

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

姚芳苒^{1,2}, 黄自坤¹, 李雪³, 叶建青³, 罗清¹

摘要 目的 探讨程序性死亡配体 1 (PD-L1) 在系统性红斑狼疮 (SLE) 患者外周血中性粒细胞上的表达及临床意义。方法 应用流式细胞仪检测 77 例 SLE 患者和 43 例健康对照者外周血中性粒细胞表面 PD-L1 表达百分率, 比较 SLE 组和对照组之间以及 SLE 活动组和稳定组中性粒细胞表面 PD-L1 表达百分率, 分析其与 SLE 临床表现及实验室检查指标的相关性, 并检测 10 例 SLE 患者治疗前后中性粒细胞 PD-L1 的表达。结果 ① SLE 组外周血 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 1$); 活动组 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率高于稳定组, 差异有统计学意义 ($P = 0.002 7$)。② SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 SLE 疾病活动性评分 (SLEDAI)、抗核抗体 (ANA)、免疫球蛋白 G (IgG)、红细胞沉降率 (ESR) 呈正相关性, 与红细胞计数 (RBC)、血红蛋白 (HGB) 浓度、红细胞压积 (HCT) 呈负相关性, 对这些呈线性相关的变量进行线性回归分析显示 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 ANA 和 ESR 的线性回归差异有统计学意义 ($P = 0.020, 0.005$)。以外, 在低补体 3 (C3) 组和低白细胞计数 (WBC) 组中, SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 C3、WBC 呈负相关性。SLE 患者中低 WBC、低血小板计数 (PLT)、高中性粒细胞数、高中性粒细胞百分比阳性组 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率均高于对应的阴性组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。③ SLE 患者发热、皮肤表现、低白细胞血症、低红细胞血症、低血小板血症、贫血和血尿阳性组 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率均高于对应的阴性组, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。④ SLE 患者有效治疗后 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率降低 ($P < 0.01$)。结论 SLE 患者外周血中性粒细胞表面 PD-L1 表达异常, 与疾病的活动性和严重程度以及抗体产生有关。

关键词 系统性红斑狼疮; 中性粒细胞; PD-L1

中图分类号 R 593.24 + 1

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2017)05 - 0740 - 06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2017.05.026

2017 - 01 - 11 接收

基金项目: 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 江西省血液中心检验科, 南昌 330006

³ 南昌大学医学院, 南昌 330006

作者简介: 姚芳苒, 女, 技师, 本科;

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

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种病因不明的累及多器官的系统性自身免疫病, 其发病机制尚未阐明。近期研究^[1] 显示 SLE 免疫功能的紊乱不仅涉及获得性免疫, 并且还表现为天然免疫反应的异常。中性粒细胞作为天然免疫的第一道防线, 已被证实在 SLE 发病以及器官损伤中发挥着重要的作用^[2]。程序性死亡分子配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1)^[3] 通过与其受体程序性死亡分子 1 (programmed death 1, PD1) 相互作用, 传递抑制信号, 与自身免疫性疾病等密切相关^[4]。研究^[5-7] 显示中性粒细胞表面表达 PD-L1 在艾滋病、结核病和脓毒血症等免疫抑制相关性疾病中发挥重要作用。到目前为止, 关于 SLE 外周血中性粒细胞表达 PD1/PD-L1 有无异常以及与临床关系还未见报道。该文拟研究 SLE 外周血中性粒细胞 PD1/PD-L1 表达情况及其与临床相关性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集南昌大学第一附属医院风湿免疫科 2014 年 8 月 ~ 2015 年 8 月的 77 例 SLE 患者, 均符合美国风湿病学会 (ACR) 1997 年制订的 SLE 诊断标准, 其中女 70 例, 男 7 例, 年龄 15 ~ 76 (34.6 ± 13.1) 岁, 不伴有其它风湿性、代谢性和内分泌疾病。详细收集 SLE 患者的临床资料及实验室检查数据。根据 SLE 疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 对其进行评分, 并将 SLE 患者分为稳定组 60 例 (SLEDAI < 5 分) 和活动组 17 例 (SLEDAI ≥ 5 分)^[8]。对照组为该院同期健康体检者 (排除炎症性疾病, 感染性疾病和自身免疫性疾病) 43 例, 其中女 33 例, 男 10 例, 年龄 21 ~ 59 (32.5 ± 10.8) 岁, 其中。两组性别、年龄无显著性差异。SLE 组及对照组均于清晨空腹采集外周静脉血, 乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝。本实验经过医院伦理委员会批准, 患者和健康人均签署知情同意书。

1.2 SLE 治疗 入选 77 例 SLE 患者中 10 例治疗前抽取空腹 EDTA 抗凝静脉血用于流式检测。SLE

患者根据病情严重程度选取治疗方案: ① 病情稳定 (SLEDAI 为 0~4 分) 者维持治疗; ② 病情轻度活动 (SLEDAI 为 5~9 分) 者用泼尼松或糖皮质激素 + 羟氯喹/甲氨蝶呤/来氟米特治疗; ③ 病情中度活动 (SLEDAI 为 10~14 分) 者用糖皮质激素 + 环磷酰胺/霉酚酸酯治疗; ④ 病情重度活动 (SLEDAI \geq 15 分) 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治疗。入选的 10 例 SLE 患者治疗半个月后抽取患者空腹 EDTA 抗凝静脉血用于流式检测。

1.3 试剂和仪器 流式细胞抗体藻红蛋白标记的 PD-L1 抗体 (phycoerythrin-PD-L1, PE-PD-L1)、PE 标记的 PD1 抗体 (PE-PD1) 购自美国 eBioscience 公司; 藻红蛋白-Cy5 标记的 CD15 抗体 (phycoerythrin-Cy5-CD15, PE-Cy5-CD15)、藻红蛋白-得克萨斯红标记的 CD3 抗体 (phycoerythrin-texas red, ECD-CD3) 及相应的同型对照 PE-IgG1、PE-Cy5-IgG1 和 ECD-IgG1、Cytomics FC 500 流式细胞仪均购自美国 Beckman Coulter 公司; 分析软件为仪器自带的 CXP 分析系统。

1.4 流式细胞检测 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 3 支试管中, 分别加入 3 种单克隆抗体 PE-Cy5-CD15、ECD-CD3、PE-PD-L1 / PE-PD1 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 分析软件分析中性粒细胞 (CD15⁺ CD3⁻) PD-L1 和 PD-1 的表达。

1.5 统计学处理 运用统计软件 SPSS 17 软件对数据进行描述和分析。数据若符合正太分布, 两组间比较采用 *t* 检验, 否则采用非参数检验。两变量之间相关性采用 Pearson 相关分析, 半定量数据相关性采用 spearman 相关性分析, 多变量分析采用线性回归分析。SLE 患者治疗前后以配对 *t* 检验分析组间差异, 以双侧 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者及对照组中性粒细胞的 PD1/PD-L1 表达 中性粒细胞 (CD15⁺ CD3⁻) 表达 PD1/PD-L1 的流式细胞分析结果见图 1, SLE 患者组 PD1 + 中性

粒细胞百分率 (1.80 \pm 0.40) % 与对照组 (1.57 \pm 0.69) % 无差异。SLE 患者组 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率为 (25.00 \pm 2.52) % 高于对照组 (4.38 \pm 0.81) % , 差异有统计学意义 (*U* = 452.50 *P* < 0.000 1)。SLE 活动组 (SLEDAI \geq 5) 和稳定组 (SLEDAI < 5) PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率分别为 (38.31 \pm 6.37) % 、(20.23 \pm 2.58) % , 差异有统计学意义 (*t* = 3.111, *P* < 0.01)。

2.2 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 SLE-DAI 评分和实验室指标的相关性 结果显示 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 SLEDAI 评分、抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 呈正相关性, 而与红细胞计数 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、红细胞压积 (hematocrit, HCT) 呈负相关性, 见图 2, 但是与抗双链 DNA 抗体 (antidouble-stranded DNA, Anti-dsDNA)、补体 3 (complement 3, C3)、C4、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、血小板计数 (platelets, PLT)、中性粒细胞等实验室指标无相关性。本研究对与 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率呈线性相关的变量进行线性回归分析, 显示 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 ANA 和 ESR 的线性回归差异有统计学意义, 见表 1。本研究进一步分析 Anti-dsDNA 阳性患者、低 C3、低 C4、低 WBC 和低 PLT SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与这些指标的相关性, 显示在低 C3 组和低 WBC 组中, SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 C3、WBC 呈负相关性, 见图 2。此外, 本研究还显示 WBC 降低、PLT 降低、中性粒细胞数升高和中性粒细胞百分比升高阳性组 PD-L1⁺ 中性粒细胞

表 1 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与多变量线性回归分析结果

变量	β 值	SE 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95% CI 值
SLEDAI	0.649	0.722	0.899	0.373	-0.798 ~ 2.095
ANA	0.017	0.007	2.395	0.020*	0.003 ~ 0.031
IgG	-0.023	0.495	-0.46	0.964	-1.015 ~ 0.969
ESR	0.385	0.133	2.895	0.005*	0.118 ~ 0.651
RBC	-4.122	4.116	-1.001	0.321	-12.372 ~ 4.127
HGB	0.228	0.207	1.101	0.276	-0.187 ~ 0.642
HCT	-67.048	70.506	-0.951	0.346	-208.344 ~ 74.249

注: 多变量线性回归模型中, PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 ANA 和 ESR 的线性回归差异有统计学意义 (* *P* < 0.05)

百分率均高于对应的阴性组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$) ,见表2。

2.3 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与临床表现的关系 根据 1997 年美国风湿病学会(ACR)修订的 SLE 分类标准,SLE 的临床表现包括皮肤表现(颊部红斑、盘状红斑和光过敏引起的皮疹)、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏病变、神经病变和血液学疾病等。分析 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与临床表现关系的结果显示:SLE 患者发热、皮肤表现、低白细胞血症、低红细胞血症、低血小板血症、贫血和血尿阳性组 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率均高于对应的阴性组,且差异均有统计学意义($t = 2.50$, $P = 0.015$; $U = 169.00$, $P = 0.0046$; $t = 2.33$, $P = 0.023$; $t = 2.47$, $P = 0.016$; $t = 2.17$, $P = 0.034$; t

$= 2.91$, $P = 0.0047$; $t = 2.23$, $P = 0.029$)。见图3。

表2 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与实验室指标的关系($\bar{x} \pm s$)

实验室指标	PD-L1 ⁺ 中性粒细胞百分率		t 值	P 值
	是	否		
ds-DNA(+)	27.23 ± 4.17	23.67 ± 3.24	0.66	0.510
WBC < 3.97 × 10 ⁹ (男)	40.30 ± 10.01	21.75 ± 2.75	2.33	0.023
WBC < 3.69 × 10 ⁹ (女)				
PLT < 85 × 10 ⁹ (男)	42.34 ± 11.31	21.84 ± 2.52	2.17	0.034
PLT < 101 × 10 ⁹ (女)				
中性粒细胞计数 > 7 × 10 ⁹	34.40 ± 7.40	20.90 ± 2.60	2.13	0.037
中性粒细胞百分率 > 70%	33.18 ± 6.02	21.09 ± 2.08	2.06	0.044
C3 < 0.79 g/L	26.26 ± 3.86	23.57 ± 3.48	0.52	0.610
C4 < 0.16 g/L	25.28 ± 3.99	24.70 ± 3.44	0.11	0.910
CRP > 8 mg/L	32.15 ± 6.83	23.08 ± 2.87	1.21	0.230

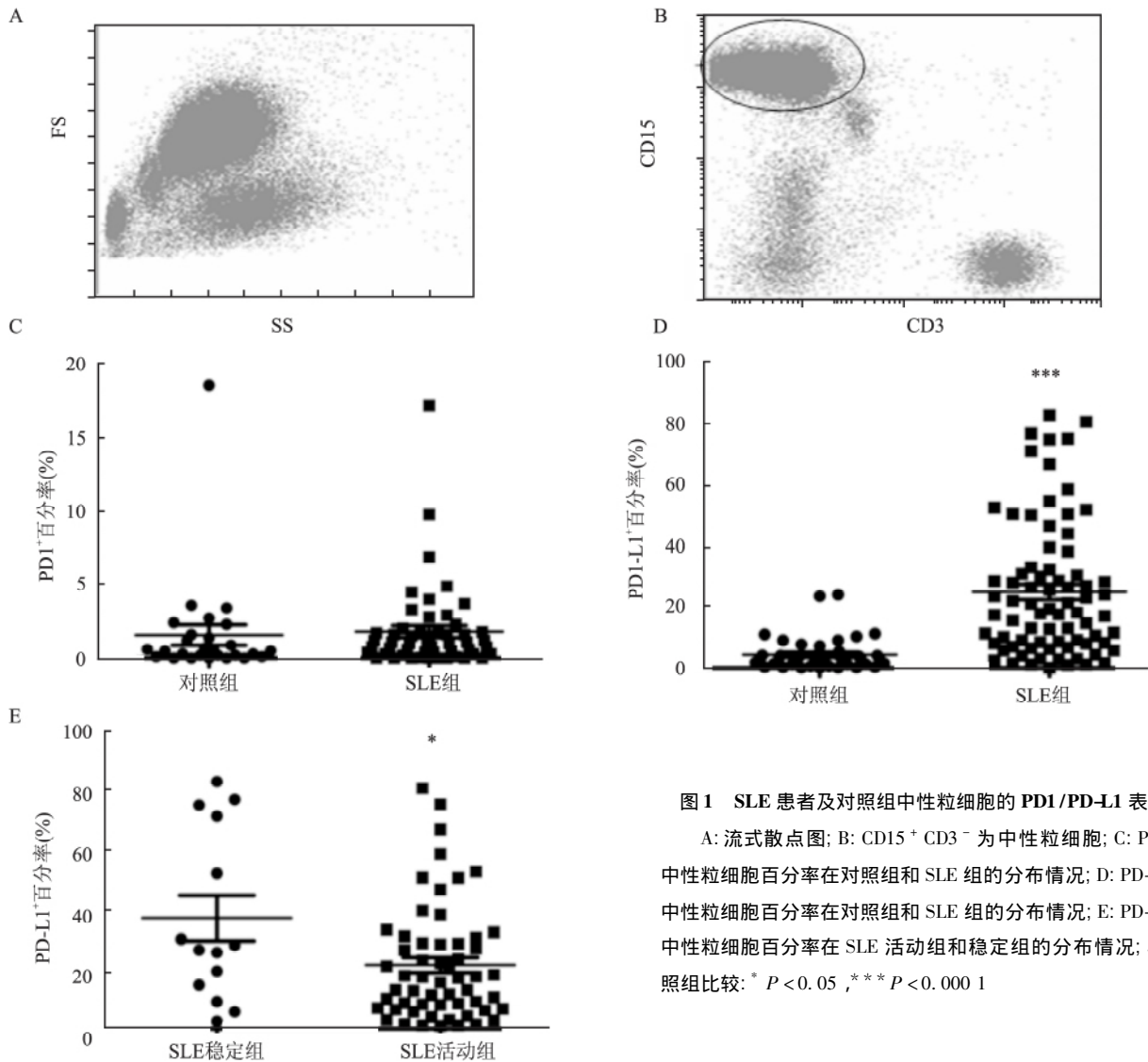


图1 SLE 患者及对照组中性粒细胞的 PD1/PD-L1 表达

A: 流式散点图; B: CD15⁺ CD3⁻ 为中性粒细胞; C: PD1⁺ 中性粒细胞百分率在对照组和 SLE 组的分布情况; D: PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率在对照组和 SLE 组的分布情况; E: PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率在 SLE 活动组和稳定组的分布情况; 与对照组比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.0001$

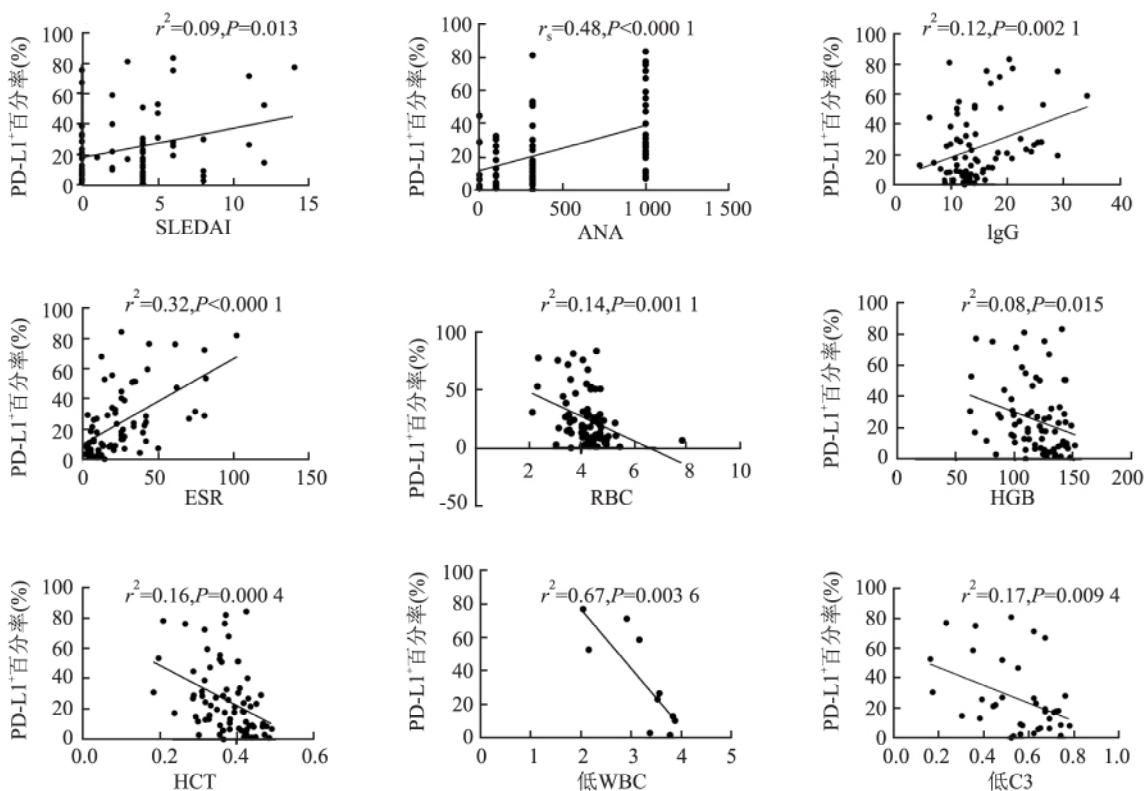


图2 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 SLEDAI 评分和实验室指标的相关性

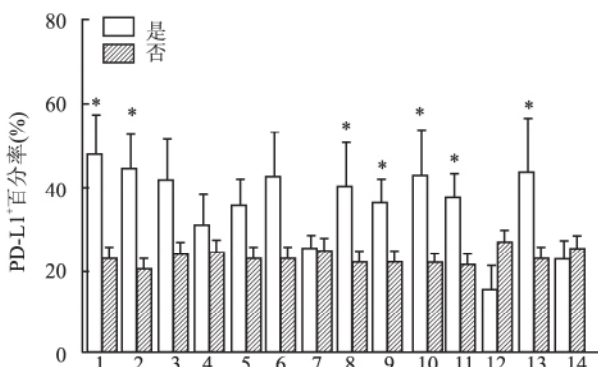


图3 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与临床表现的关系

1: 发热; 2: 皮肤表现; 3: 口腔溃疡; 4: 秃头; 5: 关节炎; 6: 雷诺现象; 7: 浆膜炎; 8: 白细胞减少; 9: 红细胞减少; 10: 血小板减少; 11: 贫血; 12: 脓尿; 13: 血尿; 14: 蛋白尿; 与阴性组比较: * $P < 0.05$

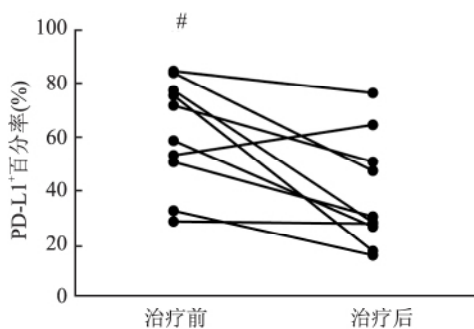


图4 SLE 患者治疗后 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率的变化
与治疗前比较: # $P = 0.0075$

2.4 SLE 患者治疗后 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率的变化 10 例 SLE 患者根据疾病病情选择相应治疗半个月后, 比较治疗前后 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率, 结果显示治疗后 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率降低 ($t = 3.43, P = 0.0075$)。见图 4。

3 讨论

中性粒细胞作为天然免疫的第一道防线, 在机体抵抗病原体的入侵过程中发挥着重要的保护作用。近年来, 越来越多的国内外学者^[6-7,9] 致力于研究中性粒细胞对获得性免疫细胞的潜在免疫调节活性。而中性粒细胞已被证实参与系统性红斑狼疮发病和器官损伤^[2], 但是, 中性粒细胞在 SLE 中作用

并不明了。

近年来,大量文献^[3-4]证实共刺激分子 PD1/PD-L1 在维持免疫细胞的激活和功能方面发挥着至关重要的作用。PD1/PD-L1 途径抑制自身反应性 T 细胞扩增和激活的初始阶段,限制自身反应性 T 细胞效应功能,并且抑制初始自身反应 T 细胞的扩增和向效应 T 细胞转化^[4]。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和类鼻疽伯克霍尔德菌等病原菌^[6-7,9]利用 PD1/PD-L1 途径来控制宿主免疫防御,从而使病原菌感染持续,而阻滞中性粒细胞上的 PD-L1 可明显降低中性粒细胞对 T 细胞的功能抑制。这些研究^[6-7,9]提示中性粒细胞表达的 PD-L1 向 T 细胞传递负信号。国内外研究^[10-11]均显示,SLE 患者外周血单个核细胞表面可检测到 PD1/PD-L1 的表达,且其表达水平的变化可能与疾病的活动性相关。为深入了解 PD1/PD-L1 在 SLE 中的作用,本项研究对 SLE 患者和健康对照者外周血中性粒细胞上 PD1 和 PD-L1 的表达同时进行检测,结果显示 SLE 患者外周血中性粒细胞上 PD-L1 的表达显著高于对照组,且随着疾病活动程度的加重而增加,即活动组显著高于稳定组,但是 SLE 患者外周血中性粒细胞上 PD1 的表达与对照组无明显差异。

已有研究^[12-13]证实,在慢性炎症和肿瘤等疾病中,外周血中性粒细胞具有免疫抑制作用。这群中性粒细胞可通过多种机制来抑制 T 细胞介导的免疫抑制作用,比如产生活性氧、精氨酸酶-1^[7,14]和防止过强的自身免疫反应造成严重组织损伤而产生的负向反馈调节。因此,考虑到 PD-L1 的免疫抑制作用和 SLE 患者外周血中性粒细胞上 PD-L1 的表达显著升高,且随着疾病活动程度的加重而增加,本研究推测增加的 PD-L1 阳性的中性粒细胞是机体为了防止过强的自身免疫反应造成严重组织损伤而产生的负向反馈调节。

SLEDAI 评分是临床医师评价 SLE 患者疾病活动性的最主要指标, Anti-dsDNA^[15]、C3、C4、IgG 和 ESR 是监测疾病活动的常用实验室指标。本研究显示 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 SLEDAI、ANA、IgG 和 ESR 呈正相关性,在低 C3 组中, SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与 C3 呈负相关性。并且伴随血尿、发热、皮肤表现和血液系统疾病 SLE 患者 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率明显升高。这些结

果表明 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与疾病活动性和严重程度以及抗体的产生相关。但是, PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与抗 dsDNA 抗体、C4、蛋白尿和脓尿等活动指标无关,这可能是由于 SLE 研究数量不够以及 SLE 疾病的异质性。还需要进一步的研究来确认这些初步的结果。此外,本研究还显示 SLE 患者经过治疗后, PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率可明显降低。这进一步证实 PD-L1⁺ 中性粒细胞百分率与疾病的严重程度相关。目前, SLE 中性粒细胞表面表达 PD-L1 增强的原因还不明了,之前的研究^[7,9,16]显示病原体(HIV 和类鼻疽伯克霍尔德菌)可通过 TLR 和细胞因子促进中性粒细胞表面 PD-L1 表达。

综上所述, SLE 患者外周血中性粒细胞表达 PD-L1 异常,与病情活动性和严重程度以及抗体产生有关,但仍需要进一步研究中性粒细胞表达 PD-L1 作用机制及意义。

参考文献

- [1] Denny M F, Yalavarthi S, Zhao W, et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3284-97.
- [2] Hakkim A, Fürnrohr B G, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(21): 9813-8.
- [3] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. *Nat Med*, 1999, 5(12): 1365-9.
- [4] Francisco L M, Sage P T, Sharpe A H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 219-42.
- [5] McNab F W, Berry M P, Graham C M, et al. Programmed death ligand 1 is over-expressed by neutrophils in the blood of patients with active tuberculosis[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(7): 1941-7.
- [6] Wang J F, Li J B, Zhao Y J, et al. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(4): 852-63.
- [7] Bowers N L, Helton E S, Huijbregts R P, et al. Immune suppression by neutrophils in HIV-1 infection: role of PD-L1/PD-1 pathway[J]. *PLoS Pathog* 2014, 10(3): e1003993.
- [8] 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.
- [9] Buddhisa S, Rinchai D, Ato M, et al. Programmed death ligand 1

- on Burkholderia pseudomallei-infected human polymorphonuclear neutrophils impairs T cell functions [J]. *J Immunol* , 2015 , 194 (9) : 4413 - 21.
- [10] Liu M F , Weng C T , Weng M Y. Variable increased expression of programmed death-1 and program death-1 ligands on peripheral mononuclear cells is not impaired in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Biomed Biotechnol* , 2009 , 2009: 406136.
- [11] 谢长好,王元元,李志军,等. 系统性红斑狼疮患者外周血 CD14⁺ 单核细胞表达 PD-L1 的分析和意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志* , 2012 , 28(4) : 429 - 32.
- [12] Terrazas L I , Montero D , Terrazas C A , et al. Role of the programmed Death-1 pathway in the suppressive activity of alternatively activated macrophages in experimental cysticercosis [J]. *Int J Parasitol* , 2005 , 35(13) : 1349 - 58.
- [13] Kuang D M , Zhao Q , Peng C , et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1 [J]. *J Exp Med* , 2009 , 206(6) : 1327 - 37.
- [14] Munder M , Mollinedo F , Calafat J , et al. Arginase I is constitutively expressed in human granulocytes and participates in fungicidal activity [J]. *Blood* , 2005 , 105(6) : 2549 - 56.
- [15] 王曼茹,孔菲菲,厉小梅,等. Blimp-1 在系统性红斑狼疮患者外周血 B 细胞中的表达和临床意义 [J]. *安徽医科大学学报* , 2014 , 49(10) : 1428 - 31.
- [16] Bankey P E , Banerjee S , Zucchiatti A , et al. Cytokine induced expression of programmed death ligands in human neutrophils [J]. *Immunol Lett* , 2010 , 129(2) : 100 - 7.

Expression of programmed death ligand-1 on neutrophils from the patients with SLE and its clinical significance

Yao Fangyi^{1 2} , Huang Zikun¹ , Li Xue³ , et al

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

²Dept of Clinical Laboratory , Blood Center of Jiangxi Province , Nanchang 330006;

³Dept of Medical College , Nanchang University , Nanchang 330006)

Abstract Objective To investigate the expression of PD-L1 on neutrophils from the patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and analyze the clinical relevance to disease severity. **Methods** The expression of PD-L1 on neutrophils was examined from 77 SLE patients and 27 healthy controls (HC) by the technique of flow cytometry. The percentage of PD-L1⁺ neutrophils was compared between SLE patients and HC, and also between inactive and active SLE patients. Moreover, its correlation was analyzed with clinical manifestation and laboratory inspection. We also analyzed regular treatment influence on frequency of PD-L1-expressing neutrophils. **Results** ① The percentage of PD-L1⁺ neutrophils from SLE patients significantly elevated compared with HC ($P < 0.0001$), and the percentage of PD-L1⁺ neutrophils from active SLE patients significantly elevated compared with inactive ($P < 0.0027$). ② The percentages of PD-L1⁺ neutrophils in SLE patients were positively associated with SLEDAI, ANA, IgG and ESR, while they were inversely associated with RBC count, HGB, HCT, decreased WBC count and decreased C3. After performing multiple linear regression analyses, we only found the percentages of PD-L1⁺ neutrophils in SLE patients significantly correlated with ANA and ESR ($P = 0.02$, $P = 0.005$). And, the percentages of PD-L1⁺ neutrophils were significantly increased in SLE patients with decreased WBC count, decreased PLT count, increased neutrophils count and increased neutrophils percentage ($P < 0.05$). ③ The percentages of PD-L1⁺ neutrophils were significantly increased in SLE patients with fever, cutaneous manifestations, leucopenia, erythrocytopenia, thrombocytopenia, anemia and hematuria compared with patients without the clinical features ($P < 0.05$). ④ The percentages of PD-L1⁺ neutrophils are significantly decreased after effective treatment ($P = 0.0075$). **Conclusion** The aberrations percentages of PD-L1⁺ neutrophil are observed in patients with SLE. Increased percentages of PD-L1⁺ neutrophil are correlated with disease activity and severity, and also the production of antibody.

Key words systemic lupus erythematosus; neutrophil; PD-L1