

## 血清 IgG 水平和 IgG4 相关性疾病反应指数在 IgG4-RD 活动性评估中的应用

纪宗斐<sup>1,2,3</sup> 马玲瑛<sup>1,2,3</sup> 张丽娟<sup>1,2,3</sup> 马莉莉<sup>1,2,3</sup> 陈慧勇<sup>1,2,3</sup> 姜林娣<sup>1,2,3,△</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属中山医院风湿免疫科 上海 200032; <sup>2</sup>复旦大学循证医学中心 上海 200032;

<sup>3</sup>复旦大学风湿免疫过敏中心 上海 200032)

**【摘要】 目的** 验证 IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)反应指数(responder index, RI)在 IgG4-RD 疾病活动性评估中的诊断效率,并进一步探索新的生物学标志物。**方法** 纳入 117 例符合 2012 年日本标准的 IgG4-RD 患者,由 3 名专科专家通过医师整体评估(physician global assessment, PGA)将患者分为活动组( $n=78$ )和稳定组( $n=39$ )。总结患者的一般情况、临床资料、实验室检查和 IgG4-RD RI,分析两组患者一般情况和实验室检查的差异。进一步分析血清标志物及 IgG4-RD RI 评估 IgG4-RD 疾病活动性的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和曲线下面积。**结果** 活动组 IgG4-RD 患者的外周血嗜酸性粒细胞百分比、血小板、血沉、C 反应蛋白、IgG、IgG4、球蛋白、白介素 6(interleukin-6, IL-6)和可溶性 IL-2 受体(soluble IL-2 receptor, sIL-2R)较稳定组显著升高;血红蛋白、总胆固醇和甘油三酯显著降低。IgG、IgG4、球蛋白、血沉和 sIL-2R 水平均与 IgG4-RD RI 呈正相关( $P<0.05$ )。IgG4-RD RI 和血清 IgG 水平用于判断疾病活动性的曲线下面积达到 0.940 和 0.916。以 IgG4-RD RI $\geq 6$  为标准,敏感度和特异度分别可达到 92.3% 和 86.5%;以 IgG $\geq 11.6$  g/L 为标准,敏感度和特异度为 89.1% 和 82.6%。**结论** 在 IgG4-RD 活动性评估中,IgG4-RD RI 评分具有最高的诊断效率,血清 IgG 水平也可作为疾病活动性的标志物,敏感度和特异度较高,IgG4-RD RI 评分和血清 IgG 水平是临床诊治中可靠、实用的评估方法。

**【关键词】** IgG4 相关性疾病(IgG4-RD); IgG4; IgG; 球蛋白; 反应指数(RI)

**【中图分类号】** R593.2 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.05.002

## The application of serum IgG and IgG4-related disease responder index in the disease activity assessment of IgG4-RD

Ji Zong-fei<sup>1,2,3</sup>, Ma Ling-ying<sup>1,2,3</sup>, Zhang Li-juan<sup>1,2,3</sup>, Ma Li-li<sup>1,2,3</sup>, Chen Hui-yong<sup>1,2,3</sup>, Jiang Lin-di<sup>1,2,3,△</sup>

(<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

<sup>2</sup>Evidence-Based Medicine Center, Fudan University, Shanghai 200032, China;

<sup>3</sup>Institute of Rheumatology, Immunology and Allergy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】 Objective** To verify the diagnostic efficiency of the IgG4-related disease (IgG4-RD) responder index (RI) in the assessment of IgG4-RD disease activity, and to further explore new comprehensive clinical diagnostic criteria. **Methods** A total of 117 IgG4-RD patients who met the 2012 diagnosis criteria in Japan were divided into the active group ( $n=78$ ) and stable group ( $n=39$ ) by three experts using physician global assessment (PGA). We collected the general situation, clinical data, laboratory tests and IgG4-RD RI of the patients. The differences between the general conditions and laboratory tests of the two groups were analyzed. The serum markers and IgG4-RD RI were further

上海市浦江风湿青年医师培育计划(SPROG201801)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: zsh-rheum@hotmail.com

网络首发时间:2020-05-27 14:45:46 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20200526.1644.030.html

analyzed to evaluate the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and area under the curve of IgG4-RD disease activity. **Results** Peripheral blood eosinophils percentage (E%), platelet (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), IgG, IgG4, globulin, interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-2 receptor (sIL2R) in active group were significantly higher than those in the stable group; while hemoglobin, total cholesterol, and triglycerides were significantly reduced. IgG, IgG4, globulin, ESR and sIL-2R levels were positively correlated with IgG4-RD RI ( $P < 0.05$ ). In the assessment of disease activity, the area under the curve of IgG4-RD RI and serum IgG levels were 0.940 and 0.916, respectively. The sensitivity and specificity were up to 92.3% and 86.5%, respectively for IgG4-RD RI  $\geq 6$ . The sensitivity and specificity were 89.1% and 82.6% for IgG  $\geq 11.6$  g/L. **Conclusion** In the assessment of IgG4-RD disease activity, the IgG4-RD RI exhibited the highest diagnostic efficiency. Serum IgG level can also be used as a marker of disease activity, with high sensitivity and specificity. Both IgG4-RD RI and IgG were reliable and practical methods in clinical disease assessment.

**【Key words】** IgG4-related disease (IgG4-RD); IgG4; IgG; globulin; responder index (RI)

\* This work was supported by the Shanghai Pujiang Young Rheumatologists Training Program (SPROG201801).

IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 是一类持续性、非特异性、炎症增殖性自身免疫性疾病, 以多发脏器肿大、血清中 IgG4 升高为特点<sup>[1]</sup>。该疾病的组织病理学特点为大量淋巴浆细胞浸润、IgG4 阳性浆细胞比例显著升高、席纹状纤维化和闭塞性脉管炎<sup>[2]</sup>。可累及全身所有的器官和脏器, 如腺体、眼眶、鼻窦、腹膜后、胰腺、胆管、肺、肾、淋巴结, 甚至血管、脑垂体等, 致使脏器类似于肿瘤样增生和肿大<sup>[3]</sup>。严重者可出现肝硬化、肾功能不全及局部脏器压迫症状等, 导致患者生活质量显著下降。

近年来, IgG4-RD 发病率呈上升趋势, 日本报道年发病率达 0.28~1.4/10 万, 现在该疾病受到越来越多的关注。目前在临床中对于该疾病的疾病活动性评估方法主要包括血清 IgG4 水平、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及 IgG4-RD 反应指数 (IgG4-RD responder index, IgG4-RD RI)。但 ESR 和 CRP 等急性相反应标志物缺乏特异性<sup>[4-5]</sup>。IgG4-RD RI 是一种基于各个受累脏器的评估以及血清 IgG4 水平的综合评估方法, 能更好地反映疾病的活动性<sup>[6-7]</sup>, 但评估方法较为复杂和费时。

本文拟通过总结 117 例 IgG4-RD 患者的临床资料和实验室检查结果, 验证 IgG4-RD RI 在疾病活动性评估中的效能, 以进一步探索新的生物学标志物。

## 资料和方法

**研究对象** 纳入 2015 年 1 月 1 日—2018 年 12

月 31 日在复旦大学附属中山医院随访的 117 例 IgG4-RD 相关性疾病患者。根据 2012 年日本分类标准<sup>[8]</sup>, 88 例经组织病理学检查符合 IgG4-RD 的病理特点, 其中 69.3% (61/88) 合并血清 IgG4 水平升高被归为明确的 IgG4-RD, 30.7% (27/88) 血清 IgG4 水平正常被归为可能的 IgG4-RD; 另 29 例患者有临床症状及血清 IgG4 水平升高, 被诊断为可疑的 IgG4-RD。患者在临床上同时排除恶性肿瘤感染或其他风湿性疾病, 并且在一年以上的随访期内对糖皮质激素治疗有效, 故临床综合考虑确诊 IgG4-RD。于 2019 年 2 月收集患者近期的疾病情况, 指标包括患者的一般情况、症状和体征、实验室检查、影像学检查结果和 IgG4-RD RI 评分<sup>[6]</sup>。

**疾病活动性评估** 由 3 位风湿科专家通过医师整体评估 (physician global assessment, PGA) 将患者进一步分为活动组和稳定组, 参考以下标准: (1) 影像学检查证实新发脏器肿胀/肿块或原有脏器病变加重; (2) 近 1 个月内出现与 IgG4-RD 相关的新发症状/体征或先前的症状/体征恶化, 可伴或不伴血清 IgG4 水平升高。患者满足上述标准之一即认为处于活动期 (活动组), 不满足以上标准则归入稳定组。

**统计学方法** 患者的性别采用率表示, 统计方法采用  $\chi^2$  检验。患者年龄、病程、实验室检查结果等资料中符合正态分布和方差齐性的数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用单因素方差分析进行统计。不符合正态分布或方差齐性的数据采用四分位数表示, 使用非参

数Mann-Whitney *U*检验。使用Pearson法进行相关性分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定最佳临界值。采用SPSS 22.0软件进行统计分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**基线情况和临床特点** 117例患者发病时的基线情况和临床特点见表1。患者男女比例为94:23, 年龄62(54.1~65.8)岁,血清IgG4水平为3.97(1.98~7.82)g/L。常见症状为消化系统症状,其次为眼部症状、腰背痛/下肢水肿、呼吸系统症状、颌下/颈部肿块、耳鼻喉症状、全身症状。73例(62.4%)患者为2个以上脏器受累,最易受累脏器依次为后腹膜和腹腔淋巴结、胰腺、泪腺/眼眶、淋巴结、肺、唾液腺、泌尿系统、胆囊/胆管、鼻/鼻窦、纵膈、盆腔、肠道/肠系膜、脑膜/垂体。受累小于5%的脏器为耳、喉、皮肤、肝、骨髓和心包。

**两组患者一般情况及实验室检查** 根据疾病活动性评估,将117例患者分为78例活动期和39例稳定期。两组患者的年龄、性别及受累脏器数差异无统计学意义;稳定组患者病程较长,多为治疗后的患者。两组患者的IgG4-RD RI差异有显著统计学意义(表2,  $P<0.001$ )。

通过两组IgG4-RD患者实验室检查结果比较(表3、图1),发现活动组患者外周血嗜酸性粒细胞(eosinophils, E)百分比、血小板(platelet, PLT)、ESR、CRP、IgG、IgG4、球蛋白、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、可溶性IL-2受体(soluble IL-2 receptor, sIL-2R)较稳定组显著升高。活动组血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、总甘油三酯(total triglyceride, TG)水平较稳定组显著降低。稳定组Hb升高提示患者贫血好转,可能与疾病稳定或治疗后营养状况改善相关;血脂升高可能与患者激素治疗的不良反应有关。

**活动性标志物和IgG4-RD RI评分相关性** 相关性分析发现,患者IgG及IgG4水平均与IgG4-RD RI呈正比( $r=0.522$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.433$ ,  $P<0.001$ , 图2)。此外,球蛋白( $r=0.504$ ,  $P<0.001$ )、ESR( $r=0.357$ ,  $P<0.001$ )、sIL-2R( $r=0.342$ ,  $P=0.002$ )与IgG4-RD RI指数均存在正相关。外周血嗜酸性粒

表1 IgG4-RD患者基线情况和临床特点

Tab 1 The baseline condition and clinical characteristics

of the IgG4-RD patients

( $n=117$ )

Characteristics	Value or cases
General information	
Sex (male: female)	94:23
Age (y)	62 (54.1–65.8)
Number of involved organs	2 (1–3)
Symptoms and signs	
Serum IgG4 (g/L)	3.97 (1.98–7.82)
Submandibular / neck mass [ $n$ (%)]	18 (15.38)
Eye manifestation [ $n$ (%)]	21 (17.95)
ENT manifestation [ $n$ (%)]	9 (7.69)
Respiratory system [ $n$ (%)]	12 (16.24)
Digestive system [ $n$ (%)]	52 (44.44)
Low back pain/ lower limb edema [ $n$ (%)]	21 (17.95)
Systemic symptoms (fever, fatigue, weight loss) [ $n$ (%)]	4 (3.42)
Involved organs [ $n$ (%)]	
Nose/sinus	10 (8.55)
Ear	4 (3.42)
Lacrimal gland / orbit	24 (20.51)
Salivary glands	16 (13.68)
Throat	1 (0.09)
Lymph nodes	24 (20.51)
Lung	20 (17.09)
Mediastinum	9 (7.69)
Liver	2 (1.71)
Pancreas	27 (23.08)
Gallbladder/biliary duct	11 (9.40)
Retroperitoneum and abdominal lymph nodes	60 (51.28)
Intestine	6 (5.13)
Urinary system	13 (11.11)
Pelvic cavity	8 (6.84)
Skin	1 (0.09)
Meninges and pituitary	6 (5.13)
Marrow	2 (1.71)
Pericardium	1 (0.09)

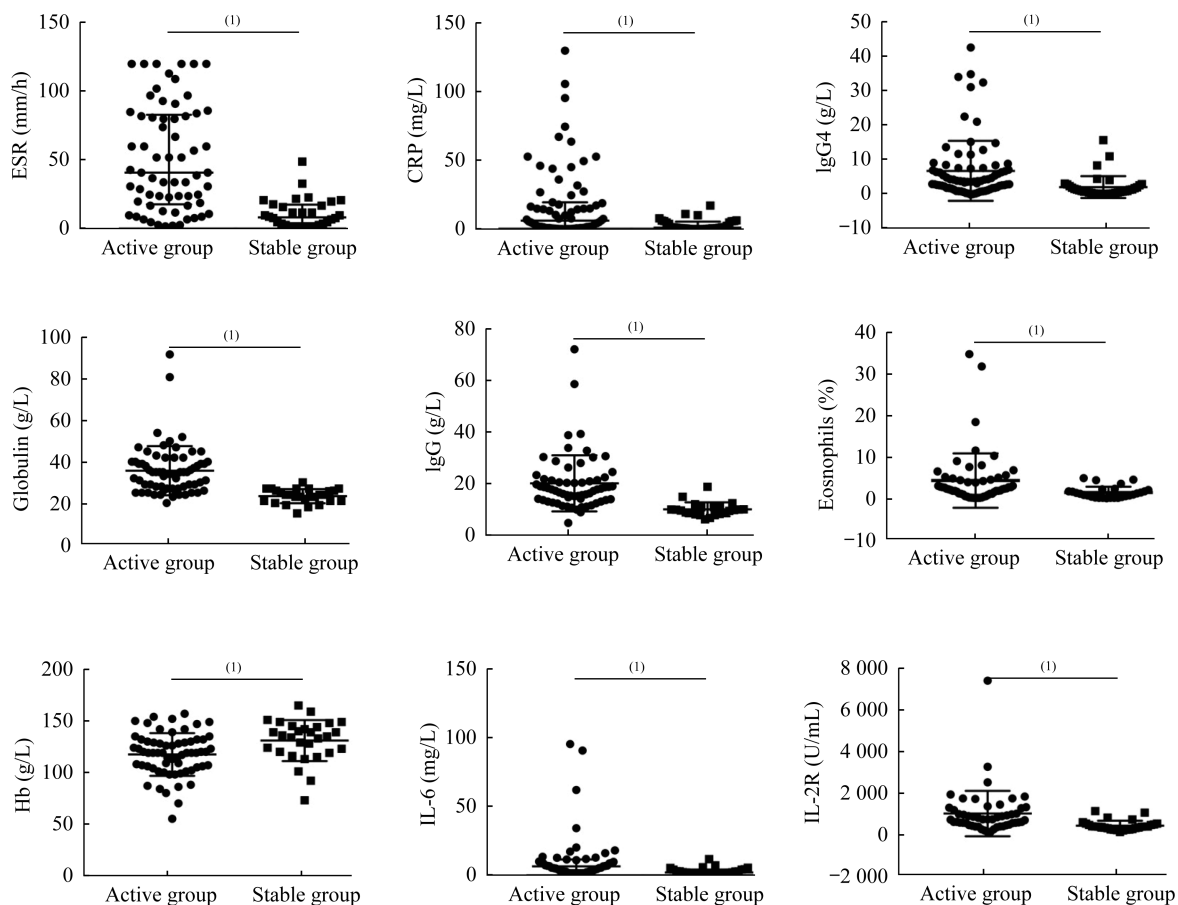
表2 活动组和稳定组IgG4-RD患者一般情况比较

Tab 2 Comparison of general condition between active group and stable group in patients with IgG4-RD

Item	Active group ( $n=78$ )	Stable group ( $n=39$ )	<i>P</i>
Sex (male: female)	21:5	31:8	0.869
Age (y)	61 (52.5–65)	62.5 (51–66)	0.462
Disease duration (mo)	6.5 (2.8–17.8)	24 (8–49)	0.028 <sup>(1)</sup>
Number of involved organs	2 (1–3)	2 (1–3)	0.59
IgG4-RD RI	9 (6–12)	2 (1–4)	$<0.001$ <sup>(2)</sup>

By Chi-square test and Mann-Whitney *U* test, <sup>(1)</sup> $P<0.05$ , <sup>(2)</sup> $P<0.01$ .

细胞百分比(eosinophils percentage, E%) ( $r=0.263$ ,  $P=0.018$ ), Hb( $r=-0.217$ ,  $P=0.04$ )与 IgG4-RD RI  $P=0.017$ 、CRP( $r=0.206$ ,  $P=0.034$ )、IL-6( $r=0.259$ , 相关性较低。



The active group showed higher level of ESR, CRP, IgG4, globulin, IgG, E%, IL-6, and IL-2R, and lower level of Hb than the stable group, (\*) $P<0.01$ .

图1 活动组和稳定组 IgG4-RD 患者部分实验室结果差异散点图

Fig 1 The scatter diagram of partial laboratory examination results between active group and stable group in patients with IgG4-RD

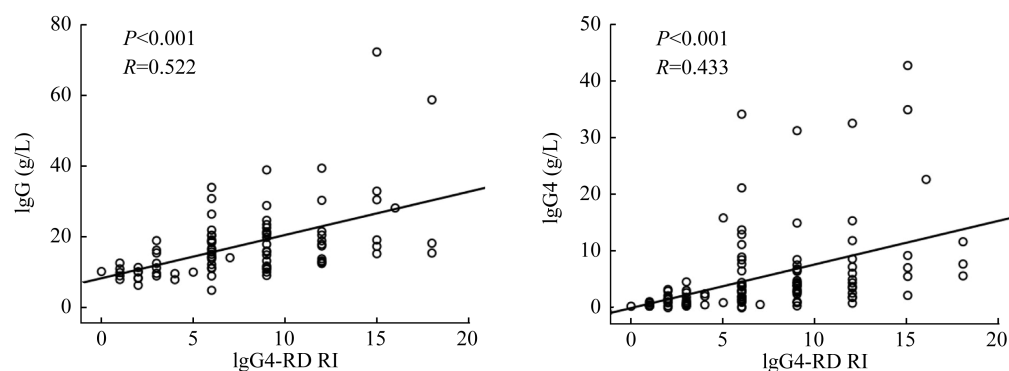


图2 血清 IgG 和 IgG4 均与 IgG4-RD RI 评分呈正相关 (Pearson 相关性分析)

Fig 2 The level of IgG and IgG4 were both positively correlated with IgG4-RD RI score (Pearson correlation analysis)

**IgG4-RD 活动性评估标志物的诊断效率** 将两组间有显著性差异的实验室检查结果和 IgG4-RD RI 评分进行临床诊断效能评价,发现  $\text{IgG} \geq 11.6 \text{ g/L}$  和

$\text{IgG4-RD RI} \geq 6$  的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著升高(表4)。进一步绘制 ROC 曲线,发现 ESR、IgG、球蛋白、IgG4-RD RI 评分的曲

表3 活动组和稳定组IgG4-RD患者实验室检查结果比较

Tab 3 The comparison of laboratory examination results between active group and stable group in patients with IgG4-RD

[ $\bar{x} \pm s$  or median (IQR)]

Items	Active group (n=78)	Stable group (n=39)	P
Hb (g/L)	120 (106-131)	136 (120.5-145.5)	0.002 <sup>(2)</sup>
WBC ( $\times 10^9/L$ )	6.81 $\pm$ 1.97	7.59 $\pm$ 2.42	0.110
E (%)	2.3 (1.11-4.73)	1.0 (0.20-1.93)	0.001 <sup>(2)</sup>
PLT ( $\times 10^9/L$ )	237 (179.3-302.8)	185 (151-239.5)	0.014 <sup>(2)</sup>
ESR (mm/h)	41 (18-83)	8.5 (3-17.75)	<0.001 <sup>(2)</sup>
CRP (mg/L)	6.4 (1.1-19.7)	1.3 (0.45-5.5)	<0.001 <sup>(2)</sup>
IgG (g/L)	18.01 (13.98-21.91)	10.03 (8.53-11.19)	<0.001 <sup>(2)</sup>
IgG4 (g/L)	3.94 (2.01-7.64)	1.23 (0.53-2.58)	<0.001 <sup>(2)</sup>
IgE (IU/mL)	90 (20-201)	40.5 (10-125.5)	0.118
Albumin (g/L)	37 (36-41.75)	40.5 (38-42)	0.019 <sup>(1)</sup>
Globulin (g/L)	34.5 (27.25-40)	24 (21-26)	<0.001 <sup>(2)</sup>
ALT (U/L)	14 (10-29)	18 (13-30.5)	0.211
AST (U/L)	17 (14-25)	17 (14-22)	0.545
Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	76 (66.5-95.5)	75.5 (64-84)	0.426
Uric acid ( $\mu\text{mol/L}$ )	314.5 (247.8-393.5)	306 (211.3-389.3)	0.378
C3 (g/L)	0.96 $\pm$ 0.27	0.94 $\pm$ 0.29	0.743
C4 (g/L)	0.19 $\pm$ 0.09	0.18 $\pm$ 0.05	0.753
TC (mmol/L)	3.63 $\pm$ 0.88	4.44 $\pm$ 0.73	0.020 <sup>(1)</sup>
LDL (mmol/L)	2.06 (1.63-2.94)	2.25 (2.02-2.25)	0.533
TG (mmol/L)	1.13 $\pm$ 0.45	1.65 $\pm$ 0.50	0.005 <sup>(2)</sup>
IL-6 (pg/mL)	7.0 (3.2-12.4)	2.6 (2-4.7)	<0.001 <sup>(2)</sup>
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	9.9 (7.5-13.3)	7.45 (5.98-10.05)	0.06
sIL-2R (U/mL)	753.5 (474-1274.8)	398 (270-524)	<0.001 <sup>(2)</sup>
IL-8 (pg/mL)	8.5 (5.5-17.58)	13 (5.85-18)	0.482
CD19 <sup>+</sup> B cell (%)	10.4 (7.65-14.15)	11.5 (8.0-16.8)	0.804
CD3 <sup>+</sup> T cell (%)	69.97 $\pm$ 9.70	74.07 $\pm$ 10.43	0.123
CD4 <sup>+</sup> T cell (%)	42.81 $\pm$ 11.16	42.80 $\pm$ 11.33	0.998
CD8 <sup>+</sup> T cell (%)	23.9 (18.95-29.8)	11.5 (8-16.8)	0.051
CD4 <sup>+</sup> T cell/CD8 <sup>+</sup> T cell	1.90 (1.25-2.55)	44.70 (36.20-51.35)	0.301
NK cell (%)	18.7 (10-30.4)	16.3 (9.7-36.75)	0.502
Amyloid protein A (mg/L)	6.2 (2.7-71.1)	5.9 (3.0-14.8)	0.354

One-way ANOVA and Mann-Whitney U test, <sup>(1)</sup>P<0.05, <sup>(2)</sup>P<0.01.

线下面积(area under the curve, AUC)>0.85。以上结果提示IgG可作为疾病活动性的标志物,也进一步验证了IgG4-RD RI评分具有较好的诊断效能。

## 讨 论

本文总结了117例IgG4-RD患者的一般情况和实验室检查结果。发现活动期和稳定期IgG4-RD患者的实验室检查结果存在差异,进一步研究发现:(1)活动组患者外周血E%、PLT、ESR、CRP、

IgG、IgG4、球蛋白、IL-6、sIL-2R较稳定组显著升高,Hb、TC、TG水平较稳定组显著降低;(2)ESR、IgG、球蛋白、IgG4-RD RI对IgG4-RD疾病活动性的评估具有较高的诊断效能。IgG可作为疾病活动性的标志物,敏感度和特异度接近IgG4-RD RI评分;(3)IgG、IgG4水平均与IgG4-RD RI呈正比,且相关性较好。

本研究提示ESR和CRP水平在IgG4-RD活动期显著升高,且ESR能较好地反映疾病的活动性。ESR和CRP作为常用的急性相反应标志物,在多种



表4 IgG4-RD 活动性评估标志物的诊断效能及 AUC

Tab 4 The diagnostic efficiency and AUC of the biomarkers for the assessment of disease activity in IgG4-RD

Biomarkers	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	AUC
ESR $\geq$ 17 mm/h	78.5	71.8	85.0	62.2	0.850
CRP $\geq$ 1.8 mg/L	70.4	62.2	78.1	52.3	0.711
IgG4 $\geq$ 1.9 g/L	78.2	68.4	83.6	60.5	0.774
IgG $\geq$ 11.6 g/L	89.1	82.6	93.4	73.1	0.918
Hb $\geq$ 125 g/L	69.0	61.9	45.5	81.3	0.699
E% $\geq$ 1.5%	69.6	64.3	79.6	51.4	0.718
PLT $\geq$ 190 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L	69.4	65.5	79.6	48.6	0.670
Globulin $\geq$ 27 g/L	79.4	77.8	90.0	60.0	0.906
IL-6 $\geq$ 3.6 pg/mL	70.9	72.4	83.0	56.8	0.772
sIL-2R $\geq$ 486 U/mL	75.0	72.4	83.0	61.8	0.793
IgG4-RD RI $\geq$ 6	92.3	86.5	93.5	84.2	0.940

自身免疫性疾病中均有升高<sup>[9-10]</sup>,在IgG4-RD中是否升高尚存在争议。有研究认为ESR能较好地反映IgG4-RD的活动度<sup>[11]</sup>。CRP水平升高多见于IgG4相关炎性动脉瘤和慢性主动脉周围炎,而IgG4相关后腹膜纤维化患者CRP多正常<sup>[12]</sup>;但也有研究提示ESR、CRP在IgG4-RD患者中无显著升高<sup>[4-5]</sup>。综上,ESR、CRP能在某种程度上反映IgG4-RD疾病活动性,ESR优于CRP,但总体特异性较低。

在临床上,IgG4也常常作为IgG4-RD疾病活动的参考标志。但激素治疗后IgG4水平降低不仅见于IgG4-RD患者,也可见于其他疾病患者,如炎症性肠病、自身免疫性肝炎等,故其为非特异性标志物<sup>[13]</sup>。IgG共分为IgG1~IgG4 4个亚型。研究表明,IgG2亚型也可作为IgG4-RD鉴别诊断的标志物<sup>[14]</sup>。本研究提示,在活动期IgG4-RD患者中,除了IgG4水平升高外,包含IgG的4个亚型在内的总IgG水平同样显著升高,球蛋白水平也同步升高。IgG4、IgG和球蛋白的表达水平均与IgG4-RD RI活动性评分呈正比。其中,IgG $\geq$ 11.6 g/L对IgG4-RD疾病活动性评估的敏感度和特异度高达89.1%和82.6%,优于IgG4、球蛋白等其他标志物,可作为临床上简便、高效的评估指标,仅次于IgG4-RD RI。此外,IgG1-3型的表达水平与疾病活动度的关系尚需进一步研究。

本研究发现,活动组患者血清IL-6和sIL-2R两种细胞因子水平均较稳定组显著升高。文献表明,血清sIL-2R和疾病活动性呈正比,可反映疗效<sup>[15]</sup>,与本文结果一致。IL-2/IL2R能促进幼稚T细胞向Th1和Th2细胞分化并维持Th1/Th2平衡<sup>[16-17]</sup>。

Th2细胞在IgG4-RD发病中起重要作用已经得到证实<sup>[18-19]</sup>,故推测IL-2R可能参与了IgG4-RD的发生发展,但具体机制尚不清楚。另一方面,有研究提示血清IL-6水平在IgG4相关血管病变患者中有升高<sup>[12]</sup>,但本研究IL-6水平与疾病活动性的关系为首次报道。本课题组在IgG4-RD患者组织中曾进行IL-6免疫组化染色,证实IL-6在组织中也有表达增高。

IgG4-RD RI是一种评估IgG4-RD疾病活动状况的综合评分,包括各个受累脏器评分和血清IgG4的评分<sup>[6]</sup>。一项15例IgG4-RD病例的队列研究中,由26位医师对IgG4-RD疾病活动性进行多次评估,通过比较PGA和IgG4-RD RI评分,证实了IgG4-RD RI是一种有效、可靠的活性评估方法<sup>[7]</sup>。本文结果与之类似,以IgG4-RD RI $\geq$ 6作为评判标准,敏感度和特异度分别可达到92.3%和86.5%。

综上,活动期IgG4-RD患者的外周血E%、PLT、ESR、CRP、IgG、IgG4、球蛋白、IL-6和sIL-2R水平显著升高,Hb、血脂水平降低。在IgG4-RD疾病活动性评估中,ESR、IgG、球蛋白、IgG4-RD RI对IgG4-RD疾病活动性的评估具有较高的诊断效率。其中,IgG4-RD RI评分具有最高的诊断效率;IgG也可作为疾病活动性的标志物,敏感度和特异度较高,是临床诊治中可靠、实用的评估方法。

## 参 考 文 献

- [1] TAKAHASHI H, YAMAMOTO M, SUZUKI C, *et al.* The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(9):

- 591-594.
- [ 2 ] DESHPANDE V, ZEN Y, CHAN JK, *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(9):1181-1192.
- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] YAMADA K, YAMAMOTO M, SAEKI T, *et al.* New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):262.
- [ 5 ] WALLACE ZS, DESHPANDE V, MATTOO H, *et al.* IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(9):2466-2475.
- [ 6 ] CARRUTHERS MN, STONE JH, DESHPANDE V, *et al.* Development of an IgG4-RD responder index [J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012:259408.
- [ 7 ] WALLACE ZS, KHOSROSHAHI A, CARRUTHERS MD, *et al.* An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(11):1671-1678.
- [ 8 ] 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, 2012:357071.
- [ 9 ] HAMANN P, SHADDICK G, HYRICH K, *et al.* Gender stratified adjustment of the DAS28-CRP improves inter-score agreement with the DAS28-ESR in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(5):831-835.
- [ 10 ] ORR CK, NAJM A, YOUNG F, *et al.* The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5:185.
- [ 11 ] CAMPOCHIARO C, RAMIREZ GA, BOZZOLO EP, *et al.* IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients [J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(2):135-145.
- [ 12 ] KASASHIMA S, KAWASHIMA A, KASASHIMA F, *et al.* Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(12):1471-1481.
- [ 13 ] CULVER EL, SADLER R, SIMPSON D, *et al.* Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5):733-743.
- [ 14 ] CHAN A, MUDHAR H, SHEN SY, *et al.* Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): Potential use in IgG4-RD assessment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(11):1576-1582.
- [ 15 ] KARIM AF, EURELINGS L, BANSIE RD, *et al.* Soluble interleukin-2 receptor: A potential marker for monitoring disease activity in IgG4-related disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:6103064.
- [ 16 ] SHAO Q, GAO H. Progress in interleukin-2 therapy for rheumatic immune diseases by regulating the immune balance of T cells [J]. *Scand J Immunol*, 2019, 90(6):e12822.
- [ 17 ] MALEK TR. The biology of interleukin-2 [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:453-479.
- [ 18 ] HEERINGA JJ, KARIM AF, LAAR J VAN, *et al.* Expansion of blood IgG4(+) B, TH2, and regulatory T cells in patients with IgG4-related disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 141(5):1831-1843.
- [ 19 ] TAKEUCHI M, SATO Y, OHNO K, *et al.* T helper 2 and regulatory T-cell cytokine production by mast cells: a key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(8):1126-1136.

(收稿日期:2020-01-20; 编辑:张秀峰)