

自身炎症性疾病的诊疗进展

尹讯章

青岛大学医学部, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月23日; 发布日期: 2023年3月30日

摘要

自身炎症性疾病(autoinflammatory diseases, AIDs)是由于固有免疫系统缺陷或功能紊乱,进而引起全身炎症反应的一组疾病。它多以复发性全身炎症反应和多系统受累为特征,临床上可表现为周期性的发热、皮疹或关节炎等多种形式。近年来,临床医师对该类疾病的认识不断加深,AIDs已成为一组涵盖范围广泛的疾病谱。目前广义的AIDs不仅包括50余种单基因疾病,还包含了一些尚未发现致病基因的多基因病,如全身型幼年特发性关节炎、白塞病、炎症性肠病等。而狭义的AIDs主要指基因突变引起固有免疫失调的单基因遗传病。本综述将着重阐述单基因AIDs的定义、发病机制、分类、临床表现、诊断和治疗。

关键词

自身炎症性疾病, 单基因病, 分类

Advances in the Diagnosis and Treatment of Autoinflammatory Diseases

Xunzhang Yin

Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 30th, 2023

Abstract

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a group of diseases that cause systemic inflammatory responses due to defects or dysfunction of the innate immune system. It is mostly characterized by recurrent systemic inflammatory response and multi-system involvement, and clinically it can be manifested in various forms such as periodic fever, rash or arthritis. In recent years, clinicians have deepened their understanding of such diseases, and AIDs have become a group of diseases covering a wide range of spectrum. At present, AIDs in a broad sense include not only more than 50 single gene diseases, but also some polygenic diseases for which no causative gene has been

found, such as systemic juvenile idiopathic arthritis, Behcet's disease, and inflammatory bowel disease. In the narrow sense, AIDs mainly refer to monogenic genetic diseases in which gene mutations cause innate immune disorders. This review will focus on the definition, pathogenesis, classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment of monogenic AIDs.

Keywords

Autoinflammatory Diseases, Single Gene Disease, Classification

Copyright © 2023 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. AIDs 的定义

1999 年, McDermott [1]等基于家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)和肿瘤坏死因子(TNF)受体相关周期热综合征(TNF receptor-associated periodic fever syndrome, TRAPS)两个致病基因的发现,首次提出 AIDs 的概念。随着二代测序技术在临床的应用,越来越多的单基因 AIDs 不断被发现,对其发病机制的研究逐步深入,AIDs 的定义也在不断完善[1][2]: AIDs 的定义从最初的“自身炎症综合征是一种全身性疾病,其特点是在缺乏高滴度自身抗体或抗原特异性 T 淋巴细胞的情况下,出现明显无刺激性的炎症”,到“是由于局部致病因素引起固有免疫细胞(包括巨噬细胞和中性粒细胞)激活而导致的自身炎症和靶组织损伤”,再到“是由固有免疫系统的缺陷或失调引起的临床综合征,其特征是反复或持续的炎症(急性期反应物升高)和缺乏适应性免疫系统(自身反应性 T 细胞和自身抗体产生)的主要致病作用”,反映了对其发病机制研究的逐渐深入[3]。2018 年国际儿童风湿病试验组织(PRINTO)及 AIDs 研究组织共同对 AID 的定义进行更新[4]: AIDs 是由固有免疫系统缺陷或紊乱引起的一组疾病,这组疾病以反复或持续的炎症反应为特点(急性期炎症蛋白升高)、缺乏适应性免疫系统的参与(缺乏自身反应性 T 淋巴细胞和自身抗体产生)。

2. AIDs 的发病机制

各类 AIDs 是由其特定的疾病基因突变引起,其发病机制也各不相同(表 1~3)。近年来随着对一些新疾病的认识、新基因的发现,也证实了 AIDs 发病机制上存在一致性。

Table 1. Type I interferon diseases in the classification of autoinflammatory diseases (AIDs) of the International Union of Immunology (IUIS) in 2022 [10]

表 1. 2022 年国际免疫学联合会(IUIS)的自身炎症性疾病(AIDs)分类中 I 型干扰素病种类[10]

疾病	基因	遗传方式	OMIM	功能缺陷	相关特征
AD-SAVI	<i>TMEM173</i> (<i>STING</i>)	AD	612374	STING 激活 NK- κ B 和 IRF3 转录通路导致 IFN 表达	皮肤血管病,炎症性肺病,系统性自身炎症,颅内钙化,家族性冻疮样狼疮
AR-SAVI	<i>TMEM173</i> (<i>STING</i>)	AR GOF	615934	STING 激活 NK- κ B 和 IRF3 转录通路导致 IFN 表达	生长迟缓,早发皮疹、发热、呼吸困难、间质性肺炎、多关节炎、自身抗体、炎症指标升高、IFN 基因激活, <i>TMEM173</i> 基因 AD-GOF 所致的 SAVI 拟表型

Continued

ADA2 缺乏症	<i>ADA2</i>	AR	607575	ADAs 使细胞外腺苷失活, 并通过腺苷受体终止信号传导	儿童期发病的结节性多动脉炎, 早发性复发性缺血卒中和发热; 部分患者有低丙种球蛋白血症
TREX1 缺乏症 (AGS1)	<i>TREX1</i>	AR/AD	606609	细胞内异常 ssDNA 沉积导致 I 型干扰素产生增加	经典 AGS, SLE, 家族性冻疮样狼疮
RNASEH2B 缺乏症 (AGS2)	<i>RNASEH2B</i>	AR	610326	细胞内 RNA-DNA 混合物异常堆积导致 I 型干扰素产生增加	经典 AGS, 痉挛性截瘫
RNASEH2C 缺乏症 (AGS3)	<i>RNASEH2C</i>	AR	610330	细胞内 RNA-DNA 混合物异常堆积导致 I 型干扰素产生增加	经典 AGS
RNASEH2A 缺乏症 (AGS4)	<i>RNASEH2A</i>	AR	606034	细胞内 RNA-DNA 混合物异常堆积导致 I 型干扰素产生增加	经典 AGS
SAMHD1 缺乏症 (AGS5)	<i>SAMHD1</i>	AR	606754	不能控制细胞质中的 dNTPs, 导致 I 型干扰素产生增加	经典 AGS, 家族性冻疮样狼疮
ADAR1 缺乏症 (AGS6)	<i>ADAR1</i>	AR	146920	dsRNA 中的腺苷无法被催化脱去氨基, 导致 I 型干扰素产生增加	经典 AGS, 双侧纹状体坏死, 痉挛性截瘫
AGS7	<i>IFIH1</i>	AR	615846	IFIH1 编码的胞质病毒 RNA 受体, 通过 MAVS 适配器分子激活 I 型干扰素信号	经典 AGS, SLE, 痉挛性截瘫, SMS
DNase II 缺乏症	<i>DNASE2</i>	AR	126350	DNase II 活性丧失, 不能降解并消除 DNA, 导致 I 型干扰素信号激活	AGS
LSM11 缺乏症	<i>LSM11</i>	AR	619486	纤维母细胞中 IFN 信号增加	AGS, I 型干扰素病
RNU7-1 缺乏症	<i>RNU7-1</i>	AR	619487	纤维母细胞中 IFN 信号增加	AGS, I 型干扰素病
DNASE1L3 缺乏症所致的 SLE	<i>DNASE1L3</i>	AR	614420	细胞外 DNA 的降解异常导致凋亡细胞的清除障碍	极早发的 SLE, 低补体, 自身抗体 (dsDNA 及 ANCA), 狼疮性肾炎, 低补体荨麻疹样血管炎综合征
SPENCD	<i>ACP5</i>	AR	171640	IFN 上调可能与 pDCs 有关	身材矮小, SP, ICC, SLE, ITP, 免疫性溶贫, 反复细菌和病毒感染
X-连锁网状色素异常症	<i>SAMHD1</i>	XL	301220	不能控制细胞质中的 dNTPs, 导致 I 型干扰素产生增加	色素沉着, 特殊面容, 肺及胃肠道受累
USP18 缺乏症	<i>USP18</i>	AR	607057	ISG15 的负调控缺陷导致 IFN 增加	TORCH 样综合征
OAS1 缺乏症	<i>OAS1</i>	AD GOF	164350	RNA 识别产生的干扰素增加	肺泡蛋白沉积症, 皮疹
CDC42 缺乏症	<i>CDC42</i>	AD	616737	血清 IL-1、IL-18、IFN- γ 、铁蛋白、sCD25、CRP 等升高; 突变导致肌动蛋白功能异常; NK 细胞毒作用减弱	新生儿发病: 全血细胞减少, 发热, 皮疹, 肝脾肿大, 多系统炎症, 骨髓纤维化/增殖, HLH, 小肠结肠炎; 复发性消化道/泌尿道感染; 神经发育迟缓, 生长迟缓
STAT2 R148 功能或调节丧失	<i>STAT2</i>	AR	616636	患者细胞对 IFN- α 高度敏感, 突变的 STAT2 和 USP18 相互作用受损, I 型干扰素的晚期诱导增加 (USP18 负调控 I 型干扰素)	严重致死的早发自身炎症性疾病, 血清 IFN- α 、IL-6、TNF- α 升高, USP 缺陷的拟表型
ATAD3A 缺乏症	<i>ATAD3A</i>	AD/AR	617183	ISG 表达升高, 血清 I 型干扰素升高	神经系统缺陷 (发育迟缓, 痉挛)

Table 2. Types of inflammasomes in the classification of autoinflammatory diseases (AIDs) of the International Union of Immunology (IUIS) in 2022 [10]**表 2.** 2022 年国际免疫学联合会(IUIS)的自身炎症性疾病(AIDs)分类中炎性小体病种类[10]

疾病	基因	遗传方式	OMIM	功能缺陷	相关特征
家族性地中海热	<i>MEFV</i>	AR LOF AD	249100 134610	炎症小体介导产生的 IL-1 β 增加多为 M694V 突变	反复发热, 浆膜炎, 秋水仙碱有效, 易患血管炎和炎症性肠病
甲羟戊酸激酶缺乏症	<i>MVK</i>	AR	260920	影响胆固醇合成, 发病机制不明	周期性发热, 白细胞增多, IgD 水平升高
Muckle-Wells 综合征	<i>NLRP3</i>	AD GOF	191900	冷炎素缺陷	荨麻疹, 感音性耳聋, 淀粉样变性
FCAS1	<i>NLRP3</i>	AD GOF	120100	同上	寒冷暴露后出现非瘙痒性荨麻疹, 关节炎, 寒战, 发热和白细胞增多
NOMID/CINCA	<i>NLRP3</i>	AD GOF	607115	同上	新生儿起病的皮疹, 慢性脑膜炎, 伴有发热和炎症的关节病变
FCAS2	<i>NLRP12</i>	AD GOF	611762	同上	寒冷暴露后出现非瘙痒性荨麻疹, 关节炎, 寒战, 发热和白细胞增多
NLRC4-MAS FCAS4	<i>NLRC4</i>	AD GOF	616050 616115	NLRC4 功能获得性突变导致 IL-1 β 和 IL-18 分泌增加以及巨噬细胞活化	严重小肠结肠炎和 MAS
PLAID FCAS3 或 APLAID	<i>PLCG2</i>	AD GOF	614878 614468	突变导致 IL-1 通路激活	寒冷性荨麻疹, 低丙种球蛋白血症, 体液免疫受损, 自身炎症
NLRP1 缺乏症	<i>NLRP1</i>	AR	617388	NLRP1 炎症小体受累	角化不良, 自身免疫和关节炎
NLRP1 GOF	<i>NLRP1</i>	AD GOF	615225	IL-1 β 升高	掌跖癌, 角膜翳, 复发性呼吸道乳头状瘤
RIPK1 缺乏症	<i>RIPK1</i>	AD	618852	炎症标志物、促炎细胞因子及炎症基因表达增加	自身炎症性疾病, 规律性/持续发热, 淋巴结肿大, 肝脾肿大, 溃疡, 关节痛, 胃肠道症状

Table 3. Types of non-inflammatory body diseases in the classification of autoinflammatory diseases (AIDs) of the International Union of Immunology (IUIS) in 2022 [10]**表 3.** 2022 年国际免疫学联合会(IUIS)的自身炎症性疾病(AIDs)分类中非炎性小体病种类[10]

疾病	基因	遗传方式	OMIM	功能缺陷	相关特征
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	AD	142680	55-kD TNF 受体突变导致细胞内受体滞留或导致可结合 TNF 的可溶性细胞因子受体减少	反复发热, 浆膜炎, 皮疹, 眼或关节炎
PAPA 综合征, 高锌血症和高钙卫蛋白血症	<i>RIPK1</i>	AD	604416	炎症标志物、促炎细胞因子及炎症基因表达增加	侵袭性关节炎, 皮肤炎症, 肌炎
Blau 综合征	<i>NOD2</i>	AD	186580	CARD15 核苷酸结合位点突变, 可能干扰 LPS 和 NF- κ B 信号	虹膜炎, 肉芽肿性滑膜炎, 手指弯曲, 皮疹, 颅神经病变, 30% 出现克罗恩病
ADAM17 缺乏症	<i>ADAM17</i>	AR	614328	TNF- α 产生缺陷	早发腹泻和皮损
Majeed 综合征	<i>LPIN2</i>	AR	609628	尚未明确	慢性复发性多灶性骨髓炎, 输血依赖性贫血, 炎症性皮肤病
DIRA	<i>IL1RN</i>	AR	612852	IL-1 受体拮抗剂突变导致 IL-1 作用难以阻断	新生儿起病的无菌性多灶性骨髓炎, 骨髓炎和脓疱病

Continued

DITRA	<i>IL36RN</i>	AR	614204	IL-36 受体拮抗剂突变导致 IL-8 产生增加	脓疱性银屑病
SLC29A3 病变	<i>SLC29A3</i>	AR	602782	尚未明确	色素沉着, 多毛, 组织细胞增生 - 淋巴肿大综合征(H 综合征)
CAMPS	<i>CARD14</i>	AD	602723	CARD14 突变激活 NF- κ B 途径和产生 IL-8	银屑病
家族性巨颌症	<i>SH3BP2</i>	AD	118400	巨噬细胞高度活化, NF- κ B 增加	下颌骨变性
CANDLE	<i>PSMB8</i> <i>PSMG2</i>	AR/AD AR	256040 609702	突变导致 IFN 信号增加, 机制尚不清楚	挛缩, 脂膜炎, 颅内钙化, 低热
COPA 缺乏症	<i>COPA</i>	AD	616414	COPI 介导的细胞内转运缺陷	Th17 失调和自身抗体产生导致的免疫性关节炎和间质性肺炎
低 OTULIN 血症 /ORAS	<i>OTULIN</i>	AR	615712	LUBAC 诱导的 NF- κ B 激活增加, 导致高水平的促炎因子表达	发热, 腹泻, 皮炎
A20 缺乏症	<i>TNFAIP3</i>	AD	616744	NF- κ B 信号通路抑制缺陷	关节痛, 黏膜溃疡, 眼部炎症
AP1S3 缺乏症	<i>AP1S3</i>	AR	615781	TLR3 异位异常	脓疱型银屑病
ALPI 缺乏	<i>ALPI</i>	AR	171740	肠道内 LPS 抑制不足	炎性肠病
TRIM22	<i>TRIM22</i>	AR	606559	肉芽肿性结肠炎	炎性肠病
TIM3 缺乏症	<i>HAVCR2</i>	AR	618398	由于检查点信号缺陷导致炎症小体活性增加	脂膜炎, HLH 多克隆皮肤 T 细胞浸润或 T 细胞淋巴瘤
C2orf69 缺乏症	<i>C2orf69</i>	AR	619423	尚未明确	早发严重自身炎症性疾病, 常为致死性, 全面发育迟缓, 反复惊厥, 肌无力, 肝功异常
NCKAP1L 缺乏症	<i>NCKAP1L</i>	AR	618982	过度炎症和细胞因子过度产生 (TH1)上调, T 细胞增殖减少, 细胞骨架缺陷	复发性泌尿道感染, 皮疹/皮肤脓肿/特发性皮炎, 溃疡, 淋巴增生/淋巴肿大, 过度炎症, 抗 dsDNA 抗体, 发热, 生长迟缓
SYK GOF	<i>SYK</i>	AD GOF	NA	SYK 磷酸化增加, 增强下游信号	反复感染, 多器官炎症/炎症性疾病(肠道、皮肤、中枢神经系统、肺和肝脏), B 细胞淋巴瘤
HCK GOF	<i>HCK</i>	AD GOF	NA	体外增强 HCK 突变体的激酶活性, 炎性细胞因子的产生增多 (IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α), ROS	皮肤血管炎, 肺部和皮肤炎症细胞浸润(引起肺纤维化), 贫血, 肝脾肿大
PSMB9 GOF	<i>PSMB9</i>	AD GOF	617591	血液炎症因子(IL-6、IL-18、IP-10、IFN- α)和肝酶水平升高, 脑脊液中 IFN- α 升高, IFN- α 和 pSTAT1 过度活化, 蛋白酶体活性降低	严重的自身炎症表型(新生儿起病的发热、皮疹、肌炎、重度肺动脉高压、基底节区钙化), 周期性炎症激活, 免疫缺陷; PRAAS 的不完全表型
IKBKG (NEMO) 5 号外显子缺失	<i>IKBKG</i>	XL	NA	NEMO 突变体缺少 5 号外显子 (NEMO- Δ ex5), 无法结合 TBK1; NEMO- Δ ex5 稳定 IKKi, 从而增加 I 型干扰素产生	发热, 皮疹, 全身自身炎症, 感染, 中枢神经系统受累, 脂膜炎, 葡萄膜炎, 外胚层发育不良
TBK1 缺乏症	<i>TBK1</i>	AR	NA	TNF 诱导 RIPK1 依赖的细胞死亡, 促进自身炎症	慢性系统性自身炎症(多发关节炎、血管炎、皮疹), 神经认知发育延迟

最先认识到的是炎症复合体相关疾病，主要是基于 Martinon [5]等对于炎症复合体的发现，继而演变出了炎症复合体病[6]这一概念，即天然免疫细胞膜表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和危险信号相关分子模式(anger-associated molecular patterns, DAMPs)，与凋亡相关点样蛋白(ACS，一种细胞内接头蛋白)结合后激活半胱氨酸蛋白酶-1 (casepase-1)，共同组成炎症复合体，进而诱导白介素(Interleukin, IL)-1 β 的成熟与分泌，进而引发炎症反应。相关疾病包括 FMF 等。

AIDs 发病机制上的一致性主要包括危险信号感知、细胞应激和免疫受体信号失调[7]。最近，对于 AIDs 固有免疫和获得性免疫共同协作机制的认识逐渐加深[7] [8]：固有免疫通过识别危险信号，引起获得性免疫应答；获得性免疫应答可动员固有免疫，以辅助效应细胞应答。先天性免疫系统和适应性免疫系统的密切相互作用已逐渐消除了自身炎症性疾病和自身免疫性疾病的界限。首先，炎性小体的激活导致辅助性 T 细胞 1 (helper T cell, Th1)和 Th17 分化，形成适应性免疫反应，有助于自身免疫和慢性炎症的发展[9]。此外，特异性浆细胞样树突状细胞对各种刺激产生 I 型干扰素(interferon, IFN)似乎是大多数自身免疫性疾病的关键触发因素[3]。

3. AIDs 的分类

自 2015 年起，国际免疫学联合会(international union of immunological societies expert committee, IUIS)每 2~3 年对 AIDs 的分类进行更新。在 2022 年最新的 IUIS 免疫出生错误(inborn errors of immunity, IEI)分类[10]中，AIDs 被列为 IEI 中的第七类疾病，包括 I 型干扰素病、炎症小体病和非炎症性小体相关疾病三大类(表 1~3)，共 56 种疾病，相较于 2019 年 IUIS 分类[11]，近 2 年新发现的 AIDs 相关疾病有 14 种之多。尽管如此，仍有一些近年来新发现的 AIDs 未被纳入 2022 年 IUIS 分类，如 Sprenkeler 等报道的以肌动蛋白功能异常引起的免疫肌动蛋白病[12]，Steiner 等研究的以 NF- κ B 通路异常激活为主要发病机制的 Rel 病(Relopathies) [13]等。

4. AIDs 的临床表现

AIDs 多发生于新生儿期或低年龄儿童(≤ 5 岁)，通常存在反复持续数日至数周的发热，可存在皮肤、肌肉、关节、呼吸系统、血液系统、神经系统、消化系统、眼、耳等多系统受累。

Table 4. Clinical manifestations of AIDs [3]

表 4. AIDs 的临床表现[3]

鉴别要点	分类	I 型干扰素病	炎性小体病	非炎症性小体病
临床特征		流感样发作性发热、TORCH 样综合征但无宫内感染、冻疮、雷诺现象、脂膜炎/脂肪萎缩、RF 阳性 JIA 样表现但对传统 DMARDs 无效、SLE 表现、非感染性肺间质病变	反复发热、浆膜炎、关节炎、荨麻疹样皮疹、胃肠道症状和神经系统症状	关节或骨髓受累(关节囊性病变、无菌性关节炎、骨髓炎)、皮肤受累(脓疱样皮疹、脂膜炎)、反复发热、消化道或生殖器溃疡
实验室检查		CRP、ESR 正常或轻度升高伴/不伴白细胞减少、低滴度 ANA 及其它自身抗体阳性、脑脊液中白细胞及 IFN 基因标志	炎症指标(CRP、ESR、SAA)升高	炎症指标(CRP、ESR)，自身抗体多为阴性

ANA: 抗核抗体; DMARDs: 改善病情抗风湿药; JIA: 幼年特发性关节炎; RF: 类风湿因子; CRP: C 反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率; SAA: 血清淀粉样物质 A; TORCH: 弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单穿疱疹病毒及其它感染。

此外, AIDs 还可伴有肝脾和淋巴结肿大、流感样症状、乏力、体重减轻等非特异炎症的表现。I 型干扰素病、炎症小体病和非炎症性小体相关疾病这三大类疾病在受累器官上存在明显的特异性[3] [14] (表 4)。

5. AIDs 的诊断流程

5.1. AIDS 预警表现

对于低年龄儿童(≤ 5 岁)不明原因反复发热, 并伴有以下至少 3 项者: ① 反复皮疹; ② 关节痛或关节炎; ③ 反复口腔溃疡; ④ 反复胸痛或腹痛; ⑤ 肺间质病变; ⑥ 反复头痛、呕吐、智力减退; ⑦ 结膜炎、虹膜睫状体炎等眼部病变; ⑧ 不明原因耳聋; ⑨ 不明原因肝脾和淋巴结肿大; ⑩ 炎症指标, 如血常规白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)反复升高。以上症状[15]在充分排除感染、肿瘤和其它风湿免疫性疾病后, 应考虑 AIDs 的可能。

5.2. AIDs 的诊断

对于可疑 AIDs 的患儿需深入挖掘病史, 包括家族史、起病年龄等, 还应仔细询问发热、皮疹、关节痛等其它脏器受累情况的具体特点。此外, 追溯和分析患儿发病以来甚至出生后的化验检查(血常规白细胞、中性粒细胞、CRP、ESR 等)也是十分必要的, 因为对比发作期与发作间期上述炎症指标的变化, 有助于鉴别不同类型的 AIDs [15]。对于临床高度怀疑 AIDs 的患儿, 应建议尽早行基因检测。

6. AIDs 的治疗

欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR) 2015 年发布了 AIDs 的管理指南 [16]。AIDs 的主要治疗目标包括: ① 尽早迅速控制疾病活动; ② 预防疾病和治疗相关的脏器损伤; ③ 使患儿回归正常生活; ④ 提高患儿的生存治疗。由于 AIDs 的病情持续终身, 因此应当采取以患儿家庭为中心的治疗策略, 同时鉴于 AIDs 可有多脏器受累, 治疗需要多学科协作。

AIDs 治疗的主要一线药物为秋水仙碱, 其对大多数 AIDs 有效, 包括 FMF、高 IgD 综合征、坏疽性脓皮病和痤疮(pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PAPA)、肿瘤坏死因子受体相关的周期性发热综合征(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)等; 非甾体抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和糖皮质激素也部分有效。近年来, 随着对 AIDs 发病机制的进一步研究, 使其精准靶向治疗得以实现, 特别是生物制剂在 AIDs 的治疗中效果显著, 例如 TNF 抑制剂(英夫利昔单抗)治疗 TRAPS、IL-1 阻滞剂(阿那白滞素[17])治疗炎症小体病以及 JAK 抑制剂(托法替布、芦可替尼)治疗 I 型干扰素病[18] [19]等。

7. 展望

随着人类基因组学和免疫学知识的不断完善, 以及二代测序技术在临床的应用, AIDs 在过去二十多年飞速发展, 新的疾病和相关致病基因被不断报道, 为 AIDs 患儿的诊断治疗和其它炎症性疾病的研究提供了宝贵的经验。对 AIDs 早期识别、早期诊断、早期干预和治疗, 可以减少相关并发症, 从而改善患儿远期预后。

参考文献

- [1] Mcdermott, M.F., Aksentijevich, I., Galon, J., *et al.* (1999) Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Cell*, **97**, 133-144. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7)

- [2] Mcgonagle, D. and McDermott, M.F. (2006) A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLOS Medicine*, **3**, e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>
- [3] 高思豪, 宋红梅. 快速进展的自身炎症性疾病[J]. 罕见病研究, 2022, 1(3): 238-244.
- [4] Ben-Chetrit, E., Gattorno, M., Gul, A., *et al.* (2018) Consensus Proposal for Taxonomy and Definition of the Autoinflammatory Diseases (AIDs): A Delphi Study. *Annals of Rheumatic Diseases*, **77**, 1558-1565. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212515>
- [5] Martinon, F., Burns, K. and Tschopp, J. (2002) The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL-beta. *Molecular Cell*, **10**, 417-426. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3)
- [6] Masters, S.L., Simon, A., Aksentijevich, I., *et al.* (2009) Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annual Review of Immunology*, **27**, 621-668. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627>
- [7] Martinez-Quiles, N. and Goldbach-Mansky, R. (2018) Updates on Autoinflammatory Diseases. *Current Opinion in Immunology*, **55**, 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.09.014>
- [8] Havnaer, A. and Han, G. (2019) Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, **20**, 539-564. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00440-y>
- [9] Yang, C.A. and Chiang, B.L. (2021) Inflammasomes and Childhood Autoimmune Diseases: A Review of Current Knowledge. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **61**, 156-170. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08825-2>
- [10] Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., *et al.* (2022) Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- [11] Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., *et al.* (2020) Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, **40**, 24-64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
- [12] Sprenkeler, E.G.G., Webbers, S.D.S. and Kuijpers, T.W. (2021) When Actin Is Not Actin' Like It Should: A New Category of Distinct Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Innate Immunity*, **13**, 3-25. <https://doi.org/10.1159/000509717>
- [13] Steiner, A., Harapas, C.R., Masters, S.L., *et al.* (2018) An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. *Current Rheumatology Reports*, **20**, 39. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0749-x>
- [14] Di Donato, G., D'angelo, D.M., Breda, L., *et al.* (2021) Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 6360. <https://doi.org/10.3390/ijms22126360>
- [15] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等. 儿童自身炎症性疾病诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(3): 161-172.
- [16] Ter Haar, N.M., Oswald, M., Jeyaratnam, J., *et al.* (2015) Recommendations for the Management of Autoinflammatory Diseases. *Annals of Rheumatic Diseases*, **74**, 1636-1644. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207546>
- [17] Demir, F., Gürlür, E. and Sözeri, B. (2022) Efficacy of Anakinra Treatment in Pediatric Rheumatic Diseases: Our Single-Center Experience. *Archives of Rheumatology*, **37**, 435-443. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2022.8998>
- [18] Li, W., Wang, W., Wang, W., *et al.* (2022) Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Type I Interferonopathies: A Case Series from a Single Center in China. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 825367. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825367>
- [19] Du, Y., Liu, M., Nigrovic, P.A., *et al.* (2023) Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Monogenic Systemic Autoinflammatory Diseases in Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, 607-618. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.816>