

· 专家论坛 ·

超声内镜在自身免疫性胰腺炎诊断中的应用

张晟瑜 杨爱明

中国医学科学院北京协和医院消化内科 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 杨爱明, Email: yangam2020@126.com



杨爱明, 教授、主任医师、博士研究生导师。北京协和医院消化内科主任, 北京协和医院消化内镜诊疗培训中心主任。中华医学会消化内镜学分会副主任委员, 中华医学会消化内镜学分会超声内镜学组组长, 中华医学会北京市消化内镜分会候任主任委员。《中华消化内镜杂志》副总编。国家卫生健康突出贡献中青年专家

【提要】 自身免疫性胰腺炎是一类特殊的慢性胰腺炎, 超声内镜在其诊断中有特殊作用。本文结合作者单位经验及近年发表文献, 从无创超声技术、细针穿刺活检及人工智能等方面, 探讨超声内镜在自身免疫性胰腺炎诊断中应用的新进展。

【关键词】 胰腺炎, 慢性; 自身免疫; 超声内镜; 细针穿刺活检; 人工智能

基金项目: 首都健康保障培育研究(Z181100001618013)

Application of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis

Zhang Shengyu, Yang Aiming

Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yang Aiming, Email: yangam2020@126.com

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一类特殊的慢性胰腺炎, 分两种亚型: 1 型 AIP 又称淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎(下文中 AIP 均指 1 型 AIP), 好发于老年男性, 为 IgG4 相关疾病累及胰腺所致, 典型病例多表现为胰腺弥漫肿胀、血清 IgG4 水平明显升高, 东亚人群多见此亚型; 2 型 AIP 又称特发性导管中心性胰腺炎, 为亚洲人群罕见^[1]。

临床常用的 AIP 诊断标准包括 Mayo 标准(HISORt 标准)和国际胰腺病学学会国际共识诊断标准(ICDC 标准)^[2-3]。无论何种诊断标准, 典型的影

像学表现(胰腺弥漫肿胀伴延迟强化, 胰周低密度包鞘)、血清学指标(IgG4 高于正常上限 2 倍)与常见器官受累(涎腺炎、腹膜后纤维化、肾脏受累、胆管炎等)常有助于诊断; 而组织学检查则有助于诊断不典型的 AIP 病例(如局灶型 AIP), 并在一定程度上排除胰腺恶性肿瘤, 尤其是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)。

作为诊断胆胰疾病的利器, 超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)可提供胰腺实质、胰管细节特征的更多信息, 在 AIP 诊断中有特殊作用。下面结合近年文献和本中心经验, 从不同方面展开阐述。

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220301-00097

收稿日期 2022-03-01 本文编辑 唐涌进

引用本文: 张晟瑜, 杨爱明. 超声内镜在自身免疫性胰腺炎诊断中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(8): 599-601. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220301-00097.



一、常规 EUS

AIP 的 EUS 特征可分为两类,一为典型 AIP 改变,二为符合慢性胰腺炎特征的改变。前者包括胰腺弥漫肿大、弥漫性低回声、胰周低回声包鞘、胆管壁均匀增厚(胆管炎)等;后者则包括点样/线样强回声、小叶化/蜂窝样改变、胰管壁回声增强等^[4]。

Zhang 等^[4]报道了本中心 AIP 病例的 EUS 特征:在 285 例 AIP 患者中,214 例表现为胰腺弥漫肿胀(弥漫型),71 例表现为胰腺局灶肿胀(局灶型);弥漫型病例更多出现胆管壁增厚[73.8%(158/214)比 52.1%(37/71), $P=0.001$]和胰周低回声包鞘[35.5%(76/214)比 7.0%(5/71), $P<0.001$];局灶型病例更多出现主胰管扩张[14.0%(30/214)比 25.4%(18/71), $P<0.001$]。

局灶型 AIP 多需与 PDAC 鉴别。Tacelli 等^[5]在回顾性研究中寻找鉴别 AIP 和 PDAC 的 EUS 特征,多参数回归分析发现:局灶型 AIP 的预测因素包括胰管壁增厚(回声增强)、胆管壁增厚、弹力显像特征及无胰周血管受累。本中心也尝试利用 EUS 特征集鉴别局灶型 AIP 与 PDAC:研究纳入 90 例局灶型 AIP 患者和 197 例 PDAC 患者,均随机分为两组,一组用于建立 EUS 诊断模型,另一组用于验证模型;研究发现提示局灶型 AIP 的 EUS 特征包括弥漫性低回声、点样/线样强回声、小叶化改变、胆管壁增厚及胰周低回声包鞘,而提示 PDAC 的特征包括局灶性低回声、胰管扩张和胰周血管受累;应用以上特征建立的诊断模型,在验证病例组中的敏感度为 83.7%~91.8%,特异度为 93.3%~95.6%^[6]。

二、造影增强 EUS (contrast-enhanced EUS, CE-EUS)

CE-EUS 可实时、动态显示胰腺病灶增强程度,并反映病灶血供特征。Dong 等^[7]发现 86.6% AIP 病例在超声造影动脉期为等强化,而 93.7% PDAC 病例为低强化($P<0.01$);在延迟期,多数 AIP 病例为高(65%)或等强化(35%),而 93.7% PDAC 病例仍为低强化。Cho 等^[8]也尝试使用 CE-EUS 鉴别局灶型 AIP 与 PDAC:研究纳入 27 例局灶型 AIP 患者和 53 例 PDAC 患者,AIP 与 PDAC 相比,动脉期高至等强化(89%比 13%, $P<0.05$)、造影剂均一分布(81%比 17%, $P<0.05$)、病灶内部缺乏不规则血管(85%比 30%, $P<0.05$)这 3 个特征更多出现于局灶型 AIP 病例;而联合 CE-EUS 特征如增强程度及缺乏内部不规则血管,可提高鉴别局灶型 AIP 与 PDAC 的敏感度(94%)。

三、超声弹力成像

超声弹力成像可实时评估病灶的相对硬度,应变比(占位病灶/周围胰腺实质)提供了半定量参

数。一项纳入 123 例胰腺实性病灶(78 例 PDAC, 45 例 AIP)的研究发现,应变比与恶性病变显著相关^[9]。另一项前瞻性研究(325 例患者)评价弹力成像在鉴别良性占位(AIP 和慢性胰腺炎)和 PDAC 中的作用,发现应变比界限值定位 4.2 和 10.9 时,诊断的敏感度、特异度、准确率分别为 95%、63%、87%和 75%、88%、79%^[10]。另一方面,应变比亦可反映激素治疗 AIP 的疗效。Ishikawa 等^[11]在 EUS 下评估 AIP 患者治疗后病灶弹力成像的变化,发现激素治疗 2 周后病灶的应变比显著下降(8.04 ± 2.29 比 3.44 ± 1.97 , $P<0.0001$)。

四、EUS 引导下细针抽吸/活检

对于非典型 AIP 病例(如胰腺局灶肿胀,血清 IgG4 正常或轻度升高),常需与胰腺恶性肿瘤相鉴别^[12-13];抗肿瘤免疫治疗的广泛应用,也给诊断带来新的挑战^[14]。因此,EUS 引导下细针抽吸/活检(EUS-guided fine-needle aspiration/biopsy, EUS-FNA/B)获取组织学诊断,成为诊断困境之下的关键手段。

AIP 的病理特征包括:①导管周围淋巴浆细胞浸润(而非中性粒细胞浸润);②闭塞性脉管炎;③席纹状纤维化;④大量 IgG4 阳性细胞(>10 个/高倍镜视野)。ICDC 标准规定满足至少 3 条者为 1 级,可病理诊断 AIP,满足任意 2 条者为 2 级,需满足其他临床诊断标准,方可诊断 AIP;ICDC 标准认为,通过核心活检或手术获得的标本适用于病理诊断^[3]。

实际上,获取核心组织对 FNA 针(19 G FNA 针除外)是比较困难的。两个关于 EUS-FNA 诊断 AIP 的前瞻性研究(均使用 22 G FNA 穿刺针)发现,ICDC 1 级病理诊断率为 0 和 43.4%,而 2 级病理诊断率为 68%和 15.1%^[15-16]。随着新型 FNB 穿刺针的面世和推广,获得更多的胰腺组织(特别是核心组织)用于诊断成为可能。Ishikawa 等^[17]发现 22 G Franseen 穿刺针在 55 例 AIP 患者中获得 1 级或 2 级病理诊断的比例分别为 58.2%与 92.7%;而旨在比较 22 G Franseen 穿刺针与 20 G ProCore 穿刺针的前瞻性研究(101 例 AIP 患者)中,Franseen 组与 ProCore 组获得 1 级或 2 级病理诊断的比例分别为 78%和 45%($P=0.001$)^[18]。一项荟萃分析(纳入 9 项研究,440 例患者)比较了 FNA 和 FNB 对 AIP 的诊断效能,FNA 对 AIP 1 级和 2 级病理的合并诊断率为 55.8%(95%CI: 37.0%~73.9%, $I^2=91.1$),FNB 为 87.2%(95%CI: 77.8%~96.1%, $I^2=69.4$)($P=0.03$)^[19];另一项荟萃分析(纳入 20 项研究,617 例患者)中,FNB 的足够标本获取率(96.8%比 79.8%, $P=0.016$)和诊断准确率(60.20%比 42.02%, $P<0.0001$)均显

著优于 FNA^[20]。因此,通过 EUS-FNB 获取胰腺组织以诊断 AIP 正成为临床实践的常规,且被日本 AIP 共识指南所推荐^[1, 21]。

五、EUS 人工智能辅助诊断

人工智能在消化内镜中的应用方兴未艾。早在 2015 年,长海医院的 Zhu 等^[22]已探索了基于支持向量机的人工智能方法鉴别 AIP 与 PDAC,并获得 (89.3±2.7)% 的准确率。随着人工智能的发展,卷积神经网络已成为技术主流, Marya 等^[23]在基于卷积神经网络的研究中发现,人工智能将 AIP 与其他胰腺疾病(PDAC、慢性胰腺炎和正常胰腺)区分的敏感度为 90%、特异度为 85%。

六、小结和展望

诊断 AIP 应结合临床信息综合决策,典型的影像学表现(CT、MRI 或 EUS)、血清学指标与多器官受累常有助诊断,对于临床表现不典型的病例多需进行 EUS-FNA/B 以获取组织学诊断或进一步排除恶性肿瘤。在未来,结合常规 EUS 特征、CE-EUS 和弹力成像等技术的人工智能辅助诊断,可能为诊断 AIP 提供更无创、更准确的选择。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1007/s00535-022-01857-9.
- [2] Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(Suppl 18): 39-41. DOI: 10.1007/s00535-007-2046-8.
- [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. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- [4] Zhang SY, Feng YL, Zou L, et al. Endoscopic ultrasound features of autoimmune pancreatitis: the typical findings and chronic pancreatitis changes[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(42): 7376-7386. DOI: 10.3748/wjg.v27.i42.7376.
- [5] Tacelli M, Zaccari P, Petrone MC, et al. Differential EUS findings in focal type 1 autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a proof-of-concept study[J]. Endosc Ultrasound, 2022, 11(3): 216-222. DOI: 10.4103/EUS-D-21-00111.
- [6] Guo T, Xu T, Zhang S, et al. The role of EUS in diagnosing focal autoimmune pancreatitis and differentiating it from pancreatic cancer[J]. Endosc Ultrasound, 2021, 10(4): 280-287. DOI: 10.4103/EUS-D-20-00212.
- [7] Dong Y, D'Onofrio M, Hocken M, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features[J]. Endosc Ultrasound, 2018, 7(3): 196-203. DOI: 10.4103/eus.eus_23_17.
- [8] Cho MK, Moon SH, Song TJ, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for differentially diagnosing autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Gut Liver, 2018, 12(5): 591-596. DOI: 10.5009/gnl17391.
- [9] Dyrda P, Gil J, Niemczyk S, et al. Elastography in the diagnosis of pancreatic malignancies[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1133: 41-48. DOI: 10.1007/5584_2018_303.
- [10] Okasha HH, Mahdy RE, Elkholy S, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) elastography and strain ratio, could it help in differentiating malignant from benign pancreatic lesions? [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(36): e11689. DOI: 10.1097/MD.00000000000011689.
- [11] Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound elastography combined with the strain ratio in the estimation of treatment effect in autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas, 2020, 49(2): e21-e22. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001481.
- [12] Miyoshi H, Kano M, Kobayashi S, et al. Diffuse pancreatic cancer mimicking autoimmune pancreatitis[J]. Intern Med, 2019, 58(17): 2523-2527. DOI: 10.2169/internalmedicine.2689-19.
- [13] Qin Y, Zhong W, Ma Y, et al. Glucagonoma with diffuse enlargement of pancreas mimicking autoimmune pancreatitis diagnosed by EUS-guided FNA[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 94(4): 862-863.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2021.05.033.
- [14] Tanaka T, Sakai A, Kobayashi T, et al. Nivolumab-related pancreatitis with autoimmune pancreatitis-like imaging features[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(8): 1274. DOI: 10.1111/jgh.14620.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.016.
- [16] Kanno A, Masamune A, Fujishima F, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(5): 797-804.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1511.
- [17] 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. DOI: 10.1055/a-1183-3583.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2019.10.012.
- [19] 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. DOI: 10.1111/den.13866.
- [20] Chhoda A, Rustagi T. EUS-guided needle biopsy for autoimmune pancreatitis[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(5): 669-677. DOI: 10.1007/s12328-020-01153-0.
- [21] Kanno A, Miwata T, Nagai H, et al. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic sampling for the histopathological diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. Dig Endosc, 2022, 34(3): 420-427. DOI: 10.1111/den.14076.
- [22] Zhu J, Wang L, Chu Y, et al. A new descriptor for computer-aided diagnosis of EUS imaging to distinguish autoimmune pancreatitis from chronic pancreatitis[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(5): 831-836.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2015.02.043.
- [23] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322821.