

# 自身免疫性胰腺炎的研究进展

王婧, 阴赅宏, 张淑文, 王宝恩

王婧, 阴赅宏, 张淑文, 王宝恩, 首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学科 北京市 100050  
阴赅宏, 博士, 主要研究方向为感染、急救医学与中西医结合.  
通讯作者: 阴赅宏, 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学科. modscn@yahoo.com.cn  
电话: 010-63038519 传真: 010-63038519  
收稿日期: 2006-05-28 接受日期: 2007-01-24

## Advances in autoimmune pancreatitis

Jing Wang, Cheng-Hong Yin, Shu-Wen Zhang, Bao-En Wang

Jing Wang, Cheng-Hong Yin, Shu-Wen Zhang, Bao-En Wang, Department of Infectious and Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China  
Correspondence to: Cheng-Hong Yin, Department of Infectious and Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China. modscn@yahoo.com.cn  
Received: 2006-05-28 Accepted: 2007-01-24

## Abstract

Autoimmune Pancreatitis (AIP) is a special kind of chronic pancreatitis, and its essential quality remains unclear. At present, deeper researches showed that AIP was different from other pancreatitis, and had a variety of clinical features. Therefore, it was attracting more and more attention as an independent disease. In this article, we summarized the advances in the pathogenic mechanisms, clinical symptoms, diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis in the past few years.

**Key Words:** Autoimmune pancreatitis; Pathogenic mechanism; Clinical manifestation

Wang J, Yin CH, Zhang SW, Wang BE. Advances in autoimmune pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(10):1051-1054

## 摘要

自身免疫性胰腺炎是一种特殊类型的慢性胰腺炎, 在较长时间的临床实践中没有认清其本质. 近年来, 随着研究的深入, 发现自身免疫性胰腺炎与其他胰腺炎相比较有所不同, 呈现多

种临床特征, 因此作为一个独立的临床疾病, 受到越来越多的关注. 现将近几年来关于自身免疫性胰腺炎的发病机制、临床表现、诊断和治疗进展作一综述.

**关键词:** 自身免疫性胰腺炎; 发病机制; 临床表现

王婧, 阴赅宏, 张淑文, 王宝恩. 自身免疫性胰腺炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(10):1051-1054  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1051.asp>

## ■背景资料

自身免疫性胰腺炎(AIP)基于免疫应答的确切发病机制尚不清楚, 为研究热点之一. 目前对AIP尚无统一的诊断标准. 近年来, AIP作为一个独立的临床疾病, 受到越来越多的关注.

## 0 引言

近年来, 一种特殊类型的慢性胰腺炎逐渐被认识, 这种疾病曾被病理学家、临床医师、放射科医师命名为不同的病名, 应用较广泛的有慢性硬化性胰腺炎、淋巴细胞增殖性硬化性胰腺炎、导管破坏性慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)等. 随着研究的深入, AIP逐渐被大家接受, 并作为一个独立的临床疾病受到越来越多的关注. AIP是一种自身免疫性疾病, 呈现多种临床特征, 与常见原因的慢性胰腺炎<sup>[1]</sup>相比有所不同. 临床上存在两种情况, 即伴有其他疾病的继发性AIP和单独发生的原发AIP. 现在将近几年关于AIP的研究进展综述如下.

关于AIP的研究报道主要来自日本, 散见于韩国<sup>[2]</sup>、德国<sup>[3]</sup>、印度<sup>[4]</sup>等国家. Kamisawa *et al*<sup>[5]</sup>将182例慢性胰腺炎患者分为早发组(<65岁, 119例)和晚发组(≥65岁, 63例), 两组有不同表现, 早发组多为酗酒者, 晚发组AIP的发生率增高, 更趋向于无痛性疾病, 胰腺钙化和脂肪泻发生较少. 因此, AIP发病以老年人居多, 男性略多, 但具体的发病率尚未见报道.

## 1 发病机制

AIP基于免疫应答的确切发病机制尚不清楚, 可能与以下因素有关.

**1.1 体液免疫机制** AIP患者可伴有高γ球蛋白血症、IgG增高, 可出现人类 I, II 型碳酸脱水酶抗体(ACA-I 和 ACA-II)<sup>[6]</sup>、乳铁转移蛋白、抗

## ■应用要点

此文章将有助于增强临床医师对本病的认识,早期发现、早期治疗AIP患者,改善病情转归和预后。

核抗体、抗线粒体抗体等自身抗体表达阳性,其中ACA-II是胰腺免疫病理生理过程中可识别的胰腺外分泌导管细胞靶抗原之一,故ACA-II比其他自身免疫性抗体特异性高,这些自身抗体可以加速慢性胰腺炎的胰腺损害。Nishimori *et al*<sup>[7]</sup>研究报道,IV型碳酸脱水酶抗体(ACA-IV)是一种在AIP及相关疾病特异组织上皮细胞表达的靶抗原,与 $\gamma$ 球蛋白、IgG水平呈现一致性,从而为体液免疫机制提供有力支持。

**1.2 细胞免疫机制** AIP患者胰腺病理检查可见大量淋巴细胞浸润,其中CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞产生干扰素- $\gamma$ 显著增加<sup>[8]</sup>。CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞是IL-2的来源,参与不同的细胞免疫反应,因此可以通过检测CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比观察患者的细胞免疫功能状况。

**1.3 转化生长因子(TGF)信号调节缺失** TGF- $\beta$ 是已知的维持免疫系统稳定性的重要调节因子。Hahm *et al*<sup>[9]</sup>通过转基因技术,控制pS2小鼠的三叶草启动子,使小鼠的胰腺组织过度表达TGF- $\beta$ 样无功能突变体,转基因鼠对诱导胰腺炎的雨蛙肽敏感性增加,其胰腺腺泡中MHC II类分子及基质金属硫蛋白表达显著升高,组织学有胰腺高度水肿,炎细胞浸润,T细胞、B细胞高度激活,产生针对腺泡细胞的IgG样自身抗体及针对导管细胞的IgM样自身抗体,由此推测TGF- $\beta$ 信号不仅能够维持免疫系统稳定,还可以抑制自身免疫,维持胰腺腺泡细胞的完整性,故自身免疫性胰腺炎的发生可能与TGF- $\beta$ 信号调节缺失有关。

**1.4 幽门螺旋杆菌(*H pylori*)感染** 多种多样的胰外损害有相似的病理组织学特征提示消化系统也与AIP发病有关,尽管这一点还未完全阐明。*H pylori*是公认的胃溃疡的致病因子,近来发现也与AIP的发病相关。通过分子模拟宿主结构发现*H pylori*可引发相似的自身免疫,引起纤维化改变或不伴淋巴细胞浸润,并伴有T细胞凋亡,引发肝或肝外组织的破坏。考虑*H pylori*在发病机制和病理生理学中的作用,推测*H pylori*通过诱发自身免疫和细胞凋亡引起AIP是一个触发点<sup>[10]</sup>。

## 2 临床表现

AIP可以伴有黄疸或非特异性胃肠道症状。60%患者常有其他免疫性疾病并存,如Sjogren综合征、肝外胆管硬化症、原发性胆汁性肝硬变、原发性胆汁性肝硬变或其他胰外病变,最近发

现胃溃疡也常常同时发生。患者多有血清胰酶正常或略有升高,自身抗体、IgG升高,常伴有胆汁淤积。

AIP起病隐袭,临床表现多样,首发症状可表现为轻微腹痛、无痛性进行性梗阻性黄疸,或周身不适、乏力、恶心等非特异性症状,有些则是在体检时偶然发现胰腺肿物而就诊。体检多无阳性体征。AIP呈渐进性发展过程,早期可表现为局部(多为胰头部)肿大或包块,胰管节段性狭窄。随着病程的进展表现为弥漫性胰腺肿大和胰管的弥漫性狭窄。本病的临床特点为:(1)阻塞性黄疸,伴或不伴轻微腹痛<sup>[2]</sup>;(2)高 $\gamma$ 球蛋白血症;(3)淤胆性肝损害;(4)嗜酸性粒细胞增多;(5)ACA-II、ACA-IV、抗核抗体、抗线粒体抗体等自身抗体阳性;(6)影像学检查: B超示胰腺弥漫低回声肿大,胰腺实质肿胀;超声内镜示其内密度粗糙、点片状不均匀;内镜胰胆管造影(ERCP)图像显示主胰管弥漫性或节段性狭窄<sup>[11]</sup>;(7)胰腺内外分泌和唾液腺功能可逆性受损,可继发糖尿病<sup>[12]</sup>;(8)组织病理学表现: 胰腺弥漫性肿大,后期胰腺可能萎缩和硬化,胰管壁增厚;主胰管节段性或弥漫性不规则狭窄;胰腺内胆总管狭窄和下端胆管扩张。明显的组织间隙纤维化和腺泡萎缩的弥漫性淋巴细胞浸润(主要包括CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞和IgG阳性浆细胞),累及门静脉的胰腺内和周围的闭塞性静脉炎为AIP特征<sup>[13]</sup>。细胞凋亡引发组织坏死,炎症过程涉及肝外胆管、胆囊和唾液腺;淋巴细胞浸润常发生在胰头部,胰腺活组织检查有助于明确诊断。42%患者存在粒细胞上皮损害(granulocytic epithelial lesion, GELs),平均年龄40.5岁,男女均等,通常与溃疡性结肠炎和Crohn's病同时发生;58%患者无GELs,多为老年人,平均年龄65岁,男性多发,常伴Sjogren综合征和复发性胆道狭窄<sup>[14]</sup>。胰腺的纤维化由细胞凋亡、炎症反应或导管损害引起,包含间充质细胞、导管细胞等,胰腺组织的损害由细胞因子触发,胰腺纤维母细胞转化为肌成纤维细胞,并有细胞外基质的沉积,由此引发导管、小叶内、小叶间纤维化<sup>[15]</sup>;(9)激素治疗有效<sup>[2]</sup>。

## 3 诊断与鉴别诊断

**3.1 诊断** 迄今为止,对AIP尚无统一的诊断标准。凡慢性胰腺炎患者出现胰腺明显肿胀,血清 $\gamma$ 球蛋白明显升高,或者老年人出现阻塞性黄疸<sup>[5]</sup>,即应怀疑本病的可能,进一步进行有关检查。本

病诊断有赖于: (1)有慢性胰腺炎相关症状体征, 可有梗阻性黄疸; (2)胰酶轻度升高, 胰腺内外分泌功能减退; (3)血清学检查: IgG升高<sup>[16]</sup>, 丙种球蛋白水平下降或有自身抗体, 尤其是ACA-II阳性; (4)影像学检查: CT和超声检查发现局灶性或弥散性胰腺实质增大, 轻微胰周炎症, 钙化少见, ERCP检查胰胆管造影图像异常, 主胰管不规则狭窄和胆道多发性狭窄<sup>[11]</sup>; (5)胰腺组织病理学检查: 提示胰实质纤维化改变伴淋巴细胞浸润; (6)皮质激素治疗有效. 查阅国内外相关文献, 在诊断方面都是经验性总结, 未见明确的诊断标准, 因此在现阶段应综合考虑以上条件进行临床诊断, 同时应加强大规模临床研究, 尽快制定出具有较高可执行性的诊断标准.

**3.2 鉴别诊断** (1)胰腺癌: AIP与胰腺癌鉴别尤为重要, 因为AIP可表现为无痛性进行性梗阻性黄疸, 且经常有胰头肿物的报道, 故极易误诊为胰腺癌. 两者鉴别诊断有一定难度, 可以通过免疫球蛋白、自身抗体水平, ERCP表现, 诊断性治疗观察对激素的反应进行鉴别, 有时需进行活组织细针穿刺检查<sup>[17]</sup>; (2)遗传性胰腺炎: 属于显性遗传性疾病, 发病年龄早, 一般20岁前发病; (3)酒精性胰腺炎: 有长期酗酒史, 较少出现胰石, 无胰腺钙化及胰腺囊肿. Bartolome *et al*<sup>[6]</sup>指出酒精性胰腺炎患者并不能排除合并AIP的可能, 因为反复的胰腺炎发作可以为胰腺内的自身免疫反应提供更适宜的场所; (4)原发性硬化性胆管炎: 胆管造影术可以有效鉴别原发性硬化性胆管炎和AIP引起的硬化性胆管炎, 带状狭窄, 串珠状、树状外观, 憩室样结构多见于原发性硬化性胆管炎; 相反, 节段状结构、较长的狭窄伴有胆总管远端狭窄前扩张多见于AIP伴发的硬化性胆管炎<sup>[18]</sup>; (5)其他: AIP腹痛和脂肪泻需注意与其他疾病鉴别.

## 4 治疗

糖皮质激素是治疗AIP的有效方法, 大多数患者接受治疗后病情可以逆转<sup>[16]</sup>, 准确的诊断可以避免不必要的手术. 常用药物为强的松口服, 初始剂量为30-40 mg/d<sup>[19]</sup>, 症状缓解后逐渐减量至5 mg/d. 需要注意的是尽管激素治疗有效, 但不能完全逆转胰腺的形态学改变, 仍残留不同程度的胰管不规则狭窄、胆管畸形、狭窄和IgG升高, 因此应该综合考虑, 以胆管胰管造影术检查有形态学和IgG改善作为停止用药的指标<sup>[20]</sup>. 有个案报道, 熊去氧胆酸对AIP也有治疗作用<sup>[21]</sup>,

可以有效的减轻肝损害, 改善肝功能和并发的糖尿病症状, 逆转胰腺肿胀, 而且可以避免长期激素治疗带来的副作用, 为AIP的治疗提供一个新思路, 有待进一步深入研究.

对症治疗: 进行有效的营养支持; 宜清淡低脂肪饮食, 禁酒、避免饱餐; 并发糖尿病者按糖尿病处理, 及时处理并发症.

## 5 转归

糖皮质激素治疗AIP有很好的效果, 大多数患者可在激素治疗下逆转. 复发可导致结石形成<sup>[22]</sup>, 对激素不敏感者病情发展, 可以诱导发生糖尿病<sup>[23]</sup>及其他自身免疫性疾病, 预后与原发病和继发病相关, 老年人常见的死亡原因是恶性肿瘤和营养不良<sup>[5]</sup>.

总之, 对AIP的研究尚处于起步阶段, 在发病机制、诊断、治疗方案等方面还有很多问题有待进一步深入研究和探讨, 相关的基础研究亦需加强, 以期指导临床实践.

## 6 参考文献

- 1 吴杰, 贾业贵, 陈时, 李红燕, 余卫中, 张勇, 甘洪颖. 慢性胰腺炎213例的临床特点. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1430-1432
- 2 Kim KP, Kim M, Lee YJ, Song MH, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Min YI, Song DE, Yu ES. Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43: 112-119
- 3 Ronge R. Different appearances-autoimmune pancreatitis in image producing procedures. *Rofo* 2005; 177: 490
- 4 Joshi A. Autoimmune pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 36; author reply 36-37
- 5 Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Nakamura T. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan. *Pancreatology* 2004; 4: 223-227; discussion 227-228
- 6 Bartolome MJ, de las Heras G, Lopez-Hoyos M. Low-avidity antibodies to carbonic anhydrase-I and -II in autoimmune chronic pancreatitis. *ScientificWorldJournal* 2002; 2: 1560-1568
- 7 Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 274-281
- 8 Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-581
- 9 Hahm KB, Im YH, Lee C, Parks WT, Bang YJ, Green JE, Kim SJ. Loss of TGF-beta signaling contributes to autoimmune pancreatitis. *J Clin Invest* 2000; 105: 1057-1065
- 10 Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in

## ■名词解释

自身免疫性胰腺炎: 是由于自身免疫机制导致的一类特殊的慢性胰腺炎症, 起病隐袭, 临床表现多样.



## ■同行评价

对AIP的研究尚处于起步阶段, 还没得到足够的重视, 本文从多方面综述了自身免疫性胰腺的流行病学, 发病机制诊断与治疗, 为全面了解AIP给予了详细的提示, 有临床参考意义。

- autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 196-207
- 11 Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, Lauwers GY, Fernandez CD, Warshaw AL, Simeone JF. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-352
- 12 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-687
- 13 Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-238
- 14 Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Kloppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-563
- 15 Kloppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch* 2004; 445: 1-8
- 16 Hirano K, Komatsu Y, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Toda N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M. Pancreatic mass lesions associated with raised concentration of IgG4. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2038-2040
- 17 Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694-2699
- 18 Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937-944
- 19 Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4
- 20 Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1154-1158
- 21 Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med* 2002; 41: 1142-1146
- 22 Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 932-937
- 23 Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, Takeuchi K. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000; 356: 910-911

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

## 欢迎订阅 2007 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊。

《世界华人消化杂志》2007年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期每月8, 18, 28日, 月价72.00, 年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址: 100023, 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社。联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com。