

不同疾病血清 IgG4 检测的临床价值探讨

姜玉章,刘蓓蓓,刘 炎,吴 建

(南京医科大学附属淮安市第一医院医学检验中心,江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:探讨血清免疫球蛋白 G 亚型 4(IgG4)在不同疾病诊治中的价值。方法:运用免疫散射比浊法检测 200 例患者血清 IgG4 水平,结合临床表现及其他实验室资料综合分析。结果:以国际推荐的血清 IgG4 水平 ≥ 1.35 g/L 为异常时,共有 16 例患者(含 2 例门诊患者)血清 IgG4 异常,男 7 例,年龄(52 ± 13)岁,女 7 例,年龄(63 ± 15)岁,其中结核性胸膜炎 1 例、腹膜后纤维化 1 例、类风湿性关节炎 5 例、银屑病性关节炎 1 例、间质性肾炎合并肾衰 1 例、系统性红斑狼疮合并肺纤维化 1 例、无肌病性皮炎 1 例、风湿性肌痛 1 例、低色素性红细胞贫血 1 例,应用糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗均取得良好疗效。结论: IgG4 检测除对 IgG4 相关性疾病(如腹膜后纤维化、肺纤维化等)的诊断具有重要的价值外,对其他疾病如类风湿性关节炎等的诊断也有一定的意义, IgG4 在不同疾病中的价值仍需进一步研究。

[关键词] 自身免疫性疾病; IgG4 相关性疾病; 血清

[中图分类号] R446.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)01-061-03

doi:10.7655/NYDXBNS20140114

随着 IgG 亚型的检测应用, IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD) 逐渐被临床医师所了解,其为可致多器官组织纤维化炎性改变的一类疾病,特点为:患者血清高浓度 IgG4 并一个或多个组织纤维化肿大病变。组织中含丰富的 IgG4 阳性浆细胞、组织细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、嗜酸性粒细胞^[1-2]。涉及机体的大部分器官,如脑膜、眼外肌和球后空间、涎腺、鼻咽、泪腺、甲状腺、乳腺、主动脉及动脉、心包、肺、胰胆道、肝、肾脏、淋巴结、前列腺、骨髓和皮肤等^[3]。国际上日本报道最多,且多以个案报道和综述居多。除米库利氏病外,国内外目前暂无 IgG4-RD 的诊断标准^[4]。我国自 2012 年渐为临床所了解并积极探讨,就 IgG4-RD 的临床诊断目前主要借鉴国外经验,因此探讨 IgG4 在各种疾病中的水平,对阐明 IgG4-RD 的致病机制和临床诊断价值具有一定意义。本研究运用免疫散射比浊法检测患者血清 IgG4 水平,同时观察分析患者的临床表现和部分组织病理的 IgG4 组化结果及治疗效果,探讨 IgG4 在各种疾病中的价值,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

200 例患者为 2012 年 12 月~2013 年 6 月来本院就诊的患者(其中住院的 106 例患者均为临床确诊),男 84 例,年龄 5~87 岁,女 116 例,年龄 20~80

岁。健康对照 30 例,年龄 21~65 岁。

1.2 方法

全自动特定蛋白分析仪 BN ProSpec 由德国西门子公司提供。检测试剂为公司原装试剂,按试剂说明书要求进行检测。

2 结果

2.1 IgG4 参考值

30 例健康对照者血清 IgG4 含量检测结果:平均值(\bar{x})为 0.46 g/L,标准差(s)为 0.24 g/L。按平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)得参考值范围为 0.22~0.71 g/L。

2.2 不同疾病患者血清 IgG4 水平

为了探讨血清 IgG4 水平在不同疾病中的作用,对 200 例患者中有明确临床诊断且病例不少于 1 例的疾病共 134 例进行了 IgG4 浓度分析(表 1)。

2.3 IgG4 水平异常住院患者临床一般情况

参照国际推荐的血清 IgG4 1.35 g/L 为参考值上限,结果共有 16 例患者(含 2 例门诊患者)血清 IgG4 水平异常升高。14 例资料齐全的住病患者中,男 7 例,年龄为(52 ± 13)岁;女 7 例,年龄为(63 ± 15)岁。5 例患者为类风湿性关节炎(RA), IgG4 水平为 1.35~4.04 g/L。其中 3 例有 8~20 年的 RA 病史。另 2 例分别为 2 型糖尿病患者、甲状腺肿伴 RA。2 例系统性红斑狼疮(SLE), IgG4 水平为 1.50、2.23 g/L;结核性胸膜炎 1 例, IgG4 浓度 6.00 g/L;腹膜后纤

表 1 134 例不同疾病患者血清 IgG4 水平

疾 病	例数	浓度 (g/L)
类风湿性关节炎	26	0.92 ± 1.13 ^a
系统性红斑狼疮	25	0.46 ± 0.39
结缔组织病	14	0.27 ± 0.06
关节病	16	0.57 ± 0.50
支气管炎	8	2.17 ± 5.15 ^b
皮炎	9	0.40 ± 0.22
肺部感染	9	0.58 ± 0.35
间质性肺炎	7	0.67 ± 0.33
干燥综合征	8	0.40 ± 0.25
强直性脊柱炎	4	0.47 ± 0.07
恶性淋巴瘤	2	0.77 ± 0.63
颈椎间盘突出	2	0.36 ± 0.13
结节性红斑	2	0.70 ± 0.83 ^c
硬红斑	2	0.32 ± 0.16

a: 中位数 0.46 (0.13~4.04) g/L; b: 中位数 0.33(0.06~14.9)g/L;
c: 两结果分别为 0.11、1.28 g/L。

维化 1 例, IgG4 值为 6.28 g/L; 银屑病性关节炎 1 例, IgG4 值 1.73 g/L; 间质性肾炎伴肾衰 1 例, IgG4 值 2.20 g/L; 无肌病性皮炎 1 例, IgG4 值为 1.48 g/L; 风湿性肌痛, IgG4 值 2.19 g/L; 食管癌化疗并发小红细胞低色素性贫血 1 例, IgG4 值 7.38 g/L。

3 讨 论

众所周知, IgG 是机体发挥体液免疫功能的主要因子。IgG 的不同亚型含量和功能不一。IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 的血清含量分别为 5.15~9.20、1.50~4.92、0.10~1.65 和 0.08~1.51 g/L^[5]。IgG2、IgG3、IgG4 亚型的波动常常会被 IgG1 的高浓度所掩盖。仅检测 IgG 含量无法观察到不同亚类的波动, 给临床诊治带来一定的困难, 因此检测 IgG 及其亚类具有更重要的临床价值^[6]。

对 IgG4-RD 诊断, 目前国内外主要采用以下诊断指南: 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 浓度 ≥ 1.35 g/L; ③ 组织病理学检查: 显著的淋巴细胞、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 $> 40\%$, 且 IgG4 阳性浆细胞 > 10 个/高倍视野。确定诊断: ①+②+③; 很可能诊断: ①+③; 可能诊断: ①+②^[4,7]。不过也有不同的报道, Yamamoto 等^[8]认为当初以 1.35 g/L 为标准是在自身免疫性胰腺炎中用来区分胰腺癌而不是风湿性和其他常见疾病。因此, 作者运用 ROC 曲线检测分析了 418 例札幌医科大学医院 IgG4-RD 和各种风湿性和常见的疾病患者血清 IgG4 水平, 结果认为最佳血清 IgG4

截断值为 1.44 g/L, 敏感性和特异性分别为 90.76% 和 95.10%, 且观察到血清 IgG4 水平在 IgG4-RD、Churg-Strauss 综合征、多中心 Castleman 病、嗜酸性相关疾病、类风湿性关节炎、系统性硬化症、慢性肝炎和肝硬化中明显升高。本项研究早期拟初步研讨汉人血清 IgG4 水平, 但以 $\bar{x} \pm 3s$ 结果得 1.19 mg/L, 与日本推荐的浓度 1.35 mg/L 仍有一定的距离, 分析原因可能为例数不够或其他原因, 因而仍以血清 IgG4 超过 1.35 mg/L 为异常。

本组中 1 例, 男, 34 岁, 血清 IgG4 水平 6.00 g/L。临床诊断: 结核性胸膜炎, 因“咳嗽胸痛伴发热 20 余天”入院。患者 20 余天前开始无明显诱因出现咳嗽、胸痛, 发热, 为午后低热, 热前无畏寒, 体温多在 37.3~37.7°C, 伴有夜间盗汗。左侧胸痛, 位于左前胸壁, 侧胸壁, 胸痛呈持续性疼痛, 咳嗽或深呼吸时加重, 有活动后气喘, 先后到本市三级综合医院以“急性心包炎, 胆囊积水”住院治疗 10 余天, 症状无明显好转出院, 又到本市传染病医院就诊, 以“结核性心包炎”诊治, 予试验性抗结核治疗, 后体温逐渐正常, 但胸痛较明显, 后至省级医院查 CT 示: 心包积液, 两侧胸腔积液, 左肺下叶膨胀不全, 伴右肺中叶及左肺上叶少许感染, 纵隔淋巴结。为进一步治疗来我院就诊, 拟“多浆膜腔积液”收入院。病程中有夜间盗汗, 乏力, 一般情况好。呼吸运动左侧稍弱, 语颤动左侧减弱, 叩诊左下肺浊音, 听诊左下肺呼吸音减弱, 其他未见异常。实验室相关检查: ADA: 5.30 U/L (0~12) U/L, 未升高。肿瘤标志物: 仅甲胎蛋白 (AFP) 为 33.92 $\mu\text{g/L}$ (0~20) $\mu\text{g/L}$, 其他指标未见明显异常。抗结核治疗有效和类固醇激素治疗有效出院。

本组中 2 例分别因肺部感染和糖尿病入院, 有类风湿性关节炎病史, 住院期间血清 IgG4 含量都升高, 临床结合其他相关临床表现、实验室检查等, 采取类固醇激素治疗, 患者症状明显改善, 治疗有效。与 Chapuy-Regaud 等^[9]研究相似。Chapuy-Regaud 等研究 RA 的抗环瓜氨酸蛋白抗体 (ACPA) 的 IgG 亚类分布发现, 抗人纤维蛋白原抗体 (Ah-FibA) 主要是 IgG1, 其次即为 IgG4, IgG4-AhFibA 的阳性率及滴度明显高于 IgG2 和 IgG3, 推测这种 IgG 亚类分布可能影响 ACPA 和 AhFibA 之间的免疫冲突的效应阶段, 从而 IgG4 在 RA 炎症中可能起自我保护的作用。

值得一提的是, 本组中 1 例, 女, 79 岁, 血清 IgG4 水平 7.38 g/L, 临床诊断: 低色素性小红细胞贫血。患者 3 年前于本市医院诊断为食道癌, 放疗

后复查肿块消失。后患者渐出现头晕、全身乏力、活动后气喘,时有解黑便,于当地医院就诊,查示贫血,多次输血治疗,每次症状有所缓解后出院。近日自觉乏力加重,有活动后心悸,无呕血、黑便,来本院就诊,查血常规示:WBC: 2.28×10^9 个/L,RBC: 2.28×10^{12} 个/L,Hb:50 g/L,MCV:80.7 fL,MCH:21.9 pg,MCHC:272 g/L,予悬浮红细胞1U输注。为进一步诊疗,拟“贫血待查,食道癌”收住入院。病程中患者一般情况正常,近期体重较前有下降。有高血压病史5年,近期未服用药物。实验室检查:铁粒幼红细胞阳性率25%(参考值:27%~94%),细胞外铁未见小粒;血触珠蛋白:0.06 g/L (0.3~2.0 g/L),NSE:22.52 ng/ml (0~15.2 ng/ml);IgG:29.10 g/L;尿隐血:3+;血轻链检测异常:κ链:λ链为1.99:6.25(g/L),尿轻链检测:κ链:λ链为98.70:317.00(mg/L)。患者贫血好转后出院拟到省级医院就治。

另一门诊患者,男,56岁,油漆工人,因“反复咳嗽、咳痰、气喘伴双上眼睑肿胀1年”就诊,体格检查两肺弥漫性呼气期为主的哮鸣音,肺功能检查示中度阻塞性通气功能障碍,支气管舒张试验阳性,因此,拟诊断为“支气管哮喘”。另体检时还发现患者双上眼睑明显肿胀,触之质地中等硬度,B超及头颅CT均发现患者双侧泪腺、腮腺和颌下腺肿大,随后在局麻下进行左侧泪腺活检术,病理报告示慢性硬化性涎腺炎,免疫组化检测结果报告为IgG(2+),IgG4(2+)。同时,该患者血清IgG检测结果:IgG正常:16.2 g/L(8.00~17.00 g/L),而IgG4水平异常升高为14.90 g/L。因此,临床诊断该患者为“IgG4-RD”。采用强的松(30 mg/d)治疗1个月后复诊患者咳喘基本消失,双上眼睑肿胀也明显好转,目前仍在随访中。

总之,经过1年的研究分析,IgG4-RD是一种涉及多系统、纤维炎症的疾病,有时可能并发于其他自身免疫病,机制远未阐明,IgG4在疾病的发生发展中发挥了致炎作用,还是保护作用仍有待于进一步

研究。遗憾的是由于临床医师知识结构和更新不足,经常导致误诊,延迟诊断和及时治疗。因此,及时准确诊断至关重要,通常情况下,该类疾病使用皮质类固醇激素治疗可快速逆转病情^[10]。

[参考文献]

- [1] Marando A,D'Ambrosio G,Catanzaro F,et al. IgG4-related disease of the ureter:report of two cases and review of the literature[J]. Virchows Arch,2013,462(6):673-678
- [2] 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
- [3] Hirabayashi K,Zamboni G. IgG4-related disease [J]. Pathologica,2012,104(2):43-55
- [4] Umehara H,Okazaki K,Masaki Y,et al. A novel clinical entity,IgG4-related disease (IgG4RD):general concept and details[J]. Mod Rheumatol,2012,22(1):1-14
- [5] 王兰兰,吴健民. 临床免疫学与检验[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2008:232-233
- [6] Imoto M,Watanabe K,Tatsumi Y,et al. Divergence between measured values of total IgG and subclass IgGs (sum of IgG1-IgG4) in IgG4-related disease [J]. Rinsho Byori,2012,60(11):1053-1057
- [7] 徐传辉,穆荣. 2012年IgG4相关性疾病分类标准及病理诊断共识的解读[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(12):851-852
- [8] Yamamoto M,Tabeya T,Naishiro Y,et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases [J]. Mod Rheumatol,2012,22(3):419-425
- [9] Chapuy-Regaud S,Nogueira L,Clavel C,et al. IgG subclass distribution of the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrin[J]. Clin Exp Immunol,2005,139(3):542-550
- [10] Lees JS,Church N,Langdale-Brown B,et al. IgG4-related disease:a novel,important but easily missed condition [J]. J R Coll Physicians Edinb,2013,43(2):126-133

[收稿日期] 2013-07-16