

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240621.1836.004\(2024-06-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240621.1836.004(2024-06-24))

系统免疫炎症指数对肺癌患者合并静脉血栓 栓塞症的预测价值*

凤婧¹, 罗凤鸣², 杨颖³, 韩娟¹, 胡晓波^{1△}

(1. 成都市第二人民医院呼吸与危重症医学科, 成都 610017; 2. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 成都 610041; 3. 成都市第二人民医院医务科, 成都 610017)

[摘要] **目的** 探讨系统免疫炎症指数(SII)对肺癌患者合并静脉血栓栓塞症(VTE)的预测价值。**方法** 选取 2022 年 3 月至 2023 年 10 月在成都市第二人民医院就诊的肺癌患者为研究对象, 根据是否合并 VTE 分为 VTE 组($n=33$)和非 VTE 组($n=37$)。收集并分析患者临床特征及实验室指标, 多因素 logistic 回归分析影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 比较 ROC 曲线下面积(AUC)有无差异, Kaplan-Meier 生存曲线评估相关变量对肺癌患者发生 VTE 风险的分层能力。**结果** 两组 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞、白蛋白(ALB)、D-二聚体(D-D)、血浆黏度、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)及系统免疫炎症指数(SII)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 高 SII、肿瘤分期(Ⅲ~Ⅳ期)、血浆黏度是肺癌患者发生 VTE 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, Khorana 评分、SII、改良 Khorana 评分、NLR、PLR 的 AUC 分别为 0.747、0.776、0.866、0.754、0.672。SII 对肺癌患者发生 VTE 的预测效能优于 Khorana 评分、NLR 及 PLR。**结论** 高 SII 是肺癌患者发生 VTE 的独立危险因素, 其预测效能优于 NLR、PLR、Khorana 评分, 且可用于优化 Khorana 风险评估模型, 用其对肺癌患者发生 VTE 风险的分层有助于早期识别高危人群。

[关键词] 系统免疫炎症指数; 肺癌; 静脉血栓栓塞症

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)15-2308-05

Predictive value of systemic immune-inflammatory index for complicating venous thrombo embolism in patients with lung cancer*

FENG Jing¹, LUO Fengming², YANG Ying³, HAN Juan¹, HU Xiaobo^{1△}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Municipal Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610017, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Medical Administration, Chengdu Municipal Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610017, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of systemic immune-inflammation index (SII) for venous thrombo embolism (VTE) in patients with lung cancer. **Methods** The patients with lung cancer admitted and treated in Chengdu Municipal Second People's Hospital from March 2022 to October 2023 were selected as the study subjects and divided into the VTE group ($n=33$) and the non-VTE group ($n=37$) according to whether or not complicating VTE. The clinical characteristics and laboratory indexes were collected. The multivariate logistic regress was used to analyze the influencing factors. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn. The difference of the areas under curve (AUC) was compared. The Kaplan-Meier survival curve was used to evaluate the risk stratification capability of the related variables for VTE occurrence in the patients with lung cancer. **Results** There were statistically significant differences in WBC, neutrophil, lymphocyte, albumin (ALB), D-dimer (D-D), plasma viscosity, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and SII between the two groups ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that high SII, tumor stage (Ⅲ-Ⅳ stage) and plasma viscosity were inde-

* 基金项目: 四川省医学会科研基金专项科研课题(2021HR12)。△ 通信作者, E-mail: huxbhnk@163.com。

pendent risk factors for VTE occurrence in the patients with lung cancer ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that AUC of the Khorana score, SII, modified Khorana score, NLR and PLR were 0.747, 0.776, 0.866, 0.754 and 0.672, respectively. The predictive efficiency of SII for VTE occurrence in the patients with lung cancer was better than that of Khorana score, NLR and PLR. **Conclusion** High SII is an independent risk factor for VTE occurrence in the patients with lung cancer, its risk stratification for VTE occurrence in the patients with lung cancer is conducive to early recognize the high risk population.

[Key words] systemic immune-inflammatory index; lung cancer; venous thrombo embolism

静脉血栓栓塞症(VTE)是肺癌患者常见的并发症,包括肺栓塞(PE)和深静脉血栓形成(DVT),发生率为4%~20%^[1]。肺癌是世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,占癌症病例总数的11.4%,占癌症死亡总数的18.0%^[2]。同时也是VTE发生率较高的恶性肿瘤,据报道,VTE在肺癌患者中的发生率高达3%~19%^[3]。肺癌并发血栓性疾病者死亡率增加2~8倍,已成为肺癌死亡的第二大原因。因此,预测VTE的发生风险,对于提早预防、早期诊断有重大的临床意义。

系统免疫炎症指数(SII)是基于中性粒细胞、PLT和淋巴细胞计算而得^[4],已成为一种新的炎症和免疫标志物^[5]。研究表明,VTE动物模型体内炎症因子水平明显升高,如C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-8及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[6],提示血栓的发生与炎症反应密切相关。

SII作为局部免疫反应和全身炎症的综合指标,与脑静脉血栓形成^[7]、门静脉血栓形成^[8]、脑梗死^[9]等心脑血管疾病相关。此外,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)升高也被证明是VTE的独立危险因素^[10],表明炎症与血栓形成有着密不可分的关系。目前尚无SII在肺癌合并VTE中的临床价值的相关报道。本研究分析肺癌患者合并VTE的临床特征及实验室指标,筛选其独立危险因素,探讨SII对肺癌患者发生VTE的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月至2023年8月在成都市第二人民医院就诊的70例肺癌患者为研究对象,其中肺癌49例,肺鳞癌11例,小细胞癌8例,大细胞癌2例。根据是否合并VTE分为VTE组($n=33$)和非VTE组($n=37$)。纳入标准:(1)VTE组患者经病理学或影像学确诊为肺癌,VTE发生在肺癌确诊之后,且经血管彩超或经肺动脉CT造影确诊;(2)非VTE组患者经病理学或影像学确诊为肺癌,无新发VTE。排除标准:(1)既往有下肢深静脉血栓和/或肺栓塞;(2)癌栓栓塞、脂肪栓塞、空气栓塞;(3)合并严重心、肝和

肾等器质性疾病。本研究经医院伦理委员会审批(审批号:2021135),患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

患者的一般情况:年龄、性别、BMI、吸烟指数(吸烟年数 \times 每日吸烟包数)。肺癌相关信息:病理类型、发生VTE时的肿瘤分期、抗肿瘤治疗方案。VTE相关信息:VTE的类型(DVT和/或PE)、发生的时间、Khorana评分、1个月内是否接受外科手术、2周内是否发生感染。血液化验指标:检测并收集患者血常规、生化及凝血指标,计算SII、NLR、PLR。

1.2.2 血浆黏度检测

采用旋转式黏度测量方法(锥板式黏度计)检测患者血浆黏度。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较ROC曲线下面积(AUC)有无差异,Kaplan-Meier生存曲线评估相关变量对肺癌患者发生VTE风险的分层能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

VTE组吸烟21例,吸烟指数(25.17 ± 13.48)年包;3例PE,29例DVT(左下肢17例,右下肢9例,双下肢3例),1例PE+DVT;1个月内接受外科手术5例;2周内发生感染11例,其中呼吸系统感染7例;在确诊肺癌后,患者发生VTE时间为1~565d,中位时间27d,其中 ≤ 30 d有21例, ≤ 60 d有28例, ≤ 365 d有30例。非VTE组吸烟18例,吸烟指数(30.82 ± 15.24)年包。两组年龄、性别、BMI、吸烟等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但肿瘤分期、Khorana评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床资料比较

项目	VTE组	非VTE组	t/χ^2	P
	($n=33$)	($n=37$)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.52 \pm 8.12	69.00 \pm 7.35	1.886	0.064
性别(n)			3.364	0.067

续表 1 两组临床资料比较

项目	VTE 组 (n=33)	非 VTE 组 (n=37)	t/χ^2	P
男	24	19		
女	9	18		
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	21.56±2.52	22.56±3.39	1.388	0.170
吸烟(n)	21	18	1.588	0.208
肿瘤分期(n)			17.242	0.001
I~II 期	6	25		
III~IV 期	27	12		
Khorana 评分(n)			7.538	0.007
≥3 分	6	0		
<3 分	27	37		

2.2 实验室指标

两组 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞、白蛋白(ALB)、D-二聚体(D-D)、血浆黏度、NLR、PLR 及 SII 比较差异有统计学意义($P<0.05$), Hb、PLT、球蛋白(GLB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

2.3 多因素 logistic 回归分析肺癌患者发生 VTE 的影响因素

将单因素分析中有差异的变量纳入多因素分析, 其中因 SII 是基于中性粒细胞、PLT 和淋巴细胞而得, 受样本量所限, 所涉及血常规的检查项目中仅纳入 SII。多因素 logistic 回归分析显示, 高 SII、肿瘤分期(III~IV 期)、高血浆黏度是肺癌患者发生 VTE 的独立危险因素($P<0.05$), 见表 3。

2.4 ROC 曲线分析

有研究证实 NLR、PLR 对 VTE 风险评估的价值, 因此将上述指标纳入 ROC 曲线分析。将 SII≥1 134.00 作为新的评分项目纳入 Khorana 评分, 分值计为 1 分, 重新计算患者的 Khorana 评分(改良 Khorana 评分)。Khorana 评分、SII、改良 Khorana 评分、NLR、PLR 的 AUC 分别为 0.747、0.776、0.866、0.754、0.672, 见表 4。

SII 对肺癌患者发生 VTE 的预测效能要优于 Khorana 评分($Z=2.956, P<0.05$)、NLR($Z=2.239, P<0.05$)及 PLR($Z=9.961, P<0.01$)。改良 Khorana 评分对肺癌患者发生 VTE 的预测效能要优于经典 Khorana 评分($Z=13.59, P<0.05$), 见表 5。

2.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析

以 SII=1 134.00 为界限, 根据 VTE 组患者诊断肺癌时的血常规, 将其分为 SII≥1 134.00 和 SII<1 134.00, 确认在诊断肺癌之后的 60 d 内是否发生 VTE。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高 SII 组 VTE 发生率高于低 SII 组($\chi^2=5.183, P=0.023$), 见图 1。

表 2 两组实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	VTE 组 (n=33)	非 VTE 组 (n=37)	t	P
WBC($\times 10^9/L$)	10.47±6.08	7.58±3.23	2.525	0.014
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	8.55±5.78	5.52±2.97	2.713	0.009
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	0.94±0.58	1.31±0.70	2.406	0.019
Hb(g/L)	109.60±13.91	117.22±19.44	2.568	0.120
PLT($\times 10^9/L$)	218.00±90.11	226.00±81.42	0.373	0.711
ALB(g/L)	32.79±3.94	35.70±6.59	2.212	0.030
GLB(g/L)	29.52±4.91	29.00±4.58	0.234	0.651
PT(s)	11.61±1.15	11.45±1.35	0.276	0.600
APTT(s)	27.69±3.34	28.01±6.21	1.689	0.788
INR	1.09±0.11	1.03±0.19	1.821	0.118
D-D($\mu g/mL$)	7.81±6.63	1.48±1.98	3.398	0.002
血浆黏度(mPa·s)	2.06±1.02	1.62±0.50	4.548	0.001
NLR	10.00±6.80	4.95±3.68	12.050	0.001
PLR	329.18±152.47	206.47±122.76	1.681	0.001
SII	1 915.91±965.74	1 010.96±692.05	4.548	0.001

表 3 多因素 logistic 回归分析

项目	P	OR	95%CI
ALB	0.578	0.967	0.858~1.089
D-D	0.606	1.152	0.673~1.969
血浆黏度	0.030	2.767	1.105~6.926
SII	0.002	1.103	1.001~1.605
肿瘤分期(III~IV 期)	0.008	6.320	1.632~24.29

表 4 相关指标对肺癌患者发生 VTE 的预测价值

项目	AUC	P	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
Khorana 评分	0.747	<0.001	0.630~0.863	1.50 分	72.73	70.27
SII	0.776	<0.001	0.667~0.886	1 134.00	78.79	72.97
改良 Khorana 评分	0.866	<0.001	0.764~0.936	2 分	72.73	91.89
NLR	0.754	<0.001	0.637~0.849	5.80	69.70	75.68
PLR	0.672	<0.001	0.550~0.780	270.00	57.58	75.66

表 5 相关指标的 AUC 比较

项目	AUC	95%CI
Khorana 评分	0.747±0.060	0.630~0.863
SII	0.776±0.056	0.667~0.886
改良 Khorana 评分	0.866±0.042	0.764~0.936
NLR	0.754±0.059	0.637~0.849
PLR	0.672±0.067	0.550~0.780

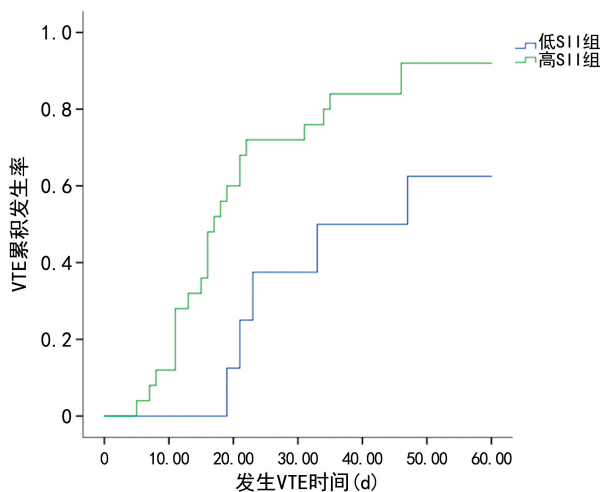


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨论

本研究显示,VTE 组和非 VTE 组在年龄、性别、BMI、吸烟等方面差异无统计学意义($P < 0.05$),但 VTE 组肿瘤分期更晚,提示肿瘤分期是 VTE 的主要危险因素之一,与既往研究一致^[11]。

血栓形成是一个复杂的过程,涉及多种血细胞的相互作用,AZAL 等^[12]首次描述了急性肺栓塞(APE)患者中 WBC 独立升高这一特点,MEIKLE 等^[13]研究表明血小板-白细胞聚集体(PLA)与肺癌患者血栓形成风险增加有关。KENNY 等^[14]研究指出,中性粒细胞的募集和激活引起的炎症是 DVT 患者血栓形成的机制之一,中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)可促进 PLT 和中性粒细胞相互作用及血栓的形成。淋巴细胞则反映了免疫状况,应激状态下神经激素系统及血栓等因素引起炎症因子的释放,可加速中性粒细胞的分泌和淋巴细胞的凋亡。本研究显示,两组 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示上述血细胞在血栓发生、发展过程中的作用。

PLT 增多是 VTE 的重要因素,在本研究中两组 PLT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与血栓形成的复杂性有关,单纯的 PLT 计数并不能完全反映有效循环血中 PLT 的活化和功能程度,平均血小板体积(MPV)和血小板体积分布宽度(PDW)是

PLT 活性的重要标志物,但本研究缺乏对上述指标的评估,后续可就 MPV、PDW 与 VTE 的关系进行探讨。此外,VTE 组血浆黏度、D-D 明显升高,ALB 明显降低,提示低 ALB 与高血栓负荷相关,这可能与 ALB 对自由基、细胞因子如 IL-6、TNF- α 引起的内皮损伤和血栓状态具有保护作用有关;此外,ALB 是影响血浆黏度的主要成分,可抑制 PLT 活化和聚集,且低蛋白血症时脂质和凝血因子的合成增加,导致高凝状态^[15]。

SII 是中性粒细胞、PLT 和淋巴细胞的组合,已成为一种新型炎症和免疫标记。多项研究表明,SII 与肺癌患者的预后相关^[16-17]。肿瘤患者体内的高炎症状态会产生大量的细胞因子和炎症介质,同时刺激凝血反应并最终促进血栓形成^[18]。循环血中的中性粒细胞、淋巴细胞和 PLT 被认为是人体的系统性炎症免疫细胞,它们通过分泌大量的炎症介质如 IL-1 β 和 IL-6 等促进血栓形成^[19];此外,炎症细胞因子和黏附分子作为炎症介质,可导致内皮细胞损伤和功能障碍,同时伴有中性粒细胞胞外陷阱的形成、内皮细胞和单核细胞的活化,最终,激活凝血系统使机体进入血栓形成前状态^[20],证实了炎症在血栓形成中的作用。

TORT 等^[10]研究发现,SII 的诊断效能优于 PLR 及 NLR。QIN 等^[21]对 562 例接受血管内治疗的蛛网膜下腔出血患者进行研究发现,高 SII 与该类患者血管内治疗相关的 DVT 有关。DOLU 等^[22]的回顾性分析表明,SII 是心房颤动患者左心房血栓形成的独立预测因素,预测能力与 NLR 相仿,优于 PLR。GOK 等^[23]在对 442 例 APE 病例的研究结果显示,SII 是独立的预测因子($OR = 1.005, 95\%CI: 1.002 \sim 1.007, P < 0.001$)。以上均提示 SII 对血栓形成的预测作用。本研究结果表明,高 SII 是肺癌患者发生 VTE 的独立危险因素,增高的 SII 与肺癌患者发生 VTE 的风险呈线性相关,SII 预测效能优于 NLR、PLR,与 TORT 等^[10]研究一致,可能与 SII 整合了三系血细胞,相较 NLR、PLR 更能反映宿主炎症及免疫状态有关。

Khorana 评分是目前指南推荐的 VTE 风险预测模型,广泛用于恶性肿瘤患者中^[24],但其临床预测准确性一直存在争议^[25]。本研究中,SII 对肺癌患者发生 VTE 的预测效能优于经典 Khorana 评分,将 $SII \geq 1134.00$ 作为新的评分项目纳入 Khorana 评分构建出改良 Khorana 评分,其 AUC 为 0.866,预测效能更优。此外,Kaplan-Meier 生存曲线分析表明,基于 SII 截断值开展的肺癌患者发生 VTE 风险的分层可有效

识别高危人群。

作为一种可预防的疾病,早期识别高危人群是 VTE 临床管理的基石。本研究中,高 SII 是肺癌患者发生 VTE 的独立危险因素,该参数预测能力优于 NLR 及 PLR,可用于优化 Khorana 风险评估模型,且成本低,易获取,用其对肺癌患者发生 VTE 进行危险分层有助于早期识别高危人群。但本研究样本量偏小,存在一定的局限性,尚待大样本量、多中心患者资料的研究进一步验证。

参考文献

- [1] ZHANG Y H, YANG Y H, CHEN W H, et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer [J]. *Chest*, 2014, 146(3): 650-658.
- [2] LI C, LEI S, DING L, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(13): 1583-1590.
- [3] CHEW H K, DAVIES A M, WUN T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(4): 601-608.
- [4] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative re section for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [5] CHEN X, OU Y, WANG Z, et al. Association between systemic immune-inflammation index and risk of lower extremity deep venous thrombosis in hospitalized patients: a 10-year retrospective analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1211294.
- [6] ZHANG Z, YANG W, YING R, et al. Influence of aspirin on the CX3CL1/CX3CR1 signaling pathway in acute pulmonary embolism [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(6): 1580-1588.
- [7] DING J, SONG B, XIE X, et al. Inflammation in cerebral venous thrombosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 833490.
- [8] XING Y, TIAN Z, JIANG Y, et al. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 302-309.
- [9] YE Z, HU T, WANG J, et al. Systemic immune inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 933913.
- [10] TORT M, SEVIL F C, SEVIL H, et al. Evaluation of systemic immune-inflammation index in acute deep vein thrombosis: a propensity-matched [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2023, 11(5): 972-977.
- [11] BICK R L. Cancer-associated thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(2): 109-111.
- [12] AFZAL A, NOOR H A, GILL S A, et al. Leukocytosis in acute pulmonary embolism [J]. *Chest*, 1999, 115(5): 1329-1332.
- [13] MEIKLE C K, MEISLER A J, BIRD C M, et al. Platelet-T cell aggregates in lung cancer patients: implications for thrombosis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0236966.
- [14] KENNY M, SCHOEN I. A handshake between platelets and neutrophils might fuel deep vein thrombosis [J]. *Platelets*, 2020, 31(5): 624-626.
- [15] DUMAN H, ÇINIER G, BAKÓRCÓ E M, et al. Relationship between C-reactive protein to albumin ratio and thrombus burden in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029618824418.
- [16] JIANG R, LI P, SHEN W, et al. The predictive value of the preoperative systemic immune-inflammation index in the occurrence of postoperative pneumonia in non-small cell lung cancer: a retrospective study based on 1 486 cases [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(1): 30-35.
- [17] HUANG W, LUO J, WEN J, et al. The relationship between systemic immune inflammatory index and prognosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 898304.
- [18] PRESTON R J S, O'SULLIVAN J M, O'DONNELL J S. Advances in understanding the molecular mechanisms of venous thrombosis [J]. *Brit J Haematol*, 2019, 186(1): 13-23.
- [19] OTASEVIC V, MIHALJEVIC B, MILIC N, et al. Immune activation and inflammatory biomarkers as predictors of venous thromboembolism in lymphoma patients [J]. *Thromb J*, 2022, 20(1): 20.
- [20] ZHANG L, LIU X, YANG R, et al. The diagnostic value of the systemic im- (下转第 2318 页)