

IgG4 相关性疾病与过敏的关系

王玲 胡紫薇 蔡邵哲

华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科,湖北武汉 430030

摘要 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种罕见的自身免疫性疾病,其发病机制目前见解纷呈,但仍谜题待解,这向该病的临床管理抛出了巨大的难题,给患者和社会带来了沉重的医疗和经济负担。近年来,在临床工作和众多研究中发现部分 IgG4-RD 患者存在过敏史和“过敏样”实验室表现,这为 IgG4-RD 发病机制和治疗策略的研究提供了新的思路。本文分别从临床症状、发病机制、诊断与治疗 3 个方面来综述 IgG4-RD 和过敏之间的关系,旨在为 IgG4-RD 进一步的机制研究提供资料和依据。

关键词 IgG4 相关性疾病;过敏;临床表现;发病机制;诊断与治疗

中图分类号 R593.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250216

Correlation between IgG4 related-disease and allergy WANG Ling, HU Zi-wei, CAI Shao-zhe. Department of Rheumatology and Immunology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: CAI Shao-zhe, E-mail: 540361903@qq.com

Abstract IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare autoimmune disorder with an unclear pathogenesis. Currently, there are diverse opinions on it, but the question remains unanswered, posing significant challenges to clinical management of the disease and imposing a heavy medical and economic burden on patients and society. In recent years, clinical observations and numerous studies have identified that some IgG4-RD patients have a history of allergy and "allergic-like" laboratory findings, providing novel insights into the pathogenesis and therapeutic strategies of IgG4-RD. This article reviews the association between IgG4-RD and allergy from the perspectives of clinical symptoms, pathogenesis, diagnosis and treatment, aiming to provide information and a basis for further mechanism research on IgG4-RD.

Key words IgG4-related disease; Allergy; Clinical manifestations; Pathogenesis; Diagnosis and treatment

IgG4 相关性疾病 (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 是 20 余年以来新近发现并命名的疾病,以亚急性起病多见^[1]。目前该病的发病机制尚不明确,有研究提出参与 IgG4-RD 发生发展的细胞包括 CD4⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、辅助性 T(helper T cell, Th) 细胞、滤泡辅助 T(follicular helper T, Tfh) 细胞以及活化的 B 细胞^[2-6]。过敏是宿主对环境过敏原产生的异常适应性免疫应答,Th2 型免疫应答及 Th2 型细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5 和 IL-13,是介导过敏发病的关键因素^[7]。IgG4-RD 患者体内强烈的 Th2 反应使得 Th2 细胞在其发病机制研究中占据重要地位。既往研究报道约 31% ~ 58% 的 IgG4-RD 患者存在过敏史^[8-13],约 31% ~ 89.4% 的 IgG4-RD 患者存在血清 T-IgE 水平升高^[14-16]。因此,过敏和 IgG4-RD 之间可能存在着潜在的联系。IgG4-RD 与过敏发病机制上可能的“重叠”亦让过敏在 IgG4-RD 的各项研究中备受关注。本综述旨在从临床症状、发病机制、诊断和治疗 3 个方面来综述 IgG4-RD 和过敏之间的关系,深入临床对 IgG4-RD 的认识,同时为 IgG4-RD 发病机制以及新治疗靶点的进一步探索提供依据。

一、IgG4-RD 的临床表现与过敏的关联

IgG4-RD 可累及全身器官,Wallace 等^[17] 根据受累的器官及对应的临床特征将其分为 4 种临床表型:“胰腺-肝胆疾病”组、“腹膜后纤维化和/或主动脉炎”组、“头-颈部受限疾病”组和“典型的全身受累的米库利兹病”组。受累脏器的瘤样肿大是 IgG4-RD 的特征表现,受累脏器可因自身炎症和肿块压迫导致功能减退、衰竭^[18]。过敏的症状由多价抗原同时结合致敏细胞表面的多个相邻的 IgE,使 IgE-Fc 受体 I (FcεR I) 发生交联,肥大细胞脱颗粒释放活性介质,引起局部或系统性过敏反应。据报道,伴随已知过敏史或过敏性疾病的 IgG4-RD 患者以 40 ~ 59 岁女性患者多见,常常累及浅表器官,例如皮肤、鼻、鼻窦、淋巴结、肺、唾液腺和眼眶(泪腺)等^[8, 9, 11, 13, 14, 19]。有研究指出,与过敏类似,合并过敏疾病或特应性表现的 IgG4-RD 患者常伴随 IgE 水平的升高和外周血嗜酸粒细胞计数的增多,且 IgE 和嗜酸粒细胞水平随着 IgG4-RD 疾病的复发和缓解波动,较高血清 IgE 和嗜酸粒细胞水平是 IgG4-RD 的高复发风险因素^[8, 10, 11, 15],也有研

究未发现上述差异^[9,12]。

二、Th2 细胞和 B 细胞及两者之间的相互作用是 IgG4-RD 和过敏发病机制的潜在关联

IgG4-RD 的发病机制尚不明晰,T 细胞和 B 细胞相互作用产生大量细胞因子以及潜在的自身反应性抗体是目前公认的发病机制,见图 1。除此之外,一些固有免疫成分也被发现可能参与了 IgG4-RD 的发生发展^[20,21]。T 细胞在 IgG4-RD 的发病机制中占重要地位。Mattoo 等^[3]发现 IgG4-RD 患者外周血和受累组织中存在 CD4⁺ CTL 的显著扩增,同时也报道了利妥昔单抗(Rituximab)诱导的 IgG4-RD 缓解与该细胞的减少相关^[3]。IgG4-RD 患者下颌下腺组织中存在 9 个过表达的与 CD4⁺ CTL 相关的基因,且组织中 CD4⁺ GZ-MA⁺ CTL 与疾病严重程度相关^[4]。Cai 等^[22]发现 IgG4-RD 受累组织中 Th1 和 Th2 型反应增强。IgG4-RD 中亦存在 Tfh

细胞亚群扩增^[23]。

除了 T 细胞,介导体液免疫的 B 细胞在 IgG4-RD 中也有着重要作用。Della-Torre 等^[2]发现 B 细胞可以通过分泌促纤维化和促炎因子直接导致 IgG4-RD 患者受累组织的纤维化。B 细胞靶向治疗在 IgG4-RD 的治疗中亦取得重大进展^[6,24]。除此之外,作为潜在的自身免疫性疾病,IgG4-RD 中抗体的致病作用一直备受关注。有研究在 IgG4-RD 中发现了抗增殖蛋白(prohibitin)、膜联蛋白 A11(annexin A11)和层粘连蛋白 511-E8(laminin 511-E8)自身抗体^[25]。皮下注射自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis,AIP)患者的 IgG1 或 IgG4 均可导致小鼠胰腺损伤^[26]。Katz 等^[27]报道仅 IgG1 浓度升高与低补体血症独立相关。IgG4-RD 中存在血清 IgG3 和自身反应性 IgG3 水平升高的趋势^[18],IgG4-RD 患者的血清 IgG2 和组织中 IgG2 浆细胞均显著增多^[28,29]。Kaku-

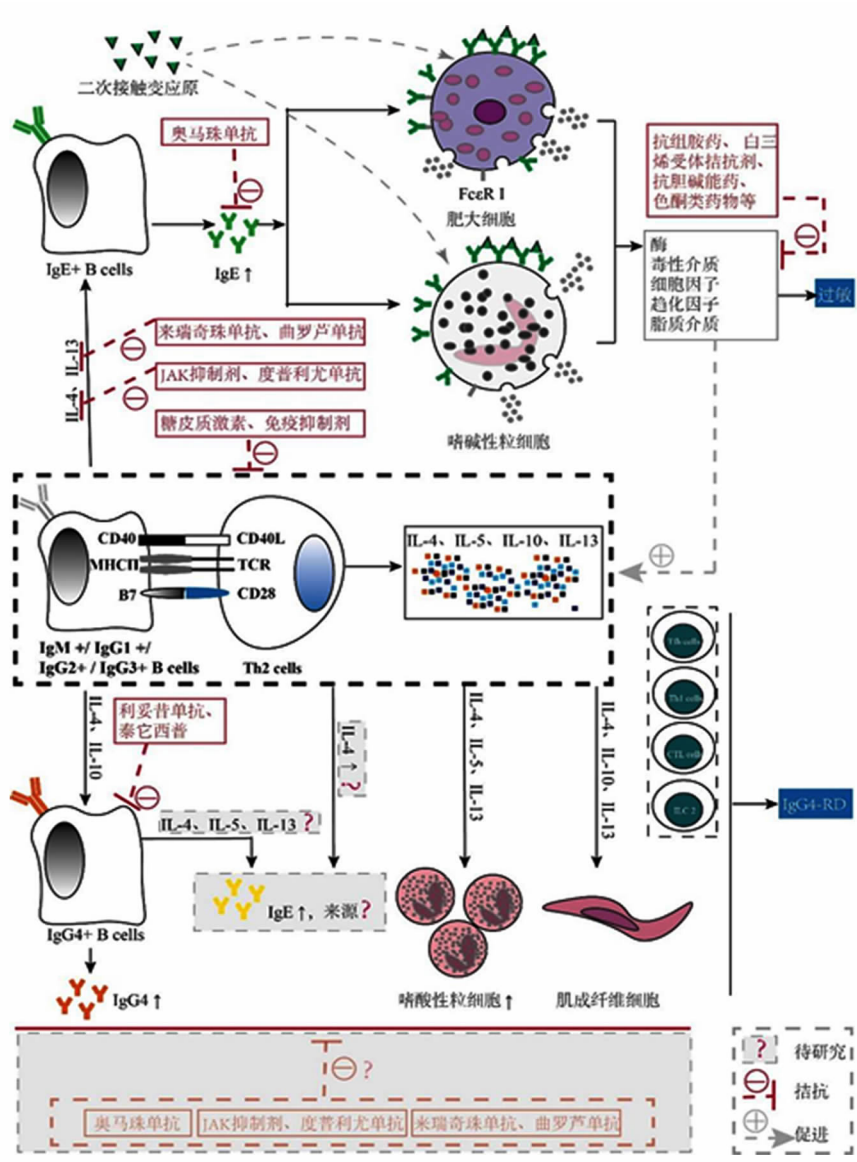


图1 IgG4 相关性疾病和过敏的发病机制与治疗靶点简易示意图

chi 等^[30]在 IgG4-RD 患者唾液腺中发现 IgM 和 IgG4 具有相同的免疫球蛋白重链第三互补决定区 (immunoglobulin heavy chain third complementarity determining region, IgVH-CDR3) 序列。综上, IgG1、IgG2、IgG3 和 IgM 在 IgG4-RD 中可能潜在致病, 具体机制需要进一步研究和验证。

与过敏密切相关且在 IgG4-RD 中亦可能存在潜在作用的 IgE 及其与 IgG4 的关系也备受关注。在免疫球蛋白的重链 C 区基因组中, 免疫球蛋白 C 区基因的排布顺序依次为 IGHM、IGHG3、IGHG1、IGHG2、IGHG4 和 IGHE^[22]。IgE 的重链 C 区基因排布在 IgG4 之后, 存在 IgG4 向 IgE 类别转换的基因基础, 并且两者的合成均需 Th2 型细胞因子介导的类别转换重组 (class switch recombination, CSR)。有研究在 IgG4-RD 中发现半乳糖凝集素-3 (galectin-3) 自身抗原, 其自身抗体主要为 IgG4 和 IgE, 提示临床上 IgG4-RD 患者的血清 IgG4 和 T-IgE 水平升高可能部分是由于其自身抗体反应^[31], IgG4 和 IgE 可能存在抗原重叠。对 IgG4-RD 中 IGHG4 转录本来源的分析表明^[22], IgG4 可以直接来源于 IgM 或其他可能有致病性的 IgG 亚类 (IgG1/2/3)。所以, 即使 IgG4 的 Fc 段功能有限导致游离 IgG4 致病力不强, 但其高转录突变水平和亲和力累积, 使得 IgG4⁺ B 细胞对某特异性抗原的亲和力在 IgG 亚类中最高^[22,32]。

而在过敏中, IgE 从 IgG1 获得体细胞高频突变 (somatic hypermutation, SHM) 累积, 亲和力成熟, 只需少量的高亲和力的 IgE 使相邻的 FcεR I 发生交联, 肥大细胞脱颗粒即可引发过敏反应^[33]。在过敏性疾病中, 强烈的 Th2 型应答产生富含 IL-4、IL-5 以及 IL-13 等 2 型细胞因子的炎症环境。其中, IL-4 和 IL-13 介导 IgG1⁺ B 细胞发生类别转换, 产生大量致病性 IgE, IL-13 诱导 SHM, 介导产生高亲和力的致病性 IgE^[34]。血清 T-IgE 水平升高在 IgG4-RD 患者中较常见, 至于部分 IgG4-RD 患者存在过敏和血清 IgE 水平升高是因为过敏参与了 IgG4-RD 的发病还是该部分患者对环境过敏原易感, 目前仍无确论, 但现存研究提供了线索。Munemura 等^[35]发现 IL-13 和 IL-10 分别在木村病 (Kimura disease, KD) 和 IgG4-RD 中介导 IgE 和 IgG4 的产生, 虽然部分 IgG4-RD 患者存在血清 IgE 水平升高, 但表达 IL-13 的 Tfh 细胞亚群在 IgG4-RD 中很少见。Cai^[22]等发现 IgG4-RD 患者受累组织中 IgE 含量较低, 说明 IL-13 在 IgG4-RD 中可能不参与 IgE 合成, IgG4-RD 患者的 IgE 不来自 IgG4 的 CSR, 两者的抗原重叠仍需进一步验证。在 IgG4-RD 的 Th2 型炎症环境中, B 细胞过度活化可导致 IgE 合成增多, 可能引发 IgG4-RD 患者的过敏样表现^[36]。另外, Mattoo 等^[37]报道在有过敏样表现的 IgG4-RD 患者中, 其强烈的 Th2 型应答可能存在特应性的加持。Yamamoto 等^[38]的队列中过敏原特异性 IgE (allergen-specific immunoglobulin E, AsIgE) 的检出阳性率为 11.3%。IgE 在 IgG4-RD 中是否致病以及其合成途径仍需要更深入的研究。综上, 目前过敏性疾病与 IgG4-RD 发生的先后顺序以及是否有因果关系尚不明确, 需要进一步的免疫学机制研究, 加之 IgG4-RD 的过敏症状受累器官多为皮肤、鼻、支气

管、结膜等浅表器官或与外界相通的器官, 所以 IgG4-RD 患者对环境过敏原的易感性以及 IgG4-RD 患者是否有特异的易感过敏原也具有较高研究价值。

三、IgG4-RD 的诊断和治疗与过敏的关联

目前临床推荐使用 2019 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 制定发布的 IgG4-RD 分类标准^[39]和《2020 年更新版 IgG4-RD 综合诊断标准》^[40]诊断 IgG4-RD。IgG4-RD 多以一至多个器官弥漫或局部慢性纤维炎症性肿胀、血清 IgG4 水平升高 (>1.35 g/L) 为疾病线索, 排除肿瘤和其他模拟疾病 (mimic disease), 最终以受累组织典型的密集淋巴浆细胞浸润、席文样纤维化和闭塞性静脉炎病理表现和热点区 IgG4⁺ 浆细胞/IgG⁺ 细胞比例 $>40\%$ 、IgG4⁺ 浆细胞 >10 个/HPF 免疫组化特征为依据来诊断^[1,41]。过敏的诊断在于医生的综合性评估, 包括病史采集、必要的体格检查和过敏原检测。过敏性症状伴随过敏原检测结果阳性者, 在排除其他疾病后, 可诊断过敏并确定过敏类型和致敏程度^[42,43]。在 IgG4-RD 所累及器官较为隐匿或罕见时, 例如仅皮肤、鼻或鼻窦, 应与过敏性疾病相鉴别, 避免误诊、漏诊。

IgG4-RD 和过敏的治疗措施也存在一定共性。两者的发病均与免疫应答息息相关, 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 和传统的免疫抑制剂 (immunosuppressor, IS) 主要通过作用于 T、B 两种免疫细胞发挥免疫抑制作用, 均适用于 IgG4-RD 和过敏的治疗^[44]。由 Th2 型细胞因子在 IgG4-RD 和过敏发病中的重要作用, 推测靶向 Th2 型细胞因子的单克隆抗体可能在两者之间均适用^[45]。度普利尤单抗 (Dupilumab) 是一种靶向 IL-4 受体 (IL-4R) 的生物制剂 (Biologics), 其在哮喘和 IgG4-RD 中均取得了明显的抗炎和抗纤维化效果^[46]。此外, 奥马珠单抗在过敏性疾病中主要通过分离阻断 IgE 与 FcεR I 结合, 已成为 GC 的良好替代疗法。肥大细胞和嗜碱粒细胞在 IgG4-RD 纤维化中可能发挥着重要作用, 那么奥马珠单抗 (Omalizumab) 在 IgG4-RD 中可能有潜在的运用价值^[47]。同时 IL-4 和 IL-13 的双重抑制在哮喘动物模型中开展, 使得单药双重阻断哮喘的核心致病细胞因子在哮喘动物模型中取得显著突破^[48]。来瑞奇珠单抗 (Lebrikizumab) 和曲罗芦单抗 (Tralokinumab) 是 IL-13 的阻断剂, 在治疗中至重度特应性皮炎上有一定的前景^[49]。与前者相比, 后者的抗纤维化作用更显著, 可减轻特发性纤维化小鼠的肺部纤维化^[50]。这些药物在 IgG4-RD 中也有一定的治疗潜力, 但需要进一步的动物模型验证, 见图 1。

四、其他风湿病和过敏的潜在关联与 IgG4-RD 存在差异

有研究报道其他风湿病 (rheumatic disease, RD), 如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 和类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等, 与过敏也存在潜在联系。RD 是由于自身免疫功能紊乱引起的疾病, 异常的免疫炎症反应在其中发挥致病作用^[51]。既往有研究指出在其他风湿病患者中亦存在过敏史

或过敏症状。例如 Sequeira 等^[52]通过与非 SLE 患者对比,发现 SLE 患者的过敏性鼻炎和药物过敏率明显增加,且以抗生素过敏为主,同时还报道了在 SLE 患者家族人群中鼻炎和哮喘的患病率较高。有研究报道特应性皮炎(atopic dermatitis,AD)患者更易患 RA^[53],推测 AD 可能是 RA 的危险因素^[54]。一项孟德尔研究提示 RA 和 AD 之间无因果关系^[55]。同时也有报道在部分 RA 患者血清中 IgE 水平升高,并且可作为鉴别 RA 及其与类似疾病的依据,例如风湿性多肌痛和血清学阴性关节炎^[56]。既往有多项研究报道约 17%~65% 的 SS 患者伴随过敏症状,尤其是对青霉素、青霉素、金盐(金制剂)等过敏较多,且合并 RA 的 SS 更易出现药物过敏^[57,58]。亦有研究报道 SS 患者较 RA 有更高的过敏性疾病或药物过敏的患病率,合并药物过敏的 SS 患者具有更高的 IgG 水平和抗干燥综合征抗原 A(Sjögren syndrome type A,SSA)抗体阳性率^[59]。有研究报道,和 RA 类似,SS 对青霉素或金盐过敏与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)-DW2 和/或 HLA-DW3 抗原相关,推测是在 SS 病程中的腺体上皮细胞凋亡或自身抗原 SSA 和干燥综合征抗原 B(Sjögren syndrome type B,SSB)释放过程中染色质相应区域 HLA-DW2 和/或 HLA-DW3 暴露^[58,60]。但是,目前 HLA-DW2 和/或 HLA-DW3 抗原与青霉素或金盐之间的关系尚不明确,需要进一步实验验证。

综上所述,过敏和 RD 之间存在关联,机制上是否存在交互有待进一步验证。与 IgG4-RD 相比,其他 RD 中的过敏反应往往不涉及血清 IgG4 水平的升高,且过敏多为药物过敏或皮疹以及关节症状。在治疗方面,与 IgG4-RD 不同的是,目前过敏症状为其他风湿病提供的治疗思路多局限于对症治疗和预防,而 GC、IS 以及生物制剂是直接参与发病的免疫细胞,从而间接抑制过敏症状,影响血清 IgE 水平。所以,IgG4-RD 与其他 RD 与过敏的关联在临床表现以及治疗的指导意义上存在差异,机制仍需进一步探索。

五、总结与展望

IgG4-RD 发病机制以及治疗策略的研究是攻克该疾病难题的核心。IgG4-RD 与过敏之间存在潜在联系,但具体联系和机制目前尚不明晰。在临床表现上,两者均存在 Th2 型细胞因子在局部引起的炎症反应、血清 IgE 水平升高和外周血嗜酸粒细胞计数增多。于发病机制,Th2 细胞、B 细胞和固有免疫细胞在过敏和 IgG4-RD 中均发挥重要作用,但参与 IgG4-RD 发病的 T 细胞亚型繁多,不仅仅局限于 Th2 细胞,而在过敏中,过敏原作为诱因在发病中起至关重要的作用。在诊断方面,除了血清学和临床表现外,组织病理在 IgG4-RD 也尤为重要。至于治疗策略,GC 和 IS 在两者中均已广泛使用,抗 IgE 治疗和以 IL-4、IL-5 和 IL-13 为靶点的单一或双重抑制的单克隆抗体在过敏性疾病中的治疗中已大量获批,在 IgG4-RD 中的治疗潜力值得进一步研究和验证。因此需要更多的临床和机制研究来进一步揭示过敏在 IgG4-RD 的发病机制中所扮演的角色以及在治疗上能提供的线索,为 IgG4-RD 的机制研究提供依据,为 IgG4-RD 患者带来疾病诊

疗的福音。

参考文献

- Kamisawa T,Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease[J]. J Gastroenterol,2006,41(7):613-625.
- Della-Torre E,Rigamonti E,Perugino C,et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG(4)-related disease[J]. J Allergy Clin Immunol,2020,145(3):968-981.
- 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- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis[J]. Ann Rheum Dis,2017,76(2):377-385.
- 蔡邵哲,明冰霞,董凌莉. IgG4 相关性疾病研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(2):100-105.
- Cai S,Hu Z,Chen Y,et al. BLyS/APRIL dual inhibition for IgG4-RD: a prospective single-arm clinical trial of telitacicept[J]. Ann Rheum Dis,2023,82(6):881-883.
- Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease[J]. J Allergy Clin Immunol,2000,105(3):399-408.
- Zhang X,Zhang P,Zhang W. Clinical Significance of Allergy in IgG4-Related Disease[C]. Arthritis Rheumatol,2018,70.
- Saeki T,Kobayashi D,Ito T,et al. Comparison of clinical and laboratory features of patients with and without allergic conditions in IgG4-related disease: A single-center experience in Japan[J]. Mod Rheumatol,2018,28(5):845-848.
- Zhao Z,Liu Y,Bai M,et al. Clinical profiles differ in IgG4-related disease with and without allergy: a large case-control study in China[J]. Clin Exp Rheumatol,2023,41(9):1808-1814.
- Sanders S,Fu X,Zhang Y,et al. Lifetime allergy symptoms in IgG4-related disease: a case-control study[J]. Arthritis Care Res,2022,74(7):1188-1195.
- Zhang L,Guo L,Huang Y,et al. Allergic diseases immunoglobulin E, and autoimmune pancreatitis: a retrospective study of 22 patients[J]. Chin Med J,2014,127(23):4104-4109.
- Yoshifuji H,Shirakashi M,Kodama Y,et al. Associations between organ involvements and gender allergy and malignancy in 166 patients with IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis,2019,78:1007-1010.
- Matsui S,Okazawa S,Tokui K,et al. Allergy in IgG4-related disease[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(2):AB271-AB271.
- Culver EL,Sadler R,Bateman AC,et al. Increases in IgE eosinophils and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2017,15(9):1444-1452.
- 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.
- Wallace ZS,Zhang Y,Perugino CA,et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts[J]. Ann Rheum Dis,2019,78(3):406-412.
- Kamisawa T,Zen Y,Pillai S,et al. IgG4-related disease[J]. Lancet,2015,385(9976):1460-1471.
- Lu H,Teng F,Zhang P,et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients[J]. Rheumatology,2021,60(6):2635-2646.
- Cai S,Hu Z,Chen Y,et al. Potential roles of non-lymphocytic cells in the pathogenesis of IgG4-related disease[J]. Front Immunol,2022,13:940581.
- 周亮,蔡邵哲,胡紫薇,等. IgG4 相关性疾病和原发性干燥综合征相关细胞因子谱的对比[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(2):122-128.
- Cai S,Chen Y,Hu Z,et al. The landscape of T and B lymphocytes interaction and synergistic effects of Th1 and Th2 type response in the

- involved tissue of IgG4-RD revealed by single cell transcriptome analysis[J]. *J Autoimmun*,2022,133:102944.
- 23 Chen Y,Lin W,Yang H, et al. Aberrant Expansion and Function of Follicular Helper T Cell Subsets in IgG4-Related Disease[J]. *Arthritis Rheumatol*,2018,70(11):1853-1865.
- 24 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.
- 25 Liu H,Perugino CA,Ghebremichael M, et al. Disease Severity Linked to Increase in Autoantibody Diversity in IgG4-Related Disease[J]. *Arthritis Rheumatol*,2020,72(4):687-693.
- 26 Shiokawa M,Kodama Y,Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease[J]. *Gut*,2016,65(8):1322-1332.
- 27 Katz G,Perugino C,Wallace ZS, et al. Multiorgan involvement and circulating IgG1 predict hypocomplementaemia in IgG4-related disease[J]. *Ann Rheum Dis*,2024,83(12):1773-1780.
- 28 Yang Y,Wang C,Shi L, et al. Clinical characteristics and CD4(+) T cell subsets in IgG4-related disease[J]. *Front Immunol*,2022,13:825386.
- 29 Chan ASY,Mudhar H,Shen SY, et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): Potential use in IgG4-RD assessment[J]. *Br J Ophthalmol*,2017,101(11):1576-1582.
- 30 Kakuchi Y,Yamada K,Ito K, et al. Analysis of IgG4-positive clones in affected organs of IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*,2016,26(6):923-928.
- 31 Perugino CA,AlSalem SB,Mattoo H, et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG(4)-related disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2019,143(2):736-745.
- 32 Valenzuela NM,Schaub S. The Biology of IgG subclasses and their clinical relevance to transplantation[J]. *Transplantation*,2018,102(1S Suppl 1):S7-S13.
- 33 Xiong H,Dolpady J,Wabl M, et al. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies[J]. *J Exp Med*,2012,209(2):353-364.
- 34 Haque TT,Weissler KA,Schmiechen Z, et al. TGF β prevents IgE-mediated allergic disease by restraining T follicular helper 2 differentiation[J]. *Sci Immunol*,2024,9(91):eadg8691.
- 35 Munemura R,Machara T,Murakami Y, et al. Distinct disease-specific Tfh cell populations in 2 different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2022,150(2):440-455.
- 36 Michailidou D,Schwartz DM,Mustelin T, et al. Allergic aspects of IgG4-related disease: implications for pathogenesis and therapy[J]. *Front Immunol*,2021,12:693192.
- 37 Mattoo H,Della-Torre E,Mahajan VS, et al. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy[J]. *Allergy*,2014,69(3):399-402.
- 38 Yamamoto M,Takahashi H,Shimizu Y, et al. Seasonal allergies and serial changes of serum levels of IgG4 in cases treated with maintenance therapy for IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*,2016,26(1):161-162.
- 39 Wallace ZS,Naden RP,Chari S, et al. The 2019 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. *Ann Rheum Dis*,2020,79(1):77-87.
- 40 Umehara H,Okazaki K,Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD[J]. *Mod Rheumatol*,2021,31(3):529-533.
- 41 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.
- 42 Chen H,Li J,Cheng L, et al. China consensus document on allergy diagnostics[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2021,13(2):177-205.
- 43 北京医学会过敏变态反应学分会,王良录,张罗,等. 过敏性疾病诊治和预防专家共识(I) [J]. *中华预防医学杂志*,2022,56(10):1387-1394.
- 44 杨秋媚. 常用免疫抑制剂及其免疫抑制机理概述[J]. *生物学教学*,2019,44(7):2-3.
- 45 Ramírez-Jiménez F,Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, et al. Biologic therapies for asthma and allergic disease: past present and future[J]. *Pharmaceuticals*,2023,16(2):270.
- 46 Yamamoto M,Yoshikawa N,Tanaka H. Efficacy of dupilumab reveals therapeutic target for IgG4-related disease: simultaneous control of inflammation and fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*,2022,81(3):e50.
- 47 Serrano-Candelas E,Martínez-Aranguren R,Valero A, et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils[J]. *Clin Exp Allergy*,2016,46(1):92-102.
- 48 Kasaian MT,Marquette K,Fish S, et al. An IL-4/IL-13 dual antagonist reduces lung inflammation,airway hyperresponsiveness,and IgE production in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2013,49(1):37-46.
- 49 Loh TY,Hsiao JL,Shi VY. Therapeutic potential of lebrikizumab in the treatment of atopic dermatitis[J]. *J Asthma Allergy*,2020,13:109-114.
- 50 Parker JM,Glaspole IN,Lancaster LH, et al. A phase 2 randomized controlled study of tralokinumab in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2018,197(1):94-103.
- 51 Pisetsky DS. Annals of the rheumatic diseases collection on autoantibodies in the rheumatic diseases: new insights into pathogenesis and the development of novel biomarkers[J]. *Ann Rheum Dis*,2023,82(10):1243-1247.
- 52 Sequeira JF,Cesic D,Keser G, et al. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*,1993,2(3):187-191.
- 53 de Lusignan S,Alexander H,Broderick C, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: population-based cohort study[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2022,150(3):709-713.
- 54 Rittiphairoj T,Charoenngam N,Ponvilawan B, et al. Atopic dermatitis is a risk factor for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dermatitis*,2021,32(1s):S15-S23.
- 55 魏明镜,邵钰超,万昊悦,等. 特应性皮炎和类风湿性关节炎:两样本双向孟德尔随机化研究[J]. *中国皮肤性病杂志*,2023,37(12):1352-1357.
- 56 Agorastos A,Vatkalis N,Kiryttopoulos P, et al. IgE levels in rheumatoid arthritis differential diagnosis[J]. *Allergy*,2010,65:335-335.
- 57 Balint G,el-Ghobary A,Capell H, et al. Sjögren's syndrome: a contraindication to levamisole treatment? [J]. *Br Med J*,1977,2(6099):1386-1387.
- 58 Manthorpe R,Frost-Larsen K,Isager H, et al. Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features[J]. *Allergy*,1981,36(3):139-153.
- 59 Higashida-Konishi M,Izumi K,Shimada T, et al. Allergic disorders and their risk factors in primary Sjögren's syndrome[J]. *World Allergy Organ J*,2023,16(2):100745.
- 60 Brito-Zerón P,Baldini C,Bootsma H, et al. Sjögren syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2016,2:16047.

(2025-01-07 收稿 2025-01-20 修回)