

血清免疫球蛋白 G4 在相关疾病中的分布特征与诊断价值

龚沁 张红星 陆敏丹 宛传丹 浦晓红

作者单位: 215500 江苏常熟, 常熟市医学检验所免疫室

通信作者: 浦晓红, Email: 851908429@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.019

【摘要】 目的 探讨血清免疫球蛋白 G4 (IgG4) 在临床多种疾病中的分布特征与诊断价值。方法 回顾并分析 2019 年 10 月 1 日—2022 年 10 月 1 日常熟市医学检验所接收的所有 IgG4 检测样本结果, 使用 Python 统计学软件包作图分析 IgG4 在不同疾病、不同性别及不同年龄段患者中的水平差异, 以 IgG4 > 1.38 g/L 为阳性值下限, 结合临床症状分析不同疾病患者的 IgG4 阳性值及阳性率。结果 共纳入 2 164 例患者, 根据不同疾病分为 12 组, 包括 IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 23 例, 肿瘤 55 例, 肾脏疾病 127 例, 自身免疫性疾病 165 例, 神经系统疾病 107 例, 消化系统疾病 145 例, 肝胆疾病 383 例, 肌无力 16 例, 2 型糖尿病 33 例, 心脑血管疾病 903 例, 感染性发热 6 例, 胰腺炎 119 例; 另外选择 23 名健康体检者作为对照组。IgG4-RD 患者的 IgG4 阳性率最高 (为 82.6%), 肿瘤患者的 IgG4 阳性率为 25.5%, 肾脏疾病与自身免疫性疾病患者 IgG4 阳性率分别为 23.6% 与 20.6%, 均明显高于健康体检者 (4.8%)。自身免疫性疾病与 IgG4-RD 男性患者的 IgG4 阳性值均明显高于女性患者 [自身免疫性疾病 (g/L): 1.036 ± 0.919 比 0.468 ± 0.393 , IgG4-RD (g/L): 3.309 ± 2.054 比 0.563 ± 0.175 , 均 $P < 0.05$]。IgG4 阳性分布宽度在未成年人中明显小于其他年龄组, 青年、中年、中老年、老年组的 IgG4 阳性分布宽度比较差异均无统计学意义。结论 不同疾病患者的 IgG4 水平存在差异, 临床需结合其他检查指标, 对自身免疫性疾病与 IgG4-RD 等疾病进行鉴别区分。

【关键词】 免疫球蛋白 G4; 自身免疫性疾病; 免疫球蛋白 G4 相关性疾病

基金项目: 江苏省常熟市科技发展计划 (社会发展) 项目 (CS202018, CS2202013)

Distribution characteristics and diagnostic value of serum immunoglobulin G4 in related diseases

Gong Qin, Zhang Hongxing, Lu Mindan, Wan Chuandan, Pu Xiaohong. Immunological Laboratory, Changshu Medical Examination Institute, Changshu 215500, Jiangsu, China

Corresponding author: Pu Xiaohong, Email: 851908429@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical distribution and diagnostic value of serum immunoglobulin G4 (IgG4). **Methods** The results of IgG4 on all samples received by Changshu Medical Examination Institute from October 1, 2019 to October 1, 2022 were analyzed. The distribution characteristics of IgG4 in patients with different diseases, genders and ages were analyzed using Python software and mapping. IgG4 > 1.38 g/L was the lower limit of positive value, and the positive value and positive rate of IgG4 in patients with different diseases with clinical symptoms were analyzed. **Results** The 2 164 patients were divided into 12 groups according to different diseases, including 23 cases of IgG4 related disease (IgG4-RD), 55 cases of tumor, 127 cases of kidney disease, 165 cases of autoimmune disease, 107 cases of nervous system disease, 145 cases of digestive tract disease, 383 cases of hepatobiliary disease, 16 cases of myasthenia, 33 cases of type 2 diabetes mellitus, 903 cases of cardiovascular and cerebrovascular disease, 6 cases of infectious fever and 119 cases of pancreatitis; 23 physical examiners were selected as control group. The positive rate of IgG4 in IgG4-RD patients was the highest (82.6%), that of tumor patients was 25.5%, and those in kidney disease and autoimmune disease patients were 23.6% and 20.6%, which were significantly higher than that of control group (4.8%). The positive values of IgG4 in males with autoimmune diseases and IgG4-RD were higher than those in females [autoimmune diseases (g/L): 1.036 ± 0.919 vs. 0.468 ± 0.393 , IgG4-RD (g/L): 3.309 ± 2.054 vs. 0.563 ± 0.175 , both $P < 0.05$]. The positive distribution width of IgG4 in minors was smaller than those in other age groups. There was no significant difference in positive distribution width of IgG4 among youth group, mid-aged group, mid-aged and elderly group and elderly group. **Conclusion** The level of IgG4 is complex and diverse in different diseases. Clinicians should differentiate IgG4-RD and autoimmune disease in combination with other indicators.

【Key words】 Immunoglobulin G4; Autoimmune disease; Immunoglobulin G4-related disease

Fund Program: Science and Technology Development Plan (Social Development) Project of Changshu City, Jiangsu Province (CS202018, CS2202013)

机体针对自身抗原产生免疫性耐受,免疫细胞或抗体攻击自身组织,引发组织器官受累损伤,此类疾病统称为自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)^[1]。AID 的发病机制复杂,可累及多种器官或呈全身症状,且难以确定病因^[2-3]。自身抗体不易检测,且检测到的抗体并不一定对应临床疾病表现,给此类疾病的临床诊断带来困难。免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 占自身抗体比例最高,可分为 4 种亚型,分别为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。其中 IgG4 的表达量最少,但与 AID 关系最密切^[4]。

Hamano 等^[5]在 20 年前的研究表明,硬化性胰腺炎患者血清 γ 球蛋白电泳中存在异常条带,采用免疫沉淀法确认其为 IgG4,表达量仅占总 IgG 的 3%~6%。硬化性胰腺炎属于一种自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP),患者血清中 IgG4 水平异常升高,胰腺组织中有 IgG4 阳性淋巴细胞浸润,疾病进展期会累及其他器官和组织(如唾液腺、肝脏、胆道、肺、腹膜、肾、眼与垂体等)^[6]。2003 年,Kamisawa 等^[7]引入 IgG4 系统性疾病的概念,又被称为 IgG4 阳性多器官淋巴细胞增生综合征。近年来,有研究又重新定义了 IgG4 相关性疾病(immunoglobulin-G4 related disease, IgG4-RD),该疾病由免疫介导慢性炎症,组织病理以 IgG4 阳性浆细胞浸润并伴席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润为主要特征,血清标志物 IgG4 典型性升高^[8]。IgG4 升高还可见于其他疾病(如恶性肿瘤、AID、消化系统、呼吸系统、泌尿系统疾病等)^[9-10]。本研究综合分析常熟地区近 1 年来临床上由于 IgG4 水平检测异常增高可能累及的器官相关疾病患者,探讨 IgG4 指标的区间分布特征与临床诊断之间的相关性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与一般资料 回顾并分析常熟市医学检验所免疫室在 2019 年 10 月 1 日—2022 年 10 月 1 日进行血清 IgG4 检测患者的临床资料。由临床医师参考各疾病诊断指南综合判断,根据临床主要诊断将不同疾病患者分为 12 组;另外选择同期 25 名健康体检者作为对照组。各组患者的一般资料见表 1。纳入首次诊断时进行 IgG4 检测的患者,排除后期重复检测的患者以及信息不完整者。

1.2 仪器与试剂 BN-II 特定蛋白分析检测仪和 N Latex IgG4 免疫散射比浊法测定试剂盒均购自德国西门子医学诊断公司。

表 1 不同疾病分组患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均值($\bar{x} \pm s$)
对照组	23	13	10	27~79	50.6±16.2
2 型糖尿病	33	19	14	40~83	61.5±11.7
IgG4-RD	23	19	4	28~78	55.2±12.7
心脑血管疾病	903	560	343	31~97	68.6±11.5
感染性发热	65	27	38	14~92	56.9±17.6
消化系统疾病	145	58	87	41~81	56.0±16.7
肌无力	16	6	10	41~81	62.6±9.2
肝胆疾病	383	186	197	16~92	57.5±15.3
肾脏疾病	127	89	38	26~90	61.7±16.6
肿瘤	55	35	20	26~90	64.6±13.2
胰腺炎	119	69	50	16~88	53.2±17.3
神经系统疾病	107	56	51	18~87	60.0±17.1
AID	165	59	106	11~85	54.1±15.7

注: IgG4-RD 为免疫球蛋白 G4 相关性疾病, AID 为自身免疫性疾病

1.3 检测方法 使用低温高速离心机和促凝管,在 4℃ 以 3 500 r/min (离心半径 10 cm) 离心 5 min,充分分离血清,使用特定蛋白检测仪进行血清 Ig 检测。设备与试剂的检测性能均已验证,质量控制(质控)品检测合格,其他可能影响检测质量的因素均满足相关医学实验室标准。样本经同一标准稀释液稀释(稀释比例为 1:2 000),于当日完成检测。导出数据,录入统计学软件待处理。

1.4 伦理学 本研究为综合回顾性研究临床诊疗中的医疗记录与标本,符合医学伦理学标准,并获得本单位医学伦理委员会审批(审批号:20221226),免除患者知情同意权。

1.5 统计学分析 数据导出生成 Excel 文件,对一般资料进行统计和汇总分析,以 Python 3.9 pandas 软件包清洗数据,剔除重复数据、空值、复杂的临床诊断归类汇总等。采用 matplotlib 或 seaborn 软件包进行可视化作图分析,采用 scipy.stats 软件包进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各疾病组患者血清 IgG4 的阳性率比较 以血清 IgG4 > 1.38 g/L 作为阳性判断标准,则各疾病组中,确诊为 IgG4-RD 患者的阳性率最高(为 82.6%),肿瘤组患者的 IgG4 阳性率为 25.5%,肾脏疾病组与 AID 组患者的 IgG4 阳性率分别为 23.6%、20.6%,均明显高于对照组健康体检者(4.8%)。其他疾病组的 IgG4 阳性率比较差异均无统计学意义,但均明显高于对照组。见表 2。

表 2 IgG4 在各疾病组中的阳性率比较

组别	例数(例)	阳性例数(例)	阳性率(%)
IgG4-RD	23	19	82.6
肿瘤疾病	55	14	25.5
肾脏疾病	127	30	23.6
AID	165	34	20.6
神经系统疾病	107	20	18.7
消化系统疾病	145	24	16.6
肝胆疾病	383	62	16.2
肌无力	16	2	12.5
2 型糖尿病	33	4	12.1
心脑血管疾病	903	107	11.8
感染性发热	65	7	10.9
胰腺炎	119	9	7.5
对照组	23	1	4.8

注: IgG4 为免疫球蛋白 G4, IgG4-RD 为 IgG4 相关性疾病, AID 为自身免疫性疾病

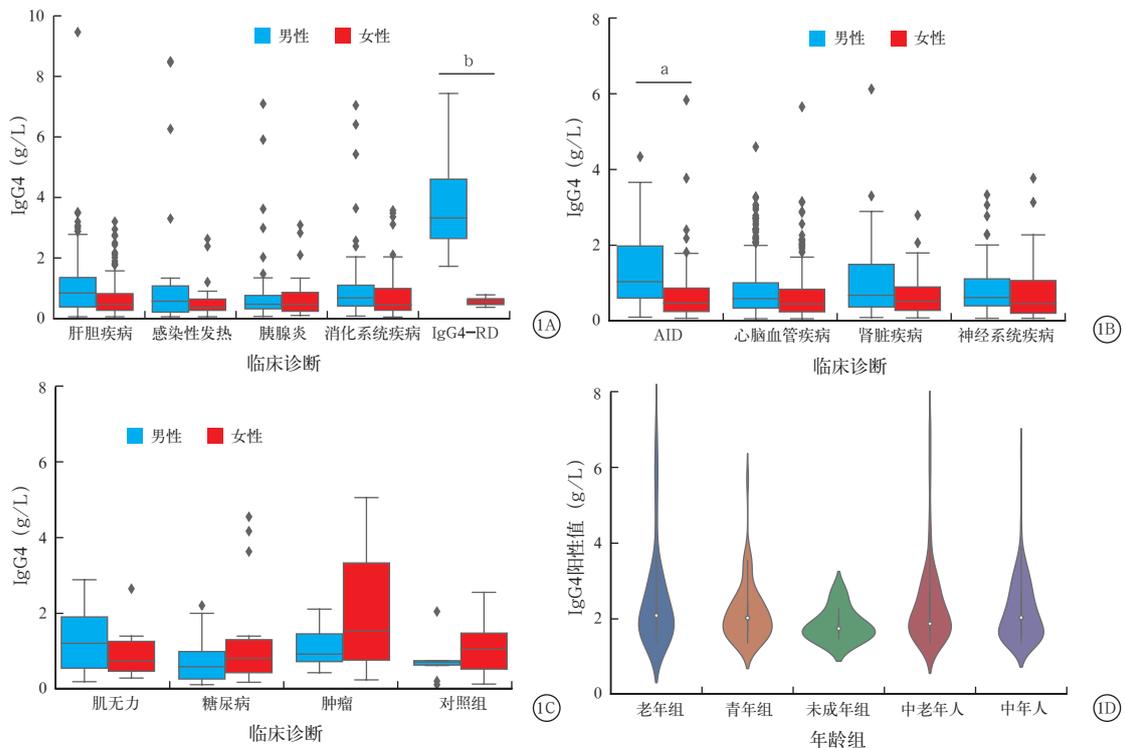
2.2 IgG4 值在各疾病组不同性别患者中的分布特征 IgG4 在 AID 组与 IgG4-RD 组男性患者中的阳性值均明显高于本组中的女性患者 [AID 组 (g/L): 1.036 ± 0.919 比 0.468 ± 0.393 , IgG4-RD 组 (g/L): 3.309 ± 2.054 比 0.563 ± 0.175 , 均 $P < 0.05$]。临床上以上两类疾病均在男性中发生率较高, 因此 IgG4 值对在男性患者中鉴别 AID 和 IgG4-RD 更具有应用价值。在其他 11 个疾病组患者中, 男性与女性的 IgG4 值差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。根据疾病分组, 统计并分析 IgG4 水平在不同性别患者中的区间分布特征。见图 1A ~ 1C。

2.3 各年龄组 IgG4 阳性值的分布特征 ≤ 18 岁为未成年组, 19 ~ 44 岁为青年组, 45 ~ 59 岁为中年组, 60 ~ 74 岁为中老年组, ≥ 75 岁为老年组。剔除部分离群值, 统计 IgG4 ≥ 1.38 g/L 阳性值在各年龄段患者中的分布特征, 见图 1D。IgG4 阳性值在未成年组分布宽度最小, 均值也最低。青年、中年、中老年、老年组的 IgG4 阳性值分布差异无统计学意义。

3 讨论

IgG4 是与 AID 密切相关的微量 Ig, 虽然表达量较小, 但在多种疾病中均有表达。IgG4 高水平表达一般会累及多种器官系统, 临床症状也呈现出复杂多样化^[11]。其主要疾病表现为自身免疫炎症、原发性肝胆炎、消化道系统症状与神经系统疾病等^[12], 特别是胰腺炎^[13]。大部分确诊的 IgG4-RD 主要为 AIP, 典型特征即为血清 IgG4 水平异常升高。因有不同器官受累, 患者常于医院不同专业科室就诊, 同时临床医生对 IgG4 的认识不全面, 导致患者往往在转诊数次后才能得到明确诊断。

有研究显示, 组织病变伴有纤维化时 IgG4 水平常有升高, 其机制尚不明确^[9]。因此, IgG4 异常升高可作为组织纤维化的早期特征。IgG4-RD 有别于其他感染性疾病, 对抗感染治疗不敏感。依靠单纯的 IgG4 检测不能准确诊断, 可通过组织活检从



注: IgG4 为免疫球蛋白 G4, IgG4-RD 为 IgG4 相关性疾病, AID 为自身免疫性疾病; 男性与女性比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

图 1 IgG4 水平在不同疾病组不同性别以及不同年龄段中的区间分布特征

病理学明确病因。抗风湿病联盟制定的 IgG4-RD 分类标准中, IgG4 仍作为临床唯一血清学指标^[14]。2021 年, IgG4-RD 诊治中国专家共识出台, 推荐血清 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^[8]。

因缺乏统一标准, IgG4 阳性值的判断结果并不唯一。本研究各疾病组的 IgG4 阳性值以 1.38 g/L 为参考区间下限。常熟地区 1 年的统计结果显示, IgG4 阳性值患者的主要受累器官包括肾脏、免疫系统、神经系统、消化系统、肝、胆、胰腺、心脏、血管等。患者主诉症状获得的疾病诊断多数并非 IgG4-RD。但不同疾病均伴有 IgG4 水平升高, 表明其致病机制中可能存在与 IgG4-RD 相同的原因。从性别分布角度分析, 可以看出 AID 与 IgG4-RD 患者中男性的 IgG4 水平明显高于女性; 而其他各组疾病患者中, 男性与女性 IgG4 值的分布特征差异均无统计学意义, 这与国内已有研究结果一致^[15-16]。IgG4-RD 患者的 IgG4 阳性值主要分布在中老年男性中^[17]。IgG4 异常值在未成年组患者中极少见, 但较多存在于中老年男性患者中。未成年患者的 IgG4 水平明显低于成年患者, 且 IgG4 分布宽度最小。随着年龄增长, IgG4 值的分布区间越宽, 不同年龄组的 IgG4 分布区间存在较大差异, 表明 IgG4-RD 可能随年龄增长而发生, 但其特异性可因人群年龄以及不同疾病种类而存在较大差异, 不具有统一的判断标准。多项研究也指出, IgG4 具有敏感度较高, 但缺乏特异性的特点^[15, 18]。IgG4 阳性值造成的疾病常与肿瘤的临床表现相似, 如 IgG4-AIP 与胰腺癌患者的影像学表现高度相似, 尤其在中老年男性患者中^[19]。检测 IgG4 水平有助于临床医生区分肿瘤与 AID, 但其取值点缺少统一的参考标准。有研究显示, IgG4 的不同取值在临床上的诊断效能有较大差异^[2, 20-21]。在诊断 IgG4-RD 时, 应着重参考 IgG4 筛查检测的敏感性, 诊断具体疾病时应结合其他临床检查指标, 进行综合考量。

综上所述, 在临床上检测 IgG4 能较好地辅助鉴别 AID 与 IgG4-RD, 但仍必须结合其他检查指标, 方能做出准确的判断, 以免造成误诊和误治。其他各类疾病患者中的 IgG4 水平异常升高也同样值得关注, 其致病机制可能与 IgG4-RD 存在共同点。治疗并控制 IgG4 异常值是否有利于改善其他疾病预后, 值得临床上进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 李昶田, 安力春. IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎的超声造影表现 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (7): 518-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210918-02129.
- 周卿, 林苏, 林焯鸿, 等. 血清免疫球蛋白(Ig)G4 在非 IgG4 相关性肝胆疾病中的表达 [J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28 (2): 152-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.010.
- 徐丹. 免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 水平检测对肺炎支原体感染患儿的诊断价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (4): 244-245. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.015.
- 尚丽婧, 李芳瑜. IgG4 相关性疾病的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (4): 436-440. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.022.
- HAMANO H, TANAKA E, ISHIZAKA N, et al. IgG4-related disease: a systemic disease that deserves attention regardless of one's subspecialty [J]. Intern Med, 2018, 57 (9): 1201-1207. DOI: 10.2169/internalmedicine.9533-17.
- ZHANG L, CHARI S, SMYRK T C, et al. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria [J]. Pancreas, 2011, 40 (8): 1172-1179. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5.
- 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. DOI: 10.1007/s00535-003-1175-y.
- 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.
- 丁航, 刘源, 张连峰, 等. IgG4 相关性疾病的临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (5): 584-588. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.115.
- 宛传丹, 许晔琼, 许国华, 等. 临床相关疾病血清 IgG4 的表达水平及其对 IgG4-RD 的诊断价值 [J]. 临床检验杂志, 2022, 40 (2): 123-125. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2022.02.10.
- 张雯, 王娜, 王晟宇, 等. 外周血 IgG4、IgG 及 IgG4/IgG 比值与 Graves 眼病严重程度、甲状腺免疫抗体的相关性分析 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33 (10): 74-76, 96. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2021.10.018.
- 卿琪, 罗燕, 严山珊, 等. 静脉注射免疫球蛋白辅助治疗严重脓毒症患者有效性的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (5): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.006.
- 罗盈, 王子霞, 李彤, 等. 血清 IgG4 水平检测在 IgG4 相关肝胆胰疾病诊断及疗效评估的价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37 (6): 70-75. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.013.
- 马少飞, 林军, 臧娟娟, 等. IgG4 相关性疾病的临床病理特征 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37 (4): 415-419. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2021.04.008.
- 王巍, 高春芳. IgG 唾液酸化在自身免疫疾病诊治中的应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45 (4): 327-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20211125-00738.
- 赵宝, 晏黎, 熊银, 等. IgG4 型自身抗体在 IgG4-AID 中的研究进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45 (9): 992-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220124-00037.
- 白亮亮. 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.
- CHANG S Y, LEE C C, CHANG M L, et al. Comparison of clinical manifestations and pathology between Kimura disease and IgG4-related disease: a report of two cases and literature review [J]. J Clin Med, 2022, 11 (23): DOI: 10.3390/jcm11236887.
- 赵瑞敏, 王小月, 张惠霞. 血清 CA19-9、TAP、IgG4 联合检测在 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎与胰腺癌鉴别诊断中的临床价值分析 [J]. 肿瘤基础与临床, 2022, 35 (2): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2022.02.009.
- 李丽, 刘晖, 宋文艳. IgG4 相关硬化性胆管炎临床特征及诊疗过程分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (8): 1883-1887. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.026.
- 张兰, 邓敏, 范小云. IgG4 相关性垂体炎研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (8): 574-576. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.023.

(收稿日期: 2022-11-09)

(本文编辑: 邵文)