

贫血患者调节性 T 细胞与人类白细胞抗原 II 表达对血红蛋白影响分析

兰晓曦¹ 孙雪静¹ 马强¹ 孙婉玲¹ 赵弘¹ 郭轶先¹ 胡蓉华¹ 邹东梅¹

[摘要] **目的:**人类白细胞抗原 II (HLA-II) 由抗原提呈细胞表达直接参与 T 细胞活化, 调节性 T 细胞 (Treg) 在免疫系统中发挥调节免疫反应的重要作用。贫血是血液病学常见的疾病, 病因众多。本文探讨不同贫血患者与 HLA-II 分子表达及 Treg 细胞比例之间的相关性。**方法:**以自身免疫性溶血性贫血 (AIHA)、骨髓衰竭性疾病 (BMFS)、B 细胞-浆细胞肿瘤侵犯骨髓、继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者为研究对象, 检测以上疾病患者 HLA-II 分子表达强度、Treg 细胞比例及与贫血程度的相关性。**结果:**所有贫血患者的 HLA-II 类分子表达在淋巴细胞和单核细胞中差异无统计学意义; AIHA 患者血红蛋白含量与外周血 Treg 细胞比例呈负相关; BMFS 患者 Treg 细胞比例与淋巴细胞 HLA-II 表达呈正相关; B 细胞-浆细胞肿瘤侵犯骨髓患者血红蛋白含量与淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达呈正相关; 继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者血红蛋白含量与单核细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达呈负相关, 外周血 Treg 细胞比例与淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达呈正相关。**结论:**AIHA、BMFS、B 细胞-浆细胞肿瘤侵犯骨髓、继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者的单核细胞免疫反应较健康供者活跃; B 细胞-浆细胞肿瘤累及骨髓患者的恶性淋巴细胞通过低表达 HLA 分子来实现免疫逃逸及大量增殖; 继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血促进单核细胞的活化, 其 Treg 细胞比例与淋巴细胞 HLA-II 分子表达相关; Treg 细胞减少参与 AIHA 的发生及发展, 与外周血主要抗原提呈细胞的 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达无明显相关; BMFS 患者 Treg 细胞比例与淋巴细胞 HLA-II 分子表达呈正相关, 而与淋巴细胞 HLA-DR 分子表达不相关, 提示其发病机制尤其复杂。

[关键词] 贫血; HLA-II 表达; HLA-DR 表达; 调节性 T 细胞

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.005

[中图分类号] R556 **[文献标志码]** A

Effects of regulatory T cell and human leukocyte antigen class II molecule expression in anaemia patients on haemoglobin

LAN Xiaoxi SUN Xuejing MA Qiang SUN Wanling ZHAO Hong
GUO Yixian HU Ronghua ZOU Dongmei

(Department of Hematology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China)

Corresponding author: LAN Xiaoxi, E-mail: xiaoxi_lan@outlook.com

Abstract Objective: HLA-II molecules are directly involved in T-cell activation through antigen presenting cell expression. Regulatory T cells (Tregs) play an important role in regulating systemic immune responses. Anaemia is a common haematological disease with many causes. This study is to identify a possible correlation between HLA-II molecular expression and Treg cell ratio. **Methods:** In this study, patients with autoimmune haemolytic anaemia (AIHA), bone marrow failure disease (BMFS), B-plasma cell tumour invading bone marrow, chronic anaemia secondary to infection, or liver and kidney diseases were studied to detect HLA-II molecular expression and Treg cell ratio, and identify a possible correlation with anaemia severity. **Results:** There was no significant difference in the expression of HLA-II molecules in lymphocytes and monocytes in all patients with anaemia; the hemoglobin content in AIHA patients was negatively correlated with the proportion of Treg in peripheral blood; the proportion of Treg in BMFS patients was positively correlated with the expression of HLA-II in lymphocytes; the hemoglobin content of patients with B-plasma cell tumours invading the bone marrow was positively correlated with the expression of HLA-II and HLA-DR in lymphocytes; in patients with anemia of chronic disease secondary to infection or liver and kidney disease, the content of hemoglobin was negatively correlated with the expression of HLA-II and HLA-DR in monocytes, the proportion of Treg in peripheral blood was positively correlated with the expression of HLA-II and HLA-DR in lymphocytes. **Conclusion:** The monocyte immune response of

¹首都医科大学宣武医院血液科(北京, 100053)

通信作者: 兰晓曦, E-mail: xiaoxi_lan@outlook.com

patients with AIHA, BMFS, B-plasma cell tumour invading the bone marrow, and chronic anaemia secondary to infection or liver and kidney diseases was more active than that of healthy donors. The malignant lymphocytes of patients with B-plasma cell tumours involving bone marrow might realise immune escape and proliferation through low expression of HLA molecules. Anaemia secondary to infection or liver and kidney diseases might promote the activation of monocytes, and the Treg ratio might be related to the expression of HLA- II molecules in lymphocytes. Treg reduction might be involved in the development and progression of AIHA and have no obvious correlation with the expression of HLA- II and HLA-DR molecules in the main antigen presenting cells. The proportion of Tregs in patients with BMFS positively correlated with HLA- II expression in lymphocytes, but not with HLA-DR expression in lymphocytes, suggesting that its pathogenesis might be particularly complicated.

Key words anaemia; HLA- II expression; HLA-DR expression; regulatory T cells

研究发现人类白细胞抗原(HLA)的意义不仅在同种器官移植组织相容性,还直接参与 T 细胞免疫应答过程,并且 HLA 抗原与百余种疾病有关联^[1-3]。其中 HLA- II 类分子由抗原提呈细胞表达,它们呈递源自自身或外源蛋白质加工的肽,并且以自身 HLA- II 类分子和抗原肽的复合物形式被 CD4⁺T 细胞识别。在胸腺中,HLA- II 类分子通过 T 细胞的阳性和阴性选择的中心耐受机制参与形成 CD4⁺T 细胞受体库。调节性 T 细胞(Treg)在免疫系统中发挥调节免疫反应的重要作用,并且已经证实 Treg 数量或功能异常与自身免疫性疾病、免疫缺陷病、恶性肿瘤、脓毒症等多种疾病的发生及预后相关^[4-5]。贫血是血液病学非常常见的疾病,病因众多,可以是血液系统疾病导致的,亦可以继发于其他系统疾病;从机制分类,贫血可以分成红细胞生成减少、红细胞破坏过多和失血性贫血。其中骨髓衰竭性疾病被报道与 HLA-DR15 等位基因有关^[6],但是尚无 HLA 分子表达水平与之相关性的分析。本文以自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、骨髓衰竭性疾病(BMFS)、B 细胞-浆细胞肿瘤侵犯骨髓、继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者为研究对象,探讨以上疾病中贫血严重程度与 HLA- II 分子表达及 Treg 细胞比例之间可能的相关性。

1 资料与方法

1.1 对象

以 2020 年 4 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在我科住院治疗的 17 例新发贫血患者为研究对象,男 10 例,女 7 例;中位年龄 60(29~83)岁;其中 AIHA 6 例, BMFS 4 例, B 细胞-浆细胞肿瘤侵犯骨髓 4 例,继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血 3 例。对照组为 2021 年 3 月 5 日在我院体检科就诊健康者 12 例。患者及健康者均签署知情同意书。

1.2 检测方法

流式细胞仪 FACS Calibur 为美国 BD 公司产品,抗体 CD8-PER-CP、CD25-PE、CD127-APC、CD3-APC-H7、CD45-V500、HLA-DP DQ DR-FITC、HLA-DR-FITC、CD19-APC、CD14-APC-CY7 均为美国 BD 公司产品。

通过流式细胞仪检测贫血患者、健康对照外周血 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性 T 细胞比例:以 CD4,CD25,CD127,CD3,CD45 荧光抗体标记外周血单个核细胞,利用 SSC-A 和 FSC-A 射门,圈出淋巴细胞群,再以 CD4,SSC-A 射门,圈出 CD4⁺淋巴细胞,在 CD45⁺CD3⁺CD4⁺淋巴细胞群中圈出 CD4⁺CD25⁺CD127⁻细胞即为 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性 T 细胞群;计算比例,见图 1。

利用流式细胞仪检测贫血患者、健康对照主要抗原提呈细胞(单核细胞和 B 淋巴细胞)表面 HLA II 类分子表达水平、HLA-DR 分子表达水平:分别以 anti-HLA-DP,DQ,DR CD19 CD14 CD45 和 anti-HLA-DR CD19 CD14 CD45 荧光抗体组合标记外周血单个核细胞,CD45⁺CD14⁺细胞为单核细胞群,CD45⁺CD19⁺细胞为 B 淋巴细胞群,分别计算两群细胞 HLA-DP,DQ,DR(即 HLA- II)和 HLA-DR 表达平均荧光强度,见图 2。

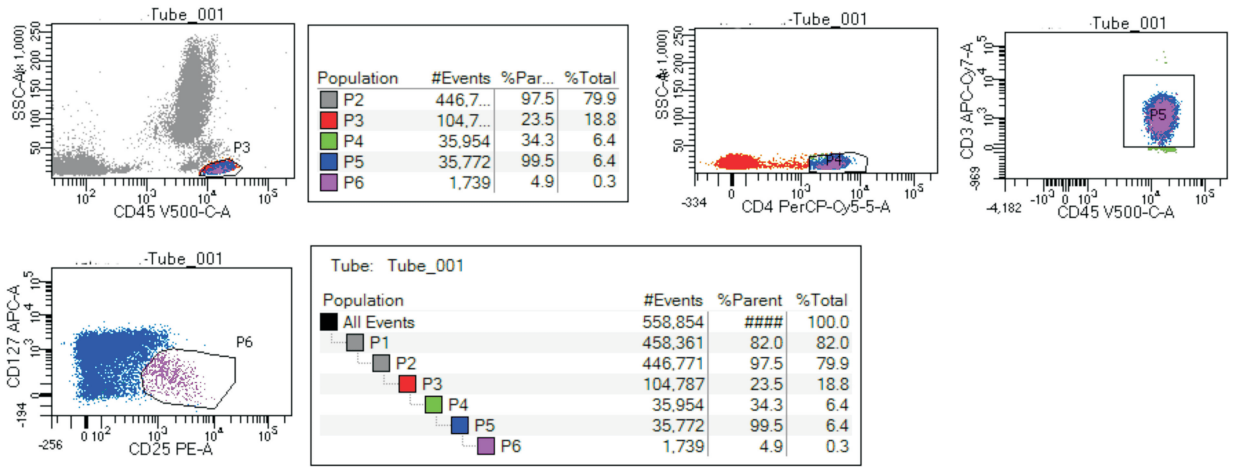
1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,应用两个独立样本秩和检验、秩相关分析方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

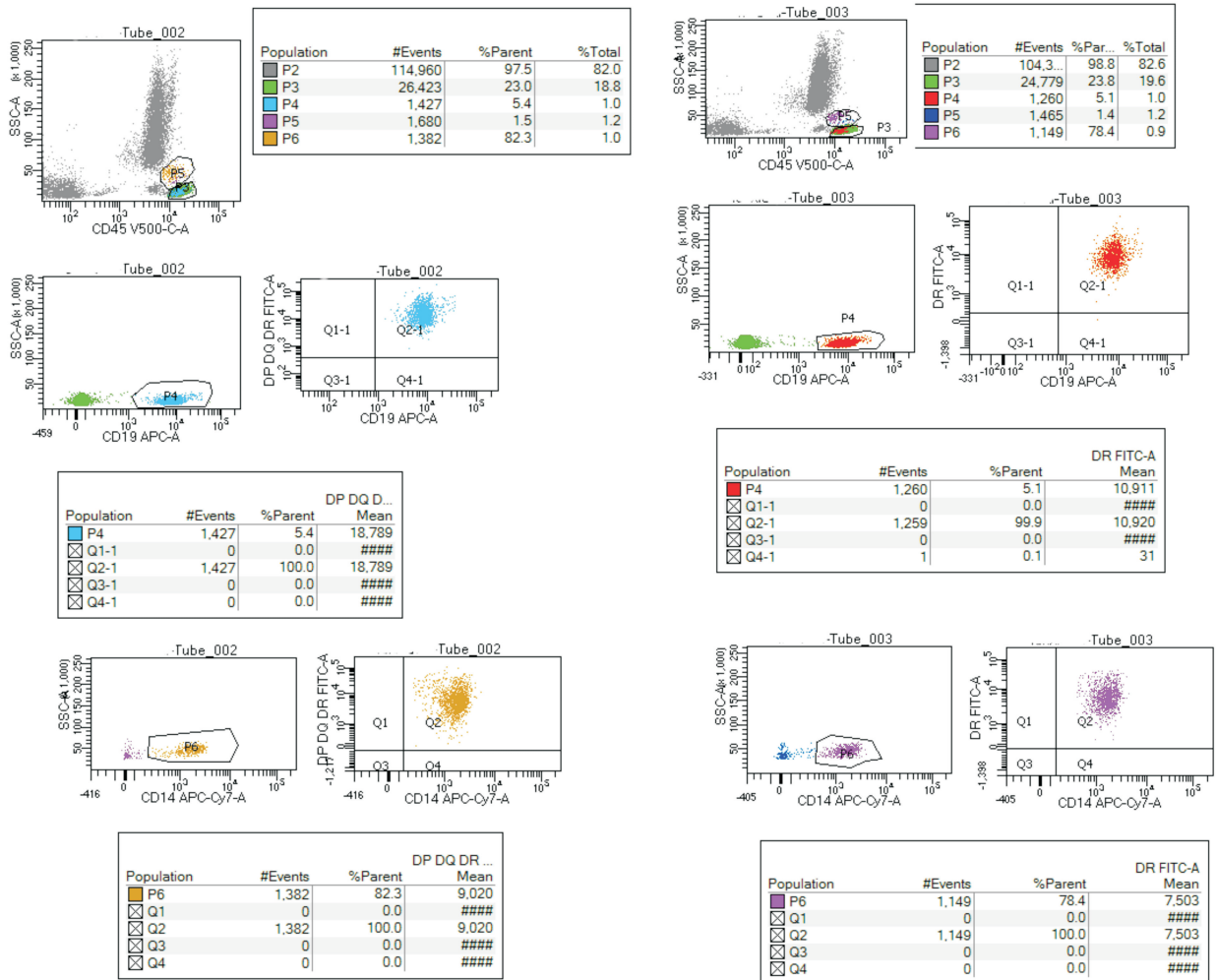
2.1 AIHA 患者检测结果

6 例 AIHA 患者血红蛋白中位值 76.5(44.0~93.0) g/L,外周血 Treg 比例中位值 7.65%(0.10%~20.50%);HLA- II 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 3 686.5(420.0~4 941.0) AU,在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 7 207.5(1 702.0~16 012.0) AU,HLA- II 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P = 0.132$);HLA-DR 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 2 452.5(1 041.0~4 930.0) AU,在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 4 100.0(2 452.0~11 995.0) AU,HLA-DR 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P = 0.093$)。患者血红蛋白含量与外周血 Treg 比例呈负相关,与单核细胞、淋巴细胞 HLA- II 及 HLA-DR 表达不相关。外周血 Treg 比例与单核细胞、淋巴细胞 HLA- II 及 HLA-DR 表达不相关。



以 CD4,CD25,CD127,CD3,CD45 荧光抗体标记外周血单个核细胞(Tube_001),利用 SSC-A 和 FSC-A 射门,圈出淋巴细胞群,再以 CD4,SSC-A 射门,圈出 CD4⁺淋巴细胞 P4,在 CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺ 淋巴细胞群 P5 中圈出 CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻ 细胞 P6 即为 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 调节性 T 细胞群。

图 1 健康对照之一外周血 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 调节性 T 细胞比例



左图显示以 anti-HLA-DP,DQ,DR CD19 CD14 CD45 荧光抗体组合标记外周血单个核细胞(Tube_002),CD45⁺ CD14⁺ 细胞为单核细胞群 P6,CD45⁺ CD19⁺ 细胞为 B 淋巴细胞群 P4,两群细胞 HLA-DP,DQ,DR(即 HLA- II)表达平均荧光强度分别为 9020 和 18 789;右图显示以 anti-HLA-DR CD19 CD14 CD45 荧光抗体组合标记外周血单个核细胞(Tube_003),CD45⁺ CD14⁺ 细胞为单核细胞群 P6,CD45⁺ CD19⁺ 细胞为 B 淋巴细胞群 P4,两群细胞 HLA-DR 表达平均荧光强度分别为 7503 和 10 911。

图 2 健康对照之一主要抗原提呈细胞(单核细胞和 B 淋巴细胞)表面 HLA II 类分子水平、HLA-DR 分子表达水平

2.2 BMFS 患者检测结果

4 例 BMFS 患者血红蛋白中位值 59.5(38.0~71.0) g/L, 外周血 Treg 细胞比例中位值 8.95%(3.8%~11.2%); HLA-II 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 7 052.5(5 912.0~30 327.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 11 393.5(5 516.0~14 908.0) AU, HLA-II 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P=0.886$); HLA-DR 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 5 945.0(430.0~10 325.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 10 110.5(8 111.0~11 845.0) AU, HLA-DR 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P=0.114$)。患者血红蛋白含量与外周血 Treg 比例、与单核细胞、淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达不相关。外周血 Treg 细胞比例与淋巴细胞 HLA-II 表达呈正相关, 与淋巴细胞 HLA-DR 表达不相关, 与单核细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达不相关。

2.3 B 细胞-浆细胞肿瘤患者检测结果

4 例 B 细胞-浆细胞肿瘤患者血红蛋白中位值 72.5(56.0~79.0) g/L, 外周血 Treg 细胞比例中位值 5.3%(4.3%~11.6%); HLA-II 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 3 233.5(2 348.0~7 046.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 4 999.5(3 085.0~16 745.0) AU, HLA-II 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P=0.486$); HLA-DR 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 3 901.0(2 214.0~7 316.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 4 458.0(2 241.0~11 973.0) AU, HLA-DR 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P=0.686$)。患者血红蛋白含量与淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达呈正相关, 与外周血 Treg 比例、与单核细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达不相关。外周血 Treg 比例与单核细胞、淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达不相关。

2.4 继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者检测结果

3 例患者血红蛋白中位值 74.0(71.0~79.0) g/L, 外周血 Treg 细胞比例中位值 5.7%(4.2%~7.9%); HLA-II 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 4 282.0(2 961.0~7 290.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 6 321.0(3 526.0~10 192.0) AU, HLA-II 分子在单核细胞、淋巴细胞表达无差异($P=0.700$); HLA-DR 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 5 282.0(4 987.0~7 208.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 7 482.0(4 727.0~8 298.0) AU, HLA-DR 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意

义($P=0.700$)。患者血红蛋白含量与单核细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达呈负相关, 与外周血 Treg 细胞比例、与淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达不相关。外周血 Treg 比例与淋巴细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达正相关, 与单核细胞 HLA-II 及 HLA-DR 表达不相关。

2.5 健康对照检测结果

12 例健康者外周血 Treg 比例中位值 6.55%(4.90%~7.90%); HLA-II 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 8 078.5(957.0~17 200.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 14 082.0(6 189.0~21 260.0) AU, HLA-II 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异有统计学意义, $P=0.017$; HLA-DR 分子在单核细胞表达平均荧光强度中位值 7 899.5(2 865.0~23 067.0) AU, 在淋巴细胞表达平均荧光强度中位值 12 176.5(6 692.0~16 896.0) AU, HLA-DR 分子在单核细胞、淋巴细胞表达差异无统计学意义($P=0.700$)。

3 讨论

HLA-肽复合物向 T 细胞的呈递是一个高度调节和组织特异性的过程, 涉及多个转录控制的细胞成分, HLA 蛋白在不同细胞类型中的表达水平极其不同。Boegel 等^[7]利用 NGS-RNA 测序检测绘制了 HLA I 类、II 类基因在人体不同组织及细胞类型的表达谱, 在 B 细胞和单核细胞中观察到较高的 HLA II 类表达, 中位值分别为 696 RPKM 和 323 RPKM, 而在中性粒细胞中几乎不存在 HLA II 类转录物, 在 T 细胞中含量较低, 中位值为 10 RPKM。此外, HLA-DR 转录物总是比 HLA-DQ 和 HLA-DP 转录物更丰富。本研究中, 健康者的 HLA-II 类分子在淋巴细胞中的表达显著高于单核细胞, 而所有贫血患者的 HLA-II 类分子表达在淋巴细胞和单核细胞差异无统计学意义。这提示贫血患者的免疫反应较健康者活跃, 体现为单核细胞更高表达 HLA-II 类分子。而血红蛋白与 HLA 分子的相关性分析显示, B 细胞-浆细胞肿瘤累及骨髓的贫血患者血红蛋白与淋巴细胞 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达呈正相关, 继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者血红蛋白与单核细胞 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达呈负相关。考虑 B 细胞-浆细胞肿瘤累及骨髓患者贫血的主要原因为恶性淋巴细胞-浆细胞在骨髓中大量增殖, 抑制正常造血组织导致贫血, 同时恶性淋巴细胞通过低表达 HLA 分子来实现免疫逃逸及大量增殖^[8], 因此这些患者血红蛋白与淋巴细胞 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达呈正相关。而继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血的发生目前比较明确的有以下机制^[9]: 红细胞寿命轻度缩短, 促红细

胞生成素(EPO)生成减少及骨髓对 EPO 的反应降低从而导致红细胞生成减少,由于铁调素的增加来源于骨髓单核细胞的网状内皮细胞抑制了衰老红细胞铁的释放,使铁不能用于血红蛋白的合成,换言之继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者骨髓造血功能尚可,这些病理、生理过程可能促使单核细胞反馈性的活化及高表达抗原提呈的 HLA 分子,从而体现为患者血红蛋白与单核细胞 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达呈负相关。

AIHA 定义为在存在或不存在补体激活的情况下,在辅助性 T 淋巴细胞(Th)作用下,组织和循环自身反应性 B 淋巴细胞产生抗红细胞自身抗体,导致红细胞的破坏增加,细胞毒性 T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞参与红细胞破坏。除 B 细胞功能亢进外,T 细胞在发病过程中亦发挥关键性作用^[10]。根据功能不同,初始 T 细胞接受抗原刺激后分化为辅助性 T 细胞(Th)、Treg 及细胞毒性 T 细胞(CTL)。CTL 与 AIHA 的发病关系目前尚未阐明;已证实 Th 数量增高、功能亢进在 AIHA 中起促进作用;Treg 属负向调控细胞,其数量减低及功能异常可能打破免疫耐受,导致 AIHA 的发生^[11]。已有研究发现在 AIHA 患者中 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 降低^[12],导致 Th2 细胞应答的抑制减少,B 细胞增殖分化产生抗体增加,CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 分泌 IL-10,可能在其中起重要作用^[13]。本研究的 6 例 AIHA 患者血红蛋白与 Treg 比例呈负相关,与以上结论相符。有研究显示红细胞 Rh 多肽的合成肽(温抗体型 AIHA 中自身抗体的最常见靶标)可引起 T 细胞活化,并且 T 细胞的增殖可被抗 HLA-DR 抗体阻断^[14]。可能存在导致抗原提呈细胞改变蛋白质加工模式而呈递给 T 细胞,并由此刺激自身免疫导致 AIHA 的因素^[15],但是针对 AIHA 依然没有发现明确的疾病相关 HLA 位点。本研究中 AIHA 患者血红蛋白与外周血主要抗原提呈细胞的 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达无明显相关性,并且 Treg 比例与 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达也无明显相关性。

很多研究证实对多发性硬化症的易感性与特定的 HLA 等位基因 HLA-DR15 有关^[16],在外周免疫系统,T 细胞受体(TCR)库会通过稳态增殖来维持,CD4⁺T 细胞 TCR 和 HLA II 类/自身肽复合物的相互作用,是这一过程重要的刺激因素,T 细胞稳态的改变可能导致多发性硬化症中 TCR 库的异常,形成易于自身免疫的 TCR 库^[17],具有促炎表型、更高抗原亲和力的髓鞘反应性 T 细胞增加^[18-19],CD4⁺T 调节细胞的数量和功能减少^[20],与年龄匹配的对照比较多发性硬化症患者 TCR 的多样性降低^[21]。Mohme 等^[22]观察到 HLA-DR15

单倍型多发性硬化症患者自体 T 细胞增殖增加与 HLA-DR15 表达的存在和剂量有关。Ooi 等^[23]研究了 Goodpasture 综合症的分子机制,已知 HLA-DR15 增加患病风险,HLA-DR1 等位基因具有保护作用^[24]。HLA-DR15 和 HLA-DR1 表现出不同的肽段结合偏好,HLA-DR15 转基因小鼠中的 HLA-DR15- $\alpha 3$ 四聚体⁺T 细胞表现出分泌促炎细胞因子的常规 T 细胞表型(Tconv),而 HLA-DR1 和 HLA-DR15/DR1 转基因小鼠中的 HLA-DR1- $\alpha 3$ 四聚体⁺T 细胞主要是表达 CD4⁺Foxp3⁺的调节性 T 细胞(Treg),即 HLA-DR1 诱导的 Treg 赋予 HLA-DR15/DR1 转基因小鼠对疾病的抵抗力。MDS 是一类异质性高的骨髓造血干细胞疾病^[25],特征为骨髓病态造血及原始细胞比例增多,是骨髓衰竭性疾病的一种,目前被认为发病与异常细胞免疫反应相关,有研究者在 MDS 患者中发现 HLA-DR15 阳性患者更多表现为骨髓造血的衰竭,而不是原始细胞比例明显增多,可能因此 HLA-DR15 阳性的患者对免疫抑制剂有更好疗效。本研究中 4 例骨髓衰竭性疾病患者 Treg 比例与淋巴细胞 HLA-II 分子表达呈正相关,而与淋巴细胞 HLA-DR 分子表达不相关,正常情况下 HLA-II 分子的表达以 HLA-DR 分子为主,这 4 例患者并不如此,说明骨髓衰竭性疾病发病机制涉及骨髓造血衰竭及克隆性造血 2 个方面,因此 HLA 分子表达调控更加复杂。同样,继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者 Treg 比例与淋巴细胞 HLA-II 分子及 HLA-DR 分子表达呈正相关,提示其免疫调节与 HLA-II 分子表达相关。本研究的不足在于样本量少,没有进行患者 HLA 分型检测,无法进行 HLA 多态性分析,此外,Treg 细胞在表型和功能上是否稳定也是一个有争议的问题^[26],而本次仅研究了 Treg 比例的变化。

综上所述,AIHA、BMFS、B 细胞-浆细胞肿瘤侵犯骨髓、继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血患者的单核细胞免疫反应较健康者活跃;B 细胞-浆细胞肿瘤累及骨髓患者的恶性淋巴细胞通过低表达 HLA 分子来实现免疫逃逸及大量增殖;继发于感染或肝肾疾病的慢性病贫血促进单核细胞的活化,其 Treg 比例与淋巴细胞 HLA-II 分子表达相关;Treg 减少参与 AIHA 的发生及发展,与外周血主要抗原提呈细胞的 HLA-II 类分子及 HLA-DR 分子表达无明显相关;骨髓衰竭性疾病患者 Treg 比例与淋巴细胞 HLA-II 分子表达呈正相关,而与淋巴细胞 HLA-DR 分子表达不相关,提示其发病机制尤其复杂。本研究因为样本量少而有很大的不足,需要进一步扩大样本量,并完善 HLA 分型、Treg 功能检测以及在患者治疗过程中进行动态监测。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nada AM, Hammouda M. Immunoregulatory T cells, LFA-3 and HLA-DR in autoimmune thyroid diseases [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(4):574-581.
- [2] Jevremovic D, Nanaa A, Geyer SM, et al. Abnormal CD13/HLA-DR Expression Pattern on Myeloblasts Predicts Development of Myeloid Neoplasia in Patients With Clonal Cytopenia of Undetermined Significance [J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 158(4):530-536.
- [3] Tsuji N, Hosokawa K, Urushihara R, et al. Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15 [J]. *Leukemia*, 2022, 36(6):1666-1675.
- [4] Gao YL, Yao Y, Zhang X, et al. Regulatory T Cells: Angels or Demons in the Pathophysiology of Sepsis? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:829210.
- [5] Chevalier N, Mueller M, Mougiakakos D, et al. Analysis of dendritic cell subpopulations in follicular lymphoma with respect to the tumor immune microenvironment [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(9):2150-2160.
- [6] Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2002, 100(5):1570-1574.
- [7] Boegel S, Löwer M, Bukur T, et al. HLA and proteasome expression body map [J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1):36.
- [8] Jesionek-Kupnicka D, Bojo M, Prochorec-Sobieszek M, et al. HLA-G and MHC Class II Protein Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(3):225-240.
- [9] de Las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Diez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(5):235-242.
- [10] Petz LD, Garratty G. *Immune Hemolytic Anemias* [M]. 2nd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004:1-448.
- [11] 曲莹莹, 邢莉民, 邵宗鸿. T 淋巴细胞在自身免疫性溶血性贫血发病机制中的作用 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(5):450-454.
- [12] Ward FJ, Hall AM, Cairns LS, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2008, 111(2):680-687.
- [13] Ahmad E, Elgohary T, Ibrahim H. Naturally occurring regulatory T cells and interleukins 10 and 12 in the pathogenesis of idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(4):297-304.
- [14] Barker RN, Elson CJ. Multiple self epitopes on the rhesus polypeptide stimulate immunologically ignorant human T cells [J]. *Eur J Immunol*, 1994, 24:1578-1582.
- [15] Elson CJ, Barker RN, Thompson SJ, et al. Immunologically ignorant autoreactive T cells, epitope spreading and repertoire limitation [J]. *Immunol Today*, 1995, 16(2):71-76.
- [16] Jersild C, Fog T, Hansen GS, et al. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course [J]. *Lancet*, 1973, 2(7840):1221-1225.
- [17] Sprent J, Surh CD. Normal T cell homeostasis: the conversion of naive cells into memory-phenotype cells [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6):478-484.
- [18] Markovic-Plese S, Cortese I, Wandinger KP, et al. CD4⁺ CD28⁻ costimulation-independent T cells in multiple sclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8):1185-1194.
- [19] Bielekova B, Sung MH, Kadom N, et al. Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4⁺ T cells in multiple sclerosis [J]. *J Immunol*, 2004, 172(6):3893-3904.
- [20] Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, et al. Loss of functional suppression by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(7):971-979.
- [21] Laplaud DA, Ruiz C, Wiertlewski S, et al. Blood T-cell receptor beta chain transcriptome in multiple sclerosis. Characterization of the T cells with altered CDR3 length distribution [J]. *Brain*, 2004, 127(5):981-995.
- [22] Mohme M, Hotz C, Stevanovic S, et al. HLA-DR15-derived self-peptides are involved in increased autologous T cell proliferation in multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 6):1783-1798.
- [23] Ooi JD, Petersen J, Tan YH, et al. Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells [J]. *Nature*, 2017, 545(7653):243-247.
- [24] Phelps RG, Rees AJ. The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(5):1638-1653.
- [25] 曹蓝, 洪鸣. 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9):680-683.
- [26] Lee W, Lee GR. Transcriptional regulation and development of regulatory T cells [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(3):e456.

(收稿日期:2022-07-05 修回日期:2022-09-28)