

# IgG4 相关眼病生物标记物的研究进展

## Research Progress of IgG4-related Eye Disease Biomarkers

李培 董薇莉

Pei Li Weili Dong

承德医学院附属医院眼科 中国·河北 承德 067000

Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要:** IgG4 相关性疾病是新定义的多器官性疾病, 当该病累及到眼部时, 称为 IgG4 相关眼病, 主要累及泪腺、软组织、眼外肌、眼睑、视神经等部位, 根据受累部位不同而临床表现多样, 给诊断及治疗带来较大困难。因此, 研究 IgG4 相关眼病的发病机制以及寻找该病的生物标记物可提高对该病的认识, 为其诊断及治疗带来较大帮助, 论文对 IgG4 相关眼病的生物标记物做一综述。

**Abstract:** IgG4-related disease is a newly defined multiorgan disease, when the disease affects the eye, called IgG4-related eye disease, mainly involving the lacrimal gland, soft tissue, extraocular muscles, eyelid, optic nerve and other parts, the clinical manifestations vary according to the site of involvement, difficulties in diagnosis and treatment. Therefore, studying the pathogenesis of IgG4-related eye disease and finding biomarkers of the disease can improve understanding of the disease, to bring great help to its diagnosis and treatment, this paper reviews the biomarkers of IgG4-related eye diseases.

**关键词:** IgG4; IgE; 生物标记物

**Keywords:** IgG4; IgE; biomarker

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i3.6676

## 1 引言

IgG4 相关性疾病 (Immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 是新定义的疾病, 该疾病可侵犯多个器官、多个系统, 可引起受累组织淋巴细胞、浆细胞增生, 从而引起受累器官的肿大。当 IgG4 相关性疾病累及到眼部时, 称为 IgG4 相关眼病 (IgG4-related ophthalmic disease, IgG4-ROD), 眼部受累约占 4%~34%, IgG4 相关性眼病可累及泪腺、眼外肌、眼眶软组织、海绵窦、巩膜、脉络膜、结膜、鼻泪管等, 目前关于该病确切的发病机理尚不清楚, 有多种假说, 如免疫系统功能紊乱假说、炎症反应假说、过敏机制假说、遗传因素假说<sup>[1]</sup>。因此, 研究该病可能的发病机理、寻找潜在的生物标记物, 为 IgG4 相关眼病的诊断以及治疗提供新思路是当务之急。

## 2 免疫功能紊乱相关生物标记物

### 2.1 IgG4

IgG4 是 IgG 的 1 个亚型, 主要由浆细胞产生, 仅占 IgG 的 4%, 血清中 IgG4 的水平升高是 IgG4 相关眼病的特征表现已被大家所熟知。IgG4-RD 的发病与 Th2 表达升高导致免疫调节系统的功能紊乱有关, 升高的 Th2 淋巴细胞导致 B 细胞的激活, 促进 B 细胞产生 IgG4, 因此可见到 IgG4-RD 中 IgG4 的表达增高<sup>[1]</sup>。在一项研究中发现 IgG4 相关眼病与非 IgG4 相关眼病相比, IgG4 在 IgG4 相关眼病的表达明显升高<sup>[2]</sup>。病理诊断是 IgG4 相关眼病泪腺病变诊断的金标准。在组织学上, 与干燥综合征患者的泪腺相比, IgG4 相关眼病泪腺病变的组织中 IgG4+ 浆细胞的数量明显增加<sup>[3]</sup>, 且 IgG4 相关眼病泪腺病变的患者血中 IgG4 的水平更高<sup>[2]</sup>。

【作者简介】李培 (1993-), 女, 中国河南周口人, 在读硕士, 住院医师, 从事眼眶疾病研究。

IgG4的水平与IgG4相关疾病患者受影响器官的数量呈正相关<sup>[3]</sup>。因此,IgG4可能成为IgG4-ROD泪腺病变的生物标记物,且其水平与受影响器官的数量呈正相关。

## 2.2 BAFF、APRIL

BAFF (b cell activating factor)、APRIL (a proliferation-inducing ligand)属于肿瘤坏死因子超家族成员,二者具有同源性,是介导免疫调节的重要因子,二者的异常表达可导致各种疾病发生。BAFF、APRIL通过BAFF-R、TACI、BCMA介导B细胞的成熟和存活,BAFF过度表达的转基因小鼠显示成熟B细胞数量增加、高球蛋白血症和淋巴器官增大,导致自身免疫性疾病的发生<sup>[4]</sup>。IgG4相关疾病患者的单核细胞通过核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体和Toll样受体(TLR)的刺激可产生BAFF,BAFF、APRIL有助于非特异性免疫球蛋白类开关重组,B细胞中IgG4开关重组的诱导依赖于BAFF<sup>[3]</sup>,Kiyama K等通过检测IgG4相关疾病患者及健康人群外周血中BAFF、APRIL的水平发现,IgG4相关疾病患者的外周血中BAFF、APRIL的水平明显高于健康人群<sup>[5]</sup>。这可能与BAFF、APRIL参与IgG4相关疾病的发生发展相关,病变侵犯到眼部时称为IgG4相关眼病,因此BAFF、APRIL可能成为IgG4相关眼病的潜在生物标记物。

## 2.3 CD20

有学者对IgG4相关眼病的患者组织进行免疫组织化学染色发现淋巴浆细胞CD20阳性<sup>[1]</sup>。利妥昔单抗是CD20消耗剂,给予5例耐类固醇药物的IgG4相关眼病的患者利妥昔单抗,经随访33个月发现无患者复发,说明利妥昔单抗对耐类固醇药物的IgG4相关眼病患者的治疗具有明显的效果。因此,患IgG4相关眼病且对类固醇耐药的患者可给予利妥昔单抗治疗<sup>[6]</sup>。且在难治性病例中有效率达到90%<sup>[7]</sup>,但利妥昔单抗发挥作用的机制目前尚不清楚,但组织学发现CD20阳性可能是IgG4相关眼病的生物标记物。

## 3 炎症因素相关生物标记物

### 3.1 活化诱导的胞苷脱氨酶(AID)

AID属于腺苷脱氨酶,生理状态下AID受到严格控制,仅在生发中心被激活的B细胞中表达,处于一种稳态,当平衡被打破后AID可以修饰核苷酸,导致各种突变。通过使用免疫组织化学染色、实时定量聚合酶链反应(qPCR)发现,IgG4相关疾病中的涎腺炎中的AID明显高于正常颌下腺中的AID,可推测出,AID参与了IgG4相关疾病的发病机制。免疫组织化学染色发现,IgG4相关眼病、IgG4+边缘区淋巴瘤中AID的表达均高于IgG4-边缘区淋巴瘤<sup>[8]</sup>。因此,AID可能参与了IgG4相关眼病的发病。

### 3.2 cc-趋化因子配体18(CCL18)

CCL18是一种促炎因子,广泛在单核/巨噬细胞和树突状细胞上表达,是慢性炎症疾病中表达量最高的趋化因

子之一,CCL18可通过巨噬细胞促进组织的纤维化。研究表明,与健康人群相比,CD163(M2巨噬细胞标记物)在IgG4相关眼病泪腺病变中强烈表达<sup>[9]</sup>。因此,CCL18可成为IgG4相关眼病泪腺病变的生物标记物。

## 4 过敏性因素相关生物标记物

### 4.1 IgE、嗜酸性粒细胞

过敏性免疫反应可由Th2细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)诱导,促进IgE、嗜酸性粒细胞的产生,所以,有学者提出了IgG4相关疾病与IgE、嗜酸性粒细胞增多有关的学说<sup>[10,11]</sup>。在一项关于IgG4相关疾病的大型、单中心队列研究中发现,30%~50%的IgG4相关疾病患者有过敏、嗜酸性粒细胞增多或血清IgE(sIgE)水平增高病史<sup>[12]</sup>。在IgG4-ROD泪腺病变血清中,可观察到IgE以及嗜酸性粒细胞的水平升高且两者表达量呈正相关<sup>[13]</sup>。通过检查9例IgG4相关眼病泪腺病变患者血清中IgE、嗜酸性粒细胞的水平发现:9例患者IgE的水平均升高,5例患者嗜酸性粒细胞的水平升高,因此IgE、嗜酸性粒细胞增多可能会成为IgG4相关眼病泪腺病变的生物标记物。

### 4.2 肥大细胞

I型过敏反应通常是机体接触过敏原后产生IgE抗体引起的,IgE抗体与肥大细胞上的受体结合,使肥大细胞发生反应,而产生脱颗粒和释放组胺、TGF- $\beta$ <sup>[11]</sup>。肥大细胞产生的关键是二者的结合,IgE的慢性升高可诱导肥大细胞上FceRI的上调,从而抑制肥大细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。在对IgG4相关疾病患者的胆道、胰腺行免疫组织化学染色后发现,IgG4相关疾病患者的病理组织中IL-35的表达明显高于健康对照组,IL-9的产生增加对IL-35促进幼稚CD4+T细胞分化为Th9细胞有重要作用,IL-9通过促进肥大细胞的增殖、抑制其凋亡引起过敏反应的发生<sup>[15]</sup>。因此,组织中肥大细胞表达增多可能诊断IgG4-RD的标记物。

## 5 遗传因素相关生物标记物

KLF7、FRMD4B、LOC101928923、MPPED2。

已经有学者研究证明IgG4-RD的发生与基因遗传有关,Oguchi T等通检测日本患者IgG4-ROD泪腺病变、唾液腺病变患者静脉血全基因组关联研究中发现,患者血液中KLF7、FRMD4B、LOC101928923和MPPED2的表达较正常组高<sup>[16]</sup>。证明了IgG4-ROD泪腺的病变与这四种基因的异常表达有关。所以,KLF7、FRMD4B、LOC101928923、MPPED2这四个基因的水平升高,可能会成为诊断IgG4-ROD泪腺病变的生物标记物。

## 6 结语

目前国际学者多从自身免疫、过敏、炎症以及遗传中的某一方面来对IgG4相关眼病的生物标记物进行研究,然而

IgG4相关眼病的发生通常是多种致病因素共同作用的结果。因此,未来应从多方位、多角度、多层次来研究该病的生物标记物,以求为该病的诊断提供新的思路,以及对其治疗提供新的靶点。

### 参考文献

- [1] Derzko-Dzulynsky, Larissa. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa[J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2017,28(6):617-622.
- [2] Zhao Z ,Mou D, Wang Z, et al. Clinical features and relapse risks of IgG4-related ophthalmic disease: a single-center experience in China[J]. *Arthritis Research & Therapy*,2021,23(1):98.
- [3] Hiroto Tsuboi, Fumika Honda, Hiroyuki Takahashi, et al. Pathogenesis of IgG4-related disease.Comparison with Sjogren's syndrome[J]. *Mod Rheumatol*, 2020,30(1):7-16.
- [4] Magliozzi, R., D. Marastoni, M. Calabrese. The BAFF/APRIL system as therapeutic target in multiple sclerosis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(11):1135-1145.
- [5] Kiyama K, D Kawabata, Y Hosono. Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance[J]. *Arthritis research & therapy*, 2012,14(2):86.
- [6] Wu A, Andrew N H, Tsirbas A, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases[J]. *Eye*, 2014,29(1):122-128.
- [7] Kim, S J, Lee S U, Kang M S, et al. IgG4-related disease presenting as recurrent scleritis combined with optic neuropathy[J]. *BMC Ophthalmol*,2021,21(1):5.
- [8] Nishikori A, Nishimura Y, Shibata R, et al. Upregulated Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma with IgG4-Positive Cells[J]. *International journal of molecular sciences*,2021,22(8):4083.
- [9] Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz' s disease[J]. *Clinical Immunology*,2015,156(1):9-18.
- [10] Torre E D, Mattoo H, Mahajan V S, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease[J]. *Allergy*,2014,69(2):269-272.
- [11] Michailidou D, Schwartz D M, Mustelin T, et al. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021,12:693192.
- [12] Mohapatra S, Charilaou P, Sharma A, et al. Significance of peripheral eosinophilia for diagnosis of IgG4-related disease in subjects with elevated serum IgG4 levels[J]. *Pancreatology*,2020,20(1):74-78.
- [13] Zhou J, Peng Y, Peng L, et al. Serum IgE in the clinical features and disease outcomes of IgG4-related disease: a large retrospective cohort study[J]. *Arthritis research & therapy*,2020,22(1):255.
- [14] Culver E L, Sadler R, Bateman A C, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease[J]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*,2017,15(9):1444-1452.
- [15] Zhang J, Lian M, Li B, et al. Interleukin-35 Promotes Th9 Cell Differentiation in IgG4-Related Disorders: Experimental Data and Review of the Literature[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*,2021,60(1):132-145.
- [16] Hsieh S C, Shen C Y, Liao H T, et al. The Cellular and Molecular Bases of Allergy, Inflammation and Tissue Fibrosis in Patients with IgG4-related Disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2020,21(14):5082.