

重视 IgG4 相关性眼眶疾病的研究

马建民 李静

【摘要】 IgG4 相关性疾病是近年被国际医学界逐渐认可并接受的一种全身性疾病的统称,其可累及全身多个组织器官,常见的受累器官为胰腺、腮腺、胆管和肝脏等,但目前有关 IgG4 与眼眶疾病之间关系的研究较为少见。近年来我们课题组主要针对 IgG4 与泪腺良性淋巴上皮病变、眼眶炎性假瘤、眼眶淋巴瘤等常见眼眶疾病之间关系进行研究,发现上述疾病的发生及发展与 IgG4 之间存在一定联系。在结合相关文献及我们课题组研究结果的基础上,本文将系统阐述 IgG4 相关性眼眶疾病的发病机制以及 IgG4 在 IgG4 相关性眼眶疾病诊断、鉴别诊断、治疗和预后中的作用,以期提高眼科医师对 IgG4 相关性眼眶疾病的认识。

【关键词】

Paying attention to the research on IgG4 related orbital disease Ma Jianmin, Li Jing. Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmama@sina.com

【Abstract】 IgG4 related disease (IgG4-RD) is a systemic disease which was named and accepted in recent years. IgG4-RD is a multiorgan-involved disease, mainly including pancreas, parotid gland, bile duct, liver, etc. The study on the relationship between IgG4 and orbital disease is relatively few. In recent years, our study group aimed directly to the relationship between IgG4 and common orbital disease, including benign lymphoepithelial lesion of lacrimal gland, idiopathic orbital inflammatory pseudotumor, orbital lymphoma, etc. We found that IgG4 was associated with the pathogenesis and progression of these diseases. This article addressed systematically the pathogenesis of IgG4 related orbital disease and evaluated the values of IgG4 in diagnosis, differential diagnosis, treatment and monitoring of these orbital diseases based on related literature and reseaching results from our study group, in order to deepen the recognition of IgG4 related orbital diseases in ophthalmologists.

【Key words】

近年来, IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 作为一种新的临床疾病得到医学界的广泛认可和接受。该病可累及全身多个组织器官,常见的受累组织器官为胰腺、腮腺、胆管、肝脏、肺及淋巴结等,其中以胰腺最为常见,眼部主要累及眼眶组织。血清学检查提示的 IgG4 增高和/或病变组织中存在大量 IgG4 阳性的浆细胞是 IgG4-RD 较为特征性的表现^[1]。迄今仅有少数文献报道有关 IgG4 与眼眶疾病之间的关系。随着对 IgG4-RD 认识的加深,进一步研究和明确 IgG4 与眼眶疾病之间的关系显得非常重要。

1 重视 IgG4 相关性眼眶病发生机制的研究

根据发现顺序和血清学水平,将 IgG 分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 4 个亚型,其中 IgG1 含量最高, IgG4 含量最低。各亚型在生物学功能、体内分布以及与免疫系统中多种效应细胞的表面受体之间相互作用等方面各不相同。健康人血清中 IgG4 仅占总 IgG 的 3% ~ 6%, 但其在体内的作用非常活跃^[2]。

有关 IgG4-RD 的发病机制方面的研究较少,主要集中于自身免疫性胰腺炎的研究上。Okazaki 等^[3]检测了 17 例自身免疫性胰腺炎患者和年龄匹配的对照者(包括 17 例酒精性慢性胰腺炎、17 例胆石相关性慢性胰腺炎及 17 例正常人)的血清自身抗体(包括抗乳铁蛋白抗体和抗碳酸酐酶 II 抗体)、淋巴细胞亚群、细胞免疫应答的 Th1/Th2 平衡性等指标,结果显示 17 例自身免疫性胰腺炎患者中 13 例患者抗核抗体和抗乳

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 002

基金项目:国家自然科学基金项目(81170875、81371052)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科与视觉科学北京市重点实验室

通信作者:马建民, Email: jmama@sina.com

铁蛋白抗体阳性,10 例患者抗碳酸酐酶 II 抗体阳性,5 例患者类风湿因子阳性,3 例患者抗平滑肌抗体阳性;与对照者比较自身免疫性胰腺炎患者外周血 HLA-DR⁺CD4⁺和 HLA-DR⁺CD8⁺T 细胞数量增加,Th1 分泌细胞因子水平升高,因此认为以抗乳铁蛋白抗体和抗碳酸酐酶 II 抗体以及 Th1 为主的免疫反应参与了自身免疫性胰腺炎的发病过程。上述实验结果支持自身免疫异常参与 IgG4-RD 的发病过程。但有少数学者认为 IgG4-RD 多见于中老年男性这一临床现象不符合自身免疫性疾病的一般特点,故认为其可能为一种过敏性疾病,但目前尚缺乏充足的证据^[4]。

最近我们课题组初步研究发现补体系统 (complement system) 可能参与了 IgG4 相关性眼眶病的发生过程。研究显示 IgG4 可直接与补体 C3 结合,通过旁路途径激活补体系统。我们对 20 例属于 IgG4-RD 的泪腺良性淋巴上皮病变 (benign lymphoepithelial lesion, BLEL) 进行研究时发现,在 BLEL 患者病变组织补体 C3 呈强阳性表达,同时患者血清中补体 C3 水平低于正常水平^[5]。日本研究小组报道了 4 例 IgG4-RD 患者,分别为自身免疫性胰腺炎、腹膜后纤维化、间质性肺病、BLEL,均同时伴有低补体血症,主要表现为血清中补体 C3 水平降低及病变组织中补体 C3 水平升高^[6]。这些研究结果提示补体系统异常可能参与了 IgG4 相关性眼眶病的发病过程,但其具体途径及机制仍需进一步研究证实。

2 认识 IgG4-RD 的诊断标准

目前,有关 IgG4-RD 的诊断标准尚未统一,且在不断更新,较公认的是 2011 年日本制定的诊断标准,包括(1)临床检查显示 1 个或多个脏器特征性的弥漫性/局限性肿大或肿块形成;(2)血液学检查显示血清 IgG4 升高(>135 mg/L);(3)组织学检查显示大量淋巴细胞和浆细胞浸润,伴纤维化以及组织中浸润的 IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞>40%,且每高倍镜视野下 IgG4 阳性浆细胞>10 个。IgG4-RD 的确定诊断条件为(1)+(2)+(3);可能诊断条件为(1)+(3);可疑诊断条件为(1)+(2)^[7]。

在诊断 IgG4-RD 过程中,IgG4 在血清中含量与其在病变组织中表达之间的相关性有待进一步研究,通过研究二者之间的关系,不仅有助于疾病的诊断,同时也有助于揭示疾病的发生机制。另外,根据眼眶疾病的自身特点,制定 IgG4 相关性眼眶病的诊断标准也是今后眼科医师的关注重点。

3 关注临床常见 IgG4 相关性眼眶病的研究

眼眶病种类多,目前有关 IgG4 与眼眶疾病的研究主要见于以下几种疾病。

3.1 泪腺 BLEL

泪腺 BLEL 是一种多发生于中年女性,以双眼受累为常见的眼眶疾病,眼睑肿胀和泪腺肿大为其主要临床特征^[8-11]。2004 年 Himi 等^[12]首次报道 BLEL 患者血清 IgG4 水平升高,至今已有多项研究证实 IgG4 与 BLEL 的相关性。我们课题组曾经收集 20 例泪腺 BLEL 患者的病例资料,发现 18 例患者血清 IgG4 升高,2 例患者未升高,升高比例为 90%。近年来通过增加观察样本量,发现血清 IgG4 升高的比例低于 90%。导致这种现象的原因尚不清楚,是患者使用糖皮质激素药物的作用,还是存在非 IgG4 相关性 BLEL,这些都需要通过增加样本量来研究和解决^[5]。

3.2 特发性眼眶炎性假瘤

特发性眼眶炎性假瘤 (idiopathic orbital inflammatory pseudotumor, IOIP) 是一种严重危害人类健康的常见眼眶疾病,可发生于任何种族和年龄,反复发作、久治不愈、并发症较多为其主要临床特征^[13-16]。

目前有关 IOIP 与 IgG4 相关性研究甚少。Wallace 等^[17]报道了 1 例 56 岁男性病例,患者有 30 年的眼眶炎性假瘤病史,组织学活检显示 IgG4 相关性改变累及到泪腺、眼外肌、脂肪组织和三叉神经;经过英夫利昔单抗初始治疗 6 个月,血清 IgG4 水平降至正常,突眼症状有所改善。但这些研究仅为个案报道,病例数量少,可信度欠佳。

我们课题组对 IOIP 发病与 IgG4 的关系进行了研究。目前除了发表 2 篇个案报道外,还对经组织病理学确诊的 44 例 IOIP 患者血清中 IgG 总量及 IgG4 表达水平进行检测,结果显示 16 例 IOIP 患者血清 IgG4 水平升高,占 36.4%,且血清 IgG4/IgG 比例为 8.9%,高于正常人的 3%~6%,提示部分 IOIP 属于 IgG4-RD;但是,二者之间的确切关系仍需进一步扩大样本量加以验证^[18-20]。

3.3 黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤

眼附属器黏膜相关性淋巴样组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤,即 MALT 淋巴瘤,是较常见的眼附属器淋巴瘤,可发生在眼眶、结膜、泪腺和眼睑等部位,多见于中老年人^[21]。迄今,MALT 淋巴瘤的具体病因及发病机制尚不十分明确。

近年来,已有少量病例研究认为眼眶 MALT 淋巴瘤可能属于 IgG4-RD 的一种^[22],也有学者认为 IgG4

相关性眼眶炎性病变可以转化为淋巴瘤, Cheuk 等^[23]推测约 10% 的 IgG4 相关性慢性硬化性泪腺炎可以发展为眼眶淋巴瘤。我们课题组曾经收治 1 例中年女性右眼眶内肿物患者, 手术切除病变标本经组织病理学检查诊断为 MALT 淋巴瘤, 其免疫组织化学染色显示 IgG(++) 和 IgG4(++) , 血清 IgG4 浓度为 318 mg/dl (正常值为 4~87 mg/dl) , 术后半年复查血清 IgG4 浓度已降至正常水平^[24]。

目前有关眼眶 MALT 淋巴瘤与 IgG4 关系的研究均为个案报道, 但我们课题组在研究 100 余例眼眶淋巴瘤组织相关性疾病中发现, IgG4 与眼眶 MALT 淋巴瘤的相关性远低于其与泪腺 BLEL 和 IOIP 的相关性。

4 重视 IgG4 在眼眶疾病中的鉴别诊断

眼眶疾病种类较多, 它们之间的鉴别诊断有时较为困难。近年来对 IgG4 与眼眶疾病之间关系的研究提示, IgG4 在一些眼眶疾病的诊断与鉴别诊断中具有重要作用^[25]。

4.1 IgG4 在泪腺 BLEL 与干燥综合征鉴别诊断中的价值

以往泪腺 BLEL 被认为可能是 Sjögren 综合征的一种亚型。我们通过对一组经组织病理学确诊 BLEL 患者进行研究, 大部分患者血浆中 IgG 水平较高, 但是所有患者血中抗 SS-A 和抗 SS-B 抗体检测结果均为阴性。免疫病理学检查发现, BLEL 有 IgG4 阳性淋巴细胞浸润, 而 Sjögren 综合征患者的组织病理学检查并未发现有 IgG4 阳性淋巴细胞浸润。这就提示泪腺 BLEL 与干燥综合征是两种性质不同的疾病。

4.2 IgG4 在眼眶淋巴瘤与眼眶炎性假瘤鉴别诊断中的价值

眼眶淋巴瘤与眼眶炎性假瘤有时不仅临床症状和体征上较为相似, 而且在 B 型超声、CT 和 MRI 等影像学上表现也相似, 仅通过临床表现和影像学检查很难将二者区分。我们课题组曾对经组织病理学确诊的 IOIP 患者与 IgG4 之间关系进行研究, 发现血清中 IgG4 表达水平升高者的比率约为 36.4% , 而所观察的一组眼眶淋巴瘤患者血清 IgG4 阳性比率远低于 36.4% , 提示检测血液中 IgG4 的水平有助于 IOIP 与眼眶淋巴瘤之间的鉴别诊断, 但是确诊仍需组织病理学证据的支持^[20]。

5 重新认识 IgG4 相关性眼眶病的治疗

糖皮质激素是 IgG4-RD 的首选治疗措施。另外硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗和硼替佐米等多

种免疫抑制剂和生物制剂也越来越多地用于复发性 IgG4-RD 患者的治疗。但是, 糖皮质激素的具体适应证、合适的初始剂量以及治疗持续时间等问题仍存在较大的争议; 停用糖皮质激素后病变的频繁复发以及药物对部分硬化性病变效果不甚理想等诸多问题均需要进一步研究探索^[26]。

对于病变累及范围较为局限的 IgG4 相关性眼眶疾病往往对糖皮质激素短期疗效满意, 停药后复发是糖皮质激素治疗的主要不足; 近年来我们提出手术切除辅以糖皮质激素治疗的方案, 临床上已经初步证实了其有效性和安全性^[10]。

6 重视 IgG4 在监测 IgG4 相关性眼眶疾病病情变化中的作用

IgG4 有可能作为监测 IgG4 相关性眼眶病病情变化的重要指标。我们课题组最近观察了一组泪腺 BLEL 患者, 发现治疗后患者病情好转程度与其血清中 IgG4 水平降低的趋势一致, 提示 IgG4 有可能作为一个监测 IgG4 相关性眼眶病病情变化的新指标。但是, 目前由于所观察病例较少, 今后需要增加样本量, 进一步研究他们之间的确切关系。此外, 血清 IgG4 的临床检测费用较高, 给部分患者带来一定经济压力, 这将限制血清 IgG4 检测的临床应用。

7 展望

IgG4 相关性眼眶病的研究刚刚起步, 其发生机制尚未完全明确, 这将是今后研究的重点问题之一。另外, 初步研究显示 IgG4 在 IgG4 相关性眼眶病的诊断和鉴别诊断中具有较为重要的价值, 今后可能是监测 IgG4 相关性眼眶病病情变化的新指标。值得注意的是所有这些初步结果均需要今后在增加观察病例样本量的基础上, 进一步研究加以验证, 希望眼科医生关注相关研究过程和结果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(4): 469-477. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.
- [3] 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.
- [4] Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis [J]. *Hepatology*, 2007, 45(6): 1538-1546. doi: 10.1002/hep.21697.

- [5] Ma JM, Li J, Ge X, et al. Clinical research on benign lymphoepithelial lesions of lacrimal gland(s) in 20 cases of Chinese patients [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(4): 493-498. doi: 10.4103/0366-6999.151102.
- [6] Kihara M, Sugihara T, Hosoya T, et al. Clinical significance of complement as a biomarker of disease activity in 4 cases of IgG4-related disease with retroperitoneal fibrosis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(6): 947-949.
- [7] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 [J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
- [8] 崔忆辛, 马建民. 良性淋巴上皮病变的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(1): 96-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.023.
- [9] 李静, 葛心, 马建民, 等. 泪腺良性淋巴上皮病变临床表现及诊断思路的研究 [J]. 临床眼科杂志, 2012, 20(3): 193-195. doi: 10.3969/j.issn.1006-8422.2012.03.001.
- [10] 崔忆辛, 葛心, 马建民, 等. 泪腺良性淋巴上皮病变治疗方式的探讨 [J]. 临床眼科杂志, 2013, 21(6): 513-515. doi: 10.3969/j.issn.1006-8422.2013.06.011.
- [11] 王霄娜, 马建民. 泪腺良性淋巴上皮病变的病因及发病机制 [J]. 国际眼科纵览, 2014, 38(3): 208-211. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2014.03.014.
- [12] Himi T, Takano K, Yamamoto M, et al. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease [J]. Auris Nasus Larynx, 2012, 39(1): 9-17. doi: 10.1016/j.anl.2011.01.023.
- [13] 李静, 马建民. 特发性眼眶炎性假瘤病因及发病机制的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(5): 471-475. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.020.
- [14] 张敬学, 马建民. 特发性眼眶炎性假瘤的诊断 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(3): 310-312. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.024.
- [15] 李静, 马建民. 特发性眼眶炎性假瘤的治疗进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(6): 571-576. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.06.022.
- [16] Jin R, Zhao P, Ma X, et al. Quantification of Epstein-Barr virus DNA in patients with idiopathic orbital inflammatory pseudotumor [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(1): e50812 [2015-08-08]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050812. doi: 10.1371/journal.pone.0050812.
- [17] Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement [J]. Surv Ophthalmol, 2012, 57(1): 26-33. doi: 10.1016/j.survophthal.2011.07.004.
- [18] 李静, 葛心, 马建民. IgG4 相关性眼眶炎性假瘤一例 [J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2014, 4(4): 225-226. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2014.04.009.
- [19] 李静, 马建民. 儿童免疫球蛋白 G4 相关性眼眶炎性假瘤 1 例 [J]. 转化医学杂志, 2014, 3(4): 252-254. doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2014.04.017.
- [20] 马建民, 李金茹, 葛心, 等. 特发性眼眶炎性假瘤患者血清中 IgG 及其亚型水平的研究 [J]. 临床眼科杂志, 2015, 23(2): 105-107. doi: 10.3969/j.issn.1006-8422.2015.02.003.
- [21] Lauer SA. Ocular adnexal lymphoid tumors [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2000, 11(5): 361-366.
- [22] Nakayama R, Matsumoto Y, Horiike S, et al. Close pathogenetic relationship between ocular immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) and ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(5): 1198-1202. doi: 10.3109/10428194.2013.823494.
- [23] Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease [J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(8): 1159-1167. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816148ad.
- [24] 李静, 马建民. IgG4 阳性的眼眶 MALT 淋巴瘤一例 [J]. 中华实验眼科杂志. (待发表)
- [25] 李静, 马建民. 免疫球蛋白 G4 相关性眼眶病的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(10): 949-954. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.022.
- [26] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease [J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 67-71. doi: 10.1097/BOR.0b013e328341a240.

(收稿日期: 2015-08-20)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和利用指南。

(本刊编辑部)