



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.020

· 继续教育园地 ·

中性粒细胞减少症的诊断与治疗

胡超璐 王小钦

【摘要】 中性粒细胞减少症(NP)是各种原因导致中性粒细胞绝对值低于正常水平下限的一组疾病。其病因包括病毒感染、药物诱导、免疫性、先天性等。NP 的诊断基于中性粒细胞绝对值,国内的诊断标准为 $<2 \times 10^9/L$,而国外倾向于 $<1.5 \times 10^9/L$ 。其病因诊断较为困难,依赖于多项检查。NP 首要的治疗原则是积极治疗原发病,感染的防治、升高白细胞治疗等对缓解症状有利。一些新的治疗方法也为 NP 治疗提供了新的思路。

【关键词】 白细胞减少; 中性粒细胞减少症; 病因; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R557+.3

【文献标识码】 A

中性粒细胞减少症(NP)是各种原因导致中性粒细胞绝对值(ANC)低于正常水平下限的一组疾病。ANC 的正常范围因年龄和种族而略有差异,国外标准认为成人正常低限为 $1.5 \times 10^9/L$ ^[1],而国内倾向于将 $2 \times 10^9/L$ 作为下限^[2]。NP 的严重程度根据 ANC 减少程度分为轻度($ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$)、中度($1.0 \times 10^9/L \leq ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$)和重度($ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$)。重度 ANC 减少又称为中性粒细胞缺乏^[3]。目前 NP 尚无统一分类标准,根据 ANC 减少的持续时间,以 3 个月为界可分为急性 NP 和慢性 NP^[4],急性 NP 的病因主要是药物诱导和病毒感染,而慢性 NP 则包括先天性、免疫性等。临床上判断 NP 的病因可为进一步治疗提供参考。本文对 NP 的病因分类、诊断及治疗方面加以综述,以期临床诊疗及相关研究提供一定参考。

一、NP 的病因分类

1. 急性 NP

(1)药物诱导 NP(DINP):DINP 在临床上较为常见,多种药物均可发生,最常见的为化疗药物。一项研究纳入 203 例确诊的 DINP(不包括化疗药物)患者,发现最常见的致病药物为抗生素(49.3%),其次是抗甲状腺药和抗癫痫药^[5]。近年来,研究发现某些生物制剂也会引起 NP,如肿瘤坏死因子抑制剂、IL-6 抑制剂等,但由于此类药物应用于自身免疫性疾病,疾病本身可能有中性粒细胞减少的表现,因此诊断较为困难^[6]。目前关于 DINP 的发生机制主要有两种假说,药物本身或药物的代谢产物抑制骨髓造血和药物致使机体产生超敏反应^[7]。后者是目前认为引起 DINP 主要的机制。

(2)病毒感染致 NP:病毒感染致中性粒细胞减少通常与急性病毒血症相关^[8]。常见的如 EB 病毒、HIV、巨细胞病毒等。一般持续 1~2 周可自行恢复。

2. 慢性 NP

(1)先天性 NP(CN):CN 是一组由于遗传缺陷引起的以慢性中性粒细胞减少为特征的遗传异质性疾病,部分还会影响其他器官系统^[9],常在婴幼儿时期发病。CN 包括重型先天性 NP(SCN)、周期性 NP(CyN)及某些特殊的综合征。目前已经发现 48 个基因突变与 CN 相关。SCN 以 ANC 重度减少(6 个月内 3 次不同时间测定 ANC 均 $<0.5 \times 10^9/L$)、出生后即出现反复严重感染为特征^[10]。SCN 因突变基因不同,其遗传方式存在差异,ELANE 是最常见的致病基因,占 50%~60%^[11]。SCN 在粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗过程中约 20% 有向骨髓增生异常综合征(MDS)及急性髓系白血病(AML)转化风险,因此也被认为是白血病前期状态,其主要机制是出现 RUNX1 及 CSF3R 的协同突变^[12]。CyN 表现为周期性出现中性粒细胞减少及感染症状,通常以 21 天为 1 个周期,每次持续 3~5 天,其主要机制也是 ELANE 基因突变^[9]。此外如 Shwachman-Diamond 综合征、WHIM 综合征等除了中性粒细胞减少外,还有其他系统的临床表现。

(2)免疫性 NP(AIN):AIN 是由于体内存在针对中性粒细胞特异性抗原的抗体导致中性粒细胞过度破坏的一组疾病^[13]。该病的发病年龄跨度较大,可从新生儿到老年人。AIN 包括新生儿同种 AIN、原发性 AIN 及继发性 AIN。新生儿同种 AIN 的发生类似于新生儿 ABO 溶血。原发性 AIN 以婴幼儿常见,男女比例相近,通常是良性病程,一般在 3~5 岁自行消退,平均持续时间约为 17 个月^[4],其发病机制目前尚不清楚。继发性 AIN 则好发于成年人,以女性常见,且不易自行缓解^[14],常继发于自身免疫性疾病和血液系统疾病。这些疾病继发 NP 的同时常常伴有血小板和(或)红细胞的减少。目前认为,继发性 AIN 的发生不仅与患者体内存在抗中性粒细胞抗体相关,还与其基础疾病激活补体系统等有关,但具体的机制仍在研究中。

(3)肿瘤性疾病:急性白血病、MDS、淋巴细胞增殖性疾病等血液系统肿瘤及实体瘤骨转移也会表现为单纯中性粒细胞减少,但多数情况下常表现为全血细胞减少。

(4)慢性良性 NP(CBN):CBN 亦称为慢性特发性 NP,用于描述无明确病因的慢性中性粒细胞减少。其发病机制目前不

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82170136)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院血液科

通讯作者:王小钦,E-mail:wangxiaochin@shmu.edu.cn

明,仅作为一个排除性诊断。

二、NP 的诊断

NP 的病因诊断不仅依赖于全面的病史资料,更依赖于多种实验室检查。

1. 病史

详细的病史是评估 NP 的重要资料,患者既往有无反复的中性粒细胞减少、家族中有无类似患者、近期有无用药史等均可作为判断 NP 的病因提供参考。

2. 实验室检查

(1)血常规:为确定 NP 持续时间,目前建议多次进行血常规检查。反复的血常规检查不仅有助于排除实验室误差,更有助于区分慢性 NP 和急性 NP,另外对诊断 CyN 亦有意义。

(2)骨髓检查:对所有病因不明的 NP 均应行骨髓检查(包括骨髓涂片、细胞遗传学、流式细胞和骨髓活检等),明确有无异常增生、细胞遗传学异常等。通过骨髓检查首先可排除 AML、MDS 等肿瘤性疾病。此外,通过观察骨髓象的增生情况可判断 NP 主要发生在粒系分化发育的哪一阶段。如 CN 通常由于成熟障碍,骨髓象呈现较多的早幼粒细胞而成熟粒细胞较少;AIN 由于外周血中性粒细胞破坏增加,骨髓象可表现为代偿性增生活跃;DINP 由于药物抑制骨髓造血,则表现为增生减低。

(3)抗中性粒细胞抗体检测:抗中性粒细胞抗体检测是诊断 AIN 的重要依据,目前用于抗体检测的方法主要有:粒细胞凝集试验(GAT)、粒细胞免疫荧光试验(GIFT)和单克隆抗体免疫固定粒细胞抗原法(MAIGA)。不同的检测方法均存在一定的局限性,GIFT 相较于 GAT 灵敏,但耗时且费用高,MAIGA 的特异性较强,但其不仅耗时且敏感性不如 GIFT。近年来,新的检测方法如重组抗原酶联免疫法、转染细胞系法等有效性和商业性均有待证实。目前 GAT 联合 GIFT 仍是检测粒细胞抗体的最佳方法。

(4)基因检测:目前二代测序技术由于通量大、价格适宜已在临床上广泛开展,全外显子测序也在不断发展中,均为 CN 的诊断提供了巨大的帮助。

总之,临床上对 NP 患者应开展针对性的检查,图 1 列出了

简要的诊断流程,为 NP 的病因诊断提供了一定的参考。

三、NP 的治疗

ANC 轻度降低且无临床症状者一般不需治疗,当 ANC 重度降低尤其是 $<0.2 \times 10^9/L$ 或患者出现感染症状时,应采取积极的治疗措施。NP 基本的治疗策略为积极治疗原发病、感染的防治、升高白细胞治疗等。CN 可采用造血干细胞移植(HSCT)及一些新的治疗方法。

1. 升高白细胞治疗

(1)G-CSF:G-CSF 在 NP 治疗中的疗效已得到公认,可使患者的预后和生存质量得到极大改善。临床上采用的 G-CSF 制剂有 2 种:重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)和聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)。rhG-CSF 用于 NP 的剂量为:2~5 $\mu g/kg$,每日 1 次皮下或静脉注射,可根据 ANC 水平调整剂量。PEG-rhG-CSF 的半衰期明显延长(约 15~80 h),目前主要应用于化疗后 NP 患者,推荐每个化疗周期皮下注射 6 mg 或 100 $\mu g/kg$,但对其他类型 NP 尚无推荐用法。不少研究者对短效及长效 G-CSF 的疗效进行比较,两者之间无明显差异^[15],但长效制剂克服了每天注射的缺点,患者的依从性大大提高。

(2)IL-19:骨髓细胞是重要的造血调节因子,其产生的 IL-19 可刺激中性粒细胞的形成,但具体机制仍在研究中。最新的研究表明在小鼠模型中,IL-19 可成功逆转放化疗、药物所致 NP,且较 G-CSF 更有效^[16]。IL-19 目前仍处于临床前研究阶段,但其有望成为治疗 NP 的新选择。

2. 感染的防治

中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)^[17]对发热的定义为单次口腔温度 $\geq 38.3^\circ C$ (腋温 $\geq 38.0^\circ C$) 或口腔温度 $\geq 38.0^\circ C$ (腋温 $\geq 37.7^\circ C$) 持续超过 1 h,并指出对该类患者首先需进行危险分层和耐药评估,低危者可口服用药,而高危者应立即经验性静脉给予广谱抗生素,且必须覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性杆菌。高危者经广谱抗生素治疗 4~7 天无效者,应考虑经验性抗真菌治疗^[18]。抗生素的停药标准为:病原菌不明者 $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$

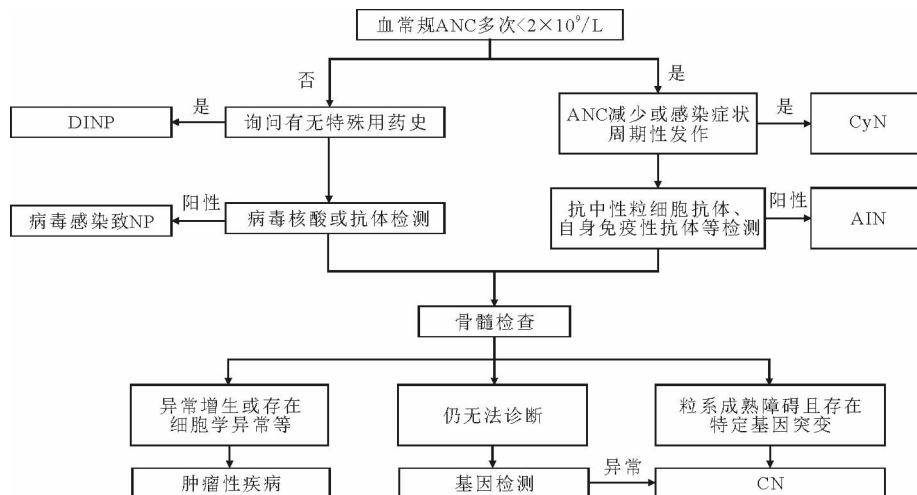


图 1 NP 的病因诊断流程图

且已无发热 48 h 或 $ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$ 且无发热 7 天者;病原菌明确者应取决于特定的微生物和感染部位^[17]。对低危者目前不推荐预防性抗感染治疗,高危者可口服氟喹诺酮类预防性抗感染治疗^[17]。

3. 粒细胞输注 (GTX)

GTX 的适应证为 G-CSF 及抗生素治疗无效且伴有不可控感染的重度 NP 患者^[19],但其在临床上的应用仍受诸多限制。国内外对其疗效仍存在争论,虽然有较多回顾性研究认为有效,但缺乏随机对照研究的支持。一项多中心随机对照研究纳入 114 例患者,随机分成试验组(抗生素 + GTX)及对照组(抗生素),经过 42 天治疗后两组抗感染的成功率无统计学差异(42% 比 43%, $P > 0.99$)^[20]。

4. HSCT

HSCT 适用于 G-CSF 无效或可能进展为 AML/MDS 的 CN 患者,也是目前这两类患者唯一可选择的治疗方法。前者在行 HSCT 后,患者 ANC 可恢复正常且不再依赖 G-CSF,但何时为移植最佳时机仍不明确。后者在行 HSCT 后生存率极大提高,欧洲血液及骨髓移植学会的一项研究结果显示,移植后患者 3 年总生存率为 82%,无事件生存率为 71%^[21],因此 CN 患者一旦发现 CSF3R 基因突变应考虑行 HSCT。

5. 新的治疗方法

靶向药物和基因治疗为 CN 提供了新的治疗方法。中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂可使 ELANE 基因突变所致 CyN 和 SCN 的早幼粒细胞分化为成熟中性粒细胞^[22]。CRISPR-Cas9 系统是基因编辑系统,可敲除 CN 患者造血干细胞(HSPC)突变的 ELANE 基因,然后对纠正后的 HSPC 行自体移植,相关研究结果证实这可能比 G-CSF 或异基因 HSCT 具有更好的疗效^[23]。基于逆转录病毒载体对 HAX1 突变基因进行治疗同样具有治疗潜能^[24]。此外,相关研究结果发现维生素 B₃ 可以在体外诱导 SCN 患者多能干细胞(iPSC)向中性粒细胞分化,使中性粒细胞的数量增加至健康对照者相当的水平^[25]。维生素 B₃ 与 G-CSF 有协同作用,有研究对 CN 患者加用维生素 B₃,结果显示不仅能加强 G-CSF 的升 WBC 效果且能减少 G-CSF 的使用剂量,且对 G-CSF 无反应者使用维生素 B₃ 仍有效,其有望防止 G-CSF 治疗过程中 CSF3R 和(或)RUNX1 突变或白血病的发生^[26]。

四、小结

NP 在临床上易被医生忽视,这与当前 NP 尚无统一分类标准及 NP 的病因诊断较为复杂有关。最新的一些诊断技术尤其是基因检测技术为 NP 的病因诊断提供了巨大帮助,使得不少既往病因不明的慢性 NP 患者得以确诊。急性 NP 往往在祛除病因后可以缓解,但慢性 NP 的治疗是一个长期的过程。随着 G-CSF 应用及更多强效广谱抗生素的发现,患者的预后得到了极大的提高。CN 的治疗是临床一大难题,随着新的靶向药物及基因治疗方法的发现,为 CN 患者的治疗提供了新的思路,但这些治疗方法尚处于临床前或临床研究阶段,仍需更多的随机对照试验加以验证。

参 考 文 献

[1] Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice[J]. *Pediatr*

Rev, 2008, 29(1): 12-23.

[2] 林果为, 王小钦. 免疫性粒细胞减少症的诊断及治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(7): 487-489.

[3] Palmblad J, Nilsson CC, Hoglund P, et al. How we diagnose and treat neutropenia in adults[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(5): 479-487.

[4] Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia[J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(3): 198-206.

[5] Andres E, Mourout-Cottet R, Maloisel F, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis[J]. *QJM*, 2017, 110(5): 299-305.

[6] Andres E, Villalba NL, Zulfikar AA, et al. State of Art of Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia or Agranulocytosis, with a Focus on Biotherapies[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1351-1368.

[7] Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(2): 243-257.

[8] David O, Fruchtmay Y, Sergienko R, et al. The Infectious and Noninfectious Etiology, Clinical Picture and Outcome of Neutropenia in Immunocompetent Hospitalized Children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(6): 570-575.

[9] Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history[J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(4): 557-574.

[10] Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al. Severe congenital neutropenias[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(1): 1-18.

[11] Horwitz MS, Duan ZJ, Korkmaz B, et al. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia[J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1817-1824.

[12] Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis[J]. *Blood*, 2014, 123(14): 2229-2237.

[13] Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia[J]. *Presse Med*, 2014, 43(4): 105-118.

[14] Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians[J]. *Ther Adv Hematol*, 2015, 6(1): 15-24.

[15] Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11): 1816-1829.

[16] Xiao M, Zhang W, Li W, et al. Osteocytes regulate neutrophil development through IL-19: A potent cytokine for neutropenia treatment[J]. *Blood*, 2021, 137(25): 3533-3547.

[17] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 969-978.

[18] 张纯. 中性粒细胞缺乏伴发热的治疗[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(9): 590-592.

[19] 张梦莹, 王化泉, 邵宗鸿. 粒细胞输注的研究现状[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(5): 380-386.

[20] Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection[J]. *Blood*, 2015, 126(18): 2153-2161.

[21] Fioredda F, Iacobelli S, Biezen VA, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Blood*, 2015, 126(16): 1885-1892.

[22] Makaryan V, Kelley ML, Fletcher B, et al. Elastase inhibitors as potential therapies for ELANE-associated neutropenia[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(4): 1143-1151.

[23] Nasri M, Ritter M, Mir P, et al. CRISPR/Cas9-mediated ELANE knock-out enables neutrophilic maturation of primary hematopoietic stem and progenitor cells and induced pluripotent stem cells of severe congenital neutropenia patients[J]. *Haematologica*, 2020, 105(3): 598-609.

[24] Farajifard H, Zavvar M, Rajaei T, et al. In vitro study of HAX1 gene therapy by retro viral transduction as a therapeutic target in severe congenital neutropenia[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2018, 29(4): 146-152.

[25] Hoffmann D, Kuehle J, Lenz D, et al. Lentiviral gene therapy and vitamin B3 treatment enable granulocytic differentiation of G6PC3-deficient induced pluripotent stem cells[J]. *Gene Ther*, 2020, 27(6): 297-306.

[26] Deordieva E, Shvets O, Voronin K, et al. Nicotinamide (vitamin B₃) treatment improves response to G-CSF in severe congenital neutropenia patients[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(4): 788-792.

(收稿日期: 2021-05-19)

(本文编辑: 余晓曼)