

• 论 著 •

高嗜酸性粒细胞综合症的临床及实验室特征研究*

张 岚,朱建锋,陈 朴,郭 玮,王蓓丽[△]
复旦大学附属中山医院检验科,上海 200032

摘 要:**目的** 探讨高嗜酸性粒细胞综合征(HES)各亚型的临床及实验室特点,尤其是骨髓及外周血涂片中嗜酸性粒细胞的形态学特征。**方法** 回顾性分析该院 2017—2020 年 63 例 HES 患者的临床和实验室资料,复检外周血和骨髓涂片中嗜酸性粒细胞的形态学特征。**结果** 63 例 HES 患者中有反应性 HES 患者 54 例,特发性 HES 患者 9 例。反应性 HES 患者的病因众多,主要为肿瘤(嗜酸性粒细胞为非克隆性)、血管炎、感染性疾病及药物等。两组 HES 患者的临床表现均以皮疹皮炎最为常见,脾肿大及骨髓纤维化发生率接近($P>0.05$)。特发性 HES 患者的外周血嗜酸性粒细胞比例高于反应性 HES 患者($P<0.05$)。33% 的特发性 HES 患者外周血可出现幼稚嗜酸性粒细胞,而反应性 HES 患者未见($P<0.05$)。骨髓涂片中特发性 HES 患者的嗜酸性粒细胞更易出现形态异常,其中特发性 HES 患者嗜酸性粒细胞胞质颗粒稀疏、胞质嗜碱性颗粒及核分叶过多这 3 种异常形态的发生率高于反应性 HES 患者($P<0.05$)。**结论** 特发性和反应性 HES 的临床及实验室特征相互重叠,但通过骨髓涂片中嗜酸性粒细胞的异常形态学特征,能够为两种亚型鉴别诊断提供一定帮助。

关键词:高嗜酸性粒细胞综合征; 特发性高嗜酸性粒细胞综合征; 反应性高嗜酸性粒细胞综合征; 异常形态

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.001

中图法分类号:R73

文章编号:1673-4130(2022)03-0257-05

文献标志码:A

Clinical and laboratory characteristics of hypereosinophilic syndrome*

ZHANG Lan, ZHU Jianfeng, CHEN Pu, GUO Wei, WANG Beili[△]

Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University,
Shanghai 200032, China

Abstract:**Objective** To investigate the clinical and laboratory characteristics of various subtypes of hypereosinophilic syndrome (HES), especially the abnormal morphological characteristics of eosinophils in bone marrow and peripheral blood smears. **Methods** The clinical and laboratory data of 63 patients with HES in our hospital from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed, and the morphological characteristics of eosinophils in peripheral blood and bone marrow smears were reviewed. **Results** Among the 63 HES patients, 54 were reactive HES patients and 9 were idiopathic HES patients. There were many etiologies in patients with reactive HES, mainly were tumors (eosinophils were non-clonal), vasculitis, infectious diseases, and drugs. The most common clinical manifestations of HES patients were rash dermatitis, with similar incidences of splenomegaly and myelofibrosis in the two groups ($P>0.05$). The proportion of peripheral blood eosinophils in patients with idiopathic HES was higher than that in patients with reactive HES ($P<0.05$). 33% of idiopathic HES patients had naive eosinophils in peripheral blood, but none of reactive HES patients ($P<0.05$). The eosinophils in idiopathic HES patients were more likely to have abnormal morphology in bone marrow smears. The incidence of eosinophils with sparse granules, cytoplasmic basophilic granules and nuclear hyperlobation was higher in patients with idiopathic HES than in patients with reactive HES ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical and laboratory features of idiopathic and reactive HES overlap each other, but the abnormal morphological features of eosinophils in bone marrow smears can provide some help in the differential diagnosis of the two subtypes.

Key words: hypereosinophilic syndrome; idiopathic hypereosinophilic syndrome; reactive hypereosinophilic syndrome; abnormal morphology

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772263,81972000);国家自然科学基金青年项目(81902139);2019 厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002);复旦大学附属中山医院院内临床研究项目(2018ZSLC05)。

作者简介:张岚,女,主管技师,主要从事骨髓细胞形态学诊断相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: wang.beili1@zs-hospital.sh.cn。

本文引用格式:张岚,朱建锋,陈朴,等.高嗜酸性粒细胞综合症的临床及实验室特征研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(3):257-261.

高嗜酸性粒细胞综合征(HES)是一组以外周血嗜酸性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,持续 6 个月以上,并存在组织器官损伤为特征的临床综合征。HES 可分为继发性(反应性)、原发性(克隆性)和特发性,其中克隆性 HES 较罕见,而反应性 HES 多见^[1]。反应性 HES 的病因主要包括寄生虫感染、药物、过敏、自身免疫性疾病及肿瘤等。克隆性 HES 中的嗜酸性粒细胞起源于血液肿瘤克隆^[2]。特发性 HES 则病因不明,查不到上述原发或继发病因^[3]。它们之间的临床和实验室特征相互重叠,需要检查的指标多且杂,所以鉴别诊断非常具有挑战性^[4]。据美国国立癌症研究所数据库统计,HES 发病率在 0.036/10 万~6.300/10 万,病死率约 9.3%^[5]。由于发病率较低,导致总结其临床表现、实验室特征、治疗和预后等信息非常困难。因此,本研究回顾性分析了 2017—2020 年于本院就诊的 63 例 HES 患者,比较各亚型 HES 的临床表现及实验室特征,尤其是嗜酸性粒细胞形态学方面的差异,希望借此寻找一些指标可以协助临床医生更加快速、便捷地鉴别诊断各亚型 HES。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017—2020 年于本院就诊的 63 例 HES 患者为研究对象,其中男 50 例、女 13 例,中位年龄 49 岁。63 例 HES 患者中包括反应性 HES 患者 54 例,其中男 42 例、女 12 例,中位年龄 50 岁;特发性 HES 患者 9 例,其中男 8 例、女 1 例,中位年龄 47 岁;无克隆性 HES 患者。HES 的诊断标准:外周血 2 次检查(间隔时间 >1 个月)嗜酸性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,同时伴有组织器官损伤^[6]。特发性 HES 的诊断标准,在 HES 诊断标准基础上排除以下情况:(1)反应性嗜酸性粒细胞增多症;(2)淋巴细胞变异型嗜酸性粒细胞增多症(产生细胞因子,免疫表型异常的 T 细胞亚群);(3)慢性嗜酸性粒细胞白血病,非特指型(CEL,NOS);(4)可确诊的髓系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多;(5)伴有 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 基因重排或基因 PCM1-JAK2 嗜酸性粒细胞增多相关的骨髓增殖性肿瘤或急性髓细胞性白血病或急性淋巴细胞白血病。组织器官损伤评估包括临床表现、组织活检证实嗜酸性粒细胞浸润,支气管灌洗液、内镜、电子计算机断层扫描或磁共振成像和心电图检查等证实存在组织器官损伤^[7]。

1.2 方法

1.2.1 临床特征和实验室各项指标检查 初诊患者进行基线资料评估,包括完整的病史和体格检查。实验室检查包括:(1)血清细胞因子、免疫球蛋白(Ig)E 定量等;(2)血细胞计数及白细胞分类;(3)骨髓细胞学检查、骨髓病理活检和 TCR 基因重排。其他检查还包括心电图和心脏超声、胸片、腹部超声等检查,有必要的患者需进行淋巴结、皮肤或肠镜活检。

1.2.2 外周血及骨髓细胞形态学检查 上述患者的

骨髓及外周血涂片均由本科室经验丰富的形态学专家(至少 2 位)复看。骨髓涂片评估包括增生程度、粒、红细胞比值,原始细胞比例,嗜酸性粒细胞比例及形态学观察等。外周血涂片评估包括幼稚细胞存在、嗜酸性粒细胞比例及形态学观察等。外周血涂片分类计数 200 个有核细胞,骨髓涂片分类计数 500 个有核细胞,分别计算嗜酸性粒细胞百分比;2 种涂片各计数 200 个嗜酸性粒细胞,将中、晚幼嗜酸性粒细胞划入幼稚阶段,观察并计算幼稚嗜酸性粒细胞及形态异常嗜酸性粒细胞的百分比。形态异常包括胞质颗粒稀疏、胞质嗜碱性颗粒、胞质空泡、胞体肿大、核分叶过多。形态异常判断标准为异常细胞占比至少大于该类细胞的 20%。颗粒稀疏判断标准为嗜酸颗粒覆盖面积减少 20%以上。

1.2.3 骨髓纤维化程度 评估经特殊染色的骨髓活检标本。骨髓纤维化将 MF-2 级及以上判定为阳性结果。

1.2.4 细胞遗传学、荧光原位杂交和分子检测 骨髓细胞经 24 h 培养后,收集细胞常规制片,G 显带,根据细胞遗传学国际命名体制判定核型异常。PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 和 CBFB 基因重排检测采用荧光原位杂交法;JAK2V617F、JAK2 Exon12、MPL W515L/K 基因突变检测采用 PCR 扩增及 Sanger 测序法;CALR(Exon9) 基因突变检测采用实时荧光定量 PCR 法;BCR-ABL 融合基因检测采用实时荧光定量 PCR 法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因核型结果分析 所有患者的染色体核型结果正常;PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 和 CBFB 基因重排结果为阴性;BCR-ABL 融合基因、JAK2V617F、JAK2 Exon12、MPL W515L/K 和 CALR(Exon9) 基因突变结果均为阴性。

2.2 病因分析 54 例反应性 HES 的病因主要包括肿瘤(嗜酸性粒细胞为非克隆性)13 例,血管炎 11 例,感染性疾病 6 例,呼吸道疾病 3 例,药物原因 3 例,过敏性疾病 2 例,皮肤病 2 例,风湿性疾病 2 例,胃肠道疾病 1 例,其他 11 例。继发肿瘤包括非霍奇金淋巴瘤 7 例,霍奇金淋巴瘤 3 例,组织肉瘤 1 例,朗格罕细胞组织细胞增生症 1 例,多发性骨髓瘤 1 例。感染性疾病包括 2 例肺炎支原体感染和 4 例寄生虫感染。呼吸道疾病包括间质性肺疾病、支气管炎和慢性阻塞性肺疾病各 1 例。

2.3 临床症状分析 反应性 HES 的临床表现以皮疹皮炎最多见(21 例),其次为全身症状(19 例)、肝脾淋巴结肿大(7 例)及神经系统症状(7 例)。特发性 HES 同样以皮疹皮炎(5 例)最多见,其次为上呼吸道症状(4 例)。

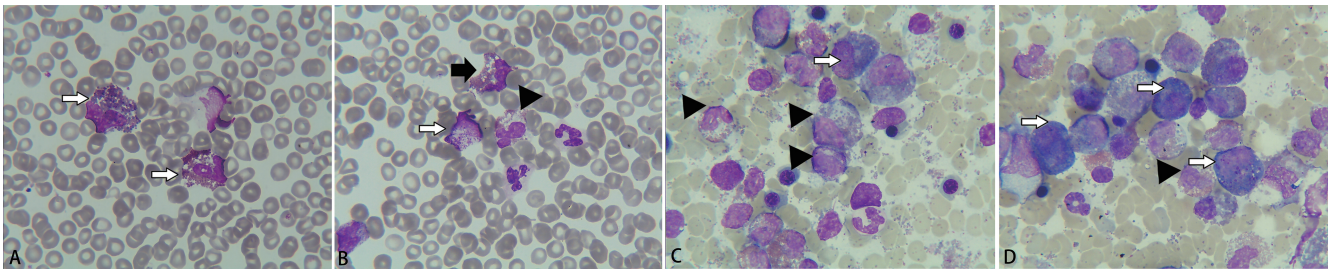
2.4 HES 患者的一般资料分析 反应性 HES 患者和特发性 HES 患者的年龄、性别分布差异无统计学意义($P>0.05$)。1 例反应性 HES 患者因感染心内膜炎住院 1 个月后死亡;1 例特发性 HES 患者在治疗过程中疾病恶化,生存时间 5 个月,其余患者均在治疗后好转;两组患者的脾肿大及骨髓纤维化发生率较接近($P>0.05$);特发性 HES 患者的初诊外周血嗜酸性粒细胞比例比反应性 HES 患者高,差异有统计学意义($P<0.05$)。33%的特发性 HES 患者外周血可出现幼稚阶段嗜酸性粒细胞,而反应性 HES 患者

不可见($P<0.05$)。见表 1。

2.5 HES 患者外周血及骨髓涂片嗜酸性粒细胞的形态学分析 63 例 HES 患者中外周血涂片中嗜酸性粒细胞形态异常占 31.7%(20/63),其中以核分叶过多最为常见(20.6%),其次为胞质颗粒稀疏(9.5%)及空泡(7.9%),嗜碱性颗粒少见(3.2%)。骨髓涂片中嗜酸性粒细胞形态异常占 58.7%(37/63),其中以胞质嗜碱性颗粒最为常见(44.4%),其次为核分叶过多(15.9%)、胞质颗粒稀疏(7.9%)及空泡(7.9%),胞体增大少见(1.6%)。特发性 HES 较反应性 HES 更易出现骨髓嗜酸性粒细胞异常形态,其中胞质颗粒稀疏、核分叶过多及胞质嗜碱性颗粒这 3 种异常特征,在特发性 HES 中发生率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1、表 2。

表 1 HES 患者的一般资料分析

项目	反应性 HES($n=54$)	特发性 HES($n=9$)	$\chi^2/U/t$	P
性别(男/女, n/n)	42/12	8/1	0.582	0.446
年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]	50(34,67)	47(36,59)	-0.314	0.753
IgE[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	416(167,1 658)	62(39,1 004)	-1.354	0.176
C-反应蛋白[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	10.0(3.2,47.7)	11.3(2.7,32.7)	-0.503	0.615
肿瘤坏死因子[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	15.2(8.9,22.8)	7.6(6.6,11.2)	-2.032	0.052
白细胞介素(IL)-1 β [$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	5.0(3.0,7.0)	5.0(4.0,6.5)	-0.365	0.715
IL-2R[$M(P_{25},P_{75})$,U/mL]	2 272(537,9 293)	2 230(608,5 155)	-0.321	0.748
IL-6[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	9.2(3.7,23.0)	5.9(2.5,13.8)	-0.909	0.363
IL-8[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	12(8,39)	10(5,22)	-0.915	0.360
IL-10[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	6.0(5.0,7.0)	6.0(5.0,8.0)	-0.156	0.876
脾肿大(%)	13	20	2.559	0.110
骨髓纤维化(%)	11	17	0.141	0.708
TCR 重排(%)	43	67	0.032	0.858
死亡(%)	2	11	0.383	0.142
外周血				
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9$]	12.4(8.8,17.0)	14.5(10.4,32.2)	-1.355	0.175
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	124 $\pm$ 23	129 $\pm$ 24	0.048	0.827
血小板($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$)	243 $\pm$ 26	229 $\pm$ 41	0.297	0.588
血小板 $<100\times 10^9$ /L(%)	13	11	0.024	0.877
嗜酸性粒细胞绝对值[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9$]	4.5(3.2,7.0)	9.2(2.5,18.8)	-0.923	0.356
嗜酸性粒细胞绝对值 $\geq 5\times 10^9$ (%)	44	56	0.383	0.536
嗜酸性粒细胞比例($\bar{x}\pm s$,%)	41.3 $\pm$ 15.9	48.3 $\pm$ 16.0	5.980	0.017
外周血幼稚嗜酸性粒细胞存在(%)	0	33	18.900	<0.001
骨髓涂片				
骨髓增生程度呈明显活跃以上(%)	43	44	0.273	0.601
粒、红细胞比值[$M(P_{25},P_{75})$]	3.3(2.5,5.0)	3.1(2.6,6.4)	-0.447	0.655
总嗜酸性粒细胞比例[$M(P_{25},P_{75})$,%]	23.0(15.4,30.8)	35.5(15.8,52.3)	-1.641	0.101
幼稚嗜酸性粒细胞比例[$M(P_{25},P_{75})$,%]	6.5(3.5,9.0)	8.5(3.8,18.0)	-1.250	0.211



注:A、B 为 1 例特发性 HES 的外周血涂片;C、D 为该病例的骨髓涂片;⇨为胞质嗜碱性颗粒;▲为胞质颗粒稀疏;■为胞质空泡。

图 1 1 例特发性 HES 患者的外周血及骨髓涂片(瑞氏-吉姆萨染色,×1 000)

表 2 HES 患者外周血及骨髓涂片嗜酸性粒细胞的形态学分析[n(%)]				
项目	反应性 HES (n=54)	特发性 HES (n=9)	χ^2	P
骨髓涂片嗜酸性粒细胞形态异常	29(53.7)	8(88.9)	3.940	0.047
胞质颗粒稀疏	1(1.9)	4(44.4)	14.860	<0.001
胞质嗜碱性颗粒	21(38.9)	7(77.8)	4.725	0.030
胞质空泡	3(5.6)	2(22.2)	2.933	0.087
核分叶过多	6(11.1)	4(44.4)	6.419	0.011
胞体增大	0(0.0)	1(11.1)	—	—
外周血涂片嗜酸性粒细胞形态异常	16(29.6)	4(44.4)	0.781	0.377
胞质颗粒稀疏	4(7.4)	2(22.2)	1.965	0.161
胞质嗜碱性颗粒	1(1.9)	1(11.1)	2.152	0.142
胞质空泡	3(5.6)	2(22.2)	2.933	0.087
核分叶过多	9(16.7)	4(44.4)	3.635	0.057
胞体增大	0(0.0)	0(0.0)	—	—

注:—为该项无数据。

3 讨 论

HES 是一组罕见的异质性较大的疾病。嗜酸性粒细胞来源于多能干祖细胞,在 IL-3、IL-5 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子作用下促进其增殖分化,通过释放生物学活性物质引起脏器损伤^[8]。本研究综合比较了反应性和特发性 HES 的临床特征,发现它们之间相互交叉,导致两组疾病较难鉴别。OGBOGU 等^[9]进行了一项包含 88 例 HES 患者的多中心研究,发现 HES 最常累及器官是皮肤,其次为肺和胃肠道,累及心脏的患者病死率最高,与本研究结果较一致。本研究发现反应性 HES 主要病因是肿瘤、血管炎、感染性疾病及药物等,但由于病例数限制,无法针对病因再具体细分进行总结归纳。

嗜酸性粒细胞形态异常包括胞质颗粒稀疏、嗜碱性颗粒、空泡、胞体肿大及核分叶过多^[10]。骨髓涂片中出现的形态学改变以嗜碱性颗粒最常见,正常情况下只会在早期嗜酸性粒细胞胞质中出现。本研究发现近 50% 的 HES 患者在中晚幼阶段、甚至成熟阶段

的胞质中见到较粗大的嗜碱性颗粒。其次常见的形态异常是核分叶过多现象,细胞核主要分为三叶或四叶,甚至更多。有研究表明嗜酸性粒细胞分叶程度与过敏性皮炎的严重程度呈正相关^[11]。本研究发现特发性 HES 患者的嗜酸性粒细胞形态学改变较反应性 HES 患者更常见,尤其是骨髓涂片中特发性 HES 胞质颗粒稀疏、嗜碱性颗粒及核分叶过多的发生率明显高于反应性 HES($P<0.05$)。既往关于特发性 HES 和反应性 HES 患者的临床和实验室特征的研究报道较少,多数为针对 CEL,NOS 与特发性 HES 间的比较。张悦等^[12]收集 13 例 CEL,NOS 和 7 例特发性 HES 患者,发现 CEL,NOS 患者的骨髓嗜酸性粒细胞形态异常主要表现为胞质颗粒减少(发生率近 100%),常伴不同程度的胞质嗜碱性颗粒及空泡,而特发性 HES 患者主要表现为胞质嗜碱性颗粒增多。曾有学者认为嗜酸性粒细胞形态异常在 HES 各亚型中均可出现,在鉴别诊断方面并无很大帮助^[13]。但有研究证实骨髓涂片形态异常在提示克隆性证据时存在一定价值,骨髓涂片形态异常不单单只表现为嗜酸性粒细胞异常,还包括造血组织增生程度,巨核细胞数量、形态和分布,粒细胞发育异常,红细胞发育异常及纤维化等,建议将骨髓形态异常和其他类型的髓系增殖性肿瘤一起纳入 CEL,NOS 的诊断标准中^[14]。

CEL,NOS 与特发性 HES 在生物学上是同一性质的疾病,两者差异在于前者必须要有原始细胞增加(外周血原始细胞 $\geq 2\%$ 或骨髓原始细胞在 $5\% \sim 19\%$)或克隆性细胞遗传学或分子基因异常。MOR-SIA 等^[15]总结过去 11 年内诊断的 17 例 CEL,NOS,分析发现只有 2 例患者外周血原始细胞 $\geq 2\%$ 或骨髓原始细胞 $\geq 5\%$,其余 15 例出现染色体核型异常,包括+8、复杂核型、13q-、20q-等。由于寻找克隆性证据十分不易,所以将 CEL,NOS 从特发性 HES 中鉴别出来非常困难。以前克隆性证据通常使用染色体核型分析或 MPN 中已知基因突变如 JAK2、MPL、CALR 或 KIT 来证实。但研究发现上述基因突变在嗜酸性粒细胞疾病中很少见^[15]。如今随着二代测序技术的普及,发现在特发性 HES 中最常见的基因突变涉及 DNA 甲基化(如 AXSL1、TET2、EZH2 和

DNMT3A 等)和染色质修饰。25%~30%的特发性 HES 中存在髓系肿瘤相关的体细胞突变,这些突变提示一部分特发性 HES 可能来源于克隆性造血系统肿瘤。WANG 等^[16]的研究显示伴有基因突变的特发性 HES 的总体生存率比基因突变阴性的特发性 HES 低,与 CEL,NOS 相近。但这些基因突变也在老年人群中报道,所以二代测序的结果解读目前还需谨慎^[17]。本研究由于涉及时间跨度较长,二代测序技术近几年才逐渐在临床普及,部分早期患者没有进行此项检查,所以未将对二代测序结果的分析纳入本研究。

综上所述,实际工作中 HES 各亚型的临床特征相互重叠,但本研究的结果提示可从骨髓嗜酸性粒细胞异常形态学特征着手进行初步鉴别,以便指导下一步是否需要进行染色体核型分析。PCR、荧光原位杂交及二代测序等检查可证明是否存在克隆性嗜酸性粒细胞,能为临床提供一些潜在的实验室筛查鉴别指标,有助于早诊段、早治疗,降低由于嗜酸性粒细胞持续增殖引起的脏器损伤发生率。

参考文献

- [1] REITER A, GOTLIB J. Myeloid neoplasms with eosinophilia[J]. Blood, 2017, 129(6):704-714.
- [2] SHOMALI W, GOTLIB J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94(10):1149-1167.
- [3] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405.
- [4] MEJIA R, NUTMAN T B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia[J]. Semin Hematol, 2012, 49(2):149-159.
- [5] GOTLIB J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2015, 90(11):1077-1089.
- [6] WANG S A. The diagnostic work-up of hypereosinophilia[J]. Pathobiology, 2019, 86(1):39-52.
- [7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞

- 增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7):561-565.
- [8] ROUFOSSE F, COGAN E, GOLDMAN M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes[J]. Allergy, 2004, 59(7):673-689.
- [9] OGBOGU P U, BOCHNER B S, BUTTERFIELD J H, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6):1319-1325.
- [10] HU Z, BODDU P C, LOGHAVI S, et al. A multimodality work-up of patients with hypereosinophilia[J]. Am J Hematol, 2018, 93(11):1337-1346.
- [11] YAMAMOTO A, KOJIMA T, AOKI T, et al. Eosinophil hypersegmentation is a possible marker to monitor the disease activity of atopic dermatitis [J]. Allergol Int, 2001, 50:325-330.
- [12] 张悦, 于明华, 徐世才, 等. 慢性嗜酸粒细胞白血病/高嗜酸粒细胞综合征临床和实验室特征研究[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(1):3-8.
- [13] WELLER P F, BUBLEY G J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. Blood, 1994, 83(10):2759-2779.
- [14] WANG S A, HASSERJIAN R P, TAM W, et al. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. Haematologica, 2017, 102(8):1352-1360.
- [15] MORSIA E, REICHARD K, PARDANANI A, et al. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): a contemporary series from the mayo clinic[J]. Am J Hematol, 2020, 95(7):E172-E174.
- [16] WANG S A, TAM W, TSAI A G, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified [J]. Mod Pathol, 2016, 29(8):854-864.
- [17] STEENSMA D P, BEJAR R, JAISWAL S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2015, 126(1):9-16.

(收稿日期:2021-05-22 修回日期:2021-09-15)