



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.005>

· 综述与讲座 ·

IgG4 相关性疾病的诊治进展

高荣芬 蔡邵哲 董凌莉

【摘要】 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种新发现的慢性、纤维炎症性自身免疫性疾病。该病好发于中老年男性,可累及身体的任何组织器官,导致受累脏器肿大、局部解剖结构受压及组织纤维化,进而导致脏器功能受损。本病常与实体肿瘤、慢性感染、淋巴瘤等临床表现相似,临床中易漏诊、误诊。因此,对该病及时、准确地识别及合理、规范地诊治至关重要。IgG4-RD 需整合临床症状、实验室检查、病理检查、影像学检查结果并积极完善鉴别诊断后综合判断。近年来,得益于人们对本病关注度的提高和各种检测技术的发展,本病的诊断、治疗策略取得了长足的进步。本文综述了近年来 IgG4-RD 诊断和治疗方面的新进展,以期为人们探索本病的发病机制、新型诊疗靶点等提供线索。

【关键词】 IgG4 相关性疾病; 诊断; 治疗**【中图分类号】** R593.2**【文献标识码】** A

IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是近年来被命名的一组慢性、纤维炎症性自身免疫性疾病。该病好发于中老年男性,可累及全身任何组织器官,但以胰腺、唾液腺、泪腺等腺体的受累最为常见。临床表现为受累组织器官肿大和血清 IgG4 水平升高,病理学则常表现为受累组织中以 IgG4 + 浆细胞为主的淋巴、浆细胞浸润,还可伴有席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润^[1-2]。受累脏器长期肿大导致的局部解剖结构受压及组织纤维化,可导致脏器功能受损^[3]。迄今为止,本病的发病机制尚未完全阐明。但在过去 20 多年时间里,IgG4-RD 受到了学术界的广泛关注,人们对于该病发病机制和临床诊疗的认知亦逐渐加深。

一、IgG4-RD 的临床表型

2019 年 Wallace 等^[4]分析来自多个国家近 800 例 IgG4-RD 患者,提出 IgG4-RD 可根据脏器受累模式分为 4 个临床表型,即胰-肝-胆管组、腹膜后纤维化/主动脉炎组、头颈部局限组和米库利兹/系统受累组。每种表型均具有相对独特的临床特征,如头颈部局限组患者多为亚洲女性,年龄相对较轻;而相较于其他 3 个亚组,米库利兹病/系统受累组患者的中位血清 IgG4

水平更高^[2,4]。疾病分型的细化可能为针对本病的机制研究作出提示,并最终为本病不同表型患者的精准治疗提供依据,有利于疾病管理,并改善患者预后。

二、IgG4-RD 的诊断和临床评估

1. 诊断和分类标准:当前 IgG4-RD 广泛应用的诊断和分类标准分别为“2011 年 IgG4-RD 日本综合诊断标准”(Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease,2011)和“2019 年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟 IgG4-RD 分类标准”(The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease)^[5-6]。值得一提的是,2011 年综合诊断标准于 2020 年推出了修订版(The 2020 revised comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD)^[7]。相较于 2011 年综合诊断标准,2020 年修订版综合诊断标准和 2019 年分类标准均强调了典型组织学特征(如席纹样纤维化和闭塞性静脉炎)在 IgG4-RD 最终分类/诊断中的权重(2019 年分类标准还提高了典型脏器受累表现的权重,如双侧面部腺体受累和胰胆管受累的典型临床特征),使得患者在 IgG4 免疫组织化学染色缺失或质量不佳的情况下,甚至是血清 IgG4 水平升高不明显的情况下,亦有可能被分类或诊断为 IgG4-RD^[6-7]。

2. 生物标志物

(1)Ig:血清 IgG4 是 IgG4-RD 中最早发现也最广为人知的血清学标志物,其水平升高可见于大多数

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82271847);同济医院科研基金(0222B09)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫内科

通讯作者:蔡邵哲,540361903@qq.com

IgG4-RD 患者,并与疾病严重程度呈正相关,仍是当前协助本病诊断、疾病活动度评估、疗效监测及预后评估的关键生物标志物。然而,血清 IgG4 水平升高并不仅见于 IgG4-RD,亦可见于其他自身免疫病或肿瘤。因此,当血清 IgG4 水平升高较为显著时,可显著提高对 IgG4-RD 诊断的最终特异度(但会降低敏感度)——这也和 2019 年 ACR/联合欧洲抗风湿病联盟(EULAR)分类标准中高血清 IgG4 水平对应得分更高相对应^[6,8]。除 IgG4 外,血清 IgE 水平在 IgG4-RD 的诊疗中亦有提示作用,其基线期的显著升高与更高的疾病活动度存在关联,且其基线期升高同血清 IgG4 一样,是疾病复燃的高风险因素^[9-10]。血清 IgG2 水平升高亦可能协助眼眶 IgG4-RD 的诊断^[11]。

(2)自身抗体:作为一种自身免疫性疾病,探索本病的自身抗体一直是医学界关注的焦点之一。早在 1996 年 Kino-Ohsaki 等就在特发性慢性胰腺炎[后被证明是自身免疫性胰腺炎(AIP),即 IgG4-RD 的胰腺表现]和干燥综合征患者的血清中发现了抗碳酸酐酶 II 抗体^[12]。近年来,IgG4-RD 患者血清中陆续有其他自身抗体被发现,如抗半乳糖凝集素-3(Galectin-3),研究发现其可能与疾病的纤维化进程密切相关。此外,在 AIP 或其他脏器受累 IgG4-RD 患者中还发现有抗乳铁蛋白、抗胰腺分泌型胰蛋白酶抑制物、抗淀粉酶 2A、抗热休克蛋白 10、抗胰蛋白酶原、抗纤溶酶原结合蛋白、抗抑抑素、抗膜联蛋白 A11、抗层黏连蛋白 511-E8 等具有潜在诊断价值的抗体^[12]。Liu 等^[13]针对部分上述自身抗体,基于 100 例 IgG4-RD 患者血清检测结果发现,IgG4-RD 患者体内自身抗体存在多样性,且患者体内测出抗体数量与疾病严重程度存在关联。但这些自身抗体协助 IgG4-RD 诊断的敏感度、特异度及是否为致病性自身抗体等仍需进一步探索。

(3)适应性免疫细胞及其细胞因子:Wallace 等^[14]和 Lin 等^[15]的研究结果分别表明,活动期 IgG4-RD 患者体内浆母细胞数量显著升高,在诱导缓解后下降而在复发时又升高,因此浆母细胞可作为诊断、评估疗效等的可靠指标(圈门策略前者为 CD19^{low}CD38⁺CD20⁻CD27⁺,后者为 CD19⁺CD24⁻CD38^{hi})。Wallace 等^[14]亦观察到浆母细胞水平也在疾病活跃但血清 IgG4 水平正常的 IgG4-RD 患者中显著增高。此外,机制研究发现,包括 Th2 细胞、Treg、循环 Tfh 细胞和 CD4⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)等在内的 T 淋巴细胞亚群均可能参与本病的病理进程,可在 IgG4-RD 患者外周血及受累组织中检测到^[16-17]。因此人们推测,这些异常活化的效应 T 淋巴细胞亚群,及产生的细胞因子或可成为本病的潜在生物学标志物,如 Yamamoto 等^[18]的研

究结果发现,与正常对照相比,IgG4-RD 患者的血清 IL-5(主要来源是 Th2 细胞)显著升高。但 IgG4-RD 患者中并非所有效应细胞相关细胞因子均发生异常并在本病中有诊断价值,如 Tfh 细胞的特征性分子 IL-21、CD4⁺CTL 细胞分泌的细胞因子干扰素(IFN)- γ 和转化生长因子(TGF)- β 等作为生物标志物的具体用途仍需进一步探索^[17]。

(4)固有免疫细胞及其细胞因子:近有研究指出,活化的浆细胞样树突状细胞(pDC)产生的 IFN- α 和 IL-33 在 IgG4-RD 中显著升高并与血清 IgG4 呈正相关,二者在诱导缓解后下降,因此是诊断本病并评估疾病活动度富有前景的标志物^[19]。BLyS 和 APRIL 主要来源于髓系细胞,参与 B 淋巴细胞的成熟、存活和免疫应答。研究发现,与健康对照相比,IgG4-RD 患者也有血清 BLyS 和 APRIL 的升高且 BLyS 在诱导疾病缓解后下降^[17,20]。此外,M2 型巨噬细胞在 IgG4-RD 受累组织中的浸润显著增多,其作为主要来源所分泌的、可作为纤维化疾病潜在标志物的趋化因子 CCL18 亦被发现与疾病活动度密切相关^[21-22]。

(5)趋化因子、免疫检查点分子及其他:可溶性 IL-2R(sIL2R)、某些趋化因子(如 CCL18、CCL17)也在本病的诊断中显示出一定价值^[22-24]。还有研究结果发现,IgG4-RD 组患者体内免疫检查点分子 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(TIM-3)及其配体半乳糖凝集素-9(Galectin-9)较对照组显著升高,且有内脏受累 IgG4-RD 患者较无内脏受累者 TIM-3 水平更高^[25]。Yan 等^[26]的研究则发现,IgG4-RD 组患者的血浆附睾蛋白 4(HE4)显著高于对照组,其血浆水平与纤维化程度密切相关,表明 HE4 在评估内部器官损伤和纤维化方面的作用。需指出的是,不同器官受累时,生物标志物可能不一样,如 Takanashi 等^[27]报道,Eotaxin-3 是 IgG4 相关性淋巴结病患者的潜在诊断标志物。而血清免疫球蛋白游离轻链(sFLC)可作为 IgG4-RD 疾病活动及多器官和肾脏受累的生物标志物^[28]。此外,作者团队通过检测 IgG4-RD 患者的唾液蛋白组学特征以探索新型无创生物学标志物,结果发现 IgG4-RD 患者唾液中 SLP1 和 S100 家族水平显著上调,其中 SLP1 水平上调也可见于 IgG4-RD 外周血并与血清 IgG4 水平呈正相关,展现出其在本病诊断、鉴别诊断及预后监测中的潜能^[29]。

3. 影像学检查:影像学检查是 IgG4-RD 诊断不可或缺指标,超声检查常用于靠近体表的唾液腺、泪腺等,CT 和 MRI 常用于检测脏器受累情况。PET-CT 可有效协助 IgG4-RD 鉴别诊断和病情评估,但因 PET-CT 检测费用高昂,其临床应用受到一定限制^[30-32]。而作

为一个纤维性炎症性疾病,既往无可行无创性检测方法将炎症和纤维性病变区分开来。近年,通过成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAPI) 作为成纤维细胞活化追踪剂 (^{68}Ga -FAPI-04) 进行 PET/CT 扫描, Schmidkonz 等^[33]的研究指出, FAPI-PET/CT 有助于区分 IgG4-RD 的炎性和纤维化病变,从而有助于将 IgG4-RD 患者进行分层并行针对性治疗,是 IgG4-RD 诊断中一项极具前景的检测手段。

三、IgG4-RD 的治疗

1. 糖皮质激素 (GC): IgG4-RD 的治疗手段也随着对其机制研究的深入和新型药物的问世而不断发展。自研究发现 GC 可显著改善 AIP 患者的症状后,其在 IgG4-RD 中的治疗作用就在全世界范围内得到广泛验证并成为其一线治疗药物。GC 可用于疾病诱导缓解 (相当于泼尼松 30 ~ 40 mg/天,初始剂量治疗 2 ~ 4 周病情有效控制后可规律减量,每 1 ~ 2 周递减 5 mg 直至维持剂量)、维持治疗阶段和复发后的治疗,绝大多数患者对 GC 治疗反应较好。因反复、长时间的 GC 治疗可致骨质疏松、感染等不良反应,2021 年于日本北九州举办的第四届 IgG4-RD 国际学术研讨会中即对 GC 在本病治疗中的有效性和安全性也进行了讨论,最终指出初始治疗时推荐中等剂量的 GC (相当于泼尼松 $0.49 \sim 0.69 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$);持续 2 ~ 4 周病情稳定控制后,以每 1 ~ 2 周递减 5 mg 的速度缓慢减量至最低有效剂量维持,如期间应用了利妥昔单抗 (RTX) 则 GC 的减量速度可加快;尽管较高剂量的 GC 维持剂量可降低复发率,但目前多数维持剂量是 $\leq 5 \text{ mg/天}$ 。与会专家还指出维持剂量并非强制性,考虑到疗效和不良反应的平衡,建议泼尼松龙的累积剂量为 4 625 ~ 6 425 mg,持续时间为 2 ~ 3 年^[34]。

2. 传统免疫抑制剂:为加强疗效、减少复发并减轻长期应用 GC 带来的不良反应,GC“助减剂”——免疫抑制剂在 IgG4-RD 中的治疗受到越来越多的重视,尤其是对复发 IgG4-RD 患者^[34]。目前探索主要集中于传统免疫抑制剂如酶酚酸酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、来氟米特、甲氨蝶呤、沙利度胺、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司等,常通过与 GC 联用来诱导缓解和减少 GC 暴露^[35]。由我国学者发起的两项随机对照试验 (RCT) 研究发现,与单用 GC 相比,GC 联合低剂量酶酚酸酯 (1 ~ 1.5 g/天) 或来氟米特可显著减少疾病复发^[34-35]。一项网状 Meta 分析研究结果也表明,与 GC 或免疫抑制剂单独治疗相比,接受 GC 联合免疫抑制剂治疗的 IgG4-RD 患者显示出较高的疾病缓解率和较低的复发率,且两组患者的不良反应发生率相似^[36]。此外,一

项对 155 例 IgG4-RD 患者的回顾性研究结果则发现,相较于联合酶酚酸酯 (1 ~ 1.5 mg/天),强的松联合环磷酰胺 (50 ~ 100 mg/天) 患者的疾病复发率更低^[37]。而 Chen 等^[38]的研究则发现,相较于 GC 联合来氟米特,GC 与低剂量酶酚酸酯联合治疗在 IgG4-RD 中显示出更好的疗效和安全性。然后,需要指出的是,这些免疫抑制剂使用过程中需高度关注药物的不良反应,尤其是伴有肾脏、骨髓等功能下降的老年男性患者。

3. 生物制剂:对于传统治疗失败、存在 GC 抵抗或不耐受、GC 减量过程中复发/难治及重症 IgG4-RD 患者,可考虑应用生物制剂,而这其中以靶向 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的药物最具代表性。

(1) 靶向 B 细胞: RTX 为一种靶向 CD20 的抗体是在 IgG4-RD 中应用最早且最为广泛的生物制剂,可清除患者体内异常增殖的 B 淋巴细胞。包括 RCT 在内多个临床研究结果已证实 RTX 在改善患者症状、降低血清 IgG4 水平、减少循环/浸润浆母细胞或 CD4^+ CTLs 等方面显示出显著优势^[35]。也有研究探索了 CT-P10 (RTX-B) 这一 RTX 仿制药物在本病患者诱导缓解中的疗效,发现在本病疗效和安全性方面该仿制药物可与 RTX 相媲美。针对 B 淋巴细胞,学者对靶向 CD19 的生物制剂伊奈利珠单抗 (Inebilizumab) 在 IgG4-RD 中的疗效也进行了探索。最近,一项国际安慰剂 III 期 RCT 临床试验 (clinicaltrials.gov: NCT04540497) 已启动,以探索该药对活动性 IgG4-RD 患者的疗效^[39]。

除直接清除 B 淋巴细胞外,人们也探索了与 B 淋巴细胞的发育、活化等密切相关的细胞因子的靶向生物制剂。如国内的一项探索 BLyS/APRIL 双靶点阻断药物 (泰它西普) 治疗 IgG4-RD 的前瞻性临床研究结果发现,在 24 周随访结束时,60% 患者病情得到了改善且无严重不良事件发生,尤其是就诊时 Ig 水平较高且外周血淋巴细胞计数较低的患者病情改善尤为明显^[40]。奥贝利单抗 (Obexelimab 或 XmAb5871) 作为靶向 CD19 的全人源化单抗,其 Fc 段在进行编辑后具有与 $\text{Fc}\gamma\text{RIIb}$ 极强的亲和力,可通过抑制 B 淋巴细胞的受体信号发挥治疗效应^[41]。2017 年,一项由 Stone 等牵头的开放性单臂试验 (II 期, clinicaltrials.gov: NCT02725476) 探索该药对 IgG4-RD 活动的治疗效应。目前该试验已结束。初步结果表明,在第 169 天时该药可使 80% 患者的应答指数 (RI) 降低 2 分或以上且不良事件发生率较低。

此外,布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 是在 B 淋巴细胞发育过程中所必需的信号分子,人们对现行的两种 BTK 抑制剂 (BTKi) 利扎鲁替尼 (Rilzabrutinib) 和泽布替尼 (Zanubrutinib) 在本病中的疗效和安全性产生了

浓厚兴趣,相关临床研究已启动。

(2)靶向 T 淋巴细胞:阿巴西普(Abatacept)可与抗原提呈细胞上的 CD80 和 CD86 特异性结合,通过与 T 淋巴细胞上的 CD28 竞争结合位点而抑制 T 淋巴细胞活化。近期一项纳入 10 例 IgG4-RD 患者的开放标签单臂单中心临床试验表明,50% 接受阿巴西普单药治疗的患者对治疗有持续反应,且该研究发现基线时未转换记忆 B 淋巴细胞占比高可能提示对阿巴西普治疗起反应^[42]。

(3)细胞因子:除针对本病异常反应的 T、B 淋巴细胞外,针对关键致病性细胞因子(或其受体)的理念也吸引了学者的关注,如 IL-4R α 、IL-1/IL-1R、BLyS 等。近期,一些个案和案例系列报道也指出度普利尤单抗(Dupilumab,靶向 IL-4R α ,抑制 IL-4 和 IL-13 信号传导的单克隆抗体)在改善 IgG4-RD 患者症状方面显示出显著效果,是“少激素”治疗的选择之一^[43]。

(4)其他潜在靶点:一些个案报道中还指出托珠单抗(Tocilizumab,IL-6 受体拮抗剂)、英夫利昔单抗(Infliximab,TNF- α 拮抗剂)和阿达木单抗(Adalimumab,TNF- α 拮抗剂)、美泊利珠单抗(Mepolizumab,靶向 IL-5)、埃罗妥珠单抗(Elotuzumab,靶向 SLAMF7)等也可能在 IgG4-RD 患者中发挥一定疗效。但需指出的是,这些案例病情多较顽固,且有些患者合并其他疾病(如类风湿关节炎等),因此其确切疗效和安全性仍需多方验证^[44-46]。针对 ICOS 配体(ICOSL)的人源化 IgG2a 抗体普瑞鲁单抗(Prezalumab 或 AMG-557)亦有可能治疗 IgG4-RD:活化后的 T 淋巴细胞上调 ICOS 表达,后者与 ICOSL 相互作用后,可使 T 淋巴细胞分泌细胞因子并向 T_H 分化^[39]。SLAMF7 是表达在 CTL 和 B 淋巴细胞等细胞表面的重要分子,IgG4-RD 中 SLAMF7 可能参与调节 CTL-B 淋巴细胞间的相互联系及细胞活化。Elotuzumab 是靶向 SLAMF7 的人源化 IgG1 单抗,已有学者着手相关工作来探索 Elotuzumab 在 IgG4-RD 中的疗效^[39]。此外,在多种自身免疫疾病、纤维化疾病的治疗中取得显著效果的 Janus 激酶抑制剂(JAKi,如巴瑞替尼)也可能有助于控制 IgG4-RD 患者的组织炎症并预防纤维化。

当前 IgG4-RD 药物治疗的推荐和逻辑可参照《IgG4 相关性疾病管理和治疗的国际指南共识》及《IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识》^[47]。

四、总结

综上所述,固有免疫应答和适应性免疫应答均参与了 IgG4-RD 的发病,与其相关的分子或细胞亚群均有潜力作为反映 IgG4-RD 疾病特征的生物标志物。

但是,这些标志物的确切效能仍需大样本临床研究进一步验证。GC 仍是治疗 IgG4-RD 的一线药物,其与改善病情抗风湿药物(DMARDs)或 GC 助减剂的联用可提高疗效并能减少复发。对 GC 抵抗/不耐受或顽固性 IgG4-RD 患者的治疗可选用生物制剂。虽然,当前有多种生物制剂可潜在应用于该病的治疗,但目前为止 RTX 仍是唯一经过深入探究、疗效确切且安全性较高的生物制剂。其他靶向 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞及细胞因子的生物制剂在本病中的疗效和安全性仍需大样本、前瞻性随机对照试验的验证。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease [J]. BMJ, 2020, 369: m1067.
- [3] Wallace ZS, Miles G, Smolkin E, et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (7): 957-962.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (1): 14-18.
- [9] Zhou J, Peng Y, Peng L, et al. Serum IgE in the clinical features and disease outcomes of IgG4-related disease: a large retrospective cohort study [J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22 (1): 255.
- [10] Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab [J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55 (6): 1000-1008.
- [11] 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.
- [12] Yokode M, Shiokawa M, Kodama Y. Review of Diagnostic Biomarkers in Autoimmune Pancreatitis: Where Are We Now? [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11 (5): 770.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review [J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50 (2): 354-359.
- [17] Hara A, Watanabe T, Minaga K, et al. Biomarkers in autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related disease [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27 (19): 2257-2269.
- [18] Yamamoto M, Takano K, Kamekura R, et al. Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment [J]. Mod Rheumatol, 2018, 28 (6): 1004-1008.
- [19] Minaga K, Watanabe T, Hara A, et al. Plasmacytoid Dendritic Cells as a New Therapeutic Target for Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease [J]. Front Immunol, 2021, 12: 713779.

- [20] Kiyama K, Kawabata D, Hosono Y, et al. Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R86.
- [21] Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease [J]. *Clinical immunology*, 2015, 156(1): 9-18.
- [22] Akiyama M, Yasuoka H, Yoshimoto K, et al. CC-chemokine ligand 18 is a useful biomarker associated with disease activity in IgG4-related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9): 1386-1387.
- [23] Umeda M, Origuchi T, Kawashiri SY, et al. Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6010.
- [24] Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(5): 838-844.
- [25] Matsumoto H, Fujita Y, Matsuoka N, et al. Serum checkpoint molecules in patients with IgG4-related disease (IgG4-RD) [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 148.
- [26] Yan S, Peng Y, Wu Z, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a novel biomarker for fibrosis in IgG4-related disease and can predict poor prognosis [J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002521.
- [27] Takanashi S, Kikuchi J, Sasaki T, et al. Lymphadenopathy in IgG4-related disease: a phenotype of severe activity and poor prognosis, with eotaxin-3 as a new biomarker [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(2): 967-975.
- [28] Martín-Nares E, Saavedra-González V, Fagundo-Sierra R, et al. Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1832.
- [29] Lin SY, Zhou T, Cai S, et al. Proteomic characteristics of saliva in patients with different subgroups of IgG4-RD [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1026921.
- [30] Bai Z, Zhou T, Yu Z, et al. Clinical value of (18)F-FDG PET/CT in IgG4-related disease [J]. *Ann Nucl Med*, 2022, 36(7): 651-660.
- [31] Lee J, Hyun SH, Kim S, et al. Utility of FDG PET/CT for Differential Diagnosis of Patients Clinically Suspected of IgG4-Related Disease [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): e237-e243.
- [32] Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Simó-Perdigo M, et al. Response to Treatment in IgG4-Related Disease Assessed by Quantitative PET/CT Scan [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(6): e307-e311.
- [33] Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1485-1491.
- [34] Yoshifuji H, Umehara H. Glucocorticoids in the treatment of IgG4-related disease-Prospects for new international treatment guidelines [J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(2): 252-257.
- [35] Peyronel F, Fenaroli P, Maritati F, et al. IgG4-related disease: advances in pathophysiology and treatment [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(5): 537-547.
- [36] Omar D, Chen Y, Cong Y, et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 59(4): 718-726.
- [37] Luo X, Peng Y, Zhang P, et al. Comparison of the Effects of Cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil Treatment Against Immunoglobulin G4-Related Disease: A Retrospective Cohort Study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 253.
- [38] Chen Y, Li R, Luo X, et al. Comparison of the efficacy and safety of leflunomide versus mycophenolate mofetil in treating IgG4-related disease: a retrospective cohort study [J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(7): 1839-1846.
- [39] Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(5): 471-483.
- [40] Cai S, Hu Z, Chen Y, et al. BLYS/APRIL dual inhibition for IgG4-RD: a prospective single-arm clinical trial of telitacept [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(6): 881-883.
- [41] Frampton JE. Inebilizumab; First Approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(12): 1259-1264.
- [42] Matza MA, Perugino CA, Harvey L, et al. Abatacept in IgG4-related disease: a prospective, open-label, single-arm, single-centre, proof-of-concept study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2022, 4(2): e105-e112.
- [43] Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, et al. IgG4-related disease administered dupilumab: case series and review of the literature [J]. *RMD Open*, 2023, 9(1): e003026.
- [44] Akiyama M, Hayashi Y, Suzuki K, et al. Successful treatment of IgG4-related disease with tocilizumab monotherapy [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(4): 103296.
- [45] Comduhr S, Dubbers A, Tharun L, et al. Immunological changes and prevention of disease progression through elotuzumab therapy in refractory IgG4-related sclerosing mesenteritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(11): e334-e336.
- [46] Mamizu H, Ohta T, Yanai K, et al. A Case of Refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Complicated with IgG4-related Disease Showing Different Treatment Responses for Each Organ [J]. *Intern Med*, 2023. [Online ahead of print]
- [47] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性肺病诊治中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3): 192-206.

(收稿日期: 2023-07-24)

(本文编辑: 余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2023 年 8 期《临床内科杂志》综述与讲座——“嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗进展”栏目导读

嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病 (EPD) 主要为气道、肺 (实质和间质、肺泡)、胸膜腔嗜酸性粒细胞 (EOS) 增多为特征的一组异质性临床疾病, 可伴或不伴外周血 EOS 增多, 该病是呼吸学科中极具挑战的疑难疾病, 涉及多个学科, 病因复杂, 诊断困难。本期“综述与讲座”栏目特别邀请华中科技大学同济医学院附属同济医院刘先胜教授为“嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗进展”专栏组稿, 并邀请呼吸与危重症医学科、风湿内科、血液内科等相关领域的知名专家撰稿。广州医科大学附属第一医院张清玲教授撰写的《嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病的病因分类及诊断思路》从 EPD 的概述、病因分类、诊断思路、进一步的受累器官针对性检查、病因诊断 5 个方面进行综述, 为该病的诊疗提供了清晰的诊断与鉴别思路。刘先胜教授撰写的《变应性支气管肺曲霉病的诊治进展》对变应性支气管肺曲霉病的发病机制、诊断和治疗进行综述, 以供临床参考。山西白求恩医院隗佳教授撰写的《血液系统相关嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病的诊断进展及其鉴别诊断思路》结合国内外最新进展, 对血液系统相关 EPD 的病因诊断、检测方法、鉴别思路等进行介绍, 旨在为临床制定全面合理的诊治策略。北京协和医院田新平教授撰写的《嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治进展》从分类标准变迁、发病机制、美泊利单抗在治疗中的作用及国际指南进展 4 个方面对近年来嗜酸性肉芽肿性多血管炎的诊疗进展进行综述。华中科技大学同济医学院附属同济医院董凌莉教授团队撰写的《IgG4 相关性疾病的诊治进展》综述了近年来 IgG4 相关性肺病诊断和治疗方面的新进展, 以期研究探讨本病的发病机制、新型诊疗靶点等提供思路。

您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站 (www.lcnkzz.com) 搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部