

甲状腺疾病专题

· 综述 ·

IgG4 相关性甲状腺疾病新进展

张小改 陈国芳 徐书杭 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院内分泌科; 国家中医药管理局瘰病证治重点研究室 210028

通信作者: 陈国芳, Email: chenguofang9801@126.com; 刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 IgG4 相关性甲状腺疾病 (IgG4-RTD) 包括 Riedel 甲状腺炎 (RT)、桥本甲状腺炎纤维样变型、IgG4 相关性桥本甲状腺炎 (IgG4-RHT) 及伴高 IgG4 血症的 Graves 病。此外, IgG4 可能与甲状腺癌发病有关。IgG4-RTD 的发病机制尚不清楚, 其诊断主要依据血 IgG4 水平和组织病理学检查。糖皮质激素是 RT 一线治疗方案, 对于糖皮质激素不能诱导缓解及存在治疗禁忌证者, 可单独或联合免疫抑制剂及生物抑制剂治疗。IgG4-RHT 和伴高 IgG4 血症 Graves 病的治疗, 仍以甲状腺激素替代和抗甲状腺药物治疗为主。

【关键词】 IgG4; IgG4 相关性甲状腺疾病; 里德尔甲状腺炎

基金项目: 国家自然科学基金 (81800756); 江苏省六大人才高峰 (WSN-035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191011-10027

Update of IgG4-related thyroid diseases Zhang Xiaogai, Chen Guofang, Xu Shuhang, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine; Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of TCM Syndrome & Treatment of Yingbing of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Chen Guofang, Email: chenguofang9801@126.com; Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 IgG4-related thyroid disease (IgG4-RTD) includes Riedel's thyroiditis (RT), fibrosing variant of Hashimoto's thyroiditis, IgG4 related Hashimoto's thyroiditis (IgG4-RHT), and Graves' disease with elevated serum IgG4. In addition, IgG4 may involve in the onset of thyroid cancer. The pathogenesis of IgG4-RTD is unclear, and its diagnosis is mainly based on the levels of serum IgG4 and histopathology. Glucocorticoid is the first-line treatment for RT, and for patients who cannot receive remission or have contraindications to glucocorticoids, immunosuppressants and biological inhibitors can be administrated alone or in combination with glucocorticoids. However, the therapy of IgG4-RHT and Graves' disease with elevated serum IgG4 still depend on thyroid hormone replacement and antithyroid therapy.

【Key words】 IgG4; IgG4-related thyroid disease; Riedel's thyroiditis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800756); Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province (WSN-035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191011-10027

IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 是一种以 IgG4⁺ 浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎为主要病理特征的全身免疫性疾病, 几乎可累及全身所有组织和器官。IgG4 相关的内分泌疾病较为罕见, 其中甲状腺是最常受累的器官。然而, IgG4 相关性甲状腺疾病 (IgG4-RTD) 作为一种新的疾病实体, 国内相

关流行资料十分有限, 以致临床医师及学者对其临床特征、诊断和治疗的认识度较低。因此, 本文将对 IgG4-RTD 临床特征、诊断和治疗的最新进展作一综述。

1 IgG4-RD

IgG4-RD 是一类新认识的疾病谱, 是由免疫介

导的、累及多器官的、对糖皮质激素敏感的纤维炎性疾病^[1]。2001 年 Hamano 等^[2]发现自身免疫性胰腺炎患者血 IgG4 水平升高并对糖皮质激素治疗敏感。2003 年, Kamisawa 等^[3]首次提出“IgG4 相关性自身免疫疾病”的概念。2010 年, 学者们对该类疾病达成共识, 将其正式命名为 IgG4-RD, 认为其是一类淋巴增殖性疾病, 主要表现为血 IgG4 水平升高和 IgG4⁺ 淋巴浆细胞多器官浸润, 且合并受累器官纤维化、硬化及器官功能障碍^[4]。随着研究的深入, 该疾病谱不断增加, 几乎可以累及所有组织和器官, 米库利兹病、Küttner 肿瘤、纤维性纵膈炎、肥厚性硬脑膜炎、腹膜后纤维化、Riedel 甲状腺炎 (RT) 等既往被认为是独立疾病的病症也被归属于该疾病谱^[1]。

2 IgG4-RTD

2005 年, 有学者发现自身免疫性胰腺炎患者合并甲状腺功能减退症及甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 的阳性率更高, 促进了对 IgG4-RTD 的研究^[5]。目前, 已知的 IgG4-RTD 包括 RT、桥本甲状腺炎纤维样变型 (FVHT)、IgG4 相关性桥本甲状腺炎 (IgG4-RHT) 和伴高 IgG4 血症的 Graves 病 4 种类型^[6]。

2.1 RT RT 于 1896 年由 Riedel^[7]首次报道, 是一种以甲状腺及其周围组织广泛纤维化为特征的慢性纤维炎性病变, 可突破甲状腺包膜侵犯邻近组织和器官。RT 较为罕见, 发病率为 1.06 例/10 万人^[8], 常见于女性, 有研究显示, 女性比例达 5/6^[9]。

RT 因甲状腺组织的广泛纤维化及甲状腺外器官的受累, 被认为是与 IgG4-RD 关系最密切的甲状腺疾病。临床上, RT 主要表现为质硬的甲状腺肿物形成, 突破被膜并侵犯邻近组织和器官, 导致局部压迫而出现喘鸣、吞咽困难、声音嘶哑等症状^[9-10]。RT 患者更容易合并甲状腺功能减退症, 近期, 在两项均纳入了 6 例 RT 患者的研究中, 伴甲状腺功能减退症的比例分别为 5/6 和 4/5^[9, 11]。此外, 其中一项研究, 有 3/6 患者合并甲状腺外器官受累, 分别为眼眶假瘤 (1/6) 和腹膜后纤维化 (2/6)^[11]。当病变累及甲状旁腺时, 可导致其功能减退^[12]。尽管高 IgG4 血症是 IgG4-RD 重要的血清学特征, 但几乎所有 RT 均未伴血 IgG4 水平升高。

2010 年 Dahlgren 等^[13]提出了 RT 的组织学诊断标准: (1) 涉及部分或全部甲状腺的纤维炎性反应过程。(2) 纤维病变延伸至周围解剖结构中。(3) 阻塞性静脉炎。(4) 无巨细胞、淋巴滤泡、肿瘤细胞

或肉芽肿的炎性细胞浸润。(5) 无恶性肿瘤等。与 IgG4-RD 典型病理特征 (席纹状纤维化和闭塞性静脉炎) 存在部分重叠。此外, 2015 年, Takeshima 等^[14]对 2 例 RT 患者的组织进行免疫染色, 结果显示存在 IgG4⁺ 浆细胞浸润、IgG4⁺ 浆细胞/HPF 和 IgG4⁺/IgG⁺ 浆细胞比值分别为 43%、13% 和 20%、<5%, 部分符合 IgG4-RD。2018 年报道了 1 例女性 RT 患者, 其组织病理显示淋巴浆细胞浸润、严重纤维化和静脉炎, IgG4 免疫染色显示 IgG4⁺ 浆细胞 12 个/HPF 和 IgG4⁺/IgG⁺ 浆细胞比值为 25%^[10]。上述结果进一步支持 RT 可能与 IgG4-RD 相关, 但目前病理组织中是否存在 IgG4⁺ 浆细胞浸润并没有纳入 RT 的诊断标准, IgG4 相关指标在 RT 的诊断及治疗中的作用还需更多的临床证据支持。

2.2 IgG4-RHT HT 以甲状腺弥漫性肿大和自身抗体水平升高为特征, 是最常见的自身免疫性甲状腺疾病, 多发于女性。病理上, HT 以广泛淋巴浆细胞浸润为主要特征, 同时可见生发中心形成、滤泡细胞嗜酸性改变和甲状腺滤泡消失, 与 IgG4-RD 存在相似之处。Li 等^[15]根据 IgG4 免疫染色结果 (以 IgG4⁺ 浆细胞 >20 个/HPF, IgG4⁺/IgG⁺ 浆细胞 >30% 为标准) 首次将 HT 分为 IgG4 相关性 HT 和非 IgG4 相关性 HT。此后, 关于 IgG4-RHT 临床和病理特征的研究不断深入。

Jokisch 等^[16]根据组织病理和 IgG4 免疫染色结果诊断了 24/191 例 IgG4-RHT, 发现其病理特征与 IgG4-RD 有重叠之处, 也有其器官特异之处, 主要表现为淋巴浆细胞弥漫性浸润, 显著纤维化, 但无闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞积累。与 IgG4-RD 多器官受累特征不同的是, IgG4-RHT 的病变局限于甲状腺局部, 无其他组织器官受累。

IgG4-RHT 的诊断依赖于术后病理及免疫染色结果, 术后 HT 中, IgG4-RHT 诊断率达 12.6% ~ 42.4%^[17]。其发病率的差异可能与 IgG4⁺ 浆细胞诊断界值不同有关。然而, 由于临床上大部分 HT 患者不需要手术治疗, 其实际发病率可能远低于报告率。临床特征上, 首先, IgG4-RHT 的女/男发病比例较非 IgG4-RHT 显著降低^[16, 18]。其次, IgG4-RHT 患者发病年龄更小, 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、TgAb 水平更高^[18]。再者, IgG4-RHT 患者较非 IgG4-RHT 患者术前病程更短, 病情进展更快, 更容易进展为甲状腺功能减退症, 甲状腺超声多见弥漫性低回声改变^[18]。此外, IgG4-RHT 患者的血

IgG4 水平,尤其是TPOAb、TgAb特异性的IgG4水平可能高于非IgG4-RHT患者^[18-19]。

2.3 FVHT FVHT 是 HT 中比较少见的亚型,以甲状腺组织质硬且迅速增大,导致局部压迫为主要临床表现,其组织病理学诊断标准为:(1)1/3 以上甲状腺实质纤维化。(2)其余甲状腺组织呈现典型的 HT 改变^[20]。

Deshpande 等^[21]比较了 28 例 HT 和 9 例 FVHT 患者的临床和组织病理学特征,结果显示,FVHT 患者合并甲状腺功能减退症的比例更高,病变组织中 IgG4⁺浆细胞数和 IgG4⁺/IgG⁺浆细胞均显著高于 HT 患者。组织病理结果显示,FVHT 患者的甲状腺组织呈现一种特别的小叶模式,即小叶由白细胞和炎性纤维细胞分割,类似 IgG4-RD 患者的纤维化表现。但所有病例均未突破包膜。基于此,Deshpande 等认为 FVHT 可能属于 IgG4-RD 谱。

但是,FVHT 和 IgG4-RHT 可能是两种不同的疾病实体。Li 等^[18]发现,尽管 86% 的 IgG4-RHT 患者符合 FVHT 的诊断,但在非 IgG4-RHT 患者中也有 38% 的患者满足 FVHT 诊断。相似的,Jokisch 等^[16]研究显示,IgG4-RHT 和非 IgG4-RHT 中 FVHT 的诊断率分别为 96% 和 18%,FVHT 和 IgG4-RHT 临床和病理特征并未完全重叠。

2.4 伴高 IgG4 血症 Graves 病 为探究 IgG4-RD 与 Graves 病之间的关系,Takeshima 等^[22]检测了 109 例 Graves 病患者血 IgG4 水平,结果发现血 IgG4 > 135 mg/dl 的患病率为 6.4%,略低于笔者的研究结果(8.77%)^[23]。并且该研究及后续研究发现,血 IgG4 水平升高者年龄更大,甲状腺超声低回声评分更高,对抗甲状腺药物更敏感,更容易进展为甲状腺功能减退症^[22,24]。笔者研究发现,伴高 IgG4 血症患者病情更重,所需药物剂量更大,可能与患者甲状腺低回声病变不明显(及纤维化程度低)有关^[23]。尽管 Takeshima 等^[22]发现,血 IgG4 水平与促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 水平呈显著正相关,然而,大部分研究均显示,血 IgG4 升高者的 FT₃、FT₄、促甲状腺激素、TRAb、甲状腺体积、吸烟史、自身免疫性疾病史等与非血 IgG4 升高者组间差异没有统计学意义^[23-26]。

Yu 等^[27]发现,合并 Graves 眼病的患者血 IgG4、IgG4/IgG、TRAb 水平显著高于未合并 Graves 眼病患者,血 IgG4 水平升高不仅是 Graves 眼病发生的独立危险因素,血 IgG4、IgG4/IgG 升高还与 Graves 眼病的

活动程度和严重程度相关。由于 Graves 眼病的临床表现及影像学表现与 IgG4 相关性眼病 (IgG4-ROD) 相似,应当注意与之鉴别。IgG4-ROD 以双侧泪腺无痛性肿大、血 IgG4 水平升高、双侧泪腺淋巴组织增生和纤维化为特征,不伴有甲状腺功能异常和 TRAb 水平升高^[28]。但中、重度 Graves 眼病与 IgG4-ROD 均首选糖皮质激素治疗。

然而,支持上述临床数据的组织病理学证据十分有限。Nishihara 等^[29]发现,1 484 例术后 Graves 病患者中,仅有 0.74% 的患者组织病理学呈现弥漫的淋巴浆细胞浸润,仅有 1 例治疗后转变为甲状腺功能减退症的患者见显著纤维化,且所有病例均未见闭塞性静脉炎表现。因此,IgG4 与 Graves 病之间的关系仍需要进一步探讨。

3 IgG4 与甲状腺癌

IgG4 和 IgG4⁺浆细胞在各种肿瘤微环境中发挥免疫抑制作用,可能与恶性肿瘤的发生有关。Tasli 等^[30]研究发现,IgG4-RHT 患者患甲状腺乳头状癌 (PTC) 的风险增加,该研究根据病理将 59 例 HT 患者分为 IgG4-RHT 组 (21 例) 和非 IgG4-RHT 组 (38 例),结果发现,前者合并 PTC 的比例显著高于后者 (76% 比 37%, $P < 0.004$)。相似的,Yu 等^[31]分析了 18 例 HT 患者、48 例 HT 合并 PTC 患者及 18 例 PTC 患者的临床及病理特征,结果显示,HT + PTC 组不仅 IgG4-RHT 发生率显著高于 HT 组 (35.4% 比 5.6%),且 IgG4⁺浆细胞浸润率也显著高于 HT 组和 PTC 组 ($P = 0.015, 0.003$),即 IgG4-RHT 患者更易合并 PTC。该团队进一步将 HT + PTC 组分为 IgG4-RHT 合并 PTC 组和非 IgG4-RHT 合并 PTC 组,发现前者淋巴结转移率更高 (41.2% 比 12.9%, $P = 0.026$)、肿瘤直径较大 [(1.7 ± 0.8) cm 比 (1.2 ± 0.6) cm, $P = 0.010$],但在多灶性、TNM 分期及危险分级等方面差异无统计学意义,提示 IgG4-RHT 合并 PTC 者预后可能较差。此外,血清学显示,HT + PTC 组、PTC 组的血 IgG4、TgAbIgG4、TgAbIgG4/TgAbIgG 均较 HT 组明显升高,且 IgG4-RHT 合并 PTC 者亦较非 IgG4-RHT 合并 PTC 者的 TgAbIgG4、TgAbIgG4/TgAbIgG 显著升高,因此推测血 TgAbIgG4 水平可能与 PTC 风险增加有关。

4 IgG4-RTD 的诊断

4.1 组织病理学 2011 年国际病理会议提出了 IgG4-RD 的综合诊断标准:(1)单个或多个器官特征性弥漫/局部肿胀或肿块。(2)血 IgG4 水平升高

(≥ 135 mg/dl)。(3) 组织病理:①显著淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化;②IgG4⁺/IgG⁺浆细胞 $>40\%$ 和IgG4⁺浆细胞 >10 个/HPF。同时满足(1)+(2)+(3)时,“确诊”IgG4-RD;满足(1)+(3)时,“拟诊”IgG4-RD;满足(1)+(2)时,“疑诊”IgG4-RD^[32]。并提出不同器官应该具有不同的IgG4⁺浆细胞计数标准,但目前尚无甲状腺特异性的IgG4⁺浆细胞诊断界值。值得注意的是,目前,IgG4-RT的诊断仍以Dahlgren等^[13]提出的RT病理标准为主,其中甲状腺外表现最为可靠,而IgG4尚未纳入其诊断标准之中。其次,病理上,IgG4-RHT以滤泡间纤维化为主,而非IgG4-RHT以小叶间纤维化为主。

4.2 实验室检查 血IgG4是IgG4-RD最典型的血清学标志物,但其用于诊断的敏感性和特异性均比较欠缺。即血IgG4水平升高不一定是IgG4-RD,血IgG4水平正常也不能排除IgG4-RD,因此血IgG4水平仅用于筛查而不能作为独立的诊断标准^[33]。对于IgG4-RTD同样如此,在IgG4-RT患者中鲜有报道血IgG4水平升高者,而IgG4-RHT患者中也仅有部分血IgG4水平升高^[34]。外周血浆母细胞、浆细胞同样可作为诊断及判断预后的标志物,在IgG4-RD患者中显著升高,并且与血IgG4、IgG4/IgG及受累器官数呈正相关^[35]。遗憾的是,这一技术目前还未普及。然而,2019年的一项系统回顾发现,IgG2、血清可溶性白细胞介素-2受体和CC-趋化因子配体18等或可作为诊断和预测治疗反应的新指标^[36]。但上述指标在IgG4-RTD中的意义有待进一步验证。

4.3 影像学检查 尽管缺乏特异性,影像学检查或可辅助IgG4-RTD的诊断。由于IgG4-RHT纤维化及滤泡萎缩的程度更高,在超声成像中呈现弥漫性低回声改变,而非IgG4-RHT则表现弥漫性粗回声表现。RT在CT上呈现浸润性低密度肿块,在MRI T₁和T₂图像上表现为低信号^[37]。CT和MRI尚可辅助鉴别甲状腺恶性肿瘤及监测病情变化。

5 IgG4-RTD 的治疗

IgG4-RTD的治疗与IgG4-RD基本一致。除RT外,尚无证据支持糖皮质激素和免疫抑制剂作为IgG4-RTD的常规治疗,治疗上仍以调整和恢复甲状腺功能状态,密切随访,减少甲状腺功能波动对身体的危害为主。

5.1 糖皮质激素 目前,尚无IgG4-RD的治疗指南,糖皮质激素是所有活动的、未治疗且无治疗禁忌证患者的首选方案。日本学者建议,以泼尼松0.5~

0.6 mg/(kg·d)起始治疗,维持2~4周,再根据临床表现、实验室及影像学检查结果,每1~2周减量5 mg,2~3个月内减至维持剂量2.5~5 mg/d,并维持治疗6~12个月^[38]。尽管几乎所有的IgG-RD对糖皮质激素治疗有效,但目前尚无统一的指南推荐。

当涉及甲状腺时,糖皮质激素是治疗RT的主要药物,可改善呼吸、吞咽困难,缩小甲状腺体积,降低硬度。一项纳入21例RT患者的研究中,有13例患者接受了糖皮质激素治疗,平均起始剂量为73 mg,平均治疗时间为163周^[39]。2018年的一项研究报道了6例RT,其中4例患者接受糖皮质激素单药或联合他莫昔芬治疗,虽然起始剂量及减量方案存在明显的个体差异,但所有患者均对治疗有效^[9]。此外,有3例患者伴甲状腺功能减退症,同时予左甲状腺素钠替代治疗。对于IgG4-RHT及血IgG4水平升高的Graves病患者,由于缺乏相关临床证据,暂不推荐糖皮质激素作为其首选治疗,临床上仍以恢复甲状腺功能状态为主。与Graves眼病一致,糖皮质激素也是IgG4阳性Graves眼病患者的首选治疗。2016年有学者报道了2例IgG4阳性Graves眼病患者,经糖皮质激素及抗甲状腺药物治疗后,眼部症状显著改善^[40]。

5.2 免疫抑制剂 对于存在激素抵抗及复发的患者,可单独或联合使用免疫抑制剂。研究报道,硫唑嘌呤、霉酚酸酯、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、他克莫司和环磷酰胺均可用于IgG4-RD的治疗,但其有效性仍待进一步验证^[41]。利妥昔单抗(RTX)启动介导B细胞溶解的免疫反应是治疗IgG4-RD的有效方法之一。一项前瞻性研究给予30例IgG4-RD患者每次1 000 mg的RTX治疗共两次,间隔期为15 d,结果显示,治疗应答率达97%,6和12个月时的完全缓解率分别为47%和40%^[42]。Soh等^[43]报道了1例糖皮质激素和三苯氧胺治疗无效的RT,予每月1次1 000 mg的RTX治疗,共3次后甲状腺外肿块明显缩小,症状明显改善。因此,对于难治性RT,可考虑RTX治疗。

5.3 生物抑制剂 已有报道他莫昔芬用于糖皮质激素复发及有治疗禁忌证的患者。Falhammar等^[9]的研究中,有4例RT患者采用他莫昔芬治疗,起始剂量为20~40 mg/d,其中2例患者联合激素治疗,1例患者因糖尿病首选他莫昔芬治疗,所有患者均治疗有效。然而,其中1例女性患者使用他莫昔芬3个月后出现了抑郁,考虑药物所致而停用。

5.4 手术 当甲状腺病变导致严重呼吸、吞咽困难,声音嘶哑等压迫症状时可考虑手术治疗。但由于 RT 纤维化病变常侵犯周围组织,导致手术难度较大,因此,手术主要以姑息性切除缓解压迫症状为主^[39]。

尽管,近年来涉及 IgG4-RTD 的研究逐渐增多,但因其临床表现的异质性及罕见性,学者对 IgG4-RTD 临床特征的认识仍然不足,关于其诊断和治疗经验仍十分匮乏,且无统一的标准和共识。未来,亟需更多大样本、前瞻性的研究来进一步阐明 IgG4-RTD 临床及病理特征,为其临床诊断和治疗体系的构建提供依据和支持。

参 考 文 献

- [1] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. Lancet, 2015, 385(9976): 1460-1471. DOI: 10. 1016/S0140-6736(14) 60720-0.
- [2] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 732-738. DOI: 10. 1056/NEJM00103083441005.
- [3] 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.
- [4] Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders[J]. Pathol Int, 2010, 60(4): 247-258. DOI: 10. 1111/j. 1440-1827. 2010. 02524. x.
- [5] Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(6): 1052-1057. DOI: 10. 1007/s10620-005-2703-9.
- [6] Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases[J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(4): 231-239. DOI: 10. 1159/000452623.
- [7] Riedel BM. Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse[J]. Verh Dtsch Ges Chir, 1896, 25: 101-105.
- [8] Hay ID. Thyroiditis: a clinical update[J]. Mayo Clin Proc, 1985, 60(12): 836-843. DOI: 10. 1016/S0025-6196(12)64789-2.
- [9] Falhammar H, Juhlin CC, Barner C, et al. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes[J]. Endocrine, 2018, 60(1): 185-192. DOI: 10. 1007/s12020-018-1526-3.
- [10] Simões CA, Tavares MR, Andrade NMM, et al. Does the intensity of IGG4 immunostaining have a correlation with the clinical presentation of Riedel's thyroiditis? [J]. Case Rep Endocrinol, 2018, 2018: 4101323. DOI: 10. 1155/2018/4101323.
- [11] Stan MN, Sonawane V, Sebo TJ, et al. Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(3): 425-430. DOI: 10. 1111/cen. 13238.
- [12] Stan MN, Haglind EG, Drake MT. Early hypoparathyroidism reversibility with treatment of Riedel's thyroiditis[J]. Thyroid, 2015, 25(9): 1055-1059. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0212.
- [13] Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(9): 1312-1318. DOI: 10. 1002/acr. 20215.
- [14] Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, et al. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan[J]. Endocr J, 2015, 62(8): 725-731. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ15-0175.
- [15] Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis[J]. Pathol Int, 2009, 59(9): 636-641. DOI: 10. 1111/j. 1440-1827. 2009. 02419. x.
- [16] Jokisch F, Kleinlein I, Haller B, et al. A small subgroup of Hashimoto's thyroiditis is associated with IgG4-related disease[J]. Virchows Arch, 2016, 468(3): 321-327. DOI: 10. 1007/s00428-015-1893-6.
- [17] 余洋, 卢桂芝, 高莹, 等. IgG4 阳性桥本甲状腺炎[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(5): 381-384. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2017. 05. 016.
- [18] Li Y, Zhou G, Ozaki T, et al. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012, 25(8): 1086-1097. DOI: 10. 1038/modpathol. 2012. 68.
- [19] Zhang J, Zhao L, Gao Y, et al. A classification of Hashimoto's thyroiditis based on immunohistochemistry for IgG4 and IgG[J]. Thyroid, 2014, 24(2): 364-370. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0211.
- [20] Katz SM, Vickery AL Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis[J]. Hum Pathol, 1974, 5(2): 161-170. DOI: 10. 1016/S0046-8177(74)80063-8.
- [21] Deshpande V, Huck A, Ooi E, et al. Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(8): 725-728. DOI: 10. 1136/jclinpath-2011-200485.
- [22] Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, et al. Elevated serum immunoglobulin G4 levels in patients with Graves' disease and their clinical implications[J]. Thyroid, 2014, 24(4): 736-743. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0448.
- [23] 江帆, 陈国芳, 徐书杭, 等. 高 IgG4 水平 Graves 病临床特征研究[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(1): 52-55. DOI: 10. 19538/j. nk2018010114.
- [24] Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, et al. Clinical features of patients with Basedow's disease and high serum IgG4 levels[J]. Intern Med, 2017, 56(9): 1009-1013. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 56. 7824.
- [25] Martin CS, Sirbu AE, Betivou MA, et al. Serum immunoglobulin G4 levels and Graves' disease phenotype[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 478-484. DOI: 10. 1007/s12020-016-1157-5.
- [26] Hiratsuka I, Yamada H, Itoh M, et al. Changes in serum immunoglobulin G4 levels in patients with newly diagnosed Graves' disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(2): 119-124. DOI: 10. 1055/a-0669-9333.
- [27] Yu SH, Kang JG, Kim CS, et al. Clinical implications of immunoglobulin G4 to Graves' ophthalmopathy[J]. Thyroid, 2017, 27(9): 1185-1193. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0126.
- [28] 何志伟, 陈国芳, 刘超. IgG4 相关性眼病的诊治进展[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(10): 30-33. DOI: 10. 19538/j. nk2018100107.
- [29] Nishihara E, Hirokawa M, Ito M, et al. Graves' disease patients with persistent hyperthyroidism and diffuse lymphoplasmacytic infiltration in the thyroid show no histopathological compatibility with IgG4-related disease[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134143. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0134143.
- [30] Taşlı F, Özkök G, Argon A, et al. The role of IgG4(+) plasma cells in the association of Hashimoto's thyroiditis with papillary

- carcinoma[J]. *APMIS*, 2014, 122 (12): 1259-1265. DOI: 10. 1111/apm. 12297.
- [31] Yu Y, Zhang J, Lu G, et al. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (4): 1516-1524. DOI: 10. 1210/jc. 2015-3783.
- [32] 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.
- [33] 陈国芳, 江帆, 刘超. IgG4 相关性疾病: 从认知到展望 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (10): 22-25. DOI: CNKI; SUN; SYNK. 0. 2018-10-00.
- [34] Yu Y, Yu N, Lu G, et al. Hashimoto's thyroiditis with elevated serum IgG4 concentrations is not equivalent to IgG4 Hashimoto's thyroiditis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88 (6): 943-949. DOI: 10. 1111/cen. 13596.
- [35] 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.
- [36] Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, pii: S0049-0172 (19) 30329-4. DOI: 10. 1016/j. semarthrit. 2019. 06. 018.
- [37] Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5 (4): 231-239. DOI: 10. 1159/000452623.
- [38] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49 (6): 961-970. DOI: 10. 1007/s00535-014-0945-z.
- [39] Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008 [J]. *Thyroid*, 2011, 21 (7): 765-772. DOI: 10. 1089/thy. 2010. 0453.
- [40] Takahashi Y, Takahashi E, Hiromatsu Y, et al. Immunoglobulin G4-positive staining of orbital lesions in thyroid eye disease: report of two cases [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28 (5): 893-896. DOI: 10. 3109/14397595. 2016. 1174421.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, et al. Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (9): 3543-3549. DOI: 10. 1210/jc. 2012-4050.

(收稿日期:2019-10-11)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 153 页)

- [3] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J]. *药品评价*, 2017, 14 (17): 5-8, 14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2809. 2017. 17. 001.
- [4] Liu M, Liu SW, Wang LJ, et al. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from 1990 to 2016: findings from the 1990 to 2016, global burden of disease study [J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45 (3): 286-293. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2018. 08. 008.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (Suppl 1): S1-S193.
- [6] Crouse JR, Furberg CD, Espel MA, et al. B-mode ultrasound: a noninvasive method for assessing atherosclerosis [M]. London: Springer, 2007. 1783-1796. DOI: 10. 1007/978-1-84628-715-2_86https://link. springer. com/chapter/10. 1007/978-1-84628-715-2_86.
- [7] Homma S, Hirose N, Ishida H, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians [J]. *Stroke*, 2001, 32 (4): 830-835. DOI: 10. 1161/01. str. 32. 4. 830.
- [8] Xie W, Liang L, Zhao L, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events [J]. *Heart*, 2011, 97 (16): 1326-1331. DOI: 10. 1136/hrt. 2011. 223032.
- [9] Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells; the role of protein kinase C and NAD(P) H-oxidase activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52 (11): 2795-2804. DOI: 10. 2337/diabetes. 52. 11. 2795.
- [10] La Sala L, Mrakic-Spota S, Micheloni S, et al. Glucose-sensing microRNA-21 disrupts ROS homeostasis and impairs antioxidant responses in cellular glucose variability [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 105. DOI: 10. 1186/s12933-018-0748-2.
- [11] 周维, 姚茂箴, 褚志华, 等. 2 型糖尿病合并心功能不全患者血糖波动与高敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24 (10): 902-907. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2016. 10. 06.
- [12] 冯朝彩, 赵占胜, 李丹, 等. 波动性高糖对血管平滑肌细胞增殖及凋亡蛋白表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (11): 897-900.
- [13] 李健, 王珩, 毕兵, 等. 血糖波动对 2 型糖尿病患者凝血功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (18): 5139-5141. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2015. 18. 042.
- [14] Mita T, Otsuka A, Azuma K, et al. Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358 (3): 679-685. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2007. 04. 118.
- [15] Wu N, Shen H, Liu H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression *in vivo* [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 (1): 109. DOI: 10. 1186/s12933-016-0427-0.

(收稿日期:2019-09-25)

(本文编辑:饶颖)