

实体肿瘤化疗患者使用粒细胞集落刺激因子 对外周血中性粒细胞形态参数变化的影响^{*}

张磊¹, 李娟², 王金华¹, 张彦平¹, 黄伦¹, 张雯¹

(1. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004;

2. 希森美康医用电子(上海)有限公司, 上海 200120)

摘要:目的 比较实体肿瘤化疗患者使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)前后外周血中性粒细胞侧向散射光强度即颗粒度(neutrophil lateral scattering intensity, NEUT-X)的变化并探讨其临床意义。方法 选取52例肿瘤化疗使用G-CSF患者(研究组), 32例肿瘤化疗未使用G-CSF患者(研究对照组)和50例门诊表观健康查体者(健康对照组), 使用Sysmex XE-2100全自动血细胞分析仪检测研究对象的外周血细胞计数, 收集外周血白细胞形态参数结果数据。分析研究NEUT-X参数在化疗过程中的变化, 同时观察三组患者临床感染发热率, 以揭示白细胞形态参数与机体抵抗能力的关系。结果 研究组、研究对照组和健康对照组外周血中性粒细胞NEUT-X为: 1 324(890.2, 1 358.0), 1 440(1 397.3, 1 466.3), 1 329(1 295.1, 1 359.4), 三组之间差异具有统计学意义($F=10.778, P=0.002$), 且两两比较差异具有统计学意义; 研究组患者使用G-CSF前后白细胞数分别为: $0.99(0.22, 1.75) \times 10^9/L$, $7.53(1.00, 14.05) \times 10^9/L$, 两者之间差异具有统计学意义($Z=-2.395, P=0.005$); 研究组患者使用G-CSF前后中性粒细胞形态参数NEUT-X分别为: 1 382(1 323.6, 1 440.4), 1 324(890.2, 1 358.0), 两者之间差异具有统计学意义($Z=-2.832, P=0.004$); 研究组与研究对照组患者感染发热病例数分别为: 23/52例、4/32例($\chi^2=9.14, P=0.002$)。结论 肿瘤化疗病人使用G-CSF外周血白细胞数升高, 中性粒细胞NEUT-X参数降低, 且感染发热率高于未使用G-CSF患者, 推测中性粒细胞颗粒度对评估实体肿瘤化疗病人免疫力具有一定的价值。

关键词: 实体肿瘤; 化疗; 中性粒细胞胞内颗粒度; 粒细胞集落刺激因子; 外周血白细胞形态参数

中图分类号: R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)06-128-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.037

Changes of Neutrophil Morphological Parameters in Peripheral Blood of Patients with Solid Tumor Treated with Granulocyte Colony Stimulating Factor

ZHANG Lei¹, LI Juan², WANG Jin-hua¹, ZHANG Yan-pin¹, HUANG Lun¹, ZHANG Wen¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital
of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 71004, China;

2. Medical Electronics(Sysmex) CO. Shanghai Ltd, Shanghai 200120, China)

Abstract: **Objective** To study neutral particle particle (NEUT-X) change in the solid tumor patients with chemotherapy by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). **Methods** Chose that 52 cases of cancer chemotherapy with G-CSF (study group), 32 cases of cancer chemotherapy patients without G-CSF (study control group) and 50 cases of healthy (healthy control group). The automatic hematology analyzer Sysmex XE-2100 were been examined the peripheral blood routine and collected the data which was the morphological parameters of peripheral white blood cell. The changes of neutrophil N-X parameters during chemotherapy were analyzed, and the clinical infection fever rates of three groups were collected to reveal the relationship between leukocyte morphological parameters and body resistance. **Results** In the study group, study control group and healthy control group, the NEUT-X was 1 324 (890.2, 1 358.0), 1 440 (1 397.3, 1 466.3) and 1 329 (1 295.1, 1 359.4), and the difference was statistically significant between the three groups ($F=10.778, P=0.002$). In study group, the count of WBC before and after G-CSF was $0.99(0.22, 1.75) \times 10^9/L$ and $7.53(1.00, 14.05) \times 10^9/L$ respectively and there was the significant difference ($Z=-2.395, P=0.005$). In study group patients the NEUT-X was 1 382 (1 323.6, 1 440.4) and 1 324 (890.2, 1 358.0) respectively and there was a significant difference ($Z=-2.832, P=0.004$). Between the study group and the study control group, there were 23/52 cases and 4/32 cases infection in patients with fever case ($Z=9.14, P=0.002$). **Conclusion** By G-CSF the leukocyte counts increased in patients with chemotherapy, and reduced neu-

^{*} 基金项目: 陕西省自然科学基金(2014JM2-8170)。

作者简介: 张磊(1983—), 男, 内科学硕士, 主管检验医师, 研究方向: 临床血液/体液学检验, E-mail: 6168677536@qq.com。

trophil NEUT-X parameters, and the infection rate was higher than the non G-CSF patients. The neutrophil granularity will be useful for evaluating of patients with chemotherapy for solid tumor immunity.

Keywords: solid tumors; chemotherapy; neutrophil intracellular granulation; G-CSF; peripheral blood leukocyte morphological parameters

机体中的免疫细胞和非免疫细胞所分泌的小分子的多肽类因子,统称为细胞因子。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是能特异地作用于粒系祖细胞,诱导其增殖、分化、成熟,并具有促进粒细胞向外周血释放、激活成熟粒细胞的功能。恶性肿瘤化疗的主要机体副作用是化疗药物对骨髓的抑制作用,可导致白细胞和中性粒细胞数量下降,机体抗感染能力降低,其直接影响到化疗的进程和疗效^[1]。应用G-CSF使白细胞升高,是改善化疗药物所导致的骨髓抑制,保证化疗正常进行的重要措施之一。中性粒细胞胞内颗粒成分主要包括嗜天青颗粒和特异性颗粒两类,嗜天青颗粒内含有髓过氧化物酶等多种酶类成分,其与活性的NADH或NADPH氧化酶产生氧化物和过氧化氢,对噬入的微生物具有杀灭和消化作用。临床实践中肿瘤化疗后患者通过运用G-CSF使白细胞数升至正常范围,仍有发烧感染的情况^[2]。本研究基于中性粒细胞形态参数在化疗过程中的变化,以揭示其与抗菌免疫功能的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究收集2017年1~6月在西安交通大学第二附属医院就诊患者134例,分为三组:肿瘤化疗并使用G-CSF患者52例(研究组),肿瘤化疗未使用G-CSF患者32例(研究对照组)

和门诊表观健康查体者50例(健康对照组)。其中84例实体肿瘤患者经病理或细胞学证实为:乳腺癌19例,黑色素瘤4例,肺癌17例,胃癌15例,宫颈癌8例,结肠癌17例,肝癌2例,神经母细胞瘤1例,骨肉瘤1例。年龄12~78岁,男女比例(7:5);化疗前白细胞正常无严重感染,排除心血管疾病、肝病、肾病等影响实验结果的其他疾病。健康对照组年龄20~61岁,男女比例27:23。

1.2 试剂与仪器 日本希森美康公司 Sysmex XE-2100全自动血细胞分析仪及其原装配套试剂。

1.3 方法 所有研究对象EDTA-K₂抗凝静脉血标本进行血细胞常规检测。收集中性粒细胞侧向散射光强度即颗粒度(neutrophil lateral scattering intensity, NEUT-X)的数据进行分析。本次研究对象标本的检测,均严格依照 Sysmex XE-2100全自动血细胞分析仪的操作规范步骤进行操作。

1.4 统计学分析 使用SPSS22.0统计软件对收集到的数据统计分析,运用非参数秩和检验进行组间差异比较, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组、研究对照组和健康对照组外周血白细胞计数和中性粒细胞 NEUT-X 参数的比较 见表1。

表1 三组外周血中性粒细胞 NEUT-X 参数的比较[M(P_{25} , P_{95})]

研究参数	研究组	研究对照组	健康对照组	F	P
WBC($\times 10^9/L$)	0.99(0.22,1.75)	5.95(1.08,10.81)	6.12(4.05,9.68)	10.778	0.002
NEUT-X(channel)	1 324(890.2,1 358.0)	1 440(1 397.3,1 466.3)	1 329(1 295.1,1 359.4)	23.481	0.001

三个组别中外周血白细胞计数和 NEUT-X 差异具有统计学意义,且两两比较差异也具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 研究组患者使用 G-CSF 前后外周血白细胞计数和中性粒细胞 NEUT-X 参数的比较 见表2。

表2 研究组使用 G-CSF 前后 WBC 和 NEUT-X 的比较[M(P_{25} , P_{95})]

研究参数	使用 G-CSF 前	使用 G-CSF 后	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	0.99(0.22,1.75)	7.53(1.00,14.05)	2.395	0.005
NEUT-X(channel)	1 382(1 323.6,1 440.4)	1 324(890.2,1 358.0)	-2.832	0.004

在研究组肿瘤化疗使用 G-CSF 前后外周血 WBC 和 NEUT-X 差异具有统计学意义($P<0.005$)。

2.3 研究组与研究对照组患者感染发热病例数的

比较 研究组感染发热病例23例,研究对照组感染发热病例4例。两组患者发生感染发热率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=9.14$, $P=0.002$)。

2.4 外周血白细胞计数和中性粒细胞 NEUT-X

在肿瘤化疗患者病程中的趋势 见图1。

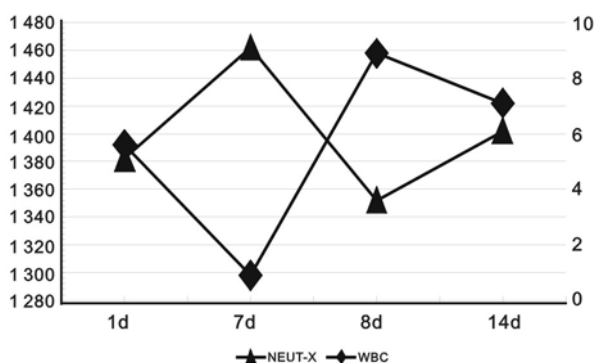


图1 外周血白细胞计数和中性粒细胞侧向散射光强度 (NEUT-X)在肿瘤化疗患者病程中的趋势图

外周血白细胞计数随着化疗药物的影响会逐渐减低,当中性粒细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 时,临床一般采用 G-CSF 升高 WBC。然而,随着 WBC 的升高,中性粒细胞侧向散射光强度即颗粒度 (NEUT-X) 减低。

3 讨论 本研究发现外周血白细胞计数随着化疗药物的影响会逐渐减低,当中性粒细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 时,临床一般使用 G-CSF 升高白细胞计数。然而,中性粒细胞侧向散射光强度即颗粒度 (NEUT-X) 随时间推移不升反降。文献报道^[3~6]显示,粒细胞集落刺激因子 G-CSF 对肿瘤化疗后患者白细胞减低具有良好的治疗作用。现有的化疗骨髓抑制评价体系中,只将白细胞和中性粒细胞计数作为判定标准,然而缺乏关于外周血白细胞特别是中性粒细胞的功能指标作为判定依据。临床不仅需要关注血细胞计数结果,更应关注白细胞形态参数的变化。文献亦报道^[7~9],使用 G-CSF 预防化疗后感染存在无效的情况。作为中性粒细胞功能重要的形态指标-颗粒度,是流式细胞仪核酸染色法仪器检测所得到的研究性参数。中性粒细胞侧向散射光即为其形态颗粒度的指标参数,具有定量的优势。Lee 等^[10]运用其在 MDS 诊断研究中发挥的积极作用。在细菌和病毒感染的诊断治疗中也有广泛的运用^[11]。

通过本研究发现未使用 G-CSF 化疗患者外周血中性粒细胞 NEUT-X 参数较表观正常体检者明显增高。肿瘤化疗患者使用 G-CSF 后,机体应激性出现未成熟粒细胞,粒细胞出现中毒颗粒、核左移、中毒空泡及 Dohle 小体等形态学改变^[12]。且使用 G-CSF 后外周血白细胞数升高,中性粒细胞 NEUT-X 参数明显降低这一形态学变化此前未见报道。化疗杀伤肿瘤细胞同时破坏机体白细胞,使肿瘤患者体内白细胞数降低,临床虽用 G-CSF 升高白细胞数,但中性粒细胞 NEUT-X 参数明显降

低,即中性粒细胞胞内的颗粒度明显减少,化疗患者表现免疫力持续降低。中性粒细胞胞内髓过氧化物酶及多种酶类成分随之减少不能与溶酶体结合,以及嗜天青颗粒同时不能与活性的 NADH 或 NADPH 氧化酶产生氧化物和过氧化氢,导致机体杀灭和消化病毒和细菌作用的减低。以上研究揭示粒细胞集落刺激因子使肿瘤化疗患者中性粒细胞形态变化,可导致研究组感染发热率较研究对照组高。推测白细胞和中性粒细胞计数在 G-CSF 作用下可以恢复至正常,但发挥吞噬和杀灭细菌的过氧化物酶并没有合成足量,中性粒细胞未发挥其正常的抵抗作用。这种 G-CSF 治疗可能存在“拔苗助长”的反作用,应值得临床注意。

综上所述,临床实际工作中,了解外周血白细胞的抵抗力功能更需要关注细胞形态变化。中性粒细胞的 NEUT-X 参数具有临床预测价值。本研究的粒细胞侧向散射光强度指标在肿瘤化疗骨髓抑制的评价中具有重要的临床意义,值得推广。

参考文献:

- [1] 顾玉兰. 粒细胞集落刺激因子在化疗患者中的应用调查[J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6(2): 177-180.
Gu YL. Investigation on the application of granulocyte colony stimulating factor in chemotherapy patients[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2014, 6(2): 177-180.
- [2] 张菁, 于世英. 临床肿瘤学医师对 G-CSF 使用的认识及化疗和放疗患者使用 G-CSF 的现状调查[J]. 肿瘤, 2013, 33(5): 439-445.
Zhang J, Yu SY. A survey of clinician's awareness about the use of G-CSF and the current practice of G-CSF use in cancer patients receiving chemotherapy and radiotherapy[J]. Tumor, 2013, 33(5): 439-445.
- [3] Furundarena JR, Araiz M, Uranga M, et al. The utility of the Sysmex XE-2100 analyzer's NEUT-X and NEUT-Y parameters for detecting neutrophil dysplasia in myelodysplastic syndromes [J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2010, 32(3): 360-366.
- [4] Luo Y, Lin J, Chen H, et al. Utility of neut-X, neut-Y and neut-Z parameters for rapidly assessing sepsis in tumor patients[J]. Clinica Chimica Acta, 2013, 422: 5-9.
- [5] 胡型忠, 徐克, 林晓, 等. 中性粒细胞新参数 NEUT-X, NEUT-Y 在细菌感染中的应用价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(5): 1095-1098.
Hu XZ, Xu K, Lin X, et al. NEUT-X and NEUT-Y are potential diagnostic markers of bacterial infection [J]. Chin J Nosocomiol, 2012, 22(5): 1095-1098.
- [6] 陈桂芳, 邓文军, 翟翼方, 等. 血流感染患者中性粒细胞参数 Neut-X 和 Neut-Y 的临床研究[J]. 国际检验

- 医学杂志, 2016, 37(23): 3283-3284, 3287.
- Chen GF, Deng WJ, Zhai YF, et al. Clinical research of neutrophil parameters NEUT-X and NEUT-Y in patients with blood stream infection[J]. Int J Lab Med, 2016, 37(23): 3283-3284, 3287.
- [7] Sachdev R, Goel S, Jha B, et al. Neut-X and Neut-Y: role in multiparametric approach to mds diagnosis[J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2014(36): 88.
- [8] 陈旭芳. 粒细胞集落刺激因子对肿瘤化疗患者白细胞数及医院感染的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(3): 196-198.
- Chen XF. Effects of granulocyte colony stimulating factor on white blood cell count and nosocomial infection in malignant tumor patients after chemotherapy[J]. Xinhua J Clin Oncol Rehabil, 2009, 16(3): 196-198.
- [9] 陈晓晓. 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对肿瘤化疗后骨髓细胞数量及形态学改变的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2007.
- Chen XL. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on the change of bone marrow in cell population and morphology after chemotherapy[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2007.
- [10] Le Roux G, Vlad A, Eclache V, et al. Routine diagnostic procedures of myelodysplastic syndromes: value of a structural blood cell parameter (NEUT-X) determined by the Sysmex XE-2100^M [J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2010, 326 (pt 1): 237-243.
- [11] Hoffmann C, Hoffmann P, Zimmermann M. Diagnostic testing for a high-grade inflammation: parameter dynamics and novel markers[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2015, 53(4): 541-547.
- [12] 魏小平, 徐霞, 邓穗燕, 等. 粒细胞集落刺激因子对中性粒细胞碱性磷酸酶及形态学改变的分析[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(11): 1247-1249.
- Wei XP, XU X, Deng SY, et al. The effects of granulocyte colony stimulating factor on neutrophilic alkaline phosphatase activity and the neutrophil morphology[J]. Journal of Tropical Medicine, 2009, 9 (11): 1247-1249.
- 收稿日期: 2017-11-05 修回日期: 2017-11-23
-
- (上接 127 页)
- [5] Lakhanpal M, Singh LC, Rahman T, et al. Study of single nucleotide polymorphisms of tumour necrosis factors and HSP genes in nasopharyngeal carcinoma in North East India[J]. Tumor Biol, 2016, 37(1): 271-281.
- [6] 王玉珍, 吴逸明, 李伟辉, 等. 热休克蛋白 70-hom 基因+2437(T/C)位点基因多态性与肺癌的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2010, 45(2): 219-222.
- Wang YZ, Wu YM, Li WH, et al. Heat shock protein 70-hom gene+2437(T/C) polymorphism and susceptibility to lung cancer in Chinese Han population[J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Science), 2010, 45(2): 219-222.
- [7] Dutta SK, Girotra M, Singla M, et al. Serum HSP70: a novel biomarker for early detection of pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2012, 41(4): 530-534.
- [8] Narayanan NK, Narayanan BA, Bosland M, et al. Docosahexaenoic acid in combination with celecoxib modulates HSP70 and p53 proteins in prostate cancer cells[J]. Int J Cancer, 2006, 119(7): 1586-1598.
- [9] Ferrer-Ferrer M, Malespin-Bendana W, Ramírez V, et al. Polymorphisms in genes coding for HSP-70 are associated with gastric cancer and duodenal ulcer in a population at high risk of gastric cancer in Costa Rica[J]. Arch Med Res, 2013, 44(6): 467-474.
- [10] Goloudina AR, Demidov ON, Garrido C. Inhibition of HSP70: A challenging anti-cancer strategy[J]. Cancer Lett, 2012, 325(2): 117-124.
- [11] Sfar S, Saad H, Mosbah F, et al. Synergistic effect and VEGF/HSP70-hom haplotype analysis: relationship to prostate cancer risk and clinical outcome[J]. Hum Immunol, 2010, 71(4): 377-382.
- [12] Eachkoti R, Qanoon HA, Koul PA, et al. Polymorphic analysis of MHC-linked heat shock protein 70 (HSP70-2 AND HSP70-HOM) genes: their susceptibility and prognostic implications in breast carcinoma cases of Kashmiri Population[J]. Asian J Biomed Pharm Sci, 2013, 3(25): 13-20.
- [13] Wang YP, Tang Z, Peng BK, et al. Heat shock protein 70 polymorphisms in Chinese patients with Graves' disease[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 18376-18383.
- [14] 徐锦雯, 赵丽萍, 朱春华, 等. 热休克蛋白 70-hom 基因多态性与儿童过敏性紫癜的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(8): 1075-1078.
- Xu JW, Zhao LP, Zhu CH, et al. HSP70-hom polymorphism and susceptibility to childhood Henoch-Schönlein purpura[J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science), 2012, 32(8): 1075-1078.
- 收稿日期: 2017-08-31 修回日期: 2017-09-21