

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240334

· 论 著 ·

## 自身免疫性胰腺炎复发的危险因素分析

蒋梦若, 孙力祺, 彭立嗣, 金震东, 李兆申\*, 黄浩杰\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院消化内科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探索自身免疫性胰腺炎(AIP)复发的危险因素,为其临床治疗提供新的参考。**方法** 收集2014—2021年海军军医大学第一附属医院收治的198例AIP患者的临床资料,其中1型AIP患者164例,2型AIP患者34例。根据AIP患者是否复发将其分为复发组(38例)与非复发组(160例),分析两组间的差异;进一步筛选有明确糖皮质激素维持治疗时间的患者,采用logistic回归模型及Spearman秩相关分析AIP复发的危险因素。**结果** 随访期间,19.19%(38/198)的AIP患者出现复发;1、3、5年的累积复发率分别为6.57%、9.09%、12.63%;1型AIP患者的复发率高于2型AIP患者[21.95%(36/164) vs 5.88%(2/34),  $P=0.030$ ]。在112例有明确糖皮质激素维持治疗时间的患者中,单因素logistic回归分析结果显示,血清低密度脂蛋白胆固醇水平( $OR=0.544$ , 95%  $CI$  0.321~0.924,  $P=0.024$ )和糖皮质激素维持治疗时间( $OR=0.797$ , 95%  $CI$  0.704~0.902,  $P<0.001$ )为AIP复发的潜在相关因素。进一步多因素logistic回归分析结果显示,糖皮质激素维持治疗时间与AIP复发独立关联( $OR=0.813$ , 95%  $CI$  0.713~0.926,  $P=0.002$ )。Spearman秩相关分析显示,糖皮质激素维持治疗时间与AIP复发呈负相关( $r=-0.545$ ,  $P<0.001$ )。ROC曲线分析结果显示,糖皮质激素维持治疗时间对AIP复发有较好的预测价值,AUC值为0.873(95%  $CI$  0.800~0.945,  $P<0.001$ )。**结论** 长期维持规律的糖皮质激素治疗是AIP复发的独立保护因素,可显著减少AIP的复发。

**[关键词]** 自身免疫性胰腺炎;复发;危险因素;保护因素;糖皮质激素类

**[引用本文]** 蒋梦若,孙力祺,彭立嗣,等.自身免疫性胰腺炎复发的危险因素分析[J].海军军医大学学报,2025,46(4):474-480. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20240334.

### Risk factors for recurrence of autoimmune pancreatitis

JIANG Mengruo, SUN Liqi, PENG Lisi, JIN Zhendong, LI Zhaoshen\*, HUANG Haojie\*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors for the recurrence of autoimmune pancreatitis (AIP), so as to provide a new reference for its clinical treatment. **Methods** The clinical data of 198 AIP patients admitted to The First Affiliated Hospital of Naval Medical University from 2014 to 2021 were collected, including 164 patients with type 1 AIP and 34 patients with type 2 AIP. Based on the recurrence status of AIP, the patients were categorized into recurrence group (38 cases) and non-recurrence group (160 cases), and differences between the 2 groups were analyzed. Patients with definite duration of glucocorticoid maintenance therapy were further screened, and logistic regression model and Spearman rank correlation analysis were used to analyze the risk factors of AIP recurrence. **Results** During the follow-up period, 19.19% (38/198) of AIP patients experienced a relapse. The 1-, 3-, and 5-year cumulative recurrence rates were 6.57%, 9.09%, and 12.63%, respectively, with type 1 AIP demonstrating a significantly higher recurrence rate than type 2 AIP (21.95% [36/164] vs 5.88% [2/34],  $P=0.030$ ). Univariate logistic regression analysis showed that serum low density lipoprotein-cholesterol level (odds ratio [ $OR$ ] = 0.544, 95% confidence interval [ $CI$ ] 0.321-0.924,  $P=0.024$ ) and the duration of glucocorticoid maintenance therapy ( $OR=0.797$ , 95%  $CI$  0.704-0.902,  $P<0.001$ ) were the potential factors of AIP recurrence in 112 patients with definite data on the duration of glucocorticoid maintenance therapy. Multivariate logistic regression analysis showed that the duration of glucocorticoid maintenance therapy was independently associated with AIP recurrence ( $OR=0.813$ , 95%  $CI$  0.713-0.926,  $P=0.002$ ). Spearman rank correlation analysis further demonstrated a negative correlation between the duration of glucocorticoid maintenance therapy and AIP recurrence ( $r=-0.545$ ,  $P<0.001$ ). Additionally, receiver operating characteristic curve analysis indicated that the duration of glucocorticoid maintenance therapy had good predictive effect on AIP recurrence, with an area under curve value of 0.873 (95%  $CI$  0.800-0.945,  $P<0.001$ ). **Conclusion** Long-term regular glucocorticoid therapy is an independent protective factor against AIP recurrence, and it can significantly reduce the recurrence of AIP.

[收稿日期] 2024-05-16 [接受日期] 2024-10-30

[基金项目] 国家自然科学基金(82370655)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82370655).

[作者简介] 蒋梦若, 博士生。E-mail: mengruoj@163.com

\*通信作者( Corresponding authors ). Tel: 021-31161335, E-mail: zhsl@vip.163.com; Tel: 021-31161355, E-mail: huanghaojie@smmu.edu.cn

[ Key words ] autoimmune pancreatitis; recurrence; risk factors; protective factors; glucocorticoids

[ Citation ] JIANG M, SUN L, PENG L, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune pancreatitis[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(4): 474-480. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240334.

自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP), 也称为非酒精性破坏性胰腺炎和硬化性胰腺炎, 由 Yoshida 等<sup>[1]</sup> 于 1995 年首次提出, 其发病机制复杂, 与异常的自身免疫过程相关。作为一种特殊类型的慢性胰腺炎, AIP 发病率较低, 约为 10.1/100 000<sup>[2]</sup>。目前, AIP 主要有 2 种类型, 1 型 AIP 被认为是一种与 IgG4 相关的多器官疾病的胰腺表现; 2 型 AIP 发病年龄常早于 1 型 AIP, 其病情常因炎症性肠病尤其是溃疡性结肠炎而加重<sup>[3]</sup>。数据表明, 亚洲国家的 AIP 患者主要表现为 1 型, 而西方国家的 2 型 AIP 患者较多<sup>[4]</sup>。

有研究表明, 使用免疫抑制剂或免疫调节剂可在一定程度上改善 AIP 患者的症状<sup>[5]</sup>, 但糖皮质激素治疗仍是 AIP 首发后诱导缓解的国际共识方法<sup>[6]</sup>。尽管糖皮质激素治疗总体疗效较好, 研究表明, 约有 30% 的患者会在初始糖皮质激素治疗后经历复发<sup>[4,7]</sup>。复发不仅会导致胰腺的内外分泌功能不全甚至萎缩, 也会严重影响患者的生活质量, 造成沉重的心理负担。因此, 确定与 AIP 复发相关的因素对于 AIP 的管理至关重要。目前关于 AIP 复发的预测因素, 特别是中国人群的复发因素仍缺乏明确的共识。本研究通过分析 2014—2021 年海军军医大学第一附属医院收治的 AIP 患者的各项临床特征及随访资料, 探索 AIP 复发的危险因素, 以期为 AIP 的临床治疗提供新的参考。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究在中国最大的胰腺疾病中心之一海军军医大学第一附属医院消化内科进行, 研究方案经海军军医大学第一附属医院伦理委员会审核批准 (CHEC-2022-162)。回顾性收集 2014 年 1 月至 2021 年 12 月在海军军医大学第一附属医院消化内科确诊为 AIP 的患者资料。AIP 的诊断参照 2011 年国际胰腺病协会制定的诊断标准<sup>[8]</sup>: 通过内镜超声引导下组织采集和手术切除病理诊断; 若符合 2 级诊断标准, 金标准为糖皮质激素治疗的快速反应。符合诊断标准则纳入研究, 排除有其他主要诊断、未能做出明确诊断、数据不完整或失访的患者。

1.2 数据收集及随访 于本中心的电子数据库中收集 AIP 患者的基线特征、实验室检查结果及临床

症状, 并通过电话随访获得患者的长期随访数据。AIP 患者的基线特征主要包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史和首发症状, 实验室检查结果主要包括血清 IgG4 水平、总胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、总胆汁酸、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸及各项血常规指标, 长期随访数据主要包括治疗反应、复发率及糖皮质激素维持治疗时间。糖皮质激素治疗方案为患者口服醋酸泼尼松, 初始剂量为 0.6~1 mg/kg, 维持 4 周后每 2~4 周减量 10 mg, 减至 20 mg 后每 2 周减 5 mg, 减至 10 mg 后维持。对糖皮质激素治疗的反应定义为临床症状的改善及影像学和/或实验室数据的改善。复发定义为影像学检查显示胰腺和/或胰腺外异常 (包括胆管、唾液腺和腹膜后), 和/或血清 IgG4 水平明显升高的症状再次出现。本研究末次随访时间为 2023 年 11 月 20 日, 结局指标为复发。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 不服从正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。等级资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。复发相关危险因素分析采用二元 logistic 回归模型, 采用 Spearman 秩相关分析糖皮质激素维持治疗时间与 AIP 复发的相关性。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 患者基线特征 共纳入有完整随访资料的 198 例 AIP 患者, 其中男 166 例, 女 32 例; 平均年龄为 (58.50 $\pm$ 12.15) 岁; 1 型 AIP 患者 164 例, 2 型 AIP 患者 34 例; 37.37% (74/198) 的患者有吸烟史, 23.23% (46/198) 的患者有饮酒史。

在首发症状方面, 71.21% (141/198) 的 AIP 患者出现腹痛或腹部不适; 55.56% (110/198) 的 AIP 患者出现黄疸; 21.21% (42/198) 的 AIP 患者出现体重下降; 8.08% (16/198) 的患者出现腹泻, 3.54% (7/198) 的 AIP 患者伴随发热症状; 6.06% (12/198)

的患者无特殊临床症状,因体检结果异常就诊。

2.2 随访和复发情况 中位随访时间为60(24~120)个月,随访期间19.19%(38/198)的AIP患者出现复发。在38例AIP患者的复发病状中,以黄疸、腹痛或腹部不适最为常见,分别占42.11%(16/38)和39.47%(15/38);此外,7.89%(3/38)的患者伴随IgG4显著升高,2.63%(1/38)的患者出现体重下降,2.63%(1/38)的患者出现腹泻,2.63%(1/38)的患者伴随发热症状,15.79%(6/38)的患者因其他原因(包括转氨酶升高、尿蛋白升高、影像学检查发现胰头肿物、体检发现异常)就诊时发现AIP复发。

在38例AIP复发患者中,7例患者复发时间不明,在有明确复发时间的31例患者中1年内随访

到复发13例,1~3年随访到复发5例,3~5年随访到复发7例,其余6例患者复发时间均大于5年,1、3、5年的累积复发率分别为6.57%、9.09%、12.63%。其中,1型AIP患者的复发率为21.95%(36/164),2型AIP患者的复发率为5.88%(2/34),1型AIP患者的复发率高于2型AIP患者( $P=0.030$ )。

### 2.3 AIP复发的关联因素分析

2.3.1 AIP复发组与非复发组间基线特征和实验室检查指标比较 以是否复发为依据,将198例AIP患者分为复发组(38例)与非复发组(160例)。AIP分型( $P=0.030$ )、血清IgG4水平( $P=0.029$ )、白蛋白水平( $P=0.046$ )在AIP复发组和非复发组之间差异有统计学意义,提示它们可能是AIP复发的潜在关联因素。见表1。

表1 AIP复发组与非复发组的基线资料和实验室检查指标对比结果

Tab 1 Comparison of baseline characteristics and laboratory indicators between AIP recurrence and non-recurrence groups

Index	Recurrence group $N=38$	Non-recurrence group $N=160$	Statistic	$P$ value
Gender, $n$ (%)			$\chi^2=2.372$	0.124
Male	35 (92.11)	131 (81.88)		
Female	3 (7.89)	29 (18.12)		
Age/year, $M(Q_L, Q_U)$	59.00 (52.00, 69.00)	60.50 (50.00, 67.75)	$Z=-0.841$	0.400
Type of AIP, $n$ (%)			$\chi^2=4.689$	0.030
1	36 (94.74)	128 (80.00)		
2	2 (5.26)	32 (20.00)		
History of smoking, $n$ (%)			$\chi^2=2.007$	0.157
Yes	18 (47.37)	56 (35.00)		
No	20 (52.63)	104 (65.00)		
History of drinking, $n$ (%)			$\chi^2=0.005$	0.942
Yes	9 (23.68)	37 (23.12)		
No	29 (76.32)	123 (76.88)		
Manifestations of AIP, $n$ (%)				
Abdominal pain/discomfort	24 (63.16)	117 (73.12)	$\chi^2=1.488$	0.223
Jaundice	22 (57.89)	88 (55.00)	$\chi^2=0.104$	0.747
Weight loss	6 (15.79)	36 (22.50)	$\chi^2=0.827$	0.363
Diarrhea	3 (7.89)	13 (8.12)	$\chi^2=0.000$	1.000
Fever	1 (2.63)	6 (3.75)	$\chi^2=0.000$	1.000
Asymptom	3 (7.89)	9 (5.62)	$\chi^2=0.022$	0.882
IgG4 <sup>a</sup> , $n$ (%)			$Z=-2.182$	0.029
0.0-<2.0 $g \cdot L^{-1}$	2 (5.56)	36 (24.16)		
2.0-<4.0 $g \cdot L^{-1}$	7 (19.44)	26 (17.45)		
$\geq 4.0 g \cdot L^{-1}$	27 (75.00)	87 (58.39)		
Total bilirubin/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	28.60 (9.75, 99.80)	18.80 (10.45, 64.03)	$Z=-1.085$	0.278
Alanine transaminase/ $(U \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	54.00 (19.75, 144.50)	61.50 (20.00, 177.75)	$Z=-0.912$	0.362
Aspartate transaminase/ $(U \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	39.50 (22.00, 83.25)	42.00 (19.00, 111.00)	$Z=-0.426$	0.670
Alkaline phosphatase/ $(U \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	205.00 (90.50, 357.50)	166.00 (91.00, 392.00)	$Z=-0.215$	0.829
$\gamma$ -glutamyl transferase/ $(U \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	198.00 (27.75, 718.50)	169.50 (26.25, 636.75)	$Z=-0.350$	0.727
Total bile acid/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	17.90 (4.85, 79.93)	10.50 (4.70, 57.00)	$Z=-0.801$	0.423
Albumin/ $(g \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	37.00 (34.00, 39.50)	39.00 (36.00, 42.00)	$Z=-1.995$	0.046
Total cholesterol/ $(mmol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	4.22 (3.88, 5.59)	4.71 (3.87, 5.57)	$Z=-0.375$	0.707
Triglyceride/ $(mmol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	1.66 (1.17, 2.33)	1.49 (0.98, 2.05)	$Z=-0.841$	0.401
HDL-C/ $(mmol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	0.90 (0.80, 1.39)	1.04 (0.81, 1.35)	$Z=-0.964$	0.335
LDL-C/ $(mmol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	2.24 (1.88, 2.61)	2.52 (1.95, 3.29)	$Z=-1.840$	0.066
Uric acid/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	254.00 (207.50, 360.00)	282.00 (210.00, 355.00)	$Z=-0.447$	0.655
White blood cell/ $(L^{-1}, \times 10^9)$ , $M(Q_L, Q_U)$	6.23 (4.57, 7.00)	5.58 (4.60, 7.08)	$Z=-0.828$	0.408
Red blood cell/ $(L^{-1}, \times 10^{12})$ , $M(Q_L, Q_U)$	4.05 (3.58, 4.54)	4.22 (3.80, 4.52)	$Z=-1.242$	0.214
Platelet/ $(L^{-1}, \times 10^9)$ , $M(Q_L, Q_U)$	189.00 (121.25, 253.00)	202.00 (162.25, 251.75)	$Z=-1.214$	0.225
Eosinophil/ $(L^{-1}, \times 10^9)$ , $M(Q_L, Q_U)$	0.20 (0.12, 0.48)	0.17 (0.08, 0.31)	$Z=-1.446$	0.148
Hemoglobin/ $(g \cdot L^{-1})$ , $M(Q_L, Q_U)$	124.00 (111.25, 129.00)	128.00 (116.25, 138.00)	$Z=-1.898$	0.058

<sup>a</sup>: For serum IgG4 levels, 2 data points of recurrence group and 11 of non-recurrence group were missing, and the effective percentages for this index were indicated in parentheses. AIP: Autoimmune pancreatitis; IgG4: Immunoglobulin G4; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol;  $M(Q_L, Q_U)$ : Median (lower quartile, upper quartile).

2.3.2 AIP复发危险因素的logistic回归及Spearman秩相关分析 为研究糖皮质激素维持治疗时间与AIP复发的关联,排除未接受糖皮质激素治疗或中断、无规律进行糖皮质激素治疗的患者,将有明确糖皮质激素维持治疗时间的112例患者纳入进一步的logistic回归和Spearman秩相关分析。以112例AIP患者的资料为样本,以AIP复发状况为因变量(赋值AIP复发=1,AIP未复发=0),建立logistic回归模型,分析结果见表2。单因素logistic回归分析结果显示,血清低密度脂蛋白胆固醇水平( $OR=0.544, 95\% CI 0.321\sim 0.924, P=0.024$ )、

糖皮质激素维持治疗时间( $OR=0.797, 95\% CI 0.704\sim 0.902, P<0.001$ )在AIP复发组和非复发组之间的差异有统计学意义,可能为AIP复发的潜在相关因素。以单因素分析中 $P<0.05$ 的指标为自变量,将年龄及性别纳入多因素logistic回归分析中以校正混杂因素,结果显示,糖皮质激素维持治疗时间( $OR=0.813, 95\% CI 0.713\sim 0.926, P=0.002$ )在复发组和非复发组之间的差异有统计学意义,提示其可能与AIP复发独立关联。Spearman秩相关分析结果显示,糖皮质激素维持治疗时间与AIP复发呈负相关( $r=-0.545, P<0.001$ )。

表2 AIP复发相关因素的单因素及多因素logistic回归分析

Tab 2 Univariate and multivariate logistic regression analyses of recurrence factors of AIP

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Gender (male vs female)	0.394 (0.084, 1.852)	0.238	0.978 (0.145, 6.602)	0.982
Age	1.025 (0.982, 1.070)	0.260	1.006 (0.952, 1.062)	0.841
Type of AIP (1 vs 2)	0.304 (0.037, 2.494)	0.268		
History of smoking (yes vs no)	1.873 (0.765, 4.586)	0.170		
History of drinking (yes vs no)	0.822 (0.293, 2.301)	0.709		
IgG4/(g·L <sup>-1</sup> )				
(<2 vs ≥2)	3.616 (0.444, 29.486)	0.230		
(<4 vs ≥4)	2.225 (0.692, 7.147)	0.179		
Total bilirubin	1.000 (0.996, 1.004)	0.990		
Alanine transaminase	0.997 (0.994, 1.001)	0.134		
Aspartate transaminase	0.995 (0.989, 1.002)	0.138		
Alkaline phosphatase	1.000 (0.999, 1.001)	0.935		
γ-glutamyl transferase	1.000 (0.999, 1.001)	0.941		
Total bile acid	1.000 (0.996, 1.003)	0.788		
Albumin	0.970 (0.882, 1.067)	0.531		
Total cholesterol	0.820 (0.596, 1.129)	0.225		
Triglyceride	1.032 (0.641, 1.662)	0.896		
HDL-C	0.640 (0.227, 1.804)	0.398		
LDL-C	0.544 (0.321, 0.924)	0.024	0.540 (0.258, 1.131)	0.102
Uric acid	0.999 (0.995, 1.004)	0.760		
White blood cell	1.192 (0.997, 1.425)	0.054		
Red blood cell	1.083 (0.519, 2.263)	0.831		
Platelet	1.002 (0.996, 1.008)	0.577		
Eosinophil	1.235 (0.653, 2.336)	0.516		
Hemoglobin	0.994 (0.968, 1.020)	0.643		
Duration of glucocorticoid maintenance therapy	0.797 (0.704, 0.902)	<0.001	0.813 (0.713, 0.926)	0.002

The logistic regression model was established based on the data of 112 AIP patients with definite duration of glucocorticoid maintenance therapy and the recurrence status of AIP as the dependent variable (assigned AIP recurrence as 1 and AIP non recurrence as 0). AIP: Autoimmune pancreatitis; IgG4: Immunoglobulin G4; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

2.3.3 糖皮质激素维持治疗时间对AIP复发的预测价值分析 以112例有明确糖皮质激素维持治疗时间数据的AIP患者资料为样本,通过ROC曲线分析糖皮质激素维持治疗时间对AIP复发的预测

价值。ROC曲线分析结果见图1,AUC值为0.873(95%CI 0.800~0.945,  $P<0.001$ ),当糖皮质激素维持治疗时间为5.375个月时灵敏度为0.872,特异度为0.731,约登指数为0.603。

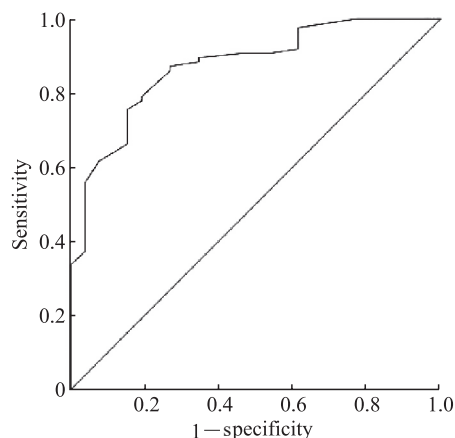


图1 糖皮质激素维持治疗时间预测 AIP 复发的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of glucocorticoid maintenance therapy duration as a predictor of AIP recurrence

AIP: Autoimmune pancreatitis; ROC: Receiver operating characteristic.

### 3 讨论

作为一种特殊类型的慢性胰腺炎, AIP 临床上主要表现为胆管或胰腺受累的相关症状。有研究表明, AIP 患者可反复出现腹痛发作、黄疸症状, 并可伴有恶心、呕吐、食欲不振或体重减轻等非特异性症状, 具体取决于胆管或胰管狭窄和受累的程度<sup>[9-10]</sup>。与既往研究结果类似, 本研究中 71.21% 的 AIP 患者以腹痛或腹部不适为首发症状, 而 55.56% 的患者以黄疸为首发症状。在 38 例复发的 AIP 患者中, 其复发症状也以黄疸、腹痛或腹部不适最为常见, 发生率分别为 42.11% 和 39.47%。

既往研究表明, AIP 的复发率可能与其分型相关。Hart 等<sup>[4]</sup> 在一项多中心国际合作研究中, 来自 10 个不同国家 23 家机构的 AIP 受试者中发现, 1 型 AIP 患者的复发率显著高于 2 型 AIP 患者 (31% vs 9%,  $P < 0.001$ )。Tacelli 等<sup>[11]</sup> 也研究发现, 1 型 AIP 患者的复发率高于 2 型 AIP 患者 (37.5% vs 15.9%,  $P < 0.001$ )。由于亚洲国家与西方国家 AIP 患者不同分型比例的差异, 在中国人群中 AIP 分型与复发率的关联性仍缺乏明确的共识。本研究发现 1 型 AIP 患者的复发率也高于 2 型 AIP 患者 ( $P = 0.030$ ), 提示 AIP 分型与其复发存在潜在相关性。

既往研究指出, 血清 IgG4 水平的升高是硬化性胰腺炎患者有别于其他胰腺或胆管疾病患者的特征<sup>[12]</sup>, IgG4 浓度与慢性炎症过程和疾病严重程度

之间存在相关性<sup>[13-14]</sup>, 但血清 IgG4 水平与 AIP 复发率之间的关系仍有争议。例如, Culver 等<sup>[15]</sup> 在英国的一项前瞻性队列研究中发现, 在接受糖皮质激素治疗和/或手术干预后的患者中, 复发组诊断时的血清 IgG4 水平显著高于未复发组 ( $P = 0.0099$ ), 提示血清 IgG4 水平与 AIP 复发密切相关。Zhou 等<sup>[16]</sup> 的研究也发现具有高 IgG4 水平的 AIP 患者复发率较高 (17.6% vs 6.2%,  $P = 0.030$ )。本研究以血清 IgG4 正常参考值上限及其 2 倍, 即以 2.0 g/L、4.0 g/L 为截断值将血清 IgG4 水平整理为等级变量, 分析其与 AIP 复发的关联, 结果显示, 在中国队列中, 初诊时血清 IgG4 水平高的 AIP 患者也面临着更高的复发率 ( $P = 0.029$ ), 但是该结果没有被多因素分析证实, 可能需要更大的样本量来进一步分析。

长期糖皮质激素的应用与中心性肥胖、脂肪肝等脂代谢紊乱密切相关<sup>[17]</sup>。大量研究表明, 长期服用糖皮质激素的患者血浆极低密度脂蛋白水平升高, 糖皮质激素可通过增加人体内蛋白质的分解和氧化导致蛋白质分解代谢紊乱<sup>[18-19]</sup>, 而糖皮质激素在血液中主要通过疏水相互作用和氢键与血浆白蛋白结合的形式存在<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示, 血清低密度脂蛋白胆固醇和血浆白蛋白可能与 AIP 复发存在潜在的关联, 因而在糖皮质激素维持治疗过程中应及时关注患者的脂代谢与蛋白质代谢变化并进行早期干预, 这可能有益于防止 AIP 的复发, 但此结论仍需要进一步的研究证明。

对于糖皮质激素维持治疗的必要性和持续时间仍存在争议。据报道, 接受糖皮质激素维持治疗的 AIP 患者中约有一半在停用糖皮质激素后较短时间内复发<sup>[9,22]</sup>。Masamune 等<sup>[23]</sup> 在日本的一项多中心随机对照试验中发现, 糖皮质激素维持治疗 3 年的 AIP 患者较维持 26 周停药者复发明显减少 (23.3% vs 57.9%,  $P = 0.011$ )。而与上述结果相反的是, 近期 Overbeek 等<sup>[24]</sup> 在欧洲的一项大型队列研究中发现, AIP 诱导缓解后 6 个月内的复发与糖皮质激素减量持续时间、诱导治疗持续时间和总累积剂量不相关。作为国内探究 AIP 复发相关因素的一项较大的队列研究, 本研究结果显示, 糖皮质激素维持治疗时间是 AIP 复发的独立保护因素 ( $P = 0.002$ ), 进一步通过 Spearman 秩相关分析也验证糖皮质激素维持治疗时间与 AIP 复发呈负相关 ( $r = -0.545$ ,  $P < 0.001$ ), 而且 ROC 曲线分

析结果也提示当糖皮质激素维持治疗时间至少为6个月时AIP复发可显著减少。

本研究有以下局限性:(1)本研究为单中心研究,虽然队列病例数相对较多,但仍无法代表整个中国人群;(2)由于队列及数据的局限性,导致在临床变量差异分析与AIP复发显著相关的因素如AIP分型、血清IgG4水平、白蛋白水平,在进一步的logistic回归分析中显著性被减弱,造成偏倚,今后可优化该队列,纳入更多同质性人群,以减少混杂因素;(3)本研究为回顾性研究,部分数据由于回顾性而缺失,而随访时间的延长也增加了回忆偏倚的风险。

综上所述,本研究以198例AIP患者的资料为样本,观察到AIP分型、血清IgG4水平、白蛋白水平在AIP复发组和非复发组之间的差异有统计学意义,提示它们可能是AIP复发的潜在关联因素;以112例有明确糖皮质激素维持治疗时间数据的AIP患者资料建立logistic回归模型,结果提示血清低密度脂蛋白胆固醇水平和糖皮质激素维持治疗时间是AIP复发的相关因素,其中糖皮质激素维持治疗时间是AIP复发的独立保护因素,Spearman秩相关分析也显示糖皮质激素维持治疗时间与AIP复发呈负相关,提示长期维持规律的糖皮质激素治疗可以显著减少AIP复发。积极探索及在临床诊疗中识别AIP复发的危险因素有利于及时发现AIP复发病例并为其提供有效的治疗方案,从而进一步降低AIP患者的复发率及提高诊疗效果。

#### [参考文献]

- [1] YOSHIDA K, TOKI F, TAKEUCHI T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(7): 1561-1568. DOI: 10.1007/BF02285209.
- [2] MASAMUNE A, KIKUTA K, HAMADA S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(4): 462-470. DOI: 10.1007/s00535-019-01658-7.
- [3] NAN N, WANG D. Type 2 autoimmune pancreatitis associated with ulcerative colitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1288390. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1288390.
- [4] HART P A, KAMISAWA T, BRUGGE W R, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis[J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1771-1776. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617.
- [5] PĂDUREANU V, DRĂGOESCU A N, PĂDUREANU R, et al. Treatment approaches in autoimmune pancreatitis (review)[J]. *Biomed Rep*, 2023, 20(2): 26. DOI: 10.3892/br.2023.1714.
- [6] OKAZAKI K, CHARI S T, FRULLONI L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2017, 17(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003.
- [7] KAMISAWA T, SHIMOSEGAWA T, OKAZAKI K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2009, 58(11): 1504-1507. DOI: 10.1136/gut.2008.172908.
- [8] SHIMOSEGAWA T, CHARI S T, 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.
- [9] GHAZALE A, CHARI S T, ZHANG L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 706-715. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
- [10] LÖHR J M, VUJASINOVIC M, ROSENDAHL J, et al. IgG4-related diseases of the digestive tract[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(3): 185-197. DOI: 10.1038/s41575-021-00529-y.
- [11] TACELLI M, CELSA C, MAGRO B, et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(6): 1061-1072.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.051.
- [12] HAMANO H, KAWA S, HORIUCHI A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005.
- [13] WITEBSKY E, ROSE N R, TERPLAN K, et al. Chronic thyroiditis and autoimmunization[J]. *J Am Med Assoc*, 1957, 164(13): 1439-1447. DOI: 10.1001/jama.1957.02980130015004.
- [14] ROSE N R, BONA C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited)[J]. *Immunol Today*, 1993, 14(9): 426-430. DOI: 10.1016/0167-5699(93)90244-F.
- [15] CULVER E L, SADLER R, SIMPSON D, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 733-743. DOI: 10.1038/ajg.2016.40.
- [16] ZHOU G Z, ZENG J Q, WANG L, et al. Clinical characteristics and outcome of autoimmune pancreatitis

- based on serum immunoglobulin G4 level: a single-center, retrospective cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(35): 5125-5137. DOI: 10.3748/wjg.v29.i35.5125.
- [17] SCHÄCKE H, DÖCKE W D, ASADULLAH K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 96(1): 23-43. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00297-8.
- [18] BEAUFRERE B, HORBER F F, SCHWENK W F, et al. Glucocorticosteroids increase leucine oxidation and impair leucine balance in humans[J]. *Am J Physiol*, 1989, 257(5 Pt 1): E712-E721. DOI: 10.1152/ajpendo.1989.257.5.E712.
- [19] HORBER F F, HAYMOND M W. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans[J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(1): 265-272. DOI: 10.1172/JCI114694.
- [20] MARTINEZ G J, APPLETON M, KIPP Z A, et al. Glucocorticoids, their uses, sexual dimorphisms, and diseases: new concepts, mechanisms, and discoveries[J]. *Physiol Rev*, 2024, 104(1): 473-532. DOI: 10.1152/physrev.00021.2023.
- [21] ABBOUD R, AKIL M, CHARCOSSET C, et al. Interaction of glucocorticoids and progesterone derivatives with human serum albumin[J]. *Chem Phys Lipids*, 2017, 207(Pt B): 271-278. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2017.04.007.
- [22] RAINA A, YADAV D, KRASINSKAS A M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9): 2295-2306. DOI: 10.1038/ajg.2009.325.
- [23] MASAMUNE A, NISHIMORI I, KIKUTA K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 487-494. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312049.
- [24] OVERBEEK K A, POULSEN J L, LANZILLOTTA M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: clinical profile and response to treatment[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(5): 994-1004.e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.12.010.

[本文编辑] 杨亚红