

IgG4相关口腔疾病的研究进展

王妮妮¹ 周佳佳¹ 张尽美^{1,2} 吴亚菲^{1,2} 杨靖梅^{1,2}

¹口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心,成都 610041;

²四川大学华西口腔医院牙周病科,成都 610041

通信作者:杨靖梅,Email:yjm881222@hotmail.com

【摘要】 IgG4相关性疾病(IgG4-RD)是一种非特异性慢性纤维炎症性疾病,累及全身多个器官和系统,需要结合临床表现、血清学检查和组织病理学等诊断。IgG4-RD发病率低,2018年被纳入我国第一批罕见病名录。目前,口腔相关IgG4-RD包括米库利兹病(MD)、Küttner肿瘤等,可累及硬腭、牙龈等黏膜组织。本文就IgG4-RD可能的发病机制、临床特征、诊断标准、治疗及其在口腔相关表现作一综述,以期临床工作提供帮助。

【关键词】 免疫球蛋白G4相关性疾病; 诊断标准; 临床特征; 口腔颌面部; 罕见病

基金项目: 四川省科技计划(2022NSFSC1521); 四川大学华西口腔医院基础与应用基础研究项目(RD-02-201905)

引用著录格式: 王妮妮,周佳佳,张尽美,等. IgG4相关口腔疾病的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2022,16(5):322-327.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.05.010

Research progress on IgG4-related oral disease

Wang Nini¹, Zhou Jiajia¹, Zhang Jinmei^{1,2}, Wu Yafei^{1,2}, Yang Jingmei^{1,2}

¹State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Chengdu 610041, China;

²Department of Periodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Yang Jingmei, Email: yjm881222@hotmail.com

【Abstract】 IgG4-related disease (IgG4-RD) is a non-specific chronic fibroinflammatory disease involving multiple organs and systems, which requires a combination of clinical manifestations, serological examination, and histopathology for diagnosis. IgG4-RD has a low incidence so that it was included in the first batch of rare diseases in China in 2018. At present, oral related IgG4-RD mainly includes Mikulicz's disease(MD), Küttner tumor, et al., and it can also involve hard palate, gingiva and other mucosal tissues. This article reviewed the possible pathogenesis, clinical features, diagnostic criteria, treatment and oral related manifestations of IgG4-RD in order to provide clinical guidance.

【Key words】 Immunoglobulin G4 - related diseases; Diagnostic standard; Clinical features; Oral and maxillofacial region; Rare diseases

Fund programs: Science and Technology Planning Project of Sichuan Province (2022NSFSC1521); The Research and Development Foundation of West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (RD-02-201905)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.05.010

IgG4相关性疾病(immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)是一种病因不明的慢性纤维炎症性疾病,临床表现多样,不具有特异性,易与恶性肿瘤和其他感染性疾病相混淆,且其发病率低,诊断困难,被列入罕见病名录。IgG4-RD可累及全身多个器官系统,导致受累器官肿大,组织纤维化。同时,IgG4-RD还可增加罹患肿瘤性疾病的风险。头颈部是常见的发病部位之一,主要发生于唾液腺和泪腺。本文将对IgG4-RD的研究进展,以及口腔颌面部相关临床表现作一综述,以期临床工作提供帮助。

一、发病机制

IgG4-RD的发病机制不明,可能受多种因素的影响。

1. 遗传因素:目前研究发现,IgG4-RD具有家族聚集性,遗传可能是IgG4-RD的发病机制之一。自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是最具代表性的IgG4-RD之一,现已发现多种基因与AIP具有较强的相关性,如HLA-DQB1、HLA-B8等HLA基因,以及FCRL3、KCNA3、CTLA4等非HLA基因^[1]。Kawa等^[2]发现日本人群中的AIP可能与HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01等位基因有关,而英国的一项研究发现英国人群中,HLA-DRB1*03:01-DQB1*02:01等位基因在AIP和IgG4相关慢性胆管炎中显著表达^[3]。因此,IgG4-RD遗传因素可能与人种有关。

2. 获得性免疫

(1)B淋巴细胞:IgG4-RD中B细胞的一个潜在功能是将组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II类分子上的抗原肽递呈给致病的CD4⁺T细胞。Mattoo等^[4]证实,浆母细胞和其他激活的B细胞群在IgG4-RD组织中广泛分布,且这些浆母细胞已发生广泛的高频突变,表达MHC-II类分子和高亲和力B细胞抗原受体;活化的B细胞捕获自身抗原蛋白,加工并呈递给具有致病性的CD4⁺T细胞抗原肽。

另一方面, B细胞能够分泌细胞因子、趋化因子、生长因子及促进炎症和纤维化的酶, 例如血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF), 趋化因子(C-C chemokine ligand, CCL4、CCL5和CCL11), 以及赖氨酰氧化酶2(Lysyl oxidase-like 2, LOXL2)。这些分子有助于促进T细胞、巨噬细胞和成纤维细胞的激活, 从而启动或加速疾病进展。此外, 还有研究发现浆母细胞或浆细胞分泌的抗体IgG4和IgG1可能形成免疫复合物, 通过激活补体途径造成组织损伤^[5]。

(2) T淋巴细胞: ①辅助性T细胞2(T helper cell 2, Th2): 研究表明, 在IgG4-RD中, Th2免疫应答活跃, 并且Th2相关细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5和IL-13]、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)相关细胞因子IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的产生增加^[6]。IL-10及Th2型细胞因子的增加都可以诱导IgG4和IgE特异性地类别转换重组, 从而参与IgG4-RD的发病机制。②滤泡辅助性T细胞(T follicular helper, Tfh): 属于CD4阳性T细胞亚群, 在生发中心形成、B细胞成熟和激活等多种过程中发挥重要作用。Tfh分为Tfh1、Tfh2和Tfh17共3个亚群。其中Tfh1细胞和Tfh2细胞能表达程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1), 该蛋白与IgG4-RD疾病活动度、血清中IgG4浓度相关^[5]。在IgG4-RD中, 活化的Tfh2细胞显著增加, 与受累器官和血清IgG4水平呈正相关。经过糖皮质激素治疗后, 活化的Tfh2细胞明显数量减少, 表明这类T细胞亚群可能参与IgG4-RD的发病机制^[7]。

(3) CD4⁺细胞毒性T淋巴细胞(CD4⁺ cytotoxic T-lymphocytes, CD4⁺ CTL): 具有细胞溶解特性的独特亚群。Maehara等^[8]在IgG4-RD患者的外周血中发现了CD4⁺ CTL的寡克隆扩增, 并且进一步证实了它们在组织中的存在。CD4⁺ CTL通过表达穿孔素、颗粒酶A和颗粒酶B来驱动细胞毒性, 同时还分泌促纤维化分子, 如IL-1 β 、TGF- β 和 γ 干扰素(interferon- γ , INF- γ), 导致组织的纤维化病变。

3. 固有免疫: 最新研究发现, 固有免疫细胞参与IgG4-RD从炎症期向纤维化阶段的转化。在IgG4-RD纤维化过程中, 炎症反应期的淋巴细胞和固有免疫细胞逐渐被间质细胞取代, 从而导致组织的纤维化和器官的损伤^[9]。同时, 在IgG4-RD患者病变区可检测到嗜碱性粒细胞, 嗜碱性粒细胞可诱导单核巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞, M2型巨噬细胞通过表达促纤维化细胞因子, 如IL-10、IL-13、IL-33和CCL18, 激活Th2免疫反应, 参与IgG4-RD的发病过程; 同时嗜碱性粒细胞还可激活Toll样受体(Toll-like receptor, TLR), TLR的产生不仅可诱导B细胞产生IgG4, 还刺激巨噬细胞诱导B细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)产生IgG4^[6]。

4. 其他

(1) 自身抗原: IgG4-RD中至少发现11个自身抗原, 但它们的致病作用尚不清楚。抗乳铁蛋白(anti-lactoferrin, ALF)和碳酸酐酶II(carbonic anhydrase II, CA-II)抗体是AIP中最常见的自身抗体^[10]。Du等^[11]通过质谱鉴定抑制素(prohibitin, PHB)为IgG4-RD的潜在自身抗原。同时, 人半

乳糖凝集素(galectin)-3、膜黏连蛋白(annexin)A11^[12]也被证实是IgG4-RD的自身抗原。这些抗原的发现支持IgG4-RD是一种自身免疫疾病的假设。

(2) 幽门螺杆菌感染: Kountouras等^[13]在2005年首先报道了幽门螺杆菌可能参与AIP的发病机制, 实验发现, 胰管上皮细胞分泌的人碳酸酐酶II(carbonic anhydrase II, CA II)与幽门螺杆菌 α -CA的结构同源, 表明胃幽门螺杆菌通过分子模拟在遗传易感个体中触发AIP。随后, Frulloni等^[14]观察到约95%的AIP患者中幽门螺杆菌纤溶酶原结合蛋白(plasminogen binding protein, PBP)抗体呈阳性, 进一步发现PBP的分子结构与泛素连接酶E3成分N-识别蛋白2(ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2, UBR2)类似, 而这种蛋白在人胰腺腺泡细胞中高度表达。因此, 幽门螺杆菌可能通过自身蛋白与胰腺组织之间的分子模拟机制参与AIP的发生、发展。

(3) 环境因素: 研究表明, 石棉所导致的免疫失调可能是IgG4-RD的病因之一^[15]。Otsuki等^[16]报道长期接触石棉会导致Treg细胞功能障碍。此外, 石棉暴露可通过诱导持续的Th2反应或通过IgE活化肥大细胞从而诱发IgG4-RD。

二、临床特征

1. 临床与病理学表现: Wallace等^[17]将IgG4-RD分为4种类型, 即胰肝胆管疾病(31%)、腹膜后纤维化或主动脉炎(24%)、头颈部受限疾病(24%)和全身受累Mikuliz综合征(22%), 其中全身受累Mikuliz综合征可累及泪腺、唾液腺、胰腺、胸膜、肺和肾, 多见于老年男性, 血清中IgG4相较于其他类型更高。

IgG4-RD临床和病理学表现不具有特异性, 常见受累器官肿胀或出现哮喘、湿疹等过敏症状, 或出现腹痛、体重减轻和疲劳等表现。IgG4-RD的病理学表现为淋巴细胞密集浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎及轻至中度嗜酸性粒细胞浸润^[17]。实验室检查约70% IgG4-RD患者血清IgG4水平升高, 1/3患者表现血液嗜酸性粒细胞增多, 抗核抗体阳性以及补体水平降低。20%患者可检测到C-反应蛋白等炎症急性期反应物; 60%患者出现血清IgE水平增高, 以及由于IgG总水平升高导致的高丙种球蛋白血症^[18]。此外, 随着医学检验技术的提高, 一些新型标志物在IgG4-RD中特异性表达: 当患者血清中IgG2浓度高于5.3 g/L时, 眼眶IgG4-RD特异性达91.7%; 另外, 定量聚合酶链式反应测定外周血中IgG4:IgG RNA比值可准确区分IgG4相关性胆管炎和其他肝胆疾病, 特异性高达99%^[5]。

2. 影像学检查: 影像学检查可全面观察受累器官的数目、大小及形态, 在诊断、鉴别诊断、评估疗效和长期随访中起重要作用。在计算机断层扫描(CT)上, IgG4-RD受累的器官增大或呈假瘤样改变。在T2加权磁共振成像(MRI)上, IgG4-RD涉及的病灶通常为低信号, 能反映细胞的增多和纤维化, 但是这些表现在影像学上的表现是非特异性的, 所以影像学检查对IgG4-RD的诊断具有局限性。

随着放射医学的发展, 研究者们发现炎症细胞和淋巴细

胞的浸润可导致 IgG4-RD 患者对 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (^{18}F -fl-uoro-deoxyglucose, ^{18}F -FDG) 的摄取增加,因此 ^{18}F -FDG 正电子发射断层显像 (FDG-PET)/CT 可通过显示全身器官受累情况来诊断 IgG4-RD,并与其他疾病相鉴别^[19]。Berti 等^[19]通过评估 IgG4-RD 患者的 FDG 积累模式及治疗后 FDG 摄取变化,证实 FDG-PET 是目前评估 IgG4-RD 活动性的重要辅助诊断工具之一。

三、诊断

为了便于临床医生认识这种新的疾病,快速与其他疾病相鉴别,2011年,Umehara 和 Okazaki 等^[20]通过对 IgG4-RD 患者的临床症状、实验室结果和活检标本进行详细分析,建立 IgG4-RD 的综合诊断标准:(1)弥漫性或局限性肿大、肿块、结节和/或肥大性病变累及单个或多个器官;(2)血清 IgG4 水平升高($\geq 135\text{ mg/dL}$);(3)在高倍视野下组织学检查中存在 10 个以上 IgG4 阳性浆细胞或 IgG4⁺/IgG⁺ 比值高于 40%。

Varghese 等^[21]研究发现,IgG4 升高对 IgG4-RD 的诊断不具有特异性,IgG4 升高也可发生于嗜酸性肉芽肿伴多血管炎、淋巴瘤等,且 IgG4 阳性浆细胞的数量因器官而异,同时部分患者不能进行病理学检查。为了解决这一问题,2017 年包括胃肠、胰腺、胆道、风湿科、眼科和呼吸科等日本医学会公布了 IgG4-RD 的综合诊断标准(图 1)^[22]。

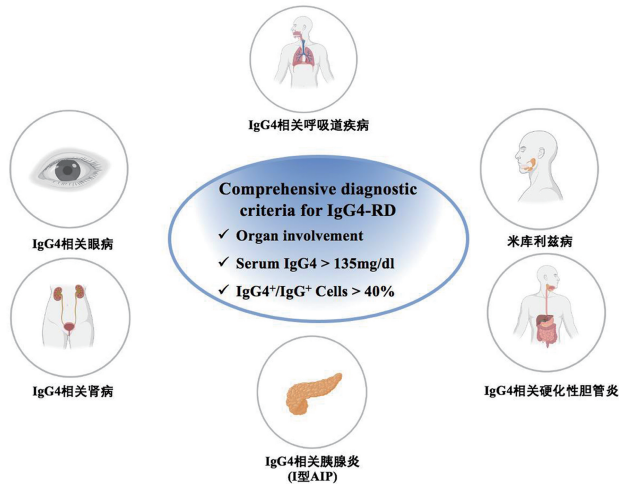


图 1 日本医学会 IgG4-RD 综合诊断标准(2017年)^[22]

2019 年美国风湿病学会 (ACR) 与欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 联合发布了 IgG4-RD 的分类标准^[23],其中包括一系列如发热、坏死性血管炎等绝对排除标准,其诊断灵敏度相较于以往其他标准提高了近 10%。但此标准条目多且复杂,目前仅作为辅助诊断标准,其更适用于试验研究以及流行病学调查。2021 年,我国首次发布《IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识》(表 1)^[24],参考 2001 年牛津循证医学中心制定的证据级别分类和推荐强度。基于 2011 年日本制定的 IgG4-RD 综合诊断标准及 2019 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 指定的 IgG4-RD 分类标准,并根据影像学检查和特征性的病理学改变进行综合诊断。

四、口腔常见 IgG4 相关性疾病

1. 米库利兹病 (Mikulicz's disease, MD): IgG4-RD 中涉及泪腺和主要唾液腺的疾病,在过去常被称为“米库利兹病”或“米库利兹综合征”。随着研究的进展,Yamamoto 等^[25]发现 MD 患者的腺体有 IgG4 阳性浆细胞浸润,因此 MD 又被称为 IgG4 相关泪腺炎和唾液腺炎。

临床上,MD 常表现为双侧对称性、无痛性泪腺及大唾液腺(腮腺和颌下腺)的肿胀,少部分患者可累及泪腺疾病或单侧颌下腺。同时伴有唾液腺之外的病变,如 AIP、腹膜后纤维化、自身免疫性垂体炎。此外,多数 MD 患者还存在支气管哮喘、慢性鼻炎等过敏性疾病^[26]。

MD 和舍格伦综合症的临床表现具有一定的相似性,泪腺和唾液腺出现肿胀,同时伴有口干。但是,舍格伦综合征腺体的反复肿胀可自行消退,而米库利兹病腺体的肿胀却是持续的。组织病理学上,舍格伦综合征是以淋巴细胞浸润外分泌腺和破坏腺体组织为特征,而 MD 是以 IgG4 阳性浆细胞浸润和血清 IgG4 水平升高为特征。此外,舍格伦综合征中存在自身抗体,如抗 SS-A/Ro 和抗 SS-B/La 抗体,但这些自身抗体在 MD 中表达为阴性^[27]。

2. Küttner 肿瘤:颌下腺的 IgG4-RD 被称为 Küttner 瘤 (Küttner tumor, KT),也称为慢性硬化性颌下腺炎或慢性硬化性涎腺炎,由 Küttner 在 1886 年首次报道,是一种罕见的良性肿瘤样病变,好发于中老年男性。其确切病因不明,目前已被提出的有涎腺导管阻塞、涎腺结石、唾液分泌障碍和自身免疫性疾病等。临床检查中 KT 定位明确,主要表现为颈部质硬、无痛的双侧不对称或单侧肿块,少有唾液腺之外的病变,此外,少部分 KT 患者可出现与进食相关的反复发作的疼痛与肿胀。KT 主要病理表现为颌下腺纤维化、硬化性涎腺炎以及涎腺导管破坏。临床上常与颈部恶性肿瘤混淆,可通过细针穿刺细胞学检查 (fine-needle aspiration cytology, FNAC) 及动态对比增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 等进行鉴别诊断^[28]。

3. 其他: IgG4-RD 还可见于腭部、舌部、口底和牙龈组织。Khurram 等^[29]报道了 1 例 45 岁女性因舌体红斑和结节、淋巴结肿大、皮肤无症状皮疹就诊,最初诊断为鳞状细胞癌,通过组织学检查以及血清 IgG4 水平升高,诊断为 IgG4-RD。Gontarz 等^[30]报道在 IgG4-RD 发病过程中出现牙齿脱落。1 例 30 岁男性在 2 年内出现左上颌第二前磨牙及左上颌第一磨牙的相继脱落,牙槽窝内可见炎性肉芽组织,颈部淋巴结肿大,最初诊断为淋巴瘤,对左上颌第二前磨牙及左上颌第一磨牙 25、26 牙槽黏膜进行活检确诊为 IgG4-RD。Bukhari 等^[31]报道了 1 例 66 岁女性 IgG4-RD 患者,表现为类似非霍奇金淋巴瘤的硬腭肿胀:双侧下颌下腺无痛性肿大;硬腭黏膜弥漫性双侧肿胀,颜色为紫红色,质软,无压痛、出血和分泌物,硬腭肿块活检怀疑为淋巴样细胞的非典型增生,免疫组化证实是 IgG4-RD。以上病例说明,IgG4 相关性疾病应纳入临床上非典型炎症性口腔疾病的鉴别诊断中,以避免误诊。

不同器官 IgG4-RD 可在同一阶段发生也可相继出现。

表1 IgG4相关性疾病诊治中国专家共识推荐意见^[24]

序号	推荐意见	证据级别
1	建议由风湿免疫科主导,多学科联合共同完成IgG4-RD的诊断、评估、治疗和随访	
2	建议依据2011年日本制定的IgG4-RD综合诊断标准及2019年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的IgG4-RD分类标准进行诊断	
3	血清IgG4升高是IgG4-RD诊断和病情评估的重要指标,但其诊断的特异性不高	
4	影像学检查对IgG4-RD受累器官的诊断和评估有重要的辅助作用,应根据患者受累部位选择适当的检查方法	
5	特征性的病理改变是诊断IgG4-RD的重要依据,病理检查对鉴别诊断排除模拟疾病亦至关重要,因此建议有条件者应行组织活检	
6	确诊IgG4-RD的患者应行疾病活动度和严重性的评估	
7	有症状且病情活动的IgG4-RD患者应接受治疗,无症状但重要脏器受累并进展的患者亦需及时治疗	
8	糖皮质激素是治疗IgG4-RD的一线药物	同质队列研究的系统评价
9	免疫抑制剂与糖皮质激素联合使用较单用糖皮质激素更有效控制疾病,减少IgG4-RD患者的复发	单个队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
10	难治性或复发性IgG4-RD可选用生物制剂	单个队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
11	IgG4-RD复发者的治疗方案需根据患者复发器官、既往用药等情况重新制定	基于经验未经严格论证的专家建议
12	IgG4-RD特殊情况时手术治疗是可选择的治疗方法之一	病例系列研究(包括低质量队列和病例对照研究)

注:本共识治疗部分证据分级和推荐强度参考2001年牛津循证医学中心制定的证据分级与推荐强度;1为一般推荐意见;2~12为具体推荐意见。

所有IgG4-RD在受累器官中均表现出淋巴细胞浸润、席纹纤维化、闭塞性静脉炎和大量IgG4细胞浸润。口腔相关IgG4-RD作为头颈部受限IgG4-RD和全身受累MD的一部分,相较于其他IgG4-RD,多见于老年男性,与胆道和胰腺IgG4-RD相反,纤维化和闭塞性静脉炎并不明显。目前,口腔相关IgG4-RD诊断主要基于组织病理学检查。MD和KT多采用颌下腺活检,其敏感性、特异性和准确性高,可检测到具有生发中心的淋巴细胞浸润、腺泡破坏,以及IgG4阳性浆细胞浸润,当大唾液腺活检困难时,有时可采用小唾液腺活检,如唇腺活检。此外,当KT表现为严重颌下腺纤维化时,可切除颌下腺已明确诊断,但KT的某些病理学特征与颌下腺恶性淋巴瘤相似,需谨慎判断^[26]。

五、治疗

1. 无症状IgG4-RD的治疗: Al-Mujaini等^[32]指出,若仅有轻微症状和体征的IgG4-RD患者,如肺部小结节或轻度淋巴结肿大,可不予以治疗。IgG4-RD国际治疗指南提出,无症状性淋巴结肿大或仅表现为轻度颌下腺肥大,观察随访即可;如实验室或放射学检查证实存在重要器官,如胰腺、纵隔、肾脏、主动脉或主动脉周围等器官受累,需要进行及时有效地治疗;部分患者因为眶周或颌下腺肿胀影响美观,也可进行治疗^[33]。

2. 应急治疗:当IgG4-RD对某些器官造成不可逆的损害时,需进行应急治疗。包括给予中等至高等剂量的糖皮质激素,如果患者有糖皮质激素禁忌证,可选择利妥昔单抗(rituximab, RTX)替代。当药物治疗不能迅速解除器官功能障碍等应急情况时,需进行手术干预,如IgG4相关性腹膜后纤维化导致输尿管梗阻而引起急性肾衰竭时,可置入输尿管

支架;IgG4相关性硬化性胆管炎引起严重胆道梗阻时,置入支架可快速减轻黄疸^[33]。

3. 治疗方法

(1) 药物治疗:糖皮质激素是缓解活跃期IgG4-RD患者的一线药物,但其作用机制尚不清楚。Iguchi等^[34]发现,糖皮质激素受体在IgG4-RD患者的颌下腺和肾脏的成纤维细胞、CD4⁺T细胞内呈高表达,但在糖皮质激素治疗无效的非IgG4-RD疾病如舍格伦综合征、涎石症患者的颌下腺或肾脏中未见糖皮质激素受体,已知糖皮质激素可能通过与细胞质内的糖皮质激素受体结合形成复合物,进入细胞核内介导抑炎基因的表达。每天0.4~0.6 mg/kg泼尼松或泼尼松龙是常见的初期治疗方法,持续3~4周,然后逐渐减少剂量,最终保持2.5~10 mg/d的剂量以防止复发^[33]。一项2017年发表的前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)发现,在对IgG4-RD患者的治疗中,虽然高剂量(每天0.8~1.0 mg/kg)和中剂量(每天0.5~0.6 mg/kg)糖皮质激素的疗效和安全性在统计学上未见显著差异。但考虑到长期应用高剂量糖皮质激素的不良影响,建议对于大多数患者而言,中剂量是首选。高剂量糖皮质激素适用于受累器官较多、IgG4-RD反应指数评分较高的患者^[35]。

同时,免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、环磷酰胺)已被用于防止疾病的复发,以及减轻长期使用糖皮质激素所导致的不良反应,一般与糖皮质激素联合应用。免疫抑制剂可以调节免疫过程,如甲氨蝶呤可以通过调节Th1/Th2、Th17/Treg的表达来抑制自身免疫反应^[36],因此对IgG4-RD治疗有效。研究报道,糖皮质激素联合环磷酰胺治疗IgG4-RD效果优于单独使用糖皮质激素,且远期复发率更低,但是长

期使用环磷酰胺是否具有副作用还需进一步评估^[37]。一项RCT显示,糖皮质激素联合霉酚酸酯治疗IgG4-RD患者也是有效的,与单独使用糖皮质激素相比,其对防止复发更有效^[38]。

RTX是一种抗CD20抗体,通过抗体介导的细胞毒作用等多种机制靶向消除B细胞,从而抑制IgG4-RD的发展^[39]。自2010年第一次被报道后一直应用于临床,是公认的治疗IgG4-RD的二线药物。RTX单独用于治疗IgG4-RD是一种有效的方法,尤其对于一些常规免疫抑制剂治疗无效的患者。此外,RTX维持治疗在降低复发率方面优于糖皮质激素+免疫抑制剂联合治疗^[40]。

(2)手术治疗:手术切除是IgG4-RD治疗的方法之一,其适应证取决于所累及器官的解剖位置和邻近结构。由于IgG4-RD的主要特征是单个或多个器官肿胀,常被人们怀疑是恶性肿瘤,手术治疗主要用于切除位于胰腺、肾脏、肺、胆管和前列腺的肿块。在这些患者中,在手术切除后根据组织病理学结果才被诊断为IgG4-RD。长期的、高度纤维化的病变可能对目前可用的药物反应不佳而适合手术治疗。

4. IgG4-RD相关口腔疾病的治疗:IgG4-RD相关口腔疾病的治疗尚无统一方案,以对症治疗为主,糖皮质激素是其治疗的一线药物。张琪等^[41]对21例头颈部IgG4-RD患者使用糖皮质激素,随访过程中可见受累腺体病情得到控制。对于腺体硬化程度较高且功能基本丧失的病例,需要手术切除,预防腺体进一步恶化,且术后需给予药物维持治疗。史雨林等^[42]对1例KT患者行颌下腺切除术后给予糖皮质激素,症状得到控制,免疫学指标趋向正常。但由于口腔相关IgG4-RD诊断困难,难以根治,针对该疾病的最佳治疗方法尚需进一步研究。

六、总结

IgG4-RD作为一种免疫炎症性疾病,发病机制尚不明确,常累及全身多个器官,在口腔中常累及唾液腺、硬腭和牙龈等,临床表现无特异性,极易与其他疾病混淆。因此,临床医生应提高口腔相关IgG4-RD的认识,减少漏误诊,使患者及早得到规范治疗,病情得以控制,提高生活质量,改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王妮妮:查阅文献、文章主体撰写、文章修改;周佳佳:文章修改;张尽美、吴亚菲:文章修改及审校;杨靖梅:主题设计、文章修改、审校,对文章整体负责,监督管理

参 考 文 献

- [1] Ishikawa Y, Terao C. Genetic analysis of IgG4-related disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30 (1): 17-23. DOI: 10.1080/14397595.2019.1621000.
- [2] Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(5): 1264-1269. DOI: 10.1053/gast.2002.33022.
- [3] Culver EL, Hurst JM, Cargill T, et al. Human leucocyte antigen associations in IgG4-related disease and primary sclerosing cholangitis stratified by IgG4 levels, in a Multicenter UK Cohort [J]. *J Hepatology*, 2016, 64(2): S646. DOI: 10.1016/s0168-8278(16)01205-8.
- [4] Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3): 679-687. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.034.
- [5] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease [J]. *BMJ*, 2020, 369:m1067. DOI: 10.1136/bmj.m1067.
- [6] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2021.693192.
- [7] Kubo S, Nakayamada S, Zhao J, et al. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(3): 514-524. DOI: 10.1093/rheumatology/kex455.
- [8] Maehara T, Mattoo H, Ohta M, et al. Lesional CD4⁺ IFN- γ ⁺ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 377-385. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209139.
- [9] 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. DOI: 10.1080/14397595.2018.1536364.
- [10] Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. The front line of research into immunoglobulin G4-related disease - Do autoantibodies cause immunoglobulin G4-related disease? [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 214-218. DOI: 10.1080/14397595.2018.1558519.
- [11] Du H, Shi L, Chen P, et al. Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease [J]. *PloS One*, 2015, 10(5): e0125331. DOI: 10.1371/journal.pone.0125331.
- [12] Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease [J]. *Gut*, 2018, 67(4): 728-735. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314548.
- [13] Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 196-207. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x.
- [14] Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(22): 2135-2142. DOI: 10.1056/NEJMoa0903068.
- [15] Onishi Y, Nakahara Y, Hirano K, et al. IgG4-related disease in asbestos-related pleural disease [J]. *Respir Case Rep*, 2015, 4(1): 22-24. DOI: 10.1002/rcr.2.142.
- [16] Otsuki T, Maeda M, Murakami S, et al. Immunological effects of silica and asbestos [J]. *Cell Mol Immunol*, 2007, 4(4): 261-268.
- [17] Wallace ZS, Zhang Y, 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. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214603.
- [18] Carballo I, Gonzalez-Quintela A, Sopena B, et al. Immunoglobulin G4-related disease: What an allergist should know [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021, 31(3): 212-227. DOI: 10.18176/jiaci.0633.
- [19] Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of ¹⁸F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(12): 2084-2092. DOI: 10.1093/rheumatology/kez234.
- [20] 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.
- [21] Varghese JL, Fung AWS, Mattman A, et al. Clinical utility of serum IgG4 measurement [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 506: 228-235. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.001.
- [22] Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. How to diagnose IgG4-related disease [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, 76(11): e46. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211330.
- [23] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 77-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [24] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726.
- [25] Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(2): 227-234. DOI: 10.1093/rheumatology/keh447.
- [26] Kamiński B, Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: A review of the literature [J]. *Reumatologia*, 2020, 58(4): 243-250. DOI: 10.5114/reum.2020.98437.
- [27] Kamiński B. Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome as the main autoimmune disorders involving salivary glands [J]. *Medical Studies/Studia Medyczne*, 2020, 36(3): 211-218. DOI: 10.5114/ms.2020.99545.
- [28] Baba D, Sotome K, Maeda I, et al. A case report of Kuttner tumor mimicking a malignant tumor, leading to overtreatment [J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(5): e04120. DOI: 10.1002/ccr3.4120.
- [29] Khurram SA, Fernando M, Smith AT, et al. IgG4-related sclerosing disease clinically mimicking oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115(2): e48-e51. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.04.011.
- [30] Gontarz M, Wszyńska-Pawelec G, Zapala J, et al. IgG4-related disease in the head and neck region: Report of two cases and review of the literature [J]. *Pol J Pathol*, 2016, 67(4): 370-375. DOI: 10.5114/pjp.2016.65871.
- [31] Bukhari A, Magnuson B, Lerman MA. IgG4-related disease mimicking extranodal lymphoma of the hard palatal mucosa: A case report and review of the literature [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 126(4): e198. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.05.022.
- [32] Al-Mujaini A, Al-Khabori M, Shenoy K, et al. Immunoglobulin G4-related disease: An update [J]. *Oman Med J*, 2018, 33(2): 97-103. DOI: 10.5001/omj.2018.20.
- [33] 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. DOI: 10.1002/art.39132.
- [34] Iguchi T, Takaori K, Mii A, et al. Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 890-899. DOI: 10.1038/s41379-018-0036-4.
- [35] Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: A preliminary randomized controlled trial [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(5): 639-646. DOI: 10.1111/1756-185X.13088.
- [36] Zhao Z, Hua Z, Luo X, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113074. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113074.
- [37] Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6195. DOI: 10.1038/s41598-017-06520-5.
- [38] Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: A randomized clinical trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1): 52-60. DOI: 10.1093/rheumatology/key227.
- [39] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1171-1177. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
- [40] Omar D, Chen Y, Cong Y, et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(4): 718-726. DOI: 10.1093/rheumatology/kez380.
- [41] 张琪, 南欣荣, 闫星泉, 等. IgG₄相关疾病21例临床分析 [J]. *口腔疾病防治*, 2022, 30(4): 258-265. DOI: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.005.
- [42] 史雨林, 郭威孝, 商洪涛, 等. IgG₄相关性疾病1例并文献复习 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2018, 34(3): 421-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3733.2018.03.032.

(收稿日期:2022-05-16)

(本文编辑:王嫚)