

# 系统性红斑狼疮患者血清 sMICA, sMICB 水平与自身抗体表达及疾病活动度的相关性研究

冉涛, 潘锋, 王永红, 庞会, 文峰, 陈旭, 夏家财 (重庆大学附属黔江医院检验科, 重庆 409000)

**摘要:** 目的 探讨循环可溶性 MHC-I 类链相关蛋白 A[soluble major histocompatibility complex class I-related chain A, sMICA)、可溶性 MHC-I 类链相关蛋白 B (soluble major histocompatibility complex class I-related chain B, sMICB) 与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 疾病活动性、自身抗体的关系。方法 选择 2020 年 1 月~2023 年 1 月重庆大学附属黔江医院收治的 156 例 SLE 患者 (SLE 组) 和门诊体检中心体检的 103 例健康志愿者 (对照组)。根据 SLE 疾病活动度评分 (SLE disease activity index, SLEDAI) 将 SLE 患者分为轻度活动组 ( $n=43$ )、中度活动组 ( $n=69$ ) 和重度活动组 ( $n=44$ )。检测血清 sMICA, sMICB 水平以及自身抗体、外周血 NK 细胞占比, Spearman 或 Pearson 分析 sMICA, sMICB 与评分、自身抗体、外周血 NK 细胞占比的相关性, 受试者工作特征 (ROC) 曲线用来分析 sMICA 和 sMICB 诊断 SLE 活动度的价值。结果 SLE 组血清 sMICA ( $173.65 \pm 23.92$  pg/ml), sMICB ( $96.35 \pm 15.74$  pg/ml) 水平高于对照组 ( $32.51 \pm 6.27$  pg/ml,  $12.03 \pm 2.47$  pg/ml), 外周血 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> NK 细胞 ( $12.02\% \pm 2.65\%$ ) 占比低于对照组 ( $18.35\% \pm 3.71\%$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=58.498, 53.897, -16.010$ , 均  $P < 0.05$ )。重度活动组血清 sMICA, sMICB 水平高于中度活动组和轻度活动组 ( $t=8.192, 12.352; 19.652, 23.742$ , 均  $P < 0.05$ ), 外周血 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> NK 细胞占比低于中度活动组和轻度活动组 ( $t=8.154, 10.658$ , 均  $P < 0.05$ ), 差异具有统计学意义。不同疾病活动 SLE 患者抗-dsDNA 抗体、抗核抗体、抗核小体抗体和抗组蛋白抗体阳性率比较, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=8.795, 7.216, 7.539, 8.946$ , 均  $P < 0.05$ )。SLE 患者血清 sMICA, sMICB 水平与 SLEDAI 评分、抗-dsDNA 抗体、抗核抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体呈正相关 ( $r=0.206 \sim 0.402$ , 均  $P < 0.05$ ), 与外周血 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> NK 细胞占比呈负相关 ( $r=-0.563, -0.427$ , 均  $P < 0.05$ )。sMICA 和 sMICB 诊断 SLE 重度活动的曲线下面积为 0.652, 0.704, 联合 sMICA, sMICB 诊断 SLE 重度活动的曲线下面积为 0.812, 高于单独诊断 ( $Z=3.050, 2.346$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 SLE 患者血清 sMICA 和 sMICB 水平增高, 且与 SLE 自身抗体阳性率增加、外周血 NK 细胞占比降低、疾病活动性增强有关, 可作为 SLE 的潜在标志物。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 自身抗体; 可溶性 MHC-I 类链相关蛋白 A; 可溶性 MHC-I 类链相关蛋白 B; 自然杀伤细胞

中图分类号: R593.241; R446.62 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 04-100-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.018

## Correlation among Serum sMICA, sMICB Levels, Autoantibody Expression and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

RAN Tao, PAN Feng, WANG Yonghong, PANG Hui, WEN Feng, CHEN Xu, XIA Jiakai

(Department of Clinical Laboratory, Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 409000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship among circulating soluble major histocompatibility complex class I-related chain A (sMICA), soluble major histocompatibility complex class I-related chain B (sMICB), the activity of systemic lupus erythematosus (SLE) and autoantibodies. **Methods** A total of 156 SLE patients (SLE group) and 103 healthy volunteers (control group) who underwent physical examination in outpatient physical examination center were selected from the Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University from January 2020 to January 2023. According to SLE disease activity score (SLEDAI), these SLE patients were divided into mild activity group ( $n=43$ ), moderate activity group ( $n=69$ ), and severe activity group ( $n=44$ ). Serum levels of sMICA and sMICB, and the proportion of autoantibodies and peripheral blood NK cells were detected. Spearman or Pearson method was used to analyze the correlation among sMICA, sMICB, score, autoantibodies and peripheral blood NK cells proportion. Receiver operating characteristics (ROC) curve was used to evaluate the value of sMICA and sMICB in the

基金项目: 重庆市黔江区科技计划项目 (黔科计 2022058)。

作者简介: 冉涛 (1988-), 男, 本科, 副主任技师, 研究方向: 免疫学, E-mail: 12583083@qq.com。

通讯作者: 夏家财 (1989-), 男, 本科, 主管检验师, 研究方向: 微生物与免疫。E-mail: 72474067@qq.com。

diagnosis of SLE activity. **Results** Serum sMICA ( $173.65 \pm 23.92$  pg/ml) and sMICB ( $96.35 \pm 15.74$  pg/ml) levels in SLE group were higher than those in control group ( $32.51 \pm 6.27$  pg/ml,  $12.03 \pm 2.47$  pg/ml), while the proportion of  $CD3^+CD56^+$  NK cells ( $12.02\% \pm 2.65\%$ ) in peripheral blood was lower than that in control group ( $18.35\% \pm 3.71\%$ ), and the differences were statistically significant ( $t=58.498, 53.897, -16.010$ , all  $P < 0.05$ ). Serum sMICA and sMICB levels in severe active group were higher than those in moderately active group and mildly active group ( $t=8.192, 12.352; 19.652, 23.742$ , all  $P < 0.05$ ), and the proportion of  $CD3^+CD56^+$  NK cells in peripheral blood was lower than that in moderate and mild active groups ( $t=8.154, 10.658$ ,  $P < 0.05$ ). The differences in positive rates of anti-dsDNA antibody, anti-nuclear antibody, anti-nucleosome antibody and anti-histone antibody in SLE patients with different disease activities were significant ( $\chi^2=8.795, 7.216, 7.539, 8.946$ , all  $P < 0.05$ ). Serum sMICA and sMICB levels in SLE patients were positively correlated with SLEDAI score, anti-dsDNA antibody, anti-nuclear antibody, anti-nucleosome antibody and anti-histone antibody ( $r=0.206 \sim 0.402$ , all  $P < 0.05$ ), and negatively correlated with the proportion of  $CD3^+CD56^+$  NK cells in peripheral blood ( $r=-0.563, -0.427$ , all  $P < 0.05$ ). The areas under the curve of SLE in severe active group diagnosed by sMICA and sMICB alone were 0.652 and 0.704, respectively. The area under the curve of SLE in severe active group diagnosed by sMICA and sMICB combined with SLE was 0.812, which was higher than that by the single diagnosis ( $Z=3.050, 2.346$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The increased serum sMICA and sMICB levels in SLE patients were associated with the increased positive rate of SLE autoantibodies, the decreased proportion of NK cells in peripheral blood and the enhanced disease activity, which could be used as potential markers of SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; autoantibody; soluble major histocompatibility complex class I-related chain A; soluble major histocompatibility complex class I-related chain B; natural killer cell

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种病因不明的严重自身免疫性疾病, 其特征是自身抗体的产生和免疫复合物的沉积, 累及皮肤、关节、肾脏和中枢神经系统等多个器官<sup>[1-2]</sup>。SLE 发病机制复杂, 目前认为是针对自身抗原的先天免疫和适应性免疫反应诱导自身抗体产生, 免疫复合物在组织中沉积, 继而激活补体, 导致中性粒细胞和单核细胞以及自身反应性淋巴细胞的累积, 引起全身多靶器官损害<sup>[3]</sup>。MHC-I 类链相关蛋白 A (major histocompatibility complex class I-related chain A, MICA) 是一种应激诱导蛋白, 通过与自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞表面的受体 - 自然杀伤细胞 2 组成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 相互作用导致细胞毒性反应和干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 的分泌, 调节免疫监视, 与传染病、各种自身免疫性疾病、癌症、同种异体移植排斥或移植物抗宿主病等有关<sup>[4]</sup>。MHC-I 类链相关蛋白 B (major histocompatibility complex class I-related chain B, MICB) 是应力诱导的细胞表面分子, 可标记故障细胞以便被细胞毒性淋巴细胞如 NK 细胞识别, 促进病毒感染的免疫应答<sup>[5]</sup>。MICA, MICB 可从细胞表面脱落进入外周血循环, 作为可溶性诱饵受体 (sMICA/sMICB) 参与免疫调节, 其是否与 SLE 有关尚不清楚, 本研究拟检测 SLE 患者血清 sMICA 和 sMICB 水平, 分析其 SLE 疾病活动性、自身抗体的关系, 为 SLE 诊治提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1 月 ~ 2023 年 1 月重

庆大学附属黔江医院收治的 156 例 SLE 患者 (SLE 组), 男性 35 例, 女性 121 例, 年龄 22 ~ 51 ( $38.15 \pm 6.35$ ) 岁。纳入标准: ①符合 2010 年中华医学会风湿病学分会颁布的《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》中相关诊断标准<sup>[6]</sup>; ②年龄 18 周岁以上。排除标准: ①入组前一周接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗; ②银屑病、哮喘、自身免疫性肝炎、风湿/类风湿等其它免疫性疾病; ③艾滋、乙型肝炎、脓毒症等急性慢性感染者; ④并发恶性肿瘤、心肺肝肾功能障碍者。另选择门诊体检中心体检的健康志愿者 103 例为对照组, 男性 21 例, 女性 82 例, 年龄 26 ~ 57 ( $39.05 \pm 6.49$ ) 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.154, 1.107$ , 均  $P > 0.05$ )。本研究按照《赫尔辛基宣言》进行, 已经获得我院伦理委员会批准 (20Z1520)。

1.2 仪器与试剂 sMICB 试剂盒 (上海梵态生物科技有限公司, 货号 FT-P31922R), sMICA 试剂盒 (上海白益生物科技有限公司, 货号 BY-P31921R), Infinite F50 酶标仪 (瑞士帝肯公司)。Master 全自动免疫印迹分析仪, 自身抗体试剂盒 [欧蒙医学诊断 (中国) 有限公司]; CD3-PE/CD56-FITC/CD16-APC 抗体 (北京四正柏生物科技有限公司); FACS Calibur 型流式细胞仪 (美国 BD 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 sMICA, sMICB 水平检测: 所有 SLE 患者入组后次日晨起治疗前 (对照组体检当日) 采集静脉血 3ml, 注入无菌干燥试管, 全血标本室温下静置 120min 左右或 4℃ 过夜, 待血液凝固后取上层液进行离心, 离心参数: 3 000r/min, 半径 15cm,

时间 5min。取离心后上清液上机检测，当日未完成检测标本保存于  $-80^{\circ}\text{C}$  超低温冰箱，48h 内完成检测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血清中 sMICA 和 sMICB 水平。

1.3.2 疾病活动度评价：采用 SLE 疾病活动度评分 (SLE disease activity index, SLEDAI) [7] 评价疾病活动度，该评分从中枢神经系统、结缔组织、泌尿系统、皮肤黏膜、循环、发热等 6 个维度进行评价，满分 0 ~ 105 分，4 分及以下为无活动，5 ~ 9 分为轻度活动，10 ~ 14 分为中度活动， $\geq 15$  分为重度活动。根据 SLEDAI 将患者分为轻度活动组 ( $n=43$ )、中度活动组 ( $n=69$ ) 和重度活动组 ( $n=44$ )。

1.3.3 自身抗体检测：取 SLE 患者血清标本，间接免疫荧光法检测抗 dsDNA 抗体，EURO Blot Master 全自动免疫印迹分析仪检测抗核抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体。

1.3.4 外周血 NK 细胞检测：所有 SLE 患者入组后次日晨起治疗前 (对照组体检单日) 采集静脉血 2ml 注入肝素抗凝试管，加入 CD3-PE/CD56-FITC/CD16-APC 抗体，室温下避光孵育 15min，加入红细胞裂解液室温下避光孵育 10min，洗涤，磷酸盐缓冲液重悬细胞，采用 FACS Calibur 型流式细胞仪检测 NK 细胞 ( $\text{CD}3^{-}\text{CD}56^{+}$  NK 细胞) 百分比。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 软件 (25.0 版, 美国 IBM 公司) 进行统计分析，正态分布的连续变量表示为均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )，并使用 student-*t* 检验或单因素方差分析进行比较。分类变量以计数和百分比表示，并使用卡方检验进行比较。Spearman 或 Pearson 分析 sMICA, sMICB 与 SLEDAI 评分、自

身抗体、外周血 NK 细胞占比的相关性，受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线 sMICA, sMICB 诊断 SLE 活动度的价值。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 SLE 组和对照组血清 sMICA, sMICB 水平以及外周血 NK 细胞占比比较 见表 1。SLE 组血清 sMICA, sMICB 水平高于对照组，外周血  $\text{CD}3^{-}\text{CD}56^{+}$  NK 细胞占比低于对照组，差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )，

表 1 SLE 组和对照组血清 sMICA, sMICB 水平以及外周血 NK 细胞占比比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SLE 组 ( $n=156$ )	对照组 ( $n=103$ 例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
sMICA (pg/ml)	173.65 $\pm$ 23.92	32.51 $\pm$ 6.27	58.498	0.001
sMICB (pg/ml)	96.35 $\pm$ 15.74	12.03 $\pm$ 2.47	53.897	0.001
$\text{CD}3^{-}\text{CD}56^{+}$ NK 细胞 (%)	12.02 $\pm$ 2.65	18.35 $\pm$ 3.71	-16.010	0.001

2.2 不同疾病活动 SLE 患者血清 sMICA, sMICB 水平以及外周血 NK 细胞占比比较 见表 2。重度活动组 SLEDAI 评分、血清 sMICA 和 sMICB 水平高于中度活动组和轻度活动组 ( $t=6.325, 8.192, 12.352; 13.652, 19.652, 23.742$ )，外周血  $\text{CD}3^{-}\text{CD}56^{+}$  NK 细胞占比低于中度活动组和轻度活动组 ( $t=8.154, 10.658$ )，差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。中度活动组 SLEDAI 评分、血清 sMICA, sMICB 水平高于轻度活动组 ( $t=7.154, 12.685, 16.935$ )，外周血  $\text{CD}3^{-}\text{CD}56^{+}$  NK 细胞占比低于轻度活动组 ( $t=9.084$ )，差异均具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 不同疾病活动 SLE 患者血清 sMICA, sMICB 水平以及外周血 NK 细胞占比比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	轻度活动组 ( $n=43$ )	中度活动组 ( $n=69$ )	重度活动组 ( $n=44$ )	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
sMICA (pg/ml)	6.23 $\pm$ 1.24	12.32 $\pm$ 1.65	17.32 $\pm$ 2.34	23.653	0.001
sMICB (pg/ml)	156.35 $\pm$ 4.12	172.27 $\pm$ 12.32	192.72 $\pm$ 3.29	31.659	0.001
$\text{CD}3^{-}\text{CD}56^{+}$ NK 细胞 (%)	84.35 $\pm$ 4.10	95.32 $\pm$ 10.53	109.69 $\pm$ 5.62	50.324	0.001
SLEDAI 评分 (分)	6.23 $\pm$ 1.24	12.32 $\pm$ 1.65	17.32 $\pm$ 2.34	23.653	0.001

2.3 不同疾病活动 SLE 患者自身抗体比较 见表 3。不同疾病活动 SLE 患者抗 -dsDNA 抗体、抗核

抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体阳性率比较，差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 3 不同疾病活动 SLE 患者自身抗体阳性率比较 [ $n$  (%) ]

项目	轻度活动组 ( $n=43$ )	中度活动组 ( $n=69$ )	重度活动组 ( $n=44$ )	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
抗 - dsDNA 抗体	12 (27.91)	33 (47.83)	26 (59.09)	8.795	0.012
抗核抗体	10 (23.26)	30 (43.48)	22 (50.00)	7.216	0.027
抗核小体抗体	5 (11.63)	21 (30.43)	16 (36.36)	7.539	0.023
抗组蛋白抗体	3 (6.98)	19 (27.54)	14 (31.82)	8.946	0.011

2.4 sMICA, sMICB与SLEDAI评分、自身抗体、外周血NK细胞占比的相关性 见表4。SLE患者血清sMICA, sMICB水平与SLEDAI评分、抗-dsDNA抗体、抗核抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体呈正相关(均 $P < 0.05$ ),与外周血 $CD3^+CD56^+$ NK细胞占比呈负相关( $P < 0.05$ )。

2.5 sMICA, sMICB诊断SLE活动度的价值分析见表5。sMICA, sMICB单独诊断SLE重度活动的曲线下面积为0.652, 0.704; sMICA, sMICB联合诊断SLE重度活动的曲线下面积为0.812, 高于单独诊断, 差异具有统计学意义( $Z=3.050, 2.346$ , 均 $P < 0.05$ )。

表4 sMICA, sMICB与SLEDAI评分、自身抗体、外周血NK细胞占比的相关性

项目	sMICA		sMICB	
	r	P	r	P
SLEDAI评分	0.402	0.001	0.396	0.001
抗-dsDNA抗体	0.236	0.017	0.245	0.011
抗核抗体阳性	0.293	0.006	0.237	0.015
抗核小体抗体	0.251	0.010	0.206	0.035
抗组蛋白抗体	0.235	0.016	0.211	0.023
$CD3^+CD56^+$ NK细胞	-0.563	0.001	-0.427	0.001

### 3 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种临床表现多样、

发病机制复杂的慢性多系统自身免疫性疾病,以免疫系统功能障碍为特征,临床上具有异质性,表现为肾脏、皮肤、神经精神和心血管症状。识别SLE活动度对指导临床治疗至关重要。生物标志物可反映细胞、生化、分子或遗传特征,可定量测量生物过程或病情状态。近年来,多种生物标志物被应用于诊断病情评估和治疗指导,但是常规生物学标志物通常不足以诊断和评估SLE的病理生理过程,免疫学生物标志物在改善SLE的诊断、评估和疾病控制方面发挥关键作用。研究显示固有免疫细胞驱动SLE自身免疫应答和组织损伤<sup>[8]</sup>,NK细胞是固有免疫系统中重要的组成部分,通过其产生溶菌颗粒、肿瘤坏死超家族成员、分泌促炎性细胞因子、颗粒酶和穿孔素发挥靶细胞杀伤功能,诱导靶细胞凋亡。NK细胞也可作为抗原提呈细胞调节T细胞活化,维持机体有效免疫力,防止过度炎症反应,保持自我耐受性,维持体内稳态<sup>[9]</sup>。NK细胞活性的改变与SLE有关,研究显示SLE患者因疾病活动影响发生内环境紊乱,NK细胞分化缺陷,外周血NK细胞比例降低,其细胞毒性功能受损,且与疾病活动程度密切相关<sup>[10]</sup>。本研究发现SLE患者血清sMICA, sMICB水平增高,随着疾病活动度的增加血清sMICA和sMICB水平逐渐增高,与NK细胞占比呈负相关,表明sMICA, sMICB可能与NK细胞功能减弱和SLE发病有关,sMICA和sMICB可能成为SLE的潜在标志物。

表5 sMICA, sMICB诊断SLE活动度的ROC曲线参数

类别	曲线下面积(95%CI)	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
sMICA	0.652 (0.572 ~ 0.727)	181.27pg/ml	65.91	70.54	0.364 5
sMICB	0.704 (0.626 ~ 0.774)	97.42pg/ml	68.18	66.96	0.351 4
联合检测	0.812 (0.741 ~ 0.870)	-	95.45	71.43	0.668 8

NK细胞表达许多抑制性和激活性受体,这些受体识别各种分子从而在保持自身耐受性的同时提高其抗病毒能力,自然杀伤细胞表面的受体-自然杀伤细胞2组成员D(NKG2D)是一种NK细胞激活剂,存在于 $CD4^+$ T细胞, $CD8^+ \alpha \beta$ T细胞, $\gamma \delta$ T细胞和iNKT细胞中,可直接诱导NK细胞的细胞毒功能和IFN- $\gamma$ 的产生,同时在 $CD8^+ \alpha \beta$ T细胞中作为细胞毒活性的共刺激物。MICA是NKG2D激活受体的主要配体之一,在NK细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、 $CD8^+$ T细胞和 $\gamma \delta$ T细胞等多种免疫细胞上表达,在应激条件下与NKG2D结合和相互作用可激活NK细胞并共同刺激效应T细胞,诱发细胞毒性反应和炎症反应<sup>[11]</sup>。MICB也属于MHC-I,与其功能同系物MICA位于MHC中经典I类基因位点HLA-B附近,由MICB基因

编码,在病原菌感染、炎症反应刺激下通过结合NKG2D受体刺激NK和T细胞,还通过NK细胞中的Fc受体触发抗体依赖性细胞毒性,被认为是上皮细胞中受病毒和炎症上调的应激相关分子<sup>[12]</sup>。既往研究显示非酒精性脂肪性肝炎患者肝组织中MICA表达均显著增高,与肝实质中脂肪和炎症细胞的积累、肝细胞损伤和纤维化有关<sup>[13]</sup>。MICA-TM A9等位基因与亚洲人群的银屑病以及欧洲人群银屑病关节炎的易感性相关<sup>[14]</sup>。MICB基因多态性影响与NKG2D的结合能力以及MIC产物表达,MIC基因与相邻HLA-b位点之间连锁不平衡与继发性登革病毒感染有关<sup>[15]</sup>。

MICA, MICB蛋白的外部结构域可被表面的蛋白酶水解裂解并脱落到细胞外环境中,被称为sMICA和sMICB,sMICA和sMICB可阻断

NKG2D受体与其细胞配体的相互作用,其水平升高通常与NK细胞功能受损有关<sup>[16-18]</sup>。本研究中SLE患者血清sMICA和sMICB水平增高,可能因SLE患者免疫功能受抑制导致。SPADA等<sup>[19]</sup>人也发现MICA在SLE患者肾脏中表达增加。进一步分析SLE患者血清sMICA, sMICB水平与外周血CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>NK细胞占比呈负相关,说明sMICA, sMICB增高可能与SLE靶组织中NK细胞浸润以及外周血中NK细胞消耗有关, NK细胞表面激活受体NKG2D识别结合应激细胞表面的配体MICA和MICB,促使IFN- $\gamma$ 生成和NK细胞激活, NK细胞迁移至炎症组织,导致活动性SLE组织中NK细胞浸润和外周血中NK细胞消耗。PÉREZ-FERRO等<sup>[20]</sup>人同样报道SLE并发活动性肾炎患者外周血中sMICA水平升高,与外周血中NK细胞占比呈负相关,与活性指数呈正相关。本研究SLE患者血清sMICA, sMICB水平与SLEDAI评分、自身抗体阳性率呈正相关,表明sMICA, sMICB增高可能诱发SLE,增加疾病活动性以及抗体水平。分析原因为NK细胞消耗减弱外周循环中NK细胞的毒性作用,导致自身抗体水平和SLE活动性增强。另外, MICA和MICB还作用于T细胞, MICA和MICB的持续高表达驱动具有负调节功能的免疫抑制性NKG2D<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的增殖扩张,增强SLE疾病活动性<sup>[21]</sup>。通过ROC分析得出sMICA, sMICB诊断SLE重度活动具有较高的效能,且联合诊断效能更高,表明sMICA, sMICB还可作为SLE的潜在标志物,对SLE疾病活动性评估和临床治疗指导均具有一定价值。

综上, SLE患者血清sMICA, sMICB水平增高,高sMICA和sMICB与SLE自身抗体阳性检出增加、外周血NK细胞占比降低、疾病活动性增强有关,是SLE发病的危险因素。联合检测sMICA和sMICB对SLE疾病活动性评估有重要意义。本研究证实了sMICA, sMICB与SLE疾病活动度以及自身抗体之间的关系,为临床诊治提供了新的标志物和策略。但也存在不足之处,首先,仅选取一个时间点检测,未能发现sMICA, sMICB与SLE临床疗效以及病情进展的关系,其次sMICA, sMICB参与SLE的机制仍不十分明确,在未来研究中仍需继续探讨。

#### 参考文献:

- [1] LAZAR S, KAHLENBERG J M. Systemic lupus erythematosus: new diagnostic and therapeutic approaches[J]. Annual Review of Medicine, 2023, 74: 339-352.
- [2] 高旋, 杨丰钊, 刘薇, 等. 系统性红斑狼疮患者血清IgG水平正常及升高与相关免疫学实验室指标的相

关分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 68-71.

- GAO Xuan, YANG Fengfan, LIU Wei, et al. Correlation analysis between normal and elevated serum IgG levels and related immunological laboratory indexes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 68-71.
- [3] PAN Lu, LU Meiping, WANG Jinghua, et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. World Journal of Pediatrics, 2020, 16(1): 19-30.
- [4] TCHACROME I, ZHU Quan, SALEH M A, et al. Diseases association with the polymorphic major histocompatibility complex class I related chain a: MICA gene[J]. Transplant Immunology, 2022, 75: 101665.
- [5] TELCIAN A G, ZDRENGHEA M T, CARAMORI G, et al. Soluble major histocompatibility complex class I-related chain B molecules are increased and correlate with clinical outcomes during rhinovirus infection in healthy subjects[J]. Chest, 2014, 146(1): 32-40.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-346. Chinese Rheumatology Association, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines for systemic lupus erythematosus[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(5): 342-346.
- [7] GLADMAN D D, IBANÉZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. Journal of Rheumatology, 2002, 29(2): 288-291.
- [8] 卢秉霖, 王秦. 固有免疫细胞在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(3): 322-326. LU Binglin, WANG Qin. Role of innate immune cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Hubei University of Medicine, 2021, 40(3): 322-326.
- [9] DOGRA P, RANCAN C, MA Wenji, et al. Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence[J]. Cell, 2020, 180(4): 749-763, e13.
- [10] 赖瀚铃, 刘爽, 黄新芳, 等. 自然杀伤细胞的杀伤功能与系统性红斑狼疮疾病活动的相关性研究[J]. 上海医学, 2021, 44(9): 681-686. LAI Hanling, LIU Shuang, HUANG Xinfang, et al. Correlation between disease activity and peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Shanghai Medical Journal, 2021, 44(9): 681-686.
- [11] GUTIÉRREZ-BAUTISTA J F, MARTINEZ-CHAMORRO A, RODRIGUEZ-NICOLAS A, et al. Major histocompatibility complex class I chain-related  $\alpha$  (MICA) STR polymorphisms in COVID-19 patients[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(13): 6979.
- [12] ALVES DA SILVA P H, XING S, KOTINI A G, et al. MICA/B antibody induces macrophage-mediated immunity against acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2022, 139(2): 205-216.

- in cell damage and innate immune responses[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2020, 27(3): 887-902.
- [19] 吕洁, 齐新伟, 再海比亚·艾合买提, 等. 病毒感染时 IFITM3 与 TRIM22 和 Foxp3 表达及关联基因的富集分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(1): 38-43. LÜ Jie, QI Xinwei, ZAIHAIBIYA·Aihemaiti, et al. Relative expression of the IFITM3 and TRIM22 genes and enrichment analysis of related genes during infection with three viruses[J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2021, 16(1): 38-43.
- [20] LOU Jun, WANG Yongli, ZHENG Ximing, et al. TRIM22 regulates macrophage autophagy and enhances *Mycobacterium tuberculosis* clearance by targeting the nuclear factor-multiplicity  $\kappa$ B/beclin 1 pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(11): 8971-8980.
- [21] KANG Chongyang, LU Zhaofeng, ZHU Gangyi, et al. Knockdown of TRIM22 relieves oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis and inflammation through inhibition of NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2021, 41(2): 341-351.
- [22] LIU Ronghong, ZHAO Wenzeng, WANG Haigang, et al. Long noncoding RNA LINC01207 promotes colon cancer cell proliferation and invasion by regulating miR-3125/TRIM22 axis [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 1216325.
- [23] PAGANI I, POLI G, VICENZI E. TRIM22. A multitasking antiviral factor[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1864.
- [24] DABRAVOLSKI S A, SUKHORUKOV V N, KALMYKOV V A, et al. The role of KLF2 in the regulation of atherosclerosis development and potential use of KLF2-Targeted therapy[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 254.
- [25] THAKAR S, KATAKIA Y T, RAMAKRISHNAN S K, et al. Intermittent high glucose elevates nuclear localization of EZH2 to cause H3K27me3-dependent repression of KLF2 leading to endothelial inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2548.
- [26] ZHAO Kai, TIAN Yu, WANG Junjie, et al. Fluvastatin-pretreated donor cells attenuated murine aGVHD by balancing effector T cell distribution and function under the regulation of KLF2[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 7619849.
- [27] WANG Z L, WANG Y D, WANG K, et al. KLF2 participates in the development of ulcerative colitis through inhibiting inflammation via regulating cytokines[J]. *European Review for Medical And Pharmacological Sciences*, 2018, 22(15): 4941-4948.
- [28] TURPAEV K T. Transcription factor KLF2 and its role in the regulation of inflammatory processes[J]. *Biochemistry(Mosc)*. 2020, 85(1): 54-67.

收稿日期: 2023-11-13

修回日期: 2023-12-25

(上接第 104 页)

- [13] KARRAR A, RAJPUT B, HARIHARAN S, et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A alleles and histology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology Communications*, 2021, 5(1): 63-73.
- [14] SONG G G, KIM J H, LEE Y H. Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis[J]. *Rheumatology International*, 2014, 34(1): 117-123.
- [15] LUANGTRAKOOL P, VEJBAESYA S, LUANGTRAKOOL K, et al. Major histocompatibility complex class I chain-related A and B (MICA and MICB) gene, allele, and haplotype associations with dengue infections in ethnic thais[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222(5): 840-846.
- [16] TSUKAGOSHI M, WADA S, YOKOBORI T, et al. Overexpression of natural killer group 2 member D ligands predicts favorable prognosis in cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Science*, 2016, 107(2): 116-122.
- [17] BARANWAL A K, GOSWAMI S, BHAT D K, et al. Soluble major histocompatibility complex class I related chain A (sMICA) levels influence graft outcome following renal transplantation[J]. *Human Immunology*, 2018, 79(3): 160-165.
- [18] WEI Xiaobin, REN Biqiong, LIN Danqin, et al. Serum soluble major histocompatibility complex class I-related chain A/B expression in patients with alcoholic liver disease in Hainan Li Community[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(8): 13928-13936.
- [19] SPADA R, ROJAS J M, PÉREZ-YAGÜE S, et al. NKG2D ligand overexpression in lupus nephritis correlates with increased NK cell activity and differentiation in kidneys but not in the periphery[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2015, 97(3): 583-598.
- [20] PÉREZ-FERRO M, ROMERO-BUENO F I, SERRANO DEL CASTILLO C, et al. A subgroup of lupus patients with nephritis, innate T cell activation and low vitamin D is identified by the enhancement of circulating MHC class I-related chain A[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2019, 196(3): 336-344.
- [21] HAMADA S, CABALLERO-BENITEZ A, DURAN K L, et al. Soluble MICB in plasma and urine explains population expansions of NKG2D<sup>+</sup>CD4 T cells in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Open Journal of Immunology*, 2017, 7(1): 1-17.

收稿日期: 2023-11-29

修回日期: 2024-01-04