

文章编号:1003-2754(2024)12-1118-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2024.0213

肝豆状核变性患者脾切除术后外周血中性粒细胞减少影响因素分析

方明娟, 许亚运, 陈 林, 王佳炜, 刘力生, 赵 雯, 吴君霞, 范贤峰, 胡文彬, 刘永凤

摘要: **目的** 分析肝豆状核变性也称Wilson病(WD)患者脾切除术后中性粒细胞减少的临床特征及影响因素。**方法** 选择2018年1月—2023年3月于安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的WD并行脾切除术61例患者,以脾切除术1年后中性粒细胞绝对值计数 $<1.7 \times 10^9/L$ 为观察组, $\geq 1.7 \times 10^9/L$ 为对照组,比较两组患者脾切除1年后血常规变化情况;比较两组在一般资料、术前骨髓象资料、术前Child-Pugh评分、术前脾脏大小、手术方式、术后实验室指标等指标方面有无差别;分析中性粒细胞计数减少的影响因素。**结果** 两组WBC、中性粒细胞、RBC、PLT均明显升高,中性粒细胞百分比明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),术后仍有39.34%(24/61)的患者中性粒细胞计数低于正常水平;观察组术前Child-Pugh评分、TBIL、AST、PT较对照组高,ALB较对照组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组腹水比例有差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素分析显示术前Child-Pugh评分、TBIL、ALB是中性粒细胞减少的独立影响因素;**结论** 脾切除术并不能完全纠正WD患者的中性粒细胞水平,可能与肝损害程度有关。

关键词: 肝豆状核变性; 脾切除; 中性粒细胞减少; 影响因素

中图分类号: R742.4 **文献标识码:** A

Influencing factors for peripheral neutropenia in patients with hepatolenticular degeneration after splenectomy

FANG Mingjuan, XU Yayun, CHEN Lin, et al. (Department of Neurology, Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of neutropenia after splenectomy in patients with hepatolenticular degeneration, also known as Wilson's disease (WD), and related influencing factors. **Methods** The patients with WD who were hospitalized and underwent splenectomy from January 2018 to March 2023 were enrolled as subjects. The patients with an absolute neutrophil count of $<1.7 \times 10^9/L$ at 1 year after splenectomy were enrolled as observation group, and those with an absolute neutrophil count of $\geq 1.7 \times 10^9/L$ were enrolled as control group. The two groups were compared in terms of the change in routine blood test results at 1 year after splenectomy, as well as the indicators such as general information, preoperative myelogram data, preoperative Child-Pugh score, preoperative spleen size, surgical procedures, and postoperative laboratory markers, and the influencing factors for the reduction in neutrophil count were analyzed. **Results** A total of 61 patients were included. At 1 year after splenectomy, both groups had significant increases in white blood cell count, neutrophil count, red blood cell count, and platelet count and a significant reduction in the percentage of neutrophils ($P < 0.05$). After surgery, 39.34% (24/61) of the patients still had a neutrophil count lower than the normal level. Before surgery, compared with the control group, the observation group had significantly higher Child-Pugh score, total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase, and prothrombin time and a significantly lower level of albumin (ALB) ($P < 0.05$), and there was also a significant difference in the proportion of patients with ascites between the two groups ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that preoperative Child-Pugh score, TBIL, and ALB were independent influencing factors for neutropenia. **Conclusion** Splenectomy cannot completely correct neutrophil level in WD patients, which may be associated with the degree of liver damage.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Splenectomy; Neutropenia; Influencing factors

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration),也称Wilson病(Wilson disease, WD)是铜代谢障碍性遗传性疾病,以急慢性肝炎、肝硬化、锥体外系症状等为主要表现,部分患者存在血液学指标异常,研究发现^[1]WD患者中性粒细胞水平低于正常人,中性粒细胞是WBC中最主要的成分之一,是人体免疫的第一道屏障,主要参与非特异性免疫反应,中性粒细胞减少与功能受损导致感染风险增加,并限制驱铜治疗方案的制定。WD患者伴脾肿大比例较高^[2],而脾肿大通常伴随肝硬化^[3],脾功能亢进可以导致WBC、PLT明显减低,临床工作中发现部分患者脾切除术后外周血中性粒细胞仍明显减低,表明脾功能亢进并非导致WD患者中性粒细胞减少的唯一因素,既往文献

对于此类的研究报道不多,本文结合临床、骨髓象、实验室等相关指标,总结分析相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月—2023年3月入住安徽中医药大学神经病学研究所附属医院的

收稿日期:2024-02-15;修订日期:2024-07-30

基金项目:安徽省自然科学基金(2308085QH290);安徽中医药大学临床科学研究基金(2020sjyb06, 2020sjzd11)

作者单位:(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科,安徽合肥230061)

通信作者:胡文彬, E-mail: Hwbzhx@163.com

WD并行脾切除术的患者共 61 例,参考该院化验室制定的中性粒细胞正常值标准,以脾切除术 1 年后中性粒细胞绝对值计数 $<1.7\times 10^9/L$ 为观察组, $\geq 1.7\times 10^9/L$ 为对照组,观察组 24 例,占 39.34%,其中男性 16 例、女性 8 例,对照组 37 例,其中男性 21 例、女性 16 例。

纳入标准:(1)患者均符合 2021 年中华医学会神经病学分会发布的《中国肝豆状核变性诊治指南 2021》诊断标准^[4];(2)继发肝硬化、脾大、脾功能亢进,并符合脾切除手术指针^[5]。

排除标准:(1)不能完整地参加术前、术后 1 年住院流程或中途退出者;(2)药物或感染导致中性粒细胞减低者;(3)营养不良患者($BMI<18.5$);(4)合并血液系统肿瘤患者。

1.2 研究方法 收集患者术前一般资料、术前骨髓象资料、术前入院初始 Child-Pugh 评分,术予以驱铜、保肝等治疗后,转外科手术治疗后收集手术方式、术后 14 d 内有无门静脉系统血栓形成相关资料,手术 1 年后再入院,收集实验室指标和并发症情况。比较两组患者切脾前后血常规(WBC、中性粒细胞百分比、中性粒细胞、RBC、PLT)指标变化情况;比较两组术前一般资料(年龄、病程、性别、分型)、术前骨髓象粒红比例、术前 Child-Pugh 评分、脾脏大小(以脾脏厚度+长径计值)、脾静脉内径、手术方式、术后有无门静脉血栓形成以及切脾后总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、肌酐(SCr)、凝血酶原时间(PT)、血清铜蓝蛋白(CP)、腹水、肝性脑病有无差别,上述血常规及生化指标均采自我院化验室,实验步骤及实验方法均按照说明书进行。将中性粒细胞计数是否减少作为因变量,将

可能会影响中性粒细胞计数的因素纳入 Logistic 回归模型,分析影响因素。

1.3 统计学分析 本研究采用 SPSS 21.0 进行统计学处理,数值变量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两独立样本差异比较采用 t 检验,若不符合方差齐性,则采用秩和检验,分类变量资料采用卡方检验,脾切除术后中性粒细胞减少影响因素分析采用二分类 Logistic 回归分析方法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 一般资料方面,两组年龄、病程、性别、分型差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

资料	观察组	对照组	统计值	P 值
	n=24	n=37		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	27.58±8.89	26.19±11.18	$t=0.514$	0.609
病程($\bar{x}\pm s$,年)	7.10±6.77	7.90±7.31	$t=-0.429$	0.669
性别[n(%)]			$\chi^2=0.599$	0.592
男	16(66.70)	21(56.80)		
女	8(33.30)	16(43.20)		
分型[n(%)]			$\chi^2=0.547$	0.601
肝型	10(41.70)	19(51.40)		
脑内脏型	14(58.30)	18(48.60)		

2.2 两组患者脾切除术前术后血常规比较 较术前比较,两组患者脾切除术后 WBC、中性粒细胞、RBC、PLT 均明显升高,而中性粒细胞百分比均明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)(见表 2)。

表 2 两组患者脾切除术前术后血常规比较($\bar{x}\pm s$)

指标	术前	术后	t 值	P 值
观察组 WBC($\times 10^9/L$)	1.89±0.45	4.61±0.87	-14.083	$<0.001^*$
对照组 WBC($\times 10^9/L$)	2.19±1.09	6.52±1.53	-15.641	$<0.001^*$
观察组中性粒细胞百分比(%)	48.17±8.45	25.11±5.60	10.609	$<0.001^*$
对照组中性粒细胞百分比(%)	55.08±10.16	47.46±9.27	3.736	0.001*
观察组中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	0.92±0.27	1.14±0.29	-3.011	0.006*
对照组中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	1.26±0.76	3.13±1.10	-8.637	$<0.001^*$
观察组 RBC($\times 10^{12}/L$)	3.71±0.57	4.35±0.52	-4.758	$<0.001^*$
对照组 RBC($\times 10^{12}/L$)	4.14±0.60	4.57±0.43	-5.404	$<0.001^*$
观察组 PLT($\times 10^9/L$)	45.21±17.58	229.54±83.18	-11.408	$<0.001^*$
对照组 PLT($\times 10^9/L$)	49.32±17.60	289.73±94.65	-16.351	$<0.001^*$

注: * $P<0.05$,差异具有统计学意义。

2.3 两组患者术前骨髓象资料、术前 Child-Pugh 评分、手术方式、术后实验室指标、并发症比较 观察组术前 Child-Pugh 评分、TBIL、AST、PT 较对照组高,ALB 较对照组低,差异均有统计学意义($P<$

0.05);观察组术前 Child-Pugh 分级中 A 级、B 级、C 级分别有 6 例、12 例、6 例,对照组分别有 25 例、11 例、1 例,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组腹水 7 例(29.17%),较对照组 1 例(2.70%),差异有

统计学意义($P<0.05$);两组术前骨髓象、脾脏大小、脾静脉内径、手术方式、术后有无门静脉血栓形成、SCr、CP、有无肝性脑病比较差异无统计学意义($P>0.05$)(见表3)。

表3 两组患者骨髓象资料、术前 Child-Pugh 评分、手术方式、术后实验室指标、并发症单因素分析

因素	观察组($n=24$)	对照组($n=37$)	统计值	P 值
骨髓象粒红比例($\bar{x}\pm s$)	1.69 $\pm$ 0.54	1.68 $\pm$ 0.57	$t=0.103$	0.919
术前 Child-Pugh 分级[$n(\%)$]			$\chi^2=13.084$	0.001*
A级	6(25.00)	25(67.60)		
B级	12(50.00)	11(29.70)		
C级	6(25.00)	1(2.70)		
术前 Child-Pugh 评分[$M(P_{25}, P_{75})$]	8.00(6.25, 9.75)	6.00(5.00, 7.00)	$Z=3.293$	0.001*
脾脏大小($\bar{x}\pm s$, mm)	253.13 $\pm$ 32.03	254.22 $\pm$ 25.08	$t=-0.149$	0.882
脾静脉内径($\bar{x}\pm s$, mm)	10.48 $\pm$ 1.68	11.38 $\pm$ 4.78	$t=-0.886$	0.379
手术方式[$n(\%)$]				0.393#
开腹脾切除术	23(95.80)	37(100.00)		
腹腔镜下脾切除术	1(4.20)	0(0.00)		
门静脉血栓形成[$n(\%)$]			$\chi^2=1.832$	0.215
否	21(87.50)	27(73.00)		
是	3(12.50)	10(27.00)		
TBIL[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	23.25(15.15, 26.85)	12.60(10.45, 17.50)	$Z=-4.297$	<0.001*
AST($\bar{x}\pm s$, U/L)	39.29 $\pm$ 12.69	31.30 $\pm$ 11.83	$t=2.506$	0.015*
ALB($\bar{x}\pm s$, g/L)	37.70 $\pm$ 5.98	43.48 $\pm$ 4.30	$t=-4.388$	<0.001*
SCr[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	52.50(45.50, 61.75)	59.00(46.50, 72.00)	$Z=-0.916$	0.360
PT($\bar{x}\pm s$, s)	14.88 $\pm$ 1.50	14.03 $\pm$ 1.36	$t=2.284$	0.026*
CP[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	43.95(32.73, 71.28)	45.90(37.65, 75.05)	$Z=-1.056$	0.291
腹水[$n(\%)$]			$\chi^2=6.775$	0.005*
否	17(70.8)	36(97.30)		
是	7(29.2)	1(2.70)		
肝性脑病[$n(\%)$]				0.151#
否	22(91.7)	37(100.00)		
是	2(8.3)	0(0.00)		
术后 Child-Pugh 评分[$M(P_{25}, P_{75})$]	6.00(5.25, 7.75)	5.00(5.00, 6.00)	$Z=3.589$	<0.001*

注: # 采用 Fisher 确切概率法* $P<0.05$ 。

2.4 脾切除术后中性粒细胞减少多因素回归分析 以中性粒细胞是否减少作为因变量,赋值(否赋值0,是赋值1),将有可能影响脾切除术后粒细胞减少的因素(术前 Child-Pugh 评分、TBIL、AST、ALB、PT、有无腹水)共6项纳入二分类 Logistic 回归模型,腹水赋值(否赋值0,是赋值1),其余为数值变量,结

果提示术前 Child-Pugh 评分、TBIL、ALB 为中性粒细胞减少的独立影响因素(见表4)。根据 Logistic 回归结果,建立以术前 Child-Pugh 评分、TBIL、ALB3 个因素的联合的WD脾切除术后中性粒细胞减少预测模型,ROC 曲线分析结果显示 AUC 为 0.939 ($P<0.001$),表明该预测模型拟合度较好。

表4 脾切除术后中性粒细胞减少多因素回归分析

变量	β 值	SE	Wald 值	P 值	OR(95%CI)
常量	-0.328	8.803	0.001	0.970	0.720
术前 Child-Pugh 评分	0.740	0.375	3.886	0.049	2.095(1.004~4.372)
AST	-0.012	0.038	0.100	0.752	0.988(0.918~1.064)
TBIL	0.299	0.097	9.444	0.002	1.348(1.114~1.631)
ALB	-0.235	0.119	3.885	0.049	0.791(0.626~0.999)
PT	-0.036	0.356	0.010	0.918	0.964(0.480~1.937)
腹水	2.388	1.423	2.814	0.093	10.889(0.669~177.232)

3 讨论

肝豆状核变性是遗传性、慢性铜沉积导致肝、肾、脑、血液系统等脏器或功能损害的疾病,血液学指标异常较为常见,通常表现为外周血细胞减少、溶血性贫血等,肝硬化患者 WBC 减少发生的时间通常滞后于 PLT 减少发生的时间^[6]。方明娟等^[1]研究发现 WD 患者 WBC、中性粒细胞百分比均较正常对照组低,WBC 异常率为 21.0%,而肝硬化患者 WBC 和 PLT 减低则更为明显^[7]。中性粒细胞是机体的固有免疫效应细胞,血液系统异常及免疫功能紊乱易并发细菌感染,会加重肝损伤和引发神经系统症状恶化。在一项代偿期肝硬化的研究中发现初期 WBC 减少是肝病相关死亡的独立危险因素^[6]。

本研究发现 WD 患者脾切除后,WBC、中性粒细胞计数、PLT 均能显著回升,与王振等^[8]研究一致,白细胞、中性粒细胞的增加一般随着时间的推移而持续存在^[9]。切脾后中性粒细胞百分比明显下降,由于 WD 基础病存在,切脾后仍有少量中毒性颗粒存在于较成熟的粒细胞胞质中,导致外周血中性粒细胞减少^[10],另外脾功能亢进状态下骨髓增生活跃,中性粒细胞存在着不同程度的过度激活,部分未成熟粒细胞提前入血,切脾后骨髓象恢复至基线状态。

脾脏是成熟机体并不唯一的免疫器官,脾功能亢进对机体免疫功能产生抑制作用,中性粒细胞减少多认为与脾功能亢进有关,研究发现,80.5% 的患者外周血细胞减少是由脾功能亢进引起的^[11]。张国远等^[12]总结不同病因肝硬化患者中性粒细胞减少的机制,包括:脾亢患者存在抑制骨髓释放中性粒细胞的 CXCL12 趋化因子配体 12、诱导型一氧化氮合酶的激活对骨髓的抑制作用、脾脏内单核吞噬系统过度活化、持续的内质网应激导致中性粒细胞破坏增加等。另外在无肝硬化的非酒精性脂肪肝患者中存在 PLT 和 WBC 减少,也认为与脾功能亢进有关^[13]。对 WD 患者而言,也多认为与脾功能亢进有关。余小玲^[14]发现 WD 患者脾功能亢进状态下 IL-10 水平升高,IL-8 水平降低,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)水平下降,IL-10 抑制集落刺激因子、抑制中性粒细胞活性,IL-8 是一种中性粒细胞趋化因子,而 G-CSF 可以促进中性粒成熟,增强其趋化、吞噬能力,切脾后、术后短期驱铜后 G-CSF 水平则进一步下降,上述 3 种细胞因子水平的紊乱导致中性粒细胞生成、成熟受限;另外余小玲^[14]还发现 WD 患者脾功能亢进状态下 IL-18 水平及 IFN- γ 水平升高,IL-18 引发肝脏微循环产生大量一氧化氮(NO),导致中性粒细胞破坏增加,IFN- γ 可以致使单核吞噬细胞过度活化而破坏中性粒细胞,上述 2 种细胞因子水平的紊乱导致中性粒细胞破坏增加,从而减少血液循环中的中性粒细胞水平。

本研究发现术后绝大部分患者 PLT 均恢复至正

常水平,但多达 39.34% 的患者中性粒细胞绝对值未恢复至正常水平,脾切除手术并不能完全纠正中性粒细胞的异常水平,表明脾功能亢进并非导致 WD 患者中性粒细胞减少的唯一因素。有研究显示除了脾功能亢进因素,综合因素或与脾功能亢进无关的因素各占 15.9%、3.6%^[11]。有研究认为中性粒细胞减少与肝硬化有关,肝硬化患者血清中存在抑制粒细胞分化的骨髓前体细胞抑制因子,中性粒细胞凋亡增加,导致外周血粒细胞数目的减少^[15]。本研究发现 WD 患者中性粒细胞减少可能与肝损害程度有关,两组患者术后 Child-Pugh 评分均有不同程度的改善,但观察组术前 Child-Pugh 评分更高,术后 TBIL、AST、ALB 等肝功能指标更差,有研究发现中性粒细胞与淋巴细胞比值与肝硬化病理进程密切相关,肝损伤程度越重,其比值越低^[16],与本研究可能有相似的机理。本研究发现,术前 Child-Pugh 评分、TBIL、ALB 是中性粒细胞减少的独立影响因素,基础肝功能越差,术后肝功能恢复越差,则切脾术后中性粒细胞越可能减低,另外 ALB 是中性粒细胞减少的保护性因素,有研究发现在白蛋白水平更高的患者中,脾切除术后肝脏再生能力更强,肝功能改善更明显^[17]。

治疗中性粒细胞减少的措施包括祛除诱发因素、内科和外科治疗。锌中毒可以导致铜缺乏,出现中性粒细胞减少、全血细胞减少等血液学指标异常^[18],二巯基丙磺酸钠(DMPS)可以导致白细胞、中性粒细胞降低,用量越高,异常率越明显^[19],对症治疗药物诸如抗精神剂、抗抑郁剂等可以导致 WBC 减少,用药期间应注意监测血常规。过度驱铜治疗可以引起铜缺乏,导致周围神经损伤、中性粒细胞减少,应注意避免^[20]。内科治疗方面,虽有研究认为驱铜短期内无法直接影响血常规中各项指标的变化^[21],但驱铜带来的肝功能的改善可以间接影响血细胞的水平。G-CSF 促进骨髓粒细胞分化、成熟、释放,是内科常用的治疗手段,并被推荐应用于多种类型肝衰竭患者中。一项 Meta 分析中显示针灸可以增加化疗后的 WBC 水平,降低骨髓抑制发生率^[22]。外科治疗方面,早在上世纪 90 年代,本单位率先将脾切除手术应用于 WD 的治疗^[23],脾切除术可以解除脾功能亢进状态,并改善患者免疫功能^[14],有效提高患者 WBC、PLT 水平。脾切除术可以改善 WD 患者肝功能,增加肝脏血流灌注^[24],对于 Child-Pugh B 级患者,脾切除术后 1 年肝功能改善最显著^[25]。脾切除术后抵抗力下降,会出现包括发热、出血、感染、门静脉血栓形成等并发症,但是随着医疗水平提高,精准脾切除术(包括术前驱铜、积极改善 Child-Pugh 评分、术中脾血充分回输等手段)可以减少术后并发症,减轻应激反应^[26]。本研究绝大多数患者采用开腹脾切除手术,朱靖等^[27]比较 3 种手术方式治疗脾

亢时发现脾切除术效果最好,而部分性脾动脉栓塞术患者术后脾亢易复发,对于WD患者通常不是最佳选择。另外经颈静脉肝内门体分流术也可改善肝硬化中脾功能亢进相关的WBC减少^[28,29]。

综上所述,脾切除术可以改善WD继发脾功能亢进患者WBC、中性粒细胞、PLT等指标,但是不能完全纠正中性粒细胞计数达到正常水平,部分患者术后中性粒细胞水平仍然偏低,可能与肝损害程度较重有关,因此积极改善患者肝功能,密切关注患者TBIL和ALB指标,可能有利于中性粒细胞的恢复。

伦理学声明:本研究方案经安徽中医药大学神经病学研究所附属医院伦理委员会审批[批号:2022伦字(21)号],患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:方明娟、许亚运负责论文设计、起草论文;王佳炜、赵雯、吴君霞、范贤峰负责临床资料收集、绘制图表;陈林、刘力生负责统计学分析;胡文彬、刘永凤负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 方明娟,杨任民,吴君霞,等. 肝豆状核变性患者血常规检验结果分析[J]. 安徽医学,2015,36(5):516-518.
- [2] 胡纪源,洪铭范,苏增锋,等. 1200例肝豆状核变性的肝脾胆肾声像图表现及临床研究[J]. 中国临床神经科学,2003(2):161-165.
- [3] Orlando R, Lirussi F, Basso SMM, et al. Splenomegaly as risk factor of liver cirrhosis. A retrospective cohort study of 2,525 patients who underwent laparoscopy[J]. In Vivo, 2011, 25(6):1009-1012.
- [4] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南2021[J]. 中华神经科杂志,2021,54(4):310-319.
- [5] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:18-227.
- [6] Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(6):689-695.
- [7] Zhong H J, Xiao P, Lin D, et al. Cirrhosis in Wilson disease is characterized by impaired hepatic synthesis, leukopenia and thrombocytopenia[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(10):1345-1350.
- [8] 王振,冯辉,于庆生,等. 肝豆状核变性合并脾功能亢进患者脾切除临床观察[J]. 山东医药,2022,62(26):25-29.
- [9] Rab MAE, Meerveld-Eggink A, van Velzen-Blad H, et al. Persistent changes in circulating white blood cell populations after splenectomy[J]. Int J Hematol, 2018, 107(2):157-165.
- [10] 韩宁林. 肝豆状核变性并发脾功能亢进脾切除前后骨髓象变化[J]. 罕少疾病杂志,2005,12(4):21-23.
- [11] Lv Y, Yee Lau W, Wu H, et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(7):744-749.
- [12] 张国远,田彩云,胡晗,等. 肝硬化患者中性粒细胞免疫功能障碍的研究进展[J]. 中国全科医学,2021,24(21):2734-2742.
- [13] Rivera-Álvarez M, Córdova-Ramírez AC, Elías-De-La-Cruz GD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and thrombocytopenia IV: its association with granulocytopenia [J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2022, 44(4):491-496.
- [14] 余小玲. WD患者合并脾功能亢进行脾切除术前术后免疫功能状态的改变及其机制探讨[D]. 安徽中医药大学,2014:1-61.
- [15] 柳启传,刘璐璐,任艺,等. 肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(30):4838-4843.
- [16] 夏银银,孙平. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与乙肝及乙型肝炎肝硬化关系研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(22):101-104.
- [17] Yamada S, Morine Y, Imura S, et al. Liver regeneration after splenectomy in patients with liver cirrhosis [J]. Hepatol Res, 2016, 46(5):443-449.
- [18] Amisha F, Saluja P, Gautam N, et al. Acquired hyperzincemia due to zinc-laden denture adhesives leading to hypocupraemia as a cause of neutropenia [J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2021, 8(11):002983.
- [19] 洪燕萍,李志波,赖莎,等. 二巯丙磺钠与肝豆状核变性患者血常规异常的相关性评价[J]. 今日药学,2019,29(12):832-834.
- [20] 张杰,杨任民,喻绪恩,等. Wilson病过度驱铜致铜缺乏周围神经病1例并文献复习[J]. 中华神经科杂志,2019,52(11):919-924.
- [21] 刘慧,沈翔,王晓平. 二巯丙磺酸钠静脉驱铜治疗肝豆状核变性患者的安全性评价[J]. 世界临床药物,2015,36(8):545-548.
- [22] Nian J, Sun X, Zhao W, et al. Efficacy and safety of acupuncture for chemotherapy-induced leukopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 21; 101(42):e30995.
- [23] 蔡永亮,杨兴涛. 杨任民. 肝豆状核变性脾切除的探讨(附42例报告)[J]. 临床神经病学杂志,1993,6(3):131-133.
- [24] 梁启新,徐余兴,郭旗. 手术治疗肝豆状核变性并脾功能亢进的疗效评价[J]. 安徽医药,2015,19(1):104-106.
- [25] Yamamoto N, Okano K, Oshima M, et al. Laparoscopic splenectomy for patients with liver cirrhosis: Improvement of liver function in patients with Child-Pugh class B [J]. Surgery, 2015, 158(6):1538-1544.
- [26] 孙光明,许春生,唐明杰,等. 精准脾切除术在肝豆状核变性合并脾功能亢进患者中的术后效果[J]. 肝胆外科杂志,2022,30(4):285-300.
- [27] 朱婧,朱辉,杜慧敏,等. 3种手术方式治疗脾功能亢进症的临床对比分析[J]. 重庆医学,2018,47(11):1511-1514.
- [28] Bucsi T, Lampichler K, Vierziger C, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves hypersplenism-associated cytopenia in cirrhosis [J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(12):5693-5703.
- [29] 王佳炜,方明娟,刘力生,等. 肝豆状核变性并发肝性脊髓病5例临床分析及文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志,2023,40(11):1030-1034.

引证本文:方明娟,许亚运,陈林,等. 肝豆状核变性患者脾切除术后外周血中性粒细胞减少影响因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2024,41(12):1118-1122.