

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250230

## 自身免疫性胰腺炎合并胰腺外分泌功能不全的研究进展

敖翔, 刘辰晓, 张贤达, 冉桃菁, 周春华, 邹多武

上海交通大学医学院附属瑞金医院消化科/消化内镜中心, 上海 200025

通信作者: 邹多武, zdw\_pi@126.com (ORCID: 0000-0002-2461-5304)

**摘要:** 自身免疫性胰腺炎(AIP)是一种特殊类型的慢性胰腺炎,会导致患者胰腺外分泌功能出现异常。AIP合并胰腺外分泌功能不全的发病机制复杂,相关研究较少,导致对这类患者的临床认识不足。本文介绍了AIP的流行病学,简单描述了AIP导致胰腺外分泌功能不全的发病机制,归纳总结了胰腺外分泌功能的各种检测方法、营养评估、生活管理及药物治疗等方面的内容。以期加强对AIP合并胰腺外分泌功能不全的认识,并提高胰腺外分泌功能不全的临床诊治水平。

**关键词:** 自身免疫性胰腺炎; 胰腺外分泌功能不全; 营养疗法; 药物疗法

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(82270667)

### Research advances in autoimmune pancreatitis with pancreatic exocrine insufficiency

AO Xiang, LIU Chenxiao, ZHANG Xianda, RAN Taojing, ZHOU Chunhua, ZOU Duowu

Department of Gastroenterology/Center of Digestive Endoscopy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZOU Duowu, zdw\_pi@126.com (ORCID: 0000-0002-2461-5304)

**Abstract:** Autoimmune pancreatitis is a special type of chronic pancreatitis that can lead to abnormal pancreatic exocrine function in patients. Autoimmune pancreatitis comorbid with pancreatic exocrine insufficiency has a complex pathogenesis, and there is limited research on this topic, leading to the lack of understanding of such patients in clinical practice. This article introduces the epidemiology of autoimmune pancreatitis, briefly describes the pathogenesis of pancreatic exocrine insufficiency caused by autoimmune pancreatitis, and summarizes the various detection methods for pancreatic exocrine function, nutritional assessments, lifestyle management, and drug therapy, in order to strengthen the understanding of autoimmune pancreatitis comorbid with pancreatic exocrine insufficiency and improve the clinical diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency.

**Key words:** Autoimmune Pancreatitis; Exocrine Pancreatic Insufficiency; Nutrition Therapy; Drug Therapy

**Research funding:** General Project of National Natural Science Foundation of China (82270667)

自身免疫性胰腺炎(AIP)是一种特殊类型的慢性胰腺炎,目前根据组织病理学,AIP可分为Ⅰ型和Ⅱ型两种亚型。Ⅰ型又被称为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP),属于IgG4-相关性疾病累及胰腺的表现;Ⅱ型则被称为特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct centric pancreatitis, ICDP)。部分AIP患者会出现胰腺内、外分泌功能不全,临床表现为糖尿病、反复或持续性的腹痛、腹胀和消化不良、腹泻<sup>[1]</sup>。胰腺

外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)是指胰腺外分泌部实质功能减退和胰管结构的改变引起胰酶分泌异常,从而出现营养消化吸收不良、身体质量减轻、营养素缺乏等多种症状。PEI的临床症状缺乏特异性,轻度PEI仅表现为腹胀或腹痛,重度PEI则表现出脂肪泻、多种营养不良以及营养相关并发症(骨质疏松、少肌症等)<sup>[2]</sup>。此外,有研究提示PEI是慢性胰腺炎患者死亡相关的独立危险因素<sup>[3]</sup>,但目前对AIP合并

PEI的临床和基础研究较少。本文从流行病学、发病机制、检测手段、治疗等多方面对现有研究进行综述,以提高对AIP(主要围绕I型AIP)合并PEI的认识。

## 1 流行病学

我国一项研究显示,I型AIP好发于中老年男性,男女比例约为3.5:1,平均发病年龄为(57±15)岁,患者常见症状为黄疸、腹痛<sup>[4]</sup>。II型AIP在我国较少见,缺乏相关的流行病学数据。国外一项有关AIP两个亚型的研究显示,ICDP发病更早,腹痛与急性胰腺炎较LPSP常见,而梗阻性黄疸发病率低于LPSP<sup>[5]</sup>。据报道,34%~82%的患者在诊断AIP时合并PEI<sup>[6-9]</sup>。一项荟萃分析提示,约45%(95%CI:32.9%~57.4%, $I^2=97.4%$ )的AIP患者在诊断时合并PEI;在长期随访中,36%(95%CI:20.4%~52.0%, $I^2=96%$ )的AIP患者合并PEI<sup>[10]</sup>。2015年的一项多因素回归分析显示,AIP患者发生PEI的唯一危险因素为年龄较大<sup>[9]</sup>。

## 2 AIP合并PEI的机制

AIP导致的PEI与慢性胰腺炎引起的PEI在病程进展方面存在较大区别。AIP新发PEI的患者,胰腺组织病理上可见导管周围大量淋巴细胞和浆细胞浸润合并席纹状纤维化,胰管基膜仍保持基本完整,胰腺导管上皮细胞未见明显损伤,但腺泡细胞损伤明显,数量减少80%~95%,而慢性胰腺炎中胰腺腺泡组织仅减少到正常胰腺的40%~60%,胰管基底膜则被显著破坏<sup>[11]</sup>。这些胰腺病理学差异导致了PEI临床进程的不同:AIP导致的PEI最先表现为胰液分泌体积和胰酶含量减少,而不是胰腺导管上皮细胞分泌的碳酸氢盐含量减少;在疾病进展后期才逐渐出现碳酸氢盐的分泌减少,这与慢性胰腺炎因为导管上皮细胞受损而首先出现碳酸氢盐分泌减少、胰酶含量仍正常形成鲜明对比<sup>[12]</sup>。

目前AIP的发病机制尚不明确,可能是遗传、感染、免疫等多种因素共同参与<sup>[13]</sup>。关于AIP引起PEI的机制也并不明了,目前认为可能与胰腺腺泡萎缩、胰腺导管上皮细胞破坏、导管狭窄等多种病理改变有关<sup>[12]</sup>。

2.1 AIP通过促进胰腺腺泡细胞凋亡减少胰酶产生 一项研究在AIP组织胰腺腺泡细胞中发现了表达Caspase-3的凋亡小体,提示AIP中腺泡细胞的死亡主要通过细胞凋亡来实现<sup>[11]</sup>。AIP患者胰腺组织病理学早期表现为导管周围区域CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润,随着炎症进展,胰腺腺泡细胞之间可见大量的巨噬细胞及成纤维细胞分布<sup>[14]</sup>。同时,有研究发现在AIP患者体内存在针对胰蛋

白酶原(PRSS1和PRSS2)和胰蛋白酶抑制剂(PSTI)的自身抗体;另外,针对特定的腺泡蛋白—泛素亚单位(UBR2)的自身抗体也在AIP患者体内被发现<sup>[11,15]</sup>。这些针对胰腺腺泡细胞成分的自身抗体促进了胰腺腺泡细胞的凋亡,最终导致腺泡区域被层状纤维组织取代,胰腺腺泡细胞数量显著减少。

2.2 AIP通过影响胰腺导管细胞功能减少碳酸氢盐分泌 胰腺导管细胞分泌导管液和碳酸氢盐受到囊性纤维化跨膜电导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的控制。CFTR是一种受环磷酸腺苷调节的氯通道,正常情况下仅表达在胰管细胞的顶端膜上。它会通过影响导管上皮Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>转运体和HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>的跨膜直接渗透作用,促进碳酸氢盐的分泌<sup>[16-17]</sup>。但是,在AIP患者中,大量的CFTR被错误地定位在了细胞质中,胰管顶端膜上的CFTR较正常人大幅减少<sup>[18]</sup>。这种改变可能使CFTR无法发挥功能,导致胰腺导管细胞分泌碳酸氢盐功能下降。

2.3 AIP导致胰管狭窄影响胰液的排出 胰腺分泌的胰液发挥消化作用需要通过胰液分泌到肠腔内来实现。在AIP患者胰腺外分泌功能的多变量分析中,发现胰头部炎症病变与较高的PEI患病率和较低的粪便弹性蛋白酶-1(FE-1)水平存在显著相关<sup>[19]</sup>。同时,AIP患者多会出现胰管狭窄,在影像学上表现为单节段型狭窄或多节段型狭窄<sup>[20]</sup>。AIP患者胰头部的炎症肿胀和胰管的狭窄可能影响胰液排出至肠腔,加剧PEI的发生(图1)。

## 3 AIP合并PEI的检测手段

胰腺外分泌功能的检测手段有很多,包括直接测量法和间接测量法。直接测量法指操作者直接收集并定量测定胰腺十二指肠液分泌量、碳酸氢盐浓度及胰酶含量。常见的操作方法是给患者注射胰泌素及促胰酶素这些促胰腺分泌物之后,通过放置的Dreiling管抽吸,收集患者1小时内的十二指肠液,随后分析十二指肠液量、碳酸氢盐浓度及胰酶含量<sup>[21]</sup>。该方法具有很高的特异性及敏感性<sup>[22]</sup>,可以分别测出胰腺腺泡细胞和导管细胞分泌功能,从而明确导致胰腺外分泌功能障碍的具体受损细胞类型。但该方法需要留置导管的时间较长,患者往往较痛苦,已基本不用于临床检测筛查。

随着影像学技术的发展,研发出了无创的半定量直接检测法——使用胰泌素增强的磁共振胰胆管成像和胰泌素刺激下的磁共振弥散加权成像技术<sup>[23-24]</sup>。上述两种方法在检测前给患者注射胰泌素刺激胰腺分泌后,通过MRI技术来衡量胰液分泌量,其优势在于无创,但

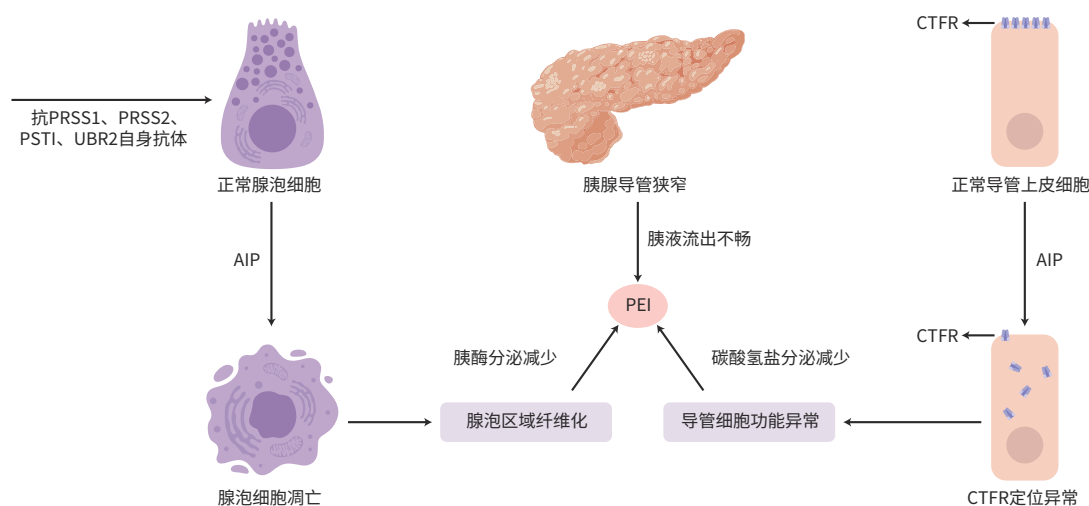


图1 AIP导致PEI的机制

Figure 1 Mechanism of pancreatic exocrine insufficiency in autoimmune pancreatitis

仅能进行半定量分级评估,可用于AIP患者治疗前后外分泌功能的动态评估。

另一种为间接测量法,通过检测胰酶消化代谢产物的量,或者粪便中的胰酶含量来评估胰腺外分泌功能。包括苯甲酰酪氨酸-对氨基苯甲酸试验(BT-PABA)、粪便脂肪定量检测、呼气试验、粪弹性蛋白酶1检测等。早期采用的间接测量法为BT-PABA,但该方法准确性较低,目前已不再被应用<sup>[25]</sup>。粪便脂肪定量检测目前被认为是比较准确的评估胰腺外分泌功能方法<sup>[26]</sup>,该方法需要患者连续5天摄入已知脂肪含量的饮食,并在最后3天收集粪便进行脂肪测量<sup>[27]</sup>。该检测方法通常需住院进行并需要营养科同步配合,过于繁琐且耗时过长,已经很少进行。呼气试验包括<sup>13</sup>C呼气试验、H<sub>2</sub>呼气试验等。<sup>13</sup>C标记实验常用的是<sup>13</sup>C-标记的混合甘油三酯(<sup>13</sup>C-MTG)。摄入的<sup>13</sup>C-MTG会通过胰腺分泌的脂肪酶消化,最终被氧化为<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>呼出,<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>的浓度被认为与脂肪酶分泌量相关<sup>[28]</sup>。但<sup>13</sup>C呼吸测试需要提前禁食12小时,摄入含有<sup>13</sup>C的标准餐后每15分钟采集1次,采集时长共6小时<sup>[29]</sup>,对于部分患者来说难以耐受。H<sub>2</sub>呼气试验的原理是H<sub>2</sub>由肠道中未被吸收的碳水化合物通过肠道细菌的氢化酶降解和代谢产生,扩散到血流中,并可在呼出的气体中检测<sup>[30]</sup>。部分研究发现呼气H<sub>2</sub>浓度与患者胰管狭窄程度或患者PEI相关<sup>[30-32]</sup>,但H<sub>2</sub>呼气试验评估胰腺外分泌功能的准确性还会受到功能性胃肠病、小肠细菌过度生长等其他多种因素的干扰,目前这方面研究不多,尚未被广泛应用。现在最常用的检测方法是利用FE-1评估胰腺外分泌功能。FE-1是胰液中的一种酶,在通过胃肠道时高度稳定,可以使用酶联免疫吸附

法测定粪便样本中的FE-1浓度<sup>[26]</sup>。FE-1测试的局限性在于其对轻度PEI不敏感。粪便中FE-1<200 μg/g被认为存在异常,但当FE-1<100 μg/g时诊断PEI才较为可靠;如果FE-1位于100~200 μg/g,需要结合临床症状以及其他结果进行判断<sup>[27]</sup>,该检测方法的不足在于只能反映胰酶含量,无法评估胰腺导管细胞的分泌功能。

#### 4 AIP合并PEI的营养评估与生活管理

有研究表明,合并PEI的AIP患者出现微量营养素缺乏的比例约为无PEI患者的5倍<sup>[33]</sup>。对于AIP患者,除检测胰腺外分泌功能外,还应定期对患者进行营养状况评估,从而明确PEI对患者产生的不良影响。由于FE-1检测对于PEI早期诊断不敏感,对患者进行充分的营养评估有助于早期发现PEI或作为PEI诊断的辅助证据。患者应每年评估身高、体质量、肌肉质量和体质量指数,检测脂溶性维生素(维生素A、D、E)、血清锌、血清镁、白蛋白、前白蛋白及视黄醇结合蛋白等<sup>[27,34-35]</sup>。据报道,16%的AIP患者存在维生素D缺乏,25%的AIP患者存在锌缺乏<sup>[33]</sup>。目前,AIP合并PEI患者的生活管理缺乏相关指南,可参照慢性胰腺炎合并PEI生活管理进行。患者应戒烟、禁酒,采取少食多餐的方式补充身体所需的营养<sup>[34]</sup>。有必要限制脂肪摄入,但患者应避免摄入极低脂肪饮食,推荐摄入低-中等脂肪含量饮食,避免影响胰酶辅助疗法的疗效和营养不良<sup>[24,36-37]</sup>。膳食纤维可以抑制脂肪酶功能,不建议患者进食高膳食纤维饮食<sup>[36]</sup>。对于生活管理后营养状况仍然不佳的患者,可以针对性地口服营养素补充剂辅助治疗。



## 5 AIP合并PEI的药物治疗

针对PEI,首选的治疗方法为胰酶替代疗法(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)<sup>[34]</sup>。PERT通过在进食期间补充胰酶制剂,从而弥补自身分泌胰酶的不足,促进营养物质的消化,改善消化不良及营养不良<sup>[38]</sup>。国内外多部指南都推荐患者一旦确诊PEI,应该立刻开始PERT治疗<sup>[34,39-40]</sup>。我国目前常用的PERT药物包括胰酶肠溶胶囊、米曲菌胰酶片等<sup>[34]</sup>。胶囊应该随餐服用,而不是于饭前或饭后服用,从而获得最大疗效<sup>[27,41]</sup>。胰酶补充制剂的用量目前均通过其脂肪酶含量来进行计算。目前PERT在AIP中的最佳剂量尚无相关的临床研究,只能参考慢性胰腺炎的使用剂量。我国推荐成人初始剂量为25 000~40 000 IU脂肪酶/餐(40 000 IU/正餐,20 000 IU/小食)<sup>[34]</sup>。如果消化不良的症状仍然存在,可增加PERT剂量或加用质子泵抑制剂<sup>[40]</sup>。肠内pH值低会加速脂肪酶失活分解,影响PERT的疗效,在慢性胰腺炎合并PEI中,胰腺分泌碳酸氢盐减少,加用质子泵抑制剂,可以通过升高十二指肠pH提高PERT疗效<sup>[42]</sup>。而在AIP合并PEI患者中,胰酶分泌减少早于碳酸氢盐分泌减少,只有在炎症后期才会出现碳酸氢盐分泌受损情况。故对于AIP患者,PERT是否需要加用质子泵抑制剂、何时加用质子泵抑制剂仍需进一步研究。

目前,糖皮质激素是公认的AIP的标准治疗方法。经过规范的糖皮质激素治疗后,几乎所有患者在症状、血清学以及胰腺影像学上均有缓解<sup>[43]</sup>。如果激素治疗效果不佳,可以选择改用或联合使用免疫调节剂。Nishino等<sup>[44]</sup>研究发现,经过规范的糖皮质激素治疗,患者主胰管的不规则变窄可改善到基本正常,同时在治疗期间,37%的患者胰腺外分泌功能出现好转。另一研究也显示,经过糖皮质激素治疗,所有患者的粪便FE-1水平均出现上升<sup>[8]</sup>。糖皮质激素通过抑制病变胰腺内淋巴细胞以及巨噬细胞释放细胞因子,抑制胰腺纤维化进程,同时胰腺浸润的淋巴细胞以及成纤维细胞的减少会减轻胰管的狭窄程度,促进胰液的流出,一定程度上可以改善胰腺外分泌功能障碍。Yamaguchi等<sup>[45-46]</sup>通过经胆管注入油酸或牛黄胆酸钠建立不可逆性或可逆性胰腺炎动物模型,发现胰腺的再生取决于胰腺导管,尤其是胰腺导管基膜的损伤程度。如前文所述,AIP引起的胰腺外分泌功能障碍早期胰腺导管基膜并未看见明显的破坏。糖皮质激素通过减少巨噬细胞、淋巴细胞对导管上皮细胞以及导管基膜的破坏,为胰腺自我再生修复提供良好条件。但同时也有部分研究提示接受激素治疗

的患者胰腺外分泌功能并无明显改善<sup>[9,47]</sup>。关于激素治疗对于AIP合并PEI是否有效还需要更多的临床研究证实。随着对于AIP研究的深入,硫唑嘌呤、霉酚酸酯及利妥昔单抗等药物都显示有利于疾病的维持期治疗<sup>[48-49]</sup>,但这些药物对于AIP患者外分泌功能的影响尚缺乏相应研究。

## 6 现状与展望

综上所述,AIP合并的PEI会严重影响患者的生活质量及健康状况,已逐步受到关注。PEI尚无单一的诊断标准,需要结合患者的病史、临床症状、营养状态及相关检测结果综合评估。目前,最常使用的实验室检测方法是粪便FE-1浓度检测。PERT是AIP合并PEI的首选治疗方法,目前认为糖皮质激素能够减轻胰腺的炎症状态,有助于改善胰腺外分泌功能。对于AIP合并PEI的诊断和治疗仍存在胰腺外分泌功能检测手段有限、早期识别较为困难、治疗模式较为单一等问题,相关研究也存在样本量较少、随访时间不足等情况,期待未来有更多的研究为AIP合并PEI的诊疗提供指导。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 敖翔负责设计论文框架,起草论文,绘制图表;刘辰晓、张贤达、冉桃菁、周春华、邹多武负责论文修改;敖翔、周春华负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

## 参考文献:

- [1] KLEEFF J, WHITCOMB DC, SHIMOSEGAWA T, et al. Chronic pancreatitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60.
- [2] ENRIQUE DOMINGUEZ-MUÑOZ J. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(5): 349-354. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000459.
- [3] de la IGLESIA-GARCIA D, VALLEJO-SENRA N, IGLESIAS-GARCIA J, et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 52(8): e63-e72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000917.
- [4] LAI YM, WU D, YANG H, et al. Epidemiology and clinical characteristics of type 1 autoimmune pancreatitis[J]. Basic Clin Med, 2017, 37(11): 1607-1610. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2017.11.019. 赖雅敏, 吴东, 杨红, 等. 1型自身免疫性胰腺炎的流行病学及临床特点[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(11): 1607-1610. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2017.11.019.
- [5] 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. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15.
- [6] MAIRE F, LE BALEUR Y, REBOURS V, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(1): 151-156. DOI: 10.1038/ajg.2010.314.
- [7] HUGGETT MT, CULVER EL, KUMAR M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated

- with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10): 1675-1683. DOI: 10.1038/ajg.2014.223.
- [8] FRULLONI L, SCATTOLINI C, KATSOTOURCHI AM, et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment[J]. *Pancreatol*, 2010, 10(2-3): 129-133. DOI: 10.1159/000265945.
- [9] BUIJS J, CAHEN DL, van HEERDE MJ, et al. The long-term impact of autoimmune pancreatitis on pancreatic function, quality of life, and life expectancy[J]. *Pancreas*, 2015, 44(7): 1065-1071. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000451.
- [10] LANZILLOTTA M, TACCELLI M, FALCONI M, et al. Incidence of endocrine and exocrine insufficiency in patients with autoimmune pancreatitis at diagnosis and after treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 100: 83-93. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.03.014.
- [11] LÖHR JM, FAISSNER R, KOCZAN D, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: Gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 2060-2071. DOI: 10.1038/ajg.2010.141.
- [12] ITO T, KAWABE K, ARITA Y, et al. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2007, 34(2): 254-259. DOI: 10.1097/01.mpa.0000250127.18908.38.
- [13] NISTA EC, de LUCIA SS, MANILLA V, et al. Autoimmune pancreatitis: From pathogenesis to treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12667. DOI: 10.3390/ijms232012667.
- [14] DETLEFSEN S, SIPOS B, ZHAO JB, et al. Autoimmune pancreatitis: Expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(7): 986-995. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815d2583.
- [15] FRULLONI L, LUNARDI C, SIMONE R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(22): 2135-2142. DOI: 10.1056/NEJMoa0903068.
- [16] SHCHEYNIKOV N, KIM KH, KIM KM, et al. Dynamic control of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> selectivity by external Cl<sup>-</sup> [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(21): 21857-21865. DOI: 10.1074/jbc.M313323200.
- [17] ISHIGURO H, STEWARD MC, NARUSE S, et al. CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells[J]. *J Gen Physiol*, 2009, 133(3): 315-326. DOI: 10.1085/jgp.200810122.
- [18] KO SBH, MIZUNO N, YATABE Y, et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1988-1996. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.001.
- [19] de PRETIS N, MARTINELLI L, PALMERI E, et al. The effect of steroid therapy on pancreatic exocrine function in autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2024, 24(4): 538-544. DOI: 10.1016/j.pan.2024.04.006.
- [20] ZHANG BB, JIN EH. MRCP features of pancreatic duct lesions in autoimmune pancreatitis[J]. *Chin J Med Imag Technol*, 2017, 33(2): 232-236. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201608151.
- 张斌斌, 靳二虎. 自身免疫性胰腺炎胰管病变的MRCP特征[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(2): 232-236. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201608151.
- [21] ZUO L, YANG DJ, LU HM. Clinical application of pancreatic exocrine function tests[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(4): 956-960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.044.
- 左林, 杨都江, 陆慧敏. 胰腺外分泌功能检测方法的临床应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4): 956-960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.044.
- [22] LIN JH, HU LH, LIAO Z, et al. Diagnosis and treatment status and progress of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis[J]. *Chin J Pancreatol*, 2015, 15(6): 420-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2015.06.018.
- 林金欢, 胡良峰, 廖专, 等. 慢性胰腺炎胰腺外分泌功能不全的诊治现状与进展[J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(6): 420-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2015.06.018.
- [23] CHAMOKOVA B, BASTATI N, POETTER-LANG S, et al. The clinical value of secretin-enhanced MRCP in the functional and morphological assessment of pancreatic diseases[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1084): 20170677. DOI: 10.1259/bjr.20170677.
- [24] MERKLE EM, BAILLIE J. Exocrine pancreatic function: Evaluation with MR imaging before and after secretin stimulation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(1): 137-138. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00400.x.
- [25] OCHI K, MIZUSHIMA T, HARADA H, et al. Chronic pancreatitis: Functional testing[J]. *Pancreas*, 1998, 16(3): 343-348. DOI: 10.1097/00006676-199804000-00022.
- [26] LINDKVIST B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7258-7266. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.
- [27] WHITCOMB DC, BUCHNER AM, FORSMARK CE. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: Expert review[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(5): 1292-1301. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
- [28] POWELL-BRETT S, HALL L, EDWARDS M, et al. A systematic review and meta-analysis of the accuracy and methodology of the <sup>13</sup>C mixed triglyceride breath test for the evaluation of pancreatic function[J]. *Pancreatol*, 2023, 23(3): 283-293. DOI: 10.1016/j.pan.2023.02.004.
- [29] ENRIQUE DOMÍNGUEZ-MUÑOZ J, NIETO L, VILARIÑO M, et al. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(2): 241-247. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000434.
- [30] SAKAI D, HIROOKA Y, KAWASHIMA H, et al. Increase in breath hydrogen concentration was correlated with the main pancreatic duct stenosis[J]. *J Breath Res*, 2018, 12(3): 036004. DOI: 10.1088/1752-7163/aaaf77.
- [31] VUJASINOVIC M, VALENTE R, DEL CHIARO M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 183. DOI: 10.3390/nu9030183.
- [32] UETSUKI K, KAWASHIMA H, OHNO E, et al. Measurement of fasting breath hydrogen concentration as a simple diagnostic method for pancreatic exocrine insufficiency[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 211. DOI: 10.1186/s12876-021-01776-8.
- [33] VUJASINOVIC M, NIKOLIC S, GORDON ACHOUR A, et al. Autoimmune pancreatitis and micronutrients[J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(10): 1375-1381. DOI: 10.1016/j.dld.2023.04.009.
- [34] Special Committee on Chronic Pancreatitis, Pancreatic Disease Specialized Committee, Chinese Medical Doctor Association. Standards for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (2018, Guangzhou) [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(2): 294-298. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.010.
- 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 胰腺外分泌功能不全诊治规范(2018, 广州) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2): 294-298. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.010.
- [35] LINDKVIST B, PHILLIPS ME, ENRIQUE DOMÍNGUEZ-MUÑOZ J. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(6): 589-597. DOI: 10.1016/j.pan.2015.07.001.
- [36] ENRIQUE DOMÍNGUEZ-MUÑOZ J, PHILLIPS M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(1): 95-106. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.09.004.
- [37] SHIMIZU K, ITO T, IRISAWA A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021[J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(10): 709-724. DOI: 10.1007/s00535-022-01911-6.
- [38] de la IGLESIA-GARCÍA D, HUANG W, SZATMARY P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1354-1355. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
- [39] ARVANITAKIS M, OCKENGA J, BEZMAREVIC M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 612-631. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.

- [40] NIKFARJAM M, WILSON JS, SMITH RC, et al. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency[J]. Med J Aust, 2017, 207(4): 161-165. DOI: 10.5694/mja16.00851.
- [41] DOMÍNGUEZ-MUÑOZ JE, IGLESIAS-GARCÍA J, IGLESIAS-REY M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: A randomized, three-way crossover study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(8): 993-1000. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x.
- [42] de-MADARIA E, ABAD-GONZÁLEZ A, APARICIO JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment)[J]. Pancreatol, 2013, 13(1): 18-28. DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.310.
- [43] KAMISAWA T, OKAMOTO A, WAKABAYASHI T, et al. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(5): 609-613. DOI: 10.1080/00365520701731263.
- [44] NISHINO T, TOKI F, OYAMA H, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy[J]. Intern Med, 2006, 45(8): 497-501. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1565.
- [45] YAMAGUCHI T, NAKAMURA H, KIHARA Y, et al. Long-term overexpression of membrane type-1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 in oleic acid-induced pancreatitis in rats[J]. Pancreas, 2002, 24(4): 348-356. DOI: 10.1097/00006676-200205000-00005.
- [46] YAMAGUCHI T, KIHARA Y, TAGUCHI M, et al. Persistent destruction of the basement membrane of the pancreatic duct contributes to progressive acinar atrophy in rats with experimentally induced pancreatitis[J]. Pancreas, 2005, 31(4): 365-372. DOI: 10.1097/01.mpa.0000179729.61457.e5.
- [47] NIKOLIC S, MAISONNEUVE P, DAHLMAN I, et al. Exocrine and endocrine insufficiency in autoimmune pancreatitis: A matter of treatment or time?[J]. J Clin Med, 2022, 11(13): 3724. DOI: 10.3390/jcm11133724.
- [48] NAGPAL SJS, SHARMA A, CHARI ST. Autoimmune pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(9): 1301. DOI: 10.1038/s41395-018-0146-0.
- [49] HART PA, TOPAZIAN MD, WITZIG TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience[J]. Gut, 2013, 62(11): 1607-1615. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886.

收稿日期: 2024-05-12; 录用日期: 2024-07-30

本文编辑: 刘晓红

引证本文: AO X, LIU CX, ZHANG XD, et al. Research advances in autoimmune pancreatitis with pancreatic exocrine insufficiency[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(2): 395-400.

敖翔, 刘辰晓, 张贤达, 等. 自身免疫性胰腺炎合并胰腺外分泌功能不全的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 395-400.

## · 国外期刊精品文章简介 ·

### *Liver International* | 代谢功能障碍相关脂肪性肝病、高危代谢功能障碍相关脂肪性肝炎和肝脏硬度增加与青年期肥胖相关, 减肥后无残留风险

尽管体质量减轻, 但肥胖仍会导致持续的代谢变化, 这可能会影响肝脏健康。本研究旨在探讨一般人群中青年期肥胖与代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)、高危脂肪性肝炎和肝脏硬度(LSM)之间的关联。

来自荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心的 van Kleef 等分析了 2017—2020 年 NHANES 的数据, 研究对象为年龄 >40 岁、BMI ≥ 18.5 且无心力衰竭的社区居民。通过问卷调查获得参与者 25 岁时的体质量, 并与当前体质量进行比较。评估受控衰减参数(CAP)和 LSM。调查肥胖状态变化与 MASLD 或高危代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)与 LSM 增加之间的关联, 并针对人口统计学和代谢健康进行了调整。

该队列由 4 580 名参与者组成(57% 体质量保持正常, 33% 增重, 2% 减重和 8% 保持肥胖)。与体质量保持正常相比, 保持肥胖( $OR=5.47, 95\%CI: 3.97 \sim 7.66$ )和增重( $OR=4.68, 95\%CI: 3.93 \sim 5.59$ )与 MASLD 密切相关, 而没有证明减重的风险增加( $OR=1.26, 95\%CI: 0.76 \sim 2.10$ )。证明了保持肥胖和增重与高危 MASH 和  $LSM \geq 8$  kPa 的类似关联。未发现减重的残余风险(MASH:  $OR=1.05, 95\%CI: 0.36 \sim 2.49$ ;  $LSM \geq 8$  kPa:  $OR=0.85, 95\%CI: 0.29 \sim 1.97$ )。敏感性分析(计算过去 10 年的肥胖变化, 并将体质量变化分为正常体质量、超重、肥胖)得出了一致的结果。

在 40~80 岁的普通人群中, 青年期肥胖是 MASLD、高危 MASH 和 LSM 增加的重要危险因素。减肥导致 MASLD、高危 MASH 和 LSM 增加的概率正常化。这些发现强调了预防和治疗青年期肥胖对维持肝脏健康的重要性。

摘译自 van KLEEF LA, PUSTJENS J, SAVAS M, et al. MASLD, At-Risk MASH and increased liver stiffness are associated with young adulthood obesity without residual risk after losing obesity[J]. Liver Int, 2024. DOI: 10.1111/liv.16169. [Epub ahead of print].

(吉林大学第一医院肝胆胰内科 许珉 辛桂杰 报道)