

IgG₄相关性疾病诊治中国专家共识

张文¹ 董凌莉² 朱剑³ 刘燕鹰⁴ 赵岩¹ 曾小峰¹ 张抒扬⁵ 代表中国罕见病联盟和中华医学会风湿病学分会 IgG₄相关性疾病诊治共识专家组

¹中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 疑难重症和罕见病国家重点实验室 100730; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科, 武汉 430030; ³解放军总医院第一医学中心风湿免疫科, 北京 100853; ⁴北京大学人民医院风湿免疫科 100044; ⁵中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院心内科 疑难重症和罕见病国家重点实验室 100730

通信作者: 曾小峰, Email: xiaofeng.zeng@cstar.org.cn; 张抒扬, Email: shuyangzhang103@163.com

【提要】 IgG₄相关性疾病(IgG₄-RD)是一种较罕见的由免疫介导的慢性炎症伴纤维化疾病,可累及全身多个器官和系统,临床表现复杂多样。由于对该病认识时间较短,我国IgG₄-RD的整体诊治水平参差不齐,国内亦无相关专家共识或诊治指南。为进一步提高各专业医生对IgG₄-RD的认识和规范诊治水平,由中国罕见病联盟与中华医学会风湿病学分会联合组织专家组,在总结国内外经验和研究结果的基础上,制定了本共识,旨在统一我国临床医生对该病的诊治认识,减少漏诊和误诊,改善患者预后。

【关键词】 IgG₄相关性疾病; 诊断; 治疗; 预后; 评估

基金项目: 国家十三五重点研发项目(2016YFC0901500); 中国医学科学院协同创新项目(2017-12M-3-001); 首都卫生发展科研专项基金(2020-2-4017); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2019XK320038)

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of IgG₄ related diseases

Zhang Wen¹, Dong Lingli², Zhu Jian³, Liu Yanying⁴, Zhao Yan¹, Zeng Xiaofeng¹, Zhang Shuyang⁵, on behalf of IgG₄ Related Disease Consensus Group of the China Alliance for Rare Diseases and Chinese Rheumatology Association

¹Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China; ²Department of Rheumatology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ³Department of Rheumatology, The First Medical Center of Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Department of Rheumatology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ⁵Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Email: xiaofeng.zeng@cstar.org.cn; Zhang Shuyang, Email: shuyangzhang103@163.com

【Summary】 IgG₄ related disease (IgG₄-RD) is an immune mediated rare disease, characterized with chronic inflammation and fibrosis in the involved organs, it is a systemic disease affected nearly every anatomic site of the body, usually involvement of multiple organs, and with

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726

收稿日期 2020-08-03 本文编辑 胡朝晖

引用本文: 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.



diverse clinical manifestations. Due to the the relative novelty of the disease and under-recognition, the overall level of diagnosis and treatment in China is uneven. Till now, there is no relevant expert consensus or guidance of IgG₄-RD in China. In order to further improve the understanding and standardize the management of IgG₄-RD, on the basis of summarizing domestic and international experience, the China Alliance For Rare Diseases, together with the Chinese Rheumatology Association, organized an expert group and established the Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of IgG₄ related diseases.

【Key words】 IgG₄ related disease; Diagnosis; Treatment; Prognosis; Evaluation

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500); Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine (2017-12M-3-001); Capital Health Research and Development Special (2020-2-4017); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320038)

IgG₄ 相关性疾病 (immunoglobulin-G₄ related disease, IgG₄-RD) 是近年来新被定义的一种由免疫介导的慢性炎症伴纤维化的疾病, 主要组织病理表现为以 IgG₄⁺浆细胞为主的淋巴、浆细胞浸润, 并伴有席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润^[1]。该病几乎可累及身体的各个部位, 少数患者仅有单个器官受累, 而大多数患者则同时或先后出现多个器官病变。显著升高的血清 IgG₄ 水平和肿块样病灶是本病最常见的临床表现, 肿块样病变和持续性免疫炎症反应导致的纤维化可对受累脏器及其周围组织造成压迫和不可逆的损伤, 甚至器官功能衰竭^[2-3]。此外, 本病因肿块样病变易被误诊为肿瘤, 导致部分患者接受不必要的手术治疗或放化疗。

迄今为止, 在 IgG₄-RD 治疗领域缺乏高水平的循证医学证据, 治疗尚不规范。尽管 2015 年公布的第一个国际专家共识^[2]为本病的诊疗提供了指导意见, 但该共识的参考文献截止于 2014 年 2 月。而其后的 6 年间, 随着各领域医生对本病认识的深入, 相关文献量呈持续高速增长。同时, 我国学者亦积极投入 IgG₄-RD 的研究, 建立及开展前瞻性队列和临床诊治研究, 并发表了我国的诊疗经验和循证医学结果。因此, 为进一步规范并提高我国 IgG₄-RD 诊治水平, 为临床医生诊治管理此病提供最新的参考意见, 中国罕见病联盟和中华风湿病学分会共同组织国内该领域有经验的专家, 结合最新文献相关证据, 制定了本共识。

共识形成方法

共识发起机构: 本共识由中国罕见病联盟、中华医学会风湿病学分会、国家皮肤病与免疫性疾病临床研究中心及疑难重症和罕见病国家重点实验

室共同发起。

启动时间为 2020 年 2 月, 定稿时间为 2020 年 8 月。

共识工作组: 成立多学科工作组, 包括以风湿免疫科为主的多学科专家, 消化科、呼吸科、肾内科、内分泌科、心内科、血液科、全科医学科、口腔科、眼科、耳鼻喉科、神经内科、放射科、病理科等, 由在本领域具有较多研究经验的专家组成核心撰写组。

共识应用者与应用的目标人群: 供诊治 IgG₄-RD 涉及的多种临床和辅助科室的医生使用。目标诊治人群为 IgG₄-RD 患者。

推荐意见形成: 首先核心撰写组成员在征求各方意见和建议后, 充分查阅、复习和总结国内外发表的 IgG₄-RD 领域涉及临床表现、诊断、鉴别诊断、辅助检查、治疗和预后相关的研究, 特别是我国学者发表的代表我国患者诊治经验的数据, 同时参考其他国际组织和国家发表的 IgG₄-RD 分类诊断标准和诊治共识。原始数据来源包括 PubMed、MEDLINE、Cochrane Library、中国生物医学文献、万方和中国知网数据库, 主要纳入包括系统性综述、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列等研究。本共识治疗部分证据分级和推荐强度参考 2001 年牛津循证医学中心制定的证据级别分类和推荐强度 (表 1)。在充分评价所得国内外证据的基础上, 共识核心撰写组拟定了 12 项推荐意见, 并以在线问卷的形式由全体共识组专家对共识稿进行讨论修订, 并对每条意见的同意度进行投票, 最终定稿并确定每条推荐意见的一致性水平。

共识内容

本共识共 12 条推荐意见, 包括 1 条一般性推荐

表1 2001 年牛津循证医学中心制定的证据分级与推荐强度

证据级别	推荐强度	定义
1a	A	同质随机对照试验的系统评价
1b		单个随机对照试验(可信区间窄)
1c		全或无病案系列
2a	B	同质队列研究的系统评价
2b		单个队列研究(包括低质量随机对照试验, 如随访率<80%)
2c		结果研究, 生态学研究
3a	C	同质病例对照研究的系统评价
3b		单个病例对照
4		病例系列研究(包括低质量队列和病例对照研究)
5	D	基于经验未经严格论证的专家建议

注: 本共识治疗部分证据分级和推荐强度参考该证据级别和推荐强度

意见和 11 条具体推荐意见, 见表 2。

一般性推荐意见

推荐意见 1: 建议由风湿免疫科主导, 多学科联合共同完成 IgG₄-RD 的诊断、评估、治疗和随访

鉴于 IgG₄-RD 几乎可累及全身所有脏器, 临床表现复杂多样, 推荐由风湿免疫科主导, 由消化内科、肝病科、口腔科、眼科、肾内科、呼吸科、心内科、血液科、内分泌科、胆胰外科、耳鼻喉科、神经科、病理科、影像科、泌尿外科及基本外科等多学科联合,

完成疾病的诊断、评估、治疗和随访。

IgG₄-RD 是一系统性疾病, 可累及全身多个器官和组织, 包括唾液腺、胰腺、泪腺、眶周及眶内组织、淋巴结、胆系、肾脏、甲状腺、神经系统、腹膜后、肠系膜、皮肤、肝脏、肺、胸膜、纵隔、心包、动脉、乳腺、前列腺等^[4-6]。患者可先后或同时出现多个脏器受累, 起病症状和临床表现因受累器官不同而复杂多样。不同脏器受累患者临床特点差异较大^[7-8], 导致患者就诊于不同专科。我国一项关于 IgG₄-RD 患者首诊科室的小样本调查结果显示, 患者首诊科室多在普通外科和口腔科, 而 67% 的患者在风湿免疫科确诊。发病至确诊中位时长为 8 个月, 多数患者需辗转 3 个以上科室才能确诊^[9]。且单一科室的诊治常具片面性, 不利于对患者进行全面有效的管理, 因此推荐以风湿免疫科为主导, 由消化内科、肝病科、口腔科、眼科、肾内科、呼吸科、内分泌科、胆胰外科、耳鼻喉科、神经科、病理科、影像科、泌尿外科及基本外科等多学科协作, 更好地完成疾病的诊断、评估、治疗和随访。

具体推荐意见

推荐意见 2: 建议依据 2011 年日本制定的 IgG₄-RD 综合诊断标准及 2019 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的 IgG₄-RD 分类标准进行诊断

表2 IgG₄ 相关性疾病诊治中国专家共识推荐意见

序号	推荐意见	一致性水平 ($\bar{x} \pm s$)
1	建议由风湿免疫科主导, 多学科联合共同完成 IgG ₄ -RD 的诊断、评估、治疗和随访	9.56±0.65
2	建议依据 2011 年日本制定的 IgG ₄ -RD 综合诊断标准及 2019 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的 IgG ₄ -RD 分类标准进行诊断	9.34±0.74
3	血清 IgG ₄ 升高是 IgG ₄ -RD 诊断和病情评估的重要指标, 但其诊断的特异性不高	8.18±2.44
4	影像学检查对 IgG ₄ -RD 受累器官的诊断和评估有重要的辅助作用, 应根据患者受累部位选择适当的检查方法	8.93±1.24
5	特征性的病理改变是诊断 IgG ₄ -RD 的重要依据, 病理检查对鉴别诊断排除模拟疾病亦至关重要, 因此建议有条件者应行组织活检	9.47±1.14
6	确诊 IgG ₄ -RD 的患者应行疾病活动度和严重性的评估	9.56±0.72
7	有症状且病情活动的 IgG ₄ -RD 患者应接受治疗, 无症状但重要脏器受累并进展的患者亦需及时治疗	9.06±1.46
8	糖皮质激素是治疗 IgG ₄ -RD 的一线药物 (证据水平 2a, 推荐级别 B)	9.60±0.67
9	免疫抑制剂与糖皮质激素联合使用较单用糖皮质激素更有效控制疾病, 减少 IgG ₄ -RD 患者的复发 (证据水平 2b, 推荐级别 B)	9.18±0.97
10	难治性或复发性 IgG ₄ -RD 可选用生物制剂 (证据水平 2b, 推荐级别 B)	8.59±1.24
11	IgG ₄ -RD 复发者的治疗方案需根据患者复发器官、既往用药等情况重新制定 (证据水平 5, 推荐级别 D)	9.40±1.16
12	IgG ₄ -RD 特殊情况时手术治疗是可选择的治疗方法之一 (证据水平 4, 推荐级别 C)	8.603±1.56

IgG₄-RD 临床表现为多脏器受累,复杂多样,目前任何单一指标均无法对患者进行准确诊断和分类,需要结合临床病史、血清学、影像学和组织病理学特征。此外,该病需要与血液系统和实体肿瘤、慢性感染、其他风湿免疫病、组织细胞病等进行鉴别,因此推荐应用 2011 年日本制定的 IgG₄-RD 综合诊断标准(附件 1)及 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准(附件 2)进行诊断,特定器官受累时亦可参考不同专科制定的特异性器官受累的诊断标准。

2011 年日本制定的 IgG₄-RD 综合诊断标准^[10]是最早的综合性分类诊断标准,亦是迄今为止临床医师应用最广泛的标准之一。主要包括特征性临床表现、血清 IgG₄升高和典型的病理特征三方面。该标准的制定对近 10 年来世界各国和各专业医生认识和诊断 IgG₄-RD,以及推动其研究起了重要的作用。然而,该标准除临床特征性的表现外,较为强调血清 IgG₄水平升高和病理特征,因此其敏感度和特异度并不十分理想。

2018 年起 ACR 和 EULAR 组建了由 86 名来自多个国家不同专业从事 IgG₄-RD 研究的专家组成国际专家委员会,采用共识策略,参考现有文献,以多个国家和中心提供的 1 879 例患者组成的研究队列为基础,应用多标准决策分析进行鉴定、加权和检测,最终于 2019 年底公布 ACR/EULAR 的 IgG₄-RD 国际分类标准^[11-12]。该标准主要纳入常见器官受累的特征性临床表现,并强调排除模拟 IgG₄-RD 的多种疾病。此外,与 2011 年诊断标准相比,其优势在于,即使在缺乏病理诊断或血清 IgG₄不升高时仍可以将患者分类为 IgG₄-RD。经过两项独立队列验证,其特异度分别为 99.2% 和 97.8%,敏感度分别为 85.5% 和 82.0%。该标准更适用于 IgG₄-RD 的临床研究,将对未来该病的临床和流行病学等研究做出贡献。

需强调的是,IgG₄-RD 可模拟多种疾病,而多种其他疾病亦可模拟 IgG₄-RD,因此上述两个标准均强调该病的诊断需除外肿瘤、系统性血管炎、慢性感染等疾病。

推荐意见 3: 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

血清 IgG₄水平升高见于绝大多数 IgG₄-RD 患者^[13],且与受累器官数量和 IgG₄-RD 反应指数(IgG₄-RD RI)评分呈正相关,有效治疗后血清 IgG₄水平下降可反映免疫炎症控制,因此其一度被

认为是 IgG₄-RD 诊断、疾病活动度和疗效判断及预后评估的生物学标志物。但后期研究发现,血清 IgG₄水平升高并不是 IgG₄-RD 特异的生物学指标,可见于多种其他疾病,如肿瘤、系统性血管炎、慢性感染、过敏性疾病等;另一方面,并非所有 IgG₄-RD 患者血清 IgG₄水平均升高,部分 IgG₄-RD 患者血清 IgG₄水平可正常^[14]。因此,该指标既不能作为 IgG₄-RD 诊断的充分条件,亦不是必要条件^[15]。然而,与临床表现、影像学检查及病理检查结果等相结合时,IgG₄水平对 IgG₄-RD 的诊断仍具有较高的价值,特别是随着血 IgG₄水平升高,其诊断的特异性亦升高,因此检测血清 IgG₄水平仍具有十分重要的临床意义,可作为本病重要的筛查指标^[16]。

需要强调的是,几乎所有患者经糖皮质激素(以下简称激素)或其他有效治疗病情得到控制后,血清 IgG₄水平均显著下降,然而有相当比例的患者 IgG₄水平并不能降至正常,特别是基线时数值较高的患者不易降至正常水平^[17]。维持治疗期间 IgG₄升高并不预示疾病复发,但持续进行性升高者复发风险增加,需密切监测。

近年来,人们一直在寻找 IgG₄-RD 其他生物学标志物,循环中的浆母细胞计数逐渐受到重视。有研究显示,IgG₄-RD 患者即使血清 IgG₄水平正常,外周血 CD19^{low}CD38⁺CD20⁺CD27⁺浆母细胞计数亦明显增加,提示外周血浆母细胞计数可能是辅助诊断 IgG₄-RD 较好的潜在指标。同时我国亦有报道,CD19⁺CD24⁺CD38^{hi}浆母细胞计数在活动性 IgG₄-RD 患者外周血中明显升高,治疗后下降,提示其可能用于本病的诊断及治疗反应的监测^[18-19]。

推荐意见 4: 影像学检查对 IgG₄-RD 受累器官的诊断和评估有重要的辅助作用,应根据患者受累部位选择适当的检查方法

影像学检查在 IgG₄-RD 诊断、鉴别诊断和评估治疗反应方面均具有重要意义。IgG₄-RD 可累及全身多个器官和系统,由于该病病程进展较隐匿,早期部分受累部位无相应的症状和体征,故影像学不仅用于评估受累部位的特征、范围和病变活动性,亦有助于发现一些无症状的内脏器官受累。

影像方法的选择取决于患者的临床症状、受累部位、当地医疗条件等,可选用 X 线、超声、CT、磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)等。目前 CT 和 MRI 在 IgG₄-RD 的诊疗中应用最为广泛,其特征性表现是诊断 IgG₄-RD 的重要依据,亦用于评估治疗反应。IgG₄-RD 导致的器官

损害往往在 CT 表现为器官弥漫性或局灶性肿大,而在 MRI 的 T_2 加权像表现为低信号^[20]。近年来 ^{18}F -脱氧葡萄糖 PET/CT (^{18}F -FDG-PET/CT) 在 IgG₄-RD 中的应用亦逐渐受到关注。 ^{18}F -FDG-PET/CT 所显示的特征性器官受累类型对诊断有很好的提示^[21],同时该检查可辅助进行 IgG₄-RD 的鉴别诊断,尤其在受累部位活检难度大,难以进行组织病理学检查时。一项研究比较腹膜后纤维化与包绕腹主动脉和/或髂血管的恶性肿瘤患者 ^{18}F -FDG-PET/CT 的影像学特点,结果显示,该检查可有效鉴别腹膜后纤维化与恶性肿瘤,诊断模型的敏感度为 90.5%,特异度为 98.6%^[22]。另外, ^{18}F -FDG-PET/CT 有助于鉴别 IgG₄ 相关性胰腺炎和胰腺癌,且在胰腺外器官受累分布评估、活检部位选择、疗效判断及复发监测中是一种有效的检查工具^[23]。由于使用同位素,费用较高,实际应用时需结合患者的情况而定;上述因素亦在一定程度上限制了患者在随访监测时的应用。超声检查安全、简便,是 IgG₄-RD、尤其是胰腺、泪腺、唾液腺、淋巴结等脏器受累的重要筛查工具,但其对操作人员的经验及知识储备要求较高。国内的一项 IgG₄-RD 横断面研究表明,应用双侧腮腺与颌下腺超声评分系统可评估 IgG₄ 相关涎腺炎患者的唾液腺改变,并有助于鉴别 IgG₄-RD 和干燥综合征^[24]。

推荐意见 5: 特征性的病理改变是诊断 IgG₄-RD 的重要依据,病理检查对鉴别诊断排除模拟疾病亦至关重要,因此建议有条件者应行组织活检

组织病理学检查是诊断 IgG₄-RD 的主要标准之一。2011 年 IgG₄-RD 国际研讨会上达成的病理诊断专家共识中,特征性病理表现包括:(1)特征性的组织学表现:大量淋巴和浆细胞浸润、席纹状纤维化及闭塞性静脉炎;(2)IgG₄⁺浆细胞浸润:受累组织中 IgG₄⁺浆细胞数升高,IgG₄⁺浆细胞/IgG⁺浆细胞比值升高。其他常见组织病理学特征包括,管腔未堵塞的静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润^[1]。2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类诊断标准中,将上述病理特征和 IgG₄⁺浆细胞浸润的程度按权重进行评分,具有典型病理学特征对 IgG₄-RD 诊断至关重要(可参照附件 2 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准中有关病理的规定)。

然而在临床实际应用中,病理检查存在较多困难,如深部器官受累或某些受累部位活检难度大等均制约了病理标本的获取;组织标本取材方法如细针穿刺等亦可能造成技术性偏差^[25];最重要的是,

部分受累组织中三个特征性表现通常不同时出现,且三个特征在不同受累器官的表现亦不一致,如淋巴结、肺、唾液腺和泪腺中,席纹状纤维化和闭塞性静脉炎不常见^[26];而腹膜后纤维化者以纤维化显著,淋巴、浆细胞浸润程度较轻。不同受累组织中 IgG₄⁺浆细胞数/高倍的推荐值迄今尚未统一,多数建议 IgG₄⁺浆细胞/高倍>30~40 个。但在腹膜后纤维化或一些肾脏病变,IgG₄⁺浆细胞/高倍>10 个即可认为阳性^[1]。此外,IgG₄⁺浆细胞/IgG⁺浆细胞比值>40% 亦是诊断 IgG₄-RD 的重要依据,有时该比值较 IgG₄⁺浆细胞计数更准确,尤其是在针刺活检组织、重度纤维化组织或与 Castleman 病等相鉴别时。

临床上有多数疾病与 IgG₄-RD 的组织病理学表现相似,可模拟 IgG₄-RD,如慢性感染、淋巴瘤、实体肿瘤、系统性血管炎、结节病、浆细胞型 Castleman 病、罗道病(Rosai-Dorfman 病)、脂质肉芽肿病(Erdheim-Chester 病,ECD)、炎性肌纤维母细胞瘤等^[27-30],需要鉴别。2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准中亦提出以下病理表现不支持 IgG₄-RD^[1]:大量组织细胞浸润,大量中性粒细胞浸润,异型性细胞,巨细胞浸润,明显组织坏死,上皮样肉芽肿,坏死性血管炎等。

推荐意见 6: 确诊 IgG₄-RD 的患者应行疾病活动度和严重性的评估

鉴于 IgG₄-RD 是一种多器官受累的疾病,因此诊断后应对患者进行全面评估,包括临床症状、体检、实验室检查、影像学检查。实验室检查建议包括血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫球蛋白(包括 IgG、IgA、IgM 和 IgE)、补体、IgG 亚类等。影像学检查根据受累器官情况而定,此外应评估受累器官种类及程度,是否需要紧急治疗等。在患者治疗过程中亦要定期进行评估,了解疾病缓解情况及药物不良反应。对患者病情的评估建议参考 IgG₄-RD RI。IgG₄-RD RI 最早于 2012 年由多个国家组成的专家组制定并公布^[31],由于血清 IgG₄ 水平反映病情活动或复发的特异性较低,在之后修订的版本中去除了 IgG₄ 这一指标,仅保留各受累器官的评分。目前最新版为 2018 年修订,主要变动是将每个器官受累程度的评分由 0~4 分改为 0~3 分^[32](附件 3)。IgG₄-RD RI 是评价既往 28 d 的疾病情况,按照各器官的不同受累情况分别给予 0~3 分,总分为各器官评分之和。当某一重要受累器官病变为紧急,需积极治疗时,该器官的评分需加倍。当然,该标准亦

存在一定的缺陷,一是评判患者临床情况受临床医生主观因素干扰较大;二是内脏受累的患者经治疗后,每次随诊时如需精确评分,必须重复影像学检查,因此在临床实践中应根据患者病情确定复查影像学的时间间隔。

推荐意见 7:有症状且病情活动的 IgG₄-RD 患者应接受治疗,无症状但重要脏器受累并进展的患者亦需及时治疗

IgG₄-RD 的治疗强调个体化,治疗目标是减轻病灶炎症,维持疾病缓解,保护脏器功能,同时尽量减少治疗相关的不良反应。IgG₄-RD 的治疗分为诱导缓解和维持治疗两个阶段。

治疗指征:有症状的活动性 IgG₄-RD 患者均需治疗,特别是胰腺、胆道、肾脏、肺部、中枢神经系统等重要脏器受累^[2, 33-36]。早期治疗可防止炎症和纤维化造成的不可逆性脏器损伤。无症状的重要脏器受累者,如病情活动且有进展时亦需要治疗。

对无症状且发展缓慢的浅表器官受累,如 IgG₄相关性泪腺炎、颌下腺炎、淋巴结肿大,可暂不治疗,采取“观察等待”的策略,密切观察。如有明显症状或出现上述治疗指征时可启动治疗。对无症状内脏器官受累者,如病变稳定且出现并发症概率很低时,可暂时观察随诊,但必须在短期内再次评估;一旦实验室或影像学检查提示脏器损伤进展需要及时治疗^[36-38]。有报道提示,未经治疗的 IgG₄-RD 可出现自发好转,但因其随访时间较短,可信度尚待进一步验证。由于 IgG₄-RD 的病程存在“复发-缓解”的模式,在不断复发过程中受累脏器会进行性损伤,且 IgG₄-RD 的异时性会导致疾病初始累及一个器官,但在数月或数年后累及其他器官^[34]。与未治疗者比, IgG₄-RD 患者经早期治疗后可在更短时间内获得更完全的缓解,并更少出现远期并发症或复发的情况。

紧急治疗:当疾病快速进展可能导致器官不可逆性损害时,需行紧急治疗,以尽快阻止器官损伤,改善预后。需要进行紧急治疗的情况包括:主动脉炎、腹膜后纤维化、近端胆管狭窄、小管间质性肾炎、硬脑膜炎、胰腺弥漫性肿大、心包炎、垂体炎等。

推荐意见 8:糖皮质激素是治疗 IgG₄-RD 的一线药物(证据水平 2a,推荐级别 B)

迄今为止,激素仍是治疗 IgG₄-RD 的基石,亦是公认的一线药物,可用于疾病的诱导缓解和维持阶段。治疗反应取决于病程和受累器官类型,但绝大多数患者对激素治疗反应较好。

(1)诱导缓解治疗:中等剂量激素,相当于泼尼松 30~40 mg/d^[2, 33],是目前最常推荐的起始用量,但不同患者激素的具体剂量需根据年龄、体重、受累器官、病情严重程度及合并症等进行适当调整,对基线时病情较重的患者激素起始剂量可适当增加^[39]。绝大多数患者激素治疗起效迅速,不同临床研究报道其有效率在 90% 以上^[40-41]。初始剂量治疗 2~4 周病情有效控制后可规律减量,每 1~2 周减 5 mg,至维持剂量。激素减量速度亦应根据临床病情改善情况、血清学指标变化(如肝肾功能、IgG₄水平等)及影像学结果等进行调整。激素治疗过程中需注意感染、血糖升高、骨质疏松等不良反应,在维持疾病稳定的前提下尽量使用最小剂量。

激素治疗 2~4 周后,通过症状、体检、血清学指标及影像学检查评估病情是否改善。如激素治疗无效,需高度警惕其他模拟 IgG₄-RD 的疾病,如肿瘤等,应重新审视诊断是否正确。

(2)维持治疗: IgG₄-RD 病情复发较常见^[42-43],众多研究表明,经诱导缓解后,小剂量激素维持治疗可降低复发率,维持治疗时间推荐 1~3 年^[2]。一项多中心随机对照研究,49 例自身免疫性胰腺炎(AIP)患者在接受 0.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 泼尼松诱导缓解,逐渐减至维持剂量 5~7.5 mg/d 后,随机分入维持治疗组和激素停用组,观察 3 年,结果发现,激素停用组复发率为 11/19,而维持治疗组复发率为 23.3% (7/30)^[43]。日本一项多中心研究,对 510 例 I 型 AIP 患者追踪 7 年^[44],发现激素 5 mg/d 维持治疗组的疾病复发率为 26.1%,显著低于停用激素组(45.2%)及激素 2.5 mg/d 维持治疗组的复发率(43.4%)。该研究基于激素治疗不良反应对数据进行统计分析发现,激素维持治疗剂量 5 mg/d,治疗 2~3 年较合理,可将复发率控制于 30% 之内,同时减少激素潜在的副作用和不良反应。国内的研究亦得到相似的结果,一项针对 I 型 AIP 患者的追踪数据发现,未接受激素维持治疗是疾病复发的危险因素之一^[45]。另一项前瞻性队列研究,纳入 122 例随访 3 年以上的初治 IgG₄-RD 患者,激素维持剂量 6.25 mg/d 以上者较低于该剂量维持者复发率低^[46]。值得注意的是,日本一项 IgG₄相关性 AIP 的前瞻性研究还显示,维持激素治疗(≤5 mg/d)超过 3 年无复发的 21 例 AIP 患者中,停用激素后仍有较高的复发率(48%),且 2 例患者出现了严重的冠脉损伤^[47]。因此,激素最佳维持时间和维持剂量尚有待进一步探索,应根据每位患者具体疾

病的进展、血清学及影像学的改善情况以及是否存在激素治疗不良反应等决定。

(3) 复发患者的激素治疗: 大多数复发的患者可通过再次使用初始治疗剂量的激素获得缓解, 必要时可增加激素剂量, 或通过延长治疗疗程而更好地控制病情。多项对 IgG₄-RD, 特别是 I 型 AIP 患者的研究提示, 复发患者再次接受激素治疗的有效率达 95%~97.1%^[45]。但部分患者, 如出现明显激素副作用等情况, 则需加用其他激素助减剂, 如免疫抑制剂和生物制剂。

推荐意见 9: 免疫抑制剂与糖皮质激素联合使用较单用糖皮质激素更有效控制疾病, 减少 IgG₄-RD 患者的复发(证据水平 2b, 推荐级别 B)

激素治疗起效迅速, 但减至小剂量或停药后疾病容易复发, 且激素的不良反应亦限制了其长期使用。因此, 当患者存在单用激素治疗不能充分控制病情, 或因疾病持续激素不能递减, 或减量过程中疾病反复, 以及激素副作用明显时, 推荐联合使用激素助减药物, 主要包括传统免疫抑制剂和生物制剂。

传统免疫抑制剂用于治疗 IgG₄-RD 的循证医学证据在逐年增加, 包括随机对照研究、前瞻性队列研究、回顾性研究等, 结果表明, 联合免疫抑制剂治疗可提高疗效, 可于初始治疗时与激素合用, 或激素减量过程中联合使用, 有助于激素减量^[48]。传统免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、来氟米特、甲氨蝶呤、环孢霉素、他克莫司、6-巯基嘌呤、沙利度胺、艾拉莫德等^[49-55]。其中, 以吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤在临床应用最为广泛, 这两种药物对 IgG₄ 相关胰腺炎、胆管炎及硬脑膜受累的患者均被证实有效。我国一项随机对照临床研究显示, 来氟米特和激素联合治疗在预防 IgG₄-RD 复发方面优于激素单药治疗, 并可减少激素累积剂量^[56]。免疫抑制剂的用法和用量尚无最佳推荐, 可参考合并脏器损伤的其他风湿免疫病, 但考虑到 IgG₄-RD 患者以中老年为主, 且多数病情进展较缓, 为减少相关不良反应, 免疫抑制剂的剂量可适当调减。由于传统免疫抑制剂起效较慢, 因此单用免疫抑制剂不推荐用于急性活动期 IgG₄-RD 患者的治疗。此外, 免疫抑制剂是否能在治疗缓解后替代激素维持病情稳定, 尚需临床研究证据。用药期间需密切监测患者的血常规、肝肾功能等, 警惕药物导致的白细胞、血小板减少和肝功能损伤等不良反应。

然而, 我国一项 IgG₄-RD 患者的回顾性研究未显示联合免疫抑制剂较单用激素复发率减少。因此还需更多大规模前瞻性临床研究进一步证实免疫抑制剂在减少复发中的作用^[57]。

推荐意见 10: 难治性或复发性 IgG₄-RD 可选用生物制剂(证据水平 2b, 推荐级别 B)

生物靶向治疗在 IgG₄-RD 中应用逐渐受到重视。利妥昔单抗为抗 CD20 单克隆抗体, 主要用于清除 B 细胞, 在初治和复发 IgG₄-RD 均取得了较好的疗效^[58]。利妥昔单抗可用于传统治疗失败, 激素减量过程中复发, 存在激素抵抗或不耐受的 IgG₄-RD 患者。目前推荐利妥昔单抗的使用方法有两种, 静脉输注每周 375 mg/m², ×4 次; 或静脉输注 1 000 mg/次 ×2 次, 隔 2 周 1 次; 用药前可予甲泼尼龙 100 mg 预防输注反应, 两种方式疗效类似^[59]。2015 年首个前瞻性、开放标签利妥昔单抗治疗 IgG₄-RD 的临床研究, 30 例病情活动的初治 IgG₄-RD 患者接受利妥昔单抗(1 000 mg, 2 次)治疗, 其中 26 例单独使用利妥昔单抗, 4 例患者在治疗开始联合泼尼松作为桥接治疗。29 例患者获得治疗应答, 23 例患者达到主要研究终点, 6 个月时 14 例患者达到完全缓解^[58]。2013 年 Hart 等^[59]总结 116 例 IgG₄ 相关 AIP 患者, 在平均随访 47 个月中, 52 例患者经历了 76 次复发, 12 例激素或传统免疫抑制剂不耐受/疗效不佳者给予利妥昔单抗(1 000 mg, 2 次)治疗后, 10 例获得无复发完全缓解。检测利妥昔单抗治疗后生物标志物变化的研究发现, IgG₄-RD 患者在应用利妥昔单抗后, 除临床症状迅速缓解外, 血清 IgG₄ 水平、外周血浆细胞、IgG₄⁺ 浆细胞计数显著下降^[60]。IgG₄ 相关肥厚性硬脑膜炎患者, 如传统免疫抑制剂治疗效果不佳, 可考虑选择利妥昔单抗。硼替佐米是一种用于治疗骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂, 对浆细胞具有细胞毒性, 有个案报道提示其在 IgG₄-RD 肺脏受累和眶周炎性假瘤患者中治疗有效^[61], 但后续关于该药在该病的有效性及其潜在副作用有待进一步证实。其他生物制剂, 如抗 CD19 单克隆抗体、B 细胞活化因子(BAFF)抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)、IL-4 受体 α 单克隆抗体及拮抗滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)的药物均有望用于 IgG₄-RD 治疗, 但尚需临床试验证实。

推荐意见 11: IgG₄-RD 复发者的治疗方案需根据患者复发器官、既往用药等情况重新制定(证据水平 5, 推荐级别 D)

IgG₄-RD 是一种易复发的疾病,无论是停药后还是小剂量激素维持阶段,国外不同研究报道,IgG₄-RD 患者在随访过程中的复发率高达 24%~63%^[42-43,46,57]。复发的危险因素较多,包括男性、年轻患者、有过敏性疾病史、起病时病情较重、基线时嗜酸性粒细胞计数高、血清 IgG₄水平高、上段胆管梗阻、激素起始用量小、维持治疗的激素剂量小、未接受维持治疗或治疗延迟等^[34, 42, 45-46, 57],既往复发史、影像学示病变较重亦提示疾病易复发^[62]。

日本一项全国性 IgG₄-RD 流行病学调查,458 例接受激素治疗的 AIP 患者中 134 例(29.6%)出现复发。另一项对 138 例 AIP 患者进行追踪随访发现,激素维持治疗可有效减少疾病复发。我国近期报道了一项 122 例重要脏器损伤的 IgG₄-RD 患者的前瞻性队列研究,随访 3 年以上的患者,随访 1 年、2 年和 3 年 IgG₄-RD 的累积复发率分别为 10.66%、22.95% 和 27.87%。COX 回归分析发现,停用激素、基线血清 IgG₄高水平(>27 000 mg/L)、多器官受累(>4 个)、高 IgG₄-RD RI 和嗜酸性粒细胞增多症是 IgG₄-RD 复发的危险因素。此外,随访中血清 IgG₄水平再次升高亦是疾病复发的危险因素^[46]。因此,IgG₄-RD 患者推荐小剂量激素维持治疗,特别是高 IgG₄水平、多器官受累、有复发病史或上段胆管梗阻的患者^[51]。对单纯血清 IgG₄水平再次升高是否需要积极干预,目前尚无定论。我国一项 IgG₄-RD 患者血清 IgG₄再升高者复发风险的回顾性研究表明,对血清 IgG₄水平再升高者,积极干预并未减少临床复发^[57]。由于该研究为回顾性研究,需更大样本量的前瞻性研究进一步证实。

为预防疾病的复发,建议对患者进行规律随访,包括临床症状,外周血嗜酸性粒细胞数、血清 IgG、IgG₄和总 IgE,炎性指标如红细胞沉降率和 C 反应蛋白,肝肾功能以及受累器官影像学检查等,以综合评估患者的疾病状态和治疗效果。

复发患者的治疗方案需根据患者复发器官、既往用药、激素是否停用及激素维持剂量等多方面而定。对病情缓解后停药复发者可重复之前的有效药物,并维持更长疗程;亦可激素联合传统改善病情抗风湿药(DMARDs)或生物制剂(如利妥昔单抗)。对激素维持治疗中复发的患者,建议重新加大激素量的同时联合传统 DMARDs 或生物制剂。国内一项复发或难治性 IgG₄-RD 患者小样本单臂前瞻性研究提示,在原有治疗基础上加用艾拉莫德有助于改善病情,降低疾病活

动度^[63]。

推荐意见 12: IgG₄-RD 特殊情况时手术治疗是可选择的治疗方法之一(证据水平 4,推荐级别 C)

当 IgG₄-RD 患者特殊部位受累,可能引起压迫等导致器官功能障碍等紧急情况,如药物治疗不能迅速解除时,需采取快速、有效的外科手术或介入治疗进行干预,尽快缓解症状,避免病情进一步恶化,为后续药物治疗创造条件^[39, 64-66]。如 IgG₄相关性腹膜后纤维化导致输尿管梗阻而引起急性肾衰竭时,可置入输尿管支架或行肾造瘘术解除梗阻;IgG₄相关性大动脉炎引起动脉瘤样扩张有破裂风险时,需紧急置入动脉支架、动脉内膜修复或动脉管壁置换等手术;IgG₄相关性硬化性胆管炎引起严重胆道梗阻时,支架植入引流可快速减轻黄疸;IgG₄相关性 Riedel 甲状腺炎引起气管、食管压迫时,需外科手术切除甲状腺以解除压迫;病变累及肠系膜引起肠管缺血坏死时,需外科手术切除坏死肠管。此外,对于存在长期、严重、不可逆转的器官纤维化,如眶周纤维性假瘤和硬化性肠系膜炎等,对激素等药物治疗效果不佳时,可考虑手术治疗。部分患者可通过手术治疗获得减少并发症及复发等效果。

综上,随着各领域对 IgG₄-RD 的逐渐认识,学者们认为该病可能是一种被低估的罕见病。尽管 IgG₄-RD 是一种良性炎症性疾病,少数患者有自愈倾向,但多数患者病程呈逐渐进展趋势,可能导致重要脏器功能障碍,甚至危及生命。因此,IgG₄-RD 的诊断、治疗和随访需要在风湿免疫科的主导下,多学科联合进行。虽然激素目前仍是大多数患者的一线治疗药物,但长期应用存在较多不良反应,因此各种替代或与激素联合治疗的药物在不断探索中。对 IgG₄-RD 尚有许多未知的领域,随着研究的进展和认知的深入,共识组将及时更新相关内容,为临床医生提供更新的、具有高水平循证医学证据的资料,以整体提升我国 IgG₄-RD 的诊治水平。

附件 1 2011 年日本制定的 IgG₄-RD 综合诊断标准

2011 年日本制定的 IgG₄-RD 综合诊断标准:(1)临床检查显示 1 个或多个脏器特征性的弥漫性/局限性肿大或肿块形成;(2)血清 IgG₄升高(>1 350 mg/L);(3)组织病理学检查显示:①大量淋巴细胞和浆细胞浸润,伴纤维化;②组织中浸润的 IgG₄⁺浆细胞/IgG⁺浆细胞比值>40%,且每高倍镜视野下 IgG₄⁺浆细胞>10 个。

符合上述 3 条标准,可确诊。符合上述标准(1)+(3)为

可能诊断。符合上述标准(1)+(2)为可疑诊断。

IgG₄-RD 必须与累及脏器的肿瘤相鉴别(如癌,淋巴瘤),与类似疾病相鉴别(如干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、Castleman 病、继发性腹膜后纤维化、肉芽肿性多血管炎、结节病、变应性肉芽肿性血管炎)等。

如果根据本标准不能确诊,亦可结合脏器特异性诊断标准(IgG₄相关性自身免疫性胰腺炎、IgG₄相关性米库利兹病、IgG₄相关性肾脏疾病等的诊断标准)进行诊断。

附件 2 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准

(一) 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准(表 3)

应用该分类标准进行诊断共 4 步:(1)必须符合纳入标准;(2)不能符合任何一项排除标准;(3)包含项目逐一评分;(4)总分≥20 分可诊断。

(二) 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准中的排除标准定义

1. 临床:(1)发热:有记录的反复发热,体温>38℃,为患者突出的临床表现。无任何感染证据。(2)对激素治疗无客观反应:指患者接受泼尼松至少 40 mg/d (0.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 治疗 4 周,仍无任何客观临床反应,包括临床表现、血生化异常或影像学检查的改善。激素无反应还需考虑以下两方面:仅血清 IgG₄水平下降,无临床方面的改善,视为无临床反应;与长期纤维化相关的某些 IgG₄-RD 类型,如腹膜后纤维化或硬化性肠系膜炎,激素治疗后影像学可能无明显改善。

2. 血液学:(1)不明原因的白细胞减少症和血小板减少症:白细胞和血小板总数低于正常参考值下限,可能由其他疾病导致。在 IgG₄-RD 中白细胞和血小板减少不常见,但在某些疾病,如骨髓增生异常综合征、血液系统恶性疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫病中常见。(2)外周血嗜酸性粒细胞增多:指嗜酸性粒细胞计数>3 000/mm³。(3)ANCA 阳性:酶联免疫吸附法检测特异性针对蛋白酶 3 或髓过氧化物酶的 ANCA 阳性。(4)抗体阳性:指明确提示某些自身免疫病的抗体,如抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗双链 DNA 抗体、抗核糖核蛋白(RNP)抗体或抗 Sm 抗体;具有较高特异性的自身抗体,如抗合成酶(Jo-1)抗体、抗拓扑异构酶 III (Scl-70)抗体和抗磷脂酶 A₂ 受体抗体。此处不包括特异性低的自身抗体,如类风湿因子、抗核抗体、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体和抗磷脂抗体。(5)冷球蛋白血症:冷球蛋白血症(I、II 或 III 型)发生在某些临床疾病中。

3. 影像学:(1)怀疑恶性肿瘤或感染的影像学检查,尚未充分证实:包括尚未明确评估的肿块、坏死、空洞、血运丰富或外生性肿块、淋巴肿大粘连、可定位的腹腔积液等。(2)影像学进展迅速:4~6 周内明显恶化。(3)长骨病变符合 Erdheim-Chester 病:长骨多灶性骨硬化性病变,通常双侧骨干受累。(4)脾肿大:脾大,>14 cm,无其他原因可以解释(如门脉高压)。

4. 病理学:(1)细胞浸润提示恶性肿瘤,尚未充分评估:高度提示恶性肿瘤的表现:细胞非典型性,免疫组化单阳性,或原位杂交轻链限制性等。(2)符合炎性肌纤维母细胞瘤的标记:已知的标记物为间变性淋巴瘤激酶(ALK1)或原癌基因 1 酪氨酸激酶(ROS)。(3)突出的中性粒细胞炎症:中性粒细胞浸润在 IgG₄-RD 中少见,只有在肺部或黏膜部位周围偶尔出现。大量中性粒细胞浸润或中性细胞性脓肿强烈提示非 IgG₄-RD。(4)坏死性血管炎:尽管血管损伤(如闭塞性静脉炎或动脉炎)是 IgG₄-RD 的典型特征,但血管壁中存在纤维素样坏死为非 IgG₄-RD 的有力证据。(5)显著的坏死改变:小坏死灶偶尔可出现在有导管器官的管腔表面,但带状坏死如无合理解释(如支架植入),属于非 IgG₄-RD 的有力证据。(6)原发性肉芽肿性炎症:炎症丰富的上皮样组织细胞,包括多核巨细胞和肉芽肿形成不属于 IgG₄-RD 的典型表现。(7)巨噬细胞/组织细胞病的病理特征:如, S100 阳性常为罗道病的病理特征。

5. 已知的以下诊断:桥本甲状腺炎(如果只有甲状腺受累):IgG₄-RD 患者可以并发桥本甲状腺炎,但部分桥本甲状腺炎属于 IgG₄-RD 疾病谱。

(三) 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG₄-RD 分类标准中的包含标准的定义

1. 免疫染色:IgG 染色或者 CD138 染色均可用于界定 IgG⁺细胞。

2. 头颈部腺体受累:(1)一组腺体是指 2 个泪腺或 2 个颌下腺等。(2)IgG₄-RD 中泪腺和大唾液腺受累多为双侧(可不对称)。腺体受累的判断可通过临床体检,亦可通过影像学检查(PET-CT 或 CT)。

3. 胸部:(1)肺部的支气管血管和间隔增厚必须通过胸部横断面成像检查确定。(2)胸部的椎旁带状软组织通常位于右侧,第 8 胸椎和第 11 胸椎之间,且不包绕主动脉。

4. 胰腺和胆管系统:(1)影像学显示弥漫性胰腺肿大通常指病变范围占胰腺的 2/3 以上;(2)影像学检查符合 IgG₄相关性硬化性胆管炎的胆管受累主要涉及近端胆道(即肝内胆管和肝外胆管的胰外部分)。胆管壁通常光滑增厚。

5. 肾脏:(1)低补体血症指血清补体 C₃、补体 C₄或两者均低于参考值下限;(2)影像学显示肾盂壁增厚,可为单侧或双侧,通常无严重狭窄或管腔不规则;(3)两侧肾皮质中的低密度区域仅在增强 CT 中可见,通常是斑片状或圆形外观。

6. 腹膜后:IgG₄相关性腹膜后纤维化或主动脉周围炎通常位于主动脉周围或前外侧。受累的动脉常位于肾动脉以下的腹主动脉,通常延伸至髂动脉。

附件 3 IgG₄-RD RI

1. 评分规则:对在既往 28 d 内出现的 IgG₄-RD 活动表现进行评分:0 分为器官/部位无受累或完全缓解;1 分为病变

表 3 2019 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的 IgG4-RD 分类标准

步骤	内容	是否符合标准
1. 纳入标准	包含以下典型器官的临床或影像学特征*, 如胰腺、唾液腺、胆管、眼眶、肾脏、肺脏、主动脉、腹膜后、硬脑脊膜或甲状腺[利德尔(Riedel)甲状腺炎], 或以上器官不明原因的炎症伴淋巴、浆细胞浸润的病理证据	是或否(如果不符合纳入标准, 则该患者不能进一步考虑为符合 IgG ₄ -RD 分类标准)
2. 排除标准		是或否(如果符合排除标准, 则该患者不能进一步考虑为符合 IgG ₄ -RD 分类标准)
临床		
	发热	
	对激素治疗无客观反应	
血液学		
	不明原因的白细胞减少症和血小板减少症	
	外周血嗜酸性粒细胞增多	
	抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 阳性 (特异性针对蛋白酶 3 或髓过氧化物酶)	
	抗 SSA 抗体或抗 SSB 抗体阳性	
	抗双链 DNA 抗体、抗核糖体蛋白抗体或抗 Sm 抗体阳性	
	其他疾病特异性自身抗体阳性	
	冷球蛋白血症	
影像学		
	怀疑恶性肿瘤或感染, 尚未充分证实	
	影像学进展迅速	
	长骨病变符合 Erdheim-Chester 病	
	脾肿大	
病理学		
	细胞浸润提示恶性肿瘤, 尚未充分评估	
	符合炎性肌纤维母细胞瘤的标记	
	突出的中性粒细胞炎症	
	坏死性血管炎	
	显著的坏死改变	
	原发性肉芽肿性炎症	
	巨噬细胞/组织细胞病的病理特征	
已知的以下诊断		
	多中心型 Castleman 病	
	克罗恩病或溃疡性结肠炎 (如果只存在肝胆病变)	
	桥本甲状腺炎 (如果只有甲状腺受累)	
如果符合纳入标准, 同时不符合任何一项排除标准, 进行步骤 3		
3. 包含项目	内容	权重 (每项中只计入最高权重分数)
病理学		
	无病理信息	+0
	密集淋巴、浆细胞浸润	+4
	密集淋巴、浆细胞浸润和闭塞性静脉炎	+6
	密集淋巴、浆细胞浸润和席纹状纤维化伴或不伴闭塞性静脉炎	+13
	免疫组化染色 (淋巴结、胃肠道黏膜表面和皮肤的病理检查不计入免疫组化染色评分)	0~16 分计分如下: (1) 0 分: IgG ₄ ⁺ 浆细胞/IgG ⁺ 浆细胞比值为 0~40% 或不确定 ^b , 且 IgG ₄ ⁺ 浆细胞数/高倍为 0~9。(2) 7 分: ① IgG ₄ ⁺ 浆细胞/IgG ⁺ 浆细胞比值 ≥41%, 且 IgG ₄ ⁺ 浆细胞数/高倍为 0~9 或不确定 ^b ; ② IgG ₄ ⁺ 浆细胞/IgG ⁺ 浆细胞比值 0~40% 或不确定 ^b , 且 IgG ₄ ⁺ 浆细胞数/高倍 ≥10 或不确定 ^b 。(3) 14 分: ① IgG ₄ ⁺ 浆细胞/IgG ⁺ 浆细胞比值为 41%~70%, 且 IgG ₄ ⁺ 浆细胞数/高倍 ≥10; ② IgG ₄ ⁺ 浆细胞/IgG ⁺ 浆细胞比值 ≥71% 或不确定 ^b , 且 IgG ₄ ⁺ 浆细胞数/高倍为 10~50。(4) 16 分: IgG ₄ ⁺ 浆细胞/IgG ⁺ 浆细胞比值 ≥71%, 且 IgG ₄ ⁺ 浆细胞数/高倍 ≥51

续表3

步骤	内容	权重(每项中只计入最高权重分数)
	血清 IgG ₄ 水平	
	正常或未检查	+0
	正常~<2 倍参考值上限	+4
	2~5 倍参考值上限	+6
	≥5 倍参考值上限	+11
	双侧泪腺、腮腺、舌下腺和颌下腺	
	无任何一组腺体受累	+0
	一组腺体受累	+6
	两组或更多腺体受累	+14
	胸部	
	未检查或下列项目均未出现	+0
	CT 示支气管血管(束)周围及间隔线增厚	+4
	影像学显示胸椎旁带状软组织	+10
	胰腺及胆管系统	
	未检查或下列项目均未出现	+0
	影像学显示弥漫性胰腺增大(无分叶)	+8
	影像学显示弥漫性胰腺增大和包膜样低强化带	+11
	影像学显示胰腺(上述任意一种)和胆管受累	+19
	肾脏	
	未检查或下列项目均未出现	+0
	低补体血症	+6
	影像学显示肾盂增厚/软组织	+8
	增强 CT 示双侧肾皮质低密度区	+10
	腹膜后	
	未检查或下列项目均未出现	+0
	影像学显示腹主动脉壁弥漫性增厚	+4
	影像学显示肾动脉以下的主动脉或髂血管周围或前外侧软组织	+8
4. 总分	符合纳入标准,同时不符合任何一项排除标准,累积权重分数≥20 分可诊断	

注:“受累器官肿大或肿瘤样肿块,但以下器官受累常为非肿块病变,(1)胆管,更倾向发生狭窄;(2)主动脉,典型特征是管壁增厚或动脉瘤形成;(3)肺部,常见支气管血管束增厚。”在某些特殊情况下,无法清楚地量化染色阳性细胞浸润,但仍可确定细胞数至少 10 个/高倍。由于多种原因,通常与免疫染色质量有关,无法精确计算 IgG₄⁺浆细胞数,但仍可以将结果分组到适当的免疫染色类别中

改善但仍持续存在;2 分为停药后出现新发病变或既往受累部位复发;或治疗后病变无改善;3 分为治疗期间出现新发病变或既往受累部位复发。

2. IgG₄-RD RI 见表 4。

3. IgG₄-RD RI 总分[各器官/受累部位(紧急情况×2)评分总和]:____

(1)有症状/活动的器官总数:____

(2)紧急情况受累器官总数:____;损伤器官总数:____;有症状的损伤器官总数:____

执笔:张文 董凌莉 叶丛 彭琳一 刘燕鹰 朱剑 费允云 陈雨

共识专家组成员名单(按姓氏汉语拼音排序):陈雨(华中科技大学附属同济医院风湿免疫科);戴冽(中山大学孙逸仙

纪念医院风湿免疫科);董凌莉(华中科技大学附属同济医院风湿免疫科);段亚琦(华中科技大学附属同济医院病理科);费允云(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);冯瑞娥(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科);何岚(西安交通大学附属第一医院风湿免疫科);黄慈波(北京医院风湿免疫科);黄烽(解放军第一医学中心风湿免疫科);李彩凤(首都医科大学附属北京儿童医院风湿免疫科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李挺(上海交通大学附属仁济医院风湿免疫科);李雪梅(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肾内科);厉小梅(中国科技大学附属安徽省立医院风湿免疫科);栗占国(北京大学人民医院风湿免疫科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);刘小伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医

表 4 IgG₄相关性疾病反应指数

器官/部位	活动性			器官损害	
	器官/部位评分 (0~3 分)	症状 (有/无)	紧急 (有/无)	有/无	症状 (有/无)
硬脑膜					
垂体					
眶周病变(标注部位):__					
泪腺					
腮腺					
颌下腺					
其他唾液腺(标注部位):__					
乳突炎或中耳疾病					
鼻腔					
鼻窦					
其他耳鼻喉部位,如扁桃体炎,等(标注部位):__					
甲状腺					
肺部					
淋巴结(勾选以下淋巴结区)					
颌下,颌下,颈部,腋下,纵隔,肺门,腹部/盆腔,腹股沟,其他					
主动脉及大血管					
心脏及心包					
腹膜后纤维化					
硬化性纵隔炎					
硬化性肠系膜炎					
胰腺					
胆管					
肝脏					
肾脏					
皮肤					
全身症状(非特异性器官病变所致),如体重下降、发热、乏力					
其他,如前列腺、乳腺等(标注部位):__					

注:器官/部位评分:IgG₄-RD 特定器官或部位的疾病活动度评分;症状:特定器官/系统的病变是否有临床症状;紧急:受累器官是否存在需立即治疗以防止严重器官功能障碍的情况(出现紧急者该评分加倍);器官损害:是否存在因 IgG₄-RD 导致的不可逆的器官功能障碍

院眼科);刘燕鹰(北京大学人民医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);吕良敬(上海交通大学附属仁济医院风湿免疫科);彭琳一(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);施举红(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸科);苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科);王木(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院口腔科);王轶(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院耳鼻喉科);魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);徐沪济(海军军医大学长征医院风湿免疫科);薛华丹(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院放射科);杨爱民(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科);杨程德(上海交通大学附属瑞金医院风湿免疫科);杨念生(中山大学附属第一医院风湿免疫科);杨娉婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);叶丛(华中科技大学附属同济医院风湿免疫科);张奉春(中国医学科学

院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);张莉芸(山西医学科学院山西大医院风湿免疫科);张缪佳(江苏省人民医院风湿免疫科);张抒扬(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院心内科);张薇(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院血液科);张文(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);张新刚(中国医科大学附属盛京医院风湿免疫科);张烜(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);张学武(北京大学人民医院风湿免疫科);张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科);赵东宝(海军军医大学长海医院风湿免疫科);赵岩(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);朱慧娟(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科);朱剑(解放军第一医学中心风湿免疫科);朱亮(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院放射科);朱以诚(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医

院神经内科);左晓霞(中南大学湘雅医院风湿免疫科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);曾学军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院全科医学科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1038/modpathol.2012.72.
- [2] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015,67(7):1688-1699. DOI: 10.1002/art.39132.
- [3] Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009,68(8): 1310-1315. DOI: 10.1136/ard.2008.089169.
- [4] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 3061-3067. DOI: 10.1002/art.34593.
- [5] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1460-4071. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
- [6] 张盼盼,赵继志,王木,等.我国IgG4相关性疾病患者的临床特征分析:前瞻性队列研究346例[J].*中华内科杂志*, 2017,56(9):644-649. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.09.005.
- [7] Liu Y, Xue M, Wang Z, 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. DOI: 10.1093/rheumatology/kez280.
- [8] Li W, Chen Y, Sun ZP, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 186. DOI: 10.1186/s13075-015-0698-y.
- [9] 朱星昀,刘燕鹰,孙学娟,等.免疫球蛋白G4相关疾病患者发病形式及就诊行为特征分析[J].*北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(6): 1039-1043. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2018.06.017.
- [10] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
- [11] Wallace ZS, Naden RP, Chari 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [12] 刘航,杨娉婷,肖卫国,等.解读“2019年ACR及EULAR IgG4-相关性疾病分类标准”[J].*中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 13(6): 447-453. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2019.06.003.
- [13] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 147-148. DOI: 10.1056/NEJM200107123450215.
- [14] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 14-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
- [15] Su Y, Sun W, Wang C, et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders [J]. *Plos One*, 2015, 10(4): e0124233. DOI: 10.1371/journal.pone.0124233.
- [16] Xia C, Fan C, Liu Y. Diagnostic performances of serum IgG4 concentration and IgG4/IgG ratio in IgG4-related disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12): 2769-2774. DOI: 10.1007/s10067-017-3685-7.
- [17] 彭琳一,陈雨,费允云,等.免疫球蛋白G4相关疾病150例治疗前后实验室检验数据的比较[J].*中华风湿病学杂志*, 2016, 20(9): 580-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2016.09.002.
- [18] Lin W, Zhang P, Chen H, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 25. DOI: 10.1186/s13075-017-1231-2.
- [19] Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(2):354-359. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.018.
- [20] Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M, et al. IgG4-related disease: advances in the diagnosis and treatment[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016,30(2): 261-278. DOI: 10.1016/j.berh.2016.07.003.
- [21] Zhang J, Chen H, Ma Y, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: a prospective cohort study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014,41(8):1624-1634. DOI:10.1007/s00259-014-2729-3.
- [22] Wang Y, Guan Z, Gao D, et al. The value of 18F-FDG PET/CT in the distinction between retroperitoneal fibrosis and its malignant mimics[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4):593-600. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.011.
- [23] Zhao Z, Wang Y, Guan Z, et al. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016,34(1):119-125.
- [24] 宁晓然,王子乔,张珊珊,等.超声评分系统在IgG4相关涎腺炎评估中的应用[J].*北京大学学报(医学版)*, 2019,51(6): 1032-1035. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.009.
- [25] Arora K, Rivera M, Ting DT, et al. The histological diagnosis of IgG4-related disease on small biopsies: challenges and pitfalls[J]. *Histopathology*, 2019, 74(5): 688-698. DOI: 10.1111/his.13787.
- [26] Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(9): 1466-1475. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-128FR.
- [27] 王子乔,刘燕鹰,张霞,等.17例误诊为IgG4相关疾病患者的临床特点及误诊原因分析[J].*北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(6): 1025-1031. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.008.
- [28] Hong X, Li W, Xie XY, et al. Differential diagnosis of IgG4-related sialadenitis, primary Sjögren syndrome, and chronic obstructive submandibular sialadenitis[J]. *Br J*

- Oral Maxillofac Surg, 2017,55(2):179-184. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.10.021.
- [29] Bai Z, Chen Y, Chen X, et al. A medical mirroring: chronic myelomonocytic leukemia mimicking immunoglobulin G4-related disease[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(7): 4561-4567.
- [30] Zheng M, Zhou P, Zheng K, et al. A special subtype of POEMS syndrome: IgG4 subtype[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2):588-596.
- [31] Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. Development of an IgG4-RD responder index[J]. Int J Rheumatol, 2012, 2012: 259408. DOI: 10.1155/2012/259408.
- [32] Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(11): 1671-1678. DOI: 10.1002/acr.23543.
- [33] Zhang W, Stone J. Management of IgG4 related disease[J]. Lancet Rheumatology, 2019, 1(1): 55-65. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30017-7.
- [34] Miki M, Fujimori N, Oono T, et al. Relapse patterns and predictors of IgG4-related diseases involved with autoimmune pancreatitis: a single-center retrospective study of 115 patients[J]. J Dig Dis, 2019, 20(3): 152-158. DOI: 10.1111/1751-2980.12708.
- [35] Backhus J, Seufferlein T, Perkhof L, et al. IgG4-related diseases in the gastrointestinal tract: clinical presentation, diagnosis and treatment challenges[J]. Digestion, 2019, 100(1):1-14. DOI: 10.1159/000492814.
- [36] Okazaki K, Uchida K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2018, 94(10):412-427. DOI: 10.2183/pjab.94.027.
- [37] Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis [J]. Pancreatol, 2017, 17(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003.
- [38] Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2019, 26(1): 9-42. DOI: 10.1002/jhbp.596.
- [39] Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(5):639-646. DOI: 10.1111/1756-185X.13088.
- [40] 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[J]. Medicine, 2012, 91(1): 49-56. DOI: 10.1097/MD. 0b013e3182433d77.
- [41] Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(9): 2295-2306. DOI: 10.1038/ajg.2009.325.
- [42] Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(6): 1000-1008. DOI: 10.1093/rheumatology/kev438.
- [43] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312049.
- [44] Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(8): 955-964. DOI: 10.1007/s00535-016-1302-1.
- [45] Xin L, Meng QQ, Hu LH, et al. Prediction and management for relapse of type 1 autoimmune pancreatitis after initial steroid treatment: a long-term follow-up from China[J]. Pancreas, 2018, 47(9): 1110-1114. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001147.
- [46] Peng Y, Li J, Zhang P, et al. Clinical outcomes and predictive relapse factors of IgG4-related disease following treatment: a long-term cohort study[J]. J Intern Med, 2019, 286(5):542-552. DOI: 10.1111/joim.12942.
- [47] Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Outcome of long-term maintenance steroid therapy cessation in patients with autoimmune pancreatitis: a prospective study[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(4): 331-337. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000440.
- [48] Omar D, Chen Y, Cong Y, et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(4): 718-726. DOI: 10.1093/rheumatology/kez380.
- [49] Li J, Peng Y, Zhang Y, et al. Identifying clinical subgroups in IgG4-related disease patients using cluster analysis and IgG4-RD composite score[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1):7. DOI: 10.1186/s13075-019-2090-9.
- [50] Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial[J]. Rheumatology(Oxford), 2019, 58(1):52-60. DOI: 10.1093/rheumatology/key227.
- [51] Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):65. DOI: 10.1186/s13075-018-1567-2.
- [52] Wang Y, Li K, Gao D, et al. Combination therapy of leflunomide and glucocorticoids for the maintenance of remission in patients with IgG4-related disease: a retrospective study and literature review[J]. Intern Med J, 2017, 47(6):680-689. DOI: 10.1111/imj.13430.
- [53] Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):6195. DOI: 10.1038/s41598-017-06520-5.
- [54] Zhang P, Gong Y, Liu Z, et al. Efficacy and safety of iguratimod plus corticosteroid as bridge therapy in treating mild IgG4-related diseases: a prospective clinical trial[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(8): 1479-1488. DOI: 10.1111/1756-185X.13633.
- [55] Hong X, Zhang YY, Li W, et al. Treatment of immunoglobulin G4-related sialadenitis: outcomes of glucocorticoid therapy combined with steroid-sparing agents[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 12. DOI: 10.1186/s13075-017-1507-6.

- [56] Wang Y, Zhao Z, Gao D, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: a randomized clinical trial[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(6): 1513-1520. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.010.
- [57] Liu Y, Zeng Q, Zhu L, et al. Relapse predictors and serologically unstable condition of IgG4-related disease: a large Chinese cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(8):2115-2123. DOI: 10.1093/rheumatology/kez669.
- [58] 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
- [59] Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo clinic experience[J]. *Gut*, 2013, 62(11): 1607-1615. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886.
- [60] Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6):1755-1762. DOI: 10.1002/art.27435.
- [61] Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10(3): 217-219. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.034.
- [62] Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(5): 820-830. DOI: 10.1093/rheumatology/key397.
- [63] Liu Y, Zhang Y, Bian W, et al. Efficacy and safety of igturimod on patients with relapsed or refractory IgG4-related disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(2): 491-497. DOI: 10.1007/s10067-019-04880-z.
- [64] Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4): R156. DOI: 10.1186/ar4671.
- [65] Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis[J]. *Gut*, 2013, 62(11): 1771-1776. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303617.
- [66] Peng L, Zhang P, Li J, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 103. DOI: 10.1186/s13075-020-02197-w.

·消息·

英国医学杂志(BMJ)中文版医学人文专刊(十二)出版

英国医学杂志(BMJ)中文版医学人文专刊第十二辑如约而至。十二年的坚持,为的是恪守我们的办刊承诺:不仅要与国内医务工作者分享先进的医学知识和理念,更要把对医护人员的关爱传递出去。为了这一承诺,有八十余位同道为本辑专刊的策划、选稿、翻译、评论付出了心血,其中既有医学大咖,也有青年医生;既有社科学者,也有公众代表,可谓群贤毕至,少长咸集。

传递关爱,首先要设身处地的为医护人员着想,了解他们的需求,才能为他们遇到的问题、感到的困惑,提出朋友般的建议。我们相信“Caring for doctors, Caring for patients”。为此,专辑策划、选稿和评论者主要来自一线的临床医护人员,内容也紧贴临床工作。小到夜班时吃什么?工作时穿什么?能不能网上推销产品?要不要跟患者道歉?大到如何改革创新?如何改进医疗质量?如何与患者共建医疗体系?都是医护人员关心的话题。

医学人文最关注的其实就是两个主题:医护人员和患者。没有患者参与的医学人文是不完整的。医务工作者要对患者以诚相待,了解他们的所思所想。本着这个理念,我们选取了从患者视角讨论医患关系的文章,让医护人员了解患者在想什么、在做什么,甚至在画什么……我们没有将这些患者的讲述变成“故事会”,而是将其提炼成有研究支持的可用于临床工作的具体措施,让医护人员在遇到类似的患者和问题时,不会手忙脚乱。

医护人员仅关注个体患者是不够的。患者组织作为患者利益的代表,对争取和保护患者权益、利用医疗资源、支持患者参与诊疗过程及科研工作发挥了重要作用。为了让医务工作者更全面地了解患者组织,我们邀请多方代表以“患者组织发展任重道远”为题,讨论国内患者组织面临的主要问题和挑战,希望借此能促进患者组织健康有序发展。

BMJ中文版医学人文专刊第十二辑还有更多精彩内容等待您去发现!医学人文专刊(十二)订价:25元/册。有意订阅者可联系BMJ中文版编辑部,电话:010-51322158;电子邮箱:cmabmj@cma.org.cn或cmabmj@cmaph.org。或扫描微信二维码,线上订购。

英国医学杂志中文版编辑部