

IgG4 相关眼病的机制及诊疗研究进展

彭晓林, 何为民

引用: 彭晓林, 何为民. IgG4 相关眼病的机制及诊疗研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(11): 1896-1900

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科
作者简介: 彭晓林, 华西医学院在读硕士研究生, 研究方向: 眼眶病。

通讯作者: 何为民, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼眶病. hewm888@hotmail.com

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-09-23

摘要

IgG4 相关疾病 (IgG4-RD) 是一种新近被认识的与 IgG4 淋巴细胞密切相关的慢性、系统性疾病。累及眼部时, 命名为 IgG4 眼部相关疾病 (IgG4-ROD)。IgG4-ROD 临床表现受侵犯部位影响, 与其他累及器官相比具有独特的病理特征。随着近年对该疾病临床认识的深入, 诊疗率不断提高。本文对 IgG4-ROD 的概念、流行病学、病因及发病机制、临床表现、组织病理学、影像学检查、实验室检查、诊断与鉴别诊断, 以及治疗方面的研究进展进行综述。

关键词: IgG4 相关性眼病; 机制; 诊断; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.11.19

Advances in mechanism, diagnosis and treatment of IgG4-related ophthalmopathy

Xiao-Lin Peng, Wei-Min He

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Min He. Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. hewm888@hotmail.com

Received: 2019-04-09 Accepted: 2019-09-23

Abstract

• IgG4-RD is a newly recognized chronic and systemic disease. IgG4-positive plasma cells play a part in the occurrence and development of this disease. "IgG4-related ophthalmic disease (ROD)" was proposed for the involvement of eyes in general. The clinical manifestations of IgG4-ROD are various due to different involved parts and have unique pathologic features compared with other organs. With a better understanding on this disease in recent years, diagnosis and treatment rate has been improved. In this paper, we will discuss the definition, epidemiology, pathogenesis, clinicopathological features, diagnosis and differential diagnosis, serum biochemical indices, imaging examinations and treatment about IgG4-ROD.

• KEYWORDS: IgG4 - related ophthalmic disease; pathogenesis; diagnosis; treatment

Citation: Peng XL, He WM. Advances in mechanism, diagnosis and treatment of IgG4-related Ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(11): 1896-1900

0 引言

IgG4 相关疾病 (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 是一种对其认识在不断加深的纤维炎症性疾病, 临床表现为病变组织肿大, 组织病理以大量淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化及闭塞性静脉炎为特征, 常伴有血清 IgG4 浓度升高^[1]。发现契机是 Hamano 等^[2]于 2001 年报道硬化性胰腺炎患者的血清 IgG4 明显升高。2003 年, Kamisawa 等^[3]对 8 例自身免疫性胰腺炎患者的胰腺及其他器官组织进行免疫组化染色, 发现除了病变胰腺组织外, 大部分胰周组织、胆管、胃黏膜、肠黏膜等组织中存在中到重度的 IgG4 阳性浆细胞浸润, 并引入 IgG4 相关自身免疫性疾病的概念。IgG4-RD 几乎可累及所有系统, 包括胆道系统、唾液腺、眶周组织、肾、肺、淋巴结、脑膜、主动脉、乳房、前列腺、甲状腺、心包和皮肤等^[4]。60%~90% 的 IgG4-RD 为多器官病变, 患者可在数月内出现体质量减轻^[1]。而对于不同器官, 其临床表现及病理也存在差异。当病变累及眼部时, 统称为 IgG4 相关眼病 (immunoglobulin G4-related ophthalmic disease, IgG4-ROD), 本文着重描述 IgG4-ROD 的临床病理等特征。

1 历史认识过程

在眼科领域, 曾将出现双侧泪腺及唾液腺对称性肿大的患者, 诊断为米库立兹病 (Mikulicz's disease, MD), 由 Mikulicz 于 1888 年第一次报道。在此后约 50a, 干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 确立为一临床疾病实体, 自此将 MD 与 SS 视为同一疾病^[5]。2004 年, Yamamoto 等^[6]报道米库立兹病存在高 IgG4 血症, 而后从临床特征、血清及病理等各方面对米库立兹病与干燥综合征的差异进行分析, 且 MD 存在血清 IgG4 升高、泪腺及唾液腺 IgG4 浆细胞浸润的特点, 遂提出 MD 独立于 SS, 属于 IgG4 相关性疾病。随着对此疾病认识的深入, 出现了一系列以 "IgG4" 开头的新的疾病名称。2011 年, 在美国波士顿举行的 IgG4-RD 国际研讨会上, 推荐此类疾病统一命名为 IgG4-RD, 同时明确以 "IgG4 相关" 开头命名各器官疾病^[7]。同年, 日本发布了 IgG4-RD 的综合诊断标准^[8]。至 2014 年, 日本基于 IgG4-RD 的综合诊断标准, 起草了 IgG4-ROD 的诊断标准^[5]。

2 流行病学

据估计, IgG4-RD 在日本每十万人的发病率为 0.28~1.08, 而 IgG4-ROD 在 IgG4-RD 患者中占 4%~34%^[9-10]。IgG4-ROD 在眼部应尤为重视, 研究显示其约占眼眶淋巴组织增生病的 1/4, 而眼眶淋巴增生性疾病是眼眶部位最

常见的疾病,发病率占眶占位病变的 11%~43%^[11-12]。IgG4-RD 有明显的男性好发倾向,在不同部位男女患病比例存在差距。在胸部(肺、胸膜及乳腺)、肝胆胰、腹膜后器官,以及全身多发病例中,男性占 75%~86%,而男女患病比例在唾液腺及泪腺处相近^[13]。最近一篇报道,囊括了来自日本、韩国、美国及中国台湾的 95 例病例,显示 IgG4-RD 男女比例为 1.1,平均发病年龄 56.3 岁,无低龄及明显性别差异^[14]。而在相关儿童发病情况的统计中显示,IgG4-RD 更好发于女童,但尚需进一步的大样本统计^[15]。

3 病因以及发病机制

3.1 病因 IgG4-RD 的确切病因目前仍不清楚,但已有部分学者对此进行了探索:(1)遗传因素:我国对 91 例 IgG4-RD 病例进行 PCR 检测,结果显示 HLA-DRB1 * 03 表达率显著增加,DRB1 * 09 表达率显著降低,并且不同脏器受累患者 HLA 基因亚型表达率不同,HLA-DRB1 * 03、HLA-DQB1 * 02 在泪腺受累患者表达明显升高^[16]。此外,日本对急性间质性肺炎(acute interstitial pneumonia, AIP)患者研究发现,HLA-DRB1 * 0405 和 DQB1 * 0401 的表达频率明显增加,而 HLA-DRB1 * 0701 和 DQB1 * 0202 与韩国 AIP 患者发病有关,其复发可能与 DQB1 序列 57 位点的天冬氨酸被替代相关^[17]。(2)病原学:部分肿瘤发病被认为与感染因子相关,于是 Usui 等^[18]对 IgG4-RD 病变组织进行病原学检测,通过 PCR 最后测出样本中微生物阳性率显示如下:EBV (31.8%),HHV-6 (22.7%) 和 HHV-7 (36.4%),推测这些感染源在炎症刺激及癌基因激活中发挥了作用。幽门螺旋杆菌也可能参与了 AIP 发病过程,研究显示 α -碳酸酐酶与人类碳酸酐酶-II 有显著的同源性,同源片段还存在于 HLA-DRB1 * 0405 肽结合基序。此外,AIP 患者纤溶酶原结合蛋白抗体阳性率较高,其体内存在与 HP 纤溶酶原结合蛋白氨基酸序列和胰腺腺泡上皮细胞泛素蛋白连接酶有同源性的肽链^[4]。推测其发病可能与抗原交叉反应有关。(3)过敏反应:部分患者有干眼症、口干或关节痛,而许多人同时患有间质性肾炎、变应性鼻炎和/或支气管哮喘^[9]。(4)自身免疫性因素:大部分 AIP 患者体内有多种自身免疫性抗体,包括乳铁蛋白、碳酸酐酶 II、抗核抗体等。日本学者检测到所有的 IgG4-RD 样本中存在一种 13.1kD 蛋白的自身抗原,而正常人与 SS 患者没有,推测其是 IgG4-RD 的特异性抗原,仍需进一步探究^[17,19]。

3.2 发病机制 免疫领域方面的研究显示体液和细胞免疫皆与 IgG4-RD 发生有关^[20]。机体在细菌、环境因素和自身抗原等作用下产生特异性 B 淋巴细胞,B 淋巴细胞处理,呈递抗原,并分泌生长因子,介导 CD4⁺CTL 细胞产生持续性的免疫反应,分泌颗粒酶 B、穿孔素、IL-1- β 、TGF- β 、IFN- γ 、SLAMF7 等造成组织损伤和破坏^[21]。此外,Th1、Th2、Treg、滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh)不同程度地参与 IgG4-RD 发病。对 IgG4-RD 患者 Th1/Th2 平衡的研究结果存在差异。较多研究(包括对 IgG4-RD 的研究)显示 Th2 为主的免疫反应在 IgG4-RD 中更为活跃^[17]。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-13,介导 B 细胞向 IgG4 及 IgE 细胞转化。Treg 细胞分泌 IL-10 与 TGF- β ,IL-10 使 B 细胞转化分泌 IgG4,而 TGF- β 与组织纤维化相关^[22]。研究显示在 IgG4-RD 中 Tfh 细胞 CXCR5 高表达,提出抗原长期刺激下将诱导产生 CXCL13,在其趋化作用下 T 细胞迁移到 T-B 细胞的交界

区,并主要通过分泌 IL-21 与 B 细胞相互作用,而形成生发中心。IL-21 可促进 B 细胞活化、增殖和 Ig 类别转换重组,诱导 B 细胞产生自身抗体及免疫球蛋白。Tfh 在此过程中表达 BCL-6 和 ICOS,诱导自身分化,此外,生发中心 B 细胞成熟与 BCL-6 调控有关^[23]。

4 临床表现

IgG4-RD 常呈亚急性或隐匿性起病,无或少有炎症表现,出现疼痛、眶周组织肿大、眼球突出、视力下降等,其临床表现受其累及部位影响,其几乎可累及所有眼眶组织,包括泪腺(84%)、眶窝(19%)、眼外肌(19%)、神经(7%),巩膜累及少见,且常眼部多种组织受累,单组织病变少见^[10,14]。泪腺病变以双侧常见,伴或不伴突眼的无痛性泪腺肿大,眼球突出则向内下方移位,外上方运动受限,泪腺大多可以扪及肿块,通常不伴视力损害,若病灶巨大也可导致视网膜脉络膜褶皱,出现视力模糊,长期较强的压迫将造成巩膜、脉络膜及视网膜的不可逆病变,因此对眼底的检查有助于疾病发现^[19,24]。累及肌肉导致斜视、复视、眼球运动障碍,当眼肌明显增粗时,患者眼球运动仍可正常,因此眼球运动正常时仍不能排除眼肌受累,并且以外直肌受累常见与甲状腺相关眼病相区别^[25]。当病灶位于视神经时,视神经可出现萎缩,也可由于周围病灶发展压迫视神经造成视力下降^[14,26]。文献指出 IgG4-RD 还可累及动眼神经及三叉神经分支,其中眶下神经增粗最为重要,对预测 IgG4-RD 发病存在特异性^[10,27]。疾病特异性角膜炎和巩膜炎存在,但其特点尚需进一步报道研究^[19]。此外,IgG4-RD 表现可与恶性肿瘤相似,出现巨大肿块,侵袭周围组织,伴骨质破坏^[28]。有研究显示 IgG4-RD 患者有恶性倾向,最好发淋巴瘤,认为 IgG4-RD 是一种癌前病变,但也有部分患者在诊断 IgG4-RD 前已有恶性肿瘤病史,经统计分析后推测恶性肿瘤促进了 IgG4-RD 的发生,可能与肿瘤的治疗、自身抗原表达及二者有共同的危险因素有关^[29-30]。

5 组织病理学

组织病理对诊断 IgG4-RD 不可或缺。以大量淋巴浆细胞浸润,席纹状纤维化,闭塞性静脉炎为主要特征,也可见非阻塞性静脉炎及嗜酸性粒细胞浸润增多。但在不同器官,其病理特征有所区别。比如在淋巴结、肺、小唾液腺及泪腺中,席纹状纤维化,闭塞性静脉炎可能不明显,甚至缺乏^[31]。我国学者对 IgG4-RD 的病理标本进行研究,包括泪腺、软组织、肌肉及外周神经,未见典型的闭塞性静脉炎改变^[32]。IgG4-RD 作为 IgG4-RD 的一部分,主要在两个方面与其他发病部位区别:纤维化并不常见,而生发中心常见^[5]。眼附属器发生的 IgG4-RD,根据淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化成分的比例不同,分为假性淋巴瘤样模式、假性淋巴瘤样-纤维化型模式(混合型)和硬化型模式,根据此 3 种类型的纤维化程度及细胞分布特点(表 1)进行研究,发现混合型及假瘤型比重较大,纤维化常轻至中度^[33]。生发中心是位于次级淋巴组织 B 细胞滤泡内的结构,是 B 细胞发生体细胞超突变、种类转换重组、B 细胞亲和成熟,以及产生浆细胞和记忆 B 细胞的主要部位。抗原导致 B 细胞激活及刺激抗体反应时,IgG4 血清浓度出现上升,同时存在 IgG4(+)细胞在相关组织的浸润^[34]。在血清 IgG4 正常时,免疫组化染色对诊断 IgG4-RD 有着重要的作用。可通过 IgG4+浆细胞浸润的区别与其他眼眶炎性及淋巴增生性疾病鉴别^[14]。对于浆细

表1 IgG-ROD 附属器官病理分型特点

类型	特点
假性淋巴瘤样模式	以淋巴细胞、浆细胞浸润为特征,反应性淋巴滤泡散在分布其中,病变区纤维化程度较轻(<20%),和淋巴瘤有时不易区分
混合型模式	以淋巴细胞、浆细胞片状浸润同时伴有显著纤维化(20%~75%)为特征
硬化型模式	明显纤维化(>75%)且边界不清,病变中淋巴细胞和浆细胞散在片状聚集,淋巴滤泡数量减少。纤维化组织中的成纤维细胞一般不显眼,散在分布于小淋巴细胞和浆细胞间

表2 2014年 IgG4-ROD 诊断标准

2014年 IgG4-ROD 诊断标准
(1)影像学显示泪腺、三叉神经(眶上神经、眶下神经)、眼外肌及多种眼部组织的肿块、增大、肥厚性病变
(2)病理学检查有明显的淋巴浆细胞浸润,有时可见纤维硬化。生发中心常见。IgG4+浆细胞浸润并且满足: IgG4+/IgG+浆细胞≥40%或 IgG4+浆细胞/HPF≥50个(×400)
(3)血清 IgG4≥135mg/dL
(1)+(2)+(3)为确诊;(1)+(2)为可能;(1)+(3)为怀疑
IgG4-ROD 的鉴别诊断
Sjögren 综合征
淋巴瘤
结节病
多血管炎性肉芽肿(韦格纳肉芽肿病)
甲状腺相关眼病
特发性眼眶炎
真菌导致的泪腺及眶蜂窝织炎
MALT 淋巴瘤病理可能含 IgG4+浆细胞,因此,鉴别诊断是必要的
需与 Sjögren 综合征或其他眼附属器官肿瘤及肥大性病变相鉴别,如淋巴瘤、结节病等。此外需与 MALT 淋巴瘤鉴别,MALT 是眼眶最常见的肿瘤

胞计数,目前尚无统一的取材方法及临界值。在不同累及部位,每高倍镜视野下 IgG4+浆细胞可达 10~200 个/HPF^[31]。Kamisawa 等^[35]建议将高倍镜下计数分为 4 个等级:每高倍镜下视野小于 10 个阳性细胞为阴性;10~29 个细胞为轻度;30~99 个细胞为中度;100 及以上为重度。Sato 等^[36]对 21 例 IgG4-ROD 进行免疫组化染色,发现在大多数病例中,IgG4+浆细胞/HPF 处于中至重度浸润之间,而非 IgG4-RD 无或仅有少量的 IgG4 阳性浆细胞。同时有研究建议 IgG4+/IgG+浆细胞比值>40%作为临界值纳入诊断标准^[37]。IgG4-ROD 的诊断需结合浆细胞计数及比值考虑。

6 影像学检查

CT 及 MRI 对于观察 IgG4-ROD 病变形态及累及范围有意义。泪腺常为双侧对称性肿大,MRI T1WI 呈等或稍低信号,T2WI 多呈等或稍高信号,增强扫描明显均匀强化。CT 则密度均匀,增强明显强化。眼肌弥漫性增粗,边缘多模糊,T2WI 呈略高信号,增强后明显强化;肌锥内外、视神经周围可见结节或肿块影。通过 MRI 可观察受累神经增粗情况^[38-39]。IgG4-ROD 单组织病变少见,常伴有眼外部位累及,影像学对于评估全身累及情况发挥重要作用。

7 实验室检查

在健康人的血清中,IgG4 相较其他 IgG 亚型所占比例最小,常少于 5%^[22]。血清学 IgG4 升高是诊断 IgG4-RD 的重要指标,敏感性 87.2%,特异性 82.6%。约 1/3 IgG4-RD 患者的血清 IgG4 处于正常范围,而对 IgG4-ROD 的研究中约 5%处于正常,所以当血清 IgG4 在正常范围

内,也不能排除 IgG4-RD 的诊断^[14,40]。有报道指出血清 IgG4 显著升高(≥900mg/dL)提示眼部及眼外器官同时累及的可能性更大,比如涎腺或淋巴结的受累^[41]。几乎所有经过治疗的患者,血清 IgG4 水平降低,血清 IgG4 水平高的患者复发几率更大,且随着复发而升高^[42]。虽然血清 IgG4 水平与疾病活动性并非一致,但对个人来说,仍是十分有意义的评估指标。有部分学者提出血清 IgG4/IgG 比率较血清 IgG4 浓度的测量对 IgG4-RD 特异性更高,血清 IgG4/IgG 比率在 IgG4-RD 患者中升高,对于多器官累及、治疗及复发同样有预测作用^[43]。另外,即使血清 IgG4 正常,可检测到循环中原浆细胞增多,Wallace 等^[20]提出原浆细胞计数可以作为诊断、治疗效果及再治疗时机的评估标志。

此外血清 IgG1、IgG2、IgG3 均有不同比例升高,且 IgG4 升高与 IgG3 呈正相关,IgE、C 反应蛋白、抗核抗体、纤维化相关因子升高,可见高克隆丙球蛋白及高蛋白血症,外周血嗜酸性粒细胞增多,补体 C3、C4 下降^[19,44-45]。

8 诊断标准

2014 年,日本基于 IgG4-RD 的综合诊断标准,起草了 IgG4-ROD 的诊断标准(表 2)。其与 2011 年 IgG4-RD 的区别体现是以下几个方面:对眼部表现进行了更为详尽的描述,包括泪腺、三叉神经(眶上神经、眶下神经)、眼外肌及多种眼部组织的肿大;纤维硬化并非是眼部附属器必要的组织病理特征;IgG4+/IgG+浆细胞≥40%,IgG4+浆细胞/HPF≥50个^[5]。

9 鉴别诊断

IgG4-ROD 应与其他以眼部肿物、突眼、运动障碍等

为表现的全身或局部疾病相鉴别,如淋巴瘤、干燥综合征、甲状腺相关眼病、特发性眼眶炎性假瘤、慢性泪腺炎等。(1)淋巴瘤:淋巴瘤是 IgG-RD 患者中最常见的恶性肿瘤,二者的关系仍不明确,其中黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)发病率最高。MALT 是一类恶性程度低的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,病理可见淋巴、浆细胞浸润,但 IgG4-RD 阳性浆细胞在淋巴瘤中的表达较低。同时需要注意 IgG4-ROD 合并 MALT 的情况,此类患者病理除浆细胞浸润外,还伴有免疫球蛋白轻链限制或免疫球蛋白基因重排。(2)干燥综合征:SS 是一种全身免疫性疾病,其外分泌腺功能出现损害和缺失,主要好发于女性,IgG4-ROD 泪腺及腮腺明显肿大,同时口干、眼干症状较轻,常有眼外病灶,对激素治疗的反应更好,此外 IgG4-ROD 的血清 IgG4 浓度升高、IgG4 阳性细胞浸润明显。(3)甲状腺相关性眼病:甲状腺相关性眼病是一种自身免疫性疾病,以眼眶炎细胞浸润、细胞外基质堆积、眼外肌肥大及纤维化、脂肪组织增生等病理改变为特征,且 IgG4-ROD 外直肌受累较少,并多伴其他受累组织肿大,通过甲状腺功能、眼眶影像学以及病检等综合考虑可鉴别。(4)特发性眼眶炎性假瘤:特发性眼眶炎性假瘤(idiopathic orbital pseudotumour, IOP)是一种病因不明确的非特异炎性眼眶病,成人常单侧发病,可急性、亚急性或慢性起病,泪腺也是其最常见侵及部位,激素及免疫抑制剂治疗皆有效。而 IgG4-ROD 双侧发病多见,常呈慢性起病,可伴全身系统性疾病,如哮喘、变异性鼻炎,同时多有眼外累及,结合血清 IgG4 以及病理 IgG4 (+) 浆细胞数值和 IgG4+/IgG+ 浆细胞比值有助于鉴别。

10 治疗

治疗通常在病理学检查之后进行,目前 IgG4-ROD 尚未建立标准的治疗方案,其治疗经验主要来自于病例报道、个体或群组观察,对治疗效果评估的指标也无统一、明确的标准。激素推荐为一线用药,数周内可达到症状缓解,肿块缩小,被累及器官体积回缩、功能好转,伴随着血清 IgG4 降低。但部分患者数月才出现反应,甚至完全无变化^[1]。对 IgG4-ROD 常使用氢化泼尼松,起始剂量为每天 0.6mg/kg,口服 2~4wk,以每 2~4wk 减 5mg,通常 3~6mo 停止。虽然此疾病对激素反应良好,但复发常见^[14]。激素维持治疗可减少发病率^[42]。鉴于初始治疗有较高复发率,相当一部分患者复发后需要加用免疫抑制剂,以减少长期使用激素造成的严重副作用。目前常用的免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、他克莫司、环磷酰胺等^[46]。对于激素依赖及激素抵抗的患者,利妥昔单抗可以达到快速的临床及影像学缓解,并且其复发率相对较低,副作用较少,但较昂贵,所以未推荐为一线用药^[47]。研究报道放疗有效,但通常作为联合治疗的一部分,需进一步统计^[14,48]。

11 小结

综上所述,IgG4-ROD 是一种病因尚不十分明确、发病率较高的眼部良性疾病,临床表现与其累及部位相关,病理活检并进行免疫组织化学染色为可靠的检查手段。应用糖皮质激素、利妥昔单抗等疗效较好。虽已有学者从基因及病原学等方面进行了探索,但此疾病病因及发病机制仍不明,需深入研究,同时有必要对疾病特征进行大样本的统计分析,以形成有临床指导意义的分期标准,并据此建立有效的随访机制以避免恶性后果。

参考文献

- 1 Al-Mujaini A, Al-Khabori M, Shenoy K, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease: An Update. *Oman Med J* 2018;33(2):97-103
- 2 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738
- 3 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-984
- 4 Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551
- 5 Goto H, Takahira M, Azumi A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:1-7
- 6 Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, et al. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev* 2005;4:195-200
- 7 Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-3067
- 8 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30
- 9 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1-14
- 10 Soussan JB, Deschamps R, Sadik JC, et al. Infraorbital nerve involvement on magnetic resonance imaging in European patients with IgG4-related ophthalmic disease: a specific sign. *Eur Radiol* 2017;27:1335-1343
- 11 Li EY, Yuen HK, Cheuk W. Lymphoproliferative Disease of the Orbit. *Asia Pac J Ophthalmol* 2015;4:106-111
- 12 Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(6):573-579
- 13 Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-Related Disease A Cross-sectional Study of 114 Cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1812-1819
- 14 Yu WK, Tsai CC, Kao SC, et al. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease. *Taiwan J Ophthalmol* 2018;8(1):9-14
- 15 Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol* 2016;14:18
- 16 于立杰, 陈雨, 张盼盼, 等. IgG4 相关疾病与人类白细胞抗原-DR、DQ 等位基因的相关性. *中华临床免疫和变态反应杂志* 2016;10(4):346-350
- 17 Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:114-118
- 18 Usui Y, Rao NA, Takase H, et al. Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Sci Rep* 2016;6:36621
- 19 Ebbo M, Patient M, Grados A, et al. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(10):e6205
- 20 Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:190-195
- 21 Baptista B, Casian A, Gunawardena H, et al. Neurological Manifestations of IgG4-Related Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19(4):14
- 22 Obiorah IE, Henao Velasquez A, Ozdemirli M. The Clinicopathologic Spectrum of IgG4-Related Disease. *Balkan Med J* 2018;35:292-300

- 23 Yang H, Wei R, Liu Q, *et al.* Frequency and distribution of CD4+ CXCR5+ follicular B helper T cells within involved tissues in IgG4 related ophthalmic disease. *Mol Med Rep* 2017;16(6):9512-9520
- 24 Kurokawa T, Hamano H, Muraki T, *et al.* Immunoglobulin G4-related dacryoadenitis presenting as bilateral chorioretinal folds from severely enlarged lacrimal glands. *Am J Ophthalmol* 2018;9:88-92
- 25 Kim N, Yang HK, Kim JH, *et al.* IgG4-related ophthalmic disease involving extraocular muscles: case series. *BMC Ophthalmology* 2018; 18:162
- 26 Zhang W, Luo J, Jiao J. Optic nerve involvement in immunoglobulin G4-related disease: A case report. *Exp Ther Med* 2016;12:111-114
- 27 Tomio R, Ohira T, Wenlin D, *et al.* Immunoglobulin G4-related intracranial inflammatory pseudotumours along both the oculomotor nerves. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2012007320
- 28 Kurien R, Babu TR, Rupa V. Unusual cause of maxillary sinus mass with proptosis. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015210627
- 29 Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, *et al.* Association of IgG4-Related Disease With History of Malignancy. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(9): 2283-2289
- 30 Ahn SS, Song JJ, Park YB, *et al.* Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. *Int J Rheum Dis* 2017;20: 1028-1035
- 31 Deshpande V, Zen Y, Chan JKC. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-92
- 32 吴霞, 罗清礼, 李甘地. 眼眶 IgG4 相关疾病的临床病理学特点及其鉴别诊断. *中华眼科杂志* 2016;52(4):256-262
- 33 何小金, 邢莉, 刘红刚. 眼附属器 IgG4 相关性疾病的临床病理分析. *中华病理学杂志* 2014;43(12):799-804
- 34 Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol* 2008;8(1):22-33
- 35 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, *et al.* Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003;52:683-687
- 36 Sato Y, Ohshima Ki, Ichimura K, *et al.* Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008;58:465-470
- 37 Cheuk W, Chan JKC. IgG4-related Sclerosing Disease: A Critical Appraisal of an Evolving Clinicopathologic Entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17(5):303-332
- 38 赵冬青, 杜凡, 高雯, 等. IgG4 相关眼病的影像诊断. *实用放射学杂志* 2016;32(9):1360-1363
- 39 付琳, 杨本涛, 曲晓峰, 等. IgG4 相关性疾病眼眶结构受累的 MRI 表现. *中华放射学杂志* 2013;47(6):495-499
- 40 Hao M, Liu M, Fan G, *et al.* Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Med (Baltimore)* 2016;95(21):e3785
- 41 Kubota T, Katayama M, Moritani S, *et al.* Serologic Factors in Early Relapse of IgG4-Related Orbital Inflammation After Steroid Treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:373-379
- 42 Woo YJ, Kim JW, Yoon JS. Clinical implications of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related ophthalmic disease. *Br J Ophthalmol* 2017;101:256-260
- 43 Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, *et al.* Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:580814
- 44 Kawashiri Sy, Origuchi T, Umeda M, *et al.* Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2018;20:277
- 45 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, *et al.* IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Med (Baltimore)* 2012;91:49-56
- 46 Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, *et al.* International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum* 2015;67:1688-1699
- 47 Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, *et al.* Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2014;29(1):122-128
- 48 刘秋华, 卢英, 梁平, 等. 射波刀治疗 IgG4 相关性眼病一例. *临床误诊误治* 2017;30(9):19-20