

系统免疫炎症指数对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎的疗效预测价值*

刘亚静¹ 徐胜珍² 武智强¹ 李海燕² 赵旭¹ 李红宁¹

(保定市第一中医院 1. 检验科; 2. 肾病风湿科, 河北 保定 071000)

【摘要】 目的 探讨系统免疫炎症指数(SII)对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎(RA)的疗效预测价值。**方法** 选取2019年1月—2021年6月我院收治的200例RA患者,根据患者接受肿瘤坏死因子拮抗剂治疗后的疗效分为无效组42例和有效组158例。对比两组患者的基线资料、血常规指标、疾病活动性评分(DAS28)、视觉模拟评分(VAS)、晨僵时长以及不良反应,分析肿瘤坏死因子拮抗剂治疗RA的疗效与临床病理特征的关系,绘制SII预测肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的ROC曲线并确定SII的最佳临界值,分析SII临界值与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的关系,COX回归分析临床病理特征与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的预测因素。以预测因素建立预测模型,其中模型一不包含SII值,模型二包含全部因素,对两个预测模型进行Hosmer-Lemeshow检验。**结果** 200例患者的治疗总有效率为79.00%。治疗前,两组患者DAS28、VAS和晨僵时长比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,有效组DAS28、VAS、晨僵时长均小于无效组,且均小于治疗前,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。SII值对肿瘤坏死因子拮抗剂的疗效预测价值较高,ROC曲线下面积为0.874(95%CI:0.792~0.963, $P<0.001$),灵敏度为81.2%,特异性为78.8%,C-index为0.947(95%CI:0.880~0.989, $P<0.001$),最佳临界值为710.28。患者的SII水平越低,肿瘤坏死因子拮抗剂的疗效越好。COX回归分析显示中性粒细胞计数(N)、血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(L)、SII、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、CCP、DAS28、VAS与晨僵时长均具有一定的肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测能力($P<0.05$)。预测模型一P值为0.763,预测模型二P值为0.975,均提示拟合优度良好。**结论** SII对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗RA的疗效具有预测价值。

【关键词】 系统免疫炎症指数;肿瘤坏死因子拮抗剂;类风湿关节炎;炎症;自身免疫

【中图分类号】 R593.22 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.023

The predictive value of the systemic immune inflammatory index on the efficacy of tumor necrosis factor antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis

LIU Yajing¹, XU Shengzhen², WU Zhiqiang¹, LI Haiyan², ZHAO Xu¹, LI Hongning¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Baoding First Chinese Traditional Medicine Hospital, Baoding 071000, Hebei, China;

2. Department of Nephrology and Rheumatology, Baoding First Chinese Traditional Medicine Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of the systemic immune inflammation index (SII) on the efficacy of tumor necrosis factor antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 200 RA patients admitted to our hospital from January 2019 to June 2021 were selected and divided into ineffective group (42 cases) and effective group (158 cases) according to the efficacy of tumor necrosis factor antagonist treatment. Baseline data, blood routine indicators, disease activity score (DAS28), visual analogue scale (VAS), morning stiffness duration and adverse reactions were compared between the two groups. The relationship between the efficacy of tumor necrosis factor antagonist in the treatment of RA and clinicopathological features was analyzed. The ROC curve of SII for predicting the efficacy of TNF-antagonist was drawn and the optimal cut-off value of SII was determined. The relationship

基金项目:保定市科技计划项目(2041ZF124)

通讯作者:徐胜珍,主任医师,E-mail:2094524697@qq.com

引用本文:刘亚静,徐胜珍,武智强,等.系统免疫炎症指数对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎的疗效预测价值[J].西部医学,2023,35

(3):432-437. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.023

between the cut-off value of SII and the efficacy of TNF-antagonist was analyzed. The clinicopathological characteristics and predictors of TNF-antagonist efficacy were analyzed by COX regression. The prediction model was built with the predictors, model one did not include SII value, and model two included all factors. The Hosmer-Lemeshow test was used to investigate the two prediction models. **Results** The total effective rate of treatment for 200 patients was 79.00%. Before treatment, there was no significant difference in DAS28, VAS and morning stiffness duration between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the DAS28, VAS and morning stiffness duration in the effective group were less than those in the ineffective group, and the difference was statistically significant (all $P<0.05$). The SII value has a high predictive value for the efficacy of tumor necrosis factor antagonists. The area under the ROC curve is 0.874 (95% CI: 0.792~0.963, $P<0.001$), the sensitivity is 81.2%, and the specificity is 78.8%, C-index is 0.947 (95% CI: 0.880~0.989, $P<0.001$), and the best critical value is 710.28. The lower the patient's SII level, the better the efficacy of tumor necrosis factor antagonists. COX regression analysis showed neutrophil count (N), platelet count (PLT), lymphocyte count (L), SII, C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), CCP, DAS28, VAS and morning stiffness all have certain ability to predict the efficacy of tumor necrosis factor antagonists ($P<0.05$). The P value of prediction model one is 0.763, and the P value of prediction model two is 0.975, both of which indicate a good goodness of fit. **Conclusion** SII has predictive value for the efficacy of tumor necrosis factor antagonists in RA.

【Key words】 Systemic immune inflammation index; Tumor necrosis factor antagonists; Rheumatoid arthritis; Inflammation; Autoimmunity

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性系统性自身免疫疾病,主要临床表现以滑膜炎为基础,累及手、足等多处关节^[1]。RA 在全球范围内发病率为 1%,其中女性发病的风险高于男性^[2]。RA 的发病机制十分复杂,目前尚未完全阐明,与其相关的危险因素有遗传、感染、环境刺激等^[3]。RA 目前还无法被根治,只能通过一些治疗手段缓解病情^[4]。随病程的发展,受累关节会出现软骨破坏、关节畸形、损伤等情况,最终导致残疾^[5]。在生活质量降低的同时还要忍受持续的疼痛,这也可能对患者的心理健康产生一定的影响^[6]。常用于缓解 RA 症状的药物有甲氨蝶呤、来氟米特、糖皮质激素等,此类药物疗效显著,但也存在一定的副作用,可能会导致口腔溃疡、肝功能下降、感染、向心性肥胖等症状出现^[7-8]。生物制剂类药物是经过多年临床实验验证的更加高效安全的 RA 治疗药物,其中肿瘤坏死因子拮抗剂能够通过调节机体免疫力降低肿瘤坏死因子对炎症的诱导,防止软骨被侵蚀,骨质受到破坏^[9]。系统免疫炎症指数(Systemic immune inflammation index, SII)是通过中性粒细胞计数(Neutrophil count, N)、血小板计数(Platelet count, PLT)、淋巴细胞计数(Lymphocyte count, L)三个数值计算而来的指标,多项相关研究^[10-12]表明 SII 能够应用于预测非小细胞肺癌、胰腺癌、胃癌等肿瘤的预后,可作为炎症指标反映肿瘤及慢性炎症患者的机体炎症状态,但对于 RA 的相关预测目前鲜有报道。本研究回顾了使用肿瘤坏死因子拮抗剂治疗 RA 的患者的疗效与临床病理特征,旨在探究 SII 值对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗 RA

的疗效预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月我院收治的 200 例 RA 患者作为研究对象,根据患者接受肿瘤坏死因子拮抗剂治疗后的症状改善程度分为无效组 42 例和有效组 158 例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《类风湿性关节炎诊断及治疗指南》^[13]中的诊断标准。②初次就诊。③病程不长于 1 年。④结核感染 T 细胞斑点试验结果为阴性。⑤患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①接受治疗时合并其他感染。②患有严重心内科或肝肾疾病。③合并恶性肿瘤。④合并精神障碍疾病。⑤患者处于哺乳期或孕妇。⑥近期服用影响肿瘤坏死因子拮抗剂的药物。⑦其他原因。本研究经医院伦理委员会审核同意。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集 包括年龄、性别、病程、治疗前后的血液检测指标[N、PLT、L、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、类风湿因子(Rheumatoid factor, RF)、红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)和抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, CCP)]、疾病活动性评分(Disease activity score, DAS28)、视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)、晨僵时长以及不良反应。

1.3.2 治疗方法 所有患者接受常规治疗:口服塞来昔布胶囊(商品名:西乐葆,国药准字 J20140072,辉瑞制药有限公司),0.2 g/次,1 次/d;口服甲氨蝶呤片(国药准字 H31020644,上海上药信谊药厂有限公

司),10 mg/次,1 次/周;口服来氟米特片(商品名:妥抒,国药准字 H20050175,福建汇天生物药业有限公司),20 mg/次,1 次/d。在此基础上于肿痛明显的关节腔注射重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白[商品名:益赛普,国药准字 S20050059,三生国健药业(上海)股份有限公司],其中大关节注射量为 25 mg/次,小关节注射量为 12.5 mg/次,1 次/周。治疗周期为 3 个月。

1.4 疗效评价标准 根据美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)制定的标准^[14],以患者接受治疗后血液检测相关指标、DAS28 评分、VAS 评分、晨僵时长达到 ACR20(缓解 20%)及以上为有效,ACR20 以下为无效来评价患者的临床疗效。

1.5 统计学分析 使用 SPSS 20.0 软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间单因素分析使用 *t* 值检验;计数资料用率(%)表示,单因素分析使用卡方检验。使用 MedCalc 软件绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线确定 RA SII 的临界值,计算曲线下面积(Area under curve, AUC)及其 95% CI、敏感度和特异性。用 COX 回归分析分析临床病理特征与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测的相关因素,并将具有统计学意义的因素纳入预测模型中进行 Hosmer-Lemeshow 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 200 例患者治疗总有效率:158/200×100%=79.00%。两组间的年龄、性别、病程及不良反应差异均无统计学意义(*P*>0.05);N、PLT、L、SII、CRP、RF、ESR、CCP 比较差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗 RA 的疗效与临床病理特征的关系 治疗前,两组患者 DAS28、VAS 和晨僵时长比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,有效组 DAS28、VAS、晨僵时长均小于无效组,且均小于治疗前,差异具有统计学意义(均 *P*<0.05);无效组治疗前后 DAS28、VAS 和晨僵时长差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 确定 RA SII 临界值 根据患者接受治疗前 SII 值与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效绘制的 SII 预测肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的 ROC 曲线。ROC 曲线下面积为 0.874(95% CI:0.792~0.963, *P*<0.001),灵敏度为 81.2%,特异性为 78.8%,C-index 为 0.947(95% CI:0.880~0.989, *P*<0.001),对肿瘤坏死因子拮抗剂疗效具有较高的预测价值(*P*<0.05)。SII 最佳临界值

表 1 两组患者一般资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\times 10^{-2})$]				
Table 1 General data analysis between the two groups of patients				
项目	无效组(<i>n</i> =42)	有效组(<i>n</i> =158)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	48.31±12.64	47.65±12.75	0.299	0.765
性别				
男	16(38.10)	63(39.87)	0.044	0.834
女	26(61.90)	95(60.13)		
病程(月)	9.13±2.68	8.89±2.36	0.569	0.570
N($\times 10^9$ /L)	6.02±1.87	4.54±1.71	4.887	<0.001
PLT($\times 10^9$ /L)	347.14±106.29	248.16±92.35	5.976	<0.001
L($\times 10^9$ /L)	1.71±0.61	2.23±0.70	4.390	<0.001
SII	1222.10±374.89	505.22±178.88	17.692	<0.001
CRP(mg/L)	31.07±7.61	25.68±6.39	4.661	<0.001
RF(U/mL)	226.94±67.85	194.94±41.71	3.816	<0.001
ESR(mm/h)	38.86±12.43	31.16±9.64	4.315	<0.001
CCP(U/mL)	102.88±37.32	60.14±22.56	9.359	<0.001
不良反应				
呼吸道感染				
是	1(2.38)	3(1.90)	0.039	0.843
否	41(97.62)	155(98.10)		
尿路感染				
是	0(0.00)	1(0.63)	0.267	0.605
否	42(100.00)	157(99.37)		
消化不良				
是	0(0.00)	2(1.27)	0.537	0.464
否	42(100.00)	156(98.73)		
腹泻				
是	0(0.00)	1(0.63)	0.267	0.605
否	42(100.00)	157(99.37)		

表 2 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗 RA 的疗效与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Relationship between the efficacy of tumor necrosis factor antagonists in the treatment of RA and its clinicopathological Features				
项目	无效组(<i>n</i> =42)	有效组(<i>n</i> =158)	<i>t</i>	<i>P</i>
DAS28(分)				
治疗前	4.76±1.03	4.52±1.68	0.882	0.379
治疗后	4.55±0.89	3.76±0.94 ^{①②}	4.894	<0.001
VAS(分)				
治疗前	8.16±2.32	7.98±2.14	0.476	0.635
治疗后	7.64±2.05	5.22±1.23 ^{①②}	9.689	<0.001
晨僵时长(min)				
治疗前	92.64±21.58	90.21±20.67	0.671	0.503
治疗后	85.16±16.14	73.26±13.88 ^{①②}	4.768	<0.001

注:与治疗前相比,①*P*<0.05;与无效组比较,②*P*<0.05。
为 710.28。见图 1。
2.4 SII 临界值与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的关系 根据 2.3 中得到的 SII 临界值将 SII 值>710.28 的患者分为 SII 高组,SII 值≤710.28 的患者分为 SII 低

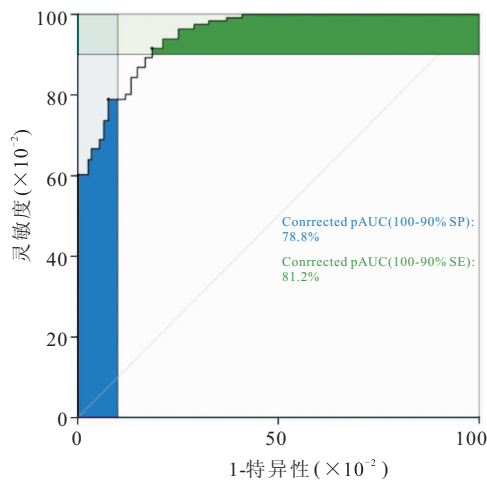


图 1 SII 预测肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of SII predicting the efficacy of tumor necrosis factor antagonists

组,分析 SII 值与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的关系,组间差异具有统计学意义($P<0.05$),提示 SII 值的高低与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效相关。见表 3。

2.5 临床病理特征与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测的 COX 回归分析 临床病理特征与肿瘤坏死因子拮

表 3 SII 临界值与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的关系[$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 The relationship between the critical value of SII and the efficacy of tumor necrosis factor antagonists

组别	n	SII 值	
		高	低
无效组	42	42(100.00)	0(0.00)
有效组	158	34(21.52)	124(78.48)
χ^2		86.742	
P		<0.001	

抗剂疗效预测的单因素 COX 回归分析结果显示,N、PLT、L、SII、CRP、RF、ESR、CCP、DAS28、VAS 与晨僵时长均具有一定的肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测能力($P<0.05$)(图 2)。根据单因素 COX 回归分析结果,将具有统计学意义的因素纳入多因素 COX 回归分析中。以 N、PLT、L、CRP、RF、ESR、CCP、DAS28、VAS、晨僵时长建立肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测模型一,在预测模型一的基础上加入 SII 建立肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测模型二(表 4)。对肿瘤坏死因子拮抗剂预测模型一、二进行 Hosmer-Lemeshow 检验,预测模型一 $P=0.763$,预测模型二 $P=0.975$,均提示拟合优度良好,见表 5。

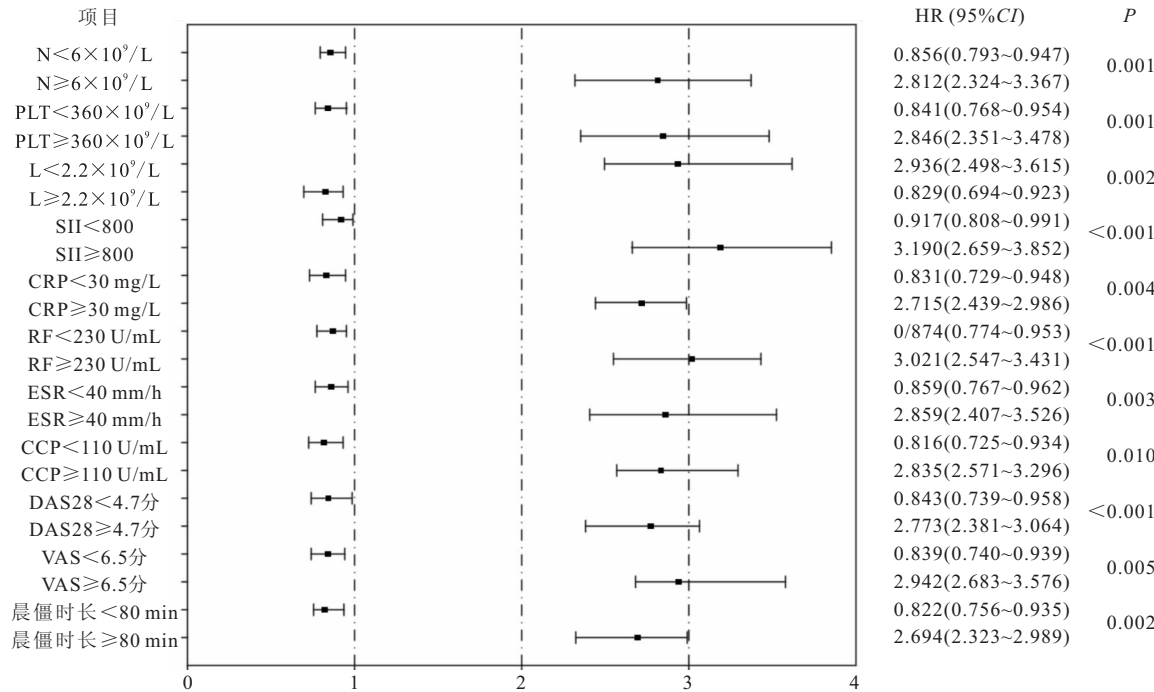


图 2 临床病理特征与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测的单因素 COX 回归分析

Figure 2 Univariate COX regression analysis of clinicopathological features and efficacy prediction of tumor necrosis factor antagonists

3 讨论

RA 通常由于外来抗原对遗传易感人发生作用,导致自身免疫受到影响,机体受到刺激后出现自身免疫反应^[15]。在 RA 的发生、发展过程中,肿瘤坏死因子等炎症细胞因子起到了重要的作用^[16]。受多种因素影响,RA 患者体内的单核-巨噬细胞被过度活化,分泌大量肿瘤坏死因子,在关节处反向促进滑膜细胞活化增殖并诱导巨噬细胞分化为破骨细胞,造成骨质吸收异常,加重关节病变^[17-18]。因此,尽早控制炎症,阻止软骨与骨破坏是 RA 的治疗重点。肿瘤坏死因子

表 4 临床病理特征与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测的多因素 COX 回归分析

项目	预测模型一			预测模型二		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
N	0.856	0.793~0.947	<0.001	2.812	2.324~3.367	0.002
PLT	0.841	0.768~0.954	<0.001	2.846	2.351~3.478	0.003
L	2.936	2.498~3.615	0.004	0.829	0.694~0.923	<0.001
CRP	0.831	0.729~0.948	0.002	2.715	2.439~2.986	0.003
RF	0.874	0.774~0.953	0.005	3.021	2.547~3.431	<0.001
ESR	0.859	0.767~0.962	0.006	2.859	2.407~3.526	0.001
CCP	0.816	0.725~0.934	0.016	2.835	2.571~3.296	0.008
DAS28	0.843	0.739~0.958	0.002	2.773	2.381~3.064	<0.001
VAS	0.839	0.740~0.939	0.002	2.942	2.683~3.576	0.006
晨僵时长	0.822	0.756~0.935	<0.001	2.694	2.323~2.989	0.004
SII				3.190	2.659~3.852	<0.001

表 5 肿瘤坏死因子拮抗剂预测模型的 Hosmer-Lemeshow 检验
Table 5 Hosmer-lemeshow test for prediction models of tumor necrosis factor antagonists

项目	χ^2	自由度	P
预测模型一	5.742	10	0.763
预测模型二	3.068	10	0.975

拮抗剂能够抑制 T 细胞与 B 细胞过度活化,降低肿瘤坏死因子的分泌水平,抑制滑膜成纤维细胞的增殖和基质金属蛋白酶的分泌,阻断软骨破坏进程,抑制巨噬细胞向破骨细胞分化从而阻断骨破坏的发生^[19-20]。但抑制肿瘤坏死因子分泌可能会导致患者出现机体免疫力下降、对肿瘤监视能力下降等情况^[21],增加其他疾病发生的风险,因此需要综合相关指标提前对肿瘤坏死因子拮抗剂的疗效做出预测,保障治疗效果的同时防止不良情况发生。

研究发现 RA 患者的血清、滑膜液中的外泌体含有与 RA 相关、多以瓜氨酸形式存在的特异性蛋白,此类蛋白作为自身抗原被识别后能够刺激中性粒细胞释放白三烯,加重炎症反应^[22-23]。RA 患者的血小板受到炎症因子刺激后被活化,引起一系列血小板活化产物水平升高,加重滑膜炎,促进血管翳生成,加重病情^[24]。中性粒细胞、血小板与淋巴细胞受到持续的炎症刺激后,其功能与平衡状态均会受到一定影响^[25]。淋巴细胞是机体免疫系统的重要组成部分,RA 患者则表现出 T 淋巴细胞机能低下、B 淋巴细胞功能亢进的细胞免疫异常情况,其原因可能是 RA 患者免疫调节紊乱,对 T 淋巴细胞群过度刺激致衰竭,进而令 B 淋巴细胞过度增殖,诱发自身抗体大量产生^[26]。许多关于 RA 的研究^[27-29]中常用中性粒细胞/淋巴细胞比率 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 和血小板/淋巴细胞比率 (Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 评估患者机体的炎症状态,与这三种

指标的单独计数结果相比,NLR 与 PLR 能够反映出其中两项指标之间的平衡变化,使结果更加准确,敏感性更高。SII 是中性粒细胞计数乘血小板计数除淋巴细胞计数的比值,Jin 等^[30]研究显示,SII 与 DAS28、ESR 等指标呈正相关。本次研究评估了 SII 与肿瘤坏死因子拮抗剂对 RA 疗效的预测情况,结果显示治疗有效的患者 SII 值明显低于治疗后无效的患者,说明 SII 可能具备预测肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的能力。根据治疗前患者的 SII 值与肿瘤坏死因子拮抗剂的疗效绘制 SII 预测肿瘤坏死因子拮抗剂疗效 ROC 曲线,结果显示曲线下面积为 0.874,灵敏度为 81.2%,特异性为 78.8%,说明 SII 值对肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测能力较高。通过 ROC 曲线获得 SII 的临界值为 710.28,组间验证结果显示患者 SII 值的高低与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效存在相关性,提示 SII 值具有预测肿瘤坏死因子拮抗剂对 RA 疗效的价值。COX 回归分析临床病理特征与肿瘤坏死因子拮抗剂疗效预测的结果显示 SII 值是影响 RA 患者肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的独立预测因子($P<0.05$),且含有 SII 的预测模型二 P 值比不含 SII 值的预测模型一更高,说明 SII 具有一定的预测肿瘤坏死因子拮抗剂对 RA 疗效的能力,可为临床实践提供一定参考。

4 结论

SII 值在接受肿瘤坏死因子拮抗剂治疗后有效与无效的 RA 患者中存在差异,具有预测肿瘤坏死因子拮抗剂对 RA 疗效的价值,COX 回归分析显示 SII 值是影响 RA 患者肿瘤坏死因子拮抗剂疗效的独立预测因子。

【参考文献】

[1] 张伟,郭慧娟,刘运洪,等.类风湿关节炎患者血清中 sST2 水平与疾病活动度的相关性[J].西部医学,2021,33(7):1069-1072.
[2] 巩勋,姜泉,韩曼,等.类风湿关节炎患者临床诊断相关特征研究

- [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(5): 10-13, 17.
- [3] 韩宇飞, 高明利, 刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1): 162-165.
- [4] 杨丽, 刘荣华, 黄四碧, 等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2154-2159.
- [5] 郭欣, 谭淳予, 马玲, 等. 甲氨蝶呤联合美洛昔康治疗类风湿关节炎患者对免疫功能及血清 ESR、CPR、CCP、RF 水平的影响[J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1759-1762.
- [6] 洪小凤, 胡周静. 系统全面化干预对类风湿关节炎患者心理状态与疼痛的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(1): 119-122.
- [7] FRIEDMAN B, CRONSTEIN B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2019, 86(3): 301-307.
- [8] CONN D L. The story behind the use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1): 15-19.
- [9] ZAKA M, ABBASI B H, DURDAGI S. Novel tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors from small molecule library screening for their therapeutic activity profiles against rheumatoid arthritis using target-driven approaches and binary QSAR models[J]. J Biomol Struct Dyn, 2019, 37(9): 2464-2476.
- [10] WANG D, GUO D, SHI F, *et al.* The predictive effect of the systemic immune-inflammation index for patients with small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(29): 3367-3379.
- [11] 周发权, 陈师, 孙红玉, 等. 系统免疫炎症指数与胰腺癌患者预后关系的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(9): 1076-1083.
- [12] WANG Q, ZHU D. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients after radical operation for carcinoma of stomach in gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(5): 965-978.
- [13] 王涛, 李志军. 类风湿关节炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(2): 170-171.
- [14] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, *et al.* 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(2): 149-162.
- [15] WU W, QIN M, JIA W, *et al.* Cystathionine- γ -lyase ameliorates the histone demethylase JMJD3-mediated autoimmune response in rheumatoid arthritis[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(8): 694-705.
- [16] CHEN Z, BOZEC A, RAMMING A, *et al.* Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(1): 9-17.
- [17] 王言, 吴虹, 邓然, 等. 关节滑膜炎性微环境对类风湿关节炎发生发展作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 754-759.
- [18] VAN RAEMDONCK K, UMAR S, PALASIEWICZ K, *et al.* CCL21/CCR7 signaling in macrophages promotes joint inflammation and Th17-mediated osteoclast formation in rheumatoid arthritis[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(7): 1387-1399.
- [19] 刘项坤. 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎的效果分析[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(4): 113-116.
- [20] GAO F, LI X. P2Y11 receptor antagonist NF340 ameliorates inflammation in human fibroblast-like synoviocytes: An implication in rheumatoid arthritis[J]. IUBMB Life, 2019, 71(10): 1552-1560.
- [21] KUNNUMAKKARA A B, THAKUR K K, RANA V, *et al.* Upside and downside of tumor necrosis factor blockers for treatment of immune/inflammatory diseases[J]. Crit Rev Immunol, 2019, 39(6): 439-479.
- [22] ZHENG Z, MERGAERT A M, FAHMY L M, *et al.* Disordered antigens and epitope overlap between anti-citrullinated orotein antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(2): 262-272.
- [23] ZHENG L X, LI K X, HONG F F, *et al.* Pain and bone damage in rheumatoid arthritis: role of leukotriene B4[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5): 872-878.
- [24] 吕蒙莹, 梁巧玲, 罗照勇, 等. 代谢组学在类风湿关节炎诊断和治疗中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 173-176.
- [25] CELIK B, NALCACIOGLU H, OZCATAL M, *et al.* Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2019, 25(3): 222-228.
- [26] FORTEA-GORDO P, NUÑO L, VILLALBA A, *et al.* Two populations of circulating PD-1hiCD4 T cells with distinct B cell helping capacity are elevated in early rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(9): 1662-1673.
- [27] 李美美, 殷睿映, 陈清宙. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值及中性粒细胞群落参数在类风湿关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(21): 40-43.
- [28] 钟岩, 李正芳, 石亚妹, 等. NLR、PLR 在托珠单抗治疗类风湿关节炎患者病情活动度及疗效评估中的应用价值[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(3): 252-257.
- [29] REMALANTE P P M, SALIDO E O, PENSERGA E G, *et al.* Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2020, 40(10): 1631-1637.
- [30] JIN Z, HAO D, SONG Y, *et al.* Systemic inflammatory response index as an independent risk factor for ischemic stroke in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study based on propensity score matching[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(10): 3919-3927.

(收稿日期: 2022-04-08; 修回日期: 2022-07-06; 编辑: 刘灵敏)