



带你认识复杂多变的 IgG4 相关疾病

张文 执行主编

IgG4 相关疾病 (IgG4-RD) 是一种由免疫反应介导的、多器官受累的慢性炎症伴纤维化的疾病。主要特征为血清 IgG4 水平的显著升高。通常以脏器肿大为表现, 几乎可以累及全身各个脏器, 由于该病临床表现多样且没有明确的诊断标准, 易漏诊和误诊, 糖皮质激素作为其一线用药, 虽然在短期内可明显改善患者症状, 但易复发。

本期“风湿专栏”执行主编、北京协和医院风湿免疫科张文教授组织专家从发病机制、鉴别诊断方法、疾病历史等角度, 将丰富内容带给大家。

扫一扫
全览
风湿
专栏

风湿专栏编委会

主 编: 曾小峰
执行主编: 张 文
副主编:
古洁若 李彩凤 李梦涛
刘 毅 苏 茵 田新平
王 迁 武丽君 徐沪济
杨程德 张 晓 张志毅
张卓莉
编 委:
戴 浏 丁 峰 董凌莉
段利华 段新旺 何 岚
黄安斌 姜林娣 孔晓丹
李 芬 李 龙 李 芹
厉小梅 林 进 刘冬舟
刘升云 罗 卉 穆 荣
戚务芳 史晓飞 舒 强
帅宗文 孙红胜 王吉波
王玉华 魏 蔚 吴华香
吴振彪 徐 健 薛 静
杨 敏 杨念生 杨娉婷
张缪佳 赵 铖 赵东宝
朱 剑 朱小春
多学科编委:
蔡后荣 韩 飞 邱 伟
张建中 周建华

(按姓名拼音为序)

中美华东

赛福开®
他克莫司胶囊

快速缓解 个体化用药 新选择

疾病
新知

免疫紊乱引起 IgG4 相关疾病

▲大连医科大学附属第二医院风湿免疫科 刘昌妍



刘昌妍 教授

目前 IgG4-RD 的确切病因和致病机制尚不清楚, 但已有研究表明, 固有免疫和适应性免疫系统的多种免疫细胞以及免疫效应分子和细胞因子均参与了 IgG4-RD 的发病过程。

固有免疫细胞

固有免疫细胞中的巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞已被证实参与了 IgG4-RD 的发病。在 IgG4 相关泪腺炎、腮腺炎、胰腺炎、间质性肾炎患者的病灶中均发现了 M2 型巨噬细胞的浸润。巨噬细胞通过产生促纤维化细胞因子 (IL-10, IL-33) 和趋化因子 (CCL18) 在 Th2 细胞的免疫应答和纤维化中发挥重要作用。肥大细胞可以导致脱颗粒和促炎细胞因子的合成。

IgG4 相关肠系膜纤维化组织中 IgE 阳性的肥大细胞浸润, 提示肥大细胞可能参与纤维化过程。

IgG4-RD 患者往往有长

期过敏病史, 合并外周血嗜酸性粒细胞和血清 IgE 升高。嗜酸性粒细胞可能促进疾病的发展, 并参与了纤维化的过程。浆细胞样树突状细胞 (pDC) 可能通过 IFN- α 介导的信号转导促进浆细胞产生 IgG4 抗体。pDC 产生 IFN- α 和 IL-33 在小鼠自身免疫性胰腺炎 (AIP) 和人类 IgG4 相关 AIP 的慢性纤维炎症反应中发挥了关键作用。嗜碱性粒细胞也可能通过 TLR 信号通路影响 IgG4 的产生。

适应性免疫细胞

参与 IgG-RD 发病的适应性免疫细胞主要是指 T、B 细胞及其亚群。T 细胞免疫一直被认为是 IgG4-RD 免疫病理的核心机制。大量的研究证实, 辅助 T 细胞、CD4⁺ 细胞毒性 T 细胞和调节性 T 细胞等在 IgG4-RD 发病中起重要作用。辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞通过促进 B 细胞产生 IgG4、分泌细胞因子参与组织纤维化的形成。CD4⁺ 细胞毒性 T 细胞 (CD4⁺CTL) 表达颗粒酶 A、穿孔素和 SLAM 家族的细胞表面蛋白 SLAMF7, 在 IgG4-RD 中发挥重要作用, 可作为 IgG4-RD 诊断和疾

病活动性的生物标志物。SLAMF7 可能是 IgG4-RD 的一个潜在治疗靶点。

血清 IgG4 显著升高和 IgG4⁺ 浆细胞大量浸润是 IgG-RD 的特征之一, 表明 B 细胞在 IgG4-RD 的发病机制中亦起重要作用。针对 B 细胞亚群的研究显示, IgG4-RD 患者中 B 细胞亚群紊乱, 关键信号分子、共刺激分子和炎症因子表达异常, 导致过多的 IgG4 产生, 也可能参与纤维化的过程。并且, 针对 B 细胞的清除治疗已成功应用于 IgG4-RD 中, 取得了良好的效果。

30% 左右 IgG4 相关性 AIP 患者 C3 和 C4 水平降低, 提示补体系统可能参与了 IgG4-RD 的发病。但是, 因为 IgG4 不与 C1q 结合, 补体系统在 IgG4-RD 疾病中的作用尚存争议。但 Sugimoto 等人发现在存在低补体血症的 IgG4-RD 患者血清中 C1q 结合 IgG4 的水平较高, 提示 IgG4 通过某些机制参与了这些患者补体的激活。此外, IgG4-RD 疾病活动时血清 C5a 水平高, 缓解期降低。C5a 是否可以作为生物标志物或治疗靶点还需要更多的研究。

慧眼
阅片

“按图索骥”慧眼辨证

▲北京协和医院风湿免疫科 彭琳一



彭琳一 教授

IgG4-RD 是一个全身多系统受累的炎症纤维化性疾病, 通常以脏器肿大为表现, 几乎可以累及全身各个脏器。米库利兹病为常见的表

现之一, 表现为泪腺、颌下腺、腮腺肿大。IgG4-RD 亦可累及硬脑膜、脊膜、垂体、眼眶、乳突、中耳、鼻腔、鼻窦、甲状腺、肺脏、淋巴结、胰腺、胆管、肝脏、主动脉及大血管、心包、腹膜后、纵隔、肠系膜、肾脏、前列腺等。影像学检查如超声、CT、MRI 以及 PET-CT 等检查有助于评估受累脏器。

米库利兹病表现

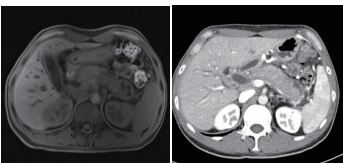


▲图 1 52 岁男性, 双侧颌下腺肿大。



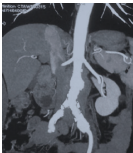
▲图 2 50 岁女性, 双侧泪腺肿大, 右侧为著。

自身免疫性胰腺炎表现

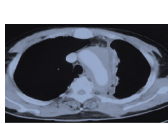


▲图 3 50 岁男性, 腹部增强 CT+ 胰腺薄扫 (左)、胰腺核磁 (右) 均提示胰腺弥漫肿胀伴周围包鞘样改变, 胰尾部假性囊肿可能, 肝内外胆管扩张。

腹膜后纤维化及大动脉周围炎

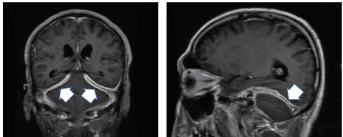


▲图 4 60 岁男性, 腹痛就诊。腹主动脉 CTA 显示: 腹膜后纤维化和腹主动脉瘤。



▲图 5 62 岁男性, 胸痛、干咳。增强 CT 显示: 硬化性纵膈炎。

肥厚型硬脑膜炎



▲图 6 55 岁男性, 因头痛就诊, 头颅增强 MRI 提示硬脑膜增厚强化。

往事
留声机

伪装成“胰腺炎”的免疫病

▲华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科 董凌莉

人们 IgG4-RD 这一新疾病体的认识始于胰腺。1960 年, Sarles 最先质疑自身免疫机制在部分慢性胰腺炎中的作用。随后类似的报道越来越多, 有些报道甚至发现部分慢性胰腺炎患者可伴发干燥综合征 (SS)。直到 1995 年, 日本学者 Yoshida 结合临床中遇到的病例及前人研究, 首次提出了自身免疫性胰腺炎 (AIP) 这个概念。

此研究引起了日本学术界极大兴趣并成立了厚生劳动省难治性胰腺病研究组, 期间 Hamano 等应

用单向免疫扩散法和酶联免疫吸附实验检测了 20 例 AIP、20 例健康对照和 154 例其他疾病患者 (如胰腺癌) 的血清 IgG4。结果发现前者血清 IgG4 水平 (6630 mg/L) 显著高于正常人 (510 mg/L) 和其他疾病组患者。相关结果于 2001 年发表在《新英格兰医学杂志》上, 被认为是 IgG4-RD 认识道路上的里程碑。

除胰腺外, IgG4-RD 还常累及唾液腺。唾液腺肿大常见于米库利兹病 (MD) 和 SS 患者, 二者分别于 1888 年和 1933

年被报道。但自 1953 年 Morgan 的研究指出 MD 可能仅仅是 SS 的一个亚型后, 人们对 MD 的研究逐渐销声匿迹。

但是这个课题在日本始终没有中断, 仅 1960-2006 年就有 20 余例 MD 患者被报道, 其中又以 Umehara 教授团队中的日本学者 Masaki 和我国学者董凌莉教授的研究最为突出, 该研究通过对 64 例 IgG4 相关性多脏器淋巴细胞增长性疾病 (IgG4+MOLPS) 和 31 例 SS 患者的临床特点进行比

较, 结果发现他们在流行病学、临床症状、临床表现 (实验室检查、病理学检查) 等方面有显著不同。

不仅如此, 他们还指出, 其他疾病如 AIP、硬化性胆管炎等亦属于 IgG4+MOLPS 这一疾病体, 为 IgG4-RD 这一疾病体的提出奠定了基础。

最终, 以日本金沢医科大学 Umehara 教授、关西医科大学的 Okazaki 教授和京都大学 Chiba 教授为首的厚生劳动省的一般概念和综合诊断标准达

成了共识。

其中 2010 年他们提出的 IgG4-RD 这一名称也在 2011 年于波士顿举办的国际性研讨会上得到来自多个国家的专家学者认可。

不仅如此, 他们于 2011 年率先发布的该病的综合诊断标准直到现在仍在临床中广泛应用, 并于 2020 年得以修订。因此, 本病的发现是典型的“温故而知新”的结果, 随着全世界对该病的关注, 相信该病的发病机制、诊疗新策略也会得到迅速发展!

(下转 B7 版)