

自身免疫性胰腺炎的诊断和治疗进展

赵娟, 崔新, 王丽黎, 吴泰璜

(山东大学附属省立医院, 山东济南 250021)

[关键词] 胰腺炎, 自身免疫性; 糖皮质激素

[中图分类号] R57 [文献标识码] A [文章编号] 1002-266X(2008)35-0112-02

自身免疫性胰腺炎(AIP)是最近认定的一种临床病理疾病,首先由 Sarles 在 1961 年描述为“慢性胰腺硬化性炎症”,可能病因是自身免疫,伴随球蛋白血症。这一疾病在最近 20 年逐渐引起临床重视,1995 年, Yoshita 提出“AIP”的概念,但直到最近才在科学文献中被广泛接受。因为可能伴有胆道系统的病变,也有人提出“自身免疫性胰腺胆管炎”的概念。该病病因、发病机理和临床表现尚不明确,国际上也缺乏统一诊断标准,分别有 4 个研究小组提出了自己的诊断标准^[1-3]。现将 AIP 诊治进展综述如下。

1 AIP 的定义及发病机理

Chari 等最近对 AIP 的定义为“全身系统性的纤维炎症性疾病,不仅影响胰腺,还可累及其他器官,包括胆管、唾液腺、后腹膜和淋巴结。受到 AIP 影响的器官被 IgG4 含量丰富的淋巴细胞浸润,这一炎症反应可用糖皮质激素治疗”。AIP 的病因和发病机理目前还不清楚。Cavalini 等首先描述为:体内产生针对胰管上皮抗原的抗体,然后出现继发性的主胰管和(或)二级胰管周围的炎症浸润,最后发生导致胰管阻塞的导管周围纤维化。Kawa 等发现,AIP 与 HLA1 * DRB0405-HLAB1 * 0401 单倍体之间有密切联系(日本人群)。提示这些 HLA 分子表现出的特异性多肽能诱发自身免疫的病理过程。Kino-ohsaki 等证实体内有针对碳酸酐酶 II 的抗体存在,后者是胆管、胰管和胃肠道上皮中的一种酶。它可能是一个靶抗原,但尚未完全证实。IgG4 浓度升高与 AIP 和疾病活动度紧密相关^[4],其确切机制不明。其他与 AIP 有关的非特异性自身抗体包括抗乳铁蛋白抗体、抗核抗体及类风湿因子和肿瘤坏死因子等。最近日本学者认为 AIP 发病分为诱发期和进展期两个阶段,在诱发期机体对自身抗原的反应,调节性 T 细胞减少,炎症介质释放等因素发挥重要作用;而在进展期,记忆 T 细胞及辅助 T 细胞发挥主要作用^[5]。

2 临床表现

AIP 在临床上可有如下表现:无症状(腹部影像学检查时偶尔发现),非特异性腹痛,无痛性黄疸,罕见的还有急性胰腺炎发作。常合并其他自身免疫性病变,如原发性硬化性胆管炎、干燥综合征、1 型糖尿病、急性间质性肾炎(与 AIP 有关的肾脏并发症)。目前尚未发现对其有高度敏感性和特异性的血清标志物,大多数对糖皮质激素治疗反应良好^[4]。Okazaki 等^[6]描述了 21 例 AIP 患者,14 例有相关的自身免

疫性改变,7 例有其他全身性疾病,17 例伴胆管病变(11 例有胰腺段胆管狭窄,6 例上段胆管狭窄,类似于原发性硬化性胆管炎的表现),9 例有糖尿病,3 例有涎腺炎,3 例腹膜后纤维化,2 例有肾功能不全,14 例 IgG4 水平升高。所有胆管受累者 IgG4 水平均升高,表明其可作为 AIP 和并有胆管侵犯时的标志物。Kim 等^[7]诊治了 17 例 AIP,主要表现为黄疸和非特异性胃肠道症状,均为男性老年人;8 例有 IgG4 水平升高,6 例有自身抗体存在,13 例有糖尿病,1 例有原发性硬化性胆管炎,1 例有干燥综合征,13 例有淋巴细胞浸润和纤维化,1 例有嗜酸性细胞浸润,15 例影像学上表现为胰腺弥漫性肿大;激素治疗后均改善。AIP 的相关特征概括如下:无或只有轻微的症状,一般无急性胰腺炎发作;男性倾向,年龄多在 50 岁以上;血清丙种球蛋白 IgG 或 IgG4 升高,自身抗体存在;胰腺弥漫性肿大,主胰管弥漫性不规则或有独立的狭窄,胰腺钙化或囊肿;激素治疗有效;淋巴细胞浸润,纤维性改变。

3 诊断

AIP 的诊断应基于临床及实验室、影像学检查,并且要排除其他病变。AIP 通常有自身免疫的血清标志物,包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体、碳酸酐酶 II 抗体和抗乳铁蛋白抗体,胰淀粉酶和脂肪酶轻度升高,间或有丙种球蛋白升高。Hamano 证实,AIP 患者 IgG4 升高,后者能与 C₁q 结合,是激活经典补体途径的球蛋白亚型。对有胰腺肿块、自身免疫性疾病病史且肿块不符合恶性肿瘤得影像学表现者,建议在手术前进行 IgG4 检查。腹部 CT 检查可见弥漫性肿大的、低密度胰腺或有散在肿块,容易被误诊为恶性肿瘤。部分患者胰腺周围有低密度环状线,可能是胰腺周围组织炎症反所致。MRI 表现为弥漫性的信号低下,动态强化为晚期强化。逆行胰胆管造影(ERCP)表现为主胰管节段性不规则性狭窄,通常伴远端胆管狭窄,有时可表现为“双管征”(同时出现远端胰管和胆管狭窄被认为是胰腺癌的征象),表明胰头部有肿瘤存在。内镜超声(EUS)和细针穿刺细胞学检查(FNA)在 AIP 诊断方面的价值还不确定,但是 EUS 的高分辨率成像优势在胰腺恶性肿瘤鉴别诊断方面很有优势,特别是小的胰腺病变;还能微创获取组织进行病理检查。2002 年日本胰腺病学学会提出的诊断标准^[8]:①影像学检查:主胰管弥漫性不规则狭窄(长度 > 1/3 主胰管)以及胰腺弥漫性肿大;②实验室检查:血清丙种球蛋白和(或)IgG 升高或自

身抗体阳性;③组织学检查:胰腺淋巴细胞、浆细胞浸润及纤维化。具备①及②和(或)③即可诊断。但该标准尚不完善。

4 治疗

4.1 激素治疗 为改善临床症状及影像学、血清学异常激素治疗是必需的。急性期应用内镜支架放置或胆管内引流手术可缓解临床症状,激素则可去除其影像学上持续存在的胰腺肿块或胰腺肿大和(或)远端胆管狭窄。激素在治疗无症状的影像学异常时,除了能证实诊断外,其他作用不清楚。有胰腺萎缩者无须行激素治疗,除非有胰腺外病变。激素治疗还用于 AIP 的胰腺外病变,主要是胆管狭窄。胆管狭窄引起黄疸时,激素能促进肝功能恢复正常,能改善或治愈胆管狭窄;但其治疗无症状胆管狭窄的长期作用所知甚少。如果应用糖皮质激素仅是为了诊断 AIP,应高度谨慎,因其不能代替其他寻找病因的检查。目前认为糖皮质激素仅可用于未发现胰腺和胆道其他病因(特别是恶性肿瘤)者,不能用于无法客观判断治疗效果者,比如无影像学上结构改变者(包括胰腺肿块、胰腺肿大、胆管狭窄)。另外,AIP 伴严重纤维化者可在影像学方面留下永久性改变(如胰腺萎缩、胰腺和胆管形状不规则、腹膜后纤维化),激素治疗亦不能缓解。对于 AIP 急性发病表现为糖尿病患者,激素治疗可改善糖尿病症状^[9]。我们在炎症反应自行缓解的患者中也注意到这一现象。在疾病的晚期,应用激素能加重糖尿病,部分患者甚至需要减量或停用激素。

关于糖皮质激素治疗 AIP 的量和时间目前尚不统一。通常应用泼尼松 40 mg/d(或 0.6~0.8 mg/kg)持续 4 周,其后以 5 mg/周减量,总疗程 12 周。停用激素后有 30%~40% 的患者复发,可行第二疗程激素治疗,少数患者需要激素维持,或应用其他免疫抑制剂。但目前无证据证明未经治疗者复发率比激素治疗者更高。

4.2 其他治疗 二线治疗包括通常剂量的质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂及硫酸阿托品(1.5 mg/d 分次口服)、氢氯酸东莨菪碱(1.2~2.4 mg/d 口服)、加贝酯(100~300 mg/d 分次静滴)等。熊脱氧胆酸能使 AIP 并发的糖尿病、肝功能损害明显改善,胰腺体积缩小,有望成为替代激素的治疗药物,从而避免长期激素治疗所致副作用,但其治疗机制尚不清楚,应用经验有限^[10]。极少提倡外科治疗,对于伴有远端胆管狭窄的患者,因为激素治疗效果差,可能需要外科手术解决黄疸,以防止胆管炎,避免反复内镜下更换内支架。其他

外科手术指征包括临床症状持续或无法和胰腺恶性肿瘤进行鉴别。治疗成功标准是临床症状改善、实验室检查结果好转、内外分泌功能恢复和影像学征象显著改善。

5 预后

总之,AIP 是一种与自身免疫异常有关的、糖皮质激素治疗有效的慢性胰腺炎。目前其病因、发病机制及远期预后尚不清楚,现有资料显示预后良好。因大部分患者对激素治疗效果理想,故考虑其预后可能主要与伴发的疾病或糖尿病严重程度有关;是否可癌变尚未见报道。

[参考文献]

- [1] Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited [J]. World J Gastroenterol, 2006,12(10):2487-2496.
- [2] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal [J]. J Gastroenterol, 2006,41(9):626-631.
- [3] Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? [J]. Pancreas, 2003,27(9):1-13.
- [4] Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambrenero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis [J]. Gut, 2005, 54(5):703-709.
- [5] Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis [J]. J Gastroenterol, 2008,43(6):409-418.
- [6] Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan [J]. Gastroenterology, 2003,125(7):1557-1558.
- [7] Kim KP, Kim MH, Song MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis [J]. Am J Gastroenterol, 2004,99(8):1605-1616.
- [8] Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society [J]. Jpn Pan Soc, 2002,17(8):585.
- [9] Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy [J]. Pancreas, 2003,27(6):235-238.
- [10] Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N, et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid [J]. Intern Med, 2002,41(12):142.

(收稿日期:2008-08-08)

· 告读者 ·

《山东医药》关于摘要与关键词的说明

论著需附中、英文摘要(包括目的、方法、结果、结论四部分)。中文摘要 300~500 字,英文摘要 400~500 个实词。英文摘要尚应包括文题、作者姓名(汉语拼音)。论著、基础研究、临床研究、综述与讲座需标引关键词 2~5 个,尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)所列的词。关键词中的缩写词应按 MeSH 还原为全称。