



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.002

· 综述与讲座 ·

IgG4 相关硬化性胆管炎的诊治进展

杜昀蔚 王绮夏 马雄

【摘要】 IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-SC) 是 IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 在胆道系统的表现。临床常用的诊断标准包括 IgG4-RD 综合诊断标准、IgG4-SC 临床诊断标准和 HISORt 诊断标准。典型病理特征包括大量淋巴细胞和浆细胞浸润、IgG4 阳性浆细胞浸润、辐轮状纤维化及闭塞性静脉炎。糖皮质激素治疗是无激素反指征 IgG4-SC 患者的首选方案。IgG4-SC 继发靶器官功能损害及恶性肿瘤的风险不可忽视。本文对 IgG4-SC 的诊治进展作一综述。

【关键词】 IgG4 相关硬化性胆管炎； 诊断； 治疗； 预后

【中图分类号】 R575;R576

【文献标识码】 A

IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-SC) 是以胆管壁及周围组织大量淋巴浆细胞浸润伴纤维化形成为主要病理特征的硬化性胆管炎。IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 属于罕见病, 约 25% 的 IgG4-RD 患者伴胆管累及。IgG4-SC 以老年男性患者多见, 大部分患者血清 IgG4 水平 (sIgG4) 升高, 黄疸、瘙痒、腹痛是其常见的初发症状, 影像学检查提示肝内外胆道狭窄及胆管壁增厚。部分患者有其他器官受累 (OOI) 表现, 约 80% 的患者合并自身免疫性胰腺炎 (AIP), 唾液腺、后腹膜、泪腺、肾脏等其他器官受累相对少见。IgG4-SC 与 AIP 有较高的重叠率, 诊疗亦多借鉴于 AIP 相关经验。现对 IgG4-SC 的诊治进展进行综述。

一、IgG4-SC 的诊断

1. 临床诊断标准

IgG4-SC 临床常用的诊断标准包括 IgG4-RD 综合诊断标准^[1]、IgG4-SC 临床诊断标准^[2] 和 HISORt 标准^[3]。诊断要点包括影像学、组织病理学、血清学和 OOI 表现, 同时需排除恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病等情况。综合诊断标准不推荐激素试验, 但在 IgG4-SC 临床诊断标准与 HISORt 标准中激素治疗反应属于诊断依据。新版 IgG4-SC 临床诊断标准还区分了合并 AIP 的 IgG4-SC 诊断路径, 并细化了 1~4 型 IgG4-SC 的鉴别诊断要点。

2. 组织病理学表现

IgG4-SC 的典型病理特征包括大量淋巴细胞和浆细胞浸润、IgG4 阳性浆细胞浸润、辐轮状纤维化及闭塞性静脉炎, 常伴嗜酸性粒细胞浸润。IgG4 阳性浆细胞计数在手术切除组织中必须 > 50 个/高倍视野, 在穿刺活检组织中必须 > 10 个/高倍视野。IgG4 阳性/IgG 阳性浆细胞比值 > 40% 是诊断基本条件, 尤其对于穿刺活检标本。辐轮状纤维化与闭塞性静脉炎是特异性较强的病理改变, 但在穿刺活检组织中较少见。

3. 影像学及胆道镜检查

经内镜逆行性胰胆管造影术 (ERCP) 与磁共振胰胆管造影 (MRCP) 对定位病灶和勾勒胆管形态有重要作用。根据胆管狭窄部位, IgG4-SC 分为 4 型。胰腺癌、胆管癌与原发硬化性胆管炎 (PSC) 是重点鉴别疾病。近年来 MRCP 作为无创胆胰管成像技术, 逐渐成为 IgG4-SC 患者的首选检查手段。结合 CT 与 MRI 检查, 可观察到胆管壁、胰腺实质和肝脏的改变。超声内镜 (EUS) 与胆管腔内超声 (IDUS) 在展现胆管壁结构层次和测量厚度方面具有优势。Feng 等^[4] 基于对 66 例 IgG4-SC 患者及 44 例胆管癌患者的回顾性研究, 提出包含胆管壁环状均匀增厚、内部低回声、胆管壁三层结构清晰、胆囊壁增厚等 4 个特征的 EUS 评分模型, ≥ 3 分时鉴别诊断准确率达 90%, 但不适用于肝门部及肝内胆管的病变。在 IDUS 上, IgG4-SC 表现为狭窄与非狭窄部位胆管壁均匀增厚, 内外界光滑, 内部回声均匀。PSC 则表现为内壁不规则、憩室样改变和狭窄处内中外分层消失, IDUS 较 ERCP 更敏感地发现早期胆管憩室样改变, 有利于鉴别诊断。胆道镜检查可直视腔内黏膜, 对影像学检查起补充作用。IgG4-SC 患者胆管狭窄处黏膜往往光滑、无脆性, 血管扩张迂曲。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82070581、81790634)

作者单位: 200001 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科
上海市消化疾病研究所

通讯作者: 马雄, E-mail: maxiongmd@163.com

与 PSC 比较,胆管狭窄处黏膜表面瘢痕和假憩室形成在 IgG4-SC 中少见。在胆管癌中,常见狭窄处黏膜不规则、迂曲扩张血管陡然变细或中断或自发性出血。

4. sIgG4

sIgG4 升高是 IgG4-SC 的重要临床表现和诊断依据之一。然而,约 10% ~ 30% 的患者 sIgG4 处于正常范围,而 PSC、胆管癌及胰腺癌患者 sIgG4 也可能出现轻度升高。因此以 sIgG4 > 1 倍正常参考值范围上限 (ULN) 为切值时,诊断准确率波动很大。国外研究显示,以 2 倍 ULN 为切值,特异度可提高至 95% 以上,阳性预测值达到 70%。切值提高至 4 倍 ULN 时,特异度可达 100%。Lian 等^[5]报道当 sIgG4 ≥ 1.25 倍 ULN 时,鉴别 IgG4-SC 与 PSC 的灵敏度及特异度分别为 86%、98%,受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 约为 0.974。近年来有研究报道,结合 IgG2 与 IgG4 鉴别 IgG4-SC 与 PSC 可获得 93% 的特异度和 89% 的阳性预测值,但灵敏度稍低^[6]。2019 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的 IgG4-RD 分类标准^[7]对 sIgG4 进行加权评分,能够反映不同范围 sIgG4 的参考价值。

5. 新型血液标志物

有研究报道,干扰素 (IFN)-α 参与 AIP 炎症反应与纤维化机制,并在非 T 细胞介导条件下促进健康人 CD19⁺ B 细胞产生 IgG4^[8]。患者血清 IFN-α 水平与 IgG4、IgG1 等显著相关,当切值为 55 pg/ml 时,鉴别 AIP 与慢性胰腺炎的灵敏度为 85.7%,特异度为 91.7%,AUC 为 0.9306^[9]。IFN-α 对 1 型 IgG4-SC 与胰腺癌的鉴别价值有待探索。Wallace 等^[10]发现,初治 IgG4-RD 患者外周血浆母细胞计数高于炎症性疾病和恶性肿瘤及健康对照者,当切值为 900/ml 时,诊断的灵敏度为 95%,特异度为 82%,AUC 为 0.96,且适用于 sIgG4 正常的患者。与之类似,Lin 等^[11]观察到 IgG4-RD 患者外周 CD19⁺ CD24⁻ CD38^{hi} 亚群/CD19⁺ B 细胞计数比值与 sIgG4、受累器官数量、IgG4-RD 反应指数 (IgG4-RI) 等呈正相关,可作为诊断和监测疾病活动度的标志物。有研究者采用定量聚合酶链反应 (PCR) 法检测外周血 B 细胞 IgG4/IgG RNA 比值以鉴别 IgG4-SC 与 PSC、胆管腺恶性肿瘤,在小样本前瞻性研究中获得了理想的灵敏度与特异度。但经大样本开放式前瞻性研究验证,其特异度和阳性预测值仅为 58.6%、3.3%^[12]。此外,研究发现辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 亚群可能与病情活动度有关。Cargill 等^[13]发现 IgG4-SC 与 AIP 患者外周血 PD-1⁺ 滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh 细胞) 可促进 IgG4 产生,该亚群计数与 IgG4-RI、sIgG4、浆母细胞细胞计数呈正相关,治疗后该亚群比例显著下降。在监

测疾病活动度方面,PD-1⁺ Tfh 细胞计数优于浆母细胞^[13]。Zhang 等^[14]发现分布于门管区受损胆管近段的 Th9 细胞所分泌的白细胞介素 (IL)-9 可促进浆细胞分化产生 IgG4 和 IgG1,以前者为主。IgG4-SC 患者外周血 Th9 细胞比例高于原发性胆汁性胆管炎或健康对照者,并与 IgG4-RI 呈正相关^[14]。

二、IgG4-SC 的治疗

1. 初治患者一线治疗方案

糖皮质激素是 IgG4-SC 的一线治疗方案。治疗指征包括:疾病相关症状 (如梗阻性黄疸、腹痛、其他器官受累的症状)、持续肝功能异常、影像学证实胆管狭窄或胰腺肿块及排除恶性肿瘤可能。日本指南^[15]建议初治以 0.6 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (30 ~ 40 mg/d) 剂量的泼尼松龙口服 2 ~ 4 周诱导缓解,此后每隔 1 ~ 2 周减少 5 mg,2 ~ 3 个月后减至 5 mg/d 并维持治疗 3 年。减量过快、维持期较短均可能导致较高的复发率。日本一项多中心回顾性问卷调查研究结果显示,糖皮质激素治疗对 90% 的患者有效,直至随访结束尚有 63% 的患者继续维持治疗,随访期间复发率为 19%^[16]。英国一项针对 AIP 与 IgG4-SC 的前瞻性研究中,糖皮质激素治疗通常持续 3 ~ 12 个月,仅 16% 的患者治疗超过 1 年,复发率达 50%^[17]。一项纳入 49 例初治 AIP 患者的随机对照试验结果显示,以 5.0 ~ 7.5 mg/d 维持治疗 3 年的患者在随访第 3 年累计复发率为 23.3%,与短期 (26 周) 维持的患者比较,复发风险比为 0.29,所有受试者均未出现严重感染、股骨头坏死、腰椎骨折和精神症状等不良反应^[18]。另有多中心的回顾性研究结果表明,以 5 mg/d 剂量维持 3 年患者的总复发率为 26.1%,高于该剂量不能进一步降低复发率且可能增加糖耐量受损、骨质疏松、心脑血管意外等激素不良反应的发生率,而以 2.5 mg/d 维持的复发率则增至 43.4%^[19]。综上,糖皮质激素单药诱导并长期维持疗效确切安全性可控,是无禁忌证的 IgG4-SC 患者的首选方案。

2. 复发后的治疗方案

造成高复发率的病因学机制尚不明确,某些早期临床特征可能与复发相关,如较长的等待治疗时间、过敏史、较高的基线 sIgG4 和 IgE 水平、近端胆管狭窄、伴多器官累及等。欧洲指南^[20]建议,对有复发危险因素或已复发的患者,予以糖皮质激素加免疫抑制剂维持治疗。常用方案包括硫唑嘌呤 (AZA) 50 mg/d ~ 2.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 或吗替麦考酚酯 (MMF) 1 ~ 2 g/d。早期研究经验显示,首次复发后接受免疫抑制剂治疗的无复发生存率与糖皮质激素单药治疗接近,且较大

剂量免疫抑制剂往往伴随恶心呕吐、骨髓抑制、药疹等不良反应。近期 Fei 等^[21]的随机对照临床试验共纳入 69 例初治 IgG4-RD 患者,其中分别有 56.5% 和 43.5% 的患者伴胰腺和胆管受累;试验组患者给予糖皮质激素加 MMF 治疗,随访第 12 个月累计复发率为 20.59%,平均经历 8.57 个月复发;糖皮质激素单药治疗组复发率为 40%,平均经历 5.78 个月复发;两组患者应答率及缓解率比较差异均无统计学意义。考虑到复发率可能在维持治疗结束数年后方达平稳,因此早期积极予免疫抑制剂对降低 IgG4-SC 长期复发率的效果暂不明确。

Soliman 等^[22]的回顾性研究中,17 例 I 型 AIP 患者因其他治疗方案失败而接受利妥昔单抗治疗并于 2 个月内逐渐减停糖皮质激素,有效率达 94.1%,随访周期 11~44 个月。完成两剂输注后,超过 70% 患者转氨酶、碱性磷酸酶 (ALP) 及 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT) 水平降至正常,45 天后只有 3 例患者 γ -GT 水平高于正常值,随访周期内 1 例患者因新的复发而再次接受 RTX 诱导治疗。一项前瞻性非盲试验结果显示,RTX (1 000 mg \times 2 次,间隔 15 天) 治疗后应答率约 97%,77% 的患者达到试验主要研究终点,治疗 1 年后 40% 的患者无疾病活动的表现且无需糖皮质激素维持治疗,军团菌感染、尿路感染等不良事件偶见^[23]。在 Majumder 等^[24]的回顾性研究中,14 例患者接受 RTX 短期治疗(每周 375 mg/m² \times 4 次或 1 000 mg 隔周 1 次 \times 2 次),29 例患者接受长期治疗(375 mg/m² 或 1 000 mg 每隔 2~6 个月 1 次),治疗开始后第 6 周共 86% 的患者部分或完全缓解;短期治疗组 3 年内复发率约为 45%,长期治疗组约为 11%,在后者中观察到更多的感染相关事件。对于多次复发、激素抵抗或对糖皮质激素和免疫抑制剂不耐受的患者,RTX 是备选治疗方案。但受限于研究样本量与随访时间,就标准剂量与疗程、追加剂量、是否需小剂量糖皮质激素或免疫抑制剂维持等问题尚未得到清晰解答,因此临床医师应当权衡获益与风险后谨慎尝试。

3. 内镜下胆管引流 (EBD)

日本指南^[15]建议,在 ERCP、IDUS 等有创操作后应常规行 EBD 以降低急性胆管炎风险。诊断明确而无需侵入性检查的轻度黄疸患者,EBD 不是其必须治疗手段^[15]。在 Bi 等^[25]的研究中,15 例伴有远端胆管狭窄的 AIP 患者均未接受支架植入,基线总胆红素 (TB)、AST、ALT、ALP 平均值分别为 5.9 mg/dl、203.5 U/L、325.8 U/L、567.4 U/L,给予糖皮质激素单独治疗,以 20~40 mg/d 的起始剂量治疗 4 周后逐渐减量,治疗 1~14 天后,上述指标平均下降 33%~54.9%,15~45 天

后所有患者 AST 水平均降至正常范围,3 例患者 ALT >1.5 倍 ULN,各有 1 例患者 ALP、TB 水平均 >1.5 倍 ULN,治疗过程未出现感染,如肺炎、胆管炎等。在 Masaki 等^[26]研究中,28 例 IgG4-SC 患者在糖皮质激素治疗前接受 EBD,其中 10 例在糖皮质激素治疗开始后自发支架脱载,70% 发生于糖皮质激素治疗 2 周~2 个月之间。41 例未植入支架的患者中,10 例患者基线 TB 水平 >3 mg/dl,经糖皮质激素治疗后达到临床缓解且未发生胆道感染,胆管结石仅见于 3 例植入支架的患者^[26]。IgG4-SC 对糖皮质激素应答良好,治疗后肝功能指标快速改善,因此,糖皮质激素单独治疗安全性可控。对梗阻性黄疸较重、感染风险较大的患者而言,胆管引流是必要辅助治疗手段,但需限制支架植入时间以减少不良事件的发生率。

三、IgG4-SC 的预后

研究经验表明,IgG4-SC 呈现良性病程,长期预后优于 PSC。既往研究结果显示,IgG4-SC 患者 5 年无肝脏/胆管疾病所致死亡的生存率为 98.9%,10 年生存率为 97.7%,4.7% 的患者发生恶性肿瘤,未见高于年龄和性别相匹配普通人群的恶性肿瘤发病率^[16]。然而,未及时接受糖皮质激素治疗患者的长期预后可能不佳。我国一项纳入 57 例 IgG4-SC 患者的回顾性研究结果显示,20 例 IgG4-SC 患者确诊时即合并肝硬化,随访期间 14 例患者出现终点事件,与 PSC/AIH 和 PSC 患者比较,无不良结局生存率相近^[5]。英国一项研究发现,与普通人群相比,AIP 与 IgG4-SC 患者罹患恶性肿瘤的发病比为 2.25,随访期间观察到肝硬化、胰腺外分泌功能障碍、糖尿病、肾功能不全、门脉血栓等不良事件可能与疾病进展、糖皮质激素不良反应及胆胰外器官受累有关^[17]。据北美一项纳入 89 例 IgG4-SC 患者的回顾性研究估计,确诊 IgG4-SC 后 5 年内进展为肝硬化的概率约为 5%,10 年概率约为 7%;5 年内发生胆管癌的概率约为 3%,10 年概率约为 4%,发病率约为人口平均水平的 130 倍^[27]。上述结果表明,IgG4-SC 患者生存期较长,但继发靶器官功能损害及恶性肿瘤的风险不可忽视,临床应当注重监测,确保及时干预。有多中心研究通过潜在类组分析 (LCA) 方法,将 IgG4-RD 分为:(1) 胰腺-胆道-肝脏;(2) 后腹膜纤维化/主动脉炎;(3) 局限于头颈部;(4) 典型米库利奇综合征 (Mikulicz syndrome) 伴全身累及等 4 组临床类型^[28]。上述 4 组临床类型在流行病学特征、sIgG4、糖尿病发病率、糖皮质激素累积剂量、住院率等方面均存在显著组间差异^[28-29],确诊两年内复发率、5 年内实体瘤和血液恶性肿瘤发病率比较差异均无统计学意

义^[29]。该分类方法为研究 IgG4-SC 长期预后提供了新的思路。

四、总结与展望

IgG4-SC 主要与 PSC、胆管癌、胰腺癌等疾病相鉴别,遵循临床表现、影像学、组织病理学和血清学检查结果相结合的原则。影像学及内镜检查手段的完善有助于提高其诊断准确率。sIgG4 升高有重要提示意义,其诊断价值已得到充分肯定。未来对免疫细胞及细胞因子介导的信号通路的研究将使发病机制网络更为清晰,将有助于揭示 IgG4-SC 特异性自身抗体。未来构建完整的 IgG4-SC 复发风险预测模型将有助于个体化治疗。在早期有效治疗的情况下, IgG4-SC 较少进展为终末期肝病。目前尚无充分证据表明该疾病与晚发恶性肿瘤存在必然联系,期待大样本队列研究进一步探讨有关问题。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021, 28(3): 235-242.
- [3] Ghazale A, Chari S T, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis, Clinical Profile and Response to Therapy [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 706-715.
- [4] Feng Y, Zhang S, Zheng Z, et al. Biliary inflammation scoring for immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis, an endoscopic approach with endoscopic ultrasound [J]. *Surg Endosc*, 2021. [Online ahead of print]
- [5] 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.
- [6] Vujasinovic M, Maier P, Maetzel H, et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis [J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(5): 584-593.
- [7] 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.
- [8] Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, et al. Chronic Fibro-Inflammatory Responses in Autoimmune Pancreatitis Depend on IFN- α and IL-33 Produced by Plasmacytoid Dendritic Cells [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (10): 3886-96.
- [9] Minagaki A, Watanabe T, Hara A, et al. Identification of serum IFN- α and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14879.
- [10] 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.
- [11] 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.

- [12] de Vries E, Tielbeke F, Hubers L, et al. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreaticobiliary cancer [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(4): 100116.
- [13] Cargill T, Makuch M, Sadler R, et al. Activated T-Follicular Helper 2 Cells Are Associated With Disease Activity in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Pancreatitis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10 (4): e00020.
- [14] Zhang J, Lian M, Li B, et al. Interleukin-35 Promotes Th9 Cell Differentiation in IgG4-Related Disorders, Experimental Data and Review of the Literature [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(1): 132-145.
- [15] Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(1): 9-42.
- [16] 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.
- [17] Huggert MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10): 1675-1683.
- [18] Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 487-494.
- [19] Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis, a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(8): 955-964.
- [20] Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease-UEG and SGF evidence-based recommendations [J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(6): 637-666.
- [21] Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease, a randomized clinical trial [J]. *Rheumatology*, 2019, 58(1): 52-60.
- [22] Soliman H, Vullierme M P, Maire F, et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis, Rituximab is safe and effective [J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(8): 1073-1083.
- [23] 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.
- [24] Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, et al. Rituximab Maintenance Therapy Reduces Rate of Relapse of Pancreaticobiliary Immunoglobulin G4-related Disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(12): 1947-1953.
- [25] Bi Y, Hart PA, Law R, et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(3): 391-396.
- [26] Miyazawa M, Takatori H, Kawaguchi K, et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0232089.
- [27] Ali AH, Bi Y, Machicado JD, et al. The long-term outcomes of patients with immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis, the Mayo Clinic experience [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(11): 1087-1097.
- [28] Wallace ZS, Zhang Y, Perugini C A, 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.
- [29] Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes [J]. *Rheumatology*, 2020, 59(9): 2435-2442.

(收稿日期: 2021-04-29)

(本文编辑: 周三凤)