

# 血清 IgG4 在不同疾病患者中的表达

张意兰<sup>1,2</sup>, 王智峰<sup>1</sup>, 陈 宁<sup>1△</sup>

(1. 北京大学人民医院消化内科, 北京 100044; 2. 郑州人民医院消化内科, 郑州 450003)

**[摘要]** **目的:**探讨血清 IgG4 在不同疾病患者中的表达, 以及其在 IgG4 相关性疾病患者治疗前后的变化和临床意义。**方法:**选择北京大学人民医院 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日就诊患者中进行血清 IgG4 检验的 620 例患者为研究对象进行回顾性分析, 按照病种的不同分为普通疾病组、自身免疫性疾病组及 IgG4 相关性疾病组; 胰腺疾病患者分为自身免疫性胰腺炎组及胰腺癌组; 按照疾病治疗阶段不同将 IgG4 相关性疾病患者再分为治疗前组及治疗后组; 分别分析对比各组患者血清 IgG4 的表达。**结果:**普通疾病组的患者血清 IgG4 水平中位数为 0.480 (0.005, 50.400) g/L, 自身免疫性疾病组患者血清 IgG4 水平中位数为 0.406 (0.003, 18.700) g/L, IgG4 相关性疾病组患者血清 IgG4 水平中位数为 5.200 (0.046, 46.000) g/L, 明显高于普通疾病组及自身免疫性疾病组, 与该两组患者血清 IgG4 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 普通疾病组与自身免疫性疾病组患者血清 IgG4 水平相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。胰腺疾病患者中, 自身免疫性胰腺炎组患者血清 IgG4 水平中位数为 3.735 (0.063, 46.000) g/L, 胰腺癌组患者血清 IgG4 水平中位数为 0.438 (0.056, 1.130) g/L, 自身免疫性胰腺炎组患者血清 IgG4 水平高于胰腺癌组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。在 IgG4 相关性疾病患者中, 治疗前患者组血清 IgG4 水平中位数为 6.540 (1.330, 34.100) g/L, 治疗后患者组血清 IgG4 水平中位数为 3.705 (0.208, 30.200) g/L, 血清 IgG4 水平在患者治疗后下降, 低于治疗前水平, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。**结论:**不同疾病类型的患者血清 IgG4 表达不同, 在自身免疫性胰腺炎及 IgG4 相关性疾病中, 患者血清 IgG4 表达明显升高, 通过检测患者血清 IgG4 水平的高低, 可以为不同疾病的鉴别诊断提供依据; 在 IgG4 相关性疾病中, 血清 IgG4 水平在治疗后表达明显下降, 血清 IgG4 有可能作为评估 IgG4 相关性疾病疗效的指标之一。

**[关键词]** IgG4; IgG4 相关性疾病; 自身免疫性疾病; 血清

**[中图分类号]** R593 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2017)06-0961-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-167X.2017.06.005

## Expression of serum IgG4 in patients with different diseases

ZHANG Yi-lan<sup>1,2</sup>, WANG Zhi-feng<sup>1</sup>, CHEN Ning<sup>1△</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate serum IgG4 levels in different diseases and the changes of serum IgG4 levels in post treatment of IgG4 related disease. **Methods:** Clinical data of 620 patients who received investigation of serum IgG4 in Peking University People's Hospital from January 1, 2015 to March 31, 2016 were collected retrospectively. According to the difference of the diseases, they were divided into common group of diseases, autoimmune diseases and IgG4 related diseases; pancreatic disease patients were divided into autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer group; According to different treatment stages of the disease, the patients with IgG4 related diseases were divided into pretreatment group and post treatment group. And the expressions of the patients' serum IgG4 levels in different groups were analyzed. **Results:** The median serum IgG4 level in the group of the patients with common diseases was 0.480 (0.005, 50.400) g/L, in the group of autoimmune disease was 0.406 (0.003, 18.700) g/L, in the group of IgG4 related diseases was 5.200 (0.046, 46.000) g/L, which was significantly higher in the group of IgG4 related diseases than the other two groups, and there was obvious statistical significance in serum IgG4 levels between the group of IgG4 related diseases and the other two groups ( $P < 0.01$ ); There was no obvious difference in serum IgG4 levels between the common disease group and the autoimmune disease group, and there was no obvious statistical difference in serum IgG4 levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). In the patients with IgG4 related diseases, the median serum IgG4 level in the group of pretreatment patients was 6.540 (1.330, 34.100) g/L, and 3.735 (0.063, 46.000) g/L in the post treatment patients. Serum IgG4 levels decreased in post treatment group, significantly lower than in pretreatment, there was obvious statistical difference in serum IgG4 levels between the two groups ( $P < 0.01$ ). The median serum IgG4 level in the group of patients with autoimmune pan-

△ Corresponding author's e-mail, chenning79@139.com

网络出版时间:2017-11-6 9:30:58 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20171106.0930.006.html>

creatitis was 3.735 (0.063, 46.000) g/L, and 0.438 (0.056, 1.130) g/L in the group of patients with pancreatic cancer, which was significantly higher in the group of patients with autoimmune pancreatitis than the others, and there was obvious statistical difference in serum IgG4 levels between the two groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Serum IgG4 levels in patients with different diseases were different, and were significantly higher in patients with autoimmune pancreatitis and IgG4 related diseases, so serum IgG4 levels can provide the basis for the differential diagnosis of different diseases; Serum IgG4 levels in patients with IgG4 related diseases decrease significantly after treatment, so it can be used as an important index to evaluate the curative effect of IgG4 related diseases.

**KEY WORDS** IgG4; IgG4 related disease; Autoimmune diseases; Serum

IgG 抗体有 4 个亚型,其中 IgG4 血清浓度最低,平均为 0.003 ~ 0.004 g/L<sup>[1]</sup>,IgG4 是一种在结构和功能上都很独特的抗体。抗原暴露所致的免疫失衡和自身抗体的形成均可能触发 IgG4 相关性疾病 (IgG4 related disease, IgG4-RD)<sup>[2-3]</sup>,该病多以血清 IgG4 显著升高及病损组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润和纤维化为特征。近年来研究发现,在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中亦存在 IgG4 型自身抗体或 IgG4 阳性浆细胞的浸润<sup>[4]</sup>,这就给两者在临床鉴别诊断及治疗造成一定的困难。自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) 是一种与自身免疫有关的慢性胰腺炎症, AIP 作为最先发现的一种 IgG4-RD, 1995 年由 Yoshida 等<sup>[5]</sup>提出,并逐渐以一个全新的临床疾病独立分型受到越来越多的关注。本文旨在通过研究不同疾病患者中血清 IgG4 水平的高低及在同一疾病不同治疗阶段表达的差异性,试图发现其在临床诊断及治疗中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日就诊于北京大学人民医院进行血清 IgG4 检测的 620 例患者的病例资料进行回顾性分析,其中确诊自身免疫疾病患者 222 例,男 74 例,女 148 例,年龄 15 ~ 83 (55 ± 16) 岁;确诊 IgG4-RD 患者 47 例,男 33 例,女 14 例,年龄 40 ~ 80 (60 ± 10) 岁;同时排除以上两种疾病的普通患者 351 例,男 177 例,女 174 例,年龄 14 ~ 95 (57 ± 17) 岁。在 47 例确诊 IgG4-RD 患者组中,随访患者 24 例,男 17 例,女 7 例,年龄 40 ~ 80 (60 ± 9.7) 岁,随访时间为 1 ~ 11 个月,平均随访时间为 5.2 个月。

### 1.2 方法

所有患者均采用速率散射比浊法进行血清 IgG4 检测,对 620 例患者按照不同疾病分类进行分组 (1 组:普通患者;2 组:自身免疫疾病患者;3 组: IgG4-RD 患者),对 3 个组患者的血清 IgG4 水平进

行对比,分析不同疾病组患者的血清 IgG4 水平的变化情况。对其中 24 例随访的 IgG4-RD 患者,均给予肾上腺皮质激素类药物和/或免疫抑制剂治疗,在治疗前后均进行血清 IgG4 检测,对患者治疗前后的血清 IgG4 水平进行对比,分析治疗前后患者血清 IgG4 水平的变化情况。把 49 例胰腺疾病患者分为两组, A 组为 21 例 AIP 患者, B 组为 28 例胰腺癌患者,对两组患者血清 IgG4 水平进行对比,分析两组患者的血清 IgG4 水平的变化情况。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,血清 IgG4 结果呈偏态分布,采用中位数 (最小值,最大值) 表示,多组样本间两两比较采用 Nemenyi 检验,配对比较采用 Wilcoxon 带符号秩和检验方法,两组独立样本比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。所有检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同疾病患者组血清 IgG4 水平比较

普通疾病组患者 IgG4 水平中位数为 0.480 (0.005, 50.400) g/L, 自身免疫疾病组患者 IgG 4 水平中位数为 0.406 (0.003, 18.700) g/L, IgG4 相关性疾病组 (IgG4-RD 组) 患者中 IgG 4 水平中位数为 5.200 (0.046, 46.000) g/L。3 个组间两两比较中, IgG4 相关性疾病组患者血清 IgG4 水平明显高于其他两组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 而普通疾病组与自身免疫疾病组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 IgG4 相关性疾病患者血清 IgG4 水平在治疗前后的比较

24 例 IgG4-RD 复诊患者中,治疗前患者血清中 IgG4 水平中位数为 6.540 (1.330, 34.100) g/L, 应用肾上腺皮质激素类药物和/或免疫抑制剂治疗后血清 IgG4 水平中位数为 3.705 (0.208, 30.200) g/L, 两组间比较采用 Wilcoxon 带符号秩和检验方法, 检验统计量  $Z$  为 -3.000 (基于正秩), 差异有统计学意

义( $P=0.003$ ),可以认为 24 例患者在治疗后血清 IgG4 水平明显下降(图 1)。

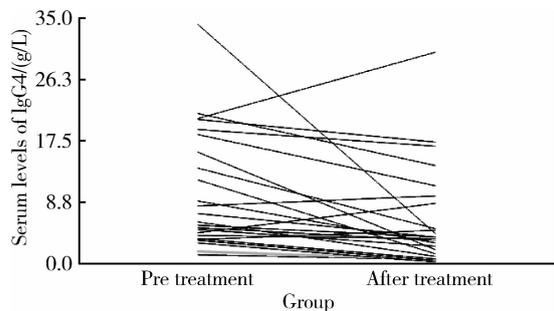


图1 血清 IgG4 水平在治疗前后的变化

Figure 1 Changes of serum IgG4 levels pre treatment and after treatment

### 2.3 自身胰腺炎组与胰腺癌组患者血清 IgG4 水平比较

21 例 AIP 患者中 IgG4 水平中位数为 3.735 (0.063, 46.000) g/L, 28 例胰腺癌患者中 IgG4 水平中位数为 0.438 (0.056, 1.130) g/L, 两组比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验, 检验统计量为 27.5,  $P=0.000$ , 差异具有统计学意义。

### 3 讨论

正常人血清中 IgG4 是所占比率最小的 IgG 亚型, 其合成主要受 Th2 细胞所分泌的细胞因子控制, 近年来研究发现, 在 IgG4-RD 患者中血清 IgG4 水平的明显升高和 IgG4 阳性浆细胞浸润<sup>[6]</sup>。IgG4-RD 是一种免疫介导的纤维炎症性疾病, 常累及多个器官, 主要好发于胰腺、胆道、唾液腺、泪腺、腹膜后组织以及淋巴结<sup>[2-4]</sup>。该病有血清 IgG4 水平明显升高和糖皮质激素治疗有效两大特点。IgG4-RD 发病机制不明, 累及多个系统与器官, 临床表现多样化, 故多用综合诊断标准结合器官特异性标准来诊断<sup>[7]</sup>。IgG4-RD 的综合诊断标准(2011 年): (1) 临床检查显示一个或多个器官存在典型的弥漫性/局限性肿大或团块; (2) 血液学检查显示血清 IgG4 浓度增高( $\geq 1.350$  g/L); (3) 组织病理学检查显示显著的淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化, IgG4 阳性浆细胞浸润, IgG4 阳性/IgG 阳性细胞比例  $>40\%$ , 并且  $>10$  个 IgG4 阳性浆细胞/高倍视野。确诊: (1) + (2) + (3); 很可能: (1) + (3); 可能: (1) + (2); 不太可能: (1)。对于很可能, 可能及不太可能的病人, 如果满足器官特异性诊断标准(IgG4 相关 Mikulicz 病<sup>[8]</sup>, IgG4 相关自身免疫性胰腺炎<sup>[9]</sup> 和 IgG4 相关肾病<sup>[10]</sup>), 则可明确 IgG4-RD 的诊断。而在 2015 年 IgG4 相关性国际共识第 2 条中, 强烈建议根据活检病理结果确诊, 从而排除恶性肿瘤以及与

IgG4-RD 具有相似临床表现和病理特征的疾病(94% 专家赞同)<sup>[11]</sup>。既往研究及本研究均发现, IgG4-RD 早期可以表现为某单一器官受累, 随着疾病的进展可导致多器官受累, 由于缺乏统一的 IgG4-RD 临床诊断标准, 临床病理标本取材困难、起病隐匿、病史较长等因素, 导致部分 IgG4-RD 患者在疾病早期被漏诊或误诊, 以致患者不能及时得到规范的治疗, 致使疾病进展, 多脏器受累, 甚至被误诊为肿瘤等受到不当的诊治, 致使患者负担加重。目前临床对 IgG4-RD 的研究较少, 在该疾病的临床诊断及生物标志物评估上尚无定论<sup>[11]</sup>, 但该病的发病率有逐年上升的趋势, 需要找到一些适合临床诊断及鉴别的指标, 如评估生物标志物(如血清 IgG4 浓度等)对诊断和监测疾病活动度的价值, 以及影像学监测评估不同受累部位疾病活动度的准确性<sup>[11]</sup>。2006 年, 日本提出 AIP 的诊断标准, 主要包括影像学、血清学和病理学 3 项: (1) 影像学上显示主胰管狭窄和胰腺肿大; (2) 实验室检查发现  $\gamma$  球蛋白、IgG 或 IgG4 的升高或自身免疫抗体阳性; (3) 胰腺的组织病理学显示明显的纤维化和明显的淋巴细胞及浆细胞浸润。必须满足(1), 再满足(2)和(或)(3), 并排除胰腺癌或胆管癌等, 即可诊断<sup>[12]</sup>。鉴于 AIP 是一种 IgG4-RD, 检测血清 IgG 或 IgG4 水平及穿刺组织(如十二指肠乳头、胆管或小唾液腺)的 IgG4 浸润被作为一条新的诊断标准出现在补充的日本标准和亚洲标准中<sup>[13-14]</sup>。AIP 的临床表现缺乏特异性, 与胰腺癌的鉴别诊断难度较大, 误诊率较高, AIP 的诊断与鉴别诊断对临床医生是一个挑战, AIP 如被误诊为胰腺癌, 则可能导致患者接受不必要的手术和抗肿瘤治疗; 反之, 胰腺癌被误诊为 AIP, 将使胰腺癌患者延误治疗时机。需要找到一些适合临床检测的指标或检查, 对 AIP 的诊断及鉴别诊断提供依据。

本研究发现, 在普通患者及自身免疫性疾病患者中, 血清 IgG4 水平中位数在正常范围内, 而在 IgG4-RD 患者中, 血清 IgG4 水平中位数明显高于正常范围, 且在 IgG4-RD 患者中的血清 IgG4 水平表达明显高于其他两组患者, 其差异有统计学意义。本研究同时发现, IgG4-RD 患者的血清 IgG4 水平在应用肾上腺皮质激素类药物和/或免疫抑制剂治疗后明显下降, 即血清 IgG4 水平在治疗前后其差异有统计学意义, 提示血清 IgG4 水平可能作为 IgG4-RD 治疗是否有效的一个评价指标。本研究发现, 在 AIP 患者中, 血清 IgG4 水平明显高于胰腺癌患者组, 两者之间差别接近 9 倍, 提示在临床工作中, 患者血清

IgG4 水平可能作为 AIP 与胰腺癌的鉴别诊断指标。

综上所述,血清 IgG4 的表达与疾病种类的不同密切相关,在 IgG4-RD 患者中,患者血清 IgG4 表达明显高于其他疾病,患者经治疗后血清 IgG4 表达明显下降, AIP 患者血清 IgG4 表达明显高于胰腺癌组,提示血清 IgG4 表达水平可能作为鉴别胰腺癌与 AIP 的一个重要指标。遗憾的是,由于本研究样本量较小,未能找出一个确切的血清 IgG4 表达的具体值,需扩大样本量进一步研究。

#### 参考文献

- [ 1 ] Aucouturier P, Danon F, Daveau M, et al. Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immuno enzymatic assay with monoclonal antibodies [J]. J Immunol Methods, 1984, 74(1): 151 - 162.
- [ 2 ] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinic opathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. J Gastroenterol, 2003, 38(10): 982 - 984.
- [ 3 ] Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinic opathologic entity [J]. Adv Pathol, 2010, 17(5): 303 - 332.
- [ 4 ] Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Clinical practice in immunoglobulin in IgG4-related disease [J]. Isr Med Assoc J, 2012, 14(10): 640 - 641.
- [ 5 ] 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.

- [ 6 ] Satoguina J S, Weyand E, Larbi J, et al. Tregulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10 [J]. J Immunol, 2005, 174(8): 4718 - 4726.
- [ 7 ] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) [J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21 - 30.
- [ 8 ] Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights [J]. J Rheumatol, 2010, 37(7): 1380 - 1385.
- [ 9 ] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal [J]. World J Gastroenterol, 2006, 41(7): 626 - 631.
- [ 10 ] Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease [J]. Clin Exp Nephrol, 2011, 15(5): 615 - 626.
- [ 11 ] 申媛文, 林鹭, 郁胜强. IgG4 相关性疾病的管理和治疗: 2015 国际共识解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(12): 1011 - 1014.
- [ 12 ] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in japan [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(32): 4992 - 4994.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] Kamisawa T. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(4): 404 - 407.

(2017-02-15 收稿)  
(本文编辑:王 蕾)

## · 消息 ·

### 启动北大医学青年科技沙龙 建设“双一流”跨学科学术交流与合作创新发展平台

北大医学青年科技沙龙是北大医学“双一流”建设的重要内容,旨在建设新时期跨学科创新发展的学术交流平台,在动态宣传入选国家级和省部级人才计划的青年才俊最新研究成果的同时,开创紧密围绕医学问题的多学科联合攻关、创新发展的新局面。

青年科技沙龙下设多个版块,其中“大师讲堂”邀请校内外院士和杰出校友主讲,用大师们的真知灼见引领青年学子的成长之路;“人才成果展示”版块邀请教育部长江学者特聘教授,国家自然科学基金杰出青年、优秀青年基金获得者,中组部千人计划、青年千人计划、万人计划(青年拔尖人才)入选者,教育部新世纪人才,北京市科技新星等青年领军人物讲述自身成才之路,介绍最新科研成果和研究团队的组建情况;在“帮扶计划”版块由国家级、省部级人才计划入选者现场点评、修改 2~3 份国家自然科学基金项目申请书,精准帮扶广大起步阶段的青年科研人员。除了通过大师点拨、人才示范、精准帮扶全方位搭建人才成长和创新发展环境外,青年科技沙龙还着力于为青年学者构建跨学科顶级学术交流平台,每期青年科技沙龙都会举办紧密围绕医学问题的“跨学科专题研讨”,重点邀请获得医学-信息科学、医学-工学、医

学-化学、医学-生命科学联合研究种子基金资助的团队进行项目进展汇报,打破学科、学部的壁垒,以交流沟通促进合作,以融合交叉激发创新活力。此外,青年科技沙龙还通过“医学史与人文”和“最新时评”讲座拓宽研究者的视野,提升其人文素养和大局观、使命感;提供 SCI 论文写作方法、共性技术介绍、科技情报挖掘方法、伦理审查与专利申请策略等科技服务,帮助青年学者全面提高科学研究基本素养;组织“健康生活”科普讲座关注青年学者的生活健康。

人才队伍是推动医学科学进步的主体,也是学科建设可持续发展的原动力与核心。随着国家科技创新和健康中国战略的推进,面对“双一流”建设的重大历史机遇,北京大学医学部将进一步优化学科发展布局,建设可持续、国际化的人才培养、成长和发展机制。青年科技沙龙作为北京大学医学部青年科技创新发展平台建设的一项长期举措,愿与广大青年科研工作者一起努力,继续丰富和提升学术交流活动的内容和品质,创建一个面向国际、面向未来的培养学术大师与优秀人才的平台,为实现北大医学理念、达成“双一流”建设目标做出贡献!

(北京大学医学部科研处)