

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.02.005

全身免疫炎症指数在实体癌中的应用研究进展

许召君 张成武 马晓明

【摘要】 全球死亡人数排名前几位的致命癌症部位, 主要包括肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌和结肠癌。近年来越来越多的研究表明, 癌症相关性炎症在癌症的发生、发展和预后中起着至关重要的作用, 如中性粒细胞/淋巴细胞、单核细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞。2014年首次定义了全身免疫炎症指数(SII), 其结合外周血小板、淋巴细胞和中性粒细胞的综合预后参数, 较单一的炎症指标更全面地反映了免疫状态和宿主炎症的平衡等方面, 在预测癌症预后方面表现出明显的优势。该文就SII在常见的5种实体癌预后中的应用进行综述, 为临床上评估癌症预后提供依据。

【关键词】 全身免疫炎症指数; 肺癌; 胃癌; 肝癌; 乳腺癌; 结肠癌

Research progress on application of systemic immune inflammatory index in solid cancers Xu Zhaojun, Zhang Chengwu, Ma Xiaoming. Graduate School of Qinghai University, Xining 810001, China
Corresponding author, Ma Xiaoming, E-mail: hilton007@126.com

【Abstract】 The top deadly cancer sites in terms of global deaths are lung, stomach, liver, breast and colon cancers. In recent years, more and more studies have shown that cancer-related inflammation plays a crucial role in the development and prognosis of the cancer, such as neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. In 2014, the systemic immune inflammatory index (SII) was first defined. SII combined with peripheral platelets, lymphocytes and neutrophils serves as a comprehensive prognostic parameter, which reflects the balance of immune status and host inflammation more comprehensively than a single inflammatory index. Furthermore, it shows obvious advantages in predicting cancer prognosis. In this article, the application of SII in the prognosis of five common solid cancers was reviewed, aiming to provide the basis for clinical evaluation of cancer prognosis.

【Key words】 Systemic immune inflammatory index; Lung cancer; Gastric cancer; Liver cancer; Breast cancer; Colon cancer

WHO发布的GLOBOCAN数据显示, 2020年全球死亡人数排名前五位的致命癌症分别是乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和胃癌, 值得注意的是, 前五名均为实体癌^[1]。近年来, 越来越多的研究表明, 肿瘤相关性炎症在肿瘤的发生、发展和预后中起着至关重要的作用^[2]。越来越多的学者关注能够反映全身状态的炎症指标, 如全身免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)和预后营养指数(PNI)等^[3]。最近的研究也表明, 基于血小板、淋巴细胞和中性粒细胞的SII作为联合生物标志物可用于预测胰腺癌、乳腺癌和肝癌患者的预后^[4,6]。结合外周血小板、淋巴细胞和中性粒细胞这一新颖的综合预后参数, 较单一的炎症指标更全面地反映了免疫状态和宿主炎症平衡等方

面, 在预测癌症预后方面表现出明显的优势。本文就SII在常见实体癌中的应用进行综述, 为临床实体癌的诊断和治疗提供依据。

一、SII

2014年首次定义了SII是一种基于外周中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数的指标, 其公式是 $SII = (P \times N) / L$, 其中 P 、 N 、 L 分别是血常规中的血小板计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数, SII是能够在宿主的炎症状态和免疫状态之间建立平衡的一种潜在的指标^[5]。

二、SII在癌症中的相关作用机制

高SII水平影响癌症发生和发展的机制仍不清楚, 目前提出了几种理论来解释这种现象, 主

基金项目: 青海省肿瘤临床医学研究中心建设(2021ZY006)

作者单位: 810001 西宁, 青海大学研究生院(许召君, 张成武, 马晓明); 810001 西宁, 青海大学附属医院胃肠外科(许召君, 张成武, 马晓明)

通信作者, 马晓明, E-mail: hilton007@126.com

要涉及以下几个方面：①中性粒细胞可以激活内皮细胞和实质细胞，增强循环肿瘤细胞的黏附力，促进肿瘤的远处转移，也可以通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶9和IL-8等炎症因子来参与肿瘤的增殖和转移^[7]。此外，粒细胞尤其是中性粒细胞可以分泌促进血管生成的物质，如血管内皮生长因子^[8]。②在肿瘤细胞中，血小板与肿瘤细胞相互作用直接激活核因子 κ B和TGF- β /Smad信号转导通路，从而诱导上皮-间质转化，促进肿瘤细胞的远处转移；另外，血小板可以充当保护性“斗篷”，使循环中的肿瘤细胞免受免疫破坏，因此，血小板在肿瘤细胞的存活和转移中起主要作用^[9-10]。③淋巴细胞可以诱导细胞毒性细胞死亡和细胞因子分泌，并抑制肿瘤细胞的增殖和迁移，从而控制肿瘤的生长^[11]。此外，淋巴细胞水平低与癌症患者的存活率低有关，这可能是由于随着淋巴细胞水平的降低，宿主的抗癌免疫力会减弱^[12]。基于此信息，较高水平的SII可能与肿瘤血管生成、侵袭和转移有关，从而导致生存期较差。因此，SII升高与癌症患者的不良存活相关。

三、SII在实体癌中的应用

1. SII与肺癌

WHO发布的GLOBOCAN数据显示，2018年有960万人死于癌症，中国癌症发病率和病死率分别占全球的23.7%和30.0%，自2010年以来，中国新发和死于癌症的病例分别占全球的22%和27%^[1]。其中肺癌位居首位，2018年因肺癌导致死亡人数高达170万，尽管吸烟被确定是导致肺癌高发的主要危险因素，但最近的统计数据表明从未吸烟者的肺癌风险明显增加。根据组织学分类，肺癌分为主要的两种亚型：小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌（NSCLC）。SCLC较不常见，NSCLC是最常见的，约占肺癌总数的80%^[13]。

由于NSCLC临床症状不典型，约三分之二的患者确诊时已为晚期，无法接受手术治疗，预后较差，这也是其病死率仍然高于其他癌症的原因，归因于在肿瘤中存在癌症干细胞（CSC）^[14]。因此，探索癌症患者预后相关预测指标至关重要。Guo等^[3]通过对569例接受小叶切除手术的NSCLC患者回顾性分析，结果表明术前高SII水平是总生存期（OS）的独立危险因素（HR=1.256，95%CI：1.018~1.551； $P=0.034$ ），研究表明对于外科手术切除的NSCLC患者，SII的预后价值优于NLR和

PLR，故而有希望成为其预后指标。郭静等^[14]通过对300例晚期NSCLC患者的临床资料进行分析，表明术前SII水平与晚期NSCLC患者临床分期、卡诺夫斯凯计分有关（ $P<0.05$ ），且低SII组中位生存期高于高SII组（21个月 vs. 13个月， $P<0.001$ ）。王铎颖等^[15]回顾性分析了134例经放射、化学治疗后行PCI治疗的134例SCLC患者，结果表明高水平的SII与较差的OS明显相关。因此SII可作为SCLC患者OS的预测指标，是OS的独立危险因素。

2. SII与胃癌

与肺癌相似，CSC的存在也极大地降低了胃癌患者的五年生存率，使其成为全球第二大致致死性癌症，2018年报道显示胃癌导致死亡人数高达78.2万^[1]。导致胃癌发病率高的最常见因素为饮食因素（如食物中含大量亚硝酸盐）以及幽门螺杆菌感染，这可以通过加强食品的管理和幽门螺杆菌感染的新疗法使该发病率得以下降。WHO根据组织学特征将胃癌分为五种不同的亚型：管状腺癌最常见；乳头状腺癌和黏液腺癌，均被称为高分化亚型；印戒细胞癌是恶性的低分化亚型；第五类包括具有罕见变异的混合癌。

迄今为止，TNM分期一直是计划治疗和预后评估的主要决定因素。然而，TNM分期在预测预后中的作用欠佳。尽管基因分析和分子谱分析显示出指导患者治愈策略的巨大潜力，但目前这些技术昂贵且复杂^[16]。因此，在临床实践中挖掘方便、简单的生物标志物有助于指导患者分层，确定治疗策略和评估预后。Wang等（2017年）对444例接受胃切除术胃癌患者的数据进行回顾性分析，发现术前高SII水平（ ≥ 660 ）患者具有原发灶大、Borrmann分型差、伴有淋巴结转移、远处转移、TNM分期晚期和高癌胚抗原等特征，且高SII组和低SII组患者五年生存率分别为29.4%和46.1%，提示术前SII水平和胃癌患者预后相关。韩帮岭等^[17]回顾性分析了1509例行胃癌根治术患者的临床资料，高SII组5年生存率较低SII组低（19.8% vs. 31.4%， $P<0.001$ ）。在上述临床研究中，通过受试者工作特征（ROC）曲线确定SII不同的临界值，并将患者分为低SII和高SII两组，结果均提示高SII组的预后较低SII组差，表明SII是胃癌患者术后OS和无病生存期（DFS）的独立预测因子。

3. SII与肝癌

肝癌最常见的病因是HBV和HCV，尽管近年

来在诊断和治疗方式上取得了长足的进步,五年生存率仍仅为5%~10%,2018年因肝癌死亡人数超过78万,被列为全球第三大致致命性实体癌。在肝癌中,肝细胞癌(HCC)是最常见的肝恶性肿瘤,占90%。其他较不常见的亚型包括胆管癌、肝母细胞瘤以及各种肉瘤和癌症。HCC是第五大最常见的癌症,且病死率位居世界第三^[1,18],每年约有84.1万新发病例和78.2万死亡病例。HCC的症状大多发生在晚期,这时HCC极易侵入门静脉而引起门静脉肿瘤血栓,就像肺癌、胃癌一样,在肝癌中也发现了CSC。

目前,根治性手术治疗是肝癌患者的主要治疗方法。然而,尽管进行了根治性切除,仍有60%~70%的患者在5年内出现远处转移或复发;肝癌高复发和高转移的原因是复杂和多因素的,血源性扩散是肝癌复发和转移的重要原因,血液中的循环肿瘤细胞(CTC)在肝癌转移中起着重要作用^[19]。因此,确定具有高复发和高转移风险的患者亚群,并给予优化术后合理的辅助治疗至关重要。考虑到这些因素,Hu等^[5]通过分析HCC术后患者,发现低SII和高SII组患者的中位OS分别为63.3个月和37.3个月,DFS分别为61.3个月和26.4个月,提示SII是HCC患者预后不良的有力预测指标,SII评分高的患者预后不佳可能与CTC水平升高有关。SII水平升高的HCC患者复发风险随之升高,且疾病进展时间缩短,提示SII可以作为HCC的一种新的独立预后指标。对于肝癌晚期患者无法行根治性肝切除术,常用选择性肝动脉化疗栓塞替代。Hongyuan等(2018年)研究显示,术前SII \geq 226与HCC肝移植患者的预后呈负相关,且在预测患者的OS方面优于PLR、NLR和MLR。因此,SII与HCC患者的预后密切相关,具有一定的预测价值。

4. SII与乳腺癌

目前,乳腺癌仍然是全世界女性中最常见的肿瘤,2018年共计约62万例因乳腺癌而死亡,在中国乳腺癌的发病率也是呈现逐年上升的趋势^[1]。近年来,对于乳腺癌的认识不断深入,使其成为研究最多的致死性实体癌之一,并确定了其重要的治疗进展,使乳腺癌的病死率有所下降,但这种疾病仍然是妇女癌症死亡的最常见原因之一^[1,20]。由于乳房组织不是人类生存所必需的器官,所以与更具致命性的癌症相比,乳腺癌患者的生存期更好。然而,CSC的存在和高发病率仍然使其成

为全球第四大致致命肿瘤,因乳腺癌干细胞的存在,使其成为一种具有高浸润、高转移和高复发的乳腺恶性肿瘤。因此,对于存在高复发和高转移风险的患者,需要积极进行术后的个体化治疗。

相关研究表明乳腺癌的预后受多种因素的影响,其中包括人表皮生长因子受体2(HER2)、激素受体和临床参数(如患者年龄、淋巴结转移、肿瘤大小等)^[21]。SII在乳腺癌术后患者的预后中也存在一定的预测价值。Wang等(2019年)在对乳腺癌术后患者的生存分析中发现,低SII组和高SII组患者的中位OS分别为60.9个月和40.3个月,研究表明SII可能与乳腺癌患者的OS和DFS有关。SII升高是独立预测OS差和DFS的危险因素。姜聪等^[22]通过对接受新辅助化学治疗及手术的198例女性Luminal B型乳腺癌患者的回顾性研究中发现,低SII且Luminal B/HER-2⁺组病理完全缓解率更高。邢金琳等(2018年)回顾性分析苏州大学附属第一医院收治的初诊152例乳腺癌患者,结果显示SII水平与病理类型和DFS明显相关。以上研究发现,SII和乳腺癌术后患者的预后相关。

5. SII与结肠癌

在最致命的实体癌中排在第五位的是结肠癌,2018年全球死亡人数超过55万。通常将结肠癌与直肠癌一起讨论,但是将数据分开,结肠癌病死率更高,而直肠癌排名第十。在结肠癌类型中,腺癌是最常见的,其次是其他较不常见的类型如结肠淋巴瘤、胃肠道间质瘤、平滑肌肉瘤、类癌和黑色素瘤等。尽管近年来在结肠癌的预防、诊断和治疗方面取得了一些进展,但近50%的患者出现肿瘤复发,在这种情况下也是如此,这可以归因于CSC的存在。

临床上针对结肠癌患者术后,常用TNM分期、分化程度、病理分型等方法来评估其预后。然而对于相同TNM分期的结直肠癌患者,其预后存在异质性,因此探索潜在的生物标志物作为预测结肠癌术后患者预后指标至关重要。陈文菊等(2018年)对92例晚期结直肠癌患者治疗前相关临床资料进行分析,发现术前高SII与癌症远处转移(2个及以上的器官转移)和原发肿瘤部位相关,主要表现为SII与全组患者及右半结肠癌患者的OS相关,而与左半结肠癌患者的OS无关。Chen等(2017年)通过对1383例行大肠癌根治性手术后患者进行回顾性分析,发现术前SII $<$ 340 \times 10⁹/L组的OS和DFS更长。Tao等^[23]将118例结肠癌根

治性手术的患者与118名健康人对比发现,术前高SII与术后3年和5年的总体生存率降低明显相关,且高SII水平(>667.75)与肿瘤大小、TMN分期、血清癌胚抗原浓度、平均住院时间和医疗费用相关。上述研究均表明SII是结肠癌患者术后OS和DFS的独立预测因子,表明SII是评估结肠癌患者预后生存的强大工具。

6. SII与其他实体癌

同样,目前大量研究已报道,SII与其他实体癌患者的预后也存在一定的相关性。Zhang等(2019年)通过对SII与食管癌患者预后的相关性进行荟萃分析发现,术前SII有望成为食管癌患者存活和肿瘤进展的预测因子。Wang等^[24]通过探讨SII在预测食管鳞状细胞癌患者预后中的临床应用价值也验证了SII与食管癌患者的预后呈负相关。此外,SII在泌尿系统肿瘤中也存在一定的应用价值。Sonmez等^[25]指出SII与NLR、血小板相比,在临床诊断前列腺疾病中具有更高的预测价值。Donate-Moreno等(2020年)通过临床研究也证实SII与前列腺癌患者的预后呈负相关。曹志文等^[26]通过探索术前SII在对接受经尿道膀胱肿瘤切除术的非肌层浸润性膀胱癌患者术后肿瘤复发的预测价值中结果发现,SII可作为一个非肌层浸润性膀胱癌患者术后肿瘤复发的预测因子,且预测效能均高于PLR和NLR。

四、结论与展望

综上所述,SII因其简单、便于计算、可重复性和通用性等特点,有望成为预测实体癌患者预后的指标。SII在肿瘤的诊断中具有显著的价值,可以利用SII的临界值在术前进行筛查,联合手术治疗使患者的治疗达到最佳效果。SII在肿瘤的临床诊断、预后疗效评估中具有巨大潜能,还需了解潜在的机制以确认其安全性和有效性,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Hara K, Aoyama T, Yamada T, et al. The prognostic value of the perioperative systemic inflammation score for patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Res*, 2020, 40 (3): 1503-1512.
- [3] Guo W, Cai S, Zhang F, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*, 2019, 10 (4): 761-768.
- [4] Wang P, Yue W, Li W, et al. Systemic immune-inflammation index and ultrasonographic classification of breast imaging-reporting and data system predict outcomes of triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 813-819.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Huang H, Zhang H, Onuma A E, et al. Neutrophil elastase and neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1263: 13-23.
- [8] Liang W, Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4 (2): 83-91.
- [9] Rovati G, Contursi A, Bruno A, et al. Antiplatelet agents affecting GPCR signaling implicated in tumor metastasis. *Cells*, 2022, 11 (4): 725.
- [10] 夏雨, 邱志胜, 达明绪. 血小板反应蛋白2在胃肠道肿瘤中的研究进展. *新医学*, 2021, 52 (10): 729-733.
- [11] Solis-Castillo L A, Garcia-Romo G S, Diaz-Rodriguez A, et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells, CD8/Treg ratio, and cancer stem cells are correlated with lymph node metastasis in patients with early breast cancer. *Breast Cancer*, 2020, 27 (5): 837-849.
- [12] Yin Q M, Su Z H, Wang G, et al. Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy. *Immunol Res*, 2021, 69 (5): 398-414.
- [13] Yin Q M, Su Z H, Wang G, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (7): 807-821.
- [14] 郭静, 王又君, 褚会松, 等. 系统免疫-炎症指数与晚期非小细胞肺癌预后的关系. *中国癌症防治杂志*, 2019, 11 (6): 508-512.
- [15] 王铎颖, 郭栋, 滕菲菲, 等. 系统免疫炎症指数对小细胞肺癌预防性脑照射患者脑转移和生存预测价值. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26 (19): 1473-1478.
- [16] Ramos M F K P, Pereira M A, Cardili L, et al. Expression profiles of gastric cancer molecular subtypes in remnant tumors. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13 (4): 265-278.
- [17] 韩帮岭, 汪亦民, 薛英威. 术前全身免疫炎症指数对胃癌患者预后的影响. *中华普通外科杂志*, 2019, 34 (4): 306-309.
- [18] Wu H, Wang M D, Liang L, et al. Nanotechnology for

- hepatocellular carcinoma: from surveillance, diagnosis to management. *Small*, 2021, 17 (6): e2005236.
- [19] Zheng W J, Wang P X, Sun Y F, et al. Uncovering the heterogeneity and clinical relevance of circulating tumor-initiating cells in hepatocellular carcinoma using an integrated immunomagnetic-microfluidic platform. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14 (32): 36425-36437.
- [20] 冯洁萍, 万芸. 乳腺癌新辅助化学治疗后微钙化的变化与治疗反应及病理的相关性分析. *新医学*, 2021, 52 (7): 530-534.
- [21] Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9 (3): 32.
- [22] 姜聪, 张世园, 黄元夕. 系统免疫炎症指数与 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的关系. *肿瘤学杂志*, 2020, 26 (9): 767-771.
- [23] Tao M Y, Wang Z H, Zhang M H, et al. Prognostic value of the systematic immune-inflammation index among patients with operable colon cancer: a retrospective study. *Medicine*, 2018, 97 (45): e13156.
- [24] Wang Y, Lyu J, Jia H, et al. Clinical utility of the systemic immune-inflammation index for predicting survival in esophageal squamous cell carcinoma after radical radiotherapy. *Future Oncol*, 2021, 17 (20): 2647-2657.
- [25] Sonmez G, Demirtas T, Tombul S T, et al. Diagnostic efficiency of systemic immune-inflammation index in fusion prostate biopsy. *Actas Urol Esp*, 2021, 45 (5): 359-365.
- [26] 曹志文, 宋东奎, 魏晓松, 等. 术前全身免疫炎症指数对非肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤复发的预测价值. *天津医药*, 2021, 49 (2): 159-164.

(收稿日期: 2022-07-07)

(本文编辑: 杨江瑜)

