

## 参考文献

- [1] 张旻,袁玲,周玉洁,等.肿瘤日间化疗护士角色和工作内容框架的构建[J].中国护理管理,2018,18(1):57-63.
- [2] 张文玲,朱妮,张明君,等.基于德尔菲法编制护理人员对癌症化疗病人消化道症状管理临床实践活动问卷[J].护理研究,2018,32(3):411-414.
- [3] MCFAUL K, LIPTROTT N, COX A, et al. Cytotoxic chemotherapy and the evolution of cellular and viral resistance to antiretroviral therapy in HIV-infected individuals with lymphoma[J]. HIV Clin Trials, 2016, 17(5):197-203.
- [4] 彭青,李雪,张雪,等.112例宫颈癌术后化疗期患者创伤后成长水平及影响因素分析[J].护理学报,2018,25(3):5-10.
- [5] 王莉莉,王蓓,韩玲,等.乳腺日间化疗病房的运行模式与护理安全管理[J].护理管理杂志,2017,17(11):844-846.
- [6] HAO Y, LI N, FANG A P, et al. Real-world analysis of medical costs and healthcare resource utilization in elderly women with HR+/HER2-metastatic breast cancer receiving everolimus-based therapy or chemotherapy[J]. Adv Ther, 2016, 33(6):983-997.
- [7] 金霞,方芳,俞静娴.肝癌患者经肝动脉插管化疗栓塞术后呕吐的护理研究进展[J].上海护理,2017,17(6):62-65.
- [8] 张晓琴,郑忠敏,韦昌群,等.39例恶性肿瘤外籍患者化疗后IV度骨髓抑制保护性隔离期间的护理[J].护理学报,2018,25(1):51-53.
- [9] DONG X, YIN W, YU J, et al. Mesoporous bamboo charcoal nanoparticles as a new near-infrared responsive drug carrier for imaging-guided chemotherapy/photothermal synergistic therapy of tumor[J]. Adv Healthc Mater, 2016, 5(13):1627-1637.
- [10] 李桂,聂小菲,陈晓莉,等.结直肠癌患者术后化疗期间的症状群研究[J].护理学杂志,2017,32(22):15-19.
- [11] 杜傲宇,鲁世慧,曹群,等.盆腔部肿瘤调强放疗中摆位误差的分析[J].安徽医药,2018,22(5):863-865.
- [12] 田靖,刘化侠,宿婷,等.基于故事理论的护理干预对癌症化疗患者负性情绪及生命质量的影响[J].中国实用护理杂志,2018,34(4):251-255.
- [13] 苏建萍,马丽娟,朱妮,等.淋巴瘤化疗期病人正念水平影响因素的调查研究[J].护理研究,2018,32(1):76-80.
- [14] 高亚娜,栗彦伟,胡婷婷.放松训练对肺癌化疗患者疲乏症状及睡眠功能的影响[J].护理学杂志,2017,32(21):30-33.
- [15] JEONG Y, HAN H S, LEE H D, et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients[J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(4):1429-1437.
- [16] 马丽华,张新萍,孙敏珠.PICC原发性导管异位相关因素及处理的研究进展[J].上海护理,2017,17(6):57-59.
- [17] 王艾君,王克芳.FOLFOX6化疗方案消化道癌症患者症状群的分析[J].中国实用护理杂志,2018,34(5):321-325.
- [18] 龙卫国,郑芳,李梅,等.肝脏血管周上皮样细胞肿瘤的临床病理分析[J].安徽医药,2018,22(3):445-449.
- [19] 乔成平,叶敏,冒雯雯,等.妇科肿瘤患者化疗所致恶心呕吐与心理状态、生活质量的相关性研究[J].护理管理杂志,2017,17(7):469-471.

(收稿日期:2018-05-13,修回日期:2018-07-02)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.030

◇ 临床医学 ◇

## 先天性中性粒细胞减少症 1 例

曹佳颖,潘家华

作者单位:安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院儿科,安徽 合肥 230001

通信作者:潘家华,男,教授,硕士生导师,研究方向为儿科学,E-mail:panjiahua1960@163.com

**摘要:**目的 了解先天性中性粒细胞减少症(CN)相关新突变基因及突变位点并阐述诊疗过程及患儿转归。方法 收集1例CN患儿疾病的发展、治疗、转归及血液系统异常相关单基因遗传病总筛查结果加以分析总结。结果 患儿3月龄时因反复不明原因中性粒细胞减少行基因遗传病筛查,确诊先天性中性粒细胞减少症,后患儿因反复感染住院接受抗感染及升白等治疗,治疗过程中患儿临床症状可部分缓解,但白细胞及中性粒细胞较前无明显上升。现患儿密切随访中,病情暂且稳定,建议转入血液科进一步行造血干细胞移植治疗。结论 血液系统异常相关单基因遗传病总筛查提示患儿系ELANE基因突变,核酸突变c.197T>G(外显子2),氨基酸突变DM66R,查阅文献显示该突变位点目前暂无报道。

**关键词:**中性粒细胞减少; 基因筛查; 基因突变

## A case of congenital neutrophilic granulocytosis

CAO Jiaying, PAN Jiahua

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

**Abstract: Objective** To understand the new mutation genes and mutation sites associated with congenital neutropenia (CN) and elucidate the treatment process and to take in the outcome of children with congenital neutropenia. **Methods** The total screening

results of disease development, treatment, reversion and blood system abnormality related single gene genetic diseases were collected and analyzed in the case of CN children. **Results** A 3-month-old children with unknown reason of recurrent of neutropenia was diagnosed as congenital neutropenia through screening for genetic disorders. On account of being infected repeatedly, the child was treated with antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor in the hospital. Due to treatments, clinical symptoms can be partially alleviated in the process of treatment. However, the increase of white blood cells and neutrophils were not significantly. At present, the child is in follow-up closely, of whose condition is temporarily stable. It is recommended to be transferred to the hematology department for further hematopoietic stem cell transplantation treatment. **Conclusion** Abnormal blood system total relevant single gene genetic disease screening suggests ELANE gene mutations, DNA mutation c. 197 T>G (exon 2), amino acid mutation DM66R, which isn't reported in the current literatures so far.

**Key words:** Neutropenia; Genetic screening; Genetic mutations

先天性中性粒细胞减少症 (congenital neutropenia, CN) 是外周中性粒细胞减少所致的一组临床综合征, 特点是持续粒细胞缺乏伴有早幼粒/粒细胞成熟停滞, 1956年首次由 Kostmann 报道, 因此 CN 又称为 Kostmann 综合征, CN 遗传方式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性及 X 连锁隐性遗传, 目前发现先天性中性粒细胞减少相关突变基因超过 24 种, 如 ELANE, HAX1, WAS, G6PC3 及 CSF3R 等, 其中 ELANE 为最常见的致病基因<sup>[1]</sup>。现就 1 例 CN 患儿, 报告如下。

### 1 病历摘要

女, 1 岁 7 个月, 系“发热 10 d”入住安徽省立医院。2 月龄时因反复感染就诊外院, 住院期间血结果提示中性粒细胞减少, 完善骨髓细胞学及血液系统异常相关单基因遗传病总筛查确诊先天性中性粒细胞减少症。7 月龄时因“左侧颈部脓肿、先天性中性粒细胞减少症”入住安徽某三甲医院普外科, 颈部 CT 平扫+增强考虑左颈部淋巴结感染伴脓肿形成, 予以颈部脓肿切排术、抗感染及升白细胞等对症治疗后白细胞计数及中性粒细胞绝对值较前好转, 具体数值不详。1 岁时因“呼吸道感染、先天性中性粒细胞减少症、牙龈炎、败血症”入住安徽省立医院, 予以头孢唑肟抗感染、甲硝唑抗厌氧菌、阿糖腺苷抗病毒等对症治疗后, 患儿复查炎症指标下降, 但中性粒细胞仍持续减少。14 月龄时因“败血症、先天性粒细胞减少、腹泻病”入住我院, 予以头孢唑肟、阿莫西林克拉维酸钾抗感染, 患儿体温降至正常, 牙龈肿胀及流涕症状好转后, 暂未予升白等特殊治疗, 家长要求自动出院, 出院时中性粒细胞绝对值仍低于正常。16 月龄时因“败血症、先天性粒细胞减少”入住当地医院, 予以头孢曲松及阿莫西林抗感染, 仍反复发热, 换为头孢哌酮舒巴坦及氟氯西林抗感染仍不能控制体温, 换用亚胺培南加强抗感染及粒细胞刺激因子等对症治疗后, 患儿体温恢复正常, 但中性粒细胞绝对值较入院前降低, 出院 1 个月后门诊血常规

提示中性粒细胞绝对值较出院时升高但仍处于中性粒细胞缺乏范围之内。

辅助检查: 2017 年 3 月入院血常规: 白细胞总数  $7.14 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.4 \times 10^9/L$ ; 淋巴细胞亚群: 总 T 细胞、 $CD4^+$  T 淋巴细胞、 $CD8^+$  T 淋巴细胞、NK 细胞及 B 细胞正常, 中性粒细胞感染指数 CD64 为 7.81。2017 年 8 月门诊血常规: 白细胞总数  $6.51 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.45 \times 10^9/L$ 。2017 年 8 月入院血常规: 白细胞总数  $5.66 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.4 \times 10^9/L$ ; 血 DC: 中性分叶核细胞 2%, 异形淋巴细胞 5%, 成熟淋巴细胞 67%, 成熟单核细胞 25%。2017 年 8 月出院血常规: 白细胞总数  $5.34 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.03 \times 10^9/L$ 。2017 年 10 月入院血常规: 白细胞总数  $5.93 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.00 \times 10^9/L$ ; 血 DC: 中性分叶核 5%, 异形淋巴细胞 10%, 成熟淋巴细胞 64%, 成熟单核细胞 20%; 免疫球蛋白: 免疫球蛋白 IgA 1.06 g/L, 免疫球蛋白 IgG 22.34 g/L, 免疫球蛋白 IgM 1.93 g/L; T 细胞亚群: 总 T 细胞百分比减少,  $CD4^+$  T 淋巴细胞、 $CD8^+$  T 淋巴细胞、NK 细胞及 B 细胞百分比正常。2017 年 10 月出院时血结果: 白细胞总数  $4.63 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.01 \times 10^9/L$ ; 血 DC: 中性分叶核 9%, 异形淋巴细胞 3%, 成熟淋巴细胞 61%, 成熟单核细胞 26%。2017 年 12 月入院血常规: 白细胞总数  $4.29 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.67 \times 10^9/L$ 。住院期间完善 2 次血常规检查, 白细胞总数分别为  $4.13 \times 10^9/L$  及  $4.43 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值分别为  $0.16 \times 10^9/L$  及  $0.26 \times 10^9/L$ 。2017 年 12 月出院血常规白细胞总数  $4.01 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.16 \times 10^9/L$ 。2018 年 1 月门诊血常规: 白细胞总数  $6.09 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.34 \times 10^9/L$ 。2018 年 2 月入住我院血常规: 白细胞总数  $7.6 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.85 \times 10^9/L$ 。2016 年 9 月 10 日骨髓细胞学: 骨髓增生略减低, 粒: 红 = 0.45; 粒系增生减低, 占有核细胞 11.5% 左右, 核左移; 红系增生活跃, 占有核细胞 26.5% 左右, 以

中晚幼红细胞为主,成熟红细胞大小不等。血液系统异常相关单基因遗传病总筛查:ELANE基因突变,核酸突变 c.197T>G(外显子2),氨基酸突变 DM66R。

## 2 讨论

先天性中性粒细胞减少指外周血循环中性粒细胞绝对值低于正常,2周至1岁儿童中性粒细胞绝对值 $<1.0\times 10^9/L$ ,1岁以上儿童中性粒细胞绝对值 $<1.5\times 10^9/L$ ,当中性粒细胞绝对值 $<0.5\times 10^9/L$ 时,称为重型中性粒细胞减少症(severe congenital neutropenia, SCN),CN病儿较易发生严重感染,且发生骨髓增生异常综合征及急性白血病的风险增高<sup>[2-3]</sup>。病例中病儿系ELANE基因突变,ELANE基因定位于19号染色体短臂1区3带3亚带(19p13.3),外显子中常见的突变有:外显子2碱基替换(C→T),外显子4碱基替换(C→A),外显子5碱基替换(G→T或G→A)<sup>[4]</sup>,病儿表现为外显子2碱基替换(T→G),基因检测结果提示此位点突变目前暂未有报道。

蛋白质的翻译在内质网表面的核糖体中进行,未折叠的多肽链通过Sec61复合物进入内质网中,进入内质网的未折叠多肽进行糖基化,依次折叠形成蛋白质二级结构及三级结构,正确折叠的蛋白质可进入高尔基体,完成后续加工,未正确折叠的蛋白质在分子伴侣的协助下反复折叠至正确形式或者送回细胞质,启动蛋白质泛素化降解。ELANE基因突变影响分子伴侣蛋白表达,使内质网中错误折叠的蛋白质增多,引发“未折叠反应”,促进细胞凋亡。ELANE基因突变引起的细胞凋亡在中性粒细胞中表现尤为明显,理由如下:第一、中性粒细胞更新快,每公斤体重每小时机体可产生 $5\times 10^6$ 个;第二、中性粒细胞有多种功能,包括流动性、吞噬作用及胞外杀菌作用,上述功能与ELANE基因控制的相关蛋白酶表达密切相关<sup>[5-6]</sup>,后者主要分布在成熟中性粒细胞初级颗粒中,作为一种髓系细胞特异性丝氨酸蛋白酶,该酶可水解多种细胞外基质和细菌成分<sup>[7]</sup>。

先天性中性粒细胞减少特别是重型先天性中性粒细胞减少通常在儿童早期被诊断,诊断线索可能是出生几天发生的急性严重脐部感染,或是新生儿期严重的细菌感染如新生儿肺炎,或是婴儿期皮肤感染和深层组织脓肿。李岩与郝国平<sup>[9]</sup>报道1例病儿生后不久即合并新生儿肺炎、新生儿脐炎、新生儿败血症及严重的肛周软组织感染,经血液系统异常相关单基因遗传病总筛查确诊为ELANE基因杂合突(c.301G>A)。2岁内病儿常常发生严重的口腔溃疡、牙龈炎及牙周炎<sup>[8]</sup>,刘永红等<sup>[10]</sup>报道一例

ELANE基因杂合突变(c.640G>A)病儿发生严重牙周损害病例,临床表现为唇侧牙龈重度萎缩,牙齿表面色素沉着,牙齿松动明显。

目前,粒细胞集落刺激因子为CN首选治疗,一般情况下,治疗从低剂量或中度剂量开始,一些病人治疗剂量每隔10~14d需逐渐增加,直至中性粒细胞绝对值 $>1.0\times 10^9/L$ 。尽管大部分病人对粒细胞集落刺激因子治疗有效,但干细胞移植为最根本的治疗手段,特别是对中粒细胞集落刺激因子治疗无效及合并血液肿瘤如急性粒细胞白血病和骨髓增生异常综合征的病儿,造血干细胞移植成为唯一可用治疗,增加预期寿命,提高病儿生活质量<sup>[11]</sup>。值得一提的是,在粒细胞集落刺激因子治疗期间,少部分病儿会出现CSF3R基因突变,此突变基因通过影响DNA甲基转移酶表达间接调节其他基因表达,从而使病情向骨髓异常综合征或急性髓系白血病方向发展<sup>[12-13]</sup>。

## 参考文献

- [1] 杨湖,蓝丹.先天性中性粒细胞减少症遗传机制新进展[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(21):1665-1668.
- [2] 魏蔚,竺晓凡.先天性中性粒细胞减少症发病机制研究进展[J].中华儿科杂志,2012,50(11):868-871.
- [3] 冯建华.儿童中性粒细胞减少症研究进展[J].中国当代儿科杂志,2017,19(4):484-488.
- [4] 王娟娟.先天性中性粒细胞减少症的研究进展[J].国际儿科学杂志,2010,37(5):509-511.
- [5] DONADIEU J, BEAUPAIN B, FENNETEAU O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history[J]. British Journal of Haematology, 2017, 179(4):557-574.
- [6] 陈森.先天性中性粒细胞减少症的研究进展[J].医学综述,2010,16(24):3743-3746.
- [7] 侯佳,王莹,刘丹如,等.中性粒细胞弹性蛋白酶基因突变致先天性粒细胞减少症2例并文献复习[J].中国循证儿科杂志,2014,9(3):172-176.
- [8] CHO HK, JEON IS. Different clinical phenotypes in familial severe congenital neutropenia cases with same mutation of the ELANE gene[J]. Journal of Korean Medical Science, 2014, 29(3):452-455.
- [9] 李岩,郝国平.重型先天性中性粒细胞减少症1例报告并文献复习[J].山西医科大学学报,2018,49(4):445-447.
- [10] 刘永红,刘振丽,张志勇.重型先天性中性粒细胞缺乏症伴牙周损害一例[J].中华口腔医学杂志,2017,52(6):379-380.
- [11] SKOKOWA J, DALE DC, TOUW IP, et al. Severe congenital neutropenias[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3:17032. DOI:10.1038/nrdp.2017.32.
- [12] 迟作华,朱平.重症先天性中性粒细胞减少症基因突变和急性白血病转化[J].中国实验血液学杂志,2017,25(5):1580-1584.
- [13] 纪濛濛,孙自敏,刘会兰,等.成人急性髓系白血病DNMT3A基因突变的检测和临床意义[J].安徽医药,2013,17(4):575-577.

(收稿日期:2018-05-07,修回日期:2018-07-09)