

中性粒细胞水平与原发免疫性血小板减少症患者 大剂量地塞米松治疗后复发的关系

潘民¹ 叶丽¹ 褚先登¹ 丁美琪¹

[摘要] **目的:** 分析中性粒细胞水平与原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)患者大剂量地塞米松治疗后复发的关系。**方法:** 纳入 2018 年 10 月—2022 年 4 月在医院血液内科接受大剂量地塞米松治疗的 100 例 ITP 患者,统计患者治疗有效后复发情况,并分成复发组与未复发组,测定两组基线时及末次治疗时的中性粒细胞水平,并分析中性粒细胞水平与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发关系。**结果:** 100 例 ITP 患者经大剂量地塞米松治疗达治疗有效后,出现 16 例复发,复发率 16.00%;两组末次治疗时中性粒细胞百分比高于基线时水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发组基线时及末次治疗时中性粒细胞百分比均低于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$);经点二列相关性证实,基线及末次治疗时中性粒细胞百分比与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发呈负相关($r < 0, P < 0.05$);经限制性立方样条(RCS)分析,ITP 患者基线中性粒细胞水平与大剂量地塞米松治疗后复发的关联呈非线性曲线型剂量反应关系,当基线中性粒细胞百分比 $< 55.50\%$ 时,患者大剂量地塞米松治疗后复发风险随指标水平降低而逐渐增加。**结论:** 中性粒细胞水平与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发有关,患者基线中性粒细胞水平高可能提示 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发风险较高,应提高警惕。

[关键词] 原发免疫性血小板减少症;中性粒细胞;大剂量地塞米松;复发

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2024.04.003

[中图分类号] R558 **[文献标志码]** A

Relationship between neutrophil levels and recurrence after high-dose dexamethasone treatment in patients with primary immune thrombocytopenia

PAN Min YE Li CHU Xiandeng DING Meiqi

(Department of Hematology, Lu'an People's Hospital of Anhui Province, Lu'an, 237000, China)

Corresponding author: DING Meiqi, E-mail: dmq1970@sina.com

Abstract Objective: To analyze the relationship between neutrophil levels and recurrence after high-dose dexamethasone treatment in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods:** A total of 100 ITP patients who received high-dose dexamethasone treatment in the department of hematology of our hospital from October 2018 to April 2022 were included in the study. The recurrence of ITP patients after effective treatment was counted, and the patients were divided into recurrence group and non-recurrence group. The neutrophil levels at baseline and the last treatment of the two groups were measured, and the relationship between neutrophil levels and recurrence of ITP patients after high-dose dexamethasone treatment was analyzed. **Results:** According to statistics, among 100 ITP patients who achieved effective treatment with high-dose dexamethasone, 16 cases experienced recurrence, with a recurrence rate of 16.00%. The percentage of neutrophils in the two groups during the last treatment was higher than the baseline level, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The percentage of neutrophils in the recurrence group at baseline and the last treatment was lower than that in the non-recurrence group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Confirmed by point two column correlations, the percentage of neutrophils at baseline and final treatment was negatively correlated with recurrence in ITP patients after high-dose dexamethasone treatment ($r < 0, P < 0.05$). According to restricted cubic spline (RCS) analysis, there was a non-linear dose-response relationship between baseline neutrophil levels and recurrence after high-dose dexamethasone treatment in ITP patients. When the baseline neutrophil percentage was less than 55.50%, the risk of recurrence after high-dose dexamethasone treatment gradually increased as the indicator level decreased. **Conclusion:** Neutrophil levels were associated with recurrence in ITP patients after high-dose dexamethasone treatment. High baseline neutrophil levels in patients may indicate a higher risk of recurrence in ITP patients after high-dose dexamethasone treatment, and special attention should be paid.

¹ 六安市人民医院血液内科(安徽六安, 237000)

通信作者: 丁美琪, E-mail: dmq1970@sina.com

Key words primary immune thrombocytopenia; neutrophils; high-dose dexamethasone; recurrence

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病。大剂量地塞米松是ITP的一线治疗方案,可抑制血小板抗体生成,促进患者血小板计数回升,但在大剂量地塞米松治疗后仍有部分患者症状无缓解甚至出现颅内出血、呼吸道出血、消化道出血等并发症,降低患者治疗效果,增加病死风险^[1-2]。现阶段,临床普遍认为ITP的主要发病机制与血小板自身抗原免疫耐受性丢失,导致体液及细胞免疫异常活化,共同介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足有关^[3-4]。中性粒细胞是固有免疫吞噬细胞,其可通过吞噬、脱颗粒等方式参与宿主免疫生理过程。且研究证实,中性粒细胞可通过形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)在自身免疫系统疾病的发生、发展过程中发挥重要作用^[5-6]。结合NET在自身免疫性疾病中的作用及中性粒细胞的生物学特性,分析中性粒细胞水平可能会影响ITP患者大剂量地塞米松治疗转归情况。基于此,本研究通过分析中性粒细胞与ITP患者大剂量地塞米松治疗后复发的关系,为ITP患者临床治疗及预后改善提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性纳入2018年10月—2022年4月我院血液内科收治的100例ITP患者作为研究对象。本研究经医学伦理委员会批准(No: 2023LLKS007),入组患者及其家属均自愿签署知情同意书。纳入标准:①ITP符合《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)》^[7]中相关诊断标准,且均为新诊断的ITP患者;②大剂量地塞米松治疗,且患者在治疗后达到治疗有效;③入组前3个月内无免疫抑制剂、糖皮质激素治疗史。排除标准:①精神疾病;②合并其他类型血液系统疾病,如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等;③肝肾功能重度损害、乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染;④严重的出血倾向,胃肠道、呼吸道、尿道或其他部位活动性出血;⑤青光眼患者。

1.2 复发判定

依据《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)》^[7]中标准判定。复发:患者治疗有效(治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,比基础血小板计数增加至少2倍,且无出血表现)后,血小板计数均降至 $30 \times 10^9/L$ 以下,或降至不到基础值的2倍,或出现出血症状(在进行疗效判断时应至少检测2次血小板计数,间隔至少7d;进行复发

判定时,至少检测2次,期间至少间隔1d)。依据患者复发情况分为复发组与未复发组。

1.3 一般资料收集

通过医院电子病历系统收集患者一般资料,包括:性别、年龄、体重指数(BMI)、收缩压、舒张压、伴出血症状等。

1.4 中性粒细胞水平测定

采集所有患者基线时外周静脉血5mL,采用Sysmex公司,XN-9100型血球仪测定基线及末次治疗时的中性粒细胞百分比。

1.5 其他实验室指标测定

采集空腹外肘静脉血5mL,采用血球仪测定基线时血小板计数、血红蛋白水平;采用全自动生化分析仪及其配套试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,粤械注准20152221145,型号:BS-2000)测定空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据处理,计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间用独立样本 t 检验,计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,若存在1个期望计数 ≥ 1 且 < 5 ,采用连续性校正 χ^2 检验,采用点二列分析中性粒细胞水平与ITP患者大剂量地塞米松治疗后复发的关系,采用限制性立方样条(RCS)模型分析中性粒细胞水平与ITP患者大剂量地塞米松治疗后复发之间的剂量反应关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ITP患者治疗后复发情况

100例ITP患者经大剂量地塞米松治疗达治疗有效后,出现16例复发,复发率为16.00%。

2.2 一般资料及临床指标

两组性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、伴出血症状、血小板计数、血红蛋白、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 两组基线及末次治疗时中性粒细胞水平比较

两组末次治疗时中性粒细胞百分比均高于基线时水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发组基线时及末次治疗时中性粒细胞百分比均低于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表 1 两组一般资料及临床指标比较

项目	复发组(n=16)	未复发组(n=84)	统计值	P
性别/例(%)			0.004	0.947
男	7(43.75)	36(42.86)		
女	9(56.25)	48(57.14)		
年龄/岁	65.75±5.24	64.83±5.74	0.593	0.554
BMI/(kg/m ²)	25.15±2.26	24.67±2.20	0.794	0.429
收缩压/mmHg ^{a)}	113.25±8.81	115.05±8.62	0.762	0.448
舒张压/mmHg	80.13±5.56	79.80±5.53	0.217	0.829
伴出血症状/例(%)	13(81.25)	71(84.52)	<0.001 ^{b)}	1.000 ^{b)}
血小板计数/(×10 ⁹ /L)	21.55±2.95	21.98±3.38	0.480	0.632
血红蛋白/(g/L)	124.25±11.26	121.96±10.91	0.764	0.447
空腹血糖/(mmol/L)	4.10±0.65	4.34±0.86	1.055	0.294
TC/(mmol/L)	2.32±1.09	2.40±0.90	0.317	0.752
TG/(mmol/L)	2.30±0.95	2.18±0.74	0.565	0.574
HDL-C/(mmol/L)	1.30±0.30	1.26±0.32	0.456	0.650
LDL-C/(mmol/L)	1.78±0.42	1.88±0.52	0.732	0.466

注：^{a)}1 mmHg=0.133 kPa；^{b)}采用连续性校正 χ^2 检验。

表 2 两组基线及末次治疗时中性粒细胞水平比较

组别	%, $\bar{X} \pm S$	
	基线中性粒细胞百分比	末次治疗时中性粒细胞百分比
复发组(n=16)	50.69±5.21	57.06±5.73 ¹⁾
未复发组(n=84)	55.71±5.63	61.77±6.03 ¹⁾
t	3.307	2.885
P	0.001	0.005

与同组基线中性粒细胞百分比比较，¹⁾P<0.05。

2.4 基线及末次治疗时中性粒细胞与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发的相关性

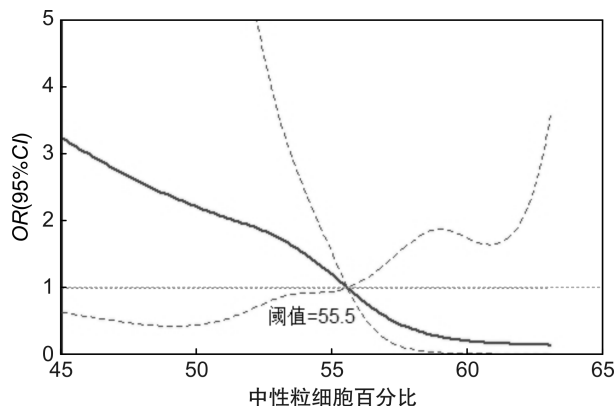
经点二列相关性证实，基线及末次治疗时中性粒细胞百分比与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发呈负相关($r<0, P<0.05$)。见表 3。

表 3 基线及末次治疗时中性粒细胞与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发的相关性

指标	r	P
基线中性粒细胞百分比	-0.317	<0.001
末次治疗时中性粒细胞百分比	-0.280	<0.001

2.5 中性粒细胞与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发关系的 RCS 结果分析

经 RCS 分析，ITP 患者基线中性粒细胞水平与大剂量地塞米松治疗后复发的关联呈非线性曲线型剂量反应关系，当基线中性粒细胞百分比<55.50%时，患者大剂量地塞米松治疗后复发风险随指标水平降低而增加。见图 1。



黑色实线为 OR 值，黑色虚线为 OR(95%CI)。

图 1 基线中性粒细胞水平与 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发的 RCS 分析

3 讨论

ITP 患者在大剂量地塞米松治疗达到临床有效后仍存在一定的复发风险，如何最大限度地降低 ITP 患者大剂量地塞米松治疗后复发风险仍是目前研究的热点。目前临床上暂无公认的指标预测 ITP 患者治疗转归情况，本研究通过分析中性粒细胞水平与 ITP 大剂量地塞米松治疗后复发间的关系，以期早期识别 ITP 患者复发风险，制定治疗策略以改善预后。

本研究观察接受大剂量地塞米松治疗的 ITP 患者中性粒细胞水平发现，治疗后，两组患者的中性粒细胞均升高，但复发组基线及末次治疗时的中性粒细胞水平均低于未复发组。分析其原因为：血小板可通过与 P-选择素糖蛋白配体 1 及巨噬细胞

抗原1结合介导中性粒细胞向损伤部位迁移,而ITP患者的血小板存在破坏增加及生成不足情况,因而基线时及复发患者中性粒细胞水平会出现降低情况,但随着治疗开展,患者血小板水平恢复,中性粒细胞水平也随之升高^[8-9]。研究经点二列相关性证实,基线及末次治疗时中性粒细胞百分比与ITP患者大剂量地塞米松治疗后复发呈负相关。分析原因在于,中性粒细胞具备固有吞噬能力及趋化作用,在激活后可清除外来病原体和加载靶点,在机体免疫调节、炎症反应等多种生理过程中均有重要作用^[10-11]。中性粒细胞可释放出NET,而NET可通过暴露自身抗原激活T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫细胞和补体系统,触发自身免疫反应^[12-13]。而中性粒细胞水平降低,会破坏NET形成及清除平衡状态,减弱NET对免疫细胞及补体系统的激活能力,导致免疫系统失衡,加重血小板自身抗原免疫耐受丢失情况,促进ITP病情进展,并降低ITP患者对大剂量地塞米松治疗的反应性^[14-16]。中性粒细胞组作为固有免疫的主要效应细胞,其水平降低会导致其多种免疫功能,如趋化、吞噬、释放NET等功能损伤,导致中性粒细胞难以诱导适应性免疫细胞应答,引发免疫失调的同时加重血小板自身抗原免疫耐受丢失情况,促进ITP病情进展并降低药物效果,增加ITP患者治疗后复发风险^[17-19]。此外,中性粒细胞释放的NET携带的蛋白酶可破坏促炎细胞因子,促进炎症消退。当中性粒细胞低表达时,会抑制NET生成,而NET含量降低可促进促炎细胞因子的分泌及成纤维样滑膜细胞的活化,进而促进多种促炎因子表达,增强炎症反应,引发免疫系统失衡,促进ITP病情发展,降低其对治疗的反应性^[20-22]。中性粒细胞低表达会影响吞噬系统故障,生物体将面临大量经化学和酶促修饰的免疫“新”表位,致使组蛋白、DNA、中性粒细胞细胞质成分的抗体形成,促进ITP病情进展,影响治疗效果^[23-25]。

因基线中性粒细胞水平与复发的相关性强度更高,因而在做RCS分析时仅纳入了基线中性粒细胞数据,结果显示,TP患者基线中性粒细胞水平与大剂量地塞米松治疗后复发的关联呈非线性曲线型剂量反应关系,当基线中性粒细胞百分比<55.50%时,患者大剂量地塞米松治疗后复发风险随指标水平降低而增加,这也为基线中性粒细胞水平低的ITP患者大剂量地塞米松治疗后复发风险更高提供依据。

综上所述,中性粒细胞水平与ITP患者大剂量地塞米松治疗后复发有关,其中基线中性粒细胞水平低的患者其治疗后复发风险可能更高,临床上通过检测基线中性粒细胞水平或可预测其复发风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑兵荣,胡莲波,杨阳,等.地塞米松联合归脾汤通过调控巨噬细胞极化平衡缓解免疫性血小板减少症[J].中国病理生理杂志,2022,38(4):720-726.
- [2] 郭晓,邢玉敏,李文静,等.健脾止血汤联合短程大剂量地塞米松对慢性原发免疫性血小板减少症治疗的临床研究[J].河北中医药学报,2020,35(5):3013-3018.
- [3] Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2021, 138(7):571-583.
- [4] 金玉双,申静枝,方美云.原发免疫性血小板减少症糖皮质激素抵抗的临床因素分析[J].临床血液学杂志,2022,35(7):522-525.
- [5] Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(5):274-288.
- [6] 周琦,孙慧娟,刘树民.中性粒细胞胞外诱捕网的形成及其在自身免疫性疾病中的作用[J].中国中药杂志,2021,46(21):5568-5575.
- [7] 侯明,胡豫.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(8):617-623.
- [8] Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury [J]. Thromb Haemost, 2015, 113(6):1224-1235.
- [9] 贾娇坤,刘艳芳,郭加欢,等.白细胞计数,中性粒细胞绝对值及相对值与青年卒中患者预后的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2022,39(8):676-680.
- [10] 刘会,李婉影,高清平,等.近30年中国文献报道恶性淋巴瘤合并自身免疫性血细胞减少症的系统性分析[J].中国肿瘤临床,2020,47(2):89-94.
- [11] 黄梅,王诗雨,郝正栋,等.中性粒细胞胞外诱捕网(NET)对血液系统疾病的免疫调节作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2022,38(4):374-377.
- [12] 何山,李利,米弘瑛,等.CD64指数联合中性粒细胞绝对值对极低出生体质量儿脓毒血症及坏死性小肠结肠炎的诊断价值研究[J].中国全科医学,2018,21(12):1442-1445,1450.
- [13] 熊坤龙,程训佳,张文宏,等.中性粒细胞在抗结核免疫中的作用[J].微生物与感染,2018,13(3):186-192.
- [14] 王一茜,张少康,赵德安.中性粒细胞胞外陷阱在风湿免疫性疾病中的作用研究进展[J].新乡医学院学报,2023,40(7):696-700.
- [15] 胡莉娜,刘怡,刘一岚,等.成人慢性原发性ITP患者利妥昔单抗疗效的影响因素及Plt计数预测价值探讨[J].中国实验血液学杂志,2020,28(4):1332-1337.
- [16] Zama D, Conti F, Moratti M, et al. Immune cytopenias as a continuum in inborn errors of immunity: An in-depth clinical and immunological exploration [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(2):583-594.

(下转第245页)

- blood cell alloantibodies; induction and consequences [J]. *Blood*, 2019, 133(17):1821-1830.
- [6] Mandal S, Malhotra S, Negi G, et al. Severe hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-E and anti-Jka[J]. *Immunohematology*, 2020, 36(2):60-63.
- [7] Denomme GA, Westhoff CM, Castilho LM, et al. Consortium for blood group genes (CBGG): 2009 report [J]. *Immunohematology*, 2010, 26(2):47-50.
- [8] 秦斐, 何吉, 王芳, 等. 产前非创伤性检测胎儿 Kidd 血型基因型方法的建立及其应用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(2):274-276.
- [9] Erhabor O, Hassan M, Alhaji YB, et al. Kidd blood group phenotypes among pregnant women in Sokoto, North Western *Nigeria* [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7S1: S111-S115.
- [10] Saleh RM, Zefarina Z, Che Mat NF, et al. Transfusion medicine and molecular genetic methods [J]. *Int J Prev Med*, 2018, 9:45.
- [11] Allhoff W, Weidner L, Lindlbauer N, et al. Jk_{null} alleles in two patients with anti-Jk3[J]. *Trasfusione Del Sangue*, 2021, 19(3):237-243.
- [12] Samuel J, Vege S, Aeschlimann J, et al. Novel JK allele background associated with production of anti-JK3 during pregnancy[J]. *Transfusion*, 2018, 58(4):1078-1079.
- [13] 孙长杰, 王晓宁, 卢伟伟, 等. 红细胞 Kidd 血型抗原研究现状及进展[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2):340-343.
- [14] Kanani AN, Senjaliya SB, Rajapara MM, et al. A rare case of naturally occurring allo anti-Jk(a) missed in manual screening test on tube method[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2020, 14(1):60-62.
- [15] 杨红梅, 虞茜, 邹昕, 等. 抗-E、抗-Lea 合并抗-Jkb、抗-Cw 致疑难配血及输血反应分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(12):892-896.
- [16] Lomas-Francis C. The value of DNA analysis for antigens of the Kidd blood group system [J]. *Transfusion*, 2007, 47(Suppl 1):23S-27S.
- [17] Westhoff CM. Blood group genotyping [J]. *Blood*, 2019, 133(17):1814-1820.
- [18] Fürst D, Tsamadou C, Neuchel C, et al. Next-generation sequencing technologies in blood group typing [J]. *Transfus Med Hemother*, 2020, 47(1):4-13.
- [19] Kim TY, Yu HB, Phan MT, et al. Application of blood group genotyping by next-generation sequencing in various immunohaematology cases [J]. *Transfus Med Hemother*, 2022, 49(2):88-96.
- [20] McBean R, Liew YW, Wilson B, et al. Genotyping confirms inheritance of the rare At(a-) type in a case of haemolytic disease of the newborn [J]. *J Pathol Clin Res*, 2015, 2(1):53-55.
- [21] Cvejic A, Haer-Wigman L, Stephens JC, et al. SMIM1 underlies the Vel blood group and influences red blood cell traits [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5):542-545.
- [22] 章昊, 梁爽, 李乐兵, 等. 流式细胞术应用于 Kidd 血型 Jka 抗原检测的建立 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1):250-255.
- [23] McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-generation sequencing technologies [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(11):a036798.
- [24] Hussen BM, Abdullah ST, Salihi A, et al. The emerging roles of NGS in clinical oncology and personalized medicine [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 230:153760.
- [25] Colomer R, Mondejar R, Romero-Laorden N, et al. When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer? [J]. *E Clin Med*, 2020, 25:100487.

(收稿日期:2023-05-02)

(上接第 239 页)

- [17] 陈琦, 王梅芳, 程芳芳, 等. 老年原发免疫性血小板减少症患者临床特征及预后分析[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(2):277-281.
- [18] 汤成婕, 疏龙强, 吴缘开, 等. 中性粒细胞的免疫抑制亚群及功能和机制研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(9):833-842.
- [19] 陈星宇, 姚煦. 中性粒细胞在过敏和自身免疫中的调节机制[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(5):550-551.
- [20] 王鑫伟, 杨爽. 中性粒细胞胞外诱捕网的作用机制及其在多种疾病中作用的研究进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(2):217-221.
- [21] 胡金莲, 张琳琳, 李卓瓦, 等. 固有免疫细胞对 ITP 骨髓巨核细胞和血小板的破坏作用[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(12):1080-1084.
- [22] 张林丽, 王艳, 刘莉. 细胞因子与炎症免疫疾病的研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(3):202-205.
- [23] 张兰秋, 王西墨. 中性粒细胞表型及功能异质性与疾病的关系[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(3):360-363.
- [24] 刘潇, 张珊, 陈文慧, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网形成机制及其在肝脏疾病中的作用[J]. *医学综述*, 2021, 27(8):1469-1474.
- [25] 张文, 张鹏, 徐雪莹, 等. 中性粒细胞在肿瘤中作用的研究进展[J]. *肿瘤*, 2017, 37(1):96-100.

(收稿日期:2023-12-02)