



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.009

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.009

· 论著 ·

特发性肺纤维化合并 EB 病毒血症患者的临床特征和预后分析

刘寅 姜涵毅 曹敏 赵婷婷 肖永龙 苏欣

【摘要】 目的 总结分析特发性肺纤维化(IPF)合并 EB 病毒(EBV)血症患者的临床特点和预后。方法 回顾性纳入 2017 年 1 月~2019 年 12 月南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科住院的 68 例 IPF 患者,根据外周血 EBV DNA 结果将其分为 EBV 血症组(31 例)和阴性组(37 例),比较两组患者的一般临床资料、实验室检查指标、影像学及肺功能检查结果和预后。采用 Kaplan-Meier 法分析患者生存率并进行组间比较。结果 EBV 血症组年龄、WBC 计数、单核细胞计数、女性及磨玻璃影患者比例均高于阴性组,NK 细胞绝对计数及其占淋巴细胞百分比、氧合指数均低于阴性组($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,EBV 血症组患者 30 d 生存率低于阴性组($P < 0.05$)。结论 EBV 血症在 IPF 患者中常见,外周血 EBV DNA 阳性的 IPF 患者病情更严重、预后更差。

【关键词】 EB 病毒; 特发性肺纤维化; 单核细胞计数; 自然杀伤细胞

【中图分类号】 R563.1+3 **【文献标识码】** A

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270019)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科(刘寅、姜涵毅、曹敏、赵婷婷、肖永龙、苏欣);南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科(刘寅、苏欣)

通讯作者:苏欣,E-mail:suxinjs@163.com

- [11] Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI[J]. J Cardiovasc Thoracic Res, 2014, 6(1):35-41.
- [12] 陈宗喻, 杜娟, 张先明. 肺血栓栓塞症的临床诊治进展[J]. 中华全科医学, 2020, 18(7):1181-1184.
- [13] Sharma S, Hofbauer TM, Ondracek AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote fibrous vascular occlusions in chronic thrombosis[J]. Blood, 2021, 137(8):1104-1116.
- [14] Teperman J, Carruthers D, Guo Y, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and severity of lower extremity peripheral artery disease[J]. Int J Cardiol, 2017, 228(2):201-204.
- [15] Kremers B, Wübbeke L, Mees B, et al. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(9):2018-2032.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14):1060-1087.
- [17] Hisada Y, Grover SP, Maqsood A, et al. Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors[J]. Haematologica, 2020, 105(1):218-225.
- [18] Efos O, Beit Halevi T, Meisel E, et al. The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism[J]. J Clin Med, 2021, 10(18):4058.
- [19] Duman D, Sonkaya E, Yildirim E, et al. Association of Inflammatory Markers with Mortality in Patients Hospitalized with Non-massive Pulmonary Embolism[J]. Turk Thorac J, 2021, 22(1):24-30.
- [20] 李旭亮, 刘艳, 赵永旺, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性肺栓塞患者危险分层及预后相关性分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(7):927-933.
- [21] 陈安琪, 高悦, 吴云. 新型炎症指标对急性肺栓塞的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(4):579-584.
- [22] Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly[J]. Int J Lab Hematol, 2017, 39 Suppl 1:98-103.
- [23] 杨光, 陈奎. 急性缺血性脑卒中患者血清 D-二聚体、中性粒细胞与淋巴细胞比值、C 反应蛋白/白蛋白与静脉溶栓预后相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(8):544-546.
- [24] Han W, Weng K, Zhang P, et al. Predictive value of systemic inflammation index for pathological complete response in patients receiving neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced esophageal cancer[J]. Front Surg, 2022, 9(1):1091601.
- [25] Liu Y, Ye T, Chen L, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease[J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(8):715-720.
- [26] Gok M, Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index[J]. Scand Cardiovasc J, 2021, 55(2):91-96.
- [27] Zhang L, Liu X, Yang R, et al. The Diagnostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index for Venous Thromboembolism in Lung Cancer Patients: A Retrospective Study[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022:9215311.

(收稿日期:2024-08-23)

(本文编辑:余晓曼)

Clinical characteristics and prognosis-analysis study of idiopathic pulmonary fibrosis patients with Epstein-Barr viraemia

Liu Yin, Jiang Hanyi, Cao Min, Zhao Tingting, Xiao Yonglong, Su Xin.

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective** To summarize and analyze the clinical features and prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) complicated with Epstein Barr virus (EBV). **Methods** A total of 68 patients with IPF who were hospitalized in the department of Respiratory and Critical Care Medicine, Drum Tower Hospital Affiliated to the School of Medicine of Nanjing University from January 2017 to December 2019 were retrospectively included. According to the results of EBV DNA, they were divided into two groups: EB viremia group (31 cases) and negative group (37 cases). General clinical data, laboratory examination indexes, imaging and pulmonary function examination results and prognosis of the two groups were compared. The survival rate was calculated by *Kaplan-Meier* method and compared between groups. **Results** Age, WBC count, monocyte count, proportion of female and ground glass shadow patients in EB viremia group were higher than those in negative group, and the absolute NK cell count, its percentage in lymphocyte and oxygenation index were lower than those in negative group ($P < 0.05$). *Kaplan-Meier* survival analysis showed that the 30 d survival rate in EB viremia group was lower than that in negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** EB viremia is common in IPF patients, and IPF patients with positive EBV DNA in peripheral blood have more severe disease and worse prognosis.

[Key words] Epstein Barr virus; Idiopathic pulmonary fibrosis; Monocyte count; Natural killer cell

特发性肺纤维化 (IPF) 是一种病因和发病机制尚不明确、进展性纤维化肺疾病,以不可逆的呼吸困难和肺功能下降为主要特征,组织学病理和(或)胸部高分辨率 CT (HRCT) 特征性表现为普通型间质性肺炎^[1]。患者起病常隐匿,但预后较差,伴随进展性肺纤维化,最终导致死亡。患者从确诊开始中位生存期仅为 2 ~ 3 年^[2-3]。长期以来,病毒一直被认为在肺纤维化发生、发展中发挥着重要作用,尤其是 EB 病毒 (EBV)。一项纳入全球 32 项临床研究的分析结果显示,2 203 例 IPF 患者中总体病毒感染率高达 53.72%,其中最常见病毒就包括 EBV (72.02%)^[4]。一项 Meta 分析定量评估了病毒感染在 IPF 起病、进展中的作用,证实包括 EBV 在内的病毒感染可显著增加 IPF 的风险^[5]。诸多研究结果均证实 EBV 感染在 IPF 患者中广泛存在。然而目前关于 IPF 患者合并 EBV 感染的临床特征研究较少,因此本研究回顾性分析 IPF 合并 EBV 血症患者的临床资料,旨在研究其临床特征及预后,以期提高对该病的认识。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月收治的 IPF 住院患者 68 例。所有患者均符合美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科学会 2011 年制定的 IPF 诊断标准^[6]。纳入标准:(1) 年龄 ≥ 18 岁;(2) 咳嗽、咳痰、气促等临床症状加剧或新增发热、咯血、胸痛等临床症状。排除标准:未进行外周血 EBV DNA 检测。本研究已通过南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准同意。

2. 方法:通过电子病历系统查阅患者的病历资料,收集一般临床资料及实验室检查指标,包括性别、年龄、吸烟情况、IPF 急性加重情况、临床症状、氧合指数、入院初次的 WBC 计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、Hb、PLT 计数、红细胞沉降率 (ESR)、乳酸脱氢酶 (LDH)、C 反应蛋白 (CRP)、淋巴细胞亚群计数及百分比、自然杀伤 (NK) 细胞绝对计数及占淋巴细胞百分比。IPF 急性加重的诊断标准参考《特发性肺纤维化急性加重诊断和治疗中国专家共识》^[7]。所有患者均行胸部 HRCT 检查,其中 49 例患者行肺功能检测 (EBV 血症组 18 例,阴性组 31 例),收集检查结果。记录患者当次住院结局,幸存者自入院至随访 3 年内的生存状态 (包括死亡、失访以及随访结束后仍然存活)。随访方式包括电话或门诊。所有患者随访截至 2022 年 12 月 31 日,生存时间为患者确诊至死亡或截止时间,确诊时间定为零点,统计所有患者 30 d、1 年、3 年和总死亡情况。采用实时荧光定量 PCR 的方法检测血浆中的 EBV DNA 拷贝数,将 ≥ 500 IU/ml 为阳性且在随后不同时间段复测 1 次仍为阳性定义为 EBV 血症^[8]。根据 EBV DNA 结果将所有患者分为 EBV 血症组 (31 例) 和阴性组 (37 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 精确概率法。采用 *Kaplan-Meier* 法分析患者生存率,组间比较采用 *Log-rank* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟 [例, (%)]	IPF 急性加重 [例, (%)]	临床症状[例, (%)]					
						发热	咳嗽	咳痰	咯血	气促	胸痛
EBV 血症组	31	25/6	70.00 ± 9.54	20(64.5)	6(19.4)	9(29.0)	31(100)	26(83.9)	1(3.2)	25(80.6)	0
阴性组	37	37/0	64.54 ± 8.18	21(56.8)	4(10.8)	9(24.3)	37(100)	33(89.2)	4(10.8)	35(94.6)	2(5.4)
χ^2/t 值		7.854	2.540	0.424	0.982	0.192	<0.001	0.415	1.425	3.162	1.726
<i>P</i> 值		0.007	0.013	0.515	0.494	0.661	0.999	0.722	0.366	0.129	0.496

组别	例数	总死亡 [例, (%)]	死亡原因[例, (%)]		WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒 细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴 细胞计数 ($\times 10^9/L$)	单核 细胞计数 ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	LDH (U/L)
			合并 感染	急性 加重							
EBV 血症组	31	10(32.3)	8(25.8)	2(6.5)	9.32 ± 3.72	6.76 ± 3.90	1.75 ± 0.83	0.64 ± 0.33	135.71 ± 16.97	207.35 ± 106.15	292.19 ± 101.29
阴性组	37	8(21.6)	6(16.2)	2(5.4)	7.49 ± 2.63	5.18 ± 2.54	1.69 ± 0.76	0.41 ± 0.15	139.03 ± 14.84	177.38 ± 61.06	268.84 ± 89.80
χ^2/t 值		0.980	0.949	0.033	2.367	1.950	0.296	3.531	-0.860	1.391	1.008
<i>P</i> 值		0.411	0.378	0.999	0.021	0.057	0.768	0.001	0.393	0.171	0.317

组别	例数	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	CD4 ⁺ T 细胞计数 ($\times 10^9/L$)	CD4 ⁺ T 细胞百分比 (%)	CD8 ⁺ T 细胞计数 ($\times 10^9/L$)	CD8 ⁺ T 细胞 百分比(%)	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK 细胞 绝对计数 ($\times 10^9/L$)	NK 细胞占 淋巴细胞 百分比(%)	氧合指数 (mmHg)
阴性组	37	11.01 ± 18.50	26.27 ± 21.48	0.58 ± 0.30	35.06 ± 11.28	0.44 ± 0.31	26.55 ± 10.86	1.68 ± 1.16	0.37 ± 0.22	22.97 ± 8.96	343.79 ± 99.90
χ^2/t 值		1.902	0.429	0.055	0.059	0.816	0.805	-0.351	-2.076	-2.304	-2.161
<i>P</i> 值		0.051	0.669	0.956	0.953	0.418	0.424	0.727	0.042	0.025	0.035

表 2 两组患者影像学及肺功能检查结果比较[例, (%)]

组别	例数	蜂窝影	牵拉性 支气管 扩张	磨玻璃影	实变影	胸腔积液	气胸	纵膈气肿	FVC 占预计	FEV ₁ 占预计	FEV ₁ /FVC (%, $\bar{x} \pm s$)	D _L CO 占预 计值百分比 ($\bar{x} \pm s$)
									值百分比 ($\bar{x} \pm s$)	值百分比 ($\bar{x} \pm s$)		
EBV 血症组	31	31(100)	31(100)	19(61.3)	6(19.4)	1(3.2)	3(9.7)	3(9.7)	67.4 ± 16.1	69.5 ± 10.0	83.4 ± 8.0	51.3 ± 16.9
阴性组	37	37(100)	37(100)	11(29.7)	4(10.8)	0	1(2.7)	0	68.8 ± 21.3	79.1 ± 23.7	85.5 ± 10.1	55.1 ± 26.8
χ^2/t 值		<0.001	<0.001	6.815	0.982	1.211	1.482	3.746	-0.246	-0.955	-0.368	-0.535
<i>P</i> 值		0.999	0.999	0.014	0.494	0.456	0.324	0.090	0.807	0.350	0.718	0.595

注:FVC:用力肺活量;FEV₁:第 1 秒用力呼气容积;FEV₁/FVC:一秒率;D_LCO:一氧化碳弥散量

结 果

1. 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:68 例 IPF 患者中,EBV DNA 阳性 31 例(45.6%), EBV DNA 载量为 $(7.51 \pm 12.09) \times 10^3$ IU/ml; EBV DNA 阴性 37 例(54.4%)。EBV 血症组年龄、WBC 计数、单核细胞计数及女性患者比例均高于阴性组, NK 细胞绝对计数及其占淋巴细胞百分比、氧合指数均低于阴性组($P < 0.05$)。两组患者其他指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者影像学及肺功能检查结果比较:EBV 血症组磨玻璃影患者比例高于阴性组($P < 0.05$)。其余指标两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 生存曲线分析:截至 2022 年 12 月 31 日,EBV 血症组死亡 10 例,阴性组死亡 8 例;EBV 血症组 30 d、1 年、3 年的生存率分别为 87.1% (27/31)、80.6% (25/31) 和 71.0% (22/31), 阴性组分别为 100% (37/37)、89.2% (33/37) 和 83.8% (31/37)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,EBV 血症组患者 30 d 生存率低于

阴性组($P < 0.05$), 两组患者 1 年和 3 年生存率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

尽管 EBV 感染在人群中非常普遍,多数可无症状或症状轻微^[9]。但 EBV 感染与机体免疫状态相关,长期慢性 EBV 感染可能影响肺纤维化的发生和进程。目前缺乏 IPF 合并 EBV 感染的临床研究,本研究纳入较大 IPF 患者数,结果显示 45.6% 患者 EBV DNA 阳性,提示 EBV 血症在 IPF 患者中常见。

Tang 等^[10]采用 PCR 方法对 IPF 组 33 例患者肺组织样本进行检测,结果发现 EBV 是最常检出的人类疱疹病毒,其中 21 例(63.6%) 检测到 EBV,显著高于对照组(16%)。与其他间质性肺病(ILD)组及健康对照组比较,IPF 组患者外周血和支气管肺泡灌洗液(BALF)中检测 EBV DNA 阳性率及 EBV 衣壳抗原 IgG 和 IgA 抗体水平均显著升高^[11]。一项 Meta 分析结果也证实持续或慢性的 EBV 感染可显著增加 IPF 的发生风险^[5]。外周血 EBV DNA 阳性常提示存在活动性 EBV 感染或病毒活动性复制^[8]。在本研究中,

EBV 血症组患者氧合指数较阴性组显著降低,30 d 死亡率更高,预后更差。

NK 细胞作为天然免疫系统的重要组成部分,是一种能够区分正常细胞和异常细胞的免疫细胞,具有显著的抗病毒特点,同时肩负着免疫防御、免疫监视和免疫调节功能,被认为可能参与对 EBV 等在内多种病毒的免疫应答反应^[12]。既往研究表明,IPF 组患者外周血及 BALF 中 NK 细胞绝对值及计数均较其他 ILD 对照组升高^[13]。而另一研究观察到与健康对照者相比,IPF 患者肺部 NK 细胞数量及其活性受到严重损害,并且在下叶肺组织中更为显著^[14]。本研究 IPF 患者外周血 NK 细胞绝对计数及占淋巴细胞百分比与既往文献报道较为一致,但进一步研究发现 EBV 血症组患者 NK 细胞绝对计数较阴性组显著降低。既往研究显示博莱霉素治疗的 NK 细胞耗尽的小鼠表现出胶原蛋白沉积和不同衰老细胞群的积累增加,IPF 肺微环境诱导功能失调的 NK 表型,限制了肺衰老细胞的清除和肺纤维化的消退^[15]。NK 细胞作为病毒感染的重要前线应答者,是保护人体免受病毒感染的重要力量,在先天免疫反应中至关重要。NK 细胞发挥间接的免疫介导作用,与其他免疫细胞相互作用,增强免疫系统对病毒免疫反应产生。因此,在 IPF 合并 EBV 血症患者中需重点关注 NK 细胞的数量及百分比。

NK 细胞通过招募和激活其他免疫细胞以启动适应性免疫反应,有研究发现单核细胞和树突状细胞产生的 IL-15 对 NK 细胞的分化起重要作用^[16]。单核细胞是先天性和适应性免疫系统的组成部分,具有免疫防御、炎症和组织重塑的主要功能。单核细胞表面存在多种受体,当机体组织受损或感染时,可迅速募集并分化为巨噬细胞或树突状细胞发挥作用。随着单核细胞迁移到损伤部位从而协助修复及其分化。由周围微环境驱动单核细胞的募集和分化,循环单核细胞有可能变成间质或气道巨噬细胞或树突状细胞^[17]。在骨髓内,NK 细胞群与单核细胞、树突状细胞群重叠在一起,提示单核细胞和树突状细胞可能形成 NK 细胞分化所需的骨髓微环境^[16]。有研究揭示单核细胞水平与 IPF 进程之间的关系,发现单核细胞计数升高与 IPF 一年后疾病进展、住院和死亡风险显著增加有关^[18]。在一项回顾性多中心研究中,IPF 患者中单核细胞计数较高则提示预后不良的风险更高,经 FVC、性别、年龄和生理指数校正调整后,单核细胞计数高于 $0.95 \times 10^9/L$ 与 IPF 患者死亡率相关^[19]。本研究进一步发现合并 EBV 血症的 IPF 患者中单核细胞计数明显升高,且氧合指数更低、预后较差。

由于本研究仅为一种现象发现,EBV 感染后是通

过何种原因、何种机制所致仍需进一步深入探索,此外本研究为回顾性研究,所获得的结果存在一定的局限性,还有待进一步的多中心研究。

综上所述,本研究表明 EBV 血症在 IPF 患者中常见,IPF 合并 EBV 血症后单核细胞计数升高,NK 细胞绝对计数和占淋巴细胞百分比均降低,30 d 死亡率增高,可能促进 IPF 患者纤维化病情进展,为 EBV 感染后引起相应的临床研究提供一定的理论依据,因此需要重视 IPF 患者中 EBV 血症的发生。

参 考 文 献

- [1] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68.
- [2] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.
- [3] 朱琳,高蓉,贺雨,等. 6min 步行试验在特发性肺纤维化患者预后评估中的应用概述 [J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1084-1088.
- [4] Mostafaei S, Sayad B, Azar MEF, et al. The role of viral and bacterial infections in the pathogenesis of IPF: a systematic review and meta-analysis [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 53.
- [5] Sheng G, Chen P, Wei Y, et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis [J]. Chest, 2020, 157(5): 1175-1187.
- [6] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 特发性肺纤维化急性加重诊断和治疗中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(26): 2014-2023.
- [8] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. Am J Hematol, 2005, 80(1): 64-69.
- [9] 李晖,陈开澜,许琼. 正确认识 EB 病毒及 EB 病毒相关疾病 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6): 361-364.
- [10] Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(6): 2633-2640.
- [11] Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(4): 510-513.
- [12] Björkström NK, Strunz B, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(2): 112-123.
- [13] Esposito I, Perna F, Ponticelli A, et al. Natural killer cells in BAL and peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2005, 18(3): 541-545.
- [14] Cruz T, Jia M, Sembrat J, et al. Reduced Proportion and Activity of Natural Killer Cells in the Lung of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(5): 608-610.
- [15] Cruz T, Agudelo Garcia PA, Chamucero-Millares, et al. End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Microenvironment Promotes Impaired NK Activity [J]. J Immunol, 2023, 211(7): 1073-1081.
- [16] Abe S, Asahi T, Hara T, et al. Hematopoietic cell-derived IL-15 supports NK cell development in scattered and clustered localization within the bone marrow [J]. Cell Rep, 2023, 42(9): 113127.
- [17] Parihar A, Eubank TD, Doseff AI. Monocytes and macrophages regulate immunity through dynamic networks of survival and cell death [J]. J Innate Immun, 2010, 2(3): 204-215.
- [18] Kreuter M, Lee JS, Tzouveleki A, et al. Monocyte Count as a Prognostic Biomarker in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(1): 74-81.
- [19] Scott MKD, Quinn K, Li Q, et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multi-centre cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(6): 497-508.

(收稿日期:2024-08-21)

(本文编辑:余晓曼)