自身炎症性疾病的过去、现在与未来

于仲勋, 宋红梅*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院儿科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: songhm1021@hotmail.com

收稿日期: 2021-04-26; 接受日期: 2021-06-23; 网络版发表日期: 2021-08-19

摘要 自身炎症这一概念源于人们对一类单基因疾病的认识, 这类疾病似乎在无明显诱因的情况下就会产生炎症, 却没有经典自身免疫性疾病中所出现的高滴度的自身抗体或抗原特异性T细胞. 在自身炎症领域蓬勃发展的数十年里, 自身炎症性疾病与固有免疫系统之间的关系愈发清晰, 而多种靶向疗法更为两者之间的关系提供了强有力的支撑. 虽然与白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)大量产生相关的“炎症小体病”是最早被认识的自身炎症性疾病, 但很快人们就发现, 自身炎症性疾病可由多种基因变异引起, 影响一系列固有免疫信号途径, 包括核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路和 I 型干扰素通路等. 这些新发现的疾病、致病基因和信号通路, 都离不开下一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)、全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)等技术的日新月异. 在使用多种研究手段和依托丰富的临床病例资源的背景下, 中国学者, 尤其是协和学者, 在儿童自身炎症性疾病领域亦作出了较为突出的贡献. 在未来, 自身炎症性疾病的疾病谱会进一步扩大, 其与自身免疫性疾病等其他疾病的界限也将不断交叉、渗透甚至融合, 人们对固有免疫系统的认识也将更加深刻.

关键词 自身炎症性疾病, 固有免疫, 免疫缺陷, 基因测序

自身炎症性疾病是一大类疾病, 其核心特征是因自身固有免疫异常而持续产生炎症. 这些疾病的临床表现多样, 可表现在某一特定器官, 也可呈现出全身症状. 固有免疫系统通过识别、消除内源或外源潜在的危险和威胁, 从而保护机体、维持免疫稳态. 当机体携带固有免疫的遗传缺陷时, 如果免疫反应不能自限或因免疫失调导致炎症通路持续激活, 则会出现自身炎症性疾病. 因此, 自身炎症性疾病也是一种原发性免疫缺陷病. 本文将对自身炎症性疾病的起源、发展以及国内外研究现状进行回顾和总结, 并对该领域的未来加以展望.

1 自身炎症性疾病的起源和诞生

一个多世纪以来, 医学科学界一直致力于研究免疫系统是否、何时以及如何与其宿主相对抗的. 早在20世纪初, 诺贝尔生理学或医学奖得主免疫学家保罗·埃利希(Paul Ehrlich)提出了“horror autotoxicus”(可怕的自身毒素)的概念并间接论证机体将采用多种防线来阻止自身攻击的出现^[1]. 而后的研究的确表明, 这些防线的失守确实会出现自身免疫疾病, 且自身抗体及T细胞在疾病的发生发展过程中起重要作用. 到了20世纪后半叶, 一组炎症性疾病引起了大家的关注, 这些没有高滴度自身抗体和抗原特异性T细胞的疾病往

引用格式: 于仲勋, 宋红梅. 自身炎症性疾病的过去、现在与未来. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1031–1039

Yu Z X, Song H M. The past, present and future of autoinflammatory diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1031–1039, doi: 10.1360/SSV-2021-0121

往表现为反复发热, 且似乎还有遗传倾向。这些病包括家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)、高免疫球蛋白D血症伴周期性发热综合征(hyperimmunoglobulinemia D syndrome, HIDS)、Muckle-Wells综合征(Muckle-Wells syndrome, MWS)以及家族性寒冷性荨麻疹等。人类基因组项目(Human Genome Project)的出现以及原位克隆(positional cloning)的研究方式, 让上述疾病中不为人知的基因和免疫调节异常逐渐浮出水面。由于其表型相对明确, 遗传倾向较大, FMF成为最先被研究的周期热综合征。1997年夏天, 两个独立研究团队分别发现了*MEFV*的隐性突变是FMF发病的原因^[2]。尽管当时尚未探清, 随后的研究证实, *MEFV*编码的pyrin是一大分子复合物(pyrin炎症小体)的核心并且其可以激活白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18以及杀手蛋白D(gasdermin D)以对抗细菌毒素^[3]。与FMF相关的*MEFV*的突变降低了pyrin的激活阈值。此外, pyrin蛋白N末端的PYRIN结构域也相继在约20种与免疫相关的蛋白质中被发现。*MEFV*发现的意义不仅仅在于使人们对FMF有了更深层次的认识, 更重要的是, 它也间接证明, 很多具有遗传倾向的周期热综合征并不是FMF, 从而打开了研究其他疾病的大门。随后在1999年, 编码55 kD大小的肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)的基因*TNFRSF1A*被发现, 经深入研究后, 当时存在的家族性希伯尼热(familial Hibernian fever)等几种呈显性遗传的周期热综合征均被重新定义为TNFR相关周期性发热综合征(TNFR-associated periodic syndromes, TRAPS)^[4]。

在发表TRAPS的文章中, 作者首次提出了“自身炎症”的概念, 自此, 这一类没有明显自身免疫现象的炎症性疾病有了正式“身份”并迈入新时代。在随后的2000年, 自身炎症性疾病的概念扩展至包含周期性发热、部分补体疾病、家族性荨麻疹综合征、肉芽肿性疾病、代谢性疾病、贮积病和白塞病等几大类疾病^[5]。当时的自身炎症性疾病的概念主要停留在疾病的临床表型这一层面, 遗传学及功能学研究尚缺乏。此后的20年, 自身炎症性疾病研究进入快速发展时期, 其概念也不断完善、更新至今, 现发展成为包括 I 型干扰素病、炎症小体病、非炎症小体病三大类疾病的一组遗传性炎症性疾病。

2 自身炎症性疾病研究的快速发展时期

过去的20年是自身炎症性疾病研究的快速发展时期, 这既得益于遗传学的发展(加快了新的致病基因的发现速度), 也得益于免疫学家长期以来在固有免疫机制方面不遗余力地探索和钻研。在上述两个重要领域的帮助下, 人们越来越认识到, 自身炎症性疾病往往主要是由固有免疫异常导致的, 尽管部分疾病也可伴随出现适应性免疫的异常。

这20年来, 新发现的自身炎症性疾病可大体分为两类。一类是老基因、新疾病, 相当于对固有免疫系统中已知分子的结构或功能或信号通路的再认识。例如, 既往已知*NLRP4*编码一个炎症小体的关键部分, 它能感知细菌鞭毛蛋白, 而后发现它的功能获得性突变现已证明能增加结肠炎、冷炎症素相关周期热(cryopyrin associated periodic fever, CAPS)样综合征和巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)的发生风险^[6,7]。*NLRP1*编码一种促进炎症小体成核(nucleation)的蛋白, 它的激活性突变被证明可以引起伴有或不伴有关节炎的皮肤病^[8,9]。*TMEM173*编码干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING), 既往已知它是细胞内双链DNA的重要传感器, 而后发现其功能获得性突变可引起血管病、外周坏疽和间质纤维化(STING相关婴儿期起病血管病(STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI))^[10]。*MEFV*编码pyrin蛋白, 尽管其在1997年就被证明可导致FMF, 但后续研究发现其关键磷酸化位点区域的突变会导致显性遗传的慢性中性粒细胞性皮肤病, 即pyrin相关自身炎症伴嗜中性粒细胞性皮肤病(pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis, PAAND)^[11]。

另一类疾病则是新基因、新疾病, 以及与之相对应的新的免疫通路或机制, 而这些全新内容的出现离不开遗传学的帮助。下述举例均为新发现的基因和发病机制。*WDR1*编码一种参与调节细胞骨架的蛋白, 它的功能缺失突变会导致pyrin炎症小体的激活以及IL-18产生的增加^[12];*ADA2*(原*CECR1*)曾被认为是一种在髓样细胞中表达的生长因子, 其功能缺失突变可造成反复发热、早发脑卒中、血管病, 有时也会导致骨髓衰竭和免疫缺陷^[13]。*PSMB8*编码用于降解K48泛素化蛋白质的免疫蛋白酶体的一个组成部分, 其双等位基

因的功能缺失突变则引起发烧、脂膜炎和脂肪营养不良^[14]。TNFAIP3, OTULIN, HOIL-1和HOIP编码调控泛素化过程的蛋白质, 通过影响NF- κ B通路分子的泛素化致病^[15-17]。PLCG2编码表达在造血细胞上的信号分子, 其杂合功能获得性错义突变可导致表现为皮疹、眼部炎症、轻度免疫缺陷和间质性肺病的自身炎症综合征^[18]。TRNT1编码一种普遍表达的酶, 该酶将CCA序列添加到所有tRNA分子的3'末端, 双等位基因低表达突变亦会触发自身炎症综合征, 表现为铁粒幼细胞性贫血伴有免疫缺陷, 发热和发育迟缓sideroblastic anaemia with immunodeficiency, fevers and developmental delay, SIFD)^[19]。还有很多新的疾病, 如 I 型干扰素病, 编码核酸代谢等相关基因的突变会产生Aicardi-Goutières综合征(Aicardi-Goutières syndrome, AGS)等疾病^[20], 在此不再详细展开叙述。根据国际免疫学联合会(International Union of Immunological Societies, IUIS)2019年最新疾病分类^[21], 目前主要的自身炎症性

疾病的种类见表1。

表1中所列的疾病分类只是主流分类的一种, 暂未完全囊括所有的单基因自身炎症性疾病, 且纳入的疾病均发现于2019年及以前。此外, 部分疾病的分类仍存在一定争议, 比如腺苷脱氨酶2缺乏症(deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2)既往被归类于非炎症小体病, 且与NK- κ B/TNF通路的异常相关, 但在此版本中被调整为 I 型干扰素病。而CANDLE病中有明确的 I 型干扰素信号通路的高表达, 且JAK激酶抑制剂治疗有效, 但在该版本中, 被分类为非炎症小体病。从上述现象可以看出, 自身炎症性疾病临床表现众多、发病机制纷繁复杂, 随着相关研究的持续推进, 上述疾病的具体分类很可能会有新的变化。如果对目前已知的自身炎症性疾病的发病机制进行简单分类, 则可主要分成四大类: I 型干扰素信号通路相关、白介素1及其家族相关、NF- κ B及TNF- α 相关及其他机制。具体分类可参见图1。不同的发病机制所产生的疾病呈

图1 单基因自身炎症性疾病的发病机制分类及临床表现示意图

Figure 1 A schematic diagram of the pathogenesis and clinical manifestations of monogenic autoinflammatory diseases

表 1 2019版IUIS自身炎症性疾病^{a)}Table 1 Autoinflammatory diseases listed in the 2019 IUIS classification^{a)}

疾病	基因	遗传模式	OMIM (基因或疾病)	临床表现	类别
SPENCD	<i>ACP5</i>	AR	171640	身材矮小, SP, ICC, SLE, 血小板减少和自身免疫性溶血性贫血, 反复细菌和病毒感染	I 型干扰素病
ADA2缺乏	<i>ADA2</i>	AR	607575	结节性多动脉炎, 早发性复发性缺血性卒中, 发热	I 型干扰素病
ADAR1缺乏, AGS6	<i>ADAR1</i>	AR	146920	经典AGS, BSN, SP	I 型干扰素病
DNASE1L3缺乏	<i>DNASE1L3</i>	AR	602244	系统性红斑狼疮, 狼疮肾炎, 低补体性荨麻疹样血管炎	I 型干扰素病
DNASE2缺乏	<i>DNASE2</i>	AR	126350	肾小球肾炎, 关节病, 血管炎	I 型干扰素病
AGS7	<i>IFIH1 (GOF)</i>	AD	606951	经典AGS, SLE, SP, SMS	I 型干扰素病
OAS1功能获得	<i>OAS1</i>	AD GOF	164350	肺泡蛋白沉积, 皮疹	I 型干扰素病
X-连锁网状色素紊乱症(X-linked reticulate pigmentary disorder)	<i>POLAI</i>	XL	301220	色素沉着, 特征性面容, 肺部和消化道受累	I 型干扰素病
RNASEH2A缺乏, AGS4	<i>RNASEH2A</i>	AR	606034	经典AGS	I 型干扰素病
RNASEH2B缺乏, AGS2	<i>RNASEH2B</i>	AR	610326	经典AGS, SP	I 型干扰素病
RNASEH2C缺乏, AGS3	<i>RNASEH2C</i>	AR	610330	经典AGS	I 型干扰素病
SAMHD1缺乏, AGS5	<i>SAMHD1</i>	AR	606754	经典AGS, FCL	I 型干扰素病
STING相关婴儿期起病血管病, SAVI	<i>TMEM173</i>	AR	612374	皮肤血管病变, 间质性肺疾病, 全身性自身炎症, ICC, FCL	I 型干扰素病
TREX1缺乏, AGS1	<i>TREX1</i>	AR或AD	606609	经典AGS, SLE, FCL	I 型干扰素病
USP18缺乏	<i>USP18</i>	AR	607057	TORCH样综合征	I 型干扰素病
家族性地中海热	<i>MEFV</i>	AR	249100	对秋水仙碱有反应的反复发热, 浆膜炎和炎症, 易患血管炎和炎症性肠病	炎症小体病
家族性地中海热	<i>MEFV</i>	AD	249100	对秋水仙碱有反应的反复发热, 浆膜炎, 易患血管炎和炎症性肠病, 通常为M694del变体	炎症小体病
甲羟戊酸激酶缺乏症(高IgD综合征)	<i>MVK</i>	AR	260920	IgD水平高的周期性发热和白细胞增多	炎症小体病
NLRC4-MAS(巨噬细胞活化综合征)或家族性寒冷性自身炎症综合征4	<i>NLRC4</i>	AD GOF	616115	严重小肠结肠炎和巨噬细胞活化综合征	炎症小体病
NLRP1缺乏	<i>NLRP1</i>	AR	606579	角化不全, 自身免疫和关节炎	炎症小体病
NLRP1功能获得	<i>NLRP1</i>	AD GOF	615225	掌跖瘤, 角膜瘢痕	炎症小体病
家族性寒冷性自身炎症综合征2	<i>NLRP12</i>	AD GOF	611762	寒冷暴露后非瘙痒性荨麻疹, 关节炎, 发冷, 发热, 白细胞增多	炎症小体病
家族性寒冷性自身炎症综合征1	<i>NLRP3</i>	AD GOF	120100	寒冷暴露后非瘙痒性荨麻疹, 关节炎, 发冷, 发热, 白细胞增多	炎症小体病
NOMID或CINCA	<i>NLRP3</i>	AD GOF	607115	新生儿发作性皮疹, 慢性脑膜炎, 发热, 关节炎	炎症小体病
Muckle-Wells综合征	<i>NLRP3</i>	AD GOF	191900	荨麻疹, SNHL, 淀粉样变性	炎症小体病
PLAID或家族性寒冷性自身炎症综合征3或APLAID	<i>PLCG2</i>	AD GOF	614468	寒冷诱发荨麻疹, 低球蛋白血症, 自身炎症	炎症小体病
ADAM17缺乏	<i>ADAM17</i>	AR	614328	早发性腹泻和皮肤病变	非炎症小体相关疾病
ALPI缺乏	<i>ALPI</i>	AR	171740	炎症性肠病	非炎症小体相关疾病
APIS3缺乏	<i>APIS3</i>	AR	615781	脓疱性银屑病	非炎症小体相关疾病
CAMPS(CARD14介导的银屑病)	<i>CARD14</i>	AD	602723	银屑病	非炎症小体相关疾病
COPA缺陷	<i>COPA</i>	AD	6011924	具有Th17调节异常和自身抗体产生的自身免疫性炎症性关节炎和间质性肺疾病	非炎症小体相关疾病

(表1续1)

疾病	基因	遗传模式	OMIM (基因或疾病)	临床表现	类别
TIM-3缺乏	<i>HAVCR2</i>	AR	606652	T细胞淋巴瘤, 皮肤脂膜炎, HLH	非炎症小体相关疾病
DIRA(白细胞介素1受体拮抗剂缺乏)	<i>IL1RN</i>	AR	612852	新生儿多发性无菌性多灶性骨髓炎, 骨髓炎和脓疱病的发作	非炎症小体相关疾病
DITRA(IL-36受体拮抗剂缺乏)	<i>IL36RN</i>	AR	614204	脓疱性牛皮癣	非炎症小体相关疾病
Majeed综合征	<i>LPIN2</i>	AR	609628	慢性复发性多灶性骨髓炎, 依赖输血的贫血, 皮肤炎症性疾病	非炎症小体相关疾病
Blau综合征	<i>NOD2</i>	AD	186580	葡萄膜炎, 肉芽肿性滑膜炎, 关节挛缩, 皮疹和颅神经病, 克罗恩病	非炎症小体相关疾病
Otulin缺陷/ORAS	<i>OTULIN</i>	AR	615712	发热, 腹泻, 皮炎	非炎症小体相关疾病
CANDLE	<i>PSMB8</i>	AR	256040	关节挛缩, 脂膜炎, ICC, 发热	非炎症小体相关疾病
CANDLE	<i>PSMB8</i>	AD	256040	关节挛缩, 脂膜炎, ICC, 发热	非炎症小体相关疾病
CANDLE	<i>PSMG2</i>	AR	609702	脂膜炎, 脂肪营养不良, 自身免疫性溶血性贫血	非炎症小体相关疾病
PAPA综合征	<i>PSTPIP1</i>	AD	604416	破坏性关节炎, 皮疹, 肌炎	非炎症小体相关疾病
巨颌症	<i>SH3BP2</i>	AD	118400	颌骨变性	非炎症小体相关疾病
SLC29A3突变	<i>SLC29A3</i>	AR	602782	色素沉着, 过度发汗, 组织细胞增生, 淋巴结病	非炎症小体相关疾病
A20单倍剂量不足	<i>TNFAIP3</i>	AD LOF	616744	关节痛, 黏膜溃疡, 眼部炎症	非炎症小体相关疾病
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	AD	142680	反复发热, 浆膜炎, 皮疹, 眼炎, 关节炎	非炎症小体相关疾病
TRIM22相关性肠炎病	<i>TRIM22</i>	AR	606559	肉芽肿性结肠炎	非炎症小体相关疾病

a) SPENCD: spondyloenchondrodysplasia, 脊柱软骨发育不良伴免疫调节异常; NOMID: neonatal onset multisystem inflammatory disease, 新生儿多系统炎症性疾病; CINCA: chronic infantile neurologic, cutaneous, and arthritis, 慢性婴儿神经系统皮肤和关节综合征; PLAID: PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation, PLCG2相关抗体缺陷和免疫失调; PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne, 化脓性无菌性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮; AD: autosomal dominant, 常染色体显性; AR: autosomal recessive, 常染色体隐性; BSN: bilateral striatal necrosis, 双侧纹状体坏死; FCL: familial chilblain lupus, 家族性冻疮样狼疮; GOF: gain of function, 功能获得; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis, 噬血细胞综合征; ICC: intracranial calcification, 颅内钙化; LOF: loss of function, 功能缺失; SLE: systemic lupus erythematosus, 系统性红斑狼疮; SNHL: sensorineural hearing loss, 感音神经性耳聋; SP: spastic paraparesis, 痉挛性截瘫

现出的主要临床表现会有所不同, 具体可参见表1。但总体而言, 典型的自身炎症性疾病的临床表现包括发热、皮疹、骨骼肌肉关节病变、中枢神经系统病变、间质性肺疾病等。

尽管FMF带有“地中海”这样强烈暗示疾病高发地域的字眼, 但这并不意味着该病仅在地中海地区流行。实际上, 北京协和医院儿科及其他国内多家致力于儿童不明原因发热的诊治单位均观察到, 秋水仙碱治疗对部分发热、关节炎、腹痛、炎症指标升高的患儿有效并临床拟诊为家族性地中海热。由于20年前基因测序技术在国内的发展要稍晚于国外, 北京协和医院儿科自2008年开始对疑诊为FMF的患儿进行基因测序, 截至2019年共明确基因诊断11例患儿^[22], 并对曾经误诊的3例患儿在《中华儿科杂志》上首次进行病例报道^[23], 进而推动全国同道对该疾病的认识。除FMF外,

北京协和医院儿科还在国内首次报道了Blau综合征的基因型分析并在国际上报道了儿童Blau综合征的眼部损害^[24,25], 报道了中国首例SAVI、SPENCD、A20单倍剂量不足、ADA2缺陷、NLR相关自身炎症性疾病、ROSAH综合征等疾病^[26-31], 上述首例疾病的基因诊断均紧跟国际前沿进展甚至是保持同步, 其中由*ALPK1*基因突变导致的ROSAH综合征即将被纳入最新一版的自身炎症性疾病分类表中。此外, 北京协和医院儿科还对I型干扰素病、蛋白酶体病和单基因自身炎症性疾病的药物治疗等进行中英文综述^[20,32,33], 既带动了国内儿童免疫学界在自身炎症性疾病领域上的发展, 又增加了国外专家对中国儿童自身炎症性疾病的认识。近期北京协和医院儿科对2008~2019年共诊断的79例儿童单基因自身炎症性疾病进行回顾总结并发表在国际免疫学联合会会刊上, 并指出多学科诊疗(multi-

disciplinary treatment, MDT)模式是诊治儿童自身炎症性疾病的关键^[34], 可参考图2。除了北京协和医院儿科, 国内其他医学中心在自身炎症性疾病领域亦有突出贡献。其中, 北京儿童医院团队^[35]指出, *NLRP3*的D305N突变与家族性寒冷性自身炎症综合征1型的严重脏器受累高度相关; 香港大学深圳医院^[36]报道了我国首例儿童PAPA患者并先后尝试托珠单抗、英夫力昔单抗、IL-1拮抗剂等进行治疗并取得良好效果; 广州市妇女儿童医学中心^[37]联合澳大利亚研究团队对*NLR4-MAS*开展相关机制研究, 发现*NLR4*的LRR区域突变可引起自身炎症的产生; 而深圳市儿童医院对*CDC42*缺陷^[38]、*HA20*^[39]等疾病也分别做了病例报道及机制探索; 重庆医科大学附属儿童医院^[40]对2例既往因呼吸循环衰竭死亡患儿进行回顾性分析并测序后发现, 该2例患儿生前患有SAVI病, 进一步凸显了早期识别、早期诊断、早期治疗的重要性。

3 自身炎症性疾病研究的未来与展望

尽管无法预知未来, 但自身炎症性疾病领域势必

在将来有更大的发展。新的致病基因、新的调控通路、新的靶向疗法将毫无疑问地成为未来的主旋律。随着新疾病、新技术的不断涌现, 人们对经典的、目前已知的自身炎症性疾病的认识也将越发深刻。对于目前二代测序未能给出答案的部分高度怀疑为自身炎症性疾病的患者, 三代测序、RNA测序、单细胞测序及甲基化测序等必将有所作为、崭露头角。此外, 随着单基因疾病的不断发现和深入研究, 多基因炎症性疾病, 如白塞氏病^[41]、幼年特发性关节炎全身型等的发病机制和治疗手段也将变得清晰、明确。还需指出的是, 很多重大疾病及常见疾病, 例如急性心肌梗死、痛风以及近期造成世界大流行的新冠肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)等, 均有或器官层面或多系统层面的炎症通路的激活甚至是炎症风暴的出现, 白介素1 β 单抗、白介素6单抗等“抗炎治疗”在治疗上述疾病中亦有贡献^[42,43]。因此, 自身炎症性疾病领域的持续快速发展对多个其他看似无关的领域的发展亦有显著的促进作用。

虽然自身炎症性疾病的发展鼓舞人心, 但在未来, 仍有许多问题需要解决, 例如, 自身炎症性疾病间发

图2 自身炎症性疾病的MDT诊疗流程。MEFV, ADA2, NOD2, NLRP3, TNFAIP3为针对高度典型的病人直接进行Sanger测序, 此处仅列举5个代表性基因。panel, 基因包; WES, 全外显子组测序; WGS, 全基因组测序

Figure 2 Flow chart of treatment process including MDT session for autoinflammatory diseases. MEFV, ADA2, NOD2, NLRP3, TNFAIP3 were directly sequenced by Sanger for highly typical patients, and only 5 representative genes are listed here. WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing

作的本质是什么? 有些相同或相似的基因型为何会存在显著的个体差异? 微生物或者是菌群在自身炎症性疾病中扮演着什么样的角色? 单基因自身炎症性疾病有哪些表观遗传修饰? 怎样对自身炎症性疾病进行规

范化诊治? 生物制剂、小分子靶向药、骨髓移植的采用时机是何时? 相信在国内外一代又一代免疫学家和医务工作者的不断努力下, 上述问题的答案在未来会被逐一揭晓.

参考文献

- 1 Silverstein A M. Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. *Nat Immunol*, 2001, 2: 279–281
- 2 The International FMF Consortium . Ancient missense mutations in a new member of the roret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997, 90: 797–807
- 3 Park Y H, Wood G, Kastner D L, et al. Pypin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, 2016, 17: 914–921
- 4 McDermott M F, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999, 97: 133–144
- 5 Galon J, Aksentijevich I, McDermott M F, et al. *TNFRSF1A* mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12: 479–486
- 6 Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of *NLR4* causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*, 2014, 46: 1135–1139
- 7 Canna S W, de Jesus A A, Gouni S, et al. An activating *NLR4* inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, 2014, 46: 1140–1146
- 8 Zhong F L, Mamaï O, Sborgi L, et al. Germline *NLRP1* mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell*, 2016, 167: 187–202.e17
- 9 Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, et al. A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (*NLRP1*-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1191–1198
- 10 Liu Y, Jesus A A, Marrero B, et al. Activated sting in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*, 2014, 371: 507–518
- 11 Masters S L, Lagou V, Jru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pypin activation. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 332ra45
- 12 Standing A S I, Malinova D, Hong Y, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene *WDRI*. *J Exp Med*, 2017, 214: 59–71
- 13 Zhou Q, Yang D, Ombrello A K, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in *ADA2*. *N Engl J Med*, 2014, 370: 911–920
- 14 Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4150–4160
- 15 Zhou Q, Wang H, Schwartz D M, et al. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016, 48: 67–73
- 16 Boisson B, Laplantine E, Prando C, et al. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol*, 2012, 13: 1178–1186
- 17 Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 10127–10132
- 18 Zhou Q, Lee G S, Brady J, et al. A hypermorphic missense mutation in *PLCG2*, encoding phospholipase Cy2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet*, 2012, 91: 713–720
- 19 Giannelou A, Wang H, Zhou Q, et al. Aberrant tRNA processing causes an autoinflammatory syndrome responsive to TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77: 612–619
- 20 Yu Z X, Song H M. Toward a better understanding of type I interferonopathies: A brief summary, update and beyond. *World J Pediatr*, 2020, 16: 44–51

- 21 Tangye S G, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*, 2020, 40: 24–64
- 22 Li J, Wang W, Zhong L, et al. Familial Mediterranean fever in Chinese children: A case series. *Front Pediatr*, 2019, 7: 483
- 23 Li J, Zhang Y, Wang W, et al. Three cases with familial Mediterranean Fever misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2017, 55: 383–387 [李冀, 张岩, 王薇, 等. 误诊为幼年型特发性关节炎的儿童家族性地中海热三例. 中华儿科杂志, 2017, 55: 383–387]
- 24 Wang W, Wei M, Song H M, et al. Mutations of *NOD2* gene and clinical features in Chinese Blau syndrome patients (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2014, 52: 896–901 [王薇, 魏珉, 宋红梅, 等. Blau综合征患者*NOD2*基因突变及临床特点分析. 中华儿科杂志, 2014, 52: 896–901]
- 25 Wu S, Zhong L, Sun Z, et al. Ocular features in Chinese patients with Blau syndrome. *Ocular Immunol Inflamm*, 2020, 28: 79–85
- 26 Yu Z X, Zhong L Q, Song H M, et al. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: First case report in china (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2018, 56: 179–185 [于仲勋, 钟林庆, 宋红梅, 等. 干扰素基因刺激蛋白相关婴儿期起病的血管病一例. 中华儿科杂志, 2018, 56: 179–185]
- 27 Zhong L Q, Wang L, Song H M, et al. Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation: A case report and literature review (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2018, 56: 611–616 [钟林庆, 王琳, 宋红梅, 等. 椎体软骨发育不良伴免疫调节异常一例并文献复习. 中华儿科杂志, 2018, 56: 611–616]
- 28 Zhong L Q, Wang W, Wang L, et al. A report of clinical characteristics of 2 Chinese pedigrees with haploinsufficiency of *A20* and literature review (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2019, 57: 922–927 [钟林庆, 王薇, 王琳, 等. *A20*单倍剂量不足二家系并文献复习. 中华儿科杂志, 2019, 57: 922–927]
- 29 Wang W, Zhang T, Zheng W, et al. Diagnosis and management of adenosine deaminase 2 deficiency children: The experience from China. *Pediatr Rheumatol*, 2021, 19: 44
- 30 Wang W, Zhou Y, Zhong L Q, et al. The clinical phenotype and genotype of *NLRP12*-autoinflammatory disease: A Chinese case series with literature review. *World J Pediatr*, 2020, 16: 514–519
- 31 Zhong L, Wang J, Wang W, et al. Juvenile onset splenomegaly and oculopathy due to germline mutation in *ALPK1*. *J Clin Immunol*, 2020, 40: 350–358
- 32 Yu Z X, Song H M. A description of pharmaceutical therapies for monogenic autoinflammatory diseases (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2019, 57: 966–969 [于仲勋, 宋红梅. 单基因自身炎症性疾病的药物治疗. 中华儿科杂志, 2019, 57: 966–969]
- 33 Zhong L Q, Song H M. Immunoproteasome and proteasome-associated autoinflammatory syndrome (in Chinese). *Chin J Rheumatol*, 2018, 22: 485–489 [钟林庆, 宋红梅. 免疫蛋白酶体及相关的自身炎症性疾病. 中华风湿病学杂志, 2018, 22: 485–489]
- 34 Wang W, Yu Z, Gou L, et al. Single-center overview of pediatric monogenic autoinflammatory diseases in the past decade: A summary and beyond. *Front Immunol*, 2020, 11: 565099
- 35 Li C, Tan X, Zhang J, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in 15 chinese children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1436–1444
- 36 Liang W L, Li H G, Zhong G, et al. Targeted therapy of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA): A case report and literature review (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2020, 58: 977–981 [梁伟玲, 李汉广, 钟共, 等. 化脓性无菌性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮综合征一例并文献复习. 中华儿科杂志, 2020, 58: 977–981]
- 37 Moghaddas F, Zeng P, Zhang Y, et al. Autoinflammatory mutation in *NLRP4* reveals a leucine-rich repeat (LRR)-LRR oligomerization interface. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142: 1956–1967.e6
- 38 He T, Huang Y, Ling J, et al. A new patient with NOCARH syndrome due to *CDC42* defect. *J Clin Immunol*, 2020, 40: 571–575
- 39 He T, Huang Y, Luo Y, et al. Haploinsufficiency of *A20* due to novel mutations in *TNFAIP3*. *J Clin Immunol*, 2020, 40: 741–751
- 40 Cao Y, Jiang L P. The challenge of diagnosing SAVI: Case studies. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2019, 32: 167–172
- 41 Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*, 2017, 49: 438–443
- 42 Ridker P M, Everett B M, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1119–1131
- 43 Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: A cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3: e253–e261

The past, present and future of autoinflammatory diseases

YU ZhongXun & SONG HongMei

Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

The concept of autoinflammatory disease originated from the recognition of a class of monogenic diseases that appeared to produce inflammation in the absence of an obvious trigger, but without the high titer of autoantibodies or antigen-specific T cells seen in classical autoimmune diseases. Over the decades of the burgeoning field of autoinflammation, the relationship between autoinflammatory diseases and the innate immune system has become clearer, and the relationship between the two is strongly supported by a variety of targeted therapies. While “inflammasomopathy” associated with large production of interleukin-1 β (IL-1 β) was the first recognized autoinflammatory disease, it was soon discovered that autoinflammatory diseases can be caused by a variety of genetic variants affecting a range of intrinsic immune signaling pathways, including the nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway and the type I interferon pathway. These newly discovered diseases, causative genes and signaling pathways are inseparable from the rapid advances in next-generation sequencing (NGS), genome-wide association studies (GWAS) and other technologies. Chinese scholars, especially those at PUMCH, have made outstanding contributions in the field of autoinflammatory diseases in children, using a variety of research tools and abundant clinical case resources. In the future, the spectrum of autoinflammatory diseases will further expand, and the boundaries with other diseases, such as autoimmune diseases, will continue to cross, penetrate and even integrate, and the understanding of the intrinsic immune system will become more profound.

autoinflammatory disease, innate immunity, immune deficiency, genetic sequencing

doi: [10.1360/SSV-2021-0121](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2021-0121)