

类风湿关节炎患者外周血 T 细胞 PD1 表达的分析 and 意义

黄自坤¹ 李 雪² 鞠北华¹ 罗 清¹

摘要 目的 探讨程序性死亡分子 1(PD1)在类风湿关节炎(RA)患者外周血 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞上的表达及临床意义。方法 应用流式细胞仪检测 66 例 RA 患者和 30 例健康对照者外周血 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞上 PD1 表达(平均荧光强度和百分率),比较 RA 组和健康对照组之间 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞上 PD1 表达水平,分析其与 RA 实验室检查指标的相关性。结果 ① RA 患者 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞 PD1 表达的平均荧光强度(MFI)显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);RA 患者 CD4⁺PD1⁺T 细胞百分率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。② RA 患者外周血 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 DAS28 评分呈正相关性($r = 0.49$, $P < 0.0001$; $r_s = 0.40$, $P = 0.0008$)。③ RA 患者外周血 CD4⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)呈正相关性($r = 0.45$, $P < 0.0001$; $r_s = 0.39$, $P = 0.001$);RA 患者外周血 CD8⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 CRP 呈正相关性($r_s = 0.40$, $P = 0.0009$);RA 患者外周血 CD4⁺PD1⁺T 细胞百分率与 CRP 呈正相关性($r = 0.24$, $P = 0.048$)。④ RA 患者外周血 CD8⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与类风湿因子(RF)呈正相关性($r_s = 0.32$, $P = 0.009$);RA 患者外周血 CD4⁺PD1⁺T 细胞百分率与 RF 呈正相关性($r = 0.27$, $P = 0.030$)。结论 RA 患者外周血 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞 PD1 表达异常,与疾病的活动性及抗体产生有关。

关键词 类风湿关节炎;CD4⁺T;CD8⁺T;PD1

中图分类号 R 593.22

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)12-1854-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.023

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种主要累及关节的系统性自身免疫性疾病,血清中可检测到病理性自身抗体是其特点之一。RA 的发病机制比较复杂,涉及遗传、环境和免疫等多种因素。研究^[1]表明,T 细胞在多种层面上参与 RA 的

致病,比如促进抗体的产生^[2]。近年来,共刺激分子在 RA 中的作用受到极大关注^[3-4]。程序性死亡分子 1(programmed death 1, PD1)是近年来新发现的负性共刺激分子,属于免疫球蛋白超家族的成员,在调节 T 细胞耐受中起关键作用。研究^[5]显示 RA 患者外周血中 T 细胞 PD1 表达降低,并且与疾病活动性评分呈负相关性,提示 PD1 在 RA 中展示的是抑制作用。研究^[3]表明在 RA 中 CD4⁺PD1⁺T 是一群免疫无能性 T 细胞。因此,PD1 在 RA 中的具体作用目前还不是很明确。该研究通过检测 RA 患者和健康对照者外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞表面 PD1 的表达(包括平均荧光强度和百分率),分析其与疾病活动度、炎症程度和自身抗体的关系,探讨 PD1 在 RA 中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 1 月~12 月在南昌大学第一附属医院风湿免疫科就诊的 66 例 RA 患者,其中男 12 例,女 54 例;年龄 25~80 (52.3 ± 11.6) 岁,临床诊断符合美国风湿病学会(ACR)1987 年修订 RA 诊断标准^[6],并排除其他疾病。对照组 30 例,均为健康志愿者,排除其他疾病,男 6 例,女 24 例;年龄 27~76 (51.0 ± 11.0) 岁。两组性别、年龄差异无统计学意义。详细收集 RA 患者临床资料及相关实验室检查数据,并计算其 RA 疾病活动性评分(disease activity score 28, DAS28)^[7]。根据 DAS28 将 RA 患者分为活动期(DAS28 > 2.6)和缓解期(DAS28 < 2.6)。根据病程的长短将 66 例 RA 患者分为新发病例组(病程小于 6 个月)13 例和复发病例组(病程大于 6 个月)53 例^[8]。RA 患者均接受激素和抗风湿病药物的治疗。本研究经过南昌大学第一附属医院伦理委员会批准,患者和对照组均签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 流式细胞抗体藻红蛋白标记的 PD1 抗体购自美国 eBioscience 公司;藻红蛋白-Cy5 标记的 CD8 抗体、藻红蛋白-得克萨斯红标记的 CD3 抗体、异硫氰酸荧光素标记的 CD4 抗体及相应的同型对照 PE-IgG1、PE-Cy5-IgG1、FITC-IgG1 和

2017-06-27 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81360459);江西省青年科学基金(编号:20151BAB215031)

作者单位:¹南昌大学第一附属医院检验科 南昌 330006

²南昌大学医学院公共卫生学院 南昌 330006

作者简介:黄自坤 男 主管技师 硕士;

罗 清 女 主管技师 硕士 责任作者 E-mail: lxc042@163.com

ECD-IgG1 均购自美国 Beckman Coulter 公司; Cytomics FC 500 流式细胞仪购自美国 Beckman Coulter 公司, 分析软件为仪器自带的 CXP 分析系统。

1.3 流式细胞术 每例待检者均采集 5 ml 肝素钠抗凝静脉血 6 h 内送检。各取 100 μ l EDTA 抗凝全血加入 2 支试管中, 分别加入 4 种单克隆抗体藻红蛋白-Cy5 标记的 CD8 抗体、藻红蛋白-得克萨斯红标记的 CD3 抗体、异硫氰酸荧光素标记的 CD4 抗体、藻红蛋白标记的 PD1 抗体和相应的同型对照各 10 μ l 4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min, 加入 200 μ l 红细胞裂解液, 室温避光孵育 10 min, 室温 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 用生理盐水洗涤 2 次, 用 500 μ l 生理盐水重悬上机检测; Cytomics FC 500 流式细胞仪进行分析, 使用 CXP 分析软件分析 CD4⁺、CD8⁺ T (CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺) PD1 的表达。

1.4 RA 的其他指标检测方法 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和类风湿因子 (rheumatoid factors, RF) 采用速率散射比浊法 (美国 Beckman Coulter 公司); 抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide, anti-CCP) 采用 ELISA 法 (上海科新生物科技股份有限公司); 血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 采用动态血沉仪法 (北京普利生公司)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量资料正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示。首先进行正态性检验, 符合正态分布数据, 两组间比较采用 t 检验, 否则采用非参数检验。两变量为正态分布数据, 相关性采用 Pearson 相关分析, 否则采用 Spearman 相关分析。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 T 细胞的 PD1 表达水平 RA 患者 CD4⁺T、CD8⁺ T 细胞 PD1 表达的平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); RA 患者 CD4⁺PD1⁺T 细胞百分率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); RA 患者 CD8⁺PD1⁺T 细胞百分率虽然高于对照组, 差异无统计学意义。进一步分析 RA 缓解期和活动期患者 PD1 在 T 细胞上的表达水平表明: RA 活动期患者 CD4⁺T、CD8⁺ T 细胞 PD1 表达水平 MFI 显著高于缓解期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 CD4⁺PD1⁺T 和 CD8⁺PD1⁺T 细胞百分率在 RA 活动期与缓解期患者之间差异无统计学意义。见表 1、2。

表 1 RA 组及对照组 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞表面 PD1 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=30$)	RA 组 ($n=66$)	t/z 值	P 值
PD1 (%)				
CD4 ⁺ T	15.61 $\pm$ 1.41	20.15 $\pm$ 1.10	2.39	0.019
CD8 ⁺ T	13.30 $\pm$ 1.53	17.87 $\pm$ 1.59	1.55	0.120
PD1 (MFI)				
CD4 ⁺ T	5.17 $\pm$ 0.43	6.83 $\pm$ 0.29	3.19	0.002
CD8 ⁺ T	5.38 $\pm$ 0.55	6.12 $\pm$ 0.24	2.29	0.022

计算 z 值采用的是 Mann-Whitney Test

表 2 RA 缓解期和活动期患者 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞表面 PD1 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

项目	缓解期 ($n=19$)	活动期 ($n=47$)	t/z 值	P 值
PD1 (%)				
CD4 ⁺ T	18.37 $\pm$ 1.98	20.77 $\pm$ 1.36	0.97	0.330
CD8 ⁺ T	19.48 $\pm$ 3.38	16.98 $\pm$ 1.81	0.70	0.480
PD1 (MFI)				
CD4 ⁺ T	5.67 $\pm$ 0.37	7.29 $\pm$ 0.37	2.71	0.007
CD8 ⁺ T	5.02 $\pm$ 0.42	6.59 $\pm$ 0.27	3.18	0.002

计算 z 值采用的是 Mann-Whitney Test

2.2 RA 患者 T 细胞的 PD1 表达与 DAS28 评分相关性分析 RA 患者外周血 CD4⁺T、CD8⁺ T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 DAS28 评分呈正相关性 ($r = 0.49$, $P < 0.0001$; $r_s = 0.40$, $P = 0.0008$); 而 RA 患者外周血 CD4⁺PD1⁺T、CD8⁺PD1⁺T 细胞百分率与 DAS28 评分不相关。见图 1。

2.3 RA 患者 T 细胞的 PD1 表达与炎症指标相关性分析 RA 患者外周血 CD4⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 ESR、CRP 呈正相关性 ($r = 0.45$, $P < 0.0001$; $r_s = 0.39$, $P = 0.001$); RA 患者外周血 CD8⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 CRP 呈正相关性 ($r_s = 0.40$, $P = 0.0009$), 而与 ESR 不相关; RA 患者外周血 CD4⁺PD1⁺T 细胞百分率与 CRP 呈正相关性 ($r = 0.24$, $P = 0.048$), 而与 ESR 不相关。见图 2。

2.4 RA 患者 T 细胞的 PD1 表达与自身抗体相关性分析 RA 患者外周血 CD4⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 RF、抗 CCP 抗体不相关; RA 患者外周血 CD8⁺T 细胞 PD1 表达的 MFI 与 RF 呈正相关性 ($r_s = 0.32$, $P = 0.009$), 而与抗 CCP 抗体不相关; RA 患者外周血 CD4⁺PD1⁺T 细胞百分率与 RF 呈正相关性 ($r = 0.27$, $P = 0.030$), 而与抗 CCP 抗体不相关; RA 患者外周血 CD8⁺PD1⁺T 细胞百分率与 RF、抗 CCP 抗体不相关。见图 3。

2.5 新发和复发 RA 患者 T 细胞的 PD1 表达的比较 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞 PD1 表达在新发 RA 患者与复发 RA 患者之间, 差异无统计学意义。见图 4。

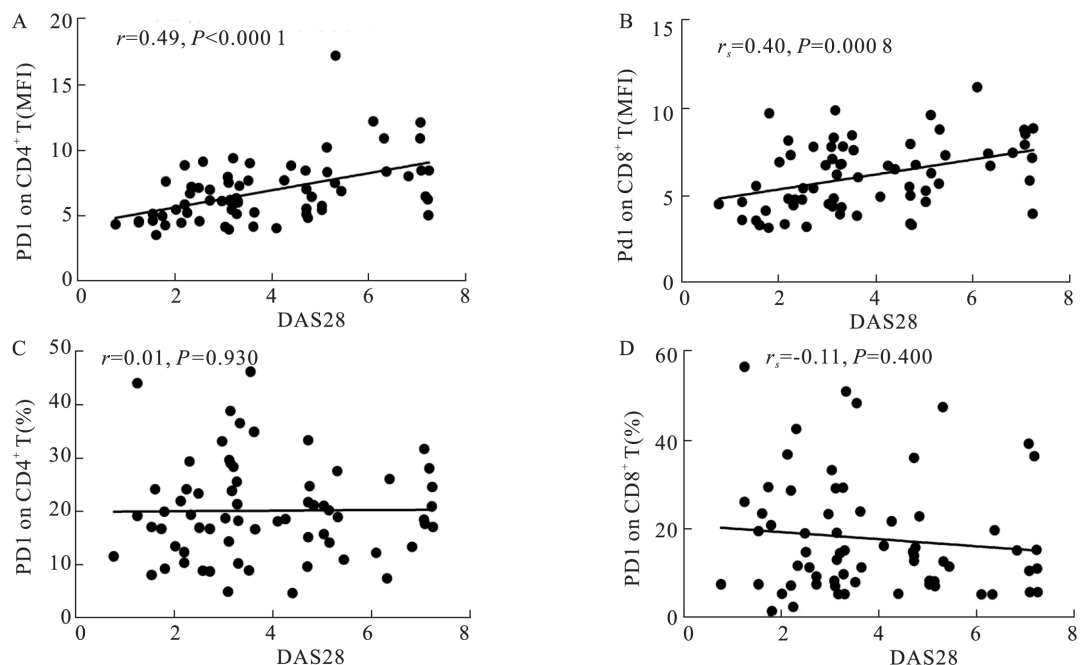


图1 RA患者T细胞的PD1表达与DAS28评分相关性分析

A:RA患者外周血CD4⁺T细胞PD1表达的MFI与DAS28评分呈正相关性;B:RA患者外周血CD8⁺T细胞PD1表达的MFI与DAS28评分呈正相关性;C:RA患者外周血CD4⁺T细胞PD1表达的百分率与DAS28评分不相关;D:RA患者外周血CD8⁺T细胞PD1表达的百分率与DAS28评分不相关

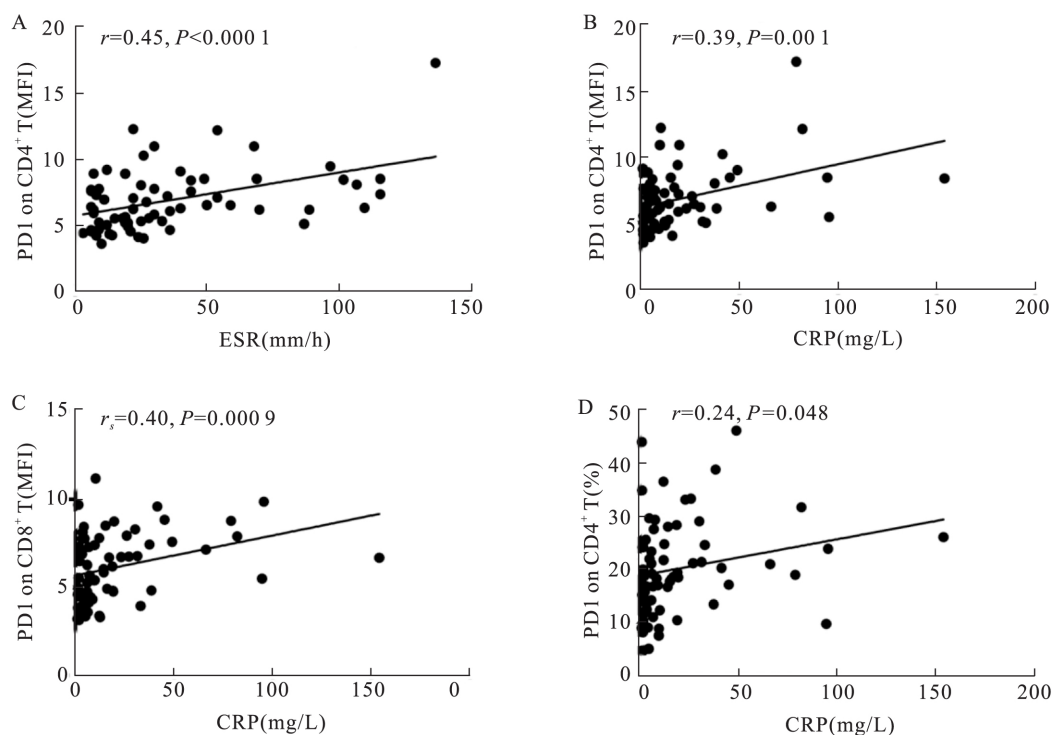


图2 RA患者T细胞的PD1表达与炎症指标相关性分析

A:RA患者外周血CD4⁺T细胞PD1表达的MFI与ESR呈正相关性;B:RA患者外周血CD4⁺T细胞PD1表达的MFI与CRP呈正相关性;C:RA患者外周血CD8⁺T细胞PD1表达的MFI与CRP呈正相关性;D:RA患者外周血CD4⁺T细胞PD1表达的百分率与CRP呈正相关性

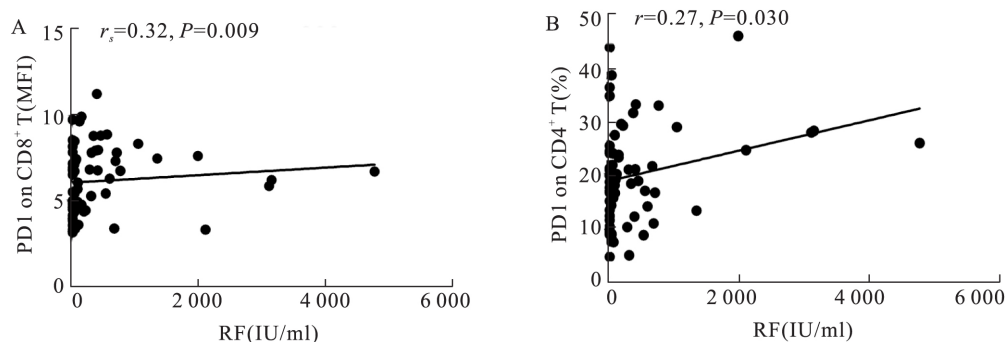


图3 RA患者T细胞的PD1表达与自身抗体相关性分析

A: RA患者外周血CD8⁺T细胞PD1表达的MFI与RF呈正相关性; B: RA患者外周血CD4⁺T细胞PD1表达的百分率与RF呈正相关性

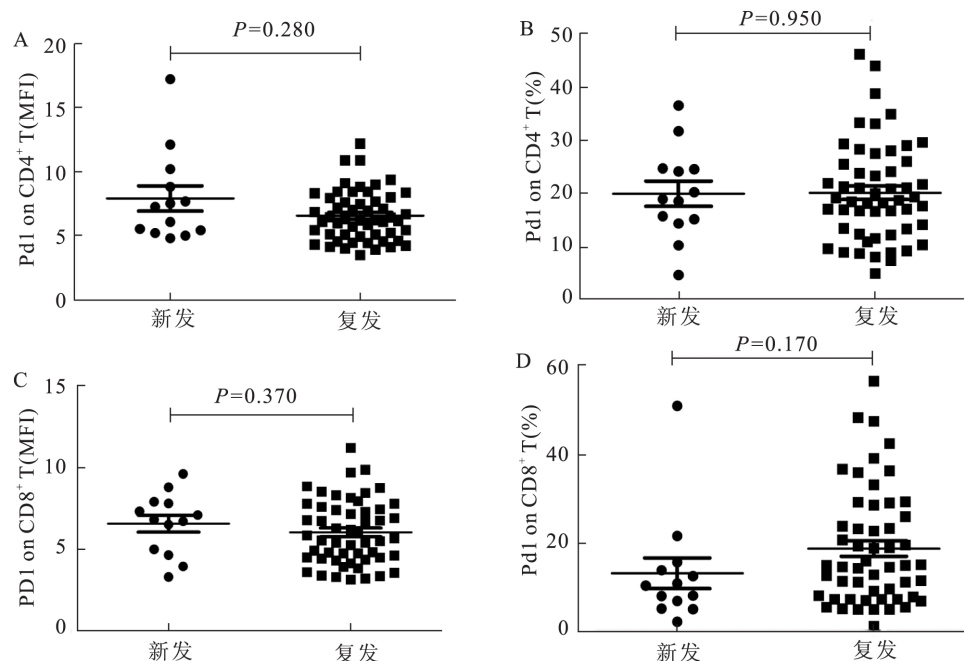


图4 新发RA患者和复发RA患者T细胞PD1表达

A: 新发RA患者CD4⁺T细胞PD1表达MFI与复发RA患者差异无统计学意义; B: 新发RA患者CD4⁺T细胞PD1表达百分率与复发RA患者差异无统计学意义; C: 新发RA患者CD8⁺T细胞PD1表达MFI与复发RA患者差异无统计学意义; D: 新发RA患者CD8⁺T细胞PD1表达百分率与复发RA患者差异无统计学意义

3 讨论

RA是一种病因不明的、难治性的系统性自身免疫性疾病。大量文献证实,共刺激分子在RA致病中发挥着重要作用。PD1是与CD28类似的重要负性共刺激分子,可表达于活化的T细胞,在调节T细胞耐受中起至关重要的作用。动物实验^[9]证实PD1敲除实验小鼠CIA的发病率和严重程度明显增加,并且其主要涉及的是T细胞功能的异常。Li et al^[5]研究表明RA患者外周血中T细胞PD1表达降低,并且与疾病活动性评分呈负相关性。本研究表明PD1在RA起着免疫抑制作用。但是还有研究者

认为PD1可通过调控B细胞抗体产生而对RA发病产生免疫促进作用^[2,8,10]。此外研究^[3]显示RA关节腔积液中富含的CD4⁺PD1⁺T为一群无能的T细胞亚群。为了深入了解PD1在RA中的作用,本研究对RA患者和健康对照组外周血CD4⁺T和CD8⁺T中PD1的表达同时进行检测,发现RA患者外周血CD4⁺T和CD8⁺T上PD1表达显著高于健康对照组,且随着疾病活动程度的加重而增加。此外,RA患者外周血CD4⁺T和CD8⁺T上PD1表达与炎症程度呈正相关性,提示CD4⁺T和CD8⁺T上PD1表达水平越高,患者炎症程度越高。RA外周血T细胞上调PD1的机制目前尚不明确,以往研究^[11]证实

T 细胞活化和细胞因子可诱导 PD1 的表达。

RA 血清中可检测到 RF 或抗 CCP 等自身抗体, 本研究显示 RA 患者外周血 PD1 的表达与 RF 呈正相关性, 提示 PD1⁺T 与 RA 自身免疫反应相关。这可能是由于 PD1 可通过调控 T 细胞和树突状细胞之间的相互作用从而调节 B 细胞的功能及抗体的产生^[8,10,12]。此外, 虽然发现 RA 患者外周血 T 细胞 PD1 表达在抗 CCP 抗体阳性组高于阴性组, 差异无统计学意义。研究^[13]显示抗 CCP 抗体其实与病情的活动性并不相关, 其主要与 RA 患者的骨侵蚀相关。

需要指出的是, 本文也存在一些不足: ① 新发 RA 患者的研究样本不够多; ② 没有检测未用药的新发 RA 患者, 因此无法了解在没有药物干扰情况下 PD1 在 RA 中的作用, 本研究在后续的研究中将进一步检测未用药新发 RA 患者 PD1 的表达情况, 并扩大研究对象数量, 使研究结果更具有权威性。

综上所述, RA 患者外周血 T 细胞表达 PD1 升高, 且其表达与疾病活动度及抗体产生有关, 提示 PD1 可作为疾病活动性指标之一。因此, PD1 除了作为负性共刺激分子执行免疫抑制功能, 可能还能执行其他功能。深入研究 T 细胞中 PD1 在 RA 中的具体作用机制, 对阐明 RA 患者免疫调节机制及临床免疫治疗具有指导意义。

参考文献

- [1] Bennett J C. The role of T lymphocytes in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2 Suppl):S53-7.
- [2] He J, Tsai L M, Leong Y A, et al. Circulating precursor CCR7 (lo)PD-1 (hi) CXCR5⁺ CD4⁺ T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure [J]. *Immunity*, 2013, 39(4):770-81.
- [3] Hatachi S, Iwai Y, Kawano S, et al. CD4⁺ PD-1⁺ T cells accumulate as unique anergic cells in rheumatoid arthritis synovial fluid [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(7):1410-9.
- [4] Moret F M, van der Wurff-Jacobs K M, Bijlsma J W, et al. Synovial T cell hyporesponsiveness to myeloid dendritic cells is reversed by preventing PD-1/PD-L1 interactions [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6):497.
- [5] Li S, Liao W, Chen M, et al. Expression of programmed death-1 (PD-1) on CD4⁺ and CD8⁺ T cells in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1):116-21.
- [6] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3):315-24.
- [7] Prevoo M L, van't Hof M A, Kuper H H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1):44-8.
- [8] Wang J, Shan Y, Jiang Z, et al. High frequencies of activated B cells and T follicular helper cells are correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(2):212-20.
- [9] Raptopoulou A P, Bertsias G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(7):1870-80.
- [10] Liu R, Wu Q, Su D, et al. A regulatory effect of IL-21 on T follicular helper-like cell and B cell in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6):R255.
- [11] Francisco L M, Sage P T, Sharpe A H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity [J]. *Immunol Rev*, 2010, 236:219-42.
- [12] Good-Jacobson K L, Szumilas C G, Chen L, et al. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(6):535-42.
- [13] 张琼, 罗以勤, 汪元, 等. 4 种血清标志物在类风湿关节炎的诊断、疾病活动度的判断及骨侵蚀的预测的应用价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(12):1791-4.

Expression of programmed death 1 on T cell from the patients with rheumatoid arthritis and clinical significance

Huang Zikun¹, Li Xue², Ju Beihua¹, et al

(¹Dep of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006;

²Dep of Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006)

Abstract Objective To investigate the expression of PD1 on CD4⁺T and CD8⁺T from the patients with rheumatoid arthritis (RA) and to analyze the clinical relevance to disease severity. **Methods** The expression of PD1 on CD4⁺T and CD8⁺T were examined from 66 RA patients and 30 healthy controls (HC) by the technique of flow

网络出版时间: 2017-10-16 9:20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20171016.0920.024.html>

超声对慢性肾衰患者 SHPT 的筛查及术前评估

李 翀 张超学 卢 文 徐闪闪 邱文倩 张嘉靖

摘要 目的 探讨彩色多普勒超声在肾衰维持透析患者继发性甲状旁腺增生筛查及甲状旁腺术前评估的价值。方法

选取 300 例维持血液透析患者,分别记录患者透析龄、钙磷值及全段甲状旁腺激素(iPTH)含量,使用彩色多普勒超声评估甲状旁腺增生情况。另选择具有甲状旁腺全切加前臂自体移植手术适应证、并愿意接受手术治疗的患者 25 例,术前进行超声、核素扫描及 CT 等影像检查,以手术及病理为对照,对比分析各项检查术前评估甲状旁腺增生的准确性。同时观察患者手术前后生化指标及症状变化情况。结果 在入组的患者中,iPTH 及透析龄在甲状旁腺增生组和非甲状旁腺增生组的差异有统计学意义,甲状旁腺增生组患者 iPTH 显著高于非甲状旁腺增生组($P < 0.05$),甲状旁腺增生组患者透析龄显著大于非甲状旁腺增生组($P < 0.05$)。以手术病理为对照,超声、CT 及核素扫描对于增生甲状旁腺的检出率分别为 93.8%、40.0% 及 35.0%,超声对增生甲状旁腺检出率显著高于 CT 及核素扫描($P < 0.05$)。结论 在维持血液透析患者甲状旁腺增生的筛查中,iPTH 及透析龄是

极其重要的影响因素。与其他影像学比较,术前超声对甲状旁腺增生诊断准确性较高,可以作为临床常规筛查以及术前判断甲状旁腺增生数量、位置的可靠检查手段,核素扫描及 CT/MRI 可以作为特殊情况下评估有无异位甲状旁腺的必要补充。

关键词 超声;甲状旁腺功能亢进;甲状旁腺增生

中图分类号 R 582.1;R 445.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)12-1859-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.024

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)主要是指在各种病因如:慢性肾功能不全、肾小管酸中毒、肠道营养吸收不良等情况下,体内钙(Ca)、磷(P)代谢紊乱,分泌过多甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH),导致甲状旁腺增生肥大合并其功能亢进^[1]。近些年来随着透析技术的发展,慢性肾病患者生存期逐渐增长,但是 SHPT 却成为影响患者生存质量的重要因素之一,其严重破坏机体钙磷代谢,与尿毒症骨病、软组织或血管钙化、心血管事件等等息息相关。SHPT 的及时、准确诊断,对于慢性肾病患者治疗方案的选择至关重要。虽然血清 Ca 和 iPTH 检测是

2017-08-25 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1308085MH155)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院超声科,合肥 230022

作者简介:李 翀,男,硕士研究生;

张超学,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: zcxay@163.com

cytometry. The expression of PD1 including mean fluorescence intensity (MFI) on CD4⁺T and CD8⁺T and percentage of CD4⁺PD1⁺T and CD8⁺PD1⁺T were compared between RA patients and HC. Moreover, its correlation with laboratory inspection was analyzed. **Results** ① The MFI of PD1 on CD4⁺T and CD8⁺T from RA patients significantly elevated compared with HC ($P < 0.05$), and the percentage of CD4⁺PD1⁺T from RA patients significantly elevated compared with HC ($P < 0.05$). ② The MFI of PD1 on CD4⁺T and CD8⁺T in RA patients were positively associated with DAS28 ($r = 0.49$, $P < 0.0001$; $r_s = 0.40$, $P = 0.0008$). ③ The MFI of PD1 on CD4⁺T in RA patients were positively associated with CRP and ESR ($r = 0.45$, $P < 0.0001$; $r = 0.39$, $P = 0.001$). The MFI of PD1 on CD8⁺T in RA patients was positively associated with CRP ($r_s = 0.40$, $P = 0.0009$). The percentage of CD4⁺PD1⁺T in RA patients was positively associated with CRP ($r = 0.24$, $P = 0.048$). ④ The MFI of PD1 on CD4⁺T in RA patients were positively associated with RF ($r_s = 0.32$, $P = 0.009$). The percentage of CD4⁺PD1⁺T in RA patients was positively associated with RF ($r = 0.27$, $P = 0.030$). **Conclusion** The aberrations expression of PD1 on CD4⁺T and CD8⁺T are observed in patients with RA. Increased expression of PD1 on CD4⁺T and CD8⁺T are correlated with disease activity, and also the production of antibody.

Key words rheumatoid arthritis; CD4⁺T; CD8⁺T; PD1