

C反应蛋白与白蛋白比值对发热伴血小板减少综合征患者的预后意义

陈冲, 张照如*

安徽医科大学附属巢湖医院感染科, 安徽 合肥

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

目的: 我们的研究是为了探索影响发热伴血小板减少综合征(SFTS)预后不良的危险因素, 并探讨以炎症为基础的比值指标在SFTS患者中的预测意义。方法: 回顾性收集2019年6月至2023年4月从安徽医科大学附属巢湖医院共纳入了152例SFTS病毒RNA阳性的确诊患者。根据患者治疗后是否存活将患者分为两组, 生存组124例和死亡组28例。收集患者刚入院时第一次的采血数据, 利用多因素logistic回归分析SFTS患者进展至死亡的独立危险因素。采用ROC曲线分析来评估NLR、CAR在识别SFTS患者预后不良的预测准确性。结果: 多因素logistic回归分析发现年龄大、有出血表现、APTT延长和CAR是影响SFTS患者预后的危险因素, ROC曲线分析表明: CAR的AUC为0.770 (95%CI: 0.689~0.851; $P < 0.001$)。CAR的最佳截断值断值是0.1, 灵敏性和特异性分别为82.1%和65.5%。结论: 年龄大、有出血症状、APTT延长以及CAR高水平是SFTS患者死亡的重要危险因素, 而较高的CAR可能会对预测SFTS患者的疾病进展与临床预后有一定的参考价值。

关键词

发热伴血小板减少综合征, C反应蛋白与白蛋白比值, 危险因素, 临床预后

Prognostic Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Fever with Thrombocytopenia Syndrome

Chong Chen, Zhaoru Zhang*

Department of Infectious Diseases, The Chaohu Hospital Affiliated with Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 陈冲, 张照如. C反应蛋白与白蛋白比值对发热伴血小板减少综合征患者的预后意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11484-11491. DOI: 10.12677/acm.2023.1371605

Abstract

Objective: Our study was intended to investigate the risk factors contributing to the poor prognosis of patients with fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) and the predictive value of inflammation-based ratio indicators in these patients. **Methods:** A total of 152 confirmed patients with positive SFTS virus RNA were retrospectively collected from June 2019 to April 2023 from Chaohu Hospital, Anhui Medical University. Patients were divided into two groups according to whether they survived after treatment, 124 in the survival group and 28 in the death group. Data from the first blood collection when the patients were first admitted to the hospital were collected, and independent risk factors for progression to death in SFTS patients were analyzed using multivariate logistic regression. ROC curve analysis was used to assess the predictive accuracy of NLR, CAR in identifying SFTS patients with poor prognosis. **Results:** Multivariate logistic regression analysis identified older age, presence of bleeding manifestations, prolonged APTT and CAR as risk factors affecting the prognosis of SFTS patients, and ROC curve analysis showed that the AUC for CAR was 0.770 (95%CI: 0.689~0.851; $P < 0.001$). The optimal cut-off value for CAR was 0.1, with a sensitivity and specificity of 82.1% and 65.5%, respectively. **Conclusion:** Older age, presence of bleeding symptoms, prolonged APTT, and high levels of CAR are important risk factors for death in SFTS patients, and higher CAR may be informative in predicting disease progression and clinical prognosis in SFTS patients.

Keywords

SFTS, CAR, Risk Factors, Clinical Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是一种通过蜱携带的新型布尼亚病毒引起的新发传染病,于2011年在中国首次被报道[1],随后在韩国、日本、越南等地报道[2][3][4]。主要临床表现为发热伴血小板减少、白细胞下降、胃肠道症状,严重者出现出血体征、中枢神经系统症状,还可能会导致多器官功能受损,造成患者死亡。病死率在47%~2.8% [5]。目前SFTS的发病机制仍旧不清,影响该病的预后因素也未得到很好的描述。全身性的炎症反应在SFTS的发病机制与进展中扮演着非常重要的作用[6]。Angela Park等人[7]利用蛋白质组学和单细胞转录组学研究了46例SFTS患者血清样品的76种炎症因子的多重免疫谱分析,证实了SFTS致死性病例是通过高诱导促炎细胞因子和趋化因子以及适应性免疫应答的异常激活引起过度炎症反应。近年来,源于全血细胞计数、C反应蛋白、白蛋白的组合比,如中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞计数比值(MLR)、血小板与淋巴细胞计数比值(PLR)、血小板与白蛋白比值(PAR)和C反应蛋白与白蛋白比值(CAR)已被作为患者炎症的潜在生物指标,并用于判断各种炎症性和肿瘤性疾病的进展风险和临床预后[8][9][10][11]。炎症反应在SFTS患者中也普遍存在,但很少有研究探讨这些炎症比值指标对于SFTS的预后价值。本研究是为了探讨NLR、MLR、PLR、PAR、CAR等炎症指标与SFTS的相关性,以期为SFTS的预后判断提供有价值的生物标志物。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

在这项回顾性研究中,我们从2019年6月至2023年4月从安徽医科大学附属巢湖医院共纳入了152例SFTS成人住院患者的临床资料。参考《重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识(2022年版)》[12]中的诊断标准:1) 病例标本SFTSV核酸检测阳性。2) 病例标本检测SFTSV特异性IgG抗体阳转或恢复期抗体水平较急性期4倍以上增高。3) 病例标本分离到SFTSV;排除标准为:1) 合并有其他病毒感染者2) 发病前有血液系统疾病史。依据患者治疗后预后情况将患者分为两组,生存组124例和死亡组28例。

2.2. 数据收集

收集每位患者的基础资料(年龄、性别)和出现的临床表现,以及住院后第一次采血的结果(血常规、肝肾功能、血凝、CRP等)并计算出NLR、PLR、MLR、PAR、CAR等。该研究的观察终点被定义为死亡或出院。

2.3. 统计学方法

统计分析采用SPSS26 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States), 正态分布的结果以均数±标准差表示,使用独立样本t检验。分类变量表示为(n, %), 并使用卡方检验进行比较。非正态分布的结果以中位数(四分位数)表示,并通过Mann-Whitney U检验进行比较分析。在数据分析中,以正常值或正常值的倍数为分界点,将连续变量转化为二分类变量。使用接收器工作特性(ROC)曲线下的面积评估预测精度,并计算出敏感性、特异性和最佳截断值。P值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. SFTS 生存组与死亡组临床资料比较

其中男性患者72例,女性患者80例。生存组和死亡组在性别上无明显差异,与生存组相比,死亡组的年龄较大($P < 0.001$)。在临床症状和体征比较中,发热、恶心呕吐、腹泻、淋巴结肿大无显著差异($P > 0.05$),而出血表现、意识障碍两组患者有显著性差异($P < 0.001$)。出血表现包含皮肤有瘀点瘀斑、牙龈的出血、消化道的出血和肺部的出血。意识障碍,即嗜睡、意识模糊或严重的意识障碍(未做格拉斯哥昏迷评分)。在实验室指标比较中,生存组和预后不良组在白细胞WBC、中性粒细胞(NEU)、血红蛋白(HB)、谷丙转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、PLR、MLR、PAR等指标无统计学差异($P > 0.05$)。而在淋巴细胞(LYM)、单核细胞(MON)、血小板(PLT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、肌酸激酶(CK)、肌酐(SCr)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、白蛋白(ALB)等指标具有统计学差异($P < 0.05$),而尿素氮(BUN)、C反应蛋白(CRP)指标的差异具有显著统计学差异($P < 0.001$)。此外,NLR、CAR具有显著统计学差异($P < 0.001$)。详见表1。

3.2. 死亡 SFTS 患者的独立危险因素

我们用正常值或正常值的倍数作为分界线,将连续型变量变成二分类变量,进行了单因素logistic回归分析,然后绘制森林图(图1),单因素logistic回归分析显示年龄较大($OR = 1.107$ 95% CI: 1.047~1.171, $P < 0.001$)、有出血表现($OR = 8.385$ 95% CI: 3.348~21, $P < 0.001$)、意识障碍($OR = 3.611$ 95% CI: 1.519~8.586, $P = 0.004$)、淋巴细胞计数($OR = 3.045$ 95% CI: 1.217~7.265, $P = 0.023$)、单核细胞计数($OR = 2.492$ 95% CI: 1.071~5.798, $P = 0.034$)、血小板计数($OR = 0.965$ 95% CI: 0.942~0.988, $P = 0.004$)降低,谷草转氨酶($OR =$

Table 1. Comparison of clinically relevant information between the SFTS survival and death groups
表 1. SFTS 生存组与死亡组临床相关资料比较

种类	所有(n = 152)	生存组(n = 124)	预后不良组(n = 28)	P 值
性别, 男性	72 (47.37%)	57 (45.97%)	15 (53.57%)	0.468
年龄(岁)	70 (57~75.75)	69 (54~73.75)	76 (71~79)	<0.001
临床表现				
发热	148 (97.4%)	120 (96.8%)	28 (100%)	0.335
恶心呕吐	65 (42.8%)	51 (41.1%)	14 (50%)	0.391
腹泻	62 (40.8%)	49 (39.5%)	13 (46.4%)	0.501
淋巴结肿大	42 (27.6%)	32 (25.8%)	10 (35.7%)	0.29
出血表现	24 (15.8%)	14 (11.3%)	10 (35.7%)	0.001
意识障碍	37 (24.3%)	24 (19.4%)	13 (46.4%)	0.003
实验室指标				
WBC (10 ⁹ /L)	2.26 (1.68~2.81)	2.27 (1.68~2.84)	2.2 (1.70~2.63)	0.532
NEU (10 ⁹ /L)	1.38 (1.05~1.87)	1.31 (1.01~1.87)	1.68 (1.14~1.89)	0.31
LYM (10 ⁹ /L)	0.58 (0.44~0.78)	0.6 (0.46~0.86)	0.46 (0.36~0.62)	0.001
MON (10 ⁹ /L)	0.17 (0.09~0.26)	0.17 (0.1~0.27)	0.12 (0.07~0.23)	0.026
HB (g/L)	128 ± 17.56	127.61 ± 17.57	128 ± 18	0.902
PLT (10 ⁹ /L)	63.66 ± 18.46	65.79 ± 18.56	54.21 ± 15	0.002
AST (U/L)	120 (75~253)	108 (70.5~242)	165.5 (116~473.5)	0.026
ALT (U/L)	53 (33~93)	50.5 (32~84)	66 (42~125)	0.086
GGT (U/L)	25 (17~37)	23 (16~36)	33 (20~47)	0.03
CK (U/L)	347 (145~925)	278 (143~646)	902 (228~1843)	0.009
LDH (U/L)	495 (350~863)	490 (345~816)	575 (371~1467)	0.078
BUN (mmol/L)	6.7 (5.03~9.18)	6.2 (4.7~8.4)	9 (6.45~13.9)	<0.001
SCr (umol/L)	78.5 (65~98.8)	75 (63~92.5)	92 (73.5~130.5)	0.001
PT (s)	12.5 (11.9~13.3)	12.4 (11.6~13.3)	12.9 (12.2~13.5)	0.021
APTT (s)	45.9 (42.4~53.4)	44.7 (41.8~51.8)	51.2 (46~57.6)	0.002
CRP (mg/L)	2.57 (0.84~6.65)	1.99 (0.56~5.22)	6.6 (3.2~9.5)	<0.001
ALB (g/L)	34 ± 3.89	34.6 ± 3.84	32 ± 3.35	0.001
NLR	2.37 (1.55~3.53)	2.20 (1.37~3.18)	3.47 (2.64~3.97)	<0.001
PLR	106 (75~140)	104 (64~139)	114 (91~146)	0.19
MLR	0.26 (0.17~0.40)	0.26 (0.17~0.40)	0.27 (0.18~0.47)	0.628
PAR	1.88 (1.50~2.25)	1.90 (1.54~2.28)	1.71 (1.33~2.14)	0.078
CAR	0.07 (0.02~0.21)	0.06 (0.02~0.15)	0.20 (0.1~0.31)	<0.001

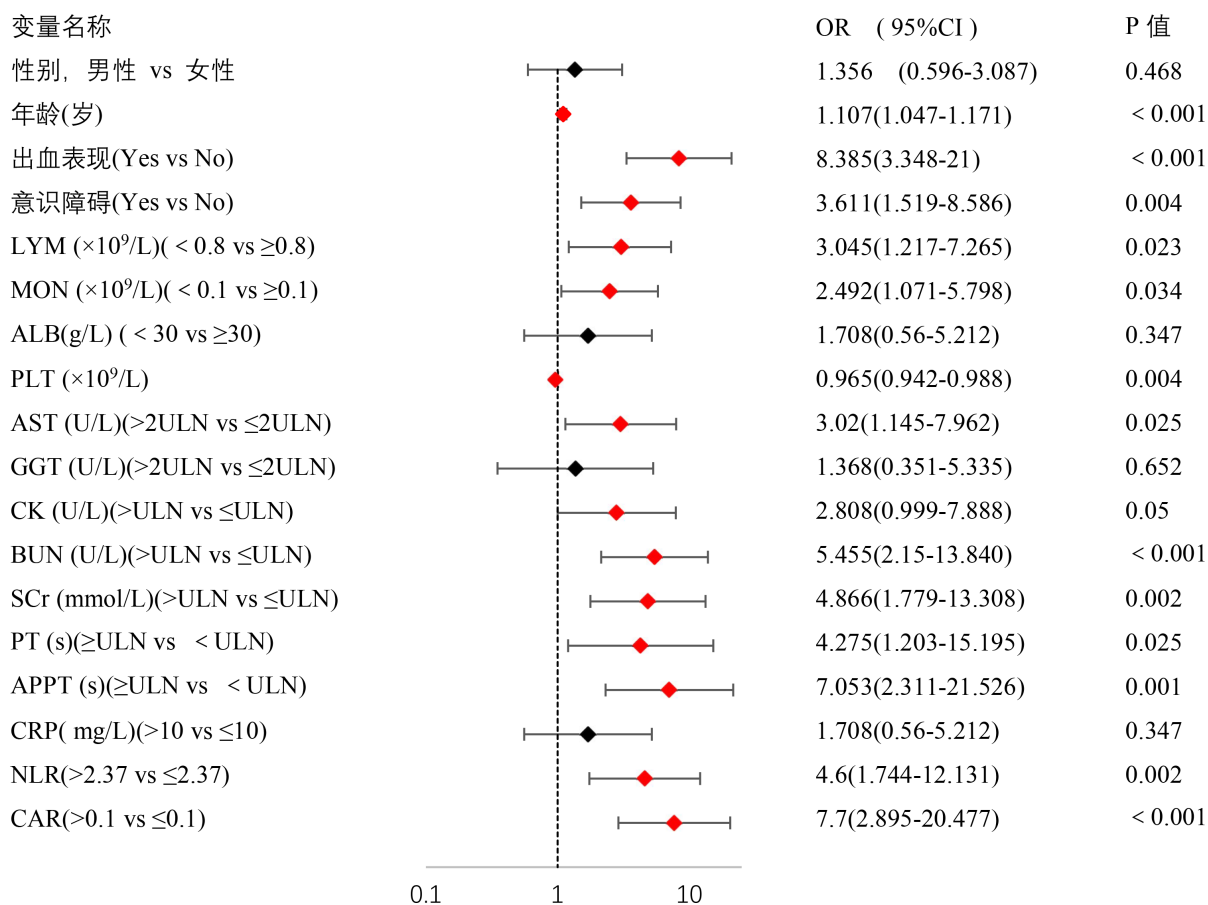


Figure 1. The results of univariate logistic regression analysis

图 1. 单因素 logistic 分析结果

Table 2. Multivariable logistic regression analysis of variables predicting death in patients with SFTS

表 2. 多因素 logistic 分析预测 SFTS 患者死亡的变量

种类	OR (95% CI)	P 值
Age (years)	1.102 (1.012~1.201)	0.026
出血表现(Yes vs No)	7.403 (1.681~32.608)	0.008
APPT (s) ($\geq ULN$ vs $< ULN$)	5.642 (1.088~29.250)	0.039
CAR (>0.1 vs ≤ 0.1)	4.428 (1.135~17.271)	0.032

3.02 95% CI: 1.145~7.962, P = 0.025)、肌酸激酶(OR = 2.808 95% CI: 0.999~7.888, P = 0.05)、尿素氮(OR = 5.455 95% CI: 2.15~13.840, P < 0.001)、肌酐(OR = 4.866 95% CI: 1.779~13.308, P = 0.002)、凝血酶原时间(OR = 4.275 95% CI: 1.203~15.195, P = 0.025)、活化部分凝血活酶时间(OR = 7.053 95% CI: 2.311~21.526, P = 0.001)、NLR (OR = 4.6 95% CI: 1.744~12.131, P = 0.002)、CAR (OR = 7.7 95% CI: 2.895~20.477, P < 0.001) 升高或延长被认为是致命结果的危险因素。多因素 logistic 分析预测 SFTS 患者死亡的变量(表 2), 与患者预后不良相关的指标有: 年龄大(OR = 1.102 95% CI: 1.012~1.201, P = 0.026)、有出血表现(OR = 7.403 95% CI: 1.681~32.608, P = 0.008)、部分活化凝血酶原时间长(OR = 5.642 95% CI: 1.088~29.250, P = 0.039)和 C 反应蛋白与白蛋白比值(OR = 4.428 95% CI: 1.135~17.271, P = 0.032)。

3.3. NLR、CAR 对 SFTS 患者死亡风险的诊断效能

为了评估预后价值并计算 NLR 和 CAR 用于预测 SFTS 患者的疾病预后的最佳截止值, 我们进行 ROC 曲线分析(图 2)。结果显示, NLR 的 AUC 曲线下面积 0.747 (95% CI: 0.659~0.834; $P < 0.001$), 它的最佳截断值是 2.37, 灵敏度和特异度分别为 85.7%和 58.1%。而 CAR 的 AUC 曲线下面积 0.770 (95% CI: 0.689~0.851; $P < 0.001$)其最佳截断值是 0.1, 灵敏度和特异度分别为 82.1%和 65.5%。此外, CAR 的 AUC 曲线下面积比 NLR 的较大, 对 SFTS 患者的预后评估价值较好。

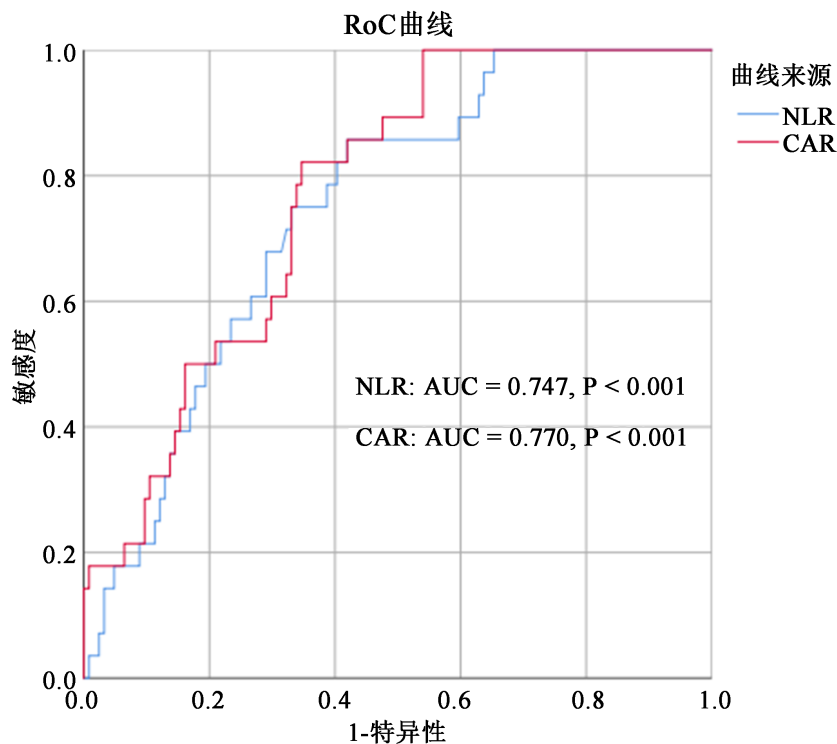


Figure 2. ROC curves of NLR, CAR predicting poor prognosis in SFTS patients
图 2. NLR、CAR 预测 SFTS 患者预后不良的 ROC 曲线

4. 讨论

目前, 针对 SFTS 患者尚无特异性抗病毒治疗或疫苗预防手段, 主要的治疗方案以对症和支持治疗为主[12], 因此, 迫切需要寻找早期的生物标志物来早期识别死亡风险较高的 SFTS 患者, 并对这些患者进行早期诊断和积极干预。

基于全血细胞计数和炎症指标的联合指标已被广泛用作炎症生物标志物。这些参数可以简单和廉价地获得。因此, 推荐组合的生物标志物来辅助测试炎症过程和预测疾病预后。在此研究中, 我们评估了一些炎症和营养指标对 SFTS 的临床和预后作用, 包括 NLR、PLR、MLR、PAR 和 CAR。结果发现死亡组的 CAR 比生存组要显著升高。二元多因素 logistic 分析发现 CAR 是 SFTS 患者的独立预后生物标志物。在 ROC 曲线分析中, CAR 也表现出比 NLR 更稳健的风险评估值。最终我们认为 CAR 是早期预测 SFTS 预后有望的生物学指标。CAR 是由两个指标 C 反应蛋白和白蛋白组合而成。我们知道, C 反应蛋白是一种由肝细胞在白介素-6 和白介素-1 等细胞因子的调节下合成的急性期反应蛋白, 能较灵敏地反映全身炎症反应状态。此外, 倪秀莹等人[13]通过收集 76 例 SFTS 患者, 分析其极期和恢复期血样, 发现病

情越重, C 反应蛋白水平越高。徐晓文等人[14]通过分析 60 例 SFTS 患者的临床表现以及实验室参数, 从而发现神经系统体征、出血性表现、意识障碍、低钠血症、APTT 延长以及 CRP 和血清肌酐升高是 SFTS 死亡的危险因素。白蛋白主要由肝脏合成, 是维持血浆胶体渗透压的主要因素, 与此同时, 它还能反应机体的营养状况, 参与多种物质的转运。然而, 目前的研究表明, ALB 也与炎症反应密切相关[15]。在该研究中, 与生存组相比, 在临床结果较差的 SFTS 患者中也观察到较低的 ALB 水平。这可能与 SFTSV 引起的严重感染和多器官功能障碍密切相关。作为一个能反映炎症与营养的综合指标, CAR 正在成为一个有前途的预测各种疾病预后的生物标志物, 如廖春凯等人[16]研究一项 META 分析发现治疗前高 CAR 与结直肠癌的总生存期差、无病生存期和无进展生存期有关。它可以作为临床实践中结直肠癌的预后标志物。包永金等人[17]认为 CAR 是预测根治性手术后胆囊癌患者不良长期结局的指标。徐彤等人[18]发现缺血性卒中患者的 C 反应蛋白与白蛋白比例高与溶栓后激素疗法风险增加和功能结局不良有关。CAR 的升高, 提示 CRP 水平相对较高, ALB 水平相对较低, 这一比值指标具有炎症负荷的放大效果, 因此, 其在预测炎症方面会更敏感。此外, C 反应蛋白与白蛋白指标容易获得, 价格低廉, 并且可重复, 使我们能够早期识别、早期干预和动态评估, 这很有可能改变 SFTS 患者的临床预后。

这项回顾性队列研究还发现高龄、有出血表现、APTT 延长也是患者预后不良的危险因素。这与之前的研究相一致。李浩等人[19]研究显示高龄和出血体征与 SFTS 患者致死结局相关。李松等人[20]研究表明昏迷、肺部感染、高病毒载量和延长的 APTT 与 SFTS 患者的致死结局相关。虽然凝血功能障碍常见于 SFTS 患者[21] [22], 但 SFTS 患者凝血功能障碍的具体机制尚未完全阐明。李晓坤[23]等人研究发现, 在 SFTS 患者中存在明显的内皮细胞激活和功能障碍。当内皮细胞激活或功能障碍发生时, 机体内大量的血小板被招募和聚集, 参与止血反应, 这一过程消耗大量的血小板以及凝血因子, 严重者可能导致弥散性血管内凝血[24]。因此, 由于内皮细胞激活或者功能障碍和血小板的减少, SFTS 患者通常能观察到出血体征。更重要的是, 几乎所有出血表现都与预后不良显著相关, 表明应在整个病程中密切监测出血体征。

然而, 我们的研究也存在一些局限性, 这是一项单中心回顾性研究, 没有进一步跟踪未来的临床结果。其次, 本研究死亡病例数较少, 可能存在统计偏倚。因此, 在未来还需要更完善更大规模的研究。

总而言之, 年龄大、有出血症状、APTT 延长以及 CAR 高水平是 SFTS 患者死亡的重要危险因素, 而较高的 CAR 可能会对预测 SFTS 患者的疾病进展与临床预后有一定的参考价值。

参考文献

- [1] Yu, X.J., Liang, M.F., Zhang, S.Y., et al. (2011) Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1523-1532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010095>
- [2] Kim, K.H., Yi, J., Kim, G., et al. (2013) Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, South Korea, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, **19**, 1892-1894. <https://doi.org/10.3201/eid1911.130792>
- [3] Takahashi, T., Maeda, K., Suzuki, T., et al. (2014) The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *The Journal of Infectious Diseases*, **209**, 816-827. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit603>
- [4] Tran, X.C., Yun, Y., Van An, L., et al. (2019) Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*, **25**, 1029-1031. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181463>
- [5] Li, J., Li, S., Yang, L., et al. (2021) Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus: A Highly Lethal Bunyavirus. *Critical Reviews in Microbiology*, **47**, 112-125. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1847037>
- [6] Sun, L., Hu, Y., Niyonsaba, A., et al. (2014) Detection and Evaluation of Immune Function of Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Clinical and Experimental Medicine*, **14**, 389-395. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0259-0>
- [7] Park, A., Park, S.J., Jung, K.L., et al. (2021) Molecular Signatures of Inflammatory Profile and B-Cell Function in Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *mBio*, **12**, e02583-20.

- <https://doi.org/10.1128/mBio.02583-20>
- [8] 李宛成, 姜文凯, 朱伟雄, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对胰腺癌手术患者预后价值的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(3): 346-356.
- [9] 张绍谨, 闫泽晨, 李腾, 等. 外周血小板计数与淋巴细胞计数比值对心肾综合征预后的预测价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023, 58(2): 213-217.
- [10] Huang, Z., Zheng, Q., Yu, Y., *et al.* (2022) Prognostic Significance of Platelet-to-Albumin Ratio in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Receiving Definitive Radiotherapy. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 3535. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07546-0>
- [11] 王锴, 郭向婷, 宗守凯. C 反应蛋白/白蛋白、血小板/淋巴细胞比率与乳腺癌患者病理特征、新辅助化疗疗效的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(8): 1032-1036.
- [12] 陈广, 陈韬, 舒赛男, 等. 重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识[J]. 传染病信息, 2022, 35(5): 385-393.
- [13] 倪秀莹, 孙朝霞, 程素洁, 等. 血管紧张素II和 C 反应蛋白对发热伴血小板减少综合征的早期诊断及预后评估价值研究[J]. 广东医学, 2017, 38(11): 1699-1702.
- [14] Xu, X., Sun, Z., Liu, J., *et al.* (2018) Analysis of Clinical Features and Early Warning Indicators of Death from Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*, **73**, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.013>
- [15] Arroyo, V., García-Martínez, R. and Salvatella, X. (2014) Human Serum Albumin, Systemic Inflammation, and Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **61**, 396-407. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012>
- [16] Liao, C.K., Yu, Y.L., Lin, Y.C., *et al.* (2021) Prognostic Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02253-y>
- [17] Bao, Y., Yang, J., Duan, Y., *et al.* (2021) The C-Reactive Protein to Albumin Ratio Is an Excellent Prognostic Predictor for Gallbladder Cancer. *BioScience Trends*, **14**, 428-435. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.03326>
- [18] Xu, T., Xia, L., Wu, Y., *et al.* (2023) High Ratio of C-Reactive Protein to Albumin Is Associated with Hemorrhagic Transformation and Poor Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients after Thrombolysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **15**, Article ID: 1109144. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1109144>
- [19] Li, H., Lu, Q.B., Xing, B., *et al.* (2018) Epidemiological and Clinical Features of Laboratory-Diagnosed Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in China, 2011-17: A Prospective Observational Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **18**, 1127-1137. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30293-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30293-7)
- [20] Song, L., Zhao, Y., Wang, G., *et al.* (2022) Analysis of Risk Factors Associated with Fatal Outcome among Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Patients from 2015 to 2019 in Shandong, China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **41**, 1415-1420. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04506-4>
- [21] 徐玲, 王华, 梁博云, 等. 发热伴血小板减少综合征凝血功能异常的临床特征及意义[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(7): 793-796.
- [22] Wang, Y., Song, Z., Xu, X., *et al.* (2022) Clinical Symptoms Associated with Fatality of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Tropica*, **232**, Article ID: 106481. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106481>
- [23] Li, X.K., Yang, Z.D., Du, J., *et al.* (2017) Endothelial Activation and Dysfunction in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **11**, e0005746. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005746>
- [24] 李爽, 程波, 王强, 等. 血小板与内皮细胞屏障功能[J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2019, 12(1): 56-60.