



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.004>

· 综述与讲座 ·

自身免疫性胰腺炎诊治进展

梁靖雯 熊思 赵昱充 程斌

[摘要] 自身免疫性胰腺炎(AIP)是一种与自身免疫因素相关的特殊类型的慢性胰腺炎,临床上较为罕见。AIP表现为梗阻性黄疸伴或不伴胰腺肿块、淋巴浆细胞浸润和席纹状纤维化,类固醇激素治疗有效。根据临床病理特征,AIP可分为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(1型)和特发性导管中心性胰腺炎(2型),两者在流行病学、发病机制、组织病理学表现和自然病程方面存在差异。AIP诊断较为困难,临床上需与胰腺癌鉴别。治疗方案以类固醇激素保守治疗为主。本文将对流行病学、临床表现、辅助检查、诊断及鉴别诊断、治疗策略等方面的进展逐一进行阐述。

[关键词] 自身免疫性胰腺炎; 流行现状; 诊疗进展; 鉴别

[中图分类号] R576 **[文献标识码]** A

自身免疫性胰腺炎(AIP)是一种特殊类型的慢性胰腺炎,临床上较为少见,致病机制尚不清楚,目前认为与自身免疫因素有关。1961年 Sarles 等^[1]首次报道伴有高丙种球蛋白血症和淋巴细胞浸润的慢性复发性胰腺炎,提出其可能与自身免疫有关。AIP的概念由 Yoshida 等^[2]最早提出,后逐渐被人们所认识。2011年国际胰腺病协会(IAP)发布的国际共识诊断标准(ICDC)^[3]定义AIP是一种以梗阻性黄疸、伴或不伴胰腺弥漫性或局灶性肿大为主要临床表现、组织学呈现淋巴细胞浆细胞浸润和纤维化及治疗上对类固醇激素有明显反应的一种特殊类型胰腺炎。基于组织病理学特征、血清IgG4水平和类固醇激素治疗的反应,可将AIP分为两种亚型:1型为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(LPSP),与IgG4相关,通常有特征性血清IgG4水平升高且合并其他IgG4相关性疾病(IgG4-RD),是IgG4-RD的一部分,也称为IgG4-AIP^[4];组织病理学表现为淋巴细胞浆细胞浸润,常伴其他器官受累及对类固醇激素治疗敏感等特征^[5]。2型为特发性导管中心性胰腺炎(IDCPC),与粒细胞上皮病变有关,病变更局限于胰腺,大多为单一胰腺器官受累,伴有胰腺组织内粒细胞性腺细胞上皮病变^[6]。2型AIP胰腺外器官受累的发生率较1型低,约15%的2型AIP患者合并炎症性肠病(IBD)^[6-7]。AIP患者大多无特异性临床表现,部分影像学表现为局灶性胰腺肿块且与胰腺癌难

以鉴别,易被误诊而行不必要的手术治疗^[8],故在临床上AIP的诊断及鉴别诊断非常重要。

一、流行病学

日本在2016年统计的全国流行病学调查数据显示AIP在日本的患病率为10.1/10万人,新增发病率为3.1/10万人^[5],对应数据与2011年统计结果相比均有显著提高^[9]。AIP多见于老年男性患者,男女发病比例为2.94:1,平均发病年龄为68.1岁。

一项来自8个国家的15个机构进行的回顾性研究发现LPSP的发病率远高于IDCP,LPSP患者平均年龄高于IDCP患者(61.6岁比44.8岁),两组患者发病率在性别上比较差异无统计学意义^[7]。AIP存在区域和种族差异,在亚洲国家主要以1型为主,占96%以上,亚洲国家诊断为2型AIP的患者比例(3.7%)低于欧洲(12.9%)和北美(13.7%)国家^[10]。我国AIP患者临床特征显示以1型为主,常伴有胰腺外表现,男女比例约为3.02:1,临床表现、诊断方式和治疗方案与其他国家相似^[11]。

二、临床表现

AIP最常见的临床表现为梗阻性黄疸,大多数患者有弥漫性或局灶性胰腺肿胀,少数患者可能表现为低密度胰腺肿块。AIP常伴有腹部隐痛不适、腹胀、纳差乏力、高血糖、体重下降、脂肪泻等非特异性表现,少数患者以急性胰腺炎起病^[3]。

1型AIP可累及胆道、唾液腺、颌下腺、胃肠道、肾脏、肺脏、甲状腺及腹膜后淋巴结等其他器官。其临床

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82173318)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

通讯作者:程斌, E-mail: b. cheng@tjh. tjmu. edu. cn

表现常缺乏特异性,大多数症状与受累脏器有关,包括硬化性胆管炎、干燥综合征、米库利奇综合征、腹膜后纤维化、特异性甲状腺炎、消瘦乏力、肾损伤、肺损伤等^[7,12]。其中胆道累及率最高,75%的 1 型 AIP 患者可伴有 IgG4 相关性硬化性胆管炎。

2 型 AIP 与 IgG4 无关,发病年龄相对较小,病理表现为特发性导管中心性胰腺炎,其标志是粒细胞上皮病变,粒细胞性上皮病变可与胰腺导管上皮损伤有关,最终伴有导管闭塞^[12-13]。2 型 AIP 最常见的临床表现包括急性胰腺炎、梗阻性黄疸、腹痛等^[14]。因病变多局限于胰腺,2 型 AIP 胰腺外器官受累的发生率较 1 型低,仅约 15% 的患者合并 IBD^[5,7]。Lorenzo 等^[15]的研究发现 AIP 合并 IBD 的患者有 97.8% 属于 2 型 AIP,其中 2/3 为溃疡性结肠炎,且通常以直肠受累为主,另外 1/3 为克罗恩病。

三、辅助检查

1. 血清学检查:血清 IgG4 是 1 型 AIP 重要的血清学标记物^[16]。2001 年 Hamano 等^[17]发现硬化性胰腺炎患者血清 IgG4 水平较胰腺癌、其他慢性胰腺炎患者显著升高。IgG4 在 AIP 疾病诊断、病情评估、疗效方面的大量研究得以开展。Yoon 等^[18]发表的 Meta 分析结果显示,IgG4 诊断 AIP 的敏感度和特异度分别是 64% 和 93%。IgG4 水平升高并非 AIP 诊断的必备条件,部分 AIP 患者血清 IgG4 水平并不升高。欧洲联合胃肠病学(UEG)和瑞典胃肠病学会(SGF)2020 年发布的循证医学建议,血清 IgG4 水平本身的敏感度和特异度不足以确定 IgG4 相关胃肠道疾病的诊断,但如临床怀疑该疾病,仍应进行检测^[19]。

其他血清标志物包括 IgE、IgG1、干扰素(IFN)- α 、IL-33、IL-13、抗乳铁蛋白抗体(ALF)、抗碳酸酐酶 II 抗体(ACA-II)、抗核抗体等^[20-22],可作为诊断和检测疾病活动度的标志物。然而,1 型 AIP 的最佳血清标志物仍是 IgG4。目前尚无针对 2 型 AIP 的血清学标志物,因此活检仍是 2 型 AIP 与胰腺癌鉴别诊断的唯一方法^[16]。

2. 组织病理学检查:组织学评估在 AIP 的诊断中具有重要意义。最新日本指南推荐通过超声内镜(EUS)引导下细针穿刺抽吸(FNA)技术或 EUS 引导下细针活检(FNB)技术采集组织病理学标本^[23]。随着穿刺针的改进,EUS 引导下的组织获取已实现了从 FNA 到 FNB 的革新^[24]。最近的一项 Meta 分析表明,EUS-FNB 的诊断率高于 EUS-FNA^[25],EUS-FNA 的 1 级和 2 级组织学证据的阳性率为 55.8%,而 EUS-FNB 可达 87.2%。特别是 22G Franseen 穿刺针取材

活检显示出极高的检出率^[26]。与 20G 顺向切割穿刺针相比,22G Franseen 穿刺针获得的活检组织对 AIP 的诊断更准确^[27]。

1 型 AIP 典型组织病理学表现为胰腺导管周围大量淋巴浆细胞浸润,伴有席纹状纤维化及闭塞性脉管炎,免疫组织化学染色可见大量 IgG4 阳性细胞浸润(>10 个/高倍视野),受累的胰腺外器官可发现相似病理学表现。2 型 AIP 典型病理学表现为胰腺导管周围大量中性粒细胞浸润并导致导管上皮损害(GEL),不常伴有血管旁炎症,IgG4 阳性细胞少见(0~10 个/高倍视野)^[28-29]。

3. 影像学检查:AIP 的 CT、MRI 典型影像学表现为胰腺弥漫性肿大,形似腊肠,俗称“腊肠征”,增强扫描呈渐进性延迟强化。胰腺周围由于炎症、积液、组织纤维化而形成低密度边缘区,形似“包壳”,增强扫描呈延迟强化,T2WI 呈低信号^[30]。非弥漫性 AIP 影像学表现为局灶性胰腺肿块和主胰管狭窄,与胰腺癌鉴别诊断具有挑战性^[3,31]。常规 EUS 检查显示胰腺弥漫性增大,伴有不均匀低回声,远端胆管壁增厚^[32]。胰管表现为主胰管呈节段性狭窄,无胰管扩张。国外有研究表明,当 EUS 结果表现为主胰管节段性狭窄并伴有管壁增厚,此时诊断 AIP 的阳性率可高达 98.3%^[33]。导管周围纤维化在受累胰腺部位引起导管外源性压迫和向心性狭窄^[34]。MRI 胰胆管成像(MRCP)是一种非侵入性的无创显像技术,可显示穿透性导管征或冰柱征,有利于诊断 AIP,准确率达 88%^[34-35]。冰柱征是指 AIP 受累部位近端出现上游主胰管扩张。PET-CT 检查可发现同时存在的胰腺外器官病变,可为疾病的诊断提供重要依据^[36]。

四、诊断与鉴别诊断

日本在 2002 年制定了第一个 AIP 的诊断标准后,其他国家也陆续制定了各自的诊断标准。2011 年 IAP 发布的 AIP 国际共识诊断标准^[3]是目前最受国际认可也是使用最广范的诊断标准,该标准从胰腺实质与胰管的影像学表现、血清学表现、组织学表现、胰腺外器官受累及类固醇激素治疗反应 5 个方面将 AIP 的诊断证据分为 1 级证据和 2 级证据,综合评估后诊断为确诊、疑似。两种类型 AIP 在诊断上的主要区别是 2 型 AIP 缺乏特征性临床表现,需要进行组织病理学检查,依据中性粒细胞浸润累及导管或腺泡来诊断,但对 1 型 AIP 诊断组织学检查并非必需^[37]。

AIP 影像学 and 临床特征与胰腺癌较相似,二者的影像学鉴别是临床上的一大难题。误诊常会贻误 AIP 的治疗时机,还会给患者带来巨大的经济和精神压力,

因此 AIP 的诊断与鉴别诊断非常重要。特别是 2 型 AIP,其影像学表现多为局灶性肿块且无特征性血清学标志物,更易发生误诊^[38]。van Heerde 等^[6]的研究报道,在误诊为恶性肿瘤而行胰十二指肠切除术的患者中,良性疾病占 8.4%,其中 1/3 可归因于 AIP。而据梅奥诊所的一项研究显示,高达 15% 胰腺癌患者在 CT 成像上被误诊为 AIP^[39]。因此 AIP 与胰腺肿瘤的鉴别诊断对于 AIP 患者避免不必要手术至关重要。

胰腺癌引起的梗阻性黄疸通常呈进行性加重,而 AIP 所致的黄疸往往呈波动性,少数情况下还可能自行缓解^[40]。虽然胰腺癌伴梗阻性黄疸与胰腺肿块时可见 IgG4 等血清标志物假阳性升高,但血清 IgG4 的显著升高(>正常上限的 2 倍以上)强烈提示 AIP^[3]。He 等^[41]的研究发现胰腺病灶周围增强各期 CT 衰减差异对 AIP 与胰腺癌的鉴别也有一定的价值。AIP 和胰腺癌在 DWI 图像上都被检测为高信号区域,AIP 患者的高信号区域形态各异,可呈弥漫性、局灶性和多灶性,胰腺癌则多均呈局灶性。DWI 图像上 AIP 患者的 ADC 值低于胰腺癌患者,有助于两者的鉴别^[42]。PET-CT 的 FDG 摄取模式可显示特征性的糖代谢,反映胰腺病变和胰腺外器官的代谢特征的炎症活动,也可用于区分 AIP(多灶摄取伴/不伴胰腺外受累)和胰腺癌(局灶摄取)^[43]。短期小剂量类固醇激素的诊断性治疗对 AIP 与胰腺癌、胆管癌的鉴别也有一定的意义^[44]。但部分胰腺癌所致的胰腺炎影像学表现改善,可能会被误认为是类固醇激素治疗的反应,且激素治疗的免疫抑制作用可能会促进癌症进展,因此,类固醇激素诊断性治疗不能简单用于 AIP 与胰腺癌的鉴别诊断^[3],一般需要在包括 EUS-FNA/FNB 在内排除胰腺癌的前提下谨慎实施。

近年来,人工智能在医疗领域的应用迅速扩大。Mayra 等^[45]的研究利用来自美国 538 例患者的 EUS 检查静止图像和视频数据库,开发了一种基于 EUS 的卷积神经网络(CNN)模型,其在区分 AIP 和胰腺癌方面具有 90% 敏感度和 93% 特异度。也有其他研究使用该模型学习患者门静脉 CT 图像提取深度特征来区分 AIP 和胰腺癌^[46],与传统影像学特征相比,AI 辨别的深层特征实现了更高的敏感度和特异度。

五、治疗

1. 激素治疗:类固醇激素治疗是目前 AIP 治疗的基本方案,日本指南和国际共识均建议将其作为治疗无类固醇激素禁忌症 AIP 患者的一线药物^[3,23]。由于部分 AIP 患者无干预治疗即可自行好转,日本指南建议对有症状(如梗阻性黄疸、腹痛、背痛和有症状的胰

腺外病变)患者进行治疗。对于无症状 AIP 患者,应观察 1~2 周查看临床及影像学表现有无缓解。若患者影像学表现胰腺肿大未自行缓解,或因合并有其他器官受累而出现相应功能不全的血清学表现,则需行类固醇激素治疗,并定期复查以观察疗效。

指南建议初始口服泼尼松剂量为 $0.6 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,给药 2~4 周,后逐渐减量。减量过程需根据患者临床表现、血生化检查(如肝酶、IgG 或 IgG4 水平)和影像学检查(US、CT、MRCP、EUS 等)的变化而进行个体化管理,每 1~2 周减量 5 mg,在 2~3 个月内将剂量逐渐减少至维持剂量(建议 $>5 \text{ mg/d}$)。为降低 AIP 的复发,日本指南建议症状缓解后应用 $2.5 \sim 5.0 \text{ mg/d}$ 的泼尼松维持治疗 3 年。但考虑到长期使用糖皮质激素的不良反应,欧美国家建议诱导缓解治疗持续 3 个月后停药,不进行维持治疗。

复发在 AIP 的临床治疗过程中也十分常见。Hart 等^[10]的研究发现,1 型 AIP 复发率可达 31%,而 2 型 AIP 复发率仅 9%,复发时间上 67% 发生在类固醇激素治疗停药后,15% 发生在减量期间,18% 发生在维持治疗期间。1 型 AIP 多发生在胆道系统或胰腺,而 2 型 AIP 多局限于胰腺。目前对于复发治疗无金标准,推荐以等于或大于初治剂量的类固醇激素开始诱导,且其后的减量应更为缓慢。对于类固醇激素治疗无效的 AIP 患者,可考虑应用免疫调节药物治疗。

AIP 多发生在中老年男性,患者可同时患有与不良生活方式有关的疾病,如糖尿病、高脂血症和高血压病,长期类固醇激素治疗需综合考虑患者风险及获益情况,尤其是可能由类固醇激素诱发的骨质疏松症等问题,故治疗时应注意同时补钙和护胃^[47]。AIP 常伴有胰腺外分泌和内分泌功能障碍,78% 的 AIP 患者合并有糖尿病,在接受类固醇激素治疗前或过程中需进行血糖控制^[48]。Nishimori 等^[49]的研究发现类固醇激素治疗对将近半数 AIP 患者的糖尿病临床病程有益。不过,对某些 AIP 患者,尤其是老年患者的糖耐量也有负面影响。因此,对于接受类固醇激素治疗的 AIP 患者,应密切观察是否合并糖尿病。

2. 免疫抑制剂:为避免长期使用类固醇激素治疗带来的不良反应,可考虑使用其他免疫抑制药物,包括硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素 A、他克莫司、甲氨蝶呤、环磷酰胺等,一般多推荐使用硫唑嘌呤($2 \sim 2.5 \text{ mg/kg}$)^[16]。de Pretis 等^[50]证实了硫唑嘌呤维持治疗在预防 AIP 复发中的有效性与安全性。与单独类固醇激素治疗相比,其和免疫抑制剂联合治疗缓解率更高(79% 比 93%)^[51]。最近的一项 Meta 分析结果发现 40% 的复发 IgG4-RD 患者使用了免疫抑

制剂^[52],但绝大多数与类固醇激素联合使用,导致难以评估其单独使用的疗效。其中硫唑嘌呤用于 85% 患者,其次是吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、他克莫司和环磷酰胺。目前尚无研究比较不同免疫抑制剂的疗效。

3. 生物制剂:根据欧洲指南,如患者对糖皮质激素耐药或不耐受,且对免疫抑制治疗无效,应考虑使用利妥昔单抗(RTX)。对于确诊 1 型 AIP 的患者,可考虑将 RTX 作为诱导治疗糖皮质激素的替代药物,虽然目前缺乏长期数据,但这可能是较有前景减少类固醇激素用量的疗法^[19]。对于复发风险高的患者,如多器官受累、既往复发的免疫抑制治疗失败,RTX 也已证明是一种极好的治疗方法。Carruthers 等^[53]的研究发现接受两次 RTX 治疗(每次 1 000 mg)后,97% 的患者达到了持续至 6 个月的疾病缓解,证实了 RTX 疗法在不联合糖皮质激素的情况下也能非常有效地控制病情。

4. 其他药物治疗:其他一些药物目前尚未在指南中提及,但已有相关文献报道其在 AIP 治疗中的效果。2020 年,Lorenzo 等^[54]的研究首次报道了使用阿达木单抗治疗 2 型 AIP 的病例,确诊为 2 型 AIP 的患者对利妥昔单抗治疗无反应,接受三剂阿达木单抗治疗后缓解,且在没有维持治疗的情况下随访 11 个月未见复发。另一个案报道了阿达木单抗成功治疗 1 例停用类固醇激素复发的 1 型 AIP 合并 IgG4 相关性结肠炎病例^[55]。以 IL-33 为分子靶标的依托基单抗等其他药物也可能成为 AIP 和 IgG4-RD 患者的另一种治疗选择^[56]。乌司奴单抗作为 2 型 AIP 合并 IBD 患者的诱导与维持治疗药物的病例也有成功报道^[57]。1 型 AIP 的其他疗法,包括利扎布替尼、贝利尤单抗和依比利珠单抗等药物也有胰腺探索性研究^[58-59]。

5. 手术治疗:手术治疗并非 AIP 患者首选方案,其住院时间、治疗费用及术后并发症发生率均显著高于激素治疗方案,且患者后期生活质量较差。但对于以下 3 种情况的患者,可考虑手术治疗^[60-61]:(1) 诊断不明确且在类固醇激素诊断性治疗后仍无法排除胰腺恶性肿瘤;(2) 对类固醇激素治疗反应差或反复复发;(3) AIP 和胰腺癌同时发生。AIP 患者多以梗阻性黄疸发病,是否需要胆道减压、胆汁引流也是治疗中的重要问题。日本指南建议存在黄疸 AIP 患者开始类固醇激素治疗前可进行胆道引流,黄疸较轻无感染迹象者也可不引流。外科手术和胆道引流术短期内的减黄效果明显,但在长期临床疗效观察中无明显获益^[62]。

六、小结

综上所述,AIP 是一种与自身免疫有关的慢性疾病,其病因与发病机制尚不清楚。因其发病率低且临

床及影像表现与胰腺癌相似而易发生误诊。AIP 诊断需结合临床表现、影像学、血清学、病理组织学检查等进行综合判断,一旦确诊,应尽早治疗。治疗药物主要为类固醇激素,疗效极佳,大部分患者可缓解。免疫抑制剂和生物制剂等治疗成为目前新的趋势。AIP 患者一般预后良好,但也需要进行长期随访和观察。

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: 688-698.
- [2] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(7): 1561-1568.
- [3] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis Guidelines of the International Association of Pancreatology [J]. Pancreas, 2011, 40(3): 352-358.
- [4] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3): 406-412.
- [5] Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016 [J]. J Gastroenterol, 2020, 55(4): 462-470.
- [6] de Pretis N, Frulloni L. Autoimmune pancreatitis type 2 [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2020, 36(5): 417-420.
- [7] Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes An International Multicenter Survey [J]. Pancreas, 2011, 40(6): 809-814.
- [8] van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE, et al. Prevalence of autoimmune pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(9): 2458-2465.
- [9] Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011 [J]. Pancreas, 2015, 44(4): 535-539.
- [10] Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis [J]. Gut, 2013, 62(12): 1771-1776.
- [11] 吴丹,邱秋,唐亮,等. 2009 年至 2018 年我国自身免疫性胰腺炎患者临床特征分析 [J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20(5): 368-372.
- [12] Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in Clinical Profile and Relapse Rate of Type 1 Versus Type 2 Autoimmune Pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2010, 139(1): 140-148.
- [13] Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 39-51.
- [14] Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience [J]. Gut, 2016, 65(10): 1702-1709.
- [15] Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(1): 59-67.
- [16] Nista EC, De Lucia SS, Manilla V, et al. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12667.
- [17] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis [J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 732-738.
- [18] Yoon SB, Moon SH, Kim JH, et al. The use of immunohistochemistry for IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Pancreatology, 2020, 20(8): 1611-1619.
- [19] Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease-UEG and SGF evidence-based recommendations [J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(6): 637-666.
- [20] Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response [J]. Gastroenterology, 2000, 118(3): 573-581.
- [21] Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of

- IgG4-Related Disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(9): 1444-1452. e6.
- [22] Minaga K, Watanabe T, Hara A, et al. Identification of serum IFN- α and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14879.
 - [23] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020[J]. J Gastroenterol, 2022, 57(4): 225-245.
 - [24] Crinò SF, Di Mitri R, Nguyen NQ, et al. Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Biopsy With or Without Rapid On-site Evaluation for Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial[J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 899-909. e5.
 - [25] Yoon SB, Moon SH, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus biopsy for diagnosis of autoimmune pancreatitis: Systematic review and comparative meta-analysis[J]. Dig Endosc, 2021, 33(7): 1024-1033.
 - [26] Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis using a 22-gauge Franseen needle: a prospective multicenter study[J]. Endoscopy, 2020, 52(11): 978-985.
 - [27] Kurita A, Yasukawa S, Zen Y, et al. Comparison of a 22-gauge Franseen-tip needle with a 20-gauge forward-bevel needle for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: a prospective, randomized, controlled, multicenter study (COMPAS study)[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 91(2): 373-381. e2.
 - [28] Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(8): 1119-1127.
 - [29] Morishima T, Kawashima H, Ohno E, et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(2): 241-248.
 - [30] Toshima F, Inoue D, Komori T, et al. Qualitative and quantitative evaluation for morphological changes of the splenic artery in autoimmune pancreatitis: novel imaging findings for differentiation from pancreatic adenocarcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(12): 3357-3366.
 - [31] Lee S, Kim JH, Kim SY, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI in differentiating non-diffuse-type autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur Radiol, 2018, 28(12): 5267-5274.
 - [32] Kanno A, Ikeda E, Ando K, et al. The Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis Using Endoscopic Ultrasonography[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(12): 1005.
 - [33] Palazzo M, Palazzo L, Aubert A, et al. Irregular narrowing of the main pancreatic duct in association with a wall thickening is a key sign at endoscopic ultrasonography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas, 2015, 44(2): 211-215.
 - [34] Shankar A, Srinivas S, Kalyanasundaram S. Ice sign: autoimmune pancreatitis[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(1): 245-246.
 - [35] Chang WI, Kim BJ, Lee JK, et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass-forming autoimmune pancreatitis: comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2009, 38(4): 401-408.
 - [36] Cheng MF, Guo YL, Yen RF, et al. Clinical Utility of FDG PET/CT in Patients with Autoimmune Pancreatitis: a Case-Control Study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3651.
 - [37] Zen Y. Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Consensus and Controversies[J]. Gut and Liver, 2022, 16(3): 357-365.
 - [38] Kwon JH, Kim JH, Kim SY, et al. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast-enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 5763-5771.
 - [39] Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(2): 280-286.
 - [40] Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document[J]. Pancreas, 2010, 39(5): 549-554.
 - [41] He C, Rong D, Hu W, et al. A feasible CT feature to differentiate focal-type autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Med, 2019, 8(14): 6250-6257.
 - [42] Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(8): 1870-1875.
 - [43] Zhang J, Jia G, Zuo C, et al. ^{18}F -FDG PET/CT helps differentiate autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 695.
 - [44] Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study[J]. Gut, 2008, 57(12): 1704-1712.
 - [45] Marya NB, Powers PD, Chari ST, et al. Utilisation of artificial intelligence for the development of an EUS-convolutional neural network model trained to enhance the diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. Gut, 2021, 70(7): 1335-1344.
 - [46] Ziegelmayer S, Kaissis G, Harder F, et al. Deep Convolutional Neural Network-Assisted Feature Extraction for Diagnostic Discrimination and Feature Visualization in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) versus Autoimmune Pancreatitis (AIP)[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 4013.
 - [47] Liu Z, Zhu K, Sun C, et al. Analysis of Clinical, Serological, and Imaging Features of Autoimmune Pancreatitis and a Case-Control Study on Prognostic Factors in Response to Hormone Therapy[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 4829467.
 - [48] Ito T, Nakamura T, Fujimori N, et al. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis[J]. J Dig Dis, 2011, 12(3): 210-216.
 - [49] Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan[J]. Pancreas, 2006, 32(3): 244-248.
 - [50] de Pretis N, Amodio A, Bernardoni L, et al. Azathioprine Maintenance Therapy to Prevent Relapses in Autoimmune Pancreatitis[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(4): e90.
 - [51] Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 65.
 - [52] Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(26): e4002.
 - [53] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1171-1177.
 - [54] Lorenzo D, Vullierme MP, Rebours V. Antitumor Necrosis Factor Therapy Is Effective for Autoimmune Pancreatitis Type 2[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(7): 1133-1134.
 - [55] Naghibi M, Ahmed A, al Badri AM, et al. The successful treatment of IgG4-positive colitis with adalimumab in a patient with IgG4-related sclerosing disease—a new subtype of aggressive colitis? [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(3): e81-e84.
 - [56] Minaga K, Watanabe T, Hara A, et al. Plasmacytoid Dendritic Cells as a New Therapeutic Target for Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 713779.
 - [57] Lauri G, D'Amico F, Allocca M, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy in patients with inflammatory bowel disease and type II autoimmune pancreatitis: report of two cases[J]. J Crohns Colitis, 2023 Apr 22: jjad072.
 - [58] Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, et al. IgG4-related diseases of the digestive tract[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(3): 185-197.
 - [59] Frampton JE. Inebilizumab: First Approval[J]. Drugs, 2020, 80(12): 1259-1264.
 - [60] Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis[J]. Pancreatol, 2017, 17(1): 1-6.
 - [61] Okazaki K, Ikeura T, Uchida K. Recent progress on the treatment of type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. Modern Rheumatology, 2023, 33(2): 237-241.
 - [62] Meng QQ, Gao Y, Hu LH, et al. Limited Role of Endoscopic Biliary Drainage Before Steroid Treatment for Autoimmune Pancreatitis With Significant Obstructive Jaundice[J]. Pancreas, 2021, 50(8): e65-e66.

(收稿日期: 2023-07-14)

(本文编辑: 高婷)