

• 论 著 •

IgG4 水平及 IgG4/IgG 比值对 IgG4 相关性疾病的临床价值*

罗 盈¹, 文章雪², 王子霞¹, 吴璐思¹, 陈敏静¹, 孟 玥^{1△}

1. 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)检验科, 广东广州 510000;
2. 广州医科大学金城检验学院, 广东广州 510180

摘 要:**目的** 探讨血清免疫球蛋白(Ig)G4 水平及 IgG4/IgG 比值在 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)的鉴别诊断及疗效观察中的应用价值。**方法** 2020 年 8 月至 2023 年 2 月于南方医科大学附属广东省人民医院就医并确诊的 155 例自身免疫性疾病患者作为研究对象,其中 IgG4-RD 患者 60 例(IgG4-RD 组),其他疾病 95 例(其他疾病组,包括干燥综合征患者 31 例,血管炎患者 19 例,系统性红斑狼疮患者 19 例,强直性脊柱炎患者 5 例,类风湿性关节炎患者 14 例,斯蒂尔病患者 3 例,皮炎炎患者 2 例,系统性硬化症患者 2 例)。另选取 50 例体检健康者作为对照组。采用免疫比浊法检测各组标本血清 IgG4、IgG 水平,并计算 IgG4/IgG 比值。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值鉴别诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值、灵敏度及特异度。比较 IgG4-RD 患者治疗前后 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值及其他实验室指标的差异。**结果** IgG4-RD 组血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值均明显高于其他疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IgG4 诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值为 1.93 g/L,灵敏度为 96.7%,特异度为 86.2%,AUC 为 0.928;IgG4/IgG 比值诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值为 13.9%,灵敏度为 90.9%,特异度为 84.3%,AUC 为 0.933。经激素治疗前后,17 例 IgG4-RD 患者血清 IgG4 水平及 IgG4/IgG 比值差异有统计学意义($P<0.05$),其中有 16 例患者血清 IgG4 水平下降率大于 IgG4/IgG 比值。IgG4-RD 组血清指标阳性率较高的 3 个指标是红细胞沉降率(ESR)、抗核抗体(ANA)、类风湿因子(RF)。其他疾病组中 IgG4 水平及 IgG4/IgG 比值较高的为皮炎炎组、强直性脊柱炎组、血管炎组。**结论** 血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值对 IgG4-RD 患者有较高的诊断效能。经激素治疗后,IgG4-RD 患者血清 IgG4 比 IgG4/IgG 比值下降更明显,但在其他自身免疫性疾病及健康人群中血清 IgG4 及 IgG4/IgG 比值也存在升高,需要结合其他指标综合判断。

关键词:血清 IgG4; IgG4/IgG 比值; IgG4 相关性疾病; 自身免疫性疾病
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.009 **中图法分类号:**R446.6;R593.2
文章编号:1673-4130(2024)07-0804-05 **文献标志码:**A

Clinical value of IgG4 level and IgG4/IgG ratio in IgG4-related diseases*

LUO Ying¹, WEN Zhangxue², WANG Zixia¹, WU Lusi¹, CHEN Minjing¹, MENG Yue^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. KingMed School of Laboratory Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510180, China

Abstract:**Objective** To investigate the value of serum immunoglobulin (Ig) G4 level and IgG4/IgG ratio in differential diagnosis and curative effect observation of IGG4-related diseases (IGG4-RD). **Methods** From August 2020 to February 2023, 155 patients with autoimmune diseases diagnosed and treated in Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University were selected as the study objects, including 60 patients with IgG4-RD (IgG4-RD group) and 95 patients with other diseases (other disease group, including 31 patients with Sjogren's syndrome, 19 patients with vasculitis, 19 patients with systemic lupus erythematosus, 5 patients with ankylosing spondylitis, 14 patients with rheumatoid arthritis, 3 patients with Steele's disease, 2 patients with dermatomyositis, and 2 patients with systemic sclerosis). Another 50 healthy subjects were selected as health control group. Serum IgG4 and IgG levels were detected by immunoturbidimetry, and the IgG4/IgG ratio was calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the opti-

* 基金项目:2021 年广东省医学科研基金项目(A2021216);2021 年广州市科技基础与应用基础研究项目(202102020767)。
作者简介:罗盈,女,主管技师,主要从事免疫检验与临床研究。 △ 通信作者,E-mail:mengyue1990@bjmu.edu.cn。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231118.1748.002.html>(2023-11-20)

mal cut-off value, sensitivity and specificity of serum IgG4 level and IgG4/IgG ratio in differential diagnosis of IgG4-RD. The differences of IgG4 level, IgG4/IgG ratio and other laboratory indexes in patients with IGG4-RD before and after treatment were compared. **Results** Serum IgG4 level and IgG4/IgG ratio in IGG4-RD group were significantly higher than those in other disease group and healthy control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of IgG4 level for IgG4-RD was 1.93 g/L, the sensitivity was 96.7%, the specificity was 86.2%, and the AUC was 0.928; while the optimal cut-off value of IgG4/IgG ratio for the diagnosis of IgG4-RD were 13.9%, the sensitivity was 90.9%, the specificity was 84.3%, and the AUC was 0.933. Before and after hormone therapy, there were statistically significant differences in serum IgG4 level and IgG4/IgG ratio in 17 patients with IgG4-RD ($P < 0.05$), among which the decrease rate of serum IgG4 level was greater than that of IgG4/IgG ratio in 16 patients. The three higher positive rate of other serum indexes in IgG4-RD group were erythrocyte sedimentation rate (ESR), antinuclear antibody (ANA) and rheumatoid factor (RF). The three indicators with higher IgG4 level and IgG4/IgG ratio in other disease group were dermatomyositis group, ankylosing spondylitis group and vasculitis group. **Conclusion** Serum IgG4 level and IgG4/IgG ratio have high diagnostic efficacy in patients with IGG4-RD. After hormone therapy, serum IgG4 decreased more significantly than IgG4/IgG ratio in patients with IGG4-RD. However, serum IgG4 and IgG4/IgG ratio are also elevated in other autoimmune diseases and healthy people, which should be combined with other indicators for comprehensive judgment.

Key words: serum IgG4; IgG4/IgG ratio; IgG4-related disease; autoimmune diseases

免疫球蛋白(Ig)G4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种新认识的自身免疫性疾病,最常见的临床表现为血清 IgG4 水平升高和肿块样病灶^[1]。该病持续性免疫炎症反应导致的慢性炎症伴纤维化可对受累脏器及其周围组织造成不可逆的损伤,甚至器官功能衰竭^[2]。IgG4-RD 主要病理表现为以 IgG4 阳性浆细胞为主的淋巴、浆细胞浸润,并伴有席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润^[3-4]。目前, IgG4-RD 的诊断尚无金标准,且容易误诊为实体肿瘤、慢性感染、其他自身免疫性疾病、组织细胞病及血液系统疾病等,临床上,该病的诊断需基于临床症状、血清 IgG4 水平、影像学 and 病理学多方面的证据综合判断^[5-6]。血清 IgG4 是诊断 IgG4-RD 的重要指标,但其诊断的特异度不高^[7]。

本研究收集整理广东省人民医院(以下简称本院)检验科行 IgG4 检测患者的临床资料,将其分为 IgG4-RD 组及其他自身免疫性疾病组,通过分析各组血清 IgG4 水平及其他实验室指标数据,进一步探讨血清 IgG4 水平在 IgG4-RD 鉴别诊断及疗效观察中的应用价值,同时引入 IgG4/IgG 比值,试图寻找对 IgG4-RD 诊断效能更好的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 8 月至 2023 年 2 月于本院行血清 IgG4 水平检测的 155 例自身免疫性疾病患者的临床资料。根据临床最终诊断将入选患者分为 IgG4-RD 组(60 例)和其他疾病组(95 例)。IgG4-RD 组患者符合 2011 年日本制定的 IgG4-RD 诊断标准^[8],其中男 45 例、女 15 例,年龄(57.82 ± 13.65)岁;其他自身免疫性疾病组患者符合美国风湿病协会(ACR)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)联合发布的国际

标准^[9],男 37 例、女 58 例,年龄(46.94 ± 18.16)岁,其中干燥综合征 31 例,血管炎 19 例,系统性红斑狼疮 19 例,强直性脊柱炎 5 例,类风湿关节炎 14 例,斯蒂尔病 3 例,皮炎 2 例,系统性硬化症 2 例。另选取于本院体检的 50 例健康志愿者作为健康对照组,其中男 38 例,女 12 例,年龄(58.16 ± 9.79)岁,风湿免疫指标及其他检测指标均正常。本研究获本院伦理审查委员会批准,伦理审批号为 KY-2023-307-01。

1.2 仪器与试剂 IMMAGE800 系列双光径免疫浊度分析仪(美国 Beckman 公司);血清 IgG4 测定试剂盒[柏荣诊断产品(上海)有限公司];Cobas e602 电化学发光仪及配套试剂(瑞士 Roche 公司);血液分析仪及配套试剂(日本 Sysmex 公司);全自动血沉分析仪(广州市威士达医疗器械有限公司);SMART 6500 全自动化学发光测定仪及配套试剂(重庆科斯迈生物科技有限公司);全自动免疫印迹分析仪及配套试剂(广州市康润生物科技有限公司);全自动间接免疫荧光分析仪及配套试剂[雅士通(昆山)生物医疗科技有限公司]。本研究涉及实验项目的质量控制均采用试剂厂家提供的原装质控品,定量项目均为 2 个水平,绘制质控图,采用 1_{3S} 和 2_{2S} 的失控规则。抗核抗体(ANA)采用阴性和弱阳性质控品,核型包括均质型、核仁型、着丝点型和颗粒型,核型判读正确,核型滴度在设定值 ± 1 个滴度为在控。抗 SSA/Ro52、抗 SSA/Ro60、抗 SSB/la 抗体谱采用阴性和阳性质控品,阴阳性相符,阳性质控物滴度在设定值 ± 1 个滴度为在控。

1.3 标本采集 分别采集受试者静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液进行生化及免疫指标检测。同时,采用枸橼酸钠抗凝管采血并进行血常规及红细胞沉降率(ESR)检测。

1.4 方法 采用免疫比浊法检测 IgG4、IgG、补体 C3、补体 C4、类风湿因子(RF),电化学发光法检测白细胞介素(IL)-6,颗粒增强免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP);电阻抗法检测嗜酸性粒细胞(E),毛细管法检测红细胞沉降率(ESR),间接免疫荧光法检测 ANA,化学发光法检测抗脱氧核糖核酸抗体(抗 ds-DNA),免疫印迹法检测抗 SSA/Ro52、抗 SSA/Ro60、抗 SSB/la。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.00 软件进行数据统计分析,经正态性检验呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 SNK-*q* 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较 Mann-Whitney 非参数检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 IgG4、IgG4/IgG 比值诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值、曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。在统计其他疾病组的 IgG4 升高的阳性率时,以 $\text{IgG4} > 1.35 \text{ g/L}$ 作为 cut-off 值判断为 IgG4 升高,以其他实验室指标高于实验室参考区间时视为阳性。

2 结 果

2.1 各组血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值比较 IgG4-RD 组血清 IgG4 水平明显高于其他疾病组及健康对照组,差异有统计学意义($Z = -9.627, -8.500$, 均 $P < 0.05$);IgG4-RD 组血清 IgG4/IgG 比值明显高于其他疾病组及健康对照组,差异有统计学意义($Z = -8.604, -7.317$, 均 $P < 0.05$)。在其他疾病组的各亚组中,血清 IgG4 水平较高的为皮炎炎组(2.57 g/L)、强直性脊柱炎组(2.02 g/L)、血管炎组(1.25 g/L),IgG4/IgG 比值较高组为强直性脊柱炎组(14.0%)、皮炎炎组(11.5%)、血管炎组(8.0%)。见表 1、2。

表 1 IgG4-RD 组与其他疾病组血清 IgG4 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	IgG4(g/L)	<i>Z</i>	<i>P</i>
IgG4-RD 组	60	6.80(2.66, 15.60)	—	—
其他疾病组	95	0.75(0.32, 1.62)	-9.627	<0.001
干燥综合征组	31	0.75(0.29, 1.38)	-6.281	<0.001
血管炎组	19	1.25(0.70, 2.35)	-4.101	<0.001
系统性红斑狼疮组	19	0.33(0.15, 1.54)	-5.753	<0.001
强直性脊柱炎组	5	2.02(1.22, 3.03)	-2.647	0.008
类风湿关节炎组	14	0.52(0.35, 0.86)	-5.617	<0.001
斯蒂尔病组	3	0.29	-2.840	0.005
皮炎炎组	2	2.57	-1.335	0.176
系统性硬化症组	2	0.29	-2.351	0.019
健康对照组	50	0.86(0.45, 1.26)	-8.500	<0.001

注:—表示此项无数据。

2.2 血清 IgG4、IgG4/IgG 比值诊断 IgG4-RD 的 ROC 曲线 ROC 曲线分析结果显示,血清 IgG4 诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值为 1.93 g/L,灵敏度为 96.7%,特异度为 86.2%,AUC 为 0.928(95%CI:

0.887~0.968, $P < 0.001$)。血清 IgG4/IgG 比值诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值是 13.9%,灵敏度为 90.9%,特异度为 84.3%,AUC 为 0.933(95%CI: 0.886~0.979, $P < 0.001$)。见图 1。

2.3 IgG4-RD 组治疗前后血清 IgG4 及 IgG4/IgG 比值比较 采用非参数秩和检验对 IgG4-RD 组治疗前后 IgG4 及 IgG4/IgG 比值进行比较,结果显示,治疗前后血清 IgG4 及 IgG4/IgG 比值差异均有统计学意义($Z = -3.514, -2.447$, 均 $P < 0.05$)。将两组治疗后数据减去治疗前数据的差值除以治疗前数据得到下降率,结果显示,17 例患者经激素治疗半年后,血清 IgG4 水平均下降,有 2 例经治疗后 IgG4/IgG 比值升高,17 例患者中有 16 例 IgG4 水平下降率绝对值大于 IgG4/IgG 比值。见图 2。

表 2 IgG4-RD 组与其他疾病组血清 IgG4/IgG 比值比较[$M(P_{25}, P_{75})$, %]

组别	<i>n</i>	IgG4/IgG 比值	<i>Z</i>	<i>P</i>
IgG4-RD 组	44	38.5(16.0, 54.3)	—	—
其他疾病组	84	5.0(2.0, 10.8)	-8.604	<0.001
干燥综合征组	29	4.0(1.5, 9.5)	-6.207	<0.001
血管炎组	15	8.0(5.0, 16.0)	-4.268	<0.001
系统性红斑狼疮组	19	3.0(1.0, 10.0)	-5.764	<0.001
强直性脊柱炎组	5	14.0(9.0, 15.5)	-2.711	0.007
类风湿关节炎组	9	5.0(3.3, 6.4)	-4.255	<0.001
斯蒂尔病组	3	3.0	-2.766	0.006
皮炎炎组	2	11.5	-1.995	0.046
系统性硬化症组	2	2.0	-2.318	0.020
健康对照组	50	7.1(3.8, 10.3)	-7.317	<0.001

注:—表示此项无数据;部分患者未完善 IgG 检测。

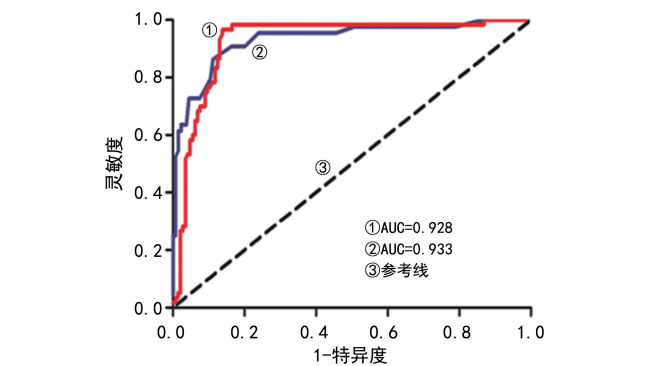


图 1 血清 IgG4、IgG4/IgG 比值鉴别诊断 IgG4-RD 的 ROC 曲线

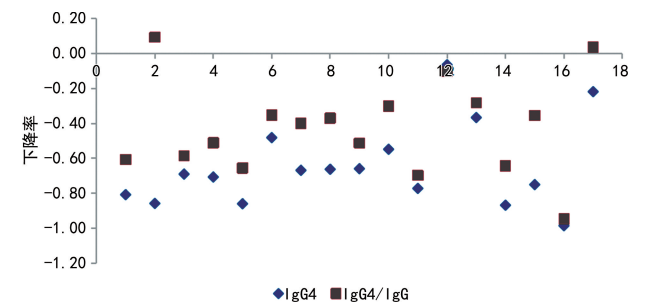


图 2 治疗后 17 例 IgG4-RD 患者 IgG4 及 IgG4/IgG 比值的下降率对比

2.4 IgG4-RD 组其他检测指标阳性率比较 IgG4-RD 组患者阳性率排名前三的检测指标为 ESR (58.8%)、ANA (42.5%) 和 RF (38.5%)，而抗 ds-DNA、抗 SSA/Ro52、抗 SSA/Ro60 阳性率均小于 10%。见表 3。

表 3 IgG4-RD 组其他检测指标阳性率比较				
指标	n	阳性率(%)	参考范围	单位
C3	48	37.5	900.0~1 800.0	mg/L
C4	48	25.0	100.0~400.0	mg/L
CRP(mg/L)	45	35.6	0.0~5.0	mg/L
IL-6	24	29.2	0.0~7.0	pg/mL
RF	39	38.5	0.0~14.0	IU/mL
ESR	51	58.8	<37.0	mm/h
E	59	22.0	0.025~0.600	%
ANA	40	42.5	阴性	—
抗 ds-DNA	40	7.5	0.0~20.0	IU/mL
抗 SSA/Ro52	40	5.0	阴性	—
抗 SSA/Ro60	40	2.5	阴性	—
抗 SSB/la	40	0.0	阴性	—

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

IgG4-RD 是一种新近认识的自身免疫性疾病，其作为一种较为罕见的系统性疾病，发病机制尚未研究清楚，目前主流观点认为淋巴细胞被激活，释放大量细胞因子，嗜酸性粒细胞增多，血清 IgG4 等抗体水平升高，促使 IgG4-RD 特征性纤维化改变^[10]。IgG4 是 IgG 的亚类之一，通常少于 IgG 的 5%^[11]。IgG4 抗体在 IgG4-RD 中的作用机制也尚不明确。有学者认为 IgG4 抗体是对炎症刺激的反应，是疾病的结果而不是疾病发生的原因^[12]。IgG4-RD 的临床表现复杂多样，可首发于不同的器官，易造成漏诊和误诊^[13]。我国在 2021 年 3 月提出的《IgG4-RD 诊断中国专家共识》^[1]中仍推荐依据 2011 年日本制定的 IgG4-RD 综合诊断标准^[8]及 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG4-RD 分类标准^[14]进行诊断。诊断标准中均将血清 IgG4 水平作为 IgG4-RD 诊断的一个重要指标。日本的诊断标准中以 IgG4>1.35 g/L 作为最佳 cut-off 值，但目前血清 IgG4 水平在国内仍无统一的参考范围，且其在 IgG4-RD 中的诊断特异度不高，仍需进一步研究。有学者引入了 IgG4/IgG 比值，试图寻找一个更好的诊断指标^[15]，本研究也探讨了此比值在诊断及疗观察方面是否具有优势。

本研究共纳入 IgG4-RD 患者 60 例，其中男性 45 例，女性 15 例，发病年龄在 40~70 岁，符合 IgG4-RD 多见于中老年男性的特点^[16]。胰腺是 IgG4-RD 最为常见的受累器官之一^[17]。本研究的 60 例 IgG4-RD 患者中，疾病累及最多的器官为胰腺(20 例)，其次为淋巴结(19 例)，随后为眼(18 例)。

本研究中，IgG4-RD 组血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值均明显高于其他疾病组和健康对照组，差异

有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示，血清 IgG4 诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值为 1.93 g/L，灵敏度为 96.7%，特异度为 86.2%，AUC 为 0.928；IgG4/IgG 比值诊断 IgG4-RD 的最佳 cut-off 值为 13.9%，灵敏度为 90.9%，特异度为 84.3%，AUC 为 0.933；IgG4/IgG 比值的综合诊断性能略高于血清 IgG4 水平。夏长胜等^[15]通过对 186 例米库利兹病和干燥综合征患者的鉴别诊断研究发现，IgG4 的最佳 cut-off 值为 1.87 g/L，AUC 为 0.976，IgG4/IgG 比值的最佳 cut-off 值为 11.1%，AUC 为 0.985，与本研究得出的结论相近。

本研究中，除了 IgG4-RD 组患者，其他疾病组、健康对照组中也有受试者表现为 IgG4 水平升高；在其他自身免疫性疾病组中，血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值较高的 3 组是皮肤炎组(2.57 g/L、14.0%)、强直性脊柱炎组(2.02 g/L、11.5%)和血管炎组(1.25 g/L、8.0%)，血清 IgG4 水平升高患者比例分别为 50.0%、80.0%、53.0%。WANG 等^[18]研究在对 773 例血清 IgG4 水平升高的患者研究中也得出结论，非 IgG4-RD 组中血管炎的阳性率较高。《IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识》^[1]提出，IgG4-RD 与血管炎的临床表现相似，需要进行鉴别。许文燊等^[19]对 202 例自身免疫性疾病患者的研究发现，非 IgG4-RD 组强直性脊椎炎患者血清 IgG4 升高的幅度和比例均较高。在本研究中，皮肤炎组(2 例)表现出较高的阳性率，但由于病例数较少，可能存在较大的偏差，需待扩大样本量进一步研究。

有研究表明，血清 IgG4 是评估临床疗效的可靠指标^[20-21]。本研究中，血清 IgG4 及 IgG4/IgG 比值在治疗前后差异均有统计学意义($Z=-3.514$ 、 -2.447 ，均 $P<0.05$)；但 17 例 IgG4-RD 患者经规范化激素治疗半年后，血清 IgG4 水平均较治疗前低。此外，有 2 例患者治疗后血清 IgG4 水平下降，但 IgG4/IgG 比值升高。17 例患者中，有 16 例 IgG4 水平下降率大于 IgG4/IgG 比值。因此，IgG4 水平比 IgG4/IgG 比值更适用于激素治疗后观察。本研究还发现，以治疗 6 个月为观察节点，初诊时累及 1 个和 2 个器官的患者，血清 IgG4 水平均降到正常范围内。而初诊时累及 3 个及 3 个以上器官的，血清 IgG4 即使到达平台期，也均未降至正常水平(血清 IgG4<1.35 g/L)。而这一变化与初诊时的血清 IgG4 水平的高低并无相关性。这是否说明 IgG4-RD 累计的器官数与初诊时 IgG4 水平无关，可能与治疗后的 IgG4 水平存在相关性，这一结论需要对更多的病例数进行研究来证实。在随访过程中，有 6 例患者在随访的后期 IgG4 水平升高。有研究报道，对于常年经激素治疗的缓解期患者其血清 IgG4 水平可能升高，表明抗炎及耐受诱导机制已被激活，不适当的免疫反应减少^[9]。有学者认为，无论缓解期患者血清 IgG4 水平

如何变化,如果没有出现临床症状,可以定期随访,无需治疗^[22]。也有研究表明,治疗 6 个月后,IgG4 水平恢复正常的患者,复发的风险更低^[23]。

对 IgG4-RD 患者其他实验室指标阳性率进行分析,阳性率排名前三的指标分别为 ESR、ANA、RF,而抗 ds-DNA、抗 SSA/Ro52、抗 SSA/Ro60、抗 SSB/la 阳性率均较低。在本研究中,ANA 以 $>1:80$ 的滴度为阳性,阳性率为 42.5%;但在 17 例 ANA 阳性的患者中,8 例为 $1:80$ 的弱阳性。阎雷等^[24] 学者对 26 例 IgG4-RD 的研究中,ANA 以 $>1:100$ 的滴度为判断标准,15 例 IgG4-RD 患者仅 3 例 ANA 阳性,阳性率为 20%。在 2019 年 ACR/EULAR 发布的 IgG4-RD 分类标准中^[14],将抗 ds-DNA、抗 SSA/Ro52、抗 SSA/Ro60 等明确提示某些自身免疫性疾病的抗体阳性作为 IgG4-RD 排除标准,但不包括特异性低的自身抗体,如 RF、ANA、抗线粒体抗体等。本研究确诊的 IgG4-RD 患者中,3 例患者抗 ds-DNA 阳性,1 例患者抗 SSA/Ro52 强阳性伴抗线粒体抗体 M2 亚型弱阳性,此患者最终诊断除 IgG4 相关性疾病外,还诊断为继发性干燥综合征;1 例患者抗 SSA/Ro52 弱阳性;1 例患者抗 SSA/Ro60 可疑阳性。因此,该条排除标准有待进一步求证。

综上所述,IgG4/IgG 比值的综合鉴别诊断能力较血清 IgG4 水平略强。但在激素治疗后,血清 IgG4 比 IgG4/IgG 比值下降更明显,其他自身免疫性疾病和健康人群中也可见血清 IgG4 和 IgG4/IgG 比值的升高,其中血管炎和强直性脊柱炎患者中的血清 IgG4 阳性率较高。IgG4-RD 患者其他实验室指标,ESR、ANA、RF 阳性率较高,也有极少数患者抗 ds-DNA、抗 SSA/Ro52、抗 SSA/Ro60 抗体检测阳性。本研究结果需要扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] 张文,董凌莉,朱剑,等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2021,60(3):192-206.

[2] 韩英,朱疆依. IgG4 相关性疾病研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2013,33(12):931-933.

[3] 徐传辉,穆荣. 2012 年 IgG4 相关性疾病分类标准及病理诊断共识的解读[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(12):851-852.

[4] AN W, WU Z, LI M, et al. Clinical characteristics and therapeutic response of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective study of 127 Chinese patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):307.

[5] 王金泉. IgG4 相关疾病的早期诊断及鉴别诊断[J]. 解放军医学杂志,2020,45(7):772-780.

[6] 周佳鑫,张文. 《IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识》解读[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(9):2062-2065.

[7] 李德红,鲁彦,张常青,等. IgG4 亚类在疑似恶性肿瘤的自身免疫性胰腺炎中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(1):126-128.

[8] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 [J]. Modern Rheumatol, 2012, 22 (1): 21-30.

[9] WALLACE Z S, NADEN R P, CHARI S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 79(1): 77-87.

[10] 尚丽婧,李芳瑜,崔舜. IgG4 相关性疾病的研究进展 [J]. 疑难病杂志,2022,21(4):436-440.

[11] AALBERSE R C, STAPEL S O, SCHUURMAN J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody [J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(4): 469-477.

[12] STONE J H, ZEN Y, DESHPANDE V. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 539-551.

[13] 张文,曾小峰. 聚焦风湿罕见病,规范 IgG4 相关性疾病的诊治 [J]. 中华内科杂志,2021,60(3): 185-186.

[14] 刘航,杨婷婷,肖卫国,等. 解读“2019 年 ACR 及 EULAR IgG4 相关性疾病分类标准” [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(6): 447-453.

[15] 夏长胜,樊春红,刘燕鹰. 血清 IgG4、IgG4/IgG 比值和 IgG4/IgG1 比值在米库利兹病诊断中的价值 [J]. 中华检验医学杂志,2017,40(10): 805-809.

[16] LIAN M, LI B, XIAO X, et al. Comparative clinical characteristics and natural history of three variants of sclerosing cholangitis: IgG4-related SC, PSC/AIH and PSC alone [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(8): 875-882.

[17] 林丽萍,阮一平,洪富源. IgG4 相关疾病最新研究进展 [J]. 疑难病杂志,2020,19(7): 750-754.

[18] WANG H, WANG C, WAN Q, et al. Roles of IgG4 and IgG4/IgG ratio to IgG4-related disease in patients with elevated serum IgG4 level [J]. Clin Rheumatol, 2023, 42 (3): 793-800.

[19] 许文荣,王垚,陈惠娟,等. 血清 IgG4 水平在 IgG4 相关性疾病与其他自身免疫病鉴别诊断中的意义 [J]. 世界华人消化杂志,2014,22(31): 4884-4889.

[20] 罗盈,王子霞,李彤,等. 血清 IgG4 水平检测在 IgG4 相关肝胆胰疾病诊断及疗效评估的价值研究 [J]. 现代检验医学杂志,2022,37(6): 70-75.

[21] WEI B, GUO Y, OU X, et al. Clinical significance of serum IgG4 in the diagnosis and treatment response of IgG4-related disease in adults of Southwest China: a retrospective study [J]. Ann Lab Med, 2023, 43(5): 461-469.

[22] CHOU W, TSAI C, TSAI C. Long-term follow-up in IgG4-related ophthalmic disease: serum IgG4 levels and their clinical relevance [J]. J Personal Med, 2022, 12(12): 1963.

[23] CHOI S J, AHN S M, OH J S, et al. Serum IgG4 level during initial treatment as a predictor of relapse in IgG4-related disease [J]. PLoS One, 2023, 18(3): e282852.

[24] 闫雷,靳德甫,李畅,等. 血清 IgG4 水平对常见自身免疫性疾病的鉴别诊断价值 [J]. 中国免疫学杂志,2022,38 (5): 604-608.