专家论坛

IgG4相关消化道损害的新认识

何雨芩，陈东风
陆军军医大学陆军特色医学中心（大坪医院）消化内科（重庆 400042）

【摘　要】IgG4相关性疾病是一类自身免疫功能紊乱引起，以慢性纤维化炎症为特征的多系统性疾病。IgG4-RD很可能是一种被低估的罕见病，特别是IgG4相关消化道疾病的发病情况研究较少，国内目前没有针对IgG4相关消化道疾病的专家共识或指南。本文将从IgG4相关性疾病的概况、IgG4相关消化道疾病的临床特征、IgG4相关疾病的诊断与治疗进展进行阐述，以期提高临床医生对该病的临床认识。

【关键词】IgG4相关性疾病；免疫功能紊乱；消化道损害
【中图分类号】R57　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.003

New insights into IgG4-related gastrointestinal damage

HE Yuqin, CHEN Dongfeng
Department of Gastroenterology, Army Specialty Medical Center (Daping Hospital), Army Medical University, Chongqing 400042, China

【**Abstract**】IgG4-related disease is a multisystem disease caused by autoimmune dysfunction and characterized by chronic inflammation and fibrosis. IgG4-related disease is likely to be an underestimated rare disease, and the incidence of IgG4-related gastrointestinal disease in particular is poorly studied. Until now, there is no relevant expert consensus or guidance for IgG4-related gastrointestinal disease in China. This article gives an overview of IgG4-related disease and reviews clinical features of IgG4-related gastrointestinal disease and advances in the diagnosis and treatment of IgG4-related disease, in order to improve the understanding of the disease in clinicians.

【**Key words**】IgG4-related disease; Immune dysfunction; Gastrointestinal damage



专家简介：陈东风，陆军军医大学陆军特色医学中心（大坪医院）消化内科及消化内镜中心主任，教授，主任医师，博士研究生导师。现任中华医学会消化病分会常委，全军消化内科专委会副主任委员，中华医学会消化疾病分会整合医学组副组长，中华医学会消化疾病分会消化影像学组副组长，中华医学会肝病分会酒精肝与脂肪肝学组委员，中国医师协会消化病分会委员，中国医师协会内镜专委会委员，中国医师协会胰腺病专委会委员。研究方向主要为消化系统肿瘤、慢性肝病的基础研究与临床诊治、炎症性肠病。近5年来在核心期刊上以第一作者及通讯作者发表论文120余篇，其中SCI论文40余篇。承担国家自然科学基金、国家科技部国家科技支撑计划等课题共11项。任《中华肝脏病杂志》《中华消化杂志》《中华胰腺病杂志》《中华炎症性肠病》等10余部杂志编委。

IgG4相关性疾病（IgG4-related disease，IgG4-RD）是一类新近认识的免疫相关性疾病。在2018年8月我国公布的中国第一批罕见病目录中，IgG4-RD成为121种罕见病中的一种[1]，目前关于IgG4-RD发病率和流行率的数据很少。该病发病原因不明，可能是由机体自身免疫功能紊乱所导致的多系统性慢性炎症性伴纤维化疾病。最初是在自身免疫性胰腺炎患者中有所描述，该病常累及多个器官，如胰腺、胆道、淋巴结、肺、胸膜、肝脏、肾脏等[2]。虽然IgG4-RD发病的确切机制尚不清楚，但一些研究表明，遗传因素、炎症因子的激活及免疫反应可能是IgG4-RD的原因[3-7]。IgG4-RD虽属罕见病范畴，但从目前各类专科的临床收治、研究及病例报道的情况看，很可能是一种被低估的罕见病。这类疾病，特别是IgG4-RD相关消化道疾病的发病情况研究较少，

基金项目：国家自然科学基金青年基金（81700466）；重庆市自然科学基金面上项目（cstc2019jcyj-msxm0384）；重庆市科卫联合医学科研项目（2020MSXM073）
第一作者简介：何雨芩，主治医师，硕士研究生。
通信作者：陈东风，教授，主任医师，博士研究生导师。E-mail：chendf1981@126.com
引用本文：何雨芩，陈东风.IgG4相关消化道损害的新认识[J].西南医科大学学报，2022，45(1)：13-16，25. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.003

但随着医学认识及检测技术的深入发展，诊治率可能会有逐年递增的趋势。

1 IgG4相关性疾病的概况

IgG4-RD几乎可累及全身所有脏器，临床表现复杂多样。2021年3月份发表了《IgG4相关性疾病诊治中国专家共识》，该共识是由风湿免疫科主导，由消化内科、肝病科、口腔科、眼科、肾内科、病理科、影像科等多学科联合完成[8]，但共识内容缺乏消化专科性，并没有针对IgG4相关消化道疾病的专家共识或指南。

IgG4-RD不同脏器受累患者临床特点差异较大，故患者就诊于不同专科。而IgG4相关消化道疾病是IgG4-RD单独累及消化道或伴随累及消化系统的一种表现方式。由于对该病认识时间较短，而各地区对于IgG4-RD的整体诊治水平参差不齐，现国内外报道的IgG4相关消化道疾病主要为IgG4-RD的多系统损害伴随累及消化系统的情况居多，而IgG4-RD单独累及消化道较为少见，在国内目前没有针对IgG4相关消化道疾病的专家共识或诊治指南。据现有文献报道，IgG4-RD可累及食管、胃及十二指肠、小肠、结肠等整个消化道[9]，男性明显多于女性，发病年龄以中老年居多，病程往往较长，LOPES和DUMAS-CAMPAGNA等研究者报道从患者症状发作到最终诊断的时间分别为6年和10年[10-11]。

2 IgG4相关食管损伤的临床特征

IgG4若累及食管时，常出现恶心、呕吐、吞咽梗阻及胸骨后疼痛与胃食管反流病类似的症状[12-13]，缺乏特异性的临床表现。内镜下可表现为易碎性食管黏膜、食管炎、食管溃疡、食管结节及食管肿物[11,14-15]。本院报道的4例IgG4相关食管溃疡及食管隆起病变患者中[16]，也是以胸骨后不适、胸痛、反酸、烧心等食管炎的表现为主。上消化道造影的影像学特征可为食管黏膜粗糙不平，或伴有龛影，食管腔狭窄，部分呈鸟嘴样改变，狭窄段以上食管代偿性扩张，可能与贲门失弛症相混淆。CT影像学上则以食管黏膜均匀增厚，黏膜面均匀强化为主，无明显低密度肿块形成和周围淋巴结肿大的表现。值得注意的是，因IgG4-RD可伴有纳差、消瘦、吞咽梗阻等临床表现，内镜下的巨大溃疡或食管增生性表现，有误诊为食管癌的可能，临床上也有此类误诊的病例报道，需特别注意做好详细的鉴别诊断。在临床工作中，遇到有些食管相关疾病的患者，在经过长期抑酸、黏膜保护、抗反流治疗效果不佳时，可行血清IgG4检查，同时内镜活检进行IgG及IgG4免疫组化染色也十分必要[17]。

2014年CLAYTON与KATHY Peterson在成人胃肠病学小组合作中报道，成人嗜酸粒细胞性食管炎（eosinophilic esophagitis，EoE）患者血清特异性IgG4抗体升高[18]，同时可以观察到EoE的食道壁上活检有IgG4细胞沉积。EoE的特点是富含嗜酸性粒细胞食道炎症，可进展为纤维化和狭窄形成[19]，这与IgG4相关的食管损伤的病理学特点吻合。而且这类嗜酸粒细胞性食管炎患者一般在进食后不会立即出现过敏的消化道症状，可能在反复进食某种过敏食物的数周内出现，因此我们在临床工作中，遇到此类情况，需要建议患者远离某类食物数周或者数月来确定过敏源。

3 IgG4相关胃及十二指肠损伤的临床特点

IgG4相关消化道损伤累及胃、十二指肠时，常常表现为上腹疼痛，可伴有恶心、呕吐，如病变较深浸及血管时可伴发呕血、黑便等消化道出血症状，若IgG4-RD合并有自身免疫性胰腺炎致梗阻性黄疸时还可出现肤黄、眼黄、皮肤瘙痒。内镜下，IgG4相关消化道损伤以胃、十二指肠溃疡为主，形态特点呈隆起性溃疡，底部胼胝体改变，质地较硬，界清，周边黏膜炎症肿胀较轻，胃壁扩张蠕动受限，与常见的酸相关性溃疡或白塞氏病溃疡的内镜下表现有明显区别。CT影像主要表现为局部胃、十二指肠壁增厚，均匀强化，黏膜层过强化、肌层纤维化，可伴有周围淋巴结肿大、腹膜纤维化等[16]。近期有报道两例因胃间质瘤作为诊断行手术治疗的病例，术后病理提示IgG4相关疾病[20]。在2021年英国的一项研究中[21]，对204名IgG4-RD患者进行病理学分析，其中最常见的活检部位是胰腺（$n = 50$）和十二指肠壶腹部（$n = 30$），在组织学上有典型的席纹状纤维化，每高倍镜下 > 10个IgG4阳性的浆细胞，仅1例显示血栓性静脉炎。因此IgG4相关消化道损伤最典型的病理学表现可能为组织纤维化。本院曾报道的5例胃、十二指肠受累患者均以中上腹痛为主要临床表现，与消化性溃疡临床表现相似。因此在消化性溃疡的临床诊治过程中，排除诱因，并经过正规抑酸、黏膜保护、根除幽门螺旋杆菌足量足疗程治疗后，溃疡仍难以愈合，或愈合后多次复发，需考虑是IgG4相关胃、十二指肠溃疡的可能，特别是内镜下有此类形态特点，有些还伴有消化道梗阻、瘘道形成等并发症的情况[16]，CT影像学有纤维化征象时，应完善血清IgG4检查及反复、深度活检行IgG、IgG4的免疫组化染色以明确诊断。

4 IgG4相关小肠损伤的临床特点

目前暂无IgG4-RD以单发小肠损伤为临床表现的文献报道，但在部分的罕见疾病文献报道中有提及可能与IgG4-RD有关，例如：包膜性腹膜硬化症是一种罕见疾病，通常是以慢性纤维化增厚为特征的腹膜疾病。

在疾病发展过程中，纤维化和增厚的腹膜可能会包裹，形成“腹茧”症，包裹的小肠袢可能会导致反复发作性的小肠梗阻[22]，该病确切病因尚不清楚。有个案报道1例IgG4-RD患者表现为腹部逐渐彭隆，腹痛伴有间歇性呕吐。还检查到腹膜的增厚，小肠袢聚集，但腹部实性器官未见异常，这需要与腹膜癌或腹膜结核、淀粉样变性等疾病相鉴别。硬化性肠系膜炎亦是一种病因不明的罕见纤维炎性疾病，现在有研究认为该病也可能是一种IgG4-RD的腹部表现。2007年的一项研究中发现，所有硬化性肠系膜炎病例中约有33%伴有IgG4-RD的组织病理学特征[23]。另有研究发现患有IgG4-RD的患者中有两例诊断为硬化性肠系膜炎[24]，而该病通常涉及小肠肠系膜的根部。该疾病主要观察为软组织肿块包裹，有时伴有肠梗阻或肠系膜钙化，这需要与类癌瘤和间充质瘤进行鉴别诊断。

5 IgG4相关结肠损伤的临床特征

IgG4-RD单独累及结肠或伴随累及结肠的情况均已有文献报道。日本学者KAMISAWA报道将自身免疫性胰腺炎患者的消化道进行黏膜活检，发现部分患者胃黏膜、结肠黏膜及十二指肠大乳头中存在有大量IgG4阳性浆细胞浸润[25]。CHETTY等[26]首次报道了2例病变部位分别位于盲肠和乙状结肠的，具有边界清楚的硬化结节的黏膜息肉样病变患者，病理学提示有富含大量IgG4的浆细胞浸润。HIYOSHI等[27]报道了1例末端回肠至升结肠下长10 cm的水肿性肠壁增厚，行右半结肠切除术，术后标本肠壁厚薄均匀，病理检查诊断为IgG4-RD。另国内有学者报道了1例升结肠类似肿瘤的IgG4-RD[28]，于升结肠近回盲部见一分叶状息肉样隆起，表面糜烂，肠腔狭窄扭曲，隆起病变起源于黏膜层，黏膜下层界限不清。CT提示升结肠肠壁明显增厚，肠腔狭窄，并可见腔内形成软组织肿块影，肿块形态不规则，呈分叶状，肿块与邻近肠壁分界不清，周围肠系膜间隙可见多个肿大淋巴结，同时伴有肝内多发炎性占位。IgG4-RD的结肠损害可能无明显肠道症状，在进行结肠镜检查时意外发现，如果病程较长，病变范围大，肿大较明显时，可能有肠道梗阻相关的临床症状。在临床诊治过程中，需要与肠道恶性肿瘤相鉴别。

IgG4-RD不仅是在食管部位可能与嗜酸粒细胞性食管炎相关，有文献报道，大约20%～40%的IgG4-RD患者表现为外周嗜酸性粒细胞增多，51%～86%表现为组织嗜酸性粒细胞增多，这些数据表明嗜酸性粒细胞广泛参与了IgG4-RD[29]。MOUSSIEGT等[30]对38名诊断为IgG4-RD的患者进行组织学分析，发现29名患者有嗜酸性粒细胞相关器官损伤，其中嗜酸性胃肠炎有7例。故IgG4相关消化道疾病可能与嗜酸粒细胞性胃肠炎在症状以及发病机制上有部分重叠的表现，食管过敏也可能参与其中，因此，在今后的临床工作中需密切关注患者的饮食过敏史以及病理学状况，做出诊断及鉴别诊断。

6 IgG4相关消化道疾病的诊断与治疗

2011年日本制定的IgG4-RD综合诊断标准：(1)临床检查显示1个/多个脏器特征性的弥漫性/局限性肿大；(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(1)+(2)+(3)标准可确诊，符合上述标准(1)+(3)为可疑诊断[31]。2020年日本相关团队对诊断标准做出了更新，在IgG4和IgG染色不良的情况下，苏木精和伊红染色观察到的Storform纤维化和闭塞性静脉炎的情况也有助于诊断IgG4-RD[32]。现阶段由于临床上对于此类疾病认识不足，各单位检测技术不等，往往不易考虑到患IgG4-RD的可能，从而造成漏诊、误诊，因此血清IgG4的初步筛查对此类患者非常重要。虽然血清IgG4升高是IgG4-RD的诊断标准之一，但其敏感度只有51%、特异性仅64%，均不是特别理想[33-34]。据文献报道约有近50%的IgG4相关疾病患者的血清IgG或IgG4正常[33]，而血清IgG4升高还可见于多种疾病，如弥漫性结缔组织病、恶性肿瘤、慢性感染、过敏性疾病等[34-35]。因此，2019年ACR/EULAR的IgG4-RD国际分类标准纳入了常见器官受累的特征性临床表现[8]，并强调排除其他需要鉴别的疾病，但对IgG4相关消化系统损害的特征性表现并未详细提及。共识与2011年诊断标准相比，提出了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考虑为IgG4-RD。

由于IgG4-RD可能涉及多个系统，异质性大，不同患者病情轻重不一，疾病进展程度不同，因此在2021年《IgG4相关性疾病诊治中国专家共识》中提到IgG4-RD的治疗应强调个体化，以减轻病灶炎症，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为治疗目标[8]。而对于IgG4相关消化道疾病来说，只要表现有相关的消化道症状，且诊断明确的基础上，不论是否合并其他器官损害均需接受治疗，因为早期治疗可防止炎症和纤维化造成的不可逆性脏器损伤。

目前来说，糖皮质激素是治疗IgG4-RD的一线药物，分三阶段建议。①诱导缓解治疗：多数患者中等剂量激素(相当于泼尼松30～40 mg/d)可迅速起效，有效率达90%以上[36-37]。而治疗2～4周作为一个评估点，若病情控制良好，可每1～2周减少5 mg直至维持剂量，

若效果不佳，需再次做好其他疾病的鉴别诊断；②维持治疗：小剂量激素维持治疗可降低复发率（建议持续1～3年）[38]；③复发治疗：如果疾病复发，可推荐再次使用初始治疗剂量激素（必要时可增加激素剂量或减量时间延长）[39]，或免疫抑制剂（如：吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤等）联合糖皮质激素可更有效减少IgG4-RD患者的复发。而对于难治性或复发性IgG4-RD，生物制剂利妥昔单抗的使用效果尚可，目前推荐利妥昔单抗的使用方法有两种，静脉输注每周4次，每次375 mg/m^2；或静脉输注2次，每次1 000 mg，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[40]。

当IgG4-RD患者的消化道损伤较为严重，比如梗阻、大出血或窦道形成压迫重要脏器等紧急情况，如药物治疗不能迅速、及时解除时，快速、有效的外科手术或介入治疗进行干预是必要的。

7 小结

虽然IgG4-RD在2018年纳入我国罕见病目录，但很可能是一种被低估的罕见病，特别是在消化专科，IgG4相关消化道疾病以及IgG4相关胰腺炎、IgG4相关肝病等随着医学认识及检测水平的发展，诊治率可能会有递增的趋势。因为IgG4相关消化道疾病的临床表现不典型，整个消化道均可能受损，因此在临床诊治过程中，如果有一些难治性的食管、胃、十二指肠等病例，内镜下溃疡周边炎症肿胀不明显，溃疡底部胼胝体改变，CT影像学病变部位增厚，炎症样强化不显著，常规治疗效果不佳时，应警惕IgG4相关消化道损伤的可能，应反复活检，并行血清学、免疫组化检查予以确诊，早期足量、足疗程激素治疗，更有利于改善临床预后，减少外科手术的情况发生。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 张抒扬. 中国第一批罕见病目录释义[M]. 北京：人民卫生出版社，2018.

[2] MIMORI T. IgG4-related disease - a new disease entity developed in the twenty-first century[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(2): 213.

[3] ISHIKAWA Y, TERAO C. Genetic analysis of IgG4-related disease[J]. Mod Rheumatol, 2020, 30(1): 17-23.

[4] KUBO S, NAKAYAMADA S, TANAKA Y. Immunophenotype involved in IgG4-related disease[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(2): 226-230.

[5] 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.

[6] 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]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60(1): 132-145.

[7] MINAGA K, WATANABE T, HARA A, *et al*. Identification of serum IFN-α and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14879.

[8] 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.

[9] WALLACE ZS, ZHANG YQ, PERUGINO CA, *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.

[10] LOPES J, HOCHWALD SN, LANCIA N, *et al*. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(6): 1031-1034.

[11] DUMAS-CAMPAGNA M, BOUCHARD S, SOUCY G, *et al*. IgG4-related esophageal disease presenting as esophagitis dissecans superficialis with chronic strictures[J]. J Clin Med Res, 2014, 6(4): 295-298.

[12] JANG SW, JEON MH, SHIN HD. IgG4-related disease with esophageal involvement[J]. Case Rep Gastroenterol, 2019, 13(3): 369-375.

[13] PADNIEWSKI JJ, THOTTAM G, NASR R. IgG4 sclerosing disease of the esophagus: a case-based review[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(10): 1733-1737.

[14] MINE S, OZAWA E, OHNITA K, *et al*. A case of IgG4-related disease presenting with multiple gastric submucosal tumors[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(2): 608-610.

[15] VASHI B, KHOSROSHAHI A. IgG4-Related disease with emphasis on its gastrointestinal manifestation[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2019, 48(2): 291-305.

[16] 潘大维，何雨芩，邱竹篝，等. IgG4相关上消化道损伤患者的临床特征分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2020，29(12)：1375-1378.

[17] ARDILA-SUAREZ O, ABRIL A, GÓMEZ-PUERTA JA. IgG4-related disease: a concise review of the current literature[J]. Reumatol Clin, 2017, 13(3): 160-166.

[18] CLAYTON F, FANG JC, GLEICH GJ, *et al*. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE[J]. Gastroenterology, 2014, 147(3): 602-609.

[19] O´SHEA KM, ACEVES SS, DELLON ES, *et al*. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(2): 333-345.

[20] RAMAKRISHNA B, YEWALE R, VIJAYAKUMAR K, *et al*. Gastric IgG4-related disease presenting as a mass lesion and masquerading as a gastrointestinal stromal tumor[J]. J Pathol Transl Med, 2020, 54(3): 258-262.

[21] DASSANAYAKA W, LIYANAARACHCHI KS, ALA A, *et al*. IgG4-related disease: an analysis of the clinicopathological spectrum: UK centre experience[J]. J Clin Pathol, 2021, jclinpath-2021-207748.DOI:10.1136/jclinpath-2021-207748.

[22] GEORGE V, TAMMISETTI VS, SURABHI VR, *et al*. Chronic fibrosing conditions in abdominal imaging[J]. Radiographics, 2013, 33(4): 1053-1080.

[23] AKRAM S, PARDI DS, SCHAFFNER JA, *et al*. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(5): 589-596.

[24] VLACHOU PA, KHALILI K, JANG HJ, *et al*. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations[J]. Radiographics, 2011, 31(5): 1379-1402.

（下转第25页）

ol，2014，20(39)：14126-14131.
[20] LEE C，DOO E，CHOI JM，*et al*. The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurogastroenterol Motil，2017，23(3)：349-362.
[21] ZHANG QE，WANG F，QIN G，*et al*. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome：a meta-analysis of comparative studies[J]. Int J Biol Sci，2018，14(11)：1504-1512.
[22] ZAMANI M，ALIZADEH-TABARI S，ZAMANI V. Systematic review with meta-analysis：the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther，2019，50(2)：132-143.
[23] DESBONNET L，GARRETT L，CLARKE G，*et al*. The probiotic Bifidobacteria infantis：an assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. J Psychiatr Res，2008，43(2)：164-174.
[24] REID G，YOUNES JA，VAN DER Mei HC，*et al*. Microbiota restoration：natural and supplemented recovery of human microbial communities [J]. Nat Rev Microbiol，2011，9(1)：27-38.
[25] PINTO-SANCHEZ MI，HALL GB，GHAJAR K，*et al*. Probiotic bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity：a pilot study in patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology，2017，153(2)：448-459.e8.
[26] FORD AC，HARRIS LA，LACY BE，*et al*. Systematic review with meta-analysis：the efficacy of prebiotics，probiotics，synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther，2018，48(10)：1044-1060.
[27] SUN YY，LI M，LI YY，*et al*. The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome：a randomized，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Sci Rep，2018，8(1)：2964.
[28] OHLAND CL，MACNAUGHTON WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2010，298(6)：G807-G819.

（2021-10-27 收稿；2021-12-07 修回）

（上接第16页）

[25] KAMISAWA T，EGAWA N，NAKAJIMA H，*et al*. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Endoscopy，2005，37(11)：1127-1130.
[26] CHETTY R，SERRA S，GAUCHOTTE G，*et al*. Sclerosing nodular lesions of the gastrointestinal tract containing large numbers of IgG4 plasma cells[J]. Pathology，2011，43(1)：31-35.
[27] HIYOSHI Y，OKI E，ZAITSU Y，*et al*. IgG4-related disease of the ileocecal region mimicking malignancy：a case report[J]. Int J Surg Case Rep，2014，5(10)：669-672.
[28] 冯洁，陈静，吴保平. 类似恶性肿瘤的升结肠IgG4相关性疾病1例报告[J]. 解放军医学院学报，2019，40(11)：1093-1096，1105.
[29] WANG XE，NG CS，YIN WH. A comparative study of Kimura′s disease and IgG4-related disease：similarities，differences and overlapping features[J]. Histopathology，2021，79(5)：801-809.
[30] MOUSSIEGT A，MÜLLER R，EBBO M，*et al*. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: overlapping phenotypes[J]. Autoimmun Rev，2021，20(9)：102889.
[31] 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.
[32] UMEHARA H，OKAZAKI K，MASAKI Y，*et al*. A novel clinical entity，IgG4-related disease（IgG4RD）：general concept and details[J]. Mod Rheumatol，2012，22(1)：1-14.
[33] WALLACE ZS，DESHPANDE V，MATTOO H，*et al*. IgG4-related disease：clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients[J]. Arthritis Rheumatol，2015，67(9)：2466-2475.
[34] 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.
[35] DE VRIES E，TIELBEKE F，HUBERS L，*et al*. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreatobiliary cancer[J]. JHEP Rep，2020，2(4)：100116.
[36] 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（Baltimore），2012，91(1)：49-56.
[37] 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.
[38] 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.
[39] LÖHR JM，BEUERS U，VUJASINOVIC M，*et al*. European guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations[J]. United European Gastroenterol J，2020，8(6)：637-666.
[40] 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.

（2021-10-15 收稿；2021-12-05 修回）