

• 论 著 •

全身免疫炎症指数和全身炎症反应指数对类风湿关节炎的诊断价值*

李为强¹, 王 祥², 戴京京^{1△}

南京医科大学附属淮安第一医院: 1. 检验科; 2. 儿科, 江苏淮安 223000

摘要:目的 分析全身免疫炎症指数(SII)和全身炎症反应指数(SIRI)对类风湿关节炎(RA)的诊断价值。方法 选取 2023 年 1—12 月在该院确诊的 470 例 RA 患者, 根据抗环瓜氨酸肽(抗 CCP)抗体和类风湿因子(RF)结果, 将 RA 患者分为抗 CCP 抗体、RF 阴性组(52 例)、抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组(70 例)、抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组(18 例)、抗 CCP 抗体、RF 阳性组(330 例)共 4 组, 另同期选取 300 例体检健康者为对照组。计算每组 SII 和 SIRI 后, 用 Kruskal-Wallis 检验抗 CCP 抗体、RF 阴性组、抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组、抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组、抗 CCP 抗体、RF 阳性组 RA 患者与对照组的 SII 和 SIRI 差异, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 SII 和 SIRI 对抗 CCP 抗体、RF 阴性组、抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组、抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组、抗 CCP 抗体、RF 阳性组 RA 患者的诊断效能。结果 4 组 RA 患者的 SII 和 SIRI 均明显高于对照组($P < 0.05$)。SII 在评估 4 组 RA 患者时的曲线下面积(AUC)分别为 0.689、0.724、0.709 和 0.774; SIRI 在评估 4 组 RA 患者时的 AUC 分别为 0.679、0.729、0.679 和 0.772。结论 SII 和 SIRI 在 RA 患者中均升高, 并对 RA 具有一定的预测价值。

关键词: 全身免疫炎症指数; 全身炎症反应指数; 类风湿关节炎

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.018

中图法分类号: R593.22

文章编号: 1673-4130(2024)20-2520-04

文献标志码: A

Diagnostic value of the systemic immune inflammation index and the systemic inflammation response index to rheumatoid arthritis*

LI Weiqiang¹, WANG Xiang², DAI Jingjing^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, Huaian First Hospital

Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223000, China

Abstract: **Objective** To analyze the diagnostic value of systemic immune inflammation index (SII) and systemic inflammation response index (SIRI) in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 470 RA patients diagnosed in the hospital from January to December 2023 were selected. According to the results of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody and rheumatoid factor (RF), RA was divided into four groups: anti-CCP antibody and RF negative group (52 cases), anti-CCP antibody positive RF negative group (70 cases), anti-CCP antibody negative RF positive group (18 cases), anti-CCP antibody and RF positive group (330 cases), and 300 healthy subjects were selected as control group. After calculating SII and SIRI in each group, Kruskal-Wallis was used to examine the difference between SII and SIRI in the anti-CCP antibody and RF negative group, anti-CCP antibody positive RF negative group, anti-CCP antibody negative RF positive group, anti-CCP antibody and RF positive group of RA patients and the control group, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of SII and SIRI in the anti-CCP antibody and RF negative group, anti-CCP antibody positive RF negative group, anti-CCP antibody negative RF positive group, anti-CCP antibody and RF positive group of RA patients. **Results** SII and SIRI in four groups of RA patients were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of SII in evaluating the four groups of RA patients were 0.689, 0.724, 0.709, and 0.774, respectively. SIRI had an AUC of 0.679, 0.729, 0.679, and 0.772 in the evaluation of the four groups of RA patients, respectively. **Conclusion** SII and SIRI are both elevated in patients with RA, and have certain predictive

* 基金项目: 淮安市自然科学生命健康专项(2023KX0006)。

作者简介: 李为强, 男, 技师, 主要从事自身免疫性疾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: hayydaijj@njmu.edu.cn。

value for RA.

Key words: systemic immune inflammation index; systemic inflammation response index; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种发病原因尚未明确的自身免疫性疾病,其首发症状多为关节疼痛、肿胀,关节活动受限^[1]。女性发病率高于男性,50 岁以上人群更易发病,容易致残和受累组织器官出现反复的慢性炎症是 RA 的主要特征^[2]。根据最新的流行病学调查显示,我国的 RA 患病率为 0.41%,已经严重威胁到国民健康^[3]。研究表明,在 RA 发病的 3~6 个月内进行干预治疗十分重要,否则易导致永久性关节损伤甚至致残^[4]。目前临床上常用于 RA 诊断的血液学指标为类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽(抗 CCP)抗体,但是仍有部分患者的 RF 和抗 CCP 抗体均表现为阴性或单一阳性,导致这些患者容易被漏诊,错过治疗的最佳时间^[5-6]。因此,亟须简单而有效的生物学指标来提高 RA 的诊断率。

全身免疫炎症指数(SII)和全身炎症反应指数(SIRI)均是评价机体炎症的新型指标,是由血常规中单核细胞、中性粒细胞、血小板、淋巴细胞计数等指标计算而来。二者既能反映患者的全身炎症状态又能作为肿瘤、败血症等疾病的预后指标^[7-8]。但是目前国内利用 SII 和 SIRI 对 RA 进行诊断的研究较少,而且血常规检测价格相对便宜且快速,根据血常规结果能很快计算出 SII 和 SIRI,既能减轻患者的经济负担又能减少诊疗时间。因此,本研究的目的就是探讨 SII 和 SIRI 是否对 RA 具有诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2023 年 1—12 月在本院诊断为 RA 的 470 例患者的临床资料。纳入标准:符合 RA 分类和临床诊断标准^[9]。排除标准:(1)合并各种白血病、血小板减少等血液系统疾病;(2)肝炎、肝硬化、肝癌等严重肝脏疾病;(3)系统性硬化症、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(4)发热、肺炎等感染性疾病;(5)有肿瘤史及放化疗史;(6)血清、血常规存在溶血或脂血等;(7)既往存在过敏史;(8)临床资料不完整。选择同一时期在本院体检中心进行健康体检的体检健康者作为对照组,选取的 300 例体检人员中,均没有相关疾病,并且生化、凝血功能、免疫球蛋白及血常规检测结果均正常。本研究是回顾性研究,符合本院伦理委员会的要求,并且已取得本院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 SII、SIRI 计算公式和试验分组 SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,SIRI=单核

细胞计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。根据抗 CCP 抗体和 RF 检测结果,将 470 例 RA 患者分为 4 组,分别是抗 CCP 抗体、RF 阴性组(52 例),抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组(70 例),抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组(18 例),抗 CCP 抗体、RF 阳性组(330 例)。对照组均进行抗 CCP 抗体和 RF 检测,结果均为阴性。

1.2.2 检测方法 使用希森美康 XN9000 全自动血液分析仪及其配套试剂进行外周血血常规分析,使用西门子特定蛋白仪 BN II 测定 RF(散射比浊法),RF 试剂来源于西门子医学诊断产品(上海)有限公司,批号为 02172,阴性参考区间为 0~20 IU/mL,使用北京热景生物技术股份有限公司的上转发光免疫分析仪 UPT-3A 测定抗 CCP 抗体(上转发光法),使用同一公司的抗 CCP 抗体测定试剂盒,批号为 20220901,阴性参考区间为 0~25 RU/mL。其中血常规检测使用 EDTA-K₂ 抗凝后的外周血,使用无抗凝剂的全血经 3 000 r/min 离心后获得的血清进行 RF 和抗 CCP 抗体检测。检测步骤均严格按照厂家说明书进行操作。

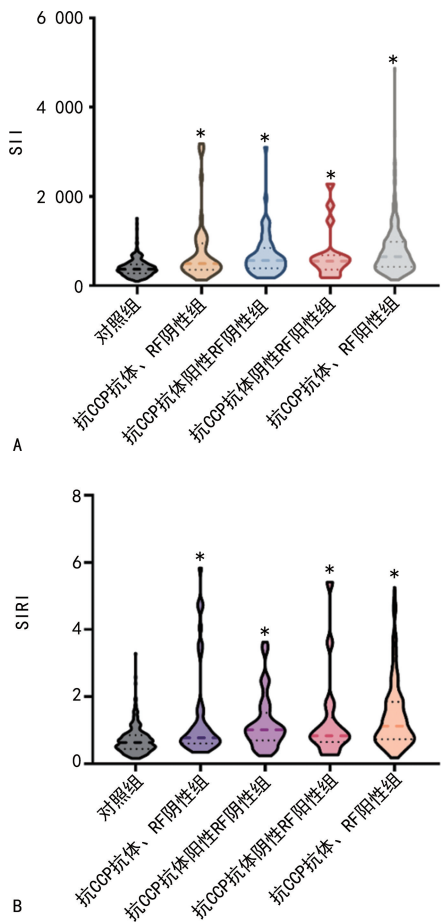
1.3 统计学处理 病例一般资料使用 Excel 软件进行统计汇总,使用 GraphPad Prism 9 软件进行组间差异分析和绘图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kruskal-Wallis 检验 4 组 RA 患者与对照组的 SII 和 SIRI 差异;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组一般资料比较 结果显示,5 组女性人数均高于男性,并且平均年龄都在 40 岁以上,见表 1。

表 1 5 组一般资料比较(<i>n</i> / <i>n</i> 或 $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)
对照组	300	133/167	43.3±13.3
抗 CCP 抗体、RF 阴性组	52	11/41	56.3±11.0
抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组	70	7/63	48.8±10.4
抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组	18	6/12	49.3±15.8
抗 CCP 抗体、RF 阳性组	330	48/282	52.3±13.0

2.2 5 组 SII 和 SIRI 结果比较 抗 CCP 抗体、RF 阴性组,抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组,抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组,抗 CCP 抗体、RF 阳性组 SII、SIRI 值均明显高于对照组($P < 0.05$),见图 1。



注:A为各组 SII 比较;B为各组 SIRI 比较;* $P<0.05$ 。

图 1 5 组 SII 和 SIRI 结果比较

2.3 SII 对 RA 的诊断效能 结果显示,SII 对抗 CCP 抗体、RF 阳性组的诊断效能最高,曲线下面积 (AUC) 为 0.774(95%CI 0.737~0.81, $P<0.001$),灵敏度为 59.4%,特异度为 85.7%,最佳临界值为 558.2;其次为抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组,AUC 为 0.724(95%CI 0.651~0.797, $P<0.001$),灵敏度为 61.4%,特异度为 78.3%,最佳临界值为 498.2;抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组的 AUC 为 0.709(95%CI 0.563~0.855, $P<0.001$),灵敏度为 72.2%,特异度为 70.0%,最佳临界值为 449.9;SII 对抗 CCP 抗体、RF 阴性组的诊断效能最低,AUC 为 0.689(95%CI 0.605~0.774, $P<0.001$),灵敏度为 55.8%,特异度为 76.7%,最佳临界值为 489.2。从以上数据可知,SII 对抗 CCP 抗体、RF 均阳性的 RA 患者诊断能力最高,虽然 SII 对抗 CCP 抗体、RF 均阴性的 RA 患者的诊断效能最低,但仍有一定的诊断能力。

2.4 SIRI 对 RA 的诊断效能 结果显示,SIRI 对抗 CCP 抗体、RF 阳性组的诊断效能最高,AUC 为 0.772(95%CI 0.735~0.808, $P<0.001$),灵敏度为 61.2%,特异度为 81.3%,最佳临界值为 0.917;其次为抗 CCP 抗体阳性 RF 阴性组,AUC 为 0.729(95%CI 0.659~0.799, $P<0.001$),灵敏度为 60.0%,特

异度为 79.0%,最佳临界值为 0.895;抗 CCP 抗体、RF 阴性组 AUC 为 0.679(95%CI 0.601~0.756, $P<0.001$),灵敏度为 80.8%,特异度为 45.0%,最佳临界值为 0.572;抗 CCP 抗体阴性 RF 阳性组 AUC 为 0.679(95%CI 0.536~0.823, $P<0.001$),灵敏度为 72.2%,特异度为 64.3%,最佳临界值为 0.740。综合以上数据,可知 SIRI 对 4 组 RA 患者均有一定的诊断能力,其中 SIRI 对抗 CCP 抗体、RF 均阳性的 RA 患者诊断能力最高。

3 讨 论

RA 是一种自身免疫性疾病,病因未明,但证实其致病与基因和环境因素有关^[10]。研究表明,女性和 50 岁左右人群有更高的 RA 患病率^[11]。这与本研究的统计结果相似,4 组 RA 患者的女性人数均大于男性,而且平均年龄在 48~56 岁。RA 可对称性侵犯关节部位,临床上也凭借这一特点对 RA 与其他关节炎进行鉴别,但是 RA 患者发病初期可能不表现明显的对称性分布特征,尽管抗 CCP 抗体和 RF 可作为 RA 的血清标志物,但仍有部分发病初期的患者血清学表现为阴性,这就导致一部分 RA 早期患者容易被漏诊、误诊^[12]。本研究也证实了部分 RA 患者抗 CCP 抗体和 RF 可同时表现为阴性。当被漏诊、误诊的 RA 患者得不到及时治疗时,随着病情的发展,关节会变形、肿胀、僵硬甚至致残^[2]。除此之外,MODY 等^[13]认为 RA 在经济落后地区的诊断率较低,这可能是经济落后地区对 RA 的血清诊断指标较少。因此,亟须一种检测费用相对低廉并且能有效提高 RA 诊断率的生物学指标。

SII 和 SIRI 是由血细胞分析中单核细胞、中性粒细胞、血小板和淋巴细胞根据特定公式计算而来,二者已应用于脓毒血症、肿瘤、脑出血等疾病的诊断,目前有研究也表明 SII 和 SIRI 可以反映机体的炎症状态^[14]。RA 患者体内存在大量的自身抗体,除了抗 CCP 抗体和 RF 外,还有抗核周因子、抗角蛋白抗体等,这些自身抗体可攻击受累组织器官并引起局部免疫复合物的沉积,最终导致炎症的发生。RA 患者除了在累积的部位表现为过度的炎症反应之外,外周血也可表现不同程度的炎症。有研究表明 RA 患者外周血白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等炎症指标水平明显升高^[15-16]。但是国内外很少有人将 SII 和 SIRI 用于评估 RA 患者的炎症状态。并且外周血血常规分析方便、费用低廉,是很多疾病的基本检测项目,这也是 SII 和 SIRI 相较于其他炎症指标的优势所在。但是 SII 和 SIRI 是否比 IL-6、CRP、PCT 的诊断效能更好,目前尚无定论,这也是笔者将来要探究的方向。

本研究发现 4 组 RA 患者的 SII 和 SIRI 均明显高于对照组,说明二者可以反映 RA 患者的炎症状态。尽管目前已有研究表明中性粒细胞与淋巴细胞比值、淋巴细胞与单核细胞比值等指标也能反映 RA 的炎症情况^[17]。但是 SII 和 SIRI 所涉及的指标更多,而且本研究根据 RA 患者的抗 CCP 抗体和 RF 检测结果进行了分组,涵盖了抗 CCP 抗体和 RF 均阴性的 RA 患者,这也是本研究的新颖处之一。值得一提的是,抗 CCP 抗体、RF 阴性组的 SII 和 SIRI 均比对照组高,SII 和 SIRI 在抗 CCP 抗体、RF 阴性组中的 AUC 分别为 0.689 和 0.679,这进一步说明当利用抗 CCP 抗体和 RF 无法区别 RA 患者和健康者的时候,可以借助 SII 和 SIRI 进行辅助判断。ROC 曲线表明 SII 和 SIRI 对 4 组 RA 患者均具有诊断能力,尤其是抗 CCP 抗体和 RF 均为阳性的 RA 患者,原因可能是抗 CCP 抗体和 RF 均为阳性的 RA 患者体内的自身抗体水平更高,导致 RA 患者的炎症反应更明显。在本研究中,SII 和 SIRI 对 RA 的诊断效能似乎差别不大,根据二者的计算公式可知,二者的区别主要体现在血小板计数和单核细胞计数,目前尚不清楚血小板和单核细胞在 RA 疾病发展中扮演着何种角色。

综上所述,SII 和 SIRI 在 RA 患者中明显升高,并且可以较好地提高对 RA 的诊断效能,包括抗 CCP 抗体和 RA 血清学检测均为阴性的 RA 患者,这表明 SII 和 SIRI 未来可能成为 RA 患者早期诊断的指标之一。此外,本研究还存在一些不足之处,表现在单纯的回顾性研究、个别分组病例数较少且每组病例数和性别比例存在差异、病例区域性较为集中等,有待进行大样本、多中心的研究进一步验证本研究结论。

参考文献

- [1] ALETAHA D,SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review [J]. JAMA,2018,320(13):1360-1372.
- [2] MUELLER A L,PAYANDEH Z,MOHAMMADKHANI N,et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis;new treatment strategies [J]. Cells,2021,10(11):3017.
- [3] LI R,SUN J,REN L M,et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China;a large-scale cross-sectional survey in Beijing [J]. Rheumatology (Oxford),2012,51(4):721-729.
- [4] DE BRITO ROCHA S,BALDO D C,ANDRADE L E C. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis [J]. Adv Rheumatol,2019,59(1):2.
- [5] INGENNOLI F,CASTELLI R,GUALTIEROTTI R. Rh-

- eumatoid factors;clinical applications [J]. Dis Markers,2013,35(6):727-734.
- [6] IYENGAR K P,VAISH A,NUNE A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and Rheumatoid arthritis;clinical relevance [J]. J Clin Orthop Trauma,2022,24:101729.
- [7] GUO W,SONG Y,SUN Y,et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients:evidence from NHANES 2011-2018 [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:1071465.
- [8] HUANG H,LIU Q,ZHU L,et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer [J]. Sci Rep,2019,9(1):3284.
- [9] 白云静,陈竹,申洪波,等. 类风湿关节炎证候诊断标准研究 [J]. 世界中医药,2017,12(3):677-679.
- [10] DAIKH D I. Rheumatoid arthritis:evolving recognition of a common disease [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2022,36(1):101740.
- [11] VAN DER WOUDE D,VAN DER HELM-VAN MIL A H M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2018,32(2):174-187.
- [12] LITTLEJOHN E A,MONRAD S U. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Prim Care,2018,45(2):237-255.
- [13] MODY G M,CARDIEL M H. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2008,22(4):621-641.
- [14] ISLAM M M,SATICI M O,EROGLU S E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio,platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index,and delta neutrophil index;an extensive literature review [J]. Turk J Emerg Med,2024,24(1):8-19.
- [15] POPE J E,CHOY E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities [J]. Semin Arthritis Rheum,2021,51(1):219-229.
- [16] DIAZ-GONZALEZ F,HERNANDEZ-HERNANDEZ M V. Rheumatoid arthritis [J]. Med Clin (Barc),2023,161(12):533-542.
- [17] OBAID J M A S,ALMJYDY M M A,GARBAN M A Q,et al. Neutrophil-to-monocyte ratio is the better new inflammatory marker associated with rheumatoid arthritis activity [J]. Health Sci Rep,2023,6(8):e1478.