

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.015

# 干燥综合征患者血清 HMGB1、Progranulin 与 NK 细胞亚群和间质性肺疾病的关系研究\*

张盈<sup>1</sup> 杨波<sup>2△</sup> 蔡新利<sup>1</sup> 王霜<sup>1</sup> 王迎春<sup>1</sup>

(1 淄博一四八医院(中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院淄博医疗区)肾病内分泌风湿科 山东 淄博 255300;

2 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院风湿免疫科 山东 济南 250000)

**摘要 目的:**探讨干燥综合征(SS)患者血清高迁移率族蛋白1(HMGB1)、颗粒蛋白前体(PGRN)与自然杀伤(NK)细胞亚群和间质性肺疾病(ILD)的关系。**方法:**选择淄博一四八医院2018年9月-2023年12月就诊的89例SS患者作为观察组,另选择同期80例健康体检者作为对照组。Pearson相关性分析SS患者血清HMGB1、PGRN与NK细胞亚群的相关性,多因素Logistic回归分析SS患者发生ILD危险因素。**结果:**SS患者血清HMGB1、PGRN与CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK计数呈负相关( $P<0.001$ )。ILD组HMGB1、PGRN水平高于非ILD组,CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK计数低于非ILD组( $P<0.05$ )。多因素Logistic分析显示,高龄、高HMGB1、高PGRN为SS患者发生ILD的危险因素,CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK升高为保护因素(均 $P<0.05$ )。**结论:**SS患者中血清HMGB1、PGRN升高,与NK细胞亚群呈负相关。血清HMGB1、PGRN升高、NK细胞亚群降低是SS患者发生ILD的影响因素。

**关键词:**干燥综合征;间质性肺疾病;高迁移率族蛋白1;颗粒蛋白前体;NK细胞亚群

**中图分类号:**R593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)20-3867-03

## Study on the Relationship between Serum HMGB1, Progranulin and NK Cell Subsets and Interstitial Lung Disease in Patients with Sjogren's Syndrome\*

ZHANG Ying<sup>1</sup>, YANG Bo<sup>2△</sup>, CAI Xin-li<sup>1</sup>, WANG Shuang<sup>1</sup>, WANG Ying-chun<sup>1</sup>

(1 Department of Nephropathy Endocrinology and Rheumatology, Zibo 148 Hospital(Zibo Medical Area, The 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army), Zibo, Shandong, 255300, China; 2 Department of Rheumatology and Immunology, The 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Ji'nan, Shandong, 250000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum high mobility group protein 1 (HMGB1), progranulin (PGRN) and natural killer (NK) cell subsets and interstitial lung disease (ILD) in patients with Sjogren's syndrome (SS). **Methods:** 89 patients with SS admitted to the Zibo 148 Hospital from September 2018 to December 2023 were selected as observation group, and 80 healthy individuals in same period were selected as control group. The correlation between serum HMGB1, PGRN and NK cell subsets in SS patients were analyzed by Pearson correlation analysis. The risk factors of ILD in SS patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results:** Serum HMGB1 and PGRN were negatively correlated with CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK count in SS patients ( $P<0.001$ ). The levels of HMGB1 and PGRN in ILD group were higher than those in non-ILD group, and the CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK count was lower than that in non-ILD group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic analysis showed that, advanced age, high HMGB1, and high PGRN were risk factors for ILD in SS patients, and elevated CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK was a protective factor (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Serum HMGB1 and PGRN are increased in SS patients, which are negatively correlated with NK cell subsets. Elevated serum HMGB1, PGRN and decreased NK cell subsets are the influencing factors of ILD in SS patients.

**Key words:** Sjogren's syndrome; Interstitial lung disease; High mobility group protein 1; Progranulin; NK cell subsets

**Chinese Library Classification(CLC):** R593.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3867-03

### 前言

间质性肺疾病(ILD)为干燥综合征(SS)患者常见肺部受累疾病<sup>[1]</sup>,目前临床诊断ILD主要依据影像学技术,但其诊断存在一定滞后性,多数患者在病变早期无明显特异性影像学征象,因此寻找血清学指标对评估SS发生ILD风险至关重要。

血清高迁移率族蛋白1(HMGB1)为双重作用预警素,可以为SS临床诊断提供依据<sup>[2]</sup>。颗粒蛋白前体(PGRN)参与了多种机体生理病理过程,与SS患者炎症及免疫反应密切相关<sup>[3]</sup>。自然杀伤(NK)细胞亚群在形成ILD的复杂性及异质性中存在不可或缺的作用,也是其发病机制的关键因素<sup>[4]</sup>。本研究将对SS患者血清HMGB1、PGRN与NK细胞亚群和ILD的关系进行分

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS21078)

作者简介:张盈(1982-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:风湿免疫,E-mail: zyy822023@163.com

△ 通讯作者:杨波(1977-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:肾内风湿免疫,E-mail: 1684624143@qq.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-06-02)

析,旨在明确 SS 发生 ILD 的因素,并为 SS 患者预防 ILD 发生提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择淄博一四八医院 2018 年 9 月 -2023 年 12 月就诊的 89 例 SS 患者作为观察组,根据是否合并 ILD 进一步分为 ILD 组(n=47 例)、非 ILD 组(n=42 例),选择同期 80 例健康体检者作为对照组。观察组男 29 例,女 60 例,年龄 45-77 岁(62.47±4.12)岁;对照组男 25 例,女 55 例,年龄 47-76 岁(62.51±4.34)岁;两组性别、年龄、BMI 对比无差异( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)满足《原发性干燥综合征诊疗规范》<sup>[6]</sup>原发性 SS 相关标准;(2)经肺部 CT 确诊为 ILD 并排除其他病因;(3)年龄>18 岁。排除标准:(1)继发性 SS 或存在风湿性疾病、慢性支气管炎及其他肺部疾病;(2)合并重度贫血、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤及其他影响实验室指标的疾 病;(3)既往有免疫抑制剂、糖皮质激素药物史;(4)存在精神疾病、认知障碍者;(5)妊娠或哺乳女性。

### 1.2 血清 HMGB1、PGRN、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 细胞检测

采集患者入院后和健康体检者体检时的空腹静脉血液 6 mL 置于抗凝管中,获取外周血单个核细胞,进行 NK 细胞检测,统计 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 计数。采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGB1、PGRN。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 统计学软件完成统计分析,服从 Shapiro-Wilk 正态分布的计量资料用均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料用(中位数,四分位距)表示,采用非参数检验;计数资料用 n%表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 分析 HMGB1、PGRN 与 NK 细胞亚群之间相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 SS 患者发生 ILD 的影响因素, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 HMGB1、PGRN、外周血 NK 细胞亚群比较

观察组 HMGB1、PGRN 水平高于对照组,CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 计数低于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 对比观察组与对照组 HMGB1、PGRN、外周血 NK 细胞亚群 $[\bar{x}\pm s]$

Table 1 Comparison of HMGB1, PGRN, and peripheral blood NK cell subsets between observation group and control group  $[\bar{x}\pm s]$

Groups	n	HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	PGRN( $\text{ng/mL}$ )	CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK(%)
Observation group	89	89.45±6.27	134.35±15.24	7.58±1.49
Control group	80	55.31±5.24	70.48±7.63	20.43±2.27
<i>t</i>		38.169	34.962	42.987
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

### 2.2 SS 患者血清 HMGB1、PGRN 与 NK 细胞亚群的相关性

SS 患者血清 HMGB1、PGRN 与 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 呈负相关( $r=-0.435$ 、 $-0.347$ , $P<0.001$ )。

### 2.3 SS 患者发生 ILD 的单因素分析

ILD 组患者年龄、HMGB1、PGRN 水平高于非 ILD 组,CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 计数低于非 ILD 组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 SS 患者发生 ILD 的单因素分析[例(%),  $\bar{x}\pm s$ ]

Table 2 Univariate analysis of ILD occurrence in SS patients [n (%),  $\bar{x}\pm s$ ]

Clinical features	ILD group(n=47)	Non ILD group(n=42)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
Gender			0.020	0.887
Male	15(31.91)	14(33.33)		
Female	32(68.09)	28(66.67)		
Age (years)	67.47±5.06	60.25±4.27	7.228	0.000
Disease duration of SS (months)	24(5.00, 60.00)	24(6.00, 58.00)	1.054	0.292
RF(+)	21(44.68)	23(54.76)	0.902	0.342
ANA(+)	34(72.34)	36(85.71)	2.363	0.124
Anti SSA antibody(+)	37(78.72)	28(66.67)	1.637	0.201
Anti SSB antibody(+)	16(34.04)	12(28.57)	0.308	0.579
HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	97.34±5.28	82.06±4.39	14.744	0.000
PGRN( $\text{ng/mL}$ )	200.47±25.34	98.45±10.21	25.391	0.000
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK(%)	6.45±1.14	7.89±1.07	6.123	0.000

## 2.4 SS 患者发生 ILD 的影响因素

多因素 Logistic 回归结果显示, 高龄、高水平 HMGB1、PGRN 均为 SS 患者发生 ILD 的独立危险因素[OR(95%CI)=1.051 (1.005 ~ 1.100)、1.044 (1.016 ~ 1.073)、1.035 (1.015 ~ 1.055),  $P < 0.05$ ], 而高水平 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 则是保护因素[OR(95%CI)=0.725(0.597~0.880),  $P < 0.05$ ].

## 3 讨论

HMGB1 是一种高度保守的非组蛋白核蛋白, 在细胞核内起着结构支持、脱氧核糖核酸(DNA)修复和转录调控等生物作用, 可通过影响 Toll 样受体 / NF- $\kappa$ B 信号通路导致的免疫失衡参与调控 SS 发病机制<sup>[6]</sup>。此外, HMGB1 还与肺损伤发生密切相关<sup>[7]</sup>。研究报道, HMGB1 的外源性增加可通过增强 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进细胞增殖和迁移, 并促进上皮-间质转化, 而沉默 HMGB1 具有相反的作用<sup>[8]</sup>。另有研究报道, HMGB1 可通过抑制 Nrf2/HO-1 途径激活 NLRP3 炎症小体促进博来霉素诱导的大鼠急性肺损伤后肺纤维化<sup>[9]</sup>。杜全宇等<sup>[10]</sup>研究报道, HMGB1 可刺激人肺成纤维细胞 ERK1/2-NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进炎症因子分泌。本研究结果显示, 相较于健康体检人群, SS 患者 HMGB1 水平更高; 相较于非 ILD 患者, ILD 患者 HMGB1 水平更高, 且 HMGB1 升高为 SS 患者发生 ILD 的独立危险因素, 其原因可能与 HMGB1 升高参与了唾液腺和泪腺的炎症破坏, 同时加剧了肺部的炎症反应及纤维化有关<sup>[11]</sup>。

PGRN 是一种存在 7 个颗粒蛋白重复序列的分泌型糖蛋白, 主要表达于人体上皮细胞、免疫细胞等组织中, 被广泛认为在炎症反应、细胞增殖和生存中发挥作用<sup>[12]</sup>。研究报道显示 SS 患者治疗前血清 PGRN 升高, 治疗前后血清 PGRN 水平与 IL-6 水平相关<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 相较于健康体检人群, SS 患者 PGRN 水平更高; 相较于非 ILD 患者, ILD 患者 PGRN 水平更高, 且多因素分析显示 PGRN 升高为 SS 患者发生 ILD 的独立危险因素, 其原因可能与 PGRN 水平升高可能与 SS 患者的疾病活动性和炎症程度密切相关<sup>[14]</sup>。

NK 细胞亚群是一种细胞毒性淋巴细胞, 其主要功能是识别和杀伤感染病原体的细胞, 可通过直接或间接细胞毒效应调节免疫调节性细胞因子及趋化因子参与机体免疫过程。NK 细胞常见亚群包括 CD3<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>, NK 细胞亚群与肺病理性纤维化存在密切关系<sup>[15]</sup>。张杜超等<sup>[16]</sup>研究报道, NK 细胞亚群可用于区分肺部感染、恶性肿瘤及 ILD。本研究结果显示, 在 SS 患者、合并 ILD 的 SS 患者中 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 水平呈现低表达, 且多因素分析显示 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 为 SS 患者发生 ILD 的独立影响因素, 其原因可能与 NK 细胞的低表达可能与免疫系统失衡有关, 继而导致机体免疫系统对于病原体和异常细胞的清除能力下降, 加剧了患者的疾病进展。

综上所述, 血清 HMGB1、PGRN、NK 细胞亚群在 SS 患者中呈现异常表达, 参与了 SS 合并 ILD 疾病发生及发展, 且血清 HMGB1、PGRN 与 NK 细胞亚群存在密切联系。

## 参考文献(References)

- [1] 张科, 何雪春, 陈超, 等. 原发性干燥综合征相关间质性肺疾病的发生率及危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(18): 10-14.
- [2] 李雪, 程婷, 任效璇, 等. 原发性干燥综合征患者高迁移率族蛋白 B1 与辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞平衡的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(4): 167-170.
- [3] Tóth NM, Müller V, Nagy T, et al. Serum Progranulin Level Might Differentiate Non-IPF ILD from IPF [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9178.
- [4] Wang J, Zhang L, Luo L, et al. Characterizing cellular heterogeneity in fibrotic hypersensitivity pneumonitis by single-cell transcriptional analysis[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 38.
- [5] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-276.
- [6] 李雪, 侯子琪, 李盛华, 等. 原发性干燥综合征中高迁移率族蛋白 1 与免疫失衡的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(4): 311-315.
- [7] 杨琼芳, 赵兰艳, 舒彩敏. HMGB1 与呼吸系统疾病的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 4139-4142.
- [8] Deng X, Niu Z, Hao C, et al. HMGB1 coordinates with Brahma-related gene 1 to promote epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/mTOR pathway in BEAS-2B cells [J]. Exp Cell Res, 2023, 424(2): 113522.
- [9] Huang Y, Wang A, Jin S, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by HMGB1 through inhibition of the Nrf2/HO-1 pathway promotes bleomycin-induced pulmonary fibrosis after acute lung injury in rats [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2023, 51(3): 56-67.
- [10] 杜全宇, 王振兴, 孙中莉, 等. HMGB1 对人肺成纤维细胞 ERK1/2-NF- $\kappa$ B 信号通路的影响及补阳还五汤含药血清的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 153-157.
- [11] 丁丽丽, 蔡暖暖, 陈丽瑾, 等. 血清 HMGB1、LTBP2、AGE/RAGE 水平与特发性肺纤维化患者肺功能及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 470-475.
- [12] 侯芳, 李志瑶, 刘瀚翔, 等. 急性淋巴细胞白血病患儿血清 PGRN、XCL1 与危险度分层和预后的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23): 4537-4541.
- [13] Ni Zhang, Ning Yang, Qilin Chen, et al. Upregulated expression level of the growth factor, progranulin, is associated with the development of primary Sjögren's syndrome [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(5): 1643-1647.
- [14] 徐蔷薇, 任天丽, 华敏慧, 等. 颗粒蛋白前体在皮肤炎合并间质性肺疾病患者的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2019, 45(9): 875-877.
- [15] 宋珊, 赵蓉, 乔军, 等. 原发性干燥综合征患者肠道菌群特征与外周血淋巴细胞的关系 [J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27(10): 659-665, 后插 1- 后插 2.
- [16] 张杜超, 刘佳, 伍江平, 等. 支气管肺泡灌洗液淋巴细胞亚群对肺部病变的诊断意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(4): 554-557, 595.