

自身炎症性疾病的神经系统表现

龙茜雅* 曾进胜*[⊗]

【摘要】自身炎症性疾病(autoinflammatory diseases, AID)是近年来高度受关注的一类遗传性疾病,其主要特征是固有免疫失调引起的全身性炎症反应,与自身免疫性疾病不同的是,本病通常缺乏自身抗体或抗原特异性T细胞。AID多于幼年起病,可累及全身多系统,其中神经系统表现可为主要或首发症状,包括头痛、亚急性脑病、无菌性脑膜炎、脑血管病变、颅内钙化、脑实质损害和脑神经病等。目前诊断AID主要依赖临床表型和基因检测。神经功能残障是影响患者临床预后的重要因素,故通过重要临床线索早期识别、诊断AID并尽早启动治疗,对于改善患者临床预后具有重要意义。

【关键词】遗传性自身炎症性疾病 神经系统 临床表现 头痛 亚急性脑病 无菌性脑膜炎 颅内钙化 早发性卒中

【中图分类号】R741

【文献标识码】A

Neurological manifestations of autoinflammatory diseases. LONG Xiya, ZENG Jinsheng. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Provincial Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases, National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 58 Zhongshan Second Road, Guangzhou 510080, China. Tel: 020-87755766.

【Abstract】Autoinflammatory diseases(AID)are growing group of genetic diseases of great concern caused by exaggerated activation of innate immunity. Different from autoimmune diseases, AID are characterized by unprovoked recurrent attacks of systemic inflammation without presence of auto-antibodies and antigen-specific T cells. AID typically occurs at early childhood and can have multiple organs involved. Neurological manifestations are one of the major clinical features in some cases including headache, subacute encephalopathy, febrile meningitis, cerebrovascular diseases, intracranial calcification, parenchymal damage and cranial neuropathy. The diagnosis of AID currently relies on clinical phenotypes and genetic testing. Neurological disability is an essential factor affecting the clinical prognosis of patients, so early identification and diagnosis of AID by vital clinical clues and early initiation of treatment are of great importance to improve the clinical prognosis.

【Key words】Hereditary autoinflammatory diseases Nervous system Clinical manifestations Headache Subacute encephalopathy Febrile meningitis Intracranial calcification Early stroke

自身炎症性疾病(autoinflammatory diseases, AID)是一种遗传性免疫缺陷病,在缺乏感染等明显诱因的情况下,机体的固有免疫系统异常激活,对某个特异性器官或全身造成持续性炎症损害。该类疾病由于缺乏自身免疫性疾病中典型的高滴度自身抗体或抗原特异性T细胞,而与自身免疫性疾病不同^[1]。经典AID为单基因遗传性疾病,但广义的

AID也可包含一些多基因疾病,如成人still病、白塞病和克罗恩病等。神经系统是AID常见受累部位,相关表现可为主要临床特征或首发症状^[2]。这些表现具有显著多样性,但缺乏特异性。部分神经系统损害可仅表现为影像学异常,如无症状性颅内钙化,这为本病的诊断带来很大挑战。目前,国内多数神经科医生对这类疾病了解甚少。本文重点介绍单基因遗传性AID的常见神经系统表现,以提高神经科医生对此类疾病的认识,避免误诊或误治。

1 自身炎症性疾病的基本特征

AID多于婴幼儿期起病,常表现为反复发热,伴皮疹、

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.01.008

* 中山大学附属第一医院神经科,广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室,国家临床重点专科,国家重点学科(广州 510080)

[⊗] 通信作者(E-mail: zengjs@pub.guangzhou.gd.cn)

浆膜炎、关节炎/痛和淋巴结肿大等慢性炎症症状。部分患者可成年后才发病,与儿童相比,更易携带外显率低型基因突变,且临床表现更不典型^[3]。与自身免疫性疾病不同的是,AID中参与炎症反应的主要是单核巨噬细胞,而非T细胞或B细胞,故通常缺乏高滴度自身抗体,但常有白介素(interleukin, IL)-1、I型干扰素(interferon, IFN)等炎症因子水平的升高^[1]。发作期常有急性期反应物水平升高,发作间期可下降或恢复正常,故急性期反应物水平升高提示患者可能处于疾病活动期,但其水平正常也不能排除AID的诊断。

AID主要通过常染色体隐性或显性遗传,发病机制是各种基因缺陷导致固有免疫途径的关键节点失调,如危险信号感知、细胞应激或下游受体信号异常等,并主要激活IL-1、I型IFN、核因子(nuclear factor, NF)- κ B等介导的信号通路^[4-5]。随着AID确诊病例的增多,研究者发现不少患者可合并自身免疫或免疫缺陷表现,提示AID并非单纯的全身炎症反应,而自身炎症、自身免疫及免疫缺陷之间存在错综复杂的相互作用^[5]。

目前大多数AID缺乏明确的诊断标准,其诊断需结合临床表现、家族史、辅助检查结果(如红细胞沉降率加快、C反应蛋白升高、炎症因子水平升高等)等来综合判断。基因检测结果具有确诊意义,但部分具有典型临床表现患者,其致病基因检测也可阴性^[6]。多数AID也缺乏规范疗法,临床上可选秋水仙碱、糖皮质激素、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂、生物制剂和造血干细胞移植等治疗。其中包括IL-1/6拮抗剂、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 拮抗剂和Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂等在内的生物制剂很有应用前景,但其长期有效性和安全性有待进一步观察^[7-8]。

2 自身炎症性疾病的分类

AID具有多种分类方法,如按遗传方式、炎症信号通路和临床表现等进行分类,但这些分类均没有纳入部分新命名或新发现的AID。目前被广泛接受的是国际免疫学联合会(the International Union of Immunological Societies, IUIS)于2022年发布的原发性免疫缺陷病的最新分类,根据分子机制将单基因遗传性AID分为I型干扰素病、炎症小体相关性和非炎症小体相关性AID三大类^[9]。本文也基于该分类,对常累及神经系统的AID的疾病特征^[10-41]进行总结(表1)。

3 自身炎症性疾病的神经系统表现

反复发热等全身多系统的慢性炎症是AID最主要的临

床表现,其中神经系统受累以中枢神经系统为主,表现为头痛、亚急性脑病、无菌性脑膜炎、脑血管病变、颅内钙化和脑实质损害等。神经影像学异常发现在AID中很常见,可伴有或缺乏相应临床症状。患者也可有周围神经系统受累,主要为脑神经损害,尤以感音神经性听力损害和视神经损害常见。

3.1 中枢神经系统表现

3.1.1 头痛 在AID的神经系统损害表现中,头痛最常见。一项纳入80例中国成年AID患者的队列研究显示,31例患者具有神经系统表现,其中头痛高达90.3%^[27]。具体的头痛类型可为慢性持续性头痛、反复发作的周期性头痛、偏头痛、紧张型头痛以及丛集性头痛等^[27, 42]。然而,头痛的致病机制目前尚不明确,也尚未在不同头痛类型与各种AID之间发现明确的特异性对应关系。患者可能因脑炎、脑膜炎和颅内高压等损害而出现头痛,如冷炎症素相关周期性综合征、家族性地中海热等^[27];也有患者在间歇期或后遗症期出现头痛;还有部分患者仅有非特异性头痛,并不对应颅内病变,如脱氧核糖核酸酶II缺乏症^[12]、NLRP12相关性AID^[27]、高IgD伴周期性发热综合征(hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS)^[32]和肿瘤坏死因子受体相关周期性发热综合征(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)^[27, 33]等神经系统损害轻的AID。虽然AID多于婴幼儿期起病,此时患儿难以准确描述头痛症状,但对于部分成年期起病或确诊的患者,头痛仍是不可忽视的重要主诉。

3.1.2 亚急性脑病 Aicardi-Goutières综合征(Aicardi-Goutières syndrome, AGS)是一种具有显著遗传和临床异质性的I型干扰素病。以常染色体隐性遗传为主,少数可为常染色体显性遗传^[10]。已发现7个致病基因,包括*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR1*及*IFIH1*,分别导致AGS1-7型。其中,*RNASEH2B*突变最为常见,约占36%^[10]。近年来有报道*LSM11*和*RNU7-1*功能缺失型突变也可以导致AGS样表型^[11]。AGS以神经系统和皮肤受累为主,临床表现与宫内感染相似。大多数患者于1岁以内起病,也有少数可起病于1岁后^[10]。多数患儿出生后有一段相对正常的发育时期,至几月龄甚至1岁后,以亚急性脑病起病,表现为进行性脑萎缩、肌痉挛、肌张力障碍、癫痫、精神发育迟缓或倒退性改变(如丧失已获得的运动技能)、皮质盲、脑脊液慢性淋巴细胞增多症等。也有部分患儿(22.8%)可在刚出生时即有明显的宫内感染样表现(最常见于*TREX1*突变),包括易激惹、喂养困难、惊厥、眼球震颤、肌

表1 常累及神经系统的AID的基本特征

疾病名称	致病基因	遗传方式	起病年龄	临床特征
I型干扰素病				
AGS1-7	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2B</i> <i>RNASEH2C</i> <i>RNASEH2A</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	常染色体隐性遗传, 多为1岁以内 常染色体显性遗传		亚急性脑病、智力障碍、颅内钙化、脑白质病变、脑萎缩、脑脊液慢性淋巴细胞增多症、家族性冻疮等 ^[10]
LSM11 deficiency	<i>LSM11</i>	常染色体隐性遗传	与 AGS 相似	与 AGS 相似 ^[11]
RNU7-1 deficiency	<i>RNU7-1</i>	常染色体隐性遗传	与 AGS 相似	与 AGS 相似 ^[11]
DNase II deficiency	<i>DNASE2</i>	常染色体隐性遗传	多为新生儿期	与 AGS 相似 ^[12]
DADA2	<i>ADA2</i>	常染色体隐性遗传	多为10岁以内, 据报道最晚于59岁起病 ^[13]	反复发热、早发性或反复发作性卒中、PAN、网状青斑、低γ球蛋白血症等 ^[13]
SPENCD	<i>ACP5</i>	常染色体隐性遗传	出生后至青春期, 据报道最晚于19岁起病 ^[14]	身材矮小、肌痉挛、痉挛性截瘫、精神发育迟缓、颅内钙化、SLE、AITP、AIHA、反复感染等 ^[15]
ISG15 deficiency	<i>ISG15</i>	常染色体隐性遗传	出生后(接种卡介苗)至学龄期	颅内钙化、癫痫、皮肤溃疡、分枝杆菌易感性等 ^[16-17]
USP18 deficiency	<i>USP18</i>	常染色体隐性遗传	胎儿期至新生儿期	假性TORCH综合征 ^[18]
STAT2 R148 LOF/regulation	<i>STAT2</i>	常染色体隐性遗传	新生儿期	与 USP18 deficiency 相似 ^[19-20]
SAVI	<i>TMEM173</i>	常染色体隐性遗传	多为1岁以内, 报道2例为成年后起病, 具体起病年龄不详 ^[21]	炎症性间质性肺病、皮肤血管病变、反复发热、全身炎症、颅内钙化、家族性冻疮等 ^[22]
ATAD3A deficiency	<i>ATAD3A</i>	常染色体显性遗传, 常染色体隐性遗传	多为1岁以内	痉挛性截瘫、肌张力障碍、肌痉挛、生长发育迟缓、癫痫、脑发育不良、心脏病等 ^[23-25]
炎症小体相关性AID				
CAPS	<i>NLRP3</i>	常染色体显性遗传	多为1岁以内, 据报道最晚于71岁起病 ^[26]	寒冷刺激后发热和白细胞升高、荨麻疹样皮疹、SNHL、淀粉样变、头痛、无菌性脑膜炎、关节痛/炎等 ^[6]
FCAS2/ NLRP12-AD	<i>NLRP12</i>	常染色体显性遗传	出生后至青春期, 据报道最晚于61岁起病 ^[27]	与 CAPS 相似 ^[27]
FMF	<i>MEFV</i>	常染色体隐性遗传, 常染色体显性遗传	多为20岁以内, 据报道最晚于78岁起病 ^[28]	反复发热、浆膜炎、肌痛、秋水仙碱治疗反应好、血管炎、炎症性肠病易感性等 ^[29-30]
HIDS	<i>MVK</i>	常染色体隐性遗传	多为1岁以内, 据报道最晚于42岁起病 ^[31]	反复发热、白细胞升高、IgD升高等 ^[32]
非炎症小体相关性AID				
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	常染色体显性遗传	出生后至青春期, 约22%成年后起病, 据报道最晚于63岁起病 ^[33]	反复发热、浆膜炎、皮疹、眼或关节炎等 ^[27, 33]
Blau 综合征	<i>NOD2</i>	常染色体显性遗传	多为5岁以内	肉芽肿性皮疹、关节滑膜炎、虹膜睫状体炎、脑神经病变、克罗恩病(30%)等 ^[34-35]
CANDLE	<i>PSMB8</i>	常染色体隐性遗传, 常染色体显性遗传	出生后至婴儿早期	反复发热、皮疹、脂膜炎、关节挛缩、颅内钙化等 ^[36]
C2orf69 deficiency	<i>C2orf69</i>	常染色体隐性遗传	出生后至婴儿早期	早发的致死性全身炎症、全面生长发育迟缓、反复发作癫痫、肌无力、脑发育畸形、肝功能异常等 ^[37-38]
PSMB9 GOF	<i>PSMB9</i>	常染色体显性遗传	新生儿期	发热、皮疹、肌炎、严重肺动脉高压、基底节钙化、免疫缺陷等 ^[39-40]
IKBK (NEMO exon 5 deletion)	<i>IKBK</i>	X染色体连锁遗传	出生后至婴儿早期	发热、皮疹、全身炎症、中枢神经系统受累、脂膜炎、葡萄膜炎、肝脾大、外胚层发育不良等 ^[41]
TBK1 deficiency	<i>TBK1</i>	常染色体隐性遗传	多为1岁以内	多关节炎、皮肤血管炎、精神发育迟缓、癫痫、运动障碍等 ^[41]

注: AIHA (autoimmune hemolytic anemia) 自身免疫性溶血性贫血; AITP (autoimmune thrombocytopenic purpura) 自身免疫性血小板减少性紫癜; BSN (bilateral striatal necrosis) 双侧纹状体坏死; FCAS2 (familial cold autoinflammatory syndrome 2) 家族性寒冷型自身炎症综合征 2; GOF (gain of function) 功能获得; IgD (immunoglobulin D) 免疫球蛋白 D; LOF (loss of function) 功能缺失; PAN (polyarteritis nodosa) 结节性多动脉炎; SLE (systemic lupus erythematosus) 系统性红斑狼疮; SNHL (sensorineural hearing loss) 感音神经性听力丧失; TORCH (toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, and herpes infections) 弓形虫、其他、风疹、巨细胞病毒及疱疹病毒感染。

痉挛、肌张力障碍、头控差、姿势反射异常、发热、溶血性贫血、血小板减少症、肝脾大等^[10, 43]。上述亚急性期持续进展数月后,多转入相对平台期,可遗留不同程度的后遗症,包括智力障碍、生长发育迟缓、小颅畸形、痉挛性截瘫、肌张力障碍、癫痫及语言障碍等^[10, 43]。其他常见表现包括冻疮样皮疹、系统性红斑狼疮样表现、青光眼、甲状腺功能低下等^[10]。目前常应用JAK抑制剂治疗包括AGS在内的I型干扰素病,该药可有效控制疾病进展并不同程度地改善神经功能^[7]。大多患者遗留严重神经功能障碍,生活质量差。

3.1.3 慢性无菌性脑膜炎 冷炎素相关周期性综合征(cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)为常染色体显性遗传病,是由三种严重程度递增的疾病亚型所组成的连续疾病谱,分别为家族性寒冷型自身炎症综合征(familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS)、荨麻疹-耳聋-淀粉样变综合征(Muckle-Wells syndrome, MWS)、新生儿起病的多系统炎性疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID)或称慢性婴儿神经皮肤关节综合征(chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome, CINCA)。约40%~50% CAPS患者携带致病性NLRP3基因突变^[6]。寒冷刺激(如冷空气)是CAPS最常见的诱发因素。一项纳入136例CAPS患者的队列研究显示,40% CAPS患者具有神经系统表现,其中头痛症状最常见(70%)^[6]。FCAS患者病情最轻,神经系统症状少见,部分可有嗜睡及严重头痛^[44]。多数MWS患者有头痛和易激惹,可能与慢性脑膜炎、偏头痛或颅内压升高相关^[6]。CINCA是其中病情最严重的亚型,也是最常出现无菌性脑膜炎的AID,且可以脑膜炎为首发症状,表现为恶心、头痛、发热及颈项强直等^[2]。脑脊液检查显示压力显著增高,蛋白水平升高,细胞数目增多,糖含量正常,病原学检查阴性。脑电图表现以慢棘慢波放电为主。头颅MRI可有蛛网膜粘连、轻度脑萎缩、脑积水及脑室扩大等表现,可能与慢性脑膜炎所致的脑脊液流出道受阻相关^[2]。常见后遗症包括头痛、惊厥、认知障碍及精神发育迟缓等。其他常见表现包括发热、荨麻疹样皮疹、结膜炎、肌痛、关节痛/炎、骨关节畸形及活动受限、听力及视力障碍等^[6]。在IL-1拮抗剂问世前,淀粉样变所致肾衰和神经系统严重损害是CAPS患者的重要死因,部分CINCA患儿可在成年前夭折,故应尽早启动IL-1拮抗剂治疗^[32]。

家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)是最早发现也是最常见的AID之一,与MEFV基因缺陷相关,多为常染色体隐性遗传。90%以上患者在20岁前发病,但成年期起病并不罕见^[45]。主要临床特征是反复发热、浆膜

炎(表现为腹痛、关节痛、胸痛等)及丹毒样皮疹,发作间期症状可完全缓解^[29]。部分可有活动后大腿肌肉痛,重者可出现长期高热肌痛综合征^[30]。少数FMF患者可出现头痛、癫痫及无菌性脑膜炎等神经系统表现,这些非典型表现多见于MEFV外显子2或3突变,而非经典的外显子10^[2]。肾脏淀粉样变为其最重要的并发症,并可威胁生命。秋水仙碱是FMF的一线用药,确诊后需尽早使用,可减缓肾脏淀粉样变的进展^[46]。

3.1.4 脑血管病变 腺苷脱氨酶2缺乏症(adenosine deaminase 2 deficiency, DADA2)是一种常染色体隐性遗传病,与ADA2基因缺陷相关。大多数患者于20岁以前起病,其中约77%为10岁前起病,呈慢性或反复发作性病程^[13]。主要临床特征包括血管炎(常累及皮肤和神经系统)、免疫功能失调和血液疾病。早发性卒中是DADA2常见且具有诊断提示意义的临床表现。以缺血性卒中最常见,也可反复发作,常见于脑干、丘脑、基底节及内囊等部位,部分小梗死灶在影像学上难以发现^[13, 47]。病情轻者可为腔隙性梗死,无明显后遗症;重者可遗留永久性损害或威胁生命。但随着时间推移,一些小梗死灶的不断积累,也可造成构音障碍、共济失调、脑神经损害及认知障碍等严重神经功能障碍^[48]。其次是颅内出血,常见于较小的深部病灶,见于应用抗凝剂或抗血小板聚集药物治疗后,但上述药物对DADA2卒中患者发生出血性转化的具体影响有待进一步研究^[49]。也有少数报道短暂性脑缺血发作,影像学未见异常表现^[50]。其他表现包括反复发热、网状青斑、结节性多动脉炎样表现、皮肤黏膜溃疡及肌肉骨骼病变等,常伴轻度免疫缺陷、低 γ 球蛋白血症及血细胞减少等^[13, 51]。血清或血浆ADA2酶活性低下有助于诊断DADA2^[52]。研究表明TNF- α 拮抗剂可有效减轻血管病变,降低卒中发生风险^[52-53]。约8%的DADA2患者可在30岁前因反复卒中及感染等原因而早期死亡^[13]。

NEMO 5号外显子缺失的自身炎症综合征(NEMO deleted exon 5 autoinflammatory syndrome, NDAS)是2021年新报告的一种AID,与IKBK基因突变导致的核因子 κ B关键调节蛋白(NF- κ B essential modulator, NEMO)第5外显子缺失相关,为X染色体连锁遗传病^[41]。截至目前报告的5例患者中,有3例累及中枢神经系统,1例为出血性脑梗死,2例为硬膜下出血,头颅MRI显示视神经水肿、软脑膜信号异常及脑萎缩等。其他表现包括发热、皮疹、脂膜炎、葡萄膜炎、肝脾大、外胚层发育不良及淋巴结肿大等。

除前述亚急性脑病表现外,部分AGS患者可有颅内血管病变,最常见于SAMHD1突变^[10, 43]。影像学表现为颅内动

肿瘤、烟雾病样改变、颅内血管多发性狭窄或发育不良等,少数可继发卒中^[54,55]。也有报告1例携带 *TREX1* 突变的 AGS 患者,反复发作缺血性卒中^[56]。

视网膜血管病变伴脑白质营养不良和系统性表现 (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy and systemic manifestations, RVCL-S) 是一种常染色体显性遗传性疾病,与 *TREX1* 杂合突变相关。而 *TREX1* 纯合突变可导致 AGS1, 主要机制是编码蛋白失去其核酸外切酶活性,异常 DNA 无法被清除而在胞质内积累,从而激活炎症信号通路,但 RVCL-S 中的突变蛋白仍保留其酶活性,提示二者的发病机制不同^[57]。RVCL-S 多于中年起病,以视网膜、脑、肾脏等器官受累为主,表现为进行性视力障碍、卒中、认知功能障碍、肾功能和肝功能损害等,可伴雷诺现象、贫血等系统性表现。头颅 MRI 表现可与肿瘤或多发性硬化样改变相似^[58]。目前关于 RVCL-S 是否属于 AID 尚存争议。既往有少数报告 RVCL-S 患者出现炎症指标的异常升高(如 IL-6、红细胞沉降率、C 反应蛋白等)和干扰素刺激基因编码蛋白的升高^[58-59],脑组织病理显示病灶处轻中度淋巴细胞浸润^[60]。也有研究通过构建 *TREX1* 突变的 RVCL-S 小鼠模型,检测到一些非特性自身抗体水平的升高^[61]。上述发现提示自身炎症可能参与 RVCL-S 的发病过程,但也不能排除上述炎症反应为继发性改变。除此, RVCL-S 的病理和临床特点并不符合典型 AID,如缺乏血管炎性损害的病理证据、多于中年起病、缺乏典型的复发-缓解病程、缺乏明显的全身炎症表现、多缺乏炎症指标升高、对生物制剂疗效不明确等。

3.1.5 颅内钙化 几乎所有 AGS 患者都有神经影像学的异常表现,以基底节钙化、脑白质病变和脑萎缩最为常见^[54]。90% 以上 AGS 患者有颅内钙化,最常见于基底节,也可累及脑室周围白质。多为双侧受累,钙化灶可呈点状、斑片状或弥散性分布。严重钙化常见于 *TREX1* 突变^[54]。

ISG15 缺乏症 (ISG15 deficiency) 与 *ISG15* 基因缺陷相关,为常染色体隐性遗传病,兼有天然免疫缺陷和 I 型干扰素病的特点。神经系统和皮肤是主要受累部位,表现为颅内钙化 (100%),偶有癫痫发作^[16];皮肤溃疡、坏死,好发于会阴、腹股沟、头皮、颈部和腋窝区^[17];接种卡介苗后,反复发生严重分枝杆菌感染^[17]。通常病情较轻,可活至成年。

椎体软骨发育不良伴免疫调节异常 (spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation, SPENCD) 与 *ACP5* 突变相关,为常染色体隐性遗传病。起病年龄可从出生后到青春期中不等,病情常持续性进展^[15]。以脊椎骨和干骺端发育异常为最主要表现 (100%),可有不同程度的身材

矮小和骨骼畸形,可伴痉挛性截瘫、肌痉挛、轻中度精神发育迟缓、系统性红斑狼疮样表现及免疫功能失调等^[14-15]。影像学表现以颅内钙化 (62%) 最常见,可累及基底节、脑桥、小脑齿状核和脑灰白质交界处;脑白质病变次之^[15]。

脱氧核糖核酸酶 II 缺乏症 (DNase II deficiency) 与 *DNASE2* 基因突变相关,为常染色体隐性遗传病^[12]。临床表型与 AGS 类似,患儿出生时即有严重贫血和血小板减少,伴肝脾大和胆汁淤积性肝炎,而后出现发热、蛋白尿、膜增生性肾小球肾炎、纤维化性肝炎及皮疹等。但神经系统损害较轻,可表现为头痛、轻中度学习困难、基底节钙化及脑白质病变等^[12]。

近年来有报告 20S 蛋白酶体 $\beta 9$ 亚单位 (proteasome 20S subunit beta 9, *PSMB9*) 功能获得性突变可导致一种非炎症小体相关性 AID,为常染色体显性遗传病^[39-40]。患儿出生后不久即出现反复发热、皮疹、严重肺动脉高压、肝功能异常、肌炎、免疫缺陷及全血细胞减少等。神经系统损害主要为双侧基底节钙化,部分可反复发作癫痫^[39-40]。

慢性非典型中性粒细胞性皮炎伴脂营养不良和发热 (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CANDLE) 与 *PSMB8* 基因突变相关。多数幼年起病,主要表现为反复发热、紫红色斑疹、脂营养不良、眶周水肿、肝大、关节痛伴小关节挛缩等。神经系统表现为无症状性基底节钙化,偶可出现智力障碍^[36,62]。

婴儿期起病的干扰素基因刺激蛋白相关血管病 (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI) 与 *STING/TMEM173* 基因缺陷相关,为常染色体显性遗传病。中位起病年龄为 3 月龄,临床特征是以血管和肺部为主的全身炎症反应,表现为间质性肺病、发热、皮疹、肺动脉高压和生长迟缓等^[22,62]。少数出现颅内钙化,脑白质不受累^[62]。

3.1.6 脑实质损害 泛素特异性蛋白酶 18 (ubiquitin-specific peptidase 18, USP18) 缺乏症与 *USP18* 基因缺陷相关,为常染色体隐性遗传病,其中 *USP18* 完全缺失可造成最严重的 I 型干扰素病^[18]。近年来也有报告 *STAT2* 纯合错义突变可导致 USP18 缺乏症样表现,其机制是 *STAT2* 第 148 位氨基酸被置换,使其失去通过招募 USP18 来发挥的对 IFN 信号通路抑制作用^[19-20]。USP18 缺乏症属于假性 TORCH 综合征,与宫内感染高度相似^[18]。神经系统损害严重,表现为在宫内或出生时,患儿即出现小颅畸形、广泛性脑出血、脑室扩大及颅内钙化,少数有脑皮质层坏死、脑白质或灰质丢

失、透明隔囊肿(septum pellucidum cyst, SPC)及脑发育不良等表现。部分可伴血小板减少症、肝脾肿大、皮肤瘀点瘀斑、惊厥、转氨酶升高、需要通气支持的呼吸窘迫、心动过缓、乳酸酸中毒及全身多发性钙化灶等系统性表现。首次报告的5例患儿均在围生期死亡,且均为*USP18*完全缺失^[18]。

2号染色体开放阅读框69(chromosome 2 open reading frame 69, C2orf69)缺乏症是新近报告的一种致死性AID,与*C2orf69*基因缺陷相关,为常染色体隐性遗传病,兼有自身炎症、线粒体病和糖原贮积病的特点^[37-38]。多数患者在出生后不久即有多系统受累,其中神经系统损害突出,表现为严重小颅畸形、癫痫、肌无力、肌张力低下、肌痉挛及视力障碍等,头颅MRI可见显著脑白质病变和脑发育畸形(如小脑萎缩/Dandy-Walker综合征、胼胝体发育不良、广泛髓鞘化不全等)。其他表现包括生长发育迟缓、发热、骨髓炎、关节炎、肝脏受累及贫血等。部分患者的肌肉组织活检可有PAS染色(periodic acid-Schiff stain)阳性。该病预后较差,患儿可早期夭折或遗留严重残障。

除前述颅内钙化表现外,75%~100%的AGS患者有脑白质信号异常,最常见于额颞叶,少数可波及脑室周围和胼胝体,或呈弥散性分布;部分有深部脑白质囊肿或脑白质明显减少,多见于*TREX1*突变;少数可有延迟髓鞘化,多见于*RNASEH2B*基因缺陷^[54]。90%以上AGS患者有脑萎缩,以白质丢失为主,皮质基本不受累,部分可伴脑干、小脑萎缩;基底节萎缩常继发于双侧基底节坏死,几乎均见于*ADARI*突变^[54]。其他少见表现包括双侧纹状体坏死、脑穿通畸形、小脑发育不良及脑干信号异常等^[54, 63-64]。

含三磷酸腺苷酶家族AAA结构域的蛋白质3A(ATPase family AAA-domain containing protein 3A, ATAD3A)缺乏症是新报告的一种I型干扰素病,与*ATAD3A*基因缺陷相关,为常染色体显性或隐性遗传病。多数患者在出生后不久即出现多种神经功能缺陷,包括痉挛性截瘫、肌张力障碍、肌痉挛、运动功能丧失、癫痫、脑白质病变、脑发育不良、脑萎缩、轴索性周围神经病变及视神经萎缩等^[23-25]。其他表现包括生长发育迟缓、心肌病、角膜炎及特征性外貌(缺失眼睫毛和眉毛)等^[23-25]。

TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)缺乏症是2021年首次报告的一种AID,与*TBK1*功能缺失性突变相关,为常染色体隐性遗传病。主要表现包括多关节炎、皮肤血管炎、轻度精神发育迟缓、癫痫、运动障碍等,少数患者的头颅MRI显示脑室扩大和脑萎缩^[41]。

除前述无菌性脑膜炎表现外,少数FMF患者可有脱髓鞘性病变、可逆性后部白质脑病综合征(posterior reversible leukoencephalopathy, PRES)及假性脑瘤等^[65-66]。

3.2 周围神经系统表现 除前述无菌性脑膜炎表现外,多数MWS和CINCA患者会在30岁前出现进行性感音神经性听力损害^[6, 67]。早期仅为高频(4~10 kHz)听力受损,听力损害常随年龄增长而进行性加重,部分患者可快速进展至完全性耳聋。头颅MRI可见耳蜗或软脑膜区FLAIR序列信号增高,提示听力损害源于耳蜗或软脑膜炎^[68]。听力受损在早期具有一定可逆性,且早期使用IL-1拮抗剂可改善听力^[32, 67]。除听力障碍外,部分CINCA患者可有视神经损害,如视乳头水肿、视神经炎和视神经萎缩等^[6]。

除外早发性卒中,DADA2患者也常有脑神经损害,好发于动眼神经、滑车神经、外展神经和面神经,主要表现为眼部病变(视力损害、复视、斜视、眼球震颤及视神经萎缩等)和感音神经性耳聋^[51, 69-70]。

Blau综合征(Blau syndrome, BS)是一种罕见的遗传性肉芽肿性炎症性疾病,由*NOD2/CARD15*基因突变所致,为常染色体显性遗传病,可以家族或散发形式起病。多于5岁前发病,典型表现为肉芽肿性皮疹、关节炎和虹膜睫状体炎三联征^[34]。神经系统受累较少见,多表现为感音神经性耳聋和短暂性脑神经损害,对糖皮质激素治疗反应良好^[35]。确诊需通过皮肤、滑膜或结膜活检,其中皮肤病理可见真皮内非干酪性肉芽肿,具有特征性意义^[71]。合并虹膜睫状体炎和大动脉炎者应尽早用TNF- α 抑制剂改善病情和预后^[72]。

NLRP12相关性自身炎症性疾病(NLRP12-autoinflammatory diseases, NLRP12-AD)与*NLRP12*基因缺陷相关,为常染色体显性遗传病。临床表现与CAPS类似,常由寒冷诱发起病,主要表现为反复发热、荨麻疹样皮疹、肌痛、关节炎、腹痛及腹泻等。但其神经系统损害较轻,主要表现为头痛和感音神经性听力损害^[27]。

4 展望

AID的临床表现十分复杂,病变累及多系统,患者常常辗转于免疫、感染、皮肤、血液、神经科而难以确诊,疾病名称也复杂难记。对于各种缺乏明确病因的神经系统临床、影像学或脑脊液异常表现者,若为婴幼儿期(尤1岁以内)起病,呈发作-缓解病程,伴有慢性全身性炎症表现,且各种炎症指标升高时,临床医生应将AID纳入鉴别诊断的考虑范围。值得注意的是,AID成年患者并不少见,如FMF、TRAPS、NLRP12-AD的成年发病率分别约为27%^[73]、22%^[33]、

16%^[74],可为成年期起病或幼年发病直至成年后才确诊。

临床表型和基因检测是目前诊断AID的主要依据。尽管基因检测常被奉为诊断AID的金标准,但目前二代测序对AID致病基因的检出率不足30%^[75],故及时更新AID基因组套检查(gene panel)、改进测序技术和开发新算法、审慎判读测序结果等举措有助于提高诊断率。除此,基因-表型关联性和针对亚洲人群疾病特征诊断标准的建立也是亟需解决的问题。有效疗法匮乏是AID的另一大挑战。生物制剂虽颇具治疗前景,但目前有关其对AID的疗效研究多为病例报道、回顾性研究或未注册的小型临床试验,故高质量临床试验及药物头对头比较研究的开展,对于明确药物疗效和安全性具有重要意义。既往的生物制剂研发多集中于阻断单个炎症因子,现在越来越多研究者将目光转向联合抑制多个下游炎症因子(如IL-1 β +IL-18)或直接拮抗炎症信号通路上发生突变的小分子蛋白本身(如NLRP3、P2X7等),后者因分子量小、更易于通过血脑屏障而可能对中枢神经系统炎症尤其有效^[76]。AID患者对于各疗法的反应差异较大,其一重要原因就是该病本身存在高度的遗传和临床表型异质性,故以精准医学为核心的个体化管理对于改善患者预后具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] MASTERS S L, SIMON A, AKSENTIJEVICH I, et al. Horror autinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease(*)[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 621-668.
- [2] NEOKLEOUS A, PSARELIS S, PARPERIS K M. Aseptic Meningitis in Hereditary Autoinflammatory Diseases[J]. *Cureus*, 2020, 12(5): e8244.
- [3] BETRAINS A, STAEELS F, SCHRIJVERS R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102774.
- [4] AKSENTIJEVICH I, SCHNAPPAUF O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(7): 405-425.
- [5] MANTHIRAM K, ZHOU Q, AKSENTIJEVICH I, et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 832-842.
- [6] LEVY R, GERARD L, KUEMMERLE-DESCHNER J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2043-2049.
- [7] VANDERVER A, ADANG L, GAVAZZI F, et al. Janus Kinase Inhibition in the Aicardi-Goutières Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 986-989.
- [8] SORIANO A, SORIANO M, ESPINOSA G, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 865.
- [9] TANGYE S G, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(7): 1473-1507.
- [10] CROW Y J, CHASE D S, LOWENSTEIN SCHMIDT J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167a(2): 296-312.
- [11] UGGENTI C, LEPELLEY A, DEPP M, et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(12): 1364-1372.
- [12] RODERO M P, TESSER A, BARTOK E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2176.
- [13] MEYTS I, AKSENTIJEVICH I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment[J]. *J Clin Immunol*, 2018, 38(5): 569-578.
- [14] KARA B, EKINCI Z, SAHIN S, et al. Monogenic lupus due to spondyloenchondrodysplasia with spastic paraparesis and intracranial calcification: case-based review[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(11): 1903-1910.
- [15] BRIGGS T A, RICE G I, ADIB N, et al. Spondyloenchondrodysplasia Due to Mutations in ACP5: A Comprehensive Survey[J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(3): 220-234.
- [16] ZHANG X, BOGUNOVIC D, PAYELLE-BROGARD B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation[J]. *Nature*, 2015, 517(7532): 89-93.
- [17] MARTIN-FERNANDEZ M, BRAVO GARCÍA-MORATO M, GRUBER C, et al. Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(6): 107633.
- [18] MEUWISSEN M E, SCHOT R, BUTA S, et al. Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(7): 1163-1174.

- [19] DUNCAN C J A, THOMPSON B J, CHEN R, et al. Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(42): eaav7501.
- [20] GRUBER C, MARTIN-FERNANDEZ M, AILAL F, et al. Homozygous STAT2 gain-of-function mutation by loss of USP18 activity in a patient with type I interferonopathy[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20192319.
- [21] STAELS F, BETRAINS A, DOUBEL P, et al. Adult-Onset ANCA-Associated Vasculitis in SAVI: Extension of the Phenotypic Spectrum, Case Report and Review of the Literature[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575219.
- [22] DAI Y, LIU X, ZHAO Z, et al. Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculopathy With Onset in Infancy: A Systematic Review of Case Reports[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 577918.
- [23] LEPELLEY A, DELLA MINA E, VAN NIEUWENHOVE E, et al. Enhanced cGAS-STING-dependent interferon signaling associated with mutations in ATAD3A[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(10): e20201560.
- [24] GUNNING A C, STRUCINSKA K, MUÑOZ OREJA M, et al. Recurrent De Novo NAHR Reciprocal Duplications in the ATAD3 Gene Cluster Cause a Neurogenetic Trait with Perturbed Cholesterol and Mitochondrial Metabolism[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(2): 272-279.
- [25] COOPER H M, YANG Y, YLIKALLIO E, et al. ATPase-deficient mitochondrial inner membrane protein ATAD3A disturbs mitochondrial dynamics in dominant hereditary spastic paraplegia[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(8): 1432-1443.
- [26] ROWCZENIO D M, GOMES S M, ARÓSTEGUI J I, et al. Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused by Somatic NLRP3 Mosaicism-UK Single Center Experience [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1410.
- [27] QIN W, WU D, LUO Y, et al. Neurological manifestations of autoinflammatory diseases in Chinese adult patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(6): 1500-1506.
- [28] KISHIDA D, YAZAKI M, NAKAMURA A, et al. Late-onset familial Mediterranean fever in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(3): 564-567.
- [29] TUFAN A, LACHMANN H J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(Si-2): 1591-1610.
- [30] AVIRAN N, AMARILYO G, LAKOVSKY Y, et al. Magnetic resonance findings may aid in diagnosis of protracted febrile myalgia syndrome: a retrospective, multicenter study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 15.
- [31] BADER-MEUNIER B, FLORKIN B, SIBILIA J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(1): e152-159.
- [32] ROMANO M, ARICI Z S, PISKIN D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(7): 907-921.
- [33] LACHMANN H J, PAPA R, GERHOLD K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(12): 2160-2167.
- [34] MATSUDA T, KAMBE N, UEKI Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1492-1499.
- [35] LI C, ZHANG J, LI S, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in Chinese children with Blau syndrome[J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(7): 758-762.
- [36] TORRELO A. CANDLE Syndrome As a Paradigm of Proteasome-Related Autoinflammation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 927.
- [37] WONG H H, SEET S H, MAIER M, et al. Loss of C2orf69 defines a fatal autoinflammatory syndrome in humans and zebrafish that evokes a glycogen-storage-associated mitochondriopathy[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(7): 1301-1317.
- [38] LAUSBERG E, GIEBELMANN S, DEWULF J P, et al. C2orf69 mutations disrupt mitochondrial function and cause a multisystem human disorder with recurring autoinflammation[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(12): e143078.
- [39] KATAOKA S, KAWASHIMA N, OKUNO Y, et al. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2): 639-644.
- [40] KANAZAWA N, HEMMI H, KINJO N, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6819.
- [41] TAFT J, MARKSON M, LEGARDA D, et al. Human TBK1

- deficiency leads to autoinflammation driven by TNF-induced cell death[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4447–4463.e20.
- [42] SALEHZADEH F, AZAMI A, MOTEZARRE M, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: a Genotype–Phenotype Correlation Study[J]. *Open Access Rheumatol*, 2020, 12: 15–19.
- [43] LIVINGSTON J H, CROW Y J. Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi–Goutières Syndrome and Beyond[J]. *Neuropediatrics*, 2016, 47(6): 355–360.
- [44] BOOSHEHRI L M, HOFFMAN H M. CAPS and NLRP3[J]. *J Clin Immunol*, 2019, 39(3): 277–286.
- [45] AYDIN O, EGELI B H, OZDOGAN H, et al. Late-onset familial mediterranean fever: single-center experience and literature review[J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17(5): 1301–1306.
- [46] PODDIGHE D, ROMANO M, GARCIA–BOURNISSEN F, et al. Conventional and novel therapeutic options in children with familial Mediterranean fever: A rare autoinflammatory disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(6): 2484–2499.
- [47] GERALDO A F, CAORSI R, TORTORA D, et al. Widening the Neuroimaging Features of Adenosine Deaminase 2 Deficiency[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(5): 975–979.
- [48] SPRINGER J M, GIERER S A, JIANG H, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adult Siblings: Many Years of a Misdiagnosed Disease With Severe Consequences[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1361.
- [49] HOFFMANN P M, OMBRELLO A, STONE D L, et al. Risk of hemorrhagic strokes in patients with adenosine deaminase 2 deficiency[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 2517.
- [50] VAN EYCK L, JR., HERSHFIELD M S, POMBAL D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(1): 283–287.e285.
- [51] ÖZEN S, BATU E D, TAŞKIRAN E Z, et al. A Monogenic Disease with a Variety of Phenotypes: Deficiency of Adenosine Deaminase 2[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(1): 117–125.
- [52] ITO M, NIHIRA H, IZAWA K, et al. Enzyme activity in dried blood spot as a diagnostic tool for adenosine deaminase 2 deficiency[J]. *Anal Biochem*, 2021, 628: 114292.
- [53] SHARMA A, NAIDU G, SHARMA V, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adults and Children: Experience From India[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(2): 276–285.
- [54] LA PIANA R, UGGETTI C, RONCAROLO F, et al. Neuroradiologic patterns and novel imaging findings in Aicardi–Goutières syndrome[J]. *Neurology*, 2016, 86(1): 28–35.
- [55] BRAR J S, VERMA R, AL–OMARI M, et al. Moyamoya Syndrome in an Infant with Aicardi–Goutières and Williams Syndromes: A Case Report[J]. *Neuropediatrics*, 2022, 53(3): 204–207.
- [56] KUANG S Y, LI Y, YANG S L, et al. Child Neurology: Aicardi–Goutières Syndrome Presenting as Recurrent Ischemic Stroke[J]. *Neurology*, 2022, 99(9): 393–398.
- [57] RICHARDS A, VAN DEN MAAGDENBERG A M, JEN J C, et al. C-terminal truncations in human 3′–5′ DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(9): 1068–1070.
- [58] XIE N, SUN Q, YANG J, et al. High clinical heterogeneity in a Chinese pedigree of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations (RVCL–S) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 56.
- [59] SCHUH E, ERTL–WAGNER B, LOHSE P, et al. Multiple sclerosis–like lesions and type I interferon signature in a patient with RVCL[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(1): e55.
- [60] YAN Y, JIANG S, WANG R, et al. Serial magnetic resonance imaging changes of pseudotumor lesions in retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 219.
- [61] SAKAI T, MIYAZAKI T, SHIN D M, et al. DNase–active TREX1 frame–shift mutants induce serologic autoimmunity in mice[J]. *J Autoimmun*, 2017, 81: 13–23.
- [62] CETIN GEDIK K, LAMOT L, ROMANO M, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(5): 601–613.
- [63] ABDEL–SALAM G M H, ABDEL–HAMID M S, MOHAMMAD S A, et al. Aicardi–Goutières syndrome: unusual neuro–radiological manifestations[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 679–683.
- [64] MENDES PINTO C, FREIXO J, BRANDÃO A F, et al. Pons Calcifications and Striatal Necrosis in ADAR1 Aicardi–Goutières Syndrome[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2021, 8(7): 1159–1161.
- [65] TROSTEL C, LAICHINGER K, HAUSER T K, et al. Tumefactive demyelinating CNS lesion in a 60-year-old woman with familial Mediterranean fever[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2022,

- 172(15-16): 379-382.
- [66] FELD O, YAHALOM G, LIVNEH A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012, 26(1): 119-133.
- [67] NAKANISHI H, YAMADA S, KITA J, et al. Auditory and Vestibular Characteristics of NLRP3 Inflammasome Related Autoinflammatory Disorders: Monogenic Hearing Loss Can Be Improved by Anti-interleukin-1 Therapy[J]. Front Neurol, 2022, 13: 865763.
- [68] BEHRINGER J, RYAN M, MILLER M, et al. Magnetic resonance imaging findings in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome: A rare hereditary multi-system inflammatory disorder[J]. Neuroradiol J, 2019, 32(6): 420-425.
- [69] ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO A K, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2[J]. N Engl J Med, 2014, 370(10): 911-920.
- [70] SAHIN S, ADROVIC A, BARUT K, et al. Clinical, imaging and genotypical features of three deceased and five surviving cases with ADA2 deficiency[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(1): 129-136.
- [71] POLINE J, FOGEL O, PAJOT C, et al. Early-onset granulomatous arthritis, uveitis and skin rash: characterization of skin involvement in Blau syndrome[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(2): 340-348.
- [72] NAGAKURA T, WAKIGUCHI H, KUBOTA T, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors Provide Longterm Clinical Benefits in Pediatric and Young Adult Patients with Blau Syndrome[J]. J Rheumatol, 2017, 44(4): 536-538.
- [73] YASAR BILGE N S, SARI I, SOLMAZ D, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(4): 880-884.
- [74] 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[J]. World J Pediatr, 2020, 16(5): 514-519.
- [75] RAMA M, MURA T, KONE-PAUT I, et al. Is gene panel sequencing more efficient than clinical-based gene sequencing to diagnose autoinflammatory diseases? A randomized study[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203(1): 105-114.
- [76] BRODERICK L, HOFFMAN H M. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(8): 448-463.
- (收稿日期:2022-11-16)
- (责任编辑:李立)

描述统计检验结果需注意的问题

论文描述统计检验结果时,应注意以下问题:

1. P 值指零假设成立的前提下,出现目前样本数据对应的统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)乃至更极端数值的概率。因此,描述统计检验结果时应给出统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)和 P 值。

2. 目前统计分析软件已可以计算精确的 P 值,文中应报告精确的 P 值。当 P 值过小,统计软件输出结果 P 值为“0.000”,是因为目前小数位数不足以显示有效数字,在文中描述结果应写为“ $P<0.001$ ”或“ $P<0.01$ ”。

3. 当 $P<0.05$ 时,其统计学含义为可以拒绝零假设,因此可以得到“组间差异有统计学意义(significant difference)”的结论,而不译作“有显著差异”。更不能因为 P 值较小,如 $P<0.01$,而称“差异非常显著”。