论著·智能医学与预测模型

泛免疫炎症值对抑郁人群全因和特定原因死亡率的预测价值:基于NHANES与NDI的队列数据分析

林 博[1],鲁洺佑[2],袁杭滔[1],马学红[3],胡 慧[3],郑入文[3] [1]北京中医药大学第二临床医学院,北京;[2]南方医科大学第五临床医学院,广东广州;[3]北京中医药大学东方医院针灸科,北京

[摘要] **目的** 评估泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation value,PIV)对抑郁状态人群中全因和特定原因死亡率的预测价值。**方法** 本研究为一项前瞻性队列研究,数据来自美国2005—2018年国家健康和营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey,NHANES)和2005—2019年国家死亡指数(National Death Index,NDI)。共纳入了8 567名参与者。参与者按PIV四分位数分组(Q1、Q2、Q3、Q4)或按二分位数分组(low组、high组),采用Cox比例风险模型评估PIV与抑郁人群全因死亡率、心血管死亡率和癌症死亡率的相关性;通过平滑曲线拟合探讨非线性剂量反应关系,经阈值效应分析确定拐点后,以拐点为界,将参与者分为2组,并构建分段回归模型并结合Kaplan-Meier生存曲线探究PIV与节段生存状态之间的关系。亚组分析探讨了PIV与死亡率关联的稳定性。**结果** Cox结果显示,较高的PIV水平与全因死亡率(*HR*=1.05,95%*CI*:1.04~1.07,*P*<0.001)、心血管死亡率(*HR*=1.07,95%*CI*:1.05~1.10,*P*<0.001)和癌症死亡率(*HR*=1.05,95%*CI*:1.01~1.08,*P*<0.001)增加显著相关。平滑曲线拟合结果显示,PIV与全因死亡率之间存在U型关系,拐点为80.97(*P*<0.05)。生存分析显示:当PIV>80.97时,与low组相比,high组的全因死亡率(*HR*=1.29,95%*CI*:1.12~1.48,*P*<0.001)升高;与Q1组相比,Q4组的全因死亡率(*HR*=1.53,95%*CI*:1.25~1.87,*P*<0.001)升高。亚组分析结果显示,在女性人群中PIV与全因死亡率(*HR*=1.08,95%*CI*:1.05~1.10,*P*=0.038)和心血管死亡率(*HR*=1.11,95%*CI*:1.07~1.16,*P*=0.031)的关联更强;患有糖尿病以及其他种族(除墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人之外)人群的PIV与全因死亡率[糖尿病(*HR*=1.09,95%*CI*:1.06~1.10,*P*=0.023)其他种族(*HR*=1.22,95%*CI*:1.11~1.35,*P*=0.032)]和癌症死亡率[糖尿病(*HR*=1.12,95%*CI*:1.06~1.18,*P*=0.006)、其他种族(*HR*=2.00,95%*CI*:1.79~2.24,*P*=0.002)]的关联更强。**结论** PIV升高是抑郁状态人群多种死亡结局的独立危险因素。本研究明确PIV作为死亡风险预测生物标志物的潜力,对高危人群早期识别、精准管理及疾病负担的全面降低提供重要依据。

[关键词] 泛免疫炎症值;死亡率;NHANES;抑郁

[中图法分类号] R181.21;R364.5;R749.4 [文献标志码] A

Predictive value of pan-immune-inflammation value for all-cause and cause-specific mortality in depressed individuals: a cohort study

LIN Bo[1], LU Mingyou[2], YUAN Hangtao[1], MA Xuehong[3], HU Hui[3], ZHENG Ruwen[3] [1]Second Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing; [2]Fifth Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong; [3]Department of Acupuncture, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China

[**Abstract**] **Objective** To assess the predictive value of the pan-immune-inflammation value(PIV) for all-cause and cause-specific mortality among individuals with depressive symptoms. **Methods** This prospective cohort study utilized data from the US National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES, 2005 to

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82575223);北京中医药大学2023年度基本科研业务费(2023-JYB-JBZD-025)

[通信作者] 郑入文,E-mail:zrw123@sina.com

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:林博,鲁洺佑,袁杭滔,等. 泛免疫炎症值对抑郁人群全因和特定原因死亡率的预测价值:基于NHANES与NDI的队列数据分析[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(05):611-621. DOI:10.16016/j.2097-0927.202512070.

Citation:LIN B, LU M Y, YUAN H T, *et al*. Predictive value of pan-immune-inflammation value for all-cause and cause-specific mortality in depressed individuals: a cohort study[J]. J Army Med Univ,2026,48(05):611-621. DOI:10.16016/j.2097-0927.202512070.

2018) and the National Death Index(NDI, 2005 to 2019). A total of 8 567 American patients with depression were enrolled. Participants were grouped by PIV quartiles(Q1, Q2, Q3, Q4) or dichotomized(low group, high group). Cox proportional hazards models were employed to estimate the association between PIV and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in patients with depression. Smooth curve fitting was applied to explore potential non-linear dose-response relationships. Threshold effect analysis was conducted to identify an inflection point, upon which a two-piecewise regression model was constructed. Kaplan-Meier survival curves were plotted to examine the association between PIV levels and survival status. Subgroup analyses were performed to evaluate the robustness of the observed associations. **Results** Cox regression showed that higher PIV levels were significantly associated with increased risks of all-cause mortality(*HR*=1.05, 95%*CI*: 1.04 to 1.07, *P*<0.001), cardiovascular mortality(*HR*=1.07, 95%*CI*: 1.05 to 1.10, *P*<0.001), and cancer mortality(*HR*=1.05, 95%*CI*: 1.01 to 1.08, *P*<0.001). Smooth curve fitting revealed a U-shaped relationship between PIV and all-cause mortality, with an inflection point at 80.97(*P*<0.05). Survival analysis indicated that when PIV>80.97, compared with the low group, the high group had increased all-cause mortality(*HR*=1.29, 95%*CI*: 1.12 to 1.48, *P*<0.001); compared with the Q1 group, the Q4 group also showed increased all-cause mortality(*HR*=1.53, 95%*CI*: 1.25 to 1.87, *P*<0.001). Subgroup analyses revealed stronger associations in specific populations: among females, for all-cause mortality(*HR*=1.08, 95%*CI*: 1.05 to 1.10, *P*=0.038) and cardiovascular mortality(*HR*=1.11, 95%*CI*: 1.07 to 1.16, *P*=0.031); In individuals with diabetes and those of other races(excluding Mexican American, other Hispanic, non-Hispanic White, and non-Hispanic Black), stronger associations were found between PIV and all-cause mortality (diabetes: *HR*=1.09, 95%*CI*: 1.06 to 1.10, *P*=0.023; other races: *HR*=1.22, 95%*CI*: 1.11 to 1.35, *P*=0.032) and cancer mortality (diabetes: *HR*=1.12, 95%*CI*: 1.06 to 1.18, *P*=0.006; other races: *HR*=2.00, 95%*CI*: 1.79 to 2.24, *P*=0.002). **Conclusion** Elevated PIV serves as an independent risk factor for multiple mortality outcomes in individuals with depressive symptoms. This study underscores the potential of PIV as a biomarker for predicting mortality risk. Utilizing PIV could aid in the early identification and targeted management of high-risk individuals, contributing to a comprehensive strategy for reducing the disease burden.

[**Key words**] pan-immune-inflammation value; mortality; NHANES; depression

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82575223) and the 2023 Basic Research Business Expense of Beijing University of Chinese Medicine (2023-JYB-JBZD-025) Corresponding author: ZHENG Ruwen, E-mail: zrw123@sina.com

炎症反应是维持健康和保护身体免受外部威胁的基础[1]。急性炎症是对感染、损伤和其他外部刺激的正常生理反应,其中免疫系统被激活以消除病原体并促进组织修复[2]。然而,慢性炎症与各种疾病的发展密切相关,包括心血管疾病、癌症、糖尿病和代谢紊乱等[3]。持续的炎症反应可导致组织损伤,破坏体内平衡,并加速疾病的发生发展[4]。抑郁是加速死亡的预测指标,与全因死亡风险增加有关[5],与高达1.32的全因死亡率风险有关[6]。对涉及51项符合条件的队列研究、2 611 907名参与者的荟萃分析也表明,抑郁症与癌症发病率、癌症特异性死亡率和全因死亡率风险的显著增加有关[7]。

此外,相关研究表明,同时具有抑郁状态和炎症的人群全因死亡风险增加276%。抑郁状态与炎症结合时,心血管死亡风险显著增加,未调整其他因素时风险比可达2.40[8];在癌症患者中,抑郁状态伴随炎症导致治疗反应差、住院率增加和早死风险升高,生存率显著降低[9]。但目前研究仍缺乏经济、便捷且精准的生物标志物以识别该人群中的高危个体,致使临床难以开展早期预警与个体化管理,进而无法有效减轻相关疾病负担。

近期,开发了一种新的、更全面的免疫炎症指数,即泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation value,PIV)。PIV整合了中性粒细胞(neutrophil,NEU)、血小板(platelet,PLT)、单核细胞(monocyte,MON)和淋巴细胞(lymphocyte,LYM)的计数,从而对全身免疫和炎症状态进行了更全面的评估[10]。初步研究表明,与传统炎症指标相比,PIV具有更高的预后准确性,特别是在预测晚期结直肠癌、肝细胞癌和乳腺癌等癌症患者的预后方面[11-13]。尽管PIV在预测癌症患者预后以及普通人群多种死亡结局方面显示出前景,但其与抑郁人群死亡率的相关性仍未得到充分研究。因此,本研究基于美国国家健康和营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey,NHANES)与国家死亡指数(National Death Index,NDI)数据库,设计前瞻性队列研究;通过Cox比例风险模型、平滑曲线拟合、阈值效应分析、生存分析及亚组分析,评估PIV与抑郁人群死亡率之间的关系,旨在进一步研究其作为预后标志物的潜力,为公共卫生策略制定提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源和研究人群

本研究采用前瞻性队列设计,所有数据均来自

NHANES与NDI数据库。该调查的原始方案经过了全面的伦理审查,并经过美国国立卫生研究院的伦理审查委员会批准(#2005-06;#2011-17)。所有参与者已获得知情同意并在参与前签署了同意书[14]。

1.2 抑郁症的评估标准

采用抑郁症筛查量表(patient health questionnaire-9,PHQ-9)进行抑郁症诊断。PHQ-9为自填式问卷,包含9项内容,每项评分为0~3分。鉴于PHQ-9总分≥5分被广泛用作判定"抑郁症"的阈值,本研究将抑郁症定义为PHQ-9总分≥5分。

1.3 纳排标准

纳入标准:2005—2018年NHANES数据库收录的受试者。排除标准:①缺乏PHQ-9数据;②PHQ-9评分<5分;③没有NEU、PLT计数数据;④无可用死亡率数据。最终纳入8 567名参与者,见图1。

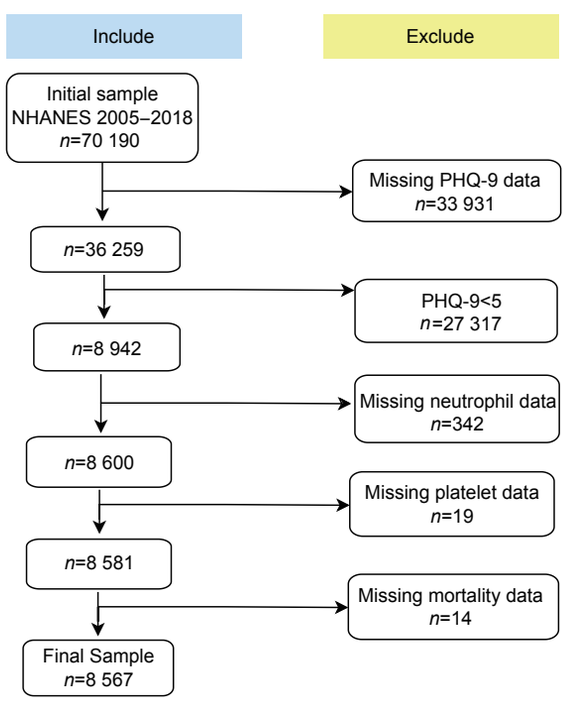


图1 2005—2018年NHANES研究参与者的纳入排除流程

Figure 1 Inclusion and exclusion process for NHANES Study participants, 2005 to 2018

1.4 PIV的定义

PIV是临床广泛应用的新型复合免疫炎症生物标志物,可通过血常规指标便捷计算,用于全面评估机体炎症反应与免疫平衡状态。采用Beckman Coulter法检测细胞计数及大小,通过自动稀释和混合装置处理样本,获取全血细胞计数参数($\times10^9$/L)。使用以下公式:PIV=NEU×MON×PLT/LYM[10]计算炎症指标。参与者按PIV四分位数分组(Q1、Q2、Q3、Q4)或按二分位数分组(low组、high组)。

1.5 全因死亡率和特定原因死亡率的评估

研究的主要结局是2005—2019年NDI数据中患者的死亡数据。NDI中的死亡率信息可通过国家死亡指数死亡证明记录(https://www.cdc.gov/nchs/data-linkage/mortality-public.htm)获得。根据国际疾病分类对疾病特定原因死亡进行分类。心血管死亡率包括与心脏病、脑血管疾病和/或高血压相关的死亡率。具体来说,心脏病死亡率对应于代码I00-09、I11、I13和I20-51,而脑血管死亡率由代码I60-I69定义。癌症死亡率被归类为代码C00-C97。

1.6 抑郁人群协变量的选择与定义

本研究纳入社会人口学特征、生活方式及基础疾病等关键协变量以控制潜在混杂偏倚,排除同时与PIV和死亡率存在统计学关联的第三方变量干扰;协变量参考同类队列研究中验证有效的常用设置,结合本研究核心研究目的、暴露因素与结局指标的关联特征筛选精简而成。评估的社会人口信息包括年龄、性别、种族、教育水平和家庭收入与贫困比,以及婚姻状况。生活方式和健康相关因素包括吸烟和饮酒等。考虑的疾病状况包括高血压、糖尿病和高血脂等。

1.7 多变量Cox回归模型的构建

构建3组由协变量所调整的模型来控制潜在混杂偏移。模型1为非调整模型。模型2根据年龄、性别、种族、家庭收入与贫困比、教育水平和婚姻状况进行了调整。模型3为完全调整模型,根据年龄、性别、种族、家庭收入与贫困比、教育水平、婚姻状况、饮酒、吸烟、高血压、糖尿病和胆固醇进行了调整。

1.8 统计学分析

连续变量以$\bar{x}\pm s$表示,分类变量以例(%)表示。组间比较采用方差分析(连续变量)与χ^2检验(分类变量)。多变量Cox比例风险模型用于估计PIV与抑郁人群全因死亡率和特定原因死亡率之间的关联,通过风险比(hazard ratio,*HR*)和95%置信区间(confidence interval,*CI*)报告。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用对数秩检验。在完全调整模型中,采用平滑曲线拟合及阈值效应分析探究PIV与死亡率结局之间潜在的非线性关联,亚组分析以确定关键因素的潜在影响变化。

使用R 4.2.2软件进行统计分析。所有变量的缺失数据比例<30%。为解决缺失数据带来的潜在偏倚,进行了多重插补[15],所有统计分析在多重插补生成的数据集上进行。所有统计分析采用双侧检验,当$P<0.05$时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 按PIV四分位数划分的抑郁人群基线种群特征

4组在年龄、种族、吸烟状况、高血压及糖尿病患病率,以及全因死亡率、心血管死亡率、癌症死亡率方面均存在统计学差异($P<0.05$),见表1。

表1 PIV四分位数的研究人群人口统计特征[例(%),$\bar{x}\pm s$]

Table 1 Demographic characteristics of the study population across PIV quartiles [n(%),$\bar{x}\pm$s]

Variable	Q1(5.37~165.52) n=2 142	Q2(165.52~261.63) n=2 141	Q3(261.63~413.80) n=2 142	Q4(413.80~5 181.60) n=2 142	P
Age/year	46.55±17.36	46.80±18.14	47.09±18.23	49.24±18.99	<0.001
Poverty income radio	2.03±1.52	2.00±1.50	2.03±1.49	1.96±1.48	0.445
Average alcoholic drinks/day-past 12 months 14 grams of pure alcohol	2.98±2.79	3.05±2.94	3.09±2.96	3.19±3.05	0.109
PIV	112.99±35.13	211.71±27.57	328.80±43.42	688.06±359.44	<0.001
Sex					0.538
Male	832(38.84)	849(39.65)	860(40.15)	878(40.99)	
Female	1 310(61.16)	1 292(60.35)	1 282(59.85)	1 264(59.01)	
Race					<0.001
Mexican American	339(15.83)	367(17.14)	369(17.23)	330(15.41)	
Other Hispanic	247(11.53)	256(11.96)	244(11.39)	211(9.85)	
Non-Hispanic White	645(30.11)	868(40.54)	979(45.70)	1 137(53.08)	
Non-Hispanic Black	699(32.63)	468(21.86)	370(17.27)	301(14.05)	
Other race: Including multi-racial	212(9.90)	182(8.50)	180(8.40)	163(7.61)	
Education level					0.184
Less than 9th grade	256(11.95)	255(11.91)	262(12.23)	238(11.11)	
9th-11th grade(Includes 12th grade with no diploma)	395(18.44)	360(16.81)	395(18.44)	420(19.61)	
High school graduate/GED or equivalent	508(23.72)	549(25.64)	503(23.48)	555(25.91)	
Some college or AA degree	654(30.53)	659(30.78)	659(30.77)	655(30.58)	
College graduate or above	329(15.36)	318(14.85)	323(15.08)	274(12.79)	
Marital status					0.05
Married	849(39.64)	827(38.63)	891(41.60)	844(39.40)	
Widowed	163(7.61)	169(7.89)	195(9.10)	211(9.85)	
Divorced	278(12.98)	309(14.43)	297(13.87)	314(14.66)	
Separated	104(4.86)	112(5.23)	112(5.23)	105(4.90)	
Never married	534(24.93)	499(23.31)	450(21.01)	460(21.48)	
Living with partner	214(9.99)	225(10.51)	197(9.20)	208(9.71)	
Smoked at least 100 cigarettes in life					<0.001
Yes	1 011(47.20)	1 092(51.00)	1 147(53.55)	1 250(58.36)	
No	1 131(52.80)	1 049(49.00)	995(46.45)	892(41.64)	
High blood pressure					<0.001
Yes	796(37.16)	840(39.23)	861(40.20)	1 036(48.37)	
No	1 346(62.84)	1 301(60.77)	1 281(59.80)	1 106(51.63)	
High cholesterol level					0.063
Yes	838(39.12)	842(39.33)	900(42.02)	903(42.16)	
No	1 304(60.88)	1 299(60.67)	1 242(57.98)	1 239(57.84)	
Diabetes					<0.001
Yes	317(14.80)	329(15.37)	355(16.57)	424(19.79)	
No	1 761(82.21)	1 760(82.20)	1 726(80.58)	1 668(77.87)	
Borderline	64(2.99)	52(2.43)	61(2.85)	50(2.33)	
All-cause mortality					<0.001
No	1 975(92.20)	1 934(90.33)	1 921(89.68)	1 785(83.33)	
Yes	167(7.80)	207(9.67)	221(10.32)	357(16.67)	
Cardiovascular mortality					<0.001
No	2 106(98.32)	2 078(97.06)	2 062(96.27)	2 019(94.26)	
Yes	36(1.68)	63(2.94)	80(3.73)	123(5.74)	
Cancer mortality					0.004
No	2 100(98.04)	2 093(97.76)	2 105(98.27)	2 072(96.73)	
Yes	42(1.96)	48(2.24)	37(1.73)	70(3.27)	

PIV: Pan-immune-inflammation value

2.2 PIV升高与抑郁人群全因、心血管及癌症死亡风险增加显著相关

Cox比例风险模型结果显示(表2),在完全调整模型中,PIV作为连续变量每增加100个单位,全因死亡率、心血管死亡率、癌症死亡率的完全调整风险比分别为(*HR*=1.05, 95%*CI*: 1.04~1.07)、(*HR*=1.07, 95%*CI*:1.05~1.10)、(*HR*=1.05,95%*CI*:1.01~1.08)。此外,在完全调整模型中,与Q1组相比,Q4组的全因死亡率(*HR*=1.47,95%*CI*:1.22~1.79)与心血管死亡风险(*HR*=2.39,95%*CI*:1.63~3.52)显著增加。

2.3 PIV与抑郁人群全因、癌症死亡率结局之间呈U型关系

在完全调整模型中,平滑曲线拟合结果显示(图2),全因死亡率、癌症死亡率与PIV之间呈类U型关系。阈值效应分析显示,完全调整模型里PIV与全因死亡率的关联存在拐点80.97(*P*<0.05),且分段Cox比例风险模型提示PIV值在拐点两侧其与全因死亡率的相关性均显著(*P*<0.001),见表3。

2.4 基于PIV水平的抑郁人群Kaplan-Meier生存分析:高PIV组死亡率更高

以80.97为分界点,进行分段Kaplan-Meier生存分析(图3)。在全因死亡率中,当PIV>80.97时,high组(*n*=4 069)相比于low组(*n*=4 069)死亡风险增加了29%,而Q4(*n*=2 035)相比于Q1(*n*=2 034)死亡风险增加了53%;在心血管死亡率中,Q4(*n*=2 142)相比于Q1(*n*=2 142)死亡风险增加了139%;而在癌症死亡率中,PIV四分位数之间并未发现显著差异。见表4。

2.5 亚组分析揭示女性、糖尿病及特定种族抑郁人群中PIV与死亡风险的关联更强

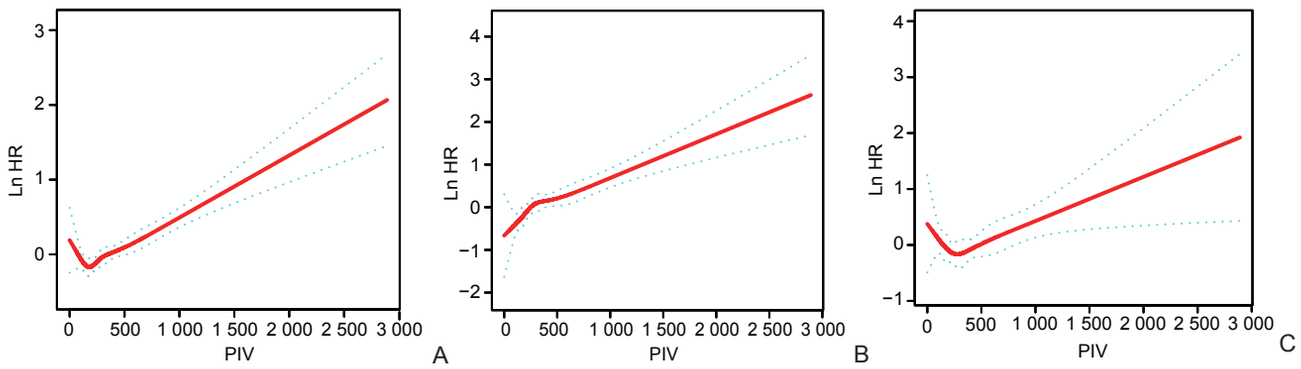
对完全调整模型进行亚组分析(图4)。结果显示,在女性人群中PIV与全因死亡率(*HR*=1.08,95%*CI*:1.05~1.10,*P*=0.038)和心血管死亡率(*HR*=1.11,95%*CI*:1.07~1.16,*P*=0.031)的关联更强;患有糖尿病以及其他种族(除墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人之外)人群的PIV与全因死亡率[糖尿病(*HR*=1.09,95%*CI*:1.06~

表2 PIV与抑郁人群全因死亡率和原因特异性死亡率之间的正向关联

Table 2 Positive association between PIV and all-cause mortality and cause-specific mortality in depressed individuals

Group	Model 1		Model 2		Model 3	
	HR(95%*CI*)	*P*	*HR*(95%*CI*)	*P*	*HR*(95%*CI*)	*P*
All-cause mortality						
PIV(per 100 units)	1.08(1.06~1.09)	<0.001	1.05(1.04~1.07)	<0.001	1.05(1.04~1.07)	<0.001
Q1	reference	reference	reference	reference	reference	reference
Q2	1.19(0.97~1.45)	0.102	1.10(0.89~1.35)	0.388	1.08(0.88~1.33)	0.453
Q3	1.27(1.04~1.56)	0.018	1.12(0.91~1.38)	0.267	1.08(0.88~1.32)	0.477
Q4	2.14(1.78~2.57)	<0.001	1.55(1.28~1.88)	<0.001	1.47(1.22~1.79)	<0.001
Cardiovascular mortality						
PIV(per 100 units)	1.09(1.07~1.11)	<0.001	1.07(1.05~1.10)	<0.001	1.07(1.05~1.10)	<0.001
Q1	reference	reference	reference	reference	reference	reference
Q2	1.68(1.12~2.53)	0.013	1.56(1.03~2.36)	0.035	1.56(1.03~2.35)	0.036
Q3	2.15(1.45~3.18)	<0.001	1.94(1.30~2.90)	0.001	1.81(1.21~2.71)	0.004
Q4	3.42(2.36~4.97)	<0.001	2.57(1.75~3.79)	<0.001	2.39(1.63~3.52)	<0.001
Cancer mortality						
PIV(per 100 units)	1.07(1.04~1.10)	<0.001	1.05(1.01~1.08)	<0.001	1.05(1.01~1.08)	<0.001
Q1	reference	reference	reference	reference	reference	reference
Q2	1.09(0.72~1.65)	0.674	1.03(0.68~1.57)	0.890	1.02(0.67~1.55)	0.931
Q3	0.85(0.55~1.32)	0.465	0.76(0.49~1.20)	0.245	0.75(0.48~1.19)	0.221
Q4	1.67(1.14~2.44)	0.009	1.20(0.80~1.80)	0.366	1.17(0.78~1.76)	0.440

Model 1: Unadjusted. Model 2: Adjusted for age, sex, race, family income-poverty ratio, educational level, and marital status. Model 3: Adjusted for age, sex, race, family income-poverty ratio, educational level, marital status, alcohol consumption, smoking status, hypertension, diabetes mellitus, and cholesterol levels. *HR*: Hazard ratio; *CI*: Confidence interval; PIV: Pan-immune-inflammation value



A: All-cause mortality; B: Cardiovascular mortality; C: Cancer mortality. The solid line represents the fitted curve, and the dotted line denotes the 95% confidence interval(95%*CI*). *HR*: Hazard ratio; PIV: Pan-immune-inflammation value

图2 平滑曲线拟合显示PIV与抑郁人群全因、癌症死亡率之间存在U型关联

Figure 2 Smoothed curves reveal a U-shaped association between PIV and all-cause mortality and cancer mortality rates in depressed individuals

表3 PIV与抑郁人群全因死亡率的阈值效应分析

Table 3 Threshold effect analysis of PIV on all-cause mortality in depressed individuals

Outcome	*HR*(95%*CI*) per 100 units	*P*
Fitting model by standard linear regression	1.05(1.04,1.07)	<0.001
Fitting model by two-piecewise linear regression		
Inflection point	80.97	
<80.97	0.08(0.02,0.37)	0.007
≥80.97	1.05(1.04,1.07)	<0.001
P for likelihood test		0.015

HR: Hazard ratio; *CI*: Confidence interval

1.10, *P*=0.023)其他种族(*HR*=1.22, 95%*CI*: 1.11~1.35, *P*=0.032)]和癌症死亡率[糖尿病(*HR*=1.12, 95%*CI*: 1.06~1.18, *P*=0.006)、其他种族(*HR*=2.00, 95%*CI*: 1.79~2.24, *P*=0.002)]的关联更强。

3 讨论

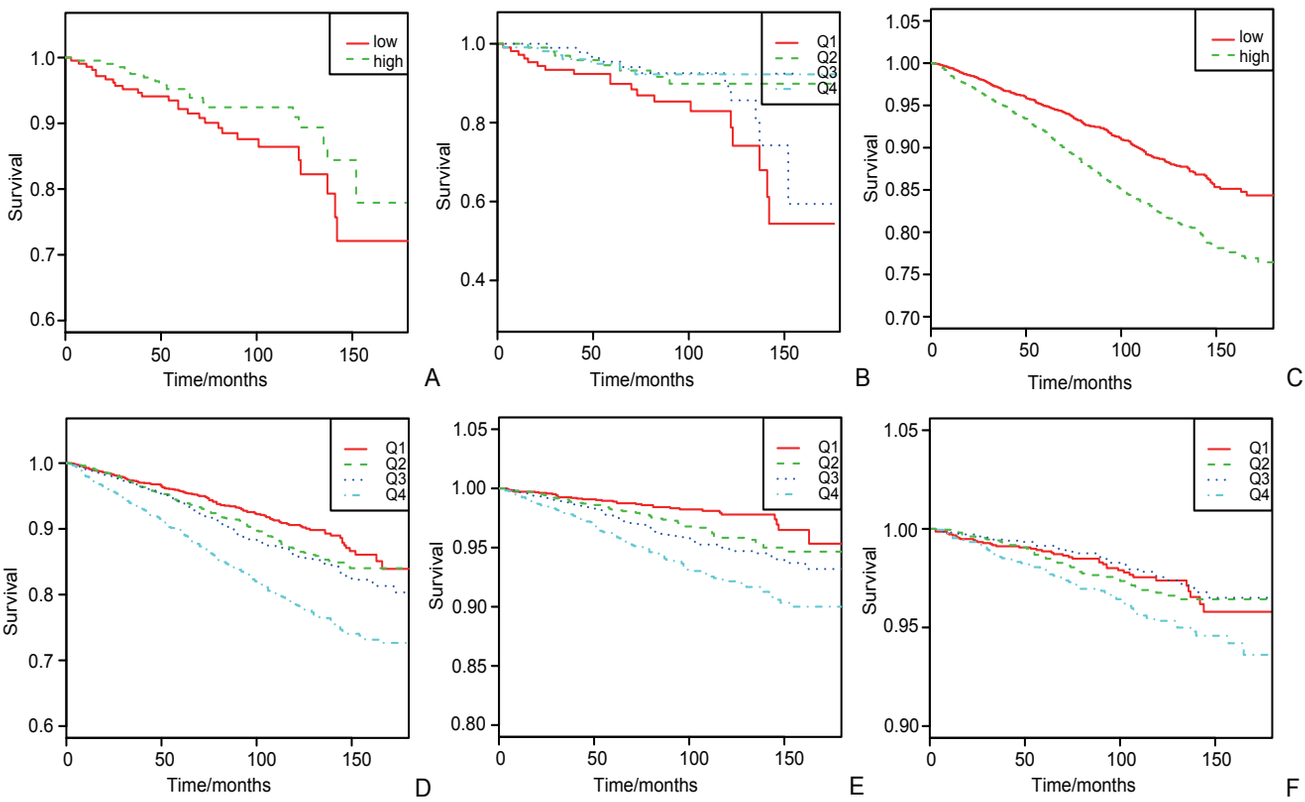
本研究结果显示,PIV与抑郁人群的多种原因死亡率显著相关。高PIV水平是全因死亡率、心血管死亡率及癌症死亡率的独立危险因素。平滑曲线和阈值效应的分析证明,当PIV=80.97时,抑郁人群的全因死亡率最低。Kaplan-Meier生存曲线进一步验证了PIV四分位数之间的这些差异,表明PIV较高的个体长期死亡风险显著升高。此外,在抑郁人群中,女性、患有糖尿病以及其他种族(除墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人之外)人群具有更高的死亡率。

3.1 PIV升高是抑郁人群心血管死亡率的独立危险因素

本研究表明,在完全调整模型中,与Q1组相比,Q4组的抑郁个体心血管死亡风险增加了139%(*HR*=2.39,95%*CI*:1.63~3.52)。慢性炎症是心血管疾病的核心致病因素,在ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、高血压等疾病中,PIV可综合评估机体炎症负荷。PIV水平升高可预测STEMI后的短期和长期死亡率,强调了其在风险分层中的价值[16]。在高血压患者中,高PIV水平与心血管死亡率增加有关,因为它们具有促进血栓形成和加剧动脉粥样硬化方面的作用[17]。PIV整合免疫和炎症标志物的能力使其成为跟踪疾病进展和定制心血管护理干预措施的宝贵工具。

3.2 PIV升高是抑郁人群癌症死亡率的独立危险因素

在本研究中,完全调整模型里抑郁个体PIV每上升100个单位,癌症死亡风险增加5%(*HR*=1.05, 95%*CI*:1.01~1.08)。PIV已被公认为肿瘤学中的预后标志物,其中PIV水平升高与预后恶化、疾病快速进展和治疗耐药性相关。研究表明,高PIV与多种癌症的不良生存结果相关,包括胰腺癌[18]、结直肠癌[19]、肺



A: All-cause mortality(PIV<80.97, dichotomy); B: All-cause mortality(PIV<80.97, quartiles); C: All-cause mortality(PIV≥80.97, dichotomy); D: All-cause mortality(PIV≥80.97, quartiles); E: Cardiovascular mortality by PIV levels; F: Cancer mortality by PIV levels. PIV: Pan-immune-inflammation value

图3 抑郁人群Kaplan-Meier生存分析:高PIV组死亡率更高

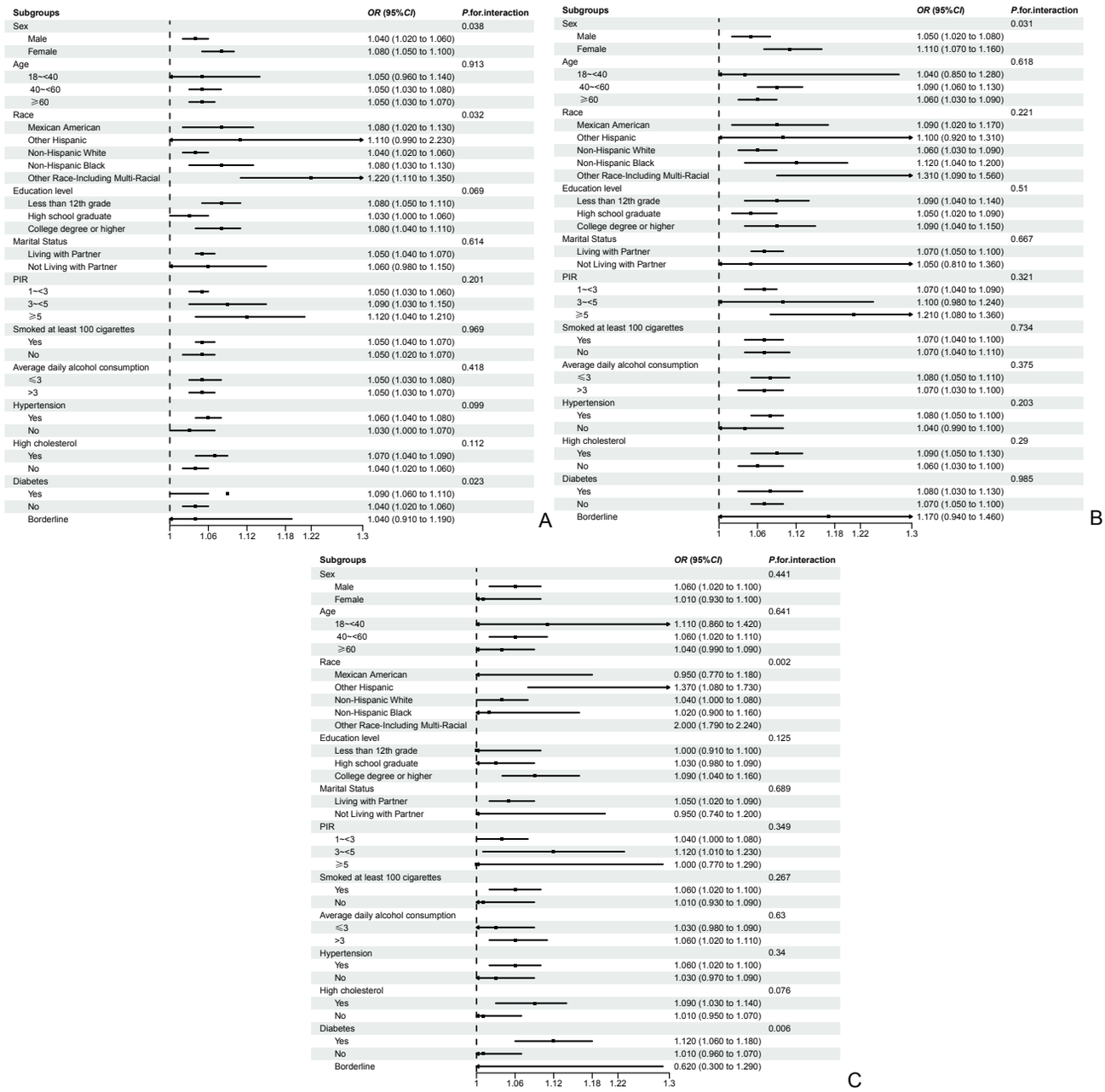
Figure 3 Kaplan-Meier survival analysis in depressed individuals: Higher mortality rate in the high PIV group

表4 PIV不同范围Cox比例风险模型数据

Table 4 Data of Cox proportional hazards models stratified by different PIV ranges

Group	All-cause mortality[PIV<80.97(*n*=429)]			All-cause mortality[PIV>80.97(*n*=8 138]		
	PIV(*n*)	*HR*(95%*CI*)	*P*	PIV(*n*)	*HR*(95%*CI*)	*P*
Q1	5.37~48.84(107)	reference	reference	80.97~178.77(2 034)	reference	reference
Q2	48.84~62.64(107)	0.38(0.15~0.97)	0.042	178.77~273.19(2 034)	1.09(0.88~1.36)	0.413
Q3	62.64~72.04(107)	0.55(0.22~1.37)	0.196	273.19~424.28(2 035)	1.17(0.94~1.44)	0.162
Q4	72.04~80.96(108)	0.40(0.14~1.15)	0.090	424.28~5 181.60(2 035)	1.53(1.25~1.87)	<0.001
Low	5.37~62.64(214)	reference	reference	80.97~273.19(4 069)	reference	reference
High	62.64~80.96(215)	0.75(0.38~1.50)	0.418	273.19~5181.60(4 069)	1.29(1.12~1.48)	<0.001
Group	Cardiovascular mortality			Cancer mortality		
	PIV(*n*)	*HR*(95%*CI*)	*P*	PIV(*n*)	*HR*(95%*CI*)	*P*
Q1	5.37~165.52(2 142)	reference	reference	5.37~165.52(2 142)	reference	reference
Q2	165.52~261.63(2 141)	1.56(1.03~2.35)	0.036	165.52~261.63(2 141)	1.02(0.67~1.55)	0.931
Q3	261.63~413.80(2 142)	1.81(1.21~2.71)	0.004	261.63~413.80(2 142)	0.75(0.48~1.19)	0.221
Q4	413.80~5 181.60(2 142)	2.39(1.63~3.52)	<0.001	413.80~5 181.60(2 142)	1.17(0.78~1.76)	0.440

PIV: Pan-immune-inflammation value; *HR*: Hazard ratio; *CI*: Confidence interval



A: All-cause mortality; B: Cardiovascular mortality; C: Cancer mortality. *OR*: Odds radio; *CI*: Confidence interval; PIR: Poverty income radio

图 4 PIV 与抑郁人群全因和特定原因死亡率之间关联的亚组分析:女性、糖尿病及特定种族的死亡风险更高

Figure 4 Subgroup analysis of the association between PIV and all-cause and cause-specific mortality in depressed individuals: Higher mortality risk among women, diabetics, and specific ethnic groups

癌[20]、卵巢癌[21]、食管癌[22]和乳腺癌[23]。在新诊断的多形性胶质母细胞瘤中,TOPKAN 等[24]报道了 PIV 水平升高与多形性胶质母细胞瘤患者较短的无进展生存期和总生存期结果之间存在显著关联。免疫检查点抑制剂治疗期间 PIV 的动态变化与结直肠癌患者的预后有关,较高的 PIV 水平表明患者反应和生存率较差[25]。此外,PIV 是化疗耐药性的指标,在接受新辅助化疗的乳腺癌患者中,较低的 PIV 水平与更好的反应和更高的生存率相关[23]。PIV 水平升高还预示着肿瘤进展的加剧,有助于临床医生制定治疗计划并识别复发风险较高的患者。PIV 不仅在预后评估中起关键作用,而且在肿瘤诊断和复发监测中也显示出潜力。YANG 等[26]强调,PIV 对诊断脑肿瘤,尤其是神经胶质瘤具有很高的敏感性和特异性。在默克尔细胞癌

(Merkel cell carcinoma, MCC)中,GAMBICHLER等[27]的研究证实PIV水平与疾病分期相关,并且是MCC复发的独立预测因子。

3.3 PIV升高是抑郁人群全因死亡率的独立危险因素

本研究表明,在完全调整模型中,与Q1个体相比,Q4组的抑郁个体全因死亡风险增加了47%(*HR*=1.47,95%*CI*:1.22~1.79)。除了肿瘤学和心血管疾病外,PIV还在广泛的疾病中发挥出作用。在系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中,与健康对照相比,PIV水平显著升高[28]。这种升高同时捕获了炎症活性和免疫失调,这在自身免疫性疾病的发病机制中至关重要。在类风湿性关节炎中,慢性炎症会导致关节损伤和心血管并发症,PIV是评估炎症负荷的有用指标[29]。此外,PIV是脓毒症患者28 d和90 d病死率的重要非线性预测因子,水平越高,死亡风险越高[30]。在非创伤性蛛网膜下腔出血的危重患者中,入院PIV升高与ICU住院30 d、90 d和1年结局死亡率增加独立相关[31]。对于脂肪肝病患者,PAN等[32]证明PIV与全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index,SII)一起与全因死亡率密切相关,特别强调了它与心血管死亡率的联系。JIANG等[33]进一步表明,PIV与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)和肝纤维化的患病率有关,特别是在60岁以下的个体中,将其定位为肝脏健康的宝贵标志物。

3.4 亚组差异:女性、糖尿病患者及特定种族人群的关联更强

亚组分析结果显示,在女性人群中,PIV与全因死亡率和心血管死亡率的关联更强。健康女性在急性炎症期表现出比男性更显著的血管内皮功能损伤和交感神经激活,这种差异在雌激素水平较低时,如绝经后或炎症期间,尤为明显[34]。此外,女性系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病的发病率显著高于男性,这些疾病通过慢性炎症加速动脉粥样硬化,导致心血管死亡风险增加[35]。女性心血管风险升高、自身免疫病高发及妊娠并发症等因素,可能通过诱发慢性炎症、增加心理压力及诊疗不足等机制,导致其全因死亡率高于男性[36]。

患有糖尿病以及其他种族(除墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人之外)人群的PIV与全因死亡率和癌症死亡率的关联更强。糖尿病与系统性炎症相关,可能通过慢性低度炎症、胰岛素抵抗和细胞因子失调等机制,增加全因死亡和癌症死亡的风险。LAM等[37]结果证明,黑人糖尿病患者癌症死亡风险显著高于其他群体。例如,黑人男性糖尿病患者死于非霍奇金淋巴瘤的风险较高,前列腺癌死亡风险也增加。这提示炎症相关机制在黑人群体中可能更易导致癌症死亡。而糖尿病患者的癌症死亡率在黑人群体中未改善,尤其与低教育水平或肥胖亚组相关,表明炎症介导的健康不平等可能在黑人患者中加剧风险[38]。

3.5 临床意义与应用价值

本研究具有重要的临床意义:①PIV是一种源自常规全血细胞计数参数的复合生物标志物,经济、高效、易得且无创,可以很容易地应用于日常临床实践,包括初级保健和资源有限的环境;②与C反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值或血小板与淋巴细胞比值等传统炎症标志物相比,PIV整合了多种炎症和免疫参数,提供了更全面的全身炎症表现,这使临床医生能够实现更精确的患者风险分层;③PIV与全因死亡率和特定原因死亡率密切相关,可以作为早期识别不良结局高风险个体的有效工具,这些个体可能会受益于有针对性的预防干预和更深入的临床监测,例如,PIV水平升高的抑郁个体可以优先进行心血管风险管理、癌症筛查或代谢评估;④考虑到炎症的动态性质,随着时间的推移,重复评估PIV可能有助于监测疾病进展和评估治疗反应;⑤将PIV与其他临床信息相结合,可以改善个性化风险预测并支持预防和治疗策略的临床决策。

3.6 局限性与未来展望

本研究也有几点局限性:①PIV仅在基线时测量,这限制了在随访期间捕捉炎症状态动态变化的能力,炎症是一个高度可变和动态的过程,缺乏纵向PIV测量值可能会掩盖重要的时间趋势或波动,从而有助于进一步阐明其与死亡率的关联;②关于并发症和生活方式因素的基线数据是自我报告的,这引入了数据中可能存在的召回偏倚和不准确之处;③虽然本研究调整了广泛的潜在混杂因素,但始终存在未测量变量的残余混杂因素的可能性,遗传易感性、环境暴露、获得医疗保健的机会和随访期间的特定治疗等因素可能影响了结果;④本研究设计为观察性队列研究,虽然通过多变量调整控制了已知混杂因素,但无法完全排除残余混杂因素或反向因果关系的可能,炎症与抑郁之间可能存在双向关联,且二者均受未测量的遗传、行为或环境因素影响,这限制了对PIV与死亡率之间因果关系的推断;⑤尽管样本量较大且具有全国代表性,但某些亚组(如某些种族群体、特定死因分析)的样本量相对较小,可能影响统计效能和亚组分析结果的稳定性;⑥研究人群为美国成年人,结论外推至其

他地区、种族或临床抑郁患者群体时需谨慎。未来的研究应考虑在不同时间点纳入多个PIV评估,并优先使用客观、经过验证的措施和标准化的数据收集方案,通过更全面的数据收集和先进的统计技术来完善研究。

综上所述,本研究针对抑郁状态患者进行探究,并对其疾病的进展、治疗反应和预后提供有价值的见解。随着研究的进步,PIV在个性化医疗方面具有巨大的前景,使临床医生能够优化治疗策略、改善患者预后并加强医疗保健服务。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] MEDZHITOV R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 428-435. DOI: 10.1038/nature07201.

[2] KOTAS M E, MEDZHITOV R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility[J]. Cell, 2015, 160(5): 816-827. DOI:10.1016/j.cell.2015.02.010.

[3] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders[J]. Nature, 2017, 542(7640): 177-185. DOI:10.1038/nature21363.

[4] 王亮, 关云艳, 吴锡平, 等. ICU中持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素及治疗研究[J]. 医学信息, 2021, 34(20): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.014.
WANG L, GUAN Y Y, WU X P, *et al*. Research on the risk factors and treatment of persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in ICU [J]. Med Inf, 2021, 34(20): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.014.

[5] 安芹彧, 周婕, 张福艳, 等. 抑郁症状对慢性病共病患者全因死亡、心脑血管疾病死亡风险影响的前瞻性队列研究[J]. 现代预防医学, 2025, 52(6): 1144-1152. DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202407475.
AN Q Y, ZHOU J, ZHANG F Y, *et al*. A prospective cohort study on the impact of depressive symptoms on all-cause mortality and cardiovascular mortality risk in patients with chronic comorbidity[J]. Mod Prev Med, 2025, 52(6): 1144-1152. DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202407475.

[6] MENG R W, YU C Q, LIU N, *et al*. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(2): e1921043. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.21043.

[7] WANG Y H, LI J Q, SHI J F, *et al*. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(7): 1487-1499. DOI:10.1038/s41380-019-0595-x.

[8] ZHANG Y X, CHEN J X, TANG R Y, *et al*. Combined influence of depression and low-grade inflammation on mortality in peritoneal dialysis patients[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 241. DOI:10.1186/s12882-023-03291-2.

[9] CASH E, ALBERT C, PALMER I, *et al*. Depressive symptoms, systemic inflammation, and survival among patients with head and neck cancer[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2024, 150(5): 405-413. DOI: 10.1001/jamaoto.2024.0231.

[10] FUCÀ G, GUARINI V, ANTONIOTTI C, *et al*. The pan-immune-inflammation value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials[J]. Br J Cancer, 2020, 123(3): 403-409. DOI: 10.1038/s41416-020-0894-7.

[11] HEROLD Z, HEROLD M, SZENTMARTONI G, *et al*. Are calculated immune markers with or without comorbidities good predictors of colorectal cancer survival? the results of a longitudinal study[J]. Med Sci, 2025, 13(3): 108. DOI: 10.3390/medsci13030108.

[12] KARADAĞ I, KARAKAYA S, YıLMAZ M E, *et al*. The potential prognostic novel markers PIV and PILE score to predict survival outcomes at hepatocellular cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(20): 7679-7686. DOI: 10.26355/eurrev_202210_30044.

[13] LIN F, ZHANG L P, XIE S Y, *et al*. Pan-immune-inflammation value: a new prognostic index in operative breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 830138. DOI: 10.3389/fonc.2022.830138.

[14] ZIPF G, CHIAPPA M, PORTER K S, *et al*. National Health and Nutrition Examination Survey: plan and operations, 1999-2010[J]. Vital Health Stat 1, 2013(56): 1-37.

[15] WHITE I R, ROYSTON P, WOOD A M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice [J]. Stat Med, 2011, 30(4): 377-399. DOI: 10.1002/sim.4067.

[16] MURAT B, MURAT S, OZGEYIK M, *et al*. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Eur J Clin Invest, 2023, 53(1): e13872. DOI:10.1111/eci.13872.

[17] WU B, ZHANG C L, LIN S Q, *et al*. The relationship between the pan-immune-inflammation value and long-term prognoses in patients with hypertension: National Health and Nutrition Examination Study, 1999-2018 [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1099427. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1099427.

[18] TOPKAN E, SELEK U, KUCUK A, *et al*. Low pre-chemoradiotherapy pan-immune-inflammation value (PIV) measures predict better survival outcomes in locally advanced pancreatic adenocarcinomas[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 5413-5423. DOI:10.2147/JIR.S385328.

[19] ZHAO H Z, CHEN X Y, ZHANG W H, *et al*. Pan-immune-inflammation value is associated with the clinical stage of colorectal cancer[J]. Front Surg, 2022, 9: 996844. DOI: 10.3389/fsurg.2022.996844.

[20] 王贺,周炜,朱峰.泛免疫炎症值的应用进展[J].中国病理生理杂志,2025,41(5):1030-1035. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2025.00.010.
WANG H, ZHOU W, ZHU F. Progress in application of pan immune inflammation value[J]. Chin J Pathophysiol, 2025, 41(5): 1030-1035. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2025.00.010.

[21] LIAO W J, LI J, FENG W Y, *et al*. Pan-immune-inflammation value: a new prognostic index in epithelial ovarian cancer[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1052. DOI: 10.1186/s12885-024-12809-2.

[22] FENG J F, WANG L, YANG X, *et al*. Pretreatment pan-immune-inflammation value(PIV) in predicting therapeutic response and clinical outcomes of neoadjuvant immunochemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(1): 272-283. DOI:10.1245/s10434-023-14430-2.

[23] GASPARRI M L, ALBASINI S, TRUFFI M, *et al*. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio and pan-immune-inflammation-value predict nodal pathologic complete response in 1274 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231193732. DOI: 10.1177/17588359231193732.

[24] TOPKAN E, KUCUK A, SELEK U. Pretreatment pan-immune-inflammation value efficiently predicts survival outcomes in glioblastoma multiforme patients receiving radiotherapy and temozolomide[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 1346094. DOI:10.1155/2022/1346094.

[25] CORTI F, LONARDI S, INTINI R, *et al*. The pan-immune-inflammation value in microsatellite instability—high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2021, 150: 155-167. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.043.

[26] YANG Y T, HU F, WU S, *et al*. Blood-based biomarkers: diagnostic value in brain tumors (focus on gliomas)[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1297835. DOI: 10.3389/fneur.2023.1297835.

[27] GAMBICHLER T, SAID S, ABU RACHED N, *et al*. Pan-immune-inflammation value independently predicts disease recurrence in patients with Merkel cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(11): 3183-3189. DOI: 10.1007/s00432-022-03929-y.

[28] GAMBICHLER T, NUMANOVIC Z, APEL I, *et al*. Do novel inflammation biomarkers arising from routine complete blood count play a role in patients with systemic lupus erythematosus?[J]. Lupus, 2024, 33(14): 1556-1561. DOI:10.1177/09612033241295865.

[29] TUTAN D, DOĞAN A G. Pan-immune-inflammation index as a biomarker for rheumatoid arthritis progression and diagnosis[J]. Cureus, 2023, 15(10): e46609. DOI: 10.7759/cureus.46609.

[30] XU H B, XU Y H, HE Y, *et al*. Association between admission pan-immune-inflammation value and short-term mortality in septic patients: a retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 15205. DOI:10.1038/s41598-024-66142-6.

[31] HUANG Y W, ZHANG Y, LI Z P, *et al*. Association between a four-parameter inflammatory index and all-cause mortality in critical ill patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database (2012-2019)[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1235266. DOI:10.3389/fimmu.2023.1235266.

[32] PAN X H, LV J, LIU M, *et al*. Chronic systemic inflammation predicts long-term mortality among patients with fatty liver disease: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018[J]. PLoS One, 2024, 19(11): e0312877. DOI: 10.1371/journal.pone.0312877.

[33] JIANG R, HUA Y F, HU X, *et al*. The pan immune inflammatory value in relation to non-alcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2024, 48(7): 102393. DOI: 10.1016/j.clinre.2024.102393.

[34] RATHOD K S, KAPIL V, VELMURUGAN S, *et al*. Accelerated resolution of inflammation underlies sex differences in inflammatory responses in humans[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 169-182. DOI:10.1172/JCI89429.

[35] FIECHTER M, HAIDER A, BENGS S, *et al*. Sex differences in the association between inflammation and ischemic heart disease[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(9): 1471-1480. DOI:10.1055/s-0039-1692442.

[36] GEBHARD C, BENGS S, HAIDER A, *et al*. The neuro-inflammatory-vascular circuit: evidence for a sex-dependent interrelation?[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 614345. DOI: 10.3389/fnins.2020.614345.

[37] LAM C, CRONIN K, BALLARD R, *et al*. Differences in cancer survival among white and black cancer patients by presence of diabetes mellitus: Estimations based on SEER-Medicare-linked data resource[J]. Cancer Med, 2018, 7(7): 3434-3444. DOI:10.1002/cam4.1554.

[38] HARDING J L, ANDES L J, GREGG E W, *et al*. Trends in cancer mortality among people with vs without diabetes in the USA, 1988-2015[J]. Diabetologia, 2020, 63(1): 75-84. DOI:10.1007/s00125-019-04991-x.

(收稿:2025-12-13;修回:2026-01-10)
(编辑 邓强庭)