

全血细胞计数衍生炎症指标与年龄相关性黄斑变性的关系：一项基于NHANES数据库的横断面研究

史随随¹，史新宇²，张海澎¹，冯慧子¹，吴颀¹，杨磊^{3*}

¹石河子大学医学院，新疆石河子 832000；²石河子大学网络与信息中心，新疆石河子 832000；³新疆医科大学第四附属医院眼科，新疆乌鲁木齐 830000

[中图分类号] R774.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0494.2025.0730

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 史随随, 史新宇, 张海澎, 等. 全血细胞计数衍生炎症指标与年龄相关性黄斑变性的关系: 一项基于 NHANES 数据库的横断面研究[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1508-1516.

[收稿日期] 2025-03-18 [录用日期] 2025-06-09 [上线日期] 2025-07-30

[摘要] **目的** 分析老年人全血细胞计数(CBC)衍生炎症指标与年龄相关性黄斑变性(AMD)的相关性。**方法** 从美国国家健康和营养调查(NHANES)数据库获取2005—2006年与2007—2008年的AMD患者197例和非AMD患者956例的临床信息。应用倾向性评分匹配法(PSM)匹配两组入组者的基线资料,剔除不匹配者,整理相关协变量及计算6项CBC衍生炎症指标,即中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、中性粒细胞和单核细胞与淋巴细胞比值(NMLR)、全身炎症反应指数(SIRI)和全身免疫炎症指数(SII)。借助极端梯度提升—Shapley值累加解释(XGBoost-SHAP)和多元logistic回归模型评估CBC衍生炎症指标与AMD之间的相关性,采用敏感性分析验证结果稳健性;采用限制性立方样条(RCS)检验二者是否存在非线性关联。**结果** 经PSM匹配后,AMD组与非AMD组各197例,两组年龄、种族、婚姻、高血压、糖尿病、冠心病等协变量差异无统计学意义($P>0.05$)。与非AMD组比较,AMD组NLR、MLR、NMLR、SIRI、SII明显增高($P<0.05$)。XGBoost-SHAP计算CBC衍生炎症指标影响AMD的平均|SHAP|值,SII(0.0269)、NLR(0.0140)、MLR(0.0138)为重要影响指标。多元logistic回归分析中,调整相关协变量后,连续变量分析结果显示,MLR($OR=16.721$, 95%CI 3.450~93.628)、NLR($OR=1.205$, 95%CI 1.022~1.437)、NMLR($OR=1.217$, 95%CI 1.042~1.439)、SIRI($OR=1.432$, 95%CI 1.136~1.858)和SII($OR=1.001$, 95%CI 1.000~1.001)与AMD呈正相关($P<0.05$);而分类变量分析结果提示,仅MLR($OR=2.543$, 95%CI 1.318~4.973)和SII($OR=1.694$, 95%CI 0.925~3.127)与AMD呈正相关($P<0.05$),总体趋势显示关联稳定且显著($P_{趋势}<0.05$)。敏感性分析支持MLR、SII与AMD的正相关性。RCS检验结果提示NLR、MLR、NMLR、SIRI、SII与AMD存在非线性正相关($P_{非线性}<0.05$)。**结论** 在一定范围内,CBC衍生炎症指标MLR和SII升高,则AMD的发生风险增大。

[关键词] 全血细胞计数衍生炎症指标;年龄相关性黄斑变性;相关性;NHANES;横断面研究

Association between derived inflammatory indicators from complete blood count and age-related macular degeneration: a cross-sectional study based on NHANES database

Shi Sui-Sui¹, Shi Xin-Yu², Zhang Hai-Peng¹, Feng Hui-Zi¹, Wu Yang¹, Yang Lei^{3*}

¹School of Medicine, ²Network and Information Center, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China

³Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

*Corresponding author, E-mail: yl37005113@163.com

This work was supported by Xinjiang Uygur Autonomous Region 2+5 Key Talent Plan Project-Third Batch of "Tianchi Talents" Introduction Plan (BT-2025-TCYC-0131)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between inflammatory indicators derived from complete blood count

[基金项目] 新疆维吾尔自治区2+5重点人才计划项目—第三批“天池英才”引进计划(BT-2025-TCYC-0131)

[作者简介] 史随随,副教授,主要从事年龄相关性黄斑变性的研究

[通信作者] 杨磊, E-mail: yl37005113@163.com

(CBC) and age-related macular degeneration (AMD) in the elderly population. **Methods** Clinical data were extracted from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database, including 197 AMD patients and 956 non-AMD from the 2005-2006 and 2007-2008. Propensity score matching (PSM) was applied to match the baseline data of the two groups, and unmatched subjects were excluded. Relevant covariates were collated, and 6 CBC-derived inflammatory indicators were calculated, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), neutrophil-and-monocyte-to-lymphocyte ratio (NMLR), systemic inflammatory response index (SIRI), and systemic immune inflammation index (SII). Extreme gradient boosting-Shapley Additive Explanations (XGBoost-SHAP) and multiple logistic regression models were performed to evaluate the correlation between CBC-derived inflammatory indicators and AMD. Sensitivity analysis was conducted to verify the robustness of the results, and restricted cubic spline (RCS) was utilized to test whether there was a nonlinear correlation between them. **Results** After PSM matching, 197 AMD patients and 197 non-AMD patients were included, with no significant differences in age, race, marital status, hypertension, diabetes, or coronary heart disease between the two groups ($P>0.05$). Compared with non-AMD group, AMD group exhibited higher NLR, MLR, NMLR, SIRI, and SII ($P<0.05$). XGBoost-SHAP analysis was performed to calculate the average |SHAP| value of all indicators affecting AMD, identifying SII (0.0269), NLR (0.0140), and MLR (0.0138) as the most influential indicators. In multivariate logistic regression analysis, after adjusting for relevant covariates, the results of continuous variables showed that MLR ($OR=16.721$, 95%CI 3.450-93.628), NLR ($OR=1.205$, 95%CI 1.022-1.437), NMLR ($OR=1.217$, 95%CI 1.042-1.439), SIRI ($OR=1.432$, 95%CI 1.136-1.858), and SII ($OR=1.001$, 95%CI 1.000-1.001) were positively correlated with AMD ($P<0.05$). The results of categorical variables indicated that only MLR ($OR=2.543$, 95%CI 1.318-4.973) and SII ($OR=1.694$, 95%CI 0.925-3.127) were positively correlated with AMD ($P<0.05$), and the overall trend showed a stable and significant correlation ($P_{trend}<0.05$). Sensitivity analysis supported the positive correlation between MLR, SII, and AMD. The results of RCS test indicated a nonlinear positive correlation between NLR, MLR, NMLR, SIRI, SII and AMD ($P_{nonlinear}<0.05$). **Conclusion** With limits, the occurrence risk of AMD could increase by the rise of CBC-derived inflammatory indicators MLR and SII.

[Key words] inflammatory indicators derived from complete blood count; age-related macular degeneration; correlation; NHANES; cross-sectional study

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是常见于老年人群的视网膜黄斑退行性疾病, 可影响患者高敏锐度中央视力, 导致视力不可逆丧失^[1]。随着全球人口老龄化加剧, AMD 将成为重要的公共卫生问题, 预计 2040 年全世界约 2.88 亿人将由于 AMD 而面临致盲风险, 致盲数可达法定失明的 6%~9%^[2]。AMD 发病机制复杂, 炎症是影响 AMD 发生发展的主要病理因素。衰老使眼内自由基水平升高, 引起视网膜细胞发生氧化应激性损伤, 释放细胞因子、趋化因子, 可激活大量巨噬细胞、中性粒细胞发生炎症反应, 促进 AMD 的发生^[3-4]。研究显示, 肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎性物质可诱使脉络膜血管生成, 造成视网膜水肿、渗出, 可加速 AMD 进展^[5-6]。AMD 患者及动物模型眼底组织学检查显示, 视网膜色素上皮细胞下基底膜间隙有巨噬细胞、小胶质细胞等免疫细胞聚集^[7-8]。然而, 有关 AMD 患者外周血液炎症细胞的研究较少, 临床中尚缺乏便捷、实用的炎症相关评估指标。

全血细胞计数 (complete blood cell count, CBC) 衍生炎症性指标是整合血液中多种炎症细胞的新型复合指标, 可反映机体炎症状态, 临床容易获得且成本较低。白细胞是血液中的重要免疫细胞, 包括单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等炎症细胞; 白细胞

计数及其比值被认为可反映全身的炎症状况。探寻 AMD 临床血清学炎症性指标, 或可辅助临床医师评估患者病情。因此, 本研究利用美国国家健康和营养调查 (National Health And Nutrition Examination Survey, NHANES) 数据库搜集信息, 并借助倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM)、极端梯度提升—shapley 值累加解释 (extreme gradient boosting-shapley additive explanations, XGBoost-SHAP) 和多元 logistic 回归模型方法, 综合分析 CBC 衍生炎症性指标与 AMD 的关系, 旨在为 AMD 的临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及研究对象 本研究为基于公共数据库的横断面研究。美国 NHANES 是一项正在进行的、具有全国代表性的调查, 每两年使用多阶段概率抽样程序收集数据, 样本量大且指标、变量获取方法标准一致, 数据可免费下载 (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>)。本研究查询 1999—2018 年 10 个周期的 NHANES 数据, 包含参与者关于 AMD 的全部测试数据, 共纳入 1153 例参与者, 其中 AMD 患者 197 例, 非 AMD 患者 956 例。NHANES 由美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会审查和批准, 并获得了所有参与者的知情同意。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 40 岁; (2) 眼底检查或 CBC 检查信息完整; (3) 不存在影响

全血细胞计数的严重急慢性疾病，如感染和急性炎症性疾病、肝肾衰竭、血液系统疾病等。排除标准：(1)无法计算CBC衍生炎症指标数据；(2)缺乏AMD诊断；(3)缺乏基线数据。

1.2 研究相关变量

1.2.1 结局AMD诊断依据 参与者主要通过彩色眼底照相检查做出诊断^[9]：使用眼科数字成像系统获取参与者每只眼分别以黄斑和视神经为中心的两幅45°免散大瞳孔模式图像。9名经验丰富的评审人组成评判专家小组，所有图像至少由2人评判，若2人未能就是否诊断AMD达成共识，则由第3人判定^[10]。评审专家使用EyeQLite图像处理软件和数据库，通过高分辨率显示器查看眼底图像，并参照相关标准评估视网膜异常情况(两只眼时依据较差眼情况来确定AMD的诊断)。

1.2.2 暴露因素CBC衍生炎症指标计算 CBC是一项包含白细胞等各种血液成分指标的常规实验室检查结果。白细胞是炎症反应的重要成分。CBC衍生炎症指标有中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值(derived NLR, dNLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)、中性粒细胞和单核细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and monocyte to lymphocyte ratio, NMLR)、全身炎症反应指数(system inflammation response index, SIRI)和全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)，在慢性疾病诊断和管理中具有重要意义^[11-12]。NLR、dNLR、MLR、NMLR、SIRI和SII这6项CBC衍生炎症指标可通过CBC获得，较单一指标更稳定，整合了循环血液中多种白细胞亚型，是一种低成本、简便、易行的综合炎症参数；其开发基于临床样本的回顾性研究，并在大样本的前瞻性研究中得到验证，在反映疾病发生、发展及预后方面具有潜在的临床应用前景^[13-15]。计算方法如下：NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数；dNLR=中性粒细胞计数/(白细胞计数-淋巴细胞计数)；MLR=单核细胞计数/淋巴细胞计数；NMLR=(中性粒细胞计数+单核细胞计数)/淋巴细胞计数；SIRI=(中性粒细胞计数×单核细胞计数)/淋巴细胞计数；SII=(血小板计数×中性粒细胞计数)/淋巴细胞计数。

1.2.3 基线及协变量整理 相关调查显示，年龄、性别、种族、饮酒、高血压、心血管状况为AMD患病易感性风险因素和暴露风险因素^[16-17]。本研究搜集入组者基线信息，包括年龄、种族、婚姻状况、教育水平、收入情况、饮酒、基础疾病。分析潜在的混杂因素需提取以下协变量：年龄(岁)、种族(墨西哥裔、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人、其他种族)、婚姻状况(已婚、未婚)、教育水平(9年级以下、9-11年级、高中、副学士学位、大学)、家庭贫困收入比(<1.30、1.30~3.50、>3.50)、饮酒行为(每年喝≥12杯酒精饮料)。基础疾病如高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭其诊断均依据医疗文件。

1.3 研究方法

1.3.1 倾向性评分匹配法(PSM)平衡基线信息 PSM是临床研究中常用的统计方法，通过将已入组AMD患者与非AMD对照受试者进行匹配，可消除不同组中不可能随机化的混杂因素，减少协变量的不必要影响，从而正确测量预期变量^[18]。借助PSM对入组者进行匹配，采用R语言Matching包(非MatchIt包)实现1:1无放回最近邻匹配。倾向评分模型通过逻辑回归构建，匹配时使用logit转换后的倾向评分作为距离尺度，卡钳值为0.2，启用精确匹配约束，倾向评分距离的最大容差(distance tolerance)设定为 $1 \times e^{-4}$ ，使AMD组与对照组参与者的基线特征大致一致，以消除因为协变量而引起的偏倚。标准化均数差(standardized mean differences, SMD)用于评估两组临床资料的均衡性，协变量平衡通过匹配后t检验 $P > 0.05$ 进行验证。

1.3.2 XGBoost-SHAP评估CBC衍生炎症指标与AMD关系 XGBoost是一种基于分布式梯度的提升框架，通过集成多棵决策树执行逐步优化预测性能的机器学习算法，但内部决策逻辑不透明^[19]。SHAP算法可通过量化特征对模型输出影响，为XGBoost提供全局和局部层面解释，增强模型应用的透明度和可信度^[20]。本研究采用XGBoost模型评估特征因子(CBC衍生炎症指标)的重要性，使用R语言XGBoost包(v1.7.7)与shapviz包(v0.9.2)进行分析，模型参数经手动优化[学习率=0.05，最大树深度=6，迭代次数(nrounds)=6]，进而识别影响AMD的重要因素。再通过300次Bootstrap抽样计算SHAP置信区间，SHAP绝对平均值排序与蜂群图联合展示特征因子的重要性。

1.3.3 多元logistic回归分析CBC衍生炎症指标与AMD的关系 将CBC衍生炎症指标分别以连续变量或分类变量的形式纳入回归模型，建立3种模型，计算比值比(odds ratio, OR)及其对应的95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)，分析CBC衍生炎症指标对AMD的影响。分类变量则通过四分位间距划分CBC衍生炎症指标为四分位数(Q_1-Q_4)，其中 Q_1 被用作参考，赋值1。采用敏感性分析验证结果的稳健性。

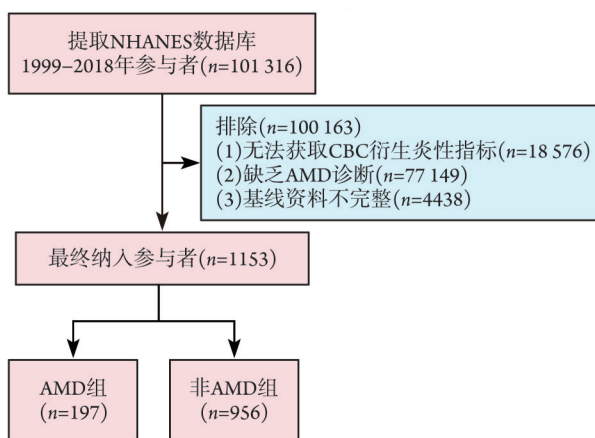
1.3.4 限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)检验CBC衍生炎症指标与AMD的非线性关系 RCS

是一种对连续变量进行拟合和建模的方法,将数据范围分割成若干区间,每个区间内使用一个三次多项式进行拟合并创建曲线,避免过拟合,允许捕捉非线性关系^[21]。因此,采用RCS模型检验CBC衍生炎症指标与AMD的关系,以减少主观对研究指标分段处理导致的信息损失,提高把握度。具体为借助R语言rms包构建限制性三次样条模型,其中关键参数:(1)结局变量设置3个节点;(2)通过ANOVA进行非线性检验;(3)采用自然三次样条基函数。

1.4 统计学处理 采用R 4.1.1软件进行统计分析。计量资料均为非正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间采用Wilcoxon秩和检验;计数资料以例(%)表示,两组间采用Rao-Scott χ^2 检验。利用PSM匹配两组基线特征,当SMD<0.10时提示两组基线资料分布均衡。采用机器学习XGBoost-SHAP识别影响AMD的重要因素。调整协变量,以CBC衍生炎症指标为连续变量和分类变量进行多元logistic回归分析,同时将CBC衍生炎症指标四分位数视为连续变量估计趋势。RCS曲线拟合分析检验CBC衍生炎症指标与AMD发生是否存在非线性关联。双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组选择流程与结果 依据纳入标准查询NHANES平台1999—2018年的数据,其中仅2005—2006年和2007—2008年有AMD相关信息,从这4年数据初步提取101 316例参与者进行筛选,按照排除标准排除其中100 163例,共纳入1153例参与者,其中AMD患者197例,非AMD患者956例(图1)。



CBC. 全血细胞计数; AMD. 年龄相关性黄斑变性

图1 参与者筛选流程图

Fig.1 Selecting flowchart of participants

2.2 PSM匹配前后两组基线特征及CBC衍生炎症指标比较 PSM前,非AMD组患者956例,AMD组197例;两组年龄、种族分布、已婚及高血压患病情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

PSM后,非AMD组和AMD组各197例;两组年龄、种族、婚姻、高血压患病情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),两组基线分布均衡(SMD<0.10)。PSM前后,CBC衍生炎症指标中,两组NLR、dNLR、MLR、NMLR、SIRI和SII比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组dNLR比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.3 CBC衍生炎症指标对AMD的影响分析 采用XGBoost-SHAP分析CBC衍生炎症指标对AMD的影响。重要性矩阵图显示,SII(0.0269)的平均|SHAP值|最高,NLR(0.0140)和MLR(0.0138)的平均|SHAP值|相对较高,是影响AMD的重要指标(图2A);SHAP蜂群图显示,SII、NLR、MLR、SIRI和NMLR的SHAP值蜂集在纵坐标左侧的负值,以紫色低特征值为主,提示特征值越低,发生AMD风险越低,对结局AMD为负向影响,又可见少量高特征值散在于负值、低特征值分布于正值,暗示其与AMD发生风险并非完全呈线性正相关。而dNLR对AMD为负向影响,与AMD发生风险并非完全呈线性负相关(图2B)。

2.4 AMD与CBC衍生炎症指标的多元logistic回归分析及敏感性分析 采用多元logistic回归建立3种模型分析AMD与CBC衍生炎症指标的关联,模型1为未调整模型,模型2调整了年龄、种族等协变量,模型3在模型2的基础上调整了高血压、糖尿病等基础疾病相关协变量。连续变量分析结果显示,模型3在调整相关协变量后,MLR、NLR、NMLR、SIRI和SII与AMD呈正相关($P<0.05$),dNLR与AMD无明显相关性($P>0.05$)。分类变量分析结果显示,模型3中MLR、SII分别在 Q_2 组和 Q_3 组的AMD发生风险比 Q_1 组明显增加($P<0.05$),随着炎症指标升高,AMD风险逐渐增加,关联稳定且显著($P_{趋势}<0.05$),MLR与AMD呈正相关($P<0.05$);而NLR、NMLR、SIRI和dNLR与AMD发生风险增加均无明显相关性($P>0.05$,表3)。

对数据进行敏感性分析,其中2005—2006年数据连续变量分析结果显示,模型3中MLR与AMD呈正相关($P<0.05$);而分类变量分析结果显示,模型3中6项CBC炎症指标与AMD无明显相关性($P>0.05$)(附表1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0494.2025.0730FJ>)。2007—2008年数据连续变量分析结果显示,模型3中MLR、NLR、NMLR、SIRI和SII与AMD呈正相关($P<0.05$),dNLR与AMD无明显相关性($P>0.05$);分类变量分析结果显示,模型3中MLR和SII均在 Q_2 组的AMD发生风险与 Q_1 组相比明显增加($P<0.05$);趋势检验显示,随着MLR、SII升高,

表1 倾向性评分匹配法(PSM)匹配前后两组患者基线特征比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of baseline data in two groups of patients before and after propensity score matching (PSM) [n(%)]

项目	PSM前				PSM后			
	非AMD组 (n=956)	AMD组 (n=197)	SMD	P	非AMD组 (n=197)	AMD组 (n=197)	SMD	P
年龄			0.553	<0.001			0.011	0.999
<60岁	523(54.7)	56(28.4)			56(28.4)	56(28.4)		
≥60岁	433(45.3)	141(71.6)			141(71.6)	141(71.6)		
种族			0.291	0.020			0.093	0.078
墨西哥裔	111(11.6)	26(13.2)			18(9.1)	26(13.2)		
其他西班牙裔	54(5.6)	9(4.6)			10(5.1)	9(4.6)		
非西班牙裔白人	573(59.9)	136(69.0)			126(64.0)	136(69.0)		
非西班牙裔黑人	192(20.1)	20(10.2)			39(19.8)	20(10.2)		
其他种族	26(2.7)	6(3.0)			4(2.0)	6(3.0)		
受教育程度			0.102	0.807			0.046	0.800
9年级以下	115(12.0)	26(13.2)			27(13.7)	26(13.2)		
9—11年级	175(18.3)	29(14.7)			31(15.7)	29(14.7)		
高中	244(25.5)	51(25.9)			55(27.9)	51(25.9)		
副学士学位	253(26.5)	56(28.4)			45(22.8)	56(28.4)		
大学	169(17.7)	35(17.8)			39(19.8)	35(17.8)		
贫困收入比			0.175	0.088			0.055	0.175
<1.30	262(27.4)	56(28.4)			64(32.5)	56(28.4)		
1.30~3.50	348(36.4)	85(43.2)			67(34.0)	85(43.2)		
>3.50	346(36.2)	56(28.4)			66(33.5)	56(28.4)		
已婚	560(58.6)	100(50.8)	0.157	0.043	113(57.4)	100(50.8)	0.061	0.189
饮酒	767(80.2)	159(80.7)	0.012	0.877	153(77.7)	159(80.7)	0.063	0.457
高血压	402(42.1)	111(56.3)	0.289	<0.010	94(47.7)	111(56.3)	0.020	0.086
糖尿病	140(14.6)	21(10.7)	0.120	0.142	32(16.2)	21(10.7)	0.078	0.104
冠心病	42(4.4)	5(2.5)	0.102	0.230	11(5.6)	5(2.5)	0.034	0.126
心力衰竭	66(6.9)	17(8.6)	0.065	0.393	19(9.6)	17(8.6)	0.037	0.727

AMD. 年龄相关性黄斑变性; SMD. 标准化均数差

表2 倾向性评分匹配法(PSM)匹配前后两组患者全血细胞计数衍生炎症指标比较 [M(Q₁, Q₃)]Tab.2 Comparison of complete blood count derived inflammatory indicators in two groups of patients before and after propensity score matching (PSM) [M(Q₁, Q₃)]

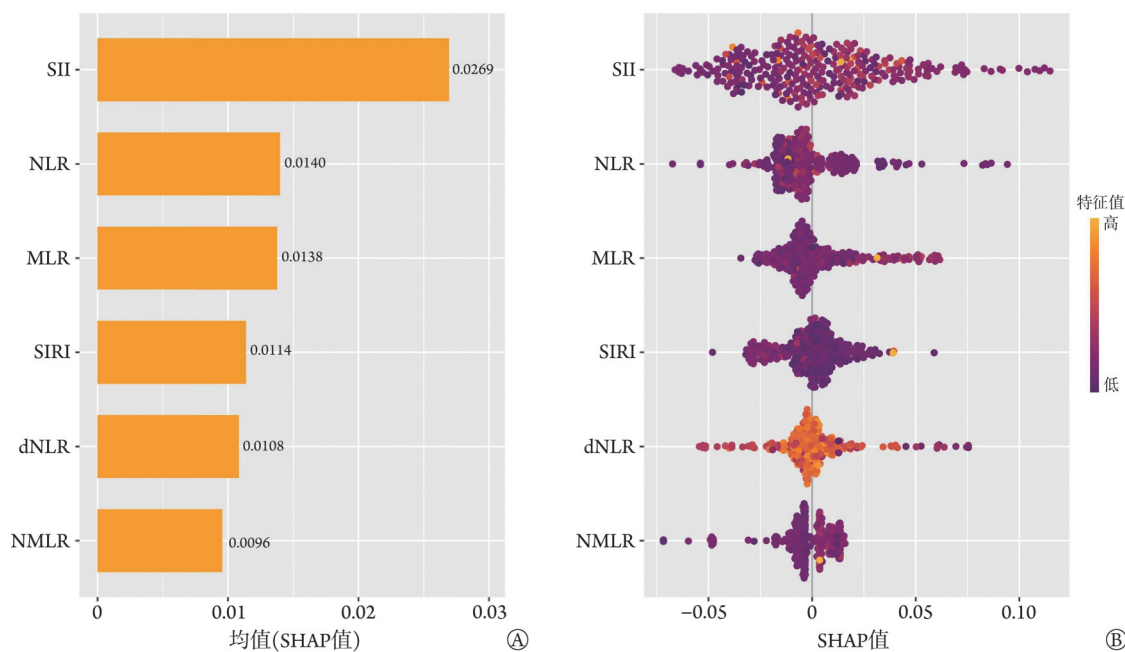
项目	PSM前			PSM后		
	非AMD组(n=956)	AMD组(n=197)	P	非AMD组(n=197)	AMD组(n=197)	P
NLR	2.00 (1.50, 2.69)	2.27 (1.68, 2.95)	0.001	2.00 (1.56, 2.88)	2.27 (1.68, 2.95)	0.034
dNLR	0.83 (0.79, 0.87)	0.84 (0.79, 0.86)	0.486	0.83 (0.78, 0.87)	0.84 (0.79, 0.86)	0.840
MLR	0.27 (0.21, 0.35)	0.30 (0.24, 0.44)	<0.001	0.29 (0.22, 0.38)	0.30 (0.24, 0.44)	0.024
NMLR	2.28 (1.72, 3.00)	2.62 (1.97, 3.38)	<0.001	2.28 (1.79, 3.21)	2.62 (1.97, 3.38)	0.023
SIRI	1.03 (0.72, 1.54)	1.24 (0.84, 1.93)	<0.001	1.08 (0.75, 1.56)	1.24 (0.84, 1.93)	0.012
SII	511 (353, 749)	567 (412, 801)	0.011	503 (340, 758)	567 (412, 801)	0.028

AMD. 年龄相关性黄斑变性; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; dNLR. 衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值; MLR. 单核细胞与淋巴细胞比值; NMLR. 中性粒细胞和单核细胞与淋巴细胞比值; SIRI. 全身炎症反应指数; SII. 全身免疫炎症指数

AMD 风险逐渐增加, 关联稳定 ($P_{趋势} < 0.05$) (附表 2, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0494.2025.0730FJ>)。

2.5 RCS 曲线检验 CBC 衍生炎症指标与 AMD 非线性

性关系 研究绘制 RCS 曲线检验 CBC 衍生炎症指标与 AMD 之间的非线性关系, 在调整了相关的协变量后, NLR、MLR、NMLR、SIRI 与 AMD 存在显著非线性正相关 ($P_{非线性} < 0.05$), 随着指标升高, AMD 发



SII. 全身免疫炎症指数; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; MLR. 单核细胞与淋巴细胞比值; SIRI. 全身炎症反应指数; NMLR. 中性粒细胞和单核细胞与淋巴细胞比值; dNLR. 衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值; SHAP. Shapley 值累加解释; 图A中各CBC衍生指标条形占比(平均|SHAP值|)越高, 提示对结局AMD影响越大; 图B中一个点代表一个SHAP值, 黄色为高特征值, 紫色为低特征值, 正值增加预测值, 负值降低预测值, 特征值越峰集, 对结局AMD影响越大, 颜色区域宽度越大

图2 全血细胞计数衍生炎症指标对年龄相关性黄斑变性影响的重要性矩阵图(A)和SHAP蜂群图(B)

Fig. 2 Importance matrix diagram (A) and SHAP beeswarm plot (B) of effects of complete blood cell count-derived inflammatory indicators to age-related macular degeneration

生风险随之增大; SII与AMD的非线性关系也有一定统计学意义($P_{\text{非线性}} < 0.05$), 在一定范围内, SII升高, AMD发生风险增大, 超过此范围则AMD发生风险不会随之增大; 而dNLR与AMD之间的非线性关系无统计学意义($P_{\text{非线性}} > 0.05$)(附图1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0494.2025.0730FJ>)。

3 讨论

随着人口老龄化的加剧, AMD已成为全球视力障碍的第三大原因, 是导致患者失明的主要疾病之一^[22]。为减轻社会和医疗负担, 改善老年患者的生活质量, 早期AMD风险预估和防治意义重大。炎症在促进AMD发生发展中发挥核心作用, 相关研究显示, 部分炎症因子高表达可刺激血管内皮生长因子分泌, 造成眼底视网膜组织发生水肿、渗出^[23]; 然而实验性技术检测眼组织炎症指标具有侵入性, 难以在临床推广。CBC衍生炎症指标是集多个炎症参数的复合指标, 具有捕获血液中不同细胞类型之间复杂相互作用的优势, 比单个炎症参数测量值更有价值, 且临床易于获得、经济实用、稳定可靠, 在评估AMD的发生风险方面有一定应用价值, 或可为AMD患者的诊疗提供依据。

本研究借助机器学习XGBoost-SHAP方法和多元

logistic回归模型分析了临床血清学特征因子CBC衍生的6项炎症指标与AMD的关系。XGBoost-SHAP分析结果提示, SII(0.0269)、NLR(0.0140)和MLR(0.0138)的平均|SHAP|值较大, 是影响AMD的主要指标。多元logistic回归模型表明, MLR在连续性变量分析的三个模型中均与AMD呈明显的正向关联(模型1: OR=8.546, 模型2: OR=12.937, 模型3: OR=16.721)。在分类变量分析中, MLR高水平的 Q_4 组与低水平的 Q_1 组在3个模型中均与AMD呈明显的正相关(模型1: OR=2.198, 模型2: OR=2.464, 模型3: OR=2.543), 且每个模型组间变化趋势均有统计学意义。是否调整协变量年龄、种族、教育水平、贫困收入比、婚姻状况和饮酒行为(模型2)及高血压、糖尿病、冠心病和心力衰竭等并发症(模型3), 其效应值均有统计学意义, 提示MLR与AMD的关系独立于年龄、种族、糖尿病等混杂因素。MLR与AMD多种模型下的关联显著且稳定, 加之XGBoost-SHAP分析结果支持MLR对AMD影响较大, 说明单核细胞介导的慢性炎症很可能在AMD的发生发展中发挥作用。敏感性分析的结果显示, 2005—2006年的连续变量分析及2007—2008年的连续变量和分类变量分析结果均支持MLR与AMD呈正相关。但是, 结果发现MLR与AMD之间关联的OR值过大, 考虑与最

表3 全血细胞计数衍生炎症指标与年龄相关性黄斑变性的多元logistic回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis the association between complete blood cell count-derived inflammatory indicators and age-related macular degeneration

变量	模型1		模型2		模型3		
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	
连续变量	8.546(2.205~38.689)	<0.05	12.937(2.711~71.390)	<0.05	16.721(3.450~93.628)	<0.001	
分类变量							
MLR	Q ₁	1	1		1		
	Q ₂	1.207(0.689~2.118)	0.511	1.090(0.602~1.977)	0.775	1.078(0.591~1.965)	0.807
	Q ₃	0.942(0.534~1.660)	0.836	0.889(0.481~1.639)	0.705	0.848(0.457~1.570)	0.599
	Q ₄	2.198(1.245~3.922)	<0.05	2.464(1.289~4.766)	<0.05	2.543(1.318~4.973)	<0.05
	P _{趋势}	<0.05		<0.05		<0.05	
连续变量	1.180(1.015~1.388)	<0.05	1.171(0.994~1.395)	0.067	1.205(1.022~1.437)	<0.05	
分类变量							
NLR	Q ₁	1	1		1		
	Q ₂	1.357(0.775~2.387)	0.287	1.323(0.729~2.408)	0.358	1.312(0.719~2.405)	0.377
	Q ₃	1.534(0.876~2.702)	0.136	1.488(0.819~2.719)	0.194	1.451(0.795~2.660)	0.226
	Q ₄	1.629(0.931~2.867)	0.089	1.582(0.855~2.946)	0.145	1.609(0.865~3.013)	0.134
	P _{趋势}	0.08		0.136		0.13	
连续变量	1.188(1.030~1.384)	<0.05	1.185(1.015~1.400)	<0.05	1.217(1.042~1.439)	<0.05	
分类变量							
NMLR	Q ₁	1	1		1		
	Q ₂	1.303(0.743~2.291)	0.356	1.270(0.700~2.311)	0.432	1.297(0.711~2.376)	0.397
	Q ₃	1.666(0.951~2.938)	0.076	1.659(0.910~3.050)	0.100	1.635(0.893~3.017)	0.113
	Q ₄	1.564(0.894~2.751)	0.118	1.541(0.828~2.887)	0.174	1.591(0.850~2.998)	0.148
	P _{趋势}	0.08		0.12		0.11	
连续变量	1.377(1.111~1.748)	<0.05	1.381(1.096~1.781)	<0.05	1.432(1.136~1.858)	<0.05	
分类变量							
SIRI	Q ₁	1	1		1		
	Q ₂	0.864(0.492~1.516)	0.611	0.784(0.431~1.419)	0.422	0.770(0.421~1.400)	0.392
	Q ₃	1.302(0.745~2.286)	0.355	1.291(0.710~2.354)	0.402	1.270(0.696~2.325)	0.436
	Q ₄	1.564(0.894~2.751)	0.118	1.446(0.783~2.681)	0.240	1.518(0.815~2.846)	0.190
	P _{趋势}	0.054		0.106		0.082	
连续变量	1.001(1.000~1.001)	<0.05	1.001(1.000~1.001)	0.067	1.001(1.000~1.001)	<0.05	
分类变量							
SII	Q ₁	1	1		1		
	Q ₂	0.898(0.509~1.582)	0.710	0.836(0.462~1.506)	0.551	0.841(0.463~1.521)	0.567
	Q ₃	1.888(1.076~3.343)	<0.05	1.872(1.030~3.430)	<0.05	1.861(1.020~3.422)	<0.05
	Q ₄	1.696(0.969~2.988)	0.065	1.645(0.903~3.018)	0.105	1.694(0.925~3.127)	0.089
	P _{趋势}	<0.05		<0.05		<0.05	
连续变量	0.538(0.029~9.195)	0.668	0.357(0.017~7.051)	0.497	0.326(0.016~7.204)	0.469	
分类变量							
dNLR	Q ₁	1	1		1		
	Q ₂	1.252(0.716~2.198)	0.431	1.261(0.701~2.272)	0.439	1.213(0.671~2.199)	0.523
	Q ₃	1.478(0.842~2.608)	0.174	1.459(0.812~2.637)	0.208	1.565(0.863~2.861)	0.142
	Q ₄	1.227(0.702~2.151)	0.473	1.212(0.678~2.169)	0.517	1.226(0.682~2.211)	0.496
	P _{趋势}	0.393		0.452		0.374	

MLR. 单核细胞与淋巴细胞比值; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; NMLR. 中性粒细胞和单核细胞与淋巴细胞比值; SIRI. 全身炎症反应指数; SII. 全身免疫炎症指数; dNLR. 衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值

终纳入样本量较小或一些潜在的其他协变量未进行调整有关。SII在连续变量模型中与AMD关联结果有统计学意义,但临床意义不大,效应值OR接近1。然而,在分类变量分析中,SII高水平的 Q_3 组与低水平的 Q_1 组在3个模型中亦均呈明显的正相关,独立于年龄、种族、糖尿病等混杂因素,有临床意义(模型1:OR=1.888,模型2:OR=1.872,模型3:OR=1.861),且每个模型组间变化趋势均有统计学意义,以及XGBoost-SHAP分析结果表明SII对AMD影响最大,提示高SII人群的AMD风险可能由血小板、中性粒细胞、淋巴细胞相互作用驱动。敏感性分析中,2007—2008年的连续变量和分类变量分析结果均支持SII与AMD的正相关性。NLR、NMLR与SIRI虽然在连续变量的模型中显示与AMD明显相关,但效应值OR<1.5,故临床意义有限,且在分类变量的3个模型分析中其与AMD的关系无统计学意义,趋势不明显($P_{趋势}>0.05$)。dNLR在连续性变量及分类变量分析的所有模型中均无统计学意义($P>0.05$),OR值接近1。因此,NLR、NMLR、SIRI、dNLR与AMD的关系可能受其他混杂因素干扰或生物学机制不直接相关。综合XGBoost-SHAP和多元logistic回归模型分析,MLR和SII是CBC衍生炎症指标中对AMD影响较大的特征因子,且经RCS检验存在明显的非线性正相关($P_{非线性}<0.05$),可能是评估AMD发生风险的有效临床指标。

MLR是单核细胞数与淋巴细胞数的比值,MLR增高意味着单核细胞增多或淋巴细胞减少。有研究发现,AMD患者的循环单核细胞改变将引发整体炎症状态,血单核细胞从外周血迁移到组织产生炎症细胞因子,并分化为炎症树突状细胞、巨噬细胞^[24-25]。而视网膜下腔中活化的单核吞噬细胞如小胶质细胞的慢性积累,也会促进光感受器变性和脉络膜新生血管形成,进而促进AMD发病^[26]。一项横断面研究发现,随着血液单核细胞计数的增多,AMD患病风险增加,单核细胞计数 $>0.5\times 10^9/L$ 的个体AMD风险增加1.45倍^[27]。另一项回顾性研究发现,湿性AMD患者MLR值明显高于对照组^[28]。有研究统计,老年衰弱患者单核细胞计数较高,淋巴细胞计数较低,升高的MLR反映炎症反应增加和老年衰弱进展^[29]。衰弱和AMD均为年龄相关性疾病,淋巴细胞减少和功能减弱可能与免疫器官胸腺衰老有关,进而影响部分疾病的发展^[30-31]。以上相关研究均支持本研究结论MLR与AMD之间存在正相关。SII是相比于MLR更复杂的复合炎症指标,对于维持均衡的免疫系统至关重要,相比单独的细胞计数,受生理条件的影响较小,所呈现的炎症状态更客观^[32]。中性粒细胞升高、血小板升高或淋巴细胞降

低会引起SII升高。一项病例对照研究指出,周围血液中嗜中性粒细胞数量与AMD的严重程度存在明显的相关性^[33]。AMD小鼠模型研究显示,中性粒细胞随着年龄增长而浸润视网膜^[34]。在死亡AMD患者组织中观察到广泛的中性粒细胞浸润和中性粒细胞脱粒相关的Lipocalin-2蛋白等标志物,表明激活的中性粒细胞可造成视网膜组织损伤,从而导致AMD的进展^[35]。

本研究具有一定优势:首先,研究人群源自一项大型的健康调查,数据相对可靠和有一定代表性;其次,CBC衍生炎症指标是包含多个参数的复合指标,较单个指标对机体免疫炎症反应评估更全面;再次,研究方法相比传统计算在处理数据分布、防止过拟合等方面更加优化,可使分析结果更客观。本研究也存在局限性:(1)尽管已对多个混杂因素进行了调整,但仍可能存在潜在的与AMD相关混杂因素,在一定程度上影响结果;(2)采用参与者一次检测的CBC参数来计算CBC衍生炎症指标可能会导致偏倚,且搜集的数据如实验室对全血细胞的检测仪器或来源于不同厂家,部分地区也可能出现仪器更换,都会造成CBC炎症指标计算偏倚;(3)研究对象为美国人群,在推广至亚洲人群中,需更加谨慎;(4)受限于眼底检查数据,缺少其他相关眼底影像学检查,在AMD患者中未进行干性和湿性AMD亚组分型分析;(5)虽然借助了健康数据库的大量样本,但因追求协变量平衡采用PSM法而排除了协变量不匹配的部分样本,致样本量较少,可能影响结果;(6)纳入2005—2006年和2007—2008年的人组者,此时间段较为久远,有待2018年后更新的数据分析以验证本结果;(7)为回顾性横断面研究,难以推断两者之间的因果关系。

总之,本研究结果显示,MLR和SII是CBC衍生炎症指标中对AMD影响较大的特征因子,MLR和SII升高可能预示AMD患者的循环单核细胞、中性粒细胞等发生改变、产生促炎细胞因子,进而影响AMD发生发展。本研究结果有助于进一步了解炎症在AMD发病机制中的潜在作用,为AMD的诊疗和防治提供参考,但有待今后临床更完善的前瞻性大样本研究验证。

【参考文献】

- [1] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2023, 401(10386): 1459-1472.
- [2] Voelker R. What is age-related macular degeneration? [J]. *JAMA*, 2024, 331(24): 2142.
- [3] Heloterä H, Kaarniranta K. A linkage between angiogenesis and inflammation in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3453.

- [4] Heesterbeek TJ, Lechanteur YTE, Lorés-Motta L, *et al.* Complement activation levels are related to disease stage in AMD[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3): 18.
- [5] Schloesser L, Klose SM, Mauschtz MM, *et al.* The role of immune modulators in age-related macular degeneration[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(6): 851-869.
- [6] Thomsen AK, Krogh Nielsen M, Liisborg C, *et al.* Interleukin-8 promoter polymorphism-251 A/T and treatment response in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Clin Ophthalmol*, 2024, 18: 537-543.
- [7] Berlin A, Messinger JD, Ramtohl P, *et al.* Inflammatory cell activity in treated neovascular age-related macular degeneration: a histologic case study[J]. *Retina*, 2023, 43(11): 1904-1913.
- [8] Weinberger Y, Budnik I, Nisgav Y, *et al.* 3K3A-activated protein C inhibits choroidal neovascularization growth and leakage and reduces NLRP3 inflammasome, IL-1 β , and inflammatory cell accumulation in the retina[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10642.
- [9] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, *et al.* Age-related macular degeneration preferred practice pattern[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): 1-65.
- [10] Li K, Liu J, Li X, *et al.* Association of EPA and DHA with age-related macular degeneration: a cross-sectional study from NHANES[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1440479.
- [11] Seo I H, Lee Y J. Usefulness of complete blood count (CBC) to assess cardiovascular and metabolic diseases in clinical settings: a comprehensive literature review[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(11): 2697.
- [12] Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis?[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 110: 104267.
- [13] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. *Bratislav Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488.
- [14] Warimwe GM, Fletcher HA, Olotu A, *et al.* Peripheral blood monocyte-to-lymphocyte ratio at study enrollment predicts efficacy of the RTS,S malaria vaccine: analysis of pooled phase II clinical trial data[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 184.
- [15] Luo H, He L, Zhang G, *et al.* Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: a large multi-center study from western China[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
- [16] Vyas A, Raman S, Surya J, *et al.* The need for artificial intelligence based risk factor analysis for age-related macular degeneration: a review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 13(1): 130.
- [17] Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, *et al.* Risk factors for progression of age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(2): 140-170.
- [18] Kane LT, Fang T, Galetta MS, *et al.* Propensity score matching: a statistical method[J]. *Clin Spine Surg*, 2020, 33(3): 120-122.
- [19] Chen TQ, Guestrin C. XGBoost: a scalable tree boosting system[M]. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining*, San Francisco, CA, USA, 2016: 785-794.
- [20] Lundberg S, Lee S. SHAP: a unified approach to interpreting model predictions[M]. *31st conference on neural information processing systems (NIPS 2017)*, Long Beach, CA, USA, 2017: 1-10.
- [21] Austin PC, Fang J, Lee DS. Using fractional polynomials and restricted cubic splines to model non-proportional hazards or time-varying covariate effects in the Cox regression model[J]. *Stat Med*, 2022, 41(3): 612-624.
- [22] Chaudhuri M, Hassan Y, Bakka Vemana PPS, *et al.* Age-related macular degeneration: an exponentially emerging imminent threat of visual impairment and irreversible blindness[J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e39624.
- [23] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. The role of inflammation in age-related macular degeneration: updates and possible therapeutic approaches[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2023, 12(2): 158-167.
- [24] Fletcher EL. Contribution of microglia and monocytes to the development and progression of age related macular degeneration [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(2): 128-139.
- [25] 史随随, 周剑, 罗越毅, 等. 年龄相关性黄斑变性自噬相关基因及免疫相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(7): 1616-1622.
- [26] Roubeix C, Nous C, Augustin S, *et al.* Splenic monocytes drive pathogenic subretinal inflammation in age-related macular degeneration[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 22.
- [27] Xue CC, Cui J, Gao LQ, *et al.* Peripheral monocyte count and age-related macular degeneration: the Tongren health care study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 227: 143-153.
- [28] Karahan M, Hazar L, Erdem S, *et al.* Is there a relationship between hematological inflammatory parameters and age-related macular degeneration?[J]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021, 13: 25158414211010550.
- [29] Tang Y, Zhai Y, Song W, *et al.* Association between complete blood count-derived inflammatory markers and the risk of frailty and mortality in middle-aged and older adults[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1427546.
- [30] Tran Van Hoi E, De Glas NA, Portielje JEA, *et al.* Biomarkers of the ageing immune system and their association with frailty: a systematic review[J]. *Exp Gerontol*, 2023, 176: 112163.
- [31] Núñez J, Sastre C, D'Ascoli G, *et al.* Relation of low lymphocyte count to frailty and its usefulness as a prognostic biomarker in patients >65 years of age with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125: 1033-1038.
- [32] Üçer MB, Cevher S. Assessment of systemic inflammatory response index and other inflammatory indicators in retinal vein occlusion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(49): e36512.
- [33] Ojaghi H, Poorsheykhan S, Najafi A, *et al.* The role of blood related inflammatory factors on age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Immun Ageing*, 2024, 21(1): 35.
- [34] Ghosh S, Padmanabhan A, Vaidya T, *et al.* Neutrophils homing into the retina trigger pathology in early age-related macular degeneration[J]. *Commun Biol*, 2019, 2: 348.
- [35] Bammidi S, Koontz V, Gautam P, *et al.* Neutrophils in ocular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7736.

(责任编辑: 蒋铭敏)