

## 超声评分系统在 IgG4 相关涎腺炎评估中的应用

宁晓然<sup>1,2\*</sup>, 王子乔<sup>1\*</sup>, 张珊珊<sup>3</sup>, 张 霞<sup>1</sup>, 唐素玫<sup>1</sup>, 刘燕鹰<sup>1,△</sup>

(1. 北京大学人民医院风湿免疫科, 北京 100044; 2. 河北省人民医院风湿免疫科, 石家庄 050051; 3. 北京大学人民医院超声科, 北京 100044)

**[摘 要]** 目的: 探讨涎腺超声在 IgG4 相关涎腺炎诊断及鉴别诊断中的临床价值。方法: 纳入 48 例 IgG4 相关涎腺炎患者及年龄、病程相匹配的 50 例干燥综合征患者, 分别应用评价双侧腮腺和颌下腺超声的 16 分和 48 分评分系统评估 IgG4 相关涎腺炎患者的唾液腺超声改变, 及其与干燥综合征患者的区别。分析 IgG4 相关涎腺炎患者的超声评分与血清学指标之间的相关性。结果: IgG4 相关涎腺炎组和干燥综合征组的平均年龄分别为 49.23 岁和 50.44 岁。IgG4 相关涎腺炎组患者血清 IgG4 水平均升高, 平均  $(9.60 \pm 6.43)$  g/L, 血清 IgE 中位数为 251.5  $(123.4 \sim 543.6)$  IU/mL。在 16 分评分系统中, IgG4 相关涎腺炎和干燥综合征患者颌下腺超声评分分别为 6.0  $(6.0 \sim 8.0)$ 、4.0  $(2.0 \sim 8.0)$ , 4 个腺体评分总和分别为 10.0  $(8.0 \sim 14.0)$ 、8.0  $(4.0 \sim 12.0)$ ; 在 48 分评分系统中, IgG4 相关涎腺炎和干燥综合征患者颌下腺超声评分分别为 18.0  $(14.5 \sim 20.0)$ 、11.0  $(7.0 \sim 14.0)$ , 4 个腺体评分总和分别为 26.0  $(18.5 \sim 34.0)$ 、21.5  $(15.0 \sim 26.3)$ ; 提示在 16 分和 48 分评分系统中, IgG4 相关涎腺炎的颌下腺评分和 4 个腺体评分总和均高于干燥综合征组。同时, 在 48 分评分系统中, 4 个腺体评分总和与血清 IgG4 水平呈正相关; 在 16 分评分系统中, 4 个腺体评分总和与血清 IgE 水平呈正相关。结论: 应用半定量评分系统可以评估并客观量化地反映唾液腺病变, 同时结合患者的临床表现、血清学指标和/或组织病理学表现, 可以辅助 IgG4 相关涎腺炎的诊断及鉴别诊断, 并初步评价疾病的活动度。

**[关键词]** 涎腺炎; 免疫球蛋白 G; 干燥综合征; 超声检查; 诊断; 鉴别

**[中图分类号]** R781.72 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-467X(2019)06-1032-04

**doi:** 10.19723/j.issn.1671-467X.2019.06.009

### Application of ultrasonography scoring system in the assessment of IgG4-related sialadenitis

NING Xiao-ran<sup>1,2\*</sup>, WANG Zi-qiao<sup>1\*</sup>, ZHANG Shan-shan<sup>3</sup>, ZHANG Xia<sup>1</sup>, TANG Su-mei<sup>1</sup>, LIU Yan-ying<sup>1,△</sup>

(1. Department of Rheumatology & Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Rheumatology & Immunology, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China; 3. Department of Ultrasound, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**ABSTRACT Objective:** To assess the diagnostic value of salivary gland ultrasonography (SGUS) for IgG4-related sialadenitis. **Methods:** Ultrasonography examination of major salivary glands was conducted for 48 IgG4-related sialadenitis patients and 50 Sjögren's syndrome patients, whose ages and disease duration were matched. The imaging features were graded using two different scoring systems (0-16 and 0-48, respectively) obtained from the grades of bilateral parotid and submandibular glands. The scores were used to further evaluate the features of salivary gland ultrasonography in IgG4-related sialadenitis and to compare them with Sjögren's syndrome patients. The association of SGUS scores of IgG4-related sialadenitis group with serological tests was analyzed. **Results:** The mean age of IgG4-related sialadenitis group and Sjögren's syndrome group was 49.23 years and 50.44 years, respectively. The serum IgG4 level of the patients in the IgG4-related sialadenitis group was increased, with an average  $(9.60 \pm 6.43)$  g/L. And the serum IgE level was at a median of 251.5  $(123.4 \sim 543.6)$  IU/mL. In the 0-16 system, the scores of submandibular glands of the patients in IgG4-related sialadenitis and Sjögren's syndrome were 6.0  $(6.0 \sim 8.0)$  and 4.0  $(2.0 \sim 8.0)$ , and the scores of the total four glands were 10.0  $(8.0 \sim 14.0)$  and 8.0  $(4.0 \sim 12.0)$  respectively. In the 0-48 system, the scores of submandibular glands with IgG4-related sialadenitis and Sjögren's syndrome were 18.0  $(14.5 \sim 20.0)$  and 11.0  $(7.0 \sim 14.0)$ , and the scores of the total four glands were 26.0  $(18.5 \sim 34.0)$  and 21.5  $(15.0 \sim 26.3)$  respectively. It suggested that in the 0-16 system and the 0-48 system, scores of submandibular glands and the total of four glands of IgG4-related sialadenitis were higher than those of Sjögren's syndrome.

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFA0105802)和北京大学人民医院研究与发展基金(RDH 2017-02) Supported by National Key R&D Program of China (2017YFA0105802) and Peking University People's Hospital Research and Development Funds (RDH 2017-02)

△ Corresponding author's e-mail, liuyanying20030801@msn.com

\* These authors contributed equally to this work

网络出版时间: 2019-10-29 14:17:53 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20191029.1409.006.html>

Meanwhile, the association analysis of 0-48 system showed a positive correlation of SGUS scores with serum IgG4, which also showed a positive correlation of SGUS scores with serum IgE in 0-16 system.

**Conclusion:** Semi-quantitative ultrasonography scoring systems can evaluate and quantify the lesions of salivary glands, which can be helpful in the diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related sialadenitis combined with the clinical manifestations, serological indicators and/or histopathological manifestations. Ultrasonography can also assess the activity of IgG4-related sialadenitis preliminarily.

**KEY WORDS** Sialadenitis; Immunoglobulin G; Sjögren's syndrome; Ultrasonography; Diagnosis, differential

IgG4 相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD) 是一种多器官受累的免疫介导性疾病,其临床特征表现为受累组织或器官弥漫性或局灶性肿大,血清 IgG4 水平常升高,受累组织或器官中大量淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化及闭塞性静脉炎为其组织病理学特点<sup>[1]</sup>。该病有较强的临床异质性,依受累器官的不同临床表现迥异。IgG4-RD 在口腔颌面部主要累及唾液腺,包括颌下腺、腮腺、舌下腺等,又称 IgG4 相关涎腺炎(IgG4-related sialadenitis, IgG4-RS),临床表现主要以双侧颌下腺或腮腺无痛持续对称性肿大特征。由于症状无明显特异性,临床上误诊、漏诊率高。干燥综合征,又称为自身免疫性外分泌腺体病,是一种全身性慢性炎症性自身免疫病,其临床表现包括外分泌腺受累症状(如口干、腮腺肿大、眼干)及系统受累症状(如黄疸、多发淋巴结大等)<sup>[2]</sup>,当以腮腺肿大起病,且出现血清 IgG4 升高时,不易与 IgG4-RS 相鉴别。

超声以其经济简便、安全无创、可重复性强等优势,在唾液腺疾病临床诊断和治疗随访中发挥着重要作用,但目前临床超声诊断主要依靠对二维声像图的主观判读,缺乏客观指标,操作者依赖性大。本研究回顾性分析 IgG4-RS 患者的唾液腺超声,采用半定量评分系统评价涎腺超声在 IgG4-RS 诊断及鉴别诊断中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 10 月间就诊于北京大学人民医院风湿免疫科,依据 2012 年 IgG4-RD 综合标准<sup>[3]</sup>临床诊断为 IgG4-RS 的患者 48 例,同时纳入年龄、病程匹配的 50 例原发性干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)患者(诊断依据 2012 年 SS 国际分类标准<sup>[4]</sup>)作为对照。所有患者此前均未行糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。排除标准:有类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等结缔组织病病史;唾液腺感染;唾液腺肿瘤;唾液腺表面区域皮肤溃疡或有创面未愈者;对耦合剂过敏患者;既往具有头颈部放射性辐照史。

### 1.2 超声

超声检查仪器为日本东芝 Aplio 500 型彩色多普勒超声诊断仪,9~12 MHz 高频探头。检查对象均行双侧腮腺与颌下腺超声检查,由 2 名经验丰富的超声检查医师对所有患者的腺体声像图进行观察,同时分别应用 Cornec 等<sup>[5]</sup>在 2013 年提出的 16 分评分系统以及 Hocesvar 等<sup>[6]</sup>在 2005 年提出的 48 分评分系统进行评估。

16 分评分系统:在腮腺和颌下腺中,正常回声 0 分,无明显回声条带的小低回声区 1 分,伴回声条带的多发低回声区(<2 mm) 2 分,伴多发高回声条带的多发低回声区(2~6 mm) 3 分,多发低回声区域较大(>6 mm) 4 分。对所有患者的双侧腮腺评分(0~8)、双侧颌下腺评分(0~8)及 4 个腺体的总评分(0~16)进行分析。

48 分评分系统:评价以下 5 个参数,并将 4 个腺体的所有 5 个参数评分相加。(1)实质回声:与甲状腺回声相同 0 分,回声减低 1 分;(2)实质均质性:回声均匀 0 分,轻度不均 1 分,显著不均 2 分,严重不均 3 分;(3)低回声区:无低回声区 0 分,散在低回声区 1 分,数个低回声区 2 分,多发低回声区 3 分;(4)高回声点线:在腮腺中,无高回声 0 分,散在高回声点线 1 分,数个高回声 2 分,多发高回声点线 3 分;在颌下腺中,无高回声 0 分,有高回声 1 分;(5)腺体边界清晰度:边界清晰且规则 0 分,部分清晰 1 分,边界模糊 2 分,边界不可见 3 分。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析。对 IgG4-RS 和 SS 两组的腮腺与颌下腺超声评分采用非正态分布的秩和检验进行分析,用 Spearman 相关分析对 IgG4-RS 患者的超声评分与血清学指标进行相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况与临床特征

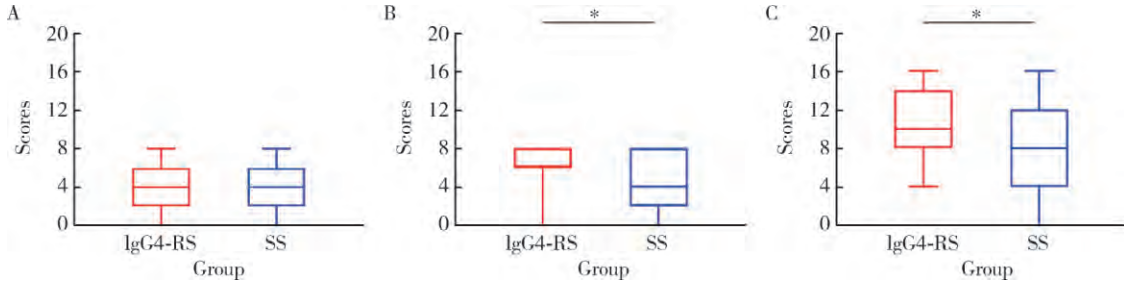
IgG4-RS 组 48 例,包括女 31 例、男 17 例,年龄 19~65 岁,平均 49.23 岁。SS 组 50 例,包括女 49 例、男 1 例,年龄 27~76 岁,平均 50.44 岁。IgG4-

RS 组患者血清 IgG4 水平均升高,平均 (9.60 ± 6.43) g/L; 同时在检查了 IgE 的 30 例 IgG4-RS 患者中,23 例升高,中位数为 251.5 (123.4 ~ 543.6) IU/mL。

### 2.2 唾液腺超声评分分析

2.2.1 16 分评分系统 应用 16 分评分系统评估两组患者,腮腺超声评分分别为 IgG4-RS 组 4.0

(2.0 ~ 6.0),SS 组 4.0 (2.0 ~ 6.0),IgG4-RS 组与 SS 组间差异无统计学意义(图 1A); 颌下腺超声评分分别为 IgG4-RS 组 6.0 (6.0 ~ 8.0),SS 组 4.0 (2.0 ~ 8.0) IgG4-RS 组明显高于 SS 组 ( $P < 0.05$ ,图 1B); 4 个腺体超声评分总和分别为 IgG4-RS 组 10.0 (8.0 ~ 14.0) SS 组 8.0 (4.0 ~ 12.0) IgG4-RS 组明显高于 SS 组 ( $P < 0.05$ ,图 1C)。



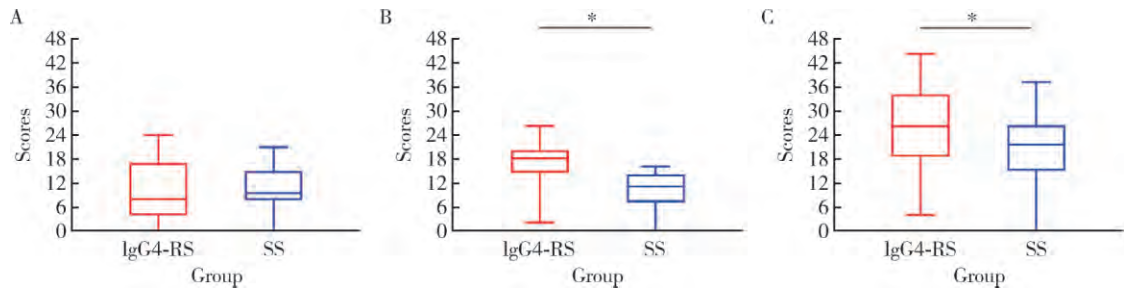
IgG4-RS, IgG4-related sialadenitis; SS, Sjögren's syndrome. Values are shown with median and quartile. A, scores of parotid glands; B, scores of submandibular glands; C, scores of total of four glands. \*  $P < 0.05$ , by Mann-Whitney test.

图 1 16 分系统下 IgG4-RS,SS 两组的唾液腺超声评分

Figure 1 Distribution of the salivary gland ultrasonography scores using 0 - 16 scoring system for IgG4-RS and SS

2.2.2 48 分评分系统 应用 48 分评分系统评估两组患者,腮腺超声评分分别为 IgG4-RS 组 8.0 (4.0 ~ 17.0),SS 组 9.5 (7.8 ~ 15.0) IgG4-RS 组与 SS 组间差异无统计学意义(图 2A); 颌下腺超声评分分别为 IgG4-RS 组 18.0 (14.5 ~ 20.0),SS 组

11.0 (7.0 ~ 14.0) IgG4-RS 组明显高于 SS 组 ( $P < 0.05$ ,图 2B); 4 个腺体超声评分总和分别为 IgG4-RS 组 26.0 (18.5 ~ 34.0),SS 组 21.5 (15.0 ~ 26.3) IgG4-RS 组明显高于 SS 组 ( $P < 0.05$ ,图 2C)。



IgG4-RS, IgG4-related sialadenitis; SS, Sjögren's syndrome. Values are shown with median and quartile. A, scores of parotid glands; B, scores of submandibular glands; C, scores of total of four glands. \*  $P < 0.05$ , by Mann-Whitney test.

图 2 48 分系统下 IgG4-RS 组和 SS 组的唾液腺超声评分

Figure 2 Distribution of the salivary gland ultrasonography scores using 0 - 48 scoring system for IgG4-RS and SS

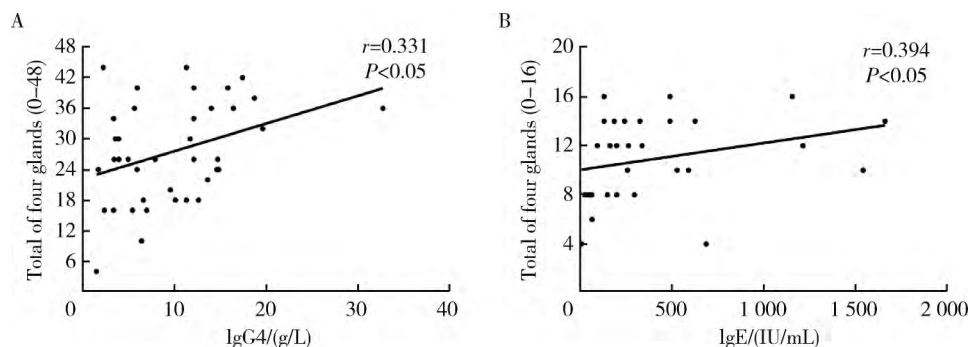
### 2.3 唾液腺超声评分与临床指标的相关性

在 48 分评分系统中 4 个腺体的总评分与血清 IgG4 水平呈正相关 ( $r = 0.331, P < 0.05$ ),与血清 IgE 水平、病程无明显相关性。在 16 分评分系统中 4 个腺体的总评分与血清 IgE 水平呈正相关 ( $r = 0.394, P < 0.05$ ),与血清 IgG4 水平、病程无明显相关性(图 3)。

## 3 讨论

IgG4-RD 是近年来提出的一种多系统受累的炎症性纤维化疾病,常累及唾液腺,不易与干燥综合

征、唾液腺炎症、唾液腺肿瘤等表现为腺体肿大的疾病相鉴别,临床误诊、漏诊普遍存在。根据 2012 年 1 月日本学术界联合发表的分类型标准<sup>[3]</sup>,需要结合患者腺体肿大的临床表现、血清 IgG4 升高、典型的 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润以及席纹状纤维化的病理表现方能确诊 IgG4-RS,但病理活检是一种有创性操作,患者不易接受,且某些病变部位活检标本不易获得,给临床诊断带来困难。超声作为方便、安全、无创的辅助诊断手段,在许多疾病中均有较好的应用,然而在 IgG4-RS 中是否具有同样的诊断价值尚不明确。



A, scores of total of four glands (0-48) with the level of serum IgG4; B, scores of total of four glands (0-16) with the level of serum IgE.

图3 IgG4-RS 患者的超声评分与血清学指标的相关性分析

Figure 3 Association of salivary gland ultrasonography scores of IgG4-RS group with serological tests

现有研究表明,唾液腺肿瘤多为单侧腺体受累,良性肿瘤多表现为单个边界清晰的同质性低回声灶,恶性肿瘤则以形态不规则的异质性回声灶为主要表现,易与 IgG4-RS 区分。IgG4-RS 涎腺超声以多发低回声区、实质回声不均匀减低、网格样改变为主要表现;SS 涎腺超声与之类似,主要以多发低回声区、实质回声不均、高回声点线、腺体边界不清为特点<sup>[7-11]</sup>,因此, IgG4-RS 与 SS 在超声影像上特点类似,不易鉴别。为了更好地探究超声检查在 IgG4-RS 诊断及与 SS 鉴别诊断中的价值,本文选用了 Corneic 等<sup>[5]</sup>在 2013 年提出的 16 分评分系统以及 Hocevar 等<sup>[6]</sup>在 2005 年提出的 48 分评分系统评价 IgG4-RS 患者的唾液腺。这 2 种半定量评分系统是目目前较公认的用于 SS 唾液腺超声评价的积分系统,Zhang 等<sup>[12]</sup>研究认为,在 16 分和 48 分评分系统中积分分别大于等于 7 和 15 考虑 SS 可能性大。本研究发现在两个评分系统中,均可见 IgG4-RS 患者的颌下腺超声评分和总评分高于 SS 患者。这引起我们思考,依据本研究中 IgG4-RS 患者在 16 分和 48 分评分系统中的中位积分,是否可以认为积分分别大于等于 10 和 26 提示 IgG4-RS 可能性更大?然而,经过分析我们没有得到很好的敏感性和特异性。我们希望通过进一步研究分析超声评分系统在诊断和鉴别诊断时的价值,找出更为合理的参数评估唾液腺超声,以利于与 SS 等类似疾病相鉴别。同时,我们可以看到在 48 分评分系统中超声积分与血清 IgG4 水平呈正相关,提示唾液腺超声可以间接评估疾病的活动度、评价治疗效果等<sup>[13]</sup>。

本研究的局限在于样本数较少,未来计划进一步扩大样本量,开展相关诊断试验,探讨超声特点与 IgG4-RS 的临床症状、唾液腺病理改变、治疗后随访等疾病特征的相关性,以进一步明确超声在该疾病诊断与随访中的应用价值。

综上所述,应用半定量评分系统可评估并客观量化地反映 IgG4-RS 患者唾液腺的病变,结合患者的临床表现、血清学指标和/或组织病理学表现,可辅助 IgG4-RS 诊断,并初步评价疾病的活动度。

#### 参考文献

- [1] Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: Lessons for the rheumatologist [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 10(3): 148-159.
- [2] Vivino FB. Sjögren's syndrome: Clinical aspects [J]. *Clin Immunol*, 2017, 9(182): 48-54.
- [3] 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.
- [4] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort [J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(4): 475-487.
- [5] Corneic D, Jousse-Joulin S, Pers JO, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 216-225.
- [6] Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, et al. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system [J]. *Rheumatol*, 2005, 63(3): 379-383.
- [7] Satomi A, Kenji O, Naoya N, et al. Sonographic appearance of the submandibular glands in patients with immunoglobulin G4-related disease [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(3): 489-493.
- [8] Narayan AK, Baer A, Fradin J. Sonographic findings of IgG4-related disease of the salivary glands: Case report and review of the literature [J]. *J Clin Ultrasound*, 2018, 46(1): 73-77.
- [9] Omotehara S, Nishida M, Satoh M, et al. Sonographic findings of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis [J]. *J Med Ultrason*, 2016, 43(2): 257-262.
- [10] Li W, Xie XY, Su JZ, et al. Ultrasonographic features of immunoglobulin G4-related sialadenitis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(1): 167-175.
- [11] Shimizu M, Okamura K, Kise Y, et al. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 223-234.
- [12] Zhang X, Zhang S, He J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: comparison of two scoring systems [J]. *Rheumatol*, 2015, 54(9): 1680-1687.
- [13] Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review [J/OL]. *Semin Arthritis Rheum*, (2019-06-28). doi: 201910.1016/j.semarthrit.2019.06.018.

(2019-08-26 收稿)  
( 本文编辑: 赵 波)