

• 综 述 •

ELANE 突变相关的中性粒细胞减少症诊治进展

肖于凡 综述, 张志勇[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院 风湿免疫科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] ELANE 突变相关的中性粒细胞减少症有重度先天性中性粒细胞减少症(SCN)和周期性中性粒细胞减少症(CyN)2 种表型,是常染色体显性遗传的原发性免疫缺陷病。ELANE 基因突变位点多,发病机制尚不清楚,导致的 SCN 和 CyN 起病早、感染反复、感染部位多,可恶性转化为 MDS 或急性白血病,甚至死亡。血常规、骨髓细胞学检查、基因分析有助于该病的诊治;患者需长期血常规监测,定期复查骨髓细胞学检查,基因分析是确诊的金标准。预防感染是长期管理的必要措施,G-CSF 是一线治疗药物,使用剂量个体差异大;HSCT 可根治该病,但移植指征、预处理方案无统一指南。此外,基因编辑是未来根治此病的方向。

[关键词] ELANE; 先天性中性粒细胞减少; 重症中性粒细胞减少; 周期性中性粒细胞减少; 原发性免疫缺陷病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.023

中图法分类号:R725.5

文章编号:1009-5519(2023)18-3168-05

文献标识码:A

Progress in diagnosis and treatment of ELANE mutation-related neutropenia

XIAO Yufan, ZHANG Zhiyong[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/
National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/ Ministry of Education Key
Laboratory of Child Development and Disorders/ Chongqing
Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

[Abstract] ELANE mutation-associated neutropenia, which has two phenotypes, SCN and CyN, is autosomal dominant primary immunodeficiency disease. ELANE gene has many mutation sites. Besides, the pathogenesis is unclear, resulting in early onset, repeated infection and multiple infection sites of SCN and CyN, which can be malignant transformed into MDS or acute leukemia, or even death. Blood routine, bone marrow cytological examination, and genetic analysis are helpful for the diagnosis. Long-term blood routine monitoring, regular bone marrow cytological examination, and genetic analysis is the gold standard for diagnosis. Infection prevention is a necessary measure for long-term management. G-CSF is a first-line treatment drug, and the dosage used varies greatly among individuals; HSCT can cure the disease, but there are no guidelines for indications for transplantation and pretreatment regimens. In addition, gene editing is the direction of radical cure of this disease in the future.

[Key words] ELANE; Congenital neutropenia; Severe congenital neutropenia; Cyclic congenital neutropenia; Primary immunodeficiency disease; Review

重度先天性中性粒细胞减少症(SCN)的致病基因有 ELANE、GFI1、HAX1、SBDS 等,其中最常见致病基因是 ELANE 突变,称为 SCN1 型,遗传方式为单基因常染色体显性遗传。骨髓细胞分化都在早期阶段停止,不能产生正常功能或数量的成熟中性粒细胞,表现为中性粒细胞数量的绝对缺乏,根据中性粒细胞绝对计数(ANC)变化规律不同和临床症状的差异,ELANE 突变的表型为 SCN 和周期性中性粒细胞减少症(CyN),目前报道的 SCN 患者远多于 CyN

患者^[1-3]。ELANE 突变通过影响中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)的结构或功能,最终致中性粒细胞减少的具体机制尚不清楚,最常见的是未折叠蛋白反应(UPR)理论。无论 SCN 或 CyN 患者,都表现为早发、反复的呼吸道感染、皮肤黏膜感染,严重感染者可危及生命、恶性转化为骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓细胞白血病(AML)是预后不良的重要原因^[2-3]。此病临床的治疗方式少且局限,尽早使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是目前改善临床症状的

[△] 通信作者, E-mail: zzy510214@126.com。

一线选择和终身治疗方式^[4],造血干细胞移植(HSCT)是目前唯一根治手段^[2,5],基因编辑是未来根治的方向^[5]。

1 发病机制

1.1 ELANE 基因突变 ELANE 基因位于染色体 19p13.3 上,含有 5 个外显子和 6 个内含子。目前, ClinVar 数据库中有超过 200 个 ELANE 基因突变,包括错义突变、无义突变、同义突变、移码突变、内含子剪切等多种形式,以错义突变为主^[1,3,6-7],散发突变病例和家族遗传病例在目前已有的报道中无明显数量差异。突变位点不仅包括成熟酶的编码区,还包括酶原区和启动子区,突变部位倾向于酶活性位点附近(外显子 3、4、5 和内含子 3、4)^[5-6]。A57V、G97P、S126L、P139L、V190_F199del、W241X 在文献中既有 SCN 也有 CyN 病例报道^[1,8-10],同一基因型有 2 种不同的临床表型,目前尚不清楚具体机制。ELANE 突变如 V65del、N116D、C151Y、G185R、P205R、G214R、G214V,无论 SCN 还是 CyN,都倾向表现出更严重的临床症状,发展为 MDS/AML 或死亡的风险更高^[3,6]。CyN 病例中的双位点突变倾向于表现出更严重的临床症状,如 A233P 合并 V235WfsX 突变、G192A 合并 193_195del 突变^[11-12]。

研究发现,少数 SCN 患者父母的外周血有 ELANE 基因突变,但未表现出相应的临床症状,提示存在体细胞嵌合体或不完全外显遗传的可能性^[13-14],或亲代生殖系嵌合的可能^[13]。反映了 ELANE 基因突变的遗传不稳定性,ELANE 突变本身可能并不是完全导致中性粒细胞减少的原因,或许需要合并其他遗传事件才能发生,需要进一步研究,并且在进行遗传咨询时引起重视。

1.2 中性粒细胞弹性酶 中性粒细胞弹性蛋白酶是由 ELANE 基因编码的 267 个氨基酸翻译为 N-、单个前二肽、C-前肽,经过 4 次蛋白修饰为具有催化活性的酶(PDB: 1HNEE, RefSeq 30-247),成熟的中性粒细胞弹性蛋白酶含有 218 个氨基酸,主要功能是水解蛋白质底物和参与细胞外诱捕功能。有研究认为,ELANE 突变是功能缺失型突变(LOF),翻译修饰不完全导致蛋白质结构缺失,不能正确折叠、加工、分泌或降解^[15]。也有研究认为,ELANE 突变与 NE 结构破坏无关,而与 NE 功能障碍有关^[16],但都不能完全解释 NE 的结构和功能障碍是如何导致中性粒细胞分化成熟停滞。目前,相关的假说较多,归纳为以下几类:(1)ELANE 基因无义突变会影响 NE 肽链的 C-端,致 NE 不易被衔接蛋白 3(AP-3)识别,进而错误定位影响早幼粒细胞发育^[6,16]。(2)内质网管腔蛋白质折叠,ELANE 突变产生结构或功能异常的 NE,过多异常 NE 累积可促发内质网应激,启动未折叠蛋白反应(UPR)促进早幼粒细胞凋亡^[17]。(3)有学者发现,

未发生 UPR 的情况下,NE 错误折叠会产生早幼粒细胞核体(PML-NB),进而致活性氧(ROS)水平升高,ROS 诱导突变 NE 降解^[7,18]。(4)Wnt3a 与 CSF3R 联合刺激造血细胞中中性粒细胞的成熟,研究发现 SCN 患者中淋巴样增强子结合因子 1(LEF-1)显著下降,LEF-1 表达下降中断 WNT3a 信号通路,影响 NE 成熟^[16]。

2 临床特征

2.1 临床特点 中性粒细胞组成人体抗感染的固有免疫系统,严重中性粒细胞减少症容易引起严重的反复细菌或真菌感染,其中金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌最常见^[4,7,9,11,15]。ELANE 突变相关的 SCN 患者起病年龄常在生后 6 个月以内,CyN 患者常在 1 岁以内。2020 年法国严重慢性中性粒细胞减少症登记处(FSCNR)研究表明 SCN 和 CyN 诊断年龄中位数分别为 0.19、0.8 岁(95 例 SCN,49 例 CyN)^[2];2004 年 BELLANNE-CHANTELOT 等^[6]研究中 SCN 或 CyN 诊断年龄中位数分别为 2.8、16 月龄(54 例 SCN,27 例 CyN)。

SCN 患者常以脐炎、口炎或肺炎起病^[4],CyN 多数以口炎为首发临床症状^[18]。SCN 患者大多遭受终身反复感染,CyN 比 SCN 发病率低,表现为周期性的中性粒细胞数量减少,周期为 14~36 d(多数 21 d 左右),持续约 3~7 d,临床症状也呈周期性变化^[3,8,19]。两者均以呼吸系统、皮肤黏膜为最常见的感染部位,2015 年 MAKARYAN 等^[3]研究报道,307 例 ELANE 突变相关中性粒细胞减少的患者中,常见的感染分别为口腔溃疡(80%)、肺炎(49%)、脓肿(19%)、败血症(17%)、蜂窝织炎(12%)和腹膜炎(3%)^[3]。CyN 患者呼吸系统的感染多数集中在口咽部,周期性出现口腔溃疡是最主要的症状,SCN 患者口咽部感染更多表现为牙周炎,包含牙龈炎、牙齿松动、牙龈红肿、牙龈出血、牙槽骨吸收等,慢性损伤可能导致早期齿龈坏死、牙齿脱落^[8,20]。SCN 出现下呼吸道感染的频率比 CyN 更高,肺部感染起病早、易反复,部分患者出现气管、支气管发育不良或肺纤维化^[1,13]。MAKARYAN 等^[3]研究报道,97 例 SCN 患者 63% 发生了肺炎,相比之下 26 例 CyN 发生肺炎的比率仅有 19%。严重感染时可出现呼吸衰竭,需要吸氧甚至气管插管维持氧饱和度^[2,19,21]。两者皮肤黏膜感染常表现为无或少脓液的脓肿,SCN 常见的感染部位是肛周和脐部^[15],严重时需要进行外科手术治疗^[7,21]。除此之外,中耳炎、乳突炎、淋巴结炎、骨量下降、贫血也常有报道^[7-8,15,22]。2021 年有 1 例 SCN 患者感染新型冠状病毒的相关报道,患者为 20 月龄的男婴,因肺炎入院,病程中因铜绿假单胞菌感染出现典型的腮腺溃疡、肛周脓肿,中性粒细胞数量在新型冠状病毒感染后进一步下降,呼吸道症状整体不重,可解释为中性粒细胞胞外陷阱

(NETs)的形成减少^[21]。

CyN 患者的临床症状相比 SCN 普遍更轻,少数患者直到其子代确诊后才被发现,部分患者随着年龄增长临床症状明显改善,仅表现为口炎、不再出现感染症状或不出现任何症状^[23]。少部分 CyN 患者表现出严重的临床症状,呼吸衰竭需要气管插管支持,或出现脓毒血症、颅内感染、急性坏死性筋膜炎^[13,19],仅 2016 年报道了 1 例 CyN 恶性转化为急性白血病的病例,A233P 合并 V235WfsX 双位点突变的女性患者,4 周时首次出现铜绿假单胞菌脓毒血症,17 岁时发展为急性髓细胞白血病,需接受造血干细胞移植治疗^[11]。

普遍认为 ELANE 突变导致的 SCN 比 CyN 患者的临床症状更严重,部分患者恶性转化为 MDS、AML 或更罕见的急性淋巴细胞白血病(ALL),尤其 G-CSF 普遍应用后,虽延长了 SCN 患者的生存时间,但 SCN 恶性转化率也随之增加。2006 年国际严重慢性粒细胞减少症登记(SCNIR)确认了高剂量 G-CSF 暴露与白血病转化之间的关系^[24],同年相继提出了 SCN 恶性转化的累积发生率超过 25%^[6,24]。2010 年 ROSENBERG 等^[25]研究表明,使用 G-CSF 15 年后,MDS/AML 死亡的累积发生率为 22%,因脓毒血症死亡的累积发生率为 10%;2020 年 FSCNR 研究提示 MDS/AML 的 10 年累积发生率为 4.4%,20 年累积发生率为 5.5%^[2]。除了恶性转化外,脓毒血症、呼吸衰竭、颅内感染或移植失败都会导致 SCN 死亡^[2,13-15,21,23,25]。

2.2 辅助检查 血常规是首次发现和监测中性粒细胞减少症的重要检查,重症中性粒细胞减少症患者长期维持中性粒细胞计数降低,至少 3 次出现中性粒细胞水平低于 $0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 有助于诊断^[15]。CyN 患者中性粒细胞数量呈周期性减少,潜在患者建议 3~4 个月血常规连续监测,每周至少 3 次,连续计数超过 2 个周期^[11],少部分 CyN 患者成年后中性粒细胞数量周期性改变会消失^[23]。

骨髓细胞学检查是协助诊断的重要检查,无论是 SCN 还是 CyN,骨髓涂片中成熟中性粒细胞均罕见,粒细胞左移,停滞在早幼粒细胞/中幼粒细胞阶段,髓样细胞数量显著减少,成髓细胞和早幼粒细胞水平低,单核细胞和嗜酸性粒细胞水平较高^[13,15,21-22],定期的骨髓细胞学检查也有利于早期发现患者是否恶化为骨髓增生综合征或急性白血病。

基因检测是诊断的“金标准”,对患者及潜在携带者的 ELANE 基因组 DNA 和 cDNA 序列进行分析,测序包括启动子区域、外显子和内含子-外显子边界,有助于临床症状及预后的预测^[3,15]。

鉴于 ELANE 突变与 MDS/AML 的相关性,建议每年进行血常规监测和骨髓细胞学检查,尤其出现

不典型症状或体征时,临床医生更应进行积极的检查。

3 治疗

3.1 感染管理 预防和控制感染对患者生存质量至关重要。尽管 G-CSF 治疗可以改善中性粒细胞计数,但仍存在感染的风险,尤其是口腔感染,定期监测血常规和口腔科随访,保持个人口腔卫生、定期牙齿检查,有助于改善患者预后^[7,15,20]。目前少见报道 SCN 或 CyN 患者使用灭活或减毒活疫苗免疫后出现不良反应。

3.2 粒细胞集落刺激因子 粒细胞集落刺激因子作为一线治疗方法,通过代偿机制纠正中性粒细胞水平及降低发生脓毒血症的风险,提高患者的生存率和改善生活质量。2006 年 PHILIP 等^[24]研究的 374 例 SCN 患者在 G-CSF 使用后 SCN 患者脓毒血症死亡率下降到每年 0.9%。

几乎所有 ELANE 突变相关的中性粒细胞减少症患者对 G-CSF 治疗有反应,但每例患者使用剂量差异非常大,2004 年 BELLANNE-CHANTELOT 等^[6]研究表明,SCN 使用 G-CSF 剂量的中位数高于 CyN。2020 年 FSCNR 随访研究表明,112 例 ELANE 突变患者使用 G-CSF 治疗的患者平均剂量为 $9.8 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[2]。普遍推荐(包括 ISCNr)治疗的初始剂量为 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[15,24],根据患者临床症状增减剂量,中性粒细胞绝对计数超过 $1.0 \times 10^9 \sim 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 为治疗目标,且 $<25 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的 G-CSF 用量可明显改善大多数患者的临床症状^[14]。G-CSF 难治性患者需要大剂量 G-CSF 治疗来控制频繁和严重的感染,最大用量可高达 $300 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[22]。

随着生存时间的延长,SCN 患者恶性转化风险成为日益关注的问题。有研究指出长期使用 G-CSF 治疗的患者发生 MDS/AML 的风险较高^[15,24-25]。2015 年 MAKARYAN 等^[3]研究报道的 307 例患者中,SCN 或 CyN 使用 G-CSF 20 年后发生 MDS/AML、移植或死亡的累计发生率分别为 46%、7%。80%发展为 AML 的 SCN 患者被发现有集落刺激因子 3 受体(CSF3R)的获得性体细胞突变,且大剂量 G-CSF 治疗($>8 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$)或累积剂量超过 10 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的患者会增加恶性转化的风险^[3,11,26]。

3.3 造血干细胞移植 造血干细胞移植仍是目前唯一根治方法,移植供体来源多为无关供者,其中脐带血和骨髓干细胞较为常用。目前,关于移植指针总结为以下几点:(1)G-CSF 治疗效果差:① <1 岁开始使用 G-CSF^[1];②中性粒细胞数量无法上升至 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 或仍继续下降^[24],G-CSF 使用后,仍有反复或严重感染^[1,7];③大剂量 G-CSF($>8 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$)治疗后粒细胞无升高的难治性 SCN^[2,6,25];(2)随访过程中发现 CSF3R 基因突变^[2];(3)严重脓毒血症或恶性

转化 MDS/AML/ALL^[1-2,7]。

从理论上讲,移植后最理想的情况是完全嵌合体,因此预处理方案十分重要,优先选择骨髓的预处理方案,比如白消安(Bu)、环磷酰胺(Cy)、抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)组成的 Bu-Cy-ATG(MAC)预处理方案^[2,4]和氟达拉滨(Fu)、白消安(Bu)、抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)组成的 Fu-Bu-ATG(MAC)预处理方案^[4]。56%的 SCN 患者移植后中性粒细胞计数稳定,不再出现反复感染,无需 G-CSF 治疗。目前,预防 GvHD 常用的药物有环孢霉素(CSA)、霉酚酸酯(MMF)、甲氨蝶呤(MTX)、氟达拉滨(Fu)、他克莫司(Fk)、强的松(Pred)等药物^[2]。FSCNR 提出 ELANE 相关的中性粒细胞减少症患者的 HSCT 预后良好,移植后 5 年生存率为 87.5%,移植生存率为 95.0%,长期生存率为 90.0%^[2],目前 GvHD 是患者移植后预后差和死亡的主要原因^[1-2]。

3.4 其他 目前,治疗方式少且局限性多,因此一些基于 CRISPR/Cas9 ELANE 基因编辑^[5]、NE 抑制或增强 G-CSF 功能的新治疗方法可能在未来应用于临床。2021 年 EKATERINA 等^[9]研究提出烟酰胺与 G-CSF 协同治疗可改善疗效,2017 年 MAKARYAN 等^[27]提到一些内源性重组或合成的 NE 抑制剂已进入临床前阶段,如 K562、MEG-01、MK0339 等药物,抑制中性粒细胞弹性蛋白酶可能是未来的一种治疗选择,2020 年有研究提到 CRISPR/Cas9 介导的 ELANE 基因热源性校正编辑或突变的等位基因敲除治疗在 ELANE 突变患儿中的潜在应用,开发了一种基于 CRISPR-Cas9-AAV6 的基因修复方法^[26]。2022 年 MAKARYAN 又将 NE 抑制剂和基因编辑两种治疗方法通过人早幼粒细胞 HL60 进行实验比较,2 种方法对 SCN 和 CyN 的疗效都有巨大潜力,但 NE 抑制剂作为口服药物似乎是更好的治疗方式^[28]。

4 小 结

ELANE 突变导致的中性粒细胞减少症有 SCN 和 CyN 2 种表现型,常染色体显性遗传,是罕见的原发性免疫缺陷病,突变位点多,以杂合错义突变为为主。目前,发病机制研究不清,临床特征为起病早、感染反复、部位多,金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌感染最常见,呼吸系统、皮肤黏膜为最常见的感染部位,SCN 比 CyN 的临床表现更加严重,部分患者恶性转化为骨髓增生异常综合征或急性白血病,甚至死亡。血常规、骨髓涂片有利于早期发现,基因分析不仅是诊断的“金标准”,还有助于预测临床表现,如 V65del、N116D、C151Y、G185R、P205R、G214R、G214V 突变、A233P 合并 V235WfsX、G192A 合并 193_195del 都倾向于表现出更严重的症状,因此同一基因型表现为不同表型、基因型与临床症状的关系亟待研究。预防感染有助于患者的长期管理,G-CSF 药物治

疗有助于改善临床症状,HSCT 是目前应用于根治此病的唯一治疗手段。NE 抑制剂作为 G-CSF 的替代治疗药物仍处于非常早期的阶段,基因编辑也是未来治疗的研究方向。

参考文献

- [1] ROTULO GA, PLAT G, BEAUPAIN B, et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia a French Severe Chronic Neutropenia Registry Study [J]. *British J Haematol*, 2021, 194(5):908-920.
- [2] ROTULO G A, BEAUPAIN B, RIALLAND F, et al. HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: A before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(8):1614-1622.
- [3] MAKARYAN V, ZEIDLER C, BOLYARD A A, et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22(1):3-11.
- [4] HASHEM H, ABU-ARJA R, AULETTA J J, et al. Successful second hematopoietic cell transplantation in severe congenital neutropenia [J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(1):10.
- [5] RAO S, YAO Y, SOARES DE BRITO J, et al. Dissecting ELANE neutropenia pathogenicity by human HSC gene editing [J]. *Cell stem cell*, 2021, 28(5):833-845.
- [6] BELLANNE-CHANTELOT C, CLAUIN S, LEBLANC T, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: A study of 81 patients from the French Neutropenia Register [J]. *Blood*, 2004, 103(11):4119-4125.
- [7] WANG J, ZHANG H, WANG Y, et al. Severe congenital neutropenia caused by ELANE gene mutation: A case report and literature review [J]. *Medicine*, 2022, 101(44):e31357.
- [8] 刘晖, 刘光华, 赵培然, 等. 2 例 ELANE 基因突变所致先天性中性粒细胞减少症患者的临床及遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(10):1097-1100.
- [9] DEORDIEVA E. Nicotinamide (vitamin B3) treatment improves response to G-CSF in severe congenital neutropenia patients [J]. 2021, 192(4):788-792.

- [10] 关晓兵 刘 付. 周期性中性粒细胞减少症一例 [J]. 2020, 55(4):264-265.
- [11] KLIMIANKOU M. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML [J]. 2016, 127 (21): 2638-2641.
- [12] 刘静, 贾晋松, 江浩. ELANE 基因新发双位点突变所致周期性粒细胞减少症一例 [J]. 中华血液杂志, 2018, 39(4):345.
- [13] YING Y, YE J, CHEN Y, et al. A patient with severe congenital neutropenia harbors a missense ELANE mutation due to paternal germline mosaicism [J]. Int J Clin Chem, 2022, 526: 14-20.
- [14] LIU Q, ZHANG L, SHU Z, et al. Two paternal mosaicism of mutation in ELANE causing severe congenital neutropenia exhibit normal neutrophil morphology and ROS production [J]. Clin Immunol, 2019, 203:53-58.
- [15] SHU Z, LI X H, BAI X M, et al. Clinical characteristics of severe congenital neutropenia caused by novel ELANE gene mutations [J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 2015:203-207.
- [16] RYDZYNSKA Z, PAWLIK B, KRZYZANO WSKI D, et al. Neutrophil elastase defects in congenital neutropenia [J]. Front Immunol, 2021, 12:653932.
- [17] GARG B, MEHTA H M, WANG B, et al. Inducible expression of a disease-associated ELANE mutation impairs granulocytic differentiation, without eliciting an unfolded protein response [J]. J Biol Chem, 2020, 295(21):7492-500.
- [18] OLOFSEN P A, BOSCH D A, ROOVERS O, et al. PML-controlled responses in severe congenital neutropenia with ELANE-misfolding mutations [J]. Blood Advances, 2021, 5(3):775-786.
- [19] BOO Y J, NAM M H, LEE E H, et al. Cyclic neutropenia with a novel gene mutation presenting with a necrotizing soft tissue infection and severe sepsis: case report [J]. BMC Pediatr, 2015, 15:34.
- [20] 陈扬, 王艳, 张琼, 等. ELANE 基因突变致重症先天性中性粒细胞缺乏症伴牙周损害 1 例 [J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(4):454-459.
- [21] VIGNESH P, MONDAL S, SUDHAKAR M, et al. SARS-CoV-2 infection in a child with severe congenital neutropenia [J]. J Clin Immunol, 2021, 41(6):1165-1168.
- [22] WALI Y, BESHAWI I, FAWAZ N, et al. Co-existence of sickle cell disease and severe congenital neutropenia: First impressions can be deceiving [J]. Eur J Haematol, 2012, 2012: 245-249.
- [23] ITTIWUT R, SENGPANICH K, LAUHAS URAYOTIN S, et al. Clinical and molecular characteristics of Thai patients with ELANE-related neutropenia [J]. J Clin Pathol, 2022, 75(2):99-103.
- [24] PHILIP ROSENBERG S, ALTER B P. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy [J]. Br J Haematol, 2006, 107(12):4628-4635.
- [25] ROSENBERG P S, ZEIDLER C, BOLYARD A A, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy [J]. Br J Haematol, 2011, 150(2):96-99.
- [26] TRAN N T, GRAF R, WULF-GOLDENBERG A, et al. CRISPR-Cas9-mediated ELANE mutation correction in hematopoietic stem and progenitor cells to treat severe congenital neutropenia [J]. Mol Ther, 2020, 28(12):2621-2634.
- [27] MAKARYAN V, KELLEY M L, FLETCHER B, et al. Elastase inhibitors as potential therapies for ELANE-associated neutropenia [J]. J Leuk Biol, 2017, 2017:1143-1151.
- [28] MAKARYAN V, KELLEY M, FLETCHER B, et al. Comparison of Gene editing versus a neutrophil elastase inhibitor as potential therapies for ELANE neutropenia [J]. J Cellular Immunol, 2022, 4(1):19-28.

(收稿日期:2022-12-04 修回日期:2023-03-18)