

网络出版时间:2023-06-27 15:40:35 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms2/detail/34.1065.R.20230626.1108.031.html

## 系统性红斑狼疮患者外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞上 PD1 表达及意义

罗清<sup>1</sup>, 张露<sup>1</sup>, 黄自坤<sup>1</sup>, 符碧琪<sup>2</sup>, 李俊明<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨程序性死亡分子 1(PD1)在系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞上的表达及临床意义。方法 流式细胞术检测 47 例 SLE 患者、35 例健康对照者(HC)外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率和 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达平均荧光强度(MFI),比较两组之间的差异,分析其与 SLE 临床、实验室指标、浆母细胞的相关性,并分析其预测 SLE 的价值。结果 ① SLE 患者 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率高于 HC,差异有统计学意义( $P=0.0083$ ,  $U=540.5$ );SLE 患者 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 高于 HC,差异有统计学意义( $P<0.0001$ ,  $U=187.0$ )。② SLE 患者 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率与补体 C3( $r_s=-0.3352$ ,  $P=0.0228$ )、抗 SSA 抗体( $P=0.0166$ ,  $t=2.5$ )、抗组蛋白抗体( $P=0.0303$ ,  $t=2.3$ )、治疗( $P=0.0202$ ,  $t=3.4$ )、浆母细胞比例( $r_s=0.3871$ ,  $P=0.0072$ )相关;SLE 患者 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 与系统性红斑狼疮疾病活动性评分(SLE-DAI)( $r_s=0.4031$ ,

$P=0.0050$ )、红细胞沉降率( $r_s=0.3561$ ,  $P=0.0177$ )、C-反应蛋白( $r_s=0.3374$ ,  $P=0.0289$ )、红细胞( $r_s=-0.2970$ ,  $P=0.0426$ )、血红蛋白( $r_s=-0.3029$ ,  $P=0.0385$ )、血细胞比容( $r_s=-0.3816$ ,  $P=0.0081$ )、淋巴细胞计数( $r_s=-0.3937$ ,  $P=0.0062$ )、淋巴细胞百分比( $r_s=-0.3912$ ,  $P=0.0065$ )、中性粒细胞百分比( $r_s=0.3150$ ,  $P=0.0311$ )、NLR( $r_s=0.3730$ ,  $P=0.0098$ )、LMR( $r_s=-0.4315$ ,  $P=0.0025$ )、dNLR( $r_s=0.3150$ ,  $P=0.0311$ )、anti-Ro52( $P=0.0295$ ,  $t=63.5$ )、治疗( $P=0.0355$ ,  $W=21$ )、浆母细胞比例( $r_s=0.3158$ ,  $P=0.0306$ )相关。③ 逻辑回归分析显示 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是 SLE 的危险因素。④ ROC 曲线分析显示 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 预测 SLE 的 AUC 为 0.886,构建了基于 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 的预测模型,预测模型的 AUC 为 0.979,预测模型与 SLEDAI 呈正相关( $r_s=0.3136$ ,  $P=0.0303$ )。结论 SLE 患者升高的外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率、CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 与疾病严重程度及活动性相关,且构建了基于 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 的 SLE 预测模型。

**关键词** 系统性红斑狼疮;CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞;PD1;预测模型

**中图分类号** R 593.24

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1103-08  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.008

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,

2023-05-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82160308);江西省重点研发计划项目(编号:20181BBG70013);江西省卫生健康委科技计划(编号:202130158);江西省自然科学基金(编号:20171BAB205113)

作者单位:南昌大学第一附属医院<sup>1</sup> 检验科、<sup>2</sup> 风湿免疫科,南昌 330006

作者简介:罗清,女,副主任技师;

李俊明,男,教授,主任技师,博士生导师,责任作者, E-mail: lisir361@163.com

(TDO2) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 40 RA patients were selected as the RA group, and 36 healthy subjects were selected as the normal control group during the same period. In RA group and control group PBMC, TDO2 expression was detected by flow cytometry. Immunofluorescence was applied to observe TDO2 expression in synovial tissue of RA groups and control group. The correlation was analyzed between TDO2 expression in PBMC and their inflammatory indicators of RA groups. **Results** Compared with control group, TDO2 expression in RA group PBMC and synovial tissue significantly increased ( $P<0.001$ ); TDO2 expression in RA group PBMC was positively correlated with erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $r=0.405$ ,  $P=0.045$ ). **Conclusion** The expression of TDO2 is up-regulated in RA patients PBMC and synovial tissue, and positively correlates with inflammatory indicators ESR, suggesting that TDO2 may participate in RA disease progression.

**Key words** rheumatoid arthritis; peripheral blood mononuclear cells; synovial tissue; tryptophan-2,3-dioxygenase 2

SLE)是一种病因不明的、以免疫性炎症为突出表现的自身免疫性疾病,其特征是出现多种致病性自身抗体,导致多器官、多组织损伤<sup>[1]</sup>。虽然SLE的发病机制尚不清楚,但大量研究<sup>[2]</sup>证实滤泡辅助性T细胞与SLE的发生发展密切相关。近年来发现在自身免疫性疾病炎症组织和外周血中存在一种新型CD4<sup>+</sup>T细胞亚群,定义为“外周辅助性T细胞”,即程序性死亡因子1(programmed death 1, PD1)阳性的CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞(PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T)<sup>[3-4]</sup>。且研究<sup>[5-7]</sup>表明PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞的功能与滤泡辅助性T细胞类似,可促进B细胞向浆细胞的转化和致病性自身抗体的产生从而参与SLE的致病。但目前并未见系统性的探讨PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞上PD1表达平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)的临床意义。

目前用于SLE诊断的临床表现和实验室检查会造成一定程度的SLE漏诊和误诊<sup>[8-9]</sup>。近期,有研究者提出可采用免疫细胞和常规指标的联合建模来预测疾病以及评估疾病的严重程度<sup>[10-11]</sup>。该研究首次以PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞为研究目标,联合常规指标建模,探讨CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞上PD1的表达含量以及预测模式在SLE预测中的价值。

## 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 本研究募集了2019年5—9月在南昌大学第一附属医院风湿免疫科就诊的SLE患者47例(男3例,女44例),平均年龄( $36.9 \pm 13.4$ )岁,采用的SLE诊断标准为1997年美国风湿病学会(ACR)制定的SLE分类(诊断)标准<sup>[12]</sup>,并排除肿瘤、感染、肾功能衰竭、其他自身免疫性疾病等。详细收集SLE患者相关临床信息及实验室检查数据,并根据评分标准计算其疾病活动性评分(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)<sup>[13]</sup>,平均SLEDAI( $10.3 \pm 5.9$ )分,按SLEDAI是否 $\geq 10$ 分,将SLE患者分为活动组22例和非活动组25例。SLE患者根据病情严重程度采用激素和(或)免疫抑制药物(SLEDAI $< 9$ 分病情轻度活动者用泼尼松或糖皮质激素+羟氯喹/甲氨蝶呤/来氟米特,SLEDAI为10~14分的病情中度活动者用糖皮质激素+环磷酰胺/霉酚酸酯,SLEDAI $\geq 15$ 分病情重度活动者先用糖皮质激素冲击加环磷酰胺,再按病情中度活动治疗方案)进行治疗。入选的47例SLE患者有6例在治疗前后(至少治疗1

周)均收集了血液样本。同时期,收集了35例健康志愿者作为健康对照(healthy control, HC)组(男4例,女31例),并排除具有风湿病史和有风湿病家族史,平均年龄( $41.7 \pm 9.2$ )岁。两组在性别、年龄上差异均无统计学意义。本研究获得了医院伦理委员会的批准[批准号:(2022)CDYFYLYK(06-005)]。

**1.2 试剂和仪器** 本研究采用的流式细胞抗体:鼠抗人PD1抗体(fluorescein isothiocyanate-PD1, FITC-PD1)、CXCR5抗体(PC7-CXCR5)购于美国eBioscience公司;鼠抗人CD4抗体(phycoerythrin-texas red, ECD-CD4)及相应的同型对照抗体FITC-IgG1购自美国Beckman Coulter公司。抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、抗双链DNA抗体(anti-double strand DNA antibody, anti-dsDNA)、抗Sm抗体(anti-Smith antibody, anti-Sm)、抗SSA抗体(anti-Sjögren syndrome A antigen antibody, anti-SSA)、抗SSB抗体(anti-Sjögren syndrome B antigen antibody, anti-SSB)、anti-Ro52、抗组蛋白抗体(anti-Histone)、抗核小体抗体(anti-nucleosome, anti-AnuA)、抗抗糖体蛋白P抗体(anti-ribosomal P-protein antibody, anti-Rib-P)检测试剂盒购自欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司。外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)分离液(Ficoll-Paque)购于美国Sigma公司。流式细胞仪Cytomics FC 500购于美国Beckman Coulter公司,采用的分析软件为仪器自带的CXP分析系统,动态血沉仪购自北京普利生公司,IMMAGE800购自美国Beckman Coulter公司,XN-10型仪器购自日本Sysmex公司。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 标本采集及外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)提取** 分别空腹采集每例HC和SLE患者5 ml乙二胺四乙酸抗凝外周血,采集当天对抗凝全血标本进行实验检测。按照PBMC Ficoll-Paque分离液操作规程,将收集的新鲜受试者全血、磷酸盐缓冲液、Ficoll-Paque分离液按照三者同等比例混合,常温1 500 r/min离心20 min后缓慢减速至停止,吸出的中间白膜层即为PBMC,采用磷酸盐缓冲液洗涤后重悬,用于后续流式检测。

**1.3.2 流式细胞术检测 PBMC表面分子** 各取受试者100  $\mu$ l生理盐水重悬的PBMC( $2 \times 10^5$ )加入3个待测试管中,分别加入以下组合流式检测抗体各10  $\mu$ l:ECD-CD4、PC7-CXCR5、FITC-IgG1;ECD-CD4、

PC7-CXCR5、FITC-PD1; PC5-CD19、PE-CD27、FITC-CD38 在 4 °C 条件下避光孵育 30 min, 如有残留的红细胞, 则需采用红细胞裂解处理, 再生理盐水洗涤, 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 重悬后用 Cytomics FC 500 流式细胞仪检测分析, 使用自带分析软件分析 PD1 在 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 细胞上的表达情况以及浆母细胞(CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>)的比例。

**1.3.3 SLE 的其他实验室指标检测** 采用动态血沉仪法检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR); 采用速率散色比浊法检测 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、补体 C3(complement 3, C3)和补体 C4(complement 4, C4); 采用间接免疫荧光法检测 ANA 和 anti-dsDNA, 采用线性印记法检测 anti-Sm、anti-SSA、anti-SSB、anti-Ro52、anti-Histone、anti-AnuA、anti-Rib-P; 采用 XN-10 型仪器检测血常规指标, 获取白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet, PLT)、淋巴细胞计数(lymphocyte, L)、淋巴细胞百分比(percentage of lymphocyte, L%)、单核细胞计数(monocyte, M)、单核细胞百分比(percentage of monocyte, M%)、中性粒细胞计数(neutrophil, N)、中性粒细胞百分比(percentage of neutrophil, N%)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血细胞比容(hematocrit, HCT), 并根据这些指标计算 LMR(L/M)、NLR(N/L)、PLR(PLT/L)、SII(PLT ×

N/L)、dNLR[N/(WBC-N)]、MNR(M/N)、PMR(PLT/M)、PNR(PLT/N)。

**1.4 统计学处理** 采用 GraphPad Prism version 5.0 和 SPSS 17.0 统计软件对相关数据进行分析, 实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, *F* test 检验方差齐性。方差齐时, 采用 *t* 检验进行 SLE 患者与 HC 的比较; 方差不齐时, 则采用 Mann-Whitney *U* test。Shapiro-Wilktest 检验正态分布, 正态分布数据线性相关性分析采用 Pearson 相关分析, 否则采用 spearman 相关分析。治疗前后的差异采用配对 *t* 检验或者 Wilcoxon 配对检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析待测指标对 SLE 的预测价值。采用逻辑回归分析纳入指标是否为 SLE 的危险因素。取双侧 *P* < 0.05 为差异有统计学意义的标准。

## 2 结果

**2.1 PD1 在 SLE 患者和 HC 外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞的表达水平** SLE 患者 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率[(25.27 ± 12.65)% vs (17.75 ± 8.42)%]高于 HC, 差异有统计学意义(*P* = 0.008 3, *U* = 540.5), 见图 1B; SLE 患者 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI[(2.23 ± 0.57) vs (1.61 ± 0.22)]高于 HC, 差异有统计学意义(*P* < 0.000 1, *U* = 187.0), 见图 1C。

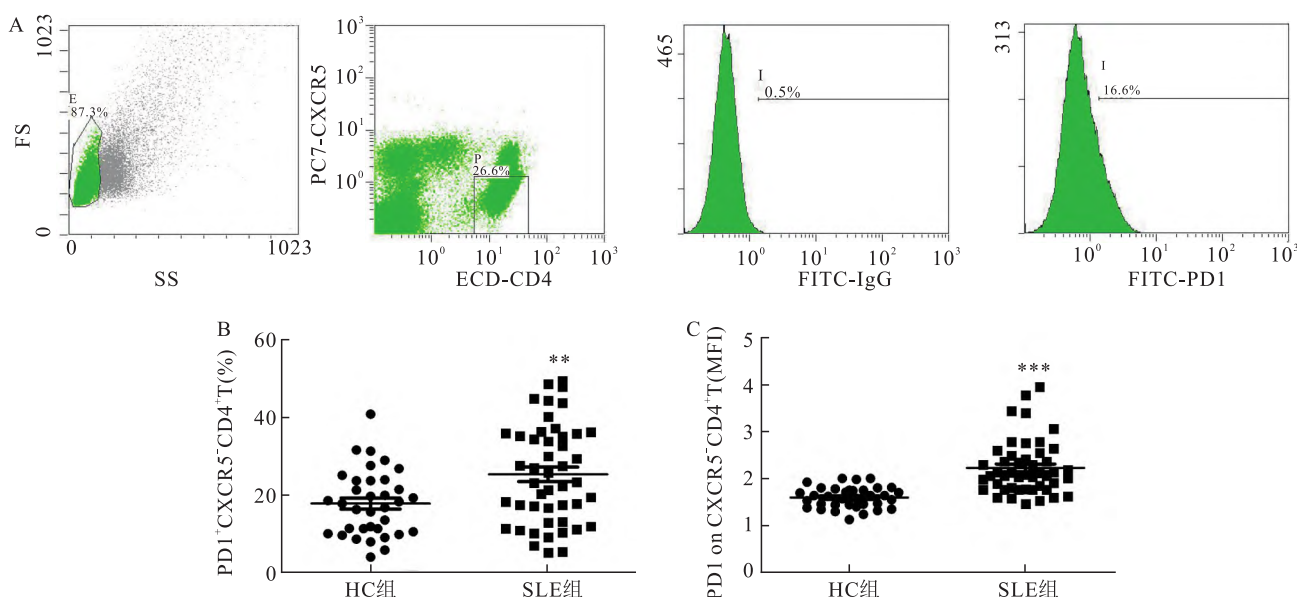


图1 SLE 患者和 HC 外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 的表达

A: CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达的流式检测图; B: PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率在 SLE 患者、HC 两组的分布情况; C: CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 在 SLE 患者、HC 两组的分布情况; 与 HC 组比较: \*\* *P* < 0.01, \*\*\* *P* < 0.001

## 2.2 SLE 患者外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达水平与疾病活动性指标、浆母细胞比例相关

将反映 SLE 患者疾病活动性指标 (SLEDAI、ESR、CRP、WBC、红细胞 (red blood cell, RBC)、HGB、HCT、PLT、L、L%、M、M%、N、N%、NLR、PLR、LMR、dNLR、SII、MNR、PMR、PNR、IgG、C3、C4、ANA、anti-dsDNA、anti-Sm、anti-SSA、anti-SSB、anti-Ro52、anti-Histone、anti-AnuA、anti-Rib-P、治疗、关节炎、皮疹、脱发、浆膜炎、口腔溃疡、肾脏损伤等) 与 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达水平进行相关性分析。结果显示,PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率与 C3 呈负相关,与 LMR 有负相关的趋势,但差异无统计学意义,见表 1。PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率在 anti-SSA、anti-Histone 阳性的 SLE 患者高于阴性者,治疗后 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率低于治疗前,见表 2;并未发现 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率与其他指标相关;CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 与 SLEDAI、ESR、CRP、N%、NLR、dNLR 呈正相关,与 RBC、HGB、HCT、L、L%、LMR 呈负相关,见表 1。CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 在 anti-SSA 阳性的 SLE 患者有高于阴性者的趋势,但差异无统计学意义,CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 在 anti-Ro52 阳性的 SLE 患者高于阴性者,治疗后 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 低于治疗前,CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达的 MFI 在肾脏损伤 SLE 患者有高于阴性者的趋势,但差异无统计学意义,见表 3;并未发现 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达的 MFI 与其他指标相关。

自身抗体的产生与 B 细胞转化为浆母细胞 (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>) 的能力有关,进一步分析 SLE 患者外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达水平与浆母细胞比例的关系发现,SLE 患者外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率、CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均与浆母细胞比例呈正相关,见表 1。

## 2.3 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是 SLE 的危险因素

本文进一步采用逻辑回归分析上调的 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率、CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是否为 SLE 的发病危险因素,结果如表 4 所示,纳入 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率、CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 的方程如下:  
 $\hat{Y} = 0.02 \times \text{PD1}^+ \text{CXCR5}^+ \text{CD4}^+ \text{T 细胞百分率} + 5.83$

表 1 SLE 患者外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 的表达与疾病活动性指标、浆母细胞比例相关性分析

| 名称                                                           | 指标     | $r_s$    | P 值     |
|--------------------------------------------------------------|--------|----------|---------|
| PD1 <sup>+</sup> CXCR5 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞百分率 | C3     | -0.335 2 | 0.022 8 |
|                                                              | LMR    | -0.287 0 | 0.050 5 |
|                                                              | 浆母细胞比例 | 0.387 1  | 0.007 2 |
| CXCR5 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达 MFI          | SLEDAI | 0.403 1  | 0.005 0 |
|                                                              | ESR    | 0.356 1  | 0.017 7 |
|                                                              | CRP    | 0.337 4  | 0.028 9 |
|                                                              | N%     | 0.315 0  | 0.031 1 |
|                                                              | NLR    | 0.373 0  | 0.009 8 |
|                                                              | dNLR   | 0.315 0  | 0.031 1 |
|                                                              | RBC    | -0.297 0 | 0.042 6 |
|                                                              | HGB    | -0.302 9 | 0.038 5 |
|                                                              | HCT    | -0.381 6 | 0.008 1 |
|                                                              | L      | -0.393 7 | 0.006 2 |
|                                                              | L%     | -0.391 2 | 0.006 5 |
|                                                              | LMR    | -0.431 5 | 0.002 5 |
|                                                              | 浆母细胞比例 | 0.315 8  | 0.030 6 |

表 2 SLE 患者外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率与疾病活动性指标的关系

| 名称           | 是             | 否             | t/U 值 | P 值     |
|--------------|---------------|---------------|-------|---------|
| anti-SSA     | 28.87 ± 12.53 | 17.68 ± 12.17 | 2.5   | 0.016 6 |
| anti-Histone | 31.51 ± 12.34 | 20.94 ± 12.73 | 2.3   | 0.030 3 |
| 治疗           | 13.17 ± 5.94  | 22.07 ± 7.60  | 3.5   | 0.020 2 |

表 3 SLE 患者外周血 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达的 MFI 与疾病活动性指标的关系

| 项目        | 是           | 否           | t/U 值 | P 值     |
|-----------|-------------|-------------|-------|---------|
| anti-SSA  | 2.22 ± 0.46 | 1.93 ± 0.32 | 2.0   | 0.055 5 |
| anti-Ro52 | 2.21 ± 0.47 | 1.90 ± 0.23 | 63.5  | 0.029 5 |
| 治疗        | 1.88 ± 0.29 | 2.00 ± 0.30 | 21.0  | 0.035 5 |
| 肾脏损伤      | 2.40 ± 0.61 | 2.09 ± 0.51 | 1.9   | 0.062 6 |

× CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI - 10.73。结果表明上调的 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是 SLE 发病的危险因素 ( $P < 0.000 1$ ),而 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率不是 ( $P = 0.540$ )。

## 2.4 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和常规实验室指标对 SLE 的预测价值

采用 ROC 评估 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达水平对 SLE 的预测价值,结果显示 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率、CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI、联合 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率和 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 预测 SLE 的 AUC 分别为 0.671、0.886、0.878,敏感度分别为 36.17%、87.23%、65.96%,特异度分别为 97.14%、77.14%、97.14%,见图 2、表 5。

表4 纳入 PD1<sup>+</sup> CXCR5<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞百分率、CXCR5<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达 MFI 的方程

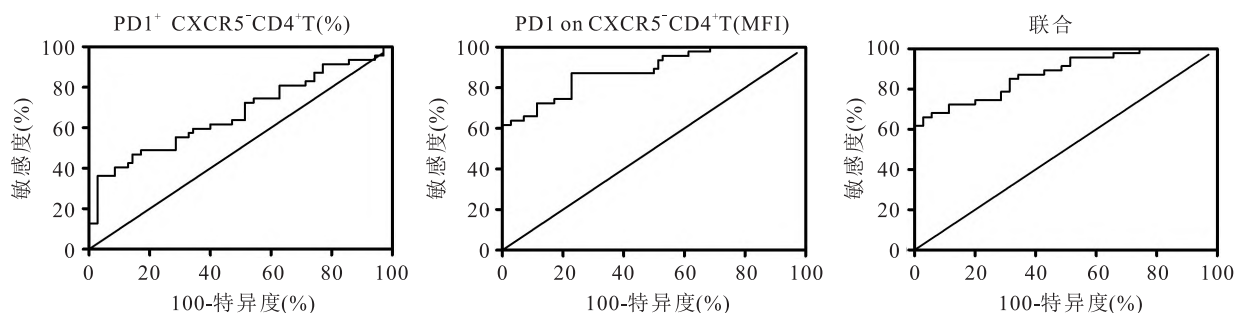
| 项目                                                           | B      | S. E | Wald  | df | P        | Exp (B) | 95% CI             |
|--------------------------------------------------------------|--------|------|-------|----|----------|---------|--------------------|
| PD1 <sup>+</sup> CXCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞百分率 | 0.02   | 0.03 | 0.38  | 1  | 0.540 0  | 1.02    | 0.961 ~ 1.079      |
| CXCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达 MFI          | 5.83   | 1.44 | 16.44 | 1  | <0.000 1 | 340.99  | 20.345 ~ 5 714.969 |
| 常数                                                           | -10.73 | 2.55 | 17.68 | 1  | <0.000 1 | 0       | -                  |

表5 外周血 CXCR5<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达水平对 SLE 患者的预测效能

| 项目                                                                                                                   | AUC   | SEM   | P 值      | 95% CI        | 敏感度   | 特异度   | Cut-off |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|----------|---------------|-------|-------|---------|
| PD1 <sup>+</sup> CXCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞百分率                                                         | 0.671 | 0.059 | 0.008 0  | 0.556 ~ 0.787 | 36.17 | 97.14 | >32.05  |
| CXCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达 MFI                                                                  | 0.886 | 0.035 | <0.000 1 | 0.818 ~ 0.955 | 87.23 | 77.14 | >1.765  |
| 联合 PD1 <sup>+</sup> CXCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞百分率和 CXCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达 MFI | 0.878 | 0.036 | <0.000 1 | 0.807 ~ 0.949 | 65.96 | 97.14 | -       |

表6 SLE 患者和 HC 常规实验室指标特点和指标预测价值( $\bar{x} \pm s$ )

| 名称                        | HC 组                | SLE 组               | P 值      | AUC   | 敏感度(%) | 特异度(%) |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------|-------|--------|--------|
| WBC( $\times 10^9/L$ )    | 5.87 $\pm$ 1.38     | 5.44 $\pm$ 2.86     | 0.121 9  |       |        |        |
| RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | 4.61 $\pm$ 0.23     | 3.86 $\pm$ 0.82     | <0.000 1 | 0.804 | 72.34  | 91.43  |
| HGB(g/L)                  | 138.96 $\pm$ 6.87   | 105.88 $\pm$ 26.73  | <0.000 1 | 0.942 | 80.85  | 100.00 |
| HCT(L/L)                  | 0.42 $\pm$ 0.02     | 0.34 $\pm$ 0.07     | <0.000 1 | 0.924 | 82.98  | 97.14  |
| PLT( $\times 10^9/L$ )    | 250.34 $\pm$ 60.13  | 194.43 $\pm$ 103.87 | 0.001 1  | 0.712 | 55.32  | 88.57  |
| L( $\times 10^9/L$ )      | 2.01 $\pm$ 0.55     | 1.08 $\pm$ 0.66     | <0.000 1 | 0.881 | 89.36  | 77.14  |
| L%                        | 34.53 $\pm$ 5.61    | 22.24 $\pm$ 10.60   | <0.000 1 | 0.848 | 70.21  | 94.29  |
| M( $\times 10^9/L$ )      | 0.35 $\pm$ 0.11     | 0.36 $\pm$ 0.17     | 0.803 7  |       |        |        |
| M%                        | 5.83 $\pm$ 1.52     | 7.62 $\pm$ 3.41     | 0.015 0  | 0.658 | 44.68  | 94.29  |
| N( $\times 10^9/L$ )      | 3.33 $\pm$ 0.85     | 3.95 $\pm$ 2.60     | 0.996 3  |       |        |        |
| N%                        | 56.81 $\pm$ 5.77    | 69.27 $\pm$ 12.48   | <0.000 1 | 0.793 | 70.21  | 94.29  |
| NLR                       | 1.72 $\pm$ 0.51     | 5.09 $\pm$ 7.26     | <0.000 1 | 0.829 | 68.09  | 94.29  |
| PLR                       | 129.72 $\pm$ 36.40  | 221.93 $\pm$ 143.18 | <0.000 1 | 0.766 | 65.96  | 91.43  |
| LMR                       | 6.18 $\pm$ 1.83     | 3.63 $\pm$ 3.31     | <0.000 1 | 0.857 | 76.60  | 85.71  |
| dNLR                      | 1.36 $\pm$ 0.35     | 3.26 $\pm$ 3.45     | <0.000 1 | 0.793 | 70.21  | 94.29  |
| SII                       | 424.94 $\pm$ 137.81 | 907.32 $\pm$ 963.26 | 0.022 7  | 0.648 | 46.81  | 97.14  |
| MNR                       | 0.11 $\pm$ 0.03     | 0.12 $\pm$ 0.07     | 0.666 3  |       |        |        |
| PMR                       | 793.08 $\pm$ 311.25 | 694.01 $\pm$ 639.53 | 0.008 5  | 0.671 | 46.81  | 88.57  |
| PNR                       | 79.00 $\pm$ 25.57   | 67.19 $\pm$ 54.70   | 0.009 2  | 0.669 | 42.55  | 94.29  |

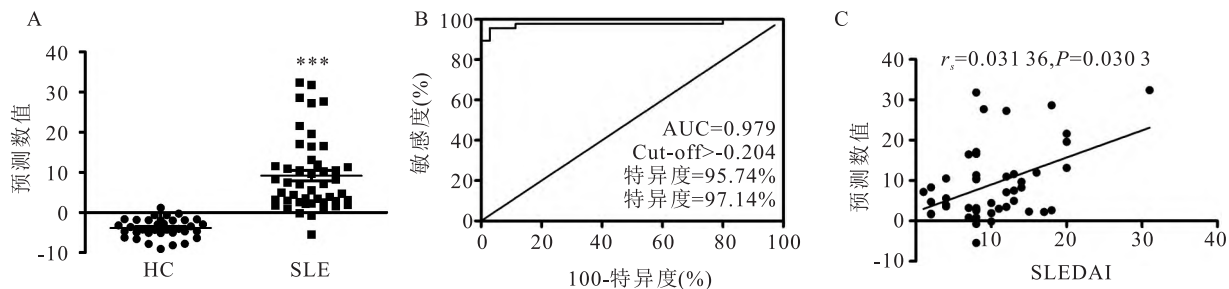
图2 外周血 CXCR5<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达水平对 SLE 患者的预测作用

如表6所示,SLE患者与HC的常规实验室指标中,RBC、HGB、HCT、PLT、L、L%、M%、N%、NLR、PLR、LMR、dNLR、SII、PMR、PNR在两组之间存在差异( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析这些差异常规实验室指标对SLE的预测价值发现,RBC、HGB、HCT、L、

L%、NLR、LMR的AUC大于0.800。由于标本量不够大,本研究选择SLE的危险因素CXCR5<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> T细胞PD1表达MFI和AUC大于0.800的常规实验室指标(RBC、HGB、HCT、L、L%、NLR、LMR)进行单因素和多因素分析,筛选出可用于SLE预测建模的

表7 单因素和多因素分析与 SLE 相关的危险因素

| 名称                                                  | 单因素分析  |                 |          |        | 多因素分析   |                    |          |      |
|-----------------------------------------------------|--------|-----------------|----------|--------|---------|--------------------|----------|------|
|                                                     | OR     | 95% CI          | P 值      | B      | OR      | 95% CI             | P 值      | B    |
| CXCR5 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞 PD1 表达 MFI | 401.78 | 25.60 ~ 6304.77 | <0.000 1 | 6.00   | 1534.80 | 15.07 ~ 1346474.74 | 0.004 0  | 8.41 |
| RBC                                                 | 0.05   | 0.01 ~ 0.22     | <0.000 1 | -3.00  |         |                    |          |      |
| HGB                                                 | 0.80   | 0.72 ~ 0.88     | <0.000 1 | -0.23  | 0.76    | 0.66 ~ 0.88        | <0.000 1 | 0.27 |
| HCT                                                 | 0      | 0 ~ 0           | <0.000 1 | -65.05 |         |                    |          |      |
| L                                                   | 0.09   | 0.03 ~ 0.26     | <0.000 1 | -2.37  |         |                    |          |      |
| L%                                                  | 0.85   | 0.79 ~ 0.92     | <0.000 1 | -0.16  |         |                    |          |      |
| NLR                                                 | 4.08   | 1.94 ~ 8.62     | <0.000 1 | 1.41   |         |                    |          |      |
| LMR                                                 | 0.65   | 0.51 ~ 0.82     | <0.000 1 | -0.43  |         |                    |          |      |

图3 基于 CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 预测模式的预测价值

A: 预测模式的预测数值在 SLE 患者、HC 两组的分布情况; B: 预测模式对 SLE 患者的预测价值; C: SLE 患者预测模式与疾病严重程度正相关; 与 HC 比较: \*\*\*  $P < 0.001$

指标,如表 7 所示,CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 用于预测建模。根据逻辑回归系数,本研究构建的 SLE 预测模型为:  $P = 8.41 \times \text{CXCR5}^+ \text{CD4}^+ \text{T 细胞 PD1 表达 MFI} - 0.27 \times \text{HGB} + 19.80$ ,  $P$  值为预测数值。计算各个样本的预测数值,SLE 患者的预测数值  $[(9.17 \pm 9.07) \text{ vs } (-3.86 \pm 2.39)]$  高于 HC ( $P < 0.0001$ ,  $U = 35.0$ ),见图 3A。采用 ROC 曲线分析预测模式对 SLE 的预测价值,发现 Cut-off 值为 -0.204 时,其 AUC、敏感度、特异度分别为 0.979、95.74%、97.14%,见图 3B。且预测模式与 SLEDAI 呈正相关( $r_s = 0.03136$ ,  $P = 0.0303$ ),见图 3C。

### 3 讨论

外周辅助性 T 细胞 (PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T) 是近年来新发现的一群 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群,其可促进 B 细胞向浆细胞转化和致病性自身抗体的产生<sup>[3-4]</sup>。国外学者 Bocharnikov et al<sup>[6]</sup> 和国内学者<sup>[5,7]</sup> 的报道均表明 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例在 SLE 的发生发展中发挥着至关重要的作用。但关于 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞上 PD1 表达 MFI 与 SLE 的关系却鲜有报道。本研究对 SLE 患者和 HC 外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 进行检测,结果显示两组

外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均不相同,SLE 患者 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 显著高于 HC,且随着疾病活动度的增加而升高;在抗体阳性患者组,PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均高于对应阴性组,提示 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例越高,PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 越高,患者体内的自身抗体越多,SLE 病情越活跃。进一步研究分析发现,PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均与促进抗体产生的浆母细胞比例呈正相关。此外,SLE 患者外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均与 SLE 治疗相关,治疗缓解后 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均下降。这些关于 SLE 患者中 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例的研究结果与相关研究<sup>[5-7]</sup> 是一致的。此外,本研究结果还表明 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 越强,产生的自身抗体越多,SLE 患者活动性和疾病严重程度越高。这与张力等<sup>[14]</sup> 关于滤泡辅助性 T 细胞上 PD1 表达可以作为评估自身免疫病疾病严重程度和活性指标相一致。

虽然 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 均与 SLE 患者活动性和疾病严重程度相关,但 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 与更多的 SLE 患者活动性和疾病严重程度指标(SLEDAI、ESR、CRP、RBC、HGB、HCT、L、L%、N%、NLR、LMR、dNLR)相关,表明 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 可能在 SLE 致病中所起的作用更强。且进一步逻辑回归分析上调的 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是否为 SLE 的发病危险因素,结果表明上调的 CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是 SLE 发病的危险因素,而 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例并不是。这些研究结果表明 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达强弱在 SLE 致病中起主导作用。

近年来,有学者致力于探讨免疫细胞以及免疫细胞结合常规指标对免疫相关性疾病的预测价值<sup>[10, 15-16]</sup>。本研究采用 ROC 曲线分析 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI、联合两者对 SLE 的预测价值发现, CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 的 AUC 最高(0.886),敏感度和特异度分别为 87.23%、77.14%。此外有研究<sup>[11]</sup>表明血常规以及相关比值等指标可用于疾病以及疾病严重程度的预测,考虑到 SLE 患者血常规指标存在异常,并且血常规指标是简便、低廉、易获取的指标,本研究分析这些指标对 SLE 的预测价值发现, RBC、HGB、HCT、L、L%、NLR、LMR 的 AUC 大于 0.800。进一步采用单因素和多因素分析筛选 CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI、RBC、HGB、HCT、L、L%、NLR、LMR 是否为 SLE 相关危险因素时,发现 CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 是其危险因素。本研究将 CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 纳入 SLE 预测模型,升高的预测数值对 SLE 具有明显的预测作用,其 AUC、敏感度、特异度分别为 0.979、95.74%、97.14%,并且与 SLE 疾病活动性明显相关。这些结果表明包含 CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 的预测模型不仅可以用于 SLE 的预测,还可以用于疾病活动性的评估。

此外,本文还存在一些不足之处:一是标本量太少;二是未探讨 SLE 预测模型在疾病对照组中的数值以及区分 SLE 与其他疾病的能力。

综上所述, SLE 患者升高的外周血 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞

PD1 表达 MFI 与疾病严重程度及活动性相关,升高的 PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 是 SLE 的危险因素,基于 CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达 MFI 和 HGB 的 SLE 预测模型既可以用于 SLE 的预测,也可以用于疾病活动性的评估。但仍需进一步探讨 SLE 预测模型在 SLE 预测及疾病活动性评估中的作用。

## 参考文献

- [1] 姚芳苒, 黄自坤, 李雪, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血中性粒细胞 PD-L1 表达和临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 740-5.
- [2] Blanco P, Ueno H, Schmitt N. T follicular helper (Tfh) cells in lupus: Activation and involvement in SLE pathogenesis [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 281-90.
- [3] Rao D A, Gurish M F, Marshall J L, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis [J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 110-4.
- [4] Fortea-Gordo P, Nuño L, Villalba A, et al. Two populations of circulating PD-1hiCD4 T cells with distinct B cell helping capacity are elevated in early rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1662-73.
- [5] Lin J, Yu Y, Ma J, et al. PD-1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells are correlated with the severity of systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(12): 2188-92.
- [6] Bocharnikov A V, Keegan J, Wacliche V S, et al. PD-1hiCXCR5-T peripheral helper cells promote B cell responses in lupus via MAF and IL-21 [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(20): e130062.
- [7] 周士亮, 徐婷, 蔡明渊, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血程序性死亡受体 1hiCXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞的表达 [J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(1): 15-8.
- [8] Hu C, Li M, Liu J, et al. Anti-SmD1 antibodies are associated with renal disorder, seizures, and pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with active SLE [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7617.
- [9] Su Y, Jia R L, Han L, et al. Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(1): 115-20.
- [10] Tang G, Tong S, Yuan X, et al. Using routine laboratory markers and immunological indicators for predicting pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 652383.
- [11] Xue G, Gan X, Wu Z, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107065.
- [12] Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [13] Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE [J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6): 630-40.

- [14] 张 力,刘芷宁,李 湛,等. 类风湿性关节炎患者外周血 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>效应记忆 T 细胞和滤泡辅助性 T 细胞 ICOS、PD-1 表达上调且与病情相关 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,2019, 35(7):641-8.
- [15] Paule R, Denis L, Chapuis N, et al. Lymphocyte immunophenotyping and CD4/CD8 ratio in cerebrospinal fluid for the diagnosis of sarcoidosis-related uveitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(2):290-8.
- [16] Nordström S, Andersson B, Malmeström C. Cerebrospinal fluid CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in diagnosing neurosarcoidosis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142(5):480-5.

## Expression of programmed death 1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cell from the patients with systemic lupus erythematosus and clinical significance

Luo Qing<sup>1</sup>, Zhang Lu<sup>1</sup>, Huang Zikun<sup>1</sup>, Fu Biqu<sup>2</sup>, Li Junming<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Clinical Laboratory, <sup>2</sup>Dept of Rheumatology,

The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006)

**Abstract Objective** To investigate the expression of programmed death 1 (PD1) on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells from the patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to analyze the clinical relevance to disease severity.

**Methods** The expression of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells was examined from 47 SLE patients and 35 healthy controls (HC) by the technique of flow cytometry. The expression of PD1 including percentage of PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells and mean fluorescence intensity (MFI) on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells was compared between SLE patients and HC. And its correlation with clinical indicators, laboratory inspection and the percentage of plasmablasts was analyzed. Moreover, the predictive value of the expression of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cell was explored. **Results**

① The percentage of PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells from SLE patients significantly elevated compared with HC ( $P=0.0083$ ,  $U=540.5$ ), and the MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells from SLE patients significantly elevated compared with HC ( $P<0.0001$ ,  $U=187.0$ ). ② The percentage of PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells was associated with C3 ( $r_s=-0.3352$ ,  $P=0.0228$ ), anti-SSA ( $P=0.0166$ ,  $t=2.5$ ), anti-histone ( $P=0.0303$ ,  $t=2.3$ ), treatment ( $P=0.0202$ ,  $t=3.4$ ), plasmablasts ( $r_s=0.3871$ ,  $P=0.0072$ ) in SLE patients. The MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells was associated with SLEDAI ( $r_s=0.4031$ ,  $P=0.0050$ ), ESR ( $r_s=0.3561$ ,  $P=0.0177$ ), CRP ( $r_s=0.3374$ ,  $P=0.0289$ ), RBC ( $r_s=-0.2970$ ,  $P=0.0426$ ), HGB ( $r_s=-0.3029$ ,  $P=0.0385$ ), HCT ( $r_s=-0.3816$ ,  $P=0.0081$ ), L ( $r_s=-0.3937$ ,  $P=0.0062$ ), L% ( $r_s=-0.3912$ ,  $P=0.0065$ ), N% ( $r_s=0.3150$ ,  $P=0.0311$ ), NLR ( $r_s=0.3730$ ,  $P=0.0098$ ), LMR ( $r_s=-0.4315$ ,  $P=0.0025$ ), dNLR ( $r_s=0.3150$ ,  $P=0.0311$ ), anti-Ro52 ( $P=0.0295$ ,  $t=63.5$ ), treatment ( $P=0.0355$ ,  $W=21$ ), plasmablasts ( $r_s=0.3158$ ,  $P=0.0306$ ). ③ Logistic regression analysis showed that the MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells was a risk factor for SLE. ④ ROC analysis showed the AUC of the MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells was 0.886. A further established model based on combination of the MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells and HGB showed predictive value in distinguishing SLE from HC with AUC of 0.979. And predictive value was positively associated with SLEDAI ( $r_s=0.3136$ ,  $P=0.0303$ ). **Conclusion** Increased percentage of PD1<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells and increased MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells in SLE are associated with disease severity and activity, and a model based on combination of the MFI of PD1 on CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells and HGB shows prominent value for predicting SLE.

**Key words** systemic lupus erythematosus; CXCR5<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cells; PD1; predictive model