

# 全身免疫炎症指数在呼吸系统疾病中的研究进展

孙丽娜, 牛宗格, 张福帅, 曲仪庆\*

山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月3日; 发布日期: 2024年5月10日

## 摘要

炎症与呼吸系统疾病密切相关。全身免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)是一种新型的综合性炎症指标, 基于血小板、中性粒细胞及淋巴细胞的计数, 能较为全面地反映机体的免疫炎症状态, 且该指标为非侵入性、易获取、成本低, 在恶性肿瘤及炎症相关性疾病的预后方面具有可靠的参考价值。本文就SII在呼吸系统疾病发生发展预测价值的最新进展予以综述。

## 关键词

全身免疫炎症指数, 呼吸系统疾病, 预后, 综述

# Research Progress of Systemic Immune Inflammation Index in Respiratory Diseases

Lina Sun, Zongge Niu, Fushuai Zhang, Yiqing Qu\*

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 3<sup>rd</sup>, 2024; published: May 10<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Inflammation is closely related to respiratory diseases. Systemic immune inflammation index (SII) is a new type of comprehensive inflammatory index, which can comprehensively reflect the immune inflammatory state of the body based on the count of platelets, neutrophils and lymphocytes, and it is non-invasive, easy to obtain and low cost. It has reliable reference value in the prognosis of malignant tumors and inflammation-related diseases. This article reviews the latest progress in the predictive value of SII in the occurrence and development of respiratory diseases.

\*通讯作者。

文章引用: 孙丽娜, 牛宗格, 张福帅, 曲仪庆. 全身免疫炎症指数在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 283-290. DOI: 10.12677/acm.2024.1451425

## Keywords

Systemic Immune Inflammation Index, Respiratory Diseases, Prognosis, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌、慢性阻塞性肺病、哮喘和病毒性肺炎等呼吸系统疾病是医学研究的一个关键领域，影响着数百万人，造成了巨大的全球健康负担[1]。依据可靠的预后指标，对患者的病情进行合理分层，制定新的治疗或预防策略，对于减少肺部疾病的影响至关重要[2]。全身免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)是一种由全血细胞计数衍生的新型炎症指标，整合了炎症免疫过程中的外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板，可反映机体炎症反应程度及免疫、凝血的平衡状态，计算公式为血小板计数 × 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数[3]。该指标最初由 Hu 等[4]提出，在他们的研究中回顾性分析了 133 例接受治愈性切除手术的肝癌患者临床资料，并招募了 123 例患者进行前瞻性研究加以验证，发现 SII 是肝癌患者复发和生存的可靠指标。迄今为止，对 SII 的研究已从最初的肿瘤领域(肺癌、胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌等)，延伸至心脑血管疾病(心房颤动、缺血性脑卒中、急性心肌梗死、心源性休克等)、消化系统疾病(溃疡性结肠炎、急性胰腺炎等)及脓毒症等后续炎症相关疾病领域。SII 已被证实可作为评估恶性肿瘤、心脑血管系统、消化系统疾病及炎症性疾病严重程度和预后的良好指标。近期 SII 在呼吸系统疾病中的作用引起了广泛关注，SII 水平的升高与多种呼吸系统疾病(肺癌、间质性肺病、慢性阻塞性肺疾病、肺炎、支气管哮喘等)的发生和预后相关。本文对 SII 在呼吸系统疾病中的潜在应用价值进行综述，旨在为临床医生进行疾病诊疗时提供参考依据。

## 2. SII 与肺癌

肺癌仍是全球癌症相关死亡的主要病因，每年有 180 多万患者受到影响，造成了巨大的经济和社会负担[5] [6]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)是肺癌的两种病理类型[7]。随着环境的变化和不健康的生活行为日益普遍，肺癌的发生率持续上升[8]。而发病隐匿，诊断和临床评估延迟，对疾病的病理生理机制认识不足，以及缺乏有效的治疗策略等因素造成了肺癌的高死亡率，特别是在晚期患者中。研究统计，肺癌约占确诊癌症总病例的十分之一(11.4%)和总死亡的五分之一(18.0%) [9]。因此，识别有效和可靠的指标获得额外的预后信息是必要的，可以帮助临床医生及时采取相对应的预防和治疗策略。近年来，肿瘤微环境受到越来越多的关注，各种炎症细胞和炎症介质是肿瘤微环境中不可或缺的组成成分[10]。炎症调节因子和炎症细胞在恶性肿瘤的发生、侵袭和转移中发挥着关键作用。外周血白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板和急性期蛋白可反映肿瘤的炎症免疫状态，对肿瘤的预后具有重要的预测价值[11] [12]。SII 作为一种简单、经济、易检测的新型综合性炎症指标，基于外周血中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的计数，其值升高表示机体免疫防御较弱且炎症反应较强，对肺癌患者的预后价值受到广泛关注[13]，下文总结了 SII 在肺癌研究中的最新进展。

### 2.1. SII 与非小细胞肺癌

NSCLC 约占肺癌发病总数的 85% [14]，它的治疗手段包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗

[15]。尽管过去几十年来, NSCLC 的死亡率似乎受治疗的巨大进步正在下降[16]。然而, 由于缺乏可用于预测 NSCLC 病程和治疗药物耐药性的有效指标, 这些治疗手段仍然不能令人满意, NSCLC 患者的中位生存期仍低于 12 个月[17]。一项关于 SII 对 NSCLC 患者生存影响的荟萃分析发现, SII 与 NSCLC 患者的预后存在明显的相关性, 且 SII 水平越高, 患者的总生存期(Overall survival, OS)和无进展生存期(Progression-free survival, PFS)越低, 这一指数可能是 NSCLC 患者有效的生存指标[18]。2021 年 Fang Qiu 等[19]比较了 SII 在不同分期、CT 表现和病理学患者中的预后作用, 提出 SII 与 NSCLC 患者的生存率独立相关, 尤其在 I 期、实性结节及腺癌的患者中。另一项关于接受全身化疗或局部放疗 NSCLC 骨转移预后的研究发现, 与治疗前  $SII > 618.3 \times 10^9/L$  的患者相比, 治疗前  $SII < 618.3 \times 10^9/L$  的 NSCLC 患者, 总生存期延长的中位数为 2.3 个月, 治疗前 SII 可能是 NSCLC 骨转移的预后指标[20]。另外, 在 Jingjing Liu 等人的研究中报道, 基线 SII 可以帮助预测接受免疫治疗的转移性 NSCLC 患者的临床结局, 经免疫治疗后, SII 低于  $603.5 \times 10^9/L$  的患者具有更长的 PFS 和 OS [21]。Carlo Putzu 等人[22]的研究结果则与之相反, NSCLC 患者的 PFS 与免疫治疗第 6 周的 SII 水平密切相关, 但未发现与基线 SII 的相关性。这一差异可能由种族和研究方法的不同造成的。Qi Wang 等[23]动态观察了 202 例 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者接受放疗前后 SII 的变化, 得出 SII 及其动态变化与 OS 独立相关。SII 持续高的患者, 需要考虑进一步的维持治疗, 并密切跟踪, 有助于早期发现这些患者的复发转移。以上内容表明, SII 是预测 NSCLC 患者预后及评估免疫治疗或放疗效果的有前途的炎症指标。

## 2.2. SII 与小细胞肺癌

SCLC 是一种侵袭性恶性肿瘤, 占有肺癌病例的 15%, 具有高度的转移性[24], 预后较差, 且近几十年该疾病的生存率并未得到实质性改变, 因此, 寻找可靠且新颖的 SCLC 预后标志物至关重要。一项纳入了 8 项研究共涉及 2267 名患者的 Meta 分析表明, 高 SII 可能是 SCLC (尤其是中国患者)不良 OS 的有效预后指标, 且高 SII 可预测广泛期 SCLC [25]。然而, 该分析纳入的患者大部分来自亚洲, 且样本量偏小, 多为回顾性研究, 存在选择偏倚, 未来需要包括不同人群的大规模前瞻性研究来进一步验证结果。

## 3. SII 与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性、进行性的气道和肺部疾病, 以支气管梗阻为特征。具有高发病率的特点(约占成年人口的 10%), 不断扩大的世界人口的整体老龄化和亚洲的高吸烟率等其他因素使得 COPD 面临着更大的挑战[26], 世界卫生组织预测, 到 2030 年, 它将成为全球第三大死亡原因。研究发现, 免疫和炎症与 COPD 的发病和进展密切相关。COPD 患者气道中促炎细胞因子和氧化应激水平升高, 提示炎症持续存在, 导致气道上皮细胞损伤、肺泡破坏和气道重塑[27]。长期炎症刺激下, 免疫系统被过度激活, 产生大量的炎症介质和细胞因子, 如白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-17 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  等, 加剧了肺部的炎症, 还导致了肺部结构的改变[28]。有研究认为 SII 可作为慢性炎症的标志, 对机体的免疫炎症反应进行综合评价, 表现为中性粒细胞计数和血小板计数增加, 淋巴细胞计数减少[4]。Chenglin Ye 等人[29]调查分析了 NHANES 数据库 16,636 名 COPD 患者, 采用倾向评分匹配(P propensity score matching method, PSM)方法将基线水平相近的 COPD 人群与正常人群进行匹配, 得出较高水平的 SII 与较高的 COPD 患病率和全因死亡风险较高。Xuanqi Liu 等人[30]在对 275 例稳定期 COPD 患者急性加重的分析中, 除 SII 外, 进一步纳入了其他的血象炎症指标, 发现 SII 和全身炎症反应指数(Systemic inflammatory response index, SIRI)与 COPD 患者病情的严重恶化呈正相关, 且 SII 在预测 COPD 患者的病情恶化方面显示出与 SIRI 相同的优势, 优于血小板计数与淋巴细胞计数的比值(Platelet-lymphocyte ratio, PLR)、血小板计数与红细胞分布宽度的比值(Platelet counts/red cell distribution

width, PLT/RDW)等。SIRI 是一种包含血小板计数、单核细胞计数和淋巴细胞计数的指标,通常预示着更高的全身炎症水平。左皓环等人[31]的研究进一步验证了该结论, SII、SIRI 水平在 COPD 急性加重患者中明显升高,对 COPD 患者的病情评估有一定的参考价值。Elizabeth Benz 等人[32]的研究提出了新的观点,肌少症和高水平 SII 是中老年人伴有或不伴有慢性气道疾病(COPD 或哮喘)全因死亡率的独立危险因素,但前两者之间的联系尚不清楚,需进一步观察老年慢性气道疾病患者肌肉减少症临床前阶段 SII 的变化。

#### 4. SII 与哮喘

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,特征是可变气流阻塞和气道高反应性(Airway Hyper Reactivity, AHR),导致发作性和可逆性支气管收缩[33]。哮喘的病理生理机制主要涉及气道炎症、气道高反应性和气道重塑等方面。气道炎症是哮喘发病的核心环节,涉及多种细胞(嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)、炎症介质和细胞成分,炎症还参与了哮喘的气道重塑过程,与疾病的预后密切相关。在哮喘患者的气道中,嗜酸性粒细胞数量增加,并释放多种炎症介质,如白三烯、组胺和嗜酸性粒细胞、阳离子蛋白等。这些介质可导致气道平滑肌收缩、黏液分泌增加和气道重塑,从而加重哮喘症状。中性粒细胞则在哮喘急性加重期炎症进展过程中发挥作用,中性粒细胞数量增加并释放中性粒细胞弹性蛋白酶等炎症介质,加剧疾病的严重程度。淋巴细胞(特别是 T 淋巴细胞)参与哮喘的免疫应答过程。T 淋巴细胞可以分为多种亚型,其中 Th2 型淋巴细胞在哮喘的发病中起着重要作用。Th2 型淋巴细胞产生的细胞因子(如 IL-4、IL-5 和 IL-13)可促进嗜酸性粒细胞的生长、分化和激活,从而诱发哮喘的气道炎症加剧。这些炎症细胞数量变化可以反映哮喘的炎症程度和病情活动。过去许多研究关注嗜酸性粒细胞作为哮喘血液生物标志物的作用,最近,全血细胞计数参数被推荐作为与哮喘结局相关的重要补充标志物[34]。由全血细胞计数衍生的生物标志物,如 SII、NLR、PLR、单核细胞与淋巴细胞的比值(Monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)、SIRI 可反映机体免疫和慢性炎症状态。Junhua Ke 等人[35]利用 NHANES 数据库对 1999 年至 2018 年共 48305 名美国成年人进行的一项横断面研究中发现, SII、NLR、PLR、MLR 和 SIRI 与研究人群的哮喘患病率呈正相关。另外,在对 6403 名哮喘患者进行的一项纵向队列研究结果表明,较高水平的 SII 和 SIRI 与成人哮喘患者死亡风险增加显著相关。Wenke Cheng 等人的研究得出了类似的结果, SII 和 SIRI 是哮喘人群中相对稳定的新型炎症标志物,与哮喘个体的个体基线特征或潜在疾病没有显著相关性。且较高水平的 SII 和 SIRI 会显著增加哮喘患者脑卒中的患病率,特别是对于同时存在肥胖和高脂血症的患者。Tuba Erdoğan [36]研究发现,在哮喘和非甾体抗炎药加剧呼吸系统疾病(NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD)的患者中, SII 水平升高与疾病严重程度相关,而 SII 低于  $895.6 \times 10^9/L$  可以帮助排除 NERD。因此, SII 可作为哮喘流行病学、结局风险预测、表型评价的补充指标。

#### 5. SII 与肺炎

肺炎仍是全世界住院和死亡的主要原因[37]。其中,社区获得性肺炎(Community-acquired pneumonia, CAP)是一种致命的传染病,是全世界医疗实践的一个重要问题[38]。Acer 等人进行的一项纳入了 345 名 CAP 患者的前瞻性研究中发现, SII 是一种更客观的标志物,对宿主免疫和炎症状态及预后具有更好的预测可靠性,对于预测 CAP 患者 28 天死亡率具有重要价值[39]。然而,该研究排除了未住院的非严重 CAP 患者,未来需要扩大 CAP 的研究人群。2023 年 Zhan Hang 等人进行的一项回顾性研究发现,较高的 SII 是卒中患者发生中风相关肺炎(Stroke-associated pneumonia, SAP)的独立危险因素,对早期 SAP 的发生具有预测价值[40]。另有学者发现, SII 是非小细胞肺癌患者术后肺部感染的独立危险因素,对预测术后肺

炎的发生率具有临床应用价值[41]。中国学者闵娟等人对 SII 在老年重症肺炎预后方面进行了相关研究, 结果表明, 入院时 SII 水平为老年重症肺炎的预后不良因素, 且当 SII 联合白蛋白与纤维蛋白原比值 (Albumin to fibrinogen ratio, AFR)、PCT 指标的预测价值更高[42]。新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19)涉及全身炎症、免疫和凝血系统的失调, Tahsin 等人[43]的研究发现 SII 可用来评估 COVID-19 患者的疾病发展和死亡风险, 他们使用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线确定 SII 的最佳截止值为  $618.8 \times 10^9/L$ , 当  $SII > 618.8 \times 10^9/L$  时, 死亡风险增加 4.68 倍, 灵敏度为 80%, 特异度为 61.5%。随后, Haryati 等人[44]回顾性分析了 445 例 COVID-19 患者的临床资料, 得到类似的结果。Hao [45]等人对 2020 年至 2023 年期间发表的 16 篇回顾性队列研究进行 Meta 分析, 得出入院时高 SII 可以有效预测严重 COVID-19 病例, 与 COVID-19 较高的全因死亡风险相关(RR: 2.41, 95%CI: 1.78 to 3.24,  $p < 0.001$ )。来自中国的一项早期研究表明, 根据 COVID-19 诊断和治疗国家指南的定义, 高 SII 反映了炎症、血栓功能障碍及免疫功能受损, 这与新冠肺炎的严重程度和不良临床结局的发生率增加有关[46]。然而, SII 与 COVID-19 患者不良事件(例如心功能不全[47]、神经退行性疾病[48]等)的发生率及长期预后之间的相关性仍然未知。

## 6. SII 与间质性肺病

间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)是影响间质的一大类异质性疾病[49]。它影响成年人, 特别是 50 岁以上的男性, 通常预后很差[50]。炎症可能在肺纤维化的发病机制和进展中发挥作用, 它会导致中性粒细胞和血小板计数增加, 并伴有淋巴细胞计数减少[13]。中性粒细胞和淋巴细胞比率(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是亚临床的炎症的标志物, 在慢性阻塞性肺病等许多肺部疾病中有重要的临床意义[51], 其可以间接评估炎症状态以及细胞介导的免疫状态[52]。目前关于 SII 在间质性肺病中临床意义的研究较少, Victoria Maria 等人在 2018 年进行的一项回顾性研究发现, SII 在分析组和健康受试者之间没有统计学差异, 然而, 当 NLR 均值 2.8、SII 值  $> 600 \times 10^9/L$  可成为结缔组织病患者肺间质受累的标志[53]。然而, 该研究纳入的病例数少且为单一中心研究, 后续扩大研究样本量及研究中心可能会改变这些临界值。

## 7. 总结与展望

呼吸系统疾病是一类影响人们生活质量、甚至威胁生命的常见疾病。随着全球环境、生活方式和人口老龄化的变化, 呼吸系统疾病的发病率和死亡率呈上升趋势。SII 整合了外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的变化, 是一种新型的、容易获得的、无创的综合性炎症指标, 为呼吸系统疾病中的预后价值提供了新的见解, 有助于临床医生早期了解患者的疾病状况、控制效果, 预测疾病的发展趋势, 从而调整为更有效的治疗方案。然而, SII 影响呼吸系统疾病死亡率的确切机制值得进一步研究。此外, 还需要前瞻性研究和随机试验来验证这些相关性, 并探索调节 SII 的治疗意义。

## 基金项目

山东大学临床研究中心 ECCM 项目(2021SDUCRCB001)。

## 参考文献

- [1] Hurgobin, B., De Jong, E. and Bosco, A. (2018) Insights into Respiratory Disease through Bioinformatics. *Respirology*, **23**, 1117-1126. <https://doi.org/10.1111/resp.13401>
- [2] García-Río, F., Alcázar-Navarrete, B., Castillo-Villegas, D., et al. (2022) Biological Biomarkers in Respiratory Diseases. *Archivos de Bronconeumología*, **58**, 323-333. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.01.003>
- [3] Guo, D., Zhang, J., Jing, W., et al. (2018) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Future Oncology*, **14**, 2643-2650. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0285>

- [4] Hu, B., Yang, X.-R., Xu, Y., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [5] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [6] Barta, J.A., Powell, C.A. and Wisnivesky, J.P. (2019) Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*, **85**, 8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
- [7] Torre, L.A., Siegel, R.L. and Jemal, A. (2016) Lung Cancer Statistics. In: Ahmad, A. and Gadgeel, S., Eds., *Lung Cancer and Personalized Medicine*, Springer, Berlin, 1-19. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1)
- [8] Chen, W., Sun, K., Zheng, R., *et al.* (2018) Cancer Incidence and Mortality in China, 2014. *Chinese Journal of Cancer Research*, **30**, 1-12. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01>
- [9] Bade, B.C. and Dela Cruz, C.S. (2020) Lung Cancer 2020. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- [10] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., *et al.* (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [11] Vidal, A.C., Howard, L.E., De Hoedt, A., *et al.* (2018) Neutrophil, Lymphocyte and Platelet Counts, and Risk of Prostate Cancer Outcomes in White and Black Men: Results from the SEARCH Database. *Cancer Causes Control*, **29**, 581-588. <https://doi.org/10.1007/s10552-018-1031-2>
- [12] Leblanc, R., Houssin, A. and Peyruchaud, O. (2018) Platelets, Autotaxin and Lysophosphatidic Acid Signalling: Win-Win Factors for Cancer Metastasis. *British Journal of Pharmacology*, **175**, 3100-3110. <https://doi.org/10.1111/bph.14362>
- [13] Zhang, Y., Chen, B., Wang, L., *et al.* (2019) Systemic Immune-Inflammation Index Is a Promising Noninvasive Marker to Predict Survival of Lung Cancer. *Medicine*, **98**, e13788. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013788>
- [14] Amiri, A., Pourhanifeh, M.H., Mirzaei, H.R., *et al.* (2021) Exosomes and Lung Cancer: Roles in Pathophysiology, Diagnosis and Therapeutic Applications. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 308-328. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200204141952>
- [15] Osmani, L., Askin, F., Gabrielson, E., *et al.* (2018) Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC): Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.019>
- [16] Alexander, M., Kim, S.Y. and Cheng, H. (2020) Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*, **198**, 897-907. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00407-5>
- [17] Chen, Y., Zhou, H., Yang, S., *et al.* (2021) Increased ABCG2 Expression Predicts Cisplatin Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Biochemistry and Function*, **39**, 277-286. <https://doi.org/10.1002/cbf.3577>
- [18] Huang, W., Luo, J., Wen, J., *et al.* (2022) The Relationship between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 898304. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.898304>
- [19] Fu, F., Deng, C., Wen, Z., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index Is a Stage-Dependent Prognostic Factor in Patients with Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 3144-3154. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-267>
- [20] Yu, Y., Xu, S. and Cao, S. (2021) High Systemic Immune-Inflammation Index Is a Predictor of Poor Prognosis in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer and Bone Metastasis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **17**, 1636-1642. [https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt\\_176\\_21](https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_176_21)
- [21] Liu, J., Li, S., Zhang, S., *et al.* (2019) Systemic Immune-Inflammation Index, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio Can Predict Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22964. <https://doi.org/10.1002/jcla.22964>
- [22] Putzu, C., Cortinovis, D.L., Colonese, F., *et al.* (2018) Blood Cell Count Indexes as Predictors of Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *Cancer Immunology. Immunotherapy*, **67**, 1349-1353. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2182-4>
- [23] Wang, Q., Tan, X., Deng, G., *et al.* (2022) Dynamic Changes in the Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma Patients Receiving Brain Metastasis Radiotherapy. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01866-7>
- [24] Remon, J., Aldea, M., Besse, B., *et al.* (2021) Small Cell Lung Cancer: A Slightly Less Orphan Disease after Immunotherapy. *Annals of Oncology*, **32**, 698-709. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.025>

- [25] Zhou, Y., Dai, M. and Zhang, Z. (2022) Prognostic Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in Patients with Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 814727. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.814727>
- [26] López-Campos, J.L., Tan, W. and Soriano, J.B. (2015) Global Burden of COPD. *Respirology*, **21**, 14-23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
- [27] Benjamin, J.T., Plosa, E.J., Sucre, J.M.S., et al. (2021) Neutrophilic Inflammation during Lung Development Disrupts Elastin Assembly and Predisposes Adult Mice to COPD. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e139481. <https://doi.org/10.1172/JCI139481>
- [28] Van Eeden Stephan, F. and Hogg, J.C. (2020) Immune-Modulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration*, **99**, 550-565. <https://doi.org/10.1159/000502261>
- [29] Ye, C., Yuan, L., Wu, K., et al. (2023) Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 295. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02583-5>
- [30] Liu, X., Ge, H., Feng, X., et al. (2020) The Combination of Hemogram Indexes to Predict Exacerbation in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 572435. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572435>
- [31] 左皓环, 刘雅琼, 郑云, 等. SIRI、SII 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(1): 35-39.
- [32] Benz, E., Wijnant, S.R.A., Trajanoska, K., et al. (2022) Sarcopenia, Systemic Immune-Inflammation Index and All-Cause Mortality in Middle-Aged and Older People with COPD and Asthma: A Population-Based Study. *ERJ Open Research*, **8**, Article ID: 00628-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00628-2021>
- [33] Mims, J.W. (2015) Asthma: Definitions and Pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **5**, S2-S6. <https://doi.org/10.1002/alr.21609>
- [34] Szeffler, S.J., Wenzel, S., Brown, R., et al. (2012) Asthma Outcomes: Biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **129**, S9-S23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.979>
- [35] Ke, J., Qiu, F., Fan, W., et al. (2023) Associations of Complete Blood Cell Count-Derived Inflammatory Biomarkers with Asthma and Mortality in Adults: A Population-Based Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1205687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205687>
- [36] Erdogan, T. (2020) Role of Systemic Immune-Inflammation Index in Asthma and NSAID-Exacerbated Respiratory Disease. *The Clinical Respiratory Journal*, **15**, 400-405. <https://doi.org/10.1111/crj.13314>
- [37] Lanks, C.W., Musani, A.I. and Hsia, D.W. (2019) Community-Acquired Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia. *Medical Clinics of North America*, **103**, 487-501. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008>
- [38] Long, B., Long, D. and Koyfman, A. (2017) Emergency Medicine Evaluation of Community-Acquired Pneumonia: History, Examination, Imaging and Laboratory Assessment, and Risk Scores. *Journal of Emergency Medicine*, **53**, 642-652. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.05.035>
- [39] Acar, E., Gokcen, H., Demir, A., et al. (2021) Comparison of Inflammation Markers with Prediction Scores in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Bratislava Medical Journal*, **122**, 418-423. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_069](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_069)
- [40] Cui, Z., Kuang, S., Yang, X., et al. (2023) Predictive Value of the Systemic Immune Inflammation (SII) Index for Stroke-Associated Pneumonia. *Brain and Behavior*, **13**, E3302. <https://doi.org/10.1002/brb3.3302>
- [41] Jiang, R., Li, P., Shen, W., et al. (2023) 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 1486 Cases. *Thoracic Cancer*, **14**, 30-35. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14691>
- [42] 闵娟, 郝立坤, 武智强, 等. 患者入院时血清 AFR、SII 及 PCT 水平对老年重症肺炎预后不良的预测效能[J]. 山东医药, 2023, 63(21): 57-60.
- [43] Karaaslan, T. and Karaaslan, E. (2022) Predictive Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Determining Mortality in COVID-19 Patients. *Journal of Critical Care Medicine (Universitatea De Medicina Si Farmacie Din Targu-Mures)*, **8**, 156-164. <https://doi.org/10.2478/jccm-2022-0013>
- [44] Haryati, H., Wicaksono, B. and Syahadatina, M. (2023) Complete Blood Count Derived Inflammation Indexes Predict Outcome in COVID-19 Patients: A Study in Indonesia. *Journal of Infection in Developing Countries*, **17**, 319-326. <https://doi.org/10.3855/jidc.16527>
- [45] Yuan, H., Tian, J. and Wen, L. (2024) Meta-Analysis of the Systemic Immune-Inflammatory Index and In-Hospital Mortality of COVID-19 Patients. *Heliyon*, **10**, e23441. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23441>
- [46] Karimi, A., Shobeiri, P., Kulasinghe, A., et al. (2021) Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19

- Prognosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 741061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741061>
- [47] Rahmati, M., Koyanagi, A., Banitalebi, E., *et al.* (2022) The Effect of SARS-CoV-2 Infection on Cardiac Function in Post-COVID-19 Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, **95**, e28325. <https://doi.org/10.1002/jmv.28325>
- [48] Mahalaxmi, I., Kaavya, J., Mohana Devi, S., *et al.* (2020) COVID-19 and Olfactory Dysfunction: A Possible Associative Approach towards Neurodegenerative Diseases. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 763-770. <https://doi.org/10.1002/jcp.29937>
- [49] Wells, A.U. and Hirani, N. (2008) Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax*, **63**, V1-V58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
- [50] Fernández, F.E., Peris Sánchez, R., Sabater, C., *et al.* (2018) Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medical Sciences (Basel)*, **6**, Article No. 51. <https://doi.org/10.3390/medsci6020051>
- [51] Motoc, N.S., Man, M.A., Urda, A.E.C., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelets-to-Lymphocytes Ratio in Severe COPD Exacerbation: The Importance of Obstructive Sleep Apnea. *European Respiratory Journal*, **54**, PA2582. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2582>
- [52] Paliogiannis, P., Fois, A.G., Sotgia, S., *et al.* (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical Outcomes in COPD: Recent Evidence and Future Perspectives. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 170113. <https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>
- [53] Ruta, V.M., Man, A.M., Alexescu, T.G., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index-Biomarkers in Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas)*, **56**, Article No. 381. <https://doi.org/10.3390/medicina56080381>