

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.22.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240828.1628.002\(2024-08-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240828.1628.002(2024-08-28))

系统性免疫炎症指数在肝脏疾病中的研究进展*

苏比·泰来提,叶建荣

(新疆医科大学第一附属医院/新疆围术期器官保护实验室,乌鲁木齐 830011)

[摘要] 系统性免疫炎症指数(SII)是一种综合评估机体炎症和免疫状态的指标,通过血液中的中性粒细胞、PLT 及淋巴细胞计数进行计算。在肝脏疾病方面,SII 已被证实与肝硬化、肝癌、肝炎等疾病的预后和预测有关。该文详细阐述了 SII 在肝脏疾病中发挥的重要作用,以及对疾病预后的有效预测情况。

[关键词] 系统性免疫炎症指数;肝脏疾病;肝移植;预后

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)22-3476-04

Research progress of systemic immune inflammation index in liver diseases*

SUBI Tailaiti, YE Jianrong

(First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University/Xinjiang Perioperative Organ Protection Laboratory, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] Systemic immune-inflammation index (SII) is an indicator to comprehensively evaluate the inflammatory and immune status of the body, which is calculated by neutrophil, PLT and lymphocyte count in blood. In terms of liver diseases, SII has been confirmed to be related to the prognosis and prediction of liver cirrhosis, liver cancer, hepatitis and other diseases. This article elaborates the important role of SII in liver disease and effective prediction for the disease prognosis in detail

[Key words] systemic immune inflammation index; liver disease; liver transplantation; prognosis

系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammatory index, SII)是由中性粒细胞、PLT 及淋巴细胞计数构成的综合指标。在机体发生炎症反应时,SII 较其他指数能更全面地反映宿主免疫状态和炎症状态之间的平衡。越来越多的证据表明,慢性炎症与肿瘤发生的全过程有关,包括细胞转化、促进、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移^[1-2]。在肺癌、肝细胞癌、膀胱癌、食管癌和结肠癌等肿瘤领域中,SII 在预测疾病预后方面有重大价值,且与不同类型癌症的发病率和生存率有关^[3-9]。全球每年约有 200 万人死于肝病,肝病在世界范围内造成了巨大的疾病负担和经济负担^[10]。在我国,肝病是常见病及多发病,严重危害着人们的身体健康。肝病防治是一个长期而艰巨的任务,相关研究发现 SII 与不少肝脏疾病的预后具有相关性,本文综述了 SII 在肝脏疾病中发挥的重要作用,以及其在疾病预后中的临床意义。

1 SII 与肝脏疾病

1.1 SII 与肝脂肪变性

研究表明,SII 水平升高与肝脂肪变性有关,但与肝纤维化无关^[11]。一项横断面调查分析了 5 937 例肝脂肪变性患者,发现 SII 高的美国成年人患肝脂

肪变性的风险增加,高水平 SII 是肝脂肪变性的独立危险因素^[12]。在非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者中,高水平 SII 与低生存率相关^[13]。在另一项研究发现,SII 与 NAFLD 患病率呈 U 型关联,合理控制体内炎症可有效减少 NAFLD 的发生^[14]。

1.2 SII 与肝细胞癌

肝细胞癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,是全球第 5 大常见癌症病因,是男性癌症死亡的第 2 大原因(仅次于肺癌);在中国,肝细胞癌在所有的癌症中发病率位居第 4,死亡率位居第 3^[15]。在肿瘤微环境中,许多炎症细胞和细胞因子可以影响癌症的发生、发展和转移。在肝细胞癌患者中,SII 被证实与白蛋白和 AST 水平呈负相关,表明 SII 也会反映肝细胞癌患者的肝功能。一项研究评估了预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)和 SII 在接受肝切除的肝细胞癌患者预后中的价值,发现 PNI 和 SII 可以预测患者预后,是肝细胞癌患者的独立危险因素^[16]。在另外一项研究中,SII 被证实为是预测肝细胞癌患者预后不佳的有力指标,是肝细胞癌治疗决策的重要工具,也是肝细胞癌患者手术后复发率和生存

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82060581);新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题项目(2020D04025)。

率的独立预测因子,其预测能力高于中性粒细胞淋巴细胞比率(the neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比率(the platelet-to-lymphocyte ratio, PLR),以及肿瘤分期、肿瘤分化和肿瘤数量等其他常规参数^[9]。尽管许多研究证明 SII 在肿瘤复发方面具有独立预测价值,但也有研究表明,SII 并不能用于预测 5 年无复发生存率,高 SII 组的 5 年总生存率低于低 SII 组,具有高水平 SII 的患者肿瘤总体积可能更大,AFP 水平可能较高,分化更差^[17-18]。术前通过 SII 预测肝细胞癌血管浸润,SII 截断值的选择会影响血管侵犯风险的预测效率,高 SII 组术前血管侵犯风险高于低 SII 组^[19]。肌肉减少症是肝细胞癌预后不良的危险因素,早期发现并及时干预可改善患者预后,SII 可作为肌肉减少症的独立危险因素,主要用于肝硬化合并肝细胞癌患者早期高危肌少症的识别^[20]。有研究发现,肝细胞癌患者术前 SII 与术后急性肾损伤之间也存在相关性^[21],也可用于评价肝内胆管癌患者、肝切除术后巴塞罗那分期 0-A 期肝细胞癌患者进行根治性切除后的预后情况^[22-23]。部分直肠癌术后肝转移的单因素和多因素分析结果证实,SII 与结直肠癌术后肝转移独立相关,且受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和决策曲线分析结果显示,SII 的预测能力优于其他炎症相关因素^[24]。在另外一项预测生存方面的最新研究中,研究人员基于白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-7、肝细胞生长因子、干扰素- γ 、糖类抗原 19-9 和癌胚抗原等预测因子建立了风险模型,被命名为循环肿瘤相关炎症指数,该指数在肝转移癌患者总生存期中的预后价值优于 SII^[25]。此外,LI 等^[26]发现肝细胞癌根治性切除术预后与 SII 和老年营养风险指数有关,高水平 SII 或低水平老年营养风险指数患者预后较差。

1.3 SII 与胆管疾病

有研究探讨 SII 与肝外胆管癌切除术患者预后和辅助治疗获益的关系,证实 SII 与肝外胆管癌术后总生存期和术后无复发生存期独立相关^[27]。预后免疫-炎症-营养评分是一种新型的生物标志物,可作为肝内胆管癌术后的可靠预测工具,这为癌症相关免疫紊乱、炎症和营养不良的作用提供了新的见解^[28]。有研究对合并肝细胞-胆管癌炎症患者的预后进行全面评估,ROC 结果显示,与其他评分比较,SII 具有最大的 1、3、5 年的曲线下面积^[29]。其他研究也证实,SII 能独立预测可切除肝内胆管癌患者的总生存期和癌症特异性生存期,与其他炎症反应标志物比较,SII 的预测价值更高^[30]。

2 SII 与肝移植

在肝移植领域,研究人员对 SII 的应用进行了研究,发现 SII 可以用于预测移植后并发症发生情况和生存率。研究发现,高水平 SII 与肝移植术后并发症

的发生率相关。研究人员观察了接受肝移植的患者,发现高水平 SII 与术后感染、肝脏功能障碍和移植物排斥等并发症的发生率增加相关^[30]。FU 等^[31]研究了慢加急性肝衰竭患者 SII 与早期同种异体移植物功能障碍、肝移植后 90 d 死亡率的关系,对 114 例因慢加急性肝衰竭而行肝移植的患者进行了回顾性分析,发现 SII 能预测早期同种异体移植物功能障碍的发生,是肝移植后 90 d 死亡率的独立危险因素。另有研究表明^[17],SII 可以作为预测肝移植术后生存率的指标,高水平 SII 与术后生存率下降相关。因此,SII 可以作为评估肝移植术后预后的指标。

肝移植也是治疗肝细胞癌最有效的方法之一,但肝移植后肝细胞癌复发患者的预后较差。如有指标可以准确预测肝移植后肝细胞癌复发情况,并有望指导术前患者选择和术后随访,将会使更多接受肝移植患者从中受益。一项有关肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)患者肝移植手术的相关研究发现,临床可通过 SII 选择更合适的 iCCA 患者进行肝移植,并改善肝移植后胆管癌患者的预后^[32]。另外一项研究使用多因素 Cox 回归分析,确定 SII 是肝移植后肝细胞癌复发的独立危险因素,其他相关因素还包括肿瘤数量、最大肿瘤直径、甲胎蛋白水平等^[33]。尽管 SII 在肝移植中的研究进展显示出一定的潜力,但目前的研究还相对有限。因此,需要进一步的研究来验证和完善 SII 在肝移植中的应用,并确定其在临床实践中的准确性和可靠性。

3 SII 在接受不同治疗方式的肝脏疾病患者中的预测价值

SII 在肝脏疾病中的预测价值与患者接受的手术方式也有相关性。有研究显示,在某些肝细胞癌患者接受动脉放射性栓塞后,较高的 SII 水平与较差的生存率相关^[34-35],SII 可能对肝细胞癌患者动脉放射性栓塞术后的预后具有预测价值^[36]。有研究比较了肝细胞癌患者接受腹腔镜与开放式肝切除手术的治疗效果,结果显示,与开放式肝切除术比较,部分腹腔镜肝切除术肝细胞癌患者即使存在肝硬化,也可能获得更好的围手术期结局、更低的术后炎症反应和 SII 水平,最终促进其更快地恢复,提示肝细胞癌患者可考虑常规腹腔镜肝切除术^[37]。有研究对接受乙型肝炎相关肝细胞癌切除术的患者进行了回顾性研究,发现 SII 可以更好地预测术后早期复发,有利于识别高危患者,协助临床医生更好地进行临床选择^[38]。在另一项研究中,研究人员发现将 SII 结合白蛋白-胆红素分级(SII-ALBI)用于预测热消融后肝细胞癌患者的预后,SII-ALBI 与患者预后呈负相关,SII-ALBI 的预测价值优于 SII 或白蛋白-胆红素分级,且在甲胎蛋白阴性的肝细胞癌患者中也能发挥预测作用^[39]。SII 还可作为肝切除术后早期复发肝细胞癌患者生存率的预后

指标,在预测价值上优于其他基于炎症的预后评分^[40]。SII 动态变化与门静脉血栓明显相关^[41]。在原发性肝癌患者介入治疗后,SII 水平升高与复发或转移有关^[42]。在未经治疗的晚期肝细胞癌患者 1 年生存率的预测中,基于 SII 的 ROC 曲线的区分能力也优于 NLR^[43]。

4 小结与展望

综上所述,SII 作为一种简单、经济且易于测量的指标,已被证实肝脏疾病的预后评价中具有一定的临床价值。近年来,SII 的研究领域在不断扩大,除肝脏疾病外,SII 也在心血管疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、胸腹部手术、急性缺血性卒中及恶性肿瘤的预后评价中具有一定的研究意义与潜在临床应用价值。然而,相关研究还存在局限性,需要更大样本量的前瞻性研究以验证和完善 SII 在肝脏疾病中的应用。

参考文献

- [1] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3):121-126.
- [2] BI Q, WU J Y, QIU X M, et al. Tumor-associated inflammation: the tumor-promoting immunity in the early stages of tumorigenesis[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:3128933.
- [3] WANG C, JIN S, XU S, et al. High systemic immune-inflammation index (SII) represents an unfavorable prognostic factor for small cell lung cancer treated with etoposide and platinum-based chemotherapy[J]. *Lung*, 2020, 198(2):405-414.
- [4] ZHANG Y, XIAO G, WANG R. Clinical significance of systemic immune-inflammation index (SII) and C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) in patients with esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4185-4200.
- [5] NØST T H, ALCALA K, URBAROVA I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8):841-848.
- [6] TIAN B W, YANG Y F, YANG C C, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(18):1481-1496.
- [7] LI J, CAO D, HUANG Y, et al. The prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in bladder cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:865643.
- [8] WANG B, HUANG Y, LIN T. Prognostic impact of elevated pre-treatment systemic immune-inflammation index (SII) in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1):e18571.
- [9] ZHANG T, MIAO Y C. Prognostic evaluation of preoperative systemic immune inflammatory index in patients with colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1260796.
- [10] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1):151-171.
- [11] XIE R, XIAO M, LI L, et al. Association between SII and hepatic steatosis and liver fibrosis: a population-based study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:925690.
- [12] SONG Y, GUO W, LI Z, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with hepatic steatosis: evidence from NHANES 2015–2018 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1058779.
- [13] ZHAO E, CHENG Y, YU C, et al. The systemic immune-inflammation index was non-linear associated with all-cause mortality in individuals with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Med*, 2023, 55(1):2197652.
- [14] ZHAO B, LIU Y, YANG Y, et al. Association of systemic immune-inflammation index with non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cross-sectional study [J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2023, 16:1581-1592.
- [15] ASAFO-AGYEI K O, SAMANT H. Hepatocellular Carcinoma[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [16] WANG D, HU X, XIAO L, et al. Prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index predict the prognosis of patients with HCC [J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(2):421-427.
- [17] FU H, ZHENG J, CAI J, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma within hangzhou criteria [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1):293-301.
- [18] REN A, LI Z, ZHANG X, et al. Inflammation-based prognostic scores in patients with hepatic

- tis B virus-related hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7:101-106.
- [19] WU Y, TU C, SHAO C. The value of preoperative systemic immune-inflammation index in predicting vascular invasion of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(4): e10273.
- [20] LEI S, ZHANG Q, ZHANG Q, et al. The systemic immune inflammation index (SII) combined with the creatinine-to-cystatin C ratio (Cre/CysC) predicts sarcopenia in patients with liver cirrhosis complicated with primary hepatocellular carcinoma [J]. *Nutr Cancer*, 2023, 75(4): 1116-1122.
- [21] XU J, HU S, LI S, et al. Systemic immune-inflammation index predicts postoperative acute kidney injury in hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(14): e25335.
- [22] LI Q, ZHANG R, FU J L, et al. The prognostic value of preoperative peripheral blood inflammatory biomarkers for intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection[J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(11): 1194-1201.
- [23] HUANG P Y, WANG C C, LIN C C, et al. Predictive effects of inflammatory scores in patients with BCLC 0-A hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1676.
- [24] LU Y, XIN D, WANG F. Predictive significance of preoperative systemic immune-inflammation index determination in postoperative liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7791-7799.
- [25] LI Y, PENG L, ZHANG K, et al. The pre-ablation circulating tumor-associated inflammatory index predicts the prognosis of patients with liver metastasis from pancreatic cancer [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5977-5987.
- [26] LI J, SHI H Y, ZHOU M. Correlation between preoperative systemic immune inflammation index, nutritional risk index, and prognosis of radical resection of liver cancer [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(11): 2445-2455.
- [27] TOYODA J, SAHARA K, MAITHEL S K, et al. Prognostic utility of systemic immune-inflammation index after resection of extrahepatic cholangiocarcinoma: results from the U. S. extrahepatic biliary malignancy consortium[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(12): 7605-7614.
- [28] ZHU J, WANG D, LIU C, et al. Development and validation of a new prognostic immune-inflammatory-nutritional score for predicting outcomes after curative resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1165510.
- [29] ZHANG F, HU K S, LU S X, et al. Prognostic significance of preoperative systemic immune-inflammation index in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(3): 211-225.
- [30] TSILIMIGRAS D I, MORIS D, MEHTA R, et al. The systemic immune-inflammation index predicts prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2020, 22(12): 1667-1674.
- [31] FU Z, CHENG P, JIAN Q, et al. High systemic immune-inflammation index, predicting early allograft dysfunction, indicates high 90-day mortality for acute-on-chronic liver failure after liver transplantation[J]. *Dig Dis*, 2023, 41(6): 938-945.
- [32] REN A, LI Z, CHENG P, et al. Systemic immune-inflammation index is a prognostic predictor in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver transplantation[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6656996.
- [33] ZHANG W, BI Y, YANG K, et al. A new model based on gamma-glutamyl transpeptidase to lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index can effectively predict the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1178123.
- [34] HA F, WANG X, HAN T, et al. Value of preoperative systemic immune-inflammation index and albumin-bilirubin grade in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial embolization [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(4): 413-420.
- [35] YOUNG S, RUBIN N, D'SOUZA D, et al. Inflammatory scores: correlation with clinical outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing transarterial radioembolization[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(4): 461-475.