

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.06.003

全身免疫炎症指数在消化系统疾病中的研究进展

杭航 贾哲 朱佳丽 鲁素彩

【摘要】 全身免疫炎症指数(SII)是由Hu等于2014年首次在炎症和免疫的预后评分的基础上提出,它的计算公式为血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,且因其为非侵入性、易于计算、成本低等被广泛应用于临床。已有研究表明SII反映了宿主免疫和炎症状态两者间的平衡,SII高水平通常可以预测恶性肿瘤的不良结局,此外其还与某些疾病的严重程度具有相关性。该文就SII在消化系统疾病发生发展预测价值的最新进展予以综述。

【关键词】 全身免疫炎症指数;疾病严重程度;预后;临床效用

Research progress on SII in digestive system diseases Hang Hang, Jia Zhe, Zhu Jiali, Lu Sucai. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China
Corresponding author, Lu Sucai, E-mail: lsc3065123@sina.com

【Abstract】 Hu et al. first proposed the systemic immune-inflammation index (SII) based on prognostic scoring of inflammation and immunity in 2014. The calculation formula is platelet count × neutrophil count/lymphocyte count, which is widely applied in clinical practice because it is non-invasive, easy to calculate and economical. Previous studies have shown that SII reflects the balance between host immunity and inflammatory status. High SII level can be utilized to predict poor outcome in malignancies, and it is correlated with the severity of some diseases. In this article, research progress on the predictive value of SII for the incidence and development of digestive system diseases was reviewed.

【Key words】 Systemic immune-inflammation index; Disease severity; Prognosis; Clinical utility

全身免疫炎症指数(SII)是由Hu等^[1]在肝癌根治性切除术后复发或死亡高风险患者的预后评分的基础上,提出的一个新指数,用以评估患者的预后。对于因基础疾病而无法行有创检查或对侵入性检查有恐惧心理的患者,开发非侵入性指标来辅助疾病诊断及预测疾病的结局尤为重要。近期,一些炎症参数的组合,包括中性粒细胞-淋巴细胞(NLR)比值和血小板-淋巴细胞(PLR)比值,被认为是一些恶性肿瘤的预后因素^[2,3]。然而,之前的这些评分并不能全面地反映宿主免疫和炎症状态的平衡。有研究表明,NLR和PLR组合比单独的NLR或PLR更能准确地预测黏膜疾病。因此,Hu等^[1]就提出了基于外周淋巴细胞,中性粒细胞和血小板计数的综合指标SII,并表明SII是肝细胞癌(HCC)患者的强力预后指标。SII不但可以作为癌症结局的预测因子,如小细胞肺癌、胃肠癌和HCC^[4,5]。此外,还与急性胰腺炎、溃疡性结肠炎(UC)等疾病的严重程度相关^[7,8]。SII的

计算公式为血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。本文总结了SII在消化系统疾病发生发展中的预测价值的最新进展,现综述如下。

一、SII与消化系统肿瘤

1. SII与消化系统肿瘤患者的关系

近年来,许多研究探讨了炎症与癌症之间的关系,并发现与癌症相关的炎症是肿瘤微环境中不可或缺的组成部分。炎症细胞如中性粒细胞、淋巴细胞和血小板,在肿瘤的发生发展中起着重要作用。因此,更好地了解中性粒细胞、血小板和淋巴细胞在癌症中的作用将有助于解释癌症与炎症和免疫之间的关系。中性粒细胞胞外诱捕网是中性粒细胞通过挤压染色质纤维网形成的特殊类型的结构,在多种肿瘤组织中表达异常。中性粒细胞可通过分泌多种促血管生成因子,直接促进肿瘤增殖、转移与肿瘤局部的血管生成,在循环肿瘤细胞迁移与侵袭过程中发挥着重要作用^[9]。

血小板既能在原发性 HCC 肿瘤微环境中直接诱导肿瘤细胞生长和帮助肿瘤细胞躲避免疫杀伤,又能通过分泌的特异性生长因子和血管生成因子诱导肿瘤滋养血管生成促进 HCC 进展。此外,血小板相关衍生物也对 HCC 肿瘤细胞的增殖和转移存在重要影响^[10]。淋巴细胞在癌症免疫监视和抵抗中通过细胞毒性作用来抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[11]。

2. SII 在消化系统肿瘤研究进展

2.1 SII 在肝癌的研究进展

HCC 是恶性程度最高的肿瘤之一^[12]。许多学者一直在寻找一些易于获取且较为经济的非侵入性指标来预测 HCC 的预后。SII 是 Hu 等^[1]首次提出的且基于炎症与免疫预后的评分,并招募了 123 例患者进行前瞻性研究对其加以验证,CellSearch 系统检测患者的循环肿瘤细胞水平,单变量和多变量分析显示,SII 是总生存期和无复发生存期的独立预测因子,SII 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)值在生存和复发方面均高于 NLR 和 PLR。SII \geq 330 与血管浸润、早期复发明显相关。SII \geq 330 组的循环肿瘤细胞水平明显升高(4.37 ± 1.04 vs. 1.71 ± 0.34 , $P = 0.029$)。在可检测到循环肿瘤细胞的患者中,SII \geq 330 的患者比 SII $<$ 330 的患者具有更高的复发率和更短的生存时间。

2021 年 Xu 等^[13]研究了 HCC 患者术前 SII 值与术后急性肾损伤之间是否存在关联,结果表明术前 SII 是接受肝切除术的 HCC 患者发生术后急性肾损伤的一种新颖且独立的预测指标。以上研究大多为回顾性研究,将来需要开展更多前瞻性且样本量大的研究,将炎症细胞相关指标与 HCC 预后之间的关系进行进一步的验证。以上内容表明,SII 可以预测 HCC 术后预后的情况。

2.2 SII 在结直肠癌(CRC)的研究进展

CRC 是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一,造成了严重的社会负担^[14]。Chen 等^[15]首次回顾性收集了 1383 例 CRC 根治性术后患者,评估临床病理学特征和随访数据,将 SII 与其他基于全身炎症的预后指标进行比较,结果表明 NLR、PLR 和 SII 低的患者总生存期和无病生存期更长。SII 是多变量分析中总生存期和无病生存期的独立预测因子。SII 可预测 CRC 患者的生存结局,且有助于在具有相同 TNM 分期的患者中识别高危患者。Xie 等^[16]回顾性收集 240 例接受手术切除的

新诊断 IV 期转移性 CRC (mCRC) 患者,随访 26.7 (1.1~92.4) 个月,通过回归分析证实高 SII 与总生存期短独立相关,通过生存分析估算总生存期,结果表明肿瘤周边淋巴细胞浸润少、SII 值高的组预后最差,高 SII 值可独立预测 mCRC 患者的不良临床结局。之后一些学者也对 CRC 中 SII 预后值进行了相关研究,但结果不一致。

2.3 SII 在食管鳞状细胞癌的研究进展

2017 年 Feng 等^[17]对 298 例食管鳞状细胞癌患者进行回顾性研究,使用单变量和多变量分析评估癌症特异性生存期,同时还建立了列线图模型来预测食管鳞状细胞癌患者的预后,结果表明 SII 是可切除食管鳞状细胞癌患者的有效的独立预后指标。此后很多学者对此进行了验证,均得出相同结果。2021 年张春艳等^[18]提出 SII 能有效预测老年食管癌患者放射治疗后的生存状况,其值升高提示患者死亡风险增加,但他们的研究均为回顾性分析,且样本量相对较小,信息收集可能存在选择偏倚且纳入的均为未手术的老年患者,因此需要进行更大样本量的前瞻性研究。

2.4 SII 对胃癌的预后研究进展

随着越来越多的学者开始关注能够反映全身状态的 SII,近几年一些研究报道 SII 与包括胃癌在内的几种恶性肿瘤的患者预后相关。2017 年 Wang 等^[19]发现高 SII 可作为 I ~ III 期胃癌患者预后不佳的独立预测因素,与 NLR 和 PLR 相比,SII 是一个优越的预后指数。2021 年 Fu 等^[20]系统、全面地探讨了 SII 在胃癌患者中的预后作用,结果表明年轻胃癌患者的 SII 较高预示其预后不佳,然而对于老年胃癌患者,SII 的预后作用需要进一步研究。

2.5 SII 在胰腺癌的研究进展

胰腺癌与免疫系统功能失调和预后不佳有关。2019 年 Aziz 等^[21]对 SII 在胰腺导管癌患者手术切除的预后价值以及胆红素对该指数的影响进行了回顾性研究,表明 SII 是癌症患者术后生存和复发的独立预测指标,但在高胆红素水平的患者 SII 可能会失去其预后意义,然而此研究需要进一步的前瞻性研究来证实。最近的研究表明,SII 是胰腺癌的预后指标。Li 等^[22]从 2020 年 5 月起对普布梅德、埃姆巴兹和科克伦图书馆数据库进行了筛查,通过荟萃分析来探索胰腺癌患者 SII 与预后之间的关系,结果表明,SII 可在临床实践中作为有价值的非侵入性指标预测胰腺癌患者临床结果。然而,

目前的研究尚未探讨新疗法是否对 SII 的预后价值有影响。这需要更大的样本量进行进一步的研究来验证。

2.6 SII 在胆道癌症的研究进展

胆囊癌是一种高度恶性肿瘤，占胆道恶性肿瘤的 80%~95%^[23]。Terasaki 等^[24]提出 SII 可作为评估远端胆管癌患者接受胰十二指肠切除术后患者长期生存的术前预测指标。任国亮等^[25]回顾性分析了接受手术治疗的 278 例胆囊癌患者的临床资料，结果表明术前 SII、糖链抗原 199 升高是胆囊癌患者死亡的独立危险因素，两者联合检测用于患者死亡评估具有较高的临床价值。

二、SII 与消化系统疾病活动度关系

1. SII 与 UC 疾病活动度的关系

UC 的发生机制虽还不明确，但可以确定的是炎症在 UC 的发生发展过程中起着至关重要的作用，因此综合指标 SII 在 UC 患者中升高且与 UC 疾病活动度可能存在关系。Xie 等^[8]于 2021 年回顾性收集了 187 例连续的 UC 患者及 185 名年龄和性别匹配的健康对照组，采用 Mayo 评分系统来评估 UC 患者的疾病活动度，分析 UC 患者与健康对照组的 SII 水平差异，并评估 SII 水平与疾病活动度之间的关系，首次得出 SII 在 UC 患者中明显升高，并与 UC 疾病活动度密切相关。然而，这是一个在单一中心进行的队列规模相对较小的回顾性研究，这使得它在数据选择和分析方面容易出现偏倚。同时没有确定药物是否对 UC 患者的 SII 水平有影响。对于 UC 患者较高 SII 水平的机制也尚未澄清。因此，需要有更大队列规模的前瞻性研究来进一步验证。目前还没有研究将 SII 与黏膜损伤的病理严重程度之间的相关性进行验证。此外，SII 是否与 UC 的不良预后有关及其机制国内外未见报道，之后还需要学者进行更深的研究。

2. SII 与急性胰腺炎疾病活动度的关系

由于人们生活饮食习惯的改变，近年来急性胰腺炎的发病率呈逐年升高的趋势，越来越多的证据表明营养支持在急性胰腺炎综合治疗中具有重要意义^[26]。有证据表明，与轻症急性胰腺炎相比，以 MODS 为特征的重症急性胰腺炎具有较高的病死率^[27]。因此，重症急性胰腺炎研究受到越来越多的关注。2021 年 12 月 Liu 等^[7]回顾性分析了 101 例成人急性胰腺炎患者，结果表明 SII 是预测急性胰腺炎严重程度的潜在指标。在预测急性胰腺炎

的严重程度方面比 NLR 和 PLR 有更高的灵敏度和特异度。这是第一项显示 SII 对诊断胰腺炎严重程度的预测价值的研究。未来应进行大规模、前瞻性和精心设计的研究来进一步验证结果。

三、总结与展望

除了对恶性肿瘤不良预后及疾病活动度的研究，近年来 SII 的研究领域在不断地扩大，低成本、易于收集及计算的 SII 在未来临床实践中有望成为一个较好的预测癌症预后、评价疾病活动度等与炎症相关疾病的综合评价指标。SII 有望作为未来一些消化系统疾病预后及辅助判断疾病活动度的有效生物标志物。此外，大量的研究多为单一中心进行的队列规模相对较小的回顾性研究，因此需要更多的前瞻性研究来加以验证结果。

参 考 文 献

- [1] Hu B, Yang X R, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (23): 6212-6222.
- [2] Hoshimoto S, Hishinuma S, Shirakawa H, et al. Association of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio with poor outcome in patients with distal cholangiocarcinoma. *Oncology*, 2019, 96 (6): 290-298.
- [3] Kumamoto Y, Kaizu T, Tajima H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative morbidity in patients with distal cholangiocarcinoma. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9 (4): 362-368.
- [4] Tong Y S, Tan J, Zhou X L, et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med*, 2017, 15 (1): 221.
- [5] Huang L, Liu S, Lei Y, et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. *Oncotarget*, 2016, 7 (28): 44185-44193.
- [6] Zhong J H, Huang D H, Chen Z Y. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8 (43): 75381-75388.
- [7] Liu X, Guan G, Cui X, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) can be an early indicator for predicting the severity of acute pancreatitis: a retrospective study. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 9483-9489.
- [8] Xie Y, Zhuang T, Ping Y, et al. Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients. *Clin Chim Acta*, 2021, 517: 122-126.

- [9] Giese M A, Hind L E, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*, 2019, 133 (20): 2159-2167.
- [10] 刘双池, 庞青, 谈焱. 血小板在肝细胞癌发生和转移中的研究进展. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2021, 15 (1): 66-69.
- [11] 李艳双, 杨丽娟. 肿瘤微环境中淋巴细胞的种类与功能研究进展. *河北联合大学学报(医学版)*, 2016, 18 (3): 245-249.
- [12] 章贵霞, 管鸣诚, 王明达, 等. 原发性肝细胞癌的常用临床分期. *中华实验外科杂志*, 2021, 38 (12): 2549-2551.
- [13] Xu J, Hu S, Li S, et al. Systemic immune-inflammation index predicts postoperative acute kidney injury in hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (14): e25335.
- [14] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京). *中华肿瘤杂志*, 2021, 43 (1): 16-38.
- [15] Chen J H, Zhai E T, Yuan Y J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (34): 6261-6272.
- [16] Xie Q K, Chen P, Hu W M, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J Transl Med*, 2018, 16 (1): 273.
- [17] Feng J F, Chen S, Yang X. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (4): e5886.
- [18] 张春艳, 刘明珠, 侯宁, 等. 系统免疫炎症指数对放化疗老年食管癌患者预后的预测作用. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26 (3): 314-318.
- [19] Wang K, Diao F, Ye Z, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. *Chin J Cancer*, 2017, 36 (1): 75.
- [20] Fu S, Yan J, Tan Y, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in survival outcome in gastric cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12 (2): 344-354.
- [21] Aziz M H, Sideras K, Aziz N A, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Surg*, 2019, 270 (1): 139-146.
- [22] Li X, Lin H, Ouyang R, et al. Prognostic significance of the systemic immune-inflammation index in pancreatic carcinoma patients: a meta-analysis. *Biosci Rep*, 2021, 41 (8): BSR20204401.
- [23] Song X, Hu Y, Li Y, et al. Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 230.
- [24] Terasaki F, Sugiura T, Okamura Y, et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker for distal cholangiocarcinoma. *Surg Today*, 2021, 51 (10): 1602-1609.
- [25] 任国亮, 李连生, 苏伟, 等. 系统免疫炎症指数联合糖类抗原 199 在胆囊癌预后评估中的作用. *临床误诊误治*, 2021, 34 (10): 48-53.
- [26] 朱永建, 舒建昌, 陈健鑫, 等. 急性胰腺炎的营养支持治疗研究进展. *新医学*, 2018, 49 (3): 145-149.
- [27] 郭晓钟. 急性胰腺炎营养支持治疗的研究进展. *中华消化杂志*, 2020, 40 (7): 437-440.

(收稿日期: 2021-12-25)

(本文编辑: 杨江瑜)