

血清 IgG4 在 IgG4 相关性疾病中水平表达差异及实验诊断价值研究

李 晨, 汤 庆 (华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 武汉 430030)

摘要: **目的** 探讨血清免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G4 在 IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 中水平表达差异及与疾病累积器官范围的相关性。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月 ~ 2022 年 1 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院收治并确诊为自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 的患者 140 例作为研究对象。根据是否确诊为 IgG4-RD 将患者分为 IgG4-RD 组 ($n=63$) 及其他 AID 组 ($n=77$)。收集患者的临床资料, 采集患者静脉血并检测其血液中血清 IgG4, 嗜酸性粒细胞绝对值 (EO)、血红蛋白 (HGB)、血细胞比容 (HCT)、平均血小板体积 (MPV)、凝血酶时间 (TT)、总蛋白 (TP)、血清肌酐 (CR)、纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 以及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线及 Z 检验分析评价 IgG4 及其他指标对 IgG4-RD 与其他 AID 进行鉴别诊断的价值; 通过相关性分析评估 IgG4 表达水平对 IgG4-RD 累积器官范围的指示意义。**结果** IgG4-RD 组和其他 AID 组中血清 IgG4, EO, HGB, HCT, MPV, TT, TP, CR, FIB, APTT 和 LDH 表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($Z=2.02 \sim 8.32$, 均 $P<0.05$)。当 IgG4-RD 诊断临界值取血清 IgG4 ≥ 1.35 g/L 时, IgG4-RD 组的阳性率为 88.89%; IgG4-RD 诊断临界值取血清 IgG4 ≥ 2.01 g/L 时, IgG4-RD 组的阳性率为 80.95%, 两种情况下 IgG4-RD 组的阳性率均明显高于其他 AID 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=57.44, 54.89$, 均 $P<0.001$)。ROC 曲线显示, 当血清 IgG4=1.53 g/L, Youden 指数最大, 此诊断临界值的敏感度和特异度分别为 88.89%, 76.62%, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.909 5。相关性分析结果显示, 患者血清 IgG4 水平与疾病累积器官范围呈正相关 ($r=0.8529$)。**结论** IgG4 表达水平与 IgG4-RD 累积器官范围呈正相关, 可作为反映 IgG4-RD 严重程度的指标之一。

关键词: 免疫球蛋白 G4; IgG4 相关性疾病; 自身免疫性疾病

中图分类号: R593.2; R446.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-171-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.032

Differential Expression Levels and Experimental Diagnostic Value of Serum IgG4 in IgG4 Related Diseases

LI Chen, TANG Qing (Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the differential expression of serum immunoglobulin (Ig) G4 in IgG4 related diseases (IgG4 RD) and its correlation with the cumulative organ range of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 140 patients diagnosed with autoimmune disease (AID) admitted to Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 2020 to January 2022. Patients were divided into IgG4-RD group ($n=63$) and other AID groups ($n=77$) based on whether they were diagnosed with IgG4-RD. The clinical data of patients were collected. The venous blood of patients was collected and their serum IgG4, eosinophil absolute value (EO), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean platelet volume (MPV), thrombin time (TT), total protein (TP), serum creatinine (CR), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT) and lactate dehydrogenase (LDH) levels were measured. Evaluate the value of IgG4 and other indicators in differential diagnosis between IgG4-RD and other AIDs using receiver operating characteristic (ROC) curve and Z-test analysis and evaluate the indicative significance of IgG4 expression levels on the cumulative organ range of IgG4-RD through correlation analysis. **Results** Comparison of serum IgG4, EO, HGB, HCT, MPV, TT, TP, CR, FIB, APTT and LDH expression levels between the IgG4-RD group and other AID groups showed statistically significant differences ($Z=2.02 \sim 8.32$, all $P<0.05$). When the critical value of IgG4-RD diagnosis was taken as serum IgG4 ≥ 1.35 g/L, the positive rate of the IgG4-RD group was 88.89%, and when the diagnostic threshold of IgG4-RD was taken as serum IgG4 ≥ 2.01 g/L, the positive rate of

作者简介: 李晨 (1991-), 男, 本科, 临床检验技师, 主要从事临床检验工作, E-mail: 768819767@qq.com。

通讯作者: 汤庆, 男, 硕士, 副主任技师, 主要从事临床检验工作, E-mail: tangqingmed@163.com。

the IgG4-RD group was 80.95%. In both cases, the positive rate of the IgG4-RD group was significantly higher than that of other AID groups, and the difference was statistically significant ($\chi^2=57.44, 54.89$, all $P<0.001$). The ROC curve shows that when serum IgG4=1.53 g/L, the Youden index was the highest, with a sensitivity and a specificity was 88.89%, 76.62% for this diagnostic thresholds. the area under curve (AUC) was 0.909 5, and the correlation analysis results showed a positive correlation between the patient's serum IgG4 level and the cumulative organ range of the disease ($r=0.852\ 9$). **Conclusion** The expression level of IgG4 was positively correlated with the organ range of IgG4-RD accumulation, and can be used as one of the indicators reflecting the severity of IgG4-RD.

Keywords: immunoglobulin G4; IgG4 related diseases; autoimmune diseases

免疫球蛋白 G4 相关性疾病 (immunoglobulin G4 related diseases, IgG4-RD) 是一种纤维炎症性疾病, 其主要组织病理表现为以 IgG4+ 浆细胞为主的淋巴、浆细胞浸润^[1], 并伴有席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润^[2], 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^[3]。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。血清 IgG4 水平显著升高是本病最常见临床表现^[4], 然而其他自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 也会造成血清 IgG4 浓度异常升高, 故分析 IgG4-RD 的血清 IgG4 最佳临界值具有重要意义, 通过血清 IgG4 水平预测 IgG4-RD 的严重程度也极其关键。由于 IgG4-RD 是近年来新定义的疾病, 临床对于该疾病鉴定标准尚不够全面, 对于此类疾病发展严重程度的相关研究也相对较少。本研究通过对临床确诊的 IgG4-RD 患者及其它 AID 患者的临床病历资料和实验室检查结果进行回顾性分析, 以探讨血清 IgG4 在鉴别 IgG4-RD 与其它 AID 中的诊断价值, 并评估 IgG4 表达水平对 IgG4-RD 累及器官范围的指示意义, 为 IgG4-RD 的临床诊断、疾病监控及疗效观察提供有效依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2020 年 1 月 ~ 2022 年 1 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院住院治疗并检测血清 IgG4 的患者 140 例, 根据是否确诊为 IgG4-RD 患者, 将研究对象分为 IgG4-RD 组 ($n=63$), 男性 46 例, 女性 17 例, 年龄 42 ~ 63 岁; 其他 AID 组 ($n=77$), 男性 55 例, 女性 22 例, 年龄 40.5 ~ 62 岁。两组间性别及年龄差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.043$, $P=0.835$; $Z=0.300$, $P=0.761$)。

纳入标准: ① IgG4-RD 患者均符合 Mayo Clinic HISOpT (histology, imaging, serology, other organ involvement and response to steroid) 和亚洲诊断标准^[5], 其他 AID 患者诊断均符合欧洲抗风湿联盟和美国风湿病协会等国际标准^[6]; ②住院资料完善, 明确诊断疾病类型; ③首次到我院确诊的患者。

排除标准: ①未见任何自身免疫性疾病的临床表现; ②来我院前已经有过诊治经历; ③住院资料不完善。

1.2 仪器与试剂 BN II 全自动特定蛋白分析仪及配套试剂盒 (Simens 公司, 德国), STA-R 全自动血凝分析仪 (STAGO 公司, 法国), ROCHE COBASS 8000 全自动生化分析仪 (ROCHE 公司, 瑞士), XN-9000 全自动血液分析仪 (SYSMEX 公司, 日本)。

1.3 方法 所有研究对象在药物治疗前空腹采集静脉血。将促凝血标本以 3 000 r/min 离心 5 min, 使用 BN II 全自动特定蛋白分析仪检测血清中的 IgG4 水平。将枸橼酸钠抗凝血液样本以 3 000 r/min 离心 10 min, 使用 STA-R 全自动血凝分析仪检测血浆中凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT)。将肝素抗凝的血液样本 3 000 r/min 离心 5 min, 使用 ROCHE COBASS 8000 全自动生化分析仪对血清中乳酸脱氢酶 (LDH), 肌酐 (CR) 和总蛋白 (TP) 进行测定, 使用 XN-9000 全自动血液分析仪对样本 EDTA-K2 抗凝全血中嗜酸粒细胞绝对值 (EO)、血红蛋白 (HGB)、红细胞比容 (HCT) 和平均血小板体积 (MPV) 进行测定。仪器和试剂的使用均参照厂家提供的说明书进行。

1.4 统计学分析 分析所有实验数据采用 SPSS25.0 和 GraphPad Prism 8 软件进行统计学处理, 检测结果呈偏态分布的采用中位数 (四分位数) [$M (P_{25} \sim P_{75})$] 表示, 两组间比较使用非参数 Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 确定 IgG4 诊断 IgG4-RD 的最佳临界值。两组间相关性分析采用 Spearman 相关分析, 两组间率比较使用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 IgG4 水平及其它实验室指标比较 见表 1。与其他 AID 组相比, IgG4-RD 组患者 IgG4, EO, HGB, HCT, MPV, CR, TT 以及 TP 表达水平升高; FIB, APTT 以及 LDH 表达水平下降, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

2.2 不同判断标准下两组血清 IgG4 阳性率结果比

较 本研究分别采用血清 IgG4 ≥ 1.35 g/L (亚洲和 Mayo Clinic HISOPt 推荐, 此标准敏感度最高) 和 IgG4 ≥ 2.01 g/L (SIMENS 试剂说明书所推荐, 此标准特异度最高) 两个标准, 对不同组别 IgG4 水平进行统计学分析。结果显示血清 IgG4 ≥ 1.35 g/L

IgG4-RD 组的阳性率 [56 (88.89%)] 均高于其他 AID 组 [19 (24.68%)], 血清 IgG4 ≥ 2.01 g/L IgG4-RD 组的阳性率 [51 (80.95%)] 高于其他 AID 组 [14 (18.18%)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2=57.44$, 54.89, 均 $P<0.001$)。

表 1 AID 患者和 IgG4-RD 患者实验室指标比较 [M (P₂₅ ~ P₇₅)]

项目	其它自身免疫性疾病组 (n=77)	IgG4 相关性疾病组 (n=63)	Z	P
IgG4 (g/L)	0.70(0.34 ~ 1.35)	8.27(2.49 ~ 17.60)	8.32	<0.001
EO ($\times 10^9/L$)	0.07(0.02 ~ 0.14)	0.16(0.06 ~ 0.38)	3.41	0.001
HGB(g/L)	120.0(108.0 ~ 132.0)	129.0(115.0 ~ 140.5)	2.52	0.013
HCT (%)	36.0(32.5 ~ 39.9)	38.8(35.8 ~ 41.9)	2.49	0.014
MPV (fl)	10.40(9.80 ~ 11.20)	10.90(10.20 ~ 12.00)	2.59	0.010
TT (s)	16.60(15.80 ~ 17.40)	17.40(16.80 ~ 18.30)	4.40	<0.001
TP (g/L)	71.10(67.20 ~ 73.75)	74.60(70.20 ~ 81.90)	3.51	<0.001
CR (μ l)	69.00(61.00 ~ 76.50)	76.00(62.00 ~ 93.00)	2.46	0.014
FIB(g/L)	3.82(2.96 ~ 4.70)	3.34(2.58 ~ 4.18)	2.02	0.044
APTT (s)	37.90(35.50 ~ 43.15)	36.50(33.90 ~ 39.20)	2.17	0.030
LDH (U/L)	197.00(165.00 ~ 245.50)	172.00(151.00 ~ 195.00)	3.18	0.001

2.3 绘制血清 IgG4 浓度对 IgG4RD 和其他 AID 鉴别诊断的 ROC 曲线敏感度和特异度 见图 1。曲线结果显示, 血清 IgG4 鉴别诊断 IgG4-RD 与其他 AID 的最佳临界值为 1.53 g/L, 敏感度和特异度分别为 88.89%, 76.62%, AUC 为 0.909 5, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 为 0.862 6 ~ 0.956 4 ($P<0.001$)。

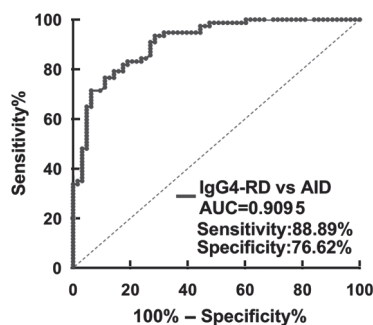


图 1 血清 IgG4 鉴别诊断 IgG4-RD 的 ROC 曲线

2.4 IgG4-RD 患者 IgG4 水平与累积器官数量差异性分析 见表 2。数据显示 IgG4 水平与累计器官数量呈正相关 ($r=0.852$, $P<0.001$), 即随着 IgG4-RD 组样本血清 IgG4 水平越高, 病人累计器官数量越多。其不同累积器官数量下 IgG4 的平均水平总体分布差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。

表 2 累及器官数量不同的 IgG4 平均水平及差异性分析

累及器官数	IgG4 平均水平 [M (P ₂₅ , P ₇₅)g/L]	Kruskal Wallis 秩和检验	
		H 值	P 值
0 ~ 1	1.65(1.05, 1.93)	44.29	<0.001
2 ~ 3	6.99(3.97, 11.61)		
4 ~ 5	19.60(10.87, 35.85)		
6 ~ 7	43.80(18.70, 63.80)		

3 讨论

自 IgG4-RD 这一概念提出以来, IgG4-RD 备受关注并得到医学界的认可, 作为一种罕见病, 其主要病理特征为淋巴浆细胞浸润、条状纤维化、闭塞性静脉炎和明显的 IgG4 + 浆细胞浸润^[7], 该病可以累及全身各个器官, 特别是一些腺体组织, 如胰腺、唾液腺 (下颌下腺、腮腺、舌下腺)、泪腺和甲状腺等。目前在有关 IgG4-RD 许多生理学细节仍有待阐明的情况下, 特征性组织病理学仍是 IgG4-RD 诊断的关键, 然而针对中国国情, 在医患关系紧张的情况下, 患者及家人大多都不愿意进行病理学检查。即使病理学检查多为该病确诊的金标准, 病理学检查的进行依然很困难^[8]。其中大部分临床医生根据 IgG4-RD 患者对类固醇的反应剧烈, 以至于这一现象被认为是该疾病的一个诊断标准^[9]。现阶段国内外常采用血清 IgG4 水平升高作为 IgG4-RD 的诊断标准或计分标准之一^[10], 且推荐血清 IgG4 ≥ 1.35 g/L 为诊断 IgG4-RD 的临界值, 现已用于 IgG4-RD 的诊断、筛查及预后评估等^[11]。在本研究中, IgG4-RD 组患者 IgG4, EO, HGB, HCT, MPV, TT 以及 TP 表达水平高于其他 AID 组, 差异具有统计学意义。此外, 当 IgG4-RD 诊断临界值取血清 IgG4 ≥ 1.35 g/L 时, IgG4-RD 组的阳性率为 88.89%; IgG4-RD 诊断临界值取血清 IgG4 ≥ 2.01 g/L 时, IgG4-RD 组的阳性率为 80.95%。当血清 IgG4=1.53 g/L, Youden 指数最大, 此诊断临界值的敏感度和特异度分别为 88.89%, 76.62%, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.909 5。本研究结果进一步证明血清

IgG4 鉴别诊断 IgG4-RD 与其他 AID 具有较高的敏感度和特异度, 具有很好的临床诊断价值。然而, 一些研究报道显示自身免疫性肝病、急性胰腺炎、炎性肠病以及原发性肾小球病等非 IgG4-RD 患者也可出现血清 IgG4 水平 $\geq 1.35\text{g/L}$ ^[12]。另外还有研究者认为当 IgG4-RD 第一次被确诊时, 诊断的条件与血清 IgG4 浓度升高有关, 因此后续的多项研究都分析了血清 IgG4 浓度不同程度的诊断价值, 这种偏倚增加了血清 IgG4 浓度升高对于诊断 IgG4-RD 的报道。结合以上 IgG4-RD 相关文献以及本研究的实验结果, 综合分析下发现血清 IgG4 可作为诊断 IgG4-RD 的依据, 但仅能作为依据之一, 提示临床医师病人罹患 IgG4-RD 的可能性。通过比较其他 AID 组与 IgG4-RD 组的实验室指标的表达式水平, 我们发现几种实验室指标在两组之间存在差异, 其中 IgG4-RD 患者中嗜酸性粒细胞的绝对值会增加且具有统计学意义^[13], 下一步我们想利用更多样本建立一种 IgG4 与其他实验室检测指标的联合诊断方法, 从而来提高实验室检测对于 IgG4-RD 鉴别诊断的准确度。

IgG4-RD 是一种病因不明的自身免疫性疾病, 几乎可以影响任何器官, 因受累器官不同而呈现出不同的临床表现。大部分临床表现为弥漫性或局灶性器官肿大以及相应器官功能障碍^[14]。随着更多的 IgG4-RD 患者被确诊, 其疾病的受累范围也不断扩大, 国外发现罕见的 IgG4-RD 病例, 涉及人体的神经系统、脑膜^[15]、前列腺和脊柱^[16]。因此在诊断 IgG4-RD 的标准被不断更新的情况下, 也会为罕见的 IgG4-RD 病例提供更好的依据。其中就有研究表明哮喘急性发作的成年患者, 血清 IgG4 浓度也与其严重程度呈正相关^[17]。本文在进一步对 IgG4-RD 患者血清 IgG4 水平与 IgG4-RD 累积器官范围相关性的分析中, 发现随着 IgG4-RD 组样本血清 IgG4 水平升高, 病人累计器官数量越多, 疾病就越严重, 其相关性呈高度正相关。因此在血清 IgG4 可作为诊断 IgG4-RD 的依据之一的基础上, 也可以将其作为判断疾病严重程度的一种参考。

如今国内外将 IgG4 作为诊断 IgG4-RD 的依据之一, 但此种诊断依据仍存在临床误诊等缺点。因此, 血清 IgG4 作为诊断 IgG4-RD 的最佳临界值亟须进一步探究。本次研究中我们通过 140 份临床样本对血清 IgG4 水平诊断 IgG4-RD 的诊断性能进行了评估, 得出了一个血清 IgG4 $\geq 1.53\text{g/L}$ 的最佳临界值, 相对于以往诊断标准有更好的鉴别诊断性能。并且发现随着 IgG4-RD 组样本血清 IgG4 水平升高, 病人累计器官数量越多, 疾病就越严重, 其相关性呈高度正相关。由于本研究中 IgG4-RD 病

例数较少, 未来我们将进行更多样本数据验证血清 IgG4 浓度对 IgG4-RD 的诊断价值及确定一个最佳临界值, 这将为临床医师和实验室工作人员诊断 IgG4-RD 提供更加准确有效的帮助。同时如果我们的实验结果可以更好的界定 IgG4-RD 是否属于该疾病的复发危险阶段, 这样将有利于制定更好的治疗方案, 对于病人早日康复意义重大。

参考文献:

- [1] KARADENIZ H, VAGLIO A. IgG4-related disease: A contemporary review[J]. Turkish Journal of Medical Sciences, 2020, 50(SI/2): 1616-1631.
- [2] OBA M S, MURAKAMI Y, NISHIWAKI Y, et al. Estimated prevalence of Cronkhite-Canada syndrome, chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene, and intestinal behçet's disease in Japan in 2017: A nationwide survey[J]. Journal of Epidemiology, 2021, 31(2): 139-144.
- [3] ZHAO Yan, LÜ Fujing, YANG Xun, et al. Cronkhite-Canada syndrome associated with superficial esophageal carcinoma: A case report and literature review [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9:855336.
- [4] 周佳鑫, 张文.《IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识》解读 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2062-2065. ZHOU Jiaxin, ZHANG Wen. Interpretation of Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of IgG4-related diseases[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(9): 2062-2065.
- [5] OTSUKI M, CHUNG J B, OKAZAKI K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis[J]. Journal of Gastroenterology, 2008, 43(6): 403-408.
- [6] RENSINK R A. The nature of correlation perception in scatterplots[J]. Psychonomic Bulletin & Review, 2017, 24(3): 776-797.
- [7] WALLACE Z S, NADEN R P, CHARI S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-related disease[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2020, 79(1): 77-87.
- [8] 毛震, 赵忠, 杨淑, 等. IgG4 相关性肥厚性硬脑膜炎 1 例并文献复习 [J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(10): 617-619. MAO Zhen, ZHAO Zhong, YANG Shu, et al. A case of IgG4 related hypertrophic pachymeningitis and literature review[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2022, 17(10): 617-619.
- [9] WADIWALA M F, ALI L, KHAN A, et al. The great imposter: A case report of IgG4-RD hypertrophic pachymeningitis with skull lytic lesion and pulmonary nodules[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(4):e05470.
- [10] TANAKA A, KANMURA S, KOMAKI Y, et al. A case of papilloma-like lesions of the esophagus in Cronkhite-Canada syndrome [J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(3):352.
- [11] LANZILLOTTA M, CAMPOCHIARO C, MANCUSO G, et al. Clinical phenotypes of IgG4- (下转第 204 页)

- Barr* virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell metastasis and invasion by targeting long non-coding RNA LOC553103[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2353.
- [33] WANG Dan, ZENG Zhao-yang, ZHANG Shanshan, et al. *Epstein-Barr* virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell proliferation through the LOC553103-STMN1 axis[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34(6): 8012-8027.
- [34] SASAKI S, NISHIKAWA J, SAKAI K, et al. EBV-associated gastric cancer evades T-cell immunity by PD-1/PD-L1 interactions[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 486-496.
- [35] WANG Jie, GE Junshang, WANG Yian, et al. EBV miRNAs BART11 and BART17-3p promote immune escape through the enhancer-mediated transcription of PD-L1[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 866.
- [36] YOON C J, CHANG M S, KIM D H, et al. *Epstein-Barr* virus-encoded miR-BART5-5p upregulates PD-L1 through PIAS3/pSTAT3 modulation, worsening clinical outcomes of PD-L1-positive gastric carcinomas[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5): 780-795.
- [37] ZENG Xi, WANG Haoying, BAI Suyang, et al. The roles of microRNAs in multidrug-resistance mechanisms in gastric cancer[J]. *Current Molecular Medicine*, 2020, 20(9): 667-674.
- [38] LIU Ying, AO Xiang, JI Guoqiang, et al. Mechanisms of action and clinical implications of microRNAs in the drug resistance of gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 768918.
- [39] KIM H, CHOI H, LEE S K. *Epstein-Barr* virus miR-BART20-5p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting BAD[J]. *Cancer Letters*, 2015, 356(2 Pt B): 733-742.
- [40] CHOI H, LEE S K. TAX1BP1 downregulation by EBV-miR-BART15-3p enhances chemosensitivity of gastric cancer cells to 5-FU[J]. *Archives of Virology*, 2017, 162(2): 369-377.
- [41] MURATA T, SUGIMOTO A, INAGAKI T, et al. Molecular basis of *Epstein-Barr* virus latency establishment and lytic reactivation[J]. *Viruses*, 2021, 13(12): 2344.
- [42] KIM H, CHOI H, LEE S K. *Epstein-Barr* virus microRNA miR-BART20-5p suppresses lytic induction by inhibiting BAD-Mediated caspase-3-Dependent apoptosis[J]. *Journal of Virology*, 2015, 90(3): 1359-1368.
- [43] ZHANG Yan, ZHANG Wen, LIU Wen, et al. *Epstein-Barr* virus miRNA-BART16 modulates cell proliferation by targeting LMP1 [J]. *Virus Research*, 2018, 256: 38-44.
- [44] ZHOU Xiaohan, LIN Yanling, CHEN Yuting, et al. *Epstein-Barr* virus(EBV)encoded microRNA BART8-3p drives radioresistance-associated metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(9): 6457-6471.
- [45] HUANG Jing, QIN You, YANG Chensu, et al. Downregulation of ABI2 expression by EBV-miR-BART13-3p induces epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells through upregulation of c-JUN/SLUG signaling[J]. *Aging*, 2020, 12(1): 340-358.
- 收稿日期: 2023-03-11
修回日期: 2023-04-02

- (上接第174页) related disease reflect different prognostic outcomes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (9): 2435-2442.
- [12] WANG Li, CHU Xinmin, MA Yan, et al. A comparative analysis of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders[J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2017, 354(3): 252-256.
- [13] 尚丽婧, 李芳瑜, 崔舜. IgG4 相关性疾病的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 436-440.
- SHANG Lijing, LIU Fangyu, CUI Shun. Research progress of IgG4-related diseases[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2022, 21(4): 436-440.
- [14] 孟德静, 张俊, 吴晓平, 等. 罕见耳廓罗道病合并可疑 IgG4 相关疾病 1 例 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(5): 100-101, 106.
- MENG Dejing, ZHANG Jun, WU Xiaoping, et al. A case of rare auricular Rosai-Dorfman disease complicated with suspected IgG4 related diseases[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2022, 28(5): 100-101, 106.
- [15] HAJ MOHAMAD EBRAHIM KETABFOROUSH A, BAHADORINIA M, DOLATSHAHI E, et al. IgG4-related disease associated with the primary manifestation of recurrent cerebral venous thrombosis: A rare case report[J]. *Clinical Case Reports*, 2022, 10(9): e6324.
- [16] TERZI A, SERCAN Ç, ŞAHINTÜRK F. A unique case of isolated thoracic spinal Rosai-Dorfman disease related to IgG4[J]. *Neuropathology*, 2023, 43(2): 176-180.
- [17] 蒋筠斐, 须静, 钟政荣. 支气管哮喘患者外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 水平表达与其肺功能、哮喘发病严重程度及预后的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 148-152.
- JIANG Junfei, XU Jing, ZHONG Zhengrong. Correlation of peripheral blood TIM4, IgG4 and Eos expression levels with the prognosis in bronchial asthma patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 148-152.
- [18] WADIWALA M F, ALI L, KHAN A, et al. The great imposter: A case report of IgG4-RD hypertrophic pachymeningitis with skull lytic lesion and pulmonary nodules[J]. *Clinical Case Reports*, 2022, 10(4): e05470.
- 收稿日期: 2023-02-07
修回日期: 2023-04-22