

2016年国际胰腺病协会共识:自身免疫性胰腺炎的治疗

赵旭东,马永蔚,杨尹默
(北京大学第一医院 外科,北京 100034)

关键词:自身免疫疾病;胰腺炎;治疗;共识

中图分类号:R657.51 文献标志码:B 文章编号:1001-5256(2017)04-0623-04

International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis (2016)

ZHAO Xudong, MA Yongsu, YANG Yinmo. (Department of Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Key words: autoimmune diseases; pancreatitis; therapy; consensus

1 简介

2011年,国际胰腺病协会发布了自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)诊断标准的国际共识,明确提出AIP有2种类型:1型和2型。其治疗以口服激素为主,大部分1型和2型患者经激素诱导治疗后均可缓解。但1型AIP的复发率明显高于2型。2016年国际胰腺病协会再次发布了AIP的治疗共识,针对AIP治疗的9个临床问题,列出推荐意见。文中沿用美国预防服务工作组提出的分级系统,推荐等级分为强烈推荐(A)、一般性推荐(B)、不推荐(C)、强烈不推荐(D)或者存在利益冲突(I)。

2 临床问题(clinical questions, CQs) AIP治疗的共识及说明

2.1 CQ-1. AIP的治疗指征是什么?

2.1.1 共识

(1) 有症状患者的治疗指征(B):

- ① 胰腺受累:如梗阻性黄疸、腹痛、背痛。
- ② 其他器官受累(other organ involvement, OOI):如胆管狭窄继发黄疸。

(2) 无症状患者的治疗指征(B):

- ① 胰腺受累:影像学提示持续存在的胰腺占位。
- ② OOI:伴有IgG4-相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)且肝功能持续异常的患者。

2.1.2 评述 鉴于部分AIP患者(约10%~25%)无任何干预或仅类固醇激素治疗即可自行缓解,大部分无症状患者可行“等待观察”策略。日本共识推荐AIP患者类固醇激素的治疗指征为有梗阻性黄疸、腹痛、背痛或OOI症状者。同样,IgG4相关疾病(IgG4-related diseases, IgG4-RD)的国际共识也推荐因亚临床病灶导致胆管、肾脏、主动脉、纵隔、后腹膜、肠系膜或其他脏器出现严重、不可逆病变时开始类固醇激素治疗。对于急性胆管狭窄所致的化脓性胆管炎,不可逆性的肝纤维化和肝硬化,以及胰腺受累所致的不可逆性胰腺外分泌或者内分泌功能不全等,亦为治疗指征。

2.2 CQ-2. 诱导缓解的最佳手段是什么?

2.2.1 共识

- (1) 对于所有未经治疗或处于活动期的AIP患者,类固醇激素是无使用禁忌证患者诱导治疗的一线药物(A)。
- (2) 对于存在类固醇激素使用禁忌证的患者,利妥昔单抗单药治疗也可诱导缓解(B)。
- (3) 除了利妥昔单抗,其他激素替代性药物如硫嘌呤类单药诱导治疗效果较差(C)。

2.2.2 评述 未经治疗或处于活动期的AIP患者,如无使用禁忌,推荐类固醇激素作为诱导治疗的一线药物。日本国内的(激素治疗组及观察组缓解率分别为98%及88%)以及国际性的多中心研究[1型AIP患者($n=684$)缓解率99.6% 2型AIP患者($n=52$)缓解率92.3%]均表明激素治疗可取得很高的缓解率。

多数有梗阻性黄疸或者其他器官功能衰竭(如肾衰竭)的患者,尽快的治疗可更好地避免长期并发症并获得更高的完全缓解率。

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.004

收稿日期:2017-02-20;修回日期:2017-02-20。

作者简介:赵旭东(1990-),男,主要从事肝胆胰方面的临床和基础研究。

通信作者:杨尹默,电子信箱:yangyinmo@263.net。

激素的微型脉冲给药方案作为替代方案(甲基强的松龙500 mg 连服3 d,休息4 d,7 d为一疗程;共2个疗程)对难治性患者诱导治疗效果更好。

推荐在激素治疗开始1~2周内进行治疗效果的影像学及血清学评价。一项韩国的前瞻性研究表明通过“2周激素试验性治疗”有助于确诊难以鉴别的AIP或胰腺癌患者。对于激素治疗效果较差的患者,必须审慎考虑胰腺癌的可能性。

当糖皮质激素单药不能控制疾病进展,或长期应用糖皮质激素,因药物毒性给患者带来较高风险时,可行利妥昔单抗单药诱导治疗。但是,除利妥昔单抗外,硫嘌呤类等其他免疫调节剂单药治疗效果较差。早期有研究报道在复发患者中使用硫嘌呤类(硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤)和吗替麦考酚酯等免疫调节剂作为维持治疗可取得较高的缓解率,但在大样本量的研究中,激素和免疫调节剂联合方案对比激素单药治疗(无维持治疗),二者无病生存期相似。存在激素使用禁忌证的患者优先推荐利妥昔单抗替代治疗,当利妥昔单抗无效时,也可应用其他激素替代药物如免疫抑制剂。

2.3 CQ-3. 梗阻性黄疸患者治疗前是否需要胆道引流?

2.3.1 共识

(1) 胆道引流有助于预防胆道感染,同时可刷取脱落细胞以鉴别诊断IgG4-SC和胆道恶性疾病(B)。

(2) 对于无感染迹象的轻症黄疸患者,激素单药治疗安全,无需留置胆道支架(B)。

2.3.2 评述 日本临床指南推荐梗阻性黄疸患者行胆道引流同时做组织或细胞学检测。但另有国际多中心研究表明,部分黄疸患者并不需要留置胆道支架(71%的1型患者和77%的2型患者)。日本的研究中,合并梗阻性黄疸的AIP患者初始即单用激素治疗[泼尼松龙(0.60 ± 0.12) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$],与胆道引流和激素治疗联用[泼尼松龙(0.60 ± 0.17) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]者比较并无显著差异。部分无感染迹象的轻症黄疸患者,激素单药治疗安全,无需留置胆道支架。

2.4 CQ-4. 诱导缓解的激素最小初始剂量是多少?

2.4.1 共识

(1) 泼尼松龙初始治疗的剂量为 $0.6 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (A)。

(2) 通常诱导治疗所必需的最小剂量为 20 mg/d (B)。

2.4.2 评述 日本AIP共识、国际AIP及IgG4-RD共识均推荐泼尼松龙诱导治疗的起始口服剂量为 $0.6 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,服用2~4周后逐渐减量。

大剂量糖皮质激素(约 $30 \sim 40 \text{ mg/d}$)诱导治疗方案相对于常规方案更加快速和直接。泼尼松龙低于 20 mg/d 诱导缓解率已很有限,因此诱导治疗所必需的最小剂量为 20 mg/d 。

2.5 CQ-5. 类固醇激素如何减量?

2.5.1 共识

(1) 每间隔1~2周减量 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$,直到减为 20 mg/d ,之后每2周减量 5 mg (B)。

(2) 另一方案为 40 mg/d 连服4周,之后每周减量 5 mg 直至停药(B)。

(3) 诱导治疗的总疗程通常应持续12周(A)。

(4) 不推荐极短期(< 4 周)应用高剂量(激素 $\geq 20 \text{ mg/d}$)类固醇激素诱导治疗(C)。

2.5.2 评述 激素减量方案在不同研究中不尽相同,日本专家共识推荐起始剂量维持2~4周后开始减量,基于患者临床表现、生化指标(如肝酶、IgG或IgG4水平)以及影像学检查(超声、CT、磁共振胰胆管造影、经内镜逆行胰胆管造影等)的变化情况,每1~2周减量 5 mg ,过程需超过2~3个月。许多专家通常选择每1~2周减量 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$,直到减为 20 mg/d ,之后每2周减量 5 mg 。

另一方案为 40 mg/d 连服4周,之后每周减量 5 mg 直至停药。诱导治疗的总疗程一般应持续12周,并不推荐过于短期的(< 4 周)高剂量(激素 $\geq 20 \text{ mg/d}$)类固醇激素诱导治疗。诱导治疗的目的在于实现快速缓解病况的同时尽可能避免激素副作用。因此,基于患者不同的疾病状况,激素治疗应及时中止。

2.6 CQ-6. 维持治疗是否有助于预防AIP复发?

2.6.1 共识

(1) 2型患者和具有较低疾病活动度的AIP 1型患者不需要维持治疗(C)。

(2) 在诱导治疗成功后,部分AIP 1型患者使用低剂量糖皮质激素或者激素替代药物维持治疗可能获益(B)。

2.6.2 评述 虽然无高级别证据,部分患者在诱导治疗成功后确实可从维持治疗中获益。维持治疗药物包括低剂量的糖皮质激素或任何激素替代药物,如免疫抑制药物或者利妥昔单抗等。主要来源于日本

(维持治疗组和对照组的复发率分别为23%和34%, $P < 0.05$)及韩国(对照组33%的复发率)等亚洲国家的数据表明,诱导治疗后类固醇激素单药维持治疗对于预防复发有效。日本的一项多中心回顾性研究($n = 459$)表明,有82%的AIP患者在激素诱导治疗后接受2.5~7.5 mg/d的激素单药维持治疗。国际多中心回顾性研究提示,大部分AIP复发患者出现在激素治疗中断以后(67%),而在激素减量过程(15%)以及激素维持治疗过程(18%)中复发的比例较低。除了回顾性研究外,日本最近的一项多中心前瞻性研究表明缓解后激素维持治疗有益。

维持治疗的持续时间目前仍有争议,许多日本专家推荐2.5~7.5 mg/d的小剂量糖皮质激素维持治疗至少3年,当患者影像学或血清学改善时再考虑停药。

对某些疾病活动度较低的患者,譬如只表现为节段性或局限性的胰腺受累而未累及其他器官,或者激素治疗反应迅速,影像学显示病灶能完全缓解,血清IgG/IgG4水平恢复正常,激素可以在3个月内逐渐减停且不需要激素维持治疗。而对于AIP 1型患者治疗后仍表现出胰腺弥漫性肿大、影像学显示病灶缓解延迟、血清IgG4持续高水平(> 2 倍正常值上限),或治疗前至少累及2个胰腺外器官(≥ 2)或伴有近端胆管受累的IgG4-SC,推荐使用低剂量激素、免疫调节剂、或者利妥昔单抗等长期维持治疗。部分患者诱导治疗成功,停用激素后不再复发,但同时也有一些患者在激素减量过程中复发或者需要相对更高剂量的激素维持治疗。因此,监测诱导治疗期间的疾病活动度,对于判断维持治疗的指征非常重要。

2.7 CQ-7. 是否可以预测哪些患者会复发?

2.7.1 共识

(1) 对于复发的危险因素仍不明确。

(2) 如下为可能复发的征象:

- ① 治疗前血清IgG4水平很高(如 > 4 倍正常值上限);
- ② 激素治疗后血清IgG4水平持续高位;
- ③ 胰腺弥漫性肿大;
- ④ 近端胆管受累的IgG4-SC;
- ⑤ 多个器官受累(≥ 2 个器官)(B)。

2.7.2 评述 依据日本的一项多中心研究,99例复发患者中56%在激素治疗开始后1年内复发,76%在2年内复发,92%在3年内复发。另一项国际多中

心研究中,978例患者中302例(31%)1型患者至少经历1次疾病复发,而只有8例(9%)2型患者复发。大部分AIP患者复发发生在激素治疗中断以后(67%),而在激素减量过程(15%)以及激素维持治疗过程(18%)中复发者相对较少。1型患者复发部位多见于胆道系统或胰腺,而2型患者复发部位局限于胰腺。

大部分复发危险因素至今仍不明确,需要进一步研究。既往存在复发病史似乎是未来再次发病的高危因素。日本的多中心回顾性研究表明,激素治疗后血清IgG4水平居高不下、胰腺弥漫性肿大、疾病累及其他器官或诊断时即伴有梗阻性黄疸的硬化性胆管炎是AIP复发的高危因素。虽然日本的研究提示激素治疗后血清IgG4水平居高不下预示较高的复发率(30%,而IgG4水平正常的患者仅10%)。然而国际研究却表明,激素治疗后IgG4水平仍异常者和治疗后IgG4水平正常者比较(复发率分别为32.7%与31.4%, $P = 0.77$),以及在发病时胰腺实质弥漫性肿大(42/440, 32.3%)或者局限性肿大的患者之间比较(92/285, 32.3%, $P = 0.99$)2组患者复发率相似。然而96/171(56.1%)伴有IgG4-SC的患者至少经历过1次复发,而只有142/551(25.7%)的患者(不伴有IgG4-SC)有过复发病史($P < 0.001$)。韩国的一项研究同样证实复发的IgG4-SC患者更可能会出现胰腺外器官受累、多发性胆管受累狭窄、胆管壁增厚等异常表现,并且伴发AIP的概率增高($P \leq 0.016$)。由此,伴有近端胆管受累的IgG4-SC可能为复发的危险因素。此外,37/54(69%)的复发患者在复发前表现出血清IgG4水平重新升高,在诊断AIP和IgG4-SC时,更高水平的IgG4具有更好的诊断灵敏度。除了血清IgG4水平之外,也有报道称循环免疫复合物也是早期预测复发的因素。

2.8 CQ-8. 如何治疗复发患者?

2.8.1 共识

(1) 目前治疗复发患者尚无金标准,以类固醇激素以及激素替代药物如免疫调节剂或利妥昔单抗治疗为主(B)。

2.8.2 评述 在激素诱导治疗后,激素替代药物(免疫调节剂或者利妥昔单抗)也可用于维持治疗。免疫调节药物可被用于反复复发或者激素耐药的AIP患者。免疫调节药物在西方的应用比亚洲国家更为普遍。

2.8.3 类固醇激素 日本AIP指南推荐对于激素初

治缓解后复发的患者,仍建议使用甚至加量使用激素。多数 AIP 复发患者,应用同初始治疗剂量相同的激素可诱导缓解,但减量过程需更加缓慢。

2.8.4 激素替代药物 免疫调节剂以及利妥昔单抗(抗 CD20 抗体)都被用作激素替代药物。不同于利妥昔单抗,免疫调节剂在单独用于复发患者时效果并不明显。目前研究最为深入的免疫调节剂是硫嘌呤类药物(硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤)、吗替麦考酚酯和甲氨蝶呤。硫嘌呤类药物和吗替麦考酚酯在疾病缓解期激素逐渐减量时,需和激素重叠使用 6~8 周。一项国际回顾性研究证实 85%(56/68)的复发患者在加用硫嘌呤类药物后诱导治疗成功,在随访中有 86% 加用免疫调节剂的患者获得缓解。因此应用免疫调节剂作为难治性病例的二线治疗方案变得更加重要,但是应用时应慎重考虑到这些药物的严重副作用。

利妥昔单抗已经成功应用于治疗各类 IgG4-RD,包括因耐药或严重的副作用不能继续使用激素和免疫调节剂的 1 型 AIP 患者。利妥昔单抗在疾病处于活动期时仍可单独应用。但因利妥昔单抗起效较慢,合并黄疸患者有必要先行激素治疗 4~6 周。

日本研究者已经报道免疫调节剂在难治性患者或者存在激素使用禁忌证患者中的应用经验,但因医保政策的限制病例数较少。试验数据表明环孢素 A 和雷帕霉素作为激素替代药物有可能比硫嘌呤类药物更加有效。存在 HBV 潜伏感染的患者中,HBV 病毒有可能因为利妥昔单抗、免疫调节剂、类固醇激素等免疫抑制药物的应用重新激活。抗体或者核心抗体阳性但表面抗原阴性的患者,在应用免疫抑制剂期间应注意监测 HBV DNA 水平。

2.9 CQ-9. 手术治疗是否有效?

2.9.1 共识

(1) 推荐以激素或者激素替代药物初始治疗,但手术有助于治疗某些难治性患者(B)。

2.9.2 评述 对于 IgG4-RD 所累及的器官,譬如高度纤维化的眼眶假性肿瘤,如尚有手术机会,可行减瘤手术。亦有部分研究显示难治性患者接受姑息性胰腺切除或者短路手术可成功获得临床缓解,同时极少复发。尽管药物治疗优先于外科干预,但在药物治疗反应较差时外科干预可作为备选,譬如持续不缓解的梗阻性黄疸,有必要行胆管支架置入。

2.9.3 诊疗程序 如图 1 所示,专家组针对治疗流程已经达成国际性共识。此流程基于全球专家们的共同意见,向国际范围推荐 AIP 的标准治疗方案,在实际应用中可根据当地经验选择。

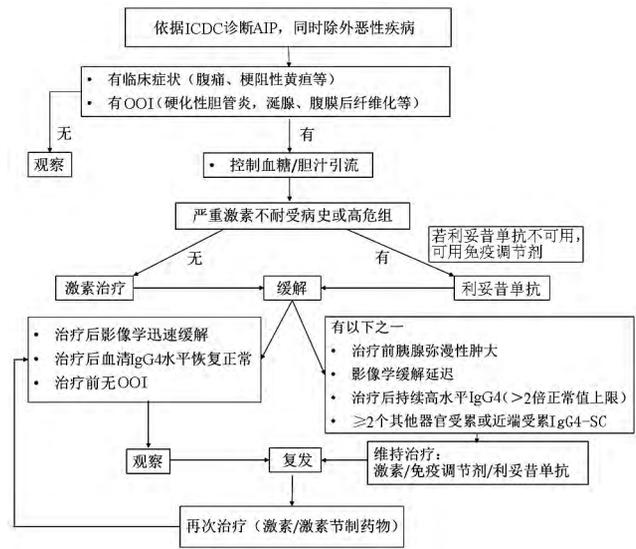


图 1 AIP 治疗流程 ICDC: AIP 诊断标准国际共识

[本文首次发表于 Pancreatology, 2017, 17(1): 1-6]

引证本文: ZHAO XD, MA YS, YANG YM. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis (2016) [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(4): 623-627. (in Chinese) 赵旭东, 马永菽, 杨尹默. 2016 年国际胰腺病协会共识: 自身免疫性胰腺炎的治疗 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4): 623-627.

(本文编辑: 邢翔宇)