

# 系统性免疫指数在视网膜静脉阻塞中的研究

王涵, 祝莹, 纪莉莉

引用: 王涵, 祝莹, 纪莉莉. 系统性免疫指数在视网膜静脉阻塞中的研究. 国际眼科杂志 2022;22(11):1904-1907

基金项目: 大连市科技创新基金项目 (No.2020JJ27SN094)

作者单位: (116033) 中国辽宁省大连市第三人民医院眼科

作者简介: 王涵, 毕业于中国医科大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、葡萄膜炎。

通讯作者: 王涵. smallmic@163.com

收稿日期: 2022-03-08 修回日期: 2022-09-30

## 摘要

**目的:** 探讨系统性免疫指数 (SII)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 在视网膜静脉阻塞患者 (RVO) 中的表达情况及检测价值。

**方法:** 选取 2019-08/2021-08 在大连市第三人民医院就诊的 CRVO 患者 57 例、BRVO 患者 88 例, 正常人 89 例作为对照。比较各组血细胞计数及 SII、NLR、PLR 水平。利用受试者工作特征曲线 (ROC) 判断 SII 在 RVO 发生中的预测价值。

**结果:** CRVO 组和 BRVO 组中性粒细胞、白细胞计数和 NLR、SII 均高于对照组, 且有显著性差异 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** RVO 患者 SII 与正常人存在显著差异, SII 可能作为 RVO 诊断或病程进展监测的一个有潜力的临床评价指标。

**关键词:** 系统炎症免疫指数; 外周血细胞; 视网膜静脉阻塞; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.11.28

## Study of systemic immune index in retinal vein occlusion

Han Wang, Ying Zhu, Li-Li Ji

**Foundation item:** Dalian Science and Technology Innovation Fund (No.2020JJ27SN094)

Department of Ophthalmology, Dalian No. 3 People's Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Han Wang. Department of Ophthalmology, Dalian No.3 People's Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China. smallmic@163.com

Received: 2022-03-08 Accepted: 2022-09-30

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the expression of systemic immune-inflammation index (SII), neutrophil/lymphocyte ratio

(NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) and their value in patients with retinal vein occlusion (RVO).

• **METHODS:** A total of 57 patients with CRVO, 88 patients with BRVO and 89 normal subjects were recruited in Dalian No.3 People's Hospital from August 2019 to August 2021. Blood cell counts and SII, NLR, and PLR levels were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the predictive value of SII in the occurrence of RVO.

• **RESULTS:** Neutrophil, white blood cell counts, NLR and SII were higher in the CRVO and BRVO groups than in the control group, and there was a significant difference (all  $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The SII value of RVO patients was significantly different from normal subjects, and SII may be a potential clinical evaluation index for RVO diagnosis or disease progression monitoring.

• **KEYWORDS:** system immune - inflammation index; peripheral blood cells; retinal vein occlusion; neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio

**Citation:** Wang H, Zhu Y, Ji LL. Study of systemic immune index in retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(11):1904-1907

## 0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是引起视力障碍的一个重要原因, 其患病率约为 0.77%<sup>[1]</sup>, 是发病率仅次于糖尿病视网膜病变的一种视网膜血管疾病。当视网膜静脉中央或分支 (CRVO 或 BRVO) 发生阻塞时, 就会发生 RVO。虽然以往研究证明发生 RVO 的危险因素包括高血压、年龄、心血管疾病、血脂异常、吸烟等, 但目前 RVO 的发病原因仍然不明。有研究指出炎症反应是 RVO 发生的一个重要原因<sup>[2]</sup>。近年来, 淋巴细胞 (lymphocyte, L)、中性粒细胞 (neutrophils, N) 及血小板 (platelet, PLT) 和其衍生指标如中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 在眼部疾病特别是眼底疾病方面的诊疗价值逐渐得到越来越多的关注。系统炎症免疫指数 (system immune-inflammation index, SII) 是一个较新的反映全身炎症状态的生物学指标, 在眼科研究中证实与圆锥角膜、干眼和葡萄膜炎发病相关<sup>[3-5]</sup>。目前关于 SII 与 RVO 之间的关系目前国内未见报道。综上所述, 本研究拟选取我院 RVO 患者进行研究, 旨在明确 SII 在 RVO 患者中的表达情况及临床价值。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性病例对照研究。选取 2019-08/2021-08 于大连市第三人民医院眼科门诊就诊 RVO 患者,所有患者经过详细的眼科和一般体格检查。病例组:纳入标准:发病时间在 1mo 内;年龄不小于 18 岁;经过眼底照相、OCT 和/或 FFA 确诊为 RVO 患者。排除标准:(1)合并其他眼部疾病如青光眼及年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变等其他眼底疾病和眼部肿瘤患者;(2)眼部及全身感染病史,玻璃体切割术、眼底激光治疗病史患者,近 3mo 白内障手术患者;(3)存在肾肝心等脏器重要器质性病变者;(4)存在血液系统病变者;(5)存在自身免疫系统病变者;(6)存在恶性肿瘤者;(7)纳入研究前 1mo 内采取非甾体类抗炎药物、糖皮质激素等药物治疗者;(8)存在精神系统病变者。对照组:纳入标准:来我院进行白内障手术、翼状胬肉手术患者或体检正常人群。排除标准:(1)RVO 及其他眼底疾病、青光眼、角膜病、葡萄膜炎;(2)存在肾肝心等脏器重要器质性病变者;(3)存在血液系统病变者;(4)存在自身免疫系统病变者;(5)存在恶性肿瘤者。本研究经我院伦理委员会审批通过,患者知情同意,研究过程遵循《赫尔辛基宣言》。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集 RVO 患者及正常人眼部临床检查及一般体格检查资料。眼部检查项目包括视力、眼压、裂隙灯、眼底镜、眼底照相、OCT、眼底造影等检查。体格检查包括年龄、性别、血压、糖尿病(DM)、高血压(HT)等病史资料。

**1.2.2 血液采集** 受检者前一夜空腹至少 8h,第 2d 晨起 8:00~9:00 在空腹状态下抽取肘静脉血 3~4mL,血液保存于 EDTA 抗凝管。采取全自动血液细胞分析仪测定血小板(P)、淋巴细胞(L)、中性粒细胞(N)及白细胞(W)计数,并计算  $NLR=N/L$ ,  $PLR=P/L$ ,  $SII=N \times P/L$ 。

统计学分析:利用 SPSS 25.0 建立数据库并对数据进行分析,连续变量资料均进行了正态性检验,符合正态分布采用  $\bar{x} \pm s$  表达,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;三组间比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用 LSD- $t$  检验。计数资料采用  $n(\%)$  表示,三组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评价 SII 预测 RVO 发生的临床价值。

## 2 结果

**2.1 RVO 组与对照组一般资料比较** 本研究共纳入 RVO 患者 145 例,其中 CRVO 患者 57 例(A 组),BRVO 患者 88 例(B 组),对照组 89 例(C 组)。A 组男 28 例,女 29 例;年龄 36~84(平均  $62.89 \pm 11.75$ ) 岁。B 组男 42 例,女 46 例;年龄 44~85(平均  $60.72 \pm 8.61$ ) 岁。C 组男 44 例,女 45 例;年龄 43~83(平均  $63.09 \pm 7.76$ ) 岁。三组间年龄、性别比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),三组间高血压及糖尿病患病率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 RVO 组与对照组血液检查参数比较** A 组和 B 组中性粒细胞、白细胞计数、NLR、SII 均高于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );血小板、淋巴细胞计数、PLR 与对照组相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );A 组和 B 组各指标相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

**2.3 SII 预测 RVO 发生的 ROC 曲线** SII 预测 RVO 发生曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.631(95%CI: 0.559~0.704,  $P < 0.001$ );cut off 值为 413.71,灵敏度为 66.90%,特异度为 44.94%,见图 1。

## 3 讨论

RVO 是导致视力丧失的第二常见视网膜血管疾病,根据流行病学调查估计目前全球 RVO 患者约 1640 万<sup>[6]</sup>。RVO 发生后继发黄斑水肿、玻璃体积血、新生血管性青光眼等是导致患者视力下降的主要原因。RVO 早期诊断和早期治疗对于疾病预后和挽救视力非常重要。针对 RVO 治疗目前临床上有眼底激光,玻璃体腔注射抗 VEGF 或缓释激素等方法,但治疗主要针对其并发症如黄斑水肿或无灌注区的治疗,对病变的血管却没有行之有效的治疗措施,无法从根本治愈。患者黄斑水肿反复发作,视力进行性下降,总体治疗效果难以令人满意<sup>[7]</sup>。因此对于此类疾病如果能做到早期预防、早期诊断治疗可能对于挽救患者视力,避免或降低盲的风险的意义更为重要。

RVO 发病机制较为复杂,目前仍不清楚。近年来研究表明炎症在 RVO 的发生和发展中起着重要作用<sup>[2]</sup>。白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等作为血液中的细胞成分,在炎症反应中扮演重要角色,其衍化的炎症标志物(如 SII、NLR、PLR)在肿瘤和炎症疾病的发生、发展、转归中具有重要意义<sup>[8-10]</sup>;另外由于其获取方便、经济廉价的特点,炎症标志物与 RVO 关联逐渐受到临床研究人员的关注。

本研究对 RVO 和正常人外周血相关参数和炎症指标进行比较后发现,CRVO 和 BRVO 患者白细胞计数、中性粒细胞计数、SII、NLR 值均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。白细胞、中性粒细胞主要参与机体免疫反应细胞,在动脉粥样硬化和心脑血管疾病的炎症反应中发挥重要作用;炎症反应被认为是 RVO 的发病机制之一,白细胞和中性粒细胞的升高从某种意义上来说证明了这种推定;另外血小板在炎症反应中活化,释放促炎因子从而增强炎症反应,是参与血栓形成的重要细胞。淋巴细胞在炎症免疫反应中起重要作用,淋巴细胞减少意味着炎症反应的减退。SII 由中性粒细胞、血小板、淋巴细胞三者决定的一种综合性评价指标,是近年来新兴的一种炎症指标<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示无论是 CRVO 还是 BRVO, SII 均显著高于对照组,ROC 曲线分析表明 SII 的 AUC 为 0.631( $P < 0.01$ ),SII 可能作为一种危险因素成为日后 RVO 诊断或病程进展监测的一个有潜力的临床评价指标。

NLR 和 PLR 是近年来研究较多的系统炎症指标,与肿瘤、冠心病、糖尿病等疾病相关。NLR、PLR 和 RVO 之间的关系已有研究报道,但存在争议。Dursun 等<sup>[13]</sup>发现

表1 三组一般资料比较

组别	例数	性别(例,%)		年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	HT(例,%)	DM(例,%)
		男	女			
A组	57	28(49.1)	29(50.9)	62.89±11.75	16(28.1)	6(10.5)
B组	88	42(47.7)	46(52.3)	60.72±8.61	19(21.6)	7(8.0)
C组	89	44(49.4)	45(50.6)	63.09±7.76	20(22.5)	11(12.4)
$\chi^2/F$		0.057		1.727	0.893	0.939
$P$		0.972		0.18	0.64	0.625

注:A组:CRVO患者;B组:BRVO患者;C组:进行白内障手术、翼状胬肉手术患者或体检正常人群。

表2 三组血液检查参数比较

组别	例数	N( $\times 10^9/L$ )	P( $\times 10^9/L$ )	L( $\times 10^9/L$ )	W( $\times 10^9/L$ )	NLR	PLR	SII
A组	57	4.25±1.35	231.18±47.46	1.94±0.58	6.69±1.47	2.49±1.53	129.98±43.80	552.83±273.56
B组	88	4.20±1.05	241.17±54.45	2.07±0.63	6.84±1.39	2.21±0.88	126.02±44.76	534.91±263.90
C组	89	3.59±0.93	227.94±46.12	1.99±0.56	6.06±1.32	1.90±0.61	121.57±38.89	434.57±177.20
$t_1/P_1$		3.230/0.002	0.408/0.684	0.558/0.578	2.697/0.008	2.804/0.007	1.213/0.227	2.897/0.005
$t_2/P_2$		4.080/<0.01	1.744/0.083	0.889/0.375	3.842/<0.01	2.723/0.007	0.706/0.481	2.966/0.004
$t_3/P_3$		0.243/0.808	1.134/0.259	1.277/0.204	0.621/0.535	1.417/0.159	0.525/0.600	0.394/0.694

注:A组:CRVO患者;B组:BRVO患者;C组:进行白内障手术、翼状胬肉手术患者或体检正常人群。 $t_1/P_1$ :A组与C组比较; $t_2/P_2$ :B组与C组比较; $t_3/P_3$ :A组与B组比较。

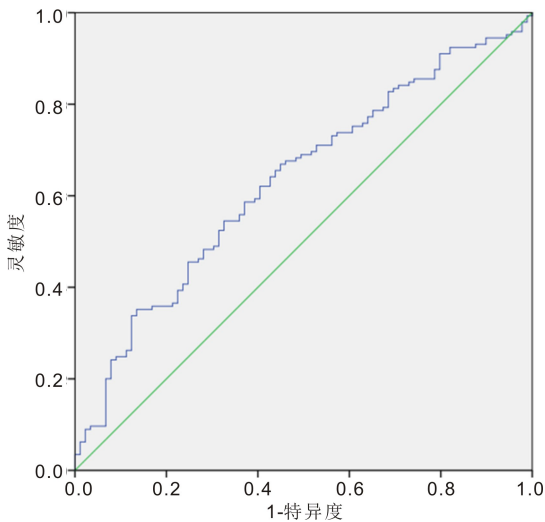


图1 SII预测RVO发生的ROC曲线。

NLR在RVO患者中显著升高;Zhu等<sup>[14]</sup>发现在BRVO中NLR和PLR均升高;Pinna等<sup>[15]</sup>发现无论是RVO整体还是分组后BRVO或CRVO中NLR及PLR均与正常人无显著差异;而Liu等<sup>[16]</sup>对8个临床研究进行荟萃分析后指出RVO组的NLR与PLR均较对照组升高,但是亚组分析却发现无论是BRVO组还是CRVO组其PLR均与对照组无显著差异。各个研究差异可能是研究所选取的样本大小,入选排除标准差别等有关。另外各个研究未能将RVO患者初始病情进一步细化,如初始病情轻重,是否存在缺血等,都可能会造成研究结果的差异。本研究将对照组与RVO组的年龄、性别、高血压、糖尿病的患病率进行了严格匹配,结果显示,CRVO组和BRVO组NLR高于对照组,差异显著,而PLR与对照组相比差异均无统计学意义( $P>$

0.05)。这与Liu等<sup>[16]</sup>的荟萃分析结果相似,表明了NLR相较于PLR可能更适合作为RVO疾病诊断和预后预测的指标。另外CRVO组和BRVO组间各指标无显著差异,提示RVO亚型间炎症情况无差异。

本研究的不足在于这是一个回顾性研究,未能对SII等炎症指标在RVO疾病变化过程中进行动态观测;另外由于所选取的患者均为近期发病,多数患者眼底出血较多,没有进行眼底造影,没有对RVO患者根据是否缺血进一步分层分析。

综上所述,本研究显示高SII可能与RVO发生相关。SII作为一个有潜力的RVO临床预测指标,评估SII有助于预测RVO的发生。

参考文献

- 1 Song PG, Xu YH, Zha MM, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health* 2019;9(1):010427
- 2 Hu YJ, Yu Y, Bu ZY, et al. Increased systemic heparanase in retinal vein occlusion is associated with activation of inflammation and thrombophilia. *Retina* 2020;40(2):345-349
- 3 Ozarslan Ozcan D, Kurtul BE, Ozcan SC, et al. Increased systemic immune-inflammation index levels in patients with dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(3):588-592
- 4 Kurtul BE, Cakmak AI, Elbeyli A, et al. Evaluation of systemic immune-inflammation index level as a novel marker for severity of noninfectious uveitis. *Int Ophthalmol* 2021;41(11):3615-3622
- 5 Elbeyli A, Kurtul BE. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio levels are associated with keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(7):1725-1729
- 6 Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions. *Lancet* 2020;396(10266):1927-1940

- 7 Stenner AM, Frederiksen KH, Grauslund J. Is there still a role of macular laser treatment in branch retinal vein occlusion in the era of intravitreal injections? *Acta Ophthalmol* 2020;98(1):9–21
- 8 Xue JS, Ma DL, Jiang JJ, *et al.* Diagnostic and prognostic value of immune/inflammation biomarkers for venous thromboembolism: is it reliable for clinical practice? *J Inflamm Res* 2021;14:5059–5077
- 9 Walzik D, Joisten N, Zacher J, *et al.* Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil- to -lymphocyte ratio, platelet - to -lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Eur J Appl Physiol* 2021;121(7):1803–1814
- 10 Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, *et al.* Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol* 2021;36(8):841–848
- 11 Fu HY, Zheng J, Cai JY, *et al.* Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Hangzhou criteria. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(1):293–301
- 12 Hu X, Shao YX, Yang ZQ, *et al.* Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with non-metastatic renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Cell Int* 2020;20:222
- 13 Dursun A, Ozturk S, Yucel H, *et al.* Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(4):343–346
- 14 Zhu DD, Liu X. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2019;2019:6043612
- 15 Pinna A, Porcu T, Marzano J, *et al.* Mean platelet volume, red cell distribution width, and complete blood cell count indices in retinal vein occlusions. *Ophthalmic Epidemiol* 2021;28(1):39–47
- 16 Liu ZY, Perry LA, Penny-Dimri JC, *et al.* The association of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2022;100(3):e635–e647