

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0122

文章编号 1671-8852(2026)02-0210-07

发热伴血小板减少综合征患者合并EBV感染的炎症免疫特征与临床结局的相关性分析

王佳仪¹ 杨迎¹ 纪磊² 刘松梅^{1,3}

武汉大学中南医院 ¹检验科, ²临床试验中心 湖北 武汉 430071;

³湖北省过敏与免疫重点实验室 湖北 武汉 430071

摘要 目的:探讨发热伴血小板减少综合征(SFTS)患者合并EB病毒(EBV)感染的炎症免疫特征与临床结局的相关性。方法:104例SFTS患者根据是否合并EBV感染分为SFTS组和SFTS合并EBV感染组,比较两组炎症免疫指标及临床结局,探索炎症免疫指标与病毒载量的相关性,Logistic回归识别合并EBV感染的危险因素。结果:相较于SFTS组,SFTS合并EBV感染组中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞百分比显著降低。合并感染组住院期间不良结局发生率更高。相关性分析表明,在总体及SFTS组中,泛免疫炎症值(PIV)、白细胞、淋巴细胞和单核细胞与SFTS病毒载量呈负相关;SFTS合并EBV感染组中系统性免疫炎症指数(SII)与EBV载量负相关。Logistic回归显示,中性粒细胞百分比降低、 $NLR < 2$ 和 $SII < 90$ 为危险因素。结论:NLR、SII及中性粒细胞百分比降低可增加EBV合并感染风险,SFTS合并EBV感染患者的免疫反应更弱、预后更差。

关键词 严重发热伴血小板减少综合征;EB病毒;炎症免疫指标

中图分类号 R446

文献标志码 A

Correlation between inflammatory immune characteristics and clinical outcomes in patients with fever with thrombocytopenia syndrome complicated by EBV infection

WANG Jiayi¹, YANG Ying¹, JI Lei², LIU Songmei^{1,3}

¹Department of Clinical Laboratory, ²Clinical Trial Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

³Key Laboratory of Allergy and Immunology in Hubei Province, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the correlation between the inflammatory immune characteristics and clinical outcomes of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) complicated by Epstein-Barr virus (EBV) infection. **Methods:** A total of 104 SFTS patients were divided into two groups based on the presence or absence of EBV infection: the SFTS group and the SFTS with EBV infection group. The inflammatory immune indicators and clinical outcomes between the two groups were compared, and the correlation between inflammatory immune indicators and viral load was explored. Logistic regression was used to identify the risk factors for EBV infection. **Results:** Compared to the SFTS group, the SFTS with EBV infection group showed significantly lower

课题来源:国家自然科学基金面上项目(编号:82372338)。

作者简介:王佳仪,女,2000—,医学硕士生,主要从事感染性疾病和糖尿病的表现遗传学研究,E-mail:jiayiwang_2000@163.com。

通信作者:刘松梅,E-mail:smlu@whu.edu.cn。

neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and neutrophil percentage. The rate of adverse outcomes during hospitalization was higher in the EBV infection group. Correlation analysis showed that, in both the overall group and the SFTS group, the pan-immune inflammation value (PIV), white blood cell count, lymphocyte count, and monocyte count were negatively correlated with the SFTS viral load. In the SFTS with EBV infection group, the systemic immune-inflammation index (SII) was negatively correlated with EBV viral load. Logistic regression analysis revealed that a lower neutrophil percentage, $NLR < 2$, and $SII < 90$ were risk factors. **Conclusion:** A decrease in NLR, SII, and neutrophil percentage can increase the risk of EBV co-infection. Patients with SFTS complicated by EBV infection have a weaker immune response and worse prognosis.

Key Words Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome; Epstein-Barr Virus; Inflammatory Immune Indicators

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS),是一种由SFTS病毒(SFTSV)引发的传染性人畜共患病。其主要临床特征表现为发热、血小板减少及白细胞减少^[1-2],病死率可高达27%^[3]。EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV),又称人类疱疹病毒4型(human herpesvirus 4, HHV-4),是一种广泛存在的疱疹病毒。它与肿瘤、淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、系统性红斑狼疮等疾病密切相关^[4]。在免疫功能正常的人群中,大多数人感染EBV后不会出现明显症状;但当个体免疫功能低下时,EBV则有可能重新激活并大量增殖,进而引发不良临床结局。SFTS患者存在免疫功能失调和全身炎症,这使得他们在感染EBV后更容易出现不良临床结局或严重并发症^[5-7]。目前有研究^[8]表明,SFTS合并EBV感染与较高的发病率和死亡率相关联,然而,针对SFTS合并EBV感染时炎症免疫指标变化的研究却相对较少。本研究分析了SFTSV合并EBV感染患者的炎症免疫和临床结局,旨在为优化临床诊疗方案和精准评估预后提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月至2024年12月在武汉大学中南医院住院的104例发热伴血小板减少综合征患者的临床信息和实验室检查结果,纳入标准:以《发热伴血小板减少综合征诊疗方案(2023年版)》为诊断标准筛选SFTS患者,具体标准为:满足疑似病例(满足临床表现和流行病史)或临床诊断病例(疑似病例且SFTSV-IgM阳性或出现多器官功能损伤表现)标准,且满足任一项实验室证据者(①SFTSV核酸阳性;②临床标本中培养分离到

SFTSV;③SFTSV-IgG阳转或恢复期较急性期滴度呈4倍及以上升高)。排除标准:患者缺少全血EBV DNA检测结果;明确诊断为传染性单核细胞增多症;合并其他病毒感染,如甲型肝炎、乙型肝炎、流感等;恶性肿瘤等。本研究得到武汉大学中南医院医学伦理委员会批准(编号:2024046K)。

根据患者是否合并EB病毒感染,将其分为SFTS组($n=65$)和SFTS合并EBV感染组($n=39$)。SFTS组的平均年龄为(64.66 ± 0.96)岁,男性占比56.9%;SFTS合并EBV感染组的平均年龄为(66.13 ± 1.31)岁,男性占比53.8%。两组研究对象的年龄和性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血常规指标的检测 使用含有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂的紫色采血管采集所有研究对象的外周静脉血,采集后将采血管轻轻颠倒混匀5~10次,使血液与抗凝剂充分混合,处理好的标本使用BECKMAN DXH800血液分析仪检测。

1.2.2 全血EBV载量的检测 使用含有EDTA抗凝剂的紫色采血管采集所有研究对象的外周静脉血,采集后将采血管轻轻颠倒混匀5~10次,使血液与抗凝剂充分混合,使用红细胞裂解液和DNA提取液提取核酸,最后使用中山大学达安基因股份有限公司EB病毒核酸扩增测定试剂盒(PCR荧光法)和ABI7300荧光定量PCR仪检测样本EBV载量。

1.2.3 SFTSV载量的检测 使用无菌真空管采集患者非抗凝血约5 mL,及时分离血清,提取核酸后使用中山大学达安基因股份有限公司发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒核酸扩增测定试剂盒(PCR荧光法)和ABI7300荧光定量PCR仪检测样本SFTSV载量的检测。

1.2.4 炎症免疫指标计算方法 淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)^[9];中性粒细胞与血小板比值(neutrophil to platelet ratio, NPR)^[9];血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)^[9-10];中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)^[9-10];泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation value, PIV);淋巴细胞绝对值乘以血小板计数乘以单核细胞绝对值^[11];全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII);血小板乘以中性粒细胞绝对值除以淋巴细胞绝对值^[10];全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI);中性粒细胞绝对值乘以单核细胞绝对值除以淋巴细胞绝对值^[10]。

1.2.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件分析数据。计数资料以例数和百分率表示,连续性变量采用Shapiro-Wilk(S-W)检验对数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,不符合则采用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。计量资料符合正态分布比较差异采用独立样本 t 检验,不符合则采用Mann-Whitney(曼-惠特尼) U 检验,分类资料比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman相关分析。利用COX比例风险回归分析比较两组的不良结局风险。合并EBV感染的危险因素分析采用二元Logistic回归。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。采用GraphPad Prism 10.0和Adobe Illustrator 2023进行图形绘制。

2 结果

2.1 SFTS组和SFTS合并EBV感染组一般资料和检验结果比较 SFTS合并EBV感染组NLR的中位数水平为2.78(1.05, 5.74),中性粒细胞百分比(NEUT%)的中位数水平为62.00(40.50, 78.20)%,均显著低于SFTS组($P=0.037, P=0.033$),其他指标在两组间差异无统计学意义。两组一般临床资料和检验指标的比较见图1和表1。

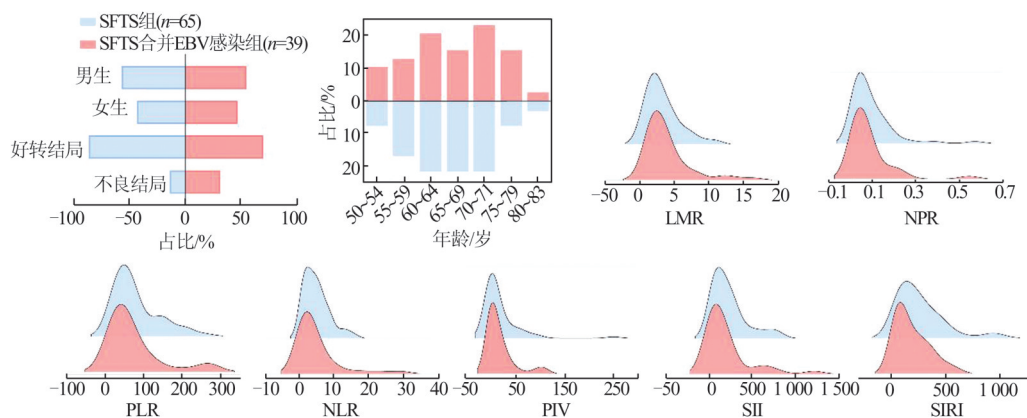


图1 SFTS组和SFTS合并EBV感染组间一般资料和炎症免疫指标的分布对比

注: LMR. 淋巴细胞与单核细胞比值; NPR. 中性粒细胞与血小板比值; PLR. 血小板与淋巴细胞比值; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PIV. 泛免疫炎症值; SII. 全身免疫炎症指数; SIRI. 全身炎症反应指数。

2.2 SFTS组和SFTS合并EBV感染组患者生存情况对比 根据SFTS组和SFTS合并EBV感染组患者临床结局和住院时间绘制生存曲线,见图2。结果显示,在住院期间,合并感染组的不良结局发生率始终高于单纯感染组($P=0.043$),此外,住院12 d后,两组不良结局发生率的差异显著增加。

2.3 炎症免疫指标与病毒载量的相关性分析 分别在总体、SFTS组和SFTS合并EBV感染组中探索炎症免疫指标与病毒载量的相关性,见图3。结果显示,在总体和SFTS组中,PIV($r=-0.294, P=0.003$; $r=-0.312, P=0.012$)、白细胞($r=-0.216, P=0.029$; $r=-0.267, P=0.031$)、淋巴

细胞绝对值(Lymph #)($r=-0.233, P=0.018$; $r=-0.286, P=0.021$)、单核细胞绝对值(Mono #)($r=-0.212, P=0.033$; $r=-0.282, P=0.023$)均与SFTSV载量负相关。在SFTS组中,嗜酸粒细胞百分比(E0%)($r=-0.338, P=0.006$)与SFTSV载量负相关。在SFTS合并EBV感染组中, SII($r=-0.423, P=0.014$)与EBV载量呈负相关。

2.4 SFTS患者并发EBV感染的危险因素分析 为了识别影响SFTS患者感染EBV的危险因素,我们进行了二元Logistic分析,见表2。结果显示,中性粒细胞百分比(NEUT%)是SFTS患者感染EBV的保护因素($P=0.018, OR=0.974$)。

表 1 SFTS 组和 SFTS 合并 EBV 感染组间一般资料和炎症免疫指标的比较 [例(%); $\bar{x}\pm s$;M(P_{25},P_{75})]

项目	SFTS 组($n=65$)	SFTS 合并 EBV 感染组($n=39$)	P
年龄/岁	64.66 $\pm$ 0.96	66.13 $\pm$ 1.31	0.363 ^a
临床不良结局	9(13.8)	12(30.8)	0.037 ^{b*}
白细胞/ $10^9\cdot L^{-1}$	3.42(2.03, 5.78)	3.02(2.15, 5.93)	0.854 ^c
红细胞/ $10^9\cdot L^{-1}$	4.23 $\pm$ 0.57	4.22 $\pm$ 0.58	0.975 ^a
血红蛋白/ $g\cdot L^{-1}$	128.44 $\pm$ 16.74	126.80 $\pm$ 18.32	0.642 ^a
血小板/ $10^9\cdot L^{-1}$	44.00(31.50, 58.00)	39.00(27.00, 55.00)	0.532 ^c
中性粒细胞百分比/%	72.50(58.00, 82.70)	62.00(40.50, 78.20)	0.033 ^{c*}
淋巴细胞百分比/%	16.70(12.25, 30.70)	21.90(14.10, 21.90)	0.166 ^c
单核细胞百分比/%	6.30(3.15, 11.95)	8.70(4.50, 14.90)	0.081 ^c
嗜酸细胞百分比/%	0.00(0.00, 0.10)	0.00(0.00, 0.05)	0.678 ^c
嗜碱细胞百分比/%	0.30(0.10, 0.55)	0.40(0.10, 0.85)	0.528 ^c
中性粒细胞绝对值/ $10^9\cdot L^{-1}$	2.40(1.29, 4.06)	1.93(0.86, 1.93)	0.203 ^c
淋巴细胞绝对值/ $10^9\cdot L^{-1}$	0.60(0.41, 0.94)	0.80(0.42, 1.28)	0.487 ^c
单核细胞绝对值/ $10^9\cdot L^{-1}$	0.20(0.10, 0.52)	0.30(0.16, 0.61)	0.226 ^c
嗜酸性细胞绝对值/ $10^9\cdot L^{-1}$	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.906 ^c
嗜碱性细胞绝对值/ $10^9\cdot L^{-1}$	0.01(0.00, 0.02)	0.01(0.00, 0.03)	0.789 ^c
SFTSV 载量(Ig)	3.27(2.16, 4.73)	3.67(1.56, 4.50)	0.741 ^c
EBV 载量(Ig)	—	3.53(3.10, 4.18)	—
LMR	3.00(1.75, 4.13)	2.82(1.41, 4.68)	0.589 ^c
NPR	0.06(0.03, 0.10)	0.05(0.02, 0.05)	0.403 ^c
PLR	70.00(44.13, 113.00)	50.00(29.32, 95.41)	0.161 ^c
NLR	4.02(1.79, 6.73)	2.78(1.05, 5.74)	0.037 ^{c*}
PIV	6.09(1.63, 26.64)	9.06(2.33, 26.76)	0.456 ^c
SII	175.23(88.64, 296.64)	95.76(40.36, 225.50)	0.090 ^c
SIRI	230.46(119.12, 338.42)	153.02(77.15, 319.38)	0.128 ^c

注:LMR. 淋巴细胞与单核细胞比值; NPR. 中性粒细胞与血小板比值; PLR. 血小板与淋巴细胞比值; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PIV. 泛免疫炎症值; SII. 全身免疫炎症指数; SIRI. 全身炎症反应指数; ^a独立样本 t 检验; ^b卡方检验; ^cMann-Whitney(曼-惠特尼) U 检验; ^{*} $P<0.05$ 。

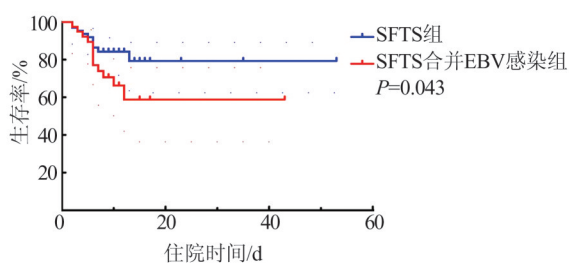


图 2 SFTS 组和 SFTS 合并 EBV 感染组患者生存曲线

NLR <2 ($P=0.037$, $OR=2.479$) 和 SII <90 ($P=0.016$, $OR=2.824$) 是 SFTS 患者感染 EBV 的危险因素。

3 讨论

SFTS 是由新型布尼亚病毒感染所致的一种烈性传染病, 本研究中 SFTS 患者临床不良结局发生率达 20.19%, 与相关研究^[3]中 SFTS 的高病死率相符。从感染风险看, 所有年龄段人群均有可能感染

SFTS, 但中老年人(≥ 50 岁)因免疫系统功能衰退, 其感染风险与死亡率相对更高。本研究中 SFTS 患者的平均年龄为 65 岁, 与既往研究^[3]结果相符。

本研究首先比较 SFTS 组和 SFTS 合并 EBV 感染组的临床资料。结果表明, SFTS 合并 EBV 感染组的 NLR 和 NEUT% 均显著低于单纯 SFTS 组。NLR 作为一种成本低廉、广泛可用的炎症指标, 不仅是全身炎症的重要标志物^[12], 还已被证实与机体的免疫状态密切相关^[13-14]。合并 EBV 感染的 SFTS 患者 NLR 降低提示合并感染可能导致免疫系统状态的异常。中性粒细胞是机体免疫反应的关键细胞^[15], 一项针对儿童的临床研究^[16]显示, 感染 EBV 的患儿中性粒细胞水平降低, 这与本研究中合并 EBV 感染组 NEUT% 降低的结果一致。

目前, 极少有研究关注 SFTS 合并 EBV 感染后炎症指标的变化, 本研究表明, SFTS 患者并发 EBV 感染时可能存在更加严重的免疫反应失调, 具

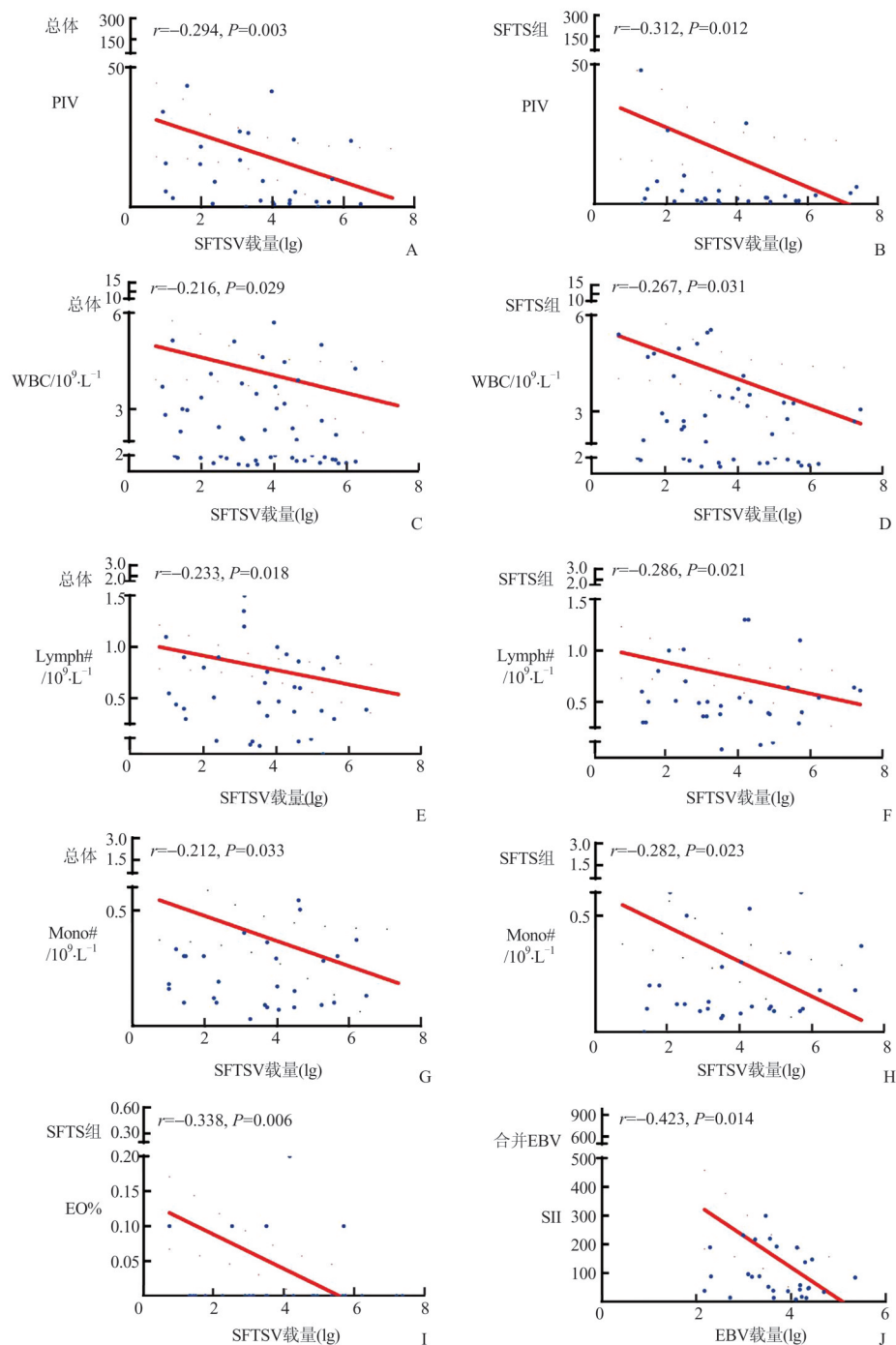


图3 炎症免疫指标与病毒载量的相关性分析

注：在总体中，泛免疫炎症值(PIV)与SFTSV载量负相关(A)；在SFTS组中，PIV与SFTSV载量负相关(B)；在总体中，白细胞(WBC)与SFTSV载量负相关(C)；在SFTS组中，白细胞与SFTSV载量负相关(D)；在总体中，淋巴细胞绝对值(Lymph#)与SFTSV载量负相关(E)；在SFTS组中，淋巴细胞绝对值与SFTSV载量负相关(F)；在总体中，单核细胞绝对值(Mono#)与SFTSV载量负相关(G)；在SFTS组中，单核细胞绝对值与SFTSV载量负相关(H)；在SFTS组中，嗜酸粒细胞百分比(EO%)与SFTSV载量负相关(I)；在SFTS合并EBV感染组中，SII与EBV载量呈负相关(J)。SFTSV载量和EBV载量均取对数计算。

体表现为较低的中性粒细胞百分比和NLR。许多研究^[17-18]表明,EBV可通过多种方式逃避免疫系统的攻击,使其能在体内建立持续感染,抑制免疫系统的正常功能,这或许是其影响机体中性粒细胞和

炎症指标水平的原因。

其次,本研究对比了SFTS组和SFTS合并EBV感染组患者的生存情况。生存分析显示,在住院期间,SFTS合并EBV感染组的不良结局发生率

表2 SFTS患者并发EBV感染的危险因素分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
NLR	-0.048	0.055	0.773	0.379	0.953	0.856	1.061
SII	-0.001	0.001	0.475	0.491	0.999	0.997	1.001
NEUT%	-0.026	0.011	5.553	0.018*	0.974	0.954	0.996
NLR<2	0.908	0.435	4.353	0.037*	2.479	1.057	5.817
SII<90	1.038	0.430	5.826	0.016*	2.824	1.216	6.559

注:NLR.中性粒细胞与淋巴细胞比值;SII.全身免疫炎症指数;NEUT%.中性粒细胞百分比;统计参数中 β 为回归系数,SE为标准误,OR为比值比,CI为置信区间,* $P<0.05$ 。

显著高于SFTS组(特别是在住院12 d后)。在免疫功能正常的个体中,EBV通常处于潜伏、无症状状态,但SFTSV感染造成的免疫功能减弱能诱导EBV激活^[19]。因此,EBV的存在使得SFTS患者的病情更加复杂,进而影响患者的预后。

病毒载量作为评估感染严重程度的重要指标,在本研究中其与多个炎症免疫指标呈负相关。在研究总体和(或)SFTS组中,PIV、白细胞、淋巴细胞绝对值和单核细胞绝对值与SFTSV载量呈负相关。这些指标的变化与机体对病毒的清除能力和免疫应答状态相关^[11,20],病毒载量越高,机体免疫反应相对越弱,上述指标水平越低。此外,在SFTS合并EBV感染组中,SII与EBV载量呈负相关,表明在SFTS患者中,炎症免疫反应水平会影响EBV的复制和清除。当SII水平升高时,SFTS患者体内炎症反应更为剧烈,可使EBV载量降低。因此,SFTS合并EBV感染后患者免疫反应更弱,增强SFTS患者免疫力可降低其并发EBV感染的风险。

最后,SFTS患者并发EBV感染的危险因素的结果显示,中性粒细胞百分比是SFTS患者感染EBV的保护因素,提示中性粒细胞水平升高将有助于抵抗EBV感染。本研究使用SFTS组NLR和SII的第一四分位数对其进行分类处理,结果表明,较低的NLR和SII是SFTS患者感染EBV的危险因素。因此,NLR和SII可反映免疫系统对病毒感染的应答能力和SFTS患者感染EBV的风险。

本研究明确了SFTS合并EBV感染的炎症免疫特征、临床结局及相关危险因素。SFTS患者合并EBV感染时,免疫反应受到抑制,临床结局较差。病毒载量与白细胞、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值和SII呈负相关,提示这些指标或可作为评估患者感染状态与预后的潜在参考。危险因素分析显示,NLR、SII及中性粒细胞百分比降低可增加EBV合并感染风险,这提示临床需关注炎症免疫指

标以尽早识别高风险患者,实现早期干预。但由于本研究的样本量不够充足,结果可能存在一定的局限性,后续需扩大样本量并进行多中心联合研究。

综上所述,对于SFTS患者,尤其是炎症免疫反应较弱的患者,定期监测炎症免疫指标和病毒载量,评估其免疫状态和病毒清除能力,有助于临床医生制定个体化治疗方案,提高SFTS合并EBV感染患者的生存率,改善其临床结局。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] LI X K, DAI K, YANG Z D, et al. Correlation between thrombocytopenia and host response in severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(10): e0008801.
- [2] SONG L, ZHAO Y J, WANG G, et al. Analysis of risk factors associated with fatal outcome among severe fever with thrombocytopenia syndrome patients from 2015 to 2019 in Shandong, China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(12): 1415-1420.
- [3] YUN S M, PARK S J, KIM Y I, et al. Genetic and pathogenic diversity of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in South Korea[J]. JCI Insight, 2020, 5(2): 129531.
- [4] DAMANIA B, KENNEY S C, RAAB-TRAUB N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease[J]. Cell, 2022, 185(20): 3652-3670.
- [5] JIN K, DAI Y, OUYANG K, et al. TRIM3 attenuates cytokine storm caused by *Dabie bandavirus* via promoting Toll-like receptor 3 degradation[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1209870.
- [6] KHALIL J, YAMADA S, TSUKAMOTO Y, et al. The nonstructural protein NSs of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus causes a cytokine storm through the hyperactivation of NF- κ B[J]. Mol Cell Biol, 2021, 41(3): e0054220.
- [7] LI H, LI X K, LV S M, et al. Single-cell landscape of peripheral immune responses to fatal SFTS[J]. Cell Rep, 2021, 37(8): 110039.
- [8] PU Q, DAI Y, HU N, et al. Early predictors of Epstein-Barr virus infection in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Virol J, 2024, 21(1): 179.
- [9] GONG P, LIU Y, GONG Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in pa-

- tients with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 51.
- [10] WANG R H, WEN W X, JIANG Z P, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1115031.
- [11] JIN C, LI X, LUO Y, et al. Associations between pan-immune-inflammation value and abdominal aortic calcification: A cross-sectional study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1370516.
- [12] PACE N P, VASSALLO J. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and gestational diabetes-a systematic review and meta-analysis[J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5(7): bvab051.
- [13] RUGAMBWA T K, ABDIHAMID O, ZHANG X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as potential predictive markers of treatment response in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1181248.
- [14] HWANG M, CANZONIERO J V, ROSNER S, et al. Peripheral blood immune cell dynamics reflect anti-tumor immune responses and predict clinical response to immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004688.
- [15] MIHLAN M, WISSMANN S, GAVRILOV A, et al. Neutrophil trapping and necrocytosis, mast cell-mediated processes for inflammatory signal relay[J]. *Cell*, 2024, 187(19): 5316-5335. e28.
- [16] QIU K Y, GUO S Y, ZENG Y H, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors associated with EBV-associated HLH in children[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 874-880.
- [17] HUANG W, BAI L, TANG H. Epstein-Barr virus infection: The micro and macro worlds[J]. *Virol J*, 2023, 20(1): 220.
- [18] ZHANG B, CHOI I K. Facts and hopes in the relationship of EBV with cancer immunity and immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4363-4369.
- [19] SAUSEN D G, BHUTTA M S, GALLO E S, et al. Stress-induced Epstein-Barr virus reactivation[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1380.
- [20] OCHANDO J, MULDER W J M, MADSEN J C, et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(1): 23-37.

(2025-02-15 收稿)
编辑 沈建国