

准确度,做到优势互补,以便大大提高曲霉菌病的实验诊断水平,从而为早期诊断 IPA 提供可靠的依据。虽然面临上述问题,但我们依然坚信随着我国医疗技术及实验室诊断技术的不断进步,IPA 感染早期诊断方面的研究将会取得更大进展,从而服务于临床^[22]。

参考文献

[1] 汪伟伟,孙岚,俞康.血清 GM 检测对慢阻肺患者侵袭性肺曲霉感染的诊断价值[J].医学研究杂志,2011,40(2):117-120.

[2] 郑冰.聚合酶链反应在侵袭性曲霉病诊断中的应用[J].检验医学,2010,25(7):511-514.

[3] 徐虹,袁伟峰,王露霞,等.慢性阻塞性肺疾病患者曲霉感染 25 例[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(2):143-146.

[4] 张薇娜,李小宁,张鹏.半乳甘露聚糖检测用于侵袭性曲霉菌早期感染诊断的研究[J].医学信息,2014,34(1):31.

[5] 向军,孙珍,徐正鹏,等.血清半乳甘露聚糖抗原动态检测对烧伤伴曲霉感染早期诊断的意义[J].中国感染与化疗杂志,2010,26(4):304-307.

[6] 崔德健.肺真菌感染的诊断与治疗[J].中华保健医学杂志,2010,12(5):335-339.

[7] 王剑磊.侵袭性曲霉病的临床诊断[J].中国药物与临床,2011,11(1):54-56.

[8] 江凌晓,王艳芳,郝卫,等.侵袭性曲霉感染特异性抗体的筛选及其初步临床应用研究[J].中华检验医学杂志,2010,33(9):884-890.

[9] 耿哲,叶丛,肖毅,等.国内 ELISA 血清半乳甘露聚糖检测诊断侵袭性曲霉菌病价值的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):1054-1061.

[10] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(10): 1417-1427.

[11] 许攀峰,周建英,周华,等.血清抗原检测联合肺部 CT 诊断侵袭性肺曲霉病的探讨[J].浙江大学学报:医学版,2012,41(3):332-338.

[12] 吕小林,章登珊,曹先伟.医院环境中曲霉菌监测及同源性分析

[J]. 现代预防医学,2012,39(21):5620-5622.

[13] Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)-β-d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7): 2328-2333.

[14] 卢洪洲,沈银忠.艾滋病患者侵袭性真菌感染的诊断[J].诊断学理论与实践,2010,9(6):545-548.

[15] Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1>3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5): 654-659.

[16] 申晓敏.侵袭性曲霉菌病的实验室诊断[J].国际检验医学杂志,2015,36(9):1270-1272.

[17] Khan ZU, Ahmad S, Theyyathel AM. Detection of aspergillus fumigatus-specific DNA, (1-3)-beta-D-glucan and galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage specimens of experimentally infected rats[J]. Mycoses, 2008, 51(2): 129-135.

[18] Si YX, Zhang ZY, Wang YB. Radiological diagnosis of pulmonary fungal infections[J]. J Diagn Conc Prac, 2010, 9(2): 116-119.

[19] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9): 1242-1250.

[20] 林宇岚,杨滨,陈守涛,等.血清及支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测对侵袭性肺曲霉感染的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(23):2832-2833.

[21] 孙于谦,纪宇,许兰平,等.荧光定量聚合酶链反应与血清半乳甘露聚糖检测在侵袭性曲霉病诊断中的价值[J].中华医学杂志,2010,90(6):375-378.

[22] 左向华,陈建魁,金欣.侵袭性曲霉感染的实验室非培养诊断方法研究进展[J].临床误诊误治,2012,25(1):93-96.

(收稿日期:2015-11-25)

• 综述 •

自身免疫性胰腺炎的诊治进展

陈雪¹综述,文保钢^{2△}审校

(1. 重庆市渝北区人民医院消化内科,重庆 401120; 2. 重庆市肿瘤医院妇科,重庆 400030)

关键词:自身免疫性胰腺炎; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0950-03

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种由自身免疫介导的特殊类型的慢性胰腺炎,发病率约占慢性胰腺炎的5%~6%。1961年, Sarles等^[1]首先报道了1例伴有高γ球蛋白血症的非酒精性慢性胰腺炎,推测其病因与自身免疫有关。1995年, Yoshida等将这类慢性胰腺炎命名为AIP。2010国际共识的诊断标准(ICDC)将自身免疫性胰腺炎分为两型:1型,被称为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎,伴有血清IgG4水

平升高; 2型,称为特发性导管中心性慢性胰腺炎,其伴有粒细胞上皮损害及IgG4阴性。日本的一项全国性调查发现^[2], AIP的患病率为0.82/10万。中国对该病只有少数报道,但由于中国人口基数大,发病人数并不在少数。其误诊、漏诊的发生率比较高。国内有报道^[3],肝胆外科对该病误诊率高达96%,很多患者都接受了不必要的手术。本文就自身免疫性胰腺炎的诊断及其治疗进展等作一综述。

作者简介:陈雪,女,住院医师,主要从事自身免疫性胰腺炎的研究。

△ 通讯作者, E-mail:286177413@qq.com。

1 发病原因

目前关于 AIP 的病因和发病机制尚不明确,被认为与多种遗传和环境因素有关,AIP 患者胰腺组织及外周血中 CD4⁺及 CD8⁺细胞显著增加;AIP 还被认为由多个易感基因相关,包括人类白细胞抗原 HLA-DRB1 * 0405-DQB1 * 04:01、FCRL3、CTLA4、KCNA3 和 TLR4。其中 HLA-II 类基因被认为可致复发的基因。另外,H. pylori 通过诱发自身免疫和细胞凋亡可导致 AIP 的发生;同时 AIP 患者高水平的循环免疫复合物可能通过激活补体系统而导致组织器官损伤;还有研究表明:由病原微生物分子模仿,导致内源性抗原的交叉反应,被认为是许多自身免疫性疾病包括 AIP 的原因^[4-5]。

2 临床表现

AIP 患者通常大于 55 岁,男女发病率约为 2:1。其临床表现主要包括:阻塞性黄疸、腹痛、体重减轻和糖尿病。疼痛疼痛强度是轻微的,经常被患者描述为“腹部不适”。并可以累及胆管、唾液腺、泪腺、腹膜后淋巴结、肾等。有报道, AIP 可引起眼外肌单侧增厚导致单侧眼球突出^[6]。另外有研究结果表明,40%的 AIP 可导致患者肺部受累^[7]。

3 诊断

目前,日本、美国、韩国、意大利都提出了 AIP 的诊断标准,另外一个国际共识的诊断标准(ICDC)也提出,我国的诊断方法基本上是类似于其他国家。其诊断依据包括胰腺影像学、血清学、胰腺外器官受累、组织病理学和对激素治疗的反应等 5 个方面。其中病理组织学检查是诊断 AIP 的金标准,影像学在鉴别诊断、治疗监测、随访和疾病复发的早期识别中也是非常重要的,其中无创性影像在 AIP 的诊断中发挥越来越重要的作用。

3.1 实验室检查 AIP 的血淀粉酶、脂肪酶可正常或轻度增高,合并梗阻性黄疸时肝功能常明显增高,另外还有血糖增高,约 63%的 AIP 患者肿瘤标记物 CA19-9 水平显著升高,激素治疗后可降至正常水平,但不能鉴别胰腺癌和解释梗阻性黄疸的原因^[8]。其中血清 IgG4 水平是最常用的血清学诊断指标。血清 IgG4 抗体具有较高的特异性和相对低的灵敏性,可以有效地鉴别 AIP、胰腺癌和慢性胰腺炎,但还需进一步研究^[9]。AIP 通常有自身免疫的血清标志物,包括抗核抗体、抗碳酸酐酶抗体、抗淀粉酶-2A 抗体、类风湿因子和抗乳铁蛋白抗体阳性。microRNA(miRNA)是一种非编码单链 RNA 分子,我们的研究发现,miRNAs 在 AIP 患者血清呈差异性表达^[10]。

3.2 影像学检查

3.2.1 超声检查(US) 超声检查因其具有无创性、价格低廉、操作简单的优点而被广泛使用。AIP 的超声多表现为胰腺弥漫性低回声肿大,胰腺并伴有粗糙点状回声。常规的超声检查无法显示主胰管和肝内胆管的不规则或弥漫性狭窄,经腹动态对比增强超声(dee-us)可以成功显示胰腺病变的血管,并可以在鉴别自身免疫性胰腺炎和胰腺癌发挥重要作用。另外一些新的超声技术,如超声弹性成像技术、胰腺超声造影灌注定量分析等检查也有助于区分自身免疫性胰腺炎和胰腺癌^[11]。

3.2.2 超声内镜(EUS) 超声内镜可以用来观察胰腺实质和胆管、胰管,还可以用来评估胆管狭窄。超声内镜引导下细针穿刺活检术(EUS-FNA)可以帮助排除胰腺肿瘤,并帮助诊断 AIP。

3.2.3 计算机断层扫描(CT) CT 扫描是诊断 AIP,排除胰腺癌的重要工具。CT 在 AIP 的螺旋 CT 诊断准确率为 68%~

76%。典型的影像学发现 AIP 是胰腺弥漫性肿大,即“腊肠样”表现。在 12%~40%的患者可以观察到一个明确的胶囊状的边缘(halo 标志),这是由病变周围的纤维化引起的。很少有胰腺钙化或假性囊肿。病变区胰腺 T1WI 上信号减低,T2WI 信号稍增高,动态增强扫描动脉期病变区轻度强化,门静脉期及延迟期病变区呈缓慢渐进性强化^[12-15]。有研究^[16]表示:在 CT 值 ≥ 28 hu 在延迟期诊断 AIP 的敏感性为 100%,特异性为 87.5%。

3.2.4 多排螺旋 CT(MDCT) 多排螺旋 CT 最常见的自身免疫性胰腺炎的影像学特征是腊肠样外观和“晕环征”。胰腺导管腺癌最常见的表现是胰管扩张和胆管扩张。可以用此来鉴别自身免疫性胰腺炎和胰腺癌。MDCT 在血管受累的程度或淋巴结肿大的诊断无明显差异^[17]。

3.2.5 磁共振成像(MRI) 对于胰腺胰胆管改变、病变周围的假包膜成像上,MRI 要优于 CT,这可能和 MRI 的高软组织分辨率有关系。病变胰腺周围假包膜影是病变胰腺组织的纤维化所致,是 AIP 非常重要的影像特征。AIP 的 MRI 特征性表现为 T1 低密度信号、T2 高密度信号的胰腺增大,偶尔有光圈样包膜^[8]。

3.2.6 磁共振扩散加权成像(DWI) DWI 已越来越多的应用于评估腹部器官疾病上。DWI 被用来检测 AIP 和评估类固醇的治疗效果,AIP 患者病变的 ADC 值显著低于胰腺癌。Muhi 等^[18]发现最佳的鉴别 AIP 和胰腺癌的 ADC 的临界值是 $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,其敏感性为 100%,特异性为 89%。

3.2.7 磁共振胰胆管造影(MRCP) MRCP 因其可获得胰胆管的高质量成像,且为一种非侵入的影像诊断方法,应用非常普遍,但不能完全取代 ERCP 的作用。MRCP 可以更直观地显示主胰管弥漫性狭窄或节段性狭窄,胰腺段胆总管狭窄,近端胆管扩张及胆囊增大等情况^[19]。

3.2.8 逆行胰胆管造影(ERCP) ERCP 术在日本已广泛应用于梗阻性黄疸的诊断上。ERCP 可以显示主胰管弥漫性或节段性的狭窄,节段性狭窄者其远端胰管并不十分扩张。有时可显示胆管的狭窄,多累及胰腺段。ERCP 乳头活检和内镜超声引导下胰腺穿刺活检是安全的,在诊断 AIP 中起着重要的作用^[20]。

3.2.9 正电子发射计算机断层显像(PET/CT) PET/CT 对区分 AIP 和胰腺癌的作用有待进一步研究,但可通过胰腺外器官如两泪腺、颌下腺、腮腺、双侧肺门淋巴结、肾脏的放射性摄取增高来帮助鉴别。其优点为能够比较全面的显示、定量分析胰腺和胰腺外的相关病灶,另外,PET/CT 扫描可以作为评估激素治疗 AIP 效果的一种手段。

3.3 病理检查 组织病理学是诊断 AIP 的金标准,可以通过腹腔镜下或超声引导下经皮穿刺活检,据报道对 AIP 的敏感度最高^[21]。1 型 AIP 的特征性的组织学特点如下:(1)显著的淋巴浆细胞浸润伴纤维化,无粒细胞浸润;(2)席纹状纤维化;(3)闭塞性静脉炎;(4)丰富的(大于 10 个细胞在高倍视野下)IgG4 阳性浆细胞^[22]。

4 治疗

目前,糖皮质激素被认为在 AIP 的长期治疗是非常有效的。在糖皮质激素治疗之前,必须完全排除其他类型的胰腺疾病。大部分研究者建议,泼尼松 30~40 mg 每日 1 次口服,维持 1~2 月后每 2~4 周减量 5 mg/d,至 5~10 mg/d 后维持治疗,总疗程一般为半年。症状缓解、影像学表现,尤其是血清

IgG4 滴度恢复正常后方可停药。有研究报道, AIP 类固醇冲击疗法并不比预防复发或长期口服激素治疗对预后作用更大, 但冲击治疗可能对伴有胰腺弥漫性肿胀型的患者是一种有效的治疗方法^[23]。复发是常见的, 约有一半的 1 型显示 1 年内缓解后复发; 甚至在 2 型, 几乎有一半的患者需要维持治疗。尽管最初的类固醇治疗达到共识, 复发的激素维持和治疗是有争议的。免疫调节剂如硫唑嘌呤和利妥昔单抗用于维持缓解^[24]。在长期, 约 10% 的 1 型可能发展为慢性胰腺炎或胰腺结石形成^[25]。如果 AIP 对药物不敏感, 可能需要外科手术干预。

总之, AIP 是一个较胰腺癌患病率相对较低的疾病, 虽然 AIP 是一种良性疾病, 但常被误诊为恶性肿瘤。自身免疫性胰腺炎和胰腺癌的鉴别仍是一个很难的问题, 至今, 其诊断仍是对医生的一个挑战。从组织学的角度看, 浆细胞浸润广泛; 免疫学研究表明较高水平的 IgG4 水平阳性; 医学成像与 IgG4 的表达相结合可以帮助诊断 AIP, 我们的目标是让病理科医师、放射科医师、外科医师更深入认识这疾病, 减少误诊和漏诊率, 从而避免不必要的剖腹手术及胰腺切除。虽然其致病机制仍不清楚, 多因素, 如遗传背景和免疫因素可能参与其中, 未来在这方面的研究是足以让我们更加期待的。

参考文献

[1] Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease[J]. *Am J Dig Dis*, 1961, 6(16): 688-698.

[2] Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M, et al. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(1): 6-8.

[3] 吴丽丽, 李闻. 自身免疫性胰腺炎临床特征分析[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(11): 943-946.

[4] Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(5): 1264-1269.

[5] Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 196-207.

[6] Yousuf TAA, Yousuf HA, Luck NH. Autoimmune pancreatitis with extraocular muscles involvement [J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(10): 1125-1127.

[7] Ogoshi T, Kido T, Yatera K. Incidence and outcome of lung involvement in IgG4-related autoimmune pancreatitis[J]. *Respirology*, 2015, 20(7): 1142-1144.

[8] 黄树民, 王江滨. 自身免疫性胰腺炎的研究进展[J]. *中国伤残医学*, 2012, 20(4): 119-121.

[9] Lian MJ, Liu S, Wu GY, et al. Serum IgG4 and IgG for the diagnosis of autoimmune pancreatitis: A systematic review with meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015(1): 131-132.

[10] Hamada S, Masamune A, Kanno A, et al. Comprehensive analysis of serum microRNAs in autoimmune pancreatitis[J]. *Digestion*, 2015, 91(4): 263-271.

[11] Vitali F, Pfeifer L, Janson C, et al. Quantitative perfusion analysis in pancreatic contrast enhanced ultrasound (DCE-US): a promising tool for the differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Z Gastroenterol*, 2015, 53(10): 1175-1181.

[12] 李雪丹, 刘屹, 任克, 等. 自身免疫性胰腺炎的影像特征及其诊断价值[J]. *中华胰腺病杂志*, 2011, 11(5): 352-354.

[13] 刘国红, 曹尚超, 王伟, 等. 自身免疫性胰腺炎 MRI 表现[J]. *医学影像学杂志*, 2012, 22(12): 2067-2070.

[14] 梁亮, 曾蒙苏, 纪元, 等. 自身免疫性胰腺炎合并腹部其他组织器官受累的影像表现[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(3): 220-224.

[15] Buscarini E, Frulloni L, De Lisi S, et al. Autoimmune pancreatitis: A challenging diagnostic puzzle for clinicians[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2010, 42(2): 92-98.

[16] Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, et al. Focal autoimmune pancreatitis: Radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(23): 3634-3641.

[17] Lee-Felker SA, Felker ER, Kadell B. Use of MDCT to Differentiate Autoimmune Pancreatitis From Ductal Adenocarcinoma and Interstitial Pancreatitis[J]. *Roentgenol*, 2015, 205(1): 2-9.

[18] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma: differential diagnosis on the basis of computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography, and diffusion-weighted imaging findings[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(4): 827-836.

[19] Carbognin G, Girardi V, Biasiutti C, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging findings on contrast-enhanced Mr, MRCP and dynamic secretin-enhanced MRCP[J]. *Radiol Med*, 2009, 114(8): 1214-1231.

[20] May-Jun M, Jung JG, Lee JK, et al. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillary biopsy and endoscopic ultrasound-guided pancreatic biopsy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(3): 259-264.

[21] Detlefsen S, Mortensen MB, Pless TK, et al. Laparoscopic and percutaneous core needle biopsy plays a central role for the diagnosis of autoimmune pancreatitis in a Single-Center study from Denmark[J]. *Pancreas*, 2015, 44(6): 845-858.

[22] Nakano E, Kanno A, Masamune A, et al. IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(33): 9808-9816.

[23] Mitsuru S, Tadayuki T, Rei S. Efficacy of steroid pulse therapy for autoimmune pancreatitis type 1: a retrospective study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): 928-930.

[24] Chintanaboina J, Yang Z, Mathew A. Autoimmune pancreatitis: a diagnostic challenge for the clinician[J]. *South Med J*, 2015, 108(9): 579-589.

[25] Okazaki K, Uchida K. Autoimmune pancreatitis: the past, present, and future[J]. *Pancreas*, 2015, 44(7): 1006-1016.

(收稿日期: 2015-10-28)