调控脂肪组织炎症反应<sup>[14]</sup>。SIRT1 过表达可逆转 PGRN 诱导的胰岛素抵抗及促炎基因激活,是其在肥胖相关代谢紊乱中的促炎机制<sup>[15]</sup>。在系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythe-

matusus, SLE)、多发性肌炎和皮炎等结缔组织疾病中,患者血清 PGRN 水平显著升高<sup>[16]</sup>。在降植烷诱导的 SLE 小鼠模型中, PGRN 缺陷小鼠 1 型辅助性 T 细胞 (Type 1 Helper T cell, Th1) / Th17 细胞比例降低,而 Th2/ Treg 细胞比例增加,伴随干扰素- $\gamma$ 、IL-17A 等促炎因子减少及调节性 B 细胞扩增,表明 PGRN 通过增强 Th1/Th17 应答及自身抗体生成促进 SLE 进展,可能为 SLE 患者提供新的治疗选择<sup>[16]</sup>。PGRN 的促炎效应亦见于感染性疾病,研究表明,流感病毒感染患者血清 PGRN 水平显著上调,通过招募中性粒细胞加剧肺部炎症反应,且重症患者 PGRN 浓度显著高于轻症患者;抑制 PGRN 可明显改善肺水肿及组织损伤,提示其作为流感预后评估及治疗干预的潜在生物标志物<sup>[17]</sup>。

### 2.3 PGRN 在其他系统疾病中的作用

PGRN 在肿瘤发生发展中发挥多效性调控作用,通过激活 Janus 激酶 2 - 信号转导及转录激活因子 3/4 (Janus kinase 2-Signal transducer and activator of transcription 3/4, JAK2 - STAT3/4) 信号通路促进甲状腺乳头状癌的增殖、转移并抑制细胞凋亡<sup>[18]</sup>。敲低 PGRN 可显著抑制神经胶质瘤细胞生长,提示其作为潜在抗肿瘤靶点的价值<sup>[19]</sup>。PGRN 通过促进血管生成、增强化疗耐药性和辐射抵抗等机制参与肿瘤恶性进展<sup>[20]</sup>。

在免疫调控领域, PGRN 缺陷的巨噬细胞在缺氧条件下会引发心脏毒性,其机制涉及抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$  表达和 NF- $\kappa$ B 活化,导致炎症细胞因子异常分泌及代谢紊乱,进而加重心肌梗死后心功能障碍<sup>[21]</sup>。但 PGRN 缺失可增强巨噬细胞与中性粒细胞对真菌的吞噬杀伤能力,提升宿主抗真菌免疫应答<sup>[22]</sup>。神经退行性疾病研究中, PGRN 通过调控溶酶体稳态、脂质代谢及自噬途径发挥核心作用,尤其对额颞叶痴呆等溶酶体功能障碍相关疾病展现出重要治疗潜力<sup>[23]</sup>。PGRN 通过促进角膜上皮细胞增殖、三叉神经节细胞轴突再生和抑制眼部炎症来促进角膜伤口愈合<sup>[24]</sup>。表明 PGRN 具有在发挥抗炎作用的同时在伤口修复中也发挥了作用。

## 3 PGRN 与慢性气道炎症性疾病

### 3.1 PGRN 与 BA

BA 作为一种异质性慢性气道炎症性疾病,以可逆性气流受限、气道高反应性及气道重塑为特征,临床表现为反复发作的喘息、气促和咳嗽<sup>[25]</sup>。PGRN 在气道上皮细胞中呈高表达, TNF- $\alpha$  是导致气道中性粒细胞炎症和支气管高反应性的主要细胞因子, PGRN 通过抑制中性粒细胞脱颗粒和 TNF- $\alpha$  信号转导参与中性粒细胞型哮喘的发生发展<sup>[26]</sup>。屋尘螨诱导的小鼠慢性哮喘模型及转化生长因子 - $\beta$ 1 (Transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta$ 1) 刺激的气道上皮细胞体外模型发现,屋尘螨暴露可触

发气道上皮细胞自噬异常并加速气道纤维化重塑; 而外源性 PGRN 干预能显著抑制胶原沉积及纤维化进程, 其保护作用与下调高迁移率族蛋白 1 (High mobility group box 1 protein, HMGB1) 表达、阻断自噬过度激活密切相关, 为屋尘螨诱导的慢性哮喘治疗提供了潜在策略<sup>[5]</sup>。进一步机制解析显示, PGRN 在过敏性气道炎症中具有多细胞来源特性, 在过敏原刺激下, 巨噬细胞是 PGRN 早期分泌的主要来源<sup>[6]</sup>。巨噬细胞特异性 PGRN 缺陷小鼠表现为嗜酸性粒细胞气道浸润显著减少, 同时巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力增强, 提示 PGRN 通过调控免疫细胞功能参与哮喘进程<sup>[27]</sup>。PGRN 选择性结合 TNFR1/2 的半胱氨酸富集结构域, 阻断 TNF- $\alpha$  与受体结合, 抑制 NF- $\kappa$ B 通路激活, 减少 IL-6 等促炎因子释放, 并降低气道平滑肌细胞中 Rho 相关蛋白 A 活性以缓解支气管高反应性; 同时, PGRN 通过促进叉头框蛋白 P3 阳性 (Forkhead box P3-positive, Foxp3<sup>+</sup>) 调节性 T 细胞增殖及 IL-10 分泌, 抑制 Th17 细胞介导的中性粒细胞募集, 并抑制趋化因子 CXCL9/10 释放以减少炎症细胞迁移。此外, BA 患者气道中过度激活的中性粒细胞弹性蛋白酶和蛋白酶 3 可降解 PGRN 生成促炎颗粒蛋白肽段, 而外源性 PGRN 补充可直接抑制中性粒细胞脱颗粒。临床研究表明, BA 患者血清 PGRN 水平与气道阻塞程度呈负相关, 低浓度 PGRN 提示有重症 BA 风险, 动物实验亦证实鼻内给予 PGRN 可显著抑制过敏性哮喘小鼠的支气管平滑肌高反应性, 揭示其在哮喘炎症中的核心调控作用<sup>[28]</sup>。在临床应用层面, 尽管 PGRN 作为生物标志物的检测精度尚未达到糖化血红蛋白在糖尿病中的标准化水平, 但其血清浓度与中性粒细胞型哮喘严重程度呈显著正相关, 为哮喘表型分型及内源性评估提供了新思路。

综上所述, PGRN 不仅可作为哮喘病情监测的潜在分子标志物, 其抑制炎症过度反应与促进组织修复的双重调控特性更为开发新型靶向治疗策略提供了理论依据。

### 3.2 PGRN 与 COPD

COPD 是一种以持续性气流受限和呼吸系统症状为特征的可预防、可治疗的慢性气道疾病。主要累及气道和 (或) 肺泡结构, 通常由有害颗粒或气体暴露 (如吸烟) 触发, 并受遗传易感性、异常炎症反应及肺发育异常等宿主因素共同调控。研究表明, 香烟烟雾可通过破坏蛋白质稳态和自噬功能加速肺组织衰老及细胞衰老进程<sup>[29]</sup>。PGRN 能显著抑制香烟烟雾诱导的人肺泡上皮细胞凋亡, 提示其潜在的肺保护作用<sup>[30]</sup>。在 COPD 的发病机制中, 中性粒细胞炎症占据核心地位。PGRN 作为在中性粒细胞内高表达的蛋白, 可能通过调控炎症反应参与疾病进展。中性粒细胞弹性蛋白酶 (Neutrophil elastase, NE) 与蛋白酶 3 (Proteinase

3, PR3) 作为 COPD 气道中过度活化的丝氨酸蛋白酶, 其对 PGRN 的降解机制为炎症调控失衡提供了新解。NE 和 PR3 在体内外均可高效降解 PGRN, 生成促炎的颗粒蛋白肽段。在免疫复合物诱导的炎症模型中, 缺乏 PR3 和 NE 的小鼠因 PGRN 蓄积, 表现出中性粒细胞浸润减少、炎症反应显著减轻的特征, 符合 COPD 病理改变。COPD 患者气道内中性粒细胞异常聚集, 伴随 NE 和 PR3 活性亢进及蛋白酶-抗蛋白酶系统失衡。NE 可直接降解 PGRN 使其丧失抗炎功能, 而降解产物颗粒蛋白的肽段又可促进 IL-8 等炎症因子释放, 进一步募集中性粒细胞。这种双向调控失衡可能是推动 COPD 炎症慢性化及不可逆进展的关键机制。急性加重期 COPD 患者血浆 PGRN 水平显著高于稳定期和健康对照组, 且在患者出院前该指标呈现下降趋势。进一步分析显示, COPD 患者血浆 PGRN 水平与预计用力呼气容积占预计值百分比 (Forced expiratory volume in 1 second percentage of predicted value, FEV1% pred) 呈负相关, 提示 PGRN 升高与临床症状加重及气流受限程度密切相关<sup>[31]</sup>。尤为重要的是, PGRN 可作为区分急性加重期 COPD 与稳定期 COPD 的独立预测因子, 并为早期识别高风险患者、优化治疗决策提供了重要生物标志物。然而, 该研究受限于样本量较小, 且缺乏纵向随访数据, 因此需通过多中心、大样本队列研究进一步验证其因果关系。

目前, 针对 PGRN 在 COPD 炎症机制中的研究仍处于初步阶段。未来需通过扩大样本量、延长随访周期, 并结合多组学技术 (如蛋白质组学、单细胞测序) 深入解析 PGRN 在肺组织修复与炎症失衡中的分子调控网络。此外, 探索 PGRN 调控中性粒细胞趋化与活化、蛋白酶-抗蛋白酶失衡等关键通路的机制, 可能为开发靶向 PGRN 的新型治疗策略提供理论依据。

### 3.3 PGRN 与间质性肺疾病

间质性肺疾病 (Interstitial lung disease, ILD) 是一组弥漫性实质性肺部病变, 主要累及肺泡和肺泡周围组织、侵犯肺间质, 致使肺泡毛细血管功能单位丧失, 最终形成肺纤维化。在博来霉素诱导的皮肤硬化症小鼠模型中, PGRN 通过上调 TGF- $\beta$  受体 1 表达, 激活 TGF- $\beta$ /Smad3 信号通路, 促进真皮成纤维细胞增殖分化, 并诱导 I 型胶原和 III 型胶原分泌增加, 驱动皮肤纤维化发生, 提示 PGRN 可能在肺纤维化中发挥类似作用<sup>[32]</sup>。临床研究进一步支持这一假说: 在皮炎相关 ILD 患者中, 急性/亚急性间质性肺炎患者的血清 PGRN 水平显著高于无 ILD 的皮炎患者及慢性间质性肺炎患者, 这些可能表明 PGRN 在 ILD 中发挥作用<sup>[33]</sup>。急性加重期特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 组外周血 PGRN 水平显著升高, 提示其可作为评估 IPF 急性加重的潜在生物

标志物<sup>[33]</sup>。抗黑色素瘤分化相关基因 5 抗体阳性皮炎患者的血清 PGRN 水平显著高于抗合成酶抗体综合征组及健康对照组, 且抗合成酶抗体综合征组 PGRN 亦高于健康人群, 表明 PGRN 可能作为抗黑色素瘤分化相关基因 5 抗体阳性皮炎患者合并快速进展型 ILD 的早期诊断标志物<sup>[34]</sup>。敲低 PGRN 可显著减轻肺部炎症浸润及纤维化程度, 其作用机制涉及抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路活化, 进一步证实 PGRN 在纤维化进程中的核心调控地位<sup>[35]</sup>。最新研究表明, 通过敲低 PGRN 可抑制 Akt/GSK3 $\beta$  信号通路, 减少炎症因子 (IL-6、IL-1 $\beta$ ) 和纤维化标志物 ( $\alpha$ -SMA、COL-I、COL-III) 表达, 从而减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化及 TGF- $\beta$ 1 诱导的人肺成纤维细胞活化, 改善肺泡结构破坏与胶原沉积<sup>[36]</sup>。

综上所述, PGRN 在 ILD 不同阶段均呈现动态升高, 且与疾病严重程度及预后密切相关。其通过调控 TGF- $\beta$  通路促进胶原沉积、驱动纤维化进程的分子机制, 为开发靶向 PGRN 的抗纤维化治疗提供了理论依据。未来需扩大临床样本量并建立纵向队列, 以明确 PGRN 作为 ILD 诊断及预后评估标志物的临床应用价值。

#### 4 小结与展望

PGRN 在慢性气道炎症性疾病中展现出双向调控特性。其功能受疾病阶段与微环境调控。抗炎机制包括选择性结合 TNFR1/2, 竞争性抑制 TNF- $\alpha$  介导的 NF- $\kappa$ B 信号, 诱导 IL-10 抗炎因子。参与调控炎症细胞浸润与组织修复。其血浆水平与急性加重期 COPD、ILD 急性加重严重程度呈正相关, 其可作为潜在标志物。此外, 目前一些研究已经开始探索 PGRN 的潜在治疗靶点, 如抑制其活性或调节其表达。这些研究有望为慢性气道炎症性疾病的治疗提供新的思路和方法, 并将其转化为临床实践中的有效治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10196): 407-418.
- [2] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717.
- [3] Purrahan D, Mahmoudian-Sani M R, Saki N, et al. Involvement of progranulin (PGRN) in the pathogenesis and prognosis of breast cancer[J]. *Cytokine*, 2022, 151: 155803.
- [4] Bhandari V, Palfree R G, Bateman A. Isolation and sequence of the granulin precursor cDNA from human bone marrow reveals tandem cysteine-rich granulin domains [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89 (5): 1715-1719.
- [5] Liu M, Shan M, Zhang Y, et al. Progranulin protects against airway remodeling through the modulation of autophagy via HMGB1 suppression in house dust mite-induced chronic asthma [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3891-3904.
- [6] Choi J P, Park S Y, Moon K A, et al. Macrophage-derived progranulin promotes allergen-induced airway inflammation [J]. *Allergy*, 2020, 75(5): 1133-1145.
- [7] Adachi E, Murakoshi M, Shibata T, et al. Progranulin deficiency attenuates tubulointerstitial injury in a mouse unilateral ureteral obstruction model [J]. *Exp Anim*, 2024, 73(3): 293-301.
- [8] Liu C J, Bosch X. Progranulin: a growth factor, a novel TNFR ligand and a drug target [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133(1): 124-132.
- [9] Chiba Y, Danno S, Suto R, et al. Intranasal administration of recombinant progranulin inhibits bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in mouse allergic asthma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(1): L215-L223.
- [10] 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.
- [11] González-Rodríguez M, Ait Edjoudi D, Cordero Barreal A, et al. Progranulin in musculoskeletal inflammatory and degenerative disorders, focus on rheumatoid arthritis, lupus and intervertebral disc disease: a systematic review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(12): 1544.
- [12] Liu C, Li J, Shi W, et al. Progranulin regulates inflammation and tumor [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(2): 88-102.
- [13] Jian J, Konopka J, Liu C. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2): 199-208.
- [14] Nicoletto B B, Krolikowski T C, Crispim D, et al. Serum and urinary progranulin in diabetic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165177.
- [15] Li H, Zhang Z, Feng D, et al. PGRN exerts inflammatory effects via SIRT1-NF- $\kappa$ B in adipose insulin resistance [J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(3): 181-193.
- [16] 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.
- [17] Luo Q, Yan X, Tu H, et al. Progranulin aggravates pulmonary immunopathology during influenza virus infection [J]. *Thorax*, 2019, 74(3): 305-308.
- [18] Dong Y, Tan H, Wang L, et al. Progranulin promoted the proliferation, metastasis, and suppressed apoptosis via JAK2-STAT3/4 signaling pathway in papillary thyroid

- carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2023,23(1):191.
- [19] Poniatowski Ł A, Woźnica M, Wojdasiewicz P, et al. The role of progranulin (PGRN) in the pathogenesis of glioblastoma multiforme[J]. *Cells*, 2024,13(2):124.
- [20] Zhou C, Huang Y, Wu J, et al. A narrative review of multiple mechanisms of progranulin in cancer: a potential target for anti-cancer therapy[J]. *Transl Cancer Res*, 2021,10(9):4207–4216.
- [21] Sasaki T, Kuse Y, Nakamura S, et al. Progranulin-deficient macrophages cause cardiotoxicity under hypoxic conditions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 691:149341.
- [22] Liu J, Lai X, Yu R, et al. Progranulin aggravates lethal *Candida albicans* sepsis by regulating inflammatory response and antifungal immunity[J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(9):e1010873.
- [23] Root J, Mendsaikhan A, Nandy S, et al. Granulins rescue inflammation, lysosome dysfunction, and neuropathology in a mouse model of progranulin deficiency[J]. *bioRxiv*, 2023:2023.04.17.536004 [pii].
- [24] Yan D, Zhang Y, Huang Y, et al. Progranulin facilitates corneal repair through dual mechanisms of inflammation suppression and regeneration promotion[J]. *Inflammation*, 2024,47(5):1648–1666.
- [25] 翁晓芹, 张希龙, 王文晶. 阻塞性睡眠呼吸暂停与慢性阻塞性肺病及哮喘相关性的研究进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2024, 45(6): 717–722.  
Weng X Q, Zhang X L, Wang W J. Exploring the relationship between obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma[J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(6): 717–722.
- [26] 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.
- [27] Zhao M, Wang L, Wang M, et al. Alveolar macrophage-derived progranulin mediated pro-inflammatory Il-6 expression via regulating Creb1 in silicosis model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,107:108705.
- [28] Pogonowska M, Poniatowski Ł A, Wawrzyniak A, et al. The role of progranulin (PGRN) in the modulation of anti-inflammatory response in asthma[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2019,44(1):97–101.
- [29] Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, Van Westphal C, et al. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(1):C73–C87.
- [30] Lee K Y, Park S Y, Park S, et al. Progranulin protects lung epithelial cells from cigarette smoking-induced apoptosis[J]. *Respirology*, 2017,22(6):1140–1148.
- [31] Chen X, Liu J, Zhu M, et al. Progranulin is a novel biomarker for predicting an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Respir J*, 2018,12(10):2525–2533.
- [32] Yang T, Zhang X, Chen A, et al. Progranulin promotes bleomycin-induced skin sclerosis by enhancing transforming growth factor- $\beta$ /smad3 signaling through up-regulation of transforming growth factor- $\beta$  type I receptor[J]. *Am J Pathol*, 2019,189(8):1582–1593.
- [33] Xie T, Han L, Chen Y, et al. Progranulin and activin A concentrations are elevated in serum from patients with acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2021,199(5):467–473.
- [34] Shanshan L, Yamei Z, Ling Z, et al. Progranulin correlated with rapid progressive interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody[J]. *Clin Rheumatol*, 2022,41(3):757–763.
- [35] Zhao M, Wang M, Chen X, et al. Targeting progranulin alleviated silica particles-induced pulmonary inflammation and fibrosis via decreasing Il-6 and Tgf- $\beta$ 1/Smad[J]. *J Hazard Mater*, 2024,465:133199.
- [36] Xie T, Zheng Y, Zhang L, et al. PGRN knockdown alleviates pulmonary fibrosis regulating the Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152:114443.