

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.07.20

## IgG4 相关性消化系统疾病

朱佳杰<sup>1,2</sup>, 苏晓兰<sup>1</sup>, 郭宇<sup>1</sup>, 李依洁<sup>2</sup>, 刘珊<sup>3</sup>, 王庆国<sup>3</sup>, 魏玮<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中国中医科学院望京医院 功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室, 北京 100102;

<sup>2</sup> 北京中医药大学东直门医院 脾胃病科, 北京 100700;

<sup>3</sup> 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

关键词: IgG4; 消化系统疾病; 综述

中图分类号: R57

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2016)07-0561-04

IgG4 相关疾病是近些年发现的自身免疫疾病, 消化系统最易受累, 其中自身免疫性胰腺炎、IgG4 相关性硬化性胆管炎、IgG4 相关性涎腺炎和 IgG4 相关性自身免疫性肝炎最为常见, 本文就 IgG4 相关性消化系统疾病的临床表现、诊断标准及其鉴别要点进行综述, 旨在加深临床工作者对本病的认识。

### 1 IgG4 相关疾病

IgG4 相关疾病是一类与 IgG4 淋巴细胞密切相关的罕见、慢性、系统性疾病, 2003 年由 Kamisawa 等<sup>[1]</sup>首次引入了 IgG4 系统性疾病的概念, 2010 年正式命名为 IgG4 相关性疾病<sup>[2]</sup>。其主要特点为血清 IgG4 水平升高, 受累组织可见 IgG4+ 浆细胞浸润, 进而纤维化或增生性肿大<sup>[3]</sup>。

目前日本学者对本病的研究较为深入, 并在 2011 年提出了 IgG4 相关疾病的诊断标准, 具体如下<sup>[4]</sup>: (1) 临床检查显示一个或多个器官存在典型的弥漫性/局限性肿大或团块; (2) 血液学检查显示血清 IgG4 浓度增高 ( $\geq 135$  mg/dL); (3) 组织病理学检查显示: a: 显著的淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化; b: IgG4+ 浆细胞浸润; IgG4+/IgG+ 细胞比例  $>40\%$  并且  $>10$  个 IgG4+ 浆细胞/hpf。

确诊: (1)+(2)+(3)

很可能: (1)+(3)

可能: (1)+(2)

不太可能: (1)

### 2 IgG4 相关性消化系统疾病

在 IgG4 相关性疾病中, 消化系统最易受累<sup>[5]</sup>, 其中最为多见的是自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP), 此外, 还包括 IgG4 相关性硬化性胆管炎 (IgG4-sclerosing cholangitis, IgG4-SC)、

IgG4 相关性涎腺炎 (IgG4-associated sialadenitis, IgG4-AS) 及 IgG4 相关性自身免疫性肝炎 (IgG4 associated autoimmune hepatitis, IgG4-AIH) 等。

#### 2.1 AIP

AIP 是一种慢性胰腺炎, 根据病理特征可分为两种类型: 1 型 AIP, 又称淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, 即 IgG4-AIP; 而 2 型 AIP 不属于 IgG4 相关性疾病的范畴<sup>[6]</sup>。

临床表现: AIP 最常见的表现是阻塞性黄疸, 多呈波动性, 主要由炎性肿大的胰头压迫胆总管, 或炎症侵及胆管, 引起 IgG4-SC 而致胆总管狭窄, 使胆汁排出受阻所致; 其次, 还可见乏力、腹痛、食欲下降、体重减轻等非特异性症状; 此外, 还可伴有 IgG4 相关的胰腺外表现<sup>[7]</sup>。

诊断标准: AIP 的诊断标准较多, 日本胰腺协会 (Japan Pancreas Society, JPS) 于 2002 年最早提出, 并于 2006 年再次修改, 均将影像学异常作为必不可少的条件。2006 年韩国和美国分别发布了 Kim 标准, 和 HISORt (histology, imaging, serology, other organ involvement, and response to steroid therapy) 标准<sup>[8]</sup>。随着研究的不断深入, 日本和韩国综合之前的各个标准, 在 2008 年一起制定了 AIP 的亚洲标准<sup>[9]</sup>: (1) 影像学 (2 条必备): ① 胰腺实质影像学: 腺体弥漫性/局限性/局灶性增大, 有时伴有包块和 (或) 低密度边缘; ② 胰胆管影像学: 弥漫性/局限性/局灶性胰管狭窄, 常伴有胆管狭窄。(2) 血清学 (可仅具备一条): ① 血清高水平 IgG 或 IgG4; ② 其他自身抗体阳性。(3) 组织学: 胰腺病变部位活体示淋巴浆细胞浸润伴纤维化, 有大量 IgG4+ 细胞浸润。其中 2 条影像学为必备条件; 血清学和组织学可仅具备其一; 手术切除的胰腺标本组织学表现为 LPSP 时, 也可作出 AIP 诊断。(4) 可选择的标准: 对激素治疗有效。

鉴别: 由于 AIP 的病理特征, 许多患者常表现

收稿日期: 2016-01-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81573806)

作者简介: 朱佳杰, 男, 在读博士, 主要从事中西医结合消化病学研究

通讯作者: 魏 玮, E-mail: sxxyy@sina.com

为肿块型病灶,尤其是节段性病变者,故在确诊 AIP 前应排除胰腺癌的诊断。两者根据血清 IgG4 水平、影像学检查,一般可相鉴别。若鉴别困难,可进行 2 周激素诊断性治疗,并密切监测,若激素治疗无效,需考虑胰腺癌<sup>[10]</sup>。

### 2.2 IgG4-SC

IgG4-SC 于 2009 年被提出<sup>[11]</sup>,被认为其是一种发病机制尚不清楚的硬化性胆管炎<sup>[12]</sup>,目前多将其归于继发性硬化性胆管炎(secondary sclerosing cholangitis, SCC)<sup>[13]</sup>。

临床表现: IgG4-SC 主要见于 50 岁以上的老年男性,多以梗阻性黄疸伴有腹部不适就诊,腹痛多不严重,可伴有脂肪泻、乏力、体重下降、新增糖尿病等表现,且多同时伴有 AIP,亦可兼有其他器官受累出现相应表现<sup>[14]</sup>。

诊断标准: IgG4-SC 的诊断标准于 2012 年发布<sup>[12]</sup>。见表 1。

表 1 诊断标准

明确诊断	怀疑诊断	其他诊断
(1)+(3)	(1)+(2)+选项*	(1)+(2)+选项**
(1)+(2)+(4)A,B		
(4)A,B,C		
(4)A,B,D		

注: (1)胆管成像显示弥漫性或节段性肝内和(或)肝外胆管狭窄、胆管壁增厚; (2)血液检查显示血清 IgG4 的浓度  $\geq 135$  mg/dL; (3)自身免疫性胰腺炎, IgG4 相关泪腺炎,或与 IgG4 相关的腹膜后纤维化; (4)组织病理学检查显示: ①显著的淋巴细胞和浆细胞浸润及纤维化; ② IgG4+浆细胞浸润: IgG4+的浆细胞  $\geq 10$ /hpf; ③ 轮辐状纤维化; ④ 闭塞性静脉炎。\*: 激素治疗的有效性。\*\*: 这包括 PSC、胆管或胰腺恶性肿瘤等疾病,当其难以鉴别是否为恶性肿瘤的情况下,患者一定不能轻易使用激素治疗,而是应转至更专业的医疗机构进行治疗。

鉴别: 由于在胆管造影上存在相似的特征,故 IgG4-SC 常需与胆管癌、PSC 相鉴别鉴别。Nakazawa 等<sup>[15]</sup>研究发现腔内超声显示: IgG4-SC 胆管壁厚度匀称,内、外壁光滑,内部回声、非狭窄部位的胆管壁厚度均高于胆管癌。此外, PSC 以肝内外胆管串珠样狭窄为典型特点,多伴有溃疡性结肠炎,而 IgG4-SC 多见胆总管下段阶段性狭窄,伴见其他 IgG4 相关性疾病<sup>[16]</sup>。

### 2.3 IgG4-AS

在 IgG4 相关性消化系统疾病中,除胰腺和胆管外,涎腺是第 3 个最常见受累的器官和组织。

IgG4-AS 包括 Ktittner 瘤(Ktittner tumor, KT)以及米库利奇病(Mikulicz's disease, MD)<sup>[5]</sup>。

2.3.1 KT 临床表现: KT 又称为慢性硬化性下颌腺炎,好发于中老年男性。临床表现为颌下腺肿大,多呈称性,无痛,质地较硬,活动度欠佳。约 25% 的患者伴发 IgG4 相关疾病的全身症状<sup>[17]</sup>。

诊断标准: 目前尚无统一的 KT 诊断标准,有学者参阅相关文献提出了其诊断标准,具体如下<sup>[4,18-20]</sup>: (1)颌下腺单侧或双侧对称性持续肿大超过 3 个月; (2)血清 IgG4 水平升高( $\geq 135$  mg/dL); (3)组织病理学特征包括淋巴细胞和 IgG4+浆细胞浸润(高倍镜下每视野可见  $> 50$  个 IgG4+浆细胞,且 IgG4+浆细胞/IgG+浆细胞  $> 50\%$ )合并典型的组织纤维化或硬化。

诊断要求需满足(1)+(2)或(3)。

鉴别: KT 患者一般无颌下腺导管机械性损伤或涎石症,故可与慢性阻塞性颌下腺炎相鉴别。而通过血清 IgG4 检测、影像学检查结合颌下腺组织活检等,可与颌下腺肿瘤相鉴别。

2.3.2 MD 临床表现: MD 亦好发于中老年人群,其平均发病年龄为 55 岁,西方国家男性患者居多,而日本以女性为主<sup>[21]</sup>,其临床表现主要为双侧泪腺、腮腺或颌下腺持续对称性肿大,腺体中,无痛,腺体分泌功能正常或有轻中度下降,口干、眼干症状相对较轻<sup>[21]</sup>。

诊断标准: 日本干燥综合征协会于 2008 年提出 MD 的诊断标准<sup>[4,22]</sup>: (1)泪腺、腮腺和颌下腺中至少两对腺体持续对称性肿大超过 3 个月; (2)血清 IgG4 水平升高( $\geq 135$  mg/dl); (3)组织病理学特征包括淋巴细胞和 IgG4+浆细胞浸润(IgG4+浆细胞/IgG+浆细胞  $> 50\%$ ),合并典型的组织纤维化或硬化。

诊断要求需满足(1)+(2)或(3)。

鉴别: 本病需与干燥综合征相鉴别。干燥综合征以口干眼干为主突出表现,腺体重大程度较轻,腺体分泌功能下降明显,抗核抗体、抗 SSA/SSB 抗体多阳性,故两者鉴别不难。

### 2.4 IgG4-AIH

临床表现: AIH 是一种由自身免疫反应介导的肝脏炎症性疾病,多呈慢性进行性发展,严重患者可快速进展为肝硬化和肝衰竭<sup>[23]</sup>。而 IgG4-AIH 是近期被发现和认识的疾病,其主要特点是 AIH 患者肝细胞出现 IgG4+浆细胞浸润<sup>[24]</sup>。

诊断标准<sup>[24-25]</sup>: (1)符合自身免疫性肝炎积分诊断标准; (2)血清 IgG4  $\geq 135$  mg/dl; (3)门管区每高倍镜下 IgG4 浆细胞数大于 10 个或肝组织中 IgG4

浆细胞数/IgG1 浆细胞数 $>1$ 。

鉴别:由于 AIP 也可伴有与 IgG4-AIH 相似的病理改变,故两者常需鉴别:IgG4-AIH 的 IgG4 浆细胞浸润程度显著高于 AIP,且其肝细胞玫瑰花结样改变较常见,而胆管多无病变。因此 IgG4-AIH 的肝脏病损程度远高于 AIP 伴随的肝脏病损程度<sup>[24]</sup>。

### 3 IgG4 相关性消化系统疾病的治疗

目前对于 IgG4 相关性消化系统疾病的治疗多采纳 AIP 的治疗方法<sup>[5]</sup>。激素作为首选治疗方法。泼尼松龙的初始剂量为每日 0.6 mg/kg,持续 2~4 周,在服药 2 周后,通过血清学及影像学检查评估疗效。若疗效不佳,则需进行更详细的鉴别诊断。若激素治疗有效,则需每隔 1~2 周减少 5 mg,直至 15 mg/d。治疗期间需密切观察患者临床表现,并进行血清学及影像学检查。此后,通过 3~6 个月逐步减少至 5 mg/d。为了防止复发,5 mg/d 泼尼松龙需至少维持 6 个月。糖皮质激素对于大部分患者有效,但疾病爆发、复发仍常见,尤其是合并多个器官受累(其中胆管受累最为明显),复发率将成倍升高<sup>[26]</sup>,故患者常至少需进行 3 年维持治疗<sup>[27]</sup>。

### 4 总结

近年来,随着知识的更新以及诊疗手段的进步,IgG4 相关性消化系统疾病逐渐被越来越多的临床工作者所认识。学者们从其临床特点总结出各个疾病的诊断标准,血清 IgG4 水平升高常为临床提示,影像学特征为重要依据,恶性肿瘤是其鉴别难点,病理诊断常为“金标准”,而激素治疗有效亦可作为参考。

然而,IgG4 相关性消化系统疾病的治疗目前尚未达到一致的共识,虽然多采用激素治疗方法,且多数有效,但多见于少数病例报道,尚缺乏足够的循证医学证据,还有更多的空间需要我们进行深入研究。

### 参考文献

- [1] KAMISAWA T, FUNATA N, HAYASHI Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38:982-984.
- [2] TAKAHASHI H, YAMAMOTO M, SUZUKI C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity[J]. *Autoimmunity reviews*, 2010, 9:591-594.
- [3] 蒲佳曦,周巧玲,肖平. IgG4 相关疾病[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(10):50-54.
- [4] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease(IgG4-RD), 2011[J]. *Modern rheumatology / the*

- Japan Rheumatism Association*, 2012, 22:21-30.
- [5] 朱晓斐,邹多武. IgG4 相关性消化疾病的研究进展[J]. *中华胰腺病杂志*, 2014, 14(1):57-62.
- [6] 鲁沛,贾继东. IgG4 相关疾病的肝胆胰系统表现[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(1):64-68.
- [7] KAMISAWA T, TAKUMA K, FAU-EGAWA N, EGAWA N, FAU-TSURUTA K, et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7:401-409.
- [8] 吕红,钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎不同诊断标准的探讨[J]. *胃肠病学*, 2009, 14(1):4-7.
- [9] OTSUKI M, CHUNG J B, OKAZAKI K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43:403-408.
- [10] MOON S H, KIM M H, PARK D H, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study[J]. *Gut*, 2008, 57:1704-1712.
- [11] BJORNSSON E, CHARIS T, SMYRK T C, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature[J]. *Hepatology*, 2007, 45:1547-1554.
- [12] OHARA H, OKAZAKI K, TSUBOUCHI H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 [J]. *J hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2012, 19:536-542.
- [13] ZEN Y, HARADA K, SASAKI M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis[J]? *Am J Surg Pathol*, 2004, 28:1193-1203.
- [14] 张侠,张学彦,金世柱. IgG4 相关硬化性胆管炎的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(3):291-294.
- [15] NAKAZAWA T, NAITOH I, HAYASHI K. Usefulness of Intraductal Ultrasonography in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis[J]. *Clin Endosc*, 2012, 45:331-336.
- [16] 李安琪,王屹. IgG4 相关性胆管炎 CT 及 MRI 影像学诊断与鉴别诊断[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(4):344-349.
- [17] GEYER J T, FERRY J A, HARRIS N L, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is an IgG4-associated disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34:202-210.
- [18] HIMI T, TAKANO K, YAMAMOTO M, et al. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39:9-17.

- [19] OKAZAKI K, UMEHARA H. Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan [J]. *Int J Rheumatol*, 2012;1-9.
- [20] HARRISON J D, RODRIGUEZ-JUSTO M. Commentary on IgG4-related sialadenitis; Mikulicz's disease, Kuttner's tumour, and eponymy [J]. *Histopathology*, 2011, 58:1164-1166.
- [21] 王知俊, 俞创奇, 郑凌艳. IgG4 相关唾液腺炎的临床研究进展 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2013, 23(5):393-397.
- [22] MASAKI Y, SUGAI S, UMEHARA H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis; diagnostic insights [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37:1380-1385.
- [23] 李 萍, 李永哲. IgG4 相关肝胆疾病诊疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(5):396-399.
- [24] UMEMURA T, ZEN Y, HAMANO H, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46:48-55.
- [25] KOYABU M, UCHIDA K, MIYOSHI H, et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45:732-741.
- [26] 冯云路, 杨爱明, 姚 方, 等. 36 例 IgG4 相关硬化性胆管炎临床特点 [J]. *协和医学杂志*, 2015, 6(2):102-105.
- [27] KAMISAWA T, SHIMOSEGAWA T, OKAZAKI K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis [J]. *Gut*, 2009, 58:1504-1507.

## 科技论文中插图的规范化

科技期刊中插图可大致分为两大类,即线条图和照片图,照片图又有黑白照片图和彩色照片图之分。

**图片要求** 图序、图题说明不要标注在图上,如需标注,请附 2 张图,一张为有标注的图,一张为原图,图需按比例缩放,以免失真。

**插图的位置** 与表格一样,插图的编排应随文列出,出现在与图相呼应的词语,如:“见图×”或“(见图×)”或“如图×所示”后的自然段落之下,即要先见文字后见插图。

**插图的精选** 图的内容不可与文字、表格重复,应删除一切可不要的插图。

**图序与图题** 按照国家标准,插图必须有图序和图题。图序即插图的序号。图序应按插图在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“图 1”、“图 2”等。如果一篇论文中只有 1 幅插图,则图序编为“图 1”。图题指插图的名称。图题应准确得体,能准确反映主题的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解插图信息。图应具有“自明性”,即只看图、图题和图例,不阅读正文,就可理解图意。

**纵、横坐标** 纵、横坐标上的标目应齐全,标目应采用量/单位的形式,如  $TC/(mmol \cdot L^{-1})$ 。图中的量、单位、符号、缩略词等必须与正文一致。1 条坐标轴上至少必须写出 3 个标值,标值一定要等距。

**图注** 必要时,应将图上的符号、标记、代码,以及实验条件等,用最简练的文字,居中横排于图与图题之间,作为图注说明。图注说明文字应力求简洁准确,所选用的名词术语一定要与正文中所使用的相一致。图中的 P 值结果也应排在图注中。

**其他** 照片图要求主要显示部分的轮廓清晰,层次分明,反差适中,无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位,但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片,如不需显示眼部和阴部,应加遮盖。病理显微照片应标明染色方法和放大倍数(如×200)。实物照片涉及尺寸者应附有表示目的物尺寸大小的标度。