

IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展

石振东

背景资料

免疫球蛋白G4相关性自身免疫性胰腺炎(immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-RAIP)是一种相对少见的慢性胰腺炎,但随着相关研究的不断深入和诊断方法的不断改进,近年来国内外IgG4-RAIP患者有逐渐增多的趋势,其临床表现及影像学改变无特异性,极易误诊为胰腺癌而施行手术治疗。本文就IgG4-RAIP的流行病学、发病机制、临床表现、影像学及实验室诊断以及治疗和预后方面进行了系统阐述,其重点在诊断和治疗方面,强调准确诊治的重要性。

同行评议者

倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病医院肝胆外科

石振东, 沈阳医学院第四附属医院(铁法煤业集团总医院)老年病科 辽宁省铁岭市 112700

石振东, 副主任医师, 主要从事老年消化病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由石振东单独完成。

通讯作者: 石振东, 副主任医师, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山振兴路3号, 沈阳医学院第四附属医院(铁法煤业集团总医院)老年病科. shiminghan666@163.com
电话: 024-76835863

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-05-18

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-10-08

Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis

Zhen-Dong Shi

Zhen-Dong Shi, Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College(Tiefa Coal Industry Group General Hospital), Tieling 112700, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Department of Geriatric, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College(Tiefa Coal Industry Group General Hospital), 3 Zhenxing Road, Diaobingshan District, Tieling 112700, Liaoning Province, China. shiminghan666@163.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-10-08

Abstract

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare type of chronic pancreatitis that belongs to

the spectrum of immunoglobulin G4 (IgG4) related diseases. AIP is characterized by lymphoplasmacytic infiltration, storiform fibrosis, obliterative phlebitis, and increased IgG4+ plasma cells. Patients with AIP present clinically with recurrent pancreatitis and obstructive jaundice, symptoms involving bile ducts and salivary glands and so on. Serum IgG4 level is often elevated. The main imaging manifestation of AIP is a "sausage-shaped pancreas" and multiple strictures of the main pancreatic duct. AIP responds sensitively to glucocorticosteroids but relapses easily. In relapsed cases, re-administration of glucocorticosteroids alone or in combination with immune modulators is effective.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune pancreatitis; IgG4-related diseases; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Shi ZD. Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3946-3952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3946.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3946>

摘要

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种少见的慢性胰腺炎,属于免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)相关性疾病谱。组织学表现为胰管周围大量淋巴细胞及浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和IgG4阳性浆细胞显著增多。临床表现为梗阻性黄疸、复发性胰腺炎,伴胆管、涎

腺等其他器官受累。实验室可见血清IgG4明显增高。影像学表现为胰腺“腊肠样”外观，伴主胰管弥漫性不规则狭窄。AIP对糖皮质激素治疗敏感，但容易复发，对疾病复发的患者再次应用激素治疗或联合免疫调节剂治疗是有效的。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性胰腺炎; IgG4相关性疾病; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 免疫球蛋白G4相关性自身免疫性胰腺炎是一种相对少见的慢性胰腺炎，临床表现和影像学改变无特异性，很多患者易误诊为胰腺癌，及时正确的诊断和积极合理的治疗，对防止误诊误治至关重要。

石振东. IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3946-3952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3946.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3946>

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是近20年来逐渐被认识的一种主要由自身免疫介导的特殊类型的慢性胰腺炎。1961年Sarles等^[1]报道了世界上首例伴有梗阻性黄疸及高 γ -球蛋白血症的胰腺炎，将其命名为“慢性炎症性硬化性胰腺炎”。AIP的概念则是由Yoshida等^[2]于1995年在分析1例慢性胰腺炎病例时提出的。随着相关研究的不断深入，2010年AIP诊断标准国际共识^[3]将AIP分为两个亚型，其中I型相对常见，即免疫球蛋白G4相关性AIP(immunoglobulin G4-related AIP, IgG4-RAIP)。由于IgG4-RAIP以胰腺肿大及梗阻性黄疸为主要表现，很难与胰腺癌相鉴别，以至于部分患者被误诊而接受不必要的手术治疗。现就IgG4-RAIP的流行病学、发病机制、临床表现、影像学与实验室诊断以及治疗等方面的研究进展作一概述，旨在提高对该病的认识和诊断率，降低其误诊率，改善患者的预后。

1 流行病学

IgG4-RAIP在世界各地均有发病，但目前流行病学资料主要来自日本，2002年其发病率为

0.82/10万，至2007年已升至2.2/10万。IgG4-RAIP在慢性胰腺炎中占2%-11%，好发于中老年男性，平均发病年龄为63.0岁 \pm 11.4岁^[4,5]，约90%的患者年龄为40岁以上^[2]，男女比例2.85:1.00^[6]。目前中国尚无大规模的流行病学研究，相关文献多为小样本资料或个案报道。吴庆军等^[7]收集的50例IgG4相关性疾病患者中存在胰腺受累者有14例(28%)，可见IgG4-RAIP在中国并非罕见。

2 发病机制

IgG4-RAIP确切的病因和发病机制尚未明确，但多因素参与其发生已被多数学者认可，主要包括：(1)免疫机制：在体液免疫方面，IgG4-RAIP的发生与I型和II型碳酸酐酶抗体、乳铁蛋白抗体、淀粉酶 α -2A抗体等自身抗体密切相关^[8-10]。在细胞免疫方面，IgG4-RAIP患者的胰腺及外周血中均可发现CD4⁺T淋巴细胞显著增加，从而释放白介素-2、4、5、6、10、13及干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- β 等多种细胞因子，进而促进细胞免疫及变态反应；(2)遗传因素：日本的研究发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)血清型DRB1*0405和DQB1*0401、HLA-I类基因C3-2-11近端的ABCF1是IgG4-RAIP的易感基因，其在后期研究还提出钾离子相关电压门控通道混合器亚家族成员3基因可能与IgG4-RAIP的发生相关。另有研究^[11]表明，门冬氨酸DQB1-57位点基因突变是本病复发的危险因素之一；(3)感染因素：有研究^[12]指出幽门螺杆菌通过分子模拟来参与IgG4-RAIP的发病，诱导胰腺腺泡细胞凋亡。但Jesnowski等^[13]在IgG4-RAIP患者胰腺组织和胰液中并未发现幽门螺杆菌，因此该菌感染是否是IgG4-RAIP的诱因，以及是否存在其他感染诱因有待更多研究来证实。

3 临床表现

IgG4-RAIP起病隐匿，首发症状多为无痛性梗阻性黄疸(胰头部肿大压迫胆总管或近段胆管及肝内胆管壁增厚/狭窄所致)，黄疸有时呈波动性。部分患者表现为轻中度上腹部、后背部疼痛或腹部不适，查体有上腹部轻压痛，还可有低热、乏力、体质量减轻、脂肪泻和新发的血糖增高等症状^[7,14-17]。IgG4-RAIP常伴有

研究前沿

目前IgG4-RAIP的发病机制尚未阐明。因此，该病仍是一个较新的临床课题，其发病机制还需要大量的实验及临床探索。临床上该病有时与胰腺癌难以鉴别。该病应用激素治疗绝大多数有效，但初始用量及维持疗程缺乏国际共识，上述问题是今后研究的方向。

□ 相关报道

Shimosegawa等阐述了AIP的诊断标准国际共识,其中IgG4-RAIP的诊断包括影像学、血清学、胰腺外器官受累、组织病理学及诊断性激素治疗,对该病诊断的规范和统一具有指导意义。

硬化性胆管炎、类干燥综合征、硬化性涎腺炎、肺门淋巴结肿大、间质性肺炎、腹膜后淋巴结肿大、腹膜后纤维化及间质性肾炎等^[6,18],有文献报道^[7]92.2%-100.0%的IgG4-RAIP患者存在胰腺外病变。

4 影像学检查

4.1 超声、CT及MRI检查 IgG4-RAIP与其他慢性胰腺炎不同之处在于,影像学检查往往表现为胰腺弥漫性肿大,而不是萎缩,常伴有胰腺小叶结构的缺失,而在超声、CT及MRI均呈“腊肠样”改变,超声回声减弱^[19],增强CT及MRI表现为延迟强化^[20,21]。约36%的患者胰周脂肪间隙变小,呈低密度囊性边缘,类似包膜,称为“晕环征”^[22],其与胰周组织炎症有关。MRI征象为胰腺弥漫性肿大或局部肿块,伴有信号异常,一般T1WI信号略低,T2WI信号稍高^[20]。本病以胰头部的局部肿块为显著特征时,超声、CT及MRI平扫检查易误诊为肿瘤^[19,20]。此外,胰周淋巴结肿大比较常见,胆总管壁和胆囊壁增厚也常见,有时可见后腹膜纤维化改变^[23-26],而胰腺钙化、假性囊肿、胰管扩张及胰管结石的发生率极低^[14,27,28]。正电子发射计算机断层显像除能显示胰腺摄取增高外,尚能显示其他受累器官的形态和代谢改变,更重要的是有利于与胰腺癌相鉴别^[29]。

4.2 内镜检查 IgG4-RAIP在超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的特征性表现为胰腺弥漫性肿大或局部肿块,多呈低回声伴内部点状或线状强回声,边缘呈波浪状改变;胰管狭窄而不扩张^[30]。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和/或经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、内镜逆行胰管造影(endoscopic retrograde pancreatography, ERP)可显示IgG4-RAIP患者主胰管呈弥漫性不规则狭窄改变,而胰腺肿瘤常表现为胰管局限性狭窄及近段胰管重度扩张,但MRCP对胰管成像的准确性不及ERCP。来自国际多中心的相关研究^[31]提出通过ERCP诊断IgG4-RAIP的4个要点: (1)胰管狭窄长度超过1/3主胰管; (2)狭窄近端胰管无扩张,直径<5 mm; (3)胰管多发狭窄; (4)分支胰管自狭窄段发出。ERCP诊断IgG4-RAIP的敏感性及其特异性分别为71%和83%。胰腺重度纤维化可导致胆总管胰腺段狭窄及近端扩张。

20%-79%的IgG4-RAIP患者可见近段胆管及肝内胆管呈不规则狭窄,类似于原发性硬化胆管炎,ERCP可以区分二者,前者狭窄范围广且狭窄近端胆管扩张明显,后者多为囊样、串珠样及枯枝样狭窄^[32-34]。此外,ERCP检查中可通过胆管内超声观察胆管壁结构,其典型表现为中心性胆管壁增厚、胆管内表面光滑及延伸至肝门部的胆管黏膜损伤^[35]。

5 实验室检查

除阻塞性黄疸及其所致的肝功能异常之外,IgG4-RAIP患者血清中IgG4、IgG及 γ -球蛋白增高,而抗碳酸酐酶II抗体、抗乳铁蛋白抗体、类风湿因子、抗核抗体及抗平滑肌抗体等亦可呈阳性。其中血清IgG4增高是目前诊断IgG4-RAIP最有价值的血清标志物^[36],目前公认的临界值为1.35 g/L,而其高于正常上限2倍可提高诊断的准确性^[37]。Ghazale等^[38]的研究显示血清IgG4>1.4 g/L,诊断IgG4-RAIP的敏感性和特异性为76%、53%;当IgG4>2.8 g/L时,敏感性和特异性则为93%、99%。另有研究^[39]认为,联合检测IgG4和IgG、IgG4/IgG比值较单独检测IgG4更能提高诊断IgG4-RAIP的敏感性,但特异性无明显增高。由于部分I型变态反应、胰腺癌和胆管癌患者亦可出现血清IgG4增高,因此应用血清IgG4诊断IgG4-RAIP时须结合多项临床资料排除其他疾病。此外,少数IgG4-RAIP患者血清糖类抗原19-9轻度增高^[24,40]。

6 组织病理学检查

IgG4-RAIP的组织病理学改变有^[3,25,41]: (1)胰腺导管周围大量淋巴细胞、浆细胞浸润,间质炎症改变,小叶间纤维化; (2)IgG4阳性浆细胞数>10个/高倍视野($\times 40$),其敏感性和特异性分别为76%、70%^[42]; (3)胰腺实质呈席纹状纤维化; (4)闭塞性静脉炎。亦有研究^[3,40]认为IgG4阳性浆细胞在产IgG浆细胞中所占比例在50%以上更具有诊断价值。IgG4-RAIP合并的胰腺外受累器官亦可有类似的病理学改变。免疫组织化学主要特征为弥漫性浸润的IgG4阳性浆细胞和CIM阳性或者CD8阳性淋巴细胞。

7 诊断和鉴别诊断

7.1 诊断标准 AIP曾有多种诊断标准,其中亚洲地区将影像学检查列于首位,而美国则强调

组织病理学的价值^[43]。经参考既往9种诊断标准, 2010年国际胰腺病协会制定了AIP诊断标准国际共识, 该共识以影像学表现作为诊断及鉴别诊断的主要依据, 将血清IgG4列为唯一的血清学检验指标, 并首次提出1型和2型AIP的独立诊断标准, 同时将糖皮质激素(以下简称激素)疗效外的其他诊断依据按强度分为两级, 其中1级更有利于AIP的诊断^[3]。

AIP的诊断依据: (1)胰腺影像(CT、MRI): 弥漫性增大伴延迟增强(1级), 节段/局限性增大伴延迟增强(2级); (2)胰管影像(ERCP、MRCP): 不伴远端扩张的长段或多发主胰管狭窄(1级), 不伴远端扩张的节段性/局限性主胰管狭窄(2级); (3)血清IgG4: 2倍正常上限以上(1级), 1-2倍正常上限(2级); (4)其他器官受累(包括临床或组织学); (5)胰腺组织学: 至少3条典型表现(1级), 任意2条典型表现(2级); (6)激素疗效: 胰腺/胰腺外病变的影像表现在2 wk内消退或好转。判断标准: 有1级影像学标准, 加任意1条非影像学标准即可确诊1型AIP; 若仅有2级影像学表现, 则需要2条上述1级非影像学标准, 或结合组织学/激素疗效才可确诊。由于胰腺活检操作难度大, 也可选择内镜下十二指肠壶腹部或降部活检辅助诊断。需要强调的是, 对于影像表现为2级标准的患者, 必须行EUS引导下细针穿刺吸取术(EUS guided fine needle aspiration, EUS-FNA)除外恶性肿瘤后, 方可进行激素试验性治疗。

7.2 两种类型AIP的区别 两型AIP的影像、内镜检查结果及对激素治疗的反应均非常相似, 但预后不一。因此, 准确区别两型AIP对患者意义重大^[44]。两型AIP的主要区别为: 1型AIP是淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, 好发于老年男性, 可累及胰腺及其他多个器官, 组织病理学检查以IgG4阳性浆细胞浸润为主要特点, 席纹状纤维化、闭塞性静脉炎常见, 血清IgG4明显增高, 以阻塞性黄疸为常见临床表现, 腹痛少见或不典型; 2型AIP是特发性导管中心性胰腺炎, 好发于中年女性, 组织病理学检查主要表现为胰管及腺泡中性粒细胞浸润, 很少有IgG4阳性浆细胞浸润, 席纹状纤维化、闭塞性静脉炎不常见, 不累及胰腺外组织, 以腹痛为常见临床表现, 阻塞性黄疸少见^[3,6,44]。CT、MRI检查两型AIP患者弥漫性胰腺肿大、胰周“晕环征”均常见, 但1型AIP患者的显著特点是胰周淋巴结

肿大常见, 而2型AIP患者的显著特点是可见胰尾“切割征”。1型AIP病情常反复发作, 而2型AIP病情相对较轻。

7.3 IgG4-AIP和胰腺癌的鉴别诊断 临床上IgG4-AIP最常见且最严重的误诊是胰腺癌(胰头癌、导管癌), 二者在好发年龄、性别、酗酒、嗜烟、黄疸、伴有糖尿病等方面均无显著的统计学差异^[23,24,40]。IgG4-AIP和胰腺癌的鉴别要点在于^[16,44]: (1)临床表现: 腹痛、恶病质在IgG4-AIP患者少见, 而胰腺癌患者常见; 胰腺外分泌功能不全表现在IgG4-AIP患者常见, 而胰腺癌罕见; (2)血清学检查: IgG4-AIP患者血清IgG4明显增高, 胰腺癌患者仅轻微增高; IgG4-AIP患者血清19-9轻度增高, 而胰腺癌患者常明显增高; (3)CT检查: 胰腺弥漫性肿大、胰周“晕环征”、延迟强化在IgG4-AIP患者常见, 而胰腺癌患者少见; IgG4-AIP患者无胰体、尾萎缩表现, 而胰腺癌患者常见; (4)ERCP、ERP检查: 主胰管闭塞、主胰管“截断征”在IgG4-AIP患者少见, 而胰腺癌患者常见; IgG4-AIP患者多数主胰管不规则狭窄>3 cm, 胰腺癌患者多数主胰管不规则狭窄<3 cm; IgG4-AIP患者多数主胰管上段扩张<0.5 cm, 胰腺癌患者多数主胰管上段扩张>0.5 cm。为准确鉴别IgG4-AIP和胰腺癌, 必须结合临床、影像、实验室及病理学检查结果进行综合分析和判断, 其中FNA对胰腺癌确诊率最高^[44], 但FNA所获得的标本量少, 难以做出IgG4-AIP的组织病理学诊断, 使用Trucut针穿刺则更加有利。

8 治疗及预后

IgG4-RAIP患者90%对激素治疗敏感, 通常在2 wk内临床症状、影像及血清学异常明显好转, 还可以改善胰腺外病变^[45], 被公认为本病的首选治疗方法。但目前激素治疗的初始用量及维持期限缺乏共识, 这有待未来更多的循证医学证据。临床上一般应用口服泼尼松30-40 mg/d或者0.6 mg/(kg·d), 起始用量治疗2-4 wk后, 应根据临床症状、实验室检查及影像学表现逐渐减量, 以每1-2 wk减少5 mg为宜, 再根据临床表现应用5 mg/d维持或停药^[3,46]。停药指征为: 临床症状消失, 胰腺CT显示胰腺形态、密度正常, 血清IgG4正常, 胰腺外病变消失。一项多中心大样本研究^[47]显示, 激素治疗可使99%的

创新盘点

本文详尽阐述了IgG4-RAIP的临床表现、影像学表现、实验室及组织病理学特征、诊断标准的最新国际共识以及鉴别诊断等内容, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息。

□ 同行评价

本文就IgG4-RAIP的发病机制、临床特点、诊断与鉴别诊断、治疗与预后进行了全面阐述,文章条理分明,可读性较好,对临床有一定的指导作用。

IgG4-RAIP患者获得临床缓解,但激素减量或停药后病情复发率达30%-50%。对于病情复发性者,继续应用激素治疗对大多数患者仍然有效。对于激素依赖和激素治疗无效者,多推荐改用免疫调节剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、环孢素A、雷帕霉素、霉酚酸酯等),临床研究^[47,48]显示其可使患者病情再次获得缓解。对上述治疗均不耐受或无效者,有研究^[49,50]应用熊去氧胆酸及利妥昔单抗亦取得较好的临床效果。IgG4-RAIP诊断不明确或黄疸严重者可考虑内镜介入治疗。IgG4-RAIP患者尽可能避免外科手术,但激素治疗无效或难以排除胰胆恶性肿瘤时应考虑手术治疗^[3,51]。

本病总体预后尚可,远期并发症少见。胰管结石、癌变是最主要的远期并发症^[47],前者多见于病情复发患者,后者多见于高龄患者,有待于排除年龄因素造成的统计偏差。

9 结论

IgG4-RAIP是一种好发于中老年男性的自身免疫性疾病,以病变部位淋巴浆细胞浸润及纤维化为病理特征,并常有胰腺外病变,激素治疗有效,但病情常有复发。IgG4-RAIP临床表现无特异性,以梗阻性黄疸和胰腺肿大为主要特征,极易误诊为胰头癌而行胰头十二指肠切除术^[52],给患者带来精神和经济上的极大损害,本病的准确诊治应引起临床工作者的高度重视。IgG4-RAIP应结合影像学、血清学及病理学检查结果进行确诊,注意慎用激素诊断性治疗,以免延误病情。IgG4-RAIP与恶性病变难以鉴别时,应及时在EUS下或剖腹手术下取得病理学诊断并给予合理治疗。然而目前IgG4-RAIP的发病机制、鉴别诊断、治疗方案及长期预后等方面,仍有许多问题需要我们去思考和探索。

10 参考文献

- 1 Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698 [PMID: 13746542]
- 2 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283]
- 3 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K,

- Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- 4 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]
- 5 Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41: 835-839 [PMID: 22466167 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99]
- 6 郭晓钟, 张永国. 自身免疫性胰腺炎的诊治进展. *医学与哲学* 2014; 35: 15-17
- 7 吴庆军, 陈华, 林玮, 王迁, 郑文洁, 李梦涛, 陈晓梅, 徐东, 沈敏, 费允云, 苏金梅, 王立, 张文, 张烜, 赵岩, 曾小峰, 张奉春. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床研究. *中华风湿病学杂志* 2008; 16: 798-802
- 8 Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, Navarro S, Mora J, Lopez-Hoyos M, Sabater L, Ferrandez A, Bautista D, Perez-Mateo M, Mery S, Sastre J. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-709 [PMID: 15831920]
- 9 Endo T, Takizawa S, Tanaka S, Takahashi M, Fujii H, Kamisawa T, Kobayashi T. Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 732-737 [PMID: 19001184 DOI: 10.2337/db08-0493]
- 10 Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriesse S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 94: 831 [PMID: 22844291 DOI: 10.1155/2012/940831]
- 11 Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704-1712 [PMID: 18583399 DOI: 10.1136/gut.2008.150979]
- 12 Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223]
- 13 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Löhner JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
- 14 Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408 [PMID: 18600383 DOI: 10.1007/s00535-008-2205-6]

- 15 郑鹏, 崔云龙, 周洪渊, 陈璐, 周远达, 李强. 自身免疫性胰腺炎的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2015; 14: 659-662
- 16 李宜雄. 自身免疫性胰腺炎的诊断. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 531-535
- 17 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849-866 [PMID: 19745774 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b9ee1c]
- 18 黄颖秋. IgG4相关硬化性胆管炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2554-2661
- 19 苏里亚, 高瑛, 徐光, 彭禹, 韩秀婕. 超声检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值. 中华医学杂志 2012; 92: 2649-2651
- 20 曹文斌, 李真林, 黄子星. CT与MRI检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 764-768
- 21 于洪伟, 刘茜伟, 高宝祥, 杨敏星, 王武. IgG4相关性疾病累及腹部组织器官的影像学表现. 医学影像学杂志 2014; 24: 1749-1752
- 22 楼文晖. 自身免疫性胰腺炎诊断和治疗. 中国实用外科杂志 2009; 29: 679-681
- 23 Culver EL, Bateman AC. IgG4-related disease: can non-classical histopathological features or the examination of clinically uninvolved tissues be helpful in the diagnosis? *J Clin Pathol* 2012; 65: 963-969 [PMID: 22685258 DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200932]
- 24 Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatol* 2010; 10: 664-672 [PMID: 21242705 DOI: 10.1159/000318809]
- 25 Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192 [PMID: 22596100 DOI: 10.1038/modpathol.2012.72]
- 26 Horger M, Lamprecht HG, Bares R, Spira D, Schmalzing M, Claussen CD, Adam P. Systemic IgG4-related sclerosing disease: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: W276-W282 [PMID: 22915418 DOI: 10.2214/AJR.11.8321]
- 27 Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-120 [PMID: 12502933]
- 28 Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Conlon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-137; discussion 137-139 [PMID: 12559194]
- 29 张建, 程超, 汪建华, 孙高峰, 左长京, 董爱生, 刘庆华, 崔彬, 孔令山. 自身免疫性胰腺炎的¹⁸F-FDG PET-CT全身影像分析. 医学影像学杂志 2012; 22: 1150-1153
- 30 吴晰, 杨爱明, 钱家鸣, 陆星华, 伍东升, 姚方. 自身免疫性胰腺炎的内镜超声表现. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 134-137
- 31 Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut* 2011; 60: 666-670 [PMID: 21131631 DOI: 10.1136/gut.2010.207951]
- 32 Cong GN, Qin MW, You H, Liu W, Xu K. [Imaging features of autoimmune pancreatitis]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2008; 30: 479-484 [PMID: 18795625]
- 33 Proctor RD, Rofo CJ, Bryant TJ, Hacking CN, Stedman B. Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clin Radiol* 2013; 68: 422-432 [PMID: 23177083 DOI: 10.1016/j.crad.2012.08.016]
- 34 Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40: 809-814 [PMID: 21747310 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15]
- 35 Kubota K, Kato S, Uchiyama T, Watanabe S, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Shimamura T, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Nakajima A. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Dig Endosc* 2011; 23: 10-16 [PMID: 21198911 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01039.x]
- 36 Choi EK, Kim MH, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Hwang CY, Seo DW, Lee SS, Lee SK. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007; 35: 156-161 [PMID: 17632322]
- 37 Ngwa T, Law R, Hart P, Smyrk TC, Chari ST. Serum IgG4 elevation in pancreatic cancer: diagnostic and prognostic significance and association with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 557-560 [PMID: 25785724 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000297]
- 38 Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Clain JE, Pearson RK, Pelaez-Luna M, Petersen BT, Vege SS, Farnell

- MB. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1646-1653 [PMID: 17555461]
- 39 Song TJ, Kim MH, Moon SH, Eum JB, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. The combined measurement of total serum IgG and IgG4 may increase diagnostic sensitivity for autoimmune pancreatitis without sacrificing specificity, compared with IgG4 alone. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1655-1660 [PMID: 20010924 DOI: 10.1038/ajg.2009.689]
- 40 Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-551 [PMID: 22316447 DOI: 10.1056/NEJMra1104650]
- 41 方芳, 李燕明, 孙铭君, 胡松涛, 王征, 刘冬戈, 王辰. IgG4相关疾病的临床病理学特征. *中华病理学杂志* 2014; 43: 618-620
- 42 Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin RB, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537-1545 [PMID: 17122509]
- 43 吕红, 钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎不同诊断标准的探讨. *胃肠病学* 2009; 14: 4-7
- 44 黄勤, 邹晓平. IgG4相关的自身免疫性胰腺炎的诊断. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 301-302
- 45 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtsey S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 49-56 [PMID: 22198501 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77]
- 46 丁辉, 钱家鸣, 吕红, 赖雅敏, 杨爱明. 自身免疫性胰腺炎激素治疗的疗效及预后研究. *中华消化杂志* 2010; 30: 721-724
- 47 Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-1776 [PMID: 23232048 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617]
- 48 Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 151-156 [PMID: 20736934 DOI: 10.1038/ajg.2010.314]
- 49 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 [PMID: 12521203]
- 50 Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Smyrk TC, Sugumar A, Takahashi N, Vege SS, Chari ST. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607-1615 [PMID: 22936672 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886]
- 51 Psarras K, Baltatzis ME, Pavlidis ET, Lalountas MA, Pavlidis TE, Sakantamis AK. Autoimmune pancreatitis versus pancreatic cancer: a comprehensive review with emphasis on differential diagnosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 465-473 [PMID: 21947719 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60080-5]
- 52 张锐, 曾弘, 余先焕, 唐启彬, 王捷, 刘超. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特点. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2014; 3: 35-38

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

