

doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2025.04.002

# 早期慢性胰腺炎诊断与治疗的现状和前景

乔璐, 陶晓生, 史海涛, 马师洋, 王进海

西安交通大学第二附属医院消化内科, 陕西 西安 710004

**【摘要】** 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种多因素纤维炎性综合征,反复发作的炎症导致胰腺组织被纤维组织替代,引起慢性疼痛、胰腺内外分泌功能不全、生活质量下降和预期寿命缩短。CP的发病率呈逐年上升趋势,目前尚无根治方法。因此,CP早期识别和诊断尤为重要。从“微小改变慢性胰腺炎”概念的演变到“早期慢性胰腺炎”的范式,日本率先提出早期CP(early CP, ECP)诊断标准,但尚未获得国际认可。新型诊断技术,如超声内镜弹性成像为ECP诊断提供新的诊断思路。同时,CP是否存在潜在可逆性,尚需进一步深入研究。总之,ECP正得到全球范围内更多国家的认知,本文在于提高我国各医学中心对其的认知水平,以期能够早期诊断CP,并为阻止进展提供干预的可能性。

**【关键词】** 慢性胰腺炎;早期慢性胰腺炎;早期诊断;超声内镜

中图分类号:R576 文献标识码:A 文章编号:1006-5709(2025)04-0472-04 收稿日期:2024-05-13

## Current status and prospects in diagnosis and treatment of early chronic pancreatitis

QIAO Lu, TAO Xiaosheng, SHI Haitao, MA Shiyang, WANG Jinhai

Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

**【Abstract】** Chronic pancreatitis (CP) is a multifactorial fibro inflammatory syndrome characterized by recurrent inflammation that lead to the replacement of pancreatic tissue with fibrous tissue, resulting in chronic pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, reduce quality of life and a shortened life expectancy. The incidence and prevalence of CP are increasing year by year, and there is currently no definitive curative treatment available. Consequently, several national gastroenterological societies have initiated investigations into the early identification and diagnosis of CP. Research has evolved from the concept of "microscopic changes in chronic pancreatitis" to the paradigm of "early chronic pancreatitis", focusing on the correlation between functional digestive disorders and the early stages of this condition. Advances in diagnostic modalities, including endoscopic ultrasound and elastography, either as standalone methods or in combination, along with Japan's pioneering introduction of diagnostic criteria for early CP (ECP), are contributing to the standardization and unification of ECP as a distinct clinical entity. Simultaneously, further investigations are needed to determine the potential reversibility of this condition through the treatment of early-stage manifestations. In conclusion, ECP is gaining recognition globally. This article aspired to augment the awareness of various centers in China, with the aim of facilitating the early diagnosis of this condition and offering prospects for halting its progression.

**【Key words】** Chronic pancreatitis; Early chronic pancreatitis; Early diagnosis; Endoscopic ultrasound

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种病理性的纤维化炎症综合征,胰腺实质被纤维结缔组织取代导致胰腺内外分泌功能不全,最终表现为导管扭曲、胰腺实质纤维化、钙化、萎缩等特点<sup>[1]</sup>。CP是进行性的炎症过程,识别CP早期状态尤为重要,早期识别和干预有望逆转胰腺纤维化过程<sup>[2]</sup>。为此,多个国家的指南提出早期慢性胰腺炎(early chronic pancreatitis, ECP)的概念,本文就目前ECP的概念和诊断等方面

进行概述。

### 1 ECP的提出和概念

1992年,Walsh等<sup>[3]</sup>发现在CP患者中有一部分病例影像学改变微小,而组织学改变明显,据此提出“微小改变慢性胰腺炎”(minimal change chronic pancreatitis, M CCP)的概念。Ammann等<sup>[4]</sup>研究发现,在酒精性急性胰腺炎和酒精性慢性胰腺炎之间存在中间状态,被称之为“很有可能的酒精性慢性胰腺炎”。胰腺炎马赛分类、坏死-纤维化理论均支持急性胰腺炎至CP胰腺炎是一个连续的过程。2018年,国际多学会关于ECP达成初步共识,从正常的胰腺发展至确诊的CP,其间必然经过一个微妙的中间状态,ECP被认为是确诊CP的初始阶段,具有保留的胰腺功能和潜

第一作者简介:乔璐,博士,主治医师,研究方向:慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎的基础与临床。E-mail:qiaolu007@qq.com

通讯作者:王进海,博士,教授,博士生导师,研究方向:消化道肿瘤发病机制,慢性肝病的基础与临床。E-mail:jinhaiwang@hotmail.com

在的可逆特征<sup>[2]</sup>。但对于ECP的具体定义,目前仍存在争议<sup>[5]</sup>。

## 2 ECP的病因

CP有很多不同的病因,通常使用TIGAR-O标准<sup>[6]</sup>和M-ANNHEIM分类进行病因判断,包括环境因素(酒精和吸烟)、基因突变和基因多态性、梗阻性因素、营养代谢、免疫因素、特发性等<sup>[6]</sup>。在环境因素中,酒精摄入是最常见的病因,研究显示42%~77%的CP患者存在酒精摄入<sup>[7-8]</sup>,而在日本2019年ECP的诊断中也将酒精摄入的标准从80 g/d下降至60 g/d,突出酒精摄入在CP中的致病作用<sup>[9]</sup>。研究发现CP的发生还与基因突变、多态性有关<sup>[10]</sup>,目前已发现丝氨酸蛋白酶I (serine protease, PRSS1)、丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 1型 (serine peptidase inhibitor Kazal type 1, SPINK1)、糜蛋白酶C (chymotrypsin, CTRC)、囊性纤维化跨膜转导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 等基因的变异增加CP的风险。SPINK1基因突变与酒精环境因素协同,在CP发生发展中起到关键作用,功能缺失型SPINK1是我国CP人群中最常见的突变基因<sup>[11]</sup>。基因突变与人群有关,同一基因突变对CP致病影响存在种族差异。Rygiel等发现带状疱疹透明带样结构域蛋白1 (CUB and zona pellucida like domains 1, CUZD1) 是潜在非酒精性CP易感基因,但其突变模式在欧洲人群和日本人群中存在差异<sup>[12]</sup>。ECP被认为是确诊CP的初始阶段,不同病因引起的CP在早期阶段能否被逆转仍需进一步研究。

## 3 ECP的诊断

《2018年早期慢性胰腺炎国际共识声明》并未对ECP的诊断达成共识,但共识提出ECP的诊断不能仅依赖于影像学证据,应当结合危险因素、临床表现进行诊断<sup>[2]</sup>。日本胰腺学会在2009年提出ECP诊断标准,并在2019年修订了该标准<sup>[9]</sup>(见表1)。

在日本胰腺学会诊断2009年诊断标准 (Japan Pancreas Society Criteria, JPSC)<sup>[13]</sup>中,根据4种临床表现(反复发作上腹痛、血清或尿液中胰酶水平异常、胰腺外分泌功能异常、持续大量饮酒( $\geq 80$  g/d酒精))以及超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)或内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的早期CP影像学表现,诊断早期CP。如果患者无明确或可能的CP的诊断依据,但至少满足早期CP的4种临床体征和影像学表现中的两种,则可以诊断早期CP。在JPSC2019中,使用5种临床症状的组合诊断早期CP,连续大量饮酒量减少至60 g/d,增加了胰腺相关基因突变,如PRSS1和SPINK1,以及既往急性胰腺炎史(见表1)。相较于2009年诊断标准,2019年标准里增加了2条危险因素,目前发现PRSS1和SPINK1的突变与CP的发生有关,其他基因例如TRPV6等突变是否具有诊断意义仍需进一步验证。且同一基因突变对CP致病影响存在种族差异<sup>[12]</sup>,不同人群的基因突变可能存在差异,所以日本诊断标准是否适用于我国有待进一步验证。

表1 日本2019年诊断标准  
Table 1 2019 diagnostic criteria of Japan

项目	内容
ECP 诊断标准	(1) 反复发作上腹痛或背痛 (2) 血/尿胰酶异常 (3) 胰腺外分泌功能异常 (4) 持续大量饮酒( $\geq 60$ g/d酒精)或胰腺炎相关基因突变 (5) 既往急性胰腺炎病史
ECP 影像学特征	a 或 b a: 下列超声内镜发现中至少满足2条[包含(1)或(2)至少1项] (1) 高回声灶(无声影)或条带 (2) 小叶化 (3) 主胰管边缘高回声 (4) 侧支扩张 b: MRCP 或 ERCP 提示3支以上侧支不规则扩张
血/尿淀粉酶异常 <sup>[13]</sup>	a 或 b a: 在多个点连续观察血清胰酶升高或下降高于或低于正常限度 b: 在多个点连续观察尿胰酶升高,高于正常限度
ECP	(1)~(5) 满足超过3条+ECP影像学特征

日本诊断标准中胰腺外分泌功能异常定义为两次至少间隔几个月出现苯甲酰酪氨酸-对氨基苯甲酸 (benzoyl-tyrosyl-par-aminobenzoic acid test, NT-PABA) 实验异常。文献报道 NT-PABA 实验诊断轻-中度胰腺外分泌功能障碍准确性较低、操作繁琐,我国临床应用较少<sup>[14]</sup>。目前研究较多的胰泌素增强磁共振胰胆管成像等影像学新方法评估胰腺外分泌功能的准确性较高,但检测成本较高,临床应用受限。其他间接检测胰腺外分泌功能的方法如粪便脂肪检测、呼气试验和<sup>11</sup>C 蛋氨酸正电子发射断层成像等尚无统一的标准。尤其缺少精准检测轻-中度胰腺外分泌功能不全的检查手段,在后续的研究中则需验证和探索更加优化且具有统一标准的检测手段。

JPSC2019 诊断标准中影像学检查仍然依赖于 EUS,从 JPSC2009 的 7 项合并为 4 项;有蜂窝和无蜂窝的小叶合并为小叶化;无阴影和条带的高回声病灶合并为高回声灶(无阴影)或条带;并从诊断项目中去除囊肿。增加了 MRCP 发现 3 支以上侧支胰管扩张作为 ECP 影像学特征。如图 1~2 所示为典型 ECP EUS 下表现。

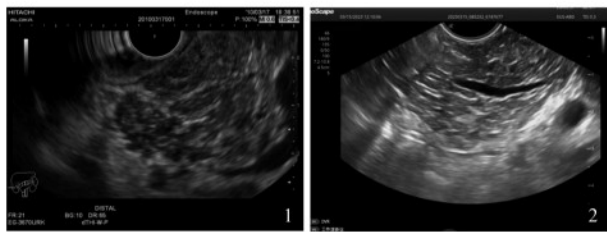


图 1 蜂窝小叶化;图 2 胰管管壁高回声

Figure 1 Lobularity with honeycombing; Figure 2 Hyperechoic foci with shadowing

#### 4 EUS 新技术在 ECP 诊断中的应用

日本诊断标准能够提高全世界范围内对于 ECP 的重视,但是其特异性仍有待提高。一项纳入 113 例 ECP 患者的研究表明,诊断 ECP 后随访 2 年发现,只有 10% 患者进展,30% 患者无变化,剩余 60% 的患者有所改善<sup>[15]</sup>。最新研究发现 EUS 新技术可以提高 CP 诊断的敏感性和特异性<sup>[16-17]</sup>。

EUS 弹性成像可通过组织弹性测量用于评估组织硬度以评估胰腺纤维化,可分为两类:应变弹性成像和剪切波弹性成像<sup>[17]</sup>。应变弹性成像基于组织弹性不同而显示颜色不同,研究报道称,应变弹性成像有助于区分正常胰腺和 CP,且弹性成像值与胰腺炎 Rosemont 分级相关<sup>[18]</sup>。另一项报道显示,经组织学评估的手术标本中的纤维化程度与弹性成像值显著相关<sup>[19]</sup>。剪切波弹性成像 (shear-wave elastography, SWE) 计算具有跟踪脉冲的两个搜索点之间的剪切波

速度(距离/到达时间滞后 [ $V_s, m/s$ ])。如果组织很硬,剪切波会传播得更快。传统的 EUS 和 EUS 应变弹性成像不能测量弹性的绝对值,但 SWE 可以提供胰腺弹性的绝对数值,诊断 CP 更精确。有报道称,SWE 有助于诊断 CP, SWE 值与 JPSC 标准呈正相关<sup>[20]</sup>,并可以用来预测外分泌功能障碍<sup>[21]</sup>。

Minaguchi 等提出了一种新的定量方法,通过超声速度 (ultrasound speed, USS) 测量的诊断胰腺纤维化<sup>[22]</sup>。Kossoff 等于 1970 年首次在经腹部超声中测量 USS<sup>[23]</sup>。USS 已在乳腺组织中应用。USS 校正原理是通过在所有范围内改变 USS 同时校正接收数据中的延迟来生成 B 模式图像。该技术使用 USS 产生高质量的超声图像,其基于所获得图像的清晰度评估来最大化图像清晰度。Minaguchi 等<sup>[22]</sup>证明 USS 可以用于区分正常胰腺和 ECP。USS 测量可能适用于类似于 SWE 的 CP 的定量评估。

#### 5 ECP 的鉴别诊断

ECP 的诊断依赖于危险因素、临床特征以及影像学诊断,在缺乏典型 EUS 表现的患者中,尤其要与胰酶异常的功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 进行鉴别<sup>[24]</sup>。CP 是消化不良的病因,研究显示约 35% 的消化不良患者存在胰腺功能障碍<sup>[25]</sup>。ECP 和 FD 患者在年龄、总胃肠道症状评定量表或自我报告抑郁量表评分方面无差异。Fujikawa 等<sup>[26]</sup>发现 ECP 患者和 FD 患者的严重上腹部疼痛、早期饱腹感和餐后腹胀的百分比无差异。在 2 年的随访中,ECP 患者的 EUS 特征有所改善。相比之下,2 例胰酶异常的 FD 患者 (FD-P) 的 EUS 评分恶化 (0~1),1 例进展到 ECP。FD 患者相比,ECP 和 FD-P 患者的早期胃排空受到显著干扰<sup>[27]</sup>。FD-P 患者与 ECP 患者的十二指肠 GLP-1 阳性细胞浸润程度无差异。从临床表现上无法区分 FD 和 ECP,提示临床工作中 FD 患者有潜在 ECP 的可能性,未来仍需大样本的临床研究进一步证实 ECP 与 FD 的关系。

#### 6 ECP 的治疗

目前关于 ECP 的定义和诊断尚未达成国际共识,日本已有研究符合 JPSC2019 ECP 诊断标准的患者治疗的有效性,研究显示甲磺酸卡莫司他、胰酶、雷贝拉唑三联可以缓解 ECP 患者的上腹痛<sup>[27]</sup>。Sai 等还报道了甲磺酸卡莫司他治疗 2 周显著改善 ECP 患者的临床症状<sup>[28]</sup>。我们的研究发现,米曲菌胰酶片治疗 2 周后可有效缓解 ECP 患者消化不良症状<sup>[29]</sup>。但 ECP 的治疗是否能够逆转进展为 CP,如何阻止 ECP 的进展仍需进一步大样本临床数据的观察。

CP 严重影响患者的生存质量,所以早期识别 CP

尤为重要。而目前国际公认从正常的胰腺发展至确诊的CP,其间存在中间状态,ECP被认为是确诊CP的初始阶段。目前关于ECP的定义和诊断尚无国际共识,本文主要基于日本2019年指南概述了ECP目前的研究现状,旨在提高对ECP的认识,有望早期诊断CP,并为早期逆转其进展提供可能性。

#### 参考文献

- [1] Andersson R, Löhr JM; Working Group for Chronic Pancreatitis Guidelines (Sweden). Swedish national guidelines for chronic pancreatitis [J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(4): 469-483. DOI: 10.1080/00365521.2021.1881815.
- [2] Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreasfest Working Group and European Pancreatic Club [J]. Pancreatology, 2018, 18(5): 516-527. DOI: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
- [3] Walsh TN, Rode J, Theis BA, et al. Minimal change chronic pancreatitis [J]. Gut, 1992, 33(11): 1566-1571. DOI: 10.1136/gut.33.11.1566.
- [4] Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study [J]. Gastroenterology, 1996, 111(1): 224-231. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698203.
- [5] Dite P, Bojková M, Přechtělová M, et al. Early chronic pancreatitis-a difficult to diagnose form of chronic pancreatitis [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2024, 33(1): 11-14. DOI: 10.15403/jgld-5400.
- [6] Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 risk/etiology checklist with topic reviews, updates, and use primers [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(6): e00027. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000027.
- [7] Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review [J]. JAMA, 2019, 322(24): 2422-2434. DOI: 10.1001/jama.2019.19411.
- [8] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 175-184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- [9] Masamune A, Kikuta K, Kume K, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019 [J]. J Gastroenterol, 2020, 55(11): 1062-1071. DOI: 10.1007/s00535-020-01704-9.
- [10] 王元辰, 邹文斌, 廖专. 2020年美国胃肠病学会《慢性胰腺炎临床指南》解读[J]. 中华胰腺病杂志, 2021, 21(2): 81-84. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200925-00156.
- [11] 邹文斌, 廖专, 李兆申. 慢性胰腺炎基础与临床研究年度进展2022[J]. 中华医学杂志, 2023, 103: 1082-1086. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230106-00035.
- [12] Rygiel AM, Unger LS, Sorgel FL, et al. Variants in the pancreatic cub and zona pellucida-like domains 1 (CUZD1) gene in early-onset chronic pancreatitis-a possible new susceptibility gene [J]. Pancreatology, 2022, 22(5): 564-571. DOI: 10.1016/j.pan.2022.04.015.
- [13] Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(6): 584-591. DOI: 10.1007/s00535-010-0242-4.
- [14] 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.
- [15] Kashima K, Yamamiya A, Abe Y, et al. Proposal and validation of new diagnostic criteria for diagnostic weights of endoultrasonographic findings for early chronic pancreatitis [J]. J Clin Med, 2023, 12(16): 5320. DOI: 10.3390/jcm12165320.
- [16] Bai Y, Qin X, Ao X, et al. The role of eus in the diagnosis of early chronic pancreatitis [J]. Endosc Ultrasound, 2024, 13(4): 232-238. DOI: 10.1097/eus.0000000000000077.
- [17] Shah J, Chatterjee A, Kothari TH. The role of endoscopic ultrasound in early chronic pancreatitis [J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(3): 298. DOI: 10.3390/diagnostics14030298.
- [18] Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, et al. Quantitative diagnosis of chronic pancreatitis using eus elastography [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(7): 868-874. DOI: 10.1007/s00535-016-1296-8.
- [19] Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens) [J]. J Gastroenterol, 2014, 49(7): 1183-1192. DOI: 10.1007/s00535-013-0880-4.
- [20] Yamashita Y, Tanioka K, Kawaji Y, et al. Utility of elastography with endoscopic ultrasonography shear-wave measurement for diagnosing chronic pancreatitis [J]. Gut Liver, 2020, 14(5): 659-664. DOI: 10.5009/gnl19170.
- [21] Yamashita Y, Tanioka K, Kawaji Y, et al. Endoscopic ultrasonography shear wave as a predictive factor of endocrine/exocrine dysfunction in chronic pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(2): 391-396. DOI: 10.1111/jgh.15137.
- [22] Minaguchi T, Yamamiya A, Tominaga K, et al. Measuring optimal ultrasound speed using endoscopic ultrasound in patients with chronic pancreatitis, including early stage [J]. Dig Endosc, 2022, 34(6): 1214-1221. DOI: 10.1111/den.14261.
- [23] Robinson DE, Gill RW, Kossoff G. Quantitative sonography [J]. Ultrasound Med Biol, 1986, 12(7): 555-565. DOI: 10.1016/0301-5629(86)90099-2.
- [24] Ito K, Takasaki Y, Fujisawa T, et al. Current situation and problems in diagnosis of early chronic pancreatitis [J]. Pancreas, 2023, 52(5): e275-e281. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002252.
- [25] Smith RC, Talley NJ, Dent OF, et al. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study [J]. Int J Pancreatol, 1991, 8(3): 253-262. DOI: 10.1007/BF02924544.
- [26] Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, et al. Postprandial symptoms felt at the lower part of the epigastrium and a possible association of pancreatic exocrine dysfunction with the pathogenesis of functional dyspepsia [J]. Intern Med, 2017, 56(13): 1629-1635. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.8193.
- [27] Yamawaki H, Futagami S, Kaneko K, et al. Camostat mesilate, pancrelipase, and rabeprazole combination therapy improves epigastric pain in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities [J]. Digestion, 2019, 99(4): 283-292. DOI: 10.1159/000492813.
- [28] Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, et al. Efficacy of camostat mesilate against dyspepsia associated with non-alcoholic mild pancreatic disease [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(3): 335-341. DOI: 10.1007/s00535-009-0148-1.
- [29] 马师洋, 李晶, 张莉, 等. 米曲菌胰酶片改善早期慢性胰腺炎相关症状评分的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(7): 758-760. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.07.011.