

引文格式:黄韵洁,陈晓隆. IgG4 相关性眼病研究进展[J]. 眼科新进展,2019,39(11):1091-1095. doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0251

【文献综述】

# IgG4 相关性眼病研究进展

黄韵洁 陈晓隆

Research progress of IgG4-related ophthalmic disease

HUANG Yun-Jie, CHEN Xiao-Long

**【Abstract】** Immunoglobulin G4 related disease (IgG4-RD) is a recently recognized inflammatory disease, and the etiology is still unknown. One or more organs may be associated simultaneously or subsequently, with the distinctive histopathological characteristic, for example, dense IgG4-positive lymphoplasmacytic infiltration, storiform fibrosis and obliterative phlebitis. When the ophthalmic tissues involved, it is called IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD). Although almost any ocular adnexal tissue may be affected, the lacrimal gland, orbital fat, infraorbital nerve, extraocular muscles and eyelid are common. Mikulicz's disease and most of the orbital idiopathic inflammation belong to IgG4-ROD. This article will review the recent epidemiological characteristics, pathological features, clinical manifestations, imaging features, diagnosis and treatment of I IgG4-ROD.

**【Key words】** IgG4-related ophthalmic diseases; IgG4-related diseases; orbital inflammation

**【摘要】** IgG4 相关性疾病是一种近几年才被认识的疾病,病因尚不明确。以同时或逐步出现的一种或多种组织和器官中大量 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎为特征,可伴有血清 IgG4 水平升高。当累及眼部时称为 IgG4 相关性眼病。任何眼附属器均可受累,多见于泪腺、眼眶脂肪、眶下神经、眼外肌和眼睑。本文将对近年来 IgG4 相关性眼病的流行病学特点、病理特点、临床表现、影像特点、诊断和治疗方面的最新进展作一综述。

**【关键词】** IgG4 相关性眼病; IgG4 相关性疾病; 眼眶炎症

**【中图分类号】** R771.3

**作者简介:**黄韵洁,女,1988 年 7 月出生,辽宁大连人,硕士。研究方向:眼底病、眼眶病及眼外伤。联系电话:18940252650; E-mail: huan-gyj726@vip.163.com; ORCID:0000-0002-3347-3539

**About HUANG Yun-Jie:** Female, born in July, 1988. Master degree. Tel: 18940252650; E-mail: huan-gyj726@vip.163.com; ORCID:0000-0002-3347-3539

**收稿日期:**2018-10-18  
**修回日期:**2018-11-22  
**本文编辑:**王燕  
**作者单位:**110004 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科  
**通讯作者:**陈晓隆, E-mail: chenxl@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

**Received date:** Oct 18, 2018  
**Accepted date:** Nov 22, 2018  
From the Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

**Responsible author:** CHEN Xiao-Long, E-mail: chenxl@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

IgG4 相关性疾病(immunoglobulin G4 related disease, IgG4-RD)是一种近几年才被认识的疾病,病因尚不明确。其以同时或逐步出现的一种或多种组织和器官中大量 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎为特征,可伴有血清 IgG4 水平升高。当累及眼部时称为 IgG4 相关性眼病(IgG4-related ophthalmic disease, IgG4-ROD)。任何眼附属器均可受累,多见于泪腺、眼眶脂肪、眶下神经、眼外肌和眼睑。本文将对近年来 IgG4-ROD 的流行病学特点、病理特点、临床表现、影像特点、诊断和治疗方面的最新进展作一综述。

## 1 流行病学特点

已发表的 IgG4-ROD 的流行病学数据偏少,因为在 2007 年以前,人们尚未认识该疾病<sup>[1]</sup>。综合日本<sup>[2]</sup>、中国台湾<sup>[3]</sup>、美国<sup>[4]</sup>、法国<sup>[5]</sup>的 IgG4-ROD 研究病例, IgG4-ROD 的平均发病年龄是 55.5 岁,男女发病比例是 1.1 : 1.0。IgG-RD 的平均发病年龄是 58 ~ 67 岁,男女发病比例是 4 : 1 ~ 3 : 1<sup>[6]</sup>,且 IgG-

RD 唾液腺和泪腺受累在女性中更常见<sup>[7]</sup>。IgG4-ROD 与 IgG4-RD 相比,发病年龄偏小,且性别差异不明显。儿童 IgG4-ROD 较为罕见,仅有少量病例报道<sup>[8]</sup>。日本的一项 1014 例样本量的研究表明,近 1/4 的眼眶淋巴增生性疾病都是 IgG4 相关性的眼眶炎症<sup>[9]</sup>,这说明至少在日本 IgG4-ROD 是很常见的。

## 2 病理特点

组织病理学检查对于 IgG4-RD 的诊断是必要的,受累组织可以有浆细胞浸润、嗜酸性粒细胞浸润、伴生发中心的淋巴滤泡形成等,最主要的 3 个特征为:密集的淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎<sup>[10]</sup>。(1)淋巴浆细胞浸润:小淋巴细胞弥散分布于病变部位,其间散在分布浆细胞,浸润的淋巴细胞通常由具有生发中心的活性淋巴滤泡和小 T 细胞组成;(2)席纹状纤维化:指梭形细胞由中心向四周放射状排列,呈车轮状;(3)闭塞性静脉炎:静脉管腔部分或完全闭塞,由大量淋巴细胞和浆细胞浸润静脉管壁和内腔所致<sup>[11]</sup>。

对于 IgG4-ROD, 密集的淋巴浆细胞浸润是典型的, 会伴有纤维化, 但闭塞性静脉炎相对少见, 可能因为包括泪腺在内的小器官标本体积小、静脉细, 因此未发现闭塞性静脉炎<sup>[12]</sup>。

组织中 IgG4 阳性浆细胞计数值对于诊断 IgG4-ROD 非常重要, 血清 IgG4 水平可以升高也可以是正常的。发现 IgG4 阳性的淋巴浆细胞浸润有助于区分 IgG4-ROD 和淋巴浆细胞性疾病, 比如特发性眼眶炎症和淋巴瘤。

由于健康状态下, 不同组织的 IgG4 阳性浆细胞计数值差距很大, 每高倍视野 10 ~ 200 个不等<sup>[11]</sup>, 所以研究者们用 IgG4<sup>+</sup>/IgG > 40% 作为阳性界值。对于 IgG4-ROD, 综合 IgG4 阳性浆细胞计数值和 IgG4<sup>+</sup>/IgG 值做出诊断是非常重要的。

### 3 临床表现

IgG4-ROD 可以累及泪腺和其他多种眼附属器<sup>[13]</sup>, 常见的有以下 4 种<sup>[12]</sup>: (1) 泪腺炎症: 双侧多见, 也可以是单侧。可合并唾液腺肿大(以前称为米库利兹病); (2) 眶脂肪受累: 通常合并有泪腺和其他组织受累; (3) 神经增粗: 最常见的是眶下神经增粗, 伴有眼外肌增粗及泪腺受累; (4) 不累及泪腺的硬化性眼眶炎症: 较少见。

Park 等<sup>[14]</sup>研究发现, IgG4-ROD 患者双侧发病、症状持续时间长以及血清 IgG4 水平高是眼外受累的三个高危因素。IgG4-ROD 最常见的受累部位是泪腺, 其次是眼眶脂肪、三叉神经分支、眼外肌和眼睑, 也有少量巩膜炎、葡萄膜炎和脉络膜肿块的报道<sup>[15-18]</sup>。绝大多数患者(95%)血清 IgG4 水平升高( $>1.35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。此外, IgG4-ROD 患者中半数以上会伴有全身其他系统疾病<sup>[19]</sup>。随着病程的进展, 少数 IgG4-ROD 患者还有发展为淋巴瘤的风险<sup>[20]</sup>。

**3.1 IgG4 相关性泪腺炎症** IgG4-ROD 最典型的泪腺炎症是慢性硬化性泪腺炎<sup>[21]</sup>。表现为无痛性泪腺肿大, 双侧多见, 可伴有突眼<sup>[22]</sup>。单侧泪腺炎症患者多不伴有全身系统疾病。1 例 IgG4 相关性泪腺炎症的患者经过连续活检发现: 从不明显的淋巴结增生到典型的泪腺萎缩伴有纤维化, 纤维化会随着时间进展, 但未发现闭塞性静脉炎<sup>[23]</sup>。Deshpande 等<sup>[11]</sup>发表的共识指出, 泪腺的 IgG4 阳性浆细胞每高倍视野应  $>100$  个。

泪腺肿大合并唾液腺肿大的患者以前被诊断为米库利兹病, 其血清 IgG4 水平升高且眼眶组织活检发现 IgG4 阳性浆细胞, 因此米库利兹病被认为是 IgG4-ROD 的一种<sup>[24]</sup>。

**3.2 神经增粗** IgG4-ROD 有诊断值的特征中包括三叉神经分支的一支或几支增粗, 其中最常见的是眶下神经(infraorbital nerve, ION)增粗。当影像学发现 ION 比视神经还粗时, 称之为眶下神经增粗。而眶下神经增粗基本上只出现在 IgG4-ROD。赵亮

等<sup>[25]</sup>及 Soussan 等<sup>[26]</sup>研究发现, 有眼眶炎症的患者, MRI 提示眶下神经增粗是 IgG4-ROD 的标志。眶下神经增粗通常会伴有泪腺肿大、眼外肌增粗和鼻窦炎, 许多患者还会有外周血嗜酸性粒细胞增多、风湿病史以及全身其他器官受累<sup>[12]</sup>。

Takano 等<sup>[27]</sup>研究进一步证实了眶下神经增粗与血清 IgG4 水平明显相关。眶下神经增粗会导致眶下孔增大、向下方眼眶组织扩张, 额神经有时也会受累增粗。临床上神经增粗的患者多无症状, 也无感觉缺失<sup>[28]</sup>, 视力一般不受影响, 但也有压迫视神经导致视力下降的报道<sup>[29]</sup>。

**3.3 眼外肌增粗** IgG4-ROD 患者眼外肌增粗较为常见, 尤其是伴有眶下神经增粗者。通常是多条眼外肌受累, 受累的概率由多到少依次为下直肌、上直肌复合体、外直肌、内直肌、下斜肌和上斜肌<sup>[12]</sup>。与甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)相似但不完全一致。IgG4-ROD 眼外肌增粗比 TAO 明显但限制性斜视并不明显。TAO 受累部位活检没有 IgG4 阳性浆细胞存在, 且对传统的糖皮质激素治疗敏感, 疾病发展多为良性<sup>[30-31]</sup>。

**3.4 不累及泪腺的硬化性眼眶炎症** 大部分双侧受累的硬化性眼眶炎症患者都伴有多灶性纤维化, 而多灶性纤维化又属于 IgG4-RD 的范畴。不累及泪腺的硬化性眼眶炎症主要影响鼻腔、鼻旁窦和泪道。

**3.5 IgG-ROD 与全身其他系统疾病** Karligkiotis 等<sup>[32]</sup>研究表明, 半数以上的 IgG-ROD 患者会伴有全身系统疾病, 尤其是双侧发病的 IgG-ROD 患者(占 79%), 此外泪腺受累的患者也常伴有全身系统疾病<sup>[5]</sup>。因此, 眼科医师在接诊 IgG-ROD 患者时应请内科(如风湿免疫科等)医师会诊除外全身疾病。最常见的眶外受累部位是胰腺、唾液腺和淋巴结<sup>[6]</sup>。大多数患者临床上可以检查出唾液腺和淋巴结大, 肺部疾病也可能存在但症状较轻, 肝、肾功能的检查是必须的, 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)可导致胆管狭窄或功能障碍、伴有肝功能异常, 腹膜后纤维化可导致输尿管功能障碍和肾积水<sup>[33]</sup>。有条件的 IgG-ROD 患者可以做全身正电子发射计算机断层显像 CT(positron emission tomography/CT, PET/CT), 有助于发现全身其他系统疾病。

**3.6 IgG-ROD 与淋巴瘤** 少量 IgG-ROD 的患者会发展为淋巴瘤, 眼附属器的结外边缘区淋巴瘤(extranodal marginal zone lymphoma, EMZL)病例已有报道<sup>[34]</sup>。但大多数病例中, 与 IgG-ROD 相关的淋巴瘤并不存在产生 IgG4 的瘤细胞。用流式细胞仪分析细胞表面标志物有助于区分 EMZL 和 IgG-ROD<sup>[35]</sup>。在 MRI 影像上, EMZL 比炎症的信号更高<sup>[36]</sup>, 因此, 在组织中影像表现不一致的地方均应取活检, 以免漏诊。

4 影像特点

4.1 CT 和 MRI CT 和 MRI 对诊断包括 IgG4-ROD 在内的眼眶淋巴增生型疾病至关重要。Ohshima 等<sup>[37]</sup>第一次报道了 MRI 上眶下神经的增粗与 IgG4-ROD 的临床诊断高度相关,他们的研究强调了三叉神经分支参与 IgG4-ROD 的重要性。Sogabe 等<sup>[22]</sup>进一步回顾了日本 7 家机构共 65 例临床诊断 IgG4-ROD 患者的影像资料,总结出了 IgG4-ROD 的好发部位:泪腺(87.7%)、三叉神经分支(38.5%)、眼外肌(24.6%)、眶脂肪(23.1%)、眼睑(12.3%)。IgG4-ROD 肿块在 CT 和 MRI 上特征明显,边界清晰,结构均匀,无骨质破坏<sup>[38]</sup>。

4.2 PET/CT PET/CT 的成像方式对某些器官更为敏感,尤其是动脉、淋巴结和唾液腺<sup>[39]</sup>。因此,全身 PET/CT 是一种很好的显示 IgG4-ROD 疾病活动度、评估治疗效果的手段。但多久检查一次 PET/CT 目前还没有明确的指南,还需要对每一位患者进行个体化管理。

5 诊断标准

IgG4-RD 的综合诊断标准是在 2011 年首次引入的<sup>[40]</sup>(见表 1),用 3 个主要指标(临床表现、血清 IgG4 水平升高、组织病理学证据)将 IgG4-RD 的诊断分为 3 个水平(确定诊断、很可能诊断、有可能诊断)。

表 1 IgG4-RD 的综合诊断标准(2011)

|   |
|---|
| (1) 临床检查发现一个或多个器官出现特征性的弥散/局限性肿胀或肿块  |
| (2) 血清 IgG4 水平升高( $\geq 1.35\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )  |
| (3) 组织病理学检查发现   |
| A. 显著的淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化  |
| B. IgG4 <sup>+</sup> 浆细胞浸润:IgG4 <sup>+</sup> /IgG <sup>+</sup> 细胞 >40%,且 IgG4 <sup>+</sup> 浆细胞 >10 个/高倍视野 (HPF) |
| 确定诊断 IgG4-RD:(1)+(2)+(3)  |
| 很可能诊断 IgG4-RD:(1)+(3)   |
| 有可能诊断 IgG4-RD:(1)+(2)   |

注:需要与 IgG4-RD 相鉴别的是:恶性肿瘤(如癌症、淋巴瘤)以及相似疾病(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、Wegener 肉芽肿、结节病、Churg-Strauss 综合征)。即使患者不符合以上诊断标准,也可根据 IgG4-RD 的特殊器官诊断标准做出诊断

进一步研究发现,IgG4-ROD 有独特的临床病理特点,在 IgG4-RD 的诊断基础上,2015 年 Goto 等<sup>[24]</sup>又制定了 IgG4-ROD 的诊断标准(见表 2)。

IgG4-ROD 与 IgG4-RD 诊断标准的差异主要体现在以下三方面:(1)眼部组织受累需要有影像学依据;(2)纤维化不是必须的;(3)受累组织中有更多的 IgG4<sup>+</sup>浆细胞浸润:IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>细胞 >40%,且 IgG4<sup>+</sup>浆细胞 >50 个/高倍视野(HPF)<sup>[7]</sup>。

表 2 IgG4-ROD 的诊断标准(2015)

|   |
|---|
| (1) 影像学检查发现泪腺肿大、三叉神经增粗、眼外肌增粗或包块,或眼部组织多发的肥厚性病变。  |
| (2) 血清 IgG4 水平升高( $\geq 1.35\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )  |
| (3) 组织病理学检查发现   |
| A. 大量的淋巴细胞和浆细胞浸润,有时伴有纤维化  |
| B. 通常会有一个生发中心   |
| C. IgG4 <sup>+</sup> 浆细胞浸润:IgG4 <sup>+</sup> /IgG <sup>+</sup> 细胞 >40%,且 IgG4 <sup>+</sup> 浆细胞 >50 个/高倍视野 (HPF) |
| 确定诊断 IgG4-RD:(1)+(2)+(3)  |
| 很可能诊断 IgG4-RD:(1)+(3)   |
| 有可能诊断 IgG4-RD:(1)+(2)   |

注:可以通过额外的组织病理学检测将 IgG4-ROD 与其他疾病相鉴别,如恶性肿瘤(如癌症、淋巴瘤)以及相似疾病(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、Wegener 肉芽肿、结节病、Churg-Strauss 综合征)

6 治疗

目前 IgG4-ROD 的治疗尚无统一标准,治疗的共识来自对 IgG4-RD 的临床观察研究和病例分析<sup>[41]</sup>。主要治疗方法有:糖皮质激素、利妥昔单抗和放射治疗。

6.1 糖皮质激素 糖皮质激素是治疗 IgG4-ROD 的一线用药。全身初始治疗通常是口服强的松龙  $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,持续 2~4 周,随后每 2~4 周减少  $5\text{ mg}$ <sup>[3]</sup>。治疗 3~6 个月后停用糖皮质激素。糖皮质激素对绝大多数患者有效,在几周之内肿块就会缩小、症状改善、血清 IgG4 水平明显下降。研究表明,有纤维化改变或发病时血清 IgG4 水平低的患者对糖皮质激素效果差<sup>[3]</sup>。虽然糖皮质激素治疗效果好,但 2/3 的患者停用或逐渐减量过程中会复发。对于复发的患者,再次糖皮质激素治疗是有效的,约 72.2% 的患者需要小剂量糖皮质激素维持治疗或联合应用免疫抑制剂<sup>[5]</sup>。

此外,病灶位于眼眶前部的 IgG4-ROD 患者也可以用糖皮质激素眶内注射治疗<sup>[42]</sup>。但因症状不能完全缓解、复发时需要重复注射限制了局部糖皮质激素在临床的应用。

6.2 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种克隆 CD20 抗体,可以消耗 CD20<sup>+</sup> 的 B 细胞,从而防止其分化为产生 IgG4 的浆细胞。利妥昔单抗已应用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿、IgG4-RD 等多种疾病的治疗<sup>[43]</sup>。Wu 等<sup>[44]</sup>应用利妥昔单抗对 5 例糖皮质激素依赖或抵抗的 IgG4-ROD 患者进行治疗,随访 33 个月未见复发。利妥昔单抗治疗 IgG4-ROD 效果明显,复发率低,但最佳的给药频次和持续时间尚未确定。Wallace 等<sup>[45]</sup>建议初始治疗应用 2 剂量(1 g)的利妥昔单抗、间隔 15 d。

但利妥昔单抗因其价格昂贵以及潜在的不良反应,目前只作为 IgG4-ROD 治疗的二线用药。对于糖皮质激素难治性患者或者糖皮质激素长期使用产生

不良反应的患者,可以考虑应用利妥昔单抗治疗。

**6.3 放射治疗** Lin 等<sup>[46]</sup>报道了用小剂量放射治疗治疗 IgG4-ROD 的病例。其基本原理是放射治疗可以用于眼眶的多种疾病,如反应性淋巴结增生、淋巴瘤、甲状腺相关性眼病、炎性假瘤等。

目前放射治疗只用于 IgG4-ROD 患者系统性药物治疗的辅助治疗。

## 7 总结

IgG4-ROD 是一种近几年才被认识的疾病,病因尚不明确。以受累组织活检发现大量 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润,有时伴有纤维化为特征,可伴有血清 IgG4 水平升高。任何眼附属器均可受累,多见于泪腺、眼眶脂肪、眶下神经、眼外肌和眼睑。有相当数量的既往诊断特发性眼眶炎症和反应性淋巴细胞增生的患者都属于 IgG4-ROD。IgG4-ROD 的诊断需要综合临床表现和影像检查、血清 IgG4 水平以及组织病理学检查。IgG4-ROD 可能早于、同时或晚于全身其他组织器官 IgG4-RD 的发生,因此对于已经诊断或高度怀疑 IgG4-ROD 患者需要对其他组织器官进行筛查,做到早发现、早诊断、早治疗。IgG4-ROD 的初始治疗是口服糖皮质激素,但停用激素或激素逐渐减量过程中易复发,复发患者再次口服糖皮质激素治疗有效。对于激素难治性患者或无法忍受激素不良反应的患者,利妥昔单抗有望成为有效的治疗手段。小剂量放射治疗目前只作为辅助治疗。部分 IgG4-ROD 患者存在发展为低度恶性淋巴瘤的风险,因此,对于 IgG4-ROD 患者疾病复发或潜在的肿瘤样转化需要进行长期的监测。

## 参考文献

[1] TAKAHIRA M, KAWANO M, ZEN Y, MINATO H, YAMADA K, SUGIYAMA K. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125 (11): 1575-1578.

[2] KOIZUMI S, KAMISAWA T, KURUMA S, TABATA T, IWASAKI S, CHIBA K, *et al*. Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (3): 491-497.

[3] YU W K, KAO S C, YANG C F, LEE F L, TSAI C C. Ocular adnexal IgG4-related disease: clinical features, outcome, and factors associated with response to systemic steroids [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59 (1): 8-13.

[4] WALLACE Z S, DESHPANDE V, STONE J H. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43 (6): 806-817.

[5] EBBO M, PATIENT M, GRADOS A, GROH M, DESBLACHES J, HACHULLA E, *et al*. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (10): e6205.

[6] DERZKO-DZULYNSKY L. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28 (6): 617-622.

[7] UMEHARA H, OKAZAKI K, NAKAMURA T, SATOH-NAKAMURA T, NAKAJIMA A, KAWANO M, *et al*. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease: Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria [J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27 (3): 381-391.

[8] GRIEPENTROG G J, VICKERS R W, KARESH J W, AZARI A

A, ALBERT D M, BUKAT C N. A clinicopathologic case study of two patients with pediatric orbital IgG4-related disease [J]. *Orbit*, 2013, 32 (6): 389-391.

[9] Japanese Study Group of IgG4-related Ophthalmic Disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2013, 57 (6): 573-579.

[10] MCNAB A A, MCKELVIE P. IgG4-related ophthalmic disease. Part I: background and pathology [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31 (2): 83-88.

[11] DESHPANDE V, ZEN Y, CHAN J K, YI E E, SATO Y, YOSHINO T, *et al*. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25 (9): 1181-1192.

[12] MCNAB A A, MCKELVIE P. IgG4-related ophthalmic disease. Part II: Clinical Aspects [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31 (3): 167-178.

[13] MULAY K, AGGARWAL E, JARIWALA M, HONAVAR S G. Orbital immunoglobulin G4-related disease: case series and literature review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 42 (7): 682-687.

[14] PARK J, LEE M J, KIM N, KIM J E, PARK S W, CHOUNG H K, *et al*. Risk factors for extraocular involvement and treatment outcomes in patients with IgG4-related ophthalmic disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (6): 736-741.

[15] LEE C S, HAROCOPOS G J, KRAUS C L, LEE A Y, VAN STAVERN G P, COUCH S M, *et al*. IgG4-associated orbital and ocular inflammation [J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2015, 5: 15.

[16] REYNOLDS G L, NORRIS J H, ASLAM S, SHARMA S. IgG4-related disease presenting as posterior scleritis and vitritis, progressing to multifocal orbital involvement [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017.

[17] NAJEM K, DERZKO-DZULYNSKY L, MARGOLIN E A. IgG4-related disease presenting as panuveitis without scleral involvement [J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2017, 7 (1): 7.

[18] BERKOWITZ E, ARNON E, YAAKOBI A, COHEN Y, TIOSANO B. IgG4-related disease presenting as isolated scleritis [J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2017, 2017: 4876587.

[19] YU W K, TSAI C C, KAO S C, LIU C J. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2018, 8 (1): 9-14.

[20] MULAY K, AGGARWAL E. IgG4-related dacryoadenitis evolving into an extra-nodal, marginal zone B-cell lymphoma (EMZL): a tale of two lacrimal glands [J]. *Pathology*, 2014, 46 (5): 464-466.

[21] MCNAB A A. The 2017 Doyné Lecture: the orbit as a window to systemic disease [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32 (2): 248-261.

[22] SOGABE Y, OHSHIMA K, AZUMI A, TAKAHIRA M, KASE S, TSUJI H, *et al*. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (3): 531-538.

[23] ANDREW N, SLADDEN N, KEARNEY D, CROMPTON J, SELVA D. Sequential biopsies from immunoglobulin G4-related orbital disease demonstrate progressive fibrosis [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 42 (8): 789-791.

[24] GOTO H, TAKAHIRA M, TAKAHIRA M, AZUMI A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59 (1): 1-7.

[25] ZHAO L, TANG D R, WU T, JIAN T M, LIN T T, SUN F Y. Clinical analysis of patients with orbital nonspecific inflammatory response diseases whose CT or MR images show enlargement of the infraorbital nerves [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2018, 54 (7): 515-519.

赵亮, 唐东润, 吴桐, 简天明, 林婷婷, 孙丰源. 影像学表现为眶下神经增粗的眼眶非特异性炎性反应的临床分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54 (7): 515-519.

[26] SOUSSAN J B, DESCHAMPS R, SADIK J C, SAVATOVSKY J, DESCHAMPS L, PUTTERMANN M, *et al*. Infraorbital nerve involvement on magnetic resonance imaging in European patients with IgG4-related ophthalmic disease: a specific sign [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27 (4): 1335-1343.

[27] TAKANO K, YAJIMA R, SEKI N, ABE A, YAMAMOTO M, TAKAHASHI H, *et al*. A study of infraorbital nerve swelling associated with immunoglobulin G4 Mikulicz's disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24 (5): 798-801.

[28] YOKOI S, KAWAGASHIRA Y, OHYAMA K, IJIMA M, KOIKE H, WATANABE H, *et al*. Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymph-

- oid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(2): 427-430.
  - [29] TAKEISHI M, OSHITARI T, OTA S, BABA T, YAMAMOTO S. The case of IgG4-related ophthalmic disease accompanied by compressive optic neuropathy[J]. *Neuroophthalmology*, 2018, 42(4): 246-250.
  - [30] KASHANI I, RAJAK S N, KEARNEY D J, ANDREW N H, SELVA D. IgG4 staining in thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2017, 33(3S Suppl 1): S183-183S185.
  - [31] KHANDJI J, CAMPBELL AA, CALLAHAN AB, SIRINEK P, KAZIM M. IgG4-related orbital disease masquerading as thyroid eye disease, vice versa, or both? [J]. *Orbit*, 2018, 37(4): 239-242.
  - [32] KARLIGKIOTIS A, VOLPI L, FERRELI F, CERATI M, KAGKELARI E, MELONI F, et al. Primary orbital eosinophilic angiocentric fibrosis with intranasal extension[J]. *Head Neck*, 2014, 36(1): E8-E11.
  - [33] MAHAJAN V S, MATTOO H, DESHPANDE V, PILLAI S S, STONE J H. IgG4-related disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 315-347.
  - [34] OHNO K, SATO Y, OHSHIMA K, TAKATA K, MIYATA-TAKATA T, TAKEUCHI M, et al. A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13539.
  - [35] KASE S, ISHIIJIMA K, URAKI T, SUIMON Y, SUZUKI Y, KASE M, et al. Usefulness of flow cytometry in diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease and extranodal marginal Zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 5001-5004.
  - [36] KASE S, NODA M, ISHIIJIMA K, YAMAMOTO T, HATANAKA K, ISHIDA S. IgG4-related inflammation of the orbit simulating malignant lymphoma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(6): 2779-2783.
  - [37] OHSHIMA K, SOGABE Y, SATO Y. The usefulness of infra-orbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56(4): 380-382.
  - [38] SONG Y S, CHOUNG H K, PARK S W, KIM J H, KHWARG S I, JEON K K. Ocular adnexal IgG4-related disease: CT and MRI findings[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(4): 412-418.
  - [39] EBBO M, GRADOS A, GUEDJ E, GOBERT D, COLAVOLPE C, ZAIDAN M, et al. Usefulness of 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(1): 86-96.
  - [40] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, KAWANO M, YAMAMOTO M, SAEKI T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30.
  - [41] KHOSROSHAHI A, WALLACE Z S, CROWE J L, AKAMIZU T, AZUMI A, CARRUTHERS M N, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699.
  - [42] ANDREW N H, GAJDATSY A, SELVA D. Intraorbital corticosteroid injection for the treatment of IgG4-related ophthalmic disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(5): 644-647.
  - [43] KHOSROSHAHI A, CARRUTHERS M N, DESHPANDE V, UNIZONY S, BLOCH D B, STONE J H. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(1): 57-66.
  - [44] WU A, ANDREW N H, TSIRBAS A, TAN P, GAJDATSY A, SELVA D. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(1): 122-128.
  - [45] WALLACE Z S, MATTOO H, MAHAJAN V S, KULIKOVA M, LU L, DESHPANDE V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(6): 1000-1008.
  - [46] LIN Y H, YEN S H, TSAI C C, KAO S C, LEE F L. Adjunctive orbital radiotherapy for ocular adnexal IgG4-related disease: preliminary experience in patients refractory or intolerant to corticosteroid therapy[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015, 23(2): 162-167.
  - retinal pigment epithelium cells increases exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(8): 1457-1466.
  - [48] EBRAHIMI K B, FLJALKOWSKI N, CANO M, HANDA J T. Oxidized low-density-lipoprotein-induced injury in retinal pigment epithelium alters expression of the membrane complement regulatory factors CD46 and CD59 through exosomal and apoptotic bleb release [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 259-265.
  - [49] TONG Y, ZHOU Y L, WANG Y X, ZHAO P Q, WANG Z Y. Retinal pigment epithelium cell-derived exosomes: Possible relevance to CNV in wet-age related macular degeneration [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 97: 98-101.
  - [50] LI F L, XU H W, ZENG Y X, YIN Z Q. Overexpression of fibulin-5 in retinal pigment epithelial cells inhibits cell proliferation and migration and downregulates VEGF, CXCR4, and TGFBI expression in cocultured choroidal endothelial cells [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(6): 540-548.
  - [51] LEE E, REWOLINSKI D. Evaluation of CXCR4 inhibition in the prevention and intervention model of laser-induced choroidal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7): 3666-3672.
  - [52] GIUSTI I, DELLE M S, DI F M, SANITÀ P, D' ASCENZO S, GRAVINA G L, et al. From glioblastoma to endothelial cells through extracellular vesicles: messages for angiogenesis [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12743-12753.
  - [53] RODRÍGUEZ M, SILVA J, HERRERA A, HERRERA M, PEÑA C, MARTÍN P, et al. Exosomes enriched in stemness/metastatic-related mRNAs promote oncogenic potential in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 40575-40587.
  - [54] HARDY K M, HOFFMAN E A, GONZALEZ P, MCKAY B S, STAMER W D. Extracellular trafficking of myocilin in human trabecular meshwork cells [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(32): 28917-28926.