

粒细胞集落刺激因子在生殖领域的应用

杨梦洁¹, 曾湘晖²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院生殖中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月15日; 录用日期: 2024年3月5日; 发布日期: 2024年3月13日

摘要

胚胎植入的成功需要植入胚胎与宿主子宫内膜之间复杂的生物学相互作用, 在这一复杂的过程中涉及到大量的分子和因子。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)被证实在妊娠过程中发挥着多种生理作用, 然而, 目前对于G-CSF对妊娠的影响尚无统一论。本文综述了G-CSF在生殖领域中应用的发展进程, 并讨论其安全性, 以期为G-CSF在临床的应用提供更为广泛的思路。

关键词

粒细胞集落刺激因子, 生殖, 辅助生殖技术, 妊娠

Application of Granulocyte Colony Stimulating Factor in the Field of Reproduction

Mengjie Yang¹, Xianghui Zeng²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Reproductive Center, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Dec. 15th, 2023; accepted: Mar. 5th, 2024; published: Mar. 13th, 2024

Abstract

The success of embryo implantation requires complex biological interactions between the implanted embryo and the host endometrium, which involves many molecules and factors. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has been shown to play various physiological roles during pregnancy. However, there is no consensus on the effect of G-CSF on pregnancy. This article reviews the development process of the application of G-CSF in the reproductive field. It discusses its

文章引用: 杨梦洁, 曾湘晖. 粒细胞集落刺激因子在生殖领域的应用[J]. 医学诊断, 2024, 14(1): 33-38.

DOI: 10.12677/md.2024.141005

safety, to provide a broader idea for the clinical application of G-CSF.

Keywords

Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Reproduction, Assisted Reproductive Technology, Pregnancy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 由于社会压力的增加、环境的变化、全面放开的生育政策及人流数的增多, 我国不孕症发生率逐年增高。根据 WHO 人类生殖特别规划署报告, 世界范围内不孕不育率高达 15%~20%。随着人类辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)的迅速发展, 选择辅助生殖技术助孕的患者越来越多, 医生和患者想要寻求更多方法来提高 ART 助孕的治疗效果。而随着交叉学科的发展, 粒细胞集落刺激因子(Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)引发了生殖医师的热切关注[1]。本文将对 G-CSF 在生殖领域中应用的发展过程进行综述。

2. G-CSF 作用概述

正常妊娠建立的条件主要有以下四点: ① 正常排卵; ② 精液正常; ③ 生殖道通畅、输卵管功能正常; ④ 子宫腔和子宫内膜正常[2]。同时, 子宫内膜的容受性, 移植的胚胎质量以及胚胎发育和子宫内膜发育的同步性也是影响体外受精临床妊娠率的三个重要因素[3]。目前已有研究证明移植胚胎质量与妊娠结局成正相关[4] [5]。因此, 我们可以通过改善子宫内膜容受性、提高胚胎质量以及胚胎发育环境来改善辅助生殖技术助孕的妊娠结局。

粒细胞集落刺激因子是一种特殊的细胞因子, 多由骨髓细胞、基质细胞、成纤维细胞、内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞等产生[6] [7]。某些生殖组织细胞, 如人卵巢和子宫内膜也被证明能够产生 G-CSF 或其受体, 特别是一些证据表明 G-CSF 或其受体被定位于黄体颗粒细胞、胎盘滋养层细胞和卵母细胞等[8] [9] [10]。

G-CSF 有较多的功能, 其主要作用是刺激骨髓中性粒细胞的增殖和分化。新的研究表明, G-CSF 在妊娠成功中有多种生理作用, 如影响和促进卵母细胞成熟、着床前胚胎发育和滋养层侵袭, 影响胚胎着床和卵巢功能, 促进胚胎分裂和囊胚形成[9], 促进子宫内膜增厚、改善子宫内膜异位症的病理生理学等等[11] [12] [13], 而这些都能从根本上减少怀孕损失, 提高 ART 治疗妊娠率[14]。

3. 人体中 G-CSF 对妊娠的影响

MakinodaS、SalmassiA 等人研究发现血清 G-CSF 浓度在排卵期和整个妊娠期显著升高, 而如果植入没有发生或植入失败, G-CSF 水平会显著下降[15] [16]。董毅飞等人的一项研究分析了 G-CSF 水平与获卵数、受精率、优质胚胎率、种植率、临床妊娠率及早期流产率的关系, 他们发现卵泡液(Follicular Fluid, FF)中 G-CSF 水平能在一定程度上反映卵巢功能和卵母细胞质量, 卵 FF 中 G-CSF 水平可能是预测 IVF 结局的有效指标之一[17]。

2013年的一项关于 ICSI-ET 患者的概念验证研究显示, 通过监测卵 FF 中 G-CSF 水平可以更好地选择真正具有植入潜力的胚胎, 改善单胚胎移植胚胎的选择, 减少多胎妊娠的发生, 以及怀孕所需的时间和费用, 而且在预测持续妊娠方面, 卵泡 G-CSF 水平比胚胎形态具有更高的区分力[18]。2014年 Tevkin S 等人的一项研究发现, 在添加 GM-CSF 的培养液中培养 ART 助孕失败患者的胚胎, 胚胎着床率(11.6% vs 20.4%)和临床妊娠率(27.8% vs 39.1%)相对于对照组有明显提高[19]。以上均说明 G-CSF 在排卵、着床过程和维持妊娠过程中起着重要作用, 但其对妊娠结局的影响仍需要前瞻性研究进行验证。

4. G-CSF 的相关动物实验

2005年一项对小鼠的研究表明, 将骨髓来源的细胞移植到服用环磷酰胺和白消毒液的成年雌性小鼠体内, 可以挽救卵巢功能并维持长期的生育能力[20]。

2011年 Malgorzata E. 等人将接受卵巢移植的小鼠分为腹腔注射血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)组、皮下注射 G-CSF 组、同时注射 VEGF 及 G-CSF 组以及腹腔注射生理盐水组, 发现与生理盐水注射的对照组小鼠相比, VEGF 和 G-CSF 组合注射组小鼠的原始和总卵泡数量显著增加; 并且单用 VEGF 未能实现对卵泡的维持作用, 而联合应用 VEGF 及 G-CSF 在防止卵巢移植导致的原始卵泡丢失方面, 其结果有统计学意义; 也就是说, 生长因子可能在防止或减少缺血导致的卵泡丢失中发挥关键作用。金钟勋等人在小鼠胚胎培养液中加入不同浓度的 G-CSF 及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor, GM-CSF)进行培养, 测定 96 h 后胚胎发育至扩张期、孵化囊胚期和体外着床期的百分率; 结果显示所有加入 G-CSF 的培养液孵育的试验组, 胚胎发育至着床期的百分率均显著高于未加入 G-CSF 或 GM-CSF 的培养液的对照组, 尤其是 G-CSF 浓度为 100 pg/ml 和 10 ng/ml 的试验组明显高于对照组和其他处理组; 研究提示 G-CSF 和 GM-CSF 可能影响小鼠胚胎的发育和着床[21]。2015年 Lian Cai、YubyeolJeon 等人发现, 经重组人粒细胞集落刺激因子(human recombinant granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)处理的猪卵母细胞具有更好的胚胎发育潜力, 其囊胚形成率、受精率显著高于对照组[22]。也就是说, G-CSF 能够提高胚胎活力, 进而影响妊娠率。

5. 外源性 G-CSF 的治疗作用

目前, 已有研究证实 G-CSF 对体外受精 - 胚胎移植(*In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer, IVF-ET)/卵母细胞浆内单精子注射 - 胚胎移植(Intra Cytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer, ICSI-ET)患者的妊娠结局可能存在积极影响。李杰等人对 2014 年至 2016 年的 6 项研究进行了综合分析, 结果显示与安慰剂相比, 经阴道灌注粒细胞集落刺激因子显著提高了临床妊娠率[23]。2020 年茹慧波等人的一项随机对照试验发现, G-CSF 可以提高 IVF-ET 拮抗剂方案鲜胚移植的妊娠率, 改善妊娠结局[24]。2021 年一项对与接受 FET 的反复着床失败(Repeated Implantation Failure, RIF)患者的临床研究, 结果显示在 RIF 的薄型子宫内膜患者中, 采用宫腔灌注 G-CSF 治疗, 能够显著增加子宫内膜厚度, 部分改善 FET 妊娠结局; 但在子宫内膜厚度正常组中, 不同 G-CSF 剂量组间移植日子宫内膜厚度无显著变化, 着床率、临床妊娠率亦均无统计学差异[25]。2023 年一项对卵巢低储备患者的随机对照试验显示, G-CSF 组的累积活产率显著高于对照组, 并且连续 2 个周期的 G-CSF 治疗使卵巢低储备患者鲜胚移植的植入率、临床妊娠率和持续妊娠率均显著提高[26]。同年一项对于 RIF 患者的研究报道, hrG-CSF 和阿司匹林联合治疗组活产率显著高于对照组, 流产率明显低于对照组; 并且在子宫内膜容受性方面, 与对照组相比, 联合治疗组的阻力指数、脉动指数和收缩 - 舒张比显著降低[27]。

相反的, 2019 年一项研究表示, 在原因不明的复发性流产史的女性中, 与安慰剂相比, 试验组流产率并无显著降低, 且妊娠率和活产率无明显增加, 也就是说在妊娠前三个月使用 rhG-CSF 并没有改善 20

周的临床妊娠率或活产率[28]。另外, 2020年 Ziya Kalem 等人的研究发现, 对于子宫内膜正常的 RIF 患者, 宫内注射 G-CSF 不会改变子宫内膜厚度、临床妊娠率或活产率[29]。而 2022 年的一项前瞻性随机对照研究发现, 不明原因反复种植失败的患者使用 G-CSF 治疗, 可能会获得更好的内膜血供, 进而改善子宫内膜容受性, 但对子宫内膜厚度、妊娠结局并无显著影响[30]。

6. G-CSF 应用的风险

一项研究发现, G-CSF 在与化疗联合使用时, 观察到肿瘤标志物显著升高[31]; 也有小鼠动物试验表明, G-CSF 促进了肿瘤新生血管的生成, 并在一定程度上抵消了化疗的影响[32]。但是在这些试验中, 总剂量和应用持续时间均显著高于生殖医学中应用的方案。因此, 这究竟是与持续且在某些情况下高剂量给药 G-CSF 有关, 还是与潜在疾病(如中性粒细胞减少症)的易感因素有关, 目前尚不清楚[33]。

Würfel, J.W.等人 2014 年的一项研究中, 数据显示应用 G-CSF 条件下的流产绝大多数是由于基因畸变引起的。但值得注意的是, 在接受治疗的年龄组(37~38 岁)中, 人工流产的数量相对较低, 这可能表明 G-CSF 促进了基因异常胚胎的流产[34]。另外, Boxer 等人报道了 60 名接受 rh-G-CSF 治疗的慢性中性粒细胞减少症的孕妇, 观察到与不接受治疗的孕妇相比, 其流产率较低, 活产率较高, 并且严重的孕产妇和新生儿并发症更少, 畸形发生率也没有明显增加。该研究为 G-CSF 孕期的安全用药增加了可信性[35]。

7. 讨论

G-CSF 是一种普遍存在的生长因子, 它参与许多控制过程, 也与生殖有关。根据现有的研究, 它能够影响和促进卵母细胞成熟、子宫内膜容受性、着床前胚胎发育和滋养细胞侵袭等。但目前对于 G-CSF 对妊娠结局的影响国内外尚无统一定论, 部分研究显示 G-CSF 能够增加子宫内膜厚度, 提高妊娠率、活产率等, 但也有部分研究表明 G-CSF 能够使子宫内膜获得更好的血供, 但对子宫内膜厚度、临床妊娠率或活产率并无明显改善; 因此, 还需更为严谨完善的前瞻性临床试验进行验证, 来说明 G-CSF 对妊娠的影响。另外, G-CSF 在生殖医学或妊娠期间的应用风险, 虽然目前已有的研究所报道的剂量并不能说明会使母体或新生儿恶性肿瘤或后代畸形的风险更高, 但其用药安全性仍需更多临床试验进行验证。

参考文献

- [1] 茹慧波, 王树松, 张亦心, 王琇, 董九华, 薛淼淼, 杜丽荣. 粒细胞集落刺激因子在生殖领域应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 887-889.
- [2] 杨慧霞, 狄文, 朱兰. 国家卫生健康委员会住院医师规范化培训规划教材: 妇产科学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [3] 陈子江, 等. 生殖内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [4] 何敏, 贾俊龙, 闫茜起, 莫少康, 常飞. IVF-ET 助孕临床妊娠结局的影响因素分析[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(6): 489-493.
- [5] 褚冬雪, 徐甜甜, 陈祥艳, 孙云. 体外受精-胚胎移植患者妊娠结局的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 2025-2028.
- [6] Demetri, G.D. and Griffin, J.D. (1991) Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Receptor. *Blood*, **78**, 2791-2808. <https://doi.org/10.1182/blood.V78.11.2791.2791>
- [7] Metcalf, D. (1985) The Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factors. *Cell*, **43**, 5-6. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90004-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90004-2)
- [8] Salmassi, A., Schmutzler, A.G., Huang, L., Hedderich, J., Jonat, W. and Mettler, L. (2004) Detection of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Receptor in Human Follicular Luteinized Granulosa Cells. *Fertility and Sterility*, **81**, 786-791. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.039>
- [9] Uzumaki, H., Okabe, T., Sasaki, N., Hagiwara, K., Takaku, F., Tobita, M., Yasukawa, K., Ito, S. and Umezawa, Y. (1989) Identification and Characterization of Receptors for Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Human Placenta

- and Trophoblastic Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 9323-9326. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.23.9323>
- [10] Cai, L., Jeong, Y.W., Jin, Y.X., Lee, J.Y., Jeong, Y.I., Hwang, K.C., Hyun, S.H. and Hwang, W.S. (2020) Effects of Human Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment during *in Vitro* Culture on Porcine Pre-Implantation Embryos. *PLOS ONE*, **15**, e0230247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230247>
- [11] Gleicher, N., Vidali, A. and Barad, D.H. (2011) Successful Treatment of Unresponsive Thin Endometrium. *Fertility and Sterility*, **95**, 2123.E13-2123.E17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.143>
- [12] Würfel, W., Santjohanser, C., Hirv, K., Bühl, M., Meri, O., Laubert, I., *et al.* (2010) High Pregnancy Rates with Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in ART-Patients with Repetitive Implantation Failure and Lacking Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors. *Human Reproduction*, **25**, 2151-2152. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq106>
- [13] Scarpellini, F. and Sbracia, M. (2009) Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor for the Treatment of Unexplained Recurrent Miscarriage: A Randomised Controlled Trial. *Human Reproduction*, **24**, 2703-2708. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep240>
- [14] Eftekhari, M., Naghshineh, E. and Khani, P. (2018) Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Human Reproduction. *Journal of Research in Medical Sciences*, **23**, 7. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_628_17
- [15] Makinoda, S., Mikuni, M., Furuta, I., Okuyama, K., Sagawa, T. and Fujimoto, S. (1995) Serum Concentration of Endogenous G-CSF in Women during the Menstrual Cycle and Pregnancy. *European Journal of Clinical Investigation*, **25**, 877-879. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01699.x>
- [16] Salmassi, A., Schmutzler, A.G., Schaefer, S., Koch, K., Hedderich, J., Jonat, W. and Mettler, L. (2005) Is Granulocyte Colony-Stimulating Factor Level Predictive for Human IVF Outcome? *Human Reproduction*, **20**, 2434-2440. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei071>
- [17] 董毅飞, 张征, 彭海英, 罗清炳, 张昌军, 王华. 取卵日血清和卵泡液中粒细胞集落刺激因子水平与 IVF-ET 结局的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(6): 116-118.
- [18] Ledee, N., Gridelet, V., Ravet, S., Jouan, C., Gaspard, O., Wenders, F., Thonon, F., Hincourt, N., Dubois, M., Foidart, J.M., Munaut, C. and Perrier d'Hauterive, S. (2013) Impact of Follicular G-CSF Quantification on Subsequent Embryo Transfer Decisions: A Proof of Concept Study. *Human Reproduction*, **28**, 406-413. <https://doi.org/10.1093/humrep/des354>
- [19] Tevkin, S., Lokshin, V., Shishimorova, M. and Polumiskov, V. (2014) The Frequency of Clinical Pregnancy and Implantation Rate after Cultivation of Embryos in a Medium with Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in Patients with Preceding Failed Attempts of ART. *Gynecological Endocrinology*, **30**, 9-12. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.945767>
- [20] Johnson, J., Bagley, J., Skaznik-Wikiel, M., Lee, H.J., Adams, G.B., Niikura, Y., *et al.* (2005) Oocyte Generation in Adult Mammalian Ovaries by Putative Germ Cells in Bone Marrow and Peripheral Blood. *Cell*, **122**, 303-315. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.031>
- [21] Kim, C.H., Park, E.J., Hwang, J.Y., Hong, S.H., Kim, S.H., Chae, H.D. and Kang, B.M. (2002) The Effect of Granulocyte Colony Stimulating Factor and Granulocyte Macrophage Stimulating Factor on the Preimplantation Development and Implantation in Mouse Embryos. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*, **45**, 126-132.
- [22] Cai, L., Jeon, Y., Yoon, J.D., Hwang, S.U., Kim, E., Park, K.M., Kim, K.J., Jin, M.H., Lee, E., Kim, H., Jeung, E.B. and Hyun, S.H. (2015) The Effects of Human Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment during *in Vitro* Maturation of Porcine Oocyte on Subsequent Embryonic Development. *Theriogenology*, **84**, 1075-1087. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.06.008>
- [23] Li, J., Mo, S. and Chen, Y. (2017) The Effect of G-CSF on Infertile Women Undergoing IVF Treatment: A Meta-Analysis. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, **63**, 239-247. <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1287225>
- [24] 茹慧波, 董九华, 王琇, 张亦心, 杜丽荣. 粒细胞集落刺激因子对 IVF-ET 拮抗剂方案鲜胚移植妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 913-918.
- [25] 刘晓艳, 游慧娟. 粒细胞集落刺激因子宫腔灌注在反复着床失败患者中的临床应用观察[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(6): 751-755.
- [26] Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H. and Jinno, Y. (2023) Granulocyte Colony-Stimulating Factor Priming Improves Embryos and Pregnancy Rate in Patients with Poor Ovarian Reserve: A Randomized Controlled Trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **21**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>
- [27] Sun, S., Chen, J., Gao, M., Li, G., Xu, C., Sun, M., Gu, Y., Sun, T. and Wang, Z. (2023) Impact of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Combined with Aspirin on Clinical Pregnancy Outcomes and Endometri-

- al Receptivity in Patients with Recurrent Abortion: A Retrospective Study. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **30**, 205-209.
- [28] Eapen, A., Joing, M., Kwon, P., Tong, J., Maneta, E., De, Santo, C., Mussai, F., Lissauer, D., Carter, D. and RESPONSE Study Group (2019) Recombinant Human Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Losses: A Randomized Clinical Trial. *Human Reproduction*, **34**, 424-432. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey393>
- [29] Kalem, Z., Namli Kalem, M., Bakirarar, B., Kent, E., Makrigiannakis, A. and Gurgan, T. (2020) Intrauterine G-CSF Administration in Recurrent Implantation Failure (RIF): An Rct. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61955-7>
- [30] 夏婷婷, 邵小光, 魏晗, 刘艳, 李丹, 印向, 王磊. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子在不明原因反复种植失败患者中的应用评价[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(1): 38-44.
- [31] Okazaki, T., Ebihara, S., Asada, M., Kanda, A., Sasaki, H. and Yamaya, M. (2006) Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promotes Tumor Angiogenesis via Increasing Circulating Endothelial Progenitor Cells and Gr1+CD11b+ Cells in Cancer Animal Models. *International Immunology*, **18**, 1-9. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh334>
- [32] Voloshin, T., Gingis-Velitski, S., Bril, R., Benayoun, L., Munster, M., Milsom, C., Man, S., Kerbel, R.S. and Shaked, Y. (2011) G-CSF Supplementation with Chemotherapy Can Promote Revascularization and Subsequent Tumor Regrowth: Prevention by a CXCR4 Antagonist. *Blood*, **118**, 3426-3435. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-320812>
- [33] Avalos, B.R., Lazaryan, A. and Copelan, E.A. (2011) Can G-CSF Cause Leukemia in Hematopoietic Stem Cell Donors? *Transplantation and Cellular Therapy*, **17**, 1739-1746. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.07.003>
- [34] Würfel, W. (2015) Treatment with Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients with Repetitive Implantation Failures and/or Recurrent Spontaneous Abortions. *Journal of Reproductive Immunology*, **108**, 123-135. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.01.010>
- [35] Boxer, L.A., Boyard, A.A., Marrero, T.T., Alter, B.P., Bonilla, M.A., Link, D., Newburger, P.E., Rosenberg, P.S., Shimamura, A. and Dale, D.C. (2010) Outcomes of Pregnancies for Women with Severe Chronic Neutropenia with and without G-CSF Treatment. *Hematology. Blood*, **116**, 1490. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.1490.1490>