

自身免疫性胰腺炎的研究进展

尹其华 综述 缪飞 审核

【中图分类号】R576.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)01-0100-05

Sarles 等 1961 年报道一种自发性慢性胰腺炎,表现为轻微腹痛、梗阻性黄疸及高免疫球蛋白血症,不同于当时所认识的任何一种常见的胰腺疾病,随后又发现在许多免疫性疾病中有关于胰腺受累的病例。1995 年 Yoshida 等报道 1 例 68 岁女性患者,表现为阻塞性黄疸、胰腺弥漫性肿大伴胰管不规则狭窄、高免疫球蛋白血症,细针穿刺组织活检显示主要为纤维化病变;患者经类固醇类激素治疗后,病情明显好转,作者将其命名为“免疫性胰腺炎”。

免疫性胰腺炎分型

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)同钙化及梗阻引起的胰腺炎类型不同,越来越多的证据显示临床及组织学诊断的 AIP 有两个类型——即 I-AIP 型和 II-AIP 型。I-AIP 型为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP),其特点是受累组织器官大量浆细胞(富含免疫球蛋白 IgG4)浸润,对类固醇类激素治疗敏感,提示其发病原因可能是自身免疫性的,但其确切靶抗原及效应细胞仍不太清楚;II-AIP 型为导管中心型胰腺炎,其特征是以胰腺导管为中心、粒细胞上皮内浸润性病变及不伴有系统性疾病。

AIP 的临床表现

I-AIP 多发生于老年人,80% 患者为 50 岁以上,80% 患者为男性。根据报道,II-AIP 年轻患者多见,无性别差异。I-AIP 临床表现多样,胰腺急性期表现为梗阻性黄疸、胰腺炎性改变及脂肪泻,胰腺慢性期表现为胰腺持续性肿块、钙化、萎缩,胰腺外主要表现为胆管狭窄、硬化性胆管炎、肾小管肾炎及肾功能衰竭,另外也可表现为腹膜后纤维化及其并发症,如尿路梗阻等^[1],所有这些表现在临床上常使我们首先想到急性胰腺炎^[2],但在疾病后期出现胰腺肿块、伴或不伴胰腺钙化性萎缩及难以解释胰源性脂肪泻时^[3],才可能意识到 I-AIP 的可能。I-AIP 是系统性疾病的一部分,即所谓 IgG4 相关系统性疾病,可累及许多器官。胰腺外胆管树受累最为常见,末端胆管受累的改变同胰腺癌引起的病变相似^[4],近端胆管病变,临床上更易怀疑为胆管细胞癌或原发性硬化性胆管炎性病变^[5]。其他组织器官病变亦可引起误诊,如涎腺病变类似干燥综合征,纵膈淋巴结肿大类似结节病、腹膜后纤维化、眼眶假性淋巴瘤及肾小管肾炎。值得注意的是 I-AIP 伴肾小管肾炎、腹膜后纤维化及近端胆管狭窄较常见,此外,十二指肠壶腹部、胆囊及胃亦可受累^[2]。受累的器官与 I-AIP 可同时发病,亦可处于疾病的不同时期,有时在 AIP 发病后数年发生,胰腺可无任何异

常表现,病变仅表现在胰腺以外组织器官。由此可见 I-AIP 的临床表现复杂多样。

据报道 20%~30% 的 II-AIP 患者可伴发肠管炎性改变。目前未见 II-AIP 有类似 I-AIP 伴发其他器官受累的相关报道;但 II-AIP 临床也可表现为特发性胰管狭窄及梗阻性黄疸,伴或不伴胰腺肿块;作为新的疾病,其临床特征有待于进一步认识。

临床诊断

1. 胰腺影像学检查

I-AIP 急性期超声内窥镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查特征性表现包括:弥漫性胰腺肿大、腺小叶边界及小导管显示清晰;胰腺周围见包膜样结构;同胰腺癌类似的回声增高肿块;胆管壁边缘光滑、弥漫性向心性增厚,一直向下延伸至胰头。临床可在超声内镜引导下行细针穿刺活检(endosonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA)取得胰腺组织用以组织学检查。Kenji 等^[6]报道,EUS 有助于 I-AIP 与硬化性胆管炎(sclerosing cholangitis, SC)的鉴别诊断:狭窄部位仅限于胰腺内常为 I-AIP,肝内外胆管狭窄常为 SC。但目前尚未见 EUS 对 I-AIP 具有确定性诊断价值的报道。

I-AIP 的 CT、MRI 检查特征性表现:弥漫性腺体肿大伴环绕胰腺周围晕圈样延迟强化^[7];弥漫性胰管不规则狭窄或多发胰管狭窄不伴中间或远端胆管扩张改变则高度提示 I-AIP 可能。其他表现:胰腺局部肿块、胰管局部狭窄、急性胰腺炎表现或少见钙化。胰腺局部低密度肿块伴胰管扩张或远端胰腺组织萎缩在 I-AIP 患者中并不常见(在 I-AIP 复发或后期可以见到),如果显示这一征象,在没有确凿的证据排除胰腺癌之前,应该首先考虑胰腺癌的可能。

近年来有学者利用 MR 扩散加权成像(DWI)进行 I-AIP 研究,结果发现其不仅能诊断 I-AIP,还可用于胰腺癌的鉴别诊断^[8-9],但其在推广之前还需要更多的临床研究。Park 等^[10]对 ERCP、MRCP 用于诊断 I-AIP 的研究中发现显示主胰管狭窄方面 ERCP 优于 MRCP。最近报道 I-AIP 患者的 FDG-PET 成像显示其吸收增高,类似胰腺癌^[11],但两者有不同的积聚形式,即胰腺癌为结节样浓聚,而 I-AIP 常为纵形浓聚。Hiroyuki 等^[12]在对 13 例 I-AIP 病例研究中发现激素治疗前 PET 检查表现为多器官内中等强度 FDG 积聚(纵膈和其他部位淋巴结、唾液腺、胆管、前列腺和主动脉壁),经过激素疗法前后比较,FDG 积聚程度在各个系统的病灶中几乎都有下降。因此,在评估激素疗效、病灶分布和活动性上,FDG-PET 不失为一种有效的检查方法。但目前没有一种方法被正式确认为可用于 I-AIP 诊断与随访的金标准。

2. 血清学检查

I-AIP 常伴有多种血清学异常:γ 球蛋白、IgG 及其亚型

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科

作者简介:尹其华(1976—),男,安徽巢湖人,博士研究生,主治医师,主要从事腹部影像学诊断工作。

IgG4 水平升高和类风湿因子增高;此外,抗碳酸酐脱水酶(anti-carbonic anhydrase, ACA)、抗乳铁蛋白(antilactoferrin, ALF)及抗核抗体(antinuclear antibodies, ANAS)均有不同程度升高^[13]。有些学者认为 IgG4 血清水平升高是目前最有诊断价值的标志物^[14],最初有学者报道提示 IgG4 血清水平可能是 I-AIP 病变早期的特征性表现^[4],但随后 Ghazale 等^[15]研究显示血清 IgG4 水平升高并不能作为 I-AIP 诊断指标(其敏感度 76%、特异度 93%),但他们又提出血清 IgG4 水平高于正常上线 2 倍以上(大于 280 mg/dl,其敏感度高达 99%)对 AIP 的诊断有意义。同时来自美国梅约诊所尚未出版的数据显示约 7%~10%的胰腺癌患者、3%~7%原发性胆管硬化、急性或慢性胰腺炎患者以及约 10%胆管细胞癌患者血清 IgG4 水平也可升高。此外,因为 AIP 发病率低,血清 IgG4 水平升高诊断 AIP 为阳性的价值较低。综上所述,血清 IgG4 不能作为诊断 I-AIP 的唯一标志。血清 IgG4 水平升高通常见于 I-AIP,而不见于 II-AIP,目前尚未见 II-AIP 特征性血清学标记物报道。

3. 病理学检查

I-AIP 病理学特征同日本学者所报道的 AIP 典型表现基本相一致^[2]。组织学类型显示 LPSP 常伴有三个关键特征:①胰腺导管周围富含淋巴浆细胞浸润;②编织或漩涡状纤维化;③闭塞性静脉炎。血清学检查最显著特征为血清免疫球蛋白 G4(IgG4)水平升高及富含 IgG4 阳性淋巴浆细胞^[16]。

II-AIP 也是一种自发性慢性胰腺炎,其典型的组织学特征常表现为非酒精性导管破坏性胰腺炎、特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct-centric pancreatitis, IDCP)或粒细胞上皮内浸润性胰腺炎(granulocyte epithelial lesion, GEL)^[17]。此型 AIP 有时可见大量中性粒细胞浸润,导致胰腺小叶导管内微脓肿形成,中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞透壁性浸润也较常见;炎性细胞浸润通常侵及导管上皮,引起官腔狭窄及导管上皮细胞破坏,此种特征性导管上皮的病变被称为 GEL。闭塞性静脉炎是 LPSP 的特征性病变;IDCP 为小叶及导管周围炎性细胞浸润波及胰腺主导管和小叶间导管,但很少伴 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润^[18]。

同 I-AIP 相比,虽然目前对 II-AIP 的临床表现了解甚微,但目前文献报道显示它们临床表现及组织学特征明显不同(表 1)。

4. AIP 的诊断

目前许多诊断标准临床上用于 I-AIP 的诊断:有日本胰腺研究学会(JPSI,JPSII)标准^[19]、美国梅约诊所标准(HISORt-组织学、影像表现、其他组织病变及对激素治疗反应)及韩国诊断

标准^[20];最近又有日本和韩国学者提出统一的亚洲标准^[21]。

I-AIP 的诊断包括典型影像学表现、血清学表现及相应的组织学特征。以上所有诊断标准公认具有典型影像学表现、血清 IgG4 水平升高或相互印证的组织学表现,可以做出 I-AIP 诊断。如果血清 IgG4 水平不高,一些并不常见的特征性血清免疫标记物亦可作为参考,如 ANAs 水平升高、类风湿因子增高^[19]。

组织学、免疫染色法诊断:有学者认为仅根据 I-AIP 独特的组织学特点就可作出诊断。在美国梅约诊所 HISORt 标准第一次提出后,利用组织学特征诊断 I-AIP 亦被亚洲统一标准所采纳^[21]。若胰腺组织切除标本组织学显示 LPSP 的三个特征,则 I-AIP 的诊断可以成立;若胰腺组织活检显示 LPSP 典型的特征(仅 20%胰腺组织活检可显示),根据美国梅约诊所 HISORt 标准亦可诊断 I-AIP;或经 IgG4 免疫染色,如果 IgG4 阳性细胞每高倍镜野≥10(≥10/HF),也可做出 I-AIP 的诊断,但如果依据亚洲标准则不能作出 I-AIP 的诊断。因为有学者报道发现一些癌性病变 IgG4 免疫染色可出现阳性^[17,22],但无 LPSP 的一些其他特征,所以他们认为 IgG4 免疫染色阳性且无 LPSP 的特征不能用于 I-AIP 的诊断。

对类固醇类激素的反应:I-AIP 对类固醇类激素治疗反应迅速,经几周激素治疗后,肿胀的胰腺迅速减小,胆管狭窄程度明显改善^[23]。经类固醇激素试验性治疗后,如果患者临床症状及胰腺内、外表现伴随治疗进行明显恢复好转,那么 I-AIP 的诊断基本可以肯定。类固醇激素试验性治疗作为一项 I-AIP 诊断性试验已经包括在 HISORt 标准中,随后又被韩国标准及最近亚洲统一标准所采用。目前使用激素治疗应该受到越来越多的关注,有学者认为类固醇类激素试验性治疗的临床使用应谨慎,因为如果临床将胰腺癌误诊为 I-AIP,可能使患者失去原本可经手术治疗而获得的生存机会^[24],但 Moon 等^[23]最近一份报道却认为即使是胰腺癌患者,使用类固醇激素治疗亦是安全的。

II-AIP 的诊断:已经出版的 AIP 诊断标准只适用于 I-AIP。II-AIP 常见于年轻人,除可能伴有炎性肠道疾病及梗阻性黄疸(肿瘤相关检查均为阴性)外,血清学反应为阴性,亦无其它器官受累表现。临床上发现在组织学确诊的 I-AIP 患者中,高达 25%血清学反应也为阴性,30%~40%不见明显其它器官受累的表现。因此,在没有发现 II-AIP 组织学确切相关的可替代生物标记物,又没有相关组织学信息的情况下,准确诊断这种复杂的疾病非常困难。胰腺组织活检能否作为 II-AIP 常规检查及可靠的检查方法目前仍不太清楚,这可能也是 II-

表 1 I-AIP 与 II-AIP 的比较

比较指标	I-AIP	II-AIP
平均年龄	≥60 岁	≤40 岁
性别分布	男性多见	无性别差异
组织学类型	淋巴浆细胞硬化性胰腺炎	导管破坏性胰腺炎
组织学特征	胰腺导管周围富含细胞浸润;编织或漩涡状纤维化;闭塞性静脉炎	淋巴浆细胞浸润;粒细胞上皮内浸润伴导管局部或全部破坏
IgG4+细胞染色	中度至重度(98%)	未见细胞染色
血清 IgG4 水平	升高	正常
其他器官受累	慢性硬化性涎腺炎;IgG4 相关胆管炎;腹膜后纤维化;IgG4 相关肾小管肾炎	肠道感染

AIP 临床报道远远少于 I-AIP 的原因之一。

AIP 的治疗

临床上常规通过类固醇激素 30~40 mg/d 的剂量来诱导 I-AIP 缓解;通过检测血清 IgG4 水平及影像学检查情况,逐渐减小激素剂量^[25]。通过激素治疗,远端胆管狭窄迅速缓解,引流胆汁梗阻支架通常在治疗后 2~4 周内拔除。但是,在类固醇激素治疗逐减期间或随后停药期间, I-AIP 复发率高达 40%,胆管再次狭窄更常见;目前临床上常采用长期激素治疗来阻止其复发。采用免疫调节剂(如咪唑硫嘌呤)治疗是否可维持 I-AIP 持续缓解、避免长期激素治疗带来的副作用有待于进一步证实。目前还没有大量关于 II-AIP 临床治疗的报道。因此,AIP 对激素治疗后的反应及其复发率的变化仍然很复杂,有待于进一步认识、总结。

预后

AIP 的患者常常会遗留胰腺内或外分泌的功能缺陷,同时可能会复发。最近胰腺癌并发 AIP 的报道亦不在少数^[26]。但是,目前国际上还没有一个病例对照组研究 AIP 患者是否更倾向于癌变的相关报道。

AIP 发病机制的研究进展

显然,AIP 是一种胰腺的炎性疾病,具有独特的临床表现、形态学特征、血清学及组织病理学特征。弥漫性淋巴浆细胞浸润及对激素治疗敏感的特点足以提示其为自身免疫性疾病。尽管已有许多关于 AIP 的临床评论^[27-28],但目前对其发病机制仍然知之甚少。

遗传因素:Kawa 等研究认为主要组织复合体 II (major histocompatibility complex, MHC) 可能与 AIP 易患有关。易感因素在不同种群及地区并不相同,这种不同的分布提示固有抗原触发 AIP 的发生,通过自然选择那些具有遗传体质的人群。迄今为止,针对 AIP 有关人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)的研究已在亚洲开展,在日本 AIP 患者与 HLA 单倍体 DRB1*0405-DQB1*0401 有关。相反,最近 Park 等^[29]报道在韩国 AIP 的患者中未发现有关 HLA I、HLA II 易感等位基因。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 是一个非 HLA 基因,对 T 细胞的反应发挥负调控作用。最近,Chang 等^[30]报道在台湾人群中 CTLA-4 可能为 AIP 的一个易感因素,他们在调查中发现 AIP 的患者同健康人群比较,前者 CTLA-4 49A 明显增高,同时还发现具有一 318C/+49A/CT60G 单倍体的人群高度易感 AIP,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TFN α) 启动子 -863A 同 AIP 胰腺外器官受累关系密切。因此,他们认为非 HLA 基因也促进免疫性疾病的发生。

Umemura 等^[31]报道在 CTLA-4 的 3'非翻译区位点 +6230 上单核苷酸的多形性在 AIP 中发挥关键作用: +6230G/G 基因型发挥易感作用,而 +6230A 等位基因的单倍体起保护作用,同时他们发现外显子 1+49 单倍体多态性在日本人群中与 AIP 发病未见明显相关性。

体液免疫及靶抗原:对 AIP 来说,确切的自身抗原目前仍不清楚。在 I-AIP 患者中,胰腺炎同其他器官病变共存^[28],提

示他们存在共同抗原。此外,在 AIP 患者中通常可检测到一些抗体,如抗乳铁蛋白抗体(ALF)、抗碳酸酐脱水酶 II、IV (ACA-II、IV)。

LF、CA-II 分布于外分泌腺器官的细胞,包括胰腺、涎腺、胆管及远端肾小管^[28]。抗体/抗原比例增高,同时胰腺及其他外分泌腺此类抗原广泛分布支持 LF、CA-II 是 AIP 发病的靶抗原。此外,抗原的广泛分布也可解释 AIP 患者中其他组织器官亦见发病这一现象。根据报道,大多数 AIP 患者同时伴发干燥综合征,提示 α 泡影蛋白可能是 AIP 致病靶抗原^[32]。最近 Asada 等^[33]研究发现在 AIP 患者中,30%~40% 出现自身抗体拮抗胰蛋白酶抑制剂 (pancreatic secretory trypsin inhibitor, PSTI),但 2/3 患者并未见 ALF 及 ACA-II,这些发现提示 PSTI 可能是 AIP 发病另一靶抗原。

尽管血清 IgG4 水平升高目前已被公认是 I-AIP 的典型特征^[16],同时许多报道也证实了在 I-AIP 患者胰腺组织内 IgG4+ 浆细胞明显增高^[21],但是目前 IgG4 在 AIP 中的作用仍然不清楚。IgG4 是人类免疫球蛋白(Ig)亚型中数量最少的一个亚型,其扮演着双特异性抗体作用,即根据疾病环境(自身免疫性疾病或过敏性疾病)发挥促进自身抗体致病作用或抑制自身抗体致病作用。当前一个普遍被接受的理论是持续性 IgG4+ 浆细胞增高仅仅反应了其对 AIP 炎性病变的继发性反应,迄今为止,AIP 的原始触发因子仍不清楚^[22]。抗-PSTI 抗体在患者的血清中被归入 IgG1 的亚型,而非 IgG4;此外,AIP 患者血清 IgG4 水平同抗-PSTI 的 IgG 抗体没有明显相关性。这个发现与当前 Aparisi 等的报道不一致,他们认为 AIP 的患者血清 IgG4 水平升高同 ACA-II 水平有极大的关联。

细胞免疫及效应细胞:导致 AIP 发生的效应细胞仍有待于进一步确定。同酒精性胰腺炎及胆石源性胰腺炎相比,AIP 患者周围血液中及胰腺组织中被激活的 CD4+ 及 CD8+ T 细胞增多,其对 HLA-DR 及 CD45RO 抗原耐受^[28]。根据细胞分泌的产物特点,CD4+ T 细胞进一步分成 2 个亚型:辅助性 T 细胞 1 和辅助性 T 细胞 2 (Th1 及 Th2),其中 Th1 细胞分泌 IL-2、TNF α 及 IFN γ ,它们相互调节,共同调节细胞免疫、激活巨噬细胞、发挥细胞毒性作用、调理 B 细胞产物及增强补体结合抗体作用。Th1 或 Th2 的异常在自身免疫性疾病的发病机制中意义重大,Th1 或 Th2 异常一直是用来阐述在很多条件下疾病发病机制的有效模型^[34]。Th1 诱导 AIP 发生和/或维持疾病持续状态,Th2 促进疾病的发展,特别是在局部 B 细胞激活状态下^[14]。Okazaki 等认为血清 Th1/Th2 平衡的打破,Th1 水平升高引发免疫反应的类型应该是 AIP 的发病机制。相反,Zen 等^[34]认为在 AIP 的发病机制中 Th2 可能发挥更大的作用,推测在血清和胰腺组织中,Th1/Th2 所导致的免疫反应的机制可能不同。但 Kamisawa 等发现在 AIP 活动期胰腺组织 IgG4 免疫染色同胰腺外器官 IgG4 免疫染色阳性的结果相似。

补体系统作用:在 AIP 的患者体内偶见补体水平下降。Muraki 等^[35]报道 AIP 患者血清循环免疫复合物水平升高,通过测定 C1q 可获知血清 IgG1 水平升高,C4 及 C3 水平下降,但在类固醇激素治疗后其浓度明显下降。血清甘露糖结合外源性凝集素及其同位基因突变率(甘露糖结合外源性凝集素等位基因)在 AIP 和慢性钙化性胰腺炎患者中未见明显差别。此外,类固醇激素治疗也未能引起血清中甘露糖结合外源性凝集

素水平的变化,以上提示在 AIP 患者活动期出现血清循环免疫复合物升高时,补体系统的激活是通过经典途径,而非甘露糖结合外源性凝集素或替代途径激活^[36]。在这种条件下,AIP 患者血清 IgG1 而非 IgG4 水平显著升高。最近同样研究报道显示 AIP 患者血清 IgG4 同 IgG1、IgG2 及 IgG3 结合形成 Fc-Fc 相互作用的免疫复合物^[35]。根据这个发现提示两种可能:一种可能是 IgG1 型免疫复合物通过经典途径促发免疫系统,IgG4 发挥清除免疫复合物及终止感染进程的作用;另一可能是 IgG4 发挥阻止 Fc-Fc 调节 IgG1 的效应区以及抑制炎症反应的作用。

微生物感染:分子模拟是用微生物感染来破坏机体免疫耐受的一种行之有效的办法。致病原与机体自身结构具有相同的一个或多个抗原决定簇,其通过免疫细胞的旁位活化效应,具有自身免疫损伤的潜能^[37]。众所周知,幽门螺旋杆菌感染同消化道溃疡及胃的自身免疫性疾病有很大联系,感染幽门螺杆菌患者体内自身免疫抗体同胃黏膜上的自身抗原发生交叉反应。鉴于幽门螺杆菌在发病机制和病理生理学中的作用,推测幽门螺杆菌通过诱发自身免疫和细胞凋亡是引起 AIP 的一个触发点。Guarneri 等发现人类 CA-II 和 HP 分泌的 α 型碳酸酐酶(α -CA,一个对于细菌在胃环境中生存及增殖意义重大的酶)在分子结构上具有高度同源性;多种多样的胰外损害有着相似的病理组织学特征,提示消化系统病变也可能与 AIP 发病有关。此外,同源性片段含有 DRB1 $\times$ 0405 的结合序列,尤其是 DRB1 $\times$ 0405-DQB1 $\times$ 0401 单倍体基因型与 AIP 发生有关。这些资料显示就遗传学而言有遗传趋向的人群感染 HP 后,更易触发 AIP 的发生。

调节性 T 细胞作用(Tregs):起源于胸腺的 Tregs 产生自然调节性 T 细胞(nTregs 大部分为 CD4+CD25+Tregs),与在外周经不同抗原诱导而产生的适用性 T 细胞不同(aTregs)^[38]。CD4+CD25+Tregs 通过分泌生长因子 β (TGF β)、白介素 10(IL-10)及终止 CTLA-4 的效应在免疫抑制中发挥重要作用。免疫调节性 T 细胞通过阻止 CD4+T 细胞介导疾病发生(如自身免疫学疾病)^[39]。Gottenberg 等通过同健康对照组比较发现循环 CD4+CD25+Tregs 及外周 CD4+CD25+Tregs 在患有干燥综合症的类风湿关节炎的患者中显著增高,因此他们认为在所有免疫性疾病中,患者循环免疫性 T 细胞通常不会降低。在肠道炎性疾病中,疾病缓解期 CD4+CD25+Tregs 池膨胀增大,疾病复发期收缩减小,这同炎性病发时 Th1 或 Th2 细胞的数量变化相反,因此有学者认为 Tregs 通过调节 Th1 或 Th2 的活性参与自身免疫性疾病的过程^[40]。

最近许多研究重点集中在 AIP 发病中 Tregs 发挥何种作用。Zen 等^[34]报道 AIP 并发硬化性胆管炎的患者,AIP 免疫反应主要是 Th2 及 CD4+CD25+Foxp3 辅助性 T 细胞介导。Miyoshi 等^[41]报道在 AIP 患者中,外周血中循环幼稚辅助性 T 细胞(CD45RA+)显著下降,而记忆性辅助性 T 细胞(CD45RA-)明显增加。

AIP 发病机理的参考模型:Park 等^[42]提出能够阐述 AIP 发病机制比较理想的模型,模型一个重要概念是 AIP 的发生及发展中的 Tregs 双向理论,即通过诱导对自身抗体(ALF、ACA-II、PSTI 及 α -fodrin)的反应及分子模拟的方法激活抗原递呈细胞。在 Tregs 耗尽的情况下,Th1 细胞激活并释放细胞因子(IFN γ 、IL-2 及 TNF α)来诱导细胞免疫反应导致 AIP 的发生。

通过 IgG1 免疫复合物激活补体可能是 AIP 发生的另一途径。一旦 Tregs 激活(还不足以导致 AIP 的发生),Th2 受刺激释放细胞因子 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 及 TGF β ,这一途径同时激活了体液免疫反应。IgG4 免疫复合物可能同 AIP 的不同阶段有关,或同 Tregs 功能有关。在 AIP 的发展过程中,Tregs 活性可能与 HLA-II 分子上特定氨基酸置换有关。

如前所述,已知道至少有两种类型的 AIP,仅其中一个类型与 IgG4 水平升高有关(I-AIP)。II-AIP 与慢性炎性肠道病变有一定关联,血清 IgG1 而不是 IgG4 水平上升。因此,IgG1 免疫复合物可能与血清 IgG4 阴性的 AIP 有关(IDCP),IgG4 免疫复合物可能与血清 IgG4 阳性的 AIP 有关(LPSP)。

总之,AIP 是一种与自身免疫异常有关,类固醇激素治疗有效的胰腺炎性疾病,但目前其发病机制尚不清楚,临床极易误诊为胰腺癌。尽管近年来在 AIP 的临床诊断、治疗等方面取得了较大的进展,但很多方面仍有待进一步深入研究和探讨,如调节性 T 细胞及 HLA-II 分子上氨基酸置换在 AIP 激活及复发中的作用、IgG1 及 IgG4 在 AIP 中发挥的作用等。只有建立 AIP 理想的动物模型及确定 AIP 的致病自身抗原才能综合深入地理解 AIP 的发病机理。此外,多国的临床机构收集遗传数据进行基因组的研究分析,包括单核苷酸的多态性分析(SNPs),能帮助认识一些易感因素,再根据免疫学机制,建立 AIP 发病机制的理想模型,这些措施有助于更好地理解 AIP 的发病机制,同时也可更加合理科学地治疗 AIP。

参考文献:

- [1] Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(11): 2417-2425.
- [2] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the mayo clinic experience [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(48): 1010-1016.
- [3] Moerkkerke W, Verhamme M, Doubel P, et al. Autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations of IgG4-related sclerosing disease[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, 73(2): 239-246.
- [4] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 706-715.
- [5] Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, et al. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings[J]. *Radiology*, 2007, 242(3): 791-801.
- [6] Kenji H, Minoru T, Hiroyuki I, et al. Clinical endoscopy endoscopy evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(1): 85-90.
- [7] Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008, 37(2): 439-460.
- [8] 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.
- [9] Taniguchi T, Kobayashi H, Nishikawa K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in autoimmune pancreatitis[J]. *Jpn J Radiol*, 2009, 27(3): 138-142.

- [10] Park SH, Kim MH, Kim SY, et al. Magnetic resonance cholangio-pancreatography for the diagnostic evaluation of autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2010, 39(8): 1191-1198.
- [11] Kamisawa T, Takum K, Anjiki H, et al. FDG-PET/CT findings of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* [J]. 2010, 57(99): 447-450.
- [12] Hiroyuki M, Hiroyoshi F, Atsuyuki M, et al. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2009, 9(5): 694-699.
- [13] Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis and pathogenesis[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(6): 409-418.
- [14] Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience [J]. *Pancreas*, 2007, 35(12): 156-161.
- [15] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8): 1646-1653.
- [16] Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience [J]. *Pancreas*, 2007, 35(2): 156-161.
- [17] Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(Suppl 1): 113-131.
- [18] Zhang L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(1): 23-28.
- [19] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(32): 4992-4994.
- [20] Kwon S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus[J]. *Pancreas*, 2007, 34(3): 279-286.
- [21] Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(6): 403-408.
- [22] Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(12): 1537-1545.
- [23] Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a two-week steroid trial after initial negative workup for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study[J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1704-1712.
- [24] Gardner TB, Levy MJ, Takahashi N, et al. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: a caution to clinicians[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 104(7): 1620-1623.
- [25] Levy P, Hammel P, Ruszniewski P. Diagnostic challenge in autoimmune pancreatitis: beware of shipwreck[J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1646-1647.
- [26] Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2007, 56(12): 1650-1652.
- [27] Ghazale A, Chari S. Is Autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2007, 35(4): 376.
- [28] Kloppel G, Sipos B, Zamboni G, et al. Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(Suppl 18): 28-31.
- [29] Park do H, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQB1 affects relapse of autoimmune pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 440-446.
- [30] Chang MC, Chang YT, Tien YW, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(9): 1700-1705.
- [31] Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(3): 588-594.
- [32] Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, et al. Pancreatic function and morphology in sjogren's syndrome[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(6): 752-758.
- [33] Asada M, Nishio A, Uchida K, et al. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2006, 33(1): 20-26.
- [34] Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis[J]. *Hepatology*, 2007, 45(6): 1538-1546.
- [35] Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system[J]. *Pancreas*, 2006, 32(1): 16-21.
- [36] Kawa S, Kitahara K, Hamano H, et al. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(2): 1637.
- [37] Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, et al. Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of *Helicobacter pylori* infection via molecular mimicry [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 368-369.
- [38] Valencia X, Lipsky PE. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells in autoimmune diseases[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007, 3(11): 619-626.
- [39] Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(2): 227-235.
- [40] Bonelli M, von Dalwigk K, Savitskaya A, et al. Foxp3 expression in CD4+ T cells of patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a comparative phenotypic analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 67(5): 664-671.
- [41] Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, et al. Circulating naive and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2008, 36(2): 133-140.
- [42] Park DH, Kim MH, Chari ST, et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2010, 59(7): 1680-1007.