

• 综 述 •

IgG4 与 IgG4 相关性疾病的研究进展*

童 杨 综述,管世鹤[△] 审校

(安徽医科大学第二附属医院检验科,安徽合肥 230601)

关键词:免疫球蛋白 G4; 自身免疫性疾病; 相关性疾病**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.05.021**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)05-0631-02

免疫球蛋白 G4 相关性疾病(IgG4-RD)是一组病因不明的全身系统性自身免疫疾病,患者主要表现为血清 IgG4 水平升高、器官组织中大量淋巴浆细胞归巢及 IgG4 阳性浆细胞浸润^[1]。由于目前 IgG4-RD 在我国研究报道较少,为此本文就国内外 IgG4-RD 的最新研究进展综述如下。

1 IgG4 分子的理化性质和生物功能

免疫球蛋白 G(IgG)是由机体浆细胞合成并分泌的一组具有抗体生物学活性的蛋白质,是血液中百分含量最高的免疫球蛋白,约占免疫球蛋白总量的 75%~80%。它不仅是血液和细胞外液中的主要抗体,也是机体再次免疫应答的主要抗体之一。通过调理作用和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC),IgG 在细胞免疫和体液免疫中发挥着重要的生物学功能。依据结构不同,可将 IgG 分为 4 个亚型:IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4,其中 IgG1 的百分含量最高,可达 50%,而 IgG4 的百分含量最低,低于 5%^[2]。一般认为,体内 IgG4 是由抗原在机体持续刺激浆细胞下分泌至血液中,与抗原形成小分子、低亲和力的免疫复合物,具有较弱的激活补体功能,这可能与其铰链区短且活动较差有关。此外,生理中性环境中 IgG4 分子带负电荷,而其他亚型均带有正电。

2 关于 IgG4-RD 的临床特点

对 IgG4-RD 的认识最早源自于自身免疫性胰腺炎(AIP)。1995 年日本学者 Yoshida 等^[3]在分析慢性胰腺炎病例时指出该病的发病机制和自身免疫性因素相关,对糖皮质激素治疗效果较好,但易复发,并首次提出了 AIP 这个概念。直到 2001 年 Hamano 等^[4]提出 AIP 与 IgG5 阳性浆细胞的关系,即 AIP 患者血清 IgG4 水平升高且胰腺中 IgG 阳性浆细胞浸润,从而可以与胰腺癌鉴别。2003 年 Kamisawa 等^[5]引入 IgG4-RD 的概念,证实 AIP 患者的某些组织有 IgG4 阳性浆细胞和 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞浸润,经常涉及的器官组织有胰腺、胆道、肝门脉区、淋巴结等,提出 AIP 不但是胰腺炎,还有一种系统性疾病在胰腺的损伤,并将其命名为 IgG4 相关自身免疫病。该病在被发现至今有不少于 10 种名称,直到 2011 年才被统一命名为 IgG4-RD^[6]。随后陆续有学者对这类疾病进行了研究,发现 IgG4-RD 常以患者血清 IgG4 水平升高和多器官组织中 IgG4 阳性浆细胞浸润为特征,并有组织纤维化(肿大)或结节性(增生性)病变^[7-9]。到目前为止暂没有大规模的 IgG4-RD 流行病学调查,国内仅陆续有临床个案报道和实验室研究^[10]。

2.1 IgG4 与 AIP AIP 是由于机体免疫功能异常导致产生针对胰腺组织的系统性慢性炎症,是慢性胰腺炎的一种表现形式。因其 IgG4 水平显著升高,又称为 IgG4 相关性胰腺炎。既往关于 AIP 的研究报道较多见于日本专家,因此 AIP 一度被

认为是一种地域性疾病。随着对 AIP 研究的日益深入,目前认为 IgG4-RD 胰腺病变是一种全球范围的常见病,其病例报道遍布亚洲、欧洲和美洲等世界其他国家和地区^[11],且不同国家分别颁布不同的诊断标准^[12-16],其共同点都将 IgG4 水平作为 AIP 相关疾病临床诊断标准的一部分^[17]。根据 AIP 的病理改变与血 IgG 水平的不同将其分为两个亚型:1 型为 IgG4 相关 AIP,以受累组织器官大量浆细胞(富含免疫性球蛋白 IgG)浸润为主要病理特征,且血清 IgG 水平明显增高,并对糖皮质激素治疗敏感;2 型 AIP 是一种以中性粒细胞浸润破坏胰导管上皮为病理特征的非 IgG 相关的系统性疾病,血清 IgG 及其他自身抗体阳性率低,因而关于 2 型 AIP 是否为自身免疫介导的炎性疾病目前尚存争议^[18]。在欧美国家 AIP 两种亚型均有报道,而在亚洲国家则以 1 型为主^[19-20]。

2.2 IgG4 与 IgG4 相关小管质性肾炎 小管间质性肾炎(TIN)是指大量炎性细胞浸润到肾组织中,在疾病早期可见肾小管上皮细胞增生、管型形成、小管扩张,随着疾病的进展,逐步出现肾间质纤维化和肾小管萎缩^[21]。近年来研究发现,IgG4-RD 是小管间质性肾炎的重要病因之一^[22]。Takeda 等^[23]学者在 2004 年率先报道了 1 例经肾活检确诊的 IgG4 相关 TIN 病例,并在随后的研究中发现约有 35% AIP 患者伴有不同的肾脏功能损伤^[24],其影像学表现为以下几种:(1)CT 显示双肾弥漫的斑片状低密度影;(2)肾实质中边界清楚的楔形损伤;(3)肾皮质外层小结节;(4)肾实质中边界清楚或不清楚的圆形损伤;(5)肾外表现有肾窦软组织肿块、肾盂壁增厚和肾周纤维化。鉴于大量 IgG4 阳性浆细胞浸润肾组织是 IgG4 相关 TIN 最重要的特征,因此肾活检是 IgG4 相关 TIN 的临床确诊“金标准”。

2.3 IgG4 与自身免疫性肝病(ALD) ALD 是由机体免疫系统紊乱引起肝脏相对特异性免疫病理损伤的一类自身免疫性疾病,主要包括原发性胆汁性肝硬化(PBC)、自身免疫性肝炎(AIH)和原发性硬化性胆管炎(PSC),常同时合并有肝外其他免疫性疾病。目前,运用 IgG4 协助诊断自身免疫性疾病得到越来越多学者的关注,包括 IgG4 相关性 AIH 的研究报道^[25-26]。国外学者比较分析不同慢性肝病患者肝组织中 IgG4 的表达情况,发现只有部分 AIH 患者的肝组织 IgG4 染色阳性^[27]。另有研究报道,与 IgG4 阴性浆细胞浸润 AIH 患者相比较,IgG4 阳性浆细胞浸润 AIH 患者体内具有更强的免疫应答及炎症反应,但针对于两者的预后及对激素治疗的应答是否存在差异,尚需大样本、多中心的进一步研究^[28]。

2.4 IgG4 与 IgG4 相关性桥本甲状腺炎 桥本甲状腺炎(HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,多数患者血清中存在

IgG4 高表达现象^[29], 是一种甲状腺自身免疫性疾病, 研究揭示, HT 患者血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)以 IgG1 和 IgG 4 为主, 甲状腺球蛋白抗体(TgAb)类型则以 IgG4 为主。免疫学研究结果表明, IgG1 能通过介导抗体及补体依赖的细胞毒双重生物学作用, 激活补体介导甲状腺组织破坏^[30]。2009~2010 年, 有研究者先后通过一系列的相关研究揭示, IgG4 相关性 HT 具有 HT 和 IgG4-RD 的双重特点, 即表现为弥漫性淋巴浆细胞浸润、明显的间质纤维(以滤泡间纤维化为主), 以及甲状腺滤泡上皮的重度变性, 增生的纤维组织将甲状腺滤泡分隔为孤立性的滤泡^[31-32]。淋巴浆细胞在滤泡上皮细胞间浸润, 造成大量滤泡细胞变性, 滤泡内的胶质成分减少或缺失, 可存在闭塞性静脉炎。

综上所述, IgG4-RD 包括 AIP 及 IgG4 相关 TIN、ALD、HT 等, 其共同临床特点为患者体内 IgG4 水平升高, 并与疾病的病理特征密切相关。尽管目前我国关于 IgG4-RD 的研究报道较国外少见, 但基于我国人口数量, 推测国内实际患病人数可能远高于目前的报道, 因此针对 IgG4-RD 的深入研究, 将有助于提高临床自身免疫性疾病的诊疗水平。

参考文献

- Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century[J]. J Clin Exp Hematop, 2011, 51(1): 13-20.
- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(4): 469-477.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(7): 1561-1568.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 732-738.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(10): 982-984.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10): 3061-3067.
- Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24(1): 60-69.
- Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease[J]. Yonsei Med J, 2012, 53(1): 15-34.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 1-14.
- Gao F, Li Y, Wang C, et al. Identification of a novel frame-shift mutation in PRSS1 gene in Han patients with autoimmune pancreatitis[J]. Curr Mol Med, 2014, 14(3): 340-348.
- Kim KP, Kim MH, Lee SS, et al. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity[J]. Gastroenterology, 2004, 126(4): 1214.
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(7): 626-631.
- Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(16): 2487-2496.
- Kim H, Lee TY. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (AIP); a proposal of revised Kim criteria[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(Suppl2): A104.
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(8): 1010-1016.
- Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 2008, 43(6): 403-408.
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response[J]. Gastroenterology, 2000, 118(3): 573-581.
- Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis[J]. Gut, 2009, 58(12): 1680-1689.
- Fritz S, Bergmann F, Grenacher L, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis types 1 and 2[J]. Br J Surg, 2014, 101(10): 1257-1265.
- Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document[J]. Pancreatol, 2010, 39(5): 549-554.
- Home T, Liver R, Templates B, et al. Acute interstitial nephritis[J]. Kidney Int, 2010, 77(11): 956-961.
- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(25): 3948-3955.
- Takeda S, Haratake J, Kasai T, et al. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(2): 474-476.
- Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, et al. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and Mr imaging findings[J]. Radiology, 2007, 242(3): 791-801.
- Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis[J]. Gut, 2007, 56(10): 1471-1472.
- Yada N, Kudo M, Chung H, et al. Autoimmune hepatitis and immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis[J]. Dig Dis, 2013, 31(5/6): 415-420.
- Chung H, Watanabe T, Kudo M, et al. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis[J]. Liver Int, 2010, 30(2): 222-231.
- 鲁沛. 自身免疫性肝炎患者肝组织 IgG4 阳性浆细胞浸润的分析[D]. 北京: 首都医科大学, 2012.
- Weetman AP, Cohen S. The IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies[J]. Immunol Lett, 1986, 13(6): 335-341.
- Parkes AB, McLachlan SM, Bird P, et al. The distribution of microsomal and thyroglobulin antibody activity among the IgG subclasses[J]. Clin Exp Immunol, 1984, 57(1): 239-243.
- Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis[J]. Pathol Int, 2009, 59(9): 636-641.
- Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1309-1317.

(收稿日期: 2015-11-26)