

中国儿童 Blau 综合征临床特点和治疗分析-全国多中心研究

张俊梅^{1*}, 赵晓珍^{1*}, 唐雪梅², 赵伊楠¹, 李 丽¹, 高凤乔¹, 史昕炜¹,
金燕樑³, 张 宇², 曹兰芳⁴, 尹 薇⁵, 肖继红⁶, 邝伟英¹, 邓江红¹,
王 江¹, 檀晓华¹, 李 超¹, 李士朋¹, 薛海燕⁴, 刘翠华⁷, 刘小惠⁸,
赵冬梅⁹, 陈雨青¹⁰, 郑雯洁¹¹, 李彩凤¹

¹ 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院风湿科, 北京 100045

² 重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科, 重庆 400014

³ 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心风湿免疫科, 上海 200127

⁴ 上海交通大学医学院附属仁济医院儿科, 上海 200001

⁵ 武汉儿童医院风湿免疫科, 武汉 430016

⁶ 厦门大学附属第一医院儿科, 厦门 361003

⁷ 郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院肾脏风湿科, 郑州 450018

⁸ 江西省儿童医院风湿免疫科 南昌大学附属儿童医院, 南昌 330000

⁹ 新疆乌鲁木齐市第一人民医院(儿童医院)风湿免疫科, 乌鲁木齐 830001

¹⁰ 安徽省儿童医院内分泌风湿免疫科, 合肥 230051

¹¹ 温州医科大学附属育英儿童医院儿童风湿科, 温州 325000

通信作者: 李彩凤, E-mail: caifeng_li@yeah.net

【摘要】目的 研究中国儿童 Blau 综合征的人口学特征、临床特点、基因型和表型的相关性及治疗情况, 使该病能早期诊断并及时治疗。**方法** 回顾性分析全国 11 家中心 2006 年 5 月至 2022 年 4 月住院的中国儿童 Blau 综合征患者 72 例, 收集其年龄、性别、家族史等一般信息及临床资料、化验检查及治疗用药情况。**结果** Blau 综合征患者南北方分布较为均匀, 无明显的地域倾向性。平均发病年龄 (14.30±12.81) 月, 确诊年龄 (55.18±36.22) 月。35% 的 Blau 综合征患者发病年龄在 1 岁之前, 全部患者发病均在 5 岁之前。87.50% (63/72) 患者出现肉芽肿性关节炎, 65.28% (47/72) 患者出现皮疹, 36.11% (26/72) 患者出现眼部受累, 27.78% (20/72) 患者出现发热, 15.28% (11/72) 患者出现肺部受累。Blau 综合征出现肉芽肿性关节炎表现的风险最大, 其次为皮疹、眼部受累、发热。病程前 25 个月, 出现皮疹的风险最大。病程 25~84 个月, 发生关节炎的风险最大。Blau 综合征主要的基因突变类型为 p. R334Q 和 p. R334W, 携带 p. R334Q 突变的患者有相对较高的发热 [35.71% (5/14) vs. 14.29% (1/7), $P=0.43$] 和眼部受累 [42.86% (6/14) vs. 28.57% (2/7), $P=0.51$] 发生率。在 p. R334W 突变的患者中, 有相对较高的皮疹发生率 [85.71% (6/7) vs. 64.29% (9/14), $P=0.59$]。45 例 (62.50%) 患者应用糖皮质激素和甲氨蝶呤的联合治疗。22 例患者在糖皮质激素和甲氨蝶呤治疗的基础上加用 TNF- α 拮抗剂。**结论** 中国儿童 Blau 综合征不同临床表现出现的风险由高至低依次为关节炎、皮疹、眼部受累、发热。主要治疗药物为糖皮质激素和甲氨蝶呤, 可根据情况加用生物制剂。

【关键词】 Blau 综合征; 人口学特征; 临床表现; 治疗

【中图分类号】 R725.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2022)03-0252-07

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.005

* 张俊梅和赵晓珍为共同第一作者

基金项目: 北京市医院管理局儿科学科协同发展中心专项经费资助 (XTCX201819)

引用本文: 张俊梅, 赵晓珍, 唐雪梅, 等. 中国儿童 Blau 综合征临床特点和治疗分析-全国多中心研究 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (3): 252-258. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.005.

Clinical Characteristics and Treatment of Blau Syndrome in Chinese Children-a National Multicenter Study

ZHANG Junmei^{1*}, ZHAO Xiaozhen^{1*}, TANG Xuemei², ZHAO Yi'nan¹, LI Li¹, GAO Fengqiao¹,
SHI Xinwei¹, JIN Yanliang³, ZHANG Yu², CAO Lanfang⁴, YIN Wei⁵, XIAO Jihong⁶, KUANG Weiyang¹,
DENG Jianghong¹, WANG Jiang¹, TAN Xiaohua¹, LI Chao¹, LI Shipeng¹, XUE Haiyan⁴, LIU Cuihua⁷,
LIU Xiaohui⁸, ZHAO Dongmei⁹, CHEN Yuqing¹⁰, ZHENG Wenjie¹¹, LI Caifeng¹

¹Department of Rheumatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Centre for Children's Health, Beijing 100045, China

²Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

³Department of Rheumatology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

⁴Department of Pediatrics, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

⁵Department of Rheumatology and Immunology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China

⁶Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

⁷Department of Nephrology and Rheumatology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China

⁸Department of Rheumatology and Immunology, Jiangxi Provincial Children's Hospital, the Affiliated Children's Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, China

⁹Department of Rheumatology and Immunology, Xinjiang Urumqi Children's Hospital, Urumqi 830001, China

¹⁰Department of Endocrinology, Rheumatology and Immunology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China

¹¹Department of Paediatric Rheumatology, the 2nd Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of WMU, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: LI Caifeng, E-mail: caifeng_li@yeah.net

【Abstract】 Objective To study the demographic and clinical characteristics, correlation of genotype and phenotype and treatment of Blau syndrome to facilitate early diagnosis and timely treatment of Blau syndrome. **Methods** Seventy-two patients with Blau syndrome from 11 centers from May 2006 to April 2022 were retrospectively analyzed, and their general information, clinical data, laboratory examination and treatment medication were collected. **Results** The distribution of patients with Blau syndrome was uniform in geographical north and south of China, and there was no obvious gender bias. The mean age of onset was (14.30±12.81) months, and the age of diagnosis was (55.18±36.22) months. 35% of patients with Blau syndrome happened before 1 year old, and all patients developed before 5 years old. 87.50% (63/72) had granulomatous arthritis, 65.28% (47/72) had rash, 36.11% (26/72) had ocular involvement, 27.78% (20/72) had fever, and 15.28% (11/72) had pulmonary involvement. Arthritic manifestations of Blau syndrome were most at risk, followed by rash, ocular involvement, and fever. The first 25 months of the disease, the risk of developing a rash was the greatest. The risk of developing arthritis was the greatest between 25 months and 84 months. The main mutations were p. R334Q and p. R334W, and patients with p. R334Q mutation had relatively high incidence of fever (35.71% [5/14] vs. 14.29% [1/7], $P=0.43$) and ocular involvement (42.86% [6/14] vs. 28.57% [2/7], $P=0.51$). There was a relatively high incidence of rash (85.71% [6/7] vs. 64.29% [9/14], $P=0.59$) in patients with the p. R334W mutation. Forty-five patients (62.50%) were treated with a combination of glucocorticoid and methotrexate. Twenty-two patients were treated with tumor necrosis factor antagonist in

addition to glucocorticoid and methotrexate. **Conclusions** The risk of different clinical manifestations of Blau syndrome from high to low was arthritis, followed by rash, ocular involvement and fever. The main treatment was glucocorticoid combined with methotrexate, to which biological agents could be added.

【Key words】 Blau syndrome; demographic characteristics; clinical manifestations; treatment

Funding: Special Fund of the Pediatric Medical Coordinated Development Center of Beijing Hospitals Authority (XTCX201819)

J Rare Dis, 2022,1(3):252-258

儿童 Blau 综合征即肉芽肿性关节炎,是一种常染色体显性遗传性肉芽肿性疾病,与 *NOD2* 基因的 *NOD/NACHT* 结构域功能密切相关^[1-2]。

本病多在 5 岁前发病,以肉芽肿性多关节炎、葡萄膜炎和皮疹三联征为主要临床表现,大动脉炎表现也较常见,肉芽肿也可出现肝脏、脾脏和肾脏。皮肤损害通常发生在 4 岁以下的儿童,往往是本病的首发症状。最常见的皮肤表现为鳞片状红斑伴多发苔藓样丘疹。关节炎一般出现在生后的 10 年内^[3-9]。关节炎表现为慢性、对称性且多为无痛性多发性关节炎^[10]。关节内滑膜和腱鞘中的肉芽肿性炎症可导致显著的软组织肿胀,可导致屈曲指,并出现功能障碍。眼部受累是预后的不良因素^[11],严重者会发展成肉芽肿性全葡萄膜炎^[12]。

Blau 综合征的致病基因是 *NOD2*^[13-14]。*NOD2* 在单核细胞胞浆中表达,可作为细菌的细胞内感受器^[15-16]。细菌细胞壁成分胞壁二肽可激活 *NOD2*,导致核因子 kappaB (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 激活并诱导炎症。与 Blau 综合征相关的 *NOD2* 突变体表现出非配体依赖性的 NF- κ B 激活^[13,17-18]。

Blau 综合征临床表型多样,部分患儿起病隐匿,因关节炎症状就诊时皮疹已不明显,因此易误诊为幼年特发性关节炎,从而忽视了原发病引起的多发性大动脉炎、肝脾及肾脏肉芽肿等改变,导致治疗用药不足而影响远期预后。

本研究通过对来自中国 11 家中心的 72 例 Blau 综合征进行回顾性分析,研究其人口学特征、临床特点、基因型和临床表型的相关性及治疗情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006 年 5 月至 2022 年 4 月在首都医科大学附属北京儿童医院风湿科、重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科、上海交通大学医学院附属上海儿童

医学中心风湿免疫科、上海交通大学医学院附属仁济医院儿科、武汉儿童医院风湿免疫科、厦门大学附属第一医院儿科、郑州大学附属儿童医院肾脏风湿科、江西省儿童医院风湿免疫科、新疆乌鲁木齐市第一人民医院(儿童医院)风湿免疫科、安徽省儿童医院内分泌风湿免疫科、温州医科大学附属育英儿童医院儿童风湿科住院的 72 例 Blau 综合征患儿,该研究经过首都医科大学附属北京儿童医院医学伦理委员会批准(审批号:[2022]-E-134-R)。

1.2 Blau 综合征的诊断标准

Blau 综合征的诊断主要依据典型的临床三联征,家族遗传史、皮肤或关节滑膜病理活检及基因检测有助于明确诊断。组织病理学改变可见到滑膜增生,非干酪性改变的巨细胞肉芽肿。

1.3 纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准

(1) 43 例患者:典型的三联征+*NOD2* 基因突变;(2) 29 例患者:典型的三联征+病理(关节滑膜、皮肤等受累部位)。

1.3.2 排除标准

临床资料及 *NOD2* 基因检测结果不详者。

1.4 方法

1.4.1 基因检测

从外周血中提取基因组 DNA,并对 *NOD2* 的所有外显子和外显子-内含子连接处进行 Sanger 测序。

1.4.2 收集临床数据

(1) 临床资料:包括性别、年龄、病程、发热、皮疹、眼部受累、关节症状、肺受累、肾脏损害、中枢神经系统损害等。(2) 实验室指标:① 血液系统:白细胞(WBC)计数、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)计数、中性粒细胞(PMNs)计数;② 炎症相关指标:C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)。(3) 影像学:胸部 X 片及胸部 CT。(4) 治疗药物。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。采用

Kolmogorov-Smirnov 检验及 Q-Q 图对计量资料进行正态性检验。符合正态分布的计量资料（年龄）以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验、单因素方差分析。计数资料以频数（百分数）表示，组间比较采用 Fisher 精确概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征

如表 1 所示，72 例 Blau 综合征患儿，籍贯是北方的患者占 54.17% (39/72)，女性患者占 44.44% (32/72)，平均发病年龄 (14.30±12.81) 月，确诊年龄 (55.18±36.22) 月。27.78% (20/72) 患者出现发热，65.28% (47/72) 患者出现皮疹，87.50% (63/72) 患者出现肉芽肿性关节炎，36.11% (26/72) 患者出现眼部受累，15.28% (11/72) 患者出现肺部受累。

2.2 临床特征

如图 1A 所示，35% Blau 综合征患者发病年龄在 1 岁之前，全部患者发病均在 5 岁之前。27.78% (20/72) 患者出现发热，在病程相对较早的时间点就出现了发热 (图 1B)。其中 4 例为 p. R334Q 突变，1 例为 p. R334W 突变。65.28% 患者出现皮疹，且绝大多数 (97.22%，70/72) 患者皮疹出现在 4 岁之前。最常见的皮肤表现为红斑和丘疹，无瘙痒或压痛 (76.60%，36/47)。72 例患者中有 63 例 (87.50%) 有肉芽肿性关节炎，其中 62 例患者有多关节炎，1 例患者有少关

表 1 72 例儿童 Blau 综合征患者的人口学和临床特征

Tab. 1 Demographic and clinical characteristics of 72 children with Blau syndrome

指标	例数	百分比 (%)
籍贯：北方	39	54.17
家族史	17	23.61
性别：女	32	44.44
发病年龄 ($\bar{x}\pm s$, 个月)	14.30±12.81	-
确诊年龄 ($\bar{x}\pm s$, 个月)	55.18±36.22	-
发热	20	27.78
皮疹	47	65.28
肉芽肿性关节炎	63	87.50
眼部受累	26	36.11
高血压	1	1.39
骨软骨瘤	2	2.78
听力损害	4	5.56
肾脏受累	1	1.39
血管炎	24	33.33
心脏受累	4	5.56
肺部受累	11	15.28
中枢神经系统受累	2	2.78

中国北方：中国南北方划分以秦岭—淮河为界，此线以北，定义为北方

节炎 (仅双踝关节受累)。26 例 (36.11%) 患者出现眼部受累，有 2 例患者出现视力下降，病程早期可表现为角膜云翳、充血 (23.08%，6/26)，后出现虹膜睫状体炎 (15.38%，4/26)、青光眼 (7.69%，2/26) 和白内障 (7.69%，2/26) 等表现。11 例 (15.28%) 患者出现肺部受累，主要表现为肺间质改变。

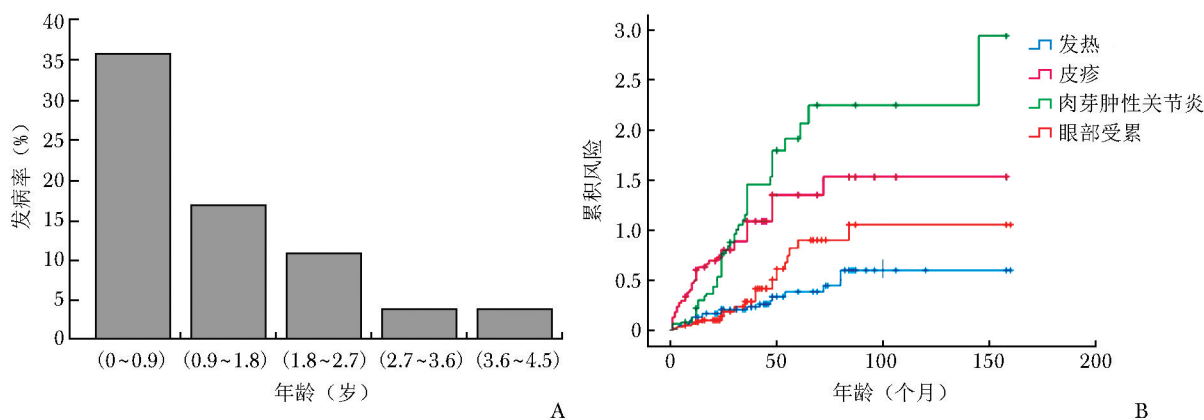


图 1 Blau 综合征患者的发病率

Fig. 1 Incidence in patients with Blau syndrome

A. Blau 综合征总发病率; B. Blau 综合征不同临床表现的风险预测

对发热、皮疹、肉芽肿性关节炎、眼部受累这4个临床表现进行风险预测。如图1B所示, Blau综合征出现肉芽肿性关节炎表现的风险最大, 其次为皮疹、眼部受累、发热。在病程的前25个月, 出现皮疹的风险最大。25~84个月, 发生肉芽肿性关节炎的风险最大。

其他临床表现有听力损害、血管炎、心脏受累, 其中极少数患者出现骨软骨瘤、中枢神经系统受累、高血压和肾脏受累。

2.3 基因型和表型分析

NOD2 基因不同位点发生突变与临床表型的关系分析, 历来受到临床医生的重视, 本部分对72例患者基因型和临床表型的差异性进行分析。

本研究中有42例患者 Blau综合征出现 *NOD2* 基因突变, 有14种不同的氨基酸改变, 分别是 p. C495R, p. D512F, p. E383D, p. G481D, p. M513T, p. A661P, p. P268S, p. R334Q, p. R334L, p. R334W, p. R471C, p. R587C, p. T476P, p. T605P。p. R334Q 占33.33% (14/42), 占比最高, 其次为 p. R334W, 占比16.67% (7/42)。

我们专注于两个主要突变 p. R334Q 和 p. R334W 的比较, 携带 p. R334Q 突变的患者有相对较高的发热 [35.71% (5/14) vs. 14.29% (1/7), $P=0.43$] 和眼部受累 [42.86% (6/14) vs. 28.57% (2/7), $P=0.51$] 发生率。在 p. R334W 突变的患者中, 有相对较高的皮疹发生率 [85.71% (6/7) vs. 64.29% (9/14), $P=0.59$]。两者有相似的肉芽肿性关节炎发生率 [85.71% (6/7) vs. 85.71% (12/14), $P=1.00$]。

2.4 治疗特点分析

图2显示了72例患者的当前治疗。11例 (15.28%)

单独用甲氨蝶呤治疗, 5例 (6.94%) 单独应用激素治疗, 45例 (62.50%) 患者应用激素和甲氨蝶呤的联合治疗, 1例应用激素、甲氨蝶呤、沙利度胺的联合治疗 (图2A)。

33例患者应用 TNF- α 拮抗剂, 其中阿达木单抗3例 (4.17%), 英夫利昔单抗13例 (18.06%), 依那西普6例 (8.33%), 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白11例 (15.28%)。所有患者未接受单独的生物制剂治疗 (图2B)。10例 (13.89%) 患者未接受任何治疗。

22例在糖皮质激素和甲氨蝶呤的基础上加用 TNF- α 拮抗剂。1例患者接受了含有沙利度胺的联合治疗。

3 讨论

在中国的该项队列研究中, 收集了72例确诊 Blau综合征患者的信息。这是迄今最大的 Blau综合征队列, 一定程度上能够代表中国 Blau综合征的现状。

本研究发现 Blau综合征患者南北方分布较为均匀, 无明显的地域差异。平均发病年龄为1岁, 确诊年龄为4.5岁。27.78%患者出现发热, 65.28%患者出现皮疹, 87.50%患者出现肉芽肿性关节炎, 36.11%患者出现眼部受累。发热是 Blau综合征的重要临床特征。自身炎症性疾病的概念最初是从对周期性发热综合征中建立的。Blau综合征典型临床表现为肉芽肿性关节炎、皮疹、眼部受累, 被称为三联征, 虽然发热并不包括在上述三联征中, 但约30%的病例会出现发热。Blau综合征出现骨软骨瘤的表现尚未报道, 本报道为首次报道。

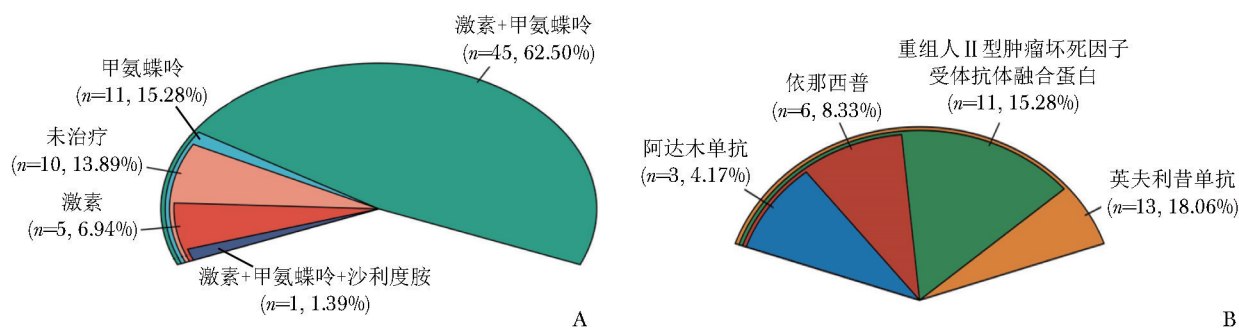


图2 72例 Blau综合征患者的治疗现状

Fig. 2 Treatment status of 72 patients with Blau syndrome

A. 传统治疗的现状; B. 生物制剂应用的现状

该研究对 Blau 综合征进行了风险预测, 结果发现出现肉芽肿性关节炎表现的风险最大, 其次为皮疹、眼部受累、发热。在病程的前 25 个月, 出现皮疹的风险最大, 随后发生肉芽肿性关节炎的风险最大。该研究结果显示肉芽肿性关节炎表现是最易发生的, 而且本研究显示绝大多数部分的关节炎是多关节病变。

本研究发现主要的基因突变类型为 p. R334Q 和 p. R334W, 携带 p. R334Q 突变的患者有相对较高的发热和眼部受累发生率。在 p. R334W 突变的患者中, 有相对较高的皮疹发生率。45 例患者应用激素和甲氨蝶呤的联合治疗。22 例在糖皮质激素和甲氨蝶呤治疗的基础上加用 TNF- α 拮抗剂。风险研究显示关节炎表现是最易发生的, 而且绝大多数部分的关节炎是多关节病变。该表现也奠定了治疗的基调, 也可以解释该病的治疗是以糖皮质激素联合甲氨蝶呤治疗为基础, 若有眼部受累或其他器官受累, 可以加用肿瘤坏死因子- α 拮抗剂。

之前有研究报道 Blau 综合征的实验室指标改变, 血常规有轻微改变, 炎症指标中 ESR、CRP 升高, 凝血也有不同程度的改变, 所有的自身抗体均阴性^[19]。但是本文暂未谈论实验室指标的变化, 因发现该疾病无特征性的实验室指标, 且本文重点不在于此。Blau 综合征 *NOD2* 基因突变导致 NF- κ B 激活并诱导炎症, 进而引起疾病状态, 通过检测 NF- κ B 水平可以一定程度上反映疾病的状态。

本研究未对该队列预后进行调查, 因为 Blau 综合征为慢性炎症性疾病, 病情进展慢, 所以随访时间仍然不够, 因此无法呈现随访和预后结果。但文献检索发现, 该病影响预后的临床表现为虹膜睫状体炎和肾动脉狭窄。因此, 需要定期监测患者的眼部情况和尿常规以及泌尿系超声, 便于及早发现影响预后的不良因素。本研究发现 Blau 综合征患者的基因突变类型有 14 种, 其中 *R334W*、*R334Q*、*G481D*、*M513T*、*R587C*, 在国外均有报道, 最常见的是 *R334W*、*R334Q*, 与国外研究一致^[20]。

综上所述, 中国儿童 Blau 综合征不同临床表现出现的风险由高至低排序依次为肉芽肿性关节炎、皮疹、眼部受累、发热。主要治疗药物为糖皮质激素和甲氨蝶呤, 在此基础上可根据情况加用生物制剂。希望能给医务工作者提供本病相关信息, 更好地服务于临床。

作者贡献: 李彩凤负责研究设计; 张俊梅、赵晓珍负

责数据分析、论文撰写; 唐雪梅、赵伊楠、李丽、高凤乔、史昕炜、金燕樑、张宇、曹兰芳、尹薇、肖继红、邝伟英、邓江红、王江、檀晓华、李超、李士朋、薛海燕、刘翠华、刘小惠、赵冬梅、陈雨青、郑雯洁负责临床资料收集。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 李彩凤. 儿童 Blau 综合征研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33: 26-29.
- [2] Rosé CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G, et al. Blau syndrome mutation of *CARD15/NOD2* in sporadic early onset granulomatous arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32: 373-375.
- [3] Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 3337-3344.
- [4] Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, et al. *NOD2* gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 3805-3813.
- [5] Sfriso P, Caso F, Tognon S, et al. Blau syndrome, clinical and genetic aspects [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12: 44-51.
- [6] Punzi L, Gava A, Galozzi P, et al. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Blau syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25: 703-714.
- [7] Clark SK. Sarcoidosis in children [J]. *Pediatr Dermatol*, 1987, 4: 291-299.
- [8] Raphael SA, Blau EB, Zhang WH, et al. Analysis of a large kindred with Blau syndrome for HLA, autoimmunity, and sarcoidosis [J]. *Am J Dis Child*, 1993, 147: 842-848.
- [9] Manouvrier-Hanu S, Puech B, Piette F, et al. Blau syndrome of granulomatous arthritis, iritis, and skin rash: a new family and review of the literature [J]. *Am J Med Genet*, 1998, 76: 217-221.
- [10] Ikeda K, Seto Y, Narita A, et al. Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multiplane images of the second metacarpophalangeal joint: identification of the components that are reliable and influential on the global assessment of the whole joint [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 523-532.
- [11] Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, et al. Role of the

- NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 242-250.
- [12] Kurokawa T, Kikuchi T, Ohta K, et al. Ocular manifestations in Blau syndrome associated with a CARD15/Nod2 mutation [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110: 2040-2044.
- [13] Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome [J]. *Nat Genet*, 2001, 29: 19-20.
- [14] Ogura Y, Inohara N, Benito A, et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 4812-4818.
- [15] Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 8869-8872.
- [16] Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 5509-5512.
- [17] Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome [J]. *Blood*, 2005, 105: 1195-1197.
- [18] Chamaillard M, Philpott D, Girardin SE, et al. Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 3455-3460.
- [19] 李彩凤, 张俊梅, 王江, 等. 中国儿童肉芽肿性关节炎 26 例临床特点及治疗随访分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18: 593-596, 652.
- [20] 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: 758-762.
- (收稿: 2022-05-26 录用: 2022-06-05)
(本文编辑: 董雪)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《罕见病研究》被中国知网和万方数据库收录

《罕见病研究》于 2022 年国际罕见病日正式出版后, 受到从事罕见病临床和基础医学研究、孤儿药研究、政策研究及罕见病患者等各方读者的热切关注。目前《罕见病研究》网站已经开通, 网址 <https://jrd.chard.org.cn>; 同时, 期刊在中国罕见病联盟网站有登录链接, 敬请广大读者登陆浏览, 欢迎专家学者们踊跃投稿。

日前, 本刊已于《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司、北京万方数据股份有限公司签署合作协议, 《罕见病研究》已同步入选中国知网和万方数据库。作为国内囊括所有科学、技术、医药、社会和人文科学等领域的两大权威数据库, 《罕见病研究》创刊伊始即被收录, 标志着我刊的办刊质量和标准达到国内权威同行的认可, 对于扩大期刊传播范围, 提升学术影响力具有重要意义。