

## 论著·技术与方法

## 眶内注射复方倍他米松治疗IgG4相关性眼病的效果观察

刘小红, 王亚娜, 焦 秦, 程 瑜

上海交通大学医学院附属瑞金医院眼科, 上海 200025

**[摘要]** **目的**·探讨眶内注射复方倍他米松治疗IgG4相关性眼病(IgG4-related ophthalmic disease, IgG4-ROD)的效果。**方法**·纳入2016年9月—2021年8月在上海交通大学医学院附属瑞金医院眼科接受复方倍他米松眶内注射治疗的IgG4-ROD患者。纳入的患者符合2019年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟制定的IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)分类标准,且均有泪腺受累。眶内给药方案为每周患侧眼眶注射0.5 mL复方倍他米松(含丙酸倍他米松5 mg/mL,倍他米松磷酸钠2 mg/mL),连续6周;然后每月注射1次,连续3个月。眶内注射于眼眶颞上方贴近骨壁处缓慢进针,当进入病变的泪腺及其周围眼眶浅层组织中时,开始缓慢注射药液。对于合并有眼外肌、视神经受累的患者,增加球旁注射。治疗前后,根据临床表现、血清IgG4水平、影像学表现等计算IgG4-RD反应指数(IgG4-RD responder index, IgG4-RD RI),根据IgG4-RD RI判定有无复发。如复发则进行维持治疗,维持治疗为每月注射1次,连续6个月,而后根据医师的判断,改为每2个月1次。**结果**·根据治疗前后的IgG4-RD RI,初始治疗后所有患者均获得完全缓解,病例1、2、3和4的缓解期分别为4、4、6和5个月,在缓解期后均有复发;虽然有复发,但是每月或每2个月1次的维持治疗可以有效控制症状。病例1、3和4的随访时间分别为50、45和27个月,在维持治疗下均维持缓解状态。由于总的糖皮质激素用量较低,患者在治疗过程中未发生明显的全身和局部不良反应,也未发生严重的注射相关不良反应。病例2拒绝维持治疗,停药后泪腺恢复到原来的大小,但在47个月的随访中没有进一步加重。**结论**·眶内注射复方倍他米松可能是一种有效的缓解IgG4-ROD的选择,但是患者需要重复注射。

**[关键词]** IgG4相关性眼病;倍他米松;眶内注射;治疗反应

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.02.011 **[中图分类号]** R777.5 **[文献标志码]** A

## Observation on the therapeutic effect of intraorbital injection of compound betamethasone on the treatment of IgG4-related ophthalmic disease

LIU Xiaohong, WANG Yanuo, JIAO Qin, CHENG Yu

Department of Ophthalmology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the effect of intraorbital injection of compound betamethasone on IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD). **Methods**·Patients with IgG4-ROD who received intraorbital injection of compound betamethasone in the Department of Ophthalmology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from September 2016 to August 2021 were included. The enrolled patients met the 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) and all had lacrimal gland involvement. The intraorbital administration regimen was 0.5 mL compound betamethasone (containing betamethasone propionate 5 mg/mL, and betamethasone sodium phosphate 2 mg/mL) into the affected orbit once a week for 6 weeks, and then once a month for 3 months. The drug was injected into the lacrimal gland and its surrounding superficial orbital tissue. For patients with extraocular muscle and optic nerve involvement, periocular injection was added. Before and after treatment, the IgG4-RD responder index (IgG4-RD RI) was recorded according to the clinical manifestations, serum IgG4 level and imaging findings. If recurrence was determined according to the IgG4-RD RI, maintenance treatment was adopted. Maintenance treatment regimen was once a month for 6 months, and then changed to bimonthly according to the doctor's judgment. **Results**·According to the IgG4-RD RI before and after treatment, all patients achieved complete remission after initial treatment with remission periods of 4, 4, 6, and 5 months in case 1, 2, 3 and 4, respectively, but relapse occurred. Despite recurrence, case 1, 3, and 4 remained in remission with maintenance therapy in the follow-up of 50, 45, and 27 months, respectively. Due to the low total dosage of glucocorticoid, no obvious systemic and local side effects occurred during treatment. Also no serious injection-related side effects occurred. Case 2 refused maintenance therapy and the lacrimal gland

**[作者简介]** 刘小红(1979—),女,主治医师,博士生;电子信箱: hong203103@163.com。

**[通信作者]** 程 瑜,电子信箱: wangchengyuyi@hotmail.com。

**[Corresponding Author]** CHENG Yu, E-mail: wangchengyuyi@hotmail.com.



returned to its original size after discontinuation, but did not aggravate further in the 47 months follow-up. **Conclusion** Intraorbital injection of compound betamethasone may be a useful treatment option for IgG4-ROD. However, patients require repeat injections due to relapse.

**[Key words]** IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD); betamethasone; intraorbital injection; treatment response

IgG4 相关性疾病 (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 是一种罕见的, 由免疫细胞介导的慢性炎症性伴纤维化疾病, 以受累脏器肿胀、硬化, 组织中 IgG4 阳性的浆细胞浸润及血清中 IgG4 水平增高为临床特点, 可累及多个脏器<sup>[1]</sup>。当 IgG4 相关性疾病累及泪腺、巩膜、眼眶软组织 and 眼外肌等组织时, 称之为 IgG4 相关性眼病 (IgG4-related ophthalmic disease, IgG4-ROD)<sup>[2]</sup>。2015 年颁布的 IgG4-RD 国际专家共识<sup>[3]</sup>, 为 IgG4-RD 的诊断及规范化治疗提供了依据。2021 年发布的中国专家共识<sup>[4]</sup>中也提出, 有症状的活动性 IgG4-RD 患者均需治疗 (特别是有胰腺、胆道、肾脏、肺、中枢神经系统等重要脏器受累时), 治疗一般以激素口服为主。然而, 这些共识并没有对 IgG4-ROD 的药物治疗提出具体的治疗方案。由于 IgG4-ROD 大多进展缓慢, 不会出现 IgG4 相关性胰腺炎、胆管炎、肾炎、硬脑膜炎等可能造成重要脏器功能衰竭的情况, 因此对于 IgG4-ROD 的治疗方式和药物剂量是可以酌情调整的。国外有研究者<sup>[5]</sup>采用眶内注射激素治疗 IgG4-ROD, 个别患者仅注射一针就获得长期缓解。因此, 本研究旨在探讨眶内注射糖皮质激素技术治疗 IgG4-ROD 患者的效果, 并对患者的长期疗效进行报道。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2016 年 9 月—2021 年 8 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院眼科接受眶内注射复方倍他米松治疗、随访的 IgG4-ROD 患者。纳入标准: 符合 2019 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) IgG4-RD 分类标准<sup>[6]</sup>, 且患者均有泪腺受累。排除标准为含有以下任意一种情况: ①甲状腺功能异常, 存在其他免疫相关性疾病或实验室指标检测为阳性, 如抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、抗双

链 DNA 抗体、抗核糖核蛋白抗体等阳性。②血液学异常, 如白细胞减少症和血小板减少、外周血嗜酸性粒细胞增多等。③肿瘤患者。④埃德海姆-切斯特病 (Erdheim-Chester disease) 等其他可能模拟 IgG4-RD 的疾病。⑤凝血功能异常, 或接受抗凝治疗。⑥感染。⑦严重的心理疾病或无法配合注射治疗的患者。

### 1.2 资料收集

采用回顾性的方法, 收集患者的基线资料, 如性别、年龄、体质量、简要病史、眼眶及眼外受累部位、眼科常规检查结果 (视力、眼底、眼球突出度、眼压、裂隙灯下眼前节检查等), 眼部 B 超、计算机断层扫描术 (computer tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 以及腹部超声等影像检查结果, 血清 IgG、IgG4 等实验室检测指标。收集患者治疗后 1、3、6 个月等每次随访时的眼科检查结果, 影像学检查结果和血清 IgG、IgG4 等实验室检测指标。收集患者疾病维持缓解时间和末次随访时间等。

### 1.3 眶内给药治疗方法

**1.3.1 给药方案** 每周患侧眼眶注射 0.5 mL 复方倍他米松 (商品名: 得宝松, 上海先灵葆雅制药有限公司; 含丙酸倍他米松 5 mg/mL, 倍他米松磷酸钠 2 mg/mL), 连续 6 周; 然后改为每月 1 次, 连续 3 个月。

**1.3.2 眶内注射方法** 患者取平卧位, 注视脚尖方向。用不锈钢长 OT 针头于眼眶颞上方贴近骨壁处缓慢进针, 当进入病变的泪腺及其周围眼眶浅层组织时, 开始缓慢注射药液。注射前必须回抽, 确保无回血; 如果有回血, 则抽出针头, 局部按压止血, 止血后更换位置重新注射或改日注射。病例 1 因存在肌肉和视神经的病变, 除了泪腺周围, 还在眶缘外下 1/3 处进针、深入约 1 cm 将部分药液注射到球旁。眶内注射均由同一位有经验的医师专门负责操作。

## 1.4 评价方法及后续治疗

根据临床表现、血清 IgG4 水平、泪腺影像学表现计算患者 IgG4-RD 反应指数 (IgG4-RD responder index, IgG4-RD RI)<sup>[7]</sup>。疾病活动状态的定义为 IgG4-RD RI $\geq 3$  分;完全缓解定义为 IgG4-RD RI $<3$  分,且治疗后与基线评分相比下降 $\geq 2$  分;部分缓解定义为 IgG4-RD RI 下降 $\geq 2$  分,但评分仍 $\geq 3$  分;复发定义为临床表现、影像学表现和血清 IgG4 水平的恶化, IgG4-RD RI 表现为分值上升;病变大小和/或临床表现无明显变化且 IgG4-RD RI 下降 $<2$  的患者被认为治疗无效。维持治疗定义为需要糖皮质激素治疗维持缓解。

表1 4例 IgG4-ROD 患者初始状况

Tab 1 Initial characteristics of 4 patients with IgG4-ROD

Item	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Gender	Male	Male	Female	Male
Age/year	76	71	44	58
Brief history of illness	Progressive exophthalmos for 1 year, suspected of thyroid-associated ophthalmopathy	Swelling of the left upper eyelid for 5 months, slowly worsened	Bilateral upper eyelids swelling for 1 year, slowly worsened	Bilateral upper eyelids swelling for half a year (mainly the right), slowly worsened
Sites of orbital involvement	Bilateral lacrimal glands, some extraocular muscles, optic nerve	Bilateral lacrimal glands (mainly the left)	Bilateral lacrimal glands	Bilateral lacrimal glands (mainly the right)
Extraocular sites of involvement	Suspected submandibular gland lesions (resected in other hospital)	Submandibular gland enlargement, tonsillitis	Submandibular lymph nodes enlargement, pharyngitis	Sinusitis, left parotid gland lesion (partial resection)
Pathology	No	No	No	IgG4-RD confirmed by another hospital
Corrected visual acuity <sup>①</sup> (R/L)	0.6/0.4	0.9/0.8	1.2/1.2	1.0/1.0
NCT (R/L)/mmHg	20.1/23.4	17.6/18.2	13.3/16.4	15.2/14.8
Conjunctiva	Hyperaemia (++) , chemosis (+)	Hyperaemia (-)	Hyperaemia (-)	Hyperaemia (-)
Anterior segment	Punctate epithelial erosions in the left, bilateral mild nuclear sclerosis	Bilateral mild nuclear sclerosis	(-)	(-)
Optic disc	Swelling	(-)	(-)	(-)
Macula	(-)	(-)	(-)	(-)
Exophthalmus (R/L)/mm	21/23	15/16	18/18	17/15
Serum IgG4/(g·L <sup>-1</sup> ) <sup>②</sup>	24.10	28.90	4.10	14.40
Serum IgG/(g·L <sup>-1</sup> ) <sup>③</sup>	29.00	18.10	12.20	26.70
IgG4-RD RI	10	6	6	6

**Note:** R/L—right/left; NCT—intraocular pressure measured with non-contact tonometer; (-)—no obvious abnormality. <sup>①</sup>Standard logarithmic visual acuity chart; <sup>②</sup>normal range of serum IgG4: 0.03–2.00 (g·L<sup>-1</sup>); <sup>③</sup>normal range of serum IgG: 7.51–15.60 (g·L<sup>-1</sup>). 1 mmHg=0.133 kPa.

患者眼部B超、CT或MRI均可见泪腺明显增大,但是双侧泪腺改变并不都是对称的。病例1和3双侧

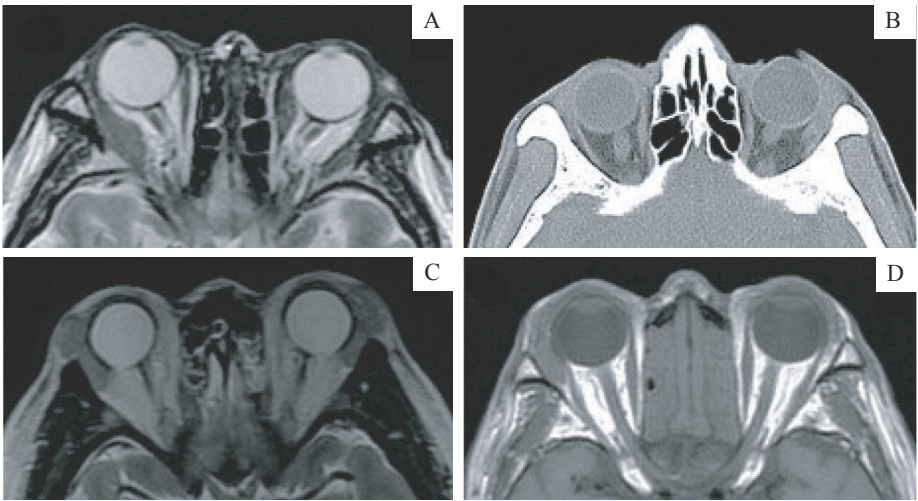
如果判定为复发,则再次在患侧眶内注射复方倍他米松注射液0.5 mL,每月1次,持续6个月。然后根据医师的判断,可改为每2个月进行1次注射,直到B超或CT检查泪腺无肿大且2次血清IgG4水平不持续升高(每3个月检查1次)。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

共纳入4例患者,其发病以来的相关临床情况如表1所示。

泪腺增大明显,病例1同时存在部分眼外肌肿大明显,病例2左泪腺和病例4右泪腺肿大明显(图1)。



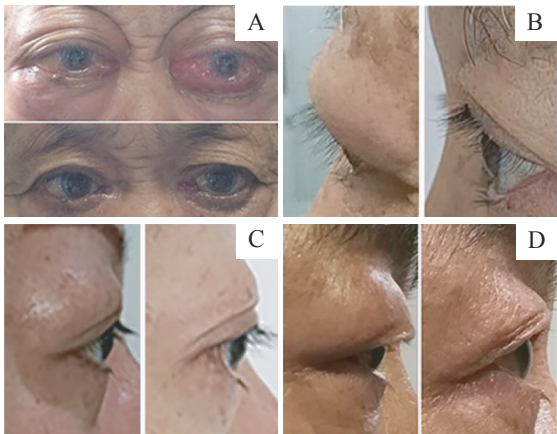
**Note:** A. MRI showed enlargement of the right lateral rectus muscle, right inferior rectus muscle, left medial rectus muscle and bilateral lacrimal glands in case 1. B. CT showed enlargement of the lacrimal glands (obvious on the left) in case 2. C. MRI showed enlargement of bilateral lacrimal glands in case 3. D. MRI showed enlargement of the lacrimal glands (obvious on the right) in case 4.

**图1** 4例患者眼眶影像学表现  
**Fig 1** Imaging findings of the orbits in 4 patients

2.2 治疗效果

尽管4例患者基线病情差别较大，特别是病例1病情活动性最显著，但所有病例在注射第一针1~2周后眼睑肿胀迅速消退，2~4周时达到稳定（图2）。病例1视物模糊、眼球突出、眼球运动受限及结膜充血迅速改善（图2A、表2）。

治疗1个月后所有患者眼睑肿胀、眼球突出度改善（图2、表2），3个月时血清IgG4水平下降（表3），IgG水平也下降；根据IgG4-RD RI评价病情达到完全缓解。但是所有病例在第一次治疗结束后4~6个月内均复发（表3），因此，再次进行维持治疗。病例2拒绝再治疗，停止治疗后4个月再次出现泪腺肿大，6个月左右肿大至治疗前水平，在47个月的随访期中，IgG和IgG4水平明显增高（最后一次检测分别为54.0 g/L和42.9 g/L），但泪腺没有继续增大，状态稳定。



**Note:** A. The upper image of case 1 was taken before treatment and the lower image was taken 2 weeks after injection. B–D. Case 2–4, the left images were taken before treatment and the right ones were taken 4 weeks after injection.

**图2** 治疗前后外观改变  
**Fig 2** Changes in the appearance after treatment

**表2** IgG4-ROD患者治疗1个月后眼球检查情况

**Tab 2** Conditions of the eyeball after 1 month's treatment

Item	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Corrected visual acuity <sup>①</sup> (R/L)	0.7/0.6	0.9/0.8	1.2/1.2	1.0/1.0
NCT (R/L)/mmHg	13.6/12.5	17.6/18.2	14.3/15.4	16.2/14.8
Conjunctiva	Hyperaemia (–), chemosis (–)	Hyperaemia (–)	Hyperaemia (–)	Hyperaemia (–)
Anterior segment	Bilateral mild nuclear sclerosis	Bilateral mild nuclear sclerosis	(–)	(–)
Optic disc	No swelling	(–)	(–)	(–)
Macula	(–)	(–)	(–)	(–)
Exophthalmus (R/L)/mm	14/14	15/14	16/16	15/15

**Note:** R/L—right/left; NCT—intraocular pressure measured with non-contact tonometer; (–)—no obvious abnormality. <sup>①</sup>Standard logarithmic visual acuity chart.



病例 1、3 和 4 的随访时间分别为 50、45 和 27 个月,在维持治疗下均处于缓解状态。眼球突出度、眼压、眼前节(晶状体)等眼部检查结果以及血糖、血压、体质量基本平稳,没有出现其他器官受累;血清 IgG4 水平虽有轻微波动,但 IgG4-RD RI 评分较为稳定,未超出 3 分(表 3)。4 例患者除注射时偶有轻微疼痛、不适外,没有出现其他严重的注射相关并发症。患者眼压始终稳定,没有出现激素性青光眼,也没有出现晶状体混浊加重情况。

表 3 IgG4-ROD 患者血清 IgG4 水平及 IgG4-RD RI 随访情况

Tab 3 Serum IgG4 level and IgG4-RD RI follow-up of patients with IgG4-ROD

Item	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
1 month after treatment				
Serum IgG4/(g·L <sup>-1</sup> )	5.8	8.3	2.5	11.0
IgG4-RD RI	4	3	3	3
3 months after treatment				
Serum IgG4/(g·L <sup>-1</sup> )	3.8	9.8	1.3	3.7
IgG4-RD RI	2	2	2	3
6 months after treatment				
Serum IgG4/(g·L <sup>-1</sup> )	8.4	11.9	2.1	4.5
IgG4-RD RI	3	3	3	3
Duration of remission/month	4	4	6	5
The last follow up				
Serum IgG4/(g·L <sup>-1</sup> )	4.2	42.9	1.1	6.0
IgG4-RD RI	2	3	2	2

### 3 讨论

IgG4-ROD 可单独发生,也可作为 IgG4-RD 的一部分,与其他系统病变同时或不在同一时间发生<sup>[8]</sup>。虽然几乎所有的眼副器、组织都可能受到影响,但泪腺是 IgG4-ROD 最常见的受累部位<sup>[1-2]</sup>。本研究中纳入的病例均排除了内脏器官的病变,可以归类为头颈部腺体受累型<sup>[9]</sup>。

一项观察性研究<sup>[10]</sup>报道了 18 例未接受治疗的 IgG4-ROD 患者,患者 90% 的病灶在 27 个月的中位观察期中保持休眠状态。然而,自发的改善是非常罕见的,并且大多数病例表现出缓慢、无痛性进展,肿大的组织可以对邻近组织产生压迫。因此,为防止纤维化进展和机械性压迫,有必要在不可逆变化发生之前进行早期治疗。

糖皮质激素被公认为是治疗 IgG4-RD 的有效药物,患者的治疗反应一般都比较良好。诱导缓解治疗通

常使用中等剂量的糖皮质激素,相当于泼尼松(强的松) 30~40 mg/d,是目前最常推荐的起始用量。初始剂量治疗 2~4 周,病情得到有效控制后可规律减量,每 1~2 周减 5 mg。如果在减量期间发生疾病加重,则增加剂量,控制病情后再重新减量,整个治疗过程较慢,通常超过 10 周,甚至会超过 12 周<sup>[4]</sup>。由于复发率高,大多数情况下糖皮质激素治疗还需要低剂量维持治疗或补充其他药物。维持治疗的时间可长达 3 年,特别是对于复发风险较高的患者<sup>[4]</sup>。因此,常规口服糖皮质激素治疗 IgG4-RD 的患者摄入的激素总量还是比较大的,而大量的激素治疗常常导致体液滞留、糖耐量受损等不良反应。事实上, IgG4-ROD 有别于其他类型的 IgG4-RD,究竟多低剂量的激素可以治疗及维持 IgG4-ROD 的缓解尚无定论。因此,我们希望通过眶内注射的方式给予尽可能低的激素来治疗局限于眼眶部位的病变。

眶内注射糖皮质激素是许多眼科疾病的常见治疗方式,如葡萄膜炎、特发性眼眶炎症、甲状腺相关眼病等。眶内注射的优势是可以使病灶附近的药物浓度达到最高,在局部达到最佳的抗炎效果,而对全身影响相对较小。采用单一眶内注射糖皮质激素治疗 IgG-ROD 的报道非常少。ANDREW 等<sup>[5]</sup>采用曲安奈德眶内注射治疗 10 例 IgG4-ROD,有 3 位患者仅注射 1 针,即在随访的 41 个月中维持缓解状态。由于曲安奈德可以形成更多直径 100 μm 以上的聚集颗粒<sup>[11]</sup>,有引起血管堵塞的风险,因此我们采用了风险相对较小的复方倍他米松注射液。不同制剂的糖皮质激素当量剂量计算如下: 5 mg 泼尼松的作用分别相当于 5 mg 强的松龙、4 mg 曲安奈德、0.75 mg 地塞米松、0.60 mg 倍他米松。复方倍他米松注射液是一种常用的类固醇化合物。1 mL 该制剂含有 2 mg 的速效复方倍他米松磷酸钠和 5 mg 的长效复方倍他米松二丙酸。1 mL 该制剂约为 60 mg 泼尼松当量(5 mg/片,共 12 片)。参考 IgG4-RD 口服激素的用量、大部分患者眼部病变的缓慢进展及局部注射糖皮质激素治疗眼眶炎症性病变的常用剂量,本研究中采用了每次患侧眼眶注射 0.5 mL 的治疗剂量。鉴于治疗初始阶段糖皮质激素不足可能与复发有关,我们在治疗初始阶段采用每周 1 次,共 6 次注射复方倍他米松的强化治疗;患者除偶有注射时的短暂轻微疼痛、不适外,无其他注射相关并发症。

治疗反应通常由以下 3 个方面来判断:临床症状

改善、血清 IgG4 浓度降低,以及影像学表现改善<sup>[3]</sup>。治疗 1 个月后,所有患者上睑肿胀、眼球突出情况明显改善。病例 1、2、3 和 4 停止初始治疗后的缓解期分别为 4、4、6 和 5 个月,其后眼睑再次出现轻微肿胀,眼睑的改变晚于 IgG4 水平的再次升高,B 超/CT 提示泪腺轻度肿大。有研究<sup>[12]</sup>提出一旦开始治疗,血清 IgG4 就会下降,随后的升高几乎都与复发有关。本研究中血清 IgG4 水平的改变与此研究一致。在本研究中,眶内注射后患者血清 IgG4 浓度迅速下降,病例 1、2、4 的 IgG4 水平虽然未降至正常范围内,但在诱导缓解治疗期间,IgG4 水平表现出持续下降的趋势,这种情况在口服激素治疗的 IgG4-RD 患者中也经常见到<sup>[13]</sup>。病例 3 的血清 IgG4 水平降至正常,但停止治疗 6 个月后 IgG4 水平再次升高,其后出现眼睑轻度肿胀,维持治疗后又降至正常。

本研究中,虽然所有患者都采用了每周 1 次的初始强化治疗方案,但在停止注射 4~6 个月后,均出现了复发,与 ANDREW 等<sup>[5]</sup>使用曲安奈德眶内注射的效果有所不同,原因可能为不同的药物制剂、病情差异、样本量少及我国患者体质等不同等引起偏差有关。据报道,与治疗前血清 IgG4 水平正常的 IgG4-RD 患者相比,治疗前血清 IgG4 水平高的患者似乎更容易耐药,出现复发的时间间隔更短<sup>[13-14]</sup>。也有研究提出,较长的诊断到治疗时间间隔和过敏史是复发的危险因素<sup>[15]</sup>。本研究观察发现,初始治疗前结膜充血等炎症活动性表现高和/或血清 IgG4 水平更高的患者,治疗结束后复发相对更早,如病例 1 和 2。尽管患者复发,但在维持治疗下,病例 1、3 和 4 分别在随访的 50、45 和 27 个月中都处于缓解状态,没有出现血糖增高、满月脸等明显药物不良反应,这与激素的累积使用剂量与口服剂量相比较低有关。另外,病例 2 停止糖皮质激素治疗后,病变恢复到原来的大小,但在 47 个月的随访中泪腺没有进一步增大,也没有出现其他部位的病变,提示眶内激素干预撤退后不会加重病情发展。

需要注意的是,眶内注射如果操作不当,有可能出现严重的注射相关并发症,如眼球穿通、眼外肌损伤、视力丧失等。大部分并发症与注射位于 Tenon 囊下、贴近眼球、注射位置过深有关<sup>[16]</sup>。在我们的随访中,4 例患者除在注射时偶有轻微疼痛、不适外,并未出现严重的注射相关并发症,这与注射位置

大多位于眼眶外侧浅层、避开了一些重要的解剖结构,同时操作者经验丰富有关。而局部激素治疗的相关不良反应常包括眼压升高、白内障等<sup>[16]</sup>。随访中 4 例患者眼压始终维持在正常范围(低于 21 mmHg),也没有出现白内障发展加速。因此,本研究中的眶内注射是比较安全的。

本研究中仅 1 例患者有外院病理报告证实为 IgG4-RD,另外 3 例患者缺乏病理诊断。2011 年日本制定的 IgG4-RD 综合诊断标准<sup>[17]</sup>,除特征性临床表现外,较为强调血清 IgG4 水平升高和病理特征,其敏感度和特异度并不十分理想。而 2019 年 ACR/EULAR 制定的 IgG4-RD 国际分类标准<sup>[6]</sup>中,诊断依赖于常见器官受累的特征性临床表现,并强调排除模拟 IgG4-RD 的多种疾病。ACR/EULAR 标准与 2011 年日本的诊断标准相比,其优势在于,即使在缺乏病理诊断或血清 IgG4 不升高时,仍可以将临床表现典型的患者归类为 IgG4-RD<sup>[4]</sup>。因此,根据 2019 年 ACR/EULAR 标准,本研究另外 3 例患者也可以归类为 IgG4-RD。

本研究的不足之处在于,IgG4-RD 是罕见病,样本量少,所以未能进行统计学分析,也没能进行对照研究。由于研究病例过少,需要更多的病例以及进一步的研究来确定 IgG4-RD 的最佳治疗方案。

综上所述,眶内注射糖皮质激素可能是一种有效缓解 IgG4-RD 的选择,在经验丰富的医师的操作下及患者的配合下可以安全进行。虽然患者需要重复注射,但累积的激素剂量比口服方式明显减少,从而可以减少激素累积所造成全身不良反应。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准(编号:20221011094546660)。患者在治疗前均充分知情并签署书面同意书。因本研究为回顾性研究,患者参与研究的知情同意书被豁免。

The study was approved by the Institutional Review Board of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (No. 20221011094546660). All participants were fully informed and provided informed consent before treatments. Because of the retrospective nature of the study, patients' consent for study inclusion was waived.

## 作者贡献/Authors' Contributions

程瑜、刘小红参与试验设计。程瑜进行注射操作。刘小红、王亚娜、焦秦和程瑜收集并分析临床资料。刘小红、王亚娜参与论文写作。焦秦和程瑜参与论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by CHENG Yu and LIU Xiaohong. Injection was performed by CHENG Yu. Clinical data were collected and

analyzed by LIU Xiaohong, WANG Yanuo, JIAO Qin and CHENG Yu. The manuscript was drafted by LIU Xiaohong and WANG Yanuo, and was revised by CHENG Yu and JIAO Qin. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-05-27
- Accepted: 2022-12-27
- Published online: 2023-02-28

## 参·考·文·献

- [1] ABRAHAM M, KHOSROSHAHI A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(9): 867-875.
- [2] GAN L Y, LUO X, FEI Y Y, et al. Ophthalmic involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 573 patients[J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 447.
- [3] KHOSROSHAHI A, WALLACE Z S, CROWE J L, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699.
- [4] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性眼病诊治中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3): 192-206.
- ZHANG W, DONG L L, ZHU J, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of IgG4 related diseases[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2021, 60(3): 192-206.
- [5] 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.
- [6] 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]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 77-87.
- [7] WALLACE Z S, KHOSROSHAHI A, CARRUTHERS M D, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(11): 1671-1678.
- [8] IACCARINO L, TALARICO R, SCIRÈ C A, et al. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines[J]. *RMD Open*, 2018, 4(Suppl 1): e000787.
- [9] LANZILLOTTA M, CAMPOCHIARO C, MANCUSO G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(9): 2435-2442.
- [10] KUBOTA T, KATAYAMA M, NISHIMURA R, et al. Long-term outcomes of ocular adnexal lesions in IgG4-related ophthalmic disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(3): 345-349.
- [11] ORDUNA-VALLS J M, CEDENO D L, NEBREDÁ-CLAVO C, et al. Microscopic study of injectable steroids: effects of postmixing time on particle aggregation[J]. *Pain Physician*, 2020, 23(4): E417-E424.
- [12] HONG J W, KANG S, SONG M K, et al. Clinicoserological factors associated with response to steroid treatment and recurrence in patients with IgG4-related ophthalmic disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(11): 1591-1595.
- [13] KAWA S, SKOLD M, RAMSDEN D B, et al. Serum IgG4 concentration in IgG4-related disease[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(9): 1323-1337.
- [14] TSANG K F P, OPPONG W K, LEEDS S J, et al. Does IgG4 level at the time of diagnosis correlate with disease outcome in IgG4-Related disease?[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(1): 177-181.
- [15] LIU Y, ZENG Q, ZHU L, et al. Relapse predictors and serologically unstable condition of IgG4-related disease: a large Chinese cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(8): 2115-2123.
- [16] JOSÉ-VIEIRA R, FERREIRA A, MENÉRES P, et al. Efficacy and safety of intravitreal and periocular injection of corticosteroids in noninfectious uveitis: a systematic review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(4): 991-1013.
- [17] 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.

[本文编辑] 包 玲

