

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.029>

IgG4 相关血管疾病的研究进展

白亮亮 综述 刘秀梅 审校

(山西医科大学第一医院风湿免疫科, 太原 030001)

[摘要] IgG4相关疾病是一种自身免疫性疾病, 常累及全身多部位的组织及器官。IgG4相关的血管炎常侵犯多部位的血管, 以主动脉及其一级分支为主, 并容易合并动脉瘤, 动脉瘤的破裂会有致命风险。在诊断上, 需鉴别IgG4相关的血管炎与其他常见血管炎; 在治疗上, 激素虽然是治疗IgG4相关的血管炎的基石, 但也会加快某些患者血管瘤的破裂, 因此, 临床上需结合介入及外科手术等方法综合治疗。

[关键词] IgG4相关疾病; 血管炎; 动脉瘤; 诊断; 治疗

Research progress in IgG4 related vascular diseases

BAI Liangliang, LIU Xiumei

(Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract IgG4-related disease is an autoimmune disease that often affects tissues and organs in many parts of the body. IgG4-related vasculitis often involves multiple vessels, mainly the aorta and its primary branches, and is prone to aneurysm rupture with a fatal risk. In terms of diagnosis, IgG4-related vasculitis should be differentiated from other common vasculitis. In terms of treatment, although hormone is the cornerstone for the treatment of IgG4-related vasculitis, it can also accelerate the rupture of hemangioma in some patients. Therefore, clinical comprehensive treatment should be combined with interventional and surgical methods.

Keywords IgG4 related diseases; vasculitis; aneurysm; diagnosis; treatment

IgG4-RD (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)是一种全身性疾病, 其特征是血清IgG4高水平以及受影响组织中明显的IgG4阳性浆细胞浸润和纤维化。通常可表现为胰腺炎, 硬化性胆管炎, 肺炎性假瘤, 腹膜后纤维化等实质脏器病变。部分腹主动脉周围炎病例与IgG4-RD有关^[1-5]。Stone等^[6]描述了两名患有升主动脉炎的患者, 其主动脉组织病理学以淋巴浆细胞性主动

脉炎为特征。2012年修订国际教堂山共识会议^[7]提出IgG4-RD是导致主动脉炎的潜在原因。不仅是主动脉, 还包括中等大小的动脉, 如冠状动脉、颈动脉、肺、脾、肠系膜和髂动脉均会受累^[8]。由于IgG4相关的动脉炎可导致危及生命的并发症, 如主动脉瘤破裂和动脉重度狭窄, 因此在临床中需要更加重视。

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-08

通信作者 (Corresponding author): 刘秀梅, Email: liuxiumei@medmail.com.cn

1 流行病学及分型

IgG4-RD的人群发病率约为0.28/10万~1.08/10万。据报道, IgG4相关血管炎在IgG4-RD中的发生比例为15%~58%^[9-10], 波动范围较大的原因为样本量大小不一以及对IgG4相关血管炎确诊的认识不一。

根据IgG4相关血管炎受累部位的不同可分为以下2种类型(表1)。

1.1 IgG4相关性主动脉炎、中等动脉炎和周围动脉炎

髂动脉(35%)和肾下腹主动脉(33%)是IgG4相关血管炎的最常见的受累部位, 其次是胸主动脉和胸主动脉的第一分支(8%), 肾上腺腹主动脉(6%)和腹主动脉的第1个分支(5%)^[11]。

各种中型动脉, 如脾动脉, 也可受影响^[12-14]。Yabusaki等^[11]报道了27%的IgG4相关性主动脉炎涉及胸主动脉瘤或腹主动脉瘤; 而Perugino等^[15]报道7%的患者患有主动脉瘤。Kasashima等^[16]发现57%的炎症腹主动脉瘤归因于IgG4相关疾病(表1)。

1.2 IgG4相关冠状动脉炎, 动脉周围炎和动脉瘤

冠状动脉受累包括冠状动脉炎和动脉瘤, 后者表现为围绕冠状动脉周围的假瘤形成以及动脉周围纤维的硬化增厚^[17]。冠状动脉受累根据放射学可分为狭窄、动脉瘤和弥漫性血管壁增厚3种类型; 67%的患者表现为狭窄, 42%表现为动脉瘤, 92%表现为弥漫性血管壁增厚, 22%的患者3种病变全部表现。在少数患者中可观察到伴随的心包病变^[18]。

表1 IgG4相关性主动脉炎、中小动脉炎及周围动脉炎

Table 1 IgG4 related arteritis, minor arteritis and peripheral arteritis

作者	例数	血管受累情况
Inoue等	17例患者共检出22处动脉周围病变	胸主动脉4例, 腹主动脉-髂动脉13例, 肠系膜上动脉3例, 肠系膜下动脉1例, 脾动脉1例
Ozawa等	65例	腹主动脉肾下动脉部分(16例, 24.6%)髂动脉(29例, 44.6%)升主动脉(8例, 12.3%)中型动脉(6例, 9.2%); 胸主动脉、腹主动脉和中型胸主动脉和腹主动脉(2例)主动脉(1例), 腹主动脉及中等大小动脉(1例), 主动脉弓(1例), 从升主动脉到髂动脉(1例)
Yabusaki等	15例	髂动脉(35%), 其次是肾下腹主动脉(33%)、胸主动脉(8%)、胸主动脉第一支(8%)、肾上腺腹主动脉(6%)和腹主动脉第一支(5%)
Perugino等	36例	8例发生在胸主动脉, 4例发生在腹主动脉, 3例同时发生在胸腹主动脉。这些动脉瘤中有3例合并主动脉夹层或穿孔

2 病因

IgG4具有独特的生物学特性, 不同于其他三种人类IgG亚型(IgG1, IgG2和IgG3), Fab臂的交换限制了它形成免疫复合物的能力、激活Fc受体的最小能力, 以及与其他IgG亚类的Fc部分的相互作用^[7,19], 这些特征有助于IgG4的免疫失活。因此IgG4是被认为在各种疾病中起抗炎作用, 当作用于血管时, 可能加速对血管结构的损伤^[20]。IgG4相关的血管炎病因仍然未知。近年在有关这种疾病的发病机制的研究取得了进展, 疾病相关T细胞亚群的作用和先天免疫反应如T-滤泡辅助细胞的平衡引起了人们的关

注^[21-22]。在Th2主导的免疫环境下, 调节性T细胞释放出的多种细胞因子被认为可诱导纤维化和IgG4阳性浆细胞浸润^[23]。IgG4-RD的动脉瘤形成和发展的时间顺序尚不清楚, 但似乎有理由推测, 密集的炎症细胞浸润会导致血管壁变薄, 从而引起动脉瘤^[24]。

3 临床表现及相关检查

IgG4相关的血管炎根据其受累血管部位的不同有不同的临床表现, 最常见症状的有腹痛、胸痛、呼吸困难等, 全身症状包括发热、乏力、体重减轻等。例如IgG4相关的腹主动脉瘤, 通常伴

有发热, 腹痛、腰痛, 体重减轻等肾积水和肠梗阻相关症状。这些梗阻性症状可能由于周围的内脏器官(包括输尿管和胃肠道)管腔的炎症性纤维化肥大所致。但是当动脉瘤患者只伴有轻度管壁增厚的情况下, 很少出现主观症状。在血清学上, 除IgG4水平升高外, 免疫球蛋白E(IgE)、C反应蛋白水平也经常升高。补体正常或轻度降低, 抗核抗体阳性率高^[25]。

病变在CT上表现为动脉外膜的环状增厚或均匀分布在其周围的软团块, 增强CT下IgG4相关血管炎的特征包括弥漫性动脉壁增厚(>2 mm)和均匀壁增强, 晚期常常可见到“披风征”^[24,26]。IgG4相关的血管炎可导致伴有不规则的边缘非骨性肿块的形成, 它可能与主动脉扩张有关。如脾动脉在对比增强CT的晚期阶段, 较小的血管病变也均匀增强, 有时形成假瘤^[12]。冠状动脉假瘤形成, 也称为“毛毯猪征”, 是IgG4相关冠状动脉受累的特异性发现^[27]。

组织学上, 有研究^[1,16]观察到了从外膜到脂肪组织的严重纤维化。外膜中有高度的淋巴浆细胞浸润和许多淋巴滤泡, 且结缔组织中可见IgG4阳性浆细胞广泛扩散分布。此外, IgG4-RD的一般组织学特征, 例如席纹状纤维化、嗜酸性粒细胞浸润和闭塞性静脉炎也较为常见。在外膜中也经常有神经束周围的淋巴浆细胞浸润。中性粒细胞浸润和肉芽肿的形成很少见。

4 诊断及鉴别诊断

4.1 IgG4相关血管炎的诊断

IgG4相关血管炎的诊断需综合临床表现, 影像学检查以及活检结果。Stone^[28]提出了诊断IgG4相关的血管炎的3个标准: 1)总体组织学检查结果与主动脉炎或周围动脉炎一致, 并且不易通过其他过程如动脉粥样硬化解释; 2)至少50%的免疫染色浆细胞阳性表达IgG4; 3)当计数至少3个视野时, 每个高倍($\times 400$)放大视野观察到至少50个IgG4阳性浆细胞。

4.2 IgG4相关的主动脉炎、中小动脉炎及周围动脉炎的鉴别诊断

巨细胞动脉炎和大动脉炎主要影响胸主动脉和原发性主动脉分支, 尤其是锁骨下动脉。这些血管较少出现IgG4相关血管炎受累^[6]。研究^[11]发现: IgG4相关血管炎至少有一种其他器官如胰

腺, 淋巴结或唾液腺的参与, 但大动脉炎或巨细胞动脉炎并未见到相关报道。IgG4相关血管炎的淋巴浆细胞性细胞浸润涉及外膜和炎症介质较少, 而巨细胞动脉炎因炎症介质的作用外膜通常严重增厚。

IgG4相关冠状动脉炎需结合影像学表现, 如CT表现为动脉假瘤形成, 以及结合多模态成像, 绘制IgG4阳性浆细胞浸润的全身分布。浆细胞渗透可以延伸到冠状动脉以外, 这可明确冠脉是否存在管腔狭窄或扩张及其原因^[27]。

值得注意的是, 感染性主动脉瘤是炎症较重时需要进行的鉴别, 需结合影像学表现, 如不规则的球囊状动脉瘤的快速扩张、以及血液培养和感染性疾病标记的结果进行区分(表2)。

4.3 IgG4相关的冠状动脉炎的鉴别诊断

最常见的是与冠状动脉粥样硬化的鉴别, 二者均可表现出冠脉狭窄, 但冠脉粥样硬化一般不会形成动脉瘤, 因此冠脉造影结果若提示动脉瘤形成, 应积极与IgG4相关血管炎进行鉴别诊断。在血清学上, 二者均可有炎症指标的升高, 但IgG4水平的差异及活检的结果可以作为鉴别的主要依据。

此外, 部分淋巴瘤患者除淋巴结肿大外, 还可出现冠脉周围包块形成的心脏受累表现, 心脏淋巴瘤的表现与IgG4冠脉受累的表现相似, 淋巴结也是IgG4疾病的侵犯部位之一, 二者的鉴别主要依靠病理检查^[29]。

5 治疗

5.1 随访治疗

部分IgG4-RD患者会自发改善^[25], 如果动脉病变无症状且未形成动脉瘤, 则仅随访观察足矣。

5.2 激素治疗

由于类固醇对IgG4-RD有效, 因此当患者患有以下症状时, 应由主治医师酌情使用类固醇疗法以减轻炎症症状, 如发烧和腹痛、腰部酸困等, 经常使用泼尼松龙的起始剂量为0.6 mg/kg/d, 逐渐降低为维持剂量约5 mg/kg/d^[30]。此外, 关于给药时间尚无共识, 停药后可能会复发。但是类固醇疗法无法预防动脉瘤的形成或破裂。报道^[31-32]指出: 类固醇疗法可缩小96%的血管周围炎, 但如果在治疗前观察到管腔增大或动脉瘤形成, 则治疗后破裂的风险增加, 故应谨慎使用类固醇。

表2 IgG4相关主动脉炎、中小动脉炎及周围动脉炎动脉炎的鉴别

Table 2 Identification of IgG4 related arteritis, minor arteritis and peripheral arteritis

类型	好发年龄	好发性别	好发部位	受累脏器	相关的动脉瘤	血清学指标
IgG4相关动脉炎	60岁以上	男性居多	腹主动脉	腹膜后纤维化, 淋巴结肿大	有	炎症指标及IgG4高
大动脉炎	20~30岁	女性居多	胸动脉	偶有肺动脉受累	有	炎症指标高
巨细胞动脉炎	50岁以上	女性居多	颞动脉及胸主动脉	无	有	炎症指标高
结节性多动脉炎	50~60岁	男性居多	肾动脉 肠系膜上动脉	神经、关节、肾脏、肠道	无	炎症指标高
ANCA相关性血管炎	50岁以上	男性居多	肺、肾小动脉、微小动脉	肺、肾、外周神经	无	炎症指标高 ANCA阳性
动脉粥样硬化	60岁以上	男女比例相似	腹主动脉	无	偶有医源性	炎症指标高
感染性主动脉炎瘤	60岁以上	男性居多	主动脉各个节段	无	有	炎症指标高

5.3 其他治疗方法

在血清IgG4浓度不升高的患者中, 与糖皮质激素相比, 利妥昔单抗疗效可能更好, 此外, 在危及生命的多器官受累的情况下, 利妥昔单抗常被添加到治疗方案中(激素治疗的基础上), 因此, 利妥昔单抗经过测试可替代类固醇疗法^[33]。由于IgG4相关血管炎形成的动脉瘤有破裂的风险, 因此根据常规动脉瘤的治疗指征, 对于直径较大或生长速率较快的动脉瘤, 应进行手术治疗, 例如动脉移植物置换和支架植入术。支架植入术的优点是不需要与周围的黏附性组织进行剥离, 目前已被越来越多地使用。但支架植入术是否能够获得足够的功效来预防破裂和改善炎症结果尚在研究中^[34]。

6 结语

IgG4相关的血管病变主要表现为主动脉及其一级分支的炎症。动脉瘤的形成和破裂是最危险的并发症, 它的诊断需依靠临床表现、实验室检查、影像学检查以及活检共同配合。虽然类固醇可以有效改善炎症, 但它们可以削弱动脉壁, 易导致动脉壁的破裂, 因此, 手术治疗不可避免。目前IgG4相关疾病临床多见于实质脏器的受累, 未来仍需积累、分析更多IgG4相关的血管受累病例, 以提高对该疾病的理解。

参考文献

1. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periarteritis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2): 197-204.
2. Sakata N, Tashiro T, Uesugi N, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: the possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(4): 553-559.
3. Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, et al. A case of multiple immuno-globulin G4-related periarteritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(6): 975-980.
4. Ito H, Kaizaki Y, Noda Y, et al. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm associated with autoimmune pancreatitis[J]. *Pathol Int*, 2008, 58(7): 421-426.
5. Tseng CW, Tsai JJ, Chen CC. Abdominal aortitis associated with autoimmune pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(1): e3-e4.
6. Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A, et al. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 3139-3145.
7. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. IgG4-related periarteritis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29: 240-250.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel

- hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 1-11.
9. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients[J]. *Rheumatology (Oxford)* 2015, 54, 1982-1990.
 10. Chen H, Lin W, Wang Q, et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43: 70-74
 11. Yabusaki S, Oyama-Manabe N, Manabe O, et al. Characteristics of immunoglobulin G4-related aortitis/peri-aortitis and periarteritis on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography co-registered with contrast enhanced computed tomography[J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 20.
 12. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related peri-aortitis and peri-arteritis: CT findings in 17 patients[J]. *Radiology*, 2011, 261(2): 625-633.
 13. Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C. Chronic peri-aortitis: a large-vessel vasculitis? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1): 1-6.
 14. Tran MN, Langguth D, Hart G, et al. IgG4-related systemic disease with coronary arteritis and aortitis, causing recurring critical coronary ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 33-34.
 15. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, et al. Large vessel involvement by IgG4-related disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e3344.
 16. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(5): 1264-1271, discussion 1271.
 17. Kanzaki Y, Morita H, Ishizaka N. Increased 18F-FDG uptake in IgG4-related coronary periaortic pseudotumor[J]. *Intern Med*, 2017, 56(12): 1603-1604.
 18. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics and prognosis of IgG4-related peri-aortitis/periarteritis: A systematic literature review[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(9): 102354
 19. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10: 148-159.
 20. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective[J]. *Immunol Rev*, 2015, 268: 139-159.
 21. Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, et al. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 167.
 22. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, et al. Number of circulating follicular helper 2 t cells correlates with IgG4 and interleukin-4 levels and plasma blast numbers in IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67: 2476-81.
 23. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 539-51.
 24. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. *Lancet*, 2015, 385: 1460-71.
 25. Oyama-Manabe N, Yabusaki S, Manabe O, et al. IgG4-related cardiovascular disease from the aorta to the coronary arteries: multidetector CT and PET/CT[J]. *Radiographics*, 2018, 38(7): 1934-1948.
 26. Slobodin G, Nakhleh A, Rimar D, et al. Increased aortic wall thickness for the diagnosis of aortitis: a computed tomography-based study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(1): 82-86.
 27. Urabe Y, Fujii T, Kurushima S, et al. Pigs in a blanket coronary arteries: a case of immunoglobulin G4-related coronary periarteritis assessed by computed tomography coronary angiography, intravascular ultrasound, and positron emission tomography[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 685-687.
 28. Stone JR. Aortitis, peri-aortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1): 88-94.
 29. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Manabe O, et al. Imaging characteristics of cardiac dominant diffuse large B-cell lymphoma demonstrated with MDCT and PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(9): 1337-1344.
 30. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multi-centre study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 10262.
 31. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/peri-aortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: R156.
 32. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, et al. Clinical features of IgG4-related peri-aortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 223.
 33. 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.
 34. Kasashima F, Kawakami K, Matsumoto Y, et al. IgG4-related arterial disease[J]. *Ann Vasc Dis*, 2018, 11(1): 72-77.

本文引用: 白亮亮, 刘秀梅. IgG4相关血管疾病的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(1): 185-189. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.029

Cite this article as: BAI Liang Liang, LIU Xiu Mei. Research progress in IgG4 related vascular diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(1): 185-189. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.029