

系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞 Mg^{2+} 转运蛋白 1 水平表达及临床价值研究

孔滔^a, 饶舜^b, 朱伟^c, 玉坎哈^a, 余超^a

(西双版纳傣族自治州人民医院 a. 医学检验科; b. 病理科; c. 科教科, 云南景洪 666100)

摘要: 目的 探讨 Mg^{2+} 转运蛋白 1 (magnesium transporter protein 1, MagT1) 在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者外周血 T 淋巴细胞中的表达情况, 并阐述其临床意义。方法 选取西双版纳傣族自治州人民医院 2019 年 1 月 ~ 2021 年 6 月收治的 79 例 SLE 患者作为研究对象, 依据 SLE 疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 评分将 SLE 患者分为中重度组 (SLEDAI ≥ 10 , $n=32$) 和轻度组 (SLEDAI < 10 , $n=47$), 另选取同期体检健康者 40 例作为对照组。记录患者临床生化 and 血清免疫相关指标水平; 采用实时定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法和 Western Blot 法检测患者外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 mRNA 和蛋白表达情况; Pearson 相关性分析外周血 T 淋巴细胞 MagT1 蛋白与生化免疫相关指标表达的关系; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析外周血 T 淋巴细胞 MagT1 蛋白表达对 SLE 及其严重程度的诊断价值。结果 与对照组比较, 轻度组和中重度组患者外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 mRNA [0.65 (0.36, 0.99), 0.23 (0.07, 0.36) vs 1.20 (0.83, 1.37)] 和 MagT1 蛋白 [0.35 (0.22, 0.42), 0.22 (0.15, 0.27) vs 0.53 (0.40, 0.63)] 表达水平明显降低, 差异具有统计学意义 ($Z=5.247$, 7.078; 5.128, 7.257, 均 $P<0.05$); 与轻度组比较, 中重度组患者外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 mRNA 和蛋白表达水平明显降低, 差异具有统计学意义 ($Z=5.169$, 3.599, 均 $P<0.05$)。Pearson 相关性结果显示, 外周血 T 淋巴细胞 MagT1 蛋白表达水平与血清血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 及补体 3 (complement 3, C3) 和补体 4 (complement 4, C4) 水平呈正相关 ($r=0.496$, 0.637, 0.588, 均 $P<0.05$); 与红细胞沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive-C reactive protein, hs-CRP)、免疫球蛋白 (immunoglobulin G, IgG) 水平和 SLEDAI 呈负相关 ($r=-0.598$, -0.476, -0.646, -0.514, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, 外周血 T 淋巴细胞 MagT1 蛋白表达水平诊断 SLE 曲线下面积为 0.893 (95%CI: 0.838 ~ 0.948), 敏感度和特异度分别为 90.0%, 67.1%, 诊断 SLE 严重程度曲线下面积为 0.739 (95%CI: 0.631 ~ 0.848), 敏感度和特异度分别为 57.4%, 84.4%。结论 外周血 T 淋巴细胞 MagT1 在 SLE 患者中表达下调, 且与 SLE 严重程度呈负相关, 对 SLE 诊断和病情严重程度具有一定的诊断价值。

关键词: 系统性红斑狼疮; Mg^{2+} 转运蛋白 1; 系统性红斑狼疮疾病活动指数; 外周血 T 淋巴细胞

中图分类号: R593.241; R446.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-157-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.027

Study on the Expression Level of Magnesium Transporter Protein 1 in Peripheral Blood T Lymphocytes of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Clinical Value

KONG Tao^a, RAO Shun^b, ZHU Wei^c, YU Kanha^a, YU Chao^a

(a. Department of Laboratory Medicine; b. Department of Pathology; c. Department of Science and Education, the People's Hospital of Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture, Yunnan Jinghong 666100, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of magnesium transporter protein 1 (MagT1) in peripheral blood T lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and elucidate its clinical significance. **Methods** A total of 79 SLE patients admitted to the People's Hospital of Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture from January 2019 to June 2021 were selected as the study subjects, and SLE patients were divided into moderate to severe group (SLEDAI ≥ 10 , $n=32$) and mild group (SLEDAI < 10 , $n=47$), according to SLE disease activity index (SLEDAI) score. Another 40 healthy patients who underwent physical examinations during the same period were selected as control group. The levels of clinical biochemical and serum immune-related indexes were recorded. The expressions of MagT1 mRNA and protein in peripheral blood T lymphocytes were

作者简介: 孔滔 (1994-), 女, 本科, 检验技师, 研究方向: 医学检验, E-mail: 17708812064@163.com。

通讯作者: 余超 (1979-), 男, 本科, 副主任检验技师, 研究方向: 医学检验, E-mail: bnzyjyk@163.com。

detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western Blot methods. The correlation between the expression of MagT1 protein in peripheral blood T lymphocytes and biochemical and immunity-related indexes was analyzed by Pearson correlation analysis. Receiver working characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of MagT1 protein expression of peripheral blood T lymphocytes in diagnosing SLE and its severity. **Results** Compared with the control group, the expression levels of MagT1 mRNA [0.65 (0.36, 0.99), 0.23 (0.07, 0.36) vs 1.20 (0.83, 1.37)] and MagT1 protein [0.35 (0.22, 0.42), 0.22 (0.15, 0.27) vs 0.53 (0.40, 0.63)] of peripheral blood T lymphocytes in the mild group and the moderate to severe group were reduced, with significant differences ($Z=5.247, 7.078; 5.128, 7.257$, all $P<0.05$). Compared with the mild group, the expression levels of MagT1 mRNA [0.65 (0.36, 0.99) vs 0.23 (0.07, 0.36)] and protein [0.35 (0.22, 0.42) vs 0.22 (0.15, 0.27)] of peripheral blood T lymphocytes in the moderate to severe group were reduced, with significant differences ($Z=5.169, 3.599$, all $P<0.05$). Pearson correlation results showed that MagT1 protein expression in peripheral blood T lymphocytes was positively correlated with serum hemoglobin (HGB), complement 3 (C3) and C4 levels ($r=0.496, 0.637, 0.588$, all $P<0.05$), but was negatively correlated with serum erythrocyte sedimentation rate (ESR), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), IgG levels and SLEDAI ($r=-0.598, -0.476, -0.646, -0.514$, all $P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve in diagnostic SLE for the expression level of peripheral blood T lymphocyte MagT1 protein was 0.893 (95%CI: 0.838 ~ 0.948), with a sensitivity and a specificity of 90.0% and 67.1%, respectively, and the area under the curve in diagnostic SLE severity was 0.739 (95%CI: 0.631 ~ 0.848), with a sensitivity and a specificity of 57.4% and 84.4%, respectively. **Conclusion** The expressions of peripheral blood T lymphocyte and MagT1 were down regulated in SLE patients, and they had a negative trend with the severity of SLE. They may have a certain diagnostic value for the diagnosis and severity of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, magnesium transporter protein 1, systemic lupus erythematosus disease activity index, peripheral blood T lymphocytes

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种自身免疫性疾病, 其特征是细胞核和细胞质成分引发非特异性自身抗体, 形成免疫复合物, 导致各器官发生免疫炎症损伤^[1]。尽管过去几十年 SLE 的发病率已有所降低, 约一半的 SLE 患者仍可能并发狼疮性肾炎, 并最终发展为终末期肾病^[2]。因此, 对于早期诊断和有效监测 SLE 疾病活动至关重要。目前, 常规生物标志物如尿蛋白、血小板、抗核抗体、血清补体 3 (complement 3, C3) 和补体 4 (complement 4, C4) 等^[3]对 SLE 的早期诊断或疾病活性的诊断效力有限。因此, 有必要探索更精确的生物标志物, 以促进早期诊断和监测 SLE 患者。Mg²⁺ 转运蛋白 1 (Mg²⁺ transporter protein 1, MagT1) 是一种内质网 Mg²⁺ 选择性转运体, 负责将 Mg²⁺ 跨越细胞膜, 以调节胞内游离 Mg²⁺ 水平^[4]。MagT1 功能缺陷会妨碍细胞镁离子转运和多种蛋白的 N-糖基化, 导致关键免疫受体如自然杀伤细胞表面活化受体 2D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 表达缺失, 从而诱发免疫系统异常^[5]。根据文献报道, MagT1 突变会导致机体出现 T 细胞信号失调, 进而引发自身免疫功能缺陷^[6-7]。MagT1 通过调控 T 细胞功能参与机体免疫以及免疫相关疾病的发生发展, 但其与 SLE 的发生发展关系仍不明确。因此, 本研究旨在探讨 SLE 患者外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 的表达水平, 分析其与 SLE 疾病相关的生化免疫指标之间的关系, 以深入了解 MagT1 与 SLE 早期诊断及严重程

度的关联, 为 SLE 早期阶段的诊疗和病程发展提供可靠、有效的特定诊断方法和精确的生物标志物。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 6 月西双版纳傣族自治州人民医院收治的 SLE 患者, 纳入标准: ①所有患者均符合 SLE 诊断标准^[8]; ②临床资料完整; ③患者对本研究知情并签订同意书。排除标准: ①2 周内出现体内感染; ②并发重要器官严重器质性病变者; ③并发肝、肾功能不全以及认知障碍患者; ④妊娠或哺乳期女性患者。最终纳入 79 例 SLE 患者, 其中男性 9 例, 女性 70 例, 年龄 23 ~ 58 [40 (34, 51)] 岁。将 79 例 SLE 患者依据 SLE 疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 评分^[9]分为中重度组 (SLEDAI ≥ 10 , $n=32$) 和轻度组 (SLEDAI < 10 , $n=47$), 其中轻度组男性 5 例, 女性 42 例, 年龄 29 ~ 53 [39 (34, 46)] 岁; 中重度组男性 4 例, 女性 28 例, 年龄 23 ~ 58 [41 (36, 53.5)] 岁。另选同期来我院体检中心体检的健康志愿者 40 例作为对照组, 其中男性 6 例, 女性 34 例, 年龄 26 ~ 57 [41.5 (32.5, 52)] 岁。三组患者年龄、性别差异无统计学意义 ($Z=2.016, \chi^2=0.374$, 均 $P>0.05$), 具有可比性。本研究获得西双版纳傣族自治州人民医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 人淋巴细胞分离液 (货号: SY0532, 北京百奥莱博科技有限公司); 人 CD3⁺T 细胞分离试剂盒 (货号: kw-060, 天津科维诺生

物科技有限公司);人C3和C4 ELISA检测试剂盒、人免疫球蛋白A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白M (immunoglobulin M, IgM) ELISA试剂盒[货号: D711139, D711072, D711189, D711074, D711236, 生工生物工程(上海)股份有限公司]; TRIzol试剂(货号: R0016, 上海碧云天生物技术有限公司);兔抗人MagT1多克隆抗体(货号: 17430-1-AP, 武汉三鹰生物技术有限公司);兔抗人GAPDH单克隆抗体(货号: ab9485, 美国Abcam公司);Hifair® V one-step RT-gDNA digestion SuperMix for qPCR及2×Hieff® Ultra-Rapid HotStart PCR Master Mix[货号: 11142ES, 10157ES, 翌圣生物科技(上海)股份有限公司];AEROSSET全自动生化分析仪[雅培贸易(上海)有限公司];酶标仪(美国Bio-Rad);凝胶成像仪(美国Thermo Scientific公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理:所有研究对象均于清晨采集空腹静脉血15 ml,置于含有肝素抗凝真空采血管中,加入淋巴细胞分离液后室温1 500r/min离心10min,吸取外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)层(白色)置干净的15 ml离心管中,−80℃冻存储备。采集空腹静脉血10 ml,置于含乙二胺四乙酸钾盐(ethylenediaminetetraacetic acid tetrasodium salt-K₂, EDTA-K₂)抗凝真空采血管中,4℃5 000r/min离心20min,分离血浆,−80℃冻存储备。按EDTA-K₂抗凝真空采血管刻度采静脉血2 ml,上下颠倒混匀后1h内上机行血细胞分析。按枸橼酸钠抗凝管刻度采静脉血2ml,上下颠倒混匀后1h内行红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)检测。

1.3.2 外周血T淋巴细胞分离:取备用的各组研究对象外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),加入10ml PBS室温下1 500r/min离心10min,去掉上清,加入10ml RPMI 1640培养液清洗1次。加入5ml RPMI 1640培养液重悬细胞并计数,按 4.0×10^6 个/孔接种至6孔板,于37℃,5ml/dl CO₂细胞培养箱中培养2h,收集悬浮淋巴细胞,再利用CD3⁺T细胞分离试剂盒分离PBMC中CD3阳性淋巴细胞即T淋巴细胞。

1.3.3 临床生化指标检测:采用全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白含量(haemoglobin, HGB)和血小板计数(platelet count, PLT)等血细胞检测指标。采用AEROSSET全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和三酰甘油(triglyceride,

TG)等指标。采用免疫透射比浊法检测血清超敏C反应蛋白(hypersensitive-C reactive protein, hs-CRP)水平。采用比色法检测血清肌酐水平。采用血沉分析仪检测ESR。取患者尿液检测24h尿蛋白和尿潜血。采用沉淀法检测24h尿蛋白定量,尿潜血检查是定性诊断,根据尿沉渣镜检红细胞的数量(红细胞>3个HP为阳性)判断患者是否出现血尿。

1.3.4 ELISA检测血清补体和免疫球蛋白表达水平:采用ELISA法检测各组患者血清C3, C4及免疫球蛋白A, G和M的表达水平。具体操作严格按照说明书进行。

1.3.5 qRT-PCR检测外周血T淋巴细胞MagT1 mRNA表达水平:取各组外周血T淋巴细胞,加入1ml TRIzol试剂,提取T淋巴细胞总RNA,使用逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA。利用荧光定量试剂盒进行qPCR检测MagT1 mRNA表达水平。所用引物如下:MagT1上游引物:5'-ACCTAGCCGGAGCAAAGTTTC-3',下游引物:5'-CGTCGCAAACGATGAGCAG-3';GAPDH上游引物:5'-GAGTCACTGGCGTCTTCAC-3',下游引物:5'-ATCTTGAGCTGTTTCATCTCT-3'。扩增程序:94℃3min;94℃10s,60℃20s,72℃45s,进行35个PCR循环,终延伸72℃5min。以GAPDH作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算mRNA相对表达量。

1.3.6 Western Blot检测外周血T淋巴细胞MagT1蛋白表达水平:取各组外周血T淋巴细胞,加入预冷的RIPA裂解液冰上裂解10min,4℃下12 000r/min离心20min,提取细胞蛋白。采用BCA法检测蛋白浓度。将20μg蛋白质加入10g/dl SDS-PAGE凝胶孔中进行电泳分离待测样本蛋白质,转移到PVDF膜,加入含有5g/dl脱脂奶粉和1g/dl吐温-20的TBS缓冲液,室温封闭孵育1h。加入MagT1一抗(稀释度1:500)和内参蛋白GAPDH(稀释度1:2 000)于4℃孵育过夜,加入TBST洗涤3次后,于室温下与辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释度1:1 000)孵育1h。使用化学发光(electrochemiluminescence, ECL)法对蛋白质带进行可视化,利用凝胶成像仪曝光条带,保存目的蛋白条带图像,使用PDQuest 7.2.0软件对蛋白条带灰度值进行分析。MagT1蛋白表达量为目的蛋白条带灰度值与内参GAPDH蛋白条带灰度值比值。

1.4 统计学分析 利用SPSS 21.0软件进行统计学分析。采用Shapiro-Wilk验证计量数据是否符合正态分布,若符合则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验;若不符则以四分位数间距表示,多组间比较采用非参数检验。计数数据以百分比

(%)表示,组间比较采用卡方检验。采用 Pearson 相关性分析 MagT1 与临床生化或免疫指标的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 MagT1 蛋白表达水平诊断 SLE 和 SLE 严重程度的价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 mRNA 和蛋白表达 [M (P₂₅, P₇₅)]

项目	对照组	轻度组	中重度组	Z	P
MagT1 mRNA	1.20(0.83, 1.37)	0.65(0.36, 0.99) [*]	0.23(0.07, 0.36) ^{*#}	66.761	0.000
MagT1 蛋白	0.53(0.40, 0.63)	0.35(0.22, 0.42) [*]	0.22(0.15, 0.27) ^{*#}	59.760	0.000

注: ^{*} 与对照组比较, $Z=5.247, 7.078; 5.128, 7.257$, 均 $P < 0.05$; [#] 与轻度组比较, $Z=5.169, 3.599$, 均 $P < 0.05$ 。

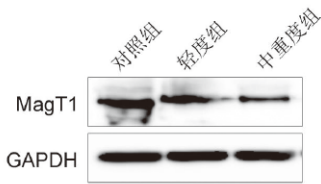


图 1 外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 蛋白表达

表 2 三组患者生化指标表达情况比较 [$\bar{x} \pm s$, M (P₂₅, P₇₅)]

项目	对照组	轻度组	中重度组	$F/\chi^2/Z$	P
WBC($\times 10^9/L$)	6.81(5.58, 8.02)	7.40(5.73, 8.72)	7.48(5.57, 10.08)	3.396	0.183
HGB(g/L)	136.50(122.00, 139.25)	114.00(107.00, 124.00) [*]	104.00(92.00, 116.00) ^{*#}	58.362	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	210.67(191.34, 224.93)	207.37(181.78, 236.06)	206.48(189.00, 213.67)	1.837	0.399
ESR(mm/h)	17.39 \pm 1.47	25.64 \pm 2.11 [*]	54.15 \pm 8.36 ^{*#}	633.202	0.000
hs-CRP(mg/L)	0.58(0.39, 1.02)	2.43(1.46, 3.09) [*]	16.87(13.62, 24.62) ^{*#}	99.414	0.000
TC(mmol/L)	5.16 \pm 0.51	5.14 \pm 0.23	5.39 \pm 0.25 ^{*#}	5.437	0.006
TG(mmol/L)	1.34 \pm 0.19	1.43 \pm 0.23	1.45 \pm 0.15	3.000	0.054
肌酐(μ mol/L)	58.25(42.83, 72.40)	72.98(49.90, 84.95)	69.36(44.23, 97.70)	4.352	0.113
24 h 尿蛋白(mg)	101.00(70.00, 125.00)	110.00(66.00, 142.00)	109.00(71.15, 153.00)	2.644	0.267
尿潜血(%)	—	30(63.83)	20(62.50)	0.003	0.954

注: ^{*} 与对照组比较, $t/z=46.515, 20.609, 81.388, 39.842, 26.915, 60.250, 2.361$, 均 $P < 0.05$; [#] 与轻度组比较, $t/z=39.842, 2.361, 20.408$, 均 $P < 0.05$ 。

2.3 各组患者免疫指标表达水平比较 见表 3。对照组、轻度组和中重度组患者血清 C3 和 C4 水平依次降低, 血清 IgG 水平依次升高, 而血清 IgM 水

2 结果

2.1 外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 表达情况 见表 1 和图 1。对照组、轻度组和中重度组患者外周血 T 淋巴细胞中 MagT1 mRNA 和蛋白表达依次降低, 且组间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 各组患者生化指标表达情况比较 见表 2。对照组、轻度组和中重度组患者 ESR 和 hs-CRP 水平依次升高(均 $P < 0.05$), HGB 水平依次降低(均 $P < 0.05$), 而 TC 水平仅在中重度患者中升高($P < 0.05$), 组间差异具有统计学意义。三组患者的 WBC, PLT, TG, 肌酐、24h 尿蛋白及尿潜血比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 三组患者血清补体和免疫球蛋白水平比较 [$\bar{x} \pm s$, M (P₂₅, P₇₅)]

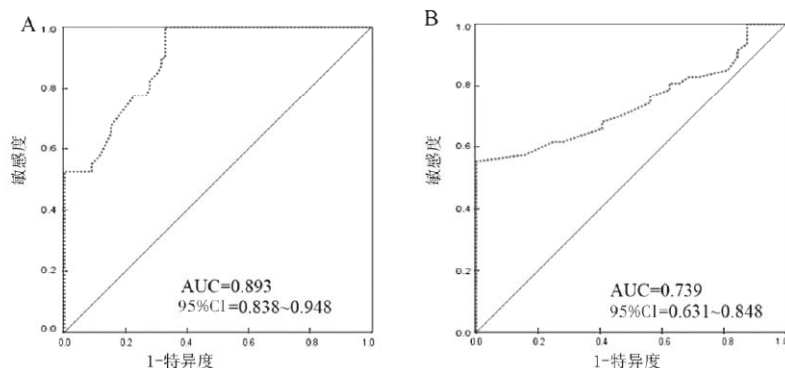
项目	对照组	轻度组	中重度组	F/Z	P
C3(g/L)	1.20 \pm 0.12	0.70 \pm 0.17 [*]	0.48 \pm 0.10 ^{*#}	269.627	0.000
C4(g/L)	0.46(0.38, 0.53)	0.33(0.26, 0.36) [*]	0.15(0.12, 0.18) ^{*#}	91.929	0.000
IgA(g/L)	2.28(1.66, 2.70)	2.41(2.18, 2.63)	2.48(2.15, 2.77)	2.889	0.236
IgM(g/L)	2.20 \pm 0.79	2.40 \pm 0.30	2.55 \pm 0.42 [*]	3.609	0.030
IgG(g/L)	9.48 \pm 1.73	17.48 \pm 3.07 [*]	29.72 \pm 2.99 ^{*#}	499.793	0.000

注: ^{*} 与对照组比较, $t/z=15.685, 35.177, 27.765, 14.460, 78.397, 35.425, 2.193$, 均 $P < 0.05$; [#] 与轻度组比较, $t/z=6.552, 43.220, 17.363$, 均 $P < 0.05$ 。

2.4 相关性分析 Pearson相关性分析显示, SLE患者中血清ESR, hs-CRP水平, 免疫球蛋白IgG以及SLEDAI与外周血T淋巴细胞MagT1蛋白表达水平呈负相关($r=-0.598, -0.476, -0.646, -0.514$, 均 $P<0.05$), 血清HGB, C3和C4表达水平与MagT1蛋白表达水平呈正相关($r=0.496, 0.637, 0.588$, 均 $P<0.05$)。

2.5 ROC曲线分析 见图2。外周血T淋巴细

胞MagT1蛋白表达水平诊断SLE的曲线下面积为0.893(95%CI: 0.838~0.948), 约登指数为0.57, 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为90.00%, 67.09%, 92.98%, 58.06%和74.79%。诊断SLE严重程度的曲线下面积为0.739(95%CI: 0.631~0.848), 约登指数为0.42, 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为57.4%, 84.4%, 7.45%, 84.38%和68.35%。



A: 外周血 T 淋巴细胞 MagT1 诊断 SLE 的 ROC 曲线; B: 外周血 T 淋巴细胞 MagT1 诊断 SLE 严重程度的 ROC 曲线

图2 外周血 T 淋巴细胞 MagT1 诊断 SLE 及其严重程度的 ROC 曲线

3 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,其临床表现复杂,主要特征为免疫耐受丧失、持续产生自身抗体,并对机体各系统(包括肾脏和神经系统)产生影响^[10]。据估计, SLE患者的10年生存率约为90%, 15年约为85%, 20年约为78%^[11]。这表明该疾病严重影响患者的身心健康和生活质量。尽管SLE的治疗已取得实质性进展,仍有部分患者疗效不佳,甚至面临器官衰竭和高死亡风险^[12]。此外,目前尚无可靠的策略实现SLE的无药物缓解甚至治愈,因此需要对机体免疫系统进行深度重置。因此,通常需要对SLE患者进行终身治疗。在SLE疾病发展过程中,出现多种T细胞功能异常,例如CD4⁺T辅助细胞亚群的异常增殖和功能紊乱,导致调节性T细胞无法正常抑制炎症^[13]。SLE患者的CD8⁺细胞毒性T细胞表现出细胞溶解活性降低,增加了感染风险^[14]。有望采用新策略纠正这些T细胞异常用于治疗SLE。研究表明,经嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR T)细胞治疗后, CAR T细胞在体内扩增,在体内导致B细胞显著减少,改善了SLE的临床症状,使抗双链DNA抗体的血清水平恢复正常。CAR T细胞治疗耐受性良好,仅出现轻度细胞因子释放综合征,这表明利用T细胞治疗SLE是一种可行且高效的方法^[15]。

镁(magnesium, Mg)是人类必需的常量元素,在细胞内的含量仅次于钾,参与蛋白质合成,

具有重要的生理功能。Mg缺乏会激活吞噬细胞、增强粒细胞的氧化爆发、激活内皮细胞并提高细胞因子水平,从而促进炎症的发生。因此,低Mg状态会增强对各种免疫挑战的反应性,与许多常见慢性疾病的病理生理学相关。在临床实践中,常见的低Mg血症可能导致神经系统^[16]和心脏系统^[17]疾病的发生。研究发现, Mg²⁺可以诱导CD8⁺T细胞膜上I型白细胞功能相关抗原(leukocyte function-associated antigen 1, LFA-1)构象变化,改变其细胞毒性,促进CD8⁺T细胞杀伤肿瘤细胞等功能,增强双特异性T细胞结合抗体的有效性,有助于改善CAR T细胞功能^[18]。低血清Mg水平与接受免疫检查点抗体治疗的患者疾病进展更快,总生存期更短相关^[15]。类风湿性关节炎患者血中Mg缺乏,但通过补充Mg,可以降低患者空腹血糖水平并减轻胰岛素抵抗^[19]。然而,在细胞免疫中, Mg的确切相关性在很大程度上仍未知。MagT1作为Mg²⁺转运蛋白,对Mg²⁺的内流具有高度选择性,其异常表达与免疫缺陷性疾病密切相关^[20]。研究发现, X连锁镁离子通道缺陷联合免疫缺陷病(X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia, XMEN)是一种严重影响免疫细胞的多系统疾病,由MagT1基因的缺失突变引起,导致先天性糖基化和免疫缺陷^[21]。MagT1依赖性糖基化对Mg²⁺水平敏感, Mg²⁺减少会导致损失特定糖蛋白,从而损害免疫细胞功能^[20]。尽管MagT1可以通过调控Mg²⁺浓度来影响免疫细

胞功能,并与免疫相关疾病相关,但其在SLE疾病中的作用尚不清楚。

本研究发现,SLE患者外周血T淋巴细胞中MagT1的表达水平明显低于健康体检者,并且随着SLE病情的发展,外周血T淋巴细胞中MagT1的表达逐渐降低。这表明MagT1的低表达与SLE疾病发展密切相关,特别是与SLEDAI评分相关。根据临床报道,SLEDAI作为评估SLE病情活动程度的重要参考指标,与血液学指标如红细胞、血红蛋白、血小板、C3、尿素氮和血肌酐等密切相关^[22]。研究发现,PBMCs中半乳糖凝集素-3的表达水平与中性粒细胞功能相关,并且参与介导自身免疫性疾病,与狼疮肾炎或SLEDAI呈正相关^[23]。这表明PBMCs中参与自身免疫的潜在生物学指标可能与SLE病情活动程度有关。这一结论也与本文的结果一致,即MagT1低表达与SLEDAI评分相关。同时,结合前面的临床报道结果,也表明MagT1可能与血液学相关指标有关,从而共同影响SLE病情的发展。尽管已有研究证实了MagT1缺乏与机体免疫缺陷有关,但之前的研究^[24]主要集中在MagT1基因缺陷引起的XMEN疾病,对MagT1缺乏与SLE疾病的研究相对较少。本研究首次提出外周血T淋巴细胞MagT1低表达与SLE疾病发展密切相关。为了进一步了解MagT1对SLE疾病的影响,本研究通过比较健康体检者和SLE患者血清SLE相关生化指标和免疫指标发现,MagT1与免疫指标血清C3和C4呈正相关,但与IgG呈负相关。研究发现,中重度活动性SLE患者的总IgG和IgM水平升高,而C4水平降低^[25]。另外,IgG阳性和C3水平较低与较高的SLEDAI相关^[26]。结合本研究结果,可以得出结论,MagT1通过影响SLE的免疫指标,包括补体水平和免疫球蛋白含量,参与了SLE病情活动程度发展。MagT1与免疫指标存在相关性,这表明MagT1具有调节机体T淋巴细胞的功能,这是免疫反应中至关重要的一环。这与之前的研究结论一致,即MagT1通过控制Mg²⁺选择性内流,参与免疫相关疾病^[20],本研究进一步阐明了MagT1通过调控外周血T淋巴细胞中的Mg²⁺浓度,从而影响血清补体调控系统,参与SLE疾病的发展过程。另一方面,MagT1与生化指标,如ESR,hs-CRP以及HGB也存在相关性。ESR和hs-CRP作为典型的炎症指标,升高可能表示疾病活动增加或感染的发生。HGB水平降低表示贫血,可能是由于SLE未得到充分控制而引发的慢性疾病。本研究结果显示,SLE病情活动程度与ESR,hs-CRP以及HGB有关,但肌酐水平的差异并不明显,这与之前研究提出的血肌酐是判断SLE病情活动程度的重要参考

指标的结论不一致。可能是由于研究对象的生活地域、基础疾病背景等方面存在差异,导致出现了偏差。研究发现,SLE患者在活动期间发生感染的危险因素包括ESR和CRP的升高,以及血清C3和C4的降低^[24]。SLE患者常见低Mg血症。通过对感染和非感染的SLE患者进行比较,发现HGB,WBC,ESR,CRP,降钙素原和C3的表达水平差异显著,暗示SLE患者的低Mg血症与感染风险增加相关^[27]。这与本研究结果一致,即外周血T淋巴细胞MagT1的低表达与不同SLE病情发展程度以及血液指标(如ESR,hs-CRP,HGB,C3,C4及IgG)密切相关。此外,本研究中的ROC曲线结果显示,外周血T淋巴细胞中MagT1蛋白在评估SLE和SLE疾病严重程度方面具有一定的诊断价值。总的来说,MagT1在SLE疾病的发展中具有一定的临床诊断作用,可能与SLE活动期的感染有关。

综上所述,MagT1在SLE患者的外周血T淋巴细胞中表达下调,可能通过调节Mg²⁺浓度来影响SLE的病程进展,与SLE的严重程度和感染密切相关,在评估SLE的发生和发展方面具有一定的诊断价值。然而,本研究仍存在一些限制。首先,研究样本量有限;其次,在SLE患者活动期间的外周血T淋巴细胞中未进行MagT1的动态分析;最后,MagT1作为单一指标的诊断价值可能还不够精准,未来需要进行多中心、大样本及多指标联合临床试验以进一步验证这一发现。

参考文献:

- [1] 刘卫霞,庞爱梅,郭绪晓,等.血清抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱检测在系统性红斑狼疮诊断中的应用价值分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):32-34,38.
LIU Weixia, PANG Aimei, GUO Xuxiao, et al. Clinical value of examination of serum antinuclear antibody (ANA) fluorescence pattern and ANA spectrum on diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 32-34, 38.
- [2] KUHN A, BONSMANN G, ANDERS H J, et al. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Deutsches Arzteblatt International, 2015, 112(25): 423-432.
- [3] ADAMICHOU C, GENITSARIDI I, NIKOLOPOULOS D, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(6): 758-766.
- [4] 王晶,向健,胡淑芳,等.急性髓系白血病患者外周血CD8⁺T淋巴细胞中MagT1水平监测的临床价值[J].实用医学杂志,2022,38(8):991-996.

- WANG Jing, XIANG Jian, HU Shufang, et al. Clinical value of MagT1 level in peripheral blood T lymphocytes in patients with acute myeloid leukemia[J]. Journal of Practical Medicine, 2022, 38(8): 991-996.
- [5] DING Haodong, LI Yuwei, FANG Maoxin, et al. Epigenetic activation of the TUSC3 gene as a potential therapy for XMEN disease[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151(6): 1622-1633, e10.
- [6] SEIDEL M G. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment[J]. Blood, 2014, 124(15): 2337-2344.
- [7] HASKOLOGLU S, BASKIN K, AYTEKIN C, et al. Scales of MagT1 gene: novel mutations, different presentations[J]. Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology, 2022, 21(1): 92-97.
- [8] 应振华, 张园, 王小冬. 《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》解读 [J]. 浙江医学, 2022, 44(1): 1-5. YING Zhenhua, ZHANG Yuan, WANG Xiaodong. Interpretation on the 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus in China[J]. Zhejiang Medical Journal, 2022, 44(1): 1-5.
- [9] LAI Ningsheng, LU Mingchi, CHANG Hsiuhua, et al. A comparison of the correlation of systemic lupus erythaeosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) and systemic lupus erythaeosus disease activity score (SLE-DAS) with health-related quality of life[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(10): 2137.
- [10] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus[J]. Annals of Internal Medicine, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [11] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in Adults[J]. Lancet, 2019, 393(10188): 2332-2343.
- [12] PARRA S A R, VOSKUYL A E, VAN VOLLENHOVEN R F. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2022, 18(3): 146-157.
- [13] CECCARELLI F, NATALUCCI F, DI FILIPPO A, et al. Membrane and soluble CD137 in systemic lupus erythematosus: role as biomarkers for disease activity[J]. Journal of Immunology Research, 2023, 2023: 2344239.
- [14] CHEN Pingmin, TSOKOS G C. The role of CD8⁺ T-cell systemic lupus erythematosus pathogenesis: an update[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2021, 33(6): 586-591.
- [15] MACKENSEN A, MÜLLER F, MOUGIAKAKOS D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. Nature Medicine, 2022, 28(10): 2124-2132.
- [16] BOTTURI A, CIAPPOLINO V, DELVECCHIO G, et al. The role and the effect of magnesium in mental disorders: a systematic review[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1661.
- [17] CHAWLA N, SHAH H, HUYNH K, et al. The role of platelet-activating factor and magnesium in obstetrics and gynecology: is there crosstalk between pre-eclampsia, clinical hypertension, and HELLP syndrome?[J]. Biomedicines, 2023, 11(5): 1343.
- [18] LÖTSCHER J, MARTÍ I LÍNDEZ A A, KIRCHHAMMER N, et al. Magnesium sensing via LFA-1 regulates CD8⁺ T cell effector function[J]. Cell, 2022, 185(4): 585-602.e29.
- [19] NOROUZI M, REZVANKHAH B, HAERI M R, et al. Magnesium supplementation and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis[J]. European Journal of Translational Myology, 2022, 32(3): 10622.
- [20] CHAUVIN S D, PRICE S, ZOU Juan, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of magnesium supplementation in patients with XMEN disease[J]. Journal of Clinical Immunology, 2022, 42(1): 108-118.
- [21] MATSUDA-LENNIKOV M, BIANCALANA M, ZOU Juan, et al. Magnesium transporter 1 (MAGT1) deficiency causes selective defects in N-linked glycosylation and expression of immune-response genes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(37): 13638-13656.
- [22] 程颖, 魏殿军, 姜琛. 系统性红斑狼疮 SLEDAI 评分与血液学异常相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2011, 40(11): 114-117. CHENG Ying, WEI Dianjun, JIANG Chen. Correlation between SLEDAI and hematology abnormality in patients with systemic lupus erythmatosus[J]. Journal of Medical Research, 2011, 40(11): 114-117.
- [23] CHEN Shihyao, WANG Chung teng, CHEN Chingyi, et al. Galectin-3 mediates NETosis and acts as an autoantigen in systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9493.
- [24] HOU Chengcheng, JIN Ou, ZHANG Xi. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Rheumatology, 2018, 37(10): 2699-2705.
- [25] ISENBERG D, FURIE R, JONES N S, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis & Rheumatology, 2021, 73(10): 1835-1846.
- [26] NIGOLIAN H, RIBI C, COURVOISIER D S, et al. Anti-apolipoprotein A-1 autoantibodies correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2020, 59(3): 534-544.
- [27] YANG Wenfang, LIAN Xuejian, CHEN Hongpu. The association of serum magnesium with infection in new-onset systemic lupus erythematosus patients[J]. Lupus, 2023, 32(3): 380-387.

收稿日期: 2023-07-11

修回日期: 2023-12-06