

## 儿童自身炎症性疾病诊断与治疗专家共识

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,  
福棠儿童医学发展研究中心风湿免疫专业委员会

通信作者: 李彩凤, E-mail: caifeng\_li@yeah.net

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

**【摘要】** 自身炎症性疾病 (AIDs) 是由基因突变引起其编码蛋白发生改变, 造成固有免疫系统失调而引起全身炎症反应的一组疾病。这组疾病以反复或持续的炎症反应为特点 (急性时相炎症蛋白升高), 缺乏适应性免疫系统的参与 (缺乏自身反应性 T 细胞和自身抗体)。AIDs 种类繁多, 临床表现和发病机制多样, 根据其临床特点及发病机制分为不同种类。对于起病年龄小、具有反复发作性的发热和其他全身炎症反应表现及家族史的患儿需考虑到 AIDs 的可能, 明确诊断依赖于病史、临床表现和基因检测结果的综合分析。治疗 AIDs 的常用药物包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂。早期诊断并积极治疗 AIDs 可有效减轻全身炎症、缓解脏器损伤、降低远期并发症的发生率。为规范 AIDs 的诊治, 中华医学会儿科学分会风湿病学组等特制订 AIDs 诊断与治疗专家共识。

**【关键词】** 自身炎症性疾病; 诊断; 治疗; 共识

**【中图分类号】** R725.9; R593.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2022)03-0296-08

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.011

## Experts Consensus on Diagnosis and Treatment of Autoinflammatory Diseases

The Subspecialty Group of Rheumatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association,  
The Pediatric Group of Chinese Medical Doctor Association Committee on Rheumatology and Immunology,  
The Pediatric Group of Rheumatology and Immunology Professional Committee of Cross Strait Medical  
and Health Exchange Association, Rheumatology and Immunology Professional Committee of  
Futang Children's Medical Development Research Center

Corresponding author: LI Caifeng, E-mail: caifeng\_li@yeah.net

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

**【Abstract】** Autoinflammatory diseases (AIDs) are a group of diseases caused by gene mutations that change coding proteins, leading to the imbalance of innate immune system and leads to systemic inflammatory response. This group of diseases is characterized by repeated or continuous inflammatory response (increased acute phase inflammatory protein) and lack of synergy of the adaptive immune system (lack of autoreactive T cells and autoantibodies). AIDs have a wide variety of clinical manifestations and pathogenesis. They can be divided into different types according to clinical characteristics and pathogenesis. For patients with a young onset

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: 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]. 罕见病研究, 2022, 1 (3): 296-303. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.011.

本文首次发表在《中华实用儿科临床杂志》, 2022, 37(3): 161-172.

age, the possibility of AIDs should be considered if manifestations of recurrent fever in addition to other systemic inflammatory manifestations are seen, along with family history. It is clear that the diagnosis depends on the comprehensive analysis of medical history, clinical manifestations and gene test results. Drugs for the treatment of AIDs include non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, immunosuppressants and biological agents. Early diagnosis and active treatment of AIDs can effectively reduce systemic inflammation, alleviate organ injury and reduce the incidence of long-term complications. In order to standardize the diagnosis and treatment of AIDs, the Subspecialty Group of Rheumatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association specially formulated the experts consensus on the diagnosis and treatment of AIDs.

**【Key words】** autoinflammatory disease; diagnosis; treatment; consensus

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

*J Rare Dis*, 2022,1(3):296-303

自身炎症性疾病 (autoinflammatory diseases, AIDs) 是由基因突变引起其编码蛋白发生改变, 造成固有免疫系统失调而引起全身炎症反应的一组疾病。近年来, 医学界对 AIDs 的认识逐渐加深, 但由于 AIDs 常表现为多系统受累, 临床表现复杂多样, 与自身免疫性疾病、感染、肿瘤等疾病鉴别困难, 诊断有一定难度; 治疗水平远远落后于其他风湿免疫性疾病, 导致目前 AIDs 的治疗方案欠规范。因此, AIDs 的早期识别、早期诊断及合理治疗仍然存在巨大挑战。为规范 AIDs 的诊治, 特制订儿童 AIDs 诊断与治疗专家共识, 对 AIDs 的定义、分类及临床表现、诊断思路、治疗策略进行阐述, 以提高对 AIDs 这组罕见风湿免疫性疾病的诊断和治疗水平。

## 1 定义

最早被认识的 AIDs 是一组符合孟德尔遗传规律的周期性发热, 称为遗传性周期性发热综合征, 其特征是不定期或周期性发作性发热伴局部炎症, 包括家族性地中海热 (familial Mediterranean fever, FMF)、NLRP3 相关 AIDs (NLRP3-associated autoinflammatory disease, NLRP3-AID) (或冷炎素相关周期性综合征, cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)、甲羟戊酸激酶缺乏症 (mevalonate kinase deficiency, MKD) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体相关周期性综合征 (TNF-receptor associated periodic syndrome, TRAPS) 等。目前 AIDs 已经成为一组涵盖范围非常广泛的疾病谱。广义的 AIDs 不仅包括 40 余种单基因疾病, 还包括了一些以前被认为是自身免疫性疾病的多基因病, 如全身型幼年特发性关节

炎、成人 Still 病、白塞病、克罗恩病和银屑病<sup>[1]</sup>。2018 年国际儿童风湿病试验组织 (the Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO) 及 AIDs 研究组织共同对 AIDs 的定义做了更新, 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 (急性时相炎症蛋白升高), 缺乏适应性免疫系统的参与 (缺乏自身反应性 T 细胞和自身抗体)<sup>[2]</sup>。狭义的 AIDs 主要是指基因突变引起固有免疫失调的单基因遗传病。本文的 AIDs 是指狭义的疾病。

## 2 分类及临床表现

AIDs 种类繁多, 临床表现和发病机制多样, 目前主要从临床表型和基因突变影响的炎症信号通路两方面对其进行分类。

### 2.1 根据 AIDs 临床表型分类

由于发热和皮疹是 AIDs 较常见的表现, Almeida 等<sup>[3]</sup>提出了以发热和皮疹特点为依据的疾病分类方法, 该分类方法主要将 AIDs 分为 6 大类, 见表 1。

也有学者根据发热和脏器受累情况<sup>[4]</sup>、疾病临床表现和发病机制特点<sup>[5]</sup>对 AIDs 进行分类。尽管基于临床表型的分类方法在临床工作中能提供一定参考, 但无法完全满足日益更新的 AIDs 疾病谱诊断的需求。

### 2.2 根据炎症信号通路进行分类

为深入理解疾病发病机制并精准地指导诊断和治疗, Manthiram 等<sup>[6]</sup>根据参与疾病的主要炎症信号通路将 AIDs 分为以下几类: 炎性小体疾病 [也称为白介素 (IL) -1 信号通路疾病]、干扰素 (interferon, IFN) 信号通路疾病、核因子 (nuclear

表 1 自身炎症性疾病按临床表型的分类

Tab. 1 Classification of autoinflammatory diseases by clinical phenotype

临床表型	疾病
非特异性斑丘疹伴复发性周期性发热和腹痛	
短时间内反复发热（典型<7 d）	FMF、HIDS
持续时间较长的反复发热（典型>7 d）	TRAPS
嗜中性粒细胞荨麻疹	
发热反复发作但持续时间短（通常<24 h）	CAPS/FCAS、CAPS/MWS
持续发热	CAPS/CINCA
肉芽肿样皮肤病变伴低热	Blau 综合征
脓疱性皮炎和间歇性发热	
伴炎性骨病	DIRA、Majeed 综合征
伴化脓性关节炎	PAPA 谱系疾病
伴炎性肠病	早发 IBD
伴其他脏器受累	DITRA、CAMP5
非典型中性粒细胞性皮肤病，有组织样细胞浸润	PRAAS
具有自身炎症和免疫缺陷的综合征	PLAID、APLAID、HOIL-1 缺陷

FMF: 家族性地中海热; HIDS: 高 IgD 综合征; TRAPS: 肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征; CAPS/FCAS: 冷炎素相关周期性综合征/家族性寒冷性自身炎症综合征; CAPS/MWS: 冷炎素相关周期性综合征/穆克勒-韦尔斯综合征; CAPS/CINCA: 冷炎素相关周期性综合征/慢性婴儿神经皮肤关节综合征; DIRA: 白细胞介素 1 受体拮抗剂缺乏症; PAPA: 化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮综合征; IBD: 炎性肠病; DITRA: 白细胞介素 36 受体拮抗剂缺乏症; CAMP5: CARD14 介导的银屑病; PRAAS: 蛋白酶体相关的自身炎症综合征; PLAID: PLC $\gamma$ -2 相关的抗体缺陷和免疫紊乱; APLAID: PLC $\gamma$ -2 相关的自身炎症、抗体缺陷和免疫紊乱; HOIL-1: 氧化血红素 IRP2 泛素连接酶-1

factor, NF)- $\kappa$ B 信号通路疾病、蛋白折叠障碍疾病、其他细胞因子相关疾病、其他分类不明疾病，各类疾病及相应临床表现见表 2。本共识建议临床诊治过程中应用此分类方法，但此分类方法并非绝对，因为各信号通路存在一定的交叉相互影响。

### 3 诊断思路

#### 3.1 AIDs 预警表现

对于小年龄儿童（ $\leq 5$  岁）不明原因反复发热，并伴有以下 2 项以上者：（1）反复皮疹；（2）关节痛/炎；（3）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-reaction protein, CRP）和红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）反复升高，在充分排除其他风湿免疫性疾病、感染和肿瘤等后，应考虑 AIDs 可能。

#### 3.2 询问病史

对于可疑 AIDs 的患儿深入挖掘病史对疾病的诊断非常重要。

#### 3.2.1 家族史

仔细询问家族史，包括种族、地区、三代以内有血缘关系的家属所患疾病，尤其需要关注与患儿有类似临床表现者、其他炎症性疾病患儿（如炎性肠病、银屑病等），并绘制家系图。

#### 3.2.2 年龄

起病年龄越早越应警惕 AIDs。如慢性婴儿神经皮肤关节（chronic infantile neurologic cutaneous and articular, CINCA）综合征患儿往往生后数天即发病。如果患儿临床表现不典型或起病晚，则需要考虑存在低外显性基因突变或体细胞嵌合突变。

#### 3.2.3 发热

询问热峰、发热持续时间和间隔时间非常重要。如 FMF 多数情况下每次发作时间不超过 3 d。发作间隔时间在许多 AIDs 并无特殊规律，但在周期性发热和伴口疮性口炎、咽炎、淋巴结炎综合征患儿，发作间隔时间大多数非常固定，一般为 4 周。

#### 3.2.4 皮疹

皮疹是 AIDs 常见伴随症状，常见皮疹包括荨麻疹、口腔/外阴溃疡、冻疮样皮疹、鱼鳞病样丘疹、红斑、眶周水肿、脓疱疹、坏疽性脓皮病、网状青斑等。可疑病变应尽量行皮肤活检，以寻找组织病理学改变的证据。

表 2 根据参与自身炎症性疾病发病机制的主要炎症信号通路的分类及各类疾病相应的临床表现

Tab. 2 Classification of main inflammatory signaling pathways involved in the pathogenesis of autoinflammatory diseases and clinical manifestations of various diseases

疾病	遗传方式	突变基因	临床表现
<b>IL-1 信号通路疾病</b>			
CAPS (FCAS、MWS 和 CINCA)	AD 或新发突变	<i>NLRP3</i>	FCAS: 寒冷诱发的荨麻疹、发热、关节痛 MWS: 发热、皮疹、关节痛、感音神经性耳聋 CINCA: 新生儿期起病的发热、无菌性脑膜炎、感音神经性耳聋
FMF	AR	<i>MEFV</i>	周期性发热、浆膜炎、皮疹、淀粉样变性
PAAND	AD	<i>MEFV</i>	发热, 脓疱性痤疮, 脓皮病, 嗜中性粒细胞性皮肤病, 关节痛
NLRC4-MAS	AD	<i>NLRC4</i>	反复 MAS, 肠炎, 寒冷诱发的发热和荨麻疹, 中枢神经系统炎症
NAIAD	AD/AR	<i>NLRP1</i>	全身炎症, 关节炎, 角化不良
HIDS/MKD	AR	<i>MVK</i>	发热, 坏疽, 皮疹, 淋巴结大, 腹痛, 呕吐
PAPA 谱系疾病	AD	<i>PSTPIP1</i>	脓皮病, 化脓性关节炎, 严重的囊肿性痤疮
APLAID	AD	<i>PLCG2</i>	寒冷性荨麻疹, 肺间质病变, 复发性水疱, 关节痛, 眼部炎症, 小肠结肠炎和抗体缺乏
PFIT	AR	<i>WDR1</i>	周期性发热、免疫缺陷、血小板减少
Majeed 综合征	AR	<i>LPIN2</i>	贫血, 骨髓炎, 嗜中性粒细胞性皮肤病
DIRA	AR	<i>IL1RN</i>	骨炎, 脓疱性皮损
<b>IFN 信号通路疾病</b>			
PRAAS (CANDLE、NNS 和 JMP)	AR	<i>PSMB8</i> 、 <i>PSMB4</i> 、 <i>PSMA3</i> 、 <i>PSMB9</i> 、 <i>POMP1</i>	发热, 全身炎症反应, 嗜中性粒细胞性皮肤病, 肌炎, 脂膜炎, 基底节钙化
SAVI	AR	<i>TMEM173</i>	血管炎, 血栓性微血管病, 肺间质疾病
AGS	AR 或 AD	<i>TREX1</i> 、 <i>RNASEH2A</i> 、 <i>RNASEH2B</i> 、 <i>RNASEH2C</i> 、 <i>SAMHD1</i> 、 <i>ADAR</i> 、 <i>IFIH1</i>	基底节钙化, 冻疮样皮疹, 长期的认知缺陷
Singleton-Merten 综合征	AD	<i>DDX58 (RIG-I)</i>	青光眼, 骨骼异常, 主动脉钙化, 银屑病
SPENCDI	AR	<i>ACP5</i>	中轴骨发育不良、颅内钙化和自身免疫性疾病 (如溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎或系统性红斑狼疮)
<b>NF-κB 信号通路疾病</b>			
NLRP12 相关疾病	AD	<i>NLRP12</i>	寒冷诱发的发热, 皮疹, 关节痛, 肌痛
Blau 综合征	AD 或新发突变	<i>NOD2</i>	早发结节病, 葡萄膜炎, 肉芽肿性多关节炎
<i>CARD14</i> 介导的银屑病	AD	<i>CARD14</i>	银屑病, 红糠疹, 脓疱型银屑病
HA20	AD	<i>TNFAIP3</i>	发热, 口腔和外生殖器溃疡、关节炎、眼部炎症
ORAS	AR	<i>FAM105B (Otolin)</i>	发热, 嗜中性粒细胞性皮肤病, 脂肪营养不良, 发育不良
<b>蛋白折叠障碍疾病</b>			
TRAPS	AD	<i>TNFSRF1A</i>	长期周期性发热, 腹痛, 眶周水肿
<b>其他细胞因子介导</b>			
DITRA	AR	<i>IL36RN</i>	周期性发热, 脓疱性皮疹
IL-10 缺乏症	AR	<i>IL10</i> 、 <i>IL10RA</i> 、 <i>IL10RB</i>	早发 IBD
<b>其他分类不明确疾病</b>			
SIFD	AR	<i>TNRT1</i>	铁粒幼细胞贫血, B 细胞缺陷, 发热, 发育延迟
DADA2	AR	<i>CECR1</i>	早发中风, 血管炎 (结节性多动脉炎、网状青斑)、免疫缺陷、贫血

CAPS: 冷炎素相关周期性综合征; FCAS: 家族性寒冷性自身炎症综合征; MWS: 穆克勒-韦尔斯综合征; CINCA: 慢性婴儿神经皮肤关节综合征; FMF: 家族性地中海热; PAAND: 与 pyrin 相关的伴有嗜中性粒细胞性皮肤病的自身炎症性疾病; NLRC4-MAS: NLRC4 相关的巨噬细胞活化综合征; NAIAD: 伴关节炎和角化不良的 NLRP1 相关的自身炎症性疾病; HIDS: 高 IgD 综合征; MKD: 甲羟戊酸激酶缺乏症; PAPA: 化脓性无菌性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮综合征; APLAID: PLCγ-2 相关的自身炎症、抗体缺陷和免疫紊乱; PFIT: 周期性发热、免疫缺陷和血小板减少; DIRA: IL-1 受体拮抗剂缺陷; PRAAS: 蛋白酶体相关的自身炎症综合征; CANDLE: 慢性非典型中性粒细胞性皮炎伴脂肪营养不良和发热; NNS: 中条-西村综合征; JMP: 关节挛缩-肌萎缩-小细胞性贫血-脂膜炎相关脂营养不良; SAVI: 婴幼儿起病的 STING 相关血管病; AGS: Aicardi-Goutieres 综合征; SPENCDI: 椎体软骨发育不良伴免疫调节失调; NF: 核因子; HA20: A20 的单倍体不足; ORAS: OTULIN 相关的自身炎症性疾病; TRAPS: 肿瘤坏死因子受体相关周期性发热综合征; DITRA: IL-36 受体拮抗剂缺陷; SIFD: 铁粒幼细胞性贫血-免疫缺陷-发热-发育迟缓; DADA2: 腺苷脱氨酶 2 缺乏症; AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传; MAS: 巨噬细胞活化综合征; IBD: 炎症肠病

### 3.2.5 关节症状

关节肿痛也是 AIDs 常见伴随症状之一，问诊和查体时应明确关节肿痛的部位，并通过影像学检查明确骨关节病变的范围、性质和严重程度。

### 3.2.6 脏器受累情况

AIDs 可累及全身多脏器。心、肺和消化道是常见的受累器官。浆膜炎可导致 AIDs 患儿出现腹痛（腹膜炎）、胸痛（胸膜炎），也可出现心包炎、鞘膜积液等。无菌性胸膜炎和腹膜炎所致的胸痛、腹痛，最常见于 FMF。消化道受累除了无菌性腹膜炎引起的腹痛外，腺苷脱氨酶 2 缺乏症（deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2）引起的腹部血管炎症也可引起剧烈腹痛，需与外科急腹症进行鉴别。

中枢神经系统受累常见于穆克勒-韦尔斯综合征（Muckle-Wells syndrome, MWS）和 CINCA 综合征，可有头痛、智力发育迟滞、听力下降等，通过脑脊液、头颅影像学检查和听力筛查可以发现无菌性脑膜炎、脑积水、脑萎缩、感音神经性耳聋等。在 IFN 信号通路疾病中，中枢神经系统受累主要表现为颅内钙化、癫痫、脑梗死。脑卒中也是 DADA2 最常见的表现。

眼科检查在 AIDs 的诊断中尤为重要，需要注意有无葡萄膜炎、结膜炎、巩膜炎、青光眼、视乳头水肿等。

### 3.3 追溯化验检查

为明确 AIDs 的诊断，必须追溯患儿发病以来甚至是自出生后开始的化验检查，包括 CRP、白细胞、中性粒细胞和 ESR。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。

### 3.4 基因检测

对于临床高度怀疑 AIDs 的患儿，应尽早行基因检测，将患儿的临床表型和基因测序结果结合分析可以更加高效精准地诊断 AIDs。

### 3.5 诊断流程

在除外其他风湿免疫性疾病、感染和肿瘤的情况下，将患儿的病史、临床表现和基因检测结果结合起来方可诊断 AIDs<sup>[7]</sup>。AIDs 诊断的流程见图 1。

## 4 治疗策略

AIDs 种类繁多，目前可选的治疗药物包括传统药物和靶向药物，如何早期快速控制炎症、减少致残

和致死率，依赖于不同药物的合理、规范联合使用。

### 4.1 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药可以改善 AIDs 患儿的发热和关节症状，对于以发热和关节炎为主要表现的 AIDs 患儿可作为基础用药，具体用量见表 3。

### 4.2 糖皮质激素

对于控制 AIDs 患儿的炎症反应有重要作用。其剂量因病情而异，一般泼尼松 0.5~2.0 mg/(kg·d)，最大剂量为 60 mg/d，分次口服，炎症明显的患儿可予甲泼尼龙冲击治疗，剂量为 15~30 mg/(kg·d)，连用 3~5 d，每日最大剂量为 1 g。因其不良反应较大，尽量避免长时间、大剂量应用，病情稳定后逐渐减量，具体应用疗程依炎症控制程度而定。

### 4.3 秋水仙碱

秋水仙碱是治疗 FMF 的经典药物，不仅可以快速控制发热等症状，还可降低淀粉样变性的发生率。剂量为 <5 岁，≤0.5 mg/d；5~10 岁，0.5~1.0 mg/d；>10 岁，1.0~1.5 mg/d。使用时注意胃肠道、神经系统和血液系统等不良反应的发生。

### 4.4 免疫抑制剂

免疫抑制剂的联合使用有助于控制病情，有利于糖皮质激素的减量。甲氨蝶呤、环孢素为最常用的免疫抑制剂，甲氨蝶呤为 10~15 mg/(m<sup>2</sup>·周)口服，最大剂量为 15 mg/周；环孢素按 3~5 mg/(kg·d)，最大剂量为 150 mg/d 口服，用药过程中应注意监测血药浓度。对于脏器受累明显的患儿可选择环磷酰胺静脉冲击治疗，以肺部病变为主者按 300~400 mg/m<sup>2</sup>，每月 1 次静脉输注，具体疗程根据病情决定。

### 4.5 沙利度胺

沙利度胺具有特异性免疫调节作用，能抑制单核细胞产生 TNF，还能协同刺激人 T 淋巴细胞，辅助 T 细胞应答，并可抑制血管的形成和粘附分子的活性。沙利度胺可有效缓解关节症状和控制体温，也可用于 AIDs 的治疗。一般 3 岁以上儿童考虑应用，1~2 mg/(kg·d)，最大剂量为 25 mg/次，3 次/d 口服。用药过程中需注意监测神经系统的不良反应。

### 4.6 生物制剂

#### 4.6.1 TNF 抑制剂

以 TNF-α 为靶向的生物制剂包括 TNF 受体抗体融合蛋白（依那西普）、人鼠嵌合 TNF 单克隆抗体（英夫利昔单抗）及完全人源化的 TNF 单克隆抗体（阿达木单抗）。依那西普用于治疗 TRAPS 取得了良好



的疗效。英夫利昔单抗也被证实对 TRAPS 和 Blau 综合征有较好的治疗作用，剂量为 3~5 mg/次，每 4~6 周应用 1 次，用药间隔时间视病情而定。

#### 4.6.2 IL-1 抑制剂

IL-1 $\beta$  活化途径的靶向治疗是 AIDs 有效的治疗手段。国外目前 IL-1 $\beta$  拮抗剂主要包括阿那白滞素、列洛西普、卡那单抗和格沃吉珠单抗，具体作用机制及剂量见表 4。阿那白滞素可用于治疗秋水仙碱无效的 FMF、高 IgD 综合征 (HIDS)，也有治疗 NLRP3-AID 成功的病例，对 TRAPS、Blau 综合征、化脓性无菌性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮 (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PAPA) 综合征和 IL-1 受体拮抗剂缺陷等也有治疗作用。列洛西普于 2009 年被美国食品药品监督管理局批准用于 4 岁以上家族性寒冷性自身炎症综合征 (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) 和 MWS 患儿。卡那单抗用于治疗 NLRP3-AID 有良好的效果。格沃吉珠单抗主要用于治疗 FCAS 和 MWS 患儿。

#### 4.6.3 IL-6 抑制剂

人源型抗人 IL-6 受体的单克隆抗体 (托珠单抗)

用于部分 AIDs 有一定疗效，可有效控制全身炎症和关节症状，有研究表明其用于治疗 MWS 有良好的效果。托珠单抗为静脉滴注给药，8~12 mg/ (kg·次)，每 2~4 周 1 次。

#### 4.7 小分子靶向药

JAK 抑制剂是一种很有前景的治疗 AIDs 的药物<sup>[8]</sup>，主要用于治疗 IFN 信号通路疾病。目前应用较多的是一代非选择性 JAK 抑制剂，如托法替布 (tofacitinib)、巴瑞替尼 (baricitinib) 和芦可替尼 (ruxolitinib)。IFN 抑制剂虽目前尚未应用于 IFN 通路病治疗，但根据其治疗皮炎、系统性红斑狼疮等疾病效果，是一种很有前途的治疗策略<sup>[9]</sup>。

### 5 总结

AIDs 是由基因突变引起其编码蛋白异常，造成固有免疫系统失调而引起全身炎症反应的一类遗传性疾病，其临床表现复杂多样，多种炎症信号通路异常参与疾病的发生。在临床工作中对于起病年龄小、复发性和周期性发热、伴全身症状和多系统炎症表现、

表 3 非甾体类抗炎药的用法及剂量

Tab. 3 The usage and dose of non steroidal anti-inflammatory drugs

药物	开始年龄	剂量 [mg/(kg·d)]	用法 (次/日)	最大剂量 (mg/d)
双氯芬酸钠	6 个月	1~3	3	150
萘普生	2 岁	10~15	2	400
布洛芬	6 个月	30~40	3~4	1200
塞来昔布	2 岁	6~1	2	400

表 4 IL-1 $\beta$  抑制剂的作用机制及剂量

Tab. 4 The mechanism and dose of IL-1 $\beta$  antagonists

药物	结构	半衰期	用法与剂量
阿那白滞素 (anakinra)	重组 IL-1 受体拮抗剂	4~6 d	皮下注射 起始剂量: 1~2 mg/(kg·d), 最大剂量 100 mg 维持剂量: 2~3 mg/(kg·d)
列洛西普 (rilonacept)	人 IgG1 的 Fc 段与 IL-1 受体、IL-1 受体辅助蛋白结合的融合蛋白	8.6 d	皮下注射 负荷剂量: 4.4 mg/(kg·周), 最大剂量 320 mg 维持剂量: 2.2 mg/(kg·周), 最大剂量 160 mg
卡那单抗 (canakinumab)	人源化的 IL-1 $\beta$ IgG1/ $\kappa$ 亚型单克隆抗体	28 d	皮下注射 体质量>40 kg: 150 mg, 每 8 周 1 次 体质量 15~40 kg: 2 mg/kg, 每 8 周 1 次, 反应不佳者可增加至 3 mg/kg
格沃吉珠单抗 (gevokizumab)	人源化的 IL-1 $\beta$ IgG1/ $\kappa$ 亚型单克隆抗体	23 d	静脉注射或皮下注射 0.3 mg/kg, 每 8 周 1 次

有或无类似疾病家族史、发作期间急性期反应物升高而无症状期间正常的患儿需要考虑到 AIDs 的可能性,可进一步完善相关检查并行基因检测明确诊断。目前治疗 AIDs 的药物主要包括糖皮质激素、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂、秋水仙碱和生物制剂等靶向药物,药物的合理应用有助于控制全身炎症。对 AIDs 早期识别、早期诊断、早期干预和治疗,可以减少脏器功能损伤和衰竭、减少淀粉样变性等远期并发症,从而改善患儿的远期预后。

**作者贡献:** 李彩凤牵头制订共识框架,组建共识制订工作组,并审阅定稿;张俊梅带领工作组复习文献,起草共识初稿,组织专家讨论、修改初稿,并最后定稿;所有成员参与讨论并形成修订意见。

**利益冲突:** 共识制订工作组所有参与人员均声明不存在利益冲突。

**专家组成员** (按姓氏拼音排序): 曹兰芳 (上海交通大学医学院附属仁济医院); 陈同辛 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心); 陈雨青 (安徽省儿童医院); 邓江红 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院); 封其华 (苏州大学附属儿童医院); 韩梅 (大连市儿童医院); 金燕樑 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心); 李彩凤 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院); 李亚蕊 (山西省儿童医院); 李玉峰 (上海交通大学医学院附属新华医院); 李志辉 (湖南省儿童医院); 廖亚彬 (昆明市儿童医院); 刘小惠 (江西省儿童医院); 刘翠华 (河南省儿童医院); 卢美萍 (浙江大学医学院附属儿童医院); 孙利 (上海复旦大学儿科医院); 檀晓华 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院); 尹薇 (武汉妇女儿童医院); 张洪霞 (山东大学齐鲁儿童医院); 张俊梅 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院); 郑雯洁 (温州医科大学附属第二医院); 周志轩 (首都儿科研究所附属儿童医院)。

**秘书组成员:** 张俊梅 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院), 邓江红 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院), 檀晓华 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院)。

**执笔者:** 张俊梅 (国家儿童医学中心,首都医科大

学附属北京儿童医院), 邓江红 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院), 檀晓华 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院), 李彩凤 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院)。

## 参 考 文 献

- [1] Pathak S, Mcdermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management [J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70: 1-8.
- [2] Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77: 1558-1565.
- [3] Almeida DJA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations [J]. *Clin Immunol*, 2013, 147: 155-174.
- [4] Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, et al. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9: 624-629.
- [5] Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective [J]. *Cell*, 2010, 140: 784-790.
- [6] 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: 832-842.
- [7] Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28: 263-276.
- [8] Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, et al. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in type I Interferon-Mediated monogenic autoinflammatory disorders: a scoping review [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11: 733-750.
- [9] Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 211-221.

(收稿: 2022-05-30 录用: 2022-06-13)

(本文编辑: 董 雪)