

儿童免疫性中性粒细胞减少症临床特征研究



扫描二维码
查看原文

孙青, 谢瑶, 吴鹏辉, 李硕, 赵卫红*

【摘要】 背景 免疫性中性粒细胞减少症(AIN)是儿童慢性中性粒细胞减少症最常见的类型,但目前国内外鲜有关于儿童 AIN 的报道。目的 探讨 AIN 患儿的诊治、临床特征和随访资料,为临床医师提供参考。方法 回顾性收集 2012—2020 年在北京大学第一医院儿科治疗的 22 例 AIN 患儿的临床资料,分析其临床特征及随访情况。结果 22 例 AIN 患儿中男 15 例,女 7 例;初诊中位年龄为 6 个月。共收集血常规检测结果 82 例次,51 例次(62.2%)达到重度中性粒细胞减少,25 例次(30.5%)为中度中性粒细胞减少,6 例次(7.3%)为轻度中性粒细胞减少。有 2 例患儿(9.1%)外周血中性粒细胞绝对值计数(ANC)最低值达中度中性粒细胞减少,有 20 例患儿(90.1%)外周血 ANC 最低值达重度中性粒细胞减少。6 例患儿(27.3%)除中性粒细胞减少外,还同时合并其他的临床表现;12 例患儿(54.5%)完善骨髓细胞形态学检查;6 例患儿(27.3%)完善基因检测。感染发生率为 95.5%,严重感染发生率为 54.5%,没有患儿发生危及生命的感染;最常见的感染源是病毒,最常见的感染部位是上呼吸道。截至 2021 年 9 月,共有 11 例患儿外周血 ANC 恢复正常,中位病程为 25(7~42)个月。**结论** 多数 AIN 患儿外周血 ANC 呈中至重度减少,这类患儿容易合并感染,最常见的感染源是病毒,最常见感染部位是上呼吸道,但极少发生危及生命的感染。AIN 是自限性疾病,本报道 AIN 患儿的中位病程为 25 个月。

【关键词】 中性粒细胞减少;儿童;自身抗体;血液和免疫系统;感染

【中图分类号】 R 557.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.605

孙青, 谢瑶, 吴鹏辉, 等. 儿童免疫性中性粒细胞减少症临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 969-972, 978. [www.chinagp.net]

SUN Q, XIE Y, WU P H, et al. Autoimmune neutropenia in children: clinical characteristics [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(8): 969-972, 978.

Autoimmune Neutropenia in Children: Clinical Characteristics SUN Qing, XIE Yao, WU Penghui, LI Shuo, ZHAO Weihong*

Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

*Corresponding author: ZHAO Weihong, Chief physician; E-mail: zhaowh3212@126.com

【Abstract】 **Background** Autoimmune neutropenia (AIN) is a common chronic neutropenia in children, but it in children has been rarely reported. **Objective** To analyse clinical characteristics, diagnosis, treatment, and follow-up of children with AIN, aiming at providing support for clinicians. **Methods** A retrospective design was used. Participants were 22 children with AIN recruited from Department of Pediatrics, Peking University First Hospital from 2012 to 2020. Their clinical and follow-up data were collected and analyzed. **Results** Of the 22 cases, 15 were male and 7 were female; with 6 months as the median initial diagnosis age. Among the results of 82 routine blood tests performed for all cases, severe, moderate and mild neutropenia accounted for 62.2% (51/82), 30.5% (25/82), and 7.3% (6/82), respectively. Two cases (9.1%) were diagnosed with moderate neutropenia and other 20 (90.1%) were diagnosed with severe neutropenia by the lowest absolute neutrophil count (ANC). Six children (27.3%) also had other clinical manifestations besides neutropenia. Twelve cases (54.5%) underwent the examination of bone marrow cell morphologies. Six cases (27.3%) underwent gene test. 95.5% of the cases had infections, and 54.5% of them had severe infections, but no life-threatening infections. The leading pathogen of infections was virus. The upper respiratory tract was the most common infected area. By the end of September 2021, the ANC of 11 cases returned to the normal level, and the median of AIN of them was 25 (range: 7-42) months. **Conclusion** Most AIN children had moderate to severe neutropenia, and they were prone to infections mostly caused by virus, and the most usually were upper respiratory tract infections, but rarely life-threatening. The median duration of AIN, a self-limited disease, for our reported cases was 25 months.

【Key words】 Neutropenia; Child; Autoantibodies; Hemetic and immune systems; Infections

100034 北京市, 北京大学第一医院儿科

*通信作者: 赵卫红, 主任医师; E-mail: zhaowh3212@126.com

本文数字出版日期: 2022-01-28

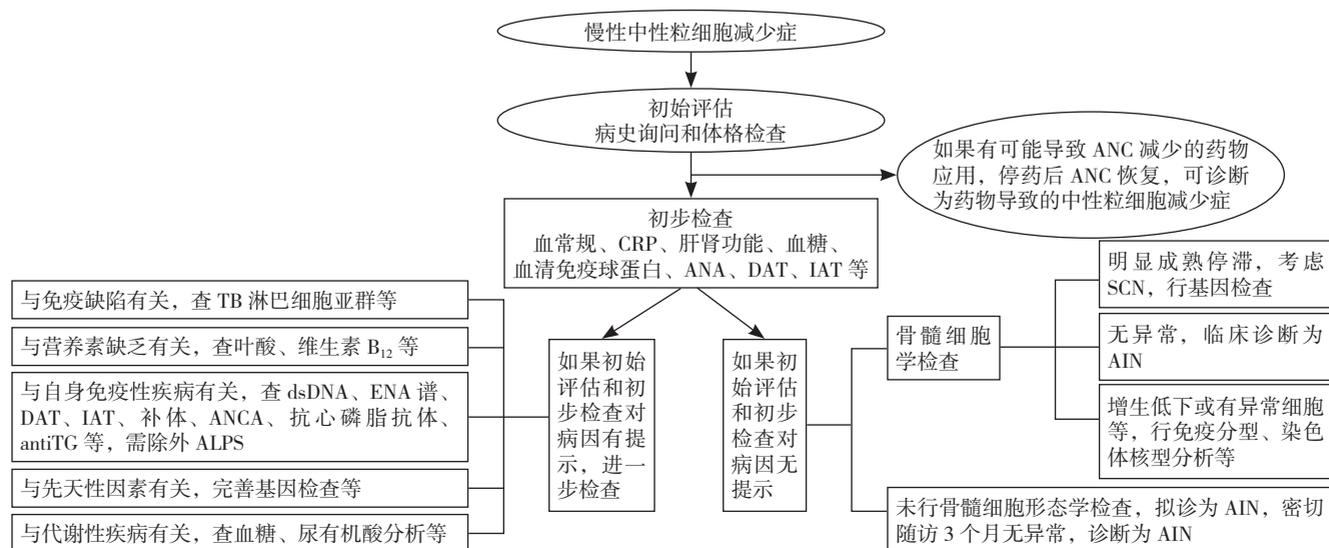
中性粒细胞减少是儿童常见的就诊原因，其中绝大部分是急性暂时性中性粒细胞减少症，主要诱因是感染、药物等，诱因去除后中性粒细胞计数可在短时间内自行恢复；而慢性中性粒细胞减少症相对少见，但病因分类复杂多样，临床表现各异，预后差异较大。免疫性中性粒细胞减少症（autoimmune neutropenia, AIN）是儿童慢性中性粒细胞减少症最常见的类型^[1]。AIN的发病机制是外周血中的抗中性粒细胞自身抗体（anti-neutrophil autoantibody, ANAA）介导的中性粒细胞被破坏，因此外周血中检测到 ANAA 是 AIN 诊断的重要依据，但目前缺乏准确度高、操作简便的 ANAA 检测方法。AIN 的诊断需要经过一系列评估和检查，并且充分排除其他可能导致慢性中性粒细胞减少的病因。目前国内国外罕有关于儿童 AIN 的报道，本文回顾性分析 22 例 AIN 患儿的临床特征、治疗及随访资料，为临床医师诊治这类患儿提供参考资料。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2012—2020 年北京大学第一医院儿科收治的 AIN 患儿为研究对象。纳入标准：（1）1 月 ~ <1 岁，外周血中性粒细胞绝对值计数（absolute neutrophil count, ANC） $<1.0 \times 10^9/L$ ； ≥ 1 岁，外周血 ANC $<1.5 \times 10^9/L$ ^[2]；（2）外周血 ANC 减少持续 3 个月及以上（3 个月内至少有 3 次非感染期血常规结果，且 2 次血常规检测间隔不得少于 1 周）^[3]；（3）符合前两项纳入标准的患儿，按照慢性中性粒细胞减少症诊断流程（图 1），充分除外其他病因后临床诊断为 AIN。该流程图是根据 2011 年意大利儿童血液肿瘤协会（Association Italian Emato-Oncologic Pediatric, AIEOP）

制订的儿童慢性中性粒细胞减少症诊断流程^[3]，结合目前国内的临床实际情况而制订的。排除标准：其他因素引起继发性中性粒细胞减少，如药物、免疫缺陷、骨髓衰竭性疾病、自身免疫性疾病、代谢性疾病、营养素缺乏、肿瘤以及化疗、放疗等。中性粒细胞减少的分度标准：轻度（ $1.0 \times 10^9/L \sim <1.5 \times 10^9/L$ ），中度（ $0.5 \times 10^9/L \sim <1.0 \times 10^9/L$ ），重度（ $<0.5 \times 10^9/L$ ）^[4]。本研究中将以下部位的感染定义为严重感染：肺炎、皮肤软组织蜂窝织炎、脑膜炎/脑炎、脓毒症等。本研究所有患儿家长已签署知情同意书。本研究已通过北京大学第一医院伦理委员会审查〔批号：（2019）科研第（252）号〕。

1.2 资料收集 对纳入的所有 AIN 患儿进行详细的临床资料登记。通过门诊复诊及电话随访（随访截止时间为 2021 年 9 月），持续追踪患儿的治疗情况、病情演变、是否存在感染等并发症。临床资料：（1）人口学信息：性别、出生日期；（2）中性粒细胞减少及合并感染的情况：中性粒细胞减少的发生时间、初次就诊原因、持续时间、是否合并感染、感染的频率、感染部位、感染源种类、感染严重程度等；（3）个人及家族史：是否有服药史（尤其是可能导致中性粒细胞减少的药物），是否是早产儿，是否合并其他疾病，智力、运动发育情况，家族中是否有其他中性粒细胞减少症的患者；（4）体格检查情况；（5）初步实验室检查：血常规、C 反应蛋白（CRP）、肝肾功能、血清免疫球蛋白、血糖、血脂、抗核抗体、抗人球蛋白试验、感染期间病原学检查；（6）初步实验室检查结果有异常的患儿，需要进行相应的进一步检查，收集相关检查信息，如免疫学指标、骨髓评估、叶



注：CRP=C 反应蛋白，ANA= 抗核抗体，DAT= 直接抗人球蛋白试验，IAT= 间接抗人球蛋白试验，AIN= 免疫性中性粒细胞减少症，ANC= 中性粒细胞绝对值计数，SCN= 重型中性粒细胞减少症，dsDNA= 双链 DNA，ENA 谱= 抗可溶性抗原抗体谱，ANCA= 抗中性粒细胞胞浆抗体，anti TG= 抗甲状腺球蛋白抗体，ALPS= 自身免疫性淋巴增生综合征

图 1 慢性中性粒细胞减少症患儿诊断流程

Figure 1 Diagnostic procedure for children with chronic neutropenia

酸、维生素 B₁₂、血/尿有机酸分析、基因测序等；(7) 随访期间治疗情况、随访时间、患儿结局等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，计数资料以相对数表示。

2 结果

2.1 AIN 患儿基本资料 共纳入 AIN 患儿 22 例，其中男 15 例，女 7 例，男女性别比例约为 2:1；初诊中位年龄（分布范围）为 6（1~59）个月，1 岁以前起病 15 例（68.2%），1~<2 岁起病 0 例，2~<3 岁起病 1 例（4.5%），3~<4 岁起病 4 例（18.2%），4~5 岁起病 2 例（9.1%），见图 2。其中 2 例患儿（9.1%）是定期体检行血常规时偶然发现的，另外 20 例患儿（90.9%）是因急性感染就诊时行血常规发现的。22 例 AIN 患儿中有 6 例（27.3%）为早产儿。患儿均无相关家族史，均未服用可能导致中性粒细胞减少的药物。

2.2 AIN 患儿的临床特征

2.2.1 患儿血常规结果 收集 22 例 AIN 患儿在本院门诊就诊和住院期间监测的血常规结果，共 82 例次。外周血 ANC 分布范围为 $(0.02\sim 1.41) \times 10^9/L$ ，外周血 ANC 中位数为 $0.41 \times 10^9/L$ 。其中 51 例次（62.2%）为重度中性粒细胞减少，25 例次（30.5%）为中度中性粒细胞减少，6 例次（7.3%）为轻度中性粒细胞减少。分析每例患儿历次血常规检测中外周血 ANC 最低值，有 2 例患儿（9.1%）外周血 ANC 最低值达中度中性粒细胞减少，有 20 例患儿（90.9%）外周血 ANC 最低值可达重度中性粒细胞减少，其中外周血 ANC 最低值 $<0.2 \times 10^9/L$ 的仅有 5 例患儿（22.7%）。

2.2.2 合并其他临床表现 本研究中有 6 例患儿（27.3%）除中性粒细胞减少外，还同时合并其他临床表现。1 例患儿自幼发现膜周部室间隔缺损，直径约 3 mm，约 1 岁时室间隔缺损自行愈合。1 例患儿自幼发现右耳听力极重度下降，34 个月龄时初次发现中性粒细胞减少，45 个月龄时诊断为肾病综合征，激素敏感；该患儿骨髓细胞形态学表现为轻度成熟障碍，骨髓免疫分型和染色体均未见异常；全外显子测序未见异常。2 例患儿在病程中曾有肝功能异常，其中 1 例患儿仅有肝酶轻度升高，持续约 2 周，保肝治疗后肝酶正常；另外 1 例患儿除肝酶轻度升高外，还伴有肝脏轻度增大，尿液及血清人巨细胞病毒核酸扩增荧光检测（CMV-DNA）升高，未予特殊治疗，定期随诊观察，3 月余后该患儿肝酶降至正常，肝脏回缩。2 例患儿在诊断 AIN 时合并轻度缺铁性贫血，给予补铁治疗后血红蛋白恢复正常。

2.2.3 骨髓细胞形态学及基因检测情况 22 例 AIN 患儿中，有 12 例患儿（54.5%）完善骨髓细胞形态学检查，其中 1 例患儿骨髓细胞形态学未见异常，余 11 例患儿骨髓细胞形态学表现为轻度成熟障碍，成熟障碍主要体

现在中幼粒细胞向晚幼粒细胞分化发育阶段。另外 10 例患儿（45.4%）家长拒绝骨髓穿刺，10 例未行骨髓穿刺的患儿初始评估和初步检查均未发现异常，均给予密切随访，随访至今未发现新的证据提示其他病因的可能；其中有 8 例患儿已经随访至外周血 ANC 恢复正常，也再次证实了 AIN 的诊断；还有 2 例患儿外周血 ANC 尚未恢复，均已随访 3 个月以上，现仍在密切随访中，目前未发现提示其他病因的表现。22 例 AIN 患儿中，共有 6 例患儿（27.3%）在征得患儿家长同意后完善了基因检测，均未发现可导致中性粒细胞减少的基因突变。

2.2.4 感染情况 22 例 AIN 患儿中，截至中性粒细胞计数恢复正常或末次随访日期，仅有 1 例患儿（4.5%）未发生任何感染，该患儿现已随访 9 月余，中性粒细胞计数尚未恢复正常；余 21 例 AIN 患儿（95.5%）均并发过各种感染，严重感染发生率为 54.5%，无患儿发生危及生命的感染。感染频率中位数为 3（0, 6）次/年，严重感染频率中位数为 1（0, 2）次/年；其中上呼吸道感染发生率为 95.5%（21/22），肺部感染发生率为 50.0%（11/22），胃肠道感染发生率为 18.2%（4/22），泌尿系感染发生率为 9.1%（2/22），皮肤及软组织感染发生率为 4.5%（1/22）；感染源也各不相同，最常见的感染源是病毒 95.5%（21/22），其次是细菌 54.5%（12/22）和支原体 18.2%（4/22）。

2.3 AIN 患儿的治疗及随访结局 22 例 AIN 患儿中有 13 例患儿（59.1%）在感染期间接受过重组人粒细胞集落刺激因子（recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rhG-CSF）的治疗，剂量为 $5\sim 10 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ，外周血 ANC 均能在 1 周内提升至 $1 \times 10^9/L$ 以上，临床效果良好。没有患儿预防性应用 rhG-CSF 或抗生素。

截至本研究随访结束时间，有 11 例患儿外周血 ANC 恢复正常，中位时间为 25（7, 42）个月（图 2）；另外 11 例 AIN 患儿外周血 ANC 尚未恢复正常，随访中位时间为 13（8, 50）个月。

3 讨论

AIN 是儿童慢性中性粒细胞减少症最常见的类型，

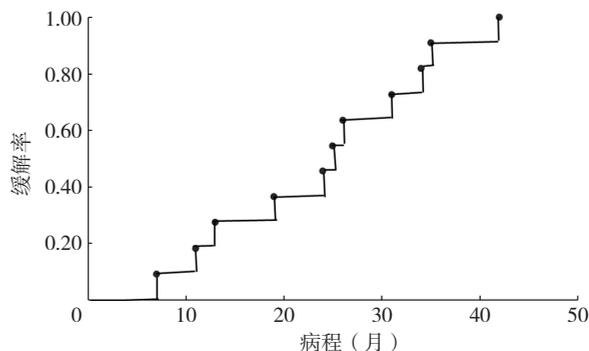


图 2 AIN 患儿中性粒细胞减少缓解率
Figure 2 Remission rate in children with autoimmune neutropenia

发病机制是由于外周血中的 ANAA 导致中性粒细胞被破坏而减少；但由于 ANAA 检测困难^[5-6]，目前该病的诊断主要依靠排除其他引起慢性中性粒细胞减少症的病因^[3]。目前，国内尚无关于儿童慢性中性粒细胞减少症的诊疗指南或专家共识，因此本研究根据 AIEOP 制订的诊疗流程和诊断标准，并结合国内现状制订了慢性中性粒细胞减少症患儿的诊疗流程。

本研究所有 AIN 患儿按照规范的诊疗流程进行诊治，为了保证临床诊断的准确性，本研究在临床诊断标准中还强化了随访观察的重要性。对于初始评估和初步检查有异常的患儿，必须进行骨髓细胞形态学检查以除外其他病因。而对于初始评估和初步检查没有异常的患儿，骨髓细胞形态学检查并不是必需的，但为了保证临床诊断的准确性，本研究对于未行骨髓穿刺的患儿加强了随访观察。相关研究显示，AIN 患儿在诊治过程中有 31.6%~49.4% 的患儿需要进行骨髓细胞形态学检查^[1,7]。本研究中共有 54.5% 的 AIN 患儿在诊治过程中进行骨髓细胞形态学检查，比例较相关研究高，分析原因可能与无法行 ANAA 检测有关。另外，基因检测不宜作为常规检测，可以在排除先天性中性粒细胞减少症的可能后完善该检查，本研究中共有 27.3% 的 AIN 患儿完善了基因检测。

本研究中 AIN 患儿在 18 月龄以前初次发现中性粒细胞减少的占 68.2% (15/22)，而且绝大多数是因为感染行血常规而发现，仅有 1 例患儿是常规体检偶然发现的。因此，AIN 患儿主要是由于感染或体检完善血常规时发现的中性粒细胞减少。但是国外文献报道，AIN 患儿 80% 以上是在 18 月龄以前发现的，而且多数病例是在常规体检行血常规检查时发现的，并没有明显临床症状^[8]。目前我国婴幼儿常规体检并不能普及血常规，这可能导致部分没有明显临床症状的 AIN 患儿出现诊断年龄延迟，发现时已合并感染。有文献报道，早产儿 AIN 的患病率略高于足月儿，原因可能与免疫系统发育不成熟导致免疫调控失衡有关^[9]。本研究中，有 6 例患儿 (27.3%) 为早产儿，早产儿 AIN 的患病率较高需进一步研究证实。

国外文献报道，AIN 患儿感染发生率为 44.2%，严重感染发生率为 9.6%~11.9%^[1,7]；而本研究中 AIN 患儿感染发生率为 95.5%，严重感染发生率为 55.5%，感染发生率和严重感染发生率均明显高于国外文献报道^[1,7]。本研究 AIN 患儿绝大多数是因为感染行血常规时发现的中性粒细胞减少，故感染率较高。另外，本研究还发现 AIN 患儿最常见的感染源是病毒，最常见的感染部位是上呼吸道。有研究发现，AIN 患儿极少发生危及生命的严重感染^[10]，本研究结果与之一致。

典型的 AIN 患儿一般表现为孤立的中性粒细胞减少^[11]，而先天性中性粒细胞减少症患儿除中性粒细胞

减少外，经常会伴随有其他临床表现。本研究发现，并不是所有的 AIN 患儿表现为孤立的中性粒细胞减少，部分患儿合并肝功能异常、肾病综合征、听力下降、室间隔缺损、缺铁性贫血等其他临床表现，但是经过细致认真的鉴别，发现这些合并症与中性粒细胞减少之间并无直接关联。另外，本研究中 6 例合并其他临床表现的患儿均已随访至外周血 ANC 恢复正常，这也再次证实了这些患儿 AIN 的诊断。因此，在临床工作中，当慢性中性粒细胞减少患儿合并其他临床表现时，还需要仔细鉴别两者之间是否存在关联，才能最终明确病因，防止漏诊和误诊。

AIN 是自限性疾病，一般不主张长期应用 rhG-CSF^[12]，患儿合并感染时可以给予 rhG-CSF。截至随访截止日期，共有 11 例患儿外周血 ANC 恢复正常，恢复正常的中位时间为 25 (7, 42) 个月，另外 11 例患儿可能由于随访时间有限，目前外周血 ANC 尚未恢复正常，需要继续跟踪随访。国外文献报道，AIN 患儿的中性粒细胞减少中位持续时间为 15.6 个月，28.6%~38.1% 的 AIN 患儿病程 ≤ 12 个月，65.1% 的 AIN 患儿病程 ≤ 24 个月^[1,7]。该差异是否与人种等因素有关，需要更大的样本量进一步研究证实。

本研究存在一定的局限性，为单中心回顾性研究，入组的病例数有限。原因如下：(1) 由于部分患儿没有明显临床症状，也没有定期行血常规监测，所以无法发现中性粒细胞减少；(2) 部分患儿可能因体检或感染等偶然发现中性粒细胞减少，但患儿家长没有足够重视，不能规律就诊和监测，导致这部分患儿也无法入组。在未来的研究中，会继续深入随访本研究入组的病例，推广 AIN 的临床诊断标准，开展多中心、大样本研究，不断优化儿童慢性中性粒细胞减少症的诊疗流程。

综上所述，由于目前缺乏特异性强、敏感性高的 ANAA 检测方法，AIN 患儿的诊断主要依靠排除其他原因引起的慢性中性粒细胞减少症，本研究所提供的慢性中性粒细胞减少症诊疗流程可以为临床医生提供参考。多数 AIN 患儿外周血 ANC 减少呈中至重度，这类患儿容易合并感染，最常见的感染病源是病毒，最常见感染部位是上呼吸道，但极少发生危及生命的感染。AIN 是自限性疾病，本研究 AIN 患儿的中位病程为 25 个月。

作者贡献：孙青进行研究设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责；谢瑶、吴鹏辉、李硕进行研究实施、评估、资料收集；赵卫红进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FARRUGGIA P, FIOREDDA F, PUCCIO G, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: data from the Italian neutropenia registry [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (12): E221-222. DOI: 10.1002/ajh.24187.

(下转第 978 页)

- functions of IL-17 signaling in renal autoimmune diseases [J]. *Mol Immunol*, 2018, 104: 90-99. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.09.005.
- [11] 陈敏广, 林瑞霞, 杨青, 等. 儿童过敏性紫癜肾炎血清中 IFN- γ 水平及临床意义 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6 (11): 659-660.
- [12] RICE E K, NIKOLIC-PATERSON D J, HILL P A, et al. Interferon-gamma induces macrophage migration inhibitory factor synthesis and secretion by tubular epithelial cells [J]. *Nephrology*, 2003, 8 (3): 156-161. DOI: 10.1046/j.1440-1797.2003.00152.x.
- [13] LU H, BAI Y Y, WU L F, et al. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor protects against inflammation and matrix deposition in kidney tissues after injury [J]. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016: 1-12. DOI: 10.1155/2016/2174682.
- [14] GÜLHAN B, ORHAN D, KALE G, et al. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30 (8): 1269-1277. DOI: 10.1007/s00467-015-3051-4.
- [15] KAPLANSKY G, BONGRAND P. Cytokines and chemokines [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2001, 47 (4): 569-574.
- [16] ZHANG H F, LIANG G B, ZHAO M G, et al. Regulatory T cells demonstrate significantly increased functions following stimulation with IL-2 in a Tim-3-dependent manner in intracranial aneurysms [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 342-347. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.029.
- [17] KAWASAKI Y, SUZUKI J, SAKAI N, et al. Evaluation of T helper-1/-2 balance on the basis of IgG subclasses and serum cytokines in children with glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44 (1): 42-49. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.029.
- [18] 江华, 丁甫月, 顾龙君. 过敏性紫癜患儿血清 IFN- α 、IL-2、IL-4、TNF- α 水平的变化 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4 (2): 117-118.
- [19] LI M M, LIU N, ZHANG M, et al. Clinical significance of serum midkine in children with henoch-schonlein Purpura [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2017, 25 (1): 181-185. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.01.032.
- [20] MALEK T R. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74 (6): 961-965. DOI: 10.1189/jlb.0603272.
- [21] 潘凯丽, 白庆峰, 黄莹, 等. 过敏性紫癜患儿血清白细胞介素-4、-6、-8 及肿瘤坏死因子- α 表达的意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22 (21): 1632-1633.
- [22] 翁小斌, 鲍金芳. 过敏性紫癜患儿血清 IL-6、IL-12、TFN- α 水平变化及临床意义 [J]. *浙江医学*, 2014, 36 (9): 791-792.
- [23] MAKITA Y, SUZUKI H, KANO T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (2): 340-349. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.022.
- [24] 金丽威. 白介素 10 家族研究近况 [J]. *国外医学(免疫学分册)*, 2005, 28 (4): 246-249.
- [25] WU H T, WEN Y B, YUE C, et al. Serum TNF- α level is associated with disease severity in adult patients with immunoglobulin a vasculitis nephritis [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 1-7. DOI: 10.1155/2020/5514145.
- (收稿日期: 2021-06-23; 修回日期: 2021-11-14)
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 972 页)

- [2] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学(第 8 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [3] FIOREDDA F, CALVILLO M, BONANOMI S, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the neutropenia committee of the marrow failure syndrome group of the AIEOP (associazione italiana emato-oncologia pediatrica) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57 (1): 10-17. DOI: 10.1002/pbc.23108.
- [4] HASLE H. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood [J]. *European Journal of Haematology*, 2010, 84 (2): 189-189.
- [5] NGUYEN X D, FLESCH B, SACHS U J, et al. IMMUNOHEMATOLOGY: Rapid screening of granulocyte antibodies with a novel assay: flow cytometric granulocyte immunofluorescence test [J]. *Transfusion*, 2009, 49 (12): 2700-2708. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02330.x.
- [6] ITO T, TANIUCHI S, TSUJI S, et al. Diagnosis of autoimmune neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33 (7): 552-555. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31821de5a0.
- [7] FARRUGGIA P, FIOREDDA F, PUCCIO G, et al. Idiopathic neutropenia of infancy: data from the Italian neutropenia registry [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (2): 216-222. DOI: 10.1002/ajh.25353.
- [8] BUX J, BEHRENS G, JAEGER G, et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases [J]. *Blood*, 1998, 91 (1): 181-186. DOI: 10.1182/blood.v91.1.181.181_181_186.
- [9] LYALL E G, LUCAS G F, EDEN O B. Autoimmune neutropenia of infancy [J]. *J Clin Pathol*, 1992, 45 (5): 431-434. DOI: 10.1136/jcp.45.5.431.
- [10] FIOREDDA F, CALVILLO M, BURLANDO O, et al. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (4): 410-412. DOI: 10.1097/inf.0b013e3182814b5a.
- [11] 冯建华, 钱燕. 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): 484-489.
- [12] 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. DOI: 10.1177/2040620714556642.
- (收稿日期: 2021-11-01; 修回日期: 2021-12-10)
(本文编辑: 宋春梅)