

肝胆外科医生的陷阱—IgG4 相关性疾病*

陆宏伟¹ 任一凡¹ 陆雨暄²

(1. 西安交通大学第二附属医院普通外科, 陕西 西安 710004; 2. 西安交通大学医学院·宗濂书院, 陕西 西安 710069)

【摘要】 肝脏、胆道和胰腺是 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)最常累及的部位,因其临床特点无特异性,能否明确诊断成为此类疾病在诊疗过程中的重点和难点,临床中极易造成此类疾病的漏诊和误诊,延误治疗的时效。近年来,一些高灵敏度的生物标志物的出现,以及 IgG4-RD 发病机制研究的进展,为早期确诊和治疗靶点的选择提供了新的理论依据。本文就 IgG4 相关肝胆胰疾病目前的诊疗现状和研究进展做一述评,以期提高外科医生对此类疾病的系统性认知,并对未来可能的研究热点进行展望。

【关键词】 IgG4; 肝胆胰疾病; 诊断标志物; 线粒体; 氧化应激

【中图分类号】 R735.7; R735.8; R735.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.001

The trap of hepatobiliary surgeons- IgG4 related diseases

LU Hongwei¹, REN Yifan¹, LU Yuxuan²

(1. General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xian 710004, China;

2. Zonglian College, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xian 710069, China)

【Abstract】 Liver, biliary tract and pancreas are the most frequently involved parts of IGG4-related diseases (IgG4-RD). Because of its non-specific clinical features, the definite diagnosis of IgG4-RD has become the key point and difficulty in the diagnosis and treatment of this kind of diseases. It is easy to cause missed diagnosis and misdiagnosis of this kind of diseases in clinical practice and delay the prescription of treatment. In recent years, the emergence of some highly sensitive biomarkers and the progress in the pathogenesis of IgG4-RD have provided a new theoretical basis for early diagnosis and the selection of therapeutic targets. This article reviews the current status of diagnosis and treatment and research progress of IGG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases, in order to improve surgeons' systematic understanding of such diseases and prospect the possible research hotspots in the future.

【Key words】 IgG4; Hepatobiliary and pancreatic diseases; Diagnostic markers; Mitochondria; Oxidative stress

肝胆胰肿瘤手术由于操作复杂、涉及重要脉管系统及脏器较多、手术时间长、术后并发症发生率高,一直是肝胆外科手术操作中的难点。但由于病变样本术前难以获取,病理学诊断在临床实际中存在确诊率

低等困难,因此肝胆胰肿瘤的诊断往往依赖于影像学。然而从影像学上对肝胆胰肿瘤和 IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)的鉴别是非常困难的,因此常常导致外科医生因 IgG4 相关性疾病实施了根治性甚至扩大根治性手术。近年来, IgG4 相关性肝胆胰疾病的报道大幅增多,笔者所在科室近一年来 IgG4 相关性肝胆胰疾病的发病率也明显提升,因此提醒广大肝胆外科医生应提高警惕,避免误入陷阱。

1 肝胆外科医生不能忽视的免疫疾病—IgG4 相关肝胆胰损伤

IgG4 相关性疾病是一类根据组织病理学改变而新定义的,可引起多个器官纤维化的全身性炎性疾病,它以弥漫性或局灶性器官肿大为主要临床表现,伴或不伴血清 IgG4 水平升高。典型病理学特征为淋巴细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎及 IgG4 阳性浆

基金项目: 陕西省重点研发计划项目一般项目(2020SF-058)

执行编委简介: 陆宏伟, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 西安交通大学第二附属医院普外科副主任。担任中国抗癌协会癌性肠梗阻中国协作组常委, 中国医师协会结直肠 MDT 专业委员会委员, 陕西省老年病学会肝胆胰肿瘤多学科诊疗专业委员会主任委员, 陕西省保健学会肝脏疾病专业委员会副主任委员, 陕西省抗癌学会肝胆胰专业委员会肝癌学组副组长, 陕西省保健协会肝脏疾病防治专业委员会常委, 陕西省抗癌协会肝胆胰肿瘤专业委员会委员, 陕西省医学会器官移植专业委员会委员。

引用本文: 陆宏伟, 任一凡, 陆雨暄. 肝胆外科医生的陷阱—IgG4 相关性疾病[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1249-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.001

细胞增多,临床中应用糖皮质激素治疗有效的一组组织学分类疾病^[1-2]。IgG4-RD 于 2003 年首次被提出,主要表现为自身免疫性胰腺炎。随后发现其他相关器官如胆管、腹膜和肾脏等亦可出现与胰腺类似的病理学改变^[3]。IgG4 相关肝胆胰疾病是 IgG4 相关疾病多器官纤维化炎症性疾病的一部分,除 IgG4 相关自身免疫性胰腺炎外,还包括了 IgG4 相关硬化性胆管炎和 IgG4 相关肝脏病变。IgG4 相关肝胆胰疾病占到了 IgG4-RD 的 31%,是此类疾病最常受累的部位^[4-5]。对于肝胆胰专科医生而言,系统掌握 IgG4 相关肝胆胰疾病诊断和治疗,是未来临床工作中避免误诊、漏诊的关键所在。

临床诊断多采用 IgG4 特异性实验室检查及组织病理学检查,同时结合专科制定的特异性器官受累诊断标准,在排除其他可能的良恶性疾病的基础上,联合诊断明确 IgG4 相关肝胆胰疾病的发生^[6]。诊断难点主要在于,IgG4 在血清中检出并不能特异性确诊 IgG4-RD。同时,此类疾病引起的组织纤维化、占位性病变的形成在影像学检查中难以与肿瘤性疾病鉴别,增加了确诊的难度。因此,笔者认为系统总结 IgG4 相关肝胆胰疾病的特征,进而探索新型诊断标志物将有益于提高诊断的敏感度和特异度,对及时的治疗及减轻组织损伤起到关键性的作用。为了系统全面的了解 IgG4 相关肝胆胰疾病的现况,提高临床医生对 IgG4 相关肝胆胰疾病的敏感性,我们对此类疾病目前的诊疗标准进行总结,并对其相关的研究进展进行述评。

2 IgG4 相关自身免疫性胰腺炎 (IgG4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)

2.1 临床特点 胰腺是 IgG4-RD 中第一个被发现累及的器官,IgG4-AIP 又称为 I 型自身免疫性慢性胰腺炎,其好发于中老年男性人群,主要临床表现是由于弥漫性胰腺增大及胰管狭窄并累及胆管狭窄造成的无痛性黄疸(少部分患者伴有慢性上腹痛),高血糖、脂肪泻和体重下降等慢性胰腺功能不全的表现^[7]。IgG4-AIP 主要临床表现症状还是以非特异性的慢性胰腺炎为主,这也是此类疾病初诊容易误诊或漏诊的原因。

2.2 实验室检查 超过 50% 的 IgG4-AIP 患者实验室检查可发现 IgG4 水平较正常水平升高,尤其在亚洲患者当中,血清 IgG4 水平主要与受累器官数目及器官损伤程度相关^[8]。但是通过检测 IgG4 水平来评估疾病的活动程度仍然缺乏灵敏度,只有极少数患者 IgG4 血清水平与 AIP 疾病的活动度呈线性相关。其他相关免疫学检查中发现,IgG4-AIP 患者中有 35%~55% 的人 IgE 水平异常,同时伴有外周嗜酸性粒细胞的增多,这也被公认为 IgG4-RD 的常见实验室检查

证据^[9]。另外,IgG4-RD 均存在血沉中度增高,如有腹膜后或主动脉累及的话,可伴有血 CRP 升高。低补体血症也普遍存在于 IgG4-RD,糖皮质激素治疗后补体可恢复正常,因此,补体也被认为与疾病的活动程度相关。

2.3 影像学检查 上腹部彩超检查可以发现纤维化胰腺形态的改变或检出胰外肿物,有助于鉴别胆道梗阻的原因。在腹部 CT 或 MRI 下,IgG4-AIP 常常表现为胰腺弥漫性增大,伴延迟强化,有时可出现胰周低密度环;胰腺薄片状结构紊乱或消失等征象。磁共振胰胆管造影或逆行胰胆管造影可表现为胰管节段性狭窄,AIP 胰管狭窄常常累及全段胰管的大部分节段,而胰腺肿瘤往往导致上端胰管扩张^[10],因此可通过此影像学表现对 AIP 和胰腺肿瘤加以甄别。笔者认为,影像学证据应是实验室检查发现异常后进一步明确诊断的佐证,为进一步的提出组织病理学检查提供证据。

2.4 诊断标准 IgG4-RD 均采用临床表现、实验室检查、影像学检查及病理学检查来综合诊断。IgG4-AIP 目前最常采用的诊断标准是 2018 年确定的 AIP 国际共识诊断标准 (ICDC)^[11]。一般认为,临床中出现了慢性胰腺炎的临床表现;血清中检出 IgG4 水平升高;CT 显示胰腺弥漫性增大,同时胰管逆行造影显示长段(>1/3)主胰管不规则狭窄,不伴有远端扩张;病理学检查发现 IgG4-RD 特征性的淋巴细胞和 IgG4 阳性浆细胞浸润,IgG4⁺/IgG⁺>40% 是诊断的必要条件。根据以上检查证据,同时糖皮质激素治疗有效,可基本明确 IgG4-AIP 的诊断。

3 IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)

3.1 临床特点 IgG4-SC 是以胆管壁 IgG4 阳性浆细胞浸润和胆管纤维化为特征的一种慢性硬化性胆管炎,其中约 90% 的患者同时合并 IgG4-AIP^[12]。IgG4-SC 因为主要累及胆总管部分,临床症状多为无痛性进行性加重的黄疸,后期可出现胆管癌典型征象-陶土样粪便。因为常常和 IgG4-AIP 伴发,因此患者多合并胰腺内分泌和外分泌功能异常如糖尿病,脂肪泻和慢性营养不良等^[13]。

3.2 辅助检查 IgG4-SC 虽然临床表现很难与胆管恶性肿瘤相区分,但是超声内镜下 IgG4-SC 受累部位表现为胆管全层弥漫性、对称性增厚,其内外壁光滑且回声均匀,同时非狭窄节段胆管壁也有增厚。而胆管癌在超声内镜下表现为受累胆管局部的狭窄、增厚和破损;而非受累部分的胆管无明显异常。IgG4-SC 在 MR 下的特征性表现多为连续性胆管受累,胆总管

管壁厚度 > 2.5 mm, 而且因为此类疾病是系统性疾病, 因此胆囊、胰腺、肾脏常常相伴受累^[14]。大部分 IgG4-SC 患者都合并 IgG4-AIP, 因此这类患者血清学检查结果基本类似。有对于合并 IgG4-AIP 的患者, 如有硬化性胆管炎影像学表现及血清 IgG4 升高, 即可诊断 IgG4-SC; 若临床表现不典型, 可考虑行组织学检查。若无胰腺或其他器官病变, 则必须通过活检才可明确诊断^[15]。与 IgG4-AIP 相同, 诊断 IgG4-SC 也对糖皮质激素治疗敏感, 这也是区别诊断 IgG4-SC 和胆管恶性肿瘤的方法之一。

3.3 诊断标准 2020 年最新版 IgG4-SC 诊断标准确定以下 6 点为确诊的重要参考。①影像学检查发现多阶段、全层累及和对称性增厚的胆管狭窄。②血清中 IgG4 水平 ≥ 1.35 g/L。③组织学检出 IgG4-RD 特征性征象。④常常合并 IgG4-AIP 和肝脏的损伤。⑤糖皮质激素治疗有效^[16]。笔者认为, 在接诊初期影像学检查可疑自身免疫性胆管炎的情况下, 应联合血清学检查以提高检出率。

4 IgG4 相关肝病 (IgG4-related liver disease, IgG4-LD)

4.1 临床特点 IgG4-RD 累及肝脏所导致的非胆管病变, 统称为 IgG4 相关肝病。其主要表现为肝脏实质中的炎性肿块或肝细胞汇管区炎症, 前者以淋巴浆细胞型炎性假瘤为主, 几乎均伴有 IgG4-SC, 与其他肝脏良恶性肿瘤相鉴别是本疾病的重点和难点^[17-18]。目前临床上将 IgG4 相关肝病分为两型, 分别为, IgG4 相关自身免疫性肝炎 (IgG4-related auto-immune hepatitis, IgG4-AIH) 及 IgG4 相关肝病。IgG4 相关肝脏病变可无明显临床表现, 严重的患者可表现为乏力、食欲下降、恶心、呕吐、皮肤巩膜黄染、瘙痒等慢性肝炎急性期表现。其表现为一般的肝脏损伤症状, 特异性低, 发病初期常常误诊。

4.2 辅助检查和诊断标准 近期有学者发现, 3.3% 的 IgG4-AIH 患者血清及组织中 IgG4 升高, 组织病理学检查显示汇管区 IgG4 阳性浆细胞数 > 5 个/HPF, 同时 IgG4-AIH 患者对糖皮质激素冲击疗法应答更快且维持缓解更久, 这些表现都是区别于普通型 AIH 的地方^[19]。但目前报道的 IgG4 相关 AIH 病例只有肝脏炎性假瘤这种非特异性影像学检查结果, 以及组织病理学检查提示 IgG4 沉积于汇管区, 缺乏其他 IgG4-RD 的主要影像学和组织学特点, 因此, 仍需进一步研究才能确定此类疾病是否属于 IgG4-RD 的范畴^[20]。笔者认为, 应通过肝脏影像学和组织病理学提示 IgG4 浸润, 联合肝脏损伤的全身症状, 以及常伴有的胆管和胰腺累及 ($> 90\%$), 可高度怀疑 IgG4-AIH。此时可考虑应用糖皮质激素治疗, 疗效确切是提高检出率

的有理证据。但是, IgG4-LD 作为 AIH 的一种特殊病理学亚型, 亦或是作为 IgG4-RD 系统性疾病肝脏累及表现, 仍需要各位专家的进一步总结和探讨。

5 IgG4 相关肝胆胰疾病的新型诊断标志物

随着对 IgG4-RD 发病机制的深入了解, 现已基本明确免疫功能紊乱所导致的 IgG4 异常沉积造成器官损伤的发病原因。虽然一些基础研究发现了可能具有临床指导价值的血清学和细胞学生物标志物, 但是这些新型诊断标志物还有待于大规模临床研究的证实。

5.1 血清学诊断标志物 有学者总结出, 血清 IgG4/IgG $> 10\%$ 或者是 IgG1/IgG4 $> 24\%$ 可以用来预测 IgG4-RD 的发生, 该项指标的敏感度达到 94%, 特异度达到 99%^[21]。另外, Zhang 等^[22] 研究人员选取了 54 例未治疗 IgG4-RD 患者和 57 例健康对照人群的血清, 并通过流式细胞术、酶联免疫吸附测定及相关性分析。结果发现, IgG4-RD 患者外周血 CD4+CXCR5-PD-1+ 外周血 T 辅助细胞 (Tph 样细胞) 百分比明显高于健康对照组人群 ($2.27\% \pm 1.99\%$ vs $1.12\% \pm 0.98\%$, $P < 0.001$)。IgG4-RD 合并脏器病变患者外周血 Tph 样细胞水平高于未合并脏器病变患者 ($2.69\% \pm 1.99\%$ vs $1.23\% \pm 0.93\%$, $P = 0.003$)。因此认为, Tph 样细胞与血清 IgG、IgG4 和外周浆母细胞水平相关, 有望成为疾病活动监测的生物标志物。

5.2 细胞学诊断标志物 Anand 教授的团队最近开发了糖型免疫测定法, 这是一种流线型抗体捕获载玻片阵列方法, 可直接测定捕获的血清糖蛋白 (包括 IgG) 的 N-聚糖。这种方法只需要几微升血清, 并采用简化的处理方案, 在分析前不需要纯化或糖基修饰等步骤。在该方法中, 抗体捕获的糖蛋白经肽 N-糖苷酶 F (PNGase F) 处理后释放 N-糖链, 用于 MALDI 成像质谱 (IMS) 检测。由于已有报道显示, 大量的肝纤维化和肝硬化患者中 IgG 的 N-链接聚糖发生改变, 因此本文利用这种新方法检测了 106 例活检证实的肝纤维化患者血清中总 IgG 水平, 以及此前从未检测过的 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 的糖基化。根据患者肝脏纤维化程度进行合理分组并分析, 观察到几个主要的糖基化改变, 根据结果将患者分为无纤维化 (敏感性为 92%, 特异性为 90%)、早期纤维化 (敏感性为 84%, 特异性为 90%) 或显著纤维化 (敏感性为 94%, 特异性为 90%)。此方法特异性高, 且能对 IgG4 相关肝纤维化的预后进行指导作用^[23]。

5.3 其他诊断标志物 更新的研究表明, 流式细胞术、第二代基因测序技术以及基因表达分析技术能够在 IgG4-RD 患者血清中或病变的组织器官中分离出疾病特异性的淋巴细胞^[24]。例如在血清 IgG4 水平正

常的 IgG4-RD 患者血清中,特异性的 CD19-CD20⁻ 以及 CD27⁺ 浆母细胞数目明显增加^[25]。此类亚型的淋巴细胞可以协助检出 IgG4 水平正常的 IgG4 导致的肝胆胰组织纤维化发生,有助于更早的明确 IgG4 相关肝胆胰疾病,一方面指导临床治疗,提高诊断的灵敏度,避免误诊导致的器官不可逆的改变;另一方面能够在早期判断疾病的预后情况。

其他关于 IgG4-RD 诊断标志物的研究重要集中于各种细胞因子,B 淋巴细胞活化因子(Bcell-activating factor,BAFF)等。白细胞介素-35(IL-35)、IL-33 和 BAFF 等协调分泌的炎性细胞因子,如 IL-10,是目前较为可靠的 IgG4-AIP 的生物标志物^[26]。在 IgG4-AIP 和 IgG4-SC 中,这些细胞因子的释放参与了淋巴效应细胞的募集,是形成以导管为中心的炎症反应和静脉炎的关键因素。其实还有很多的相似细胞因子已经被予以关注,越来越多的 IgG4 相关肝胆胰疾病的新型生物标志物被检测和应用。我们认为,应对近期重点关注的一些诊断价值高的生物标志物予以系统的归纳和评分,使得在患者入院后可以尽快的根据病变器官、损伤类型、病程长短以及基础检查结果等为依据,选择合适的生物标志物组套,早期进行实验室检查并明确可能发生的 IgG4-RD。

6 IgG4 相关肝胆胰疾病的治疗方案

IgG4-RD 是一类发病异质性很大的疾病,有的患者仅表现为实验室和影像学检查的异常,器官受累较轻且具有自限性,在度过急性期后常自愈。而另一部分患者往往发生永久性器官功能障碍,不可逆的组织纤维化并危及生命。于 IgG4-AIP 而言,仅是存在血清淀粉酶和 IgG4 升高,无明显临床表现的患者,应以严密随访观察为主。而发生梗阻性黄疸、腹痛、腰背痛,或有症状的胰腺外病变的患者,往往提示预后不良,是规范化治疗的适应症。对于 IgG4-SC 而言,由于该病可在数月内进展至终末期肝病,因此一经确诊需及时给予治疗^[27]。

6.1 一线治疗方案 糖皮质激素目前为 IgG4-RD 的一线治疗用药。IgG4 相关肝胆胰疾病的常用初治方案为口服醋酸泼尼松龙 6 mg/kg⁻¹·d⁻¹ 或 30~40 mg/d 治疗 2~6 周,在 3~6 个月内减量至 5 mg/d。90% 以上的患者应用激素 2~4 周后可出现临床症状缓解,表现为临床症状消失,血清 IgG4 水平降低,器官功能改善;影像学下,胰腺或肝脏的肿胀和肿块缩小,造影可见胰管和胆管的狭窄程度较前改善^[28]。但是,对于 IgG4 相关肝胆胰疾病的维持治疗方案目前尚存在争议,亚洲学者多主张用泼尼松龙 2.5~5 mg/d 维持治疗 3 年以上,而部分欧美研究者则建议在激

素治疗 3 个月内停药^[29]。

也有研究表明,长期维持治疗可明显减少 IgG4-AIP 复发,但长时间的激素治疗可能增加骨质疏松、糖尿病和感染的风险;联合应用其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯及甲氨蝶呤等有助于提高激素的疗效并协助激素减量^[30]。因此,糖皮质激素最佳维持时间和维持剂量有待进一步研究。笔者认为,应根据入院患者的器官具体受累程度、是否伴有多发性系统疾病、血清水平及影像学检查结果综合判断,联合初次用药后患者缓解的情况,制定个体化的用药方案,才是将疗效和副作用有效权衡的关键。这也是我们目前所倡导的精准医学理念的又一体现。

6.2 二线治疗方案 利妥昔单抗目前已经被证实疗效确切,用于难治性(糖皮质激素不敏感型)以及复发的 IgG4 相关肝胆胰疾病。其常用剂量推荐为:一共使用 2 次,每次 1 g,中间间隔 15 日;每周 1 次 375 mg/m² 连用 4 次(疗程共 1 月)。现在已经有更多的靶向药物被证实对难治性和复发型 IgG4 相关肝胆胰疾病有效,接下来将是进一步的临床研究证实并推广。未来关于此类疾病的精准治疗有望逐步替代传统的激素疗法,以期进一步减轻患者的全身副作用。

7 IgG4 相关肝胆胰疾病的基础研究方向

基础医学研究一直以来扮演着医学科学基石的角色,分子生物学和细胞生物学的发展将医学研究从组织器官领域正式带入肉眼所不能察觉的领域。而这个领域的繁荣,正成就着如今免疫学的日新月异。以往大量原因不明的肝胆胰器官损伤及纤维化疾病,正是在免疫学的研究中,揭开了神秘的面纱。

7.1 IgG4 介导的线粒体功能紊乱可能是 IgG4-AIP 发病的元凶 IgG4 相关涎腺炎(immunoglobulin G4-related sialadenitis,IgG4-RS)是一种免疫介导的纤维炎性疾病,其发病机制尚不完全清楚。有研究发现,IgG4-RS 患者颌下腺组织中 IL-13 和 IL-13 受体 $\alpha 1$ (IL-13R $\alpha 1$) 的表达水平以及衰老细胞的数量显著增加。IL-13 直接诱导 SMG-C6 细胞衰老,表现为衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)活性升高,细胞增殖降低,衰老标志物(p53 和 p16)和衰老相关分泌表型 IL-1 β 和 IL-6 上调。机制上,IL-13 增加了磷酸化信号转导和转录激活因子 6(p-STAT6)和线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species,mtROS)的水平,同时降低了线粒体膜电位、ATP 水平和超氧化物歧化酶 2(SOD2)的表达和活性。而 STAT6 抑制剂 AS1517499 或线粒体靶向 ROS 清除剂 MitoTEMPO 预处理可以抑制 IL-13 诱导的细胞衰老和线粒体功能障碍。也就是说,IL-13 通过 IgG4-RS 中 STAT6-SOD2 依赖通路,造成线粒体氧化应激升高并诱导唾

液腺上皮细胞衰老的^[31]。

我们课题组前期在关于急性胰腺炎 (Acute pancreatitis, AP) 的研究课题中发现, 外源性 MFG-E8 可以通过作用于胰腺腺泡细胞膜上的整合素受体 $\alpha v\beta 3/5$, 激活 FAK-STAT3 信号通路, 进而改善 AP 时紊乱的线粒体功能^[32], 减轻由线粒体代谢失衡引起的氧化应激和内质网应激^[33], 最终缓解 AP 造成的胰腺外分泌腺泡细胞损伤^[34]。而 IL-13 可以造成线粒体氧化应激损伤加重并诱导 IgG4-RS 的发生, 这为我们继续探索 IgG4-AIP 的发病机制提供了宝贵的理论基础。笔者猜想, 是否多种炎症介质引起的 IgG4 大量沉积于胰腺组织, 是造成胰腺细胞线粒体功能紊乱, 进而导致氧化应激和内质网应激等损伤反应的始作俑者? 带着这个疑问, 我们将在接下来的研究中从免疫学的角度去关注急性胰腺炎的发病机制。同样的, IgG4 导致的线粒体形态和功能破坏, 同样可以解释 IgG4 相关胰腺纤维化的发病机理。而这些均有待于进一步的实验验证。

7.2 IgG4 也参与了线粒体损伤引发的自噬流紊乱

有学者发现, IgG4 不仅介导了线粒体功能的破坏, 更参与了线粒体自噬 (mitophagy) 和细胞自噬流的调控。在这项研究中作者发现, IgG4-RS 的颌下腺细胞 (SMG) 超微结构显示自噬大液泡堆积, 纤维束密集, 分泌颗粒减少, 细胞间隙增宽, 线粒体肿胀, 内质网扩张。LC3 和 p62 在 SMG 中表达水平均升高。TNF- α 处理可引起人的 SMG 组织中 LC3II 和 p62 水平升高, 但联合巴菲霉素 A1 处理将抑制自噬蛋白的表达。TNF- α 增加了细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 的磷酸化, U0126 抑制 ERK1/2 可逆转 TNF- α 诱导的 TFEB 再分配、溶酶体功能障碍和自噬通量抑制。这些结果提示 TNF- α 是通过 ERK1/2 介导的自噬通量, 抑制 IgG4-RS 腺泡细胞损伤的关键细胞因子^[35]。

我们近期关于急性肝脏损伤的研究亦发现, 肝细胞内自噬流紊乱引起的细胞铁死亡 (ferroptosis) 可能是多种致病因素造成肝细胞受损的关键因素 (尚未发表)。IgG4 所介导的线粒体损伤进而引起的自噬流紊乱, 有可能是 IgG4 所致肝损伤发病机制的上游信号分子。结合 X 的研究结果我们推测, 自身免疫性疾病引起 IgG4 沉积与肝细胞表面, 通过作用于细胞膜受体进而调控线粒体功能, 扰乱正常的自噬流, 并引起铁死亡的发生, 最终造成肝细胞破坏。而 IgG4 作用于肝细胞膜上的具体受体分子, 将是 IgG4 相关肝病研究的新靶点, 也将是指导 IgG4 肝病靶向药物开发的重要研究课题。

7.3 氧化应激可能参与了 IgG4 引起的器官纤维化

笔者课题组之前关于慢性胰腺炎的发病机制研究

显示, 多种原因诱发的人胰腺星状细胞 (Human pancreatic stellate cells, HPSCs) 氧化应激 (活性氧 ROS 表达增加, MDA 升高, 细胞总抗氧化能力 FRAP 下降), 可以将静息状态的 HPSCs 转为活化状态。活化的 HPSCs 会分泌大量细胞外基质、胶原-I 或胶原-III 等。动物实验证实活化的 PSCs 引起胰腺组织大量细胞外基质沉积, 造成胰腺纤维化和慢性胰腺炎^[36-37]。IgG4-RD 时细胞内线粒体氧化应激的发生^[31] 不仅通过内质网应激引起急性细胞损伤^[38], 其持续存在的炎症状态, 更可以诱发氧化应激的持续响应。因此我们认为, IgG4 所引起的组织器官长期慢性氧化应激反应, 可能是受累器官例如肝脏或胰腺, 星状细胞活化并导致组织纤维化发生的致病机理。

8 小结与展望

IgG4 相关肝胆胰疾病是 IgG4-RD 最常受累的器官, 因为发病率较低且临床症状无特异性, 极易在日常的诊治工作中被外科医生所忽视。因此, 明确诊断 IgG4 相关肝胆胰疾病是目前临床中最大的挑战之一。其难点主要在于和相应器官的肿瘤性疾病、其他自身免疫性疾病鉴别。目前临床中探索的一些 IgG4-RD 生物标志物对早期明确诊断有帮助作用, 而继续发现高敏感度的血清学标志物对于预防漏诊和误诊此类疾病意义重大。治疗方面, 糖皮质激素目前仍是免疫性疾病的一线用药, 而最近一些关于 IgG4-RD 的发病机制研究在逐渐为我们揭开此类疾病神秘的面纱。未来针对 IgG4-RD 受累组织细胞线粒体和内质网等细胞器的分子靶向药物的开发, 将是此类疾病明确诊断后进一步高效治疗的研究热点。新型生物制剂的出现也将为 IgG4 相关肝胆胰疾病的治疗提供新的选择。

【参考文献】

- [1] LANZILLOTTA M, MANCUSO G, DELLA-TORRE E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease [J]. *BMJ*, 2020, 369: m1067.
- [2] PERUGINO C A, STONE J H. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16 (12): 702-714.
- [3] NAGPAL SJS, SHARMA A, CHARI S T. Autoimmune Pancreatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (9): 1301.
- [4] WALLACE Z S, ZHANG Y, PERUGINO C A, *et al*. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (3): 406-412.
- [5] LIU Y, XUE M, WANG Z, ZENG Q, *et al*. Salivary gland involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 428 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (3): 634-640.
- [6] UMEHARA H, OKAZAKI K, KAWA S, *et al*. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD [J].

- Mod Rheumatol ,2021,31 (3): 529-533.
- [7] GHAZALE A, CHARIS T, ZHANG L, *et al.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy[J]. Gastroenterology ,2008,134 (3): 706-715.
- [8] OKAZAKI K, UCHIDA K, MIYOSHI H, *et al.* Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2011,41 (2): 126-138.
- [9] MOURI M, IMAMURA M, SUZUKI S, *et al.* Serum polyethylene glycol-specific IgE and IgG in patients with hypersensitivity to COVID-19 mRNA vaccines[J]. Allergol Int, 2022;S1323-8930(22)00048-X.
- [10] BLAHO M, DITE P, KUNOVSKY L, *et al.* Autoimmune pancreatitis - An ongoing challenge[J]. Adv Med Sci, 2020, 65 (2): 403-408.
- [11] KANNO A, IKEDA E, ANDO K, *et al.* The Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis Using Endoscopic Ultrasonography[J]. Diagnostics (Basel),2020, 10 (12):1005.
- [12] DRAZILOVA S, VESELINY E, LENARTOVA P D, *et al.* IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021, 2021: 1959832.
- [13] TAKUMA K, KAMISAWA T, IGARASHI Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. Curr Opin Rheumatol ,2011,23 (1): 80-87.
- [14] TOKALA A, KHALILI K, MENEZES R, *et al.* Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis[J]. AJR Am J Roentgenol,2014, 202 (3): 536-543.
- [15] TANAKA A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis[J]. Gut Liver,2019,13 (3): 300-307.
- [16] NAKAZAWA T, KAMISAWA T, OKAZAKI K, *et al.* Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012) [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2021,28 (3): 235-242.
- [17] MINAGA K, WATANABE T, CHUNG H, *et al.* Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease[J]. World J Gastroenterol,2019, 25 (19): 2308-2314.
- [18] CARGILL T, CULVER E L. The Role of B Cells and B Cell Therapies in Immune-Mediated Liver Diseases[J]. Front Immunol,2021,12 :661196.
- [19] CHUNG H, WATANABE T, KUDO M, *et al.* Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis [J]. Liver Int, 2010,30 (2): 222-231.
- [20] HORWICH B H, LIANG T Z, DODGE J L, *et al.* Differential IgG4-Producing Plasma Cell Infiltration in Non- and Post-Transplant Plasma Cell Hepatitis[J]. Transpl Int,2022,35:10182.
- [21] LIU S, YUE Z, ZENG C, *et al.* The Role of Symptom Duration and Serologic Factors in the Relapse of IgG4-Related Ophthalmic Disease following Surgery: A Retrospective Cohort Study[J]. Dis Markers,2022,2022;5651506.
- [22] ZHANG P, WANG M, CHEN Y, *et al.* Expanded CD4+CXCR5-PD-1+ peripheral T helper like cells and clinical significance in IgG4-related disease [J]. Clin Immunol, 2022, 237:108975.
- [23] SCOTT D A, WANG M, GRAUZAM S, *et al.* GlycoFibroTyper: A Novel Method for the Glycan Analysis of IgG and the Development of a Biomarker Signature of Liver Fibrosis[J]. Front Immunol,2022,13:797460.
- [24] WU X, PENG Y, LI J, *et al.* Single-Cell Sequencing of Immune Cell Heterogeneity in IgG4-Related Disease[J]. Front Immunol, 2022,13:904288.
- [25] LANZILLOTTA M, DELLA-TORRE E, MILANI R, *et al.* Effects of glucocorticoids on B-cell subpopulations in patients with IgG4-related disease[J]. Clin Exp Rheumatol,2019, 118 (3): 159-166.
- [26] ITO T, TANAKA T, NAKAMARU K, *et al.* Interleukin-35 promotes the differentiation of regulatory T cells and suppresses Th2 response in IgG4-related type 1 autoimmune pancreatitis [J]. J Gastroenterol,2020,55 (8): 789-799.
- [27] WALLACE Z S, NADEN R P, CHARIS S, *et al.* The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis,2020,79 (1): 77-87.
- [28] KHOSROSHAHI A, STONE J H. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol,2011, 23 (1): 67-71.
- [29] KAMISAWA T, KURUMA S, CHIBA K. The Treatment of IgG4-Related Diseases in the Hepatobiliary-Pancreatic System [J]. Semin Liver Dis,2016,36 (3): 291-296.
- [30] MASAMUNE A, NISHIMORI I, KIKUTA K, *et al.* Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Gut,2017,66 (3): 487-494.
- [31] ZHU M, MIN S, MAO X, *et al.* Interleukin-13 promotes cellular senescence through inducing mitochondrial dysfunction in IgG4-related sialadenitis[J]. Int J Oral Sci,2022,14 (1): 29.
- [32] REN Y, LIU W, ZHANG L, *et al.* Milk fat globule EGF factor 8 restores mitochondrial function via integrin-mediated activation of the FAK-STAT3 signaling pathway in acute pancreatitis[J]. Clin Transl Med,2021,11 (2): e295.
- [33] REN Y, LIU W, ZHANG J, *et al.* MFG-E8 Maintains Cellular Homeostasis by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress in Pancreatic Exocrine Acinar Cells[J]. Front Cell Dev Biol,2021, 9:803876.
- [34] 徐蒙, 崔青, 李顺乐, 等. 施他宁缓解急性胰腺炎胰腺腺泡细胞线粒体损伤的研究 [J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20 (5): 373-378.
- [35] HONG X, MIN S N, ZHANG Y Y, *et al.* TNF-alpha Suppresses Autophagic Flux in Acinar Cells in IgG4-Related Sialadenitis [J]. J Dent Res ,2019,98 (12): 1386-1396.
- [36] REN Y, ZHANG J, WANG M, *et al.* Identification of irisin as a therapeutic agent that inhibits oxidative stress and fibrosis in a murine model of chronic pancreatitis[J]. Biomed Pharmacother, 2020,126:110101.
- [37] REN Y, CUI Q, ZHANG J, *et al.* Milk Fat Globule-EGF Factor 8 Alleviates Pancreatic Fibrosis by Inhibiting ER Stress-Induced Chaperone-Mediated Autophagy in Mice[J]. Front Pharmacol,2021,12:707259.
- [38] REN Y, QIU M, ZHANG J, *et al.* Low Serum Irisin Concentration Is Associated with Poor Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis, and Irisin Administration Protects Against Experimental Acute Pancreatitis[J]. Antioxid Redox Signal,2019, 31 (11): 771-785.