

IgG4 相关肝胆胰疾病的发病机制和诊疗研究进展*

杨 丽 杨长青[#]

同济大学附属同济医院消化内科 同济大学消化疾病研究所(200065)

摘要 免疫球蛋白 G4 相关疾病(IgG4-RD)是一类具有共同特定病理学、血清学和临床特征的免疫介导性疾病。IgG4 相关肝胆胰疾病的共有特征包括受累器官组织的局灶性或弥漫性肿胀、血清 IgG4 浓度升高、IgG4 阳性浆细胞浸润、不同程度的以“席纹状”为特征的纤维化和闭塞性静脉炎,同时又具有各自的特异性表现和诊疗特征。激素治疗 IgG4-RD 的效果佳,患者预后好,但易复发。本文就 IgG4 相关肝胆胰疾病的发病机制和诊疗研究进展作一概述。

关键词 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白 G4 相关自身免疫性胰腺炎; 免疫球蛋白 G4 相关肝病; 免疫球蛋白 G4 相关硬化性胆管炎; 诊断; 治疗

IgG4-related Autoimmune Pancreatitis, Hepatopathy and Sclerosing Cholangitis: Advances in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment YANG Li, YANG Changqing. Division of Gastroenterology and Hepatology, Tongji Hospital of Tongji University; Institute of Digestive Disease, Tongji University, Shanghai (200065)

Correspondence to: YANG Changqing, Email: cqyang@tongji.edu.cn

Abstract Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediate disease with common specific pathology, serological, and clinical features. IgG4-related autoimmune pancreatitis, hepatopathy and sclerosing cholangitis have characteristics of the focal or diffuse swelling of affected organs and tissues, elevated serum concentration of IgG4, rich IgG4 positive lymphoplasmacytic infiltration, different degrees of storiform pattern of fibrosis and obliterative phlebitis. They also have special characteristics in clinical manifestations, diagnosis and treatment. IgG4-RD generally responds to glucocorticoid with excellent prognosis, but is easily recurrent. This article summarized the advances in pathogenesis, diagnosis and treatment of IgG4-related autoimmune pancreatitis, hepatopathy and sclerosing cholangitis.

Key words Immunoglobulin G; Immunoglobulin G4-Related Autoimmune Pancreatitis; Immunoglobulin G4-Related Hepatopathy; Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Cholangitis; Diagnosis; Therapy

近年来,免疫球蛋白 G4 相关疾病(immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)作为一种累及多器官或组织的慢性进行性自身免疫性疾病,引起了越来越多临床和基础研究者的关注。本文就 IgG4 相关肝胆胰疾病的发病机制和诊疗研究进展作一概述。

一、IgG4 和 IgG4-RD

1961 年 Sarles 等^[1]确立了自身免疫性胰腺炎(AIP)的存在,2001 年 Hamano 等^[2]首次在 AIP 患

者中发现血清 IgG4 水平增高。2003 年 Kamisawa 等^[3]进一步发现该病患者不仅血清 IgG4 水平增高,且 IgG4 阳性浆细胞浸润胰腺和胰腺外组织,故建议将其命名为 IgG4-RD。自 2008 年起研究者发现 IgG4 相关的疾病不仅可表现为胰腺病变,也可有下颌腺、肾上腺、肾小管、腹膜受累。随着病例的累积,研究者发现 IgG4 相关的疾病几乎可累及人体所有脏器和组织。在 2011 年的国际 IgG4 相关疾病研讨会上,日本学者提出“IgG4-RD”的概念,得到了广泛认可,并发表了共识意见^[4-5]。

1. IgG4 的生物学特性:免疫球蛋白分为 IgG、IgA、IgM 和 IgE 四种,其中 IgG 是血清和体液中含量最高的抗体,占血清总球蛋白的 75% ~ 80%。人 IgG 有 4 个亚类,根据血清浓度的高低分为 IgG1、

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.05.005

* 基金项目:国家自然科学基金(81670571);上海市重要疾病联合攻关重大项目(2014ZYJB0201);上海市新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC 12014122)

[#] 本文通信作者,Email: cqyang@tongji.edu.cn

IgG2、IgG3 和 IgG4, IgG4 仅占其中的 3% ~ 6%^[6]。IgG4 的结构特点是其重链 Fc 片段 C 端 CH2 区域的氨基酸与其他 IgG 亚类略有不同,使 IgG4 与补体 C1q 和 Fc γ 受体的结合力减弱。因此,理论上 IgG4 不能有效激活经典补体途径,仅可在免疫活化中发挥有限的作用^[6]。此外,IgG4 重链间由非共价二硫键进行内在连接,较其他 IgG 亚类不稳定。不同 IgG4 抗体 Fc 片段间可相互作用,并可发生 Fab 臂交换(半抗体交换)。IgG4 能通过与其他 IgG4 分子交换半分子,转化为不对称的特异性抗体,进而失去交联抗原的能力^[6]。

2 型辅助性 T 细胞(Th2 细胞)可调控 IgG4、IgE 生成,延长或重复抗原暴露均可诱导生理性 IgG4 产生。IgG4-RD 患者受累器官组织中的 Th2 细胞因子[如白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13]和调节性细胞因子[IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)]表达均出现上调。Th2 细胞因子能促进 IgG4、IgE 产生。调节性 T 细胞(Treg 细胞)可抑制 Th2 型免疫反应,并可分泌 IL-10,诱导 B 细胞产生的抗体从 IgE 向 IgG4 转换,引起组织大量 IgG4 阳性浆细胞浸润。此外,Treg 细胞分泌的 TGF- β 可发挥促进组织纤维生成的作用。这种选择性的 IgG4 诱导被称为改良 Th2 反应^[6]。

2. IgG4-RD 的发病机制:目前 IgG4-RD 的发病机制尚未完全阐明,越来越多的研究者认为 IgG4 抗体在该病的发生中并无致病性,而是代表着另一个原始过程的下调式应答。血清和组织 IgG4 水平升高并非 IgG4-RD 的特异性表现,在多中心型 Castleman 病、变态反应性疾病、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(Churg-Strauss 综合征)、结节病和其他许多疾病中亦可见这一现象^[7]。

现已证实遗传因素 HLA-DRB1 * 0405 和 HLA-DQB1-57 基因与 IgG4-RD 的发病有关,也有学者提出自身免疫失调在该病发生过程中起有重要作用,但目前尚未有确切的证据支持。部分学者认为感染在 IgG4-RD 发病中发挥重要作用,如幽门螺杆菌分子模拟与 AIP 发病的关系。无论是自身免疫还是感染因素,在 IgG4-RD 发病过程中均可诱导 Th2 细胞介导的免疫反应,进而激活 Treg 细胞,产生大量 IgE 和 IgG4^[8]。

IgG4-RD 炎症病变的免疫应答具体机制包

括^[7-8]:①单核细胞、嗜碱性粒细胞中 Toll 样受体(TLR)和核苷酸结合寡聚化结构域 2(NOD2)识别病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs),诱导促进免疫球蛋白类别转换的 B 细胞活化因子(BAFF)产生 IgG4;②Th2 细胞过度免疫反应可引起 Treg 细胞聚集,分泌高浓度 IL-10,进一步诱导 IgG4 和 TGF- β 进行类别转换,导致严重纤维化;③激活的嗜碱性粒细胞可产生 IL-13,促进 Th2 细胞介导的炎症反应;Th2 细胞还可分泌 IL-4、IL-5,诱导初始 T 细胞分化,激活嗜酸性粒细胞,促进 Th2 细胞增殖,进而产生大量 IgG4;④IL-6 和 IL-21 可诱导初始 T 细胞分化成滤泡辅助性 T 细胞(Tfh 细胞),形成异位生发中心,促进浆细胞增殖,产生活化的抗体。

3. IgG4-RD 的诊断特点和诊治标准:IgG4 的生物学特性决定了 IgG4-RD 的临床症状、血清学和组织病理学特点。临床表现方面,与其他自身免疫性疾病患者以女性多见的特点不同,IgG4-RD 患者以男性为主,但不同性别患者的病变范围和严重程度相似。IgG4-RD 可累及一个或多个脏器。60% ~ 90% 的 IgG4-RD 患者可见多脏器受累^[9]。患者常表现为受累脏器亚急性包块生成或器官弥漫性肿大。血清学表现方面,60% ~ 70% 的 IgG4-RD 患者血清 IgG4 浓度升高,且多伴有 IgE 水平升高。近年有研究^[9]证实,即使血清 IgG4 水平正常,血浆母细胞计数在活动性 IgG4-RD 患者中可上升至较高的水平。有文献报道血清 IgG4 水平正常的患者中位总浆母细胞计数为 3 784/mL,IgG4-RD 患者的总浆母细胞中位数为 4 698/mL,而健康对照者总浆母细胞中位数为 94/mL^[10]。因此,浆母细胞作为一种生物学标记物,其血浆计数对 IgG4-RD 的诊断价值可能优于血清 IgG4 浓度。组织病理学表现方面,IgG4-RD 患者受累器官组织中可见以 IgG4 阳性浆细胞和 CD4⁺ T 细胞为主的浆细胞浸润,且常伴有纤维化、闭塞性静脉炎,病变组织呈弥漫性肿胀。与 IgG4-RD 相关的纤维化具有特征性的“席纹”状或“螺纹”形,其典型表现为成纤维细胞和炎症细胞排列成车轮状外观^[8-9]。

当患者出现一种特征性器官或组织受累表现时,应考虑 IgG4-RD 的可能。具有以下任何一项表现者即为 IgG4-RD 高危:不明原因的胰腺炎、硬化

性胆管炎、双侧唾液腺和(或)泪腺肿大、腹膜后纤维化、眼眶假瘤或眼球突出;具有至少一项上述表现者若同时存在血清 IgG4 水平升高、变态反应性症状和(或)其他纤维化进程,则其患有 IgG4-RD 的可能性显著增加。一个多国、多学科 IgG4-RD 专家组发布的共识指南^[5]中的诊断标准包括:①临床表现为受累器官局灶性肿块或弥漫性组织肿胀;②血清学表现为血清 IgG4 水平 $> 1.35 \text{ g/L}$;③组织学可见淋巴细胞和浆细胞显著浸润、纤维化;IgG4 阳性浆细胞浸润: $\text{IgG4}^+/\text{IgG}^+ > 40\%$ 且 IgG4 阳性浆细胞 $> 10/\text{HP}$ 。以上三条均符合者即可确诊;符合①和③,则认为可能性较大;符合①和②,则临床可怀疑,但不能确诊。

至今尚缺乏 IgG4-RD 的最佳疗法,各种治疗方案疗效的判断依据均为观察性数据,包括个案报道和病例系列研究,且多以 AIP 患者为主要研究对象。目前国际上取得的广泛共识包括:所有存在症状的活动性 IgG4-RD 患者均需接受治疗,其中部分需要紧急治疗;部分无症状的 IgG4-RD 患者亦需接受糖皮质激素治疗;初始治疗取得良好效果是 IgG4-RD 的特征性表现,特别是还未发生过度组织纤维化时^[5]。对所有未经治疗的活动性 IgG4-RD 患者,糖皮质激素是诱导缓解的一线药物,除非存在相关禁忌证;诱导缓解治疗成功后,部分患者可获益于维持治疗;成功诱导缓解而停药后复发的患者需再次接受糖皮质激素治疗。复发后,应考虑在维持缓解期加用类固醇以便糖皮质激素减量。泼尼松的起始治疗剂量建议为 40 mg/d ,常于 2~4 周内起效,且通常更快。受累器官或组织在临床上出现明显反应后,可开始逐渐减少糖皮质激素剂量,即根据患者耐受性以 2~3 个月为周期有计划地减量,目标是完全停药。泼尼松剂量通常低于 5 mg/d ,以避免长期用药所致的不良反应。糖皮质激素在治疗数周内起效,患者表现为症状改善、组织包块减小或器官肿大减小、器官功能改善,血清 IgG4 水平通常亦出现下降。

Khosroshahi 等^[11]的一项病例系列研究表明,许多对糖皮质激素和其他药物反应不佳的 IgG4-RD 患者接受 B 细胞清除治疗(利妥昔单抗 1 g ,每 15 d 1 次,总共 2 次)的应答较好,但目前尚无随机对照试验对该方案的疗效和安全性进行评估,属超适应证应

用。B 细胞清除治疗通常可迅速靶向降低血清 IgG4 水平,而对其他免疫球蛋白和免疫球蛋白亚类浓度的影响较小。此外,硫唑嘌呤($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或吗替麦考酚酯(根据患者耐受性,最高剂量可为 2.5 g/d)亦是合理的二线治疗药物,或可用作糖皮质激素助减剂^[12]。

有研究^[13]表明 IgG4-RD 与恶性肿瘤风险增加有关,且该风险在 IgG4-RD 确诊后一年内较高,可累及多种器官和组织,最常累及肺、结肠、前列腺、胃、胰腺等,并可引发非霍奇金淋巴瘤,但该结论尚存在争议。

张盼盼等^[14]分析了 2011 年 1 月—2016 年 1 月期间北京协和医院收治的 346 例 IgG4-RD 患者的临床特征,结果显示男性 230 例(66.5%),女性 116 例(33.5%),平均发病年龄(53.8 ± 14.2)岁;最常见的临床表现为淋巴结肿大(56.4%)和颌下腺肿大(52.6%),其他受累器官依次为泪腺肿大(46.5%)、AIP(38.4%)、肺(28.0%)、硬化性胆管炎(25.4%)、鼻窦(23.4%)、腮腺肿大(21.7%)等;多数患者为多器官受累,74.3%的患者受累器官 ≥ 3 个,18.2% 为 2 个器官受累,7.5% 为单个器官受累;49.7% 的患者有过敏史;94.1% 的初治患者血清 IgG4 水平升高,33.5% 的患者单用糖皮质激素治疗,52.6% 予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,4.9% 单用免疫抑制剂治疗,9.0% 未予药物治疗;97.1% 的患者病情改善或稳定。与日本的研究^[15]结果相比,我国患者颌下腺、淋巴结、肺、胆管、腹膜后受累的比例较高,平均发病年龄稍早。

二、IgG4 相关 AIP(1 型 AIP)

IgG4 相关 AIP 亦称淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎,是一类典型的 IgG4-RD。大多数 IgG4 相关 AIP 患者可同时伴有另一种 IgG4-RD 病变,如 IgG4 相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)、淋巴结肿大、唾液腺或泪腺受累等。

IgG4 相关 AIP 的临床特征包括轻度急性复发性胰腺炎,表现类似原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)的胆管和胰管狭窄以及可能与胰腺癌或淋巴瘤混淆的胰腺肿块等;以血清 IgG4 浓度 1.35 g/L 为临界值,鉴别 IgG4 相关 AIP 与胰腺癌的敏感性和特异性分别为 95% 和 97%。超声内镜引导下细针穿刺活检是从胰腺获得组织

学标本的方法之一^[16],诊断或高度提示 AIP 的主要影像学表现包括无特征性边界的胰腺弥漫性增大、伴或不伴囊状缘的延迟增强、主胰管狭窄;胰管呈不规则狭窄(串珠样外观),或胰管、胆总管近端或远端的局灶性狭窄;肝内胆管不规则狭窄。获取的胰腺组织均需行病理学活检以明确 IgG4 相关 AIP 的诊断。此外,血清 IgG4 水平升高、特征性的放射学表现以及对皮质类固醇有反应亦支持该病诊断。在美国,最常用的 IgG4 相关 AIP 诊断标准是 Mayo Clinic 提出的诊断标准,其诊断或高度提示 IgG4 相关 AIP 的病理学表现包括淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎或 IgG4 阳性浆细胞浸润超过 10/HP,同时至少伴有 2 种下列表现:胆管周围淋巴-浆细胞浸润、闭塞性静脉炎以及腺泡纤维化组织学表现^[17]。

有时难以根据临床表现来鉴别 IgG4 相关 AIP 与胰腺癌,如两种疾病均常出现无痛性黄疸。某些胰腺癌患者也可有血清 IgG4 水平升高 (>1.35 g/L),但通常低于正常值上限的 2 倍;故仅凭血清 IgG4 水平升高并不能排除胰腺恶性肿瘤。可诊断或高度提示胰腺癌的影像学表现包括低密度肿块、胰管扩张和(或)中断、胆总管狭窄以及远端胰腺萎缩。某些胆管造影术发现的特征可能有助于鉴别 IgG4 相关 AIP 胆管受累的 IgG4-SC 与 PSC。IgG4 相关 AIP 患者腹部 CT 扫描可见两种特征性影像学表现:“腊肠形”胰腺的弥漫性肿大和胰腺周围的水肿晕轮^[17]。

目前发现糖皮质激素治疗对大多数 IgG4 相关 AIP 患者有效,但复发率高。推荐对 IgG4 相关 AIP 患者给予糖皮质激素治疗,建议起始治疗方案为泼尼松 40 mg/d,持续 4~6 周后每周减量 5 mg,诱导治疗期末再行影像学检查以评估疗效。硫唑嘌呤治疗对 46% 的 IgG4 相关 AIP 复发患者有效,不完全缓解和(或)复发更常见于胆管狭窄的患者。对同时存在 IgG4 相关胆管炎的 AIP 患者,可给予 2 mg/kg 硫唑嘌呤治疗。利妥昔单抗是一种单克隆抗体,可有效治疗 IgG4 相关 AIP^[18-19]。

三、IgG4 相关肝病(IgG4-related hepatopathy)

2012 年 IgG4-RD 累及肝脏的疾病被命名为 IgG4 相关肝病,但相关报道非常少见。IgG4 相关肝病患者的肝实质内可见平均 2~60/HP 的 IgG4 阳性浆细胞广泛浸润。Umemura 等^[20]根据患者肝脏

组织病理学特征将 IgG4 相关肝病分为以下五种类型:①门静脉炎症模式:门静脉炎症明显,有或无界面性炎症;②大胆管损伤模式:胆管增生、中性粒细胞浸润和门静脉区域水肿;③门静脉硬化模式:表现为密集的门静脉硬化、门静脉炎症瘢痕;④小叶型肝炎模式:小叶内水肿,肝细胞坏死,类似病毒性肝炎;⑤胆汁淤积型模式:主要为肝小叶中心区的小管型胆汁淤积。

Umemura 等^[21]的研究报道了 2 例 IgG4 相关自身免疫性肝炎(IgG4-AIH)患者,高倍镜下肝脏组织 IgG4 阳性浆细胞数分别为 24/HPF 和 29/HPF, IgG4/IgG 比值分别为 0.282 和 0.528,其中前一例 IgG4-AIH 患者肝功能障碍主要表现为胆酶升高和硬化性胆管炎,口服泼尼松龙后维持治疗(2.5~5.0 mg/d)5 年。

总之,针对 AIP 和 AIH 肝实质的研究证实了一种新型肝病的存在,肝实质病灶主要由浸润的 IgG4 阳性浆细胞组成。IgG4 相关肝病包括一些胆管炎和 AIH 特征,需进一步理解 AIH 与 IgG4 的关系以及长期应用皮质类固醇的影响。现有数据表明 IgG4 相关肝病对治疗的反应优于 AIH,治疗的关键在于准确认识这类疾病,并设计出最合适的治疗方案。

四、IgG4-SC

IgG4-SC 的疾病特点与 IgG4-RD 相似。临床表现方面,IgG4-SC 是 IgG4 相关 AIP 最常见的胰腺外病变,发生率超过 70%^[22],表现为局灶性占位或弥漫性胆管组织肿胀;血清学表现方面,血清 IgG4 和 IgE 水平明显升高;病理学上可表现为胆管周围席纹样纤维化、淋巴细胞和浆细胞浸润、胆管管壁环形增厚和闭塞性静脉炎,典型的病理表现包括肝门大胆管周围炎症和席纹样纤维化、大量浆细胞浸润的慢性炎症以及 IgG4 阳性浆细胞浸润^[9]。IgG4-SC 包括以下四种类型:Ⅰ型:胆总管下端狭窄;Ⅱ型:肝内胆管狭窄伴狭窄远端扩张,伴胆总管下端狭窄;Ⅲ型:肝门部和胆总管下端狭窄;Ⅳ型:肝门部胆管狭窄^[23]。

IgG4-SC 患者的临床表现主要包括胆红素升高(以直接胆红素升高为主)、皮肤瘙痒、腹痛、胆管炎、食欲减退、体质量下降等。IgG4-SC 的诊断要点主要包括:IgG4-SC 极少单独发生,是 IgG4 相关 AIP

最常见的胰腺外病变,多同时累及下颌腺、腮腺、胰腺等其他脏器;单独发生的 IgG4-SC 病例罕见;IgG4 相关 AIP 存在时诊断 IgG4-SC 较为容易,但临床未明显累及胰腺时,该病需与 PSC、胰腺癌、胆管癌进行鉴别。

IgG4-SC 需与 PSC 相鉴别。临床特征上,两者均好发于男性,但 IgG4-SC 好发于老年患者,与 AIP 或其他器官病变相关,患者血清 IgG4 水平升高,并与胆管细胞癌罕见相关;PSC 好发于青少年或老年,与炎症性肠病(IBD)相关,患者血清 IgG4 浓度一般正常,4% 的患者与胆管细胞癌相关。病理学特征上, IgG4-SC 为局灶透壁性病变,可见 IgG4 阳性浆细胞浸润、闭塞性静脉炎,胆管黏膜一般正常,常见假性囊肿; PSC 常表现为弥漫性黏膜糜烂或溃疡性病变,无或轻度 IgG4 阳性浆细胞浸润,罕见闭塞性静脉炎,无假性囊肿。IgG4-SC 患者常见胆管节段性狭窄、长段狭窄伴狭窄前端扩张以及胆总管远端狭窄, PSC 患者则多见胆管带状狭窄、串珠状、枯树枝状或憩室状扩张^[24]。

我国学者 Lian 等^[25]通过对 57 例 IgG4-SC、36 例 PSC-AIH 重叠综合征和 55 例 PSC 患者的临床资料进行回顾性分析,发现虽然这三种疾病的免疫球蛋白谱不同,但患者临床表现均存在胆汁淤积症状,且其中 20 例 IgG4-SC、15 例 PSC-AIH 重叠综合征和 18 例 PSC 患者被诊断为肝硬化。92.65% 的 IgG4-SC 患者血清 IgG4 水平升高,诊断敏感性为 86%,特异性为 98%。目前推荐将血清 IgG4 浓度 $\geq 1.25 \times \text{ULN}$ 作为 IgG4-SC 的预测值。与 PSC-AIH 重叠综合征患者相比, IgG4-SC 治疗 6 个月和 1 年时的疗效更好,而 PSC-AIH 重叠综合征患者对类固醇的反应优于 PSC 患者。不同于以往研究,该研究发现 IgG4-SC 患者无不良反应的生存期缩短。血清 IgG4 水平和总胆红素可分别预测 IgG4-SC 和 PSC-AIH 重叠综合征的远期疗效。IgG4-SC 可能是免疫介导的炎症过程,而 PSC-AIH 重叠综合征更倾向于是一种胆汁性疾病。

日本学者对 527 例 IgG4-SC 患者的临床资料进行回顾性分析,发现 449 例 IgG4-SC 患者同时合并 AIP,占总病例数的 87%,79 例(15%)患者合并泪道炎和口腔涎腺炎,37 例(7%)患者合并后腹膜病变,另有 4 例患者因反复炎症刺激而进展为胆

管癌^[26]。

IgG4-SC 的治疗药物与 IgG4-RD 相同,亦可根据病变情况选择手术治疗。本病预后较好,5 年和 10 年生存率分别为 95% 和 80%^[26]。

综上所述, IgG4-SC 是 IgG4-RD 系统性疾病的胆管表现,罕见单独发病,多与 IgG4 相关 AIP 同时存在,血清学表现为血清 IgG4 水平升高,组织学上可见大量 IgG4 阳性浆细胞浸润、席纹样纤维化和闭塞性静脉炎。本病是一类系统性疾病,需同时检测系统性器官损伤,激素治疗的效果佳,患者预后好,但易复发。

五、结语

总之, IgG4-RD 是一类正不断得到更多认识但病因未明的综合征,最常见于中老年男性,通常存在多种表现,具有受累器官亚急性包块生成或器官弥漫性肿大、淋巴结肿大、血清 IgG4 水平升高以及特定器官病变等临床特征。诊断依据是特征性组织病理学活检结果,单纯血清学指标不具有诊断作用,但具有重要辅助作用。详细病史、体格检查、常规实验室检查和选择性影像学检查有助于发现额外器官受累。糖皮质激素起始治疗效果良好也是 IgG4-RD 的特征之一,治疗后的自然病程和患者预后并不明确,停止治疗后常见复发,需进一步关注患者的恶性肿瘤风险。

参考文献

- 1 Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas -- an autonomous pancreatic disease? [J]. *Am J Dig Dis*, 1961, 6: 688-698.
- 2 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (10): 732-738.
- 3 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38 (10): 982-984.
- 4 Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (10): 3061-3067.
- 5 Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J].

- Mod Pathol, 2012, 25 (9): 1181-1192.
- 6 Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease[J]. N Engl J Med, 2012, 366 (6): 539-551.
 - 7 Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 315-347.
 - 8 Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10 (3): 148-159.
 - 9 Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease [J]. Lancet, 2015, 385 (9976): 1460-1471.
 - 10 Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. *De novo* oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134 (3): 679-687.
 - 11 Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91 (1): 57-66.
 - 12 Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23 (1): 67-71.
 - 13 Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108 (4): 610-617.
 - 14 张盼盼, 赵继志, 王木, 等. IgG4 相关性疾病 346 例临床特征分析 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (9): 644-649.
 - 15 Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (15): e680.
 - 16 Kanno A, Ishida K, Hamada S, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76 (3): 594-602.
 - 17 Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7 (10): 1097-1103.
 - 18 Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience [J]. Gut, 2013, 62 (11): 1607-1615.
 - 19 Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis [J]. Gut, 2013, 62 (12): 1771-1776.
 - 20 Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis [J]. Hepatology, 2007, 46 (2): 463-471.
 - 21 Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis[J]. J Gastroenterol, 2011, 46 Suppl 1: 48-55.
 - 22 Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23 (1): 57-66.
 - 23 Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography [J]. Pancreas, 2006, 32: 229.
 - 24 Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Differential diagnosis of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis [Article in Japanese][J]. Kan-tan-sui, 2005, 50: 635-644.
 - 25 Lian M, Li B, Xiao X, et al. Comparative clinical characteristics and natural history of three variants of sclerosing cholangitis: IgG4-related SC, PSC/AIH and PSC alone[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16 (8): 875-882.
 - 26 Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15 (6): 920-926. e3.

(2018-02-03 收稿;2018-02-21 修回)