

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.01.005

❖ 临床研究 ❖

# IgG4 在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及其临床意义

余成秀<sup>1</sup>, 石祖安<sup>2</sup>, 刘静<sup>3</sup>, 王丹<sup>3</sup>, 杨明辉<sup>3</sup>, 袁国华<sup>1,3</sup>

(1. 川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科; 2. 川北医学院第二临床医学院; 3. 川北医学院风湿免疫研究所, 四川南充 637000)

**【摘要】目的:** 探讨 IgG4 在系统性红斑狼疮 (SLE) 患者外周血中的表达及其临床意义。**方法:** 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 和条带免疫印迹法 (IBT) 分别检测 SLE 患者外周血中 IgG4 及 IgG4 型自身抗体水平, 并与健康体检者对照, 分析 IgG4 与 SLE 临床特征的关系。**结果:** 在 59 例 SLE 患者中, 有 30 例 IgG4 型自身抗体阳性, 而健康体检者中则无。SLE 患者血浆 IgG4 水平较健康体检者升高 ( $P < 0.05$ )。血浆 IgG4 水平升高组 SLE 患者间质性肺炎和胰腺受累 (包括血胰淀粉酶和脂肪酶升高) 的发生率均高于血浆 IgG4 水平正常组 ( $P < 0.05$ )。IgG4 型自身抗体阳性的 SLE 患者雷诺现象、血液系统受累及间质性肺炎的发生率高于 IgG4 型自身抗体阴性患者 ( $P < 0.05$ )。**结论:** SLE 患者血浆 IgG4 水平较健康体检者升高, 血浆 IgG4 水平升高的 SLE 患者更易出现间质性肺炎及胰腺受累; SLE 患者血清中存在 IgG4 型自身抗体, 且 IgG4 型自身抗体阳性的 SLE 患者更易出现雷诺现象、血液系统受累及间质性肺炎。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮; IgG4; 自身抗体; IgG4 相关性疾病

**【中图分类号】** R593.24 **【文献标志码】** A

## Expression of IgG4 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

YU Cheng-xiu<sup>1</sup>, SHI Zu-an<sup>2</sup>, LIU jing<sup>3</sup>, WANG dan<sup>3</sup>, YANG Ming-hui<sup>3</sup>, YUAN Guo-hua<sup>1,3</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. The Second Clinical College of North Sichuan Medical College; 3. Institute of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the expression of IgG4 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and the clinical significance of IgG4 in the pathogenesis of SLE. **Methods:** The levels of IgG4 and autoantibody of IgG4 in peripheral blood of SLE patients were detected by ELISA and western blotting (IBT), and compared with healthy controls to analyze the relationship between IgG4 and clinical characteristics of SLE. **Results:** With autoantibodies of IgG4 subclass positive in 30 of 59 patients with SLE, but no autoantibodies of IgG4 subclass positive in cases of healthy controls. The plasma levels of IgG4 in SLE patients was higher than that in healthy controls ( $P < 0.05$ ). With Interstitial pneumonia and elevated Pancreatic involvement (including elevated blood pancreatic amylase and lipaseenzymes) in SLE patients which plasma levels of IgG4 elevated were higher than plasma levels of IgG4 normal ( $P < 0.05$ ). The incidence of Raynaud's phenomenon, haematological involvement and Interstitial pneumonia was higher in autoantibodies of IgG4 subclass positive than negative patients of SLE ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The plasma levels of IgG4 in SLE patients is higher than the control, and the patients of SLE which plasma levels of IgG4 elevated are more vulnerable to occur Interstitial pneumonia and Pancreatic involvement. The autoantibodies of IgG4 subclass existed in SLE patients, and the patients of SLE which autoantibodies of IgG4 subclass positive are more likely to develop Raynaud's phenomenon, haematological involvement and Interstitial pneumonia.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; IgG4; Autoantibodies; IgG4-related disease

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多系统、多器官损害相关的慢性自身免

疫性结缔组织病, 特征性免疫学改变是体内自身抗原暴露并产生多种自身抗体, 从而形成免疫复合物,

引起组织、脏器的损伤,以免疫性炎症为突出表现<sup>[1-2]</sup>。免疫功能紊乱,自身抗体在体内循环,沉积到组织内,引起炎症细胞因子的产生,通过细胞介导机制失去调节功能,炎症细胞浸润组织和器官,导致组织损伤和不同的临床症状<sup>[3]</sup>。免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)是机体免疫防御病原体的重要部分,它有助于机体识别和清除外源性抗原。IgG 是免疫球蛋白的主要成分,依据  $\gamma$  链抗原性的差异分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 四个亚型。在临床中,各亚型有着不同的免疫学特性和功能,在疾病的发生发展中起着重要作用,因此在免疫性疾病中对其检测十分重要。

近年 IgG4 相关疾病的提出,临床对 IgG4 的检测越来越重视。IgG4 作为 IgG 的一个亚型,正常范围为 0.08 ~ 1.40 g/L<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5-7]</sup>发现,在 IgG4 相关疾病(如自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、米库利奇病、腹膜后纤维化、垂体炎、间质性肾炎和脏器炎性假瘤等)中观察到 IgG4 水平明显升高和 IgG4 阳性浆细胞浸润。亦有报道在类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中发现有 IgG4 型自身抗体或 IgG4 阳性浆细胞的浸润<sup>[8]</sup>。然而,关于 IgG4 与 SLE 临床特征的关系报道较少。本研究旨在探讨 IgG4 及 IgG4 型自身抗体与 SLE 临床特征的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取川北医学院附属医院门诊及住院确诊的 59 例 SLE 患者为研究对象,设为 SEL 患者组。其中男性 2 例,女性 57 例,年龄  $36.2 \pm 9.5$  岁,中位病程 24 个月。同期性别、年龄匹配的 41 名健康体检为健康体检组。所有 SLE 患者均符合美国风湿病学会(ACR)1997 年修订的 SLE 分类标准<sup>[9]</sup>,详细记录所有患者的临床资料包括症状、体征、实验室检查及药物治疗等情况,SLE 疾病活动指数(SLEDAI)均按照文献标准进行评分<sup>[10]</sup>。本研究获伦理委员会批准,所有受试者均知情并同意参与。

### 1.2 方法

1.2.1 血浆 IgG4 水平检测 所有 SLE 患者及健康体检者均采集肝素抗凝的空腹静脉血 2 mL,2 500 r/min 离心 10 min,血浆分装后于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻存备用。采用酶联免疫吸附实验法(ELISA)检测血浆 IgG4 水平,试剂盒购自 USCN Life Science Inc 公司,操作按试剂盒说明书进行。

1.2.2 血清 IgG4 型自身抗体检测 所有 SLE 患者及健康体检者均采集未抗凝的空腹静脉血 2 mL,室

温下静置凝集,在  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h,在  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、2 500 r/min 离心 10 min,采集血清分装后于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻存备用。采用条带免疫印迹(IBT)法检测血清 IgG4 型自身抗体,检测膜条购自德国 EUROIMMUN 公司,辣根过氧化物酶标记的鼠抗人 IgG4 抗体购自 Invitrogen 公司,操作按欧蒙印迹法进行。

1.2.3 特异性免疫吸附实验 将用条带免疫印迹法检测出 IgG4 型自身抗体阳性的血清标本分别按比例加入鼠抗人 IgG1 单克隆抗体(Invitrogen 公司)和兔抗人 IgG4 单克隆抗体(EPITOMICS 公司),混合后室温反应 30 min,置离心机 2 500 r/min 离心 10 min 后,采集上清,再按上述条带免疫印迹法步骤检测 IgG4 型自身抗体。

1.2.4 其他实验室指标检测 抗 dsDNA 抗体检测采用放射免疫沉淀法;抗可提取的核抗原(ENA)抗体采用免疫印迹法检测,试剂盒购自德国 EUROIMMUN 公司。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析与处理。正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位间距  $[M(Q)]$  表示,采用 Wilcoxon's rank 检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SLE 患者组和健康体检组血浆 IgG4 水平比较

SLE 患者组血浆 IgG4 水平为  $(3.16 \pm 2.81)$  g/L,高于健康体检组的  $(1.22 \pm 0.87)$  g/L ( $P < 0.05$ )。根据 SLEDAI 评分,将 SLE 患者组病情活动程度分为:0 ~ 4 级为病情基本无活动;5 ~ 9 分为轻度活动;10 ~ 14 分为中度活动; $\geq 15$  分为重度活动。血浆 IgG4 水平在不同活动程度 SLE 患者的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 1 及图 2。

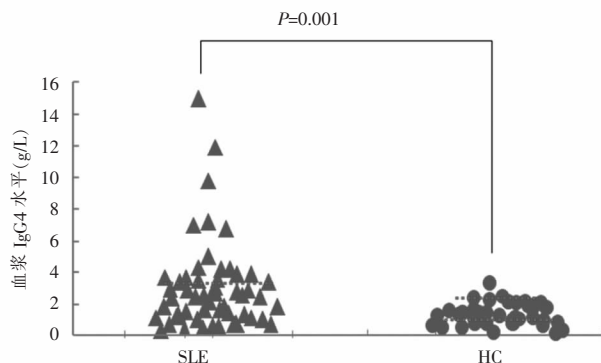


图 1 SLE 患者组与健康体检组血浆 IgG4 水平

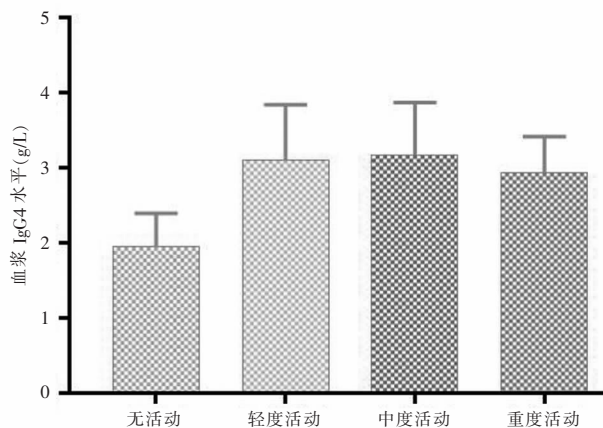


图 2 不同活动度 SLE 患者血浆 IgG4 水平

## 2.2 血浆 IgG4 水平升高与正常的 SLE 患者临床特点比较

以健康体检组 IgG4 水平的均数加 1.96 倍标准差将 SLE 患者分为 IgG4 水平升高 ( $n = 21$ ) 和正常组 ( $n = 36$ ), 分析发现, IgG4 水平升高组间质性肺炎和胰腺受累 (包括血胰淀粉酶和脂肪酶升高) 的发生率均高于 IgG4 水平正常组 ( $P < 0.05$ )。且这些 SLE 患者未合并 IgG4 相关性疾病。见表 1 及表 2。

## 2.3 SLE 中血浆 IgG4 水平与疾病活动度 (SLE-DAI) 的相关性

57 例 SLE 患者的 SLEDAI 积分为  $13 \pm 6$ , SLE-DAI 与血浆 IgG4 水平无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。见图 3。

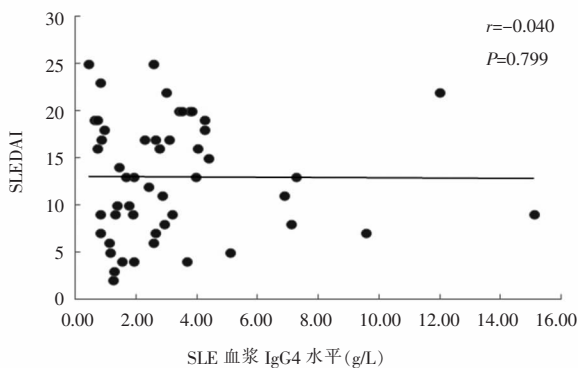


图 3 SLE 中血浆 IgG4 水平与疾病活动度 (SLEDAI) 的相关性

## 2.4 SLE 患者和健康体检者 IgG4 型自身抗体比较

59 例 SLE 患者和 41 名健康体检均出现 IgG4 Anti-dsDNA 抗体阳性。其中, SLE 患者中有 30 例患者有其他 IgG4 型自身抗体阳性 (包括 IgG4 Anti-Nucleosom 抗体, IgG4 Anti-snRNP 抗体, IgG4 Anti-RibP-Prot 抗体, IgG4 Anti-Ro52 抗体, IgG4 Anti-SSA 抗体, IgG4 Anti-SmD 抗体, IgG4 Anti-SSB 抗体和 IgG4 Anti-CENPB 抗体); 41 例健康体检者血清均无其他 IgG4 型自身抗体阳性。见图 4 及表 3。

表 1 血浆 IgG4 水平升高与正常组 SLE 患者临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ,  $M(Q)$ ]

资料	IgG4 水平升高组 ( $n = 21$ )	IgG4 水平正常组 ( $n = 36$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	34.2 $\pm$ 11.1	37.3 $\pm$ 8.5	1.165	0.249
女性	21(100)	34(94.4)	1.209	0.526
病程 (月) *	36(51.0)	24(87.0)	1.154	0.248
发热	10(47.6)	9(25.0)	3.054	0.081
面部红斑	12(57.1)	16(44.4)	0.856	0.355
口腔溃疡	5(23.8)	9(25.0)	0.010	0.92
雷诺现象	7(33.3)	5(13.9)	-	0.102
关节炎	15(71.4)	20(55.6)	1.410	0.235
肌炎	2(9.5)	4(11.1)	-	1.0
浆膜炎	7(33.3)	11(30.6)	0.047	0.828
淋巴结肿大	5(23.8)	6(16.7)	-	0.511
脾大	5(23.8)	3(8.3)	-	0.13
间质性肺炎	9(42.9)	5(13.9)	6.007	0.014
血液系统受累	16(76.2)	24(66.7)	0.575	0.448
肾脏受累	10(47.6)	19(52.8)	0.141	0.707
胰腺受累	4(19.0)	0	-	0.015
甲状腺受累	2(9.5)	3(8.3)	-	1.0

\* 为非正态分布计量资料;“-”为 Fisher 精确概率法。

表 2 血浆 IgG4 水平升高与正常组 SLE 患者实验室检查指标比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ,  $M(Q)$ ]

指标	IgG4 水平升高组 ( $n = 21$ )	IgG4 水平正常组 ( $n = 36$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
C4 (mg/L)	115.7 $\pm$ 71.9	124.3 $\pm$ 93.2	0.333	0.741
C3 (mg/L)	603.0 $\pm$ 388.0	607.2 $\pm$ 274.9	0.44	0.965
IgG (g/L)	16.5 $\pm$ 5.6	17.7 $\pm$ 6.2	0.657	0.515
IgA (mg/L)	3 171.5 $\pm$ 1 845.9	2 781.9 $\pm$ 1 414.7	0.824	0.414
IgM (mg/L) *	1 010(994)	1 080(1143)	0.809	0.419
IgE (IU/mL) *	92.0(208.7)	81.4(323.8)	0.394	0.694
ANA	21(100)	36(100)	-	-
dsDNA	11(52.4)	20(55.6)	0.054	0.816
Nucleosom	5(23.8)	12(33.3)	0.575	0.448
snRNP	11(52.4)	15(41.7)	0.356	0.551
RibP-Prot	2(9.5)	7(19.4)	-	0.461
Ro52	15(71.4)	22(61.1)	0.620	0.431
SSA	14(66.7)	24(66.7)	0.287	0.592
SmD	5(23.8)	8(22.2)	-	1.0
SSB	4(19.0)	5(13.9)	-	0.712
CENPB	0	1(2.8)	-	1.0

\* 为非正态分布计量资料;“-”为 Fisher 精确概率法; dsDNA, 双链 DNA; snRNP, 小分子核糖核蛋白; SSA, 干燥综合征抗体 A; Sm, Smith 抗体; SSB, 干燥综合征抗体 B; RibP-Prot, 核糖体 P 蛋白。

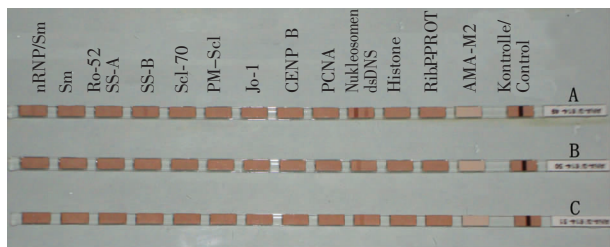


图 4 IgG4 型自身抗体

A. IgG4 型自身抗体阳性的 SLE 患者; B. IgG4 型自身抗体阴性的 SLE 患者; C. IgG4 型自身抗体阴性的健康体检者。

表 3 SLE 患者和健康体检者血清 IgG4 型自身抗体比较 [n(%)]

IgG4 型自身抗体	SLE 患者组 (n = 59)	健康体检组 (n = 41)
dsDNA	59 (100.0)	41 (100.0)
Nucleosom	7 (11.9)	0
snRNP	16 (27.1)	0
RibP-Prot	12 (20.3)	0
Ro52	19 (32.2)	0
SSA	21 (35.6)	0
SmD	2 (3.4)	0
SSB	4 (6.8)	0
CENPB	1 (1.7)	0
合计	30 (50.8)	0

除 dsDNA 外有其他一种及以上 IgG4 型自身抗体阳性者为“+”;除 dsDNA 外没有任何一种 IgG4 型自身抗体阳性者为“-”。

### 2.5 IgG4 亚型自身抗体与 IgG 自身抗体的关系

IgG4 亚型自身抗体阳性和阴性的 IgG 自身抗体差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。进一步分析 IgG4 亚型自身抗体阳性占 IgG 自身抗体阳性的比例, 结果发现, IgG4 Anti-RibP-Prot 抗体阳性率最高, 其次为 IgG4 Anti-SSA 抗体、IgG4 Anti-Ro52 抗体、IgG4 Anti-snRNP 抗体, IgG4 Anti-SmD 抗体阳性率最低。见表 4 及图 5。

表 4 血清 IgG4 型自身抗体阳性和阴性的 SLE IgG 自身抗体比较 [n(%)]

项目	IgG4 型自身抗体 阳性 (n = 30)	IgG4 型自身抗体 阴性 (n = 29)	$\chi^2$ 值	P 值
ANA	30 (100.0)	29 (100.0)	-	-
dsDNA	18 (60.0)	13 (44.8)	1.361	0.243
Nucleosom	11 (36.7)	7 (24.1)	1.092	0.296
snRNP	16 (53.3)	10 (34.5)	2.126	0.145
RibP-Prot	7 (23.3)	2 (6.9)	-	0.145
Ro52	19 (63.3)	18 (62.1)	0.010	0.920
SSA	18 (60.0)	21 (72.4)	1.014	0.314
SmD	8 (26.7)	5 (17.2)	0.763	0.383
SSB	4 (13.3)	5 (17.2)	-	0.731
CENPB	0	1 (3.4)	-	0.492

“-”为 Fisher 精确概率法。

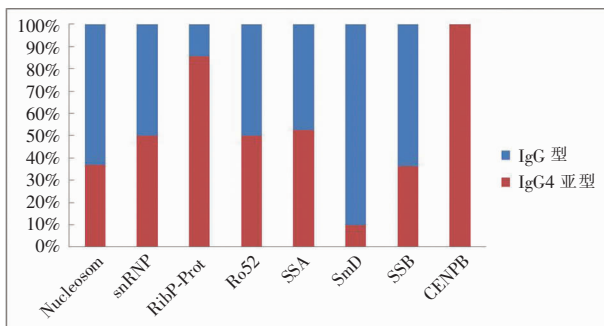


图 5 SLE 血清 IgG4 亚型自身抗体在 IgG 自身抗体中的比例

### 2.6 IgG4 型自身抗体与 SLE 患者临床特征的关系

IgG4 型自身抗体阳性 SLE 患者雷诺现象、血液系统受累及间质性肺炎的发生率均高于 IgG4 型自身抗体阴性 SLE 患者 ( $P = 0.006$ ,  $P = 0.041$ ,  $P = 0.023$ )。见表 5 及表 6。

表 5 血清 IgG4 型自身抗体阳性和阴性的 SLE 临床表现比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%), M(Q)$ ]

表现	IgG4 型自身抗体 阳性 (n = 30)	IgG4 型自身抗体 阴性 (n = 29)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄 (岁)	36.6 ± 10.6	35.2 ± 8.4	0.584	0.562
女性	29 (96.7)	28 (96.6)	0.001	1.000
病程 (月)*	18 (84)	36 (69)	0.639	0.523
发热	10 (33.3)	5 (17.2)	2.014	0.156
面部红斑	15 (50.0)	17 (58.6)	0.442	0.506
口腔溃疡	5 (16.7)	11 (37.9)	3.374	0.066
雷诺现象	11 (36.7)	2 (6.9)	7.067	0.006
关节炎	19 (63.3)	13 (44.8)	2.035	0.154
肌炎	5 (16.7)	1 (3.4)	-	0.195
浆膜炎	12 (40.0)	8 (27.6)	1.014	0.314
淋巴结肿大	8 (26.7)	6 (20.7)	0.291	0.59
脾大	6 (20.0)	5 (17.2)	0.074	0.786
血液系统受累	24 (80.0)	16 (55.2)	4.163	0.041
肾脏受累	14 (46.7)	7 (24.1)	3.265	0.071
间质性肺炎	9 (30.0)	2 (6.9)	5.189	0.023
胰腺受累	3 (10.0)	1 (3.4)	-	0.612
甲状腺受累	4 (13.3)	2 (6.9)	-	0.671

\* 为非正态分布计量资料;“-”为 Fisher 精确概率法。

表 6 血清 IgG4 型自身抗体阳性和阴性的 SLE 实验室检查指标对比 [ $\bar{x} \pm s, n(\%), M(Q)$ ]

指标	IgG4 型自身抗体 阳性 (n = 30)	IgG4 型自身抗体 阴性 (n = 29)	t 值	P 值
C4 (mg/L)	126.6 ± 95.4	136.8 ± 105.0	0.366	0.716
C3 (mg/L)	609.0 ± 362.6	672.4 ± 398.1	0.595	0.524
IgG (g/L)	18.0 ± 6.4	16.2 ± 6.6	1.014	0.315
IgA (mg/L)	3 036.7 ± 1 694.8	2 559.5 ± 1 536.5	1.048	0.300
IgM (mg/L)*	1 100 (864)	1 010 (1241)	0.991	0.322
IgE (IU/mL)*	73.1 (204)	74.2 (277.7)	0.767	0.443
SLEDAI	14 ± 6	11 ± 5	0.973	0.334

\* 为非正态分布计量资料

### 3 讨论

免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 是血清中含量较高的免疫球蛋白,占血清中总免疫球蛋白的 75% ~ 80%,有调理、抗体依赖的细胞介导的细胞毒、抗感染等重要的免疫功能<sup>[11]</sup>。正常人 IgG 可按重链氨基酸不同分为 IgG1 ~ IgG4 四个亚类,IgG4 的生物活性较低,与过敏性疾病相关<sup>[12]</sup>。有少数报道在类风湿关节炎、SLE 等自身免疫性疾病中发现 IgG4 型自身抗体或 IgG4 阳性浆细胞的浸润,SLE 患者血清 IgG4 水平明显高于正常人,IgG4 自身抗体在 SLE 中起着重要作用<sup>[13]</sup>。Kuroki 等<sup>[14]</sup>的研究显示,IV 和 V 级狼疮肾炎患者的血清 IgG4 水平没有变化,而其他研究<sup>[15-16]</sup>则显示,与正常人相比,SLE 患者血清 IgG4 水平有下降的趋势。本研究发现,SLE 患者血浆中的 IgG4 水平为  $3.16 \pm 2.81$  g/L,高于正常对照组的  $1.22 \pm 0.87$  g/L ( $P < 0.05$ ),表明 IgG4 在 SLE 患者与正常人之间的表达有差异,但在不同病情活动度的 SLE 患者之间无明显差异。

本研究通过检测 SLE 患者的 IgG4 水平,进一步探讨 IgG4 对 SLE 临床特征的影响,结果发现,间质性肺炎及血胰淀粉酶和脂肪酶升高在 IgG4 水平升高组患者更容易出现。近年研究<sup>[17-18]</sup>表明,由调节性 T 细胞 (Treg) 产生的细胞因子如 IL-10 和转化生长因子 b (TGF-b) 可促进 IgG4 阳性浆细胞浸润各个不同的器官,从而导致血清 IgG4 浓度升高和组织的纤维化,且 Wang 等<sup>[19]</sup>研究表明,IL-10 在 SLE 患者中浓度明显升高。本研究中,SLE 患者出现的肺部病变可能与 IgG4 阳性浆细胞浸润肺脏而导致肺组织纤维化有关。既往已有 SLE 合并自身免疫性胰腺炎 (AIP) 的个案报道<sup>[20]</sup>,本研究中,SLE 患者出现血胰淀粉酶和脂肪酶升高可能与 IgG4 相关性疾病累及胰腺有关,但患者血淀粉酶升高不明显,且胰腺影像学检查未发现胰腺有肿胀、硬化等改变,故可能对自身免疫性胰腺炎诊断意义较小。

本研究结果显示,59 例 SLE 患者中有 30 例 SLE 患者出现 IgG4 型自身抗体阳性(包括 IgG4 Anti-Nucleosom 抗体、IgG4 Anti-snRNP 抗体、IgG4 Anti-RibP-Prot 抗体、IgG4 Anti-Ro52 抗体、IgG4 Anti-SSA 抗体、IgG4 Anti-SmD 抗体、IgG4 Anti-SSB 抗体和 IgG4 Anti-CENP B 抗体),而健康对照者 IgG4 型自身抗体阳性。由于在 IgG 的四个亚型中,IgG1 为主要的亚类,为了排除 IgG1 型自身抗体的非特异性结合而干扰实验结果,本研究采用鼠抗人 IgG1 抗体对检测血清做了特异性免疫吸附实验,结果显示,吸附 IgG1 的血清仍有 IgG4 型自身抗体阳性,而兔抗人

IgG4 抗体的血清未检测到 IgG4 型自身抗体阳性;此外,健康体检者亦未检测到 IgG4 型自身抗体,表明本实验检测的 IgG4 型自身抗体具有特异性。Blanco 等<sup>[21]</sup>检测不同的 IgG 亚型在自身免疫性风湿性疾病 (ARD) 中的浓度和自身抗体的 IgG 亚型测定,发现 IgG2 亚型在 ARD 患者血清中普遍降低,而 IgG1、IgG3、IgG4 亚型浓度正常或升高。在 SLE 中发现高滴度的 IgG1 和 IgG3 及 IgG3 型抗双链 DNA 抗体和单链 DNA 抗体,而 IgG4 型抗双链 DNA 抗体和抗单链 DNA 抗体在 15 例 SLE 患者中各有 1 例;在 12 例 SLE 中发现 2 例 IgG4 型抗 Sm/RNP 抗体,在 10 例类风湿关节炎 (RA) 中检测到 3 例 IgG4 型抗 Sm/RNP 抗体。本研究亦在 SLE 患者中发现不同的 IgG4 型自身抗体阳性,提示 IgG4 型自身抗体可能在 SLE 的发病中发挥作用。

本研究通过进一步分析 IgG4 型自身抗体阳性和阴性的 SLE 患者的临床表现和实验室检查指标,结果显示,IgG4 型自身抗体阳性 SLE 患者更容易出现雷诺现象、血液系统受损及间质性肺炎 ( $P$  均  $< 0.05$ )。本研究中血浆 IgG4 水平升高组和 IgG4 型自身抗体阳性组均较其阴性组更易出现间质性肺炎,提示 SLE 患者的间质性肺炎可能与 IgG4 相关性肺病有关。既往已有 IgG4 相关性肺病的个案报道<sup>[22]</sup>。但由于本研究中的病例未做肺组织的病理活检,不能明确是否存在 IgG4 阳性浆细胞的浸润。引起 SLE 患者血液系统损害的原因较为复杂,有报道推测 SLE 患者产生的自身抗体可能是贫血的主要原因<sup>[23]</sup>。本研究也发现 IgG4 型自身抗体阳性组较阴性组更易发生血液系统损害,可能 IgG4 型自身抗体在血液系统损害的 SLE 患者中发挥了一定的作用。其中有 3 例贫血伴血小板减少及 2 例贫血患者伴有脾大,可能与 IgG4 相关性疾病累及脾脏而出现继发性的血液系统损害有关,但具体机制还需进一步研究。本研究中 IgG4 型自身抗体阳性组较阴性组患者更易出现雷诺现象,而 SLE 中 IgG4 型抗 RNP 抗体明显升高(占 IgG 自身抗体的 50%),提示其雷诺现象可能与 IgG4 型抗 RNP 抗体升高相关。另外,在 IgG4 型自身抗体阳性组有淋巴结肿大和甲状腺疾病者分别为 26.7% 和 13.3%,IgG4 型自身抗体阴性组分别为 20.7% 和 6.9%,但可能由于例数较少,差异无统计学意义。

综上所述,IgG4 水平在 SLE 中明显升高,且 SLE 中存在 IgG4 型自身抗体。IgG4 水平升高的 SLE 更易出现间质性肺炎及胰腺受累,IgG4 型自身抗体阳性的 SLE 更易出现雷诺现象、间质性肺炎及血液系统受累。

参考文献

[1] El-Gamasy MA, Elbendary A. Diagnostic and Prognostic Values of Antinuclear Immunoglobulin G in Pediatric Lupus Patients [J]. Iran J Kidney Dis, 2019, 13(4): 237 - 243.

[2] 郭林杰, 蔡珺, 吴静, 等. SLE 患者 IgG4 型抗核抗体的检测及其临床意义 [J]. 广东医学院学报, 2016, 34(3): 300 - 305.

[3] 黎毅, 潘邦贫, 李晓岚. 系统性红斑狼疮自身抗体的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(1): 34 - 39.

[4] Carballo I, Sopea B, Freire M, et al. Limited diagnostic value of total serum IgG4 measurements in adult patients [J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2020, 124(2): 202 - 203.

[5] Frasca F, Piticchio T, Le Moli R, et al. Recent insights into the pathogenesis of autoimmune hypophysitis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021(3), 17(11): 1175 - 1185.

[6] 苏涛, 师帅帅, 王惠, 等. IgG4 相关性肾病的临床病理特点及预后分析 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(32): 2559 - 2562.

[7] 王凡, 单冬凯, 赵润涛, 等. 免疫球蛋白 G4 相关性疾病冠状动脉炎性假瘤 1 例 [J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(6): 588 - 590.

[8] Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(2): 191 - 206.

[9] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40: 1725.

[10] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE [J]. Arthritis Rheum, 1992, 35: 630 - 640.

[11] Pan Q, Lan Q, Peng Y, et al. Nature, functions, and clinical implications of IgG4 autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. Discovery medicine, 2017, 23(126): 169 - 174.

[12] Carballo I, González-Quintela A, Sopeña B, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease: What an Allergist Should Know [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2021, 31(3): 212 - 227.

[13] Li XW, Wu J, Cai J, et al. Correlation of serum level and glomerular deposition of IgG4 with disease activity parameters in lupus nephritis patients [J]. Curr Immunol, 2016, 36(4): 283 - 288.

[14] Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy [J]. Intern Med, 2002, 41(11): 936 - 942.

[15] Lin GG, Li JM. IgG subclass serum levels in systemic lupus erythematosus patients [J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(11): 1315 - 1318.

[16] Sun W, Gao RF, Chen Y, et al. Measurement of serum IgG4 levels by an established ELISA system and its clinical applications in autoimmune diseases [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013, 33(4): 611 - 614.

[17] Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease [J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32(2): 146 - 151.

[18] Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(2): 191 - 206.

[19] Wang T, Li Z, Li X, et al. Expression of CD19 + CD24highCD38high B cells, IL-10 and IL-10R in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus [J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(5): 6326 - 6333.

[20] Kobayashi S, Yoshida M, Kitahara T, et al. Autoimmune pancreatitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2007, 16(2): 133 - 136.

[21] Blanco F, Kalsi J, Ravirajan CT, et al. IgG Subclasses in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Rheumatic Diseases [J]. Lupus, 1992, 1(6): 391 - 399.

[22] Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations [J]. Radiology, 2009, 251(1): 260 - 270.

[23] Oślawska-Dzierzega A, Dabrowska M, Hrycek E, et al. Selected problems concerning anaemia in systemic lupus erythematosus patients [J]. Pol Merkur Lekarski, 2009, 27(162): 503 - 507.

(收稿日期: 2022 - 01 - 11

修回日期: 2022 - 10 - 13)