

IgG4 相关性疾病研究进展

华中科技大学同济医学院附属同济医院 蔡邵哲 明冰霞 董凌莉*, 武汉 430030

关键词 IgG4 相关性疾病; 研究进展

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180204

IgG4 相关性疾病 (immunoglobulin-G4 related disease, IgG4-RD) 是一组近年来新被定义的自身免疫性疾病, 可以累积全身多脏器, 多伴血清 IgG4 水平增高。该病主要的组织病理表现为以 IgG4 + 浆细胞为主的淋巴浆细胞浸润, 并伴有席纹状纤维化、阻塞性静脉炎、嗜酸性粒细胞浸润^[1]。本文拟从 IgG4-RD 的命名、临床及基础等多个方面的研究进行综述。

IgG4 相关性疾病的历史及命名

IgG4 相关性疾病的历史 IgG4 相关性疾病的一项重要临床特征是“肿块样”(tumefactive)病损, 其早期发现与命名发展与此项临床特征有十分密切的关系。人类对于 IgG4 相关性疾病的认知, 由于历史的局限性, 并非一帆风顺, 但总体而言, 唾液腺和胰腺的累及以及在此基础上的进一步探索, 为其发展做出了重大贡献。十九世纪末, 米库利兹病 (Mikulicz disease) 和干燥综合征 (Sjögren syndrome) 的先后报道, 开启了人类认识 IgG4-RD 的大门, 但由于两者相似的临床表现, 后人们对两者的定义合而又分历经半个多世纪。1961 年, Sarles 报道了一例伴免疫球蛋白增高的胰腺炎病例, 则是人们意识到某些胰腺炎的发病可能与免疫系统相关的起点^[2]。二十世纪九十年代, Kawaguchi 等^[3]报道了淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎并发现胆道系统及涎腺存在类似的病理表现, 提示了一种累及多种脏器的全身性疾病存在的可能性; 日本学者铃木^[4]报道了 1 例伴双颌下腺及腮腺肿胀的干燥综合征患者, 该患者血清 IgG4 显著升高, 由此启发了人们对于 IgG4 分子在此类疾病中临床意义的思考。进入二十一世纪, 随着科学技术的发展, 人类对于 IgG4 相关性疾病的认知亦进展迅速。2001 年, Hamano 等^[5]检测了 154 例患者 (70 例胰腺癌, 45 例寻常慢性胰腺炎, 20 例硬化性胰腺炎, 20 例原发性胆管硬化, 8 例原

发性硬化性胆管炎, 11 例干燥综合征) 的血清 IgG4 含量, 里程碑式地发现硬化性胰腺炎组患者血清 IgG4 显著增高, 并为随后 IgG4 相关的自身免疫性胰腺炎及系统性疾病的提出指出了方向。与此同时, 米库利兹病及随后命名的 IgG4 相关性多脏器淋巴细胞增长性疾病 (IgG4 + MOLPS) 也被从多个层面论证是一种有别于干燥综合征的独立疾病^[6-8]。2011 年, 日本提出的 IgG4 相关性疾病综合诊断标准 [comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011] 及美国波士顿 IgG4 相关性疾病国际研讨会提出的病理诊断共识 (consensus statement on the pathology of IgG4-related disease) 则最终确立了 IgG4 相关性疾病的命名及临床、病理诊断标准^[1,9]。

IgG4 相关性疾病的命名 IgG4 相关性疾病可累及全身多脏器/解剖部位, 对不同脏器/部位的受累, 存在对应的命名。依据美国风湿病协会 (American College of Rheumatology, ACR) 2012 年提出的 IgG4 相关性疾病单器官系统表现及命名推荐 (Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations), IgG4 相关性疾病的曾用名及单器官系统命名分别列于表 1 和表 2^[10]。

表 1 IgG4 相关性疾病的曾用名

米库利兹病 (Mikulicz disease)
Küttner 瘤 (Küttner tumor)
Riedel 甲状腺炎 (Riedel thyroiditis)
嗜酸性细胞性血管中心性纤维化 (Eosinophilic angiocentric fibrosis)
多灶性纤维硬化 (Multifocal fibrosclerosis)
淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎/自身免疫性胰腺炎 (Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis/autoimmune pancreatitis)
炎性假瘤 (Inflammatory pseudotumor)
纤维性纵隔炎 (Fibrosing mediastinitis)
硬化性肠系膜炎 (Sclerosing mesenteritis)
腹膜后纤维化 (Ormond 病) [Retroperitoneal fibrosis (Ormond disease)]

* 通信作者: 董凌莉, E-mail: tjhdongll@163.com

续表

主动脉周炎/动脉周炎 (Periaortitis/periarteritis)
炎性主动脉动脉瘤 (Inflammatory aortic aneurysm)
皮肤假性淋巴瘤 (Cutaneous pseudolymphoma)
特发性肥厚性硬脑膜炎 (Idiopathic hypertrophic pachymeningitis)
特发性肾小管间质性肾炎 (Idiopathic tubulointerstitial nephritis)
伴广泛肾小管间质沉积物的特发性低补体血症性肾小管间质性肾炎 (Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits)
特发性颈部纤维化 (Idiopathic cervical fibrosis)

表 2 IgG4 相关性疾病命名(依据器官)

器官/组织	命名
胰腺	I 型自身免疫性胰腺炎 (IgG4 相关性胰腺炎)
眼	为该类疾病眶周表现的整体概念, 具体在下方列出
泪腺	IgG4 相关性泪腺炎
眶部软组织 (眶部炎性假瘤)	IgG4 相关性眶部炎症 (或 IgG4 相关性眼眶炎性假瘤)
眶外肌疾病	IgG4 相关性眼眶肌炎
眼眶及多发解剖结构受累	IgG4 相关性泛眼眶炎症 (包括泪腺疾病, 眼外肌受累以及其它潜在眼眶内并发症)
唾液腺 (腮腺及下颌腺)	IgG4 相关性涎腺炎, 或者更确切, IgG4 相关性腮腺炎或 IgG4 相关性下颌腺疾病
硬脑膜病	IgG4 相关性硬脑膜炎
垂体病	IgG4 相关性垂体炎
甲状腺	IgG4 相关性甲状腺疾病
主动脉	IgG4 相关性主动脉炎/主动脉周炎
动脉	IgG4 相关性动脉周炎
纵膈	IgG4 相关性纵膈炎
腹膜后	IgG4 相关性腹膜后纤维化
肠系膜	IgG4 相关性肠系膜炎
皮肤	IgG4 相关性皮肤病
淋巴结	IgG4 相关性淋巴结病
胆管	IgG4 相关性硬化性胆管炎
胆囊	IgG4 相关性胆囊炎
肝脏	IgG4 相关性肝病 (指的是区别于胆道受累的肝脏受累)
肺	IgG4 相关性肺病
胸膜	IgG4 相关性胸膜炎

续表

器官/组织	命名
心包	IgG4 相关性心包炎
肾	IgG4 相关性肾病。特定类型应该被定义为 IgG4 相关性肾小管间质性肾炎和继发于 IgG4 相关性疾病的膜性肾小球肾炎。累积到肾盂的应该定义为 IgG4 相关性肾盂炎
乳腺	IgG4 相关性乳腺炎
前列腺	IgG4 相关性前列腺炎

IgG4 相关性疾病的流行病学

IgG4 相关性疾病患者以男性居多(北京协和医院的一项单中心研究显示男女比约为 1.98:1),但其整体发病率仍不明^[11,12]。2011 年日本国内的一项调查表明, I 型自身免疫性胰腺炎在日本的发病率约为 1.4/100,000 人^[12]。不同的研究机构针对 IgG4 相关性疾病不同的受累部位有相应的研究,但样本量多较小且纳入疾病谱较为局限,不能代表该疾病的整体发病状况。

IgG4 相关性疾病患者的临床特征

IgG4 相关性疾病的临床表现可分为全身症状和器官特异性症状。相对常见的全身症状有虚弱乏力,体重减轻及发热;器官特异性的症状则常是肿块样占位及占位引起的其他表现,依据受累脏器不同包括腹痛、黄疸、干燥、呼吸困难等,且多数患者会出现多器官受累^[13,14]。北京协和医院的一项研究显示其 2011 年 1 月~2016 年 1 月该院一前瞻性队列研究纳入的 346 例患者中,仅有 7.5% 的患者为单器官受累,其中最常见受累器官为淋巴结、颌下腺、泪腺/眶周及胰腺,这与日本及美国学者的研究基本一致^[11,13,15]。该研究还指出,胰腺和腹膜后病变男性多见,而泪腺肿大和颌下腺肿大则女性多见。但从目前报道的文献来看,该病可以累积全身多个脏器或系统包括胰腺、泪腺、眶周及内组织、唾液腺、硬脑膜、垂体、甲状腺、动脉、纵膈、腹膜后、肠系膜、皮肤、淋巴结、胆系、肝、肺、胸膜、心包、肾、乳腺、前列腺等^[10,16]。

在 IgG4 相关性疾病患者的实验室检查方面,血清 IgG4 水平升高是其重要特征。北京协和医院的研究显示 94.1% 的该院诊断为 IgG4 相关性疾病的患者出现血清 IgG4 明显升高(≥ 1350 mg/L),且血清 IgG4 水平与受累器官数目显著正相关。此外,

89.5% 的患者血清 IgE 水平增高,有过敏史患者的 IgG4 水平及外周血嗜酸性粒细胞(Eosinophil)数显著高于无过敏史患者;超过一半患者出现了血沉(ESR)和超敏 C 反应蛋白(hsCRP)的升高;少部分患者出现抗核抗体(ANA)低滴度阳性,类风湿因子(RF)升高及补体 C3、C4 的下降^[11]。

IgG4 相关性疾病的机制研究进展

IgG4-RD 是一种自身免疫性疾病,多种分子及细胞组分可能参与其中,从免疫学的角度,IgG4-RD 发病机制可以基本概括为:由模式分子(pattern molecules, PMs)结合模式受体(pattern recognition receptors, PRRs)启动固有免疫应答,经过抗原提呈,引发后续的适应性免疫(包括细胞免疫及体液免疫)反应。传统的观念认为 IgG4-RD 引起的纤维化和嗜酸性粒细胞浸润是典型 Th2 型免疫应答表现,已有研究表明 IgG4-RD 患者外周血中 IgE 升高,受累组织中高表达促纤维化因子 TGF- β 1,以及在患者(特别是有过敏史的患者)外周血及受累组织中均存在增多的嗜酸性粒细胞及 Th2 细胞^[17~20]。B 细胞可能通过提呈抗原及分泌抗体在 IgG4-RD 的发病中起到推动作用。外界刺激,如病原微生物,通过模式识别受体或分子模拟,则有可能通过激活固有免疫系统从而诱发或者促进 IgG4 相关性疾病的发生发展^[21~24]。但是 IgG4-RD 发病的具体机制仍不清。最近的研究表明,下列细胞成分可能在 IgG4 相关性疾病的发生发展中起到至关重要的作用。

CD4 阳性的细胞毒性 T 细胞(cytotoxic CD4 + T Cell, CD4 + CTL) CD4 + CTL 是一种容易被忽视的,兼具细胞因子分泌及细胞毒作用的 T 淋巴细胞。2016 年美国麻省总医院的一项研究表明,在 IgG4 相关性疾病患者的外周血中及受累组织中发现了大量高度寡克隆的 CD4 + SLAMF7 + CTL,该类细胞作为效应记忆性 T 细胞(effector/memory T cell, TEM)表达颗粒酶 A/B 及穿孔素,可能通过分泌 IFN γ 、IL-1 β 及 TGF- β 1 等促纤维化因子,及细胞毒作用直接造成受累组织的损伤,且在对患者进行利妥昔单抗(Rituximab)治疗后,患者外周血 CD4 + SLAMF7 + CTL 数目显著下降^[25]。亦有研究表明, IgG4 相关性泪腺炎及涎腺炎患者的下颌下腺中 CD4 + GZMA + (颗粒酶 A) CTL(大部分可分泌 IFN γ)的比例与患者的血清 IgG4 浓度及受累器官数目显著相关^[26]。这些研究表明 CD4 + CTL 可能在 IgG4 相关性疾病的发病中作为效应细胞起到十

分重要的作用。

滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)

Tfh 是一组高表达 BCL6、CXCR5 及 ICOS 和 PD-1 的 T 细胞亚群,其由初始 T 淋巴细胞发育而来,在淋巴器官中,对于辅助 B 细胞的体细胞高频突变(somatic hypermutation, SHM)及同种型转换(isotype switching)有重要作用,从而对体液免疫反应产生影响^[27]。有研究表明, IgG4-RD 患者外周血中 CD4 + CXCR5 + PD1 + 的 Tfh 细胞数明显增多,且在治疗后明显下降^[28]。Tfh2 与 IgG4-RD 关系较为密切,其与疾病活动度、受累器官数目,及浆母细胞的同种型转换有关,但是 IgG4-RD 疾病中发现的 Tfh 并不仅局限于 Tfh2, Tfh1 和 Tfh17 在 IgG4-RD 的发生发展中似乎也起了一定的作用,这一点在日本学者的综述中得到了较好的总结^[29]。

浆母细胞(plasmablast) 浆母细胞是一种循环中可以分泌抗体的 B 细胞,是长寿命浆细胞的前体,其特征表面标志为 CD19 + CD27 + CD20-CD38hi。有研究表明,在 IgG4-RD 患者的外周血中检出了多量的单克隆扩增,且在患者受累组织中常被观察到环绕 CD20 + B 细胞滤泡,并表达 IgG4^[30]。亦有研究表明,外周血浆母细胞数与血清学阳性的 IgG4-RD 患者血清 IgG4 水平及循环中 Tfh2 细胞数呈正相关^[31,32]。这揭示了浆母细胞在 IgG4-RD 发病机制中可能扮演的重要角色:浆母细胞通过与 CD4 + T 细胞如 Tfh 细胞及 CD4 + CTL 相互作用,从而造成受累脏器的损伤。

浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC),调节性 B 细胞(Breg),调节性 T 细胞(Treg),亦可能参与 IgG4 相关性疾病的发病;除去前述细胞成分,一些基因如 HLA DRB1 * 04:05-DQB1 * 04:01、FCRL3、CTLA4,以及 KCNA3 可能对疾病的易感存在一定贡献^[33]。

临床诊治进展

诊断策略 IgG4 相关性疾病的诊断目前仍依赖于 2011 年提出的日本综合诊断标准,即在排除了恶性疾病及相似性疾病后,依据:①体征:单个或多个器官弥漫性/局部肿胀;②血清学: IgG4 浓度升高(≥ 1350 mg/L);③病理组织学:淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化、IgG4 + /IgG + 细胞 $> 40\%$ 、或 > 10 个 IgG4 + 浆细胞/HPF,3 个不同层面的指标对患者做出确诊,或在疑诊状况下,依据器官特异性标准对患者做出最终的确诊,见图 1^[9]。值得提出的是,针

对不同器官诊断 IgG4-RD 的 IgG4 阳性细胞推荐阈值,依据活检标本获取方式,并不一致,见图 2^[1]。此外,并非所有的 IgG4-RD 患者都会出现血清 IgG4 水平的升高^[11,13,34]。但是有研究表明,血清学阴性与血清学阳性的 IgG4-RD 患者外周血浆母细胞数都会增加,且两者间不存在统计学差异,这也提示了外周血浆母细胞数可能是一个协助诊断 IgG4-RD 的潜在指标^[35]。

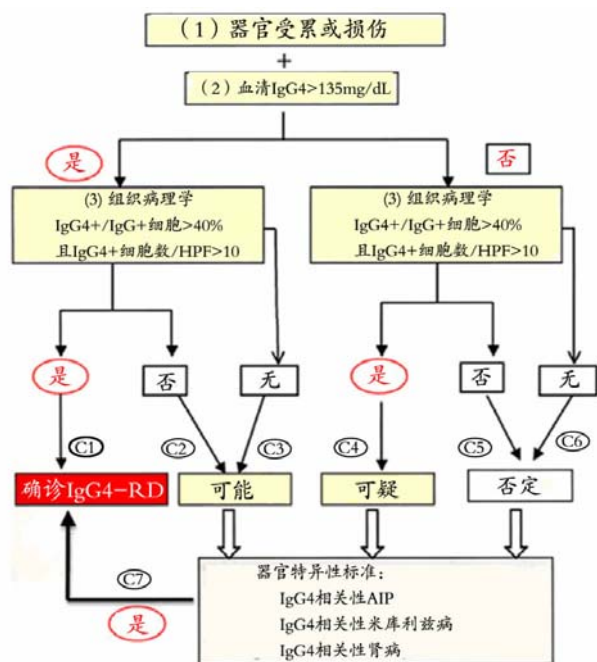


图 1 IgG4 相关性疾病的诊断策略

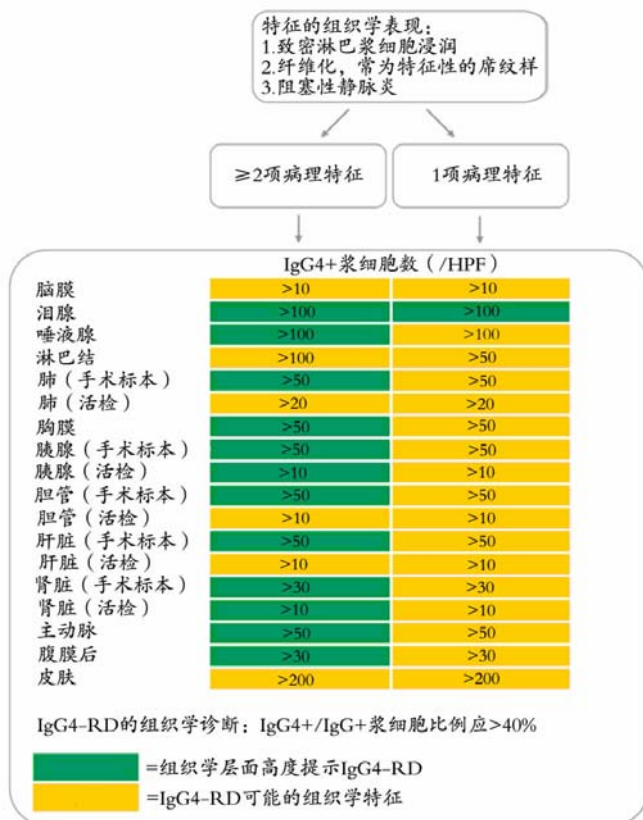


图2 IgG4相关性疾病病理诊断阈值

鉴别诊断

同前所述,IgG4-RD 的诊断需基于排除恶性疾病及相似疾病。针对不同受累脏器,IgG4-RD 的鉴别诊断应包括但不局限于表 3 中所列疾病^[16]。

表3 IgG4 相关性疾病的鉴别诊断(依据器官)

眼眶及眶周组织

- 淋巴瘤
- Graves 眼眶病
- 肉芽肿性多血管炎
- 结节病

耳、鼻及窦

- 过敏性疾病
- Churg-Strauss 综合征
- 肉芽肿性多血管炎
- 肉瘤

唾液腺

- 淋巴瘤
- 干燥综合征
- 结节病
- 涎管石病

脑膜

- 特发性肥厚性硬脑膜炎
- 炎性肌纤维母细胞瘤
- 淋巴瘤
- 肉芽肿性多血管炎
- 巨细胞动脉炎
- 朗格汉斯细胞组织细胞增多症
- 结节病

垂体

- 新生物
- 组织细胞增多症
- 原发性垂体炎
- 继发性垂体炎(结节病, 易普利单抗诱导的)

淋巴结

- 多中心性 Castleman 病
- 淋巴瘤
- 结节病
- 系统性红斑狼疮

甲状腺

- 甲状腺淋巴瘤
- 分化型甲状腺癌(乳突状变异)
- 其他恶性疾病

肺

- 恶变(腺癌或支气管肺癌)
- 炎性肌纤维母细胞瘤
- 结节病
- 肉芽肿性多血管炎
- Castleman 病

续表

· 淋巴瘤样肉芽肿病 · 特发性间质性肺炎 · Erdheim-Chester 病
主动脉 · 原发性大血管血管炎(巨细胞或 Takayasu 动脉炎) · 结节病 · Erdheim-Chester 病 · 组织细胞增多症 · 淋巴瘤 · 感染性主动脉炎
腹膜后 · 淋巴瘤 · 肉瘤 · 二甲麦角新碱诱导的腹膜后纤维化 · 特发性腹膜后纤维化
肾 · 淋巴瘤 · 肾细胞癌 · 药物诱导的肾小管间质性肾炎 · 特发性膜性肾小球肾炎 · 结节病 · 干燥综合征 · 系统性红斑狼疮(膜性肾病)
胰腺 · 胰腺癌
胆系 · 胰腺癌 · 胆管癌 · 原发性硬化性胆管炎
肝脏 · 胆管癌 · 肝细胞癌 · 原发性硬化性胆管炎
前列腺 · 良性前列腺肥大
皮肤 · 皮肤淋巴瘤

治 疗

目前,除去少部分较轻的情况可以暂不行立即治疗或因占位等原因造成的紧急情况需要通过外科手段进行干预,IgG4-RD 的主要治疗仍依赖于药物。

糖皮质激素及传统免疫抑制剂 糖皮质激素治疗目前仍为首选。依据 2015 年《IgG4 相关性疾病管理和治疗的国际共识指南》(International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease),IgG4-RD 诱导缓解期的泼尼松龙起始剂量为 30 ~ 40 mg/d,并持续 2 ~ 4

周;随后每 2 周减 10 mg/d,直到 20 mg/d;短期(如 2 周)持续后,每 2 周减去 5 mg/d,最后实现维持剂量为 2.5 ~ 5 mg/d^[36]。因为即使低剂量糖皮质激素持续治疗也可能会给患者带来治疗相关的副作用,糖皮质激素的维持治疗是否对于 IgG4-RD 患者有益尚未明确。一项针对日本自身免疫性胰腺炎(AIP)患者的研究表明,即使在糖皮质激素维持治疗的情况下,仍有 23% 的患者疾病复发,而终止维持治疗的患者的复发率为 34%^[33,36]。

对于传统的免疫抑制剂,如硫唑嘌呤(AZA)、吗替麦考酚酯(MMF)、甲氨蝶呤(MTX)、FK506 等,常用作协助激素减量(steroid-sparing)。在疾病持续活动无法减激素,或者疾病复发的情况下,该类药物也可使用,但是仍然存在争议^[36]。

生物靶向药物 生物靶向药物可以针对某种已探明的致病因子进行特异干预,从而实现见效较快,副作用较小等诊疗效果。利妥昔单抗可以针对 CD20 + B 淋巴细胞,通过多种机制,包括抗体介导的细胞依赖的细胞毒作用(ADCC),实现靶向的 B 细胞清除^[37]。有研究表明,即使在不同时使用糖皮质激素的情况下,利妥昔单抗仍可以有效地治疗 IgG4-RD,但是其在应用中出现的副作用,如严重感染,可能成为该药物使用的顾虑^[38,39]。

虽然利妥昔单抗对多数 IgG4-RD 有较好的治疗效果,但是部分 IgG4-RD 患者在接受其治疗后血清 IgG4 水平并未下降,且在日后出现复发^[38,39]。究其原因,可能由于利妥昔单抗无法作用于不表达 CD20 的浆母细胞及浆细胞。因此,针对 CD19 的 XmAb5871 应运而生,其目前处于 II 期临床试验阶段^[40]。此外,依据对 IgG4-RD 发病机制的认识,针对共刺激分子 CD80/CD86 的阿巴西普(Abatacept),针对 SLAMF7 的埃罗妥珠单抗(Elotuzumab)以及针对 ICOSL 干扰 Tfh 发生发展的 AMG-557 均受到了研究者的重视。

疾病活动度评估 IgG4 相关性疾病的疾病活动度评估目前主要依赖于 IgG4-RD 反应指数(IgG4-RD Responder Index,IgG4-RD RI),其通过记录随访过程中受累脏器及血清 IgG4 水平变化情况(缓解为 0 分,治疗后仍加重为 4 分),并同时整合患者受累脏器严重程度进行综合评分,将患者疾病状况进行量化,以利于统计学分析^[41]。除去 IgG4-RD RI,近期有研究认为外周血浆母细胞数与 IgG4-RD RI 在一定程度上呈正相关,从而有助于反映疾病活动情况^[32,35]。此外,一些影像学手段,可能可以为 IgG4-

RD 的疾病活动程度的判断提供直接或间接的依据^[42]。

总结与展望

综上所述,IgG4-RD 是一种多种细胞参与,发病机制复杂的自身免疫性疾病。IgG4-RD 的发病机制并不明确,治疗策略亦有待进一步研究。但是,近年来随着科学技术的发展,人类对于 IgG4-RD 了解也日趋深入,一些具备临床应用价值的实验室指标,以及针对已明确的致病分子的靶向治疗药物的研发为人们明晰该病的本质,更好地应对它的临床危害,从而最终征服该疾病点亮了希望。

参考文献

- 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.
- Sarles H,Sarles JC,Muratore R,et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease[J]? *J Am Dig Dis*,1961,6:688-698.
- Kawaguchi K,Koike M,Tsuruta K,et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas[J]. *Hum Pathol*,1991,22(4):387-395.
- Suzuki S,Kida S,Ohira Y,et al. A case of Sjogren's syndrome accompanied by lymphadenopathy and IgG4 hypergammaglobulinemia[J]. *Ryumachi*,1993,33(3):249-254.
- 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.
- Tsubota K,Fujita H,Tadano K,et al. Abnormal expression and function of Fas ligand of lacrimal glands and peripheral blood in Sjogren's syndrome patients with enlarged exocrine glands[J]. *Clin Exp Immunol*,2002,129(1):177-182.
- Yamamoto M,Ohara M,Suzuki C,et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease[J]. *Scand J Rheumatol*,2009,33(6):432-433.
- Masaki Y,Dong L,Kurose N,et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders[J]. *Ann Rheum Dis*,2009,68(8):1310-1315.
- Umehara H,Okazaki K,Masaki Y,et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD),2011[J]. *Mod Rheumatol*,2012,22(1):21-30.
- 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.
- Zhang PP,Zhao JZ,Wang M,et al. The clinical characteristics of 346 patients with IgG4-related disease[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*,2017,56(9):644-649.
- Uchida K,Tanaka T,Gershwin ME,et al. The Geoepidemiology and clinical aspects of IgG4-related disease[J]. *Semin Liver Dis*,2016,36(3):187-199.
- Wallace ZS,Deshpande V,Mattoo H,et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients[J]. *Arthritis Rheumatol*,2015,67(9):2466-2475.
- Stone JH,Brito-Zeron P,Bosch X,et al. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease[J]. *Mayo Clin Proc*,2015,90(7):927-939.
- Umehara H,Okazaki K,Nakamura T,et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria[J]. *Mod Rheumatol*,2017,27(3):381-391.
- Kamisawa T,Zen Y,Pillai S,et al. IgG4-related disease[J]. *Lancet*,2015,385(9976):1460-1471.
- Puxeddu I,Capecci R,Pratesi F,et al. Mediators of angiogenesis and fibrosis in IgG4-related disease[J]. *Clin Exp Med*,2017. <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0484-z>.
- Tsuboi H,Matsuo N,Iizuka M,et al. Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease[J]. *Arthritis Res Ther*,2012,14(4):R171.
- Della Torre E,Mattoo H,Mahajan VS,et al. Prevalence of atopy,eosinophilia,and IgE elevation in IgG4-related disease[J]. *Allergy*,2014,69(2):269-272.
- Della-Torre E,Lanzillotta M,Dogliani C. Immunology of IgG4-related disease[J]. *Clin Exp Immunol*,2015,181(2):191-206.
- Ohta M,Moriyama M,Maehara T,et al. DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease indicates a role for MARCO and other innate immune-related proteins[J]. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(7):e2853.
- Watanabe T,Yamashita K,Fujikawa S,et al. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis[J]. *Arthritis Rheum*,2012,64(3):914-924.
- Guarneri F,Guarneri C,Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis:role of carbonic anhydrase via molecular mimicry[J]? *J Cell Mol Med*,2005,9(3):741-744.
- Frulloni L,Lunardi C,Simone R,et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis[J]. *N Engl J Med*,2009,361(22):2135-2142.
- Mattoo H,Mahajan VS,Maehara T,et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2016,138(3):825-838.
- Maehara T,Mattoo H,Ohta M,et al. Lesional CD4 + IFN-gamma + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis[J]. *Ann Rheum Dis*,2017,76(2):377-385.
- Webb LMC,Linterman MA. Signals that drive T follicular helper cell formation[J]. *Immunology*,2017,152(2):185-194.
- Grados A,Ebbo M,Piperoglou C,et al. T cell polarization toward TH2/TFH2 and TH17/TFH17 in patients with IgG4-related disease[J]. *Front Immunol*,2017,8:235.
- Akiyama M,Suzuki K,Yasuoka H,et al. Follicular helper T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2018,57(2):236-245.
- 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.
- Akiyama M,Suzuki K,Yamaoka K,et al. Number of circulating follicular helper 2 T cells correlates with IgG4 and interleukin-4 levels and plasmablast numbers in IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*,2015,67(9):2476-2481.
- Lin W,Zhang P,Chen H,et al. Circulating plasmablasts/plasma cells:a potential biomarker for IgG4-related disease[J]. *Arthritis Res Ther*,2017,19(1):25.
- Okazaki K,Umehara H. Current concept of IgG4-related disease[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*,2017,401:1-17.
- 刘朝君,辛星,董培源,等. 重视 IgG4 相关性疾病的诊治[J]. *内科急危重症杂志*,2016(3):225-229.
- Wallace ZS,Mattoo H,Carruthers M,et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease,independent of serum IgG4 concentrations[J]. *Ann Rheum Dis*,2015,74(1):190-195.
- Khosroshahi A,Wallace ZS,Crowe JL,et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*,2015,67(7):1688-1699.
- Glennie MJ,French RR,Cragg MS,et al. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies[J]. *Mol Immunol*,2007,44(16):3823-3837.
- Carruthers MN,Topazian MD,Khosroshahi A,et al. Rituximab for IgG4-related disease;a prospective,open-label trial[J]. *Ann Rheum Dis*,2015,74(6):1171-1177.
- Ebbo M,Grados A,Samson M,et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients[J]. *PLoS One*,2017,12(9):e0183844.
- Perugino CA,Mattoo H,Mahajan VS,et al. Emerging treatment models in rheumatology:IgG4-related disease:Insights into human immunology and targeted therapies[J]. *Arthritis Rheumatol*,2017,69(9):1722-1732.
- Carruthers MN,Stone JH,Deshpande V,et al. Development of an IgG4-RD responder index[J]. *Int J Rheumatol*,2012,2012:259408.
- Berti A,Della-Torre E,Gallivanone F,et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2017,56(12):2084-2092.

(2018-02-27 收稿)