

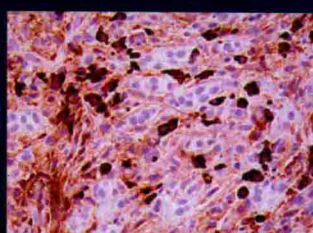
Autoimmune (IgG4-related) Pancreatitis and Cholangitis

主编 · Michael J. Levy Suresh T. Chari

主审 · 李兆申

主译 · 辛 磊 胡良皞

自身免疫性胰腺炎与 IgG4相关性胆管炎



Springer



上海科学技术出版社

自身免疫性胰腺炎与 IgG4相关性胆管炎

Autoimmune (IgG4-related) Pancreatitis
and Cholangitis

- 主编 Michael J. Levy Suresh T. Chari
- 主审 李兆申
- 主译 辛 磊 胡良皞

上海科学技术出版社

Translation from the English language edition:
Autoimmune (IgG4-related) Pancreatitis and Cholangitis
edited by Michael J. Levy and Suresh T. Chari
Copyright © Springer Science+Business Media New York 2013
Springer is part of Springer Science+Business Media
All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

自身免疫性胰腺炎与 IgG4 相关性胆管炎 / (美) 迈克尔 J. 利维
(Michael J. Levy), (美) 苏雷什 T. 沙里河 (Suresh T. Chari) 主编; 辛
磊, 胡良俾主译. —上海: 上海科学技术出版社, 2016.6

ISBN 978-7-5478-3114-4

I. ①自… II. ①迈… ②苏… ③李… III. ①胰腺炎-诊疗 ②胆管
炎-诊疗 IV. ①R576 ②575.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 133572 号

自身免疫性胰腺炎与 IgG4 相关性胆管炎

主编 Michael J. Levy Suresh T. Chari 主审 李兆申 主译 辛磊 胡良俾

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行

200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co

浙江新华印刷技术有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15.5

字数 300 千字

2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-3114-4/R·1148

定价: 158.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向承印厂联系调换

内容提要

本书系统地介绍了自身免疫性胰腺炎与 IgG4 相关性胆管炎的临床表现、组织学特征、发病机制、影像学与内镜特征、诊断标准与治疗策略等，是一部直接反映欧美和日韩等国家与地区胰腺病学家对该领域的共识和不同观点的图书。本书图文并茂，病例翔实，包含大量典型、清晰的影像、病理和内镜图片，对提高我国临床医生对自身免疫性胰腺炎的认识及明确诊断、优化治疗、改善预后很有实用价值。

译者

主 审 李兆申

主 译 辛 磊 胡良皞

译 者 (按汉语拼音排序)

安 薇 陈佳云 胡良皞 季钧洵

李 貌 林金欢 刘 杰 刘文字

刘宇亭 陆 汛 孟茜茜 潘 骏

孙笑天 孙 懿 汪 鹏 王 丹

王 华 王洛伟 王树玲 王宇欣

吴 浩 谢 沛 辛 磊 许 晶

姚 瑶 曾彦博 赵九龙 周国武

庄 璐 邹文斌

编译秘书 孟茜茜

英文版序言

发现一种全新的疾病并非常事。虽然自身免疫性胰腺炎在1995年就得以命名，但直到最近几年，“2型自身免疫性胰腺炎”和“IgG4相关性疾病”两个术语才被用于这种新认识的疾病。因此，以“IgG4相关性疾病”命名本书让我们深感荣幸。我们希望对这种疾病进行及时的介绍，尤其是研究最为充分的部分——自身免疫性胰腺炎与IgG4相关性硬化性胆管炎。

作为消化内科医生，这一努力源于我们对自身免疫性胰腺炎和IgG4相关性硬化性胆管炎的兴趣。随着各国经验的不断积累，这两种疾病目前被认为是一种多器官疾病——IgG4相关性疾病的局部表现。虽然不同受累器官的临床表现以及血清学、组织学和影像学特征多有重叠，但明显的差异依然存在。更清晰地理解这些重叠或差异的特征对临床诊疗大有裨益，这些特征也是本书详细论述的重点。

最初各国独立开展相关研究，导致对该疾病的诊疗策略常有矛盾，给临床医生带来困惑和疑问。最近多国间的协同合作使我们对IgG4相关性疾病的发病机制、临床表现、血清学和影像学特征有了更深刻的理解。在各国专家的共同努力下，广泛接受的术语应运而生，诊断和治疗标准化也逐步推进。但本书中，我们仍然对各国主要的分歧进行了详细说明，因此临床医生和科研人员可以据此个性化地指导临床工作和研究。本书就该疾病的主要

方面提供了操作性较好的知识点，也包含了更深入的信息，供有意深入研究的读者参考。

我们对本书的专家团队表示感谢，与各位知名专家合作我们倍感幸运，他们的辛苦工作和无私奉献令人钦佩。对该领域的探索使我们获益良多，也希望对各位读者有所借鉴。

Michael J. Levy

Suresh T. Chari

于美国明尼苏达州罗切斯特

中文版序言

自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) 是新近认识的一种特殊类型的胰腺炎。曾几何时, 很多 AIP 患者由于临床疑诊胰腺癌而接受不必要的手术治疗和放、化疗。近 10 年来, AIP 成为国际消化学领域的研究热点, 相关报道日见增多, 对其认识逐渐深入。2010 年, 第 14 届国际胰腺病协会年会发布了 AIP 的诊断标准共识, 整合各国对 AIP 的诊断标准, 明确提出 1、2 两型 AIP 的异同, 有力推动了 AIP 的临床诊疗和研究工作。与此同时, 我国对 AIP 和 IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 的研究也日渐深入。一大批临床医师和科研人员积极投身相关研究中, 数篇高质量、大样本的临床研究先后发表, 《中国自身免疫性胰腺炎诊治指南》也在 2012 年发布。应该说, AIP 的相关研究在较短时间内取得了长足的进步。但是, 目前 AIP 和 IgG4-RD 的临床诊疗依然存在诸多难题: 对血清 IgG4 正常的 1 型 AIP 患者和 2 型 AIP 患者诊断仍较为困难, 激素治疗无效或停药后复发现象较为普遍, AIP 与胰腺癌的相关性尚无定论……此外, 我们对 AIP 的具体发病机制仍知之甚少, 对诊疗新指标、新药物、新技术的研发转化指导意义有限。

美国梅奥医学中心的 Michael J. Levy 和 Suresh T. Chari 两位教授是全球知名的胰腺病专家, 较早开展自身免疫性胰腺炎的研究, 对其临床诊治和基础研究具有很深的造诣。他们在 2013 年组织欧美和日韩的专家合著了 *Autoimmune (IgG4-related)*

Pancreatitis and Cholangitis 一书。此书内容翔实、深入浅出，包括 AIP 和 IgG4 相关性硬化性胆管炎的临床表现、组织学特征、发病机制、影像学与内镜特征、诊断标准与治疗策略等，同时也对各国专家在 ERCP 诊断价值、激素减量和维持策略等方面的不同观点乃至争议进行了原本呈现，为读者留有思考和取舍空间。

本书是 AIP 研究领域的最新著作。在征得原著主编同意并授权后，我们组织青年医师将其翻译成中文，并由上海科学技术出版社出版。希望本书的翻译出版能够为我国消化内科医师以及胰腺外科、风湿免疫科、肾内科、病理科、放射科等相关学科的医师提供参考，推动我国 AIP 领域的临床诊治和科学研究。

感谢上海科学技术出版社在本书引进过程中的大力支持，感谢各位译者的辛勤努力！

李兆申

于上海长海医院

Contributors

Edward Alabraba NIHR Pancreas Biomedical Research Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

Shameena Bharucha NIHR Pancreas Biomedical Research Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

Einar S. Björnsson Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland
Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, The National University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland

William R. Brugge Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Suresh T. Chari Division of Gastroenterology and Hepatology, Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Clancy J. Clark Wake Forest Baptist Health, Medical Center Blvd., Winston-Salem, NC, USA

Lynn D. Cornell Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Vikram Deshpande Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Michael B. Farnell Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Carlos Fernandez-del Castillo Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Chris E. Forsmark Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, FL, USA

Luca Frulloni Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

Timothy B. Gardner Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth

Medical School, Lebanon, NH, USA

Phil A. Hart Division of Gastroenterology and Hepatology, Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Gideon M. Hirschfield Centre for Liver Research, NIHR Biomedical Research Unit, University of Birmingham, Institute of Biomedical Research, Birmingham, UK

Atsushi Irisawa Department of Gastroenterology, Fukushima Medical University Aizu Medical Center, Aizuwakamatsu, Japan

Evangelos Kalaitzakis Department of Gastroenterology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden

Terumi Kamisawa Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Honkomagome, Bunkyo-ku/Tokyo, Japan

Ali D. Karaosmanoglu Department of Radiology, Massachusetts General Hospital (ADK, DS), Boston, MA, USA

Myung-Hwan Kim Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Günter Klöppel Department of Pathology, University Hospital, University of Kiel, Munich, Bavaria, Germany

Markus M. Lerch Department of Medicine, University Hospital Greifswald, Greifswald, Germany

Michael J. Levy Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Keith D. Lindor Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic,

Rochester, MN, USA

Daniel S. Longnecker Department of Pathology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA

Sung-Hoon Moon Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang-si, Republic of Korea

Kazuichi Okazaki Department of Gastroenterology and Hepatology, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan

Jay H. Ryu Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Raghuwansh P. Sah Internal Medicine, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA

Dushyant V. Sahani Department of Radiology, Massachusetts General Hospital (ADK, DS), Boston, MA, USA

Hiroshi Sekiguchi Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA

Tooru Shimosegawa Department of Gastroenterology, Hohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan

Thomas C. Smyrk Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Robert Sutton NIHR Pancreas Biomedical Research Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

Naoki Takahashi Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Kazushige Uchida Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan

Penny Watson Department of Veterinary Medicine, Queen's Veterinary
School Hospital, University of Cambridge, Cambridge, Cambs, UK

George Webster GI Services, University College London Hospitals,
London, UK

Eunhee S. Yi Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo
Clinic, Rochester, MN, USA

Giuseppe Zamboni Servizio di Anatomia-Istologia Patologica, Università
di Verona, Ospedale S.Cuore-Don Calabria, Negrar-Verona, Italy

Lizhi Zhang Department of Laboratory and Anatomic Pathology, Mayo
Clinic, Rochester, MN, USA

目 录

第 一 章	背景与观点	1
-------	-------	---

>>>	第一部分	
	自身免疫性胰腺炎	7

第 二 章	免疫发病机制	7
第 三 章	1 型与 2 型概述	29
第 四 章	组织学特征	48
第 五 章	CT 和 MRI 特征	56
第 六 章	EUS 特征	64
第 七 章	ERCP 特征	73
第 八 章	临床特征	78
第 九 章	诊断策略	88
第 十 章	外科手术意义	92
第十一章	治疗方法	100

>>>	第二部分	
	IgG4 相关性硬化性胆管炎	109

第十二章	继发性硬化性胆管炎	109
第十三章	组织学特征	120

第十四章	CT 和 MRI 特征	128
第十五章	ERCP 和 EUS/IDUS 特征	138
第十六章	临床表现与治疗	151

>>> 第三部分 其他器官受累 160

第十七章	概述	160
第十八章	IgG4 相关间质性肾炎与其他肾脏损伤	166
第十九章	IgG4 相关性肺病	175

>>> 第四部分 全球 AIP 经验 183

第二十章	意大利经验	183
第二十一章	英国经验	194
第二十二章	日本经验	208
第二十三章	韩国经验	220
第二十四章	总结与展望	227

第一章 背景与观点

Daniel S. Longnecker

一、引言

人们对自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) 及 IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 的认识已有 50 多年的发展历程。1959 年, 相关研究指出自身免疫机制可引起慢性胰腺炎, 但是直到 20 世纪 90 年代, 这类患者独特的临床、影像学和组织病理学特征才逐渐被人们认识。AIP 的特征不断地被提炼总结, 对此在本书的其他章节会详细介绍。对 IgG4-RD 的认识是从 AIP 研究得来的, 所以我们的第一个重点是对 AIP 的认识。

二、AIP

AIP 是一种罕见疾病, 在日本估计每年发病率 0.82/10 万^[1]。目前没有数据证实西方国家 AIP 患病率较高^[2,3]。由于发病率低, 大多数临床、放射科及病理科医生只能见到偶发病例, 因此阻碍了我们对 AIP 的认识。在过去 20 年中有证据显示 AIP 的发病率急剧上升^[4], 为加快对此疾病的认识提供了基础。

AIP 可引起胰腺肿大, 且肿大常位于胰头部, 所以建议患者至三级医疗中心进行诊断和治疗。许多有胰腺炎性肿块的患者因术前诊断胰腺癌而行胰腺切除, 术后病理学家确诊为胰腺炎。这为 AIP 的病理学诊断积累了经验。美国专业临床中心的回顾性研究表明, 2.2%~2.5% 的胰腺切除

是由于肿块型 AIP^[5-7]。这一数据反映了没有强调 AIP 临床诊断前的现实情况。随着对 AIP 认识 and 理解的加深, 我们的主要目标是减少这类误诊切除率^[8]。

尽管早期文献中提到 AIP 患者可进展到恶病质和死亡^[10], 但是其生存时间与同年龄的一般人群相似^[9]。由于 AIP 很少致命, 所以很少作为尸检重点。由此我们预料, 终末期 AIP 较其他原因引起死亡的患者进行尸检可能性低, 使我们无从知晓 AIP 与其他原因引起的终末期慢性胰腺炎有何不同。Suda 描述了早期和晚期 AIP 特征, 后者胰腺腺泡细胞明显减少^[11], 所有标本均来自胰腺切除或活检, 且均包含炎性浸润的导管成分。虽然晚期组患者 ($n=11$) 比早期组患者 ($n=17$) 发病年龄早 2.5 岁, 但是年龄差异并不显著。晚期组淋巴浆细胞浸润程度变化很大, 且小静脉炎也不常见, 但是否可将晚期组视为 AIP 的终末期尚无明确结论。

目前 AIP 通过非手术方法进行诊断和治疗, 所以可以通过对临床支持 AIP 诊断的患者进行随访直到死亡和尸检, 观察 AIP 转归 (即终末期) 的特征。由于患者使用糖皮质激素 (如无特殊说明, 本书下文均简称激素——译者注) 治疗, 这种方法可能无法揭示疾病的自然病程。

三、自身免疫病因学

既往少数文献曾提及自身免疫可能是

胰腺炎发病原因之一。1959年, Thal等报道在慢性胰腺炎患者体内存在胰腺自身抗体^[12], 并随后声称“在这类患者体内自身抗体的发现可能提示: 疾病通过一种自身免疫机制发生或者加重”^[13]。1961年, Sarles报道的一组患者中胰腺具有“原发性炎性硬化”特征, 并指出“其多发生在老年患者中(发病平均年龄61.4岁), 且在女性与男性之间无差异”^[10]。作者提到有1例患者胰腺见淋巴浆细胞浸润、小叶周围纤维化和小叶硬化, 有2例患者出现高 γ 球蛋白血症。尽管临床和病理数据不足以对研究组所有患者回顾性确诊AIP, 但这些发现支持AIP诊断。该项研究最后指出: “这种类型的胰腺炎可能是一种自身免疫现象引起的炎症性、非传染性疾病”^[10]。

1979年, Putzke在一篇综述中明确提出自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis)可能是慢性硬化性胰腺炎的一个病因^[14]。部分患者胰腺中见明显的组织间隙淋巴浆细胞浸润, 小叶周围、小叶内及导管周围纤维化, 这与当前的AIP组织病理学诊断标准一致。研究者认为免疫介导的胰腺炎发病机制以体液免疫为主。这种观点在一定程度上基于动物研究, 动物被胰腺组分免疫并产生针对胰腺组分的抗体, 随后逐渐发生胰腺纤维化^[15]。Thal指出: “目前尚不清楚这些循环抗体是否仅仅是细胞水平发生迟发型超敏反应时的一种重要的副产物”^[15]。随后有一项研究支持抗体介导损伤在胰腺炎发生中发挥中心作用, 用胰腺组分免疫豚鼠的抗血清可使小鼠发生弥漫性间质性胰腺炎^[16]。事实上, 现在仍有观点认为尚不能明确AIP患者体内自

身免疫性抗体(IgG和IgG4)升高是一种偶然现象还是在疾病的发病中起一定的作用^[17]。

从1974年开始, 人们认识到细胞介导的免疫在其他自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用^[18]。在AIP患者胰腺中可见大量T淋巴细胞浸润^[19,20], 且胰腺抗原致敏的CD4⁺T细胞过继转移到大鼠可引发实验性胰腺炎^[21], 这都支持细胞免疫可能是AIP的发病机制之一。

在西方国家文献中, 1997年Ector等发表的一篇论文中指出: 在非酒精性胰腺炎患者胰腺切除标本中, 可见一种明显不同于酒精性胰腺炎的组织学表现, 从而认为这可能是一种特殊类型的慢性胰腺炎^[19]。这种类型的胰腺炎建议命名为“慢性非酒精性导管破坏性胰腺炎”。其中部分患者(4/12)的其他器官有自身免疫性疾病表现, 虽然这项研究认为胰腺导管内病变与自身免疫有关, 但仍将其划分为特发性胰腺炎。

Yoshida因引入“自身免疫性胰腺炎”术语而闻名, 他引用11例患者, 其中1例他们自己的患者, 另外10例为1961到1991年间文献报道的患者^[22]。这是第一次在英国文献中使用该术语^[22]。在随后的10年里, 描述AIP的报告多数来自日本的研究中心。但在过去几十年间, 自身免疫介导的胰腺损伤这一概念在多个研究中心和国家出现。通过对一个连续时间段内检索, AIP作为术语被广泛认可, 对该疾病的诊断、特征描述及疾病的治疗逐渐成为焦点(表1.1)。