

中国自身免疫性胰腺炎诊治指南(上海,2023)

国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),免疫与炎症全国重点实验室,中国医师协会胰腺病学专业委员会,中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会

通信作者:李兆申,海军军医大学第一附属医院消化内科,上海 200433, Email: zhsl@vip.163.com;李汛,兰州大学第一医院普外科,兰州 730000, Email: lxdr21@126.com;郭晓钟,北部战区总医院消化内科,沈阳 110840, Email: guoxiaozhong1962@163.com;廖专,海军军医大学第一附属医院消化内科,上海 200433, Email: zhuanleo@126.com

摘要:自身免疫性胰腺炎(AIP)是一种由免疫介导的、特殊类型的慢性胰腺炎,可合并全身多器官的损害,临床表现复杂多样,诊治仍具有一定困难。本指南结合国内外AIP最新指南和研究进展,针对AIP的诊断、治疗、随访和预后4个方面,共提出20条推荐意见,旨在规范和提高我国AIP的诊治水平,改善患者预后。

关键词:自身免疫性胰腺炎; IgG4相关性疾病; 指南; 多学科诊治

Chinese guideline for diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis (Shanghai, 2023)

National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai); National Key Laboratory of Immunity and Inflammation; Professional Committee of Pancreatic Disease, Chinese Medical Doctor Association; Pancreas Study Group, Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Pancreatology

Corresponding authors: LI Zhaoshen, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, Email: zhsl@vip.163.com; LI Xun, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Email: lxdr21@126.com; GUO Xiaozhong, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Email: guoxiaozhong1962@163.com; LIAO Zhuan, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, Email: zhuanleo@126.com

Abstract: Autoimmune pancreatitis (AIP) is an immune-mediated, special type of chronic pancreatitis, which can involve multiple organs. The clinical manifestation of AIP is complex and varied, making the diagnosis and treatment challenging. With reference to the latest guidelines and studies from both domestic and international sources, this guideline comprises 20 recommendations regarding the diagnosis, treatment, follow-up, and prognosis of AIP. The aim of this guideline is to promote the care capability and improve the outcome of patients with AIP in China.

Key words: Autoimmune Pancreatitis; IgG4-related Disease; Guideline; Multidisciplinary Diagnosis and Treatment

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种以梗阻性黄疸、腹部不适等为主要临床表现的特殊类型的慢性胰腺炎。该疾病由自身免疫介导,以淋巴细胞、浆细胞浸润伴有胰腺纤维化及功能障碍为特征,并可合并胰腺外器官损害,糖皮质激素治疗效果良好。2012年,《中华胰腺病杂志》编辑委员会组织制订了《我国自身免疫性胰腺炎诊治指南(草案2012,上海)》,该指南

经过10年的应用及实践,对提高我国AIP的诊治水平发挥了重要作用。近年来,国内外对AIP的研究取得了诸多进展,认识不断加深,诊疗日益规范,但仍有部分问题存在争议。因此,为进一步规范和提高AIP的临床诊治,由国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)、免疫与炎症全国重点实验室、中国医师协会胰腺病学专业委员会、中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组、《中华胰腺病杂志》编辑委员会联合发起,成立了多学科工作组,组织包括消化内科、风湿免疫科、外科、影像、病理、检验及

本文首次发表于[中华胰腺病杂志, 2024, 24(2): 81-93]

循证医学等学科专家成员,结合国内外AIP最新指南和研究进展,在2012版指南的基础上,再次修订并更新形成《中国自身免疫性胰腺炎诊治指南(上海,2023)》。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台注册(PREPARE-2022CN812),设计与制订遵循世界卫生组织2014年发布的《世界卫生组织指南制定手册》及2022年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》^[1],并参考指南研究与评价工具(appraisal of guidelines for research & evaluation II, AGREE II)^[2]和国际实践指南报告标准(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[3],通过系统查阅已发表的文献,以及对部分专家的访谈,针对诊断、治疗、随访和预后4个方面共提出20条推荐意见。本指南经过结果检索和方法学质量评价,基于推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法^[4]对证据质量(高、中、低、极低)和推荐意见强度(强、弱)进行分级。推荐意见采用陈述条目方式表达,并行3轮德尔菲推荐意见调查,专家组根据反馈建议进一步对推荐意见进行完善,最终就所有推荐意见达成共识(共识度均>96.7%)。

1 诊断

1.1 临床表现

推荐意见1: AIP患者常表现为梗阻性黄疸、腹部不适等非特异性症状,部分患者无症状,应注意胰腺外器官损害的临床表现。(证据质量:高;推荐等级:强;共识水平:100%)

1型AIP的平均确诊年龄为60岁左右,男性发病率约为女性的3倍^[5]。1型AIP的临床表现可分为胰腺表现和胰腺外表现。胰腺表现缺乏特异性,常见症状包括梗阻性黄疸(51.9%~75.0%)、腹部不适或腹痛(41.0%~65.4%)、体质量减轻(40.0%~45.1%),部分患者有多饮、多尿和乏力,也有部分患者无任何临床表现,因体检发现胰腺增大而就诊^[6-10]。这些临床表现与胰腺癌相似,容易导致误诊。

相当一部分1型AIP伴有胰腺外表现,其本质为IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)在不同器官的损害,与胰腺病变程度不一定平行,可出现于胰腺表现之前、同时或之后,部分患者表现出相应体征,体格检查时应予以重视。常见的胰腺外器官损害包括硬化性胆管炎、米库利奇病(泪腺炎、唾液腺炎)、腹膜后纤维化、间质性肾炎、浅表及深部淋巴结肿大(肺门、纵隔、腹腔)、间质性肺炎等^[11]。我国一项纳入100例AIP患者的

研究^[12]发现,77例(77.0%)存在81处胰腺外病变,胆管病变最常见(64处),其中42处为胆总管下部狭窄,22处为肝总管或肝内胆管狭窄。此外,约51.5%的1型AIP伴有胰周血管受累^[13]。

2型AIP的平均确诊年龄低于1型,有研究^[14-15]报道为43岁,总体常见于30~50岁之间,发病率在性别间差异无统计学意义。2型AIP患者常出现类似于急性胰腺炎的腹痛^[16]。此外,2型AIP相较1型AIP更容易伴发炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[17]。近年来,AIP与IBD之间的关系受到关注,6%~27%的AIP患者伴有IBD^[18-19]。

1.2 影像学检查

推荐意见2: 推荐增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)作为诊断AIP的首选影像学检查方法。(证据质量:中;推荐等级:强;共识水平:100%)

AIP在增强CT影像中常表现为胰腺弥漫性增大,实质期可见低强化的包膜样边缘,呈“腊肠样”,胰腺实质有斑点状增强,延迟期胰腺实质强化;也可表现为胰腺局灶性肿块,少数表现为多灶性病变^[20-21]。2011年国际胰腺病学协会发布的《AIP诊断国际共识》^[16]将AIP胰腺实质的CT表现分为典型和不确定两个等级,典型表现为胰腺弥漫性增大伴延迟强化,不确定表现为胰腺局灶性或多灶性增大伴延迟强化。胰腺周围的包膜样边缘在其他疾病中很少出现,是AIP较为特异的影像学征象。延迟强化是AIP的特异性表现,但在纤维化程度较低的AIP中不常见^[22]。曾有观点认为,AIP很少有胰管扩张、胰管结石和假性囊肿等典型慢性胰腺炎的表现。但近年来研究发现,AIP存在胰管轻度扩张者并不少见;随着AIP病程延长,约10%的患者会出现胰腺萎缩、胰管结石等表现^[23];合并假性囊肿的病例亦有报道^[24]。

CT对鉴别AIP和胰腺癌有重要意义。一项荟萃分析^[25]表明,增强CT鉴别AIP和胰腺癌的灵敏度和特异度分别为59%(95%CI:0.410~0.750)和99%(95%CI:0.880~1.000)。AIP在增强CT的典型征象为胰腺弥漫性增大,而胰腺癌的典型增强CT表现为乏血供的局灶性肿块。值得注意的是,单纯胰腺肿大并不能准确鉴别AIP与胰腺癌等恶性肿瘤。一项纳入245例增强CT显示胰腺弥漫性肿大患者的研究^[21]发现,AIP仅占54.7%,其他恶性病变包括胰腺导管腺癌(35.9%)、胰腺神经内分泌肿瘤(4.5%)、淋巴瘤(1.6%)、转移灶(1.6%)、实性假乳头状肿瘤(1.2%)和腺泡细胞癌(0.4%),残存正常胰腺实质、短轴较长(截断值取3.15 cm)、延迟期病变与主动脉增强比率较低(截断值取0.75)提示恶性病变可能大。临床工

作中,应综合多种征象对两种疾病进行鉴别。胰腺癌增强CT特征包括胰腺无增大、乏血供肿块、不累及肾脏、侵犯胰胆管、侵犯邻近血管和淋巴结肿大等^[26]。一项纳入42例局灶型AIP和334例胰腺癌的放射组学评分研究^[27]结果发现,放射组学模型诊断局灶性AIP的灵敏度、特异度和准确率分别为95.24%、92.73%和94.00%。与之类似的还有利用邻近胰腺实质的相对CT值来区分局灶性AIP和胰腺癌,结果提示可行性较高^[28]。

推荐意见3:建议将增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为诊断AIP的重要影像学检查方法。建议将磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)用于评估AIP的胰管和胆管改变。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP的典型MRI征象为胰腺弥漫性增大或局灶性肿块,伴有信号异常,一般T₁WI信号略低,T₂WI信号稍高,T₁和T₂加权像均可见胰周的包膜样边缘^[29-30]。相较于增强CT,MRI对软组织的成像质量更好,但成本和技术要求高于增强CT,可作为增强CT的辅助诊断手段。多处主胰管狭窄、上游主胰管无显著扩张、胰周包膜样边缘和导管穿透征是MRI鉴别AIP和胰腺癌的主要征象,其中上游主胰管无显著扩张征象的灵敏度最高,胰周包膜样边缘征象的特异度最高^[31]。另外,MRI弹性成像有望作为一种定量成像方法来鉴别AIP和胰腺癌,并监测AIP的治疗效果^[32]。

AIP的典型MRCP征象为较长、多发的胰管狭窄。《AIP诊断国际共识》^[16]将AIP主胰管改变也分为典型和不确定两个等级,典型表现为较长(超过主胰管1/3)或多处的狭窄、上游无明显扩张,不确定表现为局灶性或多灶性的狭窄、上游无明显扩张(胰管直径<5 mm)。糖皮质激素治疗后,胰管直径可恢复正常,因此MRCP还可用于AIP的治疗效果评估^[33]。随着近年来技术的不断发展,MRCP已逐渐作为评估胰管状态的首选影像学方法^[34]。

推荐意见4:对CT、MRI表现不确定的患者,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)可用于辅助AIP的诊断和鉴别诊断。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP的典型PET-CT征象为胰腺弥漫性氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose, FDG)摄取增高伴摄取强度不均匀,如伴有胰腺外器官受累,其也会有类似表现^[35-36],有助于与胰腺癌鉴别^[37]。日本一项比较AIP和胰腺癌PET-CT表现的研究^[38]发现,最大标准摄取值(standard uptake value, SUV_{max})>7.08、局灶性或多灶性FDG均匀摄取增

高是胰腺癌的独立预测因素($P<0.05$)。AIP患者在糖皮质激素治疗后,FDG浓聚现象减弱,因此可将其作为评估治疗效果的方法,但应考虑其经济成本。此外,双时间PET-CT和定量放射组学预测模型也可被用于鉴别AIP和胰腺癌^[39-40]。

1.3 消化内镜检查

推荐意见5:超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)可发现AIP特征性的胰腺实质与胰胆管改变,并可获取组织学或细胞学标本用于诊断和鉴别诊断,建议将其作为AIP重要的诊断方法。(证据质量:中;推荐等级:强;共识水平:100%)

AIP的典型EUS征象为胰腺弥漫性增大或局部肿块,胰腺实质多呈低回声伴内部高回声(线状、片状、不均质改变),边缘呈波浪样改变;主胰管不规则狭窄并伴有管壁增厚^[41-42]。AIP伴胆管受累者可见胆管壁增厚、回声减低,胆管壁外层和内层可呈现高回声,形成类似“三明治”或“洋葱皮”样结构,而胆管癌则为不均匀的低回声团块^[43]。

EUS图像增强技术有助于AIP诊断。EUS增强超声中,AIP较周围正常胰腺实质呈富血供模式,这有别于胰腺癌较周围胰腺乏血供的表现;此外,树枝状血管是AIP的特征性表现^[44-45]。谐波超声造影中,AIP表现为造影剂摄取和分布呈等增强并均一回声,而胰腺癌呈低增强摄取和混杂回声分布^[46]。但上述技术的相关研究普遍病例数较少,且为非随机对照设计,尚需要进一步研究来证实EUS的应用价值。

人工智能辅助EUS诊断AIP的研究亦有望提高诊断准确性。一项研究^[47]收集了81例AIP和100例慢性胰腺炎的EUS图像,在感兴趣区域组织纹理的115个参数中筛选出14个参数进行鉴别,其灵敏度为84.1%,特异度为92.5%,准确率为89.3%。另一项基于EUS静态图像和动态视频建立的卷积神经网络模型研究^[48]对鉴别AIP和慢性胰腺炎的灵敏度为94%,特异度为71%;鉴别AIP和胰腺癌的灵敏度为90%,特异度为93%。

对无法通过典型的影像学 and 实验室检查明确诊断AIP的患者,可通过EUS引导获取胰腺组织学或细胞学标本,以诊断AIP或排除恶性肿瘤。既往观点认为,EUS引导下细针抽吸(EUS-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)细胞学检查所得标本量少,对AIP的诊断灵敏度较低、特异度较高,主要用于与胰腺癌的鉴别诊断。近年来,随着穿刺技术的提高和新型穿刺针的应用,通过EUS-FNA或EUS引导下细针穿刺活检(EUS-guided fine needle biopsy, EUS-FNB)获取AIP组织学诊断的报道日

渐增多。我国一项纳入27例AIP患者行EUS-FNA(使用22G穿刺针)的研究^[49]结果显示,63%患者获取的样本达到《AIP诊断国际共识》提出的组织学标准(5例为1级,12例为2级)。一项纳入9项EUS-FNA诊断为AIP的309例患者和7项EUS-FNB诊断为AIP的131例患者的荟萃分析研究^[50]也以获取1级和2级组织学诊断依据为终点,结果显示,FNA的合并诊断率为55.8%(95%CI:0.370~0.739),FNB的合并诊断率为87.2%(95%CI:0.688~0.981),差异有统计学意义($P=0.030$);FNA和FNB的组织学获取率和不良事件相似。对EUS-FNA/FNB获取组织用于诊断AIP,可参考2020年日本《AIP组织活检诊断指南》^[51]。

推荐意见 6:内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可发现AIP的特征性胰胆管改变,但鉴于其有创性,不建议将其作为常规诊断方法。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP在ERCP的典型征象为胰管纤细和狭窄(>1/3全长)、狭窄胰管的近端(即上游)无显著扩张(<5 mm)、胰管呈多处狭窄、狭窄段可见分支胰管等^[52];而胰腺癌常表现为局灶性狭窄,狭窄段近端胰管扩张。

部分AIP患者ERCP胆管造影可见胆管狭窄,或有硬化性胆管炎表现,胆管狭窄处刷检和胆汁细胞学检查有助于鉴别^[53]。腔内超声(intraductal ultrasonography, IDUS)对鉴别IgG4相关硬化性胆管炎、原发性硬化性胆管炎和胆管癌有一定价值。IgG4相关硬化性胆管炎的典型IDUS征象包括胆管壁3层结构完整存在、管壁呈均匀对称增厚,且在非狭窄段也可有类似表现。原发性硬化性胆管炎常表现为胆管壁3层结构破坏、管壁呈不对称增厚,可见内壁不规则、外缘中断以及憩室样囊袋。胆管癌常表现为不对称的管壁增厚或向腔内隆起,内壁不规则、外缘中断,在非狭窄段无管壁增厚^[9]。随着ERCP直视内镜技术的发展,ERCP直视内镜行胆总管活检可以诊断IgG4相关性胆管炎^[54],但尚无ERCP胰管镜活检以诊断AIP的报道。

部分AIP患者的十二指肠乳头亦有受累,因此ERCP同时予以活检可增加诊断依据^[55-56]。

《AIP诊断国际共识》^[16]和2020年日本胰腺病学会《日本AIP临床诊断标准》^[9]将ERCP胰管造影表现作为诊断AIP的重要依据,MRCP未列入诊断依据。随着MRCP技术的发展,2018年日本AIP诊断标准^[34]将MRCP与ERCP并列,作为评估胰管的首选影像学方法。考虑到ERCP的有创性和医疗费用,本指南不建议将其作为诊断AIP的常规方法。

1.4 实验室检查

推荐意见 7:建议将血清IgG4作为诊断1型AIP、评估疗效及监测病情活动度的首选实验室检查方法。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:96.7%)

1型AIP患者60%~90%血清IgG4水平升高,但7%~10%的胰腺癌患者也有IgG4升高。以IgG4水平高于2倍正常值上限作为诊断依据可显著提高特异度^[57-58]。部分AIP患者有高 γ -球蛋白血症、IgG及IgE升高、红细胞沉降率增快、CRP增高,也可有抗核抗体、类风湿因子等自身抗体阳性,但这些指标仅有提示价值^[59]。2型AIP患者血清IgG4水平一般不升高,自身抗体多为阴性。

一项纳入11项研究、594例AIP患者和958例胰腺癌患者的荟萃分析^[60]发现,血清IgG4水平升高对鉴别AIP和胰腺癌的灵敏度为72%(95%CI:0.680~0.750),特异度为93%(95%CI:0.920~0.950),如以血清IgG4水平升高2倍鉴别AIP和胰腺癌,则灵敏度为43%(95%CI:0.380~0.490),特异度为98%(95%CI:0.970~0.990)。

有观点认为1型AIP治疗后血清IgG4水平下降可反映炎症得到控制,治疗后仍持续高于正常值是AIP复发的预测因素。一项系统评价^[61]纳入10项研究、850例AIP患者,发现诊断AIP时患者血清IgG4基线水平是糖皮质激素诱导治疗后疾病复发的危险因素($\beta=-0.001$, $P=0.009$)。此外,血清IgG4基线水平高和随访中患者血清IgG4水平再次升高是AIP复发的危险因素^[62]。日本的一项全国调查^[11]显示,复发或无复发患者的诊断时血清IgG4水平差异无统计学意义,但复发患者在糖皮质激素治疗后的最低IgG4水平高于无复发者。

1.5 病理学表现

推荐意见 8:特征性的病理改变是诊断AIP的重要依据,建议在诊断AIP时重视组织样本的获取和诊断,推荐首选EUS-FNB。(证据质量:中;推荐等级:弱;共识水平:100%)

1型和2型AIP均有胰腺导管周围淋巴细胞、浆细胞浸润和胰腺间质炎性改变,而导管内蛋白栓、结石、钙化等慢性胰腺炎的病理学表现较少。

1型AIP典型病理学表现为胰管周围大量淋巴细胞和浆细胞浸润、实质呈席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和大量IgG4阳性浆细胞,胰腺小叶内炎症细胞浸润往往较重,常导致腺泡萎缩,小叶间隔或胰腺周围纤维化病变更明显^[63]。2011年发布的国际《IgG4-RD病理共识声明》建议,在诊断IgG4-RD胰腺病变时,活检标本需>10个IgG4阳性浆细胞/高倍视野($\times 40$, 0.2 mm^2),手术切除标本需>50个IgG4阳性浆细胞/高倍视野;IgG4阳性浆细胞/IgG阳性浆细胞比值>40%也是诊断IgG4-RD的重要依据。

但需注意的是,仅通过IgG4阳性浆细胞个数或IgG4/IgG比例并不能直接诊断AIP,胰腺导管腺癌组织、癌旁组织亦有不同程度的IgG4阳性浆细胞浸润^[64]。

2型AIP典型病理学表现为小叶间导管管腔及上皮细胞被大量中性粒细胞浸润并导致粒细胞性上皮损害,席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和IgG4阳性浆细胞浸润少见^[65]。

EUS-FNB作为一种便捷、微创的诊断方法,其对AIP的诊断率明显优于EUS-FNA^[50]。对于影像学 and 实验诊断学疑似诊断AIP的患者,推荐首选通过EUS-FNB获取组织病理学样本,以明确诊断。

1.6 诊断和鉴别诊断

推荐意见9:推荐综合症状、体征、影像学、EUS、血清IgG4、病理学表现以及胰腺外器官损害等诊断AIP,并参考糖皮质激素的治疗效果。(证据质量:中;推荐等级:强;共识水平:100%)

目前国内外专家提出了多项AIP临床诊断标准,应用较为广泛的有《AIP诊断国际共识》^[16]及《日本AIP临床诊断标准》^[9]。此外,1型AIP作为IgG4-RD的一种类型,也可参照2020年日本《IgG4-RD综合诊断标准》^[66]、2019年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟《IgG4-RD分类标准》^[67]等进行诊断。

《我国自身免疫性胰腺炎诊治指南(草案2012,上海)》提出了符合我国国情、注重实用的AIP诊断标准。笔者根据国内外相关研究进展在其基础上,将临床工作中对AIP的诊断标准调整如下。

I. 影像学:CT或MRI显示胰腺呈弥漫性或局灶性增大、包膜状边缘等典型征象;MRCP显示主胰管不规则狭窄。

II. 实验室检查:血清IgG4水平显著升高。

III. 组织病理学:a. 胰腺有显著的淋巴细胞和浆细胞浸润,伴有席纹样纤维化和闭塞性静脉炎,免疫组织化学显示IgG4阳性浆细胞>10个/高倍视野;b. 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;c. EUS引导下细胞学或组织学诊断排除胰腺和胆管恶性肿瘤。

IV. 胰腺外器官受累:肝门部或肝内胆管狭窄、唾液腺或泪腺肿大、腹膜后纤维化、肾脏受累等。

V. 糖皮质激素疗效:行诊断性糖皮质激素治疗后,胰腺和/或胰腺外表现明显改善。

符合下列任何一组均可初步诊断AIP。

A组:I+[II和/或IV];B组:IIIa(1型AIP)、IIIb(2型AIP);C组:(I或II或IV)+IIIc+V。

临床工作中,对拟诊AIP的患者应首先行影像学检查。如有典型的影像学表现,且有实验室检查和/或胰腺外器官受累支持,即可初步诊断为AIP(A组)。如典型的影像学表现、实验室检查或胰腺外器官受累仅有其一,建议采取EUS-FNB/FNA获取组织样本诊断AIP(B组),或排除胰腺恶性肿瘤后行诊断性糖皮质激素治疗,如治疗效果显著则支持AIP诊断(C组)。诊断性糖皮质激素治疗疗程不超过2周^[68],之后复查影像学判断胰腺或胰腺外病变改善情况。如患者接受外科手术治疗,术后病理符合AIP典型表现,也可诊断AIP(B组)。

推荐意见10:对拟诊AIP的患者,应重视与胰腺癌等疾病的鉴别诊断。(证据质量:高;推荐等级:强;共识水平:100%)

AIP易与胰腺恶性肿瘤混淆,合并硬化性胆管炎者易被误诊为胆管癌。鉴别AIP与胰胆恶性肿瘤需要综合影像学检查、消化内镜检查、实验室检查、胰腺外表现、病理学和糖皮质激素治疗效果。鉴别要点详见前述推荐意见的描述。需注意的是,常用于胰腺癌诊断的肿瘤指标CA19-9,在部分AIP患者中亦有升高^[8]。此外,虽然组织病理学是诊断及鉴别AIP和胰腺癌的金标准,但AIP作为胰腺癌的癌旁表现已有个案报道^[69],应在临床工作中加以注意。

AIP常合并IgG4相关硬化性胆管炎,如胰腺病变表现不明显,还需与原发性硬化性胆管炎等鉴别。通常原发性硬化性胆管炎患者发病年龄较轻,合并IBD的比例较高,糖皮质激素治疗效果欠佳,影像学可见肝内胆管枯树枝样改变或胆管假憩室样改变。韩国学者^[70]提出一种鉴别IgG4相关硬化性胆管炎与原发性硬化性胆管炎诊断的评分系统,主要包含3个方面:年龄(<30岁,0分;30~40岁,1分;40~50岁,2分;50~60岁,3分;≥60岁,4分)、有无其他器官受累(有,3分;无,0分)、胆管造影串珠样改变(有,2分;无,0分)。总分0~4分提示原发性硬化性胆管炎,5~6分建议行糖皮质激素诊断性治疗,7~9分提示IgG4相关硬化性胆管炎。

推荐意见11:对已确诊的1型AIP患者,建议在病程中通过影像学检查与血清IgG4动态评估疾病的活动度。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:96.7%)

1型AIP是一种多器官受累的疾病,因此在确诊后应对患者进行全面评估,包括其临床表现、胰腺外器官受累、实验室检查、影像学检查等。实验室检查主要包括血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、红细胞沉降率、CRP、免疫球蛋白、IgG亚类等。影像学检查除评估胰腺病变程度外,还应评估胰腺外受累器官的病

变程度。病情评估可参考 IgG4-RD 应答指数^[71]。该指数评价患者既往 28 d 的疾病情况,按照各器官的不同受累情况分别给予 0~3 分,总分为各器官评分之和。当某一重要受累器官病变为紧急、需积极治疗时,该器官的评分加倍。在患者治疗过程中亦要定期进行评估,了解疾病缓解情况及药物不良反应。IgG4-RD 应答指数 ≥ 9 是 AIP 复发的独立危险因素^[72]。

2 治疗

AIP 的治疗应重视个体化,治疗目标是减轻炎症、维持缓解、保护脏器功能,并尽量减少治疗相关的不良反应。AIP 的治疗分为诱导缓解、维持治疗以及病情复发后的治疗。

2.1 糖皮质激素治疗

推荐意见 12: 对有症状或实验室、影像学检查提示病情活动的 AIP 患者,建议给予诱导缓解治疗。(证据质量:中;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP 是一种自身免疫性疾病,10%~25% 患者可自发缓解,但一般认为应予以积极药物治疗,防止炎症进展和纤维化加重,延缓或避免不可逆的脏器损伤。目前国外多部指南^[9,73-74]对诱导缓解治疗的适应证观点较为一致:对有症状的 AIP 患者,如梗阻性黄疸、腹痛、背痛等,应积极考虑诱导缓解治疗;对无症状的 AIP 患者,如有肝功能异常、影像学提示活动性病变,也建议给予治疗。尚无临床研究支持为延缓胰腺内、外分泌功能不全而对无症状的 AIP 患者进行治疗。对无症状患者长期预后的临床证据仍有限。

推荐意见 13: 推荐口服糖皮质激素作为 AIP 首选的诱导缓解治疗药物,可予以泼尼松 30~40 mg/d,或按照 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 选择剂量,病情缓解后逐渐减量。(证据质量:中;推荐等级:强;共识水平:100%)

口服糖皮质激素是 AIP 诱导缓解治疗的基础,目的是快速缓解疾病状态。1、2 型 AIP 对糖皮质激素普遍反应良好。我国的一项纳入 26 项研究的系统评价^[8]结果显示,有 78.4% 的患者接受糖皮质激素治疗,合并缓解率为 96.2%。在糖皮质激素治疗前,应鉴别诊断胆胰肿瘤;如糖皮质激素疗效不佳,应考虑诊断是否正确。

一般推荐泼尼松 30~40 mg/d 或按照 $0.6 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为起始剂量。日本一项纳入 1 474 例 AIP 患者的全国性调查^[11]显示,有 84.4% 接受起始糖皮质激素治疗,泼尼松龙初始剂量多为每日 30 mg (63.9%) 和 40 mg (21.0%)。研究发现将起始剂量换算为 0.45 mg/kg ,诱导缓解率也较高 (202/205, 98.5%)。荷兰的一项研究^[75]纳入 65 例患

者,按糖皮质激素起始剂量分为小剂量组 (14 例,泼尼松 10~20 mg/d)、中剂量组 (15 例,30 mg/d) 和大剂量组 (36 例,40~60 mg/d),各组基线特征大致相同,随访 6 个月,3 组的临床症状、生物化学指标、影像学缓解情况相似,完全缓解率分别为 71%、40% 和 72%。此外,静脉予以甲强龙 (初始剂量 500 mg/d,每周 3 日,连续 2 周)、接续口服强的松龙 (20 mg/d) 维持,对合并胆总管受累的患者更优^[76]。糖皮质激素剂量的选择应遵循个体化。对存在危重情况的患者,可适当加大糖皮质激素用量,而对高龄或症状轻微的患者,可酌情降低用量。糖皮质激素的减量也应遵循个体化。一般在起始剂量治疗 2~4 周后进行评估,如临床症状、实验室检查和影像学征象显著缓解可逐渐减量,以每 1~2 周减少 5 mg 为宜。

推荐意见 14: 对胰腺弥漫性肿大、治疗后影像学缓解较慢或血清 IgG4 仍高于 2 倍正常值上限的 AIP 患者,推荐以小剂量糖皮质激素维持治疗以降低复发风险。(证据质量:高;推荐等级:强;共识水平:96.7%)

2017 年国际胰腺病学协会《AIP 治疗国际共识》^[74]建议,对于胰腺弥漫性肿大、影像学提示缓解延迟、治疗后血清 IgG4 持续升高、存在两个及以上胰腺外病变或存在近段胆管受累的 1 型 AIP 患者,建议使用小剂量糖皮质激素维持治疗。目前对激素维持治疗的最佳剂量和时间尚无定论,但国内外报道多采用泼尼松 5~10 mg/d、维持 6 个月~3 年的方案。

多项研究提示以小剂量糖皮质激素维持治疗可降低 AIP 复发风险。日本一项多中心、随机对照研究^[77]将 49 例 AIP 患者随机分为维持治疗组 (30 例,泼尼松龙 5~7.5 mg/d,维持 3 年) 和停药组 (19 例,泼尼松龙 5~7.5 mg/d,维持 12 周),结果显示,维持治疗组的 3 年复发率显著低于停药组 (23.3% vs 57.9%, $P=0.011$),且无复发期显著长于停药组 ($P=0.007$)。日本另一项纳入 22 个中心、510 例 1 型 AIP 患者的研究^[78]表明,泼尼松龙 5 mg/d 维持治疗组的 7 年复发率为 26.1%,显著低于停药组 (45.2%) 和泼尼松龙 2.5 mg/d 维持治疗组 (43.4%)。与糖皮质激素维持治疗时间短于 1 年相比,维持治疗超过 1 年的合并复发率更低^[61],未予以维持治疗是 AIP 复发的危险因素^[79]。

在糖皮质激素维持治疗过程中,需动态评估患者的状态和病情,个体化调整剂量和治疗时间,密切监测可能出现的不良事件^[80-81]。

推荐意见 15: 对病情复发的 AIP 患者,建议再次予以糖皮质激素治疗。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

大多数复发的患者可通过再次使用初始治疗剂量的糖皮质激素获得缓解,必要时可增加糖皮质激素剂量,或通过延长治疗疗程而更好地控制病情。我国的一项系统评价^[8]显示,糖皮质激素治疗后复发的患者再次行糖皮质激素治疗,缓解率为94.8%(95%CI:0.882~0.988)。如患者出现明显糖皮质激素不良反应,建议加用免疫抑制剂或换用生物制剂。

2.2 免疫抑制剂和生物制剂治疗

推荐意见 16:建议对糖皮质激素治疗无效、减量或停药后反复复发的AIP患者联合应用免疫抑制剂或换用生物制剂。(证据质量:中;推荐等级:弱;共识水平:100%)

如AIP患者单用糖皮质激素治疗不能控制病情、糖皮质激素减量过程中疾病反复或糖皮质激素不良作用明显时,建议联合使用免疫抑制剂,有助于降低糖皮质激素用量^[82-83]。常见免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺和来氟米特等。

我国一项随机对照试验^[82]纳入69例初治IgG4-RD患者(39例伴有胰腺受累),分别予以糖皮质激素单药或联用低剂量吗替麦考酚酯,两组患者缓解率差异无统计学意义,但联用吗替麦考酚酯组的12个月累计临床复发率较低(11.76% vs 34.29%)。我国另一项随机对照试验^[84]纳入66例IgG4-RD患者,来氟米特与糖皮质激素联用组的复发率显著低于糖皮质激素单药组(18.2% vs 42.4%, $P=0.032$)。但另一项纳入277例治疗过程中血清IgG4再升高的IgG4-RD患者队列研究^[85]显示,45.1%患者联用糖皮质激素和各类免疫抑制剂(环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤或来氟米特)后虽有减少复发的趋势,但差异并无统计学意义。使用传统免疫抑制剂需在用药期间密切监测药物可能导致的白细胞、血小板减少和肝功能损害等不良反应。

对于生物制剂,多项研究^[86-88]表明利妥昔单抗治疗对糖皮质激素耐药或依赖的AIP患者有效。使用利妥昔单抗治疗IgG4-RD相关胰胆疾病,6个月完全缓解率为88.9%(95%CI:0.805~0.939),复发率为21.9%(95%CI:0.105~0.403),但在多器官受累的患者中复发率较高(35.9%, 95%CI:0.173~0.601)^[89]。使用生物制剂治疗AIP前应充分评估患者状态,治疗过程中应密切监测不良事件。

2.3 胰酶替代治疗

推荐意见 17:对存在胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)的AIP患者,建议给予胰酶替代治疗。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP患者可不同程度合并PEI。一项纳入18项研究

的系统评价^[90]表明,AIP患者在明确诊断时合并PEI的比例为45%(95%CI:0.329~0.574),但该结果存在较强的异质性。法国一项研究^[91]纳入44例患者,中位随访41(5~130)个月,PEI(粪弹力蛋白酶-1<200 $\mu\text{g/g}$)的比例为34%。荷兰的一项队列研究^[92]前瞻性纳入68例AIP患者,中位随访75(50~106)个月,PEI(粪弹力蛋白酶-1<200 $\mu\text{g/g}$)的比例达82%,但该研究有相当比例患者接受胰腺切除术,可能导致该队列PEI比例较高。由于粪弹力蛋白酶-1临床应用并不广泛,也有研究通过症状评估AIP的PEI情况。我国的一项研究^[79]中,有4%(4/100)的AIP患者以脂肪泻为首发症状。韩国的一项研究^[93]纳入138例1型AIP患者,中位随访60(24~197)个月,有4例(2.9%)出现明显的脂肪泻,这些患者在病程中均有复发。PEI是慢性胰腺炎患者死亡的重要独立危险因素^[94],因此在AIP患者的随访中,应重视PEI的监测和治疗。PEI的治疗主要应用外源性胰酶替代治疗,例如含高活性脂肪酶的胰酶制剂,包衣结构可使活性酶在肠道释放,于餐中服用^[95]。

2.4 内镜介入治疗

推荐意见 18:不建议对伴有梗阻性黄疸的AIP患者常规进行胆管引流。(证据质量:中;推荐等级:强;共识水平:100%)

有学者^[9,96]认为对AIP伴梗阻性黄疸应首先行胆管引流,以降低应用糖皮质激素后诱发胆管炎的风险。但我国最近有两项研究^[97-98]表明,单纯糖皮质激素治疗AIP合并梗阻性黄疸患者安全有效,联合胆管引流治疗并非必要。一项研究^[97]纳入48例伴有梗阻性黄疸AIP患者,其中糖皮质激素治疗前行ERCP胆管支架置入组25例,单独糖皮质激素治疗23例,胆管支架置入组治疗前总胆红素和直接胆红素水平更高,治疗4周后两组肝功能指标差异无统计学意义;单独糖皮质激素治疗组的肝功能指标下降53%~81%,无患者发生感染或需要胆管支架置入。另一项研究^[98]纳入87例伴有明显梗阻性黄疸(总胆红素 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$)的1型AIP患者,其中糖皮质激素治疗前ERCP胆管引流组48例,单独糖皮质激素治疗组39例,治疗后发生胆管炎的风险差异无统计学意义,中位随访41个月后,两组的疾病缓解率及复发率差异亦无统计学意义。可见对AIP伴有梗阻性黄疸、但无急性胆管炎表现患者,可先行糖皮质激素治疗,无需常规胆管引流。

2.5 多学科诊治

推荐意见 19:AIP患者病变可累及全身多器官,建议在

诊治中加强多学科联合。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP临床表现复杂多样,尤其1型AIP常累及其他脏器,因此常需要多个相关学科联合,完成疾病的诊断、评估、治疗和随访。随着对AIP认识的不断提高,AIP患者仅在临床难以排除恶性肿瘤时考虑手术。近年来,我国的AIP误诊率和不必要的外科手术率均显著下降^[99]。

3 随访和预后

推荐意见 20:建议重视AIP患者的长期随访,关注其复发、胰腺内外分泌功能不全、胰管结石以及肿瘤的风险。(证据质量:低;推荐等级:弱;共识水平:100%)

AIP病程长,相当一部分患者病情复发,部分患者出现胰管结石、胰腺内外分泌功能不全等临床表现,AIP与胰腺及其他器官肿瘤的关系尚不明确。建议在临床工作中重视AIP患者的定期随访,关注其症状和影像学变化、药物不良反应以及长期转归。

3.1 复发 AIP复发率较高,尤其以1型AIP较为明显,20%~40%的患者在糖皮质激素诱导治疗停药后复发。日本的一项全国调查^[11]显示,23.4%(344/1 471)的AIP患者出现复发,49.7%的复发部位为胰腺,30.5%为胰腺外复发,另有19.8%既有胰腺复发又有胰腺外复发;3、5、10年的累积复发率分别为14%、25%、40%。目前报道的1型AIP复发危险因素包括伴有胰腺外器官受累(尤其是胆管受累)、治疗前血清IgG4水平较高、治疗后IgG4水平仍较高、胰腺弥漫性肿大等^[61,100]。2型AIP复发率较低。一项系统评价^[61]纳入107例2型AIP患者,治疗后复发率为15.9%。

3.2 胰腺内、外分泌功能不全 胰腺内、外分泌功能不全是慢性胰腺炎典型的长期转归。胰腺内分泌功能不全常表现为糖尿病。一项纳入62项研究、6 522例AIP患者的系统评价结果表明,诊断AIP时糖尿病合并患病率为37%(95%CI:0.320~0.420),接受糖皮质激素治疗患者随访期间糖尿病合并患病率为44%(95%CI:0.261~0.624)。在诊断时有血糖异常的AIP患者,接受糖皮质激素治疗期间血糖水平往往升高,但随着病情缓解和糖皮质激素减量,胰腺内分泌功能可部分改善。日本一项全国调查^[101]显示,66.5%的AIP患者发病时合并糖尿病,糖皮质激素治疗后47.2%糖尿病得到改善,另有17.0%在接受糖皮质激素治疗后出现新发糖尿病或糖尿病加重;患者年龄越大,新发糖尿病或糖尿病加重的比例越高。此外,长期糖皮质激素维持治疗虽然使患者血清C肽水平好转,但胰岛素抵抗内稳态模型评估指数

也同时升高^[102],因此糖皮质激素维持治疗是否有利于保护胰腺内分泌功能仍无法确定。

PEI常表现为消化不良和体质量减轻,严重者出现脂肪泻。对PEI的阐述详见推荐意见17。

3.3 胰管结石形成 胰管结石是慢性胰腺炎特征性的病理改变。有观点认为AIP不同于典型的慢性胰腺炎,少有胰管结石或胰腺钙化。但随着研究的逐渐深入,AIP患者中有5%~41%在随访中出现新发结石或结石增加^[93,103-107],病程较长和病情复发是胰管结石形成较为公认的危险因素。

3.4 肿瘤风险 AIP患者伴随或发生胰腺癌及其他恶性肿瘤均有报道,但受限于病例数或研究设计,AIP与恶性肿瘤的相关性目前仍无定论。一项纳入17项研究、2 746例AIP患者的系统评价^[108]结果显示,AIP患者的总体恶性肿瘤患病率为9.6%(95%CI:0.057~0.135),AIP诊断前或同时的患病率为3.7%,AIP诊断后患病率为4.6%。患病率最高的是胃癌(1.3%,95%CI:0.005~0.021)和结直肠癌(1.2%,95%CI:0.006~0.018),合并胰腺癌共35例,但并不确定AIP是这些肿瘤的危险因素或是副肿瘤综合征。我国一项多中心回顾性研究^[109]纳入602例IgG4-RD患者,中位随访47.0个月,总体恶性肿瘤患病率显著高于一般人群(标化患病率比值为8.66,95%CI:5.84~12.31),AIP是IgG4-RD患者罹患恶性肿瘤的独立危险因素($OR=2.400$,95%CI:1.038~5.549, $P=0.041$)。因此,应在AIP患者的随访中重视胰腺癌或其他恶性肿瘤的风险。

参与指南修订讨论和定稿专家(按姓氏拼音首字母排序):白辰光(海军军医大学第一附属医院),白雪莉(浙江大学附属第二医院),边云(海军军医大学第一附属医院),程斌(华中科技大学同济医学院附属同济医院),程永静(北京医院),党彤(包头医学院第二附属医院),杜奕奇(海军军医大学第一附属医院),高洁(海军军医大学第一附属医院),郭涛(北京协和医院),郭学刚(空军军医大学西京医院),胡冰(海军军医大学第三附属医院),胡良皞(海军军医大学第一附属医院),黄浩杰(海军军医大学第一附属医院),金钢(海军军医大学第一附属医院),金震东(海军军医大学第一附属医院),李明阳(解放军总医院),李鹏(首都医科大学附属友谊医院),李启勇(浙江大学国际医院),刘善荣(海军军医大学第一附属医院),刘旭(北部战区总医院),陆建平(海军军医大学第一附属医院),吕农华(南昌大学第一附属医院),任旭(黑龙江省医院),邵成伟(海军军医大学第一附属医院),孙昊(西安交通大学第一附属医院),唐才喜

(中南大学湘雅医学院株洲医院),汪怀周(海军军医大学第一附属医院),王琳(空军军医大学西京医院),吴晰(北京协和医院),肖斌(南京医科大学第一附属医院),徐沪济(海军军医大学第二附属医院),杨爱明(北京协和医院),于益芝(海军军医大学基础医学院),张红(陕西中医药大学基础医学院),张文(北京协和医院),张烜(北京医院),赵东宝(海军军医大学第一附属医院),周佳鑫(北京协和医院),朱克祥(兰州大学第一医院),祝荫(南昌大学第一附属医院),邹多武(上海交通大学医学院附属瑞金医院),曾悦(上海市第一人民医院)

执笔者:辛磊(海军军医大学第一附属医院),蔡亦李(海军特色医学中心),胡良皞(海军军医大学第一附属医院),李宏宇(北部战区总医院),吴东(北京协和医院)

方法学专家:陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院),史乾灵(兰州大学第一临床医学院)

致谢:本指南在制订过程中由兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心提供部分方法学指导。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。



参考文献见二维码

收稿日期: 2024-05-15; 录用日期: 2024-06-03

本文编辑: 刘晓红

引证本文: National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai); National Key Laboratory of Immunity and Inflammation; Professional Committee of Pancreatic Disease, Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese guideline for diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis (Shanghai, 2023) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40 (7): 1312-1320.

国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 免疫与炎症国家重点实验室, 中国医师协会胰腺病学专业委员会, 等. 中国自身免疫性胰腺炎诊治指南(上海, 2023) [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40 (7): 1312-1320.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Gut | 基于纵向数据的乙型肝炎临床治愈预测新模型

乙型肝炎临床治愈(即HBsAg转阴, 伴或不伴有抗-HBs出现)是慢性乙型肝炎(CHB)患者的理想治疗终点。对CHB患者实现临床治愈的可能性进行精准预测, 对于推动相关临床策略的实施以及新药随机对照临床研究的受试者筛选具有重要作用, 通过科学的方法预测并平衡各组受试者的特征, 可以有效提升临床研究的效率和准确性。既往已发现多种与实现临床治愈相关的标志物, 例如HBV RNA、HBV核心相关抗原(HBcrAg)和HBsAg定量(qHBsAg)等。然而, 以上绝大部分预测标志物或模型仅基于单个时间点临床数据, 或两个特定时间点的差值变化, 尚无法完全反映CHB患者长期病程中qHBsAg动态变化对实现HBsAg转阴的影响。

2024年6月, 南方医科大学南方医院侯金林教授及樊蓉教授等依托一项来自我国50家中心的长期随访的真实世界前瞻性队列(Search-B研究), 基于纵向判别分析(LoDA)建模算法, 高效利用患者随访期间的多时间点HBsAg定量数据, 构建并验证了一项新型、精准的乙型肝炎临床治愈预测模型(GOLDEN评分)。该评分可平均提前18.94个月预测乙型肝炎临床治愈的发生[受试者工作特征曲线下面积(AUC): 0.979~0.981]。利用GOLDEN评分, 可将患者分为优势人群(占总人群8.5%~10.4%)和非优势人群(占总人群89.6%~91.5%)。其中, 优势人群的5年临床治愈累积发生率为17.0%~29.1%, 而非优势人群中无人实现临床治愈。此外, 在各亚组中, 该评分亦表现出稳定的预测效能(AUC: 0.946~0.997)。尤其是在入组时低水平qHBsAg(<100 IU/mL)患者中, 该模型仍可很好地区分患者后期乙型肝炎临床治愈概率, 优势人群的5年累积临床治愈率达39.9%。

综上, 该研究成功创建并验证了一种基于qHBsAg纵向数据的新型且更为准确的乙型肝炎临床治愈预测模型。此模型可用于指导抗病毒治疗策略的选择, 同时能够辅助临床试验受试者的筛选, 为CHB患者个性化管理提供了一个更加有效的评估工具。

摘译自 FAN R, ZHAO S, NIU J, et al. High accuracy model for HBsAg loss based on longitudinal trajectories of serum qHBsAg throughout long-term antiviral therapy[J]. Gut, 2024. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332182. [Epub ahead of print]

(南方医科大学南方医院感染内科 赵思如 报道)