

IgG₄ 相关性肺疾病二例并文献复习

单兴华 聂小蒙 勇晓 汪莹 陈亮 何妙霞 姚小鹏 李强 黄怡

【摘要】 目的 总结 IgG₄ 相关性肺疾病的临床特点及诊治经验,提高临床对该病的认识,减少误诊误治。**方法** 分析第二军医大学附属长海医院呼吸内科收治的两例 IgG₄ 相关性肺疾病的一般情况、临床表现、实验室检查、组织病理学、治疗及预后,并进行相关文献复习。**结果** 两例患者均为男性,血清 IgG₄ 水平均显著升高(2.25 g/L;10 g/L)。1 例肺部影像学呈实性结节型改变,并有回盲部受累,糖皮质激素治疗有效。另 1 例肺部影像学呈支气管血管束型改变,对糖皮质激素治疗依赖。文献复习 69 例 IgG₄ 相关性肺疾病,因呼吸道症状就诊者 39 例(56.5%),伴有肺外受累者 41 例(59.4%)。48 例检测了血清 IgG₄ 水平,均显著升高(307~52 500 mg/L)。胸部影像学表现实性结节型 35 例(50.7%)。31 例(44.9%)患者接受了糖皮质激素治疗,预后良好。**结论** IgG₄ 相关性肺疾病是临床少见的免疫性疾病,临床表现缺乏特异性,临床诊断应综合分析其血清免疫学检查、影像学表现及组织病理学结果,糖皮质激素治疗效果良好。

【关键词】 IgG₄ 相关性疾病; 肺疾病; 免疫球蛋白 G

IgG₄-related lung disease: a clinical analysis and literature review Shan Xinghua, Nie Xiaomeng, Yong Xiao, Wang Ying, Chen Liang, He Miaoxia, Yao Xiaopeng, Li Qiang, Huang Yi*. * Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
Corresponding author: Huang Yi, Email: huangliur@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical features, diagnosis and treatment experience of IgG₄-related lung disease for the sake of improving clinical understanding of this disease and reducing the misdiagnosis and mistreatment rates. **Methods** To analyze the general situation, clinical manifestation, laboratory examination, histopathology, therapy and prognosis of 2 patients with IgG₄-related lung disease, who were admitted in the department of respiratory diseases at Changhai Hospital. Publications related to IgG₄ lung disease were reviewed. **Results** Both patients were male with elevated serum IgG₄ level (2.25 g/L and 10 g/L respectively). In one patient, radiologic finding showed solid nodules in the lung with ileocecal involvement. He responded well to glucocorticoid. The other patient's computed tomography of lung demonstrated bronchovascular type. Glucocorticoid therapy was effective to both patients. A total of 69 cases with IgG₄-related lung disease were reported worldwide, among whom 39 cases were admitted with chief complaints of respiratory symptoms. However, there were 41 cases suffering extra-pulmonary involvement. Serum IgG₄ levels detected in 48 cases were significantly elevated (307–52 500 mg/L). The radiographic pattern of solid nodule type was the most frequent, accounting for 50.7% (35 cases). A total of 31 (44.9%) patients received glucocorticoid therapy with good response and prognosis. **Conclusion** IgG₄-related lung disease is a rare immunological disease lack of specific symptoms. Serum immunological examination, radiographic characteristics and histopathology should be comprehensively considered for diagnosis. Glucocorticoid is so far the most acceptable therapy with good response rate.

【Key words】 IgG₄-related disease; Lung diseases; Immunoglobulin G

IgG₄ 相关性疾病(IgG₄-RD)是一种以血清 IgG₄ 水平升高及 IgG₄ 阳性细胞浸润多种器官和组织为特征的慢性、系统性疾病,常见受累器官包括泪腺、

胰腺、胆道、肾、腹膜后间隙等,根据病变部位不同而表现出不同的临床征象,如自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、硬化性胆囊炎、间质性肾炎及腹膜后纤维化等。2003 年由 Kamisawa 等^[1]报道 1 例自身免疫性胰腺炎伴肺累及的病例,首次引入 IgG₄ 系统性疾病的概念,引起了临床界的高度重视。之后关于 IgG₄ 相关性肺疾病(IgG₄-RLD)的报道逐渐增多,对该病的认识也逐渐深入。IgG₄-RLD 是 IgG₄-RD 累

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.08.008

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院呼吸内科(单兴华、聂小蒙、勇晓、汪莹、陈亮、姚小鹏、李强、黄怡),病理科(何妙霞)

通信作者:黄怡,Email:huangliur@163.com

及肺部,临床表现缺乏特异性,影像学表现复杂多样,易与常见的肺疾病相混淆。现报道 2 例确诊的 IgG₄-RLD,并进行相关文献复习。

病例资料

例 1 患者男性,37 岁。3 个月前因上呼吸道感染出现咳嗽、咳黄黏痰,并持续性右侧胸痛、胸闷,当地医院胸部 CT 示右下肺占位(图 1),予哌拉西林-他唑巴坦、莫西沙星(具体剂量不详)治疗 20 d,异烟肼(300 mg/d)、利福平(450 mg/d)、吡嗪酰胺(500 mg/d)和乙胺丁醇(750 mg/d)试验性抗结核治疗 1 个月无效。2014 年 8 月 26 日收入我院,患者诉右侧胸痛与呼吸有关,夜间加重。追问既往史,于 2012 年因肠梗阻行回盲部切除术,术后病理诊断嗜酸性肠炎。体检:肺部未发现阳性体征,余未见明显异常。辅助检查:C 反应蛋白 79.20 mg/L,ESR 68 mm/1 h,血尿粪常规、肝肾功能电解质、血清降钙素原、真菌 D-葡聚糖及癌胚抗原、糖抗原 CA19-9、烯醇化酶、鳞癌相关抗原、细胞角蛋白 19 片段、胃泌素释放肽前体肿瘤标志物均正常;抗核抗体、核周型抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、胞浆型 ANCA 均为阴性,肌酸激酶正常。IgG 15.8 g/L(参考值:7.51 ~ 15.60 g/L),IgA 1.95 g/L(参考值:0.82 ~ 4.53 g/L),IgM 2.34 g/L(参考值:0.46 ~ 3.04 g/L),IgE 22.6 IU/ml(参考值:0 ~ 150.0 IU/ml)。PET-CT 示:右肺斜裂胸膜见边界不清的高密度影,最大截面积 61.2 mm × 30.4 mm,最大 SUV 值 3.3(图 2)。经皮肺穿刺活检病理示右肺穿刺组织内可见较多淋巴细胞、浆细胞浸润,可见中性粒细胞;肺泡上皮轻度增生,间质较多纤维组织增生(图 3)。考虑患者成人发病,不明原因的肺部间质性损害,病理提示淋巴细胞和浆细胞浸润,需与 IgG₄-RLD 鉴别。进一步检测血清 IgG₄ 显著升高 2.25 g/L(参考值:0.03 ~ 2.00 g/L)。

借阅患者 2012 年回盲部病理标本行免疫荧光检测提示,IgG₄⁺ 细胞 > 50 个/HP, IgG₄⁺/IgG⁺ > 40% (图 4)。病理提示回肠黏膜溃疡形成伴纤维组织增生,淋巴细胞多灶性浸润,较多浆细胞浸润。结合临床考虑为 IgG₄-RD 累及肺及回盲部。

治疗:口服甲泼尼龙 24 mg/d,静脉滴注环磷酰胺 1.0 g 冲击治疗,2 周后患者诉胸痛、胸闷症状明显好转,1 个月后复查 IgG₄ 降至 1.14 g/L,目前继续治疗随访。

例 2 患者男性,54 岁。2013 年 5 月无明显诱因出现咳嗽、咳痰,痰中带血丝,活动后加重,休息后可缓解。胸部 CT 见双肺多发多形性病变,当地医院考虑肺结核,但多次痰抗酸杆菌均阴性,给予异烟肼、利福平、吡嗪酰胺(具体剂量不详)诊断性抗结核治疗 2 个月效果不佳。2013 年 7 月因突发畏寒、高热(39.2 ~ 39.5 °C)转至我院就诊,胸部 CT 示双侧上下肺可见斑片状密度增高影(图 5),边缘模糊,密度不均,其内可见含气支气管征,考虑双肺间质性病变伴感染,肺结核不排除,予哌拉西林-他唑巴坦(静脉注射 2.5 g,12 h 1 次)、莫西沙星(静脉注射 0.4 g,1 次/d)抗感染治疗,并继续抗结核治疗,但患者仍反复发热、咳脓血痰,经皮肺穿刺活检病理示慢性化脓性炎,区域伴有较多淋巴细胞、浆细胞浸润,有明显纤维组织增生,肺泡结构不清,呈肺实变改变。辅助检查:C 反应蛋白 24.8 mg/L;血清 IgG 为 4.224 g/L,IgA 为 0.202 g/L,IgM 为 0.076 g/L;抗核抗体 1:320;髓过氧化物酶(MPO)-ANCA 为 1.8 IU/ml,蛋白酶 3(PR3)-ANCA 为 5.1 IU/ml;类风湿因子 65 IU/ml;抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体均阴性。结合症状、病理及生化检查不能排除 IgG₄-RLD,进一步查血清 IgG 亚型,IgG₁ 为 2.13 g/L,IgG₂ 为 1.75 g/L,IgG₃ 为 0.192 g/L,IgG₄ 为 10 g/L。综合考虑临床特征及辅助检查初步诊断为 IgG₄-RLD。8 月 1 日患者出现呼吸困难、急促症状,查动

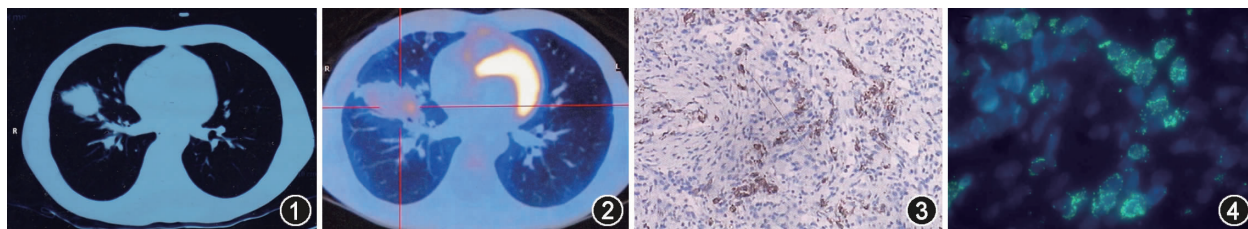


图 1 例 1 患者胸部 CT:右肺斜裂处边界不清高密度肿块影,边缘见支气管充气征 图 2 例 1 患者 PET-CT:61.2mm × 30.4mm 的肿块影,伴不均匀糖代谢轻度升高,最大 SUV 值 3.3 图 3 例 1 患者右中肺穿刺组织免疫组化:CD₃₈ 阳性,纤维组织增生,少量淋巴细胞灶性浸润伴较多浆细胞浸润 图 4 例 1 患者回盲部病变细胞免疫荧光:IgG₄⁺ > 50 个/HP, IgG₄⁺/IgG⁺ > 40%

脉血气: pH 7.45, PaCO₂ 32.5 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), PaO₂ 47.9 mmHg, 进展为 I 型呼吸衰竭, 行有创呼吸机辅助呼吸, 初始间歇正压通气 (IPPV) 模式, 潮气量 500 ml, 吸气时间 1.0 s, 呼吸频率 14 次/min, 呼气末正压 (PEEP) 5 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa), 吸氧浓度 100% 纯氧。改用亚胺培南-西司他丁 (静脉滴注 0.5 g, 12 h 1 次)、两性霉素 B (静脉滴注 5 mg, 1 次/d) 及静脉点滴甲泼尼龙 160 mg/d 冲击治疗, 体温逐渐下降, 3 d 后甲泼尼龙减至 80 mg 静脉点滴, 5 d 后减至 40 mg 静脉点滴, 5 d 后改口服泼尼松 40 mg, 5 d 后口服泼尼松 30 mg。8 月 21 日再次出现气促加重, 反复发热, 痰培养示鲍曼不动杆菌, 遂静脉点滴甲泼尼龙 80 mg/d, 头孢哌酮-舒巴坦 (静脉滴注 3.0 g, 8 h 1 次)、替加环素 (静脉滴注 50 mg, 12 h 1 次)、卡泊芬净 (静脉滴注 50 mg, 1 次/d)。经积极治疗后症状改善, 9 月 14 日脱机, 9 月 18 日将甲泼尼龙减至 40 mg/d, 2 周后口服泼尼松 40 mg, 其后每 2 周减 5 mg, 至 2014 年 2 月泼尼松减至 5 mg 并维持治疗。2014 年 8 月随访胸部 CT 示: 两肺斑片状密度增高影较前明显改善 (图 6)。

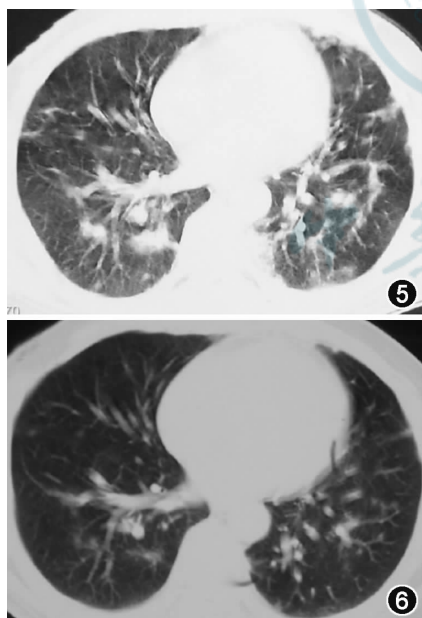


图 5 例 2 患者治疗前胸部 CT: 两肺支气管血管束及小叶间隔增厚伴局部实变

图 6 例 2 患者治疗后随访胸部 CT: 两肺斑片增厚及实变影均较前显著改善

文献复习

1. 英文文献检索: Pubmed 和 Elsevier 数据库,

关键词: IgG₄ related diseases, lung。中文文献检索: 维普数据库、中国知网和万方数据库, 关键词: IgG₄ 相关性疾病、肺。

2. 2004 年 1 月至 2014 年 10 月检索到 IgG₄-RLD 英文文献 22 篇, 中文文献 3 篇, 共 69 例 IgG₄-RLD。大部分为病例报道, 其中有 8 篇报道 2 例以上, 1 篇详细分析了 16 例患者^[2]的临床表现、组织病理学、影像学分型、治疗等。

(1) 一般情况: 69 例 IgG₄-RLD 患者中男性 49 例, 女性 20 例, 年龄 29 ~ 83 岁, ≥45 岁者 59 例 (85.5%)。因呼吸道症状就诊者 39 例 (56.5%), 主要症状包括呼吸困难、咳嗽、咳痰、胸痛等。无呼吸道症状仅体检发现者 23 例 (33.3%)。伴有肺外受累者 41 例 (59.4%), 受累组织器官主要包括腮腺、下颌下腺、颈部淋巴结、胰腺、胆管、肾脏、前列腺、腹膜后等 (表 1)。

(2) 免疫学和病理学检查: 69 例患者中 21 例检测了 ANA, 其中 11 例低滴度升高 (1:40 ~ 1:640)。48 例检测血清 IgG₄, 均显著升高, 其中 26 例血清 IgG₄ > 1 350 mg/L。59 例获取肺组织活检病理标本 (经皮肺穿刺活检、支气管镜活检或外科手术), 其中 25 例肺组织 IgG₄⁺ 细胞计数 10 ~ 335 个/HP。47 例 IgG₄⁺/IgG⁺ 浆细胞比值 9% ~ 92%。其余 10 例通过其他器官活检诊断 IgG₄-RD, 虽无肺组织活检资料, 但肺部影像学变化在糖皮质激素 (以下简称激素) 治疗后消失, 从而诊断 IgG₄-RLD。

(3) 胸部影像学分型: 见表 2, 69 例患者中实性结节型 35 例 (50.7%), 支气管血管束型 13 例 (21.7%), 肺泡间质型 12 例 (17.4%), 圆形磨玻璃型 9 例 (13.0%)。

(4) 治疗: 见表 3, 31 例患者 (44.9%) 采取了激素治疗, 激素剂型、剂量不尽相同。随访结果显示, 大部分患者经激素治疗后临床症状及影像学表现有明显改善。早期报道的 5 例因怀疑肿瘤而行手术治疗。

讨论

IgG₄-RLD 是一种免疫介导的疾病, 其主要病理特点包括淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎、IgG₄⁺ 浆细胞增多以及轻、中度嗜酸性粒细胞增多^[28]。

IgG₄-RLD 的发病机制目前尚不明确, 可能与以下潜在的触发因素有关。(1) 遗传因素: 有研究显示, 日本人群主要组织相容性复合体 II 类抗原的单倍型 (HLA-DRB1 0405-DQB1 0401) 可能是 IgG₄-

表 1 文献复习 69 例 IgG₄ 相关性肺疾病患者的一般临床资料

研究者	例数(男/女)	年龄(岁)	呼吸道症状	其他系统症状	其他器官累及
Inoue 等 ^[3]	13 (9/4)	43 ~ 76	咳嗽、呼吸困难、胸痛(10 例)	无	AIP(2 例)、主动脉(1 例)、肾脏(1 例)、涎腺(1 例)、前列腺(1 例)
Hui 等 ^[4]	3(1/2)	38,56,62	咳嗽、咳痰、鼻塞、呼吸困难	听力障碍	腮腺(1 例)、颈部淋巴结(1 例)
Ahn 等 ^[5]	1(1/0)	35	咳嗽、呼吸困难	无	无
Suzuki 等 ^[6]	1(1/0)	69	咳嗽、呼吸困难	无	下颌下腺、腮腺
Kitada 等 ^[7]	2(1/1)	48, 75	咳嗽、咯血(1 例)	无	AIP(1 例)
Inoue 等 ^[8]	1 (1/0)	78	无	无	AIP
Wibmer 等 ^[9]	1 (1/0)	78	干咳、呼吸困难	无	无
刘涌等 ^[10]	1 (1/0)	41	干咳、活动后气急	无	未报道
de Jong 等 ^[11]	1 (1/0)	83	无	无	锁骨上淋巴结、肾脏
Sugino 等 ^[12]	1 (1/0)	65	无	无	AIP、胆管
Sekiguchi 等 ^[13]	1 (0/1)	29	呼吸困难	无	胸膜
张卉等 ^[14]	4 (1/3)	44,45,46,56	干咳、呼吸困难	无	未报道
张颖健等 ^[15]	1 (0/1)	45	无	无	腮腺、颌下腺
Dias 等 ^[16]	1 (1/0)	70	呼吸困难	乏力	胆管
Miyashita 等 ^[17]	1 (1/0)	59	无	无	纵隔淋巴结、肾脏、前列腺
Ikari 等 ^[18]	1 (1/0)	67	无	无	颌下淋巴结
Toyoshima 等 ^[19]	1 (1/0)	57	咳嗽、呼吸困难	无	颈部、颌下淋巴结
Zen 等 ^[20]	16 (12/4)	42 ~ 76	咳嗽、咳痰(10 例)	无	AIP(3 例)、涎腺(4 例)、后腹膜(2 例)、肾脏(1 例)、胆管(1 例)
Yamashita 等 ^[21]	3 (3/0)	65,74,78	胸闷、气急(2 例)	无	下颌下腺
Takato 等 ^[22]	1 (1/0)	59	无	低热、口干、盗汗	无
Tsushima 等 ^[23]	2 (2/0)	37,67	无	高热、乏力	无
Hamed 等 ^[24]	1 (1/0)	70	无	无	颌下淋巴结、胆道、前列腺
Taniguchi 等 ^[25]	1 (1/0)	75	无	恶心、呕吐	AIP
Zen 等 ^[26]	9 (5/4)	42 ~ 76	咳嗽、咳痰、胸痛(2 例)	无	腮腺
Taniguchi 等 ^[27]	1 (1/0)	63	无	无	AIP

注:AIP:自身免疫性胰腺炎

RLD 的易感因子^[29]。(2)细菌感染与分子拟态:对 IgG₄ 相关自身免疫性胰腺炎的研究发现,幽门螺杆菌与人碳酸酐酶 II 及胰腺腺泡细胞表达的泛素蛋白连接酶 E3 存在同源性,因此幽门螺杆菌的成分可通过分子拟态参与发病^[30-31]。上述潜在的触发因素主要通过介导 Th2 进行免疫应答。IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等在 Th2 主导的免疫应答中过度表达,这些细胞因子最终导致了血清 IgG₄、IgE 和嗜酸粒细胞水平升高等 IgG₄-RLD 的特征性表现^[32]。此外,与典型自身免疫病不同的是调节性 T 细胞的活化。IgG₄-RLD 患者组织内转录因子 P3 mRNA 表达水平更高,同时 CD₄⁺ 调节性 T 细胞和 CD₂₅⁺ 调节性 T 细胞在相关受累组织中的出现使得转化生长因子 β 表达增加,对组织的纤维化起到重要作用^[32]。

IgG₄-RLD 的临床表现多样。本研究文献复习显示,69 例患者中 59 例出现呼吸道症状,包括咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛等,其余患者并未出现呼吸

道症状,提示 IgG₄-RLD 的临床表现缺乏特异性。本组两例患者的症状也主要是咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难等,与其他呼吸道疾病鉴别困难,缺乏特异性。

免疫学检查方面,69 例患者中 46 例检测了血清 IgG₄ 水平,均升高,本组两例患者血清 IgG₄ 水平也显著升高。关于血清 IgG₄ 诊断 IgG₄-RLD 的敏感性和特异性,多项研究^[33-35]显示其敏感性为 67% ~ 94%,特异性为 89% ~ 100%。由于血清 IgG₄ 在 5% 的健康人群和多种其他疾病的患者中也会升高,且 IgG₄ 参考值的设定不同,可能导致研究结果的差异^[36]。肺组织 IgG₄⁺ 浆细胞浸润以及 IgG₄⁺/IgG⁺ 淋巴细胞比值有助于 IgG₄-RLD 诊断^[37-38]。本组例 1 患者病理组织免疫荧光提示 IgG₄⁺ 细胞 > 50 个/HP,IgG₄⁺/IgG⁺ > 40%,最终对疾病的诊断起到了重要的指导作用。本研究文献复习 69 例患者中 25 例进行了肺组织 IgG₄⁺ 细胞计数,47 例报道了 IgG₄⁺/IgG⁺ 浆细胞比值,多数显著升高,但有部分患

表 2 文献复习 69 例 IgG₄ 相关性肺疾病患者的免疫学检查及影像学资料

研究者	例数 (男/女)	血清 IgG ₄ (mg/L)	组织 IgG ₄ ⁺ 浆细 胞浸润(个/HP)	IgG ₄ ⁺ /IgG ⁺ 淋巴细胞(%)	肺部影像学分型(例)			
					实性结节型	圆形磨玻 璃影型	肺泡间 质型	支气管血 管束型
Inoue 等 ^[3]	13 (9/4)	2 220 ~ 15 500, 5 例未报道	79 ~ 335	> 30	4	2	2	5
Hui 等 ^[4]	3 (1/2)	1 例 23 400, 2 例未提及	未报道	未报道	2		1	
Ahn 等 ^[5]	1 (1/0)	2 700	12	未报道		1		
Suzuki 等 ^[6]	1 (1/0)	2 500	128	68				1
Kitada 等 ^[7]	2 (1/1)	5 200, 1 500	90 (1 例)	46, > 60	1	1		
Inoue 等 ^[8]	1 (1/0)	9 830	未报道	未报道		1		
Wibmer 等 ^[9]	1 (1/0)	3 630	> 10	13.4		1		
刘涌等 ^[10]	1 (1/0)	307	> 50	未报道			1	
de Jong 等 ^[11]	1 (1/0)	52 500	未报道	52	1			
Sugino 等 ^[12]	1 (1/0)	39 200	> 50	48				1
Sekiguchi 等 ^[13]	1 (0/1)	1 360	> 30	92	1			
张卉等 ^[14]	4 (1/3)	未报道	11 ~ 42	43 ~ 71		2		1
张颖健等 ^[15]	1 (0/1)	2 710	> 40	40	1			
Dias 等 ^[16]	1 (1/0)	9 360	未报道	90			1	
Miyashita 等 ^[17]	1 (1/0)	457	未报道	50	1			
Ikari 等 ^[18]	1 (1/0)	2 280	未报道	未报道			1	
Toyoshima 等 ^[19]	1 (1/0)	3 520	未报道	55.7			1	
Zen 等 ^[20]	16 (12/4)	6 900 (均数)	未报道	39 ~ 88	9	1	2	4
Yamashita 等 ^[21]	3 (3/0)	1 960 (均数)	未报道	85	3			
Takato 等 ^[22]	1 (1/0)	3 520	未报道	未报道			1	
Tsushima 等 ^[23]	2 (2/0)	未报道	未报道	未报道	1		1	
Hamed 等 ^[24]	1 (1/0)	4 990	未报道	未报道	1			
Taniguchi 等 ^[25]	1 (1/0)	未报道	未报道	未报道	1			
Zen 等 ^[26]	9 (5/4)	未报道	未报道	未报道	9			
Taniguchi 等 ^[27]	1 (1/0)	2 690	未报道	未报道			1	

者升高不明显,提示其并无绝对特异性。有研究报道称^[39],采用血清 IgG₄ 联合总 IgG 和自身抗体检查,包括类风湿因子、抗核抗体、抗乳铁蛋白抗体和碳酸酐酶 II 抗体等,可提高诊断的准确率。

IgG₄-RLD 基于影像学 and 病理的相关性被描述为一种沿肺内结缔组织分布的硬化性炎性病变。Inoue 等^[3]对 13 例 IgG₄-RLD 患者的胸部 CT 表现进行研究后将其肺内影像学表现分为 4 型:(1)实性结节型;(2)肺泡间质型,表现为两下肺弥漫网格状影,伴支气管扩张;(3)圆形磨玻璃型,多发圆形磨玻璃影为其特征;(4)支气管血管束型,表现为支气管血管束和小叶间隔增厚。目前这种分型基本被公认用于 IgG₄-RLD 的影像学分型。本研究文献复习的 69 例均依据上述标准进行分型,发现实性结节型 35 例(50.7%),与既往的研究结果一致^[2-3,40];其余依次为支气管血管束型、肺泡间质型和圆形磨玻璃型。本组的两例患者其肺部病变影像学分型分别属于实性结节型和支气管血管束型,同样属于比较常见的影像学类型。4 种类型病变可单独或合并存

在,具体的影像学表现与组织病理学上淋巴浆细胞浸润和纤维化有很大的关系。虽然 IgG₄-RLD 的影像学表现有一定特点,但仍缺乏显著特异性,实性结节型和圆形磨玻璃型病变需要与肺癌相鉴别,而支气管血管束型和肺泡间质型与肺淋巴组织增生性疾病、结节病、非特异性间质性肺炎等弥漫性实质性肺疾病的影像学表现有相似之处。

目前尚无明确的针对 IgG₄-RLD 的诊断标准。对 IgG₄-RLD 的诊断主要从临床表现、血清免疫学检测、影像学检查和组织病理学等多方面综合考虑。其诊断可参考 2012 年日本发表的 IgG₄-RD 综合分类标准^[41]:(1)1 个或多个器官出现弥漫性/局限性肿胀或肿块的临床表现。(2)血清 IgG₄ ≥ 1 350 mg/L。(3)组织病理学检查:①显著的淋巴浆细胞浸润和纤维化;② IgG₄⁺ 浆细胞浸润: IgG₄⁺/IgG⁺ 细胞 > 40%,且 IgG₄⁺ 浆细胞 > 50 个/HP。符合全部 3 条者为明确诊断,符合(1)和(3)者为疑似诊断,符合(1)和(2)者为可能诊断。本组两例患者均为明确诊断。

表 3 文献复习 69 例 IgG₄ 相关性肺疾病患者的治疗与预后

研究者	例数(男/女)	治疗	预后
Inoue 等 ^[3]	13 (9/4)	3 例怀疑肿瘤,手术治疗	未报道
Hui 等 ^[4]	3(1/2)	3 例均应用糖皮质激素治疗	治疗后呼吸道症状改善,2 例复查胸部 CT 示病变消失
Ahn 等 ^[5]	1(1/0)	泼尼松 0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 硫唑嘌呤 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	呼吸道症状及胸部影像学表现较前好转
Suzuki 等 ^[6]	1 (1/0)	泼尼松起始 40 mg/d,1 个月内逐渐减量至 5 mg/d 维持	症状改善明显
Kitada 等 ^[7]	2 (1/1)	未报道	未报道
Inoue 等 ^[8]	1 (1/0)	手术治疗	随访 1 年未复发
Wibmer 等 ^[9]	1 (1/0)	泼尼松 60 mg/d 治疗 4 个月	呼吸道症状及胸部 CT、肺功能表现较前明显好转;IgG ₄ 降至 600mg/L
刘涌等 ^[10]	1 (1/0)	泼尼松 30 mg/d 治疗 1 个月,减量至 20 mg/d 治疗 4 个月	症状好转,胸部 CT 示病变吸收;IgG ₄ 降至 1 990 mg/L
de Jong 等 ^[11]	1 (1/0)	泼尼松 60 mg/d 治疗,治疗数周	数周内症状好转
Sugino 等 ^[12]	1 (1/0)	泼尼松起始 60 mg/d 治疗,逐渐减至 5 mg/d,治疗 8 个月	随访 25 个月无复发
Sekiguchi 等 ^[13]	1 (0/1)	口服泼尼松 40 mg/d,2 周,2 个月内逐渐减至 7.5 mg/d 维持	好转
张卉等 ^[14]	4 (1/3)	糖皮质激素 0.5~1.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	治疗后症状好转,复查胸部 CT、肺功能好转
张颖健等 ^[15]	1 (0/1)	静脉点滴甲泼尼龙 80 mg,2 次/d,3 d 后改为 1 次/d,连用 6 d	随访 6 个月,复查胸部 CT 阴影消失
Dias 等 ^[16]	1 (1/0)	泼尼松 20 mg/d 起始,目前 10 mg/d 维持	随访呼吸道症状好转
Miyashita 等 ^[17]	1 (1/0)	泼尼松 40 mg/d,治疗 21 d	肿块较前减少
Ikari 等 ^[18]	1 (1/0)	合并肺癌,行手术治疗	死于术后并发症
Toyoshima 等 ^[19]	1 (1/0)	噻托溴铵、丙酸氟替卡松 500 mg;沙美特罗 50 mg,2/d	呼吸道症状改善,但肺内病变未明显改变
Zen 等 ^[20]	16 (12/4)	5 例选择糖皮质激素治疗	有效
Yamashita 等 ^[21]	3 (3/0)	泼尼松 60 mg/d 起始治疗,后逐渐减量	随访 1 年,呼吸道症状好转
Takato 等 ^[22]	1 (1/0)	泼尼松 60 mg/d	治疗后症状消失
Tsushima 等 ^[23]	2 (2/0)	2 例均应用糖皮质激素治疗	症状好转
Hamed 等 ^[24]	1 (1/0)	泼尼松 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	症状好转
Taniguchi 等 ^[25]	1 (1/0)	糖皮质激素 60 mg/d 治疗	症状好转,但糖皮质激素减至 10 mg/d 时复发,后再次加量至 50 mg/d 治疗,最后以 20 mg/d 维持治疗
Zen 等 ^[26]	9 (5/4)	仅 1 例应用糖皮质激素治疗,30 mg/d	糖皮质激素治疗的患者症状好转
Taniguchi 等 ^[27]	1 (1/0)	泼尼松 40 mg/d	2 周后复查胸部 CT;间质改变消失

对 IgG₄-RLD 的治疗目前的认识基本一致。本研究发现,无论对哪种病变类型,31 例接受激素治疗的患者疗效满意,但文献中并未给出明细的治疗时间。尽管在药物治疗剂量和持续时间上尚无共识,但有学者建议 0.5~1.0mg·kg⁻¹·d⁻¹,治疗 2~4 周,然后逐渐减量,总疗程 3 个月以上,用药过程中需持续观察病情变化^[4]。多数 IgG₄-RLD 对激素治疗的反应是有效的,但停药后复发率较高。本组两例患者治疗后好转,随访至今病情未出现反复。一项关于自身免疫性胰腺炎的回顾性研究显示^[42],激素减量至≤10 mg/d 后维持治疗,可明显减少复发。对激素无效或复发的患者可以选择其他免疫抑制剂^[4]。本组例 1 患者口服甲泼尼龙联合环磷酰胺静脉冲击治疗后,病情明显好转,疗效确切。近年来一些病例采用利妥昔单抗治疗,也取得不错效果^[43-44]。手术治疗的效果并不确定,免疫抑制治疗效果不佳的肺部孤立病变患者,如果症状明显或出现显著器官损害,可考虑手术治疗。

综上所述,IgG₄-RLD 是一种少见的肺部免疫性

疾病,临床表现多样,辅助检查缺乏特异性,误诊率高。依赖临床表现、血清 IgG₄ 水平及组织病理学有助于诊断。随着对该病认识的逐渐深入,激素已逐渐成为 IgG₄-RLD 的主要治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(10):982-984.
- [2] Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(12):1886-1893.
- [3] Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations[J]. Radiology, 2009, 251(1):260-270.
- [4] Hui P, Mattman A, Wilcox PG, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: a disease with many different faces[J]. Can Respir J, 2013, 20(5):335-338.
- [5] Ahn JH, Hong SI, Cho DH, et al. A Case of IgG4-Related Lung Disease Presenting as Interstitial Lung Disease[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2014, 77(2):85-89.
- [6] Suzuki H, Watanabe M, Ara T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease accompanied by organizing pneumonia[J]. Intern Med, 2013, 52(18):2105-2111.
- [7] Kitada M, Matuda Y, Hayashi S, et al. IgG4-related lung disease showing high standardized uptake values on FDG-PET: report of

- two cases[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8:160.
- [8] Inoue T, Hayama M, Kobayashi S, et al. Lung cancer complicated with IgG4-related disease of the lung[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(Suppl):474-477.
- [9] Wibmer T, Kropf-Sanchen C, Rüdiger S, et al. Isolated IgG4-related interstitial lung disease: unusual histological and radiological features of a pathologically proven case [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2013, 8(1):22.
- [10] 刘涌,孙永昌,冯瑞娥,等. IgG4 相关性肺疾病一例并文献复习[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(10):752-757.
- [11] de Jong WK, Kluin PM, Groen HM. Overlapping immunoglobulin G4-related disease and Rosai-Dorfman disease mimicking lung cancer[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(126):365-367.
- [12] Sugino K, Gocho K, Ishida F, et al. Acquired hemophilia A associated with IgG4-related lung disease in a patient with autoimmune pancreatitis[J]. *Intern Med*, 2012, 51(22):3151-3154.
- [13] Sekiguchi H, Horie R, Utz JP, et al. IgG4-related systemic disease presenting with lung entrapment and constrictive pericarditis[J]. *Chest*, 2012, 142(3):781-783.
- [14] 张卉,施举红,冯瑞娥,等. IgG4 相关非特异性间质性肺炎四例临床病理分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(10):745-751.
- [15] 张颖健,赵金霞,刘蕊,等. 肺受累的 IgG4 相关硬化性疾病 1 例[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(2):311-315.
- [16] Dias OM, Kawassaki Ade M, Haga H, et al. Immunoglobulin G4-related systemic sclerosing disease in a patient with sclerosing cholangitis, inflammatory pseudotumors of the lung and multiple radiological patterns: a case report [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(11):1983-1986.
- [17] Miyashita T, Yoshioka K, Nakamura T, et al. A case of lymphomatoid granulomatosis-Like lung lesions with abundant infiltrating IgG4-positive plasma cells whose serum IgG4 levels became high following the start of corticosteroid therapy [J]. *Intern Med*, 2010, 49(18):2007-2011.
- [18] Ikari J, Kojima M, Tomita K, et al. A Case of IgG4-related lung disease associated with multicentric castleman's disease and lung cancer[J]. *Intern Med*, 2010, 49(13):1287-1291.
- [19] Toyoshima M, Chida K, Kono M, et al. IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos [J]. *Intern Med*, 2010, 49(12):1175-1178.
- [20] Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(8):884-894.
- [21] Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(11):1620-1626.
- [22] Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells Infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease[J]. *Intern Med*, 2008, 47(4):291-294.
- [23] Tsushima K, Kubo K, Kawa S, et al. IgG4-associated multifocal systemic fibrosis presenting with fever of unknown origin [J]. *QJM*, 2007, 100(2):141-142.
- [24] Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis [J]. *Respirology*, 2007, 12(3):455-457.
- [25] Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2004, 53(5):770.
- [26] Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(7):710-717.
- [27] Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. A case of suspected lymphocytic hypophysis: is and organizing pneumonia during maintenance therapy for autoimmune pancreatitis associated with autoimmune thymocytopenia[J]. *Endocr J*, 2006, 53(4):563-566.
- [28] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9:315-347.
- [29] 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.
- [30] Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(3):741-744.
- [31] Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(6):409-418.
- [32] Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity[J]. *Int Immunol*, 2014, 26(11):585-595.
- [33] Aithal GP, Breslin NP, Gumustop B. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2):147-148.
- [34] Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1):108-113.
- [35] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer[J]. *Ame J Gastroenterol*, 2007, 102(8):1646-1653.
- [36] Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies associated with serum IgG4 elevation[J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012:602809.
- [37] 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.
- [38] Raj R. IgG4-related lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(5):527-529.
- [39] 舒慧君,钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(9):640-642.
- [40] Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 76(2):228-238.
- [41] 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.
- [42] Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience [J]. *Gut*, 2013, 62(11):1607-1615.
- [43] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(1):57-66.
- [44] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1):67-71.

(收稿日期:2014-12-30)

(本文编辑:胡朝晖)