

《中国自身炎症性疾病基因诊断指南》计划书

王 薇^{1,2,3}, 张越伦⁴, 高思豪^{1,3}, 宋红梅^{1,2,3,5}

中国医学科学院北京协和医院¹ 儿科⁴ 医学科学研究中心, 北京 100730

² 中国药师协会罕见病用药工作委员会, 北京 100730

³ 儿童风湿免疫病联盟, 北京 100730

⁵ 中华医学会儿科学分会免疫学组, 北京 100730

通信作者: 宋红梅, E-mail: songhm1021@126.com

【摘要】 自身炎症性疾病 (autoinflammatory diseases, AIDs) 已被定义 20 余年, 目前发现单基因 AIDs 共 56 种, 其症状交叉重叠, 易误诊、误治, 此外不同 AIDs 的遗传变异特点不同, 且中国人群中部分 AIDs 具有独特的遗传特点。我国目前尚无基于循证医学的 AIDs 基因诊断指南。为进一步规范 AIDs 的早期识别和精准诊断, 由中国药师协会罕见病用药工作委员会和中华医学会儿科学分会免疫学组联合发起, 中国医学科学院北京协和医院儿科组织全国多学科专家参考《世界卫生组织指南制订手册》, 注册并撰写了《中国自身炎症性疾病基因诊断指南》计划书, 并将遵循循证指南制订流程, 制订和发布正式指南文件, 以科学指导 AIDs 的临床诊疗工作。本文主要介绍该指南的背景、意义、目的、目标人群、使用人群、指南制订组成员及制订流程等关键信息。

【关键词】 自身炎症性疾病; 基因; 诊断; 指南; 计划书

【中图分类号】 R596; R593 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)02-0241-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0077

Protocol for the Development of the Guidelines for the Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases in China

WANG Wei^{1,2,3}, ZHANG Yuejun⁴, GAO Sihao^{1,3}, SONG Hongmei^{1,2,3,5}

¹Department of Pediatrics, ⁴Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Chinese Pharmacists Association Rare Diseases Medication Working Committee, Beijing 100730, China

³Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic & Immunologic Diseases, Beijing 100730, China

⁵The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Beijing 100730, China

Corresponding author: SONG Hongmei, E-mail: songhm1021@126.com

【Abstract】 Autoinflammatory diseases (AIDs) were defined over 20 years ago, and since then, 56 monogenic AIDs have been discovered. Due to the overlapping symptoms, AIDs are prone to misdiagnosis and mistreatment. Different AIDs are characterized by distinct genetic variants, and some AIDs have shown unique genetic characteristics in the Chinese population. Currently, there is no evidence-based guideline for the genetic

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2702001); 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-079)

引用本文: 王薇, 张越伦, 高思豪, 等. 《中国自身炎症性疾病基因诊断指南》计划书 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (2): 241-246. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0077.

diagnosis of AIDs in China. To further standardize the early recognition and precision diagnosis of AIDs, it is urgently needed to develop evidence-based clinical practice guidelines on the genetic diagnosis of AIDs to provide scientific guidance for the clinical management of AIDs. The Chinese Pharmacists Association Rare Diseases Medication Working Committee and the Subspecialty Group of Immunology from the Society of Pediatrics of the Chinese Medical Association have jointly launched a protocol for the development of *the Guidelines for the Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases in China*, which was registered and written following WHO Handbook for Guideline Development with the help of nationwide multidisciplinary experts organized by the Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital. A formal document of the guidelines will be devised and published following the workflow of evidence-based guideline development. This paper introduces *the Guidelines for the Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases in China*, including its background, significance, objectives, target population, guideline users, guideline working group members, and the workflow of guideline development.

【Key words】 autoinflammatory diseases; gene; diagnosis; guideline; protocol

Funding: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2702001); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-079)

Med J PUMCH, 2023, 14(2):241-246

1 指南制订背景

自身炎症性疾病 (autoinflammatory diseases, AIDs) 是一组由固有免疫缺陷或失调导致的复发性或持续性遗传性炎症性疾病, 以发热、皮疹、关节痛、关节炎、眼部病变为突出症状, 同时适应性免疫 (自身反应性 T 细胞或自身抗体) 不作为主要致病因素^[1]。AIDs 是原发性免疫缺陷病中的一大类, 单基因 AIDs 可进一步分为 3 个亚类: 炎症小体病、非炎症小体病和 I 型干扰素病^[2]。自 1999 年 AIDs 被定义以来, 目前已发现该类疾病致病基因至少 56 种, 且近年来新的 AIDs 不断被发现, 每两年增长约十余种^[2]。该类疾病往往于儿童期发病, 临床表现复杂, 症状交叉重叠, 易误诊、误治, 严重者致死致残, 不仅影响患儿的生命质量, 且给家庭带来沉重的经济负担及心理压力。早期诊断是针对性治疗以及改善患儿预后的关键。不同疾病的遗传及变异特点不同, 而中国人群部分 AIDs 的基因变异亦有其独特的遗传特点。我国目前尚缺乏此类疾病基因诊断的循证指南, 因此针对 AIDs 早期识别、精准基因诊断制订循证指南, 对于改善患儿临床结局及其预后、提升患儿及其整个家庭的幸福指数具有重要意义。

2 指南制订方法

遵循美国医学科学院 (Institution of Medicine, IOM)^[3] 的临床实践指南概念, 参考《世界卫生组织

指南制订手册》^[4] 的制订流程以及相关方法学标准, 应用指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)^[5], 并最终按照指南制订清单 2.0 版和国际实践指南报告规范 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[6] 制订本指南计划书及正式指南文件, 相应技术路线见图 1。

2.1 制订机构

本指南由中国药师协会罕见病用药工作委员会、中华医学会儿科学分会免疫学组联合发起, 由中国医学科学院北京协和医院儿科组织全国多学科专家共同实施。

2.2 注册

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (<http://www.guidelines-registry.org>) 进行双语注册, 注册号: PREPARE-2022CN676。

2.3 制订小组

本指南制订小组由指南指导委员会、共识专家组、秘书组、证据评价组、外审专家组共同构成。

2.3.1 指导委员会

指导委员会由中国药师协会罕见病用药工作委员会及中华医学会儿科学分会免疫学组组长成立。主要职责: (1) 确定指南主题和范围; (2) 组建指南其他工作组, 并对其利益冲突进行管理; (3) 审核及批准计划书; (4) 监督指南制订流程; (5) 批准推荐意见和指南全文发布。指南指导委员会设立 3 名主席, 其中 1 名为临床专业主席 (宋红梅), 1 名为基因遗传学主席 (王薇), 1 名为方法学主席 (张越伦), 3 名

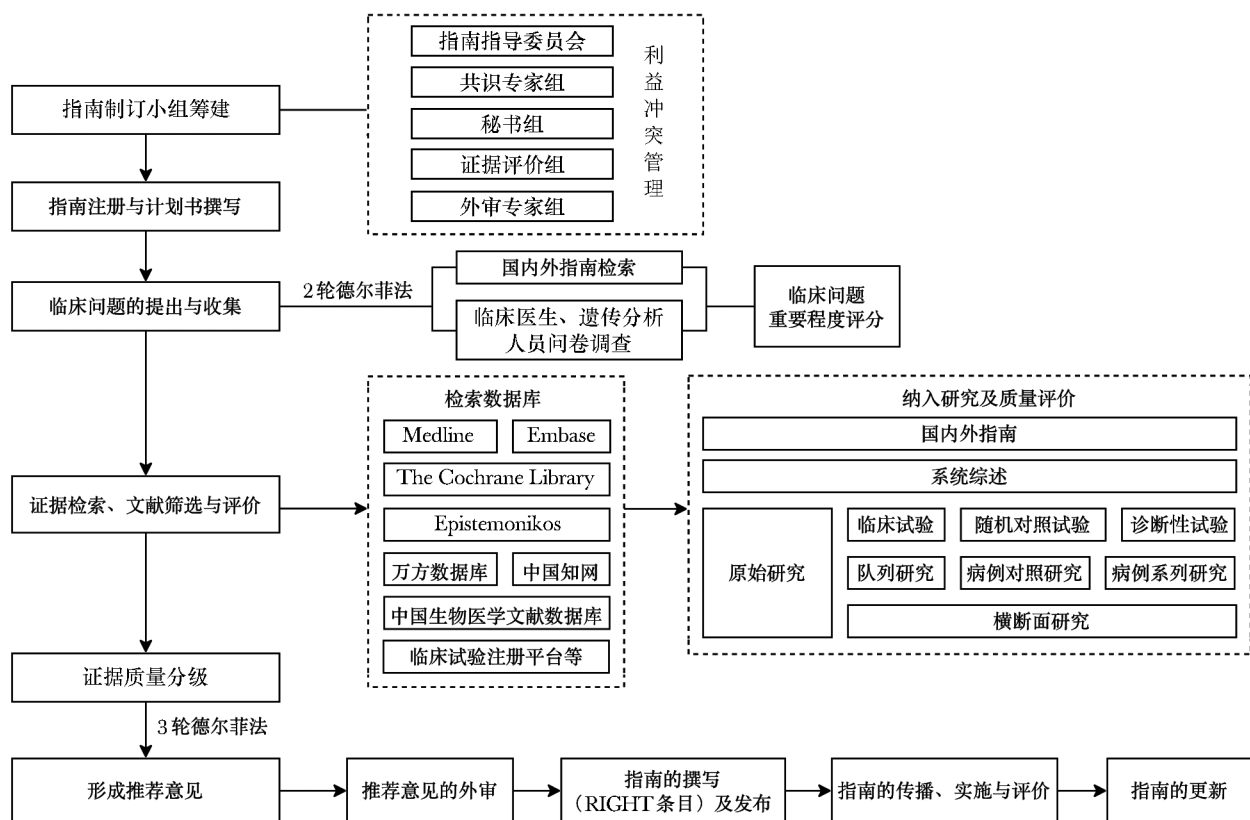


图 1 《中国自身炎症性疾病基因诊断指南》技术路线图
RIGHT: 国际实践指南报告规范

主席均不存在指南相关利益冲突。

2.3.2 共识专家组

在考虑地域代表性和性别因素的基础上，指南共识专家组由 11~25 名儿科、风湿免疫科、皮肤科、神经内科、眼科、遗传学和方法学专家组成。主要职责：(1) 确定早期识别、基因诊断、辅助诊断方法、遗传咨询等相关临床问题；(2) 对推荐意见进行投票和共识；(3) 对指南全文进行定稿。

此外，指南共识专家组将从日常诊疗患者中邀请 1~2 例患者代表审阅指南稿件。由专家组为患者进行指南专业解读，请患者代表以普通患者视角和身份对汇总的证据和形成的推荐内容提出反馈意见。

2.3.3 秘书组

秘书组由本指南牵头单位中国医学科学院北京协和医院工作人员组成。主要职责：(1) 协调其他工作组的工作；(2) 起草指南计划书；(3) 开展临床问题的调研；(4) 组织推荐意见共识会议；(5) 详细记录指南制订的整个过程；(6) 撰写指南初稿；(7) 投稿。

2.3.4 证据评价组

证据评价组由指南制定各参与单位循证医学相关专业人士及北京协和医院医学科学研究中心循证医学

研究人员组成。主要职责：(1) 检索、评价、合成证据并对证据进行分级；(2) 根据检索结果制作证据总结表和推荐意见决策表。

2.3.5 外审专家组

外审专家组由 3~5 名与指南无相关利益冲突且从事 AIDs 研究的专家组成。主要职责：(1) 对最终形成的推荐意见进行评审；(2) 提出具体修改意见。

2.4 应用范围

该指南拟定题目为《中国自身炎症性疾病基因诊断指南》，目标人群为拟诊或确诊 AIDs 的中国患者。指南适用于对目标人群提供卫生保健服务的医疗机构以及卫生管理部门，主要使用人群为风湿免疫科、儿科、皮肤科、眼科、神经科等相关临床医师、基因检测及分析人员，关注领域为 AIDs 的早期识别、基因诊断、辅助确诊方法、遗传咨询等。

2.5 利益冲突声明和基金资助

指南指导委员会、共识专家组、外审专家组、秘书组和证据评价组所有成员均填写利益冲突声明表，并对可能存在的利益冲突进行管理。本指南未接受任何医药企业基金资助，由国家重点研发计划 (2021YFC2702001) 及中央高水平医院临床科研专项

(2022-PUMCH-B-079) 提供资金支持, 主要用于专家咨询以及指南共识会议的召开。资助方不参与指南具体制订工作, 不对指南最终内容和发布进行审核。

2.6 临床问题的提出与收集

检索国内外相关指南和对临床医生、遗传分析人员进行问卷调查初拟临床问题, 并采用 2 轮德尔菲法确定指南最终需要解决的临床问题, 同时在第二轮调研中, 专家组成员需对所有问题的重要程度进行评价(采用 5 分制, 最高分代表该临床问题至关重要, 最低分代表该临床问题不重要), 最后按照 P (人群)、I (干预)、C (对照)、O (结局) 元素构建具体的临床问题。

2.7 证据检索、文献筛选与评价

系统检索 Medline、Embase、The Cochrane Library、Epistemonikos、万方数据库 (Wanfang Data)、中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine, CBM), 并补充检索临床试验注册平台和追溯纳入文献的参考文献, 检索时间为建库至 2023 年 9 月 30 日, 限定语言为英文或中文, 以主题词和自由词形式进行检索。检索词主要包括中英文“自身炎症性疾病”“诊断”“基因”“遗传”以及各基因及疾病名称。指南制订小组每 2 人一组独立进行检索, 并按照题目、摘要和全文的顺序筛选文献, 提取文献信息, 记录初步检索所获文献以及最终纳入文献的数量。

纳入研究包括: 相关国内外指南、系统综述和原始研究 (随机对照试验、临床试验、诊断性试验、队列研究、病例对照研究、横断面研究及病例系列研究) 等。系统评价偏倚风险评估采用偏倚风险评估工具 AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) 量表^[7], 原始研究采用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[8]、ROBINS-I (Risk of Bias In non-randomized Studies-of Interventions) 工具^[9]、QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies Quality of evidence) 工具^[10]、NOS (Newcastle-Ottawa Scale) 量表^[11]、AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) 量表^[12]及加拿大卫生经济学研究所 IHE 质量评价工具^[13]。若二次研究来源的证据质量较高, 且发布后无较新的重要研究证据发表, 则采用二次研究提供的证据, 并重新评价其证据分级; 若二次研究来源的证据不可靠或后续有重要原始研究更新, 则重新开展系统综述, 或在原二次研究基础上进行更新。

2.8 证据质量分级

采用 GRADE (Grading of Recommendations Assess-

ment, Development and Evaluation) 方法 (表 1) 对各临床问题的证据质量进行评价^[14], 根据评价结果对证据质量进行等级划分, 并汇总证据总结表。其中随机对照试验初始可被认为是高质量证据, 观察性研究初始可被认为是低质量证据, 根据降级因素及升级因素进行调整。5 个降级因素包括: 研究的局限性、结果不精确、结果不一致、间接的证据以及存在可能的发表偏倚; 3 个升级因素包括: 大效应量、存在剂量反应以及混杂因素。证据评价小组负责证据评价、起草证据总结, 并在指南共识会议上进行报告。

2.9 形成推荐意见

根据证据质量、利弊平衡, 结合患者偏好和价值观以及费用效益分析形成可能的推荐意见, 并将推荐意见分为强、弱推荐强度 (表 1)。指南共识专家组成员通过 3 轮德尔菲法对推荐意见达成共识 (75% 及以上可认为达到共识), 认同与反对理由以及共识过程将详细记录, 最终以附件的形式呈现。共识修改后的推荐意见交由外审小组进行意见反馈, 收集并整理反馈意见, 由指南指导委员会对反馈意见进行评审, 酌情修改并形成终版推荐意见。

2.10 报告与发布

终版推荐意见形成后, 由秘书组按照 RIGHT 条目撰写指南全文, 并交由指南共识专家组修改, 指南指导委员会审定通过。本指南将在《协和医学杂志》发表。

2.11 传播、实施与评价

指南发表后, 指南工作组将通过以下几种方式对指南进行推广: (1) 在国内外风湿免疫科、儿科等相关领域的学术会议上进行报告; (2) 申办 AIDs 精准诊断学习班, 组织风湿免疫科、儿科、皮肤科、眼科、

表 1 本指南采用的证据质量与推荐强度分级标准^[14]

分级	具体描述
证据质量	
高 (A)	对观察值接近真实值非常有把握
中 (B)	对观察值有中等把握; 观察值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大
低 (C)	对观察值的把握有限; 观察值可能与真实值有很大差别
极低 (D)	对观察值几乎没有把握; 观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强推荐/强不推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐/弱不推荐	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

神经科等相关领域的医务工作者共同学习；(3) 通过微信、微博、电视等社交媒体平台进行指南的科普、简化版宣传；(4) 邀请专家撰写指南解读，并在国内知名医学期刊、网站发表。后续开展相关研究，评价指南实施后对 AIDs 诊断与临床实践的影响，并了解指南的传播情况，评价指南实施的效果。

2.12 更新

指南发表同时将成立指南更新小组，对于推荐意见相关证据信息进行及时跟进，后续根据证据情况决定是否启动指南更新。

3 指南意义与价值

AIDs 临床表现异质性大，彼此之间又有交叉重叠，临床识别困难。基因诊断虽为单基因 AIDs 诊断的有力工具，但也面临多重困境：(1) 随着二代测序技术的发展，患者常检测出多个新发现的意义不明变异位点，在未进行功能研究的情况下，其致病性判断困难，例如家族性地中海热，致病基因为 MEFV，通常被认为是常染色体隐性遗传病，近年来有单位点杂合突变致病的报道；(2) 部分高突变基因的致病性仍存在较大争议，如 E148Q、L110P 等位点突变率远高于 1%，甚至高达 30%，但其致病性存在争议；(3) 部分常染色体显性遗传的 AIDs 存在体细胞突变致病的可能，如 NLRP3、NLRP12、NLRC4、NOD2 等，在普通二代测序中可能会被遗漏；(4) DADA2 为常染色体隐性遗传病，致病基因为 ADA2，部分患者可能由于存在拷贝数变异等情况，在二代测序过程中因仅发现一个变异位点而造成遗漏；(5) 多种 AIDs 缺乏特异性生物标志物，例如 I 型干扰素病目前被认为是 I 型干扰素通路持续激活所致，但由于血液中 I 型干扰素浓度过低 (fg 级)，Elisa 等常规方法很难直接检测到，通过 I 型干扰素刺激基因表达可间接判断 I 型干扰素通路激活情况，但系统性红斑狼疮等 AIDs 也往往伴有 I 型干扰素刺激基因表达水平的升高。对于单基因 AIDs，由于识别及诊断困难、缺乏特异性生物标志物等所造成的误诊、漏诊可使患者得不到及时治疗而使病情加重。因此，规范 AIDs 的早期识别、基因诊断、辅助确诊的实验室检测方法，以尽早明确诊断是缓解患者病情，改善预后的关键。

目前，国际 AIDs 指南主要集中于个别炎症小体病及 I 型干扰素病的临床管理。例如，2015 年欧洲儿科风湿病单中心访问单位 (single hub and access point for paediatric rheumatology in Europe, SHARE) 发布了

冷炎素相关周期性综合征 (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS)、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征 [tumour necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome, TRAPS] 及甲羟戊酸激酶缺乏症 (mevalonate kinase deficiency, MKD) 3 种 AIDs 管理指南^[15]；2016 年，德国 Kuemmerle-Deschner 等^[16] 发布了 CAPS 诊断标准；2020 年德国儿科风湿病学会在 SHARE 2015 年指南的基础上进一步制定了基于循证医学证据的 CAPS、TRAPS、MKD (高 IgD 综合征) 的诊断和治疗管理专家共识^[17]；2022 年欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 与美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) 联合发布了基于循证医学证据的包括 CAPS、TRAPS、MKD 及白细胞介素 1 受体拮抗剂缺陷病 (deficiency of the IL-1 receptor antagonist, DIRA) 在内的 4 种 IL-1 介导的系统性 AIDs 的指导、诊断、评估、治疗和监测指南^[18] 以及 3 种 I 型干扰素病的诊疗指南，包括慢性非典型中性粒细胞性皮肤病伴脂肪营养不良和体温升高/蛋白酶体相关自身炎症性综合征 (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature/proteasome associated autoinflammatory syndrome, CANDLE/PRAAS)、干扰素基因刺激因子相关婴儿期发病的血管病变 [stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI] 及 Aicardi-Goutières 综合征 (Aicardi-Goutières syndrome, AGS)^[19]。

然而聚焦于基因诊断的国际指南目前仅有一部，即 2020 年国际系统性自身炎症性疾病学会/欧洲分子遗传学质量网络 (International Society for Systemic Autoinflammatory Diseases/European Molecular Genetics Quality Network, ISSAID/EMQN) 联合发布的基于二代测序的 ISSAID/EMQN 单基因自身炎症性疾病遗传诊断最佳实践指南^[20]。该指南主要基于二代测序对 8 种炎症小体病及非炎症小体病提出检测及诊断策略，对其他病种尤其是 I 型干扰素病未涉及；此外推荐的病种、诊断方法普及程度、诊断策略、检测实验室及机构不适用于中国国情，因此亟需制定中国 AIDs 基因诊断适用性指南。《中国自身炎症性疾病基因诊断指南》将成为我国第一部关于 AIDs 基因诊断及辅助诊断的循证指南。指南工作组将严格按照国际指南相关制订规范与流程进行问题筛选、问卷调查及会议探讨，优选 AIDs 基因诊断临床实践中存在的具体问题，进行系统证据检索与评价，同时考虑患者偏好与价值观，结合我国临床实际和多学科专家的经

验, 制订一部立足于我国 AIDs 患者, 以基因诊断实际问题为导向、循证医学为支撑的高质量循证指南。相信本指南将为我国儿童风湿免疫专业的临床医生及基因检测实验室、生信分析人员提供指导, 规范我国 AIDs 患儿的早期识别和遗传咨询, 达到尽早诊断、减少误诊的目的, 实现患者长期预后改善, 促进我国卫生健康事业持续健康发展!

作者贡献: 王薇负责起草计划书; 张越伦负责方法学指导及论文审阅; 高思豪负责摘要翻译与绘图; 宋红梅负责项目整体运营及论文审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Tangye SG, 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. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
- [3] Graham R, Mancher M, Miller WD, et al. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [M]. Washington DC: National Academies Press, 2011.
- [4] Sinclair D, Isba R, Kredt T, et al. World Health Organization Guideline Development: An Evaluation [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e63715.
- [5] Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE Reporting Checklist: A Tool to Improve Reporting of Clinical Practice Guidelines [J]. *BMJ*, 2016, 352: i1152.
- [6] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166: 128-132.
- [7] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both [J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [8] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [9] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A Tool for Assessing Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions [J]. *BMJ*, 2016, 355: i4919.
- [10] Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155: 529-536.
- [11] Stang A. Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25: 603-605.
- [12] Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. Appendix D. Quality Assessment Forms [M]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2004.
- [13] Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist [EB/OL] (2016-03-02) [2023-02-13]. <http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about>.
- [14] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336: 924-926.
- [15] ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the Management of Autoinflammatory Diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 1636-1644.
- [16] Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic Criteria for Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 942-947.
- [17] Hansmann S, Lainka E, Horneff G, et al. Consensus Protocols for the Diagnosis and Management of the Hereditary Autoinflammatory Syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: A German PRO-KIND Initiative [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18: 17.
- [18] Romano M, Arici ZS, 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: 907-921.
- [19] 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: 601-613.
- [20] Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the next-Generation Sequencing Era [J]. *Clin Chem*, 2020, 66: 525-536.

(收稿: 2023-02-13 录用: 2023-02-14 在线: 2023-03-03)

(本文编辑: 李娜)