

## • 综述 •

# 免疫球蛋白 G4 相关性唾液腺炎临床特点及诊疗进展

张宇<sup>1</sup> 贾志宇<sup>2</sup> 唐慧芳<sup>1</sup> 张志勇<sup>1</sup> 李文静<sup>1</sup> 田松波<sup>1</sup>

1. 河北医科大学第二医院口腔内科 石家庄 050000;

2. 河北医科大学第二医院口腔颌面外科 石家庄 050000

**[摘要]** 免疫球蛋白 G4 相关性唾液腺炎 (IgG4-RS) 是一种与 IgG4 密切相关的慢性自身免疫性疾病, 其发病率低, 病因和发病机制尚不明确, 以唾液腺尤其是颌下腺无痛性持续性肿大为主要临床表现, 多数患者血清 IgG4 升高, 淋巴浆细胞浸润, 后期全身多器官可继发病变, 组织病理学是该病最可靠的诊断方法。临床上倾向于传统糖皮质激素作为首选用药, 现阶段可尝试应用生物制剂进行靶向治疗。本文根据国内外文献, 对 IgG4-RS 的病因、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗和预后的研究进展作一综述, 以期为该病的临床诊疗和研究提供帮助。

**[关键词]** 免疫球蛋白 G4; 唾液腺炎; 免疫反应; 诊断; 治疗

**[中图分类号]** R781.7<sup>+</sup>2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjq.2024005



开放科学 (资源服务)  
标识码 (OSID)

## Diagnosis and treatment progress and clinical characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis

Zhang Yu<sup>1</sup>, Jia Zhiyu<sup>2</sup>, Tang Huifang<sup>1</sup>, Zhang Zhiyong<sup>1</sup>, Li Wenjing<sup>1</sup>, Tian Songbo<sup>1</sup>

1. Dept. of Oral Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Supported by: Hebei Provincial Natural Science Foundation (H2019206129)

Correspondence: Tian Songbo, Email: tianyx6899@hebm.u.edu.cn

**[Abstract]** Immunoglobulin G4-related sialadenitis (IgG4-RS) is a chronic autoimmune disease closely associated with IgG4. This disease is an uncommon disorder in the clinical setting, and its etiology is unknown. The major clinical features of IgG4-RS is a painless, persistent enlargement of the salivary gland, especially the submandibular gland. Peripheral blood examination show that IgG4 levels are elevated in the serum of most patients, and their lymphoplasmic cells are infiltrated. In the advanced stage of the disease, tissue lesions can present in various organs of the body. Histopathology is the most reliable diagnostic method. Glucocorticoids are recommended as the primary clinical treatment. Biologics can also be used as targeted therapy at this stage. Based on domestic and international literature, we review herein the etiology, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, and treatment and prognosis of IgG4-RS to aid the diagnosis, treatment, and subsequent research of the disease.

**[Key words]** immunoglobulin G4; sialadenitis; immunoreaction; diagnosis; treatment

免疫球蛋白 G4 相关性唾液腺炎 (immunoglobulin G4-related sialadenitis, IgG4-RS)

是 IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 的一个亚类, 最初起于对“硬化性胰腺炎”的认识。硬化性胰腺炎表现为胰腺的慢性炎症, 淋巴浆细胞浸润, 伴组织纤维化<sup>[1]</sup>, 全身多处病变部位可出现相似病理变化, 经过多次重新命名, 继而引出“IgG4-RD”这一系统概念, 因 IgG4-RD 在口腔颌

[收稿日期] 2023-02-18; [修回日期] 2023-08-18

[基金项目] 河北省自然科学基金 (H2019206129)

[作者简介] 张宇, 硕士, Email: zhangyuzy99@126.com

[通信作者] 田松波, 副主任医师, 博士, Email: tianyx6899@hebm.u.edu.cn

edu.cn

面部累及唾液腺而命名IgG4-RS<sup>[2]</sup>，近年来逐渐为人们所认知。该病临床特征为双侧1对或1对以上唾液腺持续性肿大，以颌下腺多见，可并发多器官肿大<sup>[3]</sup>，大多患者血清IgG4水平升高，淋巴浆细胞增多，免疫组织化学染色可见组织内大量IgG4阳性浆细胞浸润，部分病理组织表现席纹状纤维化与闭塞性静脉炎<sup>[4]</sup>。若不及时治疗，可能继续累及多器官系统，导致不可逆转的损害发生<sup>[5]</sup>。临床上糖皮质激素（glucocorticoids, GC）作为一线治疗药物，疗效显著，但易复发。由于该病较少见，对其认识不充分，临床上易误诊误治，为了更全面地了解该病，提高诊断及治疗水平，本文对其近年来有关研究进展作一综述。

## 1 IgG4-RS的病因学研究

IgG4-RS尚无明确发病机制，近年的研究<sup>[6-8]</sup>指出，遗传因素、细菌感染、免疫反应在该病发生中起着一定的作用，大多数学者倾向于该病是一种慢性免疫反应介导的炎症性疾病，B细胞/T细胞协作介导的免疫反应异常具有重要的致病作用。有研究<sup>[9-11]</sup>显示：自身抗原暴露的情况下，机体免疫调节作用发生改变，致使患者外周血中记忆B淋巴细胞、浆母细胞水平升高，生发中心成熟；患者机体内辅助性T（T helper type, Th）2细胞免疫功能反应增强，分泌细胞因子白细胞介素（interleukin, IL）-4、IL-5、IL-13等增加<sup>[12]</sup>，促进了B细胞生成IgG4的进程；同时调节性T（regulatory T, Treg）细胞数量增多，分泌细胞因子IL-10，导致B细胞产生的IgG4增多，并产生转化生长因子-β（transforming growth factor beta, TGF-β）促进病变组织纤维化<sup>[13]</sup>，病变区域大量IgG4阳性浆细胞浸润，从而参与该病的免疫病理过程<sup>[14]</sup>。现有研究<sup>[15-16]</sup>报道：曾有过化学物质接触的职业暴露及过敏反应也被认为是该病的高危因素，但该病具体机制仍待进一步探索。

## 2 IgG4-RS的临床特征

IgG4相关性涎腺炎早期分为IgG4相关性米库利兹病（IgG4-related Mikulicz disease, IgG4-MD）与IgG4相关性慢性硬化性下颌下腺炎（IgG4-related chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland, IgG4-CSSS），由于二者均具有IgG4-RD

的共同临床特点<sup>[17-18]</sup>，后续研究中对于发生在唾液腺的IgG4-RD以“IgG4-RS”统称。

IgG4-RS临床多见于中老年人，单纯发病于头颈部的IgG4-RS女性患病率更高，若累及全身其他部位如淋巴结、肺等，则无明显性别差异<sup>[19]</sup>。

在IgG4-RS早期阶段，部分患者出现鼻塞、嗅觉减退、过敏性鼻炎以及耳聋、耳鸣等头颈部其他不适症状，随着病情进展，出现唾液腺进行性无痛性肿大，质地变硬，活动度较差，所有唾液腺均可累及，但最常见于下颌下腺，其次是腮腺，患者自觉轻度口干<sup>[20]</sup>。疾病后期唾液腺分泌功能随着纤维化程度加重而下降，直至完全丧失功能，并往往引起全身其他部位受累，可伴发I型自身免疫性胰腺炎及宫颈淋巴结病等<sup>[21]</sup>。受累及的泪腺、淋巴结、胃、胰腺、肾、肺等器官有发生恶性肿瘤的可能。有研究<sup>[22]</sup>报道：我国IgG4-RD患者罹患恶性肿瘤的风险较正常人群增加2.78倍，尤其发生在胃肠道部位的病变，对患者的生命威胁较大。

## 3 IgG4-RS的诊断与鉴别诊断

### 3.1 血清学检查

IgG由B淋巴细胞合成，IgG4作为其中一种亚型，正常状态下含量极低，约占1%~7%，IgG向IgG4转化的过程中，TGF-β、IL-5、IL-10等相关各类细胞因子起到了极大地促进作用<sup>[23]</sup>。从分子结构上来看，正常生理环境下IgG4带负电，在功能上与其他亚型相比，具有显著特点，不同的2个IgG4分子可形成不对称双特异性抗体，而只有2种不同抗原同时存在才可激活双特异性抗体，IgG4与抗原形成免疫复合物，其与补体的亲和力相对较弱，激活免疫应答有一定难度。在一定程度上，IgG4分子还可通过Fc片段的结合从而抑制IgG其他亚型免疫反应的激活<sup>[24]</sup>。

IgG4-RS患者多数血清学检查可出现外周血中IgG4水平异常升高的特征性表现，但部分健康人或在其他疾病中，IgG4浓度也可升高，故血清学水平检测IgG4并无完全特异性征象，只能作为一项辅助诊断标准用于前期筛查<sup>[21]</sup>。同时，一些患者伴有IgE水平升高，当怀疑为IgG4-RS时，血清蛋白电泳和IgG亚类可作为初始检测的内容<sup>[25]</sup>，但无论血清IgG4水平如何，最终诊断仍需要组织病理学检查，以确认IgG4-RS并排除其部分模拟物。还有一种可能作为该病生物标志物的是血液中

循环浆母细胞计数的增加,但在临床诊断中仍未作为常规的检查手段,其诊断特异性有待进一步研究<sup>[26]</sup>。

### 3.2 病理诊断

早期因为缺少对该病的了解,以致临床上误诊、漏诊,甚至摘除病变腺体,造成患者唾液腺功能完全丧失,近来随着对该病的认识逐渐深刻,为避免不必要手术,可通过活检并根据病理结果对该病作出诊断<sup>[21,27]</sup>。目前,获取活检的方法在临床上最常见为大唾液腺切取活检或穿刺活检(细针穿刺<sup>[28]</sup>),穿刺部位主要在腺体浅面。即使无明显的大唾液腺肿胀表现,小唾液腺活检也可作为一种微创的方式,为一些患者的组织学作出诊断;由于微创检查易于操作的原因,唇腺活检备受关注,但检出敏感性和准确性较低,诊断时还需结合血清学水平,故临床上应谨慎用此方法,尤其注意与舍格伦综合征(Sjögren's syndrome, SS)相鉴别<sup>[29-31]</sup>。

组织病理学和免疫组织化学检测结果作为IgG4-RS诊断的最主要指标,IgG4-RS组织学上表现为大量淋巴浆细胞浸润,并产生淋巴滤泡、地图样生发中心,部分出现席纹状纤维化和闭塞性静脉炎<sup>[27]</sup>。免疫组织化学的典型表现为病灶组织中大量IgG4阳性浆细胞浸润(>50高倍视野,通常>100高倍视野诊断特异性更高)且IgG4/IgG阳性浆细胞比值>40%<sup>[32]</sup>。

临床中,IgG4-RS现依据组织学特征大致可分期为Ⅲ期,Ⅰ期:淋巴浆细胞弥漫性浸润,导管周围表现为纤维化,淋巴滤泡形成,腺泡逐渐缩小;Ⅱ期:淋巴浆细胞浸润现象更为明显,腺体实质减少;Ⅲ期:腺体结构已破坏,硬化特征显著<sup>[27]</sup>。Ⅰ期至Ⅲ期淋巴细胞、浆细胞的浸润程度越发明显,腺体纤维化严重,分泌功能明显降低,血清IgG4水平也显著升高<sup>[20]</sup>,能够较清晰反映病变程度。

### 3.3 影像学诊断

常规超声具有安全、简便、可重复性强等优势,在唾液腺切取活检术前通常行超声检查,已成为唾液腺疾病首选的成熟影像检查方法,IgG4-RS超声成像表现为腺体增大,回声偏低且分布不均,呈弥漫性网格状改变、蜂窝状或多灶性改变,界限清楚<sup>[33-34]</sup>。彩色多普勒检查提示病变腺体内血管增多,血流稍丰富,或呈放射状分布,对于IgG4-RS鉴别有一定价值<sup>[35]</sup>。此外,IgG4-RS易累

及其他器官,进一步的全身超声检查显示异常图像也具有诊断性意义<sup>[33-36]</sup>。为减少不必要治疗,超声引导下穿刺活检对于早期诊断该病具有重要辅助意义<sup>[37]</sup>。但是,常规超声存在对IgG4-RS患者病变发展的严重程度较难量化评估分析的缺点。

超声弹性成像作为近年来的一项新技术,不同于常规二维超声检查方法,它利用了病灶区域和周围健康组织之间的弹性系数差异,因而产生不同的应变大小,并以彩色编码显示,从而确定病灶组织的硬度<sup>[38]</sup>,对于唾液腺疾病诊断、病变发展阶段评估和治疗后随访有着重要作用。王知俊等<sup>[39]</sup>对3例IgG4-RS患者行弹性超声检查,在治疗前和均口服小剂量GC治疗后应用超声弹性成像技术应变率比值(strain ratio, SR)法和声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)法,以半量化形式表达病变组织硬度。与治疗前相比,GC治疗1个月后随访,患者腺体内对应低回声区呈现的蓝色区域范围变小,肿胀消退,触诊质地软化,半量化测量SR增大,剪切波速值(shear wave velocity, SWV)减小。对IgG4-RS患者应用超声弹性成像技术,能够弥补传统医学影像检查方法缺乏量化分析这一缺点。另外,宁晓然等<sup>[40]</sup>对48例IgG4-RS患者应用16分和48分超声评分系统,也可量化评估唾液腺病变程度。

CT检查可通过病变部位图像来观察腺体情况,如大小、边界、内部结构等改变,有助于病情诊断。已明确诊断为IgG4-RS患者,其CT影像显示受累腺体通常外形增大,部分表现不均匀无钙化影<sup>[41]</sup>。此外,部分患者CT示伴有颈部淋巴结肿大。

IgG4-RS的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现也具有一定特异性,T2加权图像显示低到中等信号强度,T1加权图像具有较低的信号强度,腺体信号均匀,增强明显强化<sup>[42]</sup>。

综上所述,结合临床特征及以上多方面诊断结果,对该病做出早期识别和诊断是至关重要的,因为患者通常在疾病的早期阶段对治疗的反应较好,可显著改善预后情况<sup>[43]</sup>,并在极大程度上避免一部分患者不可逆地高度发病或出现致命并发症。

### 3.4 诊断标准

IgG4-RS目前诊断标准尚需符合以下条件:1)双侧单个或多个唾液腺持续性肿大超过3个月;2)血清学检测IgG4水平 $\geq 1350$  mg/L ( $\geq 2.49$  g/L且IgG4/IgG $\geq 13.44\%$ 时诊断价值更高<sup>[44]</sup>);3)组织病理学检查显示大量淋巴细胞、浆细胞浸润,常伴

纤维化，部分闭塞性静脉炎等特征；4) 免疫组织化学显示IgG及IgG4阳性细胞浸润，IgG4/IgG阳性浆细胞浸润比例 > 40%<sup>[20]</sup>。

### 3.5 鉴别诊断

临床中，本病主要与SS、慢性阻塞性下颌下腺炎 (chronic obstructive sialoadenitis of the sub-

mandibular gland, COSS)、嗜酸性淋巴肉芽肿 (eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, EHLG) 鉴别<sup>[20,45]</sup>，其要点详见表1。

此外，该病还需要与结节病、唾液腺良性肥大、韦格纳肉芽肿、恶性淋巴瘤和唾液腺肿瘤等相鉴别<sup>[20,45]</sup>。

表 1 IgG4-RS的鉴别诊断

Tab 1 Differential diagnosis of IgG4-RS

项目	IgG4-RS	EHLG	SS	COSS
好发人群	中老年人，无明显性别差异	中年男性	中年女性	中青年
临床特点	易累及下颌下腺，通常双侧1对或1对以上唾液腺持续肿大，易累及泪腺	腮腺常见，皮肤粗糙、有瘙痒感，常有过敏症状	多个外分泌腺反复肿大，以腮腺最常见，口干症状严重，多有复发性腮腺炎病史	多发生于单侧下颌下腺，常在进食后腺体肿大，部分可自行消退，常见导管阻塞症状或导管结石、腺体急性感染病史，无口干症状
实验室检查	IgG4水平多升高，自身抗体均为阴性	嗜酸性粒细胞增高，IgE水平升高	IgG4和IgE水平常无升高，抗SS-A和抗SS-B抗体和其他自身抗体常阳性	IgG及IgG4水平不高
影像学表现	B超见低回声不均质团块；CT示腺体浅层密度增高，腺叶不均匀肿胀	CT示腺体弥漫性斑片高密度影及结节，皮下脂肪密度增高	B超见内部多发小囊状病变，未见腺体浅部低回声带；腮腺造影示末梢导管点、球状扩张	B超见导管内强回声，导管增宽，结石后段导管扩张；X线或CT示高密度结石影
病理组织学	大量淋巴浆细胞浸润，部分可见淋巴滤泡形成，腺泡萎缩，编织样纤维化、地图样生发中心；IgG4阳性浆细胞大量浸润	同心圆状纤维化，规则生发中心，嗜酸性微脓肿；免疫组织化学结果IgG4阳性	淋巴细胞浸润，肌上皮岛形成，无明显纤维组织增生；免疫组织化学结果IgG4阴性	导管周围淋巴细胞浸润；免疫组织化学结果IgG4阴性

## 4 IgG4-RS的治疗与预后

IgG4-RS作为一种临床发病率较低的慢性自身免疫炎症性疾病，目前尚无统一的标准治疗方案。若诊断不清，单纯采用手术切除腺体，解决腺体肿大的局部症状，会造成腺体唾液分泌功能丧失，而且可能发生其他腺体及全身各脏器继续受累的情况<sup>[46]</sup>。因此，应当采用全身免疫治疗方法。

### 4.1 单纯类固醇激素治疗

GC作为一线治疗药物，一方面能够抑制淋巴细胞的浸润和功能，另一方面在治疗过程中，促进腺体内导管上皮干细胞的增殖能力增强，进而促进腺泡细胞的再生<sup>[47]</sup>，通过抑制破坏和增强再生的协同作用，腺泡分泌唾液的能力可再次提升，伴发的口干症状有所缓解，病变腺体明显缩小，质地变软，活动度改善，GC诱导缓解治疗效果显著<sup>[48]</sup>。

目前，对于IgG4-RS患者，激素用量方案仍无明确标准，在不同地区基于患者病情轻重情况有

所不同。近来大多倾向于泼尼松30~40 mg·d<sup>-1</sup>作为起始剂量，使用2周后见效，后根据辅助检查指征逐渐减量，并继续维持小剂量激素治疗1年以上，治疗效果较好<sup>[49]</sup>。但是激素治疗也存在远期疗效不佳，在维持治疗过程中极易出现复发的现象。引起其复发的因素较多，研究<sup>[50]</sup>发现：在男性患者受累及的器官数量越多，疾病初期血清IgG4水平越高，复发率越高；同时GC治疗的初始剂量、诱导缓解时间长短、维持治疗剂量大小及维持时长也均与复发有关系<sup>[51]</sup>。有研究<sup>[52]</sup>证实：对43例IgG4-RS患者使用激素治疗，观察长期疗效，7例未能常规维持药物剂量治疗者全部复发，表明长期维持药物治疗是必要的，待患者临床指征改善并稳定后，可根据患者血清学水平变化来调整用药剂量。总体而言，成熟的GC治疗模式后续仍需深入研究。

### 4.2 免疫联合治疗

对于类固醇激素产生耐药性或激素治疗过程中极易复发者，可联合传统的免疫抑制剂或调节剂。其在患者初始治疗阶段与激素共同应用，或在激素治疗减量维持时加用此药，长期共同维持

治疗,降低复发率<sup>[53]</sup>。研究<sup>[52]</sup>报道:对于激素联合应用免疫抑制剂治疗的患者,随访观察短期疗效显著,病变受累腺体体积显著缩小,腺体唾液分泌量明显增加,血清IgG4水平降低,临床症状均获得初步缓解,提示联合治疗的有效性。

另有研究<sup>[54]</sup>显示:免疫调节剂来氟米特(leflunomide, LEF)毒性相对较低,与GC联合应用于IgG4-RD,患者各项临床指标有显著改善,与单纯激素治疗相比差异具有统计学意义,复发率低,治疗前景较好,在临床应用中可进一步探索和推广。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)联合GC治疗IgG4-RS患者已在研究<sup>[52]</sup>中证实,有助于激素减量,不良反应较少。其他免疫调节剂如环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)的应用有骨髓抑制、胃肠道不适等不良反应,需要在临床试验中进一步证实有效性<sup>[53]</sup>。临床上需要依据患者病情选用适合的免疫抑制剂或调节剂,对于急性活动期患者,建议多与激素联合应用,进行诱导缓解治疗,但目前尚无特别具体的方案,仍需兼顾选用药物的不良反应深入探索临床应用指南<sup>[55]</sup>。

#### 4.3 靶向治疗

针对于IgG4-RS病理生理过程中的免疫学机制,对其靶向治疗成为治疗研究新的方向,生物制剂作为一种单克隆抗体或天然抑制剂的重组产物,主要作用于其中的相关细胞因子和免疫细胞,成为特异性靶向治疗的选择,有着良好的治疗前景<sup>[56-57]</sup>。在欧美国家,临床中应用最早且较广泛的抗CD20单克隆抗体,即利妥昔单抗(rituximab)作为细胞清除剂,可以直接清除B细胞,降低IgG4水平,达到治疗疾病的目的,但部分患者对利妥昔单抗的初始反应率很高,持久缓解率很低,且因昂贵的价格和药品获取的局限,若在临床中全面应用仍需探讨<sup>[58-59]</sup>。

其他的多种生物制剂靶向治疗研究也在进行之中,如单克隆抗体XmAb5871抑制B细胞,阿巴西普抑制T细胞活化,埃罗妥珠单抗抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)异常激活,硼替佐米清除异常浆细胞,英夫利昔单抗作为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 抑制剂等,在临床中或有成功个例报道,但仍未广泛应用,其治疗有效性及安全性需进一步研究探索<sup>[59]</sup>。

另外,目前有多项基础研究,针对该病的内在发病机制,探索新的治疗方向。有研究<sup>[60]</sup>报道:IgG4-RD患者中血清IL-6和IL-6受体(IL-6 receptor, IL-6R)水平升高,IL-6诱导成纤维细胞在IgG4-RD发展过程中形成致病性生发中心的细胞因子,与疾病活动性呈正相关;体外实验表明:IL-6/IL-6R呈剂量依赖性促进B细胞激活因子IL-7、IL-12和IL-23的产生,而在成纤维细胞中IL-6的诱导作用可被Janus激酶蛋白(Janus Kinase, JAK)1/2、信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)抑制剂部分性阻断。因此,利用JAK1/2抑制剂阻断IL-6或抑制成纤维细胞增殖可能有助于IgG4-RD的治疗。Honda等<sup>[61]</sup>利用小鼠进行体内实验,阐明chemokine(C-C motif) ligand 18(CCL18)-chemokine(C-C motif) receptor 8(CCR8)轴在IgG4-RS中的高表达情况及致病作用,该轴可能通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2磷酸化以及炎症细胞的趋化促进该病纤维化,对于体内CCL18-CCR8轴的阻断治疗可能成为另一种潜在的治疗靶点。另有研究<sup>[62]</sup>旨在探讨IL-13在IgG4-RS进展过程中关于细胞衰老的作用及机制,在IgG4-RS患者中发现IL-13和IL-13受体 $\alpha$ 1(IL-13 receptor alpha 1, IL-13R $\alpha$ 1)的表达并导致衰老细胞的数量增加,可通过STAT6抑制剂AS1517499或线粒体靶向ROS清除剂MiToTEMPO预处理来抑制IL-13诱导的细胞衰老和线粒体功能障碍,这一机制对于IgG4-RS找寻新的治疗靶点或许有所帮助。

总体而言,IgG4-RS患病率低,传统免疫治疗方案尚没有统一的明确标准,其靶向治疗是目前研究的热点所在,但未广泛应用于临床实践阶段,标准模式和方法尚未能建立,仍需要后续进一步的深入研究。

## 5 总结

综上所述,IgG4-RS临床上较罕见,对该病的诊断应谨慎,组织病理表现作为诊断的金标准,仍需要依据临床观察、血清学特点、影像学结果等多方面综合判断。GC是该病的一线治疗药物,可结合免疫抑制剂提高治疗效果及减少复发。随着对该病研究的深入,发病机制的逐渐清晰,生

物靶向治疗技术受到日益重视, 作为传统激素治疗方法的补充和发展, 未来可能成为治疗IgG4-RS一种新的有效方法。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

## 6 参考文献

- [1] Basyal B, KC P. Autoimmune pancreatitis[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [2] Bozzalla Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(3): 223-227.
- [3] Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, et al. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(6): 1164-1170.
- [4] Karadeniz H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(SI-2): 1616-1631.
- [5] Hong X, Li W, Su JZ, et al. Internal organ involvement in IgG4-related sialadenitis: a systemic review [J]. *Chin J Dent Res*, 2015, 18(2): 85-94.
- [6] Borges T, Silva S. IgG4-related disease: how to place it in the spectrum of immune-mediated and rheumatologic disorders[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(4): 609-616.
- [7] Hsieh SC, Shen CY, Liao HT, et al. The cellular and molecular bases of allergy, inflammation and tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5082.
- [8] Yoshikawa T, Watanabe T, Minaga K, et al. Cytokines produced by innate immune cells in IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 219-225.
- [9] Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. Immunophenotype involved in IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 226-230.
- [10] Haldar D, Hirschfield GM. Deciphering the biology of IgG4-related disease: specific antigens and disease[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 602-605.
- [11] Liu JC, Yin W, Westerberg LS, et al. Immune dysregulation in IgG<sub>4</sub>-related disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 738540.
- [12] Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, et al. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with sjögren's syndrome[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(1): 7-16.
- [13] Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG<sub>4</sub>-related disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 968-981.e14.
- [14] 闵赛南, 吴立玲, 俞光岩, 等. IgG4相关性疾病发病机制的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(12): 2290-2298.  
Min SN, Wu LL, Yu GY, et al. Research progress on underlying mechanism of IgG4-related disease[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(12): 2290-2298.
- [15] 俞光岩, 柳登高, 李巍, 等. 3类新型慢性唾液腺炎的诊断和治疗[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2022, 54(1): 13-17.  
Yu GY, Liu DG, Li W, et al. Studies on newly recognized chronic sialadenitis[J]. *J Peking Univ (Heath Sci)*, 2022, 54(1): 13-17.
- [16] 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.
- [17] Wei TW, Lien CF, Hsu TY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland: an entity of IgG4-related sclerosing disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8628-8631.
- [18] Vu DL, Thieu-Thi TM, Pham MT, et al. A case report of Mikulicz's disease[J]. *Pan Afr Med J*, 2020, 37: 252.
- [19] Wallace ZS, Zhang YQ, 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.
- [20] 俞光岩, 洪霞, 李巍, 等. IgG4相关唾液腺炎的临床病理特点及诊断[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(1): 1-3.  
Yu GY, Hong X, Li W, et al. Clinicopathological characteristics and diagnosis of IgG4-related sialadenitis[J]. *J Peking Univ (Heath Sci)*, 2019, 51(1): 1-3.
- [21] Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, et al. Salivary gland pathology in IgG4-related disease: a comprehensive review[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:

- 6936727.
- [22] Tang HQ, Yang HX, Zhang PP, et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4910.
- [23] Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, et al. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a critical review [J]. *J Autoimmun*, 2014, 51: 81-88.
- [24] Watanabe T, Minaga K, Kamata K, et al. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(11): 874-889.
- [25] Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know [J]. *Haematologica*, 2019, 104(3): 444-455.
- [26] Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3): 825-838.
- [27] Li W, Chen Y, Sun ZP, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 186.
- [28] Takano K, Okuni T, Yamamoto K, et al. Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 393-396.
- [29] Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, et al. Salivary gland pathology in IgG4-related disease: a comprehensive review[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 1-7.
- [30] Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(5): 725-729.
- [31] Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, et al. The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(2): 379-384.
- [32] Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(9): 867-875.
- [33] Onda K, Fukuhara T, Matsuda E, et al. Impact of screening for salivary gland by ultrasonography[J]. *Yonago Acta Med*, 2020, 63(1): 42-46.
- [34] Komori T, Inoue D, Izumozaki A, et al. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: imaging features and clinical usefulness[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(5): 986-993.
- [35] Liu Y, Wang Z, Ren L, et al. Sonographic findings of immunoglobulin G4-related sialadenitis and differences from Sjögren's syndrome[J]. *Scand J Rheumatol*, 2022, 51(2): 128-134.
- [36] Martín-Nares E, Ángeles-Ángeles A, Hernández-Molina G. Major salivary gland enlargement in IgG4-related disease is associated with multiorgan involvement and higher basal disease activity[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(1): 172-177.
- [37] 张雪, 谢海琴, 陈芸. 超声在IgG4相关性颌下腺炎早期诊断中的作用[J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(11): 10-11, 14.
- Zhang X, Xie HQ, Chen Y. The role of ultrasound in the early diagnosis of IgG4-associated submaxillaris[J]. *J Imag Res Med Appl*, 2021, 5(11): 10-11, 14.
- [38] Qian XJ, Ma T, Yu MY, et al. Multi-functional ultrasonic micro-elastography imaging system[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1230.
- [39] 王知俊, 张蔚蓓, 郑凌艳, 等. 超声弹性成像技术在IgG4相关唾液腺炎诊断和随访中的应用[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(3): 225-229.
- Wang ZJ, Zhang WQ, Zheng LY, et al. Ultrasound elastography in diagnosis and follow-up for patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis[J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 17(3): 225-229.
- [40] 宁晓然, 王子乔, 张珊珊, 等. 超声评分系统在IgG4相关涎腺炎评估中的应用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(6): 1032-1035.
- Ning XR, Wang ZQ, Zhang SS, et al. Application of ultrasonography scoring system in the assessment of IgG4-related sialadenitis[J]. *J Peking Univ (Heath Sci)*, 2019, 51(6): 1032-1035.
- [41] Wang ZW, Feng RE, Chen Y, et al. CT features and pathologic characteristics of IgG4-related systemic disease of submandibular gland[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 16111-16116.
- [42] Kurowecki D, Patlas MN, Haider EA, et al. Cross-sectional pictorial review of IgG4-related disease[J].

- Br J Radiol, 2019, 92(1103): 20190448.
- [43] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1067.
- [44] 曹颖, 王冰莹, 杜鸿, 等. 血清 IgG<sub>4</sub> 与 IgG 比率在 IgG<sub>4</sub> 相关性疾病中的诊断价值[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(2): 123-125.
- Cao Y, Wang BY, Du H, et al. Diagnostic value of serum IgG<sub>4</sub> and IgG ratio in IgG<sub>4</sub> related diseases[J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2021, 39(2): 123-125.
- [45] Thompson LDR. IgG<sub>4</sub>-related sialadenitis[J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(5\_suppl): 531S-532S.
- [46] Zhang KF, Hong X, Li W, et al. Natural developing process of immunoglobulin G4-related sialadenitis after submandibular gland excision: a retrospective cohort study[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(12): 4969-4976.
- [47] Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, et al. Clinical characteristics of Mikulicz's disease as an IgG4-related disease[J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17(9): 1995-2002.
- [48] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699.
- [49] 李洁琼, 张文. 糖皮质激素在 IgG4 相关性疾病中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(6): 464-467.
- Li JQ, Zhang W. Glucocorticoids therapy in IgG4-related disease[J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2019, 13(6): 464-467.
- [50] Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, et al. Risk factors of relapse following glucocorticoid tapering in IgG4-related disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(3): 186-189.
- [51] Liu YY, Zeng QZ, Zhu LJ, et al. Relapse predictors and serologically unstable condition of IgG4-related disease: a large Chinese cohort[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(8): 2115-2123.
- [52] Hong X, Zhang YY, Li W, et al. Treatment of immunoglobulin G4-related sialadenitis: outcomes of glucocorticoid therapy combined with steroid-sparing agents[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 12.
- [53] Adam Z, Dasty M, Čermák A, et al. Therapy of immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD) [J]. *Vnitr Lek*, 2022, 68(E-6): 15-22.
- [54] Wang YW, Zhao Z, Gao D, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: a randomized clinical trial[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(6): 1513-1520.
- [55] 张霞, 张文. 传统免疫抑制剂在 IgG4 相关性疾病中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(6): 468-472.
- Zhang X, Zhang W. Traditional immunosuppressive agents in treatment of IgG4-related disease[J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2019, 13(6): 468-472.
- [56] Yamamoto M. New strategies for the treatment of IgG4-related disease[J]. *Jpn J Clin Immunol*, 2016, 39(6): 485-490.
- [57] Barbier L, Ebberts HC, Declerck P, et al. The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(4): 734-755.
- [58] Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1990.
- [59] 滕菲, 张文. 生物制剂在 IgG4 相关性疾病中的临床应用: 现状与前景[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(6): 473-476.
- Teng F, Zhang W. Biological agents in IgG4-related disease: advances and future[J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2019, 13(6): 473-476.
- [60] Ji ZF, Chen RY, Cui XM, et al. *In vitro* IL-6/IL-6R trans-signaling in fibroblasts releases cytokines that may be linked to the pathogenesis of IgG4-related disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1272.
- [61] Honda F, Tsuboi H, Ono Y, et al. Pathogenic roles and therapeutic potential of the CCL8-CCR8 axis in a murine model of IgG4-related sialadenitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 214.
- [62] Zhu MQ, Min SN, Mao XD, et al. Interleukin-13 promotes cellular senescence through inducing mitochondrial dysfunction in IgG4-related sialadenitis [J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 29.