

## 自身免疫性胰腺炎 43 例诊治分析

刘其雨<sup>1</sup>, 夏红天<sup>2</sup>, 刘志伟<sup>2</sup>, 蔡守旺<sup>2</sup>, 张文智<sup>2</sup>

<sup>1</sup>昆明市第一人民医院 肝胆外科, 云南昆明 650031; <sup>2</sup>解放军总医院 肝胆外科, 北京 100853

**摘要:** **目的** 总结我院自身免疫性胰腺炎的临床特点并进一步探讨其诊治经验。**方法** 回顾性分析我院 2011 年 1 月 - 2014 年 6 月收治的 43 例自身免疫性胰腺炎患者的临床资料。**结果** 43 例中, 男女比例 4.4 : 1, 年龄平均 (57.4 ± 12.0) 岁。首发症状为黄疸 25 例 (58.1%), 腹部不适 16 例 (37.2%), 纳差 2 例 (4.7%), 就诊时体质量明显减轻 22 例 (51.2%)。白蛋白 / 球蛋白比值 < 1.5 的有 38 例 (88.4%), 血清淀粉酶增高 5 例 (11.6%), CA19-9 > 100 U/ml 7 例 (16.3%),  $\gamma$ -球蛋白阳性率 93.3% (14/15), IgG4 阳性 90.7% (39/43)。CT/MRI 提示胰腺弥漫性肿大 28 例 (65.1%), 局限性肿大 15 例 (34.9%)。PET/CT 正确诊断率为 58.3% (7/12)。行手术治疗 5 例 (11.6%), 激素治疗缓解率 100% (43/43), 6 例过早停药复发。**结论** 结合临床症状、血液学及影像学检查可提高自身免疫性胰腺炎的正确诊断率, 必要时可行针刺细胞学检查或激素诊断性治疗, 标准的激素治疗仍然是自身免疫性胰腺炎的首选。

**关键词:** 自身免疫性胰腺炎; 黄疸; 免疫球蛋白; 激素治疗

中图分类号: R 576 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)12-1214-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.12.010

网络出版时间: 2014-08-11 09:11 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140811.0911.001.html

### Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: An analysis of 43 cases

LIU Qi-yu<sup>1</sup>, XIA Hong-tian<sup>2</sup>, LIU Zhi-wei<sup>2</sup>, CAI Shou-wang<sup>2</sup>, ZHANG Wen-zhi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, 1st People's Hospital of Kunming, Kunming 650031, Yunnan Province, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: XIA Hong-tian. Email: Xiahongtian115@sina.com

**Abstract: Objective** To clarify the clinical characteristics of autoimmune pancreatitis (AIP) and explore the experience of diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data about 43 patients with a diagnosis of AIP in Chinese PLA General Hospital from January 1, 2011 to June 1, 2014 were retrospectively analyzed. **Results** The ratio of male to female was 4.4:1 with an average age of 57.4 ± 12.0 years old in 43 patients with AIP. Obstructive jaundice was the most frequent initial symptom (58.1%), followed by abdominal discomfort (37.2%) and anorexia (4.7%). More than half of patients were complicated with weight loss (51.2%). The albumin/globulin ratio of 38 (88.4%) patients' serum was lower than 1.5, serum amylase increased in 5 cases (11.6%) and serum CA19-9 level above 100 U/ml occurred in 7 patients (16.3%). Serum immunoglobulin G4 levels were elevated in 39 cases (90.7%) and serum gamma globulin levels were elevated in 14 (93.3%) cases. Diffuse swelling of the pancreas was found in 28 patients (65.1%) and segmental swelling of the pancreas in 15 cases (34.9%). The correct rate of diagnosis upon PET/CT was 58.3% (7/12). The incidence of benign disease post-operation for a presumed malignancy was 11.6% (5/43). The remission rate of steroid-treated AIP was 100% and the relapsing rate within 12 months was 14.0% (6/43) without maintenance therapy. **Conclusion** Combining clinical symptoms, blood test, computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) findings together can effectively increase the correct diagnosis rate of AIP. When a diagnosis of AIP is highly suspected, a biopsy is recommended, and a short course of steroid treatment should be considered if the biopsy does not reveal features suspicious for malignancy. The standard treatment for AIP is steroid therapy.

**Key words:** autoimmune pancreatitis; jaundice; immunoglobulin; steroid therapy

自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) 是种罕见病, 由日本学者 Yoshida 等<sup>[1]</sup>于 1995 年正式命名, 是一类由自身免疫介导, 以淋巴细胞、浆细胞浸润为主且胰腺纤维化、肿大、胰管不规则狭窄为特点的慢性胰腺炎。临床表现多样化, 多数患者以梗阻性黄疸就诊, 因其很难

与胰腺癌、胆管癌及原发性硬化性胆管炎鉴别, 最近越来越受到重视, 并被大家所认识<sup>[2]</sup>。本文通过回顾性分析解放军总医院收治的 43 例 AIP 患者的临床资料, 旨在提高对该疾病的认识, 规范 AIP 的诊断与治疗。

### 资料和方法

1 资料 解放军总医院 2011 年 1 月 - 2014 年 6 月收治的 43 例 AIP 患者。

2 诊断标准 参照美国 Mayo 医学中心 2006 年推出的 HISORt 标准 (组织学、影像学、血清学、其

收稿日期: 2014-06-17

作者简介: 刘其雨, 男, 博士, 主治医师。研究方向: 肝胆外科基础与临床。2013 年 7 月 - 2014 年 7 月在解放军总医院进修。Email: liuqi\_yu\_12@hotmail.com

通信作者: 夏红天, 男, 博士, 副主任医师。Email: Xiahongtian115@sina.com

他器官受累情况、对激素治疗的反应)、日本和韩国 2008 年共同制定的亚洲标准和国际胰腺病协会 2010 年制定的国际标准。诊断标准主要包括以下 5 个方面: 1) 影像学: 胰腺弥漫性/局限性/局灶性增大, 有时伴有包块和(或)低密度边缘; 弥漫性/局限性/局灶性胰管不规则狭窄, 常伴有胆管狭窄。2) 血清学: 血清 IgG 或 IgG4 升高; 其他自身抗体阳性。3) 胰腺外器官受累: 肝门部或肝内胆管狭窄、泪腺或涎腺受累、肺门淋巴结肿大、腹膜后纤维化等。4) 组织病理学: 病理所见为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, 免疫组化显示 IgG4 阳性细胞 > 10 个/高倍视野; 胰腺导管周围有大量中性粒细胞浸润并导致导管上皮损害。5) 激素疗效: 激素治疗后胰腺和(或)胰腺外表现迅速消退或明显改善。

**3 研究方法** 收集上述 43 例患者的临床资料, 包括性别、年龄、症状、胆红素、白蛋白、球蛋白、淀粉酶、CA19-9、IgG 亚型测定、自身抗体测定、影像学特点以及治疗方案等。

## 结 果

**1 一般资料** 43 例中, 男性 35 例(81.4%), 女性 8 例(18.6%), 男女比例 4.4 : 1, 年龄(57.4 ± 12.0) 岁, 首发症状为黄疸 25 例(58.1%)、腹部不适 16 例(37.2%)、纳差 2 例(4.7%), 就诊时体质量明显减轻 22 例(51.2%)。

**2 血液学检测** 合并白蛋白/球蛋白比值 < 1.5 的有 38 例(88.4%), 血清淀粉酶增高 5 例(11.6%), CA19-9 > 100 U/ml 7 例(16.3%),  $\gamma$ -球蛋白阳性率 93.3%(14/15), IgG4 阳性率 90.7%(39/43), 自身抗体中抗核抗体阳性率 18.2%(4/22)。

**3 影像学检查** CT/MRI 提示胰腺弥漫性肿大 28 例(65.1%), 局限性肿大 15 例(34.9%), PET/CT 正确诊断率为 58.3%(7/12)。弥漫性 AIP 的 CT 典型表现为胰腺弥漫性肿大呈“腊肠样”, 胰腺实质密度降低, 动态增强扫描可见均匀、延迟强化; 部分患者胰周出现界限清晰、平整的低密度包膜样边缘, 是 AIP 的特征性表现(图 1)。局灶性 AIP 的典型表现为低密度肿块, 动态增强后肿块可见延迟、均质强化。MRI T<sub>1</sub> 加权显示胰腺弥漫性增大或局灶性肿块, 呈略低信号, T<sub>2</sub> 加权呈稍高信号(图 2), 可见胰周低信号包膜样边缘; 动态增强扫描动脉期无强化或轻度强化, 门脉期或延迟期出现强化; 典型磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) 表现为主胰管较长、多发的不规则狭窄, 可伴有胆管狭窄, 呈硬

化性胆管炎表现。

**4 治疗** 术前误诊为胰腺癌行手术治疗 5 例(11.6%), 其中 3 例胰十二指肠切除术, 术后病检证实为 AIP; 2 例术中行穿刺细胞学检查证实后行胆肠吻合术。43 例诊断明确后均使用激素治疗, 10 ~ 60 mg/d, 病情缓解率 100%(43/43), 6 例由于过早停药复发, 经重新激素治疗后缓解。

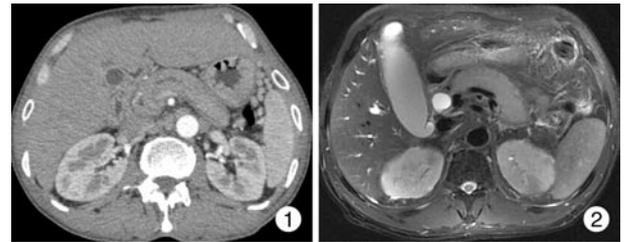


图 1 AIP 胰腺 CT 动脉期表现

图 2 AIP 胰腺 MRI T<sub>2</sub> 加权像表现

Fig.1 CT feature of arterial phase in AIP

Fig.2 MRI feature of T<sub>2</sub>WI in AIP

## 讨 论

近年 AIP 的发病率有逐年升高趋势<sup>[3-5]</sup>。AIP 主要分为两类, 1 型与 IgG4 高表达有关, 2 型与粒细胞上皮损害有关。具体病因以及普通人群的流行病学情况仍不甚清楚<sup>[6-8]</sup>。我国主要为 1 型, 多发生在中老年男性。1 型 AIP 具有较高的复发率, 6 个月 ~ 1 年复发率为 30% ~ 50%<sup>[9]</sup>。日本 AIP 主要以梗阻性黄疸(33% ~ 59%)、腹痛(32%) 就诊, 就诊时出现体质量减轻的仅有 15%<sup>[10]</sup>。而我们的研究发现患者就诊时体质量减轻高达 51.2%, 说明我国患者诊断清楚时多已病程较长, 早期出现腹胀、背痛、纳差、乏力等不典型症状时很难被发现, 因胰外脏器损伤就诊时更难被诊断, 这与我国人群认识不足有一定关系。有学者将既往慢性胰腺炎的标本重新进行免疫组化, 发现很多实为 AIP; 作为临床医生, 与胰腺癌鉴别并能正确做出诊断是最重要也是最具挑战性的<sup>[11-12]</sup>。目前 AIP 的诊断标准主要有 HISORt 标准、亚洲标准和国际标准, 但每个标准均有其局限性<sup>[13-16]</sup>。实际操作过程中 3 种诊断标准应相互补充、为临床所用, 而不是仅利用其中某一标准。

我们发现本组病例中合并白蛋白/球蛋白比值 < 1.5 的有 38 例, 胰腺其他疾病并无此现象, 提示白/球倒置可能是免疫性疾病的一个危险信号, 因此检测白蛋白/球蛋白比值有助于诊断 AIP。此外, AIP 鲜有淀粉酶增高或 CA19-9 > 100 U/ml。本组仅有 11.6% 的患者血清淀粉酶增高, 16.3%

的患者血 CA19-9 > 100 U/ml, 这有助于与急性胰腺炎、胰腺癌鉴别。AIP 的特征性血液学检验是 IgG4、 $\gamma$ -球蛋白以及自身抗体, 本组病例 IgG4、 $\gamma$ -球蛋白的阳性率均 > 90%。有学者认为单独检测 CA19-9 或 IgG4 都不十分准确, CA19-9 < 74 U/ml 和 IgG4 > 1.0 g/L 有助于鉴别胰腺癌, 联合检测 CA19-9 和 IgG4 具有更高的特异性和敏感性<sup>[17]</sup>。但目前在我国, 依然有很多单位不提供 IgG4 等项目的检测, 且 PET/CT 的费用较昂贵。该疾病尤其是局限性肿大的 AIP 主要需与胰腺癌鉴别, CA19-9 正常或增高不明显的且合并白蛋白/球蛋白比倒置, CT/MRI 见胰腺肿大而无胰腺密度明显降低者高度怀疑 AIP, 再应用 IgG4 及自身抗体等检验进一步明确<sup>[18-20]</sup>。ERCP 脱落细胞学检查或经皮穿刺活检具有较高的特异性, 但阳性率较低且有创伤, 临床上很难普及, 必要时可以使用短时间的激素诊断性治疗<sup>[21]</sup>。

早期干预可以有效保护受累器官的功能, 发病 2 年的时间窗口尤为重要, 因为 AIP 即便没有症状, 仍然会削弱胰腺的内分泌功能, AIP 的反复发作可以演变成慢性胰腺炎、胰腺萎缩、胰管结石等<sup>[22]</sup>。至于 AIP 是否会恶变仍未定论。最近 Hart 等<sup>[23]</sup>通过前瞻性研究发现, AIP 并未增加癌变的风险。虽然有些 AIP 具有自限的特点, 但激素仍是其标准治疗方案。使用激素治疗的适应证主要包括梗阻性黄疸、腹痛、背痛以及出现胰外脏器的症状。激素治疗之前可以进行胆汁引流治疗梗阻性黄疸, 糖尿病患者需要控制好血糖。关于激素的用量尚有争议<sup>[14,24]</sup>。日本指南推荐口服泼尼松剂量从 0.6 mg/(kg·d) 开始, 维持 2~4 周, 再根据临床变化、血液生化检测、影像学复查每 1~2 周递减 5 mg; 到达 2.5~5 mg/d 的目标维持剂量至少需要 2~3 个月; 激素撤离需要依据每个人的具体病情而定, 持续 3 年影像学、血清学检查改善的患者方可考虑激素撤离。重新使用激素或激素加量可以有效治疗 AIP 的复发, 激素抵抗的患者可以使用免疫抑制剂。由于激素的治疗, AIP 的短期预后尚可; 但长期预后尚不清楚, 与很多不确定因素有关, 比如复发、胰腺内外分泌功能不全以及恶变<sup>[24]</sup>。

总之, 结合临床症状、血液学及影像学检查可提高 AIP 的正确诊断率, 必要时可行针刺细胞学检查或激素诊断性治疗, 标准的激素治疗仍然是 AIP 的首选。

#### 参考文献

- 1 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality [J]. *Dig Dis Sci*, 1995, 40 (7): 1561-1568.
- 2 Ketwaroo GA, Sheth S. Autoimmune pancreatitis [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2013, 1 (1): 27-32.
- 3 Yamashita H, Naitoh I, Nakazawa T, et al. A comparison of the diagnostic efficacy in type 1 autoimmune pancreatitis based on biopsy specimens from various organs [J]. *Pancreatology*, 2014, 14 (3): 186-192.
- 4 Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis [J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1 (4): 276-284.
- 5 Uehara T, Hamano H, Kawa S, et al. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis [J]. *Pathol Int*, 2014, 64 (2): 51-57.
- 6 Yanagisawa N, Haruta I, Shimizu K, et al. Identification of commensal flora-associated antigen as a pathogenetic factor of autoimmune pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2014, 14 (2): 100-106.
- 7 Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, et al. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2014, 14 (3): 193-200.
- 8 Seleznik GM, Zoller J, O'connor T, et al. The role of lymphotoxin signaling in the development of autoimmune pancreatitis and associated secondary extra-pancreatic pathologies [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25 (2): 125-137.
- 9 Okazaki K, Uchida K, Sumimoto K, et al. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2014, 5 (3): 104-111.
- 10 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49 (4): 567-588.
- 11 Buijs J, Van Heerde MJ, Rauws EA, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2014, 43 (2): 261-267.
- 12 O'reilly DA, Malde DJ, Duncan T, et al. Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5 (2): 71-81.
- 13 Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4 (8): 1010-1016.
- 14 Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43 (6): 403-408.
- 15 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology [J]. *Pancreas*, 2011, 40 (3): 352-358.
- 16 Van Heerde MJ, Buijs J, Rauws EA, et al. A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2014, 43 (4): 559-564.
- 17 Van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59 (6): 1322-1329.
- 18 Shin JU, Lee JK, Kim KM, et al. The differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer using imaging findings [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (125): 1174-1181.

(上接1216页)

- 19 Zaheer A, Singh VK, Akshintala VS, et al. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma using dual-phase computed tomography [ J ] . J Comput Assist Tomogr, 2014, 38 ( 1 ) : 146–152.
- 20 Yukutake M, Sasaki T, Serikawa M, et al. Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis [ J ] . Scand J Gastroenterol, 2014, 49 ( 6 ) : 727–733.
- 21 Asbun HJ, Conlon K, Fernandez–Cruz L, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery [ J ] . Surgery, 2014, 155 ( 5 ) : 887–892.
- 22 Takahashi H, Yamamoto M, Shinomura Y, et al. Long-term outcomes and necessity of early intervention for IgG4-related disease [ J ] . Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2013, 36 ( 6 ) : 442–451.
- 23 Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA, et al. Risk of cancer in autoimmune pancreatitis : a case–control study and review of the literature [ J ] . Pancreas, 2014, 43 ( 3 ) : 417–421.
- 24 Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis [ J ] . J Gastroenterol, 2014, 49 ( 6 ) : 961–970.