

·临床研究·

## 全身免疫炎症指数对非透析慢性肾脏病进展的预测作用

汤磊乐<sup>1</sup>, 康剑豪<sup>2</sup>, 李少敏<sup>2</sup>, 邓颖<sup>2</sup>, 刘迅<sup>2</sup>

(1. 中山大学附属第三医院心内科, 广东广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院肾内科, 广东广州 510630)

**摘要:**【目的】本研究旨在探讨全身免疫炎症指数(SII)与肾功能之间的关系,并评估其对非透析慢性肾脏病(CKD)患者肾功能恶化风险的预测价值。【方法】纳入确诊为CKD的成年非透析患者。SII计算公式为外周血中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ ) $\times$ 血小板计数( $\times 10^9/L$ )/淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )。采用logistic回归与Cox回归模型,系统评估SII水平与CKD之间的关联。【结果】在该研究队列中,共有244例(17.2%)患者出现CKD进展。随着SII水平升高,晚期CKD及其进展的患病率亦随之增加,且差异有统计学意义;与此同时,估算肾小球滤过率(eGFR)和血红蛋白水平下降,而血清肌酐、C-反应蛋白及脂蛋白(a)水平则呈上升趋势。校正混杂因素后,SII的自然对数(lnSII)与晚期CKD独立相关[OR=1.85, 95% CI(1.46, 2.35),  $P < 0.01$ ]。Cox比例风险模型进一步显示,SII是CKD进展的独立预测因子[校正后HR=1.35, 95% CI(1.09, 1.67),  $P < 0.01$ ]。亚组分析提示,SII、性别与高血压在CKD进展中存在交互作用具有统计学意义。【结论】我们的研究结果挖掘了SII与肾功能之间的密切关联,并提示SII可作为CKD进展的潜在预测指标。

**关键词:**全身免疫炎症指数;慢性肾脏病;非透析;进展;预测作用

中图分类号:R4

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2025)06-1041-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0614

## Predictive Role of the Systemic Immune Inflammation Index in the Progression of Non-Dialysis Chronic Kidney Disease

TANG Leile<sup>1</sup>, KANG Jianhao<sup>2</sup>, LI Shaomin<sup>2</sup>, DENG Ying<sup>2</sup>, LIU Xun<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China;

2. Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: LIU Xun; E-mail: naturestyle@163.com

**Abstract:** 【Objective】 Our study seeks to investigate the connection between systemic immune inflammatory index and renal function, as well as to assess its predictive capacity for the deterioration of renal function in chronic kidney disease patients with non-dialysis. 【Methods】 Adult non-dialyzing patients diagnosed with CKD were included. The computation of SII was calculated as the product of the peripheral blood neutrophil count ( $\times 10^9/L$ ) and platelet count ( $\times 10^9/L$ ), divided by the lymphocyte count ( $\times 10^9/L$ ). The logistic and Cox regression models were employed to scrutinize the linkage between SII levels and CKD. 【Results】 Out of the cohort, a significant portion of patients, numbering 244, which constitutes 17.2%, experienced progression of CKD. A notable upsurge in SII corresponded with an increased prevalence of advanced CKD and its progression, with significant difference. This trend was mirrored by a decline in the estimated glomerular filtration rate and hemoglobin levels, while serum creatinine, C-reactive protein, and lipoprotein(a) levels were on the rise. After adjusting for multiple variables, the natural logarithm of SII exhibited an independent association with advanced CKD [OR=1.85 95% CI(1.46, 2.35),  $P < 0.01$ ]. Furthermore, Cox proportional hazards model analysis

收稿日期:2025-09-02

录用日期:2025-11-06

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金区域联合基金-重点项目(2020B1515120037)

作者简介:汤磊乐,第一作者,研究方向:慢性肾脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病,E-mail:158968413@qq.com;刘迅,通信作者,主任医师,E-mail:naturestyle@163.com

revealed that SII acted as an independent predictor for CKD progression [adjusted HR= 1.35, 95% CI(1.09, 1.67),  $P < 0.01$ ]. Subgroup analysis indicated a significant interaction among SII, gender, and hypertension concerning CKD progression.【Conclusion】 Our findings underscore the robust relationship between SII and renal function, positioning SII as a potential forecaster for the progression of CKD.

**Key words:** systemic immune inflammatory index; chronic kidney disease; non-dialysis; progression; predictive effect

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(6): 1041-1049]

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率持续攀升,随之带来并发症激增和死亡率上升<sup>[1-5]</sup>。因此,挖掘可预测CKD发生与恶化的临床标志物具有积极临床意义。挖掘预测标志物,有利于制定前瞻性预防策略和开拓性治疗手段奠定基础,从而改善患者预后并优化医疗流程。持续炎症被证实是CKD进展与恶化的关键因素之一<sup>[6]</sup>。炎症级联反应激活肾素-血管紧张素系统,并引发内皮功能障碍,这些环节共同构成肾功能衰退的核心机制,加速CKD进展并加重其并发症<sup>[7-10]</sup>。由此可见,炎症过程与CKD病理生理广泛交织,解析二者关联对全面管理与干预至关重要<sup>[11]</sup>。全身免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)整合了中性粒细胞、淋巴细胞与血小板三项指标,可反映炎症与免疫应答的复杂互动。该指数已在肿瘤学领域受到广泛关注,研究证实其与宫颈癌、实体瘤及口腔鳞癌等多种恶性肿瘤均存在关联<sup>[12-14]</sup>。鉴于目前缺乏SII与CKD关系的研究,本研究旨在深入探讨并阐明SII对CKD进展的预测价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象、纳排标准

本回顾性观察研究纳入了5年间(2015年1月至2019年12月)在我医疗中心接受治疗的全部患者的电子健康记录。研究的时间范围及数据类型依据医院数据保存政策与伦理审查委员会指南确定。受限于资源条件及数据处理能力,最终共分析9 142份记录。初始共招募来自中山大学附属第三医院、确诊CKD的患者9 142例。研究纳入标准限定为:非透析CKD患者,且随访资料完整。设定以下排除标准:①随访问隔 $< 30$  d;②合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤或急性感染等并存疾病。

### 1.2 伦理

该研究已获得中山大学附属第三医院伦理委员会批准(批准号:[2019]02-490-01),并严格遵循《赫尔辛基宣言》所确立的伦理标准开展。本研究为回顾性数据分析,未施加任何额外干预,所有患者信息均已匿名处理。

### 1.3 数据采集、标本检验

所有资料均通过医院电子临床管理系统提取,涵盖基线人口学特征、合并症、干预措施、实验室检测结果及用药。首诊时即采集并分析的生化指标包括血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数及血清肌酐。常规血液学检测使用Michael F-9000全自动血液分析仪完成:白细胞计数采用半导体激光流式细胞术,红细胞及血小板计数采用鞘流阻抗法,血红蛋白(hemoglobin, HGB)测定采用SLS-血红蛋白法。生化检测由日立7180/7600-020ED全自动生化分析仪完成:总胆固醇与甘油三酯采用酶法测定;高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)采用均相酶比色法;血清白蛋白采用溴甲酚绿法;血尿素氮采用酶偶联速率法;血清肌酐采用肌氨酸氧化酶法;钙离子浓度采用循环酶偶联偶氮砷Ⅲ法测定。

### 1.4 定义

肾小球滤过率CKD-EPI算式: $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{Age} [\times 1.018 \text{如果是女性}] [\times 1.159 \text{如果是非裔美国人}]$ 。SCr(serum creatinine)为血清肌酐(单位mg/dl,备注1 mg/dL  $\approx 88.4 \mu\text{mol/L}$ ),女性 $\kappa$ 取值0.7, $\alpha$ 取值-0.329,男性 $\kappa$ 取值0.9, $\alpha$ 取值-0.411<sup>[15]</sup>。慢性肾脏病定义为:存在肾损伤证据,或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)持续 $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 达3个月及以上。肾脏结局定义为:随访期内血清肌酐较基线升高2倍,或eGFR下降 $\geq 40\%$ <sup>[16-17]</sup>。晚期CKD定义:

eGFR < 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)。全身免疫炎症指数计算算式:

SII = 中性粒细胞计数(×10<sup>9</sup>/L) × 血小板计数(×10<sup>9</sup>/L) / 淋巴细胞计数(×10<sup>9</sup>/L)。

### 1.5 统计方法

数据分布呈正态分布,则用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述;数据分布呈偏态分布,用中位数  $M(P_{25} \sim P_{75})$  描述。鉴于全身免疫炎症指数呈非正态分布,对其取自然对数后采用 ln(SII) 进行分析。连续变量依据数据分布特征,分别采用独立样本  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验进行组间比较;分类变量则使用  $\chi^2$  检验评估组间差异。采用 logistic 回归分析 ln(SII) 与晚期 CKD 之间的关联。通过多变量 Cox 比例风险回归模型及限制性立方样条曲线确定所关注结局的独立危险因素。进一步行亚组分析以探讨潜在关联。所有统计分析均使用 IBM SPSS 23.0 软件完成。

## 2 结果

研究初始队列共纳入 9 142 例确诊 CKD 患者。

经筛选,选取资料完整的成年患者 2 920 例;排除急性感染性疾病 619 例、恶性肿瘤 234 例、自身免疫性疾病 178 例及已接受肾脏替代治疗者 469 例。最终纳入分析的成年受试者为 1 420 例。随访时间间隔 390(175, 701) d。

### 2.1 基线特点

在非透析 CKD 人群中,平均年龄(62±17)岁,男性占 63.0%。依据 ln(SII) 四分位间距将患者分为 4 组:Q1 组 ln(SII) ≤ 5.75, Q2 组 ln(SII) 5.76~6.13, Q3 组 ln(SII) 6.14~6.51, Q4 组 ln(SII) > 6.51。表 1 显示,各组间男性、吸烟者及饮酒者比例差异无统计学意义;冠心病、心力衰竭、脑卒中及心房颤动患病率亦无明显差异。随 ln(SII) 升高,CKD 进展、高血压及晚期 CKD 人群比例明显增加;同时血清肌酐、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、脂蛋白(a)水平升高,而 eGFR 及血红蛋白水平下降。Q1 组降压药使用率最低,钙通道阻滞剂、β 受体阻滞剂及单片复方制剂的使用在 Q4 组最少。Q4 组体质指数(body mass index, BMI)亦最低。

表 1 根据 ln(SII) 分组的非透析 CKD 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of non-dialysis CKD patients stratified by ln(SII)

[n(%),  $M(P_{25} \sim P_{75})$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Item	Q1(n=355) ln(SII) ≤ 5.75	Q2(n=354) ln(SII): 5.76~6.13	Q3(n=354) ln(SII): 6.14~6.51	Q4(n=357) ln(SII) > 6.51	P
Male	229(64.51)	232(65.54)	216(61.02)	218(61.06)	0.48
Age/year	60.29±16.7	61.19±17.16	62.98±16.61	62.45±16.74	0.13
Smoker	58(16.34)	66(18.64)	74(20.9)	63(17.65)	0.45
Drinker	37(10.42)	36(10.17)	37(10.45)	34(9.52)	0.98
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.41±3.63	23.81±3.49	23.26±3.63	22.64±3.84	<0.01
Follow-up duration /d	380(192, 715)	463(210, 755)	401(182, 667)	352(138, 672)	0.02
Baseline SCr/(μmol/L)	95(73, 121)	98(82, 135)	101(82, 149)	118(87, 206)	<0.01
Baseline eGFR/[mL/(min × 1.73m <sup>2</sup> )]	58.77±30.29	53.78±27.56	51.01±29.22	43.51±28.63	<0.01
Hypertension	208(58.59)	236(66.67)	260(73.45)	265(74.23)	<0.01
CAD	63(17.75)	71(20.06)	81(22.88)	82(22.97)	0.26
Diabetes	163(45.92)	160(45.2)	160(45.2)	165(46.22)	0.99
Stroke	40(11.27)	44(12.43)	60(16.95)	48(13.45)	0.14
Heart failure	63(17.75)	73(20.62)	74(20.90)	85(23.81)	0.26
Atrial fibrillation	20(5.63)	14(3.95)	14(3.95)	19(5.32)	0.61
eGFR < 60 / [mL/(min × 1.73m <sup>2</sup> )]	220(61.97)	238(67.23)	248(70.06)	274(76.75)	<0.01
Progression of CKD	49(13.80)	47(13.28)	73(20.62)	75(21.01)	<0.01

续表

Item	Q1( <i>n</i> =355) ln(SII)≤5.75	Q2( <i>n</i> =354) ln(SII);5.76–6.13	Q3( <i>n</i> =354) ln(SII);6.14–6.51	Q4( <i>n</i> =357) ln(SII)>6.51	<i>P</i>
Antiplatelet drugs	141(39.72)	159(44.92)	175(49.44)	165(46.22)	0.07
Lipid-lowering drugs	221(62.25)	235(66.38)	250(70.62)	248(69.47)	0.08
Antihypertensive agents	269(75.77)	290(81.92)	304(85.88)	301(84.31)	<0.01
ARB	196(25.10)	179(22.90)	204(26.10)	203(26.00)	0.22
ACEI	64(28.60)	58(25.90)	55(24.60)	47(21.00)	0.37
CCB	198(27.2)	200(27.5)	188(25.8)	142(19.5)	<0.01
β-blocker	139(27)	149(28.9)	132(25.6)	95(18.4)	<0.01
α-blocker	39(25.2)	40(25.8)	44(28.4)	32(20.6)	0.54
SPC	60(22.7)	71(26.9)	84(31.8)	49(18.6)	<0.01
Diuretics	124(34.93)	120(33.9)	113(31.92)	158(44.26)	<0.01
Hypoglycemic agents	185(52.11)	165(46.61)	179(50.56)	185(51.82)	0.43
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	5.57±1.68	6.45±1.42	6.67±1.50	7.42±1.53	<0.01
Hemoglobin/(g/L)	122±25.61	126±21.82	121±24.28	112±23.15	<0.01
Glucose/(mmol/L)	6.25±2.67	6±2.25	6.35±3.25	6.41±3.3	0.23
Potassium/(mmol/L)	4.02±0.46	4.03±0.46	4.09±0.5	4.08±0.56	0.14
Phosphorus/(mmol/L)	1.24±0.32	1.29±0.3	1.22±0.29	1.26±0.34	0.01
Na/(mmol/L)	141±2.94	141±3.12	141±3.32	140±3.74	<0.01
Cl/(mmol/L)	104.00±3.32	104.00±3.68	103.00±4.08	103.00±4.48	<0.01
Albumin/(g/L)	36.81±6.81	37.65±6.85	37.2±6.5	36.38±6.79	0.08
HDL-C/(mmol/L)	1.17±0.39	1.20±0.43	1.21±0.38	1.18±0.38	0.57
LDL-C/(mmol/L)	2.98±1.40	2.99±1.36	3.09±1.50	3.23±1.69	0.09
LpA/(g/L)	133(71,223)	141(73,260)	141(81,295)	190(104,397)	<0.01
TG/(mmol/L)	1.33(0.91,1.83)	1.44(0.99,2.13)	1.46(0.95,1.94)	1.41(0.97,2.20)	0.11
Uric acid/(mmol/L)	398(333,489)	432(355,501)	426(349,515)	438(349,530)	0.02
CRP/(mg/L)	1.3(0.6,2.6)	1.6(0.8,3)	1.5(0.7,3.3)	2.2(1.2,4.7)	<0.01
Urine protein quantitation/g	1.50(0.42,3.82)	1.25(0.28,3.74)	1.46(0.39,4.23)	2.33(0.81,5.06)	0.03
UACR/(mg/g)	210(53,1 817)	454(35,1 800)	546(52,2 279)	912(150,3 122)	<0.01

BMI: body mass index; CAD: coronary atherosclerotic heart disease; DM: diabetes; Cr: creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Na: natrium; Cl: chlorine; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; LpA: lipoprotein A; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers; CCB: calcium channel blockers; SPC: single pill combination; UACR: urine albumin creatinine ratio.

## 2.2 SII与晚期CKD的关系

本研究采用logistic回归分析,校正人口统计学及生化变量后,探讨ln(SII)与CKD晚期(4~5期)的独立相关性(表2)。结果显示,ln(SII)与晚期CKD的相关性具有统计学意义[OR=1.85,95% CI(1.46,2.35),*P*<0.01]。此外,本研究还发现其他多个变量与晚期CKD存在关联。其中,高血压、血钾、性

别(男性)、尿酸及血磷与晚期CKD呈正相关;而低密度脂蛋白及高密度脂蛋白与晚期CKD呈负相关。

## 2.3 全身免疫炎症指数对慢性肾脏病进展的预测价值

采用Kaplan-Meier生存分析法探讨ln(SII)各组别与CKD进展概率的相关性。以Q1组为对照

表2 ln(SII)与晚期CKD的相关性  
Table 2 The correlation of ln(SII) and advanced CKD

Item	Crude model		Model 1		Model 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
ln(SII)	1.97(1.61,2.41)	<0.01	1.86(1.50,2.31)	<0.01	1.85(1.46,2.35)	<0.01
Age			0.98(0.97,0.99)	<0.01	0.99(0.98,1.00)	0.04
Male			1.39(1.05,1.83)	0.021	1.38(1.02,1.88)	0.04
BMI			0.94(0.90,0.97)	0.01	0.93(0.89,0.97)	<0.01
Hypertension			4.87(3.37,7.06)	<0.01	4.55(3.05,6.81)	<0.01
Uric acid					1.003(1.002,1.004)	<0.01
Potassium					2.09(1.55,2.83)	0.01
Phosphorus					4.68(2.89,7.60)	<0.01
HDL-C					0.48(0.31,0.72)	<0.01
LDL-C					0.78(0.69,0.89)	<0.01

Multivariable models 1 are adjusted for age, BMI, gender, hypertension, CAD, DM, heart failure; Multivariable models 2 are adjusted for age, BMI, gender, hypertension, CAD, DM, heart failure, LDL-C, HDL-C, uric acid, Potassium, Phosphorus, Na, Cl, Albumin, TG, LpA.

组,结果显示,ln(SII)值升高,尤其是Q4组,与Q1组相比,与CKD进展的相关性的增强具有统计学意义( $P<0.001$ ;图1)。

采用Cox比例风险模型评估ln(SII)对CKD进展的独立预后价值。将ln(SII)视为连续变量时,多变量回归分析显示ln(SII)与CKD进展的关联具有统计学意义,校正后的风险比为1.35,95%CI为(1.09,1.67), $P=0.007$ ,详见表3。

对分类变量进行单因素及多因素回归分析,以验证SII水平与不良结局风险增加之间的关系。然

而,校正混杂因素后,限制性立方样条分析显示,随着ln(SII)的增加,CKD进展的风险大致呈线性上升趋势,非线性检验的 $P$ 值为0.477,提示二者关系为线性关系(图2)。

#### 2.4 亚组分析

鉴于SII水平在不同人口统计学特征中存在已知差异,本研究基于年龄、性别、特定疾病史(高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、心力衰竭)及体质指数分层对研究人群进行了亚组分析。

亚组分析结果显示,性别(交互作用 $P=0.02$ )和

表3 ln(SII)与CKD进展的Cox比例风险分析  
Table 3 Cox proportional-hazard analysis of ln(SII) and CKD progression

ln(SII)	Crude model		Model 1		Model 2	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Continuous	1.5(1.22,1.85)	<0.01	1.43(1.16,1.77)	<0.01	1.35(1.09,1.67)	<0.01
Quartiles						
Q1	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
Q2	0.86(0.58,1.29)	0.47	0.84(0.56,1.26)	0.39	0.84(0.55,1.27)	0.41
Q3	1.58(1.1,2.27)	0.01	1.55(1.07,2.24)	0.02	1.48(1.02,2.15)	0.04
Q4	1.68(1.17,2.4)	0.01	1.54(1.07,2.22)	0.02	1.38(0.95,2.01)	0.09

Multivariable models 1 are adjusted for age, BMI, gender, hypertension, CAD, DM, heart failure; Multivariable models 2 are adjusted for age, BMI, gender, hypertension, CAD, DM, heart failure, LDL-C, uric acid, Potassium, Phosphorus, Na, Cl, Albumin, TG, LpA.

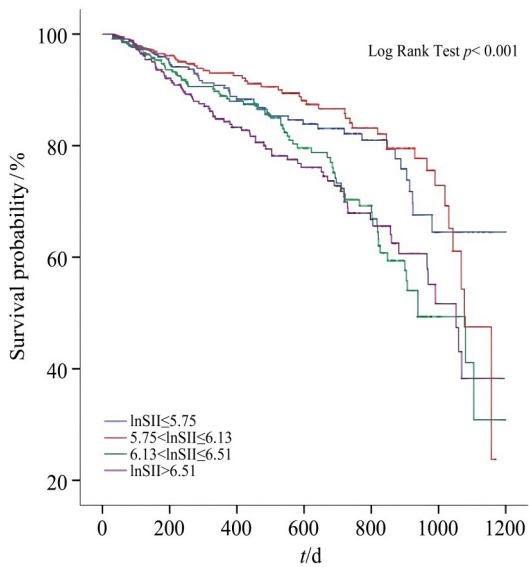


图1 基于ln(SII)分类的患者Kaplan-Meier生存分析  
Fig. 1 Kaplan-Meier survival analysis of patients according to categories of ln(SII)

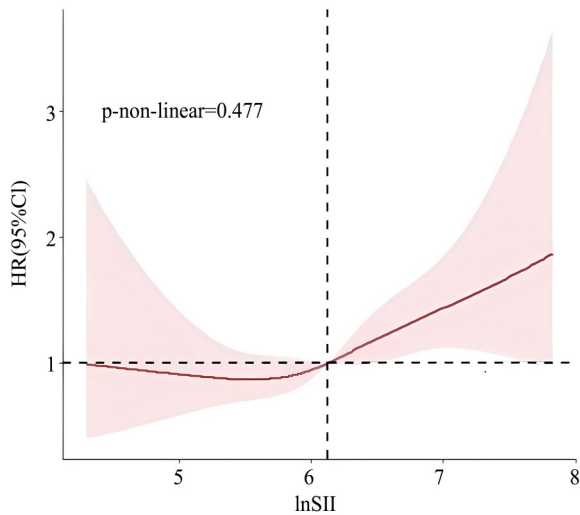


图2 限制性样条曲线分析ln(SII)危险比  
Fig. 2 Restrict spline curve for hazard ratio of ln(SII)

高血压(交互作用 $P < 0.01$ )影响ln(SII)水平与CKD进展之间的关系具有统计学意义,具体见图3。

### 3 讨论

慢性炎症在慢性肾脏病的发病机制中起着关键作用,导致死亡率增加和心血管并发症的发生。众多细胞因子、趋化因子和细胞黏附分子参与了与慢性肾脏病相关的炎症级联反应<sup>[18]</sup>。

在这些分子中,白细胞介素-6因其明确的促

Risk factor	Number	HR(95%CI)	P	P(interaction)
<b>Sex</b>				0.02
Male	887	1.60(1.23,2.07)	<0.01	
Female	517	1.00(0.66,1.51)	0.99	
<b>Age(year)</b>				0.14
≤65	716	1.23(0.91,1.66)	0.18	
>65	697	1.42(1.04,1.93)	0.03	
<b>BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>				0.24
<25	978	1.30(1.01,1.68)	0.04	
≥25	429	1.44(0.97,2.14)	0.07	
<b>HTN</b>				<0.01
No	448	1.44(0.9,2.3)	0.13	
Yes	959	1.44(1.13,1.84)	<0.01	
<b>CAD</b>				0.31
No	1116	1.33(1.04,1.7)	0.02	
Yes	280	1.25(0.73,2.13)	0.42	
<b>DM</b>				0.06
No	768	1.40(1.01,1.93)	0.04	
Yes	613	1.33(0.99,1.8)	0.06	
<b>HF</b>				0.14
No	1115	1.34(1.05,1.71)	0.02	
Yes	291	1.24(0.8,1.94)	0.33	

Multivariable models are adjusted for age, BMI, gender, hypertension, CAD, DM, heart failure, HDL-C, LDL-C, uric acid, Potassium, Phosphorus, Na, Cl, Albumin, TG, LpA.

图3 ln(SII)与CKD进展关系亚组分析

Fig. 3 Subgroup analysis of the relationship between ln(SII) and the progression of CKD

炎特性而成为肾脏疾病研究的主要焦点。慢性肾功能不全队列研究的重要发现表明,慢性肾脏病患者中白细胞介素-6水平升高与eGFR降低之间存在显著的相关性<sup>[19]</sup>。此外,Kaminska等<sup>[20]</sup>还发现了白细胞介素-6与慢性肾脏病患者动脉粥样硬化之间潜在的联系。

另一种关键细胞因子——肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,主要由免疫细胞分泌,尤其是单核细胞/巨噬细胞。研究表明,糖尿病患者的肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平较健康对照组升高,且随着糖尿病肾病的进展,肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平也呈上升趋势。此外,循环肿瘤坏死因子受体水平与eGFR降低以及终末期肾病的进展密切相关<sup>[21]</sup>。

许多炎症生物标志物已在检测和监测CKD患者的肾小球功能方面表现出潜力。例如,白细胞介素-1、纤维蛋白原等炎症标志物已作为慢性肾脏病进展的独立预后指标被提出<sup>[22-24]</sup>。然而,在临床环境中,对大量炎症因子和免疫分子进行评估在成本和可行性方面存在挑战。开发一种经济实惠且易于测量的指标,用于评估或预测慢性肾脏病患者的预后是一项艰巨的任务。

近年来,许多反映全身炎症的生物标志物不断涌现,并被用于预测多种人类疾病的发病、进展及预后。这些生物标志物包括甘油三酯葡萄糖指数<sup>[25]</sup>,乳酸与白蛋白比值<sup>[26]</sup>,SII,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)<sup>[27]</sup>,血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-

lymphocyte ratio, PLR)<sup>[28]</sup>以及淋巴细胞与单核细胞比值等<sup>[29]</sup>。

已有研究提示,传统炎症指标如NLR和PLR虽与CKD进展存在一定关联,但其预测价值并不一致。例如,Sevencan等发现<sup>[30]</sup>,在CKD1-3期患者中,NLR虽随肾功能下降而升高,却并非eGFR下降的独立危险因素( $P=0.10$ ),而PLR与肾损伤的相关性更弱( $P=0.58$ )。另外一些研究发现,NLR与及不良肾脏结局的风险增加相关<sup>[31-32]</sup>;PLR与5年死亡率之间存在J形关联<sup>[33]</sup>。Yuan等<sup>[34]</sup>指出,NLR仅在CKD4期才与终末期肾脏病风险独立相关,提示其预测效力集中于晚期人群,缺乏贯穿疾病全周期的敏感性。所以,NLR和PLR并未作为影响eGFR的独立危险因素发挥作用。

SII已被证实可用于预测冠心病<sup>[35]</sup>,围产期心肌病<sup>[36]</sup>,和乳腺癌<sup>[37]</sup>患者的预后。遗憾的是,关于SII在慢性肾脏病患者预后价值的研究较为匮乏。本研究建立了SII水平升高与高血压患病率增加之间的联系。从Q1组到Q4组,血清肌酐和C反应蛋白浓度呈逐渐升高趋势,而eGFR和血红蛋白水平则呈下降趋势。相比之下,包括利尿剂在内的降压药物的处方率显著增高。这些观察结果与CKD的已知病理生理学变化和临床实际情况相符,并进一步证实了本研究结果的有效性。SII的增加与C反应蛋白水平的升高呈平行趋势,表明二者之间存在正相关关系。这种相关性提示SII有可能作为非透析依赖性慢性肾脏病患者炎症的一个指标。

相比之下,本研究所采用的SII整合了中性粒细胞、血小板与淋巴细胞三要素,可在更早阶段捕捉低度炎症状态。多变量Cox模型显示,ln(SII)每升高1单位,CKD进展风险增加35% [ $HR=1.35$ , 95%CI (1.09, 1.67)],且限制性立方样条检验未发现阈值效应(非线性 $P=0.477$ ),证实其预测曲线平稳而持续。综上,SII不仅克服了NLR、PLR对早期肾功能恶化敏感性不足的局限,也避免了单一细胞亚群波动带来的信息偏倚,可作为非透析CKD患者肾功能恶化更具说服力的预测指标。

中性粒细胞、淋巴细胞和血小板确实在炎症过程中发挥着关键作用。中性粒细胞通过释放促炎症介质和产生活性氧<sup>[38]</sup>,在慢性肾脏病的病理生理学中发挥重要作用。淋巴细胞(包括T细胞和B细胞)在免疫系统的适应性反应中起着关键作用。血

小板被认为在炎症中起调节作用。激活的血小板启动内源性凝血级联反应,导致多种疾病的发生,血小板还可能加剧炎症状态<sup>[39]</sup>。此外,中性粒细胞计数升高主要提示感染,而淋巴细胞计数减少则表明整体健康状况不佳和生理应激<sup>[30]</sup>。血小板在多种炎症过程中与循环细胞和血管壁之间存在复杂的相互作用,这些炎症过程在不同类型的疾病中表现出多种形式<sup>[39]</sup>。

在对多种因素进行仔细校正后,结果显示SII与CKD的晚期阶段相关性具有统计学意义(见表2)。此外,如表3所示,在非透析患者中,SII的对数值与CKD的进展相关。这些发现为这一炎症标志物在预测非透析患者慢性肾脏病恶化和进展中的可能作用提供了重要视角。结果表明,SII与肾功能的相关性较之NLR和PLR更为一致。采用Logistic回归和Cox回归分析进一步强调了SII作为CKD进展预测标志物的潜在强度和重要性,提示其在识别与该疾病相关的潜在炎症动态方面可能具有优势。在分层分析中,注意到SII与性别和高血压之间的交互作用具有统计学意义。这些结果表明,特定条件或因素,即性别和高血压,对SII与CKD进展之间的关系有显著影响。

值得注意的是,性别分层分析显示,男性患者CKD进展的风险更高,而女性患者中未观察到显著相关性。这表明炎症可能在男性中表现得更为严重,从而导致肾功能恶化。

此外,高血压是CKD的公认传统危险因素<sup>[40]</sup>。血压调节涉及关键机制,包括钠调节、交感神经系统活动、体液系统(包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统)以及自身调节过程。当自身调节受损导致全身高压传递至肾小球时,会导致肾小球硬化,从而引起并加速肾脏损伤。随后,肾功能受损会因钠代谢的改变而引发高血压。毫无疑问,高血压显著影响炎症与慢性肾脏病进展之间的关系,体现了这两种相互关联的疾病之间复杂的相互作用。

本研究存在以下几点局限性:为单中心回顾性研究,样本代表性有限,结论外推需谨慎。此外,数据主要基于基线时的检测结果,缺乏动态随访信息,可能存在一定偏倚。同时未考虑死亡作为竞争风险。由于本研究短期内无法进一步扩大样本,未来仍需更多大样本、多中心及前瞻性研究进一步验证。未来将进行前瞻性的研究,减少偏倚,使结果更具代表性和外推性。

## 参考文献

- [1] Yeh HC, Lo YC, Ting IW, et al. 24-hour serum creatinine variation associates with short- and long-term all-cause mortality: a real-world insight into early detection of acute kidney injury[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6552.
- [2] Xs G, Sq C, Cy D, et al. Association of post-procedural early (within 24h) increases in serum creatinine with all-cause mortality after coronary angiography. [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 474:96-101.
- [3] Losito A, Nunzi E, Pittavini L, et al. Cardiovascular morbidity and long term mortality associated with in hospital small increases of serum creatinine [J]. *J Nephrol*, 2018, 31 (1) : 71-77.
- [4] Bernardi MH, Ristl R, Neugebauer T, et al. Very early changes in serum creatinine are associated with 30-day mortality after cardiac surgery: a cohort study. [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020: 898-907.
- [5] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [6] Chen S, Liu H, Liu X, et al. Central obesity, C-reactive protein and chronic kidney disease: a community-based cross-sectional study in southern China [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(4-5):392-401.
- [7] Sesso HD, Wang L, Buring JE, et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (2) : 304-310.
- [8] Savoia C, Schiffrin E L. Inflammation in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(2):152-158.
- [9] Boos C J, Lip G Y. Is hypertension an inflammatory process? [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(13):1623-1635.
- [10] Di Napoli M, Papa F. Systemic inflammation, blood pressure, and stroke outcome [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, 8(3):187-194.
- [11] Stuvelling EM, Hillege HL, Bakker SJ, et al. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population [J]. *Kidney Int*, 2003, 63 (2) : 654-661.
- [12] 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.
- [13] Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (43) : 75381-75388.
- [14] Hung SP, Chen PR, Ho TY, et al. Prognostic significance of the preoperative systemic immune-inflammation index in patients with oral cavity squamous cell carcinoma treated with curative surgery and adjuvant therapy [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(2):649-658.
- [15] Drawz PE, Beddhu S, Bignall ON, et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(3):311-327.
- [16] Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6681.
- [17] Furtado R, Raz I, Goodrich E L, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in type 2 diabetes according to baseline blood pressure: observations from DECLARE-TIMI 58 trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(21):1581-1591.
- [18] Kadatane SP, Satariano M, Massey M, et al. The role of inflammation in CKD [J]. *Cells*, 2023, 12(12), 1581.
- [19] Denker M, Boyle S, Anderson AH, et al. Chronic renal insufficiency cohort study (CRIC): overview and summary of selected findings [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(11) : 2073-2083.
- [20] Kaminska J, Stopinski M, Mucha K, et al. IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease [J]. *Cytokine*, 2019, 120:9-14.
- [21] Li X, Wu TT, Chen J, et al. Elevated expression levels of serum insulin-like growth factor-1, tumor necrosis factor-alpha and vascular endothelial growth factor 165 might exacerbate type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1):108-114.
- [22] Liu BC, Tang TT, Lv LL, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3):568-579.
- [23] Schaub JA, Venkatachalam MA, Weinberg JM. Proximal tubular oxidative metabolism in acute kidney injury and the transition to CKD [J]. *Kidney360*, 2021, 2(2):355-364.
- [24] Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(9):1546-1556.
- [25] Dang K, Wang X, Hu J, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003-2018 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1):8.
- [26] Zhang S, Chen N, Ma L. Lactate-to-albumin ratio: a promising predictor of 28-day all-cause mortality in critically ill patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke*

- Cerebrovasc Dis,2024,33(6):107536.
- [27] Ghafori SS, Yousefi Z, Bakhtiari E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for early diagnosis of depression: a narrative review [J]. Brain Behav Immun Health,2024,36:100734.
- [28] Saliccia S, Frisenda M, Bevilacqua G, et al. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-metastatic and metastatic prostate cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. Asian J Urol,2024,11(2):191-207.
- [29] Shi X, Yang L, Bai W, et al. Evaluating early lymphocyte-to-monocyte ratio as a predictive biomarker for delirium in older adult patients with sepsis: insights from a retrospective cohort analysis [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1342568.
- [30] Sevcencan N, Ozkan A. Associations between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, albuminuria and uric acid and the estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients with chronic kidney disease stages 1-3 [J]. Arch Med Sci,2019,15(5):1232-1239.
- [31] Burlacu A, Namolovan CA, Brinza C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)-independent prognostic marker of renal function decline in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Med, 2025, 14 (19) : 6822.
- [32] Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease [J]. Ren Fail, 2019,41(1):238-243.
- [33] Zeng M, Liu Y, Liu F, et al. J-shaped association of platelet-to-lymphocyte ratio with 5-year mortality among patients with chronic kidney disease in a prospective cohort study [J]. Int Urol Nephrol,2020,52(10):1943-1957.
- [34] Yuan Q, Wang J, Peng Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) [J]. J Transl Med,2019,17(1):86.
- [35] Zhao Z, Zhang X, Sun T, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: systematic review and meta-analyses [J]. Eur J Clin Invest,2024,54(2): e14100.
- [36] Zhang Y, Liu W, Yu H, et al. Value of the systemic immune-inflammatory index (SII) in predicting the prognosis of patients with peripartum cardiomyopathy [J]. Front Cardiovasc Med,2022,9:811079.
- [37] Pang J, Ding N, Yin N, et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker in HER2-positive breast cancer patients undergoing trastuzumab therapy [J]. Sci Rep,2024,14(1):6578.
- [38] Kouhpayeh H. Clinical features predicting COVID-19 mortality risk [J]. Eur J Transl Myol,2022,32(2): 10268.
- [39] Mezger M, Nording H, Sauter R, et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation [J]. Front Immunol, 2019,10:1731.
- [40] Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease [J]. Adv Exp Med Biol,2017,956:307-325.

(编辑 孙慧兰)