

# 外周血SII、PLR、NLR与狼疮性肾炎活动的相关研究

刘珊珊<sup>1</sup>, 刘南池<sup>1</sup>, 马瑞霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院肾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月7日; 录用日期: 2022年11月1日; 发布日期: 2022年11月9日

## 摘要

目的: 本研究的目的是了解外周血系统性免疫性炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、血小板与淋巴比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)在狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者中的水平, 并探讨其与LN疾病活动的关系。方法: 本研究纳入2016年06月01日至2021年12月31日于青岛大学附属医院就诊符合美国风湿病学会(ACR)制定的SLE诊断标准并经肾活检病理诊断为LN的患者(117例)为研究对象。根据2019年SLE疾病活动指数SLEDAI 2K将LN患者分为轻度活动组(SLEDAI  $\leq$  9)与中重度活动组(SLEDAI  $>$  9)。分析SII、PLR、NLR在两组间与疾病活动之间的相关性。结果: LN中重度活动组SII、PLR、NLR较轻度活动组下降( $P < 0.05$ ), SLEDAI评分与SII ( $r = -0.27, P = 0.003$ )、PLR ( $r = -0.22, P = 0.019$ )负相关, 与补体C3 ( $r = 0.53, P = 0.000$ )、C4 ( $r = 0.52, P = 0.000$ )正相关。此外, 基于ROC曲线, SII、PLR联合血清白蛋白、C3、24小时尿蛋白定量预测LN活动的曲线下面积可达84.3%, 敏感度和特异度为76%和84%。结论: SII、PLR与LN疾病活动相关, 是评估LN疾病活动的潜在指标。

## 关键词

狼疮性肾炎, 系统性免疫性炎症指数, 血小板与淋巴细胞比率, 中性粒细胞与淋巴细胞比率

# Correlation Study of Peripheral Blood SII, PLR, NLR and Lupus Nephritis Activity

Shanshan Liu<sup>1</sup>, Nanchi Liu<sup>1</sup>, Ruixia Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao Shandong

Received: Oct. 7<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Nov. 9<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者 Email: anita1685@163.com

## Abstract

**Objective:** The purpose of this study was to understand the peripheral blood systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), levels in patients with lupus nephritis (LN), and to investigate their relationships with LN disease activity. **Methods:** Patients with lupus nephritis pathologically diagnosed by renal biopsy and met the diagnostic criteria for SLE set by the American College of Rheumatology (ACR) from June 1, 2016, to December 31, 2021, at the Affiliated Hospital of Qingdao University (117 cases) were included in this study. Patients with LN were divided into mild activity group ( $\leq 9$ ) and moderate-to-severe activity group ( $>9$ ) according to the 2019 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index SLEDAI-2K. Correlations between SII, PLR, NLR, and disease activity were analyzed. **Results:** SII, PLR, and NLR decreased in the moderate-to-severe activity group of LN compared with the mild activity group ( $P < 0.05$ ), and SLEDAI scores were negatively correlated with SII ( $r = -0.27$ ,  $P = 0.003$ ) and PLR ( $r = -0.22$ ,  $P = 0.019$ ) and positively correlated with C3 ( $r = 0.53$ ,  $P = 0.000$ ) and C4 ( $r = 0.52$ ,  $P = 0.000$ ). In addition, based on the ROC curve, the area under the curve of SII, PLR combined with albumin, C3, and 24-hour urine protein quantification predicted LN activity up to 84.3% with the sensitivity of 76% and the specificity of 84%. **Conclusion:** SII and PLR are associated with LN disease activity, and they are potential indicators for assessing LN disease activity.

## Keywords

Lupus Nephritis, Systemic Immune Inflammatory Index, Platelet to Lymphocyte Ratio, Neutrophil to Lymphocyte Ratio

Copyright © 2022 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

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织病,肾脏是最常受累器官,大约60%的SLE患者可出现狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN) [1]。LN以免疫复合物沉积、肾脏微血管病变、炎症、蛋白尿、血尿和进行性肾功能不全为特征[2] [3]。慢性炎症是自身免疫性疾病过程中的重要病理发展[4]。LN患者前5年内发展为终末期肾病可能性最大[5],这表明早期动态识别LN疾病状态、及时正确治疗是保留肾功能的重要手段。

LN活动及病理类型与预后密切相关,目前临床上诊断LN的金标准为肾穿刺活检术,经肾穿刺活检可以确定疾病活动的程度、病理类型及组织损伤程度,同时排除临床上类似LN的疾病,从而在治疗管理的决策过程中提供有用的信息和指导[6] [7] [8]。在LN治疗过程中,重复肾活检对制定个性化治疗方案至关重要。然而,肾活检为侵入性检查,在治疗过程中多次行肾活检较为困难[9]。此外,需要新的血清和非侵入性生物标志物来辅助动态评估疾病活动状态。

多种外周血细胞参与免疫稳态的调节,其中中性粒细胞参与体内广泛的促炎和抗炎过程;血小板调节非特异性免疫和适应性免疫,参与血栓炎症级联反应和高凝状态[10];淋巴细胞减少是免疫老化的一个典型标志[11]。系统性免疫性炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、血小板与淋巴细胞比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)三者为外周血细胞比值,可能反映机体炎症反应与免疫调节相互作用。SII、PLR、NLR作为新型的机体炎性

反应标志物,整合了有关炎症环境和生理应激的信息,三种炎症标志物在肿瘤、糖尿病、血管疾病及 COVID-19 等的诊断、预后中备受关注,但血液学指标与风湿性疾病之间的关系仍有争议,本研究以 LN 为研究对象,拟讨论三种新型炎症指标与 LN 活动的关系。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

收集 2016 年 06 月 01 日至 2021 年 12 月 31 日于青岛大学附属医院就诊符合美国风湿病学会(ACR)制定的标准,同时经肾活检病理诊断为 LN 且纳入时尚未使用激素、免疫抑制剂治疗同时符合了纳入和排除标准的患者(117 例)。排除标准:1) 其他自身免疫性疾病,如干燥综合征、类风湿性关节炎等;2) 肿瘤或血液系统疾病肿瘤;3) 使用影响血细胞计数的药物,或近 3 月输血治疗;4) 明确病原学感染证据或明显影像学检查报告(如胸部 CT)感染证据及抗生素经验治疗的有效患者。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审核批准(审批文号:QYFY WZLL 271791),研究对象均签署知情同意书。

### 2.2. 研究方法

采用全自动血细胞分析仪对纳入对象静脉血液进行检测,分别统计纳入对象的白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、血红蛋白;分别计算纳入对象 SII、PLR、NLR,计算方法为:  $SII = (P \times N)/L$ ,其中 P、N 和 L 分别代表外周血血小板、中性粒细胞和淋巴细胞计数;PLR 为  $P/L$ ;NLR 为  $N/L$ 。采用 BN-100 (SYSMEX)全自动特定蛋白分析仪检测外周血 CRP、补体 C3、C4 等水平。

### 2.3. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行分析,正态性检验行 Kolmogorov-Smirnov 检验,  $P > 0.05$  符合正态分布。正态分布的连续变量以平均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行两独立样本  $t$  检验;非正态分布的变量以四分位数间距表示,组间比较行 Mann-Whitney U 检验;分类资料行卡方检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)计算各指标对 LN 疾病活动性的诊断价值。计算曲线下面积(AUC)值以确定测试的准确性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 研究样本临床基本资料

本研究共纳入 117 名患者进行调查。LN 患者中位年龄为 28 岁。SLE 多见于女性,本实验中 LN 患者男女比例约为 1:5。根据 2019 年 SLE 疾病活动指数 SLEDAI-2K 将患者分为轻度活动组(SLEDAI 评分 0~9 分)与中重度活动组(>9)。LN 轻度活动组 50 例,年龄中位数 28 岁,男性约占 22%。中重度活动组 67 例,年龄中位数 28 岁,男性约占 14%。轻度活动组与中重度活动组间血清白蛋白(Alb)、补体 C3、补体 C4、24 小时尿蛋白定量(24 h UP)、血清肌酐(SCr)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、SII、NLR、PLR 水平的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组余各项临床指标的差异无统计学意义,见表 1、图 1。

**Table 1.** Clinical information between groups of patients with different activity levels

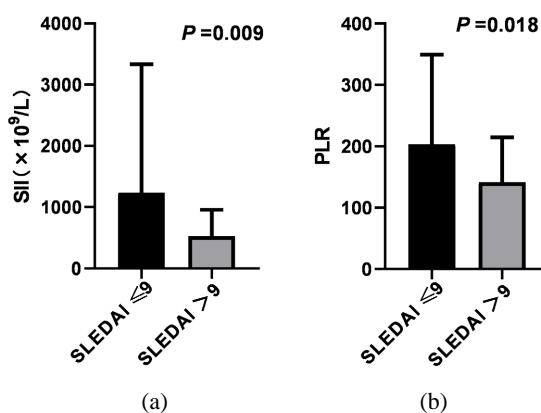
**表 1.** 不同活动度患者组间临床资料

	SLEDAI $\leq 9$ ( $n = 50$ )	SLEDAI $> 9$ ( $n = 67$ )	<i>P</i> value
Age (years)	28 (21.25, 35)	28 (20, 34)	0.499
Gender (M/F)	9/41	8/59	0.360

Continued

BMI	23.81 (21.88, 26.33)	23.81 (21.3, 24.5)	0.135
CRP (mg/L)	1.91 (0.5, 3.93)	1.34 (0.53, 4.48)	0.830
ESR (mm/H)	37 (16.6, 49.5)	41.85 (23, 59)	0.278
Alb (g/L)	28.21 ± 6.80	24.25 ± 6.47	0.002
C3 (g/L)	0.69 (0.51, 0.96)	0.35 (0.23, 0.54)	0.000
C4 (g/L)	0.12 (0.08, 0.20)	0.072 (0.07, 0.09)	0.000
24h UP (g)	2.38 (0.57, 4.36)	4.52 (1.84, 7.37)	0.002
Anti-dsDNA antibody (%)	44	53.7	0.300
SCr (μmol/L)	63.5 (45, 90.48)	74.7 (56, 104)	0.021
Hb (g/L)	110.62 ± 23.26	101.01 ± 19.04	0.018
PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	203.54 ± 73.35	174.36 ± 79.36	0.044
L (×10 <sup>9</sup> /L)	1.22 (0.74, 1.89)	1.08 (0.86, 1.71)	0.766
N (×10 <sup>9</sup> /L)	4.15 (2.24, 6.38)	2.9 (1.84, 5.08)	0.056
SII (×10 <sup>9</sup> /L)	595.20 (315.42, 276.63)	405.77 (245.27, 747.05)	0.009
NLR	2.99 (1.90, 5.85)	2.50 (1.61, 3.68)	0.044
PLR	172.93 (106.88, 264.74)	121.30 (94.74, 171.43)	0.018

注: CRP, C 反应蛋白; ESR, 血细胞沉降率; Alb, 血清白蛋白; C3, 补体 C3; C4, 补体 C4; 24 h UP, 24 小时尿蛋白定量; Anti-dsDNA antibody, 抗双链 DNA 抗体; SCr, 血清肌酐; Hb, 血红蛋白; PLT, 血小板计数; L, 淋巴细胞计数; N, 中性粒细胞计数; SII, 系统性免疫性炎症指数; NLR, 中性粒细胞与淋巴细胞比率; PLR, 血小板与淋巴细胞比率。



注: SII, 系统性免疫性炎症指数; PLR, 血小板与淋巴比率。

**Figure 1.** SII and PLR levels between patient groups with different SLEDAI scores

**图 1.** 不同 SLEDAI 评分患者组间的 SII 和 PLR 水平

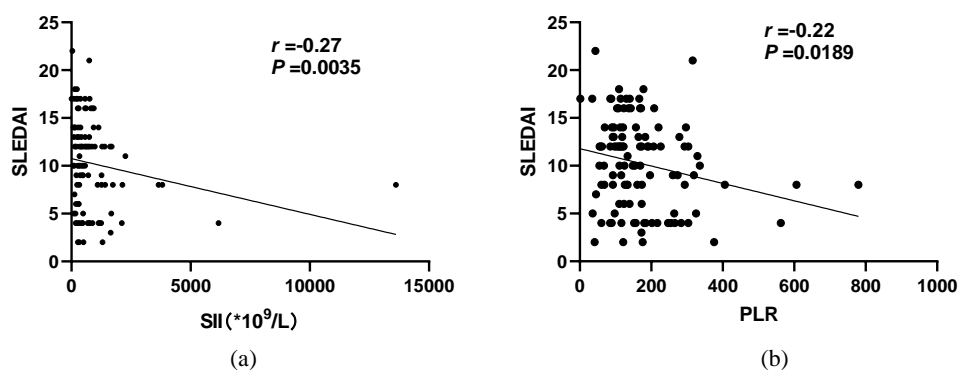
### 3.2. SII、PLR、NLR 与 LN 患者临床特征相关性

如表 2、图 2 所示, Spearman 相关性分析表明 SII、PLR 与 SLEDAI-2K 评分呈显著负相关( $P < 0.05$ ), NLR 与 SLEDAI-2K 评分无明显相关性( $P = 0.07$ )。此外, SII、PLR 两者与 C3、C4、Alb 显著正相关( $P < 0.05$ ), 如图 3 所示。然而, SII、PLR 与 CRP、ESR 均无直线相关关系。

**Table 2.** Correlation of SLEDAI-2K scores, SII and NLR with laboratory findings in patients with LN  
**表 2.** SLEDAI-2K 评分、SII 和 NLR 与 LN 患者实验室检查结果的相关性

	SLEDAI		SII		PLR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CRP (mg/L)	0.19	0.844	0.28	0.773	-0.02	0.864
ESR (mm/H)	0.138	0.178	-0.12	0.231	0.146	0.154
C3 (g/L)	-0.47	0.000	0.52	0.000	0.31	0.001
C4 (g/L)	-0.46	0.000	0.53	0.000	0.35	0.000
24 h UP (g)	0.34	0.000	0.10	0.29	-0.006	0.945
Alb (g/L)	-0.38	0.000	0.19	0.039	0.21	0.026
SLEDAI	-	-	-0.27	0.003	-0.22	0.019
SII ( $\times 10^9/L$ )	-0.27	0.003	-	-	0.62	0.000
PLR	-0.22	0.000	0.62	0.000	-	-
NLR	-0.17	0.07	0.859	0.000	0.54	0.000

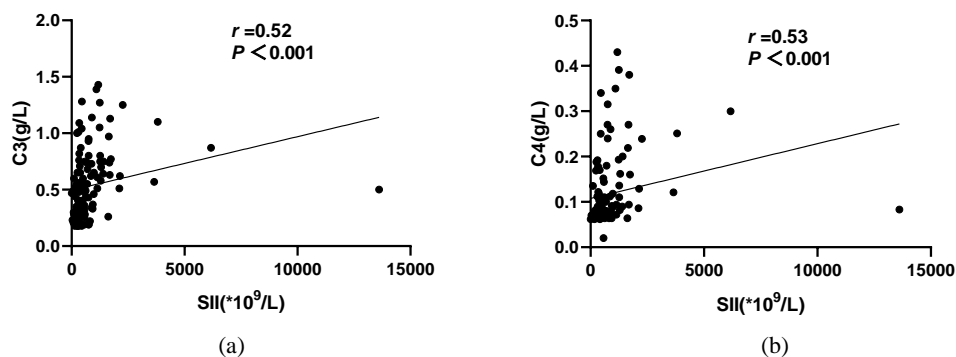
注：CRP，C 反应蛋白；ESR，血浆沉降率；C3，补体 C3；C4，补体 C4；24 h UP，24 小时尿蛋白定量；Alb，血清白蛋白；SLEDAI，SLEDAI 评分；SII，系统性免疫性炎症指数；NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比率；PLR，血小板与淋巴细胞比率。

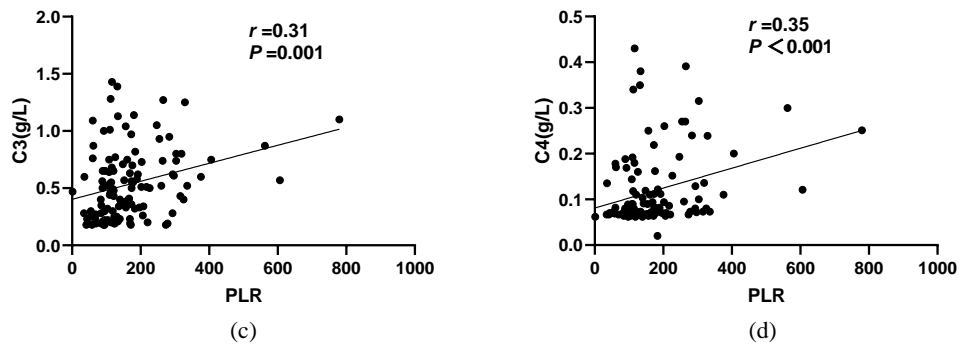


注：SII，系统性免疫性炎症指数；PLR，血小板与淋巴比率。

**Figure 2.** Correlation between SLEDAI scores and SII and PLR in LN patients

**图 2.** LN 患者 SLEDAI 评分与 SII、PLR 相关性





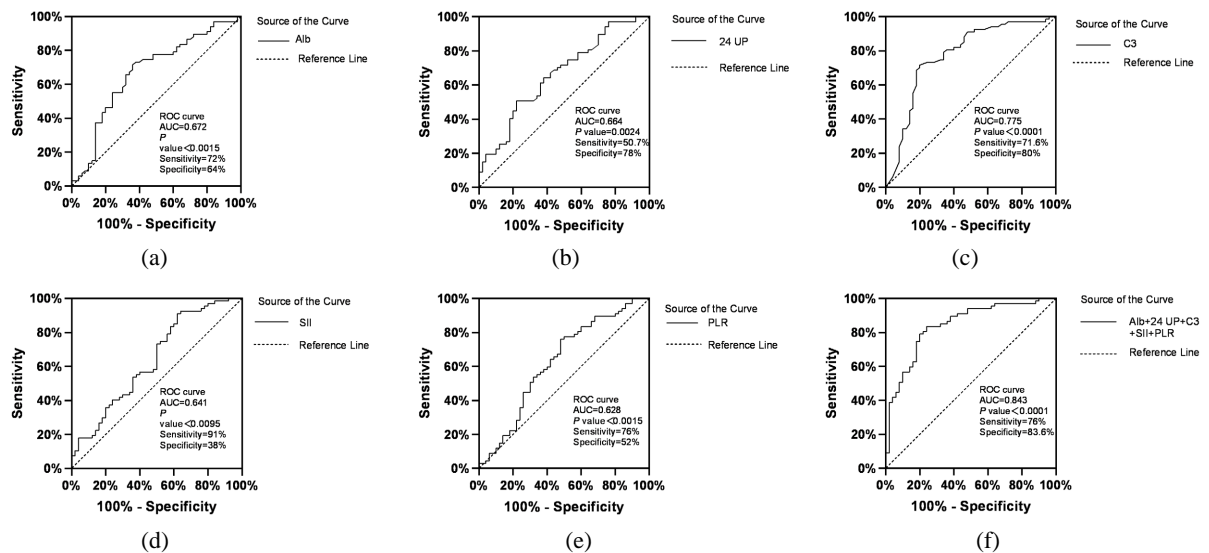
注：SII，系统性免疫性炎症指数；PLR，血小板与淋巴比率；C3，补体 C3；C4，补体 C4。

Figure 3. Correlation of SII, PLR and complement C3 and C4 in LN patients

图 3. LN 患者 SII、PLR 与补体 C3、C4 相关性

### 3.3. SII、PLR 可能作为 LN 活动性的评估指标

SII、PLR 在 LN 活动性评分诊断中价值如图 4、表 3 所示，PLR 诊断 LN 疾病活动度的 AUC 为 0.628，诊断的灵敏度和特异度分别为 76% 和 52%；SII 诊断 LN 疾病活动度的 AUC 为 0.641，诊断的灵敏度和特异度分别为 91% 和 38%；SII、PLR 联合 Alb、C3、24h UP 预测 LN 活动的曲线下面积可达 84.3%，敏感度和特异度为 76% 和 84%。



注：A、B、C、D、E、F 分别为 Alb、24 h UP、C3、SII、PLR 及以上 5 种因素联合诊断狼疮性肾炎活动的 ROC 曲线及各自的曲线下面积、P 值、灵敏度及特异度。

Figure 4. ROC curves for predicting lupus nephritis activity after SII, PLR and combination

图 4. SII、PLR 及联合后预测狼疮性肾炎活动的 ROC 曲线

Table 3. Value of SII, PLR and both combined with other indicators in the diagnosis of LN activity

表 3. SII、PLR 及两者联合其他指标在 LN 活动性诊断中的价值

	AUC	95% CI	敏感度	特异度
PLR	0.628	0.522~0.733	0.76	0.52
SII	0.641	0.538~0.743	0.91	0.38

Continued

Alb	0.672	0.571~0.773	0.72	0.64
C3	0.775	0.685~0.865	0.72	0.80
24 h UP	0.664	0.565~0.763	0.51	0.78
combination	0.843	0.770~0.916	0.76	0.84

注: PLR, 血小板与淋巴比率; SII, 系统性免疫性炎症指数; Alb, 血清白蛋白; C3, 补体 C3; 24 h UP, 24 小时尿蛋白定量; combination, PLR、SII、Alb、C3 及 24 h UP 联合。

#### 4. 讨论

LN 是自身免疫性疾病 SLE 最常见、最严重的器官并发症之一。肾脏损害的严重程度与 SLE 患者的预后密切相关。其病理特征改变为免疫复合物的沉积及其触发补体激活与炎症反应[12]。LN 活动与脏器损伤及预后相关, 目前 LN 诊断及活动度评价的金标准是肾穿刺活检, 另外临床上通过检查 C 反应蛋白、血沉以及免疫球蛋白、C3、C4 来辅助诊断疾病活动, 但目前仍缺乏一种简单且敏感性和特异性高的生物标志物来评估 LN 患者的疾病活动性。因此, 本研究对新型炎症指标 SII、PLR、NLR 与 LN 活动的相关性进行了探讨, 具有重要的临床意义。

近来有学者发现, SII、PLR 和 NLR 可能作为提示自身免疫性疾病活动性的新炎症标志物[13] [14] [15]。NLR 和 PLR 似乎是 SLE 患者全身炎症的潜在有用炎症参数, 并且可能作为提示 SLE 患者疾病活动性的两个新炎症标志物。此外, SII 在 SLE 活动相关性的研究较少, 与 LN 活动及临床特点尚未有明确证明。Wu Y 等人[13]发现, SLE 患者 NLR 和 PLR 均增加, 并且与 SLEDAI 评分和疾病活动度呈正相关。Taha 等人[16]研究发现 SLE 患者 PLR 与 SLEDAI 评分呈正相关, NLR、SII 与 SLEDAI 评分没有统计学上的显著差异。但在本研究中, 我们发现 LN 患者 SII、NLR 和 PLR 与 SLEDAI 评分之间成负相关。结果不一致性可能是由于本研究纳入的患者都是 LN 样本, 而在其他研究中为 SLE 样本, 不同的人群可能导致 SLEDAI 评分与外周血比值之间的不同, 同时考虑与分组标准差异、是否使用激素及免疫抑制剂有关。总之, 我们首次证明在 LN 中, PLR、SII 与 SLEDAI 评分成负相关。

血小板来源于巨噬细胞, 在凝血、炎症、免疫中发挥重要作用[17]。血小板减少等血液系统表现是 SLE 的常见特征, 也是 2019 欧洲风湿病联盟、美国风湿病学会 SLE 分类标准之一[18]。Carli L 等人[19]在系统综述中证实: 淋巴细胞减少与 LN 疾病活动及复发相关。淋巴细胞的减少可能是与体内抗淋巴细胞抗体产生及淋巴细胞自身凋亡有关[20]。同时固有免疫异常在自身免疫性疾病中具有关键性作用[21], 中性粒细胞可引起感染部位的炎症反应及变态反应, 从而会造成组织损伤, 引起免疫病理损害; 同时中性粒细胞减少后, 其吞噬作用及溶酶体活性降低, 可能会加剧疾病的发展。本研究中, 中重度活动组较轻度活动组 LN 患者血小板、中性粒细胞及淋巴细胞均下降, 同时中重度活动组 SII、PLR、NLR 较轻度活动组低, 考虑与 LN 疾病活动时血小板、中性粒细胞减少可能较淋巴细胞减少更为显著有关。

本研究将 SII、PLR 与 Alb、24 h UP、C3 通过 ROC 曲线评估 LN 活动的程度, 联合以上 5 种因素后评估 LN 活动的 AUC 为 0.843, 敏感度和特异度可达 76% 和 84%, 提示 SII、PLR 具有一定的 LN 活动评估的效能。

本研究结果提示 SII、PLR 一定程度上可以反应 LN 疾病活动, 是评估 LN 患者疾病活动性及评估治疗效果的炎症指标。外周血获得炎症指标辅助检测 LN 患者疾病活动具有检测较为方便、快捷、可重复等优点, 可补充肾穿刺之后对于 LN 疾病活动的判断, 对制定个性化治疗方案具有重要意义。本研究存在一定的局限性, 这是一项单中心研究, 可能存在偏倚; 同时, 本研究样本量较少。因此, 需要进行更大规模的样本量及多中心研究来验证我们的结果。

## 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Parikh, S., Almaani, S., Brodsky, S., *et al.* (2020) Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, **76**, 265-281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
- [2] Ding, Y., Tan, Y., Qu, Z., *et al.* (2020) Renal Microvascular Lesions in Lupus Nephritis. *Renal Failure*, **42**, 19-29. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1702057>
- [3] Kwok, S. and Tsokos, G.J. (2018) New Insights into the Role of Renal Resident Cells in the Pathogenesis of Lupus Nephritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **33**, 284-289. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.383>
- [4] Suzuki, K. (2019) Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules*, **9**, Article No.10. <https://doi.org/10.3390/biom9060223>
- [5] Zhang, L., Lee, G., Liu, X., *et al.* (2016) Long-Term Outcomes of End-Stage Kidney Disease for Patients with Lupus Nephritis. *Kidney International*, **89**, 1337-1345. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.014>
- [6] Goilav, B., Putterman, C. and Rubinstein, B.C. (2015) Biomarkers for Kidney Involvement in Pediatric Lupus. *Biomarkers in Medicine*, **9**, 529-543. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.25>
- [7] Morales, E., Galindo, M., Trujillo, H., *et al.* (2021) Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron*, **145**, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000511268>
- [8] Anders, H., Loutan, J., Bruchfeld, A., *et al.* (2019) The Management of Lupus Nephritis as Proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfab351. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab351>
- [9] Koutsonikoli, A., Trachana, M., Farmaki, E., *et al.* (2017) Novel Biomarkers for the Assessment of Paediatric Systemic Lupus Erythematosus Nephritis. *Clinical and Experimental Immunology*, **188**, 79-85. <https://doi.org/10.1111/cei.12913>
- [10] Maouia, A., Rebetz, J., Kapur, R., *et al.* (2020) The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfusion Medicine Reviews*, **34**, 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.09.005>
- [11] Sheu, T. and Chiang, B.J. (2021) Lymphopenia, Lymphopenia-Induced Proliferation, and Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 4152. <https://doi.org/10.3390/ijms22084152>
- [12] Davidson, A. and Aranow, C. (2010) Lupus Nephritis: Lessons from Murine Models. *Nature Reviews Rheumatology*, **6**, 13-20. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.240>
- [13] Wu, Y., Chen, Y., Yang, X., Chen, L. and Yang, Y. (2016) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Were Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *International Immunopharmacology*, **36**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.006>
- [14] Düzenli, T. and Ata, E. (2020) NLR and PLR as Potential Markers of Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis? *Advances in Rheumatology*, **60**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00129-5>
- [15] Wang, Z., Kong, L., Zhang, H., *et al.* (2021) Tumor Necrosis Factor Alpha -308G/A Gene Polymorphisms Combined with Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Efficacy and Safety of Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis Arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 811719. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.811719>
- [16] Taha, S., Samaan, S., Ibrahim, R.A., *et al.* (2022) Can Complete Blood Count Picture Tell Us More about the Activity of Rheumatological Diseases? *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, **15**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/11795441221089182>
- [17] Maouia, A., Rebetz, J., Kapur, R. and Semple, J.W. (2020) The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfusion Medicine Reviews*, **34**, 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.09.005>
- [18] Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., *et al.* (2019) 2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 1400-1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- [19] Carli, L., Tani, C., Vagnani, S., *et al.* (2015) Leukopenia, Lymphopenia, and Neutropenia in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Clinical Impact—A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **45**, 190-194. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.009>
- [20] 陈敏, 李照华, 姚航田, 王彩虹, 李小峰. 系统性红斑狼疮淋巴细胞减少机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(21): 849-852.
- [21] Li, P., Jiang, M., Li, K., *et al.* (2021) Glutathione Peroxidase 4—Regulated Neutrophil Ferroptosis Induces Systemic Autoimmunity. *Nature Immunology*, **22**, 1107-1117. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00993-3>